

**Asymmetrische Darstellung von Glycosid-Mimetika und marinen
Naturstoffsegmenten von Discodermolid, Spongistatin und Phorboxazol
Entwicklung eines synthetischen chiralen Pools**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemikerin Andrea M. Misske
geboren am 04.08.1972
in Bernkastel-Kues**

1999

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

Hannover, im Oktober 1999

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 18.11.99

Kurzfassung

Andrea M. Misske

Asymmetrische Darstellung von Glycosid-Mimetika und marinen Naturstoffsegmenten von Discodermolid, Spongistatin und Phorboxazol Entwicklung eines synthetischen chiralen Pools

In der vorliegenden Arbeit wurden das C15-C27-Segment von Phorboxazol A und B, das C11-C18-Segment von Spongistatin 1 und das C1-C7-Segment von (-)- und (+)-Discodermolid dargestellt, wobei das Prinzip des „Early Racemic Switch“ definiert und angewendet wurde. Eine *de novo*-Synthese von enantiomerenreinen Glycosid-Mimetika wurde entwickelt und ein synthetischer Pool aus jeweils acht enantiomerenreinen Polypropionaten und Zuckermanaloge über den „Early Racemic Switch“ aufgebaut.

Racemisches 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnte erstmalig über zwei verschiedene Routen diastereomerenrein in 2 Schritten in 83% ausgehend von 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on bzw. in 4 Stufen in 6% ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on synthetisiert werden und diente als Startmaterial für die weiteren Synthesen. Schlüsselschritt war die Reduktion von 2 β ,4 β -Dimethyl-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on bzw. 2 β ,4 β -Dimethyl-2 α -phenylsulfanyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on mit SmI₂ unter vollständiger Inversion der Methylgruppe.

Zudem wurden zwei enantioselektive Wege über die asymmetrische Deprotonierung mit einer chiralen Lithiumamidbase bzw. die Reduktion eines über die diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition dargestellten Vorläufers evaluiert.

Die monocyclischen Segmentvorläufer wurden über die selektive Reduktion und Schützung der Ketofunktion, asymmetrische Hydroborierung und Oxidation der Doppelbindung, PCC-Oxidation, Baeyer-Villiger-Oxidation und anschließende sauer katalysierte Öffnung zum Methylacetal erhalten. Eine symmetrische Spaltung der Doppelbindung über die Ozonolyse eines bicyclischen Silylenolethers wurde ebenfalls an einem Modell elaboriert.

Wichtige Schritte bei der asymmetrischen Synthese des C1-C7-Segments von (-)-Discodermolid (10 Stufen, Gesamtausbeute 20%, 93% e. e.), waren die Inversion der Hydroxyfunktion an C3 über eine Mitsunobu-Reaktion und die Oxidation zum monocyclischen Lacton.

Für den Aufbau des C20-C27-Segments von Phorboxazol A und B wurde die Einführung einer Acetylgruppe sowohl elektrophil als auch nucleophil über ein anomeres Sulfon am anomeren Zentrum untersucht. Schließlich gelang am oxabicyclischen [3.3.1]Lacton und dem Methylacetal, Lewisäure-vermittelt eine Nitrilfunktion einzuführen, die zur Acetylgruppe funktionalisiert wurde. Die Verlängerung zum C18-C27 Nitril und zum C15-C27-THP-Oxazolester gelang unter Etablierung der *E*-Doppelbindung in sehr guten Selektivitäten. Die beiden Bausteine wurden in jeweils 13 Stufen in 20% bzw. 21% mit einem e. e. von >95% erhalten.

Die bei der Darstellung des Phorboxazolsegments gewonnenen Erkenntnisse zur Lewisäure-vermittelten *trans*-C-Glycosidierung von anomeren Methylacetalen und oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen wurden systematisch an Talose-, Mannose- und Galactose-Analoga untersucht und angewandt. Die *trans*-C-Glycosidierung mit *in situ*-Veresterung von oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen wurde entwickelt.

In einer modularen Synthese wurde unter Anwendung des Konzepts des „Early Racemic Switch“ ein synthetischer chiraler Pool mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen von 89-96% aufgebaut. Dieser besteht aus jeweils acht zueinander diastereomeren und enantiomeren THP- und Polypropionateinheiten. Durch die synergetischen Effekte, die sich aus diesem Ansatz ergeben, konnten pro Baustein drei Syntheseschritte gespart werden.

Unter Verwendung eines Bausteins aus dem Pool konnte das C1-C7-Segment von (+)-Discodermolid in 2 weiteren Stufen (75%, 91% e. e.) dargestellt werden. Das C11-C18-Segment von Spongistatin 1 wurde in 6 Stufen (55%, 93% e. e.) ausgehend von einer Polypropionateinheit erhalten. Über eine asymmetrische Aldolreaktion wurde eine Verlängerung zur C11-C25-Einheit vorgenommen.

Abstract

Andrea M. Misske

Asymmetric Synthesis of Glycoside Mimics and Marine Natural Product Segments of Discodermolide, Spongistatin und Phorboxazole Development of a Synthetic Chiral Pool

The asymmetric synthesis of the C15-C27 segment of Phorboxazol A und B, the C11-C18 segment of Spongistatin 1 and the C1-C7 segment of (-)- and (+)-Discodermolide was developed. The “Early Racemic Switch“ was defined and invented. A *de novo* synthesis gave access to single isomer glycoside mimics. Furthermore a synthetic chiral pool of each eight enantiopure polypropionates and carbohydrate analogues was buildt *via* “Early Racemic Switch“.

Racemic 2 α ,4 β -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one was synthesized for the first time in diastereomeric pure form in two steps in 83% yield starting from 2 α -methoxy-2 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. Alternatively, it was obtained from 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in 4 steps and 6% yield. The compound served as a starting material for the following syntheses. A key step was the SmI₂ promoted reduction of 2 β ,4 β -Dimethyl-2 α -methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one or 2 β ,4 β -Dimethyl-2 α -phenylsulfanyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one with complete inversion of the methoxy group.

In addition, two enantioselective routes *via* asymmetric deprotonation with a chiral Lithium amide and reduction of a chiral precursor prepared by diastereoselective [4+3]-cycloaddition methodology respectively were evaluated.

Selective reduction of the keto function and protection, asymmetric hydroboration and oxidation of the double bond, PCC-oxidation, Baeyer-Villiger-oxidation and subsequent acidic ring opening furnished the monocyclic precursors for segment syntheses. The ozonolytic cleavage of the double bond of a oxabicyclic silylenol ether was investigated on a model compound.

Key steps of the asymmetric synthesis of the C1-C7 segment of (-)-Discodermolide (10 steps, 20% overall yield, 93% e. e.) were the inversion of the hydroxy group at C3 under Mitsunobu conditions and the oxidation furnishing the monocyclic lactone.

For completion of the C20-C27 segment of Phorboxazole A and B the introduction of an acetyl group was studied using electrophilic as well as nucleophilic conditions. As precursor was used an anomeric sulfon. Finally the Lewis acid mediated cleavage of an anomeric methyl acetal and an oxabicyclic [3.3.1]lactone led successful to an anomeric nitrile which was further functionalized to yield the desired acetyl group. A Wittig- or HWE-reaction led to the C18-C27 nitrile or C15-C27 THP-oxazole ester respectively by establishing the *E*-double bond with high selectivity. The two segments were each obtained in 13 steps in 20% or 21% overall yield with an e. e. of >95%.

The results of the Lewis acid mediated cleavage of methyl acetals and oxabicyclic [3.3.1]lactones obtained by the synthesis of the Phorboxazole C15-C27 segment were studied systematically on talose, mannose and galactose analogues. A *trans-C*-glycosidation of oxabicyclic [3.3.1]lactones with *in situ* esterification was invented.

In a modular synthesis the powerful concept of the “Early Racemic Switch“ was demonstrated. A synthetic chiral pool of polypropionates and eight diastereomeric and enantiomeric functionalized tetrahydropyrans was obtained in high enantiomeric excesses of 89-96%. Three steps per building block were saved due to synergetic effects.

Using a THP unit of the synthetic chiral pool the C1-C7 segment of (+)-Discodermolide was obtained in two more steps in 75% yield (91% e. e.). The C11-C18 segment of Spongistatin 1 was synthesized in six steps (55%, e. e. 93%) starting from a polypropionate building block. A coupling to a C11-C25 unit was furnished *via* asymmetric aldol reaction.

Schlagworte:

Marine Naturstoffe, Glycosid-Mimetika, Synthetischer Chiraler Pool

Key Words:

Marine Natural Products, Glycoside Mimics, Synthetic Chiral Pool

Danksagung

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

Für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung und anregenden Diskussionen, außerdem für die Förderung während der letzten Jahre möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, bedanken.

Herrn Professor Dr. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Peter Wolbers und Oliver Gaertzen.

Bei meinen Laborkollegen Wilfried Braje, Ralf Dunkel, Matthias Mentzel, Ingo Rose und Jochen Weiß möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft, die vielen Diskussionen und die freundliche Laboratmosphäre bedanken.

Danken möchte ich Wilfried Braje, Matthias Mentzel und Henning Reuter für die Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Für die schnelle und umfassende Hilfe bei allen kleineren und größeren Computerproblemen möchte ich Lars Ole Haustedt und Henning Reuter danken.

Für die experimentellen Arbeiten im Rahmen des Fortgeschrittenen-Praktikums möchte ich mich bei den Studenten Ina Brodzinski, Stephan Hatscher, Andreas Heutling, Sandra Horstmann und Anna-Silke Limpert bedanken.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau E. Mettig für die große Hilfe in allen organisatorischen Belangen.

Ulrike Eggert danke ich für die Unterstützung beim Verfassen der Veröffentlichungen.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung, besonders Dagmar Körtje, Monika Rettstadt und Dr. E. Hofer für die vielen Shift-Messungen und zweidimensionalen Spektren.

Der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie danke ich für die finanzielle Unterstützung durch ein Doktoranden-Stipendium.

Für die große Geduld und den Rückhalt möchte ich mich bei meinem Freund Heinz bedanken. Dank gilt auch meinen Eltern und Großeltern für materielle und moralische Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Vorbemerkungen.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Marine Naturstoffe.....	1
1.1.1 Vorkommen und Isolierung.....	2
1.1.2 Biologische Aktivität	3
1.2 Das [3.2.1]Oxabicyclen-Konzept.....	4
1.2.1 [4+3]-Cycloaddition.....	4
1.2.2 Synthese von Polyketid- und THP-Einheiten.....	5
2 Aufgabenstellung.....	7
3 Phorboxazol A und B.....	8
3.1 Veröffentlichte Synthesen.....	8
3.1.1 Totalsynthese von Forsyth et al.	8
3.1.2 Segmentsynthesen der zentralen THP-Einheit.....	9
3.2 Das Synthesekonzept.....	15
4 2α,4β-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on: ein neuer Synthesebaustein. 17	
4.1 Racemische Darstellung von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	18
4.1.1 Route ausgehend von 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	18
4.1.2 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als Startmaterial.....	18
4.1.3 Funktionalisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	19
4.1.4 Route ausgehend von 2-Methoxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	20
4.1.5 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse.....	25
4.2 Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	26
4.2.1 Reduktion von enantiomerenreinen α -alkoxysubstituierten Oxabicyclen.....	26
4.2.2 Darstellung über die Funktionalisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on durch die Verwendung einer chiralen Lithiumamidbase.....	28
4.2.3 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse.....	31
5 Asymmetrische Synthese des C15-C27-Segments von Phorboxazol A und B und des C1-C7-Segments von (-)-Discodermolid.....	33
5.1 Allgemeine Überlegungen.....	33
5.2 Der „Early Racemic Switch“.....	34
5.2.1 Idee und Konzept.....	34
5.2.2 Erste Syntheseziele via „Early Racemic Switch“	34

5.3	Orientierende Synthesestudien an 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.	36
5.3.1	Unsymmetrische Spaltung der Doppelbindung – die Hydroborierungsstrategie.....	36
5.3.2	Schlüsselschritte für das Discodermolid-Segment.....	37
5.3.3	Verlängerung des C20-C26-Modellsystems zum C18-C26-Nitril.....	38
5.3.4	Symmetrische Spaltung der Doppelbindung für das Phorboxazol-Segment.....	39
5.4	Übertragung der Ergebnisse auf 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on....	41
5.4.1	C1-C7-Segment von (-)-Discodermolid.....	43
5.4.2	C20-C26-Segment von Phorboxazol A und B.....	45
5.4.3	Verlängerung zum C15-C26-Baustein.....	45
5.4.4	Bewertung und Zusammenfassung.....	46
5.5	Einführung der Acetylgruppe an C26.....	47
5.5.1	Von anomeren Sulfonen zu <i>cis</i> -C-Glycosiden, Addition eines Elektrophils.....	48
5.5.2	Nucleophile Substitution von anomeren Sulfonen.....	51
5.5.3	Nucleophile Substitution von anomeren Methylacetalen.....	52
5.5.4	C-Glycoside aus oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen.....	54
5.5.5	Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse.....	55
5.6	Anwendung der C-Glycosidierung in der C15-C27-Segmentsynthese.....	55
5.6.1	Derivatisierung des anomeren Nitrils.....	56
5.6.2	Anwendung der Ergebnisse auf den Originalbaustein.....	60
5.6.3	Zusammenfassung der C15-C27-Segmentsynthese und Diskussion.....	62
6	Glycosid-Mimetika.....	64
6.1	Einleitung.....	64
6.2	Neue <i>trans</i> -C-Glycoside als Zucker-Mimetika.....	65
6.2.1	Anomere Methylacetale und oxabicyclische [3.3.1]Lactone als Vorläufer.....	66
6.2.2	Mechanistische Betrachtungen.....	67
6.2.3	Methylacetale in der TMSOTf-katalysierten C-Glycosidierung	70
6.2.4	Lactone in der TMSOTf-katalysierten C-Glycosidierung	72
6.2.5	C-Glycosidierung von Lactonen mit <i>in situ</i> -Veresterung.....	74
6.2.6	Lösemitteleffekte.....	76
6.2.7	Weitere Derivatisierungen.....	77
6.2.8	Zusammenfassung und Bewertung.....	78
7	Der „Early Racemic Switch“: Vom Racemat zum synthetischen chiralen Pool. 79	
7.1	Einleitung.....	79
7.1.1	„Early Racemic Switch“ versus <i>meso</i> -Trick.....	81
7.1.2	Glycosid-Analoga und Polypropionate als Syntheseeziele.....	82
7.2	Anwendung des modularen Synthesepinzips.....	83
7.2.1	Orientierende Synthesestudien.....	83
7.2.2	Darstellung von 8 stereoisomeren Glycosid-Mimetika und Polypropionaten.....	86
7.2.3	Diskussion der Ergebnisse.....	88

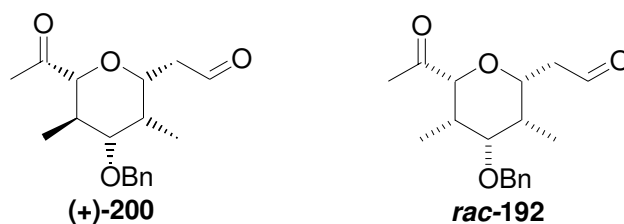
8 Segmentsynthesen von (+)-Discodermolid und Spongistatin 1.....	89
8.1 Asymmetrische Synthese des C1-C7-Segments von (+)-Discodermolid.....	89
8.2 Das C11-C25-Segment von Spongistatin 1.....	91
8.2.1 Polyketide.....	91
8.2.2 Retrosynthetische Analyse.....	91
8.2.3 Erstes Syntheseziel: das C11-C18-Segment.....	92
8.3 Stereoselektive Aldolreaktion mit α -unsubstituierten Enolaten.....	93
8.3.1 Aldolreaktion nach Paterson.....	94
8.3.2 Aldolreaktion nach Roush.....	95
8.3.3 Kopplung zu einem C11-C25-Segment.....	97
9 Zusammenfassung und Ausblick.....	100
10 Experimenteller Teil.....	107
10.1 Vorbemerkungen.....	107
10.2 Versuche zu Kapitel 4.1.....	108
10.3 Versuche zu Kapitel 5.3.....	114
10.4 Versuche zu Kapitel 5.4.....	126
10.5 Versuche zu Kapitel 5.5.....	139
10.6 Versuche zu Kapitel 5.6.....	155
10.7 Versuche zu Kapitel 6.2.....	176
10.8 Versuche zu Kapitel 7.2.....	190
10.9 Versuche zu Kapitel 8.1.....	211
10.10 Versuche zu Kapitel 8.2.....	213
Publikationen.....	221

Abkürzungsverzeichnis

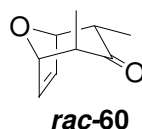
abs.	absolut	<i>i</i>	<i>iso</i>
Ac	Acetyl	Ipc	<i>iso</i> -Pinocampheyl
Ar	Aryl	IR	Infrarot
ax	axial	L	Ligand
Bn	Benzyl	LDA	Lithiumdiisopropylamin
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	Lsg.	Lösung
borsm	based on recovered starting material	M	molar
Bu	Butyl	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Bz	Benzoyl	Me	Methyl
<i>c</i>	<i>cyclo</i>	MeCN	Acetonitril
catal.	katalytisch	MeOH	Methanol
cm	Zentimeter	mg	Milligramm
COSY	Correlation Spectroscopy	min	Minute(n)
CSA	Camphersulfonsäure	μmol	Micromol
d	Tag(e)	μl	Microliter
DBAD	Di- <i>tert</i> -Butylazodicarboxylat	ml	Milliliter
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	MOM	Methoxymethyl
DC	Dünnschichtchromatographie	MS	Massenspektroskopie
DCM	Dichlormethan	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
d. e.	Diastereomerenüberschuß	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholino- <i>N</i> -oxid
dest.	destilliert	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DEAD	Diethylazodicarboxylat	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
DIBAH	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DIPCl	Di- <i>iso</i> -pinocampheylborchlorid	PE	Petrolether
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	Ph	Phenyl
DME	Dimethoxyethan	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
DMF	Dimethylformamid	ppm	parts per million
DMS	Dimethylsulfid	Pr	Propyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	Py	Pyridin
EDC	1-(3-Aminopropyl)-3-ethylcarbodiimid	R	Rest
e. e.	Enantiomerenüberschuß	<i>rac</i>	racemisch
eq	equatorial; Equivalent(e)	RT	Raumtemperatur
Et	Ethyl	RF	Rückfluß
FAB	Fast Atom Bombardment	SET	single electron transfer
Fg	Fluchtgruppe	Smp.	Schmelzpunkt
g	Gramm	sicc.	trocken
GC	Gaschromatographie	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
ges.	gesättigt	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
GI	growth inhibition	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
h	Stunde(n)	TES	Triethylsilyl
Hex	Hexyl	<i>tert</i>	tertiär
HMDS	Hexamethyldisilazan	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	TfO	Trifluormethansulfonat
HMPA	Hexamethylenphosphortriamid	THF	Tetrahydrofuran
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	THP	Tetrahydropyran
HRMS	High Resolution Mass Spectrography	TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	TMEDA	<i>N,N</i> -Tetraethylethylendiamin
Hz	Hertz	TMS	Trimethylsilyl, Trimethylsilan
		TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
		Ts	<i>para</i> -Toluolsulfon
		ROESY	Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
		ÜZ	Übergangszustand

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata folgt den Konventionen nach Maehr.¹ Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende Keile unter Angabe der absoluten Stereochemie gekennzeichnet. Verstärkte oder gestrichelte Balken werden zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration von racemischen Verbindungen verwendet.



Weiterhin werden racemische Verbindungen mit dem Präfix *rac* versehen. Bei den räumlichen Darstellungen der Verbindungen ist bei Racematen der Übersichtlichkeit halber jeweils nur ein Enantiomer abgebildet.



Enantiomerenreine Verbindungen werden durch die Angabe des gemessenen Drehsinns kenntlich gemacht. Bei Literaturziten wird jedoch darauf verzichtet.

¹ Maehr, H. J. *Chem. Ed.* **1985**, *62*, 114

1 Einleitung

1.1 Marine Naturstoffe

Nahezu drei Viertel der Erde sind von Ozeanen bedeckt. In diesen Wassermassen ist eine erstaunliche Vielfalt von Fauna und Flora beheimatet – eine potentielle Ressource für Naturstoffe. Erst in den letzten Jahren wurde begonnen, sich systematisch dieser Unterwasserwelt anzunehmen. Im Vergleich zu den 150 000 von terrestrischen Lebewesen isolierten Verbindungen nehmen sich die 10 000 von marinen Organismen gewonnenen Substanzen aber noch sehr bescheiden aus.² Viele der von Porifera, Bryozora, Mollusca und anderen Weichtieren isolierten Naturstoffe wie z. B. Phorboxazol A und B, Spongistatin 1-9 und (+)-Discodermolid besitzen eine große fungizide, antibiotische und cytostatische Wirkung.

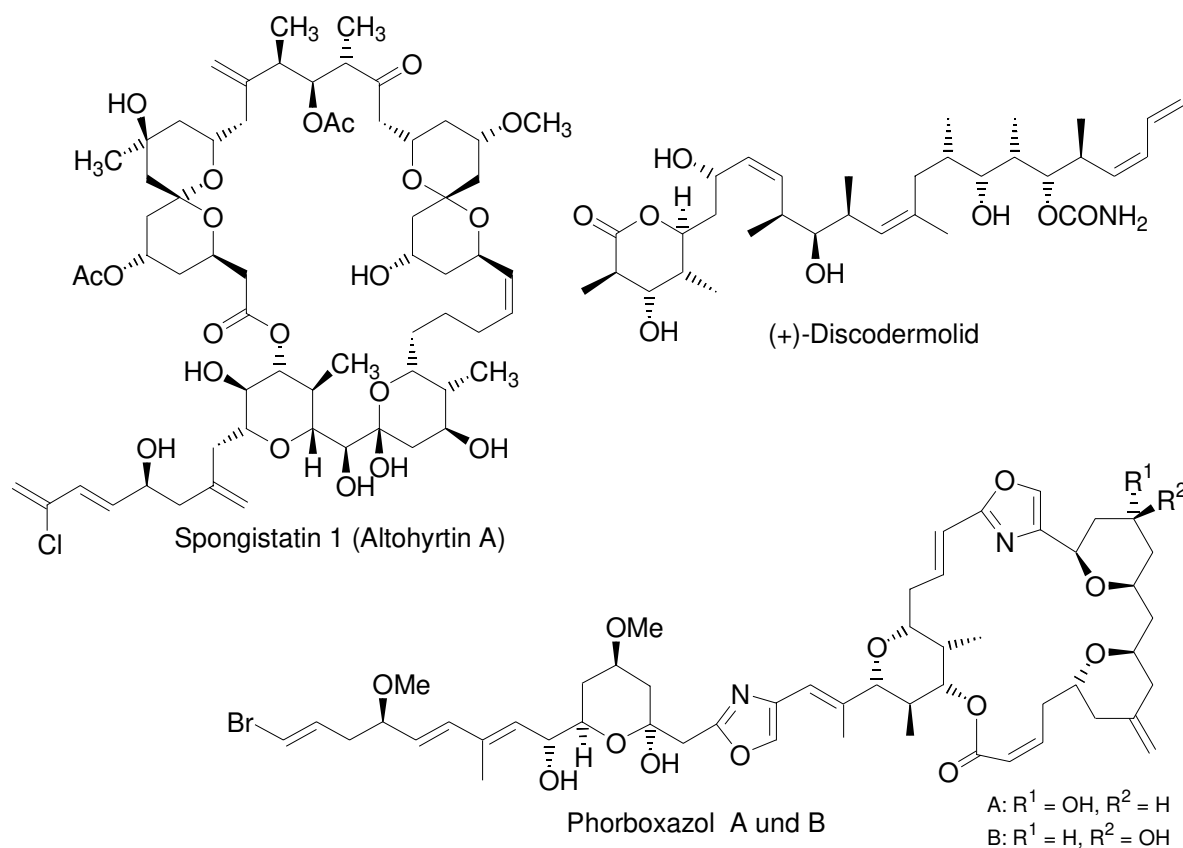


Abbildung 1.1.1

Alle Arten dieser marinen Weichtiere entwickelten sich schon sehr früh in der Erdgeschichte und haben sich bis heute kaum verändert. Sie sind entweder sesshaft oder bewegen sich nur langsam. Deshalb benötigen sie eine effektive Methode der Selbstverteidigung.

² Jaspars, M. *Chem. & Ind.* **1999**, 51

Fossile Funde von Schwämmen gehen bis ins Kambrium zurück.³ Diese wurden sowohl wegen ihrer Seßhaftig- und Bewegungslosigkeit als auch wegen ihres relativ ungegliederten Körpers erst 1825 als Tiere erkannt.⁴ Ihr Körper besteht aus einem lockeren Verband selbständiger Zellen. Nervenzellen, Sinnesorgane und speziell differenzierte Muskelzellen sind nicht ausgebildet. Die Ernährung geschieht durch das Filtrieren des Meerwassers, wobei nur kleinste Bestandteile verdaut werden. Alterung oder natürlicher Tod sind unbekannt, absterbende Zellen werden durch omnipotente oder teilungsfähige Zellen ersetzt. Spontane Mutationen von Zellen, die als Ursache für Alterung und Krebsentstehung eine Rolle spielen, sind nicht bekannt.⁴ Eine Gattung, die 500 Millionen Jahre ohne große Veränderungen überstanden hat, muß eine Überlebensstrategie entwickelt haben, die sie gegen sich ändernde äußere Einflüsse schützt. Die Isolierung diverser cytotoxischer Verbindungen spricht für ein chemisches Immunsystem.⁵ Neuere Untersuchungen konnten zeigen, daß es sich dabei um Stoffwechselprodukte von mit den marinen Organismen in Symbiose lebenden Mikroorganismen handelt.⁶

1.1.1 Vorkommen und Isolierung

Phorboxazol A und B wurden von Molinski *et al.* 1995 aus einer Schwammprobe der Gattung *Phorbas Sp.* aus dem Indischen Ozean (Nähe Westaustralien) gewonnen.⁷ Aus dem Schwamm mit einem Trockengewicht von 236 g wurden 95.1 mg Phorboxazol A und 40.4 mg Phorboxazol B isoliert. Dies entspricht $4.03 \times 10^{-4} \%$ bzw. $1.71 \times 10^{-4} \%$ der eingesetzten Trockenmasse.

(+)-Discodermolid wurde 1990 von Gunasekera *et al.* aus dem karibischen Schwamm *Discodermia dissoluta* isoliert.⁸ Auch dieser Metabolit ist nur in Spuren (0.002%; 9 mg wurden isoliert) in dem marinen Organismus vorhanden.

Bei den Spongistatinen 1-9 handelt es sich um marine Macrolide mit *spiro*-verknüpften THP-Einheiten, die sich strukturell sehr ähnlich sind. Da sie an verschiedenen Orten von verschiedenen Arbeitsgruppen isoliert wurden,⁹ legt dies die Vermutung nahe, daß es sich um Stoffwechselprodukte von mit den Schwämmen in Symbiose lebenden Mikroorganismen

³ a) Kämpfe, L. *Evolution und Stammesgeschichte der Organismen*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart **1980**, 274-289; b) Remane, A.; Storch, V.; Welsch, U. *Systematische Zoologie*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart **1980**, 34-36

⁴ Hannemann, H.-J. *Das Tierreich, Bd.2, Schwämme und Hohltiere*; W. De Gruyter & Co. **1956**, S 8-21; Hadorn, E.; Wehner, R. *Allgemeine Zoologie*; Georg Thieme Verlag Stuttgart **1978**, 74, 170-171, 375-377

⁵ Harshbarger, J. C. *Federat. Proc. (Am. Soc. Exp. Biol.)* **1973**, 32, 2224

⁶ Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1753

⁷ a) Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8126; b) Searle, P. A.; Molinski, T. F.; Brzezinski, L. J.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9422; c) Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7879.

⁸ a) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912; b) Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1346.

⁹ a) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, J. N. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1302; b) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Boyd, M. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1166; c) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hamel, E.; Bai, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1605; d) Fusetani, N.; Shinoda, K.; Matsunaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3977; e) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Sakai, H.; Kawazoe, K.; Kihara, N.; Sasaki, T.; Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2795; f) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1243

handelt. Spongistatin 1 (Altohyrtin A) wurde aus dem Meeresschwamm der Gattung *Hyrtios altum* (Okinawa-See) von Kobayashi *et al.* isoliert.

1.1.2 Biologische Aktivität

Phorboxazol A und B zeigen eine hohe Wirksamkeit gegen *Candida albicans* (Erreger der Soormykoze) und gegen *Saccharomyces carlsbergensis* (Hefepilzerkrankung).¹⁰ Ein Test auf 60 Tumor-Zelllinien erbrachte eine besondere Hemmung des Zellwachstums bei Phorboxazol A und B. Es ergaben sich GI_{50} -Werte von $< 7.9 \times 10^{-10}$ M. Die meisten Zelllinien waren bei dieser geringen Konzentration noch inhibiert. Für Spongistatin 1 ergibt sich ein GI_{50} -Wert von $2.2-3.5 \times 10^{-11}$ M und für Spongistatin 9 ein GI_{50} -Wert von 4×10^{-11} M. Sie gehören damit zu den biologisch aktivsten marinen Makroliden. Aber auch Discodermolid zeigt eine biologische Aktivität im subnanomolaren Bereich. Es hemmte bei *in-vitro*-Tests die Zellproliferation von P388-Leukämiezellen und zeigte antifungale Aktivität.

Die cytostatische Wirkung von Phorboxazol, Discodermolid und Spongistatin beruht auf der Inhibierung des Zellzyklus.¹¹ Der Wirkmechanismus aber ist sehr unterschiedlich. Die beiden letztgenannten greifen in die M-Phase (Mitose) ein. Spongistatin bindet dabei an die freien Tubulin-Dimere und verhindert so die Polymerisation. Der Aufbau des Spindelapparats wird so verhindert. Discodermolid hingegen bindet an die Microtubuli und verhindert die korrekte Anordnung der Mitosespindel. Phorboxazol interagiert in der S-Phase (Synthese), der genaue Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht geklärt. Substanzen die hier eingreifen, hemmen entweder direkt die DNA-Synthese durch Blockierung der Replikation oder des Nucleotid-Pools. Es kann auch zur Zerstörung der DNA kommen.

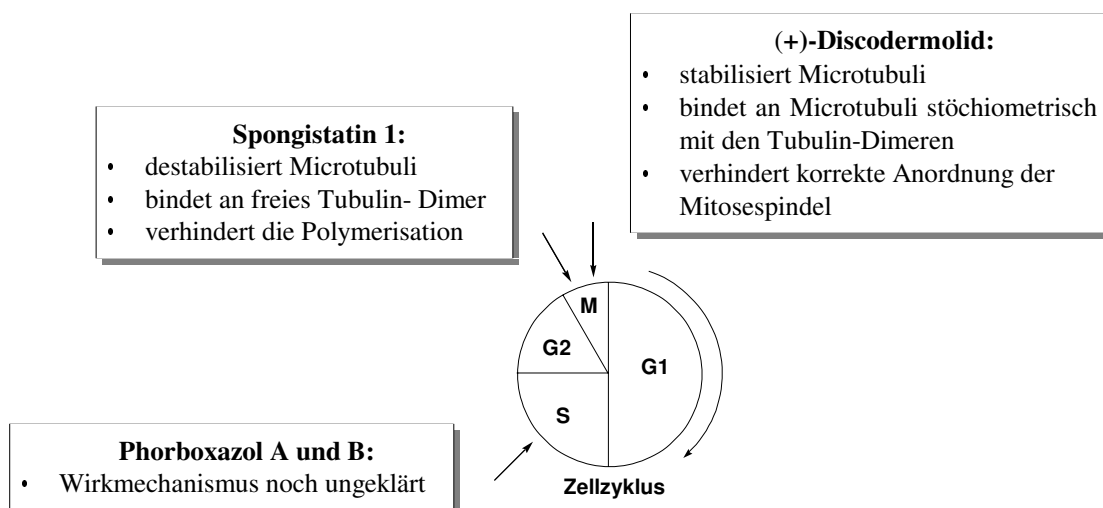


Abbildung 1.1.2

¹⁰ Zu biologischen Aktivität von Substrukturen siehe: Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R.; Sasse, F. *Synlett* **1999**, 0000

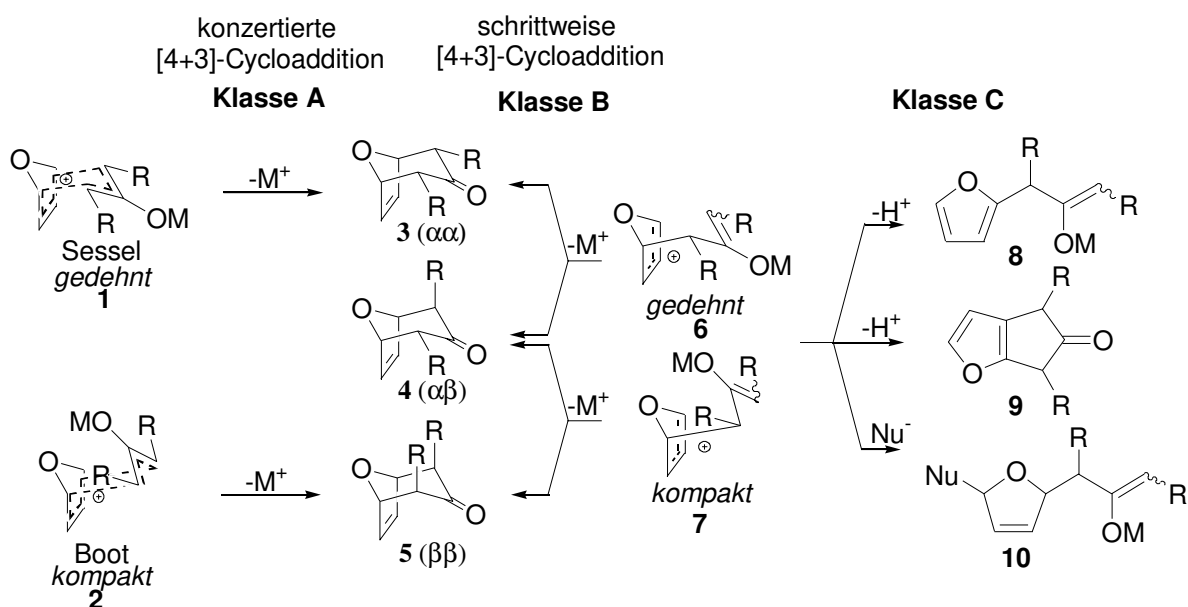
¹¹ Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 623.

1.2 Das [3.2.1]Oxabicyclen-Konzept

1.2.1 [4+3]-Cycloaddition

Cycloadditionen stellen wegen ihrer hohen Konvergenz und Stereoselektivität eine präparativ wertvolle Methode zur Generierung von cyclischen Systemen dar. Während die Darstellung 5-gliedriger Ringe über eine 1,3-dipolare Cycloaddition¹² erfolgen kann, und die Synthese von 6-Ringen mit der Diels-Alder-Reaktion¹³ möglich ist, gibt es für die Generierung von Siebenringen zwei Alternativen: die [5+2]-Cycloaddition¹⁴ und die [4+3]-Cycloaddition.¹⁵

In der [4+3]-Cycloaddition reagiert ein 1,3-Dien mit einer $2\pi(3C)$ -Allylkomponente, die isoelektronisch zu dem in der Diels-Alder-Reaktion verwendeten Alken ist (Schema 1.2.1). Der Mechanismus ist stark von der Nucleophilie des konjugierten Diens und der Elektrophilie der Allylkomponente abhängig. Auch die Substituenten haben einen Einfluß. Für den stereochemischen Verlauf spielt außerdem das Lösemittel eine Rolle.



Schema 1.2.1

- ¹² a) Padwa, A. (Ed.) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* **1984**, Vol. 1 und Vol. 2 Wiley, New York; b) Mulzer, J. *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1984**, 32, 882; c) Mulzer, J. *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1984**, 32, 961; d) Curran, D. P. *Adv. Cycloadd.* **1988**, 1, 129
- ¹³ a) Oppolzer, W. *Angew. Chem.* **1977**, 89, 10; b) Oppolzer, W. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 840; c) Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187
- ¹⁴ a) Wender, P. A.; Fuji, M.; Husfeld, C. O.; Love, J. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 137; b) Wender, P. A.; Love, J. A. *Adv. Cycloadd.* **1999**, 5, 1
- ¹⁵ Reviews zu diesem Thema: a) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, 51, 351; b) Harmata, M. *Adv. Cycloadd.* **1997**, 4, 41 c) Chiu, P.; Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 1; d) Hosomi, A.; Tominaga, Y. *Compr. Org. Synth.* **1991**, 5, 593; e) Mann, J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4611; f) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29; g) Noyori, Y.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, 29, 163; h) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, 20, 877

Bei Oxyallylkationen gilt: je kovalenter die Sauerstoff-Metall-Bindung, desto elektrophiler ist die $2\pi(3C)$ -Komponente. Dabei reagieren elektrophile Allylkationen mit kovalenter Bindung eher über den gedehnten und solche mit ionischer Bindung über den kompakten Übergangszustand (Schema 1.2.1). Furane als Dienkomponente bevorzugen ebenfalls den kompakten ÜZ, so daß durch eine geeignete Kombination mit einem ionischen Enolat sehr gute Stereoselektivitäten erzeugt werden können.

Die Reaktion kann konzertiert (Klasse A; ÜZ **1** und **2**) oder schrittweise (Klasse B, ÜZ **6** und **7**) verlaufen. Nur bei einer schrittweisen Reaktion kann ein Rest des W-konfigurierten Oxyallylkations im ÜZ **6** bzw. **7** invertieren, so daß auch racemisches $\alpha\beta$ -Produkt **4** entsteht. Durch Abfangen mit einem Nucleophil oder Abspaltung eines Protons können auch unter 5-Ring-Cyclisierung die Furanderivate **8** - **10** entstehen (Klasse C).

1.2.2 Synthese von Polyketid- und THP-Einheiten

Die unsubstituierte *meso*-Verbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **11** besitzt zwei asymmetrische Zentren und drei prostereogene sp^2 -Zentren. Sie bietet daher ideale Derivatisierungsmöglichkeiten:

Die Doppelbindung kann epoxidiert, dihydroxyliert, hydrometalliert oder halogeniert werden. Die Ketofunktion kann stereoselektiv reduziert, Nucleophile können addiert werden.

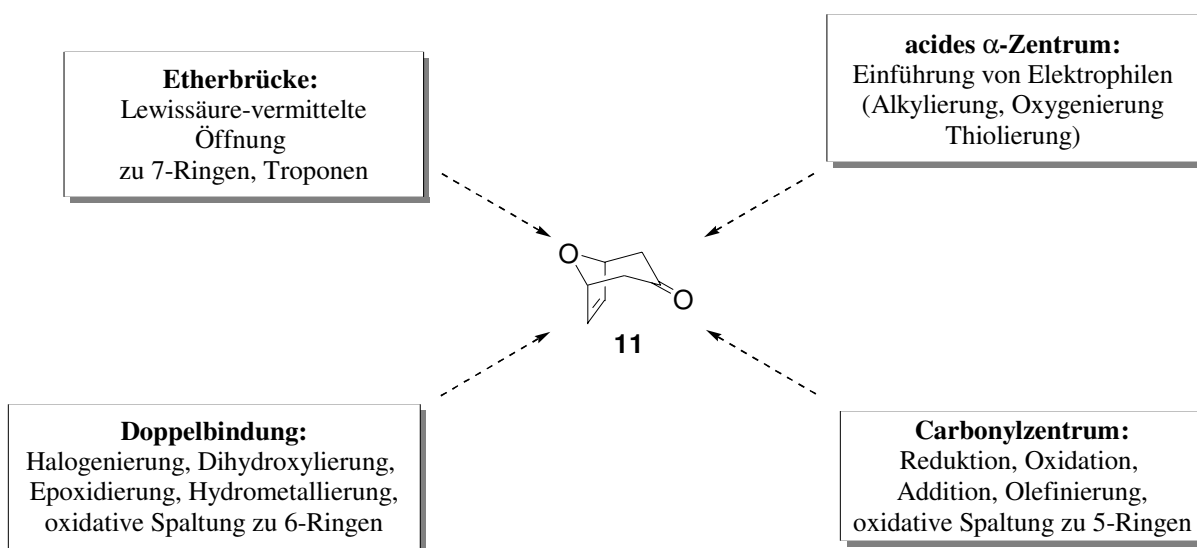


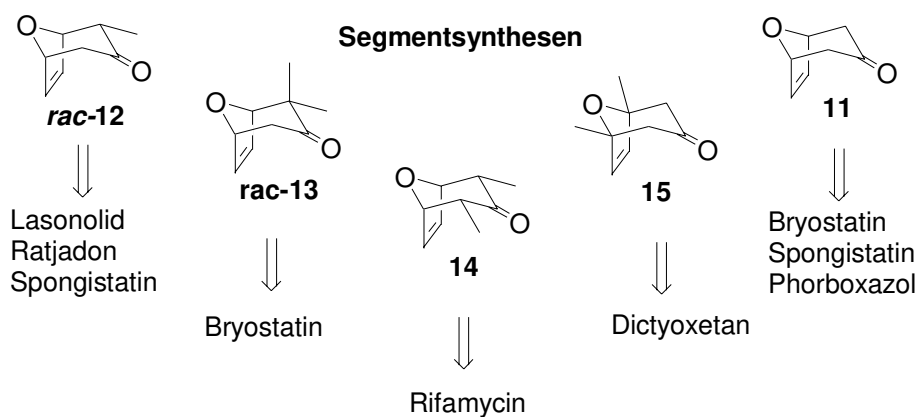
Abbildung 1.2.1

Durch die Öffnung der einzelnen Brücken ist die Generierung von 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringen bzw. acyclischen Polyketiden möglich:

- 5-Ringe durch oxidative Öffnung am Carbonylzentrum (Baeyer-Villiger-Reaktion, Hydrolyse)
- 6-Ringe durch symmetrische Spaltung der Doppelbindung (Ozonolyse)
- 6-Ringe über eine Hydroborierungs-Oxidations-Route
- 7-Ringe durch Lewissäure vermittelte Öffnung der Etherbrücke
- acyclische Polyacetate durch Spaltung der Doppelbindung und der Etherbrücke

Eine Desymmetrisierung kann durch asymmetrische Deprotonierung des α -aciden Zentrums erfolgen. Ebenso ist eine asymmetrische Hydroborierung der Doppelbindung möglich. Über die Spaltung der Doppelbindung zum Diol kann auch eine enzymatische Desymmetrisierung vorgenommen werden.¹⁶

Die synthetisch wertvollste Anwendung liegt sicherlich in der Generierung von THP-Einheiten und Polyketiden (Abbildung 1.2.2). Im Arbeitskreis Hoffmann konnten ausgehend von den oxabicyclischen Vorläufern **11-15** in der letzten Zeit eine große Anzahl von Naturstoffsegmenten dargestellt werden, so von Bryostatatin,¹⁷ Spongistatin,¹⁸ Dictyoxetan,¹⁹ Lasonolid²⁰ und Ratjadon.²¹ Ebenfalls ausgehend von einem [3.2.1]Oxabicyclus wurde ein Rifamycin-Segment von Rama Rao *et al.* synthetisiert.²²



¹⁶ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2889

¹⁷ a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695; b) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931; c) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2889; d) Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 3913

¹⁸ a) Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929; b) Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1539; c) Kim, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem. zur Veröffentlichung eingereicht*

¹⁹ a) Reinecke, J. R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368; b) Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259

²⁰ a) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001; b) Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, **1997**; c) Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 0000

²¹ Schäfer, P. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

²² Yadav, J. S.; Srinivas Rao, C.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717

2 Aufgabenstellung

Unter Anwendung des Oxabicyclenkonzpts soll ein Zugang zum C20-C27-THP-Segment von Phorboxazol A und B gefunden werden. Diese ist die zentrale Einheit des Moleküls und stellt die Verbindung zwischen Seitenkette und Macrolacton dar. 5 der insgesamt 15 Stereozentren sind hier konzentriert.

Außerdem sollen strukturell verwandte Fragmente wie in Discodermolid untersucht werden. Hier enthält das C1-C7-6-Ring-Lacton ebenfalls *trans*-ständige Methylgruppen.

Zunächst müßte hierfür die diastereomerenreine Darstellung des korrespondierenden Oxabicyclus $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on entwickelt werden. Bisher wurde dieser nicht in epimerenreiner Form synthetisiert, sondern nur als Nebenprodukt in geringer Ausbeute erhalten. Zusätzlich sollen asymmetrische Methoden evaluiert werden.

Die Darstellung von Polyketiden des Propionat-Typs ist ein weiteres Synthesziel. Das acyclische Strukturelement mit 1,3-*trans*-Methylgruppen ist z. B. in Spongistatin 1 (C11-C18-Segment) enthalten und soll so zugänglich gemacht werden.

Die darzustellenden THP-Einheiten könnten auch als Zucker-Mimetika betrachtet werden. Statt der Alkoxy- oder Aryloxysubstituenten befänden sich an Position C2 und C4 Methylgruppen, die das Zuckeranalogon weniger polar machen. Durch die Substituenten wäre eine eindeutige Zuordnungen zu dem jeweiligen Zucker möglich. Die aus $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on erhaltenen Analoga würden in ihrer Konfiguration Mannose und Galactose entsprechen. Da *cis*-C-Glycoside über das Oxabicyclenkonzpt durch eine Ozonolyse der Doppelbindung einfach darzustellen sind, soll nach Möglichkeiten einer *trans*-C-Glycosidierung der Galactose- und Mannose-Analoga gesucht werden.

3 Phorboxazol A und B

Phorboxazol A und B bilden eine neue Makrolidsubstanzklasse, die ein ungewöhnliches Kohlenstoffskelett besitzt (Abbildung 1.1.1, S.1). Neben drei THP-Einheiten und einem Lactoring sind auch zwei 2,4-substituierte 1,3-Oxazole enthalten. Das Molekül besitzt 15 stereogene Zentren, von denen sich fünf in der zentralen THP-Einheit befinden. Weiteres Strukturmerkmal sind sechs Doppelbindungen, die di- und trisubstituiert sind, sowie eine *exo*-cyclische Doppelbindung.

3.1 Veröffentlichte Synthesen

Seit der Isolierung der Phorboxazole A und B im Jahre 1995 sind mehrere Segmentsynthesen²³ und eine Totalsynthese von Forsyth *et al.* erschienen.²⁴

3.1.1 Totalsynthese von Forsyth *et al.*

Forsyth gliedert das Macrolid zunächst in drei Untereinheiten: zwei Ring-Segmente **16** (C18-C30) und **17** (C3-C17) und das C31-C46-Segment **21**, die Seitenkette. Dabei wird das im Ring befindliche Oxazol aus einer Carbonsäure an C18 und einem vicinalen Aminoalkohol an C16/C17 generiert, die zunächst EDC-vermittelt ein Amid bilden (Schema 3.1.1). Nach einer Methode von Wipf²⁵ erfolgt schließlich die Bildung des Oxazols **18** in 77% Ausbeute: Zunächst wird eine Dess-Martin-Oxidation durchgeführt und an C17 ein Aldehyd generiert. Nach Bromoxazolinbildung und anschließender baseninduzierter Eliminierung wird der Oxazolring erhalten. Der Ringschluss zum Macrolacton **20** wird durch die Still-Gennari-Variante der HWE-Reaktion durchgeführt, wobei die *Z*-Doppelbindung mit einem Bis-(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetat an C24 und einem Aldehyd an C3 in 77% mit einem *Z:E*-Verhältnis von 4:1 aufgebaut wird. An C29/C30 befindet sich ebenfalls ein Aminoalkohol, aus dem die zweite Oxazoleinheit unter Verknüpfung mit der Seitenkette **21** unter den gleichen Reaktionsbedingungen generiert wird. Die Ausbeute für den Cyclisierungsschritt ist mit 33% allerdings mäßig.

Die längste lineare Sequenz der Totalsynthese beträgt etwa 34 Schritte. Durch einige Schritte mit moderater Ausbeute dürfte die Gesamtausbeute nur sehr gering sein.²⁶

²³ Auf Publikationen aus dem Arbeitskreis Prof. H. M. R. Hoffmann wird im Verlauf der Arbeit eingegangen.

²⁴ Totalsynthese: a) Forsyth, C. J.; Ahmed, F.; Cink, R. D.; Lee, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597
Segmentsynthesen: b) Lee, C. S.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449; c) Cink, R. D.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5672; d) Forsyth, C. J.; Ahmed, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 183; e) Ye, T.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 319; f) Pattenden, G.; Plowright, A. T.; Tornos, J. A.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6099; g) Paterson, I.; Arnott, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7185; h) Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Meyer, K. G.; Clark, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7251; i) Pattenden, G.; Plowright, A. T.; Tornos, J. A.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6099; j) Williams, D. R.; Clark, M. P.; Berliner, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2287; k) Williams, D. R.; Clark, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2291 l) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Smith, T. E.; Santiago, K. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 87; m) Smith III, A. B.; Verhoest, P. R.; Minbiole, K. P.; Lim, J. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 909; n) Smith III, A. B.; Minbiole, K. P.; Verhoest, P. R.; Beauchamps, T. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 913

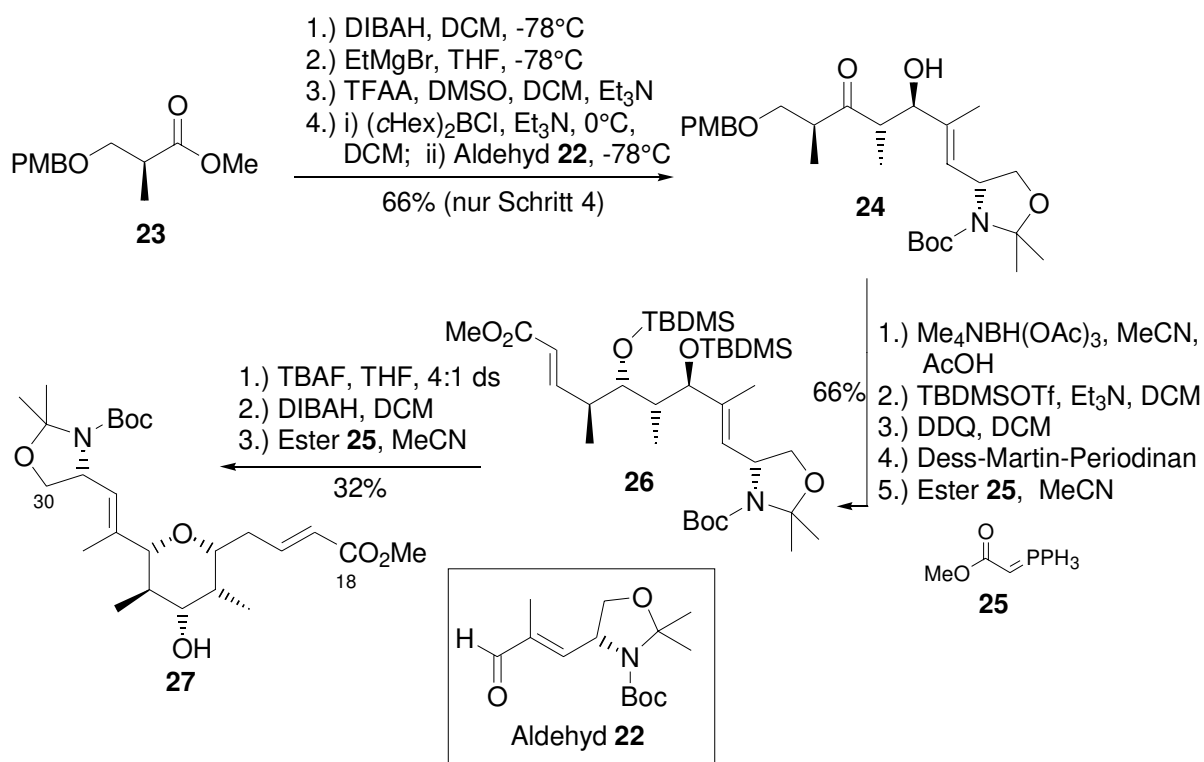
²⁵ Wipf, P.; Lim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558

²⁶ Für einige Reaktionsschritte wird keine Ausbeute angegeben. Forsyth *et al.* machen keine Aussage über die Gesamtausbeute.

Triethyl-2-phosphonopropionat zu einem Acrylat umgesetzt (71%). Nach Reduktion und Oxidation wird Aldehyd **22** erhalten (69%).

Die Sequenz beginnt mit einem PMB-geschützten L(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester **23** (Schema 3.1.2). Dieser wird in drei Schritten in das Ethylketon umgewandelt.²⁸ Eine Aldolreaktion nach Paterson²⁹ des Dicyclohexylborenolats mit Aldehyd **22** schließt sich an (66%). Das β -Hydroxyketon **24** wird nach Evans³⁰ mit Tetramethylammoniumtriacetoxymborhydrid zum *anti*-Diol reduziert (89%). Nach Schutzgruppenmanipulationen und einer Dess-Martin-Oxidation wird in drei Stufen (77%) ein Aldehyd generiert, der in einer Wittig-Reaktion *E*-selektiv zum Acrylat **26** umgesetzt wird (96%). Durch Entschützen der Alkoholfunktionen mit TBAF wird der Pyranring in einer Hetero-Michael-Addition in einem 4:1 Diastereomerengemisch gebildet (46%). Es folgen noch die Reduktion des Esters und eine Wittig-Reaktion zum Acrylat **27** (ca. 70%).

In 12 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 14% wird das C18-C30-Segment **27** erhalten. Tatsächlich ist die Ausbeute aber geringer, da für drei Stufen keine Ausbeute angegeben wurde. Ebenfalls von Nachteil ist die geringe diastereofaciale Selektivität in der Michael-Addition.



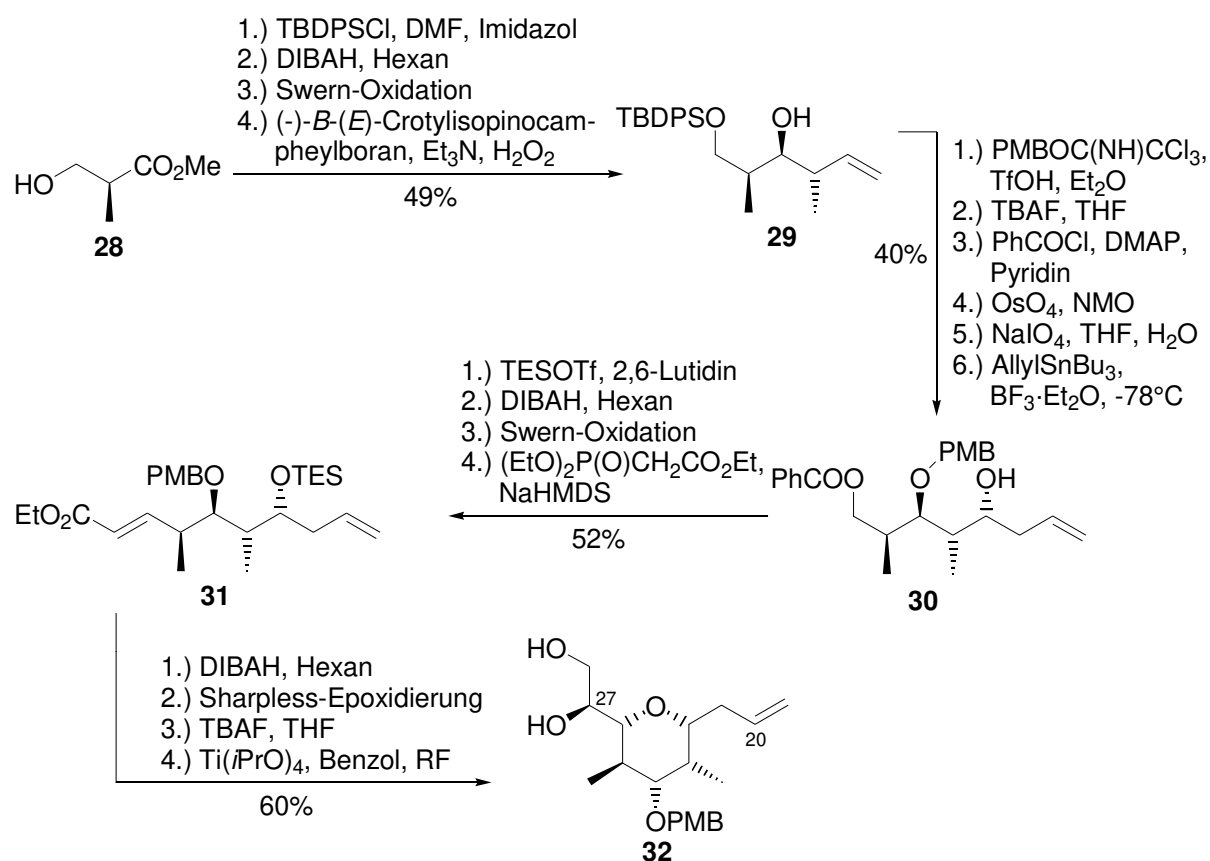
Schema 3.1.2

²⁸ Für diese Schritte ist keine Ausbeute angegeben.

²⁹ Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121

³⁰ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560

Von Pattenden *et al.* wurde die C20-C27-Einheit aufgebaut.^{24c} Die Sequenz beginnt hier mit L(+)- β -Hydroxyisobuttersäuremethylester **28**, der analog zu Forsyth in den TBDPS-geschützten Aldehyd *via* Schützen, DIBAH-Reduktion und Swern-Oxidation überführt wird (63%) (Schema 3.1.3). Durch Umsetzen mit (-)-*B-(E)*-Crotylisopinocampheylboran nach Brown³¹ werden die Stereozentren an C23 und C24 diastereoselektiv etabliert (76% Ausbeute; 92% d. e.). Nach Schutzgruppenmanipulationen und oxidativer Spaltung der Doppelbindung wird in 5 Schritten ein Aldehyd erhalten (43%), der mit Allyltributylstannan unter Lewisäure-Katalyse zum Homoallylalkohol **29** (94% Ausbeute; >95% d. e.) umgesetzt wird. Es folgen Schutzgruppentransformationen und anschließende Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd, der in einer HWE-Reaktion mit (Diethoxyphosphoryl)-essigsäureethylester umgesetzt wird (52% über 4 Stufen). Nach Reduktion des Esters **31**, Sharpless-Epoxidierung³² und Entschützen des sekundären Alkohols wird mit Titan-tetraisopropylat in Benzol der Ringschluss zum Pyran **32** durchgeführt (60% über 4 Stufen). In 18 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 6% konnte so die zentrale C20-C27-Einheit **32** aufgebaut werden.



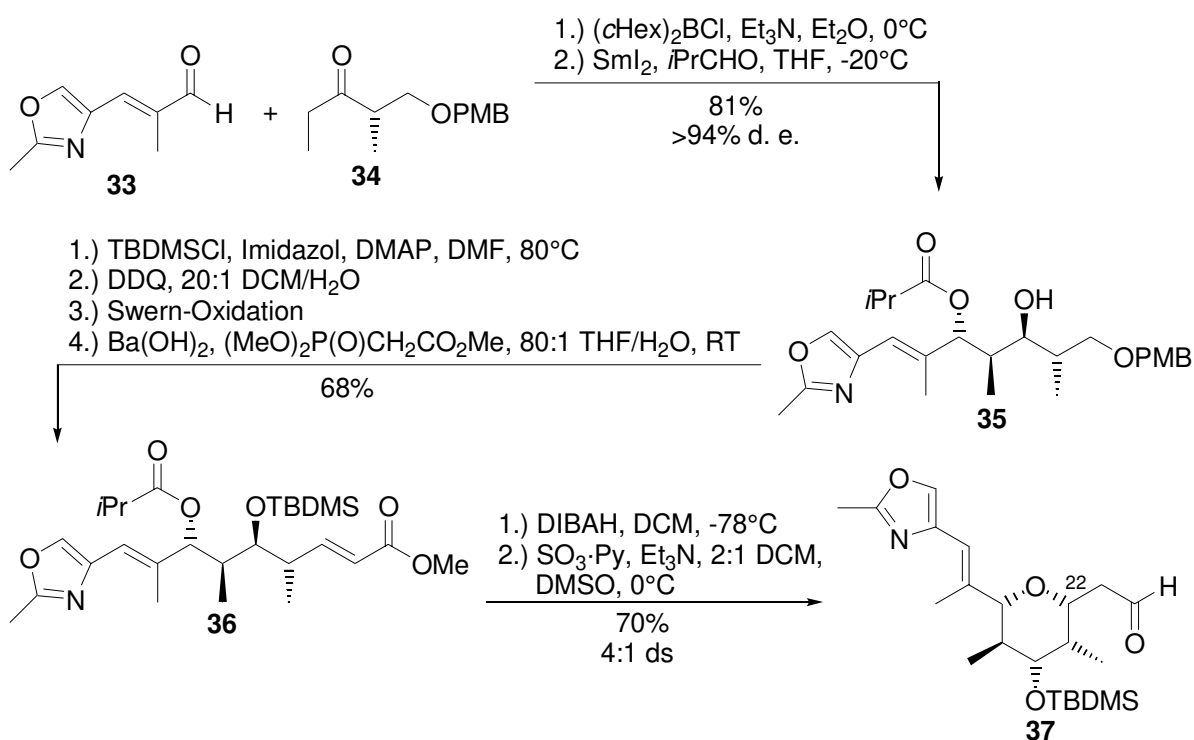
Schema 3.1.3

Paterson *et al.* bedienen sich zum Aufbau der 5 Stereozentren der Bor-vermittelten *anti*-Aldolreaktion, der Substrat-kontrollierten 1,3-*anti*-Reduktion und einer intramolekularen

³¹ Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919; Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1

³² Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765

Michael-Addition (Schema 3.1.4).^{24g} Eine Paterson-Aldolreaktion zwischen Oxazolaldehyd **33**³³ und mit Paterson-Methodologie dargestelltem Ethylketon **34** ergibt ein β -Hydroxyketon, das nach Evans-Tshichenko-Reduktion³⁴ (SmI_2 , Isobutanal) zu einem monogeschützten *anti*-Diol **35** führt. Schutzgruppentransformationen, die Oxidation des primären Alkohols unter Swern-Bedingungen und anschließende Umsetzung in einer HWE-Reaktion ergibt Acrylat **36**. Reduktion beider Esterfunktionen und eine intramolekulare *in situ*-Michael-Addition führten in einem Epimerengemisch von 4:1 nach anschließender Parikh-Doering-Oxidation zu dem THP-System **37** mit einer Aldehydfunktion an C20. In 8 Stufen konnte so ausgehend von schon recht fortgeschrittenen Bausteinen in 39% Ausbeute das C20-C32-Segment **37** aufgebaut werden. Problematisch ist allerdings die schlechte Diastereoselektivität beim Aufbau des C22-Zentrums über die Hetero-Michael-Addition.



Schema 3.1.4

In der Anfang 1999 publizierten Synthese des C20-C32-Segments bedienen sich Williams *et al.*^{24j} der Evans-Methodologie (Schema 3.1.5).³⁵ Oxazolidinon **35** wird in einer Aldolreaktion mit Aldehyd **39** zu dem *syn*- β -Hydroxyketon umgesetzt (96%).³⁶ Nach Schützen des Alkohols und Transformation des Oxazolidinons zu einem Aldehyd wird dieser erneut

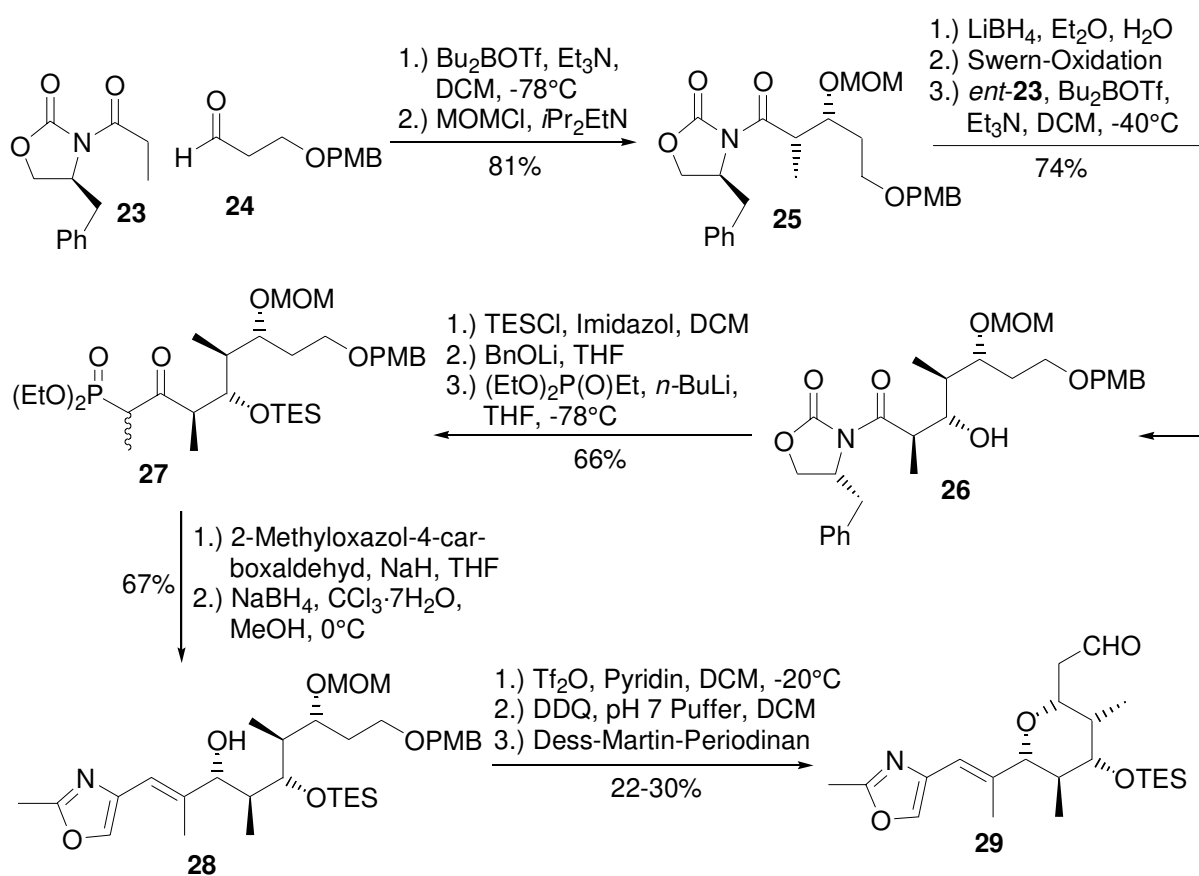
³³ Boger, D. L.; Curran, T. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2235

³⁴ Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447

³⁵ a) Evans, D. A.; Bartroli, J. A.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *81*, 415; weitere Anwendungen: b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T.; Mandel, N.; Mandel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154; c) Evans, D. A.; Kim, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11323; d) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Shepard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 867; e) Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921; f) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5291

³⁶ Es werden keine Angaben zur Diastereoselektivität gemacht.

nach Evans mit dem enantiomeren Oxazolidinon **ent-38** umgesetzt (62%).³⁶ Die Alkoholfunktion wird TES-geschützt (84%). Mit Lithiumbenzylat wird ein Ester unter Abspaltung des Auxiliars gebildet,³⁷ der in einer Claisen-Kondensation mit Ethyldiethylphosphonat zu Phosphonat **42** umgesetzt wird (78%). Eine HWE-Reaktion mit 2-Methyloxazol-4-carboxaldehyd (95%, E/Z >15:1) schließt sich an. Die Ketofunktion wird stereoselektiv zu Alkohol **43** nach Luche³⁸ reduziert (80%, R:S = 7:1; Trennung der Diastereomere). Die Cyclisierung gelingt mit Tf₂O und Pyridin in DCM in 35-40% Ausbeute. Nach Entschützen und Oxidation (75%) wird das C20-C32-Segment **44** in 13 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 7-8% erhalten. Nachteile der Synthese sind die mäßige Ausbeute des Cyclisierungsschritts und die geringe Atomökonomie durch die Benutzung von zwei verschiedenen stöchiometrisch eingesetzten chiralen Auxiliaren.



Schema 3.1.5

Die kürzlich erschienene Synthese des C20-C28-Segments²⁴ⁿ von Smith III *et. al.* bedient sich zum Aufbau der THP-Einheit der Petasis-Ferrier-Umlagerung (Schema 3.1.6).³⁹ In einer Evans-Aldolreaktion von Aldehyd **45** und Oxazolidinon **46** und anschließender Hydrolyse wird eine β-Hydroxysäure generiert (84%). Eine Bissilylierung, gefolgt von der TMSOTf-vermittelten Kondensierung mit Propargylaldehyd **47** ergibt ein Dioxanon **48** in 66% Ausbeute.⁴⁰

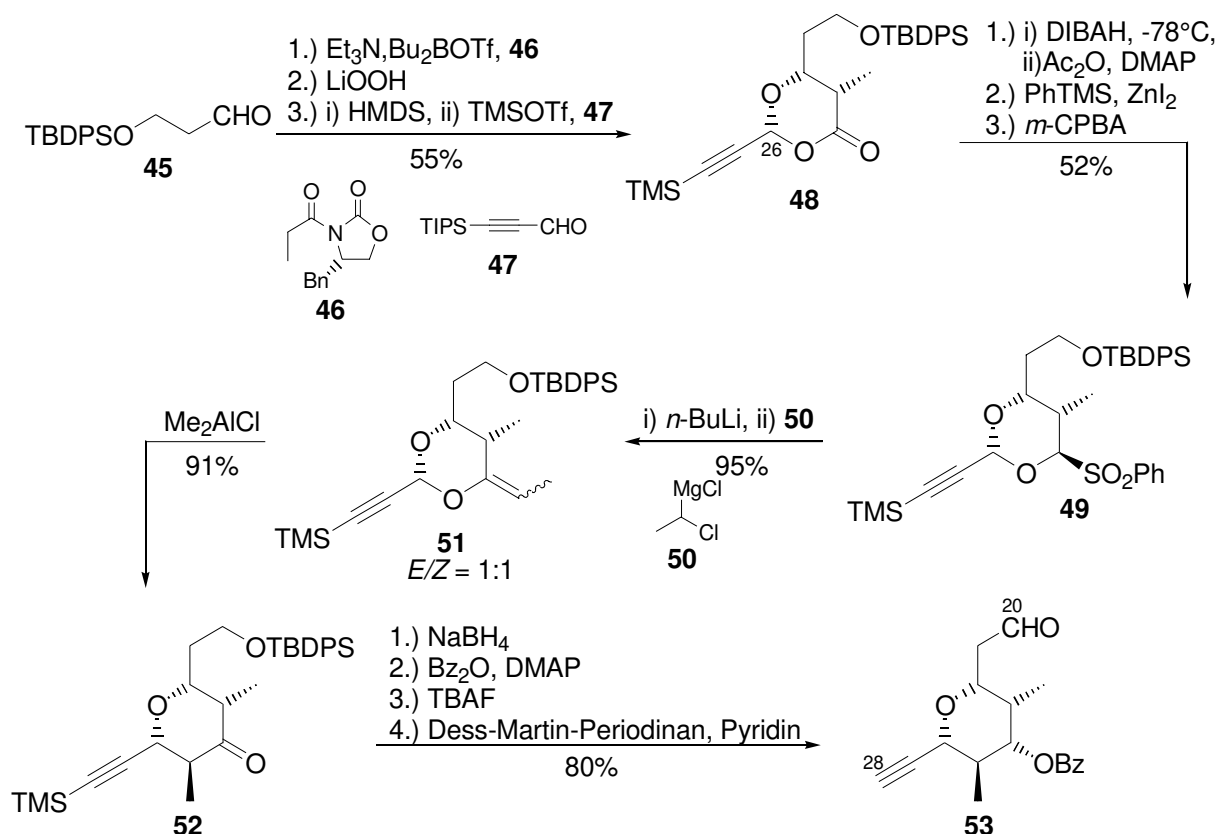
³⁷ Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737

³⁸ Luche, J.-L.; Gemal, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 976

³⁹ a) Petasis, N. A.; Lu, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *36*, 141; b) Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779

⁴⁰ Eine direkte Umsetzung zum Enoether nach Takai gelang nicht: Okazoe, T.; Takai, K.; Forts. auf S.14

Außerdem wird das C26-Epimer in 19% Ausbeute erhalten. Nach Reduktion des Lactons und Schützen als anomeres Acetat wird nach Hannesian ein *S,O*-Acetal generiert, das zum Sulfon **49** oxidiert wird (52%, 4 Stufen). Deprotonierung mit *n*-BuLi und Umsetzen mit Grignard-Reagens **50** nach Julia⁴¹ ergibt den Enolether **51** als *E/Z*-Gemisch (95%).



Schema 3.1.6

Erstaunlicherweise entsteht bei der Petasis-Ferrier-Umlagerung mit Me₂AlCl nur das gewünschte Produkt **52** mit *trans*-ständigen Methylgruppen in 91%. Zwei Erklärungen sind möglich: entweder epimerisiert der *Z*-Enolether **Z-51**, oder er durchläuft einen Boot-artigen Übergangszustand während der Cyclisierung. Dieser würde dann ebenfalls in das richtig konfigurierte Produkt **52** münden.

Es folgt die Reduktion der Ketofunktion (15:1 ds) und Schützung als Benzoat (90%). Nach Entschützen mit TBAF und Dess-Martin-Oxidation (88%) wird der C20-C28-Baustein **53** in 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20% erhalten.

Forts. von S.13 Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410

⁴¹ De Lima, C.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Synlett* **1992**, 133

3.2 Das Synthesekonzept

Das retrosynthetische Konzept sieht zunächst den getrennten Aufbau des Makrolactons **56** und der Seitenkette **55** von Phorboxazol A und B vor (Schema 3.2.1).⁴² Der Schnittpunkt liegt zwischen C27 und C28. Beide könnten über eine Wittig-Reaktion verknüpft werden.⁴³

Dabei sollte an C27 ein Keton generiert werden, das mit dem entsprechenden Wittigsalz umgesetzt wird.

Die Bildung des Ringsystems **56** sollte über eine Makrolactonisierung ablaufen.⁴⁴ Die Schnittstelle zwischen der westlichen THP-Oxazol-Einheit und dem östlichen THP-Segment des Macrolactons **56** könnte zwischen C14/C15 oder C13/C14 liegen.

Eine Möglichkeit zum Aufbau der nördlichen THP-Einheit war eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion. Eine Modell-Hetero-Diels-Alder-Reaktion gelang allerdings nicht.⁴⁵

Alternativ war eine Aldolreaktion eines Methylketons **57** mit einem Aldehyd an C13 (Segment **59**) geplant, gefolgt von einer Cyclisierung zum C11-C15 Lactol. Nach einer Reduktion könnte die nördliche THP-Einheit erhalten werden. Falls trotz diastereoselektiver Methoden bei der Aldolreaktion ein Epimerengemisch an C13 entstanden sein sollte,⁴⁶ könnte eine Oxidations-Reduktions-Strategie den Alkohol an C13 diastereoselektiv ergeben.

Ein weiterer Schnittpunkt zur Gliederung des zentralen Segments **57** war zwischen C19 und C20 vorgesehen. Die Knüpfung des C20-C27-Segments **58** mit dem Oxazolrest sollte über eine Julia-Olefinierung,⁴⁷ Wittig- oder HWE-Reaktion⁴³ möglich sein. Alternativ wäre auch die Darstellung des Oxazols über eine Rh(II)acetat-vermittelte Cyclisierung aus einem Nitril und Diazodimethylmalonsäureester⁴⁸ denkbar. Dazu müßte der THP-Baustein **58** bis zu einem Nitril an C18 verlängert werden.

Parallel zu den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen wurden das C3-C13-Segment **59** und das C28-C41-Segment **54** dargestellt.⁴⁹ Beide Segmente lassen sich auf das *meso*-System 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **11** zurückführen und mit der an ähnlichen THP-Systemen und Polyacetaten erprobten Methodologie gut darstellen.^{17,18a,c}

Die Darstellung des dimethylierten Systems **60a** hingegen wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und wird im Folgenden vorgestellt.

⁴² Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur Phorboxazol A abgebildet.

⁴³ a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863; b) Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 261

⁴⁴ Meng, Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* **1991**, 161, 107

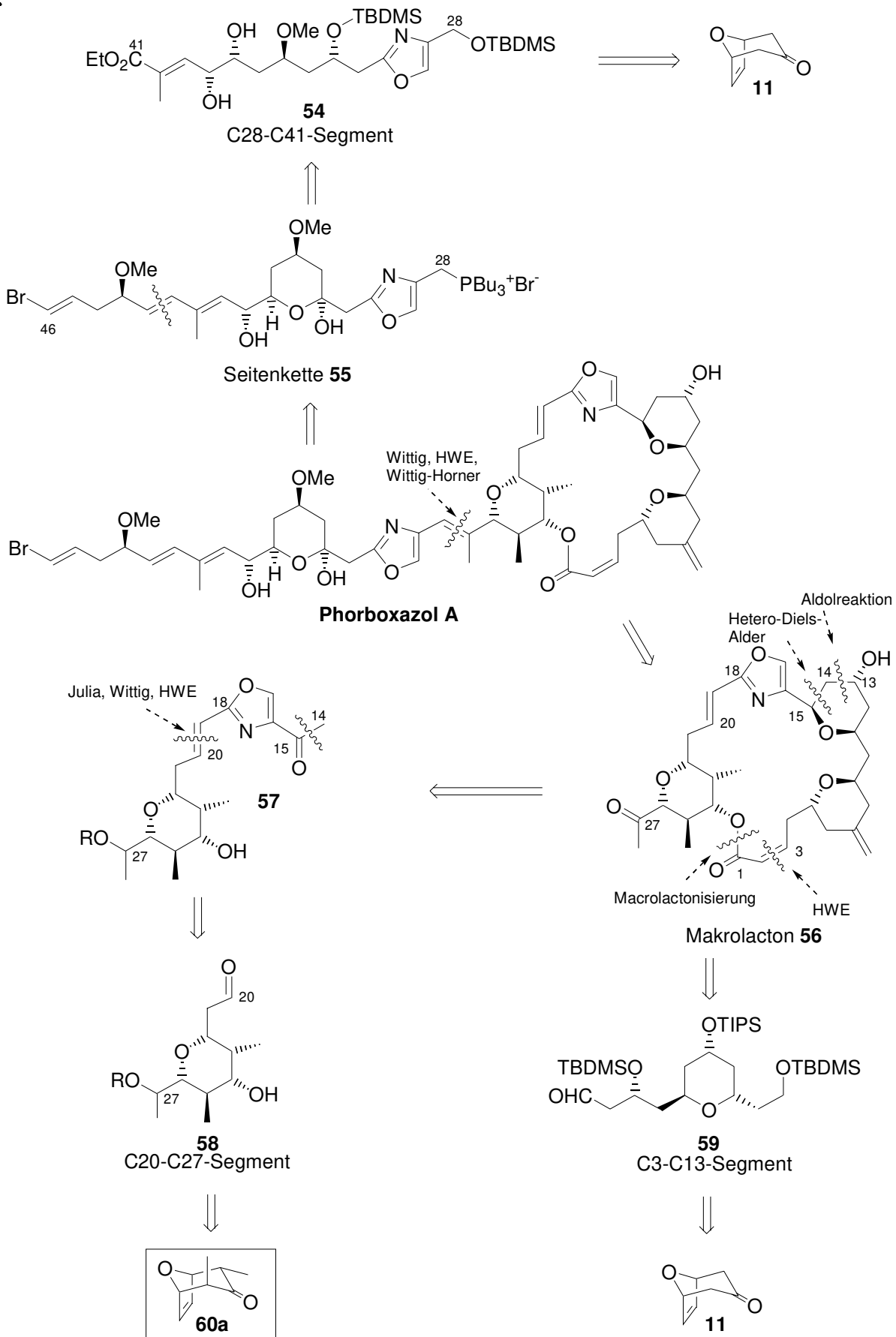
⁴⁵ Wolbers, P. Dissertation, Universität Hannover, **1998**

⁴⁶ a) Braun, M. *Angew. Chem.* **1987**, 99, 24; b) Heathcock, C. H. *Asymm. Synth.* **1984**, 3, 111

⁴⁷ a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336; b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856; c) Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285; d) Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A.; *Synthesis*, **1996**, 652; Im Verlauf der Arbeiten zeigten Versuche von P. Wolbers, daß eine Verknüpfung von 2-Phenylsulfonyloxazolen mit Modell-Aldehyden nicht möglich war.

⁴⁸ a) Connel, R.; Scavo, F.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5559; b) Tullis, J. S.; Helquist, P. *Org. Synth.* **1996**, 74, 229

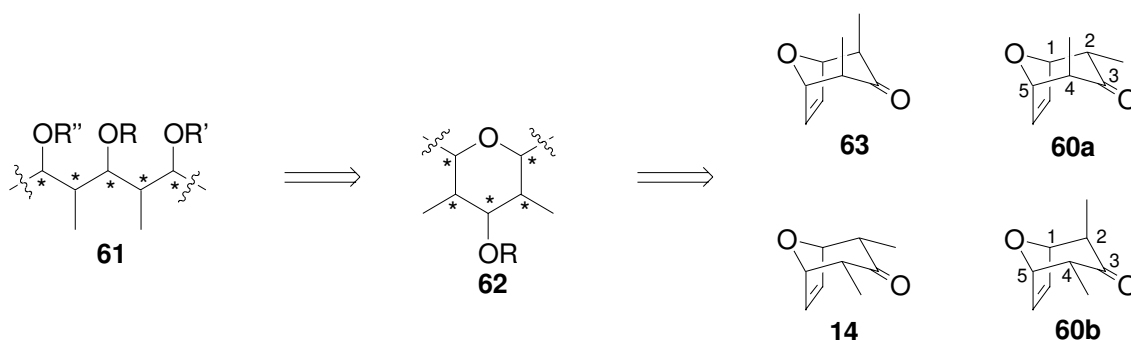
⁴⁹ a) Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 1905; b) Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R.; *Synthesis* **1999**, 797



Schema 3.2.1

4 $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on: ein neuer Synthesebaustein

Eine retrosynthetische Analyse zeigt, daß die THP-Einheiten vom Typ **62** auf [3.2.1]Oxabicyclen zurückgeführt werden können, die in 3- und 5-Position je eine Methylgruppe besitzen. Auch die Darstellung von Polyketiden vom Propionat-Typ **61** aus diesem Baustein ist nach dem in Kapitel 1.2.2 (S. 5) vorgestellten Oxabicyclen-Konzept möglich (Schema 4.1).



Schema 4.1

Während $2\alpha,4\alpha$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **14** direkt durch eine [4+3]-Cycloaddition zugänglich ist, fallen das racemische $2\alpha,4\beta$ -Epimer *rac*-**60** und das $2\beta,4\beta$ -Epimer **63** dabei nur als Nebenprodukte an (Tabelle 4.1). Nur bei der [4+3]-Cycloaddition nach Noyori *et al.* (schrittweiser Mechanismus) wird das $2\alpha,4\beta$ -Epimer überhaupt in höherem Anteil gebildet (Eintrag 5). Diese Methode ist jedoch für die Generierung größerer Mengen, wie sie für die erste Stufe einer Naturstoffsynthese benötigt werden, nicht geeignet. Außerdem ist das Epimerenverhältnis von fast 1:1 noch immer zu ungünstig, und die $\alpha\beta$ -Komponente *rac*-**60** liegt zudem noch racemisch vor.

	Methode	Verhältnis $\alpha\alpha:\alpha\beta:\beta\beta$	Referenz
1	Cu, NaI, MeCN	91:6:3	Hoffmann ^{50a}
2	Zn/Cu, DME	74:7:9	Hoffmann ^{50a}
3	Zn/Cu, MeCN	75:15:10	Hoffmann ^{50a}
4	Zn/Cu, LiClO ₄ , DME	92:4:4	Hoffmann ^{50a}
5	Fe ₂ (CO) ₉ , Benzol	44:56:0	Noyori ^{50b}
6	LiClO ₄ , Et ₂ O	81:0:19	Föhlisch ^{50c}

Tabelle 4.1

Erstes Synthesziel war die Darstellung von $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**60**. Dies konnte nur durch Funktionalisierung von [3.2.1]Oxabicycloketonen geschehen, die in diesem Kapitel vorgestellt werden.

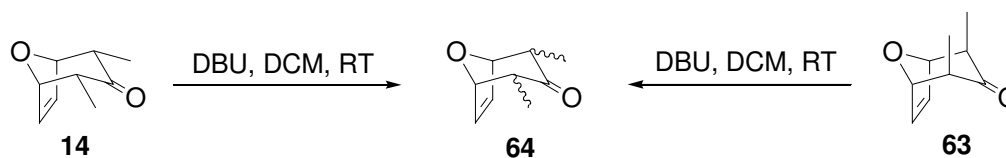
⁵⁰ a) Rawson, D. J.; Carpenter, B. K.; Hoffmann, H. M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1786 b) Takaya, H.; Makino, S.; Hayakawa, Y.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1765; c) Herter, R.; Föhlisch, B. *Synthesis* **1982**, 976

4.1 Racemische Darstellung von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

4.1.1 Route ausgehend von 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Während der Diplomarbeit wurde durch Deprotonierung von 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **14** mit NaH und anschließendem Quenchen mit Wasser bei tiefen Temperaturen eine Invertierung einer Methylgruppe erreicht.⁵¹ Allerdings war das Verhältnis mit 1:1.2 zuungunsten des gewünschten 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons **rac-60** nicht befriedigend.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Lage des Gleichgewichtes analysiert, wobei eine Equilibrierung sowohl ausgehend von 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **14** als auch von 2 β ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **63** untersucht wurde (Tabelle 4.1.1).



	Oxabicyclus	Bedingungen	Reaktionszeit	$\alpha\alpha:\alpha\beta:\beta\beta$
1	14	DBU (10 eq), THF, RT	1 d	91:9:0
2	14	DBU (10 eq), THF, RT	25 d	63:37:0
3	14	DBU (10 eq), THF, RT	55 d	62:36:0
4	63	K ₂ CO ₃ , THF/H ₂ O 10:1, RT	18 d	100% $\beta\beta$
5	63	DBU (13 eq), THF, RT	4 h	5:23:71
6	63	DBU (13 eq), THF, RT	1 d	12:64:22
7	63	DBU (13 eq), THF, RT	18 d	59:37:4

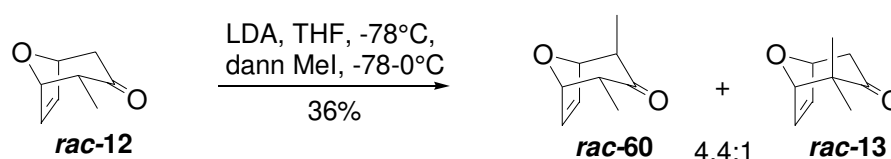
Tabelle 4.1.1

Die Epimerenverhältnisse stellten sich sowohl ausgehend von Keton **14** als auch **63** bei etwa $\alpha\alpha:\alpha\beta = 1.6:1$ ein (Tabelle 4.1.1, Einträge 3 und 7). Wegen der Lage des Gleichgewichts und der Tatsache, daß das $\alpha\beta$ -Produkt **rac-60** weder vom $\alpha\alpha$ - noch vom $\beta\beta$ -Oxabicyclus getrennt werden konnte, mußten andere Darstellungsmöglichkeiten gefunden werden.

4.1.2 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als Startmaterial

In der Diplomarbeit wurde die Methylierung von 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-12** untersucht.⁵¹ Dabei wurde trotz kinetischer Reaktionsführung als Nebenprodukt auch 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-13** erhalten, das sich vom gewünschten Produkt **rac-60** säulenchromatographisch nicht abtrennen ließ (Schema 4.1.1).

⁵¹ Misske, A. M. Diplomarbeit, Universität Hannover, 1996

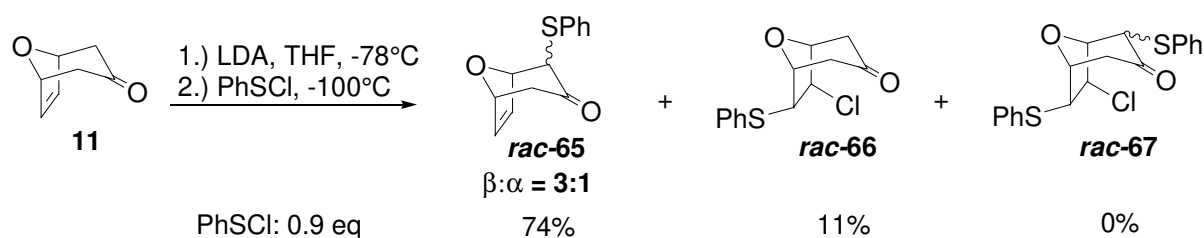


Schema 4.1.1

4.1.3 Funktionalisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, zunächst einen Substituenten einzuführen, der am Ende wieder abgespalten werden sollte. Nach zweifacher Methylierung und Abspaltung des Substituenten sollte das gewünschte Produkt erhalten und das Nebenprodukt mit geminaler Dimethylgruppe vermieden werden können. Es bot sich die Phenylsulfenylgruppe an, die einfach zu entfernen sein sollte.⁵² Die Reduktion eines α -Thioketons läuft über die Bildung einer Enolat-Zwischenstufe, so daß die Methylgruppe anschließend equatorial angeordnet sein sollte.

Bei der Verwendung von Phenylsulfenylchlorid⁵³ als Elektrophil wurde als Nebenreaktion eine Addition an die Doppelbindung beobachtet (Schema 4.1.2).⁵⁴



Schema 4.1.2

Auch bei tieferen Temperaturen (-100°C) und Verwendung von Phenylsulfenylchlorid im Unterschuß konnte die Bildung nicht verhindert werden. Das Nebenprodukt **rac-66** konnte säulenchromatographisch nicht vom gewünschten Produkt **rac-65** abgetrennt werden. Trotz guter Ausbeuten wurde deshalb das bedeutend schlechtere Elektrophil Diphenyldisulfid verwendet, das erst bei Raumtemperatur mit dem Lithiumenolat reagierte (Schema 4.1). Die anschließende Methylierung verlief in nur schlechten Ausbeuten, obwohl pK_a -getrieben das acidere Zentrum mit der Phenylsulfenylgruppe bevorzugt deprotoniert werden sollte.⁵⁵ Auch eine Epimerisierung der Phenylthiogruppe (DBU, MeCN, Ultraschall) des Epimerengemischs **rac-65** in die equatoriale Position brachte keine Verbesserung des Resultats. Die geringe Ausbeute läßt sich wahrscheinlich auf die harschen Reaktionsbedingungen⁵⁵ zurückführen. Mit NaH unter Rückfluß in THF, sowie mit LDA unter Rückfluß oder bereits bei Raumtemperatur erfolgte größtenteils Zersetzung. Das mit 18% beste Resultat wurde bei einer Deprotonierung bei 0°C erzielt. Dabei entstanden auch 7% des zweifach methylierten Produkts **rac-70**. Die zweite Methylierung verlief in akzeptabler Ausbeute. Wegen der moderaten Ausbeuten dieser Route wurde die Reduktion zu 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-

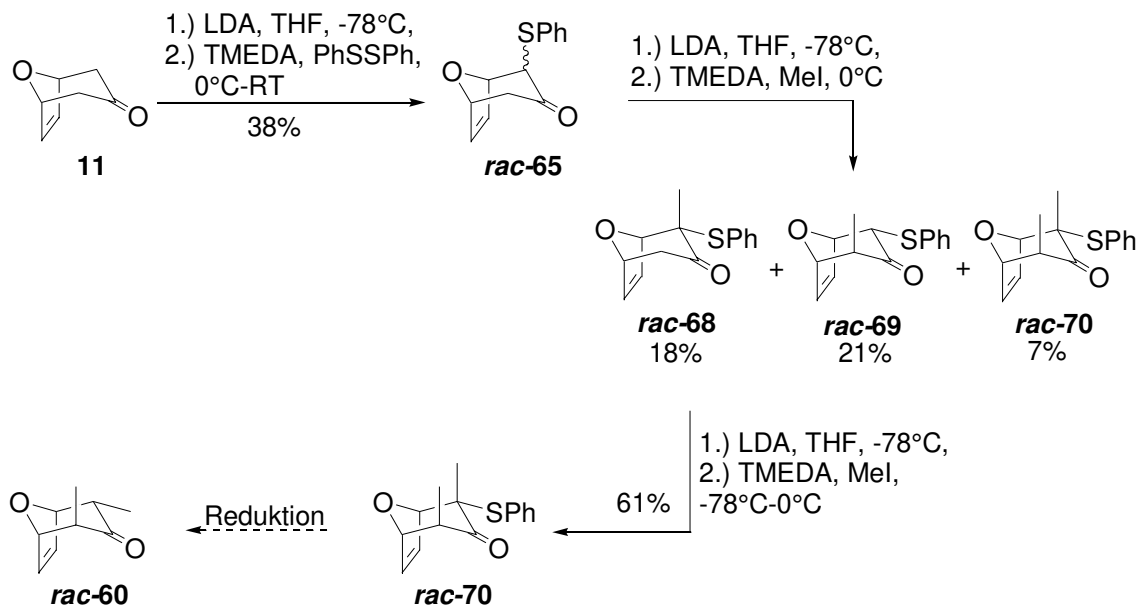
⁵² Seebach, D.; Teschner, M. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1601

⁵³ Mueller, W. H.; Butler, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2078

⁵⁴ a) Brown, H. C.; Kawakami, J. H.; Liu, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2209; b) Ref. 52

⁵⁵ Coates, R. M.; Pigott, H. D.; Ollinger, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *45*, 3955

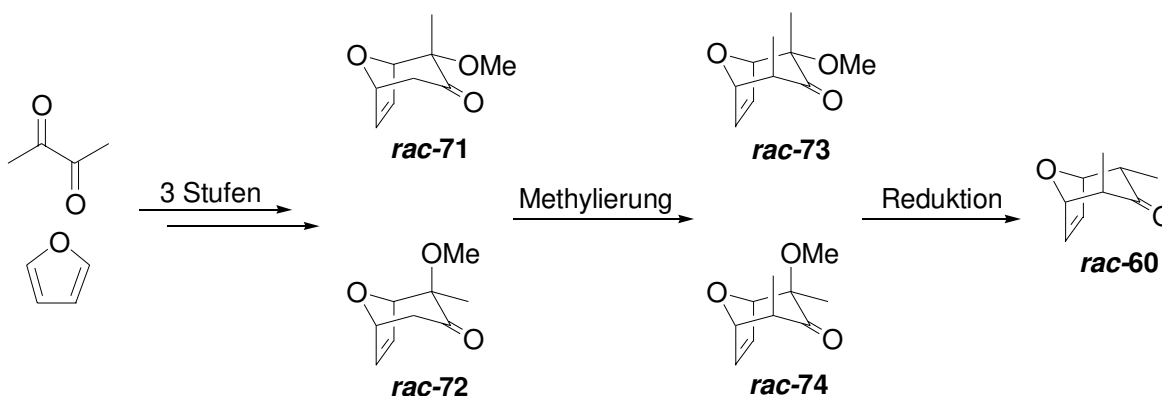
en-3-on **rac-60** zunächst nicht untersucht. Bei den Versuchen zur enantioselektiven Darstellung des oxabicyclischen Systems gewann dieser Weg allerdings wieder an Bedeutung (siehe Kap.4.2.2, S.28).



Schema 4.1.3

4.1.4 Route ausgehend von 2-Methoxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Die Weiterentwicklung der TMSOTf-katalysierten [4+3]-Cycloaddition nach Albizati⁵⁶ von S. Pierau ermöglichte die Synthese funktionalisierter oxabicyclischer Systeme.⁵⁷ Ein weitaus einfacherer Zugang zu Oxabicycloketon **rac-60** schien über die Methylierung und anschließende Reduktion der 2-Methoxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one **rac-71** und **rac-72** zu sein, die ausgehend von Butandion und Furan in drei Stufen mit guten Ausbeuten erhältlich sind (Schema 4.1.4).

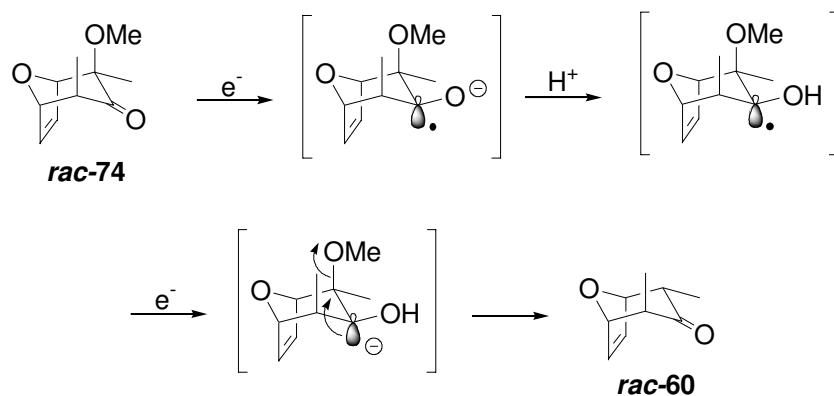


Schema 4.1.4

⁵⁶ Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4109

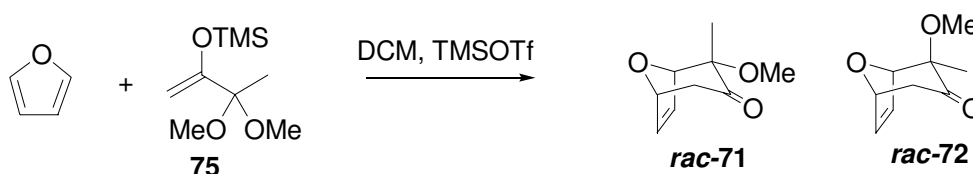
⁵⁷ Pierau, S.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett*, **1999**, 213.

Für den geplanten Syntheseverlauf sollten beide Epimere einsetzbar sein. Allerdings sollte Epimer **rac-74** sehr viel leichter zu reduzieren sein, da das nichtbindende n-Orbital antiperiplanar zur Fluchtgruppe steht (Schema 4.1.5).



Schema 4.1.5

Bei der [4+3]-Cycloaddition des Silylenolethers **75**⁵⁸ mit Furan entsteht ein Epimerengemisch, dessen Verhältnis nicht nur vom verwendeten Lösemittel und der Lewisäure abhängt, sondern auch von der jeweiligen Reaktionstemperatur (Tabelle 4.1.2).



	Temperatur	Ausbeute an <i>rac-71</i>	Verhältnis <i>rac-71:rac-72</i>
1	-55°C	41%	3.0:1
2	-78°C	56%	4.9:1
3	-90°C	66%	6.3:1
4	-100°C	41%	13.2:1

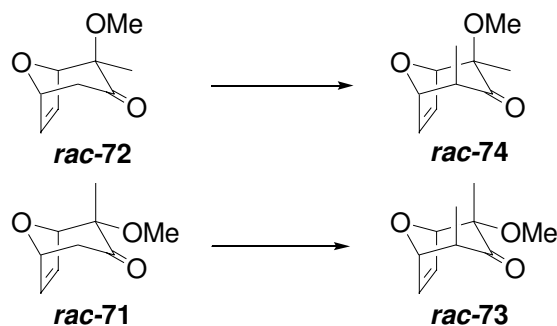
Tabelle 4.1.2

Es entsteht das Oxbicycloketon **rac-71** als Hauptprodukt, obwohl die Methylgruppe bevorzugt die equatoriale Position einnehmen sollte (A-Wert = 1.7; A-Wert der Methoxygruppe = 0.6). MM⁺-Modellrechnungen (Hyperchem) bestätigten die begünstigte Bildung des kontrathermodynamischen Produkts. Es ergab sich eine Energiedifferenz von 0.93 kcal. Bei sehr tiefen Temperaturen (Eintrag 4) verschiebt sich das Verhältnis weiter zugunsten von Oxbicycloketon **rac-71**. Die Reaktion läuft langsamer ab und der Umsatz ist nicht vollständig. Bei höheren Temperaturen (-55°C) sinkt die Selektivität und es kommt zu partialer Zersetzung der Edukte mit deutlichem Ausbeuteverlust (Eintrag 1).

Für die anschließende Methylierung wurden beide Ketone getrennt eingesetzt, um die Reaktion besser verfolgen zu können. Dabei ergaben sich bei der Umsetzung des Epimers **rac-72** trotz identischer Reaktionsbedingungen (Einträge 1 und 3) nur äußerst schlechte Ausbeuten, während bei Epimer **rac-71** eine Abhängigkeit der Ausbeute hauptsächlich von der

⁵⁸ Darstellung: a) Dimethylacetal aus Butandion: Chan, T. H.; Brook, M. A.; Chaly, B. T. *Synthesis*, **1983**, 203; b) Silylenolether: House, H. O.; Czura, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324

Ansatzgröße festgestellt wurde. Die Reaktion wurde ab -40°C sehr heftig und die Mischung begann bei entferntem Kältebad innerhalb von 10-40 min zu rückflussieren. Wurde dieser Prozeß durch Eiskühlung gestoppt, wirkte sich dies negativ auf die Ausbeute aus (Eintrag 7). Bei kleinen Ansätzen reichte die Wärmetönung nicht aus, und die Reaktion stoppte.⁵⁹ Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf Epimer **rac-72** brachte keine Fortschritte (Eintrag 2).



Epimer	Ansatzgröße [mmol]	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1 rac-72	0.6	LDA, THF, -78°C , MeI, -78°C - 0°C	8
2 rac-72	9.6	LDA, THF, -78°C , TMEDA, MeI, -40°C -RT	10
3 rac-71	0.6	LDA, THF, -78°C , MeI, -78°C - 0°C	30
4 rac-71	0.3	LDA, THF, -78°C , TMEDA, MeI, -78°C -RT	35
5 rac-71	0.7	LDA, THF, -78°C , TMEDA, MeI, 0°C	35
6 rac-71	10.6	LDA, THF, -78°C , TMEDA, MeI, -40°C -RT	79
7 rac-71	25.4	LDA, THF, -78°C , TMEDA, MeI, -40°C -RT; beginnendes Aufsieden der Reaktionsmischung durch Kühlen gebremst	78
8 rac-71	67.0	LDA, THF, -78°C , TMEDA, MeI, -40°C -spontaner RF	86

Tabelle 4.1.3

Während die Reduktion von Carbonylverbindungen mit Selten-Erd-Metallen oder ihren Salzen in der Literatur sehr gut untersucht wurde, gibt es für die Reduktion von α -substituierten Carbonylverbindungen nur wenige Beispiele.⁶⁰ Sie beschränken sich meist auf α -Haloketone bzw. entsprechende Sulfo- oder Sulfoxidderivate unter Verwendung von $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ oder Cer/Essigsäure. Die Verwendung von SmI_2 hat eine größere Bandbreite. Auch Sauerstoffsubstituenten in α -Position können reaktiv entfernt werden, so z. B. Acetat-, Benzoat-, Trimethylsiloxy-, Tosyl- und Hydroxygruppen. Als Protonenquelle dienen meist Alkohole, aber auch Wasser kann verwendet werden.⁶¹ Ein weiterer α -Substituent wird allerdings nicht toleriert, die Reduktion von 2-Methyl-2-phenylsulfonylcyclohexanon gelang Molander nicht. So beschränkte sich die Anwendung auf sekundäre geschützte α -Hydroxy-, α -Halo- oder α -Thioketone.⁶² Trotzdem wurde versucht, die Methode auf α -Methoxyketon

⁵⁹ Ein Erwärmen bis zum Rückfluß von Reaktionen, die spontan nicht aufsiedeten, führte zu keiner Ausbeutesteigerung.

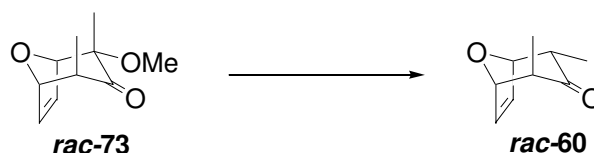
⁶⁰ a) Molander, G. A.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; b) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29; c) Molander, G. A. *Org. React.* **1992**, *46*, 211-367; d) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693

⁶¹ Singh, A. K.; Bakshi, R. K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187

⁶² Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135.

rac-73 anzuwenden.

Erste Versuche mit SmI₂ und Methanol als Protonenquelle verliefen sehr erfolgreich (Tabelle 4.1.4, Einträge 1, 2). Dabei wurde der Oxabicyclus in einer THF/Methanol-Lösung zu SmI₂ in THF bei -78°C getropft und nach kurzer Zeit auf RT gebracht. In kleinem Maßstab durchgeführt, entstand der α,β -dimethylierte Oxabicyclus epimerenrein in hervorragenden Ausbeuten. Bei der Reaktion entstanden keinerlei Nebenprodukte. Dies ist umso erstaunlicher, da es sich um das schlechter zu reduzierende α -Methoxyketon *rac*-73 handelt.⁶³



Reaktionsbedingungen								
Ansatz [mmol]	C [M]	MeOH [eq]	SmI 2 [eq]	T, h, Zugabe	SM ^a [%]	Ausbeute [%]	Verhältnis $\alpha\beta$: $\beta\beta$	
1	0.4	0.14	25	2 THF, MeOH, -78°C, 10 min, → RT 30 min	0	81	9:1	
2	1.1	0.14	25	2 THF, MeOH, -78°C, 45 min, → RT, 1 h	0	84	100% $\alpha\beta$	
3	2.8	0.14	25	2 THF, MeOH, -78°C, 1.5 h, → RT, 2 h	10	89 ^c (4)	100% $\alpha\beta$	
4	3.9	0.14	25	2 THF, MeOH, -78°C, 45 min, → RT, 2 h	11	88 ^b	100% $\alpha\beta$	
5	5.5	0.14	25	2 THF, MeOH, -78°C, 1 h, → RT, 4 h	8	86 ^b	8:1	
6	5.5	0.14	25	2.2 THF, MeOH, -78°C, 2 h, → RT, 6 h	18	91 ^b	11:1	
7	9.5	0.14	25	2.2 THF, MeOH, -78°C, 30 min, → RT, 5 h	36	60 ^c (12)	30:1	
8	10.2	0.57	7	2.0 THF, MeOH, -78°C, 45 min, RT, 2 h	15	32 ^c (5); 15 ^d	100% $\alpha\beta$	
9	11.0	0.14	25	2.2 THF, MeOH, -78°C, 2 h, → RT, 15 h; aktiviertes Zn-Pulver, RF	58 0	94	100% $\alpha\beta$	
10	11.0	0.14	25	2.2 THF, MeOH, -78°C, 2 h, → RT, 15 h; aktiviertes Zn-Pulver, RF	83 0	97	100% $\alpha\beta$	
11	37.4	0.17	10	2.4 THF, -78°C, langsame Zugabe von MeOH über 3.5 h → RT	0	58 19 ^d	11:1	
12	55.0	0.17	7	2.0 THF, -78°C, langsame Zugabe von MeOH über 4 h, quenchen mit 2N HCl → RT	0	82	100% $\alpha\beta$	
13	63.7	0.17	10	2.2 THF, -78°C, 8 h, langsame Zugabe von MeOH quenchen mit MeOH → RT	0	86	100% $\alpha\beta$	

^a Rest Startmaterial, per GC bestimmt

^b Produkt jeweils verunreinigt mit Startmaterial in Höhe der Angabe aus dem Reaktions-GC.

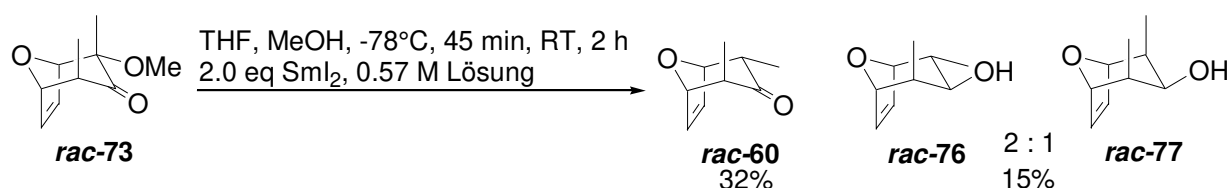
^c Produkt verunreinigt mit Startmaterial; Angabe in Klammern.

^d Isolierte Ausbeute an Epimerengemisch der Alkohole *rac*-76 und 77.

Tabelle 4.1.4

⁶³ Pierau, S. Dissertation, Universität Hannover, 1997; Bei vergleichenden Versuchen von S. Pierau an 2-Methoxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on mit Samariumdiodid in THF bei RT ohne weitere Protonenquelle ergab sich nach 15 h für 2 β -Methoxy-2 α -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on ein Umsatz von 50%, für 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on ein Umsatz von 30% (GC-Kontrolle).

Beim Scale-Up erfolgte keine vollständige Umsetzung mehr (Einträge 3-5). Die Reaktion stagnierte, obwohl die Farbe der Reaktionsmischung noch auf Anwesenheit von Sm(II) hindeutete.⁶⁴ Da sich das Edukt nur äußerst schlecht und nicht vollständig vom entstandenen Produkt abtrennen ließ und die Ausbeuteverluste bei größeren Ansätzen beträchtlich waren, wurden einige Optimierungsversuche unternommen.⁶⁵ Trotz sorgfältiger Entgasung aller verwendeten Lösemittel und Einsatz eines Überschusses an SmI₂ ließ sich dieses Phänomen nicht umgehen (Einträge 6, 7). Der Umsatz schien unabhängig vom eingesetzten Überschuss zu sein. Um die Reaktion zu beschleunigen, wurde die Konzentration der Lösung erhöht (Eintrag 8). Die Ausbeute war gering, weil die Verbindung teilweise bis zum Alkohol durchreduziert wurde. Normalerweise geschieht dies erst unter Rückfluß.⁶⁶ Es entstand ausschließlich der equatoriale Alkohol, aber erstaunlicherweise epimerisierte teilweise eine Methylgruppe (Schema 4.1.6).



Zur reduktiven Debromierung von α -bromsubstituierten Oxabicyclen und α -Arylsulfonylketonen (siehe Kapitel 4.2.2, S.28) wird erfolgreich Zn-Pulver eingesetzt. Deshalb wurde versucht, Zn als Co-Reduktans einzusetzen (Eintrag 9). Die Reaktionsführung war zunächst die gleiche. Bei Zugabe von Zn nach 15 h bei RT und anschließendem Rückflussieren ließ sich ein Farbumschlag beobachten: die olivbraune Lösung wurde olivgrün. Ein GC nach 1 h zeigte einen Anstieg des Umsatz von 58% auf 85%. Nach beendeter Reaktion (100% Umsatz; GC-Kontrolle) war der zuvor gelbe Überstand über den Feststoffen farblos. Das bedeutete, daß sich kein Sm³⁺ mehr in Lösung befand. Die Ergebnisse ließen sich reproduzieren, und Keton **rac-60** konnte in exzellenter Ausbeute von 97% und mit einer Selektivität von 100% $\alpha\beta$ isoliert werden (Eintrag 10).

Insgesamt betrachtet, war diese Methode trotz exzellenter Ausbeuten und Selektivitäten vor allem wegen des großen Temperturbereichs umständlich in der Reaktionsführung. Problematisch war auch die Zugabe des aktivierten Zn-Pulvers, da die Reaktion sauerstofffrei durchgeführt werden muß.

Deshalb wurde noch ein Versuch unternommen, Methanol langsam erst während der Reaktion bei -78°C bei häufiger GC-Kontrolle zuzutropfen (Eintrag 11). Nach Zugabe von 7 eq war die Reaktion abgelaufen und die Lösung immer noch blau. Beim Erwärmen auf RT wurde ein Teil zum Alkohol umgesetzt. Deshalb wurde bei den nächsten Versuchen die fertige Reaktion schon bei -78°C mit 2N HCl gequencht (Eintrag 12). Beim Versetzen mit einem Viertel der Menge an Methanol (Eintrag 13) schlug die Farbe von blau nach olivgrün um, und beim Erwärmen auf RT blieb auch hier das restliche Sm(II) inaktiviert. Die Ausbeuten bei

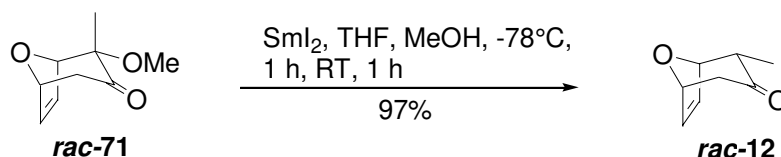
⁶⁴ Die Farbe von Sm²⁺ ist tiefblau, wohingegen die Farbe von Sm³⁺ gelb ist. Die Lösung war noch dunkelgrün.

⁶⁵ Dabei wurde bewußt auf den Zusatz von HMPA verzichtet, da für einen deutlichen Effekt der Steigerung des Elektronenpotentials 8 Äquivalente nötig gewesen wären: siehe Ref. 63

⁶⁶ Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, 1997

dieser Reaktionsführung lagen etwas unter denen der Zn-Variante (Eintrag 10), allerdings war die Durchführung erheblich einfacher.

Mit den oben entwickelten Versuchsbedingungen konnte auch 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-71** in exzellenter Ausbeute von 97% zu 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-12**, einem Vorläufer für THP-Einheiten in Lasonolid, Spongistatin und Ratjadon reduziert werden (Schema 4.1.7).^{18b,20b,c,21}



Schema 4.1.7

Die Gesamtausbeute zu Keton **rac-12** ist über diese Route mit 42% besser als über die Darstellung aus Tetrabrombutanon und Furan mit anschließender reduktiver Debromierung (36%⁶⁷). Außerdem ist die Durchführung deutlich einfacher und sauberer.⁶⁸ Allerdings ist die vorgestellte Sequenz einen Reaktionsschritt länger.

Es war nun noch von Interesse, ob in Anwesenheit von Zink auch eine katalytische Menge an SmI₂ für die Reduktion ausreichen würde. Zu diesem Zweck wurden Zn, Sm und Diiodethan gemeinsam vorgelegt. Aber weder eine Blaufärbung der Lösung noch ein Umsatz des Oxabicyclus traten ein (Tabelle 4.1.5, Eintrag 1). Im nächsten Versuch wurde eine gelbe SmI₃-Lösung bereitet. Bei Zugabe von Zn-Pulver zeigte zwischenzeitliche Grünfärbung tatsächlich eine Reduktion des Sm(III) zu Sm(II) an. Die Lösung wurde allerdings kurze Zeit später farblos und flockte aus (Eintrag 2). Ein Ansatz unter Standardbedingungen mit nur 0.4 eq SmI₂ führte zu dem zu erwartenden Umsatz von 18% (maximal wären 20% möglich gewesen). Eine anschließende Zugabe von Zn-Pulver brachte keinen Reaktionsfortschritt (Eintrag 3).

	Reaktionsbedingungen	Farbe	Resultat
1	0.32 eq I(CH ₂) ₂ I, 0.33 eq Sm, ~10 eq Zn, THF, RT, 2h, dann -78°C, rac-73 , MeOH	milchig trüb	keine Reaktion
2	0.75 eq I(CH ₂) ₂ I, 0.5 eq Sm, ~10 eq Zn, THF, RT, 2h, dann -78°C, rac-73 , MeOH	gelb → olivgrün → bräunlich	keine Reaktion
3	0.4 eq I(CH ₂) ₂ I, 0.5 eq Sm, ~10 eq Zn, THF, RT, 2h, dann -78°C, rac-73 , MeOH	blau → olivgrün → bräunlich	18% Umsatz

Tabelle 4.1.5

4.1.5 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

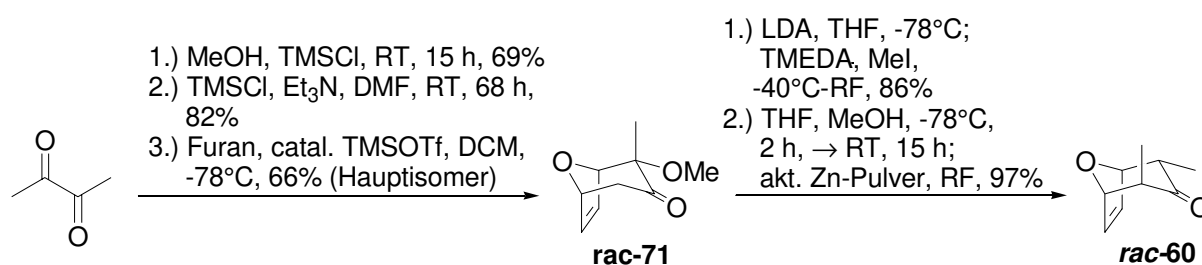
Die Routen ausgehend von unsubstituiertem *meso*-Keton **11**, monomethyliertem Keton **rac-12** und den dimethylierten Systemen **14** und **63** führten nicht oder nur in schlechten Ausbeuten und Stereo- bzw. Regioselektivitäten zum Ziel.

⁶⁷ Beck, H. Dissertation, Universität Hannover 1998

⁶⁸ Keton **rac-12** wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Die Darstellung von racemischem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** gelang aber epimerenrein in sehr guten Ausbeuten in 5 Stufen (26%) ausgehend von den wohlfeilen Chemikalien Butandion und Furan bzw. in 2 Stufen (83%) ausgehend von 2 α -Methoxy-2 β -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-71** (Schema 4.1.8).⁶⁹

Außerdem wurde die Verwendung katalytischer Mengen an SmI₂ untersucht, die aber nicht zum Erfolg führte.



Schema 4.1.8

4.2 Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Mit der entwickelten Methode zur Darstellung von racemischem Material war auch die Gewinnung größerer Mengen möglich, wie sie für die erste Stufe einer Naturstoffsynthese benötigt werden. Allerdings muß auf einer Stufe eine Racematspaltung vorgenommen werden, wobei die Hälfte des Materials verloren geht. Abhilfe schafft die Generierung enantiomerenreinen Startmaterials, auf die in diesem Kapitel näher eingegangen wird.

4.2.1 Reduktion von enantiomerenreinen α -alkoxysubstituierten Oxabicyclen

Durch die Entwicklung der diastereoselektiven [4+3]-Cycloaddition durch C. Stark war der Zugang zu enantiomerenreinen α -alkoxysubstituierten Oxabicyclen eröffnet (Abbildung 4.2.1).⁷⁰

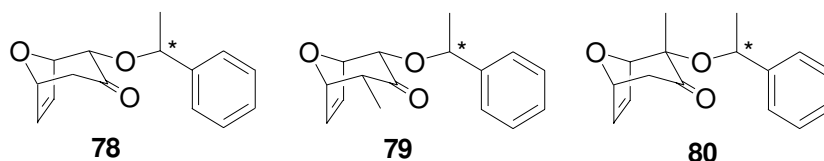
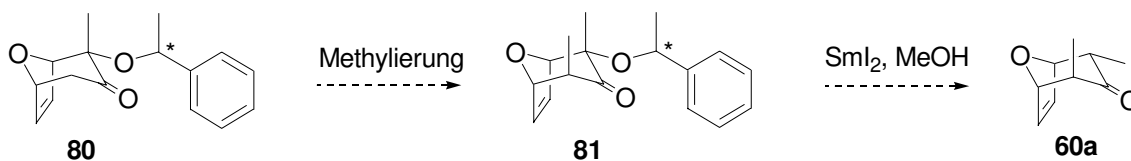


Abbildung 4.2.1

Eine Methylierung von Oxabicyclus **80** und anschließende Reduktion würde zu enantiomerenreinem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **60a** führen (Schema 4.2.1).

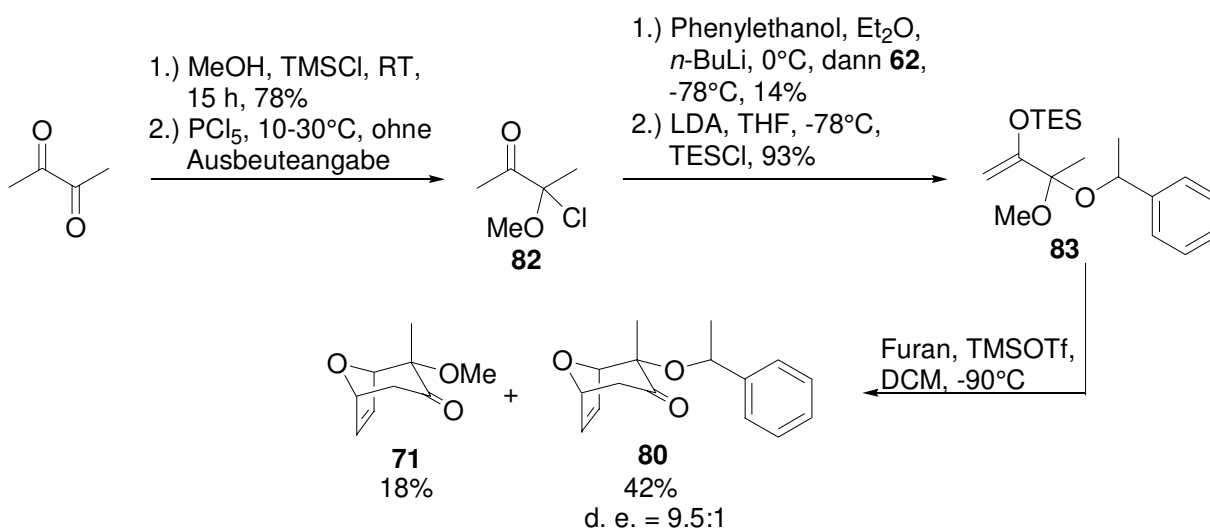
⁶⁹ Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4315

⁷⁰ a) Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* 1998, 110, 1337; b) Ref. 63



Schema 4.2.1

Während die Darstellung von Cycloaddukt **88** schon optimiert war, mußte dies für die synthetische Nutzung der von S. Pierau entwickelten Oxabicyclen **79** und **80** noch geschehen. Vor allem die Synthese des gemischten Acetals erwies sich als äußerst schwierig (Schema 4.2.2).⁶³



Schema 4.2.2

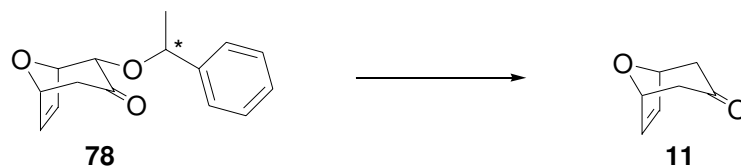
Da größere Mengen von Oxabicycloketon **80** noch nicht zugänglich waren, wurde zunächst die Reduktion von α -(1-Phenylethoxy)ketonen näher untersucht. Als Modell diente hierzu 2 α -(1-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **78** (Tabelle 4.2.1). Unter den für die Reduktion von 2 α -Methoxy-2 β ,4 β -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**73** optimierten Bedingungen entstanden lediglich 10% Produkt, 2% wurden weiter zum Alkohol durchreduziert (Eintrag 1). Es gab aber keine weiteren Zersetzungsprodukte, das Edukt konnte reisoliert werden. Auch eine Durchführung der Reaktion bei RT brachte keine Fortschritte (Eintrag 2).

Es wurde nun nach Möglichkeiten gesucht, das Reduktionspotential zu erhöhen. Hier bot sich zunächst HMPA an. Messungen des Redoxpotentials in THF gegen eine Ag/AgNO₃-Referenzzelle (ebenfalls in THF) ergeben bei Zugabe von 4 eq HMPA (bezogen auf Sm) eine maximale Absenkung des Redoxpotentials um 0.72 V.⁷¹ Dies hängt vermutlich mit der Bildung eines SmI₂(HMPA)₄-Komplexes zusammen. Dieser konnte isoliert und strukturell aufgeklärt werden.⁷² Ein Zusatz von HMPA zeigte bei -78°C keinen gewünschten Effekt (Eintrag 3), aber bei Raumtemperatur wurde die Bildung des Alkohols unterdrückt (Eintrag 4). Eine weitere Möglichkeit der Aktivierung besteht durch den Zusatz von TMEDA.^{60c} Bei Zugabe von 1 eq stieg der Umsatz auf 36% (Eintrag 5). Dieser konnte durch 5 Equivalente

⁷¹ Shabangi, M.; Flowers, II, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137

⁷² Hou, Z.; Wakatsuki, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205

TMEDA auf 69% gesteigert werden (Eintrag 6). Allerdings trat bei einem Zusatz von 25 eq TMEDA keine Reaktion mehr ein (Eintrag 7).



	Ansatz [mmol]	Reaktionsbedingungen	T	Beobachtung
1	0.2	2.2 eq SmI ₂ , THF vorlegen; dann Oxabicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH	-78°C→RT	10% Produkt, 2% Alkohol, 79% Edukt ^a
2	0.2	Bicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH vorlegen; dann 2.6 eq SmI ₂ , THF	RT	etwas mehr Produkt, kaum Alkohol ^b
3	0.1	Bicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH, 8 eq HMPA vorlegen; dann 3.8 eq SmI ₂ , THF	-78°C	kaum Reaktion ^b
4	0.1	Bicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH, 8 eq HMPA vorlegen; dann 3.8 eq SmI ₂ , THF	RT	11% Produkt, 81% Edukt ^a
5	0.1	Bicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH, 1 eq TMEDA vorlegen; dann 3.8 eq SmI ₂ , THF	RT	36% Umsatz ^a
6	0.1	Bicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH, 5 eq TMEDA vorlegen, dann 3.8 eq SmI ₂ , THF	RT	69% Umsatz ^a
7	0.1	Bicyclus 58 in THF, 10 eq MeOH, 25 eq TMEDA vorlegen; dann 4.5 eq SmI ₂ , THF	RT	keine Reaktion ^a

^a Reaktionskontrolle mittels GC ^b Dünnschichtkontrolle

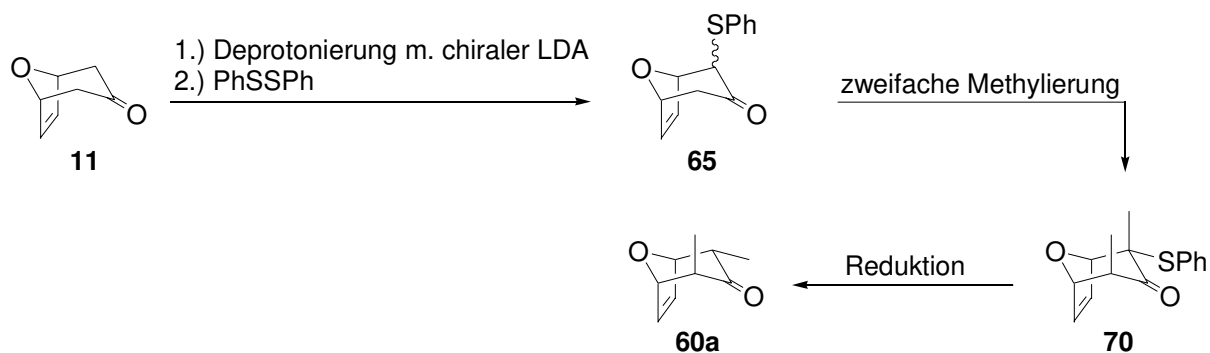
Tabelle 4.2.1

4.2.2 Darstellung über die Funktionalisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on durch die Verwendung einer chiralen Lithiumamidbase

Eine weitere Möglichkeit zur Generierung von enantiomerenreinem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **60** ist die asymmetrische Deprotonierung des *meso*-Ketons **11**. Durch die Verwendung einer chiralen Lithiumamidbase⁷³ zur Deprotonierung im ersten Schritt und anschließender zweifacher Methylierung könnte das oxabicyclische α -Phenylsulfenylketon **70** enantiomerenrein erhalten werden (Schema 4.2.3).

Im Zuge der Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung des Startmaterials **60** gewann deshalb die Route ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **11** (siehe Kapitel 4.1.3, S. 19) wieder an Bedeutung.

⁷³ a) Simpkins, N. S. *PureApp. Chem.* **1996**, 68, 691; b) Bunn, B. J.; Simpkins, N. S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 533; c) Seebach, D. S. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; d) Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 88; e) Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 543

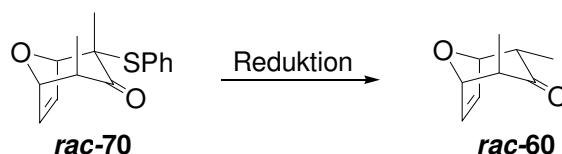


Schema 4.2.3

Für diesen Weg mußte zunächst noch der letzte Schritt, die Reduktion des α -Phenylsulfenylketons **70** am Racemat untersucht werden.

Hier boten sich mehrere Möglichkeiten an. Neben drastischen Methoden wie Raney-Nickel⁷⁴ oder Natriumamalgam in Methanol⁷⁵ können α -thioierte Carbonylverbindungen auch mit Zink reduziert werden. Eine sehr milde Methode stellt dabei die Reduktion mit aktiviertem Zink in wäßriger NH_4Cl -Lösung/THF dar.⁷⁶ Ebenfalls kann Zink in Gegenwart von Chlortrimethylsilan verwendet werden.⁷⁷ Neben den beiden Zink-Reduktionen wurde die SmI_2 -Reduktion untersucht, da sich diese schon bei der Reduktion von α -Alkoxy substituenten bewährt hatte.

Während die Zn-Reduktion in THF/ NH_4Cl -Lösung keine Reaktion ergab (Tabelle 4.2.2, Eintrag 1), führte die Zn-Reduktion mit Chlortrimethylsilan nur zu Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 2). Die Reduktion mit Samariumdiodid unter den in Kapitel 4.1.4 entwickelten Standardbedingungen lieferte das gewünschte 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** in exzellenter Ausbeute von 89% (Eintrag 3).



	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	aktiv. Zn-Pulver, THF, wäßr. ges. NH_4Cl -Lösung, RT, 60 h	keine Reaktion
2	aktiv. Zn-Pulver, Et_2O , TMSCl , RT, 15 h	Zersetzung
3	2.2 eq SmI_2 , THF, 10 eq MeOH, -78°C -RT, 1 h	89%

Tabelle 4.2.2

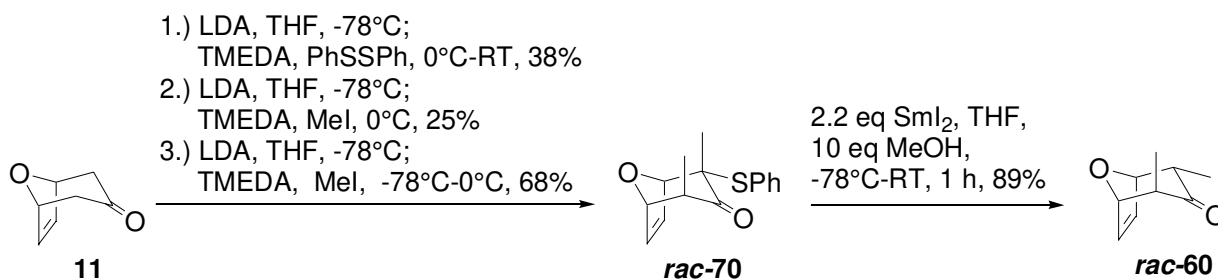
Somit gelang auch über diesen Weg ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **11** die Darstellung von racemischem, epimerenreinem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60**, allerdings in vier Schritten mit einer Gesamtausbeute von 6% (Schema 4.2.4).

⁷⁴ Posner, G. H.; Asirvatham, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2589

⁷⁵ Trost, B. M.; Andt, H. C.; Strege, P. E.; Verhoeven, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3477

⁷⁶ Holton, R. A.; Crouse, D. J.; Williams, A. D.; Kennedy, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2317

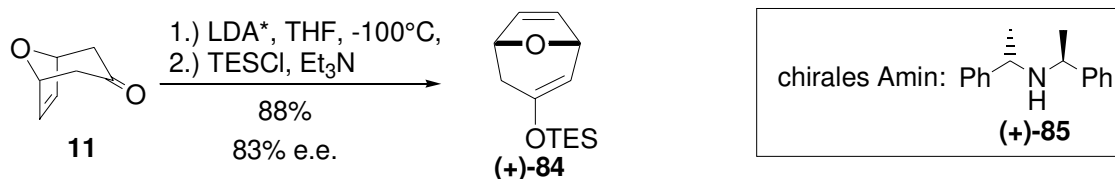
⁷⁷ Kurozumi, S.; Toru, M.; Kobayashi, T.; Ishimoto, S. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 427



Schema 4.2.4

Die Einführung der Phenylsulfenylgruppe über die Deprotonierung mit einer chiralen Lithiumamidbase wurde nun untersucht. Das Elektrophil sollte möglichst schon bei tiefen Temperaturen mit dem Lithiumenolat reagieren, um eine Racemisierung des Enolats zu verhindern.

Phenylsulfenylchlorid schied jedoch wegen der in Kapitel 4.1.3 (Schema 4.1.2, S. 19) beschriebenen Nebenreaktion aus. Da Diphenyldisulfid erst ab 0°C reagierte und dadurch eine Equilibrierung möglich gewesen wäre, wurde zunächst mit (+)-Bis-((*R*)-1-phenylethyl)-amin (**+)-85** der chirale TES-Enolether (**+)-84**⁷⁸ dargestellt (Schema 4.2.5), der anschließend mit Diphenyldisulfid umgesetzt wurde.



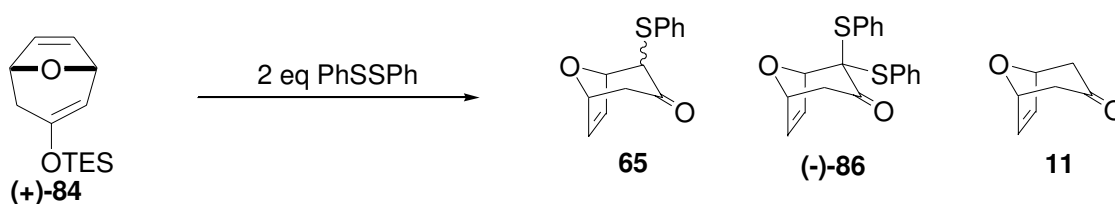
Schema 4.2.5

Der Enolether (**+)-84** erwies sich als äußerst reaktionsträge. In THF trat weder bei Raumtemperatur noch unter Rückfluß eine Reaktion ein (Tabelle 4.2.3, Einträge 1, 2).

Die Zugabe von TBAF auf Kieselgel oder CsF führten zu keinem Umsatz (Einträge 3, 4). Ein Wechsel des Lösemittel zu Toluol wegen der besseren Löslichkeit des Elektrophils brachte keine Verbesserung (Eintrag 5). Auch der Zusatz von CsF und der Einsatz von Ultraschall ergaben keine Veränderung (Einträge 6, 7) Im polaren Lösemittel Acetonitril waren weder der Silylenolether gut löslich (schied sich als Öl ab), noch Diphenyldisulfid. Bei Raumtemperatur erfolgte keine Reaktion, auch nicht mit Ultraschall (Einträge 8, 9). Bei Zugabe von CsF entstand erstmals Produkt (Eintrag 10). Die Ausbeute konnte noch durch Einsatz von Ultraschall gesteigert werden (Eintrag 11).

Als optimal erwies sich eine Mischung von Toluol und Acetonitril, da so eine homogene Lösung erhalten wurde (Eintrag 12). Die Entstehung des Oxabicyclus **11** konnte aber nicht verhindert werden. Die Zugabe von Molsieb, um eventuelle Feuchtigkeit des CsF aus der Reaktionsmischung zu entfernen, erwies sich als nicht geeignet. Außerdem entstand bei Einsatz von Ultraschall immer ein schwer abzutrennendes Nebenprodukt (**-)-86** (siehe Schema 4.2.6).

⁷⁸ Darstellung des (-)-Antipoden: Rose, I. Dissertation, Universität Hannover 1997

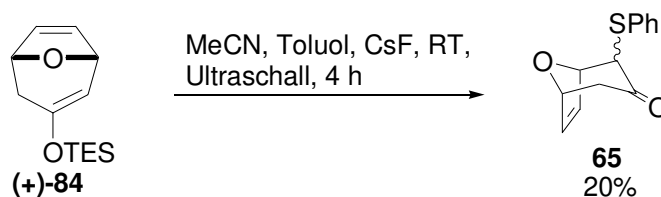


Reaktionsbedingungen		Beobachtung (Ausbeute)
1	THF, RT	keine Reaktion
2	THF, RF	keine Reaktion
3	THF, 2 eq CsF, RT	keine Reaktion
4	THF, 2 eq TBAF auf SiO ₂ , RT	keine Reaktion
5	Toluol, RT	keine Reaktion
6	Toluol, 2 eq CsF, RT	keine Reaktion
7	Toluol, 2 eq CsF, RT, Ultraschall	keine Reaktion
8	MeCN, RT	keine Reaktion
9	MeCN, RT, Ultraschall	keine Reaktion
10	MeCN, 2 eq CsF, RT, 15 h	sehr wenig Produkt 65 (7%), viel Keton 11 (52%)
11	MeCN, 2 eq CsF, RT, Ultraschall, 6 h	alles Edukt umgesetzt; Produkt 65 (12%), Produkt 86 (6%), Keton 11 (33%)
12	MeCN, Toluol, 2 eq CsF, RT, Ultraschall, 4 h	alles Edukt umgesetzt; Produkt 65 (20%), Produkt 86 (11%) Keton 11 (48%)
13	MeCN, Toluol, 2 eq CsF, RT, pulv. Molsieb, Ultraschall, 8 h	kaum Reaktion

Tabelle 4.2.3

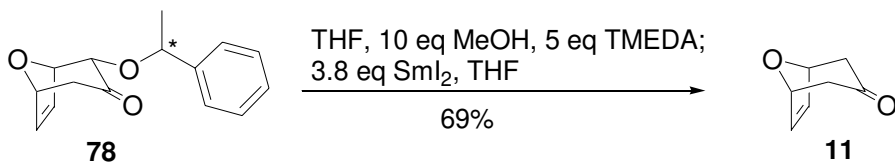
4.2.3 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

Die Darstellung von epimerenreinem racemischem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**60** gelang in 4 Stufen ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **11** in einer Ausbeute von 6%. Als Route zu racemischem Startmaterial ist sie der in Kapitel 4.1.4 vorgestellten unterlegen, aber der Zugang zu enantiomerenreinem Material ist generell möglich. Allerdings sind die Ausbeuten für die Phenylsulfonylierung des TES-Enolethers (+)-**84** noch nicht überzeugend (Schema 4.2.6).



Schema 4.2.6

Die Gewinnung von enantiomerenreinem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **60** scheint über die Ausnutzung der diastereoselektiven [4+3]-Cycloaddition deutlich attraktiver zu sein (Schema 4.2.7).



Schema 4.2.7

Hierzu müßte allerdings noch die diastereoselektive Darstellung von 2 β -Methyl-2 α -(1-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **80** optimiert werden.

Abschließend betrachtet, rechtfertigte der Mehraufwand der enantiomerenreinen Darstellung des Startmaterials nicht die Ausnutzung dieses Weges für die Naturstoffsynthese. Die ausgearbeitete racemische Route war kürzer, ergab sehr gute Ausbeuten und eignete sich auch bestens zur Durchführung im Multigrammaßstab. Deshalb wurde im weiteren Verlauf der Arbeit auf die Optimierung der beiden enantioselektiven Ansätze verzichtet.

5 Asymmetrische Synthese des C15-C27-Segments von Phorboxazol A und B und des C1-C7-Segments von (-)-Discodermolid

5.1 Allgemeine Überlegungen

Im folgenden Kapitel wird die Darstellung des C15-C27-Segments von Phorboxazol A und B und des C1-C7-Segments von (-)-Discodermolid⁷⁹ ausgehend von epimerenreinem racemischem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** erläutert. Eine kurze retrosynthetische Analyse zeigt, daß in beiden Naturstoffen eine Lacton- bzw. THP-Einheit mit zueinander *trans*-ständigen Methylgruppen existiert, die auf dem oxabicyclischen System **rac-60** basieren (Abbildung 5.1.1). Je ein Enantiomer des racemischen Startmaterials wird für je ein Naturstoffsegment benötigt. Es liegt also nahe, einen ähnlichen Syntheseansatz für beide Fragmente zu entwickeln.

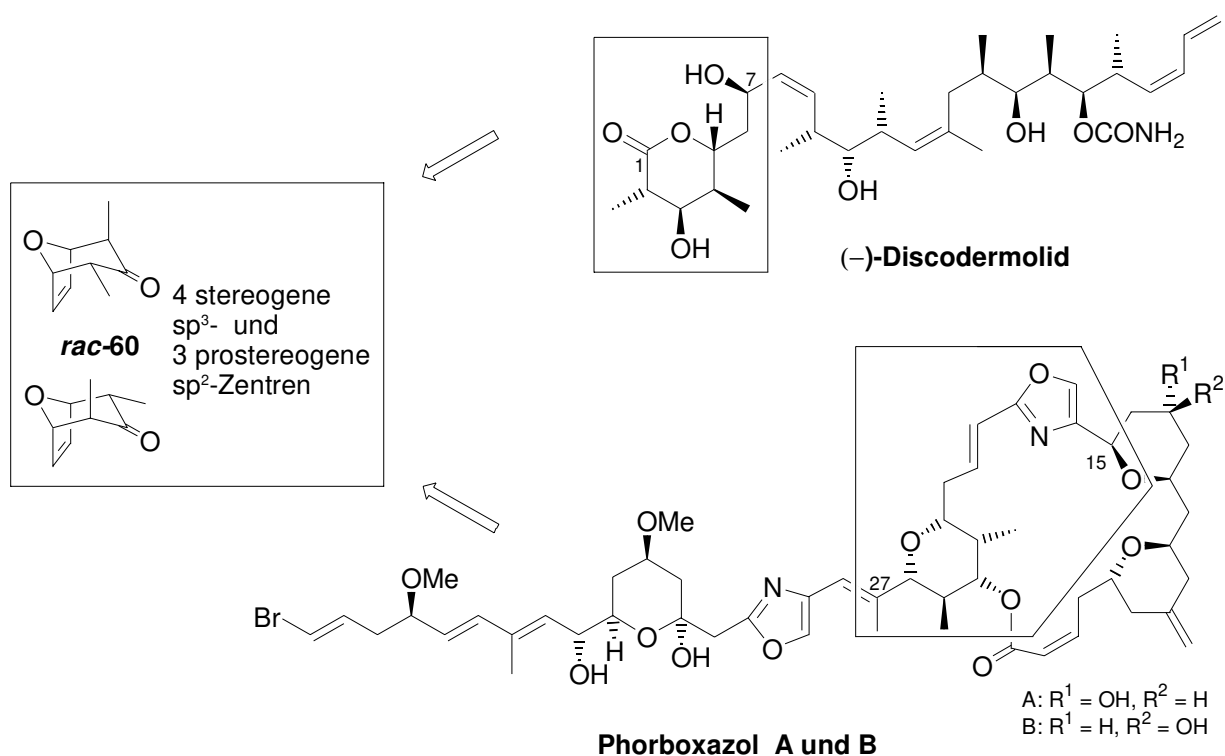


Abbildung 5.1.1

⁷⁹ Totalsynthese des (-)-Antipoden: a) Nerenberg, J. B.; Hung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621; b) Smith, A. B. III.; Qiu, Y.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011; c) Harried, S. S.; Yang, G.; Strawn, M. A.; Myles, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6098

5.2 Der „Early Racemic Switch“

5.2.1 Idee und Konzept

Bei der Entwicklung dieses neuen Konzepts wird bewußt auf Nutzung enantiomerenreinen Startmaterials verzichtet, wenn es nur mit erheblichem Aufwand, wie im vorliegenden Fall, erhältlich ist. Statt dessen wird auf die sinnvolle Verwendung beider Enantiomere Wert gelegt.

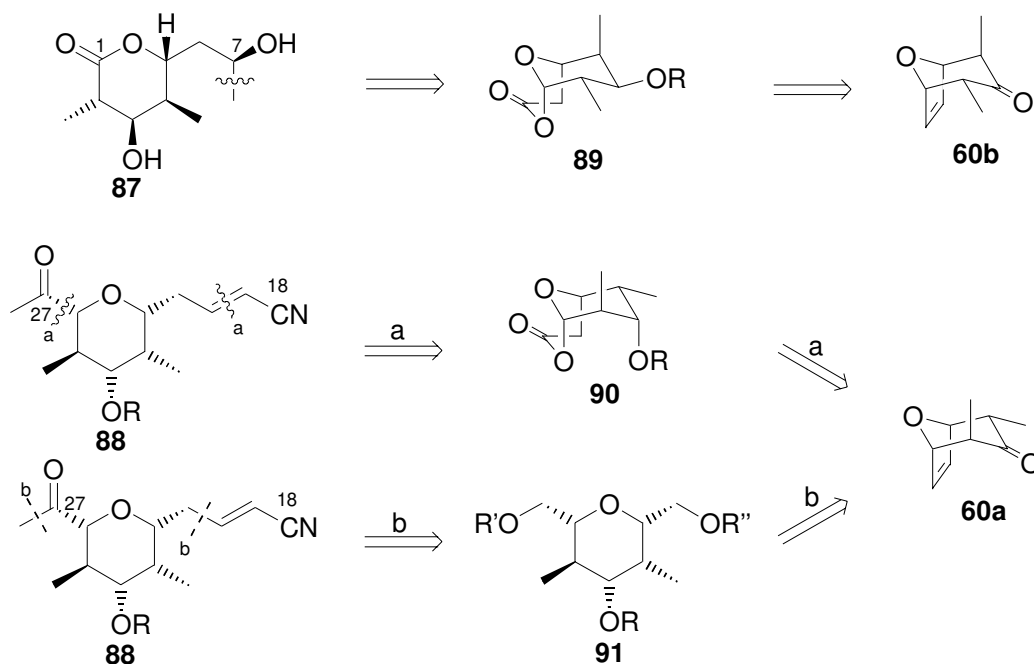
Ein „*racemic switch*“ wurde als „*Wiederentwicklung eines Wirkstoffs in enantiomerenreiner Form, der zuvor nur als Racemat vorlag*“ beschrieben.⁸⁰

Der in dieser Arbeit definierte „*Early Racemic Switch*“ beinhaltet:

- Zwei enantiomerenreine Vorläufer zweier strukturell *verschiedener* biologisch aktiver Naturstoffe
- Die Aufspaltung erfolgt auf einer frühen Stufe.
- Da beide Isomere benutzt werden, gibt es keinen Materialverlust.
- Die ersten Stufen werden im „one-pot“-Verfahren durchgeführt, wodurch eine Stufenersparnis bis zur Aufspaltung des Racemats eintritt.

5.2.2 Erste Syntheseziele via „Early Racemic Switch“

Unter Ausnutzung des Oxabicyclenkonzpts und des „Early Racemic Switch“ sollten zunächst die THP- bzw. Lacton-Untereinheiten **87** und **88** mit 3,5-*trans*-ständigen Methylgruppen der beiden Naturstoffe dargestellt werden. Die Öffnung des oxabicyclischen [3.3.1]Lactons **89** und Oxidation würde zum C1-C7-Discodermolid-Segment **87** führen (Schema 5.2.1).



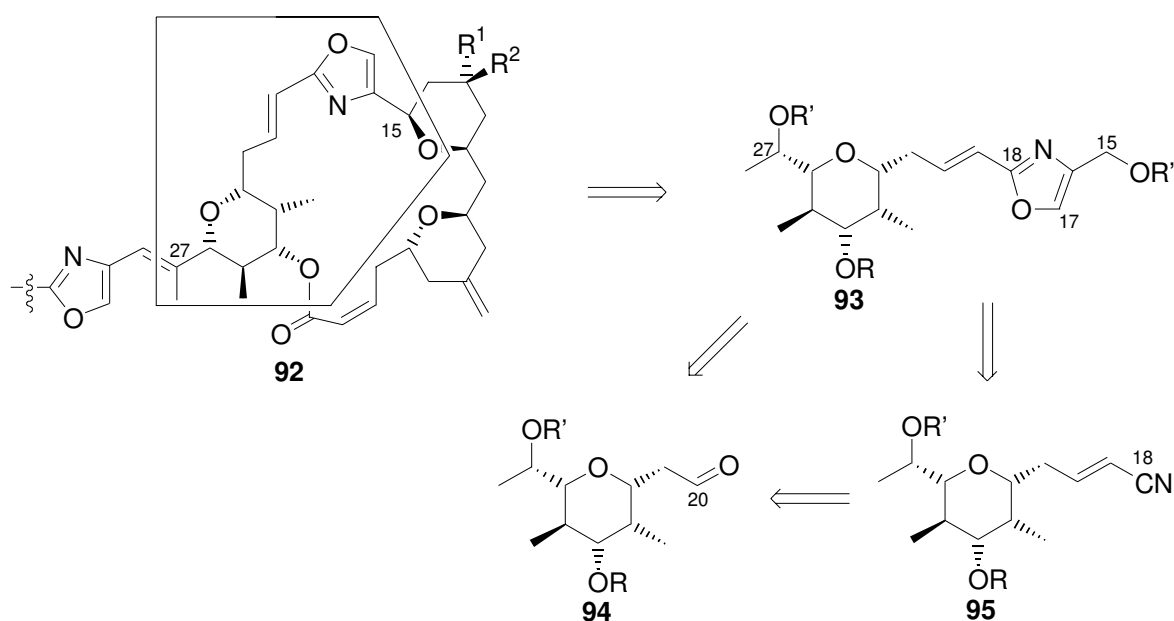
Schema 5.2.1

⁸⁰ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1998**, September 21, 83-104.

Das oxabicyclische Lacton **89** könnte aus dem [3.2.1] Oxabicyclus **60b** über die Reduktion der Ketofunktion und Spaltung der Doppelbindung über Hydroborierung, Oxidation zum Keton und Baeyer-Villiger-Umlagerung erhalten werden.

Die Bindungsbrüche für das Phorboxazol-Segment **93** liegen bei C27 und C15 (Schema 5.2.2). C27 stellt die Schnittstelle zur Seitenkette dar und sollte über eine Wittig-Olefinierung geknüpft werden. Zur Schnittstelle bei C15 gäbe es mehrere Möglichkeiten, die alle auf einen Aldehyd an C15 zurückzuführen sind (Siehe Kapitel 3.2, S.15). Für die Verknüpfung der THP-Einheit mit dem Oxazolsystem würde entweder ein Nitril **95** an C18 benötigt, wo über eine Rhodium(II)acetatkupplung der Oxazolester aufgebaut werden könnte, oder ein Aldehyd **94** an C20, der in einer Wittig-Reaktion an ein Oxazolsegment gekuppelt werden könnte.

Für die Synthese böte sich eine symmetrische Spaltung der Doppelbindung über eine Ozonolyse (Weg b) an (Schema 5.2.1). Schlüsselschritte wären die Homologisierung zum Aldehyd an C20 und die Verlängerung zum Nitril **88** (Schnittstellen b). Außerdem müßte an C27 eine Methylgruppe eingeführt werden. Bei einer unsymmetrischen Öffnung wie für das Discodermolid-Segment müßte die Einführung einer Acetylgruppe an C26 untersucht, und auch der Aldehyd an C20 zum Nitril **88** umgesetzt werden (Schnittstellen a).



Schema 5.2.2

Die ersten Schritte bis zum oxabicyclischen Keton bzw. Lacton sind bei beiden Wegen unter Berücksichtigung des „Early Racemic Switch“ identisch. Durch eine asymmetrische Hydroborierung wird das Racemat in zueinander diastereomere Alkohole überführt, die auf dieser oder einer späteren Stufe trennbar sein sollten. Bei Betrachtung der beiden Lactone **89** und **90** fällt auf, daß sie sich auch in der Konfiguration des geschützten Alkohols an C3 unterscheiden (Schema 5.2.1). Eine Inversion an einem der beiden Segmente ist somit nötig, um die Komplementarität der beiden Routen bis zu dieser Stufe zu gewährleisten.

Schlüsselschritte der Synthese sind zunächst die Generierung des epimerenreinen Alkohols an C3 des [3.2.1]Oxabicycloketons *rac*-**60** und die asymmetrische Hydroborierung. Für die Darstellung des C1-C7-Bausteins von (-)-Discodermolid kommt noch die Synthese des monocyclischen Lactons **87** hinzu. Die Differenzierung der beiden Hydroxyfunktionen nach

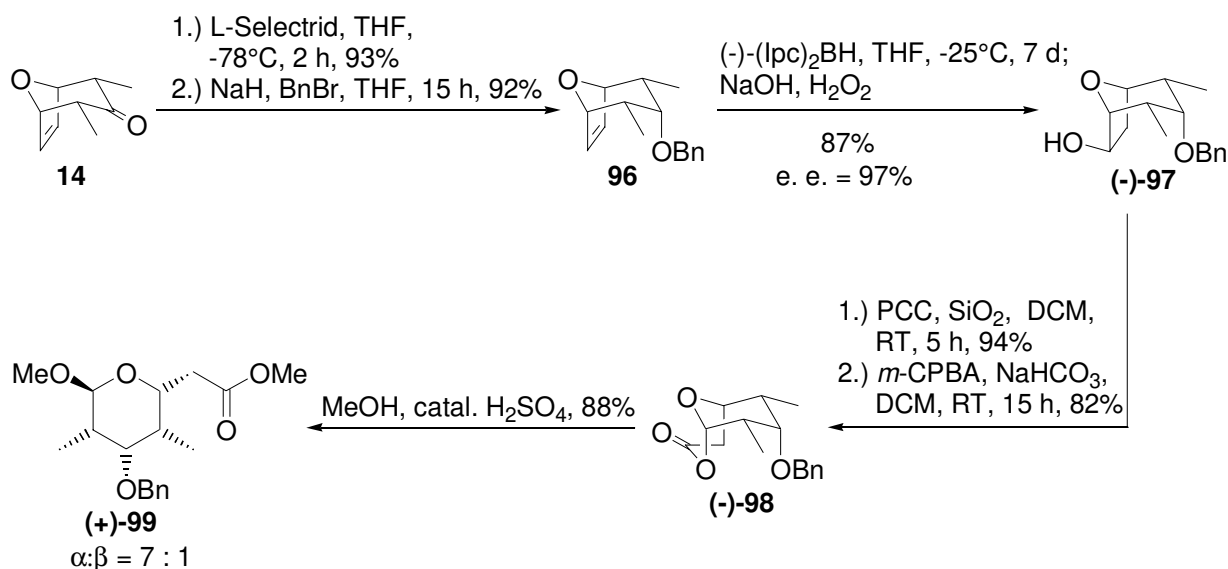
der symmetrischen Spaltung der Doppelbindung muß ebenfalls elaboriert werden. Außerdem muß die Inversion eines der beiden Systeme an C3 untersucht werden.

5.3 Orientierende Synthesestudien an 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Die Schlüsselschritte sollten zunächst an einem Modell untersucht werden. Hier bot sich 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **14** an, das im Vergleich zum $\alpha\beta$ -Epimer *rac*-**60** direkt durch eine [4+3]-Cycloaddition und damit einfacher zugänglich ist.

5.3.1 Unsymmetrische Spaltung der Doppelbindung – die Hydroborierungsstrategie

Diese Modellsynthese beinhaltet die ersten Stufen für das C1-C7 Discodermolid-Segment und die Variante a (S. 34, Schema 5.2.1) für das C20-C26 Phorboxazol-Segment.



Schema 5.3.1

Nach Reduktion zum axialen Alkohol mit L-Selectride⁸¹ in 93% und Schützen als Benzylether **96**⁵¹ in 92% schloß sich eine asymmetrische Hydroborierung mit Diisopinocampheylboran⁸² an.⁸³ Diese gelang in guter Ausbeute von 87% mit exzellentem Enantiomerenüberschuß von 97%. Durch Oxidation mit PCC auf Kieselgel in DCM wurde das Keton in 94% erhalten.⁸⁴ Eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure ergab das Lacton **(-)-98** in einer Ausbeute von 82% und mit einem Enantiomerenüberschuß von

⁸¹ a) Meinwald, J. *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 1275; b) Wierenga, W.; Evans, B. R.; Wolterson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1334

⁸² Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663

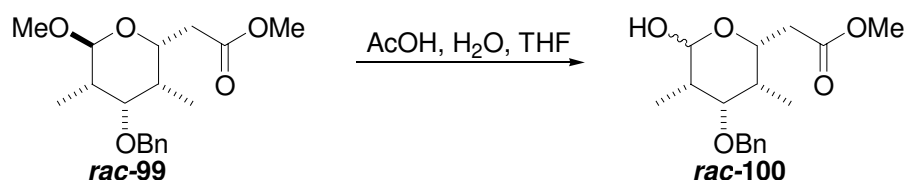
⁸³ a) Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727 b) Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover **1996**

⁸⁴ a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647; b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis* **1982**, 245

97%.^{85,86} Die anschließende Öffnung des Lactons (-)-**98** gelang in 88% H₂SO₄-katalysiert in Methanol.⁸⁷ Methylacetal (+)-**99** wurde so in einer Gesamtausbeute von 50% über 6 Stufen erhalten (Schema 5.3.1).

5.3.2 Schlüsselschritte für das Discodermolid-Segment

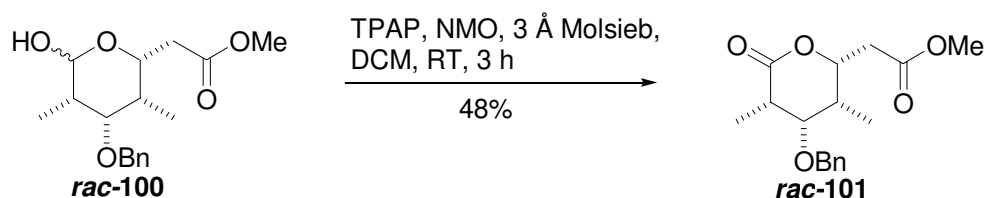
Die Hydrolyse eines Methylacetals zum Lactol wurde schon an einem ähnlichen System beschrieben.^{18a} Bei Übertragung der Versuchsbedingungen (AcOH:H₂O:THF = 3:2:2; 40-50°C) war die Reaktion jedoch erheblich langsamer (Tabelle 5.3.1, Eintrag 1). Höhere Temperaturen ergaben keine Verbesserung (Eintrag 2), auch nicht der Einsatz von nur wenigen Äquivalenten Wasser (Einträge 3,4). Als optimal erwies sich der Verzicht auf das Cosolvens THF. Sogar bei RT trat Umsatz ein (Eintrag 5). Ein Erwärmen auf ca. 45°C senkte die Reaktionszeit und steigerte die Ausbeute (Eintrag 6).



	Verhältnis AcOH:H ₂ O:THF	Reaktionsbedingungen	Umsatz [%]	Ausbeute (borsm) [%]
1	3:2:2	0.06 M, 40-50°C, 7 d	50	44
2	3:2:2	0.06 M, 50-60°C, 5 d	50	50 (82)
3	AcOH 10 eq H ₂ O	0.06 M, RT, 4d	0	0
4	AcOH 10 eq H ₂ O	0.06 M, 50°C, 2d	0	0
5	2:1:0	0.04M, RT, 5 d	30	nicht bestimmt
6	2:1:0	0.05 M, 43-53°C, 3 d	100	68

Tabelle 5.3.1

Die anschließende Oxidation mit TPAP/NMO verlief problemlos,^{18a,88} wobei die Ausbeute im Rahmen der Modellsynthese nicht weiter optimiert wurde (Schema 5.3.2).



Schema 5.3.2

⁸⁵ Reymond, J.-L.; Vogel, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1070

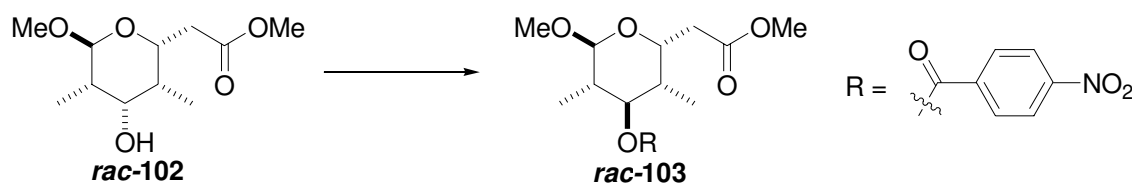
⁸⁶ Die Shift-Experimente wurden mit (+)-Eu(hfc)₃ durchgeführt.

⁸⁷ Die besten Ausbeuten wurden in 0.1 M Lösung mit 1 Tropfen konz. H₂SO₄ pro ml Methanol erzielt. Versuche, das Lacton **rac-98** basisch mit MeOH, H₂O, K₂CO₃ zu öffnen, schlugen fehl.

⁸⁸ a) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639; b) Ref. 18a, S.6

Als nächster Schritt wurde die Inversion des Alkohols an C3 untersucht. Durch die Generierung des axialen Alkohols aus dem [3.2.1] oxabicyclischen Keton **rac-60**, der der Konfiguration des Phorboxazol-Fragments entspricht, war diese Reaktion am Discodermolid-Segment durchzuführen. Als Alternative wäre es aber genauso gut denkbar, zunächst den equatorialen Alkohol zu erzeugen, der dann für das Phorboxazol-Segment epimerisiert werden müsste.

Zunächst wurde die Benzylschutzgruppe in sehr guter Ausbeute von 90% unter Standardbedingungen (Pd/C, H₂, MeOH, RT, 4 h) entfernt. Es folgte nun eine Mitsunobu-Inversion.⁸⁹ Hierbei spielen die Reihenfolge der Zugabe und die Äquivalente der Reagenzien DEAD, PPh₃ und Säure eine entscheidende Rolle.⁹⁰



	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	2.5 eq <i>p</i> -Nitrobenzoesäure, 1.3 eq PPh ₃ , Toluol, Alkohol rac-102 , dann 1.3 eq DEAD, 5 h	keine Reaktion
2	2 eq <i>p</i> -Nitrobenzoesäure, 2 eq PPh ₃ , Toluol, Alkohol rac-102 , dann 2 eq DEAD, 15 h	72%
3	2 eq DEAD, 2 eq PPh ₃ , Toluol, Alkohol rac-102 , dann 2 eq <i>p</i> -Nitrobenzoesäure, 6 h	wenig Reaktion
4	1.3 eq DBAD, 1.3 eq PPh ₃ , Toluol, Alkohol rac-102 , dann 2.5 eq <i>p</i> -Nitrobenzoesäure, 5 h	wenig Reaktion
5	2 eq DBAD, 2 eq PPh ₃ , Toluol, Alkohol rac-102 , dann 2 eq <i>p</i> -Nitrobenzoesäure, 6 h	80%

Tabelle 5.3.2

Die Verwendung von weniger als 2 eq DEAD bzw. DBAD und PPh₃ führte zu keinem oder nur geringem Umsatz (Eintrag 1, 4). Die Zugabe von DEAD als letzter Komponente ergab ein gute Ausbeute (Eintrag 2). Die Bildung eines aktivierten Phosphoniumkomplexes durch Vorlegen von PPh₃ und DBAD bzw. DEAD bewirkte mit DBAD eine sehr gute Ausbeute von 80% (Eintrag 5), während mit DEAD unter den gleichen Bedingungen kaum Umsatz erfolgte (Eintrag 3).

5.3.3 Verlängerung des C20-C26-Modellsystems zum C18-C26-Nitril

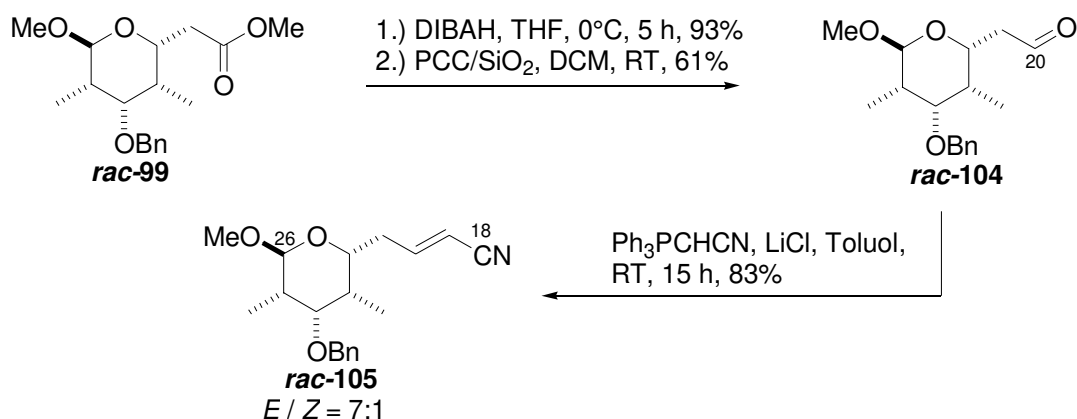
Im Rahmen der unsymmetrischen Bindungsspaltung (S. 34, Schema 5.2.1, Variante a) wäre es möglich, über eine Wittigreaktion das α,β -ungesättigte Nitril **95** zu erhalten. Dieses könnte dann in einer Rhodium(II)acetat vermittelten Cyclisierung mit Diazomalonat in den Oxazolester überführt werden, der an C17 noch eine Methoxygruppe besitzt. Das 2,4,5-substituierte Oxazol müsste dann noch reaktiv in die entsprechende 2,4-substituierte Verbindung **93** überführt werden (vgl. Schema 5.2.2, S.35).

Die direkte Reduktion des Methylesters **rac-99** mit DIBAH zum Aldehyd **rac-104** in Toluol bei -90°C gelang nicht, da ausschließlich der Alkohol **rac-103** isoliert wurde. Anschließende Oxidation mit PCC/SiO₂ ergab den Aldehyd **rac-104**. Das kupplungsfähige C20-C26-Modellsegment konnte nun zum C18-C26-Nitril mit Cyanomethyltriphenyl-

⁸⁹ a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1; b) Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017

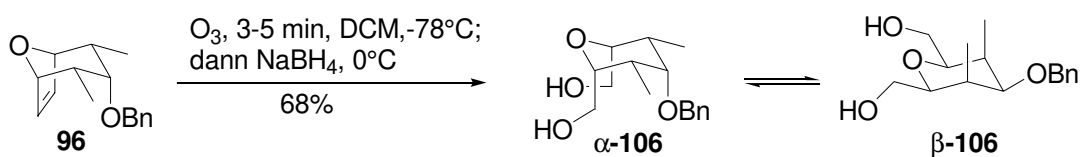
⁹⁰ Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6487

phosphoran⁹¹ verlängert werden. Es wurde das α,β -ungesättigte Nitril in 83% mit einem Isomerenverhältnis von $E/Z = 7:1$ erhalten. Die isomeren Nitrile **rac-105** ließen sich säulenchromatographisch problemlos trennen (Schema 5.3.3).

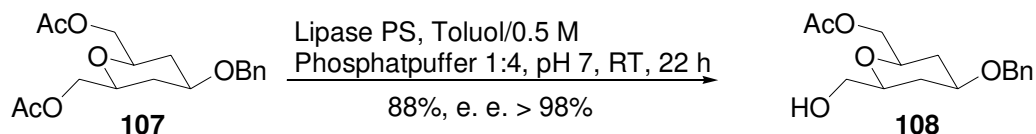


5.3.4 Symmetrische Spaltung der Doppelbindung für das Phorboxazol-Segment

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde die Ozonolyse von [3.2.1] oxabicyclischen Systemen bereits näher untersucht. Der oxabicyclische Benzylether **96** wurde nach Sousa⁹² zunächst ozonolysiert und anschließend mit NaBH_4 reduziert.⁵¹



Ein Problem ist hierbei die Differenzierung der beiden Alkoholfunktionen. Eine Möglichkeit ist die enzymatische Verseifung des Diacetats **107**. Bei konformativ fixierten Systemen konnten so Enantiomerenüberschüsse $> 98\%$ erhalten werden.⁹³



Bei dem dimethylierten System **106** ist die enzymatische Verseifung keine Alternative. Beide Sesselkonformationen werden ähnlich hoch populiert sein (Schema 5.3.4). Dadurch würde vermutlich der Angriff der Lipase erschwert und damit unselektiv, woraus geringere Enantiomerenüberschüsse resultieren würden.

Für das Phorboxazol-Segment müßte zunächst racemisches 3 α -Benzyloxy-2 α ,4 β -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en ozonolysiert, reduziert und verestert werden. Das *racemische*

⁹¹ Trippet, S.; Walker, D. M. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874

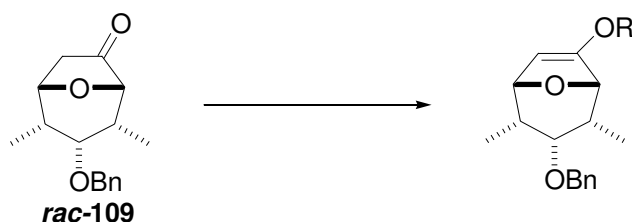
⁹² Sousa, J. A.; Bluhm, A. L. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 108

⁹³ Ref 16, S.6; Die enzymatische Hydrolyse erwies sich der enzymatisch katalysierten Veresterung überlegen. Bei letzterer wurden neben dem Monoacetat auch signifikante Mengen des Diacetats isoliert, was vermutlich an der schlechten Löslichkeit des Diols liegt.

Diacetat kann durch die selektive Verseifung einer Esterfunktion in zueinander *diastereomere* Monoalkohole überführt werden, so daß sowohl eine Racematspaltung als auch Differenzierung der beiden Alkoholfunktionen in einem Schritt stattfinden. Beide zueinander diastereomeren und konformativ sehr flexiblen Alkohole würden sich aber nur in ihrer Konfiguration an zwei Zentren unterscheiden. Eine Trennung der beiden Diastereomere erscheint fraglich.

Deshalb wurde ein neuer Ansatz gesucht. Unter Ausnutzung der sehr guten Enantiomerenüberschüsse der asymmetrischen Hydroborierung sollte zunächst die Doppelbindung hydroboriert und zum Keton **rac-109** oxidiert werden (Schema 5.3.1). Dieses sollte nun in einen Enolether oder -ester überführt werden. Nach ozonolytischer Bindungsspaltung und Reduktion mit DMS oder NaBH₄ wären die beiden Sauerstofffunktionen (Säure und Aldehyd bzw. Alkohol) differenziert.⁹⁴ Bei der von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** ausgehenden Originalsynthese könnte man vermutlich die beiden diastereomeren Ketone säulenchromatographisch trennen.⁹⁵

In der Literatur wurden sowohl Silylenolether^{94b,c} als auch Enolacetate^{94a} für die Ozonolyse verwendet. Eine Umsetzung zum Enolacetat (R = Ac) mit Acetanhydrid gelang nicht (Tabelle 5.3.3, Eintrag 1).⁹⁶ Während sich der TES-Enolether **rac-110** problemlos mit dem Silylchlorid bildete (Eintrag 3), war für die Synthese des TIPS-Enolethers **rac-111** die Verwendung des entsprechenden Triflats (Einträge 4, 5) nötig. Der TBDMS-Enolether **rac-112** (R = TBDMS) wurde ebenfalls dargestellt (Eintrag 6).⁹⁷



	Reaktionsbedingungen	Rest	Produkt	Ausbeute
1	Et ₃ N, DMAP, THF, Ac ₂ O, RT-RF	R = Ac		keine Reaktion
2	LDA, THF, -78°C, Et ₃ N, TESCl	R = TES		74%
3	LDA, THF, -78°C, Et ₃ N, TIPSCl	R = TIPS	rac-110	keine Reaktion
4	LDA, THF, -78°C, Et ₃ N, TIPSOTf	R = TIPS	rac-111	98%
5	LDA, THF, -78°C, Et ₃ N, TBDMSOTf	R = TBDMS	rac-112	81%

Tabelle 5.3.3

Bei der folgenden Ozonolyse erwies sich der TES-Enolether **rac-110** als wenig stabil. Nach Aufarbeitung mit NaBH₄ wurde neben Keton **rac-109** nur Alkohol **rac-97** isoliert (Schema

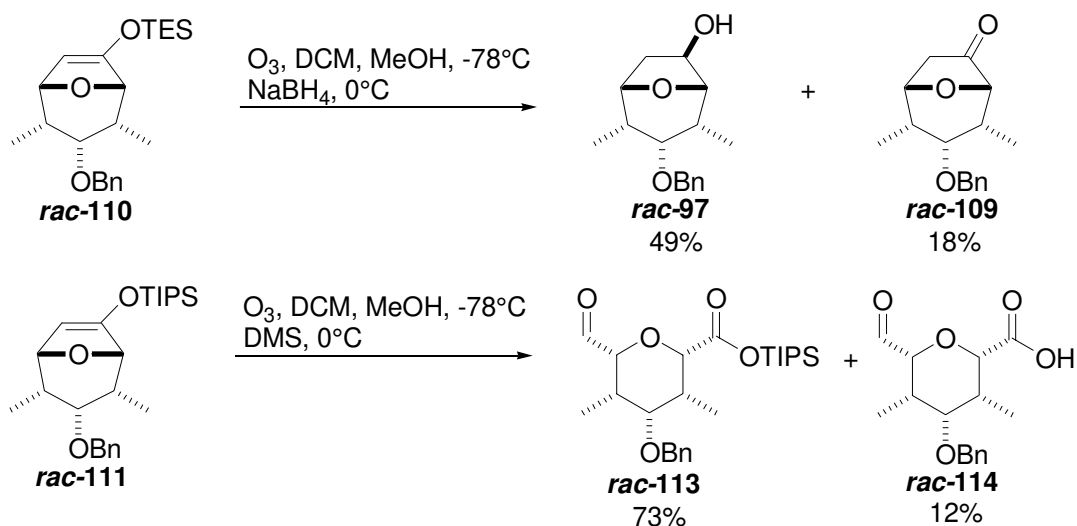
⁹⁴ a) Büchi, G.; Wüest, H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2661; b) Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2027; c) Clark, R. D.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1396

⁹⁵ Da es sich um sehr rigide Systeme handelt, sollte die Stellung der Methylgruppen eine Änderung im Laufverhalten hervorrufen, so daß die Diastereomere säulenchromatisch getrennt werden könnten.

⁹⁶ a) Cousineau, T. J.; Cook, S. L.; Secrist III, J. A. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 157; b) Karlson, J. O.; Frejd, T. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 1921; c) Barbier, P.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2705

⁹⁷ Es wurde racemisches Startmaterial eingesetzt.

5.3.6). Der TIPS-Enolether **rac-111** hingegen konnte umgesetzt werden. Bei der Ozonolyse und anschließender Aufarbeitung mit DMS blieb die Schutzgruppe größtenteils auf der Säure, so daß eine einfache Isolierung möglich war.



Schema 5.3.6

Eine Differenzierung der beiden neu eingeführten Funktionalitäten ist also über diesen Weg möglich. Für ein C20-C27-Segment von Phorboxazol A und B müßte noch an C27 eine Methylgruppe eingeführt werden und eine Homologisierung an C21 zum C20-Aldehyd erfolgen.⁹⁸ Beide Reaktionen wurden schon in der Diplomarbeit untersucht (Schema 5.4.1).⁵¹

5.4 Übertragung der Ergebnisse auf 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Die in Kapitel 5.3.1 gewonnenen Ergebnisse sollten nun auf 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** als racemischem Startmaterial übertragen werden. Zunächst wurde mit L-Selectrid[®] das oxabicyclische [3.2.1] Keton zum Alkohol reduziert (Tabelle 5.4.1, Eintrag 1).⁸¹ Es entstand ein Gemisch aus vier isomeren Alkoholen, da die equatoriale Methylgruppe epimerisierte und sowohl der axiale als auch der equatoriale Alkohol entstanden.⁹⁹ Ein Reaktivitätsvergleich mit dem *meso*-Keton **14** ergab, daß dieses schon bei -78°C innerhalb von 15 min abreagiert war (Eintrag 3), wohingegen sich das epimere Keton **rac-60** erst ab -30°C umzusetzen begann (Eintrag 2).

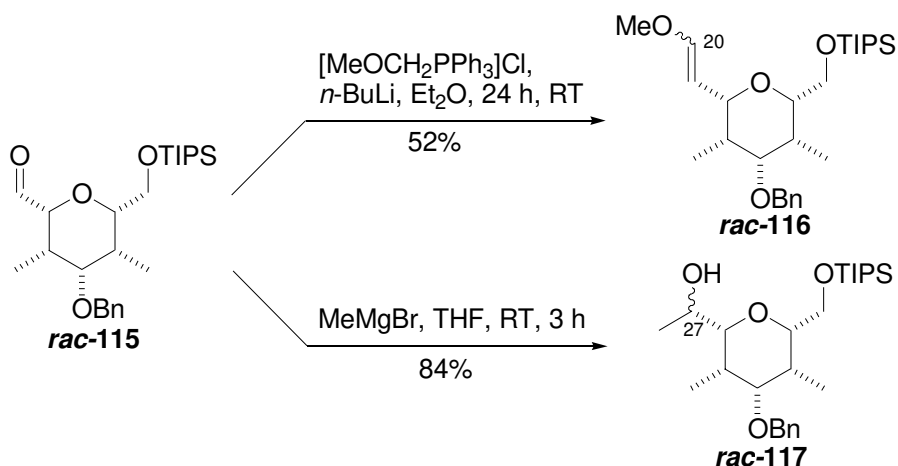
⁹⁸ a) Novak, J.; Saleminck, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1063; b) Welch, S. C.; Chou, C.-Y.; Gruber, J. M.; Asserq, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2668; c) Pettit, G. R.; Green, B.; Dunn, G. L.; Sunder-Plassmann, P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1385

⁹⁹ Durch Vergleich der Retentionszeiten im GC und der ¹H-NMR-Spektren bestimmt

Keton	Reaktionsbedingungen	Ergebnis	Ausbeute
1 <i>rac</i> -60	L-Selectrid, THF, -78°C, 1 h → 0°C, 3 h	Epimerengemisch	91%
2 <i>rac</i> -60	L-Selectrid, THF, -78°C → -40°C, 5 h, -30°C 15 h	Epimerengemisch, kaum Umsatz	23%
3 14	L-Selectrid, THF; -78°C, 15 min	100% Umsatz	
4 <i>rac</i> -60	K-Selectrid, THF; -78°C, 5 h, RT	Zersetzung	
5 <i>rac</i> -60	DIBAH, THF, -78°C, 4 h	98:2 ax:eq	71%
6 <i>rac</i> -60	DIBAH über 6 h zutropfen, THF, -78°C, 5 h, H ₂ O, -78°C → RT	100% ax	89%

Tabelle 5.4.1

K-Selectrid¹⁰⁰ ergab nur Zersetzung (Eintrag 4), wohingegen mit DIBAH sehr gute Ausbeuten erzielt wurden (Eintrag 5, 6). Der Alkohol entstand epimerenrein bei sehr langsamer Zugabe des Hydrids mittels Perfusor.



Schema 5.4.1

Nach der Schützung als Benzylether *rac*-118 in 99% Ausbeute¹⁰¹ erfolgte die asymmetrische Hydroborierung (Tabelle 5.4.2).⁸³

c [M]	Keton	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	10 <i>rac</i> -118	(Ipc) ₂ BH, THF, -15°C, 53 d, dann NaOH, H ₂ O ₂	29%
2a	2 <i>rac</i> -118	(Ipc) ₂ BH, THF, -15°C, 14 d	kaum Umsatz
2b	1.5 <i>rac</i> -118	(Ipc) ₂ BH, THF, -15°C, weitere 14 d	etwas mehr Umsatz
2c	1 <i>rac</i> -118	(Ipc) ₂ BH, THF, -15°C, weitere 14 d: fast vollständiger Umsatz	72%
3	1 <i>rac</i> -118	(Ipc) ₂ BH, THF, -15°C, 14 d, dann NaOH, H ₂ O ₂	98%
4	4 96	(Ipc) ₂ BH, THF, -23°C, 14 d, dann NaOH, H ₂ O ₂	83%
5	0.13 96	(Ipc) ₂ BH, THF, -23°C, 14 d, dann NaOH, H ₂ O ₂	85%

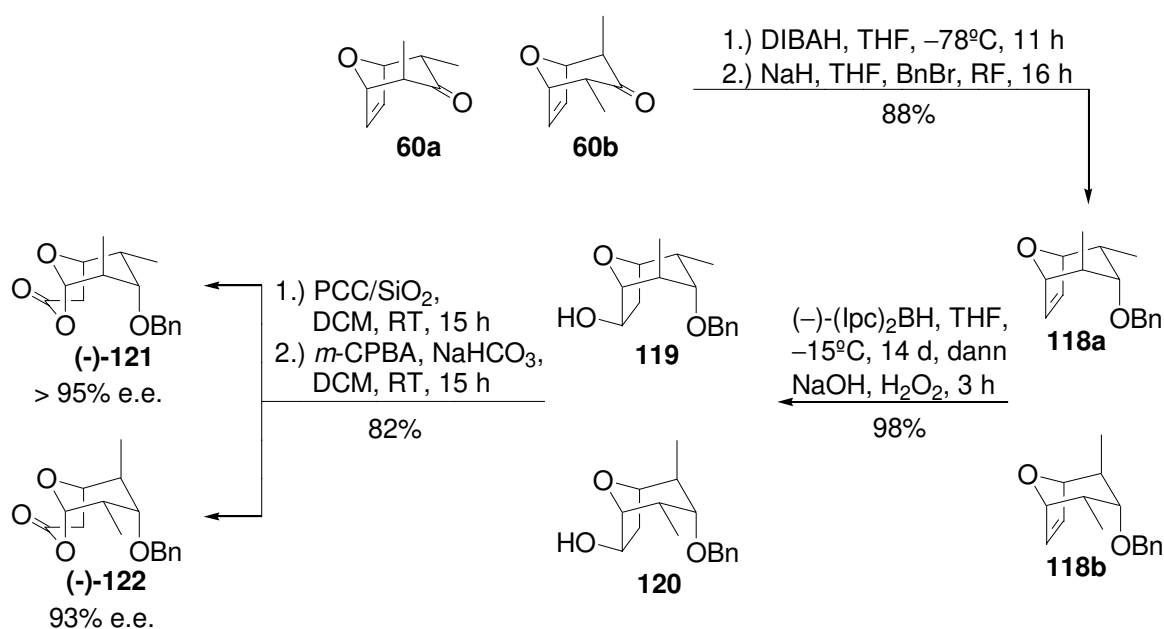
Tabelle 5.4.2

¹⁰⁰ a) Göndös, G.; Orr, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1239; b) Bell, R. A.; Turner, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4871

¹⁰¹ Bedingungen: NaH, THF, RF, 30 min, dann BnBr, RF, 15 h

Auch hier erwies sich der $\alpha\beta$ -Benzylether **rac-118** als reaktionsträger als die korrespondierende *meso*-Verbindung **96**. Da laut Literatur eine Beziehung zwischen Konzentration der Reaktionslösung und der Enantioselektivität besteht, wurden zunächst die Standardbedingungen gewählt, die auch am *meso*-System **96** zum Erfolg geführt hatten.^{83b} Als aber auch nach 14 d kein Umsatz beobachtet wurde, wurde die Reaktionslösung sukzessiv verdünnt (Einträge 2a-2c). Als optimal erwies sich eine etwa 1M Konzentration.

Die Oxidation zum Keton verlief in sehr guter Ausbeute.⁸⁴ Leider war die Trennung der Diastereomere auf dieser Stufe nicht möglich, so daß die Ozonolysestrategie nicht weiter verfolgt wurde.¹⁰² Nach der anschließenden Baeyer-Villiger-Oxidation⁸⁵ aber konnten die Lactone getrennt werden. Shift-Messungen auf dieser Stufe ergaben einen e. e. von >95% für Lacton (-)-**121** und 93% für Lacton (-)-**122**.⁸⁶ In Schema 5.4.2 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.⁶⁹

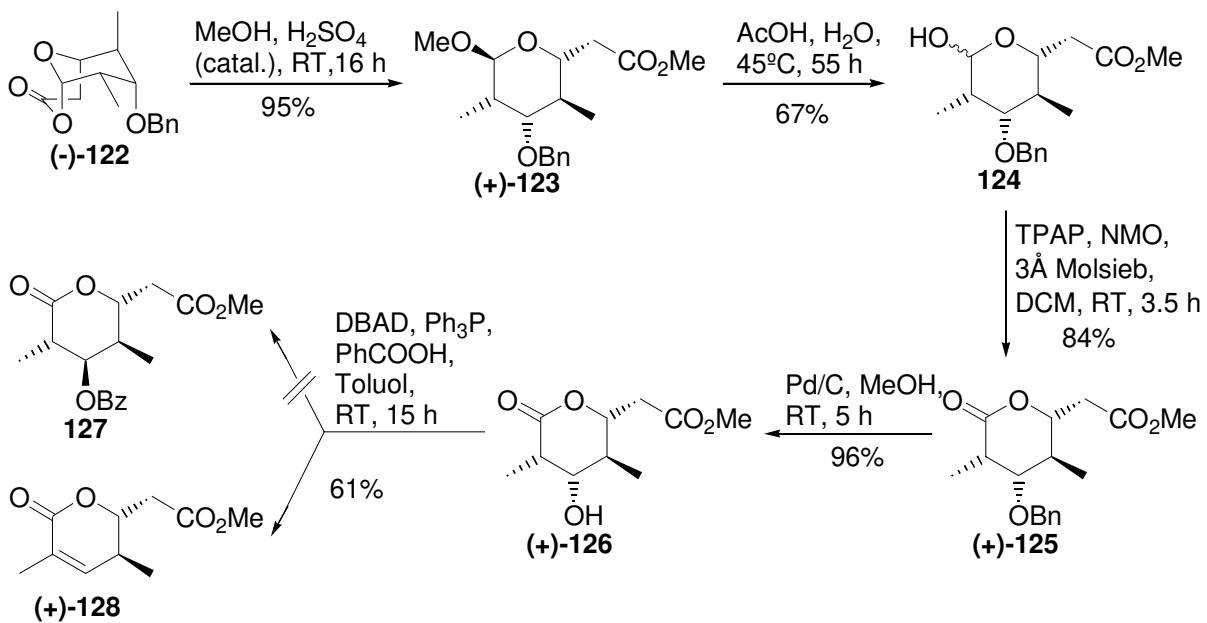


Schema 5.4.2

5.4.1 C1-C7-Segment von (-)-Discodermolid

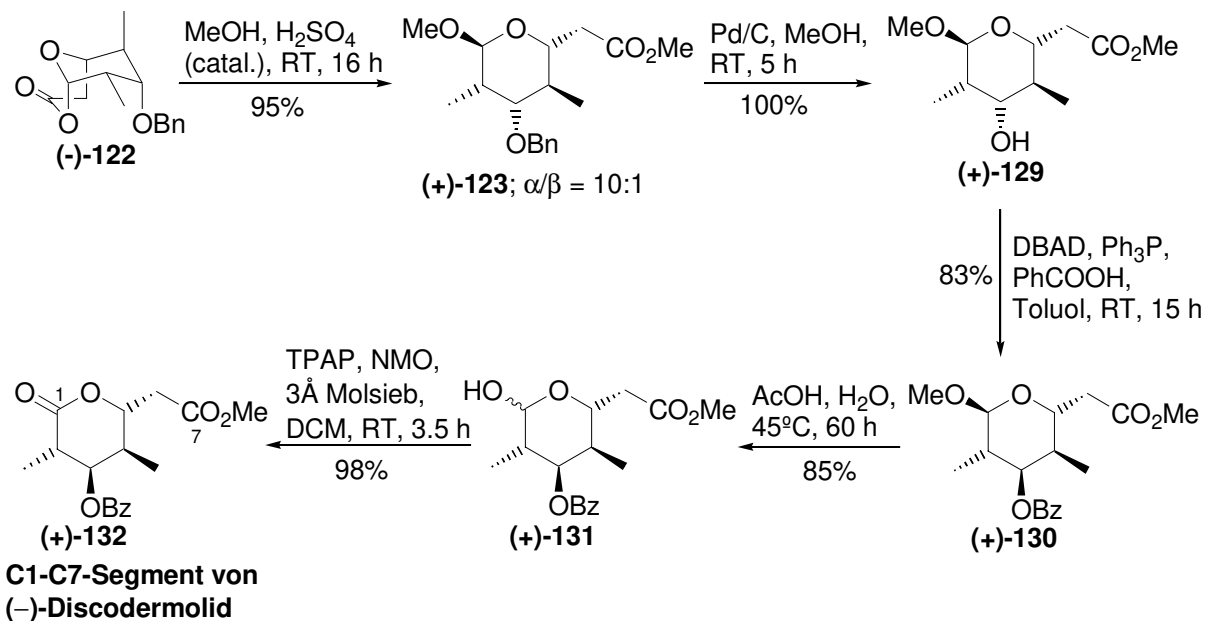
Die saure Methanolyse ergab Methylacetal (+)-**123** in 95% Ausbeute, die anschließende Hydrolyse lieferte Lactol (+)-**124** in 67% (77% borsm) (Schema 5.4.3). Nach der Oxidation mit TPAP/NMO entstand Lacton (+)-**125**, das mit Pd/C als Katalysator hydriert wurde. Der freie Alkohol (+)-**126** wurde in 96% erhalten. Es schloß sich die Mitsunobu-Inversion an. Leider konnte immer nur das Eliminierungsprodukt (+)-**128** in guten Ausbeuten isoliert werden.

¹⁰² Sie wurde aber von P. Schäfer weiterentwickelt und fand Anwendung in der Synthese des C16-C24-Segments von Ratjadon (Ref. 21, S.6) und des C1-C16 Segments von Lasonolid (Ref. 20c, S.6)



Schema 5.4.3

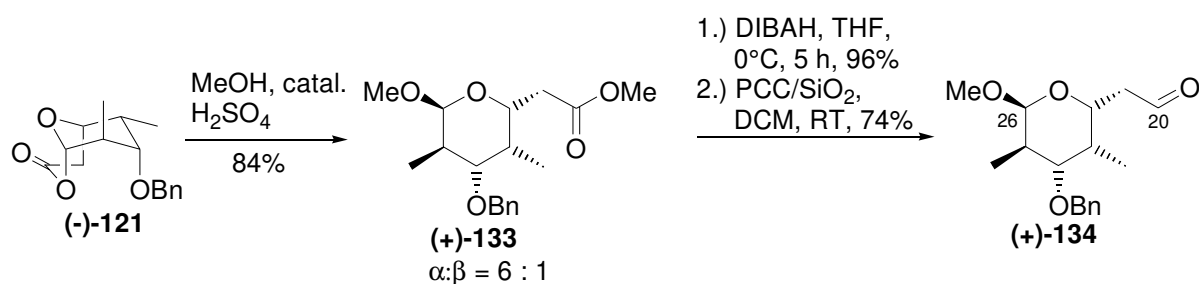
Die Route wurde daher umgestellt. Nach Hydrierung des Methylacetals (+)-123 unter Freilegung der Alkoholfunktion wurde zunächst die Mitsunobu-Reaktion mit Benzoesäure und DBAD durchgeführt (Schema 5.4.4). Bei der anschließenden Hydrolyse des gemischten Acetals (+)-130 zum Lactol (+)-131 erwies sich das Benzoat (+)-130 stabiler als der vergleichbare Benzylether (+)-123. Nach der Oxidation mit TPAP/NMO wurde das C1-C7-Segment von (-)-Discodermolid (+)-132 in 10 Stufen ausgehend von $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-60 in einer Gesamtausbeute von 20% mit einem e. e. von 93% erhalten.⁸⁶



Schema 5.4.4

5.4.2 C20-C26-Segment von Phorboxazol A und B

Erster Schritt war eine saure Methanolyse, an die sich die Reduktion des Esters (+)-**133** anschloß. Die direkte Reduktion zum Aldehyd (+)-**134** in Toluol bei -90°C gelang auch hier nicht, es wurde ausschließlich der Alkohol isoliert. Eine Oxidation mit PCC/SiO₂ zum Aldehyd (+)-**134** schloß die Synthese ab. Das kupplungsfähige C20-C26-Segment (+)-**134** wurde in 8 Stufen ausgehend von $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**60** in einer Gesamtausbeute von 23% mit einem e. e. von $>95\%$ erhalten (Schema 5.4.5).⁶⁹



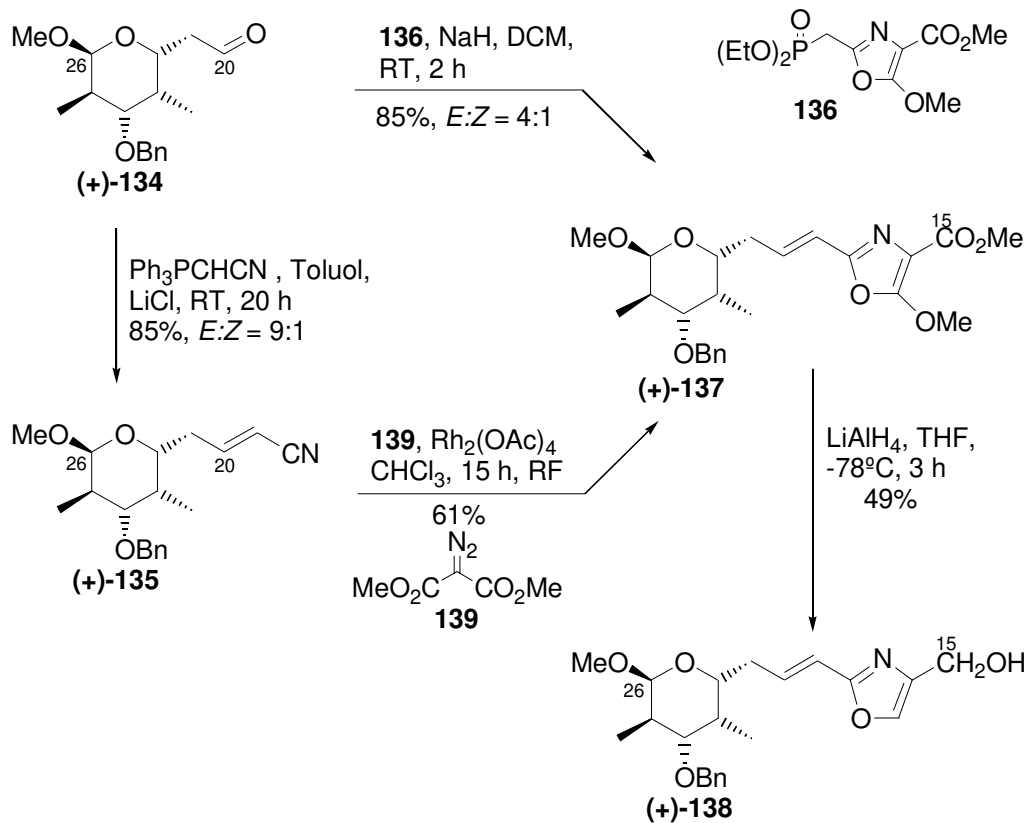
Schema 5.4.5

5.4.3 Verlängerung zum C15-C26-Baustein

Durch die Synthese des kupplungsfähigen C20-C26-Segments (+)-**134** war die Verlängerung zum C15-C26-Baustein möglich. Zum einen konnte mit einer Wittigreaktion der schon fertige Oxazolbaustein **136**¹⁰³ an den Aldehyd (+)-**134** gekuppelt werden. Eine andere Variante bestand in der Rh(II)acetat-katalysierten Cyclisierung des Nitrils (+)-**135** an Diazomalonat **139**.⁴⁸ Zunächst wurde der Aldehyd (+)-**134** mit Cyanomethyl-triphenylphosphoran umgesetzt. Dies gelang in sehr guter Ausbeute von 85% mit einem E/Z-Verhältnis von 9:1. Die anschließend von P. Wolbers durchgeführte Cyclisierung mit Diazodimethylmalonat **139** zur THP-Oxazoleinheit (+)-**137** erfolgte in 61%. Auch die direkte Umsetzung des THP-Aldehyds (+)-**134** mit dem Oxazolphosphonat **136** in einer HWE-Reaktion ergab eine sehr gute Ausbeute von 85%, allerdings in einem ungünstigeren E/Z-Verhältnis von 4:1. Die Reduktion des THP-Oxazolesters (+)-**137** zum Alkohol (+)-**138** unter gleichzeitiger Entfernung der Methoxygruppe ergab eine zufriedenstellende Ausbeute (Schema 5.4.6).¹⁰⁴

¹⁰³ Dargestellt von P. Wolbers; siehe Ref. 126, S.63

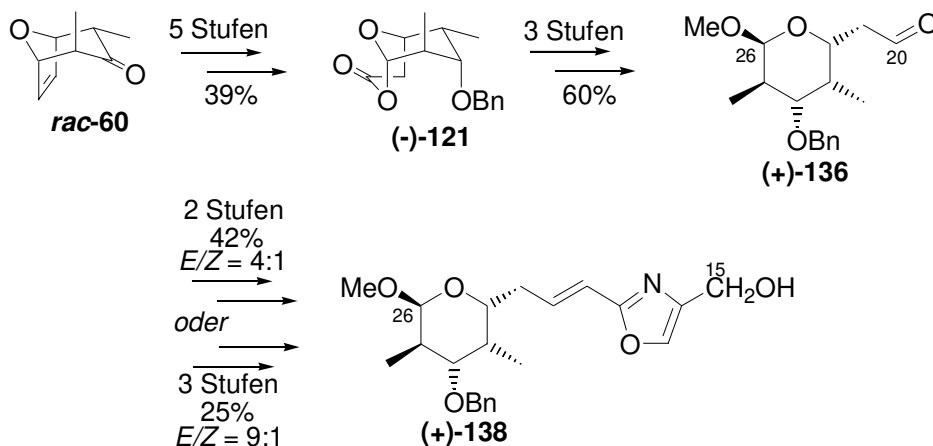
¹⁰⁴ Cyclisierung, Kupplung und Reduktion von P. Wolbers durchgeführt.



Schema 5.4.6

5.4.4 Bewertung und Zusammenfassung

Ausgehend von $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**60** war es gelungen, in 10 bzw. 11 Schritten und mit einer Gesamtausbeute von 10% bzw. 6% den C20-C26-Aldehyd (+)-**134** bzw. das C18-C26-Nitril (+)-**134** von Phorboxazol A und B mit einem e. e. von >95% aufzubauen (Schema 5.4.7).¹⁰⁵ Die Verlängerung zum C15-C26-Segment (+)-**138** wurde in Zusammenarbeit mit P. Wolbers vorgenommen.



Schema 5.4.7

¹⁰⁵ a) Ref. 69, S.26; b) Wolbers, P.; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4527

Die bessere Ausbeute über die direkte Kupplung des Oxazolbausteins **136** mit dem THP-Aldehyd (+)-**134** beinhaltet ein etwas ungünstigeres *E/Z*-Verhältnis der Doppelbindung. Wenn man berücksichtigt, daß die andere Hälfte des racemischen Startmaterials über den „Early Racemic Switch“ in der Segmentsynthese zum C1-C7-Baustein von (-)-Discodermolid (Kap. 5.4.1) eingesetzt wurde, ergibt sich eine Ausbeute von 20% bzw 12%. Das Molekül enthält 5 Stereozentren, von denen eines das anomere Zentrum ist. Bei den in 10 Stufen aufgebauten 4 Stereozentren ergibt sich eine Stufenanzahl von 2.5 pro Stereozentrum.

5.5 Einführung der Acetylgruppe an C26

Um ein kupplungsfähiges C15-C27-Segment von Phorboxazol A und B zu erhalten, mußte an C26 eine Acetylgruppe eingeführt werden. Diese muß *cis* zu dem Substituenten an C22 stehen, so daß es sich bei diesem Segment formal um ein *cis*-C-Glycosid handelt.

Im Verlauf dieses Kapitels werden mehrere Methoden vorgestellt. Neben der Generierung eines α -Oxyanions und dem Abfangen mit einem Elektrophil war es auch möglich, das anomere Zentrum mit einem Nucleophil anzugreifen.

Als C₁-Baustein könnten diverse Reste wie z. B. Vinyl, Allenyl, Allyl, Cyanid, Acetylid dienen (Schema 5.5.1). Nach jeweils wenigen Transformationen könnte man einen Aldehyd oder ein Methylketon erhalten. Durch Oxidation mit HgO/H₂SO₄ kann das Acetylid **141** in ein Keton **142** überführt werden,¹⁰⁶ ebenso das Cyanid **143** durch Addition von MeMgBr und anschließende Hydrolyse. Durch eine Reduktion könnte aus dem Cyanid **143** ein Aldehyd **144** generiert werden.¹⁰⁷ Eine Ozonolyse des Vinylsubstituenten ergäbe ebenfalls die Formylgruppe,¹⁰⁶ ebenso die Ozonolyse eines Allens **145**.¹⁰⁸ Durch Ozonolyse, Überführung in einen Silylenolether und anschließende Ozonolyse könnte auch aus der Allylgruppe ein Aldehyd **144** generiert werden. Eine Epimerisierung der Formyl- bzw- Acetylgruppe wird vermutlich möglich sein, so daß die Substituenten in 2,6-Position *cis* zueinanderstehen.

Eine weitere Methode zu *cis*-C-Glycosiden ist die Addition eines Nucleophils an ein Lacton und anschließende Eliminierung der Alkoholfunktion mit Triethylsilan¹⁰⁹ in einer weiteren Stufe.¹¹⁰ Die entstandene Hydroxygruppe kann auch in ein Phenylthioether überführt und anschließend mit Tributylzinnhydrid reduziert werden.¹¹¹

Aus den Ergebnissen dieses Kapitels heraus wurde außerdem eine neue Route zu alkylierten *trans*-Desoxy-C-Glycosiden aus Methylacetalen und oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen entwickelt, die in Kapitel vorgestellt wird.

¹⁰⁶ Fernandez-Megia, E.; Gourlaouen, N.; Ley, S. V.; Rowlands, G. J. *Synlett* **1998**, 991

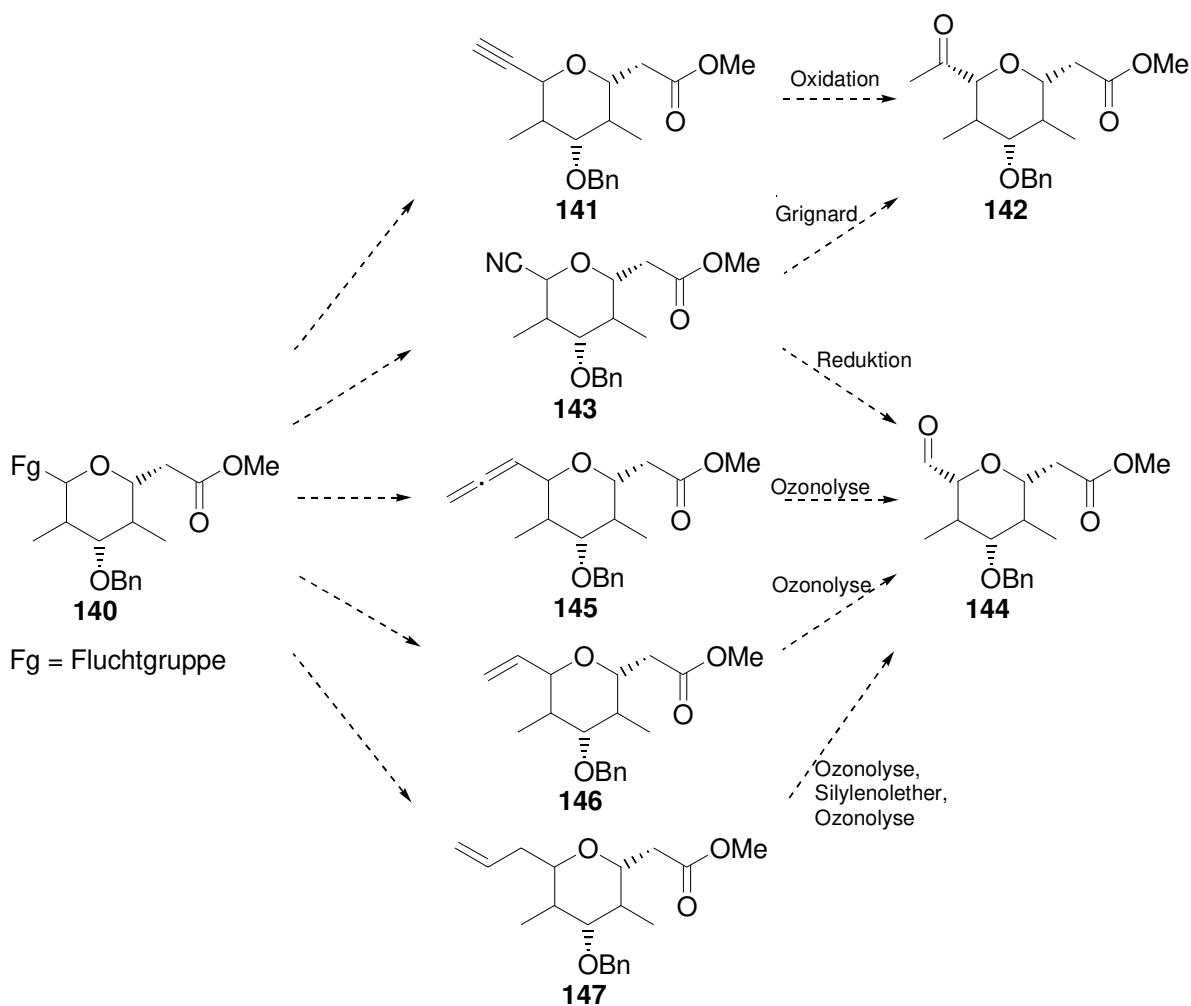
¹⁰⁷ a) Corey, E. J.; Ha, D.-C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3171; b) Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Schlicher, J. W. *J. Org. Chem.* **1967**, 35, 858

¹⁰⁸ Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 737

¹⁰⁹ Adlington, M. G.; Orfanopoulos, M.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 34, 2955

¹¹⁰ a) Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976 b) Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* **1987**, 1043

¹¹¹ López, R.; Fernández-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 737



Schema 5.5.1

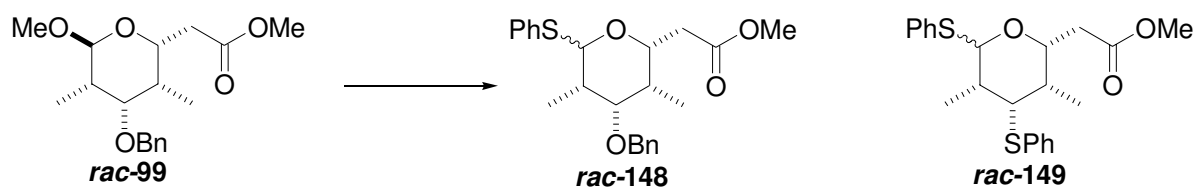
5.5.1 Von anomeren Sulfonen zu *cis*-C-Glycosiden, Addition eines Elektrophils

Anomere Sulfone können nach einer Methode von Beau durch Deprotonierung mit einem Ester oder einem Aldehyd umgesetzt werden.¹¹² Nach einer *in situ*-Reduktion des anomeren Sulfons werden die entsprechenden C-Glycoside generiert. Die Sulfongruppe der deprotonierten Spezies orientiert sich axial, so daß bei Angriff des Aldehyds dieser equatorial eingeführt wird. Nach Metallierung mit Lithiumnaphthalenid¹¹³ entsteht ein kinetisch stabiles Dianion. Durch eine Hydrolyse wird das Proton axial eingeführt und ein *cis*-C-Glycosid erhalten. Der Angriff auf den Aldehyd zeigt aber keine oder nur geringe Diastereofacialität, so daß ein Epimerengemisch der Alkohole isoliert wird.

Diese Methode sollte zunächst an Modellmethylacetal **rac-99** erprobt werden. Dazu mußte dieses in ein *S,O*-Acetal **rac-148** überführt und die Esterfunktion in eine unter den Reaktionsbedingungen inerte Gruppe überführt werden.

¹¹² a) Beau, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6185; b) Beau, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6189; c) Beau, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6193

¹¹³ Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1068



Reaktionsbedingungen		Ausbeute
1	PhSH, TMSOTf, DCM, -20°C-0°C, 2 h	Zersetzung
2	PhSH, BF ₃ ·OEt ₂ , DCM, 0°C, 3 h	S,O-Acetal rac-149 ; 26%
3	PhSH, AlCl ₃ , DCM, 0°C, 30 min	Zersetzung
4	TMSSPh, Bu ₄ NI, ZnI ₂ , DCM, RF, 1 h	86%

Tabelle 5.5.1

Die Reaktion des Methylacetals **rac-99** mit PhSH unter Zuhilfenahme verschiedener Lewisäuren erwies sich als problematisch (Tabelle 5.5.1, Einträge 1-3). Mit TMSOTf erfolgte Zersetzung, ebenso mit AlCl₃.¹¹⁴ Bei Einsatz des milderen BF₃-Etherats wurde neben nicht umgesetztem Edukt **rac-99** und mehreren Zersetzungsspots in 26% Ausbeute das S,O-Acetal **rac-149** erhalten, bei dem ebenfalls die Benzyloxygruppe substituiert war. Die Stereochemie an diesem Zentrum ist nicht geklärt.

In der Discodermolid-Totalsynthese von Schreiber *et al.* wird erfolgreich ein S,O-Acetal an einer diesem System sehr ähnlichen THP-Einheit nach einer Methode von Hanessian etabliert.¹¹⁵ Durch die Verwendung dieser Reaktionsbedingungen konnte das Produkt **rac-148** als Anomerengemisch in 86% Ausbeute isoliert werden.¹¹⁶ Die anschließende Reduktion mit DIBAH zum Alkohol **rac-150** und Schützung als TIPS-Ether **rac-151** gelang in sehr guten Ausbeuten von 86% und 94%.

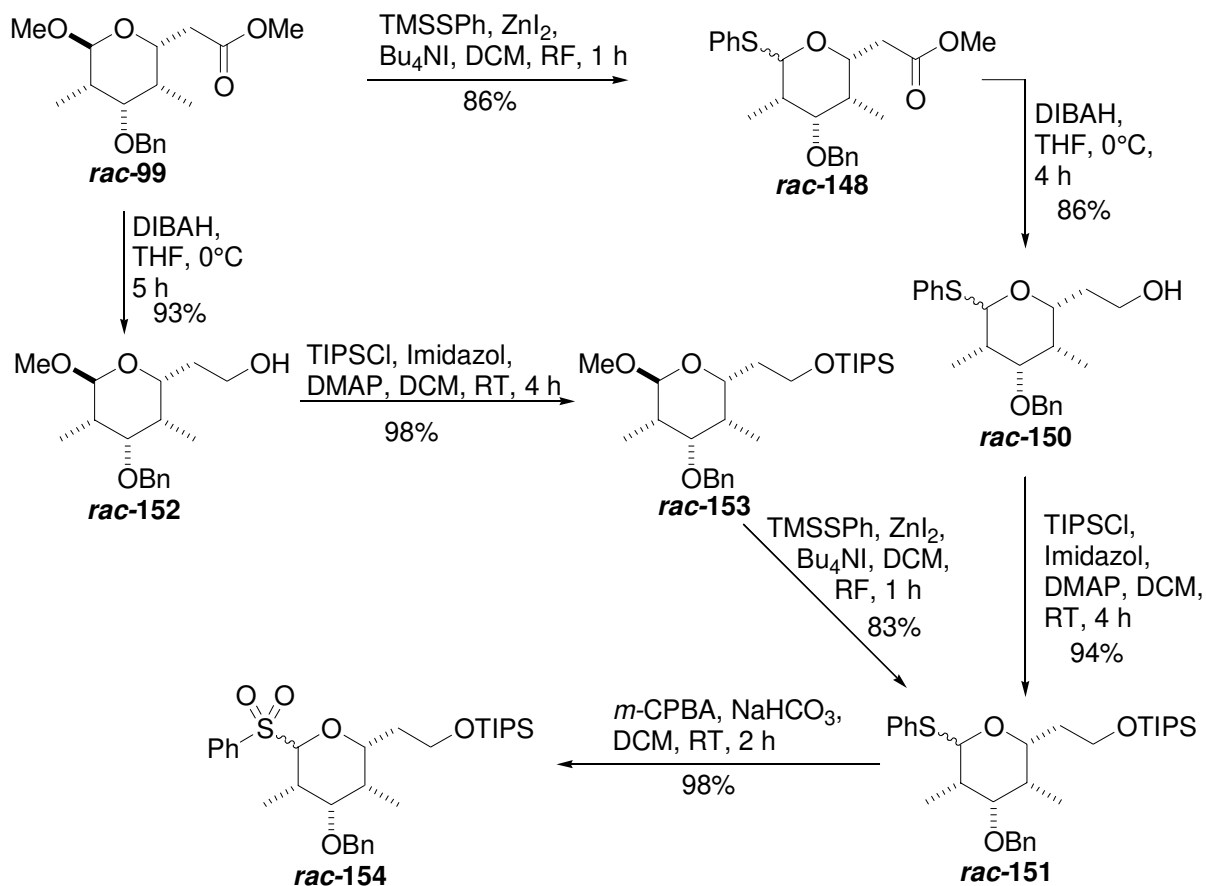
Noch besser waren allerdings die Ausbeuten bei Umstellung der Synthese. Zunächst wurde die Esterfunktion in 93% Ausbeute mit DIBAH zum Alkohol **rac-152** reduziert und danach als TIPS-Ether **rac-153** geschützt (98%).¹¹⁷ Die Einführung der Phenylsulfenylgruppe am anomeren Zentrum gelang in 83% Ausbeute. Die abschließende Oxidation ergab das Sulfon **rac-154** in 98% Ausbeute (Schema 5.5.2).

¹¹⁴ Eine Ringöffnung könnte eingetreten sein, wie sie für Me₂BBr berichtet wird: Guindon, Y; Anderson, P. C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2485

¹¹⁵ a) Ref. 79a, S.33; b) Hanessian, S.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2305; c) Hanessian, S.; Guindon, Y. *Carbohydr. Res.* **1980**, 86, C3

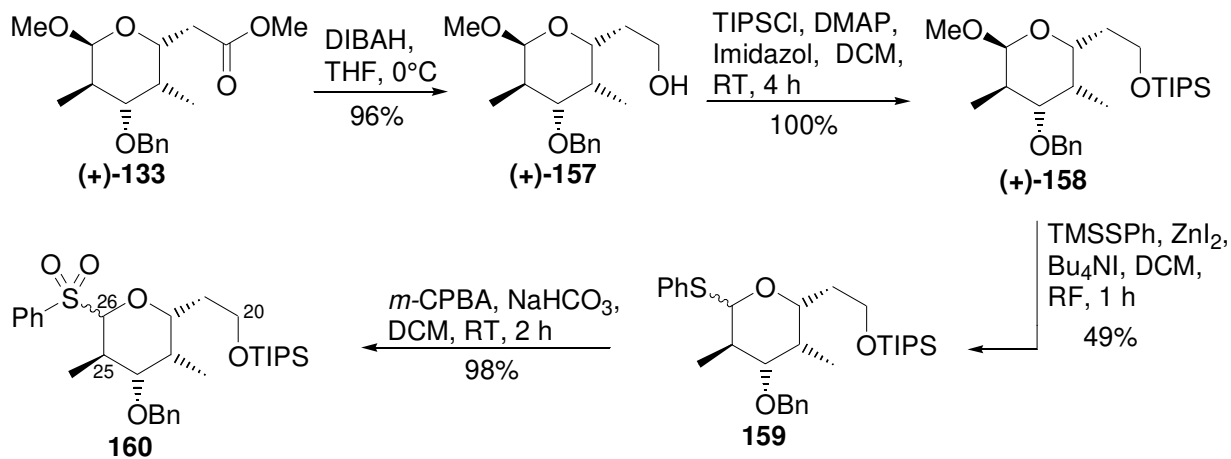
¹¹⁶ Auch die Oxidation mit *m*-CPBA zu Sulfon **rac-155** gelang in guter Ausbeute von 71%.

¹¹⁷ Die Schützung als PMB-Ether **rac-156** ergab nur 69% Ausbeute. Mit dieser Schutzgruppe wäre vermutlich nur Weg 1 (Einführung des Sulfons, dann Reduktion und Schützen) möglich gewesen, deshalb wurde im weiteren Verlauf die TIPS-Schutzgruppe verwendet, die viel bessere Ausbeuten ergab.



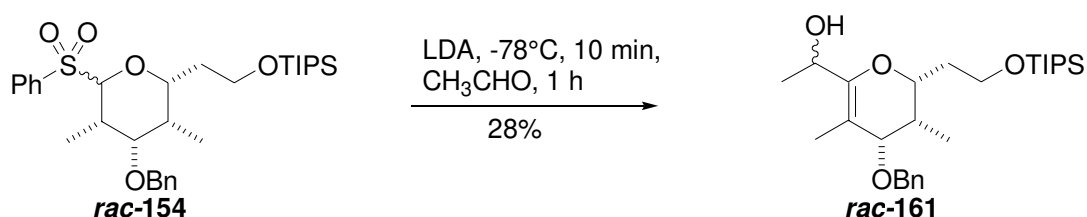
Schema 5.5.2

Auf dem zweiten Weg (zunächst Funktionalisierung des Esters, dann Generierung des *S,O*-Acetals) konnte ebenfalls das für das Phorboxazol-Segment benötigte Sulfon **160** mit richtiger Konfiguration an C25 dargestellt werden (Schema 5.5.3). Dies erwies sich allerdings als sehr viel empfindlicher und neigte bei RT zu Zersetzung. Auch die schlechte Ausbeute bei der Darstellung des *S,O*-Acetals **159** liegt vermutlich an der spontanen 2,3-Eliminierung. Die zum anomeren Zentrum α -ständige Methylgruppe liegt hier equatorial, so daß das Proton an diesem Zentrum antiperiplanar zur axial ausgerichteten Fluchtgruppe am anomeren Zentrum steht und somit eine Eliminierung stark begünstigt.



Schema 5.5.3

Das Sulfon **rac-154** wurde nun in einer Modellstudie mit verschiedenen Aldehyden unter den Bedingungen von Beau umgesetzt. Um festzustellen, ob die Addition an das α -Oxyanion gelang, wurde die Sulfongruppe nicht *in situ* abgespalten, sondern zunächst das Zwischenprodukt isoliert. Mit Acetaldehyd gelang dies auch in 28% Ausbeute, wobei das Sulfon spontan eliminierte (Schema 5.5.4).¹¹⁸ Ein Umsetzen mit Benzaldehyd ergab ein komplexes Produktgemisch. In einem weiteren Experiment wurde noch versucht, nach der Addition von Acetaldehyd mit LDBB die Sulfongruppe zu entfernen. Dabei wurde aber nur Zersetzung des Edukts festgestellt.



Schema 5.5.4

5.5.2 Nucleophile Substitution von anomeren Sulfonen

Als nächstes wurde der Angriff eines Nucleophils auf das anomere Sulfon **rac-154** untersucht. Ley *et al.* konnten so eine große Anzahl verschiedener Substituenten, wie z. B. Phenyl-, Phenylethynyl-, 1-Hexinyl- und Vinyl-¹¹⁹ einführen.¹²⁰

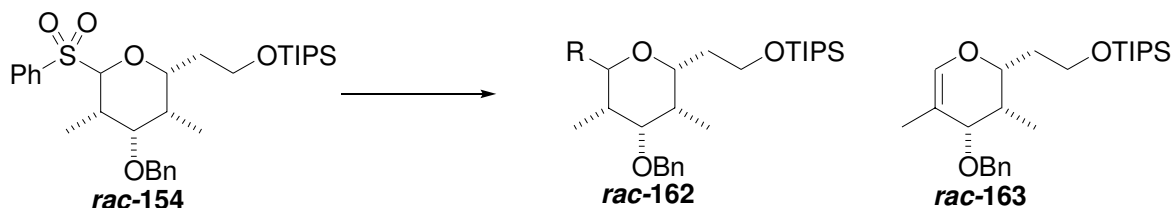
Unter den Bedingungen von Ley mit ZnBr_2 als Lewisäure wurde nur das Eliminierungsprodukt **rac-183** isoliert. Bei Verzicht auf eine Lewisäure wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten (Tabelle 5.5.2, Einträge 1-3). Das mildere Nucleophil Ethynyltrimethylsilan ergab keine Reaktion (Eintrag 4). Die ebenfalls von Ley verwendeten Reaktionsbedingungen mit AlCl_3 als Lewisäure führten zur Bildung eines Produkts, das sich aber bei der Aufarbeitung zersetzte (Einträge 5-7). Bei Wiederholung der Versuche¹²¹ konnte mit TMSCN als Nucleophil ein Epimerengemisch der Nitrile **rac-162** isoliert werden (Eintrag 9), wobei etwa der gleiche Anteil an Dihydropyran **rac-163** ebenfalls erhalten wurde. Mit Ethynyltrimethylsilan wurde das 2,3-Eliminierungsprodukt **rac-163** isoliert (Eintrag 8), wohingegen 1,2-Bistrimethylsilanylethin als Nucleophil nur zu Zersetzung führte (Eintrag 10).

¹¹⁸ Ley, S. V.; Lygo, B.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 535

¹¹⁹ Alvarez, E.; Rico, M.; Rodríguez, R. M.; Zurita, D.; Martin, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3385

¹²⁰ Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4293

¹²¹ Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegossen.



	Nucleophil	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	VinylMgBr	ZnBr ₂ THF, RT	Dihydropyran rac-163 , 49%
2	HCCMgBr	ZnBr ₂ THF, RT	Dihydropyran rac-163 , 19%
3	VinylMgBr	THF, -78°C	komplexes Produktgemisch
4	TMSCCH	ZnBr ₂ THF, RT	keine Reaktion
5	TMSCCH	AlCl ₃ DCM, -78°C	Zersetzung bei Aufarbeitung
6	TMSCN	AlCl ₃ DCM, -78°C	Zersetzung bei Aufarbeitung
7	TMSCCTMS	AlCl ₃ DCM, -78°C	Zersetzung bei Aufarbeitung
8	TMSCCH	AlCl ₃ DCM, -78°C→-20°C	Dihydropyran rac-163 , Ausbeute nicht bestimmt
9	TMSCN	AlCl ₃ DCM, -78°C→-20°C	Nitril rac-162 , R = CN, 18%; Dihydropyran rac-163 , Ausbeute nicht bestimmt
10	TMSCCTMS	AlCl ₃ DCM, -78°C→-20°C	Zersetzung

Tabelle 5.5.2

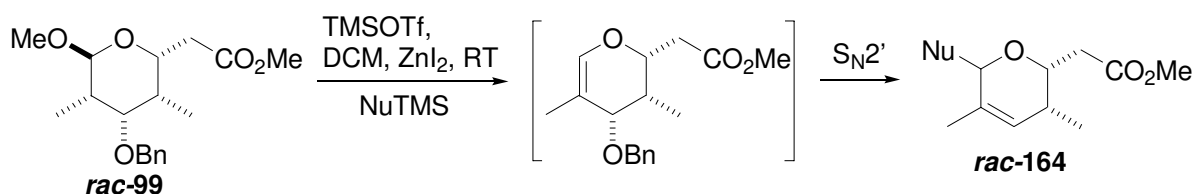
5.5.3 Nucleophile Substitution von anomeren Methylacetalen

Die in Kapitel 5.5.1 beschriebene Überführung des Methylacetals **rac-153** in 2 Stufen in das Sulfon **rac-154** und die Generierung des C-Glycosids in einem weiteren Schritt führte zu nicht zufriedenstellenden Ergebnissen und wurde deshalb nicht weiter verfolgt.

Es wurde nun überprüft, ob auch die direkte Reaktion zu einem *trans*-C-Glycosid analog zu Kishi¹¹⁰ möglich war. Durch die spätere Funktionalisierung des eingeführten Substituenten zu einer Formyl- oder Acetylgruppe sollte die Verbindung unter basischen Bedingungen zum *cis*-C-Glykosid epimerisierbar sein.

Dazu wurden gemäß Schema 5.5.1 verschiedene Nucleophile, Lewisäuren und Lösemittel untersucht. ZnI₂ in DCM, das mit PhSTMS zu sehr guten Ergebnissen geführt hatte, ergab mit TMSCN und Allyltrimethylsilan nur die 3,4-Eliminierungsprodukte **rac-168** und **rac-169** (Tabelle 5.5.3, Einträge 1, 3).

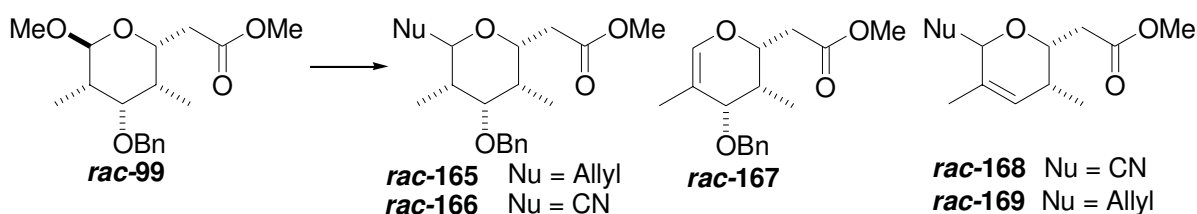
Dieses wird vermutlich durch 2,3-Eliminierung und anschließende Substitution über einen S_N2'-Mechanismus unter Austritt des Benzylxyrests als Fluchtgruppe erhalten (Schema 5.5.5).



Schema 5.5.5

Denkbar ist auch die Bildung eines Oxyallylkations durch Lewisäure-vermittelte Eliminierung der Benzyloxygruppe analog der Ferrier-Reaktion von Glycalen¹²² und Angriff des C-Nucleophils am anomeren Zentrum.¹²³

Variation von Lewisäure (AlCl₃, ZnBr₂) und Lösemittel (DCM, MeCN) führten zu keiner Reaktion (Einträge 4-6).



	Nucleophil	Reaktionsbedingungen		Ergebnis
1	TMSCN	ZnI ₂	DCM, RT	95% Eliminierungsprodukt rac-168 , Nu = CN
2	TMSCCH	ZnI ₂	DCM, RT	keine Reaktion
3	AllylTMS	ZnI ₂	DCM, RT	66% Eliminierungsprodukt rac-169 , Nu = Allyl
4	TMSCN	AlCl ₃	DCM, -78°C	keine Reaktion
5	AllylTMS	ZnBr ₂	DCM, -40°C	keine Reaktion
6	AllylTMS	ZnBr ₂	MeCN, -40°C	keine Reaktion
7	AllylTMS	BF ₃ ·OEt ₂	DCM, -40°C	keine Reaktion
8	AllylTMS	TMSOTf	DCM, -40°C	38% Eliminierungsprodukt rac-169 , Nu = Allyl
9	AllylTMS	BF ₃ ·OEt ₂	MeCN, -40°C	keine Reaktion
10	AllylTMS	TMSOTf	MeCN, -40°C	71% Produkt rac-165 , Nu = Allyl
11	TMSCN	TMSOTf	MeCN, -40°C	85% Produkt rac-166 , Nu = CN
12	TMSCCH	TMSOTf	MeCN, -40°C	Zersetzung
13	VinylTMS	TMSOTf	MeCN, -40°C	2,3-Eliminierung zu rac-167 , 33%
14	TMSCCTMS	TMSOTf	MeCN, -40°C	Zersetzung
15	TMSCCH	TMSOTf	Nitromethan, -20°C	2,3-Eliminierung zu rac-167 , 24%
16	TMSCCTMS	TMSOTf	Nitromethan, -20°C	Zersetzung

Tabelle 5.5.3

Kishi *et al.* verwendeten als Lewisäure BF₃-Etherat.^{110a} P. Wolbers war die Einführung einer Allylgruppe an einem Didesoxy-Glycosid unter TMSOTf-Katalyse gelungen.^{49a} Beide Lewisäuren führten bei der Darstellung des *S,O*-Acetals aus Methylacetal **rac-99** zu komplexen Produktgemischen. Trotzdem sollten auch diese Bedingungen auf Methylacetal **rac-99** angewandt werden.

BF₃·OEt₂ in DCM ergab keine Reaktion bei Einsatz von Allylsilan, mit TMSOTf kam es zur 2,3-Eliminierung und anschließender Addition (Einträge 7, 8). Wurde jedoch Acetonitril als Lösemittel verwendet, bildete sich mit TMSOTf das gewünschte Produkt **rac-165** (Eintrag 10). Auch TMSCN reagierte unter diesen Bedingungen zu Nitril **rac-166**, nicht jedoch

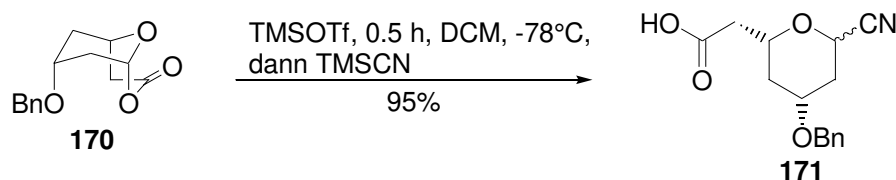
¹²² Ferrier, J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 570

¹²³ Dawe, R. D.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1981**, 1180

Ethynyltrimethylsilan (Einträge 11, 12). Mit Vinyltrimethylsilan wurde nur 2,3-Eliminierung beobachtet, wohingegen es mit 1,2-Bistrimethylsilanylethin zu Zersetzung kam (Einträge 13, 14). Ein Wechsel auf das noch polarere Nitromethan ergab keine verbesserten Ausbeuten. Jetzt wurde auch mit Ethynyltrimethylsilan das Dihydropyran **rac-167** erhalten, mit 1,2-Bistrimethylsilanylethin zersetzte sich nur das Edukt (Einträge 15, 16).

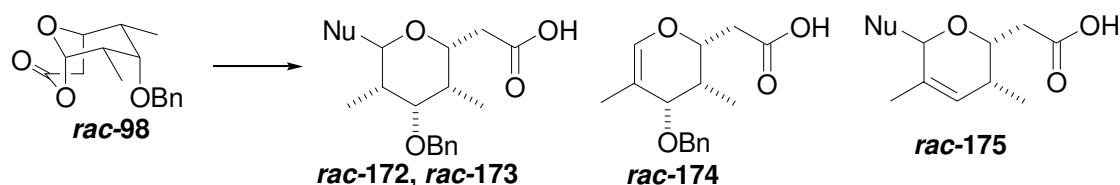
5.5.4 C-Glycoside aus oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen

Oxabicyclische [3.3.1]Lactone können als verknüpfte anomere Acetate mit „intramolekularer Fluchtgruppe“ angesehen werden (siehe Kap. 6.2.1, S.66). Es könnte also auch hier gelingen, Lewisäure-katalysiert ein Nucleophil einzuführen. Tatsächlich verliefen erste Versuche von O. Gaertzen mit TMSOTf und TMSCN in DCM erfolgreich (Schema 5.5.6).¹²⁴



Schema 5.5.6

Eine Übertragung der Ergebnisse auf das dimethylierte System **rac-98** schlug aber fehl. Es konnten nur die Eliminierungsprodukte **rac-174** und **rac-175** isoliert werden (Tabelle 5.5.4, Einträge 2, 3). Der Wechsel des Lösemittels von DCM zu Acetonitril führte schließlich zum Erfolg (Einträge 5, 6). Es konnten die beiden Säuren **rac-172** und **rac-173** in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden.



	Reaktionsbedingungen	Ergebnis	Ausbeute
1	TMSOTf, DCM, -78°C, 30 min, dann TMSCN	Zersetzung	
2	TMSOTf, DCM, -78°C, 30 min, dann TMSCCH	Säure rac-174	30%
3	TMSOTf, DCM, -78°C, 5 min, dann TMSCN	Säure rac-175 , Nu = CN	66%
4	AlCl ₃ , DCM, -78°C, dann TMSCN	keine Reaktion	
5	MeCN, TMSCN, TMSOTf, -40→-20°C, 1 h	Säure rac-172 , Nu = CN	96%, α:β = 2.5:1
6	MeCN, AllylTMS, TMSOTf, -40→-20°C, 1 h	Säure rac-173 , Nu = Allyl	83%; 100% α

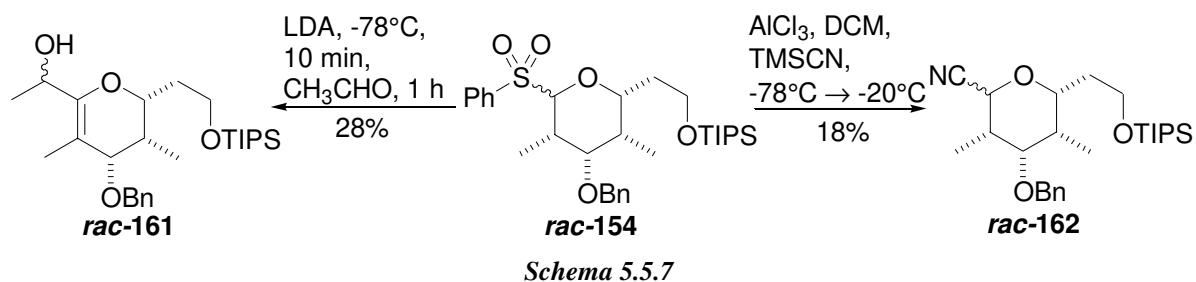
Tabelle 5.5.4

¹²⁴ Gaertzen, O. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

5.5.5 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

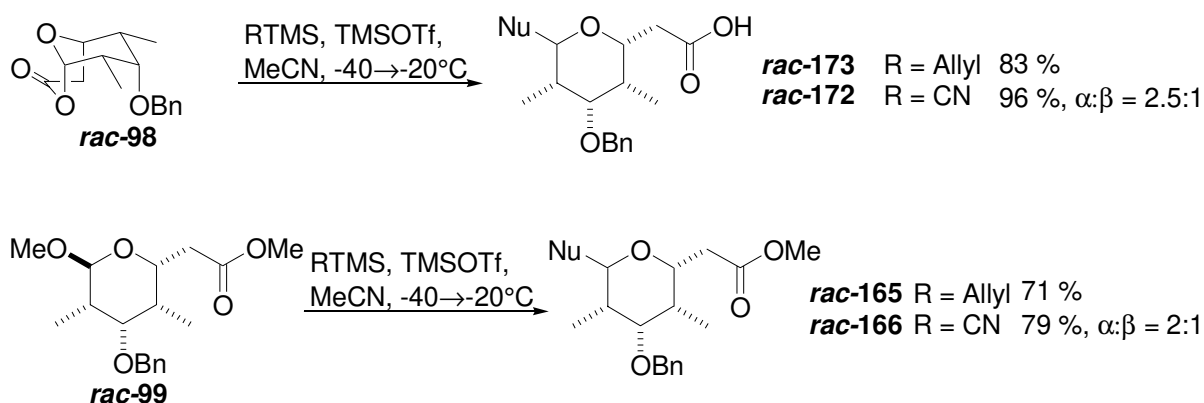
Die Addition von Acetaldehyd an ein α -Oxyanion gelang in sehr mäßigen Ausbeuten von 28% unter gleichzeitiger Eliminierung des Sulfons. Eine *in situ*-Reduktion der Sulfonylgruppe mit LDBB führte nur zu vollständiger Zersetzung des Substrats (Schema 5.5.7).

Bei der nucleophilen Substitution der Sulfonylgruppe am anomeren Zentrum wurden verschiedene Lewisäuren und Nucleophile eingesetzt. Mit AlCl_3 als Lewisäure und TMSCN wurde in 18% Ausbeute das anomere Nitril **rac-162** dargestellt (Schema 5.5.7).



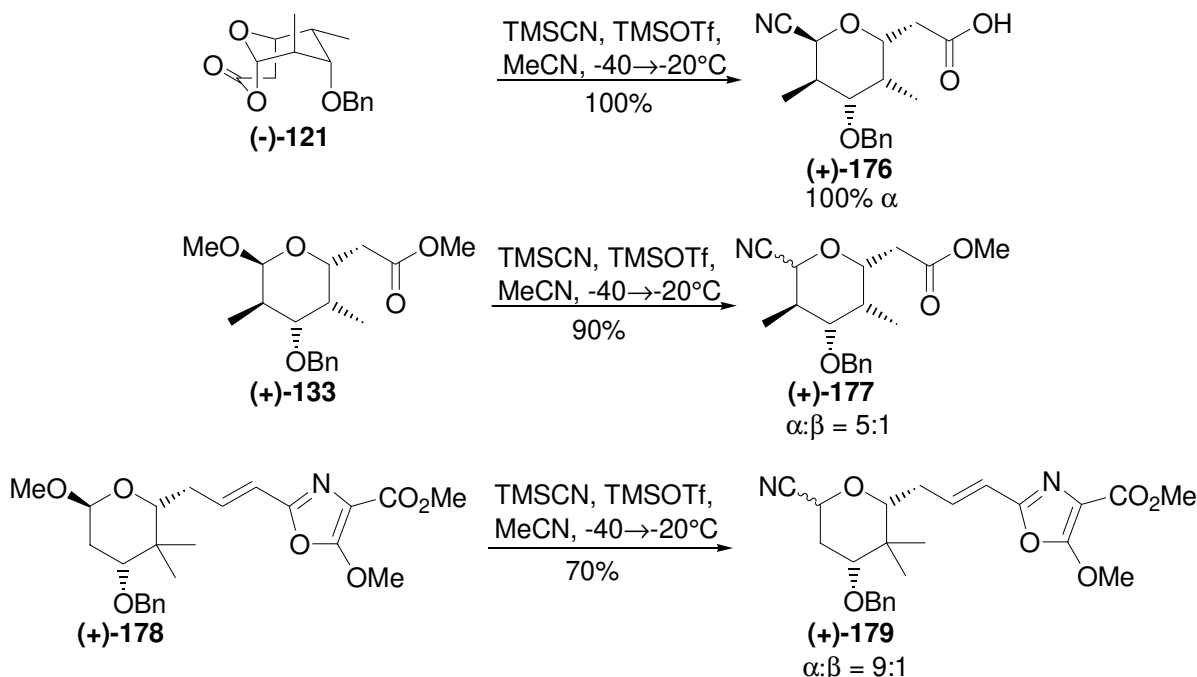
Ausgehend von Methylacetal **rac-99** und [3.3.1]Oxabicyclolacton **rac-98** konnten am anomeren Zentrum unter den entwickelten Versuchsbedingungen eine Cyano- und Allylgruppe in sehr guten Ausbeuten etabliert werden (Schema 5.5.8).

Diese Ergebnisse werden noch einmal in Kapitel unter dem Aspekt der enantiomerenreinen Darstellung von *trans*-C-Glycosiden aufgegriffen und vervollständigt.



5.6 Anwendung der C-Glycosidierung in der C15-C27-Segmentsynthese

Sowohl ausgehend vom Lacton (-)-**121** als auch vom Methylacetal (+)-**133** konnten Vorläufer für das C20-C27-Segment in exzellenten Ausbeuten von 90% bzw. 100% dargestellt werden. Außerdem wurde an einem C15-C26-Modellsegment (+)-**178** die Etablierung des Nitrils nach der Kupplung mit dem Oxazol untersucht. Die im Vergleich mäßige Ausbeute von 70% spricht aber für eine Einführung auf einer früheren Stufe (Schema 5.6.1).

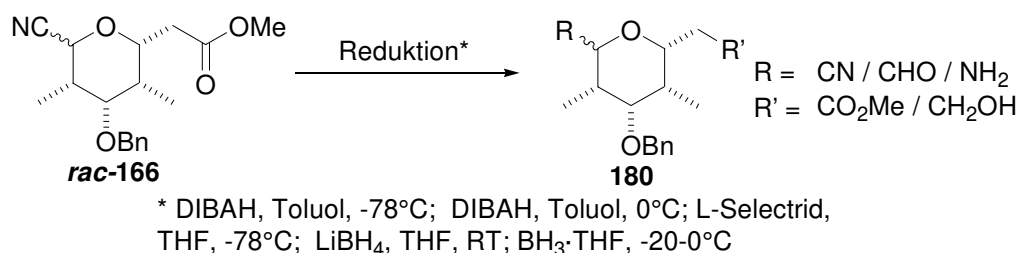


Schema 5.6.1

5.6.1 Derivatisierung des anomeren Nitrils

Für die Synthese des C20-C27-Segments von Phorboxazol A und B mußte die Nitrilfunktion in einen Aldehyd oder ein Methylketon überführt werden, und aus dem Ester bzw. der Carbonsäure sollte ein Aldehyd generiert werden.

Die Differenzierung des Nitrils in Anwesenheit der Esterfunktion erwies sich als problematisch. Weder die selektive Reaktion des Esters zum Aldehyd oder Alkohol in Gegenwart des Nitrils noch die Reduktion der Esterfunktion zum Alkohol unter gleichzeitiger Reduktion des Nitrils zum Imin und anschließender Hydrolyse zum Aldehyd gelangen. Beide Funktionalitäten erwiesen sich als ungefähr gleich reaktiv, so daß immer ein Produktgemisch *rac-180* erhalten wurde (Schema 5.6.2).



Schema 5.6.2

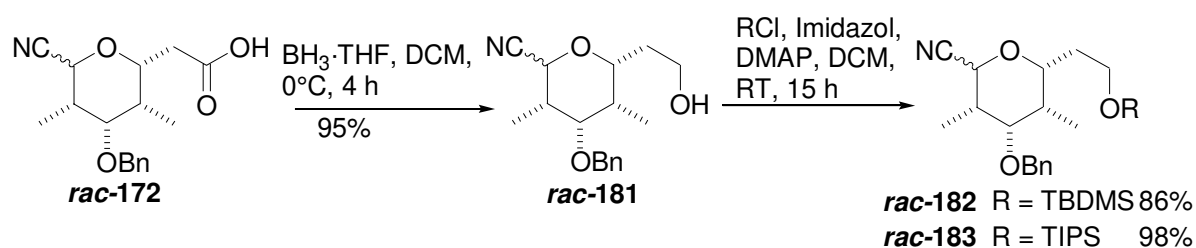
Für die Derivatisierung der Nitrilgruppe der Säure *rac-172* zur Acetylfunktion gibt es verschiedene Optionen:

1. Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, Schützung des primären Alkohols, Umsetzung des Nitrils zum Keton, Entschützen und anschließende Oxidation des Alkohols zum Aldehyd = 5 Stufen

2. Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, Schützung des primären Alkohols, Umsetzung des Nitrils zum Aldehyd, Methylierung, Entschützen und anschließende Oxidation beider Alkohole zum Aldehyd bzw. Keton = 6 Stufen
3. Umsetzung der Nitrilfunktion zum Aldehyd und anschließende Methylierung mit MeMgBr zum sekundären Alkohol, Überführen der Säurefunktion in einen Aldehyd (Reduktion/Oxidation) unter gleichzeitiger Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton = 4 Stufen
4. Umsetzung der Nitrilfunktion zum Keton, Überführen der Säurefunktion in einen Aldehyd (Reduktion/Oxidation) = 3 Stufen
5. Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, Umsetzung des Nitrils zum Keton und anschließende Oxidation des Alkohols zum Aldehyd = 3 Stufen
6. Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, Umsetzung des Nitrils zum Aldehyd, Methylierung und anschließende Oxidation beider Alkohole zum Aldehyd bzw. Keton = 4 Stufen

Die direkte Umsetzung der Nitrilfunktion zum Methylketon wäre jeweils eine Stufe kürzer als der Zweistufenprozeß über den Aldehyd. Optionen 1 und 2 beinhalten jeweils ein Schützen/Entschützen und sind deshalb jeweils 2 Stufen länger. Es ist aber nicht sicher, ob die Umsetzung des Nitrils in Gegenwart der freien Säure bzw. des Alkohols möglich ist.

Die Säure **rac-172** konnte mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in DCM bei 0°C in exzellenten Ausbeuten reduziert werden (Schema 5.6.3). Das Lösemittel war hier entscheidend. In THF wurde auch ein großer Anteil des Nitrils zum Amin reduziert. Bei starker Verdünnung in DCM konnte dies vermieden werden. Das Boran deprotoniert zunächst die Säurefunktion, die anschließend von den restlichen Hydridequivalenten reduziert wird. In THF hingegen wird BH_3 sehr gut komplexiert und aktiviert, so daß dann auch das Nitril reduziert wird. Das Schützen des Alkohols **rac-181** ergab den TBDMS-Ether **rac-182** bzw. TIPS-Ether **rac-183** unter Standardbedingungen in sehr guten Ausbeuten.

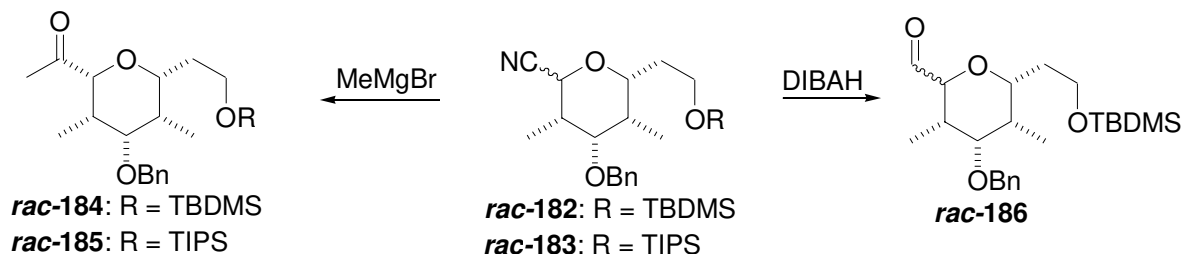


Schema 5.6.3

Nun wurde zunächst am TBDMS-Ether **rac-182** die Reduktion des Cyanids zum Aldehyd mit DIBALH und die Addition von MeMgBr untersucht. Die besten Resultate wurden jeweils in Toluol erzielt (Einträge 3,5). Während das Keton **rac-184** epimerenrein erhalten wurde, resultierte die Reduktion zum Aldehyd **rac-186** in einem Epimerengemisch.

Bei getrennter Umsetzung der beiden Epimere des TIPS-Ethers **rac-183a** und **rac-183b** wurde ein extremer Unterschied in der Reaktivität festgestellt (Einträge 7, 8). Während das 2,6-*cis*- β -Epimer **rac-183b** bei RT in 62 % reagierte, ergab das 2,6-*trans*- α -Epimer **rac-183a** eine Ausbeute von 46% nur unter Einsatz von Ultraschall. Dabei epimerisierte die Acetylgruppe vollständig in die equatoriale β -Position, so daß ausgehend von beiden Epimeren das 2,6-*cis*-Produkt **rac-185** erhalten wurde.

Die Nitrilgruppe reagierte aber in keinem der durchgeführten Versuche vollständig ab. Vermutlich wird ein Teil des Edukts vom Reagens MeMgBr bzw. DIBAH deprotoniert, da es sich um ein Cyanhydrin handelt. Dieses kann dann nicht mehr nucleophil angegriffen werden.

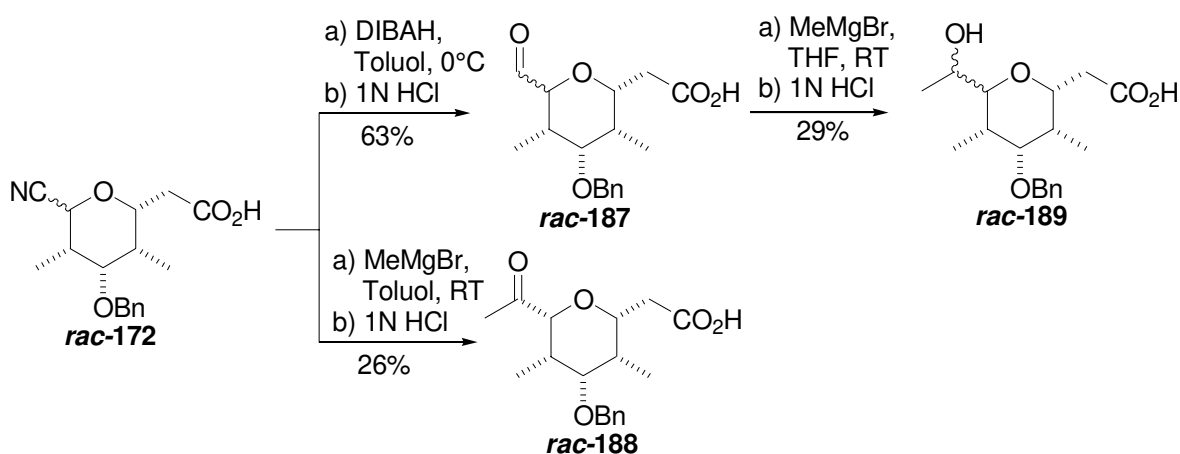


	Nitril	Reagens	Reaktionsbedingungen*	Ausbeute
1	rac-182	MeMgBr, 1 eq	THF, 0°C, 3 h	kaum Umsatz
2	rac-182	MeMgBr, 2 eq	Et ₂ O, RT, 1 h	15%
3	rac-182	MeMgBr, 2 eq	Toluol, 0°C, 3 h	44%
4	rac-182	DIBAH, 1 eq	THF, -78°C-RT, 3 h	kaum Umsatz
5	rac-182	DIBAH, 1 eq	Toluol, -78°C-0°C, 2 h	32%, 2,6- <i>cis</i> : 2,6- <i>trans</i> = 4:1
6	rac-182	DIBAH, 3 eq	DCM, -78°C-0°C, 2 h	teilweise Reduktion zum Amin
7	2,6-<i>trans</i>-α-rac-183a	MeMgBr, 3 eq	Toluol, RT, 15 h, 4 h Ultraschall	46%
8	2,6-<i>cis</i>-β-rac-183b	MeMgBr, 3 eq	Toluol, RT, 18 h	62%

*Aufarbeitung: 1N HCl, 0.5-1 h

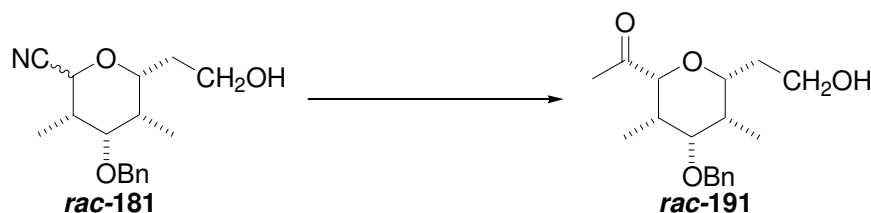
Tabelle 5.6.1

Unter den optimierten Versuchsbedingungen gelang auch die Umsetzung der freien Säure **rac-172** mit MeMgBr in 29% Ausbeute (Schema 5.6.4). Bei Zugabe von mehr als 3 eq MeMgBr entstand das Diketon. Die Reaktion des Nitrils **rac-172** zum Aldehyd **rac-187** gelang in 63%. Dieser konnte mit MeMgBr zum sekundären Alkohol **rac-189** umgesetzt werden. Das Keton **rac-188** entstand auch hier epimerenrein, wohingegen der Aldehyd **rac-187** als Epimerengemisch 2,6-*cis* : 2,6-*trans* = 3:1 anfiel.



Schema 5.6.4

Auch in Anwesenheit der freien Alkoholfunktion konnte die Cyanogruppe des Alkohols **rac-181** in das Keton überführt werden. Hierbei lieferte Toluol als Lösemittel und Ultraschall das beste Ergebnis (Tabelle 5.6.2, Eintrag 3).



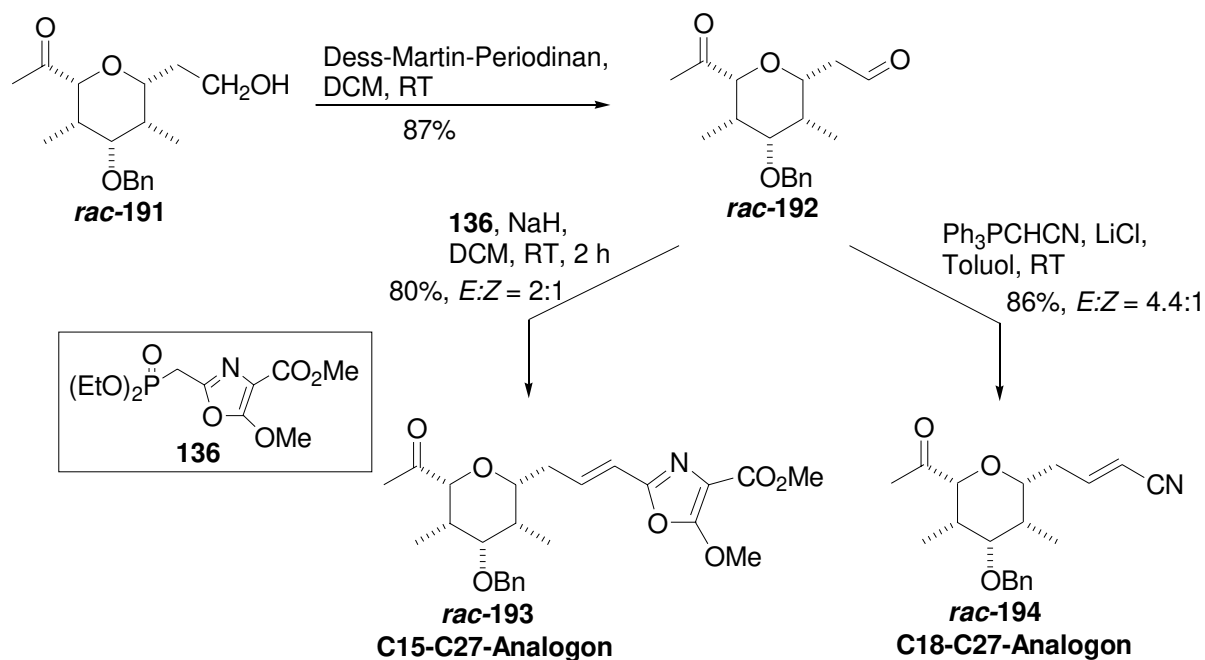
Reaktionsbedingungen*		Ausbeute (umsatzbereinigt)
1	MeMgBr, Toluol, RT, 15 h	46% (63%)
2	MeMgBr, DCM, RT, 15 h	52% (76%)
3	MeMgBr, Toluol, RT, 2 h, Ultraschall, 15 h	78%

*Aufarbeitung: 1N HCl, 0.5-1 h

Tabelle 5.6.2

Abschließend betrachtet waren die Ausbeuten ohne Schützen des Alkohols erstaunlicherweise wesentlich besser als mit Schutzgruppe. Die direkte Einführung der Methylgruppe ist im Vergleich zu der Route über die Methyladdition des Aldehyds nicht nur kürzer, sondern ergab auch bessere Ausbeuten. Zudem entstand das Produkt immer epimerenrein.

Die anschließende Oxidation des primären Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan¹²⁵ ergab Aldehyd **rac-192** (Schema 5.6.5). In einer Wittig-Reaktion wurde das α,β -ungesättigte Nitril **rac-194** in 86% mit einem *E/Z*-Verhältnis von 4.4:1 synthetisiert. Die HWE-Reaktion mit dem Oxazol **136**¹⁰³ führte zum C15-C27-Analogon **rac-193** in 80% Ausbeute, aber in einem schlechteren *E/Z*-Verhältnis von 2:1.



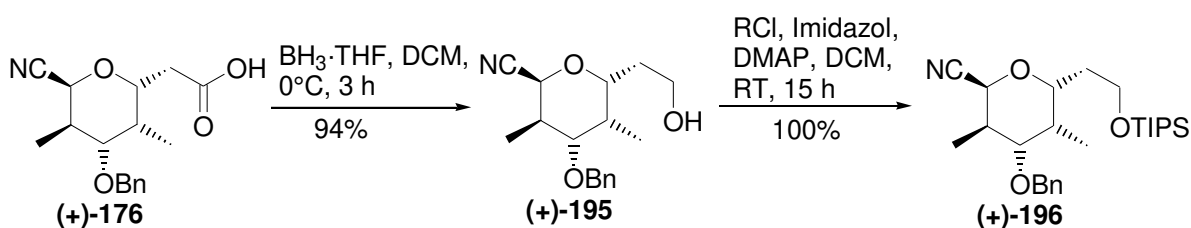
Schema 5.6.5

¹²⁵ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287; c) Marshall, J. A.; Luke, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6229

5.6.2 Anwendung der Ergebnisse auf den Originalbaustein

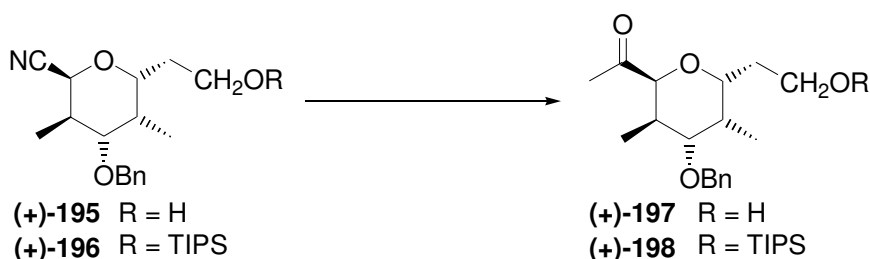
Die sich in Kapitel 5.6.1 als am günstigsten erwiesenen Optionen 1 und 5 wurden im Folgenden auf das Originalsegment (+)-**176** übertragen:

1. Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, Schützung des primären Alkohols, Umsetzung des Nitrils zum Keton, Entschützen und anschließende Oxidation des Alkohols zum Aldehyd = 5 Stufen
5. Reduktion der Säurefunktion zum Alkohol, Umsetzung des Nitrils zum Keton und anschließende Oxidation des Alkohols zum Aldehyd = 3 Stufen



Schema 5.6.6

Die Reduktion der Säure gelang in sehr guter Ausbeute von 94%. Allerdings mußte hierfür mit noch größerer Verdünnung (0.045 M) gearbeitet werden, um eine Reduktion des Nitrils zu verhindern (Schema 5.6.6). Die Alkoholfunktion des Nitrils (+)-**195** wurde dann unter Standardbedingungen TIPS-geschützt und beide Nitrile (+)-**195** und (+)-**196** mit MeMgBr umgesetzt.



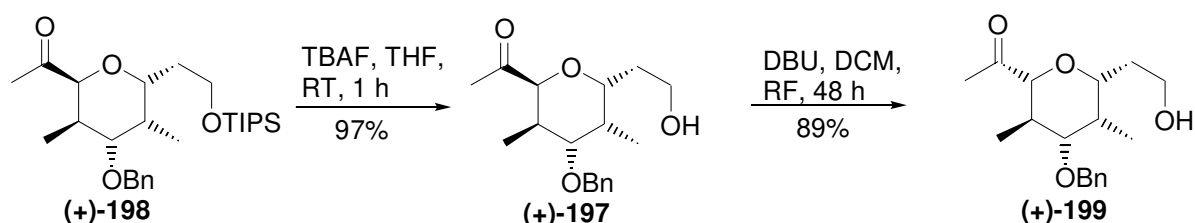
	Nitril	Reaktionsbedingungen*	Ausbeute (umsatzbereinigt)
1	Alkohol (+)- 195	MeMgBr, DCM, RT, 15 h	8%
2	Alkohol (+)- 195	MeMgBr, Toluol, RT, 2 h Ultraschall, 15 h	Zersetzung
3	Alkohol (+)- 195	MeMgBr, Benzol, RT, 2 h Ultraschall, 15 h	Zersetzung
4	TIPS-Ether (+)- 196	MeMgBr, Toluol, RT, 5 h Ultraschall, 15 h	76% (93%)

*Aufarbeitung: 1N HCl, 0.5-1 h

Tabelle 5.6.3

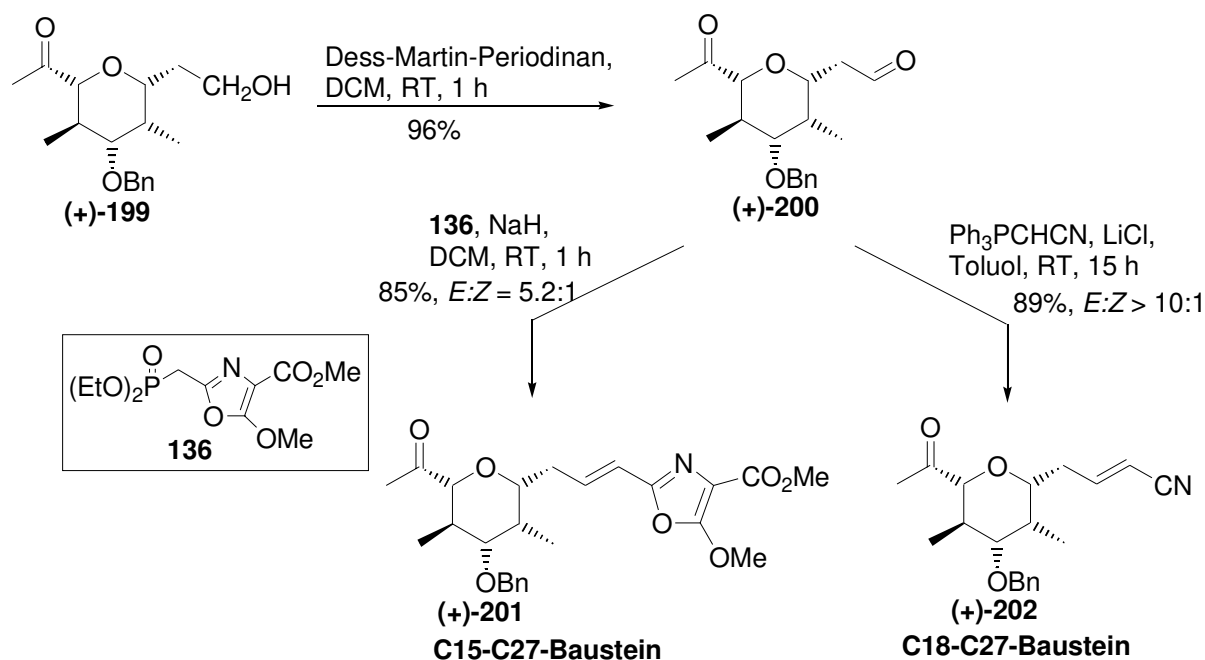
Im Gegensatz zu Nitril *rac*-**181** wurde mit Nitril (+)-**195** mit freier Alkoholfunktion nur eine sehr geringe Ausbeute erhalten (Tabelle 5.6.3). Es entstand in DCM ein schwer zu trennendes Produktgemisch. Weder in Toluol noch in Benzol oder durch Einsatz von Ultraschall konnte ein besseres Ergebnis erzielt werden (Einträge 1-3). Das Alkohol-geschützte Nitril (+)-**196**

reagierte nur in Toluol unter Einsatz von Ultraschall in 76%, umsatzbereinigt 93% (Eintrag 4). Interessanterweise epimerisierte die Acetylgruppe hier nicht spontan in die equatoriale Position. Nach Entschützen der Etherfunktion unter Standardbedingungen gelang die Epimerisierung von Keton (+)-**197** zu Keton (+)-**199** mit DBU in DCM unter Rückfluß in 89% Ausbeute mit einem Verhältnis *cis:trans* > 40:1 (GC-Kontrolle).



Schema 5.6.7

Es schloß sich nun die Oxidation des primären Alkohols (+)-**200** zum Aldehyd mit Dess-Martin-Periodinan in 96% an (Schema 5.6.8). Die Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Nitril (+)-**202** gelang in 89% mit einem *E/Z*-Verhältnis von > 10:1. Auch die HWE-Reaktion mit dem Oxazol **136**¹⁰³ verlief problemlos in 85% Ausbeute, aber in einem deutlich schlechteren *E/Z*-Verhältnis von 5.2:1.



Schema 5.6.8

Die Knüpfung der Doppelbindung ist in beiden Reaktionen deutlich selektiver als mit Modell-Aldehyd (+)-**192**. Bei dem Analogon stehen in der bevorzugten Konformation beide Methylgruppen axial. Dadurch kommt es zu starken 1,3-diaxialen Wechselwirkungen, so daß der Energieunterschied zu der ungünstigeren Konformation, in der die Substituenten in 2,6-Position axial stehen, geringer wird. Die stärkere Population der energetisch ungünstigeren Konformation führt zu einem stärkeren Flippen des Rings und damit vermutlich zu der geringeren Selektivität in der Wittig- bzw. HWE-Reaktion.

5.6.3 Zusammenfassung der C15-C27-Segmentsynthese und Diskussion

Nach der Generierung des racemischen Startmaterials 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** ergaben sich zwei mögliche Vorgehensweisen zur Gewinnung des monocyclischen THP-Systems.

Die symmetrische Spaltung der Doppelbindung durch eine Ozonolyse war am Modellsystem erfolgreich (Schema 5.3.6, S.41), scheiterte aber bei der Übertragung auf das Originalsegment, weil sich die diastereomeren Ketone nicht trennen ließen.

Der alternative Weg verlief über die asymmetrische Spaltung der C-C-Bindung über eine Hydroborierung und anschließende zweifache Oxidation.

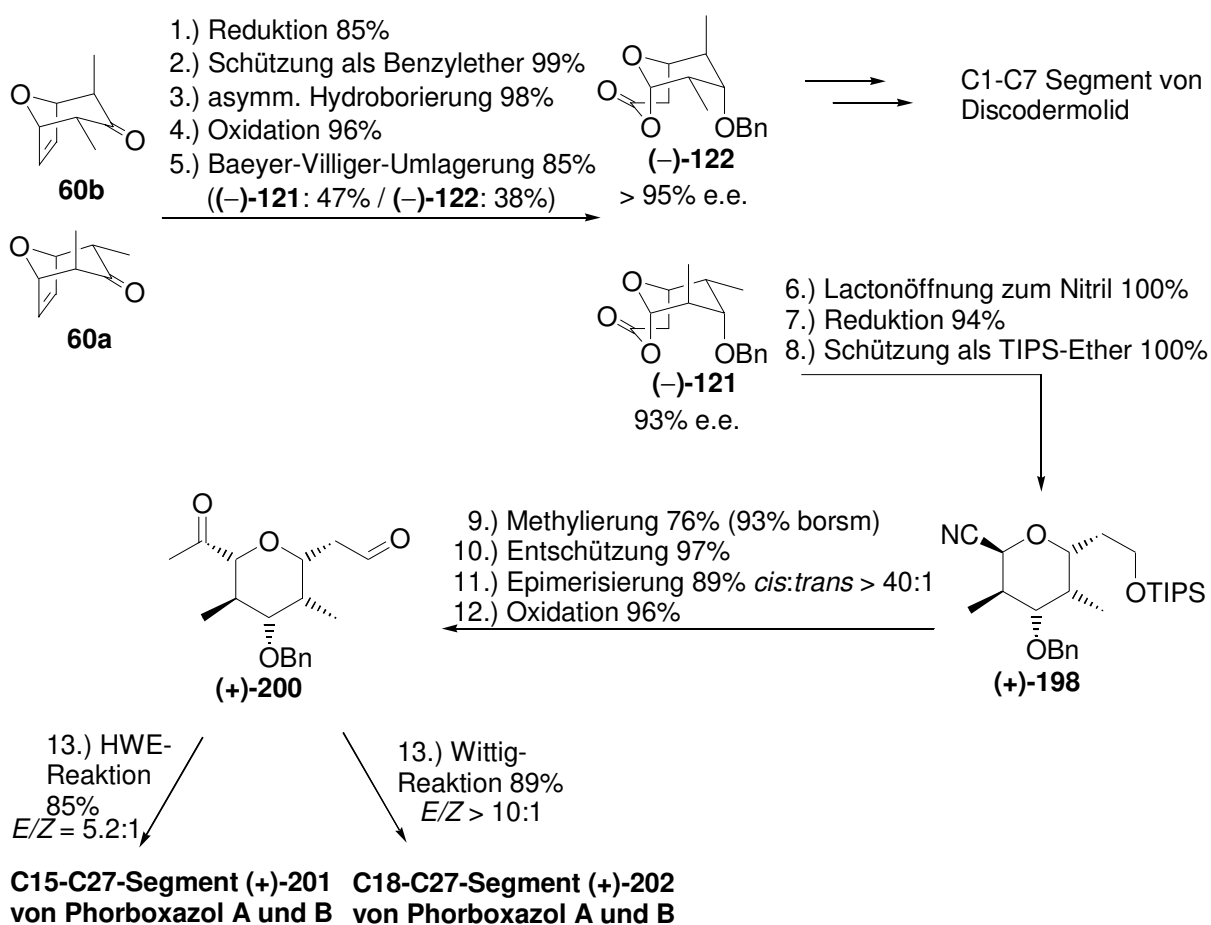
Dieser ebenfalls am Modellsystem entwickelte Weg (Schema 5.3.1, S.36; Schema 5.3.3, S.39) erwies sich für die Synthese des C15-C26-Segments (+)-**134** von Phorboxazol A und B als sehr wertvoll. Zunächst wurde das anomere Methylacetal (+)-**133** generiert (Schema 5.4.2, S.43),⁶⁹ das in sehr guten Ausbeuten in den C20-C26-Aldehyd (+)-**134** und in das C18-C26-Nitril (+)-**135** überführt werden konnte (Schema 5.4.6, S.46). Die Verlängerung zum C15-C26-Segment gelang in guten Ausbeuten im Zusammenarbeit mit P. Wolbers.^{104,105}

Als nächster Schritt wurde die Verlängerung zum C20-C27-Segment unter Aufbau des fünften Stereozentrums an C26 untersucht. Versuche zur Einführung der Acetylgruppe wurden sowohl elektrophil als auch nucleophil über ein anomeres Sulfon an Modellsystem **rac-154** durchgeführt, führten aber nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen. Deshalb wurden C-Glycosidierungen des Methylacetals **rac-99** vorgenommen.

Als Methode der Wahl stellte sich die nucleophile Öffnung des oxabicyclischen [3.3.1]Lactons (-)-**121** heraus. Es wurden verschiedene Lewisäuren, Lösemittel und Nucleophile untersucht. So konnte in ausgezeichneter Ausbeute eine Nitrilgruppe eingeführt werden, die in wenigen Schritten in eine Acetylgruppe überführt werden konnte. Die Verlängerung zum C18-C27-Segment (+)-**202** bzw. C15-C27-Segment (+)-**201** über eine Wittig- bzw. HWE-Reaktion gelang in exzellenter Ausbeute mit sehr guten Selektivitäten. Die Route ist in Schema 5.6.9 (siehe S.63) dargestellt.

Zusammenfassend gelang die Darstellung des C15-C27-Bausteins (+)-**201** der Phorboxazole A und B in 13 Stufen und einer Gesamtausbeute von 20% mit einem e. e. von >95% ausgehend von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60**. Bei Berücksichtigung des Konzepts des „Early Racemic Switch“ verdoppelt sich die Ausbeute auf 40%. Das C18-C20-Nitril (+)-**202** konnte in 21% („Early Racemic Switch“ 42%) in ebenfalls 13 Stufen erhalten werden. Bei 5 aufgebauten Stereozentren beträgt die Anzahl der Schritte pro Stereozentrum 2.6. Die Anzahl der Stufen ist konkurrenzfähig mit den bisher veröffentlichten Segmentsynthesen von Forsyth, Paterson, Pattenden, Williams und Smith III.

Die Darstellung des Oxazols über eine Rh(II)Acetat-Kupplung mit Diazodimethylmalonat ist mit dem Nachteil behaftet, daß ein 2,4,5-substituierter 1,3-Oxazolester gebildet wird, der noch zum 2,4-substituierten Oxazol reduziert werden muß. Dieser Schritt ist bisher nur in mäßigen Ausbeuten möglich. Ein Vorteil aber ist, daß mit der Reduktion des Oxazols im gleichen Schritt die Ketofunktion an C27 und der Ester an C15 ebenfalls reduziert werden und so eine Stufenersparnis eintritt. Es entstehen ein primärer und ein sekundärer Alkohol, die somit differenzierbar sind.



Schema 5.6.9

Zur direkten Darstellung eines 2,4-substituierten Oxazols wären zwei alternative Wege über die Darstellung der α,β -ungesättigten Carbonsäure aus dem C20-C27-Aldehyd **(+)-200** und Umsetzung mit einem α -Aminoalkohol möglich.

Zunächst wird das Hydroxyamid gebildet, das anschließend zu einem Oxazolin cyclisiert wird. Eine oxidative Aromatisierung liefert schließlich das 2,4-substituierte Oxazol.¹²⁶ Oder das Hydroxyamid wird zum Aldehyd oxidiert und in einem zweiten Schritt cyclisiert.¹²⁷ Beide Wege würden allerdings 5 lineare Stufen ausgehend von Aldehyd **(+)-200** beinhalten: HWE-Reaktion, Hydrolyse zur Carbonsäure, Amidbildung, Cyclisierung und Aromatisierung bzw. Oxidation und Cyclisierung. Außerdem müßte zuvor die Ketofunktion an C27 reduziert und geschützt werden. Für eine weitere Derivatisierung an C15 müßte schließlich auch der Ester in einem weiteren Schritt reduziert werden.

Die direkte Kupplung des Aldehyds **(+)-200** mit dem 2,4,5-substituierten Oxazolester **136** ergäbe nach Reduktion den gleichen Baustein in 2 Stufen (~41%). Trotz der mäßigen Ausbeute für die Reduktion des Oxazolesters ergibt dieser Weg eine höhere Gesamtausbeute als die Methode von Wipf an vergleichbaren Systemen (~35% ohne Reduktion des Esters)¹²⁸ und erfüllt auch die Forderung nach größtmöglicher Konvergenz.

¹²⁶ a) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 907; b) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1575

¹²⁷ a) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604; b) Diese Reaktionssequenz wurde von Forsyth zur Kupplung der Segmente verwendet, siehe Kapitel 3.1.1, S.8;

¹²⁸ a) Ref. 45, S. 15; b) Haustedt, L.-O. Universität Hannover, Dissertation in Vorbereitung

6 Glycosid-Mimetika

6.1 Einleitung

Die Synthese von C-Glycosiden und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese unter Ausnutzung der Diversität von Zuckern aus dem *chiral pool*¹²⁹ erweckt schon seit langem das Interesse organischer Synthesechemiker.¹³⁰ Entsprechend vielfältig sind die entwickelten Methoden. Diese können in vier unterschiedliche Strategien eingeteilt werden.¹³¹

a) Nucleophile Addition an anomere Carbokationen¹³² oder Lactone^{110,111}

Durch Lewisäuren wie z. B. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, SnCl_2 , SnCl_4 oder TiCl_4 können Carbokationen generiert werden, die durch ein Nucleophil abgefangen werden. Es entstehen bevorzugt *trans*-C-Glycoside. Anomere Lactone werden durch Grignard-Reagenzien oder Lithium-organische Reagenzien angegriffen. Die gebildeten Lactole können anschließend zu *cis*-C-Glycosiden reduziert werden.

b) Reaktion von Glycosylanionen mit Elektrophilen

Am anomeren Zentrum durch Phenylsulfonyl- und Nitrogruppen¹³³ oder Phosphoniumsalze substituierte Glycoside können elektrophil angegriffen werden. Anschließend wird der Substituent durch geeignete Methoden entfernt. So entsteht z. B. bei der Addition von Aldehyden an anomere Sulfone und der *in situ*-Reduktion mit LDBB das *cis*-C-Glycosid.¹¹² Ein Problem ist die als Konkurrenzreaktion auftretende β -Eliminierung.¹¹⁸

c) Reaktionen von Glycosylradikalen

Die radikalische C-C-Bindungsknüpfung am anomeren Zentrum verläuft stereoselektiv zum *trans*-Produkt.

¹²⁹ Der Begriff „chiral pool“ wurde von D. Seebach geprägt: Seebach, D.; Kalinowski, H.-O. *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1976**, *24*, 415. Diese Namensschöpfung wirft zwei Probleme auf. Zum einen handelt es sich um einen Pool *chiraler Bausteine*. Zum anderen müssen diese als einzelnes Isomer vorliegen. Es ist Ansichtssache, ob ein Racemat, also die 1:1-Mischung eines Bild/Spiegelbilds, d. h. von chiralen Molekülen, als chiral oder achiral betrachtet wird. Seebach selbst schlägt deshalb den Begriff EPC („enantiomerically pure compound“) vor. Zur weiteren Diskussion siehe: Ref. 152 und 162. Im Rahmen dieser Arbeit wird der allgemein gebräuchliche Ausdruck „chiral“ als Synonym für „enantiomerenrein“ und „chiral, nicht-racemisch“ benutzt. Die Bezeichnung „chiraler Pool“ steht für eine Gruppe chiraler Verbindungen.

¹³⁰ jüngste Beispiele in der F-Ring-Segmentsynthese von Spongistatin 1: a) Kary, P. D.; Roberts, S. M.; Watson, D.J. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 213; b) Kary, P. D.; Roberts, S. M.; Watson, D.J. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 217; c) Ref. 106, S.47

¹³¹ 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. ed., Harwood Amsterdam **1996**, 319.

¹³² a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383; b) Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4293; c) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763

¹³³ Baumberger, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2210

Ein z. B. aus dem anomeren Bromid erzeugtes Radikal liegt in einer Boot-artigen Konformation vor.¹³⁴ Die Addition von Acrylnitril erfolgt dann von der pseudo-equatorialen Seite, so daß nach dem erneuten Flippen der Substituent axial eingeführt wurde. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Glycalen.¹³⁵

d) Übergangsmetall-vermittelte Kupplungen¹³⁶

Pd(0)-katalysierte C-Glycosidierungen bedienen sich 1,2- oder 2,3-Anhydrozuckern, die einen π -Allylkomplex ausbilden können und anschließend nucleophil attackiert werden.

6.2 Neue *trans*-C-Glycoside als Zucker-Mimetika

Lange Zeit wurde der Nutzen von Kohlenhydraten in der Natur nur als Energiespeichermedium und Stützsystem gesehen.^{131e} Die große Zahl biologischer Polymere, in denen Kohlenhydrate und Proteine kovalent miteinander verknüpft sind, war bis Anfang der fünfziger Jahre noch nicht bekannt. Erst neuere Untersuchungen zeigten, daß Glycokonjugate aus Kohlenhydraten und Proteinen (Glucoproteine) ubiquitär unter anderem als Membranbestandteile vorkommen, ebenso wie Glucolipide.¹³⁷ Diese Zelloberflächen-Kohlenhydrate erfüllen wichtige Funktionen bei der Zellerkennung und Zellwechselwirkung in diversen biologischen Abläufen wie Entzündungsprozessen, Immunvorgängen und Metastasenbildung von Tumoren. Daher dienen Kohlenhydrate heute als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer pharmakologisch wirksamer Verbindungen. Von Vorteil sind die geringe Toxizität und Immunogenität. Nachteilig wirken sich die geringe Bioverfügbarkeit, die rasche Metabolisierbarkeit und die hohe Ausscheidungsrate aus.

Um die Resorption eines Pharmakons zu beschreiben, wurden von Lipinski einige empirische Regeln aufgestellt, die auf der systematischen und computergestützten Auswertung von etwa 2250 Verbindungen basieren, die in die klinische Phase II gelangten.¹³⁸

Lipinski's Rule Of Five:

Schlechte Resorption oder Permeation ist wahrscheinlicher, wenn:

- mehr als 5 Wasserstoffbrücken-Donoren vorhanden sind
- die Summe der Wasserstoffbrückenakzeptoren (N, O) größer als 10 ist
- das Molekulargewicht über 500 liegt
- der logP größer als 5 ist (Verteilungskoeffizient zwischen *n*-Octanol und Wasser)

Es gibt nur wenige oral verfügbare Verbindungsklassen, auf die diese Regeln nicht zutreffen. Es handelt sich dabei um Antibiotika, Antifungizide, Vitamine und Herzglycoside.

Durch die vielen Sauerstoffsubstituenten und die hohe Molekülmasse erfüllen Kohlenhydrate diese Bedingungen meist nicht. Daher ist es äußerst wichtig, Zucker-Mimetika zu entwickeln. Diese sollten eine geringere Molmasse, weniger polar und schlechter metabolisierbar sein. Hier eignen sich besonders Desoxy-C-Glycoside, die alle Punkte erfüllen. Interessant sind auch alkylierte Glycoside. Alkylgruppen beeinflussen durch ihren sterischen

¹³⁴ Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem.* **1983**, 95, 633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 622

¹³⁵ López, J. C.; Gómez, A. M.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3871

¹³⁶ a) Hayashi, M.; Kawabata, H.; Arikita, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1729; b) Brakta, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1890

¹³⁷ Schmidt, R. R. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213

¹³⁸ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3-25

Anspruch auch die Konformation, so daß hierüber neue Variationsmöglichkeiten gegeben sind.

6.2.1 Anomere Methylacetale und oxabicyclische [3.3.1]Lactone als Vorläufer

In Kapitel 5.5.3 und 5.5.4 wurden an anomeren Methylacetalen verschiedene Lewissäuren, Lösemittel und Nucleophile in Hinblick auf die Derivatisierung zu einer Acetylgruppe untersucht. Die Versuchsbedingungen konnten problemlos auf oxabicyclische [3.3.1]Lactone übertragen werden.

In einem Gemeinschaftsprojekt mit O. Gaertzen und P. Wolbers sollte die allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode an verschiedenen mono- bzw. didesoxygenierten und methylierten Methylacetalen **rac-99**, **133**, **205-208**, und oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen **rac-98**, **(-)-121**, **(-)-122**, **170**, **203**, **204**, **209** untersucht werden.¹³⁹ Lacton **210** mit einer *exo*-Doppelbindung am Ring und ein mit einem Oxazolester über eine *trans*-Doppelbindung verknüpftes Methylacetal **178** vervollständigten die Reihe (Abbildung 6.2.1).

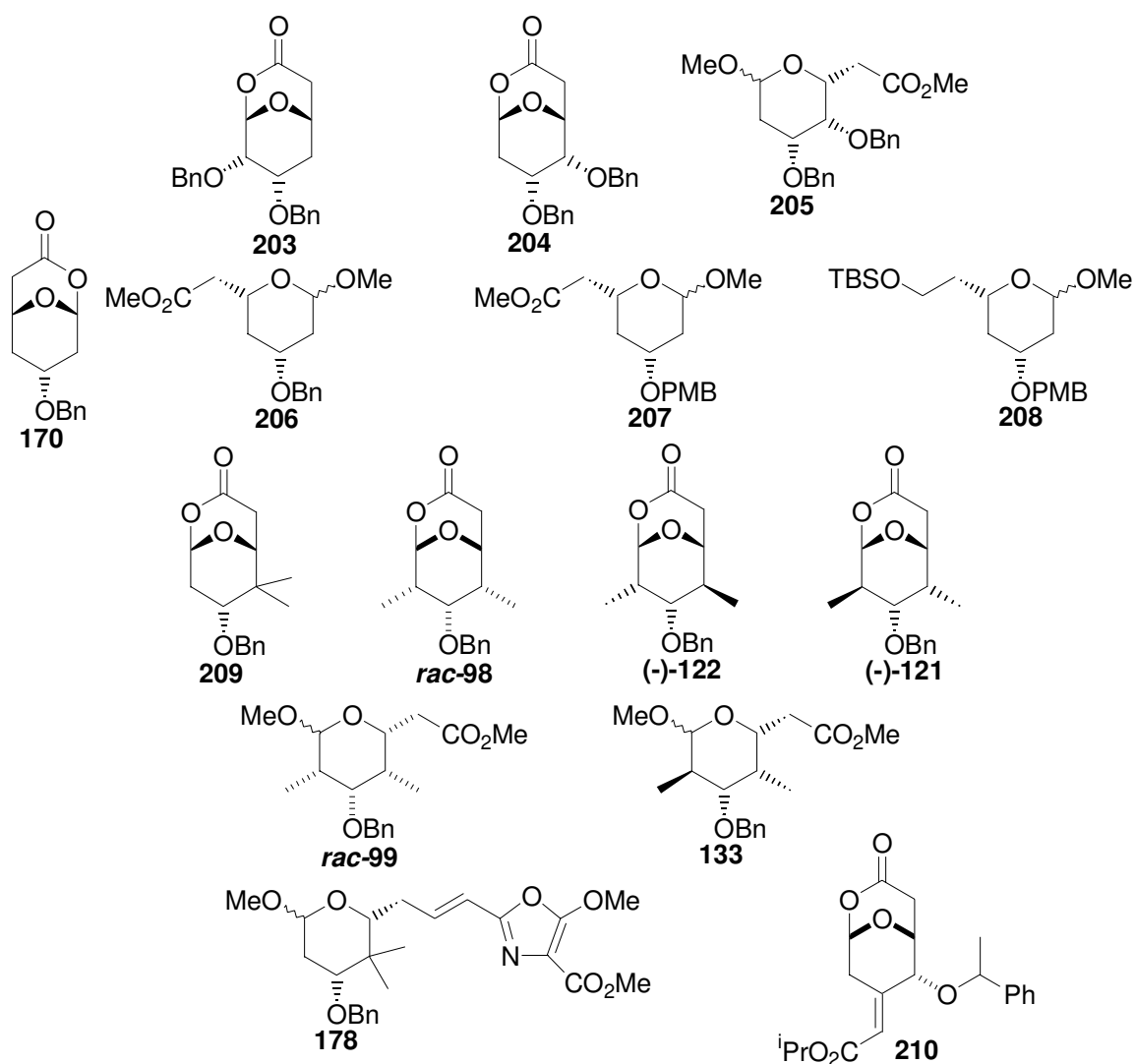


Abbildung 6.2.1

¹³⁹ a) Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett*, **1999**, 1041; b) Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6359

Im Gegensatz zu den in der Lewissäure-katalysierten C-Glycosidierung meist als Fluchtgruppe verwendeten anomeren Acetaten, Acetimidaten, Benzoaten, Arylthioethern und Sulfonen hat die hier verwendete Methoxygruppe eine eher schlechte Fluchtgruppenqualität. Dies zeigte sich auch daran, daß eine Umsetzung des Methylacetals *rac-99* mit dem milderen $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder auch in DCM als Lösemittel nicht gelang (siehe Kap. 5.5.3, S.52). Ebenso reichten katalytische Mengen an Lewissäure nicht aus, um eine vollständige Umsetzung zu bewirken. Die in Kapitel 5.5.3 entwickelten Versuchsbedingungen mit TMSOTf in Acetonitril führten aber zu sehr guten Ergebnissen bei der Einführung eines Nitril- oder Allylrests.

Die oxabicyclischen [3.3.1]Lactone können als verbrückte Acetate betrachtet werden und verfügen daher über eine „intramolekulare Fluchtgruppe“ (Abbildung 6.2.2). Diese besitzt ganz normale Fluchtgruppeneigenschaften, d. h. nach Lewissäure-Aktivierung erfolgt der Bindungsbruch am anomeren Zentrum. Durch die Verbrückung ist sie auch nach der C-Glycosidierung noch Bestandteil des Moleküls, was eine extreme Atomökonomie bedeutet. Die so erhaltenen Heptapyranuronsäuren und -ester stellen Homologe der entsprechenden Glucuronsäuren und -ester dar.



Abbildung 6.2.2

6.2.2 Mechanistische Betrachtungen

Die Desoxyverbindungen **170**, **203-208** sollten in ihrer Reaktivität denen der entsprechenden Glycoside stark ähneln und problemlos umsetzbar sein, wohingegen die Reaktion der komplexeren Verbindungen **178** und **210** Probleme bereiten könnte. In diesem Kapitel soll auf die im Rahmen dieser Arbeit umgesetzten Verbindungen *rac-98*, *rac-99*, **121**, **122**, **133** und **178** näher eingegangen werden.

Die eingesetzten dimethylierten Methylacetale und oxabicyclischen [3.3.1]Lactone sind in ihrer Konfiguration mit D-Mannose, D-Talose und D-Galactose identisch (Abbildung 6.2.3). Der sterische Anspruch der Methylgruppen ist aber im Verhältnis zu den Alkoxy-, Aryloxy- oder Acetoxygruppen der geschützten Zucker bedeutend größer. Die energetisch begünstigte equatoriale Position ist stark bevorzugt, was auch an den viel größeren A-Werten (~ 1.7 für CH_3) im Vergleich zu den Sauerstoffsubstituenten (~ 0.6 für OCH_3 , OAc) erkennbar ist.¹⁴⁰ Die eingesetzten Systeme sind wegen eventuell auftretender konformativer Unterschiede zu den Glycosiden besonders interessant.

¹⁴⁰ Hirsch, J. A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199

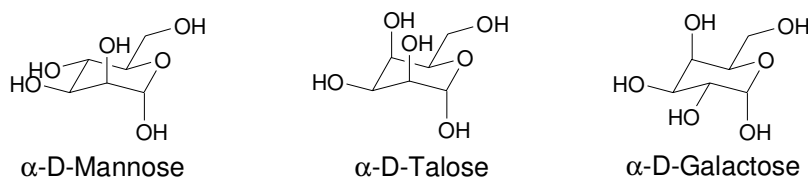
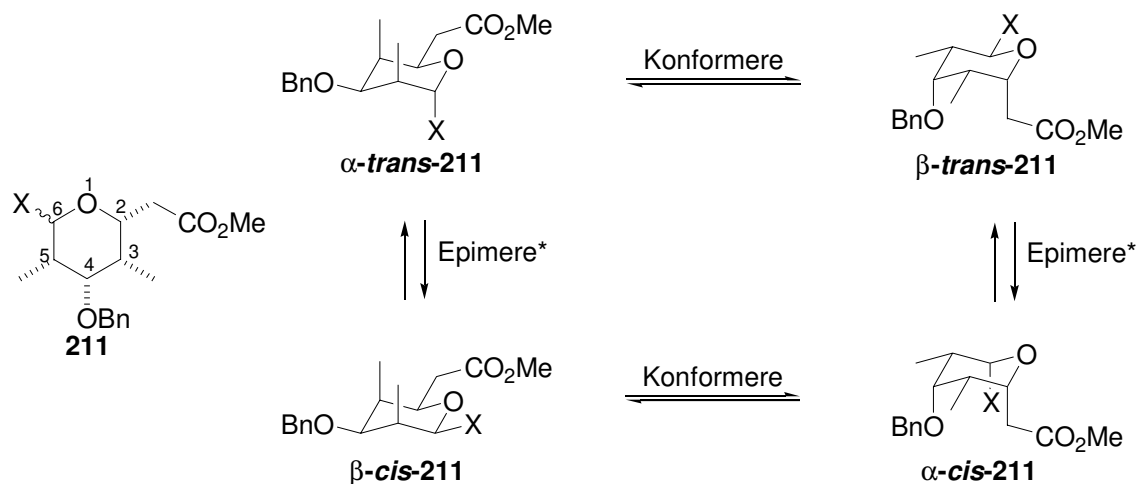


Abbildung 6.2.3

Bei der Talose-analogen Verbindung **211** könnte durch die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen der Methylgruppen bei einem axial eingeführten Rest R *ohne* die stabilisierende Wirkung des anomeren Effekts die Konformation vom α -Epimer α -*trans*-**211** bzw. α -*cis*-**211** zum β -Epimer β -*trans*-**211** bzw. β -*cis*-**211** flippen. Wie in Schema 6.2.1 erkennbar, reicht bei nicht eindeutig definierter Konformation auch die Angabe „ α oder β “ nicht aus, um die Konfiguration des Moleküls zu bestimmen. Erst der Zusatz *trans*- oder *cis*-C-Glycosid bestimmt die Konfiguration.

Die in der Zuckerchemie verwendeten Glycoside besitzen in der Regel eine eindeutige Vorzugskonformation. Deshalb kann durch die Angabe der Konfiguration am anomeren Zentrum durch den Zusatz α oder β auf die gesamte Konfiguration des Glycosids rückgeschlossen werden.

Bei den in dieser Arbeit verwendeten Systemen ist diese Zuordnung nicht eindeutig. Im Folgenden wird durch den Zusatz *cis* oder *trans* die Konfiguration festgelegt, und bei bekannter Konfiguration durch das Präfix α oder β die Konformation.



* Für X = OR : Anomere

α und β beziehen sich jeweils auf C6

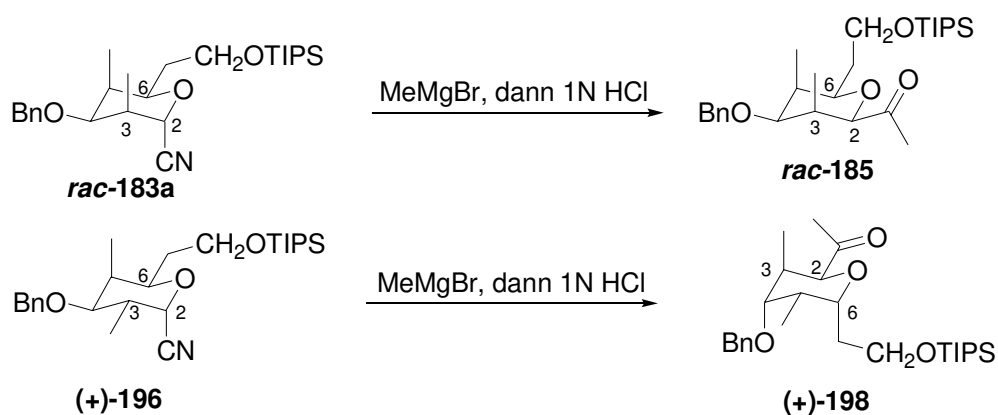
cis und *trans* beziehen sich jeweils auf C2 und C6

Schema 6.2.1

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die in Kapitel 5.6.1 beschriebene Reaktion des anomeren Nitrils *rac*-**183a** (Konformation entsprechend α -*trans*-**211**) zum Methylketon *rac*-**185** (Konformation entspricht β -*cis*-**211**) (Schema 6.2.2).¹⁴¹ Die Acetylgruppe epimerisiert in die equatoriale Position, wodurch auch die ungünstige 2,3-diaxiale Anordnung aufgehoben

¹⁴¹ Die Konformationen wurden durch 500 MHz-Noesy-Spektren bestätigt.

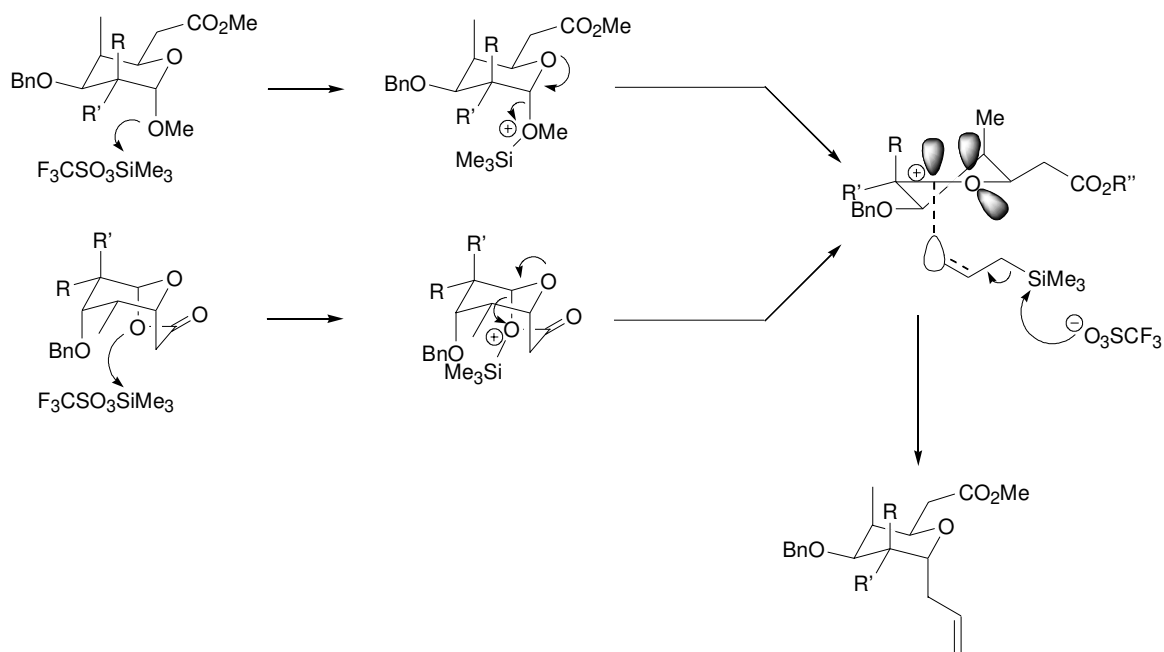
wird. Die 1,3-bisaxiale Anordnung der Methylgruppen ist weniger ungünstig als die der sterisch anspruchsvolleren Reste an C2 und C6. Das entsprechende C3-epimere Nitril **(+)-196** hingegen besitzt diese Triebkraft nicht. Der A-Wert der Acetylgruppe (~1.2) reicht hier aus, um die Konformation von α -*trans*-**211** zu β -*trans*-**211** flippen zu lassen. Um die entsprechende 2,6-*cis*-Anordnung der Substituenten zu erhalten, mußte mit Base epimerisiert werden (siehe Kap. 5.6.2, S.60).



Schema 6.2.2

Ein ebenfalls zu untersuchender Aspekt ist die 2,6-*trans*-Selektivität. Nimmt man für die Lactonöffnung einen späten, S_N1 -ähnlichen Übergangszustand an, so sollte sich die Selektivität bei Verwendung des Methylacetals oder des Lactons nicht unterscheiden. Allein die Reaktivität des Lactons durch die bessere Fluchtgruppe sollte größer sein.

Die Auswirkung der benachbarten Methylgruppe an C3 auf die Selektivität könnte bei Betrachtung des Mechanismus eine Rolle spielen (Schema 6.2.3).



Schema 6.2.3

Nach Angriff der Lewissäure wird durch Abspaltung der Methoxygruppe bzw. durch Öffnung des Lactons ein Carbokation generiert, das durch ein freies Elektronenpaar des benachbarten Sauerstoffs stabilisiert wird. Dieses wird vom Nucleophil (z. B. Allylsilan) von der α -Seite des Rings angegriffen. Zum einen wird die β -Seite vom pseudoaxial stehenden Rest R (R = Me, H) an C3 abgeschirmt, zum anderen überlappt das leere p-Orbital besser auf der α -Seite mit einem freien Elektronenpaar des Sauerstoffs. Für R = H und R' = Me ist die Unterseite stark abgeschirmt, dann könnte auch das β -Anomer verstärkt gebildet werden. Für das dimethylierte System mit zwei axialen Methylgruppen könnte aufgrund der größeren konformativen Flexibilität die Selektivität sinken.

Um Aufschluß über die sterischen und elektronischen Verhältnisse zu erhalten, wurden für die Versuche 3 Nucleophile ausgewählt: TMSCN, Allyltrimethylsilan und (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan.¹⁴² Während das Nitril noch einen ausgeprägten anomeren Effekt besitzen sollte, könnte das schlanke Nucleophil Allylsilan schon ein Flippen der Konformation bewirken. Das durch Angriff des Silylketenacetals gebildete neopentylische Zentrum sollte dann bevorzugt equatorial liegen. Durch die große sterische Hinderung könnte ein Angriff von der α -Seite bei α -ständiger Methylgruppe an C3 erschwert werden.

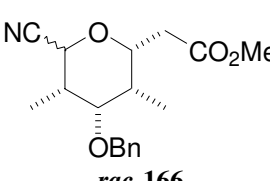
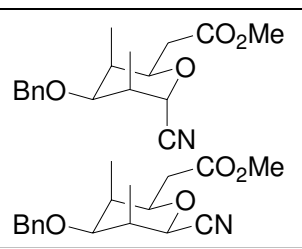
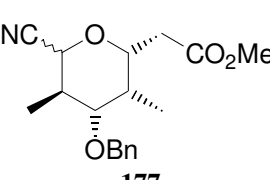
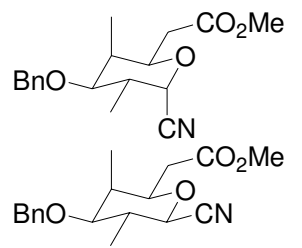
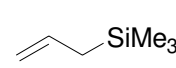
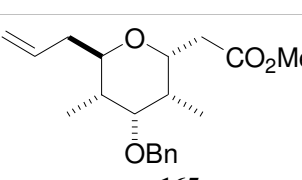
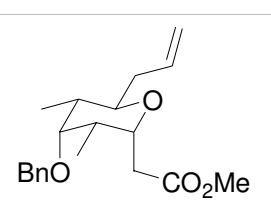
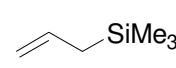
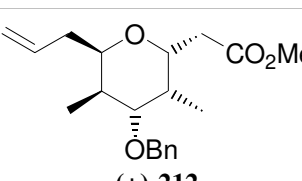
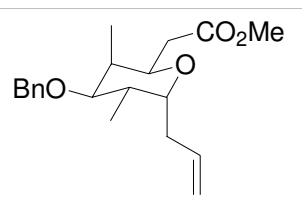
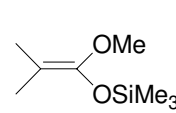
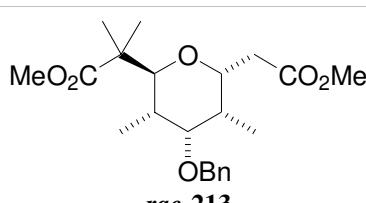
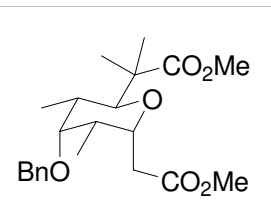
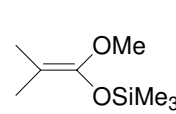
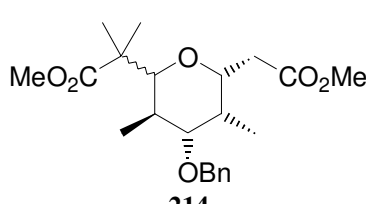
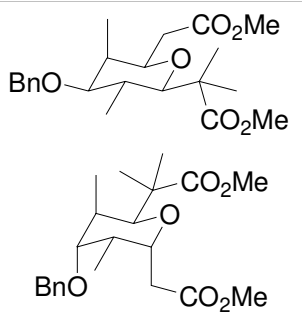
6.2.3 Methylacetale in der TMSOTf-katalysierten C-Glycosidierung

Die Einführung des Nitrils gelang in sehr guten Ausbeuten von 85% bzw. 90% (Tabelle 6.2.1, Einträge 1,2). Mit dem Talose-Analogon **rac-99** entstand ein sehr viel größerer Anteil des β -*cis*-Anomers, was durch die Aufhebung der 2,3-bisaxialen Anordnung zu erklären ist. Diese Triebkraft ist bei Methylacetal **133** nicht vorhanden.

Das Allylsilan reagierte in 83% und 96% mit den beiden Methylacetalen **rac-99** und **133** (Einträge 3,4). Im Vergleich zum Cyanid ist kein anomerer Effekt mehr vorhanden. Dies bewirkt beim Talose-Analogon **rac-165** ein Flippen der Konformation, so daß nun die beiden Methylgruppen und der Allylrest in der equatorialen Position liegen. Das Galactose-Analogon (+)-**212** hingegen zeigte im 400 MHz ¹³C-NMR-Spektrum Koaleszenz. Die Signale für die Ring-Kohlenstoffatome C2, C4 und C6 sind extrem verbreitert.

In der Reaktion des Talose-Analogon **rac-99** mit dem Silylketenacetal wird in sehr guter Ausbeute von 96% das 2,6-*trans*- β -Epimer **rac-213** erhalten (Eintrag 5). Der große neopentylische Rest fungiert als konformativer Anker und liegt equatorial, ebenso bei dem Diester **214** (Eintrag 6). Hier liegt interessanterweise ein Epimerengemisch α -*trans* : β -*cis* = 1:1.3 zugunsten des β -*cis*-Epimers vor. Das sterisch sehr anspruchsvolle Nucleophil greift das Sauerstoff-stabilisierte Carbeniumion bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten aber elektronisch ungünstigeren β -Seite an, da die α -Seite von der quasi equatorial stehenden Methylgruppe abgeschirmt wird. Die Ausbeute ist deshalb mit 46% sehr schlecht.

¹⁴² Rasmussen, J. K. *Synthesis*, **1977**, 91

	Methyl- acetal	Nucleophil	Produkt	Konformation	[%] trans:cis
1	<i>rac</i> -99	TMSCN	 <i>rac</i> -166		85 2:1
2	133	TMSCN	 177		90 5:1
3	<i>rac</i> -99		 <i>rac</i> -165		71
4	133		 (+)-212		83
5	<i>rac</i> -99		 <i>rac</i> -213		96
6	133		 214		46 1:1.3

Versuchsbedingungen: Nucleophil, 3-5 eq, MeCN, 0.4 M, -40°C, dann TMSOTf, 1eq, -40°C→0°C, 1-3 h

Tabelle 6.2.1

Die Umsetzung des komplexeren Glycosids **178** gelang ebenfalls problemlos mit allen 3 Nucleophilen. Mit TMSCN bildeten sich Epimere im Verhältnis α -trans : β -cis = 9:1. Zum einen wird die β -Seite durch den Oxazolrest stärker abgeschirmt, zum anderen ist dadurch das System konformativ stabiler, was die sehr gute Selektivität erklärt. Auch bei Ester (+)-**196**

flippt wieder der Ring, so daß die Esterfunktion equatorial liegt, der Allylrest und das Nitril stehen axial, hier orientiert sich der Oxazolrest equatorial.

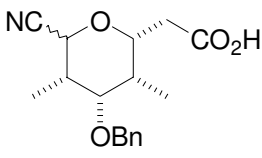
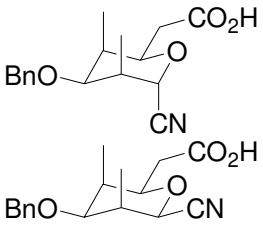
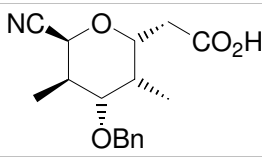
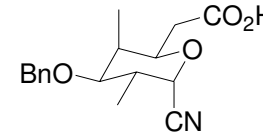
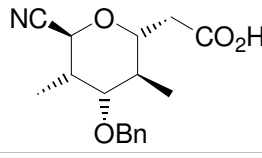
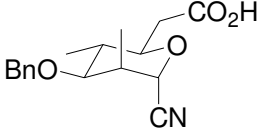
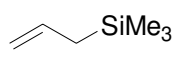
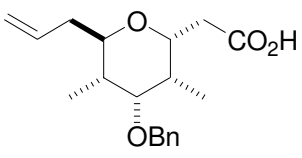
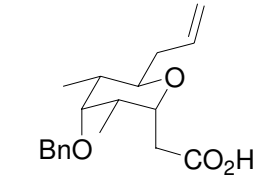
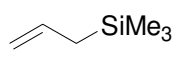
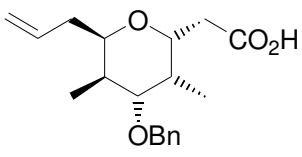
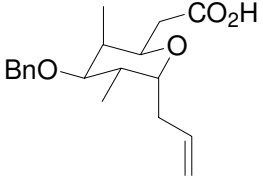
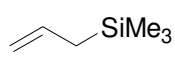
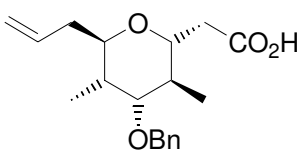
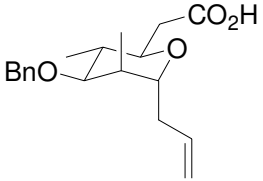
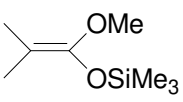
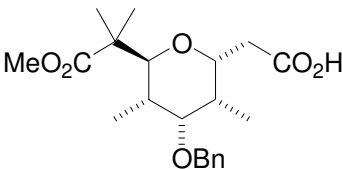
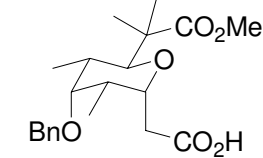
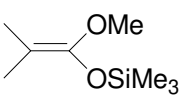
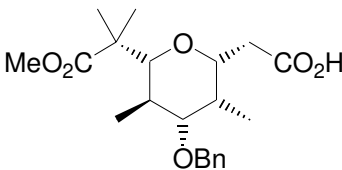
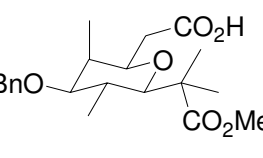
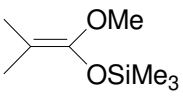
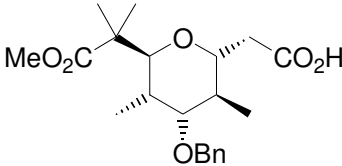
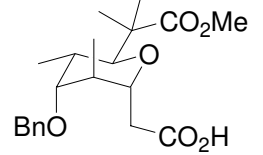
	Methylacetal	Nucleophil	Produkt	[%] trans:cis
1		TMSCN		70 9:1
2				73
3				78

Versuchsbedingungen: Nucleophil, 3-5 eq, MeCN, 0.4 M, -40°C, dann TMSOTf, 1eq, -40°C→0°C, 1-3 h

Tabelle 6.2.2

6.2.4 Lactone in der TMSOTf-katalysierten C-Glycosidierung

Die Einführung der Cyanidgruppe gelang in exzellenter Ausbeute von 90%-100% (Tabelle 6.2.3, Einträge 1-3). Mit dem Talose-Analogen *rac*-**98** entstanden Epimere im Verhältnis α -*trans* : β -*cis* = 2.5:1, während die Nitrile des Galactose- und Mannose-Analogons (-)-**121** und (-)-**122** epimerenrein gebildet wurden. Auch hier ist die 2,3-diaxiale Anordnung ungünstiger. Bei der Umsetzung des Lactons (-)-**122** wurde erstaunlicherweise kein β -Anomer erhalten, obwohl auch hier eine 2,3-diaxiale Anordnung vorliegt. Das Allylsilan ergab immer noch sehr gute, aber leicht unter denen des TMSCN liegende Ausbeuten (Einträge 4-6). Auch die Talose-analoge Säure *rac*-**173** flippt in ihrer Konformation, so daß der Allylrest in der β -Position liegt. Das Galactose-Analogen (+)-**218** zeigte im 400 MHz ^{13}C -NMR Koaleszenz. Die Signale für die Ring-Kohlenstoffatome C2, C4 und C6 sind extrem verbreitert. Die Allylgruppe des C-Glycosids (+)-**219** steht ebenfalls bevorzugt axial. Daß trotzdem die β -*trans*-Konformation eine erhöhte Population aufweist, ist im ^1H -NMR an den um etwa 2 Hz geringeren Kopplungskonstanten für die axial-axial Kopplungen abzulesen.

Lacton	Nucleophil	Produkt	Konformation	[%] trans:cis
1 <i>rac</i> -98	TMSCN	 <i>rac</i> -172		96 2.5:1
2 (-)-121	TMSCN	 (+)-176		100
3 (-)-122	TMSCN	 (-)-217		90
4 <i>rac</i> -98		 <i>rac</i> -173		83
5 (-)-121		 (+)-218		86
6 (-)-122		 (+)-219		95
7 <i>rac</i> -98		 <i>rac</i> -220		98
8 (-)-121		 (+)-221		95 1:4
9 (-)-122		 (+)-222		76

Versuchsbedingungen: Nucleophil, 3-5 eq, MeCN, 0.4 M, -40°C, dann TMSOTf, 1eq, -40°C→0°C, 1-3 h

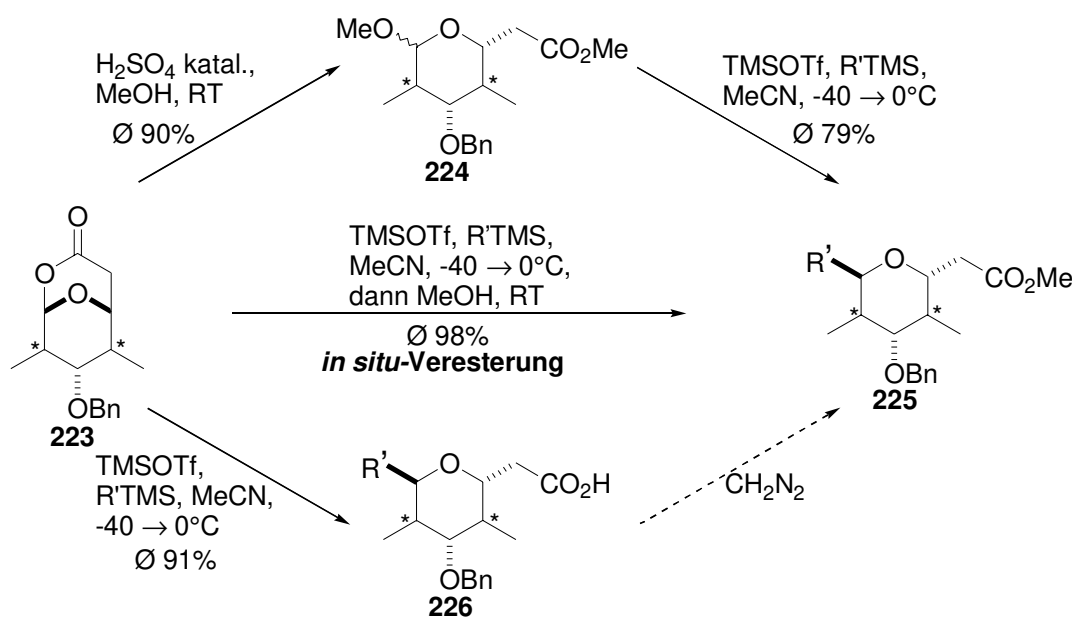
Tabelle 6.2.3

Die Einführung der Esterfunktion gelang bei allen 3 Zucker-Analoga, wobei mit 95% und 98% für die Umsetzung der Lactone **rac-98** und (-)-**121** hervorragende Ausbeuten erzielt wurden (Einträge 7-9). Nur Lacton (-)-**122** ergab eine etwas geringere Ausbeute von 76%. In allen 3 Fällen liegt die sterisch anspruchsvollere Esterfunktion equatorial. Bei dem Galactose-Analogon (-)-**121** wird als Hauptprodukt die Bildung des β -*cis*-Produkts (+)-**221** in einem Verhältnis α -*trans* : β -*cis* = 1 : 4 beobachtet. Das Nucleophil greift also von der stereoelektronisch ungünstigeren, aber sterisch weniger gehinderten β -Seite an.

Schließlich gelang die Öffnung der Lactone in noch besseren Ausbeuten von durchschnittlich 91% und mit noch besseren Selektivitäten. Die Methylacetale konnten im Vergleich in durchschnittlich 79% umgesetzt werden. Ein weiterer Vorteil ist die Ersparnis der sauren Methanolyse der Lactone bei der Derivatisierung zu *trans*-C-Glycosiden und der damit verbundenen Ausbeuteverluste. Nachteilig allerdings wirkt sich aus, daß die Säuren im Verhältnis zu den Estern schwerer zu isolieren sind und vor der weiteren Derivatisierung der Verbindung erst geschützt werden müssen. Eine Ausnahme bildet hier die Reduktion der Säurefunktion in Gegenwart des Nitrils bei der Synthese des C15-C27-Segments der Phorboxazole A und B. Eine Reduktion des Methylesters **rac-166** in Gegenwart der Cyanogruppe gelang nicht (siehe Kapitel 5.6.1, S.56).

6.2.5 C-Glycosidierung von Lactonen mit *in situ*-Veresterung

Ein neuer Weg ist die C-Glycosidierung der oxabicyclischen [3.3.1]Lactone **223** mit einer anschließenden *in situ*-Veresterung.^{139b} Zu dieser Methode führte die Tatsache, daß bei der sauren Methanolyse als Katalysator und wasserbindendes Mittel konz. Schwefelsäure zugesetzt wird. Eine ebensolche Wirkung hätte auch Trifluormethansulfonsäure. Bei der Zugabe von Methanol zu dem Reaktionsgemisch nach der C-Glycosidierung wird Trifluormethansulfonsäure frei, die anschließend die Veresterung katalysiert.



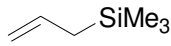
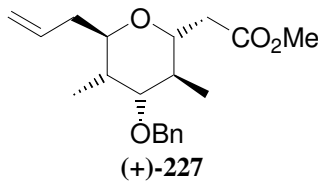
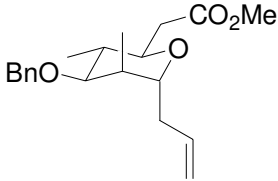
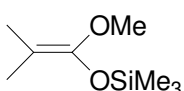
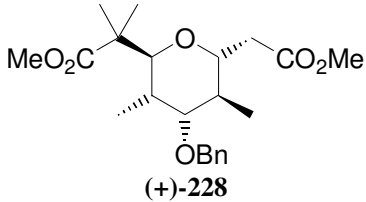
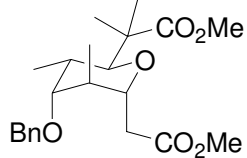
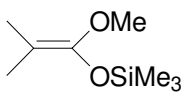
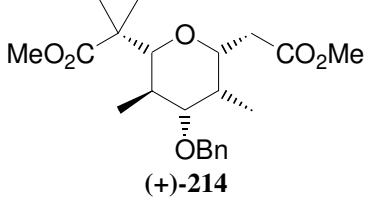
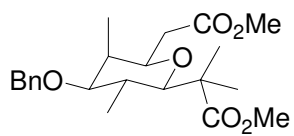
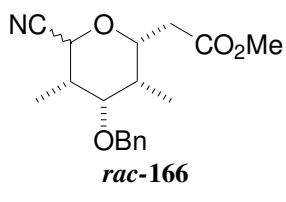
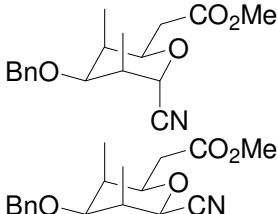
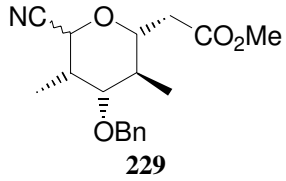
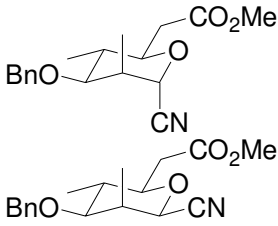
\emptyset : durchschnittliche Ausbeute der durchgeführten Versuche

Schema 6.2.4

Die Methode verbindet die exzellenten Ausbeuten der Lactonöffnung mit der einfachen

Isolierung des Methylesters **225**. Zudem wird eine Stufe gespart. Dadurch konnten die Ausbeuten noch einmal auf durchschnittlich 98% gesteigert werden (Schema 6.2.4).

Bei dem allylierten Mannose-Analogon (+)-**227** wurde eine Ausbeute von 97% erzielt (Tabelle 6.2.4, Eintrag 1). Im $^1\text{H-NMR}$ wurden um etwa 2 Hz geringere Kopplungskonstanten für die axial-axial Kopplungen festgestellt. Die Allylgruppe des C-Glycosids (+)-**227** steht bevorzugt axial, wobei aber die β -Konformation mit equatorial orientierter Allylgruppe eine erhöhte Population aufweist.

Lacton	Nucleophil	Produkt	Konformation	[%] trans:cis
1 (-)- 122				97
2 (-)- 122				97
3 (-)- 121				95 1:10
4 <i>rac</i> - 98	TMSCN			100 2.5:1
5 (-)- 122	TMSCN			99 2:1

Versuchsbedingungen: Nucleophil, 3-5 eq, MeCN, 0.4 M, -40°C , TMSOTf, 1eq, $-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1 h, dann MeOH, RT, 15 h

Tabelle 6.2.4

Auch die Umsetzung mit dem Silylketenacetal gelang in hervorragender Ausbeute von 97% (Eintrag 2). Das Nucleophil greift von der α -Seite an, der große quasi neopentylische Rest bewirkt aber ein Flippen der Konformation. Erstaunlich ist die Selektivität in der Reaktion des Galactose-Analogons (+)-**121** mit dem Silylketenacetal (Eintrag 3). Das β -*cis*-C-Glycosid

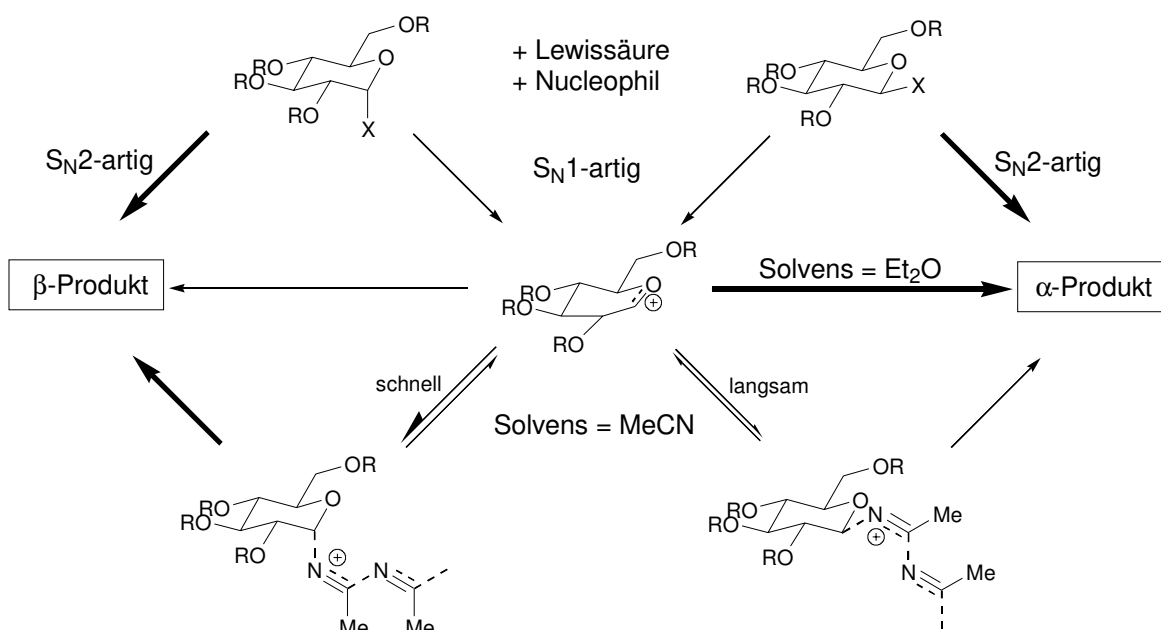
entstand fast ausschließlich in 95% Ausbeute (α -*trans* : β -*cis* = 1:10).

Die Nitrile **rac-166** und **229** wurden quantitativ synthetisiert. Das Anomerenverhältnis liegt bei α -*trans* : β -*cis* = 2.5 : 1 bzw. 2 : 1. Im Vergleich zu dem Galactoseanalogon (Tabelle 6.2.1, Eintrag 2 und Tabelle 6.2.3, Eintrag 2) mit einer equatorialen Methylgruppe an C3 ist der Anteil an β -*cis*-Anomer aber höher.

6.2.6 Lösemittelleffekte

Da die Verwendung von DCM als Lösemittel wie erwähnt nur zu Eliminierungsprodukten führte, wurden die Reaktionen in Acetonitril durchgeführt. Dabei konnte der Nitrileffekt nicht beobachtet werden. Es wurden fast ausschließlich die 2,6-*trans*-Produkte erhalten.

Bei Verwendung von Acetonitril als Solvens kann dies die anomere Position am Carbokation einnehmen, so daß der nucleophile Angriff nur von der β -Seite erfolgen sollte. Die Verwendung von Diethylether sollte wegen des inversen anomeren Effekts zum α -Anomer führen (Schema 6.2.5).



Schema 6.2.5

Bei der Darstellung von O-Glycosiden aus Galactosyl- oder Glucosylderivaten nach der Trichloracetimidatmethode¹⁴³ entsteht in guten Selektivitäten das β -Anomer, unabhängig von der Konfiguration des Acetimidats.¹⁴⁴ Bei Verwendung eines benzylgeschützten Mannose-Trichloracetimidats unter gleichen Bedingungen wurde allerdings ein 1:1-Anomerengemisch erhalten.^{144a} Der Einfluß der benachbarten bei Galactose und Glucose α -ständigen Aryloxyfunktion könnte also ebenfalls einen Einfluß auf die Selektivität haben.¹⁴⁵ Dies wird dadurch unterstützt, daß auch mit veränderter Fluchtgruppe ein Mannose-Derivat das

¹⁴³ Zur Darstellung von Trichloracetimidaten: Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763

¹⁴⁴ a) Schmidt, R. R.; Behrendt, M.; Toepfer, A. *Synlett*, **1990**, 694; b) Vankar, Y. D.; Vankar, P. S.; Behrendt, M. Schmidt, R. R. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9985

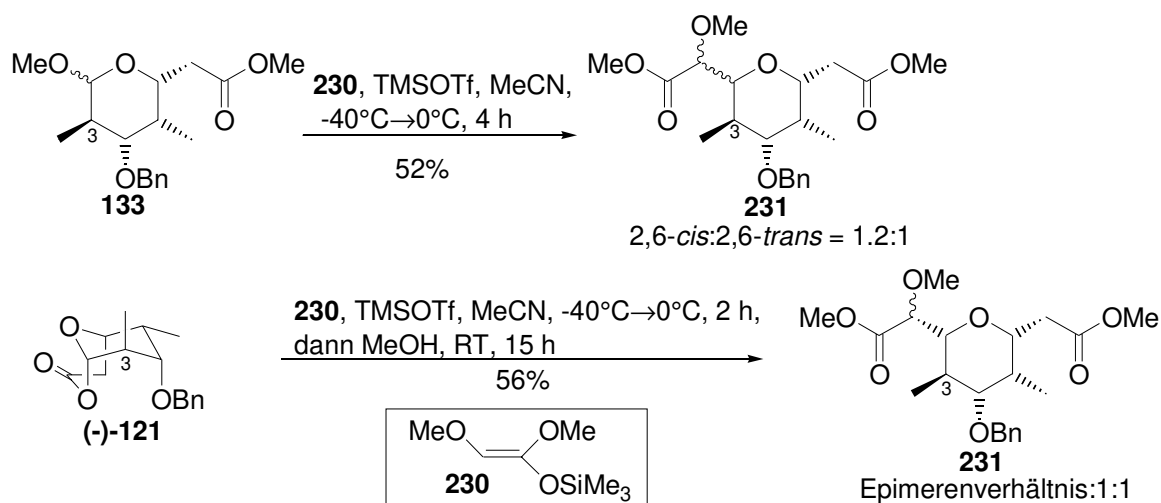
¹⁴⁵ Bei einem dem anomeren Zentrum benachbarten α -ständigen Iod-Substituenten entstehen nahezu ausschließlich β -O-Glycoside, bei β -ständigem Iod-Substituenten α -O-Glycoside: a) Roush, W. R.; Gung, B. W.; Bennett, C. E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 891; b) Roush, W. R.; Narayan, S. *Org. Lett.* **1999**, 1, 899

α -Anomer, das Glucose-Derivat das β -Anomer ergab.¹⁴⁶ Bei Verwendung von Silberperchlorat und Glucosederivaten in MeCN entstand sogar hauptsächlich das α -Anomer,¹⁴⁷ ebenso bei der Umsetzung mit C-Nucleophilen wie TMSCN und Allylsilan und $ZnCl_2$ bzw. TMSOTf als Lewisäure in Acetonitril.¹⁴⁸

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß der Nitrileffekt sich sehr gut bei der Verwendung von Galactose- oder Glucosederivaten zur Darstellung von O-Glycosiden ausnutzen läßt. Im Rahmen dieser Arbeit ließ er sich nicht nachweisen. Aber auch bei den in dieser Arbeit verwendeten Galactosylanaloga wurde bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Nucleophile das β -Anomer ausschließlich oder als Hauptprodukt erhalten. Mit den schlanken Nucleophilen Allylsilan und TMSCN erfolgte der Angriff jeweils von der α -Seite.

6.2.7 Weitere Derivatisierungen

Von der Methylgruppe an C3 geht eine Lenkung zugunsten des nucleophilen Angriffs von der β -Seite aus. In der Reaktion des Methylacetals **133** oder Lactons (-)-**121** mit dem Silylketenacetal **230** werden 2 neue Stereozentren aufgebaut. Es war daher interessant, ob auch eine Lenkung der Methoxygruppe eintreten würde. Unter den Standardbedingungen wurden die beiden Galactose-Analoga (-)-**121** und **133** mit Silylketenacetal **230** umgesetzt (Schema 6.2.6).



Schema 6.2.6

Bei Verwendung von Methylacetal **133** entstand ein Gemisch aus 4 diastereomeren Produkten **231**. Das Verhältnis der 2,6-cis/trans-Isomere betrug 1.2:1. Der Effekt auf die Methoxygruppe war gering, die jeweiligen Epimere entstanden in ungefähr gleichem Verhältnis. Mit Lacton (-)-**121** entstanden nur die epimeren Ether **231** mit 2,6-cis-Konfiguration in etwa gleichem Verhältnis. Der Effekt der Methylgruppe reicht also für einen diastereofacialen Angriff nicht aus.

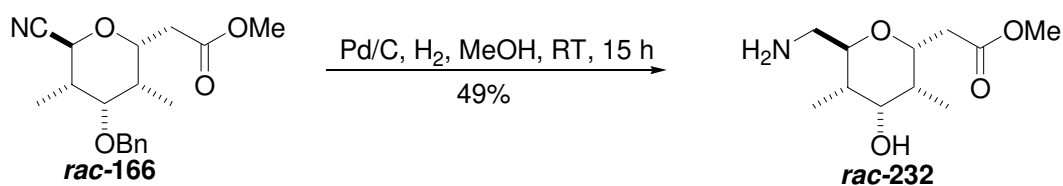
In Kapitel 5.6.1 wurde schon auf die Derivatisierung der Nitrile eingegangen. Dabei wurde die Nitrilgruppe in ein Keton oder einen Aldehyd überführt. Eine weitere Möglichkeit bietet

¹⁴⁶ Scheffler, G.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1319

¹⁴⁷ Schmidt, R. R.; Rücker, E.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1421

¹⁴⁸ Hoffmann, M. G.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2403

die Reduktion zum Amin.¹⁴⁹ Nach Hydrierung des Nitrils **rac-166** wurde das Amin **rac-232** in 49% erhalten, wobei keine Optimierung der Ausbeute vorgenommen wurde. Für die Generierung pharmakologisch aktiver Verbindungen ist eine Aminofunktion sehr interessant.



Schema 6.2.7

Es handelt sich bei Verbindung **rac-232** um einen 1,2-Aminozucker. Dieser Versuch soll nur eine der vielen Möglichkeiten aufzeigen, die sich ausgehend von den dargestellten *trans*-C-Glycosiden bieten.¹⁵⁰

6.2.8 Zusammenfassung und Bewertung

Mit den in Kapitel 5.5.3 und 5.5.4 entwickelten Reaktionsbedingungen konnten die Zucker-Analoga von Mannose, Galactose und Talose, die Methylacetale **rac-99** und **133** sowie die oxabicyclischen [3.3.1]Lactone **rac-98**, (-)-**121** und (-)-**122** mit drei verschiedenen Nucleophilen umgesetzt werden.

Die TMSOTf-vermittelte C-Glycosidierung von Methylacetalen ergab sowohl gute Ausbeuten als auch gute Selektivitäten. Eine manchmal in der Literatur beschriebene Umschüttung und Überführung in reaktivere anomere Fluchtgruppen ist bei den hier dargestellten C-Glycosiden überflüssig.¹⁵¹ Noch bessere Ausbeuten wurden mit den oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen erhalten, die eine verbrückte Acetateinheit als Fluchtgruppe besitzen.

Die Entwicklung der *in situ*-Veresterung mit Methanol ermöglichte die Umsetzung zum C-Glycosid und Schützung der Säure in einem Ein-Topf-Verfahren. Dieses Verfahren erspart nicht nur eine Stufe, sondern geht auch mit einer Ausbeutesteigerung einher.

Mit den Talose-Analoga **rac-98** und **rac-99** ergaben sich interessante konformative Effekte. Bei der Einführung des Allyl- oder Esterrests (kein anomerer Effekt) flippte der Ring, so daß die ungünstige 1,3-bisaxiale Anordnung der Methylgruppen aufgehoben wurde.

In der Reaktion der Galactose-Analoga (-)-**121** und **133** kehrte sich die Selektivität um, mit Lacton (-)-**121** wurden die *cis*-C-Glycoside selektiv gebildet. Das Nucleophil greift hier von der stereoelektronisch ungünstigeren, aber sterisch weniger gehinderten β -Seite an. Eine Lenkung der benachbarten Methoxygruppe von Diester **231** durch die Methylgruppe an C3 gelang aber nicht (Schema 6.2.6).

Durch die Reduktion des Nitrils zum Amin wurde der Zugang zu 1,2-Aminoalkoholen aufgezeigt.

¹⁴⁹ a) Caluwe, P.; Majewicz, T. G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3410; b) Bredereck, H.; Simchen, G.; Traut, H. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3664

¹⁵⁰ Dieses Projekt wird fortgeführt von: Hartung, I. Diplomarbeit in Vorbereitung, Universität Hannover **1999**

¹⁵¹ a) Shiozaki, M.; Mochizuki, T.; Wakabayashi, T.; Kurakata, S.-I.; Tatsuta, T.; Nishilima, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7271 b)

7 Der „Early Racemic Switch“: Vom Racemat zum synthetischen chiralen Pool

7.1 Einleitung

Enantiomerenreine Verbindungen und mit ihnen die Entwicklung neuer asymmetrischer Synthesen sind nicht nur von akademischem Interesse für den synthetisch arbeitenden Chemiker.¹⁵² Auch auf dem Weltmarkt für pharmazeutische Produkte nimmt die Bedeutung von chiralen Wirkstoffen drastisch zu.⁸⁰

Für die Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen gibt es drei grundsätzliche Vorgehensweisen:

- Derivatisierung chiraler Bausteine aus dem *chiral pool*¹²⁹
- Überführung einer prochiralen Verbindung in ein Enantiomer durch enantioselektive Reaktion
- Enantiomerentrennung

Der *chiral pool* dient seit langem als Basis für die Darstellung enantiomerenreiner Produkte. Dabei steht aber meist nur ein Enantiomer zur Verfügung. Beispiele hierfür sind z. B. die Darstellung des C38-C44-Segments von Spongistatin aus Glycosiden¹³⁰ und der Gebrauch von *L*-Serin bei der Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^1 und der Phorboxazole.¹⁵³ α -Hydroxysäuren¹⁵⁴ finden ebenfalls sehr häufig Anwendung wie z. B. (*S*)-Äpfelsäure in der Synthese von Maitansinoid¹⁵⁵ und die Darstellung von Streptazolin, Brevicommin und Sphingosin aus (*2R,3R*)- bzw (*2S,3S*)-Weinsäure.¹⁵⁶

Um enantio- oder diastereoselektive Reaktionen durchzuführen, werden ebenfalls Verbindungen des *chiral pool* als chirale Liganden und Katalysatoren bzw. deren Vorläufer genutzt. Es seien an dieser Stelle nur (+)- oder (-)- α -Pinen zur Darstellung chiraler Bor-Reagenzien für die enantioselektive Reduktion, diastereoselektive Aldolreaktion und asymmetrische Hydroborierung,¹⁵⁷ Weinsäure für die asymmetrische Epoxidierung nach Sharpless³⁰ oder Aminosäuren wie Valin und Phenylalanin zur Darstellung von chiralen Oxazolidinonen bzw. Prolin zur Darstellung von chiralen Oxazaborolidinen genannt.¹⁵⁸

Eine Enantiomerentrennung kann durch Enzyme erfolgen oder durch die Überführung in Diastereomere mit einem chiralen Hilfsreagens, das nach der Trennung wieder abgespalten

¹⁵² Seebach, D. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363

¹⁵³ a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis* VCH Weinheim, **1996**, 523; b) Ref. 24b, S.8

¹⁵⁴ Eine Übersicht gibt: Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses* VCH Wiley **1997**

¹⁵⁵ Barton, D. H. R.; Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F. ; Potier, P.; Reyna-Pinedo, V. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 651

¹⁵⁶ a) Yamada, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1054; b) Meyer, H. H. *Lieb. Ann. Chem.* **1977**, 732; c) Somfai, P.; Olsson, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6645

¹⁵⁷ a) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539; b) Ref. 190, S. 94; c) Ref. 82, 83, S.36

¹⁵⁸ a) Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77; b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Shing, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925

wird.¹⁵⁹ Ebenso ist eine kinetische Resolution möglich oder der Spezialfall der dynamischen kinetischen Resolution.¹⁶⁰

Mit dem in dieser Arbeit entwickelten „Early Racemic Switch“ erfolgt die Aufspaltung des Racemats auf einer frühen Stufe durch die Verwendung einer asymmetrischen Reaktion, also durch Kombination der Punkte 2 und 3. Die Racematspaltung ist deshalb kein zusätzlicher Schritt, sondern Bestandteil der Synthese und erfolgt über die Generierung von Diastereomeren. Dies ist ein wichtiger Vorteil gegenüber der herkömmlichen Racematspaltung z. B. über diastereomere Salze.

Im Gegensatz zum „natural chiral pool“ unterliegt der in dieser Arbeit entwickelte „synthetische chirale Pool“ keinerlei Beschränkung durch die Natur. Beide Antipoden sind immer gleich gut zugänglich. Grundvoraussetzung ist dabei nur eine strukturelle und stereochemische Diversität der racemischen Verbindung. Am Anfang steht das Racemat, das durch den „Early Racemic Switch“ in enantiomerenreine Verbindungen aufgetrennt wird. Durch die ersten Stufen, in denen beide Enantiomere in Form des Racemats *gemeinsam* in Folgeverbindungen überführt werden, werden sogar Syntheseschritte und somit Zeit und Aufwand gespart.

Ein anderer Ansatz zu einem synthetischen Pool ist die Derivatisierung einer Verbindung des *chiral pool*. Seebach *et al.* benutzten hierfür die in beiden Formen zugängliche (+)- und (-)-Weinsäure,¹⁶¹ um daraus diverse hydroxylierte C₄-Bausteine mit zwei Stereozentren zu synthetisieren.¹⁶² Ein Ausschnitt ist in Abbildung 7.1.1 dargestellt.¹⁶³ Allerdings werden bei dieser Synthese keine Synergismen genutzt, die sich durch die anfängliche gemeinsame Derivatisierung beider Enantiomere ergeben. Das Prinzip der baumartigen Aufgabelung in unterschiedliche Diastereomere und anschließende Derivatisierung und weitere Verästelung weicht hier größtenteils einer linearen Sequenz, bei der einzelne Hydroxygruppen durch eine Mitsunobu-Reaktion invertiert werden. Es ergibt sich dadurch eine unterschiedliche Stufenanzahl für die diastereomeren Verbindungen (z. B. Epoxyalkohole **234/237**; Alkohole **235/238**). Zudem muß die gesamte Sequenz mit beiden Enantiomeren getrennt durchgeführt werden. Dieser Syntheseansatz unterscheidet sich nur wenig von einer normalen Reaktionssequenz, führt aber auch zu einem großen Pool diastereomerer und enantiomerer Synthesebausteine.

¹⁵⁹ Eine Übersicht gibt: Sheldon, R. A. *Chirotechnology, Industrial Synthesis of Optically Active Compounds* Marcel Dekker Inc., New York **1993**

¹⁶⁰ z. B.: a) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 88; b) Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 95; c) Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. N. *J. Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859

¹⁶¹ Rozh, K.; Hoeft-Schleh, S. *Chem. Unserer Zeit* **1995**, *29*, 338

¹⁶² Eine exzellente Übersicht über den Einsatz von Weinsäure als Quelle für chirale Synthesebausteine gibt: Seebach, D.; Hungerbühler, E. *Modern Synth. Meth.* **1980**, *2*, 91

¹⁶³ a) Hungerbühler, E.; Seebach, D.; Wasmuth, D. *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 1025; siehe auch: b) Meyer, H.; Seebach, D. *Lieb. Ann. Chem.* **1975**, 2261; c) Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301; d) Naef, R.; Seebach, D. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1113

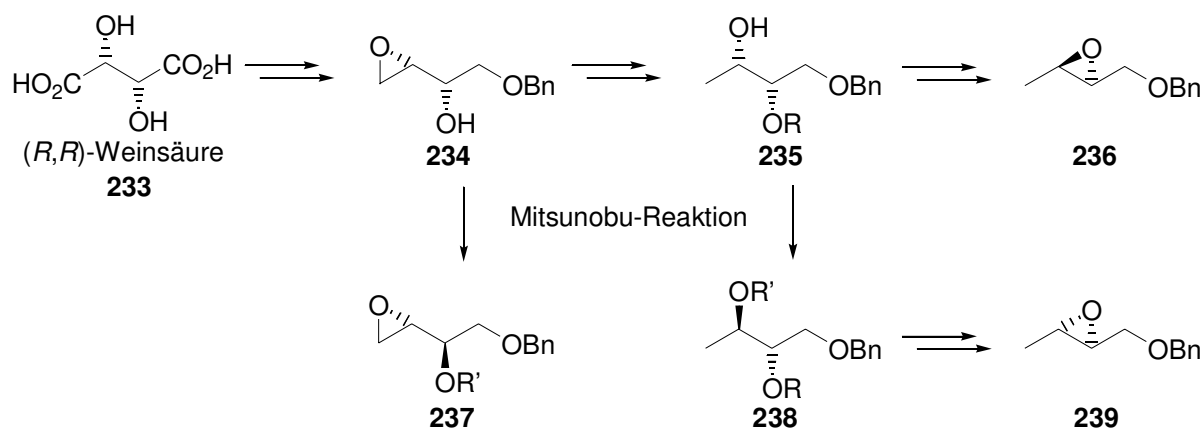


Abbildung 7.1.1

Um das in dieser Arbeit entwickelte neue Syntheseprinzip zu verdeutlichen, das bewußt auf die Darstellung enantiomerenreiner Ausgangsverbindungen verzichtet, wurde das in Kapitel 5.2.1 (S. 34) vorgestellte Konzept des „Early Racemic Switch“ noch einmal erweitert.

7.1.1 „Early Racemic Switch“ versus *meso*-Trick

Ausgehend von racemischem 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** wurden in Kapitel 5.4 zwei zueinander diastereomere Methylacetale (+)-**133** und (+)-**123** erhalten, die jeweils 4 Stereozentren und ein anomeres Zentrum besitzen. Wie in Kapitel 6.2.2 (S. 67) gezeigt wurde, sind sie Analoga der D-Galactose und D-Mannose.

Alle 2⁴ = 16 stereoisomeren Methylacetale (2⁵ = 32 Isomere, wenn man auch die α - und β -Anomere berücksichtigt) sollten auf eines der vier oxabicyclischen [3.2.1] Ketone zurückzuführen sein, von denen zwei *meso*-Verbindungen darstellen.

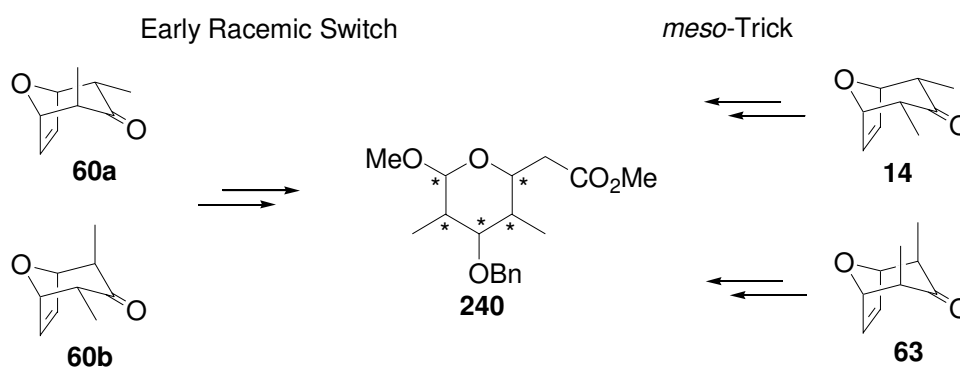


Abbildung 7.1.2

Zur Darstellung der 16 Methylacetale **240** würde sowohl der *meso*-Trick angewendet werden, also die Desymmetrisierung, als auch der „Early Racemic Switch“, das Überführen in trennbare Diastereomere. Bei einer modularen Synthese sind die Vorteile des Racemats **rac-60** schon aus Abbildung 7.1.2 ersichtlich. In der Synthese werden die ersten Stufen *gemeinsam* durchgeführt, während die beiden *meso*-Verbindungen **14** und **63** die doppelte Anzahl von Stufen benötigen. Die Aufspaltung zu den einzelnen Diastereomeren erfolgt bei der Einführung weiterer Stereozentren: der Reduktion der Ketofunktion zu einer axialen oder equatorialen Hydroxygruppe und der asymmetrischen Hydroborierung der Doppelbindung.

7.1.2 Glycosid-Analoga und Polypropionate als Syntheseeziele

Die so erhaltenen 16 Methylacetale können auf jeweils eine Hexose der D- oder L-Reihe zurückgeführt werden (D-Reihe siehe Abbildung 7.1.3).

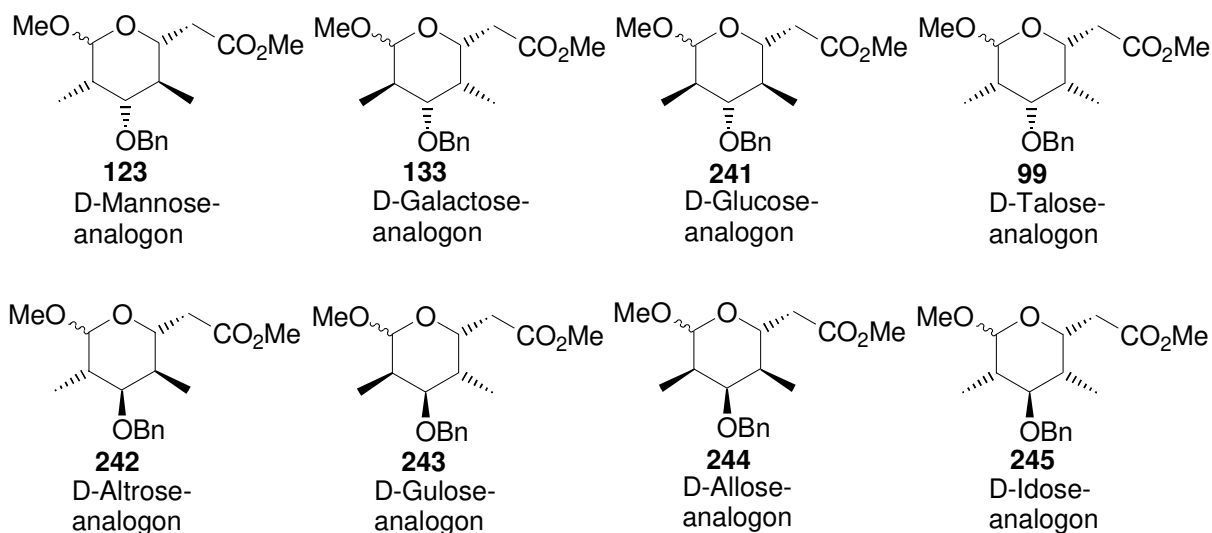


Abbildung 7.1.3

Aber nicht nur die THP-Einheiten bzw. Glycosid-Analoga stellen eine interessante Verbindungsklasse dar. Werden die cyclischen Acetale geöffnet, so erhält man Polypropionate, die in vielen Naturstoffen wie den Spongistatinen,¹⁶⁴ Ionomycin,¹⁶⁵ und Rifamycin S¹⁶⁶ vorkommen.

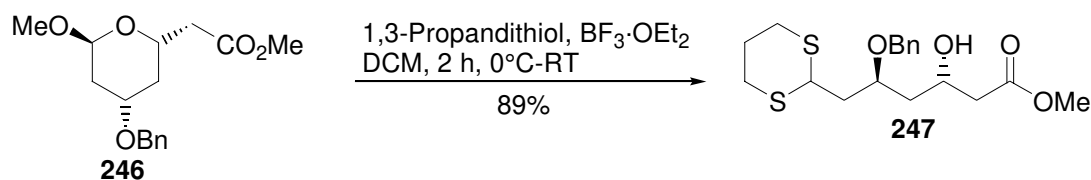
Analog zum Polyacetat **247**, das durch Umacetalisierung des Methylacetals mit

¹⁶⁴ Strukturaufklärung: siehe Ref. 9, S.2; Totalsynthesen: a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Diaz, L. C. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2951; Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2954; Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Diaz, L. C.; Tyler, A. N. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2957 (Spongistatin 2); b) Guo, J.; Duffy, K. J.; Stevens, K. L.; Dalko, P. I.; Roth, R. M.; Hayward, M. M.; Kishi, Y. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 198; Hayward, M. M.; Roth, R. M.; Duffy, K. J.; Dalko, P. I.; Stevens, K. L.; Guo, J.; Kishi, Y. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 202 (Spongistatin 1); Segmentsynthesen: c) Smith III, A. B.; Zhuang, L.; Brook, C. S.; Boldi, A. M.; McBriar, M. D.; Moser, W. H.; Murase, N.; Nakayama, K.; Verhoest, P. R.; Lin, Q. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8667; d) Claffey, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646; e) Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8581; f) Paquette, L. A.; Zuev, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5115; g) Paterson, I.; Keown, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727; h) Hayes, C. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2678; i) Paterson, I.; Oballa, R. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8241; j) Ref 18a, S.6; k) Hermitage, S. A.; Roberts, S. M.; Watson, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3567; l) Lemaire-Audoire, S.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 134; m) Zemribo, R.; Mead, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3895; n) Terauchi, T.; Nakata, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3795; o) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8545; p) Ref. 130, S.64

¹⁶⁵ Strukturaufklärung: a) Liu, W.-C.; Smith-Slusarchyk, D.; Astle, G.; Trejo, W. H.; Brown, W. E.; Meyers, E. J. *Antibiot.* **1978**, *31*, 815; b) Toeplitz, B.K.; Cohen, A. I.; Funke, P. T.; Parker, W. L. Gougoutas, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3344; Totalsynthese: Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290

¹⁶⁶ Reviewartikel über Chemie, Biosynthese und biologische Aktivität von Ansamycinen: Wehli, W. *Top. Curr. Chem.* **1977**, *72*, 22; Totalsynthese: a) Nagaoka, H.; Rutsch, W.; Schmid, G.; Iio, H.; Johnson, M. R.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7962; b) Iio, H.; Nagaoka, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965

1,3-Propanedithiol nach einer Methode von Oishi¹⁶⁷ entsteht und erstmals von T. Lampe für die Synthese des C1-C7-Segments von Bryostatatin benutzt wurde,¹⁶⁸ könnten mit dieser Methode auch Polypropionat-Einheiten generiert werden (Schema 7.1.1).



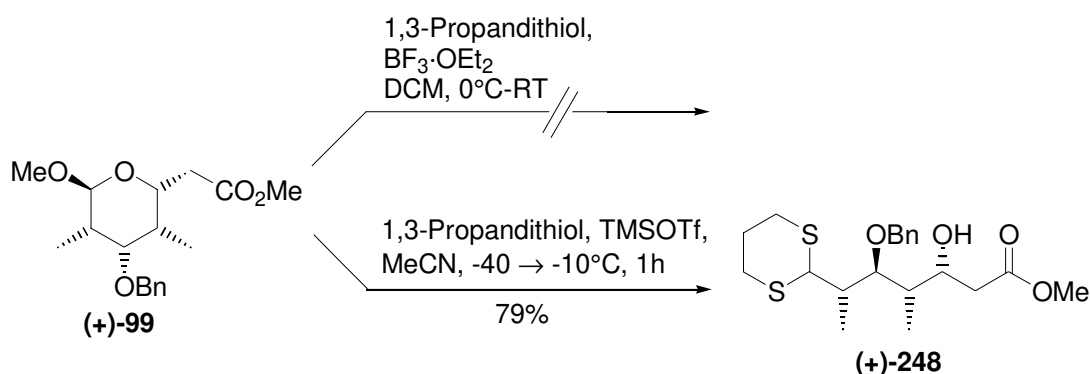
Schema 7.1.1

7.2 Anwendung des modularen Synthesepinzips

Von den insgesamt $2^4 = 16$ Stereoisomeren sind $2^3 = 8$ über den „Early Racemic Switch“ zugänglich. Es handelt sich dabei um jeweils 4-Zucker-Analoga der D- und L-Reihe mit 1,3-*trans*-ständigen Methylgruppen. Durch die Lewisäure-katalysierte Transthoacetalisierung können $2^3 = 8$ stereoisomere Polypropionateinheiten erhalten werden, die jeweils eine Stereotetrade bilden.

7.2.1 Orientierende Synthesestudien

Die Überführung des Talose-analogen Methylacetals (+)-**99** in ein Thioacetal gelang allerdings nicht unter den von T. Lampe beschriebenen Bedingungen mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in DCM.¹⁶⁸ Mit TMSOTf als Lewisäure und Acetonitril als Lösemittel ergab sich aber eine gute Ausbeute von 79% (Schema 7.2.1). Dieses Ergebnis ließ hoffen, daß auch alle diastereomeren Methylacetale in die Polypropionate überführt werden könnten.



Schema 7.2.1

Eine weitere zu untersuchende Reaktion ist die Reduktion des oxabicyclischen [3.2.1]Ketons *rac*-**60** zum equatorialen Alkohol. Die SmI_2 -Reduktion wurde bereits von J. Treu an einer Reihe substituierter 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one studiert.¹⁶⁹ Dabei wurde als Protonenquelle ein Equivalent Isopropanol eingesetzt. Es entstand hauptsächlich der equatoriale Alkohol in mäßiger bis sehr guter Ausbeute. Während die Selektivitäten für

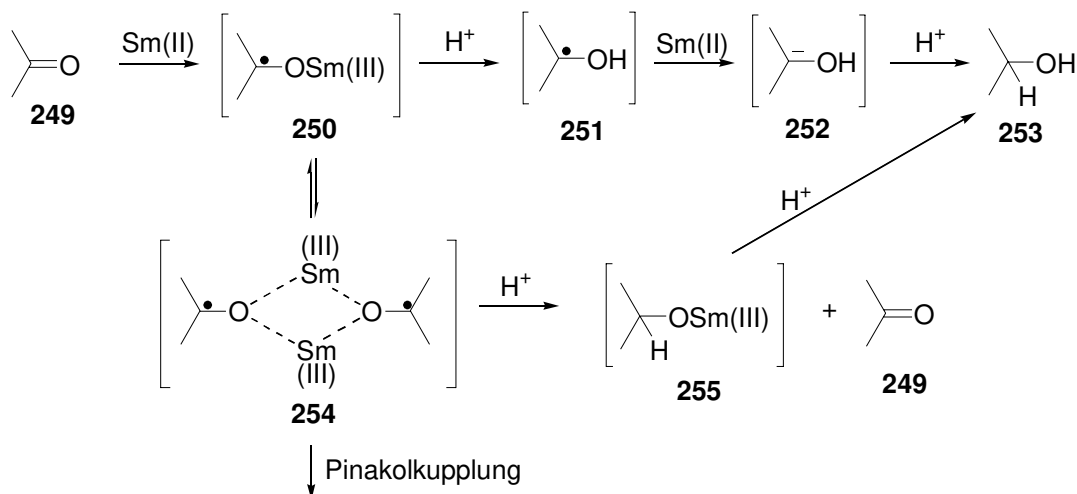
¹⁶⁷ a) Nakata, T.; Takao, S.; Fukui, M.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3873; b) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 338

¹⁶⁸ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931

¹⁶⁹ Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650

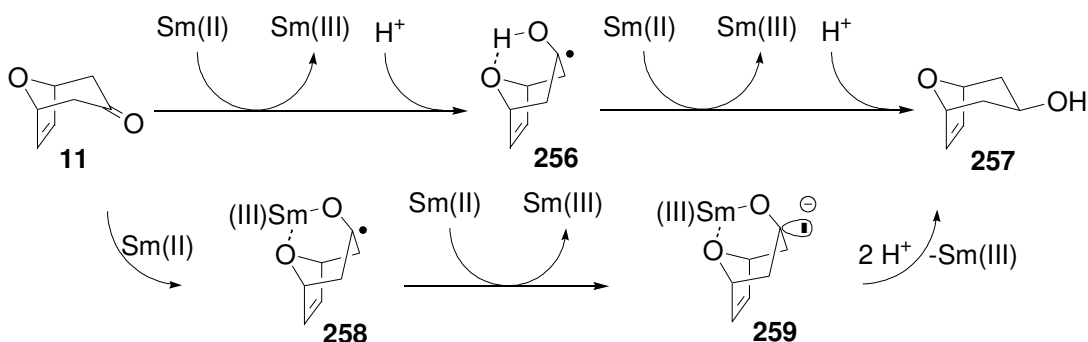
sterisch wenig gehinderte Systeme exzellent waren, ergaben mehrere Methylgruppen in α -Position ein Gemisch der Alkohole. Für 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **14** wurde ein Epimerengemisch eq-OH:ax-OH von 2.4:1 erhalten, 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**13** ergab ein Verhältnis eq-OH:ax-OH von 4:1.

In der Literatur werden für diese Reduktion zwei mögliche Mechanismen vorgeschlagen.^{60c} Der erste ist analog zu dem in Kapitel 4.1.4 beschriebenen für die Reduktion α -substituierter Ketone (Schema 7.2.2). Dabei entsteht zunächst ein komplexiertes Ketylradikalanion **250**, das am Sauerstoff zu einem Carbinolradikal **251** protoniert wird. Ein zweiter SET-Schritt und anschließende Protonierung führt zum Alkohol **253**. Der zweite Weg führt über die Disproportionierung des Ketylradikaldimers **253** zu einem Keton und Alkoholat **254**, aus dem nach Zuführung eines weiteren Protons der Alkohol **253** generiert wird. Bei einem Überschuß an Protonen findet als Nebenreaktion vermehrt eine Pinakol-Kupplung statt.



Schema 7.2.2

Für die Selektivität der Reduktion von Keton **11** kann eine Wasserstoffbrückenbindung des Protons der Hydroxygruppe mit dem THP-Sauerstoff angenommen werden.¹⁷⁰ Alternativ ist eine Komplexierung des Sm(III) vom THP-Sauerstoff denkbar (Schema 7.2.3).



Schema 7.2.3

Bei der in Kapitel 4.1.4 (S.20) untersuchten SmI₂-Reduktion von α -Alkoxyketonen wurde die Erfahrung gemacht, daß bei der Zugabe von nur wenigen Äquivalenten Alkohol die

¹⁷⁰ Molander, G. A.; persönl. Mitteilung an Prof. H. M. R. Hoffmann

Reaktion nicht weiter abläuft. Bei den äußerst milden Bedingungen von -78°C kommt es allerdings nicht zu Zersetzung.

Ein Grund für die von J. Treu erhaltenen teilweise unbefriedigenden Ausbeuten bei der Reduktion der Ketofunktion zum Alkohol könnte ebenfalls ein Stagnieren der eigentlichen Reduktion sein, wobei es dann bei den drastischeren Bedingungen (Rückfluß) zu Pinakolkupplung oder zu Zersetzung des Edukts kommt.¹⁷¹

Die SmI_2 -Reduktion wurde systematisch an $2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** untersucht, wobei Alkohol und Equivalente variiert wurden. Als Protonenquelle wurden entgastetes Methanol oder Isopropanol verwendet.¹⁷² Die Konzentration der Lösung wurde von der erfolgreichen Reduktion des α -Methoxy-substituierten oxabicyclischen [3.2.1] Ketons **rac-73** übernommen. Die Versuche mit Methanol als Protonenquelle verliefen erfolglos (Tabelle 7.2.1, Einträge 1-3).



Keton	Reaktionsbedingungen	Verhältnis eq/ax*	Ausbeute [%]
1 14	SmI_2 , THF, RF, 10 eq MeOH über 1 h, 3 h	nicht bestimmt	kaum Umsatz
2 rac-60	SmI_2 , THF, RF, 10 eq MeOH über 1 h, 3 h	nicht bestimmt	kaum Umsatz
3 rac-60	SmI_2 , THF, RF, 4 eq MeOH über 1 h, 2 h	nicht bestimmt	kaum Umsatz
4 rac-60	SmI_2 , THF, RF, 1 eq Isopropanol, 1.5 h	98:2	71
5 rac-60	SmI_2 , THF, RF, 1 eq Isopropanol; + 1eq nach 0.5 h	nicht bestimmt	77
6 rac-60	SmI_2 , THF, RF, 2 eq Isopropanol, 1.5 h	96:4	85

* Verhältnis über GC bestimmt

Tabelle 7.2.1

Der Umsatz stoppte nach kurzer Zeit sowohl bei Einsatz des $\alpha\beta$ - (**rac-60**) als auch des $\alpha\alpha$ -Epimers **14**. Auch die Verwendung von weniger Methanol führte zu keinem veränderten Ergebnis. Mit einem Equivalent Isopropanol konnten 71% des Alkohols isoliert werden (Eintrag 4). Dieser entstand fast epimerenrein. Eine Zugabe von 1 eq gleich zu Beginn und einem weiteren Equivalent während der Reaktion ergab eine Steigerung der Ausbeute um 6% (Eintrag 5). Durch die sofortige Zugabe von 2 Equivalenten Isopropanol zur Reaktionsmischung wurden sogar 85% Produkt isoliert. Dabei sank die Selektivität nur unwesentlich auf eq-OH/ax-OH = 96:4 (Eintrag 6).

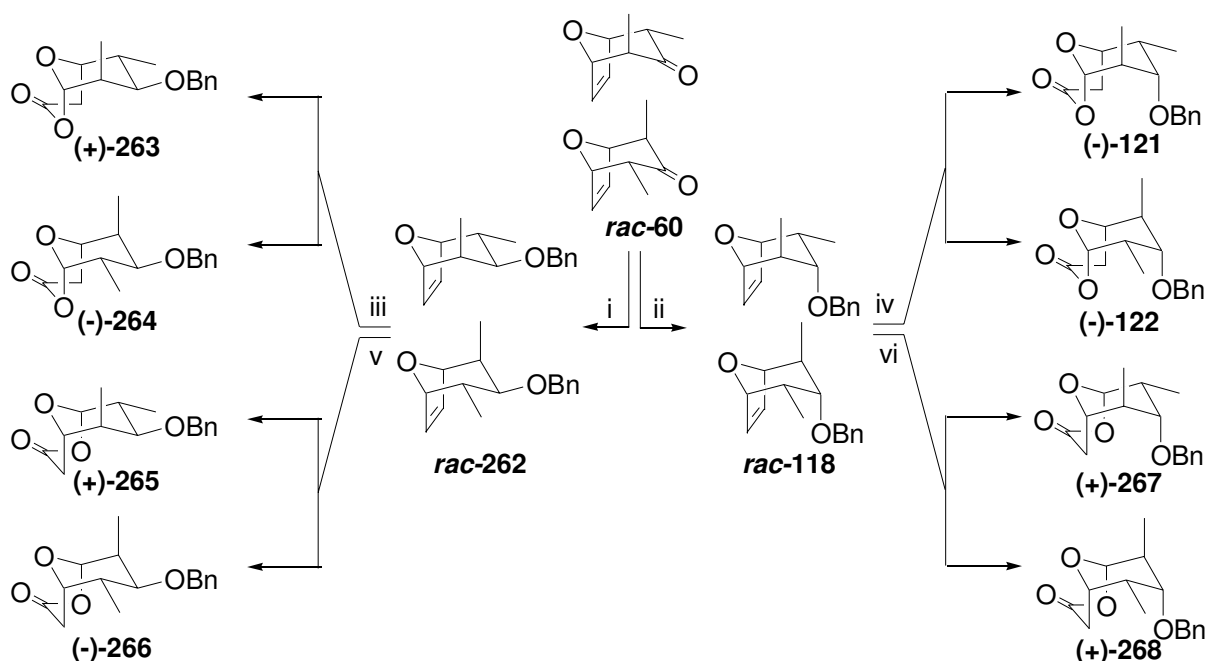
Zusammenfassend führte die Verwendung von 2 Equivalenten zu höherer Ausbeute und zu weniger Nebenprodukten.

¹⁷¹ Tatsächlich ergaben die α,α' -substituierten Systeme, die wesentlich stabiler sind und bei denen die Pinakolkupplung aus sterischen Gründen ungünstig sein sollte, eine deutlich bessere Ausbeute.

¹⁷² So wurden statt 2.5 eq nur 2.1 eq des Reduktionsmittels Samariumdiodid benötigt.

7.2.2 Darstellung von 8 stereoisomeren Glycosid-Mimetika und Polypropionaten

Racemisches 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** wurde zunächst in den axialen und equatorialen Alkohol überführt (erste Verzweigung). Nach dem jeweiligen Schützen wurde mit jedem der beiden racemischen Benzylether **rac-118** und **rac-262** jeweils eine Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH und (+)-(Ipc)₂BH und anschließender oxidativer Aufarbeitung zum Alkohol durchgeführt (zweite Verzweigung). Nach Oxidation zum Keton¹⁷³ und Baeyer-Villiger-Umlagerung konnten die diastereomeren Lactone getrennt werden. Alle acht diastereomeren Lactone (-)-**121**, (-)-**122**, (+)-**263**, (-)-**264**, (+)-**265**, (-)-**266**, (+)-**267** und (+)-**268** wurden in sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten. Die genauen Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse⁸⁶ sind Schema 7.2.4 zu entnehmen.



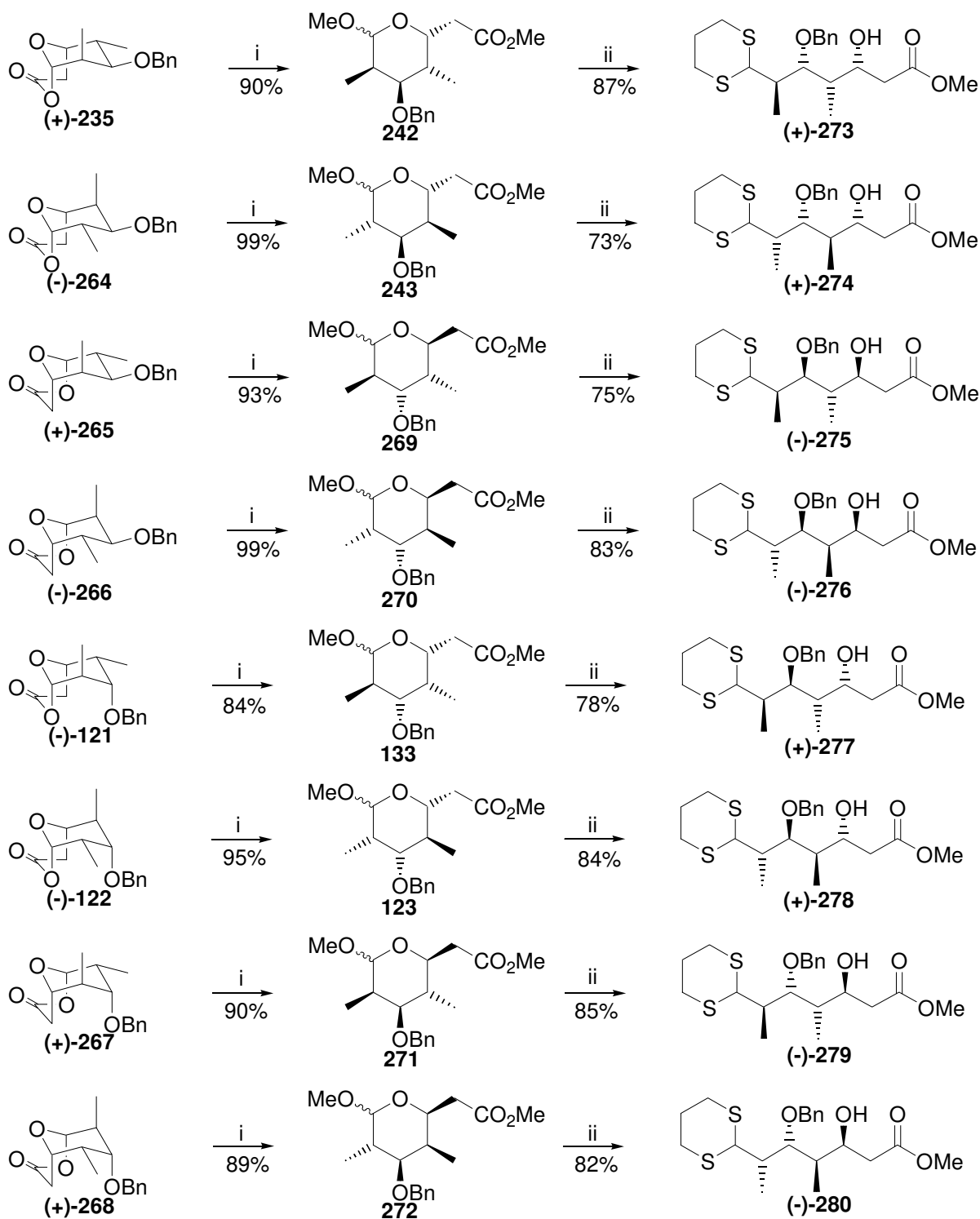
i] a) Sml₂, Isopropanol, THF, RF, 2 h, 85%; b) NaH, THF, BnBr, RF, 15 h, 95%; ii] a) DIBALH, THF, -78°C, 11 h, 89%; b) NaH, THF, BnBr, RF, 16 h, 99%; iii] a) (-)-(Ipc)₂BH, THF, -25°C → -10°C, 7 d, dann NaOH, H₂O₂, 2 h, 83%; b) PCC, 4 Å MS, NaOAc, DCM, RT, 1.5 h, 97%; c) *m*-CPBA, NaHCO₃, DCM, RT, 15 h, 83% ((+)-**263**: 39%, e.e. = 96%; (-)-**264**: 44%, e.e. = 89%); iv] a) (-)-(Ipc)₂BH, THF, -15°C, 14 d, dann NaOH, H₂O₂, 3 h, 98%; b) PCC/SiO₂, DCM, RT, 15 h, 96%; c) *m*-CPBA, NaHCO₃, DCM, RT, 15 h, 85% ((-)-**121**: 47%, e.e. > 95%; (-)-**122**: 38%, e.e. = 93%); v] a) (+)-(Ipc)₂BH, THF, -25°C → -10°C, 7 d, dann NaOH, H₂O₂, 2 h, 87%; b) PCC, 4 Å MS, NaOAc, DCM, RT, 1.5 h, 98%; c) *m*-CPBA, NaHCO₃, DCM, RT, 15 h, 83% ((+)-**265**: 47%, e.e. = 91%; (-)-**266**: 40%, e.e. = 94%); vi] a) (+)-(Ipc)₂BH, THF, -25°C → -10°C, 7 d, dann NaOH, H₂O₂, 2 h, 82%; b) PCC, 4 Å MS, NaOAc, DCM, RT, 1.5 h, 99%; c) *m*-CPBA, NaHCO₃, DCM, RT, 15 h, 82% ((+)-**267**: 37%, e.e. = 95%; (+)-**268**: 45%, e.e. = 96%);

Schema 7.2.4

Anschließend erfolgte jeweils eine saure Methanolyse, die die Glycosid-Mimetika der Galactose, Mannose, Altrose und Gulose der D- und L-Reihe in Ausbeuten von 84-99% ergab.

¹⁷³ Erheblich verkürzte Reaktionszeiten von 15 h auf 1.5 h ergaben sich mit PCC, 4 Å Molsieb und Natriumacetat in DCM bei RT: Kassou, M.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696

Eine Transthioacetalisierung mit den am Talose-Analogon (+)-**99** optimierten Reaktionsbedingungen schloß sich an. Die 8 Polypropionateinheiten ((+)- bzw. (-)- **273-280**) wurden in Ausbeuten von 73-87% erhalten.



Reaktionsbedingungen: i) MeOH, H₂SO₄, RT, 15 h; ii) 1,3-Propanedithiol, TMSOTf, MeCN, -40 → -10°C, 1h

Schema 7.2.5

7.2.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Methylacetale wurden in 6 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 23-33%, die offenkettigen Systeme in 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20-25% erhalten.

Diese traditionelle Ausbeuteberechnung bezieht sich dabei auf beide Enantiomere des eingesetzten Edukt-Racemats wie bei einer nicht asymmetrischen Synthese, wo das *gesamte* Racemat zu *einem* neuen, ebenfalls racemischen Produkt reagiert.

Es ist möglich, einen Vergleich zu einer *meso*-Verbindung zu ziehen: Diese wird in mehreren Stufen in ein Folgeprodukt überführt. Nun wird der Ansatz geteilt und jeder mit Hilfe einer asymmetrischen Reaktion in jeweils ein enantiomeres Produkt überführt. Die Ausbeute wird nur auf das in der jeweiligen Reaktion eingesetzte Startmaterial bezogen und nicht auf das gesamte in der vorigen Stufe erhaltene Edukt.

Im Falle des Racemats besteht das eingesetzte „Eduktgemisch“ nur zu 50% aus dem jeweiligen Edukt. Die asymmetrische Reaktion wird gemeinsam durchgeführt und Diastereomere erhalten. Analog zur *meso*-Verbindung muß bei vollständigem Umsatz eines Enantiomers auch die Ausbeute bei 100% liegen. Damit ist das jeweils andere Edukt-Enantiomer für die Ausbeuteberechnung irrelevant.

Ein weiterer wichtiger Punkt sind die Synergieeffekte, die sich durch die gemeinsame Umsetzung zweier zueinander enantiomerer Verbindungen ergeben.

Eine Rechnung ergibt eine Anzahl von 24 tatsächlich durchgeführten Stufen ausgehend von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**60** zu allen 8 Methylacetalen bzw. 32 Stufen zu den 8 Dithianen. Bei 6 bzw. 7 Stufen pro einzelner Verbindung hätten eigentlich 48 bzw. 56 Reaktionen durchgeführt werden müssen. Durch die Parallelsynthese und Aufspaltung trat also eine Ersparnis von 16 Stufen ein.

Mit dem „Early Racemic Switch“ wurde jede Verbindung in durchschnittlich 3 bzw. 4 Schritten synthetisiert, die Gesamtausbeute lag bei 40-50% bzw. bei 46-66%. Es wurden jeweils 4 Stereozentren aufgebaut. Tabelle 7.2.2 soll die Diskussion veranschaulichen.

Lacton	e.e. ⁸⁶ [%]	Zucker-Analoga: Synthese von ...		Polypropionate: Synthese von ...	
		... 1 Diastereomer	... 8 Diastereomeren*	... 1 Diastereomer	... 8 Diastereomeren*
(+)- 263	96	6 Stufen, 23%	3 Stufen, 46%	7 Stufen, 20%	4 Stufen, 40%
(-)- 264	89	6 Stufen, 28%	3 Stufen, 56%	7 Stufen, 21%	4 Stufen, 42%
(+)- 265	91	6 Stufen, 30%	3 Stufen, 60%	7 Stufen, 23%	4 Stufen, 46%
(-)- 266	94	6 Stufen, 27%	3 Stufen, 54%	7 Stufen, 23%	4 Stufen, 46%
(-)- 121	>95	6 Stufen, 33%	3 Stufen, 66%	7 Stufen, 25%	4 Stufen, 50%
(-)- 122	93	6 Stufen, 30%	3 Stufen, 60%	7 Stufen, 25%	4 Stufen, 50%
(+)- 267	95	6 Stufen, 24%	3 Stufen, 48%	7 Stufen, 20%	4 Stufen, 40%
(+)- 268	96	6 Stufen, 29%	3 Stufen, 58%	7 Stufen, 24%	4 Stufen, 48%

* Es genügt auch die Darstellung von 4 Verbindungen um die maximale Stufenersparnis zu erhalten, da gleich der erste Schritt (Reduktion des Ketons) eine Aufspaltung beinhaltet.

Tabelle 7.2.2

8 Segmentsynthesen von (+)-Discodermolid und Spongistatin 1

Ausgehend von dem in Kapitel 5 dargestellten Verbindungs-Pool wurden nun beispielhaft neue synthetische Ziele angegangen. Es bot sich die Darstellung des natürlichen C1-C7-Segments von (+)-Discodermolid¹⁷⁴ als monocyclische Verbindung und des polyketidischen C11-C25-Segments von Spongistatin¹⁶⁴ an.

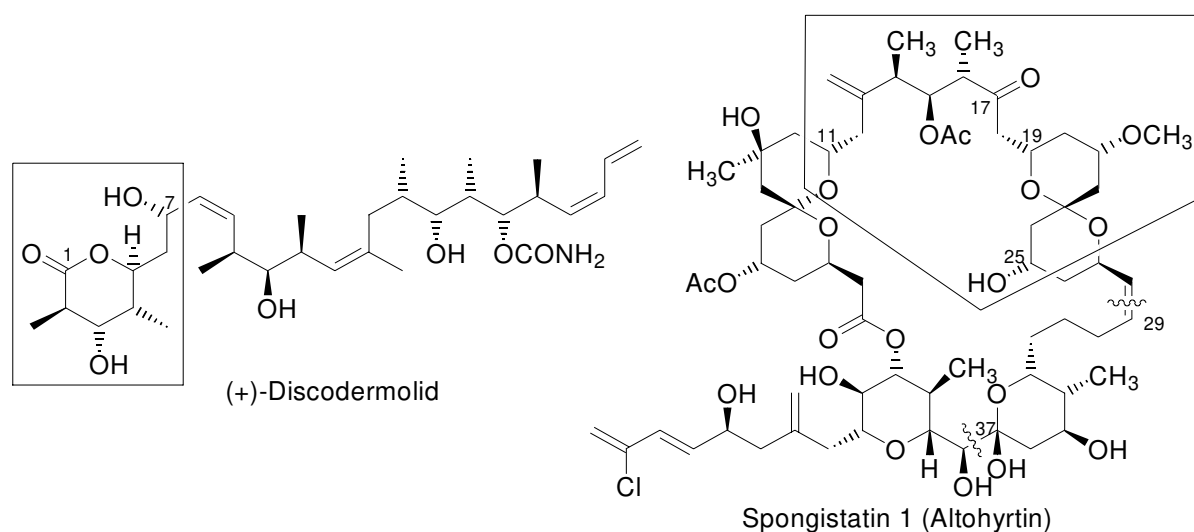


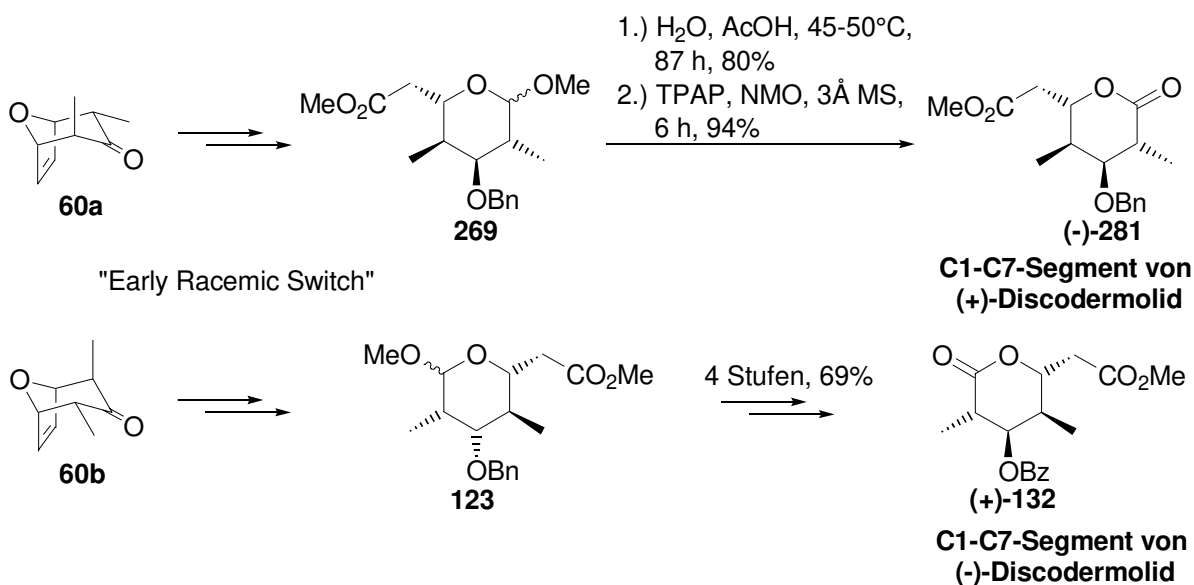
Abbildung 8.1

8.1 Asymmetrische Synthese des C1-C7-Segments von (+)-Discodermolid

Die Synthese des C1-C7-Segments von (-)-Discodermolid wurde schon in Kapitel 5.4.1 (S.43) gemeinsam mit der Synthese des C20-C26-Phoroxazolsegmentes besprochen. Um dort das Konzept des „Early Racemic Switch“ anwenden zu können, mußte allerdings die Hydroxyfunktion an C3 invertiert werden. Eine direktere Synthese ist durch die Reduktion des oxabicyclischen [3.2.1] Ketons zum equatorialen Alkohol möglich. Aus dem synthetischen Pool wurde Methylacetal **269** als Vorläufer gewählt. Nach einer Hydrolyse in Wasser/Essigsäure bei 45-50°C wurde das Lactol in guter Ausbeute von 80% erhalten. Die anschließende Oxidation mit TPAP/NMO ergab Lacton (-)-**255** in 94% Ausbeute. Ausgehend von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**60** konnte so in 8 Stufen das C1-

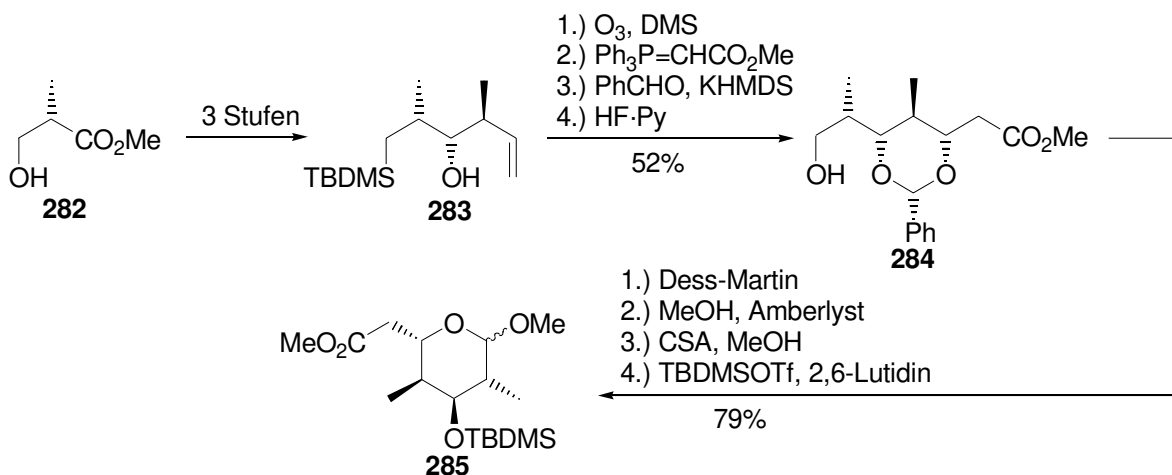
¹⁷⁴ Strukturaufklärung: siehe Ref. 8, S.2; Totalsynthese des (-)-Antipoden: siehe Ref. 79a-c, S.33; Totalsynthesen des (+)-Antipoden: a) Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054; b) Marshall, J. A.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885; Segmentsynthesen: c) Golec, J. M. C.; Jones, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8259; d) Golec, J. M. C.; Gillespie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8167; e) Evans, P. L.; Golec, J. M. C.; Gillespie, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8163; f) Paterson, I.; Wren, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *24*, 1790; g) Clark, D. L.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5878; h) Yang, G.; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1313; i) Yang, G.; Myles, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2503; j) Paterson, I.; Schlapbach, A. *Synlett*, **1995**, 498; k) Marshall, J. A.; Lu, Z.-H.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 817.

C7-Segment von (+)-Discodermolid (-)-**255** in 20% mit einem e. e. von 91% (41%, 5 Stufen; siehe Kapitel 7.2.3) synthetisiert werden.



Schema 8.1.1

Ein Ausbeutevergleich mit der bisher effektivsten veröffentlichten Synthese von Schreiber kann sehr gut auf der Stufe des Methylacetals **269** erfolgen (Schema 8.1.2). Schreiber benötigt für den TBS-geschützten identischen Baustein **285** 8 Stufen ausgehend von einem monogeschützten (2*R*, 3*S*, 4*S*)-2,4-Dimethyl-5-hexen-1,3-diol **283**, das in weiteren 3 Stufen aus (*S*)-(+)-3-Hydroxy-2-methylpropionat **282** darstellbar ist.^{174a}



Schema 8.1.2

Die Gesamtausbeute über die 8 Stufen beträgt 41%. Das in dieser Arbeit dargestellte benzylgeschützte Methylacetal **269** wurde in 6 Stufen in 27% (3 Stufen, 54%; siehe Kapitel 7.2.3) synthetisiert. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Synthese ist also zwei Stufen kürzer, bei etwas schlechterer Ausbeute, bzw. 5 Stufen kürzer mit bedeutend besserer Ausbeute bei Anwendung des „Early Racemic Switch“. Sie ist somit sehr gut konkurrenzfähig.

8.2 Das C11-C25-Segment von Spongistatin 1

8.2.1 Polyketide

Polyketide bilden eine große und strukturell diverse Substanzklasse. Sie sind eine reiche Quelle für pharmakologisch interessante Moleküle, von denen bisher etwa 10 000 identifiziert wurden.¹⁷⁵ Ihre Gemeinsamkeit liegt im Aufbau des Kohlenstoffgerüsts. Es kann auf die wiederholte Addition von C₂- oder C₃-Acylbausteinen zurückgeführt werden, die eine lineare Kette formen. Diese kann ein Polyketon sein; normalerweise sind die Ketofunktionen aber weiter modifiziert, so daß auch cyclische bzw. aromatische Strukturen entstehen. Typisch sind die 1,3-Funktionalitätsgruppenabstände.

Zum Aufbau solcher Strukturen können Methoden wie asymmetrische Aldolreaktionen,¹⁷⁶ Addition von Dithianen an Epoxide,¹⁷⁷ und stereoselektive Reduktionen¹⁷⁸ genutzt werden. Aber auch die [3.2.1]Oxabicycloketone besitzen einen 1,3-Funktionalitätsgruppenabstand und können für die Darstellung von Polyketid-Einheiten verwendet werden.

8.2.2 Retrosynthetische Analyse

Für die Darstellung des C11-C25-Segments aus zwei oxabicyclischen Vorläufern ergibt eine retrosynthetische Analyse zwei Schnittstellen: den Bindungsbruch zwischen C18 und C19 (Weg A) bzw. zwischen C17 und C18 (Weg B) (Schema 8.2.1). Beide Bindungen können durch Aldolreaktion eines Methylketons mit einem Aldehyd geknüpft werden. Das Methylketon könnte durch Reaktion mit MeMgBr und anschließende Oxidation aus dem jeweiligen Aldehyd gewonnen werden. Ein Vorteil des Weges A liegt darin, daß die Ketofunktion an C17 nur für die weitere Synthese geschützt werden muß. Bei Weg B müßte die Ketofunktion stereoselektiv zum Alkohol reduziert werden.¹⁷⁸

Im Osten könnte man mit wenigen Transformationen an das bereits im Arbeitskreis Hoffmann dargestellte C29-C37-Segment anschließen (vgl. Abbildung 8.1).¹⁷⁹ Schlüsselschritte wären die Reaktion eines chiralen Allylborans nach Brown unter stereoselektivem Aufbau der C25-Hydroxyfunktion.¹⁸⁰ Anschließend könnte in einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless ein Diol generiert werden.¹⁸¹ Nach einer Oxidation wäre die Kupplung mit dem C29-C37-Segment z. B. über eine Still-Gennari-Reaktion möglich.¹⁸²

¹⁷⁵ Rawls, R. I. *Chem. & Eng.* **1998**, 29

¹⁷⁶ Siehe z. B. a) Kap. 3.1.2: Phorboxazol-Segmentsynthesen von Williams (S.12) und Paterson (S.11); b) Kap. 8.3: zitierte Referenzen; c) Paterson, I.; Scott, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1003

¹⁷⁷ a) Mori, Y.; Asai, M.; Okumura, A.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 5299; b) Mori, Y.; Asai, M.; Kawade, J.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 5315; c) Smith, A. B. III; Condon, S. M.; McCauley, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 35 und zitierte Referenzen

¹⁷⁸ a) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273; b) Chen, K.-M.; Hardtman, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 28, 155 c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560; d) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447; e) siehe auch Ref. 167, S. 83

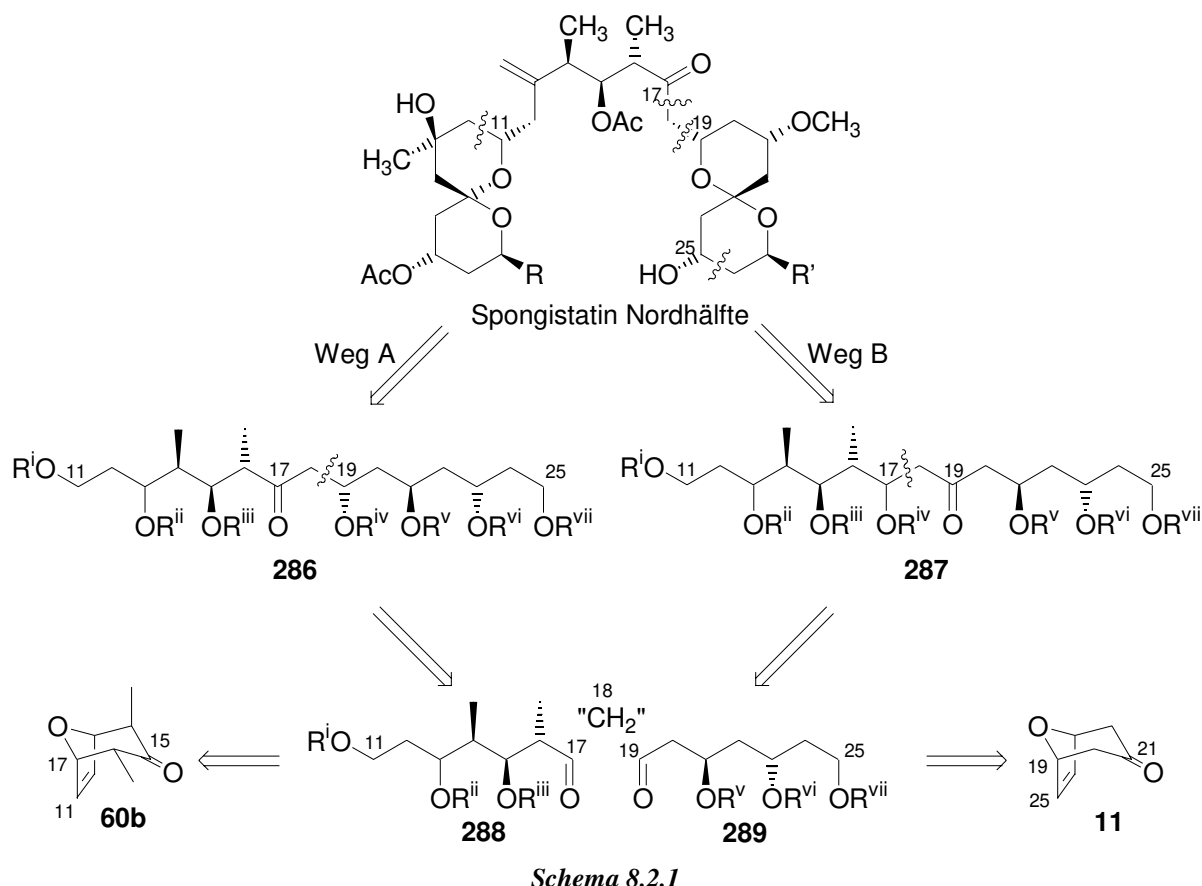
¹⁷⁹ Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1539

¹⁸⁰ Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 307

¹⁸¹ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483

¹⁸² a) Ref. 43, S.15; b) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405

Aus den obigen Überlegungen heraus wurde für die Synthese des C11-C25-Segments Weg A beschrrieben. Die C11-C17-Einheit könnte mit Polypropionat aus dem synthetischen chiralen Pool aufgebaut werden. Das C19-C25-Segment entspricht einer Polyacetateinheit, die aus einem unsubstituierten Bicyclus **11** zugänglich ist. Diese Einheit wurde schon in der Synthese des C1-C7-Segments von Bryostatins¹⁶⁸ und in der Synthese des C28-C41-Segments der Phorboxazole eingesetzt.^{49b}



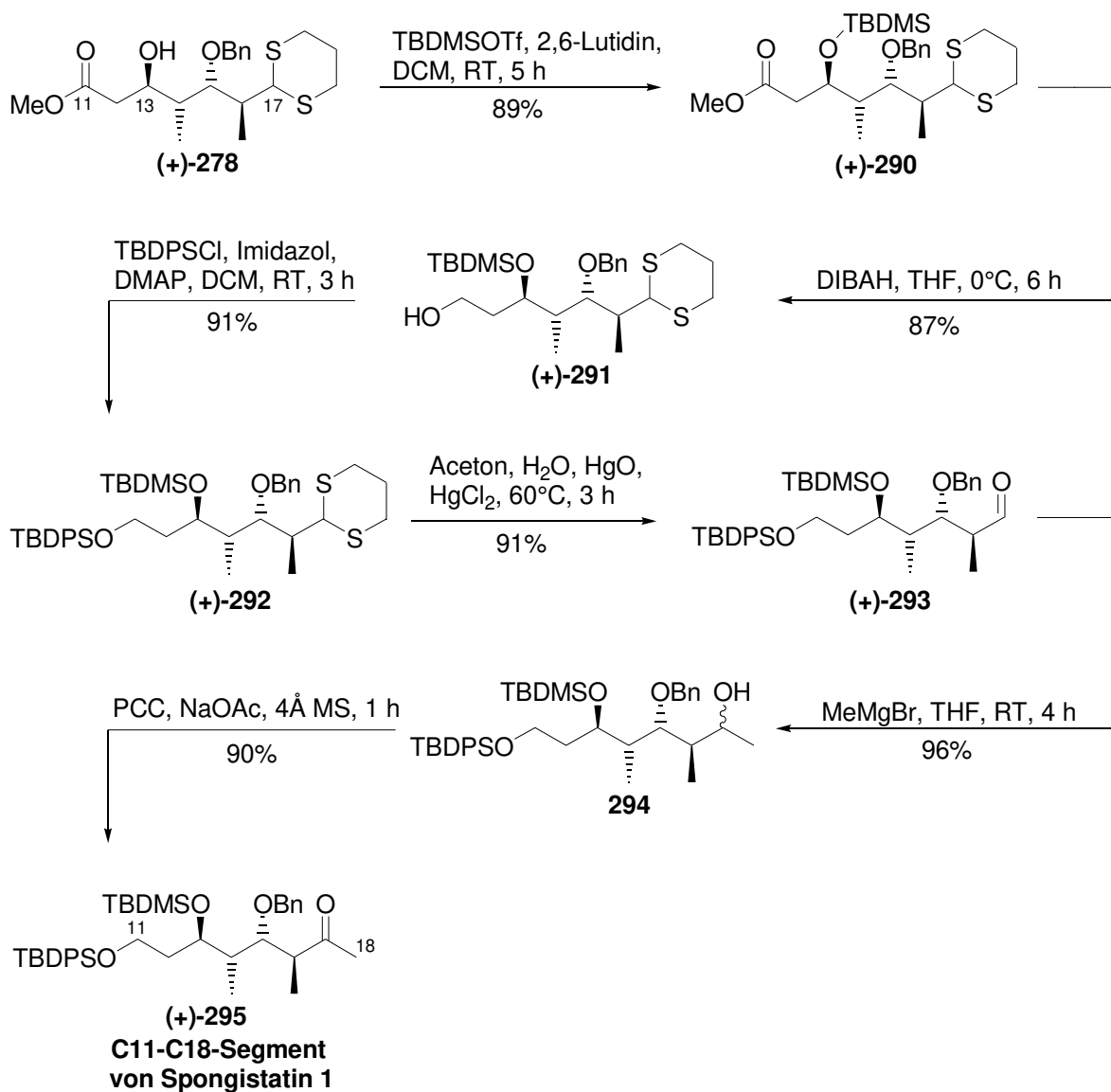
8.2.3 Erstes Syntheseziel: das C11-C18-Segment

Für die Synthese des C11-C18-Segments wurde als Vorläufer das Dithian (+)-**278** gewählt. Wegen der späteren Umwandlung des Stereozentrums an C13 in eine *exo*-Doppelbindung wäre auch ein Starten von Dithian (-)-**275** möglich gewesen (siehe 106, Schema 9.8).

Die freie Alkoholfunktion an C13 wurde mit TBDMSOTf und 2,6-Lutidin als Base in 89% Ausbeute geschützt (Schema 8.2.2). Es folgte die Reduktion des Esters (+)-**290** zum Alkohol (+)-**291** mit DIBAH in 87% und anschließende Schützung als TBDPS-Ether (+)-**292** unter Standardbedingungen in 91%. Die Desulfurierung gelang in Anwesenheit von HgO und HgCl₂ in Aceton/10% Wasser bei 60°C in hervorragender Ausbeute von 91%.¹⁸³ Der Aldehyd (+)-**293** wurde nun mit MeMgBr in 96% umgesetzt. Eine PCC-Oxidation ergab schließlich das Keton (+)-**295** in 90% Ausbeute.

¹⁸³ a) Bulman Page, P. C.; van Niel, M. B.; Prodger, J. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7643; b) Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192; Unter Rückfluß kam es bei einem ähnlichen System zu Zersetzung: Wolbers, P. Dissertation, Universität Hannover, **1998**

Ausgehend von 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** konnte so in 13 Stufen das C11-C18-Segment (+)-**295** von Spongistatin 1 in 17% Ausbeute mit einem e. e. von 93% (33%, 10 Stufen; siehe Kapitel 7.2.3) synthetisiert werden.



Schema 8.2.2

8.3 Stereoselektive Aldolreaktion mit α -unsubstituierten Enolaten

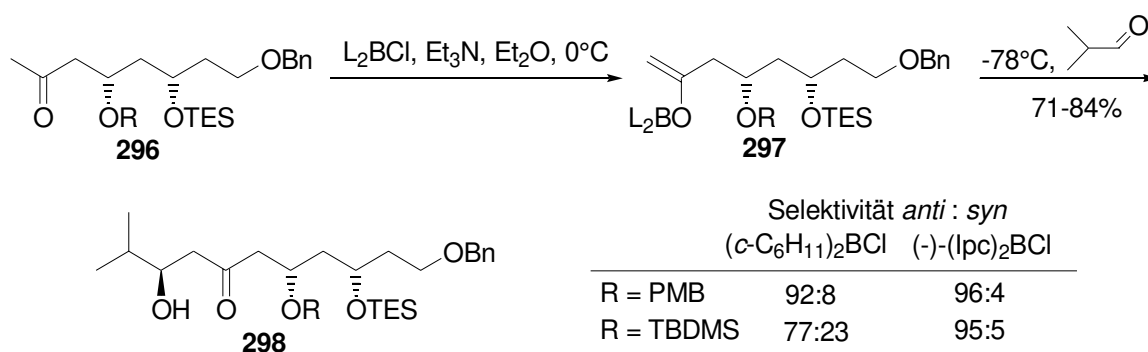
Die Aldolreaktion ist sicherlich eine der wichtigsten Transformationen in der Organischen Chemie, wie auch an zahlreichen Anwendungen in der Naturstoffsynthese zu sehen ist. Mit der Addition eines Enolats an einen Aldehyd entsteht mindestens ein neues Stereozentrum. Während die Kontrolle der Stereochemie im Falle α -substituierter Enolate meist kein Problem darstellt, ist sie bei fehlendem α -Substituenten bedeutend schwieriger.¹⁸⁴

¹⁸⁴ Evans, D. A.; *Asymm. Synth.* **1984**, *3*, 275

Viele Methoden beschränken sich auf die Addition von Silylketenacetalen.¹⁸⁵ Eine weitere Möglichkeit für die Reaktion von Ketonen ist die reversible Einführung eines α -Substituenten, z. B. eines Methylsulfonylrests. Nach der Aldolreaktion kann dieser mit Raney-Nickel wieder entfernt werden.¹⁸⁶ Auch kann die Ketofunktion in ein chirales Hydrazon oder Oxazolidin¹⁸⁷ umgewandelt werden. Hydrazone wie SAMP oder RAMP ergaben allerdings nur Enantiomerenüberschüsse von etwa 30-60%.¹⁸⁸ Die Deprotonierung eines Oxazolidins zum Azaenolat und anschließende Umsetzung mit einem Aldehyd gelingt immerhin mit Enantiomerenüberschüssen von 60-95%. Der Einsatz chiraler Liganden ist ebenfalls möglich. Mit einem aus Prolin gewonnenen Diamin und Sn als bidentater Lewissäure wurde bei Einsatz eines Methylketons ein Enantiomerenüberschuß von 75% erhalten.¹⁸⁹

8.3.1 Aldolreaktion nach Paterson

Eine Möglichkeit zur Kupplung von komplexen Segmenten ist die Aldolreaktion nach Bedingungen von Paterson (Schema 8.3.1).¹⁹⁰ Ein β -oxygeniertes Keton wird hierbei in ein Borenolat überführt und mit einem Aldehyd unter hoher 1,5-*anti*-Stereoinduktion umgesetzt. Entscheidend ist dabei die Schutzgruppe des Alkohols in β -Position. Bei Verwendung einer PMB-Schutzgruppe kann auf die chirale Information der Bor-Substituenten verzichtet werden. Es wird schon mit Dicyclohexylborchlorid eine hohe *anti*-Selektivität von 92:5 erzielt. Mit einer Silyl-Schutzgruppe hingegen muß das chirale Reagens Diisopinocampheylborchlorid benutzt werden.



Schema 8.3.1

Das stereochemische Ergebnis für die Reaktion eines Ethylketons mit einem Aldehyd kann mit dem Zimmermann-Traxler-Übergangszustand plausibel erklärt werden. In ÜZ 301

¹⁸⁵ a) Corey, E. J. Cywin, C.L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907; b) Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1729; c) Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077; d) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, Wheesong *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837; e) Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363; f) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814; g) Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371

¹⁸⁶ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127

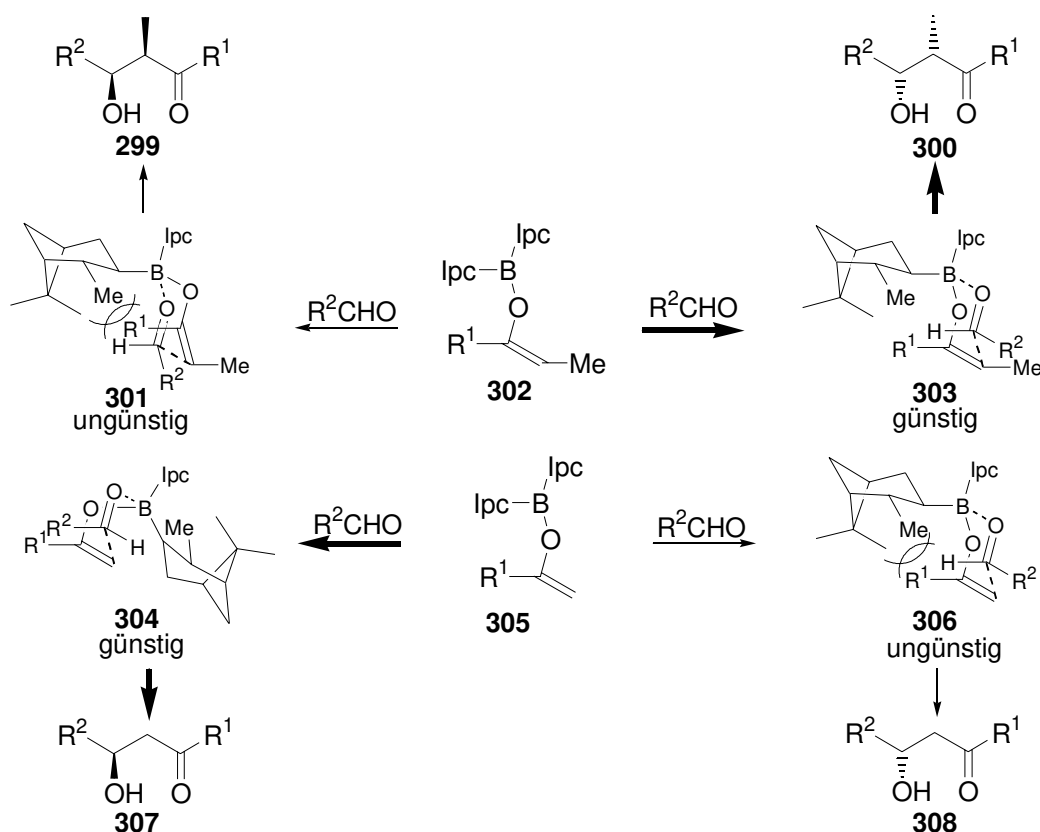
¹⁸⁷ Narasaka, K.; Miwa, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1217

¹⁸⁸ Enders, D. *Asymm. Synth.* **1984**, 3, 1

¹⁸⁹ Iwasawa, N.; Mukaiama, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1441

¹⁹⁰ a) Übersichtsartikel: Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1-200; b) Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4663; c) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585

kommen sich die Methylgruppe des Ipc-Rests und R¹ des unter kinetischer Kontrolle erhaltenen Z-Enolats **302** sehr nahe. In ÜZ **303** dagegen ist die sterische Hinderung geringer. Mit (-)-DIPCl wird deshalb bevorzugt das in α -Position zur Ketofunktion S-konfigurierte *syn*-Aldolprodukt **300** gebildet.



Schema 8.3.2

Bei Verwendung eines Methylketons hingegen besitzt die β -Hydroxyfunktion des Aldols **307** die entgegengesetzte Stereochemie. Mit der Sessel-Konformation **306** konkurrieren wannen- oder twistartige Übergangszustände.¹⁹¹ Hier wird eine vertwistete Boot-Konformation **304** angenommen, in der beide Ipc-Reste frei im Raum stehen. Die zum ÜZ **303** analoge Konstellation ist dazu ungünstiger, da auch hier Rest R¹ dicht an die Methylgruppe kommt.

8.3.2 Aldolreaktion nach Roush

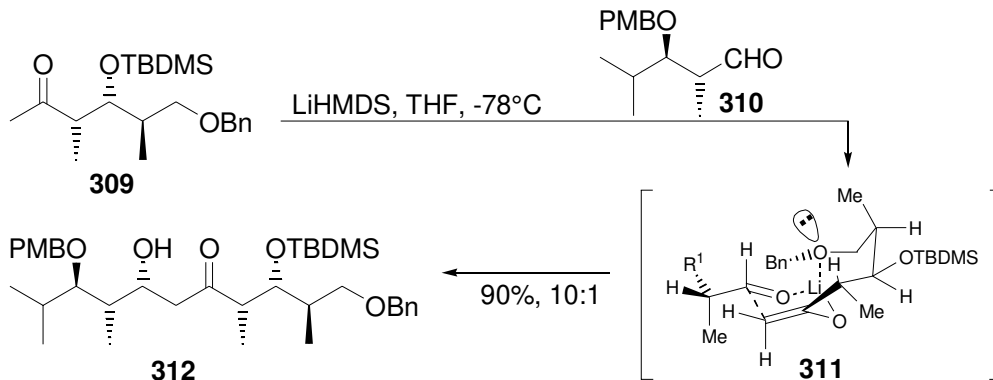
Die diastereofaciale Selektivität der Aldolreaktion von α -chiralen Methylketonen mit chiralen Aldehyden wurde ebenfalls intensiv von Roush *et al.* untersucht.¹⁹²

Es wurde mit LiHMDS, NaHMDS, Bu₂BOTf/Et₃N, (-)-DIPCl/Et₃N, (+)-DIPCl/Et₃N oder TiCl₄/*i*PrNEt₂ ein Enolat generiert und mit einem Aldehyd umgesetzt. Hierbei zeigte die Verwendung von LiHMDS eine sehr hohe Selektivität.^{192a}

¹⁹¹ a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1; b) Hoffmann, R. W.; Ditrach, K.; Froech, S.; Cremer, D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5517

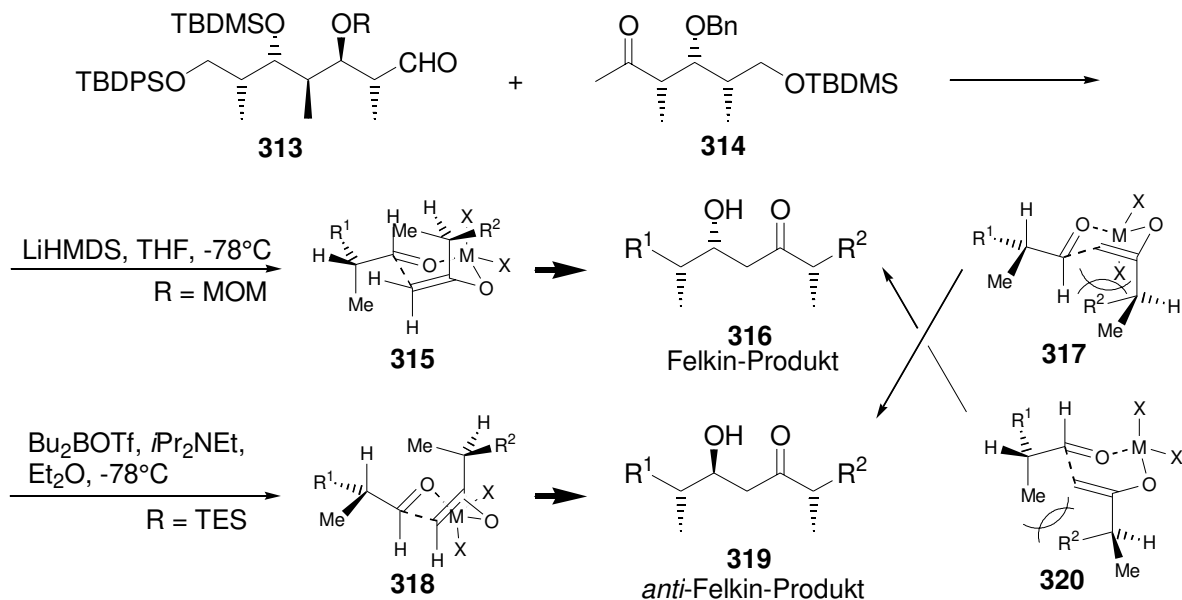
¹⁹² a) Roush, W. R.; Bannister, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3587; b) Roush, W. D.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8387; c) Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. S.; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443; d) Roush, W. R.; Dilley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4955

Außerdem hing die Stereochemie sehr stark von den Alkoholschutzgruppen des Polyols ab. Wichtig schien eine Benzyl- oder MOM-Schutzgruppe in δ -Position zur Ketofunktion zu sein.^{192a,b} Diese stabilisierte den sesselförmigen Übergangszustand **311**, der zum Felkin-Produkt führt (Schema 8.3.3).



Schema 8.3.3

Neuere systematische Untersuchungen zeigten auch die Abhängigkeit von der Schutzgruppe der β -ständigen Alkoholfunktion des Aldehyds. Es kristallisierte sich dabei heraus, daß mit LiHMDS als Base und einer MOM-Schutzgruppe in β -Position zum Aldehyd hauptsächlich das Felkin-Produkt **316** über einen sesselförmigen ÜZ **315** gebildet wurde. Wurde der sterische Anspruch der β -Alkoxygruppe und der Liganden am Metall größer, entstand hingegen bevorzugt das *anti*-Felkin-Produkt **319** über einen bootartigen ÜZ **318**.



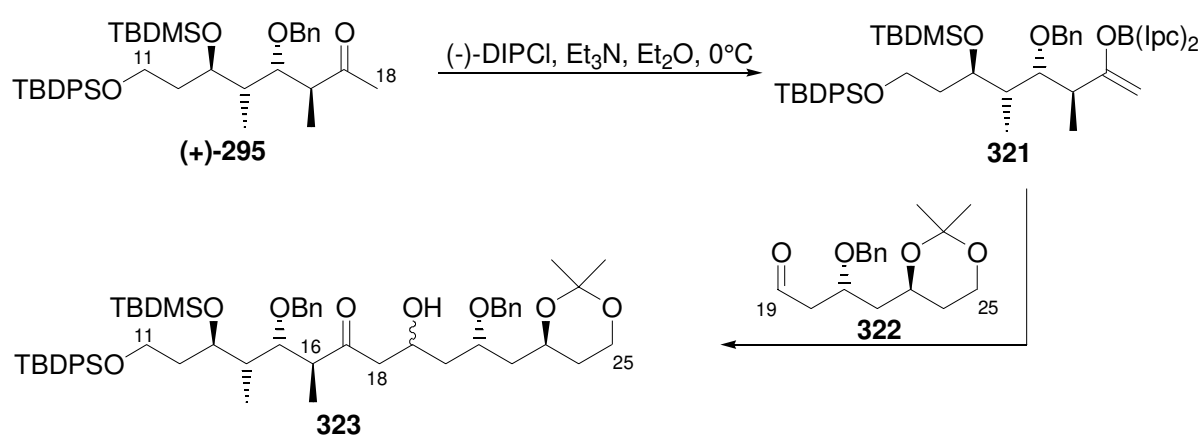
Schema 8.3.4

Die Selektivität zum *anti*-Felkin-Produkt **319** war am größten mit Bu₂BOTf und einer TES-Schutzgruppe. Der Alkyrest am Silicium interagiert in der Bootkonformation **320** mit dem axialen Liganden am Metall, so daß die Boot-Konformation **318** günstiger wird. Trotz der δ -TBDMS-Schutzgruppe des Ketonsentstand bevorzugt nur ein Produkt. In neuesten Beispielen konnte ebenfalls gezeigt werden, daß auch mit einer δ -Alkylsiloxygruppe eine große Selektivität erreicht werden kann.^{192d}

Aus der Vielzahl der von Roush durchgeführten Reaktionen läßt sich ableiten, daß mit sehr hohem synthetischen Aufwand durch geeignete Wahl der Schutzgruppen und der Bedingungen das gewünschte Produkt mit hoher diastereofacialer Selektivität erhalten werden kann. Zur Deutung der erhaltenen Selektivität können mehrere Erklärungsmodelle herangezogen werden. Letztendlich bringt aber nur ein Versuch das Ergebnis, eine Vorhersage ist schwierig.

8.3.3 Kopplung zu einem C11-C25-Segment

Es wurde zunächst versucht, unter den Bedingungen von Paterson Keton (+)-**295** mit dem von O. Gaertzen dargestellten Aldehyd **322**¹⁹³ umzusetzen. Für das Spongistatin-Segment wird eine 1,5-*anti*-Konstellation benötigt. Da die Schutzgruppe an C15 ein Benzylrest ist, wurde das chirale Reagens (-)-DIPCl verwendet.



Schema 8.3.5

	Reaktionsbedingungen	Verhältnis* ¹⁹⁴	Ausbeute
1	(-)-DIPCl, Et ₃ N, Et ₂ O, 0°C, 0.5 h; -78°C, 322 , 4 h, -20°C, 15 h	2:1	78%
2	(-)-DIPCl, Et ₃ N, Et ₂ O, 0°C, 0.5 h; -78°C, 322 , 6 h	2:1	74%
3	(-)-DIPCl, Et ₃ N, Et ₂ O, 0°C, 0.5 h; -90°C, 322 , 5 h	2:1	35%

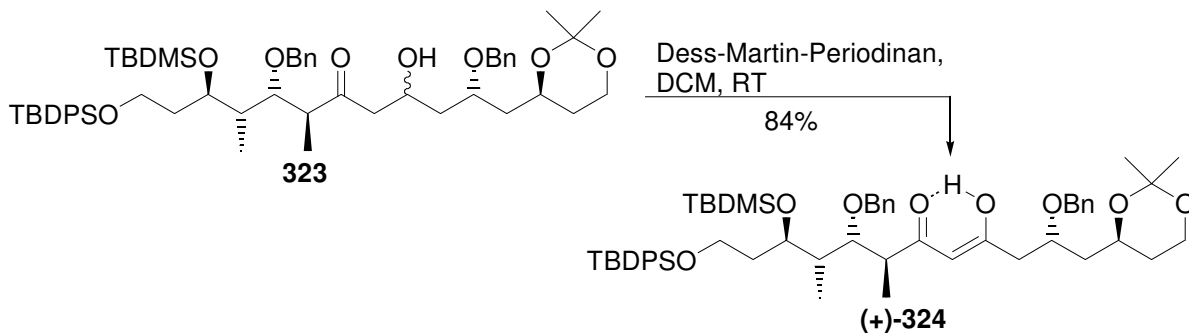
* Die Epimerenverhältnisse wurden aus dem ¹H-NMR ermittelt.

Tabelle 8.3.1

Das Aldolprodukt **323** konnte nur in einem unbefriedigenden 2:1-Verhältnis isoliert werden (Tabelle 7.2.1, Eintrag 1).¹⁹⁴ Um die Selektivität zu erhöhen, wurde die Reaktion bei -78°C durchgeführt. Auch diesmal ergab sich ein Epimerengemisch (Eintrag 2). Auch ein Absenken der Reaktionstemperatur auf -90°C ergab nur einen Einbruch in der Ausbeute (Eintrag 3), wobei die Selektivität unbeeinflusst blieb. Um festzustellen, ob wirklich ein Epimerengemisch an C19 erhalten wurde oder ob möglicherweise die Methylgruppe an C16 unter den basischen Bedingungen epimerisierte, wurde der freie Alkohol an C19 zum Keton mit Dess-Martin-Periodinan oxidiert. Es entstand ausschließlich das β-Diketon (+)-**324**.

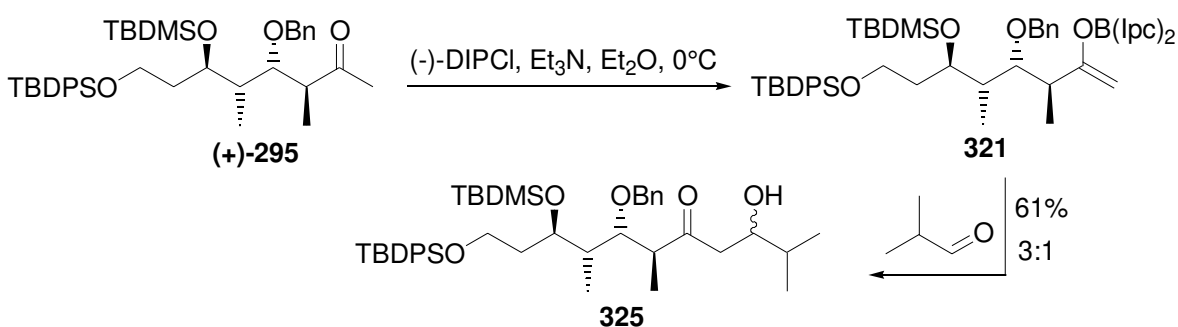
¹⁹³ Gaertzen, O. Dissertation in Vorbereitung

¹⁹⁴ Die Epimere konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden. Aufgrund der Komplexität des Mischspektrums ist es nicht möglich, das Verhältnis dem jeweiligen Epimer zuzuordnen.



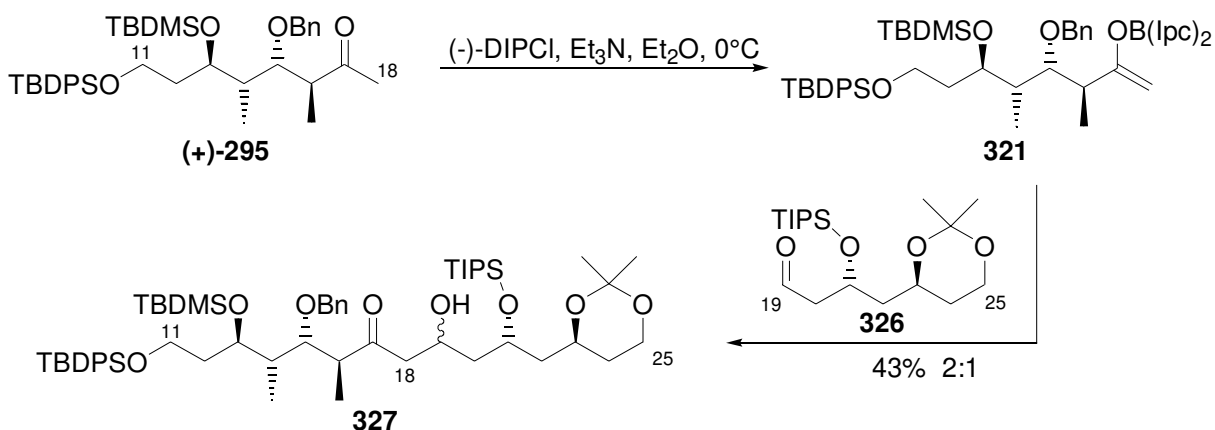
Schema 8.3.6

Um den Einfluß des Ketons auf die Selektivität zu untersuchen, wurde die entsprechende Aldolreaktion mit Isobutanal durchgeführt. Das Epimerengemisch **325** wurde in einer Ausbeute von 61% mit einem Verhältnis von 3:1 isoliert.¹⁹⁴



Schema 8.3.7

Auch ein Umsetzen des Aldehyds **326** nach der Paterson-Methode ergab nur eine mäßige Selektivität, obwohl die große Schutzgruppe der Hydroxyfunktion an C21 und die großen Liganden des Bors die Reaktion in Richtung *anti*-Felkin-Produkt hätten drängen sollen (Schema 8.3.8; vgl. Schema 8.3.4).

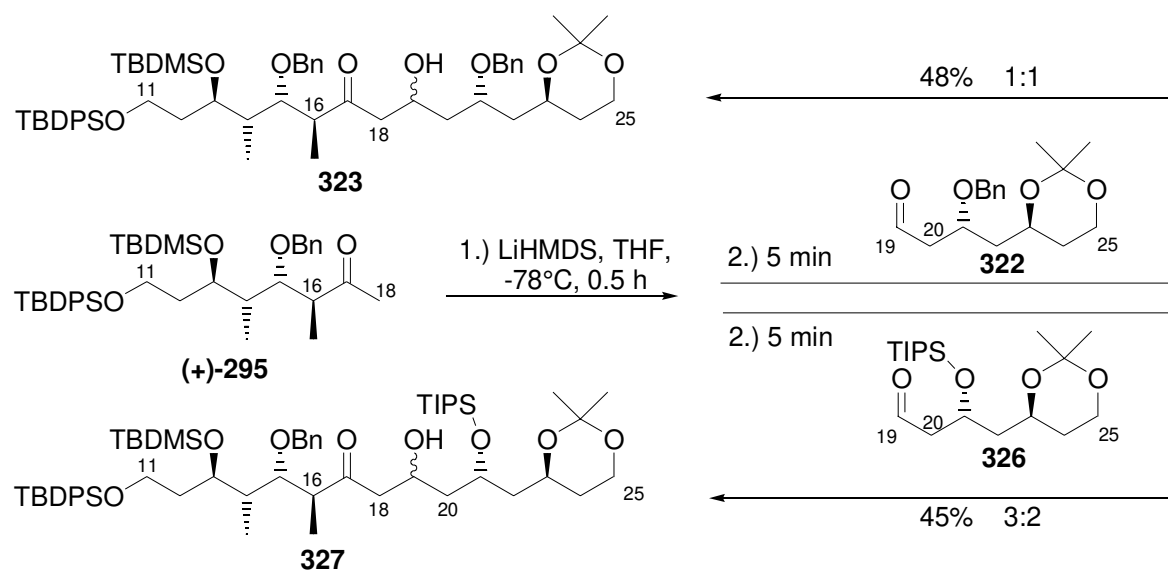


Schema 8.3.8

Für die Deutung der geringen Selektivitäten ist die Betrachtung des Mechanismus wichtig. Überträgt man den ÜZ **304** aus Schema 8.3.2 auf die Edukte **(+)-295** und **322**, so kommen sich die Reste an C16 und C19 sehr nahe. Drehen sich beide Ketten voneinander weg, so verringert sich der Abstand zwischen der Methylgruppe an C16 und C19 weiter und es kommt zu starken sterischen Wechselwirkungen. Dadurch ist die vertwistete Boot-Konformation **304**

nicht mehr bedeutend günstiger als die Sesselkonformation **306**, und könnte so die geringen Selektivitäten erklären.

Wegen der mäßigen Selektivitäten beim Umsetzen des Borenolats **321** zum *anti*-Felkin-Produkt wurde nun versucht, diastereoselektiv das Felkin-Produkt nach der Methode von Roush zu erhalten, auch wenn dieses die entgegengesetzte Stereochemie an C19 besitzt. Dazu wurden die Aldehyde **322** und **326** mit dem Lithiumenolat von Keton (+)-**295** umgesetzt (Schema 8.3.9). Ausbeute und Selektivität waren jedoch nur mäßig.



Schema 8.3.9

Bei den mechanistischen Untersuchungen von Roush wurde die lenkende Rolle der Methylgruppe an C16 bzw. der fehlenden Methylgruppe an C20 nicht berücksichtigt. Wie schon zuvor erläutert, könnte darin der Grund für das Entstehen eines Epimerengemischs liegen. Durch die fehlende Methylgruppe an C20 wird der bootartige ÜZ **317**, der zum Felkin-Produkt führt, günstiger, wodurch die Selektivität sinkt (Schema 8.3.4).

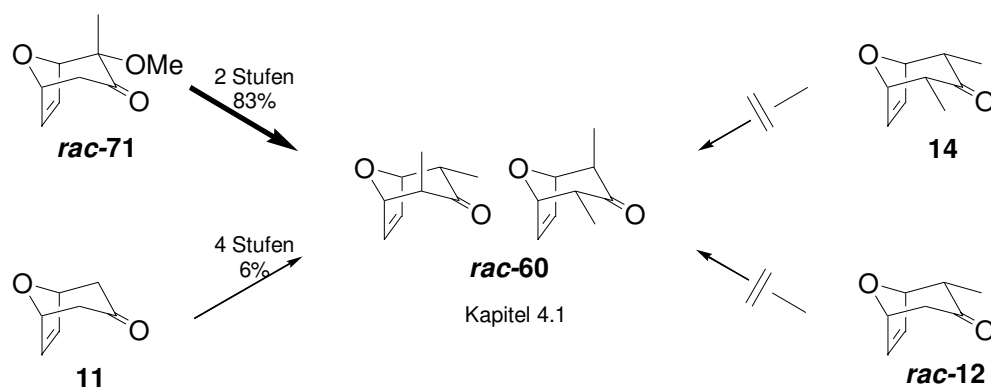
Durch eine MOM-Schutzgruppe an C21 des Aldehyds könnte eventuell das Verhältnis zugunsten des Felkin-Produkts gesteigert werden.

Um weiteren Aufschluß über den Einfluß der Methyl-Substituenten auf die Selektivität zu erhalten, könnte in zusätzlichen Versuchen der in der Retrosynthese beschriebene Weg B untersucht werden (S. 91, Kapitel 8.2.2), die Generierung des C11-C17-Aldehyds und Umsetzung mit einem C18-C25-Keton. Diese Vorgehensweise hätte den Vorteil, daß wahrscheinlich bei Verwendung des Borenolats der bootartige ÜZ **317** immer noch ungünstiger wäre als ÜZ **318**, der im *anti*-Felkin-Produkt resultiert (Schema 8.3.4).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden allerdings keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

9 Zusammenfassung und Ausblick

$2\alpha,4\beta$ -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** konnte erstmalig über zwei verschiedene Routen diastereomerenrein synthetisiert werden (Schema 9.1; Vgl. Kap.4.1, S.18). Ausgehend von Oxabicycloketon **rac-71** gelang die Darstellung in 2 Stufen in 83%. Schlüsselschritt war die Reduktion des α -Methoxyketons **rac-73** mit SmI_2 unter vollständiger Inversion der Methylgruppe. Hierzu wurden zwei verschiedene Methoden entwickelt. Auch *meso*-Verbindung **11** konnte zu Oxabicyclus **rac-60** in 4 Schritten über die Einführung einer Phenylsulfenylgruppe, zweifache Methylierung und anschließender SmI_2 -Reduktion der Phenylsulfenylgruppe in einer Gesamtausbeute von 6% derivatisiert werden.



Schema 9.1

Zusätzlich wurden zwei Routen zur enantiomerenreinen Darstellung untersucht. Über eine asymmetrische Deprotonierung wurde *meso*-Keton **11** in einen chiralen TES-Enolether (+)-**84** überführt. Die Einführung der Phenylsulfenylgruppe erwies sich jedoch als problematisch, da der TES-Enolether (+)-**84** extrem reaktionsträge war. Eine Lösung könnte die direkte Umsetzung des Li-Enolats mit Diphenyldisulfid sein, wobei aber eventuell Equilibrierung auftreten könnte.

Die zweite Route machte sich die diastereoselektive Cycloaddition zunutze, über die enantiomerenreine α -(1-Phenylethoxy)ketone erhalten werden. Als Modell diente 2α -(1-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **78**, das zur *meso*-Verbindung **11** mit SmI_2 in 69% reduziert werden konnte. Die Übertragung auf $2\beta,4\beta$ -Dimethyl- 2α -(1-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **81** sollte ohne Probleme möglich sein. Hierzu müßte noch die enantiomerenreine Darstellung von 2β -Methyl- 2α -(1-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **80** optimiert werden.

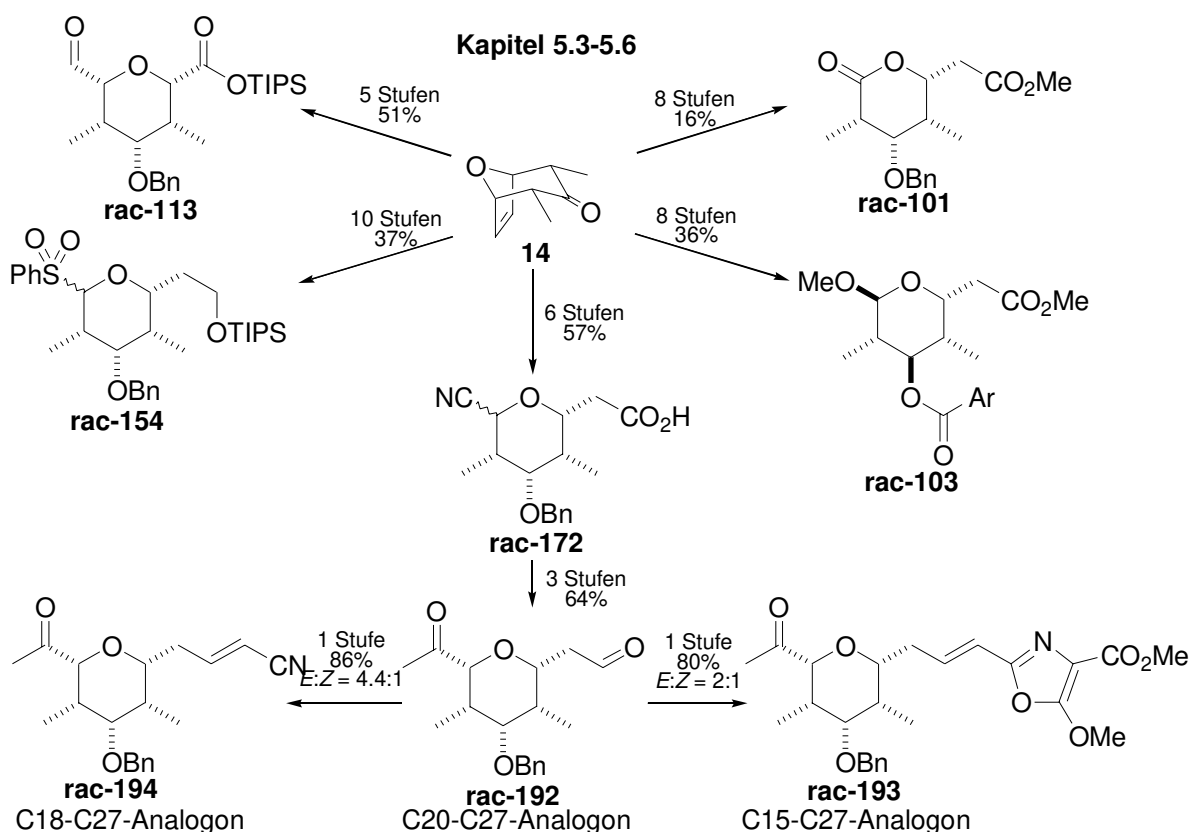
Methoden zur Darstellung der zentralen THP-Einheit von Phorboxazol A und B und des C1-C7-Segments von (-)-Discodermolid wurden zunächst am *meso*-Keton **14** erarbeitet (Schema 9.2; Vgl. Kap. 5.3, S.36). Die Spaltung der Doppelbindung über eine Ozonolyse wurde am TIPS-Enolat **rac-111** entwickelt, wobei der TIPS-Ester **rac-113** in 73% Ausbeute erhalten wurde. Die Spaltung der C-C-Bindung über eine asymmetrische Hydroborierung mit anschließender dreifacher Oxidation (Alkohol-Keton-Lacton) wurde auf das *meso*-Keton **14** übertragen.

Schlüsselschritte für das Discodermolid-Segment waren die Generierung des Lactons

rac-101 und die Mitsunobu-Inversion zu *p*-Nitrobenzoat **rac-103** (Schema 9.2; Vgl. Kap. 5.3, S.36).

Die asymmetrische C-C-Bindungsspaltung über die Hydroborierungsroute führte zu einem C20-C26-Analogon von Phorboxazol A und B.

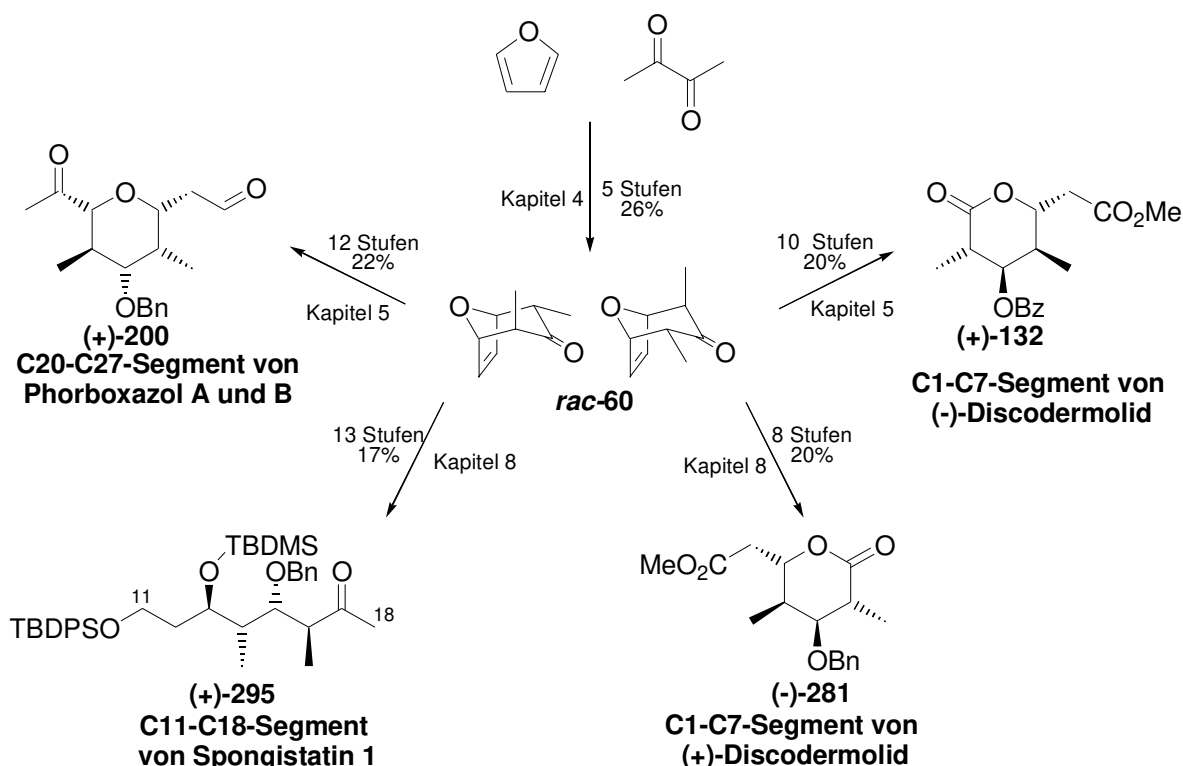
Es wurden nun Methoden zur Verlängerung zum C20-C27-Analogon untersucht. Die Einführung einer Acetylgruppe am anomeren Zentrum wurde sowohl elektrophil als auch nukleophil über das Sulfon **rac-154** versucht, ergab aber nur Eliminierungsprodukte bzw. mäßige Ausbeuten (Schema 9.2; Vgl. Kap. 5.5, S.47). Die TMSOTf-vermittelte Umsetzung des Methylacetals **rac-99** gelang mit TMSCN und Allyltrimethylsilan. Die Reaktionsbedingungen konnten auf Lacton **rac-98** übertragen werden. Schließlich gelang die Funktionalisierung des anomeren Nitrils **rac-172**, das TMSOTf-vermittelt aus Lacton **rac-98** dargestellt wurde (Vgl. Kap. 5.6.1, S.56). Dieses konnte in 3 Stufen in 64% in das C20-C27-Analogon **rac-192** von Phorboxazol A und B überführt werden. Über eine Wittig- bzw. HWE-Reaktion wurden Nitril **rac-194** und THP-Oxazol **rac-193** erhalten.



Schema 9.2

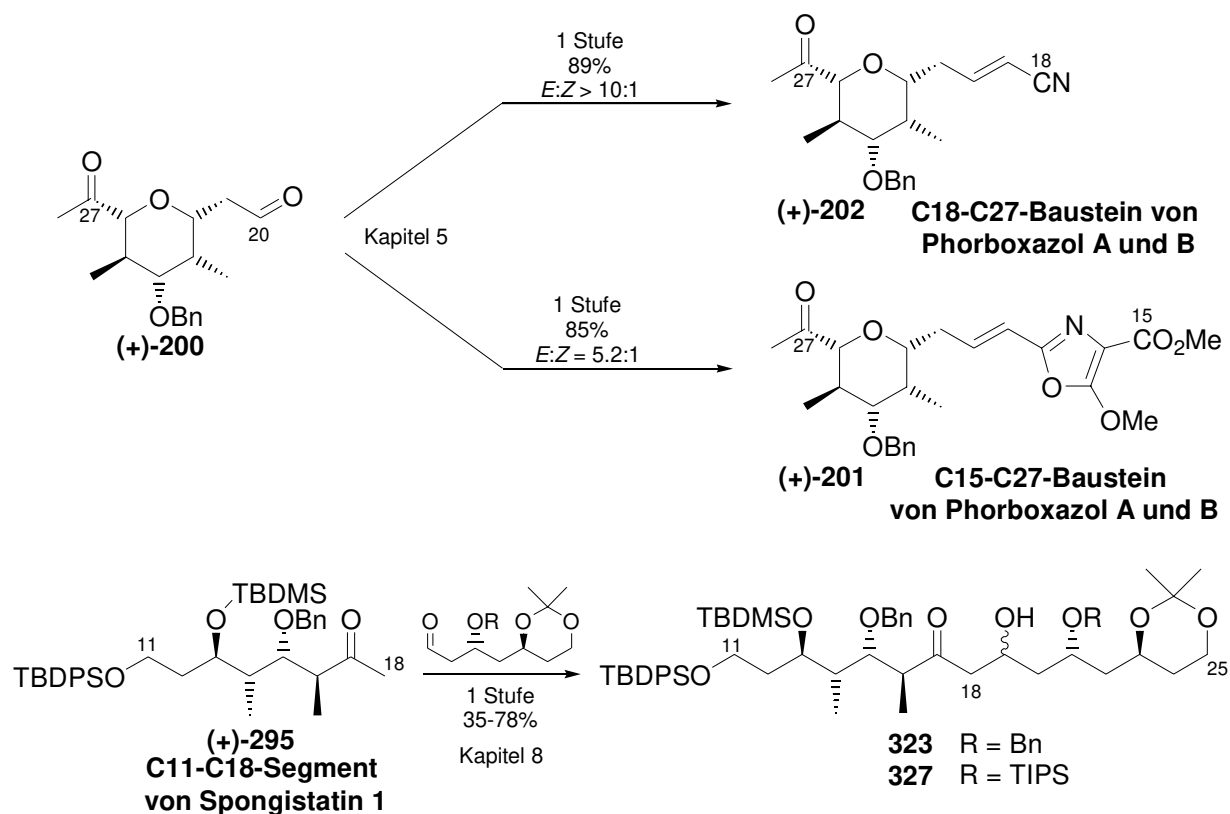
Die gewonnenen Ergebnisse konnten mit wenigen Ausnahmen problemlos auf 2 α ,4 β -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-60** übertragen werden, wobei das Konzept des „Early Racemic Switch“ definiert und angewendet wurde (Schema 9.3; Vgl. Kap. 5.2 und 5.4; S.34 bzw. S.41). Die Reduktion des Ketons **rac-60** zum axialen Alkohol und die asymmetrische Hydroborierung bedurften einer erneuten Optimierung. Auch die Umsetzung des anomeren Nitrils mit MeMgBr zur Acetylfunktion erwies sich als problematischer als am Modell. Abschließend wurde das C20-C27-Segment (+)-**200** von Phorboxazol A und B in 12 Stufen in 22% mit einem e. e. von >95% erhalten, die Synthese des C1-C7-Segments (+)-**132** von (-)-Discodermolid gelang in 10 Stufen in 20% Ausbeute mit einem e. e. von 93%.

Als weitere Syntheseziele wurden die Darstellung des C1-C7-Segments (-)-**281** des natürlichen (+)-Discodermolid und die Synthese des C11-C18-Segments (+)-**295** von Spongistatin 1 bearbeitet (Vgl. Kap. 8.1 und 8.2; S.89 bzw. S.91). Hierzu mußte das oxabicyclische Keton *rac*-**60** zum equatorialen Alkohol reduziert werden, was in sehr guten Ausbeuten mit hervorragender Diastereoselektivität gelang. Ein wichtiger Schritt war außerdem die Transthoacetalisierung unter Öffnung des monocyclischen Systems. Die Darstellung des C11-C18-Segments (+)-**295** von Spongistatin gelang in 13 Stufen in 17% mit einem e. e. von 93%, das C1-C7-Segment (-)-**281** von (+)-Discodermolid wurde in 8 Stufen in 20% Ausbeute mit einem e. e. von 91% erhalten.



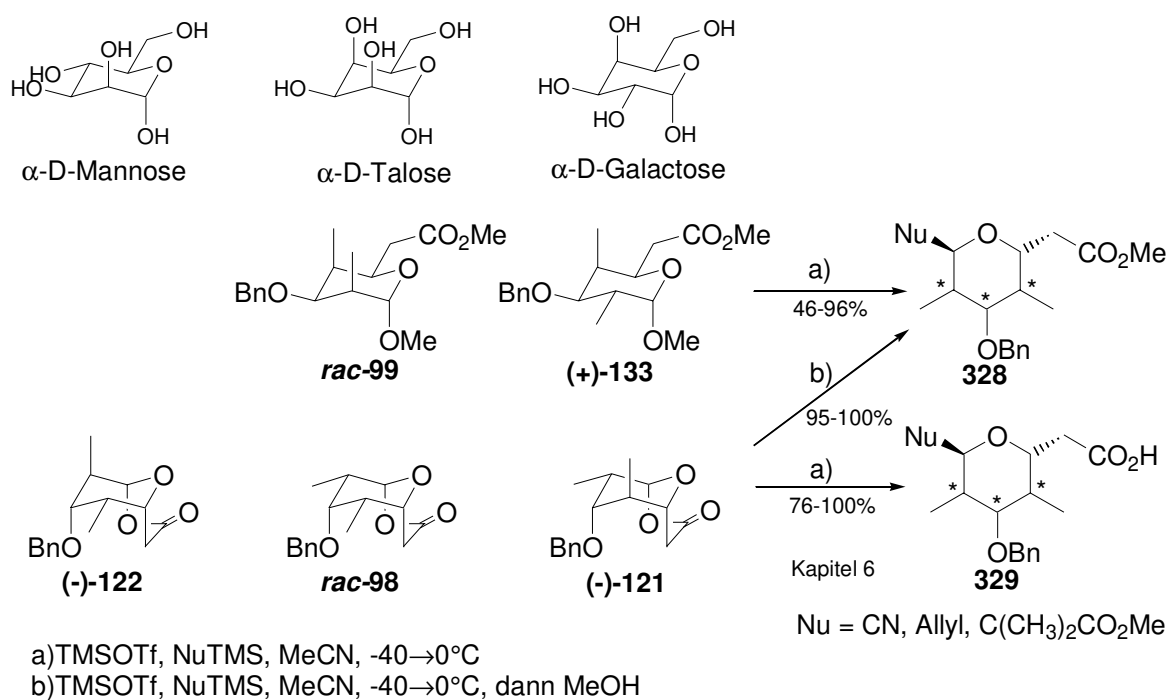
Die Verlängerung zum C18-C27-Nitril (+)-**202** und zur C15-C27-THP-Oxazoleinheit (+)-**201** gelang jeweils in sehr guter Ausbeute und guter bis sehr guter *E:Z*-Selektivität (Schema 9.4; Vgl. Kap. 5.6.2, S.60). Der über eine Rh(II)Acetat-Kupplung mit Diazodimethylmalonat erhaltene 2,4,5-substituierte Oxazolester ist in Ausbeuten von etwa 50% zum 2,4-substituierten Oxazol reduzierbar.^{105b}

Über eine Aldolreaktion nach Paterson und nach Roush mit den beiden Aldehyden **322** und **326**¹²⁴ wurde das Spongistatin-Segment (+)-**295** zum C11-C25-Baustein **323** bzw. **327** verlängert (Schema 9.4; Vgl. Kap. 8.3.3, S.97). Die Ausbeuten betragen 35-78%. Allerdings war die Diastereoselektivität mit bestenfalls 2:1 nicht zufriedenstellend.¹⁹⁴ Auch eine Umsetzung des Isopinocampheylborenolats **321** mit Isobutanal ergab das Aldolprodukt **325** nur in einer Selektivität von 3:1. Durch geeignete Wahl der Schutzgruppen des Aldehyds oder ein Umstellen der Route sollte aber eine Steigerung der Selektivität möglich sein. Statt der TIPS- oder Benzylschutzgruppe könnte eine MOM-Gruppe sehr gut geeignet sein. Alternativ wäre die Kupplung des C11-C17-Aldehyds (+)-**293** mit einem C18-C25-Keton denkbar.



Schema 9.4

Die bei der Darstellung des Phorboxazol-Segments **(+)-200** gewonnenen Ergebnisse zur C-Glycosidierung von anomeren Methylacetalen und oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen wurden systematisch an den Talose-, Mannose- und Galactose-Analoga *rac-98*, *rac-99*, **(-)-121**, **(-)-122** und **(+)-133** untersucht (Schema 9.5, Vgl. Kap. 6.2, S.65).

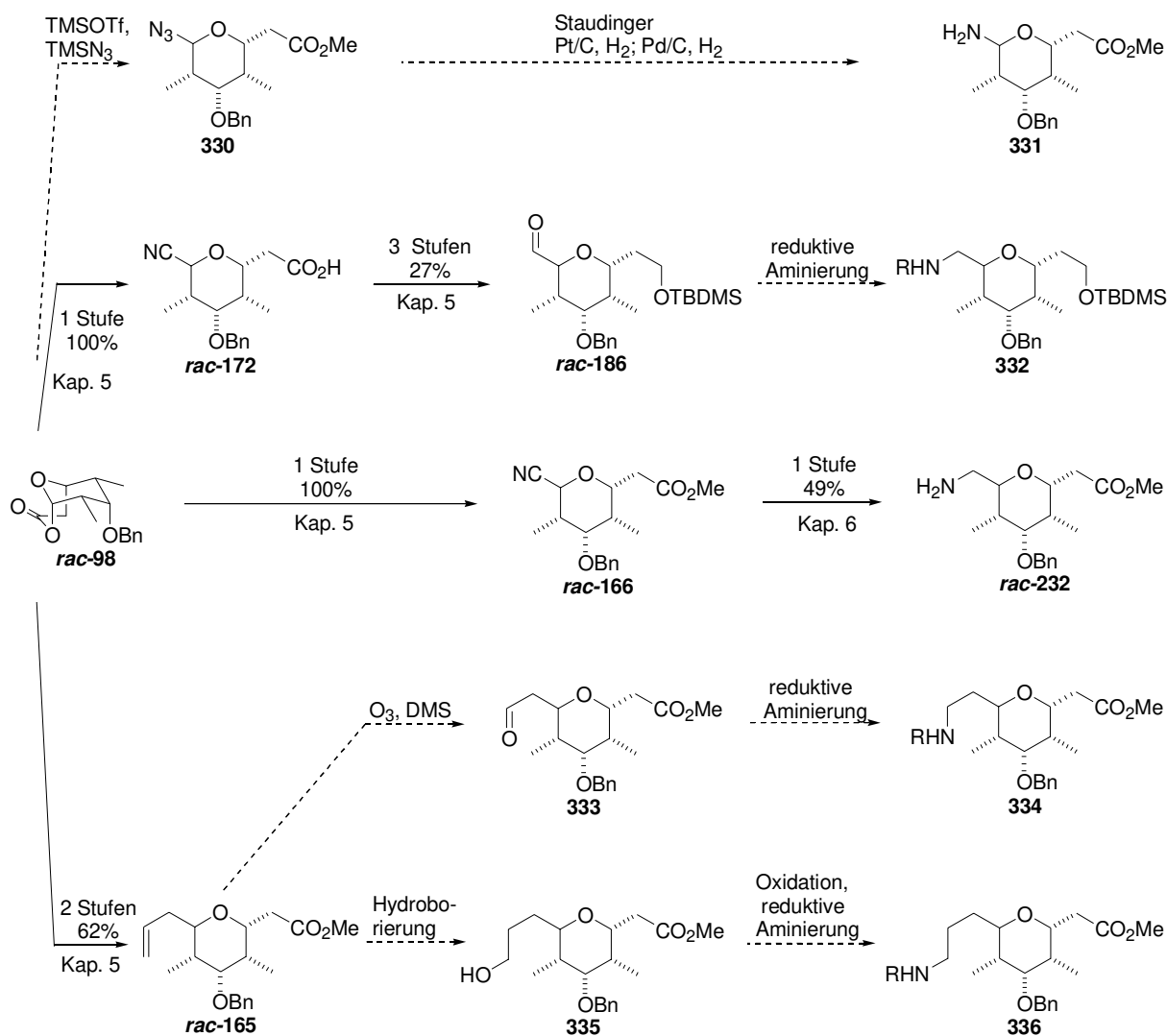


Schema 9.5

In exzellenten Ausbeuten und mit hoher *trans*-Selektivität konnten die jeweiligen Methylester **328** und Carbonsäuren **329** isoliert werden. Bei Verwendung von TMSCN als Nucleophil wurden meist Anomerengemische erhalten, wohingegen die Einführung einer Allylgruppe jedoch immer *trans*-selektiv verlief. Mit 1,1-Dimethyl-2-methoxy-2-trimethylsilyloxyethen wurde bei Verwendung des Galactose-analogen Lactons (-)-**121** mit hoher Diastereoselektivität das *cis*-C-Glycosid erhalten. Außerdem ergaben sich interessante konformative Unterschiede zu den Zuckern, die durch den größeren energetischen Unterschied zwischen axialer und equatorialer Position der Methylgruppen im Vergleich zur Hydroxygruppe begründet liegen.

Die C-Glycosidierung von oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen mit *in situ*-Veresterung wurde neu entwickelt. Die Methode verbindet die exzellenten Ausbeuten der Lactonöffnung mit der einfachen Isolierung der jeweiligen Methylester. Zudem wird eine Stufe gespart. Dadurch konnten die Ausbeuten nochmals auf durchschnittlich 98% gesteigert werden.

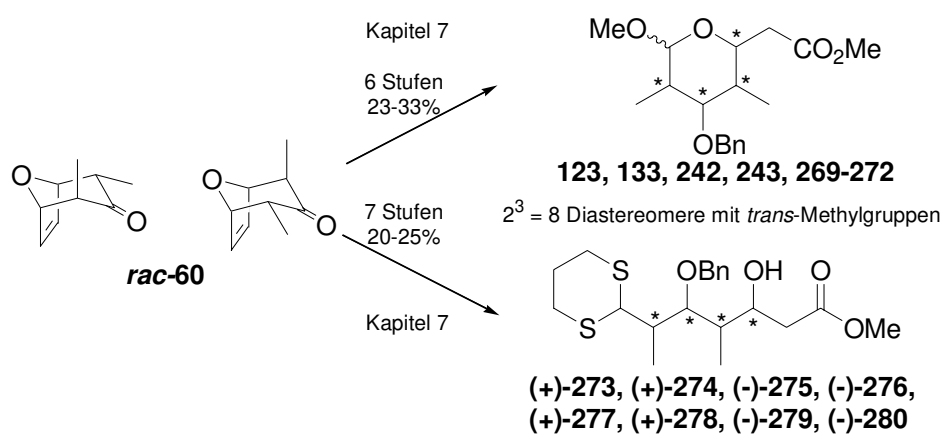
Über die Reduktion des Nitrils *rac*-**166** zum Amin *rac*-**232** wurde der Zugang zu Aminozuckern aufgezeigt. In Schema 9.6 sind beispielhaft die Möglichkeiten ausgehend von Lacton *rac*-**98** abgebildet.



Schema 9.6

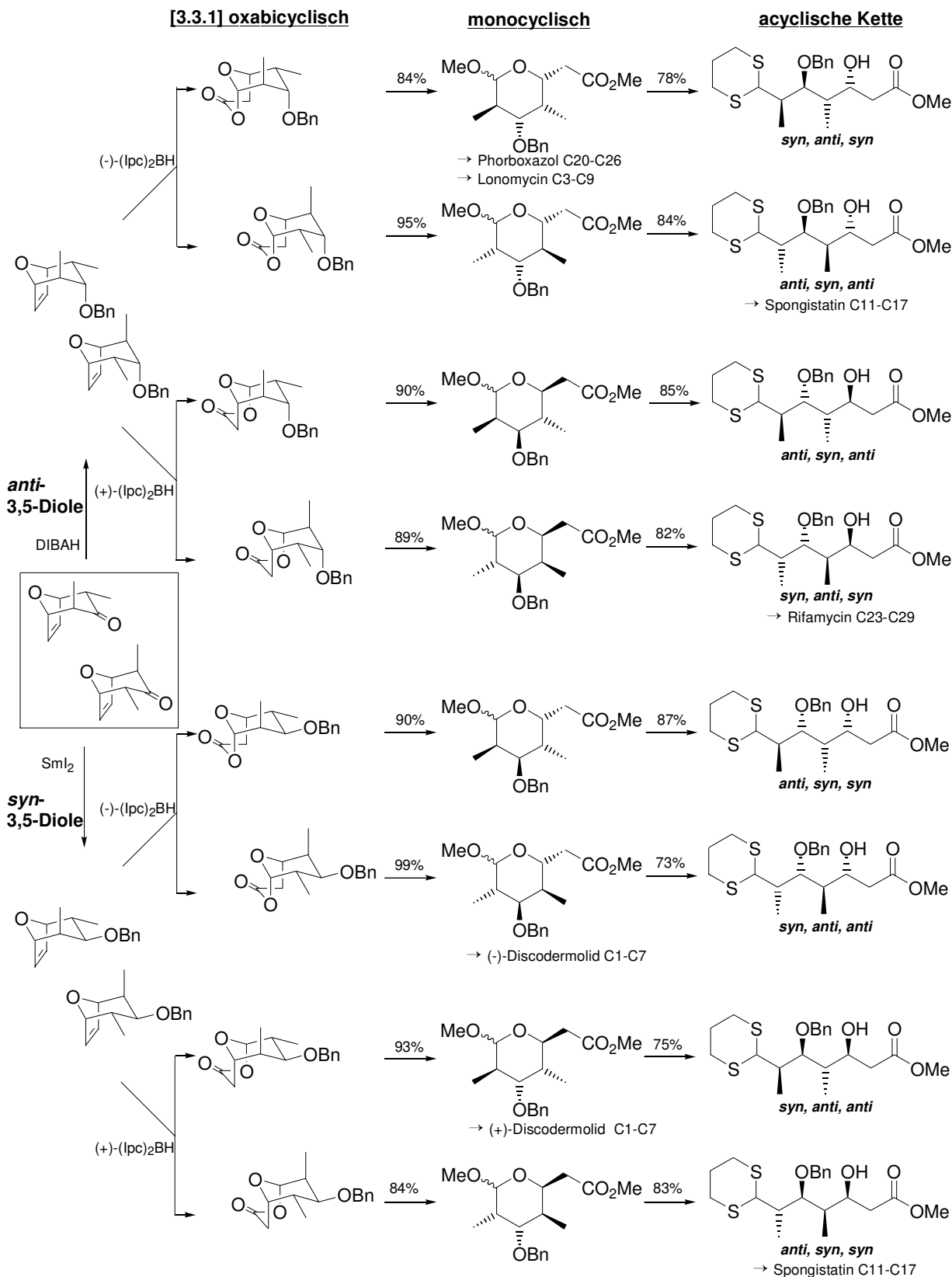
Eine reduktive Aminierung des durch Reduktion des Nitrils **rac-172** erhaltenen Aldehyds **rac-186** (Kapitel 5.6.1, S.56) würde ebenfalls zu einem 1,2-Aminoalkohol **332** führen. Homologe dieser Substanzklasse können auch durch Ozonolyse des Allylsystems **rac-165** oder Hydroborierung mit anschließender Oxidation zum Aldehyd und jeweils reduktiver Aminierung erhalten werden. Durch eine Reduktion des anomeren Azids **330** könnte auch das Halbaminol generiert werden.¹²⁴ So ist der Zugang zu einer homologen Reihe von 1,1-, 1,2-, 1,3- und 1,4-Aminozuckern möglich.

In einer modularen Synthese wurde unter Anwendung des Konzepts des „Early Racemic Switch“ ein synthetischer chiraler Pool mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen von 89-96% aufgebaut (Schema 9.7; Vgl. Kap. 7, S.79). Dieser besteht aus jeweils 8 zueinander diastereomeren THP- und Polypropionat- Einheiten, die durch das Konzept – Starten mit racemischem Material, Aufspaltung über einen asymmetrischen Schritt, Diversität über diastereoselektive Schritte – in insgesamt 24 Stufen (Methylacetale) bzw. 32 Stufen (Polypropionate) dargestellt werden konnten. In einer linearen Synthese hätte die Summe aller Einzelschritte 48 bzw. 56 Stufen betragen. Durch das Prinzip des „Early Racemic Switch“ konnten also insgesamt 24 Stufen gespart werden.



Schema 9.7

Die chiralen Bausteine des Pools wurden schon bei der Darstellung der C1-C7-Segmente **(+)-132** von **(-)-** bzw. **(-)-281** von **(+)-Discodermolid**, dem C15-C27-Segment **(+)-201** von Phorboxazol A und B und dem C11-C18-Segment **295** von Spongistatin 1 eingesetzt. Schema 9.8 soll eine Übersicht über weitere mögliche Anwendungen der Segmente in der Naturstoffsynthese geben.



10 Experimenteller Teil

10.1 Vorbemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AM 400 und AVS 400 der Firma Bruker bei 400 MHz gemessen. Als Lösemittel diente Deuteriochloroform. Als interner Standard wurde soweit nicht anders angegeben Trimethylsilan verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in δ (ppm), die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt mit Angaben ihrer Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breites Signal).

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AM 400 und AVS 400 der Firma Bruker bei 100 MHz nach dem DEPT-Verfahren in Deuteriochloroform aufgenommen. Als interner Standard diente CDCl₃.

H,H-COSY-, C,H-COSY-, HMBC-, HMQC-, ROESY- TOCSY- und NOE-Spektren wurden mit Geräten AVD 500, AM 400 und AVS 400 der Firma Bruker in Deuteriochloroform bei 400 bzw. 500 MHz gemessen.

Shift-Messungen wurden mit dem AVS 200 von Bruker aufgenommen. Als Shift-Reagens diente Europium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat (+)-Eu(hfc)₃.

Infrarotspektren wurden mit dem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer in Chloroform gemessen, wenn nicht anders angegeben. Die Lagen der charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HRMS) wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die jeweilige Meßtemperatur und die relativen Intensitäten (in Prozent zum Basispeak) sind angegeben. MS-FAB-Spektren wurden in *m*-Nitrobenzylalkohol bei RT gemessen.

Elementaranalysen wurden mit dem Gerät CHN-Rapid der Firma Heräus durchgeführt.

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin Elmer 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, die Art des Lösemittels und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind jeweils angegeben.

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

Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II mit einer SE-54-Kapillarsäure (Länge 25 m, Firma Macherey-Nagel) aufgezeichnet. Das Gerät besitzt einen Flammenionisationsdetektor, als Trägergas diente Stickstoff.

Ozonolysen wurden mit einem Laborozonisorator 301 der Firma Sander bei einer Spannung von 6 kV und einem Sauerstoffvolumenstrom von etwa 100 l/h durchgeführt.

Säulenchromatographie wurde bei leichtem Überdruck mit Silicagel der Firma Baker, Partikelgröße 60-200 μ m durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte mit Silicagelkarten 60 F₂₅₄ der Firma Merck.

Lösemittel wurden nur destilliert eingesetzt. Absolute Lösemittel wurden nach üblichen Vorschriften getrocknet und über Molsieb, CaH₂ oder Natrium aufbewahrt.¹⁹⁵

Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt, wenn die Reaktionsbedingungen die Abwesenheit von Wasser verlangten. Bei allen Versuchen wurde die Reaktionsmischung mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt.

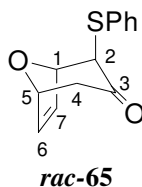
Die **Benennung der Verbindungen** erfolgte nach der IUPAC-Nomenklatur. Die Stereozentren wurden nach dem modifizierten CIP-System benannt. Dabei wurden reflexionsvariante Zentren mit Großbuchstaben, reflexionsinvariante mit kleinen Buchstaben versehen.¹⁹⁶

Die **Numerierung der Zentren** in den Abbildungen entspricht der Numerierung der Zentren in den ¹H-NMR-Spektren, jedoch in der Regel nicht der IUPAC-Nomenklatur. Bei Epimerengemischen ist dasjenige Epimer abgebildet, auf das sich die NMR-Spektren beziehen.

Es wurden nur neue Verbindungen in den experimentellen Teil aufgenommen, mit Ausnahme der Verbindungen **96A**, **96**, *rac*-**71** und *rac*-**72**. Von den Verbindungen (-)-**97**, (-)-**98** und (+)-**109** sind die jeweiligen Enantiomere literaturbekannt.²² Verbindung *rac*-**12** wurde auf einem neuartigen Syntheseweg dargestellt.

10.2 Versuche zu Kapitel 4.1

(1*R*(*S*),5*R*(*S*))-2-Phenylsulfanyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**65**



Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (4.78 g, 47.3 mmol) und *n*-BuLi (29.5 ml, 47.3 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (30 ml) bei -78°C bereit und bei -78°C eine Lösung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **11** (4.69 g, 37.8 mmol) in THF (10 ml) hinzugegotropft. Nach 1 h wird die Lösung auf RT gebracht und Diphenyldisulfid (12.5 g, 56.7 mmol) in THF (20 ml) zugetropft, nach 4 h Wasser (20 ml) hinzugegeben. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (zunächst PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird Keton *rac*-**65** als weißer Feststoff in 38% Ausbeute (3.33 g, 14.4 mmol) als Epimerengemisch β:α = 5:3 erhalten.

Spektroskopische Daten für das β-Hauptepimer:

Smp.: 65°C

¹H-NMR: δ_H = 7.48 (m, 2H, ArH), 7.29 (m, 3H, ArH), 6.39 (ddd, *J* = 6.0, 1.8, 0.4 Hz, 1H, H-7), 6.26 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 1H, H-6), 5.12 (dd, *J* = 1.8, 1.3 Hz, 1H, H-1), 5.05 (ddd, *J* = 4.6, 1.5, 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.49 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, H-2), 3.29

¹⁹⁵ Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press **1988**

¹⁹⁶ Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614

(ddd, $J = 15.8, 4.6, 0.5$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.27 (ddd, $J = 15.8, 1.1, 1.1$ Hz, 1H, H-4_{eq})

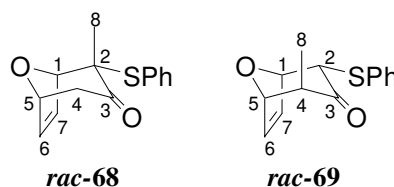
¹³C-NMR: $\delta_c = 201.0$ (CO), 135.8 (ArCH), 133.9 (ArC), 132.0 (=CH), 131.6 (=CH), 129.1 (ArCH), 127.8 (ArCH), 81.6 (HCOR), 78.0 (HCOR), 58.4 (HCSPH), 43.8 (CH₂)

IR: ν (cm⁻¹) = 3063, 2999, 2970, 1714, 1584, 1481, 1439, 1407, 1335, 1292, 1192, 1169, 1136, 1115, 1102, 1069, 1047, 1025, 970, 942, 913, 880, 854, 826, 552

MS (70°C): m/z (EI) = 232 (M⁺, 100), 218 (6.2), 185 (2.3), 150 (82.7), 135 (5.5), 124 (33.6), 105 (47.1), 91 (7.9), 81 (43.1), 65 (11.1)

HRMS: berechnet für C₁₃H₁₂O₂S (M⁺) 232.0558, gefunden 232.0558

(1*R*(*S*),2*S*(*R*),5*R*(*S*))-2-Methyl-2-phenylsulfanyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-68
(1*R*(*S*),2*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-2-Methyl-4-phenylsulfanyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-69



Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (1.76 g, 17.4 mmol) und *n*-BuLi (10.9 ml, 17.4 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (15 ml) bei -78°C bereitet und bei 0°C eine Lösung des bicyclischen Ketons ***rac*-65** (3.23 g, 13.9 mmol) in THF (15 ml) hinzugegossen. Nach 2 h wird zunächst TMEDA (2.02 g, 17.4 mmol) hinzugefügt, dann MeI (9.88 g, 69.6 mmol). Die Lösung wird nach 1 h auf RT gebracht. Es wird Wasser (20 ml) hinzugegeben, die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit MTBE (5×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird monomethyliertes Keton ***rac*-68** als gelblicher Feststoff in 18% Ausbeute (562 mg, 2.28 mmol) und Produkt ***rac*-69** in 21% Ausbeute (719 mg, 2.92 mmol) isoliert. Außerdem wird dimethyliertes Keton ***rac*-70** in 7% (250 mg, 0.96 mmol) erhalten. Es werden 26% (850 mg, 3.66 mmol) des Edukts reisoliert.

Spektroskopische Daten für Produkt ***rac*-68**:

Smp.: 79°C

¹H-NMR: $\delta_H = 7.62$ (m, 2H, ArH), 7.33 (m, 3H, ArH), 6.60 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 6.33 (dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.97 (ddd, $J = 5.2, 1.8, 1.1$ Hz, 1H, H-5), 4.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 2.97 (dd, $J = 16.1, 5.2$ Hz, H-4_{ax}), 3.29 (dd, $J = 16.1, 1.1$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.54 (s, 3H, H-8)

¹³C-NMR: $\delta_c = 205.6$ (CO), 137.6 (ArCH), 134.3 (ArC), 133.4 (=CH), 132.1 (=CH), 129.2 (ArCH), 128.8 (ArCH), 84.5 (HCOR), 78.0 (HCOR), 64.7 (HCSPH), 44.5 (CH₂), 23.3 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3062, 2965, 2933, 2873, 1713, 1583, 1474, 1454, 1439, 1408, 1368, 1334, 1294, 1230, 1180, 1158, 1107, 1070, 1038, 1025, 958, 933, 896, 868, 847, 818, 600, 529

MS (70°C): m/z (EI) = 246 (M⁺, 100), 231 (1.6), 213 (3.0), 185 (1.1), 164 (37.7), 150 (12.7), 137 (21.9), 121 (27.7), 105 (65.7), 95 (22.9), 81 (26.7), 65 (9.0)

HRMS: berechnet für C₁₄H₁₄O₂S (M⁺) 246.0715, gefunden 246.0715

Spektroskopische Daten für Produkt **rac-69**:

Smp.: 71°C

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.49$ (m, 2H, ArH), 7.30 (m, 3H, ArH), 6.43 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 6.37 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.89 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.70 (s, 1H, H-1), 4.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-2), 2.55 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4), 1.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8)

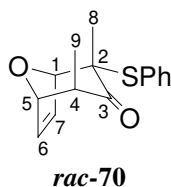
¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 205.4$ (CO), 137.7 (ArCH), 135.3 (ArC), 133.0 (=CH), 132.3 (=CH), 129.2 (ArCH), 127.7 (ArCH), 83.0 (HCOR), 80.4 (HCOR), 60.1 (HCSPH), 50.8 (CH), 15.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2960, 2931, 2873, 1717, 1600, 1582, 1461, 1439, 1381, 1290, 1131, 1074, 1040, 1025, 1013, 942, 916, 847, 583

MS (70°C): m/z (EI) = 246 (M⁺, 100), 231 (4.9), 213 (1.7), 198 (1.2), 182 (1.3), 164 (14.2), 150 (42.1), 137 (14.8), 121 (25.3), 96 (68.9), 81 (64.0), 65 (10.1)

HRMS: berechnet für C₁₄H₁₄O₂S (M⁺) 246.0715, gefunden 246.0716

(1*R*(*S*),2*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-2,4-Dimethyl-2-phenylsulfanyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-70



Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (289 mg, 2.86 mmol) und *n*-BuLi (1.78 ml, 2.86 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (3 ml) bei -78°C bereit und eine Lösung des bicyclischen Ketons **rac-68** (246 mg, 2.28 mmol) in THF (3 ml) hinzugegropft. Nach 1 h wird zunächst TMEDA (332 mg, 2.86 mmol) hinzugefügt, dann MeI (1.62 g, 11.4 mmol). Die Lösung wird nach 1 h langsam auf RT gebracht. Es wird Wasser (5 ml) hinzugegeben, die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird Keton **rac-70** als gelblicher Feststoff in 61% Ausbeute (360 mg, 1.38 mmol) erhalten.

Smp.: 82°C

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.63$ (m, 2H, ArH), 7.36 (m, 3H, ArH), 6.60 (ddd, $J = 6.1, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H-7), 6.34 (ddd, $J = 6.1, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H-6), 4.65 (ddd, $J = 5.2, 1.8, 1.1$ Hz, 1H, H-5), 4.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 2.47 (q, $J = 7.5$ Hz, H-4), 1.55 (s, 3H, H-4), 1.40 (s, 3H, H-8), 1.40, (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-9)

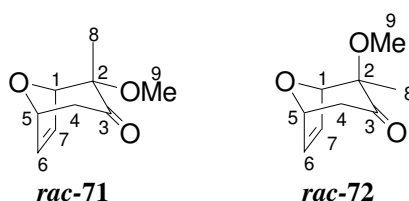
¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 210.7$ (CO), 137.6 (ArCH), 134.6 (ArCH), 133.3 (=CH), 129.9 (ArC), 129.2 (=CH), 128.7 (ArCH), 84.7 (HCOR), 82.7 (HCOR), 64.0 (CSPH), 50.1 (HCCH₃), 25.2 (CH₃), 18.1 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3063, 2976, 2954, 2878, 1706, 1582, 1474, 1460, 1439, 1373, 1327, 1305, 1253, 1231, 1172, 1111, 1082, 1067, 1040, 1026, 1013, 995, 970, 947, 933, 916, 891, 831, 636

MS (70°C): m/z (EI) = 260 (M⁺, 100), 245 (5.1), 227 (4.8), 183 (1.5), 164 (61.8), 151 (12.0), 137 (25.8), 121 (20.1), 105 (63.7), 95 (61.9), 81 (12.4), 65 (10.7)

HRMS: berechnet für C₁₅H₁₆O₂S (M⁺) 260.0871, gefunden 260.0871

(1*R*(*S*),2*S*(*R*),5*R*(*S*))-2-Methoxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-71
(1*R*(*S*),2*R*(*S*),5*R*(*S*))-2-Methoxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-72



Zu Furan (9.51 g, 139.7 mmol) und TMS-Enolether [1-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-vinyloxy]-trimethylsilan **75** (28.5 g, 139.7 mmol) in DCM (140 ml) wird bei -90°C langsam TMSOTf (1.30 g, 5.85 mmol) getropft. Nach 1 h (GC-Kontrolle) wird bei -90°C mit einer gesättigten wäßrigen NaHCO_3 -Lösung (100 ml) versetzt, auf RT erwärmt und die wäßrige Phase mit MTBE (5×80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Keton ***rac*-71** als weißer Feststoff in 58% Ausbeute (13.6 g, 81.0 mmol) erhalten, 9% des Epimers ***rac*-72** (21.2 g, 12.9 mmol) werden ebenfalls als weißer Feststoff isoliert.

Spektroskopische Daten für Epimer ***rac*-71**:

Smp.: 53°C

$^1\text{H NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 6.37$ (dd, $J = 6.1, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 6.28 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-6), 4.98 (ddd, $J = 4.9, 1.7, 1.2$ Hz, H-5), 4.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 3.50 (s, 3H, H-9), 2.93 (dd, $J = 15.8, 4.9$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.31 (dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.57 (s, 3H, H-8)

$^{13}\text{C NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 208.2$ (CO), 134.0 (=CH), 132.5 (=CH), 84.9 (CHOR), 83.6 (COCH₃), 82.7 (CHOR), 52.3 (OCH₃), 44.1 (CH₂), 18.2 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3008, 2960, 2912, 2832, 1716, 1604, 1460, 1404, 1372, 1336, 1172, 1116, 1084, 960, 928, 900, 852, 828, 616, 576

MS (RT): m/z (EI) = 168 (M⁺, 100), 153 (17.9), 145 (2.3), 137 (2.4), 125 (8.4), 111 (25.0), 100 (17.3), 95 (23.8), 91 (1.8), 86 (21.8), 81 (16.7), 72 (39.7)

HRMS: berechnet für C₉H₁₂O₃ (M⁺) 168.0786, gefunden 168.0786

Spektroskopische Daten für Epimer ***rac*-72**:

Smp.: 49°C

$^1\text{H NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 6.33$ (dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 6.12 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 4.94 (ddd, $J = 4.8, 2.0, 1.2$ Hz, H-5), 4.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 3.17 (s, 3H, H-9), 2.93 (dd, $J = 15.7, 4.8$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.31 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.05 (s, 3H, H-8)

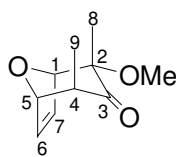
$^{13}\text{C NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 203.8$ (CO), 136.7 (=CH), 130.2 (=CH), 84.3 (CHOR), 82.0 (COCH₃), 77.9 (CHOR), 51.9 (OCH₃), 42.9 (CH₂), 13.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2954, 2877, 2834, 1711, 1633, 1454, 1373, 1323, 1236, 1190, 1175, 1111, 1084, 1067, 1045, 1024, 992, 966, 944, 911, 882, 858, 613

MS (RT): m/z (EI) = 168 (M⁺, 100), 153 (17.9), 136 (2.6), 125 (5.9), 111 (14.2), 100 (20.2), 95 (20.5), 91 (6.0), 83 (21.8), 79 (13.5), 72 (36.2), 68 (9.6)

HRMS: berechnet für C₉H₁₂O₃ (M⁺) 168.0786, gefunden 168.0786

(1*R*(*S*),2*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-2-Methoxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on
***rac*-73**

***rac*-73**

Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (8.48 g, 83.8 mmol) und *n*-BuLi (52.4 ml, 83.8 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (60 ml) bei -78°C bereit und eine Lösung des bicyclischen Ketons ***rac*-71** (11.3 g, 67.0 mmol) in THF (30 ml) hinzuge tropft. Nach 30 min wird zunächst TMEDA (9.72 g, 83.8 mmol) hinzugefügt, dann MeI (47.6 g, 33.5 mmol). Die Lösung wird nach 1 h langsam über 2 h von -78°C auf RT gebracht. Es wird Wasser (50 ml) hinzugegeben, die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (40 ml) gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (5×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Keton ***rac*-73** als weißer Feststoff in 86% Ausbeute (10.5 g, 57.6 mmol) erhalten.

Smp.: 61°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 6.36$ (ddd, $J = 4.3, 1.7, 0.5$ Hz, 1H, H-7), 6.29 (ddd, $J = 4.3, 1.8, 0.5$ Hz, 1H, H-6), 4.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3.5 (s, 3H, H-10), 2.36 (dq, $J = 7.5, 0.5$ Hz, 1H, H-4), 1.57 (s, 3H, H-8), 1.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-9)

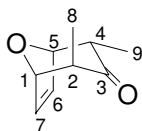
$^{13}\text{C NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 212.2$ (CO), 133.3 (=CH), 131.5 (=CH), 82.8 (CHOR), 82.7 (COCH₃), 81.8 (CHOR), 51.3 (OCH₃), 48.2 (CH), 19.3 (CH₃), 16.1 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 2980, 2952, 2836, 1720, 1460, 1408, 1364, 1336, 1264, 1228, 1172, 1112, 1084, 1044, 996, 960, 932, 884, 860, 828

MS (RT): m/z (EI) = 182 (M^+ , 100), 167 (37.2), 152 (2.5), 139 (5.8), 125 (16.5), 114 (32.6), 107 (6.6), 95 (58.7), 91 (4.3), 86 (49.7), 79 (29.8), 71 (24.7), 67 (27.6)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (M^+) 182.0943, gefunden 182.0943

(1*R*(*R*),2*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*S*))-2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-60

***rac*-60**

aus α -Methoxyketon ***rac*-73**:

Methode A: Zu Samarium (20.2 g, 133 mmol) und Diiodethan (36.8 g, 131 mmol) wird THF (250 ml) getropft und die Lösung 3 h bei RT gerührt. Zu der nun tiefblauen Lösung wird bei -78°C eine Lösung von Keton ***rac*-73** (11.6 g, 63.7 mmol) in THF (130 ml) und Methanol (2.04 g, 63.7 mmol) zugegeben. Anschließend wird Methanol (hier: 20.4 g, 637 mmol; es sind 7-11 eq MeOH nötig) über einen Zeitraum von 8 h sehr langsam zugetropft, bis GC-Kontrolle einen vollständigen Umsatz anzeigt. Die noch blaue Lösung wird mit Methanol (200 ml) versetzt (Farbumschlag nach olivgrün), auf RT erwärmt und 2N wäßrige HCl (200 ml) hinzugefügt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (6×100 ml) extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) ergibt das Keton **rac-60** als blaßgelben Feststoff in 86% Ausbeute (8.32 g, 54.7 mmol).

Methode B: Zu Samarium (3.80 g, 25.3 mmol) und Diiodethan (6.81 g, 24.2 mmol) wird THF (44 ml) getropft und die Lösung 3 h bei RT gerührt. Zu der nun tiefblauen Lösung wird bei -78°C eine Lösung von Keton **rac-73** (2.00 g, 11.0 mmol) in THF (22 ml) und Methanol (11 ml) zugegeben. Nach 4 h wird die Mischung auf RT gebracht und 15 h gerührt. Die Farbe der Lösung ist nun olivgrün. Eine Suspension von ausgeheiztem Zn-Pulver (1.44 g, 22.0 mmol) in THF (5 ml) wird mittels Spritze zugetropft und die Mischung 1 h rückflusiert, dann mit gesättigter wäßriger K_2CO_3 -Lösung (80 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) ergibt das Keton **rac-60** als blaßgelben Feststoff in 97% Ausbeute (1.63 g, 10.7 mmol).

aus α -Phenylsulfonylketon **rac-70**:

Zu Samarium (133 mg, 0.885 mmol) und Diiodethan (238 mg, 0.846 mmol) wird THF (1.5 ml) getropft und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Zu der nun tiefblauen Lösung wird bei -78°C eine Lösung von Keton **rac-70** (100 mg, 0.385 mmol) in THF (0.8 ml) gegeben und Methanol (12 mg, 0.385 mmol) zugetropft. Anschließend wird Methanol (49 mg, 1.54 mmol) über 1 h langsam zugetropft, bis GC-Kontrolle einen vollständigen Umsatz anzeigt. Die noch blaue Lösung wird mit Methanol (2 ml) versetzt (Farbumschlag nach olivgrün), auf RT erwärmt und 0.5N wäßrige HCl (5 ml) hinzugefügt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) ergibt das Keton **rac-60** als blaßgelben Feststoff in 89% Ausbeute (52 mg, 0.34 mmol).

Smp.: 37°C

$^1\text{H NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 6.33$ (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-6), 6.30 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.80 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H, H-5), 4.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 2.90 (dq, $J = 6.9, 4.7$ Hz, 1H, H-4), 2.33 (q, $J = 7.35$ Hz, 1H, H-2), 1.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-8), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

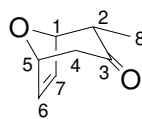
$^{13}\text{C NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 210.5$ (CO), 134.0 (=CH), 131.0 (=CH), 81.9 (CHOR), 80.9 (CHOR), 48.6 (CH), 47.6 (CH), 15.0 (CH_3), 9.0 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 2972, 2876, 1708, 1456, 1376, 1340, 1228, 1176, 1108, 1084, 1056, 1020, 976, 960, 936, 908, 868, 816

MS (RT): m/z (EI) = 152 (M^+ , 52.2), 137 (20.3), 129 (1.1), 123 (4.3), 109 (7.9), 101 (1.57), 96 (76.2), 91 (3.7), 85 (1.5), 81 (100), 77 (2.8), 67 (11.6)

HRMS: berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (M^+) 152.0837, gefunden 152.0838

(1R(S),2S(R),5R(S))-2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-12



rac-12

Zu Samarium (206 mg, 1.37 mmol) und Diiodethan (369 mg, 1.31 mmol) wird THF (2.5 ml) getropft und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Zu der nun tiefblauen Lösung wird bei -78°C eine Lösung von Keton **rac-71** (100 mg, 0.595 mmol) in THF (1.2 ml) und Methanol (0.6 ml)

zugegeben. Nach 1 h wird die Mischung auf RT gebracht, 1 h später mit gesättigter wäßriger K_2CO_3 -Lösung (5 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) ergibt das Keton *rac*-**12** als blaßgelben Feststoff in 97% Ausbeute (80 mg, 0.58 mmol).

Smp.: 39°C

1H NMR: $\delta_H = 6.32$ (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 6.29 (dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 5.03 (ddd, $J = 5.0, 1.5, 1.5$ Hz, H-5), 4.86 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H, H-1), 2.79 (dq, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H, H-2), 2.76 (dd, $J = 15.6, 5.0$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.31 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

^{13}C NMR: $\delta_C = 207.2$ (CO), 134.8 (=CH), 131.8 (=CH), 81.7 (CHOR), 78.1 (CHOR), 51.5 (CH), 45.9 (CH₂), 10.0 (CH₃)

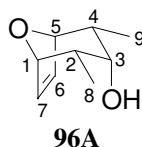
IR: ν (cm⁻¹) = 2956, 2927, 2855, 1713, 1601, 1460, 1408, 1378, 1343, 1262, 1230, 1182, 1149, 1111, 1084, 1044, 980, 950, 925, 885, 857, 570

MS (RT): m/z (EI) = 138 (M⁺, 45.6), 123 (13.6), 109 (24.4), 99 (16.3), 91 (57.8), 81 (100), 70 (31.7)

HRMS: berechnet für C₈H₁₀O₂ (M⁺) 138.0681, gefunden 138.0681

10.3 Versuche zu Kapitel 5.3

(1*R*,2*R*,3*r*,4*S*,5*S*)-2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol **96A**



Zu einer Lösung von Keton **14** (2.95 g, 19.4 mmol) in THF (100 ml) bei $-78^\circ C$ wird über 4 h *via* Perfusor eine 1M Lösung von DIBAH in THF (29 ml, 29 mmol) zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit 2N wäßriger HCl (60 ml) versetzt und auf RT erwärmt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (2×30 ml) gewaschen, und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (10×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Alkohol **96A** als farbloses Öl in 94% Ausbeute (2.80g, 18.2 mmol) erhalten.

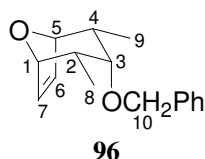
1H -NMR: $\delta_H = 6.53$ (s, 2H, H-6, H-7), 4.48 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H, H-1, H-5), 3.68 (bs, 1H, H-3), 2.25 (ddq, $J = 7.4, 4.9, 3.3$ Hz, 2H, H-2, H-4), 0.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H, H-8, H-9)

^{13}C -NMR: $\delta_C = 136.3$ (=CH), 82.2 (CHOR), 72.8 (CHOH), 38.2 (CH), 12.9 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3850, 3686, 3599, 2999, 2966, 2930, 2876, 2855, 1730, 1602, 1456, 1406, 1380, 1350, 1298, 1282, 1230, 1174, 1132, 1097, 1080, 1050, 1001, 978, 957, 933, 910, 851, 530

MS (100°C): m/z (EI) = 154 (29.5), 140 (27.4), 136 (28.1), 126 (27.2), 121 (55.1), 110 (100), 105 (17.5), 96 (76.8), 93 (36.6), 85 (33.9), 81 (99.3), 71 (50.8), 67(55.2)

HRMS: berechnet für C₉H₁₄O₂ (M⁺) 154.0994, gefunden 154.0994

(1R,2R,3r,4S,5S)-3-Benzylloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en 96

Zu einer Lösung von Alkohol **96A** (2.8 g, 18.2 mmol) in THF (30 ml) wird NaH (1.45 g, 36.4 mmol; 60%ige Suspension in Paraffin) gegeben und unter Rückfluß erhitzt. Es wird nach 0.5 h Benzylbromid (3.85 g, 27.3 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung weiter rückflusiert. Nach 15 h wird auf RT abgekühlt, mit MTBE (20 ml) und mit Wasser (20 ml) versetzt. Es wird mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, und die vereinten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird Benzylether **96** als farbloses Öl in 92% Ausbeute (4.09 g, 16.8 mmol) erhalten.

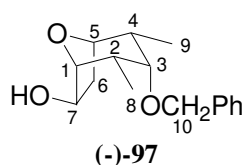
¹H-NMR: δ_H = 7.30 (m, 5H, ArH), 6.32 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, H-6, H-7), 4.42 (s, 2H, H-10), 4.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, H-1, H-5), 3.52 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.28 (ddq, *J* = 7.4, 4.8, 3.3 Hz, 2H, H-2, H-4), 0.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H, H-8, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 139.2 (=CH), 133.9 (ArC), 128.1 (ArCH), 127.0 (ArCH), 126.8 (ArCH), 82.2 (HCOR), 80.2 (HCOH), 75.9 (OCH₂Ph), 38.9 (CH), 12.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 3000, 2960, 2936, 2904, 2876, 2788, 1652, 1600, 1496, 1452, 1400, 12372, 1336, 1304, 1276, 1236, 1172, 1092, 1068, 1044, 1000, 932, 908, 856, 826, 648, 636, 592, 532

MS (100°C): m/z (EI) = 244 (M⁺, 1.1), 177 (1.4), 170 (3.7), 153 (25.6), 136 (13.2), 121 (23.2), 105 (85.0), 96 (32.1), 91 (100), 86 (2.6), 81 (84.2), 69 (24.9)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 244.1463, gefunden 244.1466

(1R,2R,3S,4S,5R,6S)-3-Benzylloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (-)-97

Zu einer Lösung von (+)-α-Pinen (10.1 g, 73.8 mmol) in THF (10 ml) wird vorsichtig BH₃·DMS (2.49 g, 32.8 mmol) getropft. Nach 5 min wird mit dem Rühren aufgehört. Nach 18 h wird die Mutterlauge über den entstandenen farblosen Kristallen mit einer Spritze vorsichtig abgezogen. Es wird abs. Diethylether (10 ml) hinzugefügt und wieder mittels Spritze abgezogen. Die Kristalle werden mit einem Glasstab im Stickstoffgegenstrom vorsichtig zerstoßen, nochmals mit abs. Diethylether (10 ml) gespült und im Vakuum getrocknet.

Zu (-)-(Ipc)₂BH wird bei -78°C eine Lösung von Benzylether **96** (4.00 g, 16.4 mmol) in THF (18 ml) getropft. Nach 5 h wird die Mischung auf -25 °C erwärmt und die Reaktion 7 d bei ca. -25°C aufbewahrt. Es wird vorsichtig mit 3N wäßriger NaOH (40 ml) und dann mit H₂O₂ (11.5 ml, 35%ige Lösung in Wasser) versetzt. Die Mischung beginnt zu rückflusieren. Nach etwa 2 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 6N wäßriger HCl (20 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (8 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden

getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 4:1, dann 1:1) wird Alkohol (-)-**97** als farbloses Öl in 87% Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 4.66 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H, H-7), 4.46 (s, 2H, H-10), 4.14 (dd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 3.84 (d, $J = 3.9$ Hz, H-1), 3.40 (dd, $J = 4.1, 3.9$ Hz, 1H, H-3), 2.87 (dd, $J = 13.2, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.04 (m, 2H, H-2, H-4), 1.54 (ddd, $J = 13.2, 7.9, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 1.04, 0.93 ($2 \times$ d, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $2 \times$ 3H, H-8, H-9)

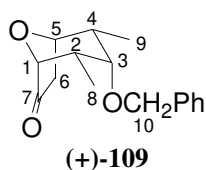
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 138.6$ (ArC), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 126.9 (ArCH), 86.9 (HCOR), 80.2 (HCOR), 79.1 (HCOR), 75.8 (OCH_2Ph), 72.3 (HCOH), 38.9 (CH), 38.4 (CH), 37.9 (CH_2), 13.1 (CH_3), 13.1 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3673, 3593, 3428, 3066, 2999, 2961, 2879, 1603, 1454, 1378, 1313, 1273, 1236, 1176, 1148, 1086, 1067, 1045, 1026, 979, 963, 928, 903, 832, 534

MS (RT): m/z (EI) = 262 (M^+ , 1.4), 193 (14.1), 175 (4.2), 155 (6.6), 138 (1.89), 125 (2.4), 111 (4.1), 91 (100), 81 (3.0), 69 (9.1)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 262.1569, gefunden 262.1570

(1R,2R,3S,4S,5R)-3-Benzyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-109



Zu einer Suspension von PCC (5.42 g, 25.1 mmol) und Silicagel (7.15 g) in DCM (30 ml) wird Alkohol (-)-**97** (4.48 g, 16.8 mmol) in DCM (50 ml) getropft. Nach 15 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagelsäule (MTBE) filtriert. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird Keton (+)-**109** als weißer wachsartiger Feststoff in 94% Ausbeute (4.08 g, 15.7 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +25.4^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

Smp.: 54°C

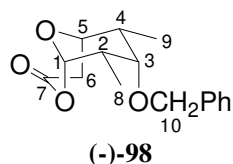
$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 4.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.38 (dd, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.69 (d, $J = 4.0$ Hz, H-1), 3.57 (dd, $J = 3.5, 3.3$ Hz, 1H, H-3), 2.79 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-6), 2.38 (dd, $J = 17.3, 7.9$ Hz, 1H, H-6), 2.27 (m, 3H, H-2, H-4, H-6) 1.09, 0.93 ($2 \times$ d, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $2 \times$ 3H, H-8, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 213.7$ (CO), 138.2 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 126.7 (ArCH), 80.4 (HCOR), 78.8 (HCOR), 78.0 (HCOR), 76.0 (OCH_2Ph), 41.0 (CH), 39.4 (CH_2), 38.5 (CH), 13.2 (CH_3), 12.3 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3067, 2999, 2964, 2933, 2879, 1756, 1497, 1454, 1405, 1377, 1355, 1337, 1299, 1230, 1182, 1167, 1142, 1093, 1069, 1031, 984, 953, 937, 900, 593, 512

MS (RT): m/z (EI) = 260 (M^+ , 9.9), 199 (1.1), 169 (60.9), 151 (4.4), 123 (8.0), 109 (9.3), 91 (100), 81 (3.8), 65 (6.9)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (M^+) 260.1412, gefunden 260.1412

(1*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-7-Benzoyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-98

Zu Keton (+)-109 (5.00 g, 19.2 mmol) in DCM (100 ml) werden *m*-CPBA (7.11 g, 28.8 mmol) und NaHCO₃ (4.85 g, 57.7 mmol) gegeben. Nach 15 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (4 × 50 ml) gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (4 × 80 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Lacton (-)-98 als weißer kristalliner Feststoff in 82% Ausbeute (4.34 g, 15.7 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -75.9^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

Smp.: 77°C

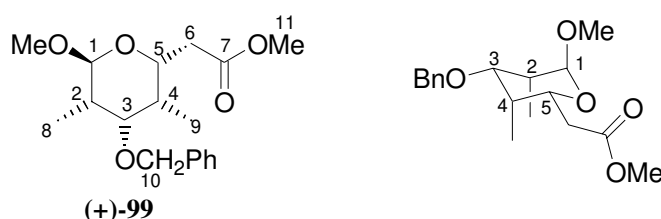
¹H-NMR: δ_H = 7.30 (m, 5H, ArH), 5.5 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.50 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.10 (m, 1H, H-5), 3.60 (dd, *J* = 3.1, 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-11), 2.72 (m, 2H, H-6), 2.24 (m, 1H, H-2), 2.06 (m, 1H, H-4), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8), 0.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 166.3 (CO), 137.7 (ArC), 128.2 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.5 (ArCH), 99.9 (HCO₂CR), 79.4 (HCOR), 76.7 (OH₂CAr), 70.2 (HCOR), 39.7 (CH), 37.5 (CH), 31.1 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.2 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 2968, 2940, 2904, 2880, 1736, 1496, 1452, 1392, 1352, 1316, 1288, 1256, 1228, 1116, 1088, 1068, 1024, 1000, 972, 904, 824, 572

MS (RT): *m/z* (EI) = 276 (M⁺, 0.8), 258 (0.8), 243 (0.8), 187 (6.7), 158 (3.9), 139 (3.7), 120 (12.7), 105 (19.6), 91 (100), 77 (7.7), 69 (17.0)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 276.1362, gefunden 276.1362

((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-6-Methoxy-3,5-dimethyl-4-benzyloxytetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-99

Zu einer Lösung von Lacton (-)-98 (960 mg, 3.48 mmol) in Methanol (35 ml) wird konz. H₂SO₄ (35 Tropfen) gegeben. Nach 13 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (50 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (+)-99 und das entsprechende β-Anomer als trennbares Anomerengemisch (α:β = 7:1) isoliert. Es werden zwei farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 88% (986 mg, 3.06 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$$[\alpha]_D^{20} = +72.5^\circ \text{ (c = 1.5, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 4.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (s, 2H, H-10), 4.36 (ddd, $J = 9.9, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.87 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, H-11), 3.33 (s, 3H, H-12), 2.71 (dd, $J = 15.1, 10.1$ Hz, H-6), 2.38 (dd, $J = 15.1, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 2.12 (m, 2H, H-2, H-4), 0.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.1$ (CO), 138.7 (ArC), 128.2 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.1 (ArCH), 103.5 (CH(OR)₂), 75.5 (OCHR₂), 70.1 (OCH₂Ph), 67.5 (OCHR₂), 54.8 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 37.4 (CH₂), 36.7 (CH), 35.6 (CH), 13.0 (CH₃), 9.0 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3000, 2976, 2952, 2912, 2836, 1736, 1496, 1436, 1384, 1348, 1304, 1236, 1196, 1176, 1132, 1072, 996, 952

MS (RT): m/z (EI) = 322 (M⁺, 0.6), 291 (1.6), 267 (0.6), 253 (0.7), 233 (1.0), 214 (0.8), 199 (5.5), 183 (2.2), 158 (2.7), 148 (7.5), 114 (5.7), 105 (15.9), 91 (100), 83 (3.6), 72 (17.1)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1780

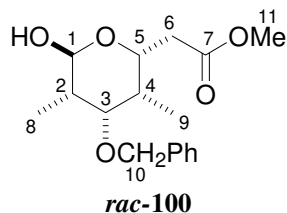
Strukturbestätigung: H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, CDCl₃)

Konformationsanalyse: NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)

NOE zwischen H-8 und H-9; H-3 und H-5

kein NOE zwischen H-2 und H-4; H-1 und H-3; H-1 und H-5

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-6-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-100



Eine Lösung von Methylacetal *rac*-99 (200 mg, 0.621 mmol) in Essigsäure (4.4 ml), THF (3 ml) und Wasser (3 ml) wird für 120 h auf 50-60°C erwärmt. Anschließend wird mit MTBE (30 ml) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, bis alle Säure neutralisiert ist. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit MTBE (6 × 50 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Lactol *rac*-100 als farbloses Öl in 50% Ausbeute (96 mg, 0.31 mmol) erhalten, α : β -Anomer = 3.3:1. Es wird Methylacetal (96 mg, 0.30 mmol) reisoliert. Die umsatzbereinigte Ausbeute beträgt 98%:

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 5.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (m, 3H, H-5, H-10), 3.87 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, H-11), 2.76 (dd, $J = 15.4, 10.2$ Hz, 1H, H-6), 2.40 (dd, $J = 15.4, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (m, 2H, H-2, H-4), 1.08, 0.98 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8, H-9)

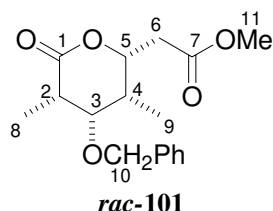
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.5$ (CO), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 96.0 (OCHOH), 76.5 (OCHR), 71.3 (OCH₂Ph), 68.8 (OCHR), 51.7 (OCH₃), 37.8 (CH), 36.8 (CH₂), 36.1 (CH), 13.0 (CH₃), 9.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3592, 3464, 3088, 3000, 2976, 2952, 2888, 1732, 1496, 1452, 1436, 1404, 1376, 1352, 1308, 1264, 1228, 1176, 1108, 1068, 1028, 976, 920, 848,

MS (60°C): m/z (EI) = 291 (M^+ -OH, 1.3), 233 (6.4), 221 (2.6), 199 (21.2), 171 (11.6), 154 (100), 143 (9.2), 130 (11.0), 114 (36.0)

HRMS berechnet für $C_{17}H_{23}O_4$ (M^+ -OH) 291.1596, gefunden 291.1572

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-4-Benzyl-3,5-dimethyl-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-101



Zu *N*-Methylmorpholino-*N*-oxid (24 mg, 0.20 mmol) und aktivierten Molekularsieben (3Å) wird bei RT zunächst eine Lösung von Lactol ***rac*-100** (42 mg, 0.14 mmol) in DCM (1 ml) und dann TPAP (2.4 mg, 6.8×10^{-3} mmol) gegeben. Nach 3 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule (MTBE) filtriert und im Vakuum konzentriert. Es schließt sich eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 3:1) an. Lacton ***rac*-101** wird als weißer kristalliner Feststoff in 48% Ausbeute (20 mg, 0.065 mmol) erhalten.

Smp.: 87°C

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} = 7.33 (m, 5H, ArH), 4.87 (ddd, J = 8.4, 4.9, 4.9 Hz, 1H, H-5), 4.59 (s, 2H, H-10), 3.92 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, H-11), 2.87 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 1H, H-6), 2.81 (dq, J = 7.2, 5.4 Hz, H-2), 2.62 (dd, J = 16.4, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.47 (m, 1H, H-4), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-8), 1.01 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H-9)

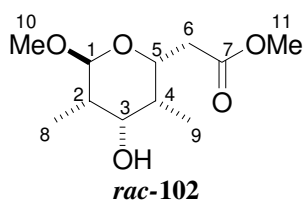
$^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} = 173.1 (CO), 171.0 (CO), 137.6 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.5 (ArCH), 77.9 (CHOR), 76.3 (CHOH), 74.3 (OCH₂Ph), 52.0 (OCH₃), 40.1 (CH), 37.0 (CH₂), 35.3 (CH), 12.6 (CH₃), 9.7 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3088, 3064, 3000, 2952, 2904, 2888, 2440, 1952, 1736, 1604, 1496, 1452, 1436, 1376, 1348, 1328, 1288, 1196, 1176, 1120, 1084, 1064, 1028, 996, 900, 860, 840, 628, 592

MS (100°C): m/z (EI) = 306 (M^+ , 5.6), 232 (4.1), 201 (4.0), 192 (2.2), 158 (11.1), 141 (1.8), 119 (5.3), 107 (6.3), 91 (100), 83 (2.2), 72 (5.0)

HRMS: berechnet für $C_{17}H_{22}O_5$ (M^+) 306.1467, gefunden 306.1468

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Hydroxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-102

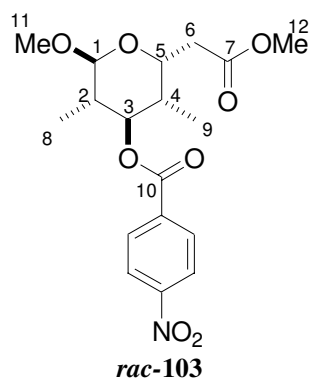


Zu einer Suspension von Pd/C (10%) (20 mg, 0.018 mmol) in Methanol (2 ml) wird eine Lösung von Benzylether ***rac*-99** (180 mg, 0.559 mmol) in Methanol (3 ml) bei RT zugetropft und der Kolben unter H₂-Atmosphäre gesetzt. Nach 4 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule (zunächst PE/EtOAc 3:1, dann 1:1) filtriert und im Vakuum konzentriert. Es

wird Alkohol **rac-102** als farbloses Öl in 90% Ausbeute (117 mg, 0.504 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 4.54$ (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (ddd, $J = 10.7, 4.1, 4.1$ Hz, 1H, H-5), 3.99 (dd, $J = 4.2, 4.2$ Hz, H-3), 3.70 (s, 3H, H-11), 3.35 (s, 3H, H-10), 2.83 (dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, 1H, H-6), 2.42 (dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.02 (m, 1H, H-2), 1.88 (m, 1H, H-4), 1.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 172.4$ (CO), 101.9 (HCOCH₃), 70.4 (HCOR), 69.5 (HCOH), 55.4 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 39.5 (CH), 37.7 (CH), 36.8 (CH₂), 12.7 (CH₃), 10.2 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3680, 3612, 3432, 3000, 2952, 2936, 2912, 2836, 2456, 1736, 1600, 1436, 1376, 1344, 1292, 1196, 1176, 1128, 1108, 1072, 1052, 992, 960, 884, 856, 640, 612
- MS (RT):** m/z (EI) = 231 (M⁺, 0.4), 214 (0.5), 201 (11.6), 182 (7.8), 169 (10.0), 154 (11.3), 143 (8.6), 125 (4.2), 115 (88.9), 103 (26.4), 95 (10.4), 83 (21.9), 72 (100)
- HRMS:** berechnet für C₁₁H₁₉O₅ (M⁺) 231.1232, gefunden 231.1233

4-Nitrobenzoesäure-((2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*R*(*S*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-2-methoxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydro-pyran-4-yl)-ester **rac-103**



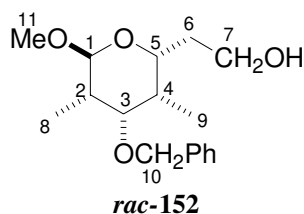
Zu einer Suspension aus DBAD (99 mg, 0.43 mmol) und PPh₃ (113 mg, 0.431 mmol) in Toluol (1 ml) bei RT wird nach 15 min eine Lösung aus Alkohol **rac-102** (50 mg, 0.22 mmol) in Toluol (1 ml) getropft. Nach weiteren 15 min wird *p*-Nitrobenzoesäure (72 mg, 0.43 mmol) zugegeben. Nach 16 h wird gesättigte wäßrige NaHCO₃-Lösung (2 ml) hinzugefügt und die wäßrige Phase mit MTBE (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird *p*-Nitrobenzoat **rac-103** als gelblicher kristalliner Feststoff in 72% Ausbeute (59 mg, 0.16 mmol) erhalten.

Smp.: 96°C

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 8.31$ (ddd, $J = 9.0, 2.1, 1.9$ Hz, 2H, ArH), 8.24 (ddd, $J = 9.0, 2.1, 1.9$ Hz, 2H, ArH), 4.96 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H, H-3), 4.69 (ddd, $J = 10.4, 4.4, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 4.47 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-1), 3.73 (s, 3H, H-12), 3.42 (s, 3H, H-11), 2.68 (dd, $J = 14.8, 10.5$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, $J = 14.8, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 2.20 (m, 1H, H-4), 2.03 (m, 1H, H-2), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 171.7$ (CO), 164.2 (CO), 150.6 (ArC), 135.6 (ArC), 130.8 (ArCH), 123.6 (ArCH), 102.3 (CH(OR)₂), 77.9 (CHOR), 67.1 (CHOR), 55.8 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 38.7 (CH), 36.9 (CH), 35.9 (CH₂), 14.9 (CH₃), 12.7 (CH₃)

- IR:** ν (cm⁻¹) = 2985, 2936, 2305, 1724, 1608, 1530, 1439, 1350, 1319, 1265, 1230, 1161, 1119, 1102, 1066, 1051, 1016, 993, 970, 954, 896, 873, 853, 827
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₀NO₇ (M⁺-OCH₃) 350.1239, gefunden 350.1231

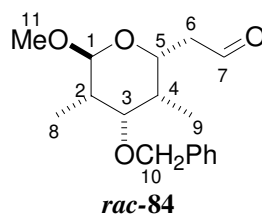
2-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzyl-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-ethanol *rac*-152



Zu einer Lösung von Ester *rac*-99 (677 mg, 2.10 mmol) in THF (20 ml) wird bei 0°C DIBAH (5.26 ml, 5.26 mmol, 1M Lösung in Hexan) getropft. Nach 5 h wird mit MTBE (20 ml) verdünnt und 2N wässriger HCl (16 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger NaHCO₃-Lösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Alkohol *rac*-152 als farbloses Öl in 93% Ausbeute (577 mg, 1.96 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** δ_{H} = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.56 (bs, 1H, H-1), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.06 (ddd, J = 10.7, 2.9, 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.86 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1H, H-3), 3.80 (m, 2H, H-7), 3.35 (s, 3H, H-11), 2.20 (m, 1H, H-4), 2.00 (m, 2H, H-2, H-6), 1.55 (m, 1H, H-6), 1.08 (d, J = 7.5 Hz, 3H, H-9), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** δ_{C} = 138.9 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 104.1 (CH(OR)₂), 75.2 (CHOR), 69.9 (CHOR), 69.7 (OCH₂Ph), 61.6 (CH₂OH), 54.8 (OCH₃), 36.6 (CH), 36.1 (CH), 34.4 (CH₂), 13.1 (CH₃), 8.8 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3680, 3624, 3512, 3088, 3000, 2976, 2944, 2892, 2836, 1716, 1600, 1496, 1452, 1424, 1384, 1352, 1292, 1228, 1176, 1132, 1072, 1028, 1004, 952, 908
- MS (60°C):** m/z (EI) = 263 (M⁺, 1.2), 225 (3.5), 206 (0.5), 175 (1.2), 165 (6.0), 148 (15.8), 131 (1.1), 119 (4.5), 99 (2.7), 91 (100), 81 (1.9), 71 (11.0)
- HRMS:** berechnet für C₁₆H₂₃O₃ (M⁺) 263.1647, gefunden 263.1647

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzyl-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-acetaldehyd *rac*-84

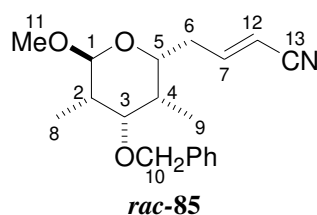


Zu einer Suspension von PCC (201 mg, 0.932 mmol) und Silicagel (200 mg) in DCM (5 ml) wird bei RT eine Lösung von Alkohol *rac*-152 (210 mg, 0.717 mmol) in DCM (5 ml) getropft. Nach 5 h wird durch eine kurze Silicagelsäule (MTBE) filtriert und das Filtrat im Vakuum

konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Aldehyd *rac-84* als farbloses Öl in 61% Ausbeute (127 mg, 0.435 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 9.83$ (dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 7.32 (m, 5H, ArH), 4.52 (s, 2H, H-10), 4.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-1), 4.46 (ddd, $J = 6.8, 3.4, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 3.61 (dd, $J = 5.3, 5.2$ Hz, H-3), 3.34 (s, 3H, H-11), 2.84 (ddd, $J = 16.4, 10.2, 2.8$ Hz, 1H, H-6), 2.40 (ddd, $J = 16.4, 3.5, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.16 (m, 1H, H-4), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-9), 0.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 201.0$ (CHO), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 103.6 (HCOCH₃), 75.5 (HCOR), 70.3 (OH₂CAr), 65.9 (HCOR), 55.1 (OCH₃), 46.0 (H₂CCHO), 36.8 (CH), 35.7 (CH), 13.0 (CH₃), 9.2 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3088, 3064, 3000, 2976, 2936, 2896, 2836, 2732, 1724, 1496, 1452, 1368, 1352, 1292, 1228, 1180, 1132, 1112, 1072, 1028, 996, 952, 908
- MS (RT):** m/z (EI) = 232 (M⁺-OCH₃, -HCO, 0.4), 212 (1.6), 202 (2.11), 193 (1.0), 169 (0.3), 151 (7.8), 139 (1.4), 119 (3.4), 99 (14.7), 91 (100), 83 (2.7), 72 (7.5)
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₄O₄ (M⁺) 292.1675, gefunden 292.1672

(2E)-4-((2R(S),3R(S),4S(R),5S(R),6S(R))-4-Benzyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-nitril *rac-85*



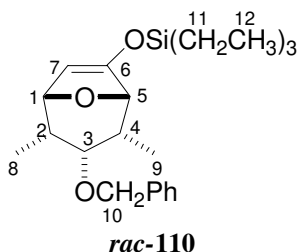
Zu einer Suspension von LiCl (72 mg, 1.7 mmol) und Cyanomethyltriphenylphosphoran (310 mg, 1.03 mmol) in Toluol (2 ml) wird eine Lösung von Aldehyd *rac-84* (100 mg, 0.342 mmol) in Toluol (3 ml) getropft. Nach 15 h wird die Mischung auf eine Silicagelsäule gegeben (PE/EtOAc 5:1) und säulenchromatographisch gereinigt. Die Nitrile werden in einer Gesamtausbeute von 83% erhalten, Isomerenverhältnis *E/Z* = 7:1. Das *E*-Isomer Nitril *rac-85* wird als farbloses Öl in 72% (39 mg, 0.12 mmol) erhalten, das *Z*-Isomer in 11% (6 mg, 0.02 mmol).

Spektroskopische Daten für das *E*-Isomer:

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 6.76 (ddd, $J = 16.4, 7.4, 7.3$ Hz, 1H, H-7), 5.44 (ddd, $J = 16.4, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-12), 4.51 (s, 2H, H-10), 4.51 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-1), 3.89 (ddd, $J = 9.8, 3.7, 3.7$ Hz, 1H, H-5), 3.81 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, H-3), 3.34 (s, 3H, H-11), 2.60 (dddd, $J = 14.8, 9.8, 7.3, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.27 (dddd, $J = 14.8, 7.4, 3.7, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.16 (m, 1H, H-4), 2.04 (m, 1H, H-2), 1.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-9), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 152.8$ (=CH), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 117.2 (CN), 103.7 (HCOCH₃), 101.6 (=CH), 75.5 (HCOR), 70.2 (OH₂CAr), 69.2 (HCOR), 55.0 (OCH₃), 36.8 (CH), 36.0 (CH₂), 35.9 (CH), 13.0 (CH₃), 8.9 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3000, 2976, 2936, 2896, 2832, 2224, 1636, 1496, 1452, 1368, 1292, 1264, 1228, 1176, 1132, 1112, 1076, 996, 960, 908
- MS (100°C):** m/z (EI) = 315 (M⁺, 4.2), 285 (16.0), 258 (2.1), 249 (7.9), 224 (3.9), 198 (10.7), 186 (97.0), 177 (18.9), 157 (34.3), 148 (100), 131 (2.2), 119 (47.7), 107 (26.2)

HRMS: berechnet für $C_{19}H_{25}NO_3$ (M^+) 315.1834, gefunden 315.1832

((1*R*(*S*),2*S*(*R*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-6-yloxy)-triethylsilan *rac*-110



Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (49 mg, 0.48 mmol) und *n*-BuLi (0.30 ml, 0.48 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (0.5 ml) bei -78°C bereit und eine Lösung des bicyclischen Ketons *rac*-109 (100 mg, 0.385 mmol) in THF (0.5 ml) zugefügt. Nach 1 h wird zunächst Et_3N (97 mg, 0.96 mmol) zugetropft, dann TESC1 (145 mg, 0.963 mmol). Die Lösung wird 1 h bei -40°C gehalten und dann mit Wasser (3 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird TES-Enolether *rac*-110 als farbloses Öl in 74% Ausbeute (107 mg, 0.286 mmol) erhalten.

$^1\text{H NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 4.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-7), 4.44 (d, $J = 11.0$ Hz, (ohne TMS) 1H, H-10), 4.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.30 (bs, 1H, H-1), 3.85 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H, H-5), 3.58 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 2.25 (m, 2H, H-2, H-4), 1.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-9), 0.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, H-12), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, H-11)

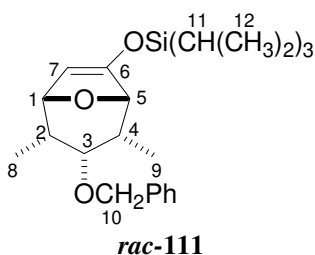
$^{13}\text{C NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 159.3$ (=CH), 139.1 (ArC), 128.0 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.2 (ArCH), (ohne TMS) 100.3 (=COSi), 82.5 (OCHR₂), 80.7 (OCHR₂), 80.5 (OCHR₂), 76.6 (OCH₂Ph), 38.8 (CH), 38.6 (CH), 13.1 (CH₃), 12.2 (CH₃), 6.5 (SiCH₂CH₃), 4.5 (SiCH₂)

IR: ν (cm^{-1}) = 2968, 2936, 2880, 1755, 1717, 1602, 1454, 1405, 1383, 1363, 1315, 1269, 1176, 1105, 1096, 1070, 1036, 985, 963, 939, 896, 591

MS (90°C): m/z (EI) = 375($M^+ + H$, 3.5), 317 (1.1), 274 (12.4), 255 (1.2), 229 (2.2), 201 (4.7), 170 (14.0), 152 (4.4), 124 (9.5), 105 (100)

HRMS: berechnet für $C_{22}H_{35}O_3\text{Si}$ ($M^+ + H$) 375.2355, gefunden 375.2354

((1*R*(*S*),2*S*(*R*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-6-yloxy)-triisopropylsilan *rac*-111



Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (59 mg, 0.58 mmol) und *n*-BuLi (0.36 ml, 0.58 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (0.5 ml) bei -78°C bereit und eine Lösung des

bicyclischen Ketons **rac-109** (100 mg, 0.385 mmol) in THF (0.5 ml) zugefügt. Nach 1 h wird zunächst Et₃N (58 mg, 0.58 mmol) zugetropft, dann TIPSOTf (168 mg, 0.577 mmol). Die Lösung wird 1 h bei -40°C gehalten und dann mit Wasser (3 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird TIPS-Enolether **rac-111** als farbloses Öl in 98% Ausbeute (160 mg, 0.377 mmol) erhalten.

¹H NMR: δ_H = 7.28 (m, 5H, ArH), 4.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-7), 4.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 4.39 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 4.27 (bs, 1H, H-1), 3.83 (dd, *J* = 3.1, 0.9 Hz, 1H, H-5), 3.57 (dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.23 (m, 2H, H-2, H-4), 1.03 (m, 21H, H-11, H-12), 1.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-8), 0.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9)

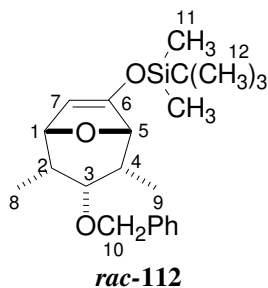
¹³C NMR: δ_C = 159.5 (=CH), 139.1 (ArC), 127.9 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.0 (ArCH), 101.3 (=COSi), 82.4 (OCHR₂), 80.7 (OCHR₂), 80.6 (OCHR₂), 76.4 (OCH₂Ph), 38.8 (CH), 38.5 (CH), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 13.1 (CH₃), 12.3 (SiCH(CH₃)₂), 12.2 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 2944, 2892, 2868, 1640, 1464, 1368, 1300, 1272, 1240, 1096, 1060, 1040, 1000, 980, 924, 884, 820, 600, 532

MS (RT): *m/z* (EI) = 416 (M⁺, 1.5), 373 (2.0), 329 (3.3), 314 (27.2), 288 (12.4), 267 (29.6), 245 (7.4), 225 (4.2), 203 (2.7), 175 (3.4), 157 (9.5), 135 (3.9), 114 (100), 98 (8.2), 91 (18.7), 73 (9.9)

HRMS: berechnet für C₂₅H₄₀O₃Si (M⁺) 416.2747, gefunden 416.2748

((1*R*(*S*),2*S*(*R*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-6-yloxy)-*tert*-butyldimethylsilan **rac-112**

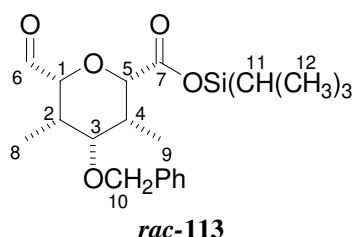


Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (59 mg, 0.58 mmol) und *n*-BuLi (0.36 ml, 0.58 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (0.5 ml) bei -78°C bereit und eine Lösung des bicyclischen Ketons **rac-109** (100 mg, 0.385 mmol) in THF (0.5 ml) zugefügt. Nach 1 h wird zunächst Et₃N (58 mg, 0.58 mmol) zugetropft, dann TBDMSOTf (153 mg, 0.577 mmol). Die Lösung wird 1 h bei -40°C gehalten und dann mit Wasser (3 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird TBDMS-Enolether **rac-112** als farbloses Öl in 81% Ausbeute (117 mg, 0.313 mmol) erhalten.

¹H NMR: δ_H = 7.26 (m, 5H, ArH), 4.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-7), 4.37 (s, 2H, H-10), 4.28 (bs, 1H, H-1), 3.82 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H, H-5), 3.55 (dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.21 (m, 2H, H-2, H-4), 1.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-8), 0.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-9), 0.85 (s, 9H, H-12), 0.02 (s, 3H, H-11), 0.01 (s, 3H, H-11)

- ^{13}C NMR:** δ_{C} = 159.2 (=CH), 139.0 (ArC), 128.0 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.2 (ArCH), (ohne TMS) 100.2 (=COSi), 82.4 (OCHR₂), 80.6 (OCHR₂), 80.4 (OCHR₂), 76.6 (OCH₂Ph), 38.7 (CH), 38.5 (CH), 25.6 (C(CH₃)₃), 16.8 (SiCH₃), 13.0 (CH₃), 12.2 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3064, 3000, 2956, 2928, 2884, 2856, 2340, 1680, 1600, 1496, 1460, 1388, 1360, 1348, 1256, 1088, 1004, 836, 604, 580
- MS (RT):** m/z (EI) = 374 (M⁺, 1.5), 317 (5.2), 283 (1.5), 266 (6.1), 251 (15.4), 237 (2.0), 225 (36.9), 209 (8.8), 191 (30.8), 169 (14.8), 149 (100), 133 (22.2), 119 (10.9), 109 (4.4), 91 (42.0), 83 (7.9), 75 (40.1)

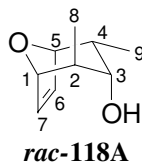
(2*S*(*R*),3*R*(*S*),4*R*(*S*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-formyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-carboxylsäuretriisopropylsilylester *rac*-113



Durch eine Lösung von TIPS-Enolether *rac*-111 (150 mg, 0.361 mmol) in DCM (0.5 ml) und MeOH (1 ml) wird bei -78°C über einen Zeitraum von 5 min ein Ozonstrom geleitet, bis sich die Lösung schwach blau färbt. Das überschüssige Ozon wird durch 3 minütiges Einleiten von Sauerstoff vertrieben. Die Lösung wird nun vorsichtig mit DMS (0.1 ml) versetzt und auf RT erwärmt. Nach 3 h wird Wasser (3 ml) hinzugegeben, die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Aldehyd *rac*-113 als farbloses Öl in 73% Ausbeute (118 mg, 0.263 mmol) erhalten. Außerdem werden 12% der freien Säure *rac*-114 (13 mg, 0.043 mmol) isoliert.

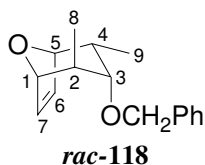
- ^1H NMR:** δ_{H} = 9.81 (s, 1H, H-6), 7.34 (m, 5H, ArH), 4.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-10), (ohne TMS) 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-1), 3.69 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H, H-3), 2.53 (m, 2H, H-2, H-4), 1.09 (m, 24H, H-9, H-11, H-12), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-8)
- ^{13}C NMR:** δ_{C} = 201.8 (CHO), 167.9 (CO), 137.1 (ArC), 127.4 (ArCH), 126.7 (ArCH), 126.3 (ArCH), 82.7 (OCHR₂), 78.4 (OCHR₂), 76.7 (OCHR₂), 68.5 (OCH₂Ph), 33.5 (CH), 32.6 (CH), 16.7 (CH(CH₃)₂), 11.3 (CH(CH₃)₂), 8.5 (CH₃), 8.0 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 2944, 2892, 2867, 1718, 1603, 1462, 1421, 1385, 1364, 1316, 1265, 1177, 1109, 1069, 1026, 997, 918, 883, 513
- MS-FAB:** m = 405 (M⁺ -CH(CH₃)₂, 6)

10.4 Versuche zu Kapitel 5.4

(1*R*(*R*),2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*S*))-2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol *rac*-118A

Zu einer Lösung von Oxabicycloketon ***rac*-60** (6.00 g, 39.5 mmol) in THF (100 ml) bei -78°C wird langsam DIBAH (50.0 ml, 50.0 mmol, 1M Lösung in Hexan) *via* Perfusor über einen Zeitraum von 9 h zugetropft. Die Lösung wird nach weiteren 2.5 h bei -78°C mit 2N wässriger HCl (80 ml) versetzt und langsam auf RT erwärmt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2×40 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit MTBE (6×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 4:1) wird Alkohol ***rac*-118A** als farbloses Öl in 89% Ausbeute (5.39 g, 35.0 mmol) erhalten.

- $^1\text{H NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 6.50$ (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-6), 6.44 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 4.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (m, 1H, H-5), 3.45 (bs, 1H, H-3), 2.32 (m, 1H, H-4), 1.91 (bs, 1H, OH), 1.83 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2), 1.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-8), 0.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-9)
- $^{13}\text{C NMR}$:** $\delta_{\text{C}} = 135.1$ (=CH), 133.2 (=CH), 80.8 (CHOR), 80.6 (CHOR), 73.3 (CHOH), 37.5 (CH), 34.2 (CH), 16.0 (CH_3), 11.1 (CH_3)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 3680, 3600, 3068, 3000, 2964, 2932, 2876, 1716, 1600, 1460, 1404, 1380, 1352, 1308, 1264, 1232, 1152, 1092, 1084, 1040, 1004, 988, 968, 936, 904, 856
- MS (RT):** m/z (EI) = 154 (M^+ , 4.2), 148 (1.0), 136 (8.2), 125 (2.7), 121 (16.7), 111 (2.6), 107 (6.0), 95 (17.5), 91 (100), 85 (1.2), 81 (10.9), 77 (3.3), 69 (9.4)
- HRMS:** berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M^+) 154.0994, gefunden 154.0995

(1*R*(*R*),2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*S*))-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac*-118

Zu NaH (1.20 g, 36.4 mmol, 70% in Paraffin) wird eine Lösung von ***rac*-118A** (2.75 g, 17.9 mmol) in THF (50 ml) gegeben und unter Rückfluß erwärmt. Nach 0.5 h wird Benzylbromid (3.78 g, 26.9 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung weiter rückflusiert. Nach 15 h wird auf 0°C abgekühlt und mit Wasser (15 ml) versetzt. Es wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, und die vereinten wässrigen Phasen werden mit MTBE (4×20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird Benzylether ***rac*-118** als farbloses Öl in 99% Ausbeute (4.35 g, 17.8 mmol) erhalten.

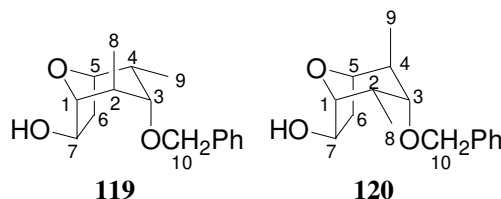
¹H NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.29$ (m, 5H, ArH), 6.3 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 1H, H-6), 6.24 (dd, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 4.51 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-10), 4.46 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.36 (m, 1H, H-5), 4.28 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-10), 3.22 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 2.35 (m, 1H, H-4), 1.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-9)

¹³C NMR: $\delta_{\text{C}} = 138.2$ (ArC), 133.5 (=CH), 131.4 (=CH), 127.1 (ArCH), 126.3 (ArCH), 126.2 (ArCH), 81.3 (CHOR), 80.3 (CHOR), 70.9 (OCH₂Ph), 34.7 (CH), 33.0 (CH), 17.0 (CH₃), 11.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3088, 3064, 2988, 2936, 2876, 2832, 1496, 1452, 1380, 1320, 1292, 1264, 1236, 1176, 1148, 1108, 1088, 1064, 1028, 1012, 992, 960, 916, 892, 852

MS (RT): m/z (EI) = 244 (M⁺, 2.3), 215 (1.8), 191 (2.9), 179 (8.3), 169 (11.0), 153 (35.8), 145 (1.3), 136 (7.1), 121 (10.1), 105 (7.7), 91 (100), 81 (10.9), 69 (12.0)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₂ (M⁺) 244.1463, gefunden 244.1265

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 119**(1R,2S,3S,4S,5R,6S)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 120**

Zu einer Lösung von (+)- α -Pinen (24.65 g, 180.9 mmol) in THF (18 ml) wird bei RT vorsichtig BH₃·DMS (6.11 g, 80.4 mmol) getropft. Nach 5 min wird mit dem Rühren aufgehört. Nach 18 h wird die Mutterlauge über den entstandenen farblosen Kristallen mit einer Spritze vorsichtig abgezogen. Es wird abs. Diethylether (12 ml) hinzugefügt und wieder mittels Spritze abgezogen. Die Kristalle werden mit einem Glasstab im Stickstoffgegenstrom vorsichtig zerstoßen, nochmals mit abs. Diethylether (12 ml) gespült und im Vakuum getrocknet.

Zu (-)-(Ipc)₂BH wird bei -78°C eine Lösung von Benzylether *rac*-**118** (9.81 g, 40.2 mmol) in THF (40 ml) getropft. Nach 5 h wird die Reaktion auf ca. -15 °C erwärmt 14 d bei ca. -10°C aufbewahrt. Die Mischung wird mit MTBE (50 ml) verdünnt. Es wird vorsichtig mit 3N wässriger NaOH (85.0 ml, 255 mmol) und dann mit H₂O₂ (30%ige wässrige Lösung, 26.3 ml, 255 mmol) versetzt. Die Mischung beginnt zu rückflussieren. Nach etwa 3 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 6N wässriger HCl (45 ml, 270 mmol) angesäuert und die wässrige Phase mit MTBE (8 × 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) werden die säulenchromatographisch nicht trennbaren diastereomeren Alkohole **119** und **120** als farbloses Öl in 98% Ausbeute (10.3 g, 39.4 mmol) erhalten.

¹H NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.29$ (m, 10H, ArH), 4.67 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.56 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.28 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 4.14 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 1H, H-7) 3.86 (s, 1H, H-1), 3.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 3.14 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 3.11 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 2.83 (dd, $J = 13.4, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.73 (dd, $J = 13.1,$

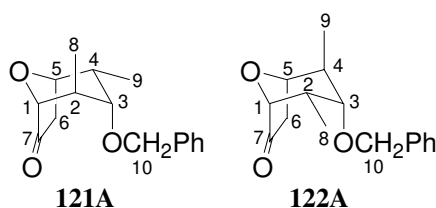
7.2 Hz, 1H, H-6), 2.15 (m, 2H, H-2_{ax}, H-4_{ax}), 2.04 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4_{eq}), 1.86 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4_{eq}), 1.75 (ddd, $J = 13.1, 8.1, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 1.52 (ddd, $J = 13.4, 7.9, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 1.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{ax}), 1.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{ax}), 0.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{eq}), 0.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{eq})

¹³C NMR: $\delta_C = 138.7$ (ArC), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.1 (ArCH), 87.5 (CHOR), 87.0 (CHOR), 80.8 (CHOR), 80.7 (CHOR), 79.6 (CHOR), 78.9 (CHOR), 75.7 (CHOH), 71.8 (OCH₂Ph), 71.6 (CHOH), 71.5 (OCH₂Ph), 41.8 (CH₂), 37.2 (CH₂), 35.9 (CH), 34.5 (CH), 34.3 (CH), 34.2 (CH), 17.3 (CH₃), 17.3 (CH₃), 13.1 (CH₃), 13.0 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3592, 3516, 3428, 3408, 3088, 3064, 2960, 2936, 2908, 2876, 1712, 1600, 1496, 1452, 1380, 1340, 1312, 1276, 1236, 1172, 1096, 1068, 1044, 964, 940, 908, 884, 860, 824

MS (RT): m/z (EI) = 262 (M⁺, 0.8), 199 (0.9), 193 (7.6), 187 (1.2), 171 (4.6), 155 (5.7), 138 (2.7), 122 (5.7), 105 (10.8), 91 (100), 85 (8.1), 77 (7.5), 6.9 (10.7)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₂O₃ (M⁺) 262.1569, gefunden 262.1570

(1R,2R,3S,4R,5R)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 121A**(1R,2S,3S,4S,5R)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 122A**

Zu einer Suspension von PCC (1.05 g, 4.87 mmol) und Silicagel (1 g) in DCM (30 ml) wird eine Lösung der diastereomeren Alkohole **119** und **120** (0.85 g, 3.24 mmol) in DCM (30 ml) bei RT getropft. Nach 15 h wird die Mischung durch Kieselgel filtriert und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 5:1) ergibt die diastereomeren Ketone **121A** und **122A** als weißen Feststoff in 96% Ausbeute (811 mg, 3.12 mmol).

Smp.: 68°C

¹H NMR: $\delta_H = 7.25$ (m, 10H, ArH), 4.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-10), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (m, 2H, H-1, H-1), 4.40 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-10), 4.14 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 3.73 (s, 1H, H-3), 3.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-3), 3.32 (m, 1H, H-5), 3.26 (m, 1H, H-5), 2.72 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-6), 2.53 (ddd, $J = 17.9, 8.2, 1.4$ Hz, 1H, H-6), 2.40 (m, 3H, H-2_{ax}, H-4_{ax}, H-6), 2.32 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4_{eq}), 2.10 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4_{eq}), 1.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{ax}), 1.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{ax}), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, (CH₃)_{eq}), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, (CH₃)_{eq})

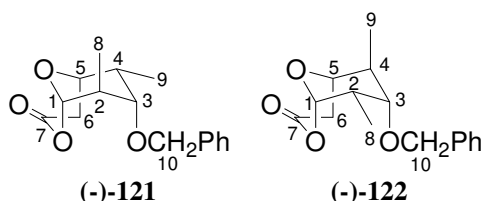
¹³C NMR: $\delta_C = 215.0$ (CO), 213.3 (CO), 138.2 (ArC), 138.0 (ArC), 128.3 (ArCH), 128.2 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 126.9 (ArCH), 80.5 (CHOR), 80.2 (CHOR), 79.4 (CHOR), 79.3 (CHOR), 78.6 (CHOR), 78.0 (CHOR), 71.5 (OCH₂Ph), 71.1 (OCH₂Ph), 42.1 (CH₂), 38.8 (CH₂), 36.5 (CH), 35.5 (CH), 35.0 (CH), 33.7 (CH), 16.5 (CH₃), 15.5 (CH₃), 13.2 (CH₃), 12.1 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3088, 3064, 3000, 2964, 2932, 2908, 2876, 1756, 1496, 1452, 1404, 1380, 1356, 1320, 1272, 1240, 1168, 1144, 1092, 1068, 1028, 996, 964, 932, 900, 880

MS (RT): m/z (EI) = 260 (M⁺, 1.7), 169 (49.9), 151 (2.5), 141 (2.7), 124 (6.3), 109 (10.4), 96 (4.6), 91 (100), 83 (11.9), 65 (7.7)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₃ (M⁺) 260.1412, gefunden 260.1414

(1S,5R,6R,7S,8R)-7-Benzyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-121
(1S,5R,6S,7S,8S)-7-Benzyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-122



Zu Keton **121A/122A** (3.63 g, 14.0 mmol) in DCM (25 ml) werden *m*-CPBA (70%, 5.17 g, 21.0 mmol) und NaHCO₃ (3.52 g, 41.9 mmol) gegeben. Nach 15 h wird die Reaktionsmischung mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (3 × 15 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit MTBE (8 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden die säulenchromatographisch trennbaren diastereomeren Lactone (-)-**121** und (-)-**122** als farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 85% erhalten. Lacton (-)-**121** wird in 47% (1.86 g, 6.74 mmol) mit einem e. e. von >95% isoliert, Lacton (-)-**122** in 38% (1.44 g, 5.21 mmol) mit einem e. e. von 93%.

Spektroskopische Daten für (-)-121:

$[\alpha]_D^{20} = -66.2^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

Smp.: 56°C

¹H NMR: $\delta_H = 7.30$ (m, 5H, ArH), 5.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1), 4.74 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.11 (dt, $J = 4.4, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 2.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, H-6), 2.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2), 2.40 (ddq, $J = 7.1, 4.3, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 1.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9)

¹³C NMR: $\delta_C = 166.2$ (CO), 137.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 128.0 (ArCH), 127.6 (ArCH), 100.4 (CH(OR)₂), 77.9 (CHOR), 70.7 (CHOR), 70.4 (OCH₂Ph), 33.4 (CH), 31.9 (CH), 31.5 (CH₂), 14.9 (CH₃), 13.5 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 3000, 2968, 2936, 2912, 2880, 1740, 1496, 1452, 1392, 1352, 1324, 1296, 1264, 1228, 1168, 1120, 1068, 1028, 980, 904, 880, 836, 552, 536

MS (80°C): m/z (EI) = 276 (M⁺, 3.7), 258 (4.1), 229 (1.6), 199 (4.7), 185 (38.0), 170 (100), 155 (23.3), 139 (17.0), 120 (94.3), 105 (3.3)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 276.1362, gefunden 276.1363

EA: berechnet für C₁₆H₂₀O₄: C, 69.55; H, 7.30, gefunden C, 69.37; H, 7.10

Strukturbestätigung: H,H-COSY, C,H-COSY-Spektren (400 MHz, CDCl₃)

Spektroskopische Daten für (-)-122:

$[\alpha]_D^{20} = -38.0^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃)

Smp.: 77°C

¹H NMR: $\delta_H = 7.30$ (m, 5H, ArH), 5.41 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, $J = 12.3$ Hz,

1H, H-10), 4.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 3.36 (dd, $J = 2.4, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 2.96 (dd, $J = 17.8, 8.6$ Hz, 1H, H-6), 2.54 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H-6), 2.16 (m, 2H, H-2, H-4), 1.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-9), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8)

^{13}C NMR: $\delta_{\text{C}} = 166.3$ (CO), 137.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.6 (ArCH), 100.0 (CH(OR)₂), 78.4 (CHOR), 72.1 (OCH₂Ph), 70.3 (CHOR), 35.8 (CH₂), 34.9 (CH), 33.7 (CH), 16.6 (CH₃), 12.8 (CH₃)

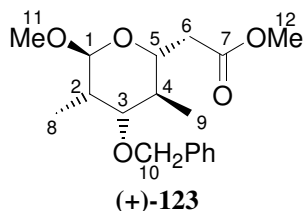
IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 3032, 2972, 2940, 2880, 1740, 1496, 1452, 1396, 1348, 1312, 1288, 1264, 1232, 1172, 1104, 1072, 1036, 1000, 980, 828

MS (RT): m/z (EI) = 276 (M⁺, 2.4), 258 (5.6), 230 (3.0), 199 (2.6), 187 (48.6), 170 (34.7), 158 (32.4), 139 (30.9), 120 (100), 105 (34.9)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 276.1362, gefunden 276.1361

Strukturbestätigung: H,H-COSY, C,H-COSY-Spektren (400 MHz, CDCl₃)

((2R,3S,4S,5S)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-123



Zu einer Lösung von Lacton (-)-122 (320 mg, 1.16 mmol) in Methanol (15 ml) wird konz. H₂SO₄ (15 Tropfen) gegeben. Nach 16 h wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 ml) neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) werden Methylacetal (+)-123 und das entsprechende β -Anomer als trennbares Anomerengemisch (α : β = 10:1) isoliert. Es werden zwei Feststoffe in einer Gesamtausbeute von 95% (355 mg, 1.10 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.7^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl₃)

Smp.: 50°C

^1H NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.31$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.57 (s, 1H, H-1), 4.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 3.88 (ddd, $J = 10.2, 10.2, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-12), 2.55 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 3.34 (s, 3H, H-11), 2.66 (dd, $J = 15.1, 2.7$ Hz, 1H, H-6), 2.43 (dd, $J = 15.1, 10.2$ Hz, 1H, H-6) 2.32 (m, 1H, H-2), 1.71 (m, 1H, H-4), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C NMR: $\delta_{\text{C}} = 172.1$ (CO), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 103.5 (CH(OR)₂), 78.4 (CHOR), 70.6 (CHOR), 70.4 (OCH₂Ph), 54.7 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 38.5 (CH₂), 35.5 (CH), 34.8 (CH), 13.3 (CH₃), 10.6 (CH₃)

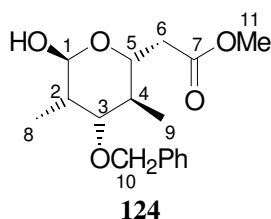
IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 2988, 2968, 2936, 2912, 2836, 1736, 1496, 1452, 1436, 1384, 1364, 1316, 1292, 1272, 1236, 1192, 1176, 1140, 1084, 1028, 1000, 964

MS (70°C): m/z (EI) = 322 (M⁺, 0.3), 292 (2.6), 262 (1.6), 231 (1.2), 214 (1.4), 199 (7.8), 185 (4.7), 171 (3.8), 148 (14.4), 119 (6.3), 99 (4.4), 91 (100), 83 (3.4), 72 (7.3)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1780

EA: berechnet für C₁₈H₂₆O₅: C, 67.06; H, 8.13, gefunden C, 66.75; H, 8.00

**((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-Benzoyloxy-6-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester **124****

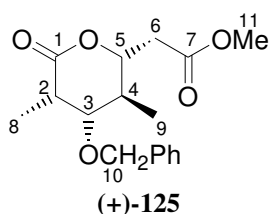


Eine Lösung von Methylacetal **123** (266 mg, 0.826 mmol) in Essigsäure (11 ml) und Wasser (5.5 ml) wird für 65 h auf 45°C erwärmt. Anschließend wird mit MTBE (30 ml) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, bis alle Säure neutralisiert ist. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Lactol **124** als farbloses Öl in 67% Ausbeute (170 mg, 0.552 mmol) erhalten, α:β-Anomer = 3.3:1. Es wird Methylacetal (35 mg, 0.11 mmol) reisoliert. Die umsatzbereinigte Ausbeute beträgt 77%.

Spektroskopische Daten für das α-Anomer:

- ¹H-NMR:** δ_H = 7.32 (m, 5H, ArH), 5.12 (s, 1H, H-1), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.12 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H, H-11), 3.64 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H, H-3), 2.64 (dd, *J* = 15.3, 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, *J* = 15.3, 9.5 Hz, 1H, H-6), 2.34 (m, 1H, H-4), 1.81 (bs, 1H, OH), 1.74 (m, 1H, H-2), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** δ_C = 172.3 (CO), 138.5 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 97.1 (OCHOH), 77.9 (OCHR), 70.8 (OCHR), 70.5 (OCH₂Ph), 51.7 (OCH₃), 38.4 (CH₂), 35.6 (CH), 34.7 (CH), 13.4 (CH₃), 10.6 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3680, 3592, 3464, 3432, 3064, 3000, 2968, 2916, 2876, 1732, 1452, 1436, 1380, 1324, 1288, 1232, 1172, 1140, 1112, 1064, 996, 952, 924
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₃O₄ (M⁺-OH) 291.1596, gefunden 291.1595

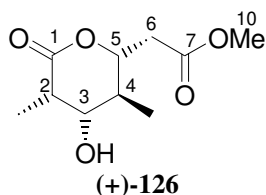
**((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (+)-**125****



Zu *N*-Methylmorpholino-*N*-oxid (86 mg, 0.73 mmol) und aktivierten Molekularsieben (3Å) wird bei RT zunächst eine Lösung von Lactol **124** (150 mg, 0.487 mmol) in DCM (3 ml) und dann TPAP (8.6 mg, 0.024 mmol) gegeben. Nach 5 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule filtriert (MTBE) und im Vakuum konzentriert. Es schließt sich eine säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 3:1) an. Lacton (+)-**125** wird als weißer kristalliner Feststoff in 84% Ausbeute (126 mg, 0.412 mmol) erhalten.

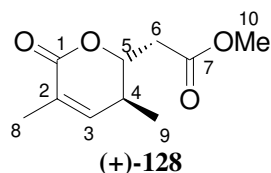
$[\alpha]_D^{20} =$	+86.8° (c = 0.9, CHCl ₃)
Smp.:	82°C
¹H-NMR:	$\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), 4.34 (ddd, $J = 9.8, 8.2, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.46 (dd, $J = 3.6, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 2.72 (dq, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 2.70 (dd, $J = 16.2, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 2.64 (dd, $J = 16.2, 3.9$ Hz, 1H, H-6), 2.02 (m, 1H, H-4), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 1.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)
¹³C-NMR:	$\delta_C = 173.1$ (CO), 170.6 (CO), 137.6 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.7 (ArCH), 81.5 (HCOR), 78.0 (HCOH), 71.1 (OH ₂ CAr), 52.1 (OCH ₃), 38.8 (CH), 38.0 (CH), 37.9 (CH ₂), 16.2 (CH ₃), 11.7 (CH ₃)
IR:	ν (cm ⁻¹) = 3000, 2980, 2956, 2936, 2876, 1748, 1600, 1496, 1456, 1436, 1380, 1332, 1264, 1176, 1112, 1064, 1028, 996
MS (RT):	m/z (EI) = 306 (M ⁺ , 5.8), 232 (7.9), 217 (1.8), 200 (11.9), 185 (1.5), 154 (2.7), 154 (2.7), 127 (7.2), 107 (8.1), 91 (100), 77 (2.1), 65 (5.4)
HRMS:	berechnet für C ₁₇ H ₂₂ O ₅ (M ⁺) 306.1467, gefunden 306.1469

**((2R,3S,4S,5S)-4-Hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (+)-126**



Zu einer Suspension von Pd/C (10%) (10 mg, 0.009 mmol) in Methanol (1 ml) wird eine Lösung von Lacton (+)-**125** (105 mg, 0.343 mmol) in Methanol (2 ml) bei RT zugetropft und der Kolben unter H₂-Atmosphäre gesetzt. Nach 6 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule (PE/EtOAc 1:1) filtriert und im Vakuum konzentriert. Es wird Alkohol (+)-**126** als farbloses Öl in 96% Ausbeute (72 mg, 0.33 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} =$	+56.0° (c = 0.8, CHCl ₃)
¹H-NMR:	$\delta_H = 4.35$ (ddd, $J = 10.2, 5.8, 5.8$ Hz, 1H, H-5), 3.78 (dd, $J = 3.6, 2.9$ Hz, 1H, H-3), 3.72 (s, 3H, H-10), 2.72 (dq, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 2.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-6), 1.92 (m, 1H, H-4), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)
¹³C-NMR:	$\delta_C = 173.7$ (CO), 170.7 (CO), 77.7 (CHOR), 75.1 (CHOH), 52.0 (OCH ₃), 41.8 (CH), 38.9 (CH), 38.4 (CH ₂), 15.7 (CH ₃), 11.0 (CH ₃)
IR :	ν (cm ⁻¹) = 3612, 2976, 2956, 1740, 1460, 1436, 1384, 1332, 1264, 1176, 1112, 1092, 1064, 1040, 984
MS (RT):	m/z (EI) = 239 (M ⁺ , 1.4), 217 (2.5), 198 (4.4), 185 (13.3), 170 (7.0), 157 (5.2), 143 (100), 130 (44.3), 123 (6.3), 114 (83.6), 103 (61.1), 97 (15.8), 88 (30.3), 83 (24.5), 69 (53.9)
HRMS:	berechnet für C ₁₀ H ₁₆ O ₅ (M ⁺) 216.0998, gefunden 216.0999

((2R,3S)-3,5-Dimethyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-128

Bei RT wird eine Lösung aus PPh_3 (55 mg, 0.21 mmol) und DBAD (48 mg, 0.21 mmol) in Toluol (2 ml) bereitet. Nach 1 h wird eine Lösung von Alkohol (+)-126 (30 mg, 0.14 mmol) in Toluol (2 ml) zugetropft und 1 h später *p*-Nitrobenzoesäure (70 mg, 0.42 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird die Mischung mit Wasser (2 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (3×10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Produkt (+)-128 als farbloses Öl in 61% Ausbeute (17 mg, 0.085 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +36.0^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

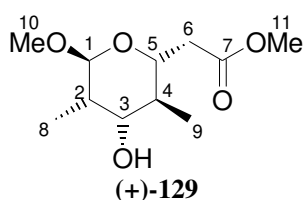
$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 6.36$ (m Hz, 1H, H-3), 4.53 (ddd, $J = 9.7, 6.2, 6.2$ Hz, 1H, H-5), 3.72 (s, 3H, H-10), 2.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-6), 2.60 (m, 1H, H-4), 1.92 (dd, $J = 2.3, 1.5$ Hz, 3H, H-8), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 170.3$ (CO), 164.8 (CO), 144.8 (=CH), 127.5 (=C), 79.6 (OCHR), 77.2 (OCHR), 52.0 (OCH₃), 38.0 (CH₂), 33.3 (CH), 16.8 (CH₃), 16.6 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 2975, 2955, 2929, 1718, 1456, 1438, 1379, 1350, 1330, 1262, 1234, 1196, 1179, 1138, 1084, 1042, 1010, 994, 877, 609, 513

MS (RT): m/z (EI) = 198 (M^+ , 3.7), 180 (2.1), 167 (2.2), 148 (2.8), 138 (1.7), 126 (100), 115 (34.7), 106 (1.39), 96 (47.8), 85 (8.8), 77(2.7), 68 (15.3)

HRMS berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (M^+) 198.0892, gefunden 198.0893

((2R,3S,4S,5S,6S)-4-Hydroxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-129

Zu einer Suspension von Pd/C (10%) (30 mg, 0.028 mmol) in Methanol (3 ml) wird eine Lösung von Benzylether (+)-123 (180 mg, 0.559 mmol) in Methanol (3 ml) bei RT zugetropft und der Kolben unter H_2 -Atmosphäre gesetzt. Nach 5 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule (MTBE) filtriert und im Vakuum konzentriert. Es wird Alkohol (+)-129 als farbloses Öl in 100% Ausbeute (129 mg, 0.557 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +87.2^\circ$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 4.52$ (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-1), 3.85 (ddd, $J = 10.2, 10.0, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.3 (s, 3H, H-10), 2.67 (dd, $J = 15.1, 2.9$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, $J = 15.1, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 2.07 (ddq, $J = 5.0, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, H-2), 1.90 (bs, 1H, OH), 1.60 (ddq, $J = 10.2, 10.1, 6.4$ Hz, 1H, H-4), 1.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-9)

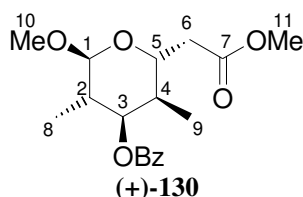
¹³C NMR: $\delta_C = 171.0$ (CO), 102.5 (CH(OR)₂), 70.0 (CHOR), 69.4 (CHOR), 53.6 (OCH₃), 50.6 (OCH₃), 37.7 (CH), 37.4 (CH₂), 35.9 (CH), 12.1 (CH₃), 9.3 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3620, 2972, 2936, 2912, 2836, 1736, 1456, 1436, 1384, 1320, 1276, 1228, 1172, 1136, 1084, 1024, 996, 960

MS (RT): m/z (EI) = 201 (M⁺-OCH₃, 8.7), 182 (7.6), 169 (5.2), 154 (10.4), 143 (20.2), 127 (4.8), 115 (97.4), 103 (18.9), 95 (11.8), 83 (22.3), 77 (1.3), 72 (100)

HRMS: berechnet für C₁₀H₁₇O₄ (M⁺ -OCH₃) 201.1127, gefunden 201.1126

Benzoessäure-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-methoxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-ester (+)-130



Bei RT wird eine Lösung aus PPh₃ (1.62 g, 6.20 mmol) und DBAD (1.43 g, 6.20 mmol) in Toluol (6 ml) bereitet. Nach 0.5 h wird eine Lösung von Alkohol (+)-129 (720 mg, 3.10 mmol) in Toluol (6 ml) zugetropft und 15 min später Benzoessäure (760 mg, 6.20 mmol) zugegeben. Nach 15 h wird die Mischung mit Wasser (10 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird das Benzoat (+)-130 als farbloses Öl in 83% Ausbeute (863 mg, 2.57 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +44.0^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃)

¹H NMR: $\delta_H = 8.10$ (m, 2H, ArH), 7.41-7.62 (m, 3H, ArH), 4.98 (dd, $J = 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 4.46 (s, 1H, H-1), 4.42 (ddd, $J = 10.2, 10.0, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, H-11), 3.36 (s, 3H, H-10), 2.69 (dd, $J = 14.9, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.47 (dd, $J = 14.9, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 2.23 (ddq, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 2.05 (m, 1H, H-4), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

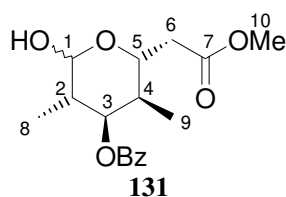
¹³C NMR: $\delta_C = 171.1$ (CO), 165.2 (CO), 131.8 (ArCH), 129.7 (ArCH), 128.9 (ArCH), 127.3 (ArCH), 101.4 (CH(OR)₂), 74.0 (CHOR), 65.8 (CHOR), 54.1 (OCH₃), 50.7 (OCH₃), 37.5 (CH₂), 35.5 (CH), 32.1 (CH), 14.4 (CH₃), 12.3 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2928, 2852, 1736, 1712, 1452, 1392, 1372, 1348, 1316, 1280, 1264, 1164, 1140, 1108, 1052, 1024, 996, 968, 908

MS (80°C): m/z (EI) = 305 (M⁺-OCH₃, 0.6), 214 (5.2), 183 (5.7), 167 (2.1), 154 (26.2), 140 (1.1), 114 (2.4), 105 (100), 95 (7.4), 72 (14)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₄O₆ (M⁺) 336.1573, gefunden 336.1574

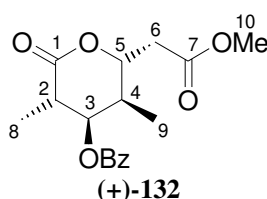
Benzoessäure-((3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-hydroxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-ester 131



Eine Lösung von Benzoat (+)-**130** (240 mg, 0.714 mmol) in Essigsäure (9.5 ml) und Wasser (4.8 ml) wird für 60 h auf 50-55°C erwärmt. Anschließend wird mit MTBE (50 ml) verdünnt und mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, bis alle Säure neutralisiert ist. Die vereinten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (6 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Lactol **131** als farbloses Öl in 85% Ausbeute (194 mg, 0.602 mmol) erhalten, α:β-Anomer = 3:2.

- ¹H NMR:** α-Anomer δ_H = 8.07 (m, 2H, ArH), 7.59 (m, 1H, ArH), 7.47 (m, 2H, ArH), 5.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1), 5.20 (dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.18 (ddd, *J* = 10.3, 9.2, 3.4 Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-10), 2.67 (dd, *J* = 15.5, 3.4 Hz, 1H, H-6), 2.56 (dd, *J* = 15.5, 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.21 (m, 1H, H-2), 2.03 (m, 1H, H-4), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9)
- β-Anomer δ_H = 8.07 (m, 2H, ArH), 7.59 (m, 1H, ArH), 7.47 (m, 2H, ArH), 5.11 (dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.98 (s, 1H, H-1), 4.57 (ddd, *J* = 10.3, 9.2, 3.6 Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, H-10), 2.69 (dd, *J* = 15.1, 3.6 Hz, 1H, H-6), 2.52 (dd, *J* = 15.1, 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.21 (m, 1H, H-2), 2.11 (m, 1H, H-4), 1.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9)
- ¹³C NMR:** α-Anomer δ_C = 172.0 (CO), 165.7 (CO), 133.1 (ArC), 130.1 (ArCH), 129.6 (ArCH), 128.5 (ArCH), 94.0 (CHOH), 77.6 (CHOR), 73.7 (CHOR), 51.8 (OCH₃), 38.5 (CH₂), 37.0 (CH), 33.0 (CH), 13.3 (CH₃), 8.8 (CH₃)
- β-Anomer δ_C = 172.0 (CO), 165.9 (CO), 133.2 (ArC), 130.1 (ArCH), 129.6 (ArCH), 128.5 (ArCH), 95.8 (CHOH), 75.6 (CHOR), 66.9 (CHOR), 51.8 (OCH₃), 38.5 (CH₂), 38.2 (CH), 32.8 (CH), 15.2 (CH₃), 8.8 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3592, 2976, 2952, 2884, 1716, 1600, 1454, 1436, 1420, 1388, 1344, 1312, 1272, 1176, 1156, 1096, 1068, 1024, 996, 964, 944, 928
- HRMS:** berechnet für C₁₆H₁₉O₅ (M⁺) 291.1232, gefunden 291.1235

Benzoessäure-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyl-6-oxotetrahydropyran-4-yl)-ester (+)-132****



Zu *N*-Methylmorpholino-*N*-oxid (18 mg, 0.21 mmol) und aktivierten Molekularsieben (3Å) wird bei RT zunächst eine Lösung von Lactol **131** (45 mg, 0.14 mmol) in DCM (1 ml) und dann TPAP (2.5 mg, 6.9×10⁻³ mmol) gegeben. Nach 3.5 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule filtriert (MTBE) und im Vakuum konzentriert. Es wird Lacton (+)-**132** als weißer kristalliner Feststoff in 98% Ausbeute (44 mg, 0.14 mmol) erhalten.

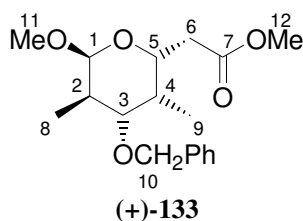
[α]_D²⁰ = +11.6° (c = 1.4, CHCl₃)

Smp.: 70°C

¹H NMR: δ_H = 8.02 (m, 2H, ArH), 7.62 (m, 1H, ArH), 7.48 (m, 2H, ArH), 4.19 (dd, *J* = 3.5, 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.91 (ddd, *J* = 10.7, 7.3, 3.9 Hz, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, H-10), 2.95 (dq, *J* = 7.5, 3.5 Hz, 1H, H-2), 2.83 (dd, *J* = 16.2, 3.9 Hz, 1H, H-6), 2.69 (dd, *J* = 16.2, 7.3 Hz, 1H, H-6), 2.46 (ddq, *J* = 10.7, 6.8, 3.5 Hz,

^1H , H-4), 1.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9)
 ^{13}C NMR: $\delta_{\text{C}} = 171.8$ (CO), 170.2 (CO), 165.7 (ArCO), 133.6 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.2 (ArCH), 128.6 (ArCH), 77.5 (CHOR), 75.1 (CHOR), 52.0 (OCH₃), 40.5 (CH), 37.9 (CH₂), 32.8 (CH), 15.9 (CH₃), 12.8 (CH₃)
IR: ν (cm⁻¹) = 3040, 2980, 2952, 1736, 1600, 1452, 1384, 1360, 1336, 1316, 1272, 1228, 1176, 1156, 1108, 1068, 1024, 992, 952, 932, 908
MS (90°C): m/z (EI) = 289 (M⁺-OCH₃, 0.6), 247 (1.1), 215 (0.6), 198 (16.2), 170 (9.5), 154 (2.6), 137 (2.2), 125 (21.5), 114 (1.5), 105 (100), 96 (8.9), 77 (17.2)
HRMS: berechnet für C₁₇H₂₀O₆ (M⁺) 320.1260, gefunden 320.1258
EA: berechnet für C₁₇H₂₀O₆: C, 63.74; H, 6.29; gefunden C, 63.59; H, 6.15

((2R,3R,4S,5R)-4-Benzyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-133



Zu einer Lösung von Lacton (–)-121 (0.54 g, 1.96 mmol) in Methanol (25 ml) wird konz. H₂SO₄ (25 Tropfen) gegeben. Nach 16 h wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 ml) neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) werden Methylacetal (+)-133 und das entsprechende β-Anomer als trennbares Anomerengemisch (α:β = 6:1) isoliert. Es werden zwei farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 84% (0.53 g, 1.64 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das α-Anomer:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +153.2^\circ$ ($c = 1.7$, CHCl₃)

^1H NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.50 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.33 (ddd, $J = 9.8, 4.0, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-12), 3.60 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.31 (s, 3H, H-11), 2.63 (dd, $J = 15.3, 9.8$ Hz, H-6), 2.37 (dd, $J = 15.3, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.12 (m, 1H, H-4), 1.94 (m, 1H, H-2), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)

^{13}C NMR: $\delta_{\text{C}} = 171.9$ (CO), 138.6 (ArC), 1283 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 102.3 (CH(OR)₂), 78.7 (CHOR), 70.3 (OCH₂Ph), 66.7 (CHOR), 54.9 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 37.9 (CH₂), 34.7 (CH), 34.3 (CH), 12.7 (CH₃), 5.3 (CH₃)

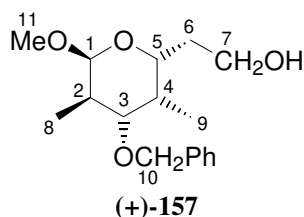
IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 2972, 2932, 2892, 2836, 1736, 1496, 1452, 1436, 1384, 1352, 1300, 1264, 1196, 1176, 1148, 1120, 1072, 1028, 988, 964, 932

MS (RT): m/z (EI) = 322 (M⁺, 2.1), 292 (7.8), 263 (2.4), 253 (7.2), 231 (5.9), 214 (2.7), 199 (100), 183 (95.7), 171 (19.3), 148 (90.6), 139 (14.0), 114 (41.4)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1778

EA: berechnet für C₁₈H₂₆O₅: C, 67.06; H, 8.13, gefunden C, 66.92; H, 8.01

2-((2R,3R,4S,5R)-4-Benzylloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-ethanol (+)-157



Zu einer Lösung von Ester (+)-133 (450 mg, 1.40 mmol) in THF (12 ml) wird bei 0°C DIBAH (3.15 ml, 3.15 mmol, 1M Lösung in Hexan) getropft. Nach 3 h wird mit MTBE (10 ml) verdünnt und 2N wässriger HCl (15 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit wässriger NaHCO₃-Lösung (5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE/EtOAc 5:1, dann 1:1) wird Alkohol (+)-157 als farbloses Öl in 96% Ausbeute (394 mg, 1.34 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +149.6^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-10), 4.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-1), 4.35 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-10), 4.02 (ddd, *J* = 10.5, 2.7, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.79 (m, 2H, H-7), 3.86 (dd, *J* = 15.9, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.33 (s, 3H, H-11), 2.06 (m, 1H, H-4), 1.96 (m, 2H, H-6), 1.55 (m, 1H, H-2), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8)

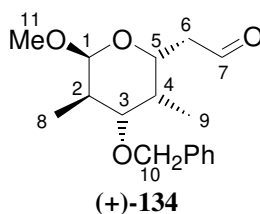
¹³C-NMR: $\delta_C = 138.6$ (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.4 (ArCH), 102.5 (CH(OR)₂), 78.7 (CHOR), 70.1 (CHOR), 69.8 (OCH₂Ph), 61.7 (CH₂OH), 55.0 (OCH₃), 35.0 (CH), 34.9 (CH), 34.8 (CH₂), 12.8 (CH₃), 5.4 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3628, 3512, 3064, 2972, 2932, 2888, 2836, 1496, 1452, 1424, 1388, 1352, 1312, 1264, 1196, 1148, 1124, 1072, 1020, 956, 932, 908, 888

MS (60°C): *m/z* (EI) = 294 (M⁺, 1.5), 263 (3.4), 234 (1.5), 225 (16.5), 203 (2.3), 177 (7.0), 165 (33.1), 148 (100), 129 (5.9), 119 (32.6), 105 (10.6)

HRMS: berechnet für C₁₇H₂₆O₄ (M⁺) 294.1831, gefunden 294.1831

((2R,3R,4S,5R)-4-Benzylloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-acetaldehyd (+)-134

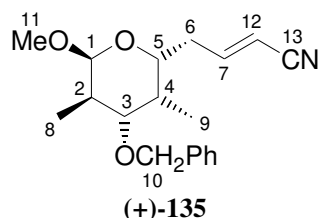


Zu einer Suspension von PCC (374 mg, 1.73 mmol) und Silicagel (375 mg) in DCM (5 ml) wird bei RT eine Lösung von Alkohol (+)-157 (340 mg, 1.16 mmol) in DCM (5 ml) getropft. Nach 5 h wird durch eine kurze Silicagelsäule (MTBE) filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird Aldehyd (+)-134 als farbloses Öl in 74% Ausbeute (251 mg, 0.86 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +169.8^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 9.80$ (dd, $J = 2.3, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 7.29 (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.49 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 4.41 (ddd, $J = 9.9, 3.6, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 4.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.61 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, H-3), 3.31 (s, 3H, H-11), 2.73 (ddd, $J = 16.5, 9.9, 2.3$ Hz, 1H, H-6), 2.36 (ddd, $J = 16.5, 3.6, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.09 (m, 1H, H-4), 1.95 (m, 1H, H-2), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 200.7$ (CHO), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.5 (ArCH), 102.4 (CH(OR)₂), 78.5 (CHOR), 70.2 (OCH₂Ph), 64.9 (CHOR), 55.1 (OCH₃), 46.5 (CH₂CHO), 34.7 (CH), 34.5 (CH), 12.7 (CH₃), 5.3 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3068, 2972, 2932, 2892, 2836, 1724, 1600, 1452, 1388, 1352, 1260, 1228, 1180, 1148, 1124, 1072, 1028, 964, 932, 600, 560, 544, 520
- MS (RT):** m/z (EI) = 292 (M⁺, 0.4), 276 (0.5), 261 (0.7), 232 (0.5), 223 (1.1), 201 (5.8), 188 (1.3), 169 (2.7), 151 (10.5), 120 (3.7), 91 (100), 81 (2.4), 72 (5.6)
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₄O₄ (M⁺) 292.1675, gefunden 292.1673

(2E)-4-((2R,3R,4S,5R)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-nitril (+)-135

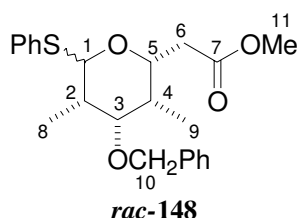


Zu einer Suspension von LiCl (72 mg, 1.7 mmol) und Cyanomethyltriphenylphosphoran (310 mg, 1.03 mmol) in Toluol (2 ml) wird eine Lösung von Aldehyd (+)-134 (100 mg, 0.342 mmol) in Toluol (3 ml) getropft. Nach 15 h wird die Mischung auf eine Silicagelsäule gegeben (PE/EtOAc 5:1) und säulenchromatographisch gereinigt. Nitril (+)-135 wird als farbloses Öl in 85% Ausbeute (92 mg, 0.29 mmol) erhalten, Isomerenverhältnis *E/Z* = 9:1.

- $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 158.9^{\circ}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)
- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 6.73 (ddd, $J = 16.4, 7.4, 7.4$ Hz, 1H, H-7), 5.42 (ddd, $J = 16.4, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-12), 4.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 4.36 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.83 (ddd, $J = 9.3, 4.4, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.53 (dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, H-3), 3.27 (s, 3H, H-11), 2.50 (m, 1H, H-6), 2.23 (m, 1H, H-6), 2.05 (m, 1H, H-4), 1.94 (m, 1H, H-2), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 152.5$ (=CH), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.5 (ArCH), 117.2 (CN), 102.4 (CH(OR)₂), 101.6 (=CH), 78.6 (CHOR), 70.2 (OCH₂Ph), 68.4 (CHOR), 55.0 (OCH₃), 36.6 (CH), 34.8 (CH₂), 34.6 (CH), 12.6 (CH₃), 5.0 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3088, 2984, 2932, 2892, 2836, 2224, 1636, 1600, 1496, 1452, 1392, 1352, 1312, 1264, 1228, 1192, 1148, 1124, 1072, 1028, 960, 936
- MS (RT):** m/z (EI) = 315 (M⁺, 6.0), 284 (20.1), 251 (6.1), 224 (16.5), 198 (15.0), 186 (83.3), 177 (17.6), 157 (32.1), 148 (100), 136 (22.2), 119 (41.9)
- HRMS:** berechnet für C₁₉H₂₅NO₃ (M⁺) 315.1834, gefunden 315.1835

10.5 Versuche zu Kapitel 5.5

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-phenylsulfanyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-148



Zu Methylacetal ***rac*-99** (1.50 g, 4.66 mmol) in DCM (30 ml) werden zunächst Bu₄Ni (2.06 g, 5.59 mmol) und ZnI₂ (1.78 g, 5.59 mmol) gegeben, dann TMSSPh (1.70 g, 9.32 mmol) und für 1 h rückflusiert. Es wird mit MTBE (20 ml) verdünnt, mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (50 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (4 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 20:1) wird *S,O*-Acetal ***rac*-148** als farbloses Öl in 86% Ausbeute (1.61 mg, 4.02 mmol) als Epimerengemisch α:β = 3:2 erhalten.

Spektroskopische Daten für das α-Anomer:

¹H-NMR: δ_H = 7.43 (m, 2H, ArH), 7.28 (m, 8H, ArH), 5.38 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-1), 4.76 (ddd, *J* = 9.5, 4.2, 3.8 Hz, 1H, H-5), 4.55 (s, 2H, H-10), 3.83 (dd, *J* = 4.9, 4.9 Hz, 1H, H-3), 3.46 (s, 3H, H-11), 2.71 (dd, *J* = 14.9, 9.5 Hz, H-6), 2.42 (dd, *J* = 14.9, 4.2 Hz, 1H, H-6), 2.31 (m, 1H, H-2), 2.20 (m, 1H, H-4), 1.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 171.7 (CO), 138.4 (ArC), 135.2 (ArC), 130.6 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 126.6 (ArCH), 87.9 (CHSPh), 76.7 (CHOR), 71.1 (OCH₂Ph), 70.0 (CHOR), 51.6 (OCH₃), 38.3 (CH), 37.1 (CH₂), 36.3 (CH), 15.3 (CH₃), 9.9 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3064, 3000, 2952, 2904, 1736, 1584, 1452, 1436, 1376, 1332, 1304, 1264, 1172, 1116, 1064, 1028, 928, 844, 824, 648

MS (RT): *m/z* (EI) = 291 (M⁺-SPh, 4.0), 273 (1.5), 259 (1.1), 233 (5.9), 215 (1.4), 199 (3.7), 183 (1.8), 169 (4.1), 143 (6.8), 131 (4.9), 111 (13.0), 91 (100), 83 (5.8), 73 (6.2)

HRMS: berechnet für C₂₃H₂₈O₄S (M⁺) 400.1708, gefunden 400.1708

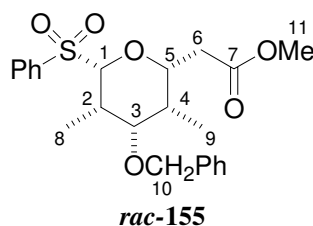
Spektroskopische Daten für das β-Anomer:

¹H-NMR: δ_H = 7.43 (m, 2H, ArH), 7.28 (m, 8H, ArH), 4.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-1), 4.57 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-10), 3.99 (ddd, *J* = 9.5, 3.9, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.64 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.64 (s, 3H, H-11), 2.77 (dd, *J* = 15.6, 9.5 Hz, H-6), 2.45 (m, 1H, H-2), 2.41 (dd, *J* = 15.6, 3.9 Hz, 1H, H-6), 2.08 (m, 1H, H-4), 1.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 171.7 (CO), 138.5 (ArC), 135.8 (ArC), 129.6 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 126.5 (ArCH), 88.5 (CHSPh), 78.5 (CHOR), 76.5 (CHOR), 69.4 (OCH₂Ph), 51.7 (OCH₃), 37.7 (CH₂), 37.3 (CH), 35.1 (CH), 9.4 (CH₃), 8.8 (CH₃)

- IR:** ν (cm^{-1}) = 3065, 2999, 2952, 1734, 1584, 1480, 1454, 1439, 1387, 1353, 1306, 1286, 1198, 1175, 1093, 1066, 992, 925, 844, 630
- MS (RT):** m/z (EI) = 292 (M^+ -SPh, 29.3), 273 (1.5), 233 (7.4), 183 (8.2), 143 (8.5), 143 (8.5), 112 (13.7), 91 (100), 65 (3.4)
- HRMS:** berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 400.1708, gefunden 400.1697

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-6-Phenylsulfonyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-155

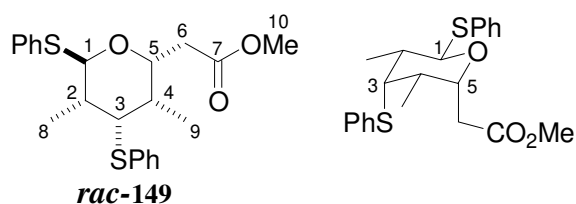


Zu *S,O*-Acetal *rac*-148 (31 mg, 0.078 mmol) in DCM (2 ml) werden bei RT zunächst NaHCO_3 (40 mg, 0.23 mmol), dann *m*-CPBA (80 mg, 0.16 mmol) gegeben. Nach 1.5 h wird die organische Phase mit MTBE (5 ml) verdünnt, mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (3 ml) gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen mit MTBE (3×5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Sulfon *rac*-155 als farbloses Öl in 71% Ausbeute (24 mg, 0.056 mmol) als Epimerengemisch $\beta:\alpha = 2.3:1$ erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -Anomer:

- $^1\text{H-NMR}$:** δ_{H} = 7.90 (m, 2H, ArH), 7.63 (m, 1H, ArH), 7.54 (m, 2H, ArH), 7.33 (m, 5H, ArH), 4.67 (ddd, $J = 10.1, 4.3, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 4.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 3.92 (dd, $J = 4.1, 4.1$ Hz, 1H, H-3), 3.36 (s, 3H, H-11), 2.71 (m, 1H, H-2), 2.68 (dd, $J = 15.1, 10.1$ Hz, H-6), 2.32 (dd, $J = 15.1, 4.3$ Hz, 1H, H-6), 2.21 (m, 1H, H-4), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-9)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** δ_{C} = 171.2 (CO), 138.1 (ArC), 137.3 (ArC), 133.5 (ArCH), 129.4 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 89.9 (CHSPh), 77.5 (CHOR), 74.1 (CHOR), 73.8 (OCH₂Ph), 51.5 (OCH₃), 36.3 (CH), 35.8 (CH₂), 32.8 (CH), 15.0 (CH₃), 11.1 (CH₃)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 3067, 2999, 2953, 1736, 1448, 1438, 1382, 1309, 1288, 1173, 1155, 1143, 1078, 999, 978, 931, 863, 630, 604, 577, 556
- MS (RT):** m/z (EI) = 291 (M^+ -SO₂Ph, 11.8), 233 (4.9), 199 (6.0), 183 (5.3), 169 (2.2), 143 (5.5), 111 (10.0), 91 (100), 77 (6.3)
- HRMS:** berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4$ (M^+ -SO₂Ph) 291.1596, gefunden 291.1596

((2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-3,5-Dimethyl-4,6-bis-phenylsulfanyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-149

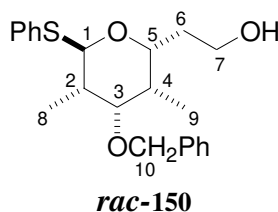


Zu Methylacetal **rac-99** (100 mg, 0.311 mmol) in DCM (3 ml) wird bei 0°C zunächst Thiophenol (34 mg, 0.31 mmol) dann BF₃Et₂O (44 mg, 0.31 mmol) gegeben. Es wird auf RT erwärmt und nach 3 h mit NaHCO₃-Lösung (5 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (4 × 5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird *S,O*-Acetal **rac-149** als farbloses Öl in 26% Ausbeute (32 mg, 0.080 mmol) als Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 1:4$) erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -*trans*-Hauptisomer:

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.15\text{--}7.50$ (m, 10H, ArH), 4.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 4.74 (ddd, $J = 9.5, 4.5, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.62 (s, 3H, H-10), 3.39 (dd, $J = 4.2, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 2.63 (dd, $J = 15.3, 9.4$ Hz, H-6), 2.35 (m, 1H, H-2), 2.28 (dd, $J = 15.3, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 1.90 (m, 1H, H-4), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 171.3$ (CO), 134.2 (ArC), 133.1 (ArC), 131.6 (ArCH), 130.8 (ArCH), 129.1 (ArCH), 128.7 (ArCH), 126.9 (ArCH), 126.8 (ArCH), 87.5 (CHORSPH), 72.1 (CHOR), 58.6 (CHSPH), 51.7 (OCH₃), 36.7 (CH), 38.1 (CH₂), 33.3 (CH), 17.1 (CH₃), 13.3 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3063, 2999, 2971, 2930, 1736, 1583, 1480, 1439, 1383, 1289, 1177, 1089, 1054, 1025, 991, 958, 927, 881, 843
- MS (RT):** m/z (EI) = 402 (M⁺, 1.8), 293 (9.8), 275 (2.0), 261 (2.3), 235 (6.4), 221 (3.3), 203 (3.9), 183 (100), 163 (13.0), 151 (15.8), 135 (3.7), 123 (21.7), 109 (61.8)
- HRMS:** berechnet für C₂₂H₂₆O₃S₂ (M⁺) 402.1323, gefunden 402.1324

2-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-4-Benzylloxy-3,5-dimethyl-6-phenylsulfanyl-tetrahydropyran-2-yl)-ethanol *rac*-150

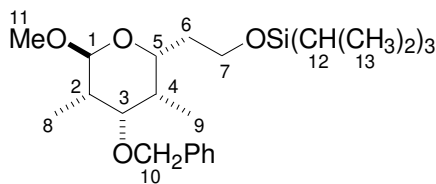


Zu epimerenreinem *S,O*-Acetal **rac-148** (143 mg, 0.358 mmol) in THF (3.5 ml) wird bei 0°C DIBAH (0.895 ml, 0.895 mmol, 1 M Lösung in Hexan) getropft. Nach 4 h wird mit 2 N wäßriger HCl (3 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (4 × 5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Alkohol **rac-150** als farbloses Öl in 86% Ausbeute (115 mg, 0.309 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.50$ (m, 2H, ArH), 7.32 (m, 5H, ArH), 5.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.45 (ddd, $J = 10.3, 2.9, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.21 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd, $J = 10.2, 5.3$ Hz, 2H, H-7), 2.39 (m, 1H, H-2), 2.14 (m, 1H, H-4), 1.93 (m, 1H, H-6), 1.54 (m, 1H, H-6), 1.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-8), 1.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 138.6$ (ArC), 134.6 (ArC), 130.9 (ArCH), 129.0 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.1 (ArCH), 88.3 (CHSPH), 76.1 (CHOR), 70.8 (CHOR), 70.4 (OCH₂Ph), 60.6 (CH₂OSi), 37.7 (CH₂), 36.8 (CH), 34.2

- (CH), 15.4 (CH₃), 9.5 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3624, 3065, 2999, 2945, 2888, 1583, 1479, 1454, 1439, 1380, 1362, 1265, 1234, 1120, 1089, 1071, 999, 944, 908, 886, 837, 600
- MS** (130°C): m/z (EI) = 263 (M⁺-SPh), 245 (4.7), 219 (5.7), 200 (1.4), 176 (2.0), 155 (100), 137 (4.5), 116 (41.9)
- HRMS:** berechnet für C₁₆H₂₃O₃ (M⁺-SPh) 263.1647, gefunden 263.1647

[2-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan *rac*-153

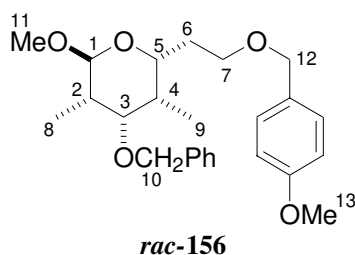


rac-153

Zu einer Lösung von Alkohol *rac*-152 (378 mg, 1.29 mmol) in DCM (13 ml) werden bei RT Imidazol (263 mg, 3.86 mmol) und DMAP (79 mg, 0.64 mmol) gegeben. Anschließend wird TIPSCl (310 mg, 1.29 mmol) zugetropft. Nach 1 h wird die Mischung mit H₂O (20 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 20:1) wird TIPS-Ether *rac*-153 als farbloses Öl in 93% Ausbeute (538 mg, 1.20 mmol) isoliert.

- ¹H-NMR:** δ_{H} = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.46 (s, 1H, H-1), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-10), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-10), 3.97 (ddd, J = 8.8, 3.9, 3.9 Hz, 1H, H-5), 3.77 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.72 (m, 2H, H-7), 3.24 (s, 3H, H-11), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.95 (m, 1H, H-4), 1.77 (m, 1H, H-6), 1.53 (m, 1H, H-6), 0.97 (m, 24H, H-8, H-12, H-13), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** δ_{C} = 139.1 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.1 (ArCH), 103.8 (HCOCH₃), 75.8 (HCOR), 69.7 (OH₂CAr), 66.5 (HCOR), 60.1 (H₂COSi), 54.5 (OCH₃), 36.8 (CH), 35.7 (CH), 35.5 (CH₂), 18.0 (H₃CCHSi), 13.2 (HCSi), 12.0 (CH₃), 8.7 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3000, 2944, 2892, 2864, 1496, 1464, 1384, 1368, 1352, 1292, 1252, 1180, 1132, 1072, 1028, 996, 964, 880
- MS** (RT): m/z (EI) = 419 (M⁺-OCH₃, 0.8), 407 (0.9), 375 (7.8), 349 (0.8), 335 (1.9), 299 (12.7), 267 (1.2), 243 (0.8), 219 (3.3), 199 (6.0), 187 (36.3), 157 (4.5), 145 (12.5), 131 (9.7), 103 (7.4), 91 (100), 75 (12.0)
- HRMS:** berechnet für C₂₉H₃₉O₂Si (M⁺-CH(CH₃)₂) 419.2981, gefunden 419.2985

(2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-2-methoxy-6-[2-(4-methoxybenzyloxy)-ethyl]-3,5-dimethyltetrahydropyran *rac*-156



Zu NaH (122 mg, 3.06 mmol, 60% in Paraffin) wird eine Lösung von Alkohol *rac*-152 (450 mg, 1.53 mmol) in THF (15 ml) gegeben und unter Rückfluß erwärmt. Nach 0.5 h wird *p*-Methoxybenzylchlorid (360 mg, 2.30 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung weiter rückflusiert. Nach 13 h wird auf RT abgekühlt und mit Wasser (10 ml) versetzt. Es wird mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, und die vereinten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird *p*-Methoxybenzylether *rac*-156 als farbloses Öl in 69% Ausbeute (435 mg, 1.05 mmol) erhalten.

¹H-NMR: δ_H = 7.30 (m, 7H, ArH), 6.89 (m, 2H, ArH), 4.53 (s, 1H, H-1), 4.52 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-10), 4.47 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-10), 4.43 (s, 2H, H-12), 4.02 (ddd, *J* = 9.9, 3.1, 3.1 Hz, 1H, H-5), 3.84 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, H-13), 3.58 (m, 2H, H-7), 3.28 (s, 3H, H-11), 2.18 (m, 1H, H-2), 2.00 (m, 1H, H-4), 1.91 (m, 1H, H-6), 1.69 (m, 1H, H-6), 1.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-9), 0.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8)

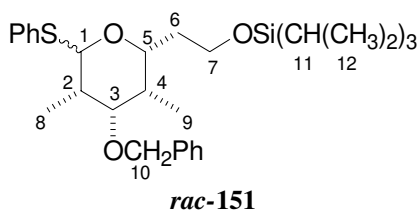
¹³C-NMR: δ_C = 159.2 (ArC), 140.1 (ArC), 130.5 (ArC), 129.4 (ArCH), 129.3 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 103.9 (HCOCH₃), 75.5 (HCOR), 72.7 (OH₂CAr), 69.7 (OH₂CAr), 66.9 (H₂COPMB), 66.7 (HCOR), 55.2 (OCH₃), 54.5 (OCH₃), 36.7 (CH), 35.8 (CH), 32.5 (CH₂), 13.2 (CH₃), 8.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3000, 2936, 2892, 2864, 2836, 1612, 1584, 1512, 1464, 1420, 1356, 1300, 1248, 1172, 1136, 1084, 1036, 996, 952, 908, 824

MS (RT): *m/z* (EI) = 382 (M⁺, 1.9), 292 (4.0), 272 (2.1), 258 (4.5), 241 (1.6), 227 (1.0), 203 (8.7), 177 (4.1), 152 (5.0), 135 (18.0), 121 (100), 108 (10.1)

HRMS: berechnet für C₂₄H₃₀O₄ (M⁺) 382.2144, gefunden 382.2143

[2-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-phenylsulfanyltetrahydropyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan *rac*-151



Aus Alkohol *rac*-150:

Zu einer Lösung von epimerenreinem Alkohol *rac*-150 (81 mg, 0.22 mmol) in DCM (2 ml) werden bei RT Imidazol (44 mg, 0.65 mmol) und DMAP (13 mg, 0.11 mmol) gegeben.

Anschließend wird TIPSCl (52 mg, 0.27 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird SiO₂ (100 mg) zu der Mischung gegeben und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (zunächst PE, dann PE/EtOAc 30:1) wird TIPS-Ether **rac-151** als farbloses Öl in 94% Ausbeute (108 mg, 0.205 mmol) erhalten.

Aus Methylacetal **rac-153**:

Zu Methylacetal **rac-153** (500 mg, 1.11 mmol) in DCM (15 ml) werden zunächst Bu₄NI (492 mg, 1.33 mmol) und ZnI₂ (131 mg, 3.33 mmol) gegeben, dann TMSSPh (1.01 g, 5.56 mmol) und für 1 h rückflusiert. Es wird mit MTBE (10 ml) verdünnt, mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (20 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 60:1) wird *S,O*-Acetal **rac-151** als farbloses Öl in 83% Ausbeute (488 mg, 0.924 mmol) als Epimerengemisch α:β = 3:2 erhalten.

Spektroskopische Daten für das α-Anomer:

¹H-NMR: δ_H = 7.46 (m, 2H, ArH), 7.28 (m, 5H, ArH), 5.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.42 (ddd, *J* = 9.2, 3.5, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.86 (dd, *J* = 5.1, 5.1 Hz, 1H, H-3), 3.56 (m, 2H, H-7), 2.35 (m, 1H, H-2), 2.13 (m, 1H, H-4), 1.88 (m, 1H, H-6), 1.63 (m, 1H, H-6), 1.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8), 1.00 (m, 21H, H-11, H-12), 0.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9)

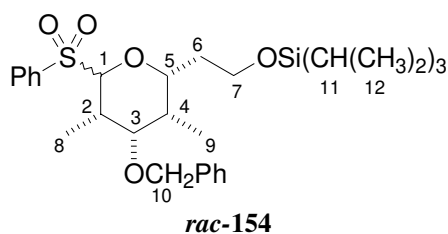
¹³C-NMR: δ_C = 138.8 (ArC), 135.4 (ArC), 130.8 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 126.6 (ArCH), 88.7 (CHSPh), 77.3 (CHOR), 70.3 (CHOR), 69.3 (OCH₂Ph), 60.6 (CH₂OSi), 38.1 (CH₂), 36.6 (CH), 35.1 (CH), 18.0 (CH₃CHSi), 15.5 (CHSi), 11.9 (CH₃), 9.5 (CH₃)

IR ν (cm⁻¹) = 3065, 2999, 2944, 2891, 2866, 1584, 1496, 1463, 1439, 1382, 1364, 1240, 1174, 1108, 1069, 1027, 997, 956, 941, 917, 883, 839

MS (150°C): *m/z* (EI) = 419 (M⁺-SPh, 26.3), 375 (21.5), 311 (6.1), 271 (8.1), 245 (20.3), 219 (87.4), 187 (37.3), 145 (80.4), 114 (100)

HRMS: berechnet für C₂₈H₄₁O₃SiS (M⁺-CH(CH₃)₂) 485.2546, gefunden 485.2549

[2-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*))-6-Phenylsulfonyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan **rac-154**



Zu *S,O*-Acetal **rac-151** (180 mg, 0.341 mmol) in DCM (5 ml) werden bei RT zunächst NaHCO₃ (115 mg, 1.36 mmol), dann *m*-CPBA (169 mg, 0.682 mmol) gegeben. Nach 2 h wird die organische Phase mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (3 × 5 ml) gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen mit MTBE (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird Sulfon **rac-154** als farbloses Öl in 98% Ausbeute (187 mg, 0.334 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch im Verhältnis

β : α = 3:2 erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} = 7.93 (m, 2H, ArH), 7.63 (m, 1H, ArH), 7.53 (m, 2H, ArH), 7.33 (m, 5H, ArH), 4.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.45 (ddd, J = 9.5, 3.9, 3.9 Hz, 1H, H-5), 4.02 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.37 (m, 2H, H-7), 2.84 (m, 1H, H-2), 2.15 (m, 1H, H-4), 1.77 (m, 1H, H-6), 1.54 (m, 1H, H-6), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-8), 1.01 (m, 21H, H-11, H-12), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} = 138.5 (ArC), 137.6 (ArC), 133.6 (ArCH), 128.8 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 92.6 (CHSO₂Ph), 77.6 (CHOR), 73.6 (CHOR), 72.4 (OCH₂Ph), 59.8 (CH₂OSi), 36.2 (CH), 34.0 (CH₂), 31.6 (CH), 18.0 (CH₃CHSi), 11.9 (CHSi), 10.2 (CH₃), 8.8 (CH₃)

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} = 7.93 (m, 2H, ArH), 7.63 (m, 1H, ArH), 7.53 (m, 2H, ArH), 7.33 (m, 5H, ArH), 4.63 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-1), 3.58 (ddd, J = 9.9, 6.3, 4.7 Hz, 1H, H-5), 3.55 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H, H-3), 3.37 (m, 2H, H-7), 2.92 (m, 1H, H-2), 1.97 (m, 1H, H-4), 1.88 (m, 1H, H-6), 1.54 (m, 1H, H-6), 1.34 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H-8), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-9), 1.01 (m, 21H, H-11, H-12)

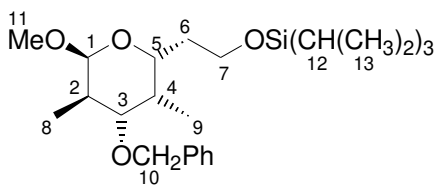
$^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} = 138.9 (ArC), 138.2 (ArC), 133.6 (ArCH), 129.1 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.1 (ArCH), 93.5 (CHSO₂Ph), 78.9 (CHOR), 78.4 (CHOR), 69.4 (OCH₂Ph), 59.8 (CH₂OSi), 36.6 (CH), 35.8 (CH₂), 32.2 (CH), 18.0 (CH₃CHSi), 12.3 (CHSi), 11.8 (CH₃), 9.3 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3068, 2944, 2892, 2864, 1700, 1496, 1460, 1388, 1356, 1308, 1232, 1128, 1108, 1080, 1012, 964, 916, 880, 604, 576, 556

MS (180°C): m/z (EI) = 419 (M⁺-SO₂Ph, 2.3), 409 (3.1), 376 (100), 311 (5.8), 267 (81.8), 227 (7.5), 199 (59.5), 171 (6.6), 137 (63.4), 111 (22.9)

HRMS: berechnet für C₂₅H₄₃O₃Si (M⁺-SO₂Ph) 419.2981, gefunden 419.2980

[2-((2R,3R,4S,5R,6S)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan (+)-158



(+)-158

Zu einer Lösung von Alkohol (+)-157 (450 mg, 1.53 mmol) in DCM (15 ml) werden bei RT Imidazol (313 mg, 4.59 mmol) und DMAP (93 mg, 0.77 mmol) gegeben. Anschließend wird TIPSCl (354 mg, 1.84 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird die Mischung mit H₂O (25 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 20:1) wird TIPS-Ether (+)-158 als farbloses Öl in 98% Ausbeute (676 mg, 1.50 mmol) isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +61.6^\circ$ ($c = 2.4$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 4.36 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.02 (ddd, $J = 8.9, 4.3, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.80 (dd, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 2H, H-7), 3.57 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.30 (s, 3H, H-11), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.96 (m, 1H, H-4), 1.81 (m, 1H, H-6), 1.62 (m, 1H, H-6), 1.06 (m, 21H, H-12, H-13), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 138.8$ (ArC), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.4 (ArCH), 102.3 (CH(OR)₂), 79.3 (CHOR), 70.1 (OCH₂Ph), 66.4 (CHOR), 60.3 (CH₂OSi), 54.7 (OCH₃), 36.1 (CH₂), 35.0 (CH), 34.6 (CH), 18.0 (CH₃CHSi), 12.9 (CH₃), 12.0 (CHSi), 5.2 (CH₃)

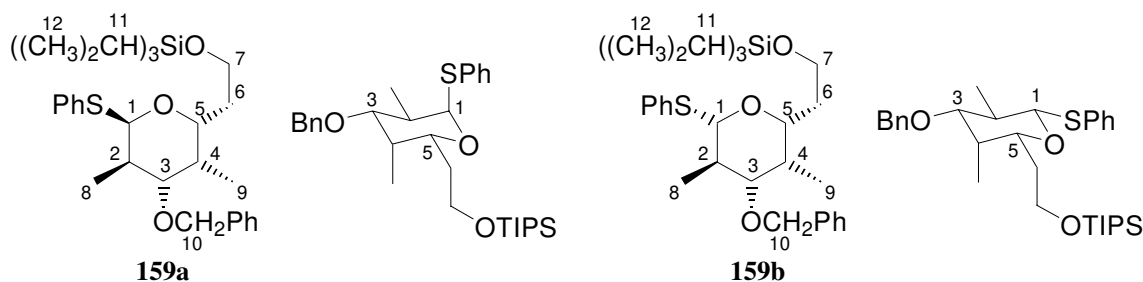
IR: ν (cm^{-1}) = 3089, 3066, 2944, 2891, 2867, 1686, 1602, 1496, 1462, 1389, 1352, 1254, 1181, 1153, 1104, 1071, 1027, 963, 932, 909, 883, 602, 516

MS: m/z (EI) = 407 ($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1.3), 335 (2.2), 311 (2.9), 299 (17.0), 267 (3.9), 243 (2.0), 227 (0.9), 201 (2.7), 187 (62.0), 157 (2.4), 144 (15.3), 111 (7.2), 91 (100), 75 (3.7)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 407.2618, gefunden 407.2617

[2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-phenylsulfanyltetrahydropyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan 159a

[2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-phenylsulfanyltetrahydropyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan 159b



Zu Methylacetal **158** (650 mg, 1.44 mmol) in DCM (15 ml) werden zunächst Bu_4NI (587 mg, 1.59 mmol) und ZnI_2 (507 mg, 1.59 mmol) gegeben, dann TMSSPh (290 mg, 1.59 mmol) und für 20 min rückflusiert. Es wird mit MTBE (10 ml) verdünnt, mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (30 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit MTBE (4×20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 40:1) wird *S,O*-Acetal **159** als farbloses Öl in einer Gesamtausbeute von 49% als trennbares Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 3:2$) erhalten. Das α -Anomer wird in 29% (221 mg, 419 μmol), das β -Anomer in 20% (149 mg, 0.282 mmol) Ausbeute isoliert.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.45$ (m, 2H, ArH), 7.30 (m, 5H, ArH), 5.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-1), 4.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.46 (ddd, $J = 8.9, 4.1, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 4.39 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.57 (m, 3H, H-3, H-7), 2.40 (m, 1H, H-2), 2.19 (m, 1H, H-4), 1.82 (m, 1H, H-6), 1.63 (m, 1H, H-6), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 1.02 (m, 21H, H-11, H-12), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)

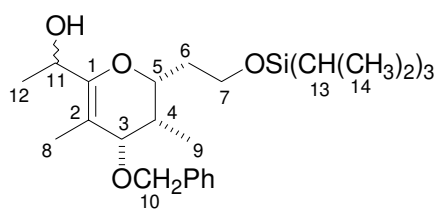
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 138.5$ (ArC), 135.5 (ArC), 130.9 (ArCH), 128.7 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 126.4 (ArCH), 90.9 (HCSPH), 79.8 (HCOR),

- 70.1 (HCOR), 68.6 (OCH₂Ph), 60.7 (H₂COSi), 36.0 (CH₂), 35.6 (CH), 35.1 (CH), 18.0 (H₃CCHSi), 15.0 (HCSi), 11.9 (CH₃), 5.8 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3064, 2944, 2892, 2864, 1584, 1460, 1388, 1344, 1324, 1300, 1284, 1256, 1228, 1100, 1068, 1028, 956, 916, 880
- MS** (140°C): m/z (EI) = 376 (M⁺ -SPh, -CH(CH₃)₂, 1.0), 335 (2.4), 311 (21.4), 300 (13.3), 268 (5.0), 227 (2.0), 201 (3.2), 187 (52.6), 157 (3.4), 145 (15.0), 111 (12.1), 91 (100), 69 (3.5)
- HRMS:** berechnet für C₂₅H₄₃O₃Si (M⁺-SPh) 419.2981, gefunden 419.2973

Spektroskopische Daten für das β -Anomer:

- ¹H-NMR:** δ_H = 7.48 (m, 2H, ArH), 7.34 (m, 5H, ArH), 4.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-1), 4.34 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-10), 3.78 (dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 2H, H-7), 3.63 (ddd, J = 8.9, 3.8, 1.9 Hz, 1H, H-5), 3.21 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H, H-3), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.81 (m, 1H, H-6), 1.63 (m, 1H, H-6), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-8), 1.05 (m, 21H, H-11, H-12), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** δ_C = 138.3 (ArC), 134.2 (ArC), 131.6 (ArCH), 128.6 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.0 (ArCH), 89.8 (HCSPH), 83.7 (HCOR), 75.5 (HCOR), 70.1 (OCH₂Ph), 60.2 (H₂COSi), 36.4 (CH₂), 35.9 (CH), 34.4 (CH), 18.0 (H₃CCHSi), 15.0 (HCSi), 11.9 (CH₃), 6.0 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3064, 2996, 2944, 2892, 2864, 1584, 1460, 1388, 1360, 1284, 1252, 1096, 1028, 996, 964, 916, 880, 832
- MS** (100°C): m/z (EI) = 419 (M⁺-SPh, 0.7), 375 (4.9), 361 (1.0), 331 (0.6), 311 (51.9), 268 (1.9), 219 (2.9), 199 (3.8), 187 (11.3), 145 (12.2), 111 (23.2), 91 (100), 75 (4.0)
- HRMS:** berechnet für C₂₈H₄₁O₃SiS (M⁺-CH(CH₃)₂) 485.2548, gefunden 485.2546

1-[(2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*))-4-Benzyloxy-3,5-dimethyl-6-(2-triisopropylsilanyloxy-ethyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyran-2-yl]-ethanol *rac*-161



rac-161

Eine LDA-Lösung wird aus Diisopropylamin (21 mg, 0.21 mmol) und *n*-BuLi (0.13 ml, 0.21 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) in THF (1 ml) bei -78°C bereitet und eine Lösung des Sulfons *rac*-154 (100 mg, 0.179 mmol) in THF (1 ml) hinzugegeben. Nach 10 min wird Acetaldehyd (16 mg, 0.72 mmol) hinzugefügt. Nach 1 h wird bei -78°C Wasser (1 ml) hinzugegeben und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird Alkohol *rac*-161 als farbloses Öl in 28% Ausbeute (23 mg, 0.050 mmol) erhalten, Isomerenverhältnis 4:3.¹⁹⁴

$^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten für das Hauptepimer:

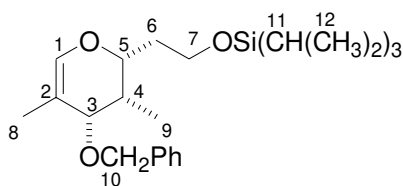
- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.30 (m, 1H, H-5), 4.08 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.86 (m, 1H, H-11), 3.76 (dd, $J = 7.2, 5.5$ Hz, 2H, H-7), 3.09 (s, 1H, OH), 2.17 (m, 1H, H-4), 2.08 (m, 1H, H-6), 1.79 (m, 1H, H-6), 1.67 (s, 3H, H-8), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-12), 1.06 (m, 21H, H-13, H-14), 0.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-9)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** $\delta_{\text{C}} = 149.2$ (C=), 139.0 (ArC), 128.5 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 99.8 (C=), 77.3 (CHOR), 74.2 (CHOR), 70.1 (OCH₂Ph), 64.6 (CHOH), 60.4 (CH₂OSi), 35.5 (CH₂), 35.3 (CH), 21.5 (CH₃), 18.0 (CH₃CHSi), 14.9 (CH₃), 11.9 (CHSi), 9.8 (CH₃)

$^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten für das Nebenepimer:

- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.30 (m, 1H, H-5), 4.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 4.11 (m, 1H, H-11), 3.82 (dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 2H, H-7), 3.21 (s, 1H, OH), 2.21 (m, 1H, H-4), 1.98 (m, 1H, H-6), 1.73 (m, 1H, H-6), 1.67 (s, 3H, H-8), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-12), 1.06 (m, 21H, H-13, H-14), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** $\delta_{\text{C}} = 149.2$ (C=), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 128.1 (ArCH), 127.2 (ArCH), 103.0 (C=), 75.8 (CHOR), 71.2 (CHOR), 69.5 (OCH₂Ph), 67.6 (CHOH), 60.0 (CH₂OSi), 36.3 (CH), 35.1 (CH₂), 27.0 (CH₃), 18.0 (CH₃CHSi), 12.4 (CH₃), 11.9 (CHSi), 8.5 (CH₃)

- IR:** ν (cm⁻¹) = 3580, 3540, 2944, 2892, 2864, 1496, 1460, 1388, 1364, 1312, 1256, 1180, 1104, 1068, 1016, 992, 960, 908, 880, 532
- MS (80°C):** m/z (EI) = 462 (M⁺, 0.9), 435 (1.9), 419 (2.7), 375 (1.6), 343 (1.2), 329 (2.9), 311 (4.1), 284 (4.5), 255 (5.4), 231 (7.7), 215 (5.9), 187 (21.0), 157 (8.8), 145 (22.0), 131 (16.1), 105 (29.8), 91 (100), 78 (25.7)
- HRMS:** berechnet für C₂₇H₄₆O₄Si (M⁺) 462.3165, gefunden 462.3167

[2-((2R(S),3R(S),4S(R))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-ethoxy]-triisopropylsilan *rac*-163



***rac*-163**

Zu einer Lösung von Vinylmagnesiumbromid (0.12 ml, 0.19 mmol, 1.6 M Lösung in THF) und ZnBr₂ (56 μ l, 2 M Lösung in THF) in THF (0.3 ml) wird nach 30 min bei RT eine Lösung des Sulfons *rac*-154 (52 mg, 0.093 mmol) in THF (0.4 ml) getropft. Nach 19 h wird gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung (1 ml) hinzugefügt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3 \times 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird Säure *rac*-163 als farbloses Öl in 49% Ausbeute (18 mg, 0.047 mmol) erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 6.09 (s, 1H, H-1), 4.66 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-3), 4.06 (ddd, $J =$

8.8, 4.7, 1.7 Hz, H-5), 3.80 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 2H, H-7), 2.20 (ddq, $J = 6.9, 5.9, 1.7$ Hz, 1H, H-4), 1.93 (ddt, $J = 13.9, 8.8, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 1.69 (ddt, $J = 13.9, 7.2, 4.7$ Hz, 1H, H-6), 1.60 (s, 3H, H-8), 1.06, (m, 21H, H-11, H-12), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

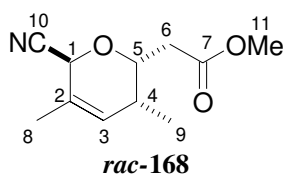
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 139.6$ (=CH), 138.8 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.4 (ArCH), 109.1 (=C), 76.0 (OCHR), 74.6 (OCHR), 70.7 (OCH₂Ph), 59.9 (CH₂OSi), 35.3 (CH₂), 32.7 (CH), 18.0 (CH₃), 18.0 (CH₃), 14.3 (CH₃), 12.0 (CHSi)

IR: ν (cm⁻¹) = 3066, 2943, 2891, 2866, 1667, 1496, 1461, 1383, 1336, 1264, 1160, 1102, 1068, 1028, 1014, 996, 967, 937, 918, 883, 831

MS (90°C): m/z (EI) = 418 (M⁺, 3.0), 375 (100), 357 (2.6), 327 (4.6), 309 (1.5), 292 (4.6), 267 (6.5), 241 (3.2), 221 (3.7), 199 (49.3), 179 (2.6), 157 (15.3), 131 (17.4), 111 (15.4)

HRMS: berechnet für C₂₅H₄₂O₃Si (M⁺) 418.2903, gefunden 418.2907

((2*R*(*S*),3*S*(*R*),6*S*(*R*))-6-Cyano-3,5-dimethyl-4-methyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-168



Zu ZnI₂ (49 mg, 0.16 mmol) in DCM (1 ml) wird bei RT eine Lösung von Methylacetal *rac*-99 (50 mg, 0.16 mmol) in DCM (1 ml) getropft und nach 1 h TMSCN (46 mg, 0.47 mmol) zugefügt. Nach 15 h wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (1 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Nitril *rac*-118 als wachsartiger weißer Feststoff in 95% Ausbeute (31 mg, 0.15 mmol) erhalten.

Smp.: 47°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 5.76$ (ddd, $J = 5.8, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 4.74 (s, 1H, H-1), 4.34 (ddd, $J = 8.8, 5.1, 3.1$ Hz, H-5), 3.74 (s, 3H, H-11), 2.62 (dd, $J = 15.7, 8.8$ Hz, 1H, H-6), 2.47 (dd, $J = 15.7, 5.1$ Hz, H-6), 2.19 (m, 1H, H-4), 1.77 (s, 3H, H-8), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)

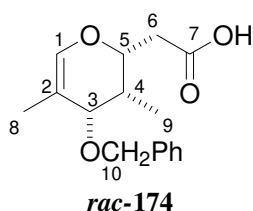
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 170.7$ (CO), 130.0 (=CH), 126.6 (=C), 116.8 (CN), 71.2 (CHOR), 67.3 (CHOR), 51.9 (OCH₃), 37.0 (CH₂), 31.2 (CH), 18.0 (CH₃), 13.1 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2974, 2955, 2939, 2917, 2882, 2450, 1737, 1439, 1378, 1358, 1309, 1277, 1198, 1174, 1126, 1109, 1095, 1011, 981, 955, 936, 896, 599

MS (RT): m/z (EI) = 209 (M⁺, 1.9), 192 (1.9), 177 (16.9), 164 (1.2), 149 (12.2), 136 (24.7), 120 (7.1), 108 (55.1), 94 (5.6), 80 (100), 67 (6.4)

HRMS: berechnet für C₁₁H₁₅NO₃ (M⁺) 209.1052, gefunden 209.1051

**((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-essigsäure
rac-174**



Zu Lacton ***rac*-98** (50 mg, 0.18 mmol) in DCM (2 ml) wird bei -78°C erst TMSOTf (44 mg, 0.20 mmol) und nach 30 min Ethynyltrimethylsilan (53 mg, 0.54 mmol) getropft. Nach 2 h wird auf -10°C erwärmt, mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml) und anschließend mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Säure ***rac*-174** als farbloses Öl in 30% Ausbeute (15 mg, 0.054 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 5.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.77 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.76 (m, 1H, H-3), 4.51 (m, 1H, H-5), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 2.60 (dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz, 1H, H-6), 2.44 (d, $J = 15.6, 12.2$ Hz, 1H, H-6), 2.04 (m, 1H, H-4), 1.69 (s, 3H, H-8), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8)

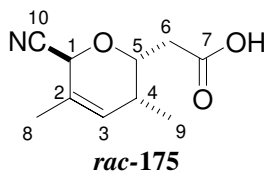
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 176.6$ (CO), 138.2 (=CH), 131.1 (ArC), 129.2 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 99.1 (=C), 69.4 (OCH₂Ph), 66.1 (OCHR), 65.9 (OCHR), 37.3 (CH₂), 31.9 (CH), 18.8 (CH₃), 12.8 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 3608, 3512, 3066, 2999, 2971, 2918, 2881, 2360, 1714, 1496, 1454, 1436, 1378, 1348, 1302, 1235, 1189, 1094, 1049, 1036, 1024, 987, 963, 843, 634, 514

MS (150°C): m/z (EI) = 294 ($\text{M}^+ + \text{H}_2\text{O}$, 8.7), 278 (81.6), 259 (5.5), 237 (5.6), 219 (11.9), 187 (21.1), 169 (73.1), 148 (46.8), 129 (20.9), 109 (100)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (M^+) 276.1362, gefunden 276.1360

**((2*R*(*S*),3*S*(*R*),6*S*(*R*))-6-Cyano-3,5-dimethyl-4-methylentetrahydropyran-2-yl)-essigsäure
rac-175**

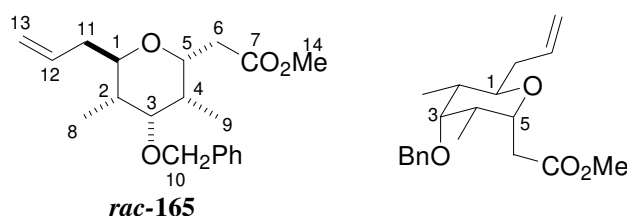


Zu Lacton ***rac*-98** (50 mg, 0.18 mmol) in DCM (2 ml) wird bei -78°C TMSOTf (44 mg, 0.20 mmol) getropft und nach 5 min TMSCN (53 mg, 0.54 mmol) zugefügt. Nach 2 h wird auf RT erwärmt, und nach 15 h mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml) und anschließend mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Säure ***rac*-175** als weißer kristalliner Feststoff in 66% Ausbeute (23 mg, 0.12 mmol) erhalten.

Smp.: 63°C

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 5.77$ (ddd, $J = 5.9, 1.6, 1.6$ Hz, 1H, H-3), 4.77 (s, 1H, H-1), 4.34 (ddd, $J = 8.3, 5.7, 3.1$ Hz, H-5), 2.68 (dd, $J = 16.1, 8.3$ Hz, 1H, H-6), 2.53 (dd, $J = 16.1, 5.7$ Hz, H-6), 2.23 (m, 1H, H-4), 1.78 (s, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 175.9$ (CO), 129.9 (=CH), 126.6 (=C), 116.7 (CN), 70.9 (OCHR), 67.2 (OCHR), 36.9 (CH₂), 31.1 (CH), 18.1 (CH₃), 13.2 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3512, 3043, 2974, 2918, 1716, 1439, 1377, 1358, 1309, 1280, 1230, 1172, 1127, 1109, 1095, 1011, 982, 971, 936, 896, 824, 631
- MS (80°C):** m/z (EI) = 195 (M⁺, 2.2), 177 (18.2), 168 (11.8), 153 (3.6), 135 (16.8), 120 (7.5), 107 (37.4), 99 (1.2), 91 (16.8), 80 (100), 73 (1.5), 65 (6.6)
- HRMS:** berechnet für C₁₀H₁₃NO₃ (M⁺) 195.0895, gefunden 195.0896

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*R*(*S*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Allyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-165

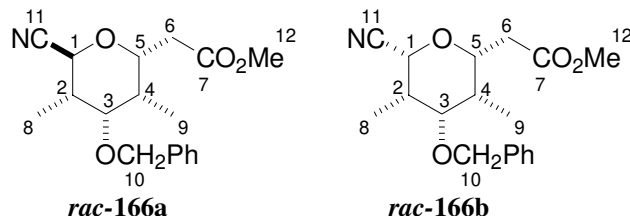


Zu einer Lösung von Methylacetal *rac*-99 (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (178 mg, 1.55 mmol) und anschließend TMSOTf (69 mg, 0.311 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (1.5 ml), dann mit gesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (2.5 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das allylierte Produkt *rac*-165 als farbloses Öl in 82% Ausbeute (85 mg, 0.26 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 5.84 (m, 1H, H-12), 5.05 (m, 1H, H-13), 4.98 (m, 1H, H-13), 4.59 (s, 2H, H-10), 4.26 (ddd, $J = 11.4, 5.4, 3.8$ Hz, 1H, H-5), 3.73 (m, 1H, H-1), 3.66 (s, 3H, H-14), 3.47 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.17 (dd, $J = 14.6, 11.4$ Hz, 1H, H-6), 2.49 (dd, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1H, H-6), 2.37 (m, 1H, H-11), 2.11, 1.60 (2m, 3H, H-2, H-4, H-11), 0.97 (2d, $J = 7.3, 6.8$ Hz, 2 × 3H, H-8, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 173.11$ (CO), 138.7 (ArC), 135.4 (=CHR), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 115.9 (=CH₂), 81.9 (HCOR), 75.9 (HCOR), 73.9 (HCOR), 69.4 (OH₂CAr), 51.4 (OCH₃), 40.1 (CH), 38.4 (CH), 37.1 (CH₂), 34.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3070, 2999, 2978, 2953, 2881, 2437, 1733, 1641, 1603, 1496, 1455, 1437, 1404, 1376, 1353, 1333, 1285, 1230, 1175, 1125, 1081, 1066, 1028, 987, 947, 916, 855, 807, 614
- MS (80°C):** m/z (EI) = 332 (M⁺, 2.2), 292 (10.5), 233 (3.0), 224 (1.6), 199 (1.2), 183 (10.5), 161 (3.5), 143 (4.8), 131 (3.1), 111 (7.7), 91 (100), 83 (3.9), 69 (4.0)
- HRMS:** berechnet für C₂₀H₂₈O₄ (M⁺) 332.1988, gefunden 332.1988
- Strukturbestätigung:** H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, CDCl₃)
- Konformationsanalyse:** NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):
NOE zwischen H-2 und H-4; H-1 und H-6
kein NOE zwischen H-8 und H-9

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-166a

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-166b



Zu einer Lösung von Methylacetal *rac*-99 (198 mg, 0.615 mmol) in Acetonitril (2 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (183 mg, 1.85 mmol) und anschließend TMSOTf (137 mg, 0.615 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (3 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden die Nitrile *rac*-166 als trennbares Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 2:1$) in einer Gesamtausbeute von 85% isoliert. Es werden das α -Epimer *rac*-166a in 57% Ausbeute (111 mg, 0.350 mmol) und das β -Epimer *rac*-166b in 28% Ausbeute (54 mg, 0.17 mmol) als weiße kristalline Feststoffe erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Epimer:

Smp.: 128°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1), 4.37, (ddd, $J = 10.1, 4.4, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.73 (dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-12), 2.88 (dd, $J = 15.4, 10.1$ Hz, 1H, H-6), 2.47 (dd, $J = 15.4, 4.3$ Hz, 1H, H-6), 2.19 (m, 2H, H-2, H-4), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 171.4$ (CO), 137.8 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.4 (ArCH), 117.7 (CN), 77.5 (HCCN), 74.1 (HCOR), 73.7 (OH_2CAr), 65.0 (HCOR), 51.8 (OCH_3), 38.1 (CH), 36.5 (CH), 35.3 (CH_2), 13.5 (CH_3), 11.5 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3067, 2999, 2978, 2954, 2884, 2437, 1951, 1736, 1603, 1496, 1455, 1438, 1380, 1358, 1330, 1288, 1230, 1174, 1128, 1099, 1081, 1066, 1027, 1014, 994, 947, 909, 854

MS (80°C): m/z (EI) = 317 (M^+ , 0.6), 291 (0.5), 274 (1.8), 260 (1.3), 226 (3.4), 211 (4.5), 200 (8.5), 184 (9.0), 169 (7.5), 143 (4.6), 115 (6.7), 105 (18.0), 98 (0.6), 91 (100), 84 (16.1), 73 (13.8)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M^+) 317.1627, gefunden 317.1628

Spektroskopische Daten für das β -Epimer:

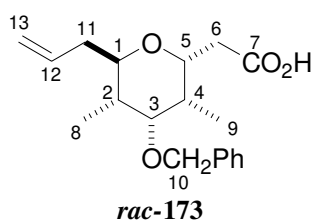
Smp.: 103°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 4.55 (s, 2H, H-10), 4.37 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 3.92, (ddd, $J = 8.5, 4.8, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-12), 3.61 (dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 1H, H-3), 2.74 (dd, $J = 16.0, 8.5$ Hz, 1H, H-6), 2.43 (dd, $J = 16.0, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 2.28 (ddq, $J = 7.2, 5.1, 3.3$ Hz, 1H, H-2), 2.11 (ddq, $J = 7.3, 5.1, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 1.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 171.1$ (CO), 137.9 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.3 (ArCH),

- 116.5 (CN), 77.1 (HCCN), 76.9 (HCOR), 70.0 (OH₂CAr), 69.1 (HCOR), 51.8 (OCH₃), 37.1 (CH₂), 35.0 (CH), 34.9 (CH), 10.5 (CH₃), 8.8 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3066, 2979, 2953, 2891, 2451, 1952, 1735, 1602, 1496, 1454, 1439, 1392, 1349, 1305, 1269, 1198, 1177, 1115, 1069, 1025, 945, 909, 854, 600
- MS** (100°C): m/z (EI) = 317 (M⁺, 2.6), 291 (1.2), 274 (6.4), 244 (1.4), 226 (14.3), 200 (40.9), 169 (8.0), 143 (19.0), 124 (4.5), 105 (100)
- HRMS:** berechnet für C₁₈H₂₃NO₄ (M⁺) 317.1627, gefunden 317.1628

((2*R*(S),3*R*(S),4*R*(S),5*S*(R),6*R*(S))-6-Allyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure *rac*-173



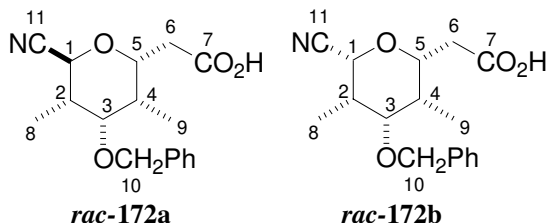
AM406:

Zu einer Lösung von Lacton ***rac*-98** (50 mg, 0.18 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (104 mg, 0.91 mmol) und anschließend TMSOTf (40 mg, 0.18 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird das allylierte Produkt ***rac*-173** als farbloses Öl in 83% Ausbeute (48 mg, 0.15 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** δ_{H} = 7.33 (m, 5H, ArH), 5.76 (m, 1H, H-12), 5.06 (dd, 1H, J = 17.1, 1.6 Hz, H-13), 5.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-13), 4.58 (s, 2H, H-10), 4.25 (ddd, J = 11.3, 5.7, 3.4 Hz, 1H, H-5), 3.73 (ddd, J = 9.8, 7.9, 3.1 Hz, 1H, H-1), 3.47 (dd, J = 2.6, 2.6 Hz, 1H, H-3), 3.15 (dd, J = 15.4, 11.3 Hz, 1H, H-6), 2.49 (dd, J = 15.4, 3.4 Hz, 1H, H-6), 2.39 (m, 1H, H-11), 2.14, 1.65 (2m, 3H, H-2, H-4, H-11), 0.97 (2d, J = 6.8 Hz, 2 × 3H, H-8, H-9)
- ¹³C-NMR:** δ_{C} = 177.3 (CO), 138.6 (ArC), 134.7 (=CHR), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 116.8 (=CH₂), 81.7 (HCOR), 76.0 (OH₂CAr), 73.5 (HCOR), 69.6 (HCOR), 39.9 (CH), 38.2 (CH), 37.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.9 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3521, 2978, 2912, 1711, 1642, 1601, 1495, 1455, 1415, 1351, 1271, 1232, 1090, 1066, 1027, 989, 918, 829
- MS** (110°C): m/z (EI) = 318 (M⁺, 1.4), 278 (7.9), 259 (0.9), 227 (1.6), 210 (1.8), 195 (1.1), 185 (1.0), 169 (34.2), 151 (1.7), 141 (2.1), 123 (7.5), 109 (34.8), 99 (1.5), 91 (100), 79 (11.9)
- HRMS:** berechnet für C₁₉H₂₆O₄ (M⁺) 318.1831, gefunden 318.1831

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure *rac*-172a

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure *rac*-172b



Zu einer Lösung von Lacton *rac*-98 (500 mg, 1.81 mmol) in Acetonitril (5 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (538 mg, 5.44 mmol) und anschließend TMSOTf (403 mg, 1.81 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 3 h langsam auf 0°C erwärmt und mit MTBE (15 ml) versetzt. Es wird gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (10 ml), dann gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (15 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE (6×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1, dann 1:1) werden die Nitrile *rac*-172 als trennbares Epimerengemisch (α : β = 2.5:1) in einer Gesamtausbeute von 96% isoliert. Es werden das α -Epimer *rac*-172a in 69% Ausbeute (379 mg, 1.25 mmol) und das β -Epimer *rac*-172b in 27% Ausbeute (148 mg, 0.49 mmol) als weiße kristalline Feststoffe erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Epimer:

Smp.: 94°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1), 4.38, (ddd, $J = 10.0, 4.4, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.73 (dd, $J = 3.6, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 2.90 (dd, $J = 15.7, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (dd, $J = 15.7, 4.3$ Hz, 1H, H-6), 2.19 (m, 2H, H-2, H-4), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 176.8$ (CO), 137.8 (ArC), 128.5 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.5 (ArCH), 117.6 (CN), 77.4 (HCCN), 73.8 (HCOR), 73.7 (OH_2CAr), 65.0 (HCOR), 38.1 (CH), 36.4 (CH), 35.3 (CH_2), 13.5 (CH_3), 11.6 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3513, 2977, 2884, 1748, 1715, 1496, 1455, 1418, 1358, 1296, 1267, 1230, 1182, 1128, 1083, 1065, 1028, 1000, 970, 948

MS (100°C): m/z (EI) = 303 (M^+ , 1.1), 260 (1.8), 216 (1.7), 186 (14.5), 168 (2.2), 149 (1.1), 129 (5.3), 107 (11.5), 91 (100), 66 (6.0)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (M^+) 303.1471, gefunden 303.1472

Spektroskopische Daten für das β -Epimer:

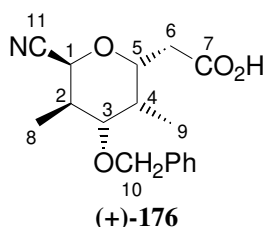
Smp.: 102°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 4.56 (s, 2H, H-10), 4.38 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 3.92, (ddd, $J = 8.7, 4.5, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.62 (dd, $J = 5.0, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.79 (dd, $J = 16.5, 8.7$ Hz, 1H, H-6), 2.49 (dd, $J = 16.5, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 2.28 (ddq, $J = 7.3, 5.0, 3.3$ Hz, 1H, H-2), 2.14 (ddq, $J = 7.3, 5.0, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 1.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 1.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)

- ¹³C-NMR:** $\delta_c = 176.0$ (CO), 137.9 (ArC), 128.5 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.3 (ArCH), 116.5 (CN), 76.9 (HCCN), 76.8 (HCOR), 70.1 (OH₂CAr), 69.1 (HCOR), 37.1 (CH₂), 35.1 (CH), 34.9 (CH), 14.1 (CH₃), 9.0 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3511, 2979, 2893, 1716, 1603, 1496, 1454, 1433, 1392, 1353, 1328, 1305, 1232, 1180, 1115, 1068, 1025, 998, 943, 909, 635
- MS** (100°C): m/z (EI) = 303 (M⁺, 1.5), 285 (1.0), 260 (2.2), 216 (2.5), 186 (10.5), 169 (1.8), 149 (2.1), 129 (3.3), 108 (5.3), 92 (83.5), 74 (100)
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₁NO₄ (M⁺) 303.1471, gefunden 303.1471

10.6 Versuche zu Kapitel 5.6

((2R,3R,4S,5R,6S)-4-Benzyl-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure (+)-176



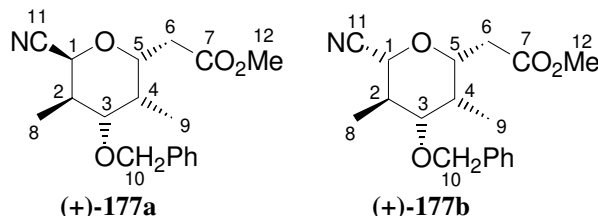
Zu einer Lösung von Lacton (-)-**121** (1.30 g, 4.71 mmol) in Acetonitril (13 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (1.40 g, 14.1 mmol) und anschließend TMSOTf (1.05 g, 4.71 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 3 h langsam auf 0°C erwärmt und mit MTBE (30 ml) versetzt. Es wird gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (20 ml), dann gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (30 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE (8 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Nitril (+)-**176** als farbloses Öl in 100% Ausbeute (1.43 g, 4.71 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +97.4^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)

- ¹H-NMR:** $\delta_H = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.37, (ddd, $J = 8.4, 5.0, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.53 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.70 (dd, $J = 16.0, 8.4$ Hz, 1H, H-6), 2.51 (dd, $J = 16.0, 5.0$ Hz, 1H, H-6), 2.28 (ddq, $J = 6.8, 4.6, 2.2$ Hz, 1H, H-4), 2.16 (m, 1H, H-2), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_c = 176.8$ (CO), 137.8 (ArC), 128.5 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.5 (ArCH), 117.6 (CN), 77.4 (HCCN), 73.8 (HCOR), 73.7 (OH₂CAr), 65.0 (HCOR), 38.1 (CH), 36.4 (CH), 35.3 (CH₂), 13.5 (CH₃), 11.6 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3499, 2983, 2305, 1715, 1670, 1644, 1602, 1496, 1454, 1421, 1390, 1371, 1345, 1333, 1303, 1265, 1230, 1188, 1145, 1096, 1047, 1029, 987, 962, 932, 899, 606
- MS** (100°C): m/z (EI) = 303 (M⁺, 0.6), 260 (2.3), 216 (1.3), 186 (13.5), 156 (4.3), 139 (4.2), 107 (5.5), 92 (100), 78 (3.5), 65 (5.7)
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₁NO₄ (M⁺) 303.1471, gefunden 303.1472

**((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (+)-177a**

**((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (+)-177b**



Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-133 (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (154 mg, 1.55 mmol) und anschließend TMSOTf (69 mg, 0.33 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 5 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1.5 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (2.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden die Nitrile (+)-177 als trennbares Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 5:1$) in einer Gesamtausbeute von 90% isoliert. Es werden das α -Epimer (+)-177a in 76% Ausbeute (75 mg, 0.24 mmol) und das β -Epimer (+)-177b in 14% Ausbeute (14 mg, 0.04 mmol) als farblose Öle erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Epimer:

$$[\alpha]_D^{20} = +101.8^{\circ} \quad (c = 1.6, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.40 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (ddd, $J = 8.3, 5.1, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.72 (s, 3H, H-12), 3.51 (dd, $J = 10.9, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 2.66 (dd, $J = 15.7, 8.3$ Hz, 1H, H-6), 2.47 (dd, $J = 15.7, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 2.19 (ddq, $J = 7.0, 4.5, 2.1$ Hz, 1H, H-4), 2.14 (m, 1H, H-2), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-8), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)

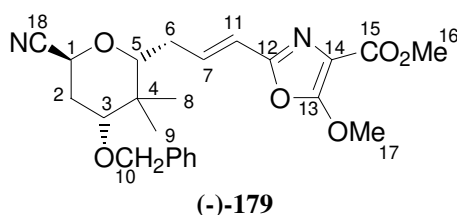
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 170.6$ (CO), 137.8 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 115.8 (CN), 79.5 (HCCN), 73.2 (HCOR), 70.4 (OH_2CAr), 70.2 (HCOR), 51.9 (OCH_3), 37.5 (CH_2), 33.7 (CH), 32.2 (CH), 12.9 (CH_3), 5.5 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 2952, 2891, 1737, 1603, 1496, 1454, 1439, 1390, 1346, 1333, 1302, 1276, 1198, 1178, 1145, 1097, 1052, 1028, 986, 960, 934, 913, 851, 607

MS (90°C): m/z (EI) = 317 (M^+ , 0.6), 288 (5.5), 275 (19.0), 261 (13.1), 244 (1.2), 226 (20.2), 216 (14.5), 200 (100), 184 (19.7), 172 (24.6), 157 (6.9), 143 (43.3), 131 (13.9), 115 (68.7)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M^+) 317.1627, gefunden 317.1625

2-[3(*E*)-3-((2*R*,4*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,3-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carboxylsäuremethylester (+)-179



Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-**178** (100 mg, 0.224 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (111 mg, 1.12 mmol) und anschließend TMSOTf (49 mg, 0.22 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) werden die Nitrile als trennbares Epimerengemisch (α : β = 9:1) in einer Gesamtausbeute von 70% isoliert. Es werden das α -Epimer (-)-**179** in 63% Ausbeute (62 mg, 0.14 mmol) und das β -Epimer in 7% Ausbeute (7 mg, 0.02 mmol) als farblose Öle erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Epimer:

$[\alpha]_D^{20} = -15.1^{\circ}$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 6.60 (ddd, $J = 16.1, 7.2, 7.2$ Hz, 1H, H-7), 6.23 (ddd, $J = 16.1, 1.4, 1.4$ Hz, 1H, H-11), 4.92 (dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.50 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.20 (s, 3H, H-17), 3.88 (s, 3H, H-16), 3.57 (dd, $J = 9.9, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.45 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 2.46 (m, 1H, H-6), 2.35 (m, 1H, H-6), 2.05 (ddd, $J = 13.4, 4.5, 1.6$ Hz, 1H, H-2), 1.96 (ddd, $J = 13.4, 11.6, 5.8$ Hz, 1H, H-2), 1.03 (s, 3H, H-8), 0.95 (s, 3H, H-9)

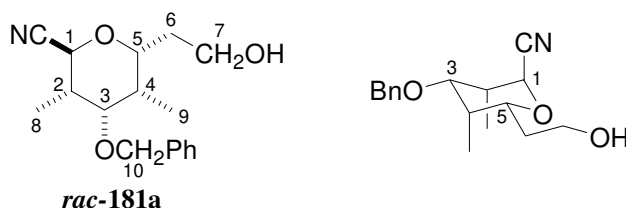
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 161.8$ (OC=N), 161.3 (CO_2Me), 150.0 (=COMe), 138.0 (ArC), 135.8 (=CH), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 117.8 (=CH), 117.4 (CN), 106.6 (=CCO₂Me), 81.1 (HCOR), 78.8 (HCOR), 71.9 (OCH₂Ph), 63.9 (HCOR), 59.7 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 39.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 32.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 22.4 (CH_3), 12.9 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 2999, 2976, 2955, 2871, 2458, 1715, 1665, 1625, 1496, 1468, 1454, 1437, 1397, 1365, 1230, 1161, 1097, 1028, 991, 964, 941, 909, 879, 847

MS (100°C): m/z (EI) = 440 (M^+ , 3.4), 409 (1.9), 350 (2.0), 332 (9.4), 301 (5.2), 272 (2.2), 237 (4.4), 218 (1.9), 196 (27.7), 165 (16.3), 136 (6.7), 107 (11.4), 91 (100), 68 (12.7)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ (M^+) 440.1947, gefunden 440.1948

(2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzyloxy-6-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-carbonitril *rac*-181a



Zu einer Lösung von Säure *rac*-**172a** (516 mg, 1.70 mmol) in DCM (15 ml) wird $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.9 ml, 1M Lsg in THF) bei 0°C langsam *via* Perfusor über 3h hinzugegossen. Nach weiteren 3 h wird vorsichtig mit 1N wässriger HCl (10 ml) angesäuert und die organische Phase damit gewaschen (2×10 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit MTBE (5×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1:1) wird Alkohol *rac*-**181a** als farbloses Öl in 98% Ausbeute (482 mg, 1.67 mmol) erhalten, Konfiguration und Konformation:

2,6-*trans*- α -Anomer.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.07 (ddd, $J = 10.6, 3.3, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 3.76 (m, 3H, H-3, H-7), 2.14, 2.24 (2m, 2H, H-2, H-4), 2.05 (m, 1H, H-6), 1.63 (m, 1H, H-6), 1.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 1.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 138.1$ (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.3 (ArCH), 117.9 (CN), 76.8 (HCCN), 75.6 (HCOR), 72.3 (OH₂CAr), 66.5 (HCOR), 60.3 (H₂COH), 37.4 (CH), 36.6 (CH), 32.7 (CH₂), 13.7 (CH₃), 10.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3626, 3066, 2999, 2976, 2939, 2886, 1720, 1602, 1496, 1455, 1390, 1358, 1268, 1231, 1176, 1128, 1074, 1028, 1006, 970, 947, 911, 877, 589, 551

MS (100°C): m/z (EI) = 289 (M⁺, 8.1), 261 (3.9), 246 (9.4), 216 (13.6), 198 (7.0), 183 (11.0), 172 (100), 156 (22.5), 131 (24.6), 115 (33.8)

HRMS: berechnet für C₁₇H₂₃NO₃ (M⁺) 289.1678, gefunden 289.1678

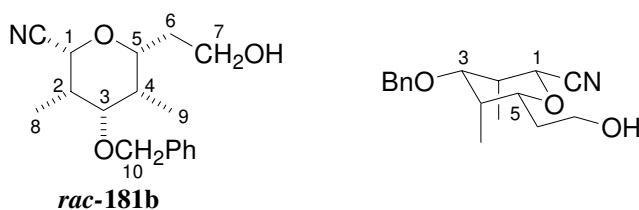
Strukturbestätigung: H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, CDCl₃)

Konformationsanalyse: NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl₃):

NOE zwischen H-8 und H-9; H-3 und H-5

kein NOE zwischen H-2 und H-4; H-1 und H-3

(2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-carbonitril *rac*-181b



Zu einer Lösung von Säure ***rac*-172b** (140 mg, 0.462 mmol) in DCM (3 ml) wird BH₃·THF (0.5 ml, 1M Lsg in THF) bei 0°C langsam *via* Perfusor über 1 h hinzugegossen. Nach weiteren 2 h wird mit MTBE (10 ml) versetzt, vorsichtig mit 1N wässriger HCl (2 ml) angesäuert und die organische Phase damit gewaschen (3 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1:1) wird Alkohol ***rac*-181b** als farbloses Öl in 91% Ausbeute (121 mg, 0.419 mmol) erhalten, Konfiguration und Konformation: 2,6-*cis*- β -Anomer.

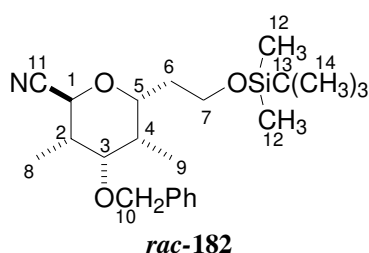
$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.54 (s, 2H, H-10), 4.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-1), 3.78 (m, 2H, H-7), 3.62 (ddd, $J = 9.8, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.59 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3), 2.29, 2.03 (2m, 2H, H-2, H-4), 1.97 (m, 1H, H-6), 1.60 (m, 1H, H-6), 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 1.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 138.0$ (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.3 (ArCH), 116.7 (CN), 78.9 (HCCN), 77.1 (HCOR), 69.7 (OH₂CAr), 69.4 (HCOR), 59.7 (H₂COH), 35.8 (CH), 35.0 (CH), 34.8 (CH₂), 10.5 (CH₃), 8.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3626, 2999, 2981, 2950, 2891, 2305, 1718, 1602, 1496, 1455, 1422, 1392, 1353, 1327, 1265, 1230, 1177, 1115, 1072, 1025, 957, 896, 830, 601

MS (80°C): m/z (EI) = 289 (M⁺, 1.5), 246 (1.8), 216 (2.7), 198 (1.3), 172 (8.7), 143 (1.8),

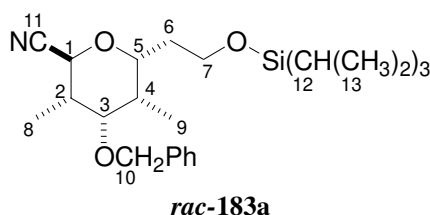
116 (4.8), 91 (100), 74 (46.4)

HRMS: berechnet für $C_{17}H_{23}NO_3$ (M^+) 289.1678, gefunden 289.1678**Strukturbestätigung:** H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, $CDCl_3$)**Konformationsanalyse:** NOESY-Spektrum (500 MHz, $CDCl_3$):
NOE zwischen H-8 und H-9; H-1 und H-3; H-1 und H-5;
H-3 und H-5
kein NOE zwischen H-2 und H-4**(2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-carbonitril *rac*-182**

Zu einer Lösung von Alkohol ***rac*-181** (750 mg, 2.60 mmol) in DCM (25 ml) werden bei RT Imidazol (530 mg, 7.79 mmol) und DMAP (158 mg, 1.30 mmol) gegeben. Anschließend wird TBDMSCl (469 mg, 3.11 mmol) zugetropft. Nach 5 h wird SiO_2 (1 g) zu der Mischung gegeben und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (zunächst PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird TBDMS-Ether ***rac*-182** als weißer kristalliner Feststoff in 86% Ausbeute (897 mg, 2.23 mmol) erhalten, $\alpha:\beta = 2.5:1$.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:**Smp.:** 47°C **1H -NMR:** $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.74 (s, 2H, H-10), 4.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-1), 4.03 (ohne TMS) (ddd, $J = 9.9, 3.6, 3.6$ Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3), 3.69 (m, 2H, H-7), 2.23, 2.13 (2m, 2H, H-2, H-4), 1.95 (m, 1H, H-6), 1.65 (m, 1H, H-6), 1.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.94 (s, 9H, H-14), 0.10 (s, 6H, H-12) **^{13}C -NMR:** $\delta_C = 138.2$ (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 118.0 (CN), (ohne TMS) 77.0 (HCCN), 74.0 (HCOR), 72.1 (OH_2CAr), 66.5 (HCOR), 59.6 (H_2COSi), 37.5 (CH), 36.5 (CH), 33.4 (CH_2), 25.6 (H_3CCSi), 18.4 (H_3CSi), 18.3 (CSi), 13.7 (CH_3), 10.6 (CH_3)**IR:** ν (cm^{-1}) = 3066, 2956, 2930, 2883, 2857, 1604, 1496, 1471, 1389, 1360, 1256, 1163, 1091, 1028, 1006, 960, 837, 590**MS** (80°C): m/z (EI) = 346 ($M^+-C(CH_3)_3$, 11.8), 319 (6.6), 260 (3.3), 229 (30.7), 211 (6.5), 192 (0.7), 171 (18.2), 143 (19.5), 115 (7.1), 91 (100), 76 (12.5)**HRMS:** berechnet für $C_{19}H_{28}NO_3Si$ ($M^+-C(CH_3)_3$) 346.1838, gefunden 346.1838

(2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-(2-triisopropylsilanyloxyethyl)-tetrahydropyran-2-carbonitril *rac*-183a



Zu einer Lösung von Alkohol *rac*-182a (298 mg, 1.03 mmol) in DCM (5 ml) werden bei RT Imidazol (211 mg, 3.09 mmol) und DMAP (63 mg, 0.52 mmol) gegeben. Anschließend wird TIPSCl (298 mg, 1.55 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird SiO₂ (500 mg) zu der Mischung gegeben und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (zunächst PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird TIPS-Ether *rac*-183a als farbloses Öl in 99% Ausbeute (454 mg, 1.02 mmol) erhalten.

¹H-NMR: δ_H = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.53 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-1), 4.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.08 (ddd, *J* = 6.0, 3.8, 3.8 Hz, 1H, H-5), 3.79 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H, H-7), 3.77 (dd, *J* = 7.5, 5.1 Hz, 1H, H-3), 2.19 (m, 2H, H-2, H-4), 1.97 (m, 1H, H-6), 1.68 (m, 1H, H-6), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8), 1.05 (m, 21H, H-12, H-13), 0.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9)

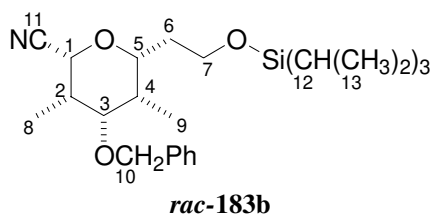
¹³C-NMR: δ_C = 138.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 118.0 (CN), 77.1 (HCCN), 74.1 (HCOR), 72.2 (OH₂CAr), 66.3 (HCOR), 59.9 (H₂COSi), 37.6 (CH), 36.5 (CH), 33.5 (CH₂), 18.0 (H₃CCHSi), 13.7 (CH₃), 11.9 (HCSi), 10.7 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3673, 2944, 2891, 2867, 1716, 1603, 1496, 1463, 1383, 1359, 1250, 1180, 1108, 1070, 1028, 997, 959, 919, 883

MS (100°C): *m/z* (EI) = 402 (M⁺-CH(CH₃)₂, 2.2), 375 (13.5), 316 (3.1), 286 (41.7), 264 (8.1), 227 (13.9), 199 (36.3), 159 (18.7), 131 (13.9), 109 (8.5), 91 (100), 76 (11.7)

HRMS: berechnet für C₂₃H₃₆NO₃Si (M⁺-CH(CH₃)₂) 402.2464, gefunden 402.2463

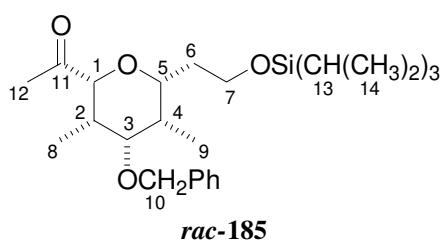
(2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-(2-triisopropylsilanyloxyethyl)-tetrahydropyran-2-carbonitril *rac*-183b



Zu einer Lösung von Alkohol *rac*-182b (358 mg, 1.24 mmol) in DCM (5 ml) werden bei RT Imidazol (253 mg, 3.72 mmol) und DMAP (76 mg, 0.62 mmol) gegeben. Anschließend wird TIPSCl (358 mg, 1.86 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird SiO₂ (500 mg) zu der Mischung gegeben und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (zunächst PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird TIPS-Ether *rac*-183b als farbloses Öl in 100% Ausbeute (552 mg, 1.02 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (m, 2H, H-7), 3.65 (ddd, $J = 6.5, 3.6, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 3.59 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3), 2.28, 2.04 (2m, 2H, H-2, H-4), 1.87 (m, 1H, H-6), 1.61 (m, 1H, H-6), 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 1.05 (m, 21H, H-12, H-13), 1.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 138.2$ (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.2 (ArCH), 116.8 (CN), 77.6 (HCCN), 77.5 (HCOR), 69.7 (OH₂CAr), 69.4 (HCOR), 59.3 (H₂COSi), 35.6 (CH), 35.3 (CH₂), 35.2 (CH), 18.0 (H₃CCHSi), 11.9 (HCSi), 10.5 (CH₃), 8.8 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3669, 2945, 2891, 2866, 1717, 1603, 1496, 1463, 1390, 1353, 1327, 1271, 1182, 1112, 1070, 1015, 995, 965, 919, 883, 809, 515
- MS (120°C):** m/z (EI) = 402 (M⁺-CH(CH₃)₂, 17.5), 375 (5.8), 316 (5.7), 286 (56.2), 264 (3.4), 227 (14.8), 199 (33.7), 159 (14.7), 131 (36.2), 110 (3.9), 91 (100), 76 (30.2)
- HRMS:** berechnet für C₂₃H₃₆NO₃Si (M⁺-CH(CH₃)₂) 402.2464, gefunden 402.2462

1-[(2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-(2-triisopropylsilyloxyethyl)-tetrahydropyran-2-yl]-ethanon *rac*-185



Aus TIPS-Ether *rac*-183a:

Zu einer Lösung von TIPS-Ether *rac*-183a (400 mg, 0.899 mmol) in Toluol (7 ml) wird MeMgBr (0.45 ml, 1.35 mmol, 3M Lösung in Et₂O) bei RT getropft. Nach 15 h ist erst wenig abreagiert. Nach weiteren 4 h bei RT unter Ultraschall wird mit MTBE (5 ml) verdünnt und 1N wässrige HCl (5 ml) hinzugefügt. Nach 1h werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird Keton *rac*-185 als farbloses Öl in 46% Ausbeute (191 mg, 0.41 mmol) erhalten.

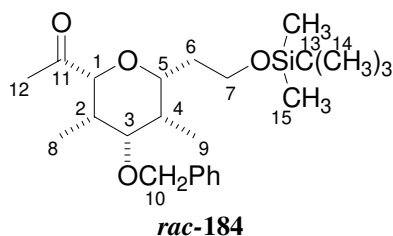
Aus TIPS-Ether *rac*-183b:

Zu einer Lösung von TIPS-Ether *rac*-183b (520 mg, 1.17 mmol) in Toluol (3 ml) wird MeMgBr (1.17 ml, 3.51 mmol, 3M Lösung in Et₂O) bei RT getropft. Nach 18 h wird mit MTBE (5 ml) verdünnt und 1N wässrige HCl (5 ml) hinzugefügt. Nach 1h werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird Keton *rac*-185 als farbloses Öl in 62% Ausbeute (337 mg, 0.73 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 3.82 (m, 2H, H-7), 3.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-1), 3.63 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 3.61 (ddd, $J = 9.3, 3.4, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 2.51 (m, 1H, H-2), 2.20 (s, 3H, H-12), 2.02 (m, 1H, H-4), 1.91 (ddd, $J = 18.8, 9.3, 4.7$ Hz, 1H,

- H-6), 1.65 (m, 1H, H-6), 1.05 (m, 21H, H-13, H-14), 1.01, 0.90 (2d, $J = 7.2$ Hz, 6H, H-8, H-9)
- ^{13}C -NMR:** $\delta_{\text{C}} = 209.8$ (CO), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 85.3 (HCOR), 79.1 (HCOR), 76.3 (HCOR), 69.2 (OCH₂Ph), 59.9 (H₂COSi), 35.9 (CH₂), 35.8 (CH), 34.3 (CH), 27.2 (H₃CCO), 18.0 (H₃CCHSi), 12.3 (HCSi), 9.0 (CH₃), 9.0 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 2999, 2945, 2891, 2867, 2360, 1712, 1603, 1496, 1463, 1388, 1356, 1236, 1180, 1107, 1070, 1027, 1013, 997, 964, 951, 918, 883, 838, 588
- MS (100°C):** m/z (EI) = 419 (M⁺, -CH(CH₃)₂, 16.7), 375 (5.2), 339 (2.5), 311 (12.8), 283 (9.6), 259 (8.6), 235 (8.2), 213 (11.5), 187 (2.6), 157 (24.7), 131 (61.6), 109 (6.1), 91 (100), 75 (51.9)
- HRMS:** berechnet für C₂₄H₃₉O₄Si (M⁺-CH(CH₃)₂) 419.2618, gefunden 419.2619

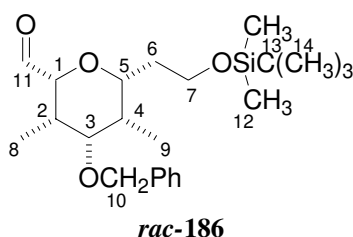
1-[(2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl]-ethanon *rac*-184



Zu einer Lösung von TBDMS-Ether ***rac*-182** (50 mg, 0.12 mmol) in Toluol (1 ml) wird MeMgBr (80 μl , 0.24 mmol, 3M Lösung in Et₂O) bei 0°C getropft. Nach 15 h wird mit MTBE (2 ml) verdünnt und 1N wässrige HCl (1 ml) hinzugefügt. Nach 0.5 h werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 \times 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (0.5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird Keton ***rac*-184** als farbloses Öl in 46% Ausbeute (23 mg, 0.055 mmol) erhalten.

- ^1H -NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.57 (s, 2H, H-10), 3.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1), 3.73 (ohne TMS) (m, 3H, H-5, H-7), 3.63 (dd, $J = 3.9, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 2.23 (s, 3H, H-12), 2.24 (m, 1H, H-4), 2.06 (m, 1H, H-2), 1.59 (m, 2H, H-6), 1.05 (m, 21H, H-13, H-14), 1.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 0.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.87 (s, 9H, H-14), 0.03 (2s, 6H, H-15)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3067, 2955, 2930, 2857, 2399, 1716, 1601, 1521, 1471, 1456, 1389, 1359, 1257, 1230, 1095, 1028, 1007, 965, 933, 860, 602
- MS (100°C):** m/z (EI) = 363 (M⁺-C(CH₃)₃, 9.0), 319 (3.1), 271 (2.4), 255 (10.2), 229 (3.0), 219 (7.1), 187 (6.5), 157 (4.2), 131 (8.4), 113 (5.5), 99 (0.9), 91 (100), 75 (11.7)
- HRMS:** berechnet für C₂₀H₃₁O₄Si (M⁺-C(CH₃)₃) 363.1992, gefunden 363.1994

(2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethyl]-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-carbaldehyd *rac*-186

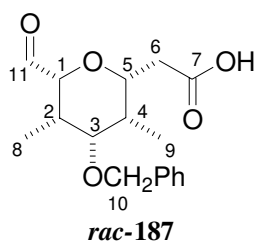


Zu Nitril *rac*-182 (50 mg, 0.17 mmol) in Toluol (1.5 ml) wird bei -50°C DIBAH (0.14 ml, 0.17 mmol, 1.2 M Lösung in Toluol) getropft und auf 0°C erwärmt. Nach 5 h wird mit 1N wässriger HCl (1 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Aldehyd *rac*-186 als farbloses Öl in einer Ausbeute von 32% (16 mg, 0.052 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch 2,6-*cis* : 2,6-*trans* = 4:1 erhalten.

Spektroskopische Daten für das 2,6-*cis*-Epimer:

- $^1\text{H-NMR}$:** δ_{H} = 9.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-11), 7.35 (m, 5H, ArH), 4.57 (s, 2H, H-10), (ohne TMS) 3.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-1), 3.84 (ddd, J = 11.8, 7.2, 4.0 Hz, 1H, H-5), 3.72 (m, 2H, H-7), 3.47 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 1H, H-3), 2.26 (m, 1H, H-2), 2.05 (m, 2H, H-6), 1.62 (m, 1H, H-4), 1.05 (m, 21H, H-13, H-14), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-8), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-9), 0.89 (s, 9H, H-14), 0.04 (2s, 6H, H-12)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 2956, 2930, 2885, 2858, 2084, 1718, 1603, 1453, 1388, 1361, 1315, 1273, 1177, 1095, 1027, 1006, 976, 909, 837
- MS** (100°C): m/z (EI) = 407 (M^+H , 1.7), 377 (1.8), 349 (2.6), 319 (3.5), 288 (2.1), 270 (5.7), 245 (4.3), 227 (10.4), 200 (3.4), 183 (9.9), 155 (13.0), 131 (833.0), 105 (100), 89 (13.8), 75 (34.7)

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-formyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure *rac*-187

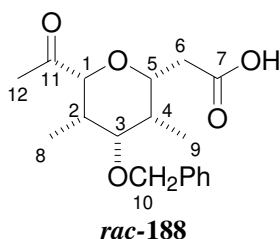


Zu Nitril *rac*-172 (150 mg, 0.495 mmol) in Toluol (3 ml) wird bei -10°C DIBAH (1.24 ml, 1.49 mmol, 1.2 M Lösung in Toluol) getropft und auf 0°C erwärmt. Nach 5 h wird mit 1N wässriger HCl (5 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (5×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1:1) wird Aldehyd *rac*-187 als farbloses Öl in einer Ausbeute von 63% (96 mg, 0.31 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch 2,6-*cis* : 2,6-*trans* = 3:1 erhalten.

Spektroskopische Daten für das 2,6-*cis*-Epimer:

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 9.63$ (bs, 1H, H-11), 7.35 (m, 5H, ArH), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 3.93 (m, 1H, H-5), 3.89 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 3.66 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, H-3), 2.81 (dd, $J = 16.1, 8.4$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (m, 2H, H-2, H-6), 2.14 (m, 1H, H-4), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 202.9$ (CHO), 171.3 (CO), 138.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.0 (ArCH), 84.3 (HCOR), 77.9 (HCOR), 76.3 (HCOR), 69.4 (OCH₂Ph), 37.5 (CH₂), 35.4 (CH), 33.0 (CH), 9.1 (CH₃), 8.6 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3682, 3602, 3511, 2977, 1716, 1602, 1496, 1454, 1273, 1230, 1177, 1115, 1068, 1027, 996, 829, 630
- MS (100°C):** m/z (EI) = 306 (M⁺, 0.9), 292 (1.1), 277 (1.9), 247 (1.0), 235 (1.0), 215 (1.8), 198 (1.9), 185 (4.8), 169 (7.1), 140 (4.4), 122 (7.5), 105 (28.2), 98 (3.3), 91 (100), 83 (7.8), 73 (62.7)
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₂O₅ (M⁺) 306.1467, gefunden 306.1468

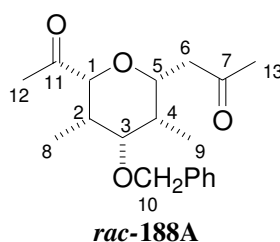
((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure *rac*-188



Zu Nitril ***rac*-172** (45 mg, 0.15 mmol) in Toluol (1.5 ml) wird bei -20°C MeMgBr (0.10 ml, 0.30 mmol, 3 M Lösung in Et₂O) getropft und gleich auf RT erwärmt. Nach 2 h wird ein weiteres Equivalent MeMgBr (0.05 ml, 0.15 mmol) zugetropft, nach weiteren 2 h mit MTBE (1.5 ml) verdünnt und mit 1 N wässriger HCl (2 ml) versetzt. Nach 30 min wird die wässrige Phase mit MTBE (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1:1) wird Keton ***rac*-188** als farbloses Öl in 26% Ausbeute (12 mg, 0.039 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 3.89 (ddd, $J = 9.0, 4.4, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 3.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 3.66 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 2.81 (dd, $J = 15.9, 9.0$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-2), 2.50 (dd, $J = 15.9, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 2.19 (s, 3H, H-12), 2.12 (m, 1H, H-4), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 208.7$ (CO), 174.9 (COOH), 138.4 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 85.3 (CHOR), 78.4 (CHOR), 76.2 (CHOR), 69.4 (OCH₂Ph), 37.4 (CH₂), 35.3 (CH), 33.9 (CH), 27.4 (CH₃CO), 8.9 (CH₃), 8.9 (CH₃)
- IR** ν (cm⁻¹) = 3682, 3601, 3512, 2999, 2978, 2927, 2399, 1715, 1602, 1496, 1455, 1416, 1390, 1357, 1276, 1232, 1177, 1121, 1068, 1026, 931, 908, 631, 595
- MS (130°C):** m/z (EI) = 320 (M⁺, 2.9), 303 (2.5), 277 (88.7), 259 (3.8), 236 (1.6), 219 (13.8), 187 (14.7), 169 (68.4), 149 (8.5), 131 (45.5), 105 (100)
- HRMS:** berechnet für C₁₈H₂₄O₅ (M⁺) 320.1624, gefunden 320.1625

1-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-propan-2-on *rac*-188A



Zu Nitril *rac*-172 (47 mg, 0.16 mmol) in Toluol (1.5 ml) wird bei 0°C MeMgBr (0.21 ml, 0.62 mmol, 3 M Lösung in Et₂O) getropft und auf RT erwärmt. Nach 5 h wird mit MTBE (1.5 ml) verdünnt und mit 1 N wässriger HCl (2 ml) versetzt. Nach 30 min wird die wässrige Phase mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Diketon *rac*-188A als farbloses Öl in einer Gesamtausbeute von 51% als trennbares Epimerengemisch 2,6-*cis* : 2,6-*trans* = 7:1 erhalten. Das *cis*-Epimer wird in 44% Ausbeute (22 mg, 0.069 mmol) isoliert, das *trans*-Epimer in 7% Ausbeute (3 mg, 9×10⁻³ mmol).

Spektroskopische Daten für das 2,6-*cis*-Epimer:

¹H-NMR: δ_H = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.57 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-10), 3.91 (ddd, *J* = 8.7, 4.1, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-1), 3.66 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, H-3), 2.93 (dd, *J* = 16.4, 8.7 Hz, 1H, H-6), 2.53 (m, 1H, H-2), 2.45 (dd, *J* = 16.4, 4.1 Hz, 1H, H-6), 2.23 (s, 3H, H-12), 2.17 (s, 3H, H-13), 2.07 (m, 1H, H-4), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9), 0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8)

¹³C-NMR: δ_C = 208.7 (CO), 206.8 (CO), 138.4 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 85.3 (CHOR), 78.4 (CHOR), 76.1 (CHOR), 69.3 (OCH₂Ph), 46.1 (CH₂), 35.3 (CH), 33.9 (CH), 31.1 (CH₃CO), 27.4 (CH₃CO), 9.0 (CH₃), 8.9 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2999, 2978, 2925, 2890, 2104, 1716, 1647, 1604, 1496, 1454, 1416, 1388, 1357, 1315, 1273, 1233, 1176, 1120, 1068, 1027, 943, 891, 829, 570

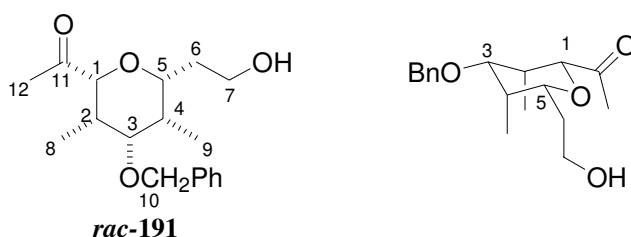
MS (100°C): *m/z* (EI) = 318 (M⁺, 5.6), 292 (9.3), 276 (100), 260 (6.2), 245 (3.0), 233 (26.4), 217 (42.4), 207 (2.8), 193 (5.1), 183 (25.2), 167 (82.3), 152 (26.1), 127 (80.0), 109 (57.4)

HRMS: berechnet für C₁₉H₂₆O₄ (M⁺) 318.1831, gefunden 318.1831

Spektroskopische Daten für das *trans*-Epimer:

¹H-NMR: δ_H = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.61 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.54 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.26 (ddd, *J* = 9.8, 4.0, 3.8 Hz, 1H, H-5), 3.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 3.54 (dd, *J* = 3.4, 3.4 Hz, H-3), 3.08 (dd, *J* = 16.2, 9.8 Hz, 1H, H-6), 2.51 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H, H-6), 2.19 (s, 3H, H-13), 2.15 (s, 3H, H-12), 2.10 (m, 2H, H-2, H-4), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-9), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8)

1-[(2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl]-ethanon *rac*-191



Aus Alkohol ***rac*-181**:

Zu einer Lösung von Alkohol ***rac*-181** (121 mg, 0.42 mmol) in Toluol (1 ml) wird MeMgBr (0.28 ml, 0.84 mmol, 3 M Lösung in Et₂O) bei RT getropft. Die Lösung wird für 2h bei RT mit Ultraschall behandelt. Nach 15 h wird mit MTBE (10 ml) verdünnt und 1N wässrige HCl (5 ml) hinzugefügt. Nach 1h werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Keton ***rac*-191** als farbloses Öl in 78% Ausbeute (100 mg, 0.327 mmol) erhalten.

Aus TIPS-Ether ***rac*-185**:

Zu einer Lösung von Keton ***rac*-185** (250 mg, 0.541 mmol) in THF (10 ml) wird TBAF (1.1 ml, 1.1 mmol; 1M Lösung in THF) getropft. Nach 1h wird gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (5 ml) hinzugefügt, die organische Phase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (5 ml) und die vereinigten wässrigen Phasen mit MTBE (5 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Keton ***rac*-191** als weißer kristalliner Feststoff in 96% Ausbeute (159 mg, 0.519 mmol) erhalten.

Smp.: 99°C

¹H-NMR: δ_H = 7.35 (m, 5H, ArH), 4.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, H-10), 3.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.81 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 2H, H-7), 3.65 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.61 (ddd, *J* = 10.0, 2.8, 2.8 Hz, 1H, H-5), 2.53 (m, 1H, H-2), 2.19 (s, 3H, H-12), 2.03 (m, 2H, H-4, H-6), 1.61 (m, 1H, H-6), 1.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8)

¹³C-NMR: δ_C = 208.4 (CO), 138.4 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.2 (ArCH), 85.4 (HCOR), 78.9 (HCOR), 78.6 (HCOR), 69.2 (OH₂CAr), 60.9 (H₂COR), 36.0 (CH₂), 34.9 (CH), 34.1 (CH), 27.3 (H₃CCO), 9.0 (CH₃), 8.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3851, 3676, 3626, 3522, 3089, 3066, 2999, 2977, 2888, 1715, 1603, 1496, 1455, 1390, 1355, 1278, 1233, 1178, 1120, 1072, 1027, 939, 911, 884, 822, 585

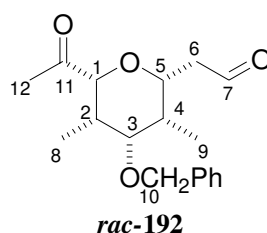
MS (100°C): *m/z* (EI) = 306 (M⁺, 0.6), 289 (0.5), 263 (15.3), 237 (0.8), 205 (3.6), 177 (1.9), 155 (14.7), 137 (2.1), 115 (6.0), 91 (100), 69 (15.7)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₄ (M⁺) 306.1831, gefunden 306.1833

Strukturbestätigung: H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (500 MHz, CDCl₃)

Konformationsanalyse: NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)
NOE zwischen H-8 und H-9; H-1 und H-3; H-1 und H-5;
H-3 und H-5
kein NOE zwischen H-2 und H-4

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-acetaldehyd *rac*-192



Eine Lösung von Alkohol *rac*-191 (229 mg, 0.748 mmol) in DCM (3 ml) wird bei RT zu einer Lösung von Dess-Martin-Periodinan (478 mg, 1.12 mmol) in DCM (2 ml) getropft. Nach 1h wird mit MTBE (5 ml) verdünnt, gesättigte wäßrige NaHCO₃-Lösung (5 ml) und Na₂S₂O₃ (767 mg, 5.61 mmol) hinzugefügt. Die zwei klaren Phasen werden nun getrennt, die wäßrige mit MTBE (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE/EtOAc 10:1, dann PE/EtOAc 5:1) wird Keton *rac*-192 als farbloses Öl in 87% Ausbeute (198 mg, 0.651 mmol) erhalten.

¹H-NMR: δ_H = 9.82 (dd, *J* = 2.1, 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.34 (m, 5H, ArH), 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-10), 3.98 (ddd, *J* = 9.2, 4.0, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.68 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, H-3), 2.89 (ddd, *J* = 16.9, 9.2, 2.1 Hz, 1H, H-6), 2.54 (m, 1H, H-4), 2.48 (ddd, *J* = 16.9, 4.0, 1.6 Hz, 1H, H-6), 2.18 (s, 3H, H-12), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9), 0.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8)

¹³C-NMR: δ_C = 208.7 (CO), 200.4 (CHO), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.2 (ArCH), 85.3 (HCCO), 78.2 (HCOR), 74.8 (HCOR), 69.3 (OCH₂Ph), 46.3 (H₂CCHO), 35.4 (CH), 33.9 (CH), 27.4 (H₃CCO), 9.0 (CH₃), 8.8 (CH₃)

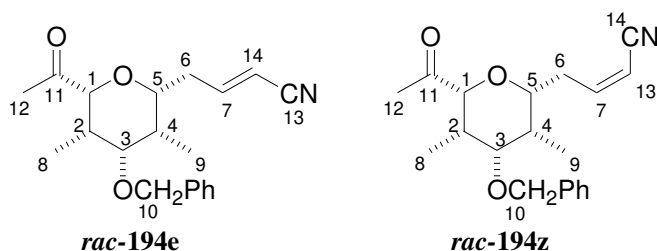
IR: ν (cm⁻¹) = 2999, 2979, 2943, 2889, 1715, 1603, 1585, 1496, 1454, 1415, 1390, 1357, 1275, 1232, 1180, 1120, 1069, 1026, 913, 829, 631, 587

MS (80°C): m/z (EI) = 304 (M⁺, 1.1), 261 (3.6), 233 (9.8), 213 (1.7), 196 (1.2), 175 (2.1), 153 (8.8), 127 (6.5), 106 (19.2), 91 (100), 73 (30.8)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₄O₄ (M⁺) 304.1675, gefunden 304.1675

(2*E*)-4-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-nitril *rac*-194e

(2*Z*)-4-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-nitril *rac*-194z



Zu einer Lösung von Aldehyd *rac*-192 (111 mg, 0.365 mmol) in Toluol (5 ml) werden bei RT LiCl (78 mg, 1.8 mmol) und Cyanomethyltriphenylphosphoran (330 mg, 1.09 mmol) gegeben. Nach 15 h wird die Mischung im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch

gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es werden die säulenchromatographisch trennbaren Nitrile **rac-194e** und **rac-194z** in einer Gesamtausbeute von 86% erhalten, Isomerenverhältnis *E/Z* = 4.4:1. Das *E*-Isomer **rac-194e** wird als weißer kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 70% (83 mg, 0.25 mmol) isoliert, das *Z*-Isomer **rac-194z** als farbloses Öl in 16% (19 mg, 0.06 mmol).

Spektroskopische Daten für das *E*-Isomer:

Smp.: 55°C

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 6.76 (ddd, $J = 16.4, 7.7, 6.7$ Hz, 1H, H-7), 5.44 (ddd, $J = 16.4, 1.8, 1.4$ Hz, 1H, H-13), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 3.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 3.61 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, H-3), 3.45 (ddd, $J = 9.2, 4.1, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 2.64 (dddd, $J = 14.9, 9.2, 6.8, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-4), 2.31 (dddd, $J = 14.9, 7.6, 4.1, 1.4$ Hz, 1H, H-6), 2.19 (s, 3H, H-12), 2.02 (m, 1H, H-2), 1.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8)

¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 208.4$ (CO), 152.1 (=CH), 138.2 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.1 (ArCH), 117.0 (CN), 101.7 (=CH), 85.2 (HCCO), 78.2 (HCOR), 78.1 (HCOR), 69.2 (OH₂CAr), 36.3 (CH₂), 35.6 (CH), 33.9 (CH), 27.4 (H₃CCO), 8.8 (CH₃), 8.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3089, 2999, 2978, 2890, 2227, 1715, 1637, 1496, 1455, 1388, 1356, 1289, 1230, 1181, 1120, 1069, 1026, 966, 907, 837, 616, 587, 531

MS (120°C): m/z (EI) = 327 (M⁺, 3.0), 285 (100), 261 (8.9), 220 (16.5), 198 (6.6), 178 (27.0), 157 (29.1), 136 (42.2), 108 (24.5)

HRMS: berechnet für C₂₀H₂₅NO₃ (M⁺) 327.1834, gefunden 327.1834

Spektroskopische Daten für das *Z*-Isomer:

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 6.62 (ddd, $J = 11.0, 8.3, 6.7$ Hz, 1H, H-7), 5.43 (ddd, $J = 11.0, 1.5, 1.1$ Hz, 1H, H-13), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), 3.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 3.61 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, H-3), 3.47 (ddd, $J = 9.4, 3.8, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 2.82 (dddd, $J = 17.5, 9.4, 6.6, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.57 (dddd, $J = 17.5, 8.3, 3.8, 1.1$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-4), 2.22 (s, 3H, H-12), 2.07 (m, 1H, H-2), 1.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8)

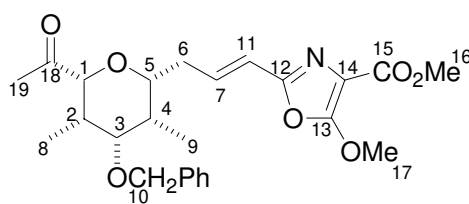
¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 209.0$ (CO), 151.4 (=CH), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 115.8 (CN), 101.3 (=CH), 85.4 (HCCO), 78.5 (HCOR), 78.3 (HCOR), 69.3 (OH₂CAr), 35.9 (CH), 35.0 (CH₂), 34.1 (CH), 27.6 (H₃CCO), 8.9 (CH₃), 8.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3067, 2999, 2978, 2890, 2853, 2399, 2224, 1714, 1624, 1602, 1497, 1455, 1417, 1388, 1356, 1230, 1179, 1121, 1069, 1026, 967, 949, 931, 906, 587

MS (100°C): m/z (EI) = 327 (M⁺, 0.6), 285 (13.2), 261 (1.6), 237 (0.7), 220 (3.8), 198 (2.3), 178 (4.6), 157 (1.8), 136 (5.8), 108 (6.5), 91 (100), 69 (6.2)

HRMS: berechnet für C₂₀H₂₅NO₃ (M⁺) 327.1834, gefunden 327.1833

2-[(3*E*)-3-((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyl-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carboxylsäuremethylester *rac*-193

*rac*-193

Zu einer Lösung von Phosphonat **136** (2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-oxazol-4,5-dicarboxylsäuredimethylester **136**) (141 mg, 0.46 mmol) in DCM (1ml) wird NaH (20 mg, 0.51 mmol; 60%ige Suspension in Paraffin) gegeben, die Lösung schäumt auf. Nun wird Aldehyd *rac*-**192** (102 mg, 0.34 mmol) in DCM zugetropft. Nach 15 min ist die Reaktion lt. DC-Kontrolle abreagiert. Nach 1 h wird die Reaktion mit MeOH (1 ml) versetzt und ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt (zunächst PE/EtOAc 20:1, dann PE/EtOAc 3:1). Es werden die säulenchromatographisch schwer trennbaren Oxazolester *rac*-**193** und das entsprechende *Z*-Isomer als gelbliche Öle in einer Gesamtausbeute von 80% (168 mg, 0.368 mmol) erhalten, Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 2:1.

Spektroskopische Daten für das *E*-Isomer:

¹H-NMR: δ_{H} = 7.34 (m, 5H, ArH), 6.68 (ddd, J = 16.1, 7.9, 6.8 Hz, 1H, H-7), 6.23 (ddd, J = 16.1, 1.4, 1.4 Hz, 1H, H-11), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.20 (s, 3H, H-17), 3.88 (s, 3H, H-16), 3.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H-1), 3.62 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.47 (ddd, J = 7.8, 5.9, 2.6 Hz, 1H, H-5), 2.66 (m, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-2), 2.38 (m, 1H, H-6), 2.21 (s, 3H, H-19), 2.20 (m, 1H, H-2), 1.04 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H-9), 0.91 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H-8)

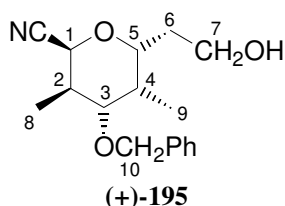
¹³C-NMR: δ_{C} = 209.1 (H₃CCO), 161.8 (OC=N), 161.3 (CO₂Me), 150.2 (=COMe), 138.4 (ArC), 135.7 (=CH), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.2 (ArCH), 117.7 (=CH), 107.0 (=CCO₂Me), 85.3 (HCOR), 79.1 (HCOR), 78.6 (HCOR), 69.3 (OCH₂Ph), 59.8 (OCH₃), 51.7 (OCH₃), 35.8 (CH₂), 35.5 (CH), 34.1 (CH), 27.5 (H₃CCO), 8.9 (CH₃), 8.7 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2999, 2978, 2954, 2853, 1715, 1626, 1495, 1468, 1454, 1437, 1396, 1356, 1240, 1177, 1120, 1096, 1026, 992, 968, 909, 848, 585

MS (100°C): m/z (EI) = 457 (M⁺, 0.7), 414 (1.5), 349 (1.1), 327 (1.3), 303 (2.9), 261 (1.5), 236 (8.5), 208 (3.5), 189 (0.9), 169 (1.6), 147 (2.8), 109 (4.8), 91 (100), 65 (3.0)

HRMS: berechnet für C₂₅H₃₁NO₇ (M⁺) 457.2101, gefunden 457.2101

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzyloxy-6-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-carbonitril (+)-195



(+)195

Zu einer Lösung von Säure (+)-**176** (1.72 g, 5.68 mmol) in DCM (125 ml) wird $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (6.3 ml, 1M Lsg in THF) bei 0°C langsam *via* Perfusor über 6 h hinzugegeben. Nach weiteren 3 h wird vorsichtig mit 1N wässriger HCl (25 ml) angesäuert und die organische Phase damit gewaschen (2 × 20 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1:1) wird Alkohol (+)-**195** als farbloses Öl in 94% Ausbeute (1.54 g, 5.33 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +141.0^\circ$ (c = 1.5, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.71 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-1), 4.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.39 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.07 (ddd, $J = 9.6, 3.1, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.76 (m, 2H, H-7), 3.48 (dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.16 (m, 2H, H-4, H-6), 1.91 (m, 1H, H-2), 1.64 (m, 1H, H-6), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8)

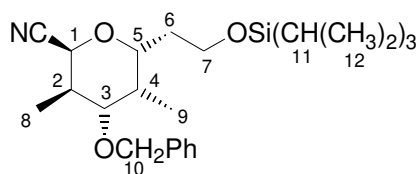
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 137.9$ (ArC), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 116.3 (CN), 79.8 (HCCN), 75.1 (HCOR), 70.4 (HCOR), 70.3 (OH_2CAr), 60.0 (H_2COH), 35.1 (CH_2), 34.6 (CH), 32.4 (CH), 13.0 (CH_3), 5.6 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3677, 3627, 3067, 2963, 2888, 2438, 1951, 1718, 1602, 1496, 1455, 1390, 1371, 1345, 1333, 1306, 1273, 1232, 1175, 1145, 1096, 1074, 1007, 946, 910, 883, 601

MS (90°C): m/z (EI) = 291 ($\text{M}^+ + 2\text{H}$, 0.4), 246 (2.0), 216 (2.3), 198 (1.0), 172 (14.4), 140 (1.9), 115 (4.8), 91 (100), 70 (7.2)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M^+) 289.1678, gefunden 289.1677

(2S,3R,4S,5R,6R)-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-(2-triisopropylsilanyloxyethyl)-tetrahydropyran-2-carbonitril (+)-196



(+)-196

Zu einer Lösung von Alkohol (+)-**195** (1.31 g, 4.55 mmol) in DCM (40 ml) werden bei RT Imidazol (929 mg, 13.6 mmol) und DMAP (278 mg, 2.27 mmol) gegeben. Anschließend wird TIPSCl (1.10 g, 5.68 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird SiO_2 (2 g) zu der Mischung gegeben und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (zunächst PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird TIPS-Ether (+)-**196** als wachsartiger Feststoff in 100% Ausbeute (2.02 g, 4.55 mmol) erhalten.

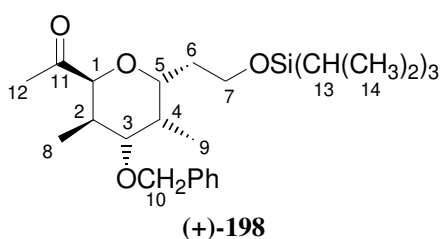
$[\alpha]_D^{20} = +92.9^\circ$ (c = 1.4, CHCl_3)

Smp.: 61°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.39 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.06 (ddd, $J = 8.2, 4.5, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (dd, $J = 7.2, 5.5$ Hz, 2H, H-7), 3.49 (dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.17 (m, 2H, H-4, H-6), 1.83 (m, 1H, H-2), 1.68 (m, 1H, H-6), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9), 1.07 (m, 21H, H-12, H-13), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

- $^{13}\text{C-NMR}$:** δ_{C} = 138.1 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 116.2 (CN), 80.1 (HCCN), 73.9 (HCOR), 70.4 (HCOR), 70.3 (OCH₂Ph), 59.8 (H₂COSi), 35.8 (CH₂), 34.4 (CH), 32.5 (CH), 18.0 (H₃CCHSi), 13.1 (CH₃), 11.9 (HCSi), 5.6 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 2944, 2891, 2867, 1719, 1602, 1496, 1463, 1389, 1345, 1306, 1247, 1101, 1073, 1028, 1014, 996, 958, 910, 883
- MS (70°C):** m/z (EI) = 445 (M⁺, 3.9), 402 (54.9), 375 (8.4), 316 (3.4), 286 (43.1), 255 (7.1), 235 (58.8), 193 (10.2), 159 (22.2), 131 (53.1), 110 (3.2), 91 (58.5), 72 (100)
- HRMS:** berechnet für C₂₃H₃₆NO₃Si (M⁺-CH(CH₃)₂) 402.2464, gefunden 402.2466

1-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-(2-triisopropylsilyloxyethyl)-tetrahydropyran-2-yl]-ethanon (+)-198

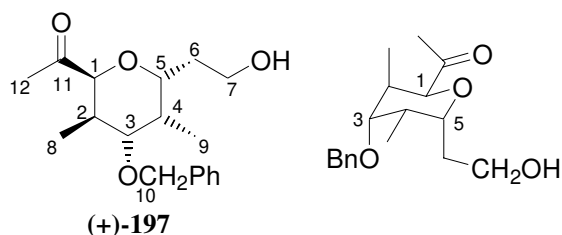


Zu einer Lösung von TIPS-Ether (+)-196 (623 mg, 1.40 mmol) in Toluol (10 ml) wird MeMgBr (0.70 ml, 2.10 mmol, 3M Lösung in Et₂O) bei RT getropft. Die Lösung wird für 5 h bei RT mit Ultraschall behandelt. Nach 15 h wird mit MTBE (10 ml) verdünnt und 1N wässrige HCl (5 ml) hinzugefügt. Nach 1 h werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 30:1) wird Keton (+)-198 als farbloses Öl in 76% (492 mg, 1.06 mmol) erhalten, ein Teil des Edukts (+)-196 (116 mg, 0.26 mmol) werden reisoliert. Umsatzbereinigt ergibt sich eine Ausbeute von 93%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +43.8° (c = 1.6, CHCl₃)

- $^1\text{H-NMR}$:** δ_{H} = 7.33 (m, 5H, ArH), 4.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-10), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-10), 4.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.94 (ddd, J = 11.3, 5.2, 3.3 Hz, 1H, H-5), 3.74 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 2H, H-7), 3.47 (dd, J = 4.8, 3.3 Hz, 1H, H-3), 2.33, 2.08 (2m, 1H, H-2, H-6), 2.07 (s, 3H, H-12), 1.64 (m, 2H, H-4, H-6), 1.05 (m, 21H, H-13, H-14), 0.95, 0.93 (2d, J = 7.0 Hz, 3H, H-8, H-9)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3090, 3067, 2944, 2891, 2866, 1709, 1653, 1603, 1496, 1463, 1389, 1355, 1248, 1102, 1070, 1028, 1013, 997, 958, 919, 883, 602
- MS (110°C):** m/z (EI) = 419 (M⁺-CH(CH₃)₂, 1.7), 311 (27.8), 285 (7.0), 243 (2.0), 213 (7.4), 187 (10.3), 145 (6.0), 111 (6.2), 91 (100), 75 (5.7)
- HRMS:** berechnet für C₂₄H₃₉O₄Si (M⁺-CH(CH₃)₂) 419.2618, gefunden 419.2620

1-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl]-ethanon (+)-197



Zu einer Lösung von Keton (+)-198 (528 mg, 1.14 mmol) in THF (20 ml) wird TBAF (2.3 ml, 2.3 mmol; 1M Lösung in THF) getropft. Nach 1h wird gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung (10 ml) hinzugefügt, die organische Phase mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen (10 ml) und die vereinigten wäßrigen Phasen mit MTBE (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Keton (+)-197 als farbloses Öl in 97% Ausbeute (341 mg, 1.11 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +74.2^\circ$ (c = 1.4, CHCl₃)

¹H-NMR: δ_H = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.63 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-1), 4.01 (ddd, *J* = 11.8, 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.73 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 2H, H-7), 3.47 (dd, *J* = 4.8, 3.8 Hz, 1H, H-3), 2.36 (m, 1H, H-2), 2.28 (m, 1H, H-6), 2.20 (m, 1H, H-4), 2.15 (s, 3H, H-12), 1.56 (m, 1H, H-6), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-8), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 209.2 (CO), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 87.9 (HCOR), 81.0 (HCOR), 75.8 (HCOR), 71.6 (OH₂CAr), 61.2 (H₂COR), 33.0 (CH), 32.4 (CH), 30.7 (CH₂), 27.6 (H₃CCO), 11.6 (CH₃), 11.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3690, 3622, 3523, 3089, 3066, 2999, 2969, 2937, 2882, 2456, 1718, 1602, 1496, 1455, 1388, 1355, 1313, 1237, 1178, 1070, 1028, 908, 601, 546, 523

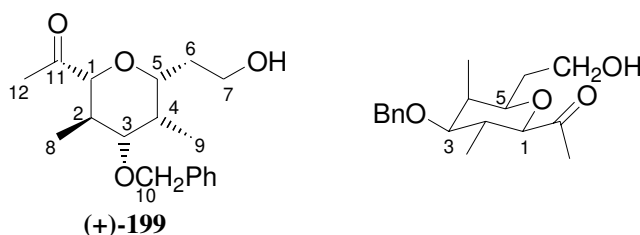
MS (80°C): m/z (EI) = 306 (M⁺, 0.9), 263 (4.9), 245 (0.8), 222 (0.9), 199 (3.0), 173 (1.5), 155 (100), 122 (10.5), 105 (31.9)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₄ (M⁺) 306.1831, gefunden 306.1829

Strukturbestätigung: H,H-COSY, H,H-COSY GS, HMBC, HMQC, ROESY, HSQC-TOCSY-Spektren (400 bzw. 500 MHz, CDCl₃)

Konformationsanalyse: NOESY-Spektrum (500 MHz, CDCl₃)
NOE zwischen H-1 und H-2; H-1 und H-6
kein NOE zwischen H-1 und H-3; H-1 und H-5

1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl]-ethanon (+)-199



Zu einer Lösung von Keton (+)-**197** (410 mg, 1.34 mmol) in DCM (15 ml) wird DBU (816 mg, 5.36 mmol) getropft und für 48 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird SiO₂ (500 mg) hinzugefügt und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Keton (+)-**199** als farbloses Öl in 89% Ausbeute (365 mg, 1.19 mmol) erhalten, Isomerenverhältnis >40:1 (GC).

$[\alpha]_D^{20} = +123.0^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.78 (ddd, $J = 5.1, 5.1, 1.5$ Hz, 2H, H-7), 3.74 (ddd, $J = 9.8, 2.8, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 3.22 (dd, $J = 10.3, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.19 (s, 3H, H-12), 2.11, (m, 1H, H-2), 2.00 (m, 1H, H-4), 1.82 (m, 1H, H-6), 1.60 (m, 1H, H-6), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-9)

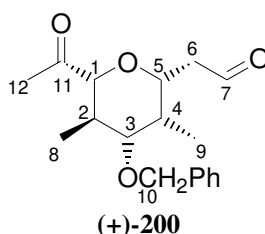
¹³C-NMR: $\delta_C = 206.8$ (CO), 138.1 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 87.8 (CHOR), 82.8 (CHOR), 77.2 (CHOR), 70.1 (OCH₂Ph), 60.7 (CH₂OH), 35.5 (CH₂), 34.6 (CH), 32.3 (CH), 25.3 (CH₃), 12.8 (CH₃), 6.1 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3682, 3626, 3539, 3067, 2999, 2976, 2935, 2887, 2436, 1717, 1602, 1496, 1455, 1420, 1388, 1355, 1236, 1164, 1142, 1107, 1070, 1028, 933, 898, 629, 547

MS (90°C): m/z (EI) = 306 (M⁺, 0.6), 263 (7.8), 245 (1.1), 222 (0.9), 193 (1.9), 175 (1.5), 155 (100), 137 (4.1), 115 (8.6)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₄ (M⁺) 306.1831, gefunden 306.1831

**((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-acetaldehyd
(+)-**200****



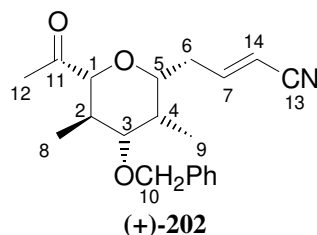
Zu einer Lösung von Alkohol (+)-**199** (88 mg, 0.29 mmol) in DCM (2 ml) wird bei RT Dess-Martin-Periodinan (245 mg, 0.575 mmol) zugegeben. Nach 1h wird gesättigte wäßrige NaHCO₃-Lösung (3 ml) und Na₂S₂O₃ (323 mg, 1.30 mmol) hinzugefügt. Die zwei klaren Phasen werden nun getrennt, die wäßrige mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird Keton (+)-**200** als farbloses Öl in 96% Ausbeute (84 mg, 0.28 mmol) erhalten.

¹H-NMR: $\delta_H = 9.77$ (dd, $J = 2.0, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 7.34 (m, 5H, ArH), 4.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.02 (ddd, $J = 8.9, 4.1, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.45 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 3.26 (dd, $J = 10.4, 4.6$ Hz, H-3), 2.81 (ddd, $J = 16.8, 8.9, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 2.46 (ddd, $J = 16.8, 4.1, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 2.18 (m, 1H, H-4), 2.16 (s, 3H, H-12), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: $\delta_C = 206.3$ (CO), 200.3 (CHO), 138.0 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 87.6 (HCCO), 82.5 (HCOR), 73.3 (HCOR), 70.2 (OCH₂Ph), 46.7 (H₂CCHO), 34.1 (CH), 32.1 (CH), 25.4 (H₃CCO), 12.8 (CH₃), 6.1 (CH₃)

- IR:** ν (cm^{-1}) = 3066, 2976, 2862, 2733, 1722, 1497, 1456, 1386, 1355, 1236, 1167, 1145, 1100, 1073, 1028, 931, 910, 828, 627, 546
- MS** (80°C): m/z (EI) = 304 (M^+ , 0.6), 262 (2.3), 203 (0.6), 177 (0.6), 153 (36.9), 131 (1.8), 111 (9.5), 91 (100), 78 (1.6), 65 (3.7)
- HRMS:** berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (M^+) 304.1675, gefunden 304.1673

(2E)-4-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-nitril (+)-202



Zu einer Lösung von Aldehyd (+)-**200** (65 mg, 0.21 mmol) in Toluol (2 ml) werden bei RT LiCl (46 mg, 1.1 mmol) und Cyanomethyltriphenylphosphoran (193 mg, 0.642 mmol) gegeben. Nach 15 h wird die Mischung im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 5:1). Es wird Nitril (+)-**202** als farbloses Öl in 89% Ausbeute (62 mg, 0.19 mmol) erhalten, Isomerenverhältnis *E/Z* > 10:1.

$[\alpha]_D^{20} = +126.8^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 6.71 (ddd, $J = 16.3, 7.8, 6.7$ Hz, 1H, H-7), 5.44 (ddd, $J = 16.3, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-13), 4.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.49 (ddd, $J = 9.0, 4.4, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.39 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-1), 3.19 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, H-3), 2.59 (dddd, $J = 15.0, 9.0, 6.7, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.31 (dddd, $J = 15.0, 7.8, 4.4, 1.5$ Hz, 1H, H-6), 2.18 (s, 3H, H-12), 2.09 (m, 1H, H-4), 1.81 (m, 1H, H-2), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-8)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 206.1$ (CO), 151.9 (=CH), 138.0 (ArC), 128.4 (ArCH), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 117.1 (CN), 101.8 (=CH), 87.6 (HCCO), 82.6 (HCOR), 76.7 (HCOR), 70.3 (OH_2CAr), 36.8 (CH_2), 34.3 (CH), 32.3 (CH), 25.4 (H_3CCO), 12.8 (CH_3), 5.8 (CH_3)

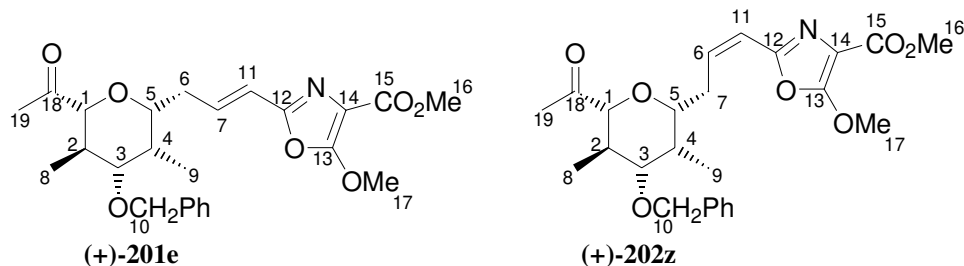
IR: ν (cm^{-1}) = 3067, 2976, 2936, 2861, 2437, 1718, 1637, 1603, 1497, 1456, 1419, 1388, 1355, 1308, 1230, 1163, 1142, 1111, 1096, 1073, 1028, 966, 909, 844

MS (100°C): m/z (EI) = 327 (M^+ , 2.4), 301 (3.0), 284 (100), 261 (4.1), 226 (6.2), 198 (4.0), 178 (26.0), 153 (4.6), 136 (64.3), 108 (34.8)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (M^+) 327.1834, gefunden 327.1834

2-[(3E)-3-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carboxylsäuremethylester (+)-201e

2-[(3Z)-3-((2R,3R,4S,5R,6R)-6-Acetyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carboxylsäuremethylester (+)-202z



Zu einer Lösung von Phosphonat **136** (2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-oxazol-4,5-dicarboxylsäuredimethylester **136**) (98 mg, 0.32 mmol) in DCM (0.8 ml) wird NaH (17 mg, 0.41 mmol; 60%ige Suspension in Paraffin) gegeben, die Lösung schäumt auf. Nun wird Aldehyd (+)-**200** (63 mg, 0.21 mmol) in DCM (0.8 ml) zugetropft. Nach 1 h wird die Reaktion mit MeOH (1 ml) versetzt und ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt (zunächst PE/EtOAc 20:1, dann PE/EtOAc 3:1). Es werden die säulenchromatographisch trennbaren Oxazolester (+)-**201e** und (+)-**201z** als farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 85% erhalten, Isomerenverhältnis *E/Z* = 5.2:1. Das *E*-Isomer (+)-**201e** wird in 71% Ausbeute (67 mg, 0.15 mmol) isoliert, das *Z*-Isomer (+)-**201z** in 14% (13 mg, 0.03 mmol).

Spektroskopische Daten für das *E*-Isomer:

$$[\alpha]_D^{20} = +64.3^\circ \quad (c = 1.4, \text{CHCl}_3)$$

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 6.56 (ddd, $J = 15.9, 8.2, 6.5$ Hz, 1H, H-7), 6.22 (ddd, $J = 15.9, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-11), 4.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.21 (s, 3H, H-17), 3.88 (s, 3H, H-16), 3.51 (ddd, $J = 8.3, 5.1, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 3.39 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-1), 3.20 (dd, $J = 10.4, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.60 (m, 1H, H-6), 2.35 (m, 1H, H-6), 2.19 (s, 3H, H-19), 2.16 (m, 1H, H-4), 1.82 (m, 1H, H-2), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-8)

¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 206.8$ (CH₃CO), 161.8 (OC=N), 161.3 (CO₂Me), 150.1 (=COMe), 138.1 (ArC), 135.4 (=CH), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.6 (ArCH), 117.8 (=CH), 107.4 (=CCO₂Me), 87.8 (CHOR), 82.9 (CHOR), 77.5 (CHOR), 70.2 (OCH₂Ph), 59.8 (OCH₃), 51.7 (OCH₃), 36.3 (CH₂), 34.1 (CH), 32.3 (CH), 25.3 (CH₃CO), 12.8 (CH₃), 5.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2999, 2977, 2956, 2857, 1716, 1625, 1496, 1455, 1437, 1390, 1355, 1240, 1167, 1095, 1028, 990, 968, 909, 847, 616, 548

MS (150°C): m/z (EI) = 457 (M⁺, 3.5), 414 (3.7), 351 (5.7), 324 (31.6), 302 (3.6), 281 (6.0), 261 (6.4), 237 (61.3), 194 (76.7), 169 (19.2), 149 (25.6), 129 (11.5), 110 (100)

HRMS: berechnet für C₂₅H₃₁NO₇ (M⁺) 457.2101, gefunden 457.2100

Spektroskopische Daten für das *E*-Isomer:

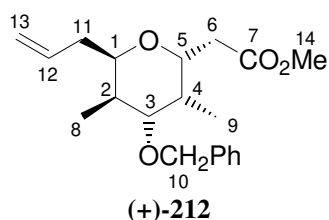
$$[\alpha]_D^{20} = +63.8^\circ \quad (c = 1.1, \text{CHCl}_3)$$

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 6.19 (ddd, $J = 15.9, 8.2, 6.5$ Hz, 1H, H-7), 6.05 (ddd, $J = 15.9, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-11), 4.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.20 (s, 3H, H-17), 3.88 (s, 3H, H-16), 3.53 (ddd, $J = 7.8, 5.8, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 3.21 (dd, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 2.88 (m, 1H, H-6), 2.22 (m, 1H, H-6), 2.18 (s, 3H, H-19),

- 2.15 (m, 1H, H-4), 1.83 (m, 1H, H-2), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-8)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 2999, 2946, 2928, 2856, 1749, 1717, 1624, 1489, 1455, 1437, 1390, 1355, 1244, 1163, 1143, 1095, 1072, 1028, 991, 909, 631, 547
- MS** (160°C): m/z (EI) = 457 (M^+ , 5.1), 414 (5.6), 382 (3.0), 349 (5.3), 327 (9.0), 306 (15.1), 277 (9.3), 256 (4.9), 237 (64.1), 213 (5.1), 194 (76.2), 169 (93.1), 149 (66.9), 129 (15.2), 109 (100)
- HRMS:** berechnet für $C_{25}H_{31}NO_7$ (M^+) 457.2101, gefunden 457.2103

10.7 Versuche zu Kapitel 6.2

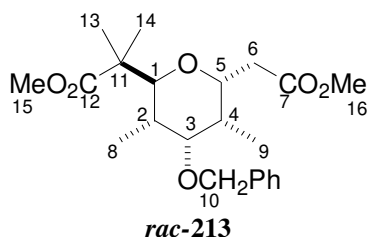
((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Allyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-212



Zu einer Lösung von Methylacetal **133** (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (178 mg, 1.55 mmol) und anschließend TMSOTf (69 mg, 0.311 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1.5 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (2.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das allylierte Produkt (+)-**212** als farbloses Öl in 83% Ausbeute (86 mg, 0.26 mmol) erhalten.

- $[\alpha]_D^{20} = +73.4^\circ$ ($c = 1.5$, CHCl_3)
- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 5.76 (m, 1H, H-12), 5.02 (ddd, $J = 17.1, 1.9, 1.3$ Hz, 1H, H-13), 5.07 (ddd, $J = 10.1, 1.3, 0.9$ Hz, 1H, H-13), 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.47 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.19 (ddd, $J = 10.3, 4.5, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.97 (ddd, $J = 9.7, 4.8, 4.5$ Hz, 1H, H-1), 3.66 (s, 3H, H-14), 3.36 (dd, $J = 7.7, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 2.94 (m, 1H, H-6), 2.40 (dd, $J = 17.5, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 2.35 (m, 1H, H-11), 2.20 (m, 1H, H-4), 2.06 (m, 2H, H-11, H-2), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** $\delta_{\text{C}} = 172.5$ (CO), 138.7 (ArC), 135.4 (=CHR), 128.2 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.3 (ArCH), 116.1 (=CH₂), 81.2 (HCOR), 71.5 (HCOR), 70.8 (OH₂CAr), 70.5 (HCOR), 51.5 (OCH₃), 37.9 (CH₂), 33.7 (CH), 33.3 (CH), 33.2 (CH₂), 12.7 (CH₃), 5.2 (CH₃)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 3068, 2999, 2980, 2938, 1734, 1642, 1603, 1496, 1454, 1438, 1380, 1354, 1332, 1284, 1194, 1176, 1148, 1092, 1066, 1027, 993, 918, 856, 603
- MS** (90°C): m/z (EI) = 332 (M^+ , 1.1), 301 (1.2), 292 (6.4), 273 (0.9), 274 (0.93), 259 (1.0), 241 (1.0), 223 (4.6), 199 (5.0), 183 (30.8), 161 (3.2), 151 (3.8), 123 (2.8), 109 (9.43), 91 (100), 81 (2.9), 69 (3.0)
- HRMS:** berechnet für $C_{20}H_{28}O_4$ (M^+) 332.1988, gefunden 332.1987

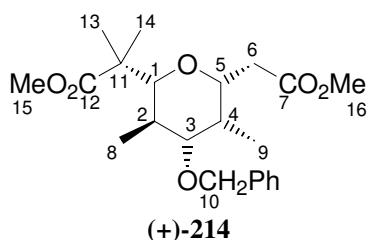
2-((2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester *rac*-213



Zu einer Lösung von Methylacetal ***rac*-99** (50 mg, 0.16 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (135 mg, 0.78 mmol) und anschließend TMSOTf (35 mg, 0.16 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird der Ester ***rac*-213** als farbloses Öl in 96% Ausbeute (58 mg, 0.15 mmol) erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 4.60 (s, 2H, H-10), 4.31 (ddd, $J = 11.2, 5.9, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 4.05 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-1), 3.66, 3.63 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, H-15, H-16), 3.42 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.17 (dd, $J = 15.4, 11.2$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, $J = 15.4, 3.4$ Hz, 1H, H-6), 2.08 (ddq, $J = 7.2, 5.9, 2.5$ Hz, 1H, H-4), 1.70 (ddq, $J = 10.3, 7.0, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 1.15, 1.13 ($2 \times$ s, $2 \times$ 3H, H-13, H-14), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** $\delta_{\text{C}} = 178.0$ (CO), 173.2 (CO), 138.9 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.0 (ArCH), 83.6 (HCOR), 76.2 (OH_2CAr), 74.0 (HCOR), 72.1 (HCOR), 51.5 (OCH_3), 51.3 (OCH_3), 45.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 39.0 (CH), 38.6 (CH), 34.0 (CH_2), 24.2 (CH_3), 17.9 (CH_3), 14.4 (CH_3), 14.0 (CH_3)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 2980, 2951, 2882, 1728, 1604, 1496, 1456, 1436, 1367, 1353, 1333, 1282, 1246, 1192, 1175, 1153, 1137, 1080, 1066, 1014, 985, 946, 852, 592
- MS (90°C):** m/z (EI) = 392 (M^+ , 1.5), 361 (1.5), 332 (3.0), 292 (9.4), 251 (3.8), 233 (6.7), 209 (1.6), 183 (13.3), 155 (4.9), 131 (6.7), 110 (12.6), 91 (100), 71 (8.1)
- HRMS:** berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (M^+) 392.2199, gefunden 392.2200

2-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*))-4-Benzoyloxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-2-methyl-propionsäuremethylester (+)-214



Methode A:

Zu einer Lösung von Methylacetal **133** (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (162 mg, 0.932 mmol) und

anschließend TMSOTf (69 mg, 0.311 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 3 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 2 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1.5 ml), dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (2.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1, dann 5:1) wird der Ester **214** als nicht trennbares Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 1:1.3$) isoliert. Es wird ein farbloses Öl in 46% Ausbeute (56 mg, 0.14 mmol) erhalten, außerdem werden 29% (29 mg, 0.09 mmol) des Edukts **133** reisoliert. Die umsatzbereinigte Ausbeute beträgt 63%.

Methode B:

Zu einer Lösung von Lacton (-)-**121** (35 mg, 0.13 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (66 mg, 0.38 mmol) und anschließend TMSOTf (28 mg, 0.13 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit Methanol (1 ml) versetzt. Nach 4 h wird gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird der Ester (+)-**214** als farbloses Öl in 95% Ausbeute (47 mg, 0.12 mmol) als Isomerengemisch ($\alpha:\beta = 1:10$) erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -*cis*-Epimer:

$[\alpha]_D^{20} = +43.2^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.61 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 3.87 (ddd, $J = 9.4, 4.2, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67, 3.63 (2s, 2 × 3H, H-15, H-16), 3.41 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-1), 3.22 (dd, $J = 10.5, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.60 (dd, $J = 15.1, 9.4$ Hz, 1H, H-6), 2.32 (dd, $J = 15.1, 4.2$ Hz, 1H, H-6), 2.11 (m, 1H, H-4), 1.74 (m, 1H, H-2), 1.16, 1.14 (2s, 2 × 3H, H-13, H-14), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-8)

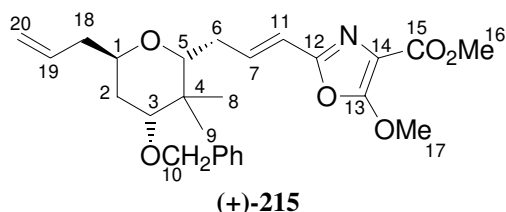
¹³C-NMR: $\delta_C = 177.6$ (CO), 171.9 (CO), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 84.7 (HCOR), 83.1 (HCOR), 75.1 (HCOR), 70.3 (OH₂CAr), 51.6 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 45.9 (C(CH₃)₂), 38.2 (CH₂), 34.0 (CH), 33.3 (CH), 24.2 (CH₃), 18.5 (CH₃), 12.3 (CH₃), 6.0 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2981, 2951, 2884, 1731, 1496, 1456, 1437, 1391, 1365, 1329, 1273, 1238, 1194, 1177, 1146, 1108, 1070, 1045, 1019, 994, 910, 861, 632

MS (90°C): m/z (EI) = 392 (M⁺, 0.9), 361 (1.2), 319 (4.6), 301 (3.2), 284 (3.6), 251 (2.2), 233 (2.8), 209 (1.2), 183 (14.1), 165 (0.7), 148 (4.7), 129 (3.2), 110 (7.0), 91 (100), 74 (4.4)

HRMS: berechnet für C₂₂H₃₂O₆ (M⁺) 392.2199, gefunden 392.2200

2-[(3E)-3-((2R,4R,6R)-6-Allyl-4-benzyloxy-3,3-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carboxylsäuremethylester (+)-**215**



Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-**178** (100 mg, 0.224 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (128 mg, 1.12 mmol) und anschließend TMSOTf (49 mg, 0.22 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird das allylierte Produkt (+)-**215** als farbloses Öl in 73% Ausbeute (75 mg, 0.16 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +19.5^{\circ}$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 6.60 (ddd, $J = 16.1, 7.1, 7.1$ Hz, 1H, H-7), 6.23 (ddd, $J = 16.1, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-11), 5.75 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-19), 5.05 (ddd, $J = 17.1, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H-20), 4.98 (ddd, $J = 10.2, 1.0, 1.0$ Hz, 1H, H-20), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.41 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.18 (s, 3H, H-17), 4.00 (m, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, H-16), 3.41 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 3.29 (dd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H, H-3), 2.70 (m, 1H, H-18), 2.39 (m, 2H, H-6), 2.18 (m, 1H, H-18), 1.76 (m, 2H, H-2), 1.04 (s, 3H, H-8), 0.98 (s, 3H, H-9)

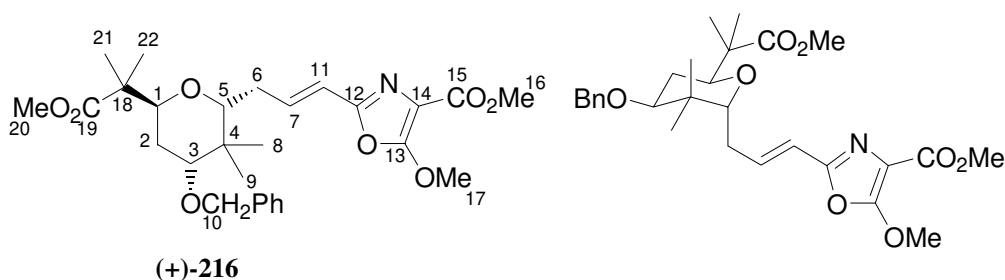
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 161.9$ (OC=N), 161.2 (CO_2Me), 150.5 (=COMe), 138.7 (ArC), 138.4 (=CH), 135.0 (=CH), 128.2 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.3 (ArCH), 116.7 (=CH), 116.7 (=CH), 106.6 (=CCO₂Me), 79.6 (HCOR), 78.3 (HCOR), 71.4 (OCH₂Ph), 68.2 (HCOR), 59.5 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 38.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.8 (CH_3), 24.8 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 2999, 2954, 2870, 2462, 1714, 1663, 1625, 1496, 1468, 1454, 1437, 1397, 1365, 1264, 1241, 1166, 1096, 1028, 992, 966, 910, 837

MS (150°C): m/z (EI) = 455 (M^+ , 3.7), 414 (12.9), 382 (2.8), 347 (70.2), 306 (60.9), 279 (7.6), 259 (17.1), 225 (7.8), 195 (90.7), 171 (10.9), 151 (29.6), 125 (44), 105 (100)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ (M^+) 455.2308, gefunden 455.2308

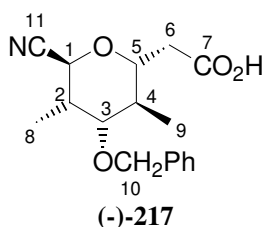
2-{(3E)-3-[(2R,4R,6S)-4-Benzoyloxy-6-(1-methoxycarbonyl-1-methylethyl)-3,3-dimethyl-tetrahydropyran-2-yl]-propenyl}-5-methoxy-oxazol-4-carboxylsäuremethylester (+)-216****



Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-**178** (100 mg, 0.224 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (117 mg, 0.672 mmol) und anschließend TMSOTf (49 mg, 0.22 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird der Ester (+)-**216** als farbloses Öl in 78% Ausbeute (90 mg, 0.18 mmol) erhalten.

- $[\alpha]_D^{20} = +26.8^\circ$ ($c = 1.9$, CHCl_3)
- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 6.68 (ddd, $J = 16.1, 7.3, 7.3$ Hz, 1H, H-7), 6.23 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-11), 4.60 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.39 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.17 (s, 3H, H-17), 3.62 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, H-16), 3.63 (s, 3H, H-20), 3.56 (dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.30 (m, 1H, H-3), 2.38 (m, 1H, H-6), 1.78 (ddd, $J = 14.3, 12.0, 2.9$ Hz, 1H, H-2), 1.65 (m, 1H, H-2), 1.27 (m, 1H, H-6), 1.19 (s, 3H, H-21), 1.13 (s, 3H, H-22), 1.08 (s, 3H, H-8), 1.00 (s, 3H, H-9)
- $^{13}\text{C-NMR}$:** $\delta_{\text{C}} = 177.0$ (CO_2Me), 161.9 ($\text{OC}=\text{N}$), 161.1 (CO_2Me), 150.6 ($=\text{COMe}$), 138.9 ($=\text{CH}$), 138.8 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.2 (ArCH), 116.5 ($=\text{CH}$), 106.6 ($=\text{CCO}_2\text{Me}$), 81.1 (HCOR), 81.0 (HCOR), 71.7 (OCH_2Ph), 68.6 (HCOR), 59.5 (OCH_3), 51.7 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 46.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31.7 (CH_2), 27.1 (CH_3), 26.9 (CH_3), 24.4 (CH_2), 22.8 (CH_3), 20.9 (CH_3)
- IR:** ν (cm^{-1}) = 2999, 2954, 2954, 2872, 2458, 1718, 1663, 1625, 1556, 1468, 1454, 1437, 1390, 1369, 1340, 1296, 1241, 1142, 1096, 1039, 989, 967, 941, 909, 835, 600, 548
- MS** (150°C): m/z (EI) = 515 (M^+ , 3.3), 484 (4.6), 456 (2.6), 407 (21.9), 375 (2.8), 348 (7.9), 319 (100), 278 (4.5), 247 (22.9), 211 (17.5), 182 (10.9), 157 (17.1), 129 (18.8), 105 (50.0)
- HRMS:** berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ (M^+) 515.2519, gefunden 515.2518
- Strukturbestätigung:** H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (400 MHz, CDCl_3)

**((2R,3S,4S,5S,6S)-4-Benzylxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure
(-)-217**

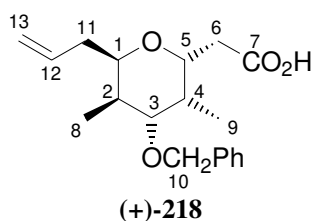


Zu einer Lösung von Lacton **(-)-122** (70 mg, 0.25 mmol) in Acetonitril (0.7 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (50 mg, 0.51 mmol) und anschließend TMSOTf (56 mg, 0.25 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 2 h langsam auf -20°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1.5 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (2.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird das Nitril **(-)-217** als farbloses Öl in 90% Ausbeute (69 mg, 0.23 mmol) erhalten.

- $[\alpha]_D^{20} = -26.8^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3)
- $^1\text{H-NMR}$:** $\delta_{\text{H}} = 7.365$ (m, 5H, ArH), 4.68 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H, H-1), 4.60 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 3.95, (ddd, $J = 10.2, 8.7, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 3.57 (dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.74 (dd, $J = 15.5, 3.1$ Hz, 1H, H-6), 2.51 (dd, $J = 15.5, 8.7$ Hz, 1H, H-6), 2.28 (m, 1H, H-2), 1.83 (m, 1H, H-4), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-8)

- $^{13}\text{C-NMR}$:** δ_{C} = 176.5 (CO), 137.6 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.8 (ArCH), 116.8 (CN), 78.4 (HCCN), 76.2 (HCOR), 71.0 (OH₂CAr), 68.3 (HCOR), 38.2 (CH₂), 35.2 (CH), 34.6 (CH), 13.1 (CH₃), 10.9 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3512, 2976, 2938, 2913, 2878, 1716, 1497, 1455, 1433, 1384, 1355, 1293, 1230, 1135, 1066, 1028, 1007, 972, 932, 910, 634
- MS (110°C):** m/z (EI) = 303 (M⁺, 1.6), 277 (5.9), 266 (1.9), 246 (1.8), 212 (2.7), 186 (5.8), 171 (12.9), 156 (7.2), 129 (7.4), 107 (9.1), 91 (100), 83 (8.6), 71 (11.6)
- HRMS:** berechnet für C₁₇H₂₁NO₄ (M⁺) 303.1471, gefunden 303.1472

**((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-Allyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäure
(+)-218**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-121 (40 mg, 0.15 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (33 mg, 0.29 mmol) und anschließend TMSOTf (32 mg, 0.15 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 0.5 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird das allylierte Produkt (+)-218 als farbloses Öl in 86% Ausbeute (30 mg, 0.13 mmol) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +74.4° (c = 1.4, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$: δ_{H} = 7.33 (m, 5H, ArH), 5.76 (dddd, J = 17.1, 10.2, 7.0, 7.0 Hz, 1H, H-12), 5.08 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H, H-13), 5.02 (ddd, J = 10.2, 1.1, 0.9 Hz, 1H, H-13) 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.47, (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-10), 4.20 (ddd, J = 10.4, 4.2, 4.2 Hz, 1H, H-5), 3.99 (ddd, J = 8.7, 4.8, 4.7 Hz, 1H, H-1), 3.37 (dd, J = 6.3, 3.6 Hz, 1H, H-3), 2.98 (dd, J = 15.4, 10.4 Hz, 1H, H-6), 2.46 (dd, J = 15.4, 4.0 Hz, 1H, H-6), 2.35 (m, 1H, H-11), 2.22 (m, 1H, H-4), 2.08 (m, 2H, H-11, H-2), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-9)

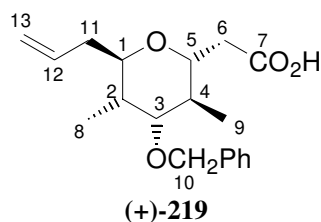
$^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} = 177.13 (CO), 138.6 (ArC), 135.0 (=CHR), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.4 (ArCH), 116.8 (=CH₂), 80.9 (HCOR), 71.0 (OH₂CAr), 69.7 (HCOR), 67.7 (HCOR), 34.2 (CH), 32.6 (CH), 29.1 (CH₂), 23.9 (CH₂), 18.8 (CH₃), 11.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3515, 3068, 2979, 2938, 1749, 1711, 1642, 1602, 1496, 1454, 1415, 1381, 1355, 1330, 1299, 1232, 1180, 1092, 1065, 1028, 994, 967, 921

MS (100°C): m/z (EI) = 318 (M⁺, 0.3), 277 (2.9), 259 (1.0), 227 (1.5), 209 (6.3), 192 (0.8), 169 (48.3), 138 (13.2), 109 (28.0), 91 (10), 72 (41.6)

HRMS: berechnet für C₁₉H₂₆O₄ (M⁺) 318.1831, gefunden 318.1828

**((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-Allyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyl-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäure
(+)-219**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-122 (50 mg, 0.18 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (104 mg, 0.91 mmol) und anschließend TMSOTf (40 mg, 0.18 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (6×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird das allylierte Produkt (+)-219 als farbloses Öl in 95% Ausbeute (55 mg, 0.17 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +2.4^{\circ}$ ($c = 1.8$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 5.76 (dddd, $J = 16.8, 10.4, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-12), 5.05 (m, 2H, H-13), 4.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 3.82 (m, 2H, H-1, H-5), 3.35 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1H, H-3), 2.69 (m, 2H, H-6), 2.41 (m, 1H, H-11), 2.29 (m, 1H, H-11), 2.03 (m, 1H, H-2), 1.83 (m, 1H, H-4), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9)

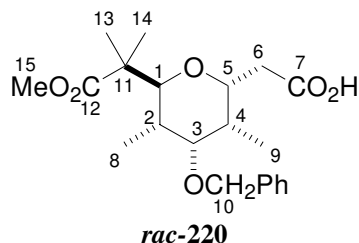
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 175.7$ (CO), 138.2 (ArC), 134.6 (=CHR), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.7 (ArCH), 117.2 (=CH₂), 79.1 (HCOR), 76.6 (HCOR), 72.6 (HCOR), 70.6 (OH₂CAr), 38.5 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.2 (CH), 32.7 (CH), 14.8 (CH₃), 13.1 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 3068, 299, 2972, 2937, 2879, 1712, 1641, 1602, 1496, 1454, 1412, 1381, 1351, 1274, 1236, 1178, 1116, 1093, 1067, 1028, 995, 960, 921, 632

MS (110°C): m/z (EI) = 318 (M^+ , 2.4), 292 (14.3), 259 (2.1), 228 (4.3), 210 (5.3), 187 (9.7), 169 (40.1), 149 (16.4), 122 (17.1), 105 (100)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (M^+) 318.1831, gefunden 318.1830

2-((2*S*(*R*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-4-Benzyloxy-6-carboxymethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester *rac*-220



Zu einer Lösung von Lacton *rac*-98 (50 mg, 0.18 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (63 mg, 0.36 mmol) und anschließend TMSOTf (40 mg, 0.18 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE

(6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Ester **rac-220** als weißer kristalliner Feststoff in 98% Ausbeute (67 mg, 0.18 mmol) erhalten.

Smp.: 119°C

¹H-NMR: δ_H = 7.35 (m, 5H, ArH), 4.59 (s, 2H, H-10), 4.30 (ddd, *J* = 11.0, 5.9, 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-1), 3.62 (s, 3H, H-15), 3.42 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 1H, H-3), 3.17 (dd, *J* = 15.7, 11.0 Hz, 1H, H-6), 2.49 (dd, *J* = 15.7, 3.5 Hz, 1H, H-6), 2.09 (m, 1H, H-2), 1.71 (m, 1H, H-4), 1.16, 1.13 (2s, 2 × 3H, H-13, H-14), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-9)

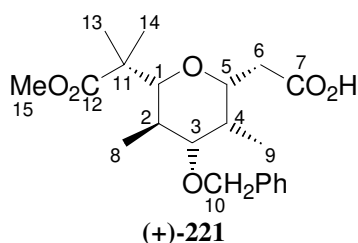
¹³C-NMR: δ_C = 178.6 (CO), 178.0 (CO), 138.8 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.1 (ArCH), 83.5 (HCOR), 76.26 (OH₂CAr), 73.7 (HCOR), 72.2 (HCOR), 51.5 (OCH₃), 45.3 (C(CH₃)₂), 39.0 (CH), 38.5 (CH), 33.9 (CH₂), 24.0 (CH₃), 18.1 (CH₃), 14.4 (CH₃), 14.0 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3514, 2980, 2950, 2883, 1712, 1496, 1455, 1435, 1415, 1387, 1352, 1286, 1272, 1246, 1192, 1153, 1137, 1082, 1064, 1028, 1007, 993, 946, 853, 593

MS (130°C): *m/z* (EI) = 378 (M⁺, 0.7), 347 (0.5), 318 (3.0), 287 (0.8), 277 (6.4), 259 (0.7), 237 (4.6), 209 (2.0), 185 (1.2), 169 (8.8), 141 (3.2), 130 (6.7), 105 (5.3), 91 (100), 83 (5.9), 69 (4.4)

HRMS: berechnet für C₂₁H₃₀O₆ (M⁺) 378.2042, gefunden 378.2046

2-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-carboxymethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (+)-221



Zu einer Lösung von Lacton (-)-**121** (40 mg, 0.15 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (50 mg, 0.29 mmol) und anschließend TMSOTf (32 mg, 0.15 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Ester (+)-**221** als farbloses Öl in 95% Ausbeute (52 mg, 0.14 mmol) erhalten.

[α]_D²⁰ = +32.1 (c = 1.5, CHCl₃)

¹H-NMR: δ_H = 7.34 (m, 5H, ArH), 4.61 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, H-10), 4.33 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, H-10), 3.87 (ddd, *J* = 9.6, 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.62 (s, 3H, H-15), 3.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-1), 3.23 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H, H-3), 2.63 (dd, *J* = 15.4, 9.6 Hz, 1H, H-6), 2.37 (dd, *J* = 15.4, 3.9 Hz, 1H, H-6), 2.13 (m, 1H, H-4), 1.76 (m, 1H, H-2), 1.17, 1.15 (2s, 2 × 3H, H-13, H-14), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-8)

¹³C-NMR: δ_C = 177.6 (CO), 176.8 (CO), 138.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.3

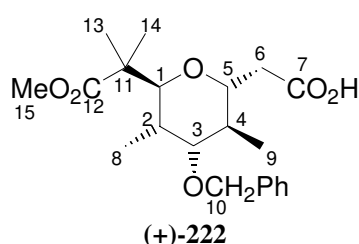
(ArCH), 84.7 (HCOR), 82.9 (HCOR), 74.8 (HCOR), 70.3 (OH₂CAr), 51.6 (OCH₃), 45.9 (C(CH₃)₂), 38.1 (CH₂), 33.9 (CH), 33.3 (CH), 24.1 (CH₃), 18.6 (CH₃), 12.3 (CH₃), 6.0 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3677, 3513, 2979, 2947, 2883, 1716, 1602, 1496, 1456, 1435, 1391, 1365, 1274, 1237, 1193, 1146, 1069, 1028, 956, 909, 861, 631

MS (120°C): m/z (EI) = 378 (M⁺, 1.1), 319 (6.2), 288 (3.6), 269 (8.1), 237 (4.2), 211 (3.3), 177 (1.8), 168 (12.0), 141 (4.2), 129 (4.4), 109 (5.0), 91 (100), 83 (8.5), 73 (31.9)

HRMS: berechnet für C₂₁H₃₀O₆ (M⁺) 378.2042, gefunden 378.2046

2-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-carboxymethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (+)-222



Zu einer Lösung von Lacton (-)-122 (50 mg, 0.18 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (63 mg, 0.36 mmol) und anschließend TMSOTf (40 mg, 0.18 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (6 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wird Ester (+)-222 in 76% Ausbeute (52 mg, 0.14 mmol) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +21.9^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H-10), 4.41 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H-10), 4.06 (ddd, $J = 9.2, 5.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-1), 3.63 (s, 3H, H-15), 3.25 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.04 (dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz, 1H, H-6), 2.71 (dd, $J = 15.6, 5.0$ Hz, 1H, H-6), 2.03 (m, 1H, H-2), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.18, 1.16 (2s, 2 × 3H, H-13, H-14), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

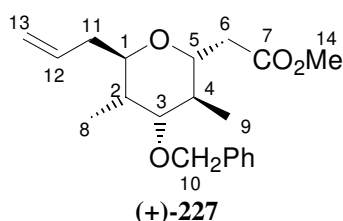
¹³C-NMR: $\delta_C = 177.7$ (CO), 177.4 (CO), 138.4 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 82.0 (HCOR), 75.7 (HCOR), 74.6 (HCOR), 71.5 (OH₂CAr), 51.6 (OCH₃), 46.2 (C(CH₃)₂), 37.6 (CH₂), 33.6 (CH), 31.5 (CH), 22.9 (CH₃), 19.6 (CH₃), 17.0 (CH₃), 14.2 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3513, 2974, 2936, 2881, 1711, 1601, 1496, 1456, 1435, 1411, 1386, 1366, 1288, 1267, 1193, 1142, 1114, 1074, 1026, 632

MS (120°C): m/z (EI) = 378 (M⁺, 0.6), 347 (0.7), 318 (1.9), 288 (1.7), 278 (3.3), 269 (0.9), 237 (2.0), 209 (2.5), 183 (2.7), 171 (12.3), 156 (3.9), 129 (5.8), 109 (21.2), 91 (89.1), 84 (14.3), 73 (100)

HRMS: berechnet für C₂₁H₃₀O₆ (M⁺) 378.2042, gefunden 378.2043

**((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-Allyl-4-benzyloxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (+)-227**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-122 (50 mg, 0.18 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C wird zunächst Trimethylallylsilan (62 mg, 0.54 mmol) und anschließend TMSOTf (40 mg, 0.18 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit Methanol (2 ml) versetzt. Nach 15 h wird gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (1 ml), dann gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (1.5 ml) hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das allylierte Produkt (+)-227 als farbloses Öl in 97% Ausbeute (58 mg, 0.17 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +4.5^{\circ}$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 5.80 (dddd, $J = 18.3, 10.0, 7.3, 6.7$ Hz, 1H, H-12), 5.03 (m, 2H, H-13), 4.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 3.84 (ddd, $J = 7.7, 7.3, 5.7$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (ddd, $J = 8.0, 5.8, 4.4$ Hz, 1H, H-1), 3.66 (s, 3H, H-14), 3.34 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1H, H-3), 2.64 (m, 2H, H-6), 2.40 (m, 1H, H-11), 2.26 (m, 1H, H-11), 2.01 (m, 1H, H-2), 1.82 (dq, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 1H, H-4), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9)

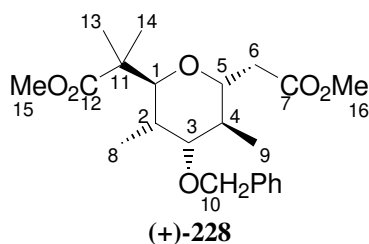
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.3$ (CO), 138.4 (ArC), 135.1 (=CHR), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.6 (ArCH), 116.5 (=CH₂), 79.5 (HCOR), 76.0 (HCOR), 72.9 (HCOR), 70.6 (OH₂CAr), 51.5 (OCH₃), 38.7 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.1 (CH), 32.8 (CH), 14.9 (CH₃), 13.1 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 3067, 2999, 2969, 2952, 2935, 2877, 2306, 1634, 1641, 1603, 1496, 1455, 1438, 1381, 1322, 1265, 1230, 1192, 1173, 1124, 1067, 1028, 995, 918, 632

MS (80°C): m/z (EI) = 332 (M^+ , 0.3), 292 (4.4), 259 (0.3), 226 (2.1), 208 (1.0), 185 (22.9), 161 (0.8), 143 (5.9), 111 (11.8), 91 (100), 78 (0.4), 65 (3.4)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (M^+) 332.1988, gefunden 332.1987

2-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Benzyloxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester (+)-228



Zu einer Lösung von Lacton (-)-122 (50 mg, 0.18 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) bei -40°C

wird zunächst (1-Methoxy-2-methylpropenyloxy)-trimethylsilan (63 mg, 0.36 mmol) und anschließend TMSOTf (40 mg, 0.18 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 0.5 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit Methanol (1 ml) versetzt. Nach 15 h wird gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird der Ester (+)-**228** als farbloses Öl in 97% Ausbeute (69 mg, 0.18 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +40.1^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.06 (ddd, $J = 9.2, 5.1, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 3.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-1), 3.67, 3.64 (2s, 2 × 3H, H-15, H-16), 3.24 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.00 (dd, $J = 15.2, 9.1$ Hz, 1H, H-6), 2.67 (dd, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 2.02 (m, 1H, H-2), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.15, 1.13 (2s, 2 × 3H, H-13, H-14), 1.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: $\delta_C = 177.6$ (CO), 172.4 (CO), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 82.1 (HCOR), 75.7 (HCOR), 74.8 (HCOR), 71.4 (OH₂CAr), 51.6 (OCH₃), 51.4 (OCH₃), 46.1 (C(CH₃)₂), 37.7 (CH₂), 33.6 (CH), 31.5 (CH), 23.2 (CH₃), 19.4 (CH₃), 17.1 (CH₃), 14.2 (CH₃)

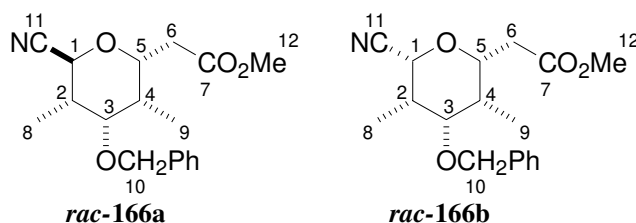
IR: ν (cm⁻¹) = 2972, 2951, 2880, 1728, 1603, 1496, 1457, 1437, 1385, 1367, 1344, 1313, 1270, 1192, 1143, 1113, 1074, 1014, 993, 910, 854

MS (80°C): m/z (EI) = 392 (M⁺, 0.9), 361 (1.6), 332 (3.3), 292 (5.1), 269 (1.0), 251 (2.3), 233 (5.8), 209 (2.8), 185 (20.6), 158 (2.6), 139 (10.0), 109 (15.0), 91 (100), 74 (7.4)

HRMS: berechnet für C₂₂H₃₂O₆ (M⁺) 392.2199, gefunden 392.2204

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*S*(*R*))-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-166a

((2*R*(*S*),3*R*(*S*),4*S*(*R*),5*S*(*R*),6*R*(*S*))-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester *rac*-166b



Aus Methylacetal *rac*-99: Siehe Kapitel 10.5, Seite 152

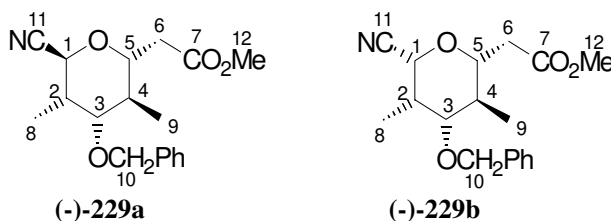
Aus Lacton *rac*-98:

Zu einer Lösung von Lacton *rac*-98 (100 mg, 0.362 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (108 mg, 1.09 mmol) und anschließend TMSOTf (80 mg, 0.36 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit Methanol (1 ml) versetzt. Nach 15 h wird gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (1.5 ml), dann gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (2.5 ml) hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) werden die Nitrile ***rac*-166a** und ***rac*-166b** als trennbares Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 2.5:1$) in einer

Gesamtausbeute von 100% (115 mg, 0.362 mmol) isoliert.

Spektroskopische Daten: Siehe Kapitel 10.5, Seite 152

**((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (-)-229a**
**((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-cyano-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (-)-229b**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-122 (300 mg, 1.08 mmol) in Acetonitril (3 ml) bei -40°C wird zunächst TMSCN (323 mg, 3.26 mmol) und anschließend TMSOTf (240 mg, 1.08 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 1 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit Methanol (3 ml) versetzt. Nach 15 h wird gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (4.5 ml), dann gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (7.5 ml) hinzugefügt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) werden die Nitrile (-)-229a und (-)-229b als trennbares Epimerengemisch ($\alpha:\beta = 2:1$) in einer Gesamtausbeute von 99% isoliert. Es werden das α -Epimer (-)-229a in 62% Ausbeute (214 mg, 0.675 mmol) und das β -Epimer (-)-229b in 37% Ausbeute (127 mg, 0.402 mmol) als farblose Öle erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Epimer:

$$[\alpha]_D^{20} = -31.5^{\circ} \text{ (c = 1.1, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 3.94, (ddd, $J = 10.2, 8.7, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-12), 3.56 (dd, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 2.69 (dd, $J = 15.3, 3.3$ Hz, 1H, H-6), 2.49 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 1H, H-6), 2.37 (m, 1H, H-2), 1.81 (ddq, $J = 10.3, 10.2, 6.5$ Hz, 1H, H-4), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 170.8$ (CO), 137.7 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.8 (ArCH), 116.9 (CN), 78.5 (HCCN), 76.5 (HCOR), 71.0 (OH_2CAr), 68.3 (HCOR), 51.8 (OCH_3), 38.3 (CH_2), 35.3 (CH), 34.6 (CH), 13.1 (CH_3), 10.9 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3067, 2976, 2940, 2912, 2879, 2436, 1738, 1605, 1497, 1455, 1438, 1384, 1356, 1326, 1294, 1275, 1232, 1194, 1175, 1135, 1111, 1067, 1028, 1011, 972, 931, 912, 893, 841

MS (80°C): m/z (EI) = 317 (M^+ , 2.5), 274 (1.8), 211 (7.7), 183 (10.2), 166 (1.2), 143 (1.4), 110 (9.5), 91 (100), 73 (15.0)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (M^+) 317.1627, gefunden 317.1627

Spektroskopische Daten für das β -Epimer:

$$[\alpha]_D^{20} = -14.0^{\circ} \text{ (c = 1.1, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.32$ (m, 5H, ArH), 4.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 3.70 (s, 3H, H-12), 3.52, (ddd, $J =$

10.4, 8.8, 3.1 Hz, 1H, H-5), 3.18 (dd, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 2.62 (dd, $J = 15.8, 3.1$ Hz, 1H, H-6), 2.48 (dd, $J = 15.8, 8.7$ Hz, 1H, H-6), 2.39 (m, 1H, H-2), 1.73 (m, 1H, H-4), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9)

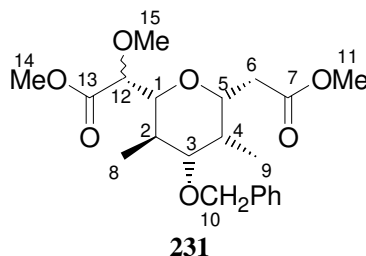
^{13}C -NMR: $\delta_{\text{C}} = 171.1$ (CO), 137.5 (ArC), 128.5 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.8 (ArCH), 116.6 (CN), 80.6 (CHCN), 79.7 (CHOR), 70.4 (OCH₂Ph), 68.4 (CHOR), 52.0 (OCH₃), 38.3 (CH₂), 35.3 (CH), 34.2 (CH), 13.0 (CH₃), 7.5 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2984, 2953, 2862, 1736, 1602, 1496, 1454, 1439, 1390, 1329, 1314, 1266, 1177, 1141, 1118, 1069, 1027, 1011, 939, 909, 610, 506

MS (80°C): m/z (EI) = 317 (M⁺, 2.3), 275 (13.4), 233 (5.3), 211 (64.4), 184 (100), 166 (7.5), 143 (58.9), 115 (87.1)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₃NO₄ (M⁺) 317.1627, gefunden 317.1625

((2R,3R,4S,5R,6R)-4-Benzoyloxy-6-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-methoxyessigsäuremethylester **231**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-**121** (59 mg, 0.21 mmol) in Acetonitril (0.6 ml) bei -40°C wird zunächst (1,2-Dimethoxyvinyl)-trimethylsilan **230** (113 mg, 0.64 mmol) und anschließend TMSOTf (48 mg, 0.21 mmol) getropft. Die Mischung wird nach 2 h langsam auf 0°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml), dann mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1, dann 5:1) wird Ester **231** als nicht trennbares Epimerengemisch (α : β = 1:1) isoliert. Es wird in 56% Ausbeute (47 mg, 0.12 mmol) ein farbloses Öl erhalten.

^1H -NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.89 (m, 2H, H-1, H-5), 3.74, 3.68 (2 × s, 2 × 3H, H-11, H-14), 3.45 (s, 3H, H-15), 3.42 (m, 1H, H-12), 3.20 (dd, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 2.42 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H, H-6), 2.33 (dd, $J = 15.8, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 2.14 (m, 2H, H-2, H-4), 0.98, 0.97 (2 × d, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, H-8, H-9)

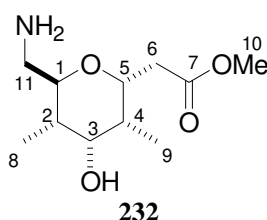
$\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.89 (m, 2H, H-1, H-5), 3.74, 3.65 (2 × s, 2 × 3H, H-11, H-14), 3.42 (s, 3H, H-15), 3.42 (m, 1H, H-12), 3.24 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 2.67 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-6), 2.65 (dd, $J = 15.7, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.14, 2.00 (2 × m, 2H, H-2, H-4), 0.95, 0.89 (2 × d, $J = 6.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, H-8, H-9)

^{13}C -NMR: $\delta_{\text{C}} = 171.6$ (CO), 171.1 (CO), 138.3 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 82.9 (HCOR), 82.8 (HCOR), 74.8 (HCOR), 70.0 (OH₂CAr), 59.5 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 37.7 (CH₂), 33.3 (CH), 32.5 (CH), 12.9 (CH₃), 5.7 (CH₃)

$\delta_{\text{C}} = 171.4$ (CO), 170.4 (CO), 138.3 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 83.0 (HCOR), 82.3 (HCOR), 75.5 (HCOR), 70.1 (OH₂CAr),

- 58.6 (OCH₃), 51.7 (OCH₃), 51.4 (OCH₃), 37.7 (CH₂), 34.0 (CH), 31.0 (CH), 12.7 (CH₃), 5.9 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 2999, 2953, 2888, 1736, 1496, 1455, 1438, 1390, 1350, 1273, 1198, 1179, 1147, 1099, 1029, 1005, 909, 877, 595
- MS** (90°C): m/z (EI) = 363 (M⁺- OCH₃, 1.2), 321 (5.4), 292 (11.6), 271 (1.4), 254 (4.6), 227 (10.2), 200 (1.1), 183 (100), 162 (1.8), 143 (6.4), 109 (24.0)
- HRMS:** berechnet für C₂₁H₃₀O₇ (M⁺) 394.1992, gefunden 394.1994

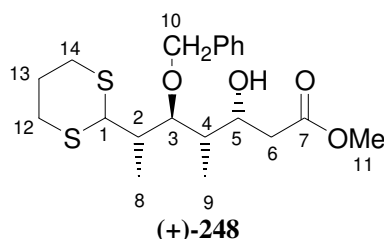
((2*R*(*S*),3*S*(*R*),4*S*(*R*),5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-Aminomethyl-4-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **232**



Zu einer Suspension von Pd/C (10%) (9 mg, 8.5×10⁻³ mmol) in Methanol (1 ml) und konz. H₂SO₄ (3 Tropfen) wird eine Lösung von Nitril *rac-166* (84 mg, 0.27 mmol) in Methanol (2 ml) bei RT zugetropft und der Kolben unter H₂-Atmosphäre gesetzt. Nach 15 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule (zunächst EtOAc, dann EtOAc/MeOH 10:1) filtriert und im Vakuum konzentriert. Es wird Amin **232** als farbloses Öl in 49% Ausbeute (30 mg, 0.13 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** δ_{H} = 3.95 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.89 (ddd, J = 9.1, 4.6, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.44 (ddd, J = 9.5, 2.9, 2.9 Hz, 1H, H-1), 3.34 (bs, 3H, NH₂, OH), 2.88, (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 1H, H-11), 2.66 (m, 1H, H-11), 2.65 (dd, J = 15.6, 9.1 Hz, 1H, H-6), 2.40 (dd, J = 15.6, 4.6 Hz, 1H, H-6), 1.93 (m, 2H, H-4, H-2), 0.93, 0.88 (2 × d, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2 × 3H, H-8, H-9)
- ¹³C-NMR:** δ_{C} = 171.9 (CO), 81.1 (CHOH), 76.0 (CHOR), 72.1 (CHOR), 51.7 (OCH₃), 43.5 (CH₂NH₂), 38.0 (CH), 37.6 (CH₂), 36.9 (CH), 8.4 (CH₃), 8.3 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3684, 3609, 3532, 2999, 2952, 2889, 2438, 2337, 1735, 1675, 1600, 1527, 1438, 1395, 1371, 1333, 1301, 1236, 1176, 1105, 1003, 953, 931, 884, 836
- MS** (100°C): m/z (EI) = 231 (M⁺, 3.4), 213 (3.7), 201 (25.3), 182 (12.1), 169 (47.4), 159 (23.5), 153 (7.0), 129 (3.1), 115 (100), 109 (28.7), 95 (21.7), 83 (48.1), 73 (83.9)
- HRMS:** berechnet für C₁₁H₂₁NO₄ (M⁺) 231.1471, gefunden 231.1470

10.8 Versuche zu Kapitel 7.2

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-Benzoyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (+)-248

Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-99 (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1.5 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propandithiol (34 mg, 0.31 mmol) und anschließend TMSOTf (69 mg, 0.31 mmol) getropft. Die Mischung wird nach langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (+)-248 als leicht gelblicher Feststoff in 79% Ausbeute (98 mg, 0.25 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +43.9^{\circ}$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

Smp.: 69°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.34$ (m, 5H, ArH), 4.81 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-1), 4.47 (bdd, $J = 6.8, 6.7$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 3.68 (s, 3H, H-11), 3.64 (bs, 1H, OH), 2.86 (m, 3H, H-12, H-14), 2.66 (m, 1H, H-12), 2.55 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H, H-6), 2.37 (dd, $J = 15.3, 6.2$ Hz, 1H, H-6), 2.36 (m, 1H, H-2), 2.08 (m, 1H, H-13), 1.83 (m, 2H, H-4, H-13), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8)

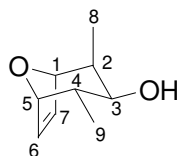
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.0$ (CO), 137.8 (ArC), 128.5 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.6 (ArCH), 87.1 (HCOR), 76.6 (OH_2CAr), 66.9 (HCOR), 52.3 (HCSS), 51.6 (OCH_3), 41.9 (CH), 39.4 (CH), 36.8 ($\text{H}_2\text{CCO}_2\text{R}$), 31.6 (H_2CS), 30.5 (H_2CS), 26.2 (CH_2), 13.2 (CH_3), 11.8 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3485, 2982, 2954, 2902, 2456, 2305, 1951, 1733, 1604, 1496, 1456, 1438, 1423, 1384, 1352, 1317, 1277, 1265, 1174, 1085, 1047, 1027, 990, 909, 836, 599, 546

MS (130°C): m/z (EI) = 398 (M^+ , 1.2), 367 (1.0), 324 (0.5), 307 (0.7), 290 (35.1), 267 (1.7), 233 (1.8), 216 (0.9), 198 (1.9), 176 (14.9), 159 (37.8), 141 (2.3), 119 (62.4), 91 (100), 73 (5.6)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$ (M^+) 398.1586, gefunden 398.1588

Strukturbestätigung: H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (400 MHz, CDCl_3)

(1R(R),2S(R),3R(S),4S(R),5S(S))-2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol *rac*-260***rac*-260**

Zu Samarium (pulv.; 1.62 g, 10.7 mmol) und Diiodethan (2.89 g, 10.3 mmol) wird THF getropft, zunächst nur soviel, daß die Feststoffe gerade bedeckt sind. Bei Aufschäumen der Mischung und Wärmetönung wird der Rest (insges. 20 ml) zugegeben. Die tiefblaue Lösung wird nach 3 h unter Rückfluß erhitzt und eine Lösung von Keton ***rac*-60** (742 mg, 4.88 mmol) in THF (10 ml) und Isopropanol (587 mg, 9.76 mmol, 0.75 ml) hinzuge tropft. Nach 2 h wird die Reaktion auf RT abgekühlt, mit MTBE (20 ml) verdünnt und 0.5 N wäßrige HCl-Lösung (30 ml) zugetropft. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Alkohol ***rac*-260** als gelblicher Feststoff in 85% Ausbeute (639 mg, 4.15 mmol) erhalten.

Smp.: 59°C

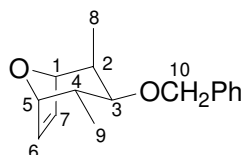
¹H-NMR: δ_H = 6.20, 6.17 (2 × dd, *J* = 6.2, 1.6 Hz, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 2 × 1H, H-6, H-7), 4.57 (dd, *J* = 1.6, 1.5 Hz, H-1), 4.48 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H, H-5), 3.48 (dd, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 1H, H-3), 1.85 (ddq, *J* = 7.2, 6.3, 1.5 Hz, 1H, H-2), 1.74 (ddq, *J* = 9.4, 6.9, 3.8 Hz, 1H, H-4), 1.70 (bs, 1H, OH), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-8), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 132.3 (=CHR), 129.5 (=CHR), 83.9 (CHOR), 82.2 (CHOR), 72.3 (CHOH), 36.6 (CH), 34.3 (CH), 13.9 (CH₃), 11.7 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3607, 3464, 3081, 2999, 2957, 2877, 2457, 1620, 1460, 1396, 1378, 1336, 1304, 1239, 1143, 1101, 1078, 1044, 1011, 980, 936, 897, 845, 823, 609, 585

MS (RT): *m/z* (EI) = 154 (M⁺, 18.1), 136 (6.1), 121 (21.3), 107 (10.2), 96 (100), 91 (9.2), 86 (7.2), 81 (95.1), 71 (16.6)

HRMS: berechnet für C₉H₁₄O₂ (M⁺) 154.0994, gefunden 154.0995

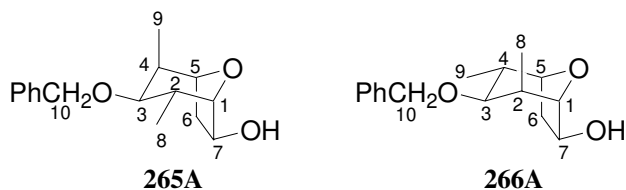
(1R(R),2S(R),3R(S),4S(R),5S(S))-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac*-262***rac*-262**

Zu einer Lösung von Alkohol ***rac*-260** (1.96 g, 12.7 mmol) in THF (30 ml) wird NaH (761 mg, 19.0 mmol; 60%ige Suspension in Paraffin) gegeben und unter Rückfluß erhitzt. Es wird nach 0.5 h Benzylbromid (2.71 g, 15.9 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung weiter rückflusiert. Nach 15 h wird auf RT abgekühlt, mit MTBE (20 ml) und mit Wasser (10 ml) versetzt. Es wird mit Wasser (3 × 10 ml) gewaschen, und die vereinten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (PE, dann PE/EtOAc 10:1) wird Benzylether **rac-262** als farbloses Öl in 95% Ausbeute (2.94 g, 12.0 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.31$ (m, 5H, ArH), 6.19, 6.16 (2 × dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 2 × 1H, H-6, H-7), 4.59 (dd, $J = 1.5, 1.5$ Hz, H-1), 4.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.49 (dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 4.24 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 3.35 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H, H-3), 2.01 (m, 1H, H-2), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_{\text{C}} = 138.5$ (ArC), 132.3 (=CHR), 129.8 (=CHR), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.5 (ArCH), 83.8 (CHOR), 82.3 (CHOR), 79.7 (CHOR), 70.5 (OCH₂Ph), 34.7 (CH), 31.1 (CH), 14.2 (CH₃), 12.1 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3067, 2999, 2953, 2875, 1605, 1496, 1454, 1399, 1378, 1345, 1300, 1230, 1113, 1082, 1028, 1014, 936, 898, 859, 605, 570
- MS (RT):** m/z (EI) = 244 (M⁺, 4.3), 191 (5.3), 175 (5.7), 153 (11.4), 138 (20.3), 121 (10.8), 107 (7.1), 91 (100), 81 (14.7), 69 (11.4)
- HRMS:** berechnet für C₁₆H₂₀O₂ (M⁺) 244.1463, gefunden 244.1643

(1S,2R,3S,4R,5S,6R)-3-Benzylxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 265A
(1S,2S,3S,4S,5S,6R)-3-Benzylxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 266A



Zu einer Lösung von (-)- α -Pinen (3.39 g, 24.9 mmol) in THF (3.5 ml) wird vorsichtig BH₃·DMS (840 mg, 11.1 mmol) getropft. Nach 5 min wird mit dem Rühren aufgehört. Nach 18 h wird die Mutterlauge über den entstandenen farblosen Kristallen mit einer Spritze vorsichtig abgezogen. Es wird abs. Diethylether (2.5 ml) hinzugefügt und wieder mittels Spritze abgezogen. Die Kristalle werden mit einem Glasstab im Stickstoffgegenstrom vorsichtig zerstoßen, nochmals mit abs. Diethylether (2.5 ml) gespült und im Vakuum getrocknet.

Zu (+)-(Ipc)₂BH wird bei -78°C eine Lösung von Benzylether **rac-262** (1.35 g, 5.53 mmol) in THF (6.5 ml) getropft. Nach 5 h wird die Reaktion auf -25 °C erwärmt und 4 d bei ca. -25°C, dann 3 d bei ca. -10°C aufbewahrt. Die Mischung wird mit MTBE (30 ml) verdünnt. Es wird vorsichtig mit 3N wässriger NaOH (14 ml, 41.5 mmol) und dann mit H₂O₂ (35%ige wässrige Lösung, 3.66 ml, 41.5 mmol) versetzt. Die Mischung beginnt zu rückflussieren. Nach etwa 2 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 2N HCl (21 ml, 42 mmol) angesäuert und die wässrige Phase mit MTBE (8 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1, dann 1:1) werden die säulenchromatographisch nicht trennbaren diastereomeren Alkohole **265A** und **266A** als farbloses Öl in 87% Ausbeute (1.26 g, 4.81 mmol) erhalten.

- ¹H-NMR:** $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 10H, ArH), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 4.29 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.23 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 4.22 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, H-7), 4.12 (dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 1H, H-5) 4.00 (bs, 1H, H-1), 3.89 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 3.07 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1H, H-3), 2.96 (dd,

$J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H, H-3), 2.22 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 1H, H-6), 2.13 (dd, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 1.94 (m, 4H, H-2, H-4), 1.86 (ddd, $J = 14.1, 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 1.60 (ddd, $J = 13.9, 7.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$), 0.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$)

^{13}C -NMR: $\delta_C = 138.3$ (ArC), 138.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 88.5 (OCHR₂), 87.6 (OCHR₂), 80.2 (OCHR₂), 79.8 (OCHR₂), 77.6 (OCHR₂), 77.4 (OCHR₂), 75.1 (CHOH), 70.6 (CHOH), 70.1 (OCH₂Ph), 70.0 (OCH₂Ph), 41.6 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.0 (CH), 35.6 (CH), 35.2 (CH), 34.3 (CH), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃), 11.3 (CH₃), 11.3 (CH₃)

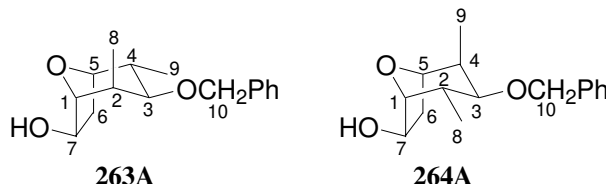
IR: ν (cm⁻¹) = 3676, 3595, 3449, 3066, 2999, 2955, 1603, 1496, 1454, 1381, 1355, 1277, 1231, 1098, 1045, 1029, 1017, 969, 911, 867, 831, 598

MS (80°C): m/z (EI) = 262 (M⁺, 6.6), 244 (3.7), 229 (1.8), 218 (2.27), 207 (4.5), 194 (29.2), 183 (2.3), 171 (72.6), 156 (100), 138 (45.9), 125 (23.0), 114 (58.3)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₂O₃ (M⁺) 262.1569, gefunden 262.1569

(1R,2R,3R,4R,5R,6S)-3-Benzyl-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 263A

(1R,2S,3R,4S,5R,6S)-3-Benzyl-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 264A



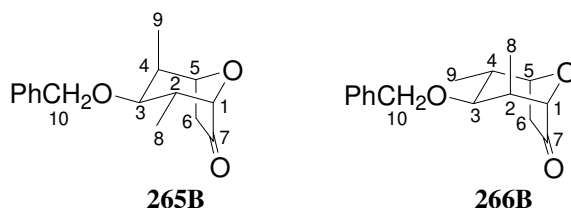
Zu einer Lösung von (+)- α -Pinen (3.39 g, 24.9 mmol) in THF (3.5 ml) wird vorsichtig BH₃-DMS (840 mg, 11.1 mmol) getropft. Nach 5 min wird mit dem Rühren aufgehört. Nach 18 h wird die Mutterlauge über den entstandenen farblosen Kristallen mit einer Spritze vorsichtig abgezogen. Es wird abs. Diethylether (2.5 ml) hinzugefügt und wieder mittels Spritze abgezogen. Die Kristalle werden mit einem Glasstab im Stickstoffgegenstrom vorsichtig zerstoßen, nochmals mit abs. Diethylether (2.5 ml) gespült und im Vakuum getrocknet.

Zu (-)-(Ipc)₂BH wird bei -78°C eine Lösung von Benzylether **262** (1.35 g, 5.53 mmol) in THF (6.5 ml) getropft. Nach 5 h wird die Reaktion auf -25 °C erwärmt und 4 d bei ca. -25°C, dann 3 d bei ca. -10°C aufbewahrt. Die Mischung wird mit MTBE (30 ml) verdünnt. Es wird vorsichtig mit 3N wässriger NaOH (14 ml, 41.5 mmol) und dann mit H₂O₂ (35%ige wässrige Lösung, 3.66 ml, 41.5 mmol) versetzt. Die Mischung beginnt zu rückflussieren. Nach etwa 2 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 2N wässriger HCl (21 ml, 42 mmol) angesäuert und die wässrige Phase mit MTBE (8 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1, dann 1:1) werden die säulenchromatographisch nicht trennbaren diastereomeren Alkohole **263A** und **264A** als farbloses Öl in 83% Ausbeute (1.20 g, 4.59 mmol) erhalten.

1H -NMR: $\delta_H = 7.33$ (m, 10H, ArH), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 4.29 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.23 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 4.22 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, H-7), 4.12 (dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 1H, H-5) 4.00 (bs, 1H, H-1), 3.89 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 3.07 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1H, H-3), 2.96 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1H, H-3), 2.22 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 1H, H-6), 2.13 (dd, $J =$

- 14.1, 7.2 Hz, 1H, H-6), 1.94 (m, 4H, H-2, H-4), 1.86 (ddd, $J = 14.1, 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 1.60 (ddd, $J = 13.9, 7.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$), 0.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$)
- ^{13}C -NMR:** $\delta_C = 138.3$ (ArC), 138.2 (ArC), 128.4 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 88.5 (OCHR₂), 87.6 (OCHR₂), 80.2 (OCHR₂), 79.8 (OCHR₂), 77.6 (OCHR₂), 77.4 (OCHR₂), 75.1 (CHOH), 70.6 (CHOH), 70.1 (OCH₂Ph), 70.0 (OCH₂Ph), 41.6 (CH₂), 36.3 (CH₂), 36.0 (CH), 35.6 (CH), 35.2 (CH), 34.3 (CH), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃), 11.3 (CH₃), 11.3 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3676, 3594, 3440, 3089, 3066, 2999, 2975, 2954, 2877, 1602, 1496, 1496, 1454, 1381, 1355, 1234, 1098, 1045, 1017, 969, 957, 936, 911, 868, 831, 599
- MS (100°C):** m/z (EI) = 262 (M⁺, 4.3), 244 (3.6), 229 (1.2), 218 (1.4), 207 (3.8), 193 (26.8), 171 (69.3), 156 (100), 138 (41.0), 125 (21.7), 113 (56.7), 105 (20.8)
- HRMS:** berechnet für C₁₆H₂₂O₃ (M⁺) 262.1569, gefunden 262.1570

1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 265B
(1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 266B



Zu einer Suspension von PCC (2.00 g, 9.24 mmol), Molsieb (4Å, pulv., 4.62 g) und Natriumacetat (sicc., 1.52 g, 18.48 mmol) in DCM (24 ml) wird nach 10 min eine Lösung der diastereomeren Alkohole **265A** und **266A** (1.21 g, 4.62 mmol) in DCM (7 ml) getropft. Nach 1.5 h wird die Mischung durch Watte filtriert, mit Silicagel (10 g) versetzt und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (MTBE) ergibt die diastereomeren Ketone **265B** und **266B** als farbloses Öl in 98% Ausbeute (1.18 g, 4.53 mmol).

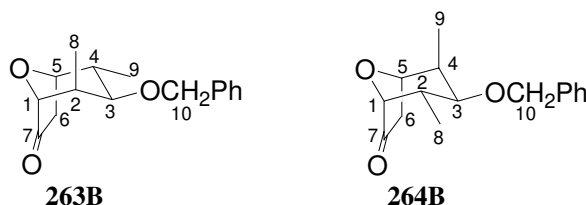
- 1H -NMR:** $\delta_H = 7.31$ (m, 10H, ArH), 4.58 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.58 (m, 1H, H-5), 4.57 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.49 (dd, $J = 8.3, 3.6$ Hz, 1H, H-5), 4.31 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.25 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 3.92 (s, 1H, H-1), 3.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-1), 3.33 (dd, $J = 11.3, 5.7$ Hz, 1H, H-3), 3.24 (dd, $J = 5.8, 10.8$ Hz, 1H, H-3), 2.65 (dd, $J = 18.1, 8.3$ Hz, 1H, H-6), 2.50 (dd, $J = 18.2, 7.9$ Hz, 1H, H-6), 2.14-2.42 (m, 6H, H-2, H-4, H-6), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$)
- ^{13}C -NMR:** $\delta_C = 215.7$ (CO), 213.8 (CO), 137.9 (ArC), 137.8 (ArC), 128.4 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 81.9 (OCHR₂), 80.7 (OCHR₂), 79.1 (OCHR₂), 78.4 (OCHR₂), 77.6 (OCHR₂), 77.2 (OCHR₂), 70.5 (OCH₂Ph), 70.3 (OCH₂Ph), 41.8 (CH₂), 37.8 (CH₂), 36.8 (CH), 35.8 (CH), 35.3 (CH), 35.3 (CH), 13.9 (CH₃), 12.1 (CH₃), 11.7 (CH₃), 10.4 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3090, 3066, 2973, 2936, 2879, 1603, 1496, 1455, 1404, 1381, 1335, 1274, 1234, 1167, 1097, 1027, 1003, 933, 912, 840, 589, 538, 510

MS (RT): m/z (EI) = 260 (M^+ , 1.9), 232 (2.4), 215 (1.5), 199 (1.9), 185 (1.3), 169 (100), 154 (26.0), 141 (4.1), 123 (9.5), 111 (23.4)

HRMS: berechnet für $C_{16}H_{20}O_3$ (M^+) 260.1412, gefunden 260.1413

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 263B

(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-Benzoyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 264B



Zu einer Suspension von PCC (1.78 g, 8.24 mmol), Molsieb (4Å, pulv., 4.12 g) und Natriumacetat (sicc., 1.35 g, 16.5 mmol) in DCM (22 ml) wird nach 10 min eine Lösung der diastereomeren Alkohole **263A** und **264A** (1.08 g, 4.12 mmol) in DCM (5 ml) getropft. Nach 1.5 h wird die Mischung durch Watte filtriert, mit Silicagel (10 g) versetzt und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (MTBE) ergibt die diastereomeren Ketone **263B** und **264B** als farbloses Öl in 97% Ausbeute (1.04 g, 4.00 mmol).

¹H-NMR: δ_H = 7.31 (m, 10H, ArH), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.58 (m, 1H, H-5), 4.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.49 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H, H-5), 4.31 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-10), 4.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-10), 3.92 (s, 1H, H-1), 3.79 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.33 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H, H-3), 3.24 (dd, J = 5.8, 10.8 Hz, 1H, H-3), 2.65 (dd, J = 18.1, 8.3 Hz, 1H, H-6), 2.50 (dd, J = 18.2, 7.9 Hz, 1H, H-6), 2.14-2.42 (m, 6H, H-2, H-4, H-6), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H, $(CH_3)_{ax}$), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $(CH_3)_{eq}$)

¹³C-NMR: δ_C = 215.7 (CO), 213.8 (CO), 137.9 (ArC), 137.8 (ArC), 128.4 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 81.9 ($OCHR_2$), 80.7 ($OCHR_2$), 79.1 ($OCHR_2$), 78.4 ($OCHR_2$), 77.6 ($OCHR_2$), 77.2 ($OCHR_2$), 70.5 (OCH_2Ph), 70.3 (OCH_2Ph), 41.8 (CH_2), 37.8 (CH_2), 36.8 (CH), 35.8 (CH), 35.3 (CH), 35.3 (CH), 13.9 (CH_3), 12.1 (CH_3), 11.7 (CH_3), 10.4 (CH_3)

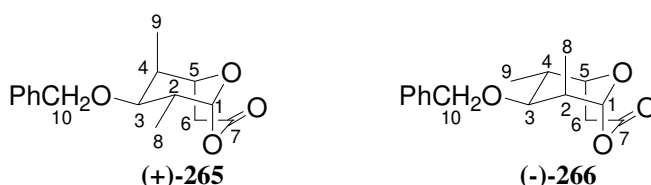
IR: ν (cm^{-1}) = 3090, 3066, 2974, 2937, 2879, 1756, 1716, 1603, 1496, 1455, 1404, 1382, 1315, 1275, 1236, 1167, 1097, 1069, 1027, 1002, 933, 912, 538

MS (70°C): m/z (EI) = 260 (M^+ , 2.3), 246 (1.7), 232 (2.8), 215 (1.4), 204 (1.4), 185 (1.6), 169 (100), 154 (24.7), 142 (5.9), 123 (10.3), 15 (43.1)

HRMS: berechnet für $C_{16}H_{20}O_3$ (M^+) 260.1412, gefunden 260.1413

(1*S*,5*S*,6*R*,7*S*,8*R*)-7-Benzoyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (+)-265

(1*S*,5*S*,6*S*,7*S*,8*S*)-7-Benzoyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-266



Zu den diastereomeren Ketonen **265B** und **266B** (1.07 g, 4.12 mmol) in DCM (50 ml) werden

m-CPBA (70%ig, 1.52 g, 6.17 mmol) und NaHCO₃ (1.04 g, 12.3 mmol) gegeben. Nach 15 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (80 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (4 × 30 ml) gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden die säulenchromatographisch trennbaren diastereomeren Lactone (+)-**265** und (-)-**266** in einer Gesamtausbeute von 87% erhalten. Lacton (+)-**265** wird in 47% Ausbeute (534 mg, 1.94 mmol) mit einem e. e. von 91% isoliert, Lacton (-)-**266** in 40% (455 mg, 1.65 mmol) mit einem e. e. von 94%.

Spektroskopische Daten für (+)-**265**:

$[\alpha]_D^{20} = +115.1^\circ$ (*c* = 0.8, CHCl₃)

¹H-NMR: δ_H = 7.32 (m, 5H, ArH), 4.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 4.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 4.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.08 (dd, *J* = 18.5, 8.6 Hz, 1H, H-6), 2.44 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H-6), 2.19 (m, 2H, H-2, H-4), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, H-8)

¹³C-NMR: δ_C = 166.4 (CO), 137.7 (ArC), 128.5 (ArC), 128.3 (ArC), 127.7 (ArC), 102.6 (CH(OR)₂), 74.1 (OCHR₂), 73.5(OCHR₂), 70.8 (OCH₂Ph), 36.7 (CH), 36.4 (CH), 35.1 (CH₂), 12.8 (CH₃), 11.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3066, 2974, 2939, 2882, 1736, 1603, 1497, 1455, 1394, 1376, 1361, 1330, 1307, 1269, 1237, 1169, 1101, 1059, 1022, 984, 969, 949, 906, 841, 633, 584, 564, 533

MS (RT): *m/z* (EI) = 276 (M⁺, 1.2), 185 (70.7), 168 (5.2), 149 (3.1), 130 (43.7), 105 (100)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 276.1362, gefunden 276.1363

Spektroskopische Daten für (-)-**266**:

$[\alpha]_D^{20} = -35.6^\circ$ (*c* = 0.7, CHCl₃)

Smp.: 98°C

¹H-NMR: δ_H = 7.32 (m, 5H, ArH), 5.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.34 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.23 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, *J* = 11.4, 5.1 Hz, 1H, H-3), 2.84 (dd, *J* = 18.5, 8.1 Hz, 1H, H-6), 2.62 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H-6), 2.59 (m, 1H, H-2), 2.37 (m, 1H, H-4), 1.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8), 0.99 (*J* = 6.9 Hz, 3H, H-9)

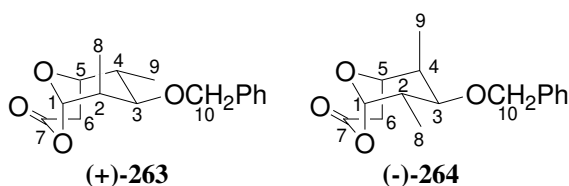
¹³C-NMR: δ_C = 166.4 (CO), 137.7 (ArC), 128.4 (ArC), 127.8 (ArC), 127.7 (ArC), 103.6 (CH(OR)₂), 74.2 (OCHR₂), 72.5(OCHR₂), 70.6 (OCH₂Ph), 36.1 (CH), 33.9 (CH), 30.1 (CH₂), 13.7 (CH₃), 9.9 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3066, 2977, 2940, 2921, 2874, 1952, 1735, 1497, 1455, 1396, 1374, 1303, 1266, 1241, 1126, 1088, 1045, 1027, 996, 980, 954, 906, 825, 631, 564

MS (RT): *m/z* (EI) = 276 (M⁺, 1.1), 233 (1.6), 214 (2.5), 185 (100), 167 (2.2), 148 (16.0), 130 (24.3), 105 (47.2)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 276.1362, gefunden 276.1361

(1R,5R,6R,7R,8R)-7-Benzyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (+)-263
(1R,5R,6S,7R,8S)-7-Benzyloxy-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-264



Zu den diastereomeren Ketonen **263B** und **264B** (950 mg, 3.65 mmol) in DCM (50 ml) werden *m*-CPBA (70%ig, 1.35 g, 5.48 mmol) und NaHCO₃ (921 mg, 11.0 mmol) gegeben. Nach 15 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (80 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (4 × 30 ml) gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden die säulenchromatographisch trennbaren diastereomeren Lactone **(+)-263** und **(-)-264** in einer Gesamtausbeute von 83% erhalten. Lacton **(+)-263** wird in 39% Ausbeute (392 mg, 1.42 mmol) mit einem e. e. von 96% isoliert, Lacton **(-)-264** in 44% (443 mg, 1.61 mmol) mit einem e. e. von 89%.

Spektroskopische Daten für **(+)-263**:

$[\alpha]_D^{20} = +37.7^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

Smp.: 108°C

¹H-NMR: δ_H = 7.32 (m, 5H, ArH), 5.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1), 4.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.34 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-10), 4.23 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, *J* = 11.4, 5.1 Hz, 1H, H-3), 2.84 (dd, *J* = 18.5, 8.2 Hz, 1H, H-6), 2.62 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H-6), 2.59 (m, 1H, H-2), 2.37 (m, 1H, H-4), 1.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8), 0.99 (*J* = 6.9 Hz, 3H, H-9)

¹³C-NMR: δ_C = 166.4 (CO), 137.7 (ArC), 128.4 (ArC), 127.8 (ArC), 127.7 (ArC), 103.6 (CH(OR)₂), 74.2 (OCHR₂), 72.5 (OCHR₂), 70.6 (OCH₂Ph), 36.1 (CH), 33.9 (CH), 30.1 (CH₂), 13.7 (CH₃), 9.9 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3067, 2977, 2921, 2873, 1497, 1455, 1396, 1375, 1358, 1303, 1269, 1241, 1126, 1088, 1045, 1027, 996, 980, 952, 926, 825, 631, 563

MS (80°C): m/z (EI) = 276 (M⁺, 0.7), 219 (0.7), 185 (100), 167 (1.0), 148 (1.6), 130 (21.9), 108 (6.3)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₄ (M⁺) 276.1362, gefunden 276.1361

Spektroskopische Daten für **(-)-264**:

$[\alpha]_D^{20} = -112.1^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃)

¹H-NMR: δ_H = 7.32 (m, 5H, ArH), 4.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 4.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 4.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.08 (dd, *J* = 18.5, 8.7 Hz, 1H, H-6), 2.44 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H, H-6), 2.19 (m, 2H, H-2, H-4), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, H-8)

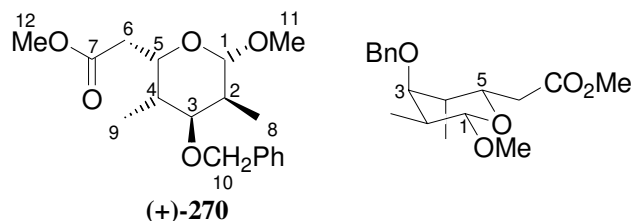
¹³C-NMR: δ_C = 166.4 (CO), 137.7 (ArC), 128.5 (ArC), 128.3 (ArC), 127.7 (ArC), 102.6 (CH(OR)₂), 74.1 (OCHR), 73.5 (OCHR), 70.8 (OCH₂Ph), 36.7 (CH), 36.4 (CH), 35.1 (CH₂), 12.8 (CH₃), 11.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3066, 2975, 2939, 2882, 1736, 1603, 1585, 1497, 1455, 1394, 1376, 1361, 1330, 1272, 1237, 1170, 1102, 1059, 1022, 984, 970, 949, 906, 841, 807, 633, 585, 565, 533

MS (90°C): m/z (EI) = 276 (M^+ , 1.8), 185 (100), 156 (16.1), 130 (65.0), 105 (44.7)

HRMS: berechnet für $C_{16}H_{20}O_4$ (M^+) 276.1362, gefunden 276.1361

((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-Benzylloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **270**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-**266** (170 mg, 0.616 mmol) in Methanol (6.5 ml) wird konz. H_2SO_4 (6 Tropfen) gegeben. Nach 15 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (30 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung (15 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (+)-**270** und das entsprechende α -Anomer als trennbares Anomerengemisch ($\beta:\alpha = 4:1$) isoliert. Es werden zwei farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 99% (199 mg, 0.617 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -*cis*-Anomer:

$[\alpha]_D^{20} = +65.9^\circ$ ($c = 1.5$, $CHCl_3$)

1H -NMR: $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.65 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (ddd, $J = 8.9, 5.3, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 4.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 3.69 (s, 3H, H-12), 3.44 (s, 3H, H-11), 3.38 (dd, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 2.65 (dd, $J = 15.4, 8.9$ Hz, 1H, H-6), 2.39 (dd, $J = 15.4, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 1.98 (m, 1H, H-2), 1.75 (m, 1H, H-4), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)

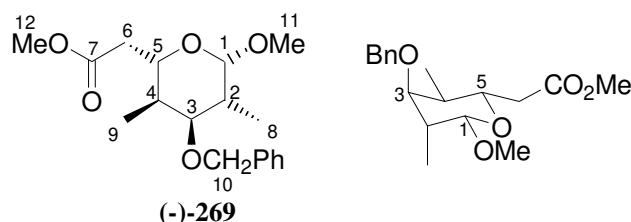
^{13}C -NMR: $\delta_C = 171.8$ (CO), 138.6 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.5 (ArCH), 104.6 ($CH(OR)_2$), 83.1 (OCHR), 71.6 (OCH_2Ph), 69.2 (OCHR), 56.5 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 37.4 (CH_2), 35.3 (CH), 33.7 (CH), 12.2 (CH_3), 10.7 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3066, 2999, 2954, 2935, 2881, 1735, 1604, 1496, 1454, 1439, 1384, 1351, 1332, 1313, 1288, 1255, 1198, 1173, 1139, 1086, 1059, 1027, 984, 937, 907, 606

MS (RT): m/z (EI) = 322 (M^+ , 2.1), 291 (1.7), 272 (1.7), 184 (11.1), 165 (1.0), 148 (11.0), 131 (1.9), 111 (7.7), 91 (100), 69 (7.2)

HRMS: berechnet für $C_{18}H_{26}O_5$ (M^+) 322.1780, gefunden 322.1783

((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Benzylloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **269**



Zu einer Lösung von Lacton (+)-**265** (353 mg, 1.28 mmol) in Methanol (13 ml) wird konz. H₂SO₄ (13 Tropfen) gegeben. Nach 15 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (50 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (25 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (-)-**269** und das entsprechende α -Anomer als trennbares Anomerengemisch (β : α = 3:2) isoliert. Es werden zwei farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 93% (383 mg, 1.19 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -*cis*-Anomer:

$$[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ \quad (c = 1.1, \text{CHCl}_3)$$

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.04 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (s, 3H, H-12), 3.42 (s, 3H, H-11), 3.35 (dd, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 2.59 (dd, $J = 15.1, 3.5$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, $J = 15.1, 9.9$ Hz, 1H, H-6), 2.22 (m, 1H, H-2), 1.79 (m, 1H, H-4), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

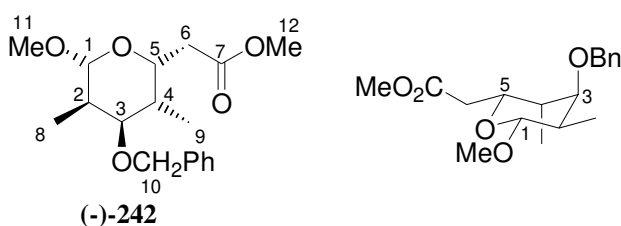
¹³C-NMR $\delta_{\text{C}} = 172.0$ (CO), 138.6 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 101.1 (CH(OR)₂), 82.9 (OCHR), 73.3 (OCHR), 71.6 (OCH₂Ph), 56.3 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 38.7 (CH₂), 35.7 (CH), 34.5 (CH), 13.1 (CH₃), 9.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3089, 3066, 2972, 2937, 2880, 1736, 1455, 1439, 1389, 1352, 1151, 1108, 1051, 1108, 1051, 989, 879, 602

MS (RT): m/z (EI) = 322 (M⁺, 2.3), 291 (3.2), 233 (1.1), 199 (5.3), 171 (1.3), 148 (7.6), 131 (1.6), 111 (8.3), 91 (100)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1780

**((2R,3R,4R,5R)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester **242****



Zu einer Lösung von Lacton (+)-**263** (198 mg, 0.717 mmol) in Methanol (7 ml) wird konz. H₂SO₄ (7 Tropfen) gegeben. Nach 16 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (30 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (15 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (-)-**242** und das entsprechende α -Anomer als trennbares Anomerengemisch (β : α = 4:1) isoliert. Es werden zwei farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 90% (208 mg, 0.646 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -*cis*-Anomer:

$$[\alpha]_D^{20} = -69.7^\circ \quad (c = 1.3, \text{CHCl}_3)$$

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.65 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (ddd, $J = 8.9, 5.3, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 4.37 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-10), 4.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 3.69 (s, 3H, H-12), 3.44 (s, 3H, H-11), 3.38 (dd, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3),

2.65 (dd, $J = 15.4, 8.9$ Hz, 1H, H-6), 2.39 (dd, $J = 15.4, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 1.98 (m, 1H, H-2), 1.75 (m, 1H, H-4), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-9)

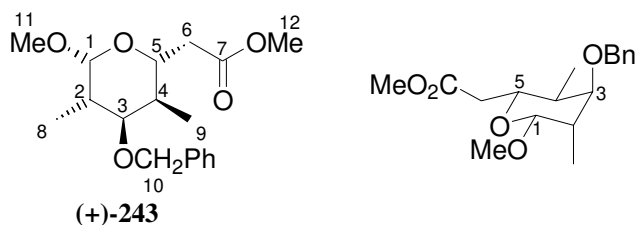
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 171.8$ (CO), 138.6 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.5 (ArCH), 104.6 (CH(OR)₂), 83.1 (OCHR), 71.6 (OCH₂Ph), 69.2 (OCHR), 56.5 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 37.4 (CH₂), 35.3 (CH), 33.7 (CH), 12.2 (CH₃), 10.7 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3089, 2999, 2937, 2881, 1735, 1497, 1454, 1439, 1385, 1351, 1313, 1288, 1265, 1198, 1172, 1140, 1059, 1027, 589

MS (RT): m/z (EI) = 322 (M⁺, 2.6), 291 (1.5), 272 (1.6), 184 (10.2), 148 (9.4), 131 (1.7), 111 (6.4), 91 (100), 69 (5.0)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1780

**((2R,3S,4R,5S)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester 243**



Zu einer Lösung von Lacton (-)-**264** (250 mg, 0.906 mmol) in Methanol (9 ml) wird konz. H₂SO₄ (9 Tropfen) gegeben. Nach 16 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (40 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (20 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (+)-**243** und das entsprechende α -Anomer als trennbares Anomerengemisch (β : α = 3:2) isoliert. Es werden ein farbloses Öl und ein weißer kristalliner Feststoff in einer Gesamtausbeute von 99% (289 mg, 0.897 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das β -*cis*-Anomer:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.1^{\circ}$ ($c = 1.4$, CHCl₃)

Smp.: 55°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.04 (ddd, $J = 9.9, 9.9, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (s, 3H, H-12), 3.42 (s, 3H, H-11), 3.35 (dd, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 2.59 (dd, $J = 15.1, 3.5$ Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, $J = 15.1, 9.9$ Hz, 1H, H-6), 2.22 (m, 1H, H-2), 1.79 (m, 1H, H-4), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

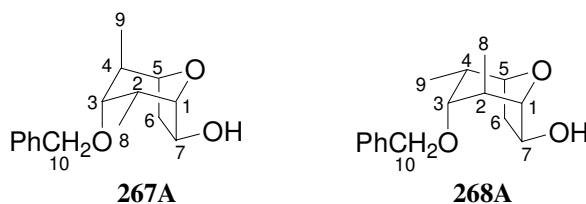
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.0$ (CO), 138.6 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 101.1 (CH(OR)₂), 82.9 (OCHR), 73.3 (OCHR), 71.6 (OCH₂Ph), 56.3 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 38.7 (CH₂), 35.7 (CH), 34.5 (CH), 13.1 (CH₃), 9.8 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3089, 2999, 2971, 2936, 2882, 2844, 1736, 1496, 1454, 1439, 1390, 1351, 1315, 1265, 1146, 1107, 1050, 1027, 992, 966, 601

MS (90°C): m/z (EI) = 322 (M⁺, 3.1), 291 (2.1), 199 (4.5), 171 (1.1), 148 (7.7), 131 (1.4), 111 (5.7), 91 (100), 72 (5.2)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1780

(1S,2R,3R,4R,5S,6R)-3-Benzyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 267A
(1S,2S,3R,4S,5S,6R)-3-Benzyloxy-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol 268A



Zu einer Lösung von (–)- α -Pinen (2.36 g, 17.3 mmol) in THF (2.4 ml) wird vorsichtig $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (588 mg, 7.74 mmol) getropft. Nach 5 min wird mit dem Rühren aufgehört. Nach 18 h wird die Mutterlauge über den entstandenen farblosen Kristallen mit einer Spritze vorsichtig abgezogen. Es wird abs. Diethylether (1.5 ml) hinzugefügt und wieder mittels Spritze abgezogen. Die Kristalle werden mit einem Glasstab im Stickstoffgegenstrom vorsichtig zerstoßen, nochmals mit abs. Diethylether (1.5 ml) gespült und im Vakuum getrocknet.

Zu (+)-(Ipc) $_2$ BH wird bei -78°C eine Lösung von Benzylether *rac*-**118** (940 mg, 3.87 mmol) in THF (4.3 ml) getropft. Nach 5 h wird die Reaktion auf -25°C erwärmt und 4 d bei ca. -25°C , dann 3 d bei ca. -10°C aufbewahrt. Die Mischung wird mit MTBE (20 ml) verdünnt. Es wird vorsichtig mit 3N wässriger NaOH (9.7 ml, 29.0 mmol) und dann mit H_2O_2 (35%ige wässrige Lösung, 2.56 ml, 29.0 mmol) versetzt. Die Mischung beginnt zu rückflussieren. Nach etwa 2 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 2N wässriger HCl (15 ml, 30 mmol) angesäuert und die wässrige Phase mit MTBE (8 \times 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1, dann 1:1) werden die säulenchromatographisch nicht trennbaren diastereomeren Alkohole **267A** und **268A** als farbloses Öl in 82% Ausbeute (832 mg, 3.18 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.29$ (m, 10H, ArH), 4.67 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.56 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.28 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-10), 4.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 4.14 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 1H, H-7) 3.86 (s, 1H, H-1), 3.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 3.14 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 3.11 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 2.83 (dd, $J = 13.4, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.73 (dd, $J = 13.1, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.15 (m, 2H, H-2 $_{\text{ax}}$, H-4 $_{\text{ax}}$), 2.04 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4 $_{\text{eq}}$), 1.86 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4 $_{\text{eq}}$), 1.75 (ddd, $J = 13.1, 8.1, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 1.52 (ddd, $J = 13.4, 7.9, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 1.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH $_3$) $_{\text{ax}}$), 1.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH $_3$) $_{\text{ax}}$), 0.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH $_3$) $_{\text{eq}}$), 0.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH $_3$) $_{\text{eq}}$)

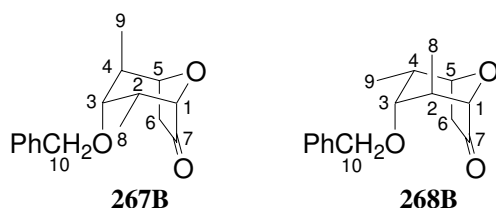
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 138.7$ (ArC), 138.7 (ArC), 128.3 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.1 (ArCH), 87.5 (OCHR $_2$), 87.0 (OCHR $_2$), 80.8 (OCHR $_2$), 80.7 (OCHR $_2$), 79.6 (OCHR $_2$), 78.9 (OCHR $_2$), 75.7 (OCHR $_2$), 71.8 (OCH $_2$ Ph), 71.6 (OCHR $_2$), 71.5 (OCH $_2$ Ph), 41.8 (CH $_2$), 37.2 (CH $_2$), 35.9 (CH), 34.5 (CH), 34.3 (CH), 34.2 (CH), 17.3 (CH $_3$), 17.3 (CH $_3$), 13.1 (CH $_3$), 13.0 (CH $_3$)

IR: ν (cm $^{-1}$) = 3675, 3595, 3427, 3089, 3066, 2999, 2962, 2906, 2876, 1602, 1496, 1454, 1397, 1379, 1341, 1265, 1174, 1096, 1069, 1043, 1029, 964, 886, 823, 596

MS (90 $^\circ\text{C}$): m/z (EI) = 262 (M^+ , 2.2), 244 (2.4), 218 (1.3), 207 (1.8), 193 (100), 171 (50.1), 155 (1.1), 138 (33.6), 126 (30.2), 114 (50.5)

HRMS: berechnet für C $_{16}$ H $_{22}$ O $_3$ (M^+) 262.1569, gefunden 262.1567

(1S,2R,3R,4R,5S)-3-Benzyl-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 267B
(1S,2S,3R,4S,5S)-3-Benzyl-2,4-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on 268B



Zu einer Suspension von PCC (1.31 g, 6.07 mmol), Molsieb (4Å, pulv., 3.03 g) und Natriumacetat (sicc., 996 mg, 12.1 mmol) in DCM (16 ml) wird nach 10 min eine Lösung der diastereomeren Alkohole **267A** und **268A** (795 mg, 3.03 mmol) in DCM (4 ml) getropft. Nach 1 h wird die Mischung durch Watte filtriert, mit Silicagel (8 g) versetzt und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (MTBE) ergibt die diastereomeren Ketone **267B** und **268B** als farbloses Öl in 99% Ausbeute (780 mg, 3.00 mmol).

¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.25$ (m, 10H, ArH), 4.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-10), 4.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (m, 2H, H-1, H-1), 4.40 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-10), 4.14 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-10), 3.73 (s, 1H, H-3), 3.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-3), 3.32 (m, 1H, H-5), 3.26 (m, 1H, H-5), 2.72 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-6), 2.53 (ddd, $J = 17.9, 8.2, 1.4$ Hz, 1H, H-6), 2.40 (m, 3H, H-2_{ax}, H-4_{ax}, H-6), 2.32 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4_{eq}), 2.10 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2/4_{eq}), 1.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{ax}), 1.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, (CH₃)_{ax}), 1.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, (CH₃)_{eq}), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, (CH₃)_{eq})

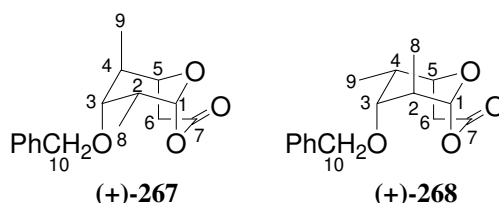
¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 215.0$ (CO), 213.3 (CO), 138.2 (ArC), 138.0 (ArC), 128.3 (ArCH), 128.2 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 126.9 (ArCH), 80.5 (CHOR), 80.2 (CHOR), 79.4 (CHOR), 79.3 (CHOR), 78.6 (CHOR), 78.0 (CHOR), 71.5 (OCH₂Ph), 71.1 (OCH₂Ph), 42.1 (CH₂), 38.8 (CH₂), 36.5 (CH), 35.5 (CH), 35.0 (CH), 33.7 (CH), 16.5 (CH₃), 15.5 (CH₃), 13.2 (CH₃), 12.1 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3066, 2966, 2935, 2878, 1754, 1496, 1454, 1403, 1380, 1321, 1272, 1239, 1169, 1094, 1068, 1028, 997, 951, 883, 837, 610, 553

MS (RT): 260 (M⁺, 3.6), 169 (63.88), 151 (3.0), 123 (6.7), 109 (11.0), 91 (100), 81 (3.4), 65 (7.1)

HRMS: berechnet für C₁₆H₂₀O₃ (M⁺) 260.1412, gefunden 260.1411

(1S,5S,6R,7R,8R)-7-Benzyl-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (+)-267
(1S,5S,6S,7R,8S)-7-Benzyl-6,8-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (+)-268



Zu den diastereomeren Ketonen **267B** und **268B** (738 mg, 2.84 mmol) in DCM (40 ml) werden *m*-CPBA (70%ig, 1.05 g, 4.26 mmol) und NaHCO₃ (716 mg, 8.52 mmol) gegeben. Nach 9 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (50 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (4 × 25 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit MTBE (5 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden

getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden die säulenchromatographisch trennbaren diastereomeren Lactone **(+)-267** und **(+)-268** in einer Gesamtausbeute von 82% erhalten. Lacton **(+)-267** wird in 45% Ausbeute (352 mg, 1.28 mmol) mit einem e. e. von 96% isoliert, Lacton **(+)-268** in 37% (287 mg, 1.04 mmol) mit einem e. e. von 95%.

Spektroskopische Daten für Lacton **(+)-267**:

$[\alpha]_D^{20} = +43.1^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

Smp.: 96°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 5.41 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 3.36 (dd, $J = 2.4, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 2.96 (dd, $J = 17.8, 8.6$ Hz, 1H, H-6), 2.54 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H-6), 2.16 (m, 2H, H-2, H-4), 1.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-9), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 166.3$ (CO), 137.5 (ArC), 128.3 (ArC), 127.7 (ArC), 127.6 (ArC), 100.0 ($\text{CH}(\text{OR})_2$), 78.4 (CHOR), 72.1 (OCH_2Ph), 70.3 (CHOR), 35.8 (CH_2), 34.9 (CH), 33.7 (CH), 16.6 (CH_3), 12.8 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 3066, 2999, 2971, 2938, 2914, 2881, 1738, 1496, 1455, 1395, 1351, 1265, 1230, 1168, 1115, 1067, 1028, 981, 965, 881, 836, 596, 552, 535

MS (100°C): m/z (EI) = 276 (M^+ , 1.6), 258 (3.7), 230 (2.8), 187 (46.0), 158 (32.3), 139 (34.1), 121 (100), 106 (88.8)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (M^+) 276.1362, gefunden 276.1361

Strukturbestätigung: H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (400 MHz, CDCl_3)

Spektroskopische Daten für Lacton **(+)-268**:

$[\alpha]_D^{20} = +67.6^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 5.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1), 4.74 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-10), 4.11 (dt, $J = 4.4, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.37 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 2.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, H-6), 2.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2), 2.40 (ddq, $J = 7.1, 4.3, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 1.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 166.2$ (CO), 137.5 (ArC), 128.3 (ArC), 128.0 (ArC), 127.6 (ArC), 100.4 ($\text{CH}(\text{OR})_2$), 77.9 (CHOR), 70.7 (CHOR), 70.4 (OCH_2Ph), 33.4 (CH), 31.9 (CH), 31.5 (CH_2), 14.9 (CH_3), 13.5 (CH_3)

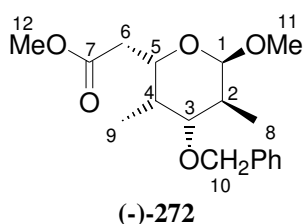
IR: ν (cm^{-1}) = 3066, 2974, 2940, 2881, 1740, 1496, 1454, 1398, 1349, 1290, 1264, 1230, 1175, 1104, 1071, 1037, 999, 980, 877, 829, 624, 589, 556

MS (80°C): m/z (EI) = 276 (M^+ , 1.0), 258 (1.2), 185 (8.1), 156 (52.9), 139 (44.0), 111 (21.5), 91 (100), 69 (16.5)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (M^+) 276.1362, gefunden 276.1362

Strukturbestätigung: H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (400 MHz, CDCl_3)

((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-Benzylloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **272**



Zu einer Lösung von Lacton (+)-**268** (312 mg, 1.13 mmol) in Methanol (11 ml) wird konz. H_2SO_4 (11 Tropfen) gegeben. Nach 13 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (40 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (20 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (-)-**272** und das entsprechende β -Anomer als trennbares Anomerengemisch ($\alpha:\beta = 5:1$) isoliert. Es werden zwei farblose Öle in einer Gesamtausbeute von 89% (324 mg, 1.01 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$$[\alpha]_D^{20} = -99.4^\circ \quad (c = 3.0, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.30$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.50 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.33 (ddd, $J = 9.8, 4.0, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-12), 3.60 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H, H-3), 3.31 (s, 3H, H-11), 2.63 (dd, $J = 15.3, 9.8$ Hz, H-6), 2.37 (dd, $J = 15.3, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.12 (m, 1H, H-4), 1.94 (m, 1H, H-2), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)

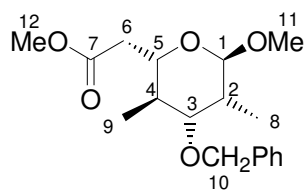
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 171.9$ (CO), 138.6 (ArC), 1283 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 102.3 ($\text{CH}(\text{OR})_2$), 78.7 (CHOR), 70.3 (OCH_2Ph), 66.7 (CHOR), 54.9 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 37.9 (CH_2), 34.7 (CH), 34.3 (CH), 12.7 (CH_3), 5.3 (CH_3)

IR: ν (cm^{-1}) = 2973, 2933, 1736, 1496, 1455, 1439, 1386, 1352, 1303, 1264, 1197, 1178, 1148, 1122, 1072, 1027, 990, 967, 931, 603, 523

MS (80°C): m/z (EI) = 322 (M^+ , 1.4), 291 (5.9), 253 (5.6), 233 (4.6), 200 (11.2), 183 (94.2), 148 (100), 131 (10.1), 114 (45.4)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (M^+) 322.1780, gefunden 322.1781

((2S,3R,4R,5R)-4-Benzyloxy-6-methoxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **271**



(-)-271

Zu einer Lösung von Lacton (+)-**267** (247 mg, 0.89 mmol) in Methanol (9 ml) wird konz. H_2SO_4 (9 Tropfen) gegeben. Nach 13 h wird die Reaktionsmischung mit MTBE (40 ml) versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung (20 ml) neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) werden Methylacetal (-)-**271** und das entsprechende β -Anomer als trennbares Anomerengemisch ($\alpha:\beta = 10:1$) isoliert. Es werden ein weißer kristalliner Feststoff und ein farbloses Öl in einer Gesamtausbeute von 90% (259 mg, 0.804 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$$[\alpha]_D^{20} = -63.5^\circ \quad (c = 1.3, \text{CHCl}_3)$$

Smp.: 61°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.31$ (m, 5H, ArH), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.57 (s, 1H, H-1),

4.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 3.88 (ddd, $J = 10.2, 10.2, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-12), 2.55 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 3.34 (s, 3H, H-11), 2.66 (dd, $J = 15.1, 2.7$ Hz, 1H, H-6), 2.43 (dd, $J = 15.1, 10.2$ Hz, 1H, H-6) 2.32 (m, 1H, H-2), 1.71 (m, 1H, H-4), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9)

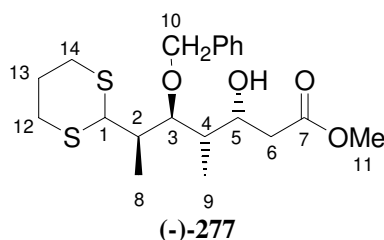
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.1$ (CO), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.5 (ArCH), 103.5 (CH(OR)₂), 78.4 (CHOR), 70.6 (CHOR), 70.4 (OCH₂Ph), 54.7 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 38.5 (CH₂), 35.5 (CH), 34.8 (CH), 13.3 (CH₃), 10.6 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3089, 2999, 2970, 2914, 1734, 1496, 1455, 1439, 1384, 1366, 1317, 1273, 1230, 1176, 1139, 1083, 1029, 1001, 964, 909, 874, 593, 537

MS (80°C): m/z (EI) = 322 (M⁺, 1.4), 292 (7.6), 263 (7.2), 233 (5.5), 216 (1.5), 199 (45.8), 171 (22.4), 148 (100), 119 (39.9), 105 (17.3)

HRMS: berechnet für C₁₈H₂₆O₅ (M⁺) 322.1780, gefunden 322.1780

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-Benzyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (-)-277



Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-**133** (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1.5 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propandithiol (34 mg, 0.31 mmol) und anschließend TMSOTf (69 mg, 0.31 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (-)-**277** als leicht gelbliches Öl in 84% Ausbeute (104 mg, 0.261 mmol) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.3^{\circ}$ (c = 1.3, CHCl₃)

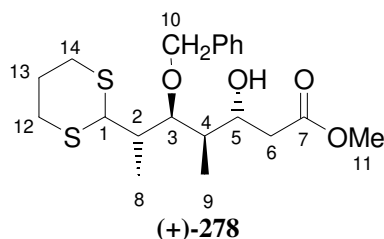
$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.44 (ddd, $J = 8.4, 5.3, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, H-11), 3.3 (bs, 1H, OH), 2.85 (m, 4H, H-12, H-14), 2.60 (dd, $J = 16.1, 8.5$ Hz, 1H, H-6), 2.39 (dd, $J = 16.1, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 2.22 (ddq, $J = 6.9, 6.1, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 2.10 (ddq, $J = 7.0, 5.5, 1.6$ Hz, 1H, H-4), 1.85 (m, 1H, H-13), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.9$ (CO), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 84.3 (HCOR), 75.7 (OH₂CAr), 67.0 (HCOR), 52.5 (HCSS), 51.6 (OCH₃), 41.1 (CH), 39.2 (CH), 39.1 (H₂CCO₂R), 30.9 (H₂CS), 30.6 (H₂CS), 26.2 (CH₂), 12.6 (CH₃), 10.7 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3495, 3066, 2980, 2904, 1951, 1732, 1496, 1455, 1438, 1424, 1382, 1348, 1277, 1177, 1086, 1028, 992, 949, 909, 604

MS (100°C): m/z (EI) = 398 (M⁺, 1.0), 367 (0.7), 324 (0.6), 307 (0.5), 290 (22.4), 262 (2.5), 233 (1.1), 216 (0.7), 197 (2.9), 176 (8.4), 159 (17.9), 141 (3.1), 119 (46.1), 91

(100), 73 (36.8)

HRMS: berechnet für C₂₀H₃₀O₄S₂ (M⁺) 398.1586, gefunden 398.1584**Strukturbestätigung:** H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (400 MHz, CDCl₃)**(3R,4R,5S,6S)-5-Benzylxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (+)-278**

Zu einer Lösung von Methylacetal (+)-123 (100 mg, 0.311 mmol) in Acetonitril (1.5 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propandithiol (34 mg, 0.31 mmol) und anschließend TMSOTf (69 mg, 0.31 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (+)-278 als leicht gelbliches Öl in 78% Ausbeute (97 mg, 0.24 mmol) erhalten.

[α]_D²⁰ = +24.4° (c = 1.4, CHCl₃)

¹H-NMR: δ_{H} = 7.36 (m, 5H, ArH), 4.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.80 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-1), 3.67 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H, H-3), 4.47 (bdd, J = 9.0, 8.3 Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.31 (bs, 1H, OH), 2.84 (m, 3H, H-12, H-14), 2.70 (dd, J = 16.5, 2.6 Hz, 1H, H-6), 2.64 (m, 1H, H-12), 2.39 (dd, J = 16.5, 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.10 (m, 2H, H-2, H-13), 1.81 (m, 1H, H-13), 1.69 (m, 1H, H-4), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-8), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-8)

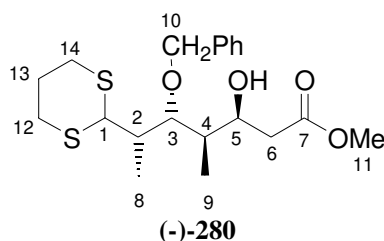
¹³C-NMR: δ_{C} = 173.8 (CO), 139.4 (ArC), 128.2 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 78.6 (HCOR), 74.6 (OH₂CAr), 69.5 (HCOR), 52.7 (HCSS), 51.7 (OCH₃), 42.0 (CH), 40.3 (CH), 39.2 (H₂CCO₂R), 31.7 (H₂CS), 30.5 (H₂CS), 26.3 (CH₂), 13.1 (CH₃), 9.4 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3541, 3065, 2978, 2902, 1722, 1496, 1454, 1439, 1383, 1342, 1277, 1176, 1134, 1087, 991, 948, 909, 877, 846, 599, 567

MS (100°C): m/z (EI) = 398 (M⁺, 2.5), 307 (1.9), 290 (24.8), 267 (2.0), 233 (2.3), 205 (1.1), 187 (10.5), 169 (4.0), 147 (29.7), 119 (41.7), 91 (100), 73 (40.3)

HRMS: berechnet für C₂₀H₃₀O₄S₂ (M⁺) 398.1586, gefunden 398.1584**Strukturbestätigung:** H,H-COSY, HMBC, HMQC-Spektren (400 MHz, CDCl₃)

(3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Benzylloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (-)-280



Zu einer Lösung von Methylacetal **272** (98 mg, 0.30 mmol) in Acetonitril (1.5 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propandithiol (33 mg, 0.30 mmol) und anschließend TMSOTf (68 mg, 0.31 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (4×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian **(-)-280** als leicht gelbliches Öl in 82% Ausbeute (99 mg, 0.25 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -24.4^{\circ}$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.44 (ddd, $J = 8.4, 5.3, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1), 3.80 (dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, H-11), 3.3 (bs, 1H, OH), 2.85 (m, 4H, H-12, H-14), 2.60 (dd, $J = 16.1, 8.5$ Hz, 1H, H-6), 2.39 (dd, $J = 16.1, 5.3$ Hz, 1H, H-6), 2.22 (ddq, $J = 6.9, 6.1, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 2.10 (ddq, $J = 7.0, 5.5, 1.6$ Hz, 1H, H-4), 1.85 (m, 1H, H-13), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

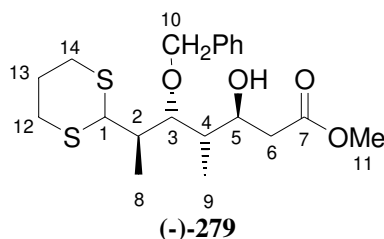
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.9$ (CO), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 84.3 (CHOR), 75.7 (OCH₂Ph), 67.0 (CHOR), 52.5 (CHSS), 51.6 (OCH₃), 41.1 (CH), 39.2 (CH), 39.1 (CH₂CO₂R), 30.9 (CH₂S), 30.6 (CH₂S), 26.2 (CH₂), 12.6 (CH₃), 10.7 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 3669, 3487, 3089, 3066, 2979, 2954, 2904, 1731, 1497, 1455, 1438, 1424, 1382, 1348, 1319, 1277, 1177, 1085, 1051, 1028, 992, 949, 909, 604

MS (100°C): m/z (EI) = 398 (M^+ , 1.5), 368 (1.3), 290 (27.7), 267 (2.5), 233 (1.8), 199 (2.4), 176 (12.3), 159 (25.8), 141 (4.7), 119 (64.8), 91 (100), 73 (8.8)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$ (M^+) 398.1586, gefunden 398.1588

(3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-Benzylloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester(-)-279



Zu einer Lösung von Methylacetal **271** (94 mg, 0.29 mmol) in Acetonitril (1.5 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propandithiol (31 mg, 0.29 mmol) und anschließend TMSOTf (64 mg, 0.29 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit

gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (1.5 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (-)-**279** als leicht gelbliches Öl in 85% Ausbeute (99 mg, 0.25 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -25.5^\circ$ (c = 1.9, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.36$ (m, 5H, ArH), 4.85 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 3.67 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H, H-3), 4.47 (bdd, $J = 9.0, 8.3$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.31 (bs, 1H, OH), 2.84 (m, 3H, H-12, H-14), 2.70 (dd, $J = 16.5, 2.6$ Hz, 1H, H-6), 2.64 (m, 1H, H-12), 2.39 (dd, $J = 16.5, 9.2$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (m, 2H, H-2, H-13), 1.81 (m, 1H, H-13), 1.69 (m, 1H, H-4), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

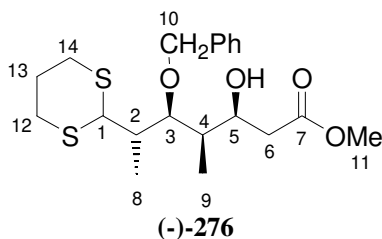
¹³C-NMR: $\delta_C = 173.8$ (CO), 139.4 (ArC), 128.2 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 78.6 (CHOR), 74.6 (OCH₂Ph), 69.5 (CHOR), 52.7 (CHSS), 51.7 (OCH₃), 42.0 (CH), 40.3 (CH), 39.2 (CH₂CO₂R), 31.7 (CH₂S), 30.5 (CH₂S), 26.3 (CH₂), 13.1 (CH₃), 9.4 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3524, 3065, 2978, 2903, 1723, 1496, 1454, 1439, 1423, 1383, 1344, 1277, 1198, 1176, 1134, 1068, 992, 950, 909, 877, 844, 513

MS (110°C): m/z (EI) = 398 (M⁺, 2.7), 307 (1.8), 290 (23.2), 267 (1.9), 233 (2.3), 204 (1.3), 187 (10.1), 169 (4.0), 147 (28.7), 119 (41.3), 91 (100), 73 (60.3)

HRMS: berechnet für C₂₀H₃₀O₄S₂ (M⁺) 398.1586, gefunden 398.1582

(3S,4R,5S,6S)-5-Benzylxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (-)-276



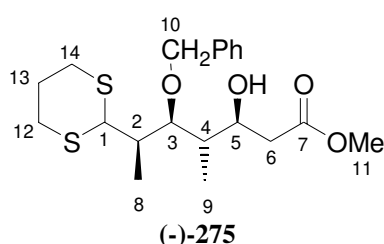
Zu einer Lösung von Methylacetal **270** (50 mg, 0.16 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propanedithiol (16 mg, 0.16 mmol) und anschließend TMSOTf (34 mg, 0.16 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (1 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (-)-**276** als leicht gelbliches Öl in 83% Ausbeute (51 mg, 0.13 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ (c = 1.5, CHCl₃)

¹H-NMR: $\delta_H = 7.35$ (m, 5H, ArH), 4.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.46 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-1), 4.22 (m, 1H, H-5), 3.75 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.14 (bs, 1H, OH), 2.85 (m, 3H, H-12, H-14), 2.72 (m, 1H, H-12 oder H-14), 2.54 (m, 2H, H-6), 2.19 (m, 1H, H-2), 2.08 (m, 1H, H-13), 1.83 (m, 2H, H-4, H-13), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

- ¹³C-NMR:** $\delta_c = 172.8$ (CO), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.4 (ArCH), 83.1 (CHOR), 74.2 (OCH₂Ph), 71.3 (CHOR), 52.1 (CHSS), 51.7 (OCH₃), 42.0 (CH), 39.5 (CH₂CO₂R), 39.1 (CH), 31.6 (CH₂S), 30.5(CH₂S), 26.2 (CH₂), 13.1 (CH₃), 7.3 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3525, 2980, 2954, 2903, 1731, 1496, 1455, 1438, 1423, 1385, 1356, 1339, 1277, 1198, 1175, 1089, 1055, 1026, 991, 909, 840, 601
- MS (120°C):** m/z (EI) = 398 (M⁺, 1.7), 368 (1.3), 308 (1.3), 291 (23.4), 268 (1.6), 233 (2.1), 183 (15.2), 147 (26.9), 119 (44.2), 91 (100), 73 (6.0)
- HRMS:** berechnet für C₂₀H₃₀O₄S₂ (M⁺) 398.1586, gefunden 398.1585

(3S,4S,5S,6R)-5-Benzoyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (-)-275

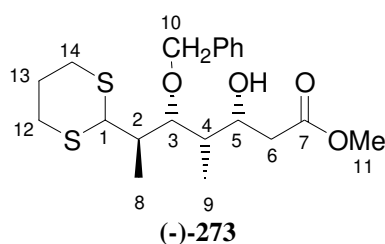


Zu einer Lösung von Methylacetal **269** (50 mg, 0.16 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propandithiol (16 mg, 0.16 mmol) und anschließend TMSOTf (34 mg, 0.16 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (-)-**275** als leicht gelbliches Öl in 75% Ausbeute (46 mg, 0.12 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -2.4^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

- ¹H-NMR:** $\delta_H = 7.36$ (m, 5H, ArH), 4.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.18 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 4.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 3.84 (dd, $J = 6.8, 3.1$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.54 (bs, 1H, OH), 2.84 (m, 4H, H-12, H-14), 2.60 (dd, $J = 15.7, 2.8$ Hz, 1H, H-6), 2.44 (dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (m, 2H, H-13), 2.01 (m, 1H, H-2), 1.85 (m, 1H, H-4), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)
- ¹³C-NMR:** $\delta_c = 173.3$ (CO), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 82.3 (CHOR), 74.3 (OCH₂Ph), 69.7 (CHOR), 52.9 (CHSS), 51.7 (OCH₃), 41.6 (CH), 40.9 (CH), 38.6 (CH₂CO₂R), 30.7 (CH₂S), 30.5(CH₂S), 26.0 (CH₂), 13.0 (CH₃), 12.3 (CH₃)
- IR:** ν (cm⁻¹) = 3678, 3501, 2982, 2954, 2904, 2435, 1731, 1602, 1496, 1454, 1438, 1354, 1277, 1175, 1095, 1048, 1028, 931, 909, 835, 629
- MS (120°C):** m/z (EI) = 398 (M⁺, 3.1), 368 (2.4), 308 (2.0), 291 (54.4), 268 (4.3), 233 (4.3), 215 (2.5), 187 (22.6), 159 (49.8), 141 (9.3), 119 (100)
- HRMS:** berechnet für C₂₃H₂₆O₄S (M⁺) 398.1586, gefunden 398.1585

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-5-Benzoyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (-)-273



Zu einer Lösung von Methylacetal **242** (50 mg, 0.16 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propanedithiol (16 mg, 0.16 mmol) und anschließend TMSOTf (34 mg, 0.16 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (-)-**273** als leicht gelbliches Öl in 87% Ausbeute (54 mg, 0.14 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +4.9^{\circ}$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.35$ (m, 5H, ArH), 4.82 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.46 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-1), 4.22 (m, 1H, H-5), 3.75 (dd, $J = 9.3$, 2.4 Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.14 (bs, 1H, OH), 2.85 (m, 3H, H-12, H-14), 2.72 (m, 1H, H-12 oder H-14), 2.54 (m, 2H, H-6), 2.19 (m, 1H, H-2), 2.08 (m, 1H, H-13), 1.83 (m, 2H, H-4, H-13), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8)

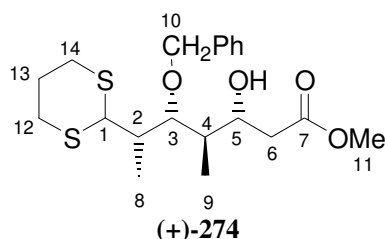
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.8$ (CO), 138.3 (ArC), 128.4 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.4 (ArCH), 83.1 (CHOR), 74.2 (OCH₂Ph), 71.3 (CHOR), 52.1 (CHSS), 51.7 (OCH₃), 42.0 (CH), 39.5 (CH₂CO₂R), 39.1 (CH), 31.6 (CH₂S), 30.5 (CH₂S), 26.2 (CH₂), 13.1 (CH₃), 7.3 (CH₃)

IR: ν (cm^{-1}) = 3525, 3066, 2980, 2954, 2902, 1731, 1603, 1455, 1438, 1423, 1385, 1339, 1277, 1198, 1175, 1090, 1054, 1026, 990, 909, 882, 601

MS (120°C): m/z (EI) = 398 (M^+ , 3.8), 368 (3.1), 350 (1.4), 325 (1.3), 308 (3.6), 291 (52.7), 268 (3.5), 240 (2.8), 217 (8.6), 198 (3.4), 176 (23.0), 159 (57.4), 147 (69.8), 119 (100)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$ (M^+) 398.1586, gefunden 398.1581

(3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Benzoyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-3-hydroxy-4-methylheptansäuremethylester (+)-274



Zu einer Lösung von Methylacetal **243** (50 mg, 0.16 mmol) in Acetonitril (1 ml) bei -40°C wird zunächst 1,3-Propanedithiol (16 mg, 0.16 mmol) und anschließend TMSOTf (34 mg,

0.16 mmol) getropft. Die Mischung wird nun langsam auf -10°C erwärmt und nach 1 h mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wird das Dithian (+)-**274** als leicht gelbliches Öl in 73% Ausbeute (45 mg, 0.11 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +2.1^{\circ}$ ($c = 1.4$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.36$ (m, 5H, ArH), 4.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.18 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 4.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-1), 3.84 (dd, $J = 6.8, 3.1$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.54 (bs, 1H, OH), 2.84 (m, 4H, H-12, H-14), 2.60 (dd, $J = 15.7, 2.8$ Hz, 1H, H-6), 2.44 (dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (m, 2H, H-13), 2.01 (m, 1H, H-2), 1.85 (m, 1H, H-4), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 173.3$ (CO), 138.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 82.3 (CHOR), 74.3 (OCH₂Ph), 69.7 (CHOR), 52.9 (CHSS), 51.7 (OCH₃), 41.6 (CH), 40.9 (CH), 38.6 (CH₂CO₂R), 30.7 (CH₂S), 30.5 (CH₂S), 26.0 (CH₂), 13.0 (CH₃), 12.3 (CH₃)

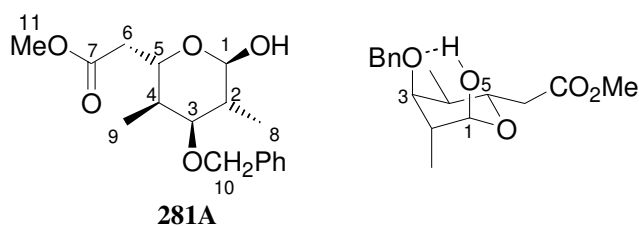
IR: ν (cm^{-1}) = 3495, 3066, 2982, 2903, 1730, 1496, 1454, 1438, 1424, 1382, 1337, 1277, 1232, 1176, 1109, 1047, 1027, 986, 953, 910, 882, 605

MS (120°C): m/z (EI) = 398 (M^+ , 2.4), 368 (1.9), 325 (1.2), 308 (1.3), 291 (47.0), 268 (3.7), 291 (47.0), 268 (3.7), 233 (3.4), 216 (1.7), 188 (18.0), 159 (43.1), 141 (8.0), 119 (100)

HRMS: berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$ (M^+) 398.1586, gefunden 398.1586

10.9 Versuche zu Kapitel 8.1

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-(4-Benzyloxy-6-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **281A**



Eine Lösung von Methylacetal **269** (250 mg, 0.776 mmol) in Essigsäure (8 ml) und Wasser (4 ml) wird für 87 h auf $45-50^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließend wird mit MTBE (50 ml) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, bis alle Säure neutralisiert ist. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit MTBE (6×50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wird Lactol **281A** als farbloses Öl in 80% Ausbeute (191 mg, 0.620 mmol) erhalten, α : β -Anomer = 6:1.

Spektroskopische Daten für das α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 5.35 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-1), 4.86 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, OH), 4.73 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.28 (ddd, $J = 10.8, 8.3, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H, H-11), 3.45 (dd, $J = 4.1, 2.6$ Hz, 1H, H-3), 2.66 (dd, $J = 14.8, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 2.44 (dd, $J = 14.8,$

8.4 Hz, 1H, H-6) 2.29 (m, 1H, H-2), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9)

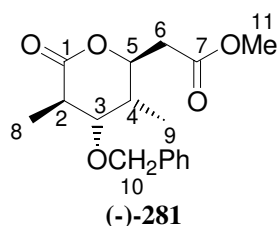
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 171.8$ (CO), 137.1 (ArC), 128.5 (ArCH), 128.1 (ArCH), 127.5 (ArCH), 96.4 (CHOH), 82.5 (OCHR₂), 72.8 (OCH₂Ph), 66.5 (OCHR₂), 51.7 (OCH₃), 38.4 (CH₂), 35.5 (CH), 33.1 (CH), 14.8 (CH₃), 13.9 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3453, 2970, 2881, 1738, 1498, 1455, 1438, 1354, 1329, 1276, 1197, 1159, 1093, 1054, 984, 852, 736, 701, 635, 590

MS (100°C): m/z (EI) = 308 (M⁺, 7.7), 291 (7.3), 259 (5.9), 218 (15.4), 199 (13.9), 182 (4.8), 154 (100), 127 (4.7), 109 (40.6)

HRMS: berechnet für C₁₇H₂₄O₅ (M⁺) 308.1624, gefunden 308.1622

**(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-(4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-oxotetrahydropyran-2-yl)-
essigsäuremethylester (-)-281**



Zu *N*-Methylmorpholino-*N*-oxid (46 mg, 0.54 mmol) und aktivierten Molekularsieben (3Å) wird bei RT zunächst eine Lösung von Lactol **281A** (96 mg, 0.36 mmol) in DCM (2 ml) und dann TPAP (6 mg, 0.02 mmol) gegeben. Nach 6 h wird die Mischung durch eine kurze Silicagel-Säule (MTBE) filtriert und im Vakuum konzentriert. Es wird Lacton **(-)-281** als weißer kristalliner Feststoff in 94% Ausbeute (90 mg, 0.29 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -44.7^\circ$ ($c = 1.6$, CHCl₃)

Smp.: 100°C

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.81 (ddd, $J = 10.1, 7.5, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-10), 3.70 (s, 3H, H-11), 3.41 (dd, $J = 3.1, 3.1$ Hz, 1H, H-3), 2.93 (dq, $J = 7.5, 3.1$ Hz, 1H, H-2), 2.73 (dd, $J = 16.1, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 2.58 (dd, $J = 16.1, 7.5$ Hz, 1H, H-6), 2.21 (ddq, $J = 10.1, 6.8, 3.1$ Hz, 1H, H-4), 1.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9)

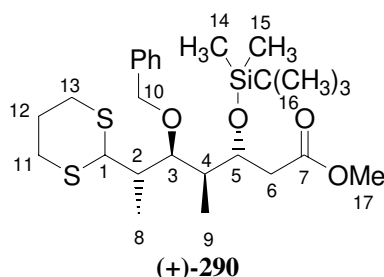
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 172.9$ (CO), 170.2 (CO), 137.5 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.8 (ArCH), 127.7 (ArCH), 79.8 (OCHR₂), 77.5 (OCHR₂), 71.6 (OCH₂Ph), 51.8 (OCH₃), 39.4 (CH), 38.0 (CH₂), 32.7 (CH), 16.1 (CH₃), 13.1 (CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 2940, 2081, 1731, 1606, 1534, 1497, 1454, 1437, 1383, 1350, 1253, 1218, 1194, 1155, 1092, 1054, 1027, 995, 911, 868, 842, 795, 736, 699

MS (100°C): m/z (EI) = 306 (M⁺, 8.9), 276 (1.8), 259 (3.3), 234 (17.7), 215 (41.8), 197 (18.6), 172 (12.3), 154 (100), 125 (31.4), 106 (30.6)

HRMS: berechnet für C₁₇H₂₂O₅ (M⁺) 306.1467, gefunden 306.1467

10.10 Versuche zu Kapitel 8.2

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-Benzoyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-6-[1,3]dithian-2-yl-4-methylheptansäuremethylester (+)-290

Zu einer Lösung von Alkohol (+)-278 (1.20 g, 3.02 mmol) in DCM (30 ml) werden bei RT 2,6-Lutidin (970 mg, 9.05 mmol) gegeben. Anschließend wird TBDMSOTf (1.20 g, 4.53 mmol) zugetropft. Nach 5 h wird H₂O (20 ml) zu der Mischung gegeben. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird das Dithian (+)-290 als farbloses Öl in 89% Ausbeute (1.38 g, 2.69 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +5.1^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃)

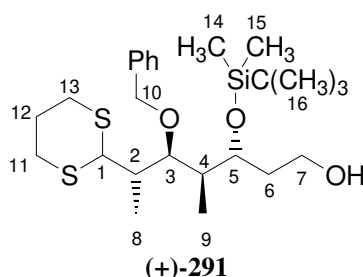
¹H-NMR: δ_H = 7.32 (m, 5H, ArH), 4.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-10), 4.63 (d, *J* = 11.6 Hz, H-5), 3.72 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.64 (s, 3H, H-17), 2.84 (m, 3H, H-11, H-13), 2.70 (m, 1H, H-11), 2.57 (dd, *J* = 15.4, 3.5 Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 1H, H-6), 2.11 (m, 2H, H-12, H-2), 1.85 (m, 2H, H-12, H-4), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-8), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-9), 0.97 (s, 9H, H-16), 0.09 (s, 3H, H-14), 0.04 (s, 3H, H-15)

¹³C-NMR: δ_C = 172.7 (CO), 138.9 (ArC), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.1 (ArCH), 80.7 (OCHR), 73.7 (OCHR), 73.0 (OCH₂Ph), 52.3 (OCH₃), 51.4 (CHSS), 41.8 (CH), 41.3 (CH), 39.5 (CH₂), 31.5 (CH₂S), 30.6 (CH₂S), 26.3 (CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 13.3 (CH₃), 8.2 (CH₃), -4.3 (CH₃Si), -4.6 (CH₃Si)

IR: ν (cm⁻¹) = 3066, 2954, 2931, 2900, 2857, 1732, 1496, 1462, 1437, 1385, 1361, 1330, 1278, 1255, 1194, 1175, 1095, 1064, 1028, 1006, 950, 909, 836, 812

MS (120°C): m/z (EI) = 512 (M⁺, 2.7), 481 (3.4), 455 (12.2), 405 (23.9), 348 (79.9), 308 (2.0), 273 (26.1), 240 (4.2), 217 (98.3), 187 (100), 159 (48.4), 120 (92.9)

HRMS: berechnet für C₂₆H₄₄O₄Si₂ (M⁺) 512.2450, gefunden 512.2452

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-Benzoyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-6-[1,3]dithian-2-yl-4-methylheptan-1-ol (+)-291

Zu Ester (+)-**290** (1.34 g, 2.62 mmol) in THF (25 ml) wird bei 0°C DIBAH (5.23 ml, 6.28 mmol, 1.2 M Lösung in Toluol) getropft. Nach 6 h wird mit gesättigter wässriger Seignettesalzlösung (10 ml) versetzt und noch einmal damit gewaschen (10 ml). Anschließend wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen mit MTBE (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird Alkohol (+)-**291** als farbloses Öl in 87% Ausbeute (1.10 g, 2.28 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

¹H-NMR: (ohne TMS) $\delta_H = 7.33$ (m, 5H, ArH), 4.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 3.95 (ddd, $J = 6.3, 6.3, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.74 (m, 2H, H-7), 3.72 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, H-3), 2.84 (m, 3H, H-11, H-13), 2.70 (m, 1H, H-11), 2.09 (m, 2H, H-12, H-2), 1.82 (m, 4H, H-4, H-6, H-12), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 0.92 (s, 9H, H-16), 0.13 (s, 3H, H-14), 0.12 (s, 3H, H-15)

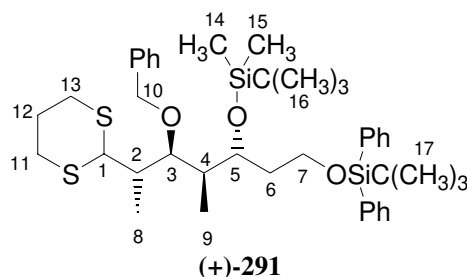
¹³C-NMR: (ohne TMS) $\delta_C = 139.1$ (ArC), 128.3 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.1 (ArCH), 80.5 (OCHR), 74.1 (OCHR), 74.0 (OCH₂Ph), 59.9 (CH₂OH), 52.3 (CHSS), 41.9 (CH), 40.7 (CH), 35.1 (CH₂), 31.5 (CH₂S), 30.5 (CH₂S), 26.3 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 13.4 (CH₃), 8.6 (CH₃), -4.0 (CH₃Si), -4.2 (CH₃Si)

IR: ν (cm⁻¹) = 3676, 3626, 3525, 3066, 2956, 2932, 298, 2858, 1496, 1423, 1387, 1361, 1277, 1256, 1064, 1028, 1005, 971, 909, 838

MS (130°C): m/z (EI) = 484 (M⁺, 2.2), 427 (3.8), 377 (37.1), 353 (1.9), 319 (33.3), 291 (11.2), 268 (6.2), 230 (30.5), 187 (59.6), 153 (46.2), 131 (100), 119 (87.3), 107 (15.2)

HRMS: berechnet für C₂₅H₄₄O₃Si₂ (M⁺) 484.2501, gefunden 484.2501

2-[(1S,2S,3S,4R)-2-Benzyloxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-1,3-dimethylhexyl]-[1,3]dithian (+)-292



Zu einer Lösung von Alkohol (+)-**291** (1.05 g, 2.17 mmol) in DCM (20 ml) werden bei RT Imidazol (443 mg, 6.51 mmol) und DMAP (132 mg, 1.09 mmol) gegeben. Anschließend wird TBDPSCI (893 mg, 3.25 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird H₂O (20 ml) zu der Mischung gegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 20:1) wird der Disilylether (+)-**292** als farbloses Öl in 91% Ausbeute (1.43 g, 1.98 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +8.8^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)

¹H-NMR: (ohne TMS) $\delta_H = 7.63$ (m, 4H, ArH), 7.35 (m, 11H, ArH), 4.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-10), 4.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 3.98 (ddd, $J = 6.3, 6.3, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-7), 3.72 (dd, $J = 8.2,$

1.8 Hz, 1H, H-3), 2.84 (m, 3H, H-11, H-13), 2.69 (m, 1H, H-11), 2.08 (m, 2H, H-2, H-12), 1.81 (m, 4H, H-4, H-6, H-12), 1.04 (s, 9H, H-17), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-8), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 0.86 (s, 9H, H-16), 0.08 (s, 3H, H-14), 0.02 (s, 3H, H-15)

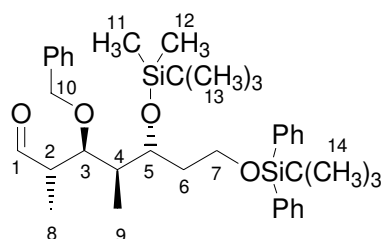
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 139.3$ (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.9 (ArC), 133.8 (ArCH), 129.5 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.2 (ArCH), 127.1 (ArCH), 80.6 (OCHR), 74.0 (OCH₂Ph), 72.5 (OCHR), 60.3 (CH₂OTBDPS), 52.3 (CHSS), 41.9 (CH), 40.9 (CH), 36.1 (CH₂), 31.5 (CH₂S), 30.5 (CH₂S), 26.9 (C(CH₃)₃), 26.3 (CH₂), 26.0 (C(CH₃)₃), 19.1 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 13.4 (CH₃), 8.8 (CH₃), -4.0 (CH₃Si), -4.2 (CH₃Si)

IR: ν (cm⁻¹) = 3071, 2957, 2931, 2857, 1471, 1427, 1388, 1361, 1277, 1255, 1110, 1028, 1005, 941, 837, 614, 506

MS-FAB: $m = 723$ (M⁺ +H, 44)

HRMS: berechnet für C₄₁H₆₂O₃S₂Si₂ (M⁺) 722.3679, gefunden 722.3676

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-Benzoyloxy-5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-7-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)-2,4-dimethylheptanal (+)-293



(+)-293

Zu Disilylether **(+)-292** (1.39 g, 1.93 mmol) in Aceton (13.5 ml) und H₂O (1.5 ml) werden HgO und HgCl₂ gegeben und 3 h auf 60°C erwärmt. Die Suspension wird mit MTBE (20 ml) verdünnt, filtriert, das Filtrat mit H₂O (10 ml), NH₄Cl (10 ml) und H₂O (10 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit MTBE (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 20:1) wird der Aldehyd **(+)-293** als farbloses Öl in 91% Ausbeute (1.10 g, 1.75 mmol) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.7^{\circ}$ (c = 1.3, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 9.79$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 7.63 (m, 4H, ArH), 7.35 (m, 11H, ArH), 4.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.54 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.03 (ddd, $J = 7.4, 5.0, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-7), 3.72 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 2.69 (m, 1H, H-2), 1.93 (m, 1H, H-4), 1.68 (m, 2H, H-6), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8), 1.06 (s, 9H, H-14), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 0.85 (s, 9H, H-13), 0.04 (s, 3H, H-11), 0.01 (s, 3H, H-12)

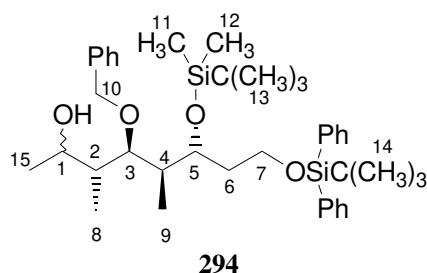
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 204.4$ (CHO), 138.3 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.8 (ArC), 133.7 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.6 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 82.5 (OCHR), 74.5 (OCH₂Ph), 70.4 (OCHR), 60.4 (CH₂OTBDPS), 49.5 (CH), 42.6 (CH), 35.4 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 19.1 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 11.9 (CH₃), 10.1 (CH₃), -4.4 (CH₃Si), -4.4 (CH₃Si)

IR: (Golden Gate ATR) ν (cm⁻¹) = 3070, 2955, 2930, 2883, 2857, 1724, 1590, 1472, 1462, 1428, 1390, 1361, 1254, 1110, 1085, 1005, 941, 837, 775, 740, 703

MS-FAB: $m = 655$ (M⁺ + Na, 6)

HRMS: berechnet für C₃₄H₄₇O₄Si₂ (M⁺-C(CH₃)₃) 575.3013, gefunden 575.3016

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-8-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethyloctan-2-ol **294**



Zu Aldehyd (+)-**293** (865 mg, 1.37 mmol) in THF (15 ml) wird bei 0°C MeMgBr (0.50 ml, 1.51 mmol, 3 M Lösung in Et₂O) zugetropft und auf RT erwärmt. Nach 4 h wird mit NH₄Cl-Lösung (15 ml) versetzt und die wässrige Phase mit MTBE (4 × 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wird der Aldehyd **294** als farbloses Öl in 96% Ausbeute (849 mg, 1.31 mmol) als Epimerengemisch 2:1 erhalten.

Spektroskopische Daten für das Hauptisomer:

¹H-NMR: δ_H = 7.66 (m, 4H, ArH), 7.35 (m, 11H, ArH), 4.66 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-10), (ohne TMS) 4.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-10), 4.25 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-1), 3.94 (m, 1H, H-5), 3.74 (m, 2H, H-7), 3.50 (s, 1H, OH), 3.32 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H-3) 2.12 (m, 1H, H-2), 1.68 (m, 1H, H-4), 1.50 (m, 2H, H-6), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-15), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-8), 1.07 (m, 12H, H-9, H-14), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-9), 0.87 (s, 9H, H-13), 0.07 (s, 3H, H-11), 0.03 (s, 3H, H-12)

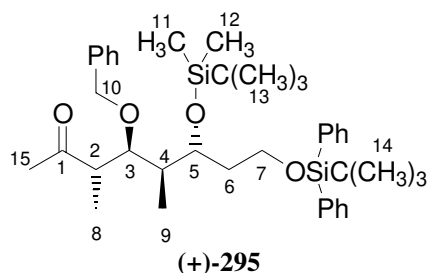
¹³C-NMR: δ_C = 138.0 (ArC), 135.5 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.8 (ArC), 133.8 (ArC), (ohne TMS) 129.6 (ArCH), 129.6 (ArCH), 128.5 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.7 (ArCH), 127.6 (ArCH), 88.1 (OCHR), 76.4 (OCH₂Ph), 69.2 (OCHR), 66.3 (CHOH), 60.5 (CH₂OTBDPS), 42.4 (CH), 39.8 (CH), 34.5 (CH₂), 26.9 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 20.6 (CH₃), 19.1 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 11.4 (CH₃), 10.7 (CH₃), -4.3 (CH₃Si), -4.7 (CH₃Si)

IR: ν (cm⁻¹) = 3487, 3071, 2999, 2958, 2931, 2885, 2858, 1589, 1471, 1427, 1389, 1256, 1111, 1082, 1047, 1004, 968, 940, 837, 614

MS-FAB: *m* = 650 (M⁺ + 2H, 26)

HRMS: berechnet für C₃₅H₅₁O₄Si₂ (M⁺-C(CH₃)₃) 591.3326, gefunden 591.3329

(3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethyloctan-2-on (+)-295****



Zu einer Suspension von PCC (536 mg, 2.48 mmol), Molsieb (4Å, pulv., 1.24 g) und Natriumacetat (sicc., 406 mg, 4.96 mmol) in DCM (7 ml) wird nach 10 min eine Lösung der diastereomeren Alkohole **294** (802 mg, 1.24 mmol) in DCM (3 ml) getropft. Nach 1 h wird die

Mischung durch Watte filtriert, mit Silicagel (10 g) versetzt und im Vakuum konzentriert. Eine säulenchromatographische Reinigung (MTBE) ergibt Keton (+)-**295** als farbloses Öl in 90% Ausbeute (719 mg, 1.11 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = +14.5^\circ$ ($c = 1.7$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.64$ (m, 4H, ArH), 7.35 (m, 11H, ArH), 4.58 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), (ohne TMS) 4.43 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 3.98 (m, 1H, H-5), 3.94 (m, 1H, H-5), 3.77 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H, H-3), 3.74 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-7), 2.88 (dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 2.16 (s, 3H, H-15), 1.77 (m, 3H, H-4, H-6), 1.04 (s, 9H, H-14), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 0.87 (s, 9H, H-13), 0.04 (s, 3H, H-11), 0.01 (s, 3H, H-12)

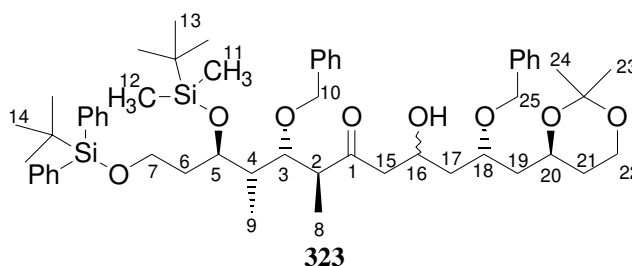
$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 212.2$ (CO), 138.7 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.8 (ArC), (ohne TMS) 133.7 (ArC), 129.5 (ArCH), 129.5 (ArCH), 128.2 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.2 (ArCH), 82.3 (OCHR), 74.0 (OCH₂Ph), 71.7 (OCHR), 60.4 (CH₂OTBDPS), 49.7 (CH), 41.4 (CH), 35.9 (CH₂), 30.9 (CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 19.1 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), 13.9 (CH₃), 9.1 (CH₃), -4.3 (CH₃Si), -4.3 (CH₃Si)

IR: ν (cm⁻¹) = 3071, 2957, 2931, 2884, 2858, 1710, 1471, 1427, 1360, 1256, 1110, 1028, 1005, 941, 837, 614, 506

MS-FAB: $m = 646$ (M⁺ + H, 18)

HRMS: berechnet für C₃₅H₄₉O₄Si₂ (M⁺-C(CH₃)₃) 589.3169, gefunden 589.3171

(2*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*R*)-2,8-Bisbenzyloxy-10-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-12-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxy)-1-((4*R*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)-4-hydroxy-7,9-dimethyldodecan-6-on **323**



Methode A:

Zu (-)-(Ipc)₂Cl (52 mg, 0.16 mmol) in Et₂O (0.5 ml) wird bei 0°C Et₃N (19 mg, 0.18 mmol) getropft und nach 10 min eine Lösung von Keton (+)-**295** (70 mg, 0.11 mmol) in Et₂O (0.5 ml). Nach 30 min wird die jetzt trübweiße Mischung auf -78°C gekühlt und Aldehyd **322** ((3*R*)-3-Benzyloxy-4-((4*R*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-butyraldehyd **322**) (47 mg, 0.16 mmol) in Et₂O (0.5 ml) hinzugefügt. Die Lösung wird nach 4 h auf -20°C erwärmt. Nach 15 h wird eine wäßrige pH7 Lösung (1 M, 1 ml) zugefügt und dann mit H₂O₂ (35%ige wäßrige Lösung, 0.50 ml, 5.7 mmol) versetzt. Nach 2 h wird die wäßrige Phase mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE/EtOAc 30:1, dann PE/EtOAc 10:1) wird β-Hydroxyketon **323** als farbloses Öl in 78% Ausbeute (79 mg, 0.084 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch 2:1 erhalten.¹⁹⁴

Methode B:

Zu Keton (+)-**295** (70 mg, 0.11 mmol) in THF (1 ml) wird bei -78°C LiN(TMS)₂ (108 μl, 0.108 mmol, 1 M Lösung in THF) getropft und 30 min später Aldehyd **323** (47 mg, 0.16 mmol) in THF (1 ml) hinzugefügt. Nach 5 min wird eine wäßrige pH7 Lösung (1 M, 1 ml)

zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE/EtOAc 30:1, dann PE/EtOAc 10:1) wird β -Hydroxyketon **323** als farbloses Öl in 48% Ausbeute (49 mg, 0.052 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch 2:1 erhalten.¹⁹⁴

Spektroskopische Daten für das Hauptepimer:

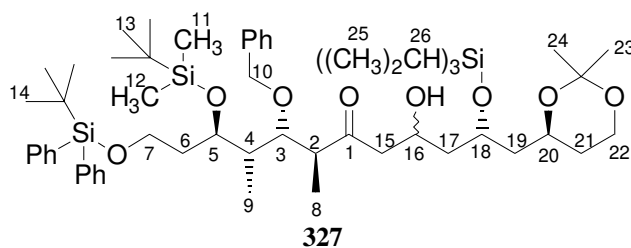
¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.62$ (m, 4H, ArH), 7.28 (m, 16H, ArH), 4.60 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), (ohne TMS) 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-25), 4.46 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-25), 4.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-10), 4.02 (m, 4H, H-5, H-18, H-20, H-22), 3.82 (m, 3H, H-3, H-16, H-22), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-7), 2.86 (m, 1H, H-2), 2.59 (m, 2H, H-15), 1.81 (m, 4H, H-4, H-6, H-19), 1.62 (m, 5H, H-17, H-19, H-21), 1.41 (s, 3H, H-23), 1.37 (s, 3H, H-24), 1.03 (s, 9H, H-14), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, H-8), 0.93 (d, $J = 7.3$ Hz, H-9), 0.85 (s, 9H, H-13), 0.05 (s, 3H, H-11), 0.01 (s, 3H, H-12)

¹³C-NMR: $\delta_{\text{C}} = 214.6$ (CO), 138.6 (ArC), 138.5 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), (ohne TMS) 133.8 (ArC), 133.7 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.5 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.3 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.4 (ArCH), 127.1 (ArCH), 98.2 ($\text{C}(\text{OR})_2$), 82.3 (CHOR), 74.1 (OCH_2Ph), 72.9 (CHOR), 72.3 (OCH_2Ph), 72.0 (CH_2OR), 65.4 (CHOR), 64.6 (CHOR), 60.2 (CH_2OR), 60.0 (CH_2OR), 51.3 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 49.5 ($\text{CHC}(\text{O})$), 42.3 (CH_2), 41.2 (CH), 40.9 (CH_2), 36.2 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 26.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 19.1 (CSi), 18.1 (CSi), 13.9 (CH_3), 9.1 (CH_3), -4.1 (CH_3Si), -4.3 (CH_3Si)

IR: (Golden Gate ATR) ν (cm^{-1}) = 3213, 2930, 2857, 1707, 1455, 1428, 1380, 1255, 1199, 1163, 1101, 1005, 970, 836, 775, 739, 702, 642, 615

MS-FAB: $m = 940$ ($\text{M}^+ + 2\text{H}$, 100)

(2S,7S,8S,9S,10R)-8-Benzoyloxy-10-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-12-(tert-butyl diphenylsilyloxy)-1-((4S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)-4-hydroxy-7,9-dimethyl-2-triisopropylsilyloxy-dodecan-6-on 327



Zu Keton (+)-**295** (50 mg, 0.077 mmol) in THF (0.5 ml) wird bei -78°C $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (98 μl , 0.098 mmol, 1 M Lösung in THF) getropft und 30 min später Aldehyd **326** (35 mg, 0.098 mmol) in THF (0.5 ml) hinzugefügt. Nach 5 min wird eine wäßrige pH7 Lösung (1 M, 1 ml) zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit MTBE (4×10 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE, dann PE/EtOAc 20:1) wird β -Hydroxyketon **327** als farbloses Öl in 45% Ausbeute (35 mg, 0.035 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch 3:2 erhalten.¹⁹⁴

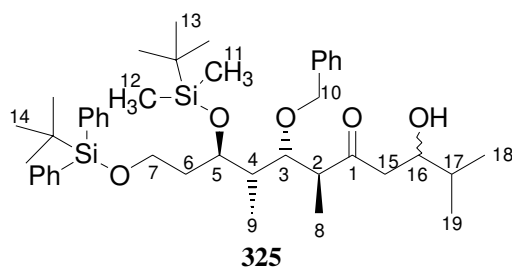
¹H-NMR: $\delta_{\text{H}} = 7.62$ (m, 4H, ArH), 7.30 (m, 12H, ArH), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), (ohne TMS) 4.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), 4.15 (m, 2H, H-18, H-20), 3.96 (m, 2H, H-5, H-22), 3.80 (m, 3H, H-3, H-16, H-22), 3.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-7), 2.88 (m,

$^1\text{H-NMR}$: 2.61 (m, 2H, H-15), 1.88-1.45 (m, 9H, H-4, H-6, H-17, H-19, H-21), 1.44 (s, 3H, H-23), 1.35 (s, 3H, H-24), 1.06 (s, 18 H, H-25), 1.05 (s, 3H, H-26), 1.03 (s, 9H, H-14), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, H-8), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, H-9), 0.85 (s, 9H, H-13), 0.05 (s, 3H, H-11), 0.00 (s, 3H, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta_{\text{C}} = 214.8$ (CO), 138.5 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.8 (ArC), 133.7 (ArC), 129.5 (ArCH), 128.2 (ArCH), 128.2 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.4 (ArCH), 98.2 ($\text{C}(\text{OR})_2$), 82.2 (CHOR), 74.1 (OCH_2Ph), 73.8 (CH_2OR), 71.8 (CHOR), 68.3 (CHOR), 67.6 (CHOR), 66.1 (CHOR), 59.9 (CH_2OR), 51.6 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 49.5 ($\text{CHC}(\text{O})$), 44.5 (CH_2), 44.2 (CH_2), 41.1 (CH), 36.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 30.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 26.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 19.3 (CSi), 18.2 (CSi), 18.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 13.9 (CH_3), 12.6 (CHSi), 9.1 (CH_3), -4.1 (CH_3Si), -4.3 (CH_3Si)

IR: (Golden Gate ATR) ν (cm^{-1}) = 3407, 2930, 2863, 1704, 1462, 1428, 1380, 1253, 1196, 1162, 1084, 1005, 970, 942, 883, 835, 774, 737, 701, 683, 614

(6*S*,7*S*,8*S*,9*R*)-7-Benzoyloxy-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-hydroxy-2,6,8-trimethylundecan-5-on **325**



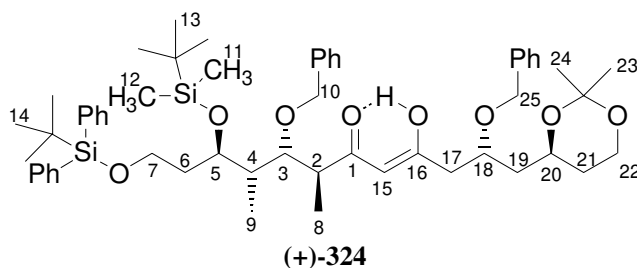
Zu (-)-(Ipc)₂Cl (60 mg, 0.19 mmol) in Et₂O (0.5 ml) wird bei 0°C Et₃N (22 mg, 0.21 mmol) getropft und nach 10 min eine Lösung von Keton (+)-**295** (60 mg, 0.093 mmol) in Et₂O (0.5 ml). Nach 30 min wird die jetzt trübweiße Mischung auf -78°C gekühlt und Isobutanal (28 mg, 0.38 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wird nach 4 h auf -20°C erwärmt. Nach 1 h wird eine wäßrige pH7 Lösung (1 M, 1 ml) zugefügt und dann mit H₂O₂ (35%ige wäßrige Lösung, 0.50 ml, 5.7 mmol) versetzt. Nach 2 h wird die wäßrige Phase mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (erst PE/EtOAc 30:1, dann PE/EtOAc 10:1) wird β-Hydroxyketon **325** als farbloses Öl in 61% Ausbeute (41 mg, 0.057 mmol) als nicht trennbares Epimerengemisch 3:1 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{H}} = 7.62$ (m, 4H, ArH), 7.30 (m, 12H, ArH), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10), 4.00 (m, 1H, H-5), 3.83 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H, H-3), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-7), 3.64 (m, 1H, H-16), 2.89 (m, 1H, H-2), 2.63 (dd, $J = 18.1, 2.1$ Hz, 1H, H-15), 2.49 (dd, $J = 18.1, 9.8$ Hz, 1H, H-15), 1.80 (m, 4H, H-4, H-6, H-17), 1.04 (s, 9H, H-14), 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, H-8), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, H-9), 0.86 (s, 9H, H-13), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, H-18), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, H-19), 0.07 (s, 3H, H-11), 0.01 (s, 3H, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$: 216 (CO), 138.6 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.8 (ArC), 133.7 (ArC), 129.6 (ArCH), 129.5 (ArCH), 128.2 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.5 (ArCH), 127.3 (ArCH), 127.0 (ArCH), 82.6 (CHOR), 74.1 (OCH_2Ph), 72.0 (CHOR), 71.9 (CHOR), 60.2 (CH_2OR), 49.5 ($\text{CHC}(\text{O})$), 47.8 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 41.2 (CH), 36.2 (CH_2), 32.7 (CH), 26.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 19.1 (CSi), 18.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 18.1 (CSi), 17.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 13.9 (CH_3), 9.1

(CH₃), -4.1 (CH₃Si), -4.3 (CH₃Si)
IR: (Golden Gate ATR) ν (cm⁻¹) = 2929, 2856, 1727, 1589, 1461, 1428, 1379, 1253, 1199, 1105, 1028, 969, 941, 836, 774, 741, 702, 667, 638, 614
MS-FAB: $m = 719$ (M⁺ + H, 26)
HRMS: berechnet für C₃₉H₅₇O₅Si₂ (M⁺-C(CH₃)₃) 661.3745, gefunden 661.3748

(2R,7S,8S,9S,10R)-2,8-Bisbenzyloxy-10-(tert-butyldimethylsilyloxy)-12-(tert-butylphenylsilyloxy)-1-((4R)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)-7,9-dimethyldodecane-4,6-dion (+)-324



Eine Lösung von β -Hydroxyketon **323** (70 mg, 0.075 mmol) in DCM (0.5 ml) wird bei RT zu einer Lösung von Dess-Martin-Periodinan (64 mg, 0.15 mmol) in DCM (0.5 ml) getropft. Nach 1 h wird mit MTBE (2 ml) verdünnt, gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (5 ml) hinzugegeben und Na₂S₂O₃ (120 mg, 0.76 mmol) hinzugefügt. Die zwei klaren Phasen werden nun getrennt, die wässrige mit MTBE (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 20:1) wird β -Diketon (+)-**324** als farbloses Öl in 84% Ausbeute (59 mg, 0.063 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +21.3^\circ$ (c = 1.7, CHCl₃)

¹H-NMR: (ohne TMS) $\delta_H = 15.75$ (bs, 1H, OH), 7.62 (m, 4H, ArH), 7.30 (m, 16H, ArH), 5.65 (s, 1H, H-15), 4.54 (2 × d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10, H-25), 4.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-25), 4.43 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-10), 4.09 (m, 2H, H-18, H-20), 3.97 (m, 1H, H-5), 3.94 (ddd, $J = 12.1, 11.9, 2.8$ Hz, 1H, H-22), 3.81 (ddd, $J = 12.1, 5.4, 1.4$ Hz, 1H, H-22), 3.75 (dd, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 3.73 (m, 2H, H-7), 2.64 (dq, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H, H-2), 2.59 (dd, $J = 14.4, 6.3$ Hz, 1H, H-17), 2.41 (dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz, 1H, H-17), 1.90-1.50 (m, 7H, H-4, H-6, H-19, H-21), 1.40 (s, 3H, H-23), 1.37 (s, 3H, H-24), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, H-8), 1.05 (s, 9H, H-14), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, H-9), 0.85 (s, 9H, H-13), 0.05 (s, 3H, H-11), -0.01 (s, 3H, H-12)

¹³C-NMR: (ohne TMS) 196.6 (CO), 191.5 (CO), 138.7 (ArC), 138.3 (ArC), 135.6 (ArCH), 135.5 (ArCH), 133.9 (ArC), 133.8 (ArC), 133.2 (ArCH), 131.7 (ArCH), 129.5 (ArCH), 129.5 (ArCH), 128.4 (ArCH), 128.2 (ArCH), 127.9 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.6 (ArCH), 127.3 (ArCH), 101.3 (CH(CO)₂), 98.3 (C(OR)₂), 82.0 (CHOR), 74.0 (OCH₂Ph), 72.6 (CHOR), 72.2 (OCH₂Ph), 71.7 (CHOR), 65.2 (CHOR), 60.5 (CH₂OR), 60.0 (CH₂OR), 45.9 (CHC(O)), 44.1 (CH₂), 42.6 (CH₂), 41.3 (CH), 35.7 (CH₂), 31.6 (CH₂), 30.0 ((CH₃)₂C), 26.9 ((CH₃)₃C), 25.9 ((CH₃)₃C), 19.1 (CSi), 18.1 (CSi), 14.5 (CH₃), 9.0 (CH₃), -4.4 (CH₃Si), -4.4 (CH₃Si)

IR: (Golden Gate ATR) ν (cm⁻¹) = 3475, 3070, 2956, 2930, 2882, 2857, 1703, 1589, 1471, 1428, 1387, 1362, 1255, 1107, 1086, 1005, 942, 836, 775, 739, 703, 667

MS-FAB: $m = 937$ (M⁺ + H, 11)

Publikationen

- Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315-4324
Asymmetric Synthesis of Seven-Carbon Segments of the Phorboxazoles and (-)-Discodermolide: Complementary Route from Racemic *trans*-2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one
- Wolbers, P.; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4527-4530
Synthesis of the Enantiopure C15-C26 Segment of Phorboxazole A and B
- Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 1041-1044
Synthesis of Enantiopure C-Glycosides and Pseudo C-Glycosides. Lewis Acid Mediated Cleavage of [3.3.1] Oxabicyclic Lactones
- Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6359-6363
Synthesis of Enantiopure C-Glycosides and Pseudo C-Glycosides: Lewis Acid Mediated Heterolysis of Methyl Acetals

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 04.08.72
Geburtsort: Bernkastel-Kues
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1978 - 1982 Grundschole Groß-Buchholz, Hannover / Am Castrum, Gehrden
1982 - 1984 Orientierungsstufe Gehrden
1984 - 1991 Matthias-Claudius-Gymnasium Gehrden
Mai 1991 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

Oktober 1991 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Hannover
September 1993 Vordiplomprüfungen
Sept. 1994 - März 1995 ERASMUS-Stipendium; Studienaufenthalt am Imperial College in London, UK (2 Trimester); Mitarbeiterin von Prof. A. G. M. Barrett; Thema: *Approach to the Synthesis of Cis Diols Using Radical Methods*
Januar 1996 Hauptdiplomprüfungen
Febr. - Aug. 1996 Diplomarbeit bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Thema: *Ansätze zur Darstellung des C20-C27-Fragments von Phorboxazol A und B*

Promotion:

Sept. 1996 - Aug. 1999 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Jan. 1997 - Dez. 1998 Doktorandenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie
Febr. - Sept. 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

Veröffentlichungen:

Tetrahedron **1999**, 55, 4315-4324 Asymmetric Synthesis of Seven-Carbon Segments of the Phorboxazoles and (-)-Discodermolide: Complementary Route from Racemic *trans*-2,4-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one
Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 4527-4530 Synthesis of the Enantiopure C15-C26 Segment of Phorboxazole A and B
Synlett **1999**, 1041-1044 Synthesis of Enantiopure C-Glycosides and Pseudo C-Glycosides. Lewis Acid Mediated Cleavage of [3.3.1] Oxabicyclic Lactones
Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 6359-6363 Synthesis of Enantiopure C-Glycosides and Pseudo C-Glycosides: Lewis Acid Mediated Heterolysis of Methyl Acetals