

**Asymmetrische Synthese von C1-C9- und C17-C27-  
Fragmenten der Bryostatine  
und  
*de novo* Synthese enantiomerenreiner Glycosidderivate**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Oliver Gaertzen**  
**geboren am 18.04.1970**  
**in Berlin-Charlottenburg**

**1999**

Hiermit versichere ich an Eides Statt, die vorliegende Dissertation selbständig durchgeführt und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Hannover, im Oktober 1999

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

Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer

Tag der Prüfung: 17.11.1999

## Kurzfassung

Gaertzen, Oliver

### Asymmetrische Synthese von C1-C9- und C17-C27-Fragmenten der Bryostatine und *de novo*-Synthese enantiomerenreiner Glycosidderivate

Die Bryostatine bilden eine Klasse von mittlerweile 18 marinen Naturstoffen, die von Pettit *et al.* isoliert und charakterisiert worden sind. Das prominenteste Mitglied dieser Klasse, Bryostatin 1, weist interessante antineoplastische und cytostatische Eigenschaften auf und befindet sich seit einiger Zeit in Phase II klinischer Studien. Eingebunden in die anvisierte Totalsynthese von Bryostatin 1 wurden im Rahmen dieser Arbeit Strategien zur Synthese des C1-C9- und des C17-C27-Fragments erarbeitet. Als Ausgangsverbindungen dienten oxabicyclische [3.2.1]-Ketone, die über [4+3]-Cycloadditionsreaktionen zugänglich sind.

Ausgehend von *meso*-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wurde in 5 Schritten ein oxabicyclisches, benzylgeschütztes [3.3.1]-Lacton dargestellt. Zur Synthese von kupplungsfähigen C1-C9-Fragmenten wurde über vollständige Reduktion des Lactons mit  $\text{LiAlH}_4$ , Schutz des resultierenden acyclischen Triols als Isopropylidenacetal und Oxidation ein  $\text{C}_7$ -Aldehyd erhalten. Ausgehend vom Lacton wurde durch zweistufige Öffnung des bicyclischen Lactons zu einem acyclischen  $\text{C}_7$ -Dithian die Darstellung eines weiteren  $\text{C}_7$ -Aldehyds über insgesamt 7 Stufen ermöglicht. In einer katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion mit einem aus D-Valin abgeleiteten Oxazaborolidinon als chiralem Auxiliar wurden die gewünschten  $\text{C}_9$ - $\beta$ -Hydroxyester generiert. Die absolute Stereochemie des  $\text{C}_9$ -Esters wurde mit Hilfe des C5/C7-Isopropylidenacetals in NMR-Experimenten bestimmt. In 4 weiteren Schritten wurden an C9 TES-geschützte Cyanhydrine etabliert, wodurch beide C1-C9-Fragmente für eine A/B-Fragmentkupplung vorbereitet waren. Eine Modellkupplung mit einem der beiden Cyanhydrine und Tetrahydropyran-2-yl-methyltriflat verlief erfolgreich.

Als Ausgangsmaterial für die asymmetrische Synthese des C17-C27-Segments diente racemisches 2-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on. Durch asymmetrische Hydroborierung und Racematspaltung gelang die Synthese eines diastereomeren bicyclischen [3.3.1]-Lactonpaares. Das gewünschte Lacton wurde nach basischer Methanolyse und Umschützung des C20/C21-Diols zum Acetonid in insgesamt 15 Stufen in ein  $\text{C}_{11}$ -Sulfon überführt. Schüsselschritte waren die  $\text{Cr}^{\text{II}}$ -vermittelte Takai-Reaktion zur *E*-selektiven Darstellung des C25/C26-Olefins und die Reformatzky-Reaktion an einem Lactol zur  $\text{C}_2$ -Verlängerung an C19. Eine AD-Reaktion zur Synthese des C25/C26-Diols verlief ohne nennenswerte Selektivität und führte zu einer Änderung der Synthesestrategie. Nach basischer Methanolyse und Schutz der anomeren OH-Gruppe als TBS-Ether wurde eine *E*-selektive Takai-Olefinierung durchgeführt. Die anschließende Untersuchung zur AD-Reaktion konnte zeigen, daß ein ungeschütztes Lactol unter Verwendung von AD-Mix- $\beta$  das gewünschte C25/C26-Diol mit einer Selektivität von 9:1 lieferte. Analog zur ersten C17-C27-Segmentsynthese wurde nach Reformatzky-Reaktion und Einführung des Schwefels an C17 über ein Mesylat in 15 Stufen ausgehend vom Lacton ein hochfunktionalisiertes  $\text{C}_{11}$ -Lactol dargestellt.

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der *de novo*-Synthese enantiomerenreiner Glycosidderivate. Dabei konnte gezeigt werden, daß die im ersten Teil synthetisierten anomeren oxabicyclischen [3.3.1]Lactone hervorragend geeignete Vorläufer darstellen. Durch Lewis-Säure-vermittelte Öffnung der bicyclischen Systeme gelang durch Einführung einer Reihe von Kohlenstoffnukleophilen die Synthese einer Vielzahl von  $\alpha$ -C-Glycosiden hoher Diversität, wobei die als Fluchtgruppe fungierende, verbrückte anomere Carboxylatgruppe im Molekül verblieb. Die Übertragung der Methode auf Heteroatom-Nukleophile lieferte u. a. „gekreuzte“  $\alpha$ -Glycoside mit natürlichen Kohlenhydraten.

## Abstract

Gaertzen, Oliver

### Asymmetric Syntheses of C1-C9- and C17-C27-Segments of the Bryostatins and *de novo*-Synthesis of Enantiopure Glycoside Derivatives

The Bryostatins are a class of 18 marine natural products discovered by Pettit *et al.* Its most potent member, Bryostatin 1, shows interesting antineoplastic and cytostatic activities and is currently in Phase II of clinical trials. Towards the total synthesis of Bryostatin 1, several strategies for the synthesis of C1-C9- and C17-C27- segments have been evaluated. Oxabicyclic [3.2.1] ketones, which are readily accessible *via* [4+3]-cycloaddition methodology, proved to be excellent starting materials for this approach.

Starting from *meso*-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, the synthesis of a bicyclic [3.3.1]-lactone was performed in five steps. Complete reduction of this lactone employing  $\text{LiAlH}_4$ , followed by protection of the resulting triol as acetonide and oxidation gave desired  $\text{C}_7$ -aldehyde. A two-step ring opening sequence of the lactone gave rise to a linear dithiane, which was easily converted into another optically pure  $\text{C}_7$ -aldehyde in seven steps overall. The  $\text{C}_2$ -elongation has been successfully achieved by means of catalytic asymmetric aldol methodology using D-valine derived oxazaborolidinone as chiral template to give the desired  $\beta$ -hydroxyesters. The absolute stereochemistry of the  $\text{C}_9$ -ester was determined by NMR-studies on C5/C7-diol acetonide moiety. Fragment syntheses were completed with four additional steps to give the corresponding TES-protected cyanohydrins at C9 which provided the needed umpolung for A/B fragment coupling. Model studies on coupling reactions between the protected cyanohydrin and tetrahydropyran-2-yl-methyl triflate were successful.

Starting from racemic 2-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, asymmetric synthesis of the C17-C27-fragment was aspired. Asymmetric hydroboration using  $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  followed by separation of diastereomers led to the synthesis of bicyclic [3.3.1]-lactones. Basic methanolysis of the desired lactone and several protecting group manipulations gave C20/C21-acetonide. For the synthesis of the desired  $\text{C}_{11}$ -sulfone 15 steps overall were required starting from lactone, including  $\text{Cr}^{\text{II}}$ -mediated, *E*-selective Takai-olefination for generating the C25/C26 double bond and a Reformatzky-type reaction utilizing an unprotected lactol intermediate for elongation at C19 as key steps. However, asymmetric dihydroxylation reaction on the unsaturated sulfone intermediate was not successful, leading to a change in synthetic strategy. Starting with basic methanolysis of lactone and subsequent anomeric protection as TBS-ether, *E*-selective Takai olefination was accomplished. Systematic investigations on asymmetric dihydroxylation has shown that best results were achieved when the unprotected lactol was used in combination with commercially available AD-mix- $\beta$ , giving a 9:1 mixture of epimers. The route described above including a Reformatzky-type reaction and introduction of sulfur substituent by  $\text{S}_{\text{N}}2$ -displacement of C17-mesylate has been applied successfully to give a highly functionalized C17-C27-lactol starting from the lactone in 15 steps overall.

The second part of this thesis deals with the *de novo*-synthesis of enantiomerically pure Glycoside derivatives. It was shown that anomeric oxabicyclic [3.3.1]-lactones synthesized in the first part were excellent precursors for generating glycoside analogues. The synthesis of a series of  $\alpha$ -C-glycosides of high structural diversity was accomplished by Lewis-acid mediated ring opening of the bicyclic lactones and subsequent addition of various carbon nucleophiles. The tethered anomeric carboxylate moiety served as an excellent *intramolecular* leaving group. Applying this methodology on nucleophilic heteroatoms, e. g. partially O-protected galactose, gave rise to  $\alpha$ -glycosides containing natural and synthetic carbohydrates.

*All denen gewidmet, die am Gelingen  
dieser Arbeit beteiligt waren.*

„The Princes of Serendip are always making discoveries, by accidents and sagacity, of things they were not in quest of.“

(Sir Horace Walpole, 1754)

**Schlagworte:**

Bryostatin 1, anomere oxabicyclische [3.3.1]Lactone,  $\alpha$ -C-Glycoside

**Keywords:**

Bryostatin 1, anomeric oxabicyclic [3.3.1]lactones,  $\alpha$ -C-Glycosides

## Danksagung

Für die Themenstellung, die freundliche Unterstützung und die stets anregenden Diskussionen während dieser Arbeit sowie die Förderung und das Vertrauen in den letzten Jahren möchte ich mich bei Herrn Professor H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlichst bedanken.

Professor H. H. Meyer danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates sowie die immer vorhandene Gesprächs- und Diskussionsbereitschaft zu vielfältigen Themen chemischer und nicht chemischer Natur.

Den Korrekturlesern der vorliegenden Arbeit, namentlich Alexandros Vakalopoulos, Christian Stark und Olaf Schrake, danke ich für ihre konstruktive Kritik und den Feinschliff in Wort und Bild.

Frau E. Mettig und Frau G. Haß sei für ihre Unterstützung in organisatorischen Dingen herzlich gedankt.

Meinen Laborkollegen Iris Gerstenberger, Lars Ole Haustedt, Jens Holzgrefe, Jens Pohlmann, Peter Schäfer und Marc Schinner und allen anderen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Arbeitsklima in der „zweiten Heimat“.

Für die konstruktive und teils intensive Zusammenarbeit danke ich den „Bryostaten“ Ulrike Eggert, Thomas Lampe, Ingo Rose, Marc Schinner, Christian Stark und Alexandros Vakalopoulos sowie Peter Wolbers und insbesondere Andrea Misske im Rahmen des C-Glycosid-Projektes.

Den Damen und Herren der Spektroskopieabteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, D. Körtje und M. Rettstatt danke ich für die zuvorkommende und rasche Durchführung von NMR-Messungen jeder Art.

Den Studenten Kevin Klipsch und Oliver Schlenker danke ich für die Unterstützung bei präparativen Arbeiten.

Desweiteren sei folgenden Menschen herzlich gedankt:

- den „Internen“ *HQ* Beck, Claudia Borm, Timo Fleßner, Dirk Haase, *Kid Uli* Scholz, Olaf Schrake, Frauke Schulz, *CBW* Stark und Martina Wolter nicht nur für eine schöne Zeit während Studium und Promotion; Frauke darüber hinaus für einige gewagte Tanzeinlagen;
- den „Externen“ vor Ort, besonders *Käpt'n-Müller*-Dagmar Orlikowski, Dagmar Reinhold, Martin Säwe, *Petri* Seiler & *Clausi* Zürbig und - *not least* - *HAndy* Wölke für ihre Unterstützung und die vielen schönen Dinge des Lebens außerhalb der Promotion;
- Dagmar Henschel, Jörg Hillmer, Wolfgang Kock, Frank Nott und Christa Wöllner bei der ContiTech Holding für die Zusammenarbeit und das gute Arbeitsklima über fast ein Jahr.

Eine Danksagung, die mit vielen Namen geschmückt ist, wird einige Menschen den ihren hier vermissen lassen - sie sollen nicht vergessen worden sein.

<b>I. Bryostatin - Theoretischer Teil</b>	<b>1</b>
<b>1. Marine Naturstoffe</b>	<b>1</b>
1.1. Bryostatin - Vorkommen, Struktur, Gewinnung und biologische Aktivität	3
1.1.1. Literatur	5
1.1.2. Totalsynthese von Bryostatin 2 nach Evans <i>et al.</i>	6
1.1.3. Fragmentsynthesen zu den Bryostatinen	9
1.2. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in der Organischen Synthese	10
1.2.1. Literatur	10
1.2.2. Synthese von substituierten Tetrahydropyranen aus [4+3]-Cycloaddukten	12
1.3. Aufgabenstellung	15
<b>2. Bryostatin 1</b>	<b>15</b>
2.1. Retrosynthetische Analyse von Bryostatin 1 - Anwendung des Bicyclenkonzepts	15
2.2. Arbeiten zu Bryostatin in der Arbeitsgruppe um H. M. R. Hoffmann - Ausgangssituation	17
2.2.1. Synthese des C10-C16-Segments (Ring B)	18
2.2.2. Synthesebemühungen zum C1-C9-Baustein (Fragment A)	19
2.2.3. Syntheseansätze zum C17-C27-Segment (Fragment C)	20
<b>3. Synthese der C1-C9-Fragmente von Bryostatin 1</b>	<b>21</b>
3.1. Literatur	21
3.2. Vorarbeiten im Rahmen der Bryostatin-Arbeitsgruppe	22
3.3. Ergebnisse aus der eigenen Diplomarbeit	23
3.4. Retrosynthese des C1-C9-Fragments	24
3.5. „Triolstrategie“ - vollständige Reduktion von 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on	25
3.5.1. Darstellung des C5-benzylgeschützten C1-C7-Aldehyds	25
3.5.2. Darstellung des C5-silylgeschützten C1-C7-Aldehyds	27
3.5.3. Asymmetrische Crotylborierung nach Brown	28
3.5.4. Katalytische asymmetrische Aldolreaktion	29
3.5.5. Komplettierung der ersten C1-C9-Fragmentsynthese	31
3.6. „Dithianstrategie“ - gezielte doppelte Lactonöffnung	32
3.6.1. Darstellung des C1-C7-Aldehyds aus (+)- <b>69</b>	32
3.6.2. Katalytische asymmetrische Aldolreaktion und Aufklärung der Stereochemie	33
3.6.3. Komplettierung der zweiten C1-C9-Fragmentsynthese	34
3.6.4. Kupplungsreaktion des A-Fragments mit geeigneten Modellverbindungen	35
3.7. Fazit der eigenen C1-C9-Fragmentsynthesen	38
<b>4. C17-C27 - Segmentsynthesen von Bryostatin 1</b>	<b>39</b>
4.1. Literatur: C-Fragmentsynthese und Bryostatin-Analoga nach Wender <i>et al.</i>	39
4.2. Vorarbeiten im Rahmen der Bryostatin-Arbeitsgruppe	41
4.3. Die Strategie der zweiten Generation - Retrosynthese	43
4.3.1. Ausgangsmaterial für die geplante Synthese	44
4.3.2. Untersuchungen zur frühen Etablierung einer acetalischen Diolschutzgruppe	45
4.3.3. Einführung eines Acetals nach der Baeyer-Villiger-Umlagerung	48
4.3.4. Etablieren der C25-C26- <i>E</i> -Doppelbindung - Takai-Olefinierung	50
4.3.5. Scheitern der geplanten Sequenz - „Geschlossen-Strategie“	51
4.3.6. Reformatzky-Addition an das Lactol - „Geöffnet-Strategie“	52
4.3.7. Einführung einer Phenylsulfonylgruppe an C17	53
4.3.8. Zwischenfazit	56
4.4. Die Strategie der dritten Generation	57



4.4.1. Etablieren der C25-C26-Dioleinheit - asymmetrische Dihydroxylierung	58
<u>Exkurs:</u> Bestimmung des benötigten AD-Ligandensystems	58
4.4.2. Auswahl der AD-Substrate und -Liganden	59
4.4.3. Systematische Untersuchungen zur AD-Reaktion - Ergebnisse	61
4.4.4. Asymmetrische Dihydroxylierung im Rahmen der C-Fragmentsynthese	64
4.4.5. Fazit der AD-Reaktionen	65
4.4.6. Weiterentwicklung der C-Fragmentsynthese	66
4.5. Zusammenfassung der eigenen Synthesebeiträge zum C-Fragment	68
4.5.1. Bewertung und Vergleich mit der Literatur	70
<b>II. Stereoselektive Synthese von <math>\alpha</math>-C-Glycosiden</b>	<b>72</b>
<b>5. C-Glycoside in der Organischen Synthese</b>	<b>72</b>
5.1. Stereoselektive Glycosidierungsreaktionen in der Kohlenhydratchemie	74
5.2. Nomenklatur von C-Glycosiden und <i>pseudo</i> -C-Glycosiden	75
5.3. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one als Precursor für die $\beta$ -C-Glycosidsynthese	78
5.4. $\alpha$ -C-Glycoside aus 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen	78
5.5. Synthese von C-Glycosiden aus anomeren bicyclischen [3.3.1]Lactonen	80
5.5.1. Addition von Allyltrimethylsilan	81
5.5.2. Aufklärung der Stereochemie	82
5.5.3. Mechanistische Betrachtungen zur C-Glycosidierung	83
5.5.4. Addition von Ketenacetalen	85
5.5.5. Addition von Trimethylsilylcyanid	88
5.5.6. Addition weiterer Kohlenstoffnukleophile	89
5.6. Lewis-Säure vermittelte Heterolyse anomerer Methylacetale	90
5.7. Öffnung anomerer bicyclischer [3.3.1]Lactone mit Heteroatom-Nukleophilen	91
5.7.1. Die <i>internal-quench</i> -Methode und Addition von Trimethylsilylazid	92
5.7.2. Stereoselektive Glycosidierungsreaktionen	93
5.8. Synthese von KDO-Derivaten - ein Anwendungsbeispiel für anomere Cyanide	94
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>97</b>
<b>III. Experimenteller Teil</b>	<b>102</b>
<b>7. Allgemeine Bemerkungen zum experimentellen Teil</b>	<b>102</b>
7.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	104
7.2. Darstellung von verwendeten Reagentien	106
7.3. Versuche zu Kap. 3.5.	108
7.4. Versuche zu Kap. 3.6.	122
7.5. Versuche zu Kap. 4.3.	133
7.6. Versuche zu Kap. 4.4.	169
7.7. Versuche zu Kap. 5.5.	182
7.8. Versuche zu Kap. 5.7.	198
7.9. Versuche zu Kap. 5.8.	203
<b>Anhang</b>	
• Lebenslauf	
• Veröffentlichungen und Posterbeiträge	

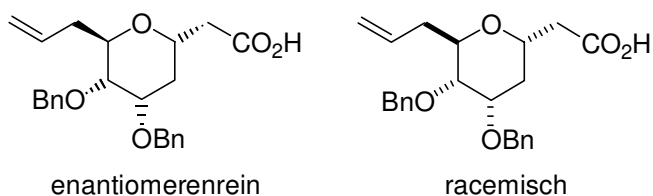
## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung	M	molar
abs.	absolut	<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
Ac	Acetyl	Me	Methyl
AcO	Acetat	MeCN	Acetonitril
Bn	Benzyl	mg	Milligramm
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl	min.	Minute
borsm	umsatzbereinigte Ausbeute	Ms	Methansulfonyl, Mesyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert.</i> -Butyl	NaHMDS	Hexamethyldisilazid Na-Salz
CLB	Chlorobenzoyl	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
d	Tag	Oxone <sup>®</sup>	KHSO <sub>5</sub>
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	<i>p</i>	<i>para</i>
DC	Dünnschichtchromatographie	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DCM	Dichlormethan CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PE	Petrolether
DDO	Dimethyldioxiran	Ph	Phenyl
DDQ	Dichlordicyano- <i>p</i> -benzochinon	PHAL	Phthalazinyl
dest.	destilliert	PKC	Protein-Kinase C
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
DIC	Diisopropylcarbodiimid	ppb	<i>parts per billion</i>
DHQ	Dihydrochinin	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonat
DHQD	Dihydrochinidin	<sup>t</sup> Pr	Isopropyl
4-DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PYR	Pyrimidinyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	RT	Raumtemperatur
eq.	Äquivalent	s	Sekunde
Et	Ethyl	<i>sec.</i>	sekundär
g	Gramm	Tab.	Tabelle
GC	Gaschromatographie	TBAF	( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> NF
h	Stunde	TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
Ipc	Isopinocampheyl	<i>tert.</i>	tertiär
ImH	Imidazol	TES	Triethylsilyl
kg	Kilogramm	Tf	Triflat
KHMDS	Hexamethyldisilazid K-Salz	THF	Tetrahydrofuran
LiHMDS	Hexamethyldisilazid Li-Salz	TIPS	Triisopropylsilyl
LDA	Lithiumdiisopropylamin	TMS	Trimethylsilyl
L-Selectrid <sup>®</sup>	Li( <i>sec.</i> -Butyl) <sub>3</sub> BH		

## Vorbemerkungen

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

Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata der vorliegenden Arbeit folgt den Konventionen, die von Maehr (Maehr, H.; *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114) formuliert worden sind. Danach werden verstärkte oder unterbrochene Linien zur Kennzeichnung racemischer Verbindungen verwendet; verstärkte oder unterbrochene Keile dienen unter Angabe der absoluten Stereochemie zur Kennzeichnung enantiomerenreiner Verbindungen.



Die Numerierung der Kohlenstoffatome der Bryostatine und Bryostatin-Fragmente in dieser Arbeit erfolgt der Übersicht halber nicht nach den IUPAC-Regeln und entspricht der in der Literatur benutzten Form.

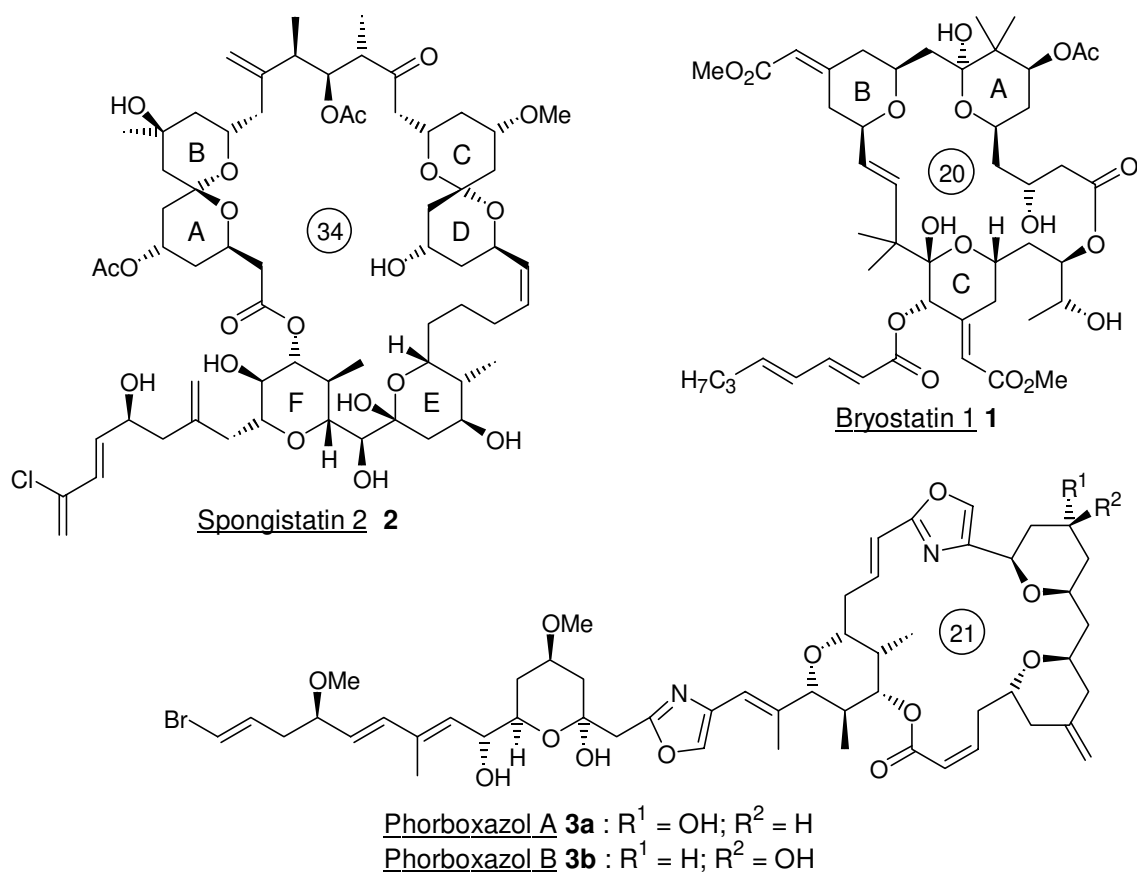
Einige der Synthesesequenzen wurden mit racemischem, aber diastereomerenreinem Startmaterial durchgeführt und später enantiomerenrein nachvollzogen. Aus diesem Grund kann es insbesondere in Kap. 4 innerhalb der beschriebenen Synthesesequenz zu einem Wechsel von enantiomerenreiner zu racemischer Notation kommen.



# I. Bryostatin - Theoretischer Teil

## 1. Marine Naturstoffe

Die Suche nach neuen, pharmakologisch wirksamen Verbindungen ist ein zentrales Thema der modernen Organischen Chemie. Neben der gezielten Wirkstoffsuchforschung, unterstützt durch die kombinatorische Chemie, spielen aus pflanzlichen oder tierischen Quellen isolierte Naturstoffe eine wichtige Rolle. Insbesondere marine Organismen erweisen sich seit einiger Zeit als schier unerschöpfliche Quelle immer neuer Substanzklassen mit einer Reihe von biologisch interessanten cytostatischen, antiviralen, antineoplastischen, cytotoxischen, neurotoxischen, antibakteriellen oder antifungalen Eigenschaften.<sup>1</sup> Ihre strukturelle Vielfalt und Größe reicht von einfachen Terpenen über aromatische Systeme, Makrolide vom Polyacetat- oder Polypropionat-Typ, Cyclopeptide und steroidale Glycoside bis hin zu hochannelierten Polyethern.<sup>2</sup> Diese komplexen Moleküle mit ihren ungewöhnlichen Funktionalitäten und stereochemischen Eigenarten dienen mittlerweile oft als Leitstrukturen für die industrielle Entwicklung neuer Arzneimittel und für die Grundlagenforschung in der Pharmakologie.<sup>3</sup>



**Abb. 1:** Ausgewählte Naturstoffe marinen Ursprungs

Aus medizinischer Sicht sind cytotoxische bzw. cytostatische Substanzen von besonderem Interesse, da sie potentielle Verwendung als Krebstherapeutika finden können. Bei *in vitro*-

<sup>1</sup> Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041; Yasumoto, T.; Satake, M. *Chimia* **1998**, *52*, 63.

<sup>2</sup> Vgl. dazu: Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1671ff.

<sup>3</sup> Michael, J. P.; Pattenden, G. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1.

Studien des National Cancer Institute (NCI) der USA an besonders resistenten menschlichen Krebszelllinien wurden beispielsweise die Spongistatine als äußerst potente, das Zellwachstum hemmende Substanzen identifiziert (Abb. 1).<sup>4</sup> Zusammen mit den ebenfalls im *subnanomolaren* Bereich wirksamen Phorboxazolen A und B,<sup>5</sup> die vom NCI für *in vivo*-Antitumortests ausgewählt wurden, gehören die Spongistatine zu den wirksamsten cytostatischen Substanzen, die bisher entdeckt wurden. Eine weitere Klasse mariner Makrolide, die Bryostatine, befinden sich derzeit schon in der Klinischen Phase II hinsichtlich ihrer Eignung als Krebstherapeutika.<sup>6</sup>

Eine Vielzahl der aus Meeresorganismen isolierten Naturstoffe zeigen interessante pharmakologische Eigenschaften, deren medizinischer Nutzen jedoch vergleichsweise gering ist. Ein Grund hierfür ist die geringe Verfügbarkeit dieser häufig komplexen Moleküle aus natürlichen Quellen. So sind beispielsweise 236 g Trockenschwamm der Gattung *Phorbas sp.* notwendig, um 95.1 mg Phorboxazol A **3a** und 40.5 mg Phorboxazol B **3b** zu liefern.<sup>7</sup> Obwohl das Meer reich an unterschiedlichen Lebensformen ist, kann es biosynthetisch als nahezu leer bezeichnet werden. Zucker- und Aminosäurestrukturen kommen im Meeressmillieu nur im ppb-Bereich vor, und nur wenige marine Organismen sind offensichtlich in der Lage, die vorhandenen Kohlenstoffquellen ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ) biosynthetisch zu nutzen. Um die für pharmakologische Zwecke nötigen Substanzmengen bereitzustellen, müßte ein großflächiges Abernten von Meeresorganismen stattfinden; eine Vorgehensweise, welche sowohl ökologisch wie auch ökonomisch unvertretbar ist. Als Alternative kann die Isolierung und Kultivierung der den Wirkstoff produzierenden Mikroorganismen gesehen werden. Allerdings gestalten sich die Bemühungen zur biotechnologischen Produktion schwierig und sind nur selten von Erfolg gekrönt.<sup>8</sup>

Die Semi- oder Totalsynthese solch komplexer Naturstoffe stellt angesichts dieser Tatsachen eine interessante Alternative dar. Neben den vielfältigen synthetischen Herausforderungen bezüglich der Geometrie und der Stereochemie bietet eine Totalsynthese auch die Möglichkeit zu detaillierten Struktur-Aktivitäts-Studien. Über die Naturstoffsynthese werden Synthesewege zu Derivaten aufgezeigt, die zur therapeutischen Evaluierung und zur Weiterentwicklung von Substrukturen herangezogen werden können. Nicht selten dient die Totalsynthese auch der Bestätigung oder gar der Aufklärung der Struktur und der absoluten Stereochemie. Mehr als 50% der zuvor beschriebenen Strukturen mußten nach einer Totalsynthese korrigiert werden.<sup>2b</sup> Somit ist die Totalsynthese eines Naturstoffes nicht nur von akademischem, sondern auch von industriellem Interesse.

In den letzten 30 Jahren wurden viele Naturstoffe totalsynthetisch dargestellt.<sup>9</sup> Dabei muß sich der Synthesechemiker mit wachsender Komplexität des Zielmoleküls ständig neuen Herausforderungen stellen, neue Synthesemethoden entwickeln und neue Strategien in seine Arbeiten einbringen.

<sup>4</sup> Petitt, G. R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hamel, E.; Bai, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1605 und dort zitierte Literatur.

<sup>5</sup> Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug. Dev. Res.* **1995**, *34*, 91 und dort zitierte Literatur.

<sup>6</sup> Petitt, G. R. *Fortschritte (Prog. Chem. Org. Nat. Prod.)* **1991**, *57*, 153.

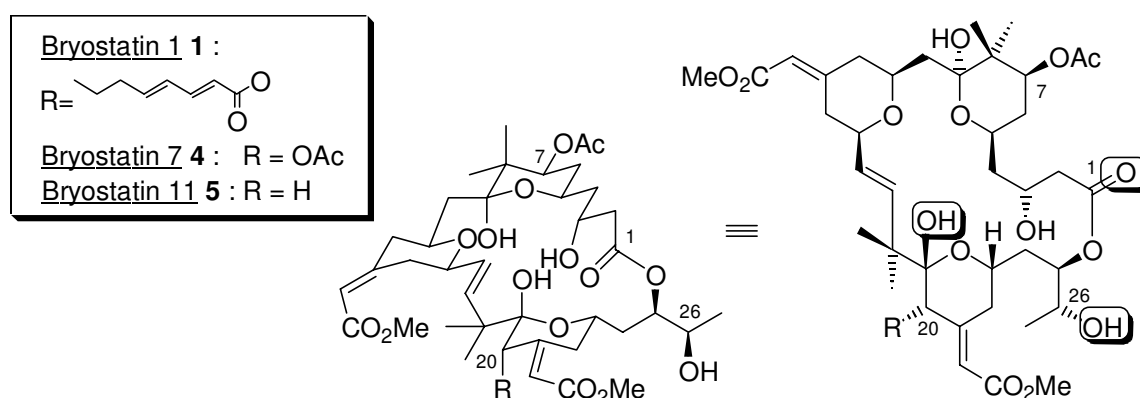
<sup>7</sup> Entdeckung und Strukturklärung: Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126; Searle, P. A.; Molinski, T. F.; Brzezinski, L. J.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422; Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7879; Totalsynthese: Forsyth, C. J.; Ahmed, F.; Cink, R. D.; Lee, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597.

<sup>8</sup> Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753.

<sup>9</sup> Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.

## 1.1. Bryostatin - Vorkommen, Struktur, Gewinnung und biologische Aktivität

Die Bryostatine bilden eine Klasse von mittlerweile 18 marinen Naturstoffen, die von Pettit *et al.* aus den marinen Bryozoen (Moostierchen) *Bugula neritina* Linnaeus und *Amathia convulata* sowie aus dem Schwamm *Lissodendoryx isodictyalis* isoliert werden konnten.<sup>10</sup> Ihre Existenz wurde erstmals 1982 durch die Isolierung von Bryostatin 1<sup>11</sup> in der Literatur dokumentiert. Die Entdeckung, Isolierung und Strukturaufklärung aller anderen bis heute bekannten Bryostatine sind ohne Ausnahme auf Pettit zurückzuführen.<sup>12</sup> Es handelt sich dabei um strukturähnliche, zwanziggliedrige Makrolactone, die sich, abgesehen von Bryostatin 3 (**6**, Abb. 3), lediglich in der Natur der Esterfunktion an C7 und des Substituenten an C20 unterscheiden.



**Abb. 2:** Bryostatin 1 (Die für die pharmakologische Wirksamkeit essentiellen Gruppen sind graphisch hervorgehoben.)

Im Rahmen der von G. R. Pettit *et al.* durchgeführten umfassenden Charakterisierung der Bryostatine wurde mit Hilfe NMR-spektroskopischer Methoden die relative Konfiguration bestimmt. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration von Bryostatin 1 **1** erfolgte von Pettit 1990 mittels Röntgenstrukturanalyse.<sup>13</sup> Durch Vergleich der bereits vorhandenen spektroskopischen Daten konnte die absolute Konfiguration der übrigen Bryostatine festgelegt werden.

Allen Bryostatinen liegt die gleiche Struktur zugrunde, die auf das Bryopyran-Gerüst **7** zurückgeführt werden kann (Abb. 3). Ein weiteres gemeinsames Strukturelement sind die drei Pyranringe, die untereinander ähnliche bzw. identische Substitutionsmuster aufweisen. Eine strukturelle Ausnahme stellt Bryostatin 3 **6** dar; hier sind C21 und C22 Teil eines ungesättigten Fünfringlactons. Außerdem konnten zwei an C20 epimere Bryostatine isoliert und charakterisiert<sup>14</sup> werden.

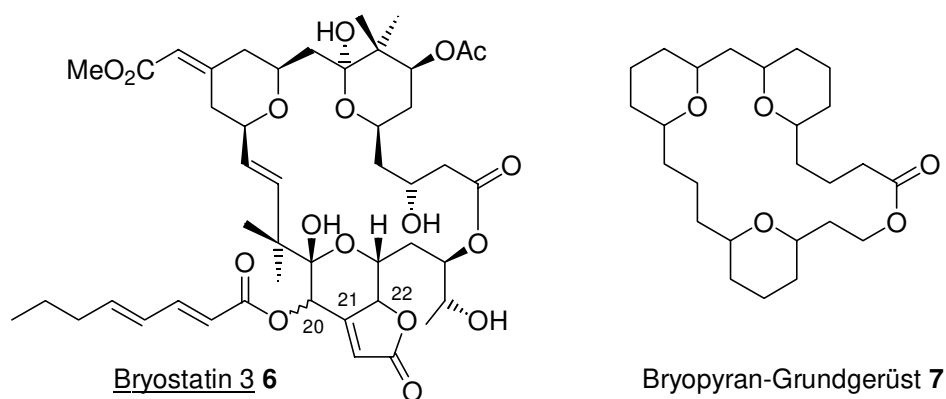
<sup>10</sup> Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812.

<sup>11</sup> Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846.

<sup>12</sup> Zur Isolierung und Charakterisierung der Bryostatine 1-17 siehe: Pettit, G. R. *The Chemist* **1989**, 11 und dort zitierte Literatur.

<sup>13</sup> Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Gao, F.; Sengupta, D.; Herald, C. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5260.

<sup>14</sup> Chmurny, G. N.; Koleck, M. P.; Hilton, B. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5260.



**Abb. 3:** Bryostatin 3 und Bryopyran-Grundgerüst

Bei der Untersuchung biologischer Aktivität wurde besonderes Gewicht auf das in den größten Mengen verfügbare Bryostatin 1 gelegt. Die bemerkenswerten antineoplastischen, cytostatischen und immunologischen Eigenschaften von Bryostatin 1 wurden zunächst im Tierversuch, später auch an Zellkulturen menschlichen Ursprungs festgestellt.<sup>15</sup> Dabei zeigte sich selbst bei sehr geringer Dosierung eine hohe Aktivität gegen humane Formen von Leukämie, Nierenkrebs oder Melanome. Die anfänglichen Ergebnisse waren so vielversprechend, daß sich die klinischen Tests mittlerweile in Phase II befinden.<sup>16</sup> Erste Resultate aus diesen Studien werden im Laufe des nächsten Jahres erwartet.<sup>17</sup>

Der genaue molekulare Wirkmechanismus von Bryostatin 1 konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden. Fest steht jedoch, daß es, ähnlich wie Phorbolacetat (12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat, TPA **8**), sich an das Enzym Protein-Kinase C (PKC) anlagert und dort über eine Signalkaskade die Enzymaktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* stimuliert.<sup>18</sup> Bryostatin 1 besitzt eine ähnliche Affinität zu PKC wie TPA und ist in der Lage, dessen Anlagerung zu unterbinden. Dabei wird offensichtlich nur ein Teil der durch das Phorbolacetat hervorgerufenen Signalantworten induziert; während die Stimulierung der Enzymaktivität in beiden Fällen zu beobachten ist, blockiert Bryostatin 1 die Förderung des Tumorwachstums, die im Gegensatz durch das TPA zusätzlich ausgelöst wird.

Als für die pharmakologische Wirksamkeit essentielle Gruppen für die PKC-Interaktion wurden bei Bryostatin 1 der Carbonylsauerstoff an C1 sowie die OH-Funktionen an C19 und C26 identifiziert (vgl. Abb. 2). Darüber hinaus wurde insbesondere die C10-C16-Tetrahydropyranleinheit als Element lipophiler Wechselwirkungen erkannt. Durch Vergleiche mit anderen bekannten PKC-Aktivatoren wie TPA konnte gezeigt werden, daß für die PKC-Aktivierung tatsächlich auf Wechselwirkungen mit vergleichbaren Molekülgruppen zurückzuführen ist (Abb. 4).<sup>19</sup> Dabei sind drei pharmakologisch essentielle Gruppen triangulär angeordnet, deren Abstände zueinander ein Minimum nicht

<sup>15</sup> a) Pettit, G. R.; Day, J. F.; Hartwell, J. L.; Wood, H. B. *Nature* **1970**, 227, 962; b) Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Tozawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6768.

<sup>16</sup> a) Kraft, A. S.; Woodley, S.; Pettit, G. R.; Gao, F.; Coll, J. C.; Wagner, F. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1996**, 37, 271; b) Szallasi, Z.; Du, L.; Levine, R.; Levin, N. E.; Nguyen, P. N.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Cancer Res.* **1996**, 56, 2105, und dort zitierte Literatur; c) Geschwendt, M.; Fürstenberger, G.; Rose-John, S.; Rogers, M.; Kittstein, W.; Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Marks, F. *Carcinogenesis* **1988**, 9, 555.

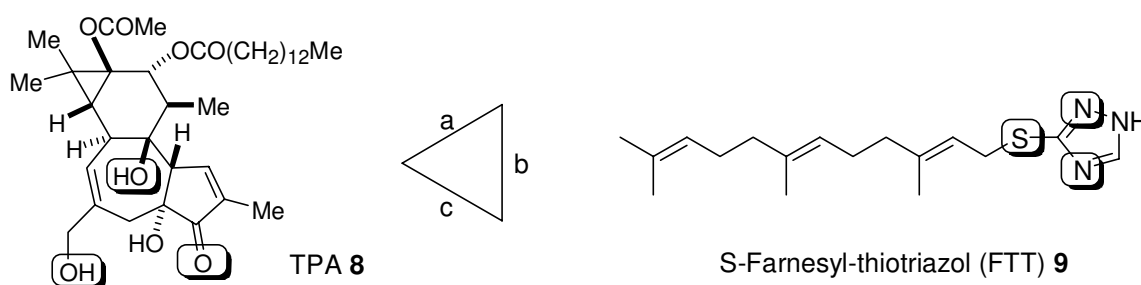
<sup>17</sup> Jaspars, M. *Chem. Ind.* **1999**, Jan. 18, 51. Zum aktuellen Stand der klinischen Studien zu Bryostatin 1 sei auf die Webseite des NCI hingewiesen: <http://cancernet.nci.nih.gov/prot/protsrch.shtml>.

<sup>18</sup> Kraft, A. S.; Smith, J. B.; Berkow, R. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, 83, 1334; Berkow, R. L.; Kraft, A. S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, 131, 1109; Ramsdell, J. S.; Pettit, G. R.; Tashjian, A. H., Jr. *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 17073.

<sup>19</sup> Marom, M.; Parish, C. A.; Giner, J.-L.; Rando, R. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10041.



unterschreiten dürfen, um eine PKC-Aktivität zu erreichen. S-Farnesylthiotriazol **9** ist ein Beispiel für einen solchen strukturminimierten PKC-Aktivator.<sup>20</sup>



**Abb. 4:** Minimale Strukturvoraussetzungen für PKC-Aktivität. Die markierten Molekülgruppen sind essentiell für eine pharmakologische Aktivität; Mindestabstände zwischen den entscheidenden Atomgruppen in triangulärer Anordnung: (a)  $2.74 \pm 0.04 \text{ \AA}$ , (b)  $2.28 \pm 0.09 \text{ \AA}$ ; (c)  $2.81 \pm 0.03 \text{ \AA}$

Trotz der in jüngster Vergangenheit verbesserten Isolierungsmethoden<sup>21</sup> für Bryostatin 1 sind mangels ausreichender Mengen an Wirkstoff weiterführende klinische und medizinische Untersuchungen nur eingeschränkt möglich; so lassen sich aus 100 kg Bryozoen nur wenige mg Bryostatin isolieren. Auch Untersuchungen zur Kultivierung von *B. neritina* wie beispielsweise von CalBio Marin Technologies, Carlsbad (USA) durchgeführt, stehen erst am Anfang und liefern noch keinen nennenswerten Beitrag zur Gewinnung von Bryostatin 1.<sup>22</sup> Im Zuge detaillierter Untersuchungen von Struktur-Aktivitätsbeziehungen der Bryostatine besteht zudem Bedarf an kleineren Fragmenten bzw. Molekülabschnitten, die im Rahmen synthetischer Aktivitäten anfallen; allein das rechtfertigt die Anstrengungen zur Totalsynthese von Bryostatin 1.<sup>23</sup> Im Falle der Entwicklung einer ökonomisch vertretbaren Totalsynthese besteht darüber hinaus die Möglichkeit, das Problem der Isolierung der Bryostatine aus natürlichen Quellen zu umgehen.

### 1.1.1. Literatur

Die große Zahl von Publikationen auf dem Gebiet der Organischen Synthese, die sich mit den Bryostatinen und Bryostatin-Analoga beschäftigen, ist ein deutliches Indiz für das andauernde Interesse an diesen Verbindungen. Bis dato sind lediglich zwei Totalsynthesen von Vertretern dieser Substanzklasse publiziert worden. Die erste Synthese ist aus dem Jahre 1990 und stammt von Masamune und Mitarbeitern.<sup>24</sup> In einer Synthese mit 42 Stufen längster linearer Sequenz und 80 Syntheseschritten insgesamt gelang die asymmetrische Darstellung von Bryostatin 7 in einer Gesamtausbeute von 0.005%. Eine ursprünglich geplante Synthesesequenz von Bryostatin 1 scheiterte an der Differenzierung der Hydroxylgruppen an C7 und C20 (vgl. Abb. 2). Die Länge der Sequenz und die geringe

<sup>20</sup> Weitere Aspekte zur biologischen Aktivität werden u.a. ausführlich behandelt in: a) Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; b) Weiss, J. M. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**; c) Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**.

<sup>21</sup> Schaufelberger, D. E. Koleček, M. P.; Beutler, J. A. *et al. J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1265.

<sup>22</sup> Rouhi, A. M. *C&N News* **1995**, *Nov. 20*, 42.

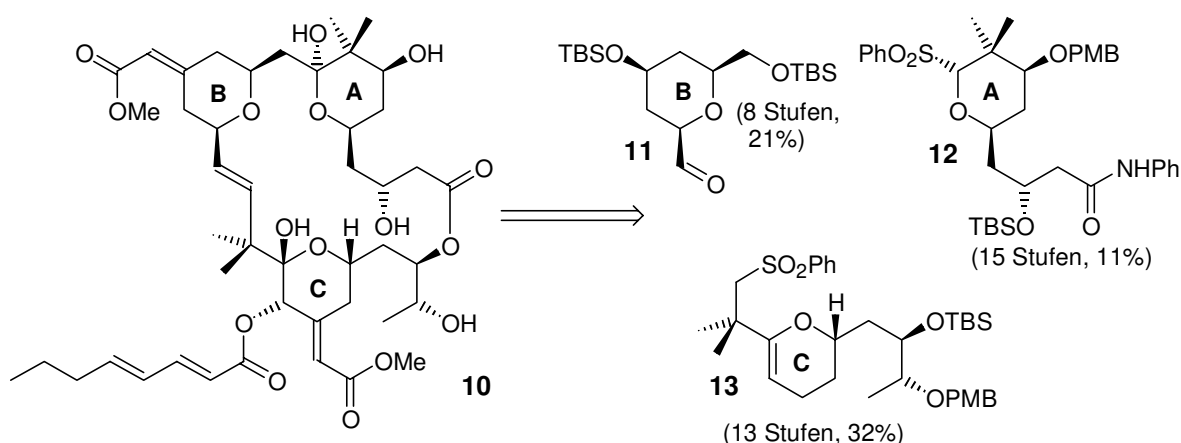
<sup>23</sup> Ein erfolgreiches Beispiel ist die Darstellung vollsynthetischer Bryostatin-Analoga auf der Basis eines vollständig funktionalisierten C15-C27-Fragments von Bryostatin 1: Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lippa, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625 und dort zitierte Literatur.

<sup>24</sup> Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

Ausbeute bescheinigen dieser Syntheseroute keinen unmittelbaren praktischen Nutzen. Erst einige Jahre später, 1998, wurde von Evans *et al.* die Totalsynthese von Bryostatin 2 publiziert.<sup>25</sup> Aus Gründen der Aktualität und zur Einführung in die Thematik soll im Folgenden näher darauf eingegangen werden.

### 1.1.2. Totalsynthese von Bryostatin 2 nach Evans *et al.*

Schema 1 zeigt die Zerlegung von Bryostatin 2 in die drei Fragmente A, B, und C, die durch bewährte Evans-Aldolmethodologien in guten Ausbeuten zugänglich sind, auf deren Synthese hier aber nicht im Detail eingegangen werden soll.

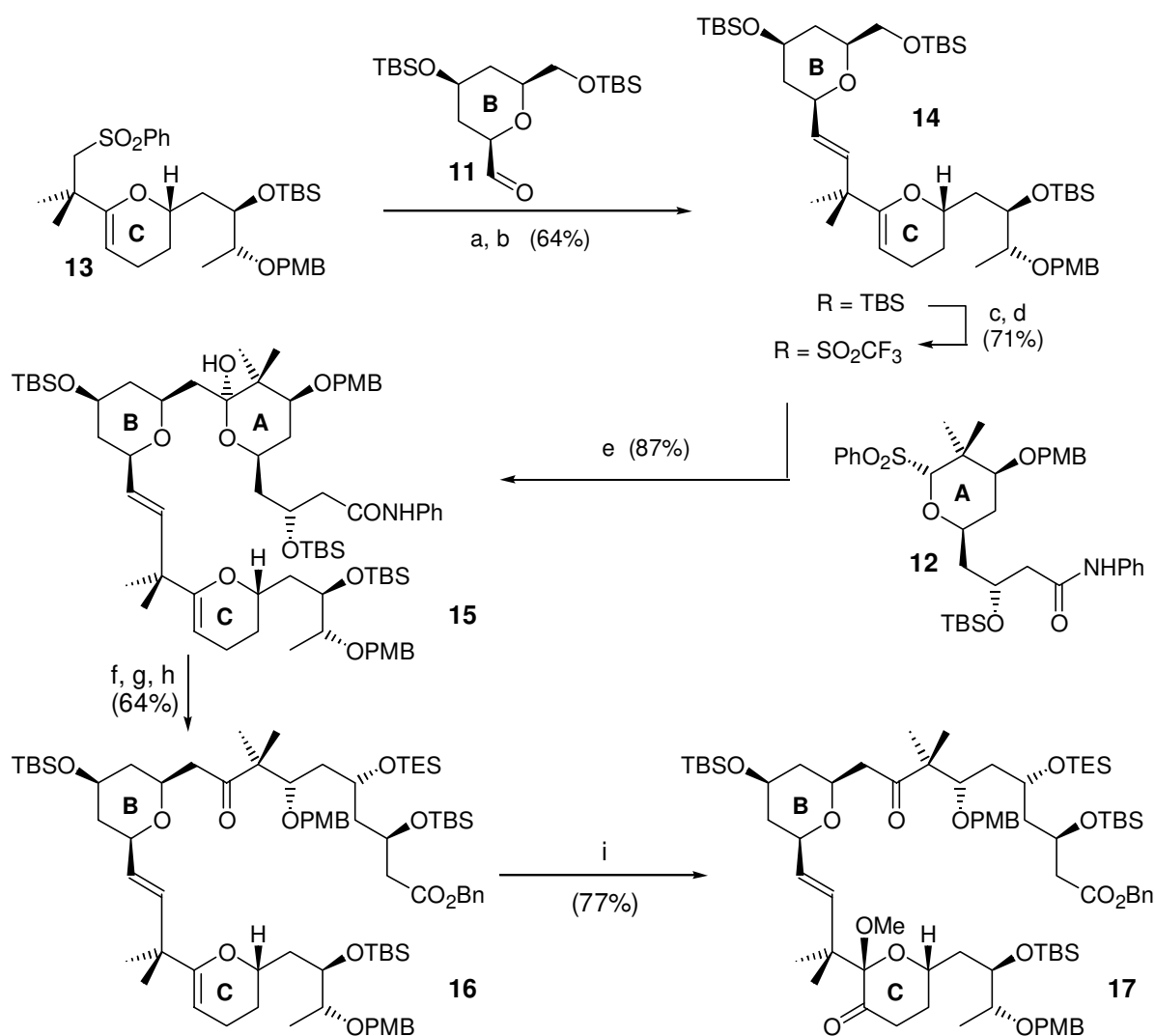


**Schema 1:** Retrosynthetische Betrachtung von Bryostatin 2 nach Evans

Auffällig ist das Fehlen der exocyclischen Doppelbindungen an den Ringen B und C, die erst auf späteren Synthesestufen etabliert wurden. Die Kupplung der Fragmente fand in der Reihenfolge C-B-A statt, wie in Schema 2 gezeigt. Zunächst wurde mittels einer modifizierten Julia-Olefinierung<sup>26</sup> die C16-C17-Doppelbindung zwischen dem Sulfon **13** und Aldehyd **11** etabliert. Anschließend wurde die Sauerstofffunktionalität an C10 in eine Fluchtgruppe überführt und mit dem bismetallierten C1-C9-Fragment **12** zum Bryostatin-Grundgerüst **15** umgesetzt.

<sup>25</sup> 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.

<sup>26</sup> Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, E. B.; Kim, B. T.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5607.



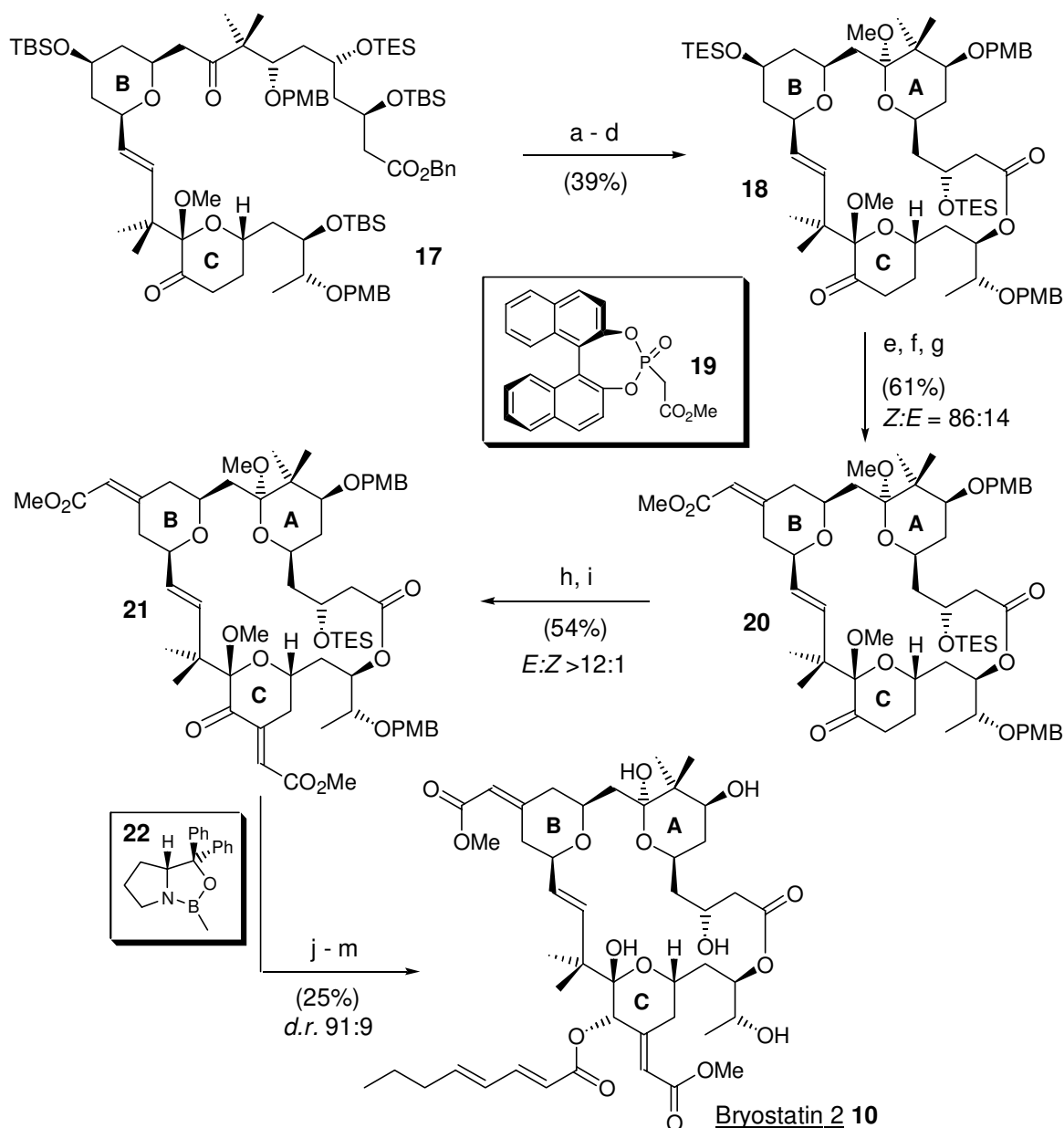
a) 1. *n*-BuLi, THF, -78°C; dann **11**, -78 → -50°C; 2. Ac<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) Mg, HgCl<sub>2</sub> (20 Mol-%), EtOH;  
 c) TBAF, THF, -15°C; d) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10°C; e) **12**, 2 eq. *n*-BuLi, THF, -78°C, dann HMPA;  
 dann **14**, -78°C; f) TESCl, Imidazol, MeCN; g) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN; h) BnOLi, THF/DMF (1:1), -30°C; i) 1. *m*-CPBA, MeOH, -20°C; 2. ClCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, MeOH, 0°C; 3. Dess-Martin-Periodinan, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Schema 2:** Totalsynthese von Bryostatins 2 nach Evans - Fragmentkupplung

Auf dieser späten Stufe wurde das C-Ring-Glycal weiter funktionalisiert. Nach Epoxidierung und Methanolyse wurde säurekatalysiert das gewünschte Stereoisomer an C19 dargestellt und die Hydroxyfunktion an C20 oxidiert. Die Enolisierung des so erhaltenen Ketons **17** ermöglichte später die Einführung der exocyclischen Doppelbindung; zunächst wurde jedoch die Makrolactonisierung vorbereitet und nach einer modifizierten Yamaguchi-Vorschrift<sup>27</sup> durchgeführt (Schema 3). Die Etablierung des Methoxycarbonylmethylenrestes an Ring B erfolgte mittels Angriff des chiralen Fuji-Phosphonates<sup>28</sup> **19** auf das zuvor generierte Keton an C13 mit einer *E/Z*-Selektivität von etwa 1:6.

<sup>27</sup> Evans, D. A.; Kim, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11323; Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

<sup>28</sup> Tanaka, K.; Ohta, Y.; Fuji, K.; Taga, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4071; Tanaka, K.; Otsubo, K.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3735.



a) HF•Pyridin, THF/MeOH/Pyridin (4:4:1); b) TESCO, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10°C; c) 1,4-Cyclohexadien, 10% Pd/C (50 Mol-%), EtOAc; d) 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, *i*-PrNEt<sub>2</sub>, Benzol; dann DMAP, Benzol (1.0 mM); e) PPTS (20 Mol-%), MeOH/(MeO)<sub>3</sub>CH (2:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C; f) Dess-Martin-Periodinan, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; g) **19**, NaHMDS, THF, -78°C; dann Keton, -15°C; h) KHMDS, THF, -78°C, dann OHCCO<sub>2</sub>Me, -78°C; i) Et<sub>3</sub>NSO<sub>2</sub>NCO<sub>2</sub>Me, Benzol; j) **22**, BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; dann MeOH; dann (MeOAc)<sub>2</sub>O, Pyridin, DMAP; k) 1. PPTS, THF/H<sub>2</sub>O (3:1); 2. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; 3. TsOH, MeCN/H<sub>2</sub>O (4:1); l) (*E,E*)-2,4-Octadiensäure, DIC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; m) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pufferlösung (10:1, pH 7).

**Schema 3:** Totalsynthese von Bryostatin 2 nach Evans - abschließende Schritte

Es folgte die bereits angesprochene *E*-selektive Einführung der exocyclischen Doppelbindung am Ring C über die Addition von 2-Oxo-essigsäuremethylester an das Enolat von **20** mit anschließender Eliminierung von Wasser durch Burgess-Reagenz. In abschließenden Schritten wurde das Keton **21** mit Hilfe von CBS-Reagenz **22** asymmetrisch reduziert, die Octadiensäureseitenkette eingeführt und die Schutzgruppen entfernt.

Die Synthese erscheint vor dem Hintergrund der publizierten Fragmentsynthesen anderer Arbeitsgruppen angesichts der späten Elaborierung des „nackt“ wirkenden C-Ringes riskoreich. Die in einer früheren Fragmentsynthese von Evans angewandte Tether-Lösung zum selektiven Aufbau der exocyclischen Doppelbindung am Ring B wurde offensichtlich

zugunsten einer (eleganteren) asymmetrischen HWE-Olefinierung fallengelassen.<sup>29</sup> Insgesamt handelt es sich hier um eine gelungene Totalsynthese; durch konsequente Anwendung der von Evans selbst entwickelten, effizienten Aldolstrategien und eine konvergente Reaktionsführung konnte die Totalsynthese von Bryostatin 2 in einer Gesamtausbeute von 0.07% durchgeführt werden. Trotzdem hat diese Route mit ihren 37 Stufen längster linearer Sequenz ebenso wie die von Masamune keinen direkten praktischen Nutzen.

### 1.1.3. Fragmentsynthesen zu den Bryostatinen

Neben den beiden angesprochenen Totalsynthesen nach Masamune und Evans sind mittlerweile von verschiedenen Arbeitsgruppen eine große Zahl von Fragmentsynthesen publiziert worden. Eine Besprechung sämtlicher Synthesestrategien ist in diesem Rahmen nicht möglich. Allen Fragmentsynthesen liegt eine identische retrosynthetische Betrachtung zugrunde, die auch in der Totalsynthese nach Evans Anwendung fand und auch in Kap. 2.1. näher erläutert werden soll. Dazu wird das Makrolid an der C16-C17-Doppelbindung sowie an der Makrolactonbindung an C1 zerteilt. Zusätzlich wird die nördliche Hälfte zwischen C9 und C10 zerteilt, so daß sich drei Fragmente ergeben, die als dominierendes Strukturelement je eine der drei THP-Einheiten beinhalten (vgl. Schema 1).

In einem exzellenten Übersichtsartikel zu Synthesen von biologisch aktiven marinen Makroliden von R. D. Norcross und I. Paterson werden die bis Ende 1994 zu den Bryostatinen publizierten, synthetischen Studien sowie die erfolgreiche Totalsynthese von Bryostatin 7 ausführlich und nahezu erschöpfend behandelt.<sup>1</sup> Da im Rahmen dieser Arbeit Synthesebeiträge sowohl zum A-Fragment wie auch zum C-Ring von Bryostatin geliefert werden, soll hier auf eine Besprechung einzelner Literatursynthesen zu diesen Fragmenten verzichtet werden. Stattdessen wird eine vergleichende Betrachtung der Literatur im Zusammenhang mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen vorgenommen.<sup>30</sup>

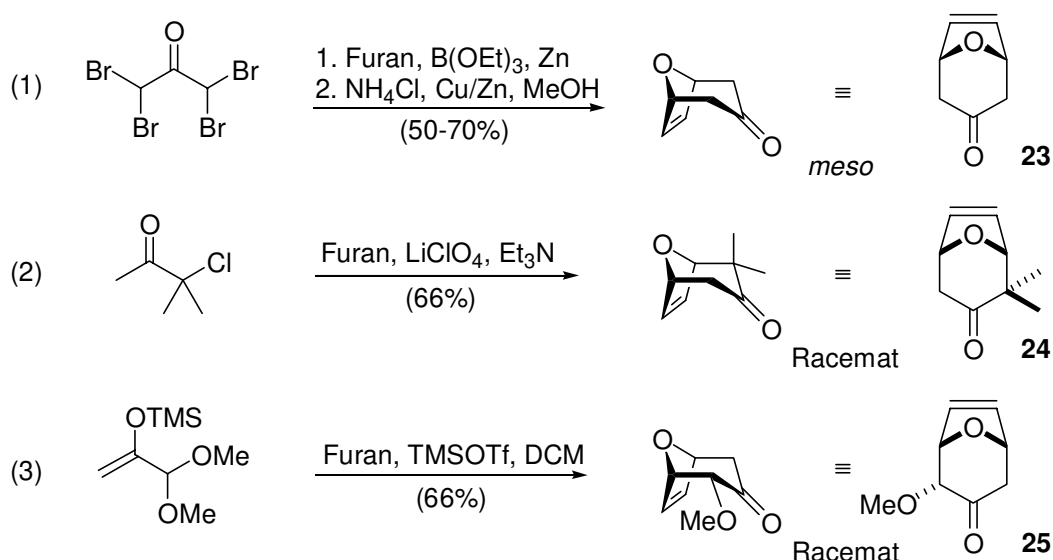
<sup>29</sup> Evans, D. A.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4703.

<sup>30</sup> Die folgende Zusammenstellung der Literatur gibt einen Überblick über die seit 1995 veröffentlichten Fragmentsynthesen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Hale, K. J.; Lennon, J. A.; Manaviazar, S.; Javaid, M. H.; Hobbs, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359; Hoffmann, R. W.; Stiasny, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4595; Ohmori, K.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515; Ohmori, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6519; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931; Kalesse, M.; Eh, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1767; De Brabander, J.; Vanderwalle, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 715; De Brabander, J.; Kulkarni, B. A.; Garcia-Lopez, R.; Vanderwalle, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1721; Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3371; Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913; Maguire, R. J.; Munt, S. P.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 2853; Obitsu, T.; Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349; Wender, P. A.; de Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C.-M.; Shiozaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534; Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lippa, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625; Baxter, J.; Mata, E. G.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14359.

## 1.2. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in der Organischen Synthese

### 1.2.1. Literatur

Seit der Entdeckung der [4+3]-Cycloaddition von Oxyallylkationen an Furan durch H. M. R. Hoffmann Anfang der 70er Jahre<sup>31</sup> ist ein stetiges Interesse an diesem Reaktionstyp und den daraus resultierenden Verbindungen festzustellen. Unterschiedliche Methoden zur Generierung von geeigneten Oxyallylkationen wurden seitdem entwickelt, die den Zugang zu einer Vielfalt unterschiedlich substituierter bicyclischer Verbindungen ermöglichen.<sup>32</sup> Häufig verwendet wird dabei die „klassische“ Methode nach Hoffmann (1),<sup>33</sup> die in Varianten u.a. von Noyori<sup>34</sup> zur Anwendung kommt, und die Methode nach Föhlisch<sup>35</sup> (2) (Schema 4). In allen Fällen werden zunächst  $\alpha,\alpha'$ -halogenierte Ketone eingesetzt, die dann in Gegenwart einer Lewis-Säure in die reaktiven Oxyallylkationen überführt werden. Die anschließende reduktive Dehalogenierung liefert schließlich eine Vielzahl unterschiedlicher Cycloaddukte. Ein in neuerer Zeit entwickeltes Verfahren ermöglicht die Darstellung von Oxyallylkationen aus nichthalogenierten Vorläufern (3);<sup>36</sup> diese oxygenierten Cycloaddukte stellen ihrerseits interessante Ausgangsmaterialien für die organische Synthese dar.



**Schema 4:** Methoden zur [4+3]-Cycloaddition

<sup>31</sup> a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1972**, *11*, 324; b) Clemens, K. E.; Smithers, R. H.; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940. Studien zur Darstellung von Oxyallylkationen als 2 Elektronen/3 Zentren ( $2\pi/3C$ )-Komponente finden sich außerdem in: Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2620 & 2625 & 4979; Cookson, R. C.; Nye, M. J.; Subramanyam, S. *J. Chem. Soc.* **1967**, 473.

<sup>32</sup> Übersichtsartikel zur [4+3]-Cycloaddition 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.; Tominaga, Y. [4+3] Cycloadditions in: *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 5*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford **1991**, 593; f) Lautens, M., in: *Top. Curr. Chem.* P. Metz, Ed., Springer: Berlin **1997**, *190*, 1; g) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351.

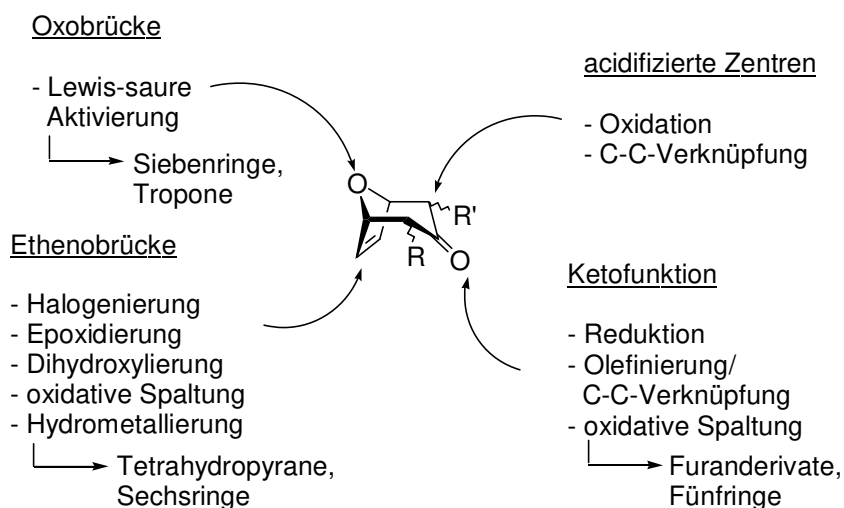
<sup>33</sup> Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877.

<sup>34</sup> Noyori, R.; Hayakawa, Y.; Makino, S.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1765.

<sup>35</sup> Föhlisch, B.; Herter, R. *Synthesis* **1982**, 976; Föhlisch, B.; Herrscher, I. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2580.

<sup>36</sup> Albizzati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

Die vielfältigen Zugangsmöglichkeiten zu unterschiedlich substituierten Systemen über inter- bzw. intramolekulare [4+3]-Cycloaddition, von denen hier nur einige wenige genannt wurden, liefern bereits einen Hinweis auf das synthetische Potential dieser Reaktion und der daraus resultierenden Substanzklasse. Ähnlich der [4+2]-Cycloaddition (Diels-Alder-Reaktion) stellt die [4+3]-Cycloaddition eine Methode zur atomökonomischen und stereoselektiven C-C-Verknüpfung dar. Die im Molekül vorhanden Funktionalitäten ermöglichen in Verbindung mit der Rigidität des bicyclischen Systems einen hohen Grad an stereoselektiven Reaktionen. Die Vielfalt möglicher Transformationen ist exemplarisch in Abb. 5 wiedergegeben und soll im Folgenden an ausgewählten Literaturbeispielen veranschaulicht werden.



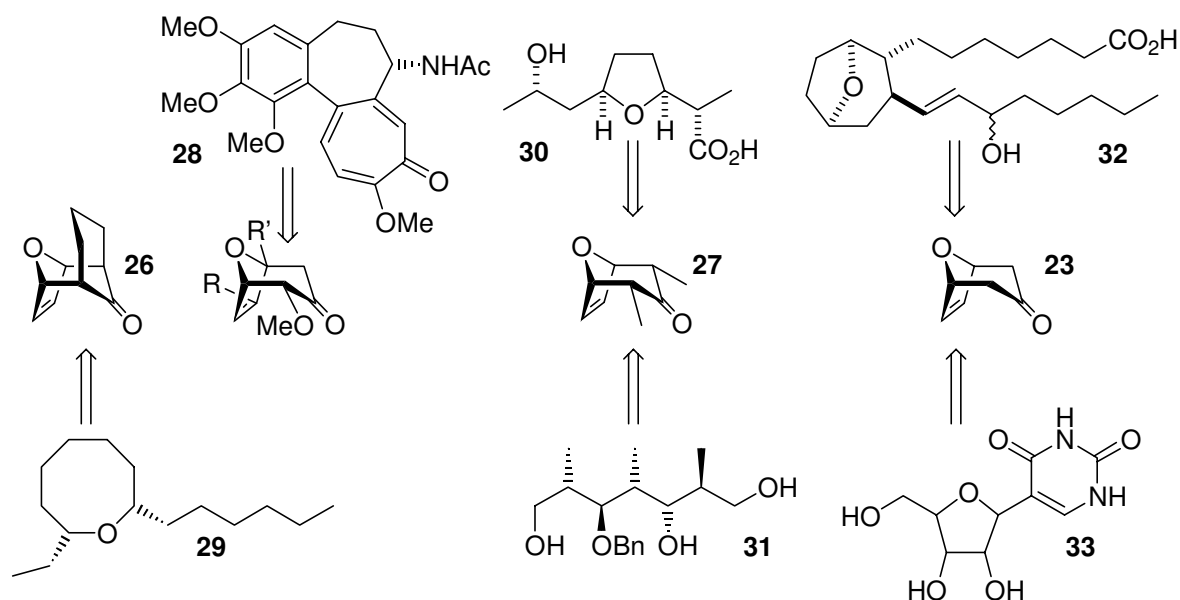
**Abb. 5**

Durch Einwirkung von starken, nicht-nukleophilen Lewis-Säuren kann die Oxo-Brücke aktiviert werden, so daß durch Öffnung des bicyclischen Systems ein schneller Zugang zur Klasse der Tropone bzw. allgemein zu siebengliedrigen Ringen ermöglicht wird. Ein frühes Beispiel hierfür ist die Synthese von Hinokitiol durch Noyori,<sup>37</sup> und erst kürzlich gelang Cha durch Anwendung der [4+3]-Cycloaddition auf einer späten Synthesestufe und anschließendem Aufbau des Troponringes die Totalsynthese von Colchicin **28** (Schema 5).<sup>38</sup> Eine Kombination von ozonolytischer Spaltung der Ethenobrücke und einer oxidativen Spaltung der Carbonylfunktion ermöglichte Cha durch entsprechende Variation des Oxyallylkations die Totalsynthese von (+)-*cis*-Lauthisan **29**.<sup>39</sup> Dadurch erscheint auch ein vielversprechender Zugang zu sonst schwer erschließbaren gespannten mittleren Ringen (n=8 bis n=11) möglich.

<sup>37</sup> Noyori, R.; Makino, R.; Hayakawa, Y.; Hayakawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1778.

<sup>38</sup> Lee, J. C.; Jin, S.-J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2804.

<sup>39</sup> Kim, H.; Ziani-Cherif, C.; Oh, J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 792.



**Schema 5:** Ausgewählte Syntheseziele aus [4+3]-Cycloaddukten

Ebenfalls durch oxidative Manipulation der Ketofunktion gelang White die racemische Synthese des Tetrahydrofuranderivats Nonactinsäure **30** und dessen Tetrameren Nonactin.<sup>40</sup> Eine Dihydroxylierung der Ethenobrücke in Kombination mit einer Baeyer-Villiger-Oxidation der Ketofunktion ermöglichte Noyori die Synthese von Pseudoridin **33** und dem strukturverwandten Showdomycin.<sup>41</sup> Ansell konnte über eine reduktive C-C-Verknüpfung an der Carbonylfunktion das Thromboxan-Analogon **32** synthetisieren,<sup>42</sup> und Rama Rao gelang durch asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke die Darstellung eines Lactons, welches durch vollständige Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in das acyclische Rifamycin-Fragment **31** überführt werden konnte.<sup>43</sup>

### 1.2.2. Synthese von substituierten Tetrahydropyranen aus [4+3]-Cycloaddukten

Die Synthese von Oxacyclen unterschiedlicher Ringgröße ( $n=5$  bis  $n=8$ ) mit variablem Substitutionsmuster gelingt problemlos durch Transformationen von [4+3]-Cycloaddukten; die subjektive Auswahl der Literaturbeispiele enthielt jedoch keine Synthesen von Sechsring-Heterocyclen. Tatsächlich finden sich in der Literatur trotz der offensichtlichen Qualitäten der bicyclischen Systeme nur wenige Beispiele für die Synthese von THP-Einheiten aus oxabicyclischen Ketonen. Diese Erkenntnis ist umso überraschender vor dem Hintergrund der zahlreichen Naturstoffe marinen und mikrobiellen Ursprungs, die substituierte Tetrahydropyran- und C-glycosidische Strukturen enthalten. In der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann konnten diesbezüglich in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt werden; einige der Ergebnisse sollen im Folgenden in kompakter Form vorgestellt werden.

Die Darstellung chiraler Verbindungen aus *meso*-Substraten wie beispielsweise dem unsubstituierten Bicyclus *meso*-**23** oder aus racemischen Vorläufern wie Oxabicyclus **34** erfordert in jedem Fall eine Desymmetrisierung; sie ist ein notwendiger Schritt zur

<sup>40</sup> White, J. D.; Trammell, M. H.; Arco, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *41*, 2075.

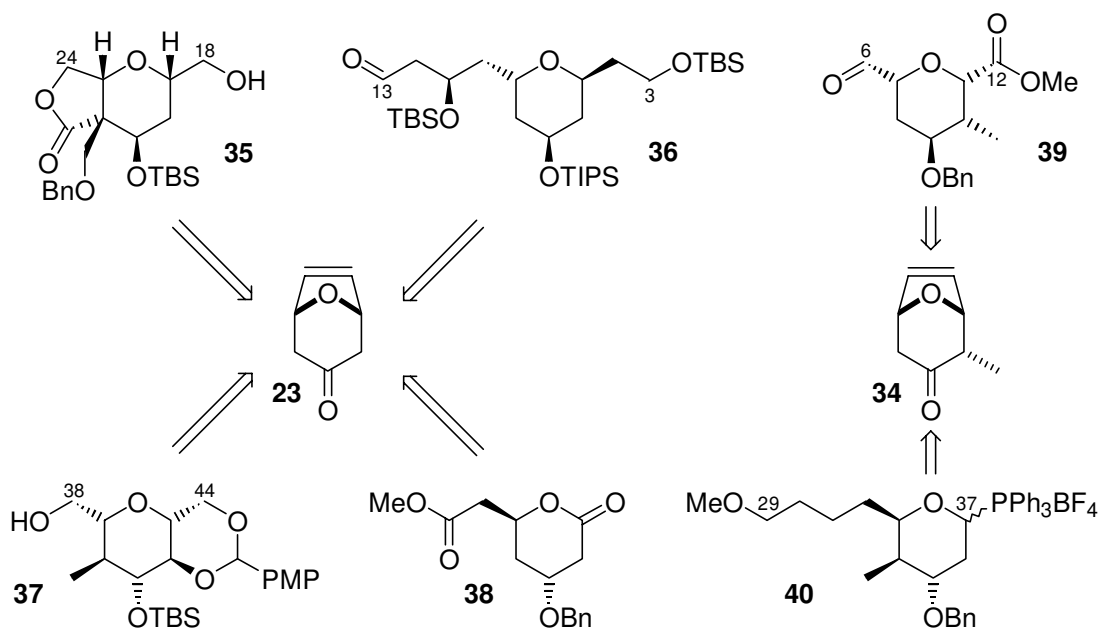
<sup>41</sup> Noyori, R.; Sato, T.; Hayakawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1984**, *57*, 2515.

<sup>42</sup> Ansell, M. F.; Mason, J. S.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1061.

<sup>43</sup> Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717.



Erschließung des vollen Synthesepotentials oxabicyclischer [4-3]-Cycloaddukte. Mit der asymmetrischen Hydroborierung mit Diisopinocampheylboran war ein wichtiges Instrument zu diesem Zwecke gefunden.<sup>44</sup> Durch die Verwendung von  $\text{BH}_3$  und wahlweise (+)-Pinen oder (-)-Pinen zur Darstellung des  $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  kann eine regioselektive Hydroborierung des bicyclischen Systems durchgeführt und der Zugang beispielsweise zur Lactoneinheit **38** der Mevinsäure oder einem Synthesebaustein für Spongistatin 1 (Schema 6) ermöglicht werden.<sup>45</sup> Ebenfalls über den Weg der asymmetrischen Hydroborierung zur Racematspaltung gelang J. Treu die Synthese des C29-C37-Segments **40** von Spongistatin 1.<sup>46</sup>



**Scheme 6:** Synthesen substituierter Tetrahydropyrane nach H. M. R. Hoffmann *et al.*

Die Strategie der Hydroborierung resultiert im allgemeinen in einer „nicht-symmetrischen“ Spaltung der Ethenobrücke. Durch Ozonolyse der Doppelbindung wird eine symmetrische Spaltung erreicht; in diesem Falle muß jedoch - neben einem Desymmetrisierungsschritt - eine Chemodifferenzierung der beiden Termini möglich sein. Eine solche Strategie ermöglichte M. Nowakowski die asymmetrische Synthese des C18-C24-Fragments **35** von Lasonolid.<sup>47</sup> Nach asymmetrischer Deprotonierung und darauffolgender Alkylierung wurde im weiteren Verlauf eine Ozonolyse durchgeführt. Die resultierenden Alkohole konnten elegant über eine regioselektive intramolekulare Lactonisierung differenziert werden. Auf einem ähnlichen Wege gelang H. Kim durch Anwendung von DDQ auf einen PMB-Ether eine oxidative Acetalisierung zur Differenzierung der beiden primären Alkohole am C38-C44-Fragments **37** von Spongistatin 1.<sup>48</sup> Die enzymatische Desymmetrisierung ist eine weitere Methode zur Differenzierung von *meso*-Diolen bzw. *meso*-Diacetaten; T. Lampe konnte so das C10-C16-Fragment von Bryostatin 1 ausgehend von *meso*-**23** synthetisieren (*vide infra*).

<sup>44</sup> Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945. Zur Anwendung auf oxabicyclische Systeme siehe Ref. 43 und Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727.

<sup>45</sup> Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929.

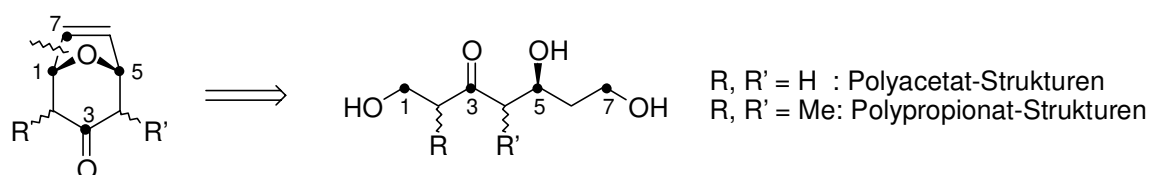
<sup>46</sup> Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1539.

<sup>47</sup> Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001.

<sup>48</sup> Kim, H. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

Eine Kombination aus Hydroborierung und ozonolytischen Spaltung der Doppelbindung wurde von P. Schäfer für eine Fragmentsynthese von Ratjadon entwickelt und später von H. Beck in der asymmetrischen Synthese eines weiteren Lasonolid-Fragments angewendet.<sup>49</sup> Hier wurde über eine asymmetrische Hydroborierung ein Silylenolether generiert, der nach der anschließenden „asymmetrischen Ozonolyse“ mit nichtreduktiver Aufarbeitung (Me<sub>2</sub>S) das chemodifferenzierte Produkt **39** lieferte.

Die ozonolytische Spaltung der Ethenobrücke führt ausschließlich zu 2,6-*cis*-substituierten Tetrahydropyranen; für die Synthese von 2,6-*trans*-verknüpften Systemen muß entsprechend ein anderer Ansatz gewählt werden. Durch Lewis-Säure-vermittelte Addition von Trimethylallylsilan an ein anomeres Methylacetal konnte P. Wolbers selektiv die gewünschte *trans*-Konfiguration etablieren und den Baustein zum C3-C13-Fragment **36** der Phorboxazole A und B entwickeln.<sup>50</sup>



**Abb. 6**

Die ausgewählten Beispiele zeigen bereits, daß sich das Bicyclenkonzept insbesondere zum Aufbau von aus Polyacetat, Polypropionat und einer Kombination von beidem abgeleiteten Naturstoffen und Naturstofffragmenten eignet (vgl. Abb. 6). Die Ketofunktion erlaubt *via* Enolisierung selektiv die Einführung axialer Substituenten am Bicyclus, während über den Einsatz substituierter Oxyallylkationen die equatoriale Anordnung der Substituenten bevorzugt wird. Durch Reduktion des Oxabicycloketons wahlweise mit L-Selectrid<sup>®</sup> oder SmI<sub>2</sub> kann die Stereochemie des resultierenden Alkohols eingestellt werden.<sup>51</sup> Über die Wahl des asymmetrischen Hydroborierungsreagenzes wird die Position der Ethenobrücke selektiert, an der später die C-C-Bindungsspaltung durchgeführt werden kann; die Ozonolyse bietet darüber hinaus die Option einer symmetrischen Spaltung der Doppelbindung. Ausgehend von racemischen Substraten kann über das Konzept des „*racemic switch*“<sup>52</sup> in wenigen Schritten eine Bibliothek diastereomerer Moleküle synthetisiert werden. Die Anwendung aller geschilderten Methoden auf *meso*-Substrate ebnet dagegen den Weg für die gezielte Darstellung enantiomerenreiner C<sub>7</sub>-Bausteine. *Die Transformation oxabicyclischer Ketone ermöglicht die einfache Darstellung aldolartiger C<sub>7</sub>-Synthone hoher chemischer Diversität und optischer Reinheit mit nahezu jeder denkbaren Kombination bezüglich der Stereochemie ohne die Anwendung einer Aldolreaktion.*

<sup>49</sup> a) Schäfer, P. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1997**; b) Beck, H. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; c) Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, zur Veröffentlichung eingereicht.

<sup>50</sup> Wolbers, P. Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1905.

<sup>51</sup> Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4650.

<sup>52</sup> Misske, A. M. M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315; siehe auch: Stinson, S. C. *C&N News* **1998**, *Sep. 21*, 83.

### 1.3. Aufgabenstellung

Eingebunden in die anvisierte Totalsynthese von Bryostatin 1 sollte, ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-5-en-3-on *meso*-**23**, unter Berücksichtigung der in der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann gewonnenen Erkenntnisse zur stereoselektiven Synthese substituierter Oxacyclen ein Weg zur stereoselektiven *de novo* Synthese des C1-C9-Fragments von Bryostatin 1 gefunden werden.<sup>53</sup> Weiterhin sollte die Eignung eines 2-oxysubstituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-5-en-3-ons für die Darstellung eines C17-C26-Fragments untersucht werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei der asymmetrischen Dihydroxylierung und der Wahl der Schutzgruppen zukommen.

Der einfache Zugang zu den partiell desoxygenierten bicyclischen anomeren Lactone, die im Rahmen der Bryostatin-Fragmentsynthesen dargestellt wurden, und die flexiblen Gestaltungsmöglichkeiten bezüglich Art und Stereochemie der Substituenten verdeutlichen den synthetischen Nutzen dieser Substanzklasse. Aus diesem Grunde sollten die Glycosyldonor-Qualitäten der 2,8-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-one bzw. der daraus darstellbaren anomeren monocyclischen Methylacetale untersucht werden (*vide infra*). Ergänzend zu den in der Arbeitsgruppe vorgenommenen Untersuchungen zur Darstellung von *cis*-C-Glycosiden<sup>54</sup> sollte eine Methode zur Synthese *trans*-verknüpfter Glycosidderivate entwickelt werden.

## 2. Bryostatin 1

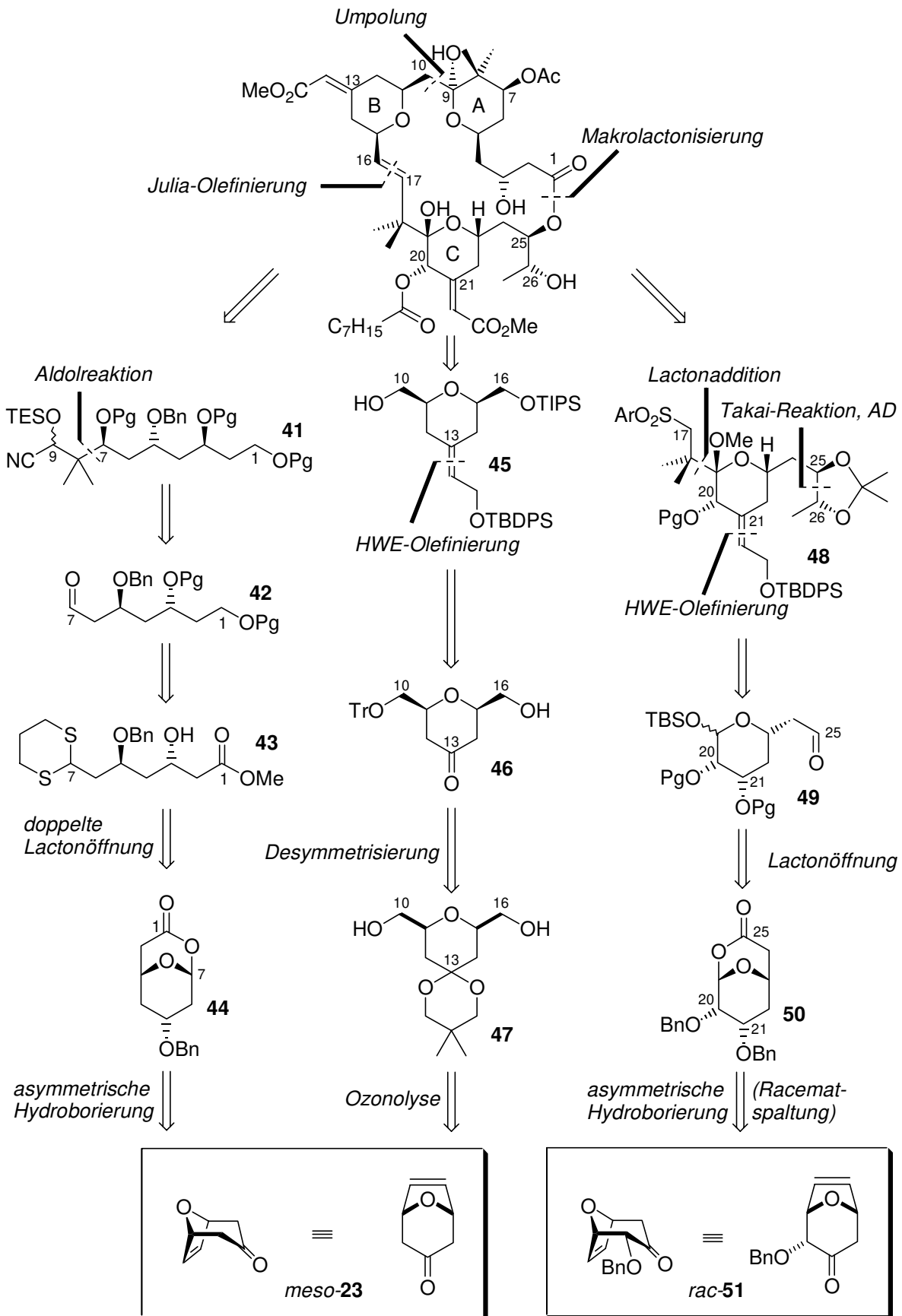
### 2.1. Retrosynthetische Analyse von Bryostatin 1 - Anwendung des Bicyclenkonzepts

Im Einklang mit literaturbekannten retrosynthetischen Überlegungen und für eine konvergente Synthesestrategie ist es sinnvoll, Bryostatin 1 zunächst in zwei vergleichbar komplexe Fragmente zu unterteilen.<sup>55</sup> Schnitte am C1-Makrolacton und der C16-C17-*trans*-Doppelbindung, die durch eine Julia-Olefinierung zu synthetisieren sein sollte, ergeben die C1-C16-Nordhälfte und das C17-C27-Südfragment **48** (Schema 7). Die C9-C10-Bindung sollte durch eine Umpolungsreaktion darstellbar sein, so daß die Nordhälfte ihrerseits in das C1-C9-Fragment **41** und das C10-C16-Fragment **45** unterteilt werden kann. Die drei Synthesebausteine enthalten jeweils einen der drei substituierten Tetrahydropyranringe, deren Synthese auf oxabicyclische Startmaterialien zurückzuführen sein sollte.

<sup>53</sup> Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931.

<sup>54</sup> Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; Mentzel, M., Reuter, H.; Stark, C., B. W., unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>55</sup> Siehe dazu: Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041.



**Schema 7:** Retrosynthetische Analyse von Bryostatin 1

Das acyclische A-Fragmentäquivalent **41** sollte durch Anwendung einer asymmetrischen Aldolreaktion des entsprechenden C<sub>7</sub>-Aldehyds mit einem Isobuttersäurederivat dargestellt werden können. Das Substitutionsmuster von Aldehyd **42** kann über das bicyclische Lacton

**44** mit anschließender zweifacher Öffnung zum acyclischen Thioacetal **43** etabliert werden. Lacton **44** schließlich kann auf das *meso*-Oxabicycloketon **23** zurückgeführt werden, welches durch asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke mit Diisopinocampheylboran desymmetrisiert werden kann.

Fragment B **45** beinhaltet eine *Z*-konfigurierte exocyclische Doppelbindung, die mit Hilfe einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion regioselektiv aus dem substituierten Tetrahydro-pyranon **46** darstellbar sein sollte. Die erforderliche *cis*-C-Glycosidstruktur sollte aus *meso*-Diol **47** hervorgehen, welches anschließend desymmetrisiert wird. Das *meso*-Diol schließlich könnte durch ozonolytische Spaltung der Ethenobrücke mit anschließender reduktiver Aufarbeitung aus *meso*-**23** dargestellt werden.

Das C-Fragment **48** stellt das synthetisch anspruchsvollste Bryostatinfragment dar. Es ist hochfunktionalisiert und weist neben den 5 Stereozentren eine exocyclische *E*-Doppelbindung und eine neopentylische Lactoleinheit auf. Führt man das C-Fragment auf das TBS-geschützte Lactol **49** zurück, so wird deutlich, daß an drei Positionen im Molekül eine C-C-Bindungsknüpfung durchgeführt werden muß. Analog zur A-Fragmentsynthese sollte die geminale Dimethylgruppe an C18 über die Addition eines Isobuttersäurederivates an ein Lacton etabliert werden können. Die exocyclische Doppelbindung an C21 sollte ähnlich wie am B-Ring über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion darstellbar sein. Die vicinalen Hydroxygruppen an C25 und C26 sollten stereoselektiv über eine AD-Reaktion an einem zu synthetisierenden *trans*-Olefin darstellbar sein. Der Aldehyd **49** könnte auf das bicyclische Lacton **50** zurückgeführt werden, welches über die asymmetrische Hydroborierung und Racematspaltung aus dem substituierten Oxabicycloketon *rac*-**51** darstellbar sein sollte.

Entsprechend einer Daumenregel kann für einen Baustein mit 6 Stereoelementen eine durchschnittliche Stufenzahl von  $6 \cdot 4 = 24$  Stufen vorausgesagt werden. Die Anzahl möglicher Permutationen der erforderlichen Syntheseschritte zur Generierung des C-Fragments ist entsprechend hoch und kann für Erfolg oder Mißerfolg der Fragmentsynthese entscheidend sein. In der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann wurden und werden im Rahmen einer angestrebten Totalsynthese von Bryostatin 1 verschiedene Synthesekonzepte für dieses wie auch andere Fragmente entwickelt und bearbeitet. Eine umfassendere Diskussion zu diesen Themen wird im Zusammenhang mit den Fragmentsynthesen in den Kap. 3 und 4 gegeben.

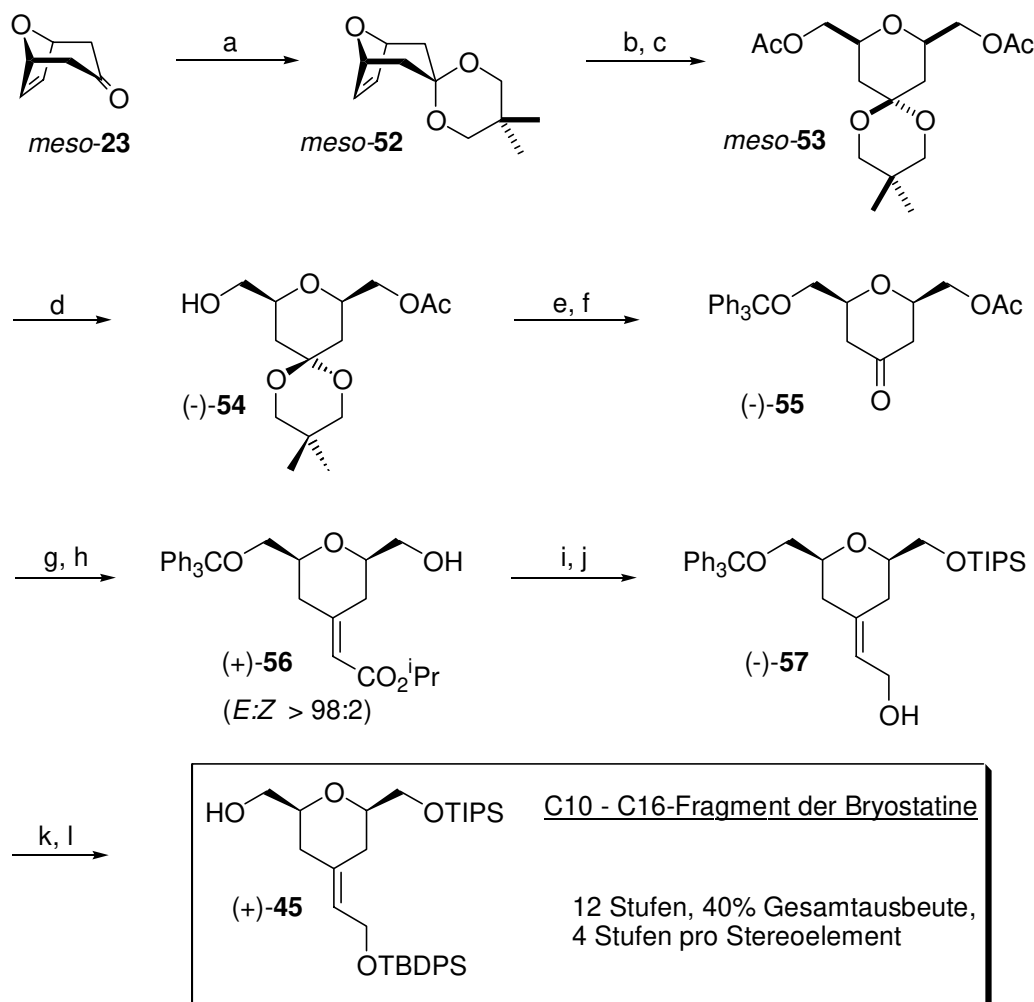
## 2.2. Arbeiten zu Bryostatin in der Arbeitsgruppe um H. M. R. Hoffmann - Ausgangssituation

Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe wie beispielsweise Bryostatin stellt eine große synthetische Herausforderung dar. Durch konvergente Syntheseplanung und sinnvolle Aufgabenverteilung kann ein solches Projekt mit größerer Wahrscheinlichkeit zum Erfolg geführt werden. Die Vorarbeiten, die von T. F. J. Lampe, I. C. Rose und J. M. Weiß geleistet wurden, schufen eine solide Basis für eine geplante Totalsynthese von Bryostatin 1. Gleichzeitig wurde eine Vielzahl von Syntheseproblemen aufgeworfen, die bis dato noch nicht oder nur in Ansätzen gelöst werden konnten. Zur Darstellung enantiomerenreiner Produkte wurden racemische Startmaterialien verwendet oder Schutzgruppen eingesetzt, die im Hinblick auf die Totalsynthese nur schwer bzw. nicht selektiv abspaltbar waren. Die Optimierung der hinsichtlich der genannten und anderer Parameter (die an geeigneter Stelle im Detail angesprochen werden) sowie das Vorantreiben der Totalsynthese in enger

Zusammenarbeit sollte die Aufgabe von U. Eggert, M. Schinner, C. B. W. Stark und A. Vakalopoulos sein und ist auch Gegenstand der vorliegenden Dissertation. Im Folgenden sollen die Vorleistungen aus der eigenen Arbeitsgruppe skizziert werden. Alle Vorarbeiten die Fragmente A (C1 bis C9) und C (C17 bis C27) betreffend sollen an dieser Stelle nur kurz vorgestellt und im Zusammenhang mit den eigenen Synthesebemühungen diesbezüglich ausführlicher behandelt werden. Die parallel zur Anfertigung dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse der anderen Mitglieder der Bryostatingruppe fließen an geeigneter Stelle in die Ergebnispräsentation ein, sofern sie für das Verständnis der vorliegenden Arbeit hilfreich sind.

### 2.2.1. Synthese des C10-C16-Segments (Ring B)

Eine bemerkenswerte Synthese des B-Fragments von Bryostatin 1 gelang T. F. J. Lampe bereits 1996 in der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann (Schema 8).



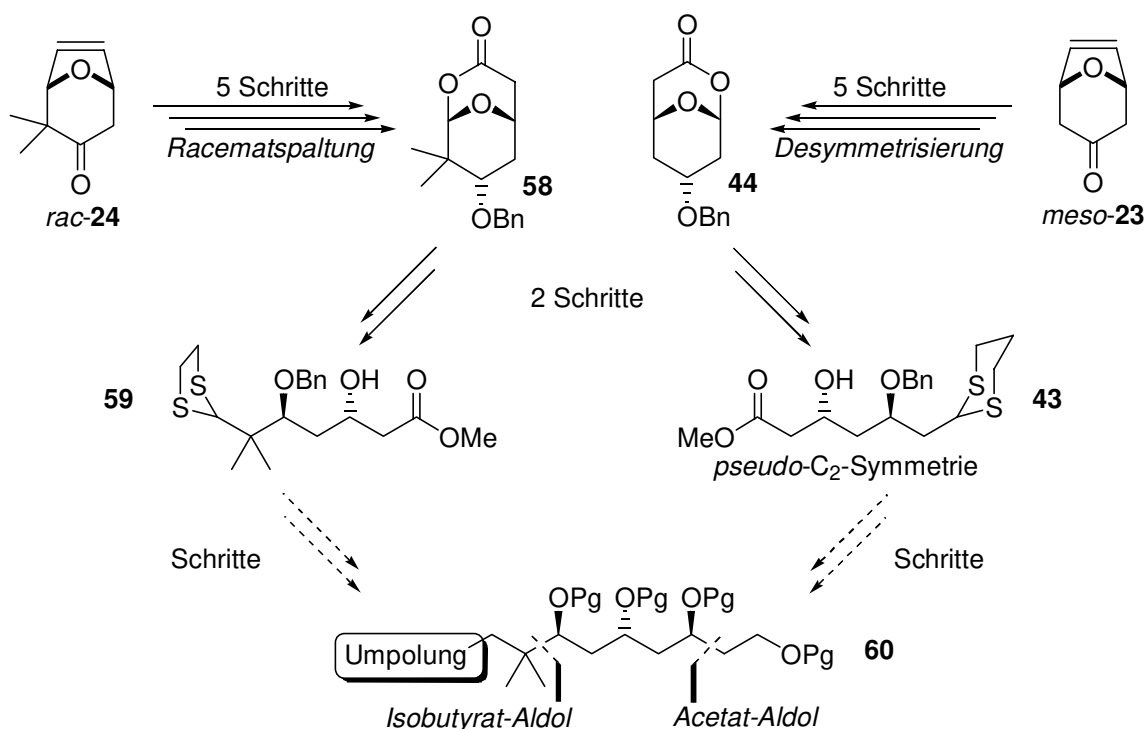
**Reaktionsbedingungen:** a) 2,2,5,-Trimethyl-5-ethyl-1,3-dioxan, 5% pTsOH, 35-45 mbar, 7 d, RT, 75%; b)  $O_3$ , MeOH/DCM,  $-78^\circ C \rightarrow -20^\circ C$ , dann  $NaBH_4$ ,  $-20^\circ C \rightarrow 0^\circ C$ , 1 h, 98%; c)  $Ac_2O$ , Pyridin, 4-DMAP (catal.), 5 h, RT, 91%; d) Lipase PS, Toluol/Phosphatpuffer 1:4, pH 7, 38 h, RT, 96%; e) 10%  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ , Aceton, 24 h, RT, 93%; f)  $Ph_3CCl$ ,  $Et_3N$ , 4-DMAP (catal.), DCM, 24 h, RT, 84%; g)  $K_2CO_3$ , MeOH/ $H_2O$ , 2 h,  $0^\circ C$ , 99%; h)  $(iPrO)_2P(O)CH_2CO_2iPr$ , NaH, Toluol, 7 d,  $-8$  bis  $-5^\circ C$ , 99%; i) TIPSCl, Imidazol, DMF, RT, 1 h, 97%; j) DIBAL-H, Toluol,  $-65 \rightarrow -20^\circ C$ , 97%; k) TBDPSCl, Imidazol, DMF, 1.5 h, RT, 93%; l)  $ZnBr_2$ , DCM/MeOH, 2 h,  $0^\circ C \rightarrow RT$ , 93%.

**Schema 8:** Synthese des C10-C16-Segments der Bryostatine nach T. F. J. Lampe und A. Vakalopoulos

Ausgehend von Oxabicycloketon *meso*-**23** konnte in 12 Stufen und 15% Gesamtausbeute<sup>56</sup> ein kupplungsfähiger C10-C16-Baustein synthetisiert werden.<sup>57</sup> Die ohnehin schon guten Ausbeuten und Selektivitäten konnten von A. Vakalopoulos noch signifikant optimiert werden.<sup>58</sup> Schlüsselschritte der Synthese sind die enzymatische Desymmetrisierung des *meso*-Diacetats **53** mittels Lipase PS<sup>59</sup> der Firma Amano sowie die *E*-selektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>60</sup> zum Aufbau der exocyclischen Doppelbindung. Die abschließende Wahl zweier chemodifferenzierbarer Silylether steht im Einklang mit dem für die angestrebte Totalsynthese entwickelten Schutzgruppenkonzept. Im Vergleich mit der Literatur ist die Synthese bezüglich ihrer chemischen Ausbeute, Stereoselektivität und Anzahl der Schritte die beste aller bisher veröffentlichten Fragmentsynthesen.

### 2.2.2. Synthesebemühungen zum C1-C9-Baustein (Fragment A)

Ausgehend von *meso*-**23** gelang T. F. J. Lampe die Synthese einer *pseudo*-C<sub>2</sub>-symmetrischen 3,5-*anti*-Diolverbindung **43**, die als Baustein für das A-Fragment (C1-C7) Verwendung finden kann (Schema 9).<sup>53</sup> Entscheidende Schritte hier waren die Desymmetrisierung von *meso*-**23** mittels asymmetrischer Hydroborierung<sup>61</sup> sowie die zweifache Öffnung des bicyclischen Lactons **44** zum acyclischen Thioacetal **43**.



**Schema 9:** Wege zum C1-C9-Fragment nach T. F. J. Lampe und J. M. Weiß

Zwar gelang T. F. J. Lampe die Synthese eines acyclischen C1-C9-Äquivalents von Bryostatin, die TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion zur Kettenverlängerung verlief

<sup>56</sup> 37% unter Berücksichtigung der umsatzbereinigten Ausbeuten.

<sup>57</sup> Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695.

<sup>58</sup> Vakalopoulos, A., Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1999**.

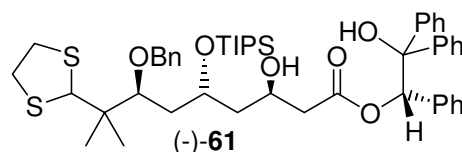
<sup>59</sup> Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2889.

<sup>60</sup> Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2637.

<sup>61</sup> Siehe dazu auch: Yadav, J. S.; Srinivas Rao, C.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717; Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727.

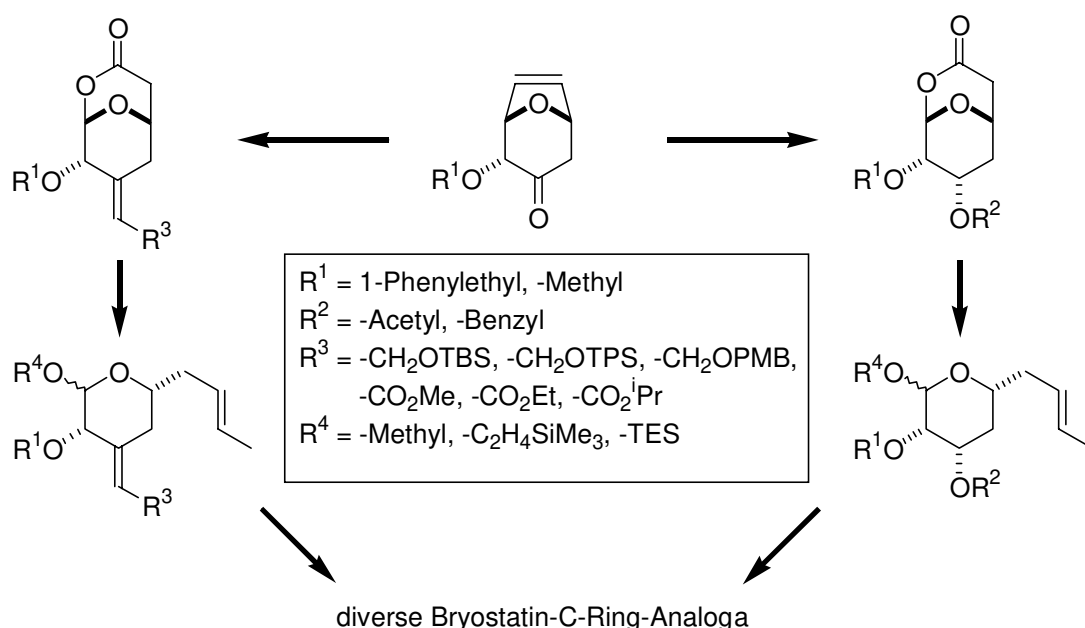
jedoch ohne nennenswerte Stereoselektivität.<sup>62</sup> Im Rahmen der Diplomarbeit wurden diesbezüglich weitergehende Untersuchungen durchgeführt, die jedoch nur mäßig erfolgreich waren.<sup>63</sup>

Ausgehend von geminal bismethyliertem Oxabicycloketon *rac*-**24** gelang J. M. Weiß der stereoselektive Aufbau eines C1-C9-Fragments von Bryostatin 1 (vgl. Schema 9).<sup>64</sup> In Anlehnung an die von T. F. J. Lampe entwickelte Strategie gelang nach asymmetrischer Hydroborierung eine Racematspaltung auf der Stufe der diastereomeren Lactone. Die anschließende zweifache Öffnung zum acyclischen Dithiolan **59** ermöglichte schließlich die weitere Entwicklung zum C9-Baustein (-)-**61** durch eine asymmetrische Acetat-Aldolreaktion nach einer Methode von Braun und Devant<sup>65</sup> in einer Ausbeute von 21% über 11 Stufen.



### 2.2.3. Syntheseansätze zum C17-C27-Segment (Fragment C)

Erste Syntheseanstrengungen zur Darstellung des C17-C27-Fragments von Bryostatin 1 wurden bereits von I. C. Rose und M. Schinner unternommen.<sup>66</sup> Ausgehend von einer Reihe unterschiedlich substituierter, racemischer Oxabicycloketone konnten fortgeschrittene Syntheseintermediate generiert werden. Dabei wurden Synthesestrategien sowohl mit als auch ohne den frühen Aufbau der exocyclischen Doppelbindung verfolgt und Untersuchungen zur biologischen Aktivität der synthetisierten Substanzen durchgeführt (Schema 10). Eine ausführlichere Betrachtung zu diesem Thema findet sich in Kap. 4.



**Schema 10:** Wege zu verschiedenen C-Ringanaloga nach I. C. Rose und M. Schinner

<sup>62</sup> Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover **1996**.

<sup>63</sup> Gaertzen, O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1996**.

<sup>64</sup> Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913.

<sup>65</sup> Braun, M.; Sacha, H.; Galle, D.; Baskaran, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 561; Braun, M.; Gräf, S.; Herzog, S. *Org. Synth.* **1993**, *72*, 32; Devant, R.; Mahler, U.; Braun, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 397.

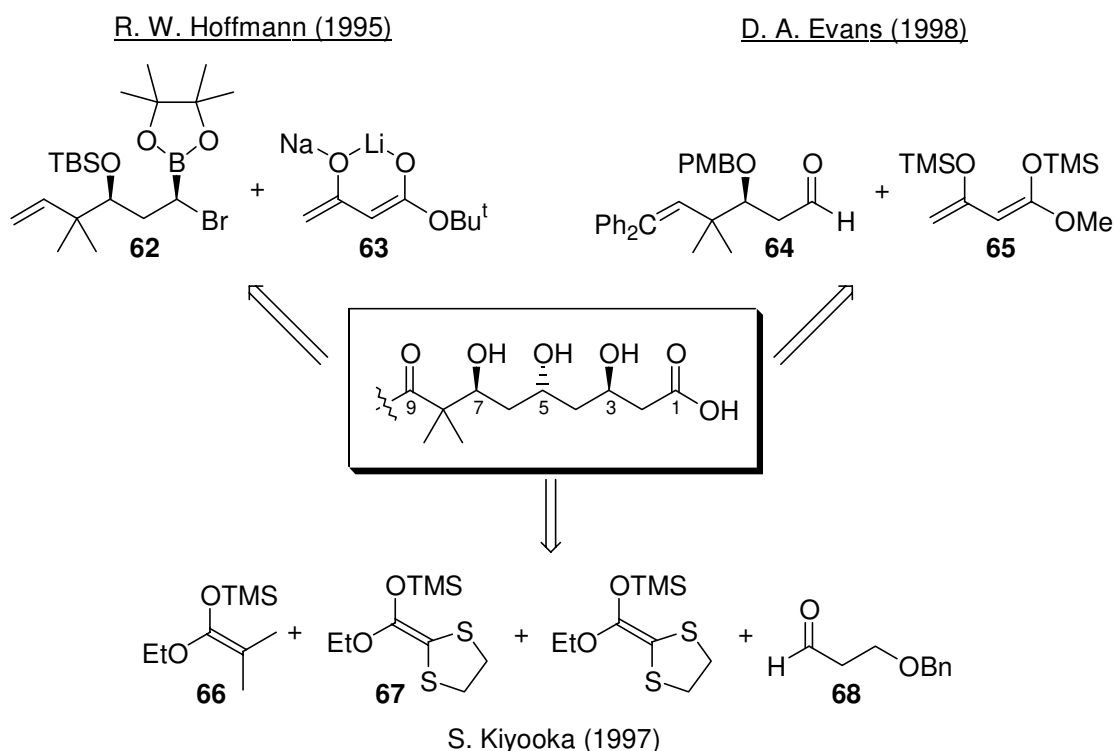
<sup>66</sup> Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**; Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.



### 3. Synthese der C1-C9-Fragmente von Bryostatin 1

#### 3.1. Literatur

Zur Darstellung eines acyclischen C1-C9-Äquivalents der Bryostatine (Schema 11 Mitte) sind in der Literatur verschiedene Synthesansätze von unterschiedlichen Arbeitsgruppen beschrieben worden. Um die Unterschiede in der Vorgehensweise aufzuzeigen, sollen die Synthesen von D. A. Evans,<sup>67</sup> R. W. Hoffmann<sup>68</sup> und S. Kiyooka<sup>69</sup> im Folgenden kurz skizziert werden.



**Schema 11:** Synthese von C1-C9-Äquivalenten verschiedener Arbeitsgruppen

D. A. Evans, R. W. Hoffmann und ebenso Yamamura<sup>70</sup> setzten die Schnittstelle für ihre konvergente Synthesestrategie zwischen C4 und C5. Als Synthesebausteine wählte Hoffmann das Bromboronat **62** und das *tert.*-Butylacetoacetat-Dianion **63** (Schema 11). In einer Ausbeute von 12% über 9 Stufen konnte so in einer racemischen Synthese ein C1-C9-Segment synthetisiert werden, der allerdings nicht zu einem kupplungsfähigen Baustein weiterentwickelt wurde. Evans verwendete im Rahmen seiner Totalsynthese den C5-Aldehyd **64** und kuppelte diesen in einer chelatkontrollierten Aldolreaktion mit dem Bis(trimethylsilyl)dienolether **65** zu einem  $\beta$ -Ketoester. Weitere Transformationen komplettierten die Synthese eines kupplungsfähigen A-Fragments in 15 Stufen und 12% chemischer Ausbeute.

Eine gänzlich andere Strategie wurde von Kiyooka und Mitarbeitern verfolgt; sie bauten den Polyacetatbaustein nach einem modularen Konzept unter Verwendung von Ketenacetalen

<sup>67</sup> Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526.

<sup>68</sup> Hoffmann, R. W.; Stiasny, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4595.

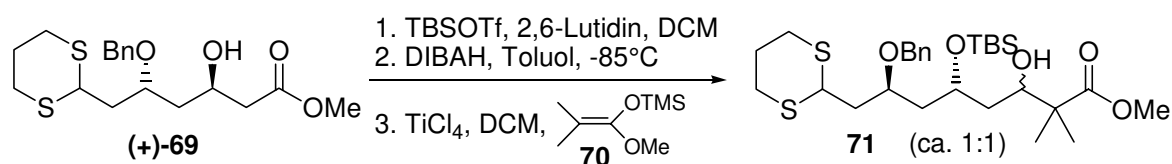
<sup>69</sup> Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3371.

<sup>70</sup> Ohmori, K.; Suzuki, T.; Miyazawa, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4981.

aus Acetat- bzw. Isobutyrat-Derivaten **66** und **67** auf. Die Kontrolle der Stereochemie erfolgt in allen Fällen über eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion mit aus D- bzw. L-Valin dargestellten Oxazaborolidinonen. So gelang die Synthese eines nicht kupplungsfähigen C1-C9-Segments in 9 Stufen und 18% Gesamtausbeute.

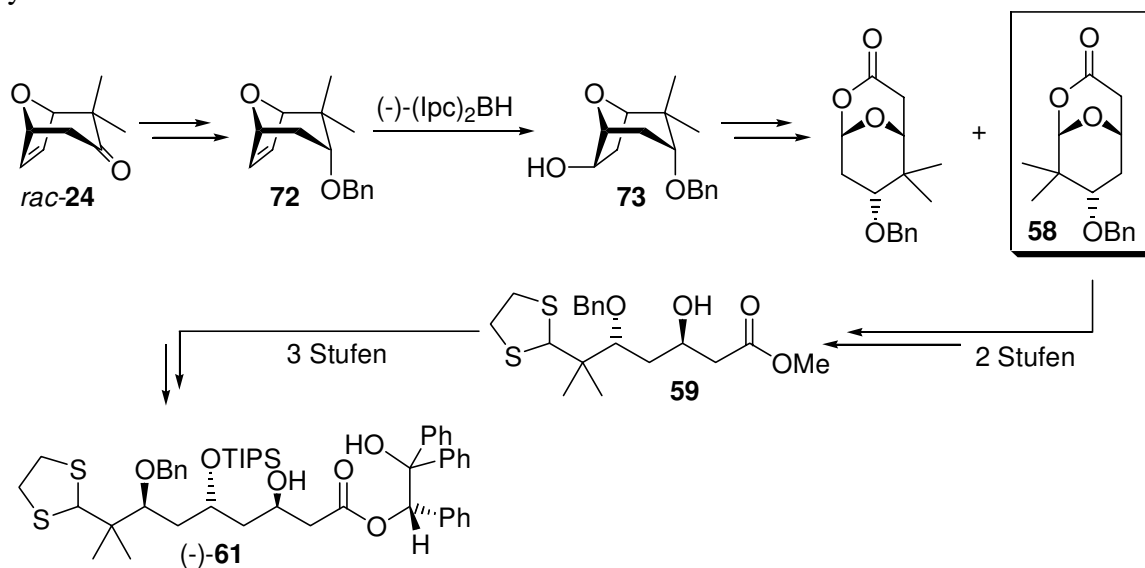
### 3.2. Vorarbeiten im Rahmen der Bryostatin-Arbeitsgruppe

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel angesprochen, wurde ein erster Weg zur Darstellung eines C1-C9-Fragments von T. Lampe erarbeitet. Ausgehend von der *pseudo*-C<sub>2</sub>-symmetrischen Verbindung (+)-**69** wurde der Esterterminus zur notwendigen C<sub>2</sub>-Verlängerung gewählt (Schema 12). Nach Schutz der Alkoholfunktion als TBS-Ether wurde der Methylester selektiv zum Aldehyd reduziert. Anschließend wurde eine TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion durchgeführt.<sup>71</sup> Das *syn/anti*-Verhältnis zwischen dem resultierenden Alkohol und dem benachbarten TBS-Ether wurde nach Entfernen der Silylgruppe mit wässriger HF und Darstellung des Isopropylidenacetals zu 1:1 bestimmt.



**Schema 12:** C1-C9-Fragmentsynthese nach T. F. J. Lampe

Ausgehend von dem racemischen, geminal dimethylierten Oxabicyclus *rac*-**24** konnte J. Weiss ein C1-C9-Fragment von Bryostatin 1 darstellen (Schema 13).<sup>72</sup> Durch Anwendung der asymmetrischen Hydroborierung konnte auf der Stufe der Lactone eine Diastereomerentrennung vorgenommen werden. Die anschließende doppelte Öffnung des Lactons **58** durch saure Methanolyse und Transthioacetalisierung mit Ethandithiol lieferte den acyclischen Hydroxyester **59** und ermöglichte die C<sub>2</sub>-Verlängerung über eine asymmetrische Acetat-Aldolreaktion in weiteren drei Schritten.



**Schema 13:** C1-C9-Fragmentsynthese nach J. M. Weiss

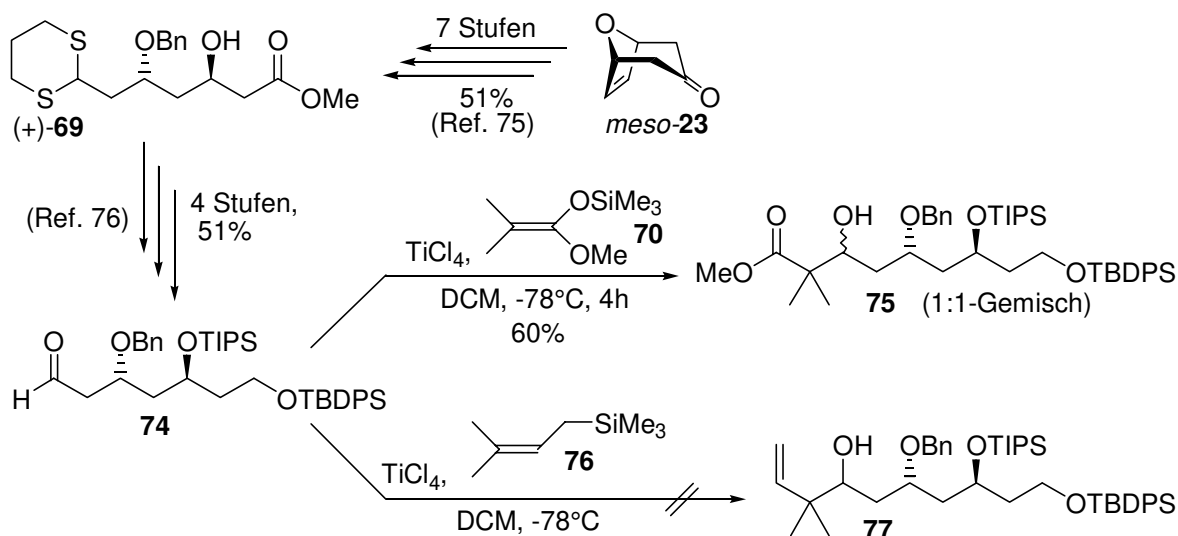
<sup>71</sup> Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817.

<sup>72</sup> Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913.

Obwohl die chemische Gesamtausbeute mit 21% über 11 Stufen trotz Diastereomerentrennung ansehnlich ist, hat die Synthese doch einige Nachteile. Das racemische Ausgangsmaterial impliziert eine wenig ökonomische Racematspaltung auf einer späteren Stufe,<sup>73</sup> wobei 50% Abfall entstehen. Die Selektivität an C3 von 5.3:1 durch die asymmetrischen Acetat-Aldolreaktion nach der Braun-Devant-Methode ist nicht ideal. Darüber hinaus wären mindestens 5 weitere Schritte notwendig, um (-)-**61** in einen kupplungsfähigen Baustein zu überführen.<sup>74</sup> Aus diesem Grunde ist es sinnvoll, eine alternative Syntheseroute, ausgehend vom unsubstituierten *meso*-**23**, auszuarbeiten.

### 3.3. Ergebnisse aus der eigenen Diplomarbeit

Ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyester **69**, der in 7 Stufen aus dem unsubstituierten Bicyclus *meso*-**23** in einer verbesserten Ausbeute von 51% dargestellt werden konnte,<sup>75</sup> wurde im Rahmen der Diplomarbeit in 4 Stufen ein orthogonal geschützter C7-Aldehyd **74** dargestellt (Schema 14).<sup>76</sup> Unter Ausnutzung der *pseudo*-C<sub>2</sub>-Symmetrie des C<sub>7</sub>-Synthons wurde zur nötigen Kettenverlängerung der Dithian-Terminus ausgewählt und zum Aldehyd entschützt; eine chelatkontrollierte, TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Sakurai-Reaktion mit (3,3-Dimethylallyl)-trimethylsilan scheiterte jedoch.<sup>77</sup> Erfolgreicher war eine chelatkontrollierte, TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion, bei der in 60% chemischer Ausbeute ein ca. 1:1-Epimerengemisch des Additionsprodukts erhalten werden konnte.



**Schema 14:** TiCl<sub>4</sub>-vermittelte Isobutyrat-Addition nach Mukaiyama und Sakurai

<sup>73</sup> In diesem Falle findet die Diastereomerentrennung der Lactone statt; vergleiche dazu Schema 13.

<sup>74</sup> Allein zwei Schritte müssen eingeplant werden, um eine für Synthesezwecke geeignete Umpolung an C9 zu erreichen. 1,2-Dithiolane sind dafür ungeeignet; siehe dazu u.a.: Smith, A. B., III; Condon, S. M.; McCauley, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 35.

<sup>75</sup> Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931.

<sup>76</sup> Gaertzen, O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1996**.

<sup>77</sup> Sakurai, H. *et al. Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1; Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett* **1984**, *25*, 729. Für eine erfolgreiche Anwendung in einer C1-C9-Fragmentsynthese von Bryostatin 1 siehe: Kalesse, M.; Eh, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1767.

### 3.4. Retrosynthese des C1-C9-Fragments

Als kupplungsfähiger C1-C9-Baustein von Bryostatin 1 soll eine Verbindung ähnlich **60** dienen, die vier orthogonal geschützte bzw. unterscheidbare Hydroxyfunktionen enthält sowie an C9 eine Reaktivitätsumpolung<sup>78</sup> aufweist, die später eine Fragmentkupplung ermöglicht. Diese Umpolung kann beispielsweise neben einem Sulfon/Bissulfon über ein Dithioacetal oder über ein geschütztes Cyanhydrin erreicht werden. Basierend auf erfolgreichen Untersuchungen von Fragmentkupplungen über geschützte Cyanhydrine durch T. Lampe<sup>79</sup> sollte diese Variante der Umpolung im Rahmen der vorliegenden Arbeit Verwendung finden. Alternativ würde die zur Darstellung des Cyanhydrins nötige Aldehydfunktion auch die Generierung eines Dithians ermöglichen.

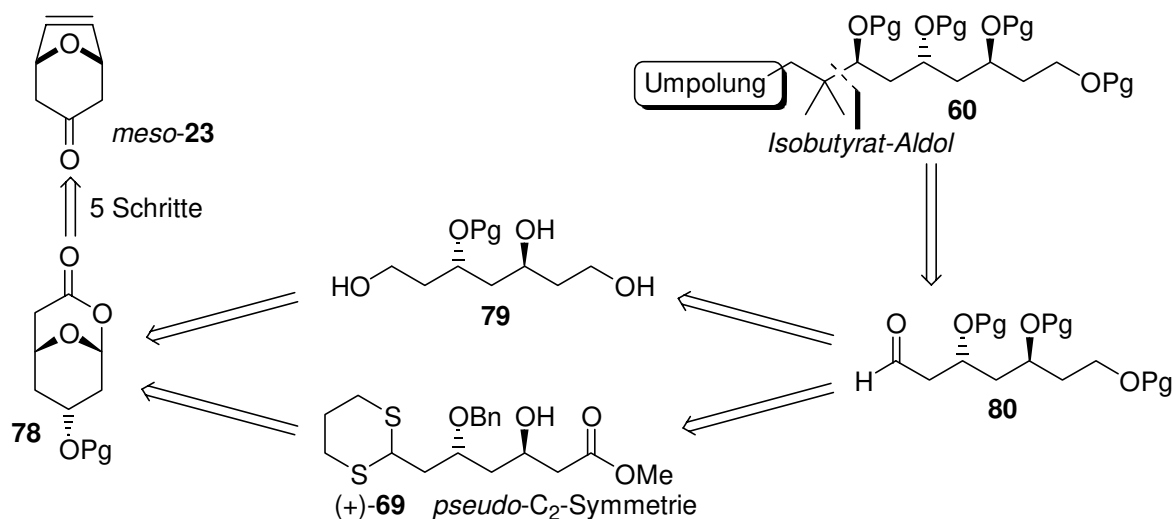
Folgt man der von T. Lampe entwickelten Strategie der doppelten Lactonöffnung zum acyclischen C7-Baustein, so erfordert die Darstellung eines als Vorläufer geeigneten Aldehyds **80** aus dem bicyclischen Lacton **78** in jedem Falle 6 Reaktionsschritte; die Schutzgruppen für die Alkoholfunktionen an C1 und C3 sind dabei frei wählbar und ermöglichen eine orthogonale Schützung. Leider zeigten die Untersuchungen zur Umwandlung des Dithians in den benötigten Aldehyd, daß diese Reaktion nach den verwendeten Methoden nur mit unbefriedigenden Ausbeuten durchzuführen sind.<sup>80</sup>

Aldehyd **80** kann, wie bereits beschrieben, auf den *pseudo*-C<sub>2</sub>-symmetrischen Polyacetatbaustein **69** zurückgeführt werden; zur Generierung der zur Aldolreaktion benötigten Aldehydfunktion können beide Termini verwendet werden (Schema 15). Hydroxyester **69** wiederum ist in 2 Schritten aus dem bicyclischen Lacton **78** darstellbar, welches seinen Ursprung im Stammbicyclus *meso*-**23** hat. Alternativ sollte **80** aus dem Triol **79** darstellbar sein, welches seinerseits über eine vollständige Reduktion aus **78** abzuleiten ist. Die Differenzierung der drei Alkoholfunktionen sollte möglich sein; so sollte das 1,3-Diol als cyclisches Acetal geschützt werden können, und der verbleibende primäre Alkohol kann oxidiert werden. Durch Schutzgruppenmanipulationen oder selektive Oxidation sollte später auch die Differenzierung der beiden acetalischen Alkoholfunktionen möglich sein. Da die Triolstrategie in wenigen Stufen die erfolgreiche Darstellung eines Aldehyds ähnlich **80** verspricht, wurde zunächst dieser Weg untersucht.

<sup>78</sup> Der Begriff der Umpolung wurde von Seebach Ende der sechziger Jahre in die Literatur eingeführt; sie bezeichnet die Fähigkeit bestimmter chemischer Gruppen zur Stabilisierung von  $\alpha$ -Anionen einhergehend mit der Verringerung des pK<sub>a</sub>-Wertes an dieser Position: a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639; b) Seebach, D.; Kolb, M. *Chem. Ind.* **1974**, 686; c) Lever, O. W. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1943; d) Gröbel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis* **1977**, 357; e) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239.

<sup>79</sup> Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover **1996**.

<sup>80</sup> Gaertzen, O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1996**.



**Schema 15:** Retrosynthetische Analyse des C1-C9-Fragments der Bryostatine

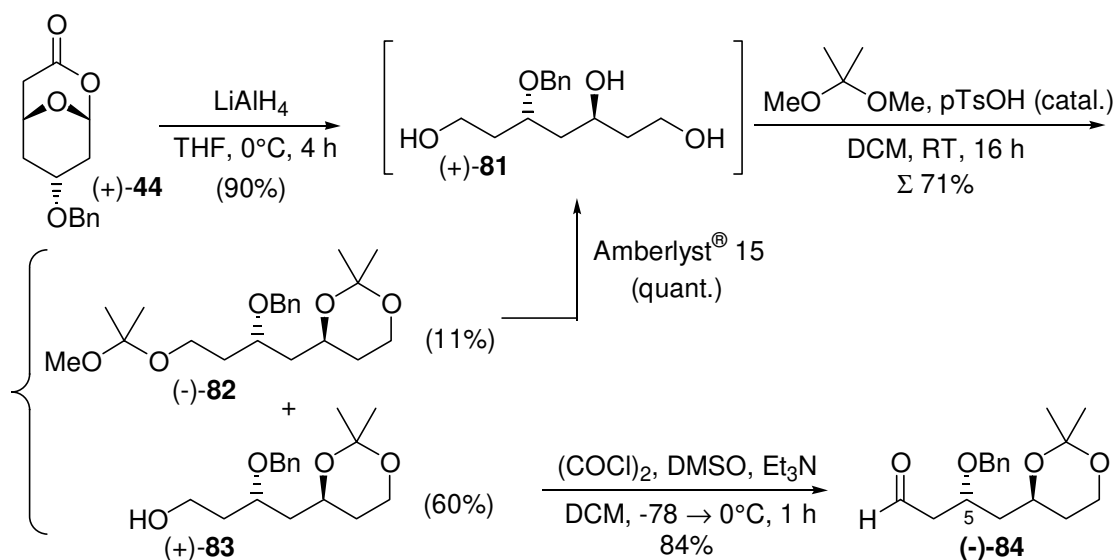
### 3.5. „Triolstrategie“ - vollständige Reduktion von 7-Benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on

#### 3.5.1. Darstellung des C5-benzylgeschützten C1-C7-Aldehyds

In Anlehnung an die Fragmentsynthese von Rifamycin S durch Rama Rao<sup>81</sup> wurde zunächst das bicyclische Lacton (+)-**44** mit 3 eq. Lithiumaluminiumhydrid unter Eiskühlung zum Triol reduziert. Ein Problem bei der anschließenden wäßrigen Aufarbeitung und der Isolierung des Triols aus dem Reaktionsgemisch liegt in der hohen Polarität des Produkts begründet, die eine hohe Wasserlöslichkeit vermuten läßt. Mit Hilfe der „nicht-wäßrigen Aufarbeitung“<sup>82</sup> konnte dieses Problem elegant gelöst werden. Das entstehende Aluminiumhydroxid wurde anschließend problemlos von der organischen Phase abfiltriert und das Triol (+)-**81** in guter Ausbeute erhalten (Schema 16).

<sup>81</sup> Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717.

<sup>82</sup> Plessner, T. *Dissertation*, Universität Hannover **1996**. Für Details sei auf den experimentellen Teil verwiesen.



**Schema 16:** Reduktion des bicyclischen Lactons und Darstellung von Aldehyd (-)-**84** über das Triol (+)-**81**

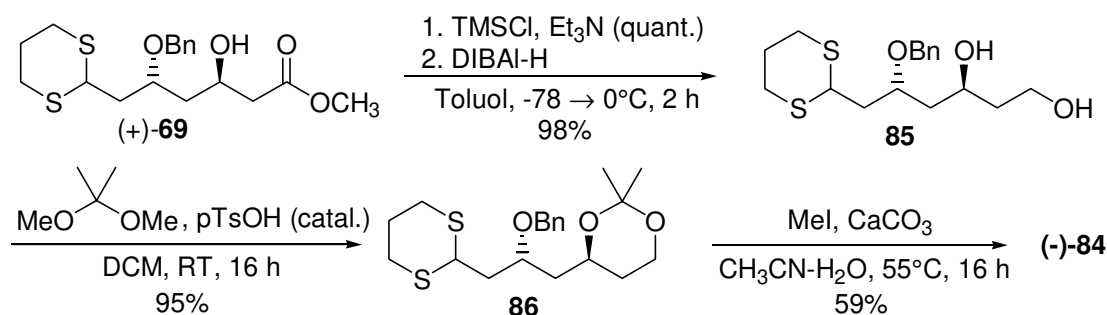
Anschließend wurde das 1,3-Diol als Isopropylidenacetal geschützt; dazu wurde eine Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan durchgeführt. Zunächst war lediglich die Bildung des gewünschten Produktes (+)-**83** zu beobachten, noch bevor jedoch das gesamte Edukt umgesetzt war, entstand parallel dazu mit zunehmender Reaktionsdauer das gemischte Acetal (-)-**82**. Das Verwenden von Aceton und Trimethylorthoformiat als wasserentziehendem Mittel führte bei schlechteren Ausbeuten zum gleichen Ergebnis. Das gemischte Acetal konnte jedoch in wenigen Sekunden durch Einsatz eines sauren Ionenaustauschers (z.B. Amberlyst® 15) quantitativ wieder in das Triol überführt werden.<sup>83</sup> Schlechtere Ausbeuten an Alkohol (+)-**83** lieferte die Verwendung von Aceton in Gegenwart von  $\text{CuSO}_4$ , auch wenn hier die Bildung des Nebenprodukts nicht beobachtet werden konnte. Die anschließende Swern-Oxidation des verbliebenen Alkohols lieferte in 84% Ausbeute den gewünschten Aldehyd (-)-**84**. So konnte in drei Stufen, ausgehend von Lacton (+)-**44**, ein Aldehyd dargestellt werden, der u. a. für das C1-C9-Fragment von Bryostatin Verwendung finden kann.

Aldehyd (-)-**84** wurde außerdem in einer alternativen Synthese in 6 Stufen ausgehend von (+)-**44** dargestellt (Schema 17). Durch Schutz des  $\beta$ -Hydroxyesters (+)-**69** mit  $\text{TMSCl}$  und Reduktion mit  $\text{DIBAL-H}$  wurde nach saurer Aufarbeitung Diol **85** erhalten. Anschließend wurde das Isopropylidenacetal **86** dargestellt und das Thioacetal unter alkylierenden Bedingungen<sup>84</sup> zum Aldehyd entschützt. Sieht man davon ab, daß der letzte Schritt in mäßiger Ausbeute funktioniert,<sup>85</sup> ist dieser Weg trotz doppelter Stufenzahl durchaus konkurrenzfähig.

<sup>83</sup> Durch Einsatz eines anderen Ionenaustauscherharzes (Amberlite® IRC-50) gelang Corey in seiner Synthese von Erythronolid die selektive Hydrolyse eines gemischten Acetals in Gegenwart eines Acetonids: Corey, E. J.; Trybulski, E. J.; Melvin, L. S., Jr.; Nicolaou, K. C.; Secrist, J. A.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; Falck, J. R.; Brunelle, D. J.; Haslanger, M. F.; Kim, S.; Yoo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618; Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S., Jr.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620.

<sup>84</sup> Kolb, H. C.; Ley, S. V.; Slavin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2735.

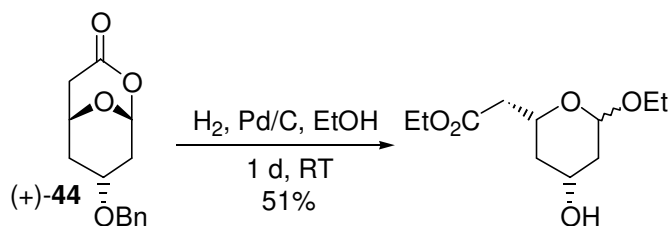
<sup>85</sup> Mit  $\text{Hg(II)}$ -Salzen wurden an anderer Stelle bessere Ergebnisse erzielt; vgl. dazu auch Kap. 3.6.1. und: Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1999**, 797.



**Schema 17:** Alternativer Zugang zu Aldehyd (-)-**84** über gezielte doppelte Lactonöffnung

### 3.5.2. Darstellung des C5-silylgeschützten C1-C7-Aldehyds

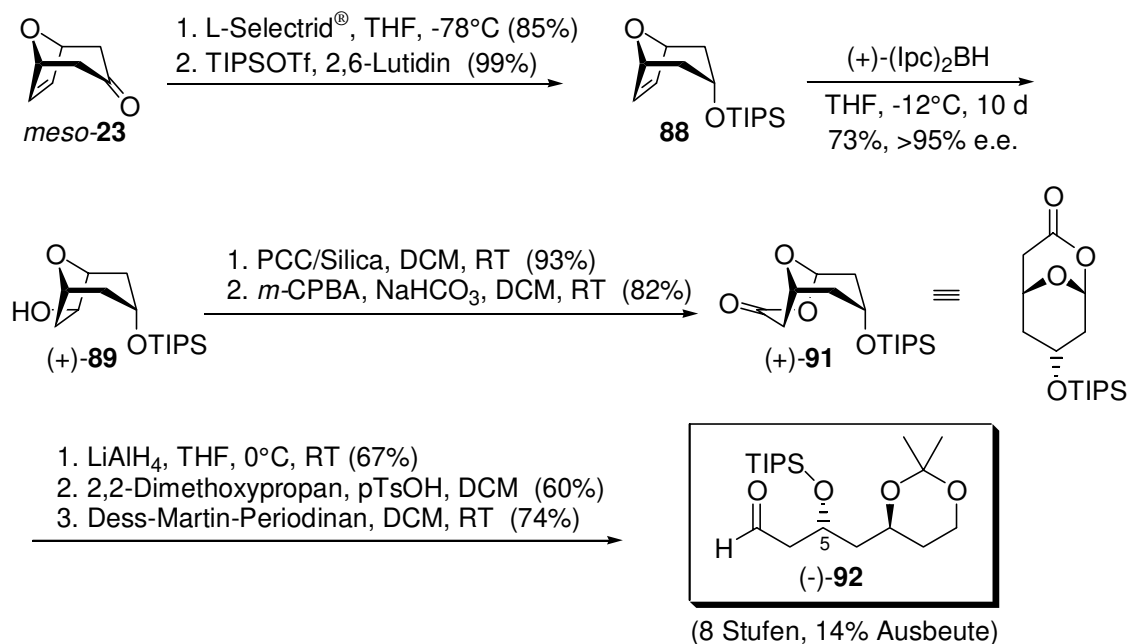
Um eine möglichst große Schutzgruppenflexibilität zu erreichen, sollte als Alternative zur benzylischen Schutzgruppe ein Triisopropylsilylether eingeführt werden; dies sollte zunächst durch



Umschützen auf der Stufe des bicyclischen Lactons erreicht werden. Unter den gewählten Hydrierungsbedingungen wurde jedoch nicht nur der Benzylether gespalten, sondern gleichzeitig auch das bicyclische Lacton zum monocyclischen gemischten Ethylacetal geöffnet. Aus diesem Grunde wurde die Darstellung des TIPS-Ethers auf einer frühen Stufe der Synthese durchgeführt. Ausgehend vom reduzierten bicyclischen Alkohol aus *meso*-**23** wurde nach Schutz der OH-Funktion mittels TIPS-Triflat über die bekannte Synthesesequenz das Lacton (+)-**90** generiert (Schema 18). Dieses wurde durch Totalreduktion mit LiAlH<sub>4</sub>, Schützen des 1,3-Diols als Acetonid und Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan<sup>86</sup> in den Aldehyd (-)-**91** überführt.<sup>87</sup> Die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte katalytische asymmetrische Aldolreaktion (*vide infra*) lieferte jedoch unbefriedigende Ergebnisse.

<sup>86</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277; Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.

<sup>87</sup> Eine Oxidation nach Swern lieferte hier die unbefriedigende Ausbeute von 37%.



**Schema 18:** Darstellung des silylgeschützten Aldehyds (-)-**91**

### 3.5.3. Asymmetrische Crotylborierung nach Brown

Zum Aufbau der Stereochemie an C7 unter gleichzeitiger Addition einer Isobutyrateinheit stehen eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung.<sup>88</sup> Das Scheitern von chelatkontrollierten Reaktionen nach Mukaiyama und Sakurai zu diesem Zweck war der Anlaß, nach Alternativen zu suchen.<sup>89</sup> Eine wohlbekannte Methode zur stereoselektiven C-C-Verknüpfung basiert auf der Verwendung chiraler allylischer Borane, wie sie von H. C. Brown in die organische Synthesechemie eingeführt wurden.<sup>90</sup> Die Leistungsfähigkeit dieser Reaktion konnten erst kürzlich Schinzer *et al.* in ihrer Synthese des aus Myxobakterien isolierten Naturstoffs Epothilon A demonstrieren,<sup>91</sup> und auch in einer Fragmentsynthese zu den Phorboxazolen A und B fand eine asymmetrische Allylborierung Anwendung.<sup>92</sup>

Zur Durchführung der Reaktion wurde zunächst feinverteiltes (+)-Diisopinocampheylboran<sup>93</sup> dargestellt, welches nach kurzer Aufreinigung bei 0°C mit 3,3-Dimethyl-1,2-propadien versetzt wurde.<sup>94</sup> Das *in situ* gebildete (3,3-Dimethylallyl)-diisopinocampheylboran **92** wurde bei -78°C mit Aldehyd (-)-**84** umgesetzt; als Produkt wurde neben Pinanol der Allylalkohol **93** als 3:1-Epimerengemisch an C7 nach aufwendiger säulenchromatographischer Reinigung in einer schlechten Ausbeute von 36% erhalten (Schema 19).

<sup>88</sup> Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover **1996**; Gaertzen, O. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1996**.

<sup>89</sup> Zu chelatkontrollierten Aldolreaktionen siehe z.B.: Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542.

<sup>90</sup> Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432, und dort zitierte Literatur.

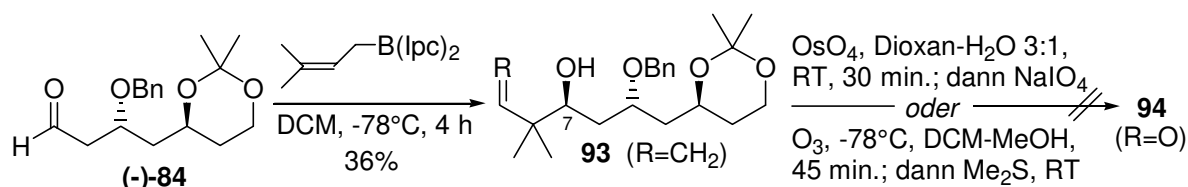
<sup>91</sup> Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Cordes, M. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543, und dort zitierte Literatur; ein umfassender Übersichtsartikel zur Chemie und Biologie der Epothilone findet sich in: Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2121.

<sup>92</sup> Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1905.

<sup>93</sup> Dargestellt aus  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  und (-)- $\alpha$ -Pinen.

<sup>94</sup> Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1215.





**Schema 19:** Asymmetrische Crotylborierung nach Brown

In einem Folgeschritt sollte der terminale Aldehyd generiert werden; die anschließende Ozonolyse zum Abbau des Olefins war jedoch nicht erfolgreich. Alternativ wurde eine Kombination aus Dihydroxylierung und Periodatspaltung versucht.<sup>95</sup> Das Resultat war wie im Falle der Ozonolyse eine Zersetzung des Startmaterials. Die bescheidenen Ergebnisse der Crotylborierung und diese ersten Versuche zur weiteren Funktionalisierung gaben Anlaß zur Überprüfung der Synthesestrategie. Schinzer *et al.*<sup>91</sup> erzielten im Rahmen ihrer Epothilon-Totalsynthese für die gleiche Reaktion an einem deutlich einfacheren Substrat eine Ausbeute von 49%, was für den vorliegenden Fall als Hinweis für ein geringes Optimierungspotential gewertet werden muß. Darüber hinaus ist die schlechte Stereoselektivität mit 3:1 zugunsten der gewünschten Verbindung nicht tolerabel. Aus den vorliegenden Gründen wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

### 3.5.4. Katalytische asymmetrische Aldolreaktion

Stereoselektive Aldolreaktionen sind ohne Zweifel zu den Reaktionen zu zählen, die im Rahmen der Synthese von Naturstoffen auf Polyacetat- und Polypropionat-Basis viele Problemstellungen der C-C-Bindungsknüpfung vereinfacht haben.<sup>96</sup> Im Zusammenhang mit einem steigenden Bedarf an optisch aktiven Substanzen seitens der pharmazeutischen und der Feinchemie ist es wünschenswert, Methoden zu entwickeln, die auch diesen Reaktionstyp industriell nutzbar machen. Als Konsequenz wurden in den letzten Jahren verstärkt Anstrengungen unternommen, katalytische asymmetrische Aldolreaktionen zu entwickeln, die potentiell auch in größeren Maßstäben einfach und kostengünstig durchführbar sein sollten. Entwickelt wurden viele katalytische Varianten der Aldoladdition aus stöchiometrischen Reaktionen, bei denen als Methylenkomponente präformierte latente Enolate wie z.B. Silylenolether oder Silylketenacetale eingesetzt werden.<sup>97</sup> Diese latenten Enolate, bei denen die Enolatbildung und -fixierung in einem separaten Prozeß der eigentlichen Aldolreaktion vorgeschaltet ist, reagieren in einer Folgereaktion unter Aktivierung mit substöchiometrischen Mengen einer Lewis-Säure mit der elektrophilen Komponente.

Prinzipiell unterscheidet sich die katalytische Aldolreaktion nur unwesentlich von der stöchiometrischen Variante, wie sie von Mukaiyama durchgeführt wurde; die Vorteile liegen aber gerade bei asymmetrischen, nicht-chelatkontrollierten Reaktionen auf der Hand. Bei der Katalysator-kontrollierten asymmetrischen Aldolreaktion muß die chirale Lewis-Säure, die

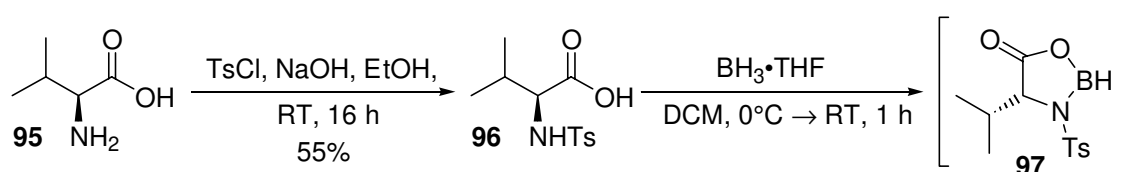
<sup>95</sup> Mori, Y.; Kohchi, Y.; Suzuki, M.; Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 631.

<sup>96</sup> Ein Übersichtartikel zu katalytischen asymmetrischen Aldolreaktionen mit latenten Enolaten findet sich in: Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.

<sup>97</sup> Ein Beispiel: Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276 (stöchiometrische Anwendung); Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4927 (katalytische Variante).

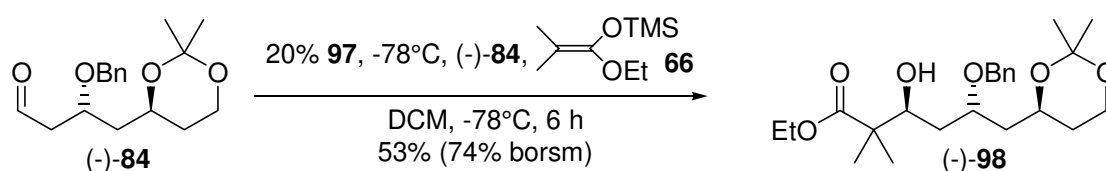
für den asymmetrischen Verlauf der Aldolreaktion verantwortlich ist, nur in substöchiometrischer Menge zugegeben werden und kann in vielen Fällen zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden. Darüber hinaus bietet die Präformierung der Enolate die Möglichkeit zur kontrollierten und überprüfaren Enolatbildung.

Der *chiral pool* bietet einen kostengünstigen Zugang zu einer Vielzahl enantiomerenreiner Bausteine, die für die asymmetrische Induktion bei Aldolreaktionen Verwendung finden; ein Beispiel dafür sind die aus  $\alpha$ -Aminosäuren darstellbaren Oxazaborolidinone, wie sie von E. J. Corey<sup>98</sup> und S. Kiyooka<sup>97</sup> aus Valin bzw. Tryptophan entwickelt worden sind.<sup>99</sup> Für die Anwendung der katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion auf die vorliegende Problemstellung fiel die Wahl auf den aus Valin generierbaren Katalysator.<sup>100</sup> Nach gängigen Vorschriften wurde D-Valin zunächst N-tosyliert<sup>101</sup> und die entstandenen farblosen Kristalle mehrfach umkristallisiert, um die für katalytische Reaktionen nötige Reinheit des Katalysators zu erreichen (Schema 20). Das Oxazaborolidinon wird anschließend in Lösung *in situ* dargestellt und direkt für die Aldolreaktion verwendet.



**Schema 20:** Darstellung des Oxazaborolidinon-Katalysators aus D-Valin

Die Reaktion wurde zunächst wie in der Literatur beschrieben durchgeführt. Der *in situ* dargestellte Katalysator **97** wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropfenweise zunächst mit einer Lösung von Aldehyd (**-84**) in DCM versetzt, gefolgt von 1.5 eq. des Silylketenacetals **66** (Schema 21). Sowohl die Reaktionskontrolle als auch die säulenchromatographische Trennung von Startmaterial und Aldolprodukt gestaltete sich schwierig und lieferte den  $\beta$ -Hydroxyester (**-98**) zunächst in lediglich 40% Ausbeute.



**Schema 21:** Katalytische asymmetrische Aldolreaktion nach Kiyooka

Durch Variation der Reaktionsbedingungen wurde versucht, die erzielte Ausbeute weiter zu steigern. Unter Berücksichtigung der in der Literatur von Kiyooka beschriebenen Reaktionsparameter, die zum Teil widersprüchliche Informationen zur Reaktionsführung enthalten,<sup>102</sup> wurde sowohl das Lösungsmittel (Propionitril, Nitroethan), die Menge an

<sup>98</sup> Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907.

<sup>99</sup> Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung synthetischer Oxazaborolidinone; siehe dazu u.a.: Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1729.

<sup>100</sup> Für eine erfolgreiche Anwendung in einer C1-C9-Fragmentsynthese der Bryostatine siehe Ref. 69.

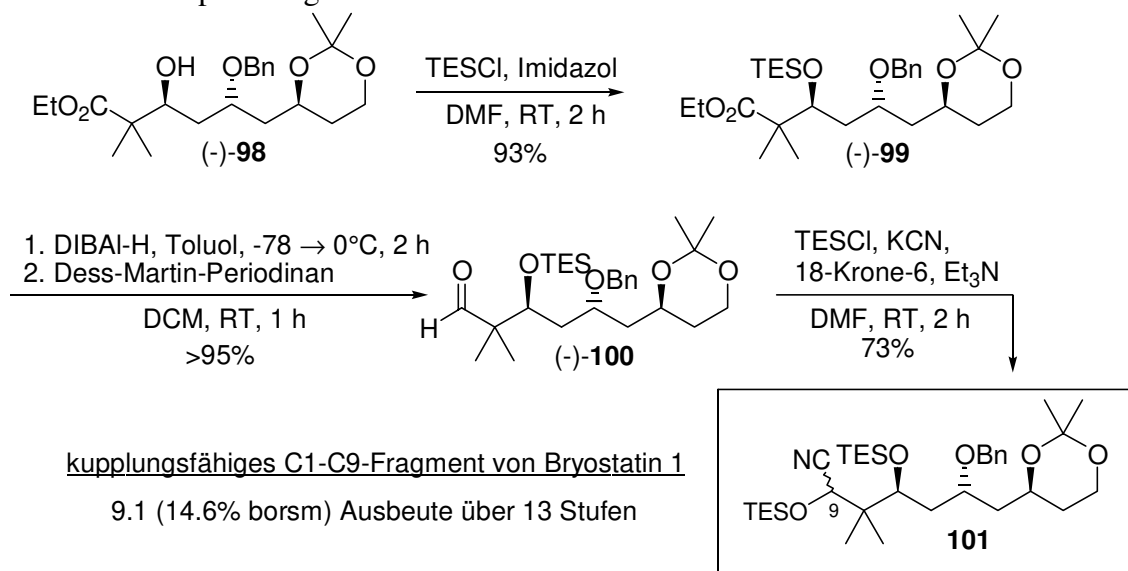
<sup>101</sup> McChesney, E. W.; Swann, W. K., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1116; siehe auch: Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, 2nd. Ed., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg **1994**.

<sup>102</sup> Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276; Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4927; Kiyooka, S.; Kira, H.; Hena, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2597; Kiyooka, S.; Hena, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2181; Kiyooka, S.; Yamaguchi, T.; Maeda, H.; Kira, H.; Hena, M. A.; Horiike, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3553; Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371.

Katalysator (20 - 40 Mol-%) und auch die Reaktionstemperatur und -zeit variiert. Durch langsame Zugabe des Ketenacetals zu Beginn der Reaktion und zusätzliche Gabe desselben während der Reaktion konnte eine Ausbeutesteigerung auf 53% erreicht werden. Gleichzeitig konnte ein Teil des Edukts zurückgewonnen werden, so daß sich die umsatzbereinigte Ausbeute zu 74% berechnen läßt.<sup>103</sup>

### 3.5.5. Komplettierung der ersten C1-C9-Fragmentsynthese

Der so erhaltene  $\beta$ -Hydroxyester (-)-**98** wurde mit TESCl umgesetzt und der erhaltene TES-Ether (-)-**99** in einem zweistufigen Reduktions-Oxidations-Prozeß<sup>104</sup> in sehr guter Ausbeute in den korrespondierenden Aldehyd (-)-**100** überführt (Schema 22). Durch Umsetzen mit KCN und TESCl in DMF<sup>105</sup> mit katalytischen Mengen Kronenether bei RT konnte zunächst (auch bei Reaktion über Nacht) keine Bildung des gewünschten TES-geschützten Cyanhydrins beobachtet werden. Die Zugabe von wenigen Tropfen Triethylamin zur Neutralisation ermöglichte schließlich die Darstellung des geschützten Cyanhydrins **101**, welches als 2:3-Epimerengemisch an C9 in einer isolierten Ausbeute von 73% anfiel.



**Schema 22:** Kupplungsfähiges A-Fragment von Bryostatin 1

Die erfolgreiche Generierung des als TES-Ether geschützten Cyanhydrins **101** schließt die Synthese eines kupplungsfähigen, acyclischen C1-C9-Bausteins der Bryostatine über 13 Stufen (ausgehend von *meso*-**23**) mit einer Gesamtausbeute von 9.1% (14.6% umsatzbereinigt) ab. Auch wenn sowohl die chemische als auch die optische Ausbeute gut ist, kann die Synthese im Rahmen der angestrebten Totalsynthese von Bryostatin 1 und auch im Vergleich mit den literaturbekannten Synthesen (vgl. dazu Kap. 3.1.) nicht vollständig überzeugen. Aus diesem Grunde wurde nach einer alternativen Route gesucht.

<sup>103</sup> Zur Bestimmung der Stereochemie siehe Kap. 3.6.2.

<sup>104</sup> Ein Versuch zur selektiven Reduktion zum Aldehyd mit ca. 1.1 eq. DIBAL-H bei -85 °C blieb erfolglos.

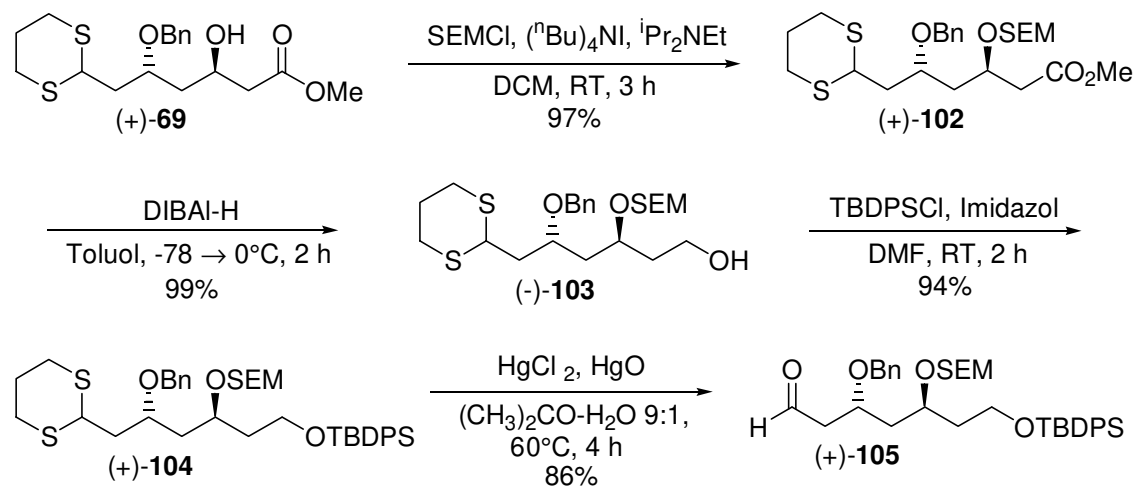
<sup>105</sup> Young, W. B.; Masters, J. J.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5228; Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M. *Synthesis* **1978**, 219.

### 3.6. „Dithianstrategie“ - gezielte doppelte Lactonöffnung

#### 3.6.1. Darstellung des C1-C7-Aldehyds aus (+)-69

Die Triolstrategie ließ eine freie Wahl der Schutzgruppen an C1 und C3 nicht zu, da die Verwendung des Isopropylidenacetals eine notwendige Bedingung für die Differenzierung der drei Hydroxyfunktionen ist. Um zwei orthogonale Schutzgruppen an diesen Positionen zu etablieren, wären mindestens drei zusätzliche Schritte auf einer späteren Synthesestufe notwendig. Als Ausweg bleibt die in sehr guten Ausbeuten verlaufende gezielte doppelte Öffnung des bicyclischen Lactons *via* saure Methanolyse und Transthoacetalisierung. Allerdings stellt sich das Problem der Umwandlung des Thioacetals in den korrespondierenden Aldehyd erneut; der Entschützung wurde jedoch ein großes Optimierungspotential eingeräumt.

Zur Entwicklung von Hydroxyester (+)-69 wurde zunächst der freie Alkohol als Trimethylsilylethoxymethyl- (SEM-) acetal geschützt und anschließend in bekannter Reaktionsfolge der Ester mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und als TBDPS-Ether geschützt. Alle drei Reaktionen konnten mit sehr guten chemischen Ausbeuten realisiert werden. Zur Entschützung des Dithians (+)-104 wurden verschiedene Methoden untersucht, darunter der Einsatz von Eisentrinitrat-Nonahydrat,<sup>106</sup> Oxone<sup>®</sup>,<sup>107</sup> DDQ<sup>108</sup> und SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>/DCM-H<sub>2</sub>O.<sup>109</sup> Alle angewendeten Methoden führten jedoch zu Zersetzung des Startmaterials. Die erfolgreiche Entschützung gelang schließlich durch Einsatz von Quecksilber(II)-Chlorid und HgO als Base.<sup>110</sup> In 86% Ausbeute konnte so der Aldehyd (+)-105 dargestellt werden.<sup>111</sup>



**Schema 23:** Darstellung von Aldehyd (+)-105

<sup>106</sup> Hirano, M.; Ukawa, K.; Yakabe, S.; Morimoto, T. *Synth. Comm.* **1997**, 27(9), 1527.

<sup>107</sup> Checcherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Epifano, F.; Rosati, O. *Synlett* **1996**, 767.

<sup>108</sup> Tanemura, K.; Dohya, H.; Imamura, M.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 453.

<sup>109</sup> Hojo, M.; Masuda, R. *Synthesis* **1976**, 678.

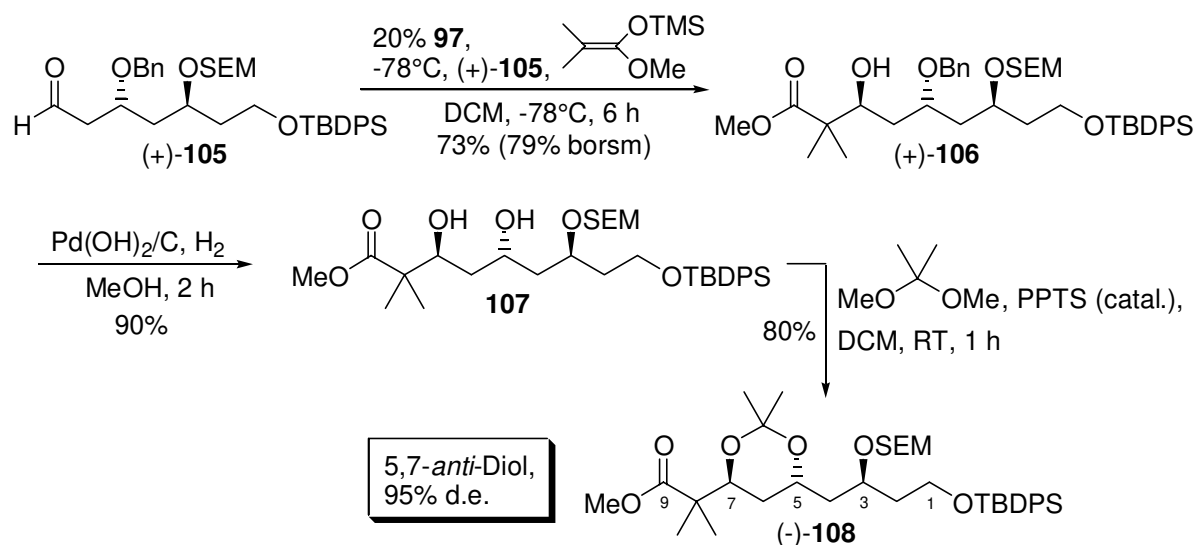
<sup>110</sup> Seebach, D.; *Synthesis* **1969**, 17.

<sup>111</sup> Ein vergleichbares System wurde von P. Wolbers ähnlich erfolgreich mit Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> und CaCO<sub>3</sub> entschützt: Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1999**, 797; siehe auch: Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5021; Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 15.

### 3.6.2. Katalytische asymmetrische Aldoladdition und Aufklärung der Stereochemie

Zur Einführung der Isobutyrat-Einheit wurde, wie bereits zuvor mit Aldehyd (-)-**84**, eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion mit dem aus D-Valin abgeleiteten chiralen Oxazaborolidinon durchgeführt. Auch hier wurden verschiedene Parameter variiert, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu ermitteln. Dabei wurden erneut die besten Ergebnisse erzielt, wenn das Ketenacetal zunächst langsam als verdünnte Lösung und anschließend zur Vervollständigung des Umsatzes zusätzliche Mengen unverdünnt zugegeben wurden. So konnte eine chemische Ausbeute von 73% (79% umsatzbereinigt) an gewünschtem Additionsprodukt (+)-**106** erreicht werden (Schema 24).

Zur Bestimmung sowohl der absoluten Stereochemie als auch der Diastereoselektivität wurde der Benzylether an C5 mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C in MeOH unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre katalytisch hydriert. Anschließend wurde das Diol **107** durch Umacetalisierung in das Isopropylidenacetal (-)-**108** überführt. Die *anti*-Konfiguration der beiden Alkoholgruppen an C5 und C7 wurde nach einer Methode von Rychnovsky *et al.* anhand der Lage der Signale der beiden Methylgruppen am Acetonid im <sup>13</sup>C-NMR bestimmt.<sup>112</sup> Mit Kenntnis der absoluten Konfiguration an C5 ist somit auch die absolute Stereochemie an C7 festgelegt. Die Diastereoselektivität der Aldoladdition wurde für (-)-**108** anhand der Aufspaltung des <sup>1</sup>H-NMR-Signals des einen Protons an C6 ( $\delta=2.24$  ppm für das *minor* bzw.  $\delta=2.19$  ppm für das *major* Diastereomer,  $\Sigma=1$  H) zu 95% *d.e.* ermittelt.

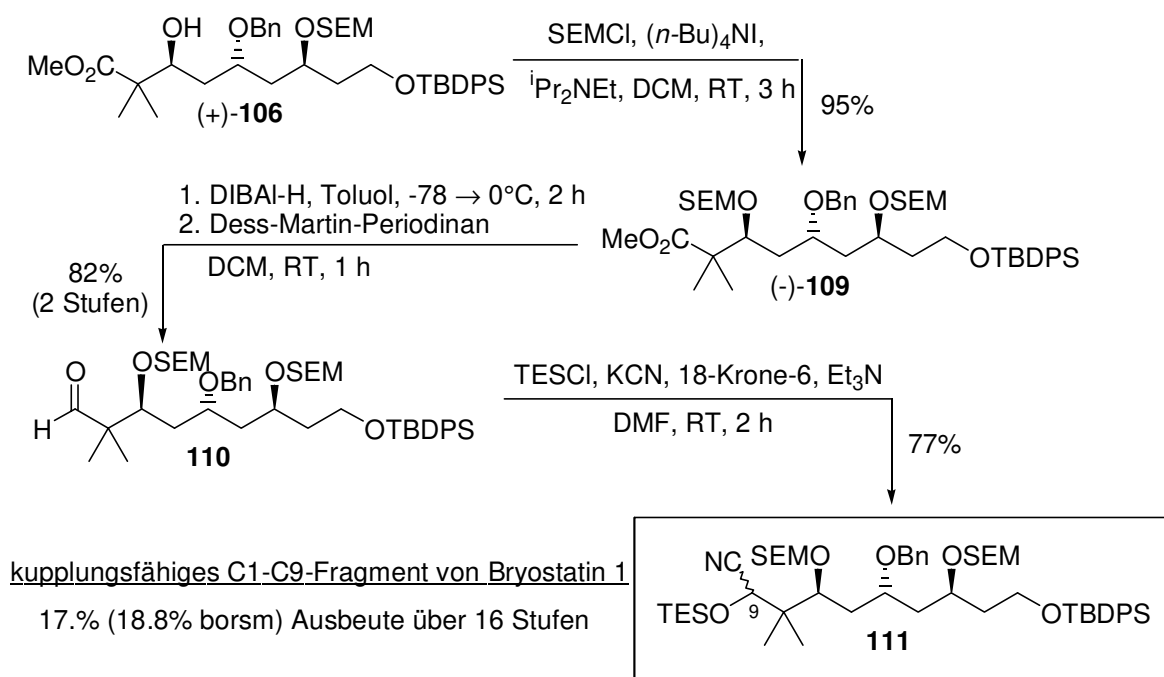


**Schema 24:** Aldolreaktion nach Kiyooka und Bestimmung der Stereochemie

<sup>112</sup> Rychnovsky, S. D.; Skalizky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099.

### 3.6.3. Komplettierung der zweiten C1-C9-Fragmentsynthese

Der zur Bestimmung der Konfiguration dargestellte Ester (-)-**108** ist ein Beispiel für einen geschützten C1-C9-Baustein der Bryostatine. Der  $\beta$ -Hydroxyester (+)-**106** bietet alle Möglichkeiten für ein flexibles Schutzgruppenkonzept. Auf dieser Stufe kann der Benzylether problemlos entfernt werden; diese Entschützung könnte zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der Totalsynthese, z.B. in Gegenwart der Doppelbindungen an C13 und C21 sowie an C16, möglicherweise Probleme bereiten. Darüber hinaus erscheint der gezielte Schutz von C5 in Gegenwart des neopentylischen Alkohols an C7 durchaus möglich, so daß hier ausreichende Flexibilität bezüglich der Wahl geeigneter Schutzgruppen gegeben ist. Für die folgende Syntheseroute wurde der Benzylether zunächst beibehalten und der freie Alkohol an C7 als SEM-Acetal geschützt (Schema 25).<sup>113</sup>



**Schema 25:** Abschließende Schritte zum C1-C9-Fragment der Bryostatine

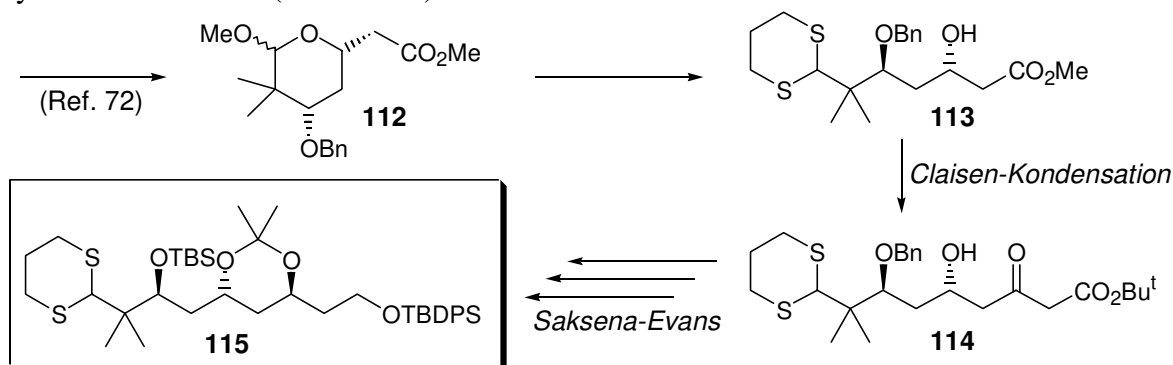
Anschließend wurde über Reduktion des Esters mit DIBAL-H und anschließender Oxidation des Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan der Aldehyd **110** generiert, der abschließend nach der zuvor entwickelten Methode in das TES-geschützte Cyanhydrin (3:1-Epimerengemisch an C9) überführt wurde. So konnte diese Reaktionssequenz in 17% (18.8% umsatzbereinigt) chemischer Ausbeute über 16 Stufen (ausgehend von *meso*-**23**) erfolgreich und mit hohem Diastereomerenüberschuß realisiert werden. Unter Berücksichtigung der Kupplungsfähigkeit des Cyanhydrins **111** ist die Gesamtausbeute trotz der erhöhten Stufenzahl im Vergleich zu literaturbekannten Fragmentsynthesen anderer Arbeitsgruppen als sehr gut zu bezeichnen.

Parallel zu den beschriebenen Synthesebemühungen gelang A. Vakalopoulos in einer Weiterentwicklung der Fragmentsynthese von J. Weiß (vgl. Kap. 2.2) ebenfalls die Darstellung eines kupplungsfähigen C1-C9-Fragments der Bryostatine.<sup>114</sup> Schlüsselschritte dieser verbesserten Syntheseroute sind die Öffnung des Methylacetals **112** mit

<sup>113</sup> Die Umwandlung von Bryostatin 2 in Bryostatin 1 (und damit die Differenzierung freier OH-Gruppen an C3 und C7) wurde beschrieben: Pettit, G. R.; Sengupta, D.; Herald, C. L.; Sharkey, N. A.; Blumberg, P. M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 856.

<sup>114</sup> Vakalopoulos, A. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover **1999**.

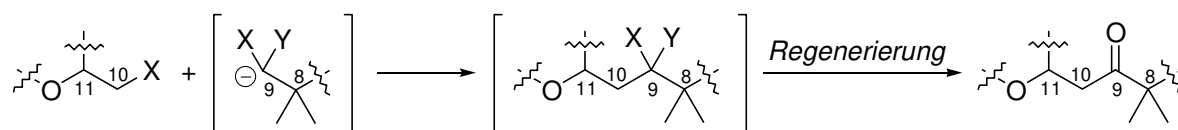
1,3-Propanedithiol zur Generierung einer Umpolung an C9 sowie die Claisen-Kondensation von *tert.*-Butylacetat und **113** mit anschließender stereoselektiver Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **114** mit  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  nach Saksena-Evans.<sup>115</sup> Trotz des racemischen Startmaterials konnte in 14 Stufen und 25% Ausbeute ein kupplungsfähiges A-Fragment **115** synthetisiert werden (Schema 26).



**Schema 26:** C1-C9-Fragmentsynthese nach A. Vakalopoulos

### 3.6.4. Kupplungsreaktion des A-Fragments mit geeigneten Modellverbindungen

Um eine effiziente Kupplung des A- und B-Fragments zum C1-C16-Segment der Bryostatine über eine  $\text{S}_{\text{N}}$ -Reaktion zu erreichen, müssen bei Einsatz eines durch Umpolung stabilisierten Acylanion-Synthons folgende Voraussetzungen erfüllt sein:



**Abb. 6**

- hohe Nukleophilie des C9-Acylanion-Äquivalents, welches selektiv darstellbar und für gewisse Zeit stabil sein muß, um der sich aufbauenden sterischen Hinderung bei der Bindungsknüpfung entgegenzuwirken;
- sehr gute Fluchtgruppenqualität an C10, um sterische und elektronische Behinderungen ( $\beta$ -Sauerstoff-Effekt) zu kompensieren;
- Effiziente und chemoselektive Regeneration der Carbonylfunktion aus dem gekuppelten A/B-Baustein, der bereits eine hohe Komplexität aufweist.

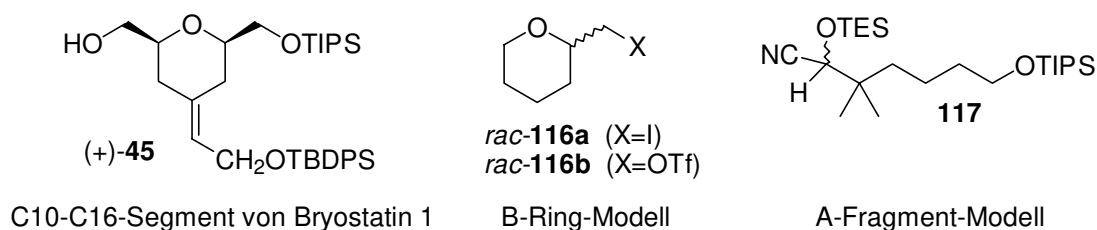
Die Verwendung von Cyanhydrinen zur Generierung einer Umpolung ist eine wohlbekanntete Methode; klassisches Beispiel hierfür ist die Benzoin-Kondensation von Benzaldehyd in Gegenwart von Cyanid.<sup>116</sup> Die bei der Reaktion intermediär gebildeten Cyanhydrine können unter den herrschenden Bedingungen deprotoniert werden, und das Cyanid fungiert neben dem Phenylrest als zusätzliche anionenstabilisierende Gruppe. Bei Verwendung O-geschützter Cyanhydrine<sup>117</sup> sollte durch die Wahl der Schutzgruppe sowohl auf die Regenerierbarkeit der Carbonylfunktion als auch auf die Stabilität und somit auch auf die Reaktivität des erzeugten aliphatischen Carbanions Einfluß genommen werden können.

<sup>115</sup> Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

<sup>116</sup> Wiberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5371.

<sup>117</sup> Albright, D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207, und dort zitierte Literatur.

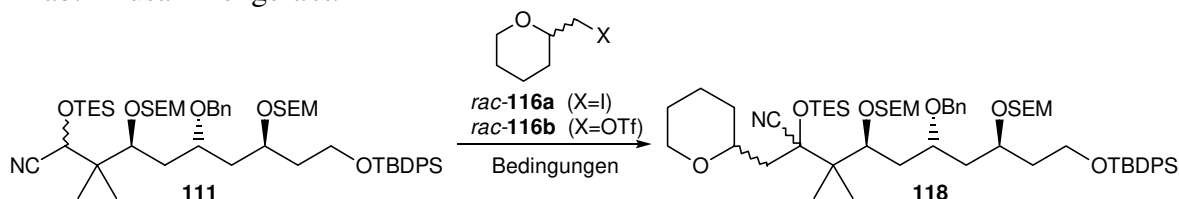
Diesbezügliche Untersuchungen wurden von T. Lampe an den Modellverbindungen **116a/b** und **117** durchgeführt und auf das vollständig funktionalisierte B-Fragment (+)-**45** übertragen (Abb. 7).<sup>118</sup>



**Abb. 7**

Dabei erwies sich das TES-geschützte Cyanhydrin **117** als geeignetes Anionenäquivalent, welches erfolgreich mit entsprechenden Iodid- bzw. Triflat-substituierten Substraten **116a** bzw. **116b** umgesetzt werden konnte. Als Base hatte sich eine Kombination aus LDA in THF mit HMPA als Cosolvens<sup>119</sup> bewährt. Die Regeneration der Ketofunktion gelang durch Silyletherspaltung mit TBAF. Die Übertragung der ermittelten Reaktionsbedingungen auf das C10-C16-Fragment (+)-**45** lieferte zufriedenstellende Resultate.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Reaktionsbedingungen auf das richtige C1-C9-Fragment von Bryostatin angewendet und ggf. angepaßt werden. Als Modell für das B-Fragment diente das in Abb. 7 vorgestellte racemische (2-Tetrahydropyranyl)-methyljodid *rac*-**116a** bzw. das entsprechende Triflat *rac*-**116b**. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.



#	B-Modell	Base/Cosolvens	Bedingungen	Resultat
a	<i>rac</i> - <b>116a</b>	LDA/HMPA	15' -78°C, <b>111</b> , 40' -78°C, → RT	Zersetzung
b	<i>rac</i> - <b>116a</b>	LDA/HMPA	15' -50°C, <b>111</b> , 20' -78°C, → RT	<b>111</b> + <b>110</b>
c	<i>rac</i> - <b>116a</b>	KHMDS/18-C-6	15' -90°C, <b>111</b> , 15' -90°C, → RT	Zersetzung
d	<i>rac</i> - <b>116b</b>	LDA/HMPA	15' -78°C, <b>111</b> , 20' -78°C, → RT	<b>111</b> (66%)
e	<i>rac</i> - <b>116b</b>	LDA/HMPA	15' -50°C, <b>111</b> , 20' -78°C, → RT	<b>118</b> (67%)
f	<i>rac</i> - <b>116b</b>	LiHMDS	15' -50°C, <b>111</b> , 20' -78°C, → RT	Zersetzung
g	<i>rac</i> - <b>116b</b>	KHMDS/18-C-6	15' -50°C, <b>111</b> , 20' -78°C, → RT	<b>110</b> + <b>118</b>

**Tab. 1:** Ergebnisse der Kupplungsversuche

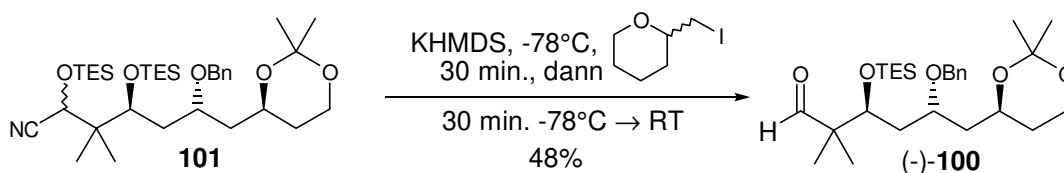
Es wird deutlich, daß der Einsatz des Iodids als Fluchtgruppe in keinem Fall zu verwertbaren Ergebnissen führte. Die angestrebte S<sub>N</sub>-Reaktion fand nicht statt, stattdessen wurde bei längerer Reaktionszeit bei RT Zersetzung des Startmaterials beobachtet (Eintrag a, c). Wurde das Gemisch aus Base und Cyanhydrin für kurze Zeit auf höhere Temperaturen erwärmt, so fand zwar sichtlich Deprotonierung statt (Verfärbung der Reaktionslösung), aber

<sup>118</sup> Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover 1996.

<sup>119</sup> Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3843.



die Fluchtgruppenaktivität des Iodids reichte offensichtlich nicht aus, um das gebildete Anion abzufangen (Eintrag b). Stattdessen wurde als Nebenreaktion die Entschützung des Cyanhydrins zum Aldehyd beobachtet. Dies steht im Einklang mit einem Modellkupplungsversuch, der mit Cyanhydrin **101** durchgeführt worden war. Auch hier konnte nach Einwirken von KHMDS als Base lediglich der Aldehyd (-)-**100** als Produkt der Reaktion isoliert werden (Schema 27).

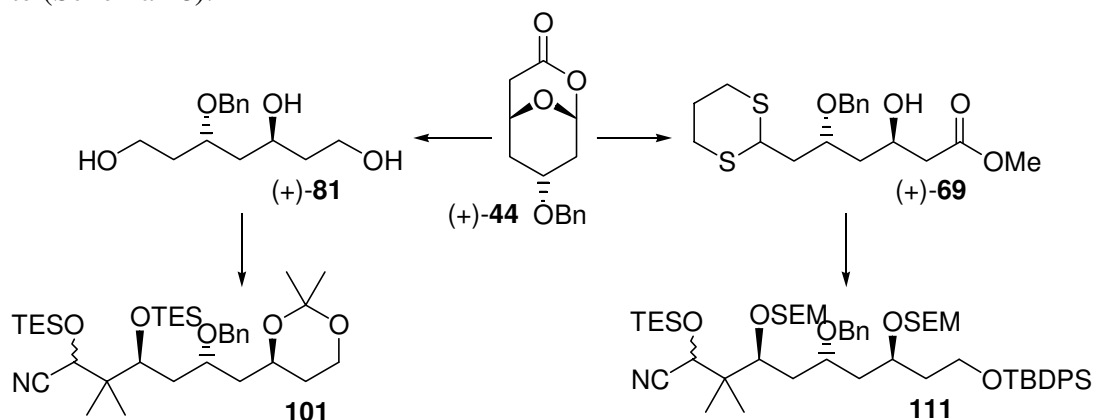


**Schema 27**

Ein Wechsel der Fluchtgruppe hin zum stärkeren Triflat führte zunächst bei Verwendung von LDA/HMPA nicht zum gewünschten Ergebnis. Die Zugabe des in HMPA gelösten Substrats bei -78°C und das Beibehalten der Zugabetemperatur zur vermeintlichen Vervollständigung der Deprotonierung führte lediglich zur Rückgewinnung größerer Mengen des Startmaterials (Eintrag d). Durch Zugabe einer Mischung aus Substrat, HMPA und wenigen Tropfen THF bei -78°C und Vervollständigung der Deprotonierung durch Ansteigenlassen der Temperatur auf -50°C über 15 min., gefolgt von der Zugabe des Triflats bei -78°C konnte schließlich das gewünschte Kupplungsprodukt (-)-**118** als Diastereomengemisch erhalten werden (Eintrag e). Eine Variation der Base unter Beibehaltung der Deprotonierungszeit bei erhöhten Temperaturen ergab keine Verbesserung (Eintrag f, g).

### 3.7. Fazit der eigenen C1-C9-Fragmentsynthesen

Ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**23**, das in 3 Schritten aus Aceton und Furan in guten Ausbeuten zugänglich ist, wurde in 5 Stufen das enantiomerenrein dargestellte bicyclische Lacton (+)-**44** erhalten. Über eine Totalreduktion des Lactons und Darstellung eines geschützten Aldehyds (-)-**84** wurde eine katalytische asymmetrische Aldoleaktion mit einem Ketenacetal zur C<sub>2</sub>-Verlängerung durchgeführt. Das in guter Ausbeute erhaltene Additionsprodukt wurde zum kupplungsfähigen, TES-geschützten Cyanhydrin **101** entwickelt, welches über 13 Stufen in 15.5% Ausbeute dargestellt werden konnte (Schema 28).



**Schema 28:** C1-C9-Fragmentsynthesen ausgehend von bicyclischem Lacton (+)-**44**

Alternativ wurde das von T. Lampe entwickelte C7-Synthon (+)-**69**, welches in zwei Stufen aus Lacton (+)-**44** zugänglich ist, in 4 Stufen in einen geeigneten Aldehyd überführt und ebenfalls einer katalytischen asymmetrischen Aldolreaktion unterworfen. In nachfolgenden Schritten konnte das TES-geschützte Cyanhydrin **111** in 18.8% Ausbeute über insgesamt 16 Stufen dargestellt werden. In einer Modellreaktion mit einem geeigneten B-Fragmentmodell wurde in 67% Ausbeute eine Modellkupplung realisiert, die den synthetischen Nutzen der geschützten Cyanhydrine zur C-C-Verknüpfung fortgeschrittener Syntheseintermediate aufzeigt.

## 4. C17-C27-Segmentsynthesen von Bryostatin 1

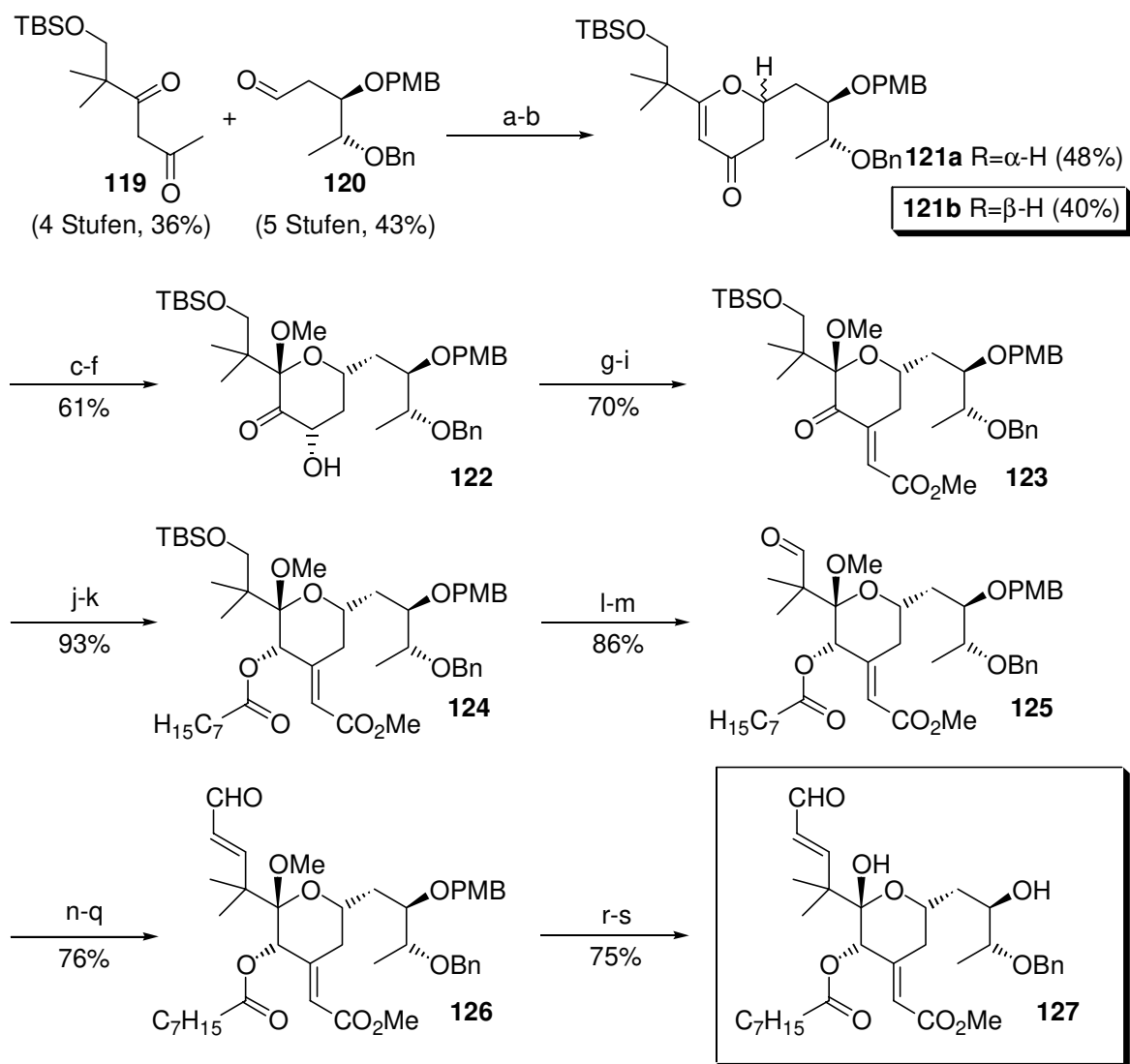
In der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann werden bereits seit einiger Zeit synthetische Anstrengungen zur asymmetrischen Synthese des C-Fragments unternommen.<sup>120</sup> Im Zuge dieser Untersuchungen traten in verschiedenen Stufen der Synthese immer wieder unerwartete Schwierigkeiten auf. Durch die intensive Zusammenarbeit mit den anderen Mitgliedern der Bryostatingruppe gestalteten sich die konzentrierten Synthesebemühungen als ein dynamischer und flexibler Prozeß, wobei die Synthesepanung situativ den gesammelten Erfahrungen angepaßt wurde. Wie bereits in Kap. 2.2.3. angedeutet, bietet eine vielstufige Synthese mannigfaltige Variationsmöglichkeiten, und nur wenige der möglichen Reaktionsfolgen führen zum gewünschten Ziel.

### 4.1. Literatur: C-Fragmentsynthese und Bryostatin-Analoga nach Wender *et al.*

Das C17-C27-Segment (Ring C) von Bryostatin 1 ist der komplexeste der drei Bryostatin-Fragmente; es ist ausgestattet mit 5 Stereozentren, darunter eine neopentyliche Halbacetalfunctionalität an C19, und einer *E*-konfigurierten exocyclischen Doppelbindung. Neben dem hohen synthetischen Anspruch, hervorgerufen durch die 6 vorhandenen Stereoelemente und die Vielzahl von Sauerstofffunctionalitäten, ist das C-Ringsegment Träger von vier Strukturmerkmalen, die für die pharmakologische Wirksamkeit als essentiell erkannt wurden (vgl. Kap. 1.1.). Ein naheliegender Schluß ist daher, einen vollständig funktionalisierten C-Ring mit einem möglichst einfachen Nordfragment zu verbinden, der lediglich die Aufgabe hat, die notwendige bioaktive Konformation sicherzustellen. Zu diesem Zweck wurde in der Arbeitsgruppe von P. A. Wender ein solches C-Segment synthetisiert, welches anschließend mit einem geeigneten „Tether“ überbrückt und umfangreichen biologischen Tests unterworfen wurde. Im Folgenden soll kurz die C-Ringsynthese, die zugleich die beste literaturdokumentierte Synthesesequenz für diesen Baustein darstellt, erläutert werden (Schema 29).

---

<sup>120</sup> Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover 1997; Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover 1999; Stark, C. B. W.; Vakalopoulos, A., *Dissertationen in Vorbereitung*, Universität Hannover 1999; Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse.



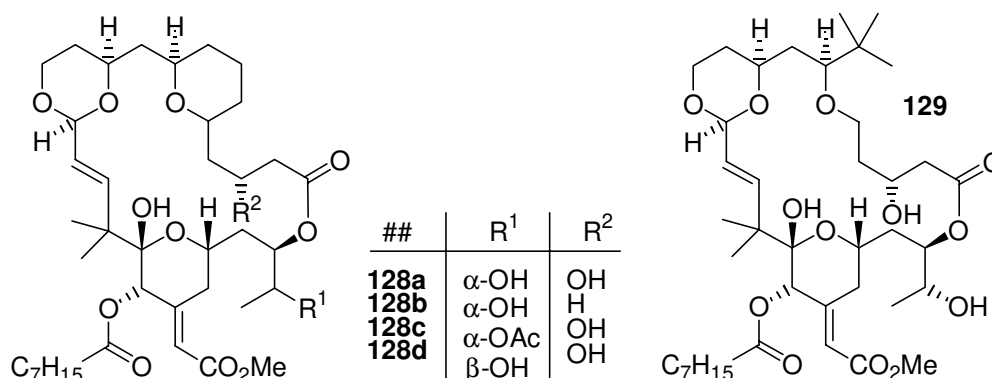
**C15-C27-Segment (Ring C) von Bryostatin 1**  
19 Stufen, 10% Ausbeute (ausgehend von **119**)

a) **119**, 2 eq. LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1 h, dann **120**,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 30 min.; b) *p*TsOH (catal.), Toluol, RT; c) **121b**,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $-20^{\circ}\text{C}$ ; d) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ , DCM-MeOH 2:1; e)  $\text{BzCl}$ , 4-DMAP, DCM,  $-10^{\circ}\text{C}$ ; Dess-Martin-Periodinan, RT; f)  $\text{SmI}_2$ , THF, MeOH,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; g) LDA,  $\text{OHCCO}_2\text{Me}$ , THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  (90% borsm); h)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM,  $-10^{\circ}\text{C}$ ; i) DBU, THF, RT; j)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$ ; k)  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2\text{H}$ , 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol, RT; l)  $\text{HF} \cdot \text{Pyridin}$ , THF, RT; m) Dess-Martin-Periodinan, DCM, RT; n)  $\text{Allyl-BEt}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$ ; o)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 4-DMAP, DCM; p)  $\text{OsO}_4$  (catal.), NMO, THF- $\text{H}_2\text{O}$ ; q)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Benzol, DBU, RT; r) DDQ, DCM,  $\text{H}_2\text{O}$ ; s) HF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , RT.

**Schema 29:** Bryostatin C-Fragmentsynthese nach Wender *et al.*

Ausgehend von Diketon **119** und Aldehyd **120**, welche in 4 bzw. 5 Stufen zu synthetisieren sind, wird in einer zweistufigen, unselektiven Sequenz aus Dienolataddition und Dehydratisierung ein Dihydropyranon aufgebaut. Das so in wenigen Schritten konvergent aufgebaute Fragment **121b** enthält bereits 3 Stereoelemente und wird in weiteren 7 Schritten zu einem nahezu vollständigen C17-C27-Baustein **124** entwickelt. Die exocyclische *E*-Doppelbindung wird dabei über eine Aldoladditions-Eliminierungssequenz aufgebaut, wobei jedoch keine Angaben zur *E/Z*-Selektivität gemacht werden. In den nachgeordneten Schritten wird die Ester-Seitenkette eingeführt und die C16-C17-*E*-Doppelbindung nach einem umständlich erscheinenden Verfahren etabliert: Durch Addition von Diethylallylboran an Aldehyd **125** wird ein Homoallylalkohol generiert, der als Acetat

geschützt und mit OsO<sub>4</sub> in ein vicinales Diol überführt wird. In einem Schritt wird anschließend in Anwesenheit von Pb(OAc)<sub>4</sub> unter basischen Bedingungen der (*E*)- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **126** erzeugt. Dieses komplizierte Manöver ist nötig, da offenbar die sterische Hinderung des Aldehyds an C17 eine kürzere Reaktionssequenz (Wittig-Reaktion etc.) nicht zulässt. Zwei Schritte zur Entschützung an C19 und C25 vervollständigen die Segmentsynthese mit 19 Stufen linearer Sequenz (ausgehend von **119**) und einer eindrucksvollen chemischen Ausbeute von 10%. Basierend auf diesem C-Fragment wurden einige Bryostatin-Analoga **128a-d** und **129** synthetisiert und auf ihre PKC-Bindungsaffinitäten untersucht (Abb. 8).<sup>121</sup>



**Abb. 8:** Bryostatin-Analoga nach Wender *et al.*

Ungeachtet der fehlenden Angaben zum *E/Z*-Verhältnis der beiden Doppelbindungen stellt diese Fragmentsynthese ein Maß für die eigenen Synthesebemühungen dar. Ein Vergleich zur C-Segmentsynthese nach Evans (vgl. Kap. 1.1.2.) ist schwierig, da einige entscheidende Transformationen im Rahmen der Totalsynthese erst an weit fortgeschrittenen Intermediaten durchgeführt werden.

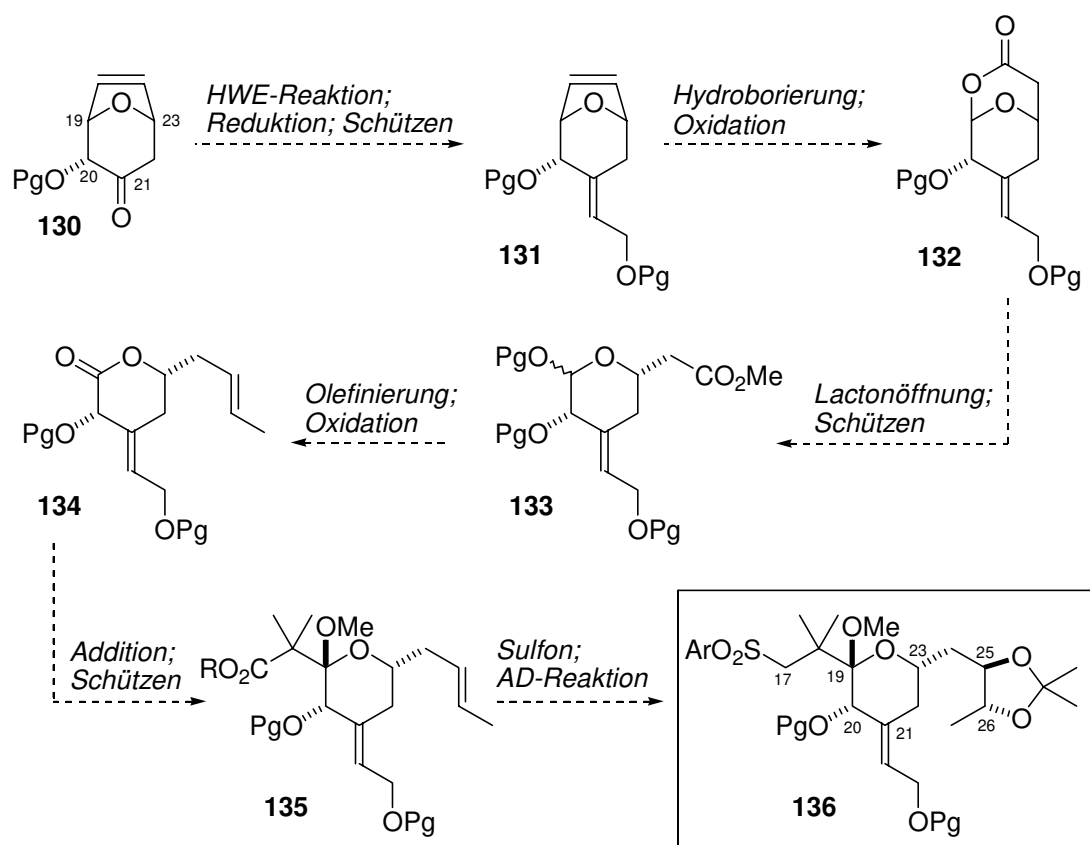
## 4.2. Vorarbeiten im Rahmen der Bryostatin-Arbeitsgruppe

Die Strategie der ersten Generation sah, ausgehend von einem oxysubstituierten Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **130**, einen frühen Aufbau der exocyclischen Doppelbindung vor (Schema 30).<sup>122</sup> Anschließend sollte über ein bicyclisches Lacton **132** mit nachfolgender Lactonöffnung eine *E*-Doppelbindung aufgebaut werden, aus der später die vicinale Dioleinheit resultieren sollte. Als zentrales Syntheseintermediat wurde ein Lacton **134** definiert, an welches über ein Esterenolat die Isobutyrat-Einheit addiert werden sollte.<sup>123</sup> Im weiteren Verlauf der Synthesepanung sollte der Tetrahydropyranring in jedem Falle erhalten bleiben („Geschlossen-Strategie“). Abschließend sollten C17, C25 und C26 entsprechend funktionalisiert werden und die Seitenkette an C20 eingeführt werden.

<sup>121</sup> Wender, P. A.; Martin-Cantalejo, Y.; Carpenter, A. J.; Chiu, A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Morrison, J. A.; Müller, S. G.; Müller, S. N.; Park, C.-M.; Shiozaki, M.; Siedenbiedel, C.; Skalizky, D. J.; Tanaka, M.; Irie, K. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 539.

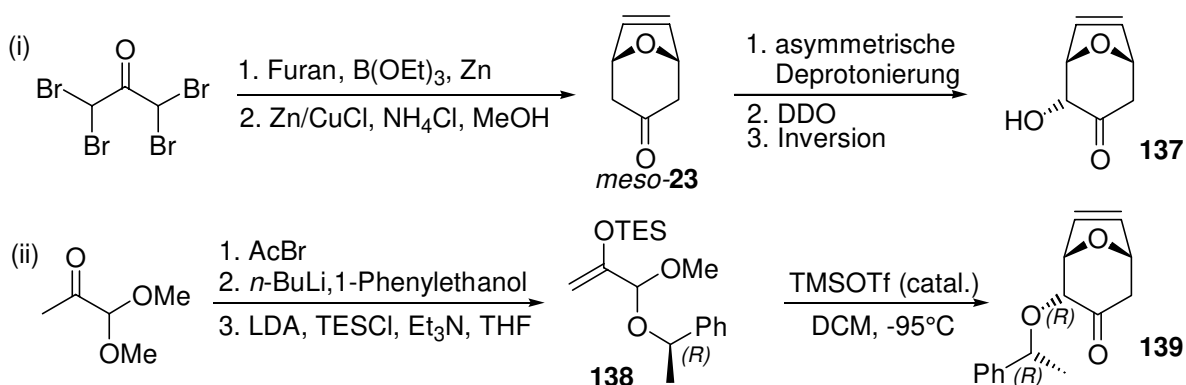
<sup>122</sup> Für Übersichtsartikel, die sich mit Wittig- und analogen Reaktionen zum Aufbau von Doppelbindungen auseinandersetzen, siehe: Clayton, J.; Warren, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241; Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863; Boutagny, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87; Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1.

<sup>123</sup> Schinner, M. *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1995**.



**Schema 30:** Strategie der ersten Generation

Eine Methode zur enantiomerenreinen Darstellung von 2-oxysubstituierten Oxabicyclen wurde von I. C. Rose entwickelt. Durch asymmetrische Deprotonierung von *meso*-**23** und anschließender Oxidation des TES-Enolethers mit DDO konnte regioselektiv eine axiale Hydroxyfunktion an C2 eingeführt werden. Durch eine sich anschließende Inversion nach Mitsunobu oder durch baseninduzierte Epimerisierung wurde die gewünschte Stereochemie etabliert. Einen wichtigen Beitrag zu einer effizienten enantiomerenreinen Synthese lieferten S. Pierau und insbesondere C. Stark durch ihre Arbeiten zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition von chiralen Oxyallylkationen an Furan (Schema 31).<sup>124</sup>

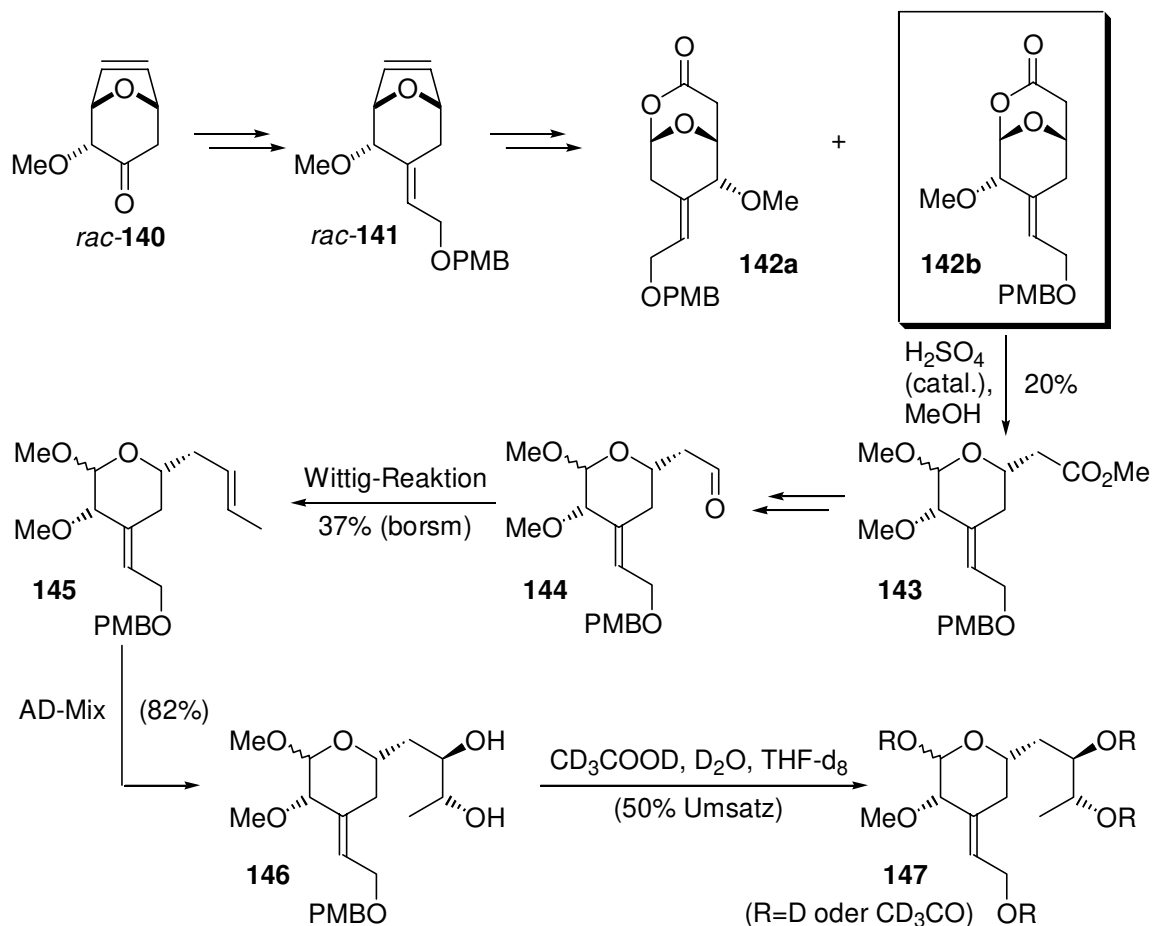


**Schema 31:** Asymmetrische Darstellung oxysubstituierter Bicyclen nach Rose (i) und Stark (ii)

Ausgehend von 2-Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**140** sowie dem enantiomerenreinen Vorläufer **137** konnte I. C. Rose eine Reihe von fortgeschrittenen

<sup>124</sup> Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337; Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1999**, zur Veröffentlichung angenommen.

C-Fragmentanaloge synthetisieren. Die Syntheseroute scheiterte im Hinblick auf die vollständige Fragmentsynthese, da keine präparativ nutzbare Methode gefunden wurde, den anomeren Methylether zum Halbacetal zu hydrolysieren. Somit konnte die Evaluierung der Chemie zur C-C-Verknüpfung an C19 nicht stattfinden. Einen Überblick über die wichtigste Sequenz gibt Schema 32.



**Schema 32:** Darstellung von C-Fragmentanaloga nach I. C. Rose

Einen ähnlichen Ansatz verfolgte M. Schinner im Rahmen seiner Dissertation. Durch Variation der Schutzgruppen an C20 und am Allylalkohol wurden vergleichbare Systeme generiert, an denen erste Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung zum Aufbau des C25-C26-Diols durchgeführt wurden. Durch die basische Methanolyse bicyclischer Lactone, die erstmals von U. Eggert an vergleichbaren Systemen durchgeführt worden war,<sup>125</sup> war ein Lactol zugänglich, welches nun nach Wunsch geschützt werden konnte. Dadurch wurde die weitere Funktionalisierung an C19 ermöglicht.

### 4.3. Die Strategie der zweiten Generation - Retrosynthese

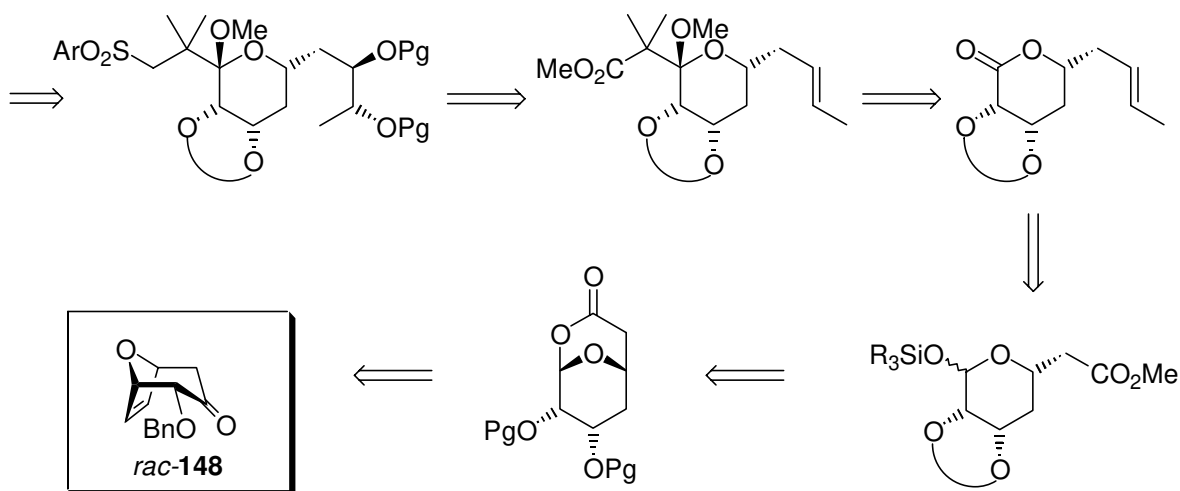
Im Verlauf der Synthese traten einige unerwartete Probleme auf; zunächst bereitete der stereoselektive Aufbau der C25-C26-Doppelbindung Schwierigkeiten. Eine Lösung des Problems fand sich mit der Anwendung einer Takai-Reaktion, die an vergleichbaren Systemen gute Resultate lieferte.<sup>126</sup> Erste Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung

<sup>125</sup> Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover.

<sup>126</sup> Schäfer, P. *Diplomarbeit*, Universität Hannover 1998; Eggert, U.; Stark, C. B. W., mündliche Mitteilung.

am C25-C26-Olefin ergaben unbefriedigende Selektivitäten. An fortgeschrittenen Syntheseintermediaten wurde unter bestimmten Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung in den Ring hinein beobachtet. Zusätzlich kam es zu unerwarteten Ringschlußreaktionen zwischen der C19-Hydroxyfunktion bzw. dem an C20 bevorzugt eingesetzten benzylicsen Ether und einer Fluchtgruppe (Mesylat) an C17 (*vide infra*).

Ein erster Lösungsansatz war, zunächst auf die exocyclische Doppelbindung zu verzichten und sie erst später einzuführen. Gleichzeitig sollte der als Vorläufer dienende Alkohol an C21 mit der Hydroxyfunktion an C20 in einer acetalischen Klammer „zurückgebunden“ werden, um so die Reaktivität herabzusetzen und unerwünschte Ringschlüsse zu vermeiden. Die retrosynthetische Skizze dieses Syntheseweges ist in Schema 33 wiedergegeben.



**Schema 33:** Strategie der zweiten Generation - Retrosynthese

Es wird klar, daß die zunächst geplante Syntheseroute zu großen Teilen beibehalten wurde. Die wesentliche Änderung betrifft die exocyclische Doppelbindung an C21, die zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt werden soll. Die Chemodifferenzierung der beiden simultan zu entschützenden Hydroxyfunktionen an C20 und C21 sollte über sterische Einflüsse möglich sein und wurde an ähnlichen Systemen bereits beobachtet.<sup>127</sup>

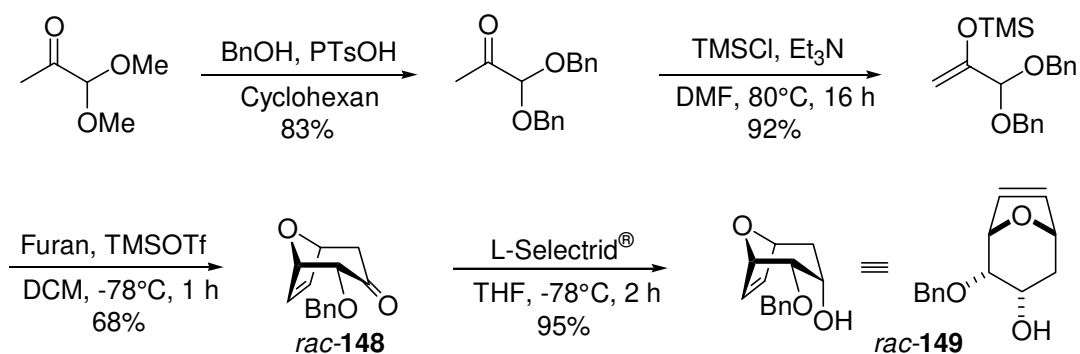
#### 4.3.1. Ausgangsmaterial für die geplante Synthese

Als Ausgangsmaterial für die Synthese wurde 2-Benzyloxy-8-oxabicyclo-[3.2.1]-oct-6-en-3-on *rac-148* ausgewählt. Der Bicyclus konnte in 3 Stufen aus wohlfeilen Startmaterialien und in guten Ausbeuten dargestellt werden (Schema 34). Der Benzylether diente dabei als stabile, aber chemoselektiv entfernbare Schutzgruppe. Die notwendige Racematspaltung sollte über die asymmetrische Hydroborierung durchgeführt werden. In einem Folgeschritt wurde die Ketofunktion mit L-Selectrid® in 95% Ausbeute selektiv zum axialen Alkohol *rac-149* reduziert.<sup>128</sup>

<sup>127</sup> Stark, C. B. W.; Reuter, H., mündliche Mitteilung.

<sup>128</sup> Alternativ kann DIBAL-H verwendet werden, ohne daß ein Einbruch der Selektivität zu beobachten ist: Eggert, U., persönliche Mitteilung.

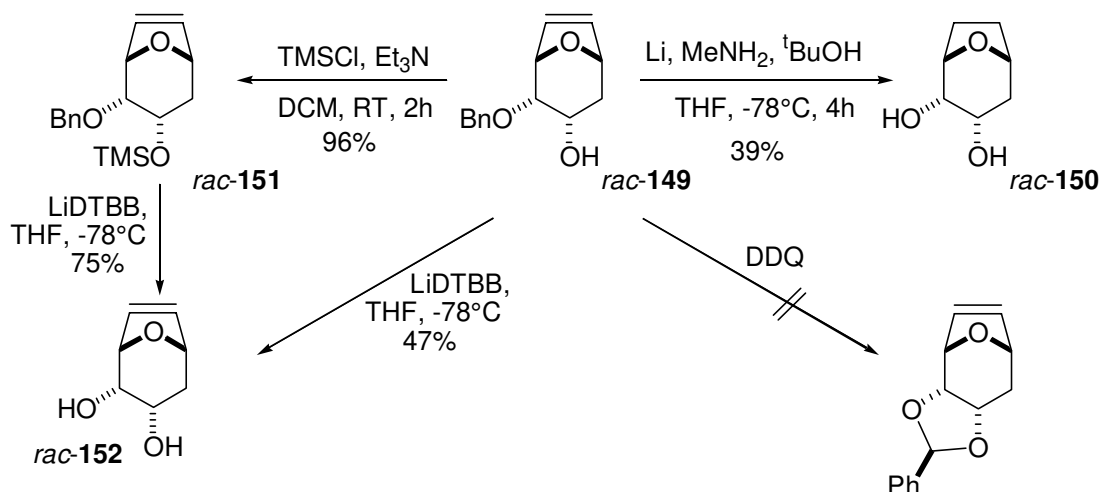




**Schema 34:** Darstellung von 2-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol *rac*-149

### 4.3.2. Untersuchungen zur frühen Etablierung einer acetalischen Diolschutzgruppe

Zunächst wurde untersucht, welche acetalische Diolschutzgruppe für den angesprochenen Zweck geeignet war und in welchem Stadium der Synthese sie etabliert werden konnte. Die Wahl fiel auf ein Isopropyliden- oder ein Benzylidenacetal.<sup>129</sup> Als erstes wurde versucht, *rac*-149 in ein Diol zu überführen, welches dann als Acetonid geschützt werden sollte (Schema 35).



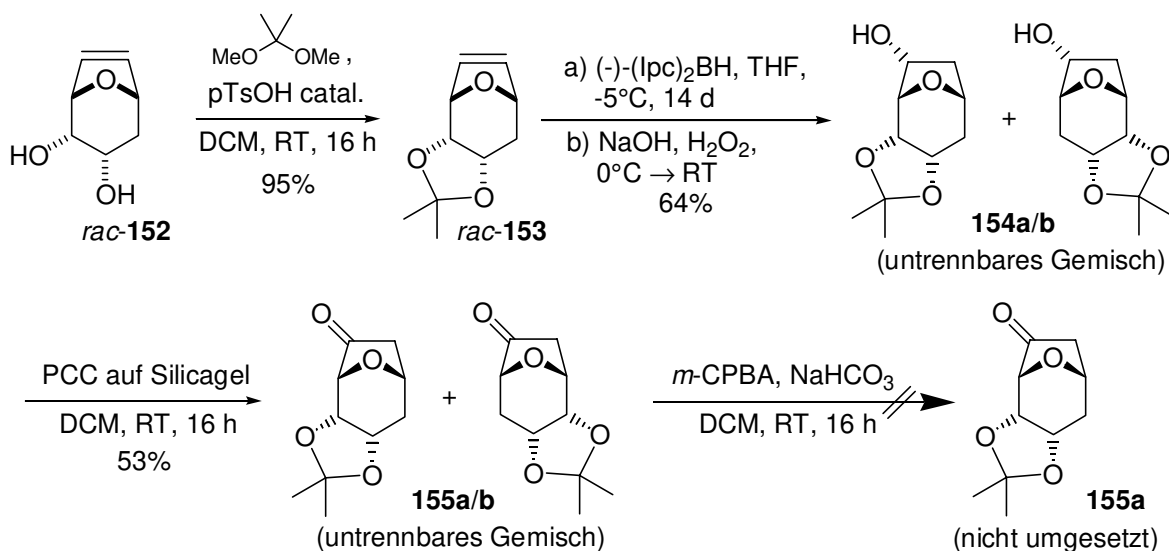
**Schema 35**

Eine Birch-Reduktion unter milden Bedingungen entfernte die benzyliche Schutzgruppe, allerdings unter gleichzeitigem Verlust der Doppelbindung. Die Verwendung von 8 eq. LiDTBB als Elektronendonator wurde das gewünschte Diol erhalten, aber die Ausbeute war mit 47% unbefriedigend. Der Umweg über den in quantitativen Mengen zugänglichen TMS-Ether *rac*-151 steigerte die Ausbeute auf 75% und verringerte dazu die einzusetzende Menge an Di-(*tert.*-butyl)-biphenyl (DTBB) auf 4 Äquivalente. Ein Versuch, Benzylether *rac*-149 mit DDQ oxidativ in ein Benzylidenacetal umzuwandeln, scheiterte.

Das Diol *rac*-152 wurde mit 2,2-Dimethoxypropan säurekatalysiert nahezu quantitativ in das Acetonid überführt und anschließend einer asymmetrischen Hydroborierung unterworfen. Nach 14 Tagen Reaktionszeit bei  $-5^{\circ}\text{C}$  konnte nach oxidativer Aufarbeitung neben nicht umgesetztem Edukt (nicht isoliert) ein nicht trennbares Gemisch der beiden diastereomeren

<sup>129</sup> Ein Silylenacetal schied aufgrund seiner Säurelabilität von vornherein aus; siehe dazu z. B.: Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994, S. 110.

Alkohole **154a/b** mit 64% Ausbeute isoliert werden (Schema 36). Die anschließende Oxidation mit PCC auf Silicagel ergab in 53% die ebenfalls als nicht trennbares Gemisch anfallenden strukturisomeren Ketone **155a/b**. Die Baeyer-Villiger-Oxidation lieferte nach 16 h Reaktionszeit kein Lacton, sondern lediglich das nicht umgesetzte bicyclische Keton **155a**; das entsprechende Lacton aus **155b** konnte nicht detektiert werden (vgl. dazu Schema 38).<sup>130</sup>

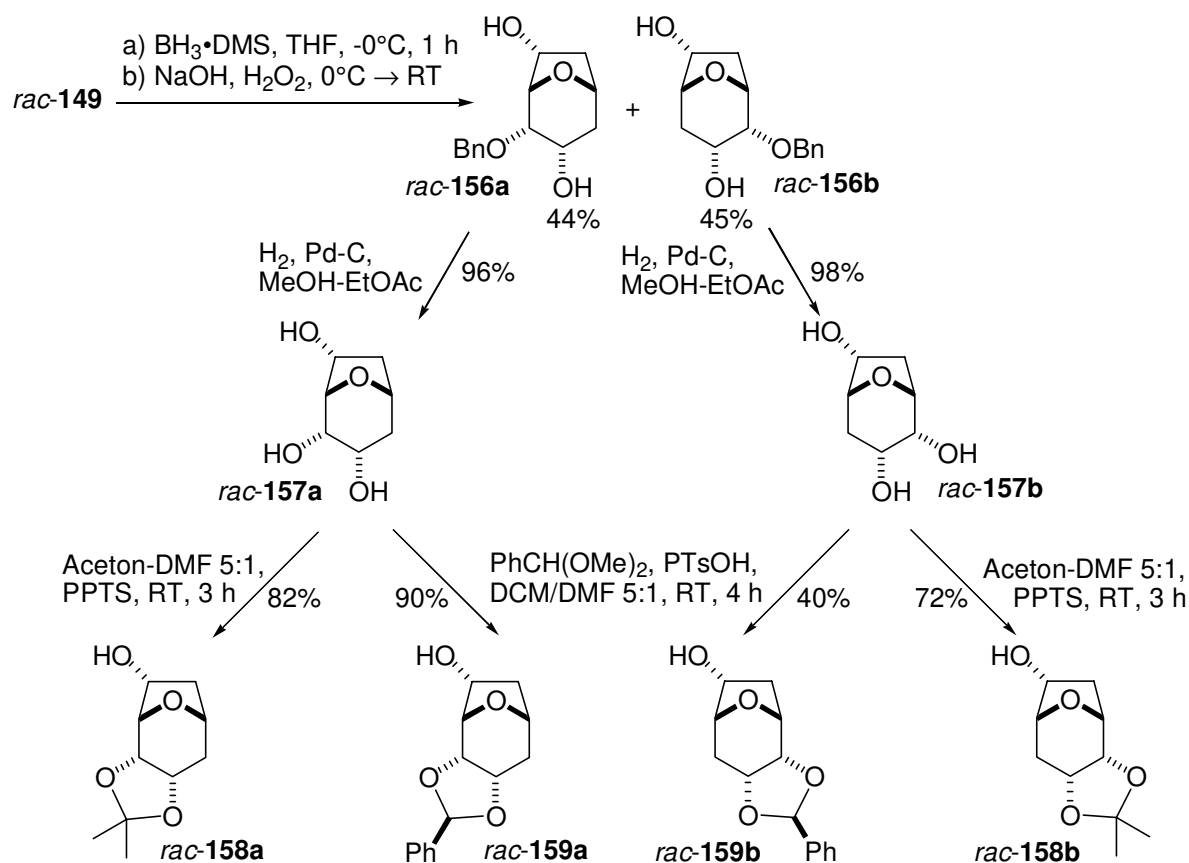


**Schema 36**

Die schlechten Ausbeuten bei der PCC-Oxidation und der frühe Einsatz großer Mengen an LiDTBB ließen diesen Syntheseweg für ein *scale-up* nicht geeignet erscheinen. Ein anderer Weg, der zunächst nur racemisch ausgearbeitet werden sollte, sah eine frühe Hydroborierung der Doppelbindung vor, um anschließend das problemlose Entfernen der benzylicchen Schutzgruppe durch Pd-katalysierte Hydrierung zu ermöglichen. Zu diesem Zwecke wurde *rac-149* bei 0°C vorsichtig mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex behandelt und oxidativ aufgearbeitet. Die entstandenen diastereomerenreinen Diole *rac-156a* und *rac-156b* konnten säulenchromatographisch getrennt werden und wurden jeweils getrennt voneinander in das korrespondierende Triol *rac-157a/b* überführt (Schema 37). Die Darstellung der jeweiligen Benzyliden- bzw. Isopropylidenacetale erfolgte nach Standardmethoden.<sup>131</sup>

<sup>130</sup> Die Bestimmung der Struktur von **155a** erfolgte mittels H,H-COSY- und C,H-COSY-Experimenten.

<sup>131</sup> Durch Zusatz von wasserfreiem CuSO<sub>4</sub> als wasserentziehendem Mittel wurde keine Verbesserung erzielt.



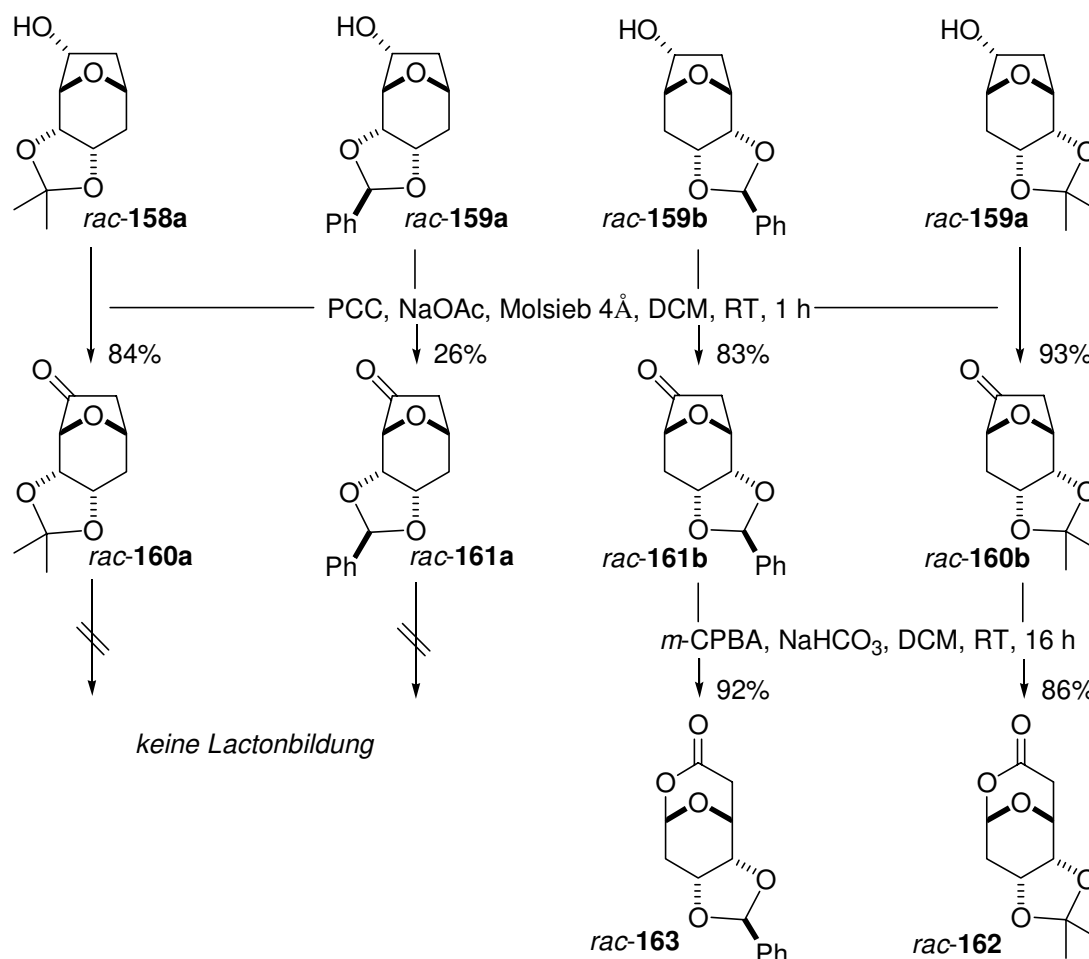
Schema 37

Zur Darstellung der korrespondierenden Lactone aus den tricyclischen Alkoholen schloß sich zunächst eine Oxidation mit PCC in Gegenwart von wasserfreien Natriumacetat und pulverisiertem 4Å-Molsieb an.<sup>132</sup> Diese Variante der PCC-Oxidation erwies sich in fast allen Fällen der PCC/Silica-Variante sowohl in der Reaktionszeit als auch in der Ausbeute überlegen. Lediglich *rac-161a* konnte nur mit einer Ausbeute von 26% (nicht umsatzbereinigt) dargestellt werden (Schema 38). Die Baeyer-Villiger-Umlagerung mit *m*-CPBA zu den tricyclischen Lactonen *rac-162* und *rac-163* konnte im Falle der für die Bryostatin-Fragmentsynthese nicht benötigten Ketone in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Überführung der interessanteren Ketone *rac-160a* und *rac-161a* in die korrespondierenden Lactone gelang jedoch nicht. Verantwortlich dafür zeichnet der  $\beta$ -Sauerstoffeffekt, der eine Umlagerung des Ketons zum Lacton erschwert bzw. in diesem Falle sogar verhindert. Der Einsatz stärkerer Persäuren wie z. B. Trifluorperessigsäure,<sup>133</sup> welche *in situ* aus *m*-CPBA und Trifluoressigsäure gebildet wird, führte zur Entschützung des Acetals und anschließender Zersetzung des Startmaterials. Eine Oxidation mit Magnesium-monoperoxyphthalat (MMPP) bei höheren Temperaturen blieb ebenfalls erfolglos.<sup>134</sup>

<sup>132</sup> Kassou, M.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696.

<sup>133</sup> Zur Darstellung aus 30%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $(\text{F}_3\text{CO})_2\text{O}$  siehe z.B.: Anastasia, M.; Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Fiecchi, A.; Scala, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 321.

<sup>134</sup> Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2633; Hirano, M.; Yakabe, S.; Satoh, A.; Clark, J. H.; Morimoto, T. *Synth. Commun.* **1996**, *24*, 4591; Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerston, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. *Synthesis* **1987**, 1015.

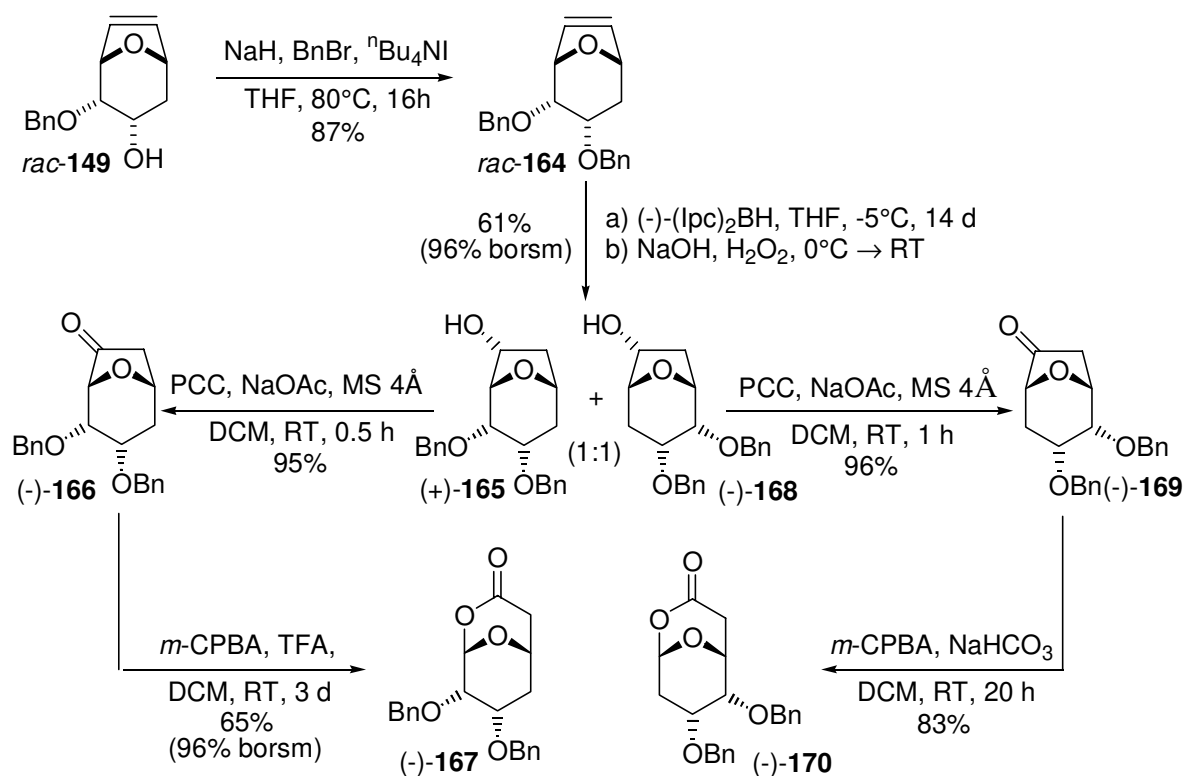


Schema 38

Es konnte gezeigt werden, daß sowohl das Benzyliden- wie auch das Isopropylidenacetal aus den entsprechenden Vorläufern racemisch in guten Ausbeuten dargestellt werden kann. Allerdings gelang es nicht, gerade die für die C-Fragmentsynthese interessanten Verbindungen **rac-160a** und **rac-161a** in die Lactone zu überführen. Eine stereoselektive Reaktionsführung, bei der die Hydroborierung asymmetrisch durchgeführt werden könnte, würde *via* Racematspaltung den Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen dieses Typs ermöglichen. Um eine effiziente Fragmentsynthese für Bryostatin 1 zu entwickeln mußte jedoch eine andere Strategie erdacht werden.

#### 4.3.3. Einführung des Acetals nach der Baeyer-Villiger-Umlagerung

Die vorangegangenen Untersuchungen konnten zeigen, daß zur Einführung einer acetalischen Schutzgruppe eine Umschüttung auf einer späteren Stufe, d.h. auf einer „nach-Lacton-Stufe“, durchgeführt werden mußte. Als temporäre Schutzgruppe für den freien Alkohol wurde sinnvollerweise ein Benzylether ausgewählt, um später durch katalytische Hydrierung beide Alkohole gleichzeitig zu entschützen (Schema 39). Die anschließende asymmetrische Hydroborierung lieferte in 61% Ausbeute ein 1:1-Gemisch der beiden diastereomeren Alkohole. Nach Silylierung des anfallenden (-)-Isopinocampheols mit TMSCl konnte das nicht umgesetzte Startmaterial säulenchromatographisch zurückgewonnen werden.

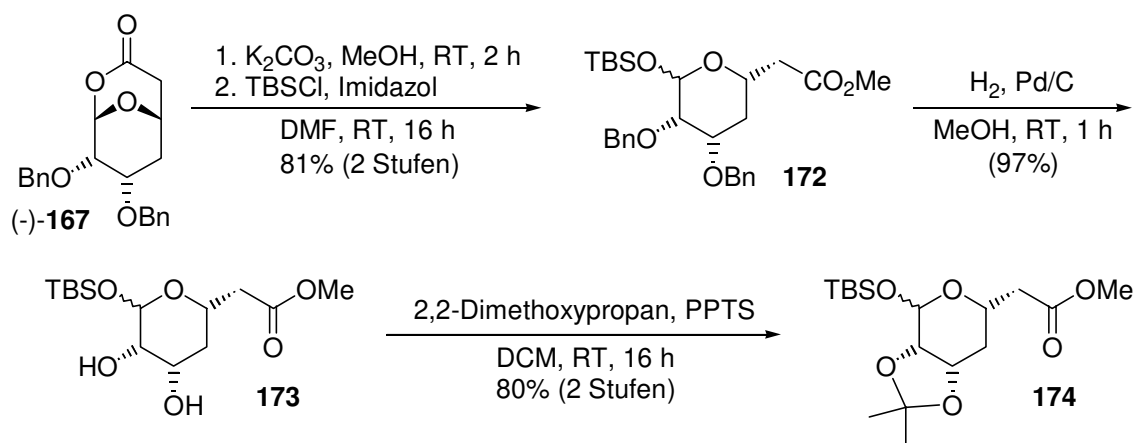


**Scheme 39:** Synthese der benzylgeschützten oxabicyclischen [3.3.1]-Lactone

Anschließend wurden die beiden Alkohole getrennt voneinander der bekannten Oxidations-Umlagerungssequenz unterworfen. Wie erwartet verlief die Baeyer-Villiger-Oxidation von Keton (-)-166 aufgrund des  $\beta$ -Sauerstoff-Effekts nicht ohne Probleme. Das Verwenden gepufferter *m*-CPBA führte nicht zum gewünschten Umlagerungsprodukt. Der bereits angesprochene Zusatz äquimolarer Mengen an Trifluoressigsäure bei gleichzeitigem Verzicht auf den  $\text{NaHCO}_3$ -Puffer ermöglichte die - in diesem Falle nicht vollständig verlaufende - Umsetzung zum gewünschten Lacton.<sup>135</sup> Die Baeyer-Villiger-Umlagerung mit 3 eq. MMPP bei 50°C lieferte ebenfalls unvollständigem Umsatz. Aufgrund der besseren praktischen Durchführbarkeit wurde die Variante mit TFA bevorzugt.

Das für die C-Segmentsynthese benötigte Lacton (-)-167 wurde anschließend einer basischen Methanolyse unterworfen. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei RT war vollständiger Umsatz erreicht. Nach der wäßrigen Aufarbeitung konnte das Entstehen eines Zersetzungsproduktes beobachtet werden, wodurch sich die Ausbeute verringerte. Durch Abbruch der Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung bei 0°C konnte diese Nebenreaktion zum Teil unterbunden werden. Das erhaltene Lactol 171 wurde anschließend als Rohprodukt nach einer Standardmethode direkt als Silylether geschützt (Schema 40). Der TBS-Ether 172 konnte mit 81% Ausbeute (über 2 Stufen) als untrennbares Anomerengemisch im Verhältnis  $\alpha:\beta=1:3$  isoliert werden.

<sup>135</sup> An vergleichbaren Systemen wurde vollständiger Umsatz erzielt: Eggert, U., mündliche Mitteilung.

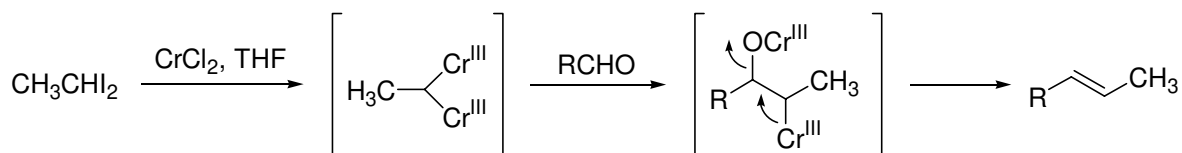


**Schema 40:** Lactonöffnung und Umschützen des Diols

Die anschließende Umschützung konnte problemlos nach bekannten Methoden durchgeführt werden. Nach katalytischer Hydrierung der beiden Benzylether mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre wurde das Diol **173** nahezu quantitativ erhalten. Die anschließende säurekatalysierte Acetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan in DCM ergab nach Reaktion über Nacht in 80% Ausbeute die gewünschte Verbindung **174**. Die Anomere waren in diesem Fall säulenchromatographisch trennbar; die nachfolgenden Reaktionen wurden jedoch mit dem Anomerengemisch durchgeführt.

#### 4.3.4. Etablieren der C25-C26-*E*-Doppelbindung - Takai-Olefinierung

Erste von I. C. Rose und M. Schinner durchgeführte Experimente zur Etablierung der Doppelbindung über eine *E*-selektive Wittig-Reaktion waren wenig vielversprechend.<sup>136</sup> Eine auf dieses Syntheseproblem maßgeschneiderte Lösung bot letztlich die Takai-Reaktion, eine *E*-selektive, Cr(II)-vermittelte Olefinierung von Aldehyden mit geminalen Diiodiden.<sup>137</sup> Das *in situ* gebildete Dichromorganyl ist den nichtstabilisierten Phosphor-Yliden, wie sie bei Wittig-Olefinierungen verwendet werden, überlegen. Durch Reaktion von 1,1-Diiodethan mit einem Überschuß an trockenem  $\text{CrCl}_2$  unter Wasserausschluß wird ein geminales Dichromethan gebildet, welches dann glatt mit Aldehyden unter *anti*-Eliminierung aus der intermediär gebildeten  $\beta$ -Oxychromverbindung selektiv zum *E*-Olefin reagiert (Abb. 9).



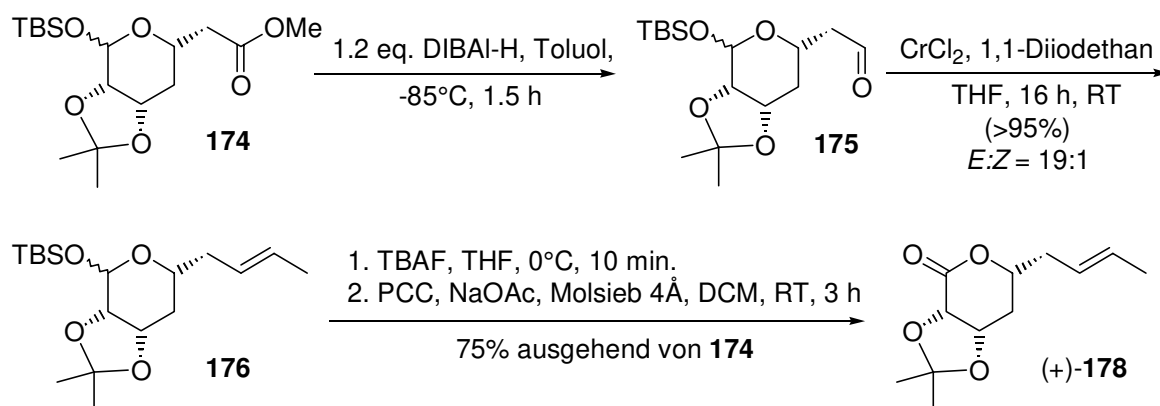
**Abb. 9:** Schematischer Ablauf der Takai-Reaktion

Zur Anwendung auf das vorliegende Syntheseintermediat **174** wurde zunächst der Methylester bei tiefen Temperaturen selektiv zum Aldehyd reduziert. Das Anomerengemisch wurde nach der Aufarbeitung roh weiter in einer Takai-Reaktion umgesetzt (Schema 41). Dazu wurden gemäß der Originalvorschrift zunächst 8 Äquivalente

<sup>136</sup> Rose, I. C. *Dissertation*, Universität Hannover **1997**; Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

<sup>137</sup> Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951. Eine Übersicht zu Cr(II)/Ni(II)-vermittelten Reaktionen findet sich u.a. in: a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH Weinheim **1996**, S. 712ff.; Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.

$\text{CrCl}_2$  und 2 Äquivalente 1,1-Diodethan eingesetzt. Weitergehende Versuche zeigten jedoch, daß die Reaktion problemlos mit 5 eq.  $\text{Cr}^{\text{II}}$  ablief.<sup>138</sup>



**Schema 41:** Takai-Reaktion und Bestimmung der *E/Z*-Selektivität

Die chromatographisch trennbaren Anomere wurden anschließend als Gemisch bei 0°C mit TBAF entschützt und das Lactolgemisch, welches nicht mehr separiert werden konnte, direkt mit PCC zum Lacton oxidiert.<sup>139</sup> Die Gesamtausbeute über alle 4 Stufen betrug 75%. Die *E:Z*-Selektivität der Takai-Reaktion wurde NMR-spektroskopisch an Lacton (+)-**178** mit 19:1 zugunsten des gewünschten *E*-Isomers bestimmt. Durch die Anwendung der Takai-Reaktion konnte in guten chemischen Ausbeuten und Selektivitäten das zentrale Syntheseintermediat (+)-**178** erfolgreich dargestellt werden.

#### 4.3.5. Scheitern der geplanten Sequenz - „Geschlossen-Strategie“

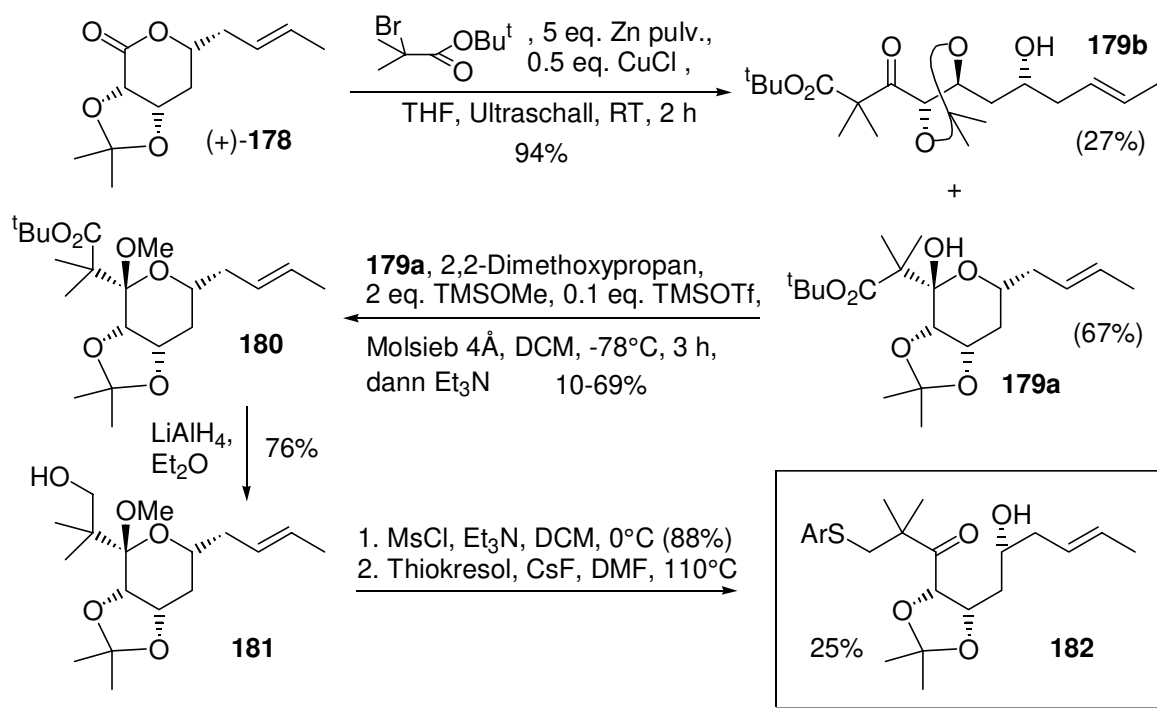
Die Syntheseplanung sah als nächste Schritte die Addition eines Isobuttersäurederivates an Lacton (+)-**178** vor. Die Addition eines entsprechenden Esterenolats an Modellverbindungen wurde bereits von M. Schinner im Rahmen seiner Diplomarbeit untersucht und auch später von ihm auf fortgeschrittene Syntheseintermediate übertragen.<sup>140</sup> U. Eggert konnte jedoch zeigen, daß bei Addition an (+)-**178** bevorzugt die offenkettige Form **179b** gebildet wird. Durch Anwendung einer Reformatzky-Reaktion mit einem Zn-Cu-Paar konnte das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der geschlossenen Form **179a** verschoben werden.<sup>141</sup>

<sup>138</sup> Die Verringerung der 1,1-Diodoethan-Menge auf 1.2 eq. ist ebenfalls problemlos möglich: Eggert, U.; persönliche Mitteilung.

<sup>139</sup> Kassou, M.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696.

<sup>140</sup> Schinner, M., *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1995**; Schinner, M., *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

<sup>141</sup> Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571.



**Schema 42:** Fortführung der geplanten Reaktionssequenz nach U. Eggert - „Geschlossen-Strategie“

Wie in Schema 42 skizziert, verlief die Reformatzky-Reaktion mit 94% Ausbeute sehr gut und lieferte sowohl das geschlossene Lactol **179a** wie auch das acyclische Hydroxyketon **179b** in einem Verhältnis von ca. 2.5:1. Lactol **179a** wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  mit TMSOTf und TMSOMe in Gegenwart von aktiviertem  $4\text{\AA}$ -Molsieb versetzt und der anomere Methylether **180** in wechselnden Ausbeuten erhalten. Die anschließende Reduktion des *tert.*-Butylesters mit  $\text{LiAlH}_4$  und direkte Umsetzung des Alkohols **181** mit Methansulfonylchlorid lieferte das Mesylat, welches mit Thiokresol und CsF in DMF bei  $100^\circ\text{C}$  umgesetzt wurde. Neben der Darstellung des Thioethers wurde allerdings auch der mühsam synthetisierte anomere Methylether unter gleichzeitiger Öffnung des Lactols zum acyclischen  $\delta$ -Hydroxyketon **182** gespalten.

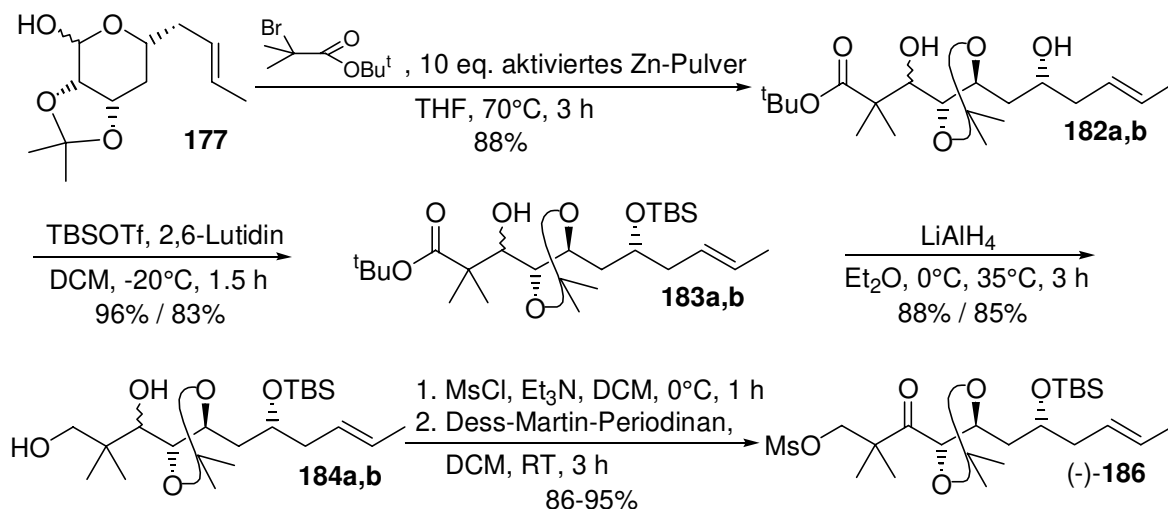
Diese von U. Eggert bearbeitete Reaktionssequenz war in ihrem Resultat eher unbefriedigend und erforderte eine Umstellung der Reaktionssequenz. Das Ziel, die Synthese mit geschlossener THP-Einheit zu einem erfolgreichen Ende zu führen, konnte nicht erreicht werden. Neben der unbeabsichtigten Entschützung des Methylethers unter gleichzeitiger Öffnung des Lactols im letzten Schritt waren die chemischen Ausbeuten bei der Schützung von **179** und bei der Einführung des Schwefels für eine komplexe Naturstoffsynthese nicht tolerabel.

#### 4.3.6. Reformatzky-Addition an das Lactol - „Geöffnet-Strategie“

Ein Ausweg bot die Umstellung der Reaktionssequenz; statt das Lactol zu oxidieren und eine C-C-Verknüpfung über das Lacton an C19 zu erreichen, wurde versucht, eine Reformatzky-Reaktion am Lactol durchzuführen. Die für die Darstellung des Lactols notwendige Oxidation des resultierenden C19-Alkohols sollte an einer späteren Stelle erfolgen. Ein präparativer Nachteil für die Reaktionsfolge ist die Tatsache, daß die Addition des Zinkorganyls an das Lactol wenig stereoselektiv verläuft. Dadurch werden nach erfolgreicher Reformatzky-Reaktion zwei an C19 epimere Verbindungen entstehen, die getrennt voneinander umgesetzt werden müssen. Die beiden in den Produktmolekülen



vorhandenen Hydroxyfunktionen in **182** sollten aufgrund sterischer Diskriminierung (sekundärer vs. neopentylischer Alkohol) differenzierbar sein. Die Syntheseroute ist in Schema 43 wiedergegeben.



**Schema 43:** Reformatzky-Reaktion am Lactol und die „Geöffnet-Strategie“

In Anlehnung an eine Versuchsvorschrift, die von A. Vakalopoulos bereits auf Modellsysteme angewendet worden war, wurde das anomere Lactolgemisch mit 10 eq. Zink bei 70°C 3 h in THF rückflusiert. Die entstandenen Produkte unterschieden sich deutlich voneinander in ihrem DC-Laufverhalten: Während das eine erwartungsgemäß polarer als das Edukt war, zeigte das zweite Produkt ein dem Startmaterial ähnliches Laufverhalten. Die beiden acyclischen Diole **182a,b** konnten problemlos und in guter Ausbeute isoliert werden und wurden anschließend getrennt voneinander umgesetzt. Als temporäre Schutzgruppe für den Alkohol an C23 wurde ein *tert.*-Butyldimethylsilyl-Ether ausgewählt, welcher mit TBSOTf bei tiefen Temperaturen wie erwartet selektiv dargestellt werden konnte. Die anschließende Reduktion des *tert.*-Butylesters mit LiAlH<sub>4</sub> ergab in guten Ausbeuten das korrespondierende Diol.

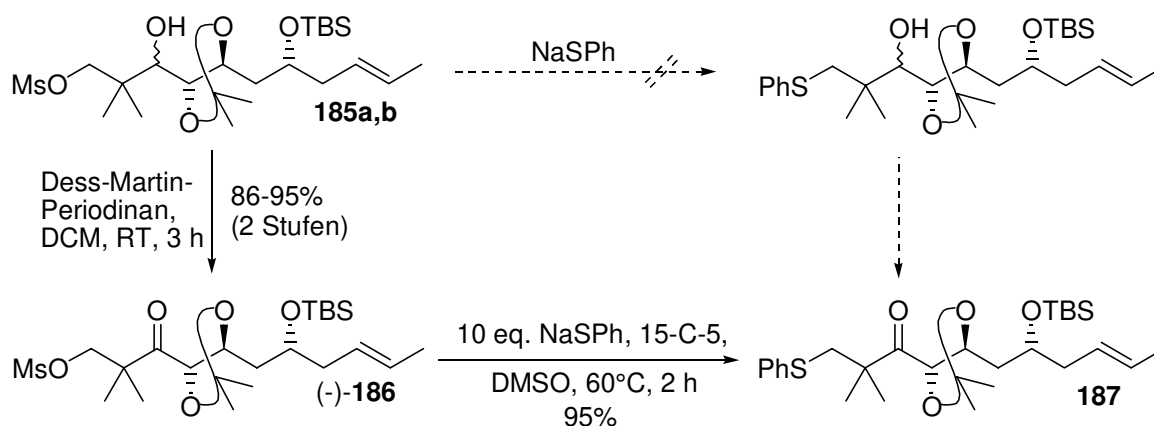
#### 4.3.7. Einführung einer Phenylsulfonylgruppe an C17

Aus den Erfahrungen, die innerhalb der Bryostatingruppe an vergleichbaren Verbindungen gesammelt worden waren, mußte davon ausgegangen werden, daß die geplanten Folgereaktionen möglichst rasch hintereinander ausgeführt werden mußten, um einer Zersetzung vorzubeugen. Die Darstellung des terminalen Mesylates aus **184a,b** mit MsCl und Et<sub>3</sub>N gelang in guten Ausbeuten. Das Produktgemisch wurde wegen seiner vermeintlichen Instabilität gleich mit Dess-Martin-Periodinan zu Keton (-)-**186** umgesetzt (Schema 43, 44).<sup>142</sup> Auf die als Alternative denkbare Umsetzung der Hydroxymesylate **185a,b** mit Natriumthiophenolat unter den beschriebenen Bedingungen wurde verzichtet, da hier an vergleichbaren Systemen die Bildung eines Vierringethers durch intramolekulare S<sub>N</sub>2-Reaktion mit der Hydroxyfunktion beobachtet worden war.<sup>143</sup> Stattdessen wurde das Ketomesylat (-)-**186** mit einem zehnfachen Überschuß NaSPh und katalytischen Mengen Kronenether in DMSO bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Der gewünschte Thioether **187**

<sup>142</sup> Das Mesylat (-)-**186** wie auch das Folgeprodukt **187** stellten sich später als begrenzt lagerfähig heraus.

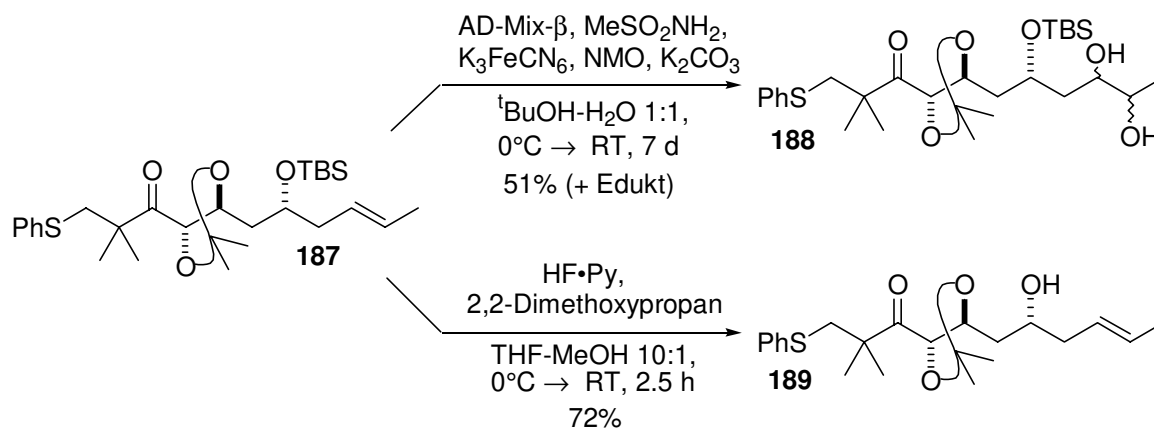
<sup>143</sup> Vakalopoulos, A.; Stark, C. B. W., mündliche Mitteilung.

konnte in einer sehr guten Ausbeute von 95% erhalten werden. Bei Einsatz von enantiomerenreinem Ausgangsmaterial konnte in geringem Maße eine Epimerisierung an C20 beobachtet werden; das Epimerisierungsprodukt konnte jedoch im Zuge von Folgereaktion abgetrennt werden.



**Scheme 44:** Einführung eines Arylthiolates über  $S_N2$ -Reaktion

Die Arylthioetherfunktion an C17 sollte nach Oxidation zum Sulfon, die parallel zur AD-Reaktion stattfinden sollte,<sup>144</sup> als anionenstabilisierende Gruppe für eine modifizierte Julia-Olefinierung fungieren.<sup>145</sup> Darüber hinaus konnte nun die Entschützung des C23-TBS-Ethers unter Rückbildung des Lactols in Angriff genommen werden, um anschließend anomer den Methylether zu etablieren. Beide Strategien wurden zunächst parallel verfolgt; Schema 45 zeigt die Ergebnisse der ersten Versuche.



**Scheme 45:** Sondierende Versuche zur Transformation von **187**

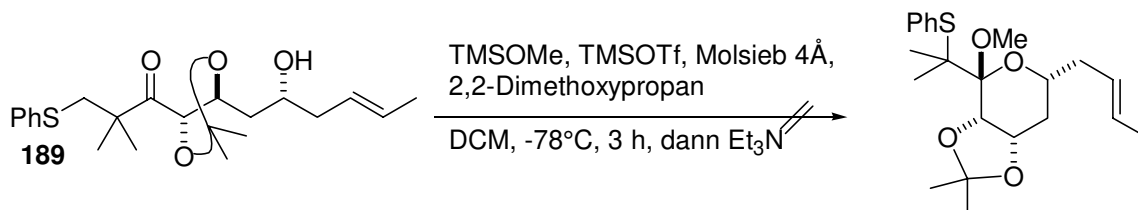
Die AD-Reaktion wurde an racemischem Startmaterial und mit dem bei Aldrich kommerziell erhältlichen AD-Mix- $\beta$  unter Standardbedingungen durchgeführt. Als Co-Oxidans wurden 3 eq. NMO zugesetzt, um eine gleichzeitige Oxidation des Thioethers zum Sulfon zu erreichen. Trotz unvollständigen Umsatzes wurde die Reaktion nach 7 d abgebrochen. Die gewünschte Sulfonoxidation hatte nicht stattgefunden, und über die Selektivität der AD-Reaktion an **188** konnte wegen des eingesetzten racemischen

<sup>144</sup> Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001.

<sup>145</sup> Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 433; Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763; Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, E. B.; Kim, B. T.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5607; Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Marzcek, S.; Wicha, J. *Synthesis* **1999**, 1209.

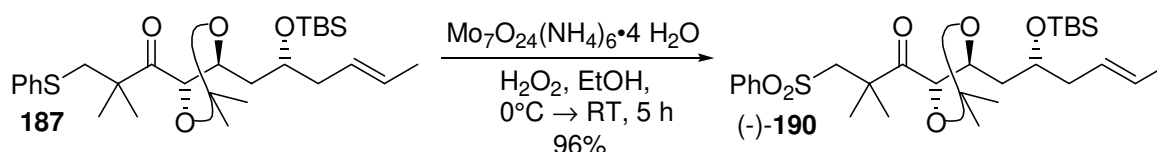
Startmaterials kaum eine Aussage getroffen werden. Alle Anzeichen deuteten jedoch auf eine schlechte Stereoselektivität von ca. 1:1 hin.<sup>146</sup>

Die Entschützung der TBS-Gruppe mit HF•Pyridin unter sauren Bedingungen in Gegenwart von MeOH lieferte in 72% ausschließlich das offenkettige Hydroxyketon **189**; ein Zusammenfallen zum Lactol, welches unter den Reaktionsbedingungen möglicherweise in das Methylacetal hätte reagieren können, konnte nicht beobachtet werden. Ursache hierfür war vermutlich das Isopropyliden-Acetal, welches im Falle einer Sechsringlactolbildung eine erhöhte Ringspannung verursachte und somit den Ringschluß verhinderte. Ein Versuch, den Ringschluß mit anschließender Methylschützung über die TMSOTf/TMSOMe-Methode zu erreichen, schlug ebenso fehl (Schema 46).



#### Schema 46

Da der Ketothioether **187** instabil war (Bildung eines Zersetzungsprodukts, Geruch nach Thiol, Orangefärbung des zuvor farblosen Öls), wurde zunächst versucht, die Substanz durch Oxidation des Thioethers zum Sulfon in eine lagerfähige Verbindung zu überführen. Die Anwesenheit der Doppelbindung schränkte die Möglichkeiten ein; so schied ein Einsatz von *m*-CPBA zu diesem Zwecke wegen der Gefahr einer Epoxidierung von vornherein aus. Eine milde Methode ist die Mo<sup>VI</sup>-katalysierte Oxidation von Sulfiden zu Sulfonen durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>147</sup> In einer Synthese von (+)-Herboxidiene A konnte auf diesem Wege in guten Ausbeuten ein 2-Mercaptobenzothiazylsubstituent in Gegenwart einer trisubstituierten Doppelbindung in das korrespondierende Sulfon überführt werden.<sup>148</sup> Die Anwendung dieser Methode auf Thioether **187** lieferte in sehr guten Ausbeuten das gewünschte Sulfon (-)-**190**.



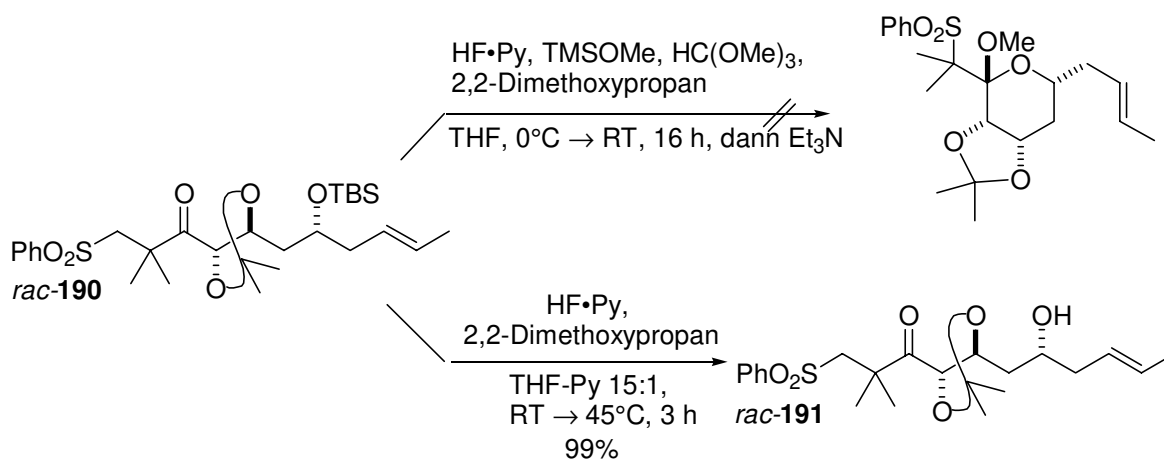
#### Schema 47

Mit dem stabilen Sulfon (-)-**190** in Händen wurde erneut ein Weg gesucht, die TBS-Gruppe zu entfernen und anschließend, wahlweise in einer Folgereaktion oder einem Eintopfverfahren, das zu bildende Lactol als Methylether zu schützen. Unter sauren Bedingungen mit HF•Pyridin, TMSOMe und Trimethylorthoformiat als wasserentziehendem Mittel führte lediglich zur langsamen Zersetzung des Startmaterials. Unter basischen Bedingungen konnte dagegen mit HF•Pyridin in einem THF-Pyridin-Gemisch bei 45°C zumindest eine quantitative Entschützung erreicht werden (Schema 48).

<sup>146</sup> Eine umfassende Untersuchung zur asymmetrischen Dihydroxylierung wird in Kap. 4.4. beschrieben.

<sup>147</sup> Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140.

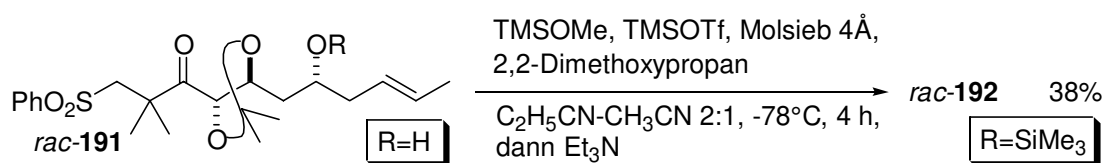
<sup>148</sup> Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. *Synthesis* **1996**, 652.



**Schema 48:** Entschützen des Silylethers mit HF·Pyridin

Weitere Dihydroxylierungsversuche mit racemischem Sulfon *rac-190* unter Standardbedingungen führten auch hier, wie schon zuvor am Sulfid, zu keinem eindeutigen Ergebnis; auch hier konnte eine schlechte Stereoselektivität angenommen werden.<sup>146</sup>

Ein letzter Versuch, aus dem entschützten Hydroxyketon *rac-191* das anomer methylgeschützte Lactol zu erhalten, schlug fehl. Die Verwendung von TMSOTf als Lewis-saurem Aktivator in einem polaren Acetonitril-Propionitril-Solvensgemisch führte lediglich zur Bildung des TMS-Ethers *rac-192* in 38% Ausbeute (Schema 49).<sup>149</sup>



**Schema 49**

#### 4.3.8. Zwischenfazit

Das als vorrangig eingestufte Zielmolekül Lacton(+)-**178** konnte in guten Ausbeuten und relativ problemlos synthetisiert werden. Die Takai-Reaktion zum *E*-selektiven Aufbau der C25-C26-Doppelbindung verlief mit einer sehr guten *E/Z*-Selektivität von 19:1. Die Weiterführung dieser Syntheseroute war allerdings vor dem Hintergrund der Ergebnisse von U. Eggert (Schema 42) im Hinblick auf eine effiziente Fragmentsynthese wenig erfolgversprechend. Einer neuen Strategie folgend, konnte ausgehend von Lactol **177** über eine Reformatzky-Reaktion und weitere Transformationen ein fortgeschrittenes Syntheseintermediat, das Sulfon **191**, dargestellt werden. Zwar konnte kein enantiomerenreines Material bis auf diese Stufe herangeführt werden,<sup>150</sup> jedoch legten die durchgeführten Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung am racemischen Substrat nahe, daß keine verwertbaren Stereoselektivitäten zu erreichen waren. Ähnlich schlechte Resultate lieferten Dihydroxylierungen an vergleichbaren Systemen, wie sie parallel von U. Eggert und C. Stark bearbeitet worden waren, so daß das Optimierungspotential gering

<sup>149</sup> Die Ausbeute von 38% ist vermutlich quantitativ bezüglich der eingesetzten Menge TMSOTf; aufgrund der Ansatzgröße konnte die Menge an TMSOTf nicht exakt dosiert werden.

<sup>150</sup> Die Entschützung von (-)-**190** mit HF·Pyridin in THF-Pyridin bei 45°C führte unerklärlicherweise zu Zersetzung des Startmaterials; ein isoliertes Nebenprodukt konnte nicht identifiziert werden.

eingeschätzt wurde. Darüber hinaus verhinderte das Isopropylidenacetal, welches sich über weite Strecken der Synthese als ideale Schutzgruppe erwiesen hatte, den späten Ringschluß zum Lactol. Eine Entschützung des Acetonids unter Freisetzung des Diols würde zwar zum Abbau der Ringspannung führen, aber im Gegenzug zusätzliche Schritte für Umschützungen bedingen. Aus diesem Grunde wurde diese Syntheseroute bis auf weiteres verlassen.

#### 4.4. Die Strategie der dritten Generation

Die in Kap. 4.3. beschriebene und auch umgesetzte Synthesestrategie führte nicht zum gewünschten Ziel, konnte jedoch einige Probleme aufzeigen und wertvolle Erkenntnisse für eine überarbeitete Syntheseplanung liefern. Vor dem Hintergrund der am Schluß von Kap. 4.3.8. zusammengefaßten Ergebnisse wurde zunächst eine Situationsanalyse durchgeführt:

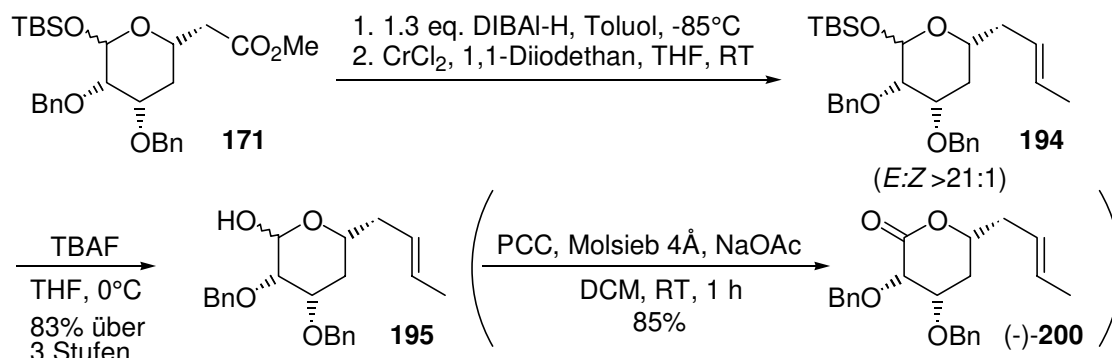
- Durch die Verwendung des Isopropylidenacetals als Schutzgruppe für das C20-C21-Diol wurde das bereits angesprochene Problem der Fünfringbildung durch „Zurückbinden“ der C20-Alkoholfunktion erfolgreich umgangen. Gleichzeitig wurde der Ringschluß zum Lactol auf einer späten Synthesestufe behindert. Mit der gleichzeitigen Entschützung des Diols würde zwar die Ringspannung abgebaut, gleichzeitig müßten jedoch die beiden Alkoholfunktionen differenziert werden; dies sollte jedoch über sterische Einflüsse durchaus gelingen. Mit der frühen Etablierung zweier identischer Schutzgruppen an C20 und C21 würde prinzipiell das gleiche Resultat erreicht, aber die zwei Schritte zur Umschützung könnten eingespart werden. Das Problem der Fünfringbildung durch intramolekulare Veretherung zwischen C17 und einem benzylich geschütztem Alkohol an C20 konnte an vergleichbaren Systemen durch Oxidation des Alkohols an C19 zum Keton verhindert werden.<sup>151</sup>
- Die benzyliche Schutzgruppe an C19, die bereits früh im Zuge der [4+3]-Cycloaddition in das Molekül eingeführt worden war, sollte idealerweise vor Einführung der exocyclischen Doppelbindung entfernt werden, spätestens jedoch vor einer Kupplung des C-Fragments an das A- bzw. B-Fragment. Die Stabilität des Benzylethers erwies sich im Verlaufe der durchgeführten Synthesen als vorteilhaft, so daß eine möglichst späte Ent- bzw. Umschützung erstrebenswert wäre.
- Die ersten Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung auf einer späten Synthesestufe waren wenig erfolgversprechend. Daher mußte im Verlauf der Synthese ein geeigneter Vorläufer gefunden werden, an dem eine möglichst gute AD-Selektivität erzielt werden könnte („frühe“ AD-Reaktion). Für das so erhaltene Diol muß eine geeignete Schutzgruppe gefunden werden; in diesem Fall bietet sich ein Isopropylidenacetal an. Das Problem einer Differenzierung der OH-Gruppen an C25 und C26 sollte sich hier nicht stellen: Im Rahmen der Totalsynthese von Bryostatin konnten S. Masamune *et al.* zeigen, daß in Gegenwart freier OH-Gruppen an C3, C25 und C26 die Makrolactonisierung ausschließlich an C25 stattfindet.<sup>152</sup>

Unter Berücksichtigung der Überlegungen wurden als Schutzgruppen für C20 und C21 Benzylether ausgewählt und das als TBS-Ether geschützte Lactol **171** als Ausgangspunkt verwendet. Erstes Ziel sollte sein, die Schlüsselverbindung zu identifizieren, welche sich am besten für die asymmetrische Dihydroxylierung eignet. Zu diesem Zwecke wurde **171** nach bekannter Vorgehensweise (vgl. Schema 41) zum Aldehyd reduziert und in einer Takai-

<sup>151</sup> Stark, C. B. W.; Vakalopoulos, A., Dissertationen in Vorbereitung, Universität Hannover 1999.

<sup>152</sup> Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune S. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

Reaktion umgesetzt. Die Bestimmung der *E:Z*-Selektivität erfolgte über das Lacton (-)-**200**; die NMR-spektroskopische Analyse ergab ein *E:Z*-Verhältnis >21:1 zugunsten des gewünschten *E*-Olefins (Schema 50). Das TBS-geschützte Lactol **194** und das entschützte Lactol **195** wurden für eine erste systematische Untersuchung zur AD-Reaktion ausgewählt.



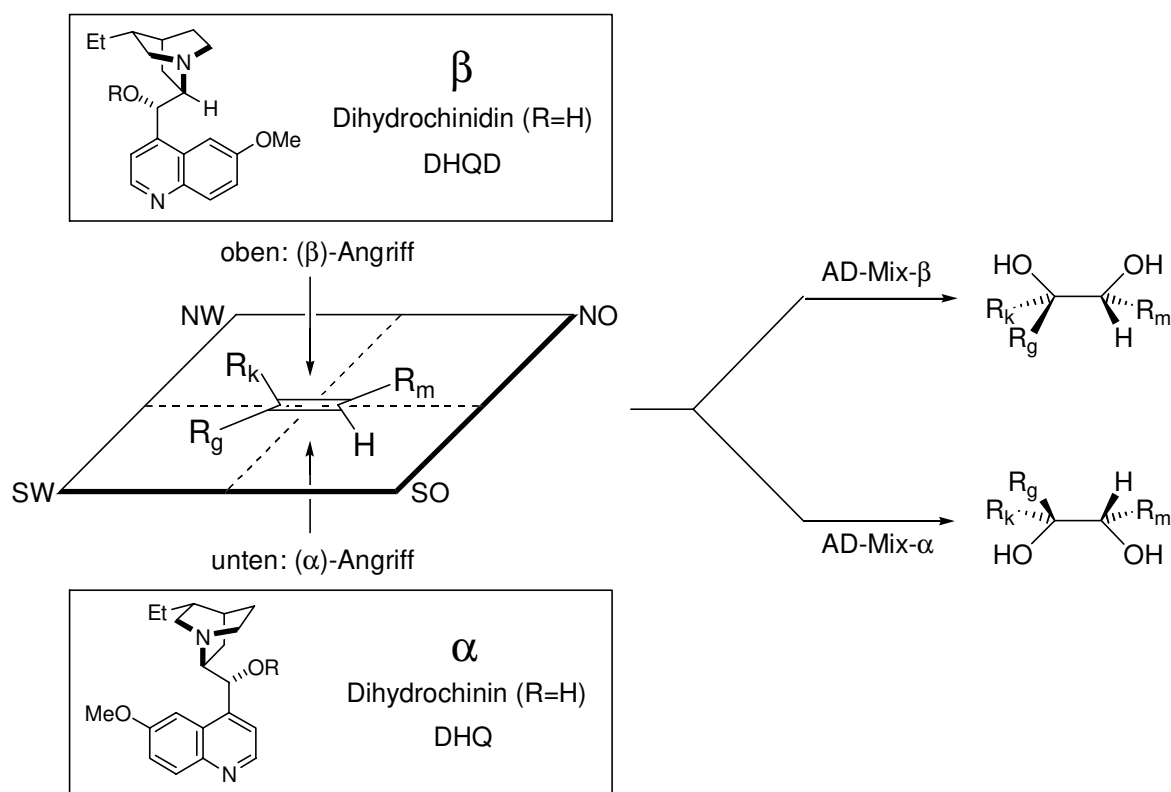
**Schema 50:** Synthese der Substrate für die AD-Reaktion

#### 4.4.1. Etablierung der C25-C26-Dioleinheit - asymmetrische Dihydroxylierung<sup>153</sup>

##### Exkurs: Bestimmung des richtigen AD-Ligandensystems

Um die Wahl des Ligandensystems für die gewünschte Stereochemie zu vereinfachen, wurde von Sharpless ein Modell zur Vorhersage der Seitenselektivität entwickelt (Abb. 10). Das umzusetzende Olefin wird dazu an die modellhaft dargestellte Doppelbindung angepaßt, so daß der große Rest mit  $R_g$ , der mittlere Rest mit  $R_m$  und der kleine mit  $R_k$  übereinstimmt. Durch die Wahl des Ligandensystems wird die Angriffsrichtung auf das Olefin (Unter- bzw. Oberseite) bestimmt. Im Falle von **194** bzw. **195** ist  $R_g$  der THP-Rest,  $R_m$  entspricht der Methylgruppe, und  $R_k$  ist identisch mit dem Wasserstoff an C25. Zur Einstellung der für das C-Fragment benötigten Stereochemie ist demnach der AD-Mix- $\beta$  bzw. ein AD-System mit Dihydrochinidin als chiralem Liganden zu wählen.

<sup>153</sup> Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; Kolb, H. C., begleitendes Skript zur Vorlesung *Asymmetrische Dihydroxylierung*, Universität Hannover, SoSe **1997**.



**Abb. 10:** Zur Bestimmung des benötigten AD-Ligandensystems

#### 4.4.2. Auswahl der AD-Substrate und -Liganden

Erste Untersuchungen an den silylgeschützten Syntheseintermediaten **194**, **196** und **198** (Abb. 11) zeigten, daß die asymmetrische Induktion durch das Standard-AD-Ligandensystem in den betrachteten Fällen gering ist.<sup>154</sup> Die in Zusammenarbeit mit C. Stark und U. Eggert ermittelten Selektivitäten unter Verwendung des AD-Mix- $\beta$ <sup>155</sup> lagen bestenfalls bei 2:1 zugunsten des gewünschten Diols. Die im AD-Mix vorhandene katalytische Menge an Os<sup>VIII</sup> (in Form von Kaliumosmat) erwies sich zudem als nicht ausreichend, um einen vollständigen Umsatz des Startmaterials zu bewirken (die Zugabe von zusätzlichen Mengen an K<sub>3</sub>FeCN<sub>6</sub> führte hier nicht zum Erfolg). Weitergehende Untersuchungen konnten zeigen, daß auch der Einsatz von größeren Überschüssen an Ligand lediglich eine geringe Verbesserung der Selektivität ergaben.<sup>156</sup> Wurde die Schutzgruppe entfernt, was bei den eingesetzten Verbindungen automatisch zu den Sechsringlactolen **195**, **197** und **199** (Abb. 11) führt, konnten bessere Selektivitäten erreicht werden.

Als Grund für die schlechten Selektivitäten mit dem geschützten Lactol kann die sterische Hinderung durch den THP-Ring und/oder die benachbarte Silyloxygruppe im 1,5-Abstand zur Doppelbindung gesehen werden, die ein effektives Einpassen des Substrates in die reaktive Tasche des (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL-Liganden verhindert.<sup>157</sup> Dagegen kann angenommen

<sup>154</sup> Eggert, U.; Stark, C. B. W., mündliche Mitteilung.

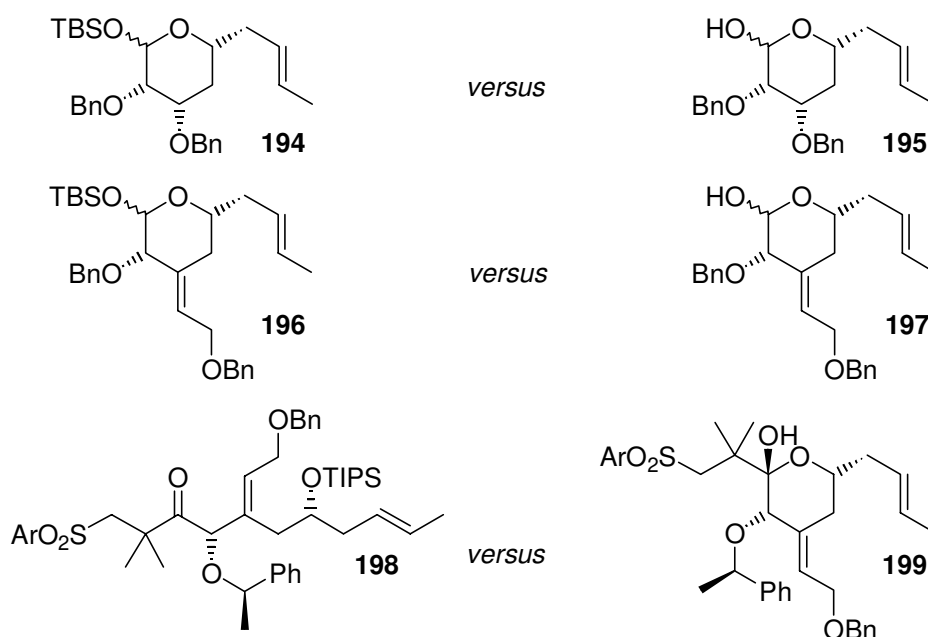
<sup>155</sup> kommerziell erhältlich bei Aldrich; 50 g 75.40 DM (1999). 1.4 g AD-Mix werden für die Dihydroxylierung von 1 mmol Alken benötigt; sie enthalten 980 mg (3 mmol) K<sub>3</sub>FeCN<sub>6</sub>, 411 mg (3 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 7.73 mg (0.01 mmol) (DHQD)<sub>2</sub>PHAL und 1.46 mg (0.004 mol) K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>.

<sup>156</sup> Bennani, Y. L.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2079.

<sup>157</sup> Norrby, P.-O.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 119, 8470.

werden, daß unter den basischen Reaktionsbedingungen (d.h. in Gegenwart von  $K_2CO_3$ ) die eingesetzten Lactole in einem Gleichgewicht mit den korrespondierenden homoallylischen Ketoalkoholen stehen; damit wird der sterische Anspruch des Substrats herabgesetzt. Das Vorhandensein einer Alkoholfunktion in Homoallylposition könnte zusätzlich einen Einfluß auf die Selektivität bei der AD-Reaktion haben.

Um die besten Bedingungen für die asymmetrische Dihydroxylierung zu ermitteln wurde die AD-Reaktion in Zusammenarbeit mit U. Eggert und C. Stark systematisch untersucht. Dazu wurde jeweils ein geschütztes und ein ungeschütztes Lactol als Substrat ausgewählt. Während C. Stark die „späte“ AD an den weit fortgeschrittenen Verbindungen **198** und **199** untersuchte, wurden die Lactole **196** und **197** von U. Eggert bearbeitet (Abb. 11). Im Rahmen dieser Arbeit wurde die „frühe“ AD an den Lactolen **194** und **195** ohne exocyclische Doppelbindung durchgeführt.

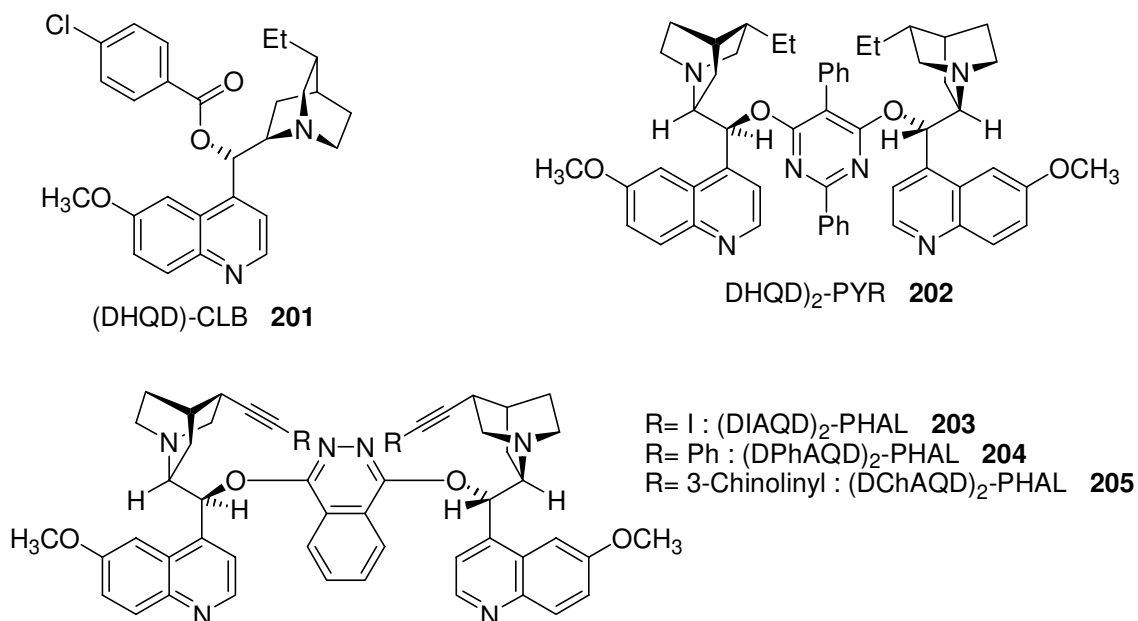


**Abb. 11:** Substrate für AD-Reaktion

Als Liganden wurden neben dem im Standard-AD-Mix- $\beta$  enthaltenen  $(DHQD)_2$ -PHAL der  $(DHQD)_2$ -PYR-Ligand sowie der DHQD-CLB-Ligand der ersten Generation eingesetzt (Abb. 12).<sup>158</sup> Zur Überprüfung einer intrinsischen (Edukt-gesteuerten) asymmetrischen Induktion wurden darüber hinaus „racemische“ Dihydroxylierungen ohne Liganden durchgeführt. Zusätzlich wurde Lactol **195** mit dem AD-Mix- $\alpha$  umgesetzt.

<sup>158</sup> Die chirale Information im Substrat und im Reagenz führt zu einem *matched-mismatched*-Verhalten. Das Reagenz kann in der Regel die bevorzugte diastereotopie Seite des Substrats übersteuern; die Wahl des Liganden kann hier von entscheidender Bedeutung sein: Morikawa, K.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5575.

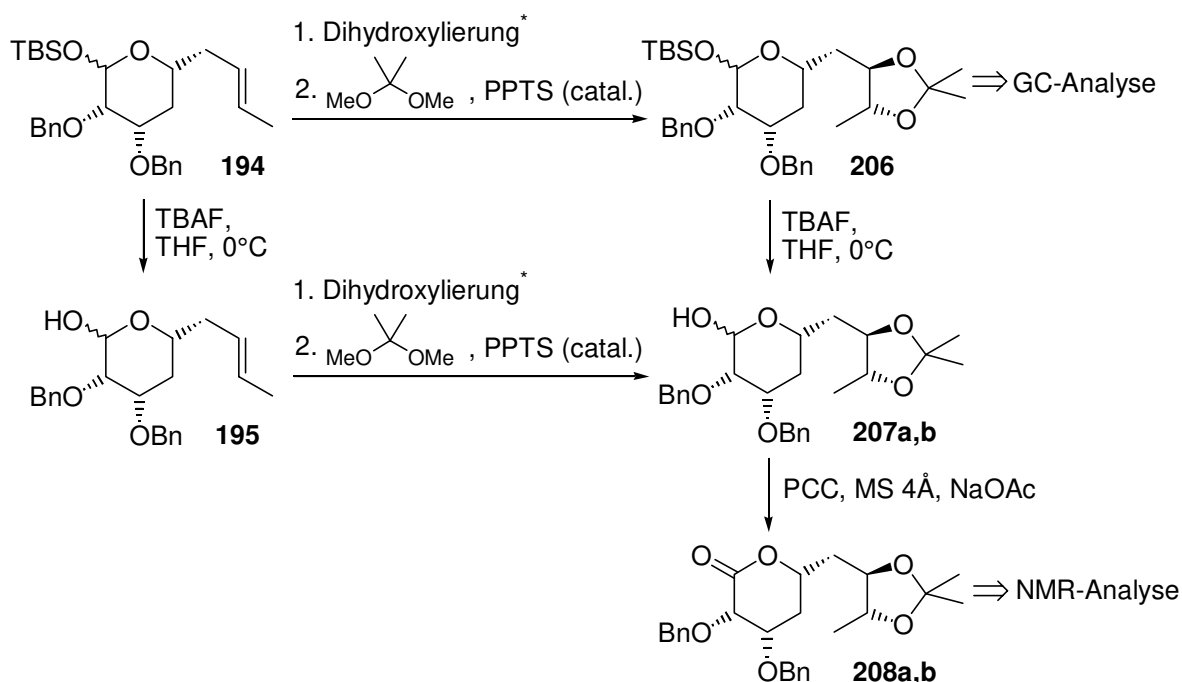


**Abb. 12:** AD-Ligandensysteme

#### 4.4.3. Systematische Untersuchungen zur AD-Reaktion - Ergebnisse

Alle AD-Reaktionen und auch die „racemischen“ Dihydroxylierungen wurden nach den in Schema 51 aufgeführten standardisierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Bei allen mit den kommerziell erhältlichen AD-Gemischen durchgeführten Reaktionen wurde zusätzlich eine geringe Menge einer 2.5%igen OsO<sub>4</sub>-Lösung in *tert.*-Butanol zugegeben.<sup>159</sup> Ein Problem sowohl der geschützten als auch der ungeschützten Lactole ist die Quantifizierung der Selektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung, da die Startmaterialien nicht epimerenrein eingesetzt wurden. Nach der AD wurden vier Reaktionsprodukte erhalten, deren Analyse schwierig war. Zudem waren die aus der AD hervorgehenden Diole bzw. Triole sehr polar und daher gaschromatographisch nicht zu analysieren. Zur Lösung des Problems wurde das 1,2-Diol zunächst als Acetonid geschützt; die anomer TBS-geschützten Lactole konnten anschließend gaschromatographisch untersucht werden. Die entsprechenden ungeschützten Lactole wurden nach Durchführung der AD-Reaktion ebenfalls als Acetonid geschützt und anschließend zum Lacton oxidiert (Schema 51).

<sup>159</sup> Die zusätzliche Menge an OsO<sub>4</sub> dient der Vervollständigung der AD-Reaktion. Da die kommerziellen AD-Gemische mehr Ligand als Kaliumosmat enthalten, kommt es in keinem Fall zu schlechteren Selektivitäten. Siehe dazu auch: Sharpless, K. B. Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.



\* 1% OsO<sub>4</sub> als 2.5%ige Lsg. in <sup>t</sup>BuOH, 0.1M - 0.05M, RT; *asymmetrische Variante*: 10 Mol-% Ligand, 3 eq. K<sub>3</sub>FeCN<sub>6</sub>, 3 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1 eq. MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH-H<sub>2</sub>O 1:1 *oder* AD-Mix-α *oder* AD-Mix-β, 1 eq. MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH-H<sub>2</sub>O 1:1; *"racemische"* Variante: 3 eq. NMO, THF-H<sub>2</sub>O 9:1.

**Schema 51:** Zur Ermittlung der AD-Selektivität

Durch den Verlust des anomeren Stereozentrums wurden zwei chromatographisch nicht trennbare Verbindungen erhalten, die NMR-spektroskopisch untersucht werden konnten. Um die so erhaltenen Ergebnisse gegeneinander abzusichern, wurde in einigen Fällen die anomere TBS-Schutzgruppe entfernt und das erhaltene Lactol zum Lacton oxidiert. Die ermittelten Stereoselektivitäten deckten sich ausgezeichnet mit den Ergebnissen, die über die Gaschromatographie erhalten wurden. Alle Experimente sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Alle Ansätze wurden mit 20-50 mg Startmaterial durchgeführt. Die racemischen Reaktionen waren bereits nach 4 h beendet, während die asymmetrischen Dihydroxylierungen im Schnitt zwischen 4 und 16 h benötigten (Reaktion über Nacht). Die angegebenen chemischen Ausbeuten über mehrere Stufen sind nicht optimiert; bei allen Reaktionen wurde jedoch vollständiger Umsatz des Startmaterials festgestellt.

Ligand	Ausbeute 206 [%]	GC-ratio 206 (aus 194)	NMR-ratio 208 (aus 206)	Ausbeute 208 [%]	NMR-ratio 208 (aus 195)
OsO <sub>4</sub> -NMO („rac“)	62	1.1:1	1.1:1 <sup>a)</sup>	62	1.2:1
(DHQD) <sub>2</sub> -PHAL	61	2.7:1	--	59	5.5:1
(DHQD) <sub>2</sub> -PHAL				57	<b>7.5:1<sup>b)</sup></b>
(DHQD)-CLB	60	3.3:1	3.4:1 <sup>a)</sup>	60	3.2:1
(DHQD) <sub>2</sub> -PYR	72	<b>4.1:1</b>	--	63	4:1
(DHQ) <sub>2</sub> -PHAL	---	---	---	63	1:1.4
(DIAQD) <sub>2</sub> -PHAL	---	---	---	37	7.3:1 <sup>b)</sup>
(DPhAQD) <sub>2</sub> -PHAL	---	---	---	47	<b>&gt;9:1<sup>b)</sup></b>
(DChAQD) <sub>2</sub> -PHAL	---	---	---	27	4:1 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Die chemischen Ausbeuten wurden nicht bestimmt. <sup>b)</sup> Die Ansätze wurden bei 0°C durchgeführt.

**Tab. 2:** Ergebnisse der AD-Reaktionen

Die racemische Durchführung der Dihydroxylierung ergab, daß die Substrate nahezu keine intrinsische Steuerung aufweisen. Beide eingesetzten Systeme ergaben ein Gemisch von 1.1:1 bzw. 1.2:1 beider Diolen. Die leichte Tendenz zugunsten eines Produktes läßt die Vermutung zu, daß bei Verwendung der Dihydrochinidin-Liganden eine *matched-pair* Situation vorliegt, d. h. die Bildung des Produkts mit der gewünschten Stereochemie sollte begünstigt sein.

Als bester Ligand für das TBS-geschützte Substrat **194** erwies sich der (DHQD)<sub>2</sub>-PYR-Ligand. Hier konnte eine Selektivität von 4.1:1 erreicht werden. Im Falle des PHAL-Liganden wurde eine Steigerung der Selektivität vom geschützten zum freien Lactol von 2.7:1 auf 5.5:1 beobachtet. Die anderen Ligandensysteme lieferten sowohl für **194** als auch für **195** vergleichbare Selektivitäten. Die Umsetzung des freien Lactols mit den verschiedenen Liganden lieferte überraschende Ergebnisse. Die zuvor mit einer gewissen Selektivität eingesetzten CLB- und PYR-Liganden lieferten entgegen den Erwartungen keine besseren Ergebnisse unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Der im Standard-AD-Mix-β verwendete PHAL-Ligand zeigte hingegen bei RT eine Selektivität von 5.5:1. Durch Absenken der Temperatur auf 0°C konnte das Ergebnis sogar auf 7.5:1 gesteigert werden. Die Dihydroxylierung des Lactols mit dem AD-Mix-α ergab eine schlechte Selektivität von 1:1.4; hier handelt es sich offensichtlich um eine *mismatched*-Situation.

Das Ergebnis der Untersuchungen steht im Einklang mit den parallel an den anderen Systemen durchgeführten Experimenten von U. Eggert und C. Stark (s. o.) und deckt sich mit der bereits erwähnten Vermutung. Die geschützten Lactole haben einen hohen sterischen Anspruch und tolerieren nur Liganden mit großer bzw. flexibler chiraler Tasche. Die Lactole dagegen tautomerisieren in die lineare Hydroxyaldehyd-Struktur und haben so einen geringen sterischen Anspruch. Hier ist der PHAL-Ligand mit seiner großen Toleranz für viele Substrate die beste Wahl.

Zusätzlich zu den bereits bekannten und kommerziell erhältlichen Liganden wurden neuartige Liganden eingesetzt, die von W. Braje und J. Frackenpohl im Rahmen ihrer

Dissertation entwickelt sowie erstmals synthetisiert werden konnten.<sup>160,161</sup> Dazu wurden statt der üblichen Dihydroverbindungen des Chinins bzw. Chinidins die korrespondierenden Alkinderivate mit einem Phthalazinrest umgesetzt (vgl. Abb. 12).<sup>162</sup> Durch die neuartige Substitution des Chinuclidin-Bicyclus ergibt sich eine veränderte Geometrie der chiralen Tasche des Ligandensystems. Gleichzeitig erhöht die Alkingruppe die für die Koordination am Osmium wichtige Basizität des Chinuclidin-Stickstoffs. Als Auswirkung auf die AD-Reaktion könnte daher eine erhöhte Selektivität bei einhergehender verringerter Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden.

Tatsächlich konnten gute Ergebnisse erzielt werden (s. Tab. 2). Die bei 0°C durchgeführten Reaktionen zeigten mit den kommerziell verfügbaren Liganden vergleichbare Selektivitäten bei verlängerten Reaktionszeiten (ca. 48 h). Das beste Ergebnis wurde mit dem PHAL-Phenylalkinderivat des Chinidins **204** erreicht. Die Selektivität der AD-Reaktion ist mit einem Verhältnis >9:1 das erfolgreichste System für das verwendete Substrat; die chirale Tasche des Liganden scheint offenbar die besten Eigenschaften aller getesteten Ligandensysteme zu haben. Der PHAL-Iodalkin-Ligand **203** zeigt eine dem (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL-Ligand vergleichbare Selektivität bei längerer Reaktionszeit (7.3:1). Der PHAL-(3-Chinolin-)alkin-Ligand **205** schließlich ergibt ein schlechteres Dihydroxylierungsverhältnis, was auf eine zu große sterische Hinderung des Liganden hinweist.

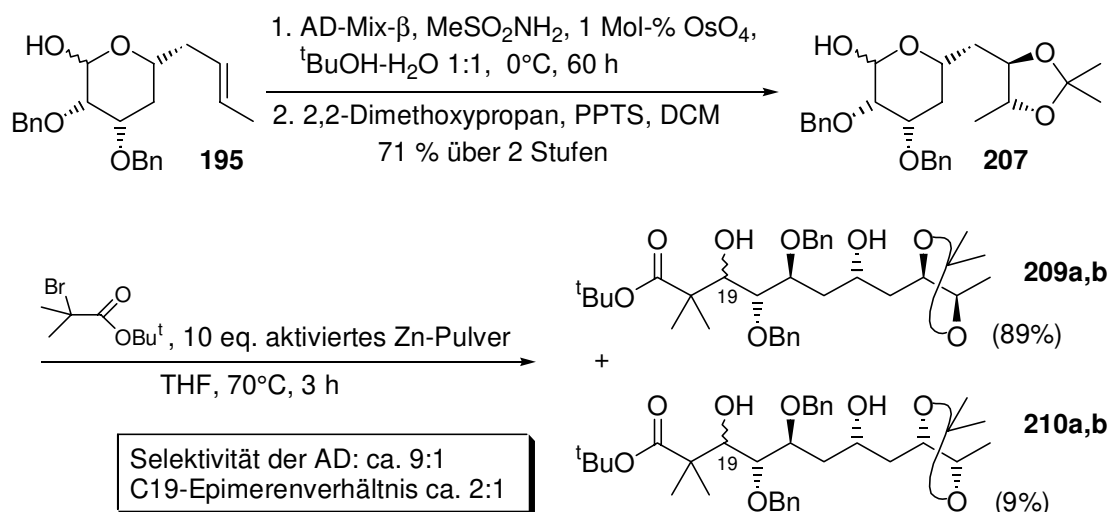
#### 4.4.4. Asymmetrische Dihydroxylierung im Rahmen der C-Fragmentsynthese

Für den weiteren Verlauf der Fragmentsynthese sollte die vicinale Dioleinheit in größerem Maßstab etabliert werden. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse bezüglich der AD-Reaktion fiel die Wahl auf den Standard-AD-Mix- $\beta$  als Ligandensystem und **195** als Substrat. Dazu wurde zunächst, wie bereits in Schema 50 gezeigt, der anomere TBS-Ether mit TBAF bei 0°C in einer sehr guten Ausbeute (83% über 3 Stufen) dargestellt. Mit Lactol **195** wurde anschließend die AD-Reaktion in präparativem Maßstab durchgeführt. Durch die zusätzliche Menge OsO<sub>4</sub> wurde die Reaktionsgeschwindigkeit zwar erhöht, dennoch war die Reaktion erst nach 60 h Reaktionszeit bei 0°C beendet (Schema 52).

<sup>160</sup> Braje, W. M.; Frackepohl, J.; Schrage, O.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R. *Tetrahedron* **1999**, *40*, zur Veröffentlichung eingereicht.

<sup>161</sup> Zur Ligandensynthese siehe auch: Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448.

<sup>162</sup> Braje, W. M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; Frackepohl, J., *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover **1999**.



**Schema 52:** Anwendung der AD-Reaktion im Rahmen der C-Fragmentsynthese

Das Produktgemisch aus 4 Verbindungen (2 Anomere und 2 Diastereomere) wurde säulenchromatographisch nicht getrennt. Das Rohprodukt wurde stattdessen direkt in das Acetonid **207** überführt und so in die nachfolgende Reformatzky-Reaktion eingesetzt. An dieser Stelle ließen sich alle 4 Produkte nach säulenchromatographischer Trennung isolieren. Bei einer chemischen Gesamtausbeute von 98% wurde ein Epimerenverhältnis (Konfiguration an C19) von 2:1 sowie eine AD-Selektivität von ca. 9:1 ermittelt. Die im kleinen Maßstab ermittelte Selektivität des (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL-Liganden von 7.3:1 bei tiefen Temperaturen konnte somit im größeren Maßstab nicht nur bestätigt sondern sogar übertroffen werden.

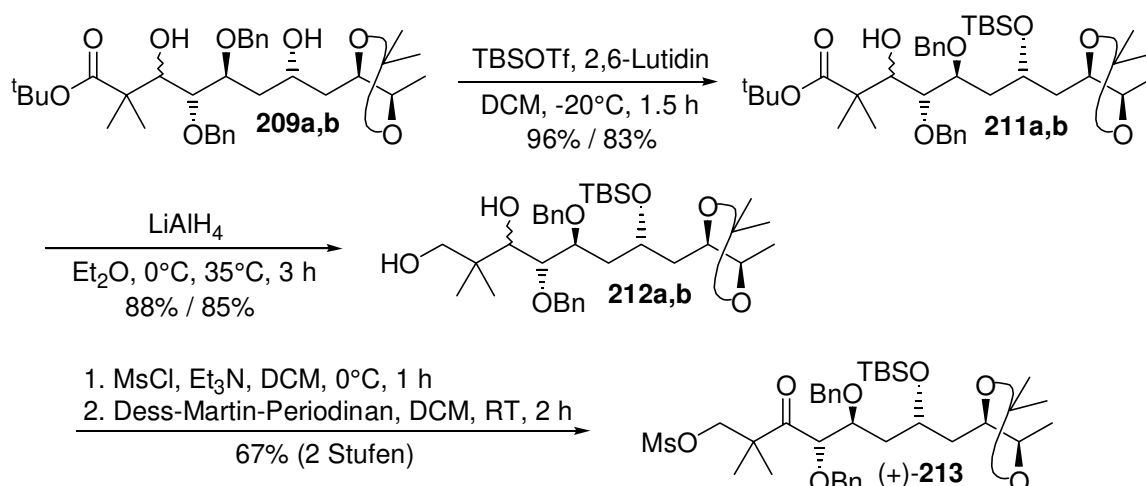
#### 4.4.5. Fazit der AD-Reaktionen

Durch die Untersuchung verschiedener Ligandensysteme und unterschiedlicher Substrate konnten neue Erkenntnisse zur AD-Reaktion gewonnen werden. Bei Verwendung von Ligandensystemen mit großer bzw. flexibler chiraler Tasche können sterisch anspruchsvolle Substrate bei mäßigen Selektivitäten umgesetzt werden. Für Substrate mit geringerem sterischen Anspruch werden die besten Ergebnisse mit sterisch anspruchsvollen Ligandensystemen erreicht. Dabei erwiesen sich zwei der modifizierten Chinidine, die Bis-(alkinichinidinyI)-PHAL-Liganden **203** und **204**, als erfolgreich. Die besten Ergebnisse zur AD-Reaktion wurden bei tieferen Temperaturen erzielt. Aus diesem Grund kann angenommen werden, daß die bei RT erzielten AD-Selektivitäten bei tieferen Reaktionstemperaturen noch verbesserungsfähig sind. Der Einfluß des in Homoallylposition befindlichen Alkohols auf den Reaktionsverlauf der Dihydroxylierung scheint eher von untergeordneter Bedeutung zu sein.

#### 4.4.6. Weiterentwicklung der C-Fragmentsynthese

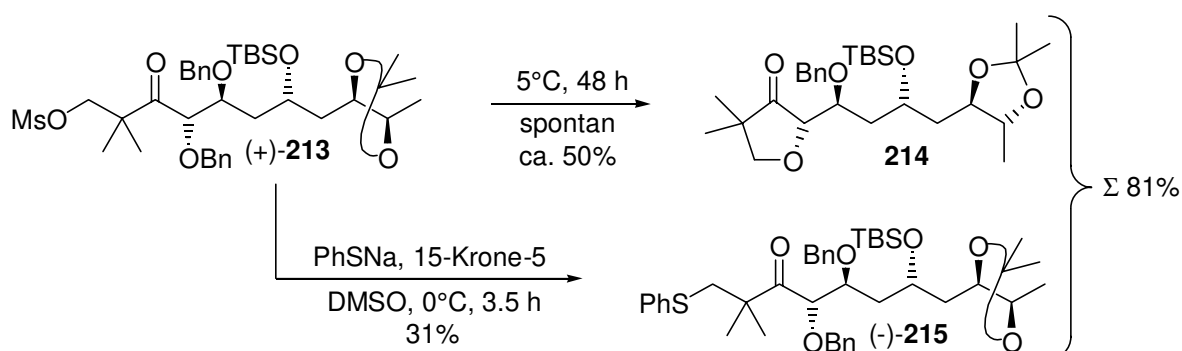
Die beiden aus der Reformatzky-Reaktion erhaltenen Diole **209a,b** wurden zur weiteren Entwicklung der C17-C27-Segmentsynthese zunächst getrennt voneinander mit 1.1 eq. TBS-Triflat umgesetzt. Dabei entstanden selektiv jeweils die korrespondierenden, an C23 monogeschützten  $\beta$ -Hydroxyester **211a,b** (Schema 53). Die anschließende Reduktion mit

$\text{LiAlH}_4$  lieferte die Diole **212a,b**, welche in bekannter Reaktionsfolge für die Einführung des Thioethers vorbereitet wurde.



### Schema 53

Zu diesem Zwecke wurde das Gemisch der beiden diastereomeren Diole bei  $0^\circ\text{C}$  mit ca. 1 eq. Mesylchlorid umgesetzt und selektiv in das terminale Mesylat überführt. Die anschließende Dess-Martin-Oxidation des Rohprodukts lieferte in 67% chemischer Ausbeute über beide Stufen das gewünschte Keton **(+)-213**. An dieser Stelle war bei ähnlichen Molekülen die Bildung eines Fünfringethers beobachtet worden, welcher durch eine spontan ablaufende intramolekulare  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion der C20-Benzyloxyfunktion auf das Mesylat gebildet wurde. Durch eine schnelle weitere Umsetzung des Mesylats zum Thioether konnte diese Nebenreaktion unterbunden werden.<sup>163</sup> Da die vergleichbare Isopropyliden-geschützte Verbindung **(-)-186** (Schema 43) vergleichsweise stabil war, wurde das Ketomesylat **(+)-213** über 2 Tage im Kühlschrank bei  $5^\circ\text{C}$  aufbewahrt und erst dann weiter umgesetzt. Nach dieser Zeit hatte sich das Material zu größeren Teilen spontan zu Fünfringether **214** umgesetzt; um weitere Verluste durch eine Abtrennung des Zersetzungsprodukts zu vermeiden, wurde das Gemisch direkt in die nachfolgende  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion eingesetzt (Schema 54).

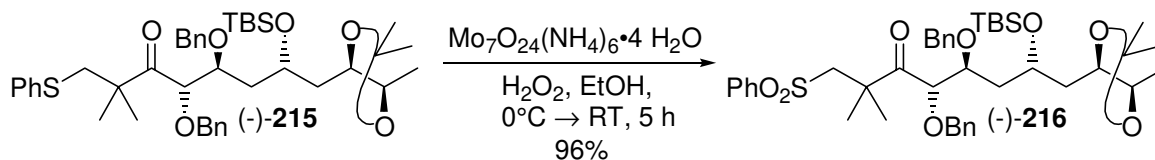


### Schema 54: Darstellung des Thioethers

Nach erfolgter Umsetzung mit einem großen Überschuß Natriumthiophenolat in DMSO und in Gegenwart katalytischer Mengen Kronenether wurde nach vollständigem Umsatz des verbliebenen Mesylats neben dem gewünschten Thioether **(-)-215** auch eine große Menge des Fünfringethers **214** erhalten. Vermutlich wurde der Ringschluß durch das Vorhandensein

<sup>163</sup> Vakalopoulos, A., Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover 1999.

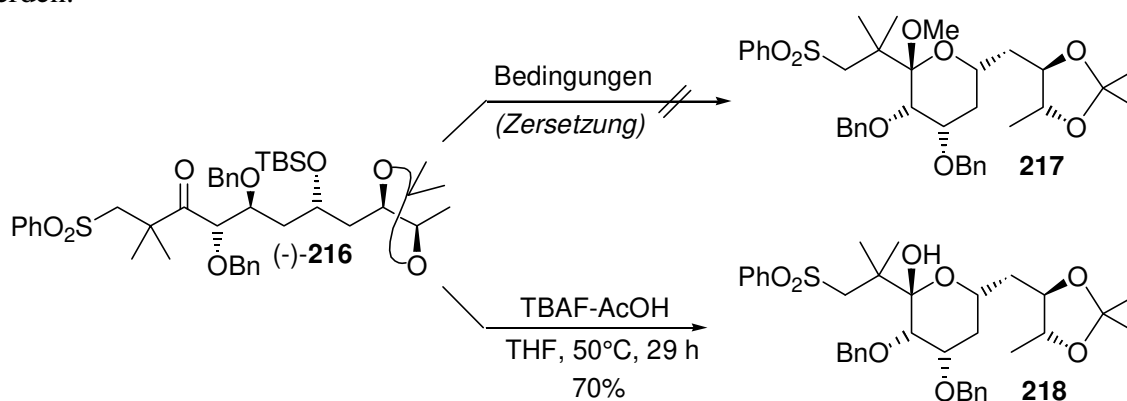
der geminalen Dimethylgruppe zusätzlich begünstigt. Als erfreuliches Resultat dieses Experiments wurde festgestellt, daß die Reaktionstemperatur problemlos von 60°C auf 0°C abgesenkt werden konnte, ohne daß längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden mußten. Durch die milderen Reaktionsbedingungen konnte weiterer Substanzverlust verhindert werden. Der dargestellte Thioether wurde anschließend nach bekannter Methode mit 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung mit katalytischen Mengen Mo<sup>VI</sup> nahezu quantitativ zum Sulfon oxidiert (Schema 55).



**Schema 55**

Als nächstes Syntheseziel wurde die Entschützung des TBS-Ethers an C23 mit einhergehender Bildung des Lactols aus dem intermediär auftretenden Hydroxyketon. Zunächst wurde eine Methode gesucht, um in einem Schritt sowohl die Entschützung an C23 wie auch die anschließende Methylacetalbildung in einem Schritt zu bewerkstelligen. Eine ähnliche Problemstellung konnten Evans *et al.* bei der Totalsynthese von Bryostatin 2 durch den Einsatz von HF•Pyridin in einem THF/Pyridin/MeOH-Gemisch lösen (vgl. Kap. 1.1.2.). In diesem Falle wurde ein TES-Ether entschützt; das Alkoholat fiel mit einem Keton zum Halbacetal zusammen, welches dann zum Methylacetal abreagierte.

Durch den stereochemisch definierten Benzyloxy-Rest in  $\alpha$ -Stellung zur Ketofunktion an C19 scheiden basische Bedingungen wegen der Gefahr einer Epimerisierung aus. Die Verwendung von wäßriger HF-Lösung in einem Acetonitril/THF/Methanol-Lösungsmittelgemisch bei 0°C führte zwar zu Entschützung der TBS-Gruppe,<sup>164</sup> die Reaktion ging aber mit einer Zersetzung des entstandenen Produktes einher (Schema 56). Der Einsatz von saurem HF•Pyridin ohne zusätzliches Pyridin in THF/MeOH führte zum gleichen Resultat. Aus diesem Grunde sollte zunächst die Entschützung der TBS-Gruppe in Angriff genommen werden und die erforderliche Schützung des Halbacetals in einer Folgereaktion angeschlossen werden. Dies konnte unter Einsatz einer mit Eisessig neutralisierten Lösung von TBAF in THF bei 50°C in einer Ausbeute von 70% erreicht werden.<sup>165</sup>



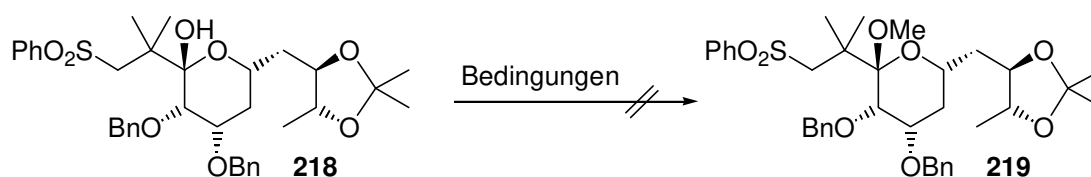
Bedingungen: 40% HF-Lsg. in H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN-MeOH-THF 1:1, HC(OMe)<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, 0°C, RT; oder HF•Pyridin, MeOH-THF 1:1, HC(OMe)<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, RT.

**Schema 56:** Versuche zur TBS-Entschützung an C23

<sup>164</sup> Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Finch, M. A. W.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3981.

<sup>165</sup> Otera, J.; Niibo, Y.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3655.

Die Verwendung von Acetylchlorid-Methanol zur sauren Acetalisierung,<sup>166</sup> wie sie von Hale *et al.* im Zuge ihrer C-Fragmentsynthese der Bryostatine erfolgreich durchgeführt werden konnte, führte an vergleichbaren Systemen nicht zum Erfolg (Schema 57).<sup>167</sup> Ebenso erfolglos blieb der Einsatz von Methanol in Gegenwart von Trimethylorthoformiat, 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS;<sup>168</sup> gleiches galt für den Versuch einer einfachen säurekatalysierten Acetalisierung mit katalytischen Mengen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in THF/MeOH. Eine bereits von Masamune,<sup>169</sup> später in leicht abgewandelter Form auch von Yamamura *et al.*<sup>170</sup> verwendete Methode unter Verwendung eines Trialkylsilyltriflates (TMSOTf, TESOTf oder TBDMSOTf) und TMSOMe war bereits erfolgreich an einem vergleichbaren Substrat angewendet worden (s. Kap. 4.3.5.). In diesem Fall blieben alle Versuche, das Methylacetal zu etablieren, erfolglos.



Bedingungen: a) AcCl, MeOH, RT (Zers.); b) MeOH, HC(OMe)<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, PPTS, THF, RT (→Edukt; später Zers.); c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, MeOH-THF 2:1 (Zers.); d) TMSOMe, TMSOTf (catal.), Molsieb 4Å, DCM, -78°C, 3 h, dann Et<sub>3</sub>N (→Edukt)

#### Schema 57

### 4.5. Zusammenfassung der eigenen Synthesebeiträge zum C-Fragment

Ausgehend von racemischem 2-Benzylloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**148** wurde zunächst versucht, in einem frühen Stadium der Synthese eine acetalische Schutzgruppe in das System einzuführen. Dies gelang zunächst nach Reduktion der Carbonylfunktion durch Entschützung des Benzylethers mit LiDTBB in mäßigen Ausbeuten. Durch Anwendung der bekannten Hydroborierungs-Oxidationssequenz wurde versucht, das bicyclische Lacton **220** darzustellen; die Baeyer-Villiger-Umlagerung der Vorläufer-Ketone scheiterte jedoch (Schema 58). Die Verwendung eines zweiten Benzylethers als Schutzgruppe ermöglichte die Synthese von Lacton (-)-**167**, das nach basischer Methanolyse und anschließender Schützung als TBS-Ether den Zugang zum geschützten Lactol **171** ermöglichte. Die zunächst favorisierte Umschützung der benzylich geschützten Alkohole als Isopropylidenacetal führte zu Lactol **174**, und mit der anschließenden *E*-selektive Takai-Olefinierung an C25 sowie einer Reformatzky-Reaktion an C19 wurde die Synthese des Kohlenstoffgerüsts vervollständigt. Zur Weiterentwicklung der Diole **182a,b** zum C-Fragment von Bryostatin 1 wurde eine anionenstabilisierende Gruppe an C17 etabliert; weitere notwendige Schritte wie die asymmetrische Dihydroxylierung der C25-C26-Doppelbindung und die Generierung des als Methylether geschützten Lactols aus

<sup>166</sup> Hale, K. J.; Lennon, J. A.; Manaviazar, S.; Javid, M. H.; Hobbs, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359.

<sup>167</sup> Eggert, U.; persönliche Mitteilung.

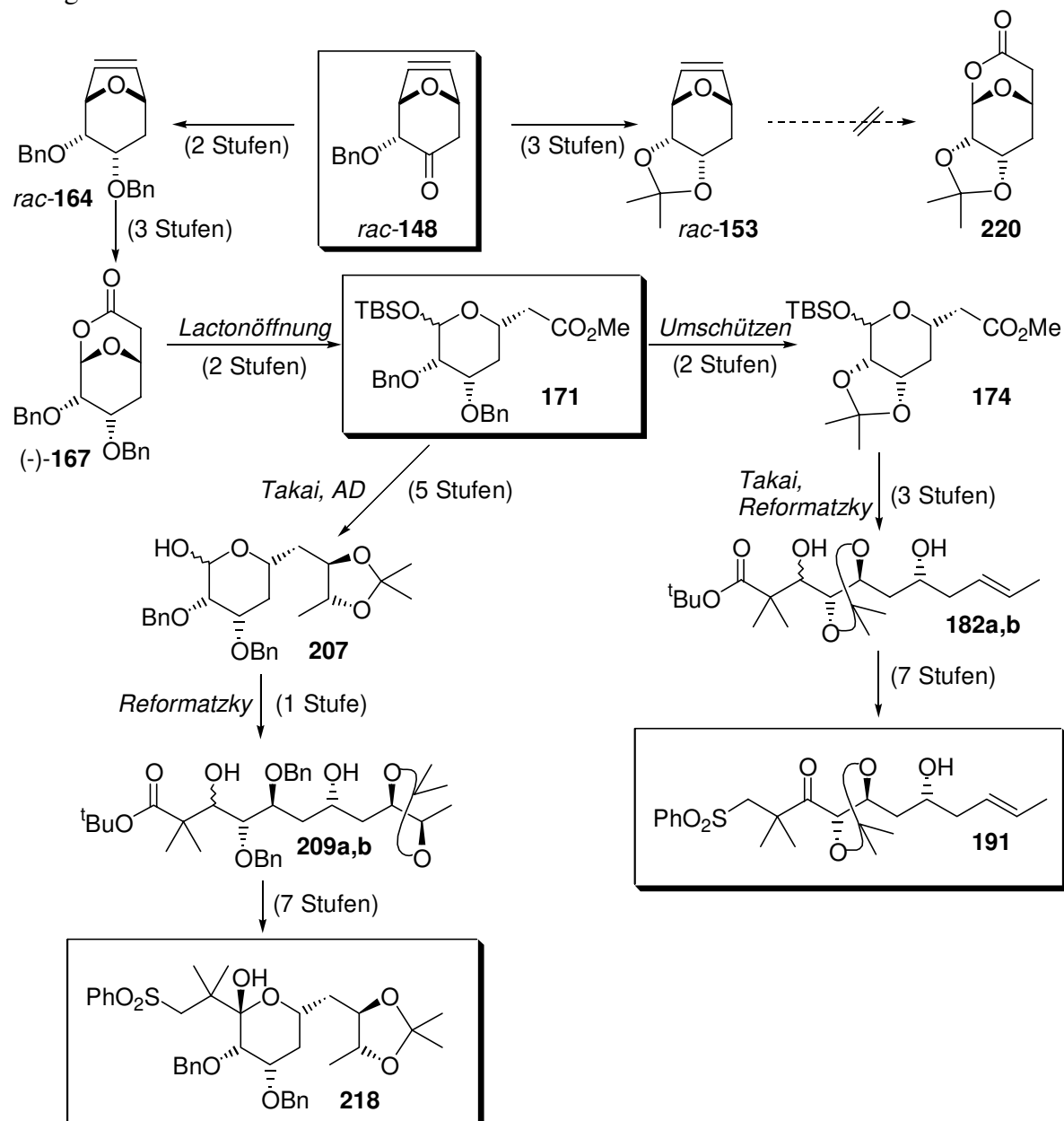
<sup>168</sup> Baxter, J.; Mata, E. G.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14359.

<sup>169</sup> a) Masamune, S. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587; b) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.

<sup>170</sup> Obitsu, T.; Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7349.



Hydroxyketon **191** scheiterten bzw. konnten nur mit unbefriedigender Selektivität durchgeführt werden.



**Scheme 58:** Zusammenfassung

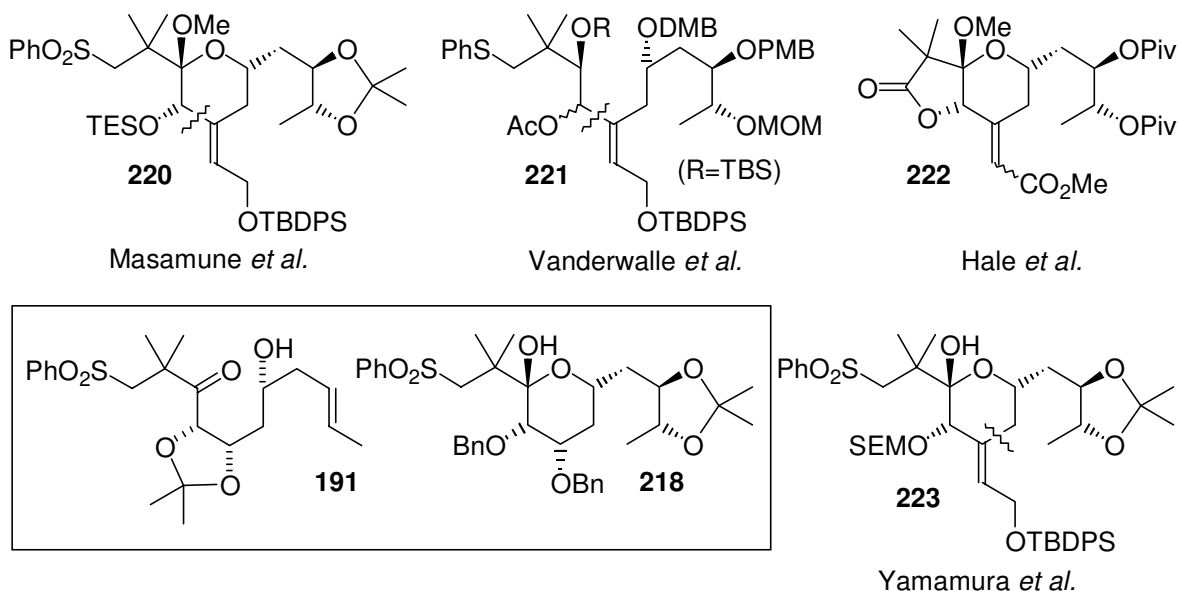
Aus diesem Grunde wurde erneut eine Änderung der Synthesestrategie vorgenommen, bei der auf die Einführung der acetalischen Schutzgruppe für die Alkoholfunktionen an C20 und C21 verzichtet wurde. Ausgehend von Lactol **171** wurde eine systematische Untersuchung zur frühen asymmetrischen Dihydroxylierung durchgeführt, was schließlich in einer guten Ausbeute und Selektivität zu Lactol **207** führte. Weitere Reaktionsschritte wie die Reformatzky-Reaktion und die Generierung des Sulfons an C17 vervollständigten die Reaktionsfolge und führten zum fortgeschrittenen Syntheseintermediat **218**. Leider konnte auch hier mit der Menge an vorhandenem Material die Schützung des Lactols als Methylether nicht durchgeführt werden.

Das Sulfon **218** wurde in 20 Syntheseschritten, ausgehend von Oxabicyclus **rac-148**, in einer chemischen Gesamtausbeute von 3.3% dargestellt. Die niedrige Gesamtausbeute lässt sich im wesentlichen auf die mit 31% verlaufene Einführung des Schwefels zurückführen. Lässt man

diese Ausbeute zunächst unberücksichtigt,<sup>171</sup> so berechnet sich die Ausbeute zu 10.5% über die verbliebenen 19 Stufen.<sup>172</sup> Die Selektivität der asymmetrischen Dihydroxylierung (ca. 9:1) ist angesichts der anfänglichen Schwierigkeiten mit dieser Reaktion als gut zu bezeichnen und ist zu dieser frühen Stufe durchaus vertretbar. Darüber hinaus läßt sich das unerwünschte Diastereomer problemlos säulenchromatographisch abtrennen.

#### 4.5.1. Bewertung und Vergleich mit der Literatur

Ein Vergleich mit literaturbekannten C-Fragmentsynthesen wird dadurch erschwert, daß kein vollständiges C17-C27-Fragment synthetisiert werden konnte. Folgt man der Syntheseplanung, so könnte in insgesamt 27 Syntheseschritten ein Fragment dargestellt werden, welches die exocyclische *E*-Doppelbindung aufweist (vgl. Kap. 6). Über die chemischen Ausbeuten und Selektivitäten könnte jedoch nur schwer eine Aussage getroffen werden, so daß zum Vergleich mit literaturbekannten Synthesen die fortgeschrittenen Substanzen **191** und **218** herangezogen werden sollen. Eine Auswahl an veröffentlichten C17-C27-Fragmenten der Bryostatine zeigt Abb. 13.



**Abb. 13:** C17-C27-Fragmente anderer Arbeitsgruppen im Vergleich

Masamune *et al.* konnten über einem konvergenten Ansatz in 36 Stufen (gesamt) und 1.3% chemischer Ausbeute ein vollständig funktionalisiertes und kupplungsfähiges C-Fragment **220** darstellen.<sup>169a</sup> Dagegen benötigte die Arbeitsgruppe um Vanderwalle unter Anwendung einer ähnlichen Strategie ca. 25 Stufen, um ihren Synthesebaustein **221** zu generieren, allerdings mit schlechter Selektivität an C20 (*(S)/(R)* = 2:1).<sup>173</sup> Der Arbeitsgruppe um Hale gelang in einer linearen Sequenz mit 21 Stufen und 1.1% Gesamtausbeute ein geeignetes

<sup>171</sup> Es kann angenommen werden, daß die  $S_N2$ -Reaktion zur Darstellung des Thioethers bei Verwenden von sauberem bzw. unzersetztem Startmaterial in besseren Ausbeuten verläuft; vgl. dazu auch die Umsetzung von (-)-**186**.

<sup>172</sup> Mit Absicht nicht berücksichtigt in diesen Zahlen ist die Racematspaltung durch die asymmetrische Hydroborierung, da für den Fall einer erfolgreichen Beendigung der Sequenz die Möglichkeit des Einsatzes von enantiomerenreinem Startmaterial gegeben ist; vgl. hierzu die Arbeiten zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition.

<sup>173</sup> Vanderwalle, M.; De Brabander, J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 715.

Synthesefragment **222**.<sup>174</sup> Dieses weist jedoch an C17 kein Sulfon, sondern ein schwer zu verseifendes Fünfringlacton auf; darüber hinaus konnte die exocyclische Doppelbindung nur unselektiv (*E/Z* = 1:1) aufgebaut werden. Nishiyama und Yamamura konnten in einer konvergenten Synthese ein vollständig funktionalisiertes C-Ring-Segment darstellen. In 0.74% Gesamtausbeute über 30 lineare Schritte gelang ihnen die Synthese eines für eine Kupplung an C17 vorbereiteten, aber an C19 ungeschützten C-Fragments. Thomas *et al.* veröffentlichten kürzlich einen Zugang zu einem C17-C27-Fragment der Bryostatine über eine konvergente Syntheseroute, führten den entscheidenden Kupplungsschritt (zwischen einem C17-C20-Aldehyd und einem C21-C27-Vinylstannan) und somit auch die nachfolgenden Reaktionsschritte aus unbekanntem Gründen jedoch nicht aus.<sup>168</sup>

Es wird deutlich, daß die während der eigenen Synthese auftretenden Schwierigkeiten (unerwünschte Ringbildung unter Beteiligung von C17, Darstellung des anomeren Methylethers an C19) auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet wurden und zum Teil ungelöst blieben. Vor dem Hintergrund der literaturbekannten Synthesen erscheint das vorliegende C17-C27-Segment **218** mit seinen 6 Stereozentren durchaus konkurrenzfähig. Ein erfolgreicher Abschluß der Fragmentsynthese zum vollständig funktionalisierten C-Fragment mit exocyclischer *E*-Doppelbindung in ca. 27 Schritten würde ein attraktives Ziel darstellen.

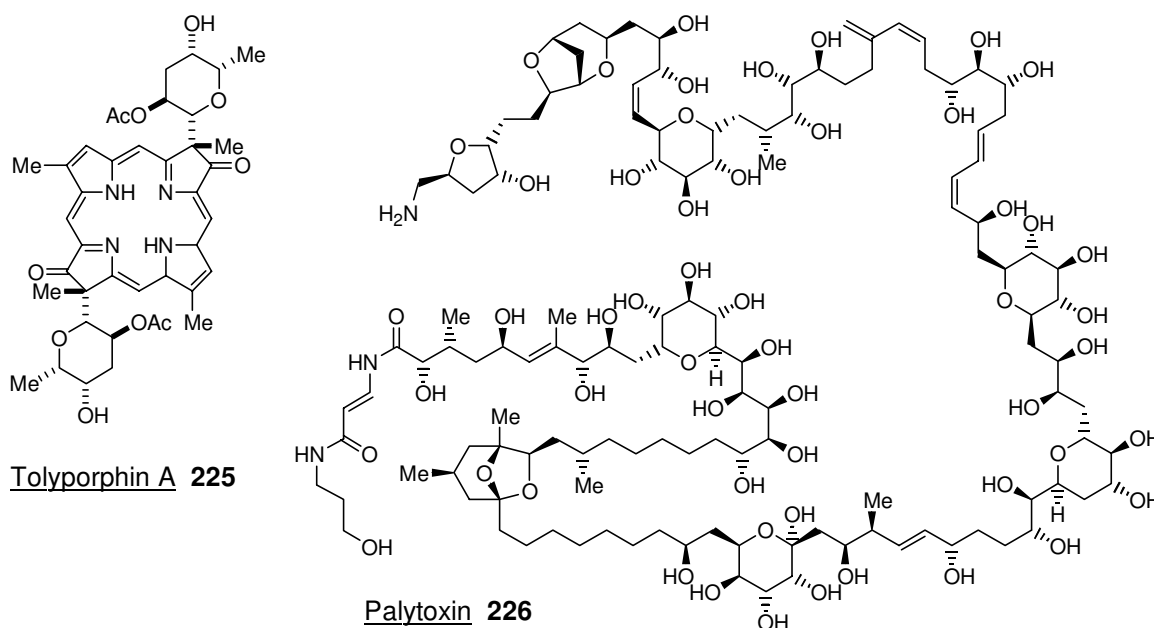
---

<sup>174</sup> Hale, K. J.; Lennon, J. A.; Manaviazar, S.; Javaid, M. H.; Hobbs, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359.

## II. Stereoselektive Synthese von $\alpha$ -C-Glycosiden

### 5. C-Glycoside in der Organischen Synthese

Die Synthese von C-Glycosiden und strukturell vereinfachten, *pseudo*-C-Glycosiden steht seit Jahren im Mittelpunkt großen Interesses seitens verschiedener Zweige der Organischen Chemie.<sup>175</sup> Begleitend zur Entdeckung und Strukturaufklärung einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe, wie beispielsweise Palytoxin **226**,<sup>176</sup> Tolyporphin A **225**<sup>177</sup> (Abb. 14), die Phorboxazole A und B **3a,b**<sup>7</sup> oder auch die Bryostatine (vgl. Abb. 1), um nur einige der prominentesten Vertreter zu nennen, wurden in den vergangenen Jahrzehnten verstärkte Anstrengungen zu ihrer stereoselektiven Synthese unternommen.



**Abb. 14:** Ausgewählte Naturstoffe mit C-glycosidischen Strukturen

Im Rahmen der Kohlenhydratchemie, der enzymatischen Chemie, der Organischen Synthese und nicht zuletzt in der Naturstoffsynthese wurden die Herausforderungen angenommen und Strategien zur Darstellung einer Vielfalt von C-Glycosiden und Glycosidderivaten mit diversen Substitutionsmustern und variabler Stereochemie erarbeitet. Eine Reihe unterschiedlichster Ansätze zur Synthese von C-verknüpften Kohlenhydraten, d.h. von *cis*-

<sup>175</sup> Aktuelle Übersichtsartikel zu C-Glycosiden: a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223; b) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, 1; c) Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, **1995**; Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545; d) Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon Press, Tarrytown, **1995**; e) Bertozzi, C.; Bednarski, M. in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Khan, S. H.; O'Neill, R. A., Eds., Harwood Amsterdam **1996**, 319; Nicotra, F. in *Carbohydrate Chemistry*, Boons, G.-J., Ed., Thomson Science **1998**.

<sup>176</sup> Entdeckung und Strukturaufklärung: a) Uemura, M.; Ueda, K.; Hirata, Y.; Naoki, H.; Iwashita, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2781; b) Moore, R. E.; Bartolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2491; Totalsynthese: Kishi, Y.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205, und dort zitierte Literatur.

<sup>177</sup> Entdeckung und Strukturaufklärung: a) Prinsep, M. R.; Caplan, F. R.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Smith, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 385; b) Prinsep, M. R.; Patterson, G. M. L.; Larsen, M. K.; Smith, C. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10523; Totalsynthese und Revision der Struktur: c) Minehan, T. G.; Kishi, Y. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 972; Minehan, T. G.; Cook-Blumberg, L.; Kishi, Y.; Prinsep, M. R.; Moore, R. E. *ibid.*, 975, und dort zitierte Literatur.

und *trans*-C-Glycosiden, sind in der Literatur beschrieben. Als Startmaterialien kommen meist natürlich vorkommende, Sauerstoff-geschützte Kohlenhydrate zum Einsatz, die zuvor gegebenenfalls anderen chemischen Transformationen unterworfen worden sind und sich meist nur durch die Wahl der anomeren Fluchtgruppe unterscheiden.<sup>178</sup> Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und der Art der Fluchtgruppe kann die C-C-Bindungsknüpfung auf nucleophilem, elektrophilem oder radikalischem Wege erfolgen (Abb. 15).

Die gebräuchlichsten Glycosyldonoren sind anomere Acetate,<sup>179</sup> Benzoate, Halogene,<sup>179a</sup> Alkyl- und Arylthioether,<sup>180</sup> Sulfone<sup>181</sup> und Trichloracetimide.<sup>182</sup> Obwohl Sakurai bereits 1987 den synthetischen Nutzen anomerer Methylether als Glycosyldonoren zeigen konnte, sind in der Literatur nur wenige Beispiele für ihren Einsatz zu finden, was möglicherweise auf die vermeintlich schlechten Fluchtgruppeneigenschaften zurückgeführt werden kann.<sup>178,179</sup>

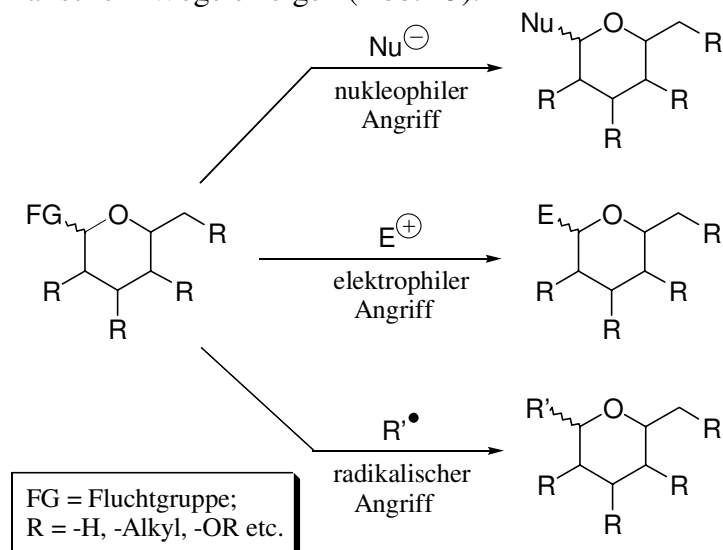


Abb. 15

Eine zusätzliche Herausforderung ist die Synthese verschieden substituierter oder desoxygenierter C-Glycoside; auch hier sind zahlreiche Synthesewege literaturbekannt. Wohlbekannte Methoden sind der Einsatz von Glycalen,<sup>183</sup> intramolekulare C-Glycosidierungen<sup>180</sup> oder Defunktionalisierungen von Kohlenhydrat-C-Glycosiden.<sup>184</sup> Einige aktuelle Arbeiten von Ley *et al.* zeigen die Möglichkeit einer anomeren intramolekularen O-zu-C-Umlagerung als interessante und neue Variante zum Aufbau C-glycosidischer Bindungen.<sup>185</sup> Einschränkend sei jedoch bemerkt, daß es sich bei den dort verwandten Systemen um einfachste Tetrahydropyranole handelt.

<sup>178</sup> In jüngerer Zeit wurden auch C-Glycosidierungen an scheinbar ungeschützten Glycosiden berichtet. Tatsächlich handelt es sich meist um eine dreistufige Schützungs-Glycosidierungs-Entschützungs-Sequenz, bei der das Glycosid zunächst persilyliert wird. Die vergleichsweise instabilen TMS-Ether werden nach erfolgter C-Glycosidierung *in situ* wieder gespalten. Beispiel: Bennek, J. A.; Gray, G. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 892.

<sup>179</sup> a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383; b) Hung, S.-C.; Lin, C.-C.; Wong, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5419; c) Jégou, A.; Pacheco, C.; Veyrières, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14779.

<sup>180</sup> a) Craig, D.; Munasinghe, V. R. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 663; b) Craig, D.; Pennington, M. W.; Warner, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5815.

<sup>181</sup> Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4293.

<sup>182</sup> Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763; für aktuelle Beispiele siehe: Scheffler, G.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1319, und dort zitierte Literatur.

<sup>183</sup> Fernandez-Megia, E.; Gourlaouen, N.; Ley, S. V.; Rowlands, G. J. *Synlett* **1998**, 991.

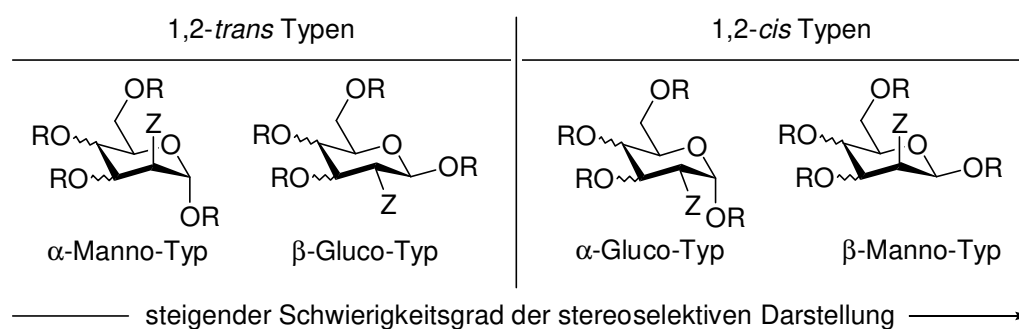
<sup>184</sup> a) Minehan, T. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6815; b) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 193.

<sup>185</sup> a) Buffet, M. F.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. W. *Synlett* **1998**, 1091; b) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. W. *Synlett* **1998**, 1093; c) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 3125.

Die meisten der oben vorgestellten Strategien machen sich die Verfügbarkeit natürlich vorkommender Kohlenhydrate zunutze. Dieser offensichtliche Vorteil birgt gleichzeitig auch einige Nachteile in sich. Regio- und stereoselektive Defunktionalisierungs- und/oder Alkylierungsschritte sind Voraussetzung für die Generierung alkylierter und/oder desoxygenierter Glycoside und C-Glycoside. Einen Ausweg bieten hier „totalsynthetische“ Ansätze, d.h. *de novo*-Synthesen von substituierten Tetrahydropyranen.<sup>186</sup>

### 5.1. Stereoselektive Glycosidierungsreaktionen in der Kohlenhydratchemie

Die stereoselektive Synthese von definiert konfigurierten Glycosiden und C-Glycosiden stellt eine große Herausforderung dar. Dabei können 4 Typen von Glycosiden unterschieden werden, deren Darstellung je nach Substitutionsmuster des Startmaterials von unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad sind (Abb. 16).

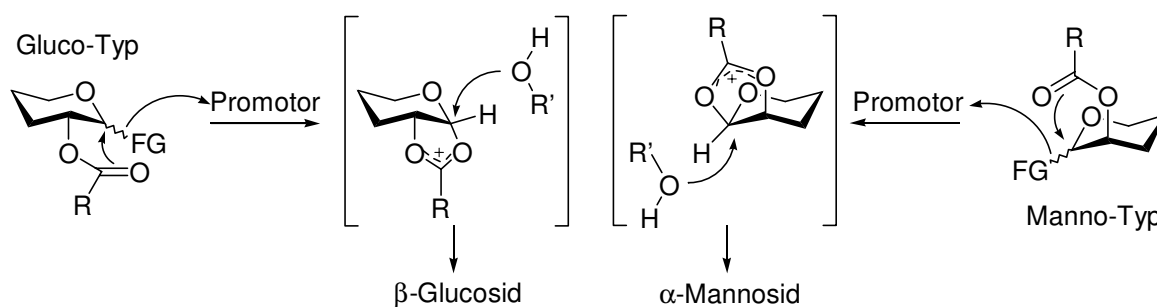


**Abb. 16:** Verschiedene Typen von Glycosiden (R=Schutzgruppe; Z=„Nachbargruppe“)

Zur Darstellung eines bestimmten Glycosidtyps stehen eine Reihe von Parametern zur Verfügung, die gezielt und zum Teil unabhängig voneinander variiert werden können. Dazu gehören neben der Wahl der anomeren Fluchtgruppe und des Lösungsmittels die Wahl des Promotors, der Reaktionstemperatur und -zeit. Auch die chemische Natur der dem anomeren Zentrum benachbarten Gruppe an C2 kann gleichermaßen unterstützend oder hinderlich bei der stereoselektiven anomeren Glycosidierung sein. Angesichts der Fülle von Variationsmöglichkeiten, die in der einschlägigen Literatur ausführlich beschrieben werden, sollen hier lediglich exemplarisch einige Wege aufgezeigt werden, die die gezielte Synthese aller vier Typen von Glycosiden ermöglichen. Diese Methoden sind grundsätzlich auch auf die Synthese von C-Glycosiden übertragbar.

Am einfachsten gelingt die Darstellung von 1,2-*trans*-Glycosiden wie den  $\alpha$ -Manno- und den  $\beta$ -Gluco-Glycosiden, da hier ein Minimum an sterischen Interaktionen der Substituenten auftritt. Während  $\beta$ -Glucoside durch die bisäquatoriale Anordnung der Substituenten stabilisiert werden, profitieren  $\alpha$ -Mannoside vom anomeren Effekt. Sowohl die  $\alpha$ -Manno- als auch die  $\beta$ -Gluco-Konfiguration kann einfach und effektiv unter Ausnutzung von Nachbargruppeneffekten (Verwenden eines Aryl- oder Alkylesters als Schutzgruppe an C2) synthetisiert werden (Abb. 17).

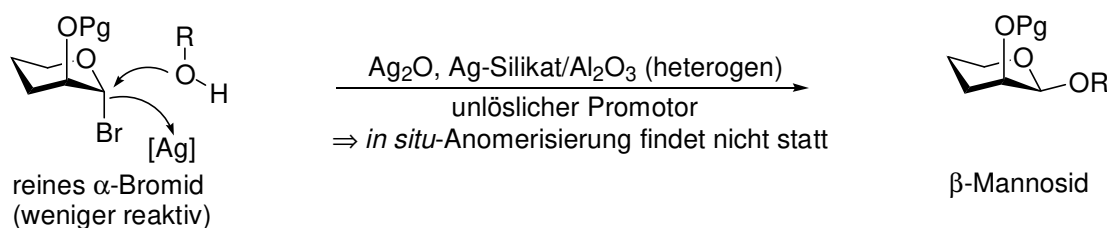
<sup>186</sup> Für ein aktuelles Beispiel siehe: Lemaire-Audoire, S.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1283.



**Abb. 17:** Nachbargruppeneffekte bei Glycosidierungsreaktionen

Die selektive Synthese von 1,2-*cis*-Glycosiden stellt höhere Anforderungen an den Synthesechemiker; die Anordnung der Substituenten ist sterisch ungünstig, allerdings wirkt sich die anomere axiale Position begünstigend aus. Durch epimerenreine Darstellung anomerer  $\beta$ -Trichloracetimide,<sup>187</sup> wie sie unter kinetischer Kontrolle erhalten werden können, und Einsatz einer milden Lewis-Säure wie  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  kann bei tiefer Temperatur das an C1 invertierte Glycosidierungsprodukt erhalten werden. Wird Diethylether als Lösungsmittel verwendet, so ist die Bildung des gewünschten, thermodynamisch bevorzugten  $\alpha$ -Produktes zusätzlich begünstigt.

Die selektive Darstellung von  $\beta$ -Manno-Glycosiden ist die anspruchsvollste Problemstellung in der Glycosidsynthese. Durch die *cis*-Anordnung der Substituenten treten größere sterische Interaktionen auf, und es wirkt kein stabilisierender anomerer Effekt. Zur Lösung des Problems kann eine Variante der Königs-Knorr-Reaktion durchgeführt werden (Abb. 18).<sup>188</sup> Als Glycosyldonor dient ein anomeres  $\alpha$ -Bromid, welches durch einen heterogen verfügbaren  $\text{Ag}^+$ -Donor aktiviert wird und selektiv zum  $\beta$ -Mannosid reagiert. Durch die Wahl eines unlöslichen Promotors wird das  $\text{Br}^-$  aus der Reaktionsmischung entfernt, so daß die *in situ* stattfindende Epimerisierung des  $\alpha$ -Bromids unterbunden wird.



**Abb.18:** Königs-Knorr-Reaktion zur Darstellung von  $\beta$ -Mannosiden

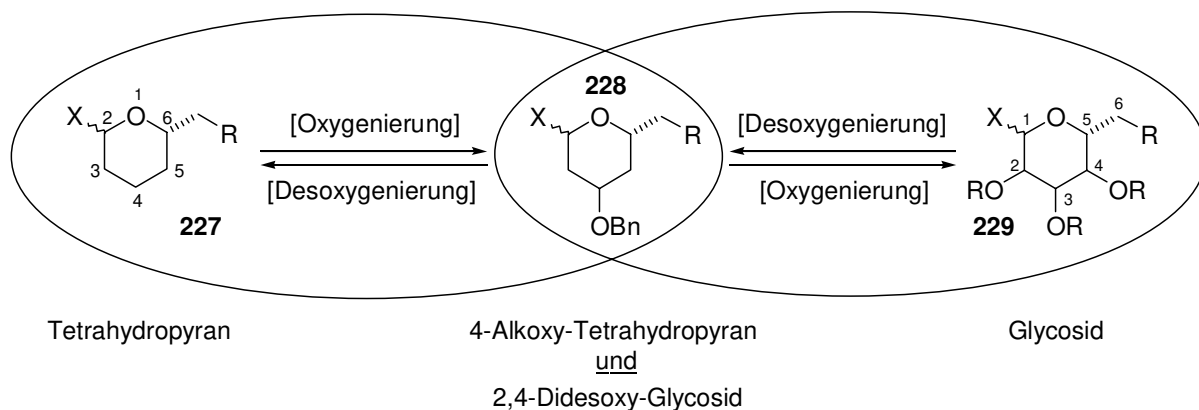
## 5.2. Nomenklatur von C-Glycosiden und *pseudo*-C-Glycosiden

Je nachdem, aus welchem Blickwinkel man sechsgliedrige sauerstofffunktionalisierte Oxacyclen betrachtet, kann man sie wahlweise als oxygenierte Tetrahydropyrane oder als desoxygenierte Kohlenhydrat-Derivate (Glycoside) bezeichnet werden. Die Namensgebung partiell desoxygenerter Glycoside kann auf die korrespondierende Hexose bzw. Heptose zurückgeführt werden; mit steigendem Grad der Desoxygenierung wird diese Wiedererkennung jedoch schwieriger. Bei nahezu vollständiger Desoxygenierung ist die Ähnlichkeit zum Glycosid praktisch nicht mehr vorhanden; in diesem Falle liegt ein Tetrahydropyran vor. Partiiell oxysubstituierte Systeme wie beispielsweise **228** nehmen eine

<sup>187</sup> Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21

<sup>188</sup> Paulsen, H.; Lockhoff, O. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3102.

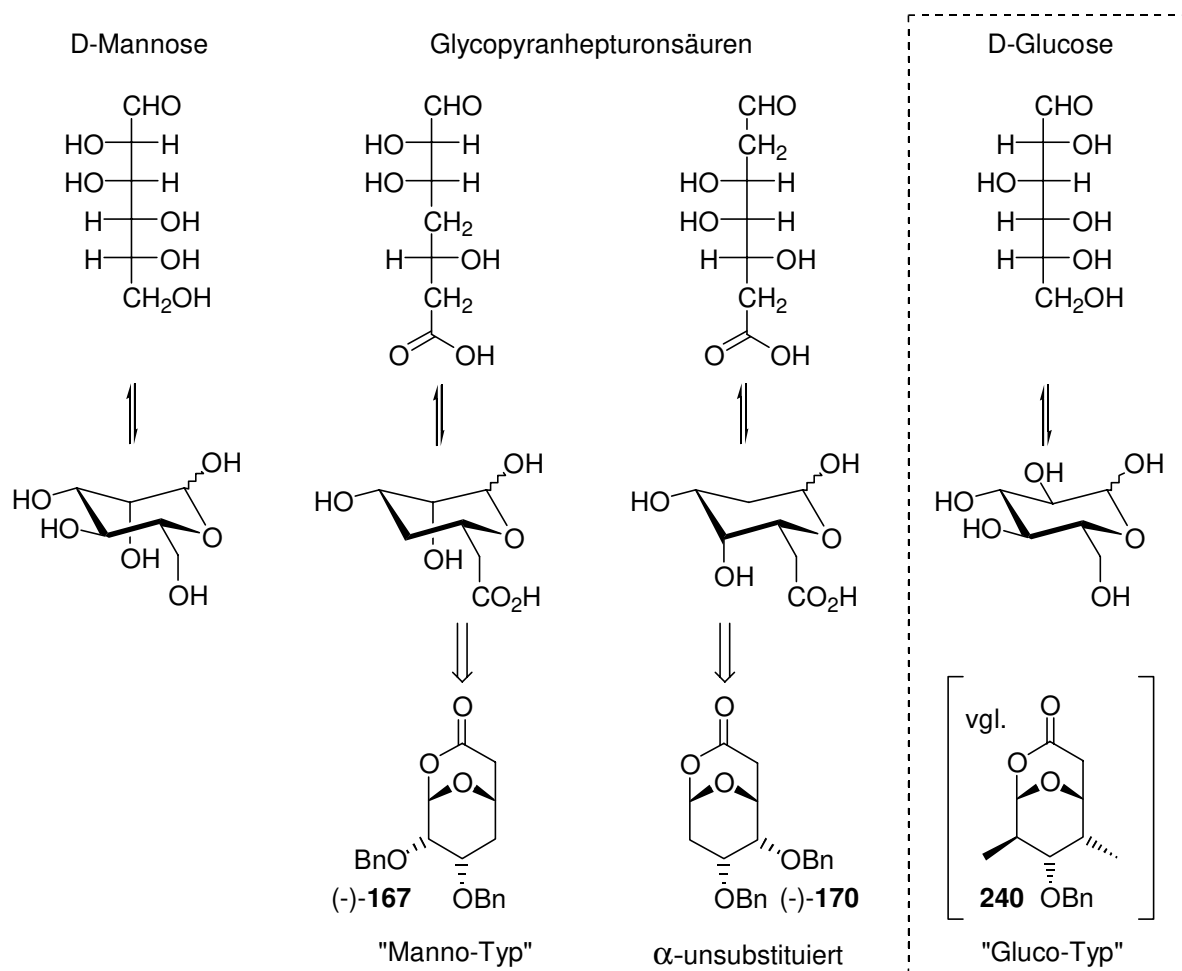
Art Zwitterposition ein, da sie sowohl als substituierte THP-Einheiten als auch als desoxygenierte Glycoside bezeichnet werden können (Abb. 19). Die Wahl der Perspektive bestimmt in solchen Fällen die Namensgebung. Die Numerierung der Kohlenstoffatome hängt ebenfalls davon ab, ob die Substanz als Glycosid traditionell (anomeres Zentrum = Position 1) oder als Tetrahydropyran systematisch (Ringsauerstoff = Position 1) numeriert wird. In den folgenden Abschnitten wird die in der Zuckerchemie übliche Numerierung zur Bezeichnung der einzelnen Kohlenstoffatome verwendet.



**Abb. 19:** Die „Zwitterposition“ substituierter Tetrahydropyrane

Als Glycosyldonoren werden im Folgenden oxabicyclische anomere [3.3.1]Lactone und anomere monocyclische Methylacetale verwendet. Ihr Gerüst besteht aus 7 Kohlenstoffatomen, weshalb man ihren Namen gemäß der Zuckernomenklatur auf die Heptosen zurückführen kann (vgl. Schema 59).



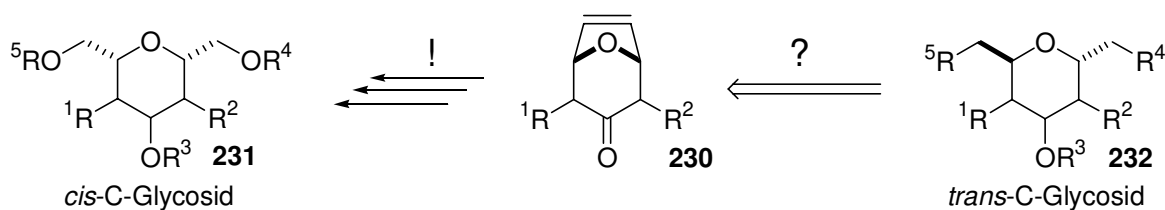
**Schema 59:** Nomenklatur von C-Glycosiden

Bei den ausgewählten Beispielen (-)-**167** und (-)-**170** handelt es sich um partiell desoxygenierte Glycopyranoside, die zusätzlich am terminalen Kohlenstoff eine Carbonsäurefunktionalität tragen und somit als Glycopyranhepturonsäuren bezeichnet werden können. Für den stereochemischen Verlauf von Glycosidierungsreaktionen am anomeren Zentrum ist aus der Zuckerchemie bekannt, daß sowohl die stereochemische Orientierung des Substituenten an C2 (sterischer Einfluß) sowie Nachbargruppeneffekte durch entsprechende O-Substituenten eine entscheidende Rolle spielen (vgl. Kap. 5.1.). Deshalb ist es sinnvoll, die eingesetzten Startmaterialien entsprechend ihres C2-Substituenten zu charakterisieren. Als Leitmotiv für diese Klassifizierung werden Glucose und Mannose verwendet, deren Stereochemie sich nur in eben dieser C2-Position unterscheidet. Verbindungen mit 2-axialem Substituenten können demnach als Mannose-ähnlich („Manno-Typ“, z.B. (-)-**167**), Verbindungen mit 2-äquatorialem Substituenten entsprechend als Glucose-ähnlich („Gluco-Typ“, z.B. **240**) bezüglich ihrer anomeren sterischen Situation eingeordnet werden.<sup>189</sup> Substanzen, die keinen Substituenten an C2 tragen (z.B. (-)-**170**), sind keiner dieser Gruppen zuzuordnen und unterliegen keiner unmittelbaren sterischen Hinderung.

<sup>189</sup> Die Bezeichnungen „Manno-Typ“ bzw. „Gluco-Typ“ bedeuten keinesfalls, daß diese Verbindungen Analoga oder gar Substitute der entsprechenden Kohlenhydrate darstellen!

### 5.3. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one als Precursor für die $\beta$ -C-Glycosidsynthese

Die Darstellung von Tetrahydropyranen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern unter dem Aspekt der Naturstoffsynthese ist ein Schwerpunkt in der Arbeitsgruppe von Prof. H. M. R. Hoffmann. So konnten bereits verschiedene Fragmente von Naturstoffen wie Bryostatine 1, Lasonolid, Ratjadon sowie Spongistatin 1 (Altohyrtin) dargestellt werden (vgl. Schema 6). Ausführungen zur Darstellung und Desymmetrisierung der Fragmente werden in Kap. 1.2.2. gegeben. Einige der dort angesprochenen Naturstoff-Fragmente können sowohl als substituierte Tetrahydropyranen als auch als *cis*-C-Glycoside betrachtet werden.



**Abb. 20**

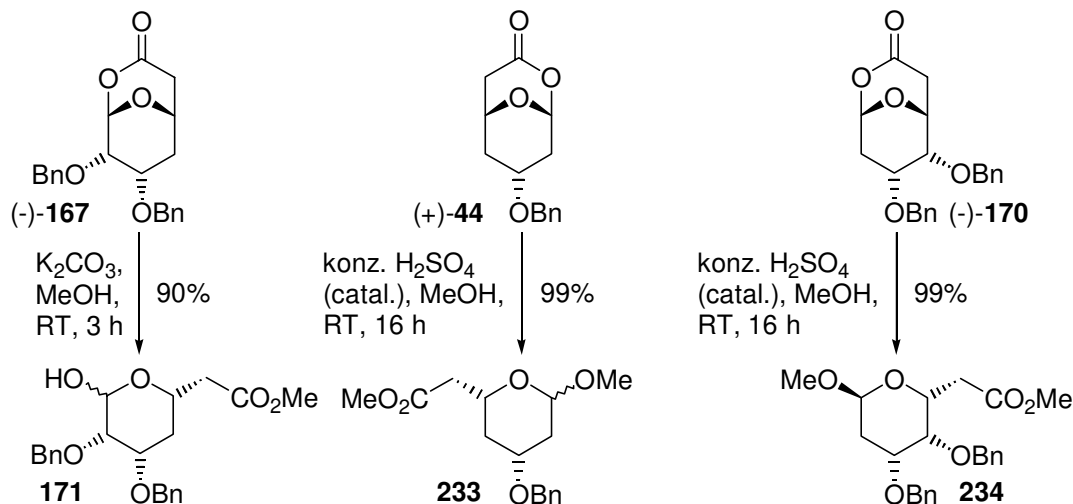
Die fixierte *cis*-Geometrie der Brückenkopfatome in den oxabicyclischen Startmaterialien ergibt nach symmetrischer Spaltung der Ethenobrücke durch Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung ausschließlich eine *cis*-C-glycosidische Anordnung der Hydroxymethylgruppen (vgl. **231**, Abb. 20). Das Problem einer stereoselektiven  $\beta$ -C-Glycosidierung stellt sich nicht. Die Differenzierung der generierten primären Hydroxyfunktionen ist entscheidend für den synthetischen Wert der so dargestellten THP-Einheiten. Die Geometrie der Oxabicycloketone erlaubt darüber hinaus die regio- und stereokontrollierte Etablierung weiterer Substituenten im Molekül. Durch regioselektive Enolisierung der Ketofunktion kann eine Reihe von Substituenten in  $\alpha$ -Stellung eingeführt werden, so daß eine Vielzahl von Verbindungen hoher Diversität dargestellt werden können. Systematische Untersuchungen im Hinblick auf einen generellen, stereoselektiven Zugang zu allen polyhydroxylierten und vollständig differenzierten  $\beta$ -C-Glycosiden werden gegenwärtig von R. Dunkel, M. Mentzel, H. Reuter und C. B. W. Stark durchgeführt.<sup>190</sup> Eine Synthese von *trans*-C-Glycosiden ist auf diesem Wege nur über zusätzliche Schritte wie z.B. eine gezielte Epimerisierung eines Substituenten an C1 oder C5 möglich.

### 5.4. $\alpha$ -C-Glycoside aus 2,9-Dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-onen

Die Fülle von Möglichkeiten sowie die Flexibilität, die das Bicyclenkonzept auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese und hinsichtlich der Synthese von  $\beta$ -C-Glycosiden bietet, macht den Einsatz dieser Klasse von Verbindungen auch für die Darstellung von  $\alpha$ -C-Glycosiden interessant. Die im vorangegangenen Kapitel erwähnte Methode der Ozonolyse ist aus den bereits genannten Gründen ungeeignet. Eine erfolgreiche Kombination von substituierten Bicycloketonen hoher Diversität mit den Methoden einer selektiven anomeren Glycosidierung sollte die flexible Darstellung einer ganzen Klasse von Glycosidbausteinen ermöglichen. Potentielle Vorläuferverbindungen stellen die bereits in Kap. 3.5. und Kap.

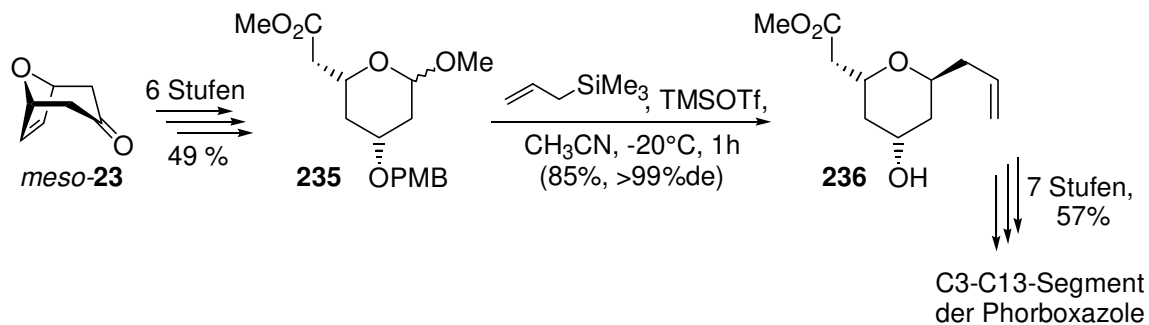
<sup>190</sup> Für die Synthese von Hexosen wurde bereits eine solche Strategie entwickelt: a) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A., III.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Science* **1983**, *220*, 949; b) Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A., III.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245; c) McGarvey, G. J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J. M. J. *Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 125.

4.3. vorgestellten anomeren Methylacetale bzw. Lactole dar. Durch die asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke mit anschließender Oxidation und Baeyer-Villiger-Umlagerung wird eine zusätzliche Sauerstoff-Funktionalität am Brückenkopfatom etabliert. Die saure bzw. basische Verseifung der anomeren oxabicyclischen [3.3.1]Lactone generiert die anomeren Lactole bzw. Methylacetale (Schema 60).



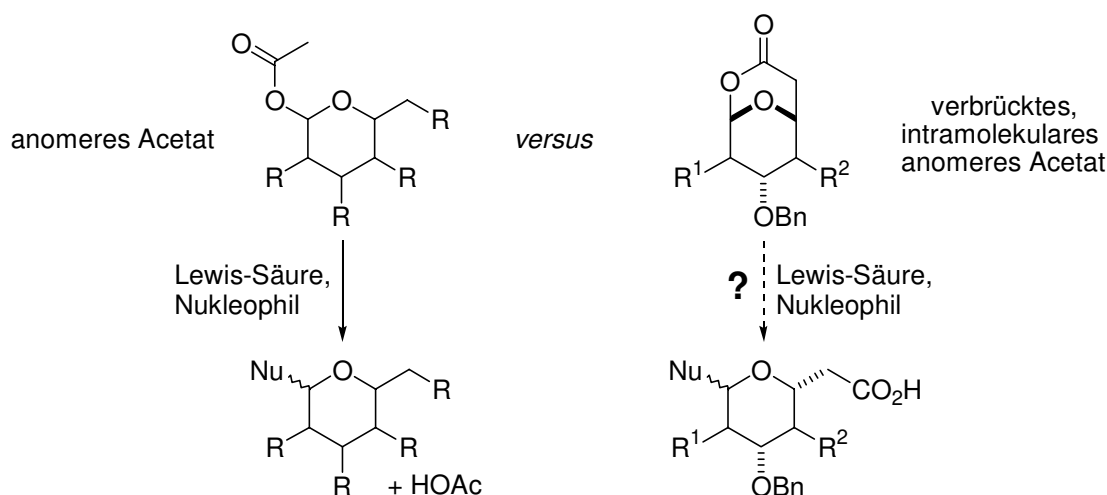
**Schema 60:** Darstellung von Tetrahydropyranen durch Methanolyse anomerer [3.3.1]Lactone

Die so erhaltenen Verbindungen stellen ideale Ausgangssubstanzen für anomere Glycosidierungen und C-Glycosidierungen dar. Durch literaturbekannte Methoden kann die anomere Position in eine geeignete Fluchtgruppe überführt oder, wie im Falle des Methylacetals, direkt in einer Glycosidierungsreaktion eingesetzt werden. Im Rahmen der Synthese des C3-C13-Fragments der Phorboxazole A und B konnte P. Wolbers bereits den Nutzen solcher anomerer Methylacetale zeigen (Schema 61).



**Schema 61:** Synthese des C3-C13-Segments der Phorboxazole A und B nach P. Wolbers

Die anomeren bicyclischen [3.3.1]Lactone, welche als Vorläuferverbindungen für die monocyclischen Methylacetale oder Lactole dienen, gleichen strukturell anomeren acetylierten Glycosidderivaten. Die Lactone können daher auch als intramolekulare, verbrückte Acetate betrachtet werden. Durch anomere Aktivierung der Carboxylgruppe mit Lewis-Säuren könnte eine anomere C-Glycosidierung ermöglicht werden; die dabei als Fluchtgruppe fungierende Carbonylfunktion verbleibt nach beendeter Reaktion im Molekül (Schema 62).

**Schema 62**

Die Labilität der bicyclischen Lactone gegenüber Lewis-sauren Bedingungen konnte von R. Dunkel gezeigt werden.<sup>191</sup> In Zusammenarbeit mit A. Misske<sup>192</sup> und P. Wolbers<sup>193</sup> sollte im Rahmen dieser Arbeit die Eignung der anomeren bicyclischen [3.3.1]Lactone auf ihre Fähigkeit als Glycosyldonor untersucht werden. Dabei sollen unterschiedliche Nukleophile als Glycosylakzeptoren zum Einsatz kommen und die Stereoselektivität der anomeren Addition untersucht werden. Der erfolgreiche Einsatz von Methylacetalen als anomere Fluchtgruppe in der Kohlenhydratchemie wurde bereits mehrfach demonstriert und in der Literatur dokumentiert. In Erweiterung des Bicyclenkonzepts soll die Übertragbarkeit dieser Methode auf verschieden substituierte monocyclische Methylacetale, die in einem Schritt aus den Lactonen darstellbar sind, untersucht werden, um den synthetischen Nutzen dieser Verbindungsklasse zu erweitern.

### 5.5. Synthese von C-Glycosiden aus anomeren bicyclischen [3.3.1]Lactonen

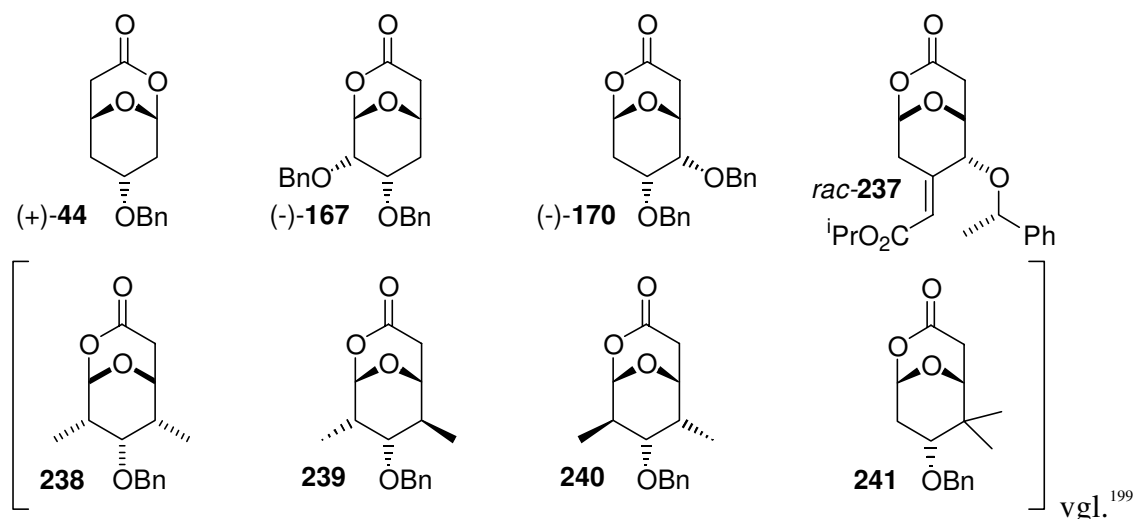
Als Ausgangsverbindungen für die Synthese von C-Glycosiden sollten die aus Teil I dieser Arbeit bereits bekannten desoxygenierten Lactone (+)-**44**, (-)-**167** und (-)-**170** dienen. Zusätzlich wurde Lacton *rac*-**237** ausgewählt, um ein zusätzliches System mit anderen Funktionalitäten zu untersuchen (Abb. 21).<sup>194</sup> Die Eignung der methylsubstituierten Lactone **238** - **240** auf ihre Fähigkeit als Glycosyldonoren wurde von A. Misske im Rahmen ihrer Dissertation untersucht.

<sup>191</sup> a) Dunkel, R. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**; b) Dunkel, R.; Treu, J., Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1539.

<sup>192</sup> Misske, A. M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

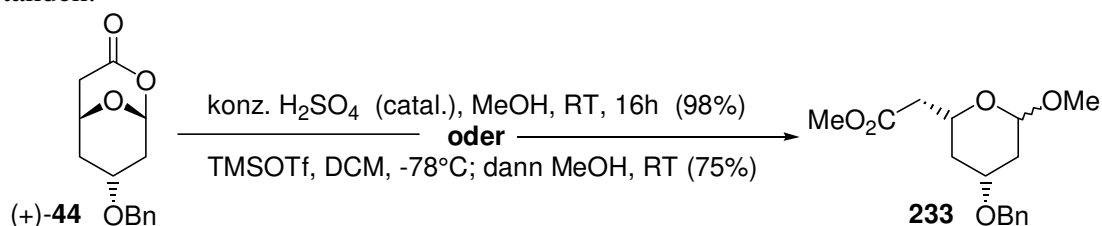
<sup>193</sup> Wolbers, P. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

<sup>194</sup> Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.



**Abb. 21:** Anomere bicyclische [3.3.1]Lactone als Glycosyldonoren

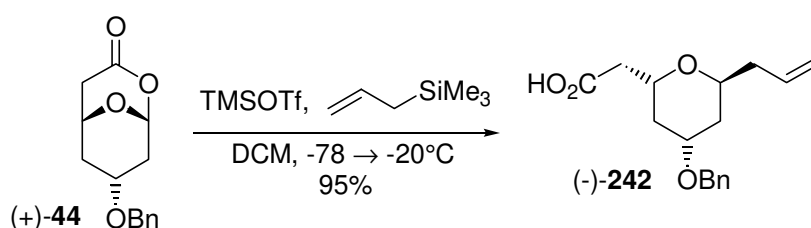
Die Frage, ob die anomeren Lactone grundsätzlich Lewis-Säure-vermittelt geöffnet werden könnten, sollte zunächst in einem einfachen Experiment geklärt werden. Als Lewis-Säure wurde Trimethylsilyltriflat gewählt. Zu einer auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von Lacton (+)-44 in DCM wurde 1 eq. TMSOTf gegeben und die orangefarbene Lösung nach einer halben Stunde mit MeOH gequench und bei RT weitere 2 h gerührt. Das so in 75% dargestellte Produkt 233 war identisch mit dem, welches aus der sauren Methanolyse erhalten worden war (Schema 63). Auch hier war ein Epimerengemisch von ca. 7:1 zugunsten des  $\alpha$ -Epimers entstanden.



**Schema 63**

### 5.5.1. Addition von Allyltrimethylsilan

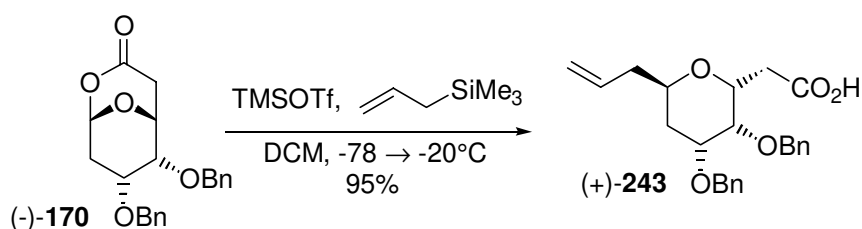
Ermutigt von diesem Ergebnis wurde versucht, Lacton (+)-44 unter den gewählten experimentellen Bedingungen mit Allyltrimethylsilan als Kohlenstoffnucleophil in Gegenwart von TMSOTf umzusetzen. In einer *spot to spot* Reaktion wurde die allylsubstituierte Tetrahydropyranylessigsäure (-)-242 in 95% Ausbeute erhalten (Schema 64).



**Schema 64**

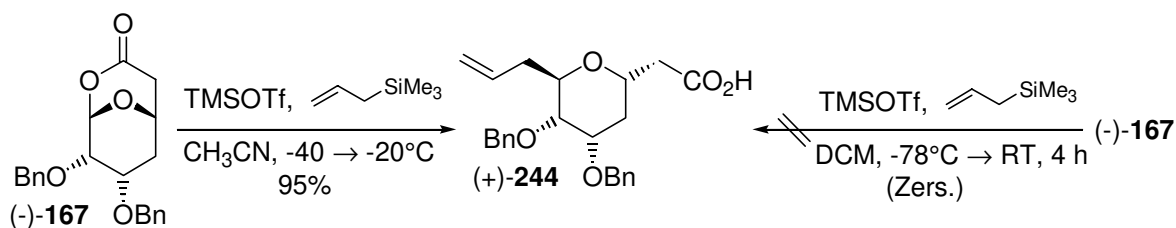
Eine derart glatte Umsetzung dieses bicyclischen Lactons mit einem Kohlenstoffnukleophil war nicht unbedingt zu erwarten; in der Literatur sind derartige Systeme nicht als Glycosyldonor dokumentiert. Darüber hinaus überrascht die Stereoselektivität, mit der ausschließlich ein Produkt gebildet wird, besonders, weil keine Substituenten an C2 vorhanden sind (Einflußnahme auf den Reaktionsverlauf durch Nachbargruppeneffekte oder sterische Interaktionen).

Um weitere Erkenntnisse, insbesondere bezüglich der Anordnung der Substituenten an C1 und C5 zu gewinnen, wurde Lacton (-)-**170** unter analogen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 65).



**Schema 65**

Auch hier konnte ausschließlich das allylsubstituierte Produkt (+)-**243** in 95% Ausbeute isoliert werden. Bei der Umsetzung des 2-Benzyloxy-substituierten Lactons (-)-**167** unter den gleichen Bedingungen traten unerwartet Probleme auf (Schema 66).



**Schema 66**

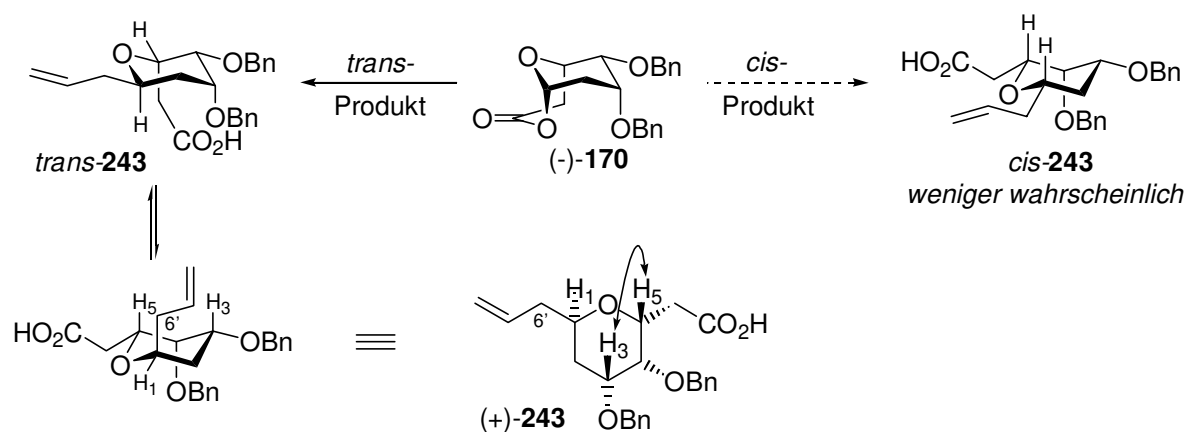
Bei tiefen Temperaturen war zunächst keine Reaktion zu beobachten; daher wurde die Reaktionsmischung bis auf RT erwärmt, wo es nach einiger Zeit zu Zersetzung des Startmaterials kam. Verantwortlich für die Reaktionsträgheit ist vermutlich der  $\beta$ -Sauerstoffeffekt der 2-Benzyloxygruppe, der auch die saure Methanolyse behindert. Mit dem Wechsel des Lösungsmittels von DCM hin zum stärker polaren Acetonitril und entsprechender Anpassung der Reaktionstemperatur (-40°C) konnte dieses Problem elegant gelöst werden;<sup>195</sup> als Produkt wurde ausschließlich (+)-**244** in 95% Ausbeute erhalten.

### 5.5.2. Aufklärung der Stereochemie

Um eine Aussage über die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums zu machen, ist es sinnvoll, zunächst einige Überlegungen zur bevorzugten Konformation der möglichen Produkte anzustellen. Betrachtet man die dreidimensionale Struktur des bicyclischen Lactons (-)-**170**, so wird deutlich, daß der zentrale Tetrahydropyranring drei axiale Substituenten trägt, von denen einer am anomeren Zentrum positioniert ist (Abb. 22). Nach Auflösung der rigiden bicyclischen Struktur ist zu erwarten, daß der Sechsering eine

<sup>195</sup> Die Verwendung anderer polarer Lösungsmittel wie Propionitril, Nitromethan oder Nitroethan wurde untersucht, ergab aber keine signifikanten Unterschiede.

energetisch günstige Konformation mit überwiegend äquatorial angeordneten Substituenten einnehmen wird.<sup>196</sup>



**Abb. 22:** Bestimmung der Stereochemie

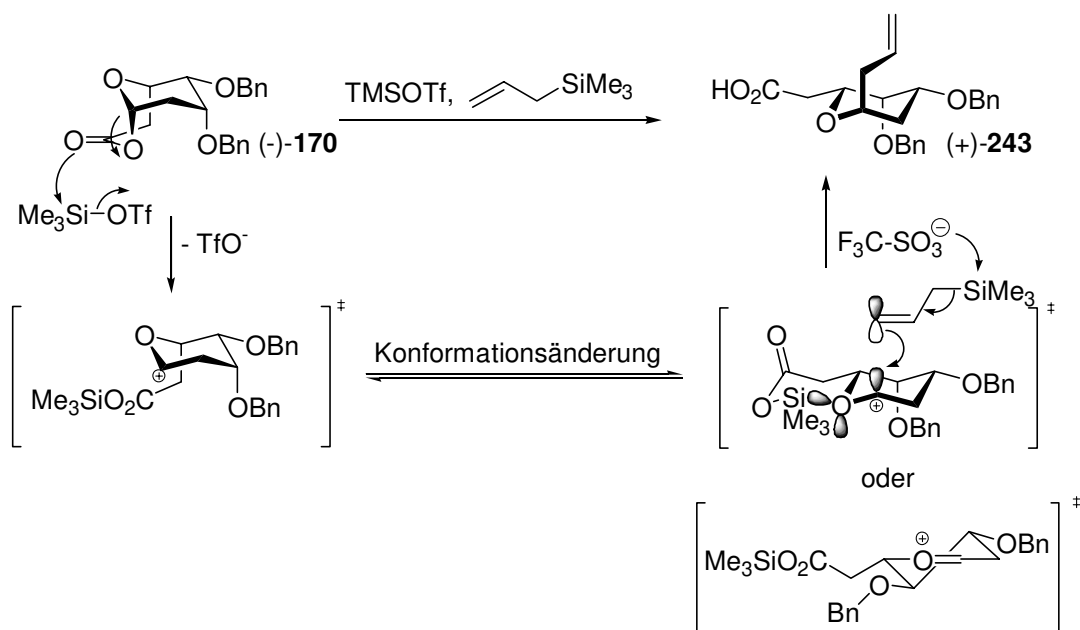
Findet die Addition des Allylsubstituenten *trans*-ständig zum C5-Acetatrest statt, so befinden sich jeweils zwei Reste in axialer und äquatorialer Anordnung, so daß zwei Konformationen gleich wahrscheinlich sind. Wird ein 1,5-*cis*-Produkt gebildet, so gibt es eine wahrscheinliche Konformation mit drei äquatorialen Substituenten. Zur Aufklärung der relativen Konfiguration von C1 und C5 wurde ein 500 MHz-NOESY-Experiment durchgeführt, um die räumliche Nähe der Wasserstoffatome an C1 und C5 zu untersuchen. Dabei wurden NOE-Signale zwischen den Protonen an C5 und C3 sowie den allylischen Protonen an C6' gemessen. Daraus läßt sich ableiten, daß die Addition *trans*-selektiv verläuft und *trans*-**243** die wahrscheinlichste Konformation darstellt.

### 5.5.3. Mechanistische Betrachtungen zur C-Glycosidierung

Wie läßt sich die *trans*-Selektivität der C-Glycosidierung erklären? Es ist wahrscheinlich, daß die Reaktion  $S_N1$ -artig über ein anomeres Kation verläuft.<sup>197</sup> Die Lewis-Säure greift den Carbonylsauerstoff an und öffnet so die Lactonbrücke (Schema 67). Anschließend wird das System die energetisch günstigste Konformation einnehmen, was in diesem Falle gleichbedeutend mit einem konformativen Flip der Tetrahydropyraneinheit ist. Das am vormalen anomeren Zentrum entstehende Kation ist durch elektronische Wechselwirkungen mit dem THP-Sauerstoff stabilisiert. Darüber hinaus ist denkbar, daß durch Wechselwirkung eines freien Elektronenpaares des THP-Sauerstoffs mit den leeren d-Orbitalen des Silicium ein *cis*-Decalingerüst gebildet wird, wodurch diese Konformation zusätzlich stabilisiert wird. Die axiale Benzyloxygruppe an C4 schirmt die Unterseite des Moleküls ab, so daß nur ein Oberseitenangriff stattfinden kann. Im Fall des Trimethylallylsilans kann das  $\pi$ -Orbital mit dem leeren  $sp^2$ -Orbital überlappen und die anomere C-C-Bindung ausbilden.

<sup>196</sup> Vergleiche hierzu u. a.: Hirsch, J. A. in *Topics in Stereochemistry*, Allinger, N. L.; Eliel, E. L., Eds., Wiley Interscience **1967**.

<sup>197</sup> vgl. dazu: Bertozzi, C.; Bednarski, M. in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; Khan, S. H.; O'Neill, R. A., Eds.; Harwood: Amsterdam **1996**.



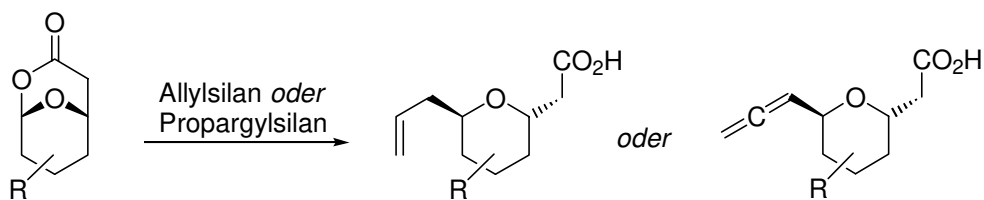
**Schema 67:** Mechanistische Betrachtung zur *trans*-C-Glycosidierung

Zusätzlich zum erfolgreich eingesetzten Allyltrimethylsilan wurde Propargyltrimethylsilan<sup>198</sup> als Kohlenstoffnucleophil versucht. Auch hier konnten sehr gute Resultate bezüglich der Ausbeute und Stereoselektivität erzielt werden. Eine zusammenfassende Übersicht zu den durchgeführten Additionen ist in Tab. 3 wiedergegeben.<sup>199</sup>

<sup>198</sup> Siehe dazu auch Ref. 179b und: Zemribo, R.; Mead, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3891 & 3895.

<sup>199</sup> Diese Ergebnisse wurden publiziert: Gaertzen, O.; Misske, A. M. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 1041.





#	Edukt	Nukleophil	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausb. [%]
a	(+)- <b>44</b>		TMSOTf, DCM, -78 $\rightarrow$ -20°C, 1.5h		(-)- <b>242</b> 95
b	(-)- <b>170</b>		TMSOTf, DCM, -78 $\rightarrow$ -20°C, 1.5h		(+)- <b>243</b> 95
c	(-)- <b>170</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -35 $\rightarrow$ -20°C, 0.5 h		(-)- <b>245</b> 96
d	(-)- <b>167</b>		TMSOTf, DCM, -78°C $\rightarrow$ RT, 4 h	(Zersetzung)	(-)- <b>244</b> ---
e	(-)- <b>167</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -35 $\rightarrow$ -20°C, 1 h		(-)- <b>244</b> 95
f	(-)- <b>167</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -35 $\rightarrow$ -20°C, 0.5 h		(+)- <b>246</b> 96
g	<i>rac</i> - <b>237</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -35 $\rightarrow$ -20°C, 0.5 h		<i>rac</i> - <b>247</b> 95

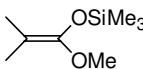
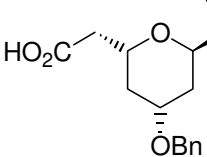
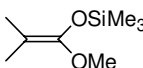
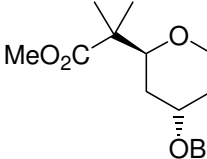
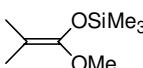
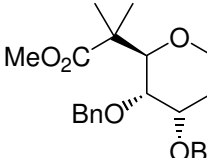
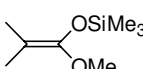
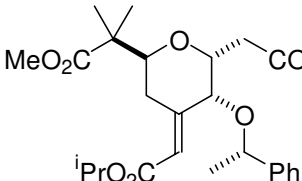
**Tab 3:** Addition von Allyl- und Propargyltrimethylsilan - Ergebnisse

#### 5.5.4. Addition von Ketenacetalen

Ketenacetale und Silylenolether werden auch als latente Enolate bezeichnet. Ihre Darstellung erfolgt aus den korrespondierenden Estern oder Ketonen durch Enolisierung und Abfangen des Oxyanions durch ein Trialkylsilylchlorid. Sie finden häufig Anwendung in der Aldolchemie, insbesondere bei der Durchführung katalytischer, asymmetrischer Aldolreaktionen.<sup>200</sup> Darüber hinaus fungieren sie als einfach zu handhabendes

<sup>200</sup> Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357.

Kohlenstoffnukleophil und wurden bereits zur Synthese von C-Glycosiden eingesetzt.<sup>201</sup> Als exemplarisches Beispiel zur Addition an die bicyclischen Lactone wurde Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal **70** gewählt; es hat einen hohen sterischen Anspruch am Terminus, und durch die geminale Dimethylgruppe wird kein zusätzliches Stereozentrum aufgebaut. Darüber hinaus ist es im Vergleich zum entsprechenden Essigsäurederivat einfach darzustellen und zu isolieren.<sup>202</sup> Es wurde unter den bereits bekannten Bedingungen in Dichlormethan bzw. Acetonitril umgesetzt. Die Ergebnisse der Additionen sind in Tab. 4 dargestellt.<sup>199</sup>

#	Edukt	Nukleophil	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausb. [%] ( $\alpha$ : $\beta$ )
a	(+)- <b>44</b>		TMSOTf, DCM, -78 $\rightarrow$ -20°C, 1.5 h		(-)- <b>248</b> 92
b	(-)- <b>170</b>		TMSOTf, DCM, -78 $\rightarrow$ -20°C, 1.5 h		(+)- <b>249</b> 79
c	(-)- <b>167</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 0.5 h		(+)- <b>250</b> 90
d	rac- <b>237</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 0.5 h		rac- <b>251</b> 96 (6:1)

**Tab. 4:** Addition von Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal - Ergebnisse

Auch im Falle des sterisch anspruchsvollen Ketenacetals ist die Stereoselektivität fast immer vollständig bei gleichbleibend hohen Ausbeuten. Im Falle des Phenylethyl-substituierten Lactons *rac*-**237** konnte lediglich eine 6:1-Selektivität zugunsten des 1,5-*trans*-C-Glycosids beobachtet werden. Dies ist vermutlich auf das Vorhandensein der exocyclischen Doppelbindung zurückzuführen, die die Geometrie des Sechsrings verändert und den nukleophilen Oberseitenangriff des Ketenacetals erschwert.

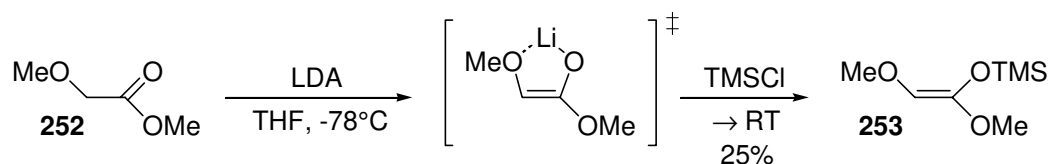
Im Zuge weiterführender Experimente wurde versucht, ein Ketenacetal, welches ein Heteoatom in  $\alpha$ -Stellung (O/N/S) zur Esterfunktion trägt, nukleophil zu addieren.<sup>203</sup> Die Wahl fiel auf 2-Methoxymethylacetat **252**, ein einfaches Glycolsäurederivat, welches in das entsprechende isomerenreine TMS-Ketenacetal **253** überführt wurde (Schema 68).<sup>204</sup>

<sup>201</sup> Kishi, Y.; Minehan, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 39, 6815.

<sup>202</sup> Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press **1988**.

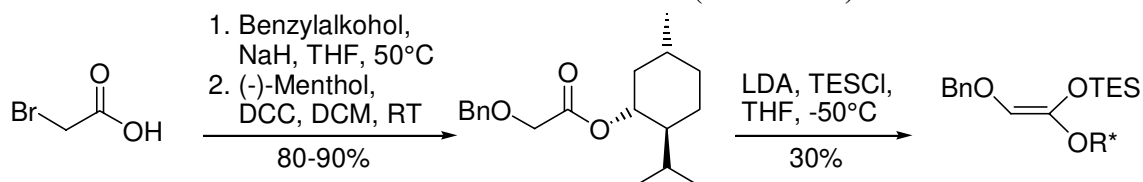
<sup>203</sup> Wissner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4617.

<sup>204</sup> Gray, B. D.; White, J. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 20.

**Schema 68**

Die Addition dieses Ketenacetals an die Lactone (+)-**44**, (-)-**167** und (-)-**170** unter verschiedenen Bedingungen konnte jedoch nicht als erfolgreich bezeichnet werden. Es wurde zwar eine Umsetzung des Lactons mit dem Ketenacetal beobachtet, aber das in mäßigen Ausbeuten isolierte Produkt konnte NMR-spektroskopisch als Gemisch aller vier möglichen Diastereomere identifiziert werden, die sich säulenchromatographisch nicht trennen ließen. Ein Versuch mit 2-(Phenylthio)-ethansäuremethylestertrimethylsilylketenacetal **254** schlug ebenso fehl und führte zur Zersetzung des Startmaterials.

Um dennoch eine asymmetrische Addition eines heterosubstituierten Ketenacetals zu erreichen, wurde die Struktur des Ketenacetals variiert. Unter Zuhilfenahme des *chiral pool* wurde zunächst 2-Bromessigsäure mit Benzylalkohol und NaH in die entsprechende 2-Benzyloxyessigsäure überführt, anschließend mit (-)-Menthol verestert und nach bekanntem Verfahren in das Ketenacetal **257** überführt (Schema 69).

**Schema 69:** Darstellung des chiralen Ketenacetals **257**

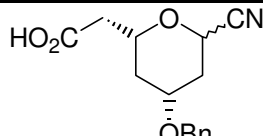
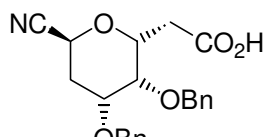
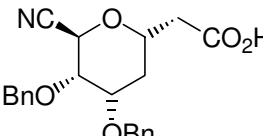
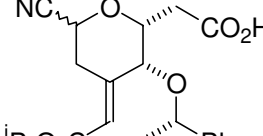
Der Benzylether hat den großen Vorteil, daß er sich im Vergleich zum Methylether leichter und selektiver abspalten läßt; darüber hinaus hat er einen größeren Raumspruch, was sich auf die Selektivität der geplanten Addition an das Lacton positiv auswirken könnte. Leider lieferte die Reaktion unter den gewählten Reaktionsbedingungen lediglich das geöffnete Essigsäurederivat **258** mit anomerer Benzyloxygruppe. Die Resultate aller Versuche sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

#	Edukt	Nukleophil	Reaktionsbedingungen	Produkte	
a	(-)- <b>170</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C, 1 h	46%	
b	(+)- <b>44</b>		TMSOTf, EtNO <sub>2</sub> , -78°C, 1 h	40%	
c	(-)- <b>167</b>		1. TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C, 1 h 2. Überschuß MeOH	31% (R=Me)	
d	(-)- <b>170</b>		TMSOTf, EtCN, -78°C → RT	---	(Zersetzung)
e	(+)- <b>44</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -30°C, 1 h	42%	

**Tab. 5:** Addition verschiedener Ketenacetale - Ergebnisse

## 5.5.5. Addition von Trimethylsilylcyanid

In den vorangegangenen Untersuchungen wurden ausschließlich Kohlenstoffnukleophile verwendet, die in einer  $S_N'$ -Reaktion mit dem anomeren Zentrum reagierten, wobei die Trimethylsilylgruppe als stellvertretende Fluchtgruppe fungierte. In der Zuckerchemie sind jedoch auch andere Silylnukleophile bekannt, wie beispielsweise Trimethylsilylcyanid, die als C1-Synthon Verwendung finden.<sup>205</sup> In Anwendung der Methode auf die oxabicyclischen Lactone wurden die Substrate mit TMSiCN in DCM oder Acetonitril mit TMSOTf bei tiefer Temperatur zur Reaktion gebracht. Während die Lactone (-)-**167** und (-)-**170** selektiv zum  $\alpha$ -C-Glycosid reagieren, konnte im Falle des unsubstituierten Lactons (+)-**44** keine anomere Selektivität erreicht werden; auch Lacton *rac*-**237** ergab bei nahezu quantitativer Ausbeute keine selektive Reaktion. Dabei konnte erneut gezeigt werden, daß die Reaktionen in Acetonitril bei kürzeren Reaktionszeiten deutlich bessere Ausbeuten liefern (Tab. 6, Eintrag b, c). Die Ausbeuten liegen insgesamt etwas unter den mit Allylsilan erzielten Resultaten, sind aber dennoch sehr gut. Tab. 6 faßt die Ergebnisse zusammen.

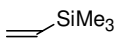
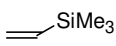
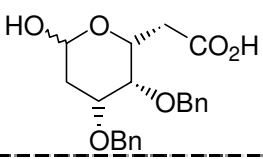
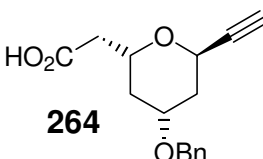
#	Edukt	Nukleophil	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausb. [%] ( $\alpha$ : $\beta$ )
a	(+)- <b>44</b>	Me <sub>3</sub> SiCN	TMSOTf, DCM, -78 $\rightarrow$ -20°C, 1.5 h		<b>259</b> 77 (4:3)
b	(-)- <b>170</b>	Me <sub>3</sub> SiCN	TMSOTf, DCM, -78 $\rightarrow$ -20°C, 2 h		<b>(+)-260</b> 53 75
c	(-)- <b>170</b>	Me <sub>3</sub> SiCN	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 1 h		
d	(-)- <b>167</b>	Me <sub>3</sub> SiCN	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 1 h		<b>(+)-261</b> 82
e	<i>rac</i> - <b>237</b>	Me <sub>3</sub> SiCN	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 1 h		<b>262</b> 96 (3:2)

**Tab. 6:** Addition von Trimethylsilylcyanid - Ergebnisse

<sup>205</sup> Hayashi, M.; Kawabata, H.; Arikita, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1729; Nicolaou, K. C.; Dolle, R. E.; Chucholowski, A.; Randall, J. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1153; de las Heras, F. G.; Fernández-Resa, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 903; Ogawa, T.; Pernet, A. G.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *37*, 354.

## 5.5.6. Addition weiterer Kohlenstoffnukleophile

Alle zuvor beschriebenen Additionen an die oxabicyclischen anomeren Lactone wurden mit „klassischen“, d.h. aus der Kohlenhydratchemie wohlbekannten Kohlenstoffnukleophilen durchgeführt. Durch weitere Transformationen werden eine Reihe unterschiedlicher Funktionalisierungen der hinzugefügten Termini ermöglicht (siehe dazu Kap. 6). Einige interessante und synthetisch wertvolle anomere Substitutionsmuster konnten so bisher jedoch nicht etabliert werden; Beispiele dafür sind anomere Alkine, die eine vielfältige Pd-Chemie ermöglichen würden,<sup>206</sup> oder anomere Alkene, die neben einem einfachen Zugang zu Glycosyl-Aldehyden<sup>207</sup> auch die Möglichkeit interessanter Diels-Alder-Cycloadditionen bieten würden. Aus diesem Grund wurde versucht, die genannten funktionellen Gruppen anomer zu etablieren. Die verschiedenen Additionsversuche sind in Tab. 7 wiedergegeben.

#	Edukt	Nukleophil	Bedingungen	Produkt
a	(+)- <b>44</b>		TMSOTf, DCM, -78°C → -20°C, 0.5 h	(Polymerisation)
b	(-)- <b>170</b>		TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C → RT, 16 h	 <b>263</b>
c	(+)- <b>44</b>	H—≡—SiMe <sub>3</sub>	TMSOTf, DCM, -78°C → -20°C, 0.5 h	(Polymerisation)
d	(-)- <b>170</b>	H—≡—SiMe <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C → RT, 16 h	<b>263</b>
e	(+)- <b>44</b>	Me <sub>3</sub> Si—≡—SiMe <sub>3</sub>	TMSOTf, DCM, -78°C → RT, 16 h	(keine Reaktion)
f	(-)- <b>167</b>	H—≡—SnBu <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C → RT, 2 h	(Zersetzung)
g	(-)- <b>170</b>	H—≡—SnBu <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C → RT, 2 h	(Zersetzung)
h	(+)- <b>44</b>	H—≡—SnBu <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40°C → RT, 2 h, dann Überschuß MeOH	untrennbares Gemisch
i	(+)- <b>44</b>	H—≡—SnBu <sub>3</sub>	1. CH <sub>3</sub> CN, -40°C → RT, 2 h 2. CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , THF, RT	 <b>264</b> 46%

**Tab. 7:** Additionsversuche verschiedener Kohlenstoffnukleophile

Der Einsatz von Vinyltrimethylsilan und Ethinyltrimethylsilan führte nicht zum Erfolg. In DCM unterlag das System einer raschen Polymerisation, die sich durch rasches Verklumpen und Schwarzfärbung äußerte. Durch die Verwendung von Acetonitril konnte dies zwar unterbunden werden, aber die gewünschte Addition an das Lacton fand auch hier nicht statt. Stattdessen konnte die entsprechende (6-Hydroxytetrahydropyran-2-yl)-essigsäure **263**

<sup>206</sup> Siehe z. B.: Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 39, 4467.

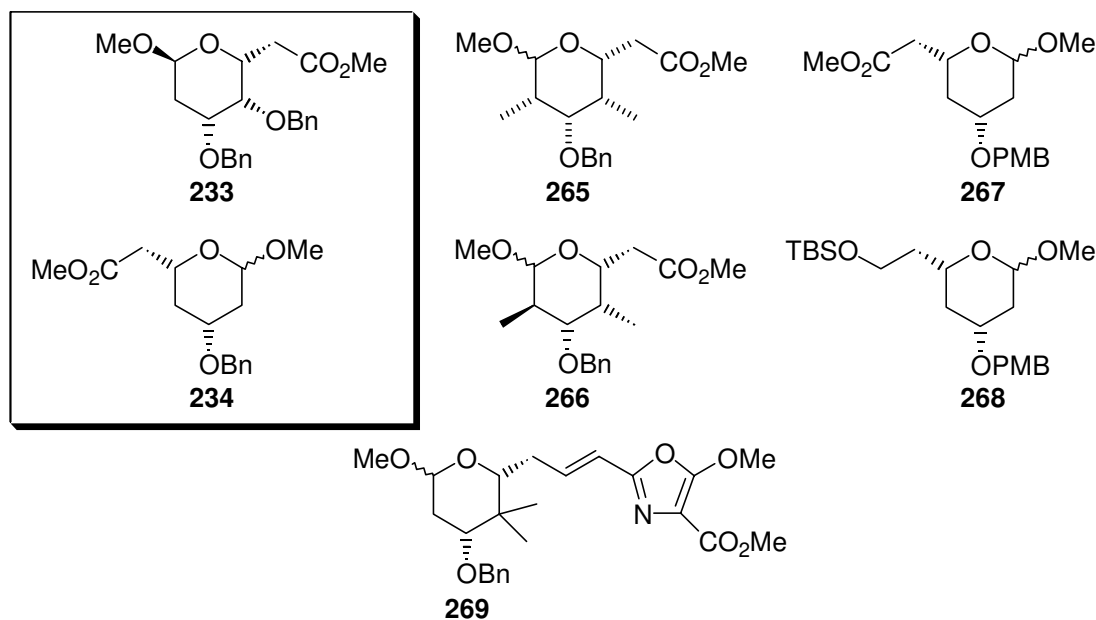
<sup>207</sup> Die Darstellung von Glycosyl-Aldehyden ist schwierig und läuft meist in schlechten Ausbeuten ab; zur Darstellung aus anomeren Allenen siehe z.B.: Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 737.

isoliert werden. Eine Reaktion mit Isobes Bis(trimethylsilyl)acetylen<sup>208</sup> brachte nicht den gewünschten Erfolg.<sup>209</sup>

Das Tri-(*n*-butylstannyl-)acetylen<sup>210</sup> konnte mit einem gewissen Erfolg umgesetzt werden. Nach der *internal quench*-Methode (*vide infra*) wurde das Reaktionsgemisch zur *in situ*-Veresterung der Säure mit einem Überschuß Methanol versetzt, was aber zu einem untrennbaren Produktgemisch führte. Die Reaktion wurde wiederholt und in diesem Fall ohne MeOH-Zugabe aufgearbeitet, grob säulenchromatographisch gereinigt und anschließend mit Diazomethan verestert. Das in 46% Ausbeute isolierte Produkt ist ein Gemisch aus zwei Verbindungen im Verhältnis 16:1, welches mit großer Wahrscheinlichkeit als das gewünschte Alkin **264** identifiziert werden konnte.<sup>211</sup>

## 5.6. Lewis-Säure vermittelte Heterolyse anomerer Methylacetale

Die Untersuchungen zur Öffnung anomerer oxybicyclischer [3.3.1]-Lactone zum Zwecke der Darstellung von 2,5-*trans*-C-Glycosiden waren unerwartet erfolgreich verlaufen. Die verbrückten anomeren Acetate stellten sich als hervorragende Fluchtgruppen heraus, die Lewis-Säure-vermittelt abgespalten werden konnten. Nicht in jedem Fall ist es jedoch sinnvoll, von synthetischen, dioxabicyclischen Systemen auszugehen, z.B. wenn der Essigsäureterminus vor der C-Glycosidierungsreaktion transformiert werden soll oder wenn als Startmaterialien für das gewünschte Substitutionsmuster natürlich vorkommende Zucker verwendet werden können. Aus diesem Grunde sollte die entwickelte Methode auf anomere Methylacetale, wie sie durch saure Methanolyse aus den Lactonen nahezu quantitativ darstellbar sind, angewendet werden (Abb. 23).



**Abb. 23:** Methylacetale als Ausgangsverbindungen zur Darstellung von C-Glycosiden (Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Methylacetale sind hervorgehoben.)

<sup>208</sup> Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 193.

<sup>209</sup> Ein Versuch mit (Tri-*n*-butylstannyl-)trimethylsilylacetylen wurde nicht durchgeführt; zur erfolgreichen Anwendung siehe z. B.: Nishikawa, T.; Ishikawa, M.; Isobe, M. *Synlett* **1999**, 123.

<sup>210</sup> Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501.

Die Reaktionen verliefen mit vergleichbarer anomerer Selektivität und in guten chemischen Ausbeuten auch bei anspruchsvollen und hochfunktionalisierten Substraten. Auf eine Diskussion der Ergebnisse soll an dieser Stelle verzichtet und stattdessen auf die Publikation verwiesen werden, die sich erschöpfend mit dieser Thematik auseinandersetzt.<sup>212</sup>

### 5.7. Öffnung anomerer bicyclischer [3.3.1]Lactone mit Heteroatom-Nukleophilen

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich ausschließlich auf die Darstellung von  $\alpha$ -C-Glycosiden; dabei wurden repräsentative Kohlenstoffnukleophile verwendet, die wahlweise die Einführung eines C1-, C2- oder C3-Bausteins erlauben. Bei den Untersuchungen blieben neben dem Einsatz von Silylenolethern, die weitere synthetische Flexibilität in die Funktionalisierung substituierter Tetrahydropyrane bringen würden, auch die Verwendung von Heteroatom-Nukleophilen bisher unberücksichtigt. Die anomere Einführung von Aminen würde den Zugang zu Halbaminalstrukturen eröffnen, die wiederum den Aufbau N-glycosidischer Bindungen ermöglichen würde.<sup>213</sup> Darüber hinaus wäre die Bildung von anellierten Oxazolinen aus N-acetylierten Halbaminalen mit benachbarten Hydroxygruppen denkbar,<sup>214</sup> die als Vorläufer für eine neue Klasse substituierter Oxazole dienen könnte. Die Addition einer Azidgruppe würde nach Reduktion das entsprechende Halbaminal liefern und zusätzlich eine Möglichkeit zur 1,3-dipolaren Cycloaddition bieten.

Unter dem Aspekt der  $\alpha$ -Oxyanionenchemie ist die Etablierung einer Carbanionenstabilisierenden Gruppe am anomeren Zentrum von Nutzen. Ein erster Schritt in diese Richtung konnte bereits durch die anomere Addition der Cyanidgruppe zur Generierung eines geschützten Cyanhydrins getan werden. R. Dunkel gelang in diesem Zusammenhang u. a. durch Lewis-Säure-vermittelte Lactonöffnung die Funktionalisierung der anomeren Position mit entsprechenden Schwefel- und Phosphornukleophilen.<sup>215</sup>

<sup>211</sup> Die NMR-spektroskopischen Daten geben eindeutige Hinweise auf ein Acetylen, und auch das IR-Spektrum zeigt ein charakteristisches Alkylsignal bei 3300 cm<sup>-1</sup>.

<sup>212</sup> Gaertzen, O.; Misske, A. M. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6395.

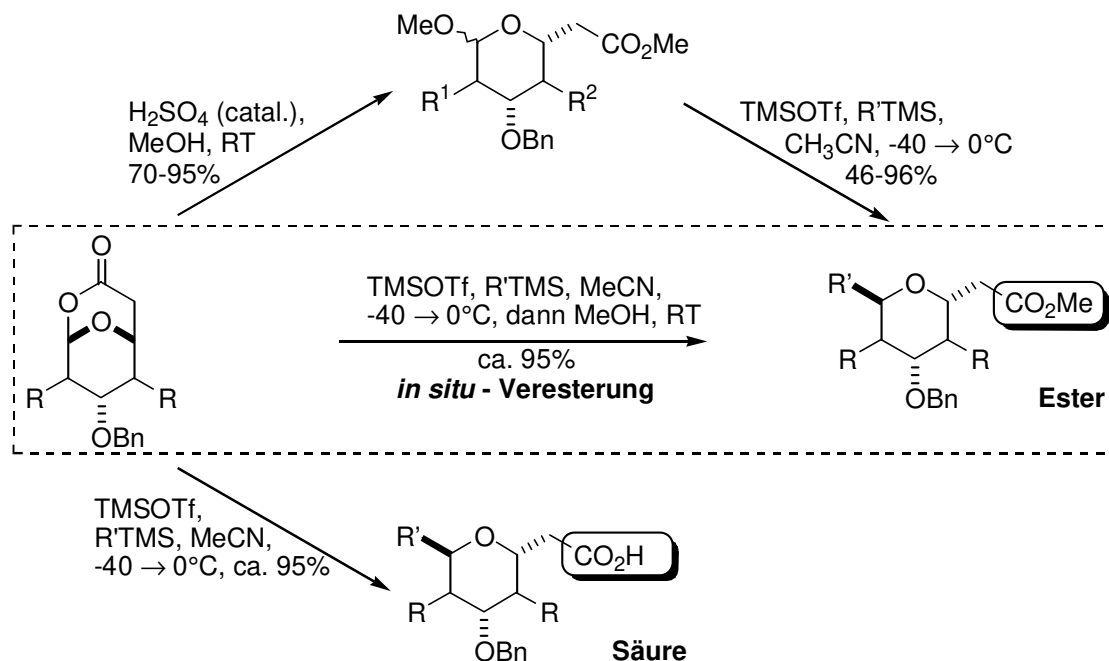
<sup>213</sup> siehe dazu u.a.: Srinivas Rao, C.; Ratcliffe, A. J.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 1207 und dort zitierte Literatur.

<sup>214</sup> Marra, A.; Sinäy, P. *Carbohydr. Res.* **1990**, 200, 319; Noort, D.; van der Marel, G. A.; Mulder, G. J.; van Boom, J. H. *Synlett* **1992**, 224; Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3713.

<sup>215</sup> Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8385.

### 5.7.1. Die *internal-quench*-Methode und Addition von Trimethylsilylazid

Anders als die aus den Lactonöffnungen erhaltenen C-glycosidischen Carbonsäuren lassen sich die C-glycosidischen Ester, die aus den C-Glycosidierungen der anomeren Methylacetale erhalten werden, viel besser isolieren und funktionalisieren. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß sowohl die Ausbeuten als auch die Stereoselektivitäten der Methylacetal-Heterolyse nicht mit denen der Öffnung oxabicyclischer Lactone konkurrieren konnten. Die neuentwickelte Eintopf-Variante des *internal quench* bietet eine vorteilhafte Kombination aus exzellenter Ausbeute und verbesserter Handhabbarkeit der Lactonöffnungsprodukte (Abb. 24).

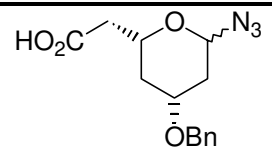
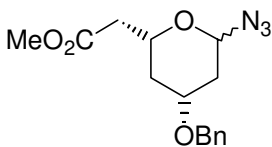
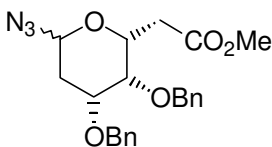
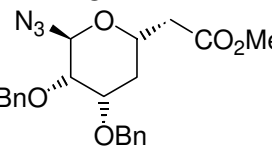


**Abb. 24:** Die *internal quench* - Methode als „Königsweg“ der anomeren Glycosidierung

Durch Umsetzung der anomeren oxabicyclischen Lactone mit TMSOTf und einem geeigneten silylierten Nukleophil mit anschließender Zugabe eines großen Überschusses an Methanol nach beendeter Glycosidierung wurde der korrespondierende Carbonsäureester erhalten. Weitergehende Untersuchungen ergaben, daß bei gleichbleibenden Selektivitäten exzellente Ausbeuten an verestertem Produkt erzielt werden konnten.<sup>212</sup> Damit stellt das *internal quench*-Verfahren mit seiner *in situ*-Veresterung die Methode der Wahl zur anomeren  $\alpha$ -Glycosidierung dar.

In Anwendung des Verfahrens auf die anomere Azid-Substitution wurde Lacton (+)-**44** mit Trimethylsilylazid und TMSOTf in Acetonitril umgesetzt und sowohl konventionell als auch nach dem *internal quench*-Verfahren umgesetzt (Tab. 8, Eintrag a, b). Bei gleichbleibendem Anomerenverhältnis wurde eine Ausbeutesteigerung durch die *in situ*-Veresterung erreicht. Die Lactone (-)-**167** und (-)-**170** ergaben ebenfalls eine sehr gute chemische Ausbeute. Der Grund für die vergleichsweise schlechte bzw. nicht vorhandene Selektivität ist vermutlich in dem geringen Raumbedarf und der hohen Nukleophilie der Azidgruppe zu suchen.



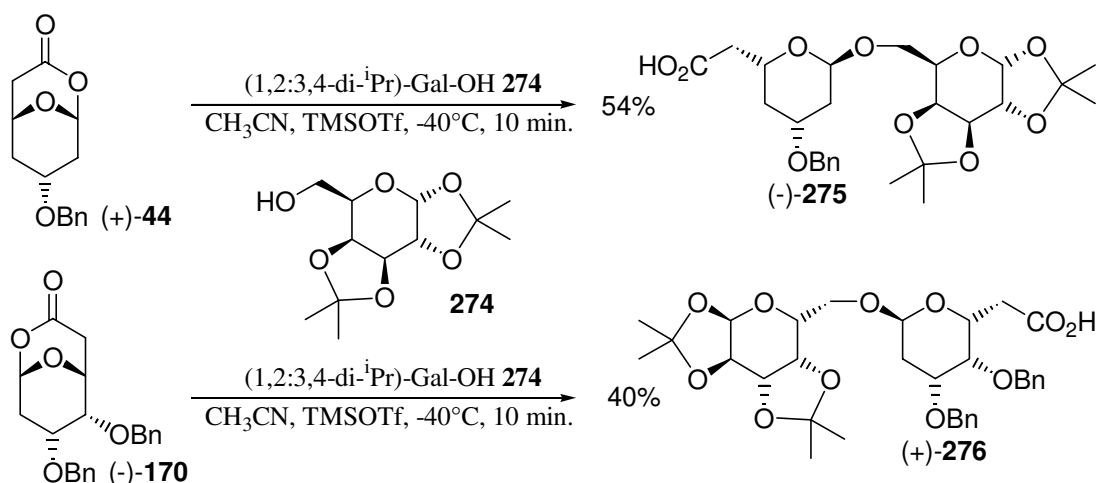
#	Edukt	Nukleophil	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausb. [%] ( $\alpha$ : $\beta$ )
a	(+)- <b>44</b>	Me <sub>3</sub> Si-N <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 0.5 h		<b>270</b> 83 (7:1)
b	(+)- <b>44</b>	Me <sub>3</sub> Si-N <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 1 h, dann MeOH, $\rightarrow$ RT		<b>271</b> 95 (7:1)
c	(-)- <b>170</b>	Me <sub>3</sub> Si-N <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 1 h, dann MeOH, $\rightarrow$ RT		<b>272</b> 93 (1:1)
d	(-)- <b>167</b>	Me <sub>3</sub> Si-N <sub>3</sub>	TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, -40 $\rightarrow$ -20°C, 1 h, dann MeOH, $\rightarrow$ RT		<b>273</b> 93 (6:1)

**Tab. 8:** Addition von Trimethylsilylazid - Ergebnisse

### 5.7.2. Stereoselektive Glycosidierungsreaktionen

Der erfolgreiche Abfang des anomeren aus der Lactonöffnung erzeugten Carbokations mit Methanol wurde bereits in Kap. 5.5. vorgestellt. Durch Variation des Alkohols ließen sich auf diese Art eine Vielzahl gemischter Acetale darstellen. Eine Option wäre dabei der Einsatz von Trialkylsilanolen zur Darstellung anomerer Silylether, welche chemoselektiv zum Lactol entschützbar wären. Auf die gleiche Weise sollten bei Einsatz partiell geschützter Zucker als Alkoholkomponente O-glycosidische Bindungen zu knüpfen sein. Die daraus resultierenden neuartigen Disaccharide wären teils natürlichen und teils synthetischen Ursprungs und könnten interessante biologische Eigenschaften aufweisen.

Als natürliche Zuckerkomponente wurde (1,2:3,4-Diisopropyliden)- $\alpha$ -D-Galactopyranose gewählt, wobei der primäre Alkohol an C6 als Glycosylakzeptor vorgesehen war. Als Glycosyldonor fungierten die bekannten oxabicyclischen Lactone. Unter den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen war anzunehmen, daß die Isopropylidenacetale nur bedingt stabil sein würden. Aus diesem Grund wurde die Reaktionszeit auf 10 min. begrenzt und die Reaktion anschließend ohne DC-Kontrolle bei tiefer Temperatur mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen (Schema 70). Als Produkt der Reaktion wurde ausschließlich das 2,5-*trans*-Glycosidierungsprodukt in respektabler Ausbeute erhalten.



**Schema 70:** Selektive Glycosidierungsreaktionen

Bei Verwendung anderer natürlicher Glycoside mit entsprechend säurestabilen Schutzgruppen sollten über eine längere Reaktionszeit auch höhere chemische Ausbeuten möglich sein. Auf diese Weise wären durch Variation der Zuckerkomponente und Wahl eines geeignet substituierten oxabicyclischen Lactons die Darstellung einer großen Zahl halbsynthetischer Disaccharide zugänglich.

### 5.8. Synthese von KDO-Derivaten - ein Anwendungsbeispiel für anomere Cyanide

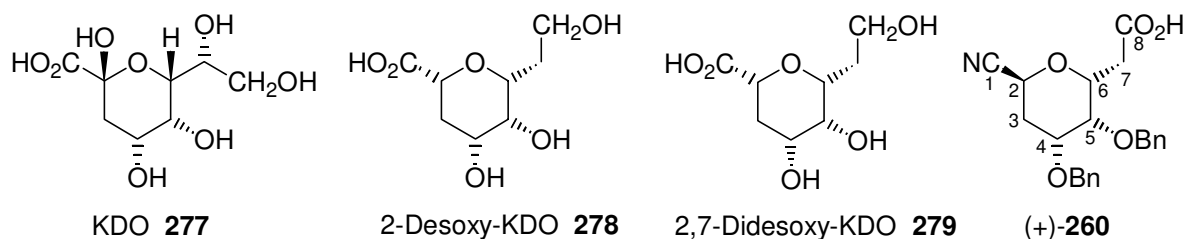
Das Monosaccharid KDO (3-Deoxy-*D*-manno-2-octulosonsäure) **277** ist ein wichtiger Baustein in den Lipopolysacchariden (LPS) der äußeren Membran aller Gram-negativer Bakterien.<sup>216</sup> Es ist essentiell für die Biosynthese von LPS und somit auch essentiell für das Wachstum dieses Bakterientyps. Darüber hinaus konnte KDO in Zellwänden höherer Pflanzen nachgewiesen werden,<sup>217</sup> es ist aber kein Bestandteil Gram-positiver Bakterienstämme.<sup>218</sup> Das Enzym, welches für den Einbau von KDO in die LPS verantwortlich ist, ist die CMP-KDO-Synthetase. Eine wirkungsvolle Inhibition dieses Enzyms verhindert den Aufbau der LPS, so daß ein solcher Inhibitor, z. B. 2-Deoxy-KDO **278**, potentiell als neuartiges Antibiotikum gegen Gram-negative Bakterien eingesetzt werden könnte. Das Interesse an KDO und KDO-Derivaten spiegelt sich nicht zuletzt in der großen Zahl von Publikationen wider, die sich mit der chemischen oder enzymatischen Synthese dieser Verbindungen beschäftigen.<sup>219</sup> Mit dem anomeren Cyanid (+)-**260** steht eine ausgezeichnete Vorläuferverbindung für die Synthese desoxygenerter KDO-Derivate zur Verfügung (vgl. Abb. 25). Am Beispiel von (+)-**260** sollen gleichzeitig die vielfältigen Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung anomerer Cyanide aufgezeigt werden.

<sup>216</sup> Unger, F. M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 38, 323.

<sup>217</sup> York, W. S.; Darvill, A. G.; McNeil, M.; Albersheim, P. *Carbohydr. Res.* **1985**, 138, 109.

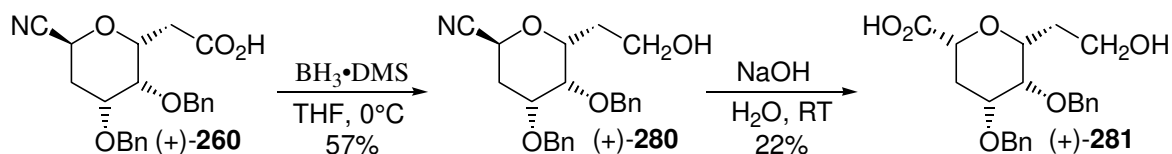
<sup>218</sup> Ellwood, D. C. *J. Gen. Microbiol.* **1970**, 60, 373.

<sup>219</sup> Jiang, S.; Rycroft, A. D.; Singh, G.; Wang, X.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3809 und dort zitierte Literatur; Hu, Y.; Huang, X.; Yao, Z.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2456; Gao, J.; Härter, R.; Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3714 und dort zitierte Literatur; Sarabia-Garcia, F.; Lopez-Herrera, F. J.; Pino-Gonzalez, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6709; Lubineau, A.; Augé, J.; Lubin, N. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4639.



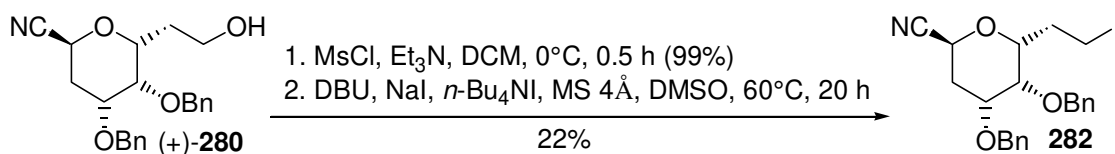
**Abb. 25:** 3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäure (KDO) und Derivate

Zur Darstellung des 2,7-Dideoxy-KDO (+)-**281** wurde die C8-Carbonsäure zunächst mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  reduziert und anschließend das Nitril mit  $\text{NaOH}$  in einem EtOH-Wassergemisch zur Carbonsäure verseift (Schema 71). In einer nicht optimierten Sequenz über 2 Stufen konnte das gewünschte Produkt in 12% Ausbeute erhalten werden.



**Schema 71:** Synthese eines geschützten 2,7-Dideoxy-KDO

Im Hinblick auf die Einführung einer Hydroxyfunktion an C7 sollte, ausgehend von (+)-**280**, über eine Eliminierung zunächst ein terminales Alken generiert werden, das anschließend dihydroxyliert werden könnte. Dazu wurde die Alkoholfunktion an C8 in ein Mesylat überführt und anschließend unterschiedlichen Eliminierungsbedingungen unterworfen. Das gewünschte Eliminierungsprodukt konnte jedoch in keinem Fall erhalten werden. Eine Variante, bei der das Mesylat in das zu eliminierende Iodid überführt wird, lieferte lediglich das intermediär iodierterte Produkt **282** (Schema 72).<sup>220</sup> Auch eine Methode nach Grieco,<sup>221</sup> bei der zur Generierung terminaler Alkene Arylselenylether oxidativ eliminiert werden, schlug fehl.



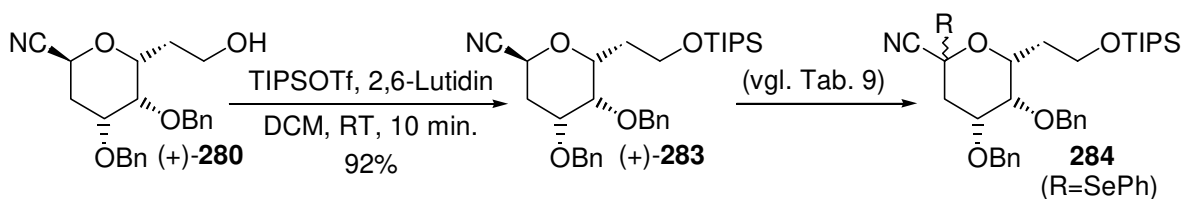
**Schema 72**

In einer Synthese von KDO gelangen Lubineau *et al.* die Oxygenierung an C2 durch  $\alpha$ -Deprotonierung eines substituierten (Tetrahydropyran-2-yl)-carbonsäuremethylesters mit LDA und anschließender Addition von Diphenyldisulfid als Nukleophil.<sup>222</sup> Das so entstandene Gemisch epimerer Phenylthioether konnte anschließend mit NBS oxidativ zum gewünschten  $\alpha$ -Hydroxyester hydrolysiert werden. In Anlehnung an diese Strategie sollte unter Ausnutzung der Umpolungssituation von (+)-**260** eine Hydroxyfunktion an C2 eingeführt werden. Dazu wurde zunächst die C8-OH-Funktion von (+)-**280** als TIPS-Ether in guter Ausbeute geschützt. Anschließend wurde versucht, einen Thioether anomer zu etablieren; die Resultate sind in Tab. 9 zusammengefasst.

<sup>220</sup> Sato, K.-I.; Kubo, N.; Takada, R.; Aqeel, A.; Hashimoto, H.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1988**, 1703.

<sup>221</sup> a) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485; b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929.

<sup>222</sup> Lubineau, A.; Augé, J.; Lubin, N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4639.

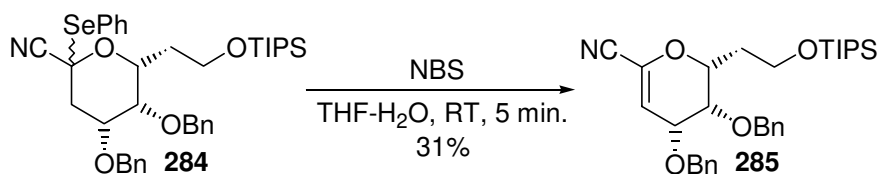


#	Reagenz	Reaktionsbedingungen	R=	Resultat
1	PhSSPh	LDA; THF, $-50^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h	H	Epimerengemisch
2	PhSSPh	LDA/HMPA; THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h	H	Epimerengemisch
3	PhSSPh	KHMDS/18-C-6, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 4 h	H	Epimerengemisch
4	PhSCl	LDA; THF, $-78^{\circ}\text{C}$ , 30 min.	---	Zersetzung
5	PhSCl	KHMDS/18-C-6, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 1 h	---	Zersetzung
6	PhSeSePh	KHMDS/18-C-6, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 4 h	SePh	<b>284</b> (72%)

**Tab. 9:** Einführung eines Elektrophils an C2 - Ergebnisse

Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf (+)-**283** brachte zunächst keinen Erfolg. Durch Zugabe von HMPA als Cosolvens oder Variation der Base konnte ebenfalls kein positives Ergebnis erzielt werden. Die Rückgewinnung von C2-epimerisiertem Edukt ließ jedoch auf ein gewisses Maß an Deprotonierung schließen. Daher wurde das Diphenyldisulfid durch das stärker elektrophile Phenylsulfenylchlorid ersetzt. In diesen Fällen kam es relativ schnell zur Zersetzung des Startmaterials, vermutlich verursacht durch elektrophilen Angriff des PhSCl auf die Cyanogruppe. Einzig Diphenyldiselenid war elektrophil genug, um den Phenylselenylether **284** als stabile anomere Gruppe in einer Ausbeute von 72% zu etablieren.

Die anschließende oxidative Verseifung des Selenoethers schlug jedoch fehl. Die Anwendung von NBS in einem THF-Wassergemisch bei RT lieferte neben Zersetzung das durch Eliminierung entstandene Glycal **285** (Schema 73). Das Absenken der Reaktionstemperatur auf  $0^{\circ}\text{C}$  war nicht erfolgreich, und noch tiefere Temperaturen führten zum Ausfrieren des Wassers aus der Reaktionsmischung. Durch Ersatz von Wasser durch Methanol konnte zwar die Temperatur herabgesetzt werden, das gewünschte Produkt konnte aber auch hier nicht dargestellt werden.

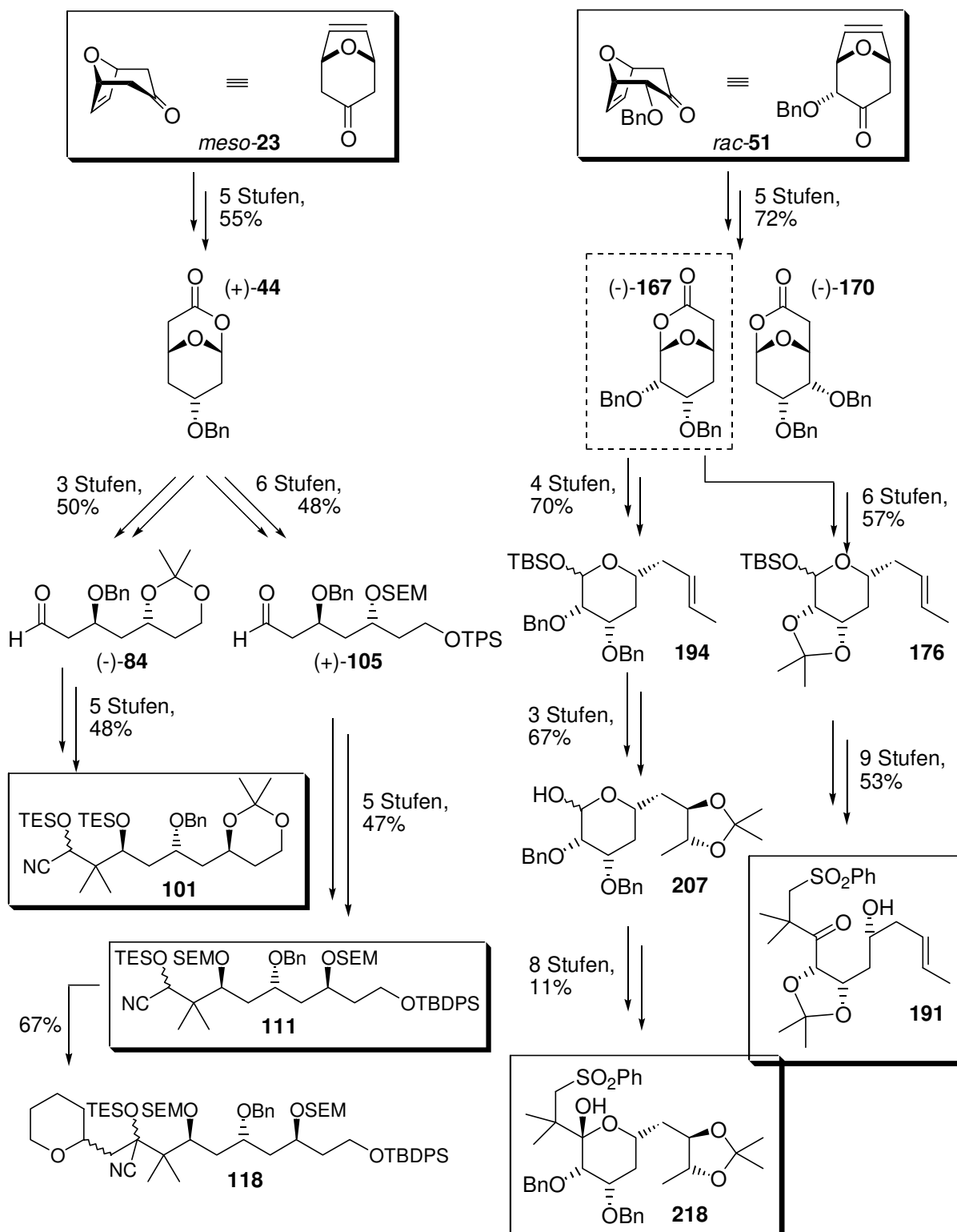


**Schema 73**

Es konnte gezeigt werden, daß Cyanid (+)-**260** als vielseitig transformierbarer und flexibler Synthesebaustein eingesetzt werden kann. Durch Reduktion der Carbonsäure zum Alkohol und Verseifen des Cyanids zur Säure gelang die Synthese eines desoxygenierten KDO-Derivates. Die erfolgreiche Einführung eines Phenylselenylrestes an C2 zeigt prinzipiell die Möglichkeit anderer elektrophiler Additionen (z. B. Alkylierungen oder Acylierungen) auf, die an diesem geschützten Cyanhydrin durchführbar sein sollten.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der angestrebten Totalsynthese von Bryostatatin **1** nach Wegen gesucht, unter Verwendung von [4+3]-Cycloadditionsprodukten zu enantiomerenreinen Synthesebausteinen zu gelangen. Basierend auf Arbeiten von T. F. J. Lampe wurden ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**23** zwei Wege zu kupplungsfähigen C1-C9-Fragmenten der Bryostatine ausgearbeitet (Schema 74).

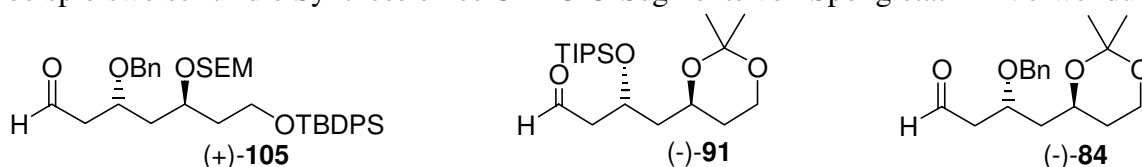


**Schema 74:** Zusammenfassung der C1-C9- und C17-C27-Fragmentsynthesen

Als zentrales Syntheseintermediat diente das bicyclische Lacton (+)-**44**, welches in einer ersten Synthese vollständig mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert und in weiteren 2 Stufen in den  $\text{C}_7$ -Aldehyd (-)-**84** überführt wurde. Ein Versuch, durch asymmetrische Crotylborierung die notwendige  $\text{C}_2$ -Verlängerung zu erreichen, brachte nicht den gewünschten Erfolg. Als Alternative wurde eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion unter Verwendung eines aus D-Valin abgeleiteten Oxazaborolidinons durchgeführt. Das Aldoladditionsprodukt wurde in drei Stufen in den Aldehyd (-)-**100** überführt. Die für eine Fragmentkupplung eines A/B-Fragments notwendige Umpolung an  $\text{C}_9$  wurde über ein TES-geschütztes Cyanhydrin realisiert; alternativ sollte an dieser Stelle auch problemlos ein Dithian darstellbar sein. In einer Gesamtausbeute von 9.1% (14.6% umsatzbereinigt) über 13 Stufen konnte so das kupplungsfähige  $\text{C}_1$ - $\text{C}_9$ -Segment **101** synthetisiert werden.

In einer alternativen Synthese wurde (+)-**44** in zwei Stufen zum literaturbekannten, acyclischen  $\text{C}_7$ -Synthon (+)-**69** geöffnet und in weiteren vier Stufen in den Aldehyd (+)-**105** überführt. Unter Anwendung der für (-)-**84** ermittelten Reaktionsbedingungen wurde erneut eine katalytische asymmetrische Aldolreaktion nach Kiyooka durchgeführt. Die absolute Stereochemie der Hydroxyfunktion an  $\text{C}_7$  konnte durch Hydrieren des Benzylethers und Überführen des resultierenden Diols in ein Acetonid bestimmt werden; der Diastereomerenüberschuß wurde zu 95% *d.e.* ermittelt. Die Synthese des zur A/B-Kupplung vorbereiteten geschützten Cyanhydrins **111** wurde in 4 Folgeschritten aus Hydroxyester (+)-**106** in einer Gesamtausbeute von 17.4% (18.8% umsatzbereinigt) vervollständigt.

Im Rahmen einer geplanten Totalsynthese von Bryostatin 1 bietet das Cyanhydrin **111** die nötige Flexibilität hinsichtlich des Schutzgruppenkonzepts. Die chemische Ausbeute über 16 Stufen ist schon sehr gut, dennoch gibt es auch hier einen gewissen Spielraum für Optimierungsarbeit. Darüber hinaus sind die im Rahmen der Fragmentsynthesen dargestellten  $\text{C}_7$ -Aldehyde (-)-**84**, (-)-**91** und (+)-**105** (Abb. 25) mit ihren 3,5-*anti*-Diolenheiten vom Polyacetat-Typ interessante Synthesebausteine für eine Vielzahl mariner Naturstoffe; im Rahmen eines Gemeinschaftsprojektes mit A. M. Misske fanden sie beispielsweise für die Synthese eines  $\text{C}_{11}$ - $\text{C}_{25}$ -Segments von Spongistatin 1 Verwendung.<sup>223</sup>



**Abb. 25:** Vollständig aufgelöste  $\text{C}_7$ -Aldehyde mit 3,5-*anti*-Diol-Einheit

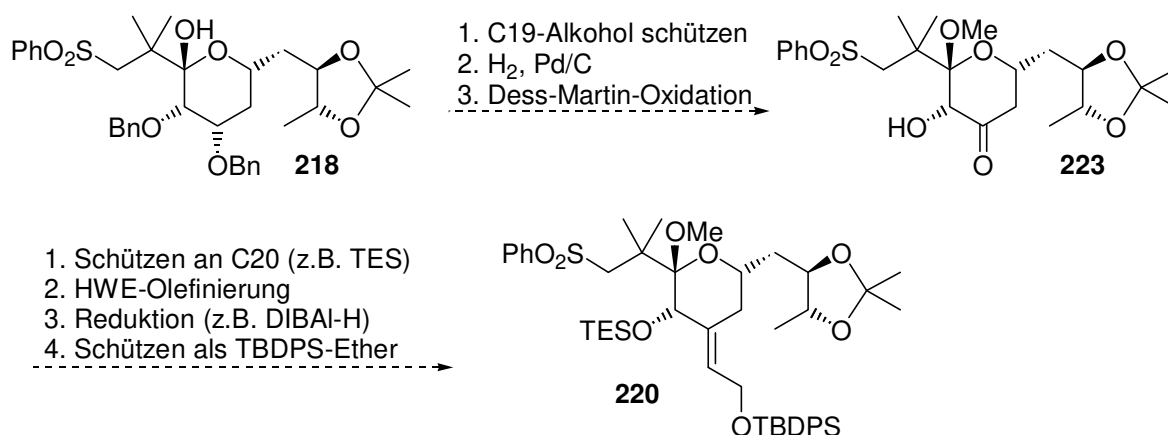
Desweiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit die Synthese eines  $\text{C}_{17}$ - $\text{C}_{27}$ -Fragments von Bryostatin 1 angestrebt. Als Ausgangsmaterial wurde 2-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**51** gewählt. Die Syntheseroute sah die Einführung der exocyclischen *E*-Doppelbindung sowie die AD-Reaktion in einer späten Phase der Synthese vor; für die Alkoholfunktionen an  $\text{C}_{20}$  und  $\text{C}_{21}$  wurde zunächst eine acetalische Schutzgruppe favorisiert. Erste Untersuchungen zeigten, daß weder ein Acetonid noch ein Benzylidenacetal auf einer synthetisch verwertbaren Stufe etabliert werden konnte. Als Schutzgruppe für  $\text{C}_{21}$  wurde daher ein weiterer Benzylether gewählt. Die bekannte Synthesesequenz aus asymmetrischer Hydroborierung mit anschließender Diastereomerenentrennung und zweifacher Oxidation lieferte die Lactone (-)-**167** und (-)-**170**. Durch basische Methanolyse und Darstellung des anomeren TBS-Ethers wurde das geschützte Lactol **172** erhalten.

<sup>223</sup> Misske, A. M. *Dissertation*, Universität Hannover **1999**.

In einer ersten Sequenz wurden auf dieser Stufe die benzylicchen Schutzgruppen simultan entschützt und ein Isopropylidenacetal etabliert. Eine Takai-Reaktion mit 1,1-Diodethan führte mit hoher Selektivität zum *E*-Alken **176**. In einer fünfstufigen Sequenz, die u. a. eine Reformatzky-Reaktion am entschützten Lactol **177** beinhaltet, wurde Sulfon **191** generiert. Die nachgeordnete AD-Reaktion verlief nur mit geringer Selektivität, so daß dieser Syntheseweg vorerst verlassen und eine andere Route favorisiert wurde.

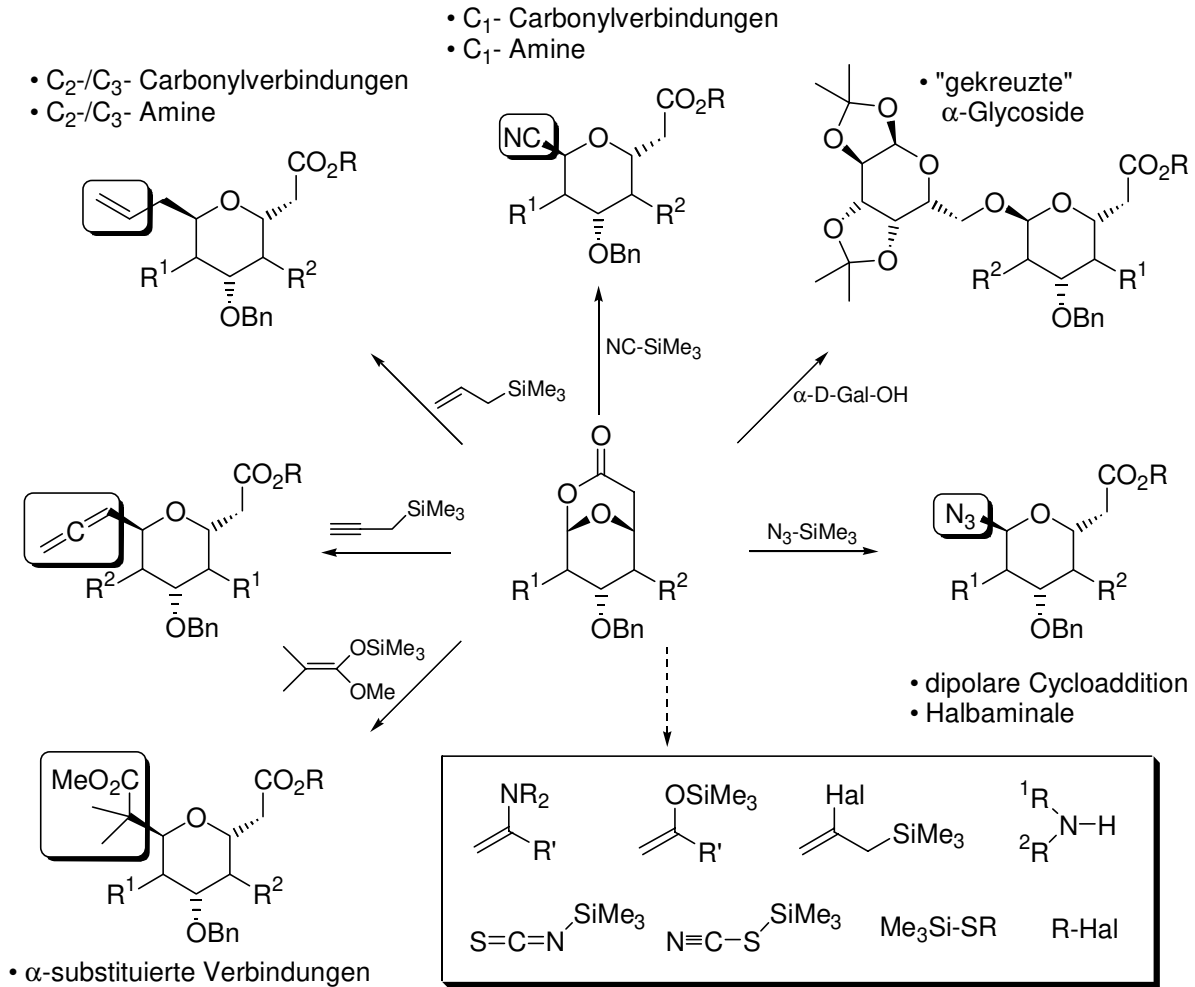
Die Untersuchung der AD-Reaktion war zunächst vorrangiges Ziel. In Zusammenarbeit mit U. Eggert und C. B. W. Stark wurden systematisch verschiedene Substrate und Liganden hinsichtlich ihrer AD-Selektivität überprüft. Dabei stellte sich das freie Lactol **195** und der Standard-AD-Mix- $\beta$  als geeignetes System heraus. Unter Durchführung der zuvor erarbeiteten Reaktionsfolge aus Reformatzky-Reaktion und Einführung von Thiophenolat konnte in 8 nachfolgenden Stufen das fortgeschrittene Sulfon **218** dargestellt werden.

Die Syntheseroute zum Sulfon **218** kann, abgesehen von der schlechten Ausbeute von 31% bei der Einführung des Thiophenolats, insgesamt als gelungen betrachtet werden. Der wahre synthetische Wert der Sequenz kann nicht im Detail abgeschätzt werden, da aufgrund der fehlenden Schützung des anomeren Lactols der Aufbau der exocyclischen *E*-Doppelbindung nicht untersucht werden konnte. Eine Weiterführung der Synthese zum vollständig funktionalisierten C17-C27-Fragment mit exocyclischer Doppelbindung wäre ausgehend von **218** in 7 Stufen denkbar. Durch entsprechende Wahl der Schutzgruppen könnte so auf das Masamune-Fragment **220** konvergiert werden (Schema 75).



### Schema 75

Der zweite Teil der vorliegenden Dissertation beschäftigt sich mit der *de novo* Synthese enantiomerenreiner Glycosidderivate. Dabei konnte gezeigt werden, daß die im ersten Teil synthetisierten anomeren oxabicyclischen [3.3.1]-Lactone hervorragende Vorläufer für die Darstellung von C-Glycosiden darstellen. Die Lewis-Säure-vermittelte Öffnung der bicyclischen Systeme ermöglichte die Einführung einer Reihe von Kohlenstoff-Nukleophilen. Die entwickelte C-Glycosidierungsreaktion verlief in den meisten Fällen streng  $\alpha$ -selektiv, und die anomer eingeführten Gruppen erlauben eine Vielzahl weiterer Funktionalisierungen der synthetisierten C-Glycoside (Schema 76).



**Schema 76:** Anomere oxabicyclische [3.3.1]Lactone als Glycosyldonoren

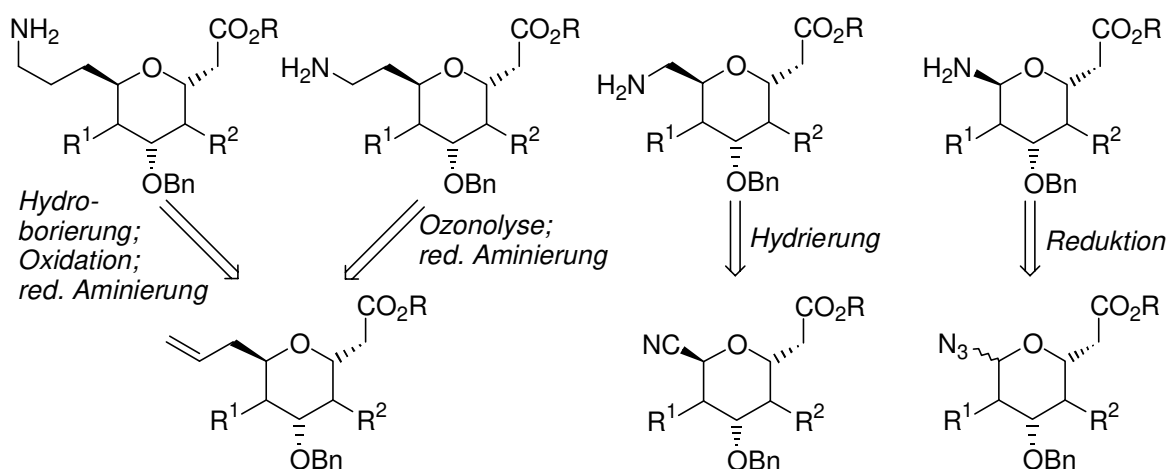
Neben silylierten Kohlenstoffnucleophilen in Form von Allyl- oder Propargyltrimethylsilan, Silylketenacetalen oder Trimethylsilylcyanid konnten auch Heteroatom-Nucleophile wie Trimethylsilylazid eingeführt werden, was zu einer Serie von 1,5-*trans*-Glycosidderivaten hoher Diversität führte. Darüber hinaus konnten stereoselektive α-Glycosidierungen unter Verwendung von (1,2:3,4-Di-O-isopropyliden)-α-D-Galactose als Nucleophil durchgeführt werden. Die Übertragung der erfolgreichen Methode zur stereoselektiven Darstellung von C-Glycosiden auf die korrespondierenden anomeren Methylether lieferte gute Resultate. Die Entwicklung und Anwendung der *internal quench*-Methode und *in situ*-Veresterung der freien Carbonsäure führten zu verbesserter Handhabbarkeit der Glycosidierungsprodukte bei gleichbleibend exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten.

Über die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Nucleophile hinaus sind eine Reihe anderer Nucleophile denkbar, deren *trans*-selektive Addition an die oxabicyclischen Lactone weitere synthetische Glycosidanaloga liefern würde (vgl. Schema 76). In der Kohlenhydratchemie sind eine Vielzahl sowohl chemo- als auch stereoselektiver Glycosidierungsmethoden entwickelt worden, die auf anomeren Arylthioethern, Sulfonen oder Halogeniden basieren. Aus diesem Grunde wären aus bicyclischen Lactonen dargestellte anomere Thiole, Fluoride oder Bromide besonders interessante Syntheseeziele, da so eine flexiblere Gestaltung der Glycosidierungsbedingungen möglich würde.

Die Derivatisierung dargestellter C-Glycoside wurde am Beispiel der Cyanid-substituierten Säure (+)-**260** exemplarisch aufgezeigt. Im Zuge der Synthese von KDO-Derivaten wurden verschiedene Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung untersucht und ein 2,7-Didesoxy-KDO synthetisiert. Ein nach der beschriebenen Methode dargestelltes Cyanid



diente A. M. Misske als Schlüsselintermediat für die erfolgreiche Synthese eines Fragments der Phorboxazole A und B.<sup>223</sup> Die Darstellung einer Reihe homologer Amine aus C-Glycosidierungsprodukten wird gegenwärtig von I. Hartung im Rahmen seiner Diplomarbeit untersucht (Schema 77).<sup>224</sup>



**Schema 77:** Darstellung einer Reihe homologer Amine aus C-Glycosidierungsprodukten

Ausgehend von substituierten [4+3]-Cycloaddukten, die in hoher Diversität dargestellt werden können, gelingt über die korrespondierenden Lactone der Zugang zu einer Vielzahl substituierter, *de novo* dargestellter Glycopyranhepturonsäuren, deren Synthese aus natürlich vorkommenden Zuckern nur schwer möglich wäre. Die Verwendung der bicyclischen Lactone selbst als Glycosyldonoren sowie ihre Überführung in anomere Schwefel- oder Halogenid-substituierte Tetrahydropyran eröffnen den Zugang zur Chemie der Kohlenhydrate.

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Bryostatin-Fragmente unter Verwendung von oxabicyclischen [4+3]-Cycloaddukten demonstrieren erneut den synthetischen Nutzen dieser Verbindungsklasse. Durch die Möglichkeit zur stereoselektiven Synthese *trans*-verknüpfter Glycosid- und C-Glycosidanaloga aus den oxabicyclischen, anomeren [3.3.1]-Lactonen konnten die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten dieser Verbindungsklasse um eine weitere interessante Methode erweitert werden.

<sup>224</sup> Hartung, I. *Diplomarbeit*, Universität Hannover 1999.

### III. Experimenteller Teil

#### 7. Allgemeine Bemerkungen zum experimentellen Teil

**<sup>1</sup>H-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 (CDCl<sub>3</sub>) 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 = Multipllett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, b = breit.

**<sup>13</sup>C-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, CDCl<sub>3</sub>. Alle Spektren sind nach dem APT - oder DEPT - Verfahren erstellt worden, wobei folgende Unterscheidungen gelten :

APT : ↑ = primäre und tertiäre C-Atome, ↓ = sekundäre und quartäre C-Atome.

DEPT : -CH<sub>3</sub> = primäre, -CH<sub>2</sub> = sekundäre, -CH = tertiäre, -q = quartäre C-Atome.

**Infrarotspektren (IR)** wurden entweder in CHCl<sub>3</sub> 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  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] 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)- $\gamma$ -cyclodextrin als stationäre Phase) der Fa. Macherey-Nagel aufgenommen.

**Säulenchromatographie** wurde unter Verwendung von Silicagel ( Korngröße 40-60  $\mu\text{m}$ , Porendurchmesser 60Å ) der Firma T.J. Baker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

**Analytische Dünnschichtchromatographie** erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F<sub>254</sub> (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 Vorschriften<sup>225</sup> getrocknet und über Molsieben, CaH<sub>2</sub> oder Na gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre, Et<sub>2</sub>O über Natrium in einer Argonatmosphäre destilliert.

**Reaktionen** wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (N<sub>2</sub> oder Ar) durchgeführt, sofern Abwesenheit von Wasser gewährleistet werden sollte. Bei allen Versuchen wurde, sofern nicht anders angegeben, ein Magnetrührer verwendet.

**Atomlagen** wurden willkürlich und nicht nach den IUPAC-Regeln entsprechend numeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

---

<sup>225</sup>Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford, 1988

## 7.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### **AAV 1: Asymmetrische Hydroborierung von C-C-Doppelbindungen mittels Diisopinocampheylboran (+)- bzw. (-)-[Ipc]<sub>2</sub>BH**

3 eq. (+)- $\alpha$ -Pinen oder (-)- $\alpha$ -Pinen werden unter Schutzgas in 4.4 eq. abs. THF gelöst und unter Wasserkühlung und Rühren langsam tropfenweise mit 1.4 eq.  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  versetzt. Die Wasserkühlung wird entfernt, das Rühren nach ca. 5 min. eingestellt und die Reaktion über Nacht stehengelassen. Nach ca. 2 h kann eine Kristallisation des  $(\text{Ipc})_2$ -Borans beobachtet werden. Bei 0°C wird die überstehende Reaktionslösung abgesaugt und die Kristalle mit einer Nadel grob zerstoßen. Der Kristallbrei wird zwei- bis dreimal mit trockenem Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel abgesaugt. Lösungsmittelreste werden durch Wasserstrahlvakuum (trockeneisgekühlte Vorlage) entfernt. Die trockenen Kristalle werden fein zermörsert und 30 min. unter gelegentlichem Auflockern bei RT an der Pumpe getrocknet. Bei -20°C wird unter Rühren ein Gemisch aus 1 eq. Alken und 1 eq. abs. THF langsam zugetropft; dabei bildet sich eine heterogene Mischung, die sich anfangs schwer rühren läßt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch unter gelegentlichem Umschwenken bei -13°C gelagert; der Reaktionsfortschritt kann mittels DC oder GC nach einer Miniaufarbeitung verfolgt werden. .

Zur oxidativen Aufarbeitung wird das gelbfarbene Reaktionsgemisch zunächst durch Zugabe von THF verdünnt. Anschließend werden langsam (Eiskühlung!) 4.5 eq. 20%ige NaOH und 4.5 eq. 35%ige  $\text{H}_2\text{O}_2$  hinzugetropft. Die Eiskühlung wird entfernt, und nach 45 min. bei RT wird die wäßrige Phase nach Phasentrennung mit Wasser verdünnt und viermal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene gelbe Öl an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

### **AAV 2: Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen mit PCC**

#### Variante A: PCC auf Silicagel

In einem geeigneten Reaktionskolben werden 1.5 bis 2 eq. PCC auf Silicagel (2 mmol PCC / g Kieselgel) in 4/5 der berechneten Menge dest. DCM suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren gibt man eine Lösung aus 1 eq. des zu oxidierenden Alkohols in 1/5 der berechneten Menge dest. DCM tropfenweise hinzu, so daß eine 0.2M Reaktionsmischung eingestellt wird. Die Eiskühlung wird entfernt und die Reaktionsmischung bei RT gerührt, bis vollständiger Umsatz erreicht ist. Zur Aufarbeitung wird eine Kieselgelsäule mit einem Laufmittelgemisch (MTBE/Cyclohexan) geeigneter Polarität gepackt und das Reaktionsgemisch daraufgegeben. Das gewünschte Oxidationsprodukt kann ohne weitere Schritte direkt chromatographiert werden.

#### Variante B: PCC, Molsieb 4Å und NaOAc

In einem geeigneten Reaktionskolben werden 2 eq. PCC, pulverisiertes 4Å-Molsieb (1 g / mmol Alkohol) und 4 eq. wasserfreies NaOAc in 4/5 der berechneten Menge dest. DCM suspendiert. Nach 10 Minuten rühren bei RT gibt man eine Lösung aus 1 eq. des zu oxidierenden Alkohols in 1/5 der berechneten Menge dest. DCM tropfenweise hinzu, so daß eine 0.1M Reaktionsmischung eingestellt wird. Die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt, bis vollständiger Umsatz erreicht ist (normalerweise 10 min. - 2 h). Bei kleineren Ansätzen kann das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben

werden, die zuvor mit einem Laufmittelgemisch (MTBE/Cyclohexan) geeigneter Polarität gepackt wurde. Für größere Ansätze empfiehlt es sich, die Suspension zunächst abzunutschen und den Filterkuchen sorgfältig mit DCM zu waschen. Das Filtrat wird auf Silicagel aufgezogen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei Normaldruck entfernt. Das trockene Pulver wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und chromatographiert.

### **AAV 3: Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen mit *m*-CPBA und NaHCO<sub>3</sub>**

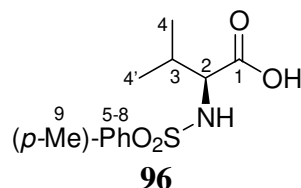
#### Variante A: *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>

In einem geeigneten Reaktionskolben wird eine 0.1M Lösung des zu oxidierenden Substrates in dest. DCM dargestellt und unter Rühren bei 0°C nacheinander mit 2 eq. NaHCO<sub>3</sub> und 1.7 eq. *m*-CPBA (Gehalt: 70-75%) versetzt. Man läßt das Gemisch 12-18 h bei RT rühren, bis vollständiger Umsatz erreicht ist. Nach Verdünnen mit MTBE wird zweimal mit 10%iger NaOH (2N) ausgeschüttelt und die wäßrigen Phasen ggf. ein- bis zweimal mit MTBE reextrahiert. Anschließend wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch an Silicagel.

#### Variante B: *m*-CPBA und Trifluoressigsäure

In einem geeigneten Reaktionskolben wird eine 0.1M Lösung des Substrates in dest. DCM dargestellt und unter Rühren bei 0°C nacheinander mit 2 eq. *m*-CPBA (Gehalt: 70-75%) und 1 eq. TFA versetzt. Man läßt das Gemisch 18 - 24 h bei RT rühren, bis DC-Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Nach Verdünnen mit MTBE wird zweimal mit 10%iger NaOH (2N) ausgeschüttelt und die wäßrigen Phasen ggf. ein- bis zweimal mit MTBE reextrahiert. Anschließend wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch an Silicagel.

## 7.2. Darstellung von verwendeten Reagentien

(D)-N-(*p*-Toluolsulfonyl)-Valin **96**

2 g (17.1 mmol, 1 eq.) D-Valin werden in 40 mL 1N NaOH gelöst, mit einer Lösung von 4.56 g (23.9 mmol, 1.4 eq.) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 30 mL Et<sub>2</sub>O versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit 4N HCl auf Kongorot (pH 3) eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgenutscht und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Nach dreimaliger Umkristallisation aus 60%iger ethanolischer Lösung werden die sauberen weißen Kristalle im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet

Ausbeute: 2.55 g (9.4 mmol), 55%

Status: farblose Kristalle, Smp. 144 °C

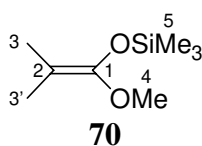
C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S [271.33 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.71, 7.27 (je d, je 2 H, J=8.2 Hz, H-6, H-7); 5.30 (d, 1 H, J=9.8 Hz, H-2); 3.78 (dd, 1 H, J=4.6 Hz, 9.9 Hz, -NH); 2.40 (s, 3 H, H-9); 2.10 (m, 1 H, H-3); 0.94, 0.86 (je d, je 3 H, J=6.8 Hz, H-4)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3344, 3208, 3040, 2968, 2932, 2876, 1716, 1596, 1492, 1468, 1392, 1344, 1288, 1264, 1228, 1164, 1092, 1048, 888, 812, 568

1-Methoxy-2-methylprop-1-enyl-trimethylsilylether **70**

Bei 0 °C werden 5.8 mL (41 mmol, 1.1 eq.) Diisopropylamin in in 30 mL Et<sub>2</sub>O vorgelegt, langsam tropfenweise mit 25 mL (41 mmol, 1.1 eq.) *n*-BuLi (1.6M Lösung in Hexan) versetzt und anschließend 30 min. bei RT gerührt. Die Lösung wird auf -40 °C gekühlt, tropfenweise mit 4.3 mL (37 mmol, 1 eq.) 2-Methylpropansäuremethylester versetzt und 30 min. gerührt. Anschließend werden 5.2 mL (41 mmol, 1.1 eq.) TMSCl zugegeben, das Kältebad entfernt und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet und die wäßrige Phase nach Phasentrennung dreimal mit Et<sub>2</sub>O reextrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum einer Kugelrohrdestillation unterworfen.

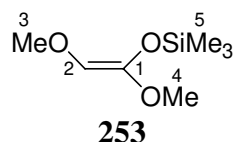
Ausbeute: 3.23 g (18.5 mmol), 50%

Status: farblose Flüssigkeit, Sdp. 29 °C (20 mbar)

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Si [175.31 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
3.50 (s, 3 H, H-4); 1.58, 1.51 (je s, je 3 H, H-3); 0.20 (s, 9 H, H-5)  
**IR** (kap. Film)  
2962, 2916, 2860, 2836, 1708, 1254, 1205, 1177, 1148, 1029, 945, 873, 847

(Z)-1,2-Dimethoxy-ethenyl-trimethylsilylether **253**



Bei 0°C werden 7.1 mL (50 mmol, 1.25 eq.) Diisopropylamin in in 50 mL THF vorgelegt, langsam tropfenweise mit 31 mL (50 mmol, 1.25 eq.) *n*-BuLi (1.6M Lösung in Hexan) versetzt und anschließend 45 min. bei RT gerührt. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt, tropfenweise mit 4 mL (40 mmol, 1 eq.) 2-Methoxyethansäuremethylester versetzt und 30 min. gerührt. Anschließend werden 6.1 mL (48 mmol, 1.2 eq.) TMSCl zugegeben und die Reaktion im Kältebad über einen Zeitraum von 3 h auf RT gebracht. Die trübe Suspension wird über Celite filtriert, mit MTBE gewaschen und am Rotationsverdampfer konzentriert. Die Filtration über Celite wird wiederholt und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird über eine Mikrodestillationsapparatur im Ölpumpenvakuum destilliert.

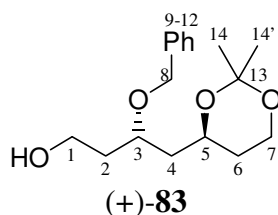
Ausbeute: 1.59 g (9 mmol), 25%

Status: farblose Flüssigkeit, Sdp. 25-27°C (5 mbar)

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Si [176.08 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
5.28 (s, 1 H, C=CH-OCH<sub>3</sub>); 3.43 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>); 0.20 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

## 7.3.1. Versuche zu Kap. 3.5.1.

(3S,5S) 3-Benzyloxy-(5,7)-di-O-isopropylidenheptanol (+)-**83**

1) Zu einer Suspension von 2.08 g (55 mmol, 3.0 eq.)  $\text{LiAlH}_4$  in 45 mL THF wird bei  $0^\circ\text{C}$  eine Lösung von 4.0 g (15.7 mmol, 1.0 eq.) bicyclisches Lacton (+)-**44** in 10 mL THF gegeben. Die Reaktion wird 4 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und durch aufeinanderfolgende Zugabe von 4.53 mL EtOAc, 2 mL Wasser, 2 mL 2N NaOH und wiederum 6 mL Wasser beendet. Nach 1 h (die Reaktionsmischung soll dabei auf RT kommen) wird der entstandene weiße Niederschlag abgenutscht, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird als Rohprodukt ein farbloses Öl erhalten.

2) Das Rohprodukt aus der Reduktion wird in 15 mL DCM aufgenommen, mit 4.1 mL (34.6 mmol, 2.2 eq.) 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen (5 Mol-%) pTsoH versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. abgebrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, konzentriert und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3). Das als Nebenprodukt erhaltene gemischte Acetal (-)-**82** kann durch Behandlung mit sauren Ionenaustauscherharzen in Alkohol (+)-**83** oder das entsprechende Triol (+)-**81** überführt werden.

Ausbeute: 2.77 g (9.4 mmol), 60% Alkohol (+)-**83**

0.64 g (1.7 mmol), 11% gemischtes Acetal (-)-**82**  
(Ausbeute über 2 Stufen)

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$  [294.39 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +26.1^\circ$ ,  $c = 1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (+)-**83**

7.30 (m, 5 H, ar-H); 4.59, 4.52 (je d, je 1 H,  $J = 11.4$  Hz, H-8); 4.11 (dddd, 1 H,  $J = 2.75$  Hz, 2.95 Hz, 9.2 Hz, H-5); 3.96 (m, 1 H, H-7a); 3.88 (m, 1 H, H-3); 3.82 (m, 1 H, H-7b); 3.79, 3.73 (je m, je 1 H, H-1); 1.90 (m, 1 H, H-6a); 1.74, 1.60 (je m, je 2 H, H-2, H-4); 1.42, 1.38 (je s, je 3 H, H-14)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

138.32 (-q, C-9); 128.43, 128.12, 127.85, 127.72, 125.90 (-CH, Ar-C); 98.27 (-q, C-13); 73.99 (-CH, C5); 71.85 (- $\text{CH}_2$ , C-8); 65.60 (-CH, C-3); 59.90, 59.77 (- $\text{CH}_2$ , C-1, C-7); 41.88 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 36.50, 31.68 (- $\text{CH}_2$ , C-2, C-6); 29.96, 19.28 (- $\text{CH}_3$ , C-14)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

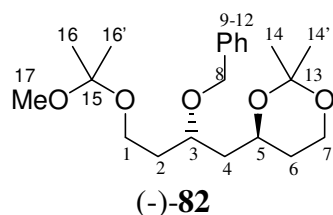
3620, 3504, 2996, 2948, 2876, 1496, 1452, 1428, 1380, 1312, 1268, 1236, 1192, 1160, 1136, 1100, 1068, 968, 912, 868

**MS** (RT)

(kein  $\text{M}^+$ ) 279 (2.88,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 187 (1.3); 145 (2); 115 (4); 107 (8.8); 91 (100)

**HR-MS** berechnet: 279.159634, gefunden: 279.159363



(3*S*,5*S*) 3-Benzyloxy-(5,7)-di-*O*-isopropyliden-1(1-methoxyisopropyl)-heptanol (-)-**82****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**82**

7.32 (m, 5 H, Ar-H); 4.61, 4.52 (-je d, je 1 H,  $J=11.1$  Hz, H-8); 4.16 (-m, 1 H, H-3); 4.00 (m, 1 H, H-5); 3.86 (m, 2 H, H-7); 3.52 (m, 2 H, H-1); 3.24 (s, 3 H, H-17); 1.85, 1.63 (je bm, je 3 H, H-2, H-4, H-6); 1.46, 1.43 (je s, je 3 H, H-14); (s, 6 H, H-16)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

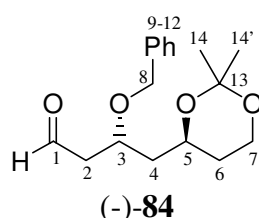
138.75 (-q, C-9); 128.46, 128.34, 127.87 (-CH, Ar-C); 99.82 (-q, C-15); 98.18 (-q, C-13); 72.66 (-CH, C-5); 71.89 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 65.31 (-CH, C-3); 59.91, 59.87 (-CH<sub>2</sub>, C-1, C-7); 48.46 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 42.49 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 34.88 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 31.71 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 24.43, 24.39 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 23.87 (-CH<sub>3</sub>, C-16)

**IR** (kap. Film, RT)

3464, 3088, 3064, 3028, 2988, 2944, 2872, 2720, 1740, 1604, 1496, 1452, 1428, 1380, 1304, 1260, 1236, 1204, 1164, 1100, 1076, 1052, 968, 908, 868, 852, 808, 736, 696, 452, 424

**MS** (80°C)

(kein M<sup>+</sup>) 351 (2.17, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 293 (5.4); 261 (2.2); 235 (4.1); 217 (3.2); 147 (5.7); 116 (10.1); 91 (100)

(3*R*,5*S*) 3-Benzyloxy-(5,7)-di-*O*-isopropylidenheptanal (-)-**84**

0.96 mL (11.28 mmol, 1.2 eq.) Oxalylchlorid werden in 15 mL DCM gelöst vorgelegt, auf -78°C gekühlt und langsam tropfenweise mit 1.6 mL (22.56 mmol, 2.4 eq.) DMSO versetzt. Nach 15 min. Rühren bei -78°C werden 2.77 g (9.4 mmol, 1.0 eq.) Alkohol (-)-**83** in 2.4 mL DCM gelöst zugetropft und die Mischung weitere 30 min. bei tiefer Temperatur gerührt. Anschließend werden 6.5 mL (47 mmol, 5.0 eq.) Et<sub>3</sub>N zugegeben, 1 h bei -78°C gerührt, das Eisbad entfernt und eine weitere Stunde gerührt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion abgebrochen (DC-Kontrolle). Die wäßrige Phase wird dreimal mit DCM extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen 2-3 Mal mit 1N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH Gemisch).

Ausbeute: 1.97 g (6.7 mmol), 71%

Status: farbloses Öl

$C_{17}H_{24}O_4$  [292.37 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = -17.1^\circ$ ,  $c=1.7$ ,  $CHCl_3$

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  
 9.8 (t, 1 H,  $J=2.2$  Hz, H-1); 7.31 (m, 5 H, Ar-H); 4.60, 4.52 (je d, je 1 H,  $J=11.2$  Hz, H-8); 4.20 (m, 1 H, H-5); 4.11 (m, 1 H, H-3); 3.96 (ddd, 1 H,  $J=2.9$  Hz, 11.9 Hz, 12.3 Hz, H-7a); 3.82 (ddd, 1 H,  $J=1.5$  Hz, 5.5 Hz, 11.7 Hz, H-7b); 2.66 (dd, 2 H,  $J=2.2$  Hz, 5.7 Hz, H-2); 1.77 (ddd, 1 H,  $J=2.55$  Hz, 9 Hz, 14.15 Hz, H-6a); 1.61 (m, 3 H, H-4, H-6b); 1.43, 1.38 (je s, je 3 H, H-14)

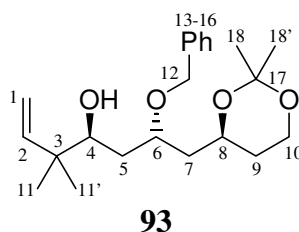
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT)  
 201.09 (-CH, C-1); 137.81 (-q, C-9); 128.21, 128.13, 127.56, 127.31, 127.29 (-CH, Ar-C); 98.05 (-q, C-13); 71.82 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 70.69 (-CH, C-5); 65.03 (-CH, C-3); 59.62 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 48.81 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 42.29 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 31.31 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 29.72, 19.05 (-CH<sub>3</sub>, C-14)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)  
 3412, 3088, 3064, 3028, 2992, 2944, 2868, 1720, 1496, 1452, 1428, 1380, 1312, 1268, 1240, 1200, 1164, 1100, 1068, 968, 908, 868, 808, 740, 696, 448

**MS** (RT)  
 292 (0.31,  $M^+$ ); 277 (4.8); 234 (1); 216 (0.7); 190 (1.8); 169 (2.9); 143 (5.7); 107 (10.3); 91 (100); 77 (4.1)

**HR-MS** berechnet: 292.167, gefunden: 292.166

(3*S*,5*S*,7*S*)-6-Benzoyloxy-7-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3,3-dimethyl-hept-1-en-4-ol **93**



**93**

1.56 mL (9.8 mmol, 2.1 eq.) (-)- $\alpha$ -Pinen werden in 1.56 mL THF gelöst, bei 0°C langsam mit 0.46 mL (4.9 mmol, 1.05 eq.)  $BH_3 \cdot DMS$  versetzt und 3 h bei 0°C gerührt. Das feinverteilte (+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH wird an der Pumpe vom Lösungsmittel befreit, mit 1.25 mL THF versetzt und die Suspension unter Rühren bei -25°C tropfenweise mit 1.63 mL (4.9 mmol, 1.05 eq.) einer 3M Lösung von 3,3-Dimethylpropa-1,2-dien in THF versetzt. Nach 6 h Rühren bei -25°C wird die nun klare Lösung bei RT an der Pumpe eingedampft, 30 min. getrocknet und in 7 mL Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 1.36 g (4.7 mmol, 1 eq.) in wenig Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 5 h bei -25°C wird die Mischung auf 0°C erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von 4.2 mL 20%iger NaOH und 2.4 mL 30%igem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidativ aufgearbeitet. Nach 30 min. bei 0°C wird die wäßrige Phase viermal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3).

Ausbeute: 0.62 g (1.7 mmol) 36%

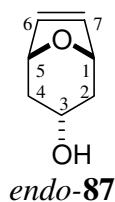
Status: farbloses Öl, untrennbares C4-Epimerengemisch (3:1)

$C_{22}H_{34}O_4$  [362.50 g/mol]

- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS), Daten für Hauptepimer  
 7.31 (m, 5 H, Ar-H); 5.84 (dd, 1 H, *J*=10.85 Hz, 17.45 Hz, H-2); 5.03 (m, 2 H, H-1); 4.63, 4.50 (je d, je 1 H, *J*=11.2 Hz, H-12); 4.08 (m, 1 H, H-6); 3.96 (m, 2 H, H-10); 3.82 (ddd, 1 H, *J*=1.5 Hz, 5.35 Hz, 11.8 Hz, H-8); 3.61 (m, 1 H, H-4); 2.85 (d, 1 H, *J*=2.4 Hz, -OH); 1.81 (ddd, 1 H, *J*=2.95 Hz, 9.55 Hz, 12.5 Hz, H-9a); 1.62 (bm, 5 H, H-9b, H-7, H-5); 1.42, 1.38 (je s, je 3 H, H-18); 1.01, 0.99 (je s, je 3 H, H-11)
- <sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 145.18 (-CH, C-2); 138.02 (-q, C-13); 128.23, 127.67, 127.63, 127.53 (-CH, Ar-C); 112.39 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 98.01 (-q, C-17); 74.47 (-CH, C-4); 73.78 (-CH, C-6); 72.07 (-CH<sub>2</sub>, C-10); 65.31 (-CH, C-6); 59.75 (-CH<sub>2</sub>, C-12); 41.53 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 40.95 (-q, C-3); 34.46 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 31.45 (-CH<sub>2</sub>, C-5); 22.41 (-CH<sub>3</sub>, C-11)
- IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3484, 3080, 3064, 3028, 2948, 2868, 1636, 1496, 1452, 1412, 1380, 1304, 1272, 1236, 1196, 1164, 1136, 1100, 1068, 1004, 972, 912, 868, 844, 808, 736, 696, 448

### 7.3.2. Versuche zu Kap. 3.5.2.

*endo*-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol *endo endo*-**87**

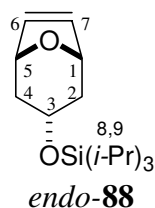


16.7 g (135 mmol, 1 eq.) *meso*-**23** werden in 150 mL THF gelöst vorgelegt, auf -78°C abgekühlt und unter Rühren langsam (Perfusor; 1 mL/min.) mit 162 mL (162 mmol, 1.2 eq.) einer 1M Lösung L-Selectrid® in THF versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 1 h bei -78°C gerührt, das Kühlbad entfernt und die Reaktion auf RT erwärmt. Nach einer weiteren Stunde bei RT wird die gelbfarbene Lösung die Reaktionslösung bei 0°C langsam (Perfusor, 1 mL/min.) zunächst mit 121 mL (607 mmol, 4.5 eq.) 20%iger NaOH, anschließend mit 60 mL (607 mmol, 4.5 eq.) 35%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt. Die Eiskühlung wird entfernt, die orangefarbene, zweiphasige Mischung 1 h bei RT gerührt und mit 50%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (EtOAc).

Ausbeute: 14.6 g (115.7 mmol), 85.7%  
 weißer Feststoff, Smp. 127°C  
 C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (126.15 g/mol)

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 6.49 (s, 2 H, H-6, H-7); 4.76 (d, <i>J</i> =8 Hz, 2 H, H-1, H-5); 3.91-4.07 (m, 1 H, H-3); 2.37-2.20 (m, 3 H, H-2 <sub>ax</sub> , H-4 <sub>ax</sub> , OH); 1.73 (d, 2 H, <i>J</i> =16 Hz, H-2 <sub>eq</sub> , H-4 <sub>eq</sub> )
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(50 MHz, APT) 135.71 (↑, C-6, C-7); 77.67 (↑, C-1, C-5); 65.19 (↑, C-3); 36.05 (↓, C-2, C-4)
<b>IR</b>	(kap. Film, RT) 3436, 2947, 1418, 1345, 1266, 1063, 1026, 963, 855
<b>MS</b>	(RT) 126 (0.8, M <sup>+</sup> ); 117 (3.2); 98 (5.4); 82 (100); 81 (52.5); 79 (17.8); 77 (6); 68 (7.7)

*endo*-3-(Triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *endo*-**88**



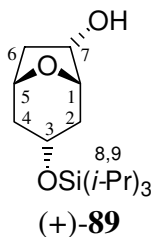
4.45 g (35.3 mmol, 1 eq.) 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **87** werden in 35 mL DCM vorgelegt und bei 0°C nacheinander mit 8.3 mL (70.55 mmol, 2 eq.) 2,6-Lutidin und 10 mL (37.07 mmol, 1.05 eq.) TIPSOTf versetzt. Nach 30 min. wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 1N HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und einer kurzen Säulenfiltration (Silicagel, MTBE) unterworfen.

Ausbeute: 9.7 g (34.5 mmol), 97%

Status: farbloses Öl

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si [282.51 g/mol]

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 6.20 (s, 2 H, H-6, H-7); 4.67 (d, 2 H, <i>J</i> =4.05 Hz, H-1, H-5); 4.15 (dddd, 1 H, <i>J</i> =5.3 Hz, 1.3 Hz, H-3); 2.16 (dddd, 2 H, <i>J</i> =4.25 Hz, 5.3 Hz, 14.5 Hz, H-2 <sub>ax</sub> , H-4 <sub>ax</sub> ); 1.60 (dd, 2 H, <i>J</i> =1.3 Hz, 14.5 Hz, H-2 <sub>eq</sub> , H-4 <sub>eq</sub> ); 1.01 (m, 21 H, H-8, H-9)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(100 MHz, DEPT) 133.61 (-CH, C-6, C-7); 77.77 (-CH, C-1, C-5); 64.73 (-CH, C-3); 36.31 (-CH <sub>2</sub> , C-2, C-4); 17.99 (-CH <sub>3</sub> , C-9); 12.00 (-CH, C-8)
<b>IR</b>	(kap. Film, RT) 3348, 2944, 2892, 2864, 1724, 1464, 1368, 1344, 1276, 1256, 1224, 1172, 1112, 1084, 1040, 1024, 1004, 960, 916, 880, 848, 816, 732, 700, 680, 444
<b>MS</b>	(RT) 282 (1.19, M <sup>+</sup> ); 261 (2.8); 239 (58.5); 197 (76.4); 173 (43.2); 131 (64.6); 103 (87.6); 75 (100)
<b>HR-MS</b>	berechnet: 282.201509; gefunden: 282.201477

(1R,3R,5S,6R)-3-(Triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (+)- **89**

Gemäß AAV 1 werden 16.7 mL (105 mmol, 3 eq.) (-)- $\alpha$ -Pinen unter Rühren in 12.5 mL abs. THF gelöst, mit 4.6 mL (49 mmol, 1.4 eq.)  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  zum gewünschten (+)-(Ipc)<sub>2</sub>-BH umgesetzt und die Kristalle mit einem Gemisch aus 9.88 g (34.2 mmol, 1 eq.) Bicycloalken **88** und 4 mL (48 mmol, 1 eq) abs. THF versetzt. Die Reaktion ist nach 14 d bei -13°C beendet.

Ausbeute: 7.6 g (25.3 mmol), 73%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  [300.52 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ ,  $c=0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

4.79 (d, 1 H,  $J=6.6$  Hz, H-7); 4.50 (m, 1 H, H-5); 4.13 (d, 1 H,  $J=4.2$  Hz, H-1); 3.98 (dd, 1 H,  $J=4.2$  Hz, H-3); 2.98 (dd, 1 H,  $J=7$  Hz, 13.05 Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.29 (bs, 1 H, OH); 2.02 (m, 2 H, H-4a, H-6<sub>endo</sub>); 1.77 (m, 2 H, H-4b, H-2a); 1.63 (m, 1 H,  $J=14.5$  Hz, H-2b); 1.04 (s, 21 H, H-8, H-9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

82.33 (-CH, C-1); 75.38 (-CH, C-7); 74.30 (-CH, C-5); 64.20 (-CH, C-3); 41.33 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 38.18 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 36.88 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 17.79 (-CH<sub>3</sub>, C-9); 11.71 (-CH, C-8)

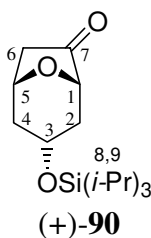
**IR** (kap. Film, RT)

3280, 2944, 2892, 2864, 2752, 2724, 1464, 1428, 1380, 1364, 1336, 1296, 1276, 1248, 1220, 1176, 1084, 1064, 1032, 1008, 940, 920, 880, 824, 800, 728, 680, 628, 444, 416

**MS** (RT)

300 (1.3, M<sup>+</sup>); 299 (5.4, M<sup>+</sup>-H); 257 (100); 239 (5.5); 211 (14.3); 185 (9.1); 131 (35.7); 103 (43.8); 75 (46.7)

**HR-MS** berechnet: 300.212074; gefunden: 311.211426

(1R,3R,5S)-3-(Triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)- **90**

Gemäß AAV 2a werden 7.6 g (25.3 mmol, 1 eq.) bicyclischer Alkohol mit 19 g PCC auf Kieselgel (38 mmol, 1.5 eq.) in 125 mL dest. DCM 16 h bei RT oxidiert.

Ausbeute: 7.0 g (23.5 mmol), 93%

Status: farbloses Öl

$C_{16}H_{30}O_3Si$  [298.50 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$ ,  $c=1.3$ ,  $CHCl_3$

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)

4.75 (dd, 1 H,  $J=4$  Hz, 8.1 Hz, H-5); 4.24 (m, 1 H, H-3); 3.99 (m, 1 H,  $J=4.6$  Hz, H-1); 2.87 (d, 1 H,  $J=17.1$  Hz, H-6a); 2.58 (ddt, 1 H,  $J=0.9$  Hz, 8.1 Hz, 17.1 Hz, H-6b); 2.28 (ddt, 1 H,  $J=0.9$  Hz, 4.05 Hz, 14.15 Hz, H-4a); 2.14 (dt, 1 H,  $J=4.05$  Hz, 14.35 Hz, H-2a); 1.98 (m, 1 H,  $J=1.4$  Hz, 15.15 Hz, H-4b); 1.80 (m, 1 H,  $J=1.8$  Hz 14.35 Hz, H-2b); 1.05 (m, 21 H, H-8, H-9)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT)

214.59 (-q, C-7); 75.27 (-CH, C-1); 73.54 (-CH, C-5); 64.76 (-CH, C-3); 42.18 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 38.30 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 37.22 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 17.98 (-CH<sub>3</sub>, C-9); 12.02 (-CH, C-8)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)

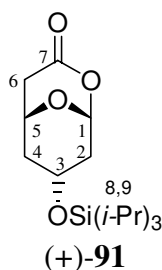
2944, 2892, 2868, 1756, 1704, 1464, 1416, 1400, 1368, 1328, 1304, 1264, 1228, 1180, 1152, 1088, 1064, 1032, 1016, 968, 904, 872

**MS** (RT)

(kein  $M^+$ ) 255 (100;  $M^+ - iPr$ ); 211 (46.1); 185 (18.1); 131 (26); 103 (22.6); 75 (20.8)

**HR-MS** (für  $M^+ - C_3H_7$ ) berechnet: 255.141648; gefunden: 255.141663

(1R,5R,7R)-7-(Triisopropylsilanyloxy)-2,8-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (+)- **91**



Gemäß AAV 3a zur Baeyer-Villiger-Oxidation werden 7.0 g (23.5 mmol, 1 eq.) bicyclisches Keton mit 9.5 g (39.8 mmol, 1.7 eq.) *m*-CPBA in 100 mL dest. DCM 16 h bei RT umgesetzt.

Ausbeute: 6.0 g (19.1 mmol), 82%

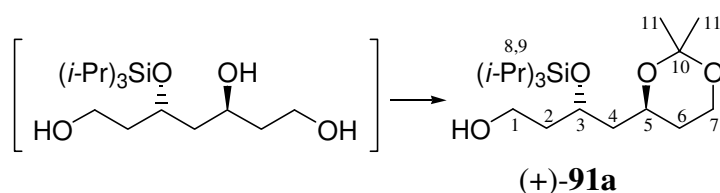
Status: weißer Feststoff

$C_{16}H_{30}O_4Si$  [314.50 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +40.1^\circ$ ,  $c=1.01$ ,  $CHCl_3$

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 5.75 (m, 1 H, H-1); 4.47 (dd, 1 H, <i>J</i> =4.2 Hz, 8.5 Hz, H-5); 4.33 (m, 1 H, H-3); 2.99 (ddd, 1 H, <i>J</i> =0.9 Hz, 8.65 Hz, 17.8 Hz, H-6a); 2.73 (d, 1 H, <i>J</i> =17.8 Hz, H-6b); 2.27 (m, 1 H, H-4a); 2.22 (m, 1 H, <i>J</i> =2.05 Hz, 14.7 Hz, H-2a); 2.01 (dt, 1 H, <i>J</i> =3.7 Hz, 14.7 Hz, H-2b); 1.92 (m, 1 H, <i>J</i> =2.4 Hz, 14.5 Hz, H-4b); 1.05 (m, 21 H, H-8, H-9)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(100 MHz, DEPT) 165.82 (-q, C-7); 96.67 (-CH, C-1); 65.42 (-CH, C-5); 62.67 (-CH, C-3); 36.36, 36.24, 35.63 (-CH, C-2, C-4, C-6); 17.92 (-CH <sub>3</sub> , C-9); 11.96 (-CH, C-8)
<b>IR</b>	(CHCl <sub>3</sub> , RT) 2944, 2892, 2868, 2724, 1744, 1464, 1416, 1384, 1340, 1308, 1276, 1232, 1180, 1104, 1032, 1004, 972, 948, 920, 896, 860, 832, 808, 652, 556, 528
<b>MS</b>	(RT) 271 (21.50, M <sup>+</sup> - <sup><i>i</i></sup> Pr); 199 (42.3); 185 (22.4); 157 (41); 101 (20.5); 81 (100)
<b>HR-MS</b>	(für M <sup>+</sup> - <sup><i>i</i></sup> Pr) berechnet: 271.136563; gefunden: 271.136505

(3*S*,5*S*)-(5,7-Di-O-isopropyliden)-3-(triisopropylsilyloxy)-heptanol (+)- **91a**



1) Zu einer Suspension von 1.92 g (50.5 mmol, 3.0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> in 40 mL THF wird bei 0°C eine Lösung von 5.3 g (16.8 mmol, 1.0 eq.) bicyclisches Lacton (+)-**91** in 10 mL THF gegeben. Die Reaktion wird 4h bei 0°C gerührt und durch aufeinanderfolgende Zugabe von 4.53 mL EtOAc, 2 mL Wasser, 2 mL 2N NaOH und wiederum 6 mL Wasser beendet. Nach 1 h rühren (die Reaktionsmischung soll dabei auf RT kommen) wird der entstandene weiße Niederschlag abgenutscht, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Triol als farbloses Öl ( $[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ$ , *c*=1.08, CHCl<sub>3</sub>) in 67% Ausbeute erhalten.

2) Das Rohprodukt wird in 10 mL DCM aufgenommen, mit 4.3 mL (35 mmol, 3 eq.) 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen (5 Mol-%) pTsOH versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. abgebrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3). Das als Nebenprodukt erhaltene gemischte Acetal kann durch Behandlung mit sauren Ionenaustauscherharzen in das korrespondierende Triol überführt werden.

Ausbeute: 2.44 g (6.8 mmol), 60% Alkohol

(+ 0.54 g (1.5 mmol), 13.5% gemischtes Acetal)

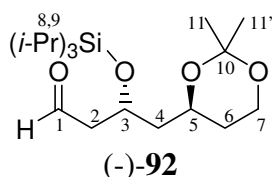
Status: farbloses Öl

C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si [360.61 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +12.7^\circ$ , *c*=1.04, CHCl<sub>3</sub>

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 4.19 (m, 1 H, H-5); 3.97 (m, 2 H, H-3, H-7a); 3.81 (m, 3 H, H-1, H-7b); 2.58 (bs, 1 H, OH); 1.82 (m, 3 H, H-2, H-6a); 1.65 m, 2 H, H-4); 1.41 (m, 1 H, H-6b); 1.42, 1.38 (je s, je 3 H, H-11); 1.05 (s, 21 H, H-8, H-9)
<b>IR</b>	(kap. Film, RT) 3440, 2944, 2892, 2864, 1464, 1380, 1268, 1236, 1196, 1160, 1100, 1064, 972, 920, 884, 828, 804, 760, 728, 676, 452
<b>MS</b>	(RT) 345 (8.55, M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> ); 259 (29); 187 (100); 145 (81.4); 120 (73.9); 75 (43.9)

(3R,5S)-(5,7-Di-O-isopropyliden)-3-(triisopropylsilyloxy)-heptanal (-)- **92**



90 mg (0.25 mmol, 1 eq.) Alkohol (+)-**91a** werden in 1 mL DCM gelöst und mit einer Lösung von 137 mg (0.32 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Periodinan in 1 mL DCM versetzt. Die Mischung wird 15 min. bei RT gerührt, anschließend bei 0°C durch Zugabe einer 1N NaOH-Lsg. abgebrochen und 10 min. gerührt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 1N NaOH-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:4).

Ausbeute: 70 mg (0.2 mmol), 78%

Status: farbloses Öl

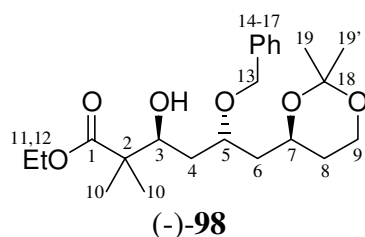
C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si [358.60 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -32.7°, c=1.02, CHCl<sub>3</sub>

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 9.84 (t, 1 H, <i>J</i> =2.4 Hz, H-1); 4.45 (m, 1 H, H-5); 4.00 (m, 1 H, H-3); 3.95 (dt, 1 H, <i>J</i> =2.9 Hz, 11.6 Hz, H-7a); 3.79 (ddd, 1 H, <i>J</i> =1.5 Hz, 5.45 Hz, 11.67 Hz, H-7b); 2.69 (ddd, 1 H, <i>J</i> =2.4 Hz, 4.6 Hz, 16.1 Hz, H-6a); 2.55 (ddd, 1 H, <i>J</i> =2.4 Hz, 4.6 Hz, 16.1 Hz, H-6b); 1.65 (bm, 3 H, H-6a, H-4); 1.40 (m, 1 H, H-6b); 1.41, 1.33 (je s, je 3H, H-11); 1.01 (m, 21 H, H-8 + H-9)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(50 MHz, APT) 201.93 (↑, C-1); 98.10 (↓, C-8); 65.82, 65.62 (↑, C-3, C-5); 59.68 (↓, C-7); 51.68 (↓, C-2); 45.23 (↓, C-6); 29.87, 19.11 (↑, C-11); 18.03 (↑, C-9); 12.51 (↑, C-8)
<b>IR</b>	(CHCl <sub>3</sub> , RT) 2944, 2892, 2864, 2720, 2360, 2340, 1724, 1464, 1380, 1264, 1240, 1196, 1164, 1104, 1064, 1012, 968, 916, 880, 828, 800, 760, 680, 444
<b>MS</b>	(RT) 343 (4.83, M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> ); 288 (24.1); 256 (56.8); 229 (76.1); 185 (100); 131 (79); 116 (80.8); 75 (62.5)



(3*S*,5*S*,7*S*)-5-Benzyloxy-(7,9)-di-O-isopropyliden-3-hydroxy-2,2-dimethylnonansäure-ethylester (-)-**98**



0.16 g (0.6 mmol, 0.3 eq.) D-(*N*-Tosyl)-valin werden in 10 mL abs. DCM gelöst und bei 0°C langsam tropfenweise mit 0.6 mL (0.6 mmol, 0.3 eq.) einer 1M Lösung von BH<sub>3</sub>•THF versetzt. Nach 30 min. wird das Eisbad entfernt und weitere 30 min. bei RT gerührt. Anschließend kühlt man die Reaktionsmischung auf -78°C und tropft eine Lösung von 0.58 g (2 mmol, 1 eq.) Aldehyd in 4 mL abs. DCM zu. Anschließend werden 0.4 g (3.1 mmol, 1.2 eq.) Isobuttersäureethylestertrimethylsilylketenacetal zugetropft. Die Reaktion wird nach 5 h durch Zugabe von 5 mL einer Pufferlösung (Phosphatpuffer pH 7) abgebrochen und auf RT gebracht. Deimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit MTBE und anschließendes Trocknen über MgSO<sub>4</sub> ergibt nach Konzentration am Rotationsverdampfer ein Rohprodukt, welches an Kieselgel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:10).

Ausbeute: 0.31 g (0.76mmol), 38%

Status: farbloses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> [407.50 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.2°, c=1.04, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.30 (m, 5 H, Ar-H); 4.64, 4.54 (d, je 1 H, *J*=11.2 Hz, H-13); 4.15 (q, 2 H, *J*=7 Hz, H-11); 4.10 (dddd, 1 H, H-7); 3.99 (m, 3 H, H-3, H-5, H-9a); 3.83 (ddd, 1 H, *J*=1.4 Hz, 3.9 Hz, 11.8 Hz, H-9b); 3.13 (bd, 1 H, *J*=4.7 Hz, -OH); 1.81 (ddd, 1 H, *J*=2.9 Hz, 9.35 Hz, 14.2 Hz, H-8a); 1.65 (m, 4 H, H-4, H-6); 1.50 (ddd, 1 H, *J*=2,3 Hz, 6.4 Hz, 14.2 Hz, H-8b); 1.42, 1.38 (je s, je 3 H, H-19,12.26 (t, 3 H, *J*=7 Hz, H-12); 1.17, 1.15 (je s, je 3 H, H-10)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

177.32 (-q, C-1); 138.37 (-q, C-14); 128.42, 128.33, 127.85, 127.70, 127.52 (-CH, Ar-C); 98.23 (-q, C-18); 73.54, 72.98 (-CH, C-3, C-5); 72.50 (-CH<sub>2</sub>, C-13); 65.57 (-CH, C-7); 60.50, 59.94 (-CH<sub>2</sub>, C-9, C-11); 46.80 (-q, C-8); 42.14, 35.78 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6); 31.69 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 30.02, 19.31 (-CH<sub>3</sub>, C-19); 21.52, 20.49 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 19.31 (-CH<sub>3</sub>, C-12)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

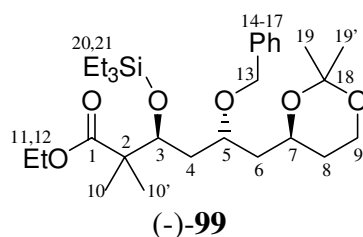
3488, 3088, 3064, 3028, 2988, 2940, 2872, 2360, 1724, 1496, 1452, 1380, 1300, 1264, 1236, 1200, 1164, 1136, 1100, 1068, 1028, 972, 908, 868, 808, 736, 696, 448

MS (RT)

(kein M<sup>+</sup>); 393 (2.78, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 303 (1.9); 277 (1.3); 244 (4.9); 226 (2.4); 200 (2.1); 169 (3.8); 145 (9); 116 (17.2); 91 (100); 71 (6.3)

HR-MS (für M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>) berechnet: 392.2199, gefunden: 392.2199

(3S,5R,7S)-5-Benzyloxy-(7,9)-di-O-isopropyliden-2,2-dimethyl-3-triethylsilyloxy-nonan-säureethylester (-)-**99**



222 mg (0.55 mmol, 1 eq.) Hydroxyester (-)-**98** und 74 mg (1.1 mmol, 2 eq.) Imidazol werden in 1 mL DMF gelöst und bei RT tropfenweise mit 0.1 mL (0.6 mmol, 1.1 eq.) TESCI versetzt. Die Lösung wird 2.5 h gerührt und durch Zugabe von Wasser und Et<sub>2</sub>O abgebrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend an Silicagel säulenchromatographisch gereinigt (MTBE-CH 1:5).

Ausbeute: 260 mg (0.5 mmol), 92 %

Status: farbloses Öl

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Si [521.77 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -1.6°, c=0.91, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.31 (m, 5 H, Ar-H); 4.57, 4.52 (je d, je 1 H, *J*=11.2 Hz, H-13); 4.21 (dd, 1 H, *J*=2 Hz, 8.8 Hz, H-3); 4.09 (q, 1 H, *J*=7 Hz, H-11); 4.07 (m, 1 H, H-7); 3.96 (ddd, 1 H, *J*=2.75 Hz, 11.6 Hz, 12.1 Hz, H-9a); 3.84 (m, 2 H, H-5, H-9b); 1.69, 1.58, 1.43 (je m, je 2 H, H-4, H-6, H-8); 1.45, 1.37 (je s, je 3 H, H-19); 1.21 (t, 3 H, *J*=7 Hz, H-12); 1.17, 1.08 (je s, je 3 H, H-10); .095 (t, 9 H, *J*=7.9 Hz, H-21); 0.63 (q, 6 H, *J*=7.9 Hz, H-20)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

176.97 (-q, C-1); 139.00 (-q, C-14); 128.35, 128.26, 127.55, 127.50, 127.33 (-CH, Ar-C); 98.16 (q, C-18); 74.52, 72.62 (-CH, C-3, C-5); 70.20 (-CH<sub>2</sub>, C-13); 65.49 (-CH, C-7); 60.31, 59.96 (-CH<sub>2</sub>, C-9, C-11); 48.13 (-q, C-2); 42.65, 40.04 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6); 31.72 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 29.96, 19.27 (-CH<sub>3</sub>, C-19); 21.77, 19.94 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 14.04 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 6.37 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 5.58 (-CH<sub>2</sub>, C-20)

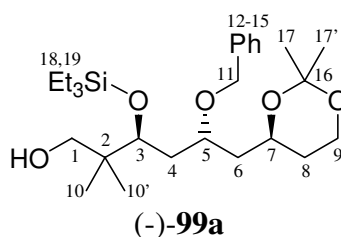
**IR** (kap. Film, RT)

3028, 2952, 2912, 2876, 1728, 1496, 1456, 1412, 1380, 1264, 1236, 1200, 1164, 1132, 1104, 1004, 968, 908, 888, 868, 736, 696, 676, 452, 436

**MS** (50°C)

(kein M<sup>+</sup>); 507 (2.94, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 493 (3.6); 435 (2); 385 (7.7); 327 (3.2); 299 (4.3); 273 (7); 231 (7.4); 193 (8.8); 157 (5.1); 115 (40.8); 103 (11.1); 91 (100)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>) berechnet: 507.3142, gefunden: 507.3142

(3*S*,5*R*,7*S*)-5-Benzoyloxy-(7,9)-di-*O*-isopropyliden-2,2-dimethyl-3-triethylsilanyloxynonanol (-)-**99a**

Eine auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 0.42 g (0.81 mmol, 1 eq.) Ester (-)-**99** in 5 mL Toluol wird tropfenweise mit 2 mL (2.42 mmol, 3.0 eq.) einer 1.2M Lösung von DIBAL-H in Toluol versetzt und 2 h im Kältebad gerührt ; dabei erwärmt sich die Mischung auf  $-30^{\circ}\text{C}$ . Zur Aufarbeitung werden bei gegebener Temperatur 5 mL einer ges. Na/K-Tartrat-Lösung sowie 10 mL MTBE zugegeben, das Kältebad wird entfernt und die heterogene Mischung 1 h bei RT gerührt. Nach der Phasentrennung (schwierig) wird die wäßrige Phase viermal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Konzentration am Rotationsverdampfer ergibt das Rohprodukt, welches an Kieselgel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:3).

Die eindeutige Zuordnung der NMR-Signale konnte mit Hilfe von C,H-COSY/H,H-COSY-Experimenten vorgenommen werden.

Ausbeute: 273 mg (0.57 mmol), 70%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$  [480.75 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.9^{\circ}$ ,  $c=0.98$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.31 (m, 5 H, Ar-H); 4.62, 4.51 (je d, je 1 H,  $J=11.2$  Hz, H-11); 4.07 (m, 1 H, H-5); 3.96 (ddd, 1 H,  $J=2.8$  Hz, 12 Hz, 12.2 Hz, H-9a); 3.88 (m, 1 H, H-7); 3.82 (ddd, 1 H,  $J=1.3$  Hz, 5.35 Hz, 10.5 Hz, H-9b); 3.77 (dd, 1 H,  $J=1.5$  Hz, 7.3 Hz, H-3); 3.58, 3.29 (je d, je 1 H,  $J=11$  Hz, H-1); 2.95 (bs, 1 H, -OH); 1.95 (ddd, 1 H,  $J=1.45$  Hz, 9.4 Hz, 14.5 Hz, H-4a); 1.77 (ddd, 1 H,  $J=3.3$  Hz, 7.6 Hz, 14.15 Hz, H-6a); 1.60 m, 2 H, H-6b, H-8a); 1.52 (ddd, 1 H,  $J=2.75$  Hz, 7.9 Hz, 14.5 Hz, H-4b); 1.47, 1.39 (je s, je 3 H, H-17); 1.42 (m, 1 H, H-8b); 0.98, 0.81 (je s, je 3 H, H-10); 0.96 (t, 9 H,  $J=7.2$  Hz, H-19); 0.64 (q, 6 H,  $J=7.2$  Hz, H-18)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

138.62 (-q, C-12); 128.37, 127.54, 127.40 (-CH, Ar-C); 98.18 (-q, C-16); 77.71 (-CH, C-3); 73.25 (-CH, C-5); 70.60 (- $\text{CH}_2$ , C-11); 70.28 (- $\text{CH}_2$ , C-1); 65.56 (-CH, C-97); 59.87 (- $\text{CH}_2$ , C-9); 42.68 (- $\text{CH}_2$ , C-6); 39.80 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 39.34 (-q, C-2); 31.74 (- $\text{CH}_2$ , C-8); 29.95, 19.27 (- $\text{CH}_3$ , C-17); 22.20, 22.02 (- $\text{CH}_3$ , C-10); 7.03 (- $\text{CH}_3$ , C-19); 5.43 (- $\text{CH}_2$ , C-18)

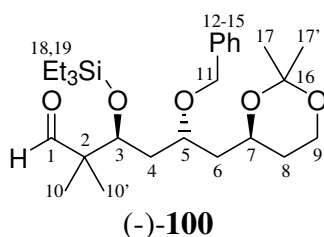
**IR** (kap. Film, RT)

3472, 3088, 3064, 3028, 2952, 2876, 2728, 1728, 1604, 1496, 1456, 1416, 1380, 1308, 1272, 1236, 1200, 1164, 1100, 1052, 1008, 972, 940, 908, 888, 868, 852, 808, 736, 696, 676, 448

**MS** ( $50^{\circ}\text{C}$ )

(kein  $\text{M}^+$ ); 465 (1.13,  $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ); 407 (1.3); 393 (2.9); 379 (1.2); 319 (1.7); 299 (6.6); 275 (7.1); 241 (3.2); 205 (10.1); 187 (14.4); 115 (30.5); 91 (100)

**HR-MS** (für  $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ) berechnet: 465.303628, gefunden: 465.303802

(3*S*,5*R*,7*S*)-5-Benzyloxy-(7,9)-di-*O*-isopropyliden-2,2-dimethyl-3-triethylsilyloxynonanal  
(-)-**100**

100 mg (0.21 mmol, 1 eq.) Alkohol (-)-**99a** werden in 1 mL DCM gelöst und bei RT tropfenweise mit einer Lösung von 116 mg (27 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Nach 30 min. wird die Reaktion bei 0°C durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O und 2N NaOH beendet und 10 min. gerührt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 2N NaOH und Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigungsschritte in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

Ausbeute: 95 mg (0.2 mmol), 98%

Status: farbloses Öl

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si [478.74 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.2°, c = 0.96, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

9.59 (s, 1 H, H-1); 7.31 (m, 5 H, Ar-H); 4.65, 4.55 (je d, je 1 H, *J* = 11.6 Hz); 4.11 (m, 1 H, H-5); 4.11 (dd, 1 H, *J* = 2 Hz, 8.6 Hz, H-3); 4.01 (ddd, 1 H, *J* = 2.75 Hz, 11.9 Hz, 12.3 Hz, H-9a); 3.91 (m, 1 H, H-7); 3.87 (ddd, 1 H, *J* = 1.45 Hz, 5.7 Hz, 11.9 Hz, H-9b); 1.80 (m, 2 H, H-4a, H-6a); 1.64 (m, 2 H, H-6b, H-8a); 1.53 (m, 1 H, H-4b); 1.51, 1.42 (je s, je 3 H, H-17); 1.45 (m, 1 H, H-8b); 1.04, 1.09 (je s, je 3 H, H-10); 0.99 (t, 9 H, *J* = 7.9 Hz, H-19); 0.66 (q, 6 H, *J* = 7.9 Hz, H-18)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

206.21 (-CH, C-1); 138.85 (-q, C-12); 128.35, 127.54, 127.51, 127.46, 127.24 (-CH, Ar-C); 98.17 (-q, C-16); 73.87, 72.68 (-CH, C-3, C-5); 70.43 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 65.57 (-CH, C-7); 59.89 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 51.32 (-q, C-2); 42.62, 39.80 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6); 31.72 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 29.96, 19.28 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 18.74, 17.24 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 7.01 (-CH<sub>3</sub>, C-19); 5.54 (-CH<sub>2</sub>, C-18)

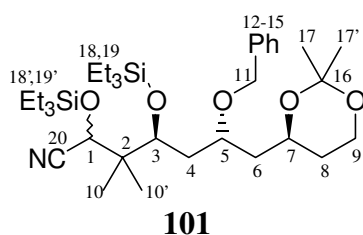
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

2996, 2956, 2876, 1724, 1496, 1464, 1432, 1380, 1236, 1196, 1160, 1100, 1008, 968, 908, 884, 808

**MS** (80°C)

(kein M<sup>+</sup>); 464 (1.38, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 449 (2.3); 391 (1.3); 341 (6.2); 319 (1.8); 275 (8.5); 229 (5.3); 199 (3.8); 187 (8.9); 157 (7.4); 115 (72.1); 91 (100)

(4S,6R,8S)-6-Benzoyloxy-8,10-(di-O-isopropyliden)-2,2-dimethyl-2,4-bis(triethylsilanyloxy)-decylnitril **101**



Zu einer Lösung von 75 mg (0.16 mmol, 1 eq.) Aldehyd (-)**100**, 40 mg (0.62 mmol, 4 eq.) KCN und katalytischen Mengen 18-Krone-6 in 1 mL DMF werden bei RT 0.037 mL (0.22 mmol, 1.4 eq.) TESCOI und 2 Tropfen Et<sub>3</sub>N gegeben. Die heterogene Mischung wird über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Feststoff abfiltriert und mit MTBE gewaschen. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das nach Konzentration am Rotationsverdampfer erhaltene Produkt wird an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:20).

Ausbeute: 70 mg (0.11 mmol), 73% (als 2:3 Anomerengemisch)

Status: farbloses Öl

C<sub>34</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [620.03 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.30 (m, 5 H, Ar-H); 4.58 (m, 1 H, H-1); 4.58, 4.48 (je d, je 1 H, *J*=7 Hz, H-14); 4.09 (m, 1 H, H-5); 3.90 (bm, 4 H, H-3, H-7, H-9); 1.84, 1.73, 1.58, 1.43 (je m, 6 H, H-4, H-6, H-8); 1.47, 1.38 (je s, je 3 H, H-13); 0.97 (bm, 24 H, H-10, H-20); 0.67 (m, 12 H, H-19)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

138.80, 138.57 (-q, C-15); 128.37, 128.29, 128.23, 127.57, 127.53, 127.50, 127.41, 127.31 (-CH, Ar-C); 119.90, 119.58 (-CH, C-20); 98.17 (-q, C-12); 74.88, 73.01, 72.96, 72.90 (-CH, C-3, C-5); 71.20, 70.90 (-CH<sub>2</sub>, C-14); 67.70, 67.28 (-CH, C-1); 65.48, 65.42 (-CH, C-7); 59.90 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 44.19, 44.09 (-q, C-2); 43.22, 43.03 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 40.44, 39.69 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 31.80, 31.77 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 29.99, 19.31 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 19.70, 19.39, 18.55, 17.25 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 7.19, 7.12, 6.68, 6.40 (-CH<sub>3</sub>, C-19); 5.73, 5.63, 4.70, 4.39 (-CH<sub>2</sub>, C-18)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

2992, 2956, 2912, 2876, 1672, 1456, 1412, 1380, 1272, 1236, 1196, 1160, 1100, 1072, 1004, 968, 908, 868, 820, 520

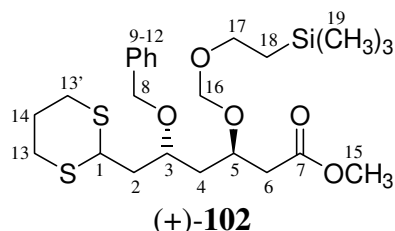
**MS** (70°C)

(kein M<sup>+</sup>) 605 (1.81, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 591 (1.9); 533 (3.7); 514 (8.5); 424 (1.9); 370 (5.6); 288 (15.7); 229 (12.8); 187 (14); 136 (7.6); 115 (90.3); 91 (100)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>) berechnet: 604.3853, gefunden: 604.3858

## 7.4. Versuche zu Kap. 3.6.

(3R,5R)-5-Benzyloxy-7-([1,3]dithian-2-yl)-3-(2-trimethylsilanyloxyethoxy)-hexansäuremethylester (+)-**102**



1.41 g (3.81 mmol, 1 eq.) Alkohol (+)-**69** werden in 2 mL DCM vorgelegt, auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 1.54 g (4.18 mmol, 1.1 eq.) (*n*-Bu)<sub>4</sub>NI, 1 mL (5.71 mmol, 1.5 eq.) SEMCl und 3.25 mL (19.03 mmol, 5 eq.) (iPr)<sub>2</sub>NEt (Hünig-Basis) versetzt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:5).

Ausbeute: 1.86 g (3.72 mmol), 97%

Status: farbloses Öl

C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si [500.78 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1.5°, c = 1.04, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ohne TMS)

7.35 (m, 5 H, Ar-H); 4.65 (dd, 2 H, *J* = 7 Hz, 12.55 Hz, H-8); 4.56 (dd, 2 H, *J* = 12.2 Hz, 13.9 Hz, H-16); 4.15 (m, 1 H, H-5); 4.11 (dd, 1 H, *J* = 6.4 Hz, 7.9 Hz, H-1); 3.91 (m, 1 H, H-3); 3.66 (s, 3 H, H-15); 3.58 (dd, 2 H, *J* = 1.6 Hz, 4.1 Hz, H-17); 2.82 (m, 4 H, H-13); 2.58 (t, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H-6); 2.07 (m, 2 H, H-4); 1.90 (m, 2 H, H-2); 1.78 (m, 2 H, H-14); 0.96 (dd, 2 H, H-18); -0.04 (s, 9 H, H-19)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, APT)

171.45 (↑, C-7); 138.49 (↑, C-9); 128.33, 127.90, 127.55 (↓, Ar-C); 94.84 (↑, C-16); 72.90 (↓, C-3); 72.49 (↓, C-5); 71.29 (↑, C-8); 65.56 (↑, C-17); 51.50 (↓, C-15); 43.62 (↓, C-1); 40.75 (↑, C-4); 40.65 (↑, C-2); 40.28 (↑, C-6); 30.37, 30.18 (↑, C-13); 25.84 (↑, C-18); 17.99 (↑, C-14); -1.47 (↓, C-19)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

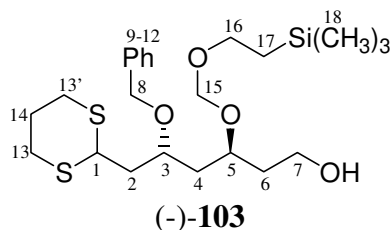
3000, 2952, 2900, 1732, 1496, 1436, 1368, 1248, 1172, 1152, 1100, 1056, 1028, 940, 908, 860, 836

MS (60°C)

500 (1.35, M<sup>+</sup>); 369 (16.1); 292 (16.7); 261 (22.4); 244 (6.1); 219 (17.4); 202 (6); 170 (8.7); 155 (11); 134 (9); 119 (20.4); 91 (100); 74 (42.8)

HRMS berechnet: 500.2086, gefunden: 500.2087

(3S,5R)-5-Benzyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)-hexan-1-ol  
(-)-**103**



Eine auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 1.77 g (3.53 mmol, 1 eq.) Ester (+)-**102** in 17 mL Toluol wird tropfenweise mit 7.35 mL (8.82 mmol, 2.5 eq.) einer 1.2M Lösung von DIBAL-H in Toluol versetzt und 2 h im Kältebad gerührt ; dabei erwärmt sich die Mischung auf  $-30^{\circ}\text{C}$ . Zur Aufarbeitung werden bei gegebener Temperatur 15 mL einer ges. Na/K-Tartratlösung sowie 10 mL MTBE zugegeben, das Kältebad wird entfernt und die heterogene Mischung 1 h bei RT gerührt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase viermal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Konzentration am Rotationsverdampfer ergibt ein sauberes Rohprodukt, welches nicht weiter aufgereinigt werden muß.

Ausbeute: 1.65 g (3.49 mmol), 99%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$  [472.77 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.6^{\circ}$ ,  $c=1.24$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ohne TMS)

7.39 (m, 5 H, H-10 bis H-12); 4.65 (dd, 2 H,  $J=6.9$  Hz, 13.1 Hz, H-8); 4.55 (dd, 2 H,  $J=11.3$  Hz, 16.9 Hz, H-15); 4.12 (dd, 1 H,  $J=7.5$  Hz, 6.65 Hz, H-1); 3.97 (m, 2 H, H-3, H-5); 3.65 (bm, 4 H, H-16 + H-7); 2.82 (m, 4 H, H-13); 2.63 (bs, 1 H, OH); 2.07 (m, 2 H, H-4); 1.76 (bm, 6 H, H-6, H-2, H-14); 0.94 (t, 2 H,  $J=8.7$  Hz, H-17); 0.04 (s, 9 H, H-18)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz, APT)

138.37 ( $\uparrow$ , C-9); 128.96, 128.36, 128.16, 127.90, 127.63 ( $\downarrow$ , Ar-C); 94.85 ( $\uparrow$ , C-15); 73.98 ( $\downarrow$ , C-3); 73.00 ( $\downarrow$ , C-5); 71.10 ( $\uparrow$ , C-8); 65.78 ( $\uparrow$ , C-14); 59.26 ( $\uparrow$ , C-7); 43.64 ( $\downarrow$ , C-1); 40.78 ( $\uparrow$ , C-4); 40.47 ( $\uparrow$ , C-2); 37.68 ( $\uparrow$ , C-6); 30.41, 30.26 ( $\uparrow$ , C-13); 25.83 ( $\uparrow$ , C-17); 18.01 ( $\uparrow$ , C-14); -1.48 ( $\downarrow$ , C-18)

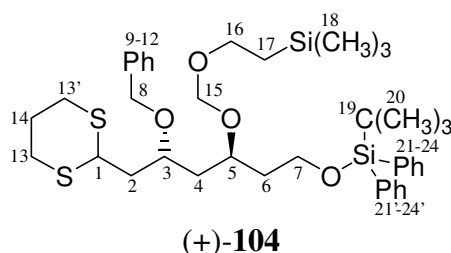
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3496, 3000, 2952, 2900, 1496, 1452, 1424, 1376, 1248, 1224, 1152, 1092, 1056, 1024, 940, 908, 860, 836

**MS** ( $90^{\circ}\text{C}$ )

472 (1.5,  $\text{M}^+$ ); 355 (3.9); 341 (14.2); 263 (20); 233 (28.1); 192 (6); 159 (9.8); 133 (17.6); 119 (22); 101 (23.8); 91 (100); 72 (48.9)

**HR-MS** berechnet: 472.213, gefunden: 472.212

2-[(2R,4R)-2-Benzyloxy-6-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-(2-trimethylsilylanylethoxy-methoxy)-hexyl]-[1,3]dithian (+)-**104**

1.65 g (3.49 mmol, 1 eq.) Alkohol (-)-**103** und 0.59 g (8.67 mmol, 2.5 eq.) Imidazol werden in 4 mL DMF vorgelegt und tropfenweise mit 1.1 mL (4.16 mmol, 1.2 eq.) TBDPSCI versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt und zur Aufarbeitung anschließend mit Wasser und MTBE versetzt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:6).

Ausbeute: 2.32 g (3.26 mmol), 94%

Status: gelbliches Öl

$\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$  [711.18 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +8.0^\circ$ ,  $c=1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ohne TMS)

7.70 (m, 4 H, Ar-H); 7.39 (m, 11 H, Ar-H); 4.69 (dd, 2 H,  $J=6.9$  Hz, 29.3 Hz, H-8); 4.62 (s, 2 H, H-15); 4.16 (dd, 1 H,  $J=6.4$  Hz, 7.9 Hz, H-1); 4.03 (m, 1 H, H-5); 3.96 (m, 1 H, H-3); 3.79 (dt, 2 H,  $J=6.3$  Hz, 1.5 Hz, H-16); 3.65 (m, 2 H, H-7); 2.84 (m, 4 H, H-13); 2.11 (m, 2 H, H-4); 1.91 (m, 2 H, H-6); 1.83 (dd, 2 H,  $J=5.5$  Hz, 5.9 Hz, H-2); 1.75 (m, 2 H, H-14); 1.08 (s, 9 H, H-19); 0.94 (dd, 2 H, H-17); 0.04 (s, 9 H, H-18)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

138.69 (-q, C-9); 135.53 (-CH, C-22); 134.77 (-CH, C-10); 133.77 (-q, C-21); 129.60, 129.54, 128.32, 127.89, 127.67, 127.61, 127.48 (-CH, Ar-C); 94.58 (- $\text{CH}_2$ , C-15); 73.21 (-CH, C-3); 72.83 (-CH, C-5); 71.57 (- $\text{CH}_2$ , C-8); 65.48 (- $\text{CH}_2$ , C-14); 60.32 (- $\text{CH}_2$ , C-7); 43.69 (-CH, C-1); 41.22 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 40.82 (- $\text{CH}_2$ , C-2); 38.29 (- $\text{CH}_2$ , C-6); 30.37, 30.18 (- $\text{CH}_2$ , C-13); 26.86 ( $\text{CH}_3$ , C-20); 25.90 (- $\text{CH}_2$ , C-17); 19.13 (-q, C-19); 18.04 (- $\text{CH}_2$ , C-14); -1.42 (- $\text{CH}_3$ , C-18)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

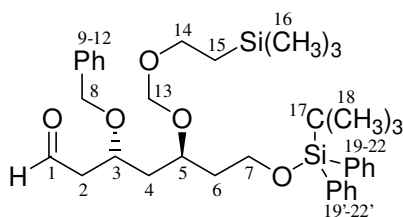
3072, 3000, 2952, 2932, 2896, 2856, 1472, 1428, 1388, 1360, 1248, 1188, 1156, 1112, 1056, 1024, 940, 908, 860, 836, 612

**MS** (50°C)

(kein  $\text{M}^+$ ) 272 (1.75); 257 (3.6); 213 (30.6); 200 (18.7); 199 (100); 183 (7.77); 147 (24.66); 103 (14.2); 84 (16.2); 77 (7.25)



(3R,5R)-3-Benzyloxy-7-(*tert.*-butyl-diphenylsilyloxy)- 5-(2-trimethylsilylethoxy)-methoxy)-heptan-1-al (+)-**105**



(+)-**105**

1.92 g (2.7 mmol, 1 eq.) Dithian (+)-**105** werden in 18 mL dest. Aceton und 3 mL Wasser gelöst. Dazu werden 0.88 g (4.05 g, 1.5 eq.) HgO und 2.2 g (8.1 mmol, 3 eq.) HgCl<sub>2</sub> gegeben und die orangefarbene Suspension 4 h bei 60°C gerührt. Die Quecksilbersalze werden abfiltriert und mit MTBE gewaschen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und wiederum mit Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das nach Konzentration am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:10). Der erhaltene Aldehyd ist problemlos lange Zeit bei RT lagerfähig.

Ausbeute: 1.43 g (2.3 mmol), 86%

Status: farbloses Öl

C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [620.98 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.9°, c = 1.15, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ohne TMS)

9.86 (dd, 1 H, *J* = 2.4 Hz, 2.1 Hz, H-1); 7.69 (m, 4 H, Ar-H); 7.40 (m, 11 H, Ar-H); 4.70 (dd, 2 H, *J* = 6.9 Hz, 15.18 Hz, H-8); 4.61 (s, 2 H, H-13); 4.22 (m, 1 H, H-5); 4.05 (m, 1 H, H-3); 3.80 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz, H-14); 3.65 (m, 2 H, H-7); 2.72 (dt, 2 H, *J* = 2 Hz, 2.1 Hz, 5.9 Hz, H-2); 1.80 (bm, 4 H, H-4 und H-6); 1.10 (s, 9 H, H-18); 0.96 (m, 2 H, H-15); 0.04 (s, 9 H, H-16)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, APT)

201.17 (↓, C-1); 138.10 (↑, C-9); 135.53 (↓, C-20); 134.78 (↓, C-10); 133.72 (↑, C-19); 129.59, 128.40, 127.79, 127.67, 127.64 (↓, Ar-C); 94.61 (↑, C-13); 72.87 (↓, C-3); 71.81 (↓, C-5); 71.45 (↑, C-8); 65.43 (↑, C-14); 60.27 (↑, C-7); 48.79 (↑, C-4); 41.24 (↑, C-2); 38.19 (↑, C-6); 26.84 (↓, C-18); 19.12 (↑, C-15); 18.04 (↑, C-17); -1.46 (↓, C-16)

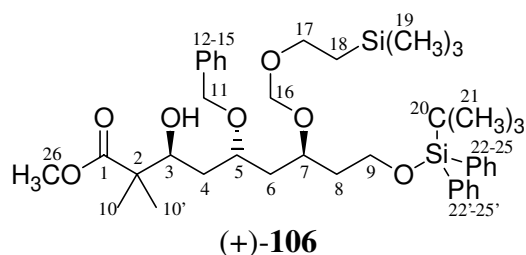
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3676, 3072, 3052, 3000, 2956, 2932, 2892, 2856, 1724, 1428, 1388, 1360, 1308, 1248, 1228, 1112, 1056, 1028, 936, 860, 836, 612

MS (RT)

(kein M<sup>+</sup>) 311 (1); 290 (2.7); 256 (2.3); 213 (15.1); 199 (100); 183 (4.4); 147 (9.7); 103 (6.8); 73 (22.1)

(3*S*,5*S*,7*R*)-5-Benzyloxy-9-(*tert.*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-trimethylsilylanylethoxymethoxy)-nonansäuremethylester (+)- **106**



0.21 g (0.77 mmol, 0.3 eq.) D-(*N*-Tosyl)-valin werden in 15 mL abs. DCM gelöst und bei 0°C langsam tropfenweise mit 0.76 mL (0.77 mmol, 0.3 eq.) einer 1M Lösung von BH<sub>3</sub>•THF versetzt. Nach 30 min. wird das Eisbad entfernt und weitere 30 min. bei RT gerührt. Anschließend kühlt man die Reaktionsmischung auf -78°C und tropft eine Lösung von 1.6 g (2.57 mmol, 1 eq.) Aldehyd in 5 mL abs. DCM zu. Anschließend wird über einen Zeitraum von 2 h eine Lösung von 0.54 g (3.1 mmol, 1.5 eq.) Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal zugetropft. Nach weiteren 2 h bei -78°C werden nochmals 0.2 mL Kettenacetal zugegeben. Die Reaktion wird nach insgesamt 7 h durch Zugabe von 5 mL einer Pufferlösung (Phosphatpuffer pH 7) abgebrochen und auf RT gebracht. Dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit MTBE und anschließende Trocknung über MgSO<sub>4</sub> ergibt nach Konzentration am Rotationsverdampfer ein Rohprodukt, welches an Kieselgel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:8).

Ausbeute: 1.34 g (1.85 mmol), 72% (79% borsm)  
(+ 0.15 g (0.24 mmol) isoliertes Edukt)

Status: farbloses Öl

C<sub>41</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> [723.11 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.8°, c=1.01, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.62 (m, 4 H, Ar-H); 7.35 m( 11 H, Ar-H); 4.64 (dd, 2 H, *J*=6.77 Hz, 27.5 Hz, H-16); 4.59 (dd, 2 H, *J*=11.17 Hz, 22.3 Hz, H-11); 4.05 (bd, 1 H, *J*=10.8 Hz, H-3); 3.97 (m, 2 H, H-5, H-7); 3.76 (m (als dt), 1 H, H-9); 3.68 (s, 3 H, H-26); 3.61 (m, 2 H, H-17); 3.21 (bs, 1 H, -OH); 1.92 (ddd, 1 H, *J*=3.77 Hz, 8.41 Hz, 14.43 Hz, H-6a); 1.79 (bm, 3 H, H-4, H-8a); 1.68 (ddd, 1 H, *J*=4.02 Hz, 8.91 Hz, 14.43 Hz, H-6b); 1.50 (ddd, 1 H, *J*=1.5 Hz, 5.77 Hz, 14.43 Hz, H-8b); 1.19, 1.17 (je s, je 3 H, H-10); 1.05 (s, 9 H, H-21); 0.92 (dd, 2 H, *J*=8.03 Hz, 8.91 Hz, H-18); 0.04 (s, 9H, H-19)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

178.16 (-q, C-1); 138.71 (-q, C-12); 135.99, 135.98 (CH, C-23); 134.23, 134.20 (-q, C-22); 130.01, 128.83, 128.35, 128.07 (-CH, Ar-C); 95.00 (-CH<sub>2</sub>, C-16); 75.23, 73.65 (-CH, C-5, C-7); 73.51 (-CH, C-3); 72.23 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 65.81 (-CH<sub>2</sub>, C-17); 60.76 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 52.24 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 47.44 (-q, C-2); 40.96 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 38.70 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 35.56 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 27.29 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 21.97, 20.83 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 19.57 (-q, C-20); 18.47 (-CH<sub>2</sub>, C-18); -1.00 (-CH<sub>3</sub>, C-19)

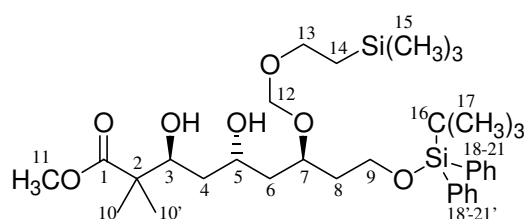
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3496, 3072, 3000, 2952, 2932, 2860, 1720, 1472, 1428, 1388, 1364, 1304, 1248, 1228, 1112, 1056, 1024, 940, 860, 836, 612

MS-FAB (RT)

(kein M<sup>+</sup>) 633; 601; 551; 479 (100%); 463; 303; 255; 226; 199; 135 (100%)

(3S,5S,7R)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-3,5-dihydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-trimethylsilyloxyethoxymethoxy)-nonansäuremethylester **106**

**106**

0.3 g (0.415 mmol, 1 eq.) Hydroxyester (+)-**105** werden in 5 mL MeOH gelöst, mit 0.03 g (10 %) Pd(OH)<sub>2</sub> an Aktivkohle (20% Pd(OH)<sub>2</sub>) versetzt und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 bar) 16 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben und direkt chromatographiert (MTBE-CH 1:2).

Ausbeute: 236 mg (0.37 mmol), 90%

Status: farbloses Öl

C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> [632.98 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ohne TMS)

7.65 (m, 4 H, Ar-H); 7.38 (m, 6 H, Ar-H); 4.71, 4.67 (je d, je 1 H, *J*=6.65 Hz, H-12); 4.19 (m, 1 H, H-7); 4.05 (m, 2 H, H-13); 3.72 (m, 2 H, H-9); 3.69 (s, 3 H, H-10); 3.51 (m, 1 H, H-5); 3.36 (d, 1 H, H-3); 3.07 (bs, -OH); 1.75 + 1.5 (je m, 4 H + 2 H, H-4, H-6, H-8); 1.19 (s, 6 H, H-10); 1.05 (s, 9 H, H-17); 0.95 (ddd, 2 H, *J*=1.5 Hz, 6.9 Hz, 9.3 Hz, H-14); 0.01 (s, 9 H, H-15)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

178.07 (-q, C-1); 135.54, 135.52, 129.63, 129.62, 127.64, 127.62 (-CH, Ar-C); 133.69, 133.63 (-q, Ar-C); 95.11 (-CH<sub>2</sub>, C-12); 73.48, 72.93 (-CH, C-3, C-5); 65.83 (CH<sub>2</sub>, C-9); 64.96 (-CH, C-7); 62.26 (-CH<sub>2</sub>, C-13); 51.83 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 46.88 (-q, C-2); 41.74 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 37.99, 37.85 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6); 26.88 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 22.05, 20.20 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 19.13 (-q, C-16); 17.97 (-CH<sub>2</sub>, C-14); -1.49 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

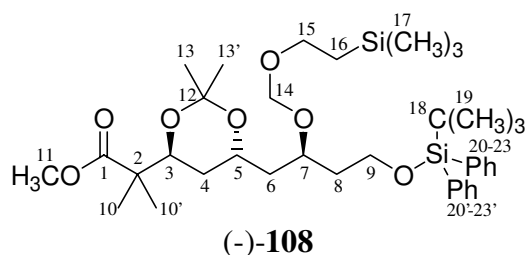
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3688, 3604, 3464, 3072, 3052, 3000, 2952, 2928, 2856, 1720, 1652, 1600, 1472, 1428, 1388, 1368, 1248, 1140, 1112, 1056, 1016, 940, 860, 836, 612

**MS-FAB** (RT)

655 (62, M<sup>+</sup>+Na); 515 (42); 449 (46); 389 (22); 269 (41); 235 (80); 199 (100)

(3S,5R,7R)-2,2-Dimethyl-3,5-(di-O-isopropyliden)-9-(*tert.*-butyldiphenylsilyloxy)-7-(2-trimethylsilyloxyethoxy)-nonansäuremethylester (-)- **108**



236 mg (0.37 mmol, 1 eq.) Diol **107** werden in 1 mL abs. DCM gelöst, mit 0.15 mL (1.2 mmol, 3 eq.) 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS versetzt und 5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gequenchet, dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Rohprodukt an Silicagel chromatographiert (MTBE-CH 1:6).

Ausbeute: 190 mg (0.298 mmol), 80%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{O}_7\text{Si}_2$  [673.05 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$ ,  $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ohne TMS)

7.68 (m, 4 H, Ar-H); 7.4 (m, 6 H, Ar-H); 4.73, 4.69 (je d, je 1 H,  $J=6.8$  Hz, H-14); 4.08 (dd, 1 H,  $J=4.5$  Hz, 9.9 Hz, H-3); 3.93 (m, 2 H, H-15); 3.77 (m, 2 H, H-5, H-7); 3.68 (s, 3 H, H-11); 3.62 (ddd, 2 H,  $J=1.75$  Hz, 9.3 Hz, H-9); 2.19 (s, 1 H, H-4a); 1.80 (bm, 4 H, H-6, H-8); 1.63 (dd, 1 H,  $J=6$  Hz, 6.4 Hz, H-4b); 1.33, 1.31 (je s, je 3 H, H-13); 1.21, 1.19 (je s, je 3 H, H-10); 1.07 (s, 9 H, H-18); 0.93 (m, 2 H, H-16); 0.02 (s, 9 H, H-17)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

176.96 (-q, C-1); 135.58, 135.54, 129.53, 129.49, 127.65, 127.59 (-CH, Ar-C); 133.89, 133.86 (-q, Ar-C); 100.46 (-q, C-12); 95.10 (- $\text{CH}_2$ , C-14); 73.29, 70.45 (-CH, C-3, C-5); 65.29 (- $\text{CH}_2$ , C-9); 63.70 (-CH, C-7); 60.37 (- $\text{CH}_2$ , C-15); 51.66 (- $\text{CH}_3$ , C-11); 45.76 (-q, C-2); 41.97 (- $\text{CH}_2$ , C-8); 38.46 (- $\text{CH}_2$ , C-6); 33.37 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 26.95 (- $\text{CH}_3$ , C-19); 24.67, 24.10 (- $\text{CH}_3$ , C-13); 20.48, 19.63 (- $\text{CH}_3$ , C-10); 19.14 (-q, C-18); 18.03 (- $\text{CH}_2$ , C-16); -1.46 (- $\text{CH}_3$ , C-17)

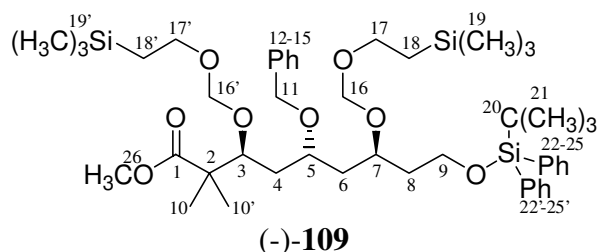
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3072, 2953, 2895, 2859, 1727, 1589, 1471, 1428, 1381, 1250, 1230, 1111, 1056, 1025, 939, 901, 860, 837, 505

**MS-FAB** (RT)

696 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ); 449; 281; 269; 255 (100); 239

(3S,5R,7R)-5-Benzoyloxy-9-(*tert.*-butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3,7-bis-(2-trimethylsilylanylethoxymethoxy)-nonansäuremethylester (-)- **109**



0.58 g (0.81 mmol, 1 eq.) Alkohol (+)-**106** werden in 1 mL DCM vorgelegt, auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 0.33 g (0.89 mmol, 1.1 eq.) (*n*-Bu)<sub>4</sub>NI, 0.21 mL (1.21 mmol, 1.5 eq.) SEMCl und 0.69 mL (4.04 mmol, 5 eq.) (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt (Hünig-Basis) versetzt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatografiert (MTBE-CH 1:6).

Ausbeute: 0.65 g (0.77 mmol), 95%

Status: farbloses Öl

C<sub>47</sub>H<sub>76</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> [853.37 g/mol]  
 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6.5°, c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ohne TMS)

7.68 (m, 4 H, Ar-H); 7.39 (m, 11 H, Ar-H); 4.80 s, 2 H, H-11); 4.69 (dd, 2 H, *J* = 7.65 Hz, 7.8 Hz, H-16); 4.66 (dd, 2 H, *J* = 6.8 Hz, 8.4 Hz, H-16'); 4.02 dd, 1 H, *J* = 5.1 Hz, 5.9 Hz, H-3); 3.96 (m, 1 H, H-5); 3.85 (m, 1 H, H-7); 3.78 (m, 2 H, H-9); 3.66 (s, 3 H, H-26); 3.61 (m, 4 H, H-17, H-17'); 1.88 (m, 1 H, H-6a); 1.83 dd, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H-4); 1.72, m, 1 H, H-6b); 1.63 (dd, 2 H, *J* = 5.4 Hz, 6.15 Hz, H-8); 1.21, 1.13 (je s, je 3 H, H-10 + H-10'); 1.06 (s, 9 H, H-21); 0.95 (m, 4 H, H-18, H-18'); -0.04 (s, 18 H, H-19, H-19')

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

177.16 (-q, C-1); 138.94 (-CH, C-12); 135.54, 135.52 (-CH, C-23); 133.83, 133.81 (-q, C-22); 129.55, 128.26, 127.63, 127.61, 127.32 (-CH, Ar-C); 96.63, 94.47 (-CH<sub>2</sub>, C-17); 81.29 (-CH, C-3); 73.39, 72.77 (-CH, C-5, C-7); 70.27 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 65.63, 65.29 (-CH<sub>2</sub>, C-17); 60.40 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 51.68 (-CH<sub>3</sub>, C-26); 47.60 (-q, C-2); 40.71, 38.16, 37.53 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6, C-8); 26.86 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 21.18, 20.85 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 19.15 (-q, C-20); 18.08, 17.94 (-CH<sub>2</sub>, C-18); -1.43 (-CH<sub>3</sub>, C-19)

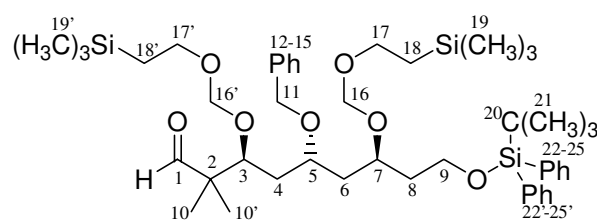
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3000, 2952, 2928, 2892, 1728, 1472, 1428, 1388, 1248, 1188, 1108, 1056, 1024, 992, 940, 860, 836

MS-FAB (RT)

(kein M<sup>+</sup>) 736; 677; 495; 466; 449 (100%); 409; 389; 355; 325

(3S,5R,7R)-5-Benzyloxy-9-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3,7-bis-(2-trimethylsilyloxyethoxy)-nonanal **110**

**110**

a) Eine auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlte Lösung von 0.65 g (0.77 mmol, 1 eq.) Ester (-)-**109** in 8 mL Toluol wird tropfenweise mit 2 mL (2.4 mmol, 2.5 eq.) einer 1.2M Lösung von DIBAL-H in Toluol versetzt und 2 h im Kältebad gerührt ; dabei erwärmt sich die Mischung auf  $-30^{\circ}\text{C}$ . Zur Aufarbeitung werden bei gegebener Temperatur 5 mL einer ges. Na/K-Tartrat-Lösung sowie 5 mL MTBE zugegeben und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase viermal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Konzentration am Rotationsverdampfer ergibt nach Säulenchromatographie an Kieselgel (MTBE-CH 1:4) ein farbloses Öl (0.61 g, 0.74 mmol, 96%).

b) Zu einer Lösung von 0.61 g (0.74 mmol, 1 eq.) Alkohol in 3 mL DCM wird bei RT eine Mischung von 0.47 g (1.11 mmol, 1.5 eq.) Dess-Martin-Periodinan in 3 mL DCM getropft. Die Reaktion wird 2 h gerührt und bei  $0^{\circ}\text{C}$  durch Zugabe von 2N NaOH abgebrochen. Nach 10 min. bei  $0^{\circ}\text{C}$  wird die wäßrige Phase abgetrennt, die organische Phase wiederholt mit 2N NaOH und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Konzentration am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an Kieselgel (MTBE-CH 1:4) ergibt das Produkt.

Ausbeute: 0.5 g (0.61 mmol), 82%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{O}_7\text{Si}_3$  [823.34 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

9.52 (s, 1 H, H-1); 7.65 (m, 4 H, Ar-H); 7.38 (m, 11 H, Ar-H); 4.89/4.78/4.67 (d+d, 2 H, H-11); 4.68, 4.64 (je d, je 1 H,  $J=6.9$  Hz, H-16); 4.58, 4.48 (je d, je 1 H,  $J=11.3$  Hz, H-16'); 3.95 (m, 1 H, H-3); 3.90 (m, 1 H, H-5); 3.77 (m, 3 H, H-7, H-9); 3.61 (m, 4 H, H-17); 1.88 (ddd, 1 H,  $J=5.15$  Hz, 6.4 Hz, 14.2 Hz, H-6a); 1.79 (m (als q); 2 H, H-4); 1.73 (m, 1 H, H-6b); 1.66 (m, 2 H, H-8); 1.06, 0.98 (je s, je 3 H, H-10); 1.04 (s, 9 H, H-21); 0.92 (m, 4 H, H-18); -0.04 (s, 18 H, H-19)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

205.29 (-CH, C-1); 138.67, 133.78 (-q, Ar-C); 135.53, 135.52, 129.57, 128.35, 127.91, 127.48 (-CH, Ar-C); 96.09, 94.42 (-CH<sub>2</sub>, C-16); 79.43 (-CH, C-3); 73.44, 72.74 (-CH, C-5, C-7); 70.26 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 65.66, 65.34 (-CH<sub>2</sub>, C-17); 60.33 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 40.49, 38.10, 36.87 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6, C-8); 26.89 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 19.36 (-q, C-20); 19.16, 16.66 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 18.10, 18.04 (-CH<sub>2</sub>, C-18); -1.45 (-CH<sub>3</sub>, C-19)

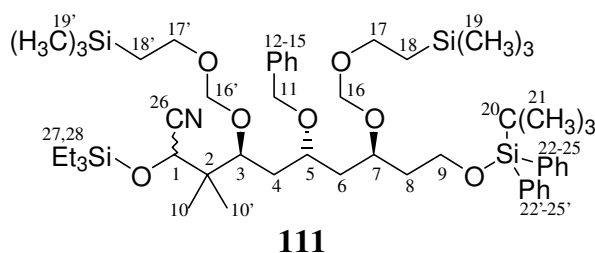
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

2956, 2928, 2892, 1724, 1464, 1428, 1376, 1248, 1188, 1148, 1108, 1056, 1024, 992, 940, 860, 836, 612

**MS-FAB** (RT)

846 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ ); 606; 536; 503; 475; 458; 429; 415; 415; 401 (100%); 384; 369

(4S,6R,8R)-6-Benzoyloxy-10-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3,3-dimethyl-2-triethylsilyloxy-4,8-bis-(2-trimethylsilylethoxymethoxy)-decylnitril **111**



0.5 g (0.61 mmol, 1.0 eq.) Aldehyd **110**, 0.18 g (2.76 mmol, 4.0 eq.) KCN und katalytische Mengen 18-Krone-6 werden in 2.5 mL DMF gelöst und nacheinander mit 0.18 mL (1.03 mmol, 1.5 eq.) TESCOI und wenigen Tropfen Et<sub>3</sub>N versetzt und 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die heterogene Mischung abfiltriert, der Rückstand wird mit MTBE gewaschen und die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO<sub>4</sub> und Konzentration am Rotationsverdampfer wird das gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Gradient CH-MTBE 50:1 → 30:1). Die eindeutige Zuordnung der Signale erwies sich aufgrund des Epimerengemisches als schwierig.

Ausbeute: 0.45 g (0.465 mmol), 77%

Status: leicht gelbliches Öl

C<sub>53</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>7</sub>Si<sub>4</sub> [964.63 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.66 (m, 4 H, Ar-H); 7.30 (m, 8 H, Ar-H); 4.67 (m, 4 H, H-16, H-16'); 4.58, 4.48 (je d, je 1 H, H-11); 4.51 + 4.62 (je s, je 1 H, H-1 für beide Epimere); 3.93 (m, 1 H, H-3); 3.84 (m, 1 H, H-7); 3.77 (m, 3 H, H-5, H-9); 3.62 (m, 4 H, H-17, H-17'); 1.88 (m, 1 H, H-6a); 1.80 (m, 2 H, H-4); 1.72 (m, 1 H, H-6); 1.60 (m, 2 H, H-8); 1.26 (s, 3 H, H-10a); 0.96 (bm, 21 H, H-10b, H-21, H-28); 0.70 (m, 4 H, H-18, H-18'); 0.53 (q, 6 H, H-27); 0.05 (s, 18 H, H-19 + H-19')

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

138.70, 138.60, 133.70 (-q, Ar-C); 135.55, 135.52, 129.60, 128.40, 128.28, 127.89, 127.61, 127.58, 127.51, 127.48, 127.38 (-CH, Ar-C); 119.91, 119.49 (-CH, C-1 für beide Epimere); 97.16, 96.79, 94.43, 94.30 (-CH<sub>2</sub>, C-16, C-16'); 80.51, 79.51 (-CH, C-3); 73.79, 73.44 (-CH, C-5); 72.75, 72.63 (-CH, C-7); 70.48, 70.31 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 65.77, 65.71, 65.65, 65.40 (-CH<sub>2</sub>, C-17, C-17'); 65.33, 64.97 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 40.62 + 40.51, 38.19 + 38.10, 37.33 + 37.19 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6, C-8); 26.87 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 20.10, 19.50 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 19.17 (-q, C-20); 18.09, 18.05 (-CH<sub>2</sub>, C-18); 17.76, 17.53 (-CH<sub>3</sub>, C-10'); 6.70, 6.49 (CH<sub>3</sub>, C-28); 4.68, 4.40 (-CH<sub>2</sub>, C-27); -1.38 (-CH<sub>3</sub>, C-19)

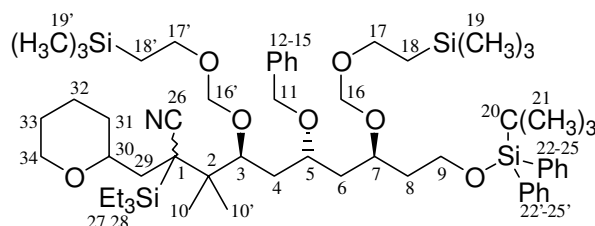
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

2956, 2912, 2876, 1456, 1412, 1376, 1248, 1108, 1076, 1016, 940, 860, 836

**MS-FAB** (RT)

(kein M<sup>+</sup>) 847; 365; 317; 284; 255; 235; 197 (100%)

(4S,6R,8R)-6-Benzyloxy-10-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3,3-dimethyl-2-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)-2-triethylsilyanyl-4,8-bis-(2-trimethylsilylanylethoxymethoxy)-decylnitril **118**

**118**

45  $\mu$ L (0.32 mmol, 2.05 eq. Diisopropylamin werden in 1 mL THF vorgelegt und bei 0°C mit 194  $\mu$ L (0.31 mmol, 2 eq.) einer 1.6M Lösung von *n*-BuLi in Hexan versetzt. Nach 30 min. Rühren bei 0°C wird auf -78°C gekühlt und tropfenweise eine Mischung von 150 mg (0.155 mmol, 1 eq.) Cyanhydrin **111**, 67  $\mu$ L (0.39 mmol, 2.5 eq.) HMPA und wenigen Tropfen THF zugegeben. Die Lösung wird über 15 min. auf -50°C erwärmt; dabei verfärbt sich die Lösung tieforange. Nach erneutem Einkühlen auf -78°C werden 34 mg (0.32 mmol, 1 eq.) (Tetrahydropyran-2-yl)-methyltriflat zugetropft und 20 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Kältebad entfernt und 1 h unter langsamem Erwärmen auf RT gebracht. Durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und THF wird die Reaktion abgebrochen. Nach Zugabe von Wasser wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert; die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 1N HCl, Wasser und ges.  $\text{MgSO}_4$  gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wird nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:20).

Ausbeute: 110 mg (0.1 mmol), 67%

Status: leicht gelbliches Öl

$\text{C}_{59}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{Si}_4$  [1062.77 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

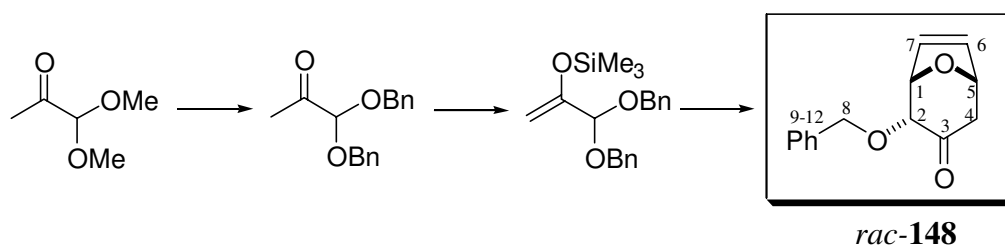
7.65 (m, 4 H, Ar-H); 7.32 (m, 8 H, Ar-H); 4.67 (m, 4 H, H-16, H-16'); 4.58, 4.48 (je d, je 1 H, H-11); 4.04 (m, 1 H, H-30); 3.93 (m, 1 H, H-3); 3.84 (m, 1 H, H-7); 3.77 (m, 3 H, H-5, H-9); 3.68, 3.47 (je m, je 1 H, H-34); 3.62 (m, 4 H, H-17, H-17'); 1.95-1.50 (bm, 10 H, H-4, H-6, H-8, H-31, H-33); 1.40 (m, 2 H, H-32); 0.96 (bm, 24 H, H-10, H-21, H-28); 0.70 (m, 4 H, H-18, H-18'); 0.53 (q, 6 H, H-27); 0.05 (s, 18 H, H-19 + H-19')

**MS-FAB** (RT)

1054 ( $\text{M}^+ + \text{Na} - \text{CH}_3$ ); 985; 845; 397; 365; 271; 255; 235; 199 (100%)



## 7.5.1. Versuche zu Kap. 4.3.1.

2-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-on *rac*-148

1. 12.1 mL (100 mmol, 1 eq.) Pyruvaldehyddimethylacetal werden in 50 mL Cyclohexan gelöst und mit 22.8 mL (220 mmol, 2.2 eq.) Benzylalkohol versetzt. Nach Zugabe von 0.87 g (5 mmol, 0.05 eq.) pTsOH wird das Gemisch unter Rühren auf 100°C erhitzt und das entstehende Methanol azeotrop mit einem Wasserabscheider entfernt; die Reaktion wird beendet, wenn ca. 8.1 mL (200 mmol) Methanol entstanden sind. Nach Abkühlen der Reaktion auf RT wird durch Zugabe von 25 mL ges. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mit 20 mL Wasser verdünnt. Die organische Phase wird nach Phasentrennung und zweimaliger Extraktion mit Cyclohexan über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (MTBE-CH 1:10). Es werden 22 g (83 mmol, 83%) Dibenzylacetal als gelbliches Öl erhalten.

2. 22 g (83 mmol, 1 eq.) Pyruvaldehyddibenzylacetal werden in 30 mL DMF gelöst, mit 23.7 mL (187 mmol, 2.25 eq.) TMSCl versetzt und unter Rühren auf 75°C erwärmt. Anschließend werden langsam 32.3 mL (233 mmol, 2.8 eq.) Triethylamin zugetropft und das Gemisch über Nacht bei gegebener Temperatur gerührt. Die dunkelbraune Mischung wird anschließend auf 0°C gekühlt, mit 20 mL kalter ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. versetzt und mit ca. 10 mL Wasser verdünnt. Nach viermaliger Extraktion mit Cyclohexan und Trocknen der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt; 26.2 g (76.3 mmol, 92%) des Silylenolethers werden als braunes, leicht viskoses Öl erhalten, welches roh in die Cycloaddition eingesetzt wird.

3. 23 g (66.5 mmol, 1 eq.) Silylenolether werden in 70 mL abs. DCM vorgelegt und während des Einkühlens auf -78°C mit 4.9 mL (66.5 mmol, 1 eq.) Furan versetzt. Bei -78°C werden 1.2 mL (6.65 mmol, 0.1 eq.) TMSOTf zugetropft; dabei verfärbt sich die Mischung schwarz. Nach 30 min. Rühren bei -78°C wird die kalte Mischung in einen Schütteltrichter gegeben, in dem sich bereits 20 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. befinden. Die heterogene Mischung wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur (wichtig!) ab und zu geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wird das erhaltene Öl zunächst 2 h bei 100°C und Ölpumpenvakuum kugelrohrdestilliert, um einen Großteil des entstandenen Benzylalkohols abzutrennen. Anschließend wird das vorgereinigte Produkt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:2 → 1:1).

Ausbeute: 10.5 g (45.6 mmol), 68.5%

Status: orangefarbenes Öl, kristallisiert zu hellbraunem Feststoff

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [230.26 g/mol]

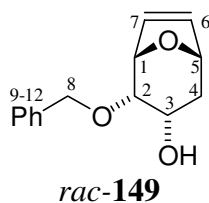
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
 7.35 (m, 5 H, Ar-H); 6.3 (dq, 2 H, *J*=6.25 Hz, 1.5 Hz, H-6, H-7); 4.98 (d, 1 H, *J*=12.05 Hz, H-8a); 4.97 (dt, 1 H, *J*=4.9 Hz, 1.25 Hz, H-5); 4.90 (dd, 1 H, *J*=5 Hz, 1.5 Hz, H-1); 4.62 (d, 1 H, *J*=12.05 Hz, H-8b); 4.123 (d, 1 H, *J*=5 Hz, H-2); 2.74 (dd, 1 H, *J*=15.3 Hz, 4.9 Hz, H-4<sub>eq</sub>); 2.35 (d, 1 H, *J*=15.3 Hz, H-4<sub>ax</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
 204.93 (↑, C-3); 137.69 (↑, C-9); 134.67 (↓, C-7); 131.79 (↓, C-6); 128.53, 127.94, 127.56 (↓, Ar-C); 84.20 (↓, C-2); 79.82 (↓, C-1); 78.39 (↓, C-5); 73.54 (↑, C-8); 45.97 (↑, C-4)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3676, 3608, 3432, 3088, 3064, 3000, 2968, 2912, 2868, 1952, 1808, 1724, 1656, 1592, 1496, 1452, 1408, 1392, 1368, 1328, 1236, 1172, 1140, 1112, 1044, 1012, 960, 908, 888, 860, 828, 632, 604, 564

**MS** (RT)  
 230 (3.38, M<sup>+</sup>); 212 (2.4); 201 (2.3); 158 (11.6); 139 (11.9); 108 (11.1); 99 (10.4); 91 (100); 81 (13.4); 77 (7.6)

2-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-ol *rac*-**149**



10.5 g (45.6 mmol, 1 eq.) bicyclisches Keton *rac*-**148** werden in 60 mL abs. THF gelöst und bei -78°C tropfenweise (1 mL/min, Perfusor) mit 54 mL (54 mmol, 1.2 eq.) einer 1M Lösung von L-Selectrid® in THF versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei -78°C gerührt, das Kältebad entfernt und die Mischung auf 0°C erwärmt. Unter Eiskühlung wird die Mischung vorsichtig mit 40 mL (205 mmol, 4.5 eq.) einer 20%igen NaOH-Lsg. und 20 mL (205 mmol, 4.5 eq.) einer 30%igen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. tropfenweise versetzt und nach beendeter Zugabe eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die Mischung wird mit 50%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert, die wäßrige Phase nach Phasentrennung fünfmal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE).

Ausbeute: 10 g (43 mmol), 95%

Status: gelbliches Öl

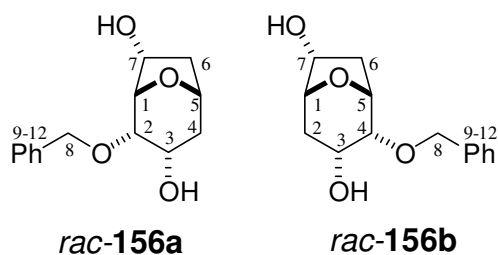
C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [232.28 g/mol]

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
 7.34 (m, 5 H, Ar-H); 6.36 (dd, 1 H, *J*=6.15 Hz, 1.6 Hz, H-7); 6.29 (ddd, 1 H, *J*=6.0 Hz, 1.6 Hz, 0.4 Hz, H-6); 4.69 (m, 1 H, H-1); 4.68 (d, 1 H, *J*=11.65 Hz, H-8a); 4.63 (ddd, 1 H, *J*=4.14 Hz, 1.3 Hz, 1.4 Hz, H-5); 4.55 (d, 1 H, *J*=11.65 Hz, H-8b); 4.20 (m, 1 H, H-3); 3.76 (dd, 1 H, *J*=5.3 Hz, 4.14 Hz, H-2); 2.58 (bd, 1 H, -OH); 2.07 (ddd, 1 H, *J*=14.68 Hz, 5.27 Hz, 4.14 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 1.81 (dt, 1 H, *J*=14.68 Hz, 1.25 Hz, H-4<sub>eq</sub>)
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
 137.69 (↑, C-9); 136.66 (↓, C-7); 131.72 (↓, C-6); 128.58, 128.09, 127.83 (↓, Ar-C); 78.39 (↓, C-2); 78.33 (↓, C-1); 74.38 (↓, C-5); 71.26 (↑, C-8); 65.41 (↓, C-3); 45.97 (↑, C-4)

### 7.5.2. Versuche zu Kap. 4.3.2.

2-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-,3,7-diol *rac*-**156a**

2-Benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-,3,6-diol *rac*-**156b**



Zu einer gerührten Lösung von 4.3 g (18.5 mmol, 1 eq.) Hydroxyalken *rac*-**149** in 90 mL THF werden bei 0°C langsam 1.73 mL (18.5 mmol, 1 eq.) BH<sub>3</sub>•DMS zugetropft. Die Lösung wird 1.5 h gerührt und wird dabei langsam auf RT gebracht; DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Nach erneutem Einkühlen auf 0°C gibt man zur oxidativen Aufarbeitung vorsichtig unter anfänglich heftiger H<sub>2</sub>-Entwicklung zunächst 15 mL 20%ige NaOH-Lsg. hinzu, anschließend werden 7.2 mL 30%ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lsg. zugetropft. Die Mischung rührt eine weitere Stunde bei RT und wird dann filtriert, die wässrige Phase wird viermal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographie an Silicagel (MTBE-CH 5:1) ermöglicht die Trennung der beiden Diastereomerenpaare.

Ausbeute: 2.03 g (8.11 mmol), 44% *rac*-**156b**

2.1 g (8.4 mmol), 45% *rac*-**156a**

0.3g (1.19 mmol), 6.4% Mischfraktion, gesamt 95.6%

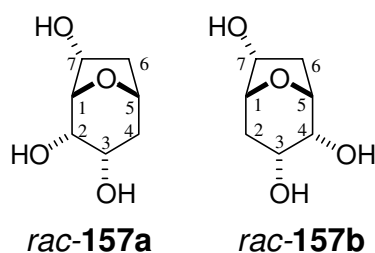
Status: farbloses Öl, kristallisiert zu weißem Feststoff

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> [250.29 g/mol]

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac-156b*  
 7.35 (m, 5 H, Ar-H); 4.81 (d, 1 H, *J*=6.15 Hz, H-7); 4.68, 4.63 (je d, je 1 H, *J*=11.8 Hz, H-8); 4.45 (dd, 1 H, *J*=8 Hz, 3.65 Hz, H-3); 4.12 (d, 1 H, *J*=4.65 Hz, H-5); 4.03 (m, 1 H, *J*=4.3 Hz, H-1); 3.57 (t, 1 H, *J*=4.5 Hz, H-4); 2.79 (dd, 1 H, *J*=13.05 Hz, 7.3 Hz, H-6a); 2.67 und 2.56 (je bs, je 1 H, -OH); 1.88 (dt, 1 H, *J*=14.8 Hz, 4.0 Hz, H-2a); 1.75 (m, 1 H, *J*=14.8 Hz, H-2b); 1.72 (m, 1 H, *J*=13.05 Hz, 1.1 Hz, H-6b)
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT) *rac-156b*  
 137.56 (↑, C-9); 128.50, 128.05, 127.70 (↓, Ar-C); 82.96 (↓, C-1); 75.19 (↓, C-4); 74.41 (↓, C-7); 72.04 (↓, C-5); 71.36 (↑, C-8); 65.24 (↓, C-3); 41.32 (↑, C-2); 35.33(↑, C-6)
- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac-156a*  
 7.35 (m, 5 H, Ar-H); 4.65 (m, 1 H, H-7); 4.67, 4.62 (je d, je 1 H, *J*=12.05 Hz, H-8); 4.42 (dd, 1 H, *J*=7.9 Hz, 4.4 Hz, H-3); 4.07 (m, 2 H, H-5, H-1); 3.53 (dt, 1 H, *J*=4.4 Hz, 0.6 Hz, H-2); 2.92 (dd, 1 H, *J*=13.8 Hz, 7.15 Hz, H-6a); 2.63, 2.45 (je bs, je 1 H, -OH); 1.92 (m, 2 H, H-4); 1.65 (dddd, 1 H, *J*=13.8 Hz, 6.05 Hz, 1.15 Hz, H-6b)
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT) *rac-156a*  
 137.57 (↑, C-9); 128.52, 128.06, 127.66 (↓, Ar-C); 82.33 (↓, C-1); 75.05 (↓, C-2); 74.94 (↓, C-7); 72.26 (↓, C-5); 71.28 (↑, C-8); 64.98 (↓, C-3); 37.81 (↑, C-4); 33.56(↑, C-6)
- IR** (KBr)  
 3352, 3088, 3064, 3028, 3004, 2960, 2924, 2880, 2720, 2672, 1496, 1456, 1412, 1368, 1324, 1268, 1248, 1204, 1168, 1128, 1072, 1056, 1032, 1000, 948, 924, 9000, 860, 812, 740, 696, 596, 500, 468, 416
- MS** (110°C)  
 250 (3.22, M<sup>+</sup>); 177 (1.19); 142 (9.5); 115 (6.9); 103 (10.7); 91 (100)

8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,7-triol *rac-157a*

8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-2,3,6-triol *rac-157b*



1.83 g (7.3 mmol, 1 eq.) Diol *rac-156a* werden in 35 mL EtOAc und 6 mL MeOH gelöst, mit 0.2 g Pd/C (10%Pd) versetzt und 1 h bei RT unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Das Gemisch wird über eine kurze Säulenfiltration (25g Silicagel, EtOAc/MeOH 8:1) gereinigt und das Triol nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhalten.

Ausbeute: 1.1 g (7.2 mmol), 96% *rac-157a*

Status: weißer Feststoff, Smp. 162°C

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> [160.17 g/mol]

- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>4</sub>-Methanol, TMS) *rac*-**157a**  
4.85 (dd, 1 H, *J*=7.28 Hz, 2.51 Hz, H-7); 4.39 (ddm, 1 H, *J*=4 Hz, H-3); 3.95 (m, 1 H, H-5); 3.91 (m, *J*=4.9 Hz, H-1); 3.66 (dd (als t), 1 H, *J*=4.65 Hz, 4.6 Hz, H-2); 2.72 (dd, 1 H, *J*=7.28 Hz, 7.4 Hz, H-6a); 1.91 (ddt, 1 H, 2*J*=14.69 Hz, *J*=4.14 Hz, 1.01 Hz, H-4a); 1.72 (bm, 2 H, H-4b, H-6b)
- <sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
86.87 (-CH, C-1); 75.72 (-CH, C-2); 72.18 (-CH, C-7); 69.60 (-CH, C-5); 67.87 (-CH, C-3); 41.76 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 37.63 (-CH<sub>2</sub>, C-6)
- IR** (KBr)  
3744, 3676, 3356, 3276, 3212, 2992, 2944, 2920, 2900, 2796, 2732, 2696, 1716, 1700, 1684, 1636, 1540, 1440, 1392, 1356, 1312, 1296, 1272, 1252, 1212, 1096, 1072, 1036, 1012, 980, 960, 928, 896, 868, 812, 780, 756, 720, 624, 600, 536, 472, 436
- MS** (90°C)  
160 (10.87, M<sup>+</sup>); 142 (19.3); 124 (16.1); 114 (7.7); 103 (100); 97 (21.5); 85 (39.8); 73 (63.5)
- HR-MS** berechnet: 160.073624, gefunden: 170.073559

1.9 g (7.5 mmol, 1 eq.) Diol *rac*-**156b** werden in 35 mL EtOAc und 6 mL MeOH gelöst, mit 0.2 g Pd/C (10%Pd) versetzt und 1 h bei RT unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Das Gemisch wird über eine kurze Säulenfiltration (25g Silicagel, EtOAc/MeOH 8:1) gereinigt und das Triol nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhalten.

Ausbeute: 1.2 g (7.5 mmol), 98% *rac*-**157b**

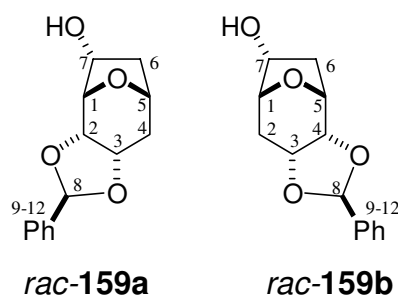
Status: weißer Feststoff, Smp. 88°C

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> [160.17 g/mol]

- <sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, D<sub>4</sub>-Methanol, TMS) *rac*-**157b**  
4.60 (dd, 1 H, *J*=7.15 Hz, 2.15 Hz, H-1); 4.21 (dd, 1 H, *J*=7.9 Hz, 4.3 Hz, H-5); 3.99 (m, 1 H, H-3); 3.94 (m, 1 H, H-7); 3.61 (dd, 1 H, *J*=4.65 Hz, 4.25 Hz, H-4); 2.94 (dd, 1 H, *J*=13.3 Hz, 7.3 Hz, H-6a); 1.95 (dt, 1 H, *J*=14.8 Hz, 4.3 Hz, H-2a); 1.83 (dd, 1 H, *J*=14.8 Hz, 2.0 Hz, H-2b); 1.58 (dddt, 1 H, *J*=13.3 Hz, 7.9 Hz, 2.1 Hz, 1.1 Hz, H-6b)
- <sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
83.42 (↓, C-4); 79.01 (↓, C-5); 76.86 (↓, C-7); 75.63 (↓, C-1); 69.43 (↓, C-3); 37.37 (↑, C-6); 35.86 (↑, C-2)

4-Benzyl-3,5,11-trioxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-10-ol *rac*-**159a**

4-Benzyl-3,5,11-trioxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-ol *rac*-**159b**



0.515 g (3.12 mmol, 1 eq.) Triol *rac*-**157a** werden in 5 mL DCM suspendiert, mit 1 mL DMF in Lösung gebracht und mit 0.94 mL (6.24 mmol, 2 eq.) Benzaldehyddimethylacetal und katalytischen Mengen (50 mg) pTsOH versetzt. Die Lösung wird 4 h bei RT gerührt, und nachdem DC-Kontrolle vollständigen Umsatz zeigt, wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet und mit MTBE verdünnt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographie an Silicagel (MTBE-CH 1:1) liefert das Produkt, welches auf der DC-Karte nur schwach UV-aktiv ist und kaum mit Cer-Lösung anfärbt.

Ausbeute: 717 mg (2.89 mmol), 90% *rac*-**159a**

Status: weißer Feststoff, Smp. 93°C

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [248.28 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac*-**159a**

7.49 (m, 2 H, Ar-H); 7.38 (m, 3 H, Ar-H); 5.78 (s, 1 H, H-8); 4.49 (m, 2 H, *J*=8.5 Hz, H-3, H-7); 4.33 (dd, 1 H, *J*=6.4 Hz, 6.5 Hz, H-2); 4.24 (ddd, 1 H, *J*=6.4 Hz, 5.9 Hz, 0.6 Hz, H-5); 4.11 (d, 1 H, *J*=6.4 Hz, H-1); 2.44 (dd, 1 H, *J*=13.6 Hz, *J*=7.8 Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.27 (bs, 1 H, OH); 2.21 (ddt, 1 H, *J*=15.3 Hz, *J*=5.9 Hz, *J*=0.9 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 2.04 (d, 1 H, *J*=15.3 Hz, H-4<sub>eq</sub>); 1.77 (ddm, 1 H, *J*=13.6 Hz, *J*=8.3 Hz, 1.8 Hz, H-6<sub>endo</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

136.08 (q, C-9); 129.02, 128.39, 125.83 (-CH, Ar-C); 102.70 (-CH, C-8); 83.51 (-CH, C-1); 73.28 (-CH, C-2); 73.00 (-CH, C-5); 71.72 (-CH, C-3); 71.49 (-CH, C-7); 39.91 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.91 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

IR (kap. Film)

3424, 3064, 3036, 2952, 2924, 2876, 2848, 2788, 1452, 1408, 1364, 1340, 1316, 1260, 1220, 1176, 1068, 1040, 1016, 956, 932, 852, 756, 708, 640, 456

MS (120°C)

248 (19.5, M<sup>+</sup>), 230 (3.6), 201 (6.7), 189 (6.3); 175 (6.5); 155 (8.7); 141 (11.9), 124 (21), 124 (73.2), 112 (11.1), 105 (53.1), 91 (31.8), 77 (27.6), 73 (100)

HR-MS berechnet: 248.104859, gefunden: 248.104797

0.3 g (1.87 mmol, 1 eq.) Triol *rac*-**157b** werden in 5 mL DCM suspendiert, mit 1 mL DMF in Lösung gebracht und mit 0.56 mL (3.7 mmol, 2 eq.) Benzaldehyddimethylacetal und katalytischen Mengen (50 mg) pTsOH versetzt. Die Lösung wird 4 h bei RT gerührt, und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Als Nebenprodukt werden 140 mg (0.56 mmol, 30%) eines einfach benzylgeschützten Diols erhalten.

Ausbeute: 187 mg (0.753 mmol), 40.3% *rac*-**159b**

Status: weißer Feststoff, Smp. 101°C

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [248.28 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac*-**159b**

7.49 (m, 2 H, Ar-H); 7.39 (m, 3 H, Ar-H); 5.82 (s, 1 H, H-8); 4.44 (dd, 1 H, H-7); 4.37 (d, 1 H, *J*=5.77 Hz, H-4); 4.25 (m, 2 H, H-3, H-1); 4.11 (d, 1 H, *J*=5.4 Hz, H-5); 2.62 (dd, 1 H, *J*=14.18 Hz, *J*=7.53 Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.51 (bs, 1 H, OH); 2.23 (ddd (als dt), 1 H, *J*=15.69 Hz, *J*=5.4 Hz, 5.52 Hz, H-2<sub>ax</sub>); 2.16 (d, 1 H, *J*=15.69 Hz, H-2<sub>eq</sub>); 1.49 (ddm, 1 H, *J*=14.18 Hz, *J*=8.15 Hz, H-6<sub>endo</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

136.18 (q, C-9); 128.96, 128.32, 125.84 (-CH, Ar-C); 102.74 (-CH, C-8); 81.01 (-CH, C-5); 75.69 (-CH, C-4); 75.04 (-CH, C-1); 72.94 (-CH, C-3); 71.69 (-CH, C-6); 36.56 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 30.19 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

IR (KBr)

3432, 3260, 3088, 3064, 3036, 3008, 3948, 2920, 2892, 2848, 2796, 2608, 2360, 2340, 1496, 1456, 1408, 1360, 1336, 1320, 1296, 1252, 1224, 1176, 1156, 1088, 1056, 1036, 1016, 988, 948, 928, 904, 864, 820, 764, 720, 696, 648, 572, 512, 472, 428

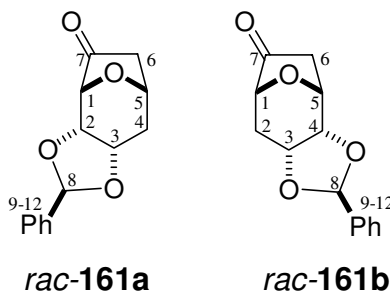
MS (80°C)

248 (31.7, M<sup>+</sup>), 230 (11.2), 201 (6.8), 147 (65.2), 142 (100), 129 (28.5), 124 (73.2), 114 (24.8), 105 (81.7), 91 (52.7), 77 (48), 69 (84)

HR-MS berechnet: 248.104859, gefunden: 248.104816

4-Benzyl-3,5,11-trioxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-10-on *rac*-**161a**

4-Benzyl-3,5,11-trioxatricyclo[3.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-on *rac*-**161b**



0.7 g (2.8 mmol, 1 eq.) Alkohol *rac*-**159a** werden in 12 mL DCM gelöst und bei RT tropfenweise mit einer milchigen Suspension von 1.5 g (3.4 mmol, 1.2 eq.) Dess-Martin-Periodinan in 12 mL DCM versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und trotz unvollständigem Umsatz auch nach Zugabe weiteren Oxidationsreagenzes bei 0°C mit einer 2N NaOH-Lsg. abgebrochen. Nach 10 min. Rühren bei RT wird die organische Phase mit einer 2N NaOH-Lsg. gewaschen, die wäßrigen Phasen mit MTBE zweimal reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließender säulenchromatographischer Trennung werden neben dem Produkt 200 mg (0.8 mmol) an *rac*-**159a** zurückgewonnen.

Ausbeute: 129 mg (0.52 mmol), 26% (borsm) *rac*-**161a**

Status: weißer Feststoff, Smp. 116°C

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> [246.26 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac*-**161a**  
 7.39 (m, 5 H, Ar-H); 5.73 (s, 1 H, H-8); 4.73 (dd, 1 H, *J*=4.8 Hz, 4.9 Hz, H-5);  
 4.47 (dd, 1 H, *J*=6.3 Hz, 5.9 Hz, H-2); 4.41 (dd, 1 H, *J*=5.8 Hz, 5.4 Hz, H-3);  
 4.00 (d, 1 H, *J*=6.4 Hz, H-1); 2.53 (bm, 3 H, <sup>2</sup>*J*=15.6 Hz, *J*=5.4 Hz, 5.6 Hz, H-6<sub>endo</sub>, H-4); 2.26 (d, 1 H, H-6<sub>exo</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
 210.74 (↑, C-7); 134.98 (↑, C-9); 129.18, 127.97, 126.55 (↓, Ar-C); 103.97  
 (↓, C-8); 75.19 (↓, C-5); 73.86 (↓, C-1); 72.91 (↓, C-3); 71.98 (↓, C-2); 40.79  
 (↑, C-6); 32.09 (↑, C-4)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  
 3068, 3012, 2976, 2932, 2888, 2852, 2796, 1764, 1600, 1460, 1412, 1372,  
 1344, 1316, 1232, 1168, 1088, 1052, 1028, 964, 912, 892, 844

**MS** (70°C)  
 246 (46.93, M<sup>+</sup>); 199 (4.3); 171 (4.5); 149 (19.5); 141 (37); 124 (38); 105 (100);  
 96 (18.6); 91 (25.5); 83 (42.5); 77(34.4)

**HR-MS** berechnet: 246.089209, gefunden: 246.089340

0.17g (0.68 mmol, 1 eq.) Alkohol *rac*-**159b** werden gemäß AAV 2b zur Oxidation von Alkoholen mit 294 mg (1.4 mmol, 2 eq.) PCC, 192 mg (2.74 mmol, 4 eq.) NaOAc und 684 mg pulverisiertem 4Å-Molsieb in 7 mL DCM umgesetzt. Die Reaktion zeigt nach 30 min. vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 139 mg (0.57 mmol), 83% *rac*-**161b**

Status: weißer Feststoff, Smp. 91°C

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> [246.26 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac*-**161b**  
 7.38 (m, 5 H, Ar-H); 5.87 (s, 1 H, H-8); 4.69 (dd, 1 H, *J*=6.65 Hz, 7.9 Hz, H-1);  
 4.52 (dd, 1 H, *J*=5.65 Hz, 6.0 Hz, H-3); 4.41 (dd, 1 H, *J*=5.8 Hz, 5.4 Hz, H-4);  
 4.01 (d, 1 H, *J*=5.5 Hz, H-5); 2.51 (d, 1 H, <sup>2</sup>*J*=18.2 Hz, H-6a); 2.36 (bm, 3 H, H-6b, H-2)

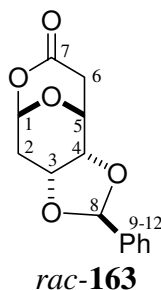
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 214.02 (-q, C-7); 135.62 (-q, C-9); 129.11, 128.46, 125.69 (-CH, Ar-C); 103.02  
 (-CH, C-8); 74.28 (-CH, C-5); 73.78 (-CH, C-4); 73.07 (-CH, C-3); 70.58 (-CH,  
 C-1); 38.36 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 29.85 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3068, 3040, 2976, 2932, 2888, 2848, 2788, 1764, 1600, 1496, 1456, 1404,  
 1348, 1324, 1292, 1264, 1228, 1168, 1096, 1072, 1052, 1024, 1000, 960, 924,  
 880, 844, 824

**MS** (70°C)  
 246 (100, M<sup>+</sup>); 217 (13.2); 190 (18.5); 162 (14.4); 141 (17.4); 133 (28.6); 105  
 (52.1); 84 (88.3); 77 (29.7); 69 (39.5)

**HR-MS** berechnet: 246.089209, gefunden: 246.089218



4-Benzyl-3,5,9,12-tetraoxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,6</sup>]dodecan-10-on *rac*-**163**

Gemäß AAV 3a zur Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen werden 73 mg (0.3 mmol, 1 eq.) Keton *rac*-**161b** mit 87 mg (0.5 mmol, 1.7 eq.) *m*-CPBA und 50 mg (0.6 mmol, 2 eq.) NaHCO<sub>3</sub> in 3 mL DCM 24 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 64 mg (0.24 mmol), 82% *rac*-**163**

Status: weißer Feststoff, Smp. 136°C

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> [262.26 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.47 (m, 2 H, Ar-H); 7.37 (m, 3 H, Ar-H); 5.92 (s, 1 H, H-8); 5.72 (d, 1 H, *J*=3.64 Hz, H-5); 4.54 (dd, 1 H, *J*=5.9 Hz, 6.4 Hz, H-3); 4.44 (t, 1 H, *J*=5.9 Hz, 6.8 Hz, H-4); 4.39 (dt, 1 H, *J*=4.51 Hz, 7.03 Hz, H-1); 2.80 (d, 1 H, *J*=16.07 Hz, H-2<sub>ax</sub>); 2.60 (d, 2 H, *J*=4.5 Hz, H-6); 2.35 (ddd, 1 H, *J*=16.07 Hz, *J*=4.4 Hz, 5.8 Hz, H-2<sub>eq</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

165.04 (-q, C-7); 135.00 (-q, C-9); 129.22, 128.33, 125.75 (-CH, Ar-C); 103.77 (-CH; C-8); 94.32 (-CH, C-5); 71.63 (-CH, C-1); 69.29 (-CH, C-3); 66.56 (-CH, C-4); 31.71 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 30.19 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

IR

(CHCl<sub>3</sub>)

3068, 3040, 2964, 2936, 2888, 2856, 1748, 1452, 1396, 1372, 1344, 1284, 1248, 1228, 1136, 1080, 1052, 992, 952, 912, 848

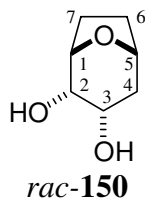
MS

(130°C)

262 (9.82, M<sup>+</sup>); 261 (40.6); 233 (17.6); 191 (15.5); 161 (7.3); 157 (6.9); 144 (40.6); 123 (10.6); 112 (24.7); 105 (100); 91 (26.5); 77 (24.8)

HR-MS

berechnet: 262.084124, gefunden: 262.082062

8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-2,3-diol *rac*-**150**

In einem auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlten Kolben werden 15 mL Ethylamin, 5 mL THF und 2.4 mL *tert.*-Butanol und 0.5 g (2.15 mmol, 1 eq.) Alkohol *rac*-**149** zusammengegeben und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. 0.12 g (17.2 mmol, 8 eq.) Li werden durch Waschen mit Methanol und Cyclohexan gereinigt und in kleinen Stücken zur Reaktionslösung gegeben. Die Mischung wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt, bis sich nach 4 h die Lösung blau verfärbt hat. Die Reaktion wird bei tiefer Temperatur durch Zugabe von 10 mL MeOH abgebrochen. Durch Erwärmen des Reaktionsgefäßes auf  $40^{\circ}\text{C}$  unter Rühren wird das Ethylamin entfernt; anschließend werden 7.5 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zugegeben, das Gemisch mit 20 mL Wasser verdünnt und dreimal mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE).

Ausbeute: 120 mg (0.83 mmol), 38%

Status: weißer Feststoff

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$  [144.17 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ohne TMS)

4.28 (dd, 1 H,  $J=7.15$  Hz, 4.25 Hz, H-1); 4.12 (dd, 1 H,  $J=7.4$  Hz, 4.4 Hz, H-2); 3.99 (bs, 1 H, OH); 3.74 + 3.68 (je m, je 1 H, H-3 und H-5); 2.26 (ddd, 1 H,  $J=13.7$  Hz, 9.9 Hz, 4.25 Hz, H-7<sub>exo</sub>); 2.08 (ddd, 1 H,  $J=11.8$  Hz, 9.7 Hz, 3.8 Hz, H-6<sub>exo</sub>); 1.99 (dt, 1 H,  $^2J=14.7$  Hz,  $J=4.4$  Hz, H-4<sub>ax</sub>); 1.86 (m, 1 H, H-7<sub>endo</sub>); 1.79 (d, 1 H,  $^2J=17.9$  Hz, H-4<sub>eq</sub>); 1.73 (m, 1 H, H-6<sub>endo</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

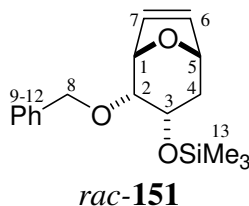
76.68 (-CH, C-1); 73.45 (-CH, C-5); 68.70 (-CH, C-2); 66.74 (-CH, C-3); 37.26 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 28.27 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 23.98 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3672, 3624, 3564, 3440, 3424, 3000, 2956, 2924, 1644, 1600, 1460, 1444, 1424, 1400, 1340, 1304, 1232, 1196, 1164, 1116, 1084, 1064, 1028, 1008, 984, 964, 940, 900, 864, 628, 596, 568, 520

**MS** (RT)

144 (1.15,  $\text{M}^+$ ); 126 (12.3); 110 (4.1); 87 (100); 83 (7.2); 69 (13.6)

2-Benzoyloxy-3-trimethylsilyloxy-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac*-**151**

0.5 g (2.15 mmol, 1 eq.) Alkohol *rac*-**149** werden in 4.5 mL THF gelöst und bei 0°C mit 0.52 mL (4.3 mmol, 2 eq.) TMSCl und 0.6 mL (4.3 mmol, 2 eq.) Triethylamin versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion beendet, die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird eine kurze säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel durchgeführt (MTBE-Cyclohexan 1:10).

Ausbeute: 613 mg (2.01 mmol), 94%

Status: hellgelbes Öl

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Si [304.46 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 5 H, Ar-H); 6.28 (ddd, 1 H, *J*=6.1 Hz, 1.8 Hz, 0.65 Hz, H-6 oder H-7); 6.18 (dd, 1 H, *J*=6.1 Hz, 1.6 Hz, H-7 oder H-6); 4.63 (m, 2 H, H-1, H-5); 4.56 (q, 2 H, *J*=12.05 Hz, H-8); 4.28 (ddt, *J*=4.8 Hz, 2.5 Hz, 1.8 Hz, H-3); 3.65 (dd, 1 H, *J*=4.8 Hz, 3.75 Hz, H-2); 2.09 (ddd, 1 H, *J*=14.3 Hz, 4.8 Hz, 4 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 1.61 (dt, 1 H, *J*=14.3 Hz, 1.4 Hz, H-4<sub>eq</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50MHz, APT)

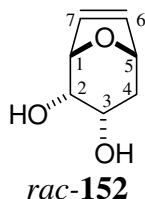
138.43 (↑, C-9); 134.73 (↓, C-7); 132.08 (↓, C-6); 128.25, 127.67, 127.56 (↓, Ar-C); 78.64 (↓, C-1); 78.19 (↓, C-5); 75.66 (↓, C-2); 70.76 (↑, C-8); 66.62 (↓, C-3); 35.48 (↑, C-4); 0.36 (↓, C-13)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3564, 2984, 2956, 2928, 2872, 1720, 1452, 1392, 1352, 1312, 1264, 1176, 1144, 1096, 1072, 1028, 1000, 960, 892, 844, 816

**MS**

(80°C)  
(kein M<sup>+</sup>) 248 (9.49); 230 (1.2); 201 (4.2); 158 (4.4); 141 (12.4); 122 (13.3); 105 (44.1); 91 (100); 81 (96.9); 77 (17.8)

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2,3-diol *rac*-**152**

Zur Darstellung einer 1M Lösung von Li-DTBB werden 5.4 g (20 mmol, 5 eq.) 4,4'-Di-*tert.*-butylbiphenyl vorgelegt und mit 3-4 mL abs. THF vollständig in Lösung gebracht. 0.15 g (21.1 mmol, 5.2 eq.) Lithiumdraht werden zerkleinert, zum Entfernen der Oxidschicht in Methanol getaucht, mit abs. THF gewaschen und unter Schutzgasatmosphäre in den Kolben überführt. Nach ca. 10 min. bilden sich grüne Schlieren an den Lithiumstücken, die zunächst wieder verschwinden, später zu einer permanenten Dunkelgrünfärbung der Lösung führen. Ist dies nicht der Fall, so kann durch Kneifen des Lithiummetalls mit einer Pinzette nachgeholfen werden. Die dunkelgrüne Lösung wird 6 h bei RT gerührt und eine Stunde nach Beginn der Grünfärbung zu einer 1M Lösung verdünnt.

1 g (4 mmol, 1 eq.) Benzylether *rac*-**149** (alternativ *rac*-**151**) wird in 8 mL THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren wird mit einer trockenen Spritze die zuvor dargestellte Lösung tropfenweise zugegeben. Die Zugabe wird beendet, wenn die zunächst sich immer wieder entfärbende Lösung permanent grün bleibt (üblicherweise nach Zugabe von ca. 4 eq. Li-DTBB-Lösung). DC-Kontrolle (MTBE) zeigt vollständigen Umsatz an. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionsmischung bei tiefer Temperatur mit 1 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet. Bei  $0^{\circ}\text{C}$  wird mit 10 mL DCM verdünnt und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt mittels Säulenchromatographie (MTBE) gereinigt.

Ausbeute: 270 mg (1.89 mmol), 46.8%

Status: weißer Feststoff, Smp.  $169^{\circ}\text{C}$

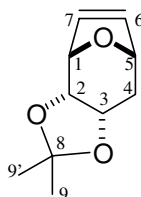
$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$  [142.15 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  
 6.44 (m, 2 H, H-6, H-7); 4.73 (ddd, 1 H,  $J=1.15$  Hz, 4.15 Hz, H-2); 4.61 (dt,  $J=1.25$  Hz, 4.15 Hz, H-3); 4.05, 3.92 (je m, je 1 H, H-1, H-5); 3.49 (bs, 1 H, -OH), 2.70 (bs, 1 H, -OH), 2.23 (ddd, 1 H,  $J=14.9$  Hz,  $J=4.15$  Hz, H-4ax); 1.84 (dt, 1 H,  $J=14.9$  Hz; H-4eq)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz, APT)  
 136.82 ( $\downarrow$ , C-7); 133.30 ( $\downarrow$ , C-6); 80.17 ( $\downarrow$ , C-2); 77.66 ( $\downarrow$ , C-3); 67.46 ( $\downarrow$ , C-1, C-5); 33.87 ( $\uparrow$ , C-4)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)  
 3672, 3576, 3524, 3084, 3000, 2952, 1600, 1428, 1400, 1348, 1324, 1284, 1228, 1180, 1072, 1032, 968, 940, 872, 820, 644, 544

**MS** (RT)  
 142 (5.9,  $\text{M}^+$ ), 124 (18), 105 (2.6), 95 (16), 82 (100), 74 (8), 68 (73)

4,4-Dimethyl-3,5,11-trioxatricyclo[8.2.1.0<sup>2,6</sup>]undec-9-en *rac*-**153***rac*-**153**

Unter Schutzgas werden 0.26 g (1.8 mmol, 1 eq.) Diol *rac*-**152** in 4 mL DCM gelöst und mit katalytischen Mengen PPTS versetzt. Nach Zugabe von 0.6 mL (5.4 mmol, 3 eq.) 2,2-Dimethoxypropan wird die Reaktionslösung 24 h bei RT gerührt; dabei fallen geringe Mengen eines weißen Feststoffes aus. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet, die wäßrige Phase abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird eine Säulenfiltration an Silicagel durchgeführt (Laufmittelgemisch MTBE-CH 3:1).

Ausbeute: 325 mg (1.79 mmol), 99%

Status: farbloses Öl, kristallisiert zu weißem Feststoff, Smp. 70°C

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [182.21 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

6.24 (t, 2 H, *J*=1 Hz, H-6, H-7); 4.73 (m, 2 H, H-1, H-5); 4.45 (ddd (als dt), 1 H, *J*=6.9 Hz, 6.8 Hz, 0.6 Hz, H-3); 4.24 (dd, 1 H, *J*=5.55 Hz, 6.9 Hz, H-2); 2.20 (ddd, 1 H, *J*=15.05 Hz, 5.15 Hz, 6.9 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 1.79 (d, 1 H, *J*=15.05 Hz, H-4<sub>eq</sub>); 1.44, 1.28 (je s, je 3 H, H-9)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, APT)

134.18, 132.25 (↓, C-6, C-7); 108.13 (↑, C-8); 78.44, 77.40 (↓, C-1, C-5); 71.56, 70.10 (↓, C-2, C-3); 27.24 (↑, C-4); 25.97, 24.65 (↓, C-9)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

2928, 2852, 1732, 1465, 1376, 1156, 1096, 1052, 1032, 908

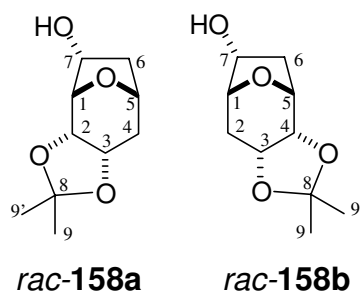
MS (RT)

182 (2.16, M<sup>+</sup>); 167 (8); 153 (4.4); 124 (4); 101 (31.9); 95 (13.5); 80 (28.6); 67 (100)

HR-MS berechnet: 182.094986, gefunden: 182.094294

4,4-Dimethyl-3,5,11-trioxatricyclo[8.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-10-ol *rac*-**158a**

4,4-Dimethyl-3,5,11-trioxatricyclo[8.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-ol *rac*-**158b**



100 mg (0.62 mmol, 1 eq.) Triol *rac*-**157a** werden in 2.5 mL Aceton und 0.5 mL DMF gelöst, mit katalytischen Mengen PPTS versetzt und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. abgebrochen, dreimal mit MTBE extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert ( MTBE-CH 1:1).

Ausbeute: 90 mg (0.45 mmol) 82% *rac*-**158a**

Status: farbloses Öl

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [200.23 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) *rac*-**158a**

4.64 (bd, 1 H, *J*=6.8 Hz, H-1); 4.39 (dd, 1 H, *J*=6.9 Hz, 7.3 Hz, H-3); 4.28 (dd, 1 H, *J*=5.9 Hz, 6.25 Hz, H-2); 4.20 (dd, 1 H, *J*=6.5 Hz, 6.65 Hz, H-7); 4.08 (d, 1 H, *J*=7.3 Hz, H-5); 2.50 (bs, 1 H, OH); 2.42 (ddd, 1 H, *J*=13.6 Hz, 7.3 Hz, 1.25 Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.17 (m, 1 H, *J*=15.3 Hz, H-4a); 1.85 (d, 1 H, *J*=15.3 Hz, H-4b); 1.81 (dddd, 1 H, *J*=13.6 Hz, 8.4 Hz, 1.6 Hz, H-6<sub>endo</sub>); 1.50, 1.29 (je s, je 3 H, H-9)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

108.25 (-q, C-8); 83.49 (-CH, C-1); 72.90 (-CH, C-2); 71.70 (-CH, C-5); 69.91 (-CH, C-3); 69.56 (-CH, C-7); 39.71 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.86 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 25.91, 25.88 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3672, 3592, 3444, 3088, 2992, 2956, 2928, 2852, 1600, 1444, 1428, 1384, 1368, 1332, 1252, 1156, 1132, 1108, 1044, 1028, 984, 952, 932, 896, 868, 840, 816, 620, 600, 552, 512

MS (RT)

200 (24.55, M<sup>+</sup>); 185 (100); 171 (4.9); 142 (11.5); 124 (15.5); 95 (19.9); 81 (43.9); 69 (44.1)

110 mg (0.69 mmol, 1 eq.) Triol *rac*-**157b** werden in 2.5 mL Aceton und 0.5 mL DMF gelöst, mit katalytischen Mengen PPTS versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Ausbeute: 90 mg (0.45 mmol) 72% *rac*-**158b**

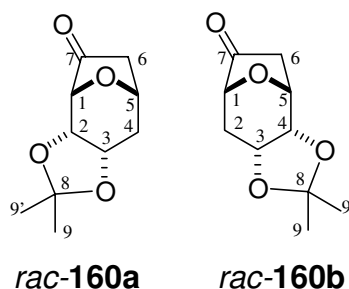
Status: farbloses Öl

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> [200.23 g/mol]

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) <i>rac</i> - <b>158b</b> 4.47 (dd, 1 H, <i>J</i> =5.1 Hz, 8.15 Hz, H-3); 4.34 (bd, 1 H, <i>J</i> =6 Hz, H-5); 4.28 (dd, 1 H, <i>J</i> =6.25 Hz, 5.9 Hz, H-4); 4.13 (dd, 1 H, <i>J</i> =6.3 Hz, H-7); 4.08 (d, 1 H, <i>J</i> =7.3 Hz, H-1); 2.72 (dd, 1 H, <i>J</i> =14.2 Hz, 7.4 Hz, H-6 <sub>exo</sub> ); 2.50 (bs, 1 H, OH); 2.17 (m, 1 H, H-2a); 1.96 (d, 1 H, <i>J</i> =15.55 Hz, H-2b); 1.61 (dddd, 1 H, <i>J</i> =14.2 Hz, 9.4 Hz, 2.5 Hz, 1.25 Hz, H-6 <sub>endo</sub> ); 1.50, 1.29 (je s, je 3 H, H-9)
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(100 MHz, DEPT) 108.28 (-q, C-8); 80.96 (-CH, C-5); 75.53 (-CH, C-4); 71.57 (-CH, C-3); 71.30 (-CH, C-7); 36.18 (-CH <sub>2</sub> , C-6); 30.09 (-CH <sub>2</sub> , C-2); 24.85, 24.60 (-CH <sub>3</sub> , C-9)
<b>IR</b>	(CHCl <sub>3</sub> , RT) 3672, 3592, 3444, 3088, 2992, 2956, 2928, 2852, 1600, 1444, 1428, 1384, 1368, 1332, 1252, 1156, 1132, 1108, 1044, 1028, 984, 952, 932, 896, 868, 840, 816, 620, 600, 552, 512
<b>MS</b>	(RT) 200 (24.55, M <sup>+</sup> ); 185 (100); 171 (4.9); 142 (11.5); 124 (15.5); 95 (19.9); 81 (43.9); 69 (44.1)

4,4-Dimethyl-3,5,11-trioxatricyclo[8.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-10-on *rac*-**160a**

4,4-Dimethyl-3,5,11-trioxatricyclo[8.2.1.0<sup>2,6</sup>]undecan-9-on *rac*-**160b**



Gemäß AAV 2b zur Oxidation von Alkoholen mit PCC werden 90 mg (0.45 mmol, 1 eq.) Alkohol *rac*-**158a** bzw. *rac*-**158b** jeweils mit 193 mg (0.9 mmol, 2 eq.) PCC, 0.12 g (1.8 mmol, 4 eq.) NaOAc und 0.45 g pulverisiertem 4Å-Molsieb in 8 mL DCM 30 min. lang getrennt voneinander umgesetzt.

Ausbeute: 72 mg (0.36 mmol), 81% *rac*-**160a**; weißer Feststoff, Smp. 91°C

83 mg (0.42 mmol), 93% *rac*-**160b**; farbloses Öl

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> [198.22 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) für *rac*-**160a**  
 4.74 (m, 1 H, H-5); 4.48 (t, 1 H, *J*=5.5 Hz, H-3); 4.36 (t, 1 H, *J*=6.6 Hz, H-2);  
 3.92 (dd, 1 H, *J*=6.6 Hz, 0.7 Hz, H-1); 2.55 (m, 2 H, H-6); 2.48 (ddt, 1 H,  
<sup>2</sup>*J*=15.44 Hz, *J*=5.65 Hz, 0.9 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 2.15 (dt, 1 H, <sup>2</sup>*J*=15.44 Hz, *J*=0.8 Hz,  
 H-4<sub>eq</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 212.43 (-q, C-7); 109.44 (-q, C-8); 75.62 (-CH, C-5); 73.53 (-CH, C-4); 72.21  
 (-CH, C-1); 70.70 (-CH, C-3); 41.08 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.12 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 25.82,  
 25.16 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3688, 3604, 3544, 3500, 2988, 2932, 2856, 2456, 1756, 1668, 1600, 1460,  
 1428, 1384, 1368, 1324, 1288, 1260, 1228, 1172, 1112, 1064, 1032, 972, 932,  
 892, 876, 852, 836, 796, 636, 596

**MS** (RT)  
 198 (20.5, M<sup>+</sup>), 183 (100), 169 (5.4), 155 (3.5), 140 (46.4), 122 (6.3), 111  
 (32.4), 95 (73.7), 84 (76.3), 69 (75.3)

**HRMS** berechnet: 198.089233, gefunden: 198.089209

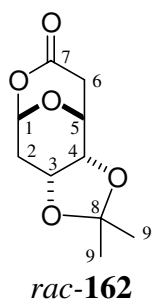
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) für *rac*-**160b**  
 4.71 (dd, 1 H, *J*=6.5 Hz, 7.8 Hz, H-1); 4.45 (dd (als t), 1 H, *J*=5.77 Hz, H-3);  
 4.40 (dd (als t), 1 H, *J*=6.1 Hz, 4.1 Hz, H-2); 3.98 (dd, 1 H, *J*=6 Hz, 0.5 Hz, H-  
 5); 2.71 (d, 1 H, *J*=18.2 Hz, H-7<sub>exo</sub>), 2.51 (ddt, 1 H, *J*=18.2 Hz, 7.15 Hz,  
 1.1 Hz, H-7<sub>endo</sub>); 2.30 (ddd (als dt), *J*=15.44 Hz, 6.02 Hz, 5.77 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 2.16  
 (dd, 1 H, *J*=15.44 Hz, 0.6 Hz, H-4<sub>eq</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 213.91 (-q, C-7); 108.64 (-q, C-8); 74.23 (-CH, C-5); 73.42 (-CH, C-4); 70.60  
 (-CH, C-1); 69.54 (-CH, C-3); 38.07 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 29.48 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 25.52,  
 24.77 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 2988, 2932, 1760, 1424, 1384, 1368, 1320, 1260, 1228, 1172, 1152, 1108,  
 1060, 1028, 964, 932, 876, 860, 836

**MS** (RT)  
 198 (21.27, M<sup>+</sup>), 191 (5.2); 183 (100), 169 (5.2), 140 (40), 122 (7.7), 111 (20.1),  
 95 (46.3), 84 (43.6); 83 (51), 68 (57.8)

#### 4,4-Dimethyl-3,5,8,11-tetraoxatricyclo[8.2.2.0<sup>2,6</sup>]dodecan-9-on *rac*-**162**



Gemäß AAV 3a werden 80 mg (0.4 mmol, 1 eq.) Keton *rac*-**160b** mit 68 mg (0.8 mmol, 2 eq.) NaHCO<sub>3</sub> und 118 mg (0.69 mmol, 1.7 eq.) *m*-CPBA in 3 mL DCM 16 h bei RT umgesetzt.



Ausbeute: 74 mg (0.35 mmol), 86%

Status: farbloses Öl

$C_{10}H_{14}O_5$  [214.22 g/mol]

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

5.71 (dd, 1 H,  $J=4.15$  Hz, 0.6 Hz, H-1); 4.49 (m, 1 H, H-3); 4.44 (m, 2 H,  $J=2.65$  Hz, 5.3 Hz, H-3, H-4); 2.95 (d, 1 H,  $J=17.85$  Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.76 (m, 1 H,  $J=17.85$  Hz, 8.3 Hz, H-6<sub>endo</sub>); 2.59 (dd, 1 H,  $J=15.8$  Hz, 1 Hz, H-2<sub>ax</sub>); 2.27 (ddd, 1 H,  $J=15.8$  Hz, 5.8 Hz, 4.2 Hz, H-2<sub>eq</sub>); 1.55, 1.37 (je s, je 3 H, H-9)

$^{13}C$ -NMR (100 MHz, DEPT)

165.56 (-q, C-7); 109.58 (-q, C-8); 94.85 (-CH, C-1); 68.87 (-CH, C-4); 67.83 (-CH, C-5); 67.02 (-CH, C-3); 32.07 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 30.90 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 25.42, 25.10 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

IR ( $CHCl_3$ , RT)

2992, 2940, 1748, 1392, 1372, 1348, 1304, 1280, 1256, 1128, 1084, 1016, 980, 940, 872, 840, 804, 584, 516

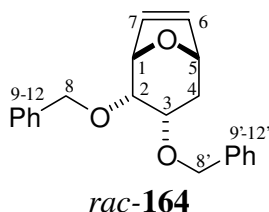
MS (RT)

(kein  $M^+$ ) 199 (100); 183 (2.2); 157 (7.8); 143 (14.9); 121 (3); 111 (6.2); 97 (5.1); 85 (9.2); 71 (37.4)

HR-MS berechnet: 199.060649, gefunden: 199.060883

### 7.5.3. Versuche zu Kap. 4.3.3.

#### 2,3-Dibenzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac*-**164**



6 g (92.8 mmol, 2 eq.) NaH (60% in Paraffinöl) werden in 200 mL THF suspendiert, mit 10.8 g (46.4 mmol, 1 eq.) Alkohol *rac*-**149** versetzt und 2 h bei 80°C rückflusiert. Die braune Mischung wird auf ca. 30°C gebracht und langsam mit einer Lösung von 0.85 g (3.2 mmol, 0.05 eq.) *n*-Bu<sub>4</sub>NI in 11 mL (93 mmol, 2 eq.) Benzylbromid versetzt; dabei ist ein Anstieg der Temperatur zu beobachten. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch über Nacht rückflusiert und die ockerfarbene Lösung anschließend auf 0°C gekühlt und die Reaktion durch (zunächst vorsichtige) Zugabe von Wasser abgebrochen. Nach Phasentrennung wird dreimal mit MTBE extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Rohprodukt an Kieselgel chromatografiert (MTBE-CH 1:10).

Ausbeute: 13.1 g (40.6 mmol), 87%

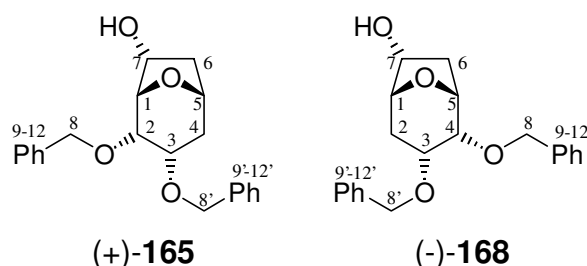
Status: orangefarbenes Öl

$C_{21}H_{22}O_3$  [322.40 g/mol]

<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 7.30 (m, 10 H, Ar-H); 6.41 (ddd, 1 H, <i>J</i> =6.03 Hz, 1.76 Hz, 0.6 Hz, H-7); 6.29 (dd, 1 H, <i>J</i> =6.03 Hz, 1.38 Hz, H-6); 4.65 (m, 2 H, H-1, H-5); 4.59, 4.51 (je d, je 1 H, <i>J</i> =12.1 Hz, H-8); 4.56, 4.53 (je d, je 1 H, <i>J</i> =12.55 Hz, H-8'); 3.92 (ddt, 1 H, <i>J</i> =5.2 Hz, 2.38 Hz, 1.26 Hz, H-3); 3.79 (dd, 1 H, <i>J</i> =5.2 Hz, 3.76 Hz, H-2); 1.97 (ddd, 1 H, <i>J</i> =14.56 Hz, 4 Hz, 5 Hz, H-4 <sub>ax</sub> ); 1.81 (dt, <i>J</i> =14.56 Hz, 1.38 Hz, 1.26 Hz, H-4 <sub>eq</sub> )
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	(100 MHz, DEPT) 139.00, 138.32 (-q, C-9); 134.90 (-CH, C-7); 132.26 (-CH, C-6); 128.29, 128.12, 127.58, 127.54, 127.46, 127.21 (-CH, Ar-C); 78.60 (-CH, C-1); 78.10 (-CH, C-5); 76.08 (-CH, C-2); 73.08 (-CH, C-3); 72.34, 70.88 (-CH <sub>2</sub> , C-8); 31.31 (-CH <sub>3</sub> , C-4)
<b>IR</b>	(CHCl <sub>3</sub> , RT) 3088, 3064, 2952, 2920, 2868, 1496, 1452, 1424, 1396, 1348, 1320, 1248, 1228, 1100, 1068, 1028, 964, 908, 884, 824, 604
<b>MS</b>	(RT) 322 (0-31, M <sup>+</sup> ); 231 (8.1); 171 (4.7); 125 (3.2); 104 (2.6); 91 (100); 81 (4.9); 77 (1.5)
<b>HR-MS</b>	berechnet: 231.102120, gefunden: 231.102142

2,3-Bis(benzyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ol (+)- **165**

2,3-Bis(benzyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (-)- **168**



Gemäß AAV 1 zur asymmetrischen Hydroborierung werden 13 g (40.3 mmol, 1.0 eq.) Alken *rac*-**149** mit (-)-(Ipc)<sub>2</sub>BH (dargestellt aus 17.9 mL (112.8 mmol, 2.8 eq.) (+)- $\alpha$ -Pinen und 4.9 mL (52.3 mmol, 1.3 eq.) BH<sub>3</sub>•Me<sub>2</sub>) bei -5°C 14 d lang zur Reaktion gebracht. Die gelborangefarbene Lösung wurde wie beschrieben oxidativ aufgearbeitet und die beiden Alkohole (-)-**168** und (+)-**165** nach Säulenchromatographie an Silicagel (Laufmittelgradient MTBE-CH 2:1 → 1:1) in diastereomerenreiner Form sowie ein Gemisch aus nicht umgesetztem Edukt und Pinanol isoliert. Das Edukt wurde durch Silylierung des Alkohols mit TMSCl und Triethylamin und nachfolgender Säulenchromatographie zurückgewonnen.

Ausbeute: 4.2 g (12.3 mmol), 30.5% an (-)- **168**  
 4.2 g (12.3 mmol), 30.5% an (+)- **165**  
 4.8 g (14.8 mmol), 35% *rac*-**149**  
 Gesamtausbeute 61% (96% borsm)

(+)-**165**: farbloses Öl, kristallisiert zu weißem Feststoff, Smp. 82°C  
 $C_{21}H_{24}O_4$  [340.41 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  
7.31 (m, 10 H, Ar-H); 5.03 (d, 1 H,  $J=6.4$  Hz, H-7); 4.59 (m, 4 H, H-8); 4.44 (m, 1 H,  $J=7.53$  Hz, H-5); 4.15 (d, 1 H,  $J=4.26$  Hz, H-1); 3.85 (m, 1 H, H-3); 3.60 (dd (als t), 1 H,  $J=4.40$  Hz, H-2); 2.76 (dd, 1 H,  $J=7.28$  Hz, 12.92 Hz, H-6<sub>endo</sub>); 2.17 (bs, 1 H, OH); 1.82 (m, 2 H, H-4<sub>ax</sub>, H-6<sub>exo</sub>); 1.74 (m, 1 H, H-4<sub>eq</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
138.70, 138.28 (-q, C-9); 128.33, 128.24, 127.63, 127.52, 127.33, 127.25 (-CH, Ar-C); 83.88 (-CH, C-7); 76.16 (-CH, C-1); 74.71 (-CH, C-2); 72.96 (-CH, C-3); 72.51 (-CH, C-5); 72.38, 70.64 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 41.40 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 33.84 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)  
3900, 3884, 3864, 3836, 3820, 3800, 3676, 3604, 3444, 3112, 3088, 3064, 3000, 2952, 2924, 2868, 2788, 2336, 1952, 1868, 1812, 1652, 1600, 1556, 1496, 1452, 1364, 1336, 1304, 1228, 1096, 1068, 1048, 976, 948, 892, 872, 812, 640, 604, 552, 536

**MS** (120°C)  
340 (0.4, M<sup>+</sup>), 249 (17.3), 143 (7), 125 (4.3), 107 (13), 91 (100)

(-)-**168**: farbloses Öl, kristallisiert zu weißem Feststoff, Smp. 67°C  
 $C_{21}H_{24}O_4$  [340.41 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)  
7.31 (m, 10 H, Ar-H); 4.58 (m, 1 H, H-7); 4.58 (s, 2 H, H-8); 4.55, 4.51 (je d, je 1 H,  $J=12.05$  Hz, H-8'); 4.44 (dd, 1 H,  $J=3.89$  Hz, 7.65 Hz, H-5); 4.09 (d, 1 H,  $J=4.01$  Hz, H-4); 3.85 (m, 1 H, H-3); 3.56 (ddd (als dt), 1 H,  $J=3.89$  Hz, H-2); 3.21 (dd, 1 H,  $J=7.15$  Hz, 13.55 Hz, H-6<sub>endo</sub>); 2.22 (bs, 1 H, OH); 2.00 (ddd (als dt), 1 H,  $J=1.63$  Hz, 1.75 Hz, 14.80 Hz, H-2<sub>ax</sub>); 1.80 (ddd (als dt), 1 H,  $J=4.40$  Hz, 4.30 Hz, 14.80 Hz, H-2<sub>eq</sub>); 1.66 (dddt, 1 H,  $J=7.65$  Hz, 13.55 Hz, H-6<sub>exo</sub>)

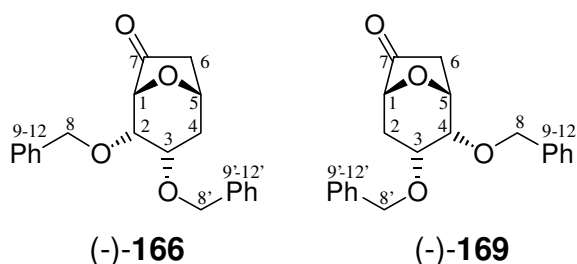
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
138.62, 138.27 (-q, C-9); 128.33, 128.24, 127.61, 127.48, 127.37, 127.28 (-CH, Ar-C); 82.48 (-CH, C-7); 76.13 (-CH, C-1); 76.01 (-CH, C-4); 75.41 (-CH, C-3); 72.71 (-CH, C-5); 72.41, 70.51 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 38.40 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 31.97 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)  
3968, 3900, 3868, 3836, 3816, 3804, 3688, 3596, 3444, 3112, 3088, 3064, 3000, 2952, 2928, 2868, 2788, 2724, 2464, 2360, 2336, 1952, 1868, 1808, 1652, 1600, 1556, 1496, 1452, 1396, 1368, 1336, 1312, 1236, 1072, 1044, 988, 944, 920, 864, 808, 648, 596, 548

**MS** (110°C)  
340 (0.4, M<sup>+</sup>), 249 (12.5), 143 (6.1), 125 (4.2), 107 (9.8), 91 (100), 77 (3.8)

2,3-Bis(benzyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-on (-)-**166**

2,3-Bis(benzyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (-)-**169**



Gemäß AAV 2b zur Oxidation von Alkoholen zu Ketonen mit PCC werden 3.8 g (11.2 mmol) Alkohol (+)-**165** mit 4.8 g (22.3 mmol, 2 eq.) PCC, 3.12 g (44.6 mmol, 4 eq.) NaOAc und 11.1 g pulverisiertem 4Å-Molsieb in 120 mL DCM 30 min. bei RT umgesetzt. Die eindeutige Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe eines H,H-COSY-Experiments.

Ausbeute: 3.6 g (10.7 mmol), 95% (-)-**166**

Status: farbloses Öl, kristallisiert zu weißem Feststoff, Smp. 69°C

$C_{21}H_{22}O_4$  [338.40 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS)

7.30 (m, 10 H, Ar-H); 4.84, 4.53 (je d, je 1 H,  $J=12.2$  Hz, H-8); 4.73, 4.59 (je d, je 1 H,  $J=12.3$  Hz, H-8'); 4.62 (dd, 1 H,  $J=3.4$  Hz, 8.16 Hz, H-5); 4.04 (m, 1 H, H-1); 3.97 (m, 1 H, H-3); 3.77 (t, 1 H,  $J=3.76$  Hz, H-2); 2.78 (d, 1 H,  $J=16.95$  Hz, H-6<sub>endo</sub>); 2.50 (ddt,  $J=16.94$  Hz, 8.0 Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.08 (ddt, 1 H,  $J=14.68$  Hz, 4.5 Hz, 1.8 Hz, H-4<sub>ax</sub>); 1.95 (dt; 1 H,  $J=14.7$  Hz, 1.9 Hz, H-4<sub>eq</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

211.46 (-CH, C-7); 138.48, 137.73 (-q, C-9); 128.31, 128.12, 127.66, 127.44, 127.81, 128.13 (-CH, Ar-C); 79.49 (-CH, C-1); 75.11 (-CH, C-2); 73.63 (-CH, C-3); 73.44 (-CH, C-5); 73.04, 70.90 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 42.42 (-CH<sub>2</sub>, H-6); 34.36 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)

3688, 3604, 3568, 3536, 3500, 3436, 3400, 3352, 3324, 3168, 3088, 3064, 3000, 2972, 2924, 2868, 2780, 2460, 2360, 2336, 1952, 1876, 1760, 1600, 1496, 1452, 1428, 1400, 1356, 1328, 1240, 1160, 1116, 1068, 1028, 1000, 976, 944, 908, 888, 828, 628, 608, 576

**MS** (100°C)

338 (0.66, M<sup>+</sup>), 265 (1.9), 247 (22.9), 175 (2.6), 141 (4.9), 107 (6.6), 91 (100)

**HR-MS** berechnet: 338.151809, gefunden: 338.151672

Gemäß AAV 2b zur Oxidation von Alkoholen zu Ketonen mit PCC werden 4 g (11.7 mmol, 1 eq.) Alkohol (-)-**168** mit 5.05 g (23.5 mmol, 2 eq.) PCC, 3.3 g (46.95 mmol, 4 eq.) NaOAc und 11.7 g pulverisiertem 4Å-Molsieb in 130 mL DCM 30 min. bei RT umgesetzt.

Ausbeute: 3.3 g (11.3 mmol), 96% (-)-**169**

Status: farbloses Öl, kristallisiert zu weißem Feststoff, Smp. 63°C

$C_{21}H_{22}O_4$  [338.40 g/mol].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.65 (dd, 1 H,  $J=4.14$  Hz, 7.66 Hz, H-5); 4.62, 4.58 (je d, je 1 H,  $J=11.92$  Hz, H-8); 4.47, 4.37 (je d, je 1 H,  $J=11.9$  Hz, H-8'); 4.01 (m, 1 H, H-4); 3.93 (m, 1 H, H-3); 3.81 (ddd (als dt), 1 H,  $J=4.0$  Hz, 4.15 Hz, 0.8 Hz, H-1); 3.09 (d, 1 H,  $J=17.44$  Hz, H-6<sub>exo</sub>); 2.48 (ddt, 1 H,  $J=1.2$  Hz, 7.90 Hz, 17.44 Hz, H-6<sub>endo</sub>); 2.27 (dt, 1 H,  $J=2.01$  Hz, 14.80 Hz, H-2<sub>ax</sub>); 1.89 (ddd (als dt); 1 H,  $J=3.60$  Hz, 4.0 Hz, 14.80 Hz, H-2<sub>eq</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

213.95 (-CH, C-7); 137.87, 137.78 (-q, C-9); 128.38, 128.24, 127.76, 127.53, 127.48, 127.29 (-CH, Ar-C); 75.26 (-CH, C-1); 74.90 (-CH, C-4); 74.86 (-CH, C-3); 71.93 (-CH, C-5); 71.31, 70.43 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 39.46 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.15 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3732, 3676, 3604, 3500, 3432, 3088, 3064, 3000, 2972, 2928, 2868, 2780, 2448, 1952, 1868, 1760, 1652, 1600, 1496, 1452, 1424, 1400, 1368, 1344, 1316, 1228, 1152, 1112, 1072, 1024, 940, 908, 892, 848, 820, 608, 580

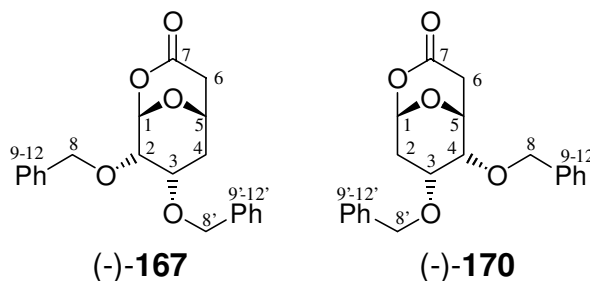
MS (100°C)

338 (0.8, M<sup>+</sup>), 307 (2.2), 247 (18.9), 167 (7.1), 149 (18.7), 107 (11.2), 91 (100)

HR-MS berechnet: 338.151809, gefunden: 338.151886

7,8-Dibenzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**167**

6,7,-Dibenzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**170**



Gemäß AAV 3a werden 2.1 g (7.3 mmol, 1 eq.) Keton (-)-**169** mit 2.5 g (14.5 mmol, 1.7 eq.) *m*-CPBA und 1.4 g (17.4 mmol, 2 eq.) NaHCO<sub>3</sub> umgesetzt. Nach 18 h zeigt DC-Kontrolle vollständigen Umsatz an.

Ausbeute: 2.14 g (6 mmol), 83% (-)-**170**

Status: farbloses Öl

$C_{21}H_{22}O_5$  [354.40 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
 7.30 (m, 10 H, Ar-H); 5.63 (s, 1 H, H-1); 4.71, 4.50 (je d, je 1 H, *J*=12.55 Hz, H-8); 4.57, 4.43 (je d, je 1 H, *J*=11.90 Hz, H-8'); 4.32 (dd, 1 H, *J*=4.9 Hz, 8.5 Hz, H-5); 4.07 (m, 1 H, *J*=2.6 Hz, H-3); 3.74 (dd, 1 H, *J*=3.5 Hz, 4.5 Hz, H-4); 3.11 (d, 1 H, *J*=18 Hz, H-6a); 2.75 (dd, 1 H, *J*=18 Hz, 8.3 Hz, H-6b); 2.46 (dt, 1 H, *J*=15.1 Hz, 1.8 Hz, H-2a); 1.75 (ddd (als dt), 1 H, *J*=15.1 Hz, 2.3 Hz, 3.3 Hz, H-2b)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 165.89 (-q, C-7); 137.49, 137.33 (-q, C-9); 128.37, 128.20, 127.86, 127.80, 127.57, 127.38 (-CH, Ar-C); 95.94 (-CH, C-1); 74.01 (-CH, C-4); 71.05, 70.20 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 69.83 (-CH, C-3); 67.50 (-CH, C-5); 32.02 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 30.88 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3680, 3604, 3088, 3064, 3000, 2976, 2928, 2872, 1952, 1876, 1808, 1744, 1644, 1600, 1496, 1452, 1424, 1388, 1344, 1316, 1240, 1192, 1124, 1092, 1028, 960, 936, 912, 860, 844, 816, 632, 608, 576

**MS** (80°C)  
 (kein M<sup>+</sup>) 263 (18.95); 245 (2.1); 181 (2.4); 157 (7.6); 139 (16); 107 (11.3); 91 (100)

**HR-MS** berechnet: 263.091949, gefunden: 263.091888

Gemäß AAV 3b werden 3.6 g (10.7 mmol, 1 eq.) Keton (-)-**166** mit 3.1 g (18.2 mmol, 1.7 eq.) *m*-CPBA und 0.9 ml (11.8 mmol, 1.1 eq.) TFA umgesetzt. Nach 72 h zeigt DC-Kontrolle unvollständigen Umsatz an.

Ausbeute: 2.4 g (6.9 mmol), 65% (96% borsm)

1.3 g (3.8 mmol) (-)-**166**

Status: weißer Feststoff, Smp. 99°C

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> [354.40 g/mol]

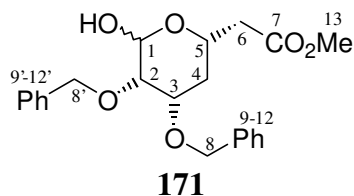
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
 7.32 (m, 10 H, Ar-H); 5.66 (dd, 1 H, *J*=2.9 Hz, 1.4 Hz, H-1); 4.80, 4.65 (je d, je 1 H, *J*=12.40 Hz, H-8); 4.63, 5.59 (je d, je 1 H, *J*=12.2 Hz, H-8'); 4.35 (ddd, 1 H, *J*=1.8 Hz, 4.5 Hz, 8.2 Hz, H-5); 4.07 (m, 1 H, *J*=2.9 Hz, H-3); 2.53 (dd, 1 H, *J*=3.3 Hz, 3.1 Hz, H-2); 2.92 (ddd, 1 H, *J*=17.7 Hz, 8.2 Hz, 0.75 Hz, H-6a); 2.60 (d, 1 H, *J*=17.7 Hz, H-6b); 2.13 (m, 2 H, H-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 165.48 (-q, C-7); 137.86, 137.37 (-q, C-9); 128.39, 128.19, 127.88, 127.84, 127.54, 127.51 (-CH, Ar-C); 96.53 (-CH, C-1); 75.48 (-CH, C-2); 72.63, 70.88 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 71.03 (-CH, C-3); 65.87 (-CH, C-5); 35.62 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 33.38 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3088, 3064, 3000, 2960, 2928, 2868, 1748, 1496, 1452, 1432, 1392, 1352, 1312, 1268, 1232, 1136, 1100, 1084, 1056, 1028, 1004, 976, 948, 912, 892, 872, 608, 544

**MS** (130°C)  
 (kein M<sup>+</sup>) 307 (1.59); 263 (10.6); 229 (3.2); 199 (10.6); 157 (14.7); 139 (4.1); 107 (5.9); 91 (100); 77 (3.3)

**HR-MS** berechnet: 263.091949, gefunden: 263.091797

(2S,4S,5S)-(4,5-Dibenzoyloxy-6-hydroxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäuremethylester **171**

3.2 g (9 mmol, 1 eq.) bicyclisches Lacton (-)-**167** werden in 36 mL dest. MeOH gelöst und bei RT mit 1.24 g (9 mmol, 1 eq.)  $K_2CO_3$  versetzt. Die zunächst farblose, milchige Suspension wird 3 h bei RT gerührt; dabei klärt sich die Lösung und wird gelb. Bei 0°C werden 30 mL ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. zugegeben und das Gemisch mit MTBE verdünnt. Die gelbe wäßrige Phase wird viermal mit MTBE extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und konzentriert. Durch Methanol mitgeschlepptes Wasser kann durch Verdünnen des Konzentrates mit MTBE und wiederholter Trocknung über  $MgSO_4$  entfernt werden. Das Rohprodukt ist ausreichend sauber und wird ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 3.13 g (8.1 mmol), 90%

Status: leicht gelbliches Öl, untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 2:1$ )

$C_{22}H_{26}O_6$  [386.44 g/mol]

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) für  $\alpha$ -Anomer (aus Mischspektrum)

7.30 (m, 10 H, Ar-H); 5.22 (d, 1 H,  $J=1.65$  Hz, H-1); 4.76, 4.70 (je d, je 1 H,  $J=12.3$  Hz, H-8); 4.51 (s, 2 H, H-8'); 4.38 (m, 1 H, H-5); 3.93 (ddd, 1 H,  $J=2.75$  Hz, 4.5 Hz, 14.55 Hz, H-3); 3.71 (m, 1 H, H-2); 3.64 (s, 3 H, H-13); 2.65 (dd, 1 H,  $J=8.5$  Hz, 15.8 Hz, H-6a); 2.45 (dd, 1 H,  $J=4.65$  Hz, 15.8 Hz, H-6b); 1.93, 1.79 (je m, je 1 H, H-4)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT)

171.92 (-q, C-7); 138.49, 138.41 (-q, C-9); 128.42, 128.27, 128.19, 127.80, 127.45, 127.31 (-CH, Ar-C); 93.62 (-CH, C-1); 77.32, 73.34, 65.18 (-CH, C-2, C-3, C-5); 72.68, 70.19 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 51.66 (-CH<sub>3</sub>, C-13); 40.20 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.04 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

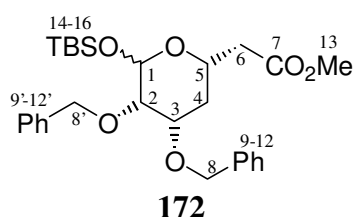
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) für  $\beta$ -Anomer (aus Mischspektrum)

7.30 (m, 10 H, Ar-H); 5.05, 4.56 (je d, je 1 H,  $J=11.9$  Hz, H-8); 4.68, 4.64 (je d, je 1 H,  $J=12.65$  Hz, H-8'); 4.56 (d, 1 H,  $J=1.25$  Hz, H-1); 3.80 (m, 1 H, H-5); 3.78 (m, 1 H, H-2); 3.66 (s, 3 H, H-13); 3.59 (ddd, 1 H,  $J=2.5$  Hz, 4.65 Hz, 11.8 Hz, H-3); 2.72 (dd, 1 H,  $J=7.15$  Hz, 15.9 Hz, H-6a); 2.49 (mdd, 1 H,  $J=6.0$  Hz, 15.9 Hz, H-6b); 1.91, 1.81 (je m, je 1 H, H-4)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT)

171.28 (-q, C-7); 138.12, 137.96 (-q, C-9); 128.40, 127.84, 127.68, 127.43, 127.25, 126.89 (-CH, Ar-C); 93.80 (-CH, C-1); 75.02, 72.90, 68.54 (-CH, C-2, C-3, C-5); 74.60, 70.47 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 51.71 (-CH<sub>3</sub>, C-13); 40.06 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 30.79 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

(2S,4S,5S)-(4,5-Dibenzyloxy-6-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäuremethylester **172**



3.13 g (8.1 mmol, 1 eq.) Lactol **171** werden in 9 mL abs. DMF gelöst und bei RT mit 1.53 g (22.5 mmol, 2.5 eq.) Imidazol und 2.03 g (13.5 mmol, 1.5 eq.) versetzt. Nach 5 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und MTBE beendet. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, konzentriert und an Silicagel chromatographiert (MTBE-CH 1:8).

Ausbeute: 3.65g (7.3 mmol), 90%

Status: farbloses Wachs, untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 1:3$ )

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$  [500.70 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS), Daten für  $\beta$ -Anomer aus Mischspektrum  
7.36 (m, 10 H, Ar-H); 5.06, 4.90 (je d, je 1 H,  $J=12.65$  Hz, H-8); 4.63 (d, 1 H,  $J=0.75$  Hz, H-1); 4.47, 4.42 (je d, je 1 H,  $J=12.15$  Hz, H-8'); 3.86 (m, 1 H, H-5); 3.79 (d, 1 H,  $J=2.5$  Hz, H-2); 3.71 (s, 3 H, H-13); 2.77 (dd, 1 H,  $J=8.65$  Hz, 15.6 Hz, H-6a); 2.52 (dd, 1 H,  $J=4.4$  Hz, 15.6 Hz, H-6b); 1.92, 1.80 (je m, je 1 H, H-4); 0.94 (s, 9 H, H-16); 0.12, 0.14 (je s, je 3 H, H-14)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT), Daten für  $\beta$ -Anomer aus Mischspektrum  
171.52 (-q, C-7); 139.18, 138.22 (-q, C-9); 128.32, 128.05, 128.01, 127.50, 127.32 (-CH, Ar-C); 96.84 (-CH, C-1); 76.31, 74.24, 69.14 (-CH, C-2, C-3, C-5); 73.96, 69.87 (- $\text{CH}_2$ , C-8); 51.59 (- $\text{CH}_3$ , C-13); 40.16 (- $\text{CH}_2$ , C-6); 31.48 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 25.52 (- $\text{CH}_3$ , C-16); 17.93 (-q, C-15); -4.02, -5.73 (- $\text{CH}_3$ , C-14)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)  
2953, 2930, 2857, 1734, 1496, 1454, 1438, 1361, 1256, 1223, 1166, 1061, 1005, 839

**MS** (130°C)  
(kein  $\text{M}^+$ ) 469 (3.62,  $\text{M}^+-\text{OCH}_3$ ); 443 (6.2); 410 (13.6); 335 (11.6); 268 (9.6); 251 (79.2); 232 (49.6); 203 (100); 181 (75.6); 143 (67.3)

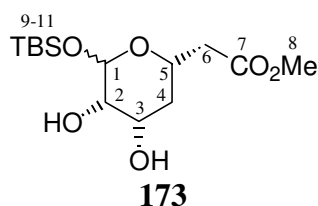
**HR-MS** (für  $\text{M}^+-\text{OCH}_3$ ) berechnet: 469.241028, gefunden: 469.241119

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS), Daten für  $\alpha$ -Anomer aus Mischspektrum  
7.36 (m, 10 H, Ar-H); 5.11 (d, 1 H,  $J=1.5$  Hz, H-1); 4.84, 4.71 (je d, je 1 H,  $J=12.45$  Hz, H-8); 4.60, 4.55 (je d, je 1 H,  $J=11.9$  Hz, H-8'); 4.29 (m, 1 H, H-5); 3.94 (ddd, 1 H,  $J=2.75$  Hz, 4.75 Hz, 11.65 Hz, H-3); 3.69 (s, 3 H, H-13); 3.51 (m, 1 H, H-2); 2.65 (dd, 1 H,  $J=8.0$  Hz, 15.2 Hz, H-6a); 2.48 (dd, 1 H,  $J=5.25$  Hz, 15.2 Hz, H-6b); 1.92, 1.85 (je m, je 1 H, H-4); 0.85 (s, 9 H, H-16); 0.05, 0.03 (je s, je 3 H, H-14)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT), Daten für  $\alpha$ -Anomer aus Mischspektrum  
171.43 (-q, C-7); 138.60, 138.44 (-q, C-9); 128.26, 127.95, 127.54, 127.53, 127.16 (-CH, Ar-C); 93.94 (-CH, C-1); 73.07, 69.14, 65.59 (-CH, C-2, C-3, C-5); 72.77, 69.86 (- $\text{CH}_2$ , C-8); 51.55 (- $\text{CH}_3$ , C-13); 40.72 (- $\text{CH}_2$ , C-6); 32.10 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 25.78 (- $\text{CH}_3$ , C-16); 17.86 (-q, C-15); -4.85, -5.85 (- $\text{CH}_3$ , C-14)



(2S,4S,5S)-(4,5-Dihydroxy-6-*tert.*-butyldimethylsilanyloxy-tetrahydropyran-2-yl)ethansäure-methylester **173**



3.1 g (6.22 mmol, 1 eq.) Bisbenzylether **172** werden in 35 mL abs. MeOH gelöst und mit 0.45 g (15%) Pd/C (10% Pd) versetzt und unter Wasserstoff-Atmosphäre 2 h bei RT gerührt. Die H<sub>2</sub>-Atmosphäre wird durch Schutzgas ersetzt und die schwarze Suspension direkt auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben und chromatographiert (EtOAc).

Ausbeute: 1.93 g (6.05 mmol), 97%

Status: farbloses Öl, trennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 1:3$ )

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Si [320.45 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Daten für das  $\beta$ -Anomer)  
4.67 (d, 1 H,  $J=1$  Hz, H-1); 3.78 (m, 2 H, H-2, H-3); 3.68 (s, 3 H, H-8); 3.68 (m, 1 H, H-5); 2.55 (m, 2 H, H-6); 1.77, 1.61 (je m, je 1 H, H-4); 0.9 (s, 9 H, H-11); 0.09 (s, 6 H, H-9)

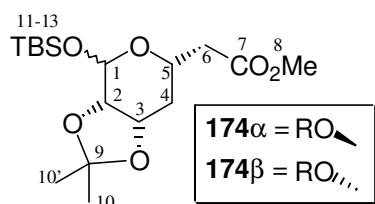
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, APT)  
171.22 ( $\uparrow$ , C-7); 95.00 ( $\downarrow$ , C-1); 70.39, 68.55 ( $\downarrow$ , C-2, C-3); 51.68 ( $\downarrow$ , C-5); 40.17, 33.76 ( $\uparrow$ , C-4, C-6); 25.52 ( $\downarrow$ , C-11); 17.94 ( $\uparrow$ ; C-10); -4.3, -5.57 ( $\downarrow$ , C-9)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3572, 3000, 2952, 2928, 2884, 2856, 1736, 1472, 1436, 1408, 1360, 1336, 1256, 1180, 1140, 1056, 1008, 936, 868, 836

**MS** (80°C)  
(kein M<sup>+</sup>) 290 (5.93); 264 (10.1); 245 (29.2); 227 (37.3); 203 (100); 171 (28.8); 161 (43.6); 153 (40.6); 143 (32.7); 117 (38.9); 101 (49.6); 76 (69.1)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-31) berechnet: 289.147128, gefunden: 289.146759

[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-(2*S*,3*S*,6*S*)-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]-pyran-6-yl]-ethansäuremethylester **174** 466



0.58 g (1.77 mmol, 1 eq.) Diol **173** werden in 8 mL abs. DCM gelöst und mit 0.65 mL (5.31 mmol, 3 eq.) 2,2-Dimethoxypropan und 22 mg (0.09 mmol, 0.05 eq.) PPTS versetzt. Nach 16 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung abgebrochen und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und an Kieselgel chromatografiert (MTBE-CH 4:1).

Ausbeute: 0.5 g (1.37 mmol), 78%

Status: farbloses Öl, trennbares Anomerengemisch ( $\alpha$ : $\beta$  = 1:2)

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>Si [360.53 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) **174** $\beta$

5.30 (s, 1 H, H-1); 4.39 (ddd, 1 H,  $J$ =5.8 Hz, 6.0 Hz, 8.5 Hz, H-3); 4.28 (m, 1 H, H-5); 3.87 (dd, 1 H,  $J$ =1.0 Hz, 5.5 Hz, H-2); 3.68 (s, 3 H, H-8); 2.64 (dd, 1 H,  $J$ =7.55 Hz, 15.2 Hz, H-6a); 2.46 (dd, 1 H,  $J$ =6.0 Hz, 15.2 Hz, H-6b); 2.0 (ddd, 1 H,  $J$ =3.15 Hz, 6.3 Hz, 13.3 Hz, H-4a); 1.54 (m, 1 H, H-4b); 1.51, 1.34 (je s, je 3 H, H-10); 0.91 (s, 9 H, H-13); 0.12, 0.11 (je s, je 3 H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

171.26 (-q, C-7); 108.96 (-q, C-9); 92.62 (-CH, C-1); 74.58, 70.40, 63.07 (-CH, C-3, C-4, C-5); 51.57 (-CH<sub>3</sub>, C-8); 40.86 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.98 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 28.00, 26.20 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 25.59 (-CH<sub>3</sub>, C-13); 17.94 (-q, C-12); -4.70, -5.75 (-CH<sub>3</sub>, C-11)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

2988, 2954, 2931, 2886, 2858, 1735, 1462, 1439, 1382, 1311, 1255, 1227, 1164, 1129, 1063, 1005, 931, 889, 839, 515

**MS** (RT)

345 (16.36, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 303 (36.3); 271 (13.1); 245 (58.1); 227 (8.5); 203 (100); 185 (26.5); 143 (43.5); 100 (98.8); 73 (51.4)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>) berechnet: 345.173492, gefunden: 345.173342

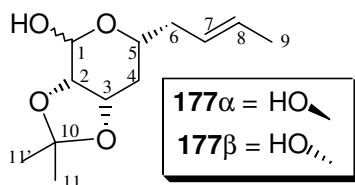
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) **174** $\alpha$

5.06 (d, 1 H,  $J$ =2.75 Hz, H-1); 4.31 (ddd, 1 H,  $J$ =6.55 Hz, 6.75 Hz, 9.65 Hz, H-3); 4.02 (dd, 1 H,  $J$ =2.75 Hz, 6.25 Hz, H-2); 3.97 (dddd, 1 H,  $J$ =2.9 Hz, 4.9 Hz, 8.4 Hz, H-5); 3.69 (s, 3 H, H-8); 2.67 (dd, 1 H,  $J$ =8.4 Hz, 15.45 Hz, H-6a); 2.44 (dd, 1 H,  $J$ =4.9 Hz, 15.45 Hz, H-6b); 1.98 (ddd, 1 H,  $J$ =2.9 Hz, 7.05 Hz, 12.9 Hz, H-4a); 1.80 (ddd, 1 H,  $J$ =6.65 Hz, 9.8 Hz, 12.9 Hz, H-4b); 1.52, 1.35 (je s, je 3 H, H-10); 0.92 (s, 9 H, H-13); 0.13, 0.11 (je s, je 3 H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

171.36 (-q, C-7); 109.57 (-q, C-9); 93.37 (-CH, C-1); 73.65, 71.89, 67.92 (-CH, C-3, C-4, C-5); 51.61 (-CH<sub>3</sub>, C-8); 41.47 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 31.32 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 27.48, 25.64 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 25.82 (-CH<sub>3</sub>, C-13); 18.13 (-q, C-12); -4.42, -5.09 (-CH<sub>3</sub>, C-11)

## 7.5.4. Versuche zu Kap. 4.3.4.

6-(*E*)-But-2-enyl-2,2-dimethyl-(2*S*,3*S*,6*R*)-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-4-ol **177**

1. 0.49 g (1.37 mmol, 1 eq.) Ester **174** werden in 7.5 mL Toluol gelöst und bei  $-85^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 1.24 mL (1.49 mmol, 1.1 eq.) einer 1.2M Lösung DIBAL-H in Toluol versetzt. Nach 1 h Reaktion bei  $-85^{\circ}\text{C}$  wird die Lösung mit 3 mL ges. Na/K-Tartratlösung versetzt, das Kühlbad entfernt und die Reaktion 1 h gerührt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase viermal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der quantitativ erhaltene Aldehyd **175** wird als Rohprodukt in der Folgereaktion eingesetzt.

2. 0.45 g (1.35 mmol, 1 eq.) Aldehyd **175** werden in 6 mL THF gelöst und bei RT zu einer Suspension von 1.33 g (10.8 mmol, 6 eq.)  $\text{CrCl}_2$  in 20 mL THF getropft. Anschließend werden 0.26 mL (2.7 mmol, 2 eq.) 1,1-Diodethan zugegeben (Wärmetönung) und die Mischung 4 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 80 mL Wasser zugegeben und die wäßrige Phase nach Phasentrennung sechsmal mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:15). Es werden 0.41 g (1.2 mmol, 89%) **176** als farbloses Öl erhalten.

3. 0.41 g (1.19 mmol, 1 eq.) TBS-Ether **176** werden in 4 mL THF gelöst und bei  $0^{\circ}\text{C}$  mit 1.55 mL (1.55 mmol, 1.3 eq.) einer 1M Lösung von TBAF in THF versetzt. Nach 5 min. wird die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. abgebrochen, die wäßrige Phase nach Phasentrennung dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinten wäßrigen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lactol **177** wird nach kurzer Säulenfiltration über Silicagel erhalten.

Ausbeute: 0.28 g (1.17 mmol), 85% über 3 Stufen

Status: leicht gelbliches Öl; Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 1:3$ )

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$  [228.28 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (Mischspektrum)

5.51 (m, 1 H, H-8); 5.43 (s, 0.75 H, H-1 $\alpha$ ); 5.40 (m, 1 H, H-7); 4.90 (d, 0.25 H,  $J=7.8$  Hz, H-1 $\beta$ ); 4.35 (m, 1 H, H-3); 4.10 (dd, 0.25 H,  $J=2.4$  Hz, 5.5 Hz, H-2 $\beta$ ); 3.98 (dd, 0.75 H,  $J=0.9$  Hz, 5.4 Hz, H-2 $\alpha$ ); 3.87 (m, 0.75 H, H-5 $\alpha$ ); 3.46 (bs, 0.75 H,  $\alpha$ -OH); 3.36 (m, 0.25 H, H-5 $\beta$ ); 2.37 (m, 0.25 H, H-6 $\alpha\beta$ ); 2.28 (m, 0.75 H, H-6 $\alpha\alpha$ ); 2.16 (m, 1 H, H-4 $\alpha$ ); 2.01 (bs, 1 H,  $\beta$ -OH); 1.90 (m, 1H, H-4 $\beta$ ); 1.66 (dd, 1 H,  $J=1.25$  Hz, 6.25 Hz, H-9); 1.54, 1.36 (je s, je 0.25 H, H-11 $\beta$ ); 1.51, 1.34 (je s, je 0.75 H, H-11 $\alpha$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

**α-Anomer:** 127.99 (-CH, C-7); 126.46 (-CH, C-8); 108.77 (-q, C-10); 92.53 (-CH, C-1); 73.29 (-CH, C-2) 70.83 (-CH, C-3); 66.36 (-CH, C-5); 38.68 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 33.72 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 28.09 + 26.21 (je -CH<sub>3</sub>, C-11); 17.9 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

**β-Anomer:** 128.11 (-CH, C-7); 126.25 (-CH, C-8); 109.71 (-q, C-10); 92.93 (-CH, C-1); 73.14 (-CH, C-2); 72.82 (-CH, C-5); 70.83 (-CH, C-3); 38.97 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 33.27 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 27.96 + 26.29 (je -CH<sub>3</sub>, C-11); 17.9 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

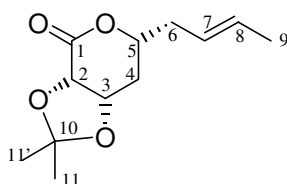
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3677, 3599, 2989, 2966, 2937, 2856, 1755, 1438, 1418, 1383, 1373, 1322, 1304, 1230, 1161, 1131, 1056, 994, 968, 931, 864, 596, 514

**MS** (RT)

228.6 (3.8; M<sup>+</sup>); 213 (35.4); 173 (100); 153 (13.7); 129 (36.8); 115 (35.1); 100 (59.3); 85 (46.6); 69 (89.1)

(1S,4S,6R)-4-((E)-But-2-enyl)-8,8-dimethyl-3,7,9-trioxabicyclo[4.3.0]nonan-2-on (+)-**178**



(+)-**178**

1.17 g (16.8 mmol, 4 eq.) wasserfreies NaOAc, 1.81 g (8.4 mmol, 2 eq.) PCC und 4.2 g pulverförmiges 4Å-Molsieb werden in 30 mL dest. DCM suspendiert und 10 min. bei RT gerührt. Anschließend werden 0.79 g (3.44 mmol, 1 eq.) Lactol **177** in 10 mL DCM gelöst tropfenweise zugegeben und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Die schwarzbraune Mischung wird abgenutscht, der Filterkuchen gründlich mit DCM gewaschen und die überstehende Lösung mit Silicagel versetzt. Nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels bei Normaldruck (Siedeverzug möglich) wird das auf Kieselgel aufgezogene Rohprodukt auf eine Säule gegeben und chromatographiert (MTBE -CH 1:1).

Ausbeute: 0.7 g (3.09 mmol), 90%

Status: leicht gelblicher Feststoff, Smp. 52 °C

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> [226.27 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +72.8°, c=1, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
 5.59 (dqt, 1 H, *J*=6.4 Hz, 15.2 Hz, 1 Hz, H-8); 5.43 (dtq, 1 H, *J*=7 Hz, 15.2 Hz, 1.5 Hz, H-7); 4.7 (dt, *J*=7.8 Hz, 8.0 Hz, H-3); 4.56 (d, 1 H, *J*=7.8 Hz, H-2); 4.23 (ddt, 1 H, *J*=12.15 Hz, 1.5 Hz, 6.15 Hz, H-5); 2.46 (ddd, 1 H, *J*=14.2 Hz, 1.5 Hz, 8 Hz, H-4a); 2.42 (m, 1 H, H-6a); 2.33 (m, 1 H, H-6b); 1.68 (m + dd, 4 H, *J*=6.4 Hz, 1.5 Hz, H-4b, H-9); 1.51, 1.40 (je s, je 3 H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 170.31 (-q, C-1); 129.90 (-CH, C-7); 124.14 (-CH, C-8); 111.61 (-q, C-10); 75.28 (-CH, C-2); 72.74 (-CH, C-5); 71.84 (-CH, C-3); 37.89 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 34.04 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 26.88, 25.27 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 17.90 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

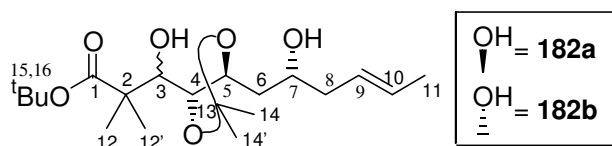
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 2992, 2936, 2916, 1760, 1384, 1348, 1228, 1160, 1100, 1044, 968, 864

**MS** (RT)  
 226 (M<sup>+</sup>, 4.47); 211 (100); 168 (17.8); 143 (46.8); 100 (26.0); 85 (86.8)

**Elementaranalyse:** berechnet: C=63.69%; H=8.03%  
 gefunden: C=63.70%, H=7.98%

### 7.5.5. Versuche zu Kap. 4.3.6.

3-Hydroxy-3-[5-((2R)-2-hydroxy-(*E*)-hex-4-enyl)-(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)]-2,2-dimethylpropionsäure-*tert.*-butylester **182a,b**



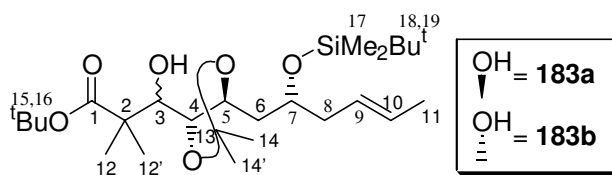
4.21 g (64.4 mmol, 20 eq.) Zinkpulver werden zur Aktivierung mit 10 mL 2N HCl unter Gasentwicklung gerührt. Die Flüssigkeit wird mit einer Spritze entfernt und der Zinkbrei anschließend einmal mit Wasser und dreimal mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das Zinkpulver wird an der Pumpe getrocknet (Fön), von den Wänden des Kolbens gekratzt und mit 25 mL THF aufgeschlämmt. Bei RT werden nacheinander 3.14 mL (16.11 mmol, 5 eq.) *tert.*-Butyl- $\alpha$ -bromisobutyrat und eine Lösung von 0.74 g (3.22 mmol, 1 eq.) Lactol **177** zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70°C rückflusiert; DC-Kontrolle (MTBE-CH 1:1) zeigt ein polares Produkt sowie ein zweites Produkt von ähnlicher Polarität wie das Edukt. Zur Aufarbeitung wird das überschüssige Zink abgenutscht und mit MTBE gewaschen, die organische Phase nacheinander mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. sowie mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen fünfmal mit MTBE extrahiert. Trocknen der organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt das Rohprodukt, welches an Kieselgel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:3 → 1:2).

Ausbeute: 0.33 g (0.89 mmol) (-)-**182a** als farbloses Öl; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.7°, c=1.02, CHCl<sub>3</sub>  
 0.73 g (1.96 mmol) (-)-**182b** als farbloses Öl; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -31.2°, c=1.1, CHCl<sub>3</sub>  
 C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub> [372.50 g/mol]

Gesamtausbeute: 2.846 mmol, 88.3%

- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**182a**  
5.58, 5.45 (je m, je 1 H, H-9, H-10); 4.51 (ddd, 1 H,  $J=2.9$  Hz, 7.15 Hz, 10.15 Hz, H-5); 4.13 (d, 1 H,  $J=7.3$  Hz, H-4); 3.86 (m, 1 H, H-7); 3.65 (bs, 1 H, H-3); 2.99 (bs, 1 H, -OH); 2.28 (m, 1 H, H-8a); 2.13 (m, 1 H, H-8b); 1.97 (ddd, 1 H,  $J=2.5$  Hz, 10.55 Hz, 13.2 Hz, H-6a); 1.69 (dd, 3 H,  $J=0.9$  Hz, 6.15 Hz, H-11); 1.64 (m, 1 H, H-6b); 1.47, 1.34 (je s, je 3 H, H-14); 1.45 (s, 9 H, H-16); 1.16, 1.15 (je s, je 3 H, H-12)
- <sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
176.04 (-q, C-1); 128.66, 127.06 (-CH, C-9, C-10); 107.91 (-q, C-13); 80.55 (-q, C-15); 75.38, 74.61, 73.30 (-CH, C-3, C-4, C-5); 68.14 (-CH, C-7); 47.15 (-q, C-2); 41.25, 36.86 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.92 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 26.99, 24.84 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 22.40, 21.53 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 17.98 (-CH<sub>3</sub>, C-16)
- IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3543, 2982, 2936, 1707, 1471, 1383, 1369, 1264, 1145, 1107, 1046, 972, 909, 847
- MS** (70°C)  
(kein M<sup>+</sup>); 357 (0.93, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 283 (1.7); 243 (5); 199 (2.2); 185 (9.4); 167 (5.5); 141 (6.2); 117 (8.1); 111 (9.8); 88 (100); 70 (59)
- HR-MS** berechnet: 357.226898, gefunden: 357.227714
- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**182b**  
5.55, 5.44 (je m, je 1 H, H-9, H-10); 4.44 (ddd, 1 H,  $J=4.15$  Hz, 5.2 Hz, 9.3 Hz, H-5); 4.04 (dd, 1 H,  $J=5.5$  Hz, 9.65 Hz, H-4); 3.85 (m, 1 H, H-7); 3.85 (d, 1 H,  $J=9.6$  Hz, H-3); 2.21 (m, 2 H, H-8); 1.80 ddd, 1 H,  $J=4$  Hz, 9.3 Hz, 13.55 Hz, H-6a); 1.71 (m, 1 H, H-6b); 1.68 (dd, 3 H,  $J=0.9$  Hz, 6.3 Hz, H-11); 1.45 (s, 9 H, H-16); 1.39, 1.31 (je s, je 3 H, H-14); 1.22 (s + s, 6 H, H-12)
- <sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
176.67 (-q, C-1); 128.66, 127.06 (-CH, C-9, C-10); 108.33 (-q, C-13); 80.51 (-q, C-15); 77.71 (-CH, C-3); 75.88, 72.57 (-CH, C-4, C-5); 68.81 (-CH, C-7); 46.86 (-q, C-2); 41.28, 36.16 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.94 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 26.92, 25.67 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 21.65, 20.99 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 17.97 (-CH<sub>3</sub>, C-16)
- IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3434, 2982, 2936, 1714, 1456, 1369, 1265, 1140, 1051, 973, 908, 848
- MS** (90°C)  
372 (0.47, M<sup>+</sup>); 357 (1.7); 317 (2.4); 299 (9.6); 283 (16.4); 243 (75.6); 199 (12.8); 185 (100); 167 (42.6); 141 (21.7); 117 (37.2); 88 (36)
- HR-MS** berechnet: 357.226898, gefunden: 357.227138

3-{5-[(2R)-2-(*tert.*-Butyldimethylsilanyloxy)-(E)-hex-4-enyl]-(4S,5S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionsäure-*tert.*-butyl ester **183a,b**



Bei  $-30^{\circ}\text{C}$  wird eine Lösung von 0.24 mL (1.03 mmol, 1.2 eq.) TBSOTf und 0.2 mL (1.72 mmol, 2 eq.) 2,6-Lutidin in 6.5 mL DCM vorgelegt und mit einer Lösung von 0.32 g (0.86 mmol, 1 eq.) Diol (-)-**182a** in 2 mL DCM versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle nach 45 min.) wird die Reaktion bei tiefer Temperatur mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. abgebrochen, die wäßrige Phase viermal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das erhaltene gelbliche Öl wird an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:10).

Ausbeute: 0.32 g (0.67 mmol), 78% (-)-**183a**

Status: farbloses Öl

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.9^{\circ}, c=1.11, \text{CHCl}_3$$

$$\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si} [486.77 \text{ g/mol}]$$

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ohne TMS) (-)-**183a**

5.47 (m, 2 H, H-9, H-10); 4.38 (ddd, 1 H,  $J=2.15$  Hz, 7.4 Hz, 10.7 Hz, H-5); 4.04 (d, 1 H,  $J=7.4$  Hz, H-4); 3.95 (m, 1 H, H-7); 3.64 (d, 1 H,  $J=9.9$  Hz, H-3); 2.92 (d, 1 H,  $J=9.9$  Hz, -OH); 2.21 (m, 2 H, H-8); 1.86 (ddd, 1 H,  $J=2.15$  Hz, 10.8 Hz, 12.9 Hz, H-6a); 1.66 (dd, 3 H,  $J=1$  Hz, 3.65 Hz, H-11); 1.57 (m, 1 H, H-6b); 1.46, 1.32 (je s, je 3 H, H-14); 1.19, 1.14 (je s, je 3 H, H-12); 0.9 (s, 9 H, H-19); 0.08, 0.07 (je s, je 3 H, H-17)

Bei  $-30^{\circ}\text{C}$  wird eine Lösung von 0.54 mL (2.35 mmol, 1.2 eq.) TBSOTf und 0.46 mL (3.92 mmol, 2 eq.) 2,6-Lutidin in 16 mL DCM vorgelegt und mit einer Lösung von 0.73 g (2 mmol, 1 eq.) Diol (-)-**182b** in 4 mL DCM versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktion bei tiefer Temperatur mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgebrochen, die wäßrige Phase viermal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das erhaltene gelbliche Öl wird an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:10).

Ausbeute: 0.83 g (1.71 mmol), 87% (-)-**183b**

Status: weißer Feststoff, Smp.  $101^{\circ}\text{C}$

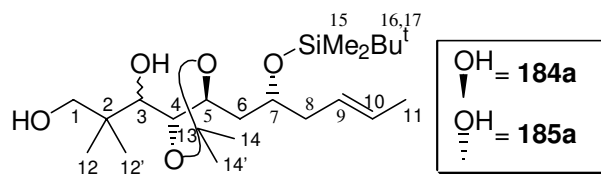
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.7^{\circ}, c=0.99, \text{CHCl}_3$$

$$\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si} [486.77 \text{ g/mol}]$$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (-)-**183b**

5.43 (m, 2 H, H-9, H-10); 4.30 (ddd, 1 H,  $J=3.3$  Hz, 5.7 Hz, 9.8 Hz, H-5); 3.98 (dd, 1 H,  $J=5.65$  Hz, 9.75 Hz, H-4); 3.91 (dddd,  $J=2.9$  Hz, 4.9 Hz, H-7); 3.80 (dd, 1 H,  $J=6.3$  Hz, 9.7 Hz, H-3); 2.63 (d, 1 H,  $J=6.3$  Hz, -OH); 2.20 (m, 2 H, H-8); 1.65 (dd, 3 H,  $J=1$  Hz, 5.9 Hz, H-11); 1.65 (m, 2 H, H-6); 1.35, 1.27 (je s, je 3 H, H-14); 1.22 (s, 6 H, H-12); 0.88 (s, 9 H, H-19); 0.08, 0.07 (je s, je 3 H, H-17)

1-{5-[(2R)-2-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-(E)-hex-4-enyl]-(4S,5S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-2,2-dimethyl-propane-1,3-diol **184a,b**



0.32 g (0.67 mmol, 1 eq.) *tert.*-Butylester (-)-**183a** werden in 10 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und bei 0°C unter Schutzgas vorsichtig mit .0064 g (1.69 mmol, 2.5 eq.) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Nach 2 h wird das Eisbad entfernt, durch ein Ölbad ersetzt und die Suspension 2 h bei 35°C rückflusiert, bis DC-Kontrolle das Ende der Reaktion anzeigt. Bei 0°C werden zur Aufarbeitung nacheinander 0.145 mL EtOAc, 0.064 mL H<sub>2</sub>O, 0.064 mL 2N NaOH und wiederum 0.19 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und die Mischung 1 h gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wird abgenutscht und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt ist ausreichend sauber für die nächste Stufe, kann jedoch bei Bedarf an Kieselgel chromatographiert werden (MTBE-CH 1:2).

Ausbeute: 0.19 g (0.45 mmol), 67% (-)-**184a** (chromatographiert)

Status: gelbes Öl

$[\alpha]_D^{20} = -16.9^\circ$ , C=1, CHCl<sub>3</sub>

C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si [416.67 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**184a**

5.46 (m, 2 H, H-9, H-10); 4.42 (ddd, 1 H, *J*=2.05 Hz, 7.15 Hz, 10.8 Hz, H-5); 4.25 (d, 1 H, *J*=7.15 Hz, H-4); 3.93 (m, 1 H, H-7); 3.57 (d, 1 H, *J*=11.3 Hz, H-3); 3.32 (m, 2 H, H-1); 3.2 (bs, 1 H, 3-OH); 2.46 (d, 1 H, *J*=7.8 Hz, 1-OH); 2.20 (m, 2 H, H-8); 1.87 (ddd, 1 H, *J*=2.15 Hz, 10.8 Hz, 14.0 Hz, H-6a); 1.67 (dd, 3 H, *J*=1.1 Hz, 6 Hz, H-11); 1.59 (ddd, 1 H, *J*=2.1 Hz, 10.3 Hz, 14.0 Hz, H-6b); 1.50, 1.37 (je s, je 3 H, H-14); 0.95, 0.92 (je s, je 3 H, H-12); 0.9 (s, 9 H, H-17); 0.07, 0.08 (je s, je 3 H, H-15)

0.81g (1.66 mmol, 1 eq.) *tert.*-Butyl-Ester (-)-**183b** werden in 16 mL (0.1 M) Et<sub>2</sub>O gelöst und bei 0°C unter Schutzgas vorsichtig mit .016 g (4.16 mmol, 2.5 eq.) LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Nach 2 h wird das Eisbad entfernt, durch ein Ölbad ersetzt und die Suspension 2 h bei 35°C rückflusiert. Zur Aufarbeitung werden nacheinander 0.36 mL EtOAc, 0.16 mL H<sub>2</sub>O, 0.16 mL 2N NaOH und wiederum 0.47 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und weiter wie oben beschrieben behandelt.

Ausbeute: 0.69 g (1.63 mmol), 98% (-)-**184b** (Rohprodukt)

Status: gelbes Öl

$[\alpha]_D^{20} = -51.6^\circ$ , c=1.12, CHCl<sub>3</sub>

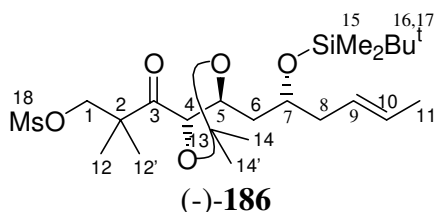
C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si [416.67 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**184b**

5.56, 5.39 (je m, je 1 H, H-9, H-10); 4.29 (ddd, 1 H, *J*=4.15 Hz, 5.25 Hz, 9.15 Hz, H-5); 4.07 (dd, 1 H, *J*=5.4 Hz, 9.55 Hz, H-4); 3.91 (dddd, *J*=3 Hz, 4.5 Hz, 10.4 Hz, H-7); 3.51 (m, 3 H, H-1, H-3); 2.98 (t, *J*=6.15 Hz, 1-OH); 2.86 (d, 1 H, *J*=4.9 Hz, 3-OH); 2.19 (m, 2 H, H-8); 1.73 (m, 2 H, H-6); 1.65 (dd, 3 H, *J*=1.1 Hz, 6 Hz, H-11); 1.39, 1.32 (je s, je 3 H, H-14); 1.02, 0.98 (je s, je 3 H, H-12); 0.89 (s, 9 H, H-17); 0.09 (s, 6 H, H-15)



Methansulfonsäure-3-{5-[(2R)-2-(*tert.*-butyldimethylsilanyloxy)-(E)-hex-4-enyl]-(4S,5S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)}-2,2-dimethyl-3-oxo-propyl ester (-)-**186**



a) 0.69 g (1.65 mmol, 1 eq.) Diol **184a,b** werden in 16 mL abs. DCM gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 0.57 mL (4.12 mmol, 2.5 eq.) Et<sub>3</sub>N und 0.15 mL (1.97 mmol, 1.2 eq.) Mesylchlorid versetzt. Die Reaktionskontrolle mittels DC ist praktisch nicht möglich, da kein Laufhöhenunterschied von Edukt und Produkt zu erkennen ist. Nach ca. 1 h wird daher vollständiger Umsatz vorausgesetzt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 0.7 g eines leicht gelblichen Öls erhalten, welches unverzüglich in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

b) Bei RT wird das Roh-Mesyilat **185** in 12 mL DCM gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 1.81 g (4.26 mmol, 3 eq.) Dess-Martin-Periodinan in 6 mL DCM versetzt. Die Reaktionskontrolle mittels DC ist hier ebenfalls nicht möglich, da kein Laufhöhenunterschied von Edukt und Produkt zu erkennen ist. Die milchig-weiße Mischung wird 3 h bei RT gerührt, mit 2N NaOH-Lsg. abgebrochen und weitere 10 min. gerührt. Die organische Phase wird mit 2N NaOH-Lsg. sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Konzentration am Rotationsverdampfer an Kieselgel (MTBE-CH 1:2) chromatographiert.

Ausbeute: 0.6 g (1.22 mmol), 74% über 2 Stufen

Status: farbloses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>SSi [492.75 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -33.8°, C=1.05, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

5.39 (bm, 2 H, H-9, H-10); 4.90 (d, 1 H, *J*=6.9 Hz, H-4); 4.56 (ddd, 1 H, *J*=1.9 Hz, 6.9 Hz, 11.3 Hz, H-5); 4.29 (d, 1 H, *J*=9.4 Hz, H-1a); 4.19 (d, 1 H, *J*=9.4 Hz, H-1b); 3.86 (m, 1 H, H-7); 3.02 (s, 3 H, H-18); 2.15 (m, 2 H, H-8); 1.63 (dd, 3 H, *J*=1.1 Hz, 6.15 Hz, H-11); 1.52, 1.35 (je s, je 3 H, H-14); 1.46 (m, 2 H, H-6); 1.28, 1.26 (je s, je 3H, H-12); 0.89 (s, 9 H, H-17); 0.07 (s, 6 H, H-15)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

208.33 (-q, C-3); 127.90, 126.66 (-CH, C-9, C-10); 109.66 (-q, C-13); 79.22 (-CH, C-4); 74.51 (-CH, C-5); 74.36 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 68.61 (-CH, C-7); 49.41 (-CH<sub>3</sub>, C-15); 47.53 (-q, C-2); 41.63, 38.11 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.34, 26.94 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 25.90 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 21.54, 20.10 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 18.03 (-q, C-16); 17.95 (-CH<sub>3</sub>, C-11); -4.26, -4.80 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

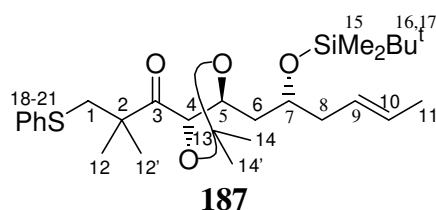
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

2957, 2931, 2856, 1720, 1556, 1472, 1361, 1257, 1176, 1075, 959, 909, 836, 528

MS (110°C)

kein M<sup>+</sup>; 477 (3.9, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 437 (16.4); 379 (15.0); 313 (13.4); 293 (18.0); 255 (23.8); 211 (11.0); 199 (83.7); 185 (50.6); 151 (100); 123 (59.6); 95 (28.2); 73 (89.5)

1-{5-[(2R)-2-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-(E)-hex-4-enyl]-(4S,5S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-2,2-dimethyl-3-phenylsulfanyl-propan-1-on **187**



0.17 g (0.34 mmol, 1 eq.) Mesylat (-)-**186** werden in ca. 1 mL DMSO gelöst und mit 0.46 g (3.45 mmol, 10 eq.) Natriumthiophenolat und katalytischen Mengen (4 mg, 0.05 eq.) 15-Krone-5 versetzt. Die zunächst heterogene, bei höheren Temperaturen homogene Mischung wird 2 h bei ca. 70°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2N NaOH bei RT abgebrochen, die Mischung mit MTBE versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt an Kieselgel (Gradient MTBE-CH 1:30 → 1:20) chromatographiert.

(Bei Einsatz enantiomerenreinem Materials kommt es unter diesen Bedingungen zur teilweisen Epimerisierung an C4.)

Ausbeute: 0.166 g (0.33 mmol), 95%

Status: leicht gelbliches Öl, leichter Geruch nach Thiophenol

C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>SSi [506.82 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TMS)

7.31 (m, 5 H, Ar-H); 5.42 (m, 2 H, H-10, H-11); 4.31 (ddd, 1 H, *J*=2 Hz, 8.3 Hz, 12.4 Hz, H-5); 4.15 (d, 1 H, *J*=8.3 Hz, H-4); 3.88 (m, 1 H, H-7); 3.35, 3.29 (je d, je 1 H, *J*=12.4 Hz, H-1); 2.17 (m, 3 H, H-8, H-6a); 1.79 (m, 1 H, H-6b); 1.65 (dd, 3 H, H-11); 1.37 (s, 6 H, H-14); 1.29, 1.32 (je s, je 3H, H-12); 0.88 (s, 9 H, H-17); 0.05 (s, 6 H, H-15)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

210.05 (-q, C-3); 137.36 (-q, Ar-C); 129.58, 128.86, 127.52 (-CH, Ar-C); 127.11, 126.03 (-CH, C-9, C-10); 109.87 (-q, C-13); 82.83 (-CH, C-4); 75.12 (-CH, C-5); 68.98 (-CH, C-7); 49.47 (-q, C-2); 43.19 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 41.69, 40.77 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 26.97, 26.90 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 26.32 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 23.96, 23.71 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 18.02 (-CH<sub>3</sub>, C-11); -4.27, -4.75 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

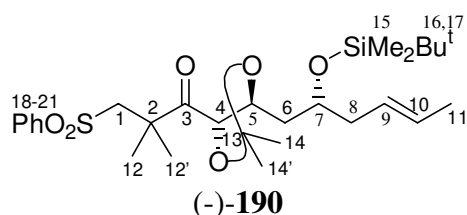
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3692, 2988, 2957, 2930, 2856, 1778, 1702, 1583, 1471, 1439, 1382, 1256, 1162, 1083, 1025, 1004, 970, 939, 901, 837, 809, 509

MS-FAB (RT)

529 (M<sup>+</sup>+Na); 506; 505; 449; 391; 317; 207; 199 (100); 185

HR-MS berechnet: 506.288611, gefunden: 506.288635

3-Phenylsulfonyl-1-{5-[(2R)-2-(*tert.*-butyldimethylsilanyloxy)-(E)-hex-4-enyl]-(4S,5S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-2,2-dimethylpropan-1-on (-)-**190**

0.25g (0.49 mmol, 1 eq.) Thioether **187** werden in 5 mL dest. Ethanol gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 0.061 mg (0.049 mmol, 0.1 eq.) Ammoniummolybdat  $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  in 0.25 mL (2.5 mmol, 5 eq.) 30%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lsg. versetzt. Nach 2 h bei 0°C wird das Eisbad entfernt und weitere 3 h bei RT gerührt. Die trübgelbe Lösung wird mit MTBE verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung behandelt. Dreimalige Reextraktion der vereinigten wäßrigen Phasen ergibt nach Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels das Rohprodukt, welches an Silicagel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:6).

Ausbeute: 0.23 g (0.44 mmol), 88%

Status: weißer Feststoff; Smp. 91°C

$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{SSi}$  [538.81 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.5^\circ$ ,  $c=1.08$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , TMS)

7.91 (m, 2 H, Ar-H); 7.66 (m, 1 H, Ar-H); 7.57 (m, 2 H, Ar-H); 5.46 (m, 2 H, H-9, H-10); 4.39 (m, 2 H, H-4, H-5); 3.92 (m, 1 H, H-7); 3.77 + 3.62 (je d, je 1 H,  $J=14.05$  Hz, H-1); 2.21 (m, 2 H, H-8); 1.89 (ddd, 1 H,  $J=13.7$  Hz, 9.5 Hz, 1.9 Hz, H-6a); 1.68 (d, 3 H,  $J=4.9$  Hz, H-11); 1.63 (m, 1 H, H-6b); 1.54, 1.45, 1.39, 1.37 (je s, je 3 H, H-13, H-14); 0.9 (s, 9 H, H-17); 0.09 (s, 6 H, H-15)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

208.32 (-q, C-3); 141.52 (-q, C-18); 133.67, 129.32, 127.67, 127.66, 127.29 (-CH, Ar-C, C-9, C-10); 109.79 (-q, C-13); 83.44, 75.13, 69.34 (-CH, C-4, C-5, C-7); 64.77 (- $\text{CH}_2$ , C-1); 47.14 (-q, C-2); 41.77, 40.93 (- $\text{CH}_2$ , C-6, C-8); 27.20, 26.36, 25.19, 23.97 (- $\text{CH}_3$ , C-12, C-14); 25.77 (- $\text{CH}_3$ , -C-17); 18.07 (-q, C-16); 17.87 (- $\text{CH}_3$ , C-11); -4.41 (- $\text{CH}_3$ , C-15)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

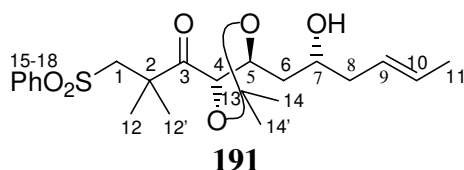
3671, 3566, 2955, 2930, 2856, 1711, 1586, 1472, 1448, 1382, 1308, 1256, 1232, 1151, 1085, 1005, 970, 939, 908, 838, 597, 530

**MS-FAB** (RT)

562 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ , 100); 539 ( $\text{M}^+$ , 53); 481 (49); 349 (93); 325 (32); 225 (33); 199 (57)

**HRMS** berechnet: 538.2784, gefunden: 538.2782

3-Phenylsulfonyl-1-[5-((2R)-2-hydroxy-(*E*)-hex-4-enyl)-(4S,5S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)]-2,2-dimethylpropan-1-on **191**



0.162g (0.3 mmol, 1 eq.) Sulfon **190** werden in 3 mL THF gelöst und bei 0°C mit 0.2 mL abs. Pyridin, 0.2 mL 2,2-Dimethoxypropan und 0.6 mL einer ca. 70%igen Lösung von HF•Pyridin versetzt. Die beigefarbene klare Lösung wird 3 h bei 45°C gerührt und anschließend bei RT mit Wasser gequenchet. Zur Aufarbeitung wird mit Et<sub>2</sub>O verdünnt, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und die wäßrige Phase dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Konzentration am Rotationsverdampfer wird das braune Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3).

Ausbeute: 125 mg (0.29 mmol), 99%

Status: leicht gelbes, zähes Öl  
C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S [424.56 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TMS)  
7.91 (m, 2 H, Ar-H); 7.65 (M, 1 H, Ar-H); 7.55 (m, 2 H, Ar-H); 5.52 (m, 2 H, H-9, H-10); 4.56 (m, 2 H, H-4, H-5); 3.88 (m, 1 H, H-7); 3.72, 3.62 (je d, je 1 H, *J*=14.05 Hz, H-1); 2.46 (bs, 1 H, OH); 2.22 (m, 2 H, H-8); 1.94, 1.86 (je m, je 1 H, H-6); 1.68 (dd, 3 H, *J*=1.15 Hz, 6.15 Hz, H-11); 1.57, 1.46, 1.39, 1.37 (je s, je 3 H, H-12, H-14)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
208.49 (-q, C-3); 141.14 (-q, C-15); 135.56, 128.57 (-CH, C-9, C-10); 129.21, 127.55, 126.88 (-CH, Ar-C); 109.77 (-q, C-13); 81.99 (-CH, C-4); 75.67 (-CH, C-5); 68.22 (-CH, C-7); 64.86 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 47.10 (-q, C-2); 40.95, 39.35 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.14, 26.23, 25.86, 23.57 (-CH<sub>3</sub>, C-12, C-14); 18.00 (-CH<sub>3</sub>, C-11)

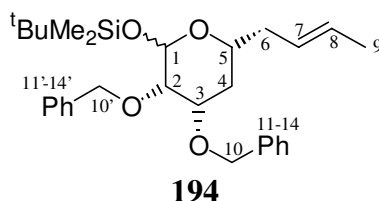
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3624, 3550, 2990, 2928, 2853, 2436, 2399, 2359, 1710, 1519, 1475, 1448, 1383, 1373, 1309, 1230, 1152, 1085, 1025, 999, 971, 930, 846, 831, 598

**MS-FAB** (RT)  
447 (M<sup>+</sup>+Na); 349 (100%); 225; 197; 125

**HRMS** berechnet: 424.191961, gefunden: 424.191895

## 7.6. Versuche zu Kap. 4.4.

(3S,4S,6R)-(3,4-Bisbenzyloxy-6-(*E*)-but-2-enyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-*tert.*-butyl-dimethylsilan **194**



1. 3.6 g (7.18 mmol, 1 eq.) Ester **172** werden in 40 mL Toluol gelöst und bei  $-85^{\circ}\text{C}$  tropfenweise mit 9 mL (7.5 mmol, 1.05 eq.) einer 1.2M Lösung von DIBAL-H in Toluol versetzt und die Mischung 2 h bei  $-85^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 mL ges. Na/K-Tartratlösung bei tiefer Temperatur abgebrochen, das Eisbad entfernt und eine weitere Stunde gerührt (Erwärmen auf RT). Nach Zugabe von 20 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. wird die wäßrige Phase nach Phasentrennung sechsmal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der quantitativ erhaltene Aldehyd **193** als Rohprodukt in die Folgereaktion eingesetzt.

2. 4.3 g (35 mmol, 5 eq.) werden in 120 mL THF suspendiert und mit einer Lösung von 3.34 g (7 mmol, 1 eq.) Aldehyd **193** in 20 mL THF versetzt (Wärmetönung). Anschließend werden 1.4 mL (14 mmol, 2 eq.) 1,1-Diodethan zugetropft und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 600 mL Wasser wird die Reaktion beendet und die wäßrige Phase achtmal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:10  $\rightarrow$  1:8).

Ausbeute: 3.3 g (6.8 mmol), 97% als untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 1:2$ )

Status: gelbliches Öl

$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$  [482.73 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) Daten für das Hauptanomer

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.5 (m, 2 H, H-7, H-8); 5.06, 4.87 (je d, je 1 H, H-10); 4.53 (m, 1 H, H-1); 4.42, 4.37 (je d, je 1 H,  $J=12.2$  Hz, H-10'); 3.78 (d, 1 H, H-2); 3.41 (ddd, 1 H,  $J=2.75$  Hz, 4.75 Hz, 11.8 Hz, H-3); 3.25 (m, 1 H, H-5); 2.37, 2.18 (je m, je 1 H, H-4); 1.80 (m, 2 H, H-6); 1.65 (d, 3 H, H-9); 0.93 (s, 9 H, H-17); 0.15, 0.10 (je s, je 3 H, H-15)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

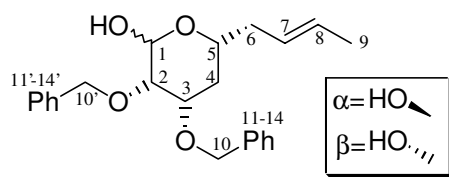
138.76, 138.60 (-q, C-11, C-11'); 128.30, 128.23, 127.94, 127.55, 127.29, 127.28 (je -CH, Ar-C, C-7, C-8); 93.96 (-CH, C-1); 74.51, 73.62, 68.77 (-CH, C-2, C-3, C-5); 72.69, 70.11 (- $\text{CH}_2$ , C-10, C-10'); 38.79, 32.06 (- $\text{CH}_2$ , C-4, C-6); 25.54 ( $\text{CH}_3$ , C-17); 17.99 (- $\text{CH}_3$ , C-9); 17.53 (-q, C-16); -0.472, -5.72 (- $\text{CH}_3$ , C-15)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3066, 2999, 2954, 2929, 2856, 1603, 1496, 1454, 1361, 1254, 1193, 1105, 1064, 1028, 1005, 969, 938, 838, 553

**MS** ( $90^{\circ}\text{C}$ )

(kein  $\text{M}^+$ ) 450 (1.01,  $\text{M}^+$ -Allyl); 349 (1.6); 317 (3.1); 251 (9.2); 207 (8.3); 175 (31.1); 149 (25.9); 91 (100); 76 (19.2)

(3S,4S,6R)-3,4-Bisbenzyloxy-6-(*E*)-but-2-enyl-tetrahydropyran-2-ol **195****195**

3.37 g (7 mmol, 1 eq.) TBS-Lactol **194** werden in 28 mL THF gelöst und bei 0°C mit 8.4 mL (8.4 mmol, 1.2 eq.) einer 1M Lösung in TBAF in THF versetzt. Nach 15 min. rühren bei 0°C wird die Mischung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. versetzt, die wäßrige Phase nach Phasentrennung viermal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:2).

Ausbeute: 2.24 g (6.08 mmol), 83% (Ausbeute über 3 Stufen)

untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 1:1.3$ )

Status: farbloses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> [368.47 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) Daten für  $\beta$ -Anomer aus Mischspektrum  
7.33 (m, 10 H, Ar-H); 5.46 (m, 2 H, H-7, H-8); 5.25 (m, 1 H, H-1); 4.78, 4.71 (je d, je 1 H,  $J=12.4$  Hz, H-10); 4.65, 4.57 (je d, je 1 H,  $J=12$  Hz, H-10'); 3.89 (ddd, 1 H,  $J=2.75$  Hz, 4.65 Hz, 11.7 Hz, H-2); 3.89 (ddd, 1 H,  $J=2.75$  Hz, 4.65 Hz, 11.7 Hz, H-3); 3.78 (m, 1 H, -OH); 3.71 (m 1 H, H-2); 3.30 (dddd, 1 H,  $J=2.15$  Hz; 6.4 Hz, 11.15 Hz, H-5); 2.34 (m, 2 H, H-4); 1.80 m, 2 H, H-6); 1.65 (d, 3 H, H-9)

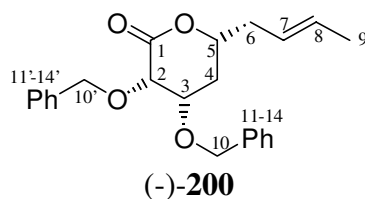
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
138.66, 138.61 (-q, C-11, C-11'); 128.45, 128.21, 127.6, 127.40, 127.34, 126.82 (je -CH, Ar-C, C-7, C-8); 93.92 (-CH, C-1); 77.87, 75.29, 73.09 (-CH, C-2, C-3, C-5); 74.53, 70.46 (-CH<sub>2</sub>, C-10, C-10'); 38.83, 32.05 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6); 17.99 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3674, 3598, 3066, 2999, 2929, 2855, 1603, 1496, 1454, 1361, 1230, 1181, 1091, 1028, 968, 907, 583

**MS-FAB** (RT)  
367 (M<sup>+</sup>-H); 351 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O); 307, 259, 181 (100%), 154, 136

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) Daten für  $\alpha$ -Anomer aus Mischspektrum  
7.33 (m, 10 H, Ar-H); 5.46 (m, 2 H, H-7, H-8); 5.06, 4.68 (je d, je 1 H,  $J=11.7$  Hz, H-10); 4.52 (s, 2 H, H-10'); 4.51 (dd, 1 H,  $J=1.4$  Hz, 9.15 Hz, H-1); 3.89 (m, 1 H, H-5); 3.78 (d, 1 H,  $J=12$  Hz, H-2); 3.55 (ddd, 1 H,  $J=2.5$  Hz, 4.65 Hz, 11.9 Hz, H-3); 2.86 (d, 1 H,  $J=3.25$  Hz, -OH); 2.18 (m, 2 H, H-4); 1.80 (m, 2 H, H-6); 1.65 (d, 1 H, H-9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
138.29, 138.18 (-q, C-10, C-10'); 128.29, 127.83, 127.71, 127.44, 127.27, 126.53 (je -CH, Ar-C, C-7, C-8); 93.83 (-CH, C-1); 73.81, 72.27, 68.95 (-CH, C-2, C-3, C-5); 72.69, 70.17 (-CH<sub>2</sub>, C-10, C-10'); 38.64, 30.76 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6); 17.94 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

(3S,4S,6R)-3,4-Bisbenzyloxy-6-(*E*)-but-2-enyl-tetrahydropyran-2-on (-)-**200**

35 mg (0.14 mmol, 2 eq.) PCC, 18 mg (0.28 mmol, 4 eq.) wasserfreies NaOAc und 70 mg pulverisiertes 4Å-Molsieb werden in 1 mL DCM suspendiert und 10 min. bei RT gerührt. Dazu wird eine Lösung von 25 mg (0.067 mmol, 1 eq.) Lactol **207** in 0.5 mL DCM getropft, 30 min. bei RT gerührt und das Gemisch über eine kurze Silicagelsäule direkt chromatographiert (MTBE-CH 1:2). Die Analyse des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zeigt ein *E:Z*-Verhältnis >20:1.

Ausbeute: 21 mg (0.06 mmol), 85%

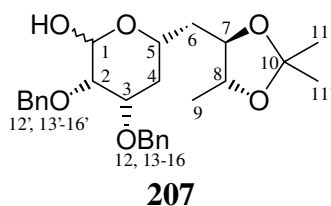
Status: farbloses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> [366.46 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28.5°, c=1, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.33 (m, 10 H, Ar-H); 5.55 (m, 1 H, H-8); 5.39 (m, 1 H, H-7); 5.03, 4.78, 4.60, 4.64 (je d, je 1 H, *J*=12.3 Hz, H-10); 4.11 (d, 1 H, *J*=3.55 Hz, H-2); 4.16 (m, 1 H, H-5); 4.09 (m, 1 H, H-3); 2.42, 2.28 (je m, je 1 H, H-6); 2.20 (ddd, 1 H, *J*=4.75 Hz, 7.15 Hz, 13.55 Hz, H-4a); 1.92 (ddd, 1 H, *J*=3.4 Hz, 11.05 Hz, 13.55 Hz, H-4b); 1.65 (dd, 1 H, *J*=1.15 Hz, 6.4 Hz, H-9)

(3S,4S,6R)-3,4-Bisbenzyloxy-6-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydropyran-2-ol **207**

1.8 g (4.9 mmol, 1 eq.) Lactol **195** werden in 25 mL *tert.*-Butanol und 25 mL Wasser gelöst und mit 0.46 g (4.9 mmol, 1 eq.) Methansulfonamid versetzt. Bei 0°C werden 6.9 g AD-Mix β und 0.15 mL einer 2.5%iger OsO<sub>4</sub>-Lsg. in *tert.*-Butanol versetzt. Nach 60h rühren bei 0°C wird die Mischung mit 30 mL ges. NaHSO<sub>3</sub>-Lsg. und CHCl<sub>3</sub> versetzt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase viermal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in 10 mL DCM gelöst und mit 0.6 mL 2,2-Dimethoxypropan und 60 mg (0.25 mmol, 0.05 eq.) PPTS versetzt. Nach 16 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. abgebrochen, die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3).

Ausbeute: 1.5 g (3.45 mmol), 71%, als untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 1:1$ )

Status: farbloses Öl

$C_{26}H_{33}O_6$  [442.54 g/mol]

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) Mischspektrum für beide Anomere  
 7.32 (m, 20 H, Ar-H); 5.24 (s, 1 H, H-1 $\alpha$ ); 5.07 (d, 1 H,  $J=11.55$  Hz, H-1 $\beta$ );  
 4.82, 4.74 (je d, je 1 H,  $J=12.3$  Hz, H-9); 4.70, 4.55 (je m, je 1 H, H-9); 4.66,  
 4.57 (je d, je 1 H,  $J=12.2$  Hz, H-9'); 4.52 (s, 2 H, H-9'); 4.12 (m, 1 H, H-5); 3.91  
 (ddd, 1 H,  $J=2.9$  Hz, 4.4 Hz, 11.8 Hz, H-3'); 3.84-3.62 (bm, 7 H, H-2, H-7, H-8,  
 -OH); 3.58 (ddd, 1 H,  $J=2.5$  Hz, 4.9 Hz, 11.4 Hz, H-3); 3.54 (m, 1 H, H-5');  
 3.20 (bs, 1 H, -OH); 1.85, 1.56 (je m, 6+2 H, H-4, H-6); 1.38 (bs, 6 H, H-11);  
 1.36 (bs, 6 H, H-11'); 1.24 (d, 3 H,  $J=5.8$  Hz, H-9); 1.23 (d, 3 H,  $J=6.05$  Hz, H-  
 9')

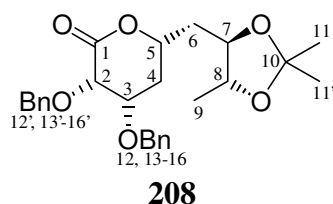
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DEPT) Mischspektrum für beide Anomere  
 138.56, 138.51, 138.16, 138.06 (-q, C-13); 128.50, 128.48, 128.37, 128.32,  
 128.26, 127.97, 127.73, 127.54, 127.47, 127.34, 127.31 (-CH, Ar-C); 107.98,  
 107.88 (-CH, C-11); 93.93, 93.72 (-CH, C-1); 78.71, 78.61 (-CH, C-2); 77.49,  
 77.20, 77.18, 75.13, 73.64, 72.89 (-CH, C-3, C-7, C-8); 74.61, 72.91, 70.45,  
 70.19 (-CH<sub>2</sub>, C-12); 69.19, 65.79 (-CH, C-5); 38.88, 38.62 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 32.24,  
 32.05 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 27.39, 27.36, 27.28, 27.18 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 17.20, 17.09 (-CH<sub>3</sub>,  
 C-9)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)  
 3666, 3600, 3407, 3089, 3066, 2988, 2933, 1951, 1586, 1496, 1454, 1416,  
 1381, 1371, 1230, 1172, 1092, 1070, 1028, 1005, 955, 929, 913, 874, 850, 812

**MS-FAB** (RT)  
 465 ( $M^+ + Na$ ); 441 ( $M^+ - H$ ); 425; 391; 375; 357; 329; 307; 289

**HR-MS** (für  $M^+ - H$ ) berechnet: 441.227714; gefunden: 441.227661

(3*S*,4*S*,6*R*)-3,4-Bisbenzyloxy-6-((4*R*,5*R*)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-  
 tetrahydropyran-2-on **208**



38 mg (0.16 mmol, 2 eq.) PCC, 21 mg (0.32 mmol, 4 eq.) wasserfreies NaOAc und 80 mg pulverisiertes 4Å-Molsieb werden in 1 mL DCM suspendiert und 10 min. bei RT gerührt. Dazu wird eine Lösung von 35 mg (0.08 mmol, 1 eq.) Lactol **207** in 0.5 mL DCM getropft, 30 min. bei RT gerührt und das Gemisch über eine kurze Silicagelsäule direkt chromatographiert (MTBE-CH 1:2).

Ausbeute: 29 mg (0.066 mmol), 83%

Status: farbloses Öl, als untrennbares 7.5:1-Epimerengemisch

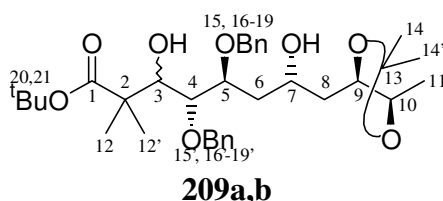
$C_{26}H_{32}O_6$  [440.53 g/mol]



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS), Daten für das Hauptepimer **208**  
 7.33 (m, 10 H, Ar-H); 5.05, 4.83, 4.64, 4.61 (je d, je 1 H, *J*=12.2 Hz, H-12);  
 4.42 (dddd, 1 H, *J*=2.75 Hz, 4.8 Hz, H-5); 4.18 (d, 1 H, *J*=3.25 Hz, H-2); 4.14  
 (ddd, 1 H, *J*=3.25 Hz, 7.65 Hz, H-3); 3.81 (ddd, 1 H, *J*=1.75 Hz, 8.4 Hz,  
 10.3 Hz, H-7); 3.67 (dd, 1 H, *J*=6 Hz, 8.4 Hz, H-8); 2.29 (ddd, 1 H, *J*=4.9 Hz,  
 7.55 Hz, 14.8 Hz, H-4a); 1.92 (ddd, 1 H, *J*=3 Hz, 11.2 Hz, 14.8 Hz, H-4b); 1.88  
 (ddd, 1 H, *J*=1.75 Hz, 9.6 Hz, 14.4 Hz, H-6a); 1.61 (ddd, 1 H, *J*=2.65 Hz,  
 10.3 Hz, 14.4 Hz, H-6b); 1.38, 1.34 (je s, je 3 H, H-11); 1.25 (d, 3 H, *J*=6 Hz,  
 H-9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 169.77 (-q, C-1); 138.07, 137.32 (-q, C-13); 128.49, 128.31, 127.94, 127.77,  
 127.49, 127.61 (-CH, Ar-C); 108.27 (-q, C-10); 77.88 (-CH, C-2); 76.93 (-CH,  
 C-7); 76.36 (-CH, C-8); 72.70, 72.27 (-CH, C-3, C-5); 72.56, 72.39 (-CH<sub>2</sub>,  
 C-12); 38.84 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 35.76 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 27.32, 27.22 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 17.04  
 (-CH<sub>3</sub>, C-9)

(4R,5S,7R)-4,5-Bisbenzyloxy-3,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-8-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-  
 [1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-*tert.*-butyl ester **209a,b**



4.43 g (67.8 mmol, 20 eq.) Zinkpulver werden zur Aktivierung 5 min. lang mit 15 mL 1N HCl gerührt. Die Flüssigkeit wird mit einer Spritze entfernt und der Zinkbrei anschließend einmal mit Wasser und dreimal mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das Zinkpulver wird an der Pumpe getrocknet (Fön), von den Wänden des Kolbens gekratzt und mit 20 mL THF aufgeschlämmt. Bei RT werden nacheinander 3.16 mL (16.95 mmol, 5 eq.) *tert.*-Butyl- $\alpha$ -bromisobutyrat und eine Lösung von 1.5 g (3.39 mmol, 1 eq.) Lactol **207** in 15 mL THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3h bei 70°C rückflusiert; DC-Kontrolle (MTBE-CH 1:1) zeigt ein sehr polares Produkt sowie ein zweites Produkt von ähnlicher Polarität wie das Edukt. Zur Aufarbeitung wird das überschüssige Zink abgenutscht und mit MTBE gewaschen, die organische Phase nacheinander mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung sowie mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen fünfmal mit MTBE extrahiert. Trocknen der organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt das Rohprodukt, welches an Kieselgel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:6). Die Abtrennung der beiden bei der Dihydroxylierung entstandenen unerwünschten Diastereomere gelingt nach einer weiteren Chromatographie der einzelnen Fraktionen (MTBE-CH 1:10).

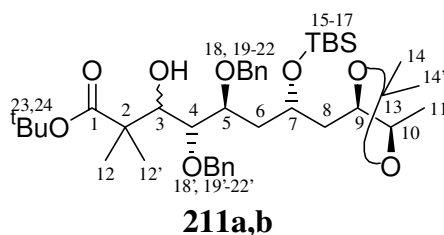
Die eindeutige Zuordnung der Signale fand mit Hilfe von C;H-COSY und H,H-COSY-Experimenten statt.

Ausbeute: 0.62 g (1.06 mmol) (-)-**209a** als farbloses Öl; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -10.9°, c=1.08, CHCl<sub>3</sub>  
 0.97 g (1.65 mmol) (-)-**209b** als farbloses Öl; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -14.4°, c=1.01, CHCl<sub>3</sub>  
 C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>8</sub> [586.77 g/mol]

Gesamtausbeute: 1.78 g (3.03 mmol), 89.5%

- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**209a**  
7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.93, 4.75, 4.59, 4.56 (je d, je 1 H, *J*=11.05 Hz, 11.3 Hz, H-15); 4.12 (m, 1 H, H-7); 3.99 (ddd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 5.8 Hz, 6.5 Hz, H-9); 3.73 (m, 4 H, H-3, H-4, H-5, H-10); 3.30, 2.9 (je bs, je 1 H, -OH); 1.85 (m, 2 H, H-6); 1.69 (ddd, 1 H, *J*=2.5 Hz, 8.3 Hz, 14.05 Hz, H-8a); 1.61 (m, 1 H, H-8b); 1.42 (s, 9 H, H-21); 1.38 (s, 6 H, H-12); 1.22 (d, 3 H, *J*=6.15 Hz, H-11); 1.19, 1.14 (je s, je 3 H, H-14)
- <sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
176.17 (-q, C-1); 138.19, 137.90 (-q, C-16); 128.47, 128.31, 128.21, 128.06, 127.89, 127.83 (-CH, Ar-C); 107.97 (-q, C-13); 80.61 (-q, C-20); 80.07, 79.68, 76.48, 74.55 (-CH, C-3, C-4, C-5, C-10); 77.87 (-CH, C-9); 73.25, 72.70 (-CH<sub>2</sub>, C-15); 66.17 (-CH, C-7); 47.56 (-q, C-2); 38.86, 37.29 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.99 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 27.26, 27.18 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 20.76, 20.29 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 16.99 (-CH<sub>3</sub>, C-11)
- IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3678, 3523, 3089, 3067, 2984, 2934, 2877, 2456, 1952, 1714, 1602, 1497, 1455, 1413, 1381, 1369, 1230, 1141, 1090, 1028, 930, 864, 847, 604, 515
- MS-FAB** (RT)  
609 (M<sup>+</sup>+Na); 586 (M<sup>+</sup>); 553; 531; 502; 428; 354; 324; 281; 237; 207(100%); 191
- HR-MS** berechnet: 586.350569; gefunden: 586.350147
- <sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**209b**  
7.32 (m, 10 H, Ar-H); 4.87, 4.49 (je d, je 1 H, *J*=10.9 Hz, H-15); 4.78, 4.55 (je d, je 1 H, *J*=11.55 Hz, H-15'); 4.19 (dd, 1 H, *J*=1.9 Hz, 9.7 Hz, H-9); 4.07 (m, 1 H, H-7); 3.75 (bm, 4 H, H-3, H-4, H-5, H-10); 3.05 (bs, 1 H, -OH); 1.94 (ddd, 1 H, *J*=2.5 Hz, 9.8 Hz, 14.8 Hz, H-8a); 1.76 (ddd, 1 H, *J*=2.15 Hz, 9.05 Hz, 14.8 Hz, H-8b); 1.70 (ddd, 1 H, *J*=2.9 Hz, 8.4 Hz, 14.3 Hz, H-6a); 1.61 (ddd, 1 H, *J*=3.8 Hz, 7.0 Hz, 14.3 Hz, H-6b); 1.39 (s, 6 H, H-12); 1.30 (s, 9 H, H-21); 1.22 (d, 3 H, *J*=6.2 Hz, H-11); 1.19, 1.15 (je s, je 3 H, H-14)
- <sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
176.15 (-q, C-1); 138.33, 138.02 (-q, C-16); 128.64, 128.43, 128.13, 128.05, 127.76, 127.49 (-CH, Ar-C); 108.00 (-q, C-13); 80.51, 79.87, 76.32, 75.00 (-CH, C-3, C-4, C-5, C-10); 80.06 (-q, C-21); 78.48 (-CH, C-9); 73.25, 71.90 (-CH<sub>2</sub>, C-15); 66.74 (-CH, C-7); 46.26 (-q, C-2); 38.56, 37.24 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.87 (-CH<sub>3</sub>, C-21); 27.16, 26.90 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 23.16, 20.16 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 16.95 (-CH<sub>3</sub>, C-11)
- IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
3674, 3625, 3499, 3089, 3066, 2981, 2934, 2878, 2458, 1952, 1718, 1603, 1496, 1455, 1382, 1369, 1236, 1138, 1090, 1028, 1007, 930, 849, 606, 516
- MS-FAB** (RT)  
609 (M<sup>+</sup>+Na); 587; 539; 473; 347; 257; 237; 181; 154 (100%)
- HR-MS** berechnet: 586.350569; gefunden: 586.350403

(4R,5S,7R)-4,5-Bisbenzyloxy-7-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-8-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-*tert.*-butyl ester **211a,b**



Eine Lösung von 0.62 g (1.06 mmol, 1 eq.) Diol (-)-**209a** in 4 mL DCM werden zu einer auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlten Mischung aus 0.31 mL (2.66 mmol, 2.5 eq.) 2,6-Lutidin, 0.27 mL (1.17 mmol, 1.1 eq.) TBSOTf und 7 mL DCM gegeben. Nach 1 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM, Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  und Konzentration wird das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:10). Das Produkt ist mit geringen Mengen Silanol verunreinigt.

Ausbeute: 0.76 g (1.02 mmol), 96% (-)-**211a** als farbloses Öl

$\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Si}$  [701.27 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.0^{\circ}$ ,  $c = 1.17$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (-)-**211a**

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.91, 4.54 (je d, je 1 H,  $J = 10.9$  Hz, H-18); 4.76, 4.52 (je d, je 1 H,  $J = 11.3$  Hz, H-18'); 4.07 (m, 1 H, H-7); 3.79 (m, 1 H, H-9); 3.73 (m, 1 H, H-3); 3.63 (bm, 4 H, H-4, H-5, H-10, -OH); 3.24 (d, 1 H,  $J = 8.15$  Hz, -OH); 1.90 (m, 2 H, H-8); 1.76 (ddd, 1 H,  $J = 4.4$  Hz, 8.65 Hz, 13.95 Hz, H-6a); 1.61 (ddd, 1 H,  $J = 2.5$  Hz, 8.05 Hz, 13.95 Hz, H-6b); 1.43 (s, 9 H, H-24); 1.37, 1.35 (je s, je 3 H, H-12); 1.21 (d, 3 H,  $J = 5.5$  Hz, H-11); 1.18, 1.13 (je s, je 3 H, H-14); 0.89 (s, 9 H, H-17); 0.09, 0.07 (je s, je 3 H, H-15)

Eine Lösung von 0.86 g (1.46 mmol, 1 eq.) Diol (-)-**209b** in 5 mL DCM werden zu einer auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlten Mischung aus 0.42 mL (3.66 mmol, 2.5 eq.) 2,6-Lutidin, 0.35 mL (1.61 mmol, 1.1 eq.) TBSOTf und 10 mL DCM gegeben. Durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion abgebrochen. Nach dreimaliger Extraktion mit DCM, Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  und Konzentration wird das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Gradient CH  $\rightarrow$  MTBE-CH 1:5).

Ausbeute: 0.82 g (1.17 mmol), 80% (-)-**211b** als farbloses Öl

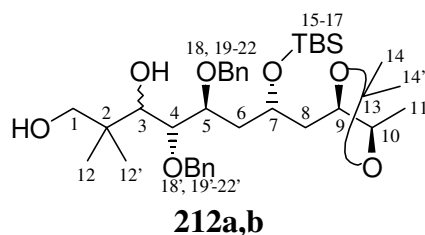
$\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Si}$  [701.27 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.3^{\circ}$ ,  $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (-)-**211b**

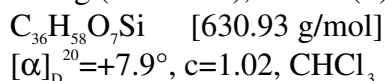
7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.85, 4.56 (je d, je 1 H,  $J = 11.55$  Hz, H-18); 4.78, 4.46 (je d, je 1 H,  $J = 10.9$  Hz, H-18'); 4.05 (m, 1 H, H-9); 4.05 (dd, 1 H,  $J = 2.6$  Hz, 8.65 Hz, H-4); 3.82 (dd, 1 H,  $J = 6.8$  Hz, 8.8 Hz, H-3); 3.68 (m, 3 H, H-5, H-7, H-10); 2.45 (d, 1 H,  $J = 6.8$  Hz, -OH); 1.99 (ddd, 1 H,  $J = 5.5$  Hz, 9.05 Hz, 14.8 Hz, H-8a); 1.86 (ddd, 1 H,  $J = 3.0$  Hz, 6.4 Hz, 14.8 Hz, H-8b); 1.77 (ddd, 1 H,  $J = 4.5$  Hz, 8.65 Hz, 14.3 Hz, H-6a); 1.63 ddd, 1 H,  $J = 2.15$  Hz, 7.9 Hz, 14.3 Hz, H-6b); 1.40, 1.37 (je s, je 3 H, H-12); 1.33 (s, 9 H, H-24); 1.24 (d, 3 H,  $J = 5.8$  Hz, H-11); 1.21, 1.17 (je s, je 3 H, H-14); 0.91 (s, 9 H, H-17); 0.09, 0.07 (je s, je 3 H, H-15)

(4R,5S,7R)-4,5-Bisbenzyloxy-7-(*tert.*-butyldimethylsilanyloxy)-2,2-dimethyl-8-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-1,3-diol **212a,b**



0.1 g (2.62 mmol, 2.5 eq.)  $\text{LiAlH}_4$ -Pulver werden in 7 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  suspendiert und bei  $0^\circ\text{C}$  mit einer Lösung von 0.71 g (1.02 mmol, 1 eq.) Hydroxyester (-)-**211a** in 5 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Das Eisbad wird durch ein Ölbad ersetzt und die heterogene Mischung 3 h bei  $35^\circ\text{C}$  rückfließt. Zur Aufarbeitung werden unter Eiskühlung 0.23 mL  $\text{EtOAc}$ , 0.1 mL Wasser, 0.1 mL 2N  $\text{NaOH}$  und wiederum 0.3 mL Wasser vorsichtig zugetropft, das Eisbad entfernt und die Mischung bei RT 1 h gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wird abgenutzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Die Etherphase wird konzentriert und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:4).

Ausbeute: 0.57 g (0.9 mmol), 88.5% (+)-**212a** als leicht viskoses, farbloses Öl

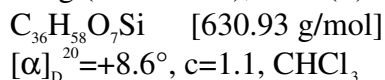


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (+)-**212a**

7.36 (m, 10 H, Ar-H); 4.84, 4.56 (je s, je 1 H,  $J=10.9$  Hz, H-18); 4.76, 4.59 (je d, je 1 H,  $J=11.3$  Hz, H-18'); 4.02 (m, 1 H, H-9); 3.88 (m, 1 H, H-5); 3.64 (bm, 5 H, H-1, H-4, H-10, -OH); 3.48 (m, 2 H, H-3, H-7); 3.22 (dd, 1 H,  $J=5.4$  Hz, 6.65 Hz, -OH); 1.93 (ddd, 1 H,  $J=5.65$  Hz, 8.4 Hz, 14.4 Hz, H-8a); 1.67 (bm, 3 H, H-8b, H-6); 1.38, 1.36 (je s, je 3 H, H-12); 1.22 (d, 3 H,  $J=6.0$  Hz, H-11); 0.93, 0.91 (je s, je 3 H, H-14); 0.90 (s, 9 H, H-17); 0.09, 0.06 (je s, je 3 H, H-15)

0.11 g (2.88 mmol, 2.5 eq.)  $\text{LiAlH}_4$ -Pulver werden gemäß oben beschriebener Vorschrift in 8 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  suspendiert und mit einer Lösung von 0.78 g (1.15 mmol, 1 eq.) Hydroxyester (-)-**211b** in 6 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  umgesetzt.

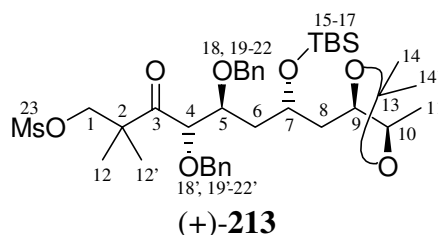
Ausbeute: 0.6 g (0.94 mmol), 85% (+)-**212b** als farbloses Öl



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) (+)-**212b**

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.84, 4.65 (je d, je 1 H,  $J=11.55$  Hz, H-18); 4.82, 4.39 (je s, je 1 H,  $J=10.8$  Hz, H-18'); 4.15 (dd, 1 H,  $J=4.9$  Hz, 7.65 Hz, H-4); 3.99 (m, 1 H, H-9); 3.71 (m, 2 H, H-1); 3.63 (m, 2 H, H-5, H-7); 3.55 (d, 1 H,  $J=3.5$  Hz, 1-OH); 3.49 (m, 1 H, H-10); 3.35 (dd, 1 H,  $J=8.4$  Hz, 11.3 Hz, H-3); 2.94 (dd, 1 H,  $J=8.4$  Hz, 4.4 Hz, 3-OH); 2.04 (ddd (als dt), 1 H,  $J=6.65$  Hz, 7.65 Hz, 14.7 Hz, H-8a); 1.85 (ddd (als dt), 1 H,  $J=5.15$  Hz, 5.5 Hz, 14.7 Hz, H-8b); 1.70 (m, 1 H, H-6a); 1.59 (ddd, 1 H,  $J=1.8$  Hz, 7.8 Hz, 14.05 Hz, H-6b); 1.37, 1.35 (je s, je 3 H, H-12); 1.21 (d, 3 H,  $J=7$  Hz, H-11); 1.04, 0.9 (je s, je 3 H, H-14); 0.89 (s, 9 H, H-17); 0.08, 0.05 (je s, je 3 H, H-15)

(4R,5S,7R)-Methansulfonsäure-(4,5-bisbenzyloxy-7-(*tert.*-butyldimethylsilanyloxy)-2,2-dimethyl-3-oxo-8-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octylester (+)-**213**



a) 1.15 g (1.82 mmol, 1 eq.) Diol (+)-**212a** und (+)-**212b** werden in 20 mL abs. DCM gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 0.65 mL (4.74 mmol, 2.5 eq.) Et<sub>3</sub>N und 0.18 mL (2.27 mmol, 1.2 eq.) Mesylchlorid versetzt. Nach ca. 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:4).

b) Bei RT wird das Mesylat in 10 mL DCM gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 1.61 g (3.78 mmol, 2 eq.) Dess-Martin-Periodinan in 10 mL DCM versetzt. Die milchig-weiße Mischung wird 3h bei RT gerührt, bei 0°C mit 2N NaOH-Lösung abgebrochen und weitere 10 min. bei RT gerührt. Die organische Phase wird mit 2N NaOH-Lösung sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Konzentration am Rotationsverdampfer an Kieselgel (MTBE-CH 1:4) chromatographiert.

Ausbeute: 0.866 g (1.22 mmol), 67%

Status: farbloses Öl

C<sub>37</sub>H<sub>58</sub>O<sub>9</sub>SSi [707.01g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2.2°, c=1.01, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.32 (m, 10 H, Ar-H); 4.63, 4.57 (je d, je 1 H, *J*=11.4 Hz, H-18); 4.56, 4.52 (je d, je 1 H, *J*=11.3 Hz, H-18'); 4.53 (d, 1 H, *J*=3.4 Hz, H-4); 4.27, 4.13 (je d, je 1 H, *J*=9.4 Hz, H-1); 4.08 (m, 2 H, H-5, H-7); 3.61 (m, 2 H, H-9, H-10); 2.91 (s, 3 H, H-23); 2.01 (ddd, 1 H, *J*=5.65 Hz, 9.3 Hz, 14.7 Hz, H-6a); 1.73 (m, 2 H, H-6b, H-8a); 1.59 (ddd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 8.15 Hz, 15.15 Hz, H-8b); 1.36, 1.33 (je s, je 3 H, H-12); 1.25, 1.21 (je s, je 3 H, H-14); 1.20 (d, 3 H, *J*=5.5 Hz, H-11); 0.88 (s, 9 H, H-17); 0.08, 0.05 (je s, je 3 H, H-15)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

210.32 (-q; C-3); 137.89, 137.36 (-q, C-18); 128.43, 128.36, 127.90, 127.88, 127.70, 127.64 (-CH, Ar-C); 107.74 (-q, C-13); 81.58, 78.80, 77.76, 76.93, 67.73 (-CH, C-4, C-5, C-7, C-9, C-10); 75.11 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 47.83 (-q, C-2); 41.05, 39.95 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 36.90 (-CH<sub>3</sub>, C-23); 27.32, 27.27 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 25.90 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 21.35, 21.02 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 18.02 (-q, C-16); 17.00 (-CH<sub>3</sub>, C-11); -4.06, -4.49 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

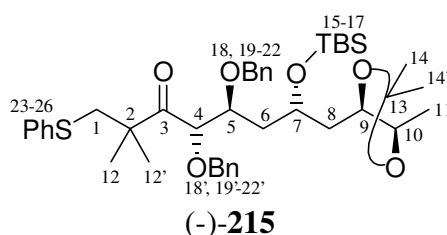
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3066, 2984, 2956, 2931, 2884, 2858, 1710, 1604, 1496, 1472, 1455, 1361, 1251, 1230, 1176, 1091, 1028, 973, 959, 837, 606, 528

MS-FAB (RT)

728 (100%); 707 (M<sup>+</sup>); 516; 402; 349; 275; 241; 221; 201

(4R,5S,7R)-4,5-Bis-benzyloxy-7-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-1-phenylsulfanyl-8-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-3-on (-)-**215**



Zu einer Lösung von 0.8 g (1.14 mmol, 1.0 eq.) Mesylat (+)-**213** in 6 mL abs. DMSO werden bei 0°C unter Rühren 1.5 g (11.4 mmol, 10.0 eq.) Natriumthiophenolat und 0.013 g (0.06 mmol, 0.05 eq.) 15-Krone-5 gegeben. Die anfangs nur schlecht zu rührende Mischung wird mit fortschreitender Reaktionsdauer zusehends homogener. Nach 3.5 h wird die Reaktion durch Zugabe von 8 mL 2N beendet. Nach Extraktion der Mischung mit MTBE wird die organische Phase wiederholt mit 2N NaOH ausgeschüttelt, die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit MTBE reextrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Konzentration am Rotationsverdampfer und anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (MTBE-CH 1:8) ergibt das gewünschte Produkt sowie das Zersetzungsprodukt **214**.

Ausbeute: 0.26 g (0.34 mmol), 30.3% Thioether (-)- **215**,

0.3 g Fünfringether **214**

Status: farbloses Öl

C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>SiS [753.14 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.8°, c=1.14, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) (-)-**215**

7.30 (m, 15 H, Ar-H); 4.61 (d, 1 H, *J*=3.25 Hz, H-4); 4.60, 4.53 (je d, je 1 H, *J*=12.4 Hz, H-18); 4.51 (s, 2 H, H-18'); 4.11 (dt, 1 H, *J*=3.0 Hz, 9.8 Hz, H-5); 4.05 (m, 1 H, H-7); 3.61 (m, 2 H, H-9, H-10); 3.32, 3.10 (je d, je 1 H, *J*=12.4 Hz, H-1); 2.01 (ddd, 1 H, *J*=5.65 Hz, 9.55 Hz, 14.8 Hz, H-8a); 1.75 (ddd, 1 H, *J*=4.0 Hz, 8.9 Hz, 14.8 Hz, H-8b); 1.71 (ddd, 1 H, *J*=2.65 Hz, 6.25 Hz, 14.05 Hz, H-6a); 1.57 (ddd, 1 H, *J*=2.65 Hz, 8.3 Hz, 14.05 Hz, H-6b); 1.35, 1.33 (je s je 3 H, H-12); 1.25, 1.24 (je s, je 3 H, H-14); 1.20 (d, 3 H, *J*=5.65 Hz, H-11); 0.88 (s, 9 H, H-17); 0.06, 0.04 (je s, je 3 H, H-15)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

211.56 (-q, C-3); 138.07, 137.75, 137.33 (-q, C-19, C-23); 129.46, 128.87, 128.31, 128.29, 127.79, 127.68, 127.611, 127.58, 126.05 (-CH, Ar-C); 107.69 (-q, C-13); 81.55, 78.79, 77.71, 76.96 (-CH, C-4, C-5, C-9, C-10); 72.19, 71.61 (-CH<sub>2</sub>, C-18); 67.77 (-CH, C-7); 48.97 (-q, C-2); 43.88 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 41.11, 39.55 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.34, 27.27 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 25.93 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 24.09, 23.96 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 18.03 (-q, C-16); 17.04 (-CH<sub>3</sub>, C-11); -4.00, -4.54 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

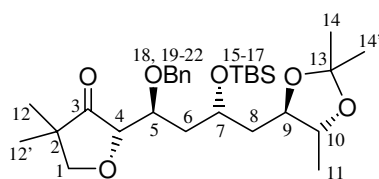
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3681, 3065, 2985, 2956, 2930, 2856, 2306, 1707, 1602, 1584, 1496, 1471, 1455, 1439, 1381, 1370, 1265, 1171, 1090, 1063, 1027, 1005, 930, 896, 837

MS-FAB (RT)

(kein M<sup>+</sup>) 743 ((M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O)+Na); 705; 610; 589 (100); 531; 349; 215; 165

(2S)-2-[(1S,3R)-1-Benzoyloxy-3-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-4-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-butyl]-4,4-dimethyl-dihydrofuran-3-on **214**

**214**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) **214**

7.30 (m, 5 H, Ar-H); 4.70, 4.58 (je d, je 1 H,  $J=11.55$  Hz, H-18); 4.11 (-d, 1 H,  $J=4.5$  Hz, H-4); 4.06, 3.85 (je d, je 1 H,  $J=8.9$  Hz, H-1); 3.97 (m, 1 H, H-5); 3.91 (ddd, 1 H,  $J=2.5$  Hz, 5 Hz, 8 Hz, H-9); 3.59 (m, 2 H, H-7, H-10); 2.01 (ddd, 1 H,  $J=6.5$  Hz, 8.5 Hz, 14.4 Hz, H-8a); 1.77 (ddd, 1 H,  $J=5.4$  Hz, 14.3 Hz, H-8b); 1.67 (ddd, 1 H,  $J=3.8$  Hz, 9 Hz, 14 Hz, H-6a); 1.53 (ddd, 1 H,  $J=2.25$  Hz, 8.65 Hz, 14 Hz, H-6b); 1.36, 1.34 (je s, je 3 H, H-14); 1.20 (d, 3 H,  $J=5.64$  Hz, H-11); 1.12, 1.09 (je s, je 3 H, H-12); 0.88 (s, 9 H, H-17); 0.07 (s+s, 6 H, H-15)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

218.30 (-q, C-3); 138.15 (-q, C-19); 128.76, 128.22, 127.53 (-CH, Ar-C); 107.75 (-q, C-13); 81.06 (-CH, C-4); 78.65, 77.74, 76.89 (-CH, C-5, C-9, C-10); 78.61 (-CH<sub>2</sub>, C-18); 72.01 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 67.62 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 44.75 (-q, C-2); 40.72, 39.07 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.33, 27.27 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 25.86 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 22.20, 21.29 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 17.98 (-q, C-16); 16.97 (-CH<sub>3</sub>, C-11); -4.24, -4.55 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

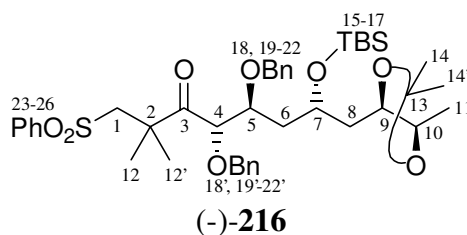
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3678, 3494, 3066, 3957, 2931, 2885, 2858, 1755, 1602, 1496, 1463, 1381, 1370, 1327, 1310, 1253, 1230, 1172, 1146, 1078, 1027, 1005, 909, 874, 837

**MS-FAB** (RT)

543 (M<sup>+</sup>+Na); 521 (M<sup>+</sup>+H); 505 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 429; 405; 389; 349; 283; 223 (100)

(4R,5S,7R)-1-Phenylsulfonyl-4,5-bis-benzyloxy-7-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-8-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-3-on (-)-**216**



0.16 g (0.21 mmol, 1.0 eq.) Thioether (-)-**215** wird in 3 mL dest. EtOH gelöst und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 0.026 g (0.021 mmol, 0.1 eq.) Ammoniummolybdat  $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  in 0.12 mL (1.06 mmol, 5 eq.) in 30%igem  $\text{H}_2\text{O}_2$  versetzt. Nach 2 h bei 0°C wird das Eisbad entfernt und weitere 3 h bei RT gerührt. Die trübgelbe Lösung wird mit MTBE verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung behandelt. Dreimalige Reextraktion der vereinigten wäßrigen Phasen ergibt nach Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels das Rohprodukt, welches an Silicagel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:6).

Ausbeute: 0.16 g (0.204 mmol), 96%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{SiS}$  [785.13 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ ,  $c=1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.85 (m, 2 H, Ar-H); 7.62 (m, 1 H, Ar-H); 7.55 (m, 2 H, Ar-H); 7.28 (m, 10 H, Ar-H); 4.9 (d, 1 H,  $J=2.4$  Hz, H-4); 4.77, 4.70 (je d, je 1 H,  $J=11.65$  Hz, H-18); 4.56, 4.50 (je d, je 1 H,  $J=11.3$  Hz, H-18'); 4.18 (-dt, 1 H,  $J=2.15$  Hz, 7.8 Hz, H-9); 4.09 (m, 1 H, H-7); 3.78, 3.32 (je d, je 1 H,  $J=13.9$  Hz, H-1); 3.63 (m, 2 H, H-5, H-10); 2.07 (ddd, 1 H,  $J=5.3$  Hz, 10.05 Hz, 14.7 Hz, H-8a); 1.76 (ddd, 1 H,  $J=4.3$  Hz, 8.65 Hz, 14.05 Hz, H-6a); 1.63 (ddd, 1 H,  $J=2.15$  Hz, 6.8 Hz, 14.7 Hz, H-8b); 1.59 (ddd, 1 H,  $J=2.65$  Hz, 7.9 Hz, 14.05 Hz, H-6b); 1.49, 1.39 (je s, je 3 H, H-12); 1.36, 1.34 (je s, je 3 H, H-14); 1.21 (d, 3 H,  $J=5.65$  Hz, H-11); 0.87 (s, 9 H, H-17); 0.07, 0.04 (je s, je 3 H, H-15)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

209.47 (-q, C-3); 141.25, (-q, C-23); 138.05, 137.91 (-q, C-19); 133.50, 130.75, 129.20, 128.25, 128.07, 127.94, 127.61, 127.54, 127.48 (-CH, Ar-C); 107.65 (-q, C-13); 81.43, 78.74, 77.48, 76.94 (-CH, C-4, C-5, C-9, C-10); 72.40, 71.21 (-CH<sub>2</sub>, C-18); 67.69 (-CH, C-7); 65.24 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 46.84 (-q, C-2); 41.09, 38.94 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.30, 27.24 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 25.91 (-CH<sub>3</sub>, C-17); 24.85, 24.17 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 18.01 (-q, C-16); 17.02 (-CH<sub>3</sub>, C-11); -4.00, -4.61 (-CH<sub>3</sub>, C-15)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

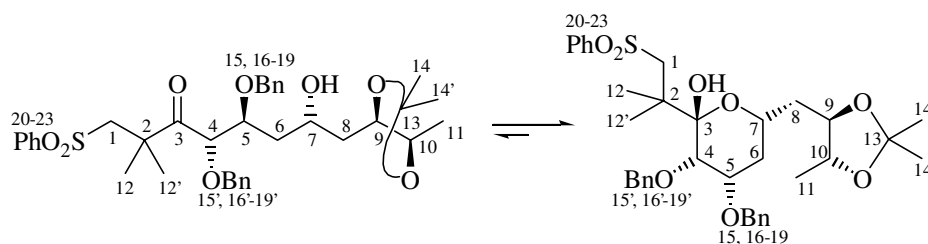
3681, 3066, 2985, 2956, 2931, 2886, 2858, 2305, 1812, 1710, 1603, 1586, 1496, 1472, 1448, 1380, 1371, 1308, 1264, 1187, 1174, 1151, 1087, 1027, 1005, 923, 859, 837, 597, 590, 547, 528

**MS-FAB** (RT)

(kein  $\text{M}^+$ ) 775 ( $(\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}) + \text{Na}$ , 100); 753; 637; 563; 513; 349; 225; 181; 155



(3R,4S,6R)-2-(2-Phenylsulfonyl-1,1-dimethylethyl)-3,4-bisbenzyloxy-6-((4R,5R)-2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydropyran-2-ol **218**

**218**

Zur Darstellung einer annähernd neutralen TBAF-Lösung zur Entschützung von Silylethern werden 0.3 mL Eisessig mit 5 mL einer 1M Lösung von TBAF in THF gemischt.

95 mg (0.12 mmol, 1 eq.) TBS-geschütztes Keton (-)-**216** werden in 2 mL THF gelöst und mit 2 mL der neutralen TBAF-THF-Eisessig-Lösung versetzt. Die Mischung wird 24 h bei 55°C gerührt und wegen unvollständigen Umsatzes zusätzlich mit 1 mL des TBAF-THF-Eisessig-Gemisches versetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser beendet und die wäßrige Phase nach Phasentrennung dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen und Konzentration am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (CH-MTBE Gradient 2:1 → 1:2). Die geschlossene Lactolform **218** liegt im Gleichgewicht mit dem offenen Ketoalkohol (offen:geschlossen ca. 1:3) vor.

Ausbeute: 54 mg (0.084 mmol), 70%

Status: weißer Schaum

$C_{36}H_{46}O_8$  [638.81 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ , TMS)

7.55 (m, 4 H, H-21, H-22); 7.30 (m, 11 H, H-23, H-17 bis H-19); 5.15, 4.55 (je d, je 1 H,  $J=10.3$  Hz, H-15); 4.63 (s, 2 H, H-15'); 4.14 (ddd, 1 H,  $J=2.4$  Hz, 4.9 Hz, 11.4 Hz, H-9); 4.01 (m, 2 H, H-7, H-10); 3.63 (m, 2 H, H-4, H-5); 3.07 (d, 1 H,  $J=14.45$  Hz, H-1b); 2.88 (bs, 1 H, -OH); 1.66 (bm, 4 H, H-6, H-8); 1.44, 1.37 (je s, je 3 H, H-14); 1.34 (s, 6 H, H-12); 1.17 (d, 3 H,  $J=5.65$  Hz, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

142.44 -q, C-20); 138.97, 138.65 (-q, C-16); 129.29, 129.07, 128.50, 128.40, 127.88, 127.66, 127.50, 127.40, 127.35 (-CH, Ar-C); 107.90 (-q, C-3); 100.28 (-q, C-13); 78.67, 77.04, 77.01, 75.89 (-CH, C-4, C-5, C-7, C-8, C-9); 74.08, 70.64 (-CH<sub>2</sub>, C-15); 66.86, 62.40 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 38.36, 32.23 (-CH<sub>2</sub>, C-6, C-8); 27.17 (-CH<sub>3</sub>, C-14); 27.05 (-q, C-2); 21.69, 21.23 (-CH<sub>3</sub>, C-12); 16.92 (-CH<sub>3</sub>, C-11)

**IR** ( $CHCl_3$ , RT)

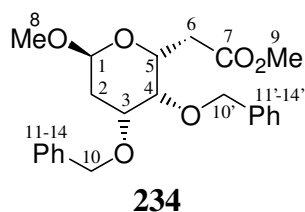
3853, 3749, 3670, 3597, 3403, 3066, 2987, 2930, 1496, 1454, 1381, 1371, 1306, 1265, 1235, 1171, 1148, 1087, 1071, 1039, 1028, 1000, 930, 909, 860

**MS-FAB** (RT)

(kein  $M^+$ ) 639 ( $M^+ + H$ ); 637 ( $M^+ - H$ ); 621 ( $M^+ - OH$ ); 513; 365; 307; 289; 225; 181; 154 (100%)

## 7.7. Versuche zu Kap. 5.5.

(2R,3R,4R,6S)-(3,4-Bisbenzyloxy-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäuremethylester  
**234**



100 mg (0.28 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** werden in 3 mL MeOH gelöst, mit 2 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MTBE und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. abgebrochen und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das saubere Produkt erhalten.

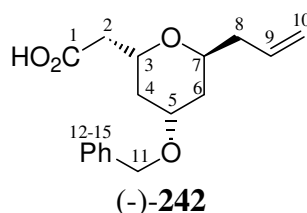
Ausbeute: 110 mg (0.28 mmol), 99%

Status: farbloses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> [400.46 g/mol]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.32 (m, 10 H, Ar-H); 5.03, 4.69 (je d, je 1 H, *J*=11.7 Hz, H-10); 4.88 (d, 1 H, *J*=2.9 Hz, H-1); 4.69, 4.63 (je d, je 1 H, *J*=11.9 Hz, H-10'); 4.18 (ddd, 1 H, *J*=0.6 Hz, 5.15 Hz, 8.15 Hz, H-5); 4.01 (ddd, 1 H, *J*=2.25 Hz, 4.4 Hz, 11.55 Hz, H-3); 3.8 (m, 1 H, H-4); 3.68 (s, 3 H, H-9); 3.36 (s, 3 H, H-8); 2.76 (dd, 1 H, *J*=8.3 Hz, 16.1 Hz, H-6a); 2.43 (dd, 1 H, *J*=5.3 Hz, 16.1 Hz, H-6b); 2.25 ddd, 1 H, *J*=3.65 Hz, 12.55 Hz, H-2a); 2.06 (dddd, 1 H, *J*=1.25 Hz, 4.75 Hz, 12.55 Hz, H-2b)

(2S,4S,6R)-(6-Allyl-4-benzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure (-)- **242**

100 mg (0.4 mmol, 1 eq.) Lacton (+)-**44** werden in 4 mL DCM gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren werden langsam 73  $\mu\text{L}$  (0.4 mmol, 1 eq.) TMSOTf zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min. bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 0.15 mL (1.21 mmol, 3 eq.) Allyltrimethylsilan zugetropft und die Mischung im Kältebad über 2 h langsam auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gebracht. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt werden kann.

Ausbeute: 115 mg (0.4 mmol), 99%

Status: hellgelbes, viskoses Öl

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$  [290.36 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.8^{\circ}$ ,  $c=1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.32 (m, 5 H, Ar-H); 5.76 (m, 1 H, H-9); 5.06 (dm, 1 H, H-10a); 5.03 (t, 1 H, H-10b); 4.53 (dd, 2 H,  $J=12$  Hz, 13.5 Hz, H-11); 4.17 (dddd (als m); 1 H,  $J=12$  Hz, 8.4 Hz, 5 Hz, 3.8 Hz, H-3); 4.08 (ddd, 1 H,  $J=7.15$  Hz, 4.9 Hz, 2.65 Hz, H-7); 3.79 (m, 1 H, 8.3 Hz, 4.3 Hz, 4 Hz, H-5); 2.79 (dd, 1 H,  $J=15.4$  Hz, 8.4 Hz, H-2a); 2.58 (dd, 1 H,  $J=15.4$  Hz, 5.15 Hz, H-2b); 2.40 (m, 1 H, H-8a); 2.19 (m, 1 H, H-8b); 2.03 (ddt, 1 H,  $J=13$  Hz, 3 Hz, 3.6 Hz, H-6a); 1.80 (ddt, 1 H,  $J=13.3$  Hz, 5 Hz, 1.1 Hz, H-4a); 1.72 (ddd, 1 H,  $J=13.3$  Hz, 4.6 Hz, 8.4 Hz, H-4b); 1.50 (dt, 1 H,  $J=13$  Hz, 8.2 Hz, H-6b)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

176.34 (-q, C-1); 138.30 (-q, C-12); 134.46 (-CH, C-9); 128.34, 127.50, 126.92 (-CH, Ar-C); 117.03 (- $\text{CH}_2$ , C-10); 70.61 (-CH, C-3); 70.19 (-CH, C-5); 69.89 (- $\text{CH}_2$ , C-11); 66.62 (-CH, C-7); 40.13 (- $\text{CH}_2$ , C-2); 37.35 (- $\text{CH}_2$ , C-4); 35.52 (- $\text{CH}_2$ , C-6); 34.01 (- $\text{CH}_2$ , C-8)

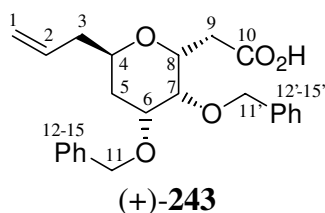
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3068, 3000, 2976, 2944, 1748, 1712, 1640, 1496, 1452, 1432, 1416, 1364, 1264, 1236, 1172, 1144, 1068, 1028, 996, 920, 848

**MS** (RT)

(kein  $\text{M}^+$ ) 249 (4.89); 184 (1.9); 166 (1.8); 141 (27); 117 (7.6); 108 (26.5); 91 (100); 81 (27.7); 77 (15.9)

**HR-MS** (für  $\text{M}^+-41$ ) berechnet: 249.112684, gefunden: 249.112595

(2R,3R,4R,6R)-(6-Allyl-3,4-bisbenzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure (+)- **243**

115 mg (0.34 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** werden in 4 mL DCM gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren werden langsam 61  $\mu\text{L}$  (0.34 mmol, 1 eq.) TMSOTf zugetropft und die Reaktionslösung 30 min. bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 0.21 mL (1.35 mmol, 4 eq.) Allyltrimethylsilan zugetropft und die Mischung im Kältebad über 3 h langsam auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gebracht. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine kurze Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt werden kann.

Signalzuordnungen und Bestimmung der absoluten Konfiguration konnten durch 2D-Experimente (H,H-COSY, C,H-COSY, NOESY) eindeutig vorgenommen werden.

Ausbeute: 130 mg (0.33 mmol), 99%

Status: farbloses, viskoses Öl

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$  [396.48 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.9^{\circ}$ ,  $c=1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.33 (m, 10 H, Ar-H); 5.74 (m, 1 H,  $J=7.1$  Hz, 6.78 Hz, 10.3 Hz, 15 Hz, H-2); 5.03 (m, 2 H,  $J=7.1$  Hz, H-1); 4.69, 4.57 (je d, je 1 H,  $^2J=11.92$  Hz, H-11); 4.65 (m, 2 H,  $^2J=12.2$  Hz, H-11); 4.36 (ddd (als qui), 1 H,  $J=4.27$  Hz, 4.6 Hz, 9.28 Hz, H-8); 4.02 (m, 1 H,  $J=3.1$  Hz, 3.5 Hz, 7.5 Hz, 14.3 Hz, H-4); 3.88 (m, 1 H,  $J=2.8$  Hz, 3.3 Hz, 6.65 Hz, H-6); 3.67 (dd, 1 H,  $J=3$  Hz, 4.3 Hz, H-7); 3.06 (dd, 1 H,  $J=9.28$  Hz, 16.06 Hz, H-9a); 2.80 (dd, 1 H,  $J=4.4$  Hz, 16.06 Hz, H-9b); 2.30 (m, 1 H, H-3a); 2.15 (m, 1 H, H-3b); 2.03 (ddd, 1 H,  $J=3,4$  Hz, 6.6 Hz, 13.55 Hz, H-5a); 1.50 (m, 1 H,  $J=3$  Hz, 7.9 Hz, 13.55 Hz, H-5b)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

177.38 (q, C-10); 138.53, 138.08 (-q, C-11); 134.45 (-CH, C-2); 128.29, 128.02, 127.70, 127.61, 127.45, 127.33 (-CH, Ar-C); 116.96 ( $\text{CH}_2$ , C-1); 75.15 (-CH, C-7); 73.32 (-CH, C-6); 71.95 ( $-\text{CH}_2$ , C-11'); 71.50 (-CH, C-11); 70.40 (-CH, C-8); 67.05 (-CH, C-4); 38.21 ( $-\text{CH}_2$ , C-3); 34.60 ( $-\text{CH}_2$ , C-9); 26.86 ( $-\text{CH}_2$ , C-5)

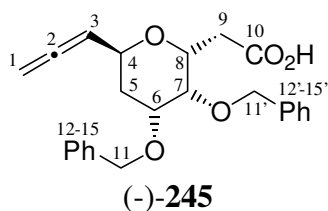
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3680, 3600, 3512, 3428, 3392, 3364, 3344, 3168, 3068, 3000, 2976, 2940, 2684, 1744, 1708, 1640, 1600, 1496, 1452, 1432, 1420, 1364, 1264, 1232, 1076, 1028, 992, 920, 848, 632, 600

**MS** (RT)

396 (1.9,  $\text{M}^+$ ); 395 (3.5); 355 (3.6); 305 (25.1); 287 (31); 247 (17.1); 229 (9); 199 (15.2); 181 (100); 157 (14.5); 139 (38.6); 129 (23.6); 107 (30.4)

**HR-MS** berechnet: 396.191589, gefunden: 396.193674

(2R,3R,4R,6S)-(3,4-Bisbenzyloxy-6-(propa-1,2-dienyl)-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure  
(-)-**245**

60 mg (0.17 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** werden in 2 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 50 µL (0.34 mmol, 2 eq.) 3-Trimethylsilyl-1-propin und 32 µL (0.17 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt werden kann.

Ausbeute: 60 mg (0.15 mmol), 96%

Status: farbloses, viskoses Öl

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> [394.47 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.96°, c=1.12, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

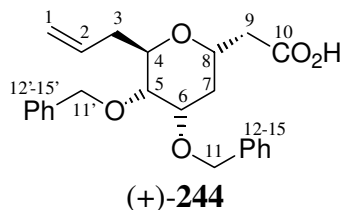
7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.15 (m, 1 H, H-3); 4.93 (d, 1 H, *J*=11.8 Hz, H-11a); 4.78 (m, 1 H, H-1a); 4.73 (m, 1 H, H-4); 4.65 (d, 1 H, *J*=11.8 Hz, H-11b); 4.65, 4.61 (je d, je 1 H, H-11'); 4.60 (m, 1 H, H-1b); 4.04 (ddd, 1 H, *J*=1.4 Hz, 5.15 Hz, 7.3 Hz, H-8); 3.80 (ddd, 1 H, *J*=2.65 Hz, 4 Hz, 10.8 Hz, H-6); 3.70 (bs, 1 H, H-7); 2.76 (dd, 1 H, *J*=8.0 Hz, 16.45 Hz, H-9a); 2.49 (dd, 1 H, *J*=5.15 Hz, 16.45 Hz, H-9b); 2.24 (ddd, 1 H, *J*=5.0 Hz, 5.15 Hz, 12.9 Hz, H-5a); 1.95 (dm, 1 H, *J*=12.9 Hz, H-5b)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

207.51 (-q, C-2); 176.62 (-q, C-10); 138.45, 138.23 (-q, C-12); 128.45, 128.39, 128.33, 127.47, 127.58, 127.35 (-CH, Ar-C); 91.23 (-CH, C-3); 77.32 (-CH, C-1); 74.27, 74.18, 69.71 (-CH, C-6, C-7, C-8); 73.76, 70.41 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 36.29 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 28.27 (-CH<sub>2</sub>, C-5)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3088, 3064, 3000, 2928, 2868, 2740, 2724, 2684, 1956, 1748, 1712, 1600, 1496, 1452, 1436, 1404, 1384, 1352, 1312, 1268, 1232, 1196, 1148, 1112, 1056, 936, 908, 852, 600, 536, 524

(2R,4S,5R,6S)-(6-Allyl-4,5-bisbenzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure (+)-**244**

50 mg (0.14 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**167** werden in 1.5 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 68 µL (0.42 mmol, 3 eq.) Allyltrimethylsilan und 27 µL (0.14 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt wird.

Ausbeute: 58 mg (0.13 mmol), 96%

Status: farbloses, viskoses Öl

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> [396.48 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23.24°, c=1.08, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.72 (m, 1 H, H-2); 5.02 (m, 2 H, H-1); 4.62 (dd, 2 H, J=13.2 Hz, 21.1 Hz, H-11); 4.54 (dd, 2 H, J=12.2 Hz, 16.8 Hz, H-11'); 4.11 (m, 2 H, H-8, H-4); 3.82 (ddd, 1 H, J=8.3 Hz, 3.8 Hz, 3.1 Hz, H-6); 3.45 (dd, 1 H, J=3.6 Hz, 3.5 Hz, H-5); 2.82 (dd, 1 H, J=15.8 Hz, 8 Hz, H-9a); 2.62 (dd, 1 H, J=15.8 Hz, 5.4 Hz, H-9b); 2.32 (m, 2 H, H-3); 20.1 (dt, 1 H, J=13.05 Hz, 8.55 Hz, H-7a); 1.84 (dt, 1 H, J=13.05 Hz, 3.75 Hz, H-7b)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

175.64 (-q, C-10); 138.24, 138.15 (-q, C-12); 134.04 (-CH, C-2); 128.34, 128.24, 127.87, 127.60, 127.57, 127.55 (-CH, Ar-C); 117.27 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 74.79 (-CH, C-5); 73.32 (-CH, C-6); 72.14 (-CH, C-8); 71.57, 70.47 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 66.94 (-CH, C-4); 39.76 (-CH<sub>2</sub>, C-3); 34.65 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 31.68 (-CH<sub>2</sub>, C-5)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

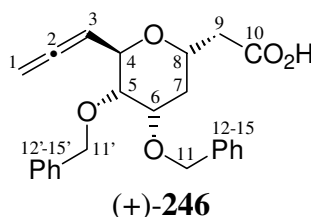
3064, 3000, 2980, 2928, 2872, 1748, 1712, 1672, 1640, 1496, 1452, 1436, 1412, 1384, 1356, 1264, 1228, 1092, 1028, 996, 920

MS (120°C)

(kein M<sup>+</sup>) 355 (0.57); 305 (7); 247 (4.3); 199 (2.4); 181 (9.4); 141 (5.2); 105 (15.6); 91 (100); 74 (11.7)

HR-MS (für M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) berechnet: 355.154480, gefunden: 355.154549

(2S,4R,5S,6R)-(4,5-Bisbenzyloxy-6-(propa-1,2-dien)-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure  
(+)-**246**



81 mg (0.23 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**167** werden in 2.5 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 68 µL (0.46 mmol, 2 eq.) 3-Trimethylsil-1-propin und 41 µL (0.23 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt wird.

Ausbeute: 86 mg (0.21 mmol), 96%

Status: farbloses Öl

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> [394.47 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.94°, c=1.01, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.15 (m, 1 H, *J*=5.65 Hz, 3.9 Hz, 2.8 Hz, H-3); 4.73 (m, 4 H, *J*=4.5 Hz, H-11, H-1); 4.58 (m, 1 H, H-4); 4.49 (s, 2 H, H-11'); 4.10 (dddd, 1 H, *J*=10.8 Hz, 7.65 Hz, 4.9 Hz, 2.4 Hz, H-8); 3.79 (m, 2 H, *J*=3 Hz, 4.4 Hz, H-6, H-5); 2.69 (dd, 1 H, *J*=15.8 Hz, 5 Hz, H-9a); 2.52 (dd, 1 H, *J*=15.8 Hz, 4.8 Hz, H-9b); 1.98 (q, 1 H, *J*=11.15 Hz, H-7ax); 1.83 (m, 1 H, *J*=12.9 Hz, H-7eq)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

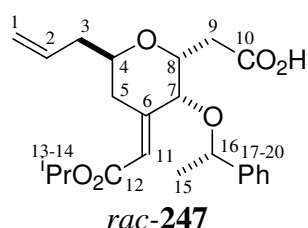
207.29 (-q, C-2); 175.99 (-q, C-10); 138.90, 138.31 (-q, C-11); 128.31, 128.23, 127.83, 127.54, 127.49, 127.44 (-CH, Ar-C); 89.23 (-CH, C-3); 77.32 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 73.42 (-CH, C-4); 73.29 (-CH, C-5); 72.85 (-CH, C-6); 72.16, 69.85 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 67.35 (-CH, C-8); 40.41 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 32.23 (-CH<sub>2</sub>, C-7)

IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3088, 3064, 3000, 2928, 2852, 1952, 1752, 1712, 1600, 1496, 1452, 1388, 1356, 1308, 1264, 1228, 1112, 1088, 1028, 992, 908, 852, 608

MS (170°C)

(kein M<sup>+</sup>) 383 (1.1); 303 (17.2); 249 (9.9); 197 (27.9); 179 (21.5); 159 (9.2); 141 (13.5); 137 (14.5); 129 (14.3); 119 (7.1); 107 (13.9); 105 (100)

6-Allyl-4-isopropoxycarbonylmethylen-3(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure  
*rac*-**247**

65 mg (0.18 mmol, 1 eq.) Lacton *rac*-**237** werden in 1.8 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 61 µL (0.54 mmol, 3 eq.) Allyltrimethylsilan und 33 µL (0.18 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequench, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt wird.

Die Signalzuordnungen konnten eindeutig mittels eines NMR-HMQC-Experiments vorgenommen werden.

Ausbeute: 68 mg (0.17 mmol), 95%

Status: farbloses, viskoses Öl

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> [402.49 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.30 (m, 5 H, Ar-H); 5.91 (s, 1 H, H-11); 5.74 (m, 1 H, H-2); 5.08 (sep, 1 H, *J*=6.3 Hz, H-13); 5.03 (m, 2 H, H-1); 4.44 (q, 1 H, *J*=6.4 Hz, H-16); 4.27 (m, 1 H, H-8); 3.87 (m, 1 H, H-4); 3.75 (dd, 1 H, H-7); 3.51 (dd, 1 H, *J*=3.25 Hz, 13.4 Hz, H-5a); 2.62 (dd + dd, 2 H, *J*=5.5 Hz, 8.3 Hz, 15.6 Hz, H-9); 2.41 (dd, 1 H, *J*=7.9 Hz, 13.3 Hz, H-5b); 2.23 (dm, 2 H, H-3); 1.46 (d, 3 H, *J*=6.4 Hz, H-15); 1.30 (d + d, 6 H, *J*=6.4 Hz, H-14)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

176.48 (-q, C-10); 165.72 (-q, C-12); 153.01 (-q, C-6); 142.70 (-q, C-17); 133.98 (-CH, C-2); 128.72, 128.64, 127.94, 126.32 (-CH, Ar-C); 117.28 (-CH<sub>2</sub>, C-1); 116.09 (-CH, C-11); 76.60 (-CH, C-8); 76.32 (-CH, C-5); 72.86 (-CH, C-4); 72.09 (-CH, C-16); 67.52 (-CH, C-13); 38.20 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 33.53 (-CH<sub>2</sub>, C-3); 32.70 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 24.13 (-CH<sub>3</sub>, C-15); 21.90 (-CH<sub>3</sub>, C-14)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

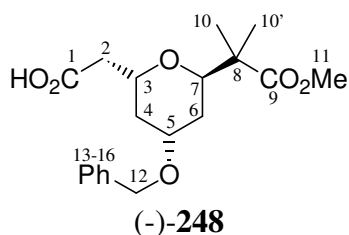
3512, 2981, 2932, 1747, 1710, 1656, 1493, 1453, 1387, 1374, 1353, 1304, 1282, 1234, 1181, 1157, 1107, 1080, 1028, 988, 911, 847, 550

**MS** (110°C)

(kein M<sup>+</sup>) 384 (1.20); 361 (1.6); 322 (1.3); 280 (9.5); 257 (5.2); 209 (11.2); 197 (9.4); 181 (6.5); 167 (25.5); 149 (5.8); 121 (5.2); 105 (100); 91 (6.5)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) berechnet: 385.201477, gefunden: 385.201499



2-((2S,4R,6R)-4-Benzoyloxy-6-carboxymethyl-tetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (-)-**248**

100 mg (0.4 mmol, 1 eq.) Lacton (+)-**44** werden in 4 mL DCM gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren werden langsam 73  $\mu\text{L}$  (0.4 mmol, 1 eq.) TMSOTf zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min. bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 0.25 mL (1.21 mmol, 3 eq.) Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal zugetropft und die Mischung im Kältebad über 2 h langsam auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gebracht. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein nahezu sauberes Produkt, welches durch eine Säulenfiltration an Silicagel mit reinem MTBE aufgereinigt wird.

Ausbeute: 139 mg (0.4 mmol), 99%

Status: farbloses, viskoses Öl

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$  [350.41 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.1^{\circ}$ ,  $c=1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.32 (m, 5 H, Ar-H); 4.56 (dd, 2 H,  $J=11.7$  Hz, 16 Hz, H-12); 3.74 (m, 1 H, H-3); 3.64 (s, 3 H, H-11); 3.63 (m, 1 H, H-5); 3.55 (dd, 1 H,  $J_{11,7}=11.65$  Hz, 1.6 Hz, H-7); 2.56 (dd, 1 H,  $J=15.7$  Hz, 8.3 Hz, H-2a); 2.44 (dd, 1 H,  $J=4.8$  Hz, 15.7 Hz, H-2b); 2.1 (m, 1 H, H-4a); 1.94 (m, 1 H, H-6a); 1.26 (m, 2 H, H-4b, H-6b); 1.17, 1.12 (je s, je 3 H, H-10)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

176.78 (-q, C-1); 175.64 (-q, C-9); 138.20 (q, C-13); 128.31, 127.51, 127.23 (-CH, Ar-C); 79.80 (-CH, C-3); 74.56 (-CH, C-5); 71.91 (-CH, C-7); 69.71 (-CH<sub>2</sub>, C-12); 51.72 (-CH<sub>3</sub>, C-11); 46.02 (-q, C-8); 40.69 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 37.38 (-CH<sub>2</sub>, C-4); 31.77 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 20.86, 20.18 (-CH<sub>3</sub>, C-10)

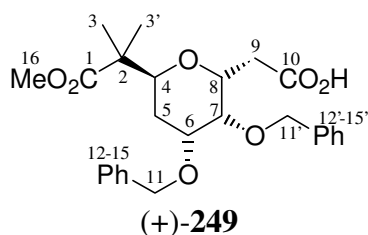
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3204, 3088, 2980, 2928, 2872, 2852, 1720, 1452, 1392, 1352, 1328, 1264, 1144, 1116, 1080, 1020, 896

**MS** (100 $^{\circ}\text{C}$ )

(kein  $\text{M}^+$ ) 319 (1.36); 290 (1.7); 259 (1.5); 244 (17.7); 212 (4.6); 182 (6.6); 166 (2.5); 141 (15.5); 117 (6.5); 91 (100); 81 (6.4)

**HR-MS** (für  $\text{M}^+-\text{OCH}_3$ ) berechnet: 319.154549, gefunden: 319.154449

2-((2S,4R,5R,6S)-4,5-Bisbenzyloxy-6-carboxymethyl-tetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (+)-**249**

100 mg (0.28 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** werden in 3 mL DCM gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren werden langsam 51  $\mu\text{L}$  (0.28 mmol, 1 eq.) TMSOTf zugetropft und die Reaktionslösung 30 min. bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 0.12 mL (0.56 mmol, 2 eq.) Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal zugetropft und die Mischung im Kältebad über 1 h langsam auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gebracht. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Ausbeute: 101 mg (0.22 mmol), 79%

Status: farbloses, viskoses Öl

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_7$  [456.53 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.5^{\circ}$ ,  $c=0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.98 (d, 1 H,  $J=11.8$  Hz, H-11'a); 4.63 (m, 3 H,  $J=11.8$  Hz, 11.8 Hz, 14.45 Hz, H-11'b, H-11); 3.68 (m, 3 H,  $J=2.4$  Hz, H-6, H-7 und H-8); 3.62 (s, 3 H, H-16); 3.59 (dd, 1 H,  $J=11.7$  Hz, 1.9 Hz, H-4); 2.70 (dd, 1 H,  $J=16.44$  Hz, 7.9 Hz, H-9a); 2.42 (dd, 1 H,  $J=16.44$  Hz, 5.3 Hz, H-9b); 1.91 (m (als q);  $J=11.7$  Hz, H-5ax); 1.72 (m, 1 H,  $J=10.9$  Hz, 3.9 Hz, H-5eq); 1.19, 1.14 (je s, je 3 H, H-3 und H-3')

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

176.87 (-q, C-1); 175.67 (-q, C-10); 138.61, 138.16 (-q, C-12); 128.41, 128.29, 128.18, 127.87, 127.66, 127.61, 127.42, 127.28 (-CH, Ar-C); 80.26 (-CH, C-4); 79.22 (-CH, C-8); 74.65 (-CH, C-7); 73.91 ( $-\text{CH}_2$ , C-11); 73.59 (-CH, C-6); 70.37 ( $-\text{CH}_2$ , C-11'); 46.25 (-q, C-2); 36.73 ( $-\text{CH}_2$ , C-9); 26.18 ( $-\text{CH}_2$ , C-5); 20.98, 20.23 ( $-\text{CH}_3$ , C-3)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

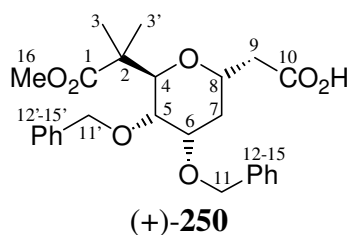
3688, 3604, 3512, 3432, 3400, 3364, 3268, 3088, 3064, 3000, 3976, 2952, 2876, 1720, 1644, 1600, 1496, 1452, 1436, 1392, 1364, 1324, 1264, 1232, 1140, 1088, 1028, 996, 940, 912, 880, 848, 596, 544

**MS** ( $120^{\circ}\text{C}$ )

465 (1.91,  $\text{M}^+$ ); 425 (1.9); 365 (8.2); 347 (3.2); 333 (3.2); 259 (6.2); 241 (14.6); 227 (2); 199 (15); 181 (8.6); 141 (5.2); 131 (7.2); 105 (11.5); 91 (100); 77 (4.9)

**HR-MS** berechnet: 456.214804, gefunden: 456.217682

2-((2R,3S,4S,6S)-3,4-Bisbenzyloxy-6-carboxymethyl-tetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (+)-**250**



50 mg (0.14 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**167** werden in 1.5 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 86 µL (0.423 mmol, 3 eq.) Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal und 27 µL (0.14 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Ausbeute: 59 mg (1.3 mmol), 92%

Status: hellgelbes Öl

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub> [465.53 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +37.1°, c=1.08, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.62 (dd, 2 H, J=12.05 Hz, 16.05 Hz, H-11'); 4.51, 4.34 (je d, je 1 H, J=11.1 Hz, H-11); 4.39 (bdd, J=6.5 Hz, 13.7 Hz, H-8); 4.30 (d, 1 H, J=9.3 Hz, H-4); 4.03 (dd, 1 H, J=6.5 Hz, 3.15 Hz, H-6); 3.41 (s, 3 H, H-16); 3.40 (dd, 1 H, J=2.65 Hz, 15.55 Hz, H-5); 3.17 (dd, 1 H, J=5.8 Hz, 15.8 Hz, H-9a); 2.76 (dd, 1 H, J=15.8 Hz, 5.9 Hz, H-9b); 2.01 (ddd, 1 H, J=14.3 Hz, 4 Hz, 1.5 Hz, H-7ax); 1.86 (ddd, 1 H, J=14.3 Hz, 6.9 Hz, 3 Hz, H-7eq); 1.19, 1.15 (je s, je 3 H, H-2)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

176.90, 176.80 (-q, C-1, C-10); 138.55, 137.63 (-q, C-12); 128.97, 128.38, 128.17, 128.14, 128.07, 127.63, 127.49, 127.47 (-CH, Ar-C); 77.50 (-CH, C-4); 71.90 (-CH<sub>2</sub>, C-11'); 71.85 (-CH, C-8); 71.55 (-CH, C-5); 70.83 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 68.85 (-CH, C-6); 51.37 (-CH<sub>3</sub>, C-16); 44.58 (-q, C-2); 38.09 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 26.89 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 22.86, 21.84 (-CH<sub>3</sub>, C-3)

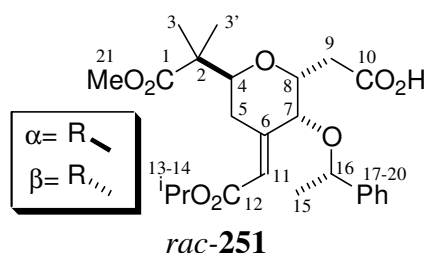
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3088, 3064, 3000, 2948, 2876, 1712, 1496, 1452, 1432, 1388, 1364, 1264, 1228, 1148, 1116, 1092, 1028, 908

MS (120°C)

456 (0.49, M<sup>+</sup>); 365 (1.8); 333 (1.8); 306 (0.6); 259 (15.9); 199 (4.1); 181 (5.4); 141 (6.6); 105 (11.3); 91 (100); 77 (2.5)

HR-MS berechnet: 456.214804, gefunden: 456.214722

2-[6-Carboxymethyl-4-isopropoxycarbonylmethylen-5-(1-phenylethoxy)-tetrahydropyran-2-yl]-2-methylpropionsäuremethylester *rac*-**251**

60 mg (0.17 mmol, 1 eq.) Lacton *rac*-**237** werden in 1.6 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 103 µL (0.5 mmol, 3 eq.) Isobuttersäuremethylestertrimethylsilylketenacetal und 32 µL (0.18 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Die Signalzuordnungen konnten eindeutig mittels eines NMR-HMQC-Experiments vorgenommen werden.

Ausbeute: 74 mg (0.16 mmol), 95%

Status: farbloses, viskoses Öl, untrennbares Epimerengemisch ( $\alpha$ : $\beta$  = 6:1)

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> [462.53 g/mol]

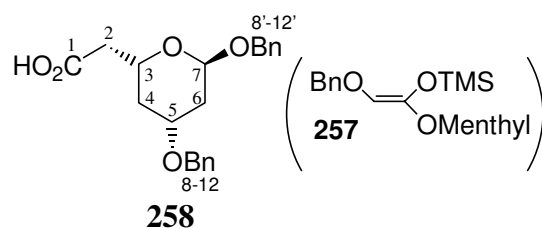
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS; Daten für  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ - Anomer aus Mischspektrum)  
 7.3 (m, 5 H, Ar-H); 7.00 (bs, -CO<sub>2</sub>H); 6.01 (s, 0.85 H, H-11 $\alpha$ ); 5.60 (s, 0.15 H, H-11 $\beta$ ); 5.08 (sep, 1 H,  $J$ =5.75 Hz, H-13); 4.49 (q, 0.85 H,  $J$ =6.25 Hz, H-15 $\alpha$ ); 4.43 (m, 1 H, H-8); 4.32 (q, 0.15 H,  $J$ =6.55 Hz, H-15 $\beta$ ); 3.91 (d, 1 H,  $J$ =6.8 Hz, H-7); 3.84 (dd, 1 H,  $J$ =12.2 Hz, H-5 $\alpha$ ); 3.81 (m, 1 H, H-4); 3.73 (s, 0.55 H, H-21 $\beta$ ); 3.67 (d, 0.85 H,  $J$ =3.4 Hz, H-5 $\alpha$ ); 3.64 (d, 0.15 H,  $J$ =4 Hz, H-5 $\beta$ ); 3.61 (s, 2.45 H, H-21 $\alpha$ ); 2.65 (m, 1 H, H-9 $\alpha$ ); 2.54 (m, 1 H, H-9 $\beta$ ); 2.28 (dd, 0.15 H, H-5 $\beta$ ); 1.84 (dd, 0.85 H,  $J$ =12.2 Hz, H-5 $\beta$ ); 1.45 (d, 3 H, H-15); 1.31 (dd, 6 H, H-14); 1.11 (s, 6 H, H-3)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT; Daten für  $\alpha$ -Anomer aus Mischspektrum)  
 176.60 (-q, C-10); 174.04 (-q, C-1); 165.84 (-q, C-12); 153.55 (-q, C-6); 142.95 (-q, C-17); 128.63, 127.89, 126.04 (-CH, Ar-C); 114.19 (-CH, C-11); 77.54 (-CH, C-7); 76.25 (-CH, C-8); 75.60 (-CH, C-4); 72.94 (-CH, C-16); 67.40 (-CH, C-13); 46.03 (-q, C-2); 33.80, 30.48 (-CH<sub>2</sub>, C-5, C-9); 27.27 (-CH<sub>3</sub>, C-3); 24.21 (-CH<sub>3</sub>, C-15); 21.89 (-CH<sub>3</sub>, C-14)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3513, 2982, 1711, 1657, 1436, 1374, 1353, 1192, 1155, 1107, 1029, 888, 830

**MS** (140°C)  
 (kein M<sup>+</sup>) 444 (1.23, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O); 357 (2.2); 340 (19.1); 297 (3); 239 (6.1); 227 (12.1); 195 (4.9); 166 (12); 149 (4.1); 121 (2.9); 105 (100); 73 (10.9)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) berechnet: 444.214813, gefunden: 444.214804

(2R,4R,6S)-(4,6-Bisbenzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure **258**

50 mg (0.2 mmol, 1 eq.) Lacton (+)-**44** und 126 mg (0.3 mmol, 1.5 eq.) Ketenacetal **257** werden in 2 mL Acetonitril gelöst und bei  $-40^{\circ}\text{C}$  mit  $38\mu\text{L}$  (0.21 mmol, 1.05 eq.) TMSOTf versetzt. Nach 1 h bei  $-30^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. beendet, mit MTBE verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 2:5).

Ausbeute: 30 mg (0.084 mmol), 42.1%

Status: farbloses Öl, untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha:\beta = 10:1$ )

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$  [356.41 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.05 (d, 1 H,  $J=2.9$  Hz, H-7); 4.72, 4.41 (je d, je 1 H,  $J=11.7$  Hz, H-8); 4.53 (s, 2 H, H-8'); 4.30 (dddd, 1 H,  $J=2$  Hz, 4.25 Hz, 8.65 Hz, H-3); 3.98 (m, 1 H, H-5); 2.61 (dd, 1 H,  $J=8.8$  Hz, 15.7 Hz, H-2a); 2.52 (dd, 1 H,  $J=4.4$  Hz, 15.7 Hz, H-2b); 2.23, 2.18, (je m, je 1 H, H-6); 1.58 (ddd, 1 H,  $J=3.6$  Hz, 11.4 Hz, 12.65 Hz, H-6a); 1.38 (m, 1 H, H-6b)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT)

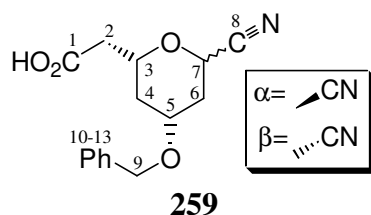
176.16 (-q, C1); 138.38, 137.70 (-q, C-9); 128.37, 128.09, 127.67, 127.56 (-CH, Ar-C); 97.04 (-CH, C-7); 70.66 (-CH, C-3); 70.05, 68.68 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 64.56 (-CH, C-3); 49.37 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 37.46, 36.19 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

3513, 3066, 2999, 2932, 2359, 1714, 1603, 1496, 1454, 1360, 1265, 1230, 1162, 1115, 1069, 1025, 973, 909

**MS** ( $150^{\circ}\text{C}$ )

355 (0.61,  $\text{M}^+\text{-H}$ ); 264 (2.5); 250 (12.4); 181 (3); 159 (14); 141 (100); 105 (45.6)

(2R,4R)-(4-Benzyloxy-6-cyano-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure **259**

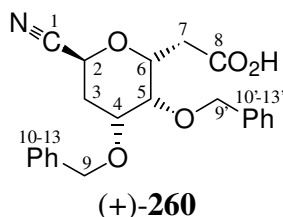
100 mg (0.4 mmol, 1 eq.) Lacton (+)-**44** werden in 4 mL DCM gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Unter Rühren werden langsam 73  $\mu\text{L}$  (0.4 mmol, 1 eq.) TMSOTf zugetropft und die Reaktionslösung 30 min. bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend werden 0.15 mL (1.21 mmol, 3 eq.) Trimethylsilylcyanid zugetropft und die Mischung im Kältebad über 2 h langsam auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gebracht. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Ausbeute: 85 mg (0.31 mmol), 77%

Status: farbloses, viskoses Öl, 4:3-Anomerengemisch

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$  [275.30 g/mol]

- $^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS; Daten für  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Anomer aus Mischspektrum)  
 7.35 (m, 9 H, Ar-H); 4.92 (dd, 1 H,  $J=4.4$  Hz, H-7 $\alpha$ ); 4.58 (dd, 2 H,  $J=17.3$  Hz, 11.4 Hz, H-9 $\alpha$ ); 4.56 (s, 1.5 H, H-9 $\beta$ ); 4.26 (m, 1 H, H-3 $\alpha$ ); 4.21 (dd, 0.75 H,  $J=12.2$  Hz, 2.35 Hz, H-7 $\beta$ ); 3.91 (m, 1 H, H-5 $\alpha$ ); 3.80 (m, 0.75 H, H-3 $\beta$ ); 3.57 (m, 0.75 H, H-5 $\beta$ ); 2.66 (dd, 1 H,  $J=23.3$  Hz, 7.4 Hz, H-2 $\alpha\alpha$ ); 2.66 (dd, 0.75 H,  $J=7.8$  Hz, 1.4 Hz, H-2 $\alpha\beta$ ); 2.53 (dd, 1 H,  $J=23.3$  Hz, 5.3 Hz, H-2 $\beta\alpha$ ); 2.53 (dd, 0.75 H,  $J=7.8$  Hz, 2 Hz, H-2 $\beta\beta$ ); 2.33 (m, 10.75 H,  $J=12.65$  Hz, 2.25 Hz, H-6 $\alpha\beta$ ); 2.23 (m, 2 H, H-6 $\alpha$ ); 2.13 (m, 0.75 H,  $J=2.15$  Hz, 12.65 Hz, H-2.15 Hz, H-6 $\beta\beta$ ); 1.79 (m, 1.75 H, H-4 $\alpha\alpha$  + H-4 $\alpha\beta$ ); 1.38 (m, 1.75 H, H-4 $\beta\alpha$  + H-4 $\beta\beta$ )
- $^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DEPT; Daten für  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Anomer aus Mischspektrum)  
 175.49 (-q, C-1); 137.68 + 137.59 (je -q, C-10); 128.48, 128.46, 127.86, 127.84, 127.60 und 127.53 (je -CH, C-11, C-12, C-13); 117.11 + 116.91 (je -q, C-8); 73.04 + 72.23 (je -CH, C-5); 70.95 + 70.18 (je -CH, C-3); 70.36 + 70.00 (je  $-\text{CH}_2$ , C-9); 63.90 + 63.66 (je -CH, C-7); 40.30 + 40.25 (je  $-\text{CH}_2$ , C-2); 36.95 + 36.66 (je  $-\text{CH}_2$ , C-4); 35.59 + 34.29 (je  $-\text{CH}_2$ , C-6)
- IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)  
 3680, 3500, 3088, 3064, 3000, 2976, 2952, 2928, 2868, 2580, 1716, 1668, 1652, 1604, 1496, 1452, 1432, 1388, 1364, 1312, 1264, 1228, 1164, 1120, 1080, 1028, 976, 928, 908, 864, 844, 592
- MS** ( $130^{\circ}\text{C}$ )  
 275 (3.86,  $\text{M}^+\text{-H}$ ); 183 (1.6); 169 (8.4); 142 (8.2); 124 (8.6); 107 (83); 91 (100); 79 (10.9); 77 (6.4)
- HR-MS** (für  $\text{M}^+\text{-H}$ ) berechnet: 275.115758, gefunden: 275.115509

(2R,3S,4R,6S)-(3,4-Bisbenzyloxy-6-cyano-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure (+)-**260**

0.3 g (0.84 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** werden in 8.4 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 0.26 mL (2.1 mmol, 2.5 eq.) Trimethylsilylcyamid und 0.16 mL (0.845 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 2 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Ausbeute: 240 mg (0.63 mmol), 75%

Status: farbloses, hochviskoses Öl

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N [381.43 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +27.6°, c = 1.13, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.95, 4.61 (je d, je 1 H, *J* = 11.42 Hz, H-9); 4.90 (dd, 1 H, *J* = 1.5 Hz, 5.5 Hz, H-2); 4.67 (s, 2 H, H-9); 4.18 (ddd (als dt); 1 H, *J* = 6.6 Hz, 6.65 Hz, H-6); 3.96 (ddd, 1 H, *J* = 11.9 Hz, 4.15 Hz, 2.4 Hz, H-4); 3.88 (bs, 1 H, H-5); 2.68 (dd, 1 H, *J* = 16.7 Hz, 6.8 Hz, H-7a); 2.57 (dd, 1 H, *J* = 16.7 Hz, 6.4 Hz, H-7b); 2.44 (ddd, 1 H, *J* = 5.6 Hz, 11.9 Hz, 13.05 Hz, H-3a); 2.02 (m, 1 H, *J* = 13.05 Hz, 4.15 Hz, H-3b)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

175.10 (-q, C-8); 137.79, 137.60 (-q, C-10); 128.52, 128.43, 128.40, 127.89, 127.89, 127.40 (-CH, Ar-C); 116.95 (-q, C-1); 75.35 (-CH, C-6); 74.48 (-CH<sub>2</sub>, C-9'); 73.20 (-CH, C-5); 72.80 (-CH, C-4); 71.06 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 63.67 (-CH, C-2); 35.85 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 28.83 (-CH<sub>2</sub>, C-3)

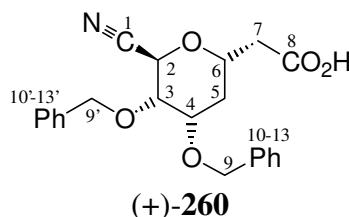
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3088, 3068, 3000, 2976, 2936, 2904, 1712, 1496, 1452, 1436, 1408, 1388, 1364, 1336, 1308, 1264, 1232, 1148, 1108, 1076, 1040, 1004, 928, 908, 848

**MS** (80°C)

(kein M<sup>+</sup>) 373 (1); 291 (1.3); 166 (1); 156 (0.9); 139 (2.2); 116 (2.3); 105 (5.5); 91 (5); 77 (4.6); 73 (100)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) berechnet: 363.146820, gefunden: 363.147058

(2S,4S,4S,6S)-(4,5-Bisbenzyloxy-6-cyano-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure (+)-**260**

50 mg (0.14 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**167** werden in 1.5 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 53 µL (0.423 mmol, 3 eq.) Trimethylsilylcyanid und 27 µL (0.14 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Ausbeute: 44 mg (0.12 mmol), 82%

Status: farbloses, viskoses Öl

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N [381.43 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +11.2°, c = 1.08, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.80 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz, H-2); 4.70 (dd, 2 H, *J* = 20.3 Hz, 12.15 Hz, H-9); 4.55 (dd, 2 H, *J* = 21 Hz, 11.7 Hz, H-9'); 4.25 (m, 1 H, H-6); 3.95 (ddd, 1 H, *J* = 10.3 Hz, 5.8 Hz, 2.75 Hz, H-4); 3.82 (dd (als t), 1 H, *J* = 2.5 Hz, H-3); 2.73 (dd, 1 H, *J* = 16.2 Hz, 7.4 Hz, H-7a); 2.57 (dd, 1 H, *J* = 16.3 Hz, 5.4 Hz, H-7b); 2.01 (d, 1 H, *J* = 5 Hz, H-5a); 1.98 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-5b)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

175.09 (-q, C-8); 137.65, 137.20 (-q, C-10); 128.51, 128.49, 128.47, 127.91, 127.83, 127.25 (-CH, Ar-C); 115.52 (-q, C-1); 73.69, 72.90 (-CH, C-3, C-4); 72.78, 70.70 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 68.15 (-CH, C-2); 66.21 (-CH, C-6); 31.48, 28.65 (-CH<sub>2</sub>, C-5, C-7)

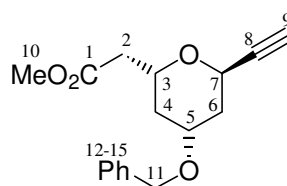
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3088, 3064, 3040, 2928, 2868, 1744, 1716, 1496, 1452, 1404, 1360, 1316, 1272, 1232, 1176, 1112, 1056, 1000, 964, 936, 916, 876, 592

MS (120°C)

(kein M<sup>+</sup>) 350 (1.08); 319 (3.4); 279 (5.7); 247 (3.7); 199 (7.3); 167 (9.4); 149 (24.8); 105 (31.2); 91 (100); 77 (21)



(2R,4R,6R)-(4-Benzyloxy-6-ethinyl-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäuremethylester **264****264**

75 mg (0.3 mmol, 1 eq.) Lacton (+)-**44** werden in 1.5 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 260 µL (0.91 mmol, 3 eq.) Tri(*n*-butyl)-stannylacetylen und 57 µL (0.31 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 4 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf RT erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird MTBE zugegeben, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen dreimal mit MTBE reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> eingengt und das Rohprodukt in 1 mL THF gelöst. Bei 0°C wird 1 mL einer Lösung von Diazomethan in Et<sub>2</sub>O zugegeben, 10 min. gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von 2 mL Wasser abgebrochen. Dreimaliges Ausschütteln der wäßrigen Phase, gefolgt von Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> ergibt nach Konzentration am Rotationsverdampfer ein Rohprodukt, welches an Kieselgel chromatographiert wird (MTBE-CH 1:4).

Ausbeute: 40 mg (0.14 mmol), 46%

Status: farbloses Öl, untrennbares Anomerengemisch (16:1)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> [288.34 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.34 (m, 5 H, Ar-H); 4.85 (m, 1 H, H-7); 4.56 (s, 2 H, H-11); 4.35 (m, 1 H, H-3); 3.96 (m, 1 H, H-5); 3.7 (s, 3 H, H-10); 2.61 (dd, 1 H, *J*=7.5 Hz, 15.3 Hz, H-2a); 2.51 (dm 1 H, *J*=2.25 Hz, H-9); 2.47 (dd, 1 H, *J*=5.65 Hz, 15.3 Hz, H-2b); 1.68, 1.32 (je bm, je 2 H, H-4, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

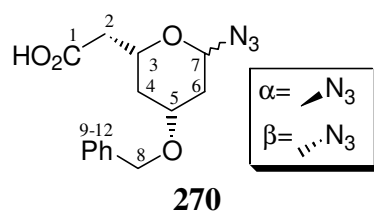
171.15 (-q, C-1); 138.35 (-q, C-12); 128.38, 127.59, 127.56 (-CH, Ar-C); 75.21 (-q, C-8); 71.42, 67.80, 64.30 (-CH, C-3, C-5, C-7); 70.01 (-CH<sub>2</sub>, C-11); 51.71 (-CH<sub>3</sub>, C-10); 40.76 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 37.77, 36.30 (-CH<sub>2</sub>, C-4, C-6)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3674, 3305, 2999, 2955, 2930, 2872, 1736, 1603, 1496, 1453, 1439, 1362, 1324, 1264, 1230, 1159, 1115, 1071, 985, 917, 879, 522

**MS-FAB** 289 (M<sup>+</sup> + H); 241; 199; 181; 154 (100%); 137

## 7.8. Versuche zu Kap. 5.7.

(2R,4R)-(6-Azido-4-benzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäure **270**

70 mg (0.28 mmol, 1 eq.) Lacton (+)-**44** werden in 3 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 112 µL (0.85 mmol, 3 eq.) Trimethylsilylazid und 53 µL (0.29 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die farblose Lösung mit 1 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gequenchet, mit wenig MTBE verdünnt und auf RT gebracht. Nach Zusatz von 2 mL NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. und Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Säulenfiltration an Silicagel (MTBE) chromatographiert.

Ausbeute: 68 mg (0.23 mmol), 83%

Status: farbloses, viskoses Öl, untrennbares Anomerengemisch ( $\alpha$ : $\beta$  = 7:1)

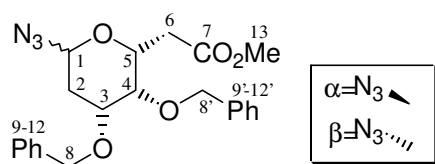
C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [291.30 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS; Daten für  $\alpha$ -Anomer aus Mischspektrum)  
 5.53 (d, 1 H,  $J$ =3.5 Hz, H-1); 4.53 (dd, 2 H,  $J$ =11.8 Hz, 14.45 Hz, H-8); 4.35 (m, 1 H, H-5); 3.81 (m, 1 H, H-3); 2.63 (dd, 1 H,  $J$ =8.15 Hz, 15.7 Hz, H-6a); 2.53 (dd, 1 H,  $J$ =4.9 Hz, 15.7 Hz, H-6b); 2.11 (dm, 2 H, H-2); 1.52 (m, 2 H, H-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT; Daten für  $\alpha$ -Anomer aus Mischspektrum)  
 176.46 (-q, C-7); 138.06 (-q, C-9); 128.40, 127.68, 127.55 (-CH, Ar-C); 87.68 (-CH, C-1); 72.62 (-CH, C-5); 70.04 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 69.91 (-CH, C-3); 40.52 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 37.02 (-CH<sub>2</sub>, C-2); 35.32 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3512, 2999, 2928, 2115, 1715, 1496, 1451, 1360, 1319, 1296, 1234, 1162, 1084, 1028, 966, 909, 844

**MS** (130°C)  
 (kein M<sup>+</sup>); 249 (9.47, M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>); 231 (4); 197 (5.2); 176 (17); 157 (40.1); 141 (93.3); 124 (27.9); 107 (100)

(2R,3S,4R)-(6-Azido-3,4-Bisbenzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)ethansäuremethylester **272****272**

60 mg (0.17 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** werden in 1.7 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 67 µL (0.51 mmol, 3 eq.) Trimethylsilylazid und 32 µL (.018 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1.5 mL Methanol abgebrochen, das Eisbad wird entfernt und die Reaktion 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird MTBE zugegeben, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen dreimal mit MTBE reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> eingengt und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3).

Ausbeute: 65 mg (0.16 mmol), 93%

Status: farbloses, viskoses Öl, trennbares Epimerengemisch 1:1

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [411.46 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Daten für α-Anomer)  
 7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.52 (d, 1 H, *J*=3.6 Hz, H-1); 4.95, 4.63 (je d, je 1 H, *J*=11.55 Hz, H-9); 4.61 (s, 2 H, H-9'); 4.27 (m, 1 H, H-5); 3.85 (ddd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 4.4 Hz, 11.8 Hz, H-3); 3.78 (bs, 1 H, H-4); 3.63 (s, 3 H, H-8); 2.71 (dd, 1 H, *J*=7.8 Hz, 16.2 Hz, H-6a); 2.46 (dd, 1 H, *J*=5.8 Hz, 16.2 Hz, H-6b); 2.22 (ddd, 1 H, *J*=4.25 Hz, 12 Hz, 12.8 Hz, H-2a); 1.85 (ddd, 1 H, *J*=1.3 Hz, 4.4 Hz, 12.8 Hz, H-2b)

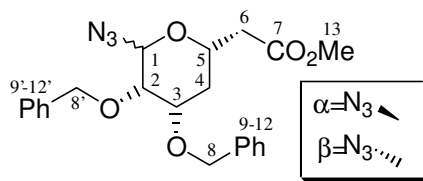
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)  
 171.09 (-q, C-7); 138.23, 138.09 (-q, C-10); 128.48, 128.44, 128.33, 127.75, 127.72, 127.32 (-CH, Ar-C); 87.68 (-CH, C-1); 74.38, 73.53, 69.76 (-CH, C-3, C-4, C-5); 74.23, 70.69 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 51.73 (-CH<sub>3</sub>, C-8); 36.28 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 29.79 (-CH<sub>2</sub>, C-2)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)  
 3066, 2999, 2952, 2360, 2116, 1735, 1496, 1438, 1356, 1315, 1295, 1265, 1230, 1176, 1151, 1110, 1088, 1044, 1027, 985, 909, 599, 569

**MS** (140°C)  
 (kein M<sup>+</sup>) 383 (0.94, M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>); 369 (4.16, M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>); 277 (68); 171 (100); 153 (34.2); 107 (64.7)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>) berechnet:369.170199, gefunden: 369.170441

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Daten für β-Anomer)  
 7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.97, 4.64 (je d, je 1 H, *J*=11.65 Hz, H-9); 4.83 (d, 1 H, *J*=3.25 Hz, H-1); 4.64, 4.60 (je d, je 1 H, *J*=11.8 Hz, H-9'); 4.13 (dd, 1 H, *J*=5.25 Hz, 8.25 Hz, H-5); 3.96 (ddd, 1 H, *J*= 2.5 Hz, 4.5 Hz, 11.9 Hz, H-3); 3.74 (m, 1 H, H-4); 3.63 (s, 3 H, H-8); 2.71 (dd, 1 H, *J*=8.4 Hz, 16.2 Hz, H-6a); 2.37 (dd, 1 H, *J*=5.15 Hz, 16.2 Hz, H-6b); 2.19 (ddd, 1 H, *J*=3.75 Hz, 12.15 Hz, H-2a); 2.02 (m, 1 H, H-2b)

(2S,4S,5S)-(6-Azido-4,5-bisbenzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethansäuremethylester **273****273**

60 mg (0.17 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**167** werden in 1.7 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und auf -35°C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 67 µL (0.51 mmol, 3 eq.) Trimethylsilylazid und 32 µL (.018 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt und 1 h gerührt; dabei soll sich die Reaktion auf -20°C erwärmen. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1.5 mL Methanol abgebrochen, das Eisbad wird entfernt und die Reaktion 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird MTBE zugegeben, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen dreimal mit MTBE reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> eingengt und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:3).

Ausbeute: 64 mg (0.16 mmol), 93%

Status: farbloses, viskoses Öl, trennbares Anomerengemisch ( $\alpha$ : $\beta$  = 6:1)

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [411.46 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Daten für  $\alpha$ -Anomer)

7.32 (m, 10 H, Ar-H); 5.37 (d, 1 H,  $J$ =1.7 Hz, H-1); 4.75, 4.68 (je d, je 1 H,  $J$ =12.2 Hz, H-9); 4.52, 4.49 (je d, je 1 H,  $J$ =14.1 Hz, H-9'); 4.32 (dddd, 1 H, H-4); 3.77 (ddd, 1 H,  $J$ =2.9 Hz, 4.5 Hz, 11.8 Hz, H-3); 3.70 (s, 3 H, H-8); 3.51 (d, 1 H,  $J$ =1.7 Hz, H-2); 2.69 (dd, 1 H,  $J$ =8.4 Hz, 15.7 Hz, H-6a); 2.51 (dd, 1 H,  $J$ =4.75 Hz, 15.7 Hz, H-6b); 1.90 (m, 2 H, H-4)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

170.85 (-q, C-7); 138.11, 137.99 (-q, C-10); 128.38, 128.36, 127.84, 127.74, 127.63, 127.39 (-CH, Ar-C); 88.77 (-CH, C-1); 72.87, 70.36 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 72.84, 72.51, 67.72 (-CH, C-2, C-3, C-5); 51.74 (-CH<sub>3</sub>, C-8); 40.32 (-CH<sub>2</sub>, C-6); 31.66 (-CH<sub>2</sub>, C-4)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3066, 2999, 2954, 2931, 2458, 2113, 1736, 1603, 1496, 1454, 1439, 1354, 1323, 1243, 1170, 1122, 1060, 1028, 1014, 960, 910, 606, 567

**MS** (150°C)

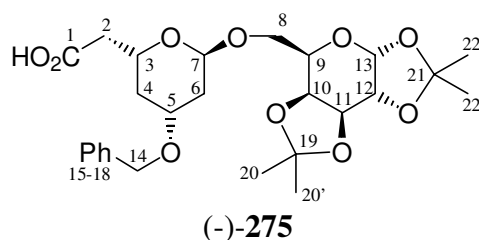
(kein M<sup>+</sup>) 383 (1.01, M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>); 369 (1.44, M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>); 320 (2); 277 (66.8); 181 (39.8); 160 (63.2); 142 (100); 105 (76.2)

**HR-MS** (für M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>) berechnet: 369.170199, gefunden: 369.170105

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, Daten für  $\beta$ -Anomer)

7.32 (m, 10 H, Ar-H); 4.91, 4.83 (je s, je 1 H,  $J$ =11.55 Hz, H-9); 4.55, 4.50 (je d, je 1 H,  $J$ =12.05 Hz, H-9'); 4.31 (d, 1 H,  $J$ =1.1 Hz, H-1); 3.91 (m, 1 H, H-5); 3.81 (m, 1 H, H-2); 3.69 (s, 3 H, H-8); 3.53 (m, 1 H, H-3); 2.78 (dd, 1 H,  $J$ =7.25 Hz, 15.95 Hz, H-6a); 2.54 (dd, 1 H,  $J$ =6.8 Hz, 15.95 Hz, H-6b); 1.92 (m, 2 H, H-4)

[4-Benzyloxy-6-(2,2,7,7-tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*;4',5'*d*]pyran-5-ylmethoxy)-tetrahydropyran-2-yl]-ethansäure (-)- **275**



50 mg (0.2 mmol, 1.0 eq.) Lacton (+)-**44** und 52 mg (0.2 mmol, 1.0 eq.) 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-galacto-1,5-pyranose werden in 2 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und bei -40°C mit 36  $\mu$ L (0.2 mmol, 1.0 eq.) TMSOTf versetzt. Nach 15 min. bei -40°C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. abgebrochen. Bei RT wird ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben, das Gemisch mit MTBE verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Silicalgel chromatographiert (MTBE-CH 1:1).

Ausbeute: 55 mg (0.11 mmol), 54%

Status: farbloses, viskoses Öl

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub> [508.56 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = -93.9^\circ$ ,  $c = 1.06$ , CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.31 (m, 5 H, Ar-H); 5.54 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz, H-13); 5.02 (d, 1 H,  $J = 2.7$  Hz, H-7); 4.60 (dd, 1 H,  $J = 2.4$  Hz, 7.9 Hz, H-11); 4.54 (s, 1 H, H-14); 4.31 (dd, 1 H,  $J = 2.4$  Hz, 5 Hz, H-12); 4.23 (m, 1 H, H-3); 4.21 (dd, 1 H,  $J = 1.9$  Hz, 7.9 Hz, H-10); 3.97, 3.91 (je m, je 1 H, H-5, H-9); 3.85 (dd, 1 H,  $J = 5$  Hz, 10.4 Hz, H-8a); 3.54 (dd, 1 H,  $J = 7.15$  Hz, 10.4 Hz, H-8b); 2.61 (dd, 1 H,  $J = 7.9$  Hz, 15.8 Hz, H-2a); 2.48 (dd, 1 H,  $J = 5.3$  Hz, 15.8 Hz, H-2b); 2.27, 2.13 (je m, je 1 H, H-4a, H-6a); 1.54, 1.33 (je m, je 1 H, H-4b, H-6b); 1.53, 1.43, 1.34, 1.31 (je s, je 3 H, H-20, H-22)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

175.78 (-q, C-1); 138.48 (-q, C-15); 128.34, 127.58, 127.51 (-CH, Ar-C); 109.32, 108.53 (-q, C-19, C-21); 97.99, 96.27 (-CH, C-7, C-13); 71.28, 70.55, 70.47, 64.39 (-CH, C-9, C-10, C-11, C-12); 70.61 (-CH, C-5); 69.91, 65.63 (-CH<sub>2</sub>, C-8, C-14); 67.25 (-CH, C-3); 40.42, 37.41, 36.03 (-CH<sub>2</sub>, C-2, C-4, C-6); 26.04, 25.90, 24.96, 24.39 (-CH<sub>3</sub>, C-20, C-22)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3689, 3512, 2993, 2937, 1714, 1602, 1496, 1454, 1384, 1307, 1256, 1230, 1165, 1116, 1070, 1003, 986, 908, 864, 512

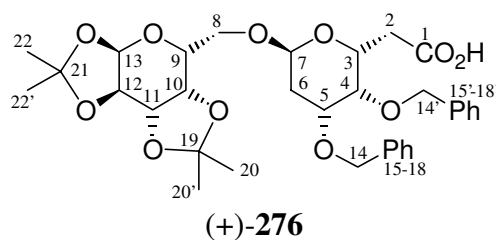
**MS-FAB** (RT)

531 (100, M<sup>+</sup>+Na); 508 (M<sup>+</sup>); 259; 249; 154

**HR-MS**

berechnet: 508.230, gefunden: 508.222

[3,4-Bisbenzyloxy-6-(2,2,7,7-tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*;4',5'*d*]pyran-5-ylmethoxy)-tetrahydropyran-2-yl]-ethansäure (+)-**276**



50 mg (0.14 mmol, 1 eq.) Lacton (-)-**170** und 37 mg (0.14 mmol, 1 eq.) 1,2:3,4-Di-isopropyliden- $\alpha$ -D-galacto-1,5-pyranose werden in 2 mL CH<sub>3</sub>CN gelöst und bei -40°C mit 26  $\mu$ L (0.2 mmol, 1 eq.) TMSOTf versetzt. Nach 15 min. bei -40°C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. abgebrochen. Bei RT wird ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben, das Gemisch mit MTBE verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Silicalgel chromatographiert (MTBE-CH 1:1).

Ausbeute: 34 mg (0.055 mmol), 39.3%

Status: farbloses, viskoses Öl

C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>11</sub> [614.68 g/mol]

$[\alpha]_D^{20} = +5.5^\circ$ , c=1, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.51 (d, 1 H, *J*=5 Hz, H-13); 5.02 (d, 1 H, *J*=3.0 Hz, H-7); 4.97, 4.54 (je d, je 1 H, *J*=11.55 Hz, H-14); 4.64, 4.61 (je d, je 1 H, *J*=11.65 Hz, H-14'); 4.60 (dd, 1 H, *J*=2.5 Hz, 7.7 Hz, H-11); 4.29 (dd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 4.9 Hz, H-12); 4.21 (d, 1 H, *J*=1.9 Hz, 7.9 Hz, H-10); 4.18 (dd, 1 H, *J*=6.7 Hz, H-3); 4.00 (ddd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 4.5 Hz, 11.9 Hz, H-5); 3.94 (ddd, 1 H, *J*=2.65 Hz, 6.55 Hz, 8.0 Hz, H-9); 3.80 (m, 1 H, H-4); 3.75 (dd, 1 H, *J*=6.9 Hz, 10.8 Hz, H-8a); 3.66 (dd, 1 H, *J*=6.25 Hz, 10.8 Hz, H-8b); 2.68 (dd, 1 H, *J*=7.3 Hz, 16.45 Hz, H-2a); 2.50 (dd, 1 H, *J*=6.0 Hz, 16.45 Hz, H-2b); 2.19, 2.04 (je m, je 1 H, H-6a, H-6b); 1.51, 1.42, 1.33, 1.31 (je s, je 3 H, H-20, H-22)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

174.84 (-q, C-1); 138.48, 138.35 (-q, C-15); 128.52, 128.41, 128.35, 127.71, 127.54, 127.30 (-CH, Ar-C); 109.35, 108.55 (-q, C-19, C-21); 97.61, 96.29 (-CH, C-7, C-13); 74.88, 73.99 (-CH, C-4, C-5); 74.27, 70.61 (-CH<sub>2</sub>, C-14); 71.05, 70.65, 70.63, 65.91 (-CH, C-9, C-10, C-11, C-12); 67.47 (-CH, C-3); 65.82 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 36.27, 30.56 (-CH<sub>2</sub>, C-2, C-6); 26.06, 25.94, 24.91, 24.50 (-CH<sub>3</sub>, C-20, C-22)

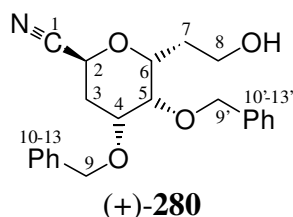
**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3512, 3066, 2993, 2930, 1747, 1714, 1496, 1454, 1437, 1384, 1356, 1308, 1257, 1166, 1116, 1070, 1046, 1027, 1001, 908, 864, 513

**MS-FAB** (RT)

636 ((M<sup>+</sup>-1)+Na); 355; 326; 280; 247; 221 (100)

## 7.9. Versuche zu Kap. 5.8.

(2R,3S,4R,6S)-(3,4-Bisbenzyloxy-6-cyano-tetrahydropyran-2-yl)-ethanol (+)- **280**

1.14 g (3 mmol, 1 eq.) Cyanid (+)-**260** werden in 15 mL THF gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 4.5 mL (4.5 mmol, 1.5 eq.)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1M Lösung in THF) versetzt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und 30 min. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden bei 0°C vorsichtig 3.6 mL (18 mmol, 4.5 eq.) 20%ige NaOH-Lsg. und 1.9 mL (18 mmol, 4.5 eq.) 30%ige  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben und die Mischung 30 min. bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und anschließender Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer konzentriert und an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 1:2).

Ausbeute: 0.63 g (1.71 mmol), 57%

Status: farbloses Öl

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  [367.44 g/mol]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.2^\circ$ ,  $c = 1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 4.97, 4.66 (je d, je 1 H,  $J = 11.3$  Hz, H-9); 4.94 (dd, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, 5.8 Hz, H-2); 4.66 (s, 2 H, H-9'); 3.93 (m, 2 H,  $J = 2.4$  Hz, 4.6 Hz, 12.05 Hz, H-6, H-4); 3.76 (m, 1 H, H-5); 3.65 (dd, 2 H,  $J = 5.4$  Hz, 7.15 Hz, H-8); 2.56 (ddd, 1 H,  $J = 13.05$  Hz, 12.05 Hz, 5.75 Hz, H-3a); 2.06 (m, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, 3 Hz, 5.8 Hz, H-3b); 1.98 (m, 1 H, H-7a); 1,63 (dddd, 1 H,  $J = 14.55$  Hz, 6.8 Hz, 4.15 Hz, H-7b)

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz, APT)

138.08, 137.69 ( $\uparrow$ , C-10); 128.52, 128.38, 128.31, 127.87, 127.82, 127.39 ( $\downarrow$ , Ar-C); 117.37 ( $\uparrow$ , C-1); 75.67, 74.55 ( $\downarrow$ , C-4, C-5); 74.42 ( $\downarrow$ , C-6); 63.84 ( $\downarrow$ , C-2); 74.49, 70.91 ( $\uparrow$ , C-9); 59.19 ( $\uparrow$ , C-8); 34.09 ( $\uparrow$ , C-3); 28.98 ( $\uparrow$ , C-7)

IR ( $\text{CHCl}_3$ , RT)

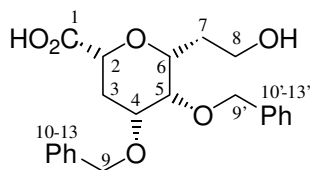
3624, 3540, 3488, 3400, 3348, 3088, 3064, 3000, 2944, 2888, 1684, 1584, 1496, 1452, 1436, 1364, 1336, 1308, 1264, 1148, 1092, 1064, 908, 596

MS (80°C)

367 (1.52,  $\text{M}^+$ ); 276 (20.3); 263 (2); 170 (2.1); 152 (17); 122 (8.2); 107 (29.9); 91 (100); 77 (6.4)

HR-MS berechnet: 367.178359; gefunden: 367.178680

(2R,3S,4R,6S)-(3,4-Bisbenzyloxy-2-(2-hydroxyethyl)-tetrahydropyran-6-yl)-carbonsäure  
(+)-**281**



(+)-**281**

66 mg (0.18 mmol, 1 eq.) Cyanoalkohol (+)-**280** werden in 3.4 mL Methanol gelöst und mit 1.75 mL 25%iger NaOH versetzt. Die gelbe Lösung wird 16 h bei 50°C gerührt und anschließend bei RT mit Wasser verdünnt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit DCM und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert.

Die Lage der OH-Banden konnte mit Hilfe eines H/D-Austauschexperiments bestimmt werden.

Ausbeute: 14 mg (0.04 mmol), 22%

Status: farbloses Öl

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> [386.44 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +11.7°, c=1.3, CHCl<sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.76 (bs, 1 H, -CO<sub>2</sub>H); 4.9, 4.66 (je d, je 1 H, *J*=11.75 Hz, H-9'); 4.71, 4.57 (je d, je 1 H, *J*=11.9 Hz, H-9); 4.53 (dd, 1 H, *J*=6.15 Hz, 2.5 Hz, H-2); 3.85 (ddd, 1 H, *J*=3.9 Hz, 9.65 Hz, 10.3 Hz, H-8a); 3.79 (dm, 1 H, *J*=8.9 Hz, H-5); 3.72 (ddd, 1 H, *J*=4.9 Hz, 5.4 Hz, 10.3 Hz, H-8b); 3.64 (ddd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 4.1 Hz, 10.8 Hz, H-4); 3.59 (m, 1 H, H-6); 2.56 (m, 1 H, *J*=2.9 Hz, 12.8 Hz, H-3a); 2.29 (ddd, 1 H, *J*=6.15 Hz, 11.8 Hz, 12.8 Hz, H-3b); 2.08 (m, 1 H, H-7a); 1.53 (dddd, 1 H, *J*=3.75 Hz, 5.1 Hz, 12.8 Hz, H-7b); 2.5-1.0 (bs, 1 H, -OH)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DEPT)

174.19 (-q, C-1); 138.39, 138.38 (-q, C-10); 128.48, 128.41, 128.31, 127.75, 127.58, 127.38 (-CH, Ar-C); 77.21, 75.76, 72.96 (-CH, C-4, C-5, C-6); 74.89, 70.59 (-CH<sub>2</sub>, C-9); 73.79 (-CH, C-2); 59.42 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 33.01, 29.68 (-CH<sub>2</sub>, C-3, C-7)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>, RT)

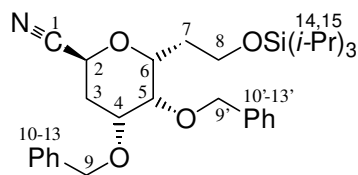
3682, 3516, 3484, 3404, 3348, 3064, 3000, 2928, 2888, 1684, 1584, 1496, 1452, 1436, 1364, 1332, 1304, 1264, 1232, 1152, 1120, 1056, 908, 624, 600

**MS** (130°C)

385 (1.71, M<sup>+</sup>-H); 294 (6.8); 276 (1.3); 188 (6.7); 170 (7.7); 151 (9.2); 122 (11.5); 105 (15.8); 91 (100); 77 (12.2)



(2R,3S,4R,6S)-(3,4-Bisbenzyloxy-2-(2-triisopropylsilanyloxyethyl)-tetrahydropyran-6-yl)-cyanid (+)-**283**



(+)-**283**

0.34 g (0.93 mmol, 1 eq.) Alkohol (+)-**280** werden in 2 mL DCM gelöst und nacheinander bei RT tropfenweise mit 0.22 mL (1.86 mmol, 2 eq.) 2,6-Lutidin und 0.32 mL (1.16 mmol, 1.2 eq.) TIPSOTf versetzt. Nach 10 min. wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und wäßrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N HCl und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (MTBE-CH 5:1).

Ausbeute: 448 mg (0.85 mmol), 92%

Status: farbloses Öl, erstarrt zu weißem Wachs

C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>Si [523.78 g/mol]

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +18.3°, c=1.17, CHCl<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.33 (m, 10 H, Ar-H); 4.97, 4.66 (je d, je 1 H, *J*=11.45 Hz, H-9); 4.92 (dd, 1 H, *J*=1.4 Hz, 5.65 Hz, H-2); 4.65 (s, 2 H, H-9'); 3.99 (dd, 1 H, *J*=4.5 Hz, 8.3 Hz, H-6); 3.93 (ddd, 1 H, *J*=2.4 Hz, 4.3 Hz, 12.05 Hz, H-4); 3.77 (m, 1 H, H-5); 3.71 (ddd, 1 H, *J*=4.9 Hz, 8.3 Hz, 10 Hz, H-8a); 3.60 (ddd, 1 H, *J*=5.5 Hz, 10 Hz, H-8b); 2.46 (ddd, 1 H, *J*=5.75 Hz, 12.2 Hz, 13.05 Hz, H-3a); 2.04 (ddd, 1 H, *J*=1.4 Hz, 4.4 Hz, 13.05 Hz, H-3b); 1.95 (dddd, 1 H, *J*=5 Hz, 8.3 Hz, H-7a); 1.65 (m, 1 H, H-7b); 1.05 (s, 21 H, H-14, H-15)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DEPT)

138.30, 137.84 (-q, C-10, C-10'); 128.52, 128.33, 128.28, 127.82, 127.73, 127.37 (-CH, Ar-C); 117.31 (-CH, C-1); 76.04 (-CH, C-6); 74.51, 70.91 (-CH<sub>2</sub>, C-9, C-9'); 74.48 (-CH, C-5); 73.50 (-CH, C-4); 63.77 (-CH, C-2); 59.08 (-CH<sub>2</sub>, C-8); 34.70 (-CH<sub>2</sub>, C-7); 29.24 (-CH<sub>2</sub>, C-3); 18.01 (-CH<sub>3</sub>, C-15); 11.88 (-CH, C-14)

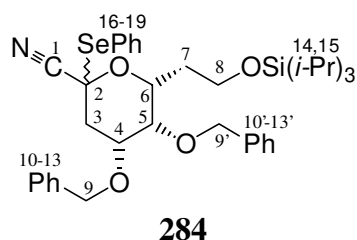
IR (CHCl<sub>3</sub>, RT)

3676, 3067, 2944, 2891, 2866, 1721, 1603, 1496, 1463, 1383, 1366, 1338, 1259, 1154, 1103, 1070, 1027, 1014, 995, 949, 883

MS (130°C)

(kein M<sup>+</sup>) 480 (7.56, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr); 417 (3.16); 363 (2.1); 292 (3); 255(44.4); 187 (8.9); 145 (7.3); 91 (100)

(2R,3S,4R)-(3,4-Bisbenzyloxy-2-(6-phenylselenyl-2-triisopropylsilanyloxyethyl)-tetrahydro-pyran-6-yl)-cyanid **284**



209 mg (0.4 mmol, 1 eq.) Nitril (+)-**283** und 211 mg (0.8 mmol, 2 eq.) 18-Krone-6 werden in 1.6 mL THF gelöst und bei  $-85^{\circ}\text{C}$  mit 1.6 mL (0.8 mmol, 2 eq.) KHMDS (0.5M Lösung in Toluol) versetzt. Die Lösung wird über einen Zeitraum von 30 min. auf  $-60^{\circ}\text{C}$  erwärmt; anschließend wird eine Lösung von 224 mg (0.72 mmol, 1.8 eq.) Diphenyldiselenid in 1 mL THF zugegeben. Die Reaktion wird im Kältebad über einen Zeitraum von 4 h auf RT erwärmt und durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. abgebrochen. Dreimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit MTBE und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  ergeben nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ein Rohprodukt, welches durch Chromatographie an Kieselgel (MTBE-CH 1:25) gereinigt wird.

Ausbeute: 195 mg (0.29 mmol), 72% als untrennbares 3:1-Epimerengemisch

Status: gelbes Öl

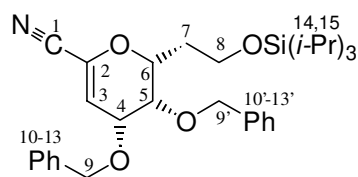
$\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{NSeSi}$  [678.83 g/mol]

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) *major* Diastereomer (aus Mischspektrum)  
 7.68 (d, 2 H, H-17); 7.33 (m, 13 H, Ar-H); 4.96, 4.63 (je d, je 1 H, H-9); 4.64 (d+d, 2 H,  $J=11.9$  Hz, H-9'); 4.31 (dd, 1 H,  $J=6.15$  Hz, 6.30 Hz, H-6); 3.95 (ddd, 1 H,  $J=2.4$  Hz, 4.4 Hz, 11.9 Hz, H-4); 3.71 (m, 1 H, H-5); 3.57 (m, 1 H, H-8a); 3.40 (ddd, 1 H,  $J=5.25$  Hz, 6.5 Hz, 11.65 Hz, H-8b); 2.77 (dd, 1 H,  $J=12.25$  Hz, 13.05 Hz, H-3a); 2.38 (m, 1 H, H-3b); 1.88 (m, 1 H, H-7a); 1.77 (m, 1 H, H-7b); 1.05 (s, 21 H, H-14, H-15)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) *minor* Diastereomer (aus Mischspektrum)  
 7.73 (d, 2 H, H-17); 7.33 (m, 13 H, Ar-H); 4.94, 4.62 (je d, je 2 H,  $J=11.5$  Hz, H-9); 4.65 (d+d, 2 H, H-9'); 3.90 (ddd, 1 H,  $J=2.25$  Hz, 4.25 Hz, H-6); 3.87 (m, 1 H, H-4); 3.71 (m, 1 H, H-5); 3.61 (m, 1 H, H-8a); 3.58 (m, 1 H, H-8b); 2.55 (dd, 1 H,  $J=11.9$  Hz, 12.55 Hz, H-3a); 2.37 (m, 1 H, H-3b); 2.04 (m, 1 H, H-7a); 1.61 (m, 1 H, H-7b); 0.95 s, 21 H, H-14, H-15)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ , RT)  
 3690, 3065, 2943, 2891, 2866, 1603, 1496, 1455, 1438, 1384, 1361, 1250, 1163, 1099, 1066, 1026, 998, 953, 918, 883, 593, 515

**MS-FAB** (RT)  
 (kein  $\text{M}^+$ ) 401, 355, 281, 220, 207, 193, 159, 147 (100%)

4,5-Bisbenzyloxy-6-(2-triisopropylsilyloxyethyl)-dihydro-4 *H*-pyran-2-carbonitril **285****285**

29 mg (0.043 mmol, 1 eq.) Selenoether **284** werden in 0.4 mL THF gelöst, mit wenigen Tropfen Wasser versetzt und auf 0°C gekühlt. Bei RT werden 12 mg (0.064 mmol, 1.5 eq.) *N*-Bromsuccinimid zugegeben, dabei verfärbt sich die Lösung orange. Nach 5 min. zeigt DC-Kontrolle vollständigen Umsatz an. Das Gemisch wird direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und chromatographisch gereinigt (MTBE-CH-Gemisch).

Ausbeute: 7 mg (0.013 mmol), 31%

Status: farbloses Öl

$C_{31}H_{43}O_4NSi$  [521.77 g/mol]

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

7.35 (m, 10 H, Ar-H); 5.69 (s, 1 H, H-3); 4.97, 4.70 (je d, je 1 H,  $J=11.6$  Hz, H-9); 4.68, 4.63 (je d, je 1 H,  $J=12$  Hz, H-9'); 4.30 (m, 1 H, H-6); 4.24 (dd, 1 H,  $J=4.55$  Hz, 8.8 Hz, H-4); 3.80 (m, 1 H, H-5); 3.74 (ddd, 1 H,  $J=3.9$  Hz, 9 Hz, 10.15 Hz, H-8a); 3.58 (m, 1 H, H-8b); 2.03, 1.71 (je m, je 1 H, H-7a, H-7b); 1.03 (s, 21 H, H-14, H-15)

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Oliver Gaertzen  
 Geburtsdatum 18.04.1970  
 Geburtsort Berlin-Charlottenburg  
 Familienstand ledig  
 Eltern Dorothea Langer, geb. Lohe, und Herbert Gaertzen<sup>†</sup>

### Schulbildung

1976 - 1980 städt. Grundschule St. Michael, Arnsberg-Neheim  
 1980 - 1989 städt. Franz-Stock-Gymnasium, Arnsberg-Neheim  
 18.05.1989 allgemeine Hochschulreife

### Wehrdienst

Juni 1989 - Aug. 1990 Grundwehrdienst 2./Jg.Btl. 521, Northeim, dabei Ausbildung zum Sanitätshelfer

### Studium

Okt. 1990 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom)  
 Dez. 1992 Diplomvorprüfung  
 Nov. 1995 Diplomhauptprüfung  
 Dez. 1995 - Juni 1996 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Thema: *Weiterführende Studien zur asymmetrischen Synthese des C1-C9-Fragments von Bryostatin I*

### Promotion

Juni 1996 - Okt. 1999 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
 Aug. 1997 - Okt. 1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover: Betreuung und Ausbildung von Studenten im Hauptstudium  
 seit 1998 Mitglied im Institutsrat des Instituts für Organische Chemie  
 Aug. 1999 Teilnahme am 98. Internationalen Studentenferienkurs der BASF AG, Ludwigshafen  
 Sept. 1996 - Aug. 1997 Teilzeitsachbearbeiter bei der ContiTech Holding GmbH, Hannover, Abteilung *F&E und Service Rohstoffe*

### Publikationen und Posterbeiträge

- Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 1041
- Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6395
- Eggert, U.; Gaertzen, O.; Lampe, T. F. J.; Rose, I. C.; Schinner, M.; Stark, C. B. W.; Vakalopoulos, A.; Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Towards the Total Synthesis of Bryostatin I*; Poster anlässlich der 37. IUPAC-Tagung und der 27. GDCh-Hauptversammlung in Berlin **1999**.