

**Asymmetrische Fragmentsynthesen des Bryostatins (C1-C16 und C19-C27),
Pederins (C10-C17), Leucascandrolids (C1-C9), Hennoxazols (C2-C8)
und Macrolactins (C11-C17)
Neuartige Entschützungsverfahren von SEM-Ethern und Dithianen**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Alexandros Vakalopoulos
geboren am 1.7.1970
in Didimotichon/Griechenland**

2000

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

Hannover, im April 2000

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 26.05.2000

Abstract

Vakalopoulos, Alexandros

Asymmetrische Fragmentsynthesen des Bryostatins (C1-C16 und C19-C27), Pederins (C10-C17), Leucascandrolids (C1-C9), Hennoxazols (C2-C8) und Macrolactins (C11-C17) Neuartige Entschützungsverfahren von SEM-Ethern und Dithianen

In der vorliegenden Arbeit werden im Rahmen einer anvisierten Totalsynthese von Bryostatin 1 Synthesestudien aller drei Fragmente beschrieben.

Nachdem am Anfang drei mögliche Strategien zur Kupplung der beiden Nordsegmente an Modellen untersucht wurden, konnte zunächst die Darstellung eines C1-C9-Segments ausgehend von racemischen 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on in 14 Stufen mit einer Ausbeute von 27 % erfolgen. Als Schlüsselschritte erwiesen sich dabei eine lösungsmittelabhängige Transthoacetalisierung, Claisen-Kondensation und eine *anti*-selektive Reduktion eines β -Hydroxyketons nach Saksena-Evans (Selektivität: 91:9). Eine Optimierung einer bestehenden C10-C16-Segmentsynthese erfolgte aus *meso*-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on in 12 Stufen. Zur Verbesserung der Gesamtausbeute von 15 % auf 41 % wurden die Carbonylschützungen und die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit gleichzeitiger Selektivitätserhöhung (*E:Z* = 98:2) schrittweise untersucht. Die beiden Fragmente konnten im Multigramm-Maßstab dargestellt werden und zeichneten sich im Vergleich zu anderen Segmentsynthesen anderer Arbeitsgruppen durch die hohen Ausbeuten aus. Im Folgenden konnten die beiden Fragmente unter sorgfältiger Untersuchung der Schutzgruppen miteinander über die anfangs etablierte Dithianstrategie gekuppelt und in ein vollständig differenziertes C1-C16-Segment der Bryostatine in insgesamt 30 Stufen und 9 % Ausbeute überführt werden.

Die Bemühungen zur Kupplung mit dem dritten Segment des Bryostatins wurden durch die Optimierung einer „one-pot“-Julia-Olefinierung am Modell eingeleitet und lieferten sehr gute Kupplungsausbeuten und Selektivitäten (*E:Z* = 90:10). Dabei spielten sowohl Lösungsmittel, Basenstärke und Gegenkation eine große Rolle. Zur Konstruktion eines C17-C24-Mimetikums wurde ausgehend von Glucose ein kupplungsfähiges Sulfon in 11 Stufen und 7 % dargestellt. Eine wegweisende Strategieänderung über eine unkonventionelle Reformatzky-Reaktion war dabei ausschlaggebend. Die effiziente Darstellung eines C19-C27-Fragments erfolgte aus Mannose in 8 Stufen und 31 % Ausbeute, wobei Schutzgruppenstrategie, die Barton-Reaktion und eine sequenzielle C₃-Verlängerung zum Erfolg führten.

Eine neu entwickelte Methodologie zur Darstellung von δ -Valerolactonen, acyclischen Polyketiden und C-Glycosiden erfolgte aus der Problematik der Dithiangenerierung im C1-C9-Segment der Bryostatine. Auf diese Weise konnten aus zwei verschiedenartigen Methoxyacetalen folgende Naturstoffsegmente mit individuell bestehenden Problematiken dargestellt werden: C10-C17-Segment des Pederins, C1-C9-Segment des Leucascandrolids, C2-C8-Fragment des Hennoxazols, C11-C17-Segment des Macrolactins und C3-C11-Fragment des Phorboxazols. Darüber hinaus konnten Fragmentmimetika des Compactins und Epothilons, sowie mögliche Segmente des Disorazols und Oscillariolids dargestellt werden.

Aus der Synthese der Bryostatinfragmente gingen neuartige Entschützungsverfahren von Schutzgruppen hervor:

Dabei konnte eine universelle, milde und orthogonale Methode zur Spaltung von SEM-Ethern unter Verwendung von MgBr₂ in Et₂O/MeNO₂ aufgestellt werden.

Für Polyketide konnte eine chelatkontrollierte Entschützungsverfahren von Dithianen mit ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeOH demonstriert werden: MEM- und SEM-Gruppen im 1,3-Abstand sind für Dethioketalisierungen einsetzbar. Thioketale reagieren dabei zu 3-Hydroxyketonen. Thioacetale mit Hydroxygruppen in 1,5-Position liefern Methoxyacetale vom THP-Typ.

Abstract

Vakalopoulos, Alexandros

Asymmetric Fragment Syntheses of Bryostatin (C1-C16 und C19-C27), Pederin (C10-C17), Leucascandrolide (C1-C9), Hennoxazole (C2-C8) and Macrolactin (C11-C17) Novel Deprotection Methods for SEM-Ethern and Dithianes

In this PhD thesis studies within the scope of a planned total synthesis of the Bryostatin 1 of all three fragments are described.

After examining three possible coupling strategies of the northern segments on model compounds, the synthesis of the C1-C9 segment was established starting from racemic 2,2-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in 14 steps in 27 % overall yield. A solvent dependent transthioacetalisation, Claisen condensation and an *anti*-selective reduction of a β -hydroxy ketone following the Saksena-Evans protocol (selectivity: 91:9) turned out to be the key steps. An optimization of an existing synthesis of the C10-C16 segment was achieved starting from *meso*-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one in 12 steps. For the improvement of the total yield from 15 % to 41 %, the carbonyl protection and the Horner-Wadsworth-Emmons reaction, while raising the selectivity at the same time (*E:Z* = 98:2), was investigated stepwise. The two fragments were synthesized in a multigram scale in high yields and distinguished themselves in comparison to different segment syntheses of other groups. Furthermore, both fragments were put together with the established dithiane strategy after carefully investigating the choice of protecting groups leading to a completely resolved C1-C16 segment of the Bryostatins in 30 steps and 9 % overall yield.

The efforts for coupling the third segment of bryostatin were started by an optimization of a „one-pot“-Julia olefination in model systems and delivered very good yields und selectivities (*E:Z* = 90:10). The choice of solvent and base as well as the involved cation turned out to be very important. For the construction of a C17-C24 analogue, a sulfon being able to couple was synthesized in 11 steps and 7 % yield starting from glucose. A change of strategy of an unconventional Reformatzky reaction was decisive. Furthermore, an efficient synthesis of the C19-C27 fragment was established starting from mannose in 8 steps in 31 % yield. Protecting group strategy, the Barton reaction and a sequential C₃ elongation led to success.

A novel methodology in the syntheses of lactones, open-chain polyketides and C-glycosides was invented out of the problematic nature of the dithiane synthesis in the C1-C9 segment synthesis of the Bryostatins. In this way the following natural products segments with individual problems could be obtained out of two different methoxyacetals: C10-C17 segment of Pederin, C1-C9 segment of Leucascandrolide, C2-C8 fragment of Hennoxazole, C11-C17 segment of Macrolactin and C3-C11 fragment of Phorboxazole. More than this, fragment analogues of Compactin and Epothilon as well as segments of Disorazole and Oscillariolide have been prepared.

From the syntheses of the Bryostatins fragments follow new deprotection methods of protecting groups:

Yet, an universal, mild and orthogonal method for the cleavage of SEM ethers under use of MgBr₂ in Et₂O/MeNO₂ has been established.

For polyketides a coordinational controlled deprotection method of dithianes with ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeOH was demonstrated: MEM- and SEM groups in a 1,3 distance were used for dethioketalization. Thioketals were converted into 3-hydroxyketones, whereas Thioacetals with hydroxyl groups in a 1,5-distance gave methoxyacetals of the tetrahydropyran type.

Schlagworte:

Bryostatine, Synthese von Naturstoffen und Analoga, Entschützungsverfahren

Key words:

Bryostatins, Synthesis of Natural Products and Analogues, Deprotection Methods

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1996 bis April 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, möchte ich für die interessante Aufgabenstellung sowie für die hilfreiche und freundliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

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

Den Korrekturlesern der vorliegenden Arbeit Oliver Gaertzen, Lars Haustedt und Christian Stark danke ich für die konstruktive Kritik.

Frau E. Mettig und Frau G. Haß danke ich für die freundliche Unterstützung in allen organisatorischen Belangen aus dem Sekretariat.

U. Eggert danke ich besonders für die Unterstützung beim Verfassen der Veröffentlichungen.

Desweiteren geht mein Dank an das Spektroskopierteam. Insbesondere danke ich Dr. E. Hofer für seine Geduld und Hilfsbereitschaft.

Für die schnelle Hilfe bei allen kleineren und größeren Computerproblemen möchte ich mich bei Lars Hausstedt und Henning Reuter bedanken.

Für die teils intensive Zusammenarbeit danke ich den Mitgliedern der Bryostatin-Gruppe Ulrike Eggert, Oliver Gaertzen, Marc Schinner und Christian Stark. Darüber hinaus gilt mein Dank auch Peter Wolbers für viele hilfreiche Gespräche und Diskussionen.

Den Fortgeschrittenen-Praktikanten Clemens Kühn, Olaf Oellrich, Michael Rosemeyer, Mike Kleinert, Gernot Höhne, Nadine Bremeyer, Cornelia Rudolph und Andi Nötzel gilt mein Dank für die sorgfältige Durchführung ihrer Versuche.

Darüber hinaus gilt es meiner Mutter und Rebecca (W T) zu danken, die ihren individuellen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

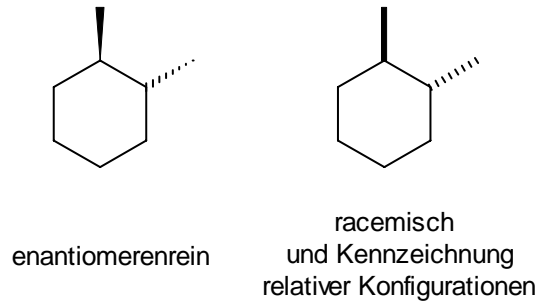
Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Vorbemerkungen	II
1. Einleitung, Literatur, Aufgabenstellung, Retrosynthese	1
1.1. Marine Naturstoffe und Bryostatine	1
1.2. Totalsynthese und Literatur	3
1.3. Aufgabenstellung	4
1.4. Retrosynthetische Analyse von Bryostatin	4
2. Modellstudien zur Kupplung des A- und B-Segments der Bryostatine	10
2.1. 2-Phenylsulfonyltetrahydropyrane	10
2.2. Thioacetale (Dithiane)	13
2.3. Cyanhydrine	16
2.4. Zusammenfassung und Bewertung	17
3. Asymmetrische C1-C9-Fragmentsynthese der Bryostatine	18
3.1. Ausgangssituation und Vorarbeiten	18
3.2. Etablierung einer neuen Syntheseroute	19
3.3. Asymmetrische Synthese des C1-C9-Segments	24
3.4. Zusammenfassung und Bewertung	27
4. Neuartige Syntheseansätze für Polyketide, δ-Valerolactone und C-Glycoside	28
4.1. Idee und Methodologie	28
4.2. Mimetika der Epothilone (C1-C7) und des Compactins (C2-C8)	29
4.3. Darstellung eines C17-C23-Segments des Oscillariolids	30
4.4. Darstellung eines C12-C19-Segments der Disorazole	31
4.5. Asymmetrische Synthese des C10-C17-Segments des Pederins	33
4.6. C3-C9- <i>ent</i> -Segmentsynthese der Auriside	35
4.7. Asymmetrische Fragmentsynthese des Hennoxazols (C2-C8) und des Macrolactins (C11-C17)	36
4.8. Asymmetrische Fragmentsynthese des Leucascandrolids (C1-C9) und der Phorboxazole (C3-C11)	37
4.9. Zusammenfassung und Bewertung	40
5. Optimierung der C10-C16-Fragmentsynthese der Bryostatine	41
5.1. Ausgangssituation und Vorarbeiten	41
5.2. Ketalisierung und Vorbereitung für eine HWE-Reaktion	42
5.3. HWE-Reaktion und Schutzgruppenmanipulation	43
5.4. Zusammenfassung und Bewertung	45
6. C1-C16-Synthese der Bryostatine	46
6.1. C1-C16-Segmentsynthese der 3- <i>epi</i> -Bryostatine	46
6.2. C1-C16-Segmentsynthese der Bryostatine	49
6.3. Zusammenfassung und Bewertung	51
7. Modellstudien zur Kupplung des B- und C-Segments der Bryostatine	52
7.1. Ausgangssituation und Literatur	52
7.2. Erste Näherungen	53
7.3. Optimierung und Schutzgruppentoleranz	55
7.4. Zusammenfassung und Bewertung	56

8. Modellsysteme und Mimetika des C-Segments	57
8.1. Ausgangssituation	57
8.2. Geschlossene Strategie	57
8.3. Geöffnete Strategie und C-Segment-Mimetika	61
8.4. Zusammenfassung und Bewertung	67
9. C19-C27-Segmentsynthesen der Bryostatine 1 und 3	69
9.1. C19-C27-Synthese eines Bryostatin 3-Precursors	69
9.2. C17-C27-Synthese von Bryostatin 1	71
9.3. Zusammenfassung und Bewertung	76
10. Neuartige Entschützungsverfahren von SEM-Ethern	78
10.1. Literatur	78
10.2. Untersuchungen der neu entwickelten Reaktionsparameter	79
10.3. Anwendung auf einfache Systeme und Naturstoffsegmente	80
10.4. Systeme mit empfindlichen Schutzgruppen	82
10.5. Vergleiche mit konventionellen Entschützungsverfahren	84
10.6. Potentiale und Grenzen	85
10.7. Zusammenfassung und Bewertung	86
11. Neuartige, chelatkontrollierte Entschützungen von Dithianen	87
11.1. Prototyp und Literatur	87
11.2. Einfache Systeme	88
11.3. Anwendungsbeispiele und Grenzen	89
11.4. Zusammenfassung und Bewertung	90
12. Pharmakologischer Teil	91
13. Zusammenfassung und Ausblick	93
14. Experimenteller Teil	98
14.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	99
14.2. Versuche zu Kapitel 2	101
14.3. Versuche zu Kapitel 3	107
14.4. Versuche zu Kapitel 4	129
14.5. Versuche zu Kapitel 5	149
14.6. Versuche zu Kapitel 6	152
14.7. Versuche zu Kapitel 7	162
14.8. Versuche zu Kapitel 8	169
14.9. Versuche zu Kapitel 9	183
14.10. Versuche zu Kapitel 10	193
14.11. Versuche zu Kapitel 11	198

Abb.	Abbildung	LDBB	Lithium-Di- <i>tert.</i> -Butylbiphenyl
abs.	absolut	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
Ac	Acetyl	LM	Lösungsmittel
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	Lsg.	Lösung
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	L-Selectrid	Lithium-tri- <i>sec.</i> -butylborhydrid
APT	attached proton test	M	molar
Ar	Aryl	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
ax	axial	Me	Methyl
Bn	Benzyl	MEM	2-Methoxyethoxymethyl
BOM	Benzyloxymethyl	mg	Milligramm
borsm	based on recovered starting material	min	Minute(n)
BT	Benzothiazol	ml	Milliliter
Bu	Butyl	mmol	Millimol
<i>t</i> -Bu	<i>tert.</i> -Butyl	μl	Microliter
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	MS	Massenspektroskopie
Bz	Benzoyl	MsO	Mesylat
c	Konzentration	MTB	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
catal.	katalytisch	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
conc.	konzentriert(e)	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
COSY	Correlation Spectroscopy	NCI	National Cancer Institute
CSA	Camphersulfonsäure	NMR	Kernresonanzspektroskopie
d	Tag(e)	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DBAD	Di- <i>tert.</i> -Butylazodicarboxylat	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DC	Dünnschichtchromatographie	PE	Petrolether
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	Pg	Schutzgruppe
DCM	Dichlormethan	Ph	Phenyl
d.e.	diastereomeric excess	PMB	4-Methoxybenzyl
DEAD	Diethylazodicarboxylat	ppm	parts per million
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	Pr	Propyl
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	PT	1-Phenyl-tetrazol
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	<i>p</i> -TsOH	4-Toluolsulfonsäure
DME	Dimethoxyethan	Py.	Pyridin
DMF	Dimethylformamid	R	Rest
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydro-2-pyrimidinon	<i>rac</i>	racemisch
DMSO	Dimethylsulfoxid	Ref.	Referenz
d.s.	Diastereomerenverhältnis	Rf	Rückfluss
E	Diethylether	SAR	Structure Activity Relationship
e.e.	enantiomeric excess	SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
EE	Essigsäurethylester	Sdp.	Siedepunkt
eq	equatorial; Äquivalent(e)	Smp.	Schmelzpunkt
Et	Ethyl	ROESY	Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
FAB	Fast Atom Bombardment	RT	Raumtemperatur
Fg	Fluchtgruppe	Tab.	Tabelle
GC	Gaschromatographie	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
ges.	gasättigt	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
h	Stunde(n)	TES	Triethylsilyl
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	<i>tert</i>	tertiär
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid	TfO	Trifluormethansulfonat
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	TFA	Trifluoressigsäure
HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy	THF	Tetrahydrofuran
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	THP	Tetrahydropyran(yl)
Hz	Hertz	TIPS	Triisopropylsilyl
Ipc	Isopinocampheyl	TMEDA	<i>N,N</i> -Tetramethylethylendiamin
IR	Infrarot	TMS	Trimethylsilyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante	TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid	TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid	Tr	Trityl = Triphenylmethyl

Die stereochemische Notation in der vorliegenden Arbeit orientiert sich an den von Maehr formulierten Konventionen (Maehr, H. J. *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114), die hier teilweise erweitert wurden:



Demnach werden verstärkte oder unterbrochene *Keile* zur Darstellung von Stereozentren enantiomerenreiner Substanzen verwandt, während verstärkte oder unterbrochene *Linien* zur Kennzeichnung von racemischen Verbindungen und zur Kennzeichnung relativer Konfigurationen in Fragmenten verwendet werden.

Die Zentren in Fragmenten, die zum Aufbau von Naturstoffen dienen, werden in dieser Arbeit entsprechend ihrer Position in diesen Verbindungen numeriert und nicht den IUPAC-Regeln folgend.

1. Einleitung, Literatur, Aufgabenstellung, Retrosynthese

1.1. Marine Naturstoffe und Bryostatine

Marine Naturstoffe haben schon Anfang der sechziger Jahre aufgrund ihrer bemerkenswerten biologischen Eigenschaften das Interesse an ihrer strukturellen Aufklärung und Isolierung geweckt. Die dafür verantwortlich gemachten Meeresorganismen produzieren eine scheinbar unendliche Zahl von chemisch interessanten, biologisch aktiven Sekundärmetaboliten. Diese z. T. komplexen Moleküle mit ihren ungewöhnlichen Funktionalitäten und stereochemischen Eigenschaften besitzen ein weitgefächertes biologisches Aktivitätsspektrum. Dieses umfasst cytotoxische, cytostatische, neurotoxische, antibakterielle, antivirale und antifungale Eigenschaften. Viele marine Naturstoffe dienen mittlerweile in der pharmakologischen Grundlagenforschung als Leitstrukturen für die industrielle Entwicklung neuer Pharmaka. Aus der Sicht der Medizin sind cytotoxische und cytostatische Substanzen von besonderem Interesse, da sie potentiell als Krebstherapeutika Verwendung finden können. Krebs ist ein Gesundheitsproblem von zunehmender Bedeutung. Weltweit treten schätzungsweise mehr als sechs Millionen Fälle pro Jahr auf.¹ Auffälligerweise ist jegliche Art von Krebskrankheiten bei den Meeresschwämmen unbekannt.²

Eine hohe biologische Aktivität in Form von cytostatischen, antineoplastischen und immunologischen Eigenschaften wurden bei den Bryostatinen festgestellt (Abbildung 1.1). Bryostatin 1 **1a** wurde als erstes 1968 durch Pettit aus der marinen Bryozoe (Moostierchen) *Bugula neritina* (Linnaeus) isoliert.³

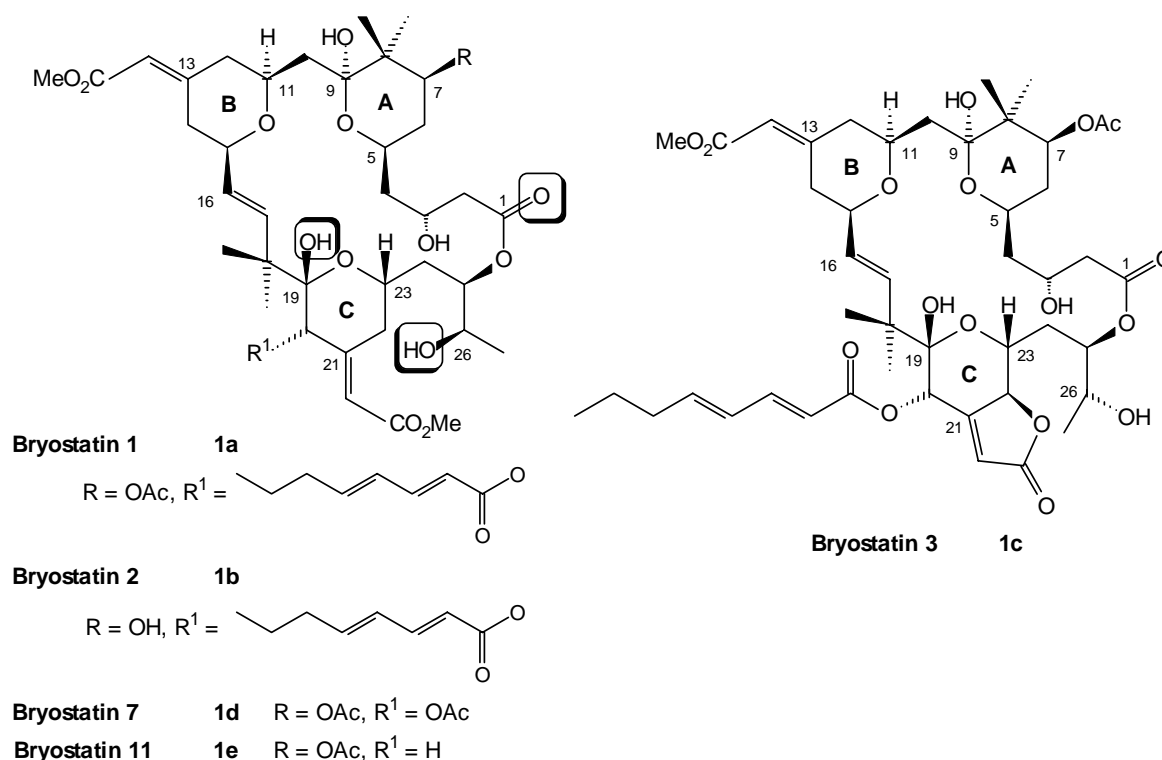


Abbildung 1.1

¹ Homepages der American Cancer Society (ACS; <http://www.cancer.org>) und des National Cancer Institute (NCI; <http://www.nci.nih.gov>)

² Harshbarger, J. *Federat. Proc. (Amer. Soc. Exp. Biol.)* **1973**, 32, 2224

³ a) Pettit, G. R.; Day, J. F.; Hartwell, J. L.; Wood, H. B. *Nature* **1970**, 227, 962; b) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846

Weitere Vertreter (Bryostatin 2-7 und 8-15 und Neristatin 1) konnten aus der selben Spezies (bzw. dem Schwamm *Lissodendoryx isodictyalis*) und einer verwandten Spezies *Amathia convoluta* (Bryostatin 8) isoliert werden.⁴ Die Charakterisierung erfolgte am Bryostatin 1 **1a**, wobei zunächst die relative Konfiguration im Jahre 1982 und im Jahre 1990 die absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde.⁵ Über den Vergleich der spektroskopischen Daten gelang die Bestimmung der absoluten Konfiguration der übrigen Vertreter der Bryostatinfamilie.

Die biologische Aktivität konnte zunächst im Tierversuch und später an Zelllinien menschlichen Ursprungs festgestellt werden.^{3a,6} Die potentiellen Antitumoreigenschaften konnten im Folgenden *in vivo* bei Leukämiezellen, Eierstockkarzinomen und Melanomen bestätigt werden^{4a,7}, so dass Bryostatin 1 im Anschluss in die klinische Phase II transferiert wurde.⁸ Darüber hinaus konnten neuere Studien zeigen, dass Bryostatin 1 synergetische Effekte zusammen mit Tamoxifen (*in vitro*) und Paclitaxel (*in vivo*) haben könnte, was den Weg für Kombinationstherapien eröffnet.⁹

Der genaue Wirkmechanismus der Bryostatine konnte bisher nur in Ansätzen aufgeklärt werden. Sie aktivieren Interleukin 2, was zu einer verstärkten Proliferation von T-Lymphocyten führt und das Immunsystem stimuliert.¹⁰ Weiterhin binden sie an das Enzym Protein-Kinase C (PKC) in picomolaren Konzentrationen mit ungewöhnlichen Effekten auf die Signaltransduktionskaskade:¹¹ Antineoplastische Agenzien schwächen in der Regel das Immunsystem, doch die Bryostatine verstärken es. Agonisten der PKC, wie z. B. Phorbolster, verstärken das Tumorwachstum, während die Bryostatine als Antitumormittel agieren.¹²

Für die pharmakologische Wirksamkeit werden die Carbonylgruppe an C1 sowie die Hydroxyfunktionen an C19 und C26 verantwortlich gemacht (Abbildung 1.1). Diese triangulär angeordneten Gruppen weisen die richtigen Abstände auf, um eine starke PKC-Aktivität auszulösen. Einen leichten Einfluss nimmt die Hydroxyfunktion an C3 auf die Aktivität, wohingegen die nördliche Molekülhälfte und insbesondere die C10-C16-Tetrahydropyranyleinheit lipophile Wechselwirkungen mit PKC eingehen.¹³

⁴ Übersicht zur Isolierung und Charakterisierung der Bryostatine: a) Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812; b) Pettit, G. R. The Bryostatins. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W., Ed.; Springer-Verlag: New York, **1991**; Nr. 57, 153; c) Pettit, G. R. *The Chemist* **1989**, 11 und dort zitierte Literatur; Neristatin 1: Pettit, G. R.; Gao, F.; Herald, D. L.; Blumberg, P. M.; Lewin, N. E.; Nieman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6693

⁵ Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Gao, F.; Sengupta, D.; Herald, C. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1337

⁶ Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Tozawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6768

⁷ Kraft, A. S. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 1790; b) Stone, R. M. *Leukemia Res.* **1997**, *21*, 399; c) Schuchter, L. M.; Esa, A. H.; May, W.; Laulis, M. K.; Pettit, G. R.; Hess, A. D. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 682

⁸ a) Kraft, A. S.; Woodley, S.; Pettit, G. R.; Gao, F.; Coll, J. C.; Wagner F. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1996**, *37*, 271; b) Szallasi, Z.; Di, L.; Levine, R.; Levin, N. E.; Nguyen, P. N.; Williams, M. D.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 2105; c) Geschwendt, M.; Fürstenberger, G.; Rose-John, S.; Rogers, M.; Kittstein, W.; Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Marks, F. *Carcinogenesis* **1988**, *9*, 555; d) Aktuelle Informationen über die klinischen Studien von Bryostatin können auf der Web-Seite des NCI eingeholt werden: <http://cancernet.nci.nih.gov/prot/protsrch.shtml>.

⁹ a) McGown, A. T.; Jayson, G.; Pettit, G. R.; Haran, M. S.; Ward, T. H.; Crowther, D. *Br. J. Cancer* **1998**, *77*, 216; b) Koutcher, J. A.; Matel, C.; Zakian, K.; Ballon, D.; Schwartz, G. K. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1998**, *39*, 191 (Nr. 1304)

¹⁰ a) Trenn, G.; Pettit, G. R.; Takayama, H.; Hu-Li, J.; Sitkovsky, M. V. *Immunol.* **1988**, *140*, 433; b) Drexler, H. G.; Gignac, S. M.; Pettit, G. R.; Hoffbrand, A. V. *Eur. J. Immunol.* **1990**, *20*, 119

¹¹ DeVries, D. J.; Herald, C. L.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Biochem. Pharm.* **1988**, *37*, 4069

¹² McCrady, C. W.; Staniswalis, I.; Pettit, G. R.; Howe, C.; Grant, S. *Br. J. Haematol.* **1991**, *77*, 5

¹³ a) Marom, M.; Parish, C. A.; Giner, J.-L.; Rando, R. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10041; b) Wender *et al.* *Pure App. Chem.* **1998**, *70*, 539

Weiterführende medizinische Untersuchungen sind jedoch durch die geringe Verfügbarkeit der Bryostatine begrenzt. So lassen sich aus 14 Tonnen feuchten Bryozoen lediglich 18 g reines Bryostatin 1 gewinnen ($1.3 \cdot 10^{-6}$ % Ausbeute). Der benötigte Zeitraum für diesen Prozess beträgt mehrere Monate. Trotz intensiver Bemühungen zur Verbesserung der Isolationsmethoden¹⁴ scheint es in absehbarer Zeit nicht möglich größere Mengen zur Verfügung zu stellen. Untersuchungen zur Kultivierung von *Bugula neritina* (z. B. von CalBio Marin Technologies, Carlsbad, USA) stehen am Anfang der Entwicklung und leisten noch keinen Beitrag zur Bereitstellung der biologisch aktiven Substanz.¹⁵

Einen alternativen Weg würde eine effiziente Totalsynthese darstellen. Wegen der chemischen Komplexität von Bryostatin 1 scheint es jedoch fraglich, ob in absehbarer Zukunft eine ökonomisch vertretbare Synthese mit geringer Stufenanzahl das gewünschte Produkt liefern könnte. Vielmehr sind solche Anstrengungen deshalb notwendig, um einfachere Nachahmer (Mimetika) und kleinere Segmente mit vergleichbarer Wirkung darzustellen und anwendungsbezogene Struktur-Aktivitätsbeziehungen aufzustellen und zu untersuchen. Eine anvisierte Totalsynthese könnte einen Teil dazu beitragen.

1.2. Totalsynthese und Literatur

Neben seiner vielversprechenden biologischen Aktivität stellt Bryostatin wegen seiner strukturellen Komplexität eine synthetische Herausforderung dar. Das 20-gliedrige Macrolacton weist neben den drei THP-Einheiten 11 stereogene Zentren und zwei trisubstituierte, exocyclische Doppelbindungen auf. Das vom Polyacetattyp abgeleitete Bryostatin besitzt darüber hinaus sieben unterschiedlich funktionalisierte Hydroxygruppen, was einen äußerst hohen Anspruch an die Schutzgruppenstrategie stellt.

Diese Schwierigkeiten konnten erstmals von Masamune 1990 in der Totalsynthese von Bryostatin 7 bewältigt werden.¹⁶ Diese Pionierarbeit benötigte 80 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 42 Stufen bei einer Ausbeute von nur 0.005 %. Eine leistungsfähigere Synthese wurde 1998 durch Evans über effiziente Aldolreaktionen vorgestellt.¹⁷ Für die Totalsynthese von Bryostatin 2 wurde bei einer längsten linearen Sequenz von 37 Stufen eine Gesamtausbeute von 0.07 % erzielt. Die erst kürzlich abgeschlossene Totalsynthese von Bryostatin 3 gelang Nishiyama und Yamamura, wobei unter Generierung des zusätzlichen Stereozentrums an C22 die längste lineare Sequenz 40 Stufen betrug mit einer beachtlichen Ausbeute von 0.5 %.¹⁸ Neben diesen drei sehr gut ausgearbeiteten Totalsynthesen existieren zahlreiche Fragmentsynthesen von Bryostatin 1.¹⁹

¹⁴Schaufelberger, D. E. *et al. J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1265

¹⁵Rouhi, A. M. *C & N News* **1995**, *20*, 42

¹⁶Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407 und darin zitierte Literatur

¹⁷Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526; b) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540 und darin zitierte Literatur

¹⁸Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Obitsu, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, zur Veröffentlichung angenommen, und darin zitierte Literatur

¹⁹Übersicht bis 1995: a) Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114; aktuellere Arbeiten: b) Hoffmann, R. W.; Stiasny, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4595; c) De Brabander, J. Vandewalle, M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 715; d) Kalesse, M.; Eh, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1767; e) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695; f) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931; g) De Brabander, J.; Kulkarni, A.; Garcia-Lopez, R.; Vandewalle, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1721; h) Kiyooka, S.; Maeda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3371; i) Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913; j) Maguire, R. J.; Munt, S. P.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 2853; k) Baxter, J.; Mata, E. G.; Thomas, E. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14359

Darüber hinaus konnte Wender einige Mimetika von Bryostatin 1 darstellen, die etwas minimierte oder vergleichbare biologische Aktivität zeigten.²⁰

Eine detaillierte Betrachtung ist in dieser Arbeit nicht möglich, doch werden interessante Aspekte, die im Kontext relevant erscheinen, in den einzelnen Kapiteln aufgegriffen.

1.3. Aufgabenstellung

Im Rahmen der im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann anvisierten Totalsynthese von Bryostatin 1 galt es, eine Weiterentwicklung der im Vorfeld dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse durchzuführen.

Das Hauptaugenmerk der Arbeit sollte sich auf die nördliche Hälfte (C1-C16) des Zielmoleküls richten, wobei auch entscheidene C-C-Bindungsknüpfungen zwischen den entstandenen Segmenten untersucht werden sollten. Darüber hinaus galt es zusätzlich eine effiziente Kupplungsmöglichkeit zum südlichen Fragment (C17-C27) zu untersuchen, da dieses Problem noch nicht im Arbeitskreis bearbeitet wurde. Somit lag es nahe, auch einfache C17-C27-Analoga und möglicherweise, wegen der Schwierigkeiten beim Einbau einer Isobuttersäure-Einheit an C19, komplexere Äquivalente zu entwickeln und einzusetzen.

Wegen der komplexen Polyacetatstruktur von Bryostatin 1 sollte zudem eine sorgfältige Untersuchung bezüglich der Einführung, Abspaltung und der konvergenten Eingliederung von einsetzbaren Schutzgruppen erfolgen. Nur auf diesem Weg ist eine flexible Synthesestrategie gewährleistet, welche über das Gelingen einer Totalsynthese entscheidet.

1.4. Retrosynthetische Analyse von Bryostatin

Um eine hohe Effizienz in einer Naturstoffsynthese zu erreichen ist es notwendig eine hochkonvergente Syntheseplanung vorzunehmen.²¹ Somit sind Segmente ähnlicher Komplexität anzustreben, die in möglichst wenig linearen Stufen darzustellen sind, um im „end game“ miteinander vernüpft zu werden.

Im vorliegenden Fall bietet sich eine Zerlegung von Bryostatin 1 an der Lactonbindung und der C16-C17-*trans*-Doppelbindung an (Schema 1.1). Die Makrolactonisierung²² stellt den letzten Verknüpfungsschritt in der Synthese dar, weil zum einen eine hohe Triebkraft gewährleistet ist und zum anderen ausgearbeitete Protokolle von Masamune¹⁶ (und später auch von Evans¹⁷ und Yamamura¹⁸) in diesem Synthesezusammenhang vorlagen. Zur Erzeugung der Doppelbindung bot sich in diesem Fall eine Olefinierungsreaktion nach Julia²³ bzw. nach modifizierten Varianten²⁴ an. Die Fragmentkupplung über eine Wittig-Reaktion²⁵ oder über ein an C16 generiertes Anion²⁶ sind zwar denkbar doch nicht sehr vielversprechend.

²⁰ a) Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C.-M.; Shiozaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534; b) Wender P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lippa, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625; c) Wender, P. A.; Lippa, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1007

²¹ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, NY, 1989

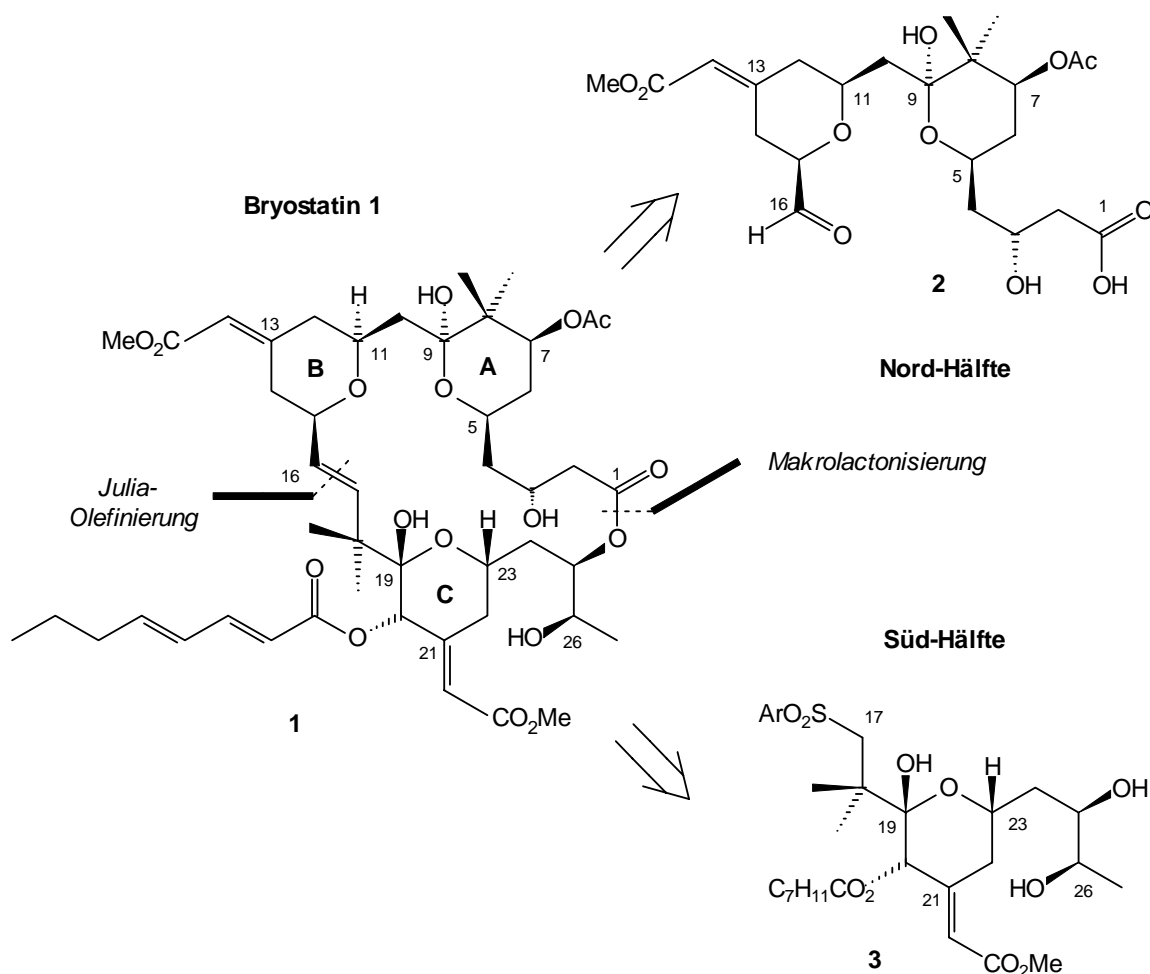
²² Ein umfangreicher Review wird beschrieben in: Meng, Q.; Hesse, M. *Topics in Current Chemistry* **1991**, *161*, 107

²³ a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833; b) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763

²⁴ a) Verwendung von katalytischen Mengen an HgCl₂: Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, E. B.; Kim, B. T.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5607; b) Über die Anwendung einer „one-pot“-Julia-Olefinierung s. Kap. 7

²⁵ Kocienski, P. J. *Chem. Ind.* **1981**, *15*, 548

²⁶ Knüpfungsreaktionen mit Carbanionen in β -Stellung zum THP-Sauerstoff sind zwar bekannt, doch nicht allgemein anwendbar: a) Wittig-Reaktion: Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205 und darin zitierte Literatur; b) Stille-Reaktion: Vakalopoulos, A. Schwerpunktarbeit, Institut für Organische Chemie, **1995**; c) Julia-Reaktion: Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540

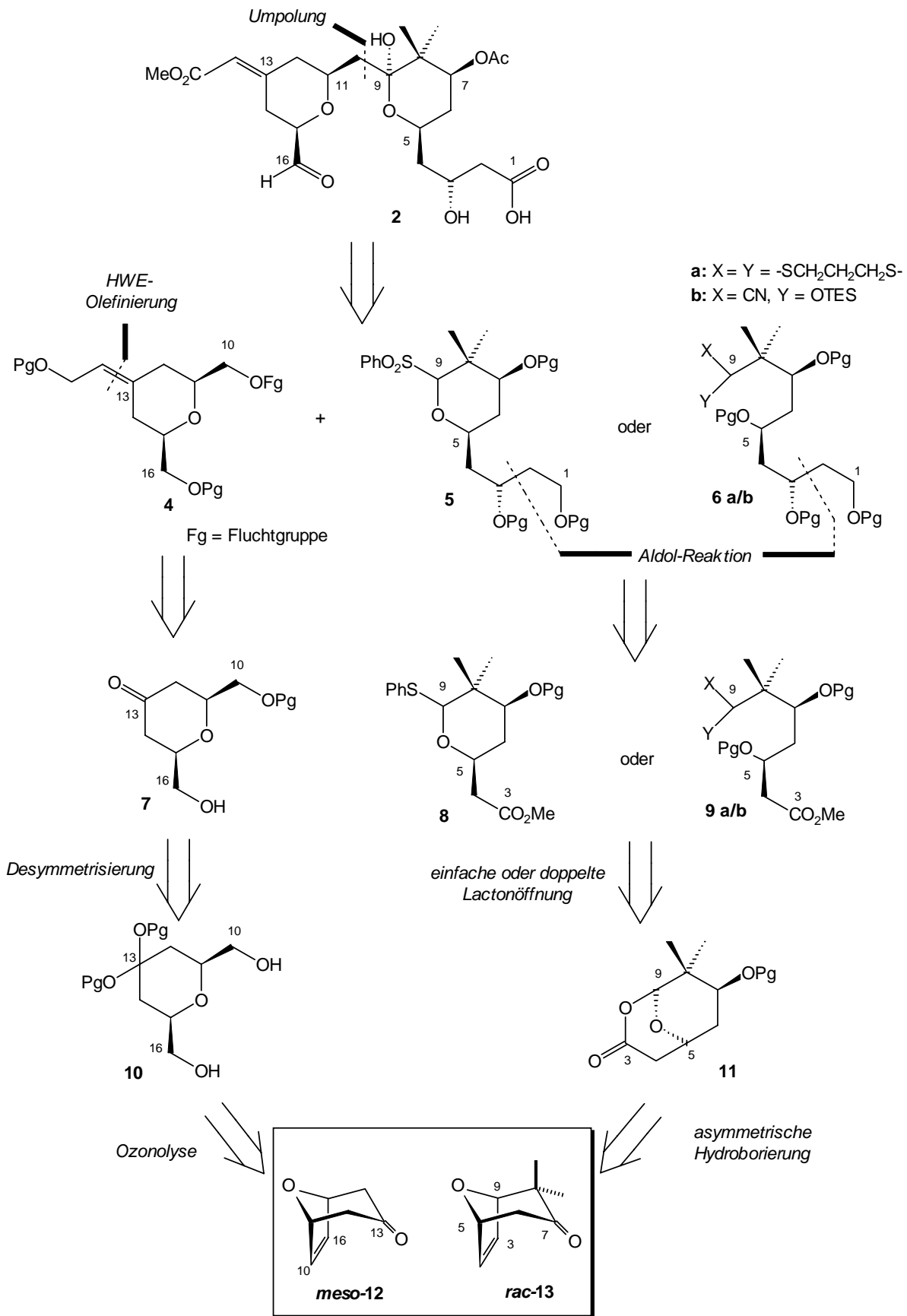


Eine weitergehende Analyse der Nordhälfte **2** erfordert die Berücksichtigung von Schutzgruppen (Pg),²⁷ die in Schema 1.2 involviert sind. Zum Zeitpunkt der Aufgabenstellung war eine Bindungsknüpfung zwischen C9 und C10 anvisiert worden, was die Generierung eines Anions an C9 nahelegt. Dieses könnte zum einen durch ein α -Oxy-Sulfon **5** (THP-Ring ist vorgebildet) oder durch zwei offenkettige polyketidische Umpolungsvorläufer **6** geschehen. Dabei bieten sich grundsätzlich Thioacetale (z. B. der Art von **6a**) oder Cyanhydrine **6b** an. Allen drei Kupplungsstrategien geht eine Aldol- oder aldolähnliche Reaktion voraus, so dass die Ester **8** und **9** in Betracht kämen. Beide Verbindungen sind aus dem bicyclischen Lacton **11** zugänglich, je nachdem ob dieses einmal (\rightarrow **8**) oder ein zweites Mal (\rightarrow **9a/b**) geöffnet wird. Lacton **11** schließlich sollte über eine Reduktion der Carbonylfunktion und Funktionalisierung der Doppelbindung durch eine asymmetrische Hydroborierung aus dem Oxabicyclus *rac*-**13** hervorgehen.²⁸

Das zur Umpolung gehörende Z-Olefin **4** könnte durch eine regioselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aus **7** hervorgehen. Dieses sollte über eine Desymmetrisierung des Diols **10** erfolgen, bei dem die benötigte *cis*-C-Glycosidstruktur bereits vorliegt. Das Diol seinerseits könnte über eine ozonolytische Spaltung mit anschließender Reduktion aus dem Oxabicyclus *meso*-**12** dargestellt werden.

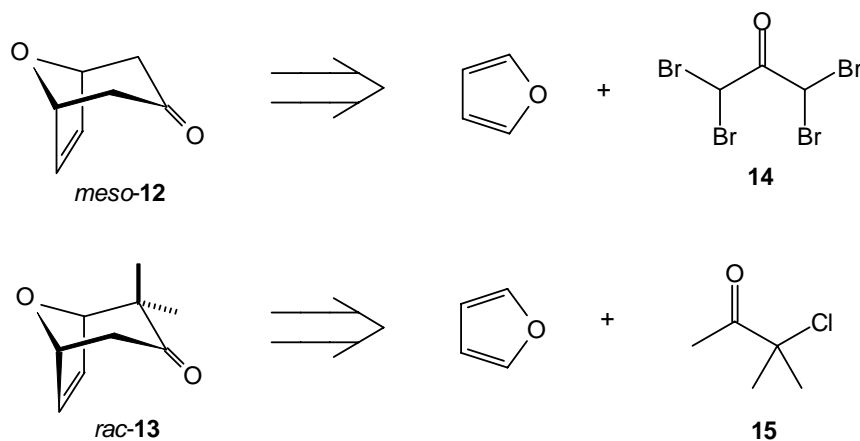
²⁷Der Einfachheit halber wird an dieser Stelle keine Aussage über die zu wählenden Schutzgruppen gemacht. Es handelt sich demnach hierbei nicht um identische und zugleich nicht um orthogonale Schutzgruppen.

²⁸Über eine andere retrosynthetische Analyse bzgl. des A-Segments: Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, 1999



Schema 1.2

Die oxabicyclischen Verbindungen *meso*-**12** und *rac*-**13** können gut über [4+3]-Cycloadditionen²⁹ aus Tetrabromaceton **14** bzw. 3-Chlor-3-methyl-2-butanon³⁰ **15** und Furan dargestellt werden. Die eingesetzten α -Halogenketone werden dabei in Gegenwart einer Lewis-Säure in die reaktiven Oxyallylkationen überführt. Diese und andere oxabicyclischen Ketone besitzen eine hohe synthetische Flexibilität und dienen als Edukte bei zahlreichen Synthesen.³¹



Schema 1.3

Die Vorarbeiten der „ersten Generation“, die eine solide Basis für die angestrebte Darstellung der Nordhälfte bildeten, wurden von J. M. Weiss³² und T. F. J. Lampe³³ durchgeführt. In der A-Fragment-Synthese (C1-C9) gelang eine erste Näherung an das Dithian **6a** und eine Darstellung eines kupplungsfähiges B-Segments (C10-C16) **4**. Dabei blieben jedoch viele Probleme ungelöst (z. B. Ausbeuten, Selektivitäten, Schutzgruppen u. ä.), die an geeigneter Stelle erwähnt und besprochen werden.

Eine detaillierte Retrosynthese der Südhälfte **3** von Bryostatin wird in Schema 1.4 beschrieben.³⁴ Es lag nahe, eine Addition eines Isobuttersäureenolats an eine Lactonfunktionalität an C19 durchzuführen. Darüber hinaus sollte das vicinale Diol an C25 und C26 über eine asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless³⁵ zugänglich sein.

²⁹a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1972**, *11*, 324; b) Hoffmann, H. M. R.; Clemens, K. E.; Smithers, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940; c) Hoffmann, H. M. R.; Iqbal, M. N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4487; d) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163; e) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29; f) Chiu, P.; Lautens, M. *Topics in Current Chemistry*, Springer, Berlin **1997**, *190*, 1; g) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351

³⁰Föhlisch, B.; Herter, R. *Synthesis* **1982**, 976

³¹a) Ansell, M. F.; Maso, J. S.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1061; b) Sato, T.; Hayakawa, Y.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2515; c) Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611; d) Lautens, M.; Ma, S.; Yee, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4185; e) Yadav, J. S.; Srinivas Rao, C.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717; f) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001; g) Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929; h) Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1905

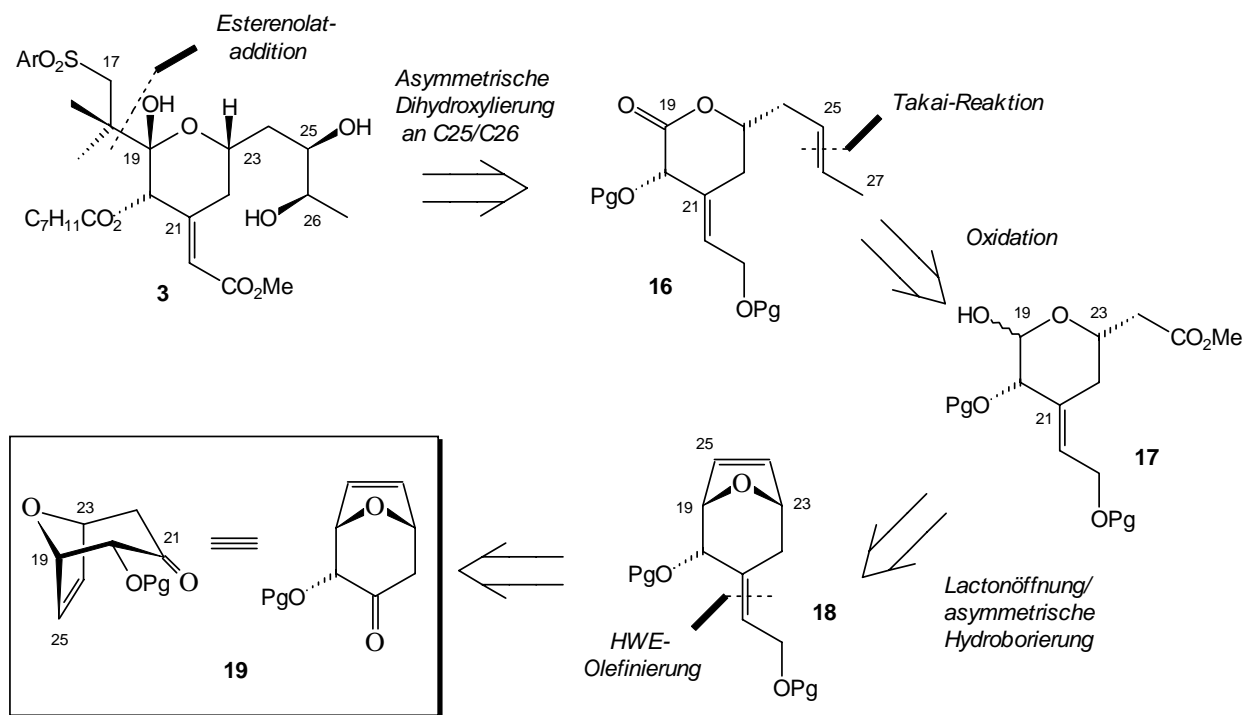
³²Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913

³³a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695; b) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2889; c) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2637

³⁴Über eine andere leicht veränderte retrosynthetische Analyse bzgl. des C-Segments: Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**

³⁵Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483

Das resultierende nicht konjugierte *E*-Olefin **16** sollte über eine Takai-Reaktion³⁶ zugänglich sein,³⁷ welches sich nach Oxidation des Halbacetals **17** ergibt. Wie bereits für die Nordhälfte beschrieben, ist **17** nach asymmetrischer Hydroborierung, Überführung in ein Lacton und dessen Öffnung auf das bicyclische Olefin **18** rückführbar. Im Gegensatz zur trisubstituierten Doppelbindung im B-Fragment (Schema 1.2) sollte am Molekül **19** eine regioselektive HWE-Reaktion durch einen sterisch anspruchsvolleren α -Substituenten zur Ketofunktion erheblich unproblematischer sein.



Schema 1.4

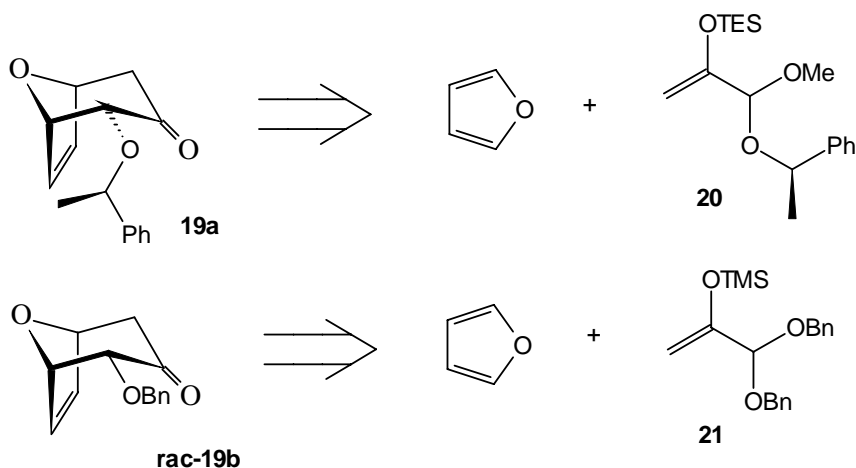
Der resultierende Oxabicyclus **19** ist mit den oben beschriebenen Bicyclen *meso*-**12** und *rac*-**13** strukturverwandt, doch stellt er eine enantiomerenreine Verbindung dar. Neuere Arbeiten zur Generierung von **19** über asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen³⁸ gehen von silylierten Enolethern **20** statt von halogenierten Ketonen aus (Schema 1.5). Alternativ dazu kann auch von racemischen Silylenolethern **21** eine Cycloaddition erfolgen, was Vorteile beim „up-scale“ mit sich bringt.³⁹ Die Trennung des Racemats *rac*-**19b** erfolgt auf einer späteren Stufe über die entstandenen Diastereomere.

³⁶ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951

³⁷ Aus der Zuckerchemie ist bekannt, dass Aldehyde im 1,3-Abstand zur THP-Einheit bei Wittig-Reaktionen eine Retro-Aldolreaktion eingehen und somit die Reaktionsausbeuten stark minimieren: Kolb, H. C., persönliche Mitteilung

³⁸ a) Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337; b) Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684; c) Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, im Druck; d) Über den Einsatz von Oxyallylkationen aus nichthalogenierten Vorläufern: Albizati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109

³⁹ Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover



Schema 1.5

Auch in der C-Segment-Synthese wurden viele Grundlagen in der „ersten Generation“ von I. Rose,⁴⁰ M. Schinner⁴¹ und U. Eggert⁴² geschaffen. Dabei gelang die Addition des Isobuttersäureesters an ein Lacton an einfacheren Systemen (Schema 1.4) und darüber hinaus die Synthese eines strukturähnlichen Olefins von **16** über racemische Ausgangsmaterialien. Auch hier blieben vielerlei Probleme ungelöst (z. B. Schutzgruppenkonzept, Sulfongenerierung, Selektivitäten bei der AD-Reaktion). Diese werden in den jeweiligen Kapiteln aufgegriffen und erläutert, sofern sie für das Verständnis der vorliegenden Arbeit relevant sind.

Darüber hinaus galt es im Vorantreiben der geplanten komplexen Totalsynthese eine enge Zusammenarbeit mit U. Eggert, O. Gaertzen und C. B. W. Stark zu fördern. Zahlreiche Erkenntnisse von anderen Mitgliedern der Bryostatingruppe, die parallel zur Anfertigung dieser Arbeit gewonnen wurden, werden in den folgenden Kapiteln erwähnt und diskutiert.

⁴⁰Rose, I. Dissertation, Universität Hannover, **1997**

⁴¹Schinner, M. Dissertation, Universität Hannover, **1999**

⁴²Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover

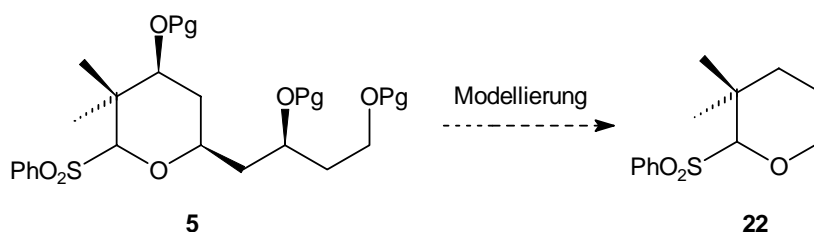
2. Modellstudien zur Kupplung des A- und B-Segments der Bryostatine

In Kapitel 1.4 wurden in der retrosynthetischen Analyse der Nordhälfte drei mögliche Synthone zur Umpolung an C9 vorgestellt (Schema 1.2): Zum einen ein α -Oxysulfon mit intaktem THP-Ring und zum anderen zwei offenkettige polyketidische Kupplungsverbindungen von der Art eines Thioacetals (Dithian) und eines Cyanhydrins. Um in der Totalsynthese eine effiziente Kupplungsmethode einzusetzen, bedurfte es zunächst einer gezielten Untersuchung der drei Synthone, da die vorhandene benachbarte, geminale Dimethylgruppe sowohl die Darstellung dieser als auch die Kupplung selbst erschweren könnte. Eine Bewertung und Entscheidung zugunsten eines der drei Kupplungsstrategien zu einem frühen Zeitpunkt ist demnach unverzichtbar und Ziel dieser Untersuchungen.

2.1. 2-Phenylsulfonyltetrahydropyrane

Anomere Phenylsulfone (z. B. in der Art von **5**) nehmen seit ihrer Einführung immer mehr an Bedeutung zu.⁴³ Durch Umsetzung mit starken Lithiumbasen reagieren die Anionen mit Elektrophilen zu C-glycosidischen Enolechtern (*in situ* Eliminierung von Phenylsulfinsäure), die nach Bedarf auch zu Spiroketalen umgesetzt werden können. Reduktive Desulfonierungen liefern nach S_N -Reaktionen C-Glycoside.⁴³ Diese sind auch mit Nucleophilen (Grignardreagenzien, Silylenolether) unter lewissauren Bedingungen darstellbar. Synthetische Anwendung fand diese α -Oxyanion-vermittelte Kupplungsmethode bis zu diesem Zeitpunkt in einer Fragmentsynthese des Milbemycins.⁴⁴ Darüber hinaus konnten in der Diplomarbeit in Modellstudien der E- und F-Ring des Spongistatins miteinander gekuppelt werden,⁴⁵ was im Folgenden von R. Dunkel in der C29-C37-Segmentsynthese von Spongistatin 1 aufgenommen wurde.⁴⁶

Vor diesem Hintergrund wurde **22** als Modellverbindung ausgewählt (Schema 2.1), das sich direkt aus Sulfon **5** ableiten lässt, welches in der Retrosynthese (Schema 1.2) als erstes mögliches Synthone postuliert wurde. Durch das Fehlen eines Wasserstoffs in der β -Position ergibt sich hieraus eine neue Situation bzgl. der Reaktion mit einem Elektrophil, welche zuvor nicht dokumentiert wurde: Nach erfolgter Kupplung würde die Eliminierung von Phenylsulfinat ein stabilisiertes Oxoniumion ergeben, welches mit Wasser das gewünschte Halbketal liefern sollte.



Schema 2.1

⁴³a) Ley, S. V.; Lygo, B.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 538; b) Ley, S. V.; Lygo, B.; Sternfeld, F.; Wonnacott, A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4333; c) Brown, D. S.; Ley, S. V.; Vile, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4873; d) Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4293

⁴³a) Beau, J.-M.; Sinay, P., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6185; 6189; 6193; b) Urban, D.; Skrydstrup, T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1883 und dort zitierte Literatur

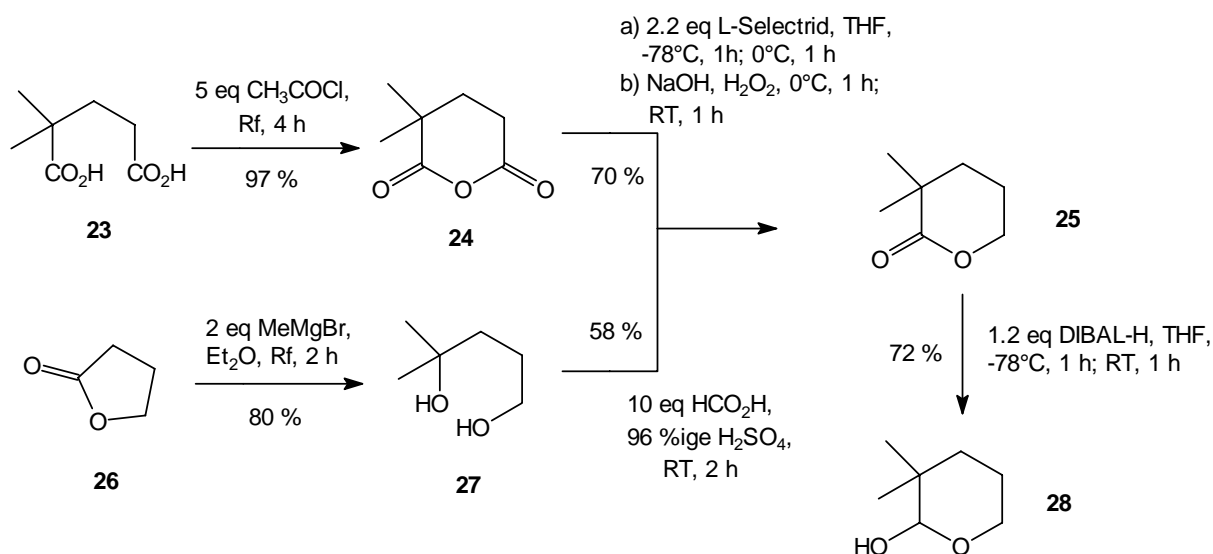
⁴⁴Greck, C.; Grice, P.; Ley, S. V.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5277

⁴⁵Vakalopoulos, A. Diplomarbeit, Universität Hannover, **1996**

⁴⁶a) Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1539; b) Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8385

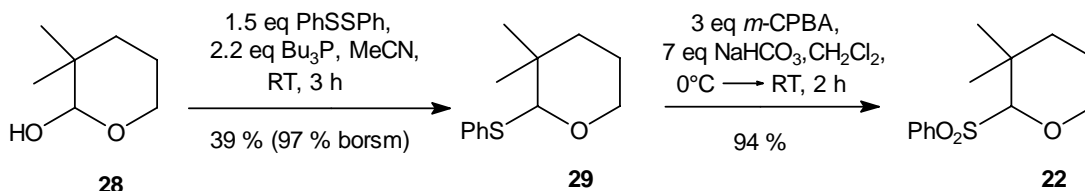
Die Darstellung des benötigten Sulfons **22** sollte aus dem Halbacetal **28** (Schema 2.2) gelingen, welches im Einklang mit den retrosynthetischen Überlegungen steht. Zwei Routen zur Darstellung des Halbacetals wurden verfolgt:

Zum einen lieferte die Umsetzung von 2,2-Dimethylglutarsäure **23** mit Acetylchlorid das Anhydrid **24**,⁴⁷ welches regioselektiv an der sterisch besser zugänglichen Carbonylfunktion mit dem sterisch anspruchsvollen L-Selektid zum δ -Valerolacton **25** reduziert wurde.⁴⁸ Alternativ dazu lieferte die Umsetzung des γ -Butyrolactons **26** mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid das Diol **27**,⁴⁹ das bei Umsetzung mit conc. H₂SO₄ und Ameisensäure unter CO-Insertion ebenfalls das Lacton **25** generierte.⁵⁰ Beim „scale-up“ der zweiten Variante sanken jedoch die Ausbeuten, so dass die erste Route vorzuziehen ist. Die anschließende Reduktion zum gewünschten Halbacetal **28** verlief unter Standardbedingungen mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) in akzeptablen Ausbeuten.



Schema 2.2

Die Darstellung von anomeren Sulfiden gelingt üblicherweise über die acetylierten oder methoxylierten Halbacetale.⁵¹ Die direkte Umsetzung ist jedoch auch bekannt⁵² und lieferte unter diesen Mitsunobu-ähnlichen Bedingungen das Sulfid **29** in mäßigen Ausbeuten (Schema 2.3). Die Oxidation zum Sulfon **22** gelang mit *m*-CPBA nur im gepufferten Medium.



Schema 2.3

⁴⁷S. a.: Gutsche, C. D.; Wendt, M. W.; Seligman, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3711

⁴⁸Für ähnliche Systeme beschrieben in: Morand, P.; Salvator, J.; Kayser, M. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 458

⁴⁹S. a.: Colonge, J.; Marey, R. *Organic Syntheses* Vol. 4, **1963**, 601

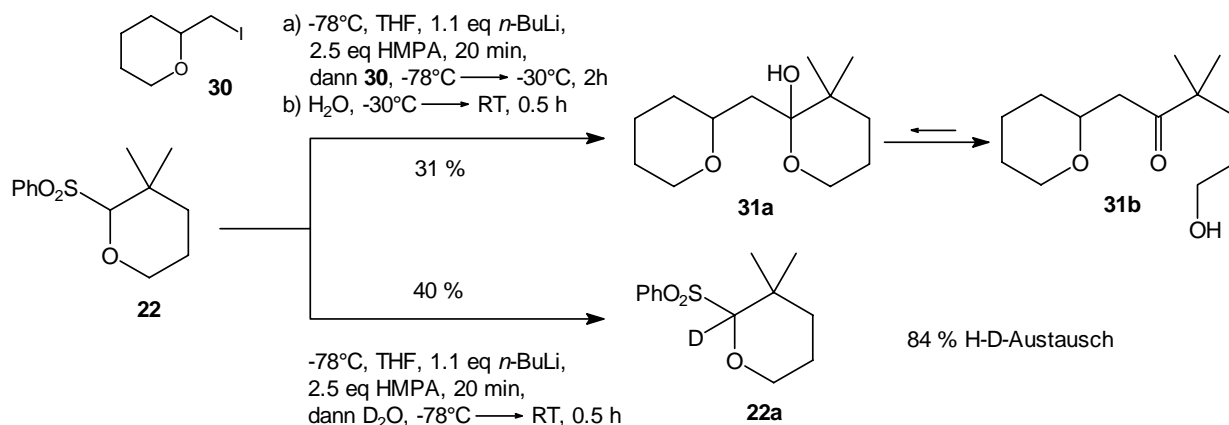
⁵⁰Die Ausbeuten sind zudem stark von der Reinheit der Schwefelsäure abhängig: Takahashi, Y.; Yoneda, N.; Nagai, H. *Chem. Lett.* **1982**, 1187

⁵¹Hanessian, S.; Guindon, Y. *Carbohydr. Res.* **1980**, *86*, C3

⁵²Fürstner, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1211

Das Sulfon erwies sich als äußerst säurelabil,⁵³ wobei die säulenchromatographische Reinigung mit „neutralisiertem“ Silicagel (5 % Et₃N) erfolgen musste.⁵⁴

Das Kupplungsexperiment des Sulfons **22** mit dem Iodid **30**⁵⁵ ist in Schema 2.4 beschrieben. Nach Metallierung des Sulfons bei -78°C und Zugabe des Iodids wurde auf -30°C erwärmt (bis zu dieser Temperatur erfolgt keine Eliminierung), bevor Wasser zugesetzt wurde. Das gewünschte Halbketal **31a**, welches im Gleichgewicht mit dem Hydroxyketon **31b** vorliegt, wurde in nur 31 % erhalten. Ein Kontrollexperiment zeigte, dass die Deprotonierung zwar in sehr guten Ausbeuten verlief (84 % H-D-Austausch), doch die isolierte Ausbeute des Startmaterials nur bei 40 % lag. Das Sulfon **22** ist demnach nicht nur im sauren, sondern auch im stark basischen Medium äußerst instabil.



Schema 2.4

Diese Labilität hat vermutlich zwei Ursachen: Zum einen ist der sterische Anspruch der benachbarten geminalen Dimethylgruppe sehr groß,⁵⁶ zum anderen kann das Fehlen von äquatorialen Substituenten am THP-Ring das „Flippen“ der Phenylsulfonylgruppe begünstigen. Weitere Versuche zur Knüpfung der Modellsegmente unter mildereren Bedingungen (tiefere Temperaturen, schwächere Basen, etc.) wurden nicht vorgenommen.

Stattdessen schien es sinnvoll das weitaus stabilere anomere Sulfid **29** einer Kupplung zu unterziehen, da solche *O,S*-Acetale ebenfalls CH-acide Komponenten darstellen und bereits zur Generierung von Spiroketalen verwendet wurden.⁵⁷ Die durchgeführten Kupplungsversuche schlugen auch bei Verwendung von *t*-BuLi in THF/HMPA fehl. H-D-Austauschexperimente zeigten, dass keine nennenswerte Deprotonierung erfolgte (ca. 5 %), was an der oben erwähnten, sterischen Hinderung zu liegen scheint.

⁵³Die Abwesenheit von NaHCO₃ bei der Darstellung und andere Oxidationsmethoden (Mo₇O₂₄(NH₄)₆·4 H₂O/H₂O₂) führten zur Zersetzung des Sulfids **29**.

⁵⁴Nach Überführung des Halbacetals **28** in das korrespondierende Trichloracetimidat (NaH, Cl₃CCN, CH₂Cl₂, 1.5 h, RT), zersetzte sich auch dieses bei der Säulenfiltration mit SiO₂. Die Trichloracetimidatmethode erlaubt u. a. die Einführung von Thiophenol und Cyanid am anomeren Zentrum in der Zuckerchemie (s. a. Kap. 2. 3). Vgl. hierzu: a) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763; b) Schmidt, R. R.; Stumpp, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1249

⁵⁵Darstellbar aus dem korrespondierenden Alkohol unter Standardbedingungen (I₂, PPh₃, Imidazol, Et₂O/MeCN (2:1), 40 °C, 3 h, 88 %).

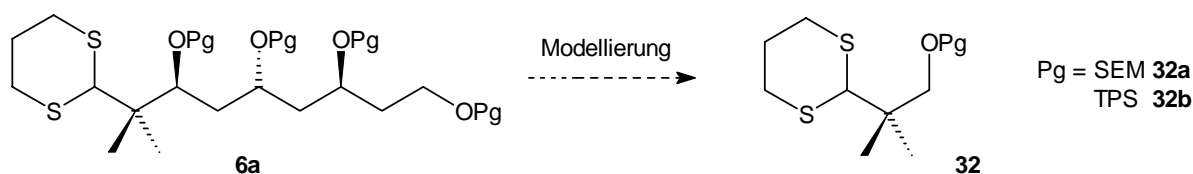
⁵⁶Das Sulfon ohne geminale Dimethylgruppe erwies sich als äußerst stabil: s. Ref. 43 und 45.

⁵⁷a) Gomez, A. M.; Valverde, S.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1207; b) siehe hierzu auch: Block, E.; Aslam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6729

2.2. Thioacetale (Dithiane)

Dithiane stellen wichtige Umpolungsreagenzien in der Organischen Synthese dar.⁵⁸ Eine Vielzahl von komplexen Segment- und Totalsynthesen bedienen sich der Dithianstrategie.⁵⁹ Auch in der Totalsynthese von Bryostatin **3** verwendeten Yamamura und Mitarbeiter diese Methode.¹⁸ Dabei werden bei polyoxygenierten Substraten stärkere Basen (meist *t*-BuLi),⁶⁰ Cosolventien wie HMPA oder TMEDA⁶¹ und/oder längere Reaktionszeiten benötigt, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten. Die Vielzahl dieser Reaktionsparameter und die Verwendung von speziellen Schutzgruppen in den einzelnen Fällen fordern eine gezielte Untersuchung, welche auf das vorliegende individuelle System ausgerichtet ist.

In erster Näherung wurde als Testsystem Dithian **32** ausgewählt (Schema 2.5), welches als einfaches Modell für ein kupplungsfähiges, offenkettiges polyketidisches C1-C9-Segment **6a** aus der Retrosynthese zu sehen ist (Schema 1.2).⁶² Es berücksichtigt zum einen die benachbarte geminale Dimethylgruppe und zum anderen zwei in der Segmentsynthese anvisierte Schutzgruppen (SEM = Me₃SiCH₂CH₂OCH₂, TPS = SiPh₂-*t*-Bu). Beide Strukturmerkmale sollten einen erheblichen Einfluss auf den Grad der Deprotonierung haben.⁶³



Schema 2.5

Die Darstellung von **32a** sollte ausgehend von Neopentylglykol **33** gelingen (Schema 2.6).⁶⁴ Nach Monoschutzung⁶⁵ und PCC-Oxidation zum Aldehyd **35**, gelang die Einführung von Propandithiol zwar unter den gewählten äußerst milden Bedingungen, doch wurde überraschender Weise die ansonsten sehr stabile SEM-Gruppe^{65,66} abgespalten. Dieser Befund wurde in anderem Zusammenhang aufgegriffen und wird in Kapitel 10 eingehend diskutiert. Der so erhaltene Alkohol **36** wurde daraufhin unter Standardbedingungen in die gewünschten Modellsysteme **32a** und **32b** überführt.

⁵⁸Ein guter Review befindet sich in: Smith, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 35

⁵⁹a) Phyllanthocin: Williams, D. R.; Sit, S.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2949; b) Swinholid A: Nicolaou, K. C.; Ajito, K.; Patron, A. P.; Khatuya, H.; Richter, P. K.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3059; c) Milbemycin: Merifield, E.; Steel, P. G.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1826; Roflamycin: Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 15

⁶⁰Alternativ dazu ist auch *n*-BuLi/NaO-*t*-Bu einsetzbar: a) Lipshutz, B. H.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7261; b) Jones, A. B.; Villalobos, A.; Linde, R. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2786

⁶¹Oppong, I.; Pauls, H. W.; Liang, D.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1241

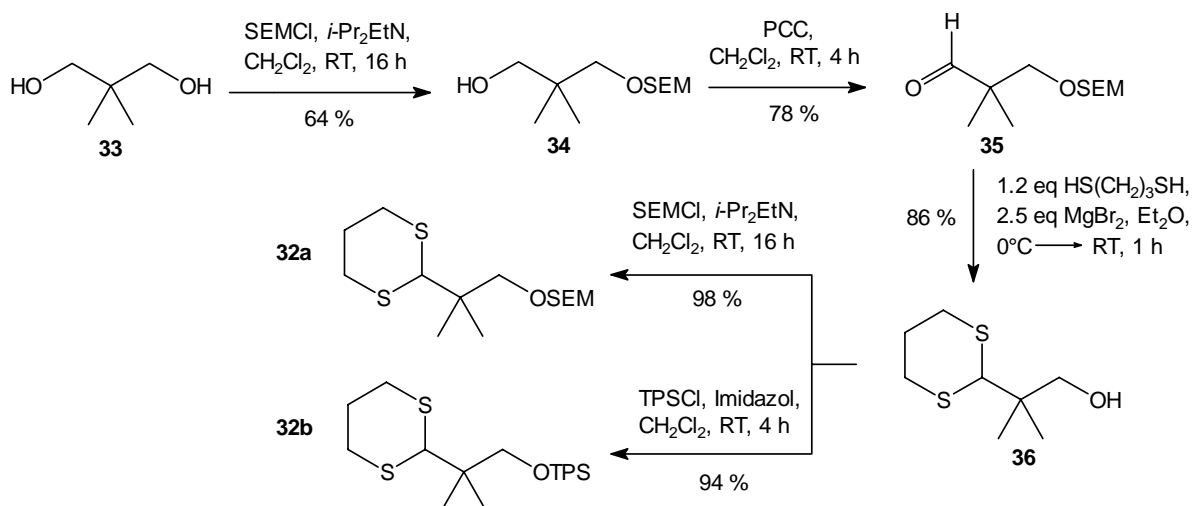
⁶²Die Darstellung aus dem Halbacetal **28** im Sinne der Retrosynthese gelang bis dato in der A-Fragment-Synthese nicht (Weiss, J. M. Dissertation, Universität Hannover, **1997**) und wird in Kapitel 3 behandelt.

⁶³Nicht alle Schutzgruppen sind unter stark basischen Bedingungen inert: Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1994**

⁶⁴Denkbar wäre auch die lewisaurige Öffnung des Halbacetals **28** mit 1,3-Propandithiol. Dies gelang mit ähnlichen Substraten mit geminalen Dimethylgruppen bis dato jedoch nicht im Vorfeld dieser Arbeit: Weiss, J. M. Dissertation, Universität Hannover, **1997**

⁶⁵Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343

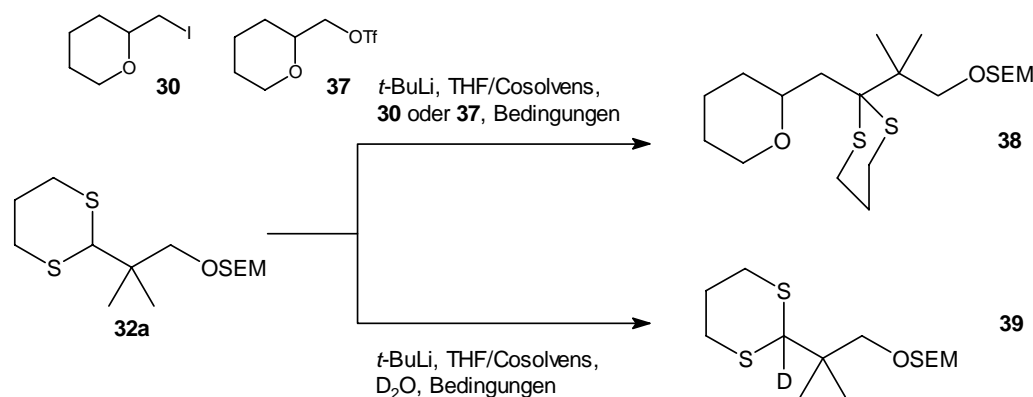
⁶⁶Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**



Schema 2.6

Die Kupplungsversuche des SEM-geschützten Dithians **32a** sind in Schema 2.7 zusammengefasst. Als Elektrophil diente neben dem Iodid **30** auch das Triflat **37**.⁶⁷ Die Umsetzungen ohne Cosolvens und mit TMEDA lieferten kein Kupplungsprodukt **38** (Tabelle 2.1, Einträge 1 und 2). H-D-Austauschexperimente zeigten im Folgenden, dass unter identischen Bedingungen und Ansatzgrößen kein „Einbau“ von Deuterium mit TMEDA, wohl aber mit HMPA als Cosolvens in akzeptablen Ausbeuten festzustellen war (Einträge 3 und 4). Darüber hinaus stellte sich heraus, dass bei Einsatz von 1.6 eq *t*-BuLi nach nur 10 min bei einer Endtemperatur von -50°C bereits 28 % des Dithians zersetzt war. Um brauchbare Kupplungsausbeuten zu erzielen wurde somit nur ein geringer Überschuss an Base verwendet und zudem die Temperatur (zur Deprotonierung) gesenkt. Der Kupplungsversuch gelang somit mit 64 % Ausbeute, wobei zusätzlich 18 % Edukt zurückgewonnen wurden (Eintrag 5). Eine Verkürzung der „Deprotonierungsdauer“ auf zwei Minuten lieferte eine verminderte Ausbeute. Bei späterer Zugabe des Iodids resultierte eine starke Abnahme der Reaktionsausbeute (Einträge 6 und 7).

Demnach gilt es festzuhalten, dass optimale Kupplungsausbeuten dann erzielt werden, wenn nur ein geringer Überschuss an Base vorliegt und die Zugabe des Elektrophils innerhalb von 5-10 Minuten erfolgt. TMEDA als Cosolvens ist für Substrat **32a** ungeeignet.



Schema 2.7

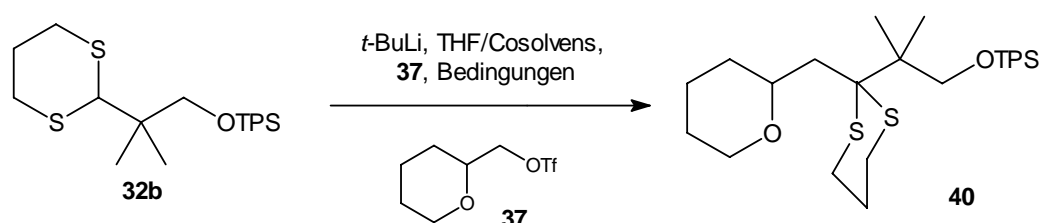
⁶⁷Darstellbar aus dem korrespondierenden Alkohol unter Standardbedingungen (Tf₂O, 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, CH₂Cl₂, -78 °C, 15 min, 97 %).

#	Cosolvens	Elektrophil	Bedingungen	Ergebnis
1	-	Triflat 37	1.4 eq <i>t</i> -BuLi, -78°C, 5 min, dann 37 , → -50°C, 1 h	keine Reaktion
2	3 eq TMEDA	Iodid 30	1.8 eq <i>t</i> -BuLi, -70°C → -40°C, 2 h, dann 30 , 1 h	keine Reaktion
3	3 eq TMEDA	D ₂ O	1.6 eq <i>t</i> -BuLi, -70°C → -50°C, 10 min, dann D ₂ O	98 % 39 , < 3 % H-D-Aus.
4	3 eq HMPA	D ₂ O	1.6 eq <i>t</i> -BuLi, -70°C → -50°C, 10 min, dann D ₂ O	72 % 39 , 75 % H-D-Aus.
5	4 eq HMPA	Iodid 30	1.3 eq <i>t</i> -BuLi, -78°C, 10 min, dann 30 , → -30°C, 1 h	64 % 38 , (82 % borsm) ^a
6	4 eq HMPA	Iodid 30	1.7 eq <i>t</i> -BuLi, -78°C, 2 min, dann 30 , 0.5 h	56 % 38 , (72 % borsm) ^a
7	4 eq HMPA	Iodid 30	1.1 eq <i>t</i> -BuLi, -70°C, 20 min, dann 30 , → -30°C, 1 h	20 % 38 , (65 % borsm) ^a
8	4 eq HMPA	Iodid 30	1.1 eq <i>t</i> -BuLi, -70°C, 45 min, dann 30 , → -50°C, 1 h	11 % 38 , (63 % borsm) ^a

^a bzgl. des Dithians **32a**

Tabelle 2.1

Die Übertragung der erarbeiteten Kupplungsbedingungen auf das TPS-geschützte Dithian **32b** lieferte in sehr guten Ausbeuten von 80 % das gewünschte Produkt **40** (Schema 2.8, Eintrag 1). Die Verwendung von 1.8 eq *t*-BuLi führte im Gegensatz zu **32a** zu keiner nennenswerten Zersetzung des Materials. Darüber hinaus lieferten auch Umsetzungen mit dem weitaus weniger toxischen TMEDA das Produkt. Bei höheren Temperaturen und längerer Deprotonierungszeit waren die Ausbeuten jedoch wesentlich geringer als bei der Verwendung von HMPA. Auch hier ließ sich eine Reaktivitätsabnahme als Funktion der Zeit beobachten.



Schema 2.8

#	Cosolvens ^a	Bedingungen	Ausbeute
1	HMPA	1.8 eq <i>t</i> -BuLi, -78°C, 5 min, dann 37 , 0.5 h	80 % (95 % borsm)
2	TMEDA	2.0 eq <i>t</i> -BuLi, -40°C, 2 h, dann 37 , 0.5 h	28 % (97 % borsm)
3	TMEDA	2.0 eq <i>t</i> -BuLi, -40°C, 0.5 h, dann 37 , 0.5 h	38 % (98 % borsm)

^a 3 eq

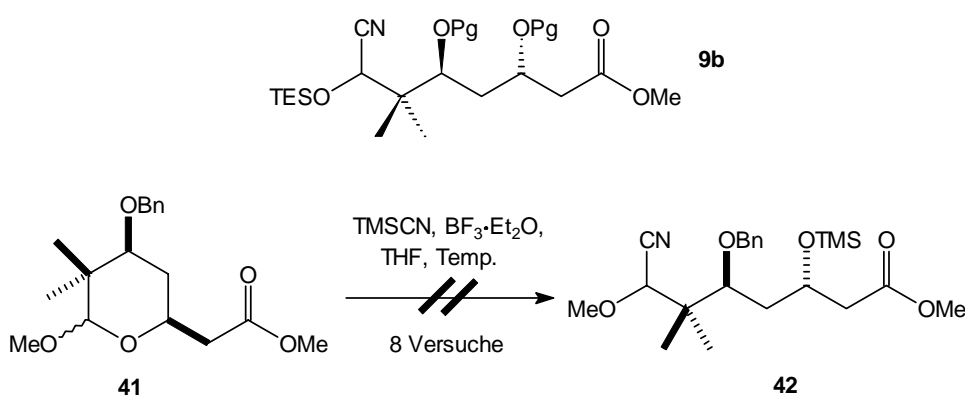
Tabelle 2.2

Für die Dithianstrategie lässt dies folgende Schlussfolgerungen zu: Sehr kurze Deprotonierungszeiten und HMPA als Cosolvens liefern die besten Ergebnisse. Die Ausbeute und die Zersetzungstendenz des Eduktes hängen u. a. von den verwendeten Schutzgruppen ab. Sterisch gehinderte Silylschutzgruppen, die kein Wasserstoff im 1,2-Abstand zum Silicium tragen, sind zu bevorzugen.

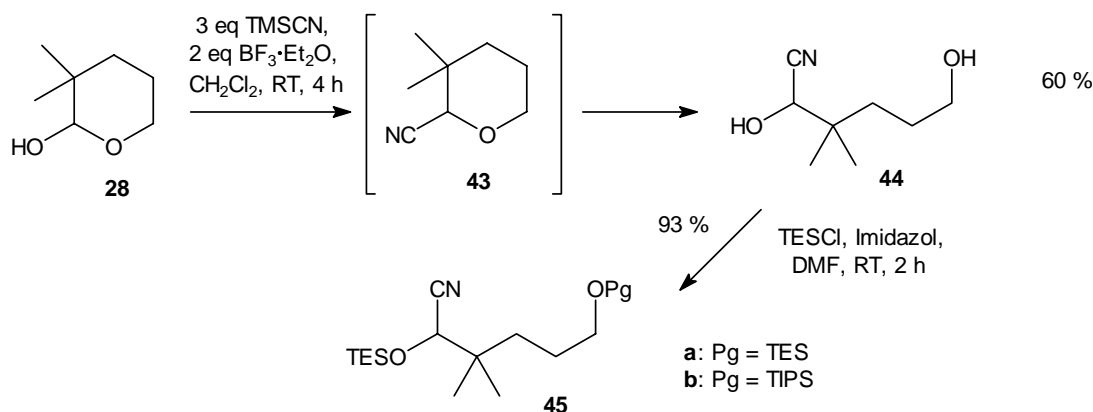
2.3. Cyanhydrine

Cyanhydrine genießen eine etwas geringere Popularität innerhalb der hier vorgestellten Umpolungstriade.⁶⁸ *O*-geschützte Cyanhydrine⁶⁹ lassen sich für sterisch gehinderte Systeme am besten mit LDA in THF/HMPA deprotonieren.⁷⁰

Im Zuge der ersten Generation der anvisierten A-B-Kupplung im Bryostatin wurden im Sinne der retrosynthetischen Überlegungen (**9b**, Schema 1.2) zahlreiche Versuche zur direkten Generierung des Cyanhydrins **42** aus dem Methoxyacetal **41** von J. M. Weiss vorgenommen (Schema 2.9).⁷¹ Unter Variation der Temperatur, Änderung der Äquivalentmengen von TMSCN und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ließen sich keine Umsätze feststellen.



Da das Methoxycyanhydrin von der Art **42** nur äußerst schwer zu spalten wäre, wurde an dieser Stelle ein anderer Lösungsansatz gewählt: Ausgehend vom Halbacetal **28** wurde durch Wechsel des Lösungsmittels von THF zu DCM das Cyanhydrin **44** erhalten (Schema 2.10). Als Zwischenprodukt wurde das anomere Cyanid **43** beobachtet (DC), welches nach wässriger Aufarbeitung das gewünschte Produkt **44** in nicht optimierter Ausbeute lieferte. Doppelte Silylierung generierte das kupplungsfähige TES-Cyanhydrin **45a**.



⁶⁸Für eine Anwendung in der intramolekularen Alkylierung taxoider Ringsysteme siehe: Takahashi, T.; Iwamoto, H.; Nagashima, K.; Okabe, T.; Doi, T. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1377 und dort zitierte Literatur

⁶⁹Albright, D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207 und dort zitierte Literatur

⁷⁰Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3843

⁷¹Eine spätere Generierung der Cyanhydrin-Funktion aus einem Aldehyd ist zwar denkbar doch umständlicher, da zwei zusätzliche Schritte nötig sind (s. dazu: Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**).

Das so aus einem bicyclischen System darstellbare TES-Cyandydrin **45a** war mit einem von T. Lampe synthetisierten Modell **45b** eng verwandt.^{33a} Da mit diesem die Modellknüpfungen mit dem Iodid **30** in akzeptablen Ausbeuten (59-70 %) verliefen, wurde an dieser Stelle auf weitere Untersuchungen hinsichtlich der Schutzgruppentoleranz verzichtet.

2.4. Zusammenfassung und Bewertung

Alle drei diskutierten Knüpfungsstrategien ließen eine Kupplung des A- und B-Segmentes der Bryostatine zu, wobei die sulfonvermittelte Verknüpfung aus Gründen der Stabilität nicht bis ins letzte Detail untersucht werden konnte. Es ist anzunehmen, dass Substituenten an der THP-Einheit die Labilität des anomeren Sulfons sowohl im sauren, als auch im basischen Medium herabsetzen, so dass es ein alternatives „Umpolungssynthone“ darstellt. Die guten bis sehr guten Ausbeuten der beiden polyketidischen Kupplungsbausteine (Dithiane und Cyanhydrine) ließen die erstgenannte Methode zunächst in den Hintergrund treten.

Zur Bewertung der beiden verbliebenen Strategien wurden weitere Betrachtungen berücksichtigt:

- Sowohl die Darstellung der Thioacetale als auch der Cyanhydrine (Schema 2.10) aus THP-Vorläufern scheint gleichermaßen möglich.
- Die Dithianspaltung kann in vereinzelt Fällen problematisch sein,^{58,72} doch neuere Methoden (z. B. Bis(trifluoracetoxy)iodosobenzol⁷³) eröffnen mildere Entschützungs-möglichkeiten.
- Die synthetisch effiziente, frühzeitige Einführung des empfindlichen TES-Cyanhydrins fordert milde, chemoselektive Transformationen in den Folgestufen (Schema 1.2), wie z. B. die Reduktion des Methylesters zum Alkohol in Gegenwart der Nitrilfunktion.
- Die Übertragung der Cyanhydrin-vermittelten Kupplung auf komplexere Systeme ist nicht gewährleistet.⁷⁴
- Die schwankenden Kupplungsausbeuten mit TES-Cyanhydrinen⁷⁵ und die komplizierte Handhabung zur Generierung des Carbanions (Herstellung einer hexanfreien LDA/HMPA-Lösung)^{33a} erschwert die präparativen Möglichkeiten und Durchführungen.

Aus dieser Abwägung heraus schien für die effiziente Synthese (kleinstmögliche Stufenanzahl) der nördlichen Hälfte der Bryostatine im Einklang zu den retrosynthetischen Überlegungen die Kupplung der A- und B-Segmente über die Thioacetalmethode am attraktivsten. Dieser Entscheidung folgend ist somit die Darstellung eines Dithians vom Typ **6a** (Schema 1.2) Ziel der weiteren Untersuchungen, die im folgenden Kapitel beschrieben werden.

⁷²Vedejs, E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 366

⁷³Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287

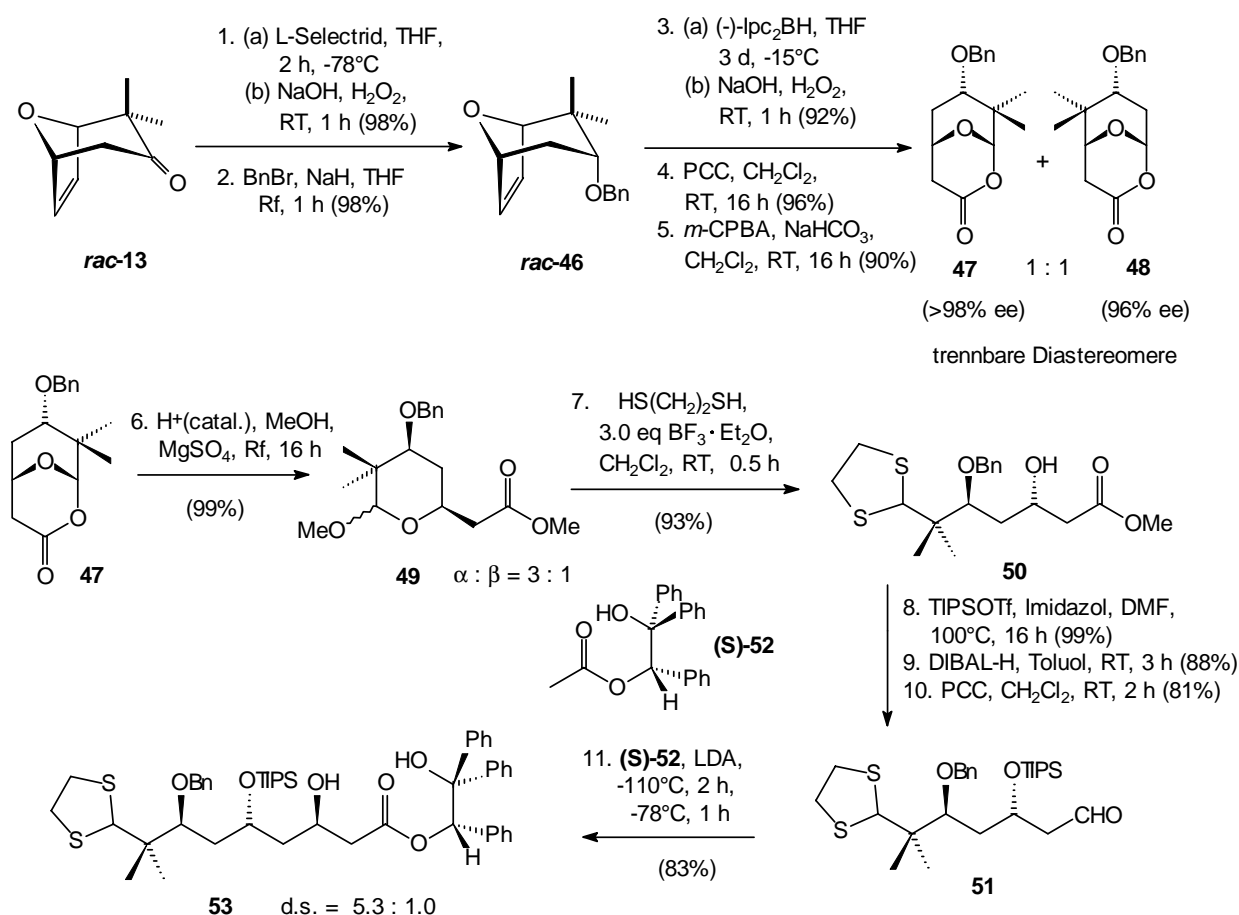
⁷⁴Wender, P. A. persönliche Mitteilung an Prof. H. M. R. Hoffmann

⁷⁵Gaertzen, O. persönliche Mitteilung

3. Asymmetrische C1-C9-Fragmentsynthese der Bryostatine

3.1. Ausgangssituation und Vorarbeiten

Im Rahmen der „ersten Generation“ in der anvisierten Totalsynthese von Bryostatin 1 konnte J. Weiss ausgehend vom racemischen, geminal dimethylierten Oxabicyclus **rac-13** ein C1-C9-Segment der Bryostatine darstellen.^{32,76} Nach Reduktion und Schützung wurden nach asymmetrischer Hydroborierung,⁷⁷ PCC-Oxidation und Baeyer-Villiger-Oxidation die beiden Lactone **47** und **48** erhalten. Auf dieser Stufe waren die beiden entstandenen Diastereomere trennbar. Die anschließende doppelte Öffnung des benötigten Lactons **47** durch saure Methanolyse und Transthioacetalisierung mit Ethandithiol lieferte den acyclischen Hydroxyester **50**. Die Öffnung mit 1,3-Propanedithiol gelang trotz zahlreicher Experimente nicht. Nach Schützung von **50** und Generierung des Aldehyds **51** konnte die C₂-Verlängerung über eine asymmetrische Acetat-Aldolreaktion⁷⁸ mittels des chiralen Auxillars (**S**)-**52** durchgeführt werden. Die Selektivität an C3 betrug dabei 5.3 : 1.0 zugunsten des gewünschten Epimers **53**.



Schema 3.1

⁷⁶Über eine andere Annäherung an ein C1-C9-Segment: Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover **1996** und in Fortsetzung: Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover **1999**

⁷⁷a) Brown, H. C.; Brigley, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486; b) Brown, H. C.; Ayyangar, N. R.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1071; c) Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 945; Übersichtsartikel: d) Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287; e) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1994**, Vol. 2

⁷⁸a) Braun, M.; Sacha, H.; Galle, D.; Baskaran, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 561; b) Devant, R.; Mahler, U.; Braun, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 397; c) Braun, M.; Gräf, S.; Herzog, S. *Org. Synth.* **1993**, *72*, 32

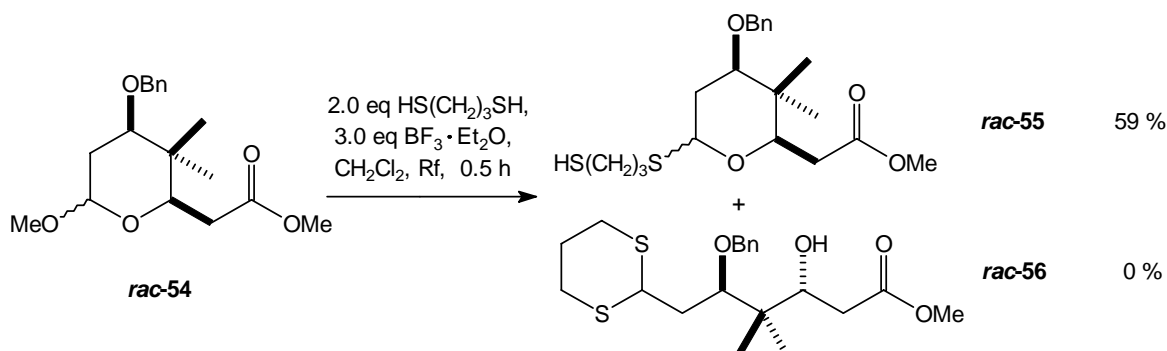
Obwohl die chemische Ausbeute mit 21 % über 11 Stufen trotz Diastereomerentrennung akzeptabel ist, hat die Synthese einige Nachteile:⁷⁹

- Die saure Methanolyse lieferte beim „scale up“ wechselnde Ausbeuten mit der korrespondierenden Säure als Nebenprodukt (Schritt 6).
- Die Verwendung von Ethandithiol statt Propandithiol erfordert später zwei zusätzliche Stufen, die dann eine Umpolung ermöglichen (1,2-Dithiolane sind dafür ungeeignet).⁵⁸
- Das mäßige Diastereomerenverhältnis bei der Aldolreaktion ist nicht ideal und senkt zusätzlich die effektive Gesamtausbeute.
- Es bedürfte mindestens fünf weiterer Stufen, bis ein kupplungsfähiges Segment vorläge, wobei die Schutzgruppenstrategie noch ungeklärt ist.

Somit lag es nahe, eine vollkommene Überarbeitung dieses Synthesevorschlages durchzuführen, wobei die ersten 5 Stufen aufgrund der guten Ausbeuten und guten Durchführbarkeit keiner Optimierung bedurften.

3.2. Etablierung einer neuen Syntheseroute

Um einen neuen Weg zu einem kupplungsfähigen A-Segment zu finden, bot sich in diesem Zusammenhang das „falsche“ Diastereomer **48** an. Während das Problem der sauren Methanolyse direkt am benötigten Fragment **47** untersucht wurde (s. Kap. 3.3), galt es zunächst eine Methode zur Einführung von Propandithiol zu finden, welche von J. Weiss erfolglos untersucht wurde (Schema 3.2). Die Vielzahl von durchgeführten Experimenten lieferten lediglich das *O,S*-Acetal **rac-55**. Das gewünschte Thioacetal **rac-56** wurde nicht erhalten:



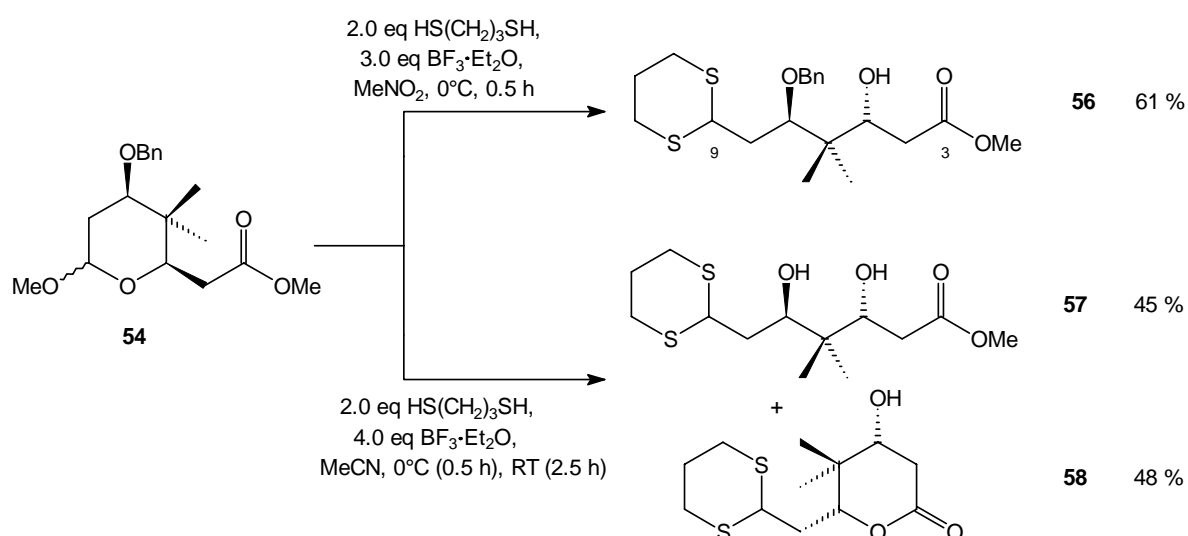
Schema 3.2

Offensichtlich gelingt es unter diesen Bedingungen (LM = CH₂Cl₂) nicht die Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung im *O,S*-Acetal **rac-55** durch die starke Lewisäure zu spalten,⁸⁰ was die Weiterreaktion zu **rac-56** zur Folge hätte. Demnach lag es nahe, eine grundlegende Variation der Reaktionsbedingungen hinsichtlich des mechanistischen Ablaufs vorzunehmen.

⁷⁹Ein oft angeführter Nachteil in diesem Zusammenhang könnte in der unökonomischen Racematspaltung liegen, was zu einem Verlust von 50 % des Materials führen würde. Dem sind zwei Argumente entgegenzusetzen: **rac-13** ist im Gegensatz zu **meso-12** und anderen enantiomerenreinen Oxabicyclen problemlos im 40 Gramm-Maßstab darstellbar. Darüber hinaus erfolgt die Trennung in einer frühen Stufe, was im vorliegenden Fall den Weg zu einem „multiple racemic switch“ eröffnet (s. dazu Kapitel 13).

⁸⁰Erschwert wird diese Spaltung durch den Thorpe-Ingold-Effekt (geminale Dimethylgruppe in der (Zucker-)4-Position). Eine geminale Dimethylgruppe in 2-Position („richtiges Diastereomer“) hatte bei allen Umsäzungen dieser Art aus stereoelektronischen Gründen keinen Einfluss mehr, was den Einsatz von Derivaten abgeleitet aus **48** zur Etablierung einer neuen Route rechtfertigt.

Nach einem ersten Erfolg mit einer Brönstedtsäure⁸¹ wurde eine Variation des Lösungsmittels zu polar aprotischen Solventien anvisiert,⁸² da ein S_N1-artiger Übergangszustand für die Weiterreaktion zu **rac-56** vermutet wurde. Die Verwendung von Nitromethan und Acetonitril als Lösungsmittel brachte den entscheidenden Durchbruch und lieferte zugleich wertvolle Informationen (Schema 3.3). In Nitromethan reagierte **54** bereits bei 0°C zum gewünschten Produkt **56** ab, während in MeCN bei dieser Temperatur lediglich das Zwischenprodukt (*O,S*-Acetal, Schema 3.2) beobachtet wurde (DC-Kontrolle). Nach Erwärmung auf RT konnten das Diol **57** und das Lacton **58** als einzige Produkte isoliert werden. Offensichtlich trat bei dieser Temperatur eine Entschützung der Benzylgruppe ein, was eine partielle *in situ*-Lactonisierung der freigesetzten Alkoholfunktion mit dem Methylester nach sich zog. Diese überraschende Beobachtung bei Verwendung von Acetonitril eröffnete neue Möglichkeiten in der Polyketidchemie, welche an späterer Stelle diskutiert werden (Kapitel 4). Darüber hinaus wurde der Gebrauch dieser polar aprotischen Lösungsmittel zur Darstellung von *trans*-C-Glycosiden aufgenommen und erfolgreich weiterverfolgt.⁸³



Schema 3.3

Der „einfache“ Lösungsmittelwechsel von Dichlormethan zu Nitromethan lieferte das C3-C9-Analog **56** der Bryostatine, wobei am C3-Terminus die Methylesterfunktion vorliegt. Um das vollständige Kohlenstoffgerüst des A-Segments zu generieren, bedurfte es noch der C₂-Verlängerung am Esterterminus, wobei an C3 eine *anti*-Konfiguration eingestellt werden musste. Hierzu boten sich zahlreiche asymmetrische Aldolreaktionen und -varianten an, die in den vergangenen Jahren ein starkes Interesse (auch in der pharmazeutischen Industrie) ausgelöst haben.

⁸¹ Öffnungen von Monosacchariden mit conc. HCl/HS(CH₂)₃SH sind bekannt und führten an **54** zu Hinweisen, die auf die Bildung des gewünschten Produktes hindeuteten. Siehe dazu: Kölln, O.; Redlich, H. *Synthesis* **1996**, 963

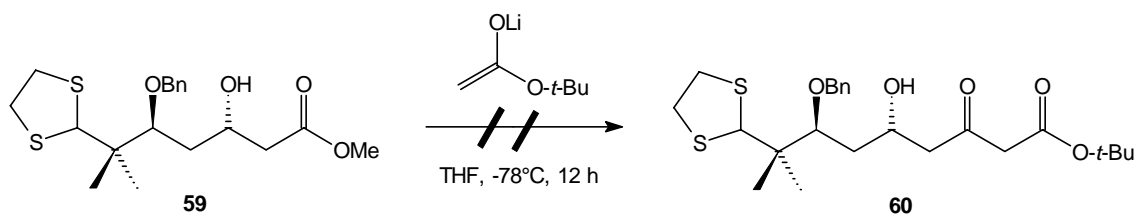
⁸² In anderem Zusammenhang wurde zur Darstellung von anomeren Cyaniden in der Kohlenhydratchemie aus den Bromiden und Acetaten der Einsatz von polar aprotischen Lösungsmitteln dokumentiert: a) De las Heras, F. G.; Fernandez-Resa, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 903; b) Kini, G. D.; Petrie, C. R.; Hennen, W. J.; Dalley, N. K.; Wilson B. E.; Robins, R. K. *Carbohydr. Res.* **1987**, 159, 81; c) Myers, R. W.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 61

⁸³ 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

Zum einen sind die chelatkontrollierten Aldolreaktionen nach Mukaiyama,⁸⁴ Sakurai⁸⁵ und die asymmetrische Aldolreaktion nach Brown⁸⁶ zu nennen. Darüber hinaus sind katalytische, asymmetrische Varianten in jüngster Vergangenheit zahlreich untersucht worden, welche z. T. erst nach Bearbeitung dieser Problematik publiziert wurden: Darunter sind Methoden nach Corey,⁸⁷ Carreira,⁸⁸ Evans¹⁷ und Kiyooka¹⁹ⁱ zu nennen. Zu den etablierten Methoden nach Mukaiyama, Sakurai und Brown ist eine große Zahl von Veröffentlichungen mit den unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen bekannt. Anfängliche Untersuchungen auf diesem Gebiet⁸⁹ führten entweder zu keinen oder nur schlechten Selektivitäten bzgl. des neu zu generierenden Stereozentrums an C3. Darüber hinaus waren die chemischen Ausbeuten gering bis mäßig. Weiterhin ist anzumerken, dass in einigen Fällen die Darstellung der Katalysatoren kompliziert ist und umfangreiche Optimierungsversuche für die Aldolreaktion notwendig sein könnten.

Aus diesen und effizienzorientierten, synthetischen Gründen⁹⁰ wurde in diesem Zusammenhang eine andere Lösung der Problematik anvisiert. Nach C₂-Verlängerung des Hydroxyesters **56** durch eine Claisenkondensation, könnte das erhaltene β -Hydroxyketon einer stereoselektiven Reduktion der Ketofunktion unterzogen werden.⁹¹

Während die gekreuzte lewissaure Claisenkondensation am vorliegenden Beispiel möglich erscheint,⁹² ist die Kondensation von β -Hydroxyestern mit Esterenolaten wohl dokumentiert.⁹³ J. Weiss führte die Umsetzung eines Essigsäure-*tert.*-butylesterenolats mit dem Hydroxyester **59** in ähnlicher Intention durch, konnte jedoch in zahlreichen Versuchen das gewünschte Produkt **60** nicht erhalten (Schema 3.4):



Schema 3.4

⁸⁴ a) Mukaiyama T.; Kobayashi, S.; Tamura, M.; Sagawa, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 491; b) Reetz, M. T.; Jund, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *105*, 4833; c) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542; d) Heathcock, C. H.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5973; e) Prasad, C. V. C.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 120

⁸⁵ a) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2083; b) Sakurai, H.; Hosomi, A.; Hayashi, J. *Org. Synth.* **1977**, *52*, 443; c) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 729

⁸⁶ a) Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432 und dort zitierte Literatur; b) Über eine erfolgreiche Anwendung in der Synthese des Epothilons A: Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Cordes, M. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543

⁸⁷ Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907

⁸⁸ a) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837; b) Gauthier, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2521

⁸⁹ Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover, **1996**; Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**

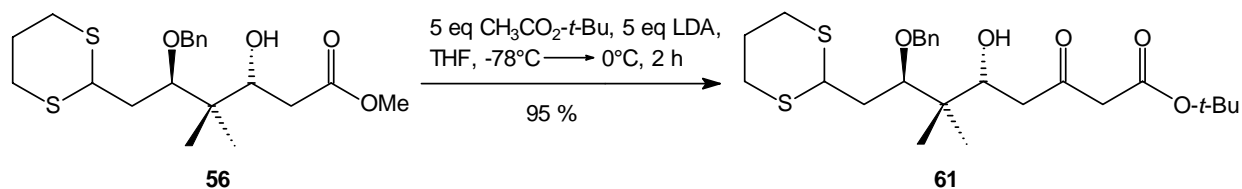
⁹⁰ Ausgehend von **56** wären mindestens drei Stufen bis zur Generierung des benötigten Aldehyds für die asymmetrische Aldolreaktion notwendig, wobei die Wahl der Schutzgruppe der Hydroxyfunktion in **56** einen schwer vorhersagbaren Effekt bei der Aldolreaktion haben könnte.

⁹¹ In diesem Punkt wäre das Problem der Schutzgruppe (Ref. 90) umgangen: „Die beste Schutzgruppe ist keine Schutzgruppe“: Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192

⁹² Tanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1917

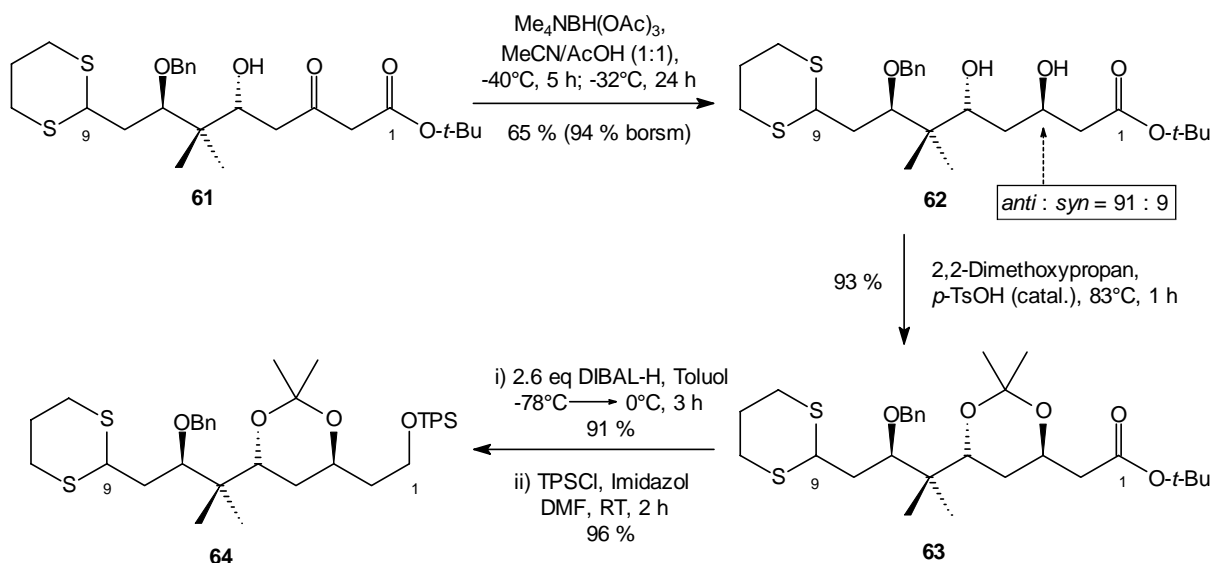
⁹³ a) Ansari, M. H.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8271; b) Beck, G.; Jendralla, H.; Kessler, K. *Synthesis* **1995**, 1014; c) Patel, D. V.; Schmidt, R. J.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7143; d) Cardani, S.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7283; e) Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1997; f) Spino, C.; Mayes, N.; Desfosses, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6503

Durch Einsatz eines Überschusses des Enolates und Änderung der Temperaturführung konnte jedoch der Hydroxyester **56** quantitativ in das gewünschte β -Hydroxyketon **61** überführt werden (Schema 3.5).⁹⁴ Diese Transformation ermöglichte im Weiteren eine selektive Reduktion der Ketofunktion.



Schema 3.5

Während die hydroxyvermittelte Reduktion von β -Hydroxyketonen zu den entsprechenden *syn*-Diolen beispielsweise mit $\text{Et}_3\text{B}/\text{NaBH}_4$ ⁹⁵ leicht kontrollierbar ist, kann die Darstellung der entsprechenden *anti*-Diole problematisch sein. Unter den vorgeschlagenen Möglichkeiten der *anti*-selektiven Reduktion⁹⁶ war für das Substrat **61** eine Umsetzung mit $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ nach Saksena und Evans die erfolgversprechendste.⁹⁷ Die nicht optimierte Umsetzung lieferte das gewünschte Diol **62** in guten Selektivitäten (91 : 9, Schema 3.6). Das Diol wurde anschließend als Acetonid **63** geschützt. Die Aufklärung der relativen Stereochemie gelang auf dieser Stufe nach einer Methode von Rychnovsky.⁹⁸ Nach Reduktion des Esters zum Alkohol wurde dieser als TPS-Ether **64** geschützt.



Schema 3.6

⁹⁴Denkbar wäre auch die Claisenkondensation am Substrat **54** mit intaktem THP-Ring. Der erhaltene β -Ketoester ließe sich anschließend mit BINAP nach Noyori zum Hydroxyester hydrieren (s. dazu: Ref. 93f) und Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4163). Die Versuche mit 1 eq Esterenolat lieferten zwar das Produkt (74 % Ausbeute), doch das C5-Zentrum (Zuckerzählweise) epimerisierte teilweise.

⁹⁵Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233

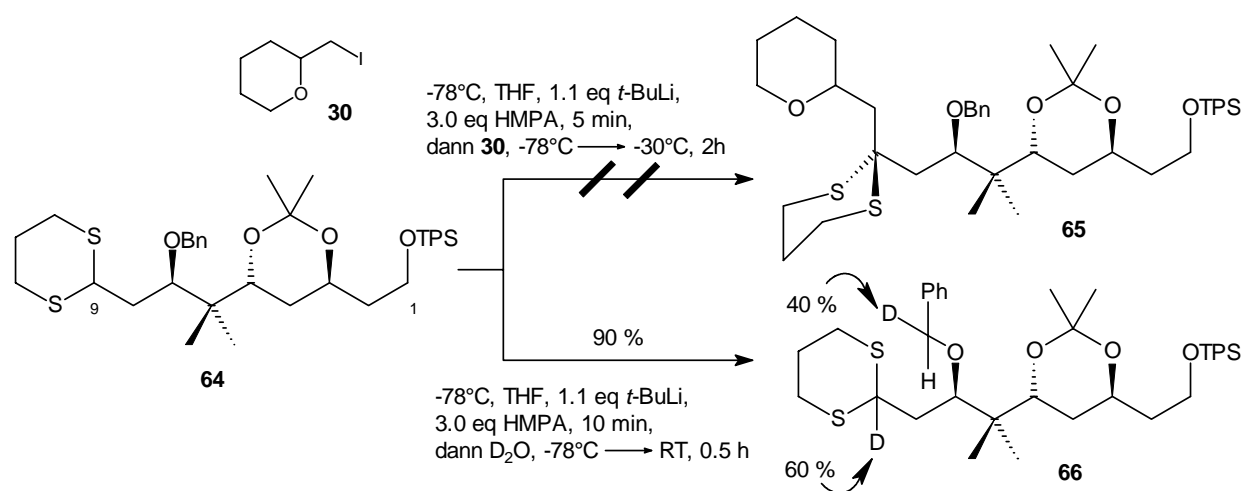
⁹⁶Anwar, S.; Davis, A. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3761; b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447

⁹⁷a) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273; b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560

⁹⁸Die Aufklärung ist denkbar einfach und erfolgt durch die Lage des acetalischen Kohlenstoffatoms im ^{13}C -NMR-Spektrum: a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945; b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099

Das Thioacetal **64** wurde in 12 Stufen aus dem Oxabicyclus *rac*-**13** dargestellt und stellt formal ein C1-C9-Analogon der Bryostatine dar: Alle Stereozentren weisen die richtige Konfiguration auf, doch die geminale Dimethylgruppe ist an C5 anstatt an C7 positioniert. Trotz dieses Unterschiedes bzgl. der sterischen Umgebung der Thioacetalgruppe lag es nahe, erste Kupplungsreaktionen mit einem B-Fragment-Modell durchzuführen, um die Kompatibilität mit den vorhandenen Schutzgruppen zu evaluieren (Tabelle 2.1 und 2.2).

Demzufolge wurden die in Kapitel 2.2 erarbeiteten Bedingungen der Umpolung auf das Substrat **64** übertragen und versucht, dieses mit dem Iodid **30** zu koppeln (Schema 3.7). In mehreren Experimenten konnte das gewünschte Produkt **65** nicht erhalten werden. Ein H-D-Austauschexperiment deckte die vorliegende Problematik auf: Neben der Deprotonierung an C9 (60 % H-D-Austausch), wurde auch eine Verkleinerung des benzylichen Singulettts im ¹H-NMR-Spektrum um 20 % beobachtet, was durch einen 40 %igen Einbau von Deuterium (bezogen auf ein Wasserstoff) erklärt werden konnte.



Schema 3.7

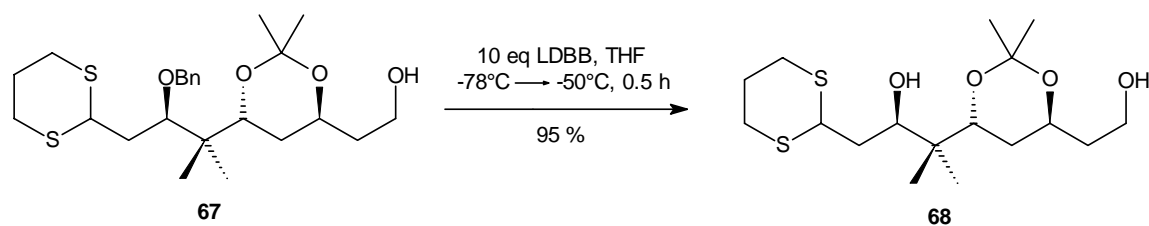
Es galt damit festzuhalten, dass die Benzylgruppe mit den vorherrschenden, stark basischen Bedingungen inkompatibel ist.⁹⁹ Um für die A-Segmentsynthese, die im nächsten Abschnitt beschrieben wird, einen Schutzgruppenwechsel vornehmen zu können, wurde an dieser Stelle eine Debenzylierung an der Verbindung **67** untersucht, welche die Vorstufe der TPS-Schätzung darstellt und frei von zusätzlichen aromatischen Substituenten ist.

Wegen der Thioacetalgruppe waren die Möglichkeiten beschränkt, so dass auf die sehr milde Methode von Freeman¹⁰⁰ unter Verwendung des Di-*tert.*-butylbiphenylradikalanions (als LDBB) zurückgegriffen wurde (Schema 3.8). Mit einem Überschuss von LDBB¹⁰¹ konnte die Benzylschutzgruppe unter Toleranz der Dithiangupe sauber zum Diol **68** abgepalten werden.

⁹⁹ S. hierzu auch: Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1994**

¹⁰⁰ a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924; für die Anwendung in komplexen Systemen: b) Ireland, R.; Smith, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 854; c) Forsyth, C. J.; Sabes, S. F.; Urbanek, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381

¹⁰¹ Bei Verwendung von 4 eq LDBB, welche die theoretisch benötigte Menge darstellt, betrug die Ausbeute 38 % (99 % borsm).



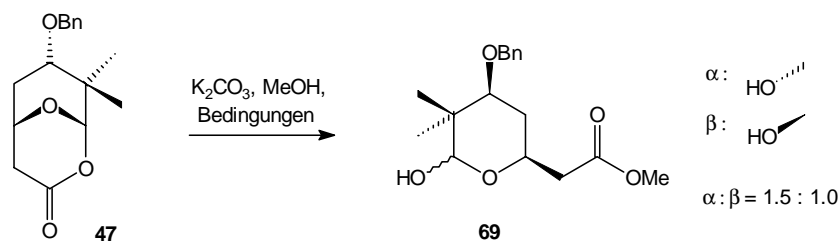
Schema 3.8

Das Diol **68** hätte im Folgenden wiederum auf die Akzeptanz von Schutzgruppen hinsichtlich der Kupplungsbedingungen untersucht werden können. Da jedoch in diesem und im letzten Kapitel diesbezüglich viele Informationen gesammelt werden konnten und zudem die wichtigsten Transformationen hinreichend untersucht wurden, stand die Übertragung der Ergebnisse auf das „richtige“ Diastereomer **47** im Vordergrund.

3.3. Asymmetrische Synthese des C1-C9-Segments

Die in Kapitel 3.1 aufgeführten Schwierigkeiten und Nachteile der Segmentsynthese von J. Weiss konnten in Kernpunkten im letzten Abschnitt behandelt und gelöst werden. Die Übertragung und Optimierung der einzelnen Reaktionsbedingungen hinsichtlich einer effizienten Fragmentsynthese auf das benötigte Diastereomer **47** war das Ziel der nachfolgenden Untersuchungen.

Während die Ausbeuten der sauren Methanolyse des Lactons **47** stark von der Ansatzgröße und vom pH-Wert der Reaktionslösung abhängen (Schema 3.1),¹⁰² wurde im Folgenden die basische Verseifung des Lactons **47** untersucht (Schema 3.9 und Tabelle).¹⁰³ Leicht erhöhte Temperaturen und längere Reaktionszeiten erwiesen sich dabei in Analogie zu den optimierten Bedingungen der sauren Methanolyse als zu drastisch (Eintrag 1). Die Detektion des vorliegenden Drei-Komponentensystems erschwerte anfangs die Reaktionsführung (DC: ähnliche R_f -Werte), doch eine kinetische Extrapolation lieferte das Halbacetal **69** in quantitativer Ausbeute (Eintrag 2 und 3).



Schema 3.9

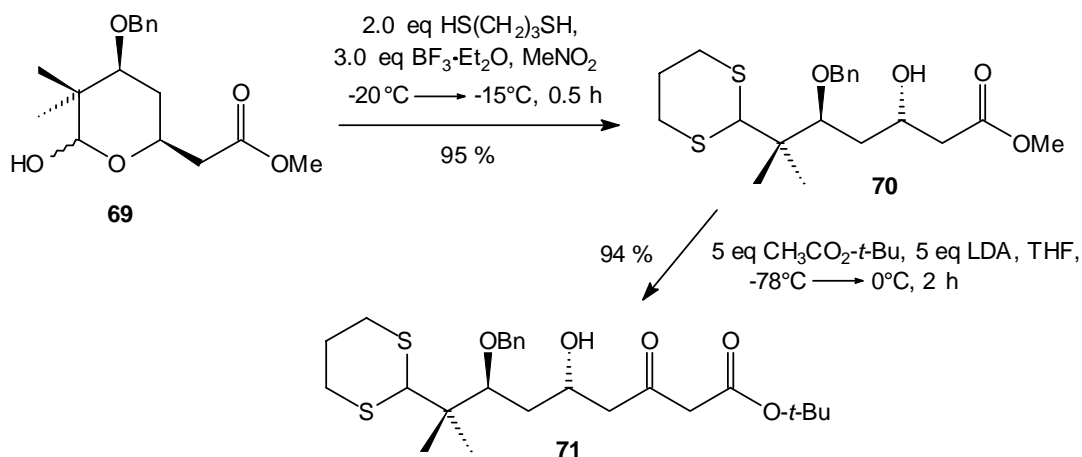
#	Bedingungen	Ausbeute
1	1.3 eq K_2CO_3 , 45°C, 16 h	7 %
2	1.1 eq K_2CO_3 , RT, 2 h	42 % (99 % borsm)
3	1.6 eq K_2CO_3 , RT, 6 h	99 %

Tabelle 3.1

¹⁰² Die Ausbeuten lagen zwischen 70-99 %. Die Einstellung des pH-Wertes über die katalytischen Mengen an conc. H_2SO_4 bei gleichzeitigem „scale-up“ erwiesen sich für die Reproduzierbarkeit als kompliziert und schwierig.

¹⁰³ In anderem Zusammenhang wurde die basische Methanolyse in der C-Fragmentsynthese vorgeschlagen: Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse

Die in Kapitel 3.2 erarbeiteten Umsetzungen zur lösungsmittelabhängigen Thioacetalisierung konnten erfolgreich auf das Halbacetal **69** angewendet werden (Schema 3.10). Die Reaktion setzte hier schon bei einer Temperatur von -20°C ein und die exzellente Ausbeute von 95 % bestätigte die Vermutung, dass die benachbarte geminale Dimethylgruppe im vorliegenden Fall keine Schwierigkeiten durch stereoelektronische Effekte bewirkt, wie es beim Regioisomer **54** der Fall war (Schema 3.3).¹⁰⁴ Die anschließende Claisenkondensation brachte in Analogie zum Testmodell das gewünschte β -Hydroxyketon **71** hervor.¹⁰⁵



Schema 3.10

Die optimierten Reaktionsbedingungen¹⁰⁶ der im Anschluss durchgeführten, stereoselektiven Saksena-Evans-Reduktion sind aus Schema 3.11 ersichtlich. Nach Schützung des erhaltenen Diols **72** als Acetonid erfolgte im vorliegenden Fall die Reduktion des *tert.*-Butylesters nach Optimierung mit 1.5 eq Lithiumaluminiumhydrid (LAH). Die Reduktionen mit DIBAL-H lieferten auch bei einem Überschuss neben dem erwünschten Alkohol den korrespondierenden Aldehyd (bis zu 40 %),¹⁰⁷ was eine intramolekulare Chelatisierung des Aluminiums mit den Sauerstoffen des Acetonids vermuten lässt.¹⁰⁸ Die essentielle Debenzylierung konnte nach den Vorversuchen in Kapitel 3.2 auf der Stufe des Alkohols **73** mit LDBB durchgeführt werden und lieferte das korrespondierende Diol in sehr guter Ausbeute.¹⁰⁹ Die chemoselektive Schützung des Diols gelang mittels der anspruchsvollen TPS-Gruppe in quantitativer Ausbeute und generierte den vollständig differenzierten Alkohol **74**. Auf dieser Stufe gelang auch die chromatographische Abtrennung des C3,C5-*syn*-geschützten Acetonids, welches als Nebenprodukt der Saksena-Evans-Reduktion entstanden war.

¹⁰⁴ Das korrespondierende Methoxyacetal von **69** konnte unter identisch gewählten Bedingungen ebenfalls in das gewünschte Produkt **70** überführt werden (91 % Ausbeute).

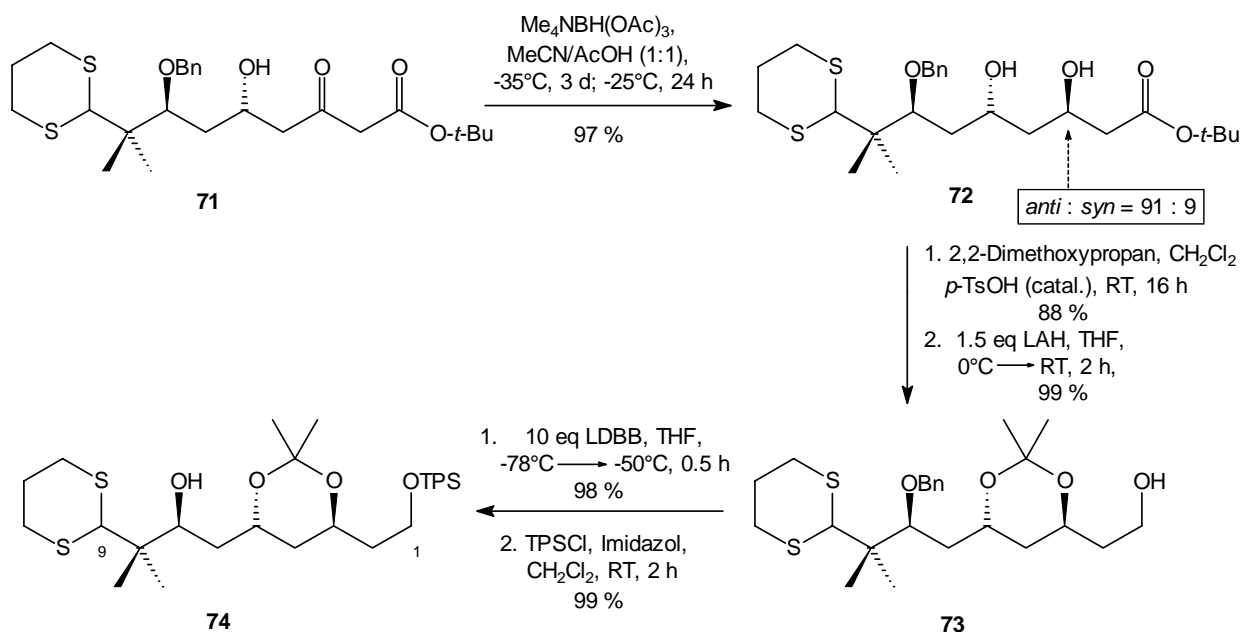
¹⁰⁵ Auch hier setzte die Reaktion erst bei ca. -60°C ein und war bei 0°C quantitativ.

¹⁰⁶ Versuche, eine ökonomische Reduzierung des Borhydrid-Reagenzes von 8 eq auf 5 eq vorzunehmen, führten zu einer schlechteren Selektivität an C3 (ca. 84 : 16).

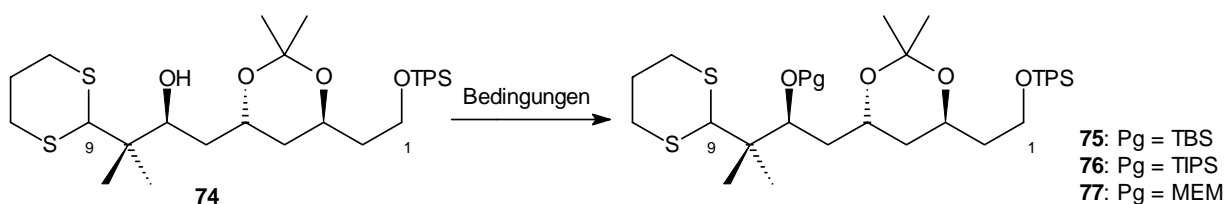
¹⁰⁷ Dieser ließ sich zwar nach wässriger Aufarbeitung quantitativ zum Alkohol umsetzen, doch waren die Ausbeuten in der Summe denen der LAH-Reduktion unterlegen.

¹⁰⁸ Die Spaltung von den eng verwandten Benzylidenacetalen mit DIBAL-H ist im Gegensatz zu den Isopropylidenacetalen eine etablierte Methode in der Organischen Synthese, z. B.: a) Curtis, N. R.; Holmes, A. B.; Looney, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 671; b) Schreiber, S. L.; Wang, Z.; Schulte, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4085

¹⁰⁹ Die riskant erscheinende Debenzylierung mit LDBB auf der Stufe des *tert.*-Butylesters wurde nicht untersucht.



Die Komplettierung der C1-C9-Segmentsynthese erfolgte durch die Schützung der verbliebenen Hydroxyfunktion an C7 (Schema 3.12).¹¹⁰ Aufgrund der mehrfach angedeuteten Einflussnahme der verwendeten Schutzgruppen konnte an dieser Stelle eine „dreigleisige“ Schutzgruppenstrategie anvisiert und durchgeführt werden.¹¹¹ Die Überführung des Alkohols **74** in die TBS- und TIPS-geschützten Produkte **75** und **76** bedurften wegen der großen sterischen Hinderung des Alkohols drastischer Bedingungen. Das Einführen der MEM-Schutzgruppe (2-Methoxyethoxymethyl-) gelang unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen Bu₄NI, was die *in situ*-Generierung von hochreaktivem MEMI zur Folge hatte. Alle Einführungen der Schutzgruppen verliefen in quantitativer Ausbeute.



Schema 3.12

Pg	Bedingungen	Ausbeute
TBS	1.2 eq TBSOTf, 2.5 eq Imidazol, DMF, 60°C, 2 h	99 %
TIPS	1.2 eq TIPSOTf, 2.5 eq Imidazol, DMF, 70°C, 2 h	98 %
MEM	1.5 eq MEMCl, 2.8 eq <i>i</i> -Pr ₂ EtN, 1.1 eq Bu ₄ NI, CH ₂ Cl ₂ , RT, 16 h	99 %

Tabelle 3.2

Die Diskussion der hier verwendeten Schutzgruppen erfolgt in Kapitel 6.

¹¹⁰ Das Einführen der raumbanspruchenden TPS-Schutzgruppe an C7 gelang unter den Standardbedingungen nicht (TPSCl, Imidazol, DMF, RT, 14 h). Es trat eine geringfügige Zersetzung des Alkohols **74** ein.

¹¹¹ Die Etablierung der ausschlaggebenden Schutzgruppe an C7 hinsichtlich des Kupplungserfolges wird durch die hochkonvergente, hier vorgeschlagene Synthesepaltung ermöglicht.

3.4. Zusammenfassung und Bewertung

Ausgehend von **rac-13** konnte in 14 Stufen ein kupplungsfähiges C1-C9-Segment der Bryostatine dargestellt werden. Die ersten fünf Stufen, die im Vorfeld dieser Arbeit untersucht wurden, konnten mit sehr guten Ausbeuten reproduziert werden. Nach Trennung der diastereomeren Lactone **47** und **48**, wurde das für die Bryostatine relevante Lacton **47** einer neuen Synthesestrategie unterzogen. Nach basischer Methanolyse konnte eine lösungsmittelgesteuerte Thioacetalisierung als erste Schlüsselreaktion den Hydroxyester **70** freisetzen. Die nachfolgende C₂-Verlängerung erfolgte ohne Schützung der Alkoholfunktion und ermöglichte eine stereoselektive Saksena-Evans-Reduktion über eine äußerst kurze Reaktionssequenz. Nach sorgfältig ausgearbeiteter Schutzgruppenstrategie konnten drei potentielle, kupplungsfähige Synthesebausteine mit selektierten Schutzgruppen an C7 dargestellt werden (Schema 3.12). Trotz Racematspaltung auf der fünften Stufe wurde eine exzellente Gesamtausbeute von 27 % durch Optimierung aller Reaktionsschritte erreicht.

Obwohl eine Bewertung dieser Synthese über einen Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen wegen unterschiedlicher Strategien und Funktionalitäten nicht leicht erscheint, können Stufenanzahl, Grad der Stereoselektivitäten und Ausbeuten Hinweise über die Güte der Synthese geben. Ein direkter Vergleich mit den Synthesen anderer Gruppen wurde in Tabelle 3.3 durchgeführt, wobei nur solche aufgenommen wurden, die ein kupplungsfähiges A-Segment publiziert haben.

	Masamune, S.	Evans, D. A.	Yamamura, S.	Hoffmann, H. M. R. ¹¹²
Anzahl der Stufen	20 ^a	15	16	14
Gesamtausbeute ^b	< 13	12	13	27 ^c
C3	75 : 25	91 : 9	n.b. ^d (ca. 90 : 10)	91 : 9
Selektivität an C5	> 99 : 1	94 : 6	96 : 4	99 : 1
C7	96 : 4	99 : 1	96 : 4	> 99 : 1
Ausbeute pro Stufe (Mittelwert)	n.b.	87	88	96

^a Betrachtet wurde die Summe der C3-C10-Synthese und der später durchgeführten C₂-Verlängerung (C1-C2).

^b Betrachtet wurde die Summe der Enantio- bzw. Diastereomere bei der Generierung der einzelnen Stereozentren.

^c Die maximal erreichbare Ausbeute beträgt wegen der Racematspaltung 50 %.

^d n.b. = nicht bestimmt

Tabelle 3.3

Die geringe Stufenzahl, hohe Selektivitäten zur Generierung der Stereozentren und herausstechende Gesamtausbeute lassen den Schluss zu, dass ein durchaus konkurrenzfähiger Syntheseansatz zur Darstellung der Nordhälfte der Bryostatine etabliert wurde.

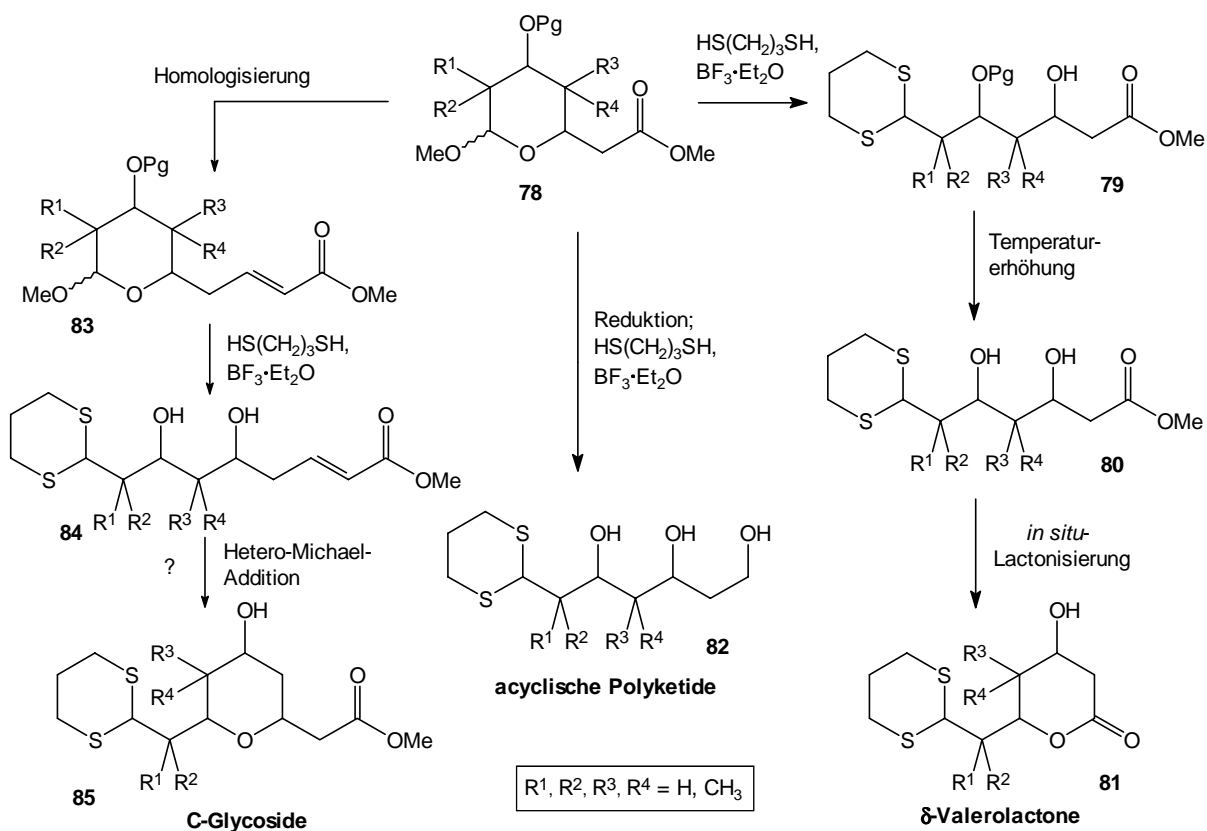
¹¹² Ein anderer Syntheseansatz lieferte, ausgehend von **meso-12**, ein C1-C9-Fragment in 16 Stufen und 17 % Ausbeute: Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, 1999

4. Neuartige Syntheseansätze für Polyketide, δ -Valerolactone und C-Glycoside

Die Untersuchungen in Kapitel 3.2 wurden durch die Problematik zur Einführung der Dithianeinheit als Umpolungsreagenz in neuartige Bahnen gelenkt. Es konnte gezeigt werden, dass das Methoxyacetal **54** durch die Wahl des Lösungsmittels (DCM, MeNO₂, MeCN) und der Temperatur gezielt in ein *O,S*-Acetal, Hydroxyester, Diol und Valerolacton überführt werden konnte (Schema 3.2 und 3.3). Die genauere Betrachtung dieses komplexen und anwendungsrelevanten Phänomens wird im Folgenden dargestellt.

4.1. Idee und Methodologie

Ausgehend von den Methoxyacetalen **78** ($R^1, R^2, R^3, R^4 = H, CH_3$) sollte die kinetisch gesteuerte Transformationskaskade in Analogie zu **54** über **79** und **80** das Lacton **81** zugänglich sein (Schema 4.1). Während dem im Vorfeld gebildeten *O,S*-Acetal keinerlei synthetische Bedeutung zukommt und das Diol **80** seinerseits leicht durch Verseifung von **81** darstellbar sein sollte, scheint die Bildung des Hydroxyesters **79** und des Lactons **81** aus synthetischer Sicht interessant zu sein. Eine vorgelagerte Reduktion der Esterfunktion unterbindet die Lactonisierung und eröffnet den Weg zu acyclischen polyketidischen Diolen (nicht dargestellt) und Triolen **82**. Darüber hinaus würde ein homologisierter Ester **83** nach Öffnung und Entschützung zu **84** ein interessantes Substrat für eine regio- und stereoselektive Hetero-Michaeladdition zur Darstellung von *cis*- und *trans*-C-Glycosiden darstellen.



Schema 4.1

Die Analyse der zahlreichen Reaktionsparameter sollte im Hinblick auf interessante Naturstoffsegmente erfolgen, so dass die Anwendung dieser Methodologie im Vordergrund steht.

4.2. Mimetika der Epothilone (C1-C7) und des Compactins (C2-C8)

Die Epothilone A-E lösten seit ihrer Entdeckung Ende der 80er Jahre ein großes Interesse bei zahlreichen Arbeitsgruppen aus.¹¹³ Sie bilden eine bemerkenswerte Klasse antitumorwirksamer Naturstoffe, indem sie im Mitoseprozess an die Mikrotubuli binden und diese gegenüber Depolymerisation stabilisieren. Darüber hinaus besitzen sie den Vorteil, dass sie keine Endotoxin-signalisierenden Pfade auslösen wie z. B. Taxol, was eine klinische Anwendung attraktiver macht.

Compactin **87** ist ein Vertreter der Mevinsäure-Familie.¹¹⁴ Diese nicht minder interessanten Verbindungen¹¹⁵ senken die Plasma-Cholesterolkonzentration im Blut über Inhibierung der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, so dass das Risiko auf koronare Herz- und Arterienerkrankungen herabgesetzt wird.

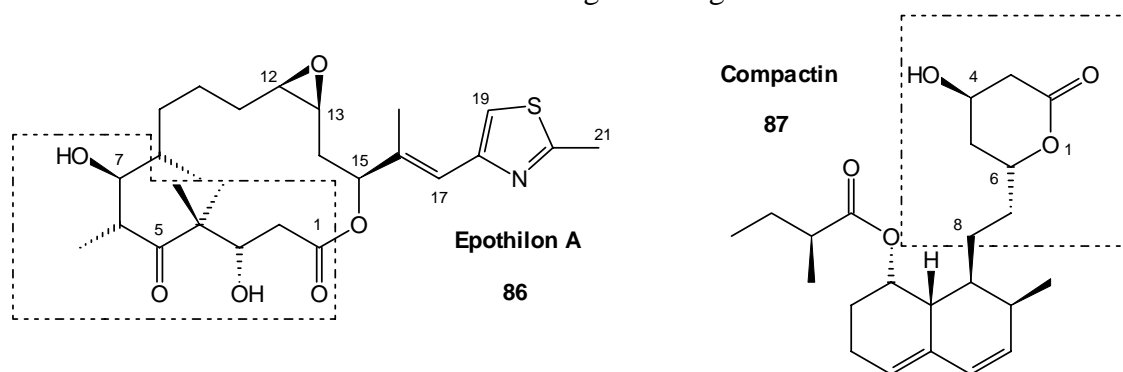
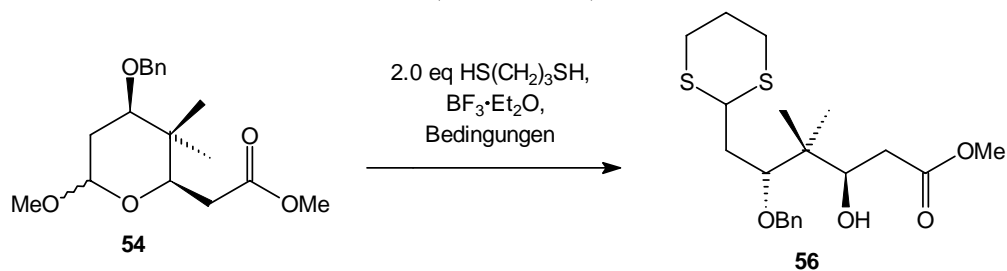


Abbildung 4.1

Ein erster Ansatz zur Darstellung eines C1-C7-Mimetikums und/oder -Vorläufers von Epothilone soll als Einführung in die vorgestellte Methodologie (Schema 3.3) dienen. Genauere Untersuchungen der Reaktionsbedingungen zeigten eine Abhängigkeit von der Äquivalentmenge der Lewisäure und von der Reaktionszeit (Schema 4.2).



Schema 4.2

#	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	4.0 eq BF ₃ ·Et ₂ O, MeNO ₂ , 0°C, 45 min	48
2	3.0 eq BF ₃ ·Et ₂ O, MeNO ₂ , 0°C, 30 min	61

Tabelle 4.1

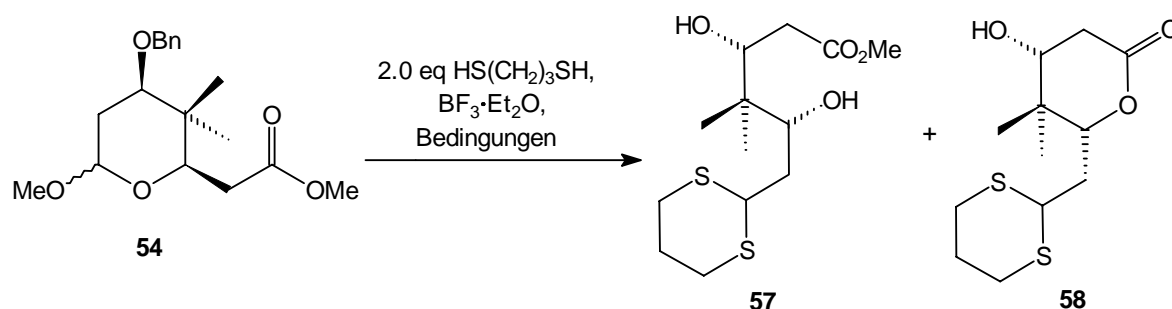
¹¹³ Ein Review befindet sich in: Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2121

¹¹⁴ Dazu gehören zusätzlich Mevinolin, Synvinolin, Lovastatin, Pravastatin und zahllose synthetische Analoga wie Fluvastatin, Rivastatin, Glenvastatin und Atorvastatin. Isolierung: a) Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *Antibiotic* **1976**, *29*, 1346; b) Endo, A. *Trends Biochem. Sci.* **1981**, *6*, 10; Syntheseansätze: c) Rosen, T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4909; d) Beck, G.; Jendralla, H.; Kessler, K. *Synthesis* **1995**, 1014

¹¹⁵ Das Interesse der pharmazeutischen Industrie löste weltweit einen Wettlauf aus, da die Analoga (wie z. B. auch „Lipobay“ von der Bayer AG) in einigen Jahren die umsatzstärksten Pharmaka darstellen werden: Benz, G. Bayer AG

Der Hydroxyester **56** stellt eine interessante Verbindung und Leitstruktur dar, um weitere Transformationen zu untersuchen (z. B. Inversion des Alkohols, Entschützung/Oxidation, Methylierung, Ausnutzung der C_2 -Symmetrie, etc.), was jedoch nicht das Thema dieser Untersuchung war.

Interessant erwies sich auch die „one-pot“-Reaktion zum Lacton **58**, einem C2-C8-Analogon des Compactins, welche sich auch aus Schema 3.3 ergab. Mit vier Äquivalenten an Lewissäure resultierte lediglich ein 1:1-Verhältnis zwischen Diol **57** und Lacton **58** (Eintrag 1). Eine sequentielle Zugabe von 3 eq nach 5 eq $BF_3 \cdot Et_2O$ bewirkte keine Änderung des Verhältnisses zwischen den beiden Komponenten (DC), was jedoch nach wässriger Aufarbeitung und Behandlung des Gemisches mit Trifluoressigsäure in sehr guten Ausbeuten gelang (Eintrag 2).



Schema 4.3

#	Bedingungen	57 + 58 [%]
1	4.0 eq $BF_3 \cdot Et_2O$, MeCN, RT, 2.5 h	45 + 48
2	5.0 eq $BF_3 \cdot Et_2O$, MeCN, RT, 4 h, dann TFA (catal.), CH_2Cl_2 , RT, 0.5 h	0 + 83

Tabelle 4.2

Durch kontrollierte Variation von Lösungsmittel, Temperatur und Aufarbeitung gelang somit die Verschmelzung von 4 Stufen zu einer „Eintopfreaktion“. Die Verwendung von (+)- Ipc_2BH zur Darstellung von **54** oder eine Mitsunobu-Inversion an **58** würde die korrekte Konfiguration der Hydroxyfunktion in **58** generieren. Dieses wurde nicht weiter verfolgt.

4.3. Darstellung eines C17-C23-Segments des Oscillariolids

Das Makrolid Oscillariolid **88** wurde aus dem Cyanobakterium der Alge *Oscillatoria* sp. isoliert.¹¹⁶ Es inhibiert die Zellteilung von befruchteten Seesterneiern in einer $0.5 \mu M$ -Konzentration. Weiterführende Untersuchungen zu den cytotoxischen (oder cytostatischen) Eigenschaften sowie zur absoluten Konfiguration wurden seitdem nicht dokumentiert, was in diesem Zusammenhang jedoch eine untergeordnete Rolle spielt. Das polyketidische Segment C17-C23 mit geminaler Dimethylgruppe in der C_2 -Symmetrieebene war das Ziel der vorgeschlagenen Methode.

¹¹⁶ Murakami, M.; Matsuda, H.; Makabe, K.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2391

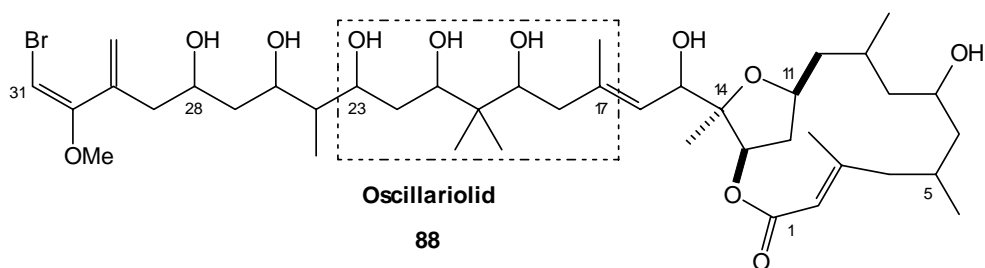
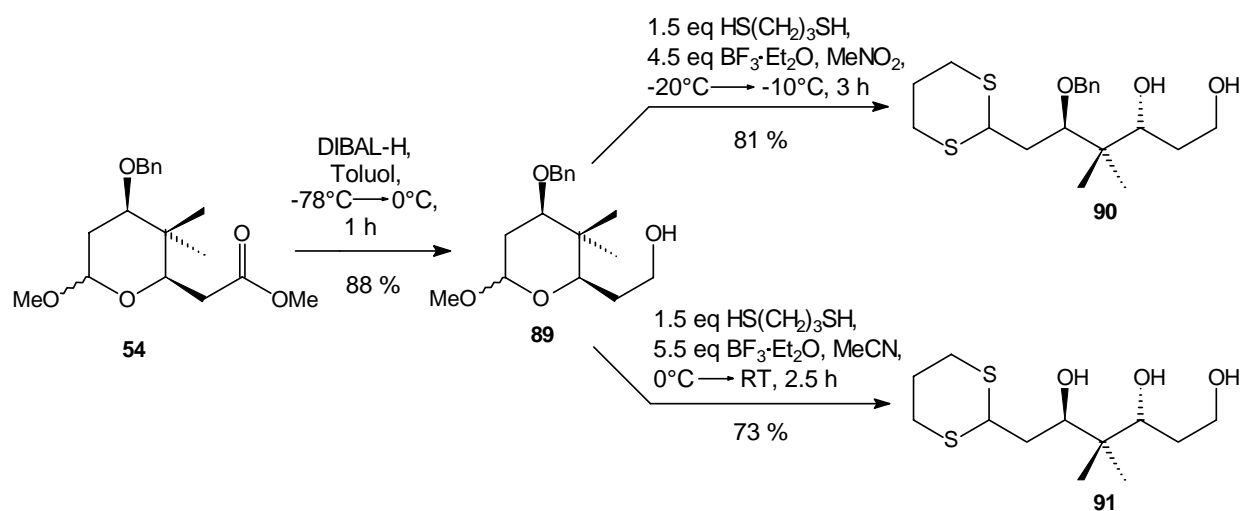


Abbildung 4.2

Die Freisetzung von polyketidischen Fragmenten aus den Methoxyacetalen sollte gemäß Schema 4.1 nach Reduktion und anschließender Thioacetalöffnung gelingen, da so eine Lactonisierung als Nebenreaktion ausgeschaltet wird. Die Übertragung dieses Konzeptes auf ein erstes Beispiel ist in Schema 4.4 beschrieben. Der durch die DIBAL-H-Reduktion entstandene Alkohol **89** konnte durch Verwendung größerer Mengen Lewissäure bei Temperaturen bis -10°C in MeNO_2 in das Diol **90** überführt werden. Die Beobachtung des Reaktionsfortschritts konnte über DC aufgrund des gleichen R_f -Wertes nicht erfolgen. Bei höherer Temperatur trat bereits eine Entschützung der Benzylgruppe auf, so dass ein sorgfältiges „Tuning“ notwendig war. Die *in situ*-Entschützung war am besten in Acetonitril bei höheren Temperaturen gewährleistet, wobei das Triol **91** erhalten wurde. Sowohl das Diol als auch das Triol stellen nützliche Verbindungen dar. Auf diesem Wege sind zwei der vier möglichen C17-C23 Stereoisomere generierbar.



Die Wahl der Schutzgruppe und die Reaktionsparameter erlauben somit einen exakten „Bias“ je nach Notwendigkeit oder Wunsch. Labilere Schutzgruppen sind demnach zur Darstellung der Dirole nicht geeignet.

4.4. Darstellung eines C12-C19-Segments der Disorazole

Ein möglicherweise größeres Interesse als das Oscillariolid erwecken zur Zeit die Disorazole (29 Strukturisomere).¹¹⁷ Der Hauptvertreter Disorazol A₁¹¹⁸ ist exemplarisch in Abb. 4.3 aufgeführt.

¹¹⁷ a) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759; b) Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 31

Sie wirken stark cytotoxisch ($\text{MIC} \approx 5 \text{ pg/ml}$) und antifungal ($\text{MIC} \approx 0.1\text{-}1 \text{ }\mu\text{g/ml}$) und wegen der noch nicht bekannten absoluten Stereochemie stellen sie damit eine synthetische Herausforderung dar.

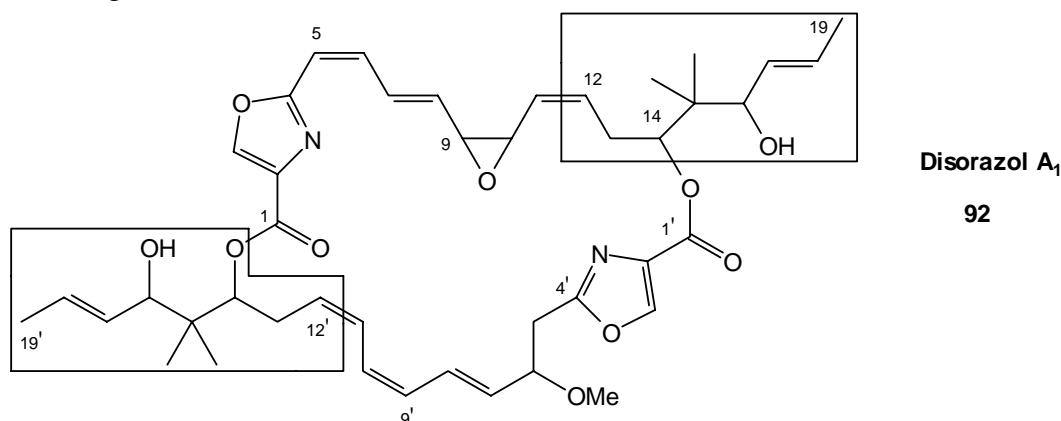
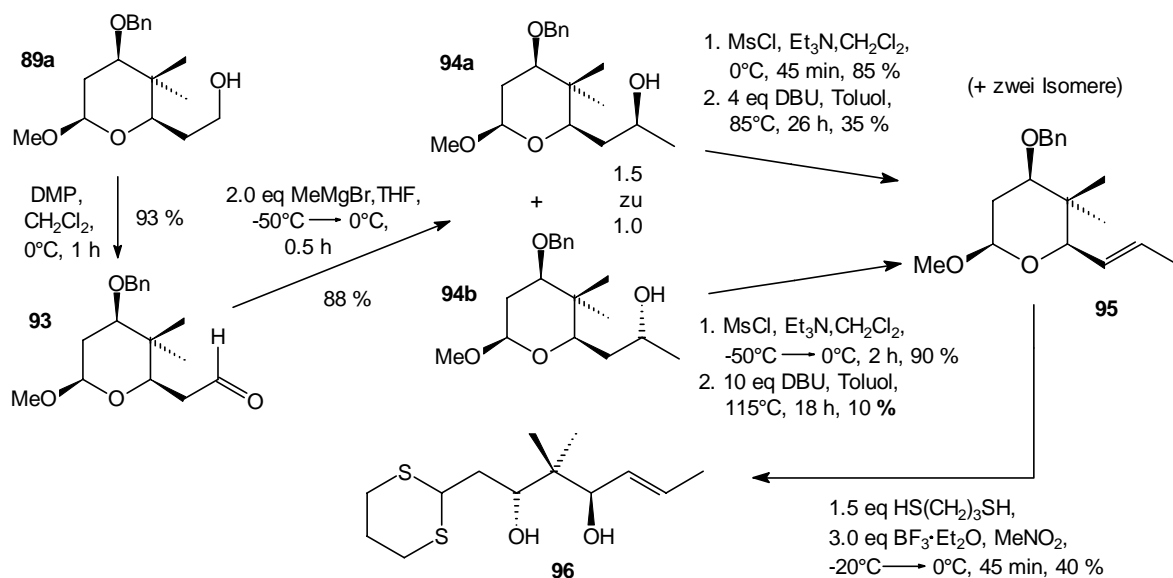


Abbildung 4.3

Die Darstellung des C12-C19-Segment, welches zweimal als Strukturmotiv im Naturstoff erscheint, war ein lohnenswertes Ziel der angestellten Untersuchungen. Ausgehend vom anomerenreinen Methoxyacetal **89a** (Vereinfachung der spektroskopischen Analyse) konnte der Aldehyd mit dem Dess-Martin-Periodinan¹¹⁹ (DMP) erhalten werden (Schema 4.5).¹²⁰ Die notwendige C₁-Verlängerung gelang durch Addition von Methylmagnesiumbromid und brachte die beiden Alkohole **94a** und **94b** in einem Verhältnis von 1.5 : 1.0 hervor.¹²¹ Die separate Behandlung der Alkohole lieferte wertvolle Hinweise bezüglich der Eliminierungstendenz der beiden Epimere.



¹¹⁸ Eine Totalsynthese im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann ist z. Z. in Entwicklung.

¹¹⁹ 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; c) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899

¹²⁰ Eine PCC-Oxidation lieferte den Aldehyd **93** in 71 % Ausbeute (PCC, NaOAc, CH₂Cl₂, RT, 3 h).

¹²¹ Die willkürliche, konfigurative Kennzeichnung der Alkohole in Schema 4.5 wurde nicht überprüft und diente lediglich der Differenzierung der chromatographisch trennbaren Alkohole.

Während eine direkte Dehydratisierung mittels des Burgess-Reagenzes¹²² zur Zersetzung von **94a** führte (Solventien: Benzol, DMF), gelang die Etablierung der Doppelbindung nach Überführung in das Mesylat und Behandlung mit DBU in Toluol,¹²³ wobei das *E*-Olefin mit 35 % als Hauptisomer entstand (8 % *Z*-Olefin, 10 % terminales Olefin). Demgegenüber lieferte die Eliminierung des mesylierten Alkohols **94b** ein wesentlich schlechteres Ergebnis, wobei nur 10 % des gewünschten *E*-Olefins erhalten wurden (10 % *Z*-Olefin, 13 % terminales Olefin). Sowohl die verminderte Ausbeute als auch das schlechtere Produktverhältnis lassen darauf schließen, dass die epimeren Mesylate wegen der sterisch anspruchsvollen Umgebung eine unterschiedliche Eliminierungstendenz bedingen. Die abschließende Thioacetalisierung und *in situ*-Debenzylierung lieferten ein definiertes Stereoisomer des C12-C19-Fragments **96** der Disorazole.

Die Eliminierungsreaktionen und auch die Öffnung des Methoxyacetals wurden lediglich einmal durchgeführt. Die mäßigen Ausbeuten ermutigen zur Optimierung dieser Reaktionen, wobei besonderes die Bildung des Hauptisomers **94a** untersucht werden sollte. Eine chelatkontrollierte Addition (z. B. durch Zugabe von $MgCl_2$) der Grignard-Verbindung würde in diesem Fall ein „matched-pair“ liefern, welches sich positiv auf das Verhältnis von **94a** zu **94b** auswirken sollte.¹²⁴ Wahlweise ließe sich auch bei tieferen Temperaturen und mit weniger Lewisäure (s. Schema 4.4) die Öffnung des Methoxyacetals **95** zum Alkohol statt zum Diol einleiten. Dieses wäre für die Chemodifferenzierung von Vorteil. Diese und weitere Ansätze werden im Rahmen der angestrebten Totalsynthese eines Disorazols von P. Schäfer weiterverfolgt.¹²⁵

4.5. Asymmetrische Synthese des C10-C17-Segments des Pederins

Das potentielle Insektengift Pederin **97**, das schon seit 1912 bekannt ist, besitzt interessante biologische Eigenschaften (Abbildung 4.4).¹²⁶ Es inhibiert die Mitose von HeLa-Zellen in Konzentrationen von 1-10 ng/ml und die Protein-Synthese in ähnlichen Konzentrationen. Eine Vielzahl von synthetischen Arbeiten ist dazu publiziert worden.¹²⁷

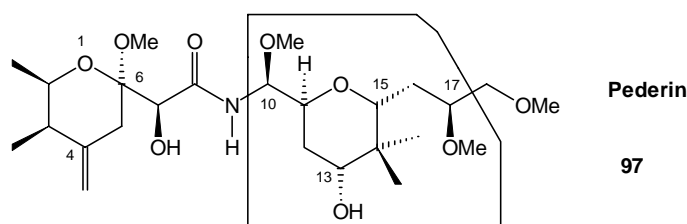


Abbildung 4.4

In Zusammenhang mit einer möglichen C-Glycosid-Fragmentsynthese (C10-C17), die in Schema 4.1 über eine Homologisierung der Esterfunktion vorgestellt wurde, lag es nahe, diese über den Aldehyd **93** zu generieren (Schema 4.6).

¹²² Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26

¹²³ Die Reaktion in DMF unter Beibehaltung der anderen Reaktionsparameter lieferte ein ungünstigeres Produktverhältnis: *E*-Olefin : *Z*-Olefin : *exo*-Olefin = 27 % : 11 % : 25 %.

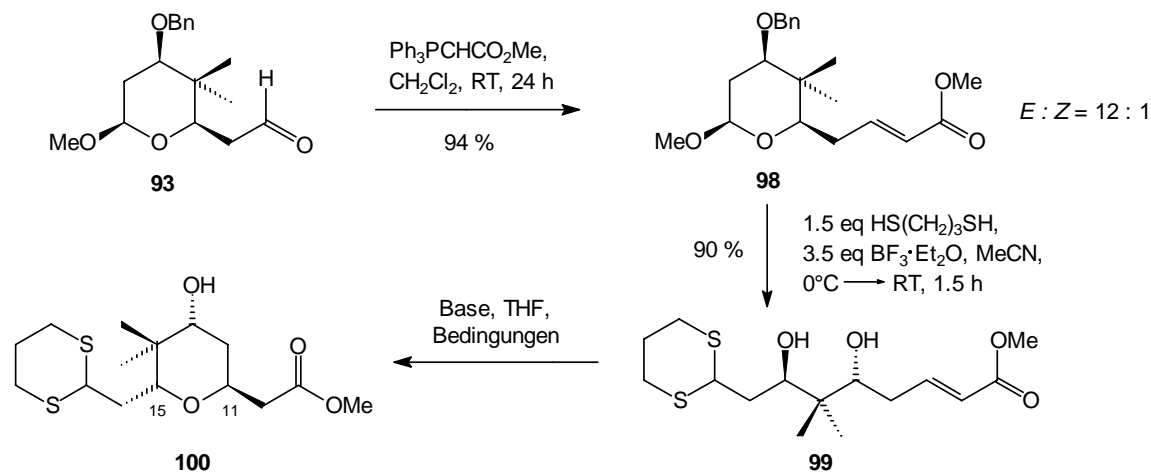
¹²⁴ Die diastereoselektive Addition von $MeMgBr$ an ein Tetrahydropyranylketon unter Zugabe von $MgCl_2$ ist dokumentiert: a) Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935; b) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556

¹²⁵ Schäfer, P. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

¹²⁶ Review über Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Aktivität: Frank, J. H.; Kanamitsu, K. *J. Med. Entomol.* **1987**, *24*, 155

¹²⁷ Kocienski, P. J.; Jarowicki, K.; Marczak, S. *Synthesis* **1991**, 1191 und darin zitierte Literatur

Eine *E*-selektive Wittig-Reaktion lieferte wie erwartet den **98**, der nach der entwickelten Standardmethode in das Diol **99** in sehr guter Ausbeute überführt werden konnte. Interessanterweise trat bei diesem System im Gegensatz zu **54** keine partielle *in situ*-Lactonisierung auf, was vermuten lässt, dass der Einfluss der geminalen Dimethylgruppe unter stereoelektronischen Gesichtspunkten am α,β -ungesättigten Ester **99** zu vernachlässigen ist. Die sich anschließende baseninduzierte¹²⁸ Hetero-Michaeladdition ist bei einfachen Hydroxyestern wohl bekannt,¹²⁹ doch nicht für Diole des Typs **99**, welche theoretisch auch zum δ -Valerolacton cyclisieren könnten. Neben dieser regiochemischen Problematik war vor allem die Generierung des *trans*-C-Glycosids, wie es für den Pederin-Baustein erforderlich ist, von entscheidender Wichtigkeit. Neuere Untersuchungen zeigten, dass die Olefingeometrie einen starken Einfluss auf das resultierende Verhältnis der entstehenden C-Glycoside ausübt.¹³⁰ *Z*-Olefine reagieren mit hoher Präferenz zum *cis*-C-Glycosid, während *E*-Olefine bevorzugt das *trans*-Produkt ergeben. Es zeigte sich, dass sich KO-*t*-Bu nicht eignete, um brauchbare Umsätze und gute Selektivitäten zu erhalten (Eintrag 2 und 3). Bei Verwendung des stärker basischen NaH war eine kinetische Kontrolle für den Ausgang der Selektivitäten von entscheidender Wichtigkeit und führte zum gewünschten Produkt **100** (Eintrag 5). Die Bildung des entsprechenden δ -Valerolactons wurde in keinem der Fälle beobachtet.



Schema 4.6

#	Base	Bedingungen	Ausbeute [%]	<i>trans</i> : <i>cis</i> (C11) ^a
1	4.0 eq NaH	0°C → RT (4 h)	Zersetzung	-
2	2.5 eq KO- <i>t</i> -Bu	-50°C, 7 h	30	71 : 29
3	2.5 eq KO- <i>t</i> -Bu	-78°C → RT, 3 h ; RT, 1 h	65	69 : 31
4	3.0 eq NaH	-78°C, 6 h ; -20°C, 18 h	75	67 : 33
5	2.2 eq NaH	-78°C → 0°C (2.5 h)	63	80 : 20

^a Ermittelt wurde die relative Konfiguration über NOE- und NOESY-Spektren an H11.

Tabelle 4.3

¹²⁸ Die sauer induzierte Cyclisierung wird seltener angewendet und führte im folgenden Beispiel zu schlechten *cis* : *trans*-Verhältnissen: Paterson, I.; Keown, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727

¹²⁹ a) Maurer, B.; Grieder, A.; Thommen, W. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 44; b) Nussbauer, C. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 396; c) Martin, V. S.; Nunez, M. T.; Ramirez, M. A.; Soler, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 763; d) Martin, V. S.; Palazon, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2399; e) Palazon, J. M.; Soler, M. A.; Ramirez, M. A.; Martin, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5467

¹³⁰ a) Banwell, M. G.; Bui, C. T.; Pham, H. T. T.; Simpson, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 967; b) Edmunds, A. J. F.; Trueb, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1009

4.6. C3-C9-*ent*-Segmentsynthese der Auriside

Die Auriside stellen weitere Vertreter der Macrolide dar.¹³¹ Aurisid A **101** weist mit einem IC₅₀-Wert von 0.17 μ l/ml cytotoxische Eigenschaften gegen HeLa S₃-Zellen auf. Sein Aglycon hat eine Lactoleinheit (C3-C9), welche ein interessantes synthetisches Ziel darstellt.

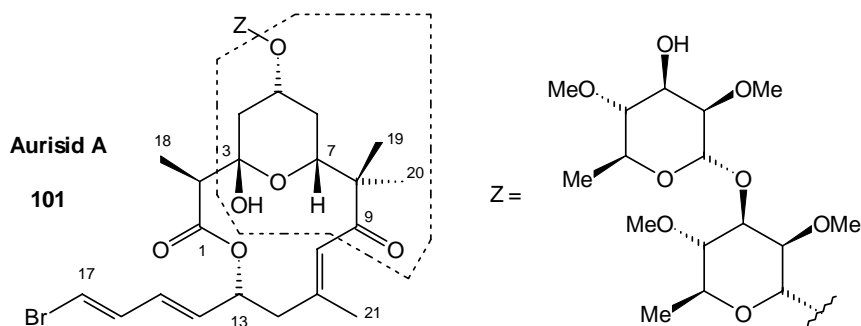
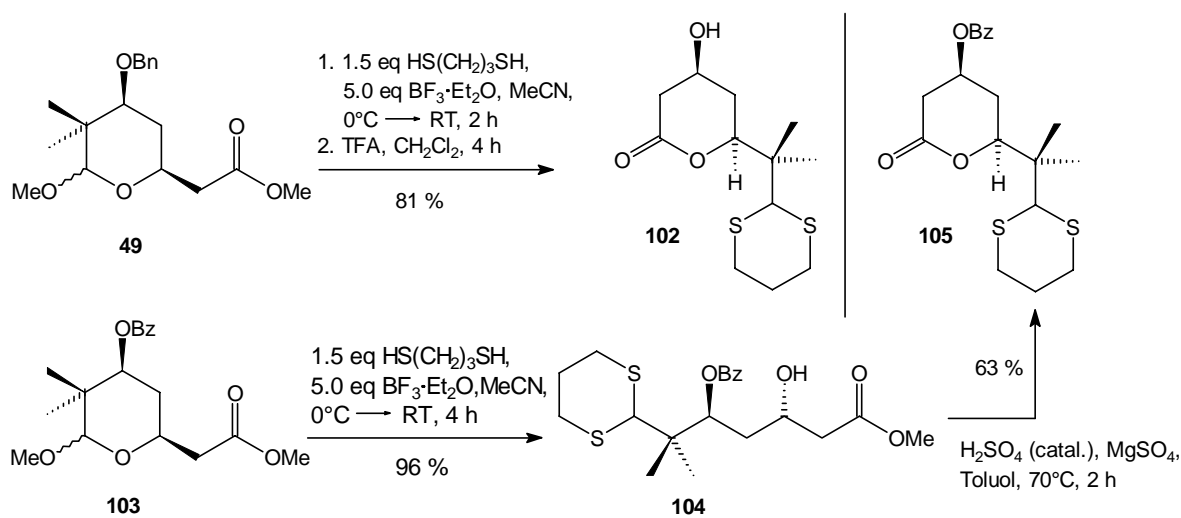


Abbildung 4.5

Ausgehend von Methoxyacetal **49** konnte in Analogie zu **54** (Schema 4.3) in einer „Eintopfreaktion“ das Lacton **102** in sehr guter Ausbeute isoliert werden. Dieses stellt das Enantiomere des relevanten Bausteins im Naturstoff dar. Darüber hinaus konnte das Benzoat **103**¹³² unter ähnlichen Bedingungen in das Dithian **104** überführt werden. Eine Entschützung war durch die Wahl der Schutzgruppe nicht mehr möglich. Die Lactonisierung zum Lacton **105** konnte jedoch trotzdem unter Säurekatalyse erreicht werden, da die Benzoatgruppe unter den gewählten Bedingungen zur benachbarten Hydroxygruppe wanderte („Benzoat-walk“). An dieser Stelle zeigt sich ein weiteres Mal die große Bedeutung der gewählten Schutzgruppe.



Schema 4.7

Unter Verwendung von (+)-Ipc₂BH bei der asymmetrischen Hydroborierung zur Generierung des korrespondierenden Methoxyacetals ließe sich somit das richtige Enantiomer für das Naturstoffsegment synthetisieren, was derzeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Hoffmann verfolgt wird.¹³³

¹³¹ Sone, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8956

¹³² Dieses entstand vermutlich als Nebenprodukt bei der Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lacton **47**. Durch die anschließende saure Methanolyse wurde dann **103** erhalten.

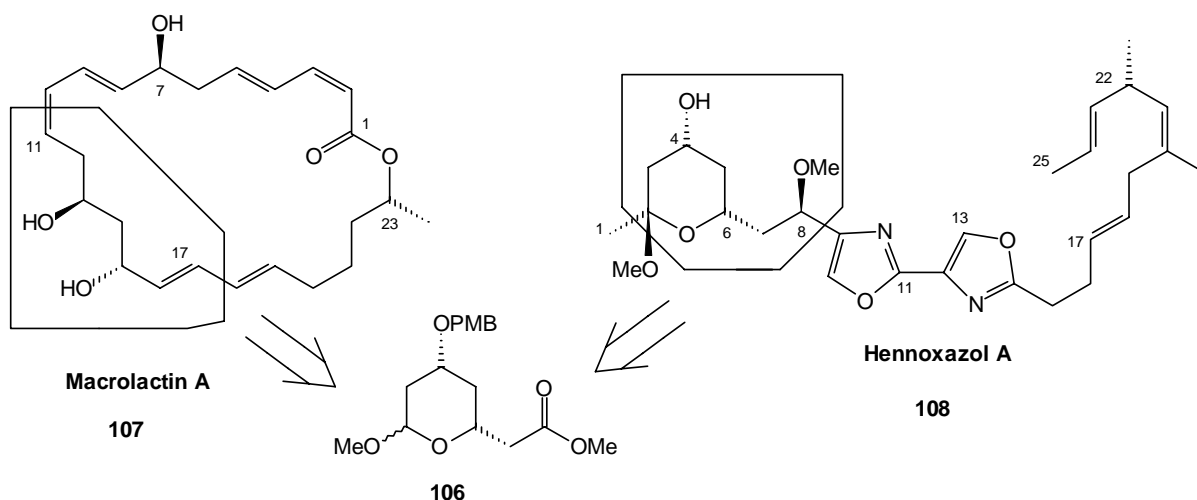
¹³³ Smits, R. Diplomarbeit in Vorbereitung, Universität Hannover

4.7. Asymmetrische Fragmentsynthese des Hennoxazols (C2-C8) und des Macrolactins (C11-C17)

Die gesammelten Erfahrungen in den Abschnitten 4.2 bis 4.7 konnten im Folgenden auf das Methoxyacetal **106** angewendet werden, welches in 6 Stufen aus *meso*-**12** zugänglich ist.¹³⁴ Als synthetische Substrukturen in Naturstoffen wurden die Lactoleinheit des Hennoxazols A **108** sowie das Polyketidsegment des Macrolactins A **107** exemplarisch ausgewählt (Schema 4.8).

Hennoxazol A konnte 1991 aus dem marinen Schwamm *Polyfibrospongia* sp. isoliert werden und weist antivirale Aktivität gegen den *Herpes simplex* Virus (Typ I) mit einem IC₅₀-Wert von 0.6 $\mu\text{g/ml}$ auf.¹³⁵

Macrolactin A konnte aus einem taxonomisch nicht klassifizierten, marinen Bakterium isoliert werden.¹³⁶ Es inhibiert die RNA-Replikation des HIV-1-Virus in T-Lymphoblastenzellen (IC₅₀ \cong 10 $\mu\text{g/ml}$). Darüber hinaus zeigt es Aktivität gegen den *Herpes simplex* Virus (Typ I und II) mit einem IC₅₀-Wert von 5.0 $\mu\text{g/ml}$ auf.



Schema 4.8

Die erarbeiteten Bedingungen zur „one-pot-Lactonisierung“ bedurften beim Methoxyacetal **106** eine Veränderung bezüglich der Äquivalentmenge der Lewissäure (nur 1.1 eq), was durch die Abwesenheit einer geminalen Dimethylgruppe zu erklären ist (Schema 4.9).¹³⁷ Höhere Temperaturen, größere Mengen an $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Nitromethan führten zu weitaus geringeren Ausbeuten. Zudem verlief die Abreaktion zum Lacton **109** durch Zusatz von PPTS und sofortiger Chromatographie schneller und milder als bei den geminal dimethylierten Methoxyacetalen **49** und **54**. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Bildung von **109** über klassische Transformationen (Reduktion oder zusätzliche Oxidation), Thioacetalisierung, Methoxyacetalspaltung, Oxidation, PMB-Entschützung) mindestens 5 Stufen erfordern würde.

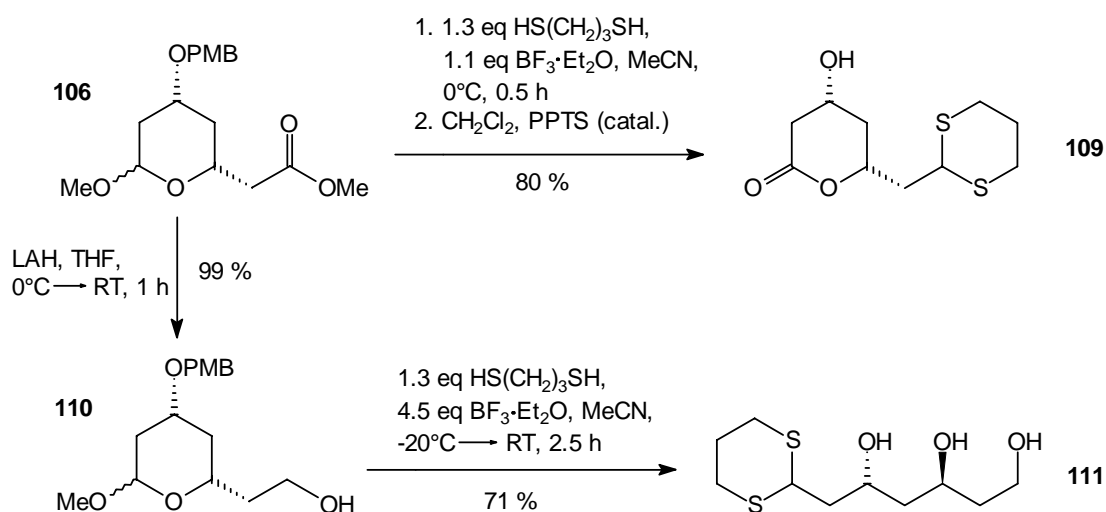
¹³⁴ Wolbers, P. Dissertation, Universität Hannover, 1998

¹³⁵ a) Isolierung: Ichiba, T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Higa, T.; Gravalos, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173; Totalsynthesen: b) Wipf, P.; Lim, S. *Chimia* **1996**, *50*, 157 (incl. Strukturaufklärung); c) Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924

¹³⁶ a) Isolierung: Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519; Totalsynthesen: b) Smith, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095; c) Kim, Y.; Singer, R. A.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1321

¹³⁷ Die größere Labilität der PMB-Gruppe im Vergleich zur Benzylgruppe begünstigte zusätzlich die Entschützung bei tieferer Temperatur.

Dabei wären die Permutationsmöglichkeiten nicht beliebig und müssten sorgfältig erarbeitet werden.¹³⁸ Die Bildung des Macrolidsegments wurde über eine LAH-Reduktion eingeleitet und lieferte das gewünschte Triol **111** über die Standardbedingungen in 71 % Ausbeute.



Schema 4.9

4.8. Asymmetrische Fragmentsynthese des Leucascandrolids (C1-C9) und der Phorboxazole (C3-C11)

Beide Macrolide besitzen interessante biologische Eigenschaften. Leucascandrolid A **113** zeigt neben antifungaler auch cytotoxische Aktivität auf KB- und P388-Leukämie-Zelllinien im mikromolaren Bereich und Aktivität gegen *Candida albicans*.¹³⁹

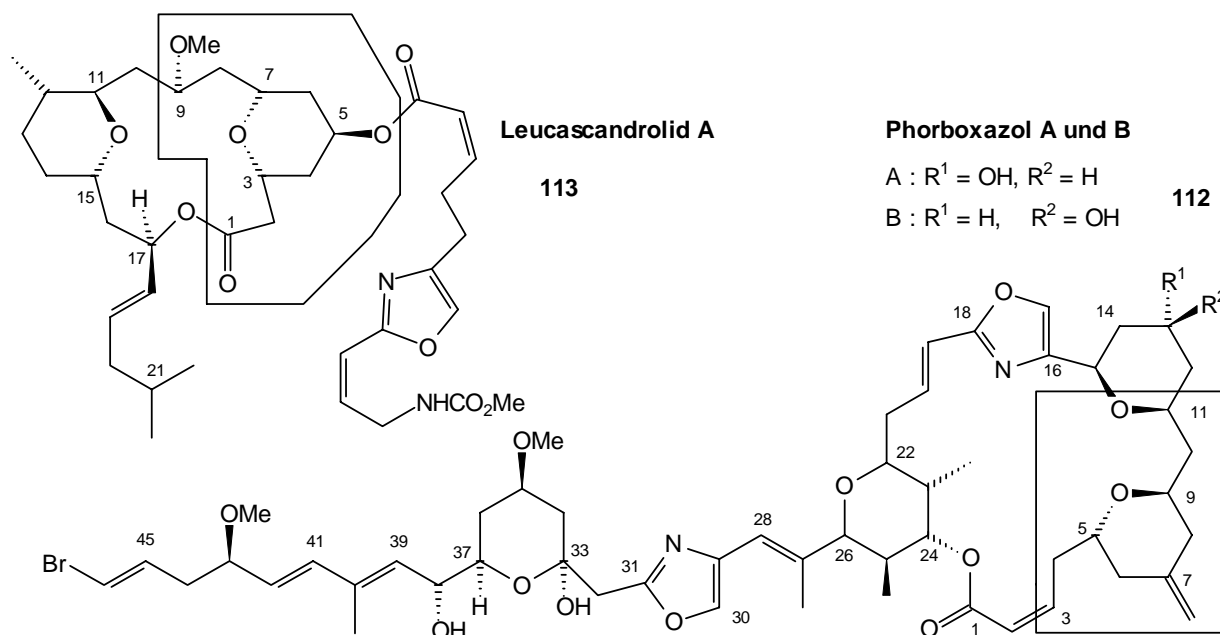


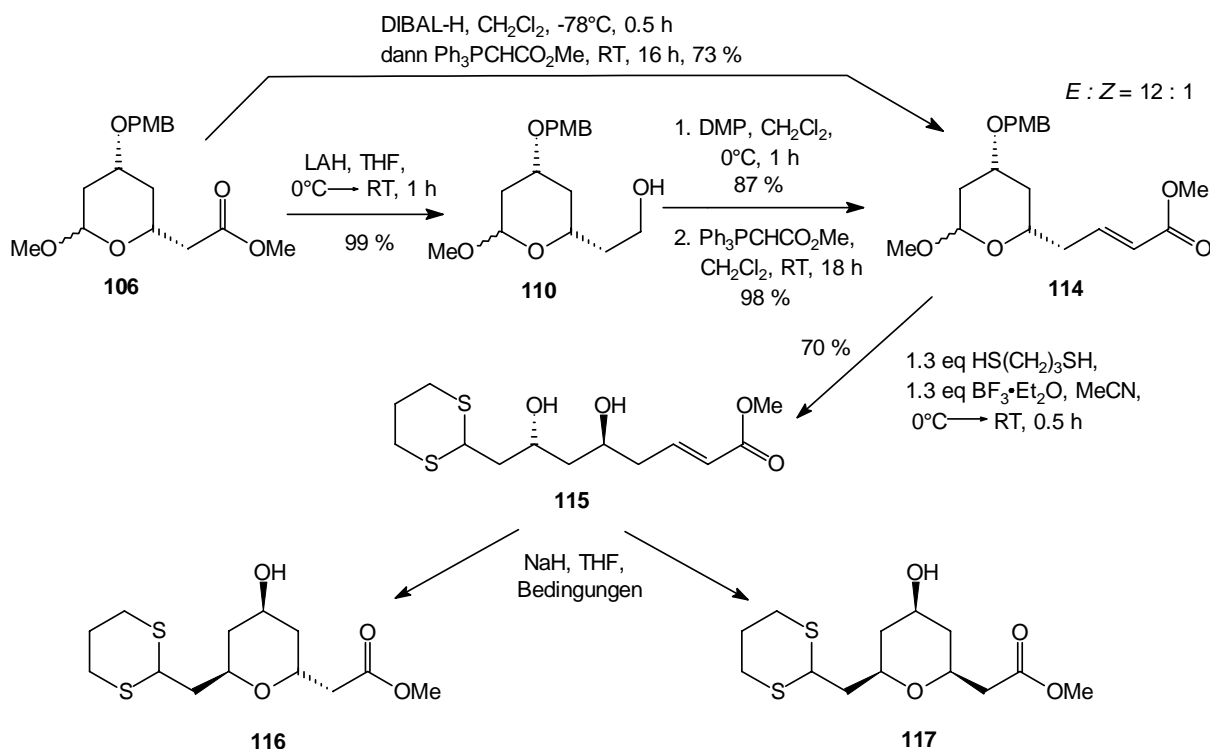
Abbildung 4.6

¹³⁸ Diese Überlegungen gelten darüber hinaus auch für die Lactonisierungen der Methoxyacetale **49** und **54**.

¹³⁹ Ambrosio, M. D.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51

Die Phorboxazole inhibieren das Tumorwachstum im subnanomolaren Bereich, indem sie in der S-Phase des Zellzyklus eingreifen.¹⁴⁰ Sowohl die *cis*-Glycosideinheit im Leucascandrolid A als auch die *trans*-glycosidische THP-Einheit in den Phorboxazolen bilden im betrachteten Zusammenhang interessante Zielverbindungen.

Zur Generierung des α,β -ungesättigten Esters **114** wurde an dieser Stelle erstmals eine „Eintopfvariante“ ausgehend vom Ester **106** durchgeführt (Schema 4.10). Der DIBAL-H-Reduktion zum Aldehyd folgte die Zugabe des Wittig-Ylids und lieferte das Produkt **114** in 73 % Ausbeute. Diese nichtkonventionelle Methode wird in jüngster Zeit für geeignete Substrate zunehmend angewendet. Der traditionelle Weg über LAH-Reduktion, Dess-Martin-Periodinan-Oxidation und Wittig-Reaktion generierte mit 84 % Gesamtausbeute dasselbe Produkt **114**. Die anschließende Thioacetalisierung zum Diol **115** eröffnete den Weg zur gezielten Untersuchung der Hetero-Michaeladdition bezüglich des neu zu etablierenden Stereozentrums, wobei das *trans*-Produkt **116** das Phorboxazolesegment und das *cis*-Produkt **117** den Vorläufer für das Leucascandrolidsegment darstellt.



Schema 4.10

Nachdem eine säureinduzierte Cyclisierung (TFA, CH₂Cl₂, RT, 15 h) und die basenkontrollierte Cyclisierung mit LiHMDS und NaHMDS keine Umsätze oder nicht identifizierbare Produkte lieferte, wurde der Einsatz von NaH genauer untersucht (s. a. Kapitel 4.5). Zur Generierung des *trans*-Produktes (Tabelle 4.4, Einträge 1 bis 6) erwiesen sich längere Reaktionszeiten trotz tiefer Temperaturen als ungeeignet (Eintrag 2 und 5). Ein zu großer Überschuss an Base brachte lediglich mäßige Ausbeuten mit keinen oder moderaten Selektivitäten (Einträge 1 bis 3). Als Optimum zur Darstellung des C3-C11-Segments der Phorboxazole **116** erwies sich ein Temperaturgradient mit relativ kurzer Reaktionszeit (Eintrag 6).¹⁴¹

¹⁴⁰ 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

¹⁴¹ Über eine effiziente, syntheseorientierte Methode: Wolbers, P. Dissertation, Universität Hannover, **1998**

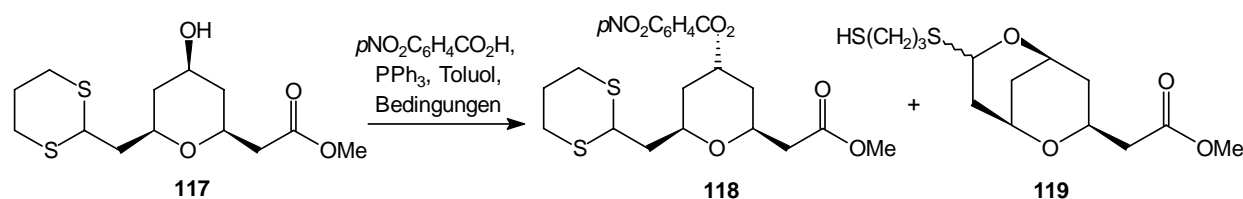
Die Etablierung des *cis*-C-Glycosids **117** erfolgte hingegen unter thermodynamischen Bedingungen bei Raumtemperatur. Es zeigte sich, dass ein Äquivalent NaH für eine Äquilibrierung der beiden Produkte bei akzeptabler Ausbeute und exzellenter Selektivität genügte (Eintrag 9). Katalytische Mengen an Base lieferten bei längerer Reaktionszeit das *trans*-C-Glycosid als Hauptprodukt (Eintrag 10), wobei hier keine weiteren Bemühungen zur Optimierung angestellt wurden.¹⁴²

#	eq NaH	Bedingungen	Ausbeute [%]	116 (<i>trans</i>) : 117 (<i>cis</i>) ^a
1	4.3	-60°C, 1.5 h ; -5°C, 2 h	45	52 : 48
2	3.0	-78°C, 1 h ; -25°C, 22 h	56	68 : 32
3	3.0	-78°C → 0°C (3 h)	48	80 : 20
4	2.5	-60°C → -5°C (6 h); -5°C, 2 h	74	75 : 25
5	2.2	-78°C → -5°C (1 h); -5°C, 15 h	50	57 : 43
6	2.2	-78°C → 0°C (2.5 h)	78	81 : 19
7	2.1	-78°C → RT (3 h); RT, 3 h	20	2 : 98
8	1.0	-40°C → RT (1 h); RT, 15 h	25	2 : 98
9	1.0	-40°C → RT (1 h); RT, 7 h	61	2 : 98
10	0.2	RT, 8 h	90	60 : 40

^a Ermittelt wurde die relative Konfiguration über NOE-Spektren am neu eingestellten Stereozentrum.

Tabelle 4.4

Die notwendige Inversion der Hydroxyfunktion in **117** sollte das Leucascandrolidsegment liefern. Unter Mitsunobu-Bedingungen wurden Komplikationen mit den weichen Schwefelatomen der Thioacetalenheit nicht ausgeschlossen, so dass auf den Einsatz von *p*NO₂C₆H₄CO₂H als stärkeres Nukleophil¹⁴³ zurückgegriffen wurde. Die Vermutung wurde derart bestätigt, dass das *O,S*-Acetal **119** unter Standardbedingungen als Nebenprodukt isoliert werden konnte (Eintrag 1). Offensichtlich konkurrierte der Angriff der Schwefelatome auf DIAD mit dem des PPh₃ derart, dass ein intramolekularer Angriff der Hydroxygruppe auf das gebildete Sulfoniumkation das unerwünschte Nebenprodukt **119** lieferte.



Schema 4.11

#	Bedingungen	Ausbeute 118 + 119 [%]
1	1.6 eq PPh ₃ , 1.6 eq DIAD, RT, 4 h	42 + 31
2	5 eq PPh ₃ , 1.6 eq DIAD, RT, 3 h	51 + 23
3	10 eq PPh ₃ , 2.0 eq DEAD, RT, 3 h	80 + 9
4	10 eq PPh ₃ , 1.6 eq DBAD, RT, 5 h	64 + n.b.
5	14 eq PPh ₃ , 2.0 eq DEAD, RT, 1 h	85 + 0

Tabelle 4.5

¹⁴² Der Reaktionsverlauf konnte weder per DC (gleicher R_F-Wert des Eduktes und der Produkte) noch per GC (Zersetzung) verfolgt werden, so dass bei jeder Reaktion ein „intuitiver“ Reaktionsabbruch erfolgen musste.

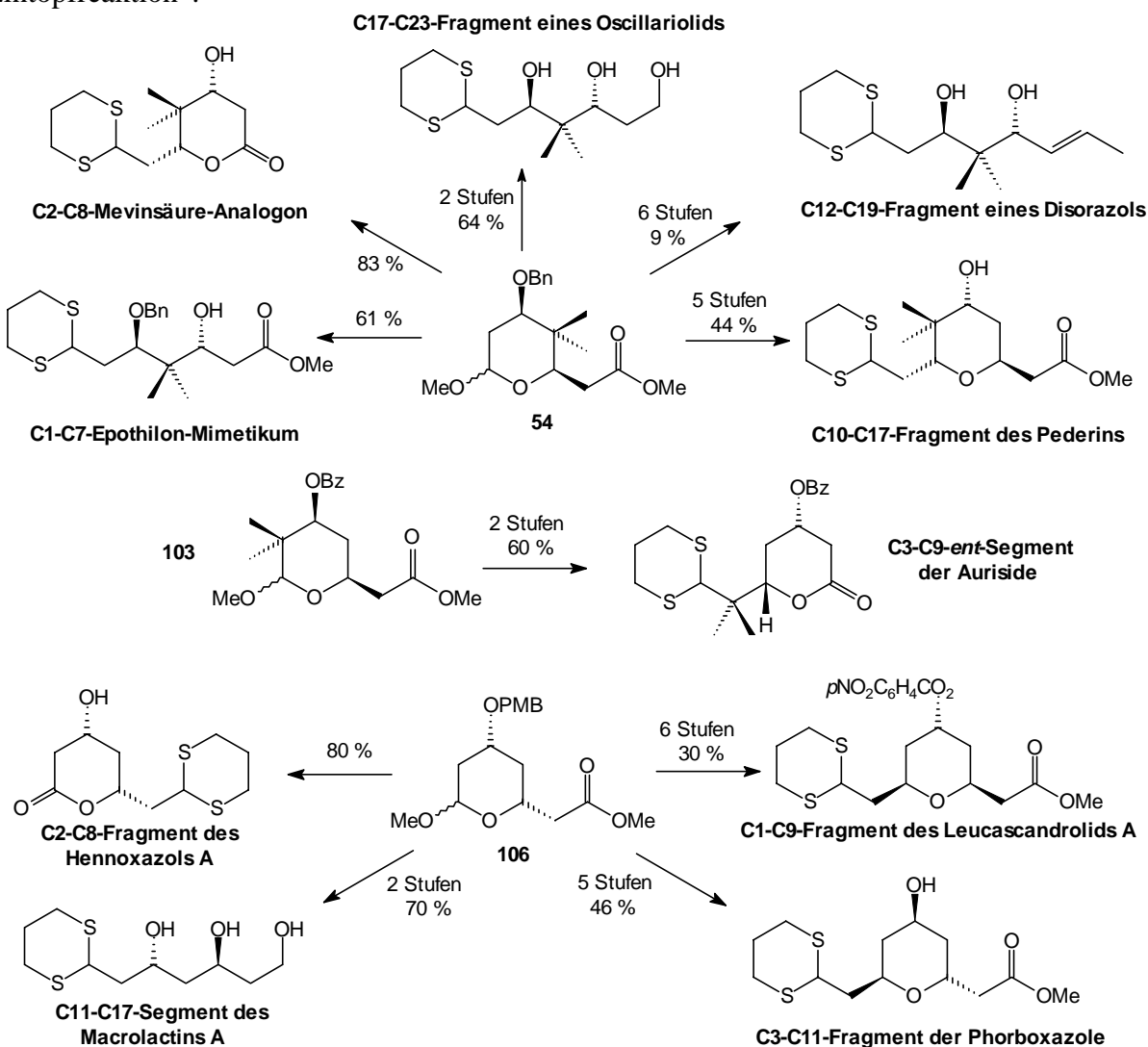
¹⁴³ Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017

Zum Zurückdrängen der Nebenreaktion wurden zwei Maßnahmen erwogen: Ein starker Überschuss der Phosphorkomponente und die Verwendung des sterisch anspruchsvolleren DBAD (Di-*tert.*-Butylazodicarboxylat). Die sequenzielle Erhöhung der PPh_3 -Konzentration brachte verbesserte Ausbeuten (Einträge 1,2,3,5), wohingegen der Einsatz von DBAD im Vergleich keine Verbesserung brachte (Eintrag 3 und 4). Das C1-C9-Fragment des Leucascandrolids konnte somit in 85 % Ausbeute erhalten werden.

4.9. Zusammenfassung und Bewertung

Ausgehend von **54** konnten durch die entwickelte Methodologie Synthesen von fünf Analoga-Segmenten und Fragmenten von interessanten, biologisch aktiven Naturstoffen mit guten Ausbeuten unter Verwendung neuartiger, effizienter „one-pot-Reaktionen“ etabliert werden. Die nicht optimierte Segmentsynthese der Disorazole wird zur Zeit weiterverfolgt.¹²⁵ Unter Berücksichtigung der Racematspaltung zur Isolierung von **54** liegt ein „multiple racemic switch“ vor (s. a. Kapitel 13).

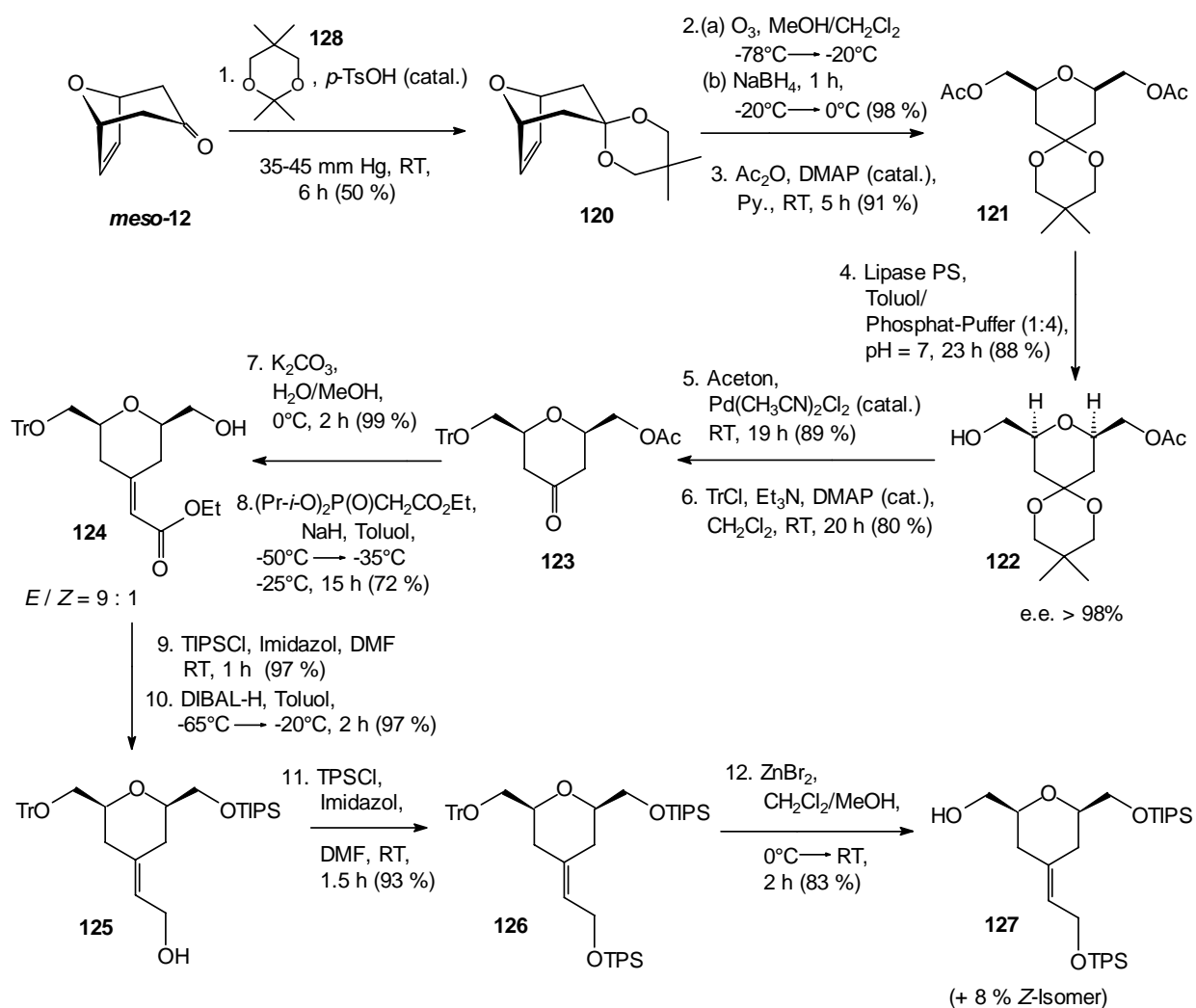
Die Übertragung auf die Methoxyacetale **103** und **106** wurde erfolgreich durchgeführt, wobei weiterreichende Erkenntnisse über „Benzoat-walk“ und Mitsunobu-Reaktion mit schwefelhaltigen Substraten gewonnen wurden. Darüber hinaus gelang bei den Verbindungen **54** und **106** die Verschmelzung von 5 sequenziell durchzuführenden Stufen zu einer „Eintopfreaktion“.



5. Optimierung der C10-C16-Fragmentsynthese der Bryostatine

5.1. Ausgangssituation und Vorarbeiten

Im Vorfeld dieser Arbeit gelang T. Lampe in der „ersten Generation“ zur anvisierten Totalsynthese von Bryostatin 1 ausgehend von *meso*-**12** eine Synthese des C10-C16-Segments (Schema 5.1).¹⁴⁴ Nach Schützung der Ketofunktion konnte das erhaltene Ketal **120** einer Ozonolyse mit anschließender reduktiver Aufarbeitung unterzogen werden; die Acetylierung des erhaltenen Diols lieferte *meso*-Verbindung **121**. Die Desymmetrisierung erfolgte über enzymatischem Wege mit Lipase PS und lieferte den Alkohol **122** in sehr guter Enantiomerenreinheit (> 98 % e.e.).¹⁴⁴ Zur Etablierung des *E*-Olefins wurde nach Regeneration der Carbonylfunktion die Trityl(Triphenylmethyl)-Gruppe als Schutzgruppe eingeführt. Nach Freisetzung des Alkohols gelang die *E*-selektive Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE-)Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **124** über eine 1,5-Induktion durch die raumbeanspruchende Tritylgruppe in guter Selektivität (9 : 1). TIPS-Schützung und Reduktion lieferte den Allylalkohol **125**. Dessen Schützung als TPS-Ether und selektive Detritylierung zu **127** komplettierte die Darstellung des voll funktionalisierten C10-C16-Segments der Bryostatine. Die Gesamtausbeute über 12 Stufen beträgt 15 %.



Schema 5.1

¹⁴⁴ S. dazu auch: Chenevert, R.; Goupil, D.; Rose, Y. S.; Bedard, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4285

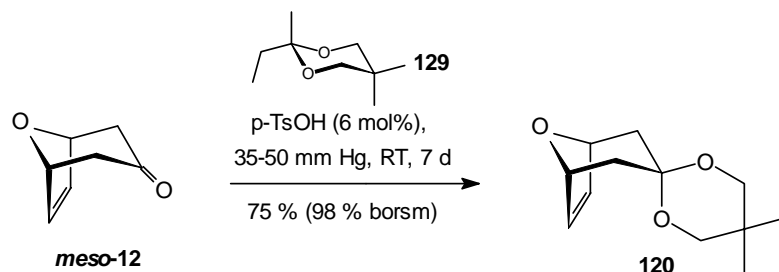
Im Rahmen der geplanten Synthese der nördlichen Hälfte von Bryostatin 1 (s. Kapitel 1.2 und 1.3) galt es, größere Substanzmengen von **127** bereitzustellen und mit den bereits synthetisierten, kupplungsfähigen A-Fragmenten **75** bis **77** zu verknüpfen. Aus diesem Anlass wurde die Möglichkeit erkannt, einige Reaktionsausbeuten zu optimieren. Insbesondere schienen die Ketalisierung (1. Stufe, 50 %) und die HWE-Reaktion (8. Stufe, 72 %) untersuchenswert.

5.2. Ketalisierung und Vorbereitung für eine HWE-Reaktion

Das Problem der Transketalisierung des Oxabicyclus *meso-12* wurde frühzeitig erkannt und intensiv bearbeitet.¹⁴⁵ Unter zahlreichen Versuchsbedingungen führten gängige Ketalisierungsbedingungen (H^+ , Diol, Lösungsmittel, erhöhte Temperatur) zur Fragmentierung von *meso-12*, wobei Furanderivate entstanden. Erst die Umsetzungen bei einem Druck von ca. 40 mm Hg unter lösungsmittelfreien Bedingungen bei Raumtemperatur brachte erste, präparativ nutzbare Ausbeuten von 50 % (Schema 5.1). Die Gleichgewichtsreaktion wurde dabei zu Gunsten des gewünschten Produktes **120** durch kontinuierliches Entfernen von Aceton verschoben.

Erste Versuche über eine lewissäure-induzierte Transketalisierung mit **128** unter Verwendung von katalytischen oder stöchiometrischen Mengen von $BF_3 \cdot Et_2O$ oder $Zn(OTf)_2$ brachten unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen Spuren des gewünschten Produktes **120** hervor.¹⁴⁶ Vor diesem Hintergrund wurde eine Optimierung der im Vorfeld angewandten protonenkatalysierten Ketalisierung untersucht. Obwohl die Umsätze bei dieser Reaktion bei 70-80 % lagen (GC-Analyse), konnten unter den Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung maximal 51 % des Produktes isoliert werden. Als Konkurrenzreaktion wurde bei der Abdestillation von **128** (= LM) im Wasserstrahlvakuum sogar im basischen Medium neben untergeordneten Nebenreaktionen die Rückreaktion zu *meso-12* beobachtet (ca. ein Drittel der Menge). Diese Erkenntnis implizierte zwei präparative Änderungen der Aufarbeitung: Das Entfernen des Ketalisierungsreagenzes (z. B. **128**) musste schnell und bei niedriger Temperatur erfolgen.

Zu diesem Zweck wurde das Ketal **129** dargestellt¹⁴⁷ und im Folgenden in der Schützung eingesetzt. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen (wie die von T. Lampe) wurden Umsätze von 75-80 % erreicht (GC). Der leicht höhere Siedepunkt von **129** machte eine Trennung durch Kugelrohrdestillation schnell bei niedrigerer Temperatur und geringerem Druck (Ölpumpenvakuum) möglich und lieferte das Produkt nach chromatographischer Reinigung in 75 %. Die milden Aufarbeitungsbedingungen unterdrückten die Nebenreaktionen und es konnte nicht abreagiertes Edukt (23 %) zurückgewonnen werden, was die Attraktivität dieses Prozesses weiter erhöhte.



Schema 5.2

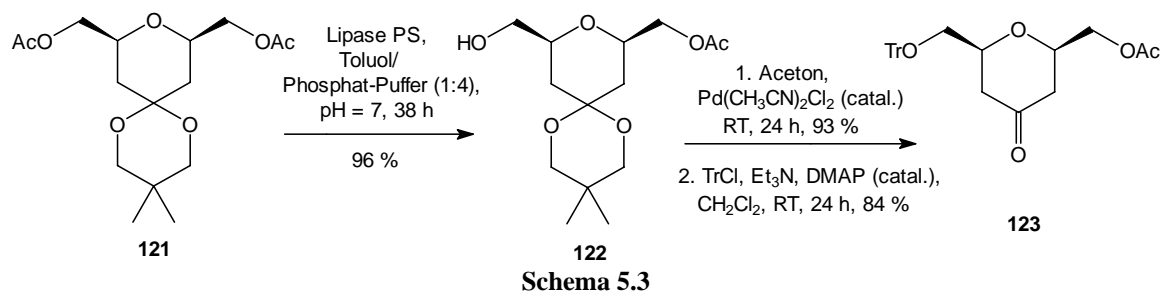
¹⁴⁵ Schinner, M. Schwerpunktarbeit, Universität Hannover, 1994

¹⁴⁶ Es wurden polarere Produkte und Fragmentierungsprodukte gebildet (DC), welche nicht genauer untersucht wurden.

¹⁴⁷ Hergestellt im mol-Maßstab aus Butanon und 2,2-Dimethylpropanediol (5 mol% $p\text{-TsOH}$, 24 h, RT, 38 %). Das Produkt **129** bildet sich quantitativ (GC), doch es zeigte sich wesentlich säurestabiler als **128** (Rückbildung des Diols bei der Reinheitsdestillation über $NaHCO_3$).

Die Transformation von **120** zum Diacetat **121** konnte reproduzierbar durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und anschließender Acetylierung mit Acetanhydrid im Gramm-Maßstab durchgeführt werden.

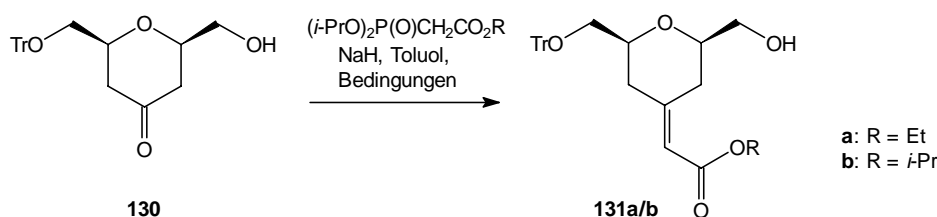
Die enzymatische Desymmetrisierung von **121** lieferte bei Verlängerung der Reaktionszeiten von 23 h (88 % Ausbeute) über 31 h (94 %) nach 38 h eine asymptotische Erhöhung der Reaktionsausbeute auf 96 % ohne Verlust der optischen Aktivität (Messung des $[\alpha]_D$ -Wertes). Die palladiumkatalysierte Ketalsspaltung von **122** verlief bei erhöhten Reaktionszeiten etwas glatter und die Verwendung von kommerziell erhältlichem Tritylchlorid brachte ebenfalls leicht höhere Ausbeuten als im Vorfeld dieser Arbeit und lieferte das Keton **123** (Schema 5.3).



5.3. HWE-Reaktion und Schutzgruppenmanipulationen

Die stereoselektiven Umsatzraten der HWE-Reaktion schlagen sich nicht nur auf dieser Stufe nieder, sondern auch auf der zwölften Stufe (s. Schema 5.1), da die beiden Regioisomere erst auf dieser Stufe trennbar sind. Das *E* : *Z*-Verhältnis hat demnach doppelten Einfluss auf die Reaktionsausbeuten, so dass eine Verbesserung dieses Verhältnisses in Kombination mit der chemischen Ausbeute der HWE-Reaktion besonders ausschlaggebend war.

Die Erhöhung der Umsätze schien durch die Konzentrationsabhängigkeit möglich.¹⁴⁸ Die Verringerung der Substratkonzentration von 0.15 mol/l (72 % Ausbeute)^{33c} über 0.08 mol/l (80 %) zu 0.048 mol/l generierte den α,β -ungesättigten Ester **131a** (R = Et) in 96 % Ausbeute (Tabelle 5.1, Einträge 1 und 2).



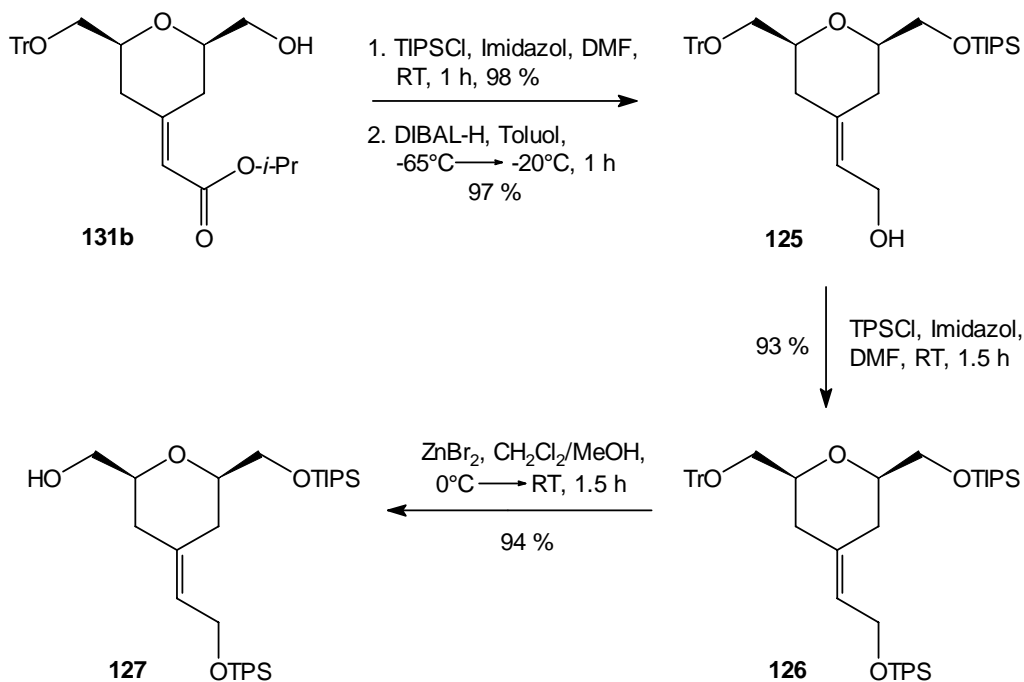
#	R	c [M]	Bedingungen	Ausbeute [%]	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	Et	0.08	-50°C → -35°C, 1 h ; -17°C, 14 h	80	88 : 12
2	Et	0.048	-50°C → -35°C, 1 h ; -25°C, 17 h	96	90 : 10
3	<i>i</i> -Pr	0.048	-50°C → -35°C, 1 h ; -25°C, 22 h	64	> 98 : 2
4	<i>i</i> -Pr	0.048	-50°C → -35°C, 1 h ; -5°C, 67 h	78	98 : 2
5	<i>i</i> -Pr	0.02	-50°C → -35°C, 1 h ; -8°C, 7 d	99	98 : 2

Tabelle 5.1

¹⁴⁸ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863 und darin zitierte Literatur

Darüber hinaus wurde vermutet, dass durch Repulsion eines sterisch noch anspruchsvolleren Phosphonoacetats mit der Tritylgruppe noch bessere *E/Z*-Selektivitäten erzielt werden könnten. Während die Einführung von zwei *tert.*-Butylgruppen am Phosphorsäureester-Terminus nicht dokumentiert ist, wurde die Carbonsäureester-Gruppierung derart vergrößert, dass ein Isopropylester-Derivat (Schema 5.4, R = *i*-Pr) dargestellt¹⁴⁹ und in die HWE-Reaktion eingesetzt. Die gleichzeitige Optimierung des benötigten „Temperaturfensters“ und der Reaktionszeit brachte den Ester **131b** in exzellenter Ausbeute und Selektivität (*E* : *Z* = 98 : 2) hervor.

Die eingeführte Isopropylgruppe hatte keinen Einfluss auf die TIPS-Schätzung des Alkohols **131b** (Schema 5.5).¹⁵⁰ Die anschließende DIBAL-H-Reduktion gelang ebenso problemlos und führte zum Allylalkohol **125**, der zu **126** geschützt werden konnte. Die abschließende Entschätzung des Tritylethers lieferte wie erwartet eine verbesserte Ausbeute im Gegensatz zur Verwendung des Ethylesterphosphonats (Schema 5.1), da das in Spuren gebildete unerwünschte *Z*-Isomer (Tabelle 5.1, Eintrag 5) auf dieser Stufe nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Der erhaltene Alkohol **127** konnte auf diese Weise im Multigramm-Maßstab dargestellt werden und stand im Folgenden für die Kupplung mit dem C1-C9-Segment zur Verfügung.¹⁵¹



Schema 5.5

¹⁴⁹ Darstellbar in zwei Stufen: a) (EtO)₂P(O)H + Ti(O-*i*-Pr)₄ → (*i*-PrO)₂P(O)H beschrieben in: Froneman, M.; Modro, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3327; b) (*i*-PrO)₂P(O)H + ClCH₂CO₂*i*-Pr → (*i*-PrO)₂P(O)CH₂CO₂*i*-Pr beschrieben in: Ye, W.; Liao, X. *Synthesis* **1985**, 987

¹⁵⁰ Ein Versuch, die orthogonal-abtrennbare PMB-Schutzgruppe einzuführen, lieferte ein Gemisch von nicht identifizierbaren Produkten (2 eq PMBCl, 1 eq NaH, catal. Bu₄NI, THF/DMF (2:1), 0°C → RT, 5 h).

¹⁵¹ Der Alkohol **127** war im Reinzustand über einen Zeitraum von über 24 Monaten bei -25°C ohne Zersetzung lagerfähig.

5.4. Zusammenfassung und Bewertung

Die Optimierung der B-Segmentsynthese aus der Verbindung *meso*-**12** folgte in den Grundzügen der ursprünglichen Synthese. Zwei der 12 Stufen wurden einer sorgfältigen Überarbeitung unterzogen, wobei eine deutliche Verbesserung der Ausbeuten erreicht wurde (Ketalisierung, HWE-Reaktion). Darüber hinaus wurde die *E*-Selektivität der HWE-Olefinierung auf exzellente 49 : 1 verbessert (vorher 9 : 1). Weitere Optimierungsarbeit erfolgte bei der enzymatischen Desymmetrisierung (kein Verlust des Enantiomerenüberschusses) und einigen Schutzgruppenmanipulationen. Die Verbesserung der Reaktionsausbeuten bei sechs der 12 Stufen brachte eine Steigerung der Gesamtausbeute von 15 auf 41 % (Faktor 2.7).

Eine Bewertung der vorliegenden B-Fragment-Synthese erscheint ähnlich wie die für die A-Segmentsynthese über einen Vergleich mit anderen publizierten Syntheseansätzen nicht leicht, da die unterschiedlichen Strategien zur Einführung der funktionellen Gruppen in verschiedenen Stadien der Synthese erfolgen. Ein erster Vergleich der synthetischen Parameter ist in Tabelle 5.2 beschrieben, wobei auch hier nur solche Arbeiten berücksichtigt wurden, die ein kuppungsfähiges B-Segment darstellen.

	Masamune, S.	Evans, D. A.	Yamamura, S.	Hoffmann, H. M. R.
Anzahl der Stufen	11	12	13	12
Gesamtausbeute ^a	17	13	15	41
Selektivität an C11	89 % d.e.	82 % d.e.	Chiraler Pool	> 98 % e.e. ^b
C15	80 % d.e.	> 99 % e.e.	nicht angegeben	
<i>E/Z</i> -Selektivität an C13	> 98 : 2	86 : 14	89 : 11	98 : 2
Ausbeute pro Stufe (Mittelwert)	85	84	86	93

^a Betrachtet wurde die Summe der Enantio- bzw. Diastereomere bei der Generierung der einzelnen Stereozentren.

^b *meso*-Trick

Tabelle 5.2

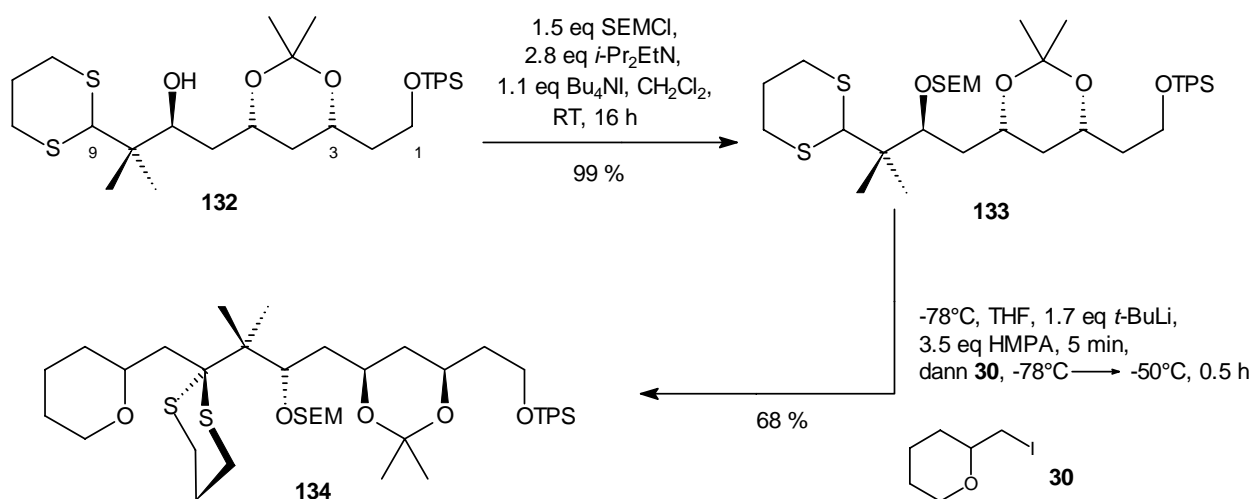
Während die Anzahl der Stufen bei allen Syntheseansätzen vergleichbar ist, besticht die vorgestellte, optimierte Fragmentsynthese durch die hohe Gesamtausbeute und exzellente Selektivität zur Generierung der beiden stereogenen Zentren. Weiterhin erfordert die enzymatische Desymmetrisierung des *meso*-Diacetats **121** keine Darstellung von chiralen Katalysatoren und genießt den Vorteil der einfachen, präparativen Durchführung. Darüber hinaus stellt die exzellente, *E*-selektive HWE-Reaktion einen konkurrenzfähigen Syntheseansatz zur Darstellung des C1-C16-Segment der Bryostatine dar, der im nächsten Kapitel aufgegriffen wird.

6. C1-C16-Synthese der Bryostatine

6.1. C1-C16-Segmentsynthese der 3-*epi*-Bryostatine

In den Kapiteln 3.3 und 5.3 wurden die asymmetrischen Fragmentsynthesen des A- und des B-Segments der Bryostatine beschrieben. Die in Kapitel 2.2 und 3.3 gemachten Erfahrungen über die einzustellenden Parameter bei der Verknüpfung von einfachen und komplexeren Modellsystemen unter Berücksichtigung von Schutzgruppen gaben zu diesem Zeitpunkt Anlass, erste Kupplungsversuche einzuleiten. Darüber hinaus sollten die Entschützungsbedingungen zur Generierung einer freien Hydroxyfunktion an C16 in diesem Zusammenhang genauer betrachtet werden, damit eine Olefinierungsreaktion mit der Südhälfte der Bryostatine möglich gemacht wird.

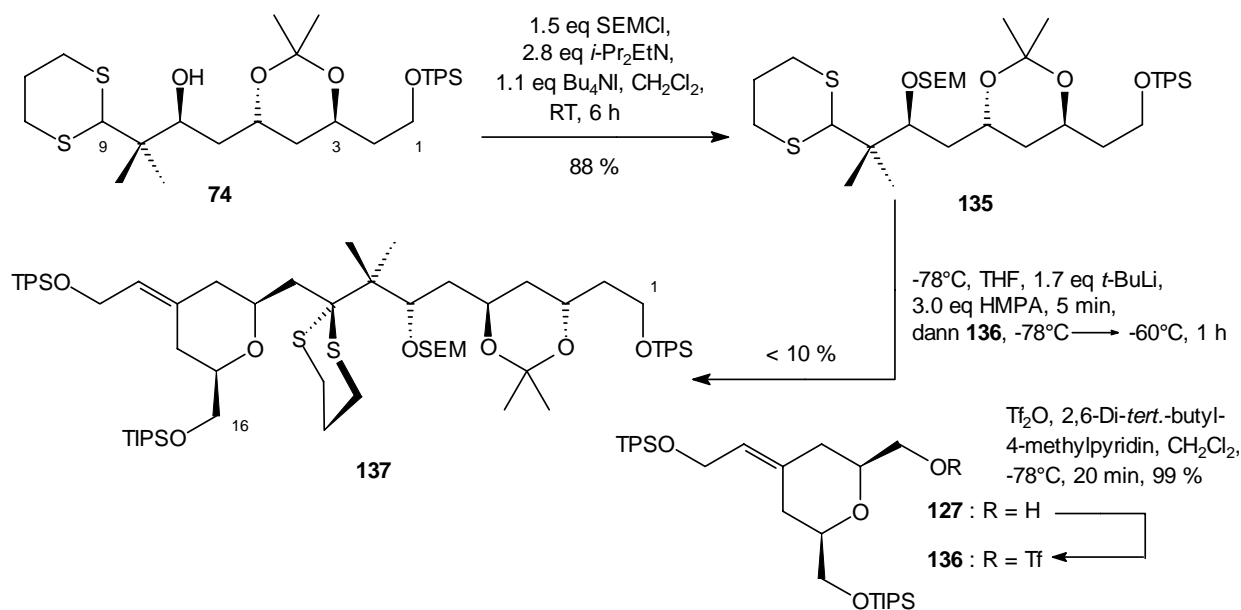
Um die notwendigen Transformationen in erster Näherung zu untersuchen, wurde u. a. der Alkohol **132** (Schema 6.1), der als Nebenprodukt bei der Saksena-Evans-Reduktion anfiel und erst nach der TPS-Schätzung abgetrennt werden konnte (Schema 3.11), als geeignetes Substrat für die Kupplung eingesetzt. Als mögliche Schutzgruppe an C7 bot sich dabei die SEM-Gruppe an,¹⁵² die sich bereits in Kapitel 2.2 bewährt hatte. Nach der Schätzung des 3-*epi*-A-Segments **132** als SEM-Ether erfolgte die Kupplungsreaktion mit dem Iodid **30** als Modellsubstanz unter den zuvor erarbeiteten Bedingungen und generierte das Dithian **134** in akzeptabler Ausbeute.



Schema 6.1

Ermutigt durch dieses Ergebnis wurde im Anschluss die Übertragung auf das A-Fragment **74** unternommen. Die Schätzung zum SEM-Ether **135** verlief zwar quantitativ (DC), doch konnte dieser nicht rein isoliert werden (Schema 6.2). Vielmehr hatte es den Anschein, dass ein leichter Zerfall bei der chromatographischen Reinigung eintrat und die isolierte Ausbeute etwas minimierte. Die Kupplungsreaktion mit dem A-Segment, welches ins Triflat **136** überführt wurde, verlief äußerst unbefriedigend und lieferte das Produkt **137** lediglich in Spuren.

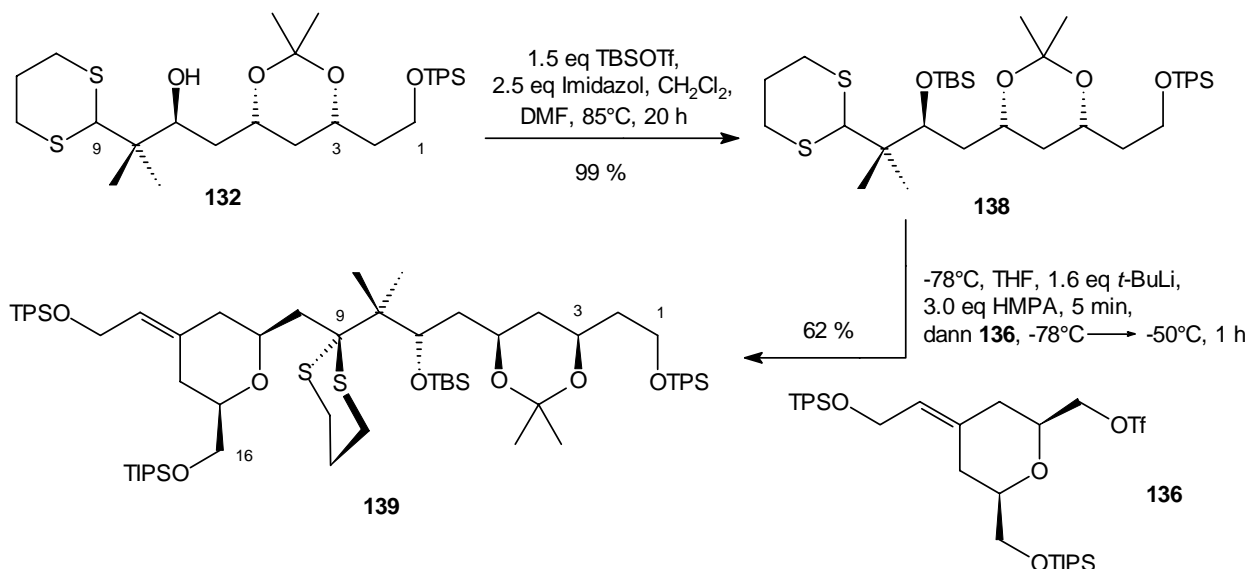
¹⁵² Als Schutzgruppenstrategie stand eine Differenzierung der Hydroxygruppen an C7 und C20 über orthogonale Schutzgruppen auf dem Plan, da im „end-game“ eine Differenzierung der freien Hydroxygruppen nicht möglich ist, wie Masamune zeigen konnte (Ref. 16).



Schema 6.2

Offensichtlich war der SEM-Ether **135** im Gegensatz zu **133** äußerst säure- und basenlabil, was die Vermutung aufkommen lässt, dass die *anti*-Konfiguration des Acetonids (Twist-Konformation) mit der SEM-Gruppe in diesem Funktionsgruppenabstand nicht kompatibel ist. Es ist anzunehmen, dass die sterisch wenig gehinderte Trimethylsilylgruppe der SEM-Komponente intramolekulare Wechselwirkungen mit den Sauerstoffatomen des C3,C5-*anti*-Acetonids eingeht, was den „langsamen“ Zerfall bei der chromatographischen Reinigung erklären könnte. Diese wichtige Erkenntnis führte zur Verwendung von Schutzgruppen mit anspruchsvolleren Substituenten am Silizium (TBS, TIPS) und zu solchen ohne Siliziumbeteiligung (MEM).

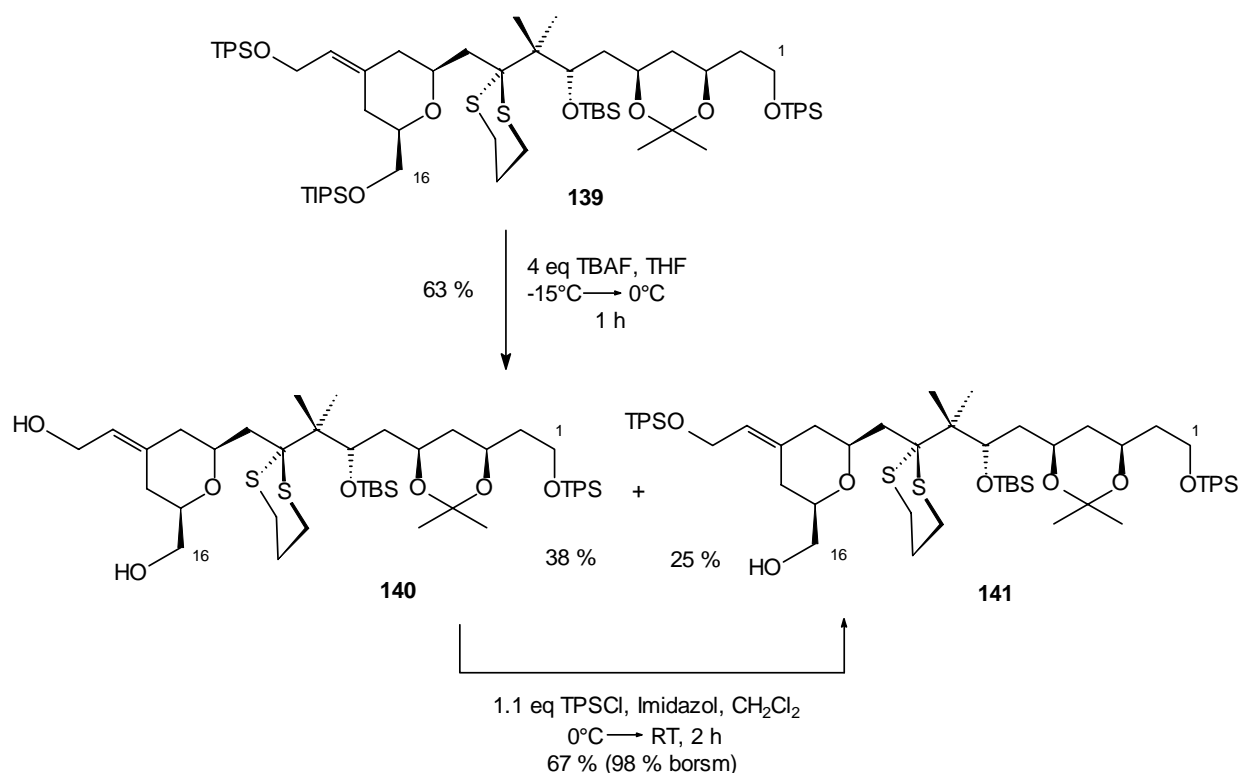
Um die Transformationen nach der Kupplung eingehend zu studieren, wurde die 3-*epi*-Verbindung **132** nach TBS-Schätzung zu **138** mit dem Triflat **136** gekuppelt, was zu einem vergleichbaren Ergebnis wie in Schema 6.1 führte. Das erhaltene Dithian **139** stellt das erste vollgeschützte C1-C16-Analogon der Bryostatine dieser Art (Epimer an C3) dar.



Schema 6.3

Die Etablierung der freien Hydroxyfunktion an C16 schien wegen der Wahl der Schutzgruppen nicht direkt möglich. Vielmehr sollte dies über eine kinetisch kontrollierte Entschützungs-, Schutzstrategie möglich sein. Die neopentyliche TBS-Gruppe sollte unter basischen Bedingungen mit Fluorid am schwierigsten zu entschützen sein. Während der TPS-maskierte Allylalkohol am reaktivsten sein sollte, wurde vermutet, dass eine freie Hydroxyfunktion an C16 wegen des β -Sauerstoffs die kinetisch langsamste Schützung erfahren sollte, so dass eine Differenzierung mit der C1-Hydroxygruppe möglich erschien.

Diese Überlegungen wurden in Anwendung auf das Substrat **139** im Wesentlichen bestätigt (Schema 6.4). Bei Zugabe von 4 Äquivalenten TBAF bei niedriger Temperatur blieb darüber hinaus die TPS-Gruppe an C1 bis zu einer Temperatur von 0°C nahezu inert. Die erhaltenen Produkte bestehend aus Diol **140** und Alkohol **141** konnten leicht voneinander getrennt werden und das Diol konnte unter Verwendung von einem Äquivalent TPSCI zum gewünschten C16-Alkohol **141** umgesetzt werden.¹⁵³



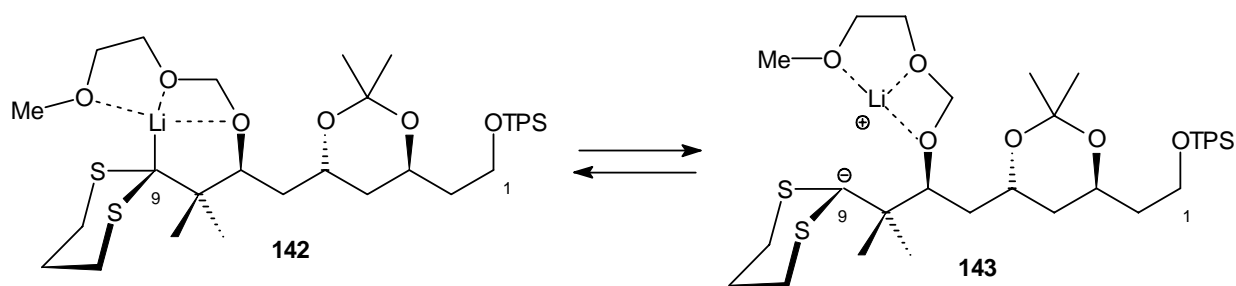
Schema 6.4

Bei nicht optimierten Ausbeuten schien somit eine chemodifferenzierte Freisetzung des benötigten Alkohols möglich, der lediglich durch eine weitere Transformation (Oxidation zum Aldehyd) in ein kupplungsfähiges, vollständig differenziertes Nordsegment überführt werden könnte. Da bis *dato* ein kupplungsfähiges Südsegment nicht vorlag, wurde die Oxidation nicht durchgeführt oder näher untersucht, da die Übertragung auf das andere Epimer im Vordergrund stand.

¹⁵³ Die Überführung von **141** in das korrespondierende *para*-Brombenzoat gelang in 97 % Ausbeute (2 eq *p*-BrC₆H₄COCl, Pyridin/CH₂Cl₂, catal. DMAP, RT, 2 h). Zum exakten Nachweis von **141** über eine Röntgenstrukturanalyse konnten jedoch keine Einkristalle erhalten werden.

6.2. C1-C16-Segmentsynthese der Bryostatine

Die fundierten Erfahrungen über die Parameter der Knüpfung von sterisch gehinderten Thioacetalen wurden an dieser Stelle kondensiert und zur Synthese des Nordsegments angewandt. Durch die starke Einflussnahme der Schutzgruppe an C7 und der empfindlichen *anti*-Acetonid-Gruppe im C1-C9-Segment (Schema 6.2), bedurfte es einer weiteren Studie der eingesetzten Schutzgruppe an C7. Während sich die TBS-Gruppe zur Darstellung des 3-*epi*-C1-C16-Fragments bewährt hatte, wurden zusätzlich die etwas stabilere TIPS-Gruppe und die MEM-Gruppe (als Silizium-freie Schutzgruppe) näher untersucht. Letztere wurde in der Absicht einer unterstützenden Funktion bei der Deprotonierung des Dithians durch eine mögliche Chelatisierung des Lithiumkations ausgewählt und untersucht, was die Bildung eines getrennten Ionenpaares begünstigen könnte (Schema 6.5).¹⁵⁴

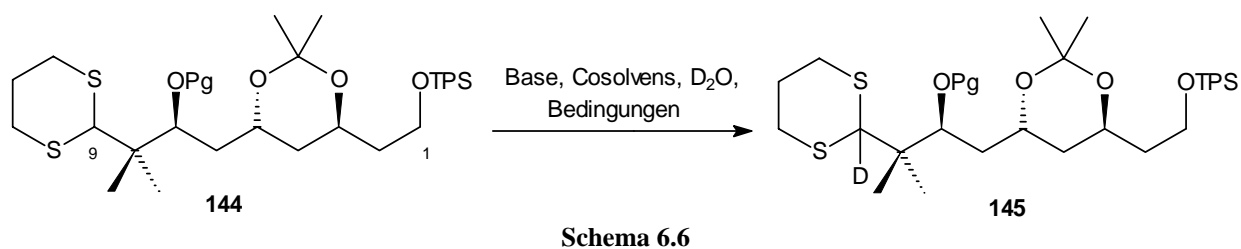


Schema 6.5

Die Untersuchung hinsichtlich der durchzuführenden Kupplung mit dem Triflat des B-Fragments **136** wurden durch H-D-Austauschexperimente der drei unterschiedlich geschützten A-Segmente **144** eingeleitet (Schema 6.6). Neben dem Grad der Deprotonierung ist auch die isolierte Ausbeute von **145** von entscheidender Wichtigkeit, da konkurrierende Nebenreaktionen (meist Zersetzungsreaktionen) nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt führen. Daher wurde an dieser Stelle der MMA-Wert (Maximal Mögliche Kupplungsausbeute) eingeführt, der sich multiplikativ aus der isolierten Ausbeute (von **145**) und der Prozentzahl des H-D-Austausches zusammensetzt. Dieser Wert erleichtert die Bewertung der erhaltenen Resultate zugunsten einer der durchgeführten Experimente (vgl. Tabelle 6.1).

Unter Verwendung der TBS-Gruppe wurde unter den erarbeiteten Standardkupplungsbedingungen ein akzeptabler MMA-Wert von 65 % erhalten (Tabelle 6.1, Eintrag 1). Die Variation von Base und Cosolvens war gar nicht oder nur mit geringem Erfolg verbunden (Einträge 2 bis 5). Die TIPS-Gruppe minimiert offensichtlich durch ihren hohen sterischen Anspruch die Deprotonierungsrate (Eintrag 6). Als interessant zeigte sich der Einsatz der MEM-Gruppe. Mit einem exzellenten Wert der Deuteriumeinführung (91 %) scheint die vermutete Chelatisierung die Bildung eines getrennten Ionenpaares zu begünstigen (Schema 6.5). Dies wird auch durch den Vergleich der Einträge 4 und 9 deutlich, wo TMEDA als Cosolvens verwendet wurde und zu einer Verdoppelung des MMA-Wertes führte. Insgesamt erwies sich die MEM-Gruppe gegenüber der TBS-Gruppe als etwas labiler; die isolierte Ausbeute lag im direkten Vergleich etwas niedriger (Einträge 1 und 7), da eine partielle Zersetzung der MEM-Verbindung zu beobachten war.

¹⁵⁴ Denkbar wäre auch die Chelatisierung des Li⁺ durch die MEM-Gruppe direkt am *t*-BuLi, was zum selben Ergebnis führen würde. In anderem Zusammenhang wurde die MEM-Gruppe zur Chelatisierung des Lithiumkations bei der Reaktion von MeLi mit einem Vinylsulfon erfolgreich eingesetzt: Salomon, R. G.; Sachinvala, N. D.; Roy, S.; Basu, M.; Raychaudhuri, S. R.; Miller, D. B.; Sharma, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3085



#	Pg	eq Base	Cosolvens/Bedingungen	isolierte Ausbeute [%]	H-D-Aust. [%]	MMA ^a [%]
1	TBS	1.1 eq <i>t</i> -BuLi	HMPA / -78°C, 10 min, dann D ₂ O	80	82	65
2	TBS	1.1 eq <i>n</i> -BuLi	HMPA / -78°C, 15 min, dann D ₂ O	99	< 5	-
3	TBS	1.5 eq <i>t</i> -BuLi	TMEDA / -45°C, 90 min, dann D ₂ O	98	15	15
4	TBS	1.5 eq <i>t</i> -BuLi	TMEDA / -20°C, 90 min, dann D ₂ O	80	23	18
5	TBS	1.5 eq <i>t</i> -BuLi	DMPU / -45°C, 90 min, dann D ₂ O	28	< 5	-
6	TIPS	1.1 eq <i>t</i> -BuLi	HMPA / -78°C, 15 min, dann D ₂ O	81	40	32
7	MEM	1.1 eq <i>t</i> -BuLi	HMPA / -78°C, 10 min, dann D ₂ O	61	91	55
8	MEM	1.2 eq <i>t</i> -BuLi	DMPU / -78°C, 30 min, dann D ₂ O	99	< 5	-
9	MEM	1.5 eq <i>t</i> -BuLi	TMEDA / -20°C, 70 min, dann D ₂ O	71	51	36

^a MMA = Maximal Mögliche Kupplungsausbeute

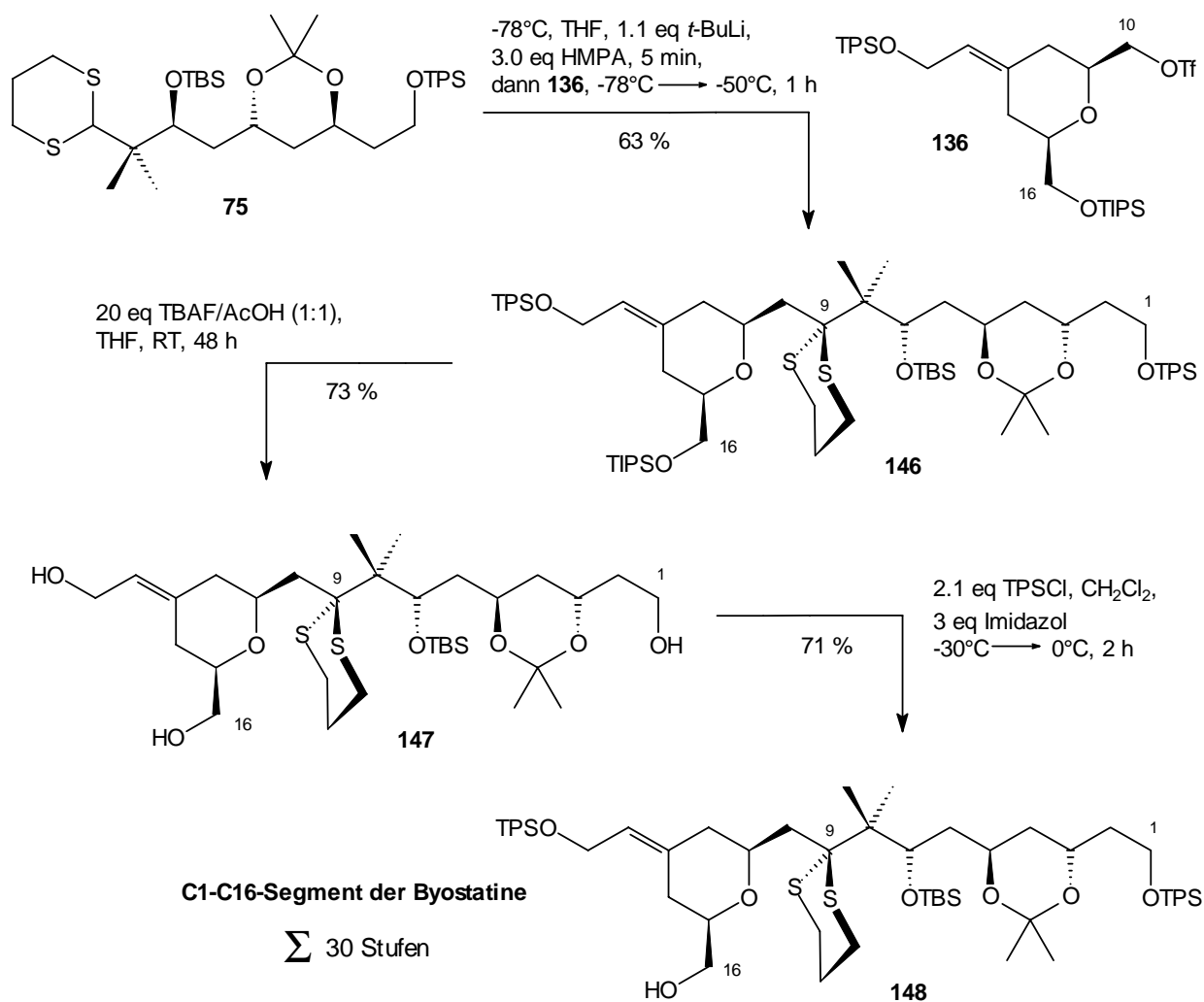
Tabelle 6.1

Aufgrund des besseren MMA-Wertes und der potentiell einfacheren Entschützung wurde die TBS-geschützte Verbindung **75** für die Synthese der Nordhälfte verwendet (Schema 6.7). Deren Kupplung mit dem Triflat **136** lieferte schließlich unter den erarbeiteten Standardbedingungen das äußerst labile Produkt **146**.¹⁵⁵ Im Gegensatz zur Verbindung **139** (Kupplungsprodukt mit *syn*-Acetonid-Gruppe) konnte die C1-TPS-Schutzgruppe mit keiner Entschützungsmethode intakt gehalten werden. Aus diesem Grund erfolgte die Demaskierung der drei ähnlich reaktiven Silylgruppen durch Fluorid zum Triol **147**. Es zeigte sich, dass die besten Ausbeuten unter äußerst milden Bedingungen mit „neutralem TBAF“ (TBAF/AcOH = 1 : 1)¹⁵⁶ erzielt wurden.¹⁵⁷ Das Triol konnte wiederum mit zwei Äquivalenten TPSCl bei den im vorangehenden Abschnitt gemachten Überlegungen bei äußerst exakt einzuhaltender Temperaturführung in das gewünschte, kinetisch bevorzugte Produkt **148** überführt werden.

¹⁵⁵ Die in CDCl₃ (saure Eigenschaften) gelöste NMR-Probe von **146** musste nach der Messung sofort unter Zusatz von geringen Mengen Et₃N einrotiert und bei -25°C gelagert werden, da sonst eine schnelle Zersetzung eintrat.

¹⁵⁶ a) Hayward, C. M.; Yohannes, D.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345; b) Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935

¹⁵⁷ Die Entschützung mit TBAF unter Standardbedingungen lieferten ebenfalls das gewünschte Triol **147** in 60 % Ausbeute (10 eq TBAF, THF, -30°C → 0°C, 2 h).



Schema 6.7

Damit wurde die Nordsegmentsynthese abgeschlossen. Eine Kupplung mit dem Südsegment, welches bis *dato* nicht zur Verfügung stand, konnte noch nicht durchgeführt werden

6.3. Zusammenfassung und Bewertung

Die detailliert untersuchte Kupplung von sterisch gehinderten Thioacetalen führte nach sorgfältiger Abwägung von in Frage kommenden Schutzgruppen zum äußerst labilen Produkt **146**, welches nach einer kurzen Entschützungs-/Schützungsstrategie zum C1-C16-Segment **148** überführt werden konnte. Dabei gelang die äußerst schwierige und zugleich entscheidende C-C-Bindungsknüpfung der komplexen Fragmente in guter Ausbeute. Ferner wurden neue Erkenntnisse über intramolekulare Chelateffekte zur Trennung von Ionenpaaren bei lithiierten Dithianen unter Einsatz der MEM-Gruppe gewonnen.

Das C1-C16-Segment der Bryostatine wurde in insgesamt 30 Stufen dargestellt. Die längste lineare Sequenz beträgt 17 Stufen bei einer Ausbeute von 9 %. Diese hochkonvergente Nordsegmentsynthese bedurfte einer letzten Oxidation zum C16-Aldehyd, um eine Olefinierungsreaktion mit einem noch nicht dargestellten Südsegment einzugehen.

7. Modellstudien zur Kupplung des B- und C-Segments der Bryostatine

7.1. Ausgangssituation und Literatur

Im Zuge erster Untersuchungen der „ersten Generation“ zur Totalsynthese von Bryostatin 1 wurden im Arbeitskreis von Prof. Hoffmann keine Vorversuche zur Konstruktion der C16-C17-Doppelbindung (*E*-Konfiguration) unternommen, so dass an dieser Stelle nach Lösungsansätzen gesucht wurde.

Von den zahlreichen Methoden zur Generierung eines nicht-konjugierten *trans*-Olefins,¹⁵⁸ führten alle Arbeitsgruppen in Totalsynthesen der Bryostatine¹⁶⁻¹⁸ diesbezüglich aus gutem Grund eine Julia-Olefinierung¹⁵⁹ durch (s. dazu Kapitel 1.4). Seit der Einführung dieser Methode von M. Julia im Jahr 1973 wurden zahlreiche weiterreichende Untersuchungen auf diesem Gebiet unternommen. Kocienski und Lythgoe setzten diese erstmals in der Synthese von Vitamin D und deren Derivate ein.¹⁶⁰ Weitere, neuere Studien beschäftigten sich mit der Variation des Lösungsmittels¹⁶¹ und der Reduktion von Imidazolylsulfonen¹⁶² und Vinylsulfonen¹⁶³ mittels SmI₂. Die reduktive Eliminierung der Phenylsulfone gelingt auch mit Magnesium und katalytischen Mengen HgCl₂.¹⁶⁴

All diese Methoden weisen unkomfortable, präparative Nachteile auf: Es werden zwei bis vier Stufen zur Etablierung des Olefins benötigt¹⁶⁵ und der Einsatz von toxischem Natriumamalgam (oder anderer Quecksilber-Salze) kann nicht vermieden werden. Aus diesem Grund wurde eine andere Möglichkeit in Betracht gezogen. S. Julia berichtete erstmals 1993 über eine „one-pot“-Olefinierung mit Benzothiazolylsulfonen (BT-Sulfonen) und Aldehyden (Schema 7.1).¹⁶⁶ Nach Metallierung des Sulfons mit LDA erfolgt die Zugabe des Aldehyds, wobei das Olefin nach der Temperaturerhöhung von -78°C auf RT gebildet wird. Die Triebkraft der Reaktion liegt in der Bildung von SO₂ und des Hydroxybenzothiazol-Anions als sehr gute Abgangsgruppe.

In über hundert Experimenten konnten dabei folgende Regeln zum stereoselektiven Ausgang der Olefinbildung aufgestellt werden:

E-Olefine werden bevorzugt bei folgenden Substratkombinationen erhalten:

- Gesättigte BT-Sulfone und aromatische oder α,β -ungesättigte Aldehyde
- Benzylische BT-Sulfone und sterisch anspruchsvolle, gesättigte Aldehyde

Z-Olefine hingegen werden bei folgenden Substratkombinationen gebildet:

- Propargylische BT-Sulfone und gesättigte oder aromatische Aldehyde
- (- Allylische oder benzylische Pyr(Pyridyl)-Sulfone und gesättigte Aldehyde)

Nicht konjugierte Olefine werden mit keinerlei *E/Z*-Selektivität gebildet.

¹⁵⁸ Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 763

¹⁵⁹ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833

¹⁶⁰ a) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829; b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Roberts, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 834; c) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1290; d) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1400; e) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1045; f) Synthese von Moenocinol: Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2037

¹⁶¹ Hart, D. J.; Wu, W.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5283

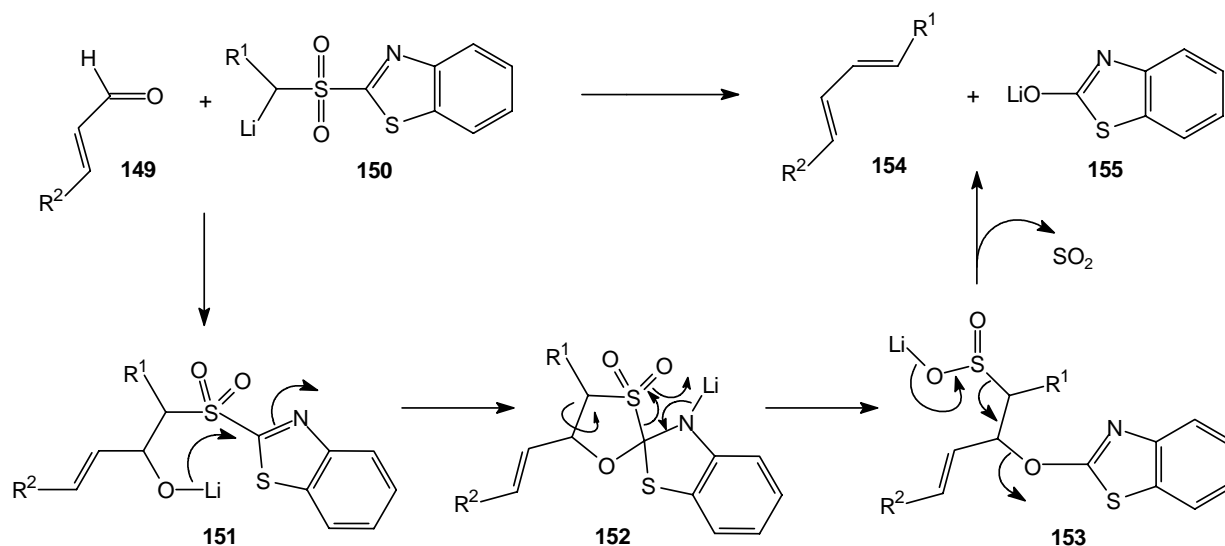
¹⁶² Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7105

¹⁶³ Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194

¹⁶⁴ Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, E. B.; Kim, B. T.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5607

¹⁶⁵ Die Gesamtausbeute kann dadurch stark minimiert werden: Abel, S.; Faber, D.; Hüter, O.; Giese, B. *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2522

¹⁶⁶ a) Bandin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856; b) s. a.: Bandin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336



Schema 7.1

Diese komfortable Methode fand eine erste Anwendung in einer Fragmentsynthese des Rapamycins¹⁶⁷ und in der Totalsynthese des Herboxidiens¹⁶⁸ durch Kocienski. Zur Konstruktion der benötigten *trans*-Doppelbindungen wurde dabei jeweils ein gesättigtes BT-Sulfon mit einem α,β -ungesättigten Aldehyd umgesetzt ($E : Z > 10 : 1$).

Ermutigt durch die Ergebnisse dieser jungen, noch nicht ausgereiften Olefinierungsmethode wurde eine Möglichkeit gesehen, die *trans*-Doppelbindung des Bryostatins an C16-C17 zu generieren. Obwohl im Naturstoff eine nicht-konjugierte Doppelbindung vorliegt und damit keine der beiden oben aufgestellten Regeln hier zutrifft, könnte aufgrund der benachbarten geminalen Dimethylgruppe eine sterische Lenkung zugunsten des gewünschten *E*-Olefins erfolgen.

Diese Hypothese galt es an dieser Stelle an Modellsystemen zu untersuchen. Darüber hinaus sollten zur Darstellung der BT-Sulfone solche Transformationen angewendet werden, die auch für komplexere und empfindlichere Substrate im Sinne einer C-Fragmentsynthese anwendbar sein sollten.

7.2. Erste Näherungen

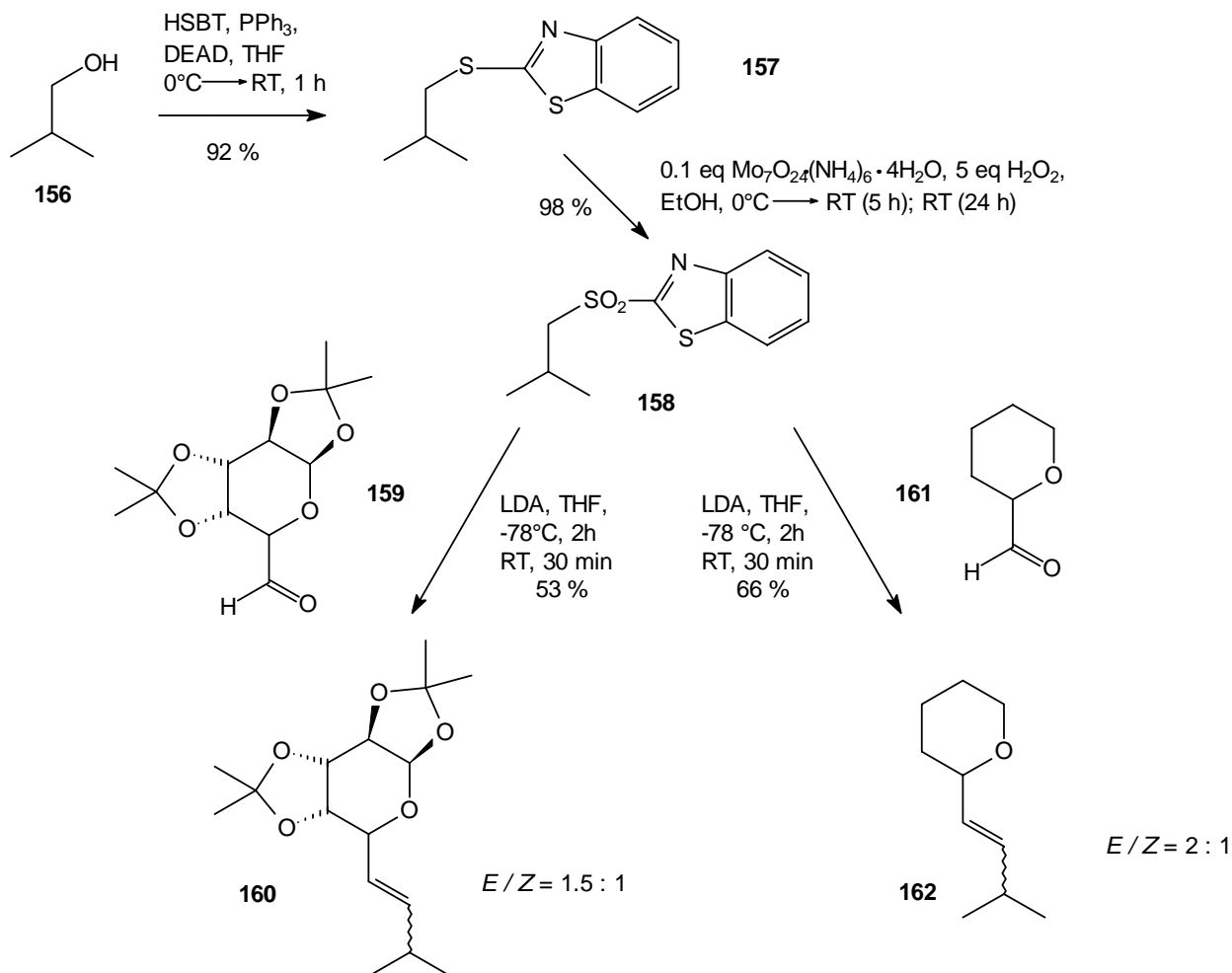
Als einfachstes Modell diente das Sulfon **158**, wobei keine Schutzgruppen vorhanden sind, die zusätzliche Schwierigkeiten bereiten könnten. Isobutanol wurde hierzu unter milden Mitsunobu-Bedingungen mit 2-Mercaptobenzothiazol, Triphenylphosphin und DEAD in das Sulfid **157** überführt (Schema 7.2). Die anschließende Sulfonoxidation erfolgte durch Verwendung von wässrigem H₂O₂ und katalytischen Mengen von Ammonium(VI)-molybdat. Eine Epoxidierung von Olefinen wird unter diesen Bedingungen ausgeschlossen, was zwar für dieses einfache Substrat ohne Relevanz ist, wohl aber für ein C-Segment mit einer exocyclischen Doppelbindung an C21.¹⁶⁹

¹⁶⁷ Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285

¹⁶⁸ Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. *Synthesis* **1996**, 652

¹⁶⁹ Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140

Die „one-pot“-Julia-Olefinierung von **158** mit dem *D*-Galactose-Aldehyd **159**¹⁷⁰ lieferte das gewünschte Olefin in 53 % nicht optimierter Ausbeute, bei einem *E* : *Z*-Verhältnis von 1.5 : 1.0. Die Umsetzung von **158** mit dem Aldehyd **161**¹⁷¹ lieferte das Produkt **162** in 66 % Ausbeute bei einer leicht erhöhten Selektivität von *E* : *Z* = 2.0 : 1.0. Der Zusatz von 3 eq LiBr brachte keine Erhöhung der Selektivität.



Schema 7.2

Trotz der geringen Selektivität zugunsten des gewünschten *E*-Produktes wird deutlich, dass Nebengruppeneffekte eine gewisse Rolle spielen können. Chelateffekte, die zur Bildung eines schlechteren Verhältnisses von **160** führen, sollten bei Einsatz eines kupplungsfähigen B-Segments des Typs **148** keinen Einfluss mehr haben. Die geringe *E*/*Z*-Selektivität gab weiteren Anlass zu genaueren Studien unter Einsatz sterisch anspruchsvollerer BT-Sulfone.

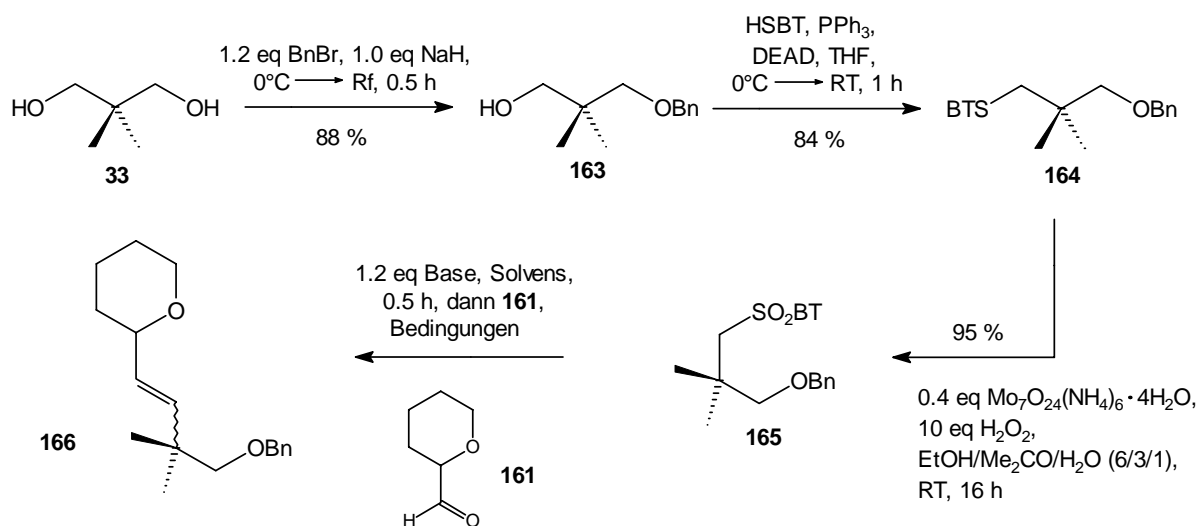
¹⁷⁰ In zwei Stufen aus Galactose darstellbar: a) Freudenberg, K.; Doser, A. *Ber.* **1923**, *56*, 296; b) Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3415; c) Valverde, S.; Herradon, B.; Rabanal, R. M.; Martin-Lomas, M. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 332; d) Herscovici, J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 561

¹⁷¹ Darstellbar aus kommerziell erhältlichem (Tetrahydropyran-2-yl)-methanol: PCC, CH₂Cl₂, 0°C, 3 h, 45 %.

7.3. Optimierung und Schutzgruppentoleranz

Zur Erhöhung des sterischen Anspruchs des BT-Sulfons wurde das benzylgeschützte, neopentylische Substrat **165** synthetisiert. Die Benzylgruppe wurde aus zwei Gründen ausgewählt: Zum einen lieferten aromatische Substituenten bei der klassischen Julia-Olefinierung in der Totalsynthese von Bryostatin **7** nach Masamune keine Kupplungsprodukte, da bei zu starken Basen auch Arylanionen gebildet wurden.¹⁶ Zum anderen wurde dieses Problem in anderem Zusammenhang in dieser Arbeit ebenfalls erkannt (Schema 3.7).

Ausgehend von Neopentylglycol **33** wurde nach Monoschutzung und Einführung der Mercaptobenzothiazol-Einheit das erhaltene Sulfid **164** den oben beschriebenen Bedingungen der molybdatkatalysierten Oxidation unterzogen (Schema 7.3). Erstaunlicherweise bildete sich dabei rasch ein Niederschlag bestehend aus dem Produkt **165** und dem entsprechenden Sulfoxid, welches nicht weiterreagierte.¹⁷² Als optimal erwies sich ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol/Aceton/Wasser. Zur Untersuchung der „one-pot“-Julia-Olefinierung wurde stets der Aldehyd **161** verwendet. Wegen der größeren sterischen Hinderung und den unvollständigen Umsätzen in den vorangegangenen Beispielen, wurden am Substrat **165** die etwas stärkeren Basen LiHMDS, NaHMDS und KHMDS eingesetzt. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 7.1 dargestellt.



Schema 7.3

#	Base	Solvens	Bedingungen	Ausbeute [%]	<i>E</i> : <i>Z</i> ^a
1	LiHMDS ^b	THF	-78°C (1 h) → RT (2 h)	77	5.3 : 1.0
2	LiHMDS	DMF	-60°C (1 h) → RT (2 h)	68	2.5 : 1.0
3	NaHMDS	THF	-78°C (1 h) → RT (2 h)	85	9.0 : 1.0
4	NaHMDS	DMF	-60°C (1 h) → RT (2 h)	62	2.2 : 1.0
5	KHMDS	THF	-78°C (1 h) → RT (2 h)	50	1.0 : 1.0
6	KHMDS ^c	DMF	-60°C (1 h) → RT (2 h)	61	1.0 : 1.0

^aBestimmt durch ¹H-NMR und GC ^bDeprotonierungszeit: 45 min ^cDeprotonierungszeit: 15 min

Tabelle 7.1

¹⁷² Dieses Problem war nicht einmalig: a) s. a. Kapitel 8.3.; b) Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover, 2000

Auffällig ist dabei, dass die *E* : *Z*-Selektivitäten im polaren Lösungsmittel DMF stets ungünstiger sind als bei der Verwendung von THF. Wurde KHMDS als Base eingesetzt, konnte weder in THF noch in DMF eine Selektivität beobachtet werden. Weiterhin zeigt sich die Tendenz, dass die Ausbeuten mit zunehmender Basenstärke in den jeweiligen Solventien abnehmen, was durch Zersetzungsreaktionen erklärt werden kann. Interessanterweise stellt dabei die Kombination NaHMDS/THF eine Ausnahme dar, die mit der besten *E* : *Z*-Selektivität verbunden ist (Eintrag 3). Diese Sonderstellung deutet auf äußerst günstige chelatbildende Komplexe hin, die möglicherweise durch den THP-Sauerstoff unterstützt werden. Eine genauere Analyse der vorherrschenden Verhältnisse wurde nicht vorgenommen.

Es gilt festzuhalten, dass die Kupplungsreaktion mit NaHMDS in THF eine sehr gute Ausbeute (85 %) und eine gute *E* : *Z*-Selektivität (9 : 1) liefert.

7.4. Zusammenfassung und Bewertung

Die anfangs aufgestellte Vermutung zur Konstruktion der *E*-Doppelbindung in den Bryostatinen durch sterische Einflüsse konnte bestätigt werden. Dabei spielen jedoch Basenstärke, Gegenkation und Lösungsmittel eine große Rolle. Am recht einfachen Modellsystem **166** wurde gezeigt, dass mit NaHMDS in THF die besten Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden. Die Benzylschutzgruppe wird dabei vollständig toleriert, mit KHMDS jedoch tritt merkliche Zersetzung ein (Tabelle 7.1, Eintrag 5). Mit diesen Resultaten konnte die Anwendungsbreite der „one-pot“-Julia-Reaktion vergrößert werden (s. Regeln in Kap. 7.1).

Kürzlich hat Kocienski in einer Vitamin D₂-Synthese ähnliche Bedingungen (NaHMDS/Et₂O) zur Konstruktion einer trisubstituierten Doppelbindung gewählt.¹⁷³ Bezüglich der BT-Sulfone scheint somit diese noch junge synthetische Methode in naher Zukunft ihren Platz in der Reihe der Olefinierungsreaktionen einzunehmen.

Weitere Modifikationen hinsichtlich der Sulfonylkomponente wurden wiederum von Kocienski untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass 1-Phenyl-tetrazol-5-yl-Sulfone (PT-Sulfone) in der Kombination KHMDS/DME auch für Olefine mit sehr geringer sterischer Hinderung genutzt werden können (*E* : *Z* > 90 : 10).¹⁷⁴ Eine erste Anwendung fand diese Methode in der Totalsynthese von (-)-Hennoxazol A.¹⁷⁵

All diese Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz der „one-pot“-Julia-Reaktion zum stereosektiven Aufbau der C16-C17-*trans*-Doppelbindung der Bryostatine, welche im Übrigen durch noch größere sterische Lenkung sehr selektiv zugänglich sein sollte (vgl. Abb 1.1).

¹⁷³ Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Marzcek, S.; Wicha, J. *Synthesis* **1999**, 1209

¹⁷⁴ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26

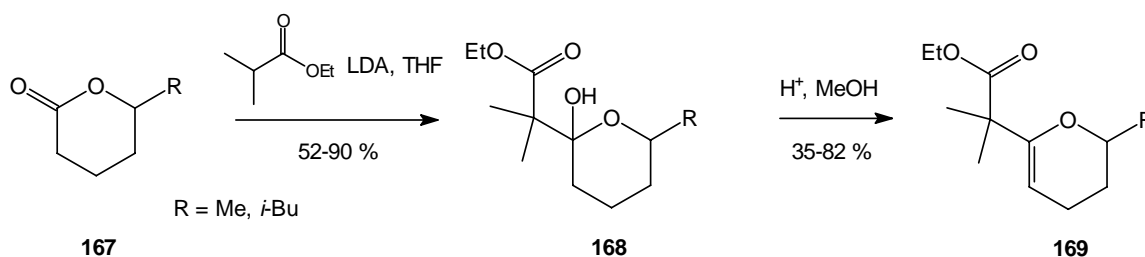
¹⁷⁵ Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Berliner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924

8. Modellsysteme und Mimetika des C-Segments

8.1. Ausgangssituation

Nach der erfolgreichen Entwicklung einer effizienten Kupplungsmethode von einfachen B- und C-Modellfragmenten galt es im Anschluss in Anwendung auf das C-Fragment die Einführung des benötigten BT-Sulfons zu untersuchen.

Im Vorfeld dieser Arbeit konnte M. Schinner in Anlehnung zu den retrosynthetischen Überlegungen (s. Schema 1.4) die benötigte C₄-Komponente (Isobuttersäureethylester) über Addition am Modell-Lacton **167** das Halbketal **168** generieren (Schema 8.1).¹⁷⁶ Zur Überführung der Esterkomponente in ein Sulfon sollte das Halbketal wegen möglicher Nebenreaktionen zunächst geschützt werden, was sich als äußerst schwierig erwies. Unter zahlreichen protischen Bedingungen wurde stets der Enoether **169** erhalten, der durch weitere Transformationen nicht in ein methoxygeschütztes Halbketal mit Möglichkeiten zur Sulfongenerierung überführt werden konnte. Als Schlüsselverbindung zeichnete sich dabei das Halbketal **168** aus, welches im Gleichgewicht mit der offenkettigen Form (Hydroxyketon, nicht abgebildet) stand.

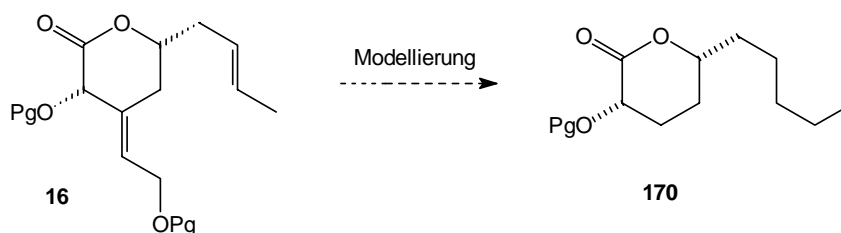


Schema 8.1

Diese Gleichgewichtsreaktion eröffnet die Möglichkeit für eine weitere Strategie zur Funktionalisierung der Esterkomponente. Das offenkettige Hydroxyketon könnte über Schutzgruppenmanipulationen möglicherweise besser in ein Sulfon überführt werden. Diese beiden Optionen, geschlossene Strategie (mit intaktem THP-Ring) und offene Strategie (über das Hydroxyketon), werden im Folgenden näher betrachtet.

8.2. Geschlossene Strategie

In Fortsetzung an die von M. Schinner durchgeführten Eingangsexperimente wurde zunächst die geschlossene Strategie verfolgt. Dazu wurde das in der Retrosynthese erhaltene Lacton **16** auf die wesentlichen Funktionalitäten vereinfacht und ein Lacton **170** anvisiert.

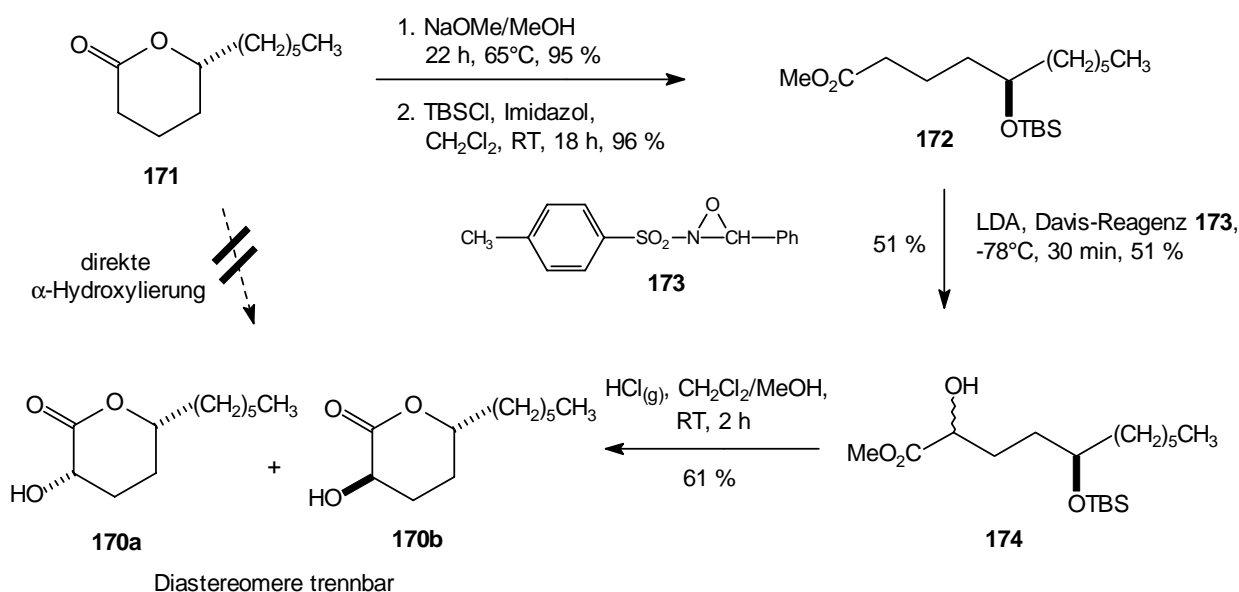


Schema 8.2

¹⁷⁶ Schinner, M. Diplomarbeit, Universität Hannover, 1995

Um das Problem der Enoletherbildung zu vermeiden, wurde das α -Hydroxylacton **170** ausgewählt, da das Problem der Dehydratisierungen zu Enolethern (Schema 8.1) in Analogie zu den Erfahrungen in der Zuckerchemie nicht bekannt ist. Zudem war es möglich Informationen über den Einfluss der gewählten Schutzgruppe der Hydroxyfunktion (im Folgenden in Analogie zu den Bryostatinen als Hydroxygruppe an C20 bezeichnet) zu sammeln.

Die direkte α -Hydroxylierung des kommerziell erhältlichen Lactons **171** zu den Produkten **170a/b** glückte nicht,¹⁷⁷ was bei einem ähnlichen, literaturbekanntem Substrat ebenfalls mißlang.¹⁷⁸ Der Umweg über die zeitweilige Öffnung des Lacton verlief jedoch erfolgreich (Schema 8.3). Nach basischer Methanolyse von **171** und TBS-Schätzung zu **172**, konnte der Methylester nach F. Davis α -hydroxyliert werden.¹⁷⁹ *In situ*-Entschätzung und Lactonisierung mit einer ges. HCl/CH₂Cl₂-Lösung lieferte schließlich die beiden chromatographisch trennbaren α -Hydroxylactone **170a** und **170b**.



Schema 8.3

Diese konnten im Folgenden nach Bedarf geschützt werden. Nachdem die Alkohole **174** nur in schlechter Ausbeute mit der PMB-Gruppe maskiert werden konnten,¹⁸⁰ gelang die Schätzung der beiden Hydroxylactone **170a/b** mit dieser Schutzgruppe unter sauren und unter basischen Bedingungen ebenfalls nur in schlechter Ausbeute.¹⁸¹ In Anlehnung an Masamunes C-Segmentsynthese wurde der C20-Alkohol (Bryostatin-Zählweise) als TES-Ether geschützt. Die anschließende Umsetzung des Lactons **175** mit dem Anion des Isobuttersäureethylesters (3 eq) lieferte das gewünschte Produkt **176** in guter Ausbeute (Schema 8.4).¹⁸²

¹⁷⁷ Folgende Methode wurde untersucht: LDA, THF, Davis-Reagenz **173**, dann **171**. Auch die Überführung in das Bromid gelang nicht (**171** + PBr₃ + Br₂; s. dazu: Best, W. M.; Harrowfield, J. M.; Shand, T. M.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 2023).

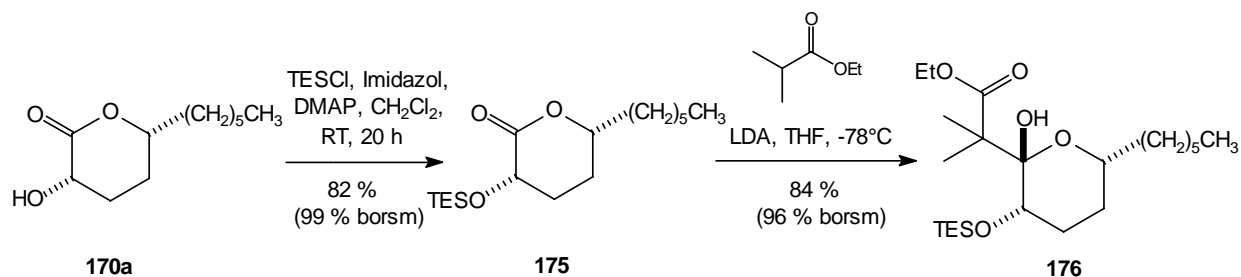
¹⁷⁸ Hernandez, A. S.; Thaler, A.; Castells, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 314

¹⁷⁹ a) Review: Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919; Darstellung des Reagenzes in zwei Stufen aus Benzolsulfonamid; b) Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774; c) Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1987**, *66*, 303

¹⁸⁰ Bedingungen: 1.0 eq NaH, 2 eq PMBCl, catal. Bu₄NI, THF/DMF (2:1), RT → 65°C, 16 h, < 20 % Ausbeute

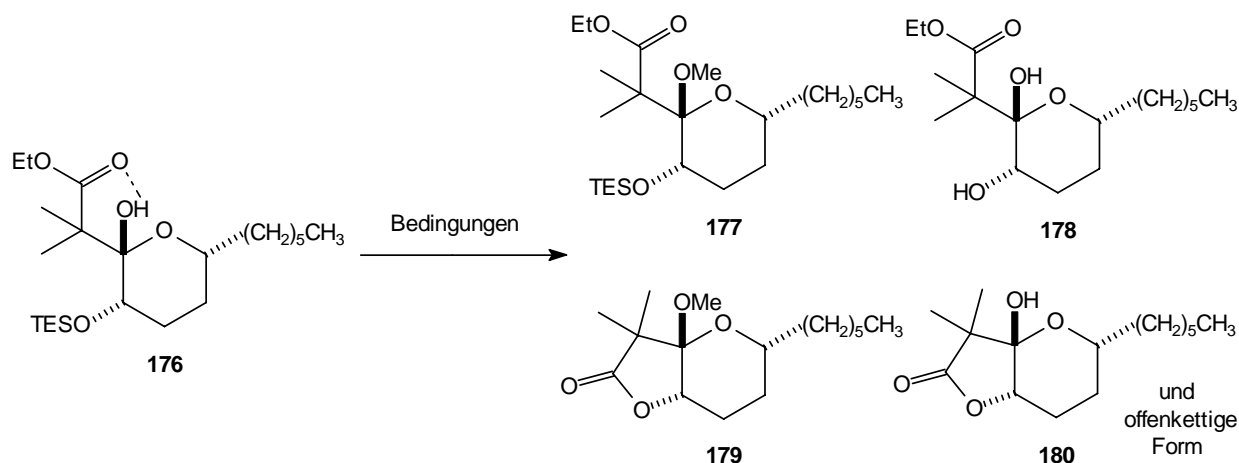
¹⁸¹ Bedingungen: a) 2 eq PMBOC(NH)CCl₃, 0.3 eq CSA, CH₂Cl₂, 6 h, Rf, 24 % Ausbeute; b) 1.0 eq NaH, 1.5 eq PMBCl, catal. Bu₄NI, THF/DMF (2:1), RT, 24 h, < 10 % Ausbeute

¹⁸² Das Halbketal **176** lag im Gleichgewicht mit der offenkettigen Form vor (ca. 15 % Hydroxyketon). Bei tiefen Temperaturen oder beim Lösen in CHCl₃ lag jedoch ausschließlich das Halbketal **176** vor.



Schema 8.4

Die Schützung des sterisch anspruchsvollen Halbketals **176** gestaltete sich als äußerst schwierig (Schema 8.5). Hierzu wurde zunächst auf die Methode von Noyori¹⁸³ zurückgegriffen (TMSOMe, catal. TMSOTf), die in der C-Segmentsynthese nach Masamune mit mäßigem Erfolg unter Teilnahme der OTES-Gruppe an C20 eingesetzt wurde. Im vorliegenden Fall konnte das gewünschte Produkt **177** nicht erhalten werden. Es wurde lediglich eine Entschützung der TES-Gruppe beobachtet (Eintrag 1). Unter Fischer-Glycosidierungsbedingungen¹⁸⁴ entstanden die beiden 5-Ring-Lactone **179** und **180** in nahezu äquimolaren Mengen.¹⁸⁵ Das Halbketal **180** lag zudem auch in der offenen Form des Hydroxyketons (ca. 35 %) vor (Eintrag 2). Weitere Versuche zur Generierung des Methoxyketals **177** blieben ebenfalls erfolglos.¹⁸⁶



Schema 8.5

#	Bedingungen	Ergebnis
1	2 eq TMSOMe, catal. TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , -78°C, 30 min	178 (53 %)
2	1 eq AcCl, MeOH, 0°C, 1 h	179 (47 %) + 180 (50 %)

Tabelle 8.1

¹⁸³ Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357

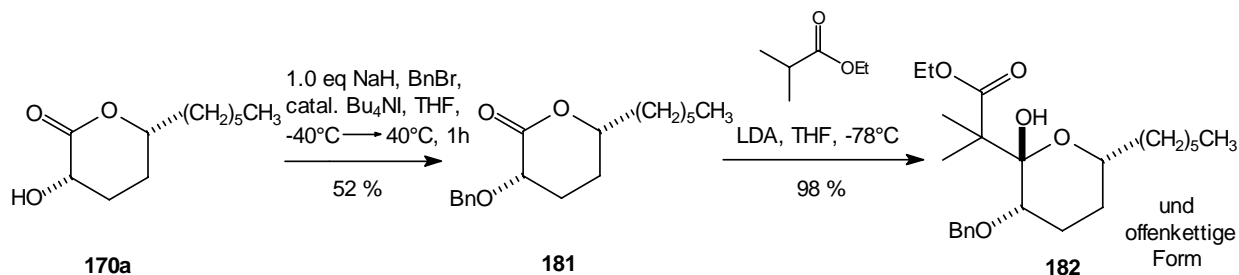
¹⁸⁴ Cardwell, C. G.; Rupprecht, K. M.; Bondy, S. S.; Davis, A. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2355

¹⁸⁵ Eine Reduktion des Lactons **179** zum Diol wäre an dieser Stelle zwar denkbar, doch lieferten die Folgereaktionen an strukturverwandten Systemen keine respektablen Ausbeuten: Eggert, U., unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover

¹⁸⁶ Untersucht wurden: a) BF₃·Et₂O/MeOH, -78°C → 0°C (Desilylierungsprodukt, ähnlich wie bei TMSOMe/TMSOTf); b) Auch die baseninduzierte Schützung (NaH; MeI) blieb erfolglos. c) Auch die Zugabe von MeOTf nach erfolgter Addition des Isobuttersäureesterenolats an **175** lieferte nicht **177**.

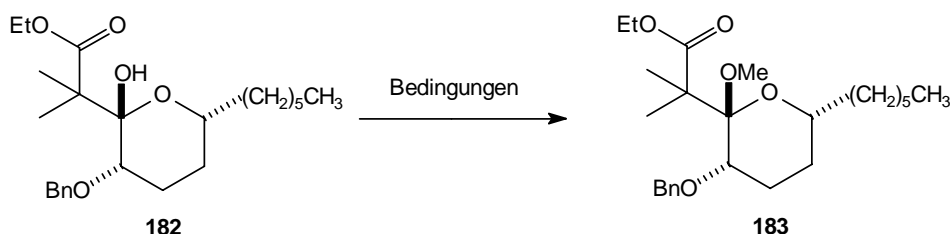
Zum einen erschwerte die starke Wasserstoffbrückenbindung in **176** die gewünschte Produktbildung, zum anderen erwies sich die labile TES-Gruppe in diesem Zusammenhang als ungeeignet.

Der Wechsel zur sehr stabilen Benzylschutzgruppe sollte die Produktbildung von **177** eher ermöglichen. Die Schützung von **170a** verlief in mäßiger Ausbeute, doch im Vergleich besser als die Einführung der PMB-Gruppe (Schema 8.6). Die basenlabile Lactonfunktion minimiert dabei die Ausbeute. Die Addition des Isobuttersäureesters an das resultierende Lacton **181** verlief in quantitativer Ausbeute, wobei die offenkettige Hydroxyketonform im Gegensatz zur analogen TES-Verbindung **176** erst nach chromatographischer Reinigung zu ca. 50 % entstand (nicht abgebildet).



Schema 8.6

Die Methoxyketalbildung von **182** wurde im Anschluss untersucht (Tabelle 8.2). Die Ketalisierungsmethode nach Noyori und milde protonenkatalysierte Methanolyse¹⁸⁷ führten nicht zu Produktbildung (Einträge 1 und 3). Die Erhöhung der Säurestärke hingegen führte überraschenderweise zur Debenzylierung des Startmaterials (Einträge 2 und 4).



Schema 8.7

#	Bedingungen	Ergebnis
1	4 eq TMSOMe, catal. TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , -78°C, 4 h	keine Reaktion ^a
2	1 eq AcCl, MeOH, RT, 2h	nicht identifizierbares Produkt (debenzyliert) ^b
3	2 eq Zitronensäure, MeOH, Rf, 6 h	keine Reaktion ^a
4	catal. <i>p</i> -TsOH, 4 eq CH(OMe) ₃ , MeOH, Rf, 2 h	nicht identifizierbare Produkte ^c (debenzyliert)

^a Spuren einer möglichen Produktbildung, doch nach der wässrigen Aufarbeitung trat die Rückreaktion ein.

^b Das in geringer Menge erhaltene Produkt wies eine Keto- und eine Esterfunktion auf (¹³C-NMR).

^c Hinweise auf Lactonfunktionalitäten analog zu **179** und **180**.

Tabelle 8.2

¹⁸⁷ S. dazu: Smith, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935

Umsetzungen mit dem offenen Hydroxyketon von **182** nach den Reaktionsbedingungen der Einträge 1 und 2 lieferten vergleichbare Ergebnisse. Weitere Untersuchungen an diesem offenen Hydroxyketon und der hydroxygeschützten Verbindung zur Schützung der Ketofunktion als Thioacetal brachten ebenfalls keine brauchbaren Ergebnisse.¹⁸⁸

Eine Änderung der Reaktionsabfolge, die durch eine Reduktion von **176** und **182** eingeleitet werden müsste, wurde wegen befürchteter Nebenreaktionen der offenkettigen Form (Ketokomponente) nicht weiter verfolgt.

Diese und weitere von U. Eggert¹⁸⁹ durchgeführte Experimente ließen den Schluss zu, dass die Transformationen von den Halbketalen der Art **176** und **182** zu einem kupplungsfähigen Sulfon vorwiegend durch zwei Probleme gekennzeichnet waren: Die Methoxyketalbildung wird zum einen durch eine starke Wasserstoffbrücke und zum anderen durch die äußerst hohe sterische Hinderung (zwei benachbarte, quartäre Zentren an C18 und C19) stark erschwert. Als Folge können Neben- und Zerfallsreaktionen, begünstigt durch den Thorpe-Ingold-Effekt, eintreten (Debenzylierung, etc.). Zusätzlich erschwerten die Gleichgewichtsreaktionen der Halbketale sowohl die Durchführung als auch die Optimierung der Ausbeuten. Die Untersuchung der geöffneten Strategie schien somit unumgänglich.

8.3. Geöffnete Strategie und C-Segment-Mimetika

Während die geschlossene Strategie von racemischen Verbindungen ausging, wurde an dieser Stelle ein anderer, kostengünstiger Weg mit leicht zugänglichen, enantiomerenreinen Verbindungen anvisiert. Hierzu boten sich die Monosaccharide D-Glucose und D-Mannose an (Abbildung 8.1).

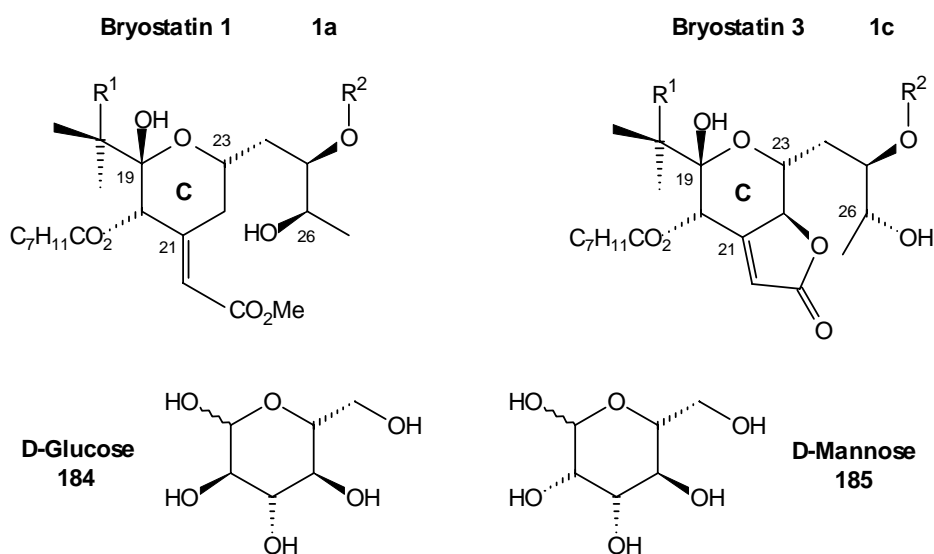


Abbildung 8.1

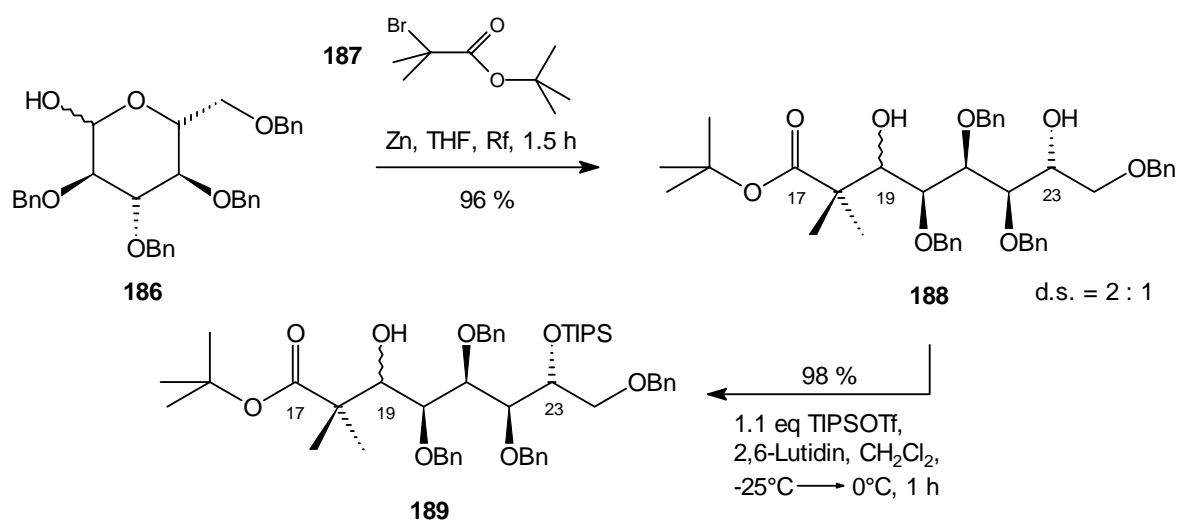
¹⁸⁸ Versuche am offenen Hydroxyketon: a) catal. *p*-TsOH, HS(CH₂)₃SH, CH₂Cl₂, Rf, 2 h; b) saures Silica, HS(CH₂)₃SH, CH₂Cl₂, Rf; 3 h; c) BF₃·Et₂O, HS(CH₂)₂SH, CH₂Cl₂, 0°C, 1 h; Versuche am TIPS-*O*-geschützten Hydroxyketon: d) MgBr₂·Et₂O, HS(CH₂)₂SH, CH₂Cl₂, RT, 2 h; e) Zn(OTf)₂, HS(CH₂)₂SH, CH₂Cl₂, RT, 4 h

¹⁸⁹ Die Schützung eines bicyclischen, strukturähnlichen Halbketals war in wechselnden, mäßigen Ausbeuten möglich, doch wurden diese und die nachfolgenden Reaktionen durch die beschriebenen Gleichgewichtsreaktionen in der Ausbeute stark minimiert.

Letztere besitzt bereits alle stereochemischen Informationen der THP-Einheit im C-Ring von Bryostatin 1 (C20 und C23) und Bryostatin 3 (C20, C22 und C23).¹⁹⁰ D-Glucose hingegen stellt mit der invertierten Stereochemie an C20 die möglichen Mimetika-Bausteine der Bryostatine dar. Diese durchaus einfache, aber wichtige Feststellung wird in Kapitel 9 weiter vertieft.

In Zusammenhang mit der geplanten und bis *dato* in der Arbeitsgruppe noch nicht geglückten Einführung des BT-Sulfons, wurde zunächst in der „geöffneten Strategie“ das Mimetikum, d. h. Glucose, als Startmaterial zur Untersuchung der noch unbekanntenen Transformationen ausgewählt. Die benötigte freie Hydroxygruppe am anomeren Zentrum von Glucose impliziert die Maskierung der vier restlichen Alkoholfunktionen. Von den zahlreichen in Frage kommenden Schutzgruppen wurde aus den Erfahrungen in Kapitel 8.2 die sehr stabile Benzylschutzgruppe gewählt. Demnach wurde das Halbacetal **186** synthetisiert, welches über eine Vielzahl von Methoden zugänglich ist (Schema 8.8). An dieser Stelle wurde dessen Darstellung über die Methode von Fraser-Reid ausgehend von Glucose in drei Stufen erreicht.¹⁹¹

Um das oben angesprochene Problem der Gleichgewichtsreaktion auszuschalten, wurde die Oxidationsstufe an C19 geändert. Während die Lactone stets die Halbketale liefern (Kapitel 8.2), bilden z. B. Wittig-Reaktionen mit Halbacetalen die entsprechenden C-Glycoside (Hetero-Michael-Reaktion auf die entstandene α,β -ungesättigte Carbonylverbindung).¹⁹² Im vorliegenden Fall wäre jedoch in Analogie zu den Experimenten in Kap. 8.2 nach Addition eines Isobuttersäurederivats auf ein Halbacetal die Eliminierung von Wasser zum α,β -ungesättigten Ester wegen der geminalen Dimethylgruppe nicht möglich und es würde ein Dihydroxyester entstehen. Dieser Überlegung folgend wurden Umsetzungen von Lithiumisobuttersäureenolaten mit dem Halbacetal **186** durchgeführt, wobei jedoch die reaktive Enolatspezies nicht mit dem reaktionsträgeren Halbacetal reagierte, sondern bei Temperaturen über 0°C zur Selbstkondensation neigten. Erst der Wechsel zu den reaktionsträgeren Zinkenolaten lieferte bei erhöhter Temperatur unter Reformatzky-Bedingungen das gewünschte Diol **188** in sehr guter Ausbeute.¹⁹³



Schema 8.8

¹⁹⁰ Die β -C-Glycosidbindung an C19 wird in den Additionsreaktionen in hoher Selektivität gebildet und stellt kein stereogenes Zentrum im klassischen Sinne dar.

¹⁹¹ Wilson, B. G.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 317

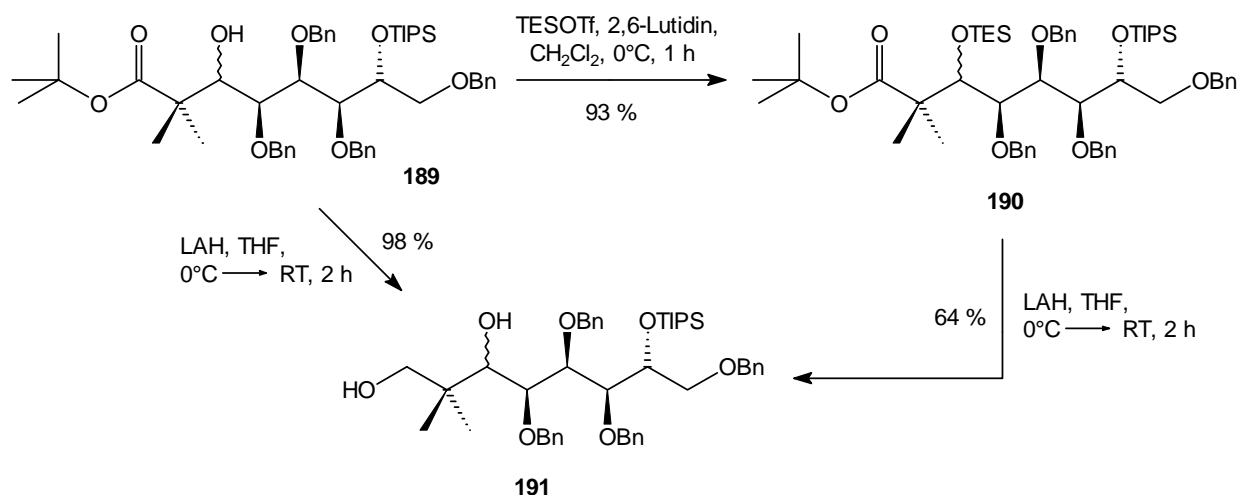
¹⁹² Erste Wittig-Reaktionen mit Zuckern an der anomeren Position: Zhdanov, Y. A.; Alexeev, Y. E.; Alexeeva, V. G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1972**, *27*, 227

¹⁹³ Zur Darstellung von C-Glycosiden unter Reformatzky-Bedingungen: Dheilly, L. D.; Fréchou, C.; Baeupère, D.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1992**, *224*, 301

Die Wahl der Esterkomponente und des Lösungsmittels ist dabei nicht beliebig.¹⁹⁴ Die Konfiguration des neu generierten Stereozentrums an C19 war in diesem Zusammenhang ohne Relevanz, da es im Laufe der Reaktionssequenz durch Oxidation zum Keton wegfällt.¹⁹⁵ Die Chemodifferenzierung der erhaltenen Diole gelang über die Schützung des sterisch weniger gehinderten Alkohols an C23 mit der raumbeanspruchenden TIPS-Gruppe bei tiefen Temperaturen.¹⁹⁶

Diese wegweisende Reaktionsführung wurde zur Darstellung von verschiedenartigen C-Segmenten des Bryostatins von U. Eggert, O. Gaertzen und C. Stark übernommen und erfolgreich weiterverfolgt.¹⁹⁷

Damit war ein wichtiger Schritt zur Einführung des BT-Sulfons gelungen. Die vorhandene Esterfunktion musste demnach über eine Zwischenstufe des Alkohols weiter funktionalisiert werden. Um eventuelle Nebenreaktionen zu minimieren, wurde die neopentylischen Alkohole **189** temporär als TES-Ether **190** geschützt (Schema 8.9). Die anschließende Reduktion zeigte jedoch, dass die TES-Gruppe bei der notwendigen LAH-Reduktion nicht stabil war und das Diol **191** im mäßiger Ausbeute erhalten wurde. Durch die Reaktivitätsunterschiede der vorhandenen Alkohole in **191** (primär vs. neopentylisch), wurde im Folgenden auf eine selektive Schützung der neopentylischen Hydroxyfunktion verzichtet und die Sulfongenerierung über den unmaskierten C19-Alkohol untersucht. Die direkte Reduktion des *tert.*-Butylesters **189** mit LAH etablierte das Diol **191** in quantitativer Ausbeute.



Schema 8.9

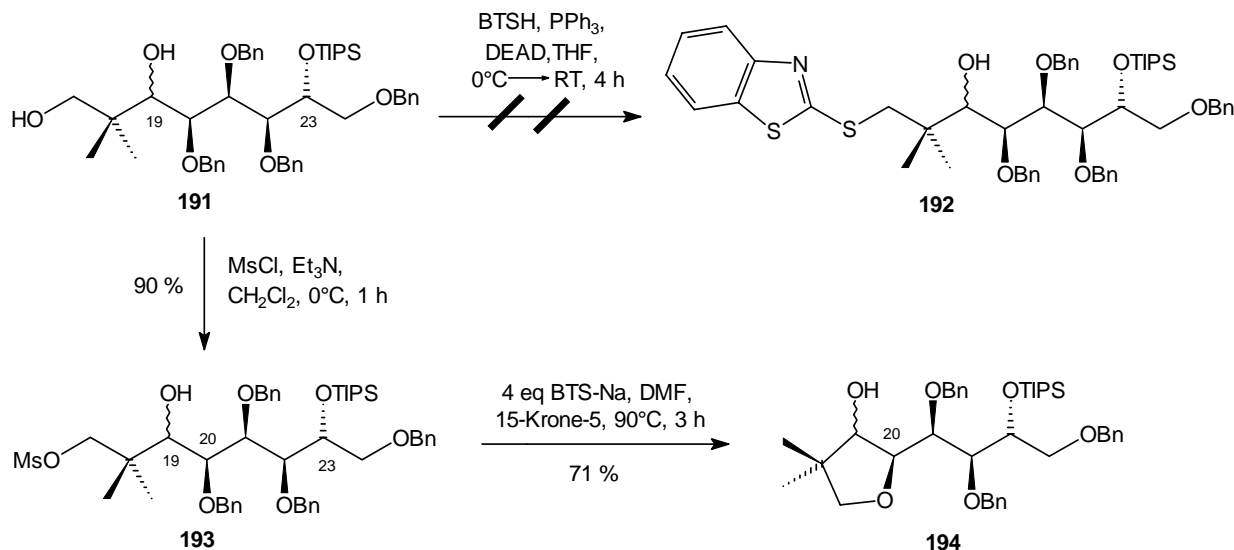
¹⁹⁴ a) Review: Rathke, M. W. *Org. React.* **1975**, 22, 423; b) s. dazu auch: Cornforth, D. A.; Opara, A. E.; Read, G. *J. Chem. Soc., C* **1969**, 2799; c) Zur Aktivierung von Zink s. auch: Newman, M. S.; Arens, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 946

¹⁹⁵ Die beiden epimeren Diole **188** wurden nach chromatographischer Trennung zunächst für die folgenden Stufen zur Erleichterung der spektroskopischen Auswertung separat behandelt. Die folgenden Transformationen sind jedoch unter identischen Bedingungen für beide Epimere möglich, so dass die Trennung bei weiteren Versuchen nicht notwendig war.

¹⁹⁶ Die Schützung gelang unter folgenden Bedingungen nicht: 1.2 eq TIPSCl, 2.6 eq Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 6 h

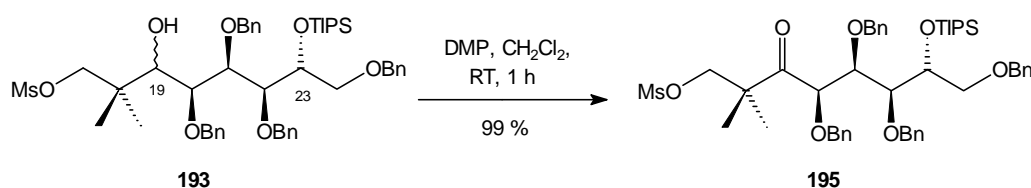
¹⁹⁷ a) Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover; b) Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; c) Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover, **2000**

Wie im vorangegangenen Kapitel wurde die Einführung der Schwefelkomponente zunächst über Mitsunobu-Bedingungen versucht (Schema 8.10). Das Misslingen dieser Umsetzung lässt auf den negativen Einfluss der freien Hydroxyfunktion an C19 schließen. Aus diesem Grund wurde der traditionelle Weg über das Mesylat **193** verfolgt. Nach dessen Darstellung wurde versucht, dieses unter Standardbedingungen in das Sulfid **192** zu überführen. In diesem Fall wurde jedoch erstaunlicherweise der Ether **194** isoliert, der über einen nukleophilen Angriff des benzylichen Sauerstoffs an C20 eingeleitet wurde. Trotz des stark nucleophilen Schwefelanions waren offensichtlich die intramolekularen, stereoelektronischen Verhältnisse für einen derart ungewöhnlichen Reaktionsverlauf bestimmend.



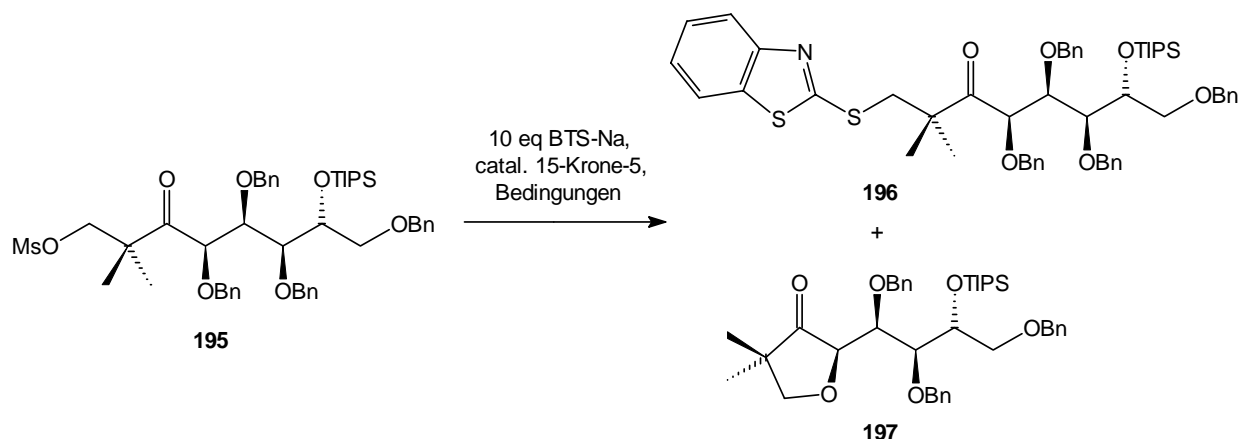
Diese unbefriedigenden Ergebnisse legten nahe, eine Planarisierung der Konfiguration an C19 vorzunehmen, wodurch sich der Abstand der Mesylat- zur Benzylgruppe vergrößern sollte.

Da im Laufe der notwendigen Reaktionssequenz an dieser Position die Ketofunktion etabliert werden musste, bot sich diese Maßnahme an dieser Stelle bereits an. Die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) lieferte das benötigte Ketomesylat **195** in quantitativer Ausbeute (Schema 8.11).



Die S_N2 -Reaktion des Mesylats mit dem Mercaptobenzothiazolnatriumsalz konnte in diesem Fall erfolgreich durchgeführt werden (Schema 8.12). Es wurde weiterhin gezeigt, dass das verwendete Lösungsmittel einen Einfluss auf den Reaktionsverlauf und somit auf die Ausbeute hatte. Während in DMSO der unerwünschte Ether **197** in Analogie zu **194** stets als Nebenprodukt auftrat (Einträge 1 und 2), konnte das Produkt **196** in DMF in akzeptabler Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3).¹⁹⁸

¹⁹⁸ Die vier Transformationen (ausgehend vom Ester **189** zum Sulfid **196**) wurden in Zusammenarbeit mit C. Stark im Rahmen einer asymmetrischen C-Segmentsynthese untersucht und bewertet.

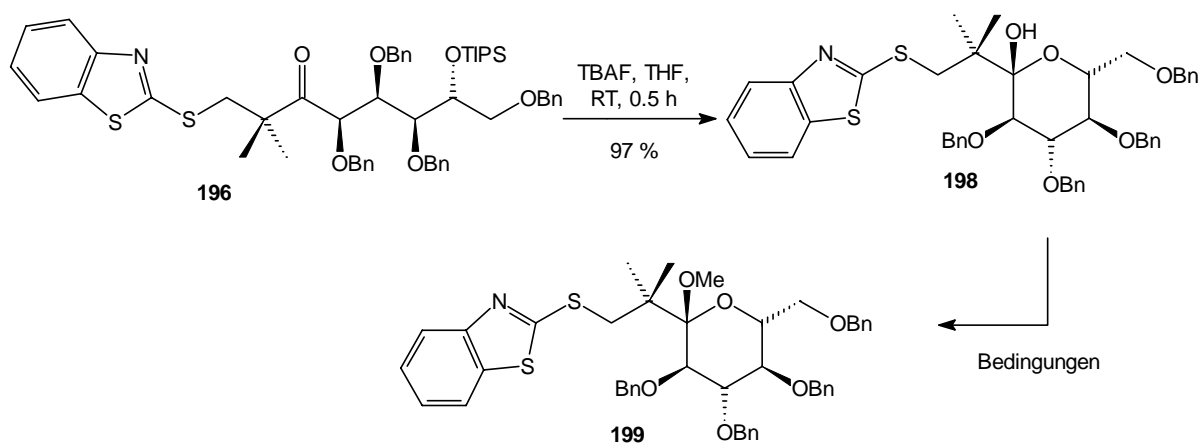


Schema 8.12

#	Bedingungen	Ausbeute 196 + 197 [%]
1	DMSO, 60°C, 22 h	55 + 26
2	DMSO, 40°C, 6 d	64 + 10
3	DMF, 60°C, 24 h	70 + 0

Tabelle 8.3

Das geschützte Hydroxyketon **196** stellt einen unmittelbaren Vorläufer für die anschließende Cyclisierung dar. Die Entschützung des TIPS-Ethers lieferte das gewünschte Hemiketal **198** in quantitativer Ausbeute (Schema 8.13). Die Schützungsversuche dieser Funktionalität wurden unter forcierten Bedingungen (s. a. Kapitel 8.2) nach Noyori (Eintrag 1) und nach klassischen, sauren Bedingungen (Eintrag 2) durchgeführt. Beide Methoden lieferten neben geringen Zersetzungsreaktionen keine Umsätze, so dass das Startmaterial zurückgewonnen werden konnte.

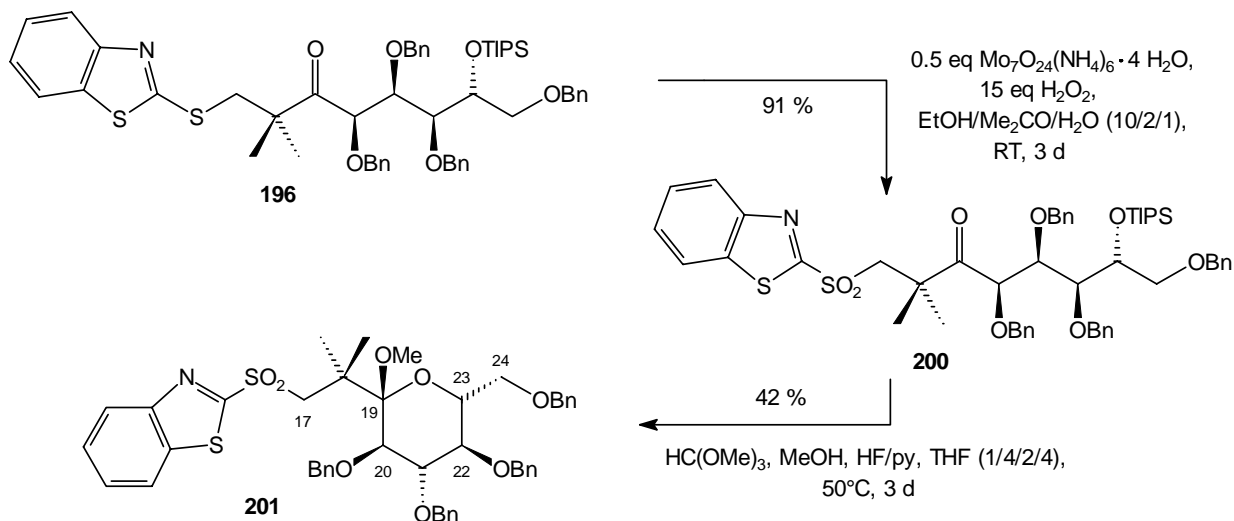


Schema 8.13

#	Bedingungen	Ergebnis
1	3 eq TMSOMe, catal. TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ , -78°C → 0°C, 2 h	keine Reaktion
2	2 eq TFA, MeOH/HC(OMe) ₃ (2:1), 50°C, 32 h	keine Reaktion

Tabelle 8.4

Wie schon in Kapitel 8.2 erwähnt, erschwert die sterische Hinderung an der geminalen Dimethylgruppe die Schützung der Halbketalfunktion. An dieser Stelle könnte jedoch durch Elektronenzug über ein zu generierendes Sulfon die Reaktivität der Halbketalfunktion erhöht werden.¹⁹⁹ Zu diesem Zweck wurde **196** unter den Bedingungen der in Kapitel 7 erwähnten Oxidation (catal. Mo(VI)/H₂O₂)²⁰⁰ nach sorgfältiger Auswahl des Lösungsmittelgemisches²⁰¹ in das BT-Sulfon **200** überführt (Schema 8.14). Die *in situ* TIPS-Entschützung, Cyclisierung und Methoxyketalbildung erfolgte im Anschluss erstmals erfolgreich, wobei die Ausbeute zwar nur 42 % betrug, doch konnte zusätzlich eine geringe Menge (19 %) des zugehörigen Halbketals von **201** isoliert werden.²⁰²



Schema 8.14

Die mäßige Ausbeute der letzten Stufe war insofern nicht überraschend, da Masamune bei einem vergleichbaren System zur C-Segmentsynthese der Bryostatine eine ähnliche Ausbeute erzielte, was die Problematik dieser Schützung unterstreicht.

Das kupplungsfähige BT-Sulfon **201** stellt ein C17-C24-Bryostatin 3-Mimetikum dar: Drei der vier Stereozentren weisen die richtige Konfiguration auf (C19, C22 und C24). Die geschützte Hydroxyfunktion an C20 („epimere“ Konfiguration) wurde durch die Wahl des eingesetzten Monosaccharids (D-Glucose) konfiguratv festgelegt. Analoge Umsetzungen mit D-Mannose als Startmaterial sollten demnach das Bryostatin 3-Segment liefern. Diese Untersuchungen wurden an dieser Stelle nicht durchgeführt. Der Beitrag dieser Studien diente in erster Linie zur unterstützenden Untersuchung und Festlegung der Reaktionssequenz zur Sulfongenerierung/Methoxyketalbildung für die angetriebene C-Segmentsynthese durch andere Mitglieder der „Bryostatingruppe“.

¹⁹⁹ Die Oxidation von **198** war zwar möglich, doch nur mit mäßigen Ausbeuten (3 eq *m*-CPBA, 6 eq NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 55 %).

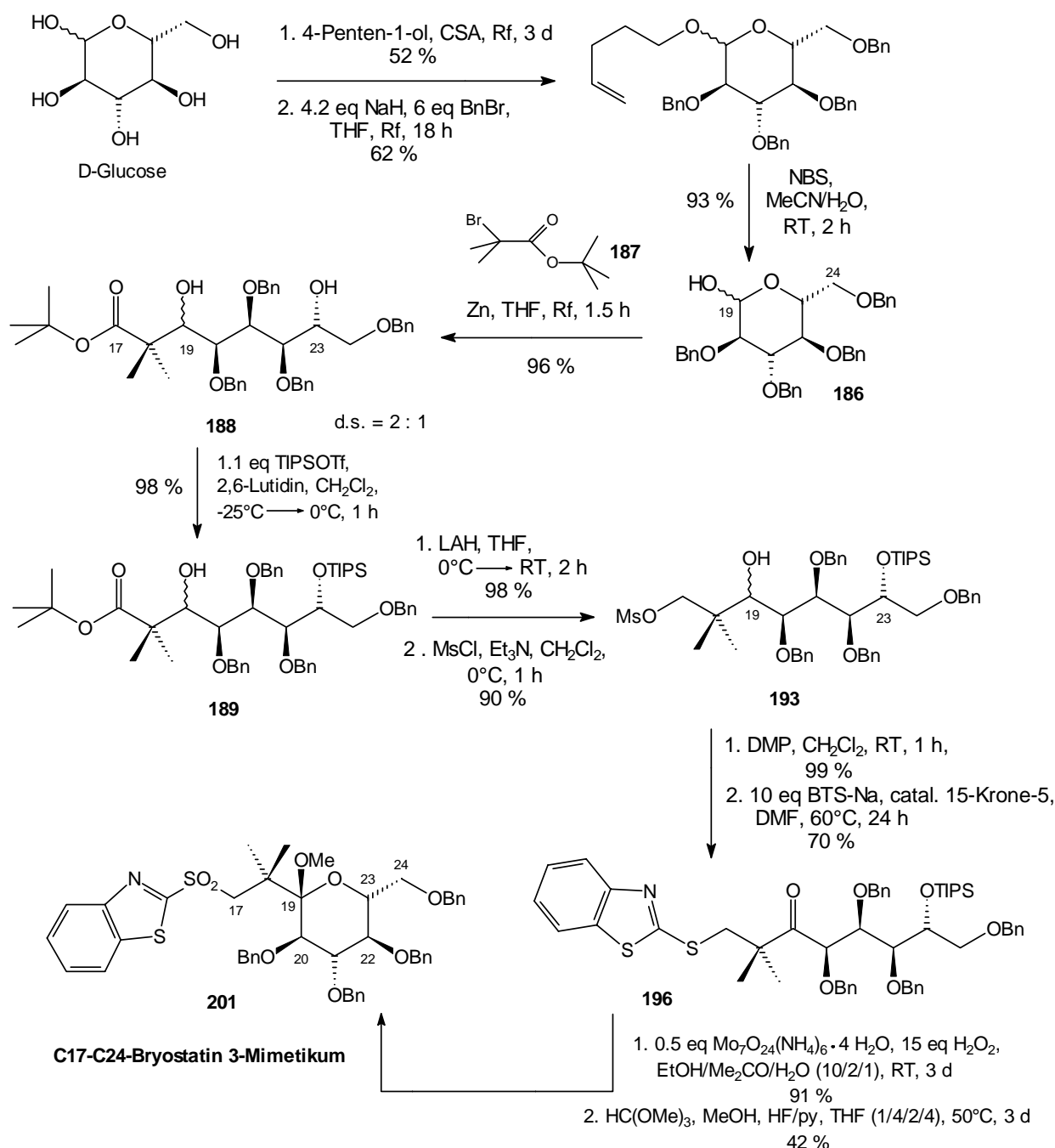
²⁰⁰ Die Oxidation mit *m*-CPBA lieferte eine geringere Ausbeute: 3 eq *m*-CPBA, 6 eq NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C → RT, 2 h, 77 %).

²⁰¹ Das in Kapitel 7.3 erwähnte Problem der Niederschlagsbildung des Sulfoxid/Sulfon-Gemisches trat an dieser Stelle verstärkt auf, da die vier Benzylgruppen die Löslichkeit noch weiter herabsetzten.

²⁰² **201** lag als Anomerengemisch (ca. 4 : 1) als Folge der „epimeren“ Konfiguration der Benzylgruppe an C20 vor. Die Verwendung von D-Mannose als Startmaterial würde nach allen Erfahrungen in der Zuckerchemie und in den Totalsynthesen der Bryostatine nur ein anomeres Methoxyketal liefern.

8.4. Zusammenfassung und Bewertung

Nachdem im ersten Abschnitt dieses Kapitels die Probleme bei der Einführung der Isobuttersäure-Einheit im Südsegment der Bryostatine beschrieben wurden, wurde auf ein chirales Mimetikum (D-Glucose) der THP-Einheit im Südsegment zurückgegriffen. Durch Wahl der Oxidationsstufe an C19 wurde über eine Reformatzky-Reaktion der Einbau der Isobuttersäure-Einheit in sehr guter Ausbeute ermöglicht, wobei in diesem Fall eine störende Gleichgewichtsreaktion nicht möglich war (Schema 8.15). Das so erhaltene Diol **188** konnte nach chemodifferenzierter Schutzgruppenmanipulation und Überführung der Esterfunktion in das Mesylat **193** und anschließend durch eine S_N2-Reaktion in das gewünschte Sulfid **196** überführt werden. Die zuvor durchgeführte Oxidation des C19-Alkohols zum Keton war für den Erfolg der S_N2-Reaktion essentiell.

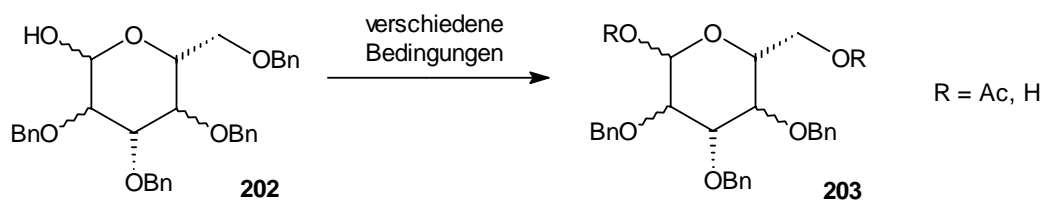


Schema 8.15

Nach sorgfältiger Untersuchung des Lösungsmiteleinflusses bei der Sulfogenerierung, konnte die schwierig geartete Methoxyketalschätzung in einer „one-pot“-Reaktion (Desilylierung/Cyclisierung/Schätzung) in mäßiger Ausbeute vollzogen werden.

Das so erhaltene kupplungsfähige BT-Sulfon **201** stellt ein C17-C24-Bryostatatin 3-Mimetikum (mit epimerer Konfiguration an C20) dar. Ausgehend vom literaturbekannten Halbacetal **186**, welches in drei Stufen aus D-Glucose im Multigrammmaßstab darstellbar ist, konnte das BT-Sulfon **201** in nur 8 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 22 % dargestellt werden. Der nicht optimierte, finale Schritt der Methoxyketalschätzung (42 % Ausbeute) minimiert dabei die Gesamtausbeute. Die Rolle des vollgeschützten Glucoderivates **201** wird durch folgende Überlegungen deutlich:

In der Zuckerchemie ist die selektive Debenzylierung an der C6-OH-Position von perbenzylierter Gluco-, Manno- und Galactopyranose in guten Ausbeuten bekannt (Schema 8.16). Dazu sind verschiedenartige Prozeduren möglich: $\text{Ac}_2\text{O}/\text{catal. H}^+$,²⁰³ $\text{Ac}_2\text{O}/\text{FeCl}_3$,²⁰⁴ $\text{Ac}_2\text{O}/\text{I}_2$ ²⁰⁵ und FeCl_3 .²⁰⁶



Schema 8.16

Die Anwendung einer dieser Methoden eröffnet nach C₃-Verlängerung (C25-C27-Einheit der Bryostatine) an Substrat **201** oder eines **198**-Analogons einen Weg zur Generierung eines voll funktionalisierten C-Fragment-Mimetikums (mit Diolfunktionalität an C25/C26).

Diese Homologisierung wurde jedoch aufgrund der interessant erscheinenden C-Segmentsynthese aus Monosacchariden, die im Folgenden beschrieben wird, in den Hintergrund gestellt.

²⁰³ a) Eby, R.; Sondheimer, S. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1979**, 73, 273; b) Ponpipom, M. M. *Carbohydr. Res.* **1977**, 59, 311; c) Sakai, J.-I.; Takeda, T.; Ogihara, Y. *Carbohydr. Res.* **1981**, 95, 125

²⁰⁴ Kartha, K. P. R.; Dasgupta, F.; Singh, P. P.; Srivastava, H. C. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 437

²⁰⁵ Fernandez-Megia, E.; Gourlaouen, N.; Ley, S. V.; Rowlands, G. J. *Synlett* **1998**, 991

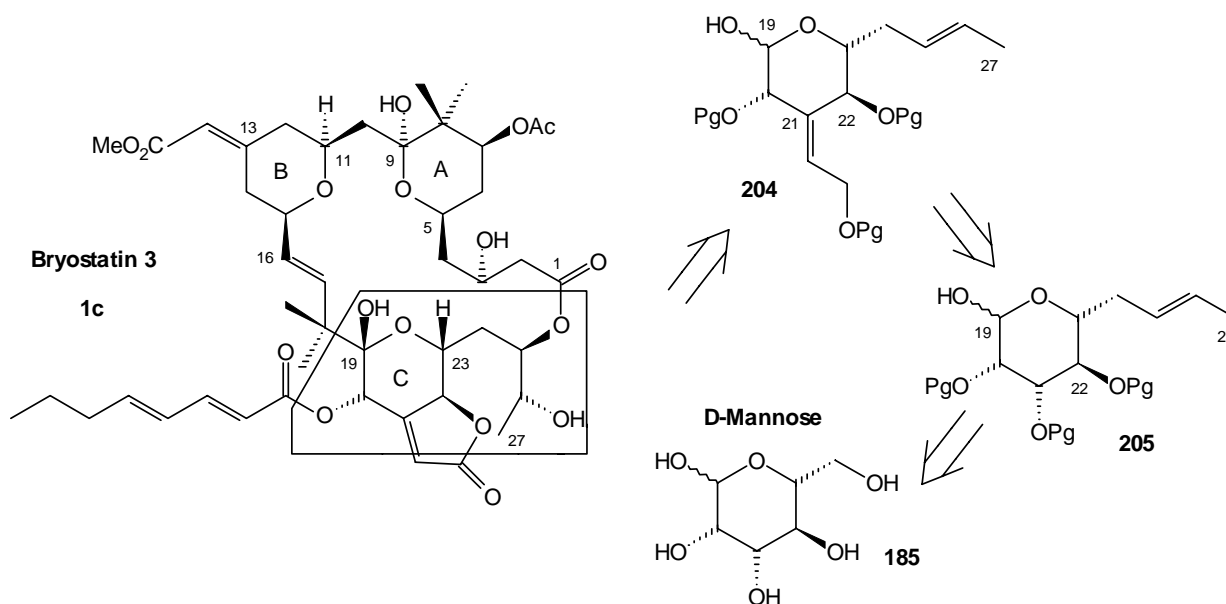
²⁰⁶ Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3823

9. C19-C27-Segmentsynthesen der Bryostatine 1 und 3

9.1. C19-C27-Synthese eines Bryostatins 3-Precursors

Wie in Kapitel 8.3 und 8.4 gezeigt werden konnte, sind C-Segment-Mimetika aus Zuckern synthetisch möglich und zudem sehr wertvoll. Wie P. Wender zeigen konnte, spielen Mimetika der Bryostatine eine äußerst wichtige Rolle hinsichtlich der Verfügbarkeit biologisch aktiver, synthetisch leichter zugänglicher Substanzen. Während Wender eine Vereinfachung der nördlichen Hälfte der Bryostatine vornahm, ist schon in Kapitel 8.3 das Fundament einer gezielten, leicht vom Naturstoff abweichenden Veränderung in der südlichen Hälfte beschrieben worden. Aus diesem Zusammenhang heraus wird eine Annäherung an C-Segmente durch Zuhilfenahme des „chiralen pools“ weiterverfolgt.

In Abbildung 8.1 wurden bereits die Zusammenhänge von D-Glucose und D-Mannose zu den Bryostatinen verdeutlicht. Die stereochemischen Informationen des C-Fragments in Bryostatin 3 sind in D-Mannose bereits etabliert. Die retrosynthetische Analyse zeigt, dass der Baustein **204** aus dem C-Segment resultiert (Schema 9.1).²⁰⁷ Zur Konstruktion der trisubstituierten Doppelbindung sollte die intramolekulare HWE-Reaktion nach Evans anwendbar sein,²⁰⁸ so dass das geschützte Triol **205** hervorgeht. Dieses könnte durch eine C₃-Verlängerung von D-Mannose **185** gebildet werden.



Schema 9.1

Um eine Unterscheidung aller fünf Hydroxygruppen in D-Mannose zu garantieren, sind folgende grundsätzlichen Reaktivitätsunterschiede hinsichtlich des essentiellen Einsatzes von Schutzgruppen zu nennen (Zuckerzählweise):

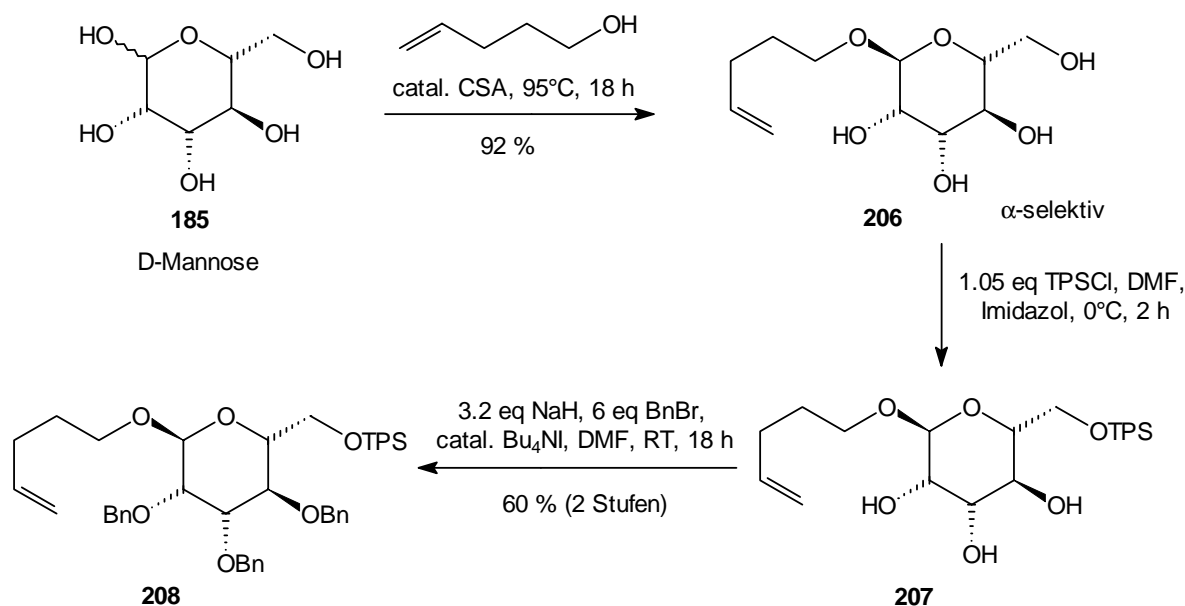
²⁰⁷ Die C25/C26-Dioleinheit kann über eine asymmetrische Dihydroxylierung (AD-Reaktion) an der C-22-desoxygenierten Verbindung **204** in guten Selektivitäten eingeführt werden: a) Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover; b) Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; c) Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover, **2000**

²⁰⁸ Die HWE-Reaktion mit der Ketofunktion an C21 und der Phosphonoacetateinheit „Pg“ = C(O)CH₂P(O)(OMe)₂ an C22 sollte in Analogie zu Evans hochselektiv verlaufen: Evans, D. A.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4703

- Die anomere Hydroxyfunktion lässt sich leicht unter Fischer-Glycosidierungsbedingungen selektiv schützen.
- Die primäre C6-Hydroxyfunktion lässt sich durch sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen (z. B. Trityl (Tr), *tert.*-Butyldiphenylsilyl (TPS)) selektiv in Gegenwart der freien Alkoholfunktionen an C2, C3 und C4 maskieren.
- Die Diolschutzung an C2/C3 ist in Gegenwart der freien C4-Hydroxyfunktion begünstigt.

Hieraus ergibt sich, dass die drei angeführten Schutzgruppen (Pg) in **205** nicht zwangsläufig identisch sein müssen. Um jedoch eine kurze Reaktionssequenz zur Untersuchung der C₃-Verlängerung zu erzielen, wurden drei identische Schutzgruppen an C2, C3 und C4 gewählt.

Zur Schützung der anomeren Position stehen zahlreiche Möglichkeiten zur Verfügung. An dieser Stelle wurde die bereits in Kapitel 8.3 temporär eingeführte 4-Pentenylgruppe eingesetzt (s. auch Schema 8.15). Sie zeichnet sich durch die hohe Stabilität und selektive Möglichkeit zur Entschützung (z. B. NBS, MeCN/H₂O) aus.²⁰⁹ Ferner besitzt sie für die „Manno-Reihe“ den Vorteil der Darstellung des reinen α -Anomers (> 95:5), so dass die spektroskopische Auswertung erleichtert wird (Schema 9.2). Die Einführung gelingt in sehr guter Ausbeute mit kommerziell erhältlichem 4-Penten-1-ol²¹⁰ zum α -Mannosid **206**.^{209a} Die folgende TPS-Schutzung²¹¹ gelang in DMF bei 0°C und das erhaltene Triol **207** wurde aus dem oben genannten Grund dreifach als Benzylether **208** geschützt, obwohl an dieser Stelle eine Differenzierung möglich wäre.



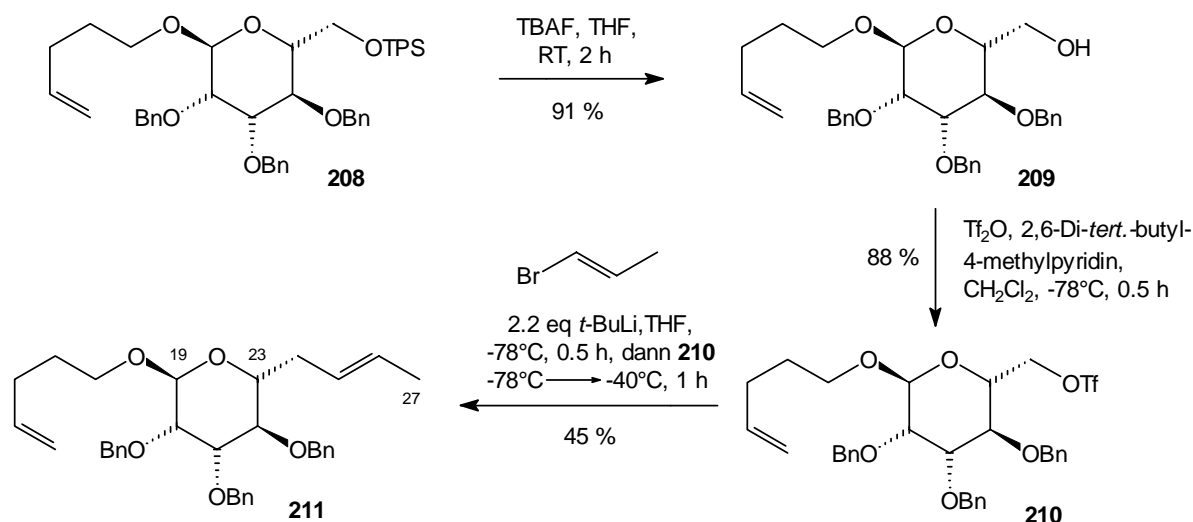
Schema 9.2

²⁰⁹ Ferner genießt die 4-Pentenylgruppe den Vorteil ein hervorragender Glycosyldonor zu sein. Review: a) Fraser-Reid, B.; Udodong, U. E.; Wu, Z.; Ottosson, H.; Merritt, J. R.; Rao, C. S.; Roberts, C.; Madsen, R. *Synlett* **1992**, 927; s. a.: b) Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3155; c) Wu, T.; Mootoo, D. R.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6549; d) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583; e) Mootoo, D. R.; Date, V.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2662; f) Wilson, B. G.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 317

²¹⁰ Zur Darstellung von 4-Penten-1-ol aus Tetrahydrofurfurylchlorid: Gaubert, P.; Linstead, R. P.; Rydon, H. N. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1971

²¹¹ Zur Darstellung von größeren Mengen **209** (Schema 9.3) ist auch der Einsatz der kostengünstigeren Tritylgruppe denkbar.

Um die weiteren Transformationen einzuleiten, wurde die TPS-Gruppe unter Standardbedingungen (TBAF, THF) entfernt (Schema 9.3). Der benötigte Einbau einer Propenyleinheit an der C6-Position (Zuckerzählweise) könnte auf kürzeste Weise durch eine S_N -Reaktion mit einem Propenylanionäquivalent erfolgen. Hierzu wurde der Alkohol **209** in das Triflat **210** überführt, welches für weitere Reaktionen sofort umgesetzt werden musste. Nach der Darstellung der Vinyllithiumverbindung aus *trans*-Brom-1-propen und *t*-BuLi, wurde das instabile Triflat zur Reaktionsmischung zugesetzt, wobei das gewünschte *trans*-Olefin **211** in nicht optimierter Ausbeute von 45 % entstand.



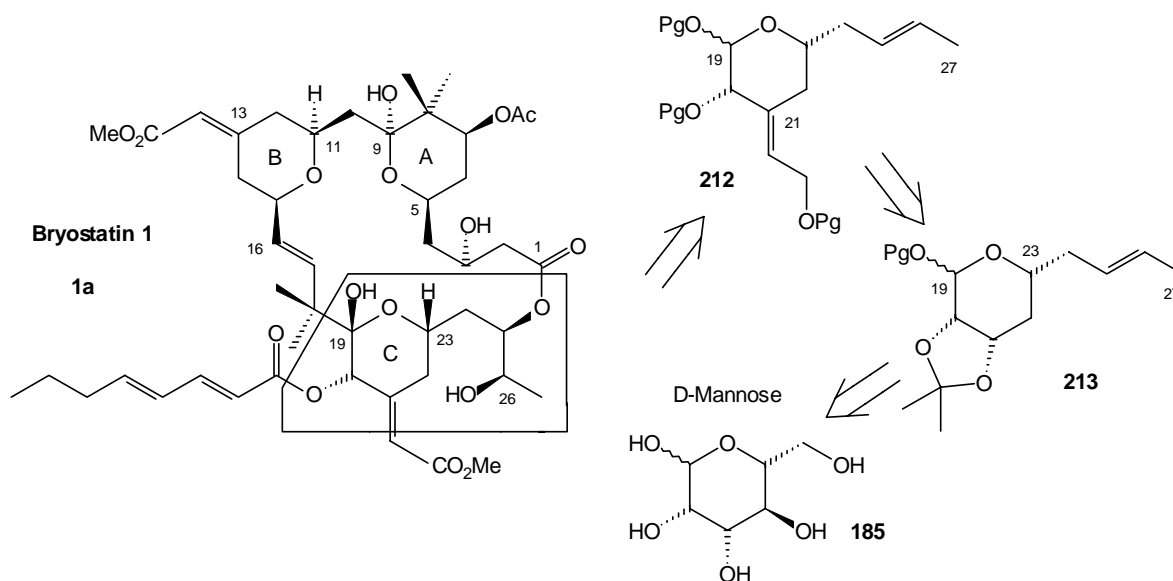
Schema 9.3

Das vollständig differenzierbare Olefin **211** stellt ein C19-C27-Precursor von Bryostatin 3 dar. Ausgehend von D-Mannose wurden dazu 6 Stufen mit einer Ausbeute von 20 % benötigt. Die eingangs beschriebene Möglichkeit zur Generierung der *exo*-Doppelbindung an C21 wurde nicht weiter verfolgt, da eine Übertragung dieser ersten Resultate auf die angestrebte Synthese von Bryostatin 1 eine höhere Priorität besaß.

9.2. C19-C27-Synthese von Bryostatin 1

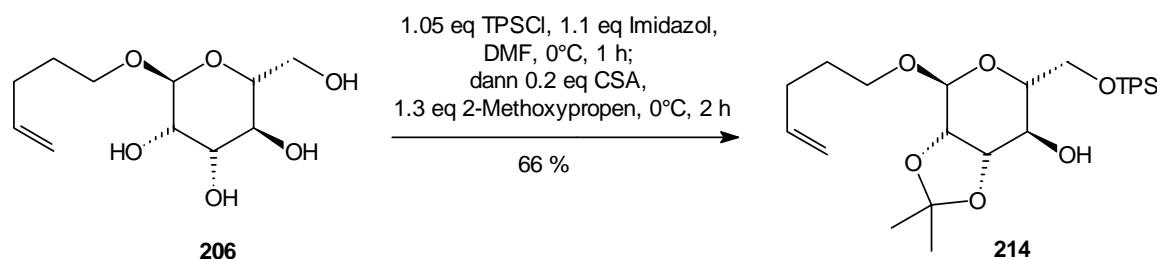
Ähnlich wie in Schema 9.1 beschrieben erfolgt die Retrosynthese des C-Fragments von Bryostatin 1 auf die in Schema 9.4 angegebene Weise. Der einzige signifikante Unterschied besteht in der Abwesenheit der C22-Hydroxyfunktion. Die C25/C26-Dioleinheit sollte über eine AD-Reaktion zugänglich sein, so dass das Olefin **212** einen geeigneten Vorläufer darstellt. Im Gegensatz zur Bryostatin 3-Route über **205**, sollte zur Konstruktion der *exo*-Doppelbindung in **212** eine einfache HWE-Reaktion mit einer freien Alkoholfunktion an C20 und der benötigten Ketofunktion an C21 selektiv und ohne Schützung der C20-Hydroxyfunktion möglich sein.²¹² Der Reaktivitätsunterschied zwischen C2-OH und C3-OH (Zuckerzählweise) in Mannosederivaten ermöglicht die selektive Unterscheidung der beiden freien Hydroxygruppen (s. a. Kapitel 9.3). Als Vorläufer ergibt sich somit **213**. Die Einführung der 1-Propenylgruppe, die Desoxygenierung der C22-Hydroxyfunktion und der Schutz der C20/C21-Dioleinheit aus D-Mannose **185** sind somit die zentralen Punkte, die es im Anschluss zu untersuchen galt, um **213** als Schlüsselverbindung darstellen zu können.

²¹² a) Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2629; b) Garner, P.; Yoo, J. U.; Ramakanth, S.; Kennedy, V. O.; Youngs, W. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9303



Schema 9.4

Die in Kapitel 9.1 aufgeführten Reaktivitätskriterien in Mannose-Derivaten implizieren die zunächst anstehende Schützung der C6-Position in Verbindung **206**. Als anomere Schutzgruppe wurde dabei wiederum die 4-Pentenylgruppe gewählt (vgl. Schema 9.2). In Anlehnung an eine von K. Nicolaou in einer Brevetoxin B-Fragmentsynthese vorgeschlagene Methode zur „one-pot“-Schützung der C6-OH und der C2/C3-Dioleinheit in Mannose-Derivaten wurde diese Maßnahme auf das vorliegende Problem übertragen.²¹³ Zur kinetisch-gesteuerten Monoschützung an C6-OH mit TPS wurde lediglich eine nahezu stöchiometrische Menge an Imidazol verwendet (Schema 9.5). Nach Abreaktion zum Triol (DC) wurde die pH-Wert-Änderung mit einem leichten Überschuss an Camphersulfonsäure (CSA) vom schwach basischen zum schwach sauren Medium vorgenommen. Anschließende Zugabe von 2-Methoxypropen lieferte schließlich das gewünschte Produkt **214**. Die genaue Einhaltung der Äquivalentmengen der einzelnen Komponenten, sowie die sorgfältige Verfolgung der Reaktion war entscheidend für den Ausgang dieser ungewöhnlichen Schutzgruppenmanipulation, die nicht weiter optimiert wurde.²¹⁴ Alternativ dazu ist auch eine traditionelle, sequenziell durchgeführte Maskierung der relevanten Hydroxygruppen denkbar.



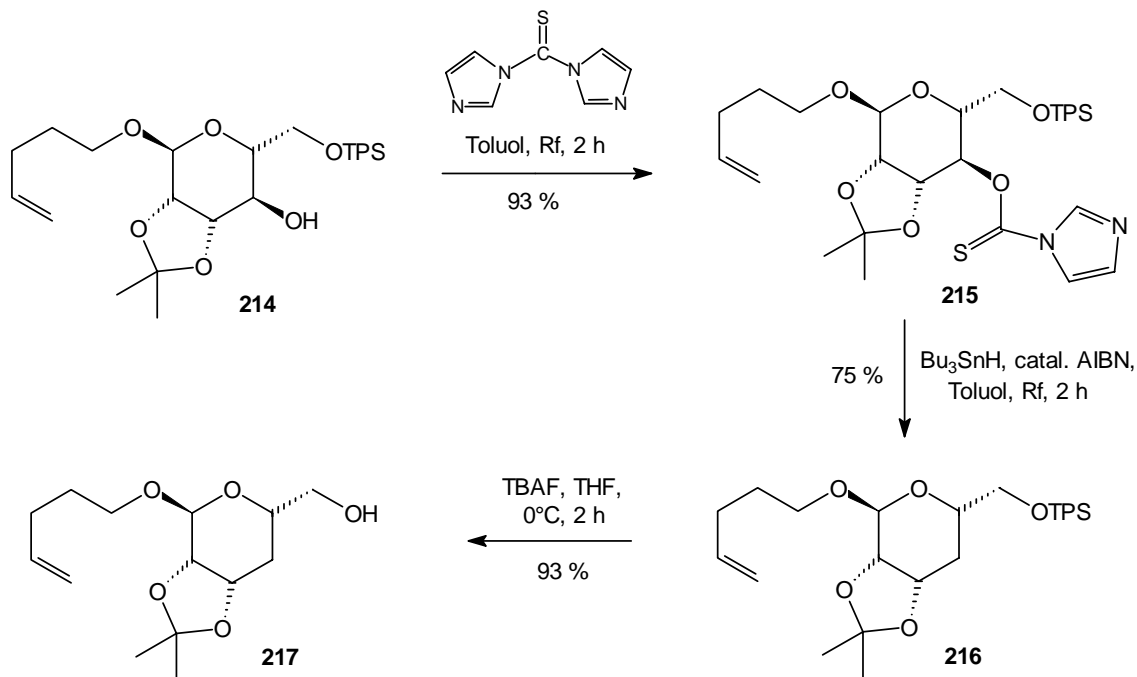
Schema 9.5

In dieser „Eintopfreaktion“ gelang somit die Chemodifferenzierung von vier Hydroxygruppen, so dass eine Desoxygenierung der C22-OH-Gruppe im Anschluss über einen äußerst kurzen Reaktionsweg möglich war.

²¹³ Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682

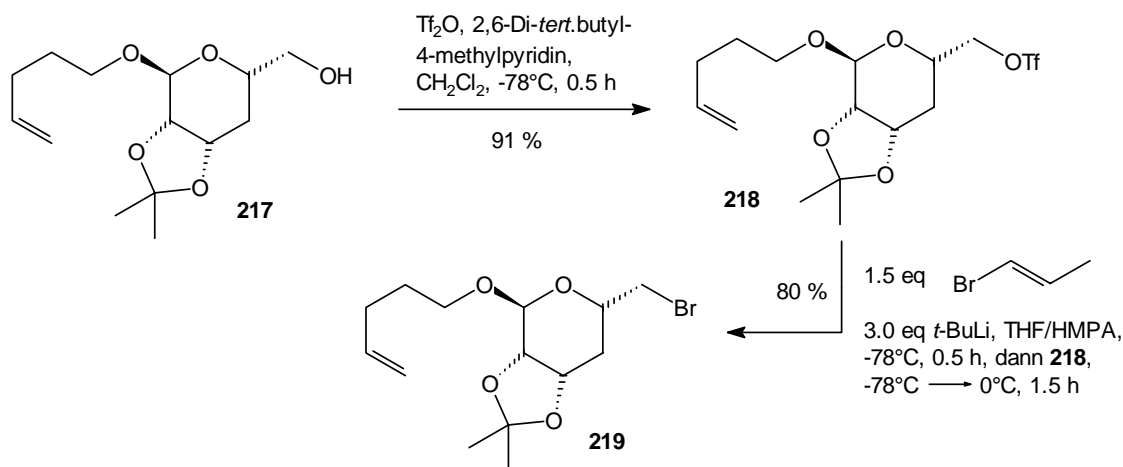
²¹⁴ Ein Überschuss an 2-Methoxypropen ist zu vermeiden, da sonst eine Halbketalbildung an der C4-OH-Gruppe mit nachfolgenden Nebenreaktion einsetzt und die Ausbeute stark herabsetzt.

Unter den zahlreichen Methoden zur Desoxygenierung wurde hier die Methode nach Barton untersucht (Schema 9.6). Die Aktivierung des Alkohols erfolgte über das Thiocarbonylimidazolid **215**, welches in sehr guter Ausbeute dargestellt werden konnte.²¹⁵ Die Desoxygenierung wurde unter klassischen Bedingungen mit Bu_3SnH /catal. AIBN durchgeführt und lieferte **216** in guter Ausbeute. Andere Varianten mit weniger toxischen Reagenzien sind denkbar, wurden hier jedoch nicht weiter verfolgt. Die anschließende Freilegung des Alkohols **217** erfolgte unter Standardbedingungen mit TBAF.



Schema 9.6

Zur Einführung der 1-Propenyleinheit wurde der Alkohol in das Triflat **218** überführt und in Analogie zu Schema 9.3 mit der *in situ* dargestellten *trans*-Lithium-1-propenylverbindung umgesetzt. Erstaunlicherweise bildete sich dabei nicht das Olefin, sondern das Bromid **219** in sehr guter Ausbeute (Schema 9.7).

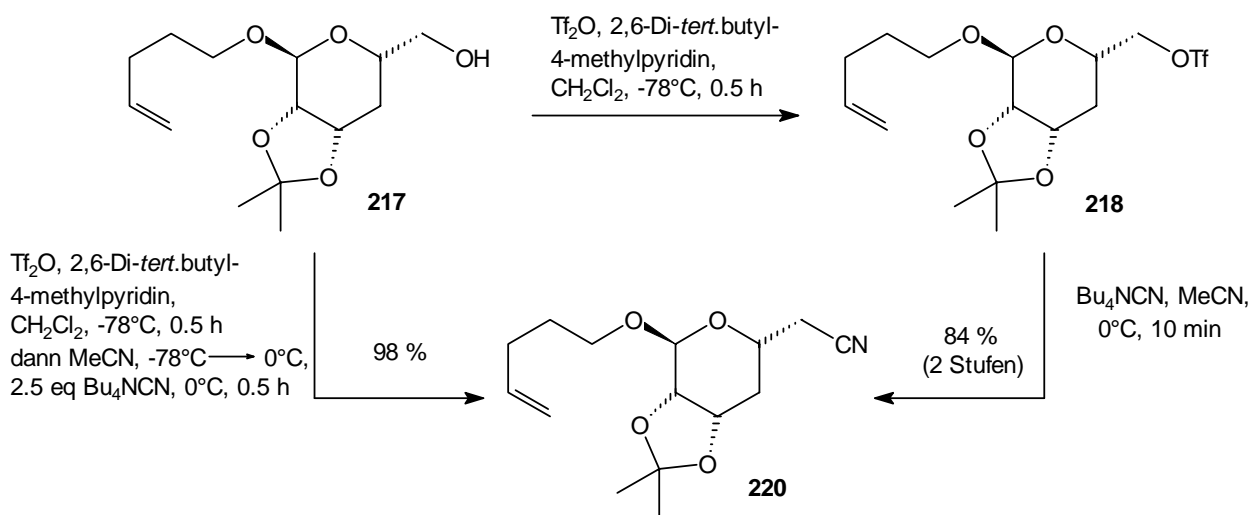


Schema 9.7

²¹⁵ Pullukat, T. J.; Urry, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 20, 1953

Dieses äußerst verblüffende Ergebnis wurde durch zahlreiche andere Versuche mit dem Modellsystem (Tetrahydropyranyl-2-yl)-methyltriflat (**37**, s. Schema 2.7) unter Variation des Lösungsmittels (reines THF, Toluol/HMPA), des Carbanionenäquivalents (*trans*-BrMgCH=CHCH₃ mit und ohne katalytische Mengen CuI) und der Temperaturführung bestätigt. In keinem der Fälle wurde die Einführung des 1-Propenylbausteins beobachtet; stattdessen konnte das (Tetrahydropyranyl-2-yl)-methylbromid in wechselnden Ausbeuten isoliert werden. Ferner wurden die korrespondierenden Halogenide von **218** (Iodid, Bromid **219**) unter Zusatz von Ag₂CO₃ mit den Vinylanionen umgesetzt, ohne dass sich das gewünschte Olefin bildete. Diese Feststellung lässt den Verdacht hegen, dass zur Bildung des verwandten Olefins **211** aus dem Triflat **210** (Schema 9.3, mäßige Ausbeute) die *O*-Benzylgruppe an C4 (Zuckerzählweise) einen positiven Effekt auf die S_N-Reaktion ausübt. Trotz der allgemeinen Schwierigkeit einer S_N-Reaktion mit β-ständigem Sauerstoff fällt eine Erklärung mit den äußerst reaktiv gewählten Komponenten (Triflat/Organolithiumverbindung) schwer.

Aus diesen enttäuschenden Ergebnissen resultierte eine Änderung der Strategie und es wurde die sequenzielle Einführung (C₁ + C₂) der 1-Propenyleinheit anvisiert. Hierzu bot sich eine C₁-Homologisierung zum Aldehyd an, da eine anschließende Takai-Reaktion²¹⁶ (C₂ = CH₂CH₃) in ähnlichem Zusammenhang mit identischem Funktionsgruppenabstand zum THP-Ring bei den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe erfolgreich verlief.²¹⁷ Die notwendige C₁-Verlängerung sollte durch ein Cyanidanion möglich sein. Die extrem hohe Instabilität des Triflats **218** forderte dabei äußerst milde Bedingungen bei der S_N-Reaktion. Hierzu bot sich der Einsatz von Tetrabutylammoniumcyanid an, das in S_N-Reaktionen im Vergleich zu KCN oder anderen anorganischen Cyanidsalzen schon bei sehr niedrigen Temperaturen reagiert. So lieferte die Reaktion mit dem Triflat **218** das gewünschte Nitril **220** in 84 % Ausbeute über zwei Stufen, wobei beide Reaktionen quantitativ verliefen und die Labilität des Triflats **218**²¹⁸ bei der Isolierung die Ausbeute verringerte (Schema 9.8). Dieses Problem konnte durch Entwicklung einer „one-pot“-Reaktion umgangen werden. Dazu wurde nach Triflatgenerierung ein Lösungsmittelwechsel durchgeführt und nach Zugabe von Bu₄NCN erfolgte die Reaktion bei 0°C in quantitativer Ausbeute.



Schema 9.8

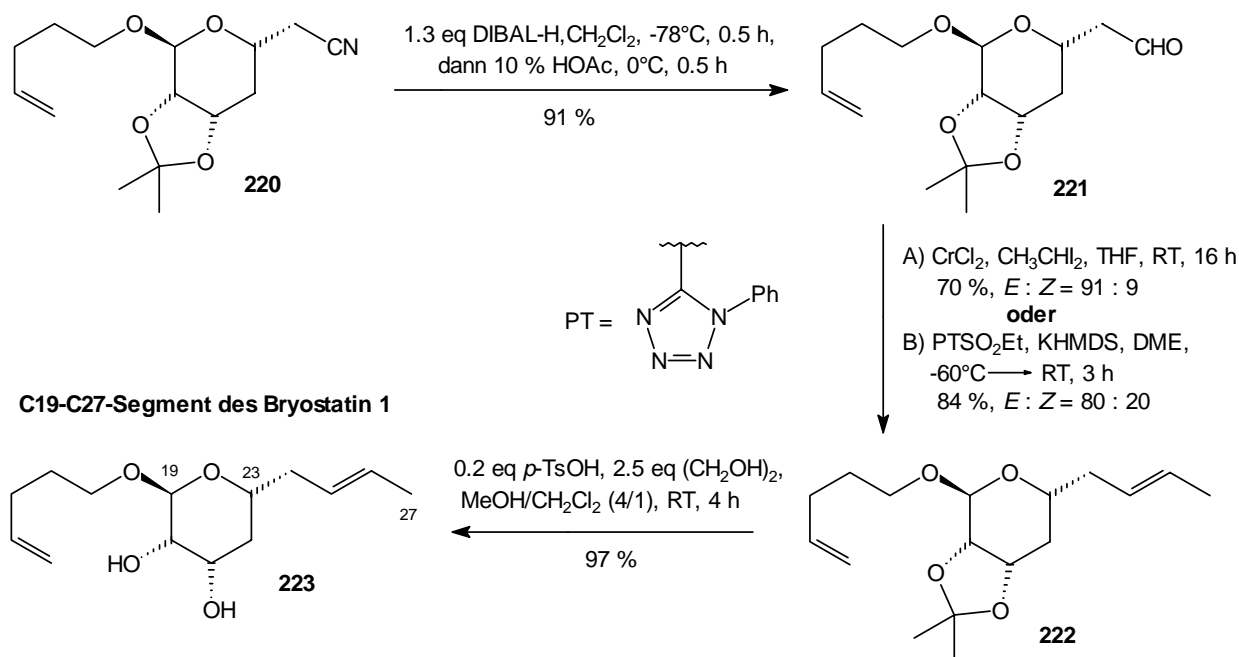
²¹⁶ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951

²¹⁷ a) Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover; b) Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; c) Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover, **2000**

²¹⁸ Im Reinzustand (d. h. nach der Chromatographie, ohne Vorhandensein von Lösungsmittel) setzte innerhalb von Minuten die Zersetzung ein.

Als entscheidend erwies sich dabei der pH-Wert der Lösung. Im basischen wurde eine schnelle Abreaktion durch einen Überschuss an Bu_4NCN gewährleistet.²¹⁹ Für die Darstellung von größeren Mengen ist aus ökonomischen Gründen eine wässrige Aufarbeitung ohne säulenchromatographische Reinigung zu empfehlen.

Die Generierung des Aldehyds **221** erfolgte durch Reduktion der Nitrilfunktion (Schema 9.9). Der THP-Sauerstoff vermied dabei eine Überreduktion zum Alkohol. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels GC (Gleicher R_f -Wert von **220** und **221**). Die vorsichtig gestaltete Hydrolyse des intermediären Imins wurde in Gegenwart des säurelabilen Acetonids mit verdünnter Essigsäure bei 0°C durchgeführt.²²⁰ Die anschließende Takai-Reaktion lieferte schließlich das gewünschte Olefin **222** in guter *E* : *Z*-Selektivität (91 : 9, nach GC-Analyse). Alternativ dazu wurde eine „one-pot“-Julia-Olefinierung mit dem PT-Sulfon 5-Ethylsulfonyl-1-phenyltetrazol durchgeführt (s. Kapitel 7.4).²²¹ Bei besserer Ausbeute und schlechteren *E* : *Z*-Selektivitäten ergab sich eine chemische Ausbeute für das reine *E*-Produkt von 67 %. Bei der Takai-Reaktion wurden 64 % reines *E*-Produkt erhalten. Bei nicht optimierten Reaktionsausbeuten und Selektivitätsuntersuchungen²²² erwies sich die „one-pot“-Julia-Reaktion als konkurrenzfähig. Die einfache wässrige Aufarbeitung und das Vermeiden von giftigen Chromsalzen bringt weitere Vorteile gegenüber der Takai-Reaktion mit sich. Die abschließende Freilegung des Diols **223** erfolgte unter sauren Standardbedingungen in quantitativer Ausbeute.



Schema 9.9

Die Generierung der exocyclischen Doppelbindung an C21 und die Folgereaktionen werden z. Z. weiterverfolgt.²²³

²¹⁹ Für den Einsatz von Bu_4NCN an Zuckerderivaten s. z. B.: a) Raadt, A. D.; Griengl, H.; Klempier, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3179; b) Hughes, A. B.; Stick, R. V.; Tilbrook, D. M. G. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1681

²²⁰ Vgl. dazu auch: Hosokawa, S.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 37

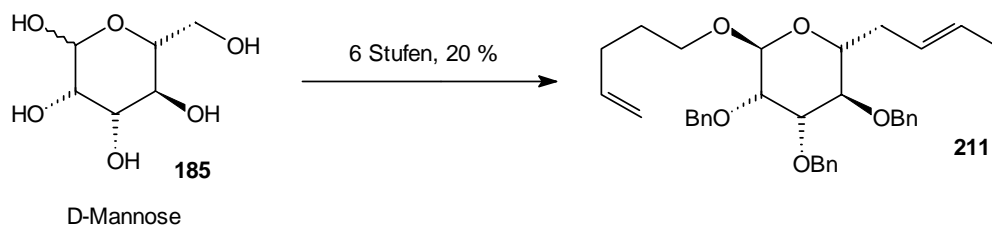
²²¹ Zur Darstellung des Reagenzes : Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Morley, A.; Muir, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 955

²²² Durch die klein gewählte Ansatzgröße und der Verwendung einer 0.5 M-KHMDS-Lsg. in Toluol lag ein Lösungsmittelgemisch von DME/Toluol = 2 : 1 vor, so dass keine optimalen Bedingungen zur *E*-selektiven Olefinierungsreaktion vorlagen (s. Ref. 174).

²²³ Seidel, M. Diplomarbeit in Vorbereitung, Universität Hannover, **2000**

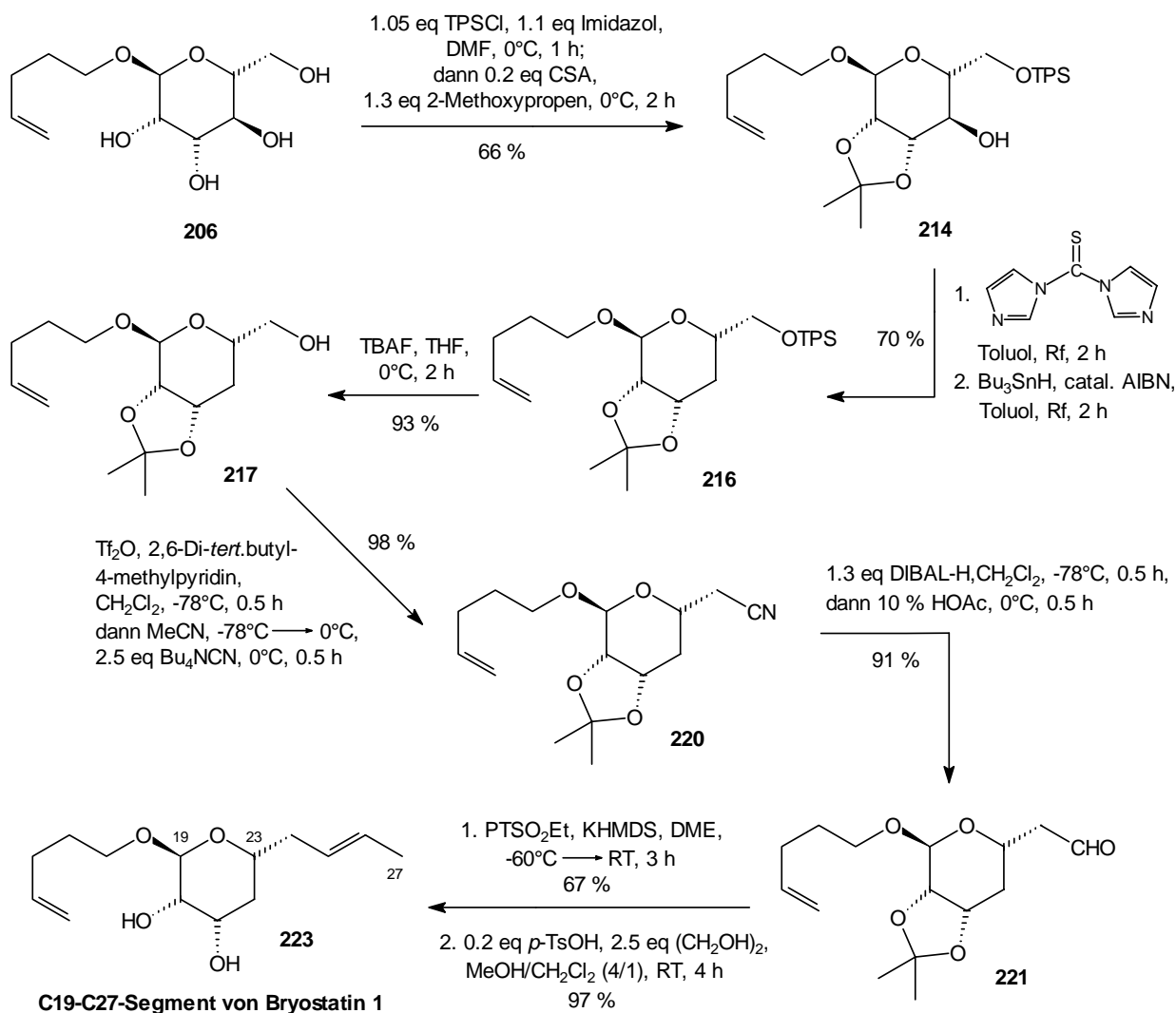
9.3. Zusammenfassung und Bewertung

Im ersten Teil dieses Abschnitts wurde ein C19-C27-Bryostatin 3-Precursor **211** ausgehend von Mannose in 6 Stufen dargestellt. Die durchgeführten Transformationen lieferten erste Informationen über eine mögliche Reaktionssequenz zur Darstellung eines C19-C27-Bryostatin 1-Segments (Schema 9.10).



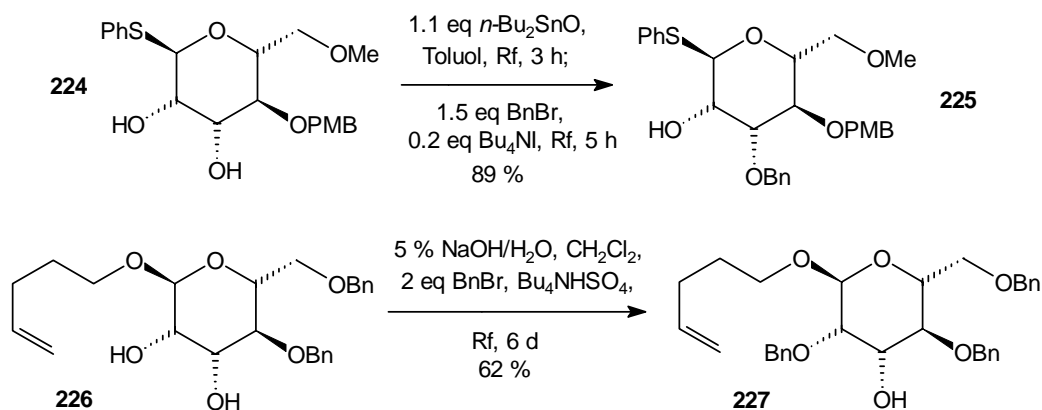
Schema 9.10

Die Übertragung auf den anvisierten Bryostatin 1-Baustein wurde durch eine „one-pot“-Schutzgruppenmanipulation zur Differenzierung von vier Hydroxygruppen eingeleitet (Schema 9.10). Der erhaltene Alkohol **214** wurde nach Barton desoxygeniert. Nach Freilegung des primären Alkohols erfolgte eine „Eintopf“-C₁-Homologisierung zum Nitril **220**.



Schema 9.11

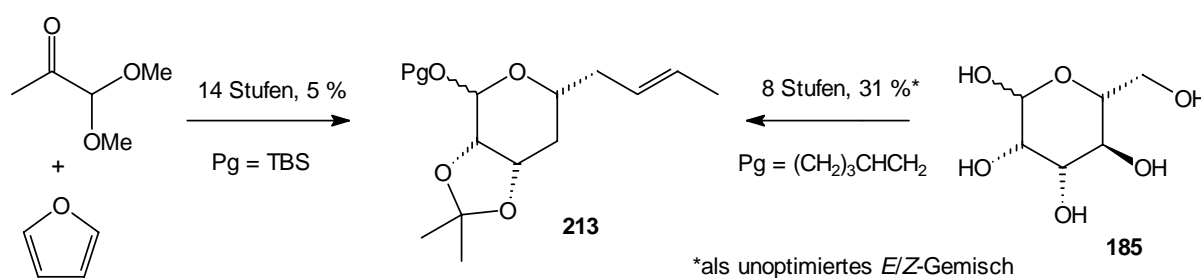
Die direkte Einführung der 1-Propenyleinheit gelang im Gegensatz zur Generierung des Bryostatin 3-Precursors nicht. Nach Reduktion zum Alkohol konnte die ausstehende C₂-Komponente über die Methoden nach Takai oder Julia/Kocienski erfolgreich eingebaut werden. Die sulfonvermittelte Olefinierung erwies sich dabei als sinnvolle Alternative. Die Acetonidspaltung komplettierte an dieser Stelle die C19-C27-Fragmentsynthese des Bryostatins 1. Weitergehende Untersuchungen sind gegenwärtig in Entwicklung.²²³ Dazu gehört in erster Linie die Chemodifferenzierung des C20/C21-Diols. Denkbar wäre eine direkte Monooxidation an C21. Ferner ist die Manno-C3-Hydroxygruppe (also die C21-OH-Funktion in **223**) in Schutzgruppenmanipulationen²²⁴ reaktiver als die C2-OH-Gruppe (z. B. **224** → **225**),²²⁵ doch sind auch inverse Verhältnisse bekannt (z. B. **226** → **227**).²²⁶



Schema 9.12

Die Vorteile der vorgeschlagenen Syntheseroute ausgehend von Mannose gegenüber einer racemischen Route über eine [4+3]-Cycloaddition²²⁷ gehen aus Schema 9.13 hervor:

- Kürzere Reaktionssequenz mit besserer Ausbeute (Faktor 6)
- Keine Trennung von Diastereomeren notwendig → besseres „up-scale“ möglich
- Wohlfeiles, nicht toxisches Startmaterial



Schema 9.13

²²⁴ Übersicht über zinnhaltige Intermediate: Grindley, T. B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, 53, 16

²²⁵ Nicolaou, K. C.; Rodriguez, R. M.; Fylaktakidou, K. C.; Suzuki, H.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3529

²²⁶ Jain, R. K.; Liu, X. G.; Oruganti, S. R.; Chandrasekaran, E. V.; Matta, K. L. *Carbohydr. Res.* **1995**, 271, 185

²²⁷ Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**

10. Neuartige Entschützungsverfahren von SEM-Ethern

Im Rahmen der Modellexperimente zur Kupplung des A- mit dem B-Segment der Bryostatine wurde in Kapitel 2.2 (Schema 2.6) die unerwartete Beobachtung gemacht, dass die neopentylische SEM-Schutzgruppe unter den sehr mild gewählten Reaktionsbedingungen ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 1 h, RT) in überraschend hoher Ausbeute abgespalten wurde. Obwohl es den Anschein hat, dass die geminale Dimethylgruppe einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsablauf hat, schien eine gezielte und systematische Untersuchung dieses Phänomens lohnenswert.

10.1. Literatur

Seit der Einführung der SEM-Schutzgruppe (β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl) für Alkohole durch Lipshutz²²⁸ 1980 wurde sie zahlreich in der organischen Synthese verwendet. Während ihre Einführung sehr glatt und einfach gelingt, zeichnet sie sich durch ihre hohe Stabilität gegenüber Reagenzien aus, welche andere Silylschutzgruppen angreifen.²²⁹

- keine Abspaltung unter den Bedingungen AcOH , H_2O , THF (3/1/1), 45°C , 7 h
- orthogonale Abspaltung anderer Silylschutzgruppen unter Standardbedingungen mit TBAF²³⁰

Die Abspaltung der SEM-Gruppe erfolgt in der Regel mit Fluorid unter forcierten Bedingungen.²³¹

- Der Einsatz von TBAF in THF gelingt nur bei einfachen Substraten (primäre, einige sekundäre Alkohole), erhöhten Temperaturen ($T > 45^\circ\text{C}$) und verlängerten Reaktionszeiten. Bei Verwendung von HMPA als Solvens tritt in den meisten Fällen die Entschützung bei RT ein. Die toxischen Eigenschaften von HMPA fordern dessen Substitution durch andere Solventien wie z. B. DMPU, wobei erhöhte Temperaturen ($T > 45^\circ\text{C}$) notwendig sind.
- Die Verwendung von anderen Fluorid-Quellen ist in Spezialfällen denkbar: conc. HF/MeCN ,²³² CsF/HMPA oder DMF (125°C)²³³, $\text{LiBF}_4/\text{MeCN}$ ($> 70^\circ\text{C}$)²³⁴

Alternativ dazu kann die Spaltung auch im stark Sauren bei Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ²³⁵ oder TFA²³⁶ vorgenommen werden.

Alle bis *dato* erwähnten Möglichkeiten zur Spaltung der SEM-Schutzgruppe sind durch drastische Bedingungen gekennzeichnet: Erhöhte Temperaturen mit langen Reaktionszeiten oder der Einsatz von toxischem HMPA sind essentiell für den Erfolg der Reaktion. Die Entschützung im stark sauren Medium bietet zwar eine Alternative, doch sie toleriert bei weitem nicht alle Funktionitäten, die in komplexen Synthesen involviert sind.

²²⁸ Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3343

²²⁹ Eine zu große Stabilität der SEM-Schutzgruppe kann zur vollständigen Umstellung einer Synthesesequenz führen: Zeng, Q.; Bailey, S.; Wang, T.-Z.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 137

²³⁰ Ireland, R. E.; Varnay, M. D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 635

²³¹ a) THF: Ref. 228; b) HMPA: Kan, T.; Hashimoto, M.; Yanagiya, M. Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5417; c) DMPU: Lipshutz, B. H.; Miller, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7149

²³² White, J. D.; Kawasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4991

²³³ a) HMPA: Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3279; b) DMF: Suzuki, K.; Matsumoto, T.; Tomooka, K.; Matsumoto, K.; Tsuchihashi, G.-I. *Chem. Lett.* **1987**, 113

²³⁴ a) Dittrich, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 789; b) Entschützung der verwandten β -Trimethylsilylethyl-Gruppe: Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J.; Morey, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4603; Lipshutz, B. H.; Harvey, D. F. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 267; Unter diesen Bedingungen werden auch Benzylidenacetale gespalten.

²³⁵ Entschützung der β -Trimethylsilylethyl-Gruppe dokumentiert: Burke, S. D.; Pacofsky, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 445; Jansson, K.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 753

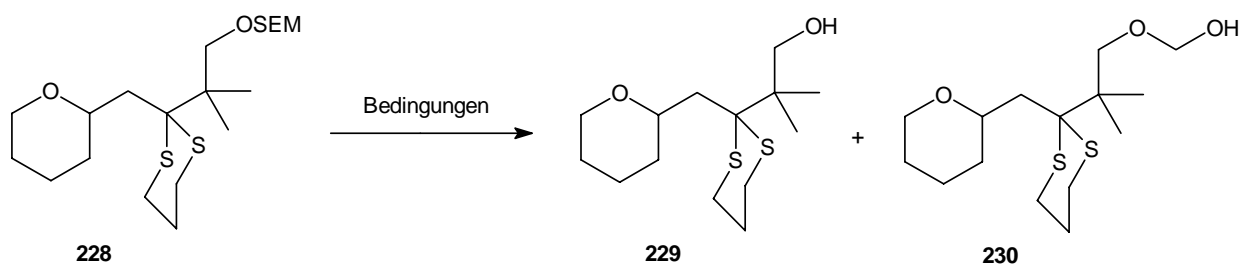
²³⁶ a) Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3112; b) Entschützung der verwandten β -Trimethylsilylethyl-Gruppe: Jansson, K.; Frejd, T.; Kihlberg, J.; Magnusson, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 361

Darüber hinaus bietet keine der o.g. Methoden die Möglichkeit, eine SEM-Gruppe orthogonal in Gegenwart anderer Silylschutzgruppen abzuspalten.²³⁷

10.2. Untersuchungen der neu entwickelten Reaktionsparameter

Um die in Schema 2.6 angewandten Reaktionsbedingungen im Sinne eines Kontrollexperiments zu untersuchen, wurde zunächst der SEM-Ether **228** ausgewählt, der strukturell zwar Ähnlichkeiten mit dem „Prototyp“ aufweist, doch eine signifikante Änderung aufweist (Schema 10.1): Die Substitution der Carbonylgruppe durch ein Thioketal schließt Chelateffekte, die durch die geminale Dimethylgruppe auftreten könnten aus.²³⁸ Bei erhöhten Mengen an Lewisäure und längerer Reaktionszeit wurde das Entschützungsprodukt **229** nur in geringer Ausbeute erhalten (Eintrag 1). Interessanterweise entstand das Halbacetal **230** nach 1 h zunächst als einziges Produkt und konnte nach Abbruch der Reaktion zu 9 % erhalten werden. Diese Befunde wiesen darauf hin, dass der genannte Chelateffekt einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat und untermauern schon an dieser Stelle die milden Reaktionsbedingungen, da das Halbacetal isoliert werden konnte.

An dieser Stelle lag es nahe, die gewählten äußerst milden Bedingungen durch Hilfsreagenzien bzw. -solventien synergetisch zu unterstützen, um gesteigerte Umsätze zu erhalten. Durch Zugabe von Fluoridionen entstand jedoch ein unlöslicher Niederschlag (MgF_2). Auch nach Zugabe von polaren Solventien konnte kein Umsatz beobachtet werden (Einträge 2 und 3).



Schema 10.1

#	Lewisäure	Lösungsmittel	Bedingungen	Ausbeute 229 + 230 [%]
1	5 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$	Et_2O	6 h, RT	28 + 9
2	2 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$ / 2 eq TBAF	THF/DMPU (1:1)	4Å MS, 2 h, RT	0
3	2 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$ / 2 eq CsF	DMF/MeOH (2:1)	4Å MS, 2 h, RT	0 (unlöslicher Niederschlag)
4	4 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$	Et_2O /MeOH (8 eq)	2 h, RT	0 (unlöslicher Niederschlag)
5	6 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$	Et_2O /MeNO ₂ (12 eq)	6 h, RT	82 + 0

Tabelle 10.1

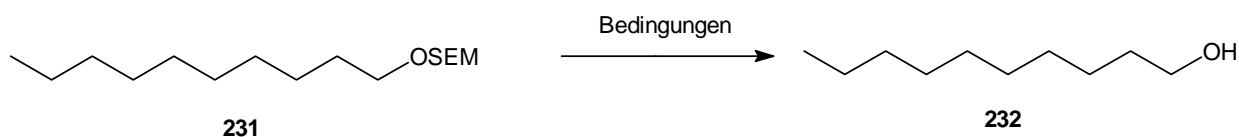
²³⁷ Als einziges Beispiel für die Entschützung einer SEM-Gruppe in Gegenwart einer TBS-Gruppe wurde die Verwendung von $I_2/h\nu$ beschrieben: Karim, S.; Parmee, E. R.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2269

²³⁸ Es wurde die Annahme gemacht, dass die Magnesium-Schwefel-Affinität im Vergleich zur Magnesium-Sauerstoff-Affinität vernachlässigt werden kann (s. a. Kapitel 10.6).

Auch der Einsatz von Methanol als Co-Solvens führte zu einem unlöslichen Niederschlag und deutete darauf hin, dass Reagenzien und Lösungsmittel mit „harten“ atomaren Gruppen wie Fluorid und Sauerstoff nicht mit Mg^{2+} als Lewisäure kompatibel sind.²³⁹ Hieraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass ein Solvens mit gebremster Elektronendichte am Sauerstoff (im Sinne eines schwachen Donors) möglicherweise einen besseren Effekt erzielen könnte.

Die Zugabe von zwei Äquivalenten Nitromethan (bzgl. der Menge an Lewisäure) zum Zwei-Phasen-System des gelösten SEM-Ethers in Et_2O und $MgBr_2 \cdot Et_2O$ führte zu keiner Niederschlagsbildung, sondern zu einem Ein-Phasen-System. Nach der vollständigen Abreaktion des Eduktes konnte der Alkohol **229** in 82 % erhalten werden (Eintrag 5). Nach anfänglicher Generierung des Halbacetals als Intermediat konnte dieses nach Abbruch der Reaktion nur in Spuren nachgewiesen werden.

Bevor diese Methode auf andere Systeme Anwendung fand, erfolgten noch zwei Kontrollexperimente hinsichtlich des chelatisierenden Co-Solvens (Schema 10.2). 1,2-Dimethoxyethan (DME) und TMEDA führten jedoch bei einem anderen, sehr einfachen Substrat nur zu Spuren des entschützten SEM-Ethers. Der Ausgang der Reaktion scheint demnach stark von der Chelatisierung des Co-Solvens abzuhängen.



Schema 10.2

Lewisäure	Lösungsmittel	Bedingungen	Ausbeute [%]
6 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$	Et_2O/DME (6 eq)	4 h, RT	< 5 (unlöslicher Niederschlag)
6 eq $MgBr_2 \cdot Et_2O$	$Et_2O/TMEDA$ (6 eq)	4 h, RT	< 5 (unlöslicher Niederschlag)

Tabelle 10.2

10.3. Anwendung auf einfache Systeme und Naturstoffsegmente

Die oben beschriebene Methode²⁴⁰ wurde zunächst auf einfache Beispiele angewendet (Tabelle 10.3).²⁴¹ In allen Fällen wurden exzellente Ausbeuten erreicht. Bei Abwesenheit von donorfähigen Heteroatomen im 1,3-Abstand sind 10 Äquivalente notwendig, um vollständigen Umsatz in angemessenen Reaktionszeiten zu erreichen (Einträge 1, 2).

²³⁹ Im Gegensatz dazu spielt die Verwendung von Methanol bei lewis-sauren Reagenzien wie $ZnBr_2$ eine wichtige Rolle (s. dazu auch Kapitel 5.1 und 10.1).

²⁴⁰ Zur Generierung des reaktiven Lewisäure-Komplexes stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: a) $MgBr_2 \cdot Et_2O$ kann nach der konventionellen Methode mit $Mg + BrCH_2CH_2Br$ in Et_2O dargestellt werden (s. a.: Goldsmith, D. J.; Kennedy, E.; Campbell, R. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3571). Nach Zugabe von $MeNO_2$ (2 eq) kann der geschützte Alkohol zur Reaktion gebracht werden. b) Zur einfacheren Handhabung kann auch kommerziell erhältliches wasserfreies $MgBr_2$ (Aldrich) zunächst mit Et_2O und nach Bildung der zwei Phasen mit $MeNO_2$ versetzt werden.

²⁴¹ Alle eingesetzten SEM-Ether wurden unter Standardbedingungen dargestellt, s. Ref. 228, 230. Für sterisch gehinderte Alkohole wurde Bu_4NI zugesetzt (catal. oder 1.1 eq): Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 15

Geschützte Hydroxyfunktionen in einem 1,3-Abstand begünstigen den Reaktionsablauf, so dass weniger Äquivalente Lewissäure ausreichend sind (Einträge 3, 4). Diese Tatsache führt soweit, dass der Thorpe-Ingold-Effekt nur noch eine untergeordnete Rolle spielt.

Ein Kontrollexperiment in diesem Zusammenhang hat gezeigt, dass bei Abwesenheit des Co-Solvens im Zwei-Phasen-System bei gleichen Reaktionszeiten eine respektable Ausbeute erzielt werden kann (Eintrag 5). Intramolekulare, donorfähige Heteroatome beeinflussen demnach die Kinetik der Entschätzung.

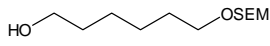
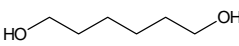

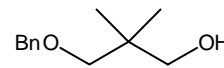
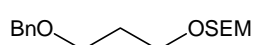
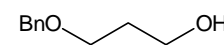
#	SEM-Ether	Produkt	Bedingungen (T = RT)	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	$C_{10}H_{21}OSEM$ 231	$C_{10}H_{21}OH$ 232	10 eq $MgBr_2/Et_2O/MeNO_2$	5	99
2	 233	 234	10 eq $MgBr_2/Et_2O/MeNO_2$	5	95
3	 235	 236	6 eq $MgBr_2/Et_2O/MeNO_2$	5	99
4	 237	 238	6 eq $MgBr_2/Et_2O/MeNO_2$	5	95
5			6 eq $MgBr_2/Et_2O$	5	74

Tabelle 10.3

Interessante Umsetzungen an Naturstoffsegmenten sind in Tabelle 10.4 gezeigt. Danach werden auch sterisch anspruchsvollere, sekundäre SEM-Ether in sehr guten Ausbeuten entschützt (Einträge 1, 6).²⁴² Desweiteren sind auch Methoxyacetale gegenüber den gewählten Bedingungen inert, so dass eine Anwendung dieser Methode in der Zuckerchemie interessant erscheint. Freie Hydroxygruppen im 1,3-Abstand erfordern im Gegensatz zu ihren geschützten Analoga (Tabelle 10.3) größere Mengen an Lewissäure und längere Reaktionszeiten (Einträge 3 bis 5).

An diesem gewählten Beispiel wurde erstmals versucht, eine Entschätzung in reinem $MeNO_2$ durchzuführen, was jedoch erst nach Zugabe von zwei Äquivalenten Et_2O (bzgl. $MgBr_2$) mit mäßigen Ausbeuten gelang.²⁴³ Demnach ist festzustellen, dass optimale Entschätzungsbedingungen dann vorliegen, wenn beide Solventien in dem oben beschriebenen Verhältnis vorliegen. An dieser Stelle kam zum Vergleich erstmals eine stärkere Lewissäure zum Einsatz, was im vorliegenden Fall eine leicht erhöhte Ausbeute zur Folge hatte (Eintrag 5).

²⁴² Die Ausgangsverbindung des bicyclischen SEM-Ethers wurde freundlicherweise von S. Proemmel, Universität Hannover zur Verfügung gestellt.

²⁴³ Wasserfreies $MgBr_2$ ist in reinem Nitromethan unlöslich, was die Zugabe von Et_2O implizierte.

Die Umsetzung des entsprechenden Di-SEM-Ethers verlief ebenso glatt, was die Anwendungsbreite der entwickelten Methode noch weiter erhöht.

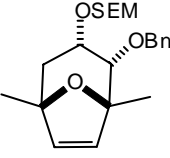
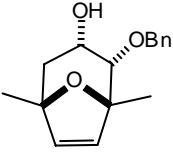
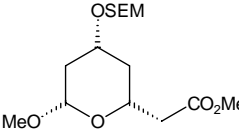
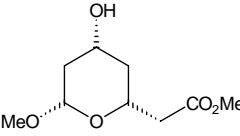
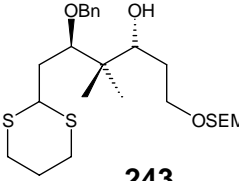
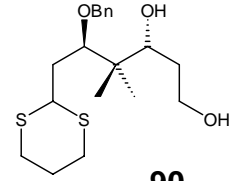
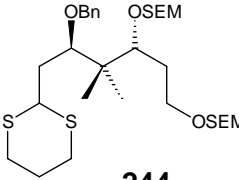
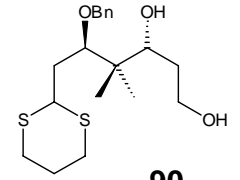
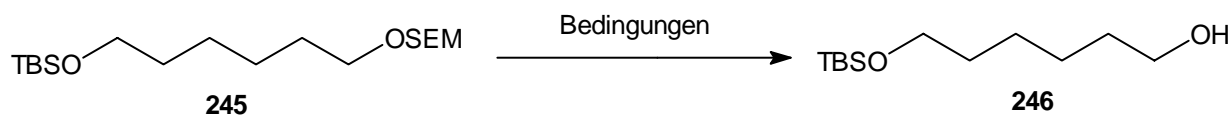
#	SEM-Ether	Produkt	Bedingungen (T = RT)	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1			8 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	4	92
	239	240			
2			8 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	3	94
	241	242			
3			40 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	24	90
4			40 eq MgBr ₂ /MeNO ₂ /85 eq Et ₂ O	24	64
5			40 eq ZnBr ₂ /CH ₂ Cl ₂ /MeOH	24	99
	243	90			
6			30 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	24	90
	244	90			

Tabelle 10.4

10.4. Systeme mit empfindlichen Schutzgruppen

Die Anwendbarkeit einer Methode zeichnet sich stets durch ihre Toleranz gegenüber empfindlichen Substraten aus. Im Zusammenhang mit synthetischen Problemen sind demnach neben den funktionellen Gruppen insbesondere labile Schutzgruppen zu nennen. Exemplarisch wurden an dieser Stelle Silylschutzgruppen und Acetonide untersucht, da sie immer wiederkehrende Gruppen in der Organischen Synthese darstellen.

Die TBS-Gruppe stellt einen der wichtigsten Vertreter zum Schutz der Hydroxyfunktion dar und wurde als erstes untersucht. Am einfach zugänglichen Substrat **245** wurden die oben erarbeiteten Standardbedingungen angewendet (Schema 10.3 und Tabelle). Es stellte sich heraus, dass eine gerichtete, kinetisch gesteuerte Spaltung der SEM-Gruppe möglich war. Als Nebenprodukt entstand mit fortlaufender Zeit stets das entsprechende Diol. Hiermit war es zum ersten Mal gelungen, die SEM-Gruppe orthogonal zur einer TBS-Gruppe abzuspalten. Es sei angemerkt, dass eine sekundäre TBS-Schutzgruppe erheblich stabiler als eine primäre gegenüber lewissauren Bedingungen ist, so dass entsprechende Untersuchungen überflüssig erschienen.

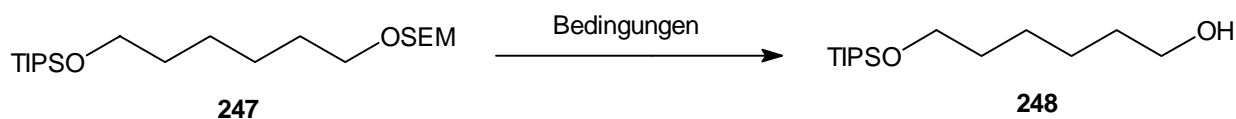


Schema 10.3

Bedingungen (T = RT)	Zeit [h]	Ausbeute [%]
6 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	16	40
10 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	10	74
14 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	5	87 ²⁴⁴

Tabelle 10.5

Als weitere Silylschutzgruppe wurde die stabilere TIPS-Gruppe untersucht (Schema 10.4 und Tabelle). Wie zu erwarten war, lieferte die Reaktion eine höhere Ausbeute. Ein Kontrollversuch mit der stärkeren Lewisäure ZnBr₂ lieferte das gewünschte Produkt nur in mäßigen Ausbeuten. Auf die Untersuchung des entsprechenden TPS-Ethers wurde wegen der noch höheren Stabilität verzichtet.



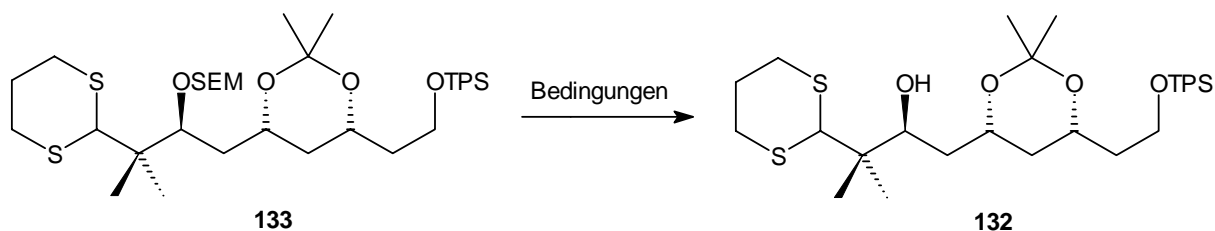
Schema 10.4

Bedingungen (T = RT)	Zeit [h]	Ausbeute [%]
14 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	5	96
14 eq ZnBr ₂ /CH ₂ Cl ₂ /MeOH	5	53

Tabelle 10.6

Schema 10.5 beschreibt die Untersuchung der Entschützung mit einer zusätzlichen Acetonid-Schutzgruppe im Substratmolekül. Ähnlich wie bei der TBS-Gruppe muss die gerichtete SEM-Entschützung unter kinetischen Bedingungen durchgeführt werden. Das entsprechende Triol konnte in allen Fällen als Nebenprodukt isoliert werden. Wie zu erwarten war, erwies sich die TPS-Gruppe als vollständig inert. Es ist anzumerken, dass *syn*-Acetonide durch ihre Sesselkonformation stabiler sind als *anti*-Acetonide (Twist-Form), so dass eine Übertragung nicht ohne weiteres möglich ist.

²⁴⁴ Die Reaktion mit 14 eq ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeOH lieferte nach 10 h den TBS-entschützten Alkohol in 72 %.



Schema 10.5

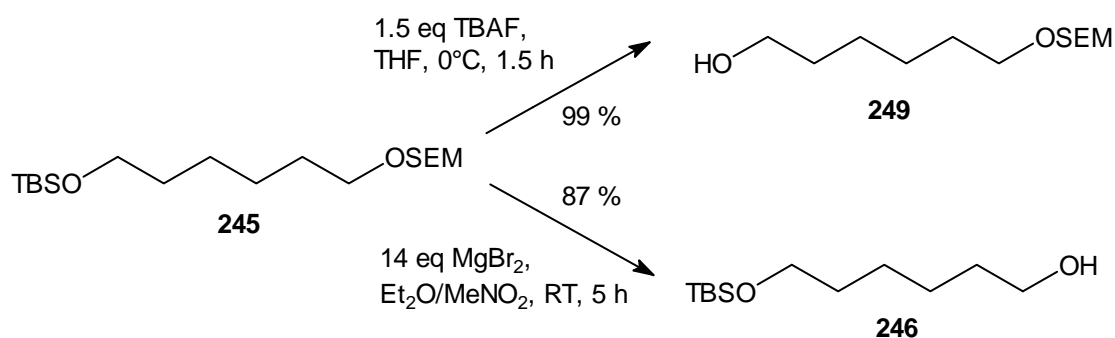
Bedingungen (T = RT)	Zeit [h]	Ausbeute [%]
6 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	3	60
12 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	6	52 ²⁴⁵
14 eq MgBr ₂ /Et ₂ O/MeNO ₂	1	81

Tabelle 10.7

10.5. Vergleiche mit konventionellen Entschützungsverfahren

Neu entwickelte Methoden müssen generell mit etablierten Methoden im Hinblick auf ihre Anwendungsbreite verglichen werden. Hieraus ergibt sich direkt die Frage, ob im Zuge der Innovation eine Bereicherung der traditionellen Verfahren einher geht. Im vorliegenden Fall muss somit ein direkter Vergleich mit der Fluorid induzierten Entschützung durchgeführt werden.

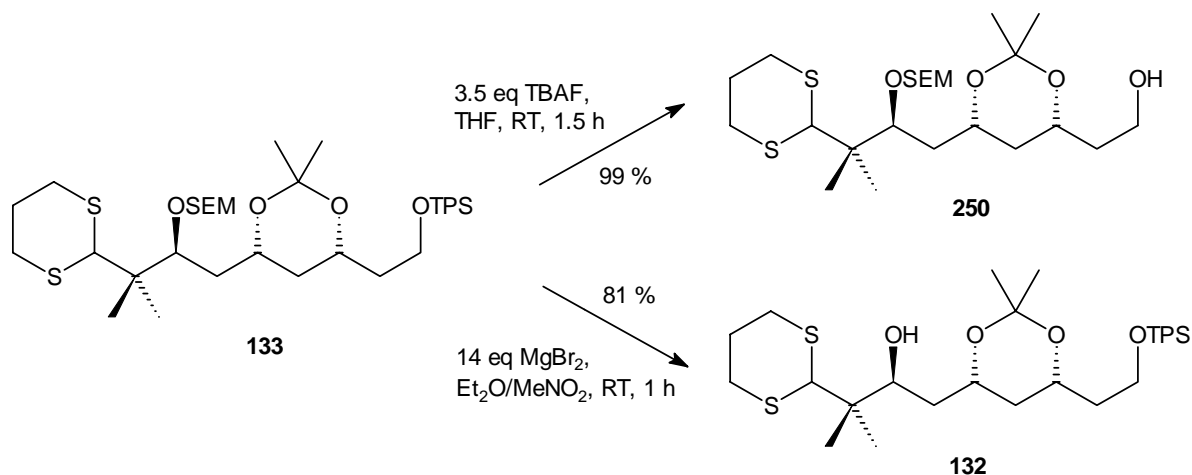
Wurde der disilylierte Alkohol **245** unter Standardbedingungen mit TBAF behandelt, erfolgte wie erwartet die Entschützung der TBS-Gruppe in quantitativer Ausbeute. Die MgBr₂-vermittelte Entschützung gelang im Gegenzug derart, dass selektiv die SEM-Gruppe abgespalten wurde. Zwar waren die Ausbeuten etwas geringer, doch im Hinblick auf die bis *dato* nicht dokumentierte Orthogonalität bemerkenswert.



Schema 10.6

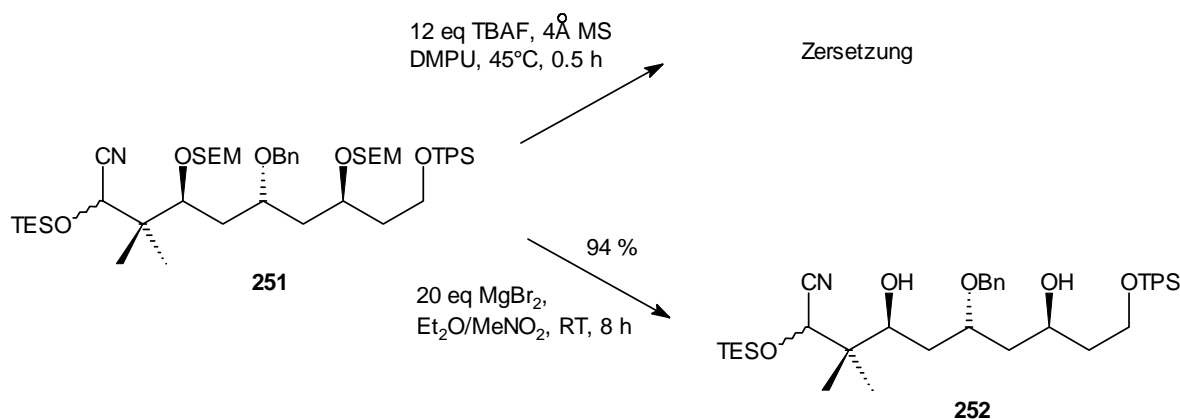
Die konkrete Anwendung auf ein komplexeres System wird in Schema 10.7 verdeutlicht. Das 3-*epi*-C1-C9-Segment der Bryostatine **133** wurde erfolgreich und in guten Ausbeuten umgesetzt und der Alkohol **132** erhalten. Unter klassischen Bedingungen erfolgte die Entschützung der TPS-Gruppe.

²⁴⁵ Die Reaktion mit 12 eq ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeOH lieferte nach 6 h ein komplexes Produktgemisch.



Schema 10.7

Die Überlegenheit der hier beschriebenen Methode zeigt sich am Cyanhydrin **251**, welches ein kupplungsfähiges C1-C9-Segment der Bryostatine darstellt.²⁴⁶ Während unter den Standardbedingungen zur SEM-Entschützung^{231c} eine komplette Zersetzung der Eduktes beobachtet wurde, erfolgte die Entschützung *beider* SEM-Gruppen unter den gewählten milden Bedingungen in exzellenten Ausbeuten. Bemerkenswert ist außerdem, dass auch das empfindliche TES-Cyanhydrin nicht angegriffen wurde.



Schema 10.8

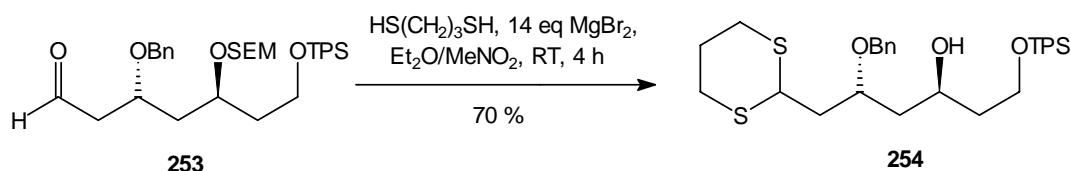
10.6. Potentiale und Grenzen

„One-pot“-Reaktionen besitzen in der präparativen Organischen Chemie einen hohen Anspruch, da sorgfältig erarbeitete Bedingungen gewährleistet sein müssen. Doch sie besitzen den großen Vorteil, dass die Gesamtstufenzahl einer Synthese und somit auch der dazugehörige Zeitaufwand gesenkt wird.

Exemplarisch dazu wurde schon die Dithioketalisierung-SEM-Entschützung am „Prototypen“ (Kapitel 2.2) demonstriert.²⁴⁷ Ein weiteres, durchaus interessanteres Beispiel zeigt Schema 10.9, welches in der Polyketid-Chemie neuartige Optionen eröffnet.

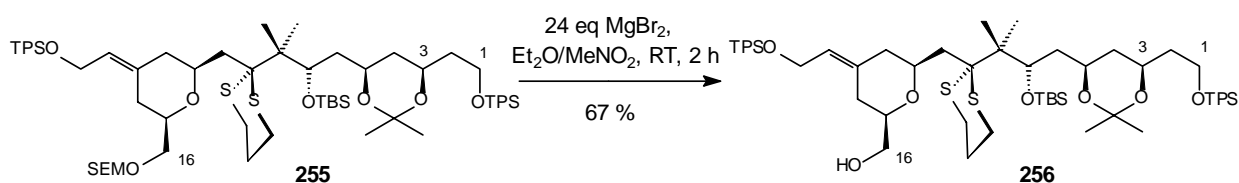
²⁴⁶ **251** und **253** wurden freundlicherweise von O. Gaertzen zur Verfügung gestellt. Die Darstellung ist beschrieben in: Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**

²⁴⁷ Darüber hinaus sind weitere „multi-step-reactions“, auf die hier nicht eingegangen wird, denkbar: Magnesium-vermittelte Mukaiyama-Aldol-Reaktionen, Lactonisierungen, etc.



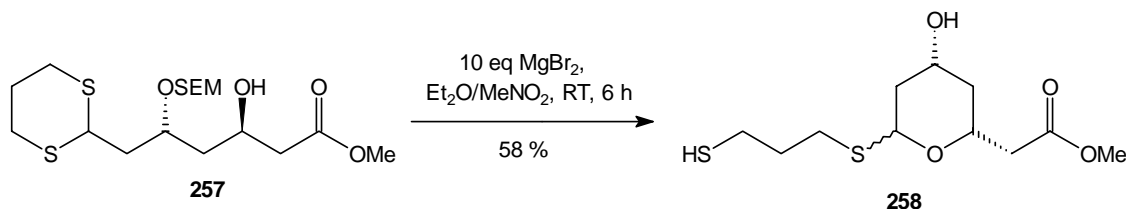
Schema 10.9

Schema 10.10 zeigt eine direkte Anwendung in der Synthese eines 3-*epi*-C1-C16-Fragments der Bryostatine. Es verdeutlicht die Orthogonalität, Toleranz gegenüber empfindlichen Gruppen und Konvergenz im Hinblick auf eine Totalsynthese auf einmal: Es verbleiben drei Silylschutzgruppen, das Acetonid wird toleriert und die entstandene Hydroxyfunktion kann selektiv für eine Kupplung mit einem C17-C27-Segment vorbereitet werden.²⁴⁸



Schema 10.10

Unter den zahlreich untersuchten SEM-Ethern erwies sich die Verbindung **257** als die einzige, bei der eine unerwünschte Nebenreaktion auftrat (Schema 10.11). Zwar wurde die Schutzgruppe klar abgespalten, doch die konfiguratив bedingte Anordnung der Substituenten erlaubte dem Magnesiumkation die Aktivierung einer C-S-Bindung, so dass der intramolekulare Angriff der freien Hydroxyfunktion einen stabilen THP-Ring generierte.



Schema 10.11

10.7. Zusammenfassung und Bewertung

Die hier neu entwickelte Methode ($\text{MgBr}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{MeNO}_2$) besitzt folgende Vorteile:

- kurze Reaktionszeiten (1-6 h, Ausnahme s. Tabelle 10.4) bei niedrigen Temperaturen (RT)
- hohe Ausbeuten
- keine Verwendung von hochtoxischen Solventien
- große Toleranz gegenüber Funktionalitäten und Schutzgruppen (Alkohole, Ester, Dithiane, Benzylgruppen, Methoxyacetale, Acetonide, geschützte Cyanhydrine)
- lewissaure „one-pot“-Reaktionen sind möglich
- vollständige Orthogonalität gegenüber gängigen Silylschutzgruppen (TBS, TIPS, TPS)

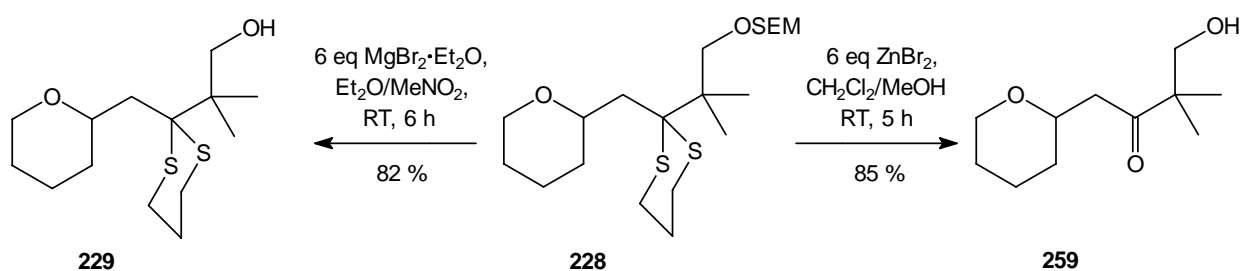
Insbesondere der letzte Punkt eröffnet neue Perspektiven und stellt eine enorme Bereicherung für die komplexe organische Synthese dar.

²⁴⁸ Die hohe Empfindlichkeit der Verbindungen **255** und **256** bedingt die moderate Ausbeute (Zersetzung in CHCl_3).

11. Neuartige, chelatkontrollierte Entschützungen von Dithianen

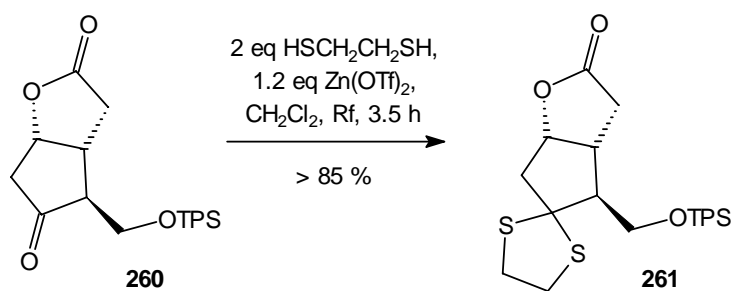
11.1. Prototyp und Literatur

Im Zuge der anfänglichen Studien zur Entwicklung der Reaktionsparameter der SEM-Entschützungen (Kapitel 10.2), wurde neben der äußerst milden Lewisäure $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ die stärkere Lewisäure ZnBr_2 eingesetzt. Der in Schema 10.1 untersuchte SEM-Ether **228** konnte dabei mit $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in den gewünschten Alkohol **229** überführt werden. Bei Einsatz von ZnBr_2 wurde hingegen das Hydroxyketon **259** nach wässriger saurer Aufarbeitung in sehr guter Ausbeute isoliert (Schema 11.1).



Schema 11.1

Diese äußerst ungewöhnliche Thioketalspaltung mit der verwendeten Lewisäure ZnBr_2 war bis *dato* nicht bekannt. Zwar besitzt das Zink-Kation eine gewisse Affinität zu einem kovalent gebundenem Schwefelatom, doch die sehr stabile Dithiangruppe bleibt in der Regel unter Einsatz dieser Lewisäure unberührt. Um so verblüffender erscheint das erhaltene Resultat unter der Kenntnis, dass Thioketalisierungen unter Einsatz von Zinksalzen eingeleitet werden können. So konnte das säureempfindliche Keton **260** unter Einsatz von Zinktriflat in das Dithiolan **261** überführt werden (Schema 11.2).²⁴⁹



Schema 11.2

Ferner ist auch der Einsatz von ZnI_2 zur Thioketalisierung bekannt.²⁵⁰ Vor diesem Hintergrund scheint die oben beschriebene Thioketalspaltung eine formale Rückreaktion der unter diesen Bedingungen gängigen Schützungsreaktion darzustellen. Thioketalspaltungen werden in der Regel mit Quecksilbersalzen, NBS oder $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ und anderen Reagenzien durchgeführt.²⁵¹

²⁴⁹ Corey, E. J.; Shimoji, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 169

²⁵⁰ Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G.; Nesbitt, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5009

²⁵¹ a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 1. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1994**.

Es schien an dieser Stelle plausibel, dass die vorherrschenden Verhältnisse beim Dithian **228** für den speziellen Reaktionsverlauf verantwortlich waren. Es war anzunehmen, dass die geminale Dimethylgruppe die Sechsring-Chelatisierung eines möglichen Zink-Komplexes, wie es aus Abbildung 11.1 hervorgeht, zusätzlich forciert. Die beiden Sauerstoffatome könnten trotz nicht optimal erscheinender Chelatisierungstendenz zum Zink (Vierring-Chelat) einen merklichen Beitrag für den Ausgang der Reaktion ausüben.

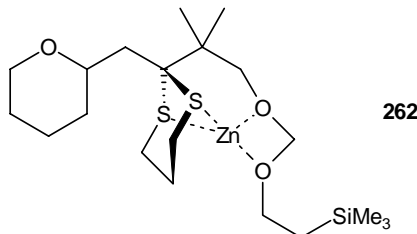
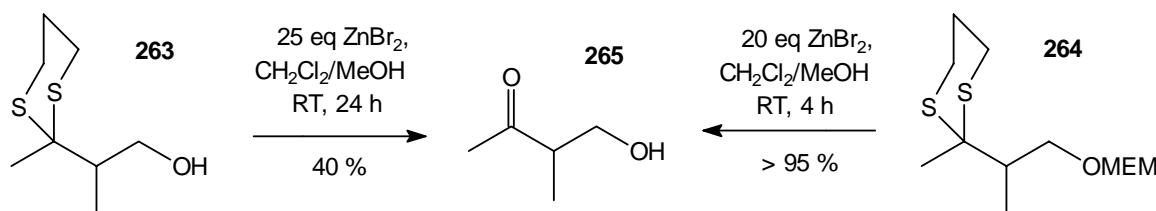


Abbildung 11.1

Somit lag es nahe, eine genauere Betrachtung dieser Verhältnisse einzuleiten.

11.2. Einfache Systeme

Die oben postulierte Annahme, dass eine Chelatbildung durch Sauerstoffatome in günstigem Abstand zur Thioketaleinheit gefördert wird, wurde im Folgenden untersucht. Hierzu wurde die in Kapitel 6.2 gemachte Erfahrung, dass die MEM-Gruppe (2-Methoxyethoxymethyl-) einen positiven chelatisierenden Effekt ausübte (Schema 6.5), an dieser Stelle eingebracht. Die beiden Dithiane **263**²⁵² und **264**²⁵³ wurden aus diesem Zweck den Dethioketalisierungs-Bedingungen²⁵⁴ (ZnBr_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) unterzogen, wobei in beiden Fällen das ungeschützte Aldol **265** isoliert wurde (Schema 11.3).



Schema 11.3

Während die Hydroxygruppe in **263** zu einer Chelatisierung mit nur einem Sauerstoff beitragen kann, liefert die MEM-Gruppe drei chelatisierungsfähige Sauerstoffatome. Die erhaltenen Ausbeuten mit nur 40 % bei **263** und > 95 % bei **264** scheinen daher plausibel.²⁵⁵ Die Entschützung der MEM-Gruppe beim Substrat **264** unter diesen Reaktionsbedingungen ist literaturbekannt²⁵⁶ und ist für das vorliegende Beispiel beabsichtigt gewesen.

²⁵² Darstellbar aus dem korrespondierenden Hydroxyketon 1-Hydroxy-2-methyl-3-butanon (2 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 72 %).

²⁵³ Bedingungen: **263** + 6 eq $\text{MEMEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$, MeCN, 65°C , 6 h, 65 % (nicht optimiert).

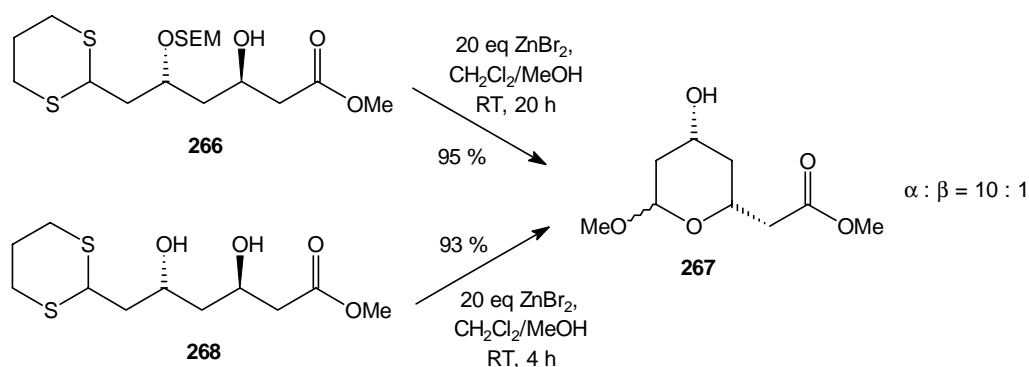
²⁵⁴ Als optimales Lösungsmittelgemisch erwies sich $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ in einem Verhältnis von 10:1, wobei mindestens die doppelte Äquivalentmenge MeOH zur eingesetzten Menge an ZnBr_2 zu dessen Auflösung notwendig war.

²⁵⁵ Die Ausbeuten wurden nach Abbruch mit NaHCO_3 mittels GC-Analytik bestimmt. Die Isolierung von **265** bei den durchgeführten kleinen Ansatzgrößen schien wegen des niedrigen Siedepunktes und der zum Teil einsetzenden Rückreaktion bei der wässrigen Aufarbeitung schwierig.

²⁵⁶ Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 809; b) Guindon, Y.; Morton, H. E.; Yoakim, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3969

11.3. Anwendungsbeispiele und Grenzen

Die bisher untersuchten Thioketale lieferten einen Anlass für interessantere Substratuntersuchungen, die eine synthetische Anwendung eröffnen. Im Zuge der in Kapitel 4.7 behandelten Polyketide konnte das Thioacetal **266** aus dem Methoxyacetal **106** dargestellt werden.²⁵⁷ Die Umsetzung von **266** unter den Entschützungsbedingungen lieferten ein interessantes Ergebnis (Schema 11.4). Die chelatkontrollierte, doppelte Entschützung der Dithian- und der SEM-Gruppe erfolgte wie erwartet und die freie Alkoholfunktion „erkannte“ das intermediär gebildete Sulfoniumkation, so dass eine Cyclisierung zum THP-Ring erfolgen konnte. Die anschließende Abspaltung der Propandithioleinheit erzeugte ein Oxoniumion, welches sofort durch Methanol als Colsolvens abgefangen wurde. Diese Vierstufenprozedur generierte das Methoxyacetal in sehr guter Ausbeute. Dieses interessante „one-pot“-Protokoll konnte im Anschluss erfolgreich auf das Diol **268** übertragen werden.



Schema 11.4

Dieses war insofern überraschend, als dass eine zu erwartende Komplexierung des Zinks von den freien Hydroxygruppen zu keiner Verminderung der Chelatbindung des Zinks mit der Thioacetalenheit führte. So lieferten der homologe Dihydroxyester **115**, das Acetonid **68** sowie die beiden Triole **91** und **111** unter denselben Bedingungen keine Umsätze (Abbildung 11.2). Das Diol **68** generierte lediglich das korrespondierende Acetonid-entschützte Tetrol (99 % Ausbeute) und in den übrigen Fällen konnte das Edukt reisoliert werden.

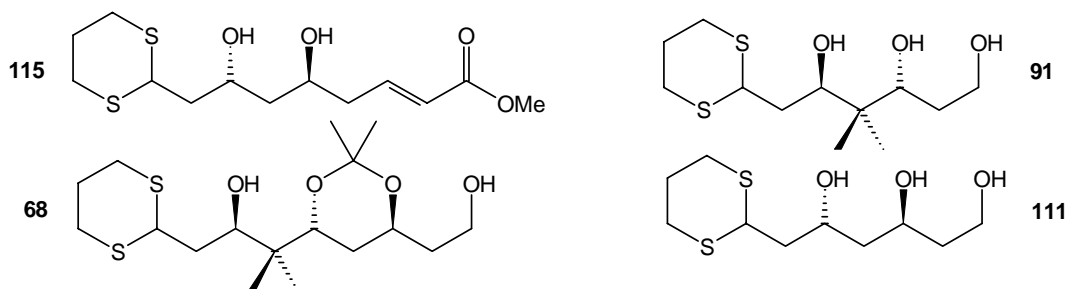
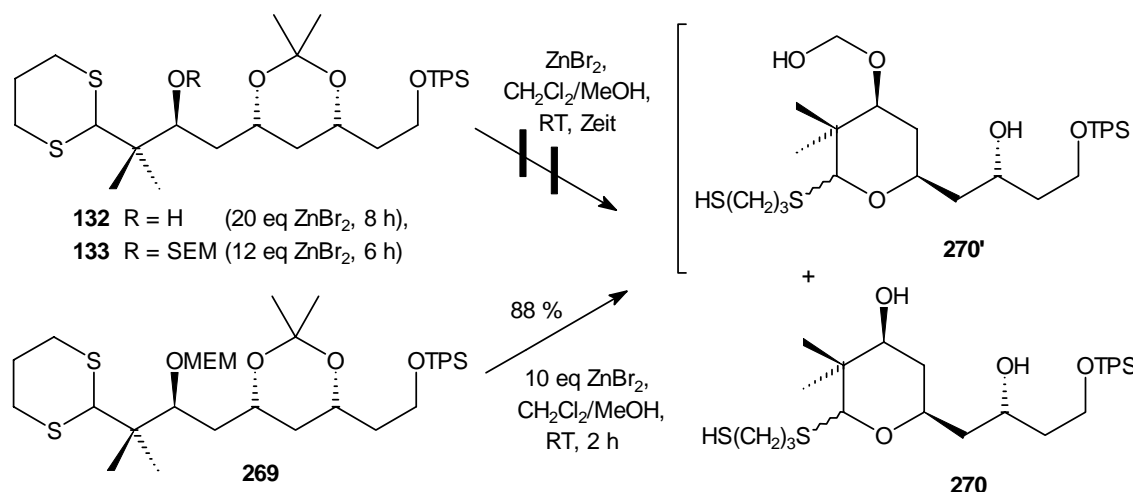


Abbildung 11.2

Es ist demnach anzunehmen, dass die Sonderstellung des Diols **268** durch die stereochemischen Eigenschaften und einer möglichen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung des β -Hydroxyesters bedingt ist.

²⁵⁷ Nach einer Umschützung der Verbindung **106** (SEM gegen PMB) wurde das erhaltene Methoxyacetal einer Transthioacetalisierung unterzogen (1 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, CH_2Cl_2 , $-20^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 0.5 h), wobei die Produkte **266** (11 %), **267** (37 %) und **268** (24 %) erhalten wurden.

Die Überlegenheit der MEM-Gruppe zur Chelatisierung des Zink-Kations gegenüber der SEM- und Hydroxygruppe geht aus Schema 11.5 hervor. Während **132** (R = H) lediglich das korrespondierende Acetonid-entschützte Triol (94 % Ausbeute) und **133** (R = SEM) ein Gemisch aus Diol und Triol ergab, gelang am Substrat **269** eine partielle Dithianspaltung: Während die Generierung der THP-Einheit zum *O,S*-Acetal gelang, konnte die nachfolgende Abspaltung von Propandithiol nicht erfolgen, da vermutlich der Raumbedarf der geminalen Dimethylgruppe eine weitere Chelatisierung extrem erschwerte. Stattdessen bildete sich das *O,S*-Acetal **270** und das Halbacetal **270'**, welches nach Isolierung langsam zu **270** weiterreagierte.



Schema 11.5

11.4. Zusammenfassung und Bewertung

Die schrittweise Untersuchung der chelatgesteuerten Dithianspaltung mit ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeOH führte zu folgenden Beobachtungen und Regeln:

- Chelatfähige Gruppen (OSEM, OMEM) im 1,3-Abstand zur Dithianeinheit führen zu Entschützungsprodukten.
- Thioketale reagieren dabei zu 3-Hydroxyketonen.
- Thioacetale mit Hydroxygruppen in 1,5-Position liefern (in der Regel) Methoxyacetale vom THP-Typ.
- Die Chelatisierungspotential hängt von der Anzahl n der Sauerstoffatome ab. Es gilt demnach:



- Unmaskierte Dirole und Polyole im Molekül beeinträchtigen die Dithianspaltung und liefern in der Regel nicht die gewünschten Entschützungsprodukte (Ausnahmen sind denkbar, s. **268**).

Unter Berücksichtigung der Verwendung von nicht toxischen (wie z. B. Hg²⁺) und nicht oxidierenden (z. B. NBS) Reagenzien, scheint diese Methode zwar keine universelle, aber eine ergänzende Rolle vor allem in der Polyketidchemie einzunehmen. Die vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen (RT) eröffnen unter der Berücksichtigung der „one-pot“-Reaktionen weitere Möglichkeiten.

12. Pharmakologischer Teil

Die vorliegende, primär synthetisch ausgerichtete Arbeit lieferte einige interessante Bausteine für die Suche nach pharmakologisch wirksamen Leitstrukturen. Die intensiven Untersuchungen zur Totalsynthese des Bryostatins brachten eine Vielzahl von Segmenten hervor, die zum Teil komplexe Strukturen aufweisen. Die dabei notwendigen verwendeten Schutzgruppen (insbesondere Silylschutzgruppen) erfüllen jedoch nicht die pharmakologischen Voraussetzungen für ein Screening.

Ferner lieferten die im Kapitel 4 untersuchten δ -Valerolactone, Polyketide und C-Glycoside potentielle Bausteine aus 10 verschiedenen, biologisch aktiven Naturstoffen für pharmakologische Untersuchungen. Dabei wurden fünf Fragmente (des Pederins, Macrolactins, Hennoxazols, Phorboxazols, Leucascandrolids), zwei mögliche Segmente (des Disorazols, Oscillariolids), ein *ent*-Segment (des Aurisids), sowie zwei Analogsegmente (des Epothilons, Compactins) dargestellt. Diese Fragmente und einige ihrer Vorläufer stellen mit der Substruktur der biologisch aktiven Naturstoffe interessante Kandidaten für pharmakologische Tests dar. Ihre Auswahl erfolgte nach potentiellen pharmakophoren Gruppen, wie Alkohol- und Estergruppen. Die Gliederung nach strukturellen Verbindungsklassen erscheint sinnvoll:

Die δ -Valerolactone **58**, **109**, **102** und **105** (Abbildung 12.1) leiten sich aus folgenden Naturstoffen ab: Compactin (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Substrat **58**), Hennoxazol (antivirale Eigenschaften, Substrat **109**) und Aurisid (cytotoxische Eigenschaften, Substrate **102** und **105**). Ihre strukturellen Ähnlichkeiten liegen in der angewendeten Methodologie begründet und stellen somit einen kombinatorischen Ansatz dar. Die Variation der stereochemischen Information sowie der Einbau der geminalen Dimethylgruppe ist dabei in Bezug auf das Compactin eine interessante Modifikation, bei dem die Valerolactoneinheit die entscheidende pharmakophore Gruppe darstellt (s. Kapitel 4.2).

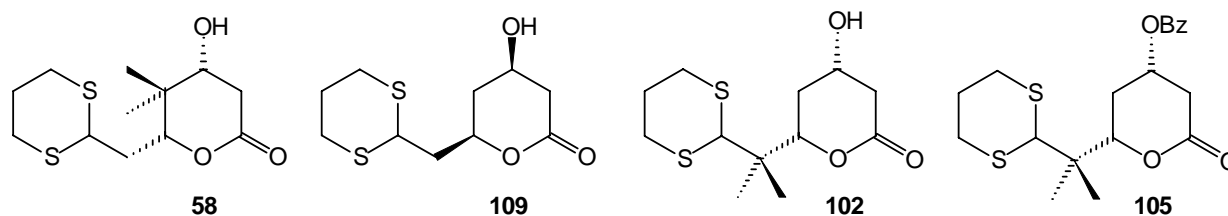


Abbildung 12.1

Die offenkettigen Polyketide **111**, **115**, **91**, **90**, **99**, **96**, und **56** (Abbildung 12.2) leiten sich aus folgenden Naturstoffen ab: Macrolactin (RNA-Replikationsinhibitor, Substrat **111**), Oscillariolid (cytotoxische Eigenschaften, Substrate **90** und **91**), Disorazol (cytotoxische Eigenschaften, Substrat **96**), und Epothilon (Antitumoraktivität, Substrat **56**). Die strukturell eng verwandten Polyketide **99** und **115** entstammen den Segmentsynthesen des Pederins des Leucascandrolids und wurden in diese Reihe mit aufgenommen. Bei den hier aufgeführten Naturstoffen sind mit Ausnahme des Epothilons keine oder nur geringe Kenntnisse über die pharmakophoren Gruppen bekannt, so dass ein Screening interessante Informationen liefern könnte.

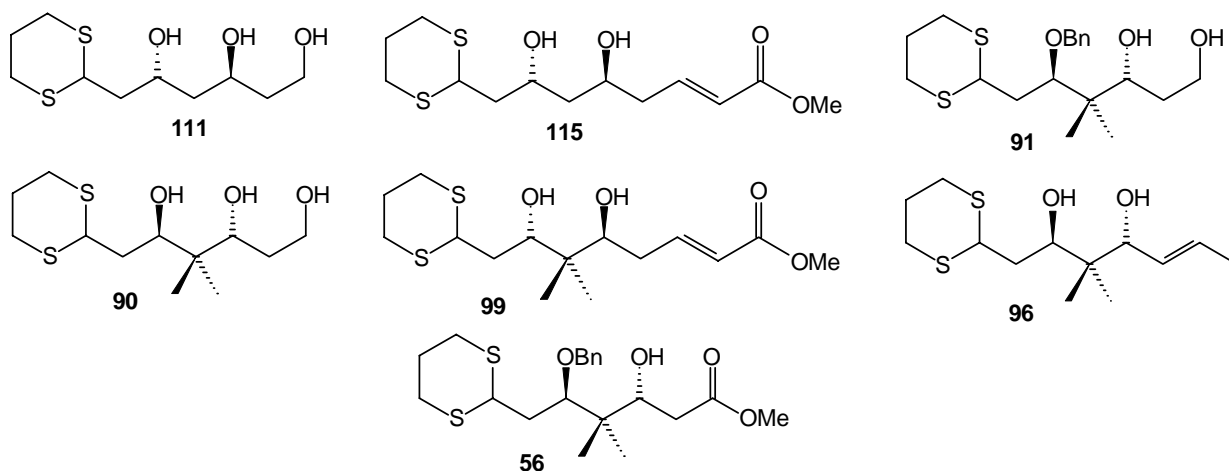


Abbildung 12.2

Die C-Glycoside **100**, **116**, **117** und **118** (Abbildung 12.3) sind Bausteine aus folgenden Naturstoffen: Pederin (Insektizid und Protein-Synthese-Inhibitor, Substrat **100**), Leucascandrolid (antifungale und cytotoxische Eigenschaften, Substrate **116** und **118**), Phorboxazol (antitumorwirksam, Substrat **117**).

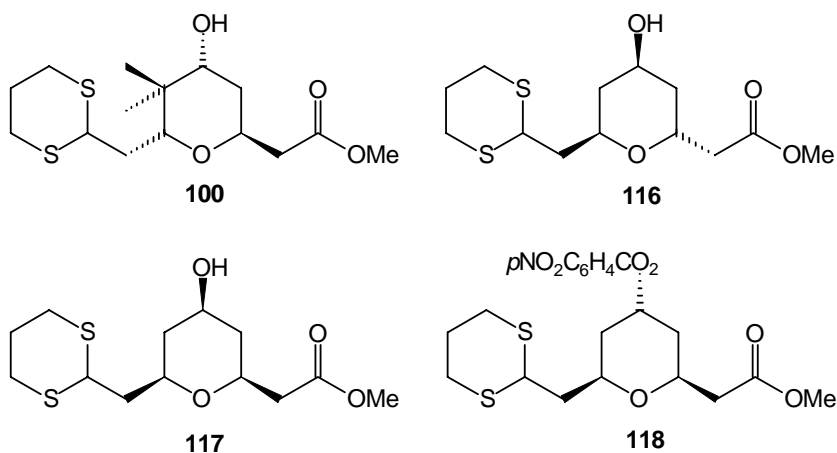
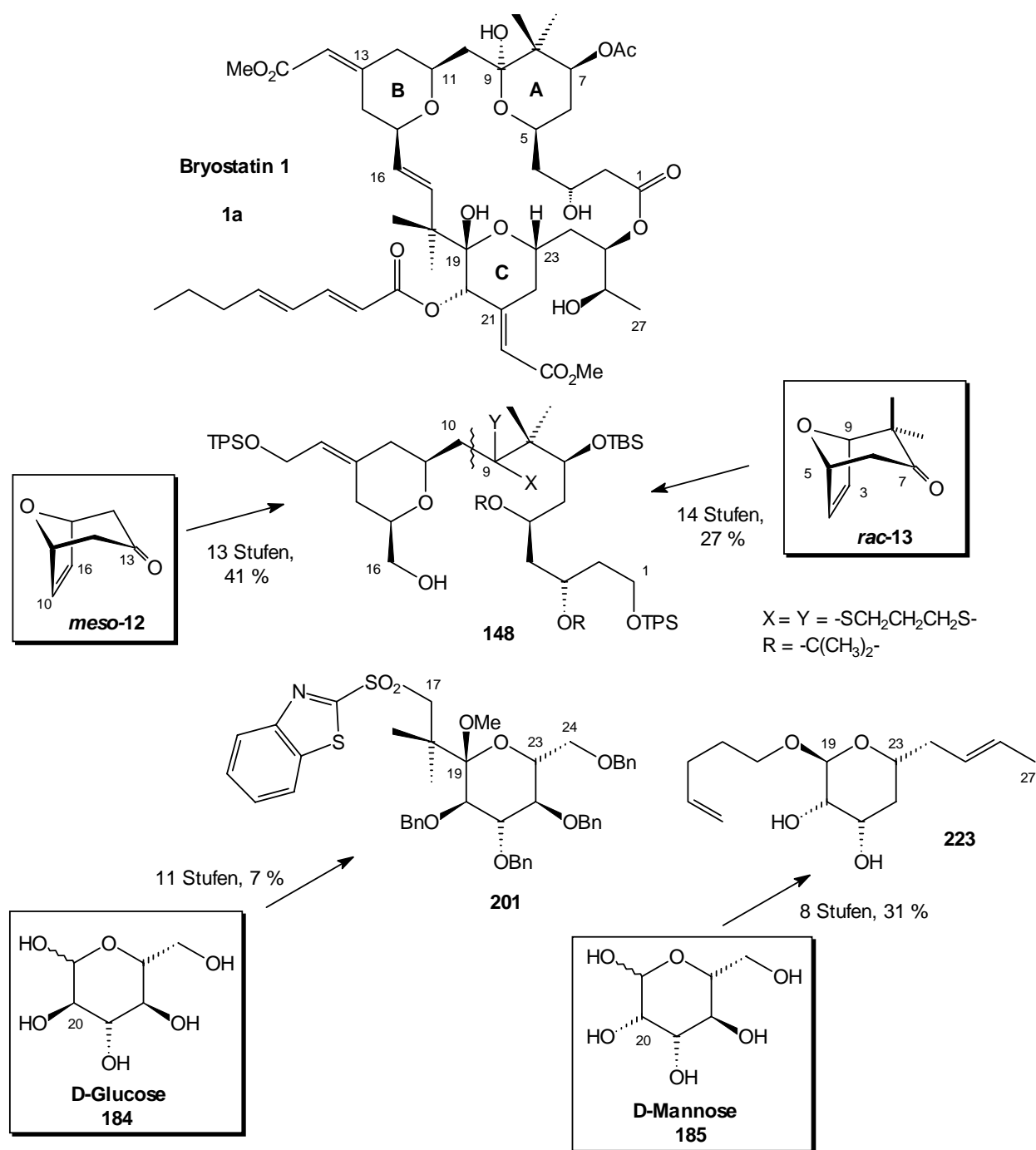


Abbildung 12.3

All diese interessant erscheinenden Verbindungen werden derzeit von Professor W. Beil an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) auf biologische Aktivitäten hin untersucht. Interessante Betrachtungen von Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) sind bei positiven pharmakologischen Ergebnissen demnach erst im Anschluss möglich.

13. Zusammenfassung und Ausblick

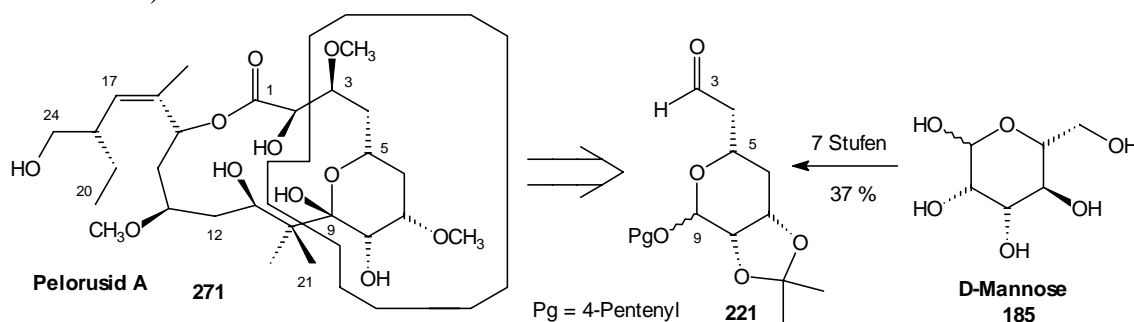
Die synthetisch ausgerichtete Arbeit lieferte in erster Linie Beiträge zur Totalsynthese von Bryostatin 1 (Schema 13.1). Ausgehend von *rac*-**13** wurde ein effizient synthetisiertes, kupplungsfähiges Thioacetal mit einem B-Segment-Triflat, welches aus dem Oxabicyclus *meso*-**12** in 13 Stufen dargestellt wurde, in sorgfältig erarbeiteten Kupplungsbedingungen zur Reaktion gebracht. Nach weiteren zwei Stufen konnte ein vollständig aufgelöstes C1-C16-Segment **148** in insgesamt 30 Stufen und 9 % Gesamtausbeute etabliert werden, welches zur Kupplung mit einem C-Segment einer letzten Oxidation zum Aldehyd bedarf. Die Nordsegmentsynthese zeigte sich im Vergleich zu anderen Arbeiten insbesondere durch die hohe Ausbeute als konkurrenzfähig.



Schema 13.1

Die Beiträge zur C-Segmentsynthese basierten auf der Problematik der Sulfongenerierung an C17 und hatten vorrangig eine unterstützende Funktion für andere Mitglieder der Arbeitsgruppe (U. Eggert, O. Gaertzen, C. Stark). Dabei konnte in einer wegweisenden Strategieänderung über eine in diesem Zusammenhang unkonventionelle Reformatzky-Reaktion ausgehend von Glucose ein BT-Sulfon **201** in 11 Stufen und 7 % Ausbeute dargestellt werden. Dieses stellt mit invertierter Konfiguration an C20 ein C-Fragment-Mimetikum von Bryostatin 3 und gleichzeitig eine Kupplungskomponente für eine zuvor intensiv untersuchte „one-pot“-Julia-Reaktion dar. Durch Verwendung von Mannose aus dem „chiralen pool“ konnte in einer äußerst kurzen und effizienten Synthese (8 Stufen, 31 % Ausbeute) ein C19-C27-Segment des Bryostatins **1** **223** etabliert werden, welches sich nach einer HWE-Reaktion, die gegenwärtig untersucht wird,²²³ in analoger Weise zum Glucoseäquivalent in ein entsprechendes BT-Sulfon überführen ließe. Dieser auf Kohlenhydraten basierende Ansatz scheint vor dem Hintergrund der Arbeiten von P. Wender²⁰ eine zusätzliche Bedeutung zu gewinnen, da Bryostatin-Mimetika mit vergleichbaren biologischen Aktivitäten wegen der kürzeren Syntheserouten aus medizinischer Sicht interessanter erscheinen als der Naturstoff selbst. Da die stereochemischen Verhältnisse an C20, C21 und C22 keinen Einfluss auf die Antitumorwirkung von Bryostatin besitzen, ist eine Vielzahl von Zuckermanaloga für das C-Segment denkbar. Von den in Frage kommenden D-Hexosen scheidet jedoch alle bis auf Glucose, Mannose und Galactose wegen des hohen Preises aus (> 400 DM/1g Hexose). Diese drei Zucker eröffnen eine Vielzahl von C-Segmentmimetika: So sind die freien Alkohole, Acetate und Benzoate lohnenswerte Ziele, die direkt aus **201** und deren Manno- und Galactoderivaten hervorgehen. Diese Überlegungen fordern im Sinne einer komplementären Erweiterung der synthetischen Bemühungen von Wender aus medizinischer **und** synthetischer Sicht intensivere Untersuchungen.

Die C-Segmentsynthese aus Mannose erwies sich wegen des wohlfeilen Startmaterials und der kurzen Syntheseroute ohne Materialverlust (keine Diastereomerentrennung mit Verlust von 50 % der Substanz) als alternativer Weg für ein vollständig differenziertes C-Fragment. Des Weiteren stellte der Aldehyd **221**, der in 7 Stufen aus Mannose generiert wurde, das C3-C9-Segment des erst jüngst entdeckten Pelorusids A **271** dar (Schema 13.2). Dieses ist im picomolaren Bereich gegen Leukämiezellen cytotoxisch wirksam.²⁵⁸ Interessanterweise ist die C1-C10-Einheit strukturell eng mit dem C18-C27-Segment der Bryostatine (dem biologisch wirksamen Teil) verwandt.



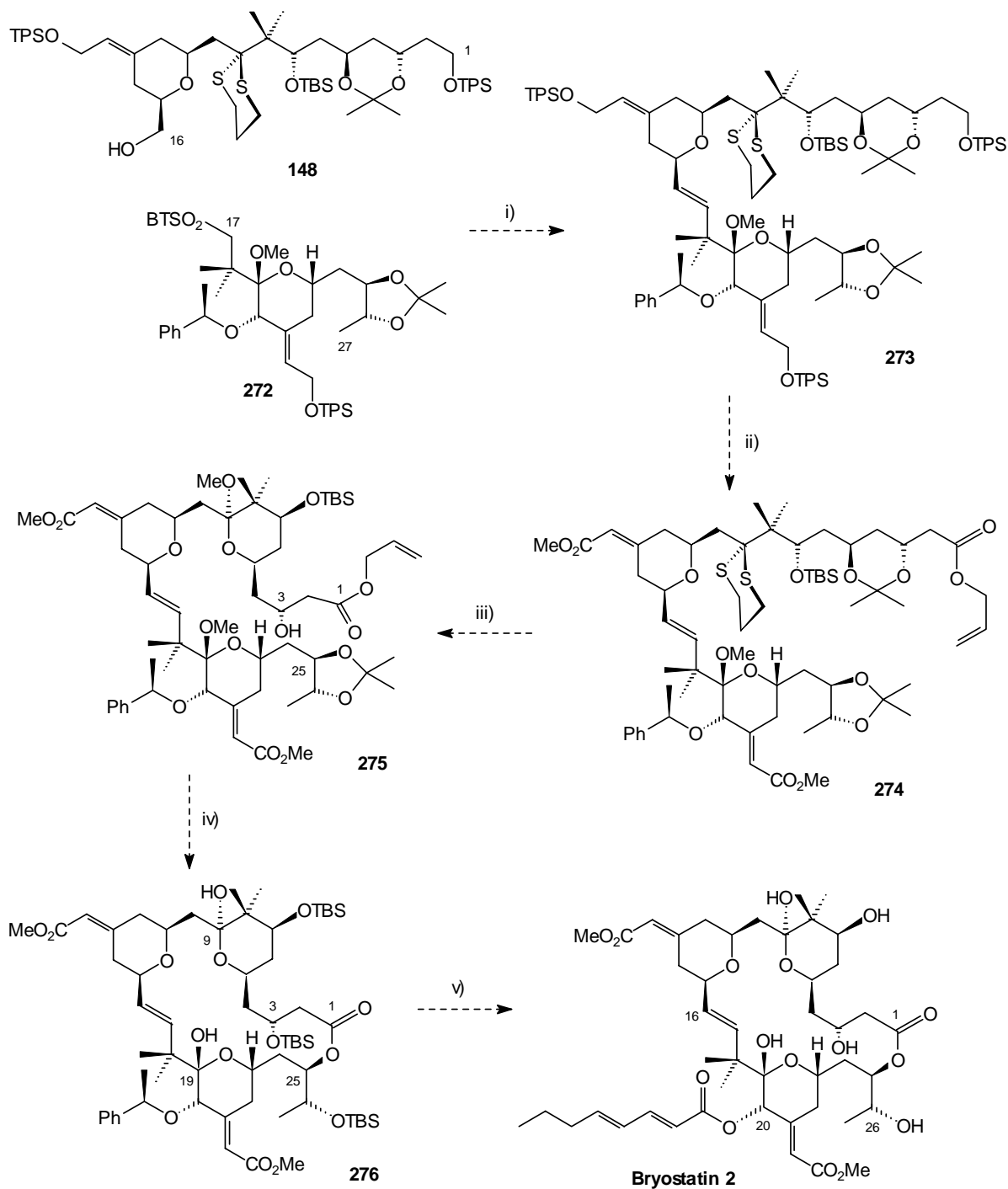
Schema 13.2

Mit der Darstellung des C1-C16-Segments **148** war ein wichtiger Schritt zur Totalsynthese des Bryostatins gelungen und dieses eröffnet das „end-game“ der Synthese. Mit einem noch zu synthetisierenden BT-Sulfon **272**²⁵⁹ wird die „one-pot“-Julia-Reaktion eingeleitet, wobei das Olefin **273** entstehen würde (Schema 13.3).

²⁵⁸ West, L. M.; Northcote, P. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 445

²⁵⁹ a) Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover; b) Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover, **2000**

Nach Entschützung der drei TPS-Gruppen, sollte die Oxidation der zwei Allylalkohole selektiv zu den Methylestern nach Masamune möglich sein.¹⁶ Die sequenzielle Oxidation zum Aldehyd und zur Carbonsäure nach Kraus²⁶⁰ liefert nach Schützung den Allylester **274**.



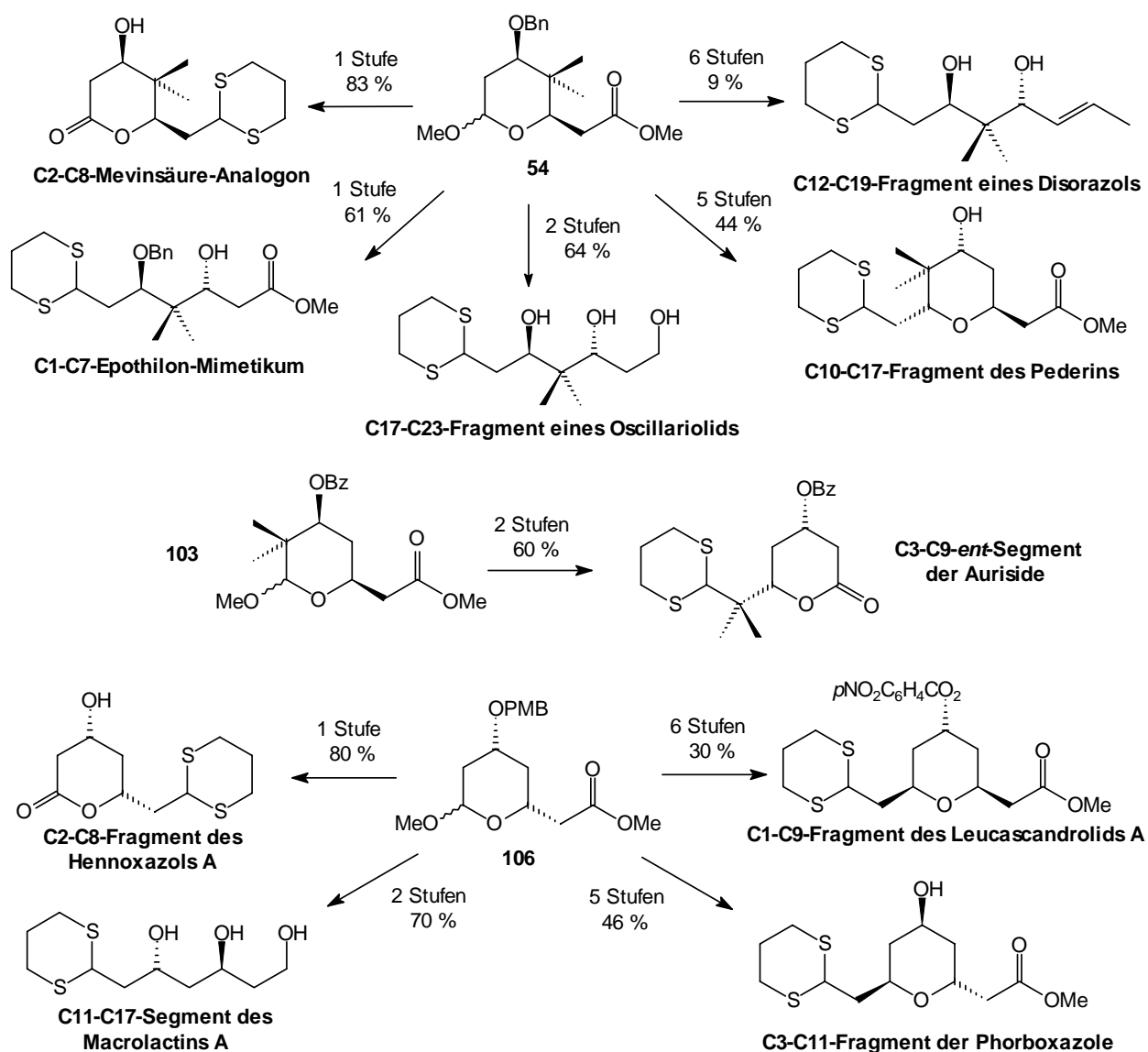
- i) a) Oxidation von **148** zum Aldehyd; b) **272**, NaHMDS, DME, dann Aldehyd
 ii) a) 3 eq TBAF; b) MnO₂, dann MeOH/NaCN/AcOH; c) Oxidation zum Aldehyd; d) Kraus-Oxidation e) Allylbromid, NaHCO₃
 iii) a) Hg(II), CaCO₃; b) PPTS, MeOH, HC(OMe)₃, Me₂C(OMe)₂
 iv) a) TBSCl; b) Pd(PPh₃)₄, Morpholin; c) PPTS, CH₂Cl₂; d) Yamaguchi-Lactonisierung; e) TBSCl
 v) a) H₂, Pd(OH)₂/C; b) (*E,E*)-2,4-Octandiensäure, DCC; c) HF/MeCN

Schema 13.3

²⁶⁰ a) Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175; b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côte, B.; Coleman, P. J. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2954

Nach Dithianenschutz und Etablierung der vollständig geschützten THP-Einheit des A-Segments (**275**) würden einige Schutzgruppenmanipulationen folgen: C3-Schutz, Freisetzung der Carbonsäure, Acetonid-Spaltung an C25/C26 und gleichzeitige Entschützung der Methoxyketale an C9 und C19. Die anschließende Macrolactonisierung nach Yamaguchi²⁶¹ sollte in Anlehnung an die drei erfolgreichen Totalsynthesen nach Masamune, Evans und Yamamura und Schützung an C26 den Makrocyclus **276** liefern. Die abschließende orthogonale Spaltung der Phenylethylgruppe an C20 sollte den Einbau der Octadieneinheit ermöglichen und nach Desilylierung der verbliebenen TBS-Gruppen sollte Bryostatine 2 erhalten werden, welches in drei weiteren Stufen zu Bryostatine 1 transferiert werden könnte.²⁶²

Aus dem Problem zur Thioacetalgenerierung in der A-Segmentsynthese resultierte die in Kapitel 4 intensiv untersuchte, kontrollierte „multi-step“-Methodologie zur Etablierung von Polyketiden, δ -Valerolactonen und C-Glycosiden. Dabei wurden 5 Naturstoffsegmente, zwei mögliche Naturstoffsegmente, ein *ent*-Segment und zwei Segmentmimetika aus nur drei Methoxyacetalen (**54**, **103** und **106**) synthetisiert (Schema 13.4).



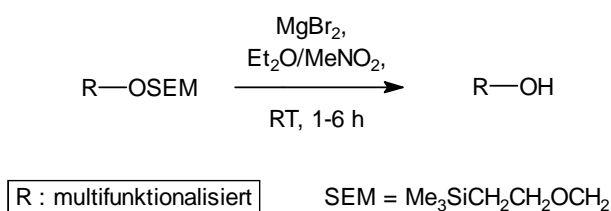
Schema 13.4

²⁶¹ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989

²⁶² Pettit, G. R.; Sengupta, D.; Herald, C. L.; Sharkey, N. A.; Blumberg, P. M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 856

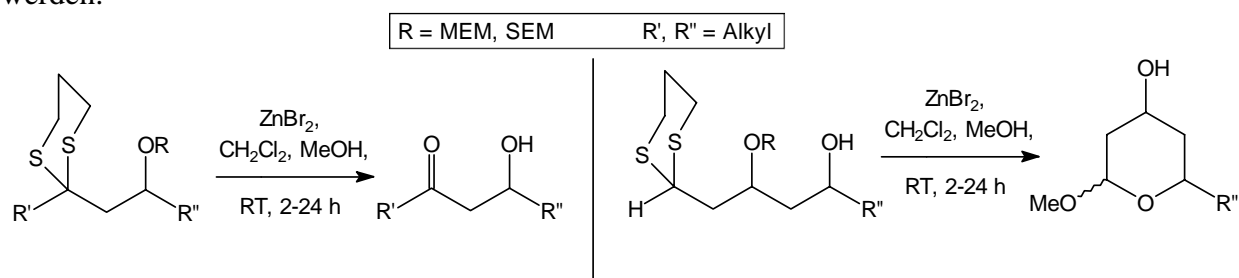
Dabei wurden zahlreiche Erkenntnisse über grundlegende organisch-synthetische Transformationsreaktionen gewonnen (Mitsunobu-Reaktion, Benzoat-walk, Debenzylierung, *in situ* Homologisierung von Estern, stereoselektive Hetero-Michael-Addition). Ferner wurden „one-pot“-Reaktionen von zwei bis fünf klassisch durchzuführenden Reaktionen unter Variation der Temperatur, des Solvens und der Äquivalentmenge an eingesetzter Lewisäure studiert. Unter Berücksichtigung zur Darstellung der Methoxyacetale **54** und **103** aus dem Oxabicyclus *rac*-**13** (Schema 3.1) sind demnach vier Naturstoffsegmente aus einer racemischen Verbindung hervorgegangen, so dass ein „multiple racemic switch“ vorliegt.²⁶³ Die Möglichkeit des „multiple switch“ bei Verbindung **106** (vier Segmentsynthesen), der aus dem Oxabicyclus *meso*-**12** resultiert, erweitert das Spektrum dieser untersuchten Methodologie. Die dargestellten Naturstoffsegmente gaben Anlass zu pharmakologischen Untersuchungen, die z. Z. durchgeführt werden. Eine Übertragung auf andere von Polypropionat-abgeleitete Methoxyacetale scheint möglich und lohnenswert, da zahlreiche marine Naturstoffe dieses Strukturelement aufweisen.²⁶³

Die intensive Behandlung von komplexen Naturstoffsegmenten bedurfte des Einsatzes von Schutzgruppen und führte aus der Synthese heraus zu neuartigen Entschützungsverfahren. Die milde, selektive, orthogonale und nicht auf Fluorid-basierende Entschützung von SEM-Ethern konnte an zahlreichen, zum Teil hochkomplexen Substraten demonstriert werden (Schema 13.5). Diese offenbar nicht limitierte Methode eröffnet zum einen neue Perspektiven in der organischen Synthesechemie und zum anderen eine Möglichkeit zur Verwendung als neuartiger Linker in der Festphasensynthese. Die Abspaltung könnte dabei unter annähernd neutralen Bedingungen bei RT erfolgen, was einen Vorteil über andere Linker hätte, die in der Regel im stark sauren Medium abgespalten werden. Die Untersuchung zur Entschützung der strukturverwandten MEM- und BOM-(Benzyloxymethyl)-Gruppe mit MgBr₂ erscheint sinnvoll.



Schema 13.5

Die Spaltung von maskierten Aldolen, deren Carbonylgruppe als Dithian geschützt ist, konnte mit ZnBr₂ unter Einfluss von chelatbildenden Schutzgruppen (in erster Linie die MEM-Gruppe) demonstriert werden (Schema 13.6). Diese ist im Gegensatz zur oben erwähnten SEM-Entschützungsverfahren zwar nicht universell anwendbar, doch in der Polyketid-Chemie eine wertvolle Ergänzung, da keine hochtoxischen oder oxidierenden Substanzen zum Einsatz kommen. Auch hier könnte der Einsatz der BOM-Gruppe als chelatisierende Gruppe untersucht werden.



Schema 13.6

²⁶³ S. dazu: Misske, A. M. Dissertation, Universität Hannover, 1999

14. Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen:

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten WP-200 SY, AM-400 und AM-500 der Firma Bruker gemessen. Als innerer Standard diente, soweit nicht anders angegeben, Tetramethylsilan (TMS). Das Lösungsmittel war, sofern nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform (CDCl_3). Die chemische Verschiebung ist in ppm auf der δ -Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, m = Multipllett, b = breit.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den o.g. Geräten bei 50, 100 MHz mit TMS als innerem Standard gemessen. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, CDCl_3 eingesetzt. Alle Spektren sind nach der APT- oder DEPT-Methode erstellt worden, wobei folgende Unterscheidungen gelten:

APT: - = primäre und tertiäre C, + = sekundäre und quartäre C-Atome

DEPT: 1° (= primäre), 2° (= sekundäre), 3° (= tertiäre), 4° (= quartäre) C-Atome

Infrarotspektren (IR) wurden entweder in CHCl_3 mit dem Elektrophotometer 580, als KBr-Pressung oder als Kapillarfilm mit dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Darüber hinaus wurden für IR-Messungen die Geräte IFS-25 und Vector-22 der Firma Bruker verwendet. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen ν [cm^{-1}] angegeben, wobei deren Intensität und Form wie folgt abgekürzt sind:

s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Messtemperatur ist jeweils angegeben. Es sind jeweils die m/z -Verhältnisse angegeben, wobei die Signalintensitäten in Prozent des Basispeaks angeführt sind.

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

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

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

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente.

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

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Anfärbereagenzien wurden Vanillin-, Cer-, DNPH- oder Kaliumpermanganatlösungen verwendet.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach wohlbekannten Vorschriften²⁶⁴ getrocknet über Molsieben, CaH₂ oder Na gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon und Et₂O über Natrium in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt, sofern Abwesenheit von Wasser gewährleistet werden sollte. Bei allen Versuchen wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

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

Es wurden nur neue Verbindungen in den experimentellen Teil aufgenommen, mit Ausnahme der Verbindungen **120** und **125**, die auf einem neuartigen Syntheseweg dargestellt wurden.

14.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Schützung von Alkoholen als SEM-Ether

1 eq des Alkohols wird in abs. Dichlormethan gelöst, so dass eine 0.2 M Lösung entsteht. Nach Zugabe von 3 eq *i*-Pr₂EtN wird zu dieser Lösung 1.5 eq SEMCl²⁶⁵ langsam hinzugegotropft (Rauchentwicklung). Bei sekundären Alkoholen kann eine catal. Menge Bu₄NI (Spatelspitze) zugesetzt werden; bei neopentylischen Alkoholen werden 1.1 eq Bu₄NI hinzugegeben. Die Lösung wird bis zur Abreaktion bei RT gerührt (3-18 h). Nach Verdünnen mit MTB-Ether wird die gleiche Menge Wasser hinzugegeben. Nach Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase je nach Polarität des entstandenen Produktes mehrmals mit MTB-Ether extrahiert (zwei- bis viermal). Anschließend wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase getrocknet (MgSO₄ oder Na₂SO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch gereinigt. Dabei sollte der R_F-Wert < 0.2 betragen, da sonst das gewünschte Produkt mit SEM-Resten verunreinigt ist.

AAV 2: Entschützung von SEM-Ethern mit MgBr₂ in Et₂O/MeNO₂

Wasserfreies (2.5-24 eq) MgBr₂ (Aldrich, 98 %) wird mit abs. Et₂O versetzt (1 ml/mmol MgBr₂). Nach Auflösung des Feststoffs entstehen zwei Phasen, wobei die untere eine gelbliche Farbe annimmt. Die Zugabe von Nitromethan (98 %, H₂O < 0.5 %; 2 eq bzgl. der eingesetzten Menge MgBr₂) liefert eine homogene, gelbliche Lösung, die zu einer Lösung des SEM-Ethers in Et₂O zugetropft wird, so dass eine 0.1-0.05 M Lösung entsteht. Bei größeren Substratmengen sind konzentriertere Reaktionslösungen möglich.

²⁶⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Etd., Pergamon Press Oxford, **1988**

²⁶⁵ SEMCl ist bei -18°C ca. drei Monate ohne Zersetzung lagerfähig. Nach dieser Zeit sollten 2-3 eq SEMCl (und entsprechend 4-6 eq Base) für die Schützungsreaktion eingesetzt werden.

Die Reaktionsmischung wird bis zur Abreaktion bei RT gerührt (in der Regel 1-6 h), mit MTB-Ether verdünnt und mit der gleichen Menge H₂O gewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase je nach Polarität des entstandenen Produktes mehrmals mit MTB-Ether extrahiert (zwei- bis fünfmal). Anschließend wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase getrocknet (MgSO₄ oder Na₂SO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch gereinigt.

AAV 3: Kupplung eines Dithians mit einem Elektrophil (Triflat, Iodid, D₂O)

Zu einer Lösung des Dithians (1 eq) in THF bei -78°C wird tropfenweise eine 1.6 M-Lsg. *t*-BuLi (1.1-2.0 eq) und anschließend das Cosolvens (HMPA, TMEDA oder DMPU, 3-4 eq) langsam hinzugegeben, so dass eine 0.1 M Lsg. entsteht. Nach einer bestimmten Zeit (= Deprotonierungszeit, 2 min bis zu 2 h) erfolgt die Zugabe des Elektrophils (Triflat, Iodid (1 eq) oder D₂O (5 eq)) in wenig THF bei dieser Temperatur. Die Farbe der Reaktionslösung hellt sich dabei auf (bei HMPA von braun nach gelb). Es wird in der Regel 30 min gerührt, wobei die Temperatur bis zu -30°C steigen darf. Der Abbruch erfolgt durch Zugabe von H₂O (TMEDA, DMPU) oder durch 2 N NaOH (HMPA). Bei der Verwendung von HMPA wird das Gemisch zusätzlich 30 min bei RT gerührt, bevor eine wässrige Aufarbeitung erfolgt. Hierzu wird mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung (Na₂SO₄:Na₂CO₃ = 2:1) wird die Lösung konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

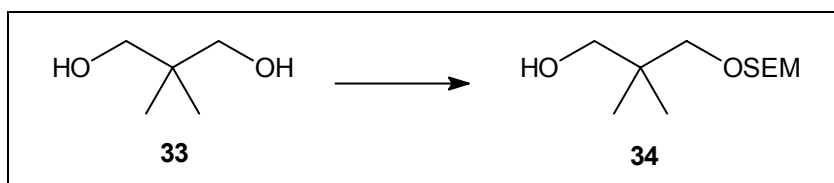
AAV 4: Öffnung von Methoxyacetalen mit 1,3-Propandithiol/BF₃·Et₂O

Zu einer 0.1 M Lsg. des Methoxyacetals (1 eq) in MeNO₂ oder MeCN werden 1.5 eq 1,3-Propandithiol zugetropft. Nach Abkühlung auf eine bestimmte Temperatur (0°C bis -20°C) erfolgt die langsame Zugabe von BF₃·Et₂O (1.1-5 eq). Nach einer bestimmten Reaktionszeit (0.5-2 h) und bei einem festgelegten Temperaturgradienten (MeNO₂: -20°C → 0°C; MeCN: 0°C → RT) wird die Reaktion durch Zugabe von MTB-Ether, festem NaHCO₃ und ges. NaHCO₃-Lsg. bei 0°C abgebrochen. Nach einer schnell durchzuführenden Phasentrennung wird die wässrige Phase vorsichtig mit conc. HCl-Lsg. neutralisiert und mehrmals (je nach Polarität des Produktes) mit MTB-Ether reextrahiert (zwei- bis fünfmal). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄:Na₂CO₃ = 2:1). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch gereinigt.

AAV 5: Chelatkontrollierte Entschützung von Dithianen mit ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeOH

Wasserfreies (6-25 eq) ZnBr₂ (mehrere Stunden im Hochvakuum bei 150°C entwässert) wird zu einer Lösung des Dithians in CH₂Cl₂/MeOH (MeOH: 2-3 eq bzgl. der eingesetzten Menge ZnBr₂) hinzugegeben, so dass eine 0.1-0.05 M Lösung entsteht. Bei größeren Substratmengen sind konzentriertere Reaktionslösungen möglich. Die Reaktionsmischung wird bis zur Abreaktion bei RT gerührt (2-24 h), mit MTB-Ether verdünnt und mit der gleichen Menge 1 N HCl gewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase je nach Polarität des entstandenen Produktes mehrmals mit MTB-Ether extrahiert (zwei- bis fünfmal). Anschließend wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase getrocknet (MgSO₄ oder Na₂SO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch gereinigt.

14.2. Versuche zu Kapitel 2

Alkohol **34** aus Diol **33**:

In ähnlicher Weise zur AAV 1 werden 938 mg (9 mmol, 1 eq) Diol **33**, 2.9 ml (17 mmol, 1.9 eq) *i*-Pr₂EtN und 1.75 ml (9.9 mmol, 1.1 eq) SEMCl umgesetzt (16 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:5.

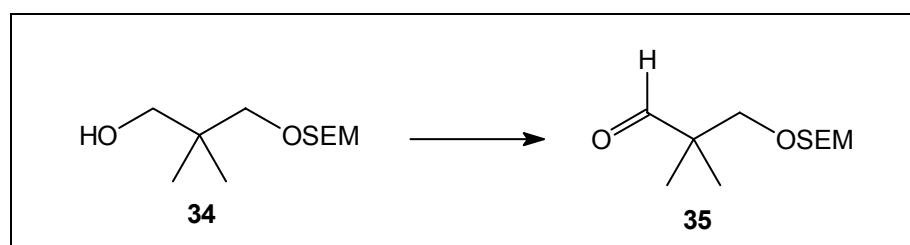
Ausbeute: 1.35 g (5.7 mmol), 64 %
C₁₁H₂₆O₃Si₁ (234.40)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
4.67 (s, 2 H, OCH₂O), 3.65-3.57 (m, 2 H, OCH₂OCH₂), 3.45-3.38 (m, 2 H, HOCH₂), 3.36 (s, 2 H, CH₂OSEM), 3.55 (bs, 1 H, OH), 0.94-0.86 (m, 2 H, CH₂Si(CH₃)₃), 0.89 (s, 6 H, C(CH₃)₃), 0.00 (s, 9 H, Si(CH₃)₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
95.12 (+, OCH₂O), 76.15 (+, HOCH₂), 70.86 (+, CH₂OSEM), 65.16 (+, OCH₂OCH₂), 36.02 (+, C(CH₃)₃), 21.77 (-, C(CH₃)₃), 18.08 (+, CH₂Si(CH₃)₃), -1.44 (-, Si(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3520 bw, 2956 s, 2876 s, 1472 m, 1420 m, 1248 s, 1104 s, 1056 s, 1036 s, 860 s, 836 s

MS (RT) 204 (M⁺-2×CH₃, 0.8), 189 (0.7), 161 (14.0), 145 (2.7), 130 (4.5), 119 (7.1), 117 (9.4), 115 (7.9), 105 (18.0), 103 (39.4), 101 (16.3), 91 (11.1), 87 (11.1), 75 (71.2), 73 (100)

Aldehyd **35** aus Alkohol **34**:

Zu einer Lösung von 1.25 g (5.33 mmol, 1 eq) Alkohol **34** in 12 ml DCM werden bei 0°C 3.5 g PCC auf Silicagel (2 mmol PCC/g Kieselgel, 7 mmol, 1.3 eq) portionsweise zugegeben. Nach 10 min wird die Kühlung entfernt und 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt **35** nach säulenchromatographischer Reinigung (EE:CH = 1:12) erhalten.

Ausbeute: 965 mg (4.16 mmol), 78 %
 $C_{11}H_{24}O_3Si_1$ (232.38)

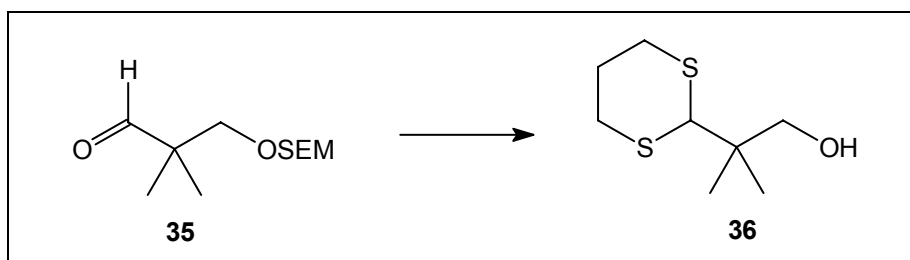
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 9.53 (s, 1 H, CHO), 4.61 (s, 2 H, OCH_2O), 3.61-3.53 (m, 2 H, OCH_2OCH_2), 3.51 (s, 2 H, CH_2OSEM), 1.02 (s, 6 H, $C(CH_3)_3$), 0.95-0.85 (m, 2 H, $CH_2Si(CH_3)_3$), -0.01 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 204.95 (-, CHO), 94.94 (+, OCH_2O), 72.50 (+, CH_2OSEM), 65.08 (+, OCH_2OCH_2), 46.82 (+, $C(CH_3)_3$), 18.98 (-, $C(CH_3)_3$), 18.05 (+, $CH_2Si(CH_3)_3$), -1.45 (-, $Si(CH_3)_3$)

IR ($CHCl_3$) 2956 s, 2876 s, 1728 s, 1472 m, 1396 m, 1248 s, 1152 m, 1108 s, 1060 s, 1036 s, 860 s, 836 s

MS (RT) 175 (2.1), 159 (M^+ - $Si(CH_3)_3$, 34.1), 144 (11.8), 129 (21.6), 117 (8.4), 115 (51.7), 103 (28.1), 101 (12.4), 86 (17.2), 75 (28.7), 73 (100)

Dithian **36** aus Aldehyd **35**:



Zu einer Lösung von 800 mg (3.44 mmol, 1 eq) Aldehyd **35** in 10 ml Et_2O werden bei $0^\circ C$ 0.38 ml (3.8 mmol, 1.1 eq) 1,3-Propandithiol gegeben. Ein Zwei-Phasen-Gemisch aus 1.58 g (8.6 mmol, 3.5 eq) $MgBr_2$ und 7 ml Et_2O wird langsam hinzugegeben und anschließend die Kühlung entfernt. Nach 1 h bei RT erfolgt eine Aufarbeitung gemäß AAV 2. Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:10.

Ausbeute: 568 mg (2.95 mmol), 86 %
 $C_8H_{16}O_1S_2$ (192.33)

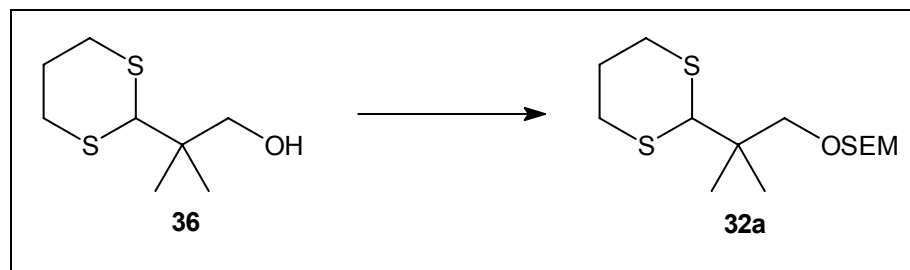
1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 4.20 (s, 1 H, $SCHS$), 3.61-3.30 (bs, 1 H, OH), 3.49 (s, 2 H, $HOCH_2$), 2.92-2.83 (m, 4 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.09-1.92 (m, 2 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 1.08 (s, 6 H, $C(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 69.95 (+, $HOCH_2$), 57.71(-, $SCHS$), 40.25 (+, $C(CH_3)_3$), 31.38 (+, $SCH_2CH_2CH_2S$), 26.11 (+, $SCH_2CH_2CH_2S$), 22.55 (-, $C(CH_3)_3$)

IR ($CHCl_3$) 3620 m, 3524 bm, 2964 s, 2928 s, 2904 s, 1468 m, 1424 m, 1368 m, 1248 m, 1040 s, 900 m

MS (RT) 193 (M^{+1} , 2.1), 192 (M^{+} , 18.1), 161 (3.8), 136 (2.5), 121 (9.1), 119 (100), 106 (4.6), 105 (4.9), 95 (5.5), 91 (4.2), 84 (12.1), 81 (7.1), 75 (53.0), 73 (13.8)

Dithian **32a** aus Alkohol **36**:



In ähnlicher Weise zur AAV 1 werden 290 mg (1.5 mmol, 1 eq) Alkohol **36**, 0.52 ml (3 mmol, 2 eq) *i*-Pr₂EtN und 0.28 ml (2 mmol, 1.05 eq) SEMCl umgesetzt (16 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:25.

Ausbeute: 475 mg (1.47 mmol), 98 %
C₁₄H₃₀O₂S₂Si₁ (322.59)

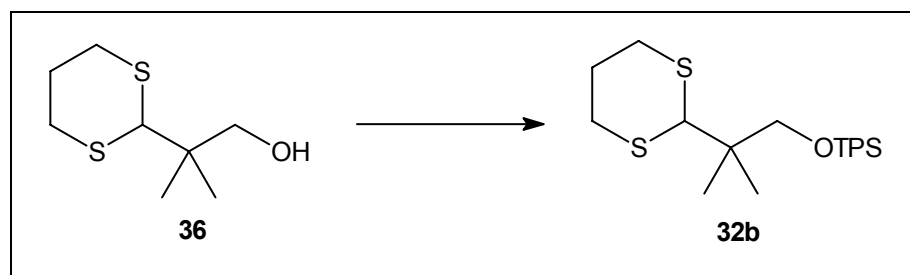
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
4.63 (s, 2 H, OCH₂O), 4.22 (s, 1 H, SCHS), 3.63-3.56 (m, 2 H, OCH₂OCH₂), 3.38 (s, 2 H, CH₂OSEM), 2.88-2.78 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.09-1.95 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.88-1.66 (m, 1H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.04 (s, 6 H, C(CH₃)₃), 0.94-0.82 (m, 2 H, CH₂Si(CH₃)₃), -0.03 (s, 9 H, Si(CH₃)₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
94.61 (+, OCH₂O), 74.00 (+, CH₂OSEM), 65.82 (+, OCH₂OCH₂), 57.48 (-, SCHS), 39.37 (+, C(CH₃)₃), 31.23 (+, SCH₂CH₂CH₂S), 26.12 (+, SCH₂CH₂CH₂S), 22.77 (-, C(CH₃)₃), 18.07 (+, CH₂Si(CH₃)₃), -1.45 (-, Si(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 2956 s, 2928 s, 2900 s, 1468 m, 1424 m, 1248 m, 1108 s, 1056 s, 1036 s, 860 s, 836 s

MS (RT) 323 (M^{+1} , 2.1), 322 (M^{+} , 9.0), 221 (3.9), 205 (7.1), 191 (42.8), 161 (7.1), 147 (100), 131 (3.8), 119 (67.5), 117 (10.1), 103 (55.9), 101 (41.7)

Dithian **32b** aus Alkohol **36**:



Zu einer Lösung aus 240 mg (1.24 mmol, 1 eq) Alkohol **36** und 220 mg (3.2 mmol, 2.6 eq) Imidazol in 4 ml DCM werden bei RT 0.39 ml (1.5 mmol, 1.2 eq) TPSCl getropft. Nach 4 h wird das Gemisch auf 10 ml Wasser gegeben und mit EE verdünnt. Die wässrige Phase wird einmal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenfiltration aufgereinigt (EE:CH = 1:50).

Ausbeute: 505 mg (1.17 mmol), 94 %
C₂₄H₃₄O₁S₂Si₁ (430.44)

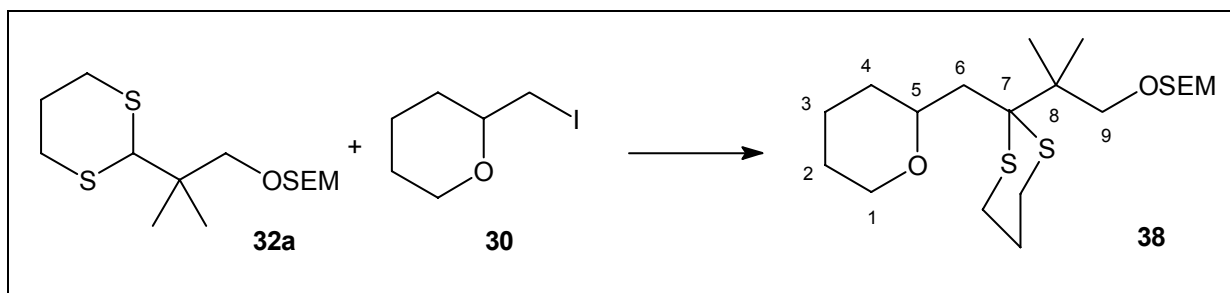
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.74-7.69 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.46-7.36 (m, 6 H, m,p-Ar-H), 4.41 (s, 1 H, SCHS), 3.57 (s, 2 H, CH₂OTPS), 2.96-2.82 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.13-2.05 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.89-1.77 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.44 (s, 6 H, C(CH₃)₃), 1.10 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
135.68 (-, o-Ar-C), 133.60 (+, Ar-C), 129.54 (-, p-Ar-C), 127.54 (+, m-Ar-C), 70.00 (+, CH₂OTPS), 57.73 (-, SCHS), 40.82 (+, C(CH₃)₃), 31.45 (+, SCH₂CH₂CH₂S), 26.85 (-, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.20 (+, SCH₂CH₂CH₂S), 22.50 (-, C(CH₃)₃), 19.45 (+, SiPh₂C(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3072 w, 3052 w, 2960 s, 2928 s, 2904 s, 1472 m, 1428 m, 1392 w, 1364 w, 1112 s, 1028 w, 824 m

MS (RT) 431 (M⁺+1, 1.5), 430 (M⁺, 3.5), 374 (28.6), 373 (85.0), 344 (26.2), 343 (100), 283 (2.8), 271 (29.5), 253 (5.3), 227 (8.3), 199 (22.4), 197 (13.5), 193 (10.9), 183 (22.5), 159 (9.3), 135 (24.0), 119 (28.1), 105 (6.3), 91 (11.6), 77 (6.9)

Dithian **38** aus Dithian **32a** und Iodid **30**:



In ähnlicher Weise zur AAV 3 werden 85 mg (0.26 mmol, 1 eq) Dithian **32a**, 0.21 ml (0.33 mmol, 1.3 eq) *t*-BuLi, 0.18 ml (1.02 mmol, 4 eq) HMPA mit 62 mg (0.27 mmol, 1.05 eq) Iodid **30** umgesetzt (Deprotonierungszeit 10 min). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:50 → 1:25.

Ausbeute: 69 mg (0.16 mmol), 64 % (zusätzlich 16 mg Dithian **32a**)
C₂₀H₄₀O₃S₂Si₁ (420.24)

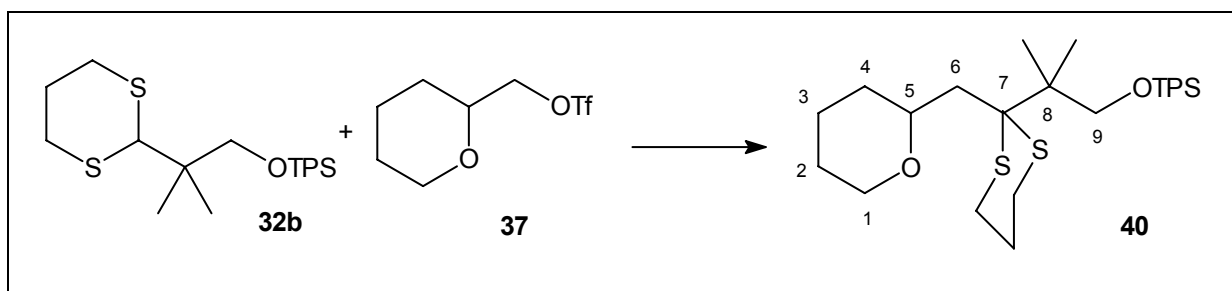
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 4.65 (s, 2 H, OCH₂O), 3.93-3.88 (m, 1 H, *H*-5), 3.75-3.56 (m, 5 H, *H*-1a, *H*-9, OCH₂OCH₂), 3.41-3.34 (m, 1 H, *H*-1b), 3.07 (ddd, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.86 (ddd, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J* = 10.9 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.70-2.61 (m, 2 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.33-2.19 (m, 2 H, *H*-6), 2.01-1.91 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.86-1.73 (m, 2 H, *H*-4a, SCH₂CH₂CH₂S), 1.67-1.38 (m, 5 H, *H*-2, *H*-3, *H*-4b), 1.18 (s, 6 H, C(CH₃)₃), 0.97-0.90 (m, 2 H, CH₂Si(CH₃)₃), 0.00 (s, 9 H, Si(CH₃)₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 95.07 (2°, OCH₂O), 76.78 (3°, C-5), 73.31 (2°, C-9), 68.82 (2°, C-1), 64.82 (2°, OCH₂OCH₂), 60.98 (4°, C-7), 45.20 (4°, C(CH₃)₃), 44.06 (2°, C-6), 31.23/26.94 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.75 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.68/24.64/24.13 (2°, C-2, C-3, C-4), 21.27/21.06 (1°, C(CH₃)₃), 18.10 (2°, CH₂Si(CH₃)₃), -1.39 (1°, Si(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 2936 s, 1464 w, 1440 m, 1364 w, 1248 m, 1104 m, 1084 m, 1056 s, 1032 s, 940 s, 860 s, 836 s

MS (RT) 420 (M⁺, 2.7), 302 (3.7), 217 (90.5), 187 (1.9), 147 (1.5), 145 (2.1), 133 (3.1), 115 (4.9), 101 (8.3), 99 (1.8), 85 (100), 73 (31.5)

Dithian **40** aus Dithian **32b** und Triflat **37**:



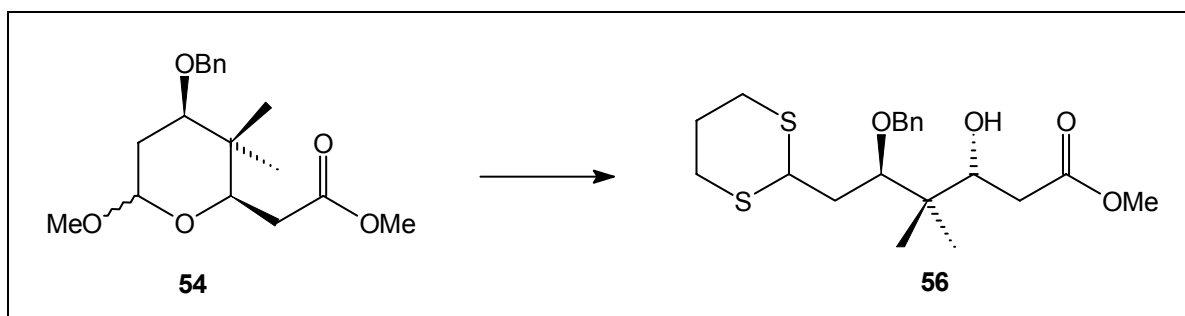
In ähnlicher Weise zur AAV 3 werden 135 mg (0.31 mmol, 1 eq) Dithian **32b**, 0.35 ml (0.56 mmol, 1.8 eq) *t*-BuLi, 0.16 ml (0.94 mmol, 3 eq) HMPA mit 80 mg (0.32 mmol, 1.05 eq) Iodid **30** umgesetzt (Deprotonierungszeit 5 min). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:50 → 1:25.

Ausbeute: 134 mg (0.25 mmol), 80 % (zusätzlich 20 mg Dithian **32b**)
 C₃₀H₄₄O₂S₂Si₁ (528.52)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 7.74-7.70 (m, 4 H, *o*-Ar-*H*), 7.47-7.38 (m, 6 H, *m,p*-Ar-*H*), 3.94 (m, 3 H, *H*-5, *H*-9), 3.61-3.53 (m, 1 H, *H*-1a), 3.31-3.23 (m, 1 H, *H*-1b), 3.07 (ddd, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.86 (ddd, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 3.5 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.70-2.56 (m, 2 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.34-2.18 (m, 2 H, *H*-6), 2.00-1.91 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.57-1.34 (m, 5 H, *H*-2, *H*-3, *H*-4a), 1.32/1.31 (s, 3 H, C(CH₃)₃), 1.12 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃)

- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , ohne TMS):
135.67 (3° , o-Ar-C), 133.83 (4° , Ar-C), 129.42 (3° , p-Ar-C), 127.52 (3° , m-Ar-C),
76.69 (3° , C-5), 68.61 (2° , C-9), 68.03 (2° , C-1), 60.87 (4° , C-7), 46.63 (4° ,
C(CH₃)₃), 43.97 (2° , C-6), 33.45/26.82 (2° , SCH₂CH₂CH₂S), 26.89 (1° ,
SiPh₂C(CH₃)₃), 26.65 (2° , SCH₂CH₂CH₂S), 25.60/24.60/24.04 (2° , C-2, C-3, C-
4), 20.90/20.85 (1° , C(CH₃)₃), 19.39 (4° , SiPh₂C(CH₃)₃)
- IR** (CHCl_3) 3072 w, 3052 w, 2928 s, 2852 m, 1472 m, 1448 m, 1428 m, 1360 w, 1112 s, 1084
s, 1044 m, 820 m
- MS** (70°C) 529 (M^+ , 1.0), 471 (4.3), 399 (3.1), 357 (2.1), 343 (1.3), 279 (3.0), 271 (36.5), 227
(10.1), 217 (100), 199 (17.5), 197 (17.5), 193 (15.2), 183 (10.6), 149 (13.2), 135
(17.6), 105 (3.1), 85 (74.3), 73 (3.9), 69 (3.0)

14.3. Versuche zu Kapitel 3

Dithian **56** aus Methoxyacetal **54**:

In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 90 mg (0.28 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **54**, 56 μl (0.56 mmol, 2 eq) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ und 103 μl (0.84 mmol, 3 eq) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in MeNO_2 umgesetzt (0°C , 0.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: $\text{EE}:\text{CH} = 1:4$.

Ausbeute: 68 mg (0.17 mmol), 61 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2$ (398.16)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.5^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.40-7.26 (m, 5 H, Ar-*H*), 4.78/4.72 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.18 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, CHOH), 4.00 (dd, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, SCHS), 3.89 (bs, 1 H, OH), 3.79 (dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, CHOBn), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 2.84-2.75 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.67 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.7$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.41 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.13-2.03 (m, 2 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.97 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, CH_2CHOBn), 1.91-1.79 (m, 1 H, CH_2CHOBn), 1.04/0.83 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

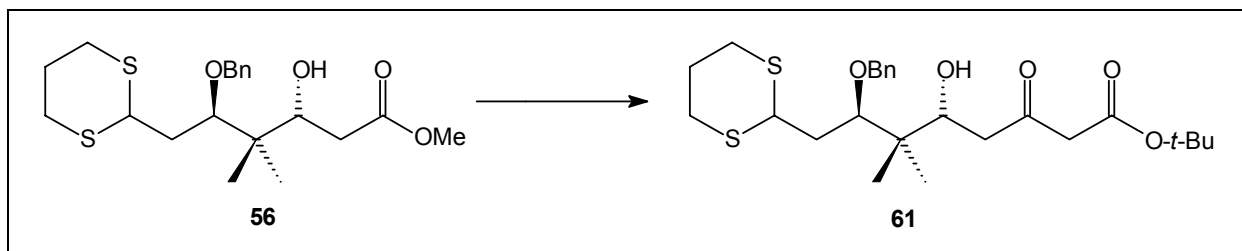
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 173.35 (4° , CO_2CH_3), 138.24 (4° , Ar-*C*), 128.40 (3° , m-Ar-*C*), 127.71 (3° , p-Ar-*C*), 127.67 (3° , o-Ar-*C*), 84.15 (3° , CHOBn), 75.57 (2° , CH_2Ph), 72.00 (3° , COH), 51.76 (1° , OCH_3), 44.77 (3° , SCHS), 41.30 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.04/36.99 (2° , CH_2CHOBn u. $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 30.58/29.87 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 25.88 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.39/19.44 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3468 bw, 3064 w, 2952 m, 2900 m, 1732 s, 1436 m, 1296 m, 1228 s, 1176 m, 1068 s, 796 m

MS (100°C) 399 (1.8, $\text{M}^+ + 1$), 398 (3.3, M^+), 367 (1.9, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 324 (2.1), 308 (2.3), 307 (5.0), 291 (9.7), 272 (4.2), 253 (4.5), 233 (3.0), 187 (8.3), 175 (6.9), 145 (31.3), 133 (19.0), 119 (25.6), 107 (6.4), 103 (18.3), 91 (100), 87 (4.8)

HR-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S}_2 = \text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ber.: 367.1402 gef.: 367.1403

β -Hydroxyketon **61** aus Hydroxyester **56**:



Zu einer Lösung aus 1.17 ml (8.15 mmol, 5 eq) Diisopropylamin in 7.7 ml THF werden bei 0°C 5.1 ml (8 mmol, 4.95 eq) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) dazugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und 1.12 ml (8.15 mmol, 5 eq) Essigsäure-*tert.*-butylester langsam hinzugegetropft. Die Lösung wird 45 min bei -78°C gerührt, bevor 650 mg (1.63 mmol, 1 eq) des Hydroxyester **56**, gelöst in 7.7 ml THF, hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird über einen Zeitraum von 2 h auf 0°C erwärmt und mit 0.32 ml (5.6 mmol, 3.4 eq) Eisessig versetzt. Nach Verdünnen mit EE und H₂O werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE reextrahiert. Nach Trocknung (MgSO₄) wird die organische Phase eingedampft und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (EE:CH = 1:5).

Ausbeute: 748 mg (1.55 mmol), 95 %, farblose Flüssigkeit
C₂₅H₃₈O₅S₂ (482.25)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +38.1^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.40-7.26 (m, 5 H, Ar-*H*), 4.78/4.72 (d, ²J = 11.4 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.23-4.18 (m, 1 H, CHOH), 3.99 (dd, ³J = 10.7 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H, SCHS), 3.81 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1 H, CHOBn), 3.71 (bs, 1 H, OH), 3.43 (s, 2 H, COCH₂CO₂), 2.84-2.74 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.72-2.53 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH(OH)CH₂CO), 2.13-1.79 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOBn), 1.46 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.02/0.81 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

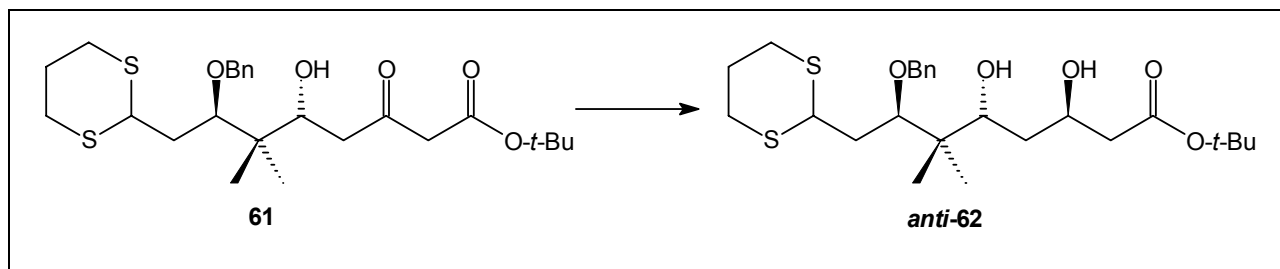
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
203.80 (4°, CO), 166.37 (4°, CO₂), 138.33 (4°, Ar-C), 128.41 (3°, m-Ar-C), 127.71 (3°, p-Ar-C), 127.68 (3°, o-Ar-C), 83.74 (3°, CHOBn), 81.90 (4°, OC(CH₃)₃), 75.46 (2°, CH₂Ph), 71.42 (3°, COH), 51.34 (2°, COCH₂CO₂), 44.93 (2°, CH(OH)CH₂CO), 44.78 (3°, SCHS), 41.36 (4°, C(CH₃)₂), 37.06 (2°, CH₂CHOBn), 30.58/29.87 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 27.92 (1°, OC(CH₃)₃), 25.88 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 21.22/19.47 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3464 bw, 3064 w, 2980 m, 2928 s, 2904 m, 1732 s, 1708 s, 1452 m, 1368 m, 1148 s, 1064 s

MS (130°C) 482 (2.7), 409 (2.9), 408 (2.6), 398 (2.8), 335 (2.7), 318 (3.9), 317 (5.1), 300 (2.7), 290 (5.2), 260 (6.7), 233 (5.2), 187 (7.4), 164 (8.4), 145 (31.3), 133 (22.2), 132 (10.3), 119 (22.6), 103 (10.1), 99 (4.0), 91 (100), 85 (5.8), 77 (4.1)

HR-MS C₂₁H₂₉O₄S₂ = M⁺-O-*t*-Bu ber.: 409.1507 gef.: 409.1508

Diol **62** aus Hydroxyketon **61**:



In einem 10 ml-Zweihalskolben werden 382 mg (1.45 mmol, 7 eq) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ vorgelegt und mit 0.8 ml MeCN und 0.8 ml AcOH versetzt. Die entstandene klare Lösung wird 20 min bei RT gerührt und dann auf -40°C abgekühlt. 100 mg (0.21 mmol, 1 eq) des Hydroxyketons **61** werden gelöst in 0.4 ml MeCN/AcOH (1:1) langsam dazugetropft. Nach 5 h bei -40°C wird das Gemisch 24 h bei -32°C gelagert. Bei -35°C werden 3 ml einer 0.5 M Lsg. (1.45 mmol, 7 eq) einer Dinatriumtartratlösung zugegeben und die Kühlung entfernt. Die Suspension wird mit DCM verdünnt und unter Rühren wird portionsweise festes NaHCO_3 hinzugegeben. Das Gemisch wird vorsichtig zu einem Zwei-Phasengemisch aus ges. NaHCO_3 und DCM gegeben (starke Gasentwicklung). Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM und einmal mit EE reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung der drei Komponenten liefert neben dem Edukt **61** (25 mg) die beiden Alkohole *syn*-**62** und *anti*-**62**.

Ausbeute: 65 mg (0.13 mmol, 65 %) *anti*-**62** und 6 mg (0.12 mmol, 6 %) *syn*-**62**
 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}_2$ (484.17)

anti-**62**: farbloses Öl
 Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.0^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.40-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 4.78/4.72 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.26 (bs, 1 H, OH), 4.03-3.96 (m, 3 H, SCHS/CHOH/CHOH), 3.73 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, CHOBn), 3.47 (bs, 1 H, OH), 2.84-2.74 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.68 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.50-2.37 (m, 2 H, CH_2CO_2), 2.14-2.05 (m, 2 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. CH_2CHOBn), 2.00 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, CH_2CHOBn), 1.92 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.58-1.48 (m, 2 H, CH_2CHOH), 1.45 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.07/0.81 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

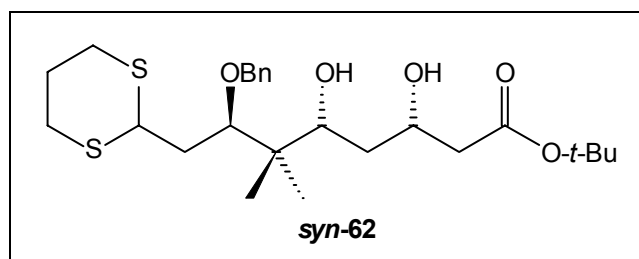
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 172.21 (4° , CO_2), 138.18 (4° , Ar-C), 128.53 (3° , m-Ar-C), 127.87 (3° , p-Ar-C), 127.76 (3° , o-Ar-C), 85.91 (3° , CHOBn), 81.00 (4° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 75.75 (2° , CH_2Ph), 71.79 (3° , COH), 65.93 (3° , COH), 44.84 (3° , SCHS), 42.66 (2° , CH_2CO_2), 41.27 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.17 (2° , CH_2CHOBn), 37.03 (2° , CH_2CHOH), 30.60/29.91 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 28.13 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.96 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 22.36/19.99 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3464 bm, 3000 m, 2980 m, 2928 s, 2852 m, 1716 s, 1452 m, 1368 m, 1276 m, 1152 s, 1064 m, 1028 m

MS (200°C) 411 (2.1, M⁺-O-*t*-Bu), 320 (6.9), 319 (7.5), 302 (4.8), 253 (4.2), 213 (4.8), 187 (13.1), 169 (6.0), 161 (6.2), 145 (24.0), 133 (23.1), 119 (31.6), 107 (7.5), 106 (7.2), 91 (100), 81 (3.6), 77 (2.9), 71 (8.0)

HR-MS C₁₄H₂₄O₄S₂ = M⁺-O-*t*-Bu,Bn ber.: 320.1116 gef.: 320.1116

syn-62: farbloses Öl



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.40-7.27 (m, 5 H, Ar-*H*), 4.80/4.71 (d, ²*J* = 11.4 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.27 (bs, 1 H, OH), 4.25-4.17 (m, 1 H, CH₂CHOHCH₂), 4.14 (bs, 1 H, OH), 3.98 (dd, ³*J* = 10.7 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, 1 H, SCHS), 3.92-3.86 (m, 1 H, C(CH₃)₂CHOH), 3.73 (dd, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, CHOBn), 2.83-2.75 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.67 (ddd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 11.6 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.49-2.34 (m, 2 H, CH₂CO₂), 2.13-1.78 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOBn), 1.58-1.42 (m, 2 H, CH(OH)CH₂CHOH), 1.45 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.04/0.80 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

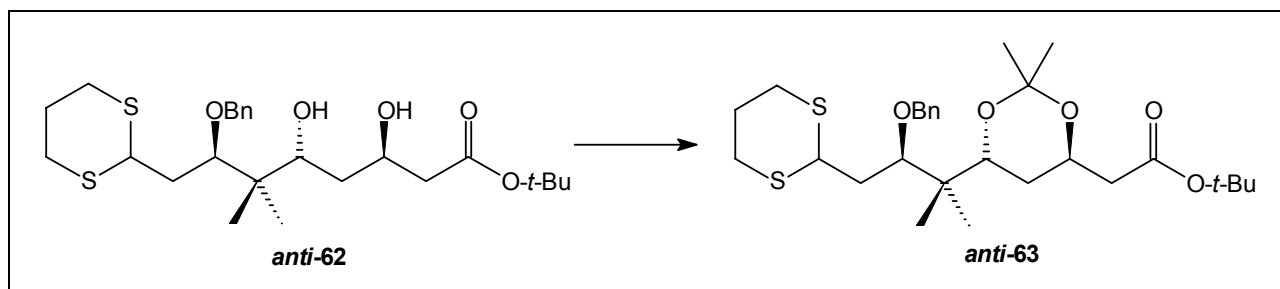
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 171.56 (4°, CO₂), 138.34 (4°, Ar-C), 128.52 (3°, m-Ar-C), 127.84 (3°, p-Ar-C), 127.79 (3°, o-Ar-C), 84.65 (3°, CHOBn), 80.84 (4°, OC(CH₃)₃), 76.09 (3°, CH₂COHCH₂), 75.58 (2°, CH₂Ph), 69.27 (3°, C(CH₃)₂CHOH), 44.88 (3°, SCHS), 43.06 (2°, CH₂CO₂), 41.53 (4°, C(CH₃)₂), 37.12 (2°, CH₂CHOBn), 36.90 (2°, CH(OH)CH₂CHOH), 30.69/29.97 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 28.12 (1°, OC(CH₃)₃), 25.95 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 21.62/19.82 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3464 bm, 3000 m, 2980 m, 2936 m, 2900 m, 1716 s, 1368 m, 1264 s, 1228 m, 1152 s, 1084 m, 1064 m, 908 m

MS (120°C) 322 (1.3), 321 (1.0), 320 (2.0), 291 (2.1), 280 (15.8), 260 (4.0), 220 (1.6), 187 (5.6), 167 (34.5), 150 (12.0), 149 (100), 145 (10.9), 133 (6.5), 132 (5.3), 121 (8.9), 119 (10.5), 113 (11.8), 104 (6.6), 91 (37.9), 83 (8.9), 77 (2.9), 71 (22.1), 70 (18.7)

HR-MS C₁₄H₂₄O₄S₂ = M⁺-O-*t*-Bu,Bn ber.: 320.1116 gef.: 320.1114

Acetonid **anti-63** aus Diol **anti-62**:



470 mg (0.97 mmol, 1 eq) Diol **anti-62** werden in 4.7 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze *p*-TsOH·H₂O wird die Lösung 1 h bei 83°C (Rf) gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Produkts (EE:CH = 1:10).

Ausbeute: 472 mg (0.90 mmol), 93 %, farbloses Öl
C₂₈H₄₄O₅S₂ (524.26)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +30.4^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.40-7.25 (m, 5 H, Ar-*H*), 4.71 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.17-4.08 (m, 1 H, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 4.04-3.99 (m, 1 H, SCHS), 3.82 (dd, ³J = 9.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1 H, C(CH₃)₂CHOC(CH₃)₂), 3.74-3.69 (m, 1 H, CHOBn), 2.84-2.75 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.69 (ddd, ²J = 14.1 Hz, ³J = 11.7 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.45-2.32 (m, 2 H, CH₂CO₂), 2.14-2.03 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.95-1.78 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOBn u. CHCH₂CH), 1.48-1.41 (m, 11 H, CHCH₂CH/OC(CH₃)₃), 1.34/1.30 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 0.95/0.93 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

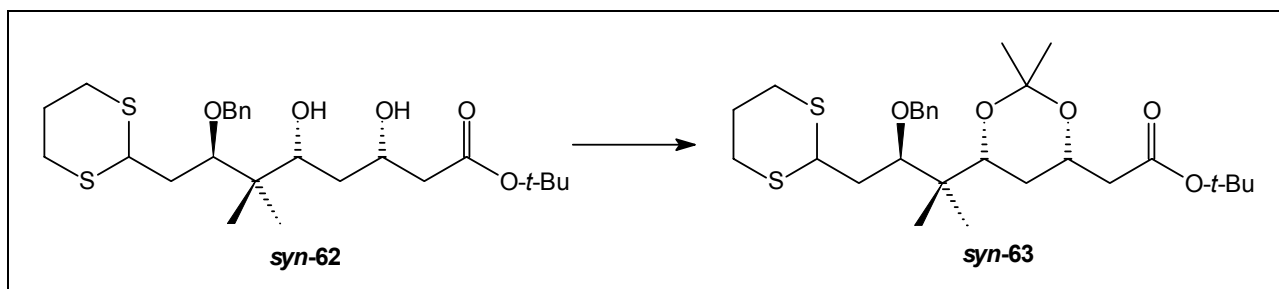
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
170.35 (4°, CO₂), 139.39 (4°, Ar-C), 128.29 (3°, m-Ar-C), 127.26 (3°, p-Ar-C), 127.09 (3°, o-Ar-C), 100.45 (4°, CO₂(CH₃)₂), 80.46 (4°, OC(CH₃)₃), 79.75 (3°, CHOBn), 74.69 (2°, CH₂Ph), 69.52 (3°, C(CH₃)₂CHOC(CH₃)₂), 64.23 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 45.21 (3°, SCHS), 42.28 (4°, C(CH₃)₂), 42.24 (2°, CH₂CO₂), 37.67 (2°, CH₂CHOBn), 32.75 (2°, CHCH₂CH), 30.81/30.11 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 28.09 (1°, OC(CH₃)₃), 26.00 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.00 (1°, OC(CH₃)₂O), 24.48 (1°, OC(CH₃)₂O), 18.21/17.92 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3001 sh/m, 2984 s, 2936 m, 2904 m, 1724 s, 1452 m, 1368 s, 1228 s, 1152 m, 1096 m, 1044 m, 1008 m

MS (120°C) 524 (2.3, M⁺), 453 (2.0), 451 (2.0), 409 (3.2), 393 (6.0), 359 (5.9), 303 (7.2), 302 (9.1), 253 (16.3), 251 (33.6), 233 (4.5), 197 (4.3), 187 (14.6), 173 (13.8), 161 (13.4), 145 (13.3), 133 (14.2), 119 (22.5), 107 (6.4), 91 (100), 71 (8.6)

HR-MS C₂₈H₄₄O₅S₂ = M⁺ ber.: 524.2630 gef.: 524.2627

Acetonid **syn-63** aus Diol **syn-62**:



80 mg (0.17 mmol, 1 eq) Diol **syn-62** werden in 0.8 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze *p*-TsOH-H₂O wird die Lösung 1 h bei 83°C (Rf) gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Produkts (EE:CH = 1:10).

Ausbeute: 81 mg (0.16 mmol), 94 %, farbloses Öl
C₂₈H₄₄O₅S₂ (524.16)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.40-7.27 (m, 5 H, Ar-*H*), 4.73/4.68 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.25-4.17 (m, 1 H, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 4.02-3.92 (m, 2 H, SCHS/C(CH₃)₂CHOC(CH₃)₂), 3.84-3.80 (m, 1 H, CHOBn), 2.83-2.75 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.68 (ddd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 11.6 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.46-2.33 (m, 2 H, CH₂CO₂), 2.13-2.03 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.95-1.78 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOBn), 1.47-1.41 (m, 11 H, CHCH₂CH/OC(CH₃)₃), 1.39/1.38 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 0.95/0.93 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

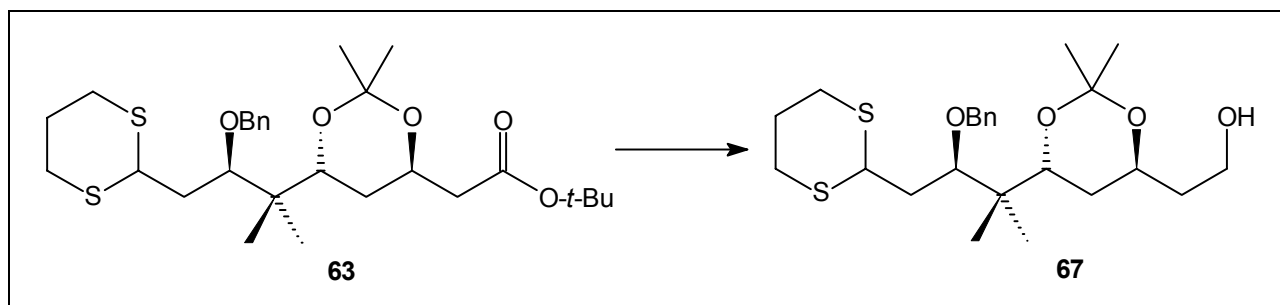
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
170.30 (4°, CO₂), 139.55 (4°, Ar-*C*), 128.31 (3°, m-Ar-*C*), 127.23 (3°, p-Ar-*C*), 126.99 (3°, o-Ar-*C*), 98.56 (4°, CO₂(CH₃)₂), 80.50 (4°, OC(CH₃)₃), 79.20 (3°, CHOBn), 74.65 (2°, CH₂Ph), 71.64 (3°, C(CH₃)₂CHOC(CH₃)₂), 66.45 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 45.20 (3°, SCHS), 43.02 (2°, CH₂CO₂), 42.14 (4°, C(CH₃)₂), 37.61 (2°, CH₂CHOBn), 30.79 (2°, CHCH₂CH), 30.50 (1°, OC(CH₃)₂O), 30.17/30.06 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 28.11 (1°, OC(CH₃)₃), 26.02 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 20.03 (1°, OC(CH₃)₂O), 18.20/17.96 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 2980 s, 2936 m, 2900 m, 1724 s, 1452 m, 1362 s, 1244 s, 1228 s, 1156 s, 1100 m, 1068 m

MS (90°C) 526 (1.0, M⁺+1), 510 (1.8), 467 (1.9, M⁺-*t*-Bu), 453 (2.1, M⁺-O-*t*-Bu), 409 (1.7), 359 (4.1), 305 (3.6), 304 (10.3), 253 (12.7), 251 (26.7), 187 (9.0), 173 (15.1), 169 (6.0), 161 (10.3), 145 (13.3), 133 (10.4), 119 (21.9), 107 (5.6), 91 (100), 71 (8.7)

HR-MS C₁₇H₂₈O₄S₂ = M⁺-O-*t*-Bu, Bn ber.: 360.1429 gef.: 360.1428

Alkohol **67** aus Ester **63**:



Zu einer Lösung von 390 mg (0.74 mmol, 1 eq) Ester **63** in 5 ml Toluol werden bei -78°C 2.0 ml (2.4 mmol, 3.2 eq) DIBAL-H-Lösung (1.2 M -Lsg. in Toluol) hinzugegeben. Es wird 3 h gerührt, wobei die Temperatur nach 0°C steigt, bevor 6 ml ges. K^+/Na^+ -Tartrat-Lsg. zugegeben werden. Nach Zusatz von 5 ml EE wird auf RT erwärmt und 30 min gerührt. Die weiße Suspension wird auf 30 ml H_2O gegeben und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (EE:CH = 1:1).

Ausbeute: 306 mg (0.67 mmol), 91 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2$ (454.22)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.2^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.40-7.26 (m, 5 H, Ar-H), 4.72 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.05-4.00 (m, 1 H, SCHS), 3.99-3.92 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2)$), 3.83 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(\text{CH}_3)_2$), 3.76 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, CH_2OH), 3.73-3.69 (m, 1 H, CHOBn), 2.84-2.75 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.70 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.8$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.63 (bs, 1 H, OH), 2.14-2.05 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.95-1.71 (m, 6 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. CH_2CHOBn u. CHCH_2CH u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.57-1.47 (m, 1 H, CHCH_2CH), 1.37/1.32 (s, 3 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 0.89/0.88 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

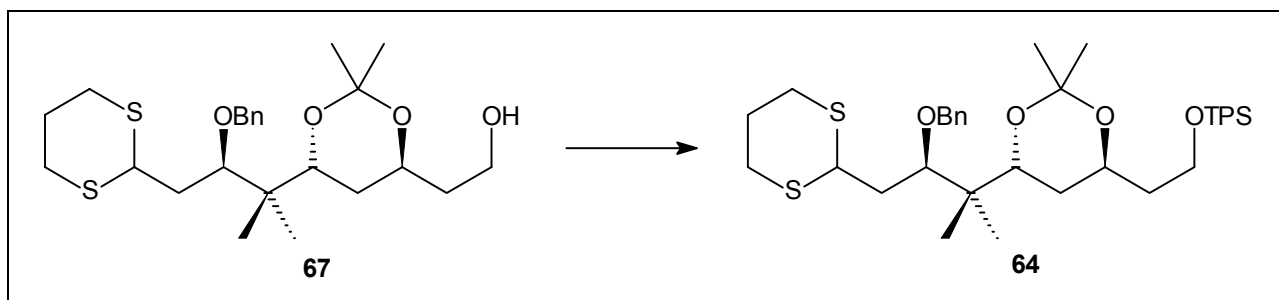
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 139.37 (4° , Ar-C), 128.30 (3° , m-Ar-C), 127.28 (3° , p-Ar-C), 127.09 (3° , o-Ar-C), 100.43 (4° , $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_2$), 79.83 (3° , CHOBn), 74.75 (2° , CH_2Ph), 69.73 (3° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(\text{CH}_3)_2$), 67.36 (3° , $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2)$), 61.27 (2° , CH_2OH), 45.24 (3° , SCHS), 42.27 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.73 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 37.62 (2° , CH_2CHOBn), 33.14 (2° , CHCH_2CH), 30.83/30.13 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.00 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 25.15 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 24.59 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 18.27/18.04 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3512 bw, 2984 m, 2928 s, 2852 m, 1452 m, 1424 m, 1380 m, 1228 s, 1164 m, 1084 m, 1028 m, 984 w

MS (80°C) 454 (1.5, M^+), 439 (1.5), 396 (1.5), 348 (1.3), 324 (2.1), 305 (2.5), 289 (6.4), 253 (11.3), 251 (33.1), 233 (2.8), 197 (3.3), 187 (8.3), 161 (12.3), 145 (11.4), 133 (11.1), 132 (11.4), 119 (21.1), 101 (7.7), 99 (3.3), 91 (100), 83 (8.9), 71 (10.8)

HR-MS $C_{24}H_{38}O_4S_2 = M^+$ ber.: 454.2211 gef.: 454.2210

TPS-Ether **64** aus Alkohol **67**:



In 1.1 ml DMF werden 250 mg (0.55 mmol, 1 eq) Alkohol **67** und 101 mg (1.5 mmol, 2.8 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 0.18 ml (0.68 mmol, 1.2 eq) TPSCl hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben wird. Diese wird zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $Na_2SO_4:Na_2CO_3$ (2:1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (EE:CH = 1:12).

Ausbeute: 364 mg (0.52 mmol), 96 %, hochviskoses Öl
 $C_{24}H_{38}O_4S_2$ (692.51)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +19.3^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 7.71-7.67 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.46-7.26 (m, 11 H, Ar-H), 4.74 (s, 2 H, CH_2Ph),
 4.07-3.98 (m, 2 H, SCHS, $CH_2CHO(C(CH_3)_2)CH_2$), 3.86-3.69 (m, 4 H,
 $C(CH_3)_2CHOC(CH_3)_2$ u. CH_2OTPS u. $CHOBn$), 2.84-2.76 (m, 3 H,
 $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.70 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.7$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H,
 $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.14-2.05 (m, 1 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 1.98-1.69 (m, 6 H,
 $SCH_2CH_2CH_2S$ u. CH_2CHOBn u. $CHCH_2CH$ u. CH_2CH_2OTPS), 1.50-1.41 (m, 1
 H, $CHCH_2CH$), 1.34/1.32 (s, 3 H, $OC(CH_3)_2O$), 1.07 (s, 9 H, $SiPh_2C(CH_3)_3$),
 0.91 (s, 6 H, $C(CH_3)_2$)

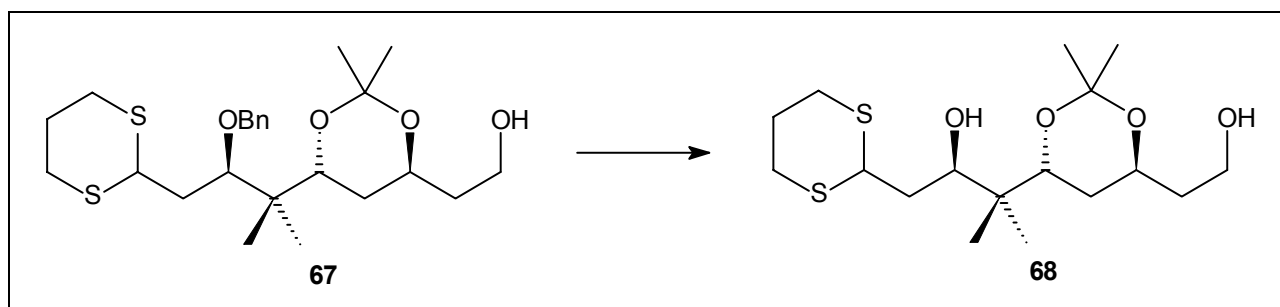
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 139.50 (4°, Ar-C), 135.57/135.56 (3°, o-Ar-C), 133.99/133.94 (4°, Ar-C), 129.56
 (3°, p-Ar-C), 128.30 (3°, m-Ar-C), 127.64/127.62 (m-Ar-C), 127.26 (3°, p-Ar-
 C), 127.14 (3°, o-Ar-C), 100.21 (4°, $CO_2(CH_3)_2$), 79.86 (3°, $CHOBn$), 74.77 (2°,
 CH_2Ph), 69.68 (3°, $C(CH_3)_2CHOC(CH_3)_2$), 63.90 (3°, $CH_2CHO(C(CH_3)_2)CH_2$),
 60.22 (2°, CH_2OTPS), 45.27 (3°, SCHS), 42.31 (4°, $C(CH_3)_2$), 38.88 (2°,
 CH_2CH_2OTPS), 37.72 (2°, CH_2CHOBn), 33.45 (2°, $CHCH_2CH$), 30.84/30.13
 (2°, $SCH_2CH_2CH_2S$), 26.87 (1°, $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.04 (2°, $SCH_2CH_2CH_2S$),
 25.09 (1°, $OC(CH_3)_2O$), 24.73 (1°, $OC(CH_3)_2O$), 19.22 (4°, $SiPh_2C(CH_3)_3$),
 18.23/17.99 (1°, $C(CH_3)_2$)

IR ($CHCl_3$) 3072 w, 2984 m, 2924 s, 2854 m, 1496 m, 1452 m, 1428 m, 1380 m, 1244 m,
 1168 m, 1112 s, 1028 m, 996 m

MS (160°C) 678 (1.0, M⁺-CH₃), 579 (4.0), 578 (7.8), 527 (2.3), 469 (8.9), 451 (1.8), 416 (1.6), 362 (2.2), 340 (3.6), 323 (4.8), 296 (4.3), 270 (4.7), 256 (17.8), 254 (37.0), 252 (37.1), 226 (13.0), 199 (29.2), 197 (11.9), 183 (11.8), 145 (8.5), 136 (16.6), 119 (26.3), 109 (7.2), 91 (100)

HR-MS C₂₃H₃₅O₄S₂Si₁ = M⁺-Bn,Ph,*t*-Bu ber.: 454.2211 gef.: 454.2210

Diol **68** aus Benzylether **67**:



1.46 g (5.5 mmol, 26 eq) Di-*tert.*-butylbiphenyl werden in 2.5 ml THF gelöst und zu einer Suspension von 48 mg (6.85 mmol, 32.5 eq) Lithium in 1 ml THF zugetropft. Mit der Pinzette wird das Lithium zusammengedrückt, so dass eine geringfügige Auflösung dessen zu erkennen ist (Grünfärbung). Nach 10 min liegt eine tiefgrüne Suspension vor, die mit 2 ml THF verdünnt wird. Es wird 6 h bei RT gerührt, so dass nach nahezu vollständiger Auflösung eine 1 M-Lsg. vorliegt.

Eine Lösung von 96 mg (0.21 mmol, 1 eq) Benzylether **67** in 0.5 ml THF wird auf -78°C abgekühlt und insgesamt werden 2.15 ml (10 eq) der frisch präparierten LDBB-Lsg. zugetropft. Die Temperatur wird innerhalb von 30 min auf -50°C gebracht und die Abreaktion durch DC-Analytik kontrolliert. Nach Zugabe von 0.4 ml H₂O wird auf RT erwärmt und mit EE verdünnt. Nach Trocknung der organischen Phase (Na₂SO₄:Na₂CO₃ = 2:1) wird eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (EE:CH = 1:1 → 3:1). Das zurückgewonnene Di-*tert.*-butylbiphenyl kann für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

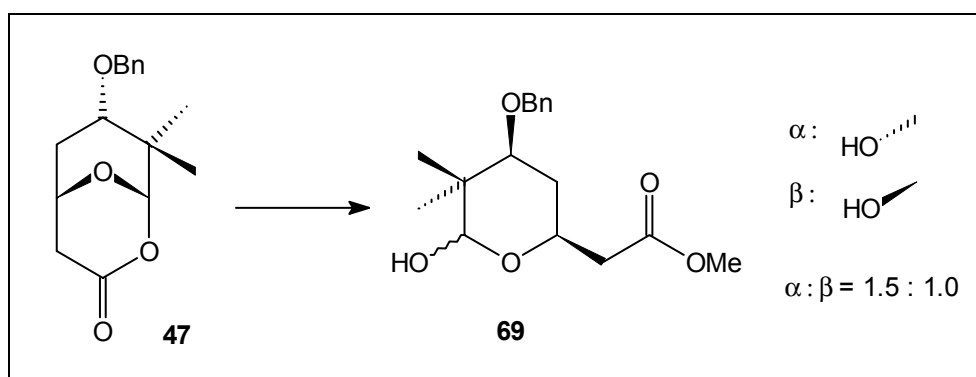
Ausbeute: 74 mg (0.2 mmol), 96 %, viskoses Öl
C₁₇H₃₂O₄S₂ (364.17)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
4.36 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1 H, SCHS), 4.07-3.99 (m, 1 H, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 3.91 (bs, 1 H, OH), 3.82 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1 H, C(CH₃)₂CHOC(CH₃)₂), 3.75 (t, ³J = 5.7 Hz, 2 H, CH₂OH), 3.72-3.69 (m, 1 H, CHOH), 3.01-2.79 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.48 (bs, 1 H, OH), 2.19-2.10 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.97-1.73 (m, 6 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOH u. CHCH₂CH u. CH₂CH₂OH), 1.58-1.47 (m, 1 H, CHCH₂CH), 1.38/1.37 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 0.90/0.86 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
100.97 (4°, CO₂(CH₃)₂), 74.17 (3°, CHOH), 72.68 (3°, C(CH₃)₂CHOC(CH₃)₂), 67.06 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 60.83 (2°, CH₂OH), 44.56 (3°, SCHS), 39.24 (4°, C(CH₃)₂), 38.03 (2°, CH₂CH₂OH), 37.73 (2°, CH₂CHOH), 32.66 (2°, CHCH₂CH), 30.83/30.15 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.17 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 24.75 (1°, OC(CH₃)₂O), 24.44 (1°, OC(CH₃)₂O), 20.49/20.04 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl ₃)	3628 bw, 3496 bw, 2988 s, 2936 s, 2904 m, 1424 m, 1384 s, 1228 s, 1164 m, 1080 s, 1032 m, 908 s		
MS (RT)	365 (6.0, M ⁺ +1), 205 (9.1), 199 (10.1), 191 (6.6), 161 (13.5), 149 (7.3), 145 (7.6), 137 (7.2), 135 (9.0), 133 (6.4), 131 (13.5), 123 (32.4), 121 (94.2), 119 (100), 117 (19.2), 115 (11.0), 111 (10.7), 109 (14.6), 107 (24.1), 103 (10.5)		
HR-MS	C ₁₇ H ₃₂ O ₄ S ₂ = M ⁺	ber.: 364.1742	gef.: 364.1748

Halbacetal **69** aus Lacton **47**:



62 mg (0.22 mmol, 1 eq) Lacton **47** werden in 1.2 ml MeOH gelöst und 37 mg (0.36 mmol, 1.6 eq) K₂CO₃ hinzugegeben und das Gemisch 6 h bei RT gerührt. Es wird mit 2 N HCl neutralisiert (komplette Auflösung von K₂CO₃) und anschließend mit MTB verdünnt. Nach dem Waschen mit ges. NaCl-Lsg. wird die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenfiltration liefert die beiden nicht trennbaren, anomeren Halbacetale **69 α** und **69 β** .

Ausbeute: 68 mg (0.22 mmol), 99 %, farblose Flüssigkeit
C₁₇H₂₄O₅ (308.16)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +47.3^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR α -Anomer (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.35-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.75 (bs, 1 H, HOCHO), 4.62/4.47 (d, ²J = 11.8 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.48-4.40 (m, 1 H, OCHCH₂), 3.72 (dd, ³J = 11.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, HCOBn), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 2.92 (d, ³J = 2.6 Hz, 1 H, OH), 2.58 (dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 8.4 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.49 (dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 1.95-1.88 (m, 1 H, CHCH₂CH-äq), 1.55-1.43 (m, 1 H, CHCH₂CH-ax), 1.08/1.00 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

β -Anomer (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.35-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.63/4.44 (d, ²J = 11.8 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.36 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, HOCHO), 3.90-3.81 (m, 1 H, OCHCH₂), 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.22 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, OH), 3.18 (dd, ³J = 11.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, HCOBn), 2.68 (dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.47 (dd, ²J = 15.8 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 1.95-1.88 (m, 1 H, CHCH₂CH-äq), 1.48-1.38 (m, 1 H, CHCH₂CH-ax), 1.06/0.94 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

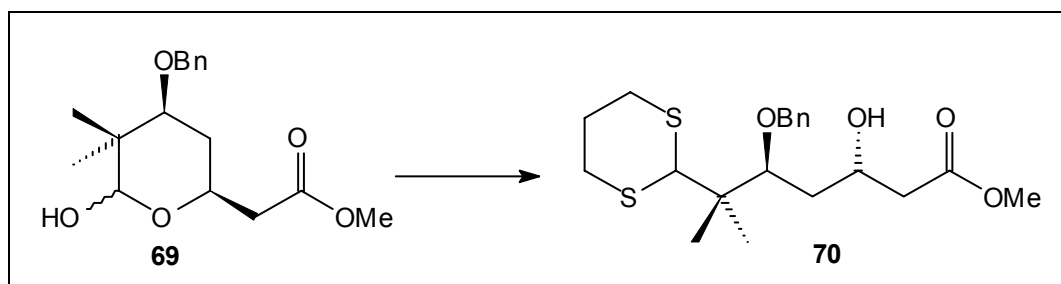
¹³C-NMR α -Anomer (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 171.88 (4°, CO₂CH₃), 139.06 (4°, Ar-C), 128.27 (3°, m-Ar-C), 127.46 (3°, p-Ar-C), 127.41 (3°, o-Ar-C), 100.28 (3°, HOCHO), 77.30 (3°, CHOBn), 71.45 (2°, CH₂Ph), 64.97 (3°, OCHCH₂), 51.75 (1°, OCH₃), 40.58 (2°, CH₂CO₂CH₃), 39.06 (4°, C(CH₃)₂), 22.98/18.62 (1°, C(CH₃)₂)
 β -Anomer (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 171.88 (4°, CO₂CH₃), 139.06 (4°, Ar-C), 128.27 (3°, m-Ar-C), 127.46 (3°, p-Ar-C), 127.41 (3°, o-Ar-C), 100.28 (3°, HOCHO), 77.30 (3°, CHOBn), 71.45 (2°, CH₂Ph), 64.97 (3°, OCHCH₂), 51.75 (1°, OCH₃), 40.58 (2°, CH₂CO₂CH₃), 39.06 (4°, C(CH₃)₂), 22.98/18.62 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3000 w, 2984 m, 2952 m, 2932 m, 1732 s, 1436 m, 1328 m, 1264 s, 1228 m, 1180 m, 1072 s, 1028 m

MS (50°C) 308 (0.8, M⁺), 280 (1.4), 275 (0.9), 219 (4.1), 199 (2.3), 184 (4.8), 171 (2.6), 170 (3.2), 162 (11.9), 154 (100), 149 (8.7), 145 (2.6), 139 (3.4), 129 (3.8), 128 (4.4), 123 (2.4), 111 (6.7)

HR-MS C₁₇H₂₄O₅ = M⁺ ber.: 308.1625 gef.: 308.1624

Hydroxyester **70** aus Halbacetal **69**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 75 mg (0.24 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **69**, 50 μ l (0.48 mmol, 2 eq) HS(CH₂)₃SH und 90 μ l (0.73 mmol, 3 eq) BF₃·Et₂O in MeNO₂ umgesetzt (-20°C → 0°C, 0.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:4 → 1:1.

Ausbeute: 91 mg (0.23 mmol), 95 %, weißer Feststoff (Smp. 45-48°C)
 C₂₀H₃₀O₄S₂ (398.16)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.40-7.25 (m, 5 H, Ar-H), 4.83/4.79 (d, ²J = 11.8 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.28-4.19 (m, 1 H, CHOH), 4.21 (s, 1 H, SCHS), 4.09 (dd, ³J = 10.1 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1 H, CHOBn), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.18 (bd, ³J = 3.6 Hz, 1 H, OH), 2.90-2.79 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.77-2.69 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.53 (dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.46 (dd, ²J = 16.5 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.09-2.00 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.88-1.75 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.74-1.66 (m, 1 H, BnOCHCH₂), 1.62-1.53 (m, 1 H, CH₂CHOBn), 1.17/1.06 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

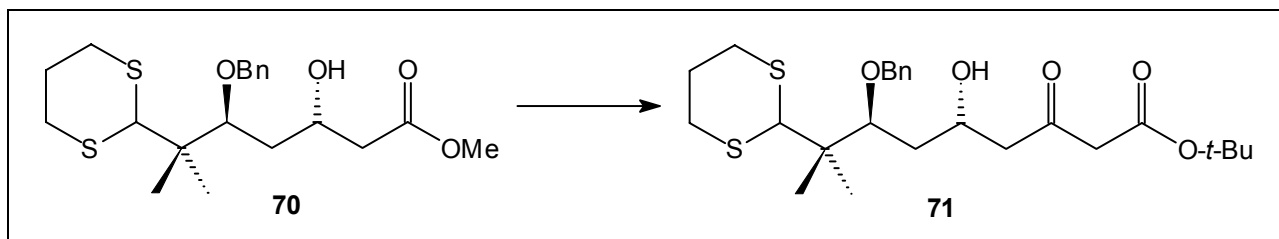
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 173.31 (4° , CO_2CH_3), 139.22 (4° , Ar-C), 128.31 (3° , m-Ar-C), 127.33 (3° , p-Ar-C), 127.28 (3° , o-Ar-C), 79.57 (3° , CHOBn), 75.00 (2° , CH_2Ph), 65.12 (3° , COH), 59.16 (3° , SCHS), 51.74 (1° , OCH_3), 43.47 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 41.75 (2° , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 37.62 (2° , BnOCHCH_2), 31.54/31.32 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.31 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.04/20.96 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3564 bw, 2998 sh/m, 2976 s, 2956 s, 2900 m, 1724 s, 1436 m, 1364 m, 1276 m, 1176 s, 1092 s, 1068 s

MS (100°C) 398 (2.3, M^+), 367 (1.6, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 291 (20.3), 272 (2.1), 257 (1.6), 253 (1.6), 219 (3.2), 187 (16.0), 173 (8.6), 161 (29.4), 129 (5.8), 121 (10.7), 119 (99.0), 107 (4.5), 106 (5.0), 91 (100)

HR-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 398.1586 gef.: 398.1584

Hydroxyketon **71** aus Hydroxyester **70**:



Zu einer Lösung aus 9.7 ml (69.4 mmol, 5 eq) Diisopropylamin in 59 ml THF werden bei 0°C 42.8 ml (68.6 mmol, 4.95 eq) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) dazugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und 9.33 ml (69.4 mmol, 5 eq) Essigsäure-*tert.*-butylester langsam hinzugetropft. Die Lösung wird 45 min bei -78°C gerührt bevor 5.60 g (14.0 mmol, 1 eq) des Hydroxyester **70**, gelöst in 59 ml THF, hinzugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird über einen Zeitraum von 2 h auf 0°C erwärmt und mit 3.7 ml (64.6 mmol, 4.6 eq) Eisessig versetzt. Nach Verdünnung mit EE und H_2O werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit EE reextrahiert. Nach Trocknung (MgSO_4) wird die organische Phase eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:4 \rightarrow 1:1).

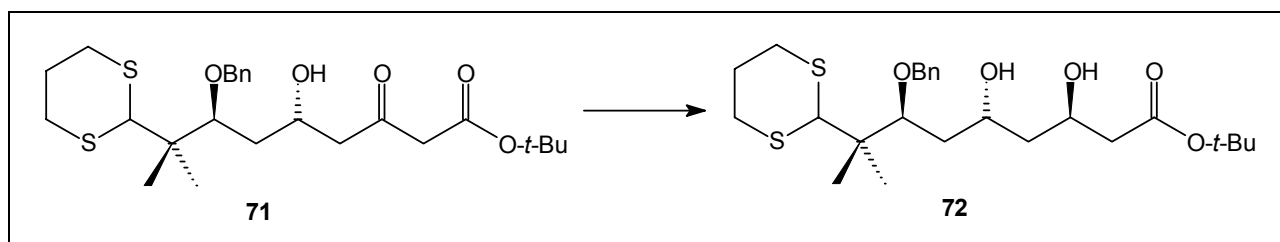
Ausbeute: 6.40 g (13.2 mmol), 94 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}_2$ (482.25)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.0^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.40-7.25 (m, 5 H, Ar-H), 4.80 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.34-4.26 (m, 1 H, CHOH), 4.21 (s, 1 H, SCHS), 4.07 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, CHOBn), 3.35 (s, 2 H, COCH_2CO_2), 3.09 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, OH), 2.90-2.79 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.78-2.63 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}$), 2.09-2.01 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.87 (m, 1 H, BnOCHCH_2), 1.70 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.58-1.49 (m, 1 H, BnOCHCH_2), 1.46 (s, 9 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.17/1.07 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS): 204.19 (4° , CO), 166.07 (4° , CO_2), 139.21 (4° , Ar-C), 128.34 (3° , m-Ar-C), 127.38 (3° , p-Ar-C), 127.33 (3° , o-Ar-C), 82.26 (4° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 79.56 (3° , CHOBN), 75.05 (2° , CH_2Ph), 64.71 (3° , COH), 59.17 (3° , SCHS), 51.07 (2° , COCH_2CO_2), 50.52 (2° , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}$), 43.48 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.48 (2° , BnOCHCH_2), 31.55/31.34 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 27.97 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 26.33 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.08/21.00 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)		
IR (CHCl_3)	3576 bw, 3001 sh/m, 2980 s, 2928 s, 2904 s, 1732 s, 1708 s, 1648 w, 1452 m, 1368 m, 1252 m, 1148 s, 1092 s		
MS (80°C)	483 (0.9, $\text{M}^+ + 1$), 409 (1.8), 374 (1.8), 318 (19.9), 300 (2.0), 259 (3.5), 247 (2.2), 216 (2.7), 187 (8.6), 173 (6.3), 161 (32.8), 139 (1.7), 119 (100), 106 (3.5), 91 (100), 86 (4.9)		
HR-MS	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+ - \text{O}-t\text{-Bu, Bn}$	ber.: 318.0960	gef.: 318.0962

Diol **72** aus Hydroxyketon **71**:



In einem 500 ml-Einhalskolben werden 27.76 g (105 mmol, 8 eq) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ vorgelegt und mit 50 ml MeCN und 50 ml AcOH versetzt. Die entstandene klare Lösung wird 30 min bei RT gerührt und dann auf -35°C abgekühlt. 6.4 mg (13.2 mmol, 1 eq) des Hydroxyketons **71** werden in 17 ml MeCN:AcOH (1:2.5) gelöst langsam dazugetropft. Nach 3 d bei -35°C wird das Gemisch 24 h bei -25°C gelagert, wobei das Gemisch zweimal täglich manuell geschüttelt wird. Bei 0°C werden 290 ml einer 0.5 M Lsg. (128 mmol, 9.7 eq) einer Dinatriumtartratlösung zugegeben und die Kühlung entfernt. Die Suspension wird mit MTB-Ether verdünnt und in ein 1 l-Kolben überführt. Unter Rühren wird portionsweise festes NaHCO_3 hinzugegeben (starke Gasentwicklung) bis ein neutraler pH-Wert eingestellt ist (pH-Papier). Das Gemisch wird vorsichtig zu einem Zwei-Phasengemisch aus ges. NaHCO_3 und MTB-Ether gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingengt. Die säulenchromatographische Trennung liefert die beiden nicht trennbaren Alkohole **syn-72** und **anti-72**.

Ausbeute: 6.26 g (12.9 mmol), 97 %, fabloses Öl
 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}_2$ (484.17)

anti-72:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.82/4.78 (d, ²J = 11.8 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.34-4.27 (m, 1 H, CHOH), 4.23 (s, 1 H, SCHS), 4.17-4.09 (m, 1 H, CHOH), 4.05 (dd, ³J = 9.8 Hz, ³J = 2.0 Hz, 1 H, CHOBn), 3.70 (bs, 1 H, OH), 3.15 (bs, 1 H, OH), 2.88-2.78 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.77-2.67 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.46-2.31 (m, 2 H, CH₂CO₂), 2.07-2.00 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.87-1.75 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.75-1.49 (m, 4 H, BnOCHCH₂ u. CH₂CHOH), 1.45 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.07/0.81 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

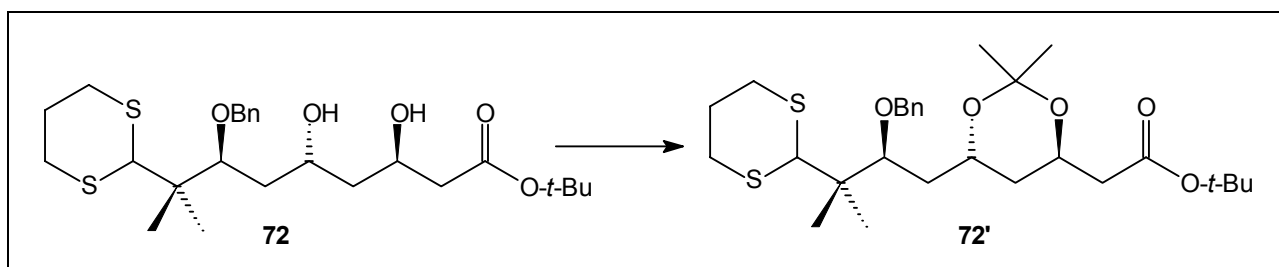
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 172.33 (4°, CO₂), 139.34 (4°, Ar-C), 128.29 (3°, m-Ar-C), 127.34 (3°, o-Ar-C), 127.31 (3°, p-Ar-C), 81.32 (4°, OC(CH₃)₃), 80.15 (3°, CHOBn), 74.90 (2°, CH₂Ph), 66.00 (3°, COH), 65.95 (3°, COH), 59.25 (3°, SCHS), 43.50 (4°, C(CH₃)₂), 42.87 (2°, CH₂CO₂), 42.14 (2°, BnOCHCH₂), 38.45 (2°, CH₂CHOH), 31.50/31.29 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 28.10 (1°, OC(CH₃)₃), 26.32 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 21.08/21.00 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3500 bw, 2980 s, 2928 s, 2852 m, 1712 s, 1452 m, 1424 m, 1368 s, 1232 m, 1152 s, 1092 m

MS (170°C) 411 (1.8, M⁺-O-*t*-Bu), 376 (3.2), 320 (2.3), 302 (2.3), 290 (1.9), 261 (7.0), 249 (3.2), 213 (3.4), 190 (12.0), 187 (13.7), 161 (27.8), 158 (10.5), 141 (14.8), 119 (100), 107 (3.7), 106 (3.5), 91 (100), 87 (3.6), 81 (2.5), 73 (3.5)

HR-MS C₂₁H₃₁O₄S₂ = M⁺-O-*t*-Bu ber.: 411.1664 gef.: 411.1666

Acetonid **72'** aus Diol **72**:



6.20 g (12.79 mmol, 1 eq) Diol **72** werden in 25 ml 2,2-Dimethoxypropan und 25 ml DCM gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze *p*-TsOH·H₂O wird die Lösung 16 h bei RT gerührt und dann werden 5 Tropfen Triethylamin hinzugegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgt die säulenchromatographische Reinigung des Produkts (MTB:PE = 1:10 → 1:1). Zusätzlich werden 700 mg (1.44 mmol, 11 %) Edukt **72** reisoliert.

Ausbeute: 5.90 g (11.2 mmol), 88 %, weißer Feststoff (Smp.: 81-86°C)
 C₂₈H₄₄O₅S₂ (524.26)

Drehwert [α]_D²⁰ = +6.6° (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.38-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.77 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.29 (s, 1 H, SCHS), 4.27-4.18 (m, 1 H, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 4.12-4.01 (m, 1 H, CH(OBn)CH₂CH), 3.95 (dd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1 H, CHOBn), 2.88-2.76 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.67 (ddd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 12.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.49-2.30 (m, 2 H, CH₂CO₂), 2.11-2.01 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.90-1.60 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH(OBn)CH₂ u. CHCH₂CH), 1.45 (m, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.38/1.37 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 1.14/1.05 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

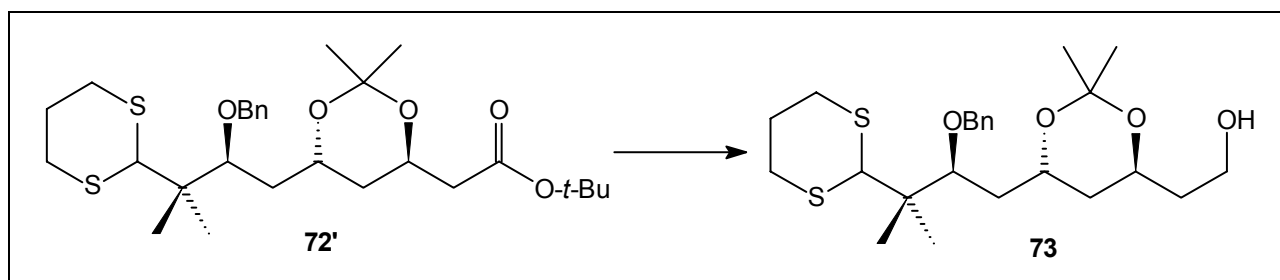
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 170.21 (4°, CO₂), 139.43 (4°, Ar-C), 128.27 (3°, m-Ar-C), 127.19 (3°, p-Ar-C), 126.84 (3°, o-Ar-C), 100.40 (4°, CO₂(CH₃)₂), 80.46 (4°, OC(CH₃)₃), 79.75 (3°, CHOBn), 74.47 (2°, CH₂Ph), 63.85 (3°, CH(OBn)CH₂CH), 63.71 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 59.12 (3°, SCHS), 43.53 (4°, C(CH₃)₂), 42.20 (2°, CH₂CO₂), 38.35 (2°, CH(OBn)CH₂), 38.24 (2°, CHCH₂CH), 31.52/31.25 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 28.05 (1°, OC(CH₃)₃), 26.32 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.24 (1°, OC(CH₃)₂O), 25.16 (1°, OC(CH₃)₂O), 21.12/20.60 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 2980 s, 2932 s, 2904 m, 1720 s, 1452 m, 1368 s, 1228 s, 1152 m, 1124 m, 1096 m, 1028 m

MS (130°C) 524 (3.1, M⁺), 509 (3.4), 416 (5.4), 393 (11.1), 360 (11.3), 356 (10.9), 302 (10.4), 279 (5.5), 244 (5.5), 216 (2.9), 173 (10.4), 167 (10.4), 161 (22.6), 160 (19.2), 149 (22.9), 141 (6.8), 121 (9.2), 119 (95.7), 91 (100), 84 (3.6), 71 (6.4)

HR-MS C₂₈H₄₄O₅S₂ = M⁺ ber.: 524.2630 gef.: 524.2633

Alkohol **73** aus Ester **72'**:



In einem 250 ml-Kolben werden 4.61 g (8.86 mmol, 1 eq) Ester **72'** in 70 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden tropfenweise 13.3 ml (13.3 mmol, 1.5 eq) LAH-Lsg. (1.0 M-Lsg. in THF) hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Nachdem 2 h bei RT gerührt wird wiederum auf 0°C abgekühlt. Die Reaktion wird durch folgende Abfolge abgebrochen: Zusatz von 1.1 ml EE, 0.5 ml H₂O (Gasentwicklung !), 0.5 ml 2 N NaOH und 1.55 ml H₂O. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit MTB-Ether und etwas MeOH (1 ml) gewaschen. Das Filtrat wird getrocknet (Na₂SO₄:Na₂CO₃ = 1:1), eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenfiltration aufgereinigt (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 3.981 g (8.76 mmol), 99 %, farbloses Öl
 C₂₄H₃₈O₄S₂ (454.22)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -0.7^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.39-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.77 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.29 (s, 1 H, SCHS), 4.16-3.90 (m, H, $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2$ u. $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_2\text{CH}$ u. CHOBn), 3.75 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 2 H, CH_2OH), 2.88-2.76 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. OH), 2.75-2.58 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.11-1.97 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.90-1.55 (m, 6 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_2$ u. CHCH_2CH u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.51-1.40 (m, 1 H, CHCH_2CH), 1.39/1.38 (s, 3 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 1.14/1.05 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

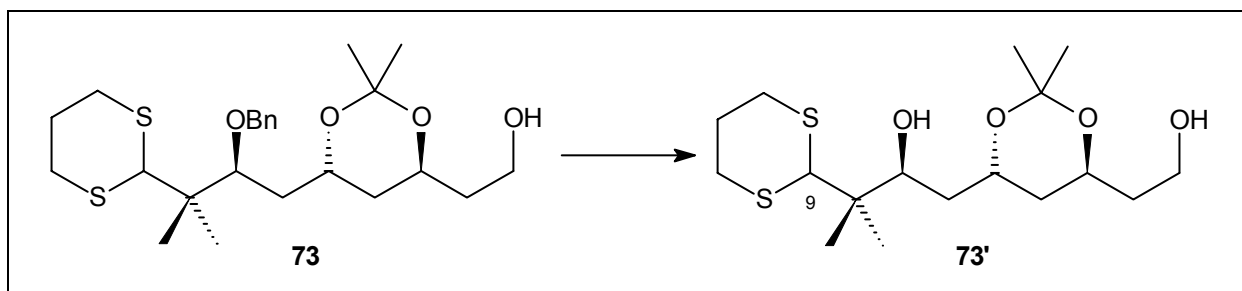
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 139.44 (4° , Ar-C), 128.34 (3° , m-Ar-C), 127.27 (3° , p-Ar-C), 127.90 (3° , o-Ar-C), 100.44 (4° , $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_2$), 79.81 (3° , CHOBn), 74.54 (2° , CH_2Ph), 66.80 (3° , $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_2\text{CH}$), 64.11 (3° , $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2$), 61.21 (2° , CH_2OH), 59.17 (3° , SCHS), 43.59 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.68 (2° , $\text{CH}(\text{OBn})\text{CH}_2$), 38.43 (2° , CHCH_2CH), 37.64 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 31.58/31.30 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.37 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 25.43 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 25.33 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 21.17/20.64 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3516 bw, 3060 w, 2984 s, 2928 s, 2852 m, 1496 w, 1452 m, 1424 m, 1380 m, 1264 m, 1164 m, 1088 m, 1036 m

MS (80°C) 454 (2.8, M^+), 439 (4.2), 346 (16.0), 289 (5.7), 274 (18.0), 251 (2.6), 230 (2.3), 216 (3.1), 190 (13.4), 187 (6.3), 173 (5.9), 161 (25.1), 160 (23.3), 145 (4.1), 128 (4.9), 121 (8.5), 119 (95.7), 101 (5.4), 92 (10.4), 91 (100), 83 (5.8)

HR-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 454.2211 gef.: 454.2214

Diol **73'** aus Benzylether **73**:



24.4 g (91.6 mmol, 10.3 eq) Di-*tert.*-butylbiphenyl werden in 42 ml THF gelöst und zu einer Suspension von 0.7 g (100.7 mmol, 11.3 eq) Lithium in 10 ml THF zugetropft. Mit der Pinzette wird das Lithium zusammengedrückt, so dass eine geringfügige Auflösung desselben zu erkennen ist (Grünfärbung). Nach 10 min liegt eine tiefgrüne Suspension vor, die mit 15 ml THF verdünnt wird. Es wird 14 h bei RT gerührt, so dass nach nahezu vollständiger Auflösung des Lithiums eine tiefgrüne Lösung vorliegt.

Eine Lösung von 4.05 g (8.9 mmol, 1 eq) Benzylether **73** in 70 ml THF wird auf -78°C abgekühlt und insgesamt werden 66 ml (10 eq) der frisch präparierten LDBB-Lsg. zugetropft. Die Temperatur wird innerhalb von 30 min auf -50°C gebracht und die Abreaktion durch DC-Analytik kontrolliert. Nach Zugabe von 10 ml H_2O (Grünfärbung verschwindet) wird auf RT

erwärmt und vom entstandenen Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknung der organischen Phase ($\text{Na}_2\text{SO}_4:\text{Na}_2\text{CO}_3 = 1:1$) wird eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:9 \rightarrow 1:1). Das zurückgewonnene Di-*tert.*-butylbiphenyl kann für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

Ausbeute: 3.182 g (8.74 mmol), 98 %, hochviskoses Öl
 $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_2$ (364.17)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 4.27 (s, 1 H, SCHS), 4.24-3.96 (m, 3 H, CHOH, $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2$),
 $\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.84-3.58 (bs, 1 H, OH), 3.77 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 2 H,
 CH_2OH), 3.18-3.00 (bd, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H, OH), 2.96-2.78 (m, 4 H,
 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.18-2.02 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.93-1.43 (m, 7 H,
 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ u. CHCH_2CH u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.38/1.37 (s, 3 H,
 $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 1.08/1.02 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

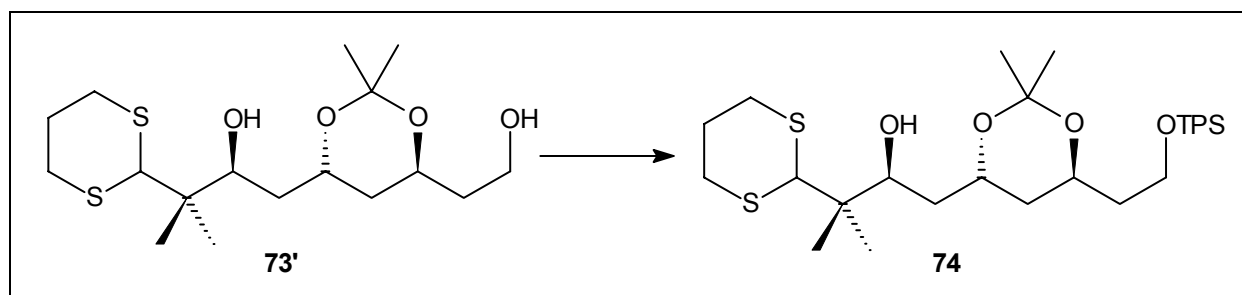
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 100.66 (4° , $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_2$), 71.64 (3° , CHOH), 67.04 (3° , $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2$),
 64.52 (3° , $\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 61.05 (2° , CH_2OH), 59.33 (3° , SCHS),
 42.37 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.67 (2° , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$), 37.64 (2° , CHCH_2CH), 36.18 (2° ,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 31.57/31.43 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.39 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$),
 24.89 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 24.80 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 21.27/21.18 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3616 bw, 3516 bm, 2988 s, 2904 m, 1464 m, 1424 m, 1384 s, 1228 s, 1160 m,
 1124 m, 1084 m, 1056 m

MS (80°C) 364 (1.6, M^+), 349 (1.4), 273 (1.3), 205 (2.9), 187 (1.3), 162 (2.5), 161 (2.3), 160
 (1.8), 138 (3.2), 126 (3.1), 121 (9.1), 119 (14.4), 110 (14.4), 107 (3.8), 101
 (22.2), 95 (10.0), 91 (5.2), 86 (100), 82 (36.4), 79 (11.4), 74 (38.7)

HR-MS $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 364.1742 gef.: 364.1743

TPS-Ether **74** aus Diol **73'**:



In 60 ml DCM werden 4.57 g (12.54 mmol, 1 eq) Alkohol **73'** und 2.05 g (30.1 mmol, 2.4 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 3.6 ml (13.8 mmol, 1.1 eq) TPSCl hinzugegeben und 2 h bei RT gerührt, bevor die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben wird. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB-Ether

extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $\text{Na}_2\text{SO}_4:\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1:1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden die beiden Acetonide (*anti*- und *syn*-Produkt, die bei der Saksena-Evans-Reduktion entstanden) getrennt.

anti-74:

Ausbeute: 6.79 g (11.28 mmol), 90 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_1$ (602.32)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

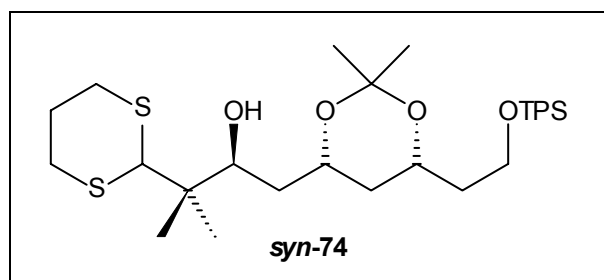
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.71-7.62 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.43-7.31 (m, 6 H, Ar-H), 4.28 (s, 1 H, SCHS),
 4.22-3.99 (m, 3 H, CHOH, $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2$,
 $\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTPS}$), 3.87-3.62 (m, 2 H, CH_2OTPS), 2.95-2.82 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.76 (s, 1 H, OH), 2.17-2.01 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$),
 1.95-1.49 (m, 7 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ u. CHCH_2CH u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTPS}$), 1.34 (s, 6 H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 1.09 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (s, 12 H, $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ u. $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 135.54 (3° , o-Ar-C), 133.94/133.90 (4° , Ar-C), 129.55 (3° , p-Ar-C), 127.62 (3° , m-Ar-C), 100.42 (4° , $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_2$), 71.63 (3° , CHOH), 64.55 (3° , $\text{CH}_2\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2$), 63.66 (3° , $\text{CHO}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTPS}$), 60.10 (2° , CH_2OTPS), 59.37 (3° , SCHS), 42.39 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.93 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTPS}$), 37.90 (2° , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$), 36.14 (2° , CHCH_2CH), 31.58/31.45 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.86 (1° , $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.43 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 24.94/24.85 (1° , $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}$), 21.19/19.95 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.20 (4° , $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

IR (CHCl_3) 3512 bw, 3072 w, 2988 m, 2928 s, 2852 s, 1448 m, 1428 m, 1380 m, 1228 m, 1112 s, 956 m, 824 m

MS (120°C) 603 (1.6, $\text{M}^+ + 1$), 525 (7.6), 487 (3.9), 376 (2.9), 350 (100), 318 (9.6), 271 (5.8), 255 (5.1), 229 (5.9), 199 (14.4), 180 (5.3), 155 (2.4), 135 (3.7), 121 (13.7), 119 (15.5), 106 (5.2), 105 (7.2)

HR-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_1 = \text{M}^+ - \text{Ph}$ ber.: 525.2317 gef.: 525.2308

syn-74:

Ausbeute: 683 mg (1.13 mmol), 9 %
 $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_1$ (602.32)

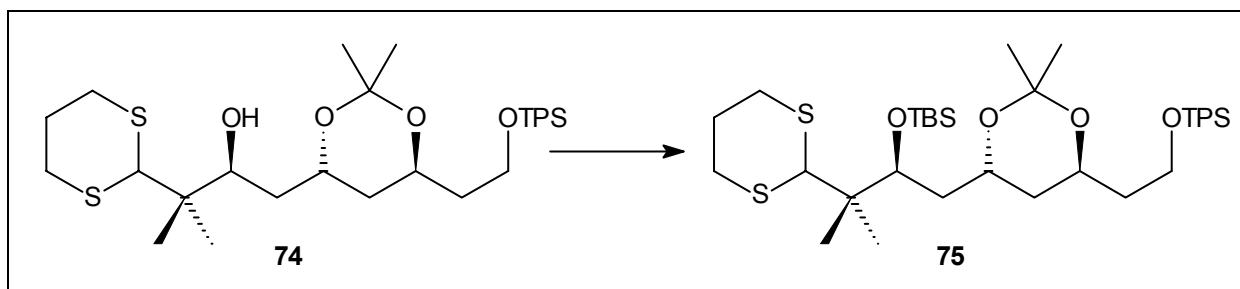
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.75-7.62 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.44-7.31 (m, 6 H, Ar-H), 4.28 (s, 1 H, SCHS),
 4.24-3.99 (m, 3 H, CHOH, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂,
 CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 3.91-3.76 (m, 1 H, CH₂OTPS), 3.75-3.61 (m, 1
 H, CH₂OTPS), 3.05-2.91 (bs, 1 H, OH), 2.90-2.82 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S),
 2.17-2.02 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.95-1.51 (m, 7 H, SCH₂CH₂CH₂S u.
 CH(OH)CH₂ u. CHCH₂CH u. CH₂CH₂OTPS), 1.43/1.37 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O),
 1.05 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃), 1.08/1.02 (s, 6 H, C(CH₃)₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 135.52/134.80 (3°, o-Ar-C), 135.36/133.90 (4°, Ar-C), 129.54 (3°, p-Ar-C),
 127.64 (3°, m-Ar-C), 98.73 (4°, CO₂(CH₃)₂), 71.40 (3°, CHOH), 67.42 (3°,
 CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 65.72 (3°, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 59.62 (2°,
 CH₂OTPS), 59.21 (3°, SCHS), 42.35 (4°, C(CH₃)₂), 39.26 (2°, CH₂CH₂OTPS),
 36.66 (2°, CH(OH)CH₂), 36.49 (2°, CHCH₂CH), 31.50/31.39 (2°,
 SCH₂CH₂CH₂S), 30.22 (1°, OC(CH₃)₂O), 26.57 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.38 (2°,
 SCH₂CH₂CH₂S), 21.05 (1°, OC(CH₃)₂O), 19.95/19.68 (1°, C(CH₃)₂), 19.18 (4°,
 SiPh₂C(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3672 w, 3482 bw, 3072 w, 2996 s, 2932 s, 2900 s, 1472 m, 1428 m, 1380 m,
 1164 m, 1112 s, 956 m, 820 m

MS (140°C) 603 (1.0, M⁺+1), 602 (2.0, M⁺), 588 (2.7), 526 (2.4), 487 (12.4), 469 (3.5), 437
 (2.6), 379 (1.4), 350 (4.9), 326 (7.0), 256 (21.4), 225 (12.0), 199 (30.7), 183
 (10.2), 161 (10.8), 134 (11.3), 119 (100), 107 (8.7), 91 (13.0), 81 (5.9), 75 (5.0)

TBS-Ether **75** aus Alkohol **74**:



In 0.6 ml DMF werden 120 mg (0.2 mmol, 1 eq) Alkohol **74** und 35 mg (0.52 mmol, 2.6 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 55 µl (0.24 mmol, 1.2 eq) TBSOTf hinzugegeben und 2 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser:MTB (1:1) gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄:Na₂CO₃ (2:1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (MTB:PE = 1:40).

Ausbeute: 141 mg (0.197 mmol), 99 %, hochviskoses Öl
 C₃₉H₆₄O₄S₂Si₂ (716.38)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +0.5^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 7.70-7.63 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.44-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 4.33 (s, 1 H, SCHS),
 4.11-4.02 (m, 1 H, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 3.99 (dd, ³J = 5.3 Hz, ³J =
 2.4 Hz, 1 H, CHOTBS), 3.91-3.83 (m, 1 H, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 3.82-3.75
 (m, 1 H, CH₂OTPS), 3.72-3.65 (m, 1 H, CH₂OTPS), 2.92-2.80 (m, 4 H,
 SCH₂CH₂CH₂S), 2.11-2.03 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.90-1.65 (m, 4 H,
 SCH₂CH₂CH₂S, CH(OSEM)CH₂ u. CH₂CH₂OTPS), 1.62-1.47 (m, 2 H,
 CHCH₂CH), 1.40-1.30 (m, 1 H, CH(OSEM)CH₂), 1.35/1.30 (s, 3 H,
 OC(CH₃)₂O), 1.04 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃), 1.03/0.99 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 0.91 (s, 9
 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.15/0.09 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

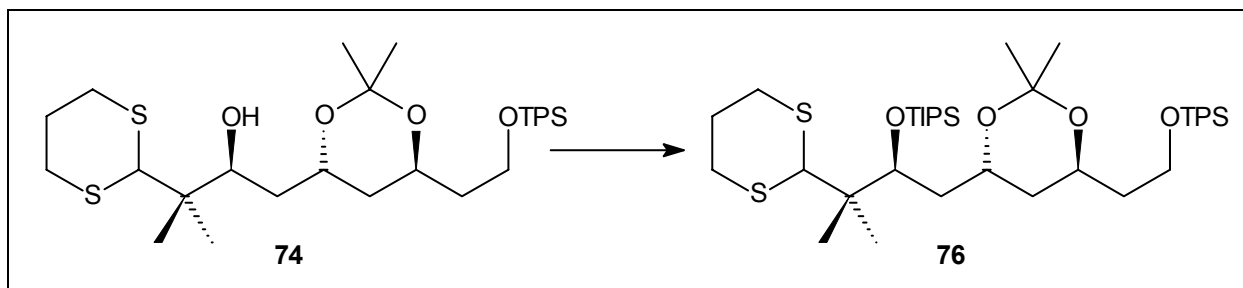
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 135.57/135.56 (3°, o-Ar-C), 133.96/133.90 (4°, Ar-C), 129.56 (3°, p-Ar-C),
 127.63/127.61 (3°, m-Ar-C), 100.06 (4°, CO₂(CH₃)₂), 74.02 (3°, CHOTBS),
 65.31 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 63.34 (3°, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS),
 60.07 (2°, CH₂OTPS), 58.41 (3°, SCHS), 43.45 (4°, C(CH₃)₂), 41.00 (2°,
 CH(OTBS)CH₂), 38.95 (2°, CH₂CH₂OTPS), 38.87 (2°, CHCH₂CH), 31.39/31.04
 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.86 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.44 (2°, SCH₂CH₂CH₂S),
 26.19 (1°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 25.40/24.98 (1°, OC(CH₃)₂O), 20.36/20.06 (1°,
 C(CH₃)₂), 19.21 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 18.50 (2°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -3.24/-4.35
 (1°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3072 w, 2956 s, 2932 s, 2900 m, 2856 s, 1472 m, 1428 m, 1380 m, 1256 m, 1168
 m, 1108 s, 1004 m, 832 m

MS-FAB (RT)739 (M⁺+Na, 17), 717 (M⁺+1, 8), 701 (11), 659 (56), 601 (60), 511 (36), 479
 (15), 439 (20), 397 (23), 339 (53), 269 (100), 255 (59), 239 (81)

HR-MS C₃₉H₆₄O₄S₂Si₂ = M⁺ ber.: 716.3784 gef.: 716.3745

TIPS-Ether **76** aus Alkohol **74**:



In 0.3 ml DMF werden 47 mg (0.078 mmol, 1 eq) Alkohol **74** und 14 mg (0.2 mmol, 2.6 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 27 µl (0.1 mmol, 1.2 eq) TIPSOTf hinzugegeben und 2 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionsmischung auf 10 ml Wasser:MTB (1:1) gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄:Na₂CO₃ (2:1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (MTB:PE = 1:40).

Ausbeute: 58 mg (0.077 mmol), 98 %, hochviskoses Öl
 $C_{42}H_{70}O_4S_2Si_2$ (758.33)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -10.1^\circ$ ($c = 0.65$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS):
 7.70-7.64 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.44-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 4.24 (s, 1 H, SCHS),
 4.23-4.15 (m, 1 H, $CHO(C(CH_3)_2)CH_2CH_2OTPS$), 4.06 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, CHOTBS), 3.91-3.82 (m, 1 H, $CH_2CHO(C(CH_3)_2)CH_2$), 3.80-3.66 (m, 2 H, CH_2OTPS), 2.96-2.80 (m, 4 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.12-2.03 (m, 1 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 1.90-1.66 (m, 5 H, $SCH_2CH_2CH_2S$, $CH(OTIPS)CH_2$ u. $CHCH_2CH$ u. CH_2CH_2OTPS), 1.57-1.39 (m, 2 H, $CH(OTIPS)CH_2$ u. $CHCH_2CH$), 1.34/1.30 (s, 3 H, $OC(CH_3)_2O$), 1.08/0.95 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 1.04 (s, 30 H, $SiPh_2C(CH_3)_3$ u. $Si(CH(CH_3)_2)_3$)

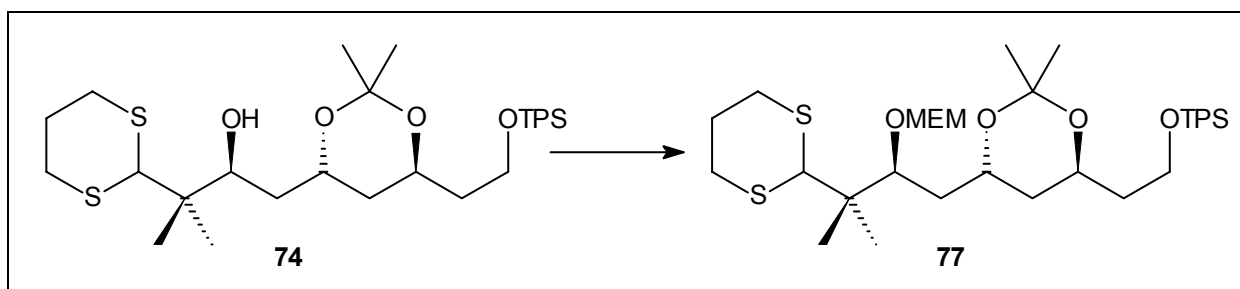
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS):
 135.67/135.58 (3° , o-Ar-C), 133.92/133.80 (4° , Ar-C), 129.52/129.49 (3° , p-Ar-C), 127.60/127.58 (3° , m-Ar-C), 100.38 (4° , $CO_2(CH_3)_2$), 69.04 (3° , CHOTBS), 67.32 (3° , $CHO(C(CH_3)_2)CH_2CH_2OTPS$), 64.41 (3° , $CH_2CHO(C(CH_3)_2)CH_2$), 60.46 (2° , CH_2OTPS), 58.56 (3° , SCHS), 44.24 (2° , $CH(OTBS)CH_2$), 41.46 (4° , $C(CH_3)_2$), 40.75 (2° , CH_2CH_2OTPS), 33.56 (2° , $CHCH_2CH$), 31.46 (2° , $SCH_2CH_2CH_2S$), 26.81 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.51 (2° , $SCH_2CH_2CH_2S$), 25.10/24.79 (1° , $OC(CH_3)_2O$), 20.00/19.34 (1° , $C(CH_3)_2$), 19.13 (4° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 18.31 (1° , $Si(CH(CH_3)_2)_3$), 12.91 (3° , $Si(CH(CH_3)_2)_3$)

IR ($CHCl_3$) 3072 w, 3052 w, 2932 s, 2856 s, 1464 m, 1428 m, 1380 m, 1264 s, 1168 m, 1168 m, 1112 s, 996 m

MS-FAB (RT) 701 ($M^+-(i-Pr)$, 1), 658 ($M^+-(i-Pr)-(t-Bu)$, 10), 509 (5), 335 (12), 309 (10), 283 (18), 269 (40), 251 (25), 239 (58), 213 (48), 197 (100)

HR-MS $C_{35}H_{54}O_4S_2Si_2 = M^+-(i-Pr)-(t-Bu)$ ber.: 658.3303 gef.: 658.3295

MEM-Ether **77** aus Alkohol **74**:



In 0.3 ml DCM werden 43 mg (0.071 mmol, 1 eq) Alkohol **74**, 35 μ g (0.2 mmol, 2.8 eq) i -Pr₂EtN und 29 mg (0.078 mmol, 1.1 eq) Bu₄Ni gelöst. Tropfenweise werden 13 μ l (0.11 mmol, 1.5 eq) TIPSOTf hinzugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 10 ml Wasser:MTB (1:1) gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄:Na₂CO₃ (2:1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (MTB:PE = 1:3).

Ausbeute: 49 mg (0.071 mmol), 99 %, hochviskoses Öl
 $C_{37}H_{58}O_6S_2Si_1$ (690.56)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -0.6^\circ$ ($c = 0.23$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS):
 7.70-7.63 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.45-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 4.88 (dd, $^2J = 21.7$ Hz, $^2J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2O), 4.41 (s, 1 H, SCHS), 4.12-4.03 (m, 1 H, $CHO(C(CH_3)_2)CH_2CH_2OTPS$), 4.03-3.93 (m, 2 H, CHOMEM u. $CH_2CHO(C(CH_3)_2)CH_2$), 3.84-3.75 (m, 2 H, CH_2OTPS u. OCH_2OCH_2), 3.72-3.64 (m, 2 H, CH_2OTPS u. OCH_2OCH_2), 3.58 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, CH_2OCH_3), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 3.02-2.80 (m, 4 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.12-2.03 (m, 1 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 1.88-1.43 (m, 7 H, $SCH_2CH_2CH_2S$, $CH(OMEM)CH_2$ u. $CHCH_2CH$ u. CH_2CH_2OTPS), 1.34/1.32 (s, 3 H, $OC(CH_3)_2O$), 1.07/1.02 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 1.04 (s, 9 H, $SiPh_2C(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS):
 135.55/135.54 (3° , o-Ar-C), 133.95/133.89 (4° , Ar-C), 129.55 (3° , p-Ar-C), 127.61/127.00 (3° , m-Ar-C), 100.26 (4° , $CO_2(CH_3)_2$), 98.19 (2° , OCH_2O), 81.34 (3° , CHOMEM), 71.85 (2° , CH_2OCH_3), 67.77 (2° , OCH_2OCH_2), 63.67 (3° , $CHO(C(CH_3)_2)CH_2CH_2OTPS$), 63.30 (3° , $CH_2CHO(C(CH_3)_2)CH_2$), 60.09 (2° , CH_2OTPS), 59.01 (3° , SCHS), 42.75 (4° , $C(CH_3)_2$), 38.96 (2° , $CHCH_2CH$), 38.91 (2° , CH_2CH_2OTPS), 38.00 (2° , $CH(OMEM)CH_2$), 31.48/31.19 (2° , $SCH_2CH_2CH_2S$), 26.84 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.52 (2° , $SCH_2CH_2CH_2S$), 25.20/25.04 (1° , $OC(CH_3)_2O$), 21.04/20.51 (1° , $C(CH_3)_2$), 19.19 (4° , $SiPh_2C(CH_3)_3$)

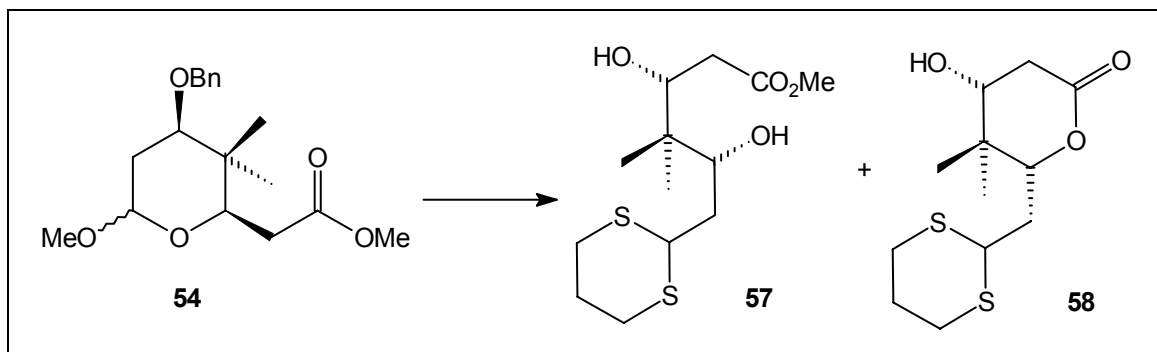
IR ($CHCl_3$) 3072 w, 3052 w, 2984 s, 2932 s, 2896 s, 1464 m, 1428 m, 1380 m, 1264 s, 1128 m, 1112 s, 1036 s, 956 m

MS-FAB (RT) 658 (M^+ - MeOH, 18), 575 (6), 557 (10), 527 (13), 469 (16), 283 (19), 269 (50), 213 (57), 197 (100), 173 (89)

HR-MS $C_{36}H_{54}O_5S_2Si_1 = M^+$ -MeOH ber.: 658.3300 gef.: 658.3289

14.4. Versuche zu Kapitel 4

Diol **57** und Lacton **58** aus Methoxyacetal **54**:

Variante A:

In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 90 mg (0.28 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **54**, 56 μl (0.56 mmol, 2 eq) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ und 137 μl (1.12 mmol, 4 eq) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in MeCN umgesetzt (RT, 2.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:1.

Ausbeute: 40 mg (0.13 mmol), 45 % Diol **57**; 39 mg (0.14 mmol), 48 % Lacton **58**

Variante B:

In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 80 mg (0.248 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **54**, 32 μl (0.32 mmol, 1.3 eq) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ und 154 μl (1.25 mmol, 5 eq) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in MeCN umgesetzt (RT, 4 h). Nach der wässrigen Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 5 ml DCM gelöst und mit 2 Tropfen TFA versetzt. Nach 30 min bei RT wird die Lösung mit Et_3N neutralisiert und das Rohprodukt wird einer sofortigen chromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 3:1).

Ausbeute: 56 mg (0.203 mmol), 83 % Lacton **58**

Diol **57**: $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$ (308.26), hochviskoses Öl

 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

4.35 (dd, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, SCHS), 4.05 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, $\text{CHOHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.80 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1 H, $\text{SCHSCH}_2\text{CHOH}$), 3.76-64 (bs, 1 H, OH), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.96 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.6$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.92-2.80 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.53-2.47 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.18-2.09 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.03-1.82 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. CH_2CHOH), 0.94/0.89 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

 $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

174.00 (4° , CO_2CH_3), 74.94 (3° , $\text{CHOHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 74.48 (3° , $\text{SCHSCH}_2\text{CHOH}$), 51.92 (1° , OCH_3), 44.54 (3° , SCHS), 39.58 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.73 (2° , CH_2CHOH), 36.09 (2° , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 30.52/29.90 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 26.03 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 21.08/20.39 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl₃) 3620 m, 3468 bw, 2998 sh/m, 2976 s, 2904 s, 1732 s, 1468 m, 1424 m, 1228 s, 1176 m, 1064 m, 1036 m, 1000 m

MS (50°C) 308 (M⁺, 0.5), 276 (0.7), 205 (0.8), 187 (0.7), 145 (3.0), 119 (2.7), 106 (9.0), 97 (1.0), 86 (22.7), 84 (100), 78 (1.4), 74 (4.3), 71 (7.6), 69 (2.1)

Lacton 58: C₁₂H₂₀O₃S₂ (276.08), viskoses Öl

Drehwert [α]_D²⁰ = +2.8° (c = 0.07, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
4.36-4.31 (m, 1 H, CO₂CH), 4.29-4.24 (m, 1 H, SCHS), 3.79 (dd, ³J = 11.3 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1 H, CHOHCH₂CO₂), 3.00-2.78 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CO₂CH₃), 2.68-2.38 (bs, 1 H, OH), 2.49 (dd, ²J = 19.0 Hz, ³J = 11.3 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.20-2.11 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.04-1.95 (m, 2 H, SCHSCH₂CH), 1.92-1.81 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.05/0.90 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

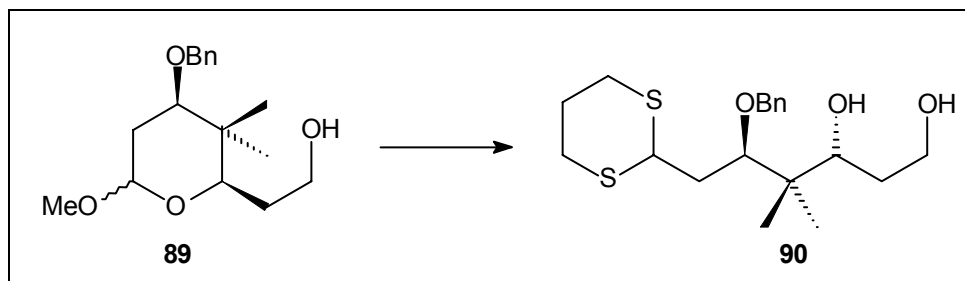
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
169.93 (4°, CO₂), 80.78 (3°, CO₂CH), 71.17 (3°, CHOHCH₂CO₂), 43.26 (3°, SCHS), 37.45 (4°, C(CH₃)₂), 36.32 (2°, CH₂CO₂), 35.22 (2°, CO₂CHCH₂), 30.35/29.57 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.90 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 22.06/11.52 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3620 bm, 2980 m, 2936 m, 2904 m, 1732 s, 1468 m, 1424 m, 1352 m, 1228 s, 1176 m, 1036 m, 1004 m

MS (60°C) 277 (M⁺+1, 4.2), 276 (M⁺, 28.3), 258 (1.3), 187 (13.8), 161 (3.8), 147 (10.7), 146 (10.1), 145 (100), 133 (19.6), 119 (80.9), 106 (5.7), 101 (5.0), 91 (5.8), 73 (10.8), 69 (6.5)

HR-MS C₁₂H₂₀O₃S₂ = M⁺ ber.: 276.0854 gef.: 276.0853

Diol **90** aus Alkohol **89**:

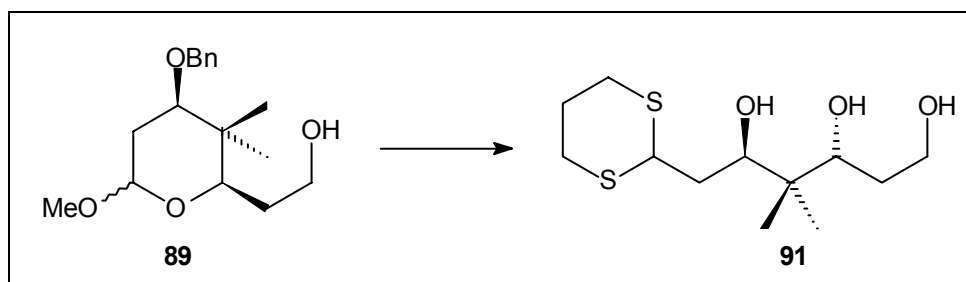


In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 80 mg (0.27 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **89**,²⁶⁶ 50 µl (0.49 mmol, 1.8 eq) HS(CH₂)₃SH und 154 µl (1.25 mmol, 4.6 eq) BF₃·Et₂O in MeNO₂ umgesetzt (-10°C, 3 h). Lösungsmittel zur chromatographischen Reinigung: MTB-Ether.

²⁶⁶ Zur Darstellung vgl. auch: Weiss, J. M. Dissertation, Universität Hannover, 1997

- Ausbeute: 80 mg (0.22 mmol), 81 %, hochviskoses Öl
 $C_{19}H_{30}O_3S_2$ (370.16)
- Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +30.1^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)
- 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.39-7.27 (m, 5 H, Ar-H), 4.78/4.71 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.11-4.03 (bs, 1 H, OH), 3.99 (dd, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, SCHS), 3.91 (dd, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1 H, CHOH), 3.83 (t, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.73 (dd, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, CHOBn), 2.86-2.75 (m, 4 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.68 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 11.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.13-2.03 (m, 2 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 1.97 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, $SCHSCH_2$), 1.92-1.77 (m, 2 H, $SCHSCH_2$, OH), 1.75-1.64 (m, 1 H, CH_2CHOH), 1.58-1.50 (m, 1 H, CH_2CHOH), 1.11/0.82 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$)
- ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 137.99 (4° , Ar-C), 128.56 (3° , m-Ar-C), 127.96 (3° , p-Ar-C), 127.79 (3° , o-Ar-C), 86.07 (3° , CHOBn), 76.44 (3° , CHOH), 75.81 (2° , CH_2Ph), 62.40 (2° , CH_2OH), 44.80 (3° , SCHS), 41.32 (4° , $C(CH_3)_2$), 37.02 (2° , $SCHSCH_2$), 32.83 (2° , CH_2COH), 30.67/29.96 (2° , $SCH_2CH_2CH_2S$), 25.91 (2° , $SCH_2CH_2CH_2S$), 22.48/20.19 (1° , $C(CH_3)_2$)
- IR ($CHCl_3$) 3628 bw, 3460 bm, 2976 s, 2900 s, 1424 s, 1344 m, 1296 m, 1236 m, 1068 s, 1024 m, 908 m
- MS (140°C) 370 (M^+ , 1.4), 279 (3.4), 262 (15.9), 253 (3.9), 197 (1.7), 187 (7.1), 163 (3.2), 155 (7.8), 145 (31.3), 133 (25.4), 129 (8.8), 119 (38.4), 111 (3.6), 107 (7.1), 105 (3.8), 91 (100), 83 (8.2), 81 (4.7), 77 (2.8), 75 (9.4)
- HR-MS $C_{19}H_{30}O_3S_2 = M^+$ ber.: 370.1636 gef.: 370.1633

Triol **91** aus Alkohol **89**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 95 mg (0.32 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **89**, 63 μ l (0.58 mmol, 1.8 eq) $HS(CH_2)_3SH$ und 218 μ l (1.77 mmol, 5.5 eq) $BF_3 \cdot Et_2O$ in MeCN umgesetzt (RT, 2.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB \rightarrow MTB:MeOH = 4:1).

Ausbeute: 66 mg (0.235 mmol), 73 %, hochviskoses Öl
 $C_{12}H_{24}O_3S_2$ (280.11)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 4.32 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, SCHS), 4.05 (bs, 1 H, OH), 3.97-3.70 (m, 4 H, SCHSCH $_2$ CHOH u. CHOHCH $_2$ CH $_2$ OH), 3.00-2.79 (m, 4 H, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S), 2.18-2.08 (m, 1 H, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S), 1.98-1.60 (m, 6 H, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S u. CH(OH)CH $_2$ CH $_2$ OH u. SCHSCH $_2$ CHOH), 0.98/0.84 (m, 7 H, C(CH $_3$) $_2$ u. OH)

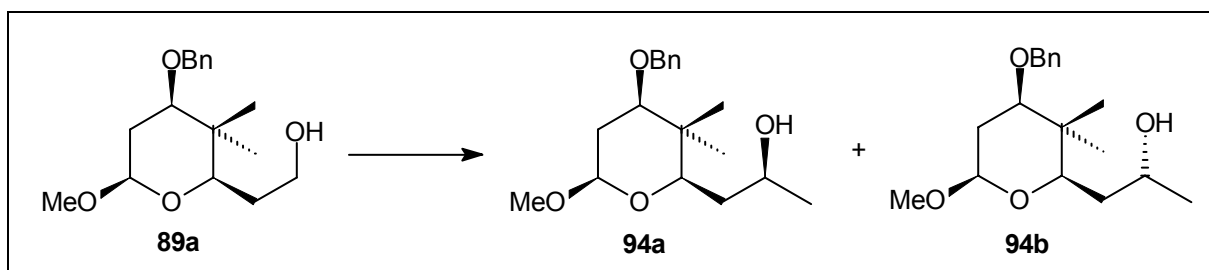
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 79.77 (3°, SCHSCH $_2$ CHOH), 75.18 (3°, CHOHCH $_2$ CH $_2$ OH), 62.64 (2°, CH $_2$ OH), 44.68 (3°, SCHS), 39.88 (4°, C(CH $_3$) $_2$), 37.66 (2°, SCHSCH $_2$ CHOH), 32.52 (2°, CH $_2$ COH), 30.53/29.97 (2°, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S), 26.07 (2°, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S), 21.08/20.85 (1°, C(CH $_3$) $_2$)

IR (CHCl_3) 3624 bw, 3448 bm, 2968 s, 2936 s, 2804 s, 1468 m, 1424 s, 1336 m, 1276 m, 1240 m, 1064 s, 908 m

MS (130°C) 281 ($\text{M}^+ + 1$, 8.9), 280 (M^+ , 13.4), 263 (4.9), 235 (1.5), 187 (3.9), 167 (26.8), 155 (5.7), 149 (69.2), 145 (24.6), 132 (11.4), 119 (37.1), 113 (8.3), 111 (2.9), 106 (29.6), 104 (4.4), 98 (8.9), 86 (62.3), 84 (100), 72 (58.8)

HR-MS $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 280.1167 gef.: 280.1166

Alkohole **94a** und **94b** aus Alkohol **89a**:



Zu einer Lösung von 295 mg (1 mmol, 1 eq) Alkohol **89a** in 5 ml DCM wird bei 0°C eine Lösung von 551 mg (1.3 mmol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan (DMP) in 3 ml DCM langsam dazugetropft. Es wird 1 h bei 0°C gerührt und das Gemisch wird auf 40 ml 1 N NaOH:MTB (1:1) gegeben und es wird kräftig geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), und konzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung (MTB:PE = 1:1) lieferten 273 mg (0.93 mmol, 93 %, farblose Flüssigkeit) Aldehyd **93**.

Der frisch präparierte Aldehyd **93** (273 mg) wird in 9 ml THF gelöst auf -50°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.62 ml (1.86 mmol, 2 eq) MeMgBr (3 M Lsg. in Et_2O) hinzugegeben und die Temperatur wird innerhalb von 30 min auf 0°C gebracht. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von 15 ml ges. NH_4Cl -Lsg.. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige dreimal mit MTB extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Die chromatographische Trennung (MTB:PE = 1:1) liefert 65 mg des Minderepimers **94b** (unpolareres Produkt), 92 mg des Hauptepimers **94a** (polareres Produkt) sowie 95 mg einer Mischung der beiden Epimere.

Ausbeute: 252 mg **94a** und **94b** (0.82 mmol), 82 % über 2 Stufen, hochviskose Öle
 $C_{18}H_{28}O_4$ (308.20)

Alkohol **94a** (Hauptepimer):

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -22.2^\circ$ (c = 1, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
7.36-7.24 (m, 5 H, Ar-H), 4.64/4.42 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.30 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, CH_3OCH), 4.11-4.01 (m, 1 H, $CHOH$), 3.49 (s, 3 H, OCH_3), 3.28 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1 H, $CHCH_2CHOH$), 3.10 (dd, $^3J = 11.8$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, $CHOBn$), 2.13 (ddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, CH_3OCHCH_2 -äq), 2.09-1.95 (bs, 1 H, OH), 1.73-1.48 (m, 3 H, CH_3OCHCH_2 -ax u. $CHCH_2CHOH$), 1.23 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, $C(OH)CH_3$), 0.92/0.91 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
138.58 (4°, Ar-C), 128.29 (3°, m-Ar-C), 127.52 (3°, p-Ar-C), 127.51 (3°, o-Ar-C), 101.65 (3°, CH_3OCH), 81.27 (3°, $CHOBn$), 76.87 (3°, $CHCH_2CHOH$), 71.09 (2°, CH_2Ph), 65.15 (3°, $CHOH$), 56.49 (1°, OCH_3), 38.21 (4°, $C(CH_3)_2$), 37.19 (2°, CH_2CHOH), 33.11 (2°, CH_3OCHCH_2), 24.00/22.43 (1°, $C(CH_3)_2$), 13.43 (1°, $C(OH)CH_3$)

IR ($CHCl_3$) 3501 bm, 2966 s, 2931 s, 2867 m, 1716 w, 1602 w, 1453 m, 1387 m, 1273 m, 1230 m, 1165 m, 1065 s, 991 m

MS (60°C) 308 (M^+ , 1.1), 200 (1.4), 179 (1.7), 162 (42.9), 151 (2.8), 135 (2.0), 113 (3.3), 105 (13.2), 91 (100), 81 (3.4), 70 (6.9)

HR-MS $C_{18}H_{28}O_4S = M^+$ ber.: 308.1988 gef.: 308.1989

Alkohol **94b** (Nebenepimer):

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$ (c = 0.5, $CHCl_3$)

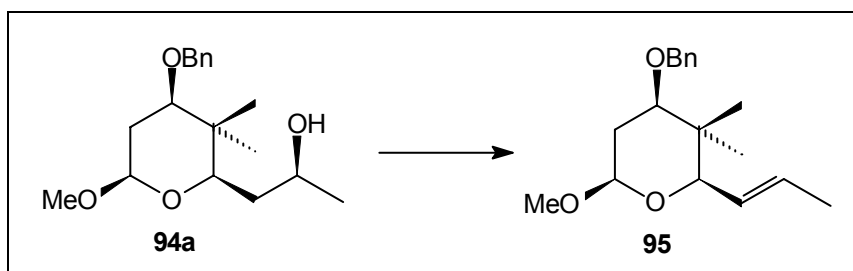
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
7.37-7.25 (m, 5 H, Ar-H), 4.64/4.42 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.34 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, CH_3OCH), 4.02-3.93 (m, 1 H, $CHOH$), 3.47 (s, 3 H, OCH_3), 3.62-2.52 (bs, 1 H, OH), 3.24-3.18 (m, 1 H, $CHCH_2CHOH$), 3.10 (dd, $^3J = 11.8$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, $CHOBn$), 2.14 (ddd, $^2J = 12.3$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, CH_3OCHCH_2 -äq), 1.70-1.51 (m, 3 H, CH_3OCHCH_2 -ax u. $CHCH_2CHOH$), 1.19 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, $C(OH)CH_3$), 0.94/0.91 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
148.48 (4°, Ar-C), 128.31 (3°, m-Ar-C), 127.56 (3°, p-Ar-C), 127.51 (3°, o-Ar-C), 102.00 (3°, CH_3OCH), 81.80/80.85 (3°, $CHOBn$ u. $CHCH_2CHOH$), 71.10 (2°, CH_2Ph), 68.35 (3°, $CHOH$), 56.61 (1°, OCH_3), 38.53 (4°, $C(CH_3)_2$), 36.54 (2°, CH_2CHOH), 32.96 (2°, CH_3OCHCH_2), 23.38/22.49 (1°, $C(CH_3)_2$), 13.45 (1°, $C(OH)CH_3$)

IR (CHCl₃) 3506 bm, 2999 m, 2970 s, 2935 m, 2869 m, 1716 w, 1602 w, 1452 m, 1388 m, 1275 m, 1230 m, 1166 m, 1061 s, 991 m

MS (70°C) 308 (M⁺, 0.5), 277 (0.6), 250 (0.7), 217 (0.8), 200 (2.6), 179 (2.2), 162 (52.8), 136 (52.8), 112 (9.1), 105 (7.1), 91 (100), 81 (7.8), 70 (16.8)

Olefin **95** aus Alkohol **94a**:



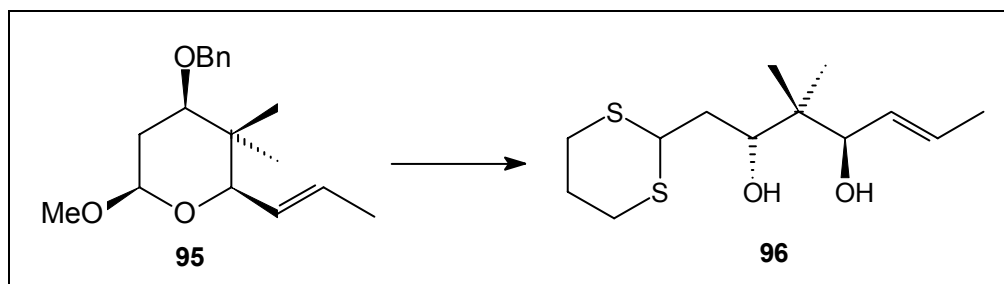
80 mg (0.25 mmol, 1 eq) Alkohol **94a** werden in 2 ml DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 91 µl (0.65 mmol, 2.6 eq) Et₃N werden 24 µl (0.31 mmol, 1.2 eq) MsCl hinzuge tropft und die Mischung wird 45 min bei 0°C gerührt. Es wird mit MTB und H₂O verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 2 N HCl gewaschen und die wässrige Phase wird zweimal mit MTB reextrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt. Die chromatographische Reinigung liefert 82 mg (0.21 mmol, 85 %) des mesylierten Alkohols.

42 mg (0.11 mmol, 1 eq) dieses Mesylats werden in 0.4 ml Toluol gelöst und bei RT werden 66 µl (0.44 mmol, 4 eq) DBU hinzugegeben und 26 h bei 85°C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wird mit MTB verdünnt und die Mischung wird mit einer 0.5 N HCl-Lsg. gewaschen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), und konzentriert. Die chromatographische Trennung lieferte neben dem gewünschten Produkt **95** zusätzlich 2.5 mg (0.009 mmol, 8 %) des Z-Olefins und 3.2 mg (0.011 mmol, 10 %) des terminalen Olefins.

Ausbeute: 11 mg (0.038 mmol), 35 %, farblose Flüssigkeit
C₁₈H₂₆O₃ (290.02)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.36-7.25 (m, 5 H, Ar-H), 5.73-5.63 (m, 1 H, CHCHCHCH₃), 5.54-.46 (ddd, ³J = 15.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, CHCHCHCH₃), 4.64/4.43 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.31 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, CH₃OCH), 3.50 (s, 3 H, OCH₃), 3.40 (d, ³J = 6.9 Hz, 1 H, CHCHCHCH₃), 3.13 (dd, ³J = 11.8 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, CHOBn), 2.12 (ddd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 4.5 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1 H, CH₃OCHCH₂-äq), 1.75-1.70 (m, 3 H, CHCHCHCH₃), 1.62-1.53 (m, 1 H, CH₃OCHCH₂-äq), 0.92/0.89 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

Dithian **96** aus Methoxyacetal **95**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 10 mg (0.036 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **95**, 10 μ l (0.11 mmol, 3 eq) HS(CH₂)₃SH und 13 μ l (0.11 mmol, 3 eq) BF₃·Et₂O in MeNO₂ umgesetzt (0°C, 45 min). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:3 → 1:1.

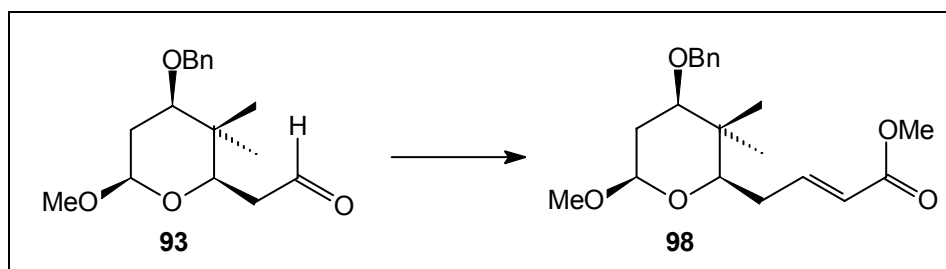
Ausbeute: 4 mg (0.014 mmol), 40 %, farbloses Öl
C₁₃H₂₄O₂S₂ (276.12)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
5.45 (dd, ³J = 15.7 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, CH(OH)CHCHCH₃), 5.34-5.27 (m, 1 H, C(OH)CHCHCH₃), 4.26 (dd, ³J = 10.3 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H, SCHS), 4.05 (bs, 1 H, OH), 3.63 (dd, ³J = 12.5 Hz, ³J = 1.8 Hz, 1 H, SCHSCH₂CHOH), 3.36-2.7 (m, 1 H, CH(OH)CHCHCH₃), 2.98-2.72 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S, OH), 2.18-2.10 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.93-1.68 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S u. SCHSCH₂CHOH, OH), 1.31 (d, ²J = 6.4 Hz, CH(OH)CHCHCH₃), 1.04/1.02 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

MS (140°C) 277 (M⁺+1, 1.0), 259 (M⁺-OH, 100), 205 (3.8), 185 (1.6), 163 (9.0), 161 (9.6), 137 (1.2), 135 (6.5), 133 (14.9), 119 (66.1), 107 (24.0), 106 (11.7), 97 (37.0), 96 (61.4), 81 (10.6), 75 (14.2), 73 (11.5)

HR-MS C₁₃H₂₃O₁S₂ = M⁺-OH ber.: 259.1190 gef.: 259.1188

Ester **98** aus Aldehyd **93**:



Zu einer Lösung von 260 mg (0.89 mmol, 1 eq) Aldehyd **93** in 3 ml DCM wird tropfenweise eine Lösung von 1.04 g (3.11 mmol, 3.5 eq) Ph₃PCHCO₂Me in 6 ml DCM bei RT dazugegeben. Die Lösung wird 24 h gerührt und anschließend auf die Hälfte des Volumens eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenfiltration aufgereinigt (MTB:PE = 1:8).

Ausbeute: 290 mg (0.84 mmol), 94 %, farblose Flüssigkeit
C₂₀H₂₈O₅ (348.19)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.36-7.26 (m, 5 H, Ar-H), 7.03 (dt, ³J = 15.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1 H, CHCHCO₂CH₃), 5.90 (dt, ³J = 15.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, CHCHCO₂CH₃), 4.64/4.42 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.25 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, CH₃OCH), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.48 (s, 3 H, CH₃OCH), 3.10 (dd, ³J = 11.8 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1 H, CHOBn), 3.04 (dd, ³J = 7.3 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1 H, CHCH₂CHCH), 2.42-2.37 (m, 2 H, CHCH₂CHCH), 2.13 (ddd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 4.5 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, CH₃OCHCH₂-äq), 1.55 (ddd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 11.8 Hz, ³J = 9.9 Hz, 1 H, CH₃OCHCH₂-ax), 0.94 (s, 6 H, C(CH₃)₂)

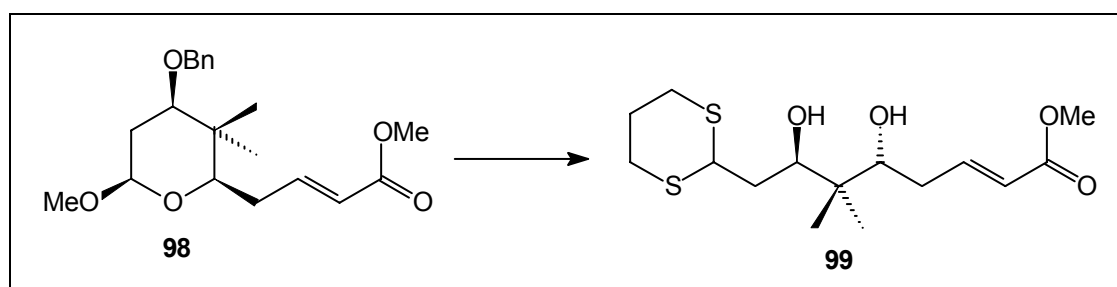
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 166.97 (4°, CO₂CH₃), 146.96 (3°, CHCHCO₂CH₃), 138.55 (4°, Ar-C), 128.52 (3°, m-Ar-C), 127.56 (3°, p-Ar-C), 127.52 (3°, o-Ar-C), 122.42 (3°, CHCHCO₂CH₃), 101.48 (3°, CH₃OCH), 81.14 (3°, CHOBn), 79.28 (3°, CHCH₂CHCH), 71.17 (2°, CH₂Ph), 56.49 (1°, CH₃OCH), 51.41 (1°, CO₂CH₃), 38.64 (4°, C(CH₃)₂), 33.11 (2°, CH₃OCHCH₂), 31.77 (2°, CHCH₂CHCH), 22.56/13.38 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3008 w, 2964 m, 2936 m, 2844 m, 1716 s, 1660 m, 1436 m, 1328 m, 1276 m, 1232 m, 1168 m, 1092 s, 1072 s

MS (60°C) 348 (M⁺, 1.5), 316 (1.9), 279 (1.5), 249 (6.4), 219 (2.4), 169 (3.4), 162 (36.0), 154 (11.2), 149 (4.9), 141 (3.1), 125 (2.3), 122 (2.2), 111 (5.7), 105 (8.1), 95 (4.4), 91 (100), 87 (8.6), 86 (31.4), 81 (4.8), 77 (3.0), 71 (7.1)

HR-MS C₂₀H₂₈O₅ = M⁺ ber.: 348.1937 gef.: 348.1935

Dithian **99** aus Methoxyacetal **98**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 70 mg (0.20 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **98**, 24 µl (0.24 mmol, 1.2 eq) HS(CH₂)₃SH und 86 µl (0.7 mmol, 3.5 eq) BF₃·Et₂O in MeCN umgesetzt (RT, 1.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:1.

Ausbeute: 60 mg (0.18 mmol), 90 %, viskoses Öl
 C₁₅H₂₆O₄S₂ (334.49)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.09-6.99 (m, 1 H, CHCHCO₂CH₃), 5.94 (dt, ³J = 15.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, CHCHCO₂CH₃), 4.29 (dd, ³J = 9.3 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1 H, SCHS), 3.88 (dd, ³J = 9.7 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1 H, SCHSCH₂CHOH), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, 1 H, CH(OH)CH₂CHCH), 3.39-3.10 (bs, 1 H, OH), 2.99-2.82 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.47-2.29 (m, 2 H, CH₂CHCH), 2.18-2.09 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.98-1.83 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S u. SCHSCH₂CHOH), 1.39-1.18 (bs, 1 H, OH), 0.95/0.93 (m, 3 H, C(CH₃)₂)

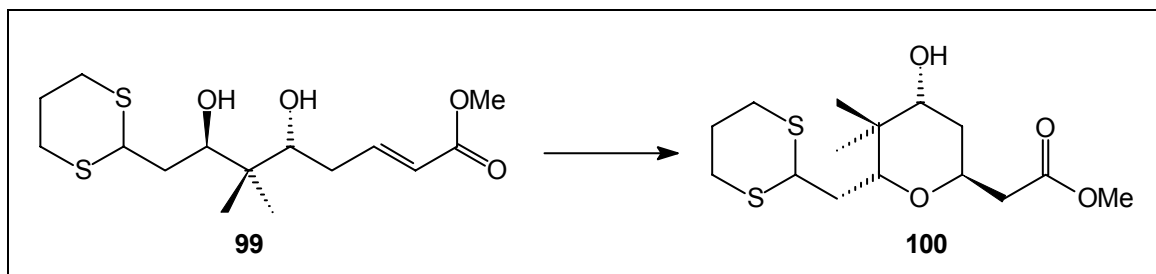
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 166.69 (4°, CO₂CH₃), 145.76 (3°, CHCHCO₂CH₃), 123.14 (3°, CHCHCO₂CH₃), 77.97 (3°, CH(OH)CH₂CHCH), 74.31 (3°, SCHSCH₂CHOH), 51.50 (1°, OCH₃), 43.56 (3°, SCHS), 37.49 (2°, SCHSCH₂CHOH), 36.69 (4°, C(CH₃)₂), 34.50 (2°, CH₂CHCH), 30.62/29.86 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.08 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 21.12/21.06 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3680 bw, 3604 bw, 3488 bm, 2952 s, 2928 s, 2856 m, 1716 s, 1656 m, 1436 m, 1328 m, 1276 m, 1228 m, 1196 m, 1044 m, 980 m

MS (150°C) 334 (M⁺, 6.5), 316 (8.7), 302 (2.0), 279 (7.1), 242 (3.0), 235 (14.7), 217 (4.6), 200 (9.2), 199 (4.9), 187 (9.3), 167 (15.4), 149 (40.0), 132 (23.6), 129 (14.5), 119 (100), 111 (12.6), 107 (12.6), 100 (14.8), 97 (18.9), 95 (21.2), 85 (14.3), 72 (46.7)

HR-MS C₁₅H₂₆O₄S₂ = M⁺ ber.: 334.1272 gef.: 334.1273

Alkohol **100** aus Diol **99**:



19 mg (0.47 mmol, 2.2 eq) NaH (60 %ige Suspension) werden 1 ml THF suspendiert und auf -78°C abgekühlt. Es werden 72 mg (0.21 mmol, 1 eq) Diol **99** gelöst in 1.5 ml THF langsam hinzugegeben. Über 2.5 h wird die Temperatur auf 0°C erhöht und der Abbruch der Reaktion wird durch Zugabe von 2 ml 2 N HCl/MeOH (1/2) durchgeführt. Nach Verdünnung mit MTB und H₂O werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Mittels chromatographischer Reinigung wird das nicht trennbare Produktgemisch (*trans*- und *cis*-C-Glycosid = 80:20) erhalten (MTB:PE = 1:3).

Ausbeute: 44 mg (0.13 mmol), 63 %, hochviskoses Öl
 C₁₅H₂₆O₄S₂ (334.49)

trans-Produkt **100** (Hauptepimer):

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +7.3^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 4.53-4.45 (m, 1 H, CHCH₂CO₂CH₃), 4.16 (dd, ³J = 11.3 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1 H, SCHS), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.59 (dd, ³J = 11.5 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H, CHOH), 3.57 (dd, ³J = 10.9 Hz, ³J = 1.8 Hz, 1 H, SCHSCH₂CH), 2.97-2.77 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CO₂CH₃), 2.64-2.41 (m, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.11-2.00 (m, 2 H, SCH₂CH₂CH₂S u. SCHSCH₂CH), 1.93-1.76 (m, 2 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOH), 1.74-1.67 (m, 1 H, SCHSCH₂CH), 1.65-1.50 (bs, 1 H, OH), 1.48-1.37 (m, 1 H, CH₂CHOH), 0.98/0.88 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 171.56 (4°, CO₂CH₃), 73.86 (3°, SCHSCH₂CH), 72.11 (3°, CHOH), 67.47 (3°, CHCH₂CO₂CH₃), 51.63 (1°, OCH₃), 44.21 (3°, SCHS), 40.93 (2°, CH₂CO₂CH₃), 38.47 (4°, C(CH₃)₂), 35.05 (2°, CH₂CHOH), 34.71 (2°, SCHSCH₂CH), 30.47/29.78 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.26 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 23.45/14.29 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3617 w, 2977 m, 2953 m, 2904 m, 1735 s, 1437 m, 1367 m, 1236 m, 1172 m, 1087 m, 1028 m, 908 m

MS (70°C) 334 (M⁺, 100), 316 (43.5), 286 (5.0), 218 (4.4), 201 (25.3), 192 (9.4), 188 (7.5), 164 (5.6), 161 (2.9), 145 (36.8), 133 (27.8), 132 (58.7), 119 (74.5), 99 (6.5), 73 (15.4), 71 (63.4)

HR-MS C₁₅H₂₆O₄S₂ = M⁺ ber.: 334.1272 gef.: 334.1274

Strukturbestätigung: HMBC, HMQC, NOESY, ROESY, HSQC- und TOCSY-Spektren

cis-Produkt (Nebenepimer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 4.13 (dd, ³J = 11.3 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, SCHS), 3.87-3.78 (m, 1 H, CHCH₂CO₂CH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.46 (dd, ³J = 11.7 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, CHOH), 3.30 (dd, ³J = 10.9 Hz, ³J = 1.8 Hz, 1 H, SCHSCH₂CH), 2.97-2.77 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CO₂CH₃), 2.64-2.41 (m, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.11-2.00 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S) 1.93-1.76 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CHOH u. SCHSCH₂CH), 0.93/0.82 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

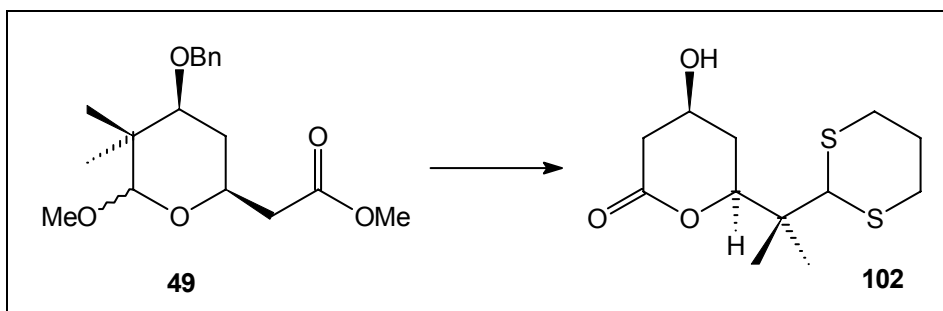
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 171.36 (4°, CO₂CH₃), 79.67 (3°, SCHSCH₂CH), 75.40 (3°, CHOH), 72.57 (3°, CHCH₂CO₂CH₃), 51.70 (1°, OCH₃), 44.42 (3°, SCHS), 37.63 (2°, CH₂CO₂CH₃), 38.42 (4°, C(CH₃)₂), 36.45 (2°, CH₂CHOH), 33.60 (2°, SCHSCH₂CH), 30.45/29.73 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.16 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 22.12/12.39 (1°, C(CH₃)₂)

Strukturbestätigung: HMBC-, HMQC-, NOESY-, ROESY-, HSQC- und TOCSY-Spektren

Konformationsanalyse: NOE-Spektren:

- Einstrahlpunkt: CHCH₂CO₂CH₃: NOE mit SCHSCH₂CH: 9.1 %, mit CHOH: 3.2 %
- Einstrahlpunkt: CHOH: NOE mit CHCH₂CO₂CH₃: 4.5 %, mit SCHSCH₂CH : 7.0 %

Lacton **102** aus Methoxyacetal **49**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 51 mg (0.158 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **49**, 24 μ l (0.24 mmol, 1.5 eq) HS(CH₂)₃SH und 97 μ l (0.79 mmol, 5 eq) BF₃·Et₂O in MeCN umgesetzt (RT, 2 h). Nach der wässrigen Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 3 ml DCM gelöst und mit 5 Tropfen TFA versetzt. Nach 4 h bei RT wird die Lösung mit Et₃N neutralisiert und das Rohprodukt wird einer sofortigen chromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 3:1).

Ausbeute: 35 mg (0.128 mmol), 81 %, farblose Flüssigkeit
C₁₂H₂₀O₃S₂ (276.08)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
4.52 (dd, ³J = 12.4 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1 H, CO₂CH), 4.36 (s, 1 H, SCHS), 4.33-4.22 (m, 1 H, CHOH), 3.00-2.84 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CO₂), 2.47 (dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1 H, CH₂CO₂), 2.43-2.35 (bs, 1 H, OH), 2.31-2.24 (m, 1 H, CHCH₂CH(OH)), 2.16-2.07 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.91-1.76 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.68-1.57 (m, 1 H, CHCH₂CH(OH)), 1.19/1.08 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

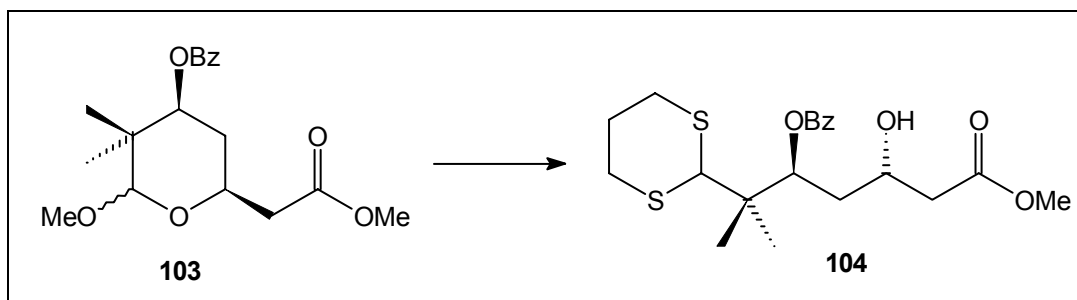
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
170.93 (4°, CO₂), 79.83 (3°, CO₂CH), 63.74 (3°, CHOH), 57.72 (3°, SCHS), 41.85 (4°, C(CH₃)₂), 39.48 (2°, CH₂CO₂), 32.27 (2°, CHCH₂CH(OH)), 31.32/31.31 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.24 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 20.11/19.93 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3607 m, 3486 bm, 2978 m, 2938 m, 2905 m, 1732 s, 1466 m, 1423 m, 1372 m, 1265 s, 1067 s, 900 m

MS (RT) 276 (M⁺, 13.2), 161 (12.8), 119 (100), 105 (29.0), 102 (10.4), 101 (12.6), 97 (13.0), 91 (10.2), 86 (21.6), 84 (23.9), 73 (10.8)

HR-MS C₁₂H₂₀O₃S₂ = M⁺ ber.: 276.0854 gef.: 276.0856

Dithian **104** aus Methoxyacetal **103**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 71 mg (0.22 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **103**, 44 μ l (0.44 mmol, 2 eq) HS(CH₂)₃SH und 136 μ l (1.1 mmol, 5 eq) BF₃·Et₂O in MeCN umgesetzt (RT, 4 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:1.

Ausbeute: 87 mg (0.21 mmol), 96 %, viskoses Öl
C₂₀H₂₈O₅S₂ (412.16)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -2.6^\circ$ (c = 0.23, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
8.12-8.07 (m, 2 H, o-Ar-H), 7.63-7.58 (m, 1 H, p-Ar-H), 7.51-7.45 (m, 2 H, m-Ar-H), 5.60-5.50 (m, 1 H, CHOBz), 4.14 (s, 1 H, SCHS), 4.03-3.92 (m, 1 H, CHOH), 3.78-72 (bs, 1 H, OH), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 2.90-2.80 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.76-2.67 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.58 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.45 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.08-1.99 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.88-1.73 (m, 3 H, SCH₂CH₂CH₂S u. BzOCHCH₂), 1.25/1.21 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
172.10 (4°, CO₂CH₃), 167.41 (4°, PhCO₂), 133.44 (4°, p-Ar-C), 129.95 (3°, o-Ar-C), 129.57 (3°, Ar-C), 128.55 (3°, m-Ar-C), 75.52 (3°, CHOBz), 64.32 (3°, COH), 58.80 (3°, SCHS), 51.68 (1°, OCH₃), 42.51 (4°, C(CH₃)₂), 41.61 (2°, CH₂CO₂CH₃), 36.88 (2°, BzOCHCH₂), 31.57/31.51 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.13 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 21.78/21.27 (1°, C(CH₃)₂)

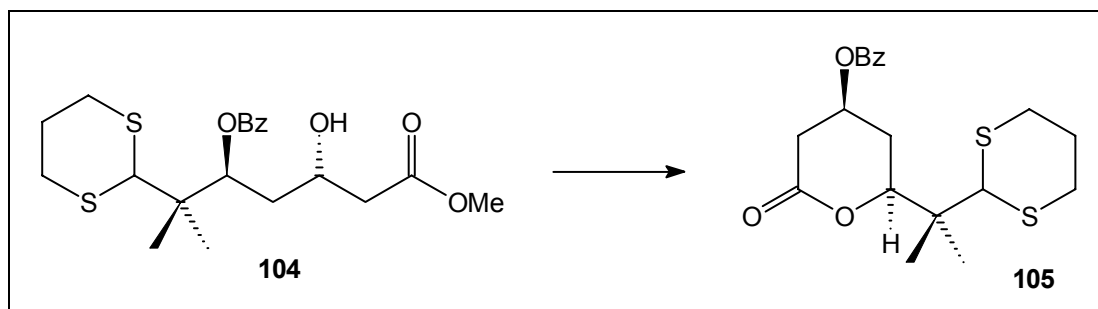
IR (CHCl₃) 3502 bw, 2979 m, 2902 m, 1730 s, 1706 s, 1602 w, 1439 m, 1370 m, 1266 s, 1176 m, 1113 m, 907 m

MS (130°C) 412 (M⁺, 0.6), 381 (M⁺-CH₃O, 1.2), 290 (24.1), 272 (1.3), 259 (2.9), 251 (1.8), 231 (1.0), 215 (1.0), 204 (1.2), 187 (27.9), 173 (10.0), 161 (8.4), 149 (4.2), 119 (100), 105 (51.9), 97 (2.6), 84 (6.2), 78 (13.2), 73 (25.9)

HR-MS C₁₉H₂₅O₄S₂ = M⁺-OCH₃ ber.: 381.1194 gef.: 381.1194

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

Lacton **105** aus Alkohol **104**:



14 mg (0.033 mmol, 1 eq) Benzoat **104** werden in 0.5 ml Toluol gelöst und mit etwas wasserfreiem MgSO_4 (2 Spatelspitzen) versetzt. Nach Zugabe von 1 Tropfen conc. H_2SO_4 wird das Gemisch 2 h auf 70°C erhitzt und nach Abkühlung auf ges. NaHCO_3 gegeben. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Mittels chromatographischer Reinigung wird das Produkt erhalten (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 8 mg (0.02 mmol), 63 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$ (380.11)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.5^\circ$ ($c = 0.13$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 8.04-7.99 (m, 2 H, o-Ar-H), 7.62-7.56 (m, 1 H, p-Ar-H), 7.48-7.42 (m, 2 H, m-Ar-H), 5.55-5.47 (m, 1 H, CHOBz), 4.63 (dd, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, CO_2CH), 4.39 (s, 1 H, SCHS), 3.07 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, CH_2CO_2), 3.00-2.85 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.75 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, CH_2CO_2), 2.52 (ddd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OBz})$), 2.15-2.07 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.91-1.76 (m, 2 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OBz})$), 1.21/1.10 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

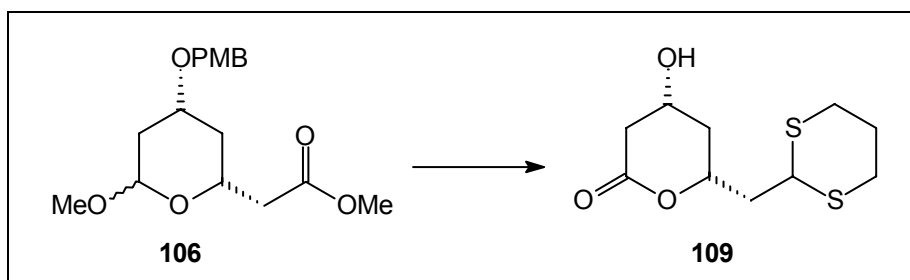
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 169.57 (4° , CO_2CH), 165.61 (4° , PhCO_2), 133.51 (3° , o-Ar-C), 129.72 (3° , o-Ar-C), 129.39 (4° , Ar-C), 128.52 (3° , m-Ar-C), 79.07 (3° , CHOBz), 66.60 (3° , CO_2CH), 57.62 (3° , SCHS), 41.88 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35.92 (2° , CH_2CO_2), 31.36/31.35 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 29.52 (2° , $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OBz})$), 26.25 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 20.03/19.94 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 2978 m, 2935 m, 1720 bs, 1602 w, 1452 m, 1423 w, 1372 m, 1274 s, 1112 s, 1070 m, 1026 m

MS (140°C) 381 (M^+ , 4.7), 258 (1.7), 245 (2.9), 173 (1.6), 167 (1.6), 161 (6.0), 149 (4.0), 121 (16.3), 119 (100), 105 (31.4), 97 (8.9), 91 (22.1), 83 (3.2), 77 (13.8)

HR-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 380.1116 gef.: 380.1118

Lacton **109** aus Methoxyacetal **106**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 40 mg (0.123 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **106**, 16 μ l (0.16 mmol, 1.3 eq) HS(CH₂)₃SH und 17 μ l (0.135 mmol, 1.1 eq) BF₃·Et₂O in MeCN umgesetzt (0°C, 0.5 h). Nach der wässrigen Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 2 ml DCM gelöst und mit 1 Spatelspitze PPTS versetzt. Nach 1 h bei RT wird die Lösung mit Et₃N neutralisiert und das Rohprodukt wird einer sofortigen chromatographischen Reinigung unterzogen (MTB-Ether).

Ausbeute: 24 mg (0.098 mmol), 80 %, farblose Flüssigkeit
C₁₀H₁₆O₃S₂ (248.05)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -2.6^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
4.59 (m, 1 H, CO₂CH), 4.37-4.26 (s, 2 H, SCHS u. CHOH), 2.98-2.80 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CO₂), 2.50 (dd, ²J = 17.2 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1 H, CH₂CO₂), 2.32-2.25 (m, 1 H, CHCH₂CH(OH)), 2.23-2.03 (m, 3 H, SCHSCH₂CH u. SCH₂CH₂CH₂S u. OH), 1.91-1.76 (m, 2 H, SCHSCH₂CH u. SCH₂CH₂CH₂S), 1.68-1.57 (m, 1 H, CHCH₂CH(OH))

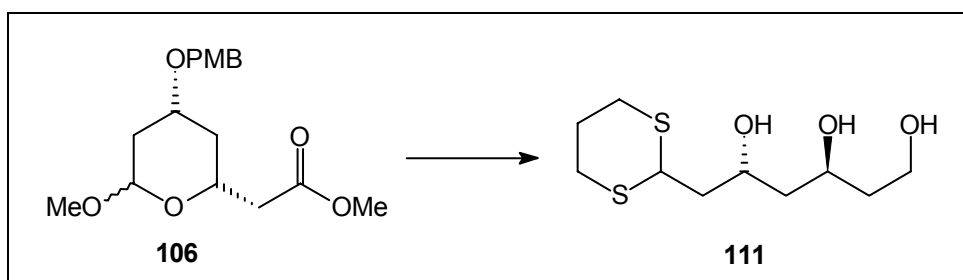
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
170.49 (4°, CO₂), 73.26 (3°, CO₂CH), 63.57 (3°, CHOH), 42.64 (3°, SCHS), 41.25 (4°, C(CH₃)₂), 39.41 (2°, CH₂CO₂), 37.74 (2°, CHCH₂CH(OH)), 30.74/29.77 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.83 (2°, SCH₂CH₂CH₂S)

IR (CHCl₃) 3682 bw, 3608 bw, 3501 w, 2979 m, 2907 w, 1734 s, 1514 m, 1424 m, 1366 m, 1230 s, 1174 m, 1078 m, 930 m

MS (140°C) 248 (M⁺, 40.4), 230 (1.9), 197 (1.6), 183 (1.7), 171 (2.3), 159 (19.3), 145 (16.4), 133 (25.9), 123 (5.4), 119 (100), 106 (10.8), 97 (10.6), 73 (24.3)

HR-MS C₁₀H₁₆O₃S₂ = M⁺ ber.: 248.0541 gef.: 248.0543

Lacton **111** aus Methoxyacetal **106**:



In einem 10 ml-Kolben werden 100 mg (0.31 mmol, 1 eq) Ester **106** in 2.5 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden tropfenweise 0.37 ml (0.37 mmol, 1.2 eq) LAH-Lsg. (1.0 M-Lsg. in THF) hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Nachdem 1 h bei RT gerührt wird wiederum auf 0°C abgekühlt. Die Reaktion wird durch folgende Abfolge abgebrochen: Zusatz von 35 µl EE, 20 µl H₂O (Gasentwicklung), 20 µl 2 N NaOH und 50 µl H₂O. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird getrocknet (Na₂SO₄:Na₂CO₃ = 1:1), eingengt und das Rohprodukt durch Säulenfiltration aufgereinigt (MTB-Ether). Es werden 91 mg (0.307 mmol, 99 %) Alkohol **110** erhalten.

In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 66 mg (0.22 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **110**, 29 µl (0.27 mmol, 1.2 eq) HS(CH₂)₃SH und 123 µl (1.0 mmol, 4.5 eq) BF₃·Et₂O in MeCN umgesetzt (RT, 2.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB → MTB:MeOH = 8:1.

Ausbeute: 40 mg (0.156 mmol), 70 % über 2 Stufen, hochviskoses Öl
C₁₀H₂₀O₃S₂ (252.08)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -0.8^\circ$ (c = 0.05, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
4.30-4.14 (m, 3 H, SCHS u. CHOHCH₂CHOH), 3.91-3.24 (m, 5 H, CH₂OH u. OH (3×)), 2.98-2.78 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.17-2.08 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.02-1.56 (m, 7 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)CH₂CH₂OH)

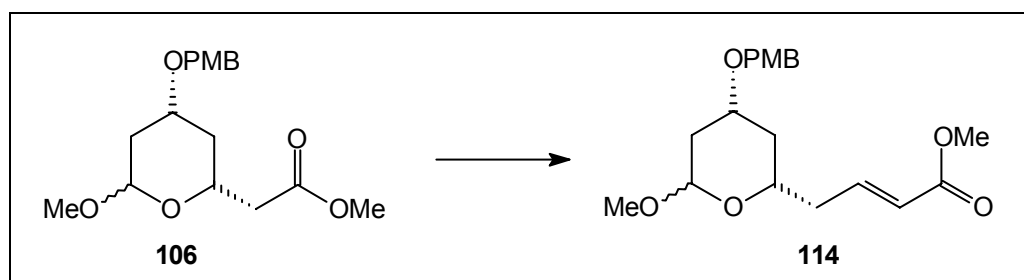
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
68.37 (3°, SCHSCH₂CHOH), 65.74 (3°, CHOHCH₂CH₂OH), 61.08 (2°, CH₂OH), 44.10 (3°, SCHS), 43.22/42.87/38.57 (2°, CH₂CH(OH)CH₂CH(OH)CH₂CH₂OH), 30.33/30.03 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.93 (2°, SCH₂CH₂CH₂S)

IR (CHCl₃) 3618 m, 3452 bs, 2999 s, 2942 s, 1425 s, 1331 m, 1277 m, 1242 m, 1073 s, 908 m

MS (140°C) 252 (M⁺, 3.0), 234 (36.9), 207 (3.0), 189 (3.3), 171 (2.6), 159 (19.5), 145 (12.3), 133 (21.8), 127 (24.9), 119 (100), 109 (11.1), 106 (14.3), 101 (12.6), 83 (9.2), 73 (24.2)

HR-MS C₁₀H₂₀O₃S₂ = M⁺ ber.: 252.0854 gef.: 252.0855

α,β-ungesättigter Ester **114** aus Ester **106**:



1.35 g (4.16 mmol, 1 eq) Ester **106** werden in 30 ml DCM gelöst und auf -78°C abgekühlt und mit 6.24 ml (6.24 mmol, 1.5 eq) DIBAL-H (1.0 M-Lsg. in Hexan) versetzt. Nach 30 min bei -78°C wird eine Lösung von 4.86 g (13.56 mmol, 3.5 eq) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Nach 16 h bei RT wird der Großteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:1 \rightarrow 3:1).

Ausbeute: 1.06 g (3.03 mmol), 73 %, farblose Flüssigkeit ($\alpha : \beta \cong 8 : 1$)
 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (350.19)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.3^{\circ}$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

α -Anomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.28-7.21 (m, 2 H, Ar-H), 6.98 (dt, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 6.89-6.84 (m, 2 H, Ar-H), 5.90 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 1 H, $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 4.83 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, CH_3OCH), 4.46 (s, 2 H, CH_2Ar), 3.91-3.76 (m, 5 H, CH_3OAr u. CHOAr u. CHCH_2CHCH), 3.73 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.30 (s, 3 H, CH_3OCH), 2.49-2.32 (m, 2 H, CHCH_2CHCH), 2.20-2.13 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{OCHCH}_2$ -äq), 2.07-2.00 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHCH}$ -äq), 1.58-1.48 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{OCHCH}_2$ -ax), 1.30 (q, $^{2/3}J = 11.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHCH}$ -ax)

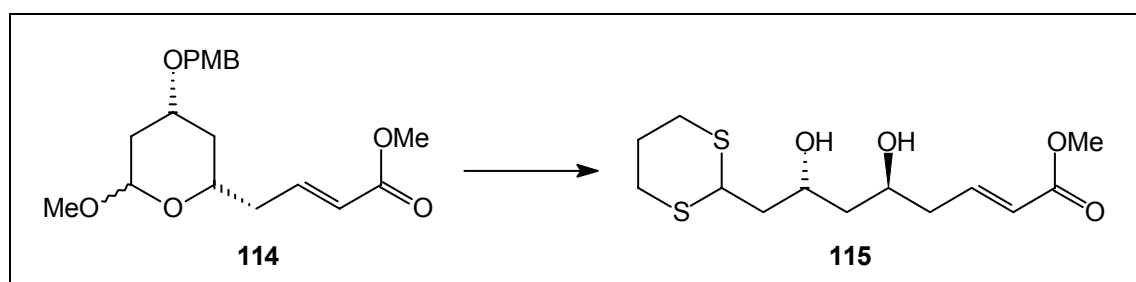
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 166.73 (4° , CO_2CH_3), 159.18 (4° , Ar-C), 145.05 (3° , $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 130.68 (4° , Ar-C), 129.15 (3° , m-Ar-C), 123.23 (3° , $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 113.85 (3° , o-Ar-C), 99.29 (3° , CH_3OCH), 70.38 (3° , CHOAr), 69.62 (2° , CH_2Ar), 66.53 (3° , CHCH_2CHCH), 55.28 (1° , CH_3OCH), 54.72 (1° , CH_3OAr), 51.44 (1° , CO_2CH_3), 38.64 (2° , CHCH_2CHCH), 37.72/36.36 (2° , $\text{CH}_3\text{OCHCH}_2$ u. $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHCH}$)

IR (CHCl_3) 2999 m, 2951 m, 2938 m, 1718 s, 1660 m, 1613 m, 1514 s, 1438 m, 1249 s, 1175 m, 1122 m, 1042 s, 984 m

MS (100°C) 350 (M^+ , 0.6), 318 (2.0), 300 (0.6), 280 (0.6), 251 (1.2), 228 (1.1), 198 (0.9), 181 (2.6), 150 (7.4), 137 (19.7), 121 (100), 97 (6.1), 91 (3.1), 85 (3.9), 81 (6.3), 77 (4.4)

HR-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5 = \text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ber.: 318.1467 gef.: 318.1467

Dithian **115** aus Methoxyacetal **114**:



In ähnlicher Weise zur AAV 4 werden 1.08 g (3.08 mmol, 1 eq) Methoxyacetal **114**, 402 μl (4 mmol, 1.3 eq) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ und 495 μl (4 mmol, 1.3 eq) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in MeCN umgesetzt (RT, 0.5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 3:1.

Ausbeute: 660 mg (2.156 mmol), 70 %, viskoses Öl
 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$ (306.09)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.2^\circ$ (c = 1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 6.97 (dt, $^3J = 15.7$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 5.95-5.87 (m, 1 H, $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 4.29-4.21 (m, 2 H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHCH}$ u. SCHS), 4.10 (qui, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, $\text{SCHSCH}_2\text{CHOH}$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 3.52-3.25 (bs, 1 H, OH), 2.96-2.80 (m, 4 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.49-2.35 (m, 2 H, CH_2CHCH), 2.11-2.08 (m, 1 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.03 (m, 3 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ u. $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ u. OH), 1.66 (m, 2 H, $\text{SCHSCH}_2\text{CHOH}$), 1.51-1.39 (m, 1 H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$)

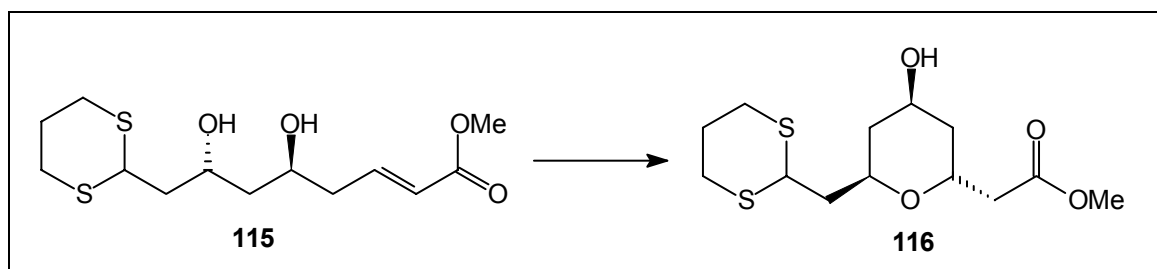
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 166.90 (4° , CO_2CH_3), 145.51 (3° , $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 123.40 (3° , $\text{CHCHCO}_2\text{CH}_3$), 67.54/65.84 (3° , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 51.55 (1° , OCH_3), 44.08 (3° , SCHS), 42.64/42.54 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 40.30 (2° , CH_2CHCH), 30.24/29.99 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 25.87 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$)

IR (CHCl_3) 3688 w, 3609 bm, 3502 m, 2999 m, 2950 m, 2907 m, 1717 s, 1660 m, 1437 m, 1279 m, 1230 s, 1173 m, 1042 m

MS (130°C) 306 (M^+ , 8.1), 288 (7.9), 257 (4.6), 228 (5.0), 207 (15.7), 189 (17.6), 167 (15.0), 159 (13.4), 145 (13.6), 133 (32.5), 119 (100), 106 (15.6), 101 (23.7), 97 (19.6), 81 (31.0)

HR-MS $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 306.0960 gef.: 306.0962

Alkohol **116** aus Diol **115**:



5.7 mg (0.143 mmol, 2.2 eq) NaH (60 %ige Suspension) werden 0.3 ml THF suspendiert und auf -78°C abgekühlt. Es werden 20 mg (0.065 mmol, 1 eq) Diol **115** gelöst in 0.3 ml THF langsam hinzugegeben. Über 2.5 h wird die Temperatur auf 0°C erhöht und der Abbruch der Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml 2 N HCl/MeOH (1/2) durchgeführt. Nach Verdünnung mit MTB und H_2O werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Mittels chromatographischer Reinigung wird das nicht trennbare Produktgemisch (*trans*- und *cis*-C-Glycosid = 81:19) erhalten (MTB:PE = 3:1).

Ausbeute: 15.5 mg (0.05 mmol), 78 %, farbloses Öl
 $C_{13}H_{22}O_4S_2$ (306.09)

trans-Produkt **116** (Hauptepimer):

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -10.3^\circ$ (c = 0.3, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 4.58-4.50 (m, 1 H, $CHCH_2CO_2CH_3$), 4.19 (dd, $^3J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, SCHS), 4.08-3.99 (m, 1 H, SCHSCH $_2$ CH), 3.97-3.90 (m, 1 H, CHOH), 3.71 (s, 3 H, OCH $_3$), 2.94-2.80 (m, 1 H, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S), 2.75 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, CH $_2$ CO $_2$ CH $_3$), 2.50 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, CH $_2$ CO $_2$ CH $_3$), 2.18-2.05 (m, 2 H, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S u. SCHSCH $_2$ CH), 1.99-1.77 (m, 5 H, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S u. CH $_2$ CH(OH)CH $_2$ u. OH), 1.72-1.63 (m, 1 H, SCHSCH $_2$ CH), 1.36-1.25 (m, 1 H, CH $_2$ CHCH $_2$ CO $_2$ CH $_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 171.46 (4°, CO $_2$ CH $_3$), 68.06 (3°, SCHSCH $_2$ CH), 66.07 (3°, CHOH), 64.13 (3°, CHCH $_2$ CO $_2$ CH $_3$), 51.74 (1°, OCH $_3$), 43.40 (3°, SCHS), 41.01 (2°, CH $_2$ CO $_2$ CH $_3$), 39.81/37.67/37.55 (2°, CH $_2$ CH(OH)CH $_2$ u. SCHSCH $_2$ CH), 30.25/29.79 (2°, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S), 26.08 (2°, SCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ S)

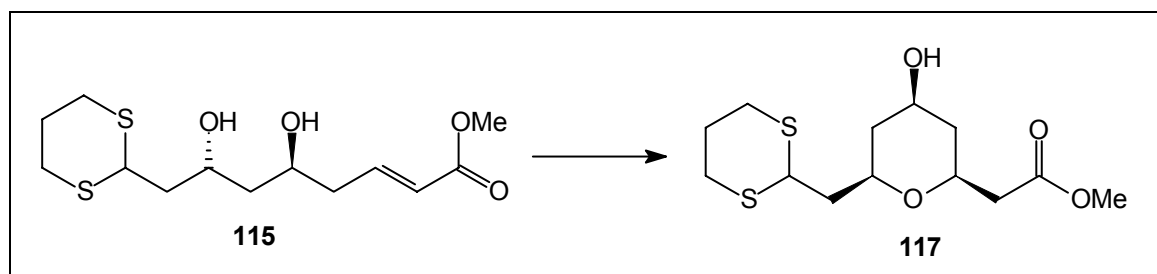
IR (Kap.Film) 3612 w, 2940 m, 1733 s, 1511 w, 1434 m, 1366 m, 1306 m, 1273 m, 1172 m, 1082 m, 1025 m, 909 w

MS (70°C) 306 (M $^+$, 2.3), 121 (1.0), 119 (2.0), 106 (4.0), 97 (1.3), 88 (2.8), 86 (20.8), 84 (31.5), 81 (2.0), 74 (4.3), 73 (100), 71 (1.0)

HR-MS $C_{13}H_{22}O_4S_2 = M^+$ ber.: 306.0960 gef.: 306.0959

Die Strukturbestätigung erfolgte zum einen über einen Vergleich mit Literatur-verwandten *trans*-C-Glycosiden (Ref. 129) und zum anderen über den Vergleich mit **117**. NOE-Messungen waren auf Grund der Multiplizitäten und der Lage der Signale nicht möglich.

Alkohol **117** aus Diol **115**:



10.4 mg (0.261 mmol, 1.0 eq) NaH (60 %ige Suspension) werden 1 ml THF suspendiert und auf -40°C abgekühlt. Es werden 80 mg (0.261 mmol, 1 eq) Diol **115** gelöst in 2 ml THF langsam hinzugegeben. Über 1 h wird auf RT erwärmt und weitere 7 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion wird durch Zugabe von 2 ml 2 N HCl/MeOH (1/2) durchgeführt. Nach Verdünnung mit MTB und H $_2$ O werden die Phasen getrennt.

Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Mittels chromatographischer Reinigung wird das nicht trennbare Produktgemisch (*trans*- und *cis*-C-Glycosid = 2:98) erhalten (MTB:PE = 3:1 → MTB).

Ausbeute: 49 mg (0.159 mmol), 61 %, farbloses Öl
C₁₃H₂₂O₄S₂ (306.09)

cis-Produkt **117**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -0.6^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
4.18 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, SCHS), 3.91-3.82 (m, 1 H, CHOH), 3.81-3.74 (m, 1 H, SCHSCH₂CH), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.68-3.60 (m, 1 H, CHCH₂CO₂CH₃), 2.92-2.80 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.62 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.45 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.15-2.06 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.05-1.77 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CH(OH)CH₂ u. SCHSCH₂CH), 1.70-1.60 (bs, 1 H, OH), 1.24-1.13 (m, 2 H, CH₂CH(OH)CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
171.37 (4°, CO₂CH₃), 72.11/71.73 (3°, SCHSCH₂CH u. CHCH₂CO₂CH₃), 67.66 (3°, CHOH), 51.67 (1°, OCH₃), 43.41 (3°, SCHS), 41.45 (2°, CH₂CO₂CH₃), 40.98/40.71/40.56 (2°, CH₂CH(OH)CH₂ u. SCHSCH₂CH), 30.24/29.85 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.01 (2°, SCH₂CH₂CH₂S)

IR (Kap.Film) 3400 w, 2941 m, 2914 m, 1734 s, 1512 w, 1435 m, 1373 m, 1311 m, 1273 m, 1198 m, 1145 m, 1079 m, 1029 m, 909 w

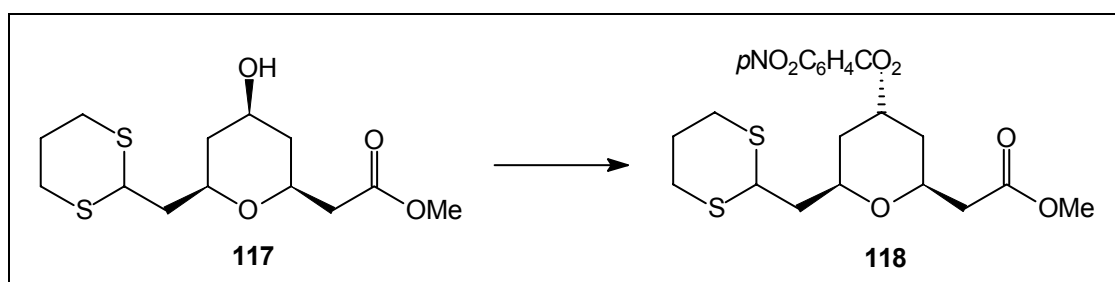
MS (120°C) 306 (M⁺, 100), 275 (6.6), 199 (17.2), 181 (29.7), 159 (29.2), 145 (25.2), 141 (13.4), 133 (13.8), 123 (9.1), 119 (87.3), 113 (6.1), 107 (8.9), 97 (11.6), 84 (21.0), 81 (38.4), 73 (36.2)

HR-MS C₁₃H₂₂O₄S₂ = M⁺ ber.: 306.0960 gef.: 306.0960

Konformationsanalyse: NOE-Spektrum:

Einstrahlpunkt: CHCH₂CO₂CH₃: NOE mit SCHSCH₂CH: 9.4 %, mit CHOH: 3.4 %

Benzoat **118** aus Alkohol **117**:



Zu einer Lösung von 31 mg (0.1 mmol, 1 eq) Alkohol **117**, 365 mg (1.4 mmol, 14 eq) PPh₃ und 50 mg (0.3 mmol, 3 eq) *para*-Nitrobenzoesäure in 1.8 ml Toluol werden 32 µl (0.2 mmol, 2 eq) DEAD bei 0°C hinzugegossen. Die Kühlung wird entfernt und es wird 1 h bei RT gerührt, bevor mit MTB und H₂O verdünnt wird. Die Mischung wird auf ges. NaHCO₃-Lsg. gegeben und nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase zweimal mit MTB reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Mittels chromatographischer Reinigung wird das Produkt erhalten (MTB:PE = 1:3).

Ausbeute: 39 mg (0.085 mmol), 85 %, hochviskoses Öl
C₂₀H₂₅O₇N₁S₂ (455.03)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃)

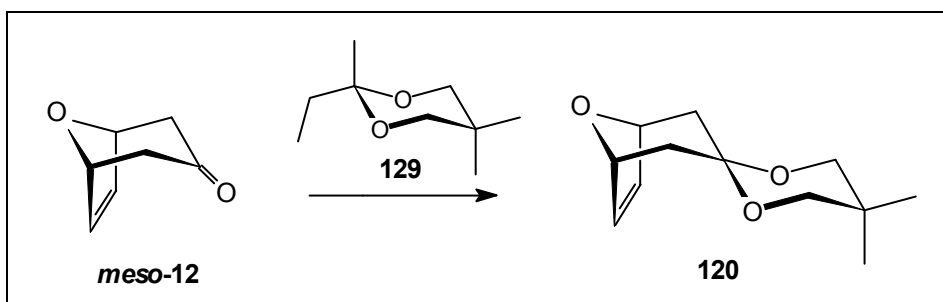
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
8.34-8.30 (m, 2 H, Ar-H), 8.26-8.22 (m, 2 H, Ar-H), 5.50 (qui, ²J = 2.8 Hz, 1 H, CHOAr), 4.28-4.19 (m, 2 H, SCHS u. SCHSCH₂CH), 4.14-4.06 (m, 1 H, CHCH₂CO₂CH₃), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 2.94-2.79 (m, H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.60 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.45 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.16-2.07 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.05-1.76 (m, 5 H, SCH₂CH₂CH₂S u. CH₂CH(OH)CH₂ u. SCHSCH₂CH), 1.70-1.58 (m, 2 H, CH₂CH(OH)CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
171.25 (4°, CO₂CH₃), 163.65 (4°, CO₂Ar), 150.65 (4°, Ar-C), 135.68 (4°, Ar-C), 130.82 (3°, Ar-C), 123.66 (3°, Ar-C), 69.51/69.37/68.97 (3°, SCHSCH₂CH u. CHCH₂CO₂CH₃ u. CHOAr), 51.76 (1°, OCH₃), 43.25 (3°, SCHS), 41.54 (2°, CH₂CO₂CH₃), 40.98 (2°, SCHSCH₂CH), 35.26/35.10 (2°, CH₂CH(OAr)CH₂), 30.39/29.98 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.99 (2°, SCH₂CH₂CH₂S)

IR (Kap.Film) 3111 w, 3080 w, 2973 m, 2949 m, 2904 m, 1722 bs, 1608 w, 1528 s, 1437 w, 1348 m, 1274 s, 1201 m, 1117 m, 1103 m, 1078 m, 1014 m

MS (150°C) 455 (M⁺, 16.0), 313 (1.2), 288 (1.9), 253 (12.3), 194 (10.0), 181 (21.2), 150 (100), 145 (7.9), 119 (13.8), 104 (18.8), 97 (2.9), 84 (27.8), 81 (15.4), 73 (65.1)

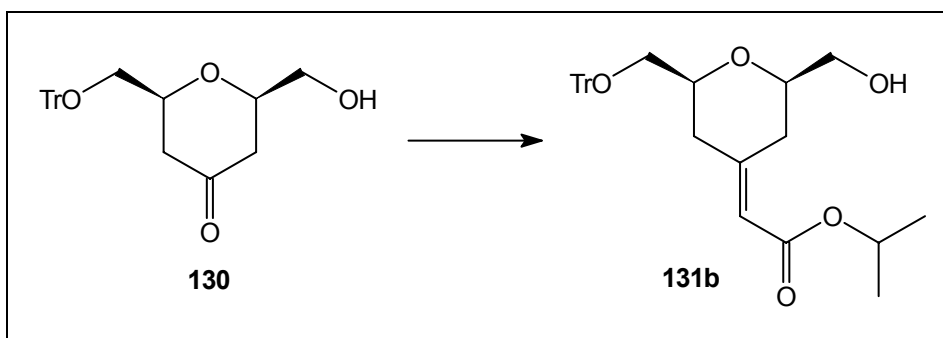
14.5. Versuche zu Kapitel 5

Ketal **120** aus Keton *meso*-**12**:

In 17 g (108 mmol, 12 eq) Ketal **129** werden 1.117 g (9 mmol, 1 eq) frisch präpariertes Bicycloketon *meso*-**12** gelöst. 18 mg (0.09 mmol, 0.01 eq) *p*-TsOH·H₂O werden hinzugefügt, worauf sich die Lösung orange färbt. Es wird über einen Vakuumkonstanthalter ein Druck von ca. 35 mm angelegt und es wird bei RT gerührt. Der Fortlauf der Reaktion kann mittels GC verfolgt werden: Dabei ist die GC-Probe mit festem NaHCO₃ basisch zu halten. Täglich werden ca. 0.01 eq (18 mg, 0.09 mmol) *p*-TsOH·H₂O und ca. 1 ml Ketal **129** zugesetzt. Nach 7 Tagen wird die Reaktion durch Zusatz von 0.2 ml Et₃N abgebrochen (Umsatz nach GC: 77 %). In einer Kugelrohrdestillation bei Ölpunpenvakuum wird vorsichtig der Großteil des Ketals **129** abdestilliert. Die Temperatur am Kugelrohr wird dabei unter 40°C gehalten (Vorlage auf -78°C gekühlt). Aus dem Rückstand werden mittels Säulenchromatographie (E:PE = 1:1) neben dem Produkt 256 mg (2.07 mmol, 23 %) *meso*-**12** reisoliert.

Ausbeute: 1.415 g (6.75 mmol), 75 %, farblose Kristalle (Smp.: 67°C)

Die spektroskopischen Daten befinden sich in: Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover, 1996

Ester **131b** aus Keton **130**:

Zu einer Suspension aus 25 mg (0.625 mmol, 1.25 eq) NaH (60 %ige Suspension) in 10 ml Toluol wird unter Wasserkühlung langsam eine Lösung von 200 mg (0.75 mmol, 1.5 eq) Diisopropylphosphonoessigsäureisopropylester in 5 ml Toluol eingetropft. Die entstandene klare Lösung wird 15 min bei RT gerührt und anschließend auf -30°C abgekühlt. Dazu wird innerhalb von 15 min eine Lösung aus 200 mg (0.497 mmol, 1 eq) Keton **130** in 5 ml Toluol dazugetropft und mit weiteren 5 ml Toluol nachgespült. Die Reaktionsmischung wird 7 d bei einer Temperatur von -8°C gelagert und im Anschluss auf 40 ml H₂O/EE (1/1) gegeben.

Die wässrige Phase wird zweimal mit EE reextrahiert und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nachdem die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet werden, wird eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenfiltration gereinigt (EE:CH = 1:4).

Ausbeute: 240 mg (0.494 mmol), 99 %, weißer Schaum (Smp.: 50°C)
 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (486.24)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.3^\circ$ (c = 1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.48-7.40 (m, 6 H, o-Ar-H), 7.35-7.20 (m, 9 H, m/p-Ar-H), 5.73 (s, 1 H, CHCO_2),
 5.03 (Septett, 1 H, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$), 3.79 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H,
 $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ -äq), 3.74-3.47 (m, 4 H, $\text{CHOCHCH}_2\text{OH}$), 3.29 (dd, $^2J = 9.3$ Hz,
 $^3J = 5.1$ Hz, 1 H, CH_2OTr), 3.10 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1 H, CH_2OTr), 2.34
 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OTr}$ -äq), 2.20 (t, $^{2/3}J = 13.0$ Hz, 1 H,
 $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OTr}$ -ax), 2.22-2.13 (bs, 1 H, OH), 1.95 (t, $^{2/3}J = 12.7$ Hz, 1 H,
 $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ -ax), 1.27/1.26 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 3 H, $(\text{CH}_3)_2$)

Im Mischspektrum sind ca. 2 % des Z-Produktes zu erkennen, welches jedoch nicht abgetrennt werden kann und auf der Stufe des Alkohols **127** nicht mehr nachweisbar ist.

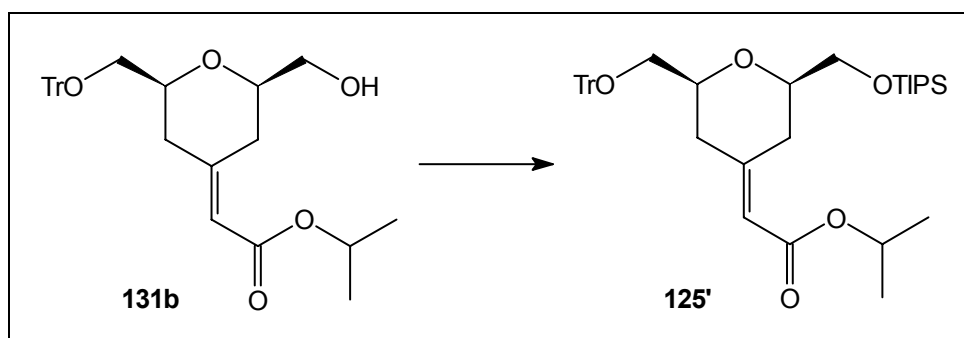
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 165.83 (4°, CO_2), 155.77 (4°, CCHCO_2), 143.80 (4°, Ar-C), 128.65 (3°, o-Ar-C),
 127.76 (3°, m-Ar-C), 127.02 (3°, p-Ar-C), 116.00 (3°, CHCO_2), 84.54 (4°, CPh_3),
 77.75 (3°, CHCH_2OH), 77.11 (3°, CHCH_2OTr), 67.00 (3°, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 66.49 (2°,
 CH_2OTr), 65.82 (2°, CH_2OH), 39.70 (2°, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OTr}$), 31.50 (2°,
 $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$), 21.88 (1°, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 3592 bw, 3060 w, 3004 w, 2980 m, 2928 m, 1704 s, 1648 m, 1448 m, 1372 m,
 1244 m, 1176 s, 1152 s, 1104 s, 1040 m

MS (150°C) 486 (M^+ , 0.1), 433 (0.2), 409 (0.8), 279 (1.3), 259 (2.4), 243 (100), 228 (2.8), 213
 (9.0), 171 (4.7), 165 (23.0), 153 (14.4), 149 (7.7), 105 (6.3), 91 (1.4), 77 (3.1)

HR-MS $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_5 = \text{M}^+$ ber.: 486.2406 gef.: 486.2408

Silylether **125'** aus Alkohol **131b**:



Zu einer Lösung aus 200 mg (0.411 mmol, 1 eq) Alkohol **131b** und 78 mg (1.15 mmol, 2.8 eq) Imidazol in 0.8 ml DMF werden bei RT 118 μ l (0.55 mmol, 1.35 eq) TIPSCl getropft. Nach 1 h bei RT wird mit MTB und H₂O verdünnt und nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird die Lösung konzentriert und das Produkt über Säulenfiltration gereinigt (MTB:PE = 1:35).

Ausbeute: 263 mg (0.409 mmol), 99 %, hochviskoses Öl
C₄₀H₅₄O₅Si₁ (642.37)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +13.6^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.49-7.41 (m, 6 H, o-Ar-H), 7.32-7.20 (m, 9 H, m, p-Ar-H), 5.71 (s, 1 H, CHCO₂), 5.04 (Septett, 1 H, ³J = 6.2 Hz, OCH(CH₃)₃), 3.84 (d, ²J = 15.0 Hz, 1 H, CH₂CHCH₂OH-äq), 3.83-3.79 (m, 1 H, CH₂OTIPS), 3.77-3.72 (m, 1 H, CH₂OTIPS), 3.66-3.59 (m, 1 H, CHCH₂OTIPS), 3.51-3.44 (m, 1 H, CHCH₂OTr), 3.25 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1 H, CH₂OTr), 3.05 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1 H, CH₂OTr), 2.29 (d, ²J = 13.3 Hz, 1 H, CH₂CHCH₂OTr-äq), 2.18 (t, ^{2/3}J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂CHCH₂OTr-ax), 1.97 (t, ^{2/3}J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂CHCH₂OH-ax), 1.26/1.25 (d, ³J = 3.4 Hz, 3 H, (CH₃)₂), 1.05 (bs, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
165.96 (4°, CO₂), 156.67 (4°, CCHCO₂), 144.01 (4°, Ar-C), 128.76 (3°, o-Ar-C), 127.75 (3°, m-Ar-C), 126.96 (3°, p-Ar-C), 115.66 (3°, CHCO₂), 86.48 (4°, CPh₃), 78.54 (3°, CHCH₂OTIPS), 77.20 (3°, CHCH₂OTr), 66.89 (3°, CH(CH₃)₂), 66.78 (2°, CH₂OTr), 65.62 (2°, CH₂OTIPS), 40.04 (2°, CH₂CHCH₂OTr), 32.56 (2°, CH₂CHCH₂OTIPS), 21.96 (1°, CH(CH₃)₂), 18.00 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.00 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃)

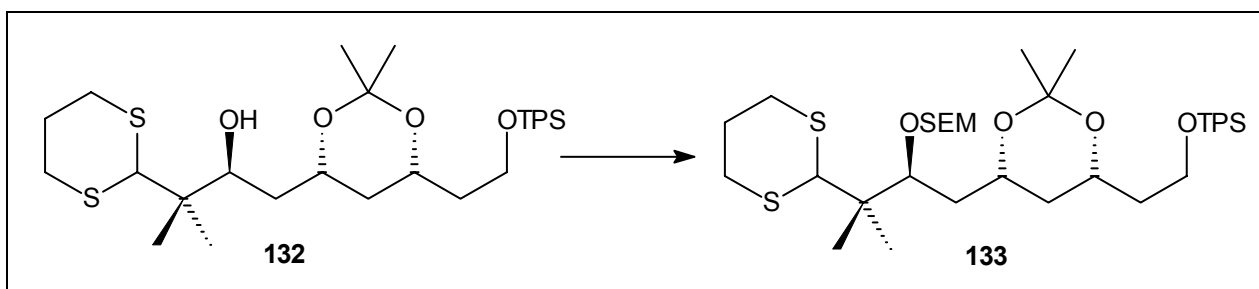
IR (CHCl₃) 3060 w, 2928 s, 2964 s, 1700 s, 1648 m, 1448 m, 1384 m, 1236 m, 1156 s, 1108 s, 996 m

MS-FAB (RT) 642 (M⁺, 68), 641 (75), 631 (20), 559 (100)

HR-MS C₄₀H₅₄O₅Si₁ = M⁺ ber.: 642.3740 gef.: 642.3693

Die Darstellung des Allylalkohols **125** aus dem Ester **125'** erfolgt in analoger Weise mittels DIBAL-H-Reduktion wie es beschrieben ist: Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover, 1996

14.6. Versuche zu Kapitel 6

SEM-Ether **133** aus Alkohol **132**:

In ähnlicher Weise zur AAV 1 werden 150 mg (0.249 mmol, 1 eq) Alkohol **132**, 121 μ l (0.69 mmol, 2.8 eq) *i*-Pr₂EtN, 100 mg (0.273 mmol, 1.1 eq) Bu₄NI und 66 μ l (0.374 mmol, 1.5 eq) SEMCl umgesetzt (16 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:25.

Ausbeute: 180 mg (0.246 mmol), 99 %
C₃₉H₆₄O₅S₂Si₂ (732.45)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.69-7.61 (m, 4 H, *o*-Ar-*H*), 7.41-7.31 (m, 6 H, Ar-*H*), 4.83-4.75 (m, 2 H, OCH₂O), 4.34 (s, 1 H, SCHS), 4.18-4.12 (m, 1 H, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 4.08-3.95 (m, 2 H, CHOSEM, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 3.75-3.59 (m, 4 H, CH₂OTPS, OCH₂OCH₂), 2.93-2.78 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.09-2.00 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.86-1.76 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.70-1.14 (m, 6 H, CH(OSEM)CH₂ u. CHCH₂CH u. CH₂CH₂OTPS), 1.43/1.33 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 1.08-0.86 (m, 17 H, SiPh₂C(CH₃)₃, C(CH₃)₂, CH₂Si(CH₃)₃), 0.05-0.01 (m, 9 H, Si(CH₃)₃)

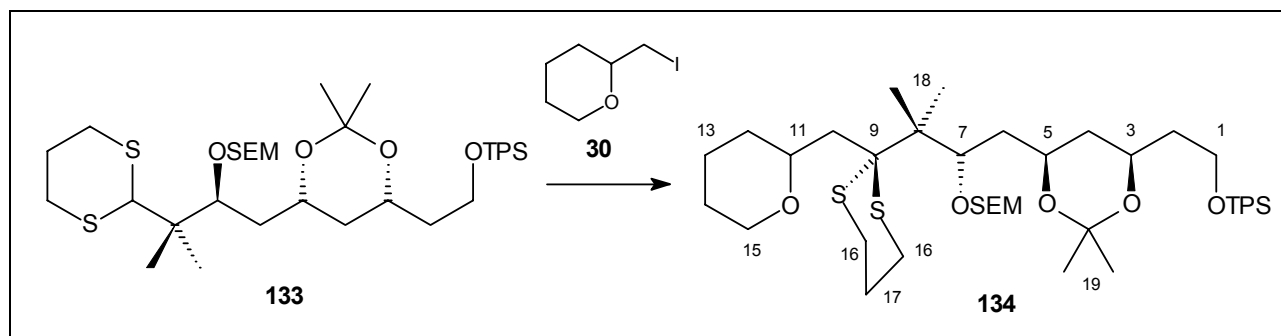
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
135.52/134.50 (3°, *o*-Ar-*C*), 133.82/133.52 (4°, Ar-*C*), 129.68/129.54 (3°, *p*-Ar-*C*), 127.62/127.60/127.57 (3°, *m*-Ar-*C*), 98.46 (4°, CO₂(CH₃)₂), 91.52 (2°, OCH₂O), 79.95 (3°, CHOSEM), 65.93 (2°, OCH₂OCH₂), 65.60 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 65.52 (3°, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 59.54 (2°, CH₂OTPS), 59.05 (3°, SCHS), 42.68 (4°, C(CH₃)₂), 39.33 (2°, CH(OSEM)CH₂), 38.22 (2°, CHCH₂CH), 37.79 (2°, CH₂CH₂OTPS), 31.58/31.30 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 30.27 (1°, OC(CH₃)₂O), 26.72 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.46 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 20.92/20.73 (1°, C(CH₃)₂), 19.92 (1°, OC(CH₃)₂O), 19.17 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 18.06 (2°, CH₂Si(CH₃)₃), -1.39 (1°, Si(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3072 w, 2956 s, 2932 s, 2896 s, 2860 m, 1472 m, 1428 m, 1380 m, 1248 s, 1112 s, 1024 s, 940 m, 860 s, 836 s

MS-FAB (RT) 718 (M⁺-15, 16), 717 (5), 617 (6), 557 (7), 503 (9), 475 (6), 459 (8), 429 (31), 415 (16), 401 (28), 385 (8), 369 (29), 355 (100), 341 (75), 325 (38), 309 (9)

HR-MS C₃₈H₆₁O₅S₂Si₂ = M⁺-Me ber.: 717.3499 gef.: 717.3507

THP-Modellverbindung **134** aus Dithian **133** und Iodid **30**:



In ähnlicher Weise zur AAV 3 werden 127 mg (0.173 mmol, 1 eq) Dithian **133**, 184 μ l (0.294 mmol, 1.7 eq) *t*-BuLi, 105 μ l (0.6 mmol, 3.5 eq) HMPA mit 43 mg (0.19 mmol, 1.1 eq) Iodid **30** umgesetzt (Deprotonierungszeit 5 min). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:35 \rightarrow EE:CH = 1:25.

Ausbeute: 97 mg (0.117 mmol), 68 %, viskoses Öl
 $C_{45}H_{74}O_6S_2Si_2$ (830.44)

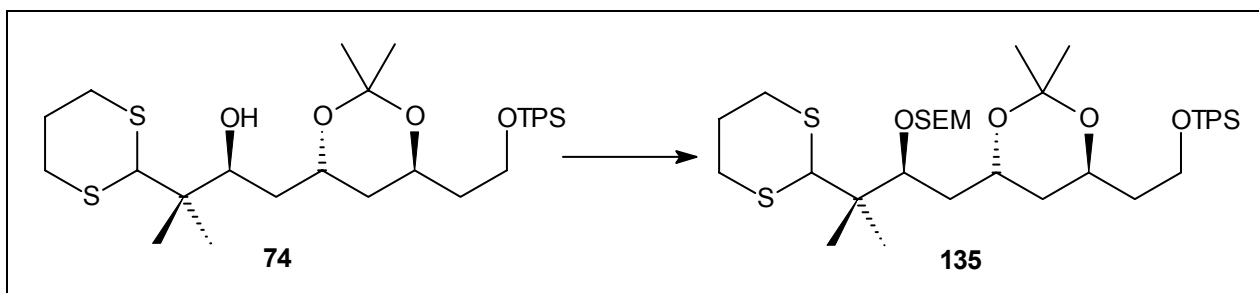
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 7.69-7.63 (m, 4 H, *o*-Ar-*H*), 7.43-7.33 (m, 6 H, Ar-*H*), 4.83-4.68 (m, 2 H, OCH_2O), 4.20-3.32 (m, 10 H, *H*-1, *H*-3, *H*-5, *H*-7, *H*-11, *H*-15, OCH_2OCH_2), 3.18-2.62 (m, 4 H, $SCH_2CH_2CH_2S$), 2.40-2.15 (m, 2 H, *H*-10), 2.04-1.76 (m, 3 H, *H*-12a, *H*-17), 1.73-1.06 (m, 23 H, *H*-2, *H*-4, *H*-6, *H*-12b, *H*-13, *H*-14, *H*-18, *H*-26, *H*-27), 1.04 (s, 9 H, $SiPh_2C(CH_3)_3$), 0.98-0.91 (m, 2 H, $CH_2Si(CH_3)_3$), 0.03-0.00 (m, 9 H, $Si(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 135.51/134.50/135.49 (3° , *o*-Ar-*C*), 133.88/133.86/133.83/133.82 (4° , Ar-*C*), 129.51/129.49/129.47 (3° , *p*-Ar-*C*), 127.58/127.53 (3° , *m*-Ar-*C*), 98.41/98.39 (4° , $CO_2(CH_3)_2$), 97.36/97.19 (2° , OCH_2O), 79.94/79.90 (3° , *C*-7), 77.31/76.61 (3° , *C*-11), 68.05/68.02 (2° , *C*-15), 65.90/65.85 (2° , OCH_2OCH_2), 65.78/65.58/65.53/65.37 (3° , *C*-3, *C*-5), 62.34/62.19 (3° , *C*-9), 59.57/59.53 (2° , *C*-1), 48.96/48.84 (4° , *C*-8), 47.27/46.96 (4° , *C*-10), 39.36/39.28 (2° , *C*-2), 37.94/37.90 (2° , *C*-6), 37.84/37.26 (2° , *C*-4), 33.61/33.48 (2° , *C*-16a), 31.66/31.51 (2° , *C*-16b), 30.35/30.29 (1° , *C*-19a), 27.18/27.08 (*C*-17), 26.84/26.80 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 25.75/25.68/25.56/25.26/24.42/24.27 (2° , *C*-12, *C*-13, *C*-14), 22.09/21.60/21.43/20.97 (1° , *C*-18), 20.07/20.06 (4° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.95/19.93 (1° , *C*-19b), 18.13/18.10 (2° , $CH_2Si(CH_3)_3$), -1.42/-1.43/-1.45 (1° , $Si(CH_3)_3$)

IR ($CHCl_3$) 3067 w, 3050 w, 2996 s, 2932 s, 2856 m, 1448 m, 1424 m, 1380 m, 1264 s, 1112 m, 1088 m, 1024 m, 860 m, 836 m

MS-FAB (RT) 830 (M^+ , 12), 401 (13), 355 (26), 281 (75), 217 (100)

HR-MS $C_{45}H_{74}O_6S_2Si_2 = M^+$ ber.: 830.4406 gef.: 830.4381

SEM-Ether **135** aus Alkohol **74**:

In ähnlicher Weise zur AAV 1 werden 150 mg (0.249 mmol, 1 eq) Alkohol **74**, 121 μ l (0.69 mmol, 2.8 eq) *i*-Pr₂EtN, 100 mg (0.273 mmol, 1.1 eq) Bu₄NI und 66 μ l (0.374 mmol, 1.5 eq) SEMCl umgesetzt (6 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: EE:CH = 1:50 \rightarrow 1:12.

Ausbeute: 160 mg (0.219 mmol), 88 %, farbloses Öl
C₃₉H₆₄O₅S₂Si₂ (732.45)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$ c = 1, CHCl₃

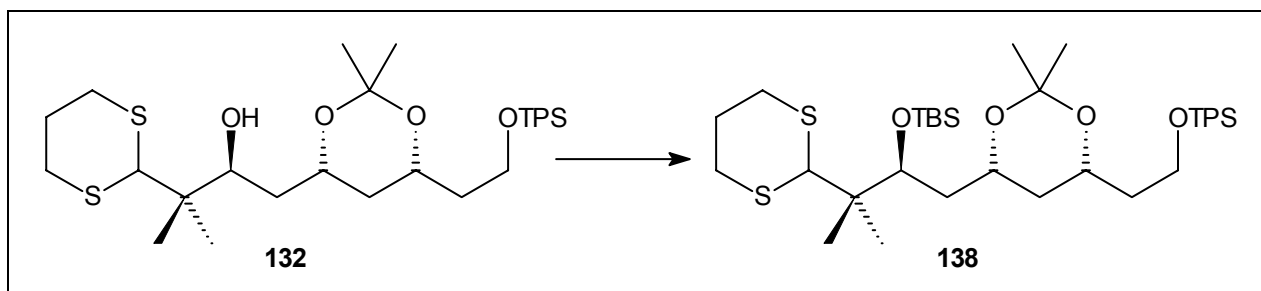
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.69-7.64 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.44-7.34 (m, 6 H, Ar-H), 4.87/4.79 (d, ²J = 6.5 Hz, 2 H, OCH₂O), 4.40 (s, 1 H, SCHS), 4.13-3.98 (m, 2 H, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 3.95-3.91 (m, 1 H, CHOSEM), 3.83-3.58 (m, 4 H, CH₂OTPS, OCH₂OCH₂), 2.98-2.81 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.13-2.05 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.89-1.79 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.76-1.44 (m, 6 H, CH(OSEM)CH₂ u. CHCH₂CH u. CH₂CH₂OTPS), 1.36/1.33 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 1.07/1.02 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.04 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃), 0.99-0.92 (m, 2 H, CH₂Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 9 H, Si(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
135.52/135.50 (3°, o-Ar-C), 133.91/133.85 (4°, Ar-C), 129.50 (3°, p-Ar-C), 127.57/127.56 (3°, m-Ar-C), 100.25 (4°, CO₂(CH₃)₂), 97.45 (2°, OCH₂O), 80.98 (3°, CHOSEM), 65.74 (2°, OCH₂OCH₂), 63.62 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 63.27 (3°, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 60.05 (2°, CH₂OTPS), 59.08 (3°, SCHS), 42.76 (4°, C(CH₃)₂), 38.96 (2°, CH(OSEM)CH₂), 38.93 (2°, CHCH₂CH), 38.05 (2°, CH₂CH₂OTPS), 31.58/31.27 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.81 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.47 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.18/25.00 (1°, OC(CH₃)₂O), 21.03/20.51 (1°, C(CH₃)₂), 19.16 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 18.27 (2°, CH₂Si(CH₃)₃), -1.41 (1°, Si(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3072 w, 3052 w, 2956 s, 2928 s, 2900 s, 2856 m, 1428 m, 1380 m, 1248 m, 1112 s, 1024 s, 940 w, 860 m, 836 m

MS-FAB (RT) 756 (M⁺+Na, 25), 718 (M⁺-15, 14), 675 (22), 617 (43), 557 (31), 527 (17), 499 (24), 469 (7), 365 (17), 281 (23), 247 (42), 226 (45), 197 (46), 175 (58), 161 (67)

TBS-Ether **138** aus Alkohol **132**:



In 0.6 ml DMF werden 120 mg (0.2 mmol, 1 eq) Alkohol **132** und 35 mg (0.52 mmol, 2.6 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 55 μ l (0.24 mmol, 1.2 eq) TBSOTf hinzugegeben und 20 h bei 85°C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser:MTB (1:1) gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄:Na₂CO₃ (2:1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (MTB:PE = 1:40).

Ausbeute: 141 mg (0.197 mmol), 99 %, hochviskoses Öl
C₃₉H₆₄O₄S₂Si₂ (716.38)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.70-7.65 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.46-7.35 (m, 6 H, Ar-H), 4.33 (s, 1 H, SCHS), 4.20-4.12 (m, 1 H, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 4.10 (dd, ³J = 6.2 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, CHOTBS), 4.01-3.93 (m, 1 H, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 3.87-3.79 (m, 1 H, CH₂OTPS), 3.75-3.68 (m, 1 H, CH₂OTPS), 2.94-2.82 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.13-2.04 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.90-1.79 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.77-1.42 (m, 6 H, CH(OSEM)CH₂ u. CHCH₂CH u. CH₂CH₂OTPS), 1.46/1.36 (s, 3 H, OC(CH₃)₂O), 1.06 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃), 1.04/1.01 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 0.93 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.17/0.14 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

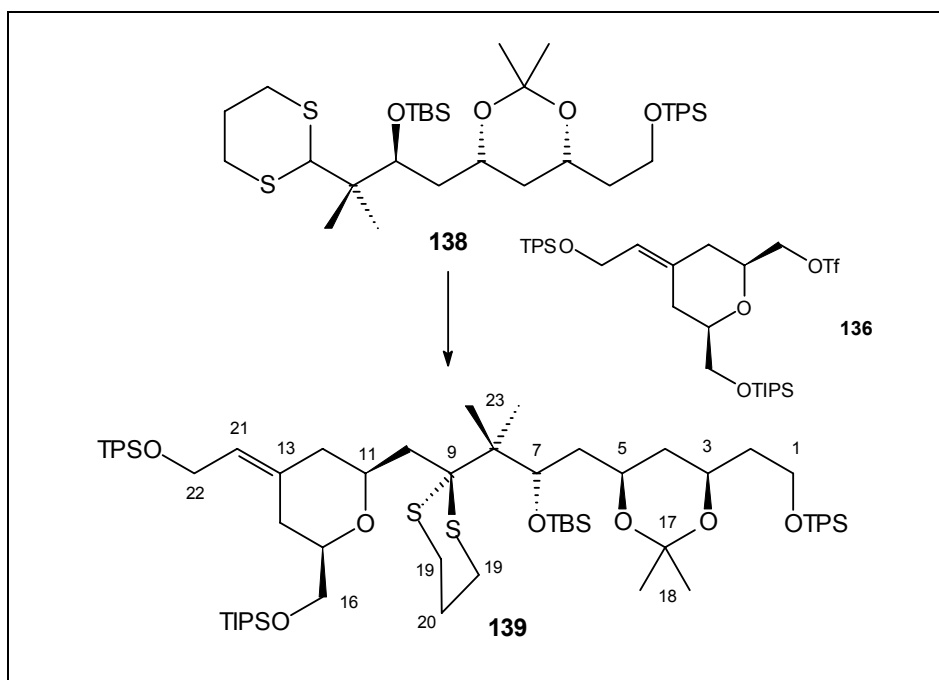
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
135.57/135.55 (3°, o-Ar-C), 133.96/133.92 (4°, Ar-C), 129.60/129.58 (3°, p-Ar-C), 127.65/127.62 (3°, m-Ar-C), 98.42 (4°, CO₂(CH₃)₂), 72.97 (3°, CHOTBS), 66.89 (3°, CH₂CHO(C(CH₃)₂)CH₂), 65.59 (3°, CHO(C(CH₃)₂)CH₂CH₂OTPS), 59.76 (2°, CH₂OTPS), 58.24 (3°, SCHS), 43.41 (4°, C(CH₃)₂), 41.64 (2°, CH₂CH₂OTPS), 39.29 (2°, CHCH₂CH), 37.84 (2°, CH(OTBS)CH₂), 31.31/31.01 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 30.24 (1°, OC(CH₃)₂O), 26.86 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.41 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 26.23 (1°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 20.43/20.25 (1°, C(CH₃)₂), 20.19 (1°, OC(CH₃)₂O), 19.24 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 18.60 (2°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), -3.46/-4.02 (1°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3072 w, 2956 m, 2928 s, 2904 s, 2856 s, 1472 m, 1428 m, 1380 m, 1256 m, 1104 s, 1004 s, 836 m

MS-FAB (RT) 718 (M⁺+1, 12), 702 (40), 660 (36), 602 (52), 584 (20), 527 (16), 512 (25), 480 (19), 440 (15), 398 (31), 339 (52), 269 (95), 239 (63), 197 (100), 183 (35), 161 (88)

HR-MS C₃₉H₆₄O₄S₂Si₂ = M⁺ ber.: 716.3785 gef.: 716.3787

C1-C16-Analogon **139** aus Dithian **138** und Triflat **136**:



In ähnlicher Weise zur AAV 3 werden 340 mg (0.475 mmol, 1 eq) Dithian **138**, 480 μ l (0.76 mmol, 1.6 eq) *t*-BuLi, 247 μ l (1.42 mmol, 3 eq) HMPA mit 340 mg (0.474 mmol, 1 eq) Triflat **136** umgesetzt (Deprotonierungszeit 5 min). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:50 \rightarrow EE:CH = 1:10.

Ausbeute: 375 mg (0.294 mmol), 62 %, weißer Schaum
 $C_{73}H_{116}O_7S_2Si_4$ (1282.19)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 7.70-7.65 (m, 8 H, o-Ar-H), 7.44-7.35 (m, 12 H, Ar-H), 5.45 (t, $^3J = 6.4$ Hz, H-21), 4.27 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 2 H, H-22), 4.20-4.11 (m, 2 H, H-3, H-7), 4.01-3.92 (m, 1 H, H-5), 3.86-3.77 (m, 2 H, H-1a, H-11), 3.76-3.67 (m, 2 H, H-1b, H-16a), 3.51 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H, H-16b), 3.27-3.18 (m, 1 H, H-15), 3.09-3.00 (m, 1 H, H-19a), 2.89-2.78 (m, 2 H, H-19b/c), 2.74-2.65 (m, 1 H, H-19d), 2.58-2.44 (m, 2 H, H-14-äq, H-12-äq), 2.30-2.18 (m, 1 H, H-12-ax), 2.12-2.03 (m, 1 H, H-20a), 1.96-1.87 (m, 1 H, H-20b), 1.86-1.47 (m, 9 H, H-2, H-4, H-6, H-10, H-14-ax), 1.46/1.37 (s, 3 H, H-18), 1.06-0.99 (m, 45 H, H-23 u. $SiPh_2C(CH_3)_3$ u. $Si(CH_2CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.91 (s, 9 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.11 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$)

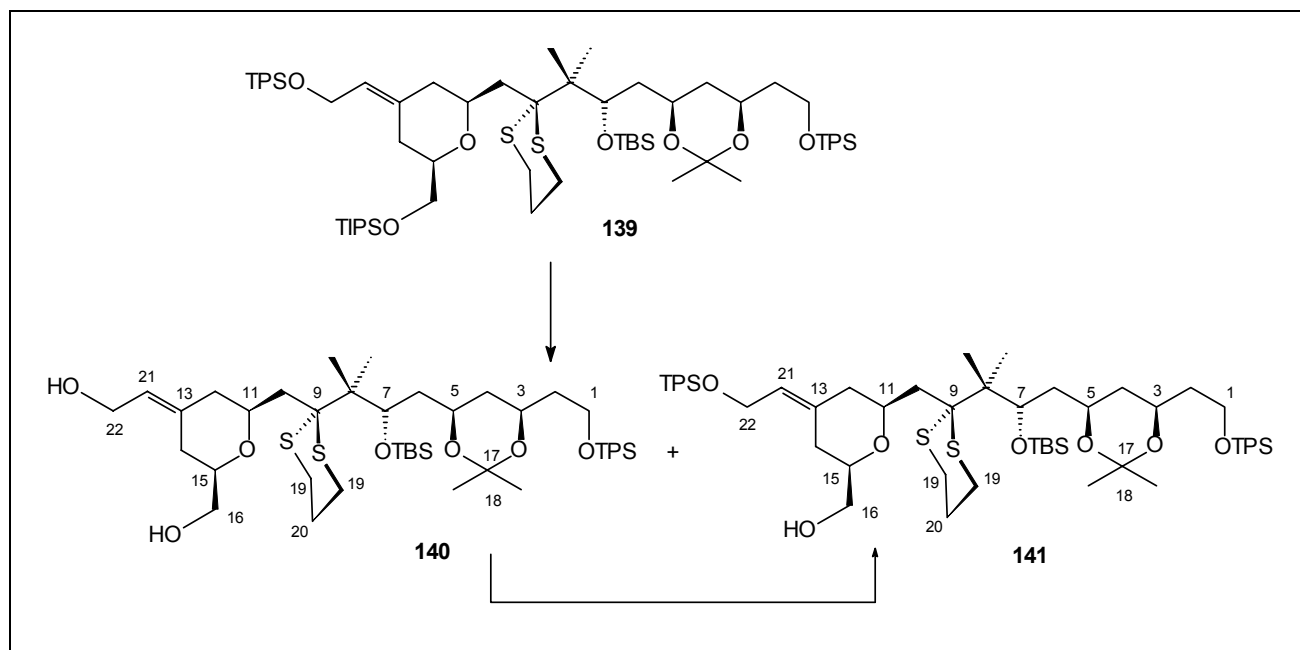
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 136.54 (4° , C-13), 135.54/134.50/135.49 (3° , o-Ar-C), 133.89/133.86 (4° , Ar-C), 129.52 (3° , p-Ar-C), 127.62/127.59 (3° , m-Ar-C), 123.10 (3° , C-21), 98.27 (4° , C-17), 77.70 (3° , C-15), 77.23 (3° , C-11), 72.95 (3° , C-7), 66.85 (3° , C-5), 66.71 (2° , C-16), 65.52 (3° , C-3), 60.19 (2° , C-22), 59.70 (2° , C-1), 58.16 (4° , C-9), 49.25 (4° , C-8), 43.36 (2° , C-10), 41.61 (2° , C-12), 39.25 (2° , C-2), 37.81 (2° , C-6), 31.79 (2° , C-4), 31.23/30.94 (2° , C-19), 30.40 (1° , C-18a), 30.21 (2° , C-14), 26.87 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.84 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.22 (1° , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 24.23 (2° , C-20), 20.61/20.41 (1° , C-23), 20.15 (1° , C-18b), 19.19 (4° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.15 (4° , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 17.99 (1° , $Si(CH_2CH_3)_2C(CH_3)_3$), 11.92 (3° , $Si(CH_2CH_3)_2C(CH_3)_3$), -2.88/-3.35 (1° , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$)

IR (CHCl₃) 3072 w, 2996 m, 2932 s, 2892 s, 2860 s, 1668 w, 1600 w, 1428 m, 1380 m, 1256 m, 1108 s, 1068 s, 1004 m, 880 w, 824 m

MS-FAB (RT) 1225 (M⁺-(*t*-Bu), 12), 1168 (3), 1151 (8), 726 (13), 684 (32), 550 (13), 510 (6), 480 (21), 440 (9), 397 (32), 339 (42), 295 (100), 239 (50), 197 (77)

HR-MS Wegen der zu hohen Masse nicht messbar

Diol **140** und Alkohol **141** aus Silylether **139**:



Eine Lösung von 120 mg (0.093 mmol, 1 eq) Silylether **139** in 0.4 ml THF wird auf -15°C abgekühlt und tropfenweise mit 375 µl (0.375 mmol, 4 eq) TBAF (1 M Lsg. in THF) versetzt. Die Temperatur wird über 1 h auf 0°C erhöht und anschließend wird mit H₂O und MTB verdünnt. Der schnell durchgeführten Phasentrennung wird von der dreimaligen Extraktion der wässrigen Phase mit MTB gefolgt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird die Lösung konzentriert und die beiden Produkte mittels Säulenchromatographie getrennt (MTB:PE = 1:10 → 2:1). Es werden 31 mg (0.035 mmol, 38 %) Diol **140** und 26 mg (0.023 mmol, 25 %) Alkohol **141** erhalten.

24 mg (0.027 mmol, 1 eq) Diol **140** werden in 0.3 ml DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt und mit 4.7 mg (0.067 mmol, 2.5 eq) Imidazol versetzt. Zu der entstandenen Lösung werden tropfenweise 7 µl (0.028 mmol, 1.1 eq) TPSCl zugegeben. Die Temperatur wird über 2 h auf RT erhöht und anschließend wird mit H₂O und MTB verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄/Na₂CO₃ (1/1) wird die Lösung konzentriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10 → 1:1). Es werden 17 mg (0.015 mmol, 67 %) Alkohol **141** und zusätzlich 6 mg (7 µmol, 31 %) nicht ungesetztes Diol **140** erhalten.

Diol 140: $C_{48}H_{78}O_7S_2Si_2$ (887.01), weißer Schaum

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ohne TMS):
 7.70-7.64 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.44-7.35 (m, 6 H, Ar-H), 5.52 (t, $^3J = 6.9$ Hz, H-21), 4.26-4.12 (m, 3 H, H-22, H-3), 4.04-3.92 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.86-3.79 (m, 1 H, H-11), 3.74-3.68 (m, 1 H, H-1a), 3.68-3.59 (m, 1 H, H-1b), 3.58-3.51 (m, 1 H, H-16a), 3.45-3.37 (m, 1 H, H-16b), 2.95-2.72 (m, 5 H, H-15, H-19), 2.55-2.42 (m, 2 H, H-14-äq, H-12-äq), 2.12-2.03 (m, 2 H, H-12-ax, H-20a), 1.94-1.43 (m, 10 H, H-20b, H-2, H-4, H-6, H-10, H-14-ax), 1.45/1.36 (s, 3 H, H-18), 1.05 (s, 15 H, H-23 u. $SiPh_2C(CH_3)_3$), 0.91 (s, 9 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.12 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$)

Alkohol 141: $C_{64}H_{96}O_7S_2Si_3$ (1125.05), weißer Schaum

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.70-7.64 (m, 8 H, o-Ar-H), 7.44-7.35 (m, 12 H, Ar-H), 5.47 (t, $^3J = 6.4$ Hz, H-21), 5.30 (s, 1 H, OH), 4.26-4.10 (m, 3 H, H-3, H-22), 4.03-3.93 (m, 2 H, H-5, H-7), 3.92-3.86 (m, 1 H, H-11), 3.85-3.78 (m, 1 H, H-1a), 3.73-3.66 (m, 1 H, H-1b), 3.50-3.46 (m, 2 H, H-16), 3.24-3.16 (m, 1 H, H-15), 2.95-2.72 (m, 4 H, H-19), 2.59-2.41 (m, 3 H, H-14-äq, H-12), 2.21-1.99 (m, 4 H, H-4a, H-10, H-20a), 1.93-1.84 (m, 2 H, H-14-ax, H-20b), 1.77-1.47 (m, 5 H, H-2, H-4b, H-6), 1.44/1.36 (s, 3 H, H-18), 1.05 (s, 3 H, H-23a), 1.04 (s, 21 H, H-23b u. $SiPh_2C(CH_3)_3$), 0.91 (s, 9 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 0.12/0.11 (s, 3 H, $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$)

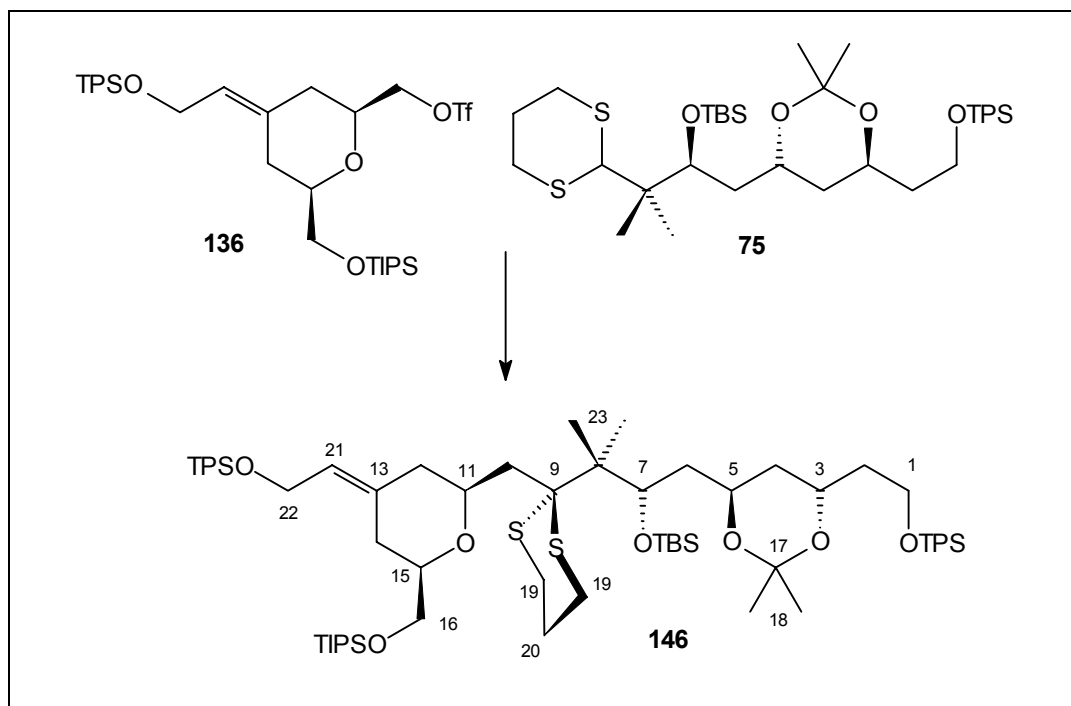
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 135.68 (4° , C-13), 135.64/135.62/134.55/135.53 (3° , o-Ar-C), 133.96/133.93/133.84/133.83 (4° , Ar-C), 129.65/129.62/129.57/129.55 (3° , p-Ar-C), 127.64/127.63/127.60 (3° , m-Ar-C), 123.85 (3° , C-21), 98.42 (4° , C-17), 77.28 (3° , C-11), 76.59 (3° , C-15), 72.79 (3° , C-7), 66.98 (3° , C-5), 65.92 (2° , C-16), 65.49 (3° , C-3), 62.74 (4° , C-9), 60.01 (2° , C-22), 59.72 (2° , C-1), 50.23 (4° , C-8), 44.07 (2° , C-14), 43.56 (2° , C-10), 43.13 (2° , C-12), 39.30 (2° , C-2), 37.90 (2° , C-6), 30.34 (1° , C-18a), 29.70 (2° , C-4), 31.21/27.54 (2° , C-19), 26.99 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.84 (1° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 26.38 (1° , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), 23.60 (2° , C-20), 23.72/18.76 (1° , C-23), 20.57 (1° , C-18b), 19.23 (4° , $SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.15 (4° , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$), -3.04/-3.64 (1° , $Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$)

IR ($CHCl_3$) 3503 bw, 3072 w, 2996 s, 2956 s, 2932 s, 2892 s, 1428 m, 1380 m, 1256 m, 1112 s, 1032 s, 824 m

MS-FAB (RT) 1148 ($M^+ + Na$, 8), 1068 ($M^+ - 57$, 0.3), 994 (1), 993 (1), 569 (11), 527 (27), 479 (9), 397 (18), 339 (40), 269 (69), 239 (51), 197 (100)

HR-MS Wegen der zu hohen Masse nicht messbar

Vollgeschütztes C1-C16-Segment **146** aus Dithian **75** und Triflat **136**:

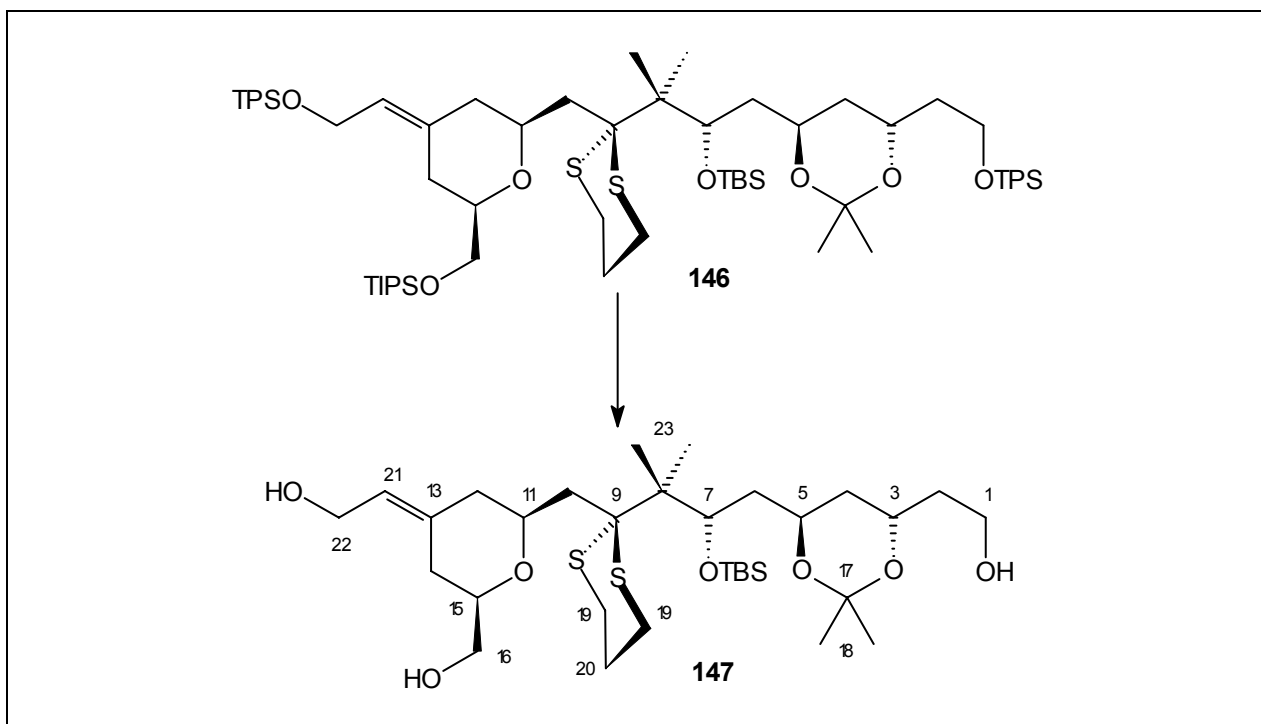


In ähnlicher Weise zur AAV 3 werden 370 mg (0.515 mmol, 1 eq) Dithian **75**, 354 μl (0.566 mmol, 1.1 eq) *t*-BuLi, 270 μl (1.545 mmol, 3 eq) HMPA mit 368 mg (0.515 mmol, 1 eq) Triflat **136** umgesetzt (Deprotonierungszeit 5 min). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:60 \rightarrow EE:CH = 1:25.

Ausbeute: 414 mg (0.324 mmol), 63 %, weißer Schaum
 $\text{C}_{73}\text{H}_{116}\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_4$ (1282.19)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS):
 7.70-7.64 (m, 8 H, o-Ar-H), 7.44-7.34 (m, 12 H, Ar-H), 5.45 (t, $^3J = 6.4$ Hz, H-21), 4.28-4.18 (m, 3 H, H-3, H-22), 4.12-4.03 (m, 1 H, H-7), 3.91-3.63 (m, 4 H, H-1, H-5, H-11), 3.58-3.46 (m, 1 H, H-1a, H-16a), 3.28-3.13 (m, 2 H, H-15, H-16b), 3.09-2.58 (m, 4 H, H-19), 2.55-2.42 (m, 2 H, H-14-äq, H-12-äq), 2.39-2.21 (m, 1 H, H-12-ax), 2.14-2.04 (m, 1 H, H-20a), 2.00-1.49 (m, 6 H, H-4a, H-6a, H-10, H-14-ax, H-20b), 1.37-1.28 (m, 4 H, H-2, H-4b, H-6b), 1.43 (s, 6 H, H-18), 1.06-0.98 (m, 45 H, H-23 u. $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ u. $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.92-0.87 (m, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.19-0.07 (m, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Triol **147** aus Silylether **146**:



Anfertigung einer TBAF/AcOH-Stammlösung:

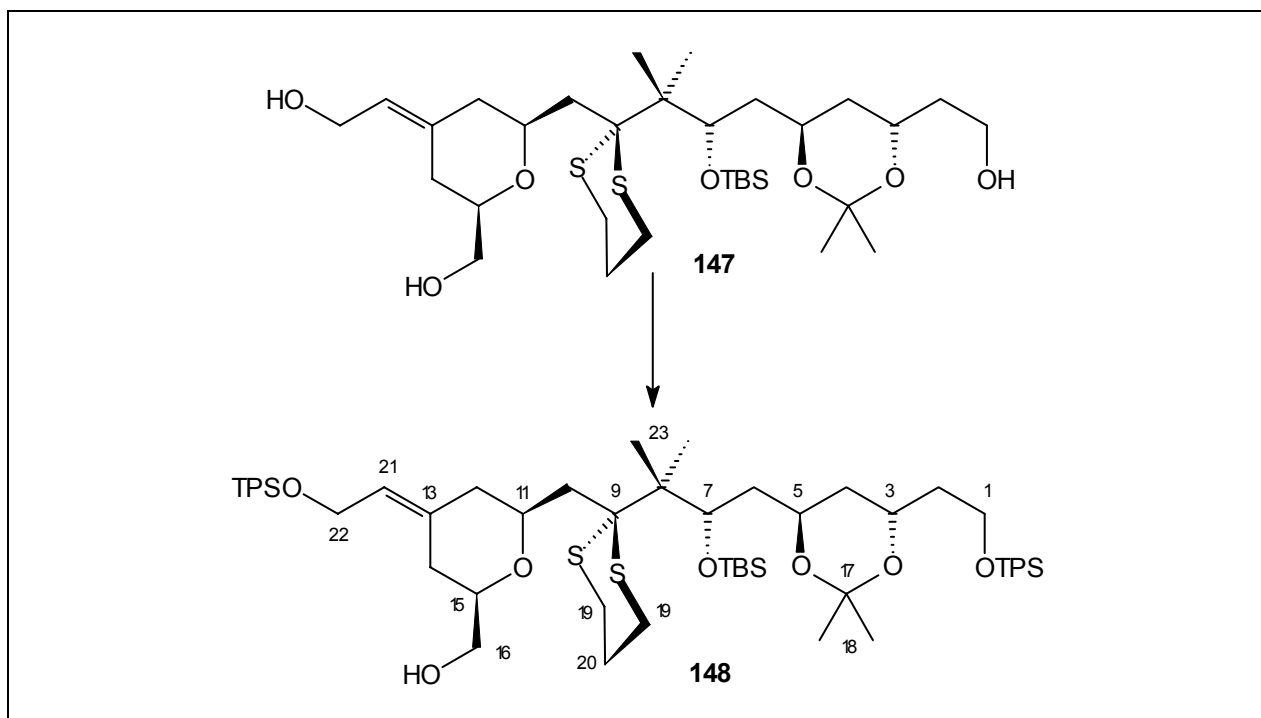
Zu 2.5 ml (2.5 mmol, 1 eq) TBAF-Lsg. (1 M in THF) werden 144 μ l (2.5 mmol, 1 eq) Eisessig hinzugegeben und gerührt. Diese Mischung (1:1) ist über einige Tage ohne Verlust an Reaktivität bei RT lagerfähig.

53 mg (0.041 mmol, 1 eq) Silylether **146** werden in 2 ml THF gelöst und mit 0.82 ml (0.82 mmol, 20 eq) der TBAF/AcOH-Stammlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 d bei RT gerührt und anschließend mit MTB und H₂O verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit je 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phasen werden einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄/Na₂CO₃ (1/1) wird die Lösung konzentriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB → MTB:MeOH = 8:1).

Ausbeute: 19 mg (0.029 mmol), 73 %, weißer Schaum
C₃₂H₆₀O₇S₂Si₁ (649.03)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
5.52 (t, ³J = 6.9 Hz, H-21), 4.26-4.12 (m, 4 H), 4.11-3.72 (m, 4 H), 3.67-3.51 (m, 2 H), 3.45-3.37 (m, 1 H), 3.09-2.68 (m, 4 H, H-19), 2.59-2.41 (m, 2 H, H-14-äq, H-12-äq), 2.36-2.09 (m, 8 H), 2.00-1.57 (m, 12 H), 1.47/1.36 (s, 3 H, H-18), 1.24/1.16 (s, 3 H, H-23), 0.89 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.16/0.11 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

Alkohol **148** aus Triol **147**:

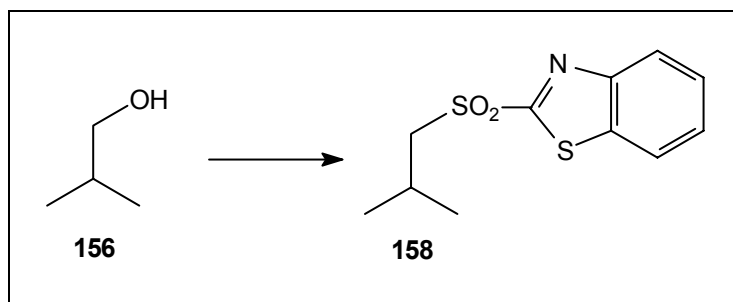


16 mg (0.024 mmol, 1 eq) Triol **147** werden in 0.4 ml DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt und mit 5 mg (0.07 mmol, 3 eq) Imidazol versetzt. Zu der entstandenen Lösung werden tropfenweise 12.5 µl (0.048 mmol, 1.1 eq) TPSCl bei -30°C zugegeben. Die Temperatur wird über 2 h auf 0°C erhöht und anschließend wird mit H₂O und MTB verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄/Na₂CO₃ (1/1) wird die Lösung konzentriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:3 → 1:1).

Ausbeute: 19 mg (0.017), 71 %, weißer Schaum
C₆₄H₉₆O₇S₂Si₃ (1125.05)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.70-7.64 (m, 8 H, o-Ar-H), 7.45-7.35 (m, 12 H, m,p-Ar-H), 5.48 (t, ³J = 5.4 Hz, H-21), 4.30-4.15 (m, 4 H), 4.11-3.75 (m, 4 H), 3.55-3.37 (m, 2 H), 3.34-3.16 (m, 1 H), 3.09-2.40 (m, 8 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 2.18-1.49 (m, 9 H), 1.47/1.36 (s, 3 H, H-18), 1.24/1.16 (s, 3 H, H-23), 1.04 (s, 18 H, SiPh₂C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.17/0.12 (s, 3 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

14.7. Versuche zu Kapitel 7

Sulfon **158** aus Isobutanol **156**:

In einem 500 ml-Dreihalskolben werden 4.01 g (24 mmol, 2 eq) 2-Mercaptobenzothiazol und 4.72 g (18 mmol, 1.5 eq) Triphenylphosphin in 109 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu der gelben Lösung werden 1.11 ml (12 mmol, 1 eq) Isobutanol **156** gelöst in 36 ml THF über 5 min gegeben. 3.4 ml (21.6 mmol, 1.8 eq) DEAD werden über 15 min dazugetropt und anschließend die Kühlung entfernt. Es wird 1 h bei RT gerührt, wobei ein voluminöser Feststoff entsteht. Es wird mit 150 ml Et₂O verdünnt und mit 80 ml H₂O und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und auf ca. 25 ml eingengt. Durch Zugabe von PE entsteht ein Niederschlag, der über Celite abfiltriert wird. Nach Waschen mit PE und etwas Et₂O wird das Filtrat eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (E:PE = 1:35). Es werden 2.464 g (11.04 mmol, 92 %) Sulfid **157** als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten. 2.275 g (10.18 mmol, 1 eq) Sulfid **157** werden in 95 ml dest. EtOH gelöst und auf 0°C abgekühlt. Eine gelbe Lösung aus 1.18 g (0.954 mmol, 0.094 eq) Mo₇O₂₄(NH₄)₆·4H₂O in 5.4 ml (47.85 mmol, 4.7 eq) H₂O₂ (30 %ige Lösung) wird hinzugegeben. Nach 5 min entsteht ein weißlich-gelber Niederschlag. Es wird über 5 h auf RT erwärmt und 24 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit 100 ml Et₂O verdünnt und mit H₂O gewaschen wird. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (E:PE = 1:3). Es werden 2.542 g (10.0 mmol, 98 %) Sulfon **158** als leicht gelbliches Öl erhalten (kristallisiert bei -25°C aus).

C₁₁H₁₃NO₂S₂ (255.15)

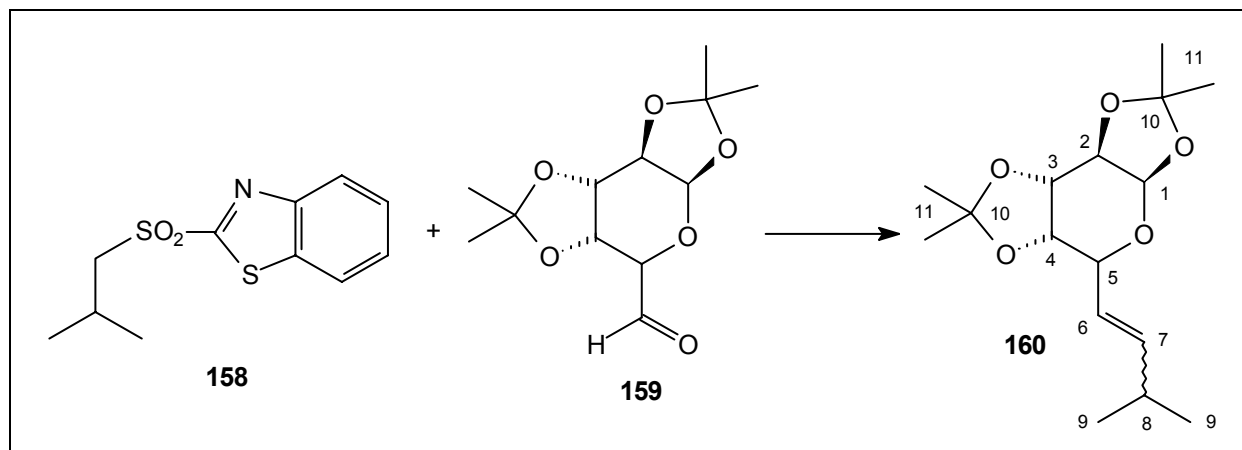
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 8.26-8.16 (m, 1 H, Ar-H), 8.07-7.96 (m, 1 H, Ar-H), 7.69-7.53 (m, 2 H, Ar-H),
 3.45 (d, ³J = 6.6 Hz, 2 H, CH₂SO₂), 2.44 (Septett, ³J = 6.7 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂),
 1.14 (d, ³J = 6.7 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 166.69 (+, NCS), 152.65 (+, SCCN), 136.67 (+, SCCN),
 128.00/127.64/125.36/122.38 (-, Ar-C), 62.04 (+, CH₂SO₂), 24.06 (-, CH(CH₃)₂),
 22.62 (-, CH(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3064 w, 2968 m, 2932 m, 2876 w, 1616 w, 1472 m, 1328 s, 1196 m, 1144 s, 1084 m, 856 m, 828 m

MS (RT) 255 (M^+ , 4.0), 240 (1.4), 199 (8.3), 176 (7.5), 149 (22.4), 136 (12.5), 135 (100), 108 (10.7), 90 (7.2), 69 (4.4)

Olefin **160** aus Sulfon **158** und Aldehyd **159**:



Zu einer Lösung aus 0.168 ml (1.2 mmol, 1.2 eq) Diisopropylamin in 2 ml THF werden bei 0°C 0.756 ml (1.21 mmol, 1.21 eq) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) dazugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und 281 mg (1.1 mmol, 1.1 eq) Sulfon **158** gelöst in 10 ml THF werden langsam hinzugetropft. Die Lösung wird 1 h bei -78°C gerührt, bevor 258 mg (1 mmol, 1 eq) des Aldehyds **159**, gelöst in 5 ml THF, hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei -78°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach 30 min wird die gelbe Lösung mit Et₂O verdünnt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (E:PE = 1:5). Die beiden Olefine (*E*:*Z* = 1.5:1) lassen sich dabei nicht trennen.

Ausbeute: 157 mg (0.527 mmol), 53 %, farblose Flüssigkeit
C₁₆H₂₆O₅ (298.04)

E-Produkt (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
5.74 (ddd, ³*J* = 15.6 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H, *H*-7), 5.58 (ddd, ³*J* = 15.6 Hz, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, *H*-6), 5.56 (d, ³*J* = 5.2 Hz, 1 H, *H*-1), 4.59 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 2.3 Hz, 1 H, *H*-3), 4.29 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, *H*-2), 4.23-4.12 (m, 2 H, *H*-4, *H*-5), 2.40-2.27 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.56/1.48 (s, 3 H, *H*-11), 1.35 (s, 6 H, *H*-11), 1.01 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
142.38 (3°, *C*-6), 122.58 (3°, *C*-7), 109.11 (4°, *C*-10), 96.56 (3°, *C*-1), 73.81/70.93/70.44/69.42 (3°, *C*-2, *C*-3, *C*-4, *C*-5), 30.95 (3°, *C*-8), 26.19/26.03/24.98/24.40/22.14/22.11 (1°, *C*-9, *C*-11)

Z-Produkt (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):

5.56 (d, ³J = 5.2 Hz, 1 H, H-1), 5.74 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.62 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, H-3), 4.32 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.4 Hz, 1 H, H-2), 4.23-4.12 (m, 2 H, H-4, H-5), 2.66-2.55 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.55/1.49/1.43/1.34 (s, 3 H, H-11), 1.00 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂)

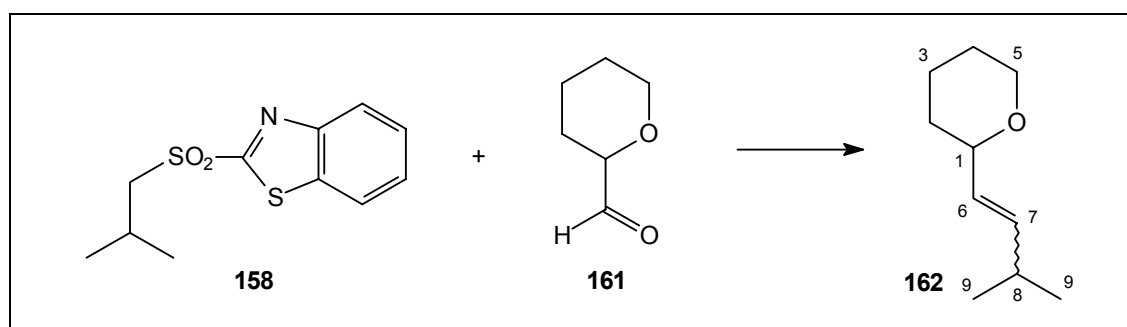
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):

141.79 (3°, C-6), 122.67 (3°, C-7), 108.37 (4°, C-10), 96.62 (3°, C-1), 73.82/70.93/70.31/63.91 (3°, C-2, C-3, C-4, C-5), 27.63 (3°, C-8), 26.93/26.08/25.98/24.35/23.26/22.91 (1°, C-9, C-11)

IR (CHCl₃) 2992 s, 2964 s, 2936 m, 1668 w, 1604 w, 1384 s, 1164 s, 1096 m, 1068 s, 996 s, 900 m

MS (RT) 298 (M⁺, 1.7), 283 (12.9), 240 (7.2), 225 (6.0), 198 (6.2), 185 (4.3), 165 (9.0), 137 (10.1), 113 (99.3), 100 (100), 97 (14.2), 95 (13.8), 85 (29.4), 83 (15.9), 81 (14.6), 73 (16.9), 69 (24.1)

Olefin **162** aus Sulfon **158** und Aldehyd **161**:



Zu einer Lösung aus 0.252 ml (1.8 mmol, 1.2 eq) Diisopropylamin in 3 ml THF werden bei 0°C 1.13 ml (1.8 mmol, 1.2 eq) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) dazugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und 421 mg (1.65 mmol, 1.1 eq) Sulfon **158** gelöst in 30 ml THF werden langsam hinzugegeben. Die tiefgelbe Lösung wird 1 h bei -78°C gerührt, bevor 171 mg (1.5 mmol, 1 eq) des Aldehyds **161**, gelöst in 7.5 ml THF, hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei -78°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach 30 min wird die gelbe Lösung mit 80 ml Et₂O verdünnt und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (E:PE = 1:20). Die beiden Olefine (E:Z = 2:1) lassen sich dabei nicht trennen.

Ausbeute: 153 mg (0.99 mmol), 66 %, farblose Flüssigkeit
C₁₀H₁₈O₁ (14.02)

E-Produkt (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):

5.65 (ddd, ³J = 15.6 Hz, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, H-7), 5.41 (ddd, ³J = 15.6 Hz, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H-6), 4.04-3.95 (m, 1 H, H-5a), 3.77-3.70 (m, 1 H, H-1), 3.52-3.42 (m, 1 H, H-5b), 2.34-2.20 (m, 1 H, H-8), 1.88-1.78 (m, 1 H, H-4a), 1.66-1.30 (m, 5 H, H-2, H-3, H-4b), 0.98 (d, ³J = 6.6 Hz, 6 H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 138.74 (3° , C-6), 128.34 (3° , C-7), 78.39 (3° , C-1), 68.40 (2° , C-5), 32.28 (2° , C-4), 30.72 (3° , C-8), 25.92 (2° , C-2), 23.48 (2° , C-3), 22.25 (1° , C-9)

Z-Produkt (aus Mischspektren):

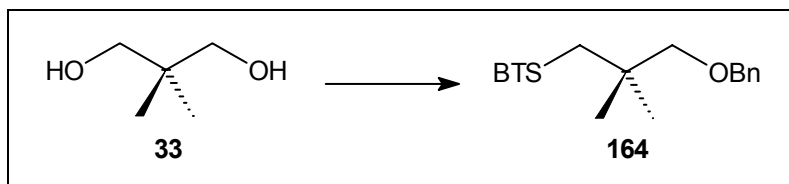
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 5.30-5.23 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.13-4.07 (m, 1 H, H-1), 4.04-3.95 (m, 1 H, H-5a), 3.52-3.42 (m, 1 H, H-5b), 2.67-2.55 (m, 1 H, H-8), 1.88-1.78 (m, 1 H, H-4a), 1.66-1.30 (m, 5 H, H-2, H-3, H-4b), 0.99 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, H-9), 0.94 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 139.07 (3° , C-6), 128.64 (3° , C-7), 74.32 (3° , C-1), 68.19 (2° , C-5), 32.67 (2° , C-4), 27.36 (3° , C-8), 25.81 (2° , C-2), 23.45 (2° , C-3), 23.44/23.13 (1° , C-9)

IR (CHCl_3) 3000 s, 2960 s, 2940 s, 2848 s, 1668 w, 1464 m, 1440 m, 1196 m, 1080 s, 1032 s, 972 s, 896 m

MS (RT) 154 (M^+ , 2.8), 139 (4.3), 111 (100), 98 (6.8), 97 (4.8), 93 (3.1), 85 (3.0), 83 (11.4), 81 (7.4), 69 (9.3)

Sulfid **164** aus Diol **33**:



Zu einer Lösung aus 5.00 g (48 mmol, 1 eq) Diol **33** in 75 ml THF werden bei 0°C 1.15 g (48 mmol, 1 eq) NaH (60 %ige Suspension) portionsweise dazugegeben (starke Gasentwicklung). Anschließend werden 6.85 ml (57.6 mmol, 1.2 eq) Benzylbromid und eine Spatelspitze Bu_4NI hinzugegeben. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch wird 0.5 h rückflusiert, bevor bei 0°C soviel H_2O zugesetzt wird, dass sich der gebildete Niederschlag löst. Es wird mit Et_2O und 1 N HCl verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:4). Es werden 8.21 g (42.3 mmol, 88 %) Alkohol **163** erhalten.

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 1.72 g (10.3 mmol, 2 eq) 2-Mercaptobenzothiazol und 2.03 g (7.77 mmol, 1.5 eq) Triphenylphosphin in 47 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu der gelben Lösung werden 1.00 g (5.14 mmol, 1 eq) Alkohol **163** gelöst in 14 ml THF gegeben. 1.45 ml (9.25 mmol, 1.8 eq) DEAD werden langsam dazugetropt und anschließend die Kühlung entfernt. Es wird 1 h bei RT gerührt, wobei ein voluminöser Feststoff entsteht. Es wird mit MTB verdünnt und mit 40 ml H_2O gewaschen. Die organische Phase wird 1 N NaOH und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und auf ca. 15 ml eingeeengt. Durch Zugabe von PE entsteht ein Niederschlag, der abgenutscht wird. Nach Waschen mit PE/MTB (1/8) und etwas MTB wird das Filtrat eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:35). Es werden 1.48 g (4.3 mmol, 84 %) Sulfid **164** erhalten (gelbliches Öl).

$C_{19}H_{21}NO_1S_2$ (343.16)

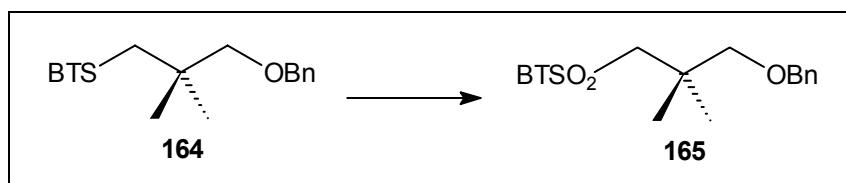
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.86-7.82 (m, 1 H, Ar-H), 7.74-7.70 (m, 1 H, Ar-H), 7.42-7.23 (m, 7 H, Ar-H),
 4.49 (s, 2 H, OCH_2Ph), 3.51 (s, 2 H, CH_2SAr), 3.29 (s, 2 H, CH_2OBn), 1.08 (s, 6
 H, $C(CH_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 168.09 (4° , NCS), 153.19 (4° , SCCN), 138.53 (4° , Ar-C), 135.19 (4° , SCCN)
 128.27 (3° , m-Ar-C), 127.42 (3° , p-Ar-C), 127.38 (3° , o-Ar-C),
 125.94/124.06/121.37/120.85 (3° , Ar-C), 77.43 (2° , CH_2Ph), 73.23 (2° , CH_2OBn),
 42.73 (2° , CH_2SAr), 36.45 (4° , $C(CH_3)_2$), 24.30 (1° , $C(CH_3)_2$)

IR ($CHCl_3$) 3067 w, 2963 m, 2869 m, 1602 w, 1496 w, 1456 s, 1427 s, 1365 m, 1309 m, 1239
 m, 1100 s, 994 s

MS ($100^\circ C$) 343 (M^+ , 21.0), 310 (2.2), 252 (36.6), 240 (15.7), 222 (12.7), 190 (27.6), 181
 (14.8), 167 (28.4), 149 (7.6), 108 (6.0), 91 (100), 85 (3.9)

Sulfon **165** aus Sulfid **164**:



1.40 g (4.0 mmol, 1 eq) Sulfid **164** werden in 20 ml dest. EtOH gelöst und auf $0^\circ C$ abgekühlt. Eine gelbe Lösung aus 495 mg (0.4 mmol, 0.1 eq) $Mo_7O_{24}(NH_4)_6 \cdot 4H_2O$ in 2.1 ml (18.8 mmol, 4.7 eq) H_2O_2 (30 %ige Lösung) wird hinzugegeben. Nach 5 min entsteht ein weißlich-gelber Niederschlag. Es wird auf RT erwärmt und 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Da keine vollständige Umsetzung zu erkennen ist (DC: Das korrespondierende Sulfoxid ist polarer als das Sulfon), werden weitere 1.54 g (1.2 mmol, 0.3 eq) $Mo_7O_{24}(NH_4)_6 \cdot 4H_2O$ in 2.4 ml (21.2 mmol, 5.3 eq) H_2O_2 (30 %ige Lösung) zugetropft. Die Auflösung des Niederschlags löst sich nach Zugabe von 10 ml Aceton und 3 ml H_2O auf. Es wird 16 h bei RT gerührt, bevor mit MTB verdünnt und mit H_2O gewaschen wird. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:8).

Ausbeute: 1.42 g (3.79 mmol), 95 %, gelbliches Öl
 $C_{19}H_{21}NO_3S_2$ (375.15)

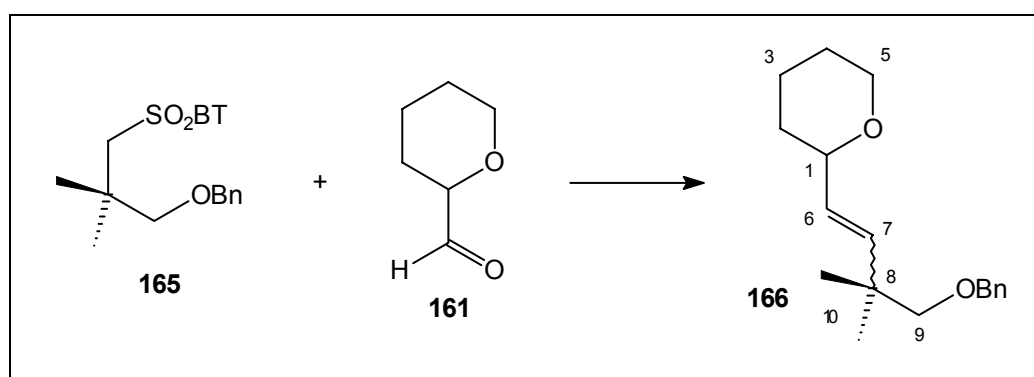
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 8.21-8.17 (m, 1 H, Ar-H), 8.00-7.96 (m, 1 H, Ar-H), 7.64-7.53 (m, 2 H, Ar-H),
 7.34-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 4.46 (s, 2 H, OCH_2Ph), 3.68 (s, 2 H, CH_2SO_2Ar), 3.39
 (s, 2 H, CH_2OBn), 1.25 (s, 6 H, $C(CH_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 167.76 (4° , NCS), 152.58 (4° , SCCN), 138.18 (4° , Ar-C), 136.67 (4° , SCCN)
 128.25 (3° , m-Ar-C), 127.49 (3° , p-Ar-C), 127.43 (3° , o-Ar-C),
 127.87/127.52/125.34/122.30 (3° , Ar-C), 77.75 (2° , CH_2Ph), 73.12 (2° , CH_2OBn),
 61.35 (2° , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ar}$), 36.61 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.86 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

IR (CHCl_3) 2969 m, 2865 m, 1602 w, 1474 m, 1455 w, 1330 s, 1265 s, 1150 s, 1100 m, 1026 m, 856 m

MS (100°C) 311 (5.6), 284 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 6.4), 240 (78.7), 224 (26.0), 200 (1.1), 182 (8.3), 164 (7.5), 149 (21.1), 107 (2.7), 91 (100), 65 (6.4)

Olefin **166** aus Sulfon **165** und Aldehyd **161**:



180 mg (0.48 mmol, 1.0 eq) Sulfon **158** werden in 5 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.58 ml (0.58 mmol, 1.2 eq) NaHMDS (1 M Lsg. in THF) hinzuge tropft. Die tiefgelbe Lösung wird 30 min bei -78°C gerührt, bevor 61 mg (0.53 mmol, 1.1 eq) des Aldehyds **161**, gelöst in 1 ml THF, hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei -78°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach 2 h wird die gelbe Lösung mit 1 ml ges. NH_4Cl versetzt, mit MTB verdünnt und auf H_2O gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:12). Die beiden Olefine ($E:Z = 9:1$) lassen sich dabei nicht trennen.

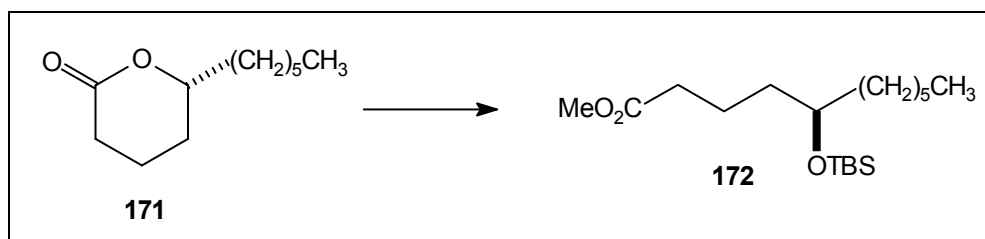
Ausbeute: 112 mg (0.409 mmol), 85 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (274.12)

E-Produkt:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.44-7.22 (m, 5 H, Ar-*H*), 5.72 (dd, $^3J = 16.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, *H*-7), 5.49-5.41 (m, 1 H, *H*-6), 4.50 (s, 1 H, OCH_2Ph), 4.04-3.93 (m, 1 H, *H*-5a), 3.78-3.72 (m, 1 H, *H*-1), 3.51-3.37 (m, 1 H, *H*-5b), 3.18 (s, 2 H, *H*-9), 1.87-1.76 (m, 1 H, *H*-4a), 1.64-1.28 (m, 5 H, *H*-2, *H*-3, *H*-4b), 1.05 (s, 6 H, *H*-10)

- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
138.87 (4° , Ar-C), 138.60 (3° , C-6), 131.13 (3° , C-7), 128.18 (3° , m-Ar-C), 127.32 (3° , p-Ar-C), 127.27 (3° , o-Ar-C), 79.27 (2° , OCH_2Ph), 78.45 (3° , C-1), 73.14 (2° , C-9), 68.31 (2° , C-5), 37.17 (4° , C-8), 32.23 (2° , C-4), 25.83 (2° , C-2), 24.50/24.40 (1° , C-10), 23.40 (2° , C-3)
- Z-Produkt:
- $^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
7.44-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 5.49-5.41 (m, 1 H, H-7), 5.29 (dd, $^3J = 12.3$ Hz, 1 H, H-6), 4.53 (s, 1 H, OCH_2Ph), 4.26-4.19 (m, 1 H, H-1), 4.04-3.93 (m, 1 H, H-5a), 3.51-3.37 (m, 1 H, H-5b), 3.25/3.21 (d, $^2J = 8.7$ Hz, 2 H, H-9), 1.87-1.76 (m, 1 H, H-4a), 1.64-1.28 (m, 5 H, H-2, H-3, H-4b), 1.17/1.05 (s, 3 H, H-10)
- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
138.70 (4° , Ar-C), 137.91 (3° , C-6), 128.45 (3° , C-7), 128.21 (3° , m-Ar-C), 127.41 (3° , p-Ar-C), 127.25 (3° , o-Ar-C), 79.70 (2° , OCH_2Ph), 74.35 (3° , C-1), 73.24 (2° , C-9), 68.03 (2° , C-5), 37.99 (4° , C-8), 32.41 (2° , C-4), 25.69 (2° , C-2), 26.23/26.13 (1° , C-10), 23.32 (2° , C-3)
- IR** (CHCl_3) 3066 w, 2999 s, 2939 s, 2851 s, 1602 w, 1454 m, 1362 m, 1230 m, 1081 s, 1049 m, 1033 m, 976 m
- MS** (RT) 275 (M^+ , 10.4), 188 (8.0), 153 (38.5), 135 (10.7), 111 (49.9), 97 (13.6), 93 (11.3), 91 (100), 85 (42.0), 82 (28.6), 69 (26.8)

14.8. Versuche zu Kapitel 8

Ester **172** aus Lacton **171**:

In einem 50 ml-Einmalskolben werden 440 mg (19.1 mmol, 0.34 eq) Natrium vorgelegt und vorsichtig mit 14 ml MeOH tropfenweise versetzt, so dass ein leichtes Sieden zu beobachten ist. Nach kompletter Auflösung des Natriums und Abkühlung auf RT wird die entstandene Lösung zu einer Lösung aus 10.27 g (55.75 mmol, 1 eq) Lacton **171** in 35 ml MeOH langsam hinzugegeben und 22 h rückfließt. Nach Abkühlung auf 0°C werden 1.2 ml (21 mmol, 0.38 eq) Eisessig zugegeben. Der Großteil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt (keine Erwärmung der Vorlage) und der Rückstand wird mit DCM aufgenommen. Es wird zweimal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase wird zweimal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedunstet. Es werden 11.52 g (53.33 mmol, 95 %) des Hydroxyesters erhalten (farblose Flüssigkeit).

In 96 ml DCM werden 11.51 g (53.23 mmol, 1 eq) des frisch präparierten Alkohols und 9.78 g (143.73 mmol, 2.7 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 10.43 g (69.2 mmol, 1.3 eq) TBSCl gelöst in 40 ml DCM hinzugegeben. Die entstandene Suspension wird 18 h bei RT gerührt, bevor die Reaktionsmischung zweimal mit 80 ml Wasser gewaschen wird. Die wässrige Phase wird einmal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (EE:CH = 1:30). Es werden 16.72 g (50.64 mmol, 96 %) des Esters **172** erhalten.

C₁₈H₃₈O₃Si₁ (330.21), farblose Flüssigkeit

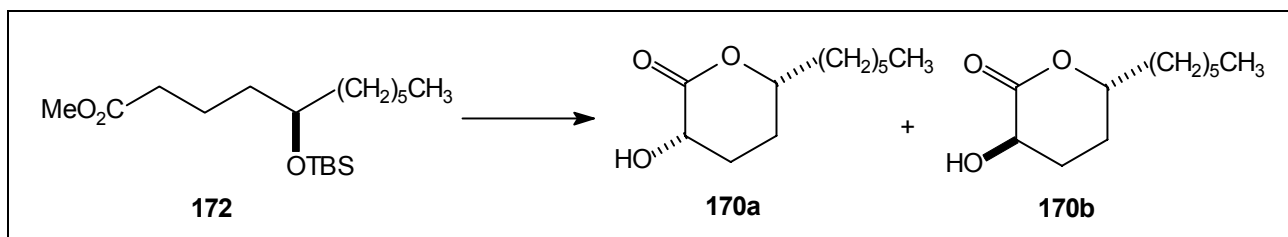
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 3.68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.64 (qui, ³J = 5.7 Hz, 1 H, CH(OTBS)), 2.31 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H, CH₂CO₂CH₃), 1.74-1.20 (m, 14 H, CH₂), 0.94-0.85 (m, 12 H, CH₃, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6 H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 174.14 (4°, CO₂), 71.92 (3°, CH(OTBS)), 51.44 (1°, CO₂CH₃), 37.04/36.40/34.28/31.90/29.54/25.25/22.65/20.81 (2°, CH₂), 25.42 (1°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 18.14 (4°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 14.12 (1°, CH₃), -4.41/-4.46 (1°, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 2956 s, 2932 s, 2856 s, 1736 s, 1460 m, 1384 s, 1256 s, 1164 s, 1072 s, 1104 s, 836 m

MS (RT) 315 (M⁺-CH₃, 1.5), 300 (5.9), 274 (70.0), 245 (20.4), 241 (100), 229 (15.8), 171 (11.8), 157 (14.4), 147 (18.2), 131 (5.7), 129 (8.8), 115 (8.2), 101 (13.9), 99 (12.2), 89 (20.6), 83 (11.5), 75 (71.8), 73 (56.1), 69 (11.1)

Hydroxylactone **170a** und **170b** aus Ester **172**:



In einem 500 ml-Dreihalskolben werden 68 ml (44.78 mmol, 1.5 eq) KHMDS (0.66 M Lsg. in Toluol) in 30 ml THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Es wird eine Lösung von 9.87 g (29.85 mmol, 1 eq) Lacton **172** in 30 ml THF langsam hinzugegeben und anschließend wird die Lösung mit 72 ml THF verdünnt. Nachdem 45 min bei -78°C gerührt wird, erfolgt die Zugabe einer Lösung von 11.50 g (41.79 mmol, 1.4 eq) Davis-Reagenz **173** in 53 ml THF. Es wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor 55 ml einer ges. NH_4Cl -Lsg. zugegeben werden. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch wird 30 min bei RT gerührt, bevor der Großteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt wird. Der Rückstand wird mit 100 ml Et_2O aufgenommen und die wässrige Phase wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Feststoff/Öl-Gemisch wird mit 100 ml E:PE (1:3.5) versetzt und es wird vom Feststoff abfiltriert. Nach Konzentration der Lösung wird das erhaltene Feststoff/Öl-Gemisch mit 40 ml E:PE (1:3.5) versetzt und erneut vom Feststoff abfiltriert. Nachdem das Filtrat eingedampft wird, erfolgt die säulenchromatographische Reinigung der Produkte. Es werden 5.262 g (15.22 mmol, 51 %) des α -Hydroxyesters **174** erhalten (farbloses Öl).

In einem 250 ml-Dreihalskolben werden 86 ml DCM vorgelegt und über 20 min wird HCl -Gas eingeleitet. Diese Lösung wird zu 5.16 g (14.88 mmol, 1 eq) TBS-Ether **174** in 260 ml DCM über einen Tropftrichter gegeben. Nach Zugabe von 0.5 ml MeOH wird die Lösung 2 h bei RT gerührt und im Anschluss wird über einen Zeitraum von 2.5 h Stickstoff in die Lösung eingeleitet, wobei das Volumen der Lösung auf die Hälfte reduziert wird. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wird, erfolgt die chromatographische Trennung (E:PE = 1:1) der beiden entstandenen Diastereomeren (Verhältnis: 1:1). Es werden in der Summe 1.82 g (9.1 mmol, 61 %) **170a/b** erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (200.11), farblose Flüssigkeiten

Hydroxylactone **170a**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 4.41-4.32 (m, 1 H, CO_2CH), 4.11 (dd, $^3J = 11.8$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, CHOH),
 3.45 (s, H, OH), 2.39 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 2.07-1.97 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$),
 1.92-1.20 (m, 12 H, CH_2), 0.95-0.84 (m, 3 H, CH_3)

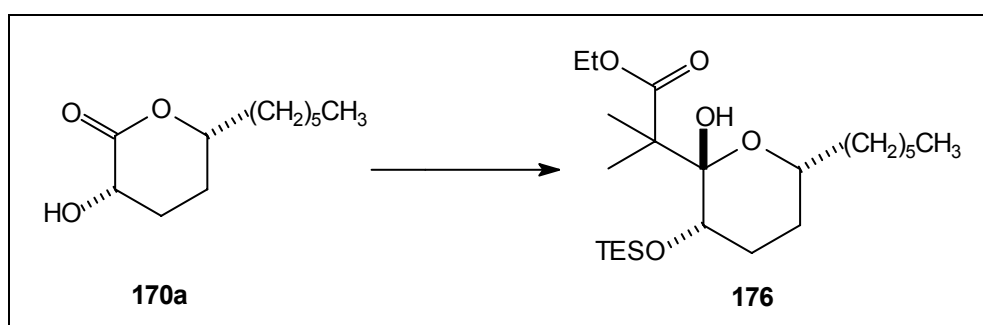
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 174.51 (4° , CO_2), 83.08 (3° , $\text{CH}(\text{OH})$), 67.78 (3° , CO_2CH), 35.93 (2° ,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 31.55/28.91/28.10/27.78/24.71/22.45 (2° , CH_2), 13.95 (1° , CH_3)

Hydroxylactone **170b**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 4.45-4.32 (m, 2 H, CO_2CH , CHOH), 3.51 (s, 1 H, OH), 2.50-2.36 (m, 1 H,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 2.05-1.91 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 1.81-1.17 (m, 12 H, CH_2), 0.92-
 0.82 (m, 3 H, CH_3)

- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 176.29 (4° , CO_2), 77.82 (3° , $\text{CH}(\text{OH})$), 65.23 (3° , CO_2CH), 35.21 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 31.53/28.88/26.02/25.43/24.94/22.43 (2° , CH_2), 13.93 (1° , CH_3)
- IR** (CHCl_3) 3532 bm, 2956 s, 2932 s, 2860 m, 1736 s, 1464 m, 1376 m, 1356 m, 1228 s, 1108 s, 952 m
- MS** (RT) 201 (M^++1 , 0.8), 200 (M^+ , 0.6), 171 (1.5), 155 (2.5), 138 (6.0), 128 (16.3), 115 (2.6), 112 (52.6), 109 (14.8), 97 (19.0), 96 (33.5), 87 (38.4), 85 (12.6), 84 (57.3), 82 (66.5), 71 (65.1), 70 (91.0), 69 (66.7), 57 (98.2), 55 (100)

Halbketal **176** aus Hydroxylacton **170a**:



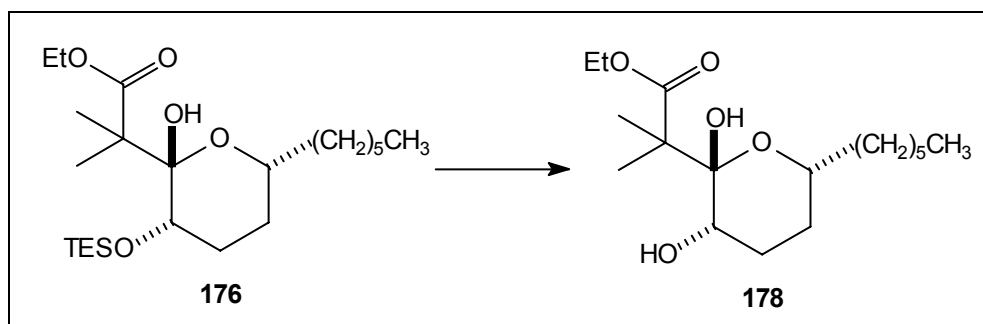
In 40 ml DCM werden 400 mg (2 mmol, 1 eq) des Alkohols **170a**, 354 mg (5.2 mmol, 2.6 eq) Imidazol und 48 mg (0.39 mmol, 0.2 eq) DMAP gelöst. Tropfenweise werden 403 μl (2.4 mmol, 1.2 eq) TESCl hinzugegeben. Die entstandene Suspension wird 20 h bei RT gerührt, bevor die Reaktionsmischung mit 80 ml Et_2O verdünnt und auf 80 ml ges. NaHCO_3 gegeben wird. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (E:PE = 1:10). Es werden 514 mg (1.634 mmol, 82 %) des Lactons **175** erhalten.

Zu einer Lösung aus 0.268 ml (1.91 mmol, 3 eq) Diisopropylamin in 3 ml THF werden bei 0°C 1.23 ml (1.97 mmol, 3.1 eq) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) dazugetrocft. Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und 255 μl (1.91 mmol, 3 eq) Isobuttersäureethylester werden hinzugetrocft. Nachdem 1 h bei -78°C gerührt wird, erfolgt der Zusatz von 200 mg (0.635 mmol, 1 eq) Lacton **175**. Es wird 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Zugabe von 1 ml ges. NH_4Cl -Lsg. erfolgt. Es wird auf RT erwärmt und mit Et_2O und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden das Halbketal **176** (Produkt: 171 mg, 0.40 mmol, 63 %), nicht umgesetztes Edukt (26 mg, 0.083 mmol, 13 %) und das offenkettige Hydroxyketon (53 mg, 0.123 mmol, 21 %) getrennt (E:PE = 1:20 \rightarrow 1:2). Das offenkettige Hydroxyketon cyclisiert beim Lösen in CDCl_3 oder beim Lagern bei -25°C zum Halbketal **176**. Die Ausbeute beträgt in der Summe 224 mg (0.523 mmol), 83 %.

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}_1$ (430.35), farblose Flüssigkeit

- $^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 4.91 (s, 1 H, OH), 4.20-4.07 (m, 2 H, CO_2CH_2), 3.91 (dd, $^3J = 11.1$, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{OTES})$), 3.85-3.76 (m, 1 H, $\text{C}(\text{OH})\text{OCH}$), 2.01-1.88 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTES})$), 1.74-1.55 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTES})$), 1.35 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33-1.15 (m, 14 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTES})$ u. $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ u. CH_2), 0.97 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.91-0.85 (m, 3 H, CH_3), 0.63 (q, $^3J = 7.9$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)
- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 177.61 (4° , CO_2), 98.51 (4° , COH), 70.73 (3° , $\text{CH}(\text{OTES})$), 68.75 (3° , $\text{C}(\text{OH})\text{OCH}$), 60.65 (2° , CO_2CH_2), 49.85 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35.93 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OTES})$), 31.84/30.75/29.24/28.75/25.45/22.59 (2° , CH_2), 21.84/20.86 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.06/14.02 (1° , CH_3 u. $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.94 (1° , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.50 (2° , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)
- IR** (CHCl_3) 3528 w, 3428 bw, 2956 s, 2932 s, 2876 s, 1732 m, 1692 m, 1464 m, 1412 m, 1384 m, 1280 s, 1264 s, 1152 s, 1096 s, 1060 s, 1020 m, 824 m
- MS** (RT) 430 (M^+ , 0.1), 402 (1.1), 401 (3.9), 383 (12.2), 356 (1.4), 327 (5.4), 309 (7.6), 286 (11.4), 275 (34.0), 257 (3.0), 245 (8.3), 185 (8.1), 171 (9.4), 158 (26.1), 155 (34.4), 143 (10.2), 129 (100), 115 (28.6), 103 (64.2), 101 (8.9), 87 (39.0)

Alkohol **178** aus Halbketal **176**:

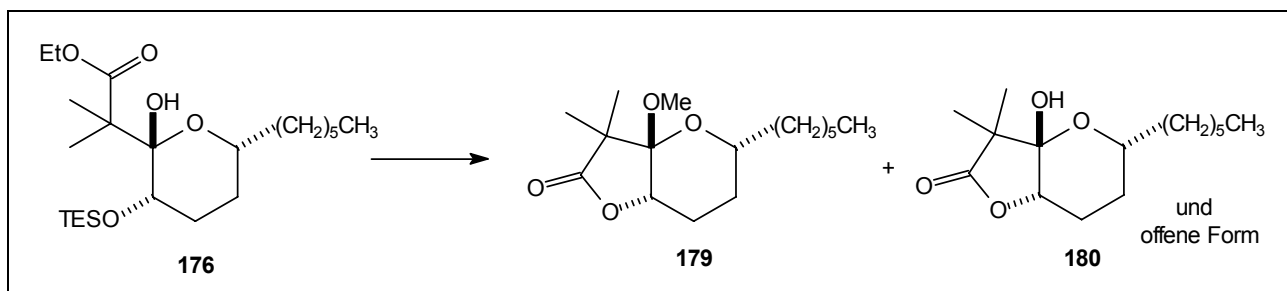


Zu 0.1 ml DCM bei -78°C werden zwei Tropfen TMSOTf gegeben. Nach Zugabe von 30 μl (0.2 mmol, 2 eq) TMSOMe werden 44 mg (0.1 mmol, 1 eq) Halbketal **176** gelöst in 0.2 ml DCM dazugetropft. Nach 30 min bei -78°C wird die Reaktion durch Zugabe von 50 μl Pyridin abgebrochen. Nach Erwärmung auf RT wird die Mischung mit Et_2O verdünnt und auf eine ges. NaHCO_3 -Lsg. gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1/1) getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (E:PE = 1:35).

Ausbeute: 17 mg (0.053 mmol), 53 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (316.09)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 4.92 (s, 1 H, OH), 4.18 (t, $^3J = 4.6$ Hz, 2 H, CO_2CH_2), 3.89-3.75 (m, 2 H, $\text{CH}(\text{OH})$ u. $\text{C}(\text{OH})\text{OCH}$), 2.01-1.86 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 1.72-1.53 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ u. OH), 1.36-1.14 (m, 20 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ u. $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ u. CH_2), 0.90-0.84 (m, 3 H, CH_3)

Lactone **179** und **180** aus Halbketal **176**:



In 1.5 ml MeOH werden 35 mg (0.081 mmol, 1 eq) Halbketal **176** gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 6 μ l (0.082 mmol, 1 eq) AcCl wird 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit Et₂O verdünnt und auf eine ges. NaHCO₃-Lsg. gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden die beiden Produkte **179** (11 mg, 0.037 mmol, 47 %) und **180** (11 mg, 0.041 mmol, 50 %) erhalten (E:PE = 1:4 \rightarrow 1.5:1).

Lacton **179**: C₁₆H₂₈O₄ (284.06), farblose Flüssigkeit

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 4.30 (t, ³J = 3.5 Hz, 1 H, CO₂CH), 3.87-3.77 (m, 1 H, C(OMe)OCH), 3.34 (s, 3 H, OCH₃), 2.10-1.19 (m, 20 H, C(CH₃)₂ u. CH₂), 0.88 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 179.96 (4°, CO₂), 100.73 (4°, OCH₃), 74.35 (3°, C(OH)OCH), 73.25 (3°, CO₂CH), 49.84 (1°, OCH₃), 48.93 (C(CH₃)₂), 33.31/31.79/29.27/26.67/22.57/20.22/18.42 (2°, CH₂), 21.84/20.86 (1°, C(CH₃)₂), 14.05 (1°, CH₃)

IR (CHCl₃) 2956 s, 2928 s, 2876 s, 1772 s, 1724 m, 1464 m, 1388 m, 1284 m, 1148 s, 1016 s, 908 m

MS (RT) 285 (M⁺+1, 9.7), 253 (M⁺-OCH₃, 2.2), 224 (3.3), 199 (21.6), 171 (10.5), 167 (7.5), 149 (19.6), 143 (7.0), 137 (9.3), 115 (5.7), 101 (5.3), 95 (12.2), 87 (8.7), 85 (16.1), 81 (15.2), 74 (8.5), 70 (100)

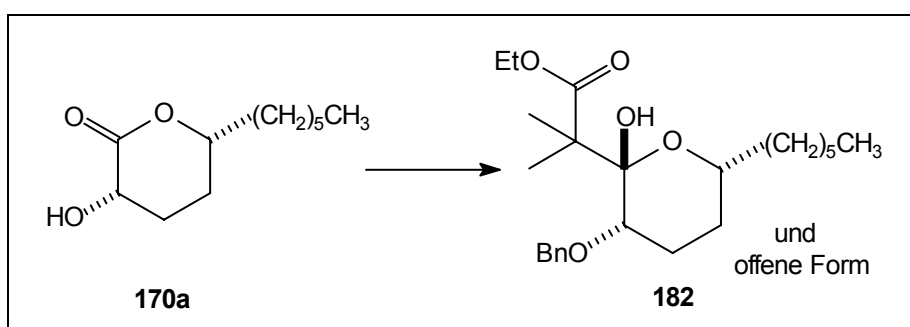
Lacton **180**: C₁₅H₂₆O₄ (270.11), farblose Flüssigkeit

geschlossene Form:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 5.42/5.00 (q, J = 5.5 Hz, 1 H, OH), 4.80 (dd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, CO₂CH), 3.66-3.56 (m, 1 H, C(OH)OCH), 2.22-1.10 (m, 20 H, C(CH₃)₂ u. CH₂), 0.89-0.81 (m, 3 H, CH₃)

- $^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 177.34 (4° , CO_2), 99.05 (4° , OH), 73.03 (3° , CO_2CH), 71.38 (3° , $\text{C}(\text{OH})\text{OCH}$),
 48.53 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 34.98/29.22/29.20/26.50/22.59/20.83/18.45 (2° , CH_2), 21.13/
 15.66 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.05 (1° , CH_3)
- IR** (CHCl_3) 3532 w, 2956 s, 2928 s, 2856 m, 1796 m, 1752 s, 1464 m, 1384 m, 1284 m, 1228 m, 1128 m, 1044 m
- MS** (80°C) 271 ($\text{M}^+ + 1$, 3.9), 270 (M^+ , 0.3), 252 (5.0), 224 (16.8), 205 (3.9), 185 (27.0), 167 (12.9), 161 (27.7), 157 (15.8), 155 (7.7), 143 (19.7), 139 (9.5), 128 (12.6), 115 (9.6), 111 (7.7), 100 (8.8), 97 (10.1), 85 (17.4), 81 (8.7), 70 (100), 69 (24.4)

Halbketal **182** aus Hydroxylacton **170a**:



Zu einer Lösung aus 900 mg (4.5 mmol, 1 eq) Alkohol **170a** in 5.5 ml THF werden bei -40°C 189 mg (4.72 mmol, 1.05 eq) NaH (60 %ige Suspension) portionsweise dazugegeben (leichte Gasentwicklung). Anschließend werden 0.97 ml (8.1 mmol, 1.8 eq) Benzylbromid und eine Spatelspitze Bu_4NI hinzugegeben. Die Kühlung wird entfernt (jetzt starke Gasentwicklung) und das Gemisch wird 1 h auf 40°C erwärmt, bevor bei 0°C soviel H_2O zugesetzt wird, dass sich der gebildete Niederschlag löst. Es wird mit Et_2O und 1 N HCl verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (EE:CH = 1:25). Es werden 660 mg (2.27 mmol, 51 %) Lacton **181** erhalten.

Zu einer Lösung aus 0.217 ml (1.55 mmol, 2.64 eq) Diisopropylamin in 3 ml THF werden bei 0°C 0.97 ml (1.55 mmol, 2.64 eq) *n*-BuLi-Lsg. (1.6 M in Hexan) dazugetropft. Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und 207 μl (1.55 mmol, 2.64 eq) Isobuttersäureethylester werden hinzugetropft. Nachdem 1 h bei -78°C gerührt wird, erfolgt der Zusatz von 170 mg (0.586 mmol, 1 eq) Lacton **181**. Es wird 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Zugabe von 0.8 ml ges. NH_4Cl -Lsg. erfolgt. Es wird auf RT erwärmt und mit EE und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden das Halbketal **182** (Produkt: 121 mg, 0.29 mmol, 50 %) und das offenkettige Hydroxyketon (115 mg, 0.28 mmol, 48 %) getrennt (EE:CH = 1:10 \rightarrow 1:1). Das offenkettige Hydroxyketon cyclisiert beim Lösen in CDCl_3 oder beim Lagern bei -25°C z. T. zum Halbketal **176**. Die Ausbeute beträgt in der Summe 236 mg (0.581 mmol), 98 %.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (406.12), farblose Flüssigkeit

geschlossene Form:

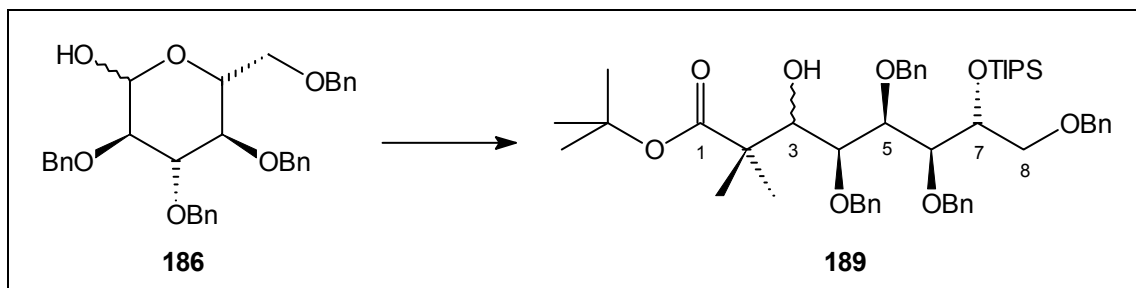
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.37-7.23 (m, 5 H, Ar-H), 4.94 (s, 1 H, OH), 4.60/4.36 (d, $^2J = 11.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.97-3.82 (m, 3 H, CO_2CH_2 u. $\text{C}(\text{OH})\text{OCH}$), 3.56 (dd, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{OBn})$), 2.01-1.81 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})$), 1.70-1.62 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})$), 1.41-1.18 (m, 17 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})$ u. $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ u. CH_2), 1.15 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.87 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 177.55 (4° , CO_2), 138.11 (4° , Ar-C), 128.24 (3° , m-Ar-C), 128.22 (3° , o-Ar-C), 127.61 (3° , p-Ar-C), 98.29 (4° , COH), 75.96 (3° , $\text{CH}(\text{OBn})$), 70.00 (2° , CH_2Ph), 69.37 (3° , $\text{C}(\text{OH})\text{OCH}$), 60.78 (2° , CO_2CH_2), 49.44 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 35.53 (2° , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBn})$), 31.87/30.54/29.29/25.49/23.62/22.62 (2° , CH_2), 21.65/20.72 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 14.13/13.94 (1° , CH_3 u. $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

IR (CHCl_3) 3532 bw, 3001 sh, 2984 m, 2932 s, 2856 m, 1724 m, 1692 m, 1496 m, 1468 m, 1284 s, 1152 s, 1096 s, 1028 m

MS (70°C) 388 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.4), 361 (0.7), 343 (0.5), 315 (1.4), 292 (0.7), 283 (1.8), 261 (1.7), 251 (11.2), 228 (0.6), 213 (3.2), 208 (2.6), 173 (1.2), 165 (3.0), 161 (6.8), 155 (41.9), 143 (8.0), 134 (11.1), 95 (10.2), 91 (100), 87 (8.2), 81 (9.5), 69 (8.2)

Alkohol **189** aus Halbacetal **186**:



847 mg (12.96 mmol, 20 eq) Zink-Grieß werden vorgelegt und mit 3 ml 1 N HCl versetzt. Es ist eine gleichmäßig starke Gasentwicklung zu beobachten. Nach 5 min wird die wässrige Säure mittels einer Spritze abgezogen und es wird je dreimal mit 3 ml Wasser und 3 ml THF gewaschen.

Das Zink wird in 3 ml THF suspendiert und es wird eine Lösung aus 350 mg (0.648 mmol, 1 eq) Halbacetal **186** und 0.37 ml (3.24 mmol, 5 eq) *tert.*-Butyl- α -bromisobutyrate **187** in 3 ml THF hintugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung wird das Zink abgenutscht und mit MTB gewaschen. Die Lösung wird eingeeengt und es erfolgt eine chromatographische Reinigung der beiden Produkte. Zur Trennung der beiden Epimere wird ein Lösungsmittelgemisch aus MTB:DCM = 1:15 verwendet. Durch Verwendung von MTB:PE kann eine einfache Filtration ohne Trennung der Epimere erfolgen. In der Summe werden 430 mg (0.628 mmol, 96 %) des Hydroxyesters **188** erhalten.

In 2.5 ml DCM werden 234 mg (0.341 mmol, 1 eq) Diol **188** gelöst und 99 μ l (0.852 mmol, 2.5 eq) 2,6-Lutidin bei -25°C zugegeben. Im Anschluss werden 109 μ l (0.41 mmol, 1.2 eq) TIPSOTf hinzugegeben und über 2 h wird die Reaktion auf 0°C gebracht. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und MTB verdünnt und auf 0.5 N HCl gegeben. Die wässrige Phase wird einmahl mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie werden Verunreinigungen abgetrennt (MTB:PE = 1:30). Es werden 281 mg (0.334 mmol, 98 %) TIPS-Ether **189** als viskoses Öl erhalten.

$\text{C}_{51}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Si}_1$ (840.31), farbloses Öl

Spektroskopische Daten für das Hauptepimer:

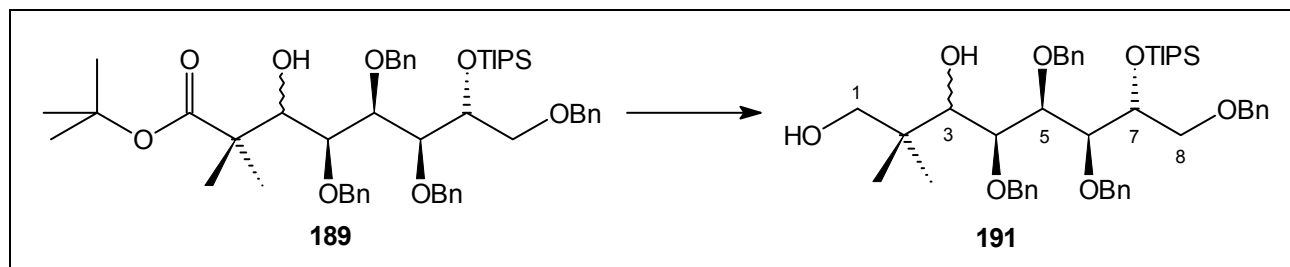
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.35-7.18 (m, 20 H, Ar-H), 4.93/4.83 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.74-4.66 (m, 3 H, CH_2Ph), 4.43 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.35 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.30-4.25 (m, 1 H, H-7), 4.12-3.97 (m, 3 H, H-4, H-5, H-8a), 3.90 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, H-3), 3.73 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, H-6), 3.60 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, H-8b), 3.09 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, OH), 1.14/1.11 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02-0.96 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 176.11 (4° , CO_2), 139.14/138.50/138.29/138.07 (4° , Ar-C), 128.29/128.20/128.18/128.10/127.86/127.77/127.68/127.48/127.35/127.28 (3° , o,m,p-Ar-C), 83.85 (3° , C-5), 80.55 (4° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.87 (3° , C-4), 77.05 (3° , C-3), 75.60 (3° , C-6), 74.99 (3° , C-7), 74.97/74.77/73.32/73.23 (2° , C-8 u. CH_2Ph), 46.64 (C-2), 27.91 (1° , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.48/20.87 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.28/18.22 (1° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.55/12.29 (3° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

IR (CHCl_3) 3556 bw, 3064 w, 2944 s, 2868 s, 1704 m, 1496 m, 1464 m, 1388 m, 1280 m, 1148 s, 1112 s, 1064 s, 1028 s

MS-FAB (RT)833 (24), 789 (27), 699 (12), 483 (6), 443 (16), 393 (51), 327 (40), 297 (15), 271 (100), 241 (62)

Diol **191** aus Ester **189**:



In einem 10 ml-Kolben werden 111 mg (0.132 mmol, 1 eq) Ester **189** in 1.1 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden tropfenweise 0.264 ml (0.264 mmol, 2 eq) LAH-Lsg. (1.0 M-Lsg. in THF) hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Nach 2 h Rührens bei RT wird wiederum auf 0°C abgekühlt. Die Reaktion wird durch folgende Abfolge abgebrochen:

Verdünnen mit MTB, Zusatz von 23 μl EE, 10 μl H_2O (Gasentwicklung), 10 μl 2 N NaOH und 30 μl H_2O . Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit MTB-Ether und etwas MeOH gewaschen. Das Filtrat wird getrocknet (MgSO_4), eingengt und das Rohprodukt durch Säulenfiltration aufgereinigt (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 99 mg (0.129 mmol), 98 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{O}_7\text{Si}_1$ (770.46)

Daten für das Hauptepimer:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.3^\circ$ ($c = 0.525$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.38-7.20 (m, 20 H, Ar-H), 4.94/4.82 (d, $^2J = 11.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.74-4.64 (m, 3 H, CH_2Ph), 4.45 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.39 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.27-4.22 (m, 1 H, H-7), 4.04-3.92 (m, 3 H, H-4, H-5, H-8a), 3.70 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, H-6), 3.60 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, H-8b), 3.55 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, H-3), 3.41/3.34 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 2 H, H-1), 3.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, OH), 2.94-2.84 (bs, 1 H, OH), 1.03-0.97 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.88/0.75 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 139.05/138.28/138.04/137.52 (4° , Ar-C), 128.42/128.35/128.32/128.23/128.20/127.95/127.90/127.89/127.78/127.71/127.48/127.43 (3° , o,m,p-Ar-C), 83.60 (3° , C-5), 78.73 (3° , C-4), 76.48 (3° , C-3), 76.20 (3° , C-6), 74.56 (3° , C-7), 74.98/74.82/73.43/73.01 (2° , CH_2Ph), 72.72 (2° , C-8), 72.29 (2° , C-1), 38.76 (C-2), 22.25/19.78 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.23/18.17 (1° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.54 (3° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

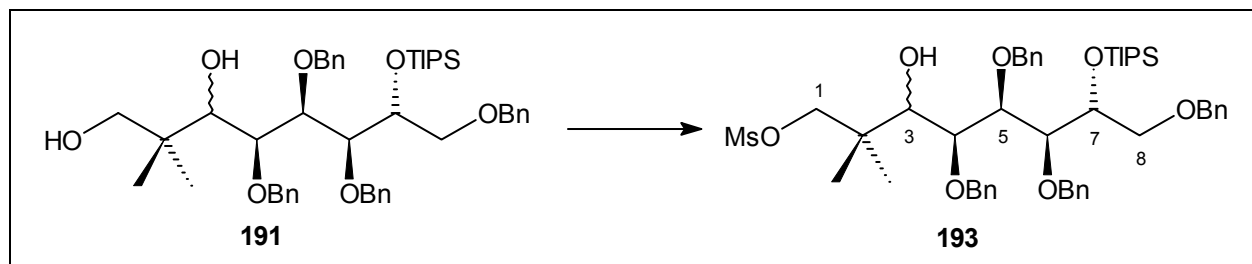
IR (CHCl_3) 3516 bw, 3064 m, 2944 s, 2864 s, 1452 m, 1264 m, 1248 m, 1108 s, 1056 s, 1028 s, 884 m

MS-FAB (RT)794 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 40), 772 ($\text{M}^+\text{+1}$, 32), 319 (7), 271 (12), 215 (7), 181 (100), 157 (15)

HR-MS $\text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{O}_7\text{Si}_1 = \text{M}^+$ ber.: 770.4578 gef.: 770.4579

Strukturbestätigung: H,H-COSY, C,H-COSY-Spektren

Mesylat **193** aus Diol **191**:



95 mg (0.123 mmol, 1 eq) Diol **191** werden in 1.3 ml DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 45 µl (0.32 mmol, 2.6 eq) Et₃N werden 13 µl (0.16 mmol, 1.3 eq) MsCl hinzugegeben und die Mischung wird 1 h bei 0°C gerührt. Es wird mit H₂O und MTB verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit etwas 1 N HCl gewaschen und die wässrige Phase wird einmal mit MTB reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 93 mg (0.11 mmol), 90 %, farbloses Öl
C₄₈H₆₈O₉SSi₁ (848.43)

Daten für das Hauptepimer:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.38-7.17 (m, 20 H, Ar-H), 4.94/4.82 (d, ²J = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.73-4.63 (m, 3 H, CH₂Ph), 4.45 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.39 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.29-4.24 (m, 1 H, H-7), 4.16 (d, ²J = 9.3 Hz, 1 H, H-1a), 4.04-3.89 (m, 3 H, H-4, H-5, H-8a), 3.85 (d, ²J = 9.3 Hz, 1 H, H-1b), 3.69 (d, ³J = 5.7 Hz, 1 H, H-6), 3.61 (dd, ²J = 9.6 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-8b), 3.52 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, H-3), 2.86 (s, 3 H, SO₂CH₃), 2.85-2.80 (bs, 1 H, OH), 1.03-0.97 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.89/0.83 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

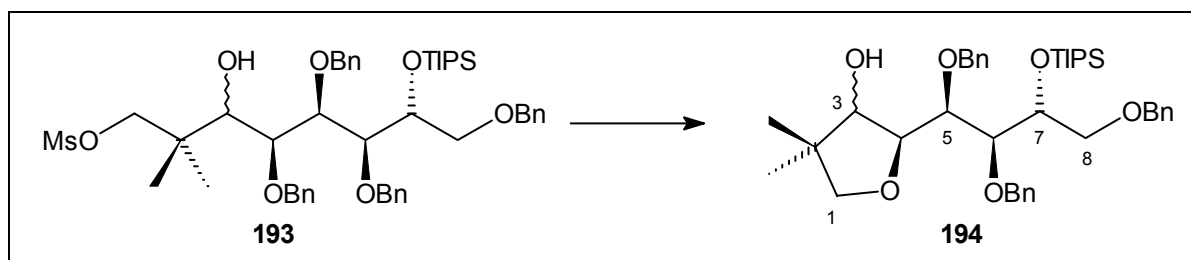
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
139.01/138.22/138.06/137.42 (4°, Ar-C), 128.35/128.33/128.30/128.25/128.21/127.94/127.80/127.69/127.50/127.43 (3°, o,m,p-Ar-C), 83.50 (3°, C-5), 78.57 (3°, C-4), 75.74 (3°, C-3), 74.48 (3°, C-6), 72.48 (3°, C-7), 76.43/74.94/74.84/73.45 (2°, CH₂Ph), 72.80 (2°, C-8), 72.70 (2°, C-1), 38.89 (C-2), 36.63 (1°, SO₂CH₃), 21.84/18.85 (1°, C(CH₃)₂), 18.24/18.18 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.54 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃)

IR (CHCl₃) 3550 bw, 2943 m, 2866 m, 1577 m, 1496 m, 1454 m, 1356 m, 1265 s, 1174 m, 1111 m, 1028 m, 956 m, 883 m

MS-FAB (RT) 872 (M⁺+Na, 14), 849 (M⁺, 2), 777 (2), 664 (2), 580 (3), 489 (18), 418(13), 403 (14), 391 (27), 361 (32), 329 (45), 313 (100)

HR-MS C₄₈H₆₈O₉S₁Si₁ = M⁺ ber.: 848.4353 gef.: 848.4360

Ether **194** aus Mesylat **193**:



11 mg (0.013 mmol, 1 eq) Mesylat **193** werden in 0.1 ml DMF gelöst und mit 10 mg (0.05 mmol, 4 eq) 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz (BTS-Na)²⁶⁷ versetzt. Nachdem 2 Tropfen 15-Krone-5 zugesetzt werden, wird die Reaktionsmischung 3 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlung wird das Gemisch mit MTB verdünnt, auf 2 N NaOH-Lsg gegeben und nach Schütteln werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (MTB:PE = 1:15).

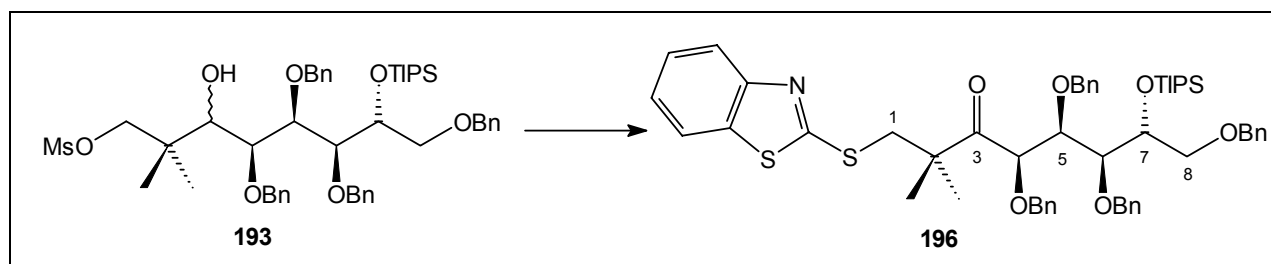
Ausbeute: 6 mg (0.009 mmol), 71 %, farbloses Öl
C₄₀H₅₈O₆Si₁ (662.19)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.34-7.23 (m, 15 H, Ar-H), 4.88/4.82 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.66/4.65 (d, ²J = 11.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.47 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.33-4.27 (m, 1 H, H-7), 4.20-4.16 (m, 1 H), 4.06 (dd, ²J = 9.3 Hz, ²J = 1.7 Hz, 1 H), 4.01-3.97 (m, 1 H), 3.89 (dd, ²J = 9.4 Hz, ²J = 5.7 Hz, 1 H), 3.74 (d, ²J = 4.8 Hz, 1 H), 3.71 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 1.07-1.03 (m, 21 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.02/0.94 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3434 bm, 3089 m, 2999 m, 2943 s, 2867 s, 1577 m, 1496 m, 1454 m, 1389 m, 1264 s, 1097 s, 883 m

MS-FAB (RT)686 (M⁺+Na, 89), 664 (M⁺+1, 100), 620 (32), 552 (7), 489 (98), 421 (18), 355 (330), 329 (51), 313 (66), 271 (72), 217 (75)

Sulfid **196** aus Mesylat **193**:



Zu einer Lösung von 28 mg (0.033 mmol, 1 eq) Alkohol **193** in 50 µl DCM wird eine Lösung von 28 mg (0.066 mmol, 2 eq) Dess-Martin-Periodinan (DMP) in 0.3 ml DCM langsam dazugetropf. Es wird 1 h bei RT gerührt und das Gemisch wird auf 30 ml 1 N NaOH:MTB (1:1) gegeben und es wird kräftig geschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase einmal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), und konzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung lieferten 28 mg (0.32 mmol, 99 %, farbloses Öl) des Ketons **195**.

23 mg (0.027 mmol, 1 eq) Mesylat **195** werden in 0.1 ml DMF gelöst und mit 51 mg (0.27 mmol, 10 eq) 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz (BTS-Na) versetzt. Nachdem 1 Tropfen 15-Krone-5 zugesetzt werden, wird die Reaktionsmischung 24 h bei 60°C gerührt.

²⁶⁷ Dargestellt aus kommerziell erhältlichem 2-Mercaptobenzothiazol (BTSH): 1 eq BTSH, 1 eq NaH, THF, 0°C → RT, 0.5 h. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Feststoff 2 d im Hochvakuum getrocknet.

Nach Abkühlung wird das Gemisch mit MTB verdünnt auf 1 N NaOH-Lsg gegeben und nach Schütteln werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (MTB:PE = 1:35 \rightarrow 1:8) und liefert 18 mg (0.02 mmol, 70 %) des Sulfids **196**.

$\text{C}_{54}\text{H}_{67}\text{N}_1\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}_1$ (917.41), farbloses Öl

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.8^\circ$ ($c = 0.56$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.79/7.72 (d, $^2J = 7.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.41-7.19 (m, 22 H, Ar-H), 4.92/4.78 (d, $^2J = 11.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.66-4.38 (m, 7 H, H-4 u. CH_2Ph), 4.26-4.19 (m, 2 H, H-5, H-7), 4.10-4.07 (m, 1 H, H-6), 3.98 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, H-8a), 3.64/3.58 (d, $^2J = 13.0$ Hz, 1 H, H-1), 3.53 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H, H-8b), 1.21/1.16 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.01-0.96 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

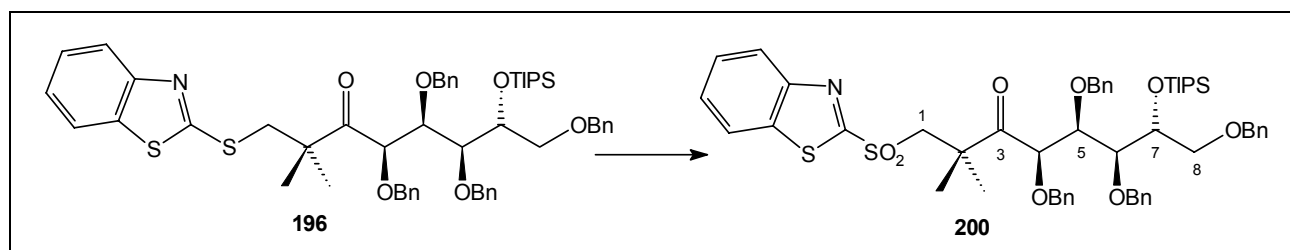
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 209.91 (4° , CO), 167.55 (NCS), 153.00 (4° , NCCS), 139.13/138.36/138.06/137.62 (4° , Ar-C), 135.33 (4° , NCCS), 128.27/128.20/128.17/128.15/127.97/127.82/127.59/127.54/127.51/127.42/127.31 (3° , o,m,p-Ar-C), 125.95/124.15/121.38/120.92 (3° , Ar-C), 83.15 (3° , C-5), 80.63 (3° , C-4), 79.32 (3° , C-6), 73.76 (3° , C-7), 74.98/73.78/72.82/71.94 (2° , CH_2Ph), 73.40 (2° , C-8), 48.65 (C-2), 41.86 (2° , C-1), 23.92/23.27 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.17/18.11 (1° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.44 (3° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

IR (CHCl_3) 3066 w, 2944 s, 2866 s, 1712 m, 1586 m, 1486 s, 1428 m, 1366 m, 1093 s, 1027 m, 996 s, 883 m

MS-FAB (RT) 914 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 64), 919 ($\text{M}^+ + 1$, 86), 875 (14), 528 (18), 348 (53), 311 (10), 258 (34), 222 (31), 181 (100), 136 (28)

HR-MS $\text{C}_{54}\text{H}_{67}\text{N}_1\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}_1 = \text{M}^+$ ber.: 917.4179 gef.: 917.4174

Sulfon **200** aus Sulfid **196**:



37 mg (0.04 mmol, 1 eq) Sulfid **164** werden in 1 ml dest. EtOH gelöst und auf 0°C abgekühlt. Eine gelbe Lösung aus 5 mg (0.004 mmol, 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 50 μl (0.2 mmol, 5 eq) H_2O_2 (30 %ige Lösung) wird hinzugegeben. Nach 5 min entsteht ein weißlich-gelber Niederschlag.

Es wird auf RT erwärmt und 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Da keine vollständige Umsetzung zu erkennen ist (DC: Die korrespondierenden Sulfoxide sind polarer als das Sulfon), werden weitere 5 mg (0.004 mmol, 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 50 μl (0.2 mmol, 5. eq) H_2O_2 (30 %ige Lösung) zugetropft. Der Niederschlag löst sich nach Zugabe von 0.2 ml Aceton und 0.1 ml H_2O auf. Es erfolgt wiederholt die Zugabe der oben eingesetzten Menge an Ammonium-Molybdat und H_2O_2 (insgesamt weitere dreimal). Eine Niederschlagsbildung sollte dabei vermieden werden: Der Zusatz von geringen Mengen Aceton und Wasser bewirkt eine Auflösung des Niederschlags und garantiert die vollständige Abreaktion. Es wird insgesamt 3 d bei RT gerührt, bevor mit MTB verdünnt und mit H_2O gewaschen wird. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:6).

Ausbeute: 35 mg (0.037 mmol), 91 %, gelbliches Öl/Feststoff
 $\text{C}_{54}\text{H}_{67}\text{N}_1\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_1$ (950.01)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.3^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3)

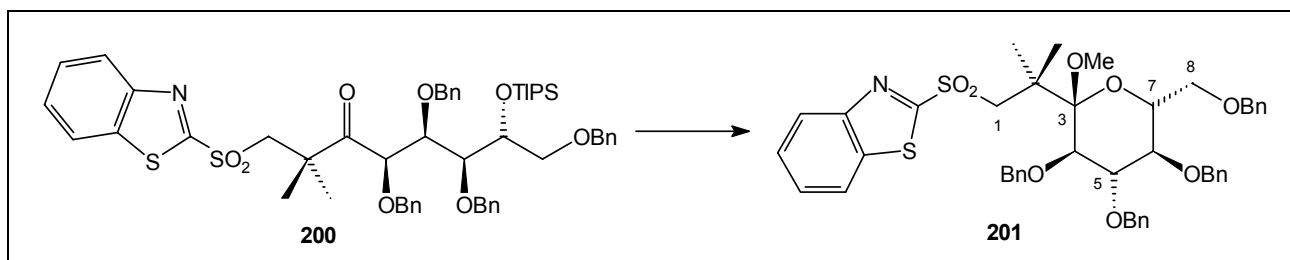
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
8.19-8.13 (m, 1 H, Ar-H), 7.99-7.95 (m, 1 H, Ar-H), 7.65-7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.36-7.14 (m, 20 H, Ar-H), 4.92/4.79 (d, $^2J = 11.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.72-4.38 (m, 7 H, H-4 u. CH_2Ph), 4.29 (dd, $^2J = 6.4$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, H-5), 4.24-4.19 (m, 1 H, H-7), 4.14-4.07 (m, 2 H, H-1a, H-6), 3.96 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, H-8a), 3.63 (d, $^2J = 14.5$ Hz, 1 H, H-1b), 3.55 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1 H, H-8b), 1.41/1.25 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.01-0.95 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
208.22 (4° , CO), 167.58 (NCS), 152.53 (4° , NCCS), 139.05/138.30/138.06/137.88 (4° , Ar-C), 136.76 (4° , NCCS), 128.30/128.20/128.18/128.17/128.11/128.02/127.95/127.90/127.62/127.58/127.48/127.41/127.33/125.45/122.33 (3° , o,m,p-Ar-C, Ar-C), 82.49 (3° , C-5), 81.12 (3° , C-4), 79.12 (3° , C-6), 73.96 (3° , C-7), 74.89/73.09/72.96/71.94 (2° , CH_2Ph), 73.40 (2° , C-8), 62.75 (2° , C-1), 46.95 (C-2), 24.70/24.05 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.80/18.18/18.12 (1° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 12.48 (3° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

IR (CHCl_3) 3067 m, 2999 m, 2944 s, 1714 m, 1602 m, 1472 m, 1331 m, 1230 m, 1150 s, 1092 s, 883 m

MS-FAB (RT) 951 ($\text{M}^+ + 1$, 80), 906 (42), 776 (6), 668 (7), 560 (17), 428 (13), 282 (23), 254 (22), 181 (100)

Methoxyketal **201** aus Keton **200**:

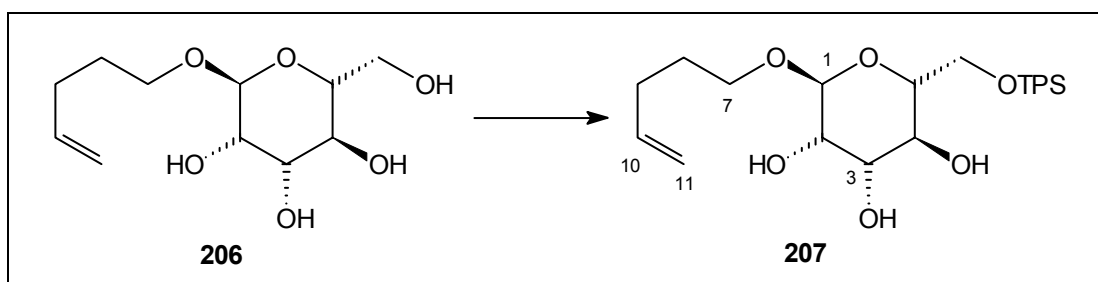


In einem 50 ml-Teflon-Kolben werden 210 mg (0.22 mmol, 1 eq) TIPS-Ether **200** in 4 ml THF, 1 ml Trimethylorthoformiat und 4 ml Methanol gelöst. Bei RT werden 2 ml HF/Pyridin-Komplex (70 %ige Lösung in Pyridin) dazugetropft und die Lösung wird 3 d bei 50°C gerührt. Dabei werden einmal täglich 0.5 ml Trimethylorthoformiat und zweimal täglich 1 ml MeOH zugegeben. Nach Abkühlung wird mit MTB verdünnt und die Lösung vorsichtig auf eine ges. NaHCO₃-Lsg. gegeben. Nach Trennung wird die organische Phase einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und die wässrigen Phasen werden zweimal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:4 → 1:1).

Ausbeute: 73 mg (0.092 mmol), 42 %, gelbliches Öl/Feststoff
C₄₆H₄₉N₁O₈S₂ (807.21)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.38-7.20 (m, 24 H, Ar-H), 5.12/4.96 (d, ²J = 11.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.84-4.50 (m, 5 H, CH₂Ph), 4.16-4.09 (m, 1 H), 3.90-3.83 (m, 1 H), 3.72-3.62 (m, 2 H), 3.50-3.31 (m, 4 H), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 1.36/1.19 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

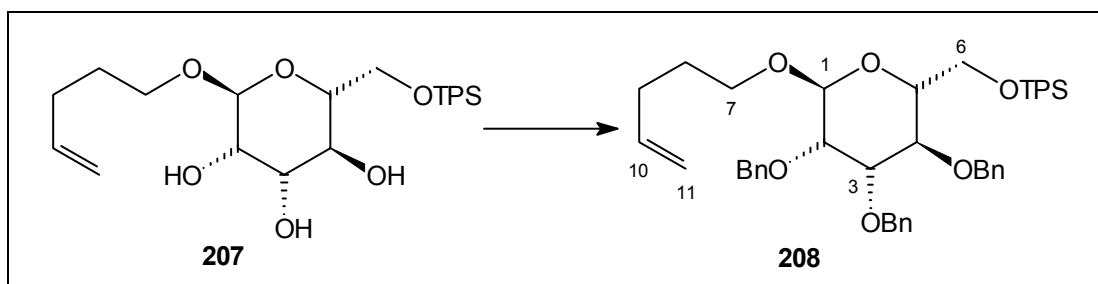
14.9. Versuche zu Kapitel 9

Triol **207** aus Tetrol **206**:

In 12 ml DMF werden 298 mg (1.2 mmol, 1 eq) Tetrol **206** und 205 mg (3 mmol, 2.5 eq) Imidazol gelöst. Tropfenweise werden 0.327 ml (1.26 mmol, 1.05 eq) TPSCl hinzugegeben und 2 h bei 0°C und 15 min bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit MTB wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegeben. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird fünfmal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie wird das Produkt gereinigt (MTB-Ether).

Ausbeute: 542 mg (1.12 mmol) 92 %, hochviskoses Öl
C₂₇H₃₈O₆Si₁ (486.11)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
7.71-7.66 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.47-7.36 (m, 6 H, m,p-Ar-H), 5.85-5.73 (m, 1 H, H-10), 5.05-4.93 (m, 2 H, H-11), 4.78 (s, 1 H, H-1), 3.95-3.77 (m, 5 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a), 3.68-3.58 (m, 2 H, H-6b, H-7a), 3.37 (dt, ²J = 9.7 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1 H, H-7b), 3.10-3.03 (bs, 1 H, OH), 2.77-2.65 (bs, 1 H, OH), 2.43-2.33 (bs, 1 H, OH), 2.15-2.03 (m, 2 H, H-9), 1.65 (qui, ³J = 6.8 Hz, 2 H, H-8), 1.07 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃)

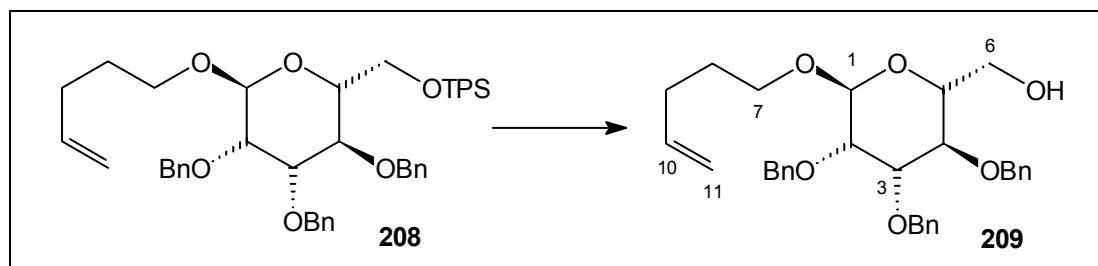
Tribenzylether **208** aus Triol **207**:

Zu einer Lösung aus 250 mg (0.51 mmol, 1 eq) Triol **207** in 3 ml DMF werden bei 0°C 63 mg (1.63 mmol, 3.2 eq) NaH (60 %ige Suspension) portionsweise dazugegeben (starke Gasentwicklung). Anschließend werden 0.364 µl (3.06 mmol, 6 eq) Benzylbromid und eine Spatelspitze Bu₄NI hinzugegeben. Die Kühlung wird entfernt und das Gemisch wird 18 h bei RT gerührt, bevor bei 0°C MTB und H₂O zugesetzt werden. Es wird mit MTB verdünnt und 1 N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:30).

Ausbeute: 252 mg (0.333 mmol), 65 %, farbloses Öl
 $C_{48}H_{56}O_6Si_1$ (756.21)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.76-7.68 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.43-7.12 (m, 21 H, Ar-H), 5.82-5.70 (m, 1 H, H-10),
 5.01-4.77 (m, 5 H, H-1, H-11, CH_2Ph), 4.72-4.53 (m, 4 H, CH_2Ph), 4.01 (t, $^3J = 9.4$ Hz, 1 H, H-6a), 3.94-3.88 (m, 3 H), 3.77 (dd, $^3J = 3.0$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1 H)
 3.71-3.63 (m, 2 H), 3.35 (dt, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, H-7a), 2.11-1.98 (m, 2 H, H-9), 1.61 (qui, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, H-8), 1.05 (s, 9 H, $SiPh_2C(CH_3)_3$)

Alkohol **209** aus Silylether **208**:

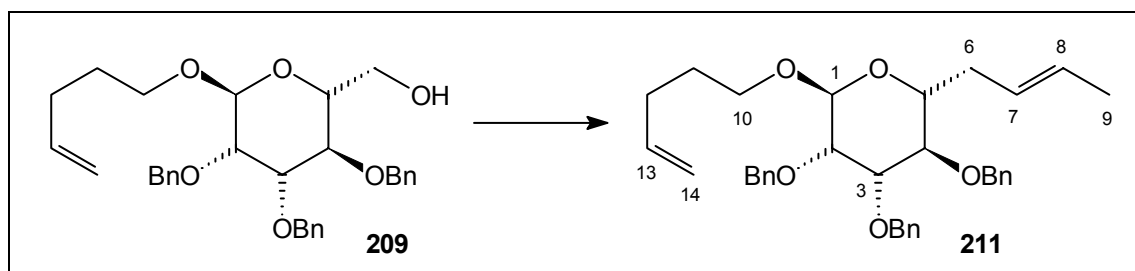


251 mg (0.333 mmol, 1 eq) Silylether **208** werden in 0.7 ml THF gelöst und mit 0.5 ml (0.5 mmol, 1.5 eq) einer TBAF-Lösung (1 M in THF) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt und anschließend mit MTB und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird die Lösung konzentriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 160 mg (0.303 mmol), 91 %, farbloses Öl
 $C_{32}H_{38}O_6$ (518.23)

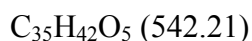
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.41-7.24 (m, 15 H, Ar-H), 5.83-5.71 (m, 1 H, H-10), 5.02-4.92 (m, 3 H, H-1, H-11), 4.81-4.76 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.71-4.62 (m, 4 H, CH_2Ph), 3.99-3.89 (m, 2 H), 3.86-3.73 (m, 3 H), 3.67-3.59 (m, 2 H), 3.33 (dt, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, H-7a), 2.11-2.01 (m, 2 H, H-9), 1.80-1.53 (bs, 1 H, OH), 1.61 (qui, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, H-8)

Olefin **211** aus Alkohol **209**:



150 mg (0.289 mmol, 1 eq) Alkohol **209** werden in 2.9 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 89 mg (0.434 mmol, 1.5 eq) 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridin. Nach Auflösung des Feststoffs wird die Lösung auf -78°C abgekühlt und es werden 63 μl (0.376 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die weiße Suspension wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB verdünnt wird. Nach Zugabe von 10 Tropfen 1 N HCl wird auf 0°C erwärmt und vom Feststoff abgenutscht. Das Filtrat wird nach weiterem Verdünnen durch MTB mit 1 N HCl, ges. NaCl-Lsg. gewaschen über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch eine schnell durchzuführende Säulenfiltration (MTB:PE = 1:30 \rightarrow 1:8) gereinigt. Es werden 165 mg (0.254 mmol, 88 %) Triflat **210** erhalten.

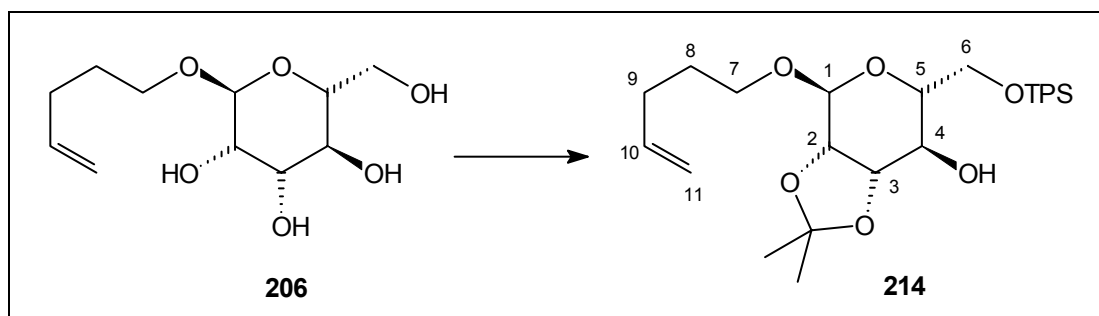
Zu einer Lösung aus 25 μl (0.289 mmol, 1.15 eq) *trans*-Brom-1-propen in 1 ml THF werden bei -78°C 0.39 ml (0.636 mmol, 2.5 eq) *t*-BuLi (1.6 M in Pentan) hinzuge tropft. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Zugabe von 165 mg (0.254 mmol, 1 eq) Triflat **210** gelöst in 1.5 ml THF erfolgt. Die Temperatur wird über 1 h auf -40°C gebracht und anschließend wird die Reaktion mit NH_4Cl abgebrochen. Nach Verdünnung mit MTB und H_2O , wird die wässrige Phase einmal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Die säulenchromatographische Reinigung (MTB:PE = 1.30 \rightarrow 1:8) liefert 61 mg (0.114 mmol, 45 %) Olefin **211** als farbloses Öl.

 **$^1\text{H-NMR}$**

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):

7.41-7.23 (m, 15 H, Ar-*H*), 5.83-5.71 (m, 1 H, *H*-13), 5.02-4.92 (m, 3 H, *H*-1, *H*-14), 4.79-4.61 (m, 8 H, *H*-7, *H*-8, CH_2Ph), 3.86 (dd, $^3J = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (dd, $^3J = 3.0 \text{ Hz}$, $^3J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2 H), 3.57-3.49 (m, 1 H), 3.31 (dt, $^2J = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H, *H*-10a), 2.31-2.21 (m, 1 H, *H*-6a), 2.10-1.98 (m, 3 H, *H*-6b, *H*-12), 1.71 (s, 3 H, *H*-9), 1.61 (qui, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H, *H*-11)

Alkohol **214** aus Triol **206**:



In 7 ml DMF werden 310 mg (1.25 mmol, 1 eq) Tetrol **206** gelöst und bei 0°C werden 94 mg (1.375 mmol, 1.1 eq) Imidazol hinzugegeben. Tropfenweise werden 0.327 ml (1.25 mmol, 1.05 eq) TPSCl und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend werden 58 mg (0.25 mmol, 0.2 eq) wasserfreie CSA und 157 μl (1.625 mmol, 1.3 eq) 2-Methoxypropen hinzugegeben. Die Reaktion wird 2 h bei 0°C gerührt und durch Zugabe von 3 ml H_2O abgebrochen. Nachdem 15 min bei RT gerührt wird, erfolgt die Zugabe von MTB-Ether. Die Reaktionsmischung wird auf ges. NaHCO_3 gegeben und die wässrige Phase wird einmal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Mittels Säulenchromatographie wird das Produkt gereinigt (MTB:PE = 1:8 \rightarrow 1:3).

Ausbeute: 433 mg (0.824 mmol) 66 %, hochviskoses Öl
 $C_{30}H_{42}O_6Si_1$ (526.25)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 7.73-7.67 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.46-7.36 (m, 6 H, m,p-Ar-H), 5.84-5.73 (m, 1 H, H-10), 5.05-4.93 (m, 3 H, H-1, H-11), 4.18-4.10 (m, 2 H, H-2, H-3), 3.92 (dd, $^2J = 18.3$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, H-6a), 3.87 (dd, $^2J = 18.3$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1 H, H-6b), 3.78 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, H-4), 3.72-3.63 (m, 2 H, H-5, H-7a), 3.39 (dt, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, H-7b), 2.77 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, OH), 2.15-2.03 (m, 2 H, H-9), 1.65 (qui, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, H-8), 1.50/1.36 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 1.06 (s, 9 H, $SiPh_2C(CH_3)_3$)

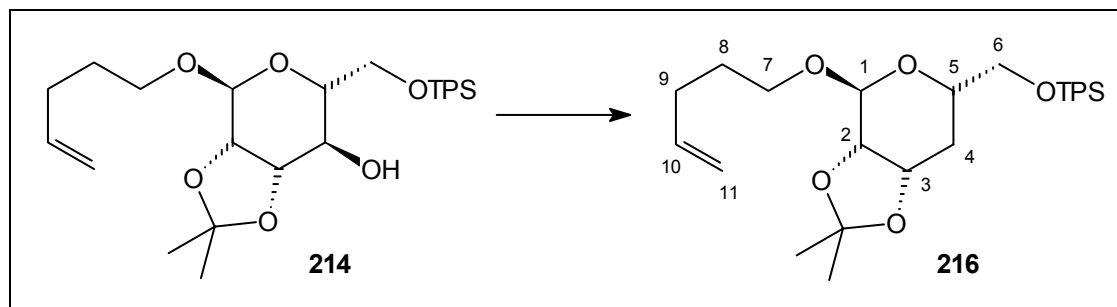
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS):
 137.90 (3° , C-10), 135.66/135.59 (3° , o-Ar-C), 133.13/132.98 (4° , Ar-C), 129.79 (3° , p-Ar-C), 127.76/127.72 (3° , m-Ar-C), 114.96 (2° , C-11), 109.43 (4° , $C(CH_3)_2$), 97.01 (3° , C-1), 78.28/75.46 (3° , C-2 u. C-3), 70.53 (3° , C-4), 69.60 (3° , C-5), 66.85 (2° , C-7), 64.62 (2° , C-6), 30.25 (2° , C-9), 28.54 (2° , C-8), 27.88/26.13 (1° , $C(CH_3)_2$), 26.80 ($SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.21 ($SiPh_2C(CH_3)_3$)

IR ($CHCl_3$) 3441 w, 3072 w, 2931 s, 2857 s, 1642 w, 1472 m, 1429 m, 1382 m, 1221 m, 1085 s, 1047 m, 861 m, 705 m

MS ($80^\circ C$) 511 ($M^+ - CH_3$, 4.2), 469 (9.7), 441 (2.7), 411 (3.7), 383 (16.0), 353 (2.1), 333 (13.2), 325 (50.3), 283 (13.3), 241 (43.7), 199 (100), 163 (42.1), 135 (30.3), 129 (32.9), 100 (40.0), 91 (21.2), 85 (19.6), 69 (77.6)

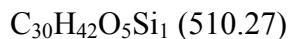
HR-MS $C_{29}H_{39}O_6Si_1 = M^+ - CH_3$ ber.: 511.2516 gef.: 511.2516

Silylether **216** aus Alkohol **214**:



In 7 ml Toluol werden 1.66 g (3.155 mmol, 1 eq) Alkohol **214** gelöst und 731 mg (4.1 mmol, 1.3 eq) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol hinzugegeben. Die orange Lösung wird 2 h bei $110^\circ C$ gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in wenig DCM gelöst. Mittels Säulenchromatographie wird das Produkt gereinigt (MTB:PE = 1:1). Es werden 1.881 g (2.957 g, 93 %) Thiocarbamat **215** als gelbliches Öl erhalten.

1.87 g (2.94 mmol, 1 eq) des dargestellten Thiocarbamats **215** werden in 15 ml Toluol gelöst und mit 1.19 ml (4.41 mmol, 1.5 eq) Tributylzinnhydrid versetzt. Nach Zugabe von 6 mg (0.036 mmol, 0.012 eq) AIBN wird die Lösung 2 h bei 110°C gerührt. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:25). Es werden 1.126 (2.21 mmol, 75 %) Silylether **216** als farbloses Öl erhalten.



Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.8^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 7.70-7.65 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.45-7.34 (m, 6 H, m,p-Ar-H), 5.86-5.74 (m, 1 H, H-10), 5.05-4.92 (m, 3 H, H-1, H-11), 4.39-4.32 (m, 1 H, H-3), 3.96 (d, ³J = 6.2 Hz, H-2), 3.83 (m, 3 H, H-6, H-7a), 3.61 (dd, ³J = 10.0 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1 H, H-5), 3.42 (dt, ²J = 9.7 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, H-7b), 2.14-2.05 (m, 2 H, H-9), 1.90 (ddd, ²J = 13.2 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, H-4a), 1.67 (qui, ³J = 7.0 Hz, 2 H, H-8), 1.58-1.46 (m, 1 H, H-4b), 1.48/1.34 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.05 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃)

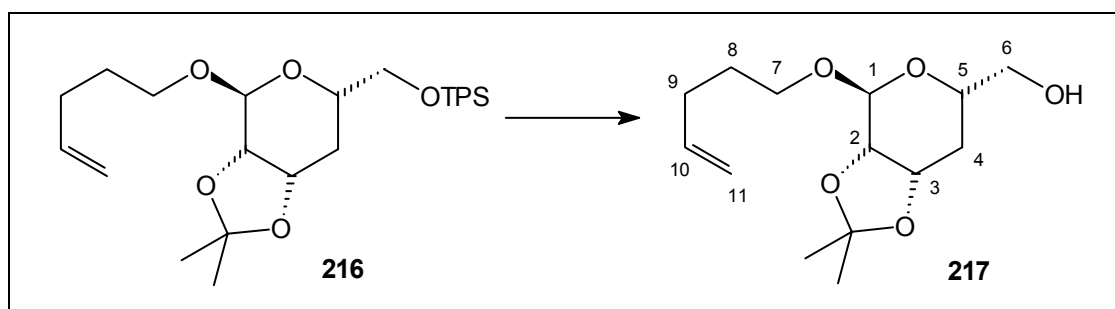
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 138.01 (3°, C-10), 135.64/135.62/135.61 (3°, o-Ar-C), 133.53/133.51 (4°, Ar-C), 129.65/129.63 (3°, p-Ar-C), 127.68/127.66/127.65 (3°, m-Ar-C), 114.82 (2°, C-11), 108.77 (4°, C(CH₃)₂), 97.50 (3°, C-1), 73.38/75.96 (3°, C-2 u. C-3), 67.07 (3°, C-5), 66.70 (2°, C-7), 64.63 (2°, C-6), 30.64 (2°, C-9), 30.33 (2°, C-8), 28.65 (2°, C-4), 28.11/26.28 (1°, C(CH₃)₂), 26.81 (SiPh₂C(CH₃)₃), 19.24 (SiPh₂C(CH₃)₃)

IR (CHCl₃) 3072 w, 2932 s, 2859 m, 1640 w, 1472 w, 1428 m, 1383 m, 1237 m, 1136 m, 1112 s, 998 m, 917 w, 862 w

MS (140°C) 495 (M⁺-CH₃, 2.6), 494 (5.8), 451 (13.8), 393 (30.7), 367 (23.4), 333 (1.9), 307 (27.5), 282 (15.6), 280 (30.6), 241 (100), 225 (21.1), 207 (37.0), 199 (80.9), 181 (28.8), 169 (90.5), 163 (41.0), 135 (35.2), 100 (25.2)

HR-MS C₂₉H₃₉O₅Si₁ = M⁺-CH₃ ber.: 495.25.67 gef.: 495.2566

Alkohol **217** aus Silylether **216**:



1.00 g (1.957 mmol, 1 eq) Silylether **216** werden in 5 ml THF gelöst und mit 3 ml (3 mmol, 1.53 eq) einer TBAF-Lösung (1 M in THF) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 0°C gerührt und anschließend mit MTB und H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird die Lösung konzentriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:1).

Ausbeute: 495 mg (1.82 mmol), 93 %, farbloses Öl
C₁₄H₂₄O₅ (272.16)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +41.5^\circ$ (c = 0.3, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
5.87-5.75 (m, 1 H, H-10), 5.07-4.94 (m, 3 H, H-1, H-11), 4.40 (dt, ²J = 12.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-3), 3.97 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-2), 3.86-3.79 (m, 1 H, H-5), 3.74 (dt, ²J = 9.6 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, H-7a), 3.65 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, H-6a), 3.61 (dd, ²J = 11.5 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1 H, H-6b), 3.45 (dt, ²J = 9.6 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, H-7b), 2.25-2.17 (bs, 1 H, OH), 2.16-2.09 (m, 2 H, H-9), 1.90 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.3 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, H-4a), 1.69 (qui, ³J = 6.8 Hz, 2 H, H-8), 1.64-1.57 (m, 1 H, H-4b), 1.52/1.35 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

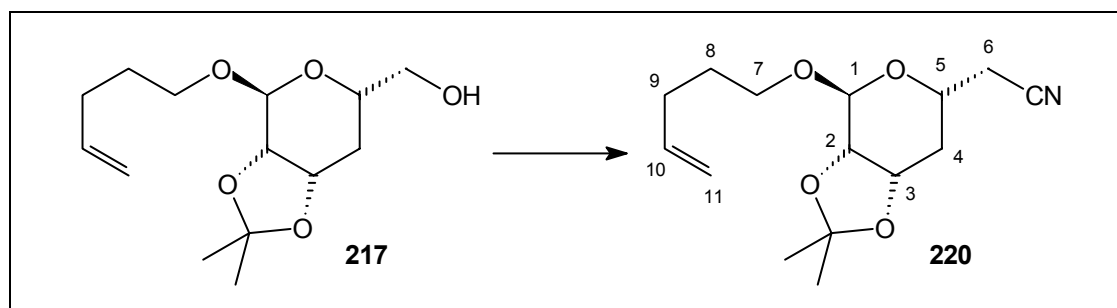
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
137.96 (3°, C-10), 114.94 (2°, C-11), 108.99 (4°, C(CH₃)₂), 97.73 (3°, C-1), 73.24/70.38 (3°, C-2 u. C-3), 67.07 (2°, C-7), 66.77 (3°, C-5), 64.65 (2°, C-6), 30.26 (2°, C-9), 29.03 (2°, C-8), 28.59 (2°, C-4), 27.88/26.05 (1°, C(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3601 m, 3440 bm, 3079 w, 2936 m, 1640 w, 1440 w, 1383 m, 1241 m, 1166 m, 1069 s, 955 m, 918 m

MS (RT) 272 (M⁺, 2.8), 257 (44.3), 242 (2.0), 214 (3.5), 199 (1.3), 187 (13.9), 171 (12.9), 155 (3.1), 143 (9.0), 129 (22.8), 111 (11.4), 100 (100), 85 (21.9), 83 (22.8)

HR-MS C₁₄H₂₄O₅ = M⁺ ber.: 272.1624 gef.: 272.1624

Nitril **220** aus Alkohol **217**:



Variante A:

53 mg (0.194 mmol, 1 eq) Alkohol **217** werden in 2 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 56 mg (0.271 mmol, 1.4 eq) 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridin. Nach Auflösung des Feststoffes wird die Lösung auf -65°C abgekühlt und es werden 35 µl (0.2 mmol, 1.05 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugeben.

Die weiße Suspension wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB verdünnt wird. Nach Zugabe von 5 Tropfen 1 N HCl wird auf 0°C erwärmt und vom Feststoff abgenutscht. Das Filtrat wird nach weiterem Verdünnen durch MTB mit 1 N HCl, ges. NaCl-Lsg. gewaschen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt (im Reinzustand tritt innerhalb von Minuten Zersetzung ein).

Das Rohprodukt wird nach der Entfernung des Lösungsmittels sofort in 2 ml MeCN gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 78 mg (0.291 mmol, 1.5 eq) Tetrabutylammoniumcyanid. Nach 10 min wird mit MTB verdünnt und das Gemisch wird auf 10 ml H₂O gegeben. Die organische Phase wird ein weiteres Mal mit H₂O gewaschen, bevor die wässrige Phase zweimal mit MTB reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:3).

Ausbeute: 46 mg (0.163 mmol), 84 % über 2 Stufen, farblose Flüssigkeit

Variante B:

62 mg (0.227 mmol, 1 eq) Alkohol **217** werden in 1 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 65 mg (0.317 mmol, 1.4 eq) 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridin. Nach Auflösung des Feststoffs wird die Lösung auf -65°C abgekühlt und es werden 44 µl (0.261 mmol, 1.15 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die weiße Suspension wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor 2 ml MeCN zugegeben werden. Die Temperatur wird auf 0°C erhöht und es werden 152 mg (0.567 mol, 2.5 eq) Tetrabutylammoniumcyanid hinzugegeben. Nach 30 min wird mit MTB verdünnt und das Gemisch wird auf 10 ml H₂O gegeben. Die organische Phase wird ein weiteres Mal mit H₂O und vorsichtig mit wenig 0.5 N HCl gewaschen, bevor die wässrige Phase zweimal mit MTB reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:3).

Ausbeute: 62 mg (0.222 mmol), 98 %



Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.7^\circ$ (c = 0.25, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 5.87-5.75 (m, 1 H, *H*-10), 5.07-4.95 (m, 3 H, *H*-1, *H*-11), 4.38 (dt, ²*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, 1 H, *H*-3), 4.02-3.94 (m, 2 H, *H*-2, *H*-5), 3.74 (dt, ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, *H*-7a), 3.45 (dt, ²*J* = 13.4 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, *H*-7b), 2.64 (dd, ²*J* = 16.7 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1 H, *H*-6a), 2.56 (dd, ²*J* = 16.7 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1 H, *H*-6b), 2.17-2.09 (m, 2 H, *H*-9), 2.04 (ddd, ²*J* = 13.3 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 1 H, *H*-4a), 1.70 (qui, ³*J* = 6.5 Hz, 2 H, *H*-8), 1.64-1.57 (m, 1 H, *H*-4b), 1.52/1.34 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

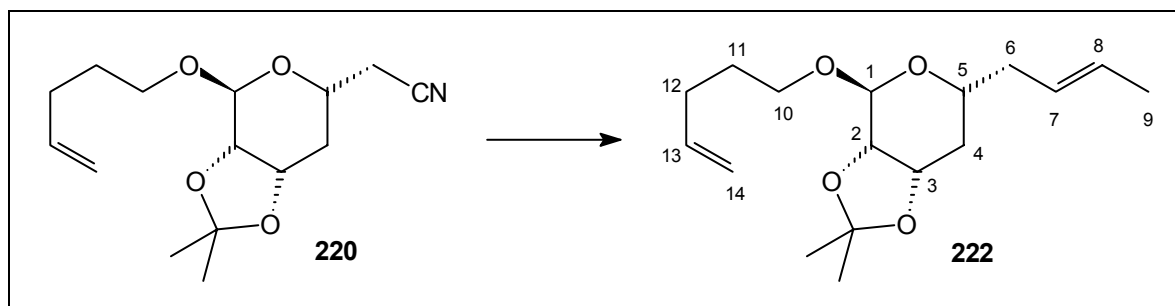
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 137.91 (3°, *C*-10), 117.05 (4°, CN), 115.05 (2°, *C*-11), 109.24 (4°, C(CH₃)₂), 97.81 (3°, *C*-1), 72.83/70.09 (3°, *C*-2 u. *C*-3), 67.39 (2°, *C*-7), 62.51 (3°, *C*-5), 32.26 (2°, *C*-9), 32.26 (2°, *C*-8), 28.57 (2°, *C*-4), 27.88/25.96 (1°, C(CH₃)₂), 24.47 (2°, *C*-6)

IR (Kap.film) 3077 w, 2984 w, 2934 m, 1640 w, 1440 w, 1437 w, 1382 m, 1245 m, 1220 m, 1136 m, 1069 s, 992 m, 914 m, 861 m

MS (RT) 281 (M^+ , 1.1), 266 (53.6), 196 (17.7), 165 (4.9), 138 (20.5), 121 (1.8), 110 (6.8), 100 (100), 85 (15.8), 69 (46.7)

HR-MS $C_{15}H_{23}NO_4 = M^+$ ber.: 281.1627 gef.: 281.1625

Olefin **222** aus Nitril **220**:



Zu einer Lösung von 100 mg (0.355 mmol, 1 eq) Nitril **220** in 3.5 ml DCM werden bei -78°C 0.39 ml (0.39 mmol, 1.1 eq) DIBAL-H-Lösung (1.0 M -Lsg. in Hexan) hinzutropft. Der Reaktionsverlauf kann mittels GC-Analytik verfolgt werden (DC ist ungeeignet: R_f -Werte gleich). Es wird 1 h gerührt, wobei die Temperatur nach -50°C steigt, bevor 1 ml 10 %ige AcOH zugegeben wird. Es wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend wird das Reaktionsgemisch auf $\text{H}_2\text{O}/\text{MTB}$ gegeben. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird einmal mit MTB reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rohaldehyd **221** (91 mg, 0.323 mmol, 91 %, farblose Flüssigkeit) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

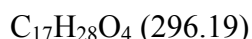
Takai-Reaktion:

118 mg (0.96 mmol, 6 eq) CrCl_2 werden in 2.2 ml THF vorgelegt und eine Lösung von 45 mg (0.158 mmol, 1 eq) Aldehyd **221** in 0.6 ml THF dazutropft. Anschließend werden 23 μl (0.237 mmol, 1.5 eq) 1,1-Diodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Es wird mit H_2O und MTB verdünnt und die wässrige Phase wird viermal mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Die chromatographische Reinigung (MTB:PE = 1:25) des Rohproduktes liefert 32 mg (0.11 mmol, 70 %) des Olefingemisches **222** als farbloses Öl ($E:Z = 91:9$, Isomere nicht trennbar).

Alternativ zur wässrigen Aufarbeitung kann wegen der schlechten Phasentrennung das Reaktionsgemisch mit Kieselgel versetzt und nach vorsichtiger Entfernung des Lösungsmittels für die Säulenchromatographie eingesetzt werden.

„one-pot“-Julia-Olefinierung:

38 mg (0.15 mmol, 1.5 eq) P_TSO₂Et werden in 0.6 ml DME gelöst und auf -60°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.32 ml (0.16 mmol, 1.6 eq) KHMDS (0.5 M Lsg. in Toluol) hinzugegotropft. Die Lösung wird 30 min bei -60°C gerührt, bevor 30 mg (0.1 mmol, 1.0 eq) des Aldehyds **221**, gelöst in 0.4 ml THF, hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei -55°C gerührt und anschließend auf RT gebracht. Nach 2 h wird die gelbe Lösung mit MTB verdünnt und auf H₂O gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:25). Die beiden Olefine (*E:Z* = 80:20) lassen sich dabei nicht trennen. Es werden 26 mg (0.084 mmol, 84 %, farbloses Öl) Olefin **222** erhalten.



Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +14.2^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 5.87-5.76 (m, 1 H, *H*-13), 5.57-5.38 (m, 2 H, *H*-7, *H*-8), 5.07-4.95 (m, 3 H, *H*-1, *H*-14), 4.35-4.26 (m, 1 H, *H*-3), 3.93 (d, ³*J* = 5.3 Hz, 1 H, *H*-2), 3.74 (dt, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, *H*-10a), 3.66-3.57 (m, 1 H, *H*-5), 3.45 (dt, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, *H*-10b), 2.31-2.22 (m, 1 H, *H*-6a), 2.16-2.07 (m, 3 H, *H*-6b, *H*-12), 1.87 (ddd, ²*J* = 13.3 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1 H, *H*-4a), 1.72-1.61 (m, 5 H, *H*-9, *H*-11), 1.48-1.37 (m, 1 H, *H*-4b), 1.52/1.34 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

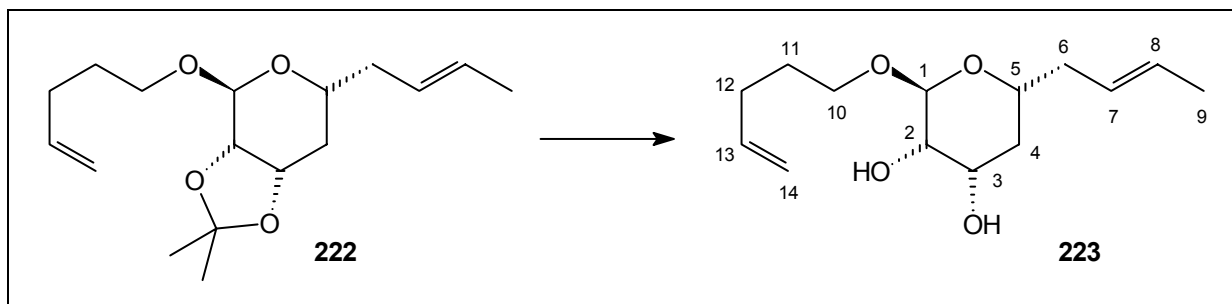
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
 138.09 (3°, *C*-13), 127.79/126.79 (3°, *C*-7 u. *C*-8), 114.86 (2°, *C*-14), 108.70 (4°, C(CH₃)₂), 97.58 (3°, *C*-1), 76.71/71.11 (3°, *C*-2 u. *C*-3), 66.72 (2°, *C*-10), 66.14 (3°, *C*-5), 38.68 (2°, *C*-6), 34.10 (2°, *C*-12), 30.35 (2°, *C*-11), 28.65 (2°, *C*-4), 28.24/26.36 (1°, C(CH₃)₂), 17.98 (1°, *C*-9)

IR (Kap.film) 3077 w, 2927 s, 1962 w, 1885 w, 1641 w, 1451 w, 1380 m, 1244 m, 1219 m, 1138 m, 1069 s, 992 m, 968 m, 912 m, 861 m

MS (RT) 296 (M⁺, 1.1), 281 (M⁺-CH₃, 14.0), 241 (10.5), 211 (2.6), 183 (12.2), 167 (6.7), 153 (33.8), 135 (9.8), 107 (10.1), 100 (100), 95 (15.9), 85 (17.4), 69 (48.4)

HR-MS C₁₇H₂₈O₄ = M⁺ ber.: 296.1987 gef.: 296.1982

Diol **223** aus Acetonid **222**:



33 mg (0.11 mmol, 1 eq) Acetonid **222** werden in 1.2 ml MeOH und 0.3 ml DCM gelöst. Nach Zugabe von 15 μ l (0.275 mmol, 2.5 eq) Ethylenglycol werden 4 mg (0.02 mmol, 0.2 eq) *p*-TsOH·H₂O hinzugegeben. Die Lösung wird 4 h bei RT gerührt und anschließend mit MTB und ges. NaHCO₃ verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird durch Säulenfiltration gereinigt (MTB:PE = 3:1).

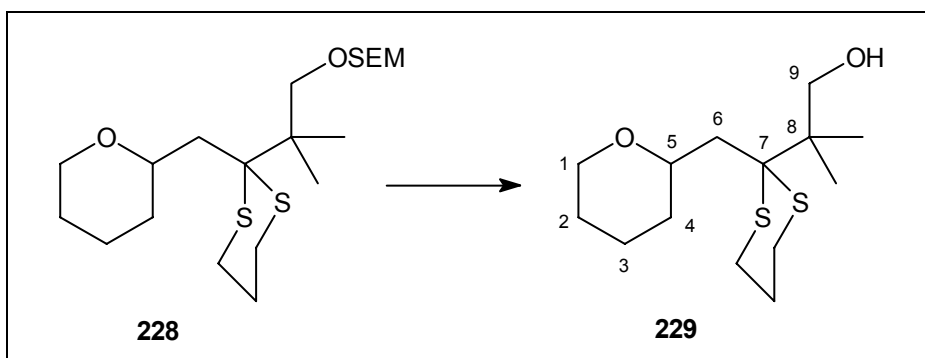
Ausbeute: 27 mg (0.106 mmol), 97 %, weißer Feststoff
C₁₄H₂₄O₄ (256.18)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS):
5.87-5.75 (m, 1 H, *H*-13), 5.60-5.38 (m, 2 H, *H*-7, *H*-8), 5.07-4.95 (m, 2 H, *H*-14), 4.83 (s, 1 H, *H*-1), 4.00-3.93 (m, 1 H, *H*-3), 3.76-3.62 (m, 3 H, *H*-2, *H*-5, *H*-10a), 3.40 (dt, ²*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, 1 H, *H*-10a), 2.34-2.21 (m, 3 H, *H*-6a, OH, OH), 2.18-2.07 (m, 3 H, *H*-6b, *H*-12), 1.77 (ddd, ²*J* = 12.8 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1 H, *H*-4a), 1.72-1.60 (m, 5 H, *H*-9, *H*-11), 1.52-1.41 (m, 1 H, *H*-4b)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS):
138.04 (3°, *C*-13), 127.95/126.54 (3°, *C*-7 u. *C*-8), 114.93 (2°, *C*-14), 100.15 (3°, *C*-1), 69.23/67.74 (3°, *C*-2 u. *C*-3), 66.87 (2°, *C*-10), 65.89 (3°, *C*-5), 38.57 (2°, *C*-6), 34.35 (2°, *C*-12), 30.33 (2°, *C*-11), 28.64 (2°, *C*-4), 18.00 (1°, *C*-9)

IR (Kap.film) 3386 bm, 2920 m, 2855 m, 1731 w, 1641 w, 1440 m, 1380 m, 1303 m, 1220 m, 1127 s, 1043 s, 991 m, 967 s, 912 m, 859 w

14.10. Versuche zu Kapitel 10

Alkohol **229** aus SEM-Ether **228**:

In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 37 mg (0.087 mmol, 1 eq) SEM-Ether **228**, 96 mg (0.522 mmol, 6 eq) MgBr₂ und 57 μ l (1.044 mmol, 12 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 6 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:3 \rightarrow 3:1.

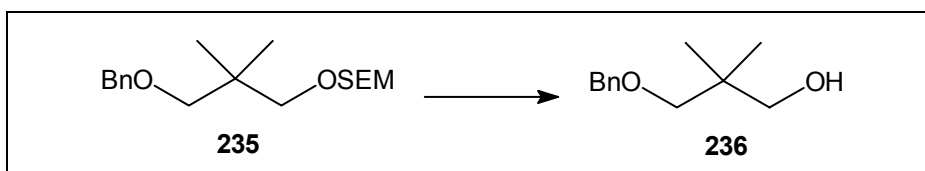
Ausbeute: 20 mg (0.071 mmol), 82 %, farbloses Öl
C₁₄H₂₆O₂S₂ (290.14)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
3.83-3.76 (m, 2 H, H-5, H-9a), 3.65 (t, ³J = 6.3 Hz, 2 H, H-1), 3.22 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, H-9b), 3.07 (ddd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 12.3 Hz, ³J = 3.2 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.86 (ddd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 11.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.72-2.62 (m, 2 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.42 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1 H, H-6a), 2.06-1.98 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.96 (dd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 11.1 Hz, 1 H, H-6b), 1.86-1.67 (m, 2 H, SCH₂CH₂CH₂S, OH), 1.63-1.40 (m, 6 H, H-2, H-3, H-4), 1.19/1.11 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
74.13 (3°, C-5), 73.61 (2°, C-9), 62.75 (2°, C-1), 57.98 (4°, C-7), 39.35 (4°, C(CH₃)₃), 38.61 (2°, C-6), 35.12/32.68 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.94 (2°, SCH₂CH₂CH₂S), 25.10/25.02/21.76 (2°, C-2, C-3, C-4), 22.26/21.10 (1°, C(CH₃)₃), 18.10 (2°, CH₂Si(CH₃)₂)

IR (CHCl₃) 3625 m, 3434 bw, 2941 s, 2863 s, 1705 m, 1461 m, 1368 m, 1230 m, 1082 m, 1046 m, 908 m

MS (60°C) 290 (M⁺, 0.8), 218 (1.9), 200 (1.7), 170 (10.4), 127 (41.2), 98 (2.5), 91 (3.7), 85 (100), 81 (5.2), 73 (13.8), 67 (8.2)

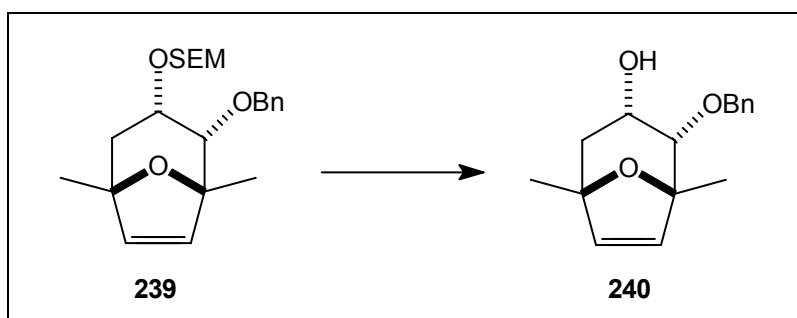
Alkohol **236** aus SEM-Ether **235**:

In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 90 mg (0.277 mmol, 1 eq) SEM-Ether **235**, 306 mg (1.66 mmol, 6 eq) MgBr₂ und 180 µl (3.324 mmol, 12 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:3 → 1:1.

Ausbeute: 53 mg (0.272 mmol), 99 %, farbloses Öl
C₁₂H₁₈O₂ (194.19)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.37-7.25 (m, 5 H, Ar-H), 4.51 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.46/3.32 (s, 2 H, CH₂), 2.59 (bs, 1 H, OH), 0.94 (s, 6 H, C(CH₃)₂)

Alkohol **240** aus SEM-Ether **239**:

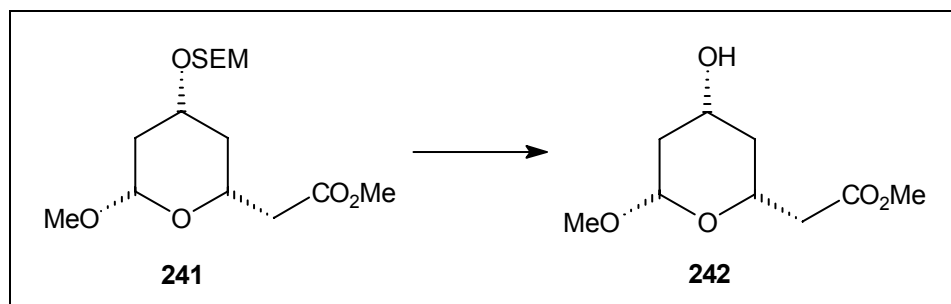


In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 31 mg (0.079 mmol, 1 eq) SEM-Ether **239**, 117 mg (0.632 mmol, 8 eq) MgBr₂ und 68 µl (1.264 mmol, 16 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 4 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:3 → 1:1.

Ausbeute: 18 mg (0.073 mmol), 92 %, farbloses Öl
C₁₆H₂₀O₃ (260.11)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.37-7.26 (m, 5 H, Ar-H), 6.05/6.00 (d, ²J = 5.7 Hz, 1 H, CHCH), 4.67/4.49 (d, ²J = 11.5 Hz, 1 H, 1 H, CH₂Ph), 4.21-4.17 (m, 1 H, CHOH), 3.44 (d, ³J = 5.5 Hz, 1 H, CHOBn), 2.65-2.15 (bs, 1 H, OH), 1.95-1.85 (m, 2 H, CH₂), 1.37/1.31 (s, 3 H, C(CH₃))

Alkohol **242** aus SEM-Ether **241**:



In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 44 mg (0.131 mmol, 1 eq) SEM-Ether **241**, 193 mg (1.048 mmol, 8 eq) MgBr₂ und 113 µl (2.096 mmol, 16 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 3 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB-Ether.

Ausbeute: 25 mg (0.123 mmol), 94 %, farbloses Öl
C₉H₁₆O₅ (204.06)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ (c = 0.25, CHCl₃)

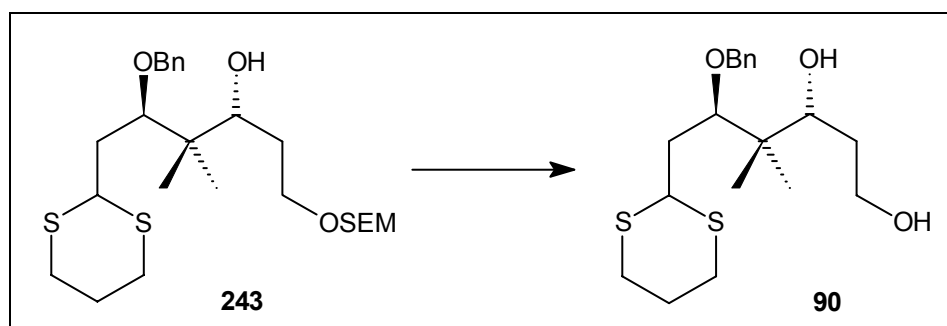
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
4.83 (d, ³J = 3.2 Hz, 1 H, CHOMe), 4.23-4.06 (m, 2 H, CH(OH)CH₂CHCH₂), 3.70 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 2.57 (dd, ²J = 15.5 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1 H, CH₂CO₂), 2.46 (dd, ²J = 15.5 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, CH₂CO₂), 2.10-1.96 (m, 3 H, CH₂CH(OH)CH₂), 1.54-1.45 (m, 1 H, CH₂CH(OH)CH₂), 1.28 (q, 1 H, ²/³J = 11.7 Hz, 1 H, CH₂CH(OH)CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
171.49 (4°, CO₂), 98.93 (3°, CHOMe), 64.40 (3°, CHCH₂CO₂), 63.38 (3°, CHOH), 54.57 (1°, OCH₃), 51.64 (1°, CO₂CH₃), 40.54 (2°, CH₂CO₂), 40.18/38.85 (2°, CH₂CH(OH)CH₂)

IR (Kap.film) 3668 bm, 2933 s, 1718 s, 1438 m, 1387 m, 1264 m, 1196 m, 1154 m, 1120 s, 1042 s, 972 m

MS (170°C) 204 (M⁺, 8.4), 187 (4.5), 159 (11.0), 155 (80.3), 133 (11.9), 123 (20.9), 107 (12.4), 85 (21.0), 81 (100), 69 (12.8)

Alkohol **90** aus SEM-Ether **243**:

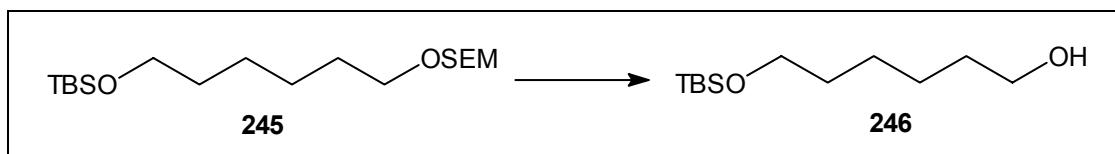


In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 34 mg (0.068 mmol, 1 eq) SEM-Ether **243**, 294 µl (5.44 mmol, 80 eq) MeNO₂ und insgesamt 500 mg (2.72 mmol, 40 eq) MgBr₂ umgesetzt (RT, 24 h). Die Zugabe von MgBr₂ in Et₂O/NO₂ erfolgt portionsweise: 8 eq + 12 eq (nach 3 h) + 20 eq (nach weiteren 5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:1 → 3:1.

Ausbeute: 22 mg (0.061 mmol), 90 %, farbloses Öl
C₁₉H₃₀O₃S₂ (370.16)

Spektroskopische Daten: S. Kapitel 14.4.

Alkohol **246** aus SEM-Ether **245**:

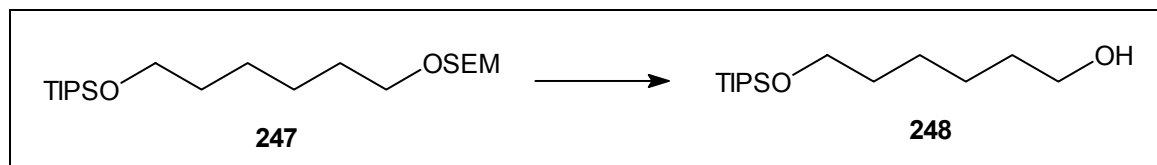


In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 60 mg (0.165 mmol, 1 eq) SEM-Ether **245**, 425 mg (2.31 mmol, 14 eq) MgBr_2 und 250 μl (4.62 mmol, 28 eq) MeNO_2 umgesetzt (RT, 5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:3 \rightarrow 1:1.

Ausbeute: 33 mg (0.143 mmol), 87 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}_1$ (232.14)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS):
 3.65/3.61 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.61-1.48 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.42-1.32 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.27-1.18 (bs, 1 H, OH), 0.89 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Alkohol **248** aus SEM-Ether **247**:

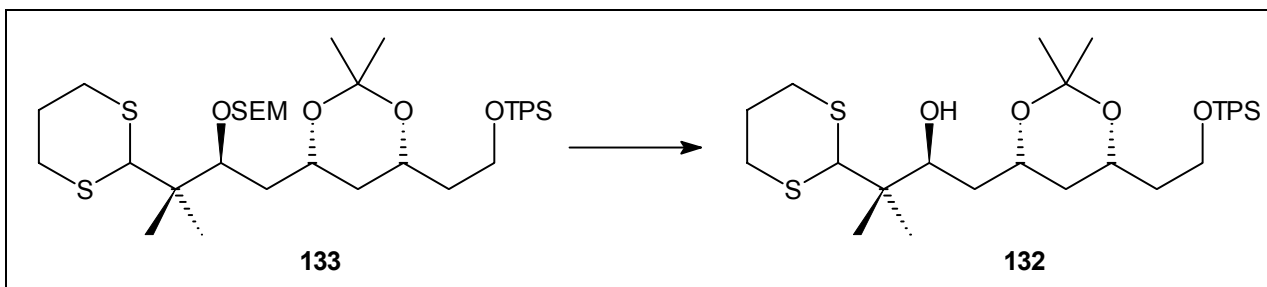


In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 60 mg (0.148 mmol, 1 eq) SEM-Ether **247**, 381 mg (2.072 mmol, 14 eq) MgBr_2 und 224 μl (4.14 mmol, 28 eq) MeNO_2 umgesetzt (RT, 5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:8 \rightarrow 1:3.

Ausbeute: 39 mg (0.142 mmol), 96 %, farblose Flüssigkeit
 $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}_1$ (274.24)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ohne TMS):
 3.68/3.65 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, OCH_2), 1.62-1.51 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47-1.33 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ u. OH), 1.09-1.02 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

Alkohol **132** aus SEM-Ether **133**:



In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 40 mg (0.054 mmol, 1 eq) SEM-Ether **133**, 140 mg (0.763 mmol, 14 eq) MgBr₂ und 82 µl (1.512 mmol, 28 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 1 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:10 → 1:6.

Ausbeute: 26 mg (0.044 mmol), 81 %, farbloses Öl
C₃₃H₅₀O₄S₂Si₁ (602.32)

Spektroskopische Daten: S. Kapitel 14.6.

Alkohol **252** aus SEM-Ether **251**:

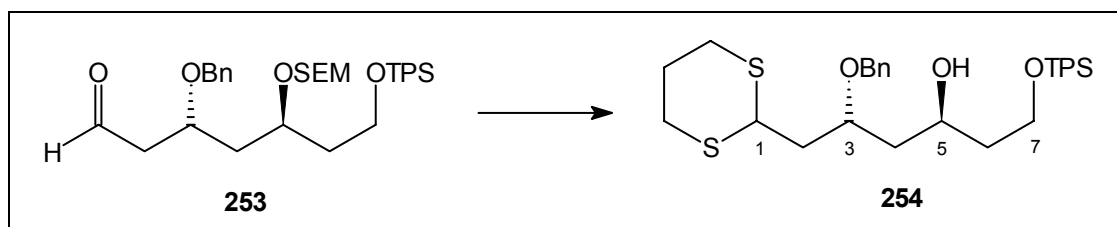


In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 40 mg (0.041 mmol, 1 eq) SEM-Ether **251**, 153 mg (0.829 mmol, 20 eq) MgBr₂ und 88 µl (1.64 mmol, 40 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 8 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:3 → 1:1.

Ausbeute: 27 mg (0.039 mmol), 94 %, farbloses Öl
C₄₁H₆₁N₁O₅Si₂ (704.11)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
7.70-7.65 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.48-7.28 (m, 11 H, Ar-H), 4.68 (m, 3 H, H-1, CH₂Ph), 4.20-4.06 (m, 2 H, H-5, H-7), 4.00-3.82 (m, 3 H, H-3, H-9), 1.90-1.48 (m, 6 H, H-2, H-4, H-6), 1.07 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃), 1.03-0.93 (m, 15 H, Si(CH₂CH₃)₃ u. C(CH₃)₂), 0.77-0.63 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃)

Dithian **254** aus SEM-Ether **253**:



In ähnlicher Weise zur AAV 2 werden 18 mg (0.028 mmol, 1 eq) SEM-Ether **253**, 6 µl (0.056 mmol, 2 eq) 1,3-Propandithiol, 72 mg (0.392 mmol, 14 eq) MgBr₂ und 42 µl (0.784 mmol, 28 eq) MeNO₂ umgesetzt (RT, 4 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:8 → 1:3.

Ausbeute: 11 mg (0.020 mmol), 70 %
C₃₃H₄₄O₃S₂Si₁ (580.25)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 7.70-7.65 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.47-7.27 (m, 11 H, Ar-H), 4.73-4.57 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.20-4.02 (m, 2 H, H-3, H-5), 3.94-3.80 (m, 3 H, H-1, H-7), 2.92-2.64 (m, 4 H, SCH₂CH₂CH₂S), 2.19-2.05 (m, 1 H, SCH₂CH₂CH₂S), 1.94-1.59 (m, 6 H, H-2, H-4, H-6a), 1.44-1.36 (m, 1 H, H-6b) 1.06 (s, 9 H, SiPh₂C(CH₃)₃)

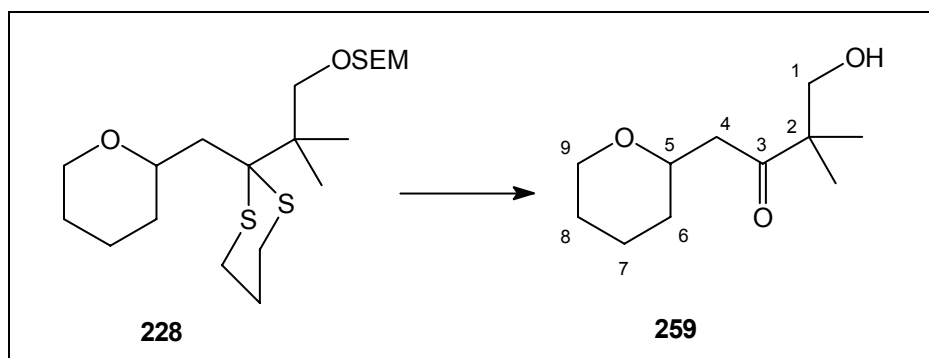
IR (Kap.film) 3503 w, 3070 w, 2930 m, 2856 m, 1704 w, 1427 m, 1273 m, 1111 s, 1082 s, 999 m, 737 m, 703 s

MS (210°C) 581 (M⁺+1, 0.6), 580 (M⁺, 0.5), 523 (5.8), 487 (0.5), 453 (1.9), 415 (30.1), 365 (9.5), 337 (10.7), 307 (30.8), 281 (27.0), 255 (73.5), 225 (25.2), 199 (63.9), 145 (10.0), 135 (22.5), 119 (36.7), 91 (100)

HR-MS C₃₃H₄₄O₃S₂Si₁ = M⁺ ber.: 580.2501 gef.: 580.2454

14.11. Versuche zu Kapitel 11

Hydroxyketon **259** aus Dithian **228**:



In ähnlicher Weise zur AAV 5 werden 45 mg (0.107 mmol, 1 eq) Dithian **228**, 144 mg (0.642 mmol, 6 eq) ZnBr₂ und 78 µl (1.926 mmol, 18 eq) MeOH umgesetzt (RT, 5 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 1:2 → 1:1.

Ausbeute: 18 mg (0.091 mmol), 85 %, farblose Flüssigkeit
 C₁₁H₂₀O₃ (200.14)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 3.92-3.81 (m, 2 H, H-5, H-9a), 3.77 (d, ²J = 11.6 Hz, 1 H, H-1a), 3.45-3.37 (m, 2 H, H-1b, H-9b), 2.95 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1 H, H-4a), 2.61-2.45 (bs, 1 H, OH), 2.20 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1 H, H-4b), 1.85-1.77 (m, 1 H, H-8a), 1.64-1.27 (m, 5 H, H-6, H-7, H-8b), 1.13/1.08 (s, 3 H, C(CH₃)₂)

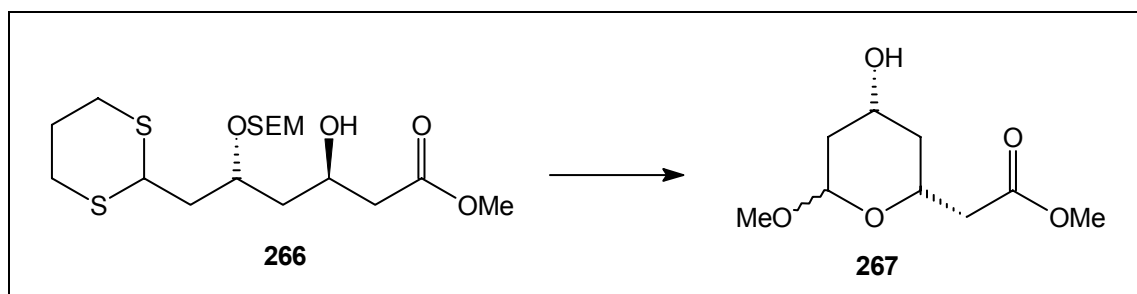
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ohne TMS):
 217.54 (4°, C-3), 75.55 (3°, C-5), 69.65/68.62 (2°, C-1, C-9), 50.50 (4°, C-2), 43.60 (2°, C-4), 31.72/25.57/23.24 (2°, C-6, C-7, C-8), 20.85/20.65 (1°, C(CH₃)₂)

IR (Kap.film) 3430 bm, 2935 s, 2860 m, 1704 s, 1468 m, 1379 m, 1264 m, 1176 m, 1087 s, 1043 s, 906 m

MS (RT) 200 (M^+ , 2.8), 170 (13.3), 145 (8.5), 127 (46.6), 109 (8.5), 109 (8.5), 97 (3.5), 85 (100), 81 (10.6), 73 (11.5)

HR-MS $C_{11}H_{20}O_3 = M^+$ ber.: 200.1412 gef.: 200.1412

Metoxyacetal **267** aus Dithian **266**:

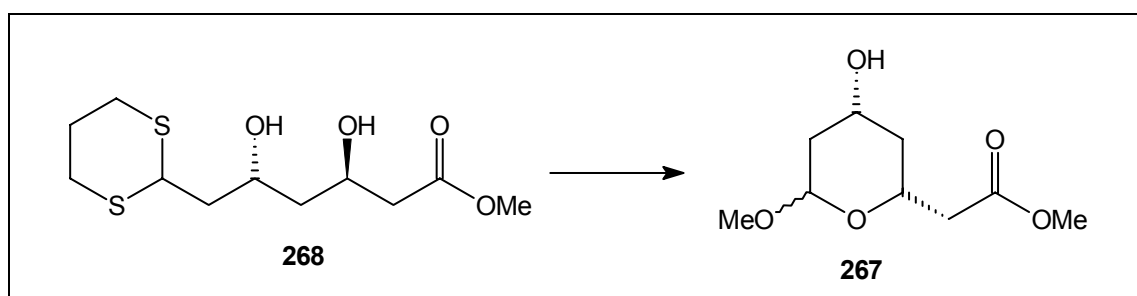


In ähnlicher Weise zur AAV 5 werden 21 mg (0.051 mmol, 1 eq) Dithian **266**, 230 mg (1.02 mmol, 20 eq) $ZnBr_2$ und 124 μl (3.06 mmol, 60 eq) MeOH umgesetzt (RT, 20 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 3:1 \rightarrow MTB.

Ausbeute: 10 mg (0.048 mmol), 95 %, farbloses Öl
 $C_9H_{16}O_5$ (204.06)

Spektroskopische Daten: S. Kapitel 14.10.

Metoxyacetal **267** aus Dithian **268**:

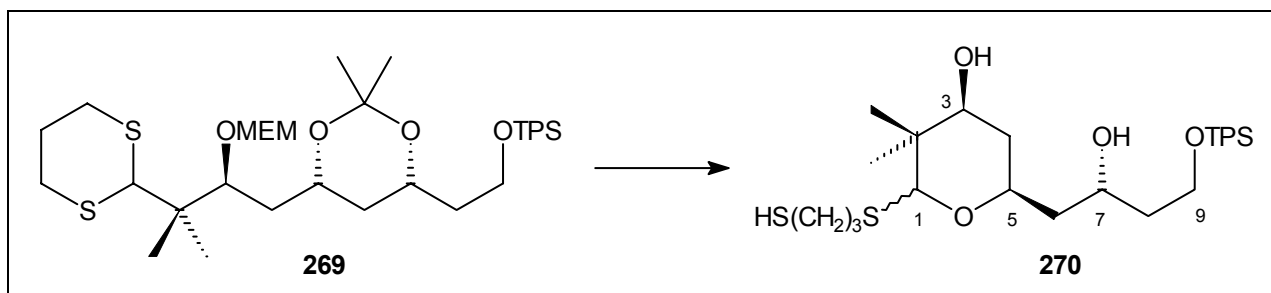


In ähnlicher Weise zur AAV 5 werden 55 mg (0.196 mmol, 1 eq) Dithian **268**, 883 mg (3.92 mmol, 20 eq) $ZnBr_2$ und 317 μl (7.84 mmol, 40 eq) MeOH umgesetzt (RT, 4 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 3:1 \rightarrow MTB.

Ausbeute: 37 mg (0.182 mmol), 93 %, farbloses Öl
 $C_9H_{16}O_5$ (204.06)

Spektroskopische Daten: S. Kapitel 14.10.

Metoxyacetal **270** aus Dithian **269**:



In ähnlicher Weise zur AAV 5 werden 26 mg (0.038 mmol, 1 eq) Dithian **269**, 86 mg (0.38 mmol, 10 eq) ZnBr_2 und 38 μl (0.95 mmol, 25 eq) MeOH umgesetzt (RT, 2 h). Lösungsmittelgemisch zur chromatographischen Reinigung: MTB:PE = 3:1 \rightarrow MTB.

Ausbeute: 18 mg (0.033 mmol), 88 %, farbloses Öl
 $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_1$ (562.14)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 7.70-7.62 (m, 4 H, o-Ar-H), 7.47-7.35 (m, 6 H, m,p-Ar-H), 5.30 (s, 1 H, OH),
 4.38-3.94 (m, 4 H, H-1, H-3, H-5, H-7), 3.92-3.80 (m, 2 H, H-9), 2.95-2.81 (m, 4
 H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.80-2.45 (bs, 1 H, OH), 2.32-2.21 (m, 1 H), 2.13-2.02 (m, 2
 H), 1.88-1.65 (3 H, H-4a, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.64-1.56 (m, 1 H), 1.42-1.36 (m, 1 H,
 H-4b), 1.13/1.00 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 9 H, $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS):
 135.58/135.56 (3° , o-Ar-C), 133.25/133.16 (4° , Ar-C), 129.81/129.79 (3° , p-Ar-
 C), 127.85/127.76 (3° , m-Ar-C), 74.85 (3° , C-3), 70.61/69.69 (3° , C-5, C-7),
 62.63 (2° , C-9), 58.18 (3° , C-1), 41.59 (4° , C-2), 38.61/37.08 (2° , C-6, C-8),
 31.42/31.36 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 28.66 (2° , C-4), 26.84 (1° , $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 26.45 (2° , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 20.38/19.82 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.09 (1° , $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Alexandros Vakalopoulos
Geburtsdatum 01.07.70
Geburtsort Didimotichon/Griechenland
Familienstand ledig
Eltern Aristidis Vakalopoulos, Rentner
Iouanna Vakalopoulou, geb. Arabazi, Rentnerin
1973 - 1976 Aufenthalt in die Bundesrepublik Deutschland
1976 - 1977 zeitweiliger Aufenthalt in Griechenland
seit 1977 ständiger Wohnort in der Bundesrepublik Deutschland

Schulbildung:

11/1977 - 06/1981 Grundschule Havelse-Garbsen
08/1981 - 06/1983 Orientierungsstufe Garbsen
08/1983 - 05/1990 Gymnasium Garbsen
05/1990 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/1990 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie/Diplom
09/1992 Vordiplomprüfung
10/1995 Diplomhauptprüfung
11/1995 - 05/1996 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Thema: Modellreaktionen zur stereoselektiven Verknüpfung des E- und F-Ringes im Spongistatin 1

Promotion:

07/1996 - 04/2000 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Doktorandenstipendium der DFG
08/1996 - 02/1998, 05/1999 - 04/2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover: Betreuung und Ausbildung von Chemiestudenten im Hauptstudium
04/1998 - 03/1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Hochschule Hannover: Ausbildung von Medizinstudenten im Fach Chemie

Publikationen:

- Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R.: *Asymmetric Synthesis of the C1-C9 and C10-C16 Segments of the Bryostatins*: Posterbeitrag im Rahmen der 1st Euroconference on Marine Natural Products, Athens, 2-6 November 1997
- Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R.: Novel Deprotection of SEM Ethers: A Very Mild and Selective Method Using Magnesium Bromide, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1447

in Vorbereitung:

- Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R.: Carbohydrates in the Synthesis of the South Half of the Bryostatins and Analogues
- Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R.: Novel Methodology in the Synthesis of Open Chained Polyketides, Lactones and C-Glycosides