

**Oxabicyclen aus der [4+3]-Cycloaddition:  
*de novo*-Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden  
und des Lacton-Fragments der (+)-Mevinsäuren**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

**- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Matthias Mentzel**

**geboren am 07.10.1970**

**in Hannover**

2000

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

Hannover, im April 2000

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 25. Mai 2000

## Kurzfassung

Matthias Mentzel: **Oxabicyclen aus der [4+3]-Cycloaddition: *de novo*-Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden und des Lacton-Fragments der (+)-Mevinsäuren**

In der vorliegenden Arbeit wurden Synthesemethoden entwickelt, die unter Ausnutzung der bicyclischen Substratstruktur von Oxabicyclen aus der [4+3]-Cycloaddition die Möglichkeit der *de novo*-Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden und des Lacton-Fragments der (+)-Mevinsäuren bietet.

Im Rahmen der Segmentsynthese der pharmakophoren Gruppe der (+)-Mevinsäuren konnte ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on eine modulare Synthese für 3,5-*syn*-Diole auf C<sub>7</sub>-Basis etabliert werden. Schlüsselschritte dieser Synthese waren die diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion zum axialen als auch äquatorialen *meso*-Alkohol sowie die Desymmetrisierung des als Benzylether geschützten äquatorialen *meso*-Alkohols *via* asymmetrischer Hydroborierung der Doppelbindung. Exemplarisch wurde einer der beiden erhaltenen sekundären Alkohole unter Abbau des bicyclischen Systems mit einer Oxidations/Baeyer-Villiger-Sequenz zum Tetrahydropyran-Derivat derivatisiert. Das in 8 Schritten und einer Ausbeute von 41 % erhaltene Lacton entspricht nicht nur der pharmakophoren Gruppe der (+)-Mevinsäuren, sondern kann auch als cyclisches Äquivalent eines C<sub>7</sub>-Polyketids vom Polyacetat-Typ angesehen werden.

Unter Verwendung des aus der diastereoselektiven [4+3]-Cycloaddition erhaltenen 2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-ons konnte eine *de novo*-Synthesestrategie von *hybriden C-Glykosiden* entwickelt werden. Nach der Funktionalisierung des  $\alpha$ -Ketozyentrums und Schützung des erhaltenen Hydroxyketons als Pivaloyl-ester konnte durch diastereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe, eine Triflat-Substitutions-Strategie und Ozonolyse der Doppelbindung das vollständig differenzierte *hybride C-Glykosid* der Gulosid-Serie in 10 Schritten und einer Ausbeute von 33 % hergestellt werden, während das entsprechende System der Galactosid-Serie mit Ausnahme einer abschließenden Benzylidenacetal-Schützung in 7 Schritten und 54 % Ausbeute zugänglich ist. Durch Verwendung der Pivaloylschutzgruppe konnte die Konfiguration des entsprechenden  $\alpha$ -Ketozyentrums basisch invertiert werden, wodurch der Zugang zu den C-Glykosiden der Idosid- und Talosid-Serie geschaffen werden konnte. Nachdem das Talosid-System in 8 Schritten und 45 % zugänglich war, wurde die Leistungsfähigkeit der Synthesestrategie aufgezeigt, indem das Idosid-System aus enantiomerenreinem 2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on in 10 Schritten und 24 % Ausbeute synthetisiert wurde.

Aus einem einzigen Startmaterial konnten somit vier verschiedene C-Glykosid-Systeme hergestellt werden. Diese können durch die Hydroxymethyl-Substituenten in  $\alpha$ -Position zum Tetrahydropyran-Sauerstoff als *hybride C-Glykoside* sowohl einem Vertreter der natürlichen *D*- als auch der nicht natürlichen *L*-Reihe der entsprechenden Kohlenhydrate zugeordnet werden. Durch Wahl des enantiomeren Ausgangsmaterials ist zusätzlich der Zugang zu zwei weiteren der insgesamt acht C-Glykosid-Systeme möglich.

## Abstract

Matthias Mentzel: **Oxabicycles from [4+3]-cycloadditions: *de novo*-syntheses of  $\beta$ -C-glycosides and the lactone fragment of (+)-mevinic acids**

This work details the development of *de novo* syntheses of  $\beta$ -C-glycosides and of the lactone fragment of the (+)-mevinic acids. Oxabicyclic precursors, which in turn were synthesized by a [4+3]-cycloaddition process were used as starting materials for all these syntheses.

As far as the synthesis of pharmacophore segment of (+)-mevinic acids is concerned, a modular synthesis for the construction of the 3,5-syn-diol on a C<sub>7</sub> basis was developed, with 8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-one as the starting point. The key steps of this synthesis were, firstly the diastereoselective reduction of the carbonyl group to give both axial and equatorial *meso*-alcohols, and secondly the desymmetrisation of the benzylether protected equatorial *meso*-alcohol via asymmetric hydroboration of the double bond. Decomposition of the bicyclic system with an oxidation/Baeyer-Villiger sequence led to the tetrahydropyran derivative of one of the two possible secondary alcohols. The lactone thus obtained (8 steps, 41%) corresponds not only to the pharmacophore group of (+)-mevinic acids but may also be considered as a cyclic equivalent of a C<sub>7</sub> polyketide of the polyacetate type.

A *de novo* strategy for the synthesis of *hybrid C-glycosides*, from the [4+3]-cycloaddition product 2 $\alpha$ -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-one, was developed. Following functionalisation of the  $\alpha$ -ketone moiety and protection of the resulting hydroxy ketone as a pivaloyl ester it was possible, with a diastereoselective reduction of the carbonyl group, a triflate substitution and lastly ozonolysis of the double bond, to obtain the totally differentiated *hybrid C-glycoside* of both the guloside series, as the benzylideneacetal protected compound (10 steps, 33%), and the corresponding, but unprotected, galactose analogue (7 steps, 54%). Use of the pivaloyl protecting group enabled the configuration of the  $\alpha$ -keto centre to be inverted, under basic conditions thus providing access to the taloside and idoside series of C-glycosides. The taloside analogue was synthesized (8 steps, 45%) and the efficiency of this method was further demonstrated by the synthesis of the corresponding idoside system (10 steps, 24%) from enantiomerically pure 2 $\alpha$ -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-one.

It was thus possible to obtain four different C-glycoside systems from a single starting material. The presence of the hydroxymethylene substituents situated in the  $\alpha$ -positions to the tetrahydropyran oxygen, mean that these *hybrid C-glycosides* may be designated as belonging to both the naturally occurring *D*- and the not naturally occurring *L*-series of carbohydrates. In addition, by use of the other enantiomeric starting material, it is possible to obtain two more of the eight possible C-glycoside systems.

**Schlagworte:**

[4+3]-Cycloaddition, (+)-Mevinsäuren,  $\beta$ -C-Glykoside

**Key Words:**

[4+3]-cycloaddition, (+)-mevinic acids,  $\beta$ -C-glycosides

## Danksagung

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

Ich möchte mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, für die interessante Themenstellung, die anregenden und hilfreichen Diskussionen sowie für die freundliche Betreuung während der letzten Jahre bedanken.

Herrn Professor Dr. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferats und die stete Hilfsbereitschaft bei organisatorischen Fragen bezüglich des Praktikums-Betriebs.

Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises Hoffmann für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit. Ein besonderer Dank gilt der "Zuckergruppe", dem "all-axialen" Henning Reuter, meinem "Diastereomer" Ralf Dunkel und dem "all-äquatorialen" Christian Stark für die stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Henning Reuter danke ich für die prompte Hilfe bei allen erdenklichen Computer-Problemen sowie für die gute Zusammenarbeit während der gesamten Zeit unseres gemeinsamen Studiums.

Für das schnelle und kompetente Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit möchte ich mich besonders bei Ingo Hartung und Christian Stark bedanken.

Meinen kurzfristigen Laborkollegen Andrea Misske, Ralf Dunkel und Oliver Geartzen danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit und freundliche Laboratmosphäre.

Lars Haustedt danke ich für die Umsetzung der Röntgenstrukturdaten in anschauliche Bilder sowie für eine abschließende Begutachtung dieser Arbeit.

Für experimentelle Unterstützung im Rahmen ihres F-Praktikums danke ich folgenden Studenten: Verena Ludwig, Thomas Giesenberg, Uwe Mundil, Johannes Varghese und Benjamin Oelze.

Ulrike Eggert danke ich für praktische Tips und Unterstützung beim Verfassen von Veröffentlichungen.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau E. Mettig sowie Frau G. Haß für die Hilfe bei organisatorischen Fragen, vor allem die Arbeitsverträge betreffend.

Der Spektroskopie-Abteilung, besonders Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Dr. E. Hofer, danke ich für die schnellen und zuverlässigen Messungen.

Für die Durchführung der Röntgen-Strukturanalysen möchte ich mich bei Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Martina Bode für die ständige Unterstützung und schier endlose Geduld beim Ertragen von "Mißstimmungen" während der letzten Jahre. Sie hat dafür gesorgt, daß ich chemische Probleme wenigstens außerhalb des Labors vergessen konnte.

*Last but not least* danke ich meinen Eltern für moralische und finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Promotion.

*Für Martina.*

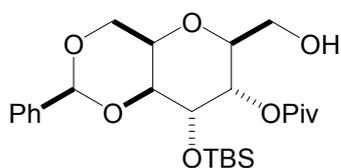
## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorbemerkungen</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Gliederung der Arbeit	1
1.2 Naturstoffe als Zielmoleküle der organischen Synthese	1
<b>2 Oxabicyclen als Startmaterial</b>	<b>5</b>
2.1 Polyketide	5
2.1.1 Polyketide in der Natur	6
2.1.2 Die Aldol-Reaktion zum Aufbau von Polyketiden	7
2.2 Zugang zu Oxabicyclen über [4+3]-Cycloadditionen	10
2.2.1 Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition	13
<b>3 Aufgabenstellung</b>	<b>16</b>
<b>4 Mevinsäuren</b>	<b>17</b>
4.1 Vorkommen und Strukturen	17
4.2 Biologische Aktivität	18
4.2.1 Cholesterin im menschlichen Organismus	18
4.2.2 HMG-Co-A-Reduktase als biologisches Target	19
4.2.3 Wirkmechanismus der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	21
4.3 Veröffentlichte Synthesestrategien	22
4.3.1 Synthese nach Schaumann <i>et al.</i>	23
4.3.2 Synthese von Honda <i>et al.</i>	24
4.3.3 Synthese nach Kiyooka <i>et al.</i>	26
4.4 Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren	27
4.4.1 Retrosynthetische Analyse	28
4.4.2 Diastereoselektive Reduktion des <i>meso</i> -Ketons <b>3</b>	29
4.4.3 Desymmetrisierung des <i>meso</i> -Benzylethers <b>47</b>	31
4.4.4 Oxidativer Abbau der C <sub>2</sub> -Brücke zu Tetrahydropyran-Systemen	34
4.5 Zwischenfazit	36
<b>5 C-Glykoside</b>	<b>39</b>
5.1 Von Kohlenhydraten zu C-Glykosiden: Kohlenhydrat-Mimetika	39
5.1.1 Hinführung zum Thema	39
5.1.2 Definition von C-Glykosiden	41
5.1.3 Die Bedeutung von C-Glykosiden	42

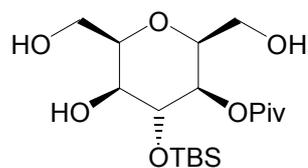
<b>5.2 Bekannte Synthesemethoden für C-Glykoside</b>	<b>43</b>
5.2.1 Elektrophile C-Glykosid Donoren	45
5.2.2 Nukleophile C-Glykosid-Donoren	46
5.2.3 Radikalische Methoden	48
5.2.4 Verschiedene andere Methoden	49
<b>5.3 Nomenklatur von C-Glykosiden</b>	<b>51</b>
<b>5.4 Retrosynthetische Betrachtungen</b>	<b>53</b>
<b>5.5 Synthese von <math>\beta</math>-C-Glykosiden</b>	<b>59</b>
5.5.1 Zugang zu enantiomerenreinem Startmaterial	59
5.5.2 Funktionalisierung des $\alpha$ -Ketozentriums	62
5.5.3 Untersuchungen zur $\beta$ -C-Gulosid-Stereochemie	66
5.5.4 Änderung der Schutzgruppenstrategie	69
5.5.5 Etablierung der C-Gulosid-Stereochemie	74
5.5.6 Zugang zu <i>hybriden C-Glykosiden</i> der Galactosid-Serie	80
5.5.7 Eine Möglichkeit zum Aufbau der Idosid- und Talosid-Stereochemie	82
5.5.8 Asymmetrische Synthese des Idosid-Systems	85
5.5.9 Die Talosid Stereochemie	89
<b>5.6 Zwischenfazit</b>	<b>91</b>
<b>6 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>94</b>
6.1 Zusammenfassung	94
6.2 Ausblick	98
<b>7 Experimenteller Teil</b>	<b>100</b>
7.1 Allgemeine Bemerkungen	100
7.2 Versuche zu Kapitel 4.4.2	102
7.3 Versuche zu Kapitel 4.4.3	110
7.4 Versuche zu Kapitel 4.4.4	114
7.5 Versuche zu Kapitel 5.5.1	120
7.6 Versuche zu Kapitel 5.5.3	127
7.7 Versuche zu Kapitel 5.5.5	140
7.8 Versuche zu Kapitel 5.5.6	148
7.9 Versuche zu Kapitel 5.5.8	152
7.10 Versuche zu Kapitel 5.5.9	160
7.11 Röntgenstrukturen	165

## Vorbemerkungen

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



*rac*-**158**



(-)-**169**

Weiterhin werden racemische Verbindungen mit einfachen Zahlen numeriert, wobei in einigen Fällen Racemate zur Vermeidung von Verwechslungen mit dem Präfix *rac*- versehen werden. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch die Kombination von gemessenem Drehsinn und Numerierung kenntlich gemacht.

## Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	Lsg.	Lösung
Ac	Acetyl-	M	molar
Ar	Aryl	Me	Methyl-
ax	axial	MeCN	Acetonitril
Bn	Benzyl-	MEM	(2-Methoxyethoxy-)methyl-
borsm	based on recovered starting material	MeOH	Methanol
Bu	Butyl-	mg	Milligramm
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium	min	Minute(n)
Bz	Benzoyl-	ml	Milliliter
cm	Zentimeter	MS	Massenspektroskopie
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat	MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	MPA	$\alpha$ -Methoxyphenylessigsäure
d	Tag(e)	NIS	N-Iodsuccinimid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en	NCI	National Cancer Institute
dest.	destilliert	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DC	Dünnschichtchromatographie	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DCC	N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid	Ph	Phenyl
DCM	Dichlormethan	Piv	Pivaloyl-
DEAD	Diethylazodicarboxylat	ppm	parts per million
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
DMAP	4-(Dimethylamino-)pyridin	Py	Pyridin
DMF	Dimethylformamid	rf	Rückfluß
DMS	Dimethylsulfid	RT	Raumtemperatur
DMSO	Dimethylsulfoxid	SET	single electron transfer
ee	Enantiomerenüberschuß	Sdp.	Siedepunkt
Et	Ethyl-	Smp.	Schmelzpunkt
g	Gramm	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
ges.	gesättigt	TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-
Gew.-%	Gewichtsprozent	TES	Triethylsilyl-
h	Stunde(n)	TfO	Triflat
HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy	THF	Tetrahydrofuran
Hz	Hertz	THP	Tetrahydropyran
Im	Imidazol	TIPS	Triisopropylsilyl-
(Ipc) <sub>2</sub> -BH	Diisopinocampheylboran	TMS	Tetramethylsilan
IR	Infrarotspektroskopie	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumper-ruthenat
KHSO <sub>4</sub>	Kaliumhydrogensulfat	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
LDA	Lithiumdiisopropylamid		

# 1 Einleitung

## 1.1 Gliederung der Arbeit

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse werden aus Gründen der Übersichtlichkeit in zwei Hauptkapiteln getrennt voneinander vorgestellt. Nachdem zuerst auf Naturstoffe und die wichtige Rolle von THP-Systemen und C-Glykosiden bei deren Aufbau hingewiesen wird, soll im weiteren der Begriff der Polyketide als Struktur-Element vieler Naturstoffe erläutert werden. Zunächst werden die Schwierigkeiten bei der Synthese von Polyketiden verdeutlicht (Kapitel 2).

Anschließend wird der in der Arbeitsgruppe *H. M. R. Hoffmann* entwickelte Ansatz für einen grundsätzlichen Zugang zu synthetisch wichtigen Bausteinen im Hinblick auf die Darstellung von Polyketiden und C-Glykosiden aus Cycloaddukten aufgezeigt. Um die Leistungsfähigkeit der entwickelten Strategien zu demonstrieren, wurde sowohl die *de novo*-Synthese eines Naturstoff-Fragments (Kapitel 4) durchgeführt, als auch der einfache Zugang zu *cis*- $\beta$ -C-Glykosiden erschlossen (Kapitel 5).

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Entwicklung einer flexiblen *de novo*-Synthese von *cis*- $\beta$ -C-Glykosiden. Die Zuordnung, ob es sich bei den hergestellten Systemen um Vertreter der natürlichen *D*- oder unnatürlichen *L*-Reihe handelt, ist aufgrund des *hybriden* Charakters der hergestellten Systeme eine formale Definition, die die möglichen Syntheseeziele aber nicht von Anfang an festgelegt.

## 1.2 Naturstoffe als Zielmoleküle der organischen Synthese

Die Verwendung von Extrakten aus Pflanzen und Tieren als Heilmittel ist in den alten Kulturvölkern seit frühester Zeit bekannt. Auf einer babylonischen Tonscheibe aus dem 3. vorchristlichen Jahrtausend ist die Anwendung von Bilsenkrautsamen als Narkotikum gegen den Zahnschmerz erwähnt. Die Arzneistoffentwicklung im Sinne der chemischen Synthese wirksamer Pharmaka beginnt in der Renaissance. Paracelsus (1493-1541) wird als Gründer der Arzneimittelchemie angesehen. Die Abkehr vom Lernen aus alten Schriften und die Hinwendung zur Naturbeobachtung führte zu einer alchimistisch inspirierten Betrachtungsweise des menschlichen Körpers.<sup>1</sup>

Nachdem für lange Zeit die terrestrischen Naturstoffe als Quelle für Heilmittel im Blickpunkt standen, haben in jüngerer Zeit auch marine Naturstoffe gesteigertes Interesse erregt.<sup>2</sup> Als Grund ist die außerordentliche Wirksamkeit dieser Substanzen zu sehen. Zusätzlich werden hohe Erwartungen in die Entdeckung neuer Wirkstoffe marinen Ursprungs

<sup>1</sup> Amberger-Lahrman, M.; Schmähl, D. *Gifte-Geschichte der Toxikologie* Fourier Verlag GmbH, Wiesbaden 1993, 6.

<sup>2</sup> Bisher wurden 150.000 Verbindungen terrestrischen Ursprungs im Vergleich zu 10.000 marinen Ursprungs isoliert. Jaspars, M. *Chem. & Ind.* 1999, 51.

gesetzt, da erst ca. 0.5% der auf 2 Millionen geschätzten verschiedenen Meeresorganismen auf Substanzen mit biologischer Wirkung getestet wurden.<sup>3</sup>

Einfache Organismen scheinen als ideale Quelle für biologisch wirksame Verbindungen in Frage zu kommen. Das Fehlen von Gliedmaßen zur Fortbewegung und eines Körperbaus mit spezialisierten Zellen (z.B. Chitin-Panzer) macht diese Lebewesen grundsätzlich anfällig für Freßfeinde. Im Laufe der Evolution haben sich andere erfolgreiche Verteidigungsstrategien entwickelt. Solche Organismen wie z.B. Schwämme verteidigen sich auf molekularer Ebene durch Verwendung chemischer Substanzen als Abwehrstoffe.<sup>4</sup> Diese oder von ihnen abgeleitete Metabolite besitzen oft eine hohe biologische Wirkung.<sup>5</sup> Der Erfolg eines solchen chemischen "Immun-Systems" zeigt sich in dem erdgeschichtlichen Alter solcher Tierstämme. Meeresalgen, wirbellose Meeresorganismen und Schwämme gelten mit einem geschätzten ersten Auftreten im Kambrium (vor 500-600 Millionen Jahren) zu den ältesten und evolutionstheoretisch ersten Lebensformen überhaupt.<sup>6</sup> Dabei ist keine grundlegende Veränderung in ihrem Aufbau festzustellen.

Die Synthese von Naturstoffen verschiedenster Herkunft ist seit je her und gerade auch in der modernen Organischen Chemie eine besondere Herausforderung. Aufgrund der zumeist komplexen Strukturen und einer großen Anzahl von unterschiedlichen Funktionalitäten im Molekül ist es oft notwendig, neue Strategien für chemische Synthesen und neue Synthesetechnologien zu entwickeln. Fortschritte bei der Isolierung und Charakterisierung neuer Zielverbindungen aus natürlichen Quellen, bei der Entwicklung neuer Reagenzien sowie die Weiterentwicklung der Informations- Automatisierungstechniken sollten die Leistungsfähigkeit der Organischen Synthese näher an die von der Natur vorgegebenen Grenzen bringen.<sup>7</sup>

---

<sup>3</sup> Pettit, G. R. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2271.

<sup>4</sup> Pawlik, J. R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911.

<sup>5</sup> Ein Abwehrmechanismus dieser Art konnte bei der Algengattung *Laurentia* nachgewiesen werden. Der aus dieser Alge isolierte Ringether Lauthisan wirkt abschreckend auf Freßfeinde. Synthese des Lauthisans: a) Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Somers, P. K.; Kim, B. H.; Ogilvie, W. W.; Yiannikouros, G.; Prasad, C. V. C.; Veale, C. A.; Hark, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6263. b) Hoffmann, H. M. R.; Brandes, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 155.

<sup>6</sup> Hoff, P.; Miram, W. *Evolution* Schroedel Schulbuchverlag GmbH, Hannover, **1987**.

<sup>7</sup> a) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 47. b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis* VCH, Weinheim, **1996**.

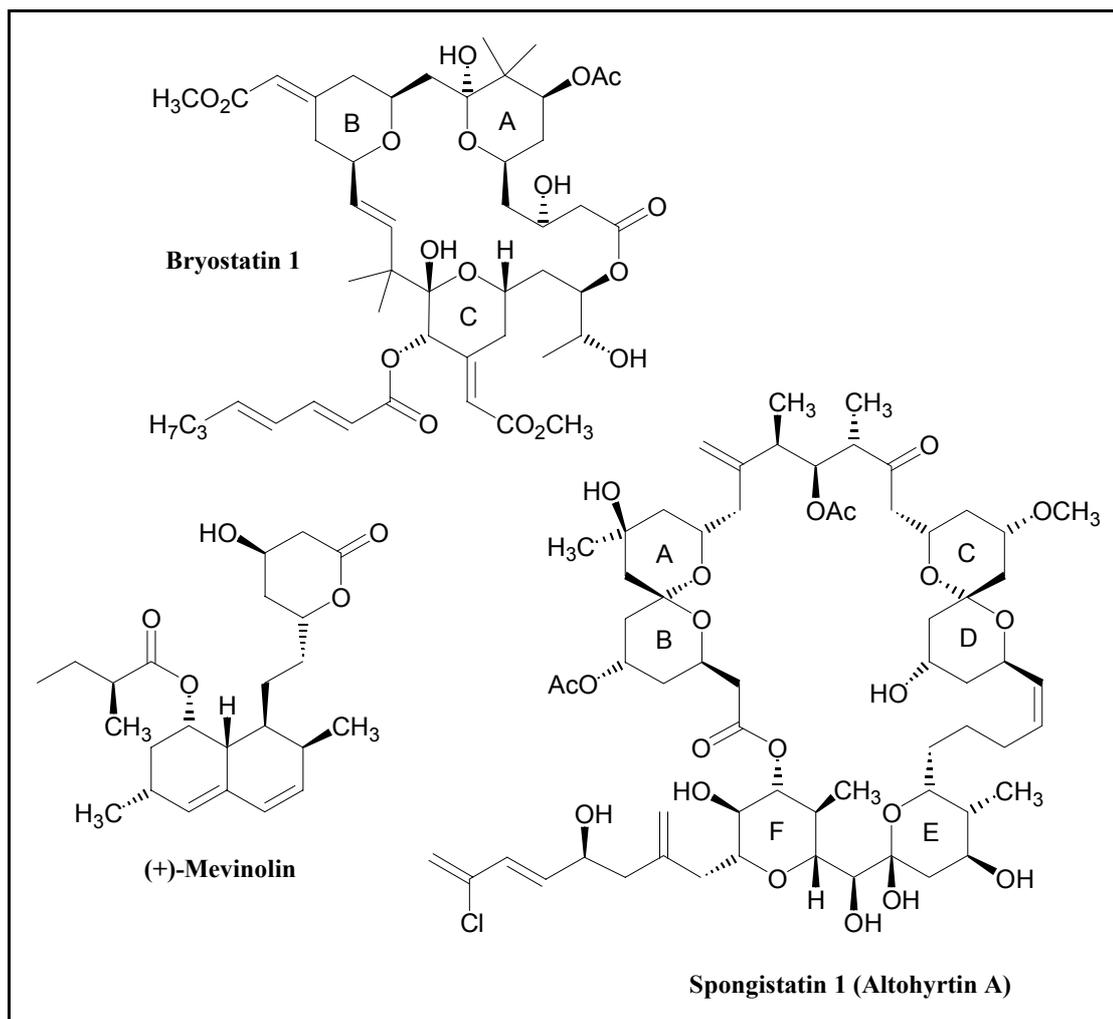


Abbildung 1.2.1: Ausgewählte Naturstoffe mit THP-Einheiten

Der Grund für die Auswahl komplexer Naturstoffe als Synthese-Ziele liegt in der oft außerordentlich hohen biologischen Aktivität. So ist die Evaluierung von Naturstoffen als mögliche Arzneimittel (z.B. Krebs-, HIV-, oder auch Hypercholesterinämie-Medikamente) oft der erste Schritt, um hochwirksame Pharmazeutika zu entwickeln.

Nicht selten ist die Strukturaufklärung (z.B. absolute Stereochemie) nur durch die Synthese eines Stoffes und den Vergleich mit dem natürlich vorkommenden Pendant möglich. Entscheidend ist allerdings, daß diese hochpotenten Wirkstoffe in Schwämmen<sup>8</sup>, Bakterien<sup>9</sup>,

<sup>8</sup> Z.B. die Klasse der *Spongistatine* aus Schwammextrakten der Gattung *Demospongia*; siehe: Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Cichaez, Z. A.; Gao, F.; Schmidt, J. M.; Boyd, M. R.; Christie, N. D.; Boettner, F. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1805. Synthesen: a) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Diaz, L. C.; Tyler, A. N. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2957 und darin zitierte Literatur. b) Hayward, M. M.; Roth, R. M.; Duffy, K. J.; Dalko, P. I.; Stevens, K. L.; Guo, J.; Kishi, Y. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 202 und darin zitierte Literatur.

<sup>9</sup> Z.B. Cyclovarginin aus *Streptomyces diastatochromogenes*; Isolierung siehe: Kihara, T.; Kusakabe, H.; Nakamura, G.; Sakurai, T.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1073. Synthese: Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001.

Pflanzen<sup>10</sup> und Pilzen<sup>11</sup> meist nur in kleinsten Mengen vorkommen<sup>12</sup> und damit für eingehende Untersuchungen nicht in ausreichender Menge verfügbar sind.

Der Zugang zu genügend Material für erweiterte biologische Untersuchungen oder sogar medizinische Tests, führt deshalb oft zwangsläufig über die Synthese des jeweiligen Stoffes. Ist eine hohe Wirksamkeit bewiesen ist das Ziel, die pharmakophoren Gruppen komplexer Naturstoffe zu identifizieren. Mit diesem Wissen sollte es möglich sein vereinfachte Analoga herzustellen, die über eine ökonomische und ökologisch vertretbare, kurze Synthese zugänglich sind. Dies ist eine Grundvoraussetzung für die Anwendung als Medikament. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit konvergenter Synthesen, bei denen kleinere Segmente separat hergestellt werden können. Nur so sind kompliziert aufgebaute Naturstoffe in einem ökonomisch vertretbaren Aufwand zugänglich.

Häufig auftretende Struktur motive in Naturstoffen sind substituierte Tetrahydropyrane sowie C-Glykoside.<sup>13</sup> Ein synthetischer Zugang zu solchen Synthonen stellt somit eine interessante Möglichkeit zur Entwicklung eines Baukastenprinzips dar, um identische Teilsegmente verschiedener Verbindungen zugänglich zu machen. Gerade bei bekannten pharmakophoren Gruppen wäre so eine Möglichkeit zu schneller Derivatisierung mit Hilfe der kombinatorischen Chemie denkbar. Auf diese Art und Weise könnten auf Basis biologischer Tests schnell neue Leitstrukturen identifiziert werden.

---

<sup>10</sup> Z.B. Taxol™ aus *Taxus brevifolia*, der pazifischen Eibe; für Übersichtsartikel siehe: a) Kingston, D. G. I.; Molinero, A. A.; Rimoldi, G. M. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1993**, *61*, 1. b) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1669 und darin zitierte Literatur.

<sup>11</sup> Z.B. Mevinolin aus *Aspergillus terreus* und *Monascus ruber*; vgl. Ref. 72.

<sup>12</sup> Alle Spongistatine konnten z.B. nur in Ausbeuten von ca. 10<sup>-7</sup> Gew.-% isoliert werden, vgl. Ref. 8.

<sup>13</sup> Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. (Eds.) *Comprehensive Natural Products Chemistry* Vol. 1, Sankawa, U. Vol., Ed. Elsevier **1999**.

## 2 Oxabicyclen als Startmaterial

In Kapitel 1.2 wurden bereits einige ausgewählte Naturstoffe vorgestellt, die als auffälliges Strukturmerkmal THP-Einheiten besitzen. Diese Verbindungen zählen zur großen Strukturklasse der Polyketide, da ihr Aufbau formal aus kondensierten Polyketonsäurederivaten abgeleitet werden kann. In den folgenden Kapiteln soll der Aufbau und die Bedeutung von Polyketiden in der Natur aufgezeigt und die Herausforderung der Synthese solcher Moleküle in der Organischen Chemie verdeutlicht werden.

### 2.1 Polyketide

Wie erwähnt, können Polyketide aus der Kondensation von Polyketonsäurederivaten aufgebaut werden. Auf Grund ihrer besonderen Bedeutung sollen hier nur Polyketide vom Acetat- und Propionat-Typ näher betrachtet werden.

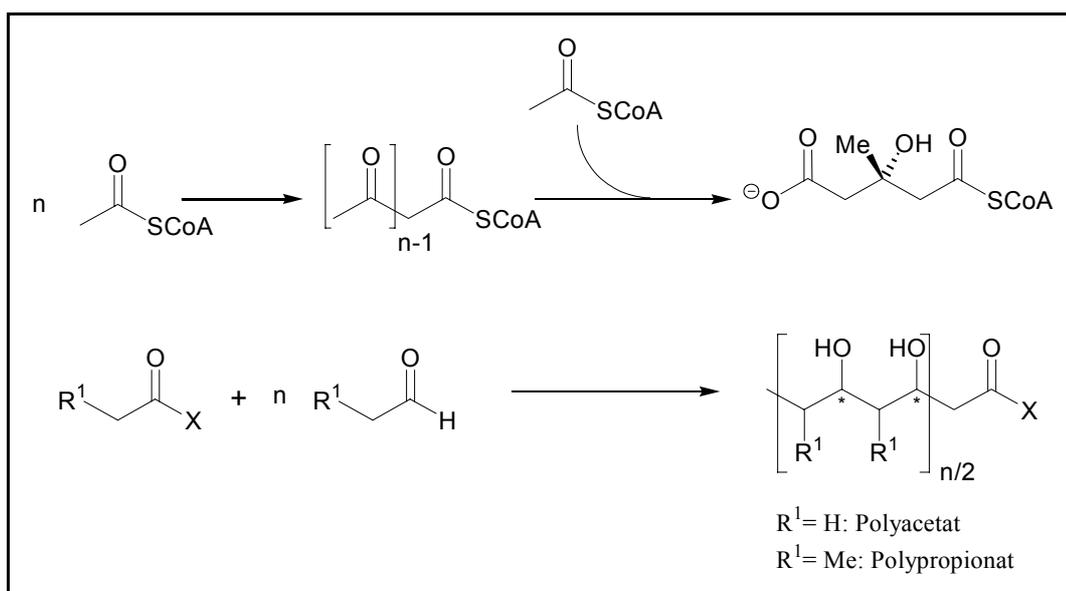


Abbildung 2.1.1: Formale Polyketid-Synthesen

Abbildung 2.1.1 zeigt schematisch eine Polyketid-Biosynthese aus Acetyl-Co-A (vgl. Kapitel 4.2.2) und den prinzipiellen synthetischen Zugang zu Polyketiden vom Acetat- und Propionat-Typ. Durch die Kondensation entstehen neue Stereozentren, deren stereoselektiver Aufbau zu den wohl größten Herausforderungen an den organischen Synthetiker gehört. Im Folgenden sollen die Schwierigkeiten bei Polyketid-Synthesen etwas ausführlicher betrachtet werden.

### 2.1.1.1 Polyketide in der Natur

Die biomimetische Polyketid-Synthese bzw. der Polyketid-Abbau<sup>14</sup> macht auch die Bedeutung dieses Struktur-Typs in Naturstoffen deutlich. Aufgrund der Verwendung kleinerer z.B. C<sub>2</sub>- oder C<sub>3</sub>-Bausteine für den Aufbau komplexer Moleküle durch verschiedene Bakterien oder Pilze, wird dieses Strukturmotiv in biologisch aktiven Naturstoffen oft wiedergefunden. Dabei sind Variationen, wie die Bildung von THP-Systemen ebenfalls häufig zu beobachten. Ein Beispiel für die hohe Diversität dieses Struktur-Typs bietet die Gruppe der Makrolid-Antibiotika, der weit mehr als 200 Verbindungen mit oft hoher, biologischer Aktivität angehören.<sup>15</sup>

Chemisch handelt es sich bei den Makrolid-Antibiotika um cyclische Lactone, die mehrere Hydroxy- und Keto-Gruppen sowie Methyl- und Ethyl-Substituenten am Ring tragen. Biogenetisch sind die Makrolid-Antibiotika aus Acetat- und Propionat-Einheiten aufgebaut<sup>16</sup>, also klassische Vertreter der Polyketide. Zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika gehören z.B. die Erythronolide sowie das Roflamycoïn (Abbildung 2.1.1.1).

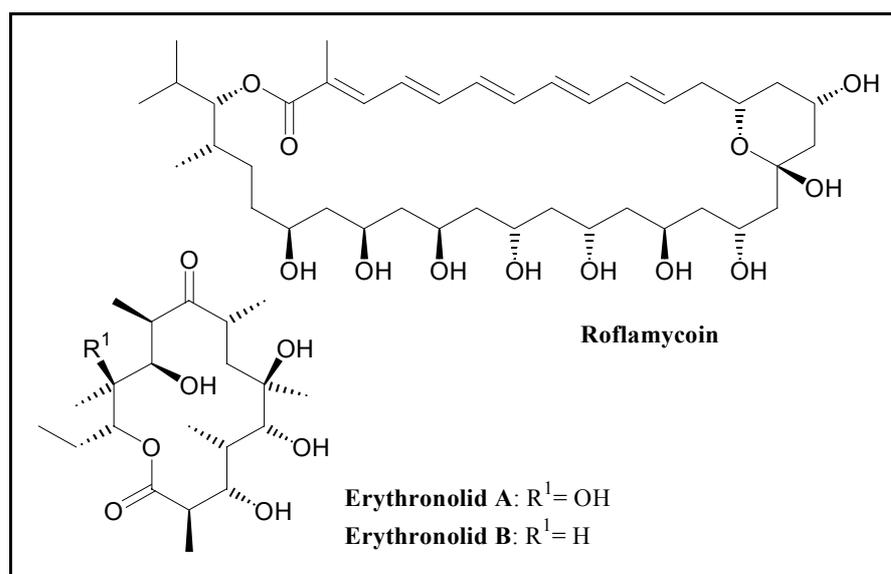


Abbildung 2.1.1.1: Ausgewählte Makrolid-Antibiotika

<sup>14</sup> Zur Bedeutung von aktivierten Carbonsäuren im Fettstoffwechsel, Citratcyclus oder der Aminosäuresynthese im menschlichen Organismus siehe: a) Karlson, P. *Kurzes Lehrbuch der Biochemie* 13. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1988**. b) Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 6. Aufl., Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, **1996**.

<sup>15</sup> a) Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021. b) Norcross, R.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041.

<sup>16</sup> Ebel, S.; Roth, H. J. *Lexikon der Pharmazie* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1987**, 408.

Erythronolid B<sup>17</sup> sowie Erythronolid A<sup>18</sup> gehören zum Polypropionat-Typ und RoflAMYCOIN<sup>19</sup> zum Polyacetat-Typ. Erythronolid A und B sind beide Vertreter der Erythromycine<sup>20</sup>, die jeweils noch zwei Glycosid-Reste am Lactonring tragen. Obwohl Erythronolid B bereits 1978 von Corey *et al.* synthetisiert wurde und durch Fermentationsprozesse inzwischen gut zugänglich ist, war es immer wieder Ziel von Synthesen, die vor allem eine neue, leistungsfähige Methodik beweisen sollten.<sup>21</sup>

Die größte Herausforderung bei Synthesen solcher Naturstoffe ist die Darstellung acyclischer Teilsegmente mit einer Vielzahl von Stereozentren, die alle mit definierter Konfiguration dargestellt werden müssen. Acyclische Stereokontrolle konnte traditionell durch ein Zusammenspiel von cyclischen Vorläufern und der Verwendung bereits existierender asymmetrischer Zentren für das Etablieren neuer Stereozentren erreicht werden. Durch asymmetrische Induktion wird ein stereochemisch definiertes, cyclisches Grundgerüst hergestellt, das schließlich zu einem definiert konfigurierten, acyclischen System geöffnet wird. Die Erfolge der Arbeitsgruppen Woodward<sup>20</sup>, Corey<sup>22</sup> und Stork<sup>23</sup> bei der Synthese der Erythromycine verdeutlicht die Bedeutung dieser Strategie. Immer neue Naturstoffe mit komplexeren acyclischen Fragmenten machten aber die Entwicklung neuer Strategien notwendig.

### 2.1.2 Die Aldol-Reaktion zum Aufbau von Polyketiden

Die wohl wichtigste Reaktion zum Aufbau von Polyketiden des Polyacetat- und Polypropionat-Typs ist die Aldol-Reaktion. Grundsätzlich reagieren Enolate von Ketonen, Estern oder Amiden mit Ketonen oder Aldehyden zu Aldolen. Diese Aldole können unter anschließender Dehydratisierung zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systemen weiter reagieren.

<sup>17</sup> Zur Totalsynthese siehe: a) Corey, E. J.; Trybulski, E. J.; Melvin, L. S.; Nicolaou, K. C.; Seerist, J. A.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; Falck, J. R.; Brunelle, D. J.; Haslanger, M. F.; Kim, S.; Yoo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4618. b) Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S.; Nicolaou, K. C.; Melvin, L. S.; Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4620.

<sup>18</sup> Zur Totalsynthese siehe: a) Hoffmann, R. W.; Stürmer, R. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2511 b) Hoffmann, R. W.; Stürmer, R. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2519 c) Stürmer, R.; Ritter, K.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 112. d) Stürmer, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 311.

<sup>19</sup> Isolation: Schlegel, R.; Thrum, H. *Experientia* **1968**, *24*, 11; Struktur: Schlegel, R.; Thrum, H.; Zielinski, J.; Borowski, E. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 122; für die Totalsynthese siehe: Rychnovsky, S. D.; Khire, U. R.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2058.

<sup>20</sup> Erythromycin A wurde z.B. von der Arbeitsgruppe Woodward synthetisiert: a) Woodward, R.B. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210. b) Woodward, R.B. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213. c) Woodward, R.B. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215.

<sup>21</sup> Mulzer, J. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1484.

<sup>22</sup> Corey, E. J.; Hopkins, P. B.; Kim, S.; Yoo, S.; Nambiar, K. P.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7131; vgl. auch Ref. 17.

<sup>23</sup> a) Stork, G.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1564. b) Stork, G. Rychnovsky, S. D. *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 767.

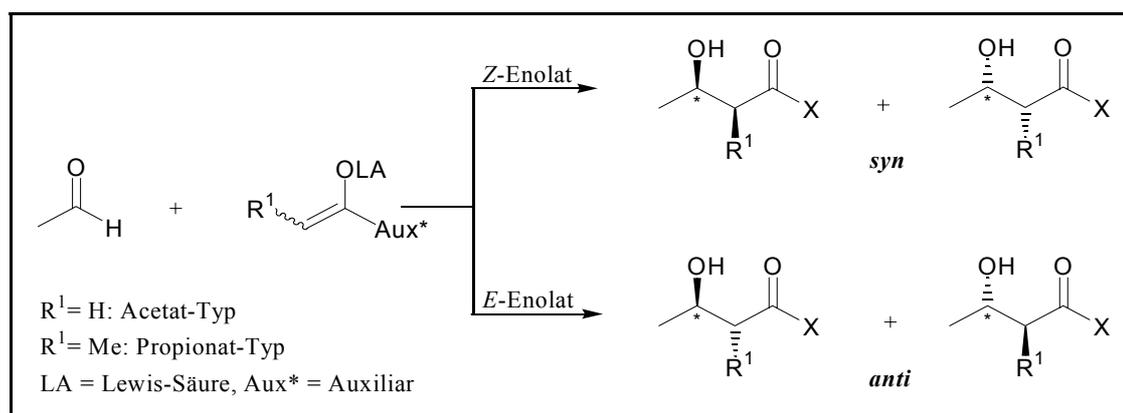


Abbildung 2.1.2.1: Stereochemie der Aldol-Reaktion

Abbildung 2.1.2.1 verdeutlicht das Problem der stereochemischen Kontrolle der Aldol-Reaktion. Es wird in jedem Fall ein neues Stereozentrum gebildet, im Fall  $\alpha$ -substituierter Bausteine (Polypropionat-Typ) sogar zwei. Dementsprechend ist die Lenkung der Stereochemie vor dem Hintergrund der Polyketid-Synthese von großem Interesse. Mit fortwährender Entwicklung von Arbeits- und Analysemethoden konnte die stereoselektive Aldol-Reaktion<sup>24</sup> von verschiedenen Arbeitsgruppen<sup>25</sup> entwickelt werden. Zentrale Rolle bei der Möglichkeit die Stereochemie zu kontrollieren spielt der Gebrauch chiraler Auxiliare sowie chiraler Reagenzien für die Enolat-Darstellung. Dabei hat sowohl die Stereochemie des Enolats (*E/Z*) als auch eine Vielzahl anderer Variablen (z. B. Art des Restes und der Lewis-Säure, Lösungsmittel, Wahl der Base, genaue Reaktionsbedingungen) Einfluß auf die Stereochemie des Produkts.<sup>26</sup> Im Fall  $\alpha$ -substituierter Enolate ist die stereochemische Lenkung aufgrund sterischer Wechselwirkungen im sesselförmigen Übergangszustand<sup>27</sup> der Aldol-Reaktion mit sehr guten Ergebnissen möglich.<sup>28</sup>

Da beide Seiten des Enolats<sup>29</sup> angegriffen werden können, sind vier Übergangszustände denkbar, von denen in Abbildung 2.1.2.2 jedoch nur zwei dargestellt sind. Schließlich ist die

<sup>24</sup> Übersichtsartikel: a) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1. b) Braun, M. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24. c) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542. d) Heathcock, C. H. in *Asymmetric Synthesis* Vol. 3, Morrison, J. D. (Ed.), Academic Press, New York, **1984**, 111. e) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.

<sup>25</sup> Stellvertretend seien genannt: Evans *et al.* (vgl. Ref. 24c); Heathcock *et al.* (vgl. Ref. 24b); Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1; Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.

<sup>26</sup> Aufgrund der zahlreichen Literaturbeispiele siehe: a) Procter, G. *Asymmetric Synthesis* Oxford University Press, New York, **1996**, 69. b) Nogradi, M. *Stereoselective Synthesis* 2 Aufl., VCH, Weinheim, **1995**, 177.

<sup>27</sup> a) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920. b) Der Zimmerman-Traxler-Übergangszustand wird besonders für Bor-, Lithium-, Magnesium- und Zink-Enolate favorisiert: Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3684.

<sup>28</sup> Ausgewählte Beispiele: (vgl. auch Ref. 26) mit chiraalem Auxiliar: Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448; mit chiralen Lewis-Säuren: a) Paterson, I.; Smith, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *34*, 5351. b) Corey, E. J.; Lee, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *36*, 1737.

<sup>29</sup> Durch den  $\alpha$ -Substituenten des Enolats ist die Selektivität des Angriffs der enantiotopen Aldehyd-Seiten begünstigt (auch diastereofaciale Selektivität, da es diastereomere Übergangszustände sind).

katalytische, stereoselektive Aldol-Reaktion mit Silylenolethern oder Silylketenacetalen eine Weiterentwicklung, bei der nur geringe Mengen eines chiralen Reagenzes benötigt werden.<sup>30</sup>

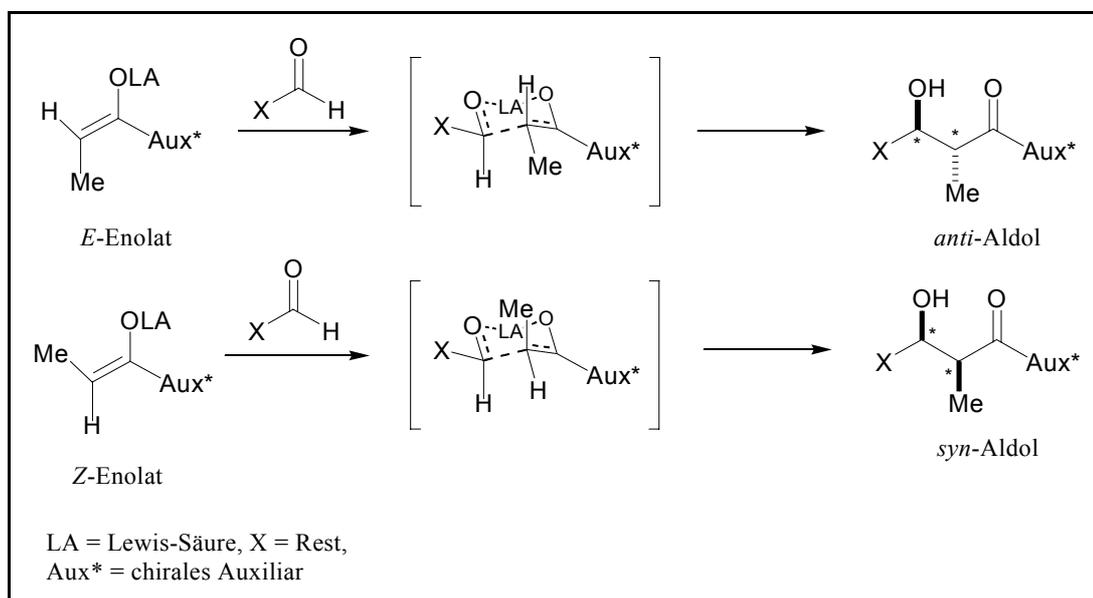


Abbildung 2.1.2.2: Übergangszustände der Aldolreaktion

Problematischer ist die Stereokontrolle bei fehlendem  $\alpha$ -Substituenten des Enolats (Polyacetat-Typ). Gute Selektivitäten werden bei der Mukaiyama-Aldolreaktion unter Verwendung  $\alpha$ -Alkoxy-substituierter Aldehyde<sup>31</sup> oder sterisch anspruchsvoller<sup>32</sup> Aldehyde erhalten. Eine weitere Möglichkeit bietet die reversible Einführung eines  $\alpha$ -Substituenten<sup>33</sup>, der nach der Reaktion entfernt wird. Andere Ansätze führen dazu, daß das Auxiliär des Enolats gegen eine Alkoxy-substituierte Kohlenstoffkette ausgetauscht wird, die für die Stereoinduktion verantwortlich ist.<sup>34</sup> Ein Konzept, das von Schreiber *et al.* zum Aufbau von Polyketiden angewandt wird, nutzt die Symmetrie von kettenförmigen Molekülen zum gleichzeitigen Aufbau an beiden Termini aus.<sup>35</sup> Dabei werden *meso*- oder  $C_2$ -symmetrische Bausteine an beiden Enden gleichartig verlängert, wobei durch vorhandene Stereozentren die Stereoselektivität zustande kommt. Schließlich wird durch eine asymmetrische Reaktion desymmetrisiert.

Bei vielen Ansätzen zum Aufbau von Polyketiden des Acetat-Typs aus acyclischen Systemen ist die Ausnutzung vorhandener Stereozentren zum Aufbau neuer asymmetrischer Zentren unerlässlich. In diesen Fällen gibt die vorhandene Stereochemie vor, wie ein neues Zentrum aufgebaut werden kann. Als Beispiel sei die diastereoselektive Reduktion von

<sup>30</sup> Nelson, G. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.

<sup>31</sup> Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.

<sup>32</sup> Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363.

<sup>33</sup> Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

<sup>34</sup> Zur 1,5-*anti*-Stereoinduktion siehe Ref. 24a); für die zusätzliche Verwendung chiraler Aldehyde siehe: Roush, W. R.; Dilly, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4955 und darin zitierte Literatur.

<sup>35</sup> Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9.

Aldolen genannt. Durch Lewis-Säure-Komplexierung<sup>36</sup> und intermolekularen Hydridtransfer kann so eine 1,3-*syn*-Konfiguration erreicht werden, während intramolekularer Hydrid-Transfer nach *Evans-Tishchenko*<sup>37</sup> und *Saksena-Evans*<sup>38</sup> zu einer 1,3-*anti*-Konfiguration führt.

Die Schwierigkeiten beim acyclischen Aufbau von Polyketiden des Acetat-Typs legen die Verwendung cyclischer Bausteine als Ausgangsmaterialien nahe, bei denen vor der Öffnung die Stereochemie wie gefordert eingestellt wird. Dieser Ansatz wird in der Arbeitsgruppe *H. M. R. Hoffmann* durch Verwendung von Cycloaddukten aus der [4+3]-Cycloaddition als Synthese-Bausteine (*Oxabicyclen-Konzept*) seit längerem verfolgt. Nachfolgend soll diese Strategie eingehender betrachtet werden.

## 2.2 Zugang zu Oxabicyclen über [4+3]-Cycloadditionen

Cycloadditionen gehören wie electrocyclische u. sigmatrope Reaktionen zur Gruppe der pericyclischen Reaktionen. Dabei handelt es sich um Reaktionen, bei denen die konzertierte Reorganisation von Valenzelektronen einen cyclisch konjugierten Übergangszustand durchläuft.<sup>39</sup>

Da es sich um orbitalkontrollierte Reaktionen handelt, ist meist eine hohe Stereoselektivität zu beobachten. Zu der Gruppe der Cycloadditionen<sup>40</sup> gehören u.a. die 1,3-dipolare Cycloaddition<sup>41</sup> (5-Ringsynthese), die [4+2]-Cycloaddition (Diels-Alder-Reaktion)<sup>42</sup> (6-Ringsynthese) und die [5+2]-Cycloaddition<sup>43</sup> (7-Ringsynthese). Cycloadditionsreaktionen sind in der Organischen Chemie deshalb sehr interessant, weil in einem einzigen Schritt zwei neue C-C-Bindungen geknüpft und bis zu vier benachbarte Stereozentren aufgebaut werden (Gewinn an Komplexität).

<sup>36</sup> Marcantoni, E.; Alessandrini, S.; Malavolta, M.; Bartoli, G.; Belluci, M. C.; Sambri, L.; Dalpozzo, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1986 und darin zitierte Literatur.

<sup>37</sup> Evans, D. A.; Hovyeda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.

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

<sup>39</sup> Im Fall der Cycloadditionen wird die Unterscheidung zwischen *konzertierter* und *schrittweiser* Bindungsbildung vorgeschlagen; vgl. Ref. 13h).

<sup>40</sup> Zu Übergangsmetall-katalysierten Cycloadditionen siehe: Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49 und darin zitierte Literatur.

<sup>41</sup> Entspricht einer [3+2]-Cycloaddition, siehe. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* Padwa, A. (Ed.), Vol. 1+2, Wiley-Interscience, New York, **1984**.

<sup>42</sup> Für eine Übersicht siehe: Oppholzer, W. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.) Pergamon Press, New York, **1991**, 315; für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen siehe: Wender, P. A.; Smith, T. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 824 und darin zitierte Literatur.

<sup>43</sup> a) Wender, P. A.; Fuji, M.; Husfeld, C. O.; Love, J. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 137. b) Wender, P. A.; Love, J. A. *Adv. Cycloadd.* **1999**, *5*, 1.

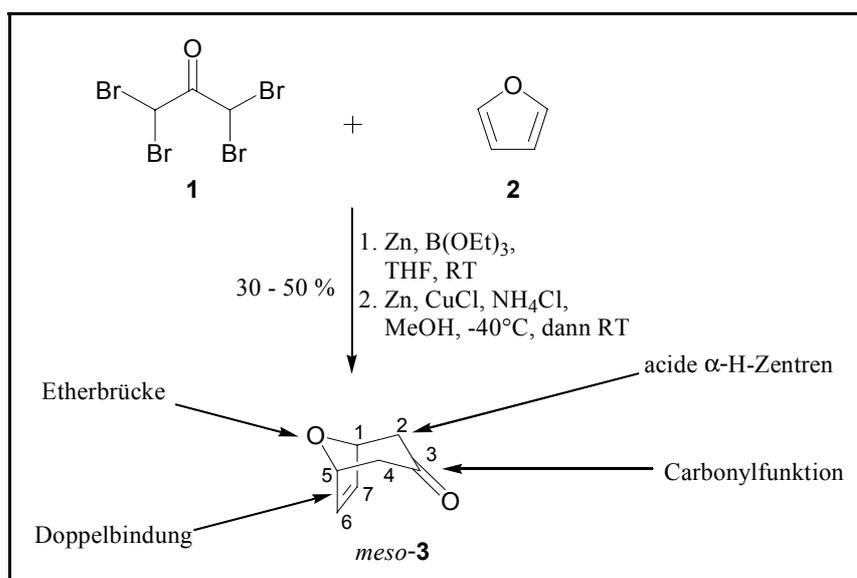


Abbildung 2.2.1: [4+3]-Cycloaddition nach H. M. R. Hoffmann

In der [4+3]-Cycloaddition<sup>44</sup> reagiert ein Dien (z.B. ein Furanderivat) mit einer 2π3C-Allylkomponente (z.B. einem Oxyallyl-Kation), die dem Dienophil der Diels-Alder-Reaktion entspricht. Dabei wird das Oxyallyl-Kation meist aus halogenierten Vorläufern *in situ* erzeugt.

Abbildung 2.2.1 zeigt die [4+3]-Cycloaddition nach H. M. R. Hoffmann<sup>45</sup> zur Darstellung des *meso*-Ketons **3**<sup>46</sup> und deutet dessen synthetisches Potential durch die möglichen Angriffspunkte an:

ƒC3-Carbonylfunktion: Baeyer-Villiger-Oxidation, Additon, Reduktion, Olefinierung  
→ 5-Ring-Systeme, Tetrahydrofuran-Systeme

ƒC6-C7-Doppelbindung: Halogenierung, Hydrometallierung, Epoxidierung, oxidative Spaltung → 6-Ring-Systeme, Tetrahydropyran-Systeme

ƒacide α-H-Zentren (C2 u. C3): Oxidation, Deprotonierung und Einführung von Elektrophilen

<sup>44</sup> Für Übersichtsartikel siehe: a) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351. b) Harmata, M. *Adv. Cycloadd.* **1997**, *4*, 471. c) Chiu, P.; Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1. d) Luineau, A.; Bouchain, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *46*, 8031. e) Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611. f) Frölich, B.; Herrscher, I. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2580. g) Noyori, Y.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163. h) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29. i) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877.

<sup>45</sup> Die Cycloaddition wird nach der Zink/Triethylboratmethode durchgeführt: Hoffmann, H. M. R.; Iqbal, M. N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4487.

<sup>46</sup> Zur Darstellung des Ketons *meso*-**3** siehe: a) Kim, H.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* zur Veröffentlichung eingereicht. b) Ansell, M. F.; Maso, J. S.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1061.

ƒ Etherbrücke: Lewis-Säure vermittelte Öffnung → 7-Ringe, Tropone<sup>47</sup>

Werden statt Aceton höhere homologe Ketone in der Cycloaddition eingesetzt, können in  $\alpha$ -Position substituierte Cycloaddukte erhalten werden. Der Einsatz von substituierten Furan-Derivaten bietet schließlich den Zugang zu Cycloaddukten, die z.B. an den Brückenköpfen substituiert sind.

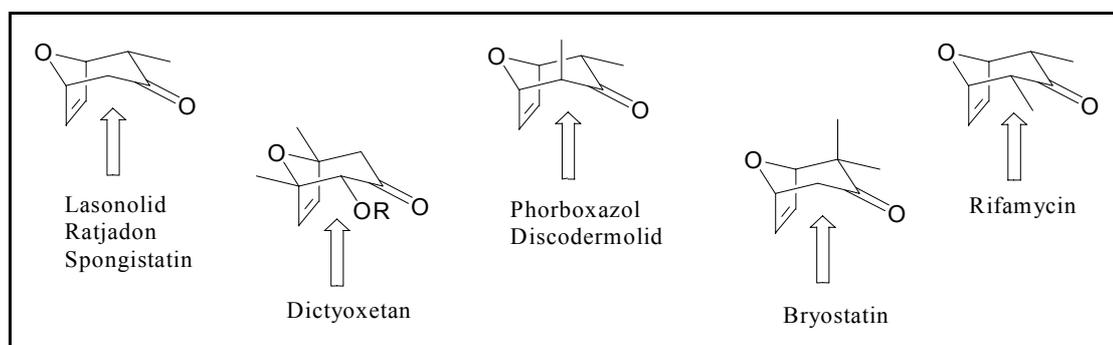


Abbildung 2.2.2: Cycloaddukte als Startmaterial für Naturstoff-Fragment-Synthesen

Die [4+3]-Cycloaddition zur 7-Ringsynthese (*Oxabicyclen-Konzept*) wurde schon seit längerer Zeit im Arbeitskreis Hoffmann<sup>48</sup> untersucht. Im Laufe der letzten Jahre konnten bemerkenswerte Erfolge in der Fragment-Synthese verschiedener Naturstoffe erzielt werden.

Abbildung 2.2.2 zeigt Cycloaddukte, die als Startmaterialien für Fragmentsynthesen von Rifamycin<sup>49</sup>, Lasonolid<sup>50</sup>, Ratjadon<sup>51</sup>, Spongistatin<sup>52</sup>, Dictyoxetan<sup>53</sup>, Bryostatin<sup>54</sup>, Phorboxazol, Spongistatin und Discodermolid<sup>55</sup> dienten.

Eine Sonderstellung nimmt dabei jedoch das *meso*-Keton **3** (Abbildung 2.2.1) ein, das als Ausgangsverbindung für Fragmentsynthesen mehrerer Naturstoffe, nämlich Bryostatin<sup>56</sup>,

<sup>47</sup> Becker, A. M.; Richards, R. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **1983**, *15*, 239.

<sup>48</sup> Zu Übersichtsartikeln siehe Ref. 44h und 44i.

<sup>49</sup> Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717.

<sup>50</sup> a) Beck H.; Hoffmann, H. M. R.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991. b) Treu, J. Dissertation, Universität Hannover 1997. c) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001.

<sup>51</sup> Schäfer, P. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>52</sup> Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1539.

<sup>53</sup> a) Reinecke, J. R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368. b) Wittenberg, J. Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259. c) Proemmel, S. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>54</sup> Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913.

<sup>55</sup> a) Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315. b) Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4527. c) Misske, A. M. Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

<sup>56</sup> a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695. b) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3913. c) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1931. d) Vakalopoulos, A. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover. e) Rose, I. Dissertation, Universität Hannover **1997**.

Spongistatin<sup>57</sup>, und Phorboxazol<sup>58</sup> benutzt wurde. Diese Ausnahmestellung des *meso*-Ketons **3** ist auf die Möglichkeit der Desymmetrisierung zurückzuführen. Dadurch ist für ein großes synthetisches Potential dieser Verbindung gesorgt.

So konnten sowohl durch die Ozonolyse der Doppelbindung und Reduktion mit Veresterung der beiden erhaltenen Hydroxyfunktionen und anschließender enzymatischer Desymmetrierung<sup>59</sup>, als auch durch asymmetrische Deprotonierung mit chiralen Lithiumamid-Basen zum Enolether und anschließender Oxidation mit Dimethyldioxiran (DDO)<sup>60</sup> gute Erfolge erzielt werden. Letztendlich bietet eine asymmetrische Hydroborierung<sup>56</sup> der Doppelbindung ebenfalls den Zugang zu asymmetrischen Verbindungen.

Ein anderer Weg zur Darstellung von Oxyallyl-Kationen aus  $\alpha$ -Keto-Acetalen bietet über die [4+3]-Cycloaddition einen Zugang zu  $\alpha$ -Alkoxy-substituierten Bicyclen.<sup>61</sup> Solche Verbindungen sind synthetisch ebenfalls sehr interessant, da schon ein Alkoxy-Substituent im Cycloaddukt enthalten ist. In jedem Fall wirft sich allerdings die Frage nach einer Stereoselektivität der Reaktion auf, wenn unsymmetrisch substituierte Allyl-Kationen eingesetzt werden.

### 2.2.1 Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition

Gerade im Hinblick auf die Naturstoffsynthese wäre ein direkter Zugang zu diastereomeren- oder sogar enantiomerenreinen Substanzen über die [4+3]-Cycloaddition wünschenswert. Möglich ist eine Stereoselektivität jedoch nur dann, wenn entweder die  $4\pi$ -Komponente (ein Furan-Derivat) oder die  $2\pi$ -Komponente (das Allyl-Kation) eine chirale Information trägt. Alternativ könnten chirale Lewis-Säuren verwendet werden. Nur auf diese Weise wäre eine asymmetrische Induktion möglich. Ähnliche Ansätze führten in der isoelektronischen Diels-Alder-Reaktion zu guten Ergebnissen.<sup>40</sup>

In der Arbeitsgruppe *H. M. R. Hoffmann* wurde die Möglichkeit, das Oxyallyl-Kation in ein dem *chiralen pool* entnommenes System einzubinden, intensiv untersucht. Hierbei konnte eine  $\pi$ -faciale Selektivität beobachtet werden.<sup>62</sup> Unvorteilhaft ist dabei jedoch, daß die chirale Hilfsgruppe nicht ohne weiteres wieder abgespalten werden kann, da hierfür ein C-C-Bindungsbruch notwendig wäre. Dieses Konzept eines absplaltbaren chiralen Auxiliars

<sup>57</sup> a) Kim, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* zur Veröffentlichung eingereicht b) Dunkel, R., Dissertation, Universität Hannover **1999**. c) Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929.

<sup>58</sup> Wolbers, P. Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1999**, 797.

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

<sup>60</sup> DDO zur Darstellung einer  $\alpha$ -Hydroxyverbindung mit 91 % ee: Rose, I. Dissertation Universität Hannover, **1997**; vgl. auch: Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

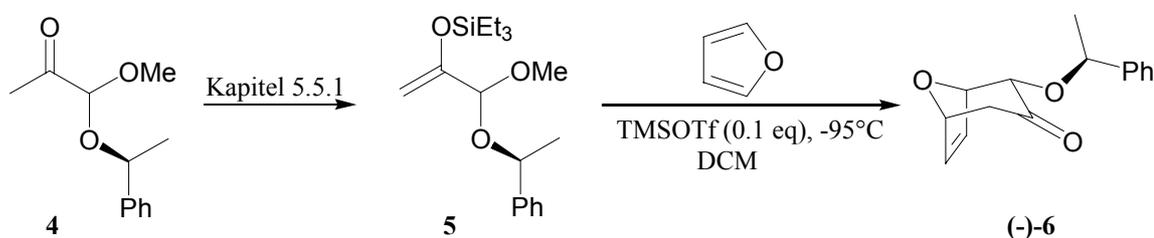
<sup>61</sup> a) Albizati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109. b) Sasaki, T.; Ishibashi, Y.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1693.

<sup>62</sup> a) Hoffmann, H. M. R.; Köver, A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831. b) Hoffmann, H. M. R.; Wagner, D.; Wartchow, R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2131.

konnte von Lautens *et al.* mit substituierten Furanen umgesetzt werden. So konnte eine diastereoselektive Cycloaddition durchgeführt werden, wobei ein am Brückenkopf substituiertes Cycloaddukt entsteht.<sup>63</sup> Auch andere Arbeitsgruppen untersuchten eine asymmetrische Cycloaddition, wobei allerdings gute chemische Ausbeuten, Selektivitäten und eine breite synthetische Anwendbarkeit nicht immer gegeben sind.<sup>64</sup>

Eine zweite Möglichkeit ist die Verwendung von Oxyallyl-Kationen, die mit einem abspaltbaren Auxiliar substituiert sind. Auch dieser Ansatz wurde im Bereich der Diels-Alder-Reaktion beispielsweise mit Phenylethanol als chiralem Auxiliar verfolgt.<sup>65</sup>

Im Arbeitskreis *H. M. R. Hoffmann* wurde diese Strategie aufgenommen und auf die [4+3]-Cycloaddition übertragen. Dabei konnte eine von *C. B. W. Stark* gefundene Selektivität in der Cycloaddition des Enolethers **5** aus  $\alpha,\alpha$ -Methoxy-(1-phenylethoxy)-aceton **4** beobachtet werden.<sup>66</sup>



Schema 2.2.1.1: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach *H. M. R. Hoffmann*

Die sehr gute Diastereoselektivität der Reaktion resultiert aus sterischer Abschirmung und  $\pi$ -stacking des reaktiven Allyl-Kations zwischen dem  $4\pi$ - und  $6\pi$ -System im Übergangszustand der Reaktion. Variationen der Reste und des Auxiliars wurden dabei von *C. B. W. Stark*, *S. Pierau* und *U. Eggert* untersucht. Die beobachtete Selektivität läßt sich anhand eines postulierten Modells (vgl. Abbildung 2.2.1.1) für einen Übergangszustand erklären.<sup>67</sup>

Zusätzlich zu dem  $\pi$ -stacking scheint auch eine Wechselwirkung zwischen dem Silicium-Atom der Triethylsilyl-Gruppe und dem Sauerstoff des Phenylethanol für die Selektivität (durch Rigidisierung des Übergangszustandes) mitverantwortlich zu sein. Vorteilhaft bei dieser Reaktion ist auch, daß nach einfacher Chromatographie enantiomerenreine Verbindungen aus dem Diastereomergemisch erhalten werden.

<sup>63</sup> Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930.

<sup>64</sup> a) Lee, K.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 523. b) Lee, J. C.; Cho, S. Y.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7675. c) Harmat, J.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578. d) Kende, A. S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353. e) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774. f) Walters, M. A.; Arcand, H. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478.

<sup>65</sup> Rieger, R.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1990**, 697.

<sup>66</sup> Stark, C. B. W. Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**.

<sup>67</sup> a) Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684. b) Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337.

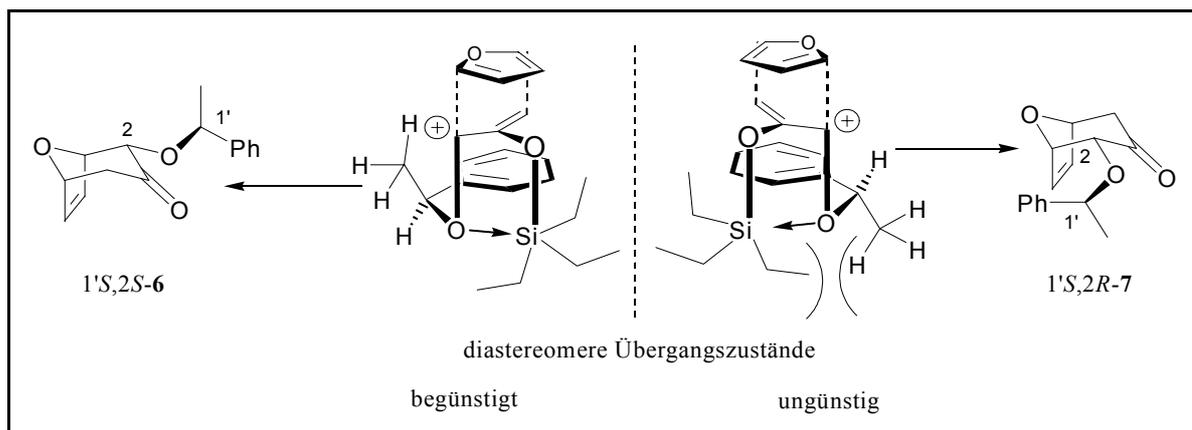


Abbildung 2.2.1.1: Übergangszustände mit 1*S*-Phenylethanol als chiraalem Auxiliär

Zusätzlich konnte das Auxiliär unter sauren Bedingungen in guter Ausbeute von bis zu 85 % abgespalten werden.<sup>68</sup>

Weitere Untersuchungen von *S. Pierau* führten schließlich zu der Erweiterung dieser Strategie, so daß auch  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierte Bicyclen sowie Cycloaddukte mit einem quaternären  $\alpha$ -Kohlenstoff-Atom (zur Carbonylfunktion) zugänglich sind. Unter anderem wurde in diesem Zusammenhang auch die Verwendung von 1-(Naphth-2-yl-)ethanol als chiraalem Auxiliär untersucht und so eine *enantioselektive* [4+3]-Cycloaddition gefunden.<sup>69</sup> Somit ist ein Zugang zu interessanten Bausteinen für die Naturstoffsynthese geschaffen.

<sup>68</sup> Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover 2000

<sup>69</sup> Vgl. Ref. 67a) und Pierau, S. Dissertation, Universität Hannover 1997.

### 3 Aufgabenstellung

Unter Anwendung des Oxabicyclenkonzeptes ist es Ziel dieser Arbeit, das Lactonfragment der (+)-Mevinsäuren, das als die pharmakophore Gruppe dieser Substanzklasse gilt, in einer enantiomerenreinen Synthese herzustellen. Da dieser Baustein einem 3,5-*syn*-Diol entspricht, sollte zusätzlich eine allgemein anwendbare Methode zur Darstellung solcher Moleküle aus bicyclischen Startmaterialien aufgezeigt werden. Zusätzlich stellen 3,5-Diole aus dem verwendeten Cycloaddukt der [4+3]-Cycladdition auch C7-Polyketid-Bausteine des Polyacetat-Typs dar. Die Entwicklung einer flexiblen und stereoselektiven Synthesemethode dieser Diol-Bausteine auf C7-Basis mit *syn*- als auch *anti*-Stereochemie war somit ebenfalls ein angestrebtes Ziel.

Neben der Fragmentsynthese einer Naturstoffklasse war ein anderes Ziel der vorliegenden Arbeit, die Entwicklung einer *de novo*-Synthese von *cis*- $\beta$ -C-Glykosiden. Hierbei sollte ebenfalls mit bicyclischen Ausgangsverbindungen begonnen werden und unter Einhaltung einer *orthogonalen Schutzgruppen*-Strategie ein Zugang zu *cis*- $\beta$ -C-Glykosiden der natürlichen *D*- und nicht natürlichen *L*-Reihe geschaffen werden. Ziel war es, alle Hydroxyfunktionen der einzelnen C-Glykoside durch Verwendung kompatibler Schutzgruppen zu differenzieren, so daß jede einzelne OH-Gruppe gezielt durch eine entsprechende Transformation weiter funktionalisiert werden könnte.

Der Schwerpunkt der Arbeit wurde auf die Entwicklung einer *de novo*-Synthese-Strategie zum *cis*- $\beta$ -C-Gulosid-System gelegt, wobei der Aufbau aller Ring-Kohlenstoffatome mit definierter Stereochemie zu leisten war. Zusätzlich wurde die Übertragung dieses Syntheseansatzes auf geeignete andere *cis*- $\beta$ -C-Glykosid-Systeme in Betracht gezogen, um eine möglichst abgerundete Synthesemethode etablieren zu können.

## 4 Mevinsäuren

### 4.1 Vorkommen und Strukturen

Die Suche nach wirksamen Hemmstoffen für die *HMG-CoA-Reduktase* (vgl. Kapitel 4.2.2.) führte zur Entdeckung der Mevinsäuren.<sup>70</sup> Unter dem Begriff Mevinsäuren wird eine Substanzklasse sehr ähnlich gebauter Naturstoffe zusammengefaßt (Abbildung 4.1.1). Die Mevinsäuren sind eine Verbindungsklasse terrestrischen Ursprungs und wurden ausnahmslos zuerst aus Kulturüberständen verschiedener Pilzarten isoliert.

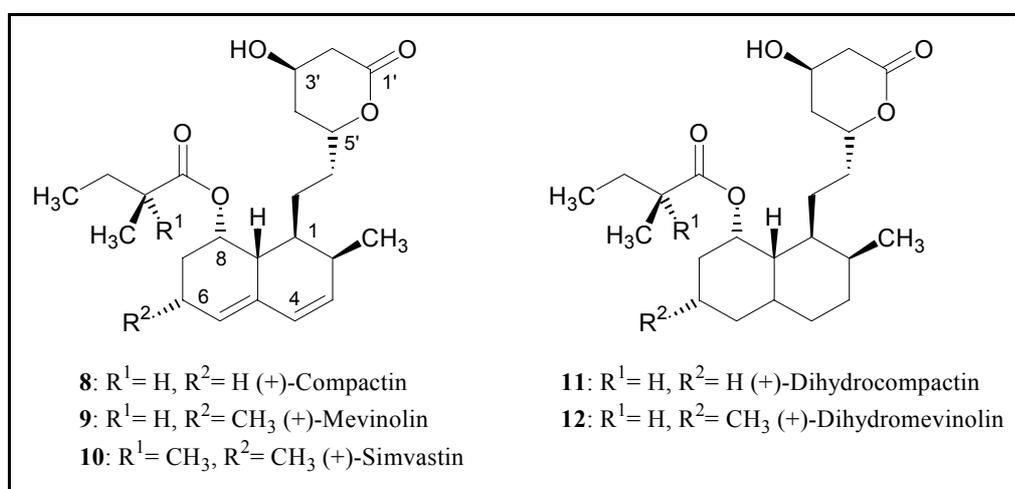


Abbildung 4.1.1: Strukturen einiger Mevinsäuren

Die beiden wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind (+)-Compactin **8**<sup>71</sup> (aus *Penicillium citinum* und *Penicillium brevicompactum*) und (+)-Mevinolin **9**<sup>72</sup> (aus *Aspergillus terreus* und *Monascus ruber*). Nach der Entdeckung dieser beiden Vertreter wurde intensiv nach weiteren Verbindungen dieses Typs gesucht. Isoliert werden konnten neben den gesättigten Analoga **11**<sup>73</sup> und **12**<sup>74</sup> jedoch meist nur Metabolite von diversen Pilzen, die mit (+)-Compactin oder (+)-Mevinolin versetzt wurden.<sup>75</sup>

<sup>70</sup> Es wird im weiteren der Begriff der Mevinsäuren gebraucht, wobei immer die natürliche (+)-Form gemeint ist.

<sup>71</sup> Erste Isolierung: Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 1346. Strukturklärung: Brown, A. G.; Smale, T. C.; King, T. J.; Hasenkamp, R.; Thompson, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 1165.

<sup>72</sup> a) Endo, A. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 854. b) Alberts, A. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hum, W.; Huff, J.; Hoffman, C. H.; Rothrock, J.; Lopez, M.; Joshua, H.; Harris, E.; Patchett, A. A.; Monaghan, R.; Currie, S.; Stapley, E.; Albers-Schönberg, G.; Hensens, O.; Hirschfeld, J.; Hoogsten, R.; Liesch, J. *J. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 3957.

<sup>73</sup> Lam, T. Y. K.; Gullo, V. P.; Goegelman, R. T.; Jorn, D.; Huang, L.; Monaghan, R. J.; Putter, L. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 614.

<sup>74</sup> Monaghan, R. L.; Alberts, A. W.; Hoffman, C. H.; Joshua, H.; Lopez-Aguirre, M. B. (Merck) *Eur. Pat. Appl. EP* **1981**, 22478.

<sup>75</sup> Endo, A.; Hasumi, K.; Negishi, S. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 420.

Alle Verbindungen der Mevinsäuren zeichnen sich durch das Vorhandensein von einem mehr oder weniger gesättigten Naphthalin-Rest und ein mit diesem über eine Ethylen-Brücke verbundenes  $\delta$ -Valerolacton aus. Eine detaillierte Übersicht über diesen Strukturtyp gibt Chapleur.<sup>76</sup>

## 4.2 Biologische Aktivität

Koronare Herzerkrankungen sind in den Industrieländern eine weit verbreitete Todesursache.<sup>77</sup> In Deutschland galten 1999 allein für 48 % aller Todesfälle Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Todesursache. Damit bleiben diese Krankheiten vor Krebs-Erkrankungen (25 %) die häufigste Todesursache.<sup>78</sup> Als die Hauptursache für koronare Herzerkrankungen gilt Arteriosklerose, die eine direkte Folge eines zu hohen Cholesterinspiegels (Hypercholesterinämie) im Blut ist. Neben Veränderungen der Aterienwand aufgrund von mechanischem Streß (Bluthochdruck und zunehmendes Alter), sorgt vor allem der sogenannte *arteriosklerose Plaque* durch Ablagerungen an den Gefäßwänden für Minderdurchblutung und Elastizitätsverlust. Diese Ablagerungen bestehen vorwiegend aus Cholesterinestern und verursachen auch Herzinfarkte.<sup>79</sup> Damit gilt die Regulierung des Blut-Cholesterinspiegels als eine Möglichkeit der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

### 4.2.1 Cholesterin im menschlichen Organismus

Cholesterin ist in nahezu allen tierischen Organismen anzutreffen und hat im Stoffwechsel des Menschen verschiedene wichtige Funktionen. Es ist z.B. die Ausgangssubstanz bei der Produktion von Gallensäuren<sup>80</sup>, einer Vitamin D Vorstufe sowie von diversen Hormonen (Nebennierenrindenhormone, Sexualhormone). Außerdem ist es eine Hilfssubstanz bei der Fettverdauung und ein unverzichtbarer Bestandteil der Zellmembranen. Cholesterin wird mit der täglichen Nahrung aufgenommen aber nur zu ca. 40 % (300 - 400 mg) resorbiert. Die Hauptmenge stammt aus der endogenen Cholesterinsynthese, die 1 - 1.5 g/d beträgt. Der Großteil davon wird in der Leber produziert (~ 1 g). Zentrales Organ für den Cholesterinstoffwechsel im Körper ist ebenfalls die Leber. Dort wird das Nahrungs-Cholesterin in Form anderer Lipoproteine an die Gewebe abgegeben. Kann die

---

<sup>76</sup> Chapleur, Y. *The Chemistry and Total Synthesis of Mevinolin and Related Compounds* in: *Recent Progress in The Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products* Vol 2, Lukaes, G. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, **1993**, 829 und darin zitierte Literatur.

<sup>77</sup> Keys, A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Diseases*, Harvard University Press, Cambridge, **1980**.

<sup>78</sup> *Todesursachenstatistik* des Statistischen Bundesamtes, *Hannoversche Allgemeine Zeitung*, 19.11.1999, Seite 8.

<sup>79</sup> a) Levy, R. I. *Circulation* **1985**, 72, 686. b) Gross, W.; Ring, K.; Lodemann, E. *Physiologische Chemie, Ed. Medizin VCH*, Weinheim **1989**.

<sup>80</sup> Gallensäuren (z.B. Desoxycholsäure) entstehen durch oxidativen Abbau des Cholesterins in der Leber und spielen im Wasser- und Elektrolythaushalt der Verdauung eine wichtige Rolle; vgl. Ref. 79b.

exogene Zufuhr den Bedarf nicht decken, beginnt die Leber durch Eigensynthese das Defizit auszugleichen.<sup>79</sup>

Da freies Cholesterin nahezu, Cholesterinester vollständig wasserunlöslich sind, müssen sie im Plasma auf andere Weise in Lösung gehalten werden. Dies geschieht mit Hilfe verschiedener Lipoproteine, deren Cholesteringehalt und Partikelgröße charakteristische Unterschiede aufweisen. Diese Lipoproteine (*VLDL*, *IDL*, *LDL*, *HDL*)<sup>81</sup> werden aufgrund ihrer Dichte eingeteilt. Die *VLDL* werden in der Leber synthetisiert und transportieren Lipide in die Peripherie. Dort geben sie zuerst Triglyceride zur Energiegewinnung und Fettspeicherung ab, wodurch sie sich im Verhältnis 1:1 in die kleineren *LDL* verwandeln, die hauptsächlich als Träger für Cholesterin und Phospholipide dienen. Eine erhöhte *LDL*-Konzentration im Blut führt zu erhöhter Aufnahme von Cholesterinestern vor allem in die Zellen der Blutgefäßwände (Bildung von *arteriosklerosem Plaque*). Wurden diese wichtigen Bausteine an die Zelle abgegeben, wird das Partikel zerstört.

Die *HDL* werden ebenfalls in der Leber gebildet und haben die Aufgabe, überschüssiges Cholesterin in die Leber zurück zutransportieren, da nur dort der Metabolismus zu den Ausscheidungsprodukten (den Gallensäuren) stattfinden kann. Sie scheinen ein Schutzfaktor gegen Arteriosklerose zu sein, wohingegen *LDL* eventuell wichtig für eine normale Funktion der Immunabwehr sind.

Die für die Zelle verfügbare Menge an Cholesterin hängt also neben dem Ausmaß der Cholesterinbiosynthese auch von dem Verhältnis *LDL* zu *HDL* ab. Je größer es ist, desto mehr Cholesterin hat die Zelle zu verarbeiten. Der Cholesterinspiegel im Blut kann also durch Eingriffe in den Cholesterinstoffwechsel (Aufnahme, Synthese, Abbau) oder durch Verkleinerung des Verhältnisses *LDL* zu *HDL* gesenkt werden. Als erste therapeutische Maßnahme gegen eine Hypercholesterinämie gilt eine cholesterinarme Ernährung, die allein jedoch nur in leichten Fällen zum Erfolg führen kann, da die endogene Synthese einen Mangel ausgleicht.<sup>82</sup>

#### 4.2.2 HMG-Co-A-Reduktase als biologisches Target

Das Cholesterin wird aus Acetyl-CoA **13** aufgebaut. Die Biosynthese beginnt mit der Kondensation von 3 Molekülen Acetyl-CoA zu einem wichtigen Zwischenprodukt, dem *3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA* **14**, welches zu Mevalonsäure **15** reduziert wird. Diese Reduktion zu Mevalonsäure erfolgt enzymatisch durch die *3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-Reduktase* (*HMG-CoA-Reduktase*) unter Verbrauch von 2 Einheiten NADPH (vgl. Abbildung 4.2.2.1). Die Mevalonsäure **15** wird über mehrere Schritte zu Prenyldiphosphat **16** derivatisiert, wobei zuerst phosphoryliert, dann Wasser und Kohlendioxid eliminiert werden und schließlich isomerisiert wird. Prenyldiphosphat ist ein Isopren-Äquivalent und kondensiert mit 2 Prenyl-Kationen (aus Prenyldiphosphat) zu Farnesyldiphosphat **17**, einem

<sup>81</sup> *VLDL* = very low density lipoproteins, *I* = intermediate, *H* = high

<sup>82</sup> Bader, H.; Gietzen, K.; Wolf, H.-U. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Ed. Medizin* 2. Aufl., VCH, Weinheim, 1985, 423.

Sesquiterpen ( $C_{15}$ -Baustein). Durch Dimerisierung von Farnesyldiphosphat entsteht das Triterpen Squalen **18**, welches durch Oxidation, Cyclisierung und Entfernung dreier Methylgruppen zum Cholesterin **19** umgebaut wird. Die Regulation setzt am Schlüssel-Enzym der Cholesterin-Biosynthese, der *HMG-CoA-Reduktase*, an.

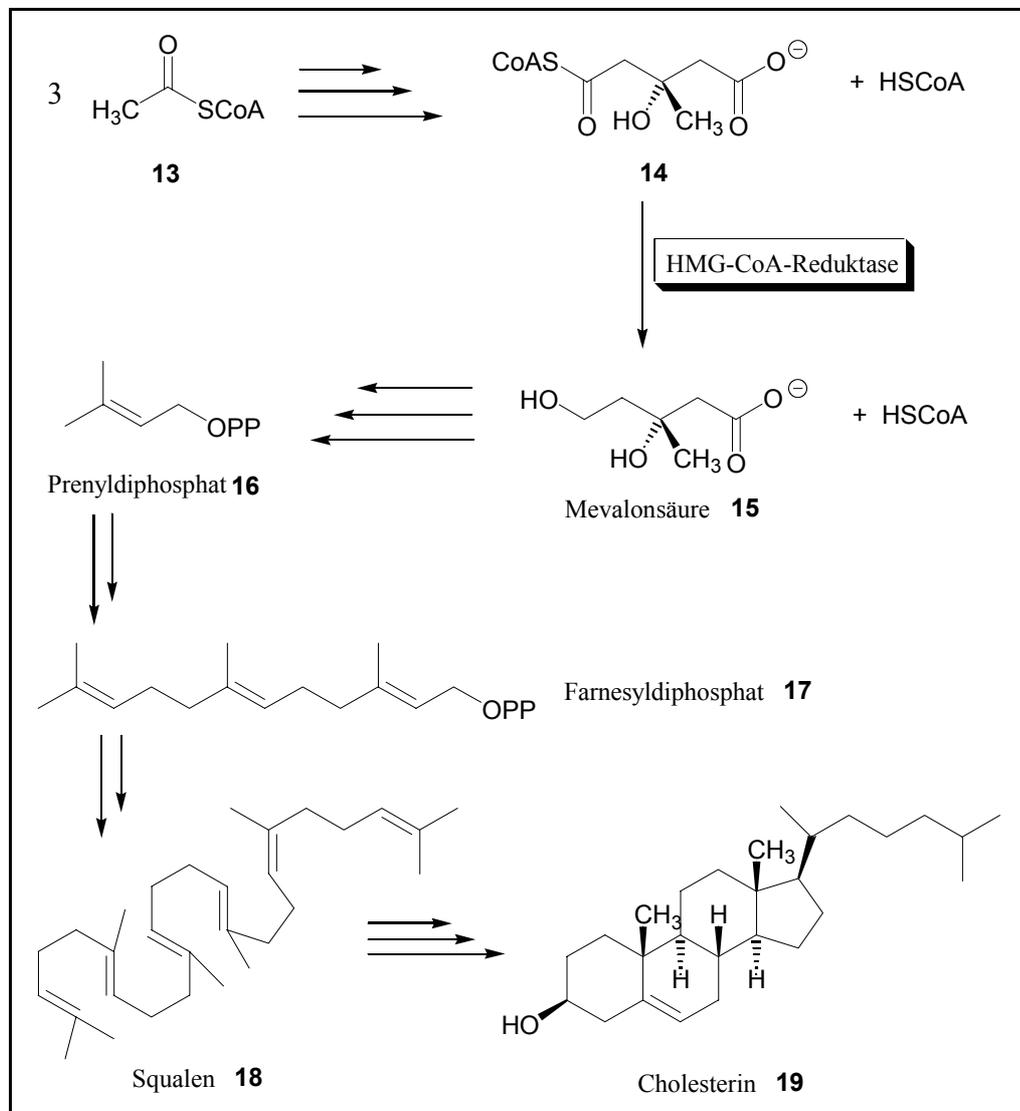


Abbildung 4.2.2.1: Die Cholesterin-Biosynthese

Dies ist nicht der einzig denkbare Angriffspunkt für eine Regulation, aber der effektivste, da er der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Biosynthese ist.<sup>79b,83</sup> Das Enzym hat eine Halbwertszeit von 3-4 Stunden und unterliegt Aktivitätsschwankungen im Tag-Nacht-Rhythmus. Sowohl bei hoher Aufnahme von Cholesterin mit der Nahrung als auch im Hungerzustand (Fehlen von Substraten für die Cholesterin-Synthese) wird die Bildung der *HMG-CoA-Reduktase* gehemmt. Die Hemmung dieses Enzyms verhindert also die endogene Cholesterin-Synthese und ist somit ein sinnvolles biologisches Target.

<sup>83</sup> Karlson, P. *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, 13. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988, 257.

### 4.2.3 Wirkmechanismus der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren hemmen kompetitiv das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinbiosynthese. (+)-Compactin **8** wurde als erster Vertreter der Mevinsäuren als Inhibitor getestet.<sup>84</sup> Sie haben eine bis 20000-fach höhere Affinität zu dem Enzym als das natürliche Substrat Mevalonsäure **15**. Die strukturelle Ähnlichkeit zwischen der Mevalonsäure **15** und den Mevinsäuren suggeriert, daß der  $\beta$ -Hydroxysäureteil der geöffneten Lactonringe eine wichtige Rolle in der Mimikri der Substratstruktur spielt. Allerdings ist sowohl die Esterseitenkette als auch der Rest an C6 für einen Aktivitätsunterschied um den Faktor 2 zwischen Compactin und Mevinolin **9** bzw. Mevinolin und Simvastin **10** verantwortlich.<sup>85</sup> (+)-Mevinolin<sup>86</sup>, (+)-Simvastin<sup>87</sup> sowie (+)-Pravastatin<sup>88</sup> werden alle nach oraler Applikation schnell resorbiert.

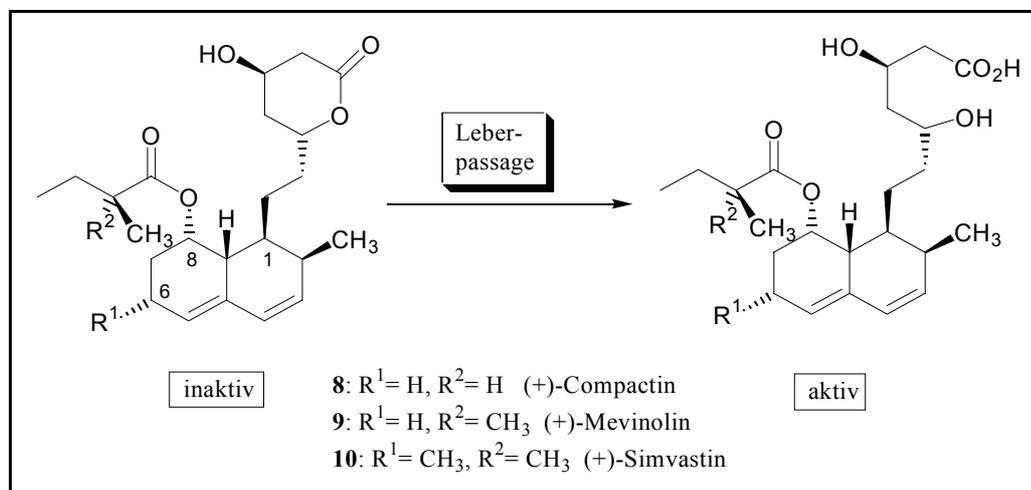


Abbildung 4.2.3.1: Aktivierung der Mevinsäuren

Nach der ersten Passage der Leber werden aus den inaktiven Formen (*pro-drug*) durch Öffnung des Lactonrings die aktiven  $\beta$ -Hydroxysäure-Formen freigesetzt. Die Einnahme eines Inhibitors führt zu einer dosisabhängigen Reduktion von Gesamt- und LDL-Cholesterin im Plasma um bis zu 40 %. Es sinkt sowohl die Zahl der LDL-Partikel als auch der Cholesteringehalt des einzelnen Partikels.

<sup>84</sup> Endo, A. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 401.

<sup>85</sup> Mevinolin **9** stellte sich als 2-fach reaktiver als Compactin **8** heraus: Nakamura, C. E.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1985**, 24, 1364. Simvastin **10** ist 2-3-fach aktiver als Mevinolin: Hoffman, W. F.; Alberts, A. W.; Anderson, P. S.; Chen, J. S.; Smith, R. L.; Willard, A. K. *J. Med. Chem.* **1986**, 36, 604.

<sup>86</sup> In der Literatur auch als Lovastatin bezeichnet; ist unter dem Namen Mevinacor<sup>®</sup>, Mevacor<sup>®</sup> und Mevalotin<sup>®</sup> auf dem Arzneimittelmarkt.

<sup>87</sup> Unter dem Namen Zocor<sup>®</sup> und Denan<sup>®</sup> auf dem Arzneimittelmarkt.

<sup>88</sup> Pravastatin ist eine Weiterentwicklung des (+)-Compactins **8** mit einer Hydroxyfunktion an C6 und geöffnetem Lactonring, wobei die Säurefunktion als Natriumsalz vorliegt. Der Wirkstoff ist in den Medikamenten Pravasin<sup>®</sup> und Liprevil<sup>®</sup> enthalten.

Nach bislang vorliegenden Daten sind die *HMG-CoA-Reduktase*-Inhibitoren gut verträgliche Substanzen mit relativ seltenen akuten Nebenwirkungen.<sup>89</sup> Für eine detaillierte Übersicht neuerer *HMG-CoA-Reduktase*-Inhibitoren sowie Weiterentwicklungen der beschriebenen Mevinsäuren sei auf die Literatur verwiesen.<sup>90</sup>

Die Bedeutung der *HMG-CoA-Reduktase*-Inhibitoren wird deutlich, wenn man sich die Umsatzzahlen der 20 auf dem Weltmarkt meistverkauften Pharmazeutika von 1994 anschaut.<sup>91</sup> Drei dieser Medikamente sind Lipidsenker und besitzen Mevinsäuren als Wirkstoffe.

<i>Name</i>	<i>Platz</i>	<i>Firma</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Wirkstoff</i>
Zocor	5	Merck	1.4 Mrd. US \$	(+)-Simvastin
Mevacor	13	Merck	1.1 Mrd. US \$	(+)-Mevinolin
Mevalotin	15	Sankyo	1.1 Mrd. US \$	(+)-Mevinolin

Tabelle 4.2.3.1: Verkaufszahlen ausgewählter Lipidsenker (Stand: 1994)

### 4.3 Veröffentlichte Synthesestrategien

Die enorme biologische Aktivität der Mevinsäuren führte schnell dazu, eine Totalsynthese dieser Verbindungen anzustreben. Schon 1981 wurde die erste Synthese von (+)-Compactin veröffentlicht.<sup>92</sup> In der Zeit danach entwickelte sich die Zahl der Totalsynthesen und Lactonfragment-Synthesen rasant. Da hauptsächlich der Lactonring für die biologische Aktivität verantwortlich ist, konzentrierte sich auch die Entwicklung von Synthesemethoden besonders auf diesen Molekülteil. Aufgrund der großen Zahl veröffentlichter Synthesen sollen hier nur neuere Arbeiten berücksichtigt werden. Andere Arbeiten können der Literatur entnommen werden.<sup>76, 93</sup>

Abbildung 4.3.1 zeigt einen möglichen retrosynthetischen Ansatz. Auffällig und für die Synthese eines aktiven Lactonfragments unverzichtbar, ist die 3,5-*syn*-Konfiguration der beiden OH-Funktionen eines möglichen acyclischen Vorläufers. In den Mevinsäuren müssen

<sup>89</sup> Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 6. Aufl., 1996, 504.

<sup>90</sup> a) Endo, A.; Hasumi, R. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 54. b) Chan, C.; Bailey, E. J.; Hartley, C. D.; Hayman, D. F.; Hutson, J. L.; Inglis, G. G. A.; Jones, P. S.; Keeling, S. E.; Kirk, B. E.; Lamont, R. B.; Lester, M. G.; Pritchard, J. M.; Ross, B. C.; Scicinski, J. J.; Spooner, S. J.; Smith, G.; Steeples, I. P.; Watson, N. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3646. c) Connolly, P. J.; Westin, C. D.; Loughny, D. A.; Minor, L. K. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3674. d) Masamichi, W.; Haruo, K.; Teruyuki, I.; Tetsuo, O.; Shujiro, S.; Kentaro, H. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 437.

<sup>91</sup> Czarnik, A. W. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 113.

<sup>92</sup> a) Shi, C. J.; Hsu, T. C.; Wang, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6538. b) Shi, C. J.; Hsu, T. C.; Wang, N. Y.; Latimer, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 593.

<sup>93</sup> Rosen, T.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4909.

diese Zentren (hier C3' und C5') zusätzlich jeweils eine definierte absolute Konfiguration, nämlich 3*R* und 5*R*, besitzen. Das grundlegende Problem einer Synthese ist die Etablierung der geforderten Stereochemie im acyclischen Vorläufer (vgl. Kapitel 2.1.2.).

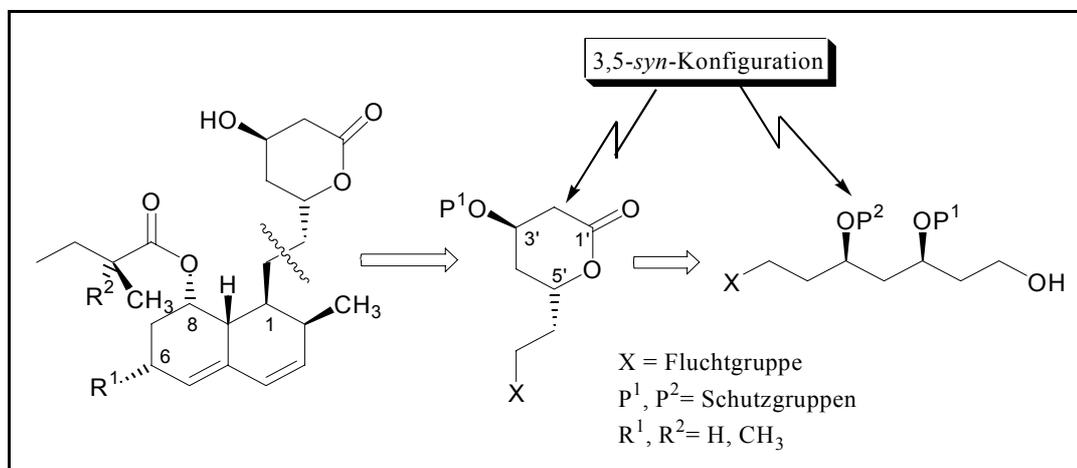


Abbildung 4.3.1: Retrosynthetischer Ansatz zu Mevinsäuren

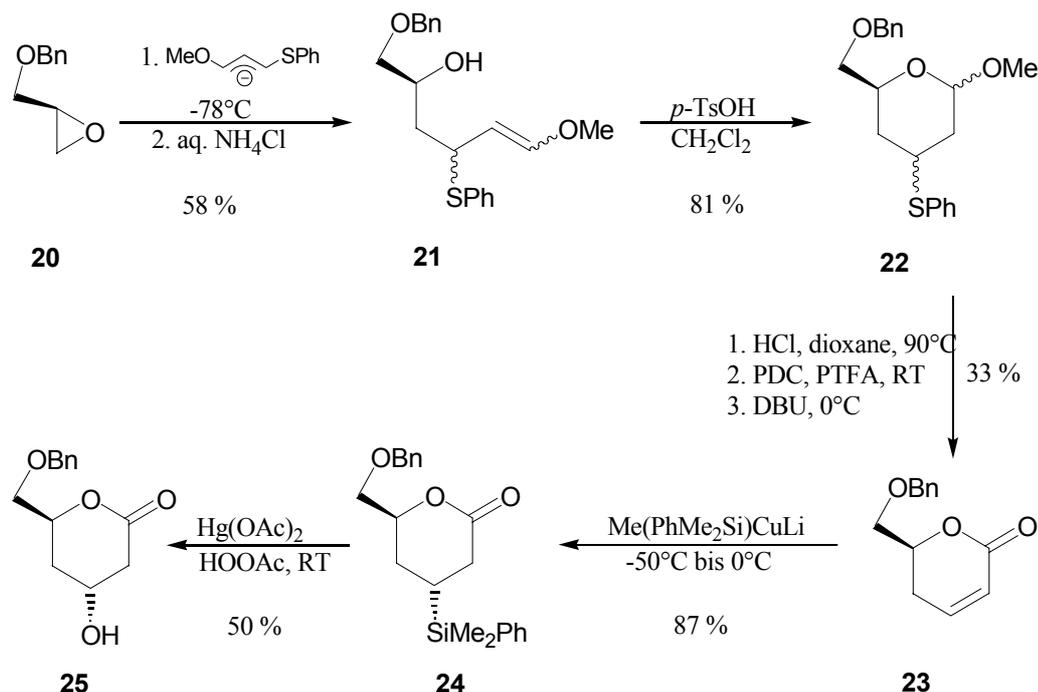
Im Folgenden werden kurz einige neuere Arbeiten zur Synthese des Lacton-Fragments aus der Literatur vorgestellt, bevor der eigene Lösungsansatz diskutiert wird.

#### 4.3.1 Synthese nach Schaumann *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Schaumann<sup>94</sup> geht für die Synthese des  $\beta$ -Hydroxy- $\delta$ -valerolacton-Fragments der Mevinsäuren von einem Epoxid-Baustein **20** aus, der in einer Schlüsselreaktion mit einem Allylanion geöffnet wird (Schema 4.3.1.1). Die Epoxidöffnung des (*R*)-Benzylglycidols **20** erfolgt regioselektiv an dem weniger gehinderten C-Atom des Epoxids und führt zu den *bis*-Homoallyl-Alkoholen **21**. Die sauer katalysierte Cyclisierung verläuft ebenfalls regioselektiv zum Tetrahydropyran **22**, da das intermediäre Kation am terminalen C-Atom durch die Methoxygruppe stabilisiert wird. Das Tetrahydropyran wird im sauren Medium zum Lactol umgesetzt, worauf eine Oxidation zum Lacton und eine Eliminierung des Phenylthio-Substituenten zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **23** folgen.

Das ungesättigte Lacton wird anschließend durch eine diastereoselektive Cuprat-Addition zum gesättigten Lacton **24** umgesetzt. Die Diastereoselektivität wird dabei von dem Benzyloxymethyl-Substituenten gesteuert, der die Oberseite des Moleküls gegen einen Angriff abschirmt. Abschließend wird der Dimethylphenylsilyl-Substituent unter Retention der Konfiguration oxidativ in eine Hydroxyfunktion umgewandelt. Diese Umsetzung liefert den Lactonbaustein **25** in exzellenter Enantiomerenreinheit von >99 % ee. Die vorgestellte Synthese umfaßt 8 Schritte und liefert das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 6.7 % ausgehend von dem enantiomerenreinen Glycidol **20**.

<sup>94</sup> Schabbert, S.; Tiedemann, R.; Schaumann, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 879.



Schema 4.3.1.1: Lactonfragment-Synthese nach Schaumann *et al.*

Die Synthese dieses Epoxidbausteins ist nicht weiter berücksichtigt, könnte aber durch eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung<sup>95</sup> des entsprechenden Allylalkohols erfolgen. Demnach würde sich die Stufenzahl erhöhen und die Ausbeute für eine *de novo*-Synthese des Lactonfragments **25** weiter verringern. Zusätzlich zu der nicht sehr hohen Gesamtausbeute ist die Anzahl der Schritte für letztendlich ein neues Stereozentrum hoch, und die verwendeten Chemikalien (z.B. Quecksilber, Cuprate) sind ökologisch sehr problematisch.

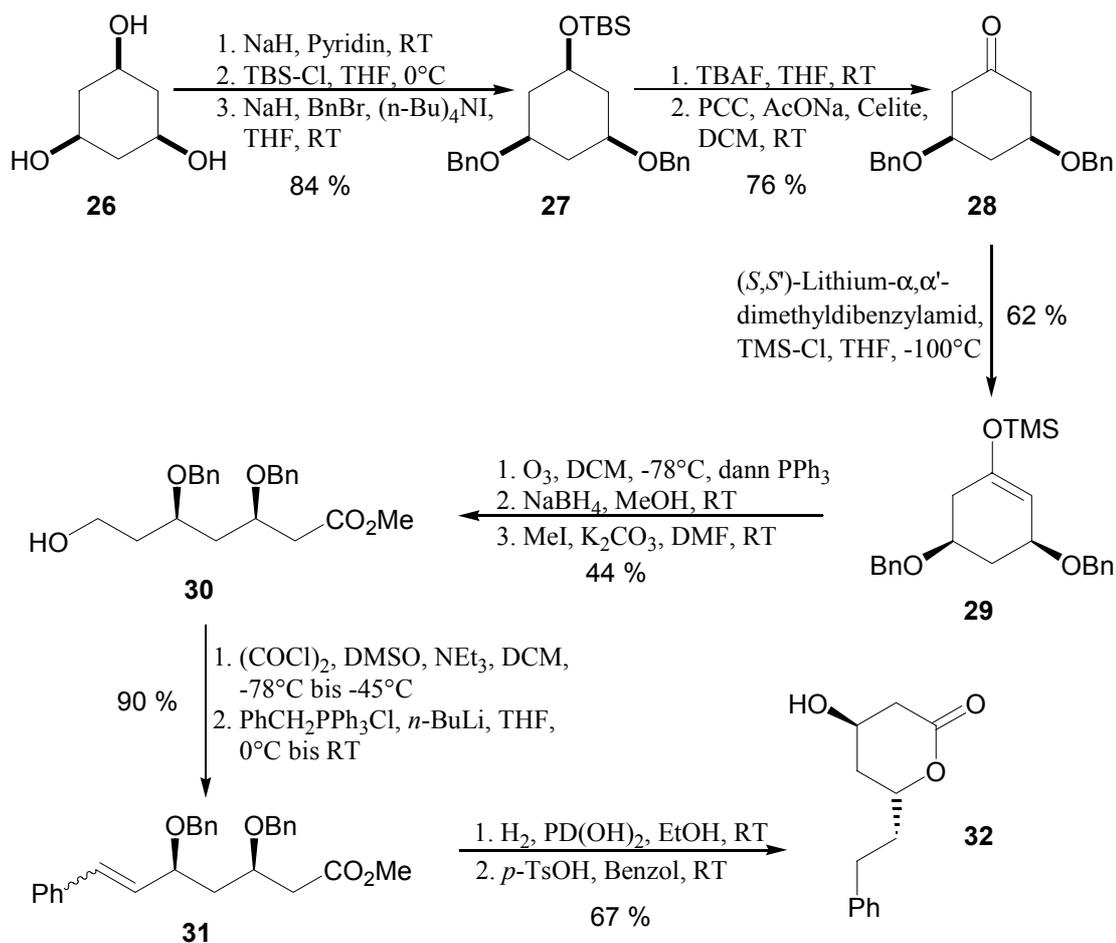
#### 4.3.2 Synthese von Honda *et al.*

Eine weitere Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren wurde von Honda *et al.*<sup>96</sup> vorgestellt (vgl. Schema 4.3.2.1).

Ausgangsmaterial ist wiederum eine stereoisomerenreine Verbindung. Das *cis,cis*-1,3,5-Trihydroxycyclohexan **26** wird in mehreren Schritten durch Umschützen und Oxidation zu dem *meso*-Keton **28** umgebaut. Dieses prochirale Keton wird mit einer chiralen Lithiumamid-Base enantioselectiv deprotoniert und mit TMS-Cl zu dem Enoether **29** abgefangen.

<sup>95</sup> a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis* Ojima, I. (Hrsg.), VCH, Weinheim, **1993**, 103. c) Sharpless, K. B. in *Comprehensive Organic Synthesis* Trost, B. M.; Fleming, I. (Eds.), Vol. 7, Pergamon, Oxford, **1991**, 389.

<sup>96</sup> Honda, T.; Ono, S.; Mizutani, H.; Hallinan, K. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 195.

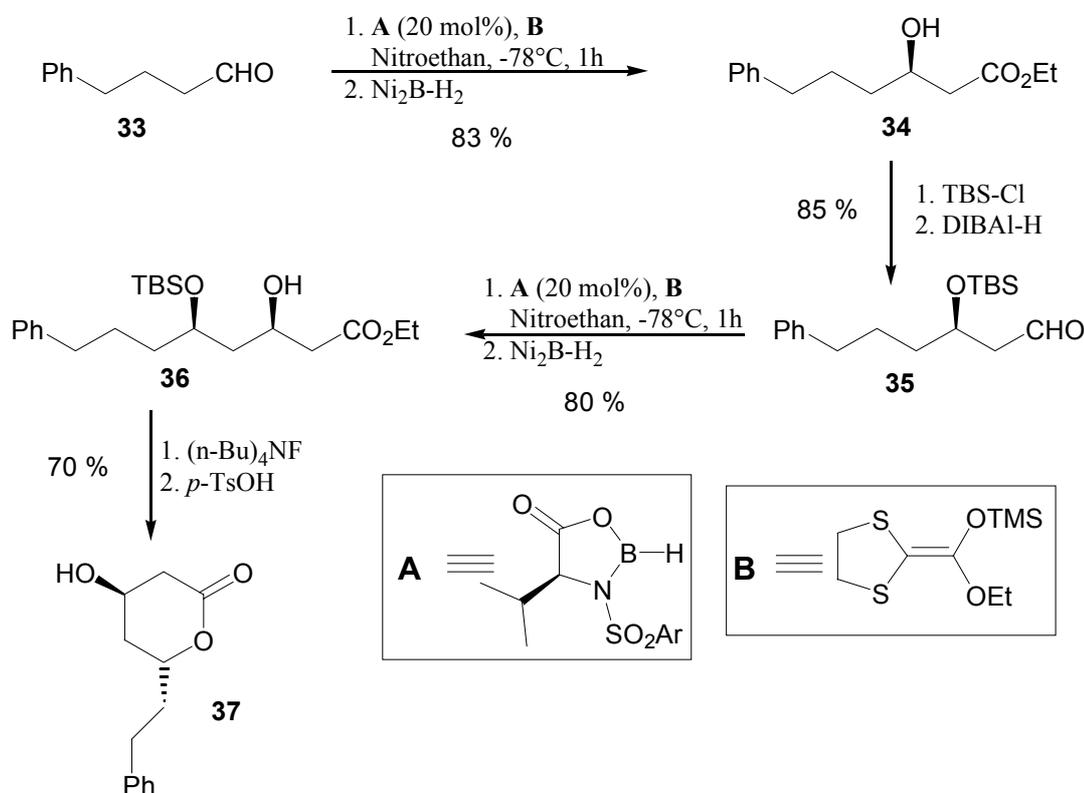


Schema 4.3.2.1: Lactonsynthese nach Honda *et al.*

Der ee dieser Deprotonierung, die bei  $-100^\circ\text{C}$  durchgeführt wurde, liegt bei 73.8 %. Dies konnte allerdings erst auf der Stufe des *syn*-3,5-Dihydroxyesters **30** festgestellt werden, der aus dem Enolether **29** durch Ozonolyse, Reduktion und Veresterung zugänglich ist. Das wichtige 3,5-*syn*-Diol-System ist zu diesem Zeitpunkt schon etabliert und zum Abschluß der Synthese wird nach der Swern-Oxidation des primären Alkohols über eine Wittig-Olefinierung zum C<sub>7</sub>-Baustein **31** verlängert (*E/Z* : 1/4). Gleichzeitige Hydrierung der Doppelbindung und Entfernung der Benzylschutzgruppen führt nach saurer Lactonisierung des entstandenen Diols zum gewünschten Lacton **32**. Die Synthese wurde auch mit einem Gemisch aus *cis,cis*- und *cis,trans*-Trihydroxycyclohexan durchgeführt, wobei die Ausbeute für das *meso*-Keton **28** dann auf 20 % (statt 64 %) fällt. Ausgehend von dem *meso*-Triol **28** wird in 13 Schritten und einer Gesamtausbeute von 10.5 % der gewünschte Baustein erhalten. Damit ist die chemische Ausbeute besser als die der Synthese von Schaumann *et al.*, allerdings ist die optische Reinheit deutlich schlechter. Hier liegt der Schwachpunkt der Synthese, da gerade bei biologisch aktiven Substanzen eine hohe optische Reinheit Voraussetzung für die gewünschte Aktivität ist. Die Anzahl der Schritte sowie das teure Startmaterial sind ebenfalls keine idealen Lösungen.

4.3.3 Synthese nach Kiyooka *et al.*

Als letzte neuere Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren soll diejenige nach Kiyooka *et al.*<sup>97</sup> vorgestellt werden. Bisher wurde die 3,5-*syn*-Diol-Einheit sowohl aus acyclischem als auch aus cyclischem Startmaterial aufgebaut. Es mußte jedoch in beiden Fällen auf stereoisomerenreines Startmaterial zurückgegriffen werden, im acyclischen Fall auf ein enantiomerenreines Glycidol und im zweiten Fall auf ein cyclisches *meso*-Triol. Auch die Arbeitsgruppe um Kiyooka geht von acyclischem Startmaterial aus. Diesmal ist jedoch kein Stereozentrum im Ausgangsmaterial vorhanden, d.h. die gesamte Stereoinformation wird in der Synthese durch Reagenz-Kontrolle auf das Molekül übertragen.



Schema 4.3.3.1: Variable Synthese des Lacton-Fragments nach Kiyooka *et al.*

Als Ausgangssubstanz dient 4-Phenylbutanal **33**, welcher in Anwesenheit des chiralen Katalysators **A** mit dem Silylketenacetal **B** kondensiert wird. Bei dem Katalysator handelt es sich um ein chirales Oxazaborolidinon, das aus dem N-(*p*-Nitrobenzyl)sulfonamide von Valin und  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  zugänglich ist. Die Kondensation des Aldehyds mit dem Kettenacetal führt zuerst zu einem  $\alpha$ -Dithiolan-Aldolprodukt, welches mit Nickelborid in einer Wasserstoffatmosphäre zum  $\alpha$ -Hydroxyester **34** umgesetzt wird. Nach Schützung und Reduktion zum Aldehyd **35** wird diese Reaktionssequenz der Kondensation wiederholt, wobei der monogeschützte Dihydroxyester **36** erhalten wird. Entschützung und saure Lactonisierung

<sup>97</sup> Kiyooka, S.-I.; Yamaguchi, T.; Maeda, H.; Kira, H.; Hena, M. A.; Horiike, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3551.

liefern schließlich das Lactonfragment **37** in einer Enantiomerenreinheit von >99 % ee. Ausgehend von 4-Phenylbutanal **33** wird das Produkt in 8 Schritten und einer Gesamtausbeute von 39.5 % erhalten.

Abgesehen von diesen Zahlen liegt der große Vorteil dieser Synthese in der möglichen Variation der Stereochemie. Die Autoren haben auch das zu **36** entsprechende *anti*-Diol hergestellt, indem der geschützte Aldehyd **35** in Gegenwart des zu **A** enantiomeren Oxazaborolidinons mit dem Silylketenacetal **B** kondensiert wurde. Auf diese Weise bietet die Synthese-Methode die Möglichkeit enantiomerenreine *syn*- und *anti*-3,5-Diole herzustellen, da auch bei dem ersten Kondensationsschritt beide Enantiomere des Katalysators verwendet werden können.

Diese Methodik ist für den Aufbau von acyclischen Systemen mit mehreren chiralen Zentren und im Besonderen für Polyketide (vgl. Kapitel 2) sehr nützlich. Die Synthese der Katalysatoren ist im Fall des gezeigten (**A**) ebenfalls nicht sehr aufwendig, da er aus der natürlich vorkommenden Aminosäure *L*-Valin gut zugänglich ist. Diese Synthese stellt mit Sicherheit aufgrund der intrinsischen Variabilität die leistungsfähigste der drei vorgestellten Darstellungsmethoden dar.

Es gibt in der Literatur diverse andere Ansätze zur Synthese des Lacton-Fragments oder der Totalsynthese der Mevinsäuren. Es werden verschiedene Methoden der Organischen Chemie, wie z.B. Diels-Alder-Reaktionen<sup>98</sup>, Hetero-Diels-Alder-Reaktionen<sup>99</sup>, Iod-Lactonisierungen<sup>100</sup>, Michael-Reaktionen<sup>101</sup> oder auch enzymatische Prozesse<sup>102</sup> beschrieben. Auf Grund einer besseren Übersicht sei hier auf diese Literatur und die schon erwähnten Übersichtsartikel<sup>76, 93</sup> verwiesen, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Nachdem Literaturergebnisse beschrieben wurden, sollen in den nächsten Abschnitten die eigenen Ergebnisse zur Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren vorgestellt und diskutiert werden.

#### 4.4 Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren

Im Rahmen der Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren sollte eine universell anwendbare Darstellungsmethode von möglichst enantiomerenreinen 3,5-Diolen erarbeitet werden. Da diverse Naturstoffe eine solche Polyketid-Struktur aufweisen (vgl. Kapitel 2.1.1.), wäre ein prinzipieller Zugang zu diesen Substrukturen von großem Interesse.

<sup>98</sup> Araki, Y.; Konoike, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5299.

<sup>99</sup> Dujardin, G.; Rossignol, S.; Brown, E. *Synthesis* **1998**, 763.

<sup>100</sup> Bedford, S. B.; Fenton, G.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 1505.

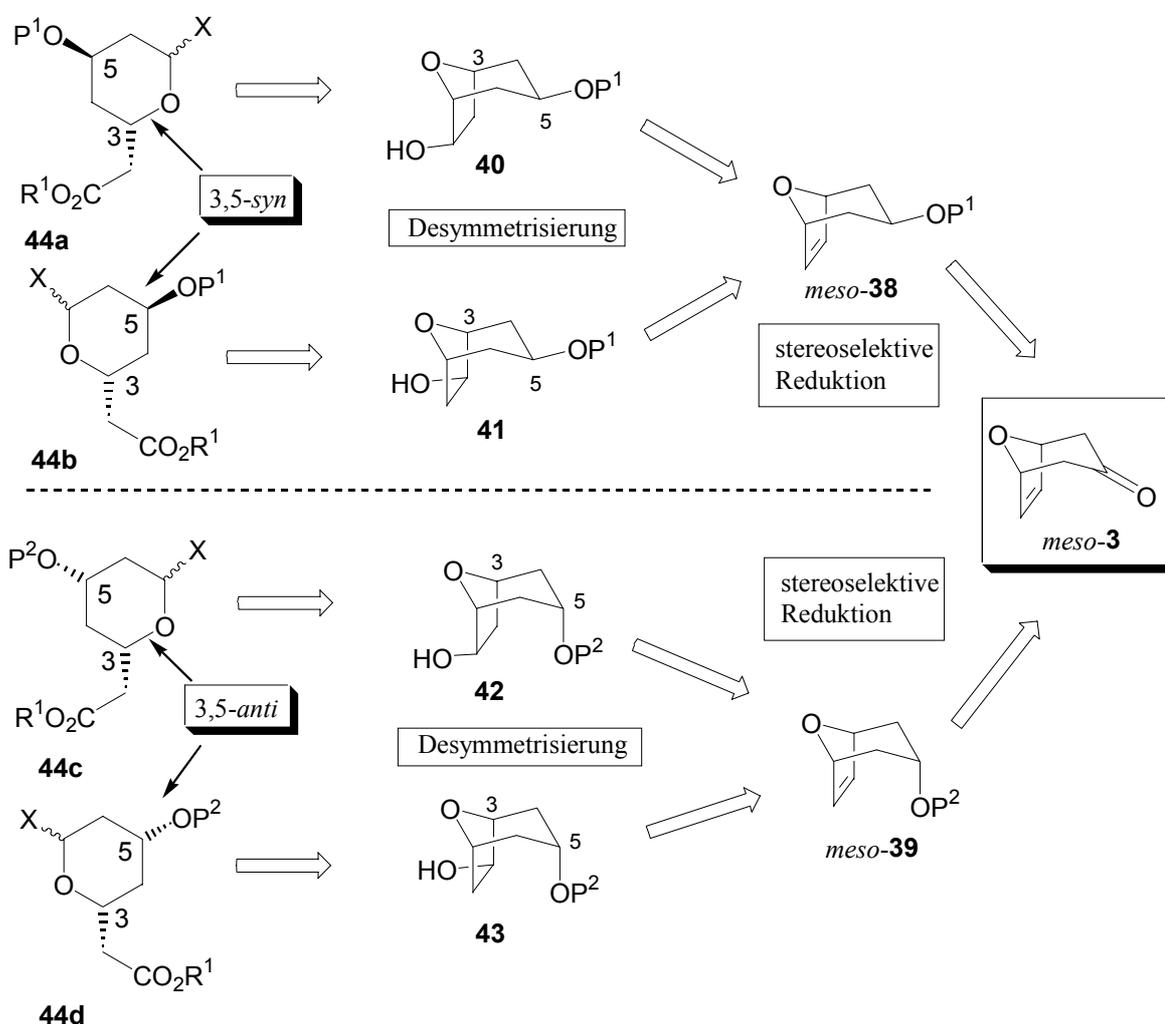
<sup>101</sup> Hagiwara, H.; Nakano, T.; Kon-No, M.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 777.

<sup>102</sup> a) Kaku, H.; Tanaka, M.; Norimine, Y.; Miyashita, Y.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 195 b) Maddrell, S.; Turner, N. J.; Kerridge, A.; Willetts, A. J.; Crosby, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6001.

Die Entwicklung dieser Strategie nahm ihren Anfang im Rahmen einer Diplomarbeit<sup>103</sup> und konnte in Zusammenarbeit mit R. Dunkel<sup>104</sup> abgeschlossen werden.

#### 4.4.1 Retrosynthetische Analyse

Eigentliches Synthesziel ist ein  $\beta$ -Hydroxy- $\delta$ -valerolacton-Baustein mit einer 3,5-*syn*-Konfiguration. Darüber hinaus sollte ein Zugang sowohl zu den *syn*- als auch zu den *anti*-3,5-Diolen ermöglicht werden, wobei zusätzlich auch beide Enantiomeren-Paare synthetisierbar sein sollten. Ausgangssubstanz sollte das *meso*-Keton **3** sein. Schema 4.4.1.1 zeigt die retrosynthetischen Überlegungen.



Schema 4.4.1.1: Retrosynthese der  $\delta$ -Valerolactone

<sup>103</sup> Mentzel, M. Diplomarbeit, Universität Hannover 1996.

<sup>104</sup> a) Dunkel, R. Diplomarbeit, Universität Hannover 1996. b) Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover 1999.

Ausgehend von dem *meso*-Keton **3** wurde zunächst eine stereoselektive Reduktion ins Auge gefasst, die nach Schützung der Alkohol-Funktionen zu den *meso*-Ethern *exo*-**38** bzw. *endo*-**39** führen sollte. Auf dieser Stufe der Synthese müßte die Desymmetrierung erfolgen, die aufgrund von früheren Arbeiten in der Arbeitsgruppe H. M. R. Hoffmann<sup>105</sup> mittels einer asymmetrischen Hydroborierung<sup>106</sup> erfolgen sollte.

Die so erhaltenen Alkohole **40** bis **43** könnten abschließend über eine Oxidations/Baeyer-Villiger-Sequenz zu den dargestellten THP-Systemen **44a** - **44d** umgesetzt werden, die als direkte Vorläufer der angestrebten  $\delta$ -Valerolactone angesehen werden können. Schließlich stellen diese THP-Systeme auch chemodifferenzierte 3,5-Diole auf C7 Basis dar, die als Polyketide vom Polyacetat-Typ von großem synthetischem Interesse sind (vgl. Kapitel 2.1.1).

Anschließend soll die Synthese des 3,5-*syn*-Diol-Systems **44a** vorgestellt werden, wobei exemplarisch auch die Desymmetrisierung zum Alkohol **41** durchgeführt wurde. Die 3,5-*anti*-Diol-Systeme wurden von R. Dunkel<sup>104</sup> im Rahmen von Fragment-Synthesen der *Spongistatine*<sup>8</sup> synthetisiert.

#### 4.4.2 Diastereoselektive Reduktion des *meso*-Ketons **3**

Die erste Herausforderung lag in der diastereoselektiven Reduktion des Ausgangsmaterials. Dieses war aus der [4+3]-Cycloaddition (vgl. Kapitel 2.2.) gut zugänglich. Für die Darstellung der geforderten 3,5-*syn*-Systeme ist eine selektive Reduktion zum *exo*-Alkohol **46** notwendig (Schema 4.4.2.1).

Diastereoselektive Reduktionen an Ringsystemen sind in der Literatur häufig beschrieben.<sup>107</sup> Oft werden unter Ausnutzung der Substrat-Kontrolle gute Selektivitäten erzielt, vollständige Diastereoselektivität wird jedoch meist erst durch Verwendung komplexer Metallhydride zur Reduktion erhalten. Dies entspricht einer Kombination aus Substrat- und Reagenz-Kontrolle.

Die Darstellung des *endo*-Alkohols **45** unter Verwendung von z.B. L-Selektrid<sup>®</sup>,<sup>108</sup> ist bekannt<sup>105</sup> und gelang an dem Keton *meso*-**3** in einer Ausbeute von 82 %. Der direkte Zugang zu dem entsprechenden *exo*-Alkohol *meso*-**46** war zunächst nur als Mischung mit *endo*-**45** möglich. Literaturbekannt war eine SET-Reduktion (*single electron transfer*) mit Natrium in absolutem Ethanol, bei der ein Gemisch aus beiden *meso*-Alkoholen im Verhältnis *exo/endo* : 9/1 in 75 %-iger Ausbeute isoliert werden konnte.<sup>109</sup> Der Zugang zu

<sup>105</sup> a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931. b) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2889.

<sup>106</sup> a) Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4059. b) Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727.

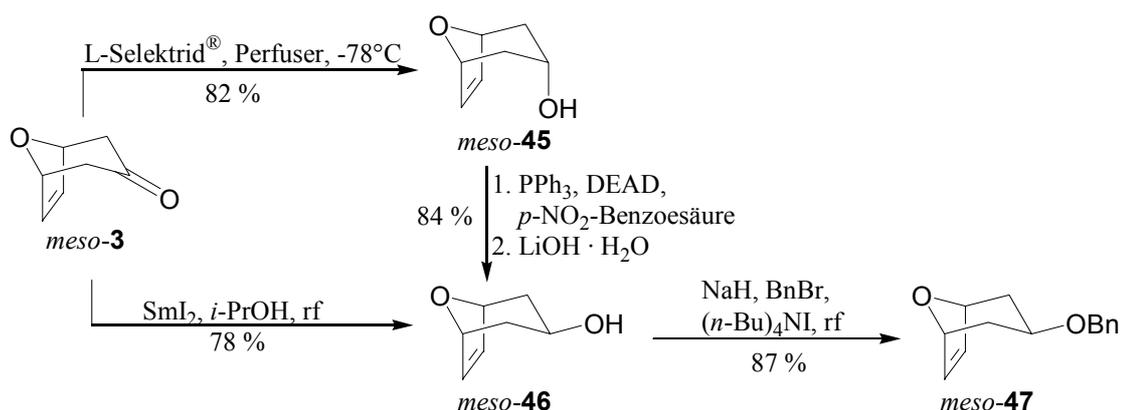
<sup>107</sup> a) Fuhrhop, J.; Penzlin, G. *Organic Synthesis* 2. Ed., VCH, Weinheim, **1994**, 105 und darin zitierte Literatur. b) Atkinson, R. S.; *Stereoselective Synthesis* John Wiley & Sons, Chichester, **1995** und darin zitierte Literatur.

<sup>108</sup> Wierenga, W.; Evans, B. R.; Wolterson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1334.

<sup>109</sup> LeBel, N. A.; Maxwell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2307.

diastereomerenreinem *exo*-Alkohol kann über eine Mitsunobu-Inversion<sup>110</sup> am sekundären Alkohol<sup>111</sup> *endo*-**45** in 84 % Ausbeute erfolgen. Dieser Weg ist ebenfalls literaturbekannt und war übertragbar.<sup>112</sup> Über eine anschließende Benzylschützung konnte schließlich der *exo*-Ether **46** dargestellt werden.

Die Benzylschutzgruppe wurde gewählt, weil die Massenzunahme des Moleküls die Handhabung bei nachfolgenden Reaktionen vereinfachen sollte. Zusätzlich sind die milde Entschützung durch katalytische Hydrierung und die Stabilität gegenüber vielen Bedingungen weitere Vorteile dieser Schutzgruppe.<sup>113</sup>



Schema 4.4.2.1: Diastereoselektive Reduktion

Alternativ kann das *meso*-Keton **3** auch über eine *SET*-Reduktion mit Samariumdiodid zu *exo*-**46** umgesetzt werden. Unter Anwendung dieser Reduktionsmethode wurde der *exo*-Alkohol in guter Ausbeute von 78 % ohne Umweg erhalten.

Den Einsatz von Samariumdiodid für diastereoselektive Reduktionen wurde von *J. Treu*<sup>114</sup> und auch von *A. M. Misske*<sup>115</sup> (an  $\alpha$ -substituierten Bicycloketonen) untersucht. Der genaue Mechanismus ist noch Gegenstand der Diskussion. Vorgeschlagen wird die Bildung eines komplexierten Ketylradikalanions **48** (siehe Schema 4.4.2.2). Dieses kann zu einem Carbinolradikal **49** am Sauerstoff protoniert werden und nach einem zweitem *SET*-Schritt und Protonierung zum *meso*-Alkohol *exo*-**46** reagieren. Möglich wäre auch die Bildung eines Ketylradikalaniondimers, das disproportioniert und nach doppelter Protonierung ebenfalls den Alkohol liefert.<sup>116</sup>

<sup>110</sup> Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

<sup>111</sup> Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3017.

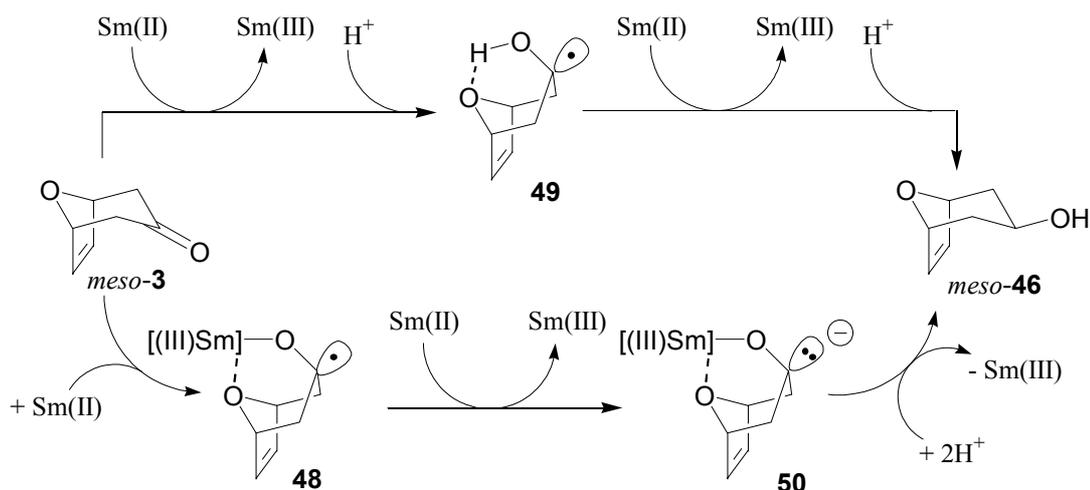
<sup>112</sup> Lautens, M.; Ma, S.; Yee, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4135.

<sup>113</sup> Die Benzylschutzgruppe findet eine breite Anwendung; siehe: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* 2<sup>nd</sup> Ed., Wiley, New York, **1991**.

<sup>114</sup> a) Treu, J.; Hoffmann, H. M. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650. b) Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, **1997**.

<sup>115</sup> Misske, A., M.; Dissertation, Universität Hannover **1999**.

<sup>116</sup> a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 46, 307. b) Molander, G. A. *Org. React.* **1992**, 46, 211.



Schema 4.4.2.2: Mögliche Komplezierungen bei der Sm(II)-Reduktion

Die zu beobachtende Diastereoselektivität der Reduktion könnte durch die Komplexierung eines Ketylradikalanions **48** und des THP-Sauerstoffs mit Sm(III) oder eine Wasserstoff-Brückenbindung des Carbinolradikals **49** zum THP-Sauerstoff zustande kommen.<sup>115</sup> Der Beweis für eine Komplexierung liegt nur insofern vor, als daß eine Diastereoselektivität zu beobachten ist.

#### 4.4.3 Desymmetrisierung des meso-Benzylethers 47

Nachdem die diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion zum äquatorialen System möglich war, konnte die erste notwendige Bedingung für die Synthese der 3,5-syn-Systeme erfüllt werden. Als nächster Schritt mußte die Desymmetrisierung des meso-Benzylethers **47** erfolgen. Dazu sollte eine asymmetrische Hydroborierung der Etheno-Brücke durchgeführt werden.

Diese Strategie konnte an dem entsprechenden axialen Benzylethern und ähnlichen Bicyclen (besonders in der Arbeitsgruppe *H. M. R. Hoffmann*) schon erfolgreich durchgeführt werden.<sup>117,105c,106b,114b,118,119</sup> Die asymmetrische Hydroborierung nicht terminaler Doppelbindungen hat sich in der Organischen Chemie zu einer Standardmethode vor allem zur Darstellung enantiomerenreiner sekundärer Alkohole entwickelt.<sup>120</sup> Im Allgemeinen liefert die Hydroborierung von (*Z*)-Alkenen mit anspruchsvollen chiralen Bor-Reagenzien, wie z.B. (-)-(Ipc)<sub>2</sub>BH, die besten Ergebnisse im Hinblick auf optische Reinheit. Zusätzlich können die Bor-Reagenzien leicht aus den wohlfeilen α-Pinenen durch Hydroborierung und

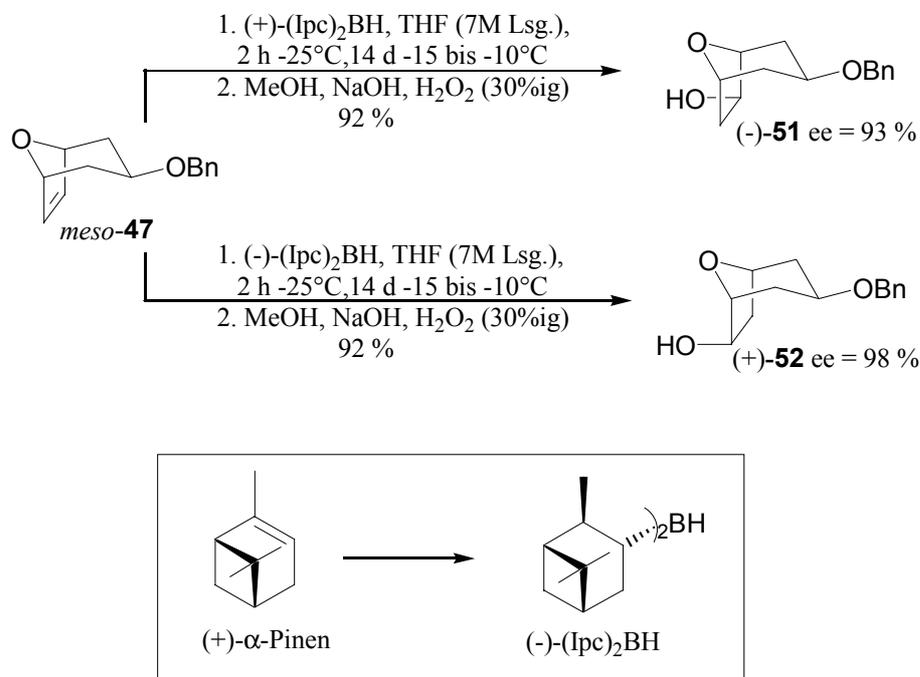
<sup>117</sup> Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717.

<sup>118</sup> Rose, I. Dissertation, Universität Hannover **1997**.

<sup>119</sup> Weiß, J. M. Dissertation, Universität Hannover **1997**.

<sup>120</sup> Eine Übersicht über den Einsatz von Bor-Reagenzien in der asymmetrischen Synthese bietet: Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 201.

Kristallisation enantiomerenrein dargestellt werden.<sup>121</sup> Unter Verwendung solcher Bor-Reagenzien konnte die *meso*-Verbindung **47** enantioselektiv desymmetrisiert werden, indem sie sowohl mit (-)- als auch (+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH umgesetzt wurde.



Schema 4.4.3.1: Desymmetrisierung via Asymmetrische Hydroborierung

Die Ergebnisse sind in Schema 4.4.3.1 zusammengefaßt. Die chemischen Ausbeuten sind für beide Hydroborierungen nahezu äquivalent, während die optische Reinheit etwas variiert. Sehr entscheidend für die optische Reinheit des Produktes ist die sorgfältige Darstellung des Bor-Reagenzes.<sup>122</sup> Da die Reaktion zu (-)-**51** nur zur Bestimmung der Selektivität durchgeführt wurde, erscheint hier eine Steigerung der optischen Reinheit möglich.

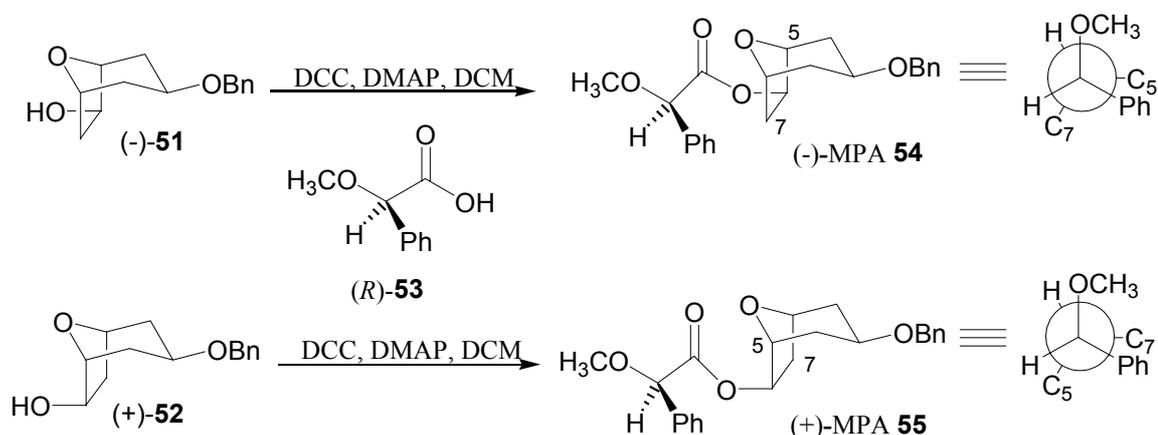
Die beobachteten Regio- und Stereo-Selektivitäten sind wiederum ein Zusammenspiel aus Substrat- und Reagenz-Kontrolle. Es wird nur der jeweilige *exo*-Alkohol gebildet, da der Angriff auf die Doppelbindung nur von einer Seite aus stattfindet. Für diese Selektivität ist die bicyclische Käfig-Struktur sicherlich mitverantwortlich. Die Regioselektivität und damit erreichte Enantioselektivität der Reaktionen ist auf sterische Hinderungen zwischen dem Bor-Reagenz und dem Substrat zurückzuführen und damit ein klassischer Fall für Reagenz-Kontrolle.

<sup>121</sup> Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schuhmann, R. C.; McClure, C. R.; Norcross, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.

<sup>122</sup> Es wird am besten langsam bei RT zur Kristallisation gebracht und sorgfältig unter Schutzgas-Atmosphäre mit Diethylether gewaschen. Außerdem sollte für eine große Oberfläche gesorgt werden, indem die Kristalle zerstoßen werden. Die Konzentration der Reaktionsmischung während der Hydroborierung hat auch einen Einfluß auf die Selektivität. Dabei ist die optimale Molarität der Substrat-Lösung nur experimentell zu bestimmen.

Die Enantiomerenüberschüsse für die Alkohole (-)-**51** und (+)-**52** konnten durch Darstellung der entsprechenden O-Methylmandelate<sup>123</sup> festgestellt werden. Diese Methode zur Feststellung optischer Reinheit ist ebenso literaturbekannt, wie diejenige von Mosher *et al.*<sup>124</sup> Beide Verfahren bieten die Möglichkeit, über die Veresterung der entsprechenden sekundären Alkohole mit einer enantiomerenreinen Säure (hier (*R*)- $\alpha$ -Methoxyphenyllessigsäure **53**) das Diastereomerenverhältnis der entstandenen Ester und damit den Enantiomerenüberschuß des eingesetzten Alkohols durch NMR-Messungen zu bestimmen.

Die Veresterung der Alkohole (-)-**51** und (+)-**52** mit DCC und einer katalytischen Menge DMAP erfolgte ohne erkennbare Racemisierung und wurde auch mit dem racemischen Gemisch nach einer Hydroborierung des Benzylethers *meso*-**47** mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  durchgeführt. Die Verschiebung der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von H5 und H7<sub>exo</sub> der Ester (-)-MPA **54** bzw (+)-MPA **55** reicht aus, um über die Integration der Signale des Diastereomerenverhältnis bestimmen zu können.



Schema 4.4.3.2: O-Methylmandelate zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses

Zur Erklärung der unterschiedlichen Verschiebungen der genannten H-Atome im bicyclischen System, betrachtet man die hergestellten Ester in der ekliptischen Newman-Projektions-Formel. Dabei steht die Methoxygruppe so, daß sie mit dem H-Atom am Kohlenstoff des sekundären Alkohols zur Deckung kommt, wodurch die Möglichkeit zur Ausbildung von nichtkovalenten intramolekularen Wechselwirkungen gegeben ist. Diese führen zu einer eingeschränkten konformativen Flexibilität des Systems.<sup>125</sup> Durch den abschirmenden Effekt des Phenylrings wird das Proton am entsprechenden C-Atom (C5 bzw. C7) Tieffeld verschoben. Schema 4.4.3.2 verdeutlicht, daß über die O-Methylmandelate zusätzlich die absolute Konfiguration der Alkohole (bei bekannter absoluter Konfiguration der verwendeten Säure) ermittelt werden kann. Sie ist 6*R* für (-)-**51** und 6*S* für (+)-**52**.

<sup>123</sup> Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovic, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

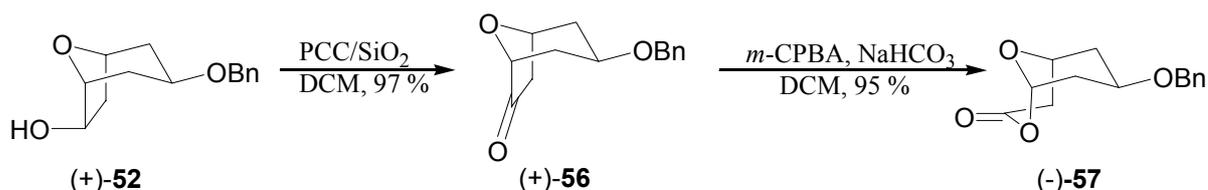
<sup>124</sup> Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

<sup>125</sup> Hauptmann, S.; Mann, G. *Stereochemie* Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg **1996**, 33.

Bei den entsprechenden *anti*-Systemen ist die Desymmetrisierung analog möglich, wodurch alle Enantiomere der beiden Diastereomerenpaare zugänglich sind.<sup>104</sup> Hierdurch ist eine hohe stereochemische Flexibilität gewährleistet. Im weiteren Verlauf sollten die bicyclischen Systemen zu THP-Einheiten abgebaut werden.

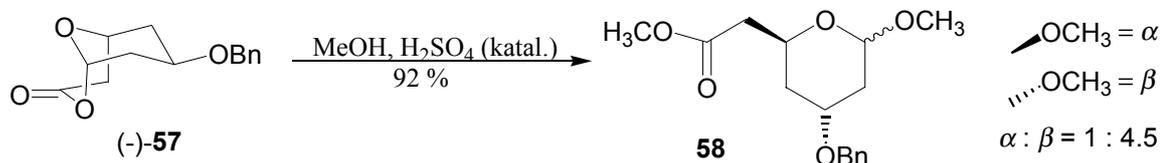
#### 4.4.4 Oxidativer Abbau der C<sub>2</sub>-Brücke zu Tetrahydropyran-Systemen

Nach erfolgreicher Desymmetrisierung zum sekundären Alkohol (+)-**52** konnte nun die Synthese des Lacton-Bausteins der Mevinsäuren durchgeführt werden. Die entsprechende Sequenz mit *anti*-Systemen wurde von R. Dunkel<sup>104</sup> im Rahmen von *Spongistatin*-Fragment-Synthesen verfolgt. Literaturbekannt war die Strategie von Yadav *et al.*<sup>117</sup> zur Synthese eines bicyclischen Lactons, das für die Öffnung zum THP-System mehrere Ansatzpunkte liefern sollte. Dazu wurde der Alkohol (+)-**52** zuerst zum Keton (+)-**56** oxidiert. Dies gelang mit PCC auf Silica in sehr guter Ausbeute. Ebenfalls in sehr guter Ausbeute gelang die Baeyer-Villiger-Oxidation in gepuffertem Medium zum bicyclischen Lacton (-)-**57**.



Schema 4.4.4.1: Oxidations-/ Baeyer-Villiger-Sequenz

Für die Öffnung derartiger bicyclischer Systeme waren grundsätzlich 2 Varianten bekannt: die reduktive Öffnung mit LiAlH<sub>4</sub> zum Polyol-System<sup>117</sup> sowie eine sauer katalysierte Methanolyse zum THP-System.<sup>105, 126</sup> Die sauer katalysierte Alkohololyse konnte problemlos auf das hergestellte System übertragen werden und lieferte nach der Öffnung einen THP-Baustein **58** mit einem anomeren acetalischen Zentrum und einer C<sub>2</sub>-Esterseitenkette.



Schema 4.4.4.2: Saure Methanolyse

Diese Öffnungsmethode wurde in der Arbeitsgruppe H. M. R. Hoffmann an vielen Substraten erprobt und weiterentwickelt. So konnten sowohl bicyclische Lactone<sup>127</sup> als auch

<sup>126</sup> Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913.

<sup>127</sup> Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8385.

verschiedene anomere Methylacetale<sup>128</sup> unter Lewis-saurer Katalyse mit diversen Nucleophilen geöffnet werden. Die direkte Öffnung eines ähnlichen bicyclischen Systems zum Lactol unter basischen Bedingungen konnte auch schon erfolgreich durchgeführt werden.<sup>129</sup>

Um die in den Mevinsäuren vorhandene Lacton-Einheit zu gewinnen, wurde nun zunächst das anomere Methylacetal **58** zum Lactol gespalten. Die Acetalspaltung gelang im sauren Medium nach einer von R. Dunkel<sup>104</sup> gefundenen Spaltung, die leicht modifiziert übernommen werden konnte (siehe Schema 4.4.4.3). Dabei wird das Methylacetal **58** in einem Gemisch aus Essigsäure, THF und Wasser bei 50°C in hoher Verdünnung gerührt. Entscheidend für das Erzielen akzeptabler Ergebnisse ist, diese Bedingungen auf jedes Substrat neu anzupassen. So kann das Lactol **59** trotz der relativ drastischen Bedingungen in guter Ausbeute von 82 % als Anomerengemisch ( $\alpha/\beta$ : 1.3/1) isoliert werden.

Abschließend mußte das Lactol zum Lacton oxidiert werden. Hierbei wurde zuerst die Dess-Martin-Oxidation<sup>130</sup> untersucht. Als einziges Produkt ließ sich jedoch nur ein Acetylacetal in schlechter Ausbeute isolieren. Dies weist auf eine Säureempfindlichkeit des Lactols **59** hin, obwohl die Spaltung zum Lactol **59** auch im sauren Medium verlief. Offenbar sind unterschiedliche Konzentrationen der Säure entscheidend, zumal bei der Oxidation nach Dess-Martin im Reaktionsverlauf Essigsäure entsteht. Nachdem die für das *anti*-System (Lactol **67**, Schema 4.5.1) erfolgreiche Oxidationsmethode mit CAN/NaBrO<sub>3</sub> sich nicht übertragen ließ, mußte ein anderer Weg gefunden werden.<sup>131</sup>

Prinzipiell bieten sich mehrere Methoden für die Oxidation an. So konnte durch eine Oxidation mit NIS nach Hanessian *et al.*<sup>132</sup> das gewünschte Lacton (+)-**60** isoliert werden. Problematisch bei dieser Methode ist allerdings die Aufreinigung des Rohprodukts, da sich das entstandene Jod schlecht abtrennen läßt und das Lacton als gelbliches Öl vorliegt.<sup>133</sup>

Aufgrund der hohen Dichte an Sauerstofffunktionen und der cyclischen Struktur des Moleküls wurde schließlich ein von Ley *et al.* zur Oxidation ähnlicher Alkohole entwickeltes Reagenz (TPAP) benutzt.<sup>134</sup> Ein Vorteil dieser Oxidationsmethode ist neben der leichten Aufreinigung des durch einfache Filtration erhaltenen Rohproduktes die Verwendung von nur katalytischen Mengen des Reagenzes TPAP unter Zusatz des Co-Oxidanzes NMO (*N*-Methyl-*N*-morpholinoxid).

<sup>128</sup> 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.

<sup>129</sup> Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover. Vgl. auch Ref. 128.

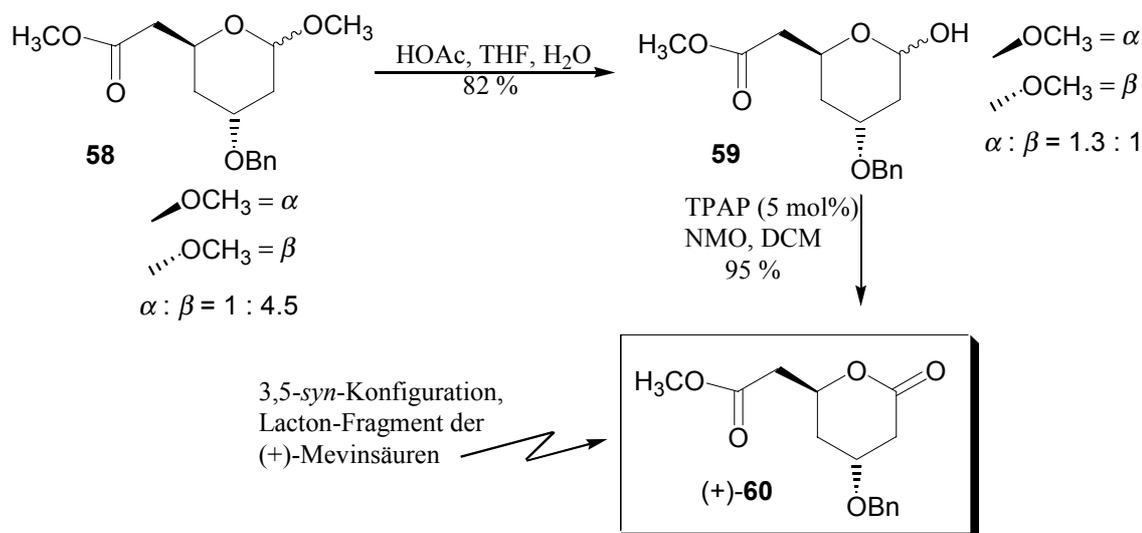
<sup>130</sup> a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

<sup>131</sup> Der Oxidationsversuch mit Cerammoniumnitrat (CAN) führt nur zu Zersetzungsprodukten, da zuvor Entschützung der Benzylgruppe auftritt. Zur Oxidation mit CAN siehe: Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 539.

<sup>132</sup> Hanessian, S.; Wong, D. H.; Therien, M. *Synthesis* **1981**, 394.

<sup>133</sup> Die so erzielte Ausbeute von 94 % sollte sich demnach durch vollständige Entfernung des Jods nach unten korrigieren.

<sup>134</sup> TPAP = Tetra(*n*-propyl-)ammoniumperuthenat; Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.



Schema 4.4.4.3: Abschluß der Fragment-Synthese

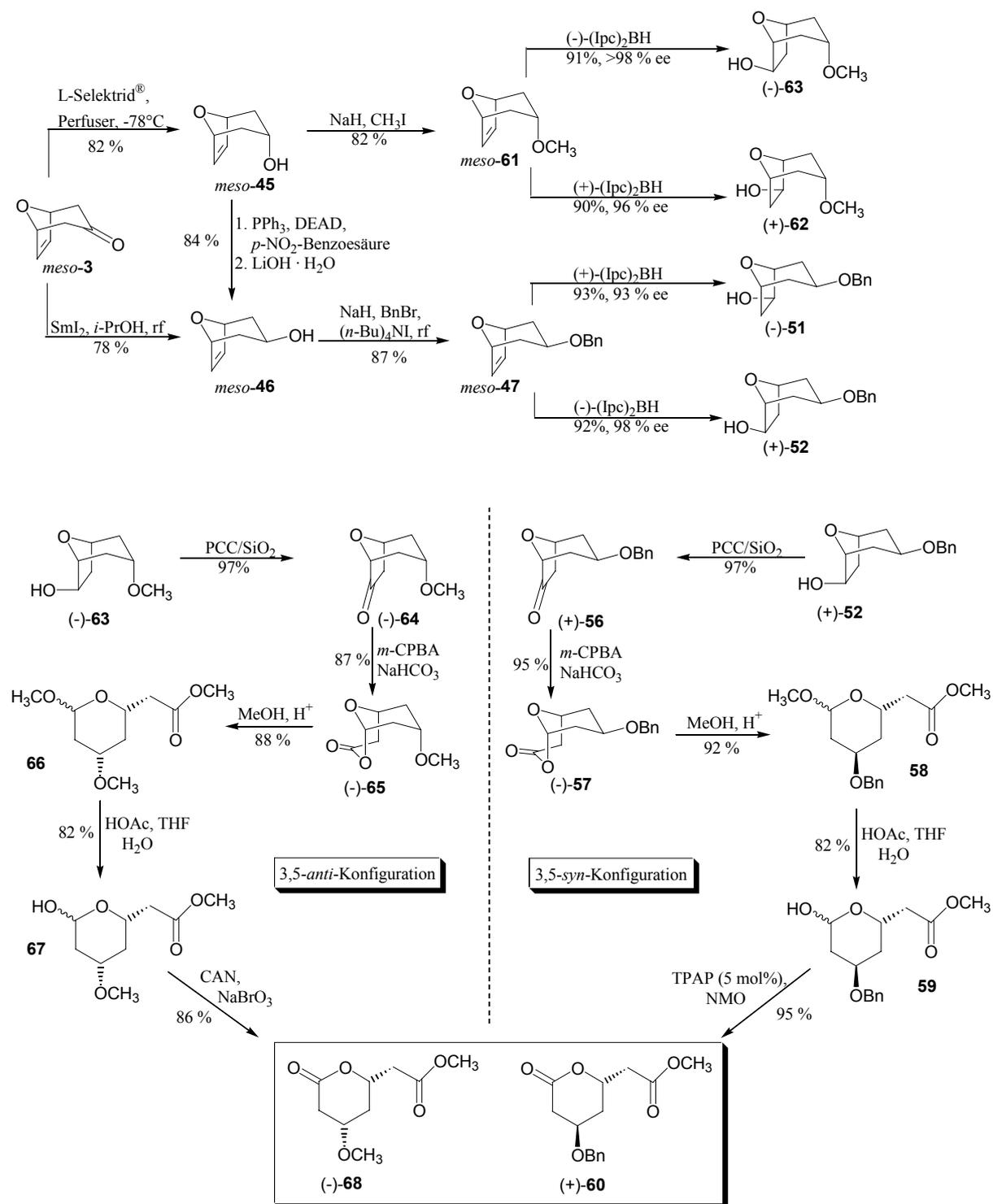
Diese milde Methode der Oxidation lieferte schließlich das gewünschte Lacton (+)-60 in sehr guter Ausbeute als farbloses Öl, das im Kühlschrank auskristallisierte.

## 4.5 Zwischenfazit

In Zusammenarbeit mit R. Dunkel, der die 3,5-*anti*-Diole bearbeitete, konnte eine modulare Synthese von  $\delta$ -Valerolactonen entwickelt werden.<sup>135</sup> Diese Synthesen wurden schließlich exemplarisch für jeweils ein Enantiomer der beiden Enantiomerenpaare des *syn*- bzw. *anti*-Typs gezeigt. Die synthetisierten Bausteine stellen Substrukturen in vielen Naturstoffen dar.<sup>136</sup> Dabei sind die beiden Lactone (+)-60 und (-)-68 in nahezu identischen Ausbeuten und optischen Reinheiten zugänglich.

<sup>135</sup> Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14929.

<sup>136</sup> Die Bausteine mit *anti*-Konfiguration sind unter anderem wichtige Synthone in der Fragment-Synthese der Spongistatine sowie Phorboxazole und Bryostatine; vgl. hierzu Ref.104 sowie: Wolbers, P. Dissertation, Universität Hannover **1999**.

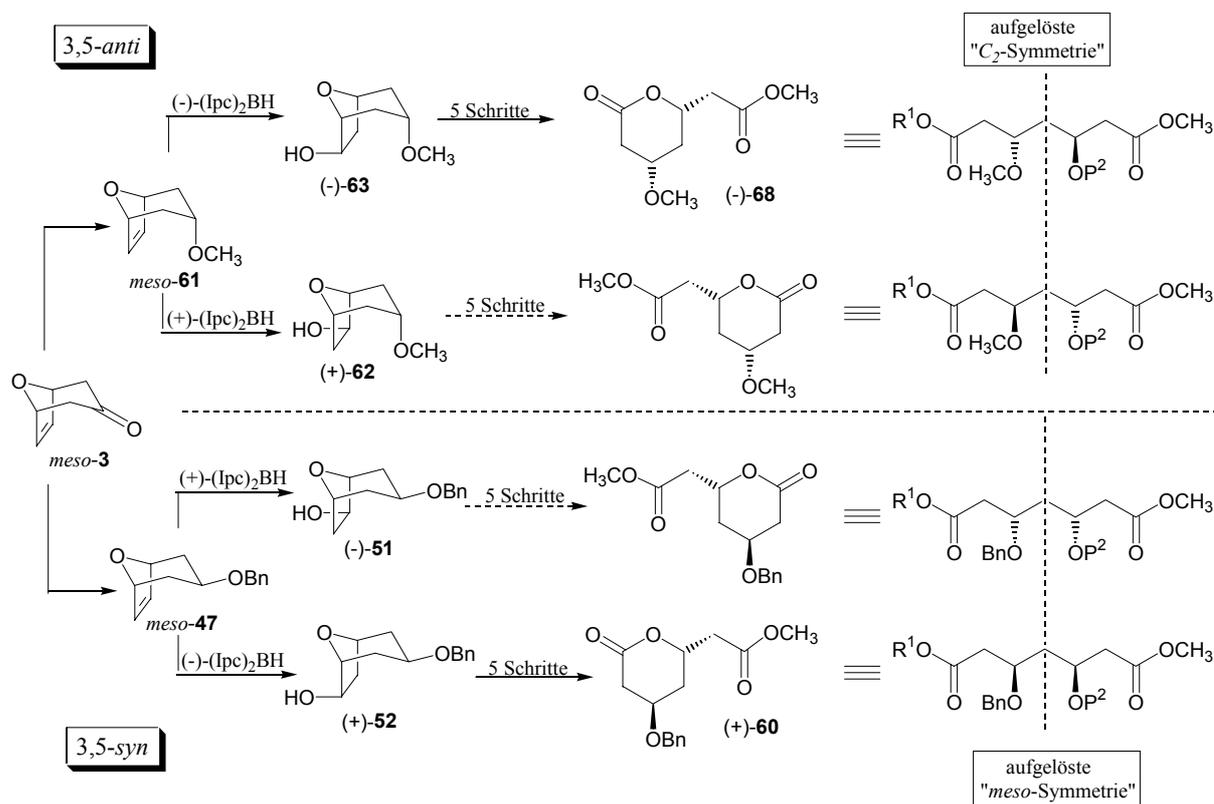


Schema 4.5.1: Übersicht über die modulare Synthese von  $\beta$ -Hydroxy- $\delta$ -valerolactonen

Das Lacton-Fragment der Mevinsäuren **(+)-60** ist ausgehend von dem *meso*-Keton **3** in 8 Schritten und einer Gesamtausbeute von 41 % darstellbar. Der größte Vorteil dieser Synthese besteht darin, daß vor allem die Substrat-Kontrolle zum Aufbau der Stereozentren am bicyclischen System ausgenutzt wird und entsprechend vergleichsweise einfache Reagenzien eingesetzt werden können.

Damit kann auf enantiomerenreine Startmaterialien verzichtet werden, deren großer Nachteil in der fehlenden Flexibilität bezüglich einer Synthesemethodik liegt. Betrachtet man sich die zu den Lacton-Formen entsprechenden acyclischen Verbindungen, so stellt die entwickelte Methodik auch einen Zugang zu C<sub>7</sub>-Polyacetat-Bausteinen dar, die allgemein schwierig zugänglich sind (vgl. Kapitel 2). Dabei ist nicht nur die Synthese aller Stereoisomeren möglich, sondern zusätzlich die vollständige Differenzierung gewährleistet. Außerdem ist die Verwendung anderer Schutzgruppen prinzipiell denkbar, wengleich ihre Kompatibilität mit den einzelnen Reaktionsschritten geprüft werden müsste.

Die Schlüsselschritte der entwickelten Synthese sind die diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion am bicyclischen *meso*-Keton **3**, sowie die Desymmetrisierung der *meso*-Ether **47** und **61** zu allen vier möglichen Stereoisomeren. Die erreichte Synthese des Lacton-Fragments der Mevinsäuren hält einem Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Darstellungsmethoden (Kapitel 4.3) stand. Sowohl in der Anzahl der benötigten Schritte als auch in Bezug auf die Gesamtausbeute ist sie konkurrenzfähig.



Schema 4.5.2:  $\beta$ -Hydroxy- $\delta$ -valerolactone als cyclische Äquivalente für C<sub>7</sub>-Polyketide vom Polyacetat-Typ

Schema 4.5.2 stellt diese Zusammenhänge nochmals dar. Hier sind auch die acyclischen Formen gezeigt, die im Fall der 3,5-*cis*-Bausteine differenzierten "meso"-Verbindungen und im Fall der 3,5-*trans*-Bausteine differenzierten "C<sub>2</sub>-symmetrischen"-Verbindungen entsprechen. Solche Bausteine haben im Aufbau acyclischer Systeme mit definierter Stereochemie ein großes synthetisches Potential (vgl. Kapitel 2.1.2.).

## 5 C-Glykoside

### 5.1 Von Kohlenhydraten zu C-Glykosiden: Kohlenhydrat-Mimetika

#### 5.1.1 Hinführung zum Thema

Kohlenhydrate stellen mengenmäßig den größten Anteil der auf der Erde vorkommenden organischen Substanz. Sie sind vorwiegend pflanzlichen Ursprungs (Aufbau durch Photosynthese) und bilden aber einen Hauptbestandteil der Nahrung vieler Tiere und des Menschen. Der prinzipielle Aufbau ( $C_m(H_2O)_n$ ) hat dieser Verbindungsklasse ihren Namen gegeben. Einfache Kohlenhydrate sind Polyhydroxyaldehyde (Aldosen) oder Polyhydroxyketone (Ketosen), die im Fall aller Pentosen und Hexosen durch Addition einer OH-Funktion an die Carbonylfunktion in freier Form als Halbacetale vorliegen. In dieser Form ist jedes C-Atom dieser Verbindungen im THP-Ring ein asymmetrisches Zentrum und die Zahl der möglichen Stereoisomeren verdoppelt sich bei Verlängerung einer Kohlenhydrat-Kette um eine  $CH_2OH$ -Einheit. Allein diese Tatsache zeigt, welche hohe Diversität in dieser Naturstoffklasse vorliegt.<sup>137</sup>

Kohlenhydrate spielen in der Natur eine äußerst wichtige Rolle. Sie dienen nicht nur als Energiespeicher (Glykogen) sondern auch als Stütz- und Gerüstsubstanzen (Cellulose, Amylose (= Stärke), Chitin), sind unverzichtbarer Bestandteil der Nucleinsäuren (Bausteine für den DNA-Aufbau) sowie in Form von Glykokonjugaten (Glykoproteine, Glykolipide) Grundbausteine von Zellwänden und Geweben.<sup>138</sup>

Eine andere, sehr wichtige Rolle von Kohlenhydraten in biologischen Systemen rückt sie gerade in neuerer Zeit in das Blickfeld der Arzneimittelforschung. Glykokonjugate sind Schlüsselemente in einer ganzen Reihe von Prozessen: z.B. der Signalgebung, der Zell-Zell-Kommunikation sowie der molekularen und zellularen Erkennung.<sup>139</sup> Verantwortlich für diese molekularen Erkennungsprozesse ist eine etwa 5-10 nm große, äußere Schicht auf Zellmembranen, die sog. Cytocalix.<sup>140</sup> Die Cytocalix zeichnet sich dadurch aus, daß auf der Zellmembran-Oberfläche Kohlenhydrat-Ketten an Glykoproteine gebunden in den extrazellulären Raum hinaus reichen.<sup>141</sup> Diese Kohlenhydrate können innerhalb der zellulären Erkennung an Selectin<sup>142</sup>- bzw. Lectin<sup>143</sup>-Rezeptoren auf der Oberfläche anderer Zellen

<sup>137</sup> Collins, M. P.; Ferrier, R. J. *Monosaccharides*, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**.

<sup>138</sup> Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833 und darin zitierte Literatur.

<sup>139</sup> a) Sears, P. Wong, C.-H.; *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 223. b) Lis, H.; Sharon, N. J. *Biochem.* **1993**, *218*, 1; c) Varki, A. *Glykobiology* **1993**, *3*, 97.

<sup>140</sup> Persönliche Mitteilung von Dr. H. C. Kolb, Seminar, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover **1999**

<sup>141</sup> Hakomori, S.-I. *Sci. Am.* **1986**, *254*, 32.

<sup>142</sup> für eine Übersicht zu Kohlenhydrat-Selectin- Wechselwirkungen siehe: Ref. 138 und darin zitierte Literatur.

<sup>143</sup> Zu Lectin-Rezeptoren für die Zell-Erkennung siehe: Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 637 und darin zitierte Literatur.

binden. Auf diese Weise spielt die Erkennung von Kohlenhydraten eine Rolle im Fortschreiten vieler Krankheiten. Die Anbindung vieler Pathogene und biologischer Toxine an die Wirtszelle wird durch Kohlenhydrate vermittelt. Bakterien, Viren und Toxine nutzen häufig Oligosaccharid-Rezeptoren, um in das Gewebe eindringen zu können. Schließlich wird angenommen, daß die Metastasenbildung in einigen Fällen auf demselben Erkennungsweg stattfindet.<sup>144</sup>

Das Eingreifen in oder die Nachahmung von solchen Kohlenhydrat-Protein- und Kohlenhydrat-Nukleinsäure-Wechselwirkungen bietet einen potentiellen Ansatz für Therapeutika. Natürliche Kohlenhydrate können diese Rolle jedoch schlecht übernehmen, da sie durch verschiedene Arten von Glykosidasen im Körper schnell abgebaut werden und oft nur mit geringer Affinität an ihr Ziel binden.<sup>145</sup> Aus diesem Grund ist es wünschenswert, Kohlenhydrat-Mimetika herzustellen, die die strukturellen und funktionellen Aspekte eines bekannten "Targets" nachahmen. Dabei sollen diese Mimetika, im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Substraten, unter folgenden Gesichtspunkten entworfen werden:

- ∫ höhere Stabilität gegen endogene, abbauende Enzyme
- ∫ höhere Affinität und Selektivität
- ∫ höhere Bioverfügbarkeit

Dabei spielt die Bioverfügbarkeit eines Pharmakons eine zentrale Rolle. Erst nach der Resorption können Verbindungen in den Metabolismus eines Organismus eingreifen. Die Verfügbarkeit nach oraler Applikation ist das Problem bei vielen Verbindungsklassen. Systematische Untersuchungen von Verbindungen, die bis in die Test-Reihen der klinischen Phase II gelangten, führten zu empirischen Regeln für die Resorption:

- ∫ mehr als fünf Wasserstoff-Brücken-Donoren
- ∫ mehr als insgesamt 10 Wasserstoff-Brücken-Akzeptoren (O, N)
- ∫ ein Molekulargewicht > 500
- ∫ ein Verteilungskoeffizient (log P) zwischen *n*-Octanol und Wasser > 5

führen zu schlechter Resorption der Substanz bzw. Permeation. Diese von Lipinski<sup>146</sup> formulierten Regeln werden nur von wenigen Verbindungen erfüllt und sprechen zusätzlich für die Suche nach Kohlenhydrat-Mimetika.

Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Darstellung von Kohlenhydrat-Mimetika verschiedenster Arten. Im folgenden soll unter diesem Gesichtspunkt nur die Rolle von C-Glykosiden betrachtet werden, deren Verwendung als Ausgangsmaterialien in der Literatur gut dokumentiert ist.<sup>147</sup> Während es in der Kohlenhydrat-Chemie in jüngster Zeit aufgrund

<sup>144</sup> Montrieul, J.; Vliegthart, J. F. G.; Schacter, H. (Hrsg.) *Glycoproteins and Diseases* Elsevier, Amsterdam **1996**.

<sup>145</sup> Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908.

<sup>146</sup> Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3.

<sup>147</sup> a) Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446 und darin zitierte Literatur. b) Wong, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 376.

neuer Synthesemethoden<sup>148</sup> und des Einsatzes von Enzymen<sup>149</sup> zu bemerkenswerten Fortschritten kam, ist die Synthese von C-Glykosiden hauptsächlich durch die synthetische Organische Chemie möglich. Dies soll in den folgenden Kapiteln verdeutlicht werden.

### 5.1.2 Definition von C-Glykosiden

C-Glykoside leiten sich direkt von den Kohlenhydraten ab. Im Vergleich zu den Monosacchariden ist bei den C-Glykosiden das Sauerstoff-Atom der *exo*-glykosidischen Bindung gegen ein Kohlenstoff-Atom ausgetauscht. Zusätzlich dürfen nur Kohlenstoff, Wasserstoff und OH-Gruppen weitere exocyclische Substituenten sein, wobei mindestens eine OH-Funktion an den Ring gebunden sein muß.<sup>150</sup>

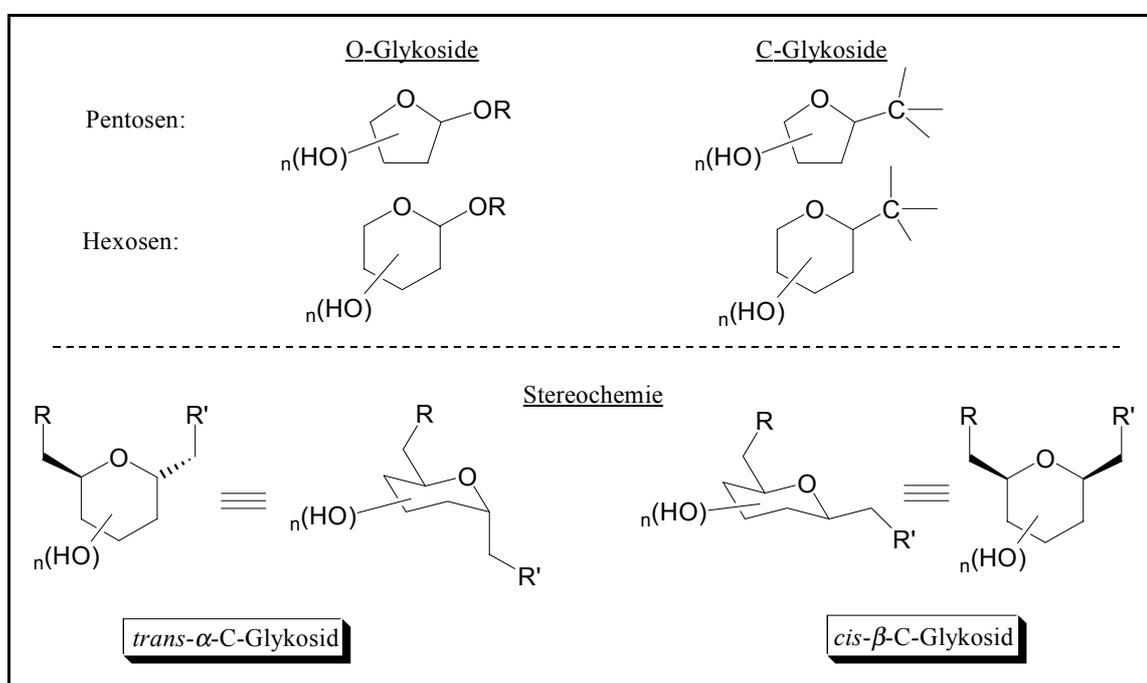


Abbildung 5.1.2.1: Definition von C-Glykosiden

Abbildung 5.1.2.1 zeigt entsprechend diesen Forderungen den strukturellen Zusammenhang zwischen O- und C-Glykosiden. Zusätzlich wird auf die stereochemischen Unterschiede zwischen *cis*- bzw. *trans*-C-Glykosiden hingewiesen und gezeigt wie im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit die entsprechenden Begriffe gehandhabt werden.

<sup>148</sup> a) Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *121*, 734. b) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, *52*, 179. c) Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry* Marcel Dekker, New York, **1997**. d) Danishefsky, S.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482. e) Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21. f) Paulsen, H. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 851.

<sup>149</sup> Wong, C.-H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1994**.

<sup>150</sup> Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides* Pergamon, Oxford, **1995**.

### 5.1.3 Die Bedeutung von C-Glykosiden

Aufgrund ihres reichhaltigen Vorkommens und der Herausforderungen bezüglich ihrer Synthese stellt die Kohlenhydrat-Chemie schon lange einen Bereich intensiver Forschung dar. Nicht zuletzt wegen der hohen strukturellen Diversität auch in Bezug auf Polysaccharide (vgl. Kapitel 5.1.1.) schien diese Naturstoffgruppe sehr vielversprechend.

Wegen der leichten Hydrolyse der glykosidischen C-O-Bindung war ihr industrieller Nutzen allerdings insbesondere in der Pharmakologie eng begrenzt. Mit der Möglichkeit zur Synthese von C-Glykosiden, deren glykosidische C-C-Bindung sehr viel stabiler ist, scheint der Weg für die Herstellung von auf Kohlenhydraten basierenden Pharmaka frei.

Ein enormes Interesse an C-Glykosiden ist mit den Fortschritten im Bereich der Glykobiologie, die die vielfältigen Aufgaben von Kohlenhydraten in biologischen Systemen untersucht, zu verzeichnen. Gerade im Hinblick auf die Entwicklung von Kohlenstoff-Mimetika, die z.B. in den Kohlenhydrat-Metabolismus eingreifen oder in der molekularen Erkennung könnten C-Glykoside eine wichtige Rolle spielen.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die Tatsache, daß C-Glykoside als Bausteine in der Naturstoffsynthese ein kaum einschätzbares, synthetisches Potential besitzen. Die Rolle von polyhydroxylierten Verbindungen im Bereich der Naturstoffsynthese wurde bereits in Kapitel 2 erörtert. Hierbei sollte ebenfalls beachtet werden, daß die acyclischen Äquivalente der C-Glykoside Polyol-Ketten mit definierter Stereochemie jeder Alkohol-Funktionalität darstellen, die als Bausteine in der asymmetrischen Synthese äußerst wertvoll sind (vgl. Kapitel 2).

Auch C-Glykoside an sich können in diesem Bereich als nützliche Bausteine angesehen werden, besonders da verschiedene Naturstoffe C-Glykoside als Struktur motive besitzen. Zu dieser Gruppe von Naturstoffen gehören sowohl die Gilvocarcine (z.B. Gilvocarcin V<sup>151</sup>), eine Stoffklasse die mit einer hohen Anti-Tumor-Aktivität ausgezeichnet ist, als auch wiederum verschiedene marine Naturstoffe, von denen stellvertretend Palytoxin<sup>152</sup> und Brevetoxin B<sup>153</sup> genannt seien.

Abbildung 5.1.3.1 macht deutlich, daß die Stereochemie dieser Bausteine ebenfalls ein wichtiger Punkt ist und besondere Beachtung bei deren Synthese verdient.

---

<sup>151</sup> Isolierung: Hacksell, U.; Daves, G. D. Jr.; *Prog. Med. Chem.* **1985**, 22, 1. Synthese: Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1004 und darin zitierte Literatur.

<sup>152</sup> Für einen Übersichtsartikel siehe: Moore, R. E. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1985**, 48, 81. Synthese: Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205 und darin zitierte Literatur.

<sup>153</sup> Isolierung: Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6773. Synthese: Nicolaou, K. C.; Rutjes, F. P. J. T.; Theodorakis, E. A.; Tiebes, J.; Sat, M.; Untersteller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1173 und darin zitierte Literatur.

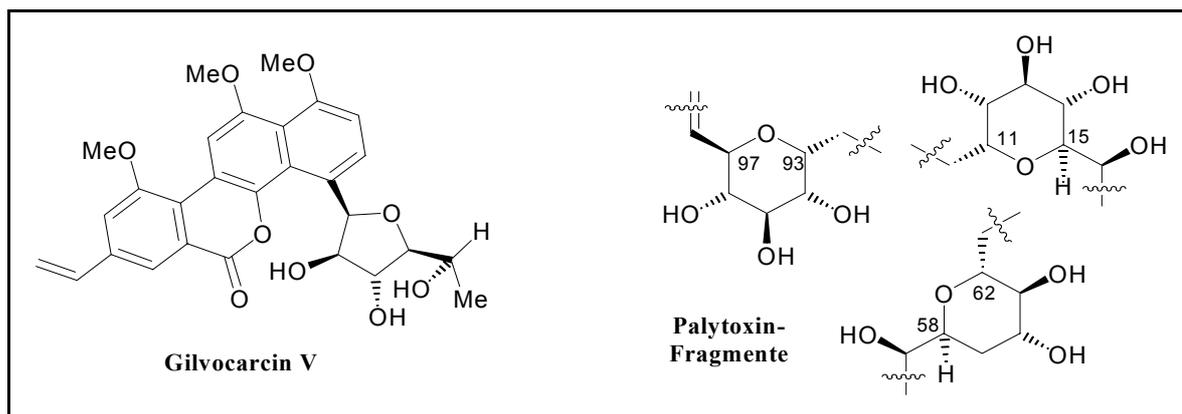


Abbildung 5.1.3.1: Naturstoffe mit C-Glykosid-Einheiten

## 5.2 Bekannte Synthesemethoden für C-Glykoside

C-Glykoside werden typischerweise ausgehend von einem funktionalisierten und geschützten Zucker in einer C-Glykosidierung hergestellt. Dabei gibt es eine Reihe von Möglichkeiten die Kohlenhydrate so zu modifizieren, daß ein C-Glykosid entsteht. Da anders als bei Zuckern bei C-Glykosiden fast kein anomerer Effekt<sup>154</sup> zu beobachten ist, wird die Stereochemie der C-Glykosidierungen hauptsächlich von stereoelektronischen Effekten während der Bindungsbildung bestimmt. Zusätzlich sind Nachbargruppen-Effekte nicht so ausgeprägt wie in der eigentlichen Kohlenhydrat-Chemie, können aber trotzdem die Stereochemie eines Produktes bestimmen. Ziel der folgenden Kapitel ist es, einige neuere Beispiele für die stereoselektive Synthese von C-Glykosiden zu geben, wobei detailliertere Übersichten in der Literatur zu finden sind.<sup>155</sup>

Abbildung 5.2.1 soll schematisch verschiedene Ansätze für die C-Glykosid-Synthese darstellen, von denen jedoch aus Gründen der Übersicht nicht alle behandelt werden können. Besonderer Wert wird in diesem Zusammenhang auf stereoselektive Darstellungsmethoden ( $\beta$ -selektiv am ehemaligen anomeren Zentrum) gelegt, da die Darstellung solcher Systeme Aufgabe der vorliegenden Arbeit war.

Aus dieser Übersicht ist zu erkennen, daß Kohlenhydrate (70), deren anomere OH-Funktion gegen eine aktivierende Gruppe ausgetauscht wurde, eine sehr wichtige Rolle in

<sup>154</sup> Der anomere Effekt ist die Definition für die Beobachtung, daß elektronegative Substituenten am anomeren Zentrum einer Pyranose bevorzugt die axiale-( $\alpha$ )-Position einnehmen. Die Gründe dafür sind bei auftretenden Orbitalwechselwirkungen zwischen den Orbitalen des THP-Sauerstoffs und denen der glykosidischen Bindung zu suchen. Graczyk, P. P.; Mikolajczyk, M. *Anomeric Effect: Origin and Consequences in Topics in Stereochemistry* Vol. 21, Eliel, E. L.; Wilen, S. H. (Eds.), John Wiley & Sons, Chichester, **1994**, 159.

<sup>155</sup> a) Du, Y.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913. b) Beau, J.-M.; Gallagher, T. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *187*, 1. c) Nicotta, F. *Topics Curr. Chem.* **1997**, *187*, 55. d) Sinay, P. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 459. e) Postema, M. H. D. *C-Glycosid Synthesis* CRC press: Boca Raton, **1995**; vgl. auch Ref. 150.

der C-Glykosid-Synthese spielen. Deshalb wird auf diese Verbindungen etwas ausführlicher eingegangen, während andere nur kurz benannt werden. Ansätze, um C-Glykoside nicht von Zucker-Derivaten ausgehend aufzubauen (z.B. über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion), sind in der Literatur selten dokumentiert worden.

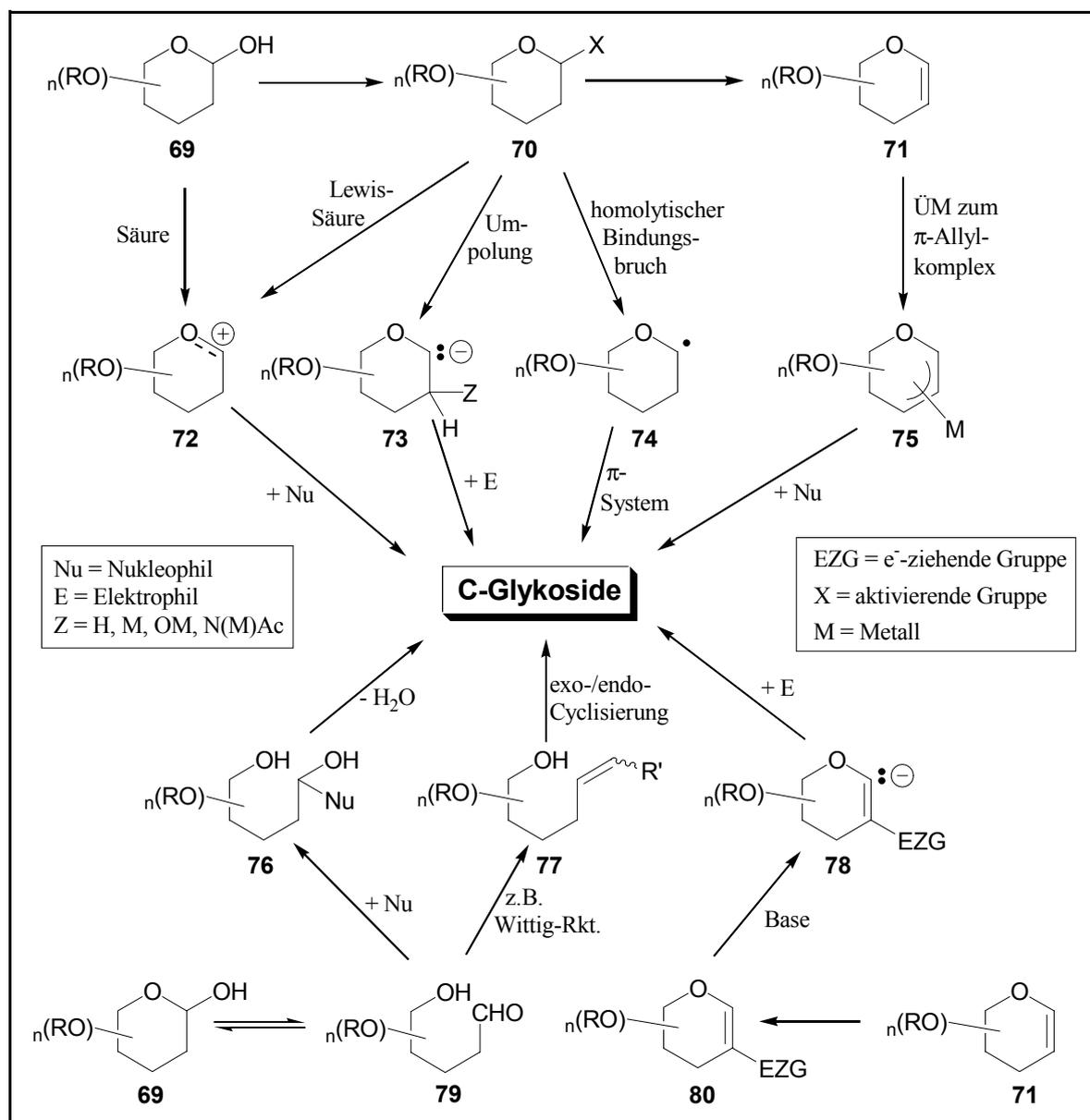


Abbildung 5.2.1: Wege zu C-Glykosiden

Dies könnte mit Problemen bei der Stereokontrolle zusammenhängen, da die C-Glykoside als Kohlenhydrat-Mimetika über mehrere asymmetrische Zentren verfügen. Hier liegt auch der Vorteil von Monosacchariden als Ausgangssubstanzen, denn es muß nur die Stereochemie eines Zentrums in der C-Glykosidierung kontrolliert werden.

### 5.2.1 Elektrophile C-Glykosid Donoren

Elektrophile Reaktionen sind die am häufigsten benutzten Reaktionen zur Darstellung von C-Glykosiden. Die elektrophilen Kohlenhydrat-Derivate (Abbildung 5.2.1.1) sind einerseits leicht zugänglich, andererseits sind diese Reaktionen leicht durchzuführen und die Intermediate zeichnen sich durch eine gewisse Stabilität aus. Bei diesen Reaktionen wird generell der elektrophile Charakter des ehemals anomeren C-Atoms ausgenutzt.

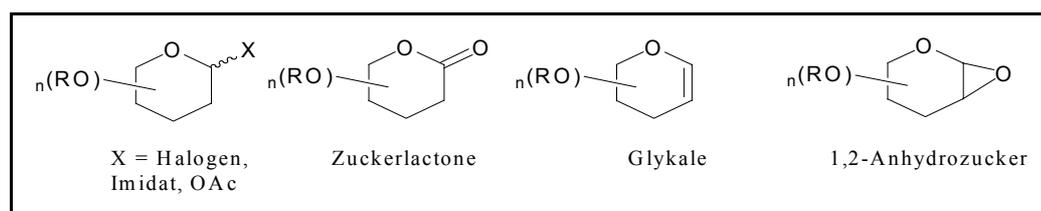
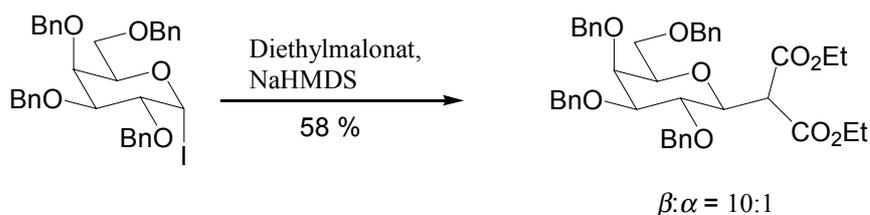


Abbildung 5.2.1.1: Elektrophile Donoren

Stabilisierte Carbanionen mit weichem Charakter, wie z.B. Malonat-Anionen, reagieren mit  $\alpha$ -Glykosid-Halogenen auch in Abwesenheit einer benachbarten Estergruppe (Nachbargruppen-Effekt) unter guter Stereokontrolle in moderater Ausbeute. Es tritt Inversion der Konfiguration ein, was einen  $S_N2$ -ähnlichen Reaktionsverlauf nahelegt. Schema 5.2.1.1 zeigt dies an einem Beispiel.<sup>156</sup> Durch Verwendung von Magnesium-organischen Verbindungen als Nukleophil kann in einigen Fällen sogar ausschließlich das  $\beta$ -Produkt erhalten werden.<sup>157</sup>



Schema 5.2.1.1: Glykosid-Halogenide als Startmaterial

Durch den Einsatz von Lewis-Säuren kann der elektrophile Charakter des anomeren Kohlenstoffatoms des Zuckers noch erhöht werden. Dies führt zu einem stabilisierten anomeren Carbokation, welches noch leichter mit dem jeweiligen Nukleophil reagiert. Die Stereochemie bei dieser Art der Reaktion hängt allerdings stark von der Struktur des Substrats und den Reaktionsbedingungen ab.

Zusätzlich kann im Fall der Pyranosen beobachtet werden, daß das Nukleophil vorzugsweise von der dem axialen, freien Elektronenpaar des Pyranose-Sauerstoff entgegen

<sup>156</sup> Gervay, J.; Hadd, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6961.

<sup>157</sup> a) Wong, M. F.; Weiss, K. L.; Curley, R. W. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 763. b) Leteux, C.; Veyrieres, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2647.

gesetzten Seite attackiert.<sup>158</sup> Werden *D*-Gluco- und *D*-Mannopyranosen auf diese Weise umgesetzt, sind die entsprechenden  $\alpha$ -C-Glykoside in guter chemischer Ausbeute und Stereoselektivität zu erhalten.<sup>159</sup>

In der Literatur sind viele  $\beta$ -selektive C-Glykosidierungen dokumentiert. Diese konnten ausgehend von Zucker-Lactonen<sup>160</sup>, Glykalen<sup>161</sup>, 1,2-Anhydrozuckern<sup>162</sup>, anomeren Acetaten<sup>163</sup> und Trichloracetimidaten<sup>164</sup> (oft in Verbindung mit Lewis-Säuren) erreicht werden.

### 5.2.2 Nukleophile C-Glykosid-Donoren

Eine zu den im vorherigen Kapitel beschriebenen Methoden entgegengesetzte Strategie ist das Konzept der Umpolung. Grundlage dieses Konzeptes ist die Generierung eines anomeren Anions. Obwohl Carbanionen oft konfiguratativ nicht stabil sind, ist dies im Fall anomerer Anionen durch einen  $\pi$ -Donor-Substituenten entgegengesetzt. Der Alkoxy-Substituent sorgt mit den freien Elektronenpaaren am Sauerstoff für konfigurative Stabilität. Der Grund dafür sind Elektronenpaar-Abstoßungen, die im trigonal planaren Übergangszustand einer Racemisierung auftreten würden. Eine zusätzliche Stabilisierung wird durch die cyclische Struktur erreicht.

Häufigster Ansatz ist die Darstellung von nukleophilen Glykosid-Donoren durch Verwendung von Lithiumverbindungen. Der Grund für die Verwendung Lithium-organischer Verbindungen für die Anionen-Darstellung liegt sicherlich in ihrer leichten Zugänglichkeit und guten Handhabbarkeit. Ferner reagieren sie mit praktisch allen funktionellen Gruppen, wodurch eine große Zahl an unterschiedlichen Ausgangsmaterialien einsetzbar ist.<sup>165</sup>

Schema 5.2.2.1 zeigt einen Ansatz nach Kessler *et al.*, in dem ein Dianion (**83** bzw. **85**) hergestellt wird, um die mögliche 1,2-*syn*-Eliminierung zum Glykal (eine Nebenreaktion, die eine breite Anwendbarkeit der Methode einschränkt) zu verhindern. Die Stereochemie kann je nach Reaktionsbedingungen gesteuert werden.<sup>166</sup> Diese Technik wurde auch angewendet, um  $\beta$ -C-Glykopeptide aus Amino-Zuckern herzustellen.<sup>167</sup>

<sup>158</sup> Nicotra, F. *Topics Curr. Chem.* **1997**, 187, 64.

<sup>159</sup> Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976.

<sup>160</sup> Steicher, H.; Reiner, M.; Schmidt, R. R. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, 16, 277; b) Steicher, H.; Geyer, A.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 502.

<sup>161</sup> Toshima, K.; Ushiki, Y.; Matsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7375. b) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1482.

<sup>162</sup> Leeuwenburgh, M. A.; Timmers, C. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Sinay, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6251.

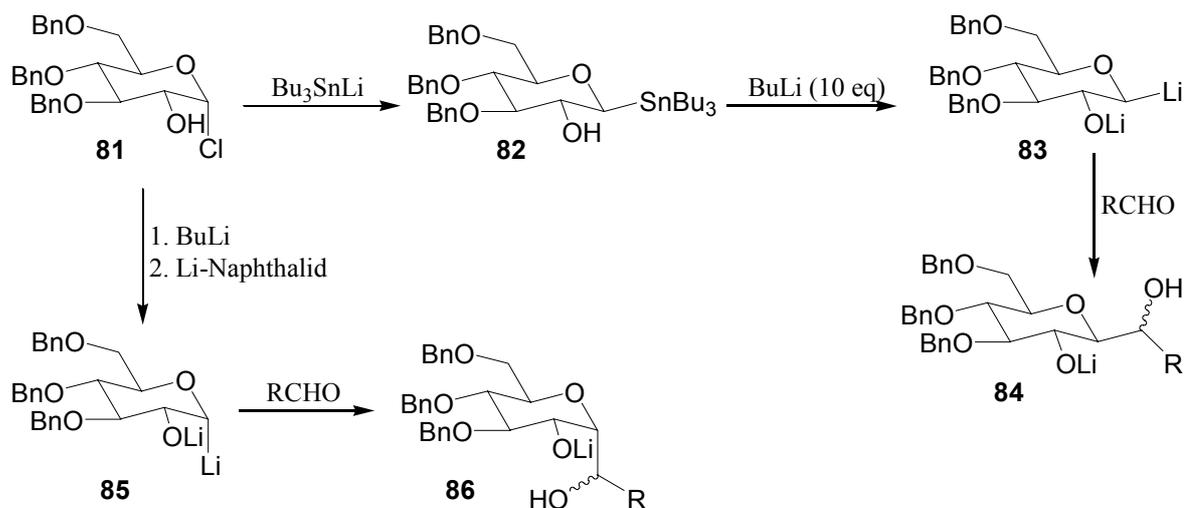
<sup>163</sup> a) Minhan, T. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6815. b) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Hirano, N.; Ishikawa, T. *Chem. Lett.* **1996**, 629.

<sup>164</sup> a) Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1623. b) Mahlin, J. A.; Jung, K.-H.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 461.

<sup>165</sup> Krause, N. *Metallorganische Chemie* Heidelberg, Spektrum Akad. Verl., **1996**, 7.

<sup>166</sup> Von Roedern, E. G.; Lohof, E.; Hessler, G.; Hoffmann, M.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156 und darin zitierte Literatur.

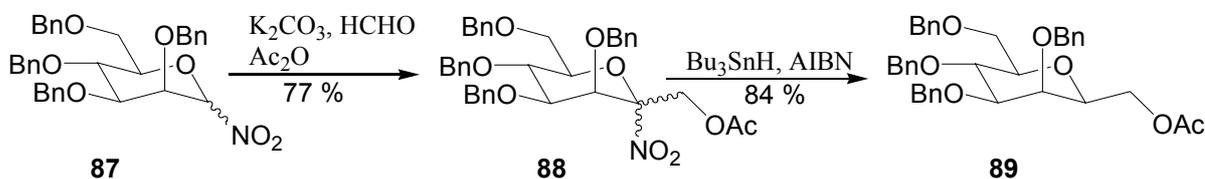
<sup>167</sup> Hoffmann, M.; Burkhart, F.; Hessler, G.; Kessler, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1519.



Schema 5.2.2.1: Synthese von C-Glykosiden mit Lithium-organischen Verbindungen

In diesem Zusammenhang wurden auch lithiierte Anionen aus Glykalen zur Darstellung von C-Glykosiden verwendet, die nach der Hydrierung der Doppelbindung Zugang zu  $\beta$ -C-Glykosiden bieten.<sup>168</sup>

Eine ältere Methode wurde von Vasella *et al.* eingeführt. Da die Generierung eines Anions am anomeren Zentrum die Gefahr der 1,2-*syn*-Eliminierung birgt, verwendeten die Autoren weniger basische Anionen, die sie aus anomeren Nitrozuckern **87** erhielten.<sup>169</sup> Die eingeführte Nitrogruppe erhöht die Acidität am anomeren Zentrum derart, daß mit einer schwachen Base leicht deprotoniert werden kann. Die Anionen werden mit Formaldehyd abgefangen und acetyliert. Schließlich muß die Nitrogruppe wieder entfernt werden. Dies konnte bei unterschiedlichen Pyranosen unter radikalischen Bedingungen erfolgen, wobei stereoelektronische Kontrolle mit axialem H-Atom-Transfer ausschließlich die  $\beta$ -C-Glykoside lieferte.<sup>170</sup>



Schema 5.2.2.2: Zugang zu  $\beta$ -C-Glykosiden aus Nitrozuckern

Obwohl das Nitro-C-Glykosid **88** nicht vollständig  $\beta$ -selektiv gebildet wurde, ist nach der radikalischen Entfernung der Nitrogruppe die  $\beta$ -Konfiguration etabliert.

<sup>168</sup> Eisele, T.; Ishida, H.; Hummel, G.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 2113.

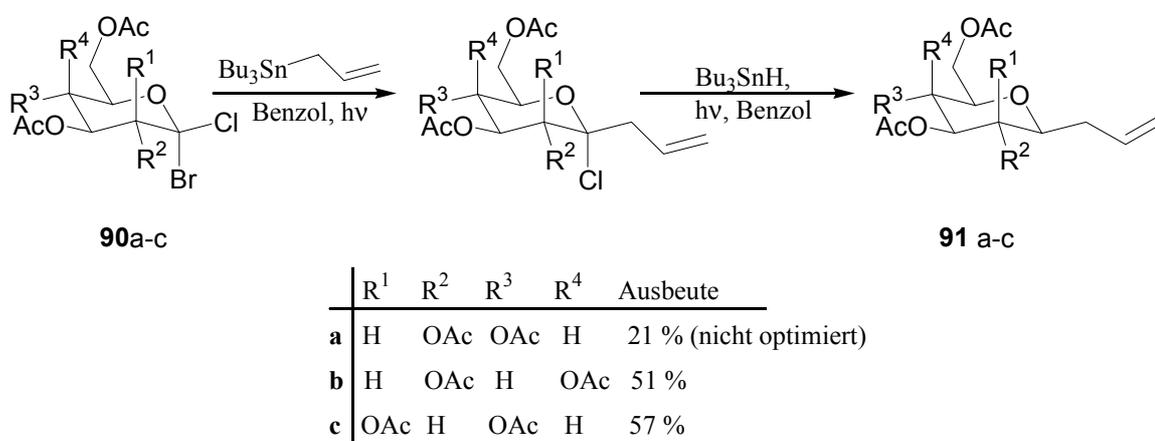
<sup>169</sup> a) Aebischer, B.; Vasella, A.; Weber, H.-P. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 621. b) Aebischer, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 789.

<sup>170</sup> Baumberger, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2210.

### 5.2.3 Radikalische Methoden

Da ein freies anomeres Radikal mit einer Vielzahl von Schutzgruppen kompatibel ist und unerwünschte Eliminierungs-Reaktionen unterdrückt werden, weil kein Anion gebildet wird, hat die Verwendung radikalischer Methoden eine große Bedeutung in der C-Glykosid-Synthese.

Ausgangsmaterialien sind hierbei häufig Glykosid-Bromide, die mit einer elektronenarmen Doppelbindung umgesetzt werden. Dabei wird meist Tributylzinnhydrid als Kettenträger und AIBN als Initiator eingesetzt.<sup>171</sup> Eine interessante Methode, die unter milden photochemischen Bedingungen abläuft und  $\beta$ -C-Glykoside in guten chemischen Ausbeuten und guten Stereoselektivitäten liefert, wurde von Praly und Mitarbeitern untersucht.<sup>172</sup>



Schema 5.2.3.1: Radikalischer Zugang zu  $\beta$ -C-Glykosiden

Gerade in jüngerer Zeit ist auf dem Gebiet der radikalischen Synthese intensiv geforscht worden. In diesem Zusammenhang spielt Samarium eine äußerst wichtige Rolle. Über *SET*-Reaktionen können mit Samarium(II) viele verschiedene Reaktionen der organischen Synthese durchgeführt werden.<sup>173</sup> Die Verwendung von Samarium bei der Synthese von C-Glykosiden erlaubt einerseits das Vorhandensein von Alkoxy-Substituenten an der 2-Position. Andererseits werden aber vornehmlich die 1,2-*trans* substituierten Produkte erhalten.

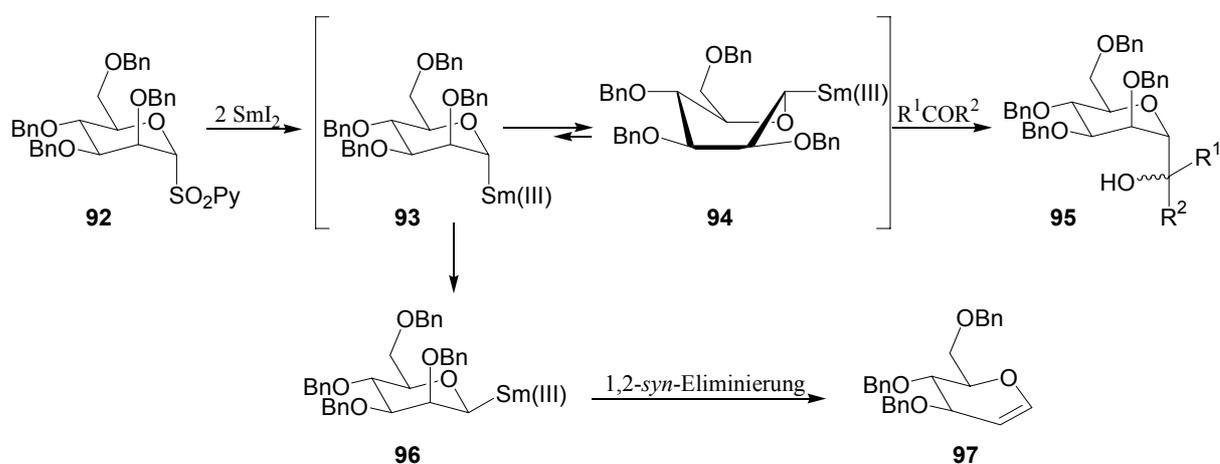
Eine Erklärung für diese stereochemische Beobachtung ist, daß der große Samarium-Rest vorzugsweise eine thermodynamisch stabilere äquatoriale Position im Übergangszustand einnimmt. Im Fall der Manno-Serie wird vermutlich ein *Boot*-Übergangszustand **94** durchlaufen (Schema 5.2.3.2). Es wird schließlich angenommen, daß die Reduktion mit Samarium über zwei *SET*-Prozesse verläuft, wobei intermediär ein Glykosylanion **93** entsteht.

<sup>171</sup> Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry* Marcel Dekker, New York, 1997.

<sup>172</sup> Praly, J.-P.; Chen, G.-R.; Gola, J.; Hetzer, G. Raphoz, C. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8185.

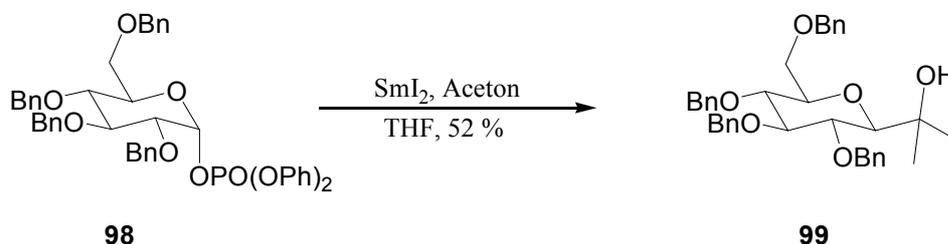
<sup>173</sup> Zur Verwendung von Samarium(II) in der Synthese siehe: Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* 1996, 96, 307.

Nach Bildung dieses Anions konkurrieren Addition z.B. einer Carbonylverbindung und 1,2-*syn*-Eliminierung zum Glykal **97** miteinander.<sup>174</sup> Schema 5.2.3.2 zeigt ein Beispiel.



Schema 5.2.3.2: Samarium in der C-Glykosid-Synthese nach Beau *et al.*

Die Arbeitsgruppen Beau<sup>175</sup> und Sinaÿ<sup>176</sup> benutzen Glykosid-Arylsulfone **92** und setzen diese mit Ketonen und Samariumdiodid um. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen Wong *et al.*, die die entsprechenden Phosphate **98** einsetzen und ebenfalls die 1,2-*trans*-substituierten Systeme **99** erhielten (vgl. Schema 5.2.3.3).<sup>177</sup>



Schema 5.2.3.3:  $\beta$ -C-Glykosid-Synthese mit Samariumdiodid

#### 5.2.4 Verschiedene andere Methoden

Es gibt noch einige weitere Strategien zur C-Glykosid-Synthese, die hier genannt aber nicht vollständig behandelt werden sollen. Ein großes Feld ist das der Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen. Die unterschiedlichsten Reaktionen können dabei genutzt werden, wobei Glykale meist die Substrate sind. Vorteilhaft sind die oft milden Reaktionsbedingungen

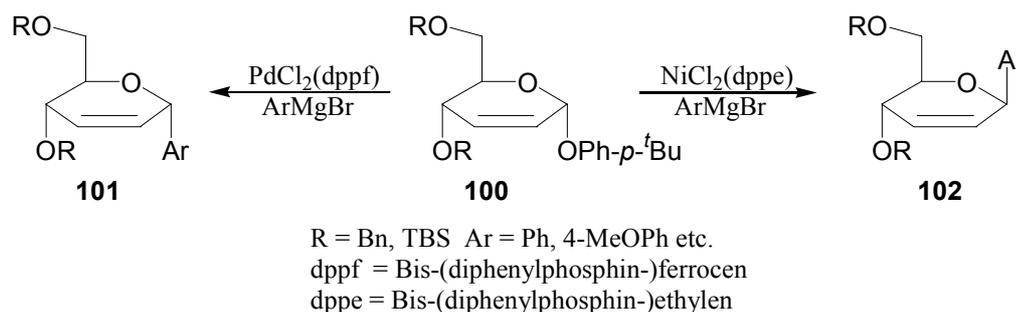
<sup>174</sup> Mazeas, D.; Skrydstrup, T.; Beau, J.-M. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 990.

<sup>175</sup> Skrydstrup, T.; Mazeas, D.; Elmouchir, M.; Doisneau, G.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1342 und darin zitierte Literatur.

<sup>176</sup> De Pouilly, P.; Chenede, A.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 256.

<sup>177</sup> Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2829.

und die hohen Stereoselektivitäten. So wurde die Heck-Reaktion<sup>178</sup>, die Stille-Kupplung<sup>179</sup> und die Verwendung von  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexen<sup>180</sup> beschrieben. Entscheidend bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen ist die Möglichkeit des "finetuning" des verwendeten Katalysator-Komplexes in Bezug auf die sterischen und elektronischen Verhältnisse. Schema 5.2.4.1 zeigt ein Beispiel, in dem auf diese Weise die Stereochemie kontrolliert werden kann.<sup>181</sup> Dasselbe Ausgangsmaterial (Glykal **100**) wird sowohl zu einem  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -C-Glykosid umgesetzt.



Schema 5.2.4.1: Übergangsmetallkatalyse

Die Tatsache, daß das anomere Zentrum der Monosaccharide bei den geöffneten kettenförmigen Kohlenhydraten einer Carbonylfunktion entspricht, wird für eine andere Strategie ausgenutzt. Es werden Wittig- und Grignard-Reaktionen an den Carbonylgruppen durchgeführt und durch eine kluge Wahl der Reaktionsbedingungen können auch stereoselektiv C-Glykoside hergestellt werden.<sup>182</sup>

Hervor zu heben ist ein Beispiel von Lopez-Herrera *et al.* (vgl. Schema 5.2.4.2), die eine Mannopyranose **103** mit einem *in situ* hergestellten Schwefel-Ylid (**A**) kondensieren. Die Kondensation zum Epoxid **104** verläuft ebenso wie die Öffnung des Epoxids durch den intramolekularen Angriff des Alkoholats stereoselektiv zum  $\beta$ -C-Glykosid **105** und in exellenter Ausbeute.<sup>183</sup>

<sup>178</sup> Frappa, I.; Sinou, D. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 255.

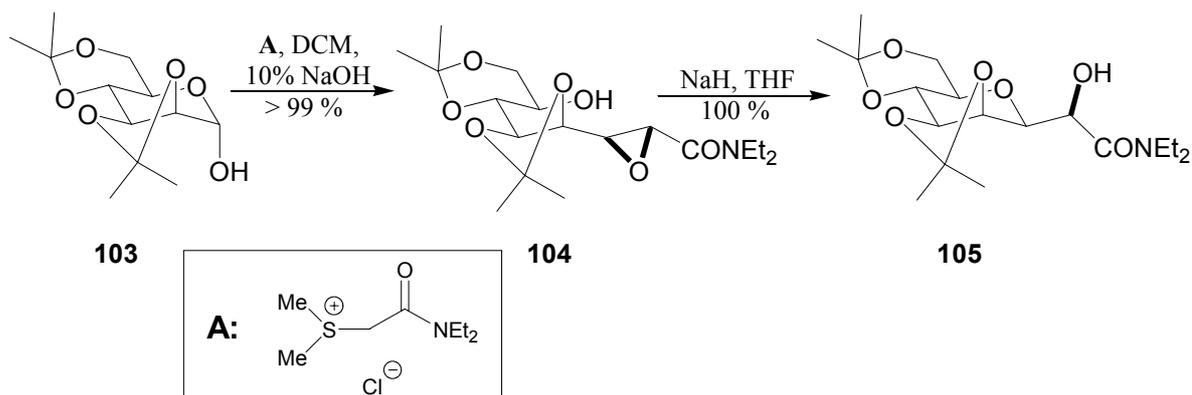
<sup>179</sup> a) Jeanneret, V.; Meerpoel, L.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 543. b) Abas, A.; Beddoes, R. L.; Conway, C. J.; Quayle, P.; Urch, C. J. *Synlett* **1995**, 1264.

<sup>180</sup> a) Bouoit, S.; Goux, C.; Sinou, D.; *Carbohydr. Lett.* **1997**, *2*, 267. b) Engelbrecht, G. J.; Holzapfel, C. W. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1267. c) Dunkerton, L. V.; Euske, J. M.; Serino, A. J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 89.

<sup>181</sup> Moineau, C.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1103.

<sup>182</sup> a) Norrild, J. C.; Pedersen, C.; Sotofte, I. *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 261. b) Railton, C. J.; Clive, D. L. J. *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 69. c) Khan, A. T.; Ahmed, W.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1996**, *280*, 277.

<sup>183</sup> a) Lopez-Herrera, F. J.; Sarabia-Garcia, F.; Heras-Lopez, A.; Pino-Gonzalez, M. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6056. b) Lopez-Herrera, F. J.; Heras-Lopez, A.; Pino-Gonzalez, M. S.; Garcia, F. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8839. c) Lopez-Herrera, F. J.; Pino-Gonzalez, M. S.; Sarabia-Garcia, F.; Heras-Lopez, A.; Ortega-Alcantara, J. J.; Pdraza-Cebrian, G. M. *Tetrahedron; Asymmetry* **1996**, *7*, 2065. Eine Übersicht zur Synthese von Aryl-C-Glykosiden bietet: Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, 1.



Schema 5.2.4.2: Zugang zu  $\beta$ -C-Glykosiden über kettenförmige Zuckerderivate

Andere elegante Verfahren nutzen die zeitweise Verknüpfung des Substrats über eine C-Si- oder C-O-Bindung mit dem Molekülteil, der zum C-Glykosid angeknüpft wird. Dieses "Halteseil" (*tether*) sorgt dafür, daß die Stereoselektivität der Reaktion durch Bildung einer cyclischen Struktur erhöht wird. Normalerweise wird zu diesem Zweck ein Teilstück über einen *tether* so an das Substrat gebunden, daß ein intramolekularer Transfer auf das anomere Zentrum des Substrats stattfinden kann. Anschließend muß dann nur die vorübergehende Verknüpfung wieder entfernt werden. Es handelt sich also um eine Art Präorganisation der Reaktanden, bevor die eigentliche Reaktion stattfindet, die dadurch zu einer intramolekularen Reaktion mit typischerweise höherer Stereokontrolle wird.<sup>184</sup>

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß es sehr wohl viele verschiedene Möglichkeiten für die stereoselektive Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden in der Literatur gibt. Auffällig ist dabei, daß die meisten Ansätze von Zuckern oder von aus Zuckern abgeleiteten Verbindungen ausgehen und die vorhandene Stereochemie ausnutzen bzw. benötigen. Eine allgemeine *de novo*-Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden ist bisher nicht beschrieben. Da die Synthesen von Monosacchariden ausgehen ist damit auch festgelegt, daß hauptsächlich die Zucker der natürlichen *D*-Reihe als Substrate in Betracht kommen. Im folgenden soll nun der in der Arbeitsgruppe *H. M. R. Hoffmann* entwickelte Ansatz für die  $\beta$ -C-Glykosid-Synthese beschrieben und anhand der eigenen Ergebnisse vorgestellt werden.

### 5.3 Nomenklatur von C-Glykosiden

Strukturell sind die C-Glykoside mit den Zuckern sehr eng verwandt, wobei statt des anomeren Zentrums im Fall der Kohlenhydrate allerdings ein zusätzliches Stereozentrum vorhanden ist. Die Verlängerung der Kette um ein C-Atom führt ausgehend von den

<sup>184</sup> a) Stork, G.; La Clair, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 247. b) Stork, G.; Suh, H.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054; c) Fairbanks, A. J.; Perrin, E.; Sinaÿ, P. *Synlett* **1996**, 679.

*D*-Aldohexosen zu 16 isomeren Verbindungen. Definitionsgemäß wird die Kohlenstoffkette der Zucker immer an der Position C1, dem Aldehyd-Kohlenstoff im Fall der Aldosen, verlängert. Auch für die Nomenklatur dieser Verbindungen ist die Bezeichnung der längsten durchgehenden Kohlenstoffkette entscheidend. Im Fall der C-Glykoside ist das eine 7 C-Atome tragende Kette, weshalb die Bezeichnung Heptitol verwendet wird. Da jedoch diese Heptitole cyclisiert sind, wird unter Angabe der verknüpften Kohlenstoffatome die Bezeichnung "Anhydro-" vorangestellt.<sup>185</sup> Abbildung 5.3.1 soll dies anhand der übersichtlicheren Fischerprojektionen und der dazugehörigen cyclischen Strukturen verdeutlichen.

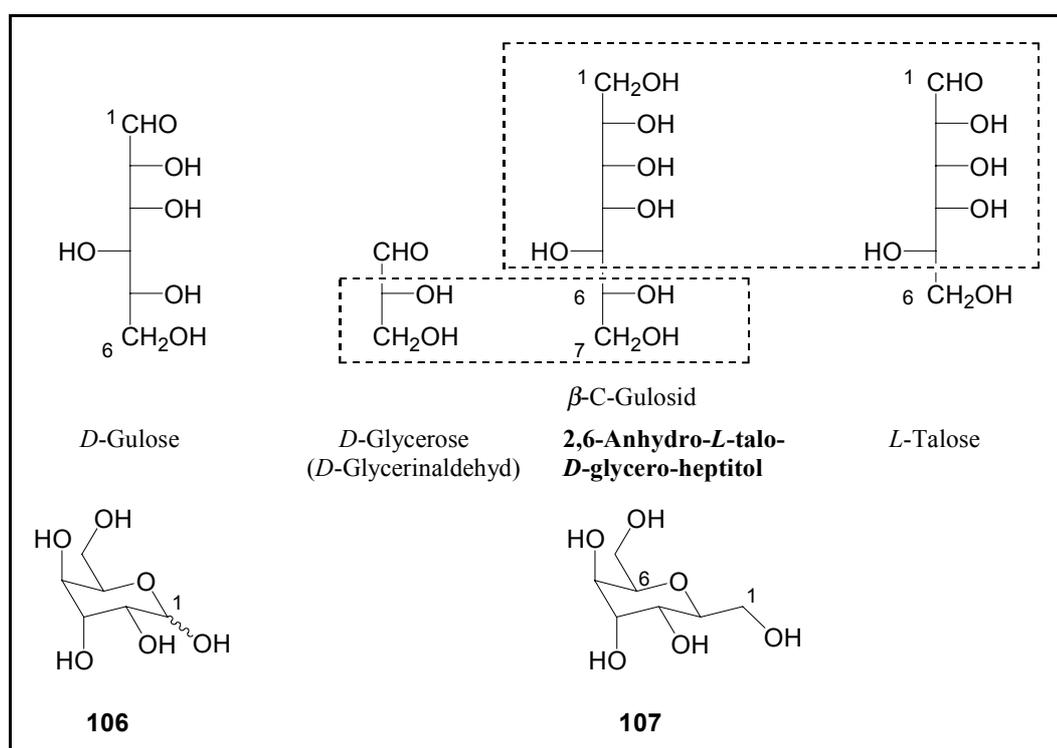


Abbildung 5.3.1: Nomenklatur der C-Glykoside

Der systematische Name des C-Glykosids **107** ist 2,6-Anhydro-*L*-talo-*D*-glycero-heptitol. Er setzt sich aus den Monosacchariden zusammen, die das C-Glykosid aufbauen. Diese Verbindung besitzt für den Abschnitt von C2 bis C5 die Konfiguration der *L*-Talose, wodurch der Wortstamm Anhydrotalose entsteht. Die Konfiguration an C6 entspricht derjenigen der *D*-Glycerose und deshalb findet sich dieser Zusatz auch im Namen von **107** wieder. Da die cyclische Struktur aber derjenigen der *D*-Gulose **106** entspricht, wobei die anomere OH-Funktion gegen eine CH<sub>2</sub>OH-Gruppe ersetzt wurde, wird im folgenden diese Verbindung als  $\beta$ -C-Gulosid bezeichnet. Entsprechendes gilt für die anderen C-Glykoside, die im weiteren beschrieben werden.

<sup>185</sup> Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides* Pergamon, Oxford, 1995.

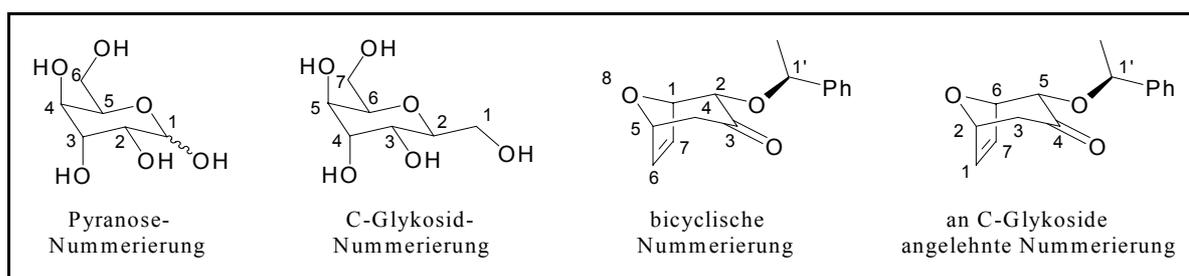


Abbildung 5.3.2: Verwendete Numerierungen

In der nachfolgenden retrosynthetischen Betrachtung werden der Einfachheit halber Positionen an denen Transformationen stattfinden müssen, beziffert. Zur Vermeidung von Irrtümern soll diese Bezifferung einheitlich bleiben und weicht im Fall der bicyclischen Systeme deshalb auch von der eigentlich korrekten Nomenklatur ab. Zur Erleichterung der Diskussion wird außerdem die relative Konfiguration der OH-Funktionen in der C3-Brücke der Bicyclen mit *syn* und *anti* beschrieben. Abbildung 5.3.2 zeigt die verwendete einheitliche C-Glykosid-Nummerierung sowie die Abweichungen zu denen der Pyranosen und der bicyclischen Systeme.<sup>186</sup>

## 5.4 Retrosynthetische Betrachtungen

Ziel des zu entwickelnden Konzeptes war einen Zugang zu  $\beta$ -C-Glykosiden zu schaffen, ohne eine vorherige Unterscheidung zwischen der natürlichen *D*- oder der nicht natürlichen *L*-Reihe als Syntheseziel treffen zu müssen. Aus diesem Grund wurden zwei identische Substituenten als C-glykosidische Reste gewählt. Daraus folgen einige Besonderheiten (siehe Schema 5.4.1).

‡ Die angestrebten Syntheseziele können auch als *hybride C-Glykoside* bezeichnet werden, die sowohl der *D*- als auch der *L*-Reihe entsprechen. Das schon in Abbildung 5.3.1 gezeigte 2,6-Anhydro-*L*-talo-*D*-glycero-heptitol **107** stellt z.B. sowohl ein C-Glykosid der *D*-Glucose als auch der *L*-Altrose dar. Entsprechendes gilt für die anderen C-Glykoside, so daß die Synthese der mittleren Verbindungen einen Zugang zu den C-Glykosiden der *D*- und *L*-Zucker gewährleistet.

‡ Das  $\beta$ -C-Galactosid **109** und das  $\beta$ -C-Mannosid **110** sind ebenso wie das  $\beta$ -C-Gulosid **107** und das  $\beta$ -C-Altrosid **108** enantiomer zueinander. Die Zahl der zu synthetisierenden Verbindungen für eine abgerundete Synthesemethode verringert sich somit auf 6, wenn die Entscheidung für die Synthese eines bestimmten Enantiomers flexibel ist.

<sup>186</sup> Die Bezifferung der Verbindungen im experimentellen Teil folgt den IUPAC-Regeln.

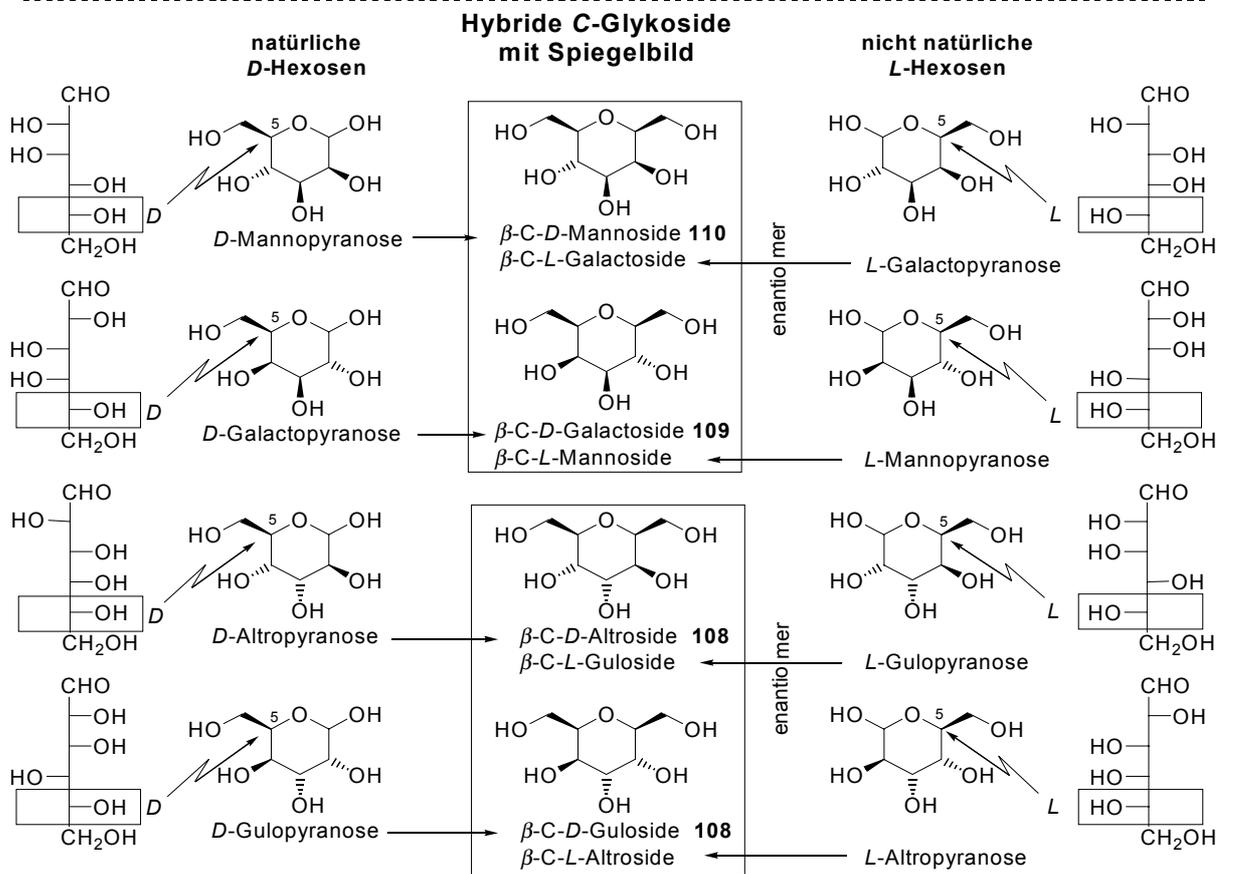
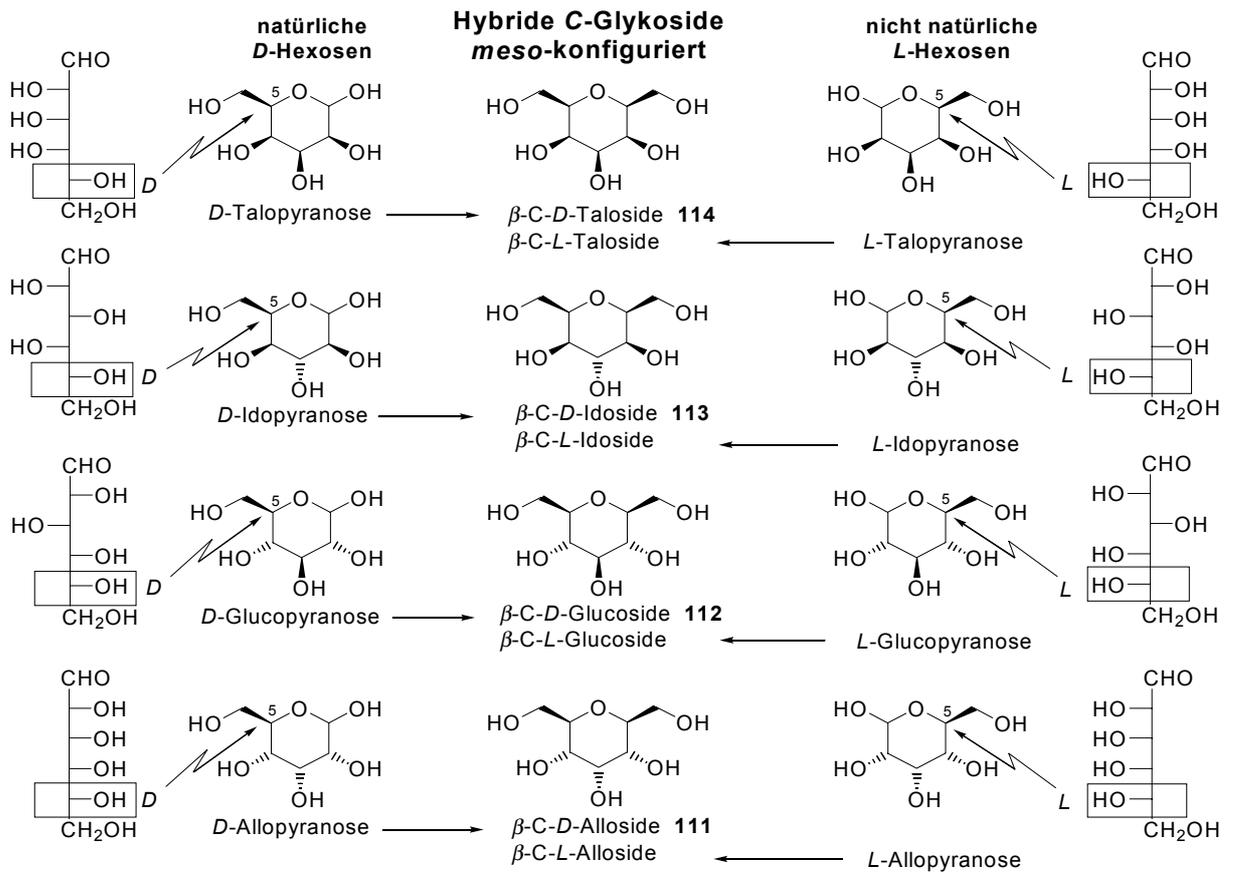
Die anderen vier C-Glykoside ( $\beta$ -C-Allosid **111**, Glucosid **112**, Idosid **113**, und Talosid **114**) sind *meso*-Verbindungen und sollen durch Anwendung einer *orthogonalen Schutzgruppen-Strategie*<sup>187</sup> im Verlauf der *de novo*-Synthese vollständig differenzierbar sein.

Außerdem sollte eine *de novo*-Synthese aus gut zugänglichen Startmaterialien erarbeitet werden, um nicht auf die Verfügbarkeit chiraler Ausgangsverbindungen angewiesen und in der Synthese eingeschränkt zu sein.

In Kapitel 5.2 wurden Synthesemethoden von  $\beta$ -C-Glykosiden vorgestellt, die gerade diese Forderungen nicht erfüllen, weil Zucker-Derivate benutzt werden und so nur ganz spezielle Synthesen für einzelne Vertreter der  $\beta$ -C-Glykoside möglich sind. Schema 5.4.1 stellt die beschriebenen Zusammenhänge nochmals dar.

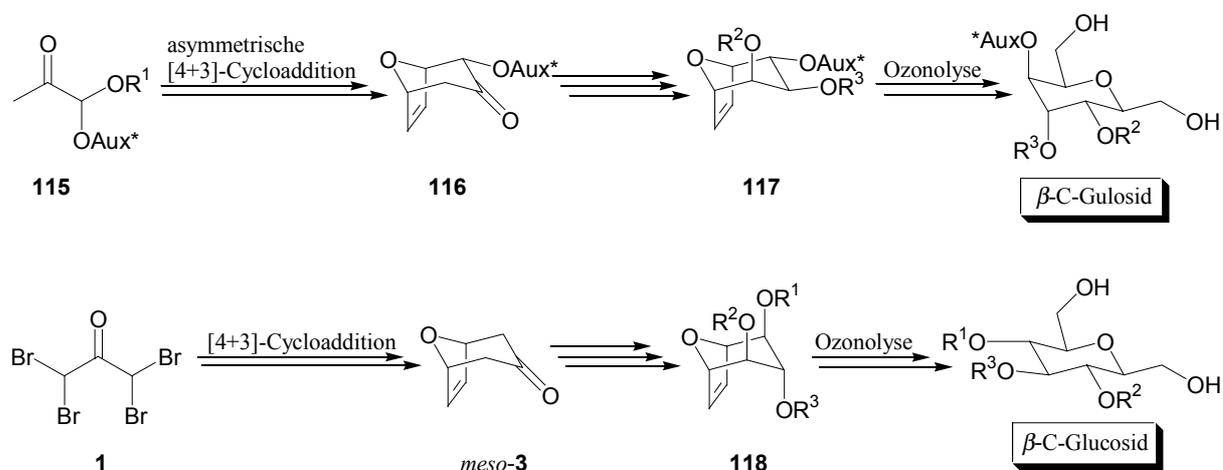
---

<sup>187</sup> Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192.



Schema 5.4.1: Hybride C-Glykoside

Für die Synthese bot sich wiederum die Verwendung des *Oxabicyclen-Konzeptes* an. Aus den bicyclischen Startmaterialien sollten  $\beta$ -C-Glykoside durch eine Ozonolyse der Ethenobrücke mit 100 %-iger *cis*-Selektivität (der Hydroxymethyl-Substituenten) zugänglich sein. Dabei liefert die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition einen enantiomerenreinen Baustein **116** (Schema 5.4.2), der schon eine äquatoriale Sauerstoff-Funktion am späteren THP-Ring des C-Glykosids trägt. Durch diese Vorgabe ist die Synthese der *hybriden C-Glykoside* möglich, in denen mindestens eine der zu den Hydroxymethyl-Substituenten benachbarten OH-Funktionen am THP-Ring *cis*-ständig zu diesen angeordnet ist (siehe Schema 5.4.1)

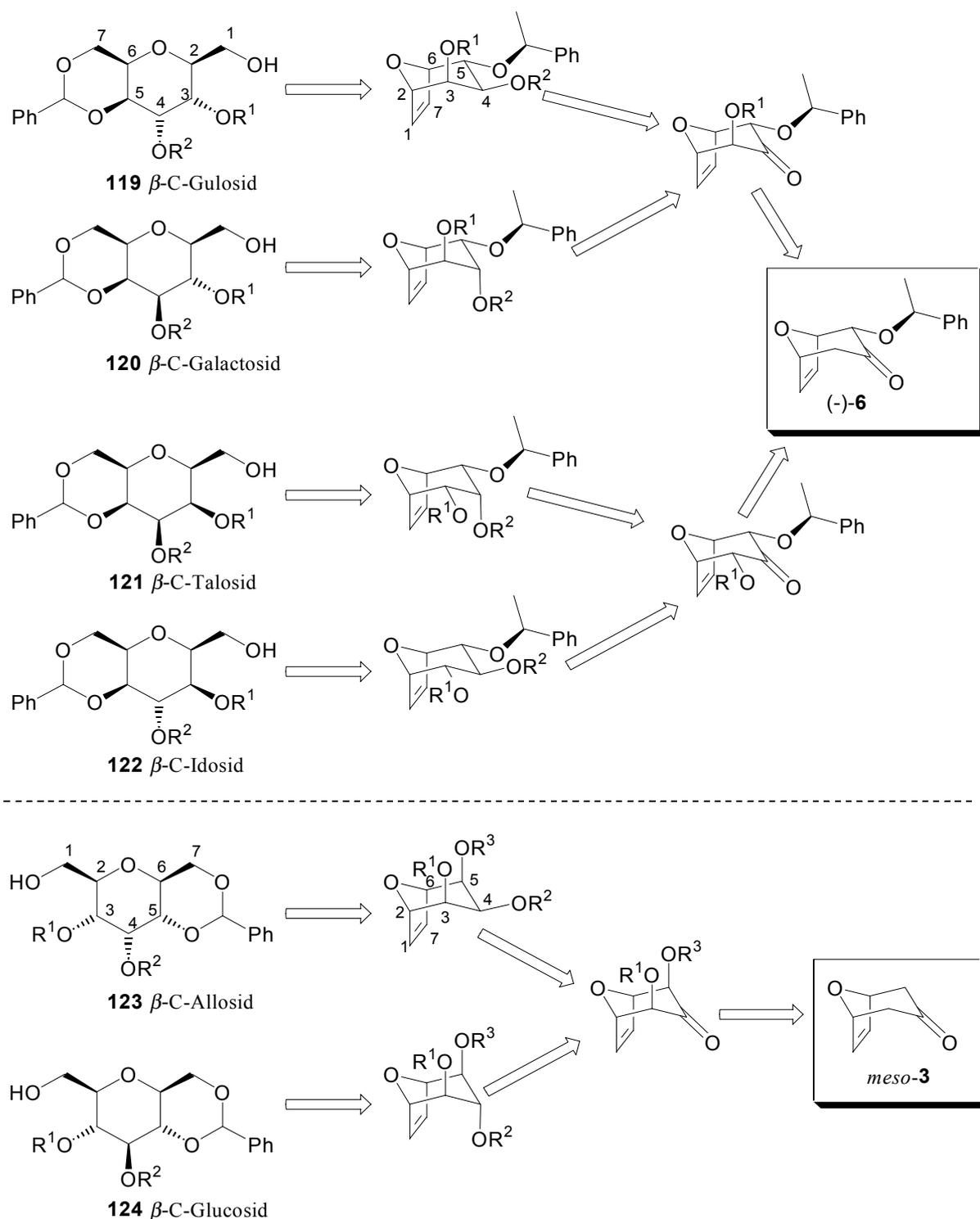


Schema 5.4.2: Oxabicyclen als Startmaterial

Die *hybriden C-Glykoside* der Glucosid- und Allosid-Reihe besitzen zwischen den Hydroxymethyl-Substituenten und den benachbarten OH-Funktionen eine *trans*-ständige Anordnung, wodurch ihre Synthese aus dem *meso*-Keton **3** über die Deprotonierung mit einer chiralen Base<sup>188</sup> möglich ist (vgl. Kapitel 2). Bei dieser Reaktion und weiteren Transformationen wird die Struktur der bicyclischen Systeme ausgenutzt. Schema 5.4.2 zeigt den grundsätzlichen Weg unter Verwendung von Oxabicyclen als Startmaterial. Die Ozonolyse der bicyclischen Systeme stellt den letzten Schritt auf dem Weg zu den *hybriden C-Glykosiden* dar, wodurch die korrekte Einstellung der geforderten Stereochemie der anderen Zentren notwendigerweise vorher etabliert sein muß.

Die retrosynthetische Analyse zeigt, daß die Systeme **119-122** (siehe Schema 5.4.3) aus dem bicyclischen Vorläufer (-)-**6** darstellbar sein sollten, während die C-Glykoside **123** und **124** aus der *meso*-Verbindung **3** zugänglich zu sein scheinen.

<sup>188</sup> Die Deprotonierung mit einer chiralen Lithium-Amidbase führt unter Desymmetrisierung zu einem Hydroxyketon: Rose, I. Dissertation, Universität Hannover **1997**; vgl. auch: Simpkins, N. S. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 335. Die nachfolgenden Transformationen werden im weiteren beschrieben und sind detailliert zu finden: Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.



Schema 5.4.3: Retrosynthese der  $\beta$ -C-Glykoside

Für die C-Glykoside mit einer *cis*-Anordnung der Substituenten an den Kohlenstoff-Atomen C5 und C6 ist somit die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition die Schlüsselreaktion bei der Herstellung ihrer Ausgangsverbindungen. Im weiteren Verlauf ist die Einführung einer OH-Gruppe an C3 und deren Schützung erforderlich. Die Einstellung der

Stereochemie an diesem Zentrum bietet sowohl den Zugang zu den Systemen mit einer *cis*- als auch *trans*-Anordnung zwischen C2 und C3. Eine stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion sollte schließlich die Einstellung der Stereochemie an C4 ermöglichen.

Entscheidend ist, daß alle C-Glykoside differenziert geschützt sein sollten. Festgelegt wurde dabei nur die Benzylidenacetal-Schutzgruppe für die primäre OH-Gruppe eines Hydroxymethyl-Substituenten und einer sekundären OH-Funktion am THP-Ring (siehe Schema 5.4.3). Ein Vorteil dieser Schutzgruppe ist die Möglichkeit, selektiv sowohl die primäre als auch die sekundäre OH-Funktion zu entschützen, also beide OH-Funktionen einzeln "abrufen" zu können.<sup>189</sup> Im Rahmen einer *orthogonalen Schutzgruppen*-Strategie sollten die anderen verwendeten Schutzgruppen mit dem Benzylidenacetal kompatibel sein. Deshalb wurden eine Silyl- und eine Esterschutzgruppe für die beiden verbleibenden OH-Funktionen in Betracht gezogen. Die Schutzgruppen-Problematik wird später jedoch noch genauer beschrieben.

Die Entwicklung einer kompakten und flexiblen Synthesemethode für die *hybriden  $\beta$ -C-Glykoside* sollte innerhalb einer Gruppe erfolgen, wobei vorrangiges Ziel dieser Arbeit die Herstellung eines Zugangs zu den C-Glykosiden der Gulosid-Serie (und dazu enantiomeren Galactosid-Serie) war.<sup>190</sup> Die Zielverbindung mit einer an C4 inversen Stereochemie sollte von R. Dunkel<sup>191</sup> hergestellt werden, während die Synthese der *hybriden C-Glykoside* mit einer *trans*-Stereochemie an C5 und C6 das Ziel von H. Reuter<sup>192</sup> war. Schließlich stellte die Darstellung der beiden C-Glykoside, die sich nur in der Stereochemie an C4 unterscheiden, das Ziel der Bemühungen von C. B. W. Stark<sup>193</sup> dar. Die enge, netzwerkartige Verknüpfung einzelner Syntheseäste erlaubte im Zuge der Entwicklung allerdings immer auch Probleme anderer Gruppenmitglieder zu bearbeiten bzw. zu lösen.

Das explizite Schema (vgl. Schema 5.4.3) zeigt die angestellten retrosynthetischen Überlegungen, wobei auf die Angabe verschiedener Schutzgruppen mit Ausnahme des Benzylidenacetals verzichtet wird. In den folgenden Kapiteln soll die Synthese der  $\beta$ -C-Glykoside beschrieben werden. Grundsätzlich wurden alle Syntheseansätze racemisch begonnen, trotzdem soll zuerst der Zugang zu enantiomerenreinem Startmaterial beschrieben werden, das schließlich exemplarisch für die Synthese eines  $\beta$ -C-Glykosids verwendet wurde.

---

<sup>189</sup> Kociensky, P. J. *Protecting Groups* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, 96.

<sup>190</sup> Im weiteren Verlauf wird weiterhin von der Gulosid-Serie gesprochen, auch wenn zuerst mit racemischen Material gearbeitet und deshalb eigentlich keine Unterscheidung zur Altrosid-Serie möglich ist. Entsprechendes gilt für die Galactosid- und Mannosid-Serie.

<sup>191</sup> Die geforderte Stereochemie wurde für den enantiomeren Baustein der  $\beta$ -C-Mannosid-Serie hergestellt: Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover, 1999.

<sup>192</sup> Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>193</sup> Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover, 2000.

## 5.5 Synthese von $\beta$ -C-Glykosiden

Die Entwicklung der Synthesen der  $\beta$ -C-Glykoside war ein dynamischer Prozeß, der aufgrund von auftretenden Schwierigkeiten und Übertragung von Ergebnissen anderer Gruppenmitglieder auf eigene Strategien häufig kleineren Richtungsänderungen unterworfen war. In den folgenden Kapiteln, die die eigenen Ergebnisse vorstellen und diskutieren, wird versucht die chronologische Entwicklung darzustellen.

### 5.5.1 Zugang zu enantiomerenreinem Startmaterial

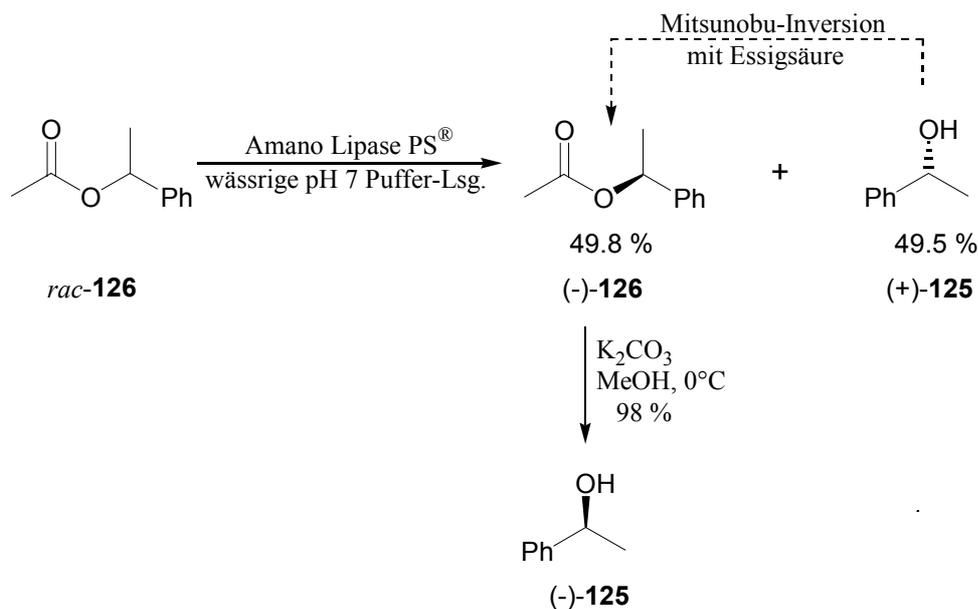
Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach *C. B. W. Stark*<sup>194</sup> war im Arbeitskreis *H. M. R. Hoffmann* schon länger bekannt und lieferte Cycloadditions-Produkte in einem Diastereomerenmischung, aus dem enantiomerenreine Bicyclen durch einfache Chromatographie isoliert werden konnten (vgl. Kapitel 2.3). Da 1-Phenylethanol als chirales Auxiliär sehr gute Ergebnisse in Bezug auf die Stereoselektivität liefert, sollte dieser Ansatz übernommen werden, um das enantiomerenreine Oxabicycloketon (-)-**6** zu synthetisieren. Voraussetzung für die asymmetrische Cycloaddition ist allerdings, daß ein gemischtes Acetal **4**, in dem ein Substituent als chirales Auxiliär (hier (*S*)-1-Phenylethanol (-)-**125** vorliegt, eingesetzt werden kann.

Enantiomerenreines (*S*)-1-Phenylethanol ist auf enzymatischem Weg aus racemischem Essigsäure-( $\alpha$ -methylbenzyl)-ester **126** zugänglich (Schema 5.5.1.1). Enzyme spielen in der Organischen Chemie eine immer bedeutendere Rolle und sind bezüglich der Selektivität der von ihnen katalysierten Reaktion unschlagbar. So ist die Häufigkeit ihrer Anwendung in der asymmetrischen Synthese als Alternative zu asymmetrischen Reaktionen gerade deshalb und wegen der immer besseren Verfügbarkeit von Enzymen ständig im Wachsen begriffen. In diesem Fall wird mit Lipase Amano PS<sup>®</sup> <sup>195</sup> das Acetat **126** enzymatisch verseift, wobei nur ein Enantiomer (das (*R*)-Enantiomer des Esters reagiert.<sup>196</sup> Auf diese Weise konnte der (*S*)-konfigurierte Ester (-)-**126** erhalten werden, der durch einfache Verseifung zum (*S*)-1-Phenylethanol (-)-**125** umgesetzt wird. Eine alternative Methode wäre die enzymatische Veresterung von racemischen 1-Phenylethanol, bei der wiederum nur das (*R*)-Enantiomer als Substrat für die Lipase Amano PS<sup>®</sup> reagiert.

<sup>194</sup> Literatur zur asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition siehe: Ref. 64 und 67.

<sup>195</sup> Lipase Amano PS<sup>®</sup> wurde freundlicherweise von der Firma Amano Pharmaceutical Co. Ltd., Nagoya, Japan zur Verfügung gestellt.

<sup>196</sup> Zu Anwendungen von Lipase Amano PS siehe: a) Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 777. b) Gutman, A. L.; Brenner, D.; Boltanski, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 839. c) Danda, H.; Nagatomi, T.; Maehara, A.; Umemura, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8701. d) Laumen, K.; Schneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 827 und darin zitierte Literatur.



Schema 5.5.1.1: Enzymatischer Zugang zu (*S*)-1-Phenylethanol

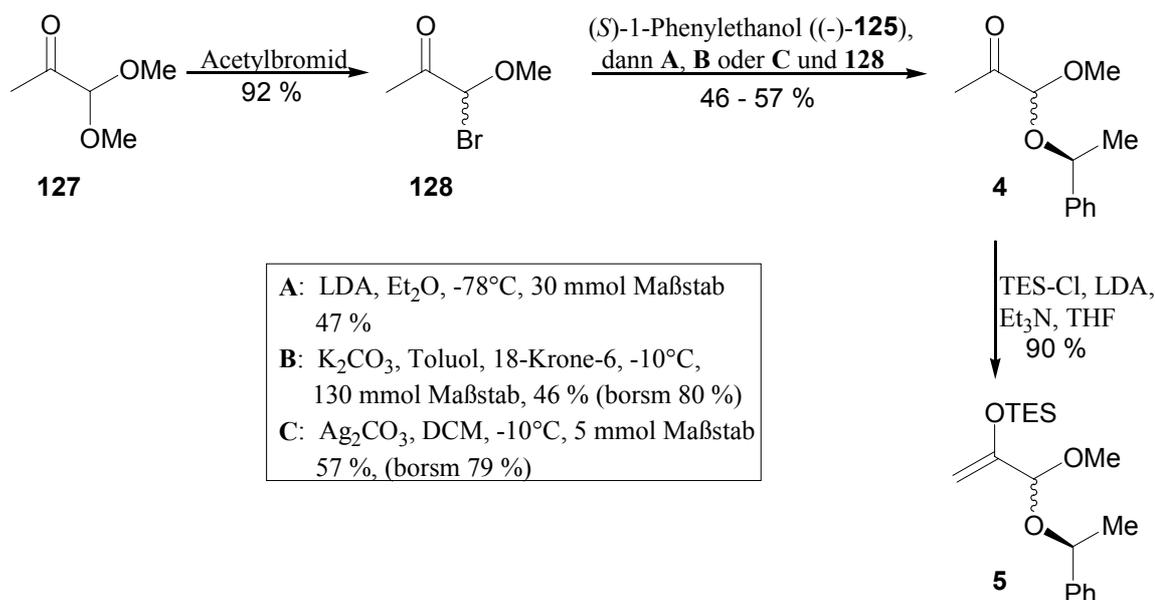
Das bei der enzymatischen Verseifung entstehende (*R*)-1-Phenylethanol (+)-**125** wurde jeweils an *R. Dunkel* abgegeben, könnte aber nach einer literaturbekannten Mitsunobu-Inversion<sup>196c</sup> in den (*S*)-konfigurierten Ester (-)-**126** überführt werden. In Anbetracht der zu entwickelnden Synthese liegt hier aber der Vorteil darin, daß beide Alkohole **125** als chirale Auxiliare genutzt werden können, da sie enantiomere Cycloadditionsprodukte liefern.<sup>197</sup> Die gut ausgearbeitete Methode kann im 200 mmol Maßstab durchgeführt werden, wodurch ein praktikabler Zugang zu enantiomerenreinem Phenylethanol geschaffen ist.<sup>198</sup>

Als Ausgangssubstanz für die Herstellung des Substrats der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition dient Pyruvaldehyddimethylacetal **127**. Dieses Acetal muß allerdings zuerst in ein gemischtes Acetal **4** überführt werden, in dem als ein Substituent das (*S*)-1-Phenylethanol fungiert. Die Darstellung von gemischten  $\alpha$ -Ketoacetalen ist aufgrund der elektrophilen Ketofunktion, die ein sehr viel reaktiveres Zentrum als das acetalische Kohlenstoffatom darstellt, nicht trivial.<sup>199</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein im Arbeitskreis *H. M. R Hoffmann* bestehendes Konzept zur Umacetalisierung angewendet.<sup>198</sup>

<sup>197</sup> Zur Verwendung von (*R*)-1-Phenylethanol in der C-Glykosid-Synthese siehe: Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover **1999**.

<sup>198</sup> Die enzymatische Zugang wurde von *C. B. W. Stark* gefunden und innerhalb der Gruppe ständig weiterentwickelt; siehe auch: Stark, C. B. W. Diplomarbeit, Universität Hannover **1996**; Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover **2000**. Die optischen Reinheiten wurden mittels chiraalem GC zu >98 % ee bestimmt. Die Ausbeuten an den enantiomeren Alkoholen liegen etwas unterhalb der theoretisch möglichen 50 %-Grenze, was auf zweimaliges Durchführen der Verseifung zurückzuführen ist, da sie das erste Mal bei ca 45 % Umsatz stehenbleibt.

<sup>199</sup> Zur Synthese von  $\alpha$ -Ketoacetalen siehe: Verhé, R.; Courtheyn, D.; de Kimpe, N.; de Byrck, L.; Schamp, N. *Synthesis* **1982**, 667.



Schema 5.5.1.2: Herstellung des Oxyallyl-Kationen-Vorläufers der Cycloaddition

Die Umacetalisierung muß unter basischen Bedingungen stattfinden, damit das Stereozentrum des im sauren Medium zur Racemisierung neigenden 1-Phenylethanol erhalten bleibt. Schema 5.5.1.2 zeigt die Synthese des Vorläufers des Oxyallyl-Kations für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition. Zuerst wird das Dimethylacetal **127** mit Acetylbromid zu dem  $\alpha$ -Ketobromomethyl ether **128** umgesetzt.<sup>200</sup> Diese Verbindung reagiert dann mit (*S*)-1-Phenylethanol (-)-**125** in einer S<sub>N</sub>2-ähnlichen Reaktionen unter variablen basischen Bedingungen zum gemischten Acetal **4**. Dieses liegt als Diastereomerengemisch vor und kann im 130 mmol Maßstab unter optimierten Bedingungen in moderater Ausbeute von 46 % hergestellt werden.<sup>201</sup> Dabei wurde festgestellt, daß sich die optische Reinheit von wiedergewonnenem Phenylethanol auf 92 % ee (chirales GC) verschlechterte.<sup>202</sup> Für kleinere Ansätze erwies sich die Reaktion der Bromverbindung **128** mit Phenylethanol und Silbercarbonat im Sinne des Pearson-Konzeptes vor allem aufgrund der einfacheren Durchführung als gute Alternative.<sup>203</sup>

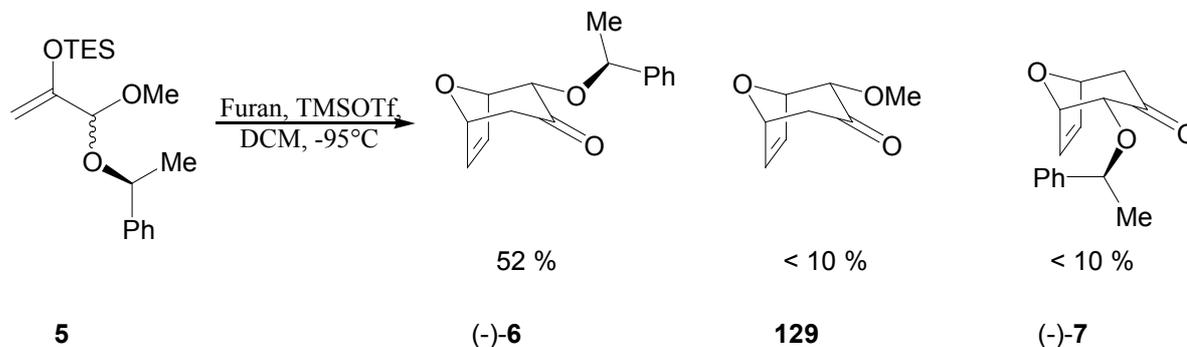
<sup>200</sup> Die Synthese des  $\alpha$ -Ketobromomethyl ethers **128** ist literaturbekannt: Schank, K.; Weber, A. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2188.

<sup>201</sup> Die Stereochemie an dem acetalischen Zentrum des  $\alpha$ -Keto-Acetals **4** ist im weiteren Verlauf unerheblich, da im Rahmen der [4+3]-Cycloaddition aus dem entsprechenden Silylenolether dieser Verbindung ein Oxy-Allyl-Kation gebildet wird.

<sup>202</sup> Die Optimierung wurde in Zusammenarbeit mit C.B.W. Stark und R. Dunkel durchgeführt. Für detaillierte Reaktionsbedingungen siehe experimenteller Teil.

<sup>203</sup> Das Pearson-Konzept: [HSAB (hard and soft acids and bases)] klassifiziert alle Lewis-Säuren und -Basen nach *Stärke* und *Weichheit*. Es besagt, daß die Kombination hart/hart bzw. weich/weich bevorzugt ist. Ag<sup>+</sup> und Br<sup>-</sup> sollten im Sinne dieses Konzeptes gegenüber K<sup>+</sup> und Br<sup>-</sup> günstiger sein, zumal das schwer lösliche AgBr gebildet wird. Siehe: Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827. Zur Anwendung von Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base in der Reaktion mit einer Bromverbindung siehe: Lichtenthaler, F. W.; Cuny, E.; Weprek, S. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 906. Für größere Ansätze verschlechterte sich die Ausbeute auf 37 %.

Das gemischte Acetal **4** wird im weiteren Verlauf unter *internal quench* Bedingungen enolisiert und mit TES-Cl zum TES-Enolether **5** abgefangen, der in guter Ausbeute von 90 % isoliert werden kann. Damit ist das Ausgangsmaterial für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition verfügbar, die den gewünschten enantiomerenreinen Bicyclus (-)-**6** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 52 % liefert.<sup>204</sup>



Schema 5.5.1.3: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach C. B. W. Stark

Mit diesem Startmaterial steht für die Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden eine Verbindung zur Verfügung, die eine äquatoriale Sauerstoffgruppe am späteren THP-Ring trägt und die geforderte *cis*-Stereochemie der beiden zum späteren THP-Sauerstoff  $\alpha$ -ständigen Substituenten aufgrund der bicyclischen Struktur (Ethenobrücke) schon erfüllt.

In den nächsten Kapiteln sollen nun die notwendigen Transformationen zur Einführung der fehlenden OH-Funktion und Einstellung der gewünschten Stereochemie an den verbliebenen Zentren beschrieben werden.

### 5.5.2 Funktionalisierung des $\alpha$ -Ketozentrams

Da die bisherigen Reaktionen zur Darstellung des Cycloaddukts (-)-**6** in der Arbeitsgruppe H. M. R. Hoffmann weitestgehend bekannt waren, wurde dieser erste Syntheseteil zu einem frühen Zeitpunkt enantiomerenrein durchgeführt. Im folgenden wurden allerdings weitere Synthesesteile zuerst racemisch evaluiert. Als erste notwendige Transformation mußte nun die Einführung einer weiteren Sauerstoff-Funktionalität in  $\alpha$ -Position zur Keto-Gruppe gelingen, um alle drei für C-Glykoside geforderten sekundären OH-Gruppen am späteren THP-Ring positioniert zu haben.

Die Einführung einer OH-Funktion  $\alpha$ -ständig zu einer Ketofunktion ( $\alpha$ -Oxidation von

<sup>204</sup> Die diastereomeren Nebenprodukte wurden nicht isoliert und charakterisiert, da keine Verwendung für diese Substanzen bestand und die Produktverhältnisse und optischen Reinheiten literaturbekannt sind. Zu exakten Verhältnisse der Produkte siehe: 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.

Carbonylverbindungen) kann in der Organischen Chemie sowohl in einem einstufigen als auch in einem zweistufigen Prozeß durchgeführt werden.

Die Oxidation von Enolat-Anionen mit molekularem Sauerstoff und die anschließende Reduktion der entstandenen Hydroperoxid-Verbindung ist schon seit längerer Zeit bekannt. Diese Methode führt jedoch nur zu guten Ergebnissen, wenn das anfänglich gebildete Hydroperoxid nur ein enolisierbares H-Atom besitzt.<sup>205</sup> Eine andere Methode wurde von Vedjes *et al.* entwickelt, die Enolate stereoselektiv mit einem Molybdän(VI)peroxid-Komplex zu  $\alpha$ -Hydroxyketonen oxidieren.<sup>206</sup>

Bei den zweistufigen Varianten wird aus der jeweiligen Carbonylverbindung zuerst ein Silylenolether hergestellt, der mit verschiedenen Reagenzien unter Oxidation zum Hydroxyketon umgesetzt wird. Dieser Ansatz sollte auch hier verfolgt werden, zumal schon Erfahrungen in der Arbeitsgruppe Hoffmann mit ähnlichen Substraten gemacht wurden.<sup>207</sup>

In der Literatur sind viele Reagenzien beschrieben, mit denen die Darstellung von  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen aus Silylenolethern gelingt. Dies ist nicht zuletzt auf das synthetische Potential solcher Verbindungen zurückzuführen. Zu diesen Reaktionen gehört die Rubottom-Oxidation<sup>208</sup> mit *m*-CPBA oder Blei(IV)carboxylaten, die Oxidation mit Dimethyldioxiran<sup>209</sup> (DDO), die Oxidation mit dem Davis-Reagenz<sup>210</sup>, Oxidationen mit hypervalenten Iodverbindungen<sup>211</sup> sowie Oxidationen mit molekularem Sauerstoff<sup>212</sup>. In neuerer Zeit wurden Oxidationen mit Wasserstoffperoxid unter Metallkatalyse<sup>213</sup> und mit einem HOF·CH<sub>3</sub>CN-Komplex<sup>214</sup> berichtet, die im allg. ebenfalls gute Ergebnisse liefern. Schließlich wurde auch eine katalytische, enantioselektive Oxidation mit Mangan(III)-Komplexen berichtet.<sup>215</sup>

Die Darstellung des  $\alpha$ -Hydroxyketones fordert also zuerst die Synthese des entsprechenden Enolethers als Vorläufer. Zu diesem Zweck mußte das cyclische  $\alpha$ -Alkoxy-Keton *rac*-6 regioselektiv deprotoniert werden. Die Untersuchung der regioselektiven Enolisierung von cyclischen  $\alpha$ -Alkoxy-Ketonen ist in der Literatur bisher nicht erschöpfend behandelt worden,

<sup>205</sup> Gardner, J. N.; Popper, T. L.; Carlon, F. E.; Gnoj, O.; Herzog, H. L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3695.

<sup>206</sup> Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3905 und darin zitierte Literatur.

<sup>207</sup> Rose, I. Dissertation, Universität Hannover, **1997**; Kim, H. Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

<sup>208</sup> a) Rubottom, G. M.; Marrero, R. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 505. b) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Marrero, R.; Juve Jr., H. D.; Kim, C. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *48*, 4940.

<sup>209</sup> Adam, W.; Hadjarapoglou, L.; Wang, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6497.

<sup>210</sup> Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 954. Für eine Übersicht zur asymmetrischen Oxidation mit *N*-Sulfonyloxaziridinen siehe: Davis, F. A.; Chen, B.-C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.

<sup>211</sup> Eine Übersicht bietet: Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 1271. Beispiele: a) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 150 und darin zitierte. b) Moriarty, R. M.; Duncan, M. P.; Prakash, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1781. c) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. d) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

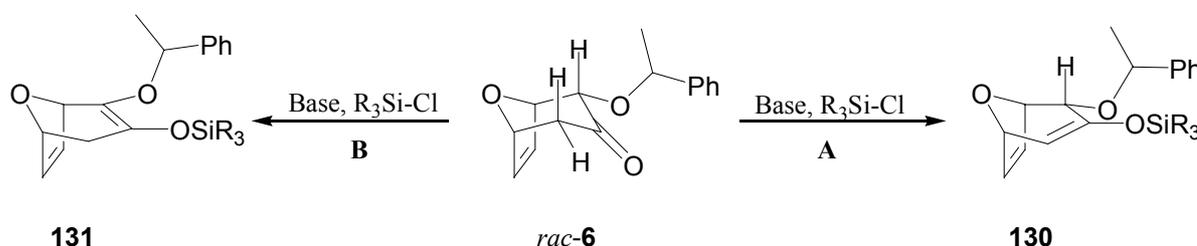
<sup>212</sup> Takai, T.; Yamada, T.; Rohde, O.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 281.

<sup>213</sup> Oxidation in Gegenwart eines Rhenium-Komplexes: Stankovic, S.; Espenson, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4129. Unter Verwendung eines Wolfram-Komplexes: Yamamoto, H.; Tsuda, M.; Sakaguchi, S. Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7174.

<sup>214</sup> Dayan, S.; Bareket, Y.; Rozen, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3657.

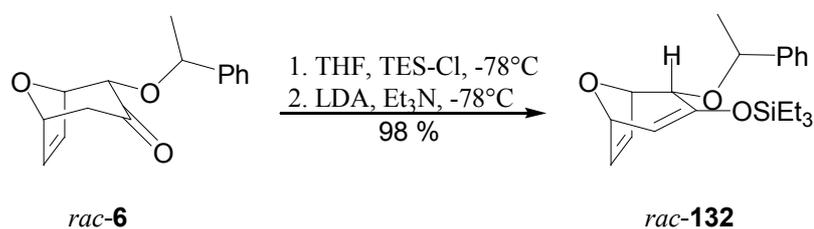
<sup>215</sup> Adam, W.; Fell, R. T.; Stegmann, V. R.; Saha-Möller, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 708.

so daß eine allgemeingültige Vorhersage zur Regioselektivität nur auf Grund der Reaktionsbedingungen (kinetische vs. thermodynamische Kontrolle) getroffen werden kann.<sup>216</sup> Schema 5.5.2.1 zeigt die beiden grundsätzlich möglichen Produkte in einer Synthese eines Enolethers aus *rac-6*.



Schema 5.5.2.1: Regioselektivität der Deprotonierung

Bei einer Vorhersage welches Produkt (Reaktionsweg A vs. B) entsteht, müssen die Art des Alkoxy-Substituenten, die genauen Reaktionsbedingungen und die sterischen Gegebenheiten sowohl der Base als auch des Substrats einbezogen werden, während die Basenstärke eine scheinbar untergeordnete Rolle spielt. Die Reaktion des Ketons *rac-6* mit LDA als Base unter *internal quench* Bedingungen in Anwesenheit von TES-Cl und Triethylamin liefert regioselektiv den TES-Enolether *rac-132* in sehr guter Ausbeute von 98 %.

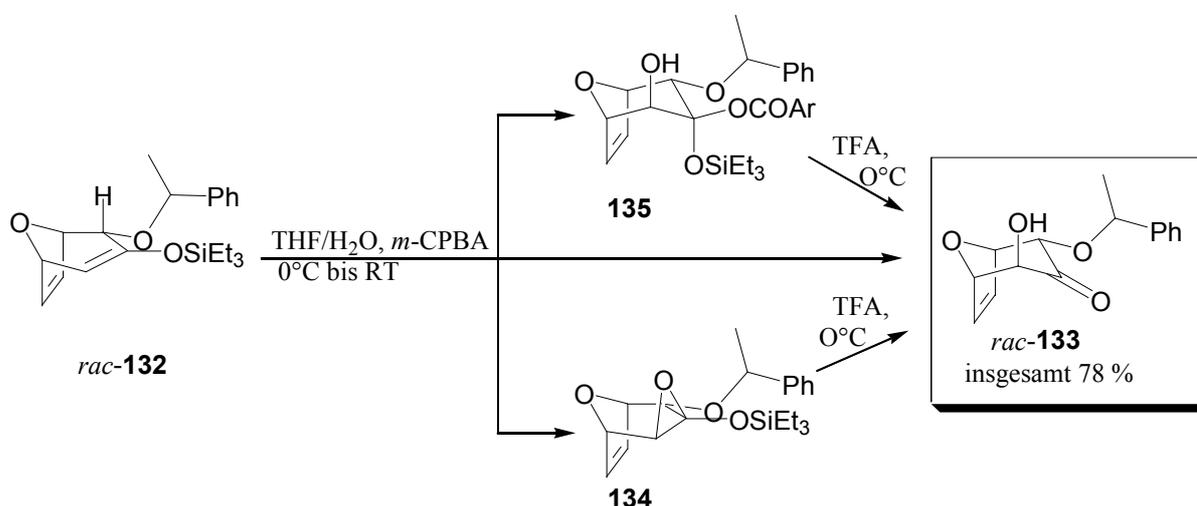


Schema 5.5.2.2: Regioselektive Silylenolether-Synthese

Als Gründe für die beobachtete Regioselektivität kommen vor allem sterische Gegebenheiten in Betracht. Während der Alkoxy-Substituent die CH-Acidität des tertiären  $\alpha$ -Zentrums aufgrund eines  $\sigma$ -Akzeptor-Effekts erhöhen sollte, scheint neben der sterischen Abschirmung durch die Phenylethyl-Gruppe ein entgegenwirkender  $\pi$ -Donor-Effekt die Deprotonierung der Methylene-Gruppe zu favorisieren. Zusätzlich ist eine ungünstige Wechselwirkung im Übergangszustand der Deprotonierung zwischen der auftretenden negativen Ladung am Kohlenstoff und dem sehr elektronenreichen benzyliischen Sauerstoffatom denkbar, wodurch die eventuell erhöhte CH-Acidität an diesem  $\alpha$ -Zentrum kompensiert werden könnte. Unter diesen Bedingungen konnte auch keine basische Equilibrierung des Alkoxy-substituierten  $\alpha$ -Keto-Zentrums beobachtet werden.

<sup>216</sup> Zur Regioselektivität siehe: Parquette, L. A.; O'Neil, S. V.; Guillo, N.; Zeng, Q.; Young, D. G. *Synlett* **1999**, 1857 und darin zitierte Literatur.

Mit dem notwendigen Ausgangsmaterial sollte nun die Oxidation zum  $\alpha$ -Hydroxyketon durchgeführt werden. Durch die konkav/konvex-Struktur des bicyclischen Enolethers *rac*-**132** sollte der Angriff stereoselektiv von der konkaven  $\beta$ -Seite (Moleküloberseite) aus erfolgen.<sup>217</sup> Zusätzlich sollte durch die elektronenreiche Doppelbindung des Enolethers und geringe Überschüsse an Reagenz eine Chemoselektivität zu erhalten sein, die dafür sorgt, daß die Ethenobrücke nicht angegriffen wird. Während *R. Dunkel* für die Oxidation auf die Verwendung von DDO zurückgriff<sup>218</sup>, konnten Ergebnisse für die Oxidation mit *m*-CPBA an dem Enolether des *meso*-Ketons **3**, die *H. Reuter* erhielt,<sup>219</sup> auf das  $\alpha$ -Alkoxy-Substituierte System übertragen und optimiert werden.<sup>220</sup> Dabei wird in einem nicht gepufferten Lösungsmittelgemisch aus THF/H<sub>2</sub>O (1/1) gearbeitet, und im Gegensatz zu den modifizierten Bedingungen der Rubottom-Oxidation nach Jauch<sup>221</sup> mögliche Nebenprodukte nicht basisch sondern sauer in das gewünschte  $\alpha$ -Hydroxyketon *rac*-**133** überführt.



Schema 5.5.2.3: Rubottom-Oxidation zum  $\alpha$ -Hydroxyketon

Durch die Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA) können Intermediate wie das silylgeschützte Epoxid **134** bzw. Hydroxyketal **135** unter Entschützung des Silylethers zum gewünschten  $\alpha$ -Hydroxyketon *rac*-**133** umgesetzt werden, das in einer Gesamtausbeute von 78 % isoliert wird.<sup>222</sup> Damit ist die erste Hydroxyfunktion stereoselektiv in axialer Position

<sup>217</sup> Die Untersuchungen von I. Rose an dem Enolether des *meso*-Ketons **3** konnten hier als Anhaltspunkt dienen und wurden schließlich bestätigt, siehe: Rose, I. Dissertation, Universität Hannover **1997**.

<sup>218</sup> Die Oxidation des Enolethers des zu (-)-**6** enantiomeren Bicyclus mit DDO liefert das gewünschte  $\alpha$ -Hydroxyketon in 79 % Ausbeute, siehe: Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

<sup>219</sup> Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>220</sup> An den Optimierungsarbeiten waren H. Reuter und C. B. W. Stark maßgeblich beteiligt.

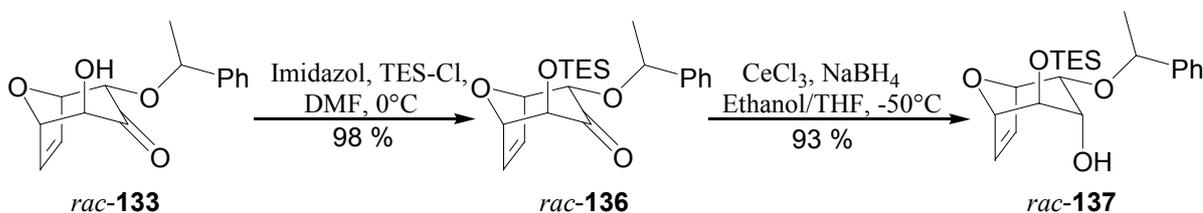
<sup>221</sup> Jauch, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12903.

<sup>222</sup> Als weitere Nebenprodukte wären ein silylgeschütztes Hydroxyketon und ein *m*-CBA-Ester in  $\alpha$ -Position denkbar. Für das Ketal **135** als Intermediat spricht die Isolierung einer ähnlichen Verbindung ausgehend von einem TIPS-Enolether des cyclischen  $\alpha$ -Alkoxy-Ketons. siehe: Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover, **1999**, und auch Ref. 198.

etabliert. Der direkte Zugang zu der inversen äquatorialen Stereochemie durch Oxidation mit hypervalenten Iodverbindungen und *in situ* Inversion dieser oder anderer  $\alpha$ -Halogenverbindungen scheiterten,<sup>223</sup> so daß zu diesem Zeitpunkt nur der Zugang zu den *hybriden C-Glykosiden* der Gulosid- und Galactosid-Serie möglich erschien (vgl. Schema 5.4.3).

### 5.5.3 Untersuchungen zur $\beta$ -C-Gulosid-Stereochemie

Der nächste Schritt in Richtung der Synthese der  $\beta$ -C-Glykoside ist die stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion des  $\alpha$ -Hydroxyketons *rac*-**133**. Diese Reaktion wurde schon in Kapitel 4.4.2 für das *meso*-Keton **3** besprochen und sollte auch im Fall der  $\alpha$ -Alkoxy-substituierten Systeme zu guten Ergebnissen führen. Im Sinne des *orthogonalen Schutzgruppen*-Konzeptes sollte die Hydroxyfunktion allerdings zuerst geschützt werden, damit eine vollständige Differenzierung der verschiedenen OH-Funktionen gewährleistet bleibt. Zu diesem Zweck wurde ein Silylether *rac*-**136** gewählt, dessen Herstellung mit TES-Cl als Silylierungs-Reagenz in sehr guten Ausbeuten gelingt. Die Reduktion zum axialen Alkohol *rac*-**137** verlief durch Verwendung etwas modifizierter Luche-Bedingungen<sup>224</sup> stereoselektiv, wodurch anfängliche Selektivitätsprobleme<sup>222</sup> überwunden werden konnten. Dazu wurde die Reduktion bei  $-50^\circ\text{C}$  durchgeführt und liefert den gewünschten Alkohol in einer Ausbeute von 93 %.



Schema 5.5.3.1: Schützen und stereoselektive Reduktion

Damit war die geforderte Stereochemie für die *hybriden C-Glykoside* der Galactosid- bzw. enantiomeren Mannosid-Serie<sup>225</sup> etabliert (vgl. Schema 5.4.1). Für den Aufbau der Gulosid-Stereochemie ist die selektive Darstellung des entsprechenden äquatorialen Alkohols nötig. Der direkte Zugang zu dieser Verbindung sollte ebenfalls durch eine stereoselektive Reduktion an C4 möglich sein. Die Verwendung von Samariumdiodid (Kapitel 4.4.2) ist hier

<sup>223</sup> Zu Versuchen die äquatoriale Stereochemie an diesem Zentrum über  $\alpha$ -Halogenketone einzustellen siehe: Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover **2000** und Ref. 222.

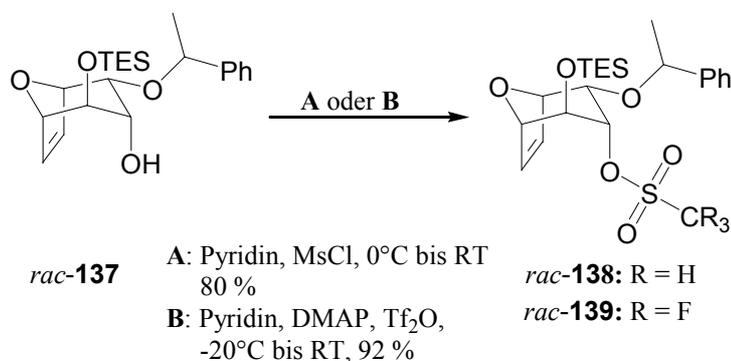
<sup>224</sup> Luche, J.-L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848. Eine Anwendung: Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269.

<sup>225</sup> Bei Verwendung von (+)-**6** als Ausgangssubstanz ist die Mannosid-Stereochemie aufgebaut. siehe Ref. 222.

jedoch nicht möglich, da  $\alpha$ -Alkoxy-Substituenten mit dieser Methode nicht kompatibel sind.<sup>226</sup>

Die zunächst untersuchte Mitsunobu-Inversion führte nicht zum Erfolg, was auf eine sterische Überlastung des Systems schließen lässt, da sowohl die Verwendung verschiedener Azodicarboxylate als auch die Variante für sekundäre Alkohole (die im Fall des *meso*-Alkohols **45** gelang) keinen Umsatz zeigten. Eine weitere mögliche Erklärung hierfür ist die hohe Elektronendichte in der Umgebung des Reaktionszentrums, die einen nukleophilen Angriff erschwert ( $\beta$ -Sauerstoff-Effekt).

Eine andere Methode um die Stereochemie an C4 zu invertieren wurde im Bereich der Zuckerchemie entwickelt. Die verwendeten Substrate sind dort ebenfalls sterisch anspruchsvolle polyhydroxylierte Systeme. Es handelt sich dabei um die Generierung einer guten Fluchtgruppe aus dem Alkohol, die in einer  $S_N2$ -Reaktion mit einem guten Nukleophil verdrängt wird. Als gute Fluchtgruppen kommen Mesylate und Triflate in Betracht, die für den Angriff eines Nukleophils keine zu große sterische Hinderung um das Reaktionszentrum aufbauen sollten.<sup>227</sup> Dies ist zwar ein zweistufiger Prozeß, allerdings sollte durch die Verwendung eines geeigneten Nukleophils, nämlich eines Acetats, auf die nachfolgende Schützung der OH-Funktion verzichtet werden.<sup>228</sup> Dieses Konzept entspricht dem der Mitsunobu-Inversion, läßt aber eine gewisse Freiheit bei der Herstellung einer guten Abgangsgruppe zu.



Schema 5.5.3.2: Aufbau einer guten Fluchtgruppe

Aufgrund der besseren Zugänglichkeit wurde insbesondere das Triflat **rac-139** für Substitutionsversuche verwendet. Die erhaltenen Ergebnisse wurden allerdings am Mesylat

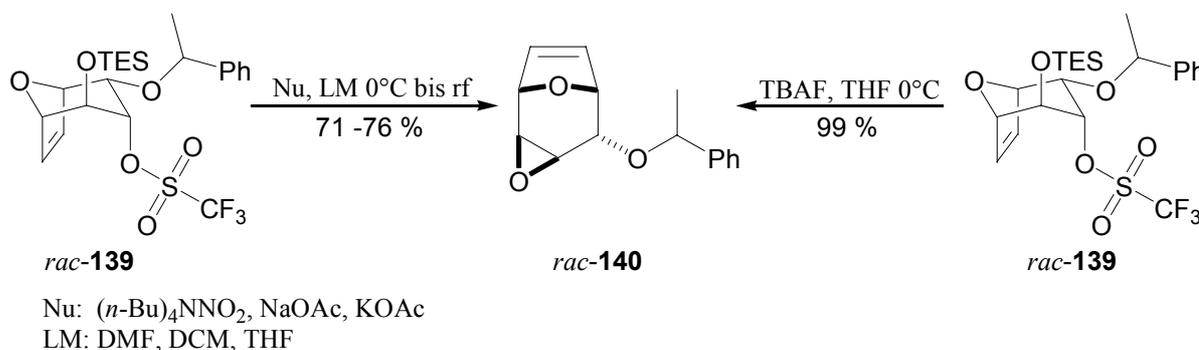
<sup>226</sup> Zur Reaktion entsprechender  $\alpha$ -Methoxy-substituierter Systeme mit SmI<sub>2</sub> siehe: Misske, A. M. Dissertation, Universität Hannover 1999.

<sup>227</sup> Zu verschiedenen neueren Anwendungen dieser Strategie in der Organischen Chemie siehe: a) Otera, J.; Nakazawa, K.; Sekogushi, K.; Orita, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13633. b) Oshitari, T.; Shibasaki, M.; Yoshizawa, T.; Tomita, M.; Takao, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10993. c) Bell, A. A.; Pickering, L.; Finn, M.; de la Fuente, C.; Krülle, T. M.; Davis, B. G.; Fleet, G. W. J. *Synlett* **1997**, 1077.

<sup>228</sup> Zur Verwendung von Natriumacetat in der Triflat-Substitution siehe: Knapp, S.; Naughton, A. B. J.; Jaramillo, C.; Pipik, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7328; in der Mesylat-Substitution: Blattner, R.; Furneaux, R. H.; Kemmitt, T.; Tyler, P. C.; Ferrier, R. J.; Tidén, A.-K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3411.

*rac*-**138** kontrolliert, um auszuschließen, daß der Triflat-Rest im Molekül für das Versagen einer S<sub>N</sub>2-Reaktion unter Inversion mit Acetat verantwortlich ist.

Offenbar ist die Silylschutzgruppe auf der Hydroxyfunktion nicht stabil genug, wodurch die 1,2-*anti*-Anordnung der Fluchtgruppe und einer potentiellen negativen Ladung unweigerlich zur Bildung eines Epoxids *rac*-**140** führt (Schema 5.5.3.3). Es konnte wenn eine Reaktion stattfand nur das Epoxid isoliert werden, das sich in verschiedenen Lösungsmitteln unter Verwendung von Acetat mit unterschiedlichen Gegenionen als auch des weniger basischen Nitrits<sup>229</sup> in variierenden Ausbeuten bildete. Die Ausbeuten für diese Reaktion sind lediglich moderat, da in allen Fällen versucht wurde durch Beeinflussung der Reaktionsparameter das Substitutions-Produkt zu erhalten. In keinem Fall konnte ein Substitutions-Produkt, auch nicht in Spuren, isoliert werden. Als Nachweis für eine hervorragende Präorganisation konnte durch Entschützen des Silylethers mit Fluorid das Epoxid *rac*-**140** aus dem Triflat *rac*-**139** in nahezu quantitativer Ausbeute dargestellt werden.



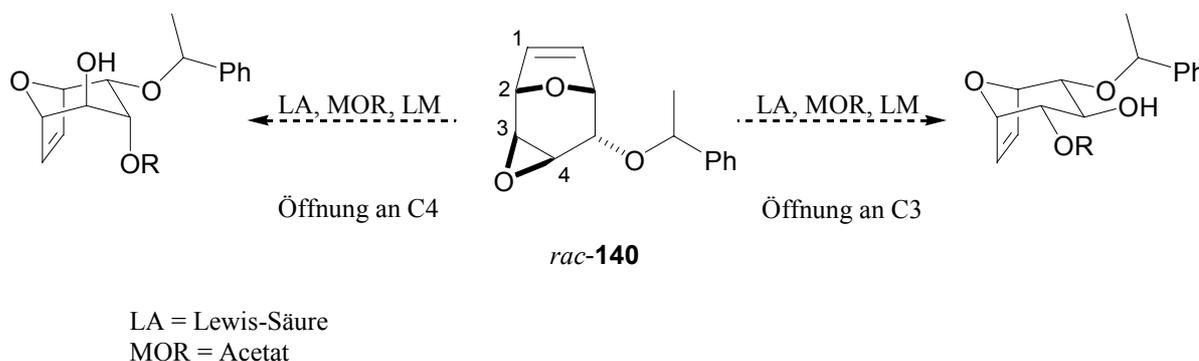
Schema 5.5.3.3: 1,2-*anti*-Anordnung zum Epoxid

Das Epoxid *rac*-**140** stellt einen interessanten, sehr kompakten Baustein dar, in dem jedes C-Atom des bicyclischen Systems funktionalisiert ist. Entscheidend für seinen synthetischen Nutzen ist allerdings die regio- und auch stereoselektive Öffnung des Epoxids (vgl. Schema 5.5.3.4). Nur die Öffnung an C3 wäre präparativ sinnvoll und würde zu der Stereochemie des C-Glykosids der Idosid-Serie führen, während die Öffnung an C4 wieder zur Stereochemie der Ausgangsverbindung *rac*-**139** führt.<sup>230</sup> Darüber hinaus muß ein hartes Sauerstoffnukleophil eingeführt werden, wobei das kleinste (das Hydroxid-Ion) in Anbetracht der Schutzgruppen-Strategie nicht in Frage kommt.

<sup>229</sup> Zur Substitution von Triflaten unter Inversion der Konfiguration siehe: a) Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5721. b) Binkley, R. W.; *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 111. c) Moriaty, R. M.; Zhuang, H.; Penmasta, R.; Liu, K.; Awachti, A. K.; Tuladhar, S. M.; Rao, M. S. C.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8029. d) Paulsen, H.; Rutz, V.; Broehausen, I. *Liebigs Ann.* **1992**, 735. e) Binkley, R. W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3892. f) El-Sokkary, R. I.; Silwanis, B. A.; Nashed, M. A. *Carbohydr. Res.* **1990**, *203*, 319. Die Inversion über Triflate wurde zuerst berichtet: a) Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, C5. b) Albert, R.; Dax, K.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 162.

<sup>230</sup> Die Numerierung wurde an die der *hybriden C-Glykoside* angelehnt; vgl. Schema 5.4.1.

Öffnungsversuche wurden mit diversen Lewis-Säuren ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ) und verschiedenen Nukleophilen ( $\text{KOAc}/18\text{-Krone-6}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{BnOH}$ ) durchgeführt, in keinem Fall konnte das gewünschte Produkt isoliert werden. Erst durch Verwendung eines Schwefelnukleophils ( $\text{NaSPh}$ ) und  $\text{TiCl}_4$  gelang der Umsatz des Epoxids *rac-140*, jedoch konnte lediglich ein komplexes Produktgemisch erhalten werden.



Schema 5.5.3.4: Mögliche Öffnungen des Epoxids

Weil keine Erfolge bezüglich einer Öffnung erzielt werden konnten, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.<sup>231</sup>

#### 5.5.4 Änderung der Schutzgruppenstrategie

Da sich die Silylgruppe als zu instabil und möglicherweise auch sterisch zu anspruchsvoll erwies, wurde die Verwendung einer neuen Schutzgruppe für das  $\alpha$ -Hydroxyketon *rac-133* in Betracht gezogen. Hier sollte außerdem auf eine Möglichkeit des direkten Zugangs zu einer äquatorialen Stereochemie an C4 durch die Reduktion der Carbonylfunktion hingearbeitet werden. Dies erschien jedoch nur möglich, wenn die verwendete Schutzgruppe die Möglichkeit der Komplexbildung bietet, bzw. ein *Boot*-Übergangszustand während der Reduktion erzwungen werden kann.<sup>232</sup>

Abbildung 5.5.4.1 zeigt mögliche Übergangszustände für die Reduktion der Carbonylfunktion. Entscheidend ist die Komplexbildung durch eine Lewis-Säure, die die Bevorzugung eines äquatorialen Angriffs aufgrund der bicyclischen Substratstruktur kompensieren müsste. Die Komplexbildung könnte mit dem Ring-Sauerstoff (*Boot*-ähnlicher Übergangszustand **143**) oder einer geeigneten Schutzgruppe (P) bzw. dem axialen Sauerstoff

<sup>231</sup> Eine Alternative wäre die Entschützung der 1-Phenylethyl-geschützten OH-Funktion um das Epoxid in einer intramolekularen Reaktion mit Triacetoxyborhydrid zu öffnen. Diese Methode der regioselektiven Öffnung von 2,3-Epoxyalkoholen ist literaturbekannt: Honda, T.; Mizutani, H. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1753. Versuche zu diesem Ansatz wurden nicht unternommen.

<sup>232</sup> Obwohl die äquatoriale Position thermodynamisch günstiger ist, konnten auch Reduktionsversuche in Dekalin unter thermodynamischer Kontrolle ( $170^\circ\text{C}$ ) nur ein Gemisch beider Alkohole ( $\text{äq/ax} = 1.2/1$ ) liefern (vgl. Ref. 222).

an C3 stattfinden, so daß die äquatoriale Stereochemie etabliert wird (Übergangszustand **144**). Sollte so ein direkter Zugang nicht möglich sein, bliebe mit einer stabilen Schutzgruppe an C3 schließlich die Option der Inversions-Strategie untersuchenswert.<sup>233</sup>

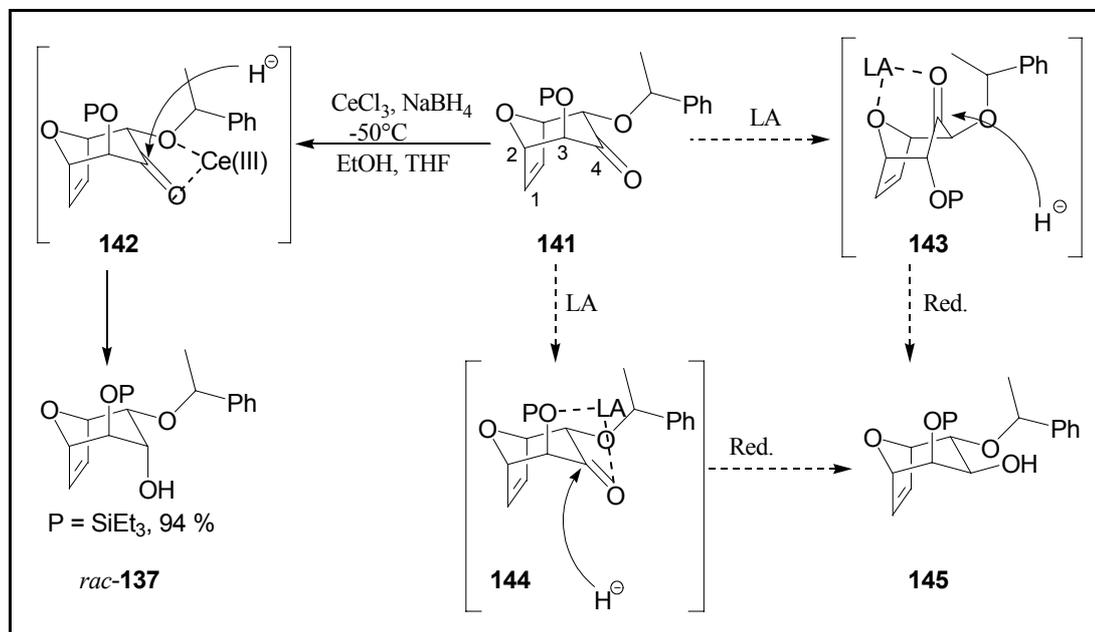


Abbildung 5.5.4.1: Mögliche Reaktionswege der Reduktion an C4

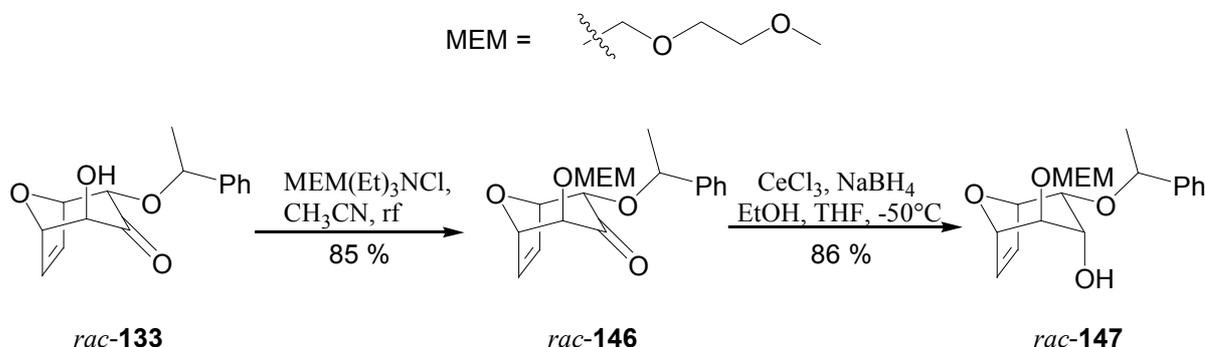
Ein erster Ansatz zur diastereoselektiven Reduktion der Carbonylfunktion bestand in der Verwendung der  $\beta$ -Methoxyethoxymethyl-Gruppe als Schutzgruppe für die axiale Hydroxyfunktion an C3. Der Vorteil dieser Schutzgruppe besteht neben der Kompatibilität bezüglich der *orthogonalen Schutzgruppen*-Strategie (eine selektive Entschützung mit Lewis-Säuren in aprotischen Medien ist möglich) in der großen Anzahl an Sauerstoffatomen, die eine Komplexierung des  $\text{CeCl}_3$  während der Reduktion oberhalb der Carbonylgruppe ermöglichen könnten.

Zur Schützung ist in der Literatur sowohl die Verwendung von MEM-Cl unter basischen Bedingungen als auch die Verwendung eines neutralen Salzes  $\text{MEM}(\text{Et})_3\text{NCl}$  beschrieben.<sup>234</sup> Die Darstellung des entsprechenden MEM-geschützten Hydroxyketons *rac*-**146** gelang

<sup>233</sup> Die verwendete Lewis-Säure muß bidentat sein, damit eine Komplexierung in der gezeigten Weise möglich ist. Die Ausbildung eines 5- oder 6-Rings mit der Lewis-Säure, einem  $\alpha$ -Substituenten und dem Carbonylsauerstoff ist in der Literatur dokumentiert. Für eine Übersicht siehe: a) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462. b) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 542.

<sup>234</sup> Diese Schutzgruppe wurde zuerst beschrieben von: Corey, E. J.; Gras, J.-L.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *11*, 809. Die Schützung unter basischen Bedingungen ergab ein Produkt-Gemisch, in dem scheinbar auch das an C3 invertierte MEM-geschützte Hydroxyketon vorlag. Die Darstellung des MEM-Salzes gelang nach: Ranganathan, D.; Ranganathan, S.; Mehrotra, M. M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1869. Für die Schützung unter neutralen Bedingungen siehe z.B.: Enders, D.; Zamponi, A.; Schäfer, T.; Nübling, C.; Eichenauer, H.; Demir, A. S.; Raabe, G. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1707.

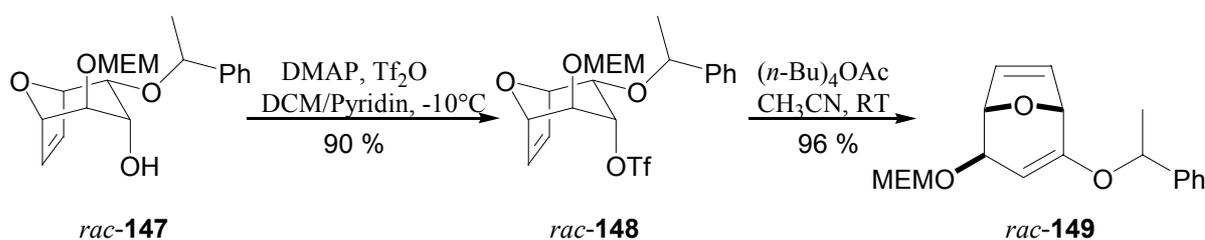
schließlich in 85 % Ausbeute. Die Reduktion unter den gefundenen Bedingungen lieferte allerdings, entgegen den Erwartungen wiederum die axiale Stereochemie an C4.



Schema 5.5.4.1: Verwendung der MEM-Schutzgruppe

Auch die Verwendung von  $\text{MgBr}_2$  als Lewis-Säure<sup>235</sup> bei der Reduktion des Ketons **rac-146** mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol lieferte ausschließlich den axialen Alkohol. Die Reaktion mit  $\text{LiBH}_4$ <sup>236</sup> ohne zusätzliche Lewis-Säure führte zu keinem Ergebnis (die Reaktion ergab ein komplexes Produktgemisch).

Da ein Zugang zu der gewünschten Stereochemie an C4 durch eine diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion nicht möglich erschien, wurde die Inversionsstrategie untersucht. Diese führte über das instabile Triflat **rac-148** jedoch nur zu einem Eliminierungsprodukt **rac-149** (siehe Schema 5.5.4.2). Kontrollexperimente mit Tetrabutylammoniumnitrit in DMF führten ebenfalls zu dem gezeigten Eliminierungsprodukt. Variation des Lösungsmittels (Toluol) führt zur langsamen Zersetzung der Ausgangsverbindung.



Schema 5.5.4.2: Inversion mit der MEM-Schutzgruppe

Das Alken **rac-149** bietet im Hinblick auf die Synthesziele wenig Möglichkeiten zur Einführung einer Hydroxyfunktion an C4. An die trisubstituierte Doppelbindung muß unter

<sup>235</sup> Die Verwendung von  $\text{MgBr}_2$  bei der Reduktion eines geschützten,  $\alpha$ -dihydroxylierten, bicyclischen Ketons liefert stereoselektiv den äquatorialen Alkohol; siehe Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover. Zur Verwendung von  $\text{MgBr}_2$  siehe z.B.: Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847.

<sup>236</sup> Zur Verwendung von  $\text{LiBH}_4$  siehe: Pennig, T. D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalisch, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowell, B. W.; Yu, S. S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307.

*anti*-Markovnikow-Bedingungen addiert werden, was durch den Alkoxy-Substituenten allerdings nur z.B. durch eine Hydroborierung gelingen könnte. Durch das Vorhandensein einer zweiten, sehr viel besser zugänglichen Doppelbindung im Molekül und die Abschirmung der Oberseite durch die MEM-Schutzgruppe besteht jedoch wenig Aussicht auf Erfolg. Da die Art der Schutzgruppe die Untersuchung anderer Lewis-Säuren zum Komplexieren während der Reduktion nicht zuläßt (Entschützung), wurde auch dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

Eine weitere Möglichkeit der Komplexierung bietet eine Esterschutzgruppe.<sup>237</sup> Marcantoni *et al.* untersuchten in jüngerer Zeit die Lewis-Säure vermittelte diastereoselektive Reduktion acyclischer  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -Ketoester. Dabei ist es ihnen gelungen sowohl die *syn*- als auch *anti*-Stereochemie zwischen der entstehenden Hydroxyfunktion und dem  $\alpha$ -Alkyl-Rest einzustellen. Entscheidend ist die Art der Lewis-Säure für das zu erwartende stereochemische Ergebnis einer solchen Reaktion.<sup>238</sup>

Allerdings gestalten sich die Verhältnisse im Fall eines cyclischen Esters aus dem Hydroxyketon *rac*-**133** nicht nur aufgrund der bicyclischen Struktur sondern vor allem durch die Position der Ketofunktion anders, da die Estergruppe über das Alkoxy-Sauerstoffatom und nicht über das Carbonyl-C-Atom an das bicyclische Keton gebunden ist. Dieser größere Bindungsabstand sollte jedoch durch die axiale Position der Estergruppe im THP-Ring und die damit verbundene räumliche Nähe zur Carbonylfunktion (C4) kompensiert werden können.

Zu diesem Zeitpunkt konnten erste Ergebnisse bei der Inversion der Stereochemie an C3 erzielt werden, indem die axiale Hydroxyfunktion als Pivaloyl-ester geschützt und unter basischen Bedingungen zum äquatorialen Pivaloyl-geschützten Hydroxyketon umgesetzt wurde.<sup>239</sup> Zusätzlich versprach die *tert*-Butylgruppe aufgrund ihres sterischen Anspruchs ein Erschweren des Angriffs auf die Carbonylgruppe von der Oberseite. Das Sauerstoff-Atom der Estercarbonylfunktion sollte nun durch die Komplexierung mit dem Sauerstoff der Ketofunktion für eine Lenkung der Stereochemie in der gewünschten Weise zum *syn*-Produkt sorgen.<sup>240</sup>

---

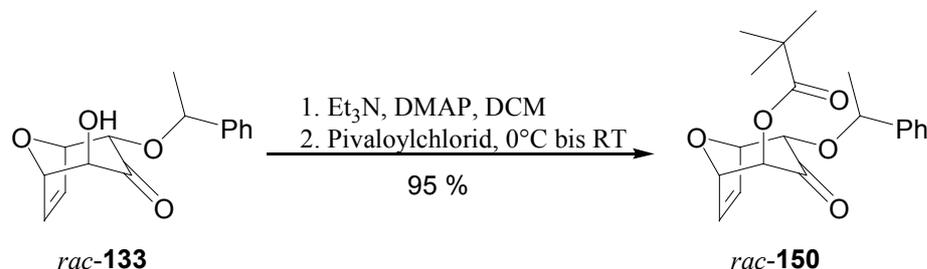
<sup>237</sup> Beispiel: Sato, T.; Nishio, M.; Otera, J. *Synlett* **1995**, 965. Eine Übersicht zur Reduktion  $\alpha$ -substituierter  $\beta$ -funktionalisierter Carbonylverbindungen siehe: Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338.

<sup>238</sup> Zur Darstellung acyclischer  $\alpha$ -Alkoxy- $\beta$ -hydroxyester siehe: a) Marcantoni, E.; Alessandri, S.; Malavolta, M. *J. Org. Chem.* **1999** *64*, 1986. b) Bartoli, G.; Bosco, M.; Cingolani, S.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1998** *63*, 3624. c) Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Chem. Eur. J.* **1997** *3*, 1941. d) Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Sambri, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *35*, 241.

<sup>239</sup> Zu Inversionsversuche an diesem Zentrum siehe : Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover **2000**; Erste Ergebnisse mit der Pivaloyl-Schutzgruppe konnte H. Reuter erzielen. Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

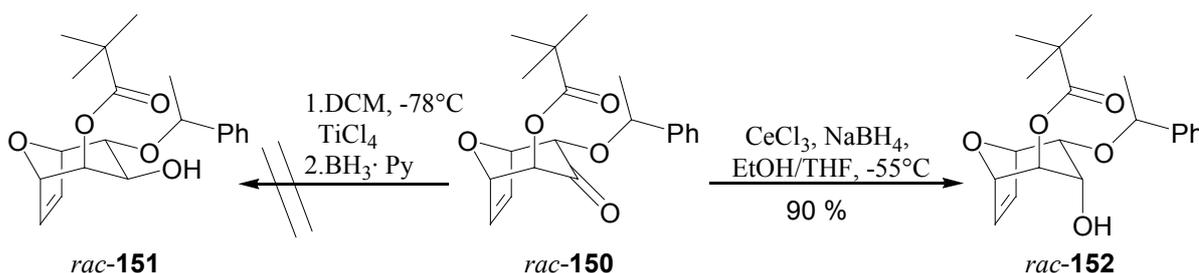
<sup>240</sup> Die Verwendung von CeCl<sub>3</sub> in als Lewis-Säure THF führte zur Isolierung der *anti*- $\beta$ -Hydroxyester. (vgl. Ref. 238a. Die Komplexierung mit Ce(III) ist literaturbekannt: a) Greeves, N.; Pease, J. E.; Bowden, M. C.; Brown, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1996** *37*, 2675. b) Evans, W. J.; Feldman, J. D.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996** *118*, 4581.

Zu diesem Zweck mußte zuerst die Hydroxyfunktion als Pivaloyl-ester geschützt werden.<sup>241</sup> Unter optimierten Bedingungen gelang dies in sehr guter Ausbeute unter Verwendung von 0,13 Äquivalenten DMAP.



Schema 5.5.4.3: Einführung der Pivaloyl-Schutzgruppe

Mit dem Ester-geschützten Hydroxyketon *rac-150* sollte nun eine Kombination aus Lewis-Säure und Reduktionsmittel nach Marcantoni *et al.* zur Darstellung der *syn*-Ester getestet werden.<sup>242</sup> Es handelt sich dabei um  $\text{TiCl}_4$  und einen  $\text{BH}_3$ -Pyridin-Komplex als Reduktionsmittel. Zusätzlich wurden wiederum die Reduktionsmethode mit  $\text{CeCl}_3$  an diesem System untersucht.



Schema 5.5.4.4: Die Pivaloyl-Schutzgruppe in der Reduktion

Der Versuch die Stereochemie an C4 über eine stereoselektive Reduktion direkt zum äquatorialen System aufzubauen schlug auch in diesem Fall fehl. Dagegen ist die Darstellung des bisaxialen Systems *rac-152* auch in diesem Fall in guter Ausbeute möglich. Die bisherigen Ergebnisse weisen alle auf eine Art der Komplexierung hin. Unabhängig von der Schutzgruppe der  $\alpha$ -ständigen OH-Funktion und der verwendeten Lewis-Säure ist ein bisaxiales monogeschütztes Diol in allen Fällen in guten Ausbeuten zugänglich.

Dies spricht für eine Komplexierung zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem äquatorialen, elektronenreichen benzylichen Sauerstoff in  $\alpha'$ -Position zur Carbonylgruppe. Diese Art der Komplexierung würde zur Ausbildung eines 5-Rings führen (vgl.

<sup>241</sup> Zur Einführung der Pivaloyl-Schutzgruppe siehe: Ferrier, R. J.; Prasit, P.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1641.

<sup>242</sup> Die Bezeichnung *syn* bezieht sich hier auf die Stellung des  $\alpha$ -Alkyl- und  $\beta$ -Hydroxyrestes zueinander.

Übergangszustand **142**, Abbildung 5.5.4.1) und scheint stark begünstigt zu sein. Da alle Versuche zum direkten Aufbau der äquatorialen Stereochemie an C4 scheiterten, wurden keine weiteren Untersuchungen in diese Richtung unternommen, sondern die Inversions-Strategie erneut aufgenommen.

### 5.5.5 Etablierung der C-Gulosid-Stereochemie

Ausgehend von dem axialen Alkohol *rac*-**152**, in dem die C2 Hydroxyfunktion als Pivaloyl-ester geschützt ist, sollte die Inversions-Strategie mit dem entsprechenden Triflat untersucht werden.

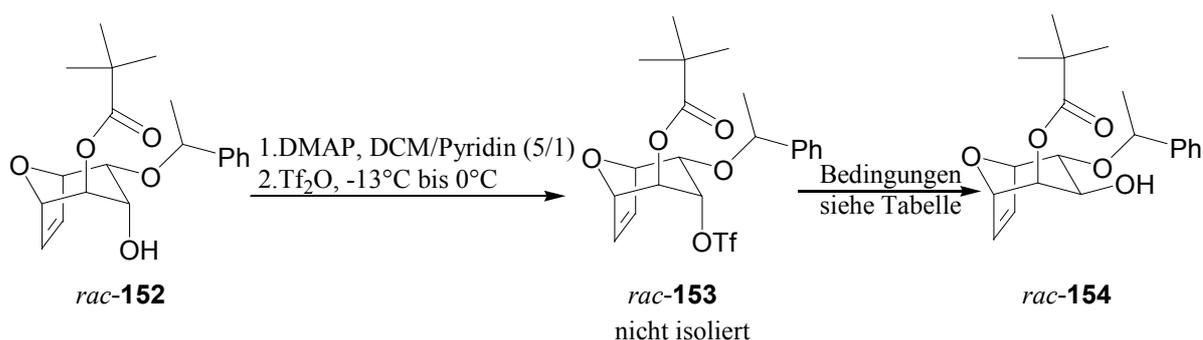
Als Nukleophil in der Inversion konnten nun allerdings nur Reagenzien benutzt werden, die eine OH-Funktion etablieren würden. Da eine Esterfunktion im Molekül schon vorhanden ist, konnte zur Wahrung der *orthogonalen Schutzgruppen*-Strategie nicht auf Acetat als Nukleophil zurückgegriffen werden. Zusätzlich sollte die Basizität des eingesetzten Reagenzes möglichst gering sein, um die Eliminierung als Konkurrenz-Reaktion zu unterdrücken.

Aus diesem Grund blieben Alkoholate und das Hydroxid-Ion ohne Berücksichtigung. Als Nukleophil bot sich schließlich das Nitrit-Ion<sup>229</sup> an, wodurch eine OH-Funktion mit invertierter Stereochemie an C4 etabliert werden sollte. Diese sollte im weiteren Verlauf mit einer Silylschutzgruppe versehen werden. Die Bedingungen für eine saubere Inversion der Konfiguration müssen denen einer S<sub>N</sub>2-Reaktion entsprechen, also sind aprotische polare Lösungsmittel ebenso wichtig wie ein möglichst "nacktes" Nukleophil.

Erste Versuche sollten deshalb mit Tetrabutylammoniumnitrit in DMF bei niedrigen Temperaturen erfolgen. Obwohl sich das Triflat *rac*-**153** laut DC-Kontrolle in guten Ausbeuten zu bilden schien, konnte durch wäßrige Aufarbeitung des Reaktions-Gemisches mit 1 N HCl und anschließende Säulenchromatographie kein Triflat isoliert werden.<sup>243</sup> Daraus ergab sich die Schlußfolgerung, daß das entsprechende Triflat ohne Säulenchromatographie gleich weiter umgesetzt werden müßte, zumal nach der wäßrigen Aufarbeitung Triflat und invertierter Alkohol<sup>244</sup> nachgewiesen werden konnten. Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte das Triflat laut DC-Kontrolle durch kompletten Umsatz des Alkohols *rac*-**152** erhalten werden.

<sup>243</sup> Die wäßrige Aufarbeitung mit eiskalter 1 N HCl wurde durchgeführt um das Pyridin aus dem Rohprodukt zu entfernen.

<sup>244</sup> Durch NMR-Messungen des sich bei wäßriger Aufarbeitung bildenden Spots konnte der äquatoriale Alkohol *rac*-**154** nachgewiesen werden.



Schema 5.5.5.1: Zugang zur C-Gulosid-Stereochemie via Triflat-Substitution

Die wäßrige Aufarbeitung lieferte einen gelblichen Feststoff, der ohne weitere Reinigung in Inversionsversuche eingesetzt wurde (siehe Tabelle 5.5.5.1).<sup>245</sup>

Eintrag	Lösungsmittel	Ergebnis
1	DCM / 1 N HCl (2/1)	keine Reaktion
2	DMF / 1 N HCl (2/1)	komplexes Produktgemisch
3	DMF	komplexes Produktgemisch
4	CH <sub>3</sub> CN	komplexes Produktgemisch
5	DMSO	45 % äquatorialer Alkohol
6	DMSO <sup>a</sup>	Rohprodukt zersetzt sich
7	Toluol	keine Reaktion
8	Toluol / H <sub>2</sub> O (10/1)	keine Reaktion
9	DCM / 0.2 M NaOH (6/1)	48 % äquatorialer Alkohol
10	DCM <sup>b</sup>	60 % äquatorialer Alkohol
11	DCM <sup>b,c</sup>	75 % äquatorialer Alkohol

a = 0.3 M, b = ohne wäßrige Aufarbeitung; c = Zugabe des Nitrits bei 0°C

Tabelle 5.5.5.1: Inversionsversuche zum äquatorialen Alkohol rac-154

Alle Reaktionen wurden mit 5 Äquivalenten Nitrit<sup>246</sup> in 0.1 M Lösung (außer Eintrag 5) bei Raumtemperatur durchgeführt. Zuerst wurden die Bedingungen der wäßrigen Aufarbeitung an dem Rohprodukt untersucht, bevor die für eine S<sub>N</sub>2-artige Reaktion günstigen polaren aprotischen Lösungsmittel verwendet wurden. Dabei zeigte sich, daß nur DMSO (Eintrag 5) Ergebnisse lieferte. Unpolare Lösungsmittel ergaben keine Reaktion, während die bei der wäßrigen Aufarbeitung gefundene Reaktion in DCM unter schwach basischen Bedingungen

<sup>245</sup> Der Einsatz des Rohproduktes erfolgte aufgrund einer beobachteten Instabilität.

<sup>246</sup> Die Verwendung von mindestens 2 Äquivalenten Nitrit ist notwendig, da intermediär der salpetrigsaure Ester gebildet wird. vgl.: Kornblum, N. *Org. React.* **1962**, *12*, 101 und darin zitierte Literatur.

besser verlief. Eine Optimierung konnte durch direkte Umsetzung des Reaktionsgemisches der Triflat-Darstellung mit Nitrit erfolgen (Einträge 10 und 11), wobei das langsame Zutropfen einer Lösung des Nitrits in DCM (Eintrag 11) bei 0°C zu den besten Ergebnissen führte.

Zusätzlich konnte eine Empfindlichkeit des äquatorialen Alkohols gegen Säure festgestellt werden, da schon die NMR-Messung einer GC-reinen Probe in nicht ganz säurefreiem Deuterotrifluormethan dazu führte, dass Signale beider Alkohole *rac*-**154** und *rac*-**152** ( $\text{äq/ax} = 5/1$ ) im Spektrum zu finden waren. Eine Messung in Deuterodichlormethan zeigte hingegen keinerlei Spuren des axialen Alkohols im Spektrum.

Den Beweis für die korrekte Einstellung der geforderten Stereochemie der Kohlenstoffatome der C<sub>3</sub>-Brücke im Alkohol *rac*-**154** liefert eine Kristall-Struktur, die aus dem Racemat gewonnen werden konnte.<sup>247</sup>

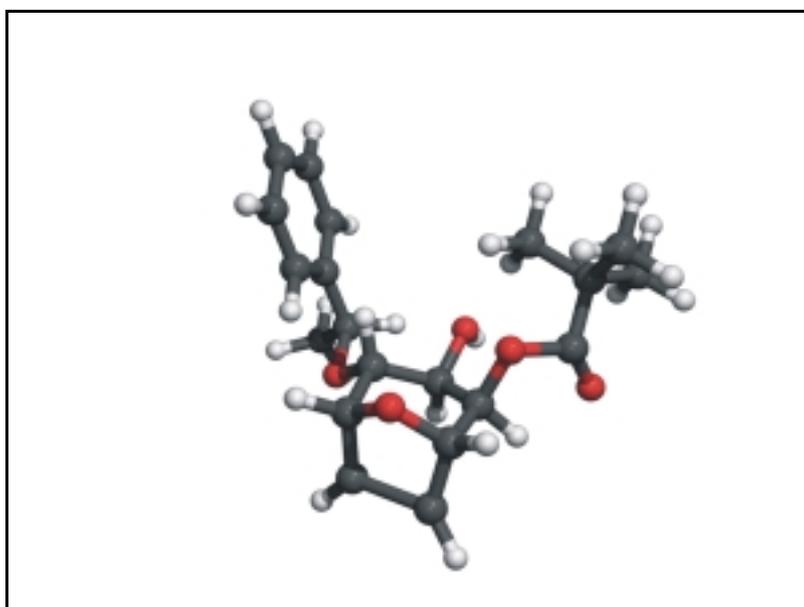


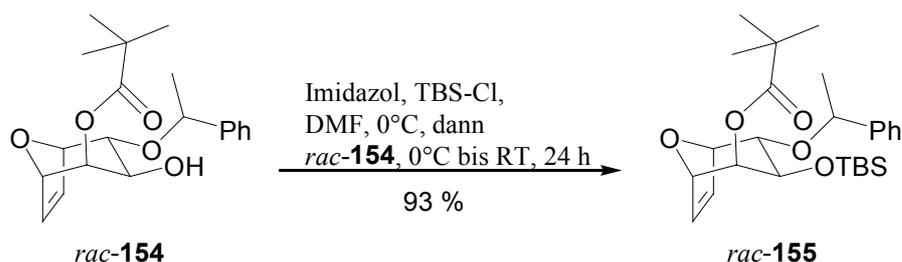
Abbildung 5.5.5.1: Kristall-Struktur von *rac*-**154**

Die geforderte Stereochemie für die *hybriden* C-Glykoside der Gulosid-Serie war nun etabliert. Nachfolgend mußte nach der Schützung der freien OH-Funktion durch Ozonolyse das bicyclische System zum Tetrahydropyran-System abgebaut werden. Für die Schützung wurde eine Silylschutzgruppe in Betracht gezogen, die sehr leicht durch Verwendung von Fluorid-Ionen entfernt werden kann. Um das System möglichst vielen, auch schwach sauren, Bedingungen aussetzen zu können und Einschränkungen bezüglich nachfolgender Reaktionen zu vermeiden, sollte eine TBS-Gruppe verwendet werden.<sup>248</sup>

<sup>247</sup> Für detaillierte Kristall-Strukturdaten siehe experimenteller Teil.

<sup>248</sup> Als Schutzgruppe für einen sekundären Alkohol ist die Stabilität gegenüber z.B. der TES-Gruppe um ein Vielfaches größer. Kocienski, P. J. *Protecting Groups* Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, **1994**, 28

Aufgrund der kompakten und sterisch anspruchsvollen Struktur wurde zuerst die Schützung des sekundären Alkohols *rac-154* mit TBS-OTf als sehr reaktivem Reagenz untersucht. Dabei zeigte sich jedoch die Zersetzung der Ausgangsverbindung, möglicherweise aufgrund der vielen unterschiedlichen Sauerstoffgruppen im System, mit denen das TBS-OTf als Lewis-Säure z.B. auch unter Ringöffnung des THP-Rings zu Troponen<sup>249</sup> reagieren kann. Die Schützung mußte mit dem weniger reaktiven TBS-Cl erfolgen, was durch Vorlegen des Reagenzes und der verwendeten Base Imidazol unter Bildung eines reaktiven Komplexes in guter Ausbeute gelang.

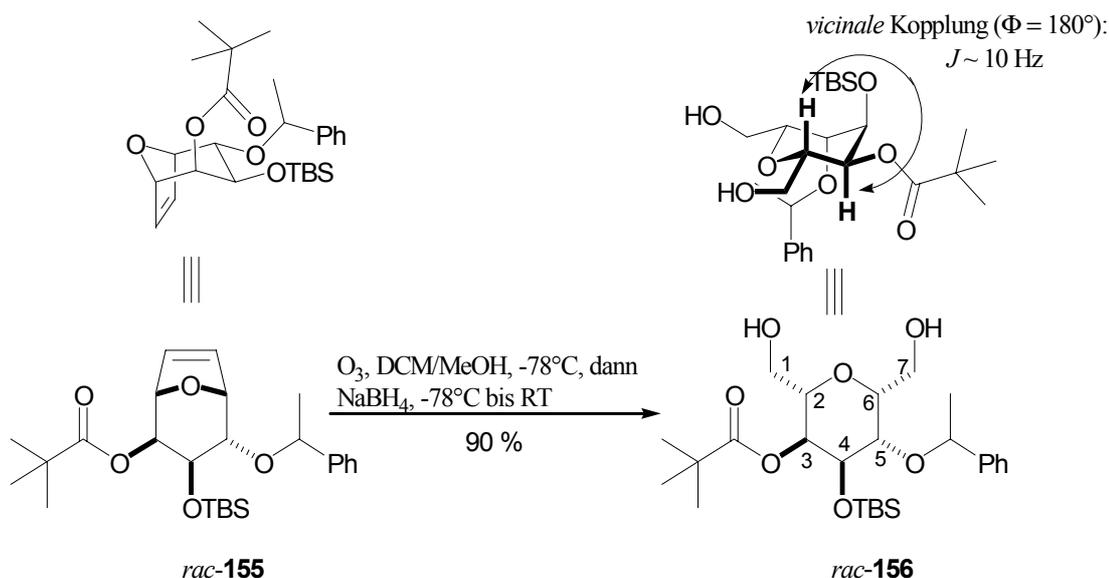


Schema 5.5.5.2: Schützung als TBS-Ether

Zu diesem Zeitpunkt ist in der Verbindung *rac-155* jeder sekundäre Sauerstoff-Substituent differenziert geschützt. Die Ozonolyse der Doppelbindung sollte nun den Abbau zum Tetrahydropyran-Derivat mit *cis*-Stereochemie der zum THP-Sauerstoff  $\alpha$ -ständigen Substituenten verwirklichen. Die Ozonolyse ist eine Standardreaktion der Organischen Chemie, die sich durch leichte Durchführung, kurze Reaktionszeiten und Kompatibilität mit vielen verschiedenen funktionellen Gruppen auszeichnet. Sie kann in verschiedenen Varianten durchgeführt werden.<sup>250</sup> Für die Ozonolyse des bicyclischen Systems *rac-155* sollten möglichst milde Bedingungen verwendet werden, so daß bei tiefen Temperaturen mit anschließender Reduktion zum Diol gearbeitet wurde. Das Diol *rac-156* konnte so in guter Ausbeute isoliert werden. Die Reaktionszeit von 7 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zeigt, daß das System im bicyclischen Zustand einer gewissen Spannung unterliegt, die durch Spaltung der Ethenobrücke abgebaut wird (Schema 5.5.5.3).

<sup>249</sup> Die gezielte Darstellung von 7-Ringen unter Verwendung von TBS-OTf wurde ausführlich von R. Dunkel untersucht. Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover **1999**; und Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. Publikation in Vorbereitung.

<sup>250</sup> Razumovskii, S. D.; Zuikov, G. E. *Ozone and its Reactions With Organic Compounds* Elsevier, Amsterdam, **1984**.



Schema 5.5.5.3: Ozonolyse mit anschließender Reduktion

Die spektroskopischen Daten beweisen, daß der THP-Ring nach der Ozonolyse flippt und sowohl beide Hydroxymethyl-Substituenten als auch der Pivaloyl-Substituent in äquatorialer Position angeordnet sind.<sup>251</sup> Schema 5.5.5.3 zeigt die auftretende *vicinale* Kopplung im Tetrahydropyran-Ring des Diols *rac-156*. Zum Abschluß der Synthese sollte die 1-Phenylethyl-Gruppe entfernt und zwischen C5 und C7 ein Benzylidenacetal gebildet werden.

Da es sich bei der Phenylethylgruppe im Prinzip um eine benzyliche Schutzgruppe handelt, sollte eine einfach durchzuführende Hydrierung zur selektiven Entschützung der entsprechenden OH-Gruppe führen. Dabei kommen verschiedene Palladium-Katalysatoren und milde Bedingungen in Frage. Protische Medien sowie leicht saure oder basische Bedingungen liefern besonders gute Ergebnisse.<sup>252</sup>

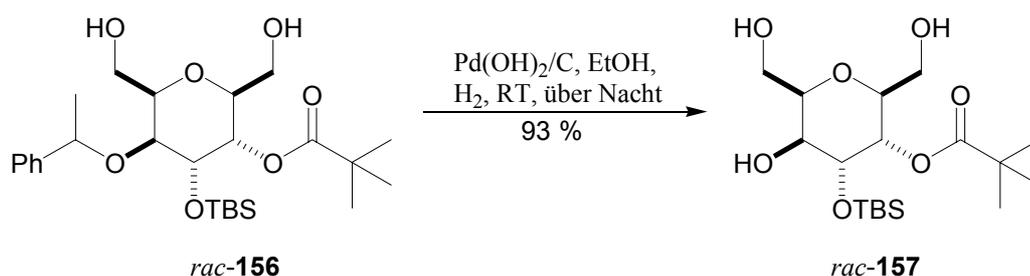
Aufgrund der in einem Analogiefall beobachteten Schutzgruppen-Problematik<sup>253</sup> mit Pd/C als Katalysator, wurde der Pearlman-Katalysator verwendet.<sup>254</sup> Dabei handelt es sich um Palladiumhydroxid auf Kohle, das mit 50 Gew.-% Wasser versehen ist. Die Reaktion verläuft sauber zum Triol *rac-157*, das in 93 % Ausbeute isoliert werden kann.

<sup>251</sup> Die einzige *trans*-Kopplung im THP-Ring (axial/axial = 10.3 Hz) besteht zwischen H2 und H3. (vgl. experimenteller Teil). Die Größe der Kopplungskonstanten zwischen H2 und H3 hängt vom Diederwinkel  $\phi$  ab und kann anhand der Karplus-Kurve abgeschätzt werden. Vgl. auch: Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie* 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.

<sup>252</sup> Für die Debenzylierung ist Pd der ideale Katalysator; siehe: Blaser, H. U.; Steiner, H.; Studer, M. in *Transition Metals for Organic Synthesis* Beller, M.; Bolm, C. (Eds.), Vol. 2, Weinheim New York, Wiley VCH, **1998**, 81.

<sup>253</sup> Die Hydrierung mit Pd/C führte zum Verlust einer TES-Gruppe bei der Darstellung des *hybriden C-Glykosids* der Mannosid-Serie. Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover **1999**.

<sup>254</sup> Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 17, 1663.



Schema 5.5.5.4: Debenzylisierung mit dem Pearlman-Katalysator

Letztes Ziel war jetzt die Differenzierung der beiden primären Alkoholfunktionen im Molekül. Zu diesem Zweck sollte ein Benzylidenacetal zwischen C5 und C7 gebildet werden. Der entscheidende Vorteil eines Benzylidenacetals (oder auch *p*-MeO-Benzylidenacetals) ist die Möglichkeit, wahlweise den primären oder sekundären Alkohol zu Entschützen, wobei der jeweils andere als Benzylether geschützt bleibt.<sup>255</sup>

Zur Darstellung von Acetalen aus Alkoholen existieren zwei häufig benutzte Methoden, die in vielfältiger Weise leicht modifiziert angewendet werden: einerseits kann die Reaktion zwischen Alkohol und Carbonylverbindung stattfinden, andererseits ist die Reaktion mit einem anderen Acetal (Umacetalisierung) möglich. Zumeist ist die Acetalbildung sauer katalysiert und ein intermediär gebildetes Halbacetal kann normalerweise nicht isoliert werden. Es gibt viele Varianten zur Synthese von Acetalen als Schutzgruppe, wobei gerade auch in der Kohlenhydrat-Chemie die Bildung eines cyclischen Acetals zwischen zwei Hydroxyfunktionen des THP-Rings eine viel benutzte Technik der Schützung ist.<sup>256</sup>

Die beiden OH-Gruppen an dem THP-Ring sind *cis*-ständig zueinander und sollten unter Kondensation mit Benzaldehyd oder einem Benzaldehyd-Äquivalent zu einem 6-Ring-Acetal reagieren. Die Wahl des sauren Katalysators ist durch die Anwesenheit einer säurelabilen Schutzgruppe eingeschränkt. Es wurde daher zunächst eine milde Methode der Umacetalisierung probiert, bei der das Triol *rac*-157 in DCM mit Benzaldehyddimethylacetal unter Katalyse von PPTS bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht werden sollte. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch keine Reaktion festgestellt werden, was auf die nicht ausreichende Säurestärke zurückgeführt wurde.<sup>257</sup>

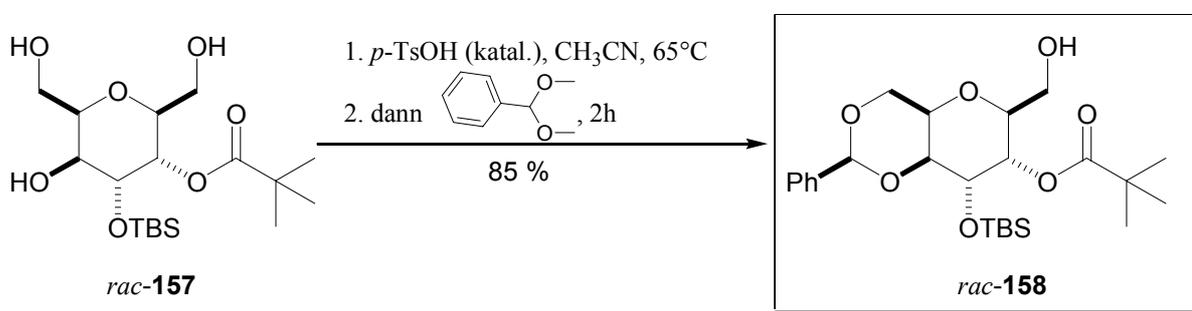
Nach dieser Feststellung wurde nun unter drastischeren Bedingungen gearbeitet. In der Literatur ist für die Darstellung von Benzylidenacetalen aus ähnlichen Systemen unter

<sup>255</sup> Entschützung der primären Alkoholfunktion mit DIBAL-H oder LiAlH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub>: Lipták, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721. Entschützung des sekundären Alkohols mit NaBH<sub>3</sub>CN und Säure: Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305.

<sup>256</sup> Für eine Übersicht zu Acetalen als Schutzgruppen siehe Ref. 248. Für eine Übersicht zu cyclischen Acetalen in der Zucker-Chemie siehe: Clode, D. M. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 491.

<sup>257</sup> Zugabe von *p*-TsOH zeigte etwas Umsatz bei der DC-Kontrolle.

Umacetalisierungs-Bedingungen<sup>258</sup> die Verwendung polarer aprotischer Lösungsmittel und einer katalytischen Menge einer organischen Säure bekannt.<sup>259</sup>



Schema 5.5.5.5: Darstellung des vollständig differenzierten hybriden C-Gulosids

Nach einiger Optimierungsarbeit konnte die Synthese des vollständig differenzierten hybriden C-Glykosids der Gulosid-Serie *rac*-158 abgeschlossen werden. Die Umacetalisierung in abs. Acetonitril verläuft bei diesem System optimal, wenn in regelmäßigen Abständen Stickstoff durch die Apparatur geleitet wird, der das Methanol aus dem Gasraum über der Reaktionsmischung schleppt und so das Gleichgewicht zu Gunsten des cyclischen Benzylidenacetals verschoben wird.

### 5.5.6 Zugang zu hybriden C-Glykosiden der Galactosid-Serie

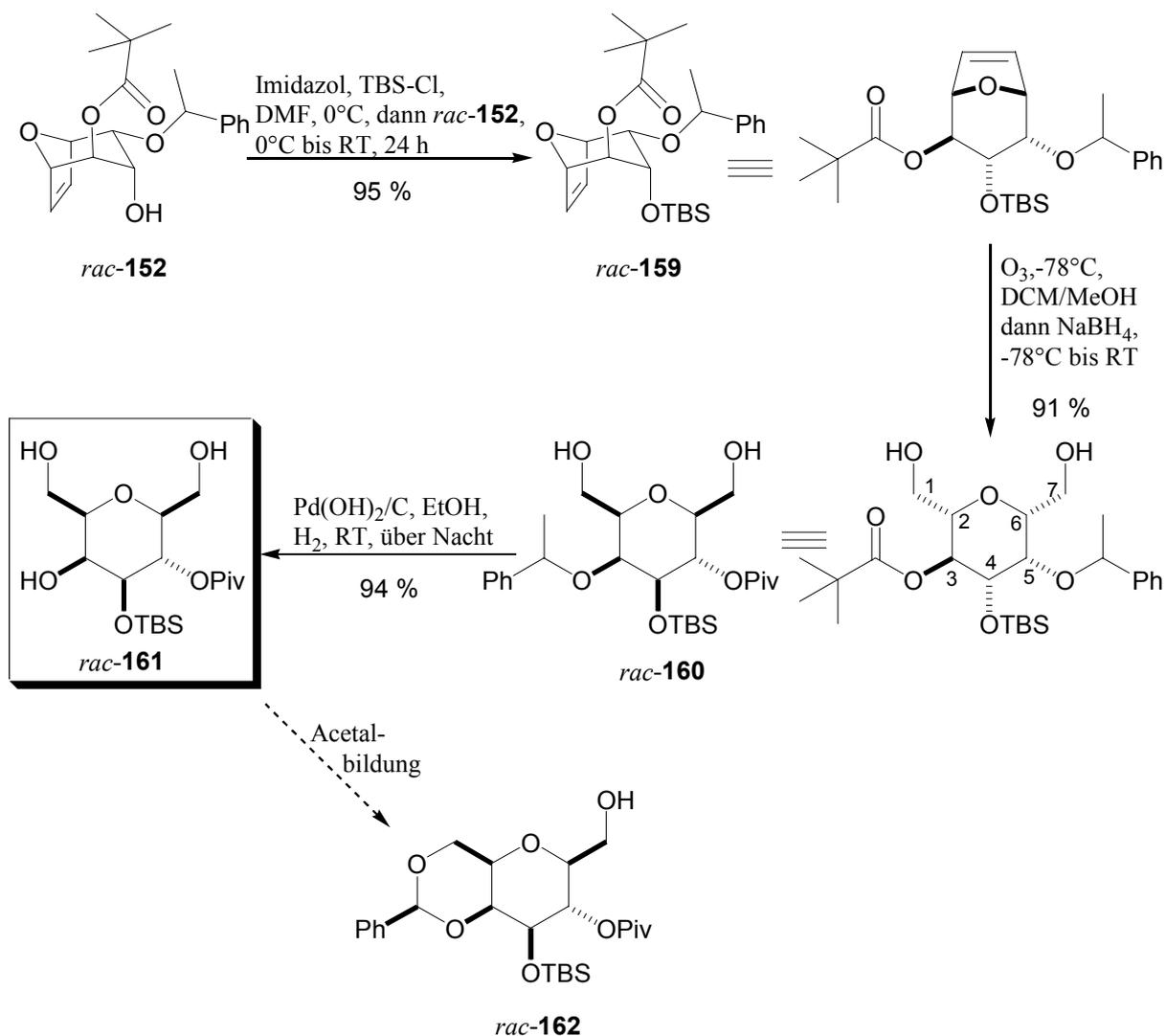
Nachdem die Synthesestrategie erfolgreich für das System der Gulosid-Serie war, sollte sie auch auf das System der Galactosid-Serie angewendet werden. Ausgehend von dem axialen Alkohol *rac*-152 mußte dieser demnach erst mit TBS-Cl geschützt werden, was in guter Ausbeute von 95 % möglich war. Die Reaktionszeit betrug hier allerdings 36 h bei Raumtemperatur, wodurch deutlich wird, daß die axiale OH-Funktion im Vergleich zu der äquatorialen bei dem Alkohol *rac*-154 weniger gut für eine Schützung zugänglich ist. Die anschließende Ozonolyse verläuft bei dem vollständig geschützten bicyclischen System *rac*-159 noch schneller und liefert das Diol *rac*-160 in einer Ausbeute von 91 %. Die spektroskopischen Daten zeigen wiederum eine äquatoriale Anordnung für beide Hydroxymethylsubstituenten am THP-Ring. Das Diol *rac*-160 flippt ebenfalls nach der Öffnung der rigiden bicyclischen Struktur in die gezeigte Konformation (vgl. Schema 5.5.6.1). Aufgrund der 4 äquatorialen Substituenten in dieser Anordnung überrascht dieses Ergebnis

<sup>258</sup> Es wurde die Methode der Umacetalisierung aus Benzaldehyddimethylacetal gewählt, da die Reaktionskontrolle gegenüber der Acetalbildung mit Benzaldehyd in selbigem sehr viel einfacher ist.

<sup>259</sup> a) Rich, J. R.; McGavin, R. S.; Gardner, R.; Reimer, K. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999** *10*, 17. b) Wong, C.-H.; Moris-Varas, F.; Hung, S.-C.; Marron, T. G.; Lin, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997** *119*, 8152. c) Zhang, Z.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1996** *61*, 2383. d) Guo, Z.-W.; Deng, S.-J.; Hui, Y.-Z. *J. Carbohydr. Chem.* **1996** *15*, 965.

aber nicht. Auch die katalytische Hydrierung zum Triol *rac-161* mit dem Pearlman-Katalysator verläuft mit 94 % in sehr guter Ausbeute und Selektivität.

Die abschließende Darstellung des Benzylidenacetals *rac-162* konnte allerdings mit den gefundenen Bedingungen nicht erfolgen und aufgrund mangelnder Substanz auch nicht weiter untersucht werden.<sup>260</sup> Es wird jedoch sicherlich eine leicht modifizierte Darstellungsmethode unter vielleicht mildereren Bedingungen mit etwas Optimierungsarbeit zu finden sein. Schema 5.5.6.1 faßt diese Ergebnisse zusammen.



Schema 5.5.6.1: Zugang zu der Galactosid-Stereochemie

Bis auf die abschließende Acetalbildung konnte die Stereochemie der Galactosid-Serie, die im Alkohol *rac-152* schon etabliert war, in dem Synthesekonzept bis zu dem Triol *rac-161* beibehalten werden.

<sup>260</sup> DC-Kontrolle zeigte Umsatz bei der Reaktion, es konnte aber in keinem Fall ein Produkt isoliert werden.

Alternativ kann auch ein anderes Acetal zur Differenzierung der beiden primären Alkoholfunktionen aufgebaut werden.<sup>261</sup> Eventuell stört die *syn*-ständige TBS-Schutzgruppe neben der sekundären OH-Gruppe am THP-Ring die Bildung eines Benzylidenacetals durch sterische Hinderungen, denn benachbarte TBS- und Pivaloyl-Schutzgruppen besitzen beide einen relativ großen sterischen Anspruch und weichen sich generell so weit wie möglich aus. Dieser Effekt könnte dazu führen, daß eine Acetalbildung wie beobachtet nicht stattfindet. Weitere Untersuchungen zu diesem Problem sind deshalb erforderlich.

### 5.5.7 Eine Möglichkeit zum Aufbau der Idosid- und Talosid-Stereochemie

In Kapitel 5.5.4 wurde die Schutzgruppenproblematik im Zusammenhang mit dem Aufbau beider möglicher Alkohole an C4 aus dem bicyclischen Keton **141** diskutiert (vgl. Abbildung 2.1.1.1).

Das erfolgreiche Konzept der Triflat-Inversion an dem axialen Alkohol *rac*-**152** führte zur Verwendung der sterisch anspruchsvollen Pivaloyl-Schutzgruppe an C3. Dieses Zentrum wurde in seiner Stereochemie durch die Art des Aufbaus (Oxidation des Enolethers des entsprechenden mono-Alkoxy-substituierten Bicycloketons *rac*-**6**) in der axialen Position festgelegt. Die Inversion dieses Zentrums könnte den Zugang zu den *hybriden C-Glykosiden* der Idosid- und Talosid-Serie ermöglichen. Abbildung 5.5.7.1 veranschaulicht diese Überlegungen nochmals.

---

<sup>261</sup> Es wurden keine Versuche unternommen ein Acetal mit z.B. Aceton bzw. Aceton-Analoga zu bilden, das keine Phenylgruppe besitzt.

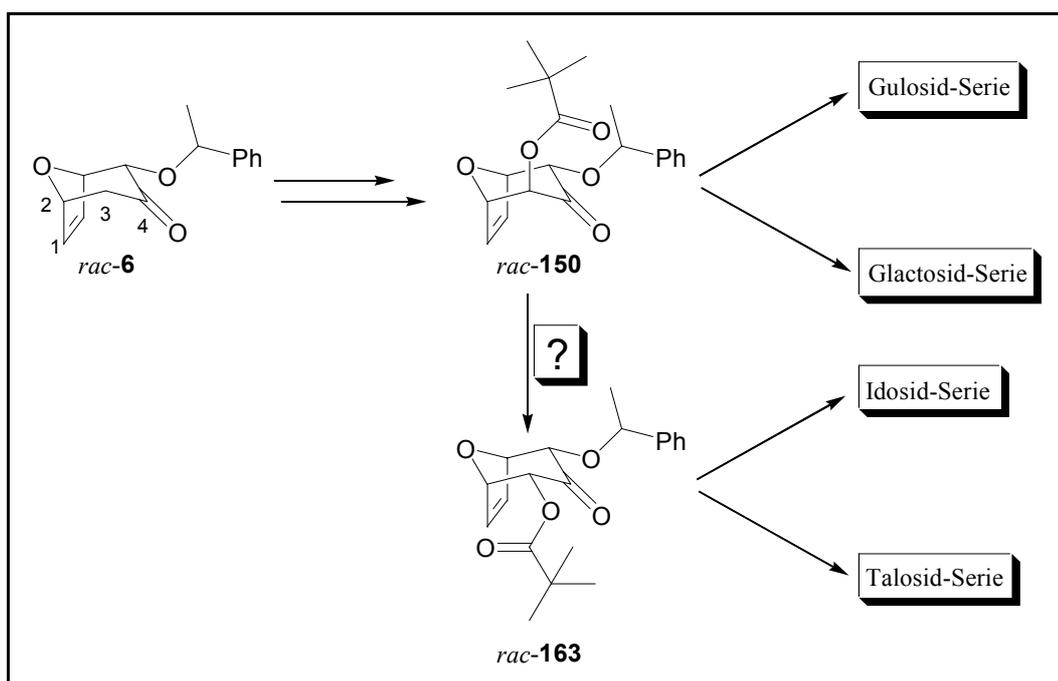


Abbildung 5.5.7.1: Möglicher Zugang zu der Idosid- und Talosid-Stereochemie

Es wurden viele Versuche unternommen, die Stereochemie der Alkoholfunktion an C3 zu invertieren.<sup>262</sup> Dabei fand schließlich *H. Reuter*, daß die Verwendung der Pivaloyl-Schutzgruppe an C3 zur Isolierung des invertierten Bicycloketons *rac-163* führt.<sup>263</sup> Dazu wird das axiale, Pivaloyl-geschützte Keton *rac-150* basischen Bedingungen in einem Ultraschallbad ausgesetzt. Dieser Ansatz wurde übernommen. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte eine Methode für die Darstellung des an C3 invertierten Ketons *rac-163* entwickelt werden, die auch im Gramm-Maßstab durchführbar ist. Entscheidend ist, daß die Pivaloyl-Schutzgruppe der Schlüssel für den Zugang zur Idosid- und Talosid-Stereochemie ist. Ein Grund dafür ist der sterische Anspruch<sup>264</sup> dieser Schutzgruppe, was unter den basischen Bedingungen und der thermodynamischen Kontrolle einer Reaktion in einem Ultraschallbad zur Inversion und Einstellung der günstigeren äquatorialen Position führt.

Mechanistisch verläuft die Inversion wahrscheinlich über das intermediäre Enolat-Ion, das von der Oberseite reprotoniert wird. Dabei scheint die Deprotonierung regioselektiv an C3 stattzufinden.

<sup>262</sup> a) Stark, C. B. W. Dissertation, Universität Hannover **2000**. b) Dunkel, R. Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

<sup>263</sup> Das gewünschte Produkt konnte dabei zuerst in Ausbeuten von 60 % isoliert werden. Zu Inversionsversuchen siehe: Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>264</sup> Der Unterschied in der freien Energie zwischen einer axialen und äquatorialen Position beträgt für eine *t*-Butyl-Gruppe am Cyclohexan-Ring 4.9 kcal/mol: March, J. *Advanced Organic Chemistry* 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, **1992**, 145.

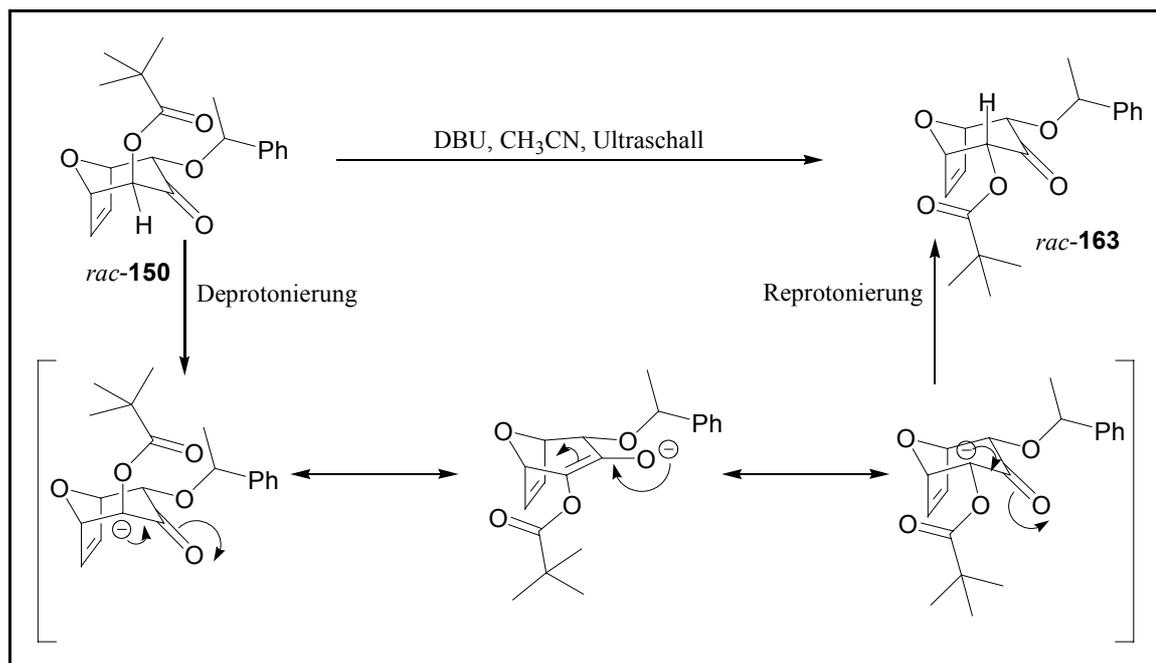


Abbildung 5.5.7.2: Ein möglicher Mechanismus für die Inversion an C3

Zusätzlich würde eine Inversion des Phenylethoxy-Substituenten zu der ungünstigeren axialen Position führen und konnte nicht beobachtet werden. Wichtig ist eine kontinuierliche Reaktionskontrolle, damit durch einen rechtzeitigen Abbruch der Reaktion die Zersetzung des Produktes vermieden wird. Die Verwendung von Ultraschall ist für eine erfolgreiche Inversion außerdem unverzichtbar.<sup>265</sup>

Somit konnte ein Zugang zum Aufbau der Stereochemie der beiden fehlenden Systeme der *hybriden C-Glykoside* gefunden werden, die sich ausgehend von einem bicyclischen Produkt der asymmetrischen [4+3]-Cyloaddition aufbauen lassen (vgl. Schema 5.4.3). Diese Systeme sind mit dem äquatorialen 1-Phenylethoxy-Substituenten, der als chirales Auxiliar für die asymmetrische Induktion in der Cycloaddition sorgt, in ihrer Stereochemie an C5 festgelegt. Die entsprechenden Systeme mit einer axialen Position der Sauerstoffgruppen an diesem Kohlenstoffzentrum und an C3 wurden von *H. Reuter* bearbeitet, während das enantiomere Cycloaddukt als Startmaterial Zugang zu den Systemen der Mannosid- und Altrosid-Serie bietet.

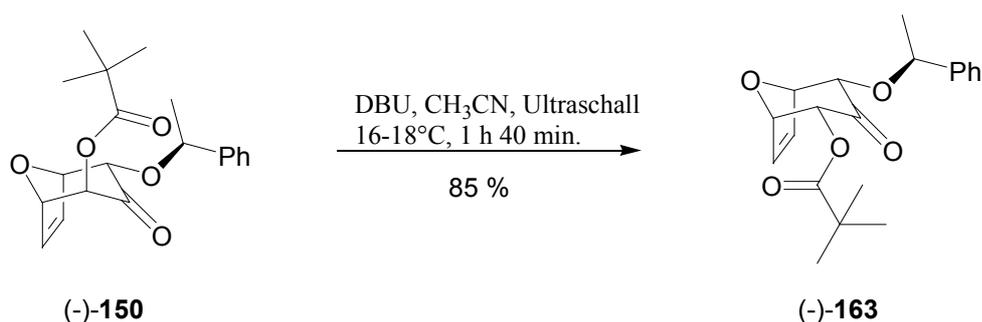
Im Folgenden sollte nun die Leistungsfähigkeit der Inversions-Strategie exemplarisch mit enantiomerenreinem Ausgangsmaterial für den Aufbau der Stereochemie des Idosid-Systems unter Beweis gestellt werden. Nachdem ein Zugang zu dem asymmetrischen Bicyclus (-)-6 bestand (Kapitel 5.5.1), konnte nach Einführung der axialen OH-Funktion an C3 und

<sup>265</sup> Für die Regioselektivität der Enolatbildung von  $\alpha$ -alkoxy-substituierten Ketonen siehe Ref. 19. Zur Verwendung von Ultraschall siehe: Ley, S. V.; Lew, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis* Springer Verlag, Berlin, 1989.

Schützen mit dem enantiomerenreinen *bis*-Alkoxy-substituierten Keton (-)-**163** gestartet werden.<sup>266</sup>

### 5.5.8 Asymmetrische Synthese des Idosid-Systems

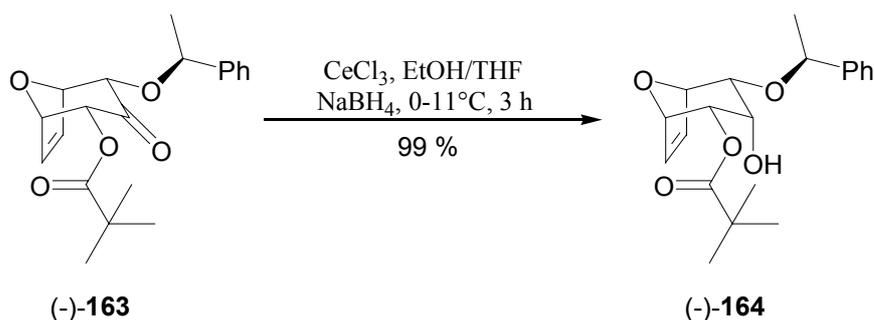
Die erste Aufgabe bestand in der Inversion an C3. Dies gelang in guter Ausbeute und liefert das *bis*-Alkoxyketon (-)-**163**, in dem beide  $\alpha$ -Funktionalitäten in äquatorialer Anordnung vorliegen.



Schema 5.5.8.1: Inversion an C3

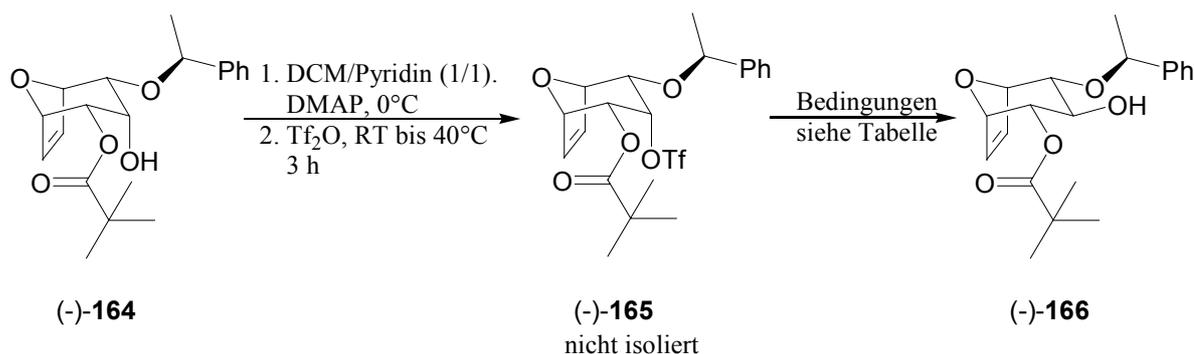
Die sich anschließende diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion zum axialen Alkohol an C4 sollte aufgrund der Substratstruktur bezüglich der Selektivität keine Probleme bereiten, da die Oberseite der Carbonylgruppe bei vollständiger Abschirmung der Unterseite für einen Angriff gut erreichbar ist. Neben der bicyclischen Struktur sorgt die äquatoriale Pivaloyl-Schutzgruppe für eine zusätzliche sterische Abschirmung. Das Ergebnis unterstützt diese Überlegungen insofern, als daß kein anderes Produkt bei der Reduktion detektierbar ist. Allerdings konnte zusätzlich eine verminderte Reaktivität des Systems festgestellt werden. Die Reaktion zum Alkohol setzte erst bei Temperaturen oberhalb von 5°C ein, während das an C3 axial substituierte Keton schon bei -50°C sauber abreagierte. Trotz dieser erhöhten Temperatur trat kein Selektivitätsproblem auf. Der gewünschte Alkohol (-)-**164** ist in fast quantitativer Ausbeute isolierbar.

<sup>266</sup> Die Enantiomerenreinheit wurde auf der Stufe des Cycloaddukts (-)-**6** zu >98 % ee bestimmt (vgl. experimenteller Teil).



Schema 5.5.8.2: Diastereoselektive Reduktion

Für die Inversion sollte nun das Triflat hergestellt und ebenfalls unter *in situ*-Bedingungen mit Nitrit zum invertierten Alkohol umgesetzt werden. Auch hier konnte ein Reaktivitätsverlust des Alkohols festgestellt werden, da die DC-Kontrolle erst nach relativ drastischen Bedingungen vollständige Reaktion zeigte. So wurde bei der Darstellung nicht nur in einem Lösungsmittelgemisch mit höherem Pyridin-Anteil gearbeitet, sondern auch bis auf 40°C erwärmt. Der nukleophile Angriff des Nitrits sollte allerdings erleichtert sein, da das Triflat (-)-165 wiederum eine gut zugängliche Oberseite besitzt.



Schema 5.5.8.3: Triflat-Inversion zur Etablierung der Idosid-Stereochemie

Die Ergebnisse der Triflat-Inversion zeigten jedoch nicht die erwarteten Tendenzen (vgl. Tabelle 5.5.8.1). Unter den optimierten Bedingungen des Umsatzes des Reaktionsgemisches mit einer Lösung des Nitrits in DCM konnte kein Alkohol (-)-166 isoliert werden (Eintrag 1). Die Vermutung, daß das Triflat zu reaktiv ist und in einem anderen Lösungsmittel gearbeitet werden muß, bestätigte sich zum Teil. Eine wäßrige Aufarbeitung des rohen Triflats lieferte einen gelblichen instabilen Feststoff.

In Toluol und einem Toluol/Wasser-Gemisch konnten erste Erfolge erzielt werden (Einträge 2 und 3). Die Ausbeuten konnten bei Verwendung von DMF und DMSO gesteigert werden. Dabei erwies sich eine Variation, bei der das Triflat mit dem Nitrit gemischt und dann mit möglichst wenig DMSO versetzt wird als nicht erfolgreich (Eintrag 6). Das beste Ergebnis ergibt das Aufkonzentrieren der rohen Triflat-Lösung im Vakuum, die Aufnahme in DMSO und die zügige Zugabe einer Lösung des Nitrits in DMSO (Eintrag 7).

<i>Eintrag</i>	<i>Lösungsmittel</i>	<i>Ergebnis</i>
1	DCM <sup>a</sup>	kein Produkt isolierbar
2	Toluol	20 % äquatorialer Alkohol
3	Toluol/H <sub>2</sub> O (10/1)	39 % äquatorialer Alkohol
4	DMF	48 % äquatorialer Alkohol
5	DMSO	50 % äquatorialer Alkohol
6	DMSO <sup>b</sup>	kein Produkt isolierbar
7	DMSO <sup>a</sup>	60 % äquatorialer Alkohol

a = ohne wäßrige Aufarbeitung, b = nicht 0.1 M

Tabelle 5.5.8.1: Triflat-Inversion zum Idosid-System

Tabelle 5.5.5.1 zeigt die beschriebenen Ergebnisse zur Darstellung des invertierten Alkohols (-)-**166**.<sup>267</sup> Damit ist die erforderliche Konfiguration der Kohlenstoffe in der C<sub>3</sub>-Brücke für das Idosid-System ebenfalls etabliert. Den Beweis dafür liefert wie im Fall des Gulosid-Systems eine Kristall-Struktur des enantiomerenreinen Alkohols (-)-**166**.<sup>268</sup>

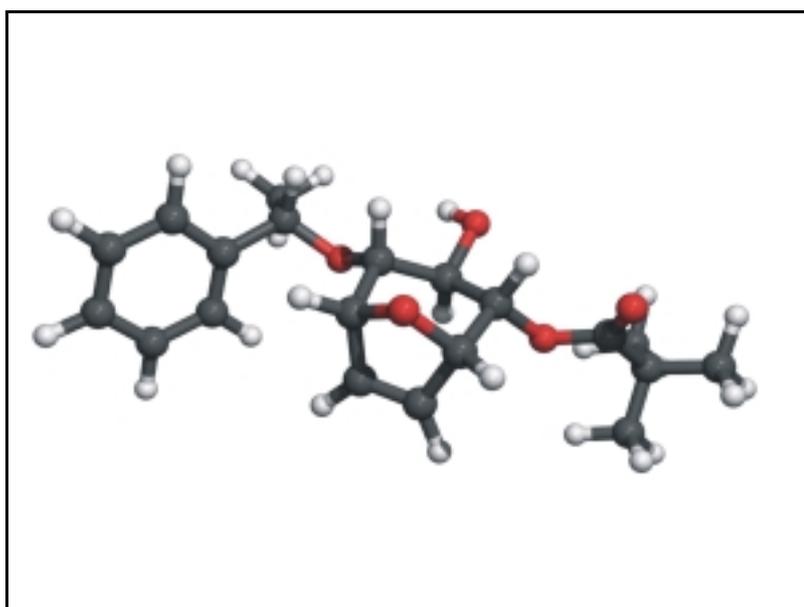


Abbildung 5.5.8.1: Kristall-Struktur des Alkohols (-)-**166**

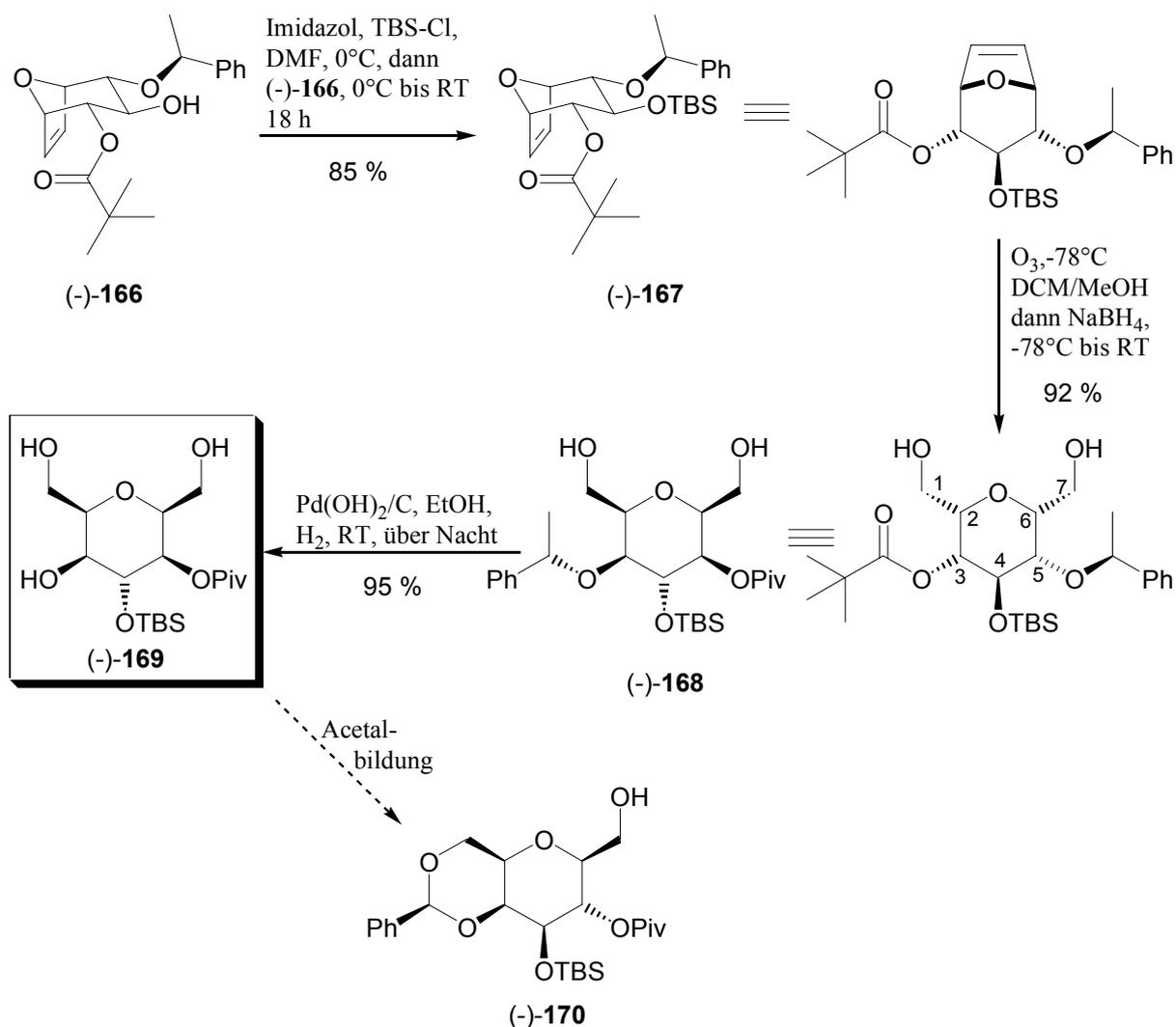
Die nachfolgenden Transformationen zum Triol (-)-**169** sind zusammengefaßt dargestellt (Schema 5.5.8.4), und verlaufen alle in guter Ausbeute. Die Schützung zum TBS-Ether (-)-**167** verläuft schneller als für die an C3 axial konfigurierten Systeme, aber die isolierte Ausbeute etwas geringer ist. Dies deutet auf eine Instabilität des Alkohols (-)-**166** hin, die

<sup>267</sup> Die Inversionsversuche wurden soweit nicht anders angegeben bei RT in 0.1 M Lösung durchgeführt. Die Aufreinigung des Triflats durch Säulenchromatographie ergab eine schlechtere Gesamtausbeute für beide Schritte von unter 60 %.

<sup>268</sup> Für detaillierte Kristall-Strukturdaten siehe experimenteller Teil.

allerdings nicht weiter untersucht wurde und im NMR-Spektrum im Gegensatz zu dem Gulosid-System auch nicht zu beobachten ist. Die Ozonolyse und die Hydrierung zum Triol (-)-169 verlaufen unter den gleichen Bedingungen und ebenfalls vergleichbaren Ausbeuten wie für die bereits beschriebenen Systeme.

Interessant ist die Tatsache, daß der THP-Ring nach der Spaltung der Doppelbindung wiederum flippt.<sup>269</sup> Obwohl im bicyclischen System alle drei Substituenten äquatorial angeordnet sind, nehmen sie im Tetrahydropyran-System die axiale Position ein und die zum Pyran-Sauerstoff  $\alpha$ -ständigen Hydroxymethyl-Gruppen stehen äquatorial.



Schema 5.5.8.4: Abschluß der Idosid-System-Synthese

Ein Grund für diese Art der Anordnung könnte der sterische Anspruch der Schutzgruppen im Diol (-)-168 sein, der bei gemeinsamer äquatorialer Anordnung dieser Gruppen zu

<sup>269</sup> Die spektroskopischen Daten beweisen dies, da keine große Kopplungskonstante ( $J \sim 10$  Hz) für eine axial/axial-Kopplung zweier vicinaler H-Atome auftritt (siehe experimenteller Teil).

destabilisierenden Wechselwirkungen führen könnte.<sup>270</sup> Die Tatsache, daß auch das Triol (-)-**169** in dieser Konformation mit drei axialen Substituenten vorliegt, könnte mit der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoff-Brückenbindung zwischen den 3,5-bisaxialen Funktionalitäten (OH-Gruppe und Pivaloyl-Gruppe) zu erklären sein (Abbildung 5.5.8.2).<sup>271</sup>

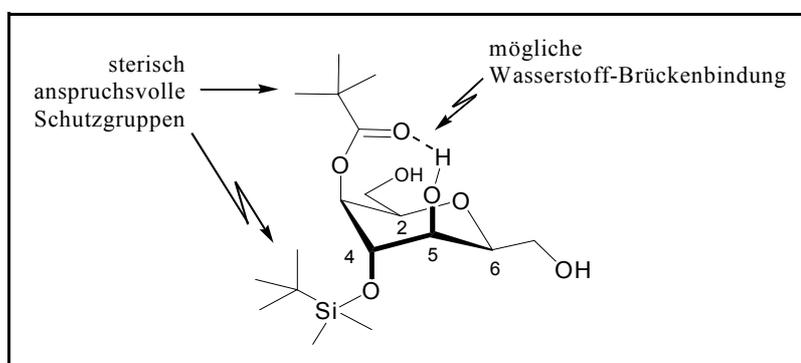


Abbildung 5.5.8.2: Konformation des Idosid-System

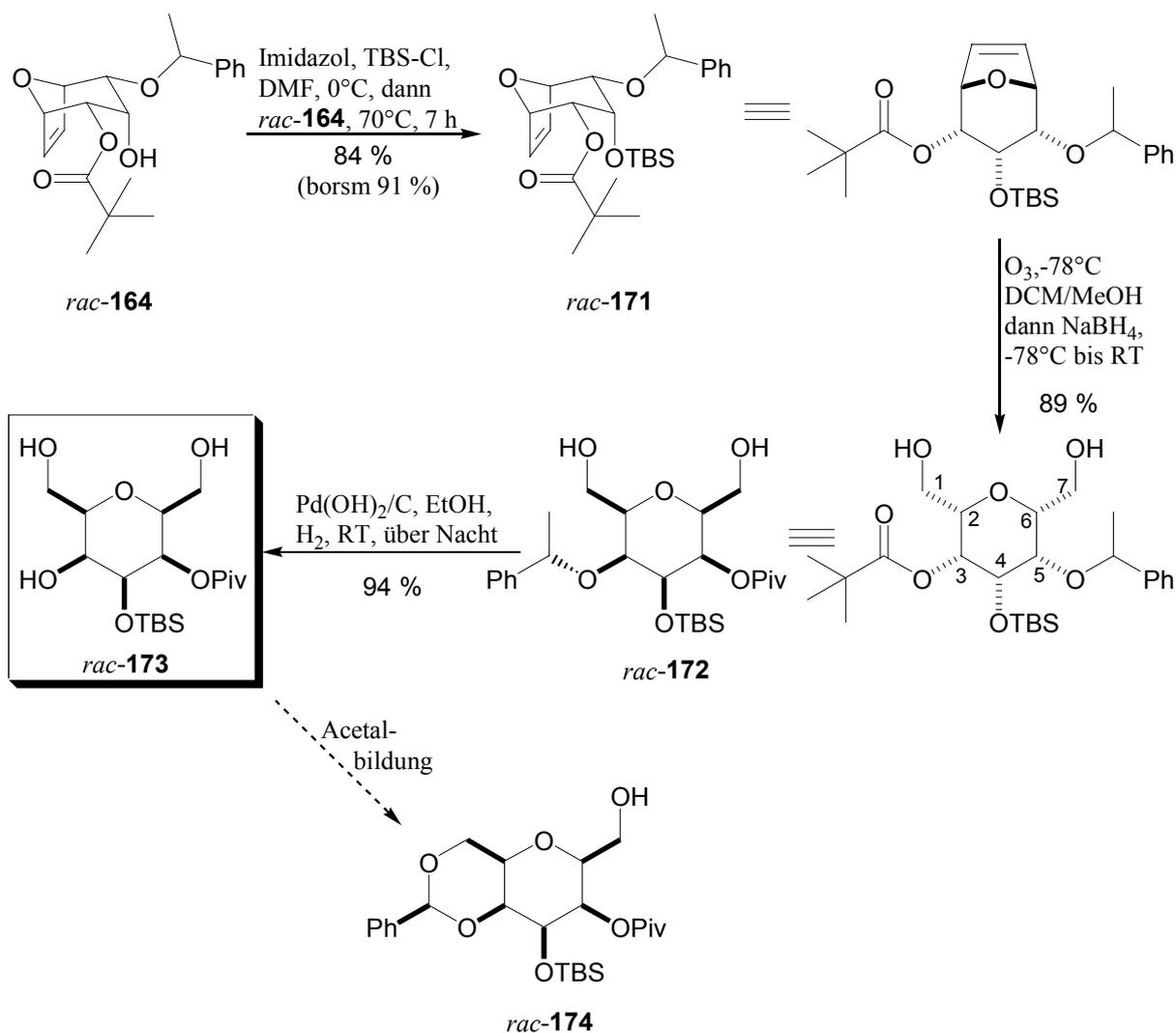
Die Bildung des Benzylidenacetals (-)-**170** konnte unter den gefundenen Bedingungen für das Gulosid-System (vgl. Kapitel 5.5.5) bisher nicht erfolgen. Trotz zu beobachtendem Umsatzes (per DC-Kontrolle) konnte in keinem Fall ein Produkt isoliert werden. Weitere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

### 5.5.9 Die Talosid Stereochemie

Nachdem die Inversion an C3 möglich war, sollte der Zugang zum Talosid-System keine größeren Probleme mehr darstellen. Die Synthese wurde jedoch nur mit racemischem Material durchgeführt. Die einzige Aufgabe der stereoselektiven Reduktion konnte im Zuge der Idosid-System-Synthese schon erfolgen.

<sup>270</sup> Diese Beobachtung ist für große Substituenten bei Zuckern bekannt. Zusätzlich bestehen zwischen den zum THP-Sauerstoff  $\beta$ -ständigen Substituenten und dem THP-Sauerstoff selbst geringere Abstoßungen bei diaxialer Anordnung: Collins, P. M.; Ferrier, R. J. *Monosaccharides* 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 25.

<sup>271</sup> Für diese Möglichkeit sprechen die IR-Daten, in denen eine breite, zu kleinen Wellenzahlen verschobene OH-Bande auftritt.



Schema 5.5.9.1: Synthese des Talosid-Systems

Nachfolgend war die Schützung des Alkohols **rac-164** ein Optimierungsproblem, das durch die Struktur schon im Vorfeld vermutet wurde. Der Zugang zu der OH-Funktion ist durch die sterisch anspruchsvollen  $\alpha$ -Alkoxy-Substituenten und die bicyclische Substratstruktur außerordentlich erschwert. Dies ist an den drastischen Reaktionsbedingungen für die Darstellung des TBS-Ethers **rac-171** abzulesen. Erst die Umsetzung bei 90°C liefert in 7 h das gewünschte Produkt in 84 % Ausbeute. Zusätzlich mußten 7 Äquivalente Base und 6 Äquivalente TBS-Cl verwendet werden. Selbst unter diesen Bedingungen konnte noch Alkohol reisoliert werden (Schema 5.5.9.1).

Die Ozonolyse zum Diol **rac-172** und die katalytische Hydrierung zum Triol **rac-173** verliefen allerdings unter den bekannten Bedingungen in vergleichbarer Ausbeute wie bei den anderen vorgestellten Systemen.

Auch bei diesen THP-Systemen stehen die Hydroxymethyl-Substituenten in der vorgefundenen Konformation wieder in äquatorialer Position. Dieser Befund ist allerdings

nicht so überraschend, da immer noch 3 von 5 Substituenten äquatorial stehen. Ähnlich wie bei dem Galactosid- und Idosid-System konnte die abschließende Benzylidenacetal-Schätzung bisher nicht erfolgen. Neben der *syn*-ständigen TBS-Gruppe steht in diesem Fall zusätzlich die axiale Pivaloyl-Gruppe an C3 in einem 1,3-Abstand zu der sekundären OH-Funktion eventuell einer Acetalbildung im Wege. Dabei könnten neben sterischen Effekten auch wieder die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoff-Brückenbindung eine Rolle spielen.<sup>272</sup> Auch in diesem Fall sind eingehendere Untersuchungen zur abschließenden Benzylidenacetal-Schätzung erforderlich.

## 5.6 Zwischenfazit

Im Rahmen der Entwicklung einer *de novo*-Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden konnte der Zugang zu vier verschiedenen *hybriden C-Glykosid*-Serien aufgezeigt werden (vgl. Schema 5.4.1). Dabei dient die asymmetrische Cycloaddition als Schlüsselreaktion für den Zugang zu enantiomerenreinem Startmaterial. Mit dem (2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]octa-6-en-3-on-4-yl)-pivaloat (-)-**150** konnte ein vielseitig verwendbarer Synthesebaustein hergestellt werden, der als Ausgangsmaterial für alle beschriebenen  $\beta$ -C-Glykosid-Synthesen genutzt wurde.

Der Aufbau aller Stereozentren an dem bicyclischen System nach der diastereoselektiven [4+3]-Cycloaddition konnte auf dem Weg zu C-Glykosiden vor allem durch Substratkontrolle erfolgen. Schlüsselschritte waren hierbei die diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion (Kapitel 5.5.4), die Triflat-Substitutions-Strategie (Kapitel 5.5.5) sowie der Abbau des bicyclischen Systems zu Tetrahydropyranen mit festgelegter *cis*-Stereochemie der zum THP-Sauerstoff  $\alpha$ -ständigen Substituenten des Pyran-Rings durch Ozonolyse der Ethenobrücke (Kapitel 5.5.5).

Durch Einführung einer geeigneten Schutzgruppe und unter Verwendung von Ultraschall konnte zusätzlich ein Zugang zu den C-Glykosiden der Idosid- und Talosid-Serie ausgehend von Cycloaddukten aufgezeigt werden, der zuvor nicht möglich erschien (Kapitel 5.5.7).

Exemplarisch wurde die Darstellung des Triols (-)-**169** mit enantiomerenreinem Startmaterial gezeigt. Dabei handelt es sich um ein C-Glykosid der Idosid-Serie, das ausgehend von dem Cycloaddukt (-)-**6** in 10 Schritten und einer Gesamtausbeute von 27.3 % zugänglich ist (vgl. Kapitel 5.5.8). Durch Übertragung der erreichten Ergebnisse mit racemischen Material auf die asymmetrische Synthese der beschriebenen Bausteine, sollten diese ebenfalls in enantiomerenreiner Form zugänglich sein. Das Ziel, einen vollständig

---

<sup>272</sup> Eine Schätzung zum Benzylidenacetal konnte nur für das Gulosid-System erfolgen, in dem die TBS-Gruppe an C4 zu der sekundären OH-Gruppe an C5 *anti*-ständig ist und keine 1,3-diaxiale Stellung der Pivaloyl-geschützten OH-Funktion an C3 vorliegt. Im Vergleich zu dem Idosid-System stört die zu C5 *syn*-ständige TBS-geschützte Sauerstoffgruppe des Talosid-Systems möglicherweise zusätzlich die Bildung eines Acetals (vgl. Abbildung 5.5.8.2).

differenzierten Baustein der Gulosid-Serie herzustellen, konnte mit der Synthese des racemischen Benzylidenacetals *rac*-**158** in 10 Schritten und einer Gesamtausbeute von 32.4 % ausgehend vom Cycloaddukt *rac*-**6** erreicht werden (Kapitel 5.5.5).

Durch Verwendung der Hydroxymethyl-Substituenten in  $\alpha$ -Position zum Sauerstoff des Tetrahydropyranrings sind die synthetisierten Bausteine sowohl  $\beta$ -C-Glykoside der natürlichen *D*- als auch der nicht natürlichen *L*-Reihe. Die Darstellung dieser *hybriden C-Glykoside* ist damit nicht von Anfang an auf eine bestimmte Reihe ausgerichtet (!), was besonders für die Synthese von Zucker-Mimetika von großer Bedeutung sein kann (Kapitel 5.1.3). Die spektroskopischen Daten aller hergestellten Tetrahydropyran-Derivate zeigen, daß in der vorgefundenen Vorzugs-Konformation die Hydroxymethyl-Substituenten immer eine äquatoriale Position einnehmen, weshalb die korrekte *cis*- $\beta$ -C-Glykosid-Konformation vorliegt.

In Zusammenarbeit mit *H. Reuter* konnte die Entwicklung einer hoch kompakten und vernetzten Synthesestrategie der *hybriden C-Glykoside* ausgehend von Cycloaddukten (*meso*-**3** und (-)-**6**) aus der [4+3]-Cycloaddition abgeschlossen werden (siehe Schema 5.6.1). Vorteilhaft bei den vorgestellten Synthesen ist die Konvergenz, die erst so spät wie möglich zu einer Aufspaltung in einzelne Syntheseäste führt. Die synthetisierten Bausteine stellen kompakte und hochoxygenierte Systeme (jedes Kohlenstoffatom trägt einen Sauerstoff-Substituenten) dar, die fünf definierte Stereozentren besitzen.

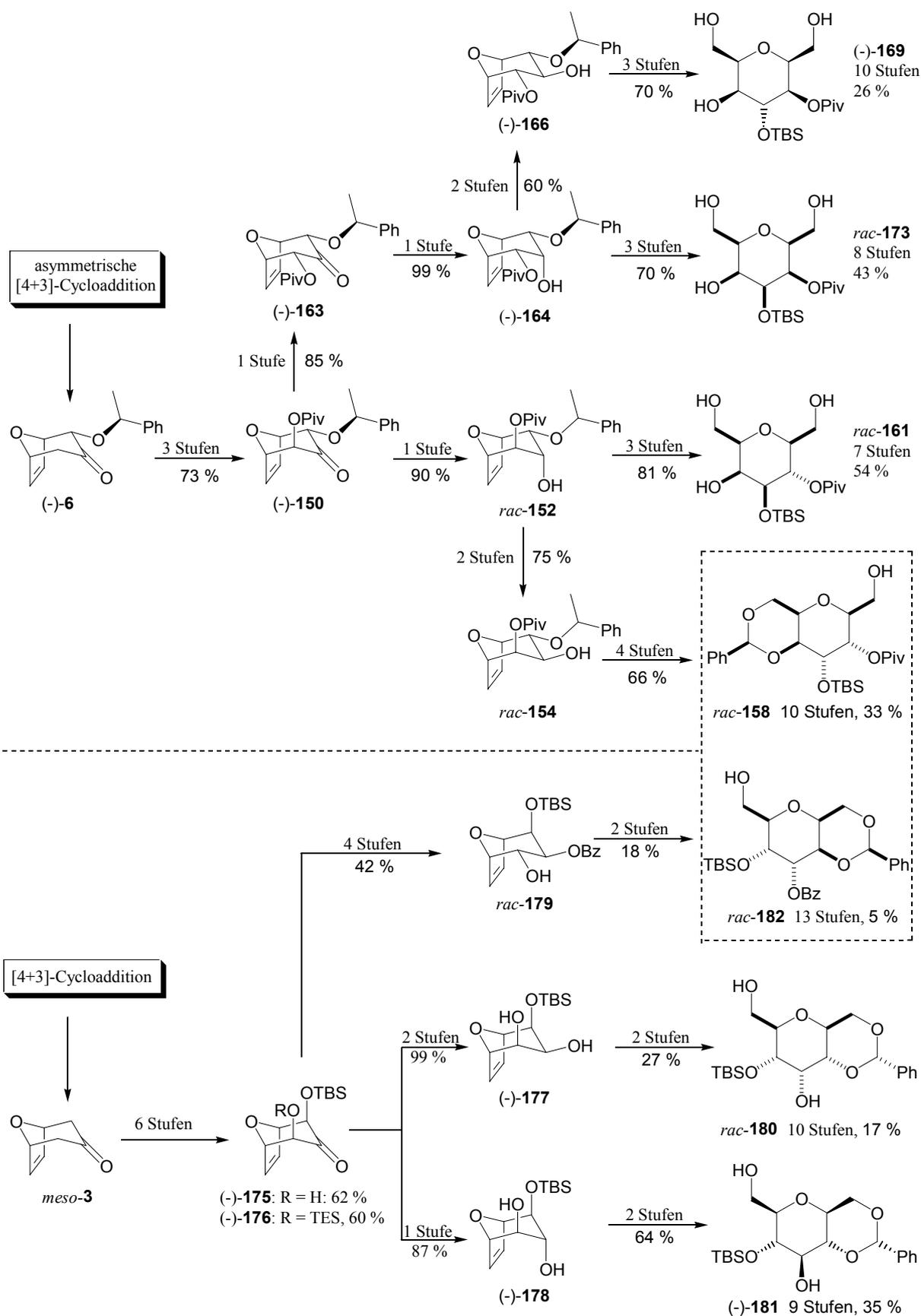
Schema 5.6.1 gibt einen Überblick über die entwickelte Synthese-Strategie unter Einbeziehung der Ergebnisse von *H. Reuter*.<sup>273</sup> Dabei spielt die [4+3]-Cycloaddition die entscheidende Rolle für die Bereitstellung der Ausgangsmaterialien.

Interessant ist außerdem der in der nachfolgenden Übersicht verdeutlichte Verknüpfungspunkt beider Syntheseansätze. Das C-Glykosid der Gulosid-Serie **107** (vgl. Schema 5.4.1) wurde formal auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt, wobei der eine Weg das C-Glykosid der natürlichen *D*-Reihe liefert (*rac*-**158**), während der andere Weg zu dem entsprechenden System (*rac*-**182**) der nichtnatürlichen *L*-Reihe führt (Schema 5.6.1).<sup>274</sup>

Bei der Darstellung der *hybriden C-Glykoside*, die jeweils ein Enantiomer besitzen (vgl. Schema 5.4.1), wird die Entscheidung, zu welcher Reihe das System gehört (*D*- oder *L*-Reihe), vor allem durch die Verwendung des jeweiligen Enantiomers der Cycloaddukte aus der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition bestimmt.

<sup>273</sup> H. Reuter bearbeitete die Synthese der *hybriden C-Glykoside* ausgehend von dem *meso*-Keton **3**. Für genaue Reaktionsbedingungen und detaillierte Beschreibungen der Syntheseprobleme siehe: Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>274</sup> Die Zuordnung der hergestellten C-Glykoside zu der natürlichen *D*- bzw. nicht natürlichen *L*-Reihe ist aufgrund des hybriden Charakters dieser Bausteinen eigentlich nicht möglich. Sie erfolgt hier nur zur besseren Übersicht indem die formelle Atom-Numerierung zu Grunde gelegt wird.



Schema 5.6.1: Synthese der hybriden C-Glykoside

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

### 6.1 Zusammenfassung

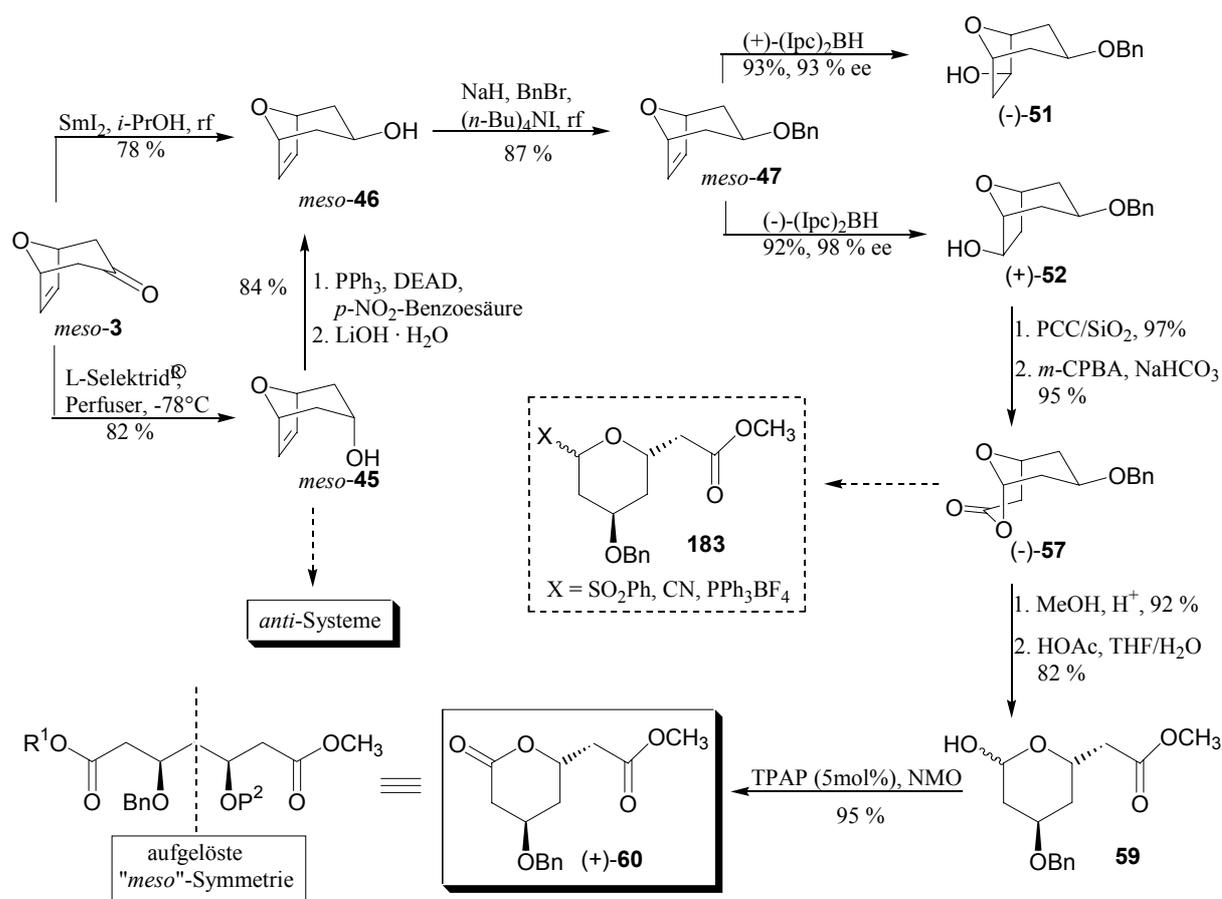
Die Ausnutzung der bicyclischen Substratstruktur von Cycloaddukten der [4+3]-Cycloaddition war zentrales Thema dieser Arbeit. Dabei sollten Synthesemethoden entwickelt werden, die möglichst unter Verzicht auf chirale Auxiliare durch ein Zusammenspiel von Reagenz- und Substratkontrolle stereoselektiv synthetisch wertvolle Bausteine aufzubauen vermögen.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit (Kapitel 4) konnte im Rahmen der Segmentsynthese der pharmakophoren Gruppe der (+)-Mevinsäuren eine modulare Synthese für *syn*-3,5-Diole auf C<sub>7</sub>-Basis etabliert werden.

Ausgehend vom Bicycloketon *meso*-**3** konnte durch eine diastereoselektive Reduktion mit *L*-Selektrid<sup>®</sup> sowohl der *endo*-Alkohol *meso*-**45** als auch unter Verwendung von SmI<sub>2</sub> der *exo*-Alkohol *meso*-**46** dargestellt werden. So konnte nach Schützung der Alkoholfunktion als Benzylether *meso*-**47** im Fall des *exo*-Alkohols die Desymmetrisierung *via* asymmetrischer Hydroborierung der Doppelbindung zu den beiden sekundären Alkoholen (-)-**51** und (+)-**52** gezeigt werden. Damit sind prinzipiell beide cyclischen, stereoisomeren *syn*-3,5-Diole zugänglich. Die Synthesemethode wurde im Fall des Alkohols (+)-**52** unter Abbau des bicyclischen Systems zum Tetrahydropyran-Derivat (+)-**60** in 8 Schritten und einer Gesamtaubeute von 41 % demonstriert. Dabei entspricht das Lacton (+)-**60** nicht nur dem Lactonfragment der (+)-Mevinsäuren, sondern kann auch als cyclisches Äquivalent eines 3,5-*syn*-Diol-Bausteins mit aufgelöster "meso"-Symmetrie angesehen werden, der einem C<sub>7</sub>-Polyketid vom synthetisch schwer zugänglichen Polyacetat-Typ entspricht (vgl. Schema 4.5.2, Seite 38).

In Zusammenarbeit mit R. Dunkel, der die entsprechenden *trans*-3,5-Diole bearbeitete, konnte somit ausgehend von einem einzigen Startmaterial eine stereochemisch flexible Synthesemethode entwickelt werden, die einen Zugang zu allen vier stereoisomeren 3,5-Diolen auf C<sub>7</sub>-Basis schafft. Diese Polyketide besitzen im Hinblick auf die Naturstoffsynthese ein hohes synthetisches Potential, das besonders durch die Möglichkeit der Chemodifferenzierung beider Termini noch erhöht wird. Diese ist im Fall des cyclischen Lactols **59** schon erfolgt und kann ebenfalls durch Lewis-Säure-katalysierte Öffnung des bicyclischen Lactons (-)-**57** erreicht werden, wie R. Dunkel gezeigt hat.<sup>275</sup>

<sup>275</sup> Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8385.



Schema 6.1.1: Stereochemisch flexible Synthese von 3,5-syn-Diolen

Schema 6.1.1 faßt diese Ergebnisse zusammen. Es wird deutlich, daß der *endo*-Alkohol *meso-45* die Schlüsselverbindung für den Zugang zu den *anti*-Systemen darstellt. Mit den Bausteinen **183**, die durch eine Umpolung der anomeren Reaktivität erhalten werden können, ist zusätzlich ein Zugang zu  $\alpha$ -Oxy-Anionen Vorläufern, bzw. die funktionalisierende Lactonöffnung möglich.<sup>275</sup>

Seit der ersten Totalsynthese der *L*-Hexosen von Masamune und Sharpless<sup>276</sup>, war die Entwicklung einer möglichst flexiblen und praktischen Synthesemethode der natürlichen *D*- als auch der nicht natürlichen *L*-Hexosen Ziel intensiver Forschungen gerade auch in neuerer Zeit.<sup>277</sup> Einen großen Anteil an dem gesteigerten Interesse an Kohlenhydraten und im Besonderen auch an Kohlenhydrat-Mimetika, steuern die Fortschritte auf dem Gebiet der Glykobiologie, die sich mit der Rolle von Kohlenhydraten in biologischen Systemen

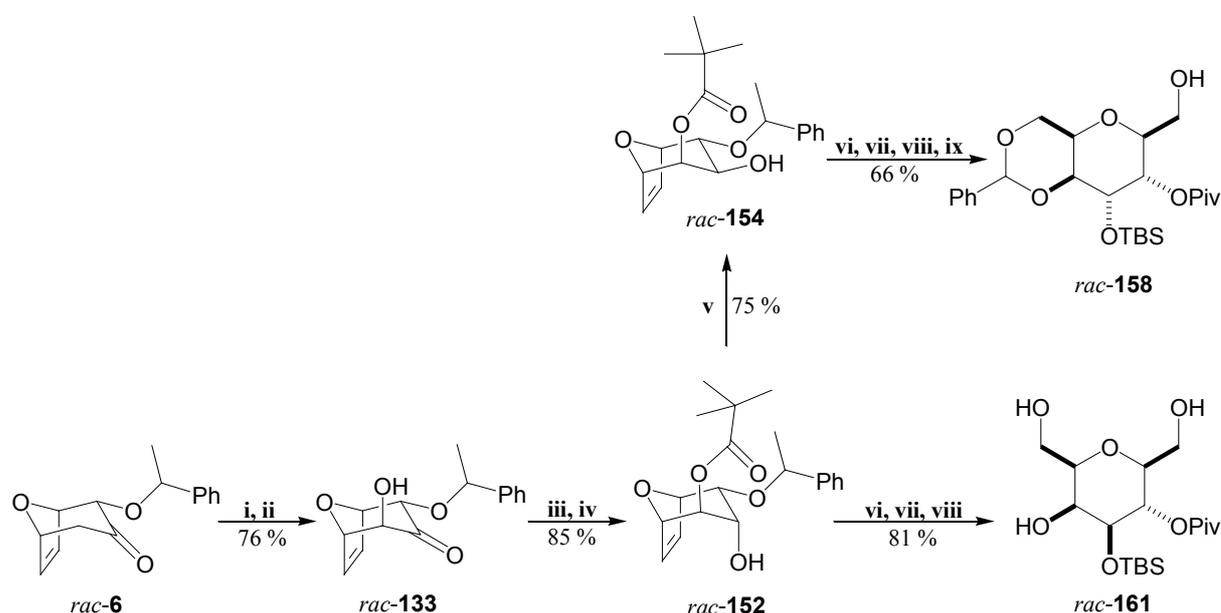
<sup>276</sup> Koo, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, III, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245.

<sup>277</sup> Für einen Syntheseansatz ausgehend von Furfural siehe: Takeushi, M.; Tanigushi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1999**, 341; andere Syntheseansätze: Harris, J. M.; Keranen, M. D.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2982 und darin zitierte Literatur.

beschäftigt, bei (Kapitel 5.1). Dabei spielen C-Glykoside vor allem als Kohlenhydrat-Analoga, die nicht einem schnellen Metabolismus unterliegen, eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der zellularen Erkennung und sind damit für die Arzneimittelforschung von großem Interesse.

Ziel des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer Methode für die Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden, wobei wiederum von Cycloaddukten der [4+3]-Cycloaddition ausgegangen werden sollte. Ziel war es, die Stereochemie des C-Glykosids der Gulosid-Reihe aufzubauen und eine Übertragung auf andere Systeme zu untersuchen. Dazu sollte eine Aufspaltung in verschiedene Syntheseäste zu einem möglichst späten Zeitpunkt erfolgen, und eine komplette Darstellungsmethode aller  $\beta$ -C-Glykoside war in Zusammenarbeit mit *H. Reuter* angestrebt.

Ausgehend von dem 2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on *rac-6* mußte zuerst das  $\alpha$ -Ketozentrum funktionalisiert werden. Dazu konnte in einer Rubottom-Oxidation des entsprechenden Enoethers und Schützung der OH-Gruppe des entstehenden Hydroxyketons als Pivaloyl ester das  $\alpha,\alpha'$ -bisfunktionalisierte Keton *rac-150* hergestellt werden. Die anschließende diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion und eine Triflat-Inversions-Strategie eröffnete den Zugang zu den Alkoholen *rac-152* und *rac-154* (vgl. Schema 6.1.2).



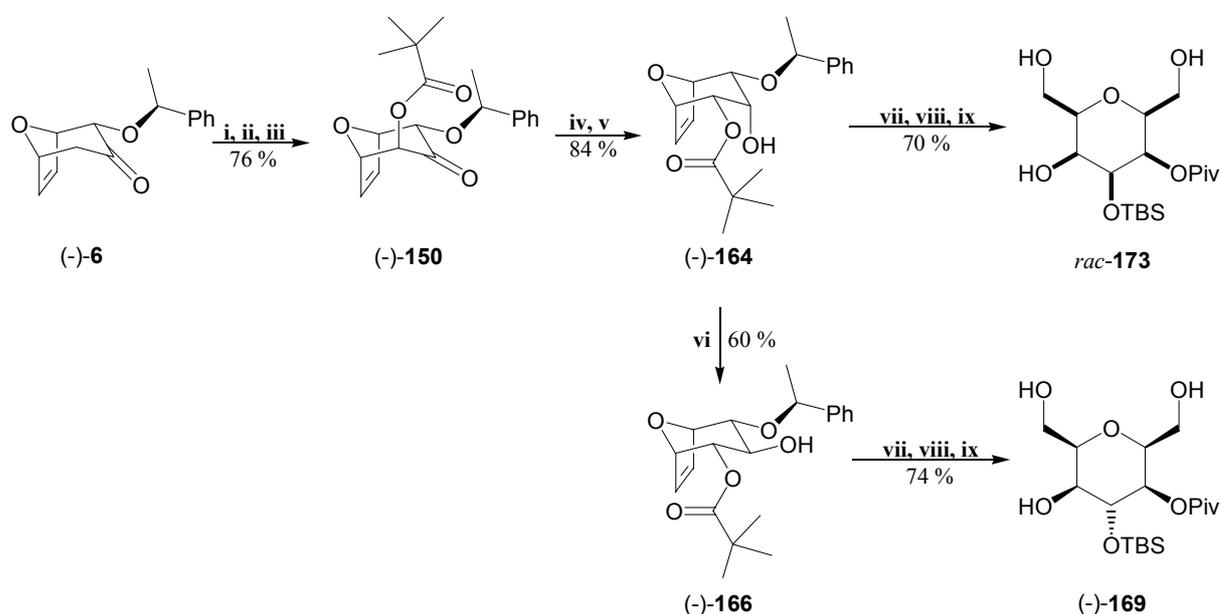
**i)** 1. THF, TES-Cl, -78°C; 2. LDA, Et<sub>3</sub>N, -78°C **ii)** THF, H<sub>2</sub>O, *m*-CPBA, 0°C bis RT **iii)** 1. Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM 2. Pivaloylchlorid, 0°C bis RT **iv)** CeCl<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, NaBH<sub>4</sub>, EtOH/THF, -55°C **v)** 1. DMAP, DCM/Pyridin (5/1) 2. Tf<sub>2</sub>O, -13°C bis 0°C 3. DCM, (n-Bu)<sub>4</sub>NNO<sub>2</sub>, 0°C bis RT **vi)** Imidazol, TBS-Cl, DMF, 0°C bis RT **vii)** 1. O<sub>3</sub>, DCM/MeOH -78°C 2. NaBH<sub>4</sub>, -78°C bis RT **viii)** Pd(OH)<sub>2</sub>/C, EtOH, H<sub>2</sub>, RT, über Nacht **ix)** *p*-TsOH (katal.), CH<sub>3</sub>CN, 65°C dann Benzaldehyddimethylacetal, 2h

Schema 6.1.2: Synthese der  $\beta$ -C-Glykoside der Gulosid- und Galactosid-Serie

An dieser Stelle der Synthese waren die stereochemischen Anforderungen für die C-Glykoside der Gulosid- und Galactosid-Serie bereits erfüllt, so daß eine Ozonolyse der Doppelbindung und anschließende Abspaltung der Phenylethoxy-Gruppe durch Hydrierung die Triole *rac*-**157** und *rac*-**161** lieferte (Kapitel 5.5.5 und 5.5.6).

Das Triol konnte im Fall der Gulosid-Serie zum angestrebten Benzylidenacetal *rac*-**158** umgesetzt werden, wobei diese abschließende Schützung in der Galactosid-Serie bisher nicht gelang.

Um die Leistungsfähigkeit der entwickelten Synthesestrategie unter Beweis zu stellen, wurde die Synthese des  $\beta$ -C-Glykosids der Idosid-Serie mit enantiomerenreinem  $2\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on (-)-**6** durchgeführt (Kapitel 5.5.8). Dazu mußte als erstes die Konfiguration der Pivaloyl-geschützten OH-Funktion des  $\alpha,\alpha'$ -bisfunktionalisierten Ketons (-)-**150** von der axialen in die äquatoriale Position invertiert werden. Dies gelang unter Verwendung von Ultraschall im Gramm-Maßstab mit einer optimierten Ausbeute von 85 %. Das so erhaltene  $\alpha,\alpha'$ -bisäquatorial substituierte, bicyclische Keton (-)-**163** konnte mit den erprobten Synthesemethoden der stereoselektiven Reduktion, Schützung, Ozonolyse und Hydrierung zum Triol (-)-**169** abgebaut werden. Zur Vervollständigung der Synthesemethode wurde ebenfalls der Weg zu dem C-Glykosid der Talosid-Serie *rac*-**161** aufgezeigt (Kapitel 5.5.9), wobei eine abschließende Benzylidenacetal-Schützung bei beiden Systemen bisher nicht gelingen konnte (siehe Schema 6.1.3).



**i)** 1. THF, TES-Cl, -78°C; 2. LDA, Et<sub>3</sub>N, -78°C **ii)** THF, H<sub>2</sub>O, *m*-CPBA, 0°C bis RT **iii)** 1. Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM 2. Pivaloylchlorid, 0°C bis RT **iv)** DBU, CH<sub>3</sub>CN, Ultraschall, 16-18°C **v)** CeCl<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, NaBH<sub>4</sub>, EtOH/THF, -55°C **vi)** 1. DMAP, DCM/Pyridin (1/1) 2. Tf<sub>2</sub>O, RT bis 40°C 3. DMSO, (*n*-Bu)<sub>4</sub>NNO<sub>2</sub>, 0°C bis RT **vii)** Imidazol, TBS-Cl, DMF, 0°C bis RT bzw. 70°C **viii)** 1. O<sub>3</sub>, DCM/MeOH, -78°C 2. NaBH<sub>4</sub>, -78°C bis RT **ix)** Pd(OH)<sub>2</sub>/C, EtOH, H<sub>2</sub>, RT, über Nacht.

Schema 6.1.3: Synthese der  $\beta$ -C-Glykoside der Idosid- und Talosid-Serie

Es bleibt festzuhalten, daß es sich bei den synthetisierten Bausteinen um C-Glykoside mit einer *cis*-Anordnung der beiden Hydroxymethyl-Substituenten handelt, wobei diese in den Tetrahydropyran-Systemen nach der Ozonolyse auch jeweils die äquatoriale, also  $\beta$ -ständige, Position einnehmen. Durch die Wahl der Hydroxymethyl-Substituenten in  $\alpha$ -Position zum THP-Sauerstoff liegen zusätzlich *hybride  $\beta$ -C-Glykoside* vor, die mit ihrer Konfiguration sowohl einem Vertreter der *D*- als auch *L*-Reihe zugeordnet werden können.

Somit konnte, unter Einbeziehung der von *H. Reuter* erzielten Ergebnisse, eine kompakte und abgerundete Darstellungsmethode für die *de novo*-Synthese von  $\beta$ -C-Glykosiden aus Cycloaddukten der [4+3]-Cycloaddition erarbeitet werden (vgl. Schema 5.6.1).

## 6.2 Ausblick

Die erreichte Synthesemethode von  $\beta$ -C-Glykosiden ermöglicht den Zugang zu Systemen, die besonders im Hinblick auf die Synthese von Kohlenhydrat-Mimetika (z.B. für Glykosidphosphate) von großem Interesse sind. Dabei wird durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Glykobiologie die wichtige Rolle von Kohlenhydraten im menschlichen Organismus und damit auch die Bedeutung ihrer Mimetika immer deutlicher.<sup>278</sup>

Ein weiterer Schritt wäre die Synthese von Di-C- oder Oligo-C-Sacchariden unter Verwendung der dargestellten Bausteine. Auch hier ist die Vielfalt und Bedeutung von Di- bis hin zu Oligosacchariden in der Natur ein Grund für die Synthese von Mimetika mit modifizierten, gewünschten Eigenschaften.<sup>279</sup>

Neben der Verwendung der hergestellten C-Glykoside für die Darstellung komplexerer Moleküle und Naturstoffe bietet die Synthesemethode an sich die Möglichkeit, andere interessante Systeme aufzubauen.

Hierbei wären als erstes die Desoxy-C-Glykoside zu nennen, bei denen am THP-Ring eine (oder mehrere) OH-Gruppe gegen ein Wasserstoff-Atom ersetzt wurde. Die Darstellung solcher Bausteine erscheint mit der vorgestellten Synthese gut möglich, da z.B. die anfängliche Einführung der OH-Funktion per Rubottom-Oxidation unterlassen werden könnte. Inwieweit die nachfolgenden Syntheseoperationen dann analog ablaufen, müßte übergeprüft werden. Auf diese Weise besteht prinzipiell der Zugang zu Deoxysystemen wie sie auch im Ambruticin<sup>280</sup>, einem Antibiotikum, vorkommen.

<sup>278</sup> Zu Kohlenhydrat-Mimetika und ihrer Bedeutung siehe: Chapleur, Y. (Ed.) *Carbohydrate Mimics* Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

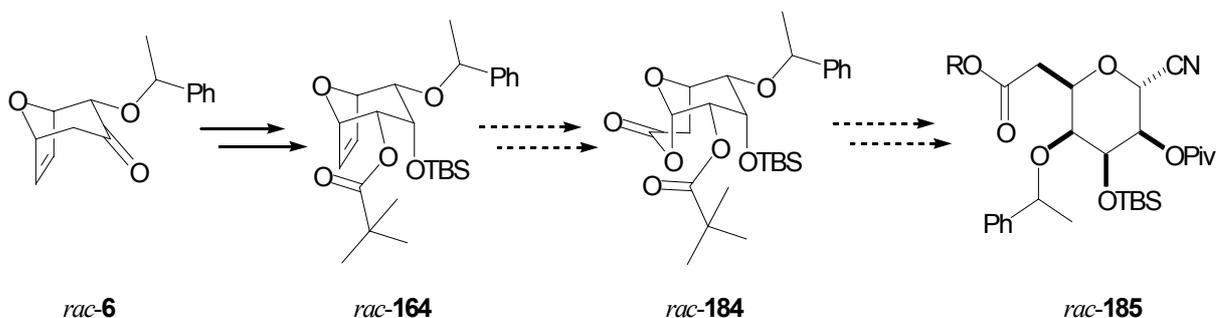
<sup>279</sup> Zu natürlich vorkommenden Glykosiden und ihrer Bedeutung siehe: Ikan, R. (Ed.) *Naturally Occurring Glycosides* John Wiley & Sons, Chichester, **1999**.

<sup>280</sup> Für eine Totalsynthese des Ambruticins siehe: Kende, A. S.; Fujii, Y.; Mendoza, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9645.

Ein anderer Ansatzpunkt ist die Einführung von Stickstoff in die Systeme. Dazu könnten die Enoether der [4+3]-Cycloaddukte zu  $\alpha$ -Ketoaminen umgesetzt werden, indem sie mit einem elektrophilen Stickstoff-Reagenz zur Reaktion gebracht werden.<sup>281</sup> Somit wäre ein Zugang zu Amino-C-Glykosiden geschaffen.

Die benutzte Triflat-Substitutions-Strategie bietet zusätzlich die Möglichkeit der Verwendung anderer Nukleophile (N-, S-Nukleophile) zum Aufbau von C-Glykosiden, die an der C4-Position einen anderen Heterosubstituenten als Sauerstoff tragen. Damit ist die Möglichkeit der Derivatisierung auch im Hinblick auf der Suche nach neuen Leitstrukturen gegeben.

Zusätzlich bietet die asymmetrische Hydroborierung der Doppelbindung statt der Ozonolyse nicht nur den direkten Zugang zu Kohlenhydraten der natürlichen und nicht natürlichen Reihe, sondern auch die Option  $\alpha$ -C-Glykoside durch Öffnung der entstehenden bicyclischen Lactone (z.B. *rac*-**184**) darzustellen.



Schema 6.2.1: Ein möglicher Zugang zu  $\alpha$ -C-Glykosiden

Diese Strategie der Öffnung von bicyclischen Lactonen zu  $\alpha$ -C-Glykosiden (*rac*-**185**) wurde in der Arbeitsgruppe *H. M. R. Hoffmann* bereits verfolgt.<sup>282</sup>

Schließlich könnte durch Verwendung anderer Heteroaromaten anstelle des Furan für die [4+3]-Cycloaddition, insbesondere Pyrrol, ein möglicher Zugang zu *Aza-Zuckern* bzw. deren C-Glykosid-Analoga bestehen. Diese Variante der Cycloaddition müßte jedoch erst neu elaboriert werden.

<sup>281</sup> Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744. Diesen Ansatz hat H. Reuter für das *meso*-Keton **3** bereits verfolgt. Siehe: Reuter, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover .

<sup>282</sup> 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.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Bemerkungen

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren** wurden mit den Geräten WP 200 SY, AM 400 und AVS 400 der Firma Bruker gemessen. Soweit nicht anders angegeben, erfolgten die Messungen bei Raumtemperatur in Deuteriochloroform als Lösungsmittel und Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt mit Angaben ihrer Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplet, b = breites Signal)

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden mit den o. g. Geräten bei 50.32 MHz bzw. 100.61 MHz mit TMS als internem Standard in den angegebenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur gemessen. Die Spektren wurden entweder als DEPT oder APT aufgenommen.

**Infrarotspektren (IR)** wurden in Chloroform mit dem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind gekennzeichnet durch: CHCl<sub>3</sub> = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, Kap.-Film = Kapilarfilm. Wird als Aufnahmetechnik ATR angegeben, wurden die Infrarotspektren in einem FT-IR Spektrometer Vektor 22 der Firma Bruker vermessen, in dem eine zusätzliche ATR-Einheit, auch Golden Gate genannt, installiert ist. Die Lagen der charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm<sup>-1</sup>] angegeben.

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

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

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

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

**Gaschromatogramme (GC)** wurden mit einem HP 5890-II oder mit einem VARIAN 3300 mit einer SE-54-Kapillarsäule (Länge 25 m, Firma Macherey-Nagel) unter Verwendung von Stickstoff als Trägergas aufgenommen worden. Die Detektion erfolgte mit einem Flammenionisationsdetektor. Mit einem HP 3896 Integrator wurden die Signale integriert. **Chirale Säule:** Macherey-Nagel Lipodex E (Nr. 723368), stationäre Phase: Oktakis-(2,6-di-O-pentyl-3-O-butyl)- $\gamma$ -cyclodextrin.

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

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

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

**Ultraschall-Versuche** wurden in einem Ultraschallbad Typ T 480/H-2 der Firma Omnilab mit einer Frequenz von 35 kHz durchgeführt.

**Lösungsmittel** wurden destilliert und sofern erforderlich getrocknet. Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Et<sub>2</sub>O) wurden frisch über Natrium/Benzophenon und Dichlormethan (DCM) über Calciumhydrid destilliert. Alle **Reaktionen**, die unter Verwendung von absoluten (abs.) Lösungsmitteln verliefen, wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt.<sup>283</sup>

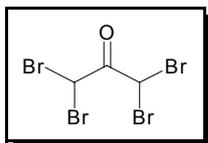
**Nomenklatur der Verbindungen und Numerierung** der Atome erfolgte weitestgehend nach IUPAC. Allerdings wurden die Namen und Atomnummern von weiter fortgeschrittenen Verbindungen einer Sequenz an die Vorläufer angelehnt, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

---

<sup>283</sup> Die Reinigung und das Absolutieren von Lösungsmitteln und Chemikalien erfolgte nach Literaturvorschriften. siehe: Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 3<sup>rd</sup> Ed., Pergamon Press, Oxford, 1988.

## 7.2 Versuche zu Kapitel 4.4.2

### 1,1,3,3-Tetrabromacetone 1



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

**Ausbeute:** 75 % (280.2 g, 0.75 mol) weiße Kristalle

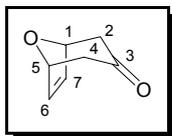
**Masse:** C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>OBr<sub>4</sub> (373.66)

**Smp.:** 34 - 35°C;

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 6.38 (s, 2 H, H-1/H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 183.4 (C<sub>q</sub>, C-2); 33.9 (CH, C-1/C-3).

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3005, 1744, 1600, 1264, 1144, 1088, 1024

**8-Oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on *meso*-3**

*[4+3]-Cycloaddition:*<sup>284</sup> Ein 2 l-Dreihalskolben wird mit einem vakuumstabilen KPG-Rührer, Rückflußkühler mit Hahn und einem 500 ml-Tropftrichter versehen und gründlich ausgeheizt. Im Stickstoffgegenstrom werden 31.0 g (0.47 mol) Zinkpulver zugegeben und erneut ausgeheizt. Durch das Septum am Tropftrichter werden nacheinander 90.0 ml abs. THF und 66.0 ml (0.9 mol) Furan in den Kolben injiziert. In den Tropftrichter werden nun 90.0 ml (0.54 mol) Triethylborat und eine Lösung von 169.1 g (0.45 mol) 1.1.3.3-Tetrabromaceton **1** in 90.0 ml THF (hergestellt in einem separat ausgeheizten Kolben) gegeben. Ein zehntel dieser Lösung wird zügig zu der Suspension gegeben. Wenn die Reaktion binnen 15 min. nicht einsetzt, wird der Reaktionskolben im Wasserbad auf 60°C erhitzt bis die exotherme Wärmetönung einsetzt. Danach wird das Wasserbad entfernt und die Zutropfgeschwindigkeit der Tetrabromaceton-Lösung so gewählt, daß die Reaktionsmischung leicht rückfließt. Nach dem Abklingen der Wärmetönung wird die Reaktion mittels GC kontrolliert. Sollte noch Tetrabromaceton detektierbar sein, wird die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz auf 60 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte heterogene Mischung auf 300 ml Eiswasser gegossen und 20 min. mit einem Magnetrührstab kräftig gerührt. Nach dem Absaugen über eine Glasfritte werden die Feststoffreste sorgfältig mit Diethylether gewaschen. Die ätherische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, die vereinigten wäßrigen Phasen wiederum dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt in der reduktiven Debromierung eingesetzt.

*Reduktive Debromierung:* Ein 2 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, 500 ml-Tropftrichter und Innenthermometer wird mit 148.6 g (2.25 mol) Zinkpulver, 21.5 g (226.2 mmol) Kupfer(I)-chlorid und 122.1 g (2.25 mol) NH<sub>4</sub>Cl befüllt und an der Ölpumpe ausgeheizt. Durch den Tropftrichter werden langsam 450 ml Methanol zugetropft, was zu einer mäßigen Erwärmung führt. Die mit Alufolie vor Licht geschützte Apparatur wird auf -78°C abgekühlt (Innentemperatur -70°C) und das in 115 ml Methanol gelöste Rohprodukt der Cyclisierungsreaktion in den Tropftrichter injiziert; 10% der Substratlösung werden zügig zugetropft. Nach 1 h Rühren bei -78°C wird der Kolben auf -30 °C erwärmt und weitere Substratlösung langsam zugetropft. Eine rasche Temperaturerhöhung in Abhängigkeit der Zutropfgeschwindigkeit ist erst oberhalb von -10°C zu verzeichnen, so daß bei dieser

<sup>284</sup> Zu Modifizierungen und zur Darstellung des *meso*-Ketons **3** im Mol-Maßstab siehe: Kim, H. Dissertation, Universität Hannover 1999.

Temperatur die restliche Substratlösung langsam zugetropft wird. Die eisgekühlte Reaktionsmischung wird über eine Glasfritte abgesaugt und die verbleibenden Feststoffreste mit Diethylether gewaschen, bis das Filtrat farblos ist. Das Filtrat wird mit 600 ml Wasser gewaschen und die wäßrige Phase 10 × mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer (Wasserbad 30°C) eingeengt. Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Ether : 2/1), das Silicagel wird mittels Triethylamin (5 % in PE) desaktiviert

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

**Masse:** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (124.14)

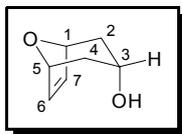
**Smp.** 35-36°C;

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 6.27 (s, 2 H, H-6/H-7); 5.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H, H-1/H-5); 2.76 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 5.0 Hz, H-2<sub>ax</sub>/H-4<sub>ax</sub>); 2.34 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 0.6 Hz, 2 H, H-2<sub>eq</sub>/H-4<sub>eq</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 205.28 (C<sub>q</sub>, C-3); 133.31 (CH, C-6/C-7); 77.13 (CH, C-1/C-5); 46.64 (CH<sub>2</sub>, C-2/C-4).

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3084, 3000, 2968, 2908, 2452, 1712, 1628, 1600, 1404, 1336, 1244, 1180, 1128, 1104, 1044, 988, 944, 876, 848.

**MS (RT):** 124 (M<sup>+</sup>, 44.3), 106 (2.6), 95 (8.3), 82 (100.0), 68 (9.5).

**endo-8-Oxabicycloocta-6-en-3-ol meso-45**

1.86 g (15.0 mmol) 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol (**3**) werden in 18 ml abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Per Perfusor werden 18 ml (18 mmol) einer L-Selectrid<sup>®</sup> Lösung (1 M in THF) zugegeben und 1.5 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach langsamen Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt und bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam mit 16 ml (81.0 mmol) 20-%iger NaOH-Lsg. und 8 ml (80.0 mmol) 30-%iger Wasserstoffperoxid-Lsg. versetzt. Die Suspension wird kurz erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Neutralisation erfolgt mit 67.5 ml (135.0 mmol) 2 N Schwefelsäure. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Natriumchlorid gesättigt und 24 h mit MTBE im Ludwig-Extraktor kontinuierlich extrahiert, die ätherische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 1/1).

**Ausbeute:** 82% (1.55 g 12.3 mmol) weiße Kristalle

**Masse:**  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  (126.07)

**Smp.:**  $134\text{--}135\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

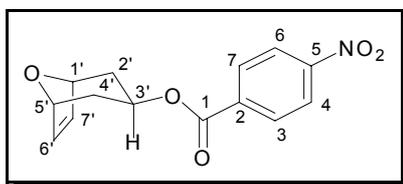
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 6.48$  (s, 2 H, H-6/H-7); 4.76 (d,  $J = 4$  Hz, 2 H, H-1/H-5); 3.98 (m, 1 H, H-3); 2.28 (ddd,  $J = 15$  Hz,  $J = 5$  Hz,  $J = 4$  Hz, 2 H, H-2<sub>ax</sub>/H-4<sub>ax</sub>); 1.74 (dd,  $J = 15$  Hz,  $J = 1$  Hz, 2 H, H-2<sub>eq</sub>/H-4<sub>eq</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 135.71$  (C-6/C-7); 77.62 (C-1/C-5); 65.21 (C-3); 35.98 (C-2/C-4).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 3600, 3424, 2952, 1400, 1340, 1288, 1228, 1180, 1052, 1036, 960, 856 .

**MS (RT):** 126 ( $\text{M}^+$ , 6.6), 108 (26.6), 98 (31.2), 82 (100.0), 81 (71.0), 80 (27.8), 79 (41.2), 77 (30.4), 68 (31.2)

**HR-MS:** ber.:  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) = 126.0681      gef.: 126.0681

***para*-Nitrobenzoesäure(8'-oxabicyclo[3.2.1]octa-6'-en-3'-yl)ester *meso*-186**

In einem 500 ml Zweihalskolben wird eine Suspension aus Triphenylphosphin (13.57 g, 51.8 mmol) und *para*-Nitrobenzoesäure (8.65 g, 51.8 mmol) in 203 ml abs. Toluol hergestellt und auf 0°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden im Argongegenstrom 3.26 g (25.9 mmol) *endo*-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-45 zugefügt. Nach 10 min Rühren bei 0°C werden 8.12 ml (51.8 mmol) DEAD tropfenweise injiziert. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und bei RT über Nacht weitergerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle), erfolgt die Aufarbeitung des Rohprodukts, in dem zuerst 100 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. zu dem Reaktionsgemisch gegeben wird. In einem 500 ml Schütteltrichter erfolgt nach 20-30 min die Phasentrennung. Die wäßrige Phase wird mehrfach unter DC-Kontrolle mit EtOAc ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig NaCl-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und dem vorsichtigen Einengen der klaren, orangefarbenen, organischen Phase am Rotationsverdampfer wird das gesamte Gemisch säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE/EtOAc (60-70°C)).

**Ausbeute:** 85% (6.056 g, 22.01 mmol) eines hellgelbgrünen Feststoffes

**Masse:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N (275.09)

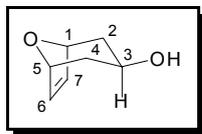
**Smp.:** 103-105°C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 8.29 - 8.17 (m, 4H, H-3, H-4, H-6, H-7), 6.24 (s, 2H, H-6', H-7'), 5.29 (dddd, 1H, H-3', *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.3 Hz), 4.89 (d, 2H, H-1', H-5', *J* = 3.6 Hz), 2.10 (dd, 2H, H-2'<sub>eq</sub>, H-4'<sub>eq</sub>, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.3 Hz), 1.92 (ddd, 2H, H-2'<sub>ax</sub>, H-4'<sub>ax</sub>, *J* = 13.4 Hz, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.6 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 163.9 (C-1), 150.5 (C-5), 135.7 (C-2), 131.1 (C-3, C-7), 130.7 (C-6', C-7'), 123.5 (C-4, C-6), 77.8 (C-1', C-5'), 69.2 (C-3'), 31.8 (C-2', C-4')

**IR (KBr):** 3108, 2964, 1720, 1608, 1528, 1348, 1325, 1285, 1256, 1100, 1040, 720

**MS (80°C):** 275 (32.9), 161 (12.4), 150 (65), 137 (32.5), 120 (48.9), 108 (100), 91 (49.7), 76 (54), 68 (63.7)

**exo-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol meso-46**

*über Mitsunobu-Inversion:* 5.950 g (21.7 mmol) -Nitrobenzoesäure(8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6'-en-3'-yl)ester (*meso-186*) werden unter kräftigem Rühren in 100 ml THF gelöst und mit 1.260 g (30 mmol) LiOH·H<sub>2</sub>O versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 d auf 70°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird durch Zugabe von 20 ml 2 N Citronensäure und 20 ml gesättigter NaCl-Lsg. gequenched. Die wäßrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit EtOAc (15 x 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie und ergibt 2.681 g (21.26 mmol, 98 %) *exo-46* (spektroskopische Daten s.u.)

*über SmI<sub>2</sub>-Reduktion:* Ein 250 ml-Zweihalskolben mit Septum und Rückflußkühler mit Dreiwegehahn wird im Vakuum ausgeheizt und mehrmals mit Stickstoff gespült. In den Kolben werden 17.15 g (114 mmol) Samarium eingewogen, die Apparatur erneut ausgeheizt und mehrmals mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe von 28.07 g (100.42 mmol) 1,2-Diodethan wird zweimal kurz evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Bei 0 °C werden 182 ml abs. und sauerstofffreies THF mittels einer vorher mit Stickstoff gespülten Spritze zugegeben. Unter kräftigem Rühren färbt sich die Suspension binnen 1 h bei RT tiefblau. Separat wird eine Lösung aus 6.172 g (48.98 mmol) des bicyclischen Ketons *meso-3* in 49 ml abs. und sauerstofffreiem THF und 3.81 ml (48.98 mmol) abs. *i*-Propanol hergestellt, durch die 15 min. ein mäßiger Argonstrom geleitet wird. Diese Substrat-Lsg. wird tropfenweise zu der rückflussierenden Samariumdiodid-Lsg gegeben. Nach beendeter Zugabe verfärbt sich die Reaktionsmischung von tiefblau über grün nach gelb (innerhalb von 3 h). Zur Aufarbeitung wird mit Wasser gequenched, solange bei RT gerührt bis sich die Niederschläge größtenteils aufgelöst haben und nacheinander mit 2 N Salzsäure und gesättigter Natriumthiosulfat-Lsg gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden (DC-kontrolliert) mit EtOAc extrahiert, anschließend einer flüssig/flüssig-Extraktion ( 20 h, MTBE) unterzogen, die vereinten Extrakte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Säulenchromatographie (MTBE) liefert ausschließlich den äquatorialen Alkohol.

**Ausbeute:** 78 %, 4.816 g (38.2 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (126.07)

**Smp.:** 43-44°C;

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 6.10 (s, 2 H, H-6/H-7); 4.80 (dd,  $J$  = 3.7 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, 2 H, H-1/H-5); 3.87 (tt,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H, H-3); 3.43 (s, 1 H, OH); 1.92 (ddd,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, 2 H, H-2<sub>eq</sub>/H-4<sub>eq</sub>); 1.61 (ddd,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 2 H, H-2<sub>ax</sub>/H-4<sub>ax</sub>)

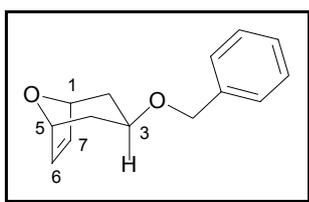
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 130.80 (CH, C-6/C-7); 77.95 (CH, C-1/C-5); 63.87 (CH, C-3); 35.48 (CH<sub>2</sub>, C-2/C-4)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3600, 3080, 3000, 2956, 2920, 1620, 1424, 1256, 1152, 1108, 1040.

**MS (RT):** 126 (M<sup>+</sup>, 14), 108 (14), 82 (100), 81 (65), 79 (24)

**HRMS:** ber.: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) = 126.0683      gef.: 126.0681

### 3-Benzylxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en (*meso*-47)



Zu einer Lösung aus Alkohol *meso*-46 (3.960 g, 31.43 mmol) und einer katalytischen Menge (*t*-Bu)<sub>4</sub>NI in 150 ml abs. THF wird NaH (2.931 g einer 60 %-igen Suspension, 73.25 mmol) im Argon-Gegenstrom gegeben. Die Lösung wird für eine Stunde rückflusiert bevor Benzylbromid (7.50 ml, 62.86 mmol) per Spritze zugetropft wird. Die Reaktion wird über Nacht erhitzt und durch vorsichtige Zugabe von Wasser gequenched. Extraktion der wäßrigen Phase (4 x 50 ml EtOAc), Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>, Abrotieren des Lösemittels im Vakuum und Reinigung des Rohproduktes per Säulenchromatographie liefert den Benzylether *meso*-47.

**Ausbeute:** 87.5% (5.942 g, 27.5 mmol) leicht gelblicher Feststoff

**Masse:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (216.11)

**Smp.:** 62-64°C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.33-7.28 (m, 5 H), 6.09 (s, 2H), 4.81 (d, 2H,  $J$  = 3.6 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.68 (tt, 1H,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 6.3 Hz), 1.96 (dd, 2H,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 6.3 Hz), 1.73 (ddd, 2H,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 3.6 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 138.7$  (Ar-C), 130.9 (C-6/C-7), 128.3 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 127.4 (Ar-CH), 78.0 (C-1/C-5), 70.9 (C-3), 69.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 32.6 (C-2/C-4).

**IR(KBr):** 3084, 2952, 2912, 1452, 1360, 1116, 1076, 1040, 752, 704.

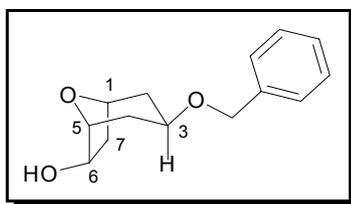
**HRMS:** ber.:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) = 216.1150      gef.: 216.1134

### 7.3 Versuche zu Kapitel 4.4.3

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung

Zu einer 8.5 M Lösung von (+)- oder (-)- $\alpha$ -Pinen (3.8 eq) in abs. THF werden langsam 1.5 eq  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$  (10 M) getropft. Nach 5 min. wird der Rührer abgeschaltet, um eine langsame Kristallisation des (-)- bzw. (+)- $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  über Nacht zu ermöglichen. Die Kristallisation wird durch Eiskühlung über 3 h vervollständigt. Mittels einer Spritze wird die überstehende Lösung abgezogen, die Kristalle zerstoßen und unter Rühren mit 2.25 ml eiskaltem abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittelüberstandes wird bei RT im Wasserstrahlvakuum (stickstoffgekühlte Trockenfalle) getrocknet. Die großen Kristalle werden mit einem Glasstab unter einer Argonatmosphäre pulverisiert, auf  $-20^\circ\text{C}$  abgekühlt und erneut mit 2.25 ml eiskaltem abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Feststoff an der Ölpumpe getrocknet. Das feinkristalline Diisopinocampheylboran wird auf  $-25^\circ\text{C}$  abgekühlt und tropfenweise mit einer 7 M Lösung des Alkens (1 eq) in abs. THF versetzt. Die heterogene Mischung wird 2 h bei  $-25^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend bei  $-15$  bis  $-5^\circ\text{C}$  (Eisfach) für 2 Wochen unter gelegentlichem Umschwenken aufbewahrt. Die entstandene klare homogene Lösung wird bei  $0^\circ\text{C}$  nacheinander mit Methanol (3.8 eq), 3 N NaOH (3 eq) und 30-%iger Wasserstoffperoxidlösung (4 eq) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wird die zweiphasige Mischung auf 15 ml Wasser gegossen, die wäßrige Phase DC-kontrolliert mit MTBE extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Reinigung erfolgt per Säulenchromatographie (MTBE).

#### (1S, 3R, 5R, 6S)-3-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (+)-52



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Hydroborierung wird der Benzylether *meso*-47 (4.50 g, 20.8 mmol) mit (-)- $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  zum Alkohol (+)-52 desymmetrisiert. Das Produkt ist ein farbloses, zähflüssiges Öl, das im Kühlschrank auskristallisiert.

**Ausbeute:** 4.47 g (19,163 mmol) 92 %

**Masse:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (234.12)

**Smp.:** 60-61°C,

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +5.1$ , ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98 % ee.

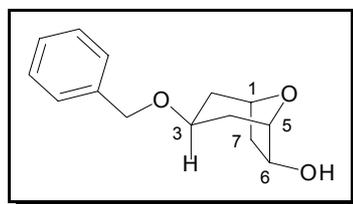
**$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.37\text{-}7.25$  (m, 5 H, Ar-H), 4.59 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-6), 4.50 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.23 (m, 1 H, H-5), 4.18 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, H-1), 3.50 (dddd,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, H-3), 2.18 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2.04 (m, 2 H, H-4<sub>ax</sub>, -OH), 1.86 (m, 2 H, H-2<sub>ax</sub>, H-7<sub>endo</sub>), 1.66 (m, 2 H, H-2<sub>eq</sub>, H-4<sub>eq</sub>);

**$^{13}\text{C NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 138.3$  (Ar-C), 128.4 (Ar-CH), 127.6 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 82.7 (C-5), 74.8 (C-6), 74.7 (C-1), 69.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 69.4 (C-3), 41.3 (C-7), 37.1 (C-4), 35.3 (C-2)

**IR(KBr):** 3420, 3064, 3032, 2948, 2924, 2852, 1496, 1452, 1368, 1316, 1296, 1224, 1176, 1156, 1100, 1044, 998, 868, 762, 696;

**HRMS:** ber.:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) = 234.1256      gef.: 234.1252

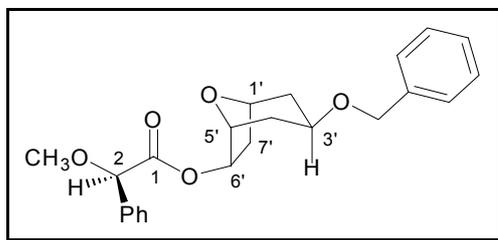
**(1R, 3S, 5S, 6R)-3-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol (-)-51**



Hergestellt nach obiger Vorschrift aus (+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH und 400 mg (1.85 mmol) des *meso*-Benzylethers **47**. Ausbeute 405 mg (1.73 mmol, 93 %) (-)-**51**, farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -5.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 93 % ee.

Die Darstellung des Racemats aus dem Benzylether *meso*- **47** erfolgte mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  als Hydroborierungsreagenz innerhalb von 4 h bei 0°C (Ansatzgröße: 0.67 mmol, Ausbeute 94%, 1.25 eq  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , Aufarbeitung entsprechend der der asymmetrischen Hydroborierung).

(2R, 1'S, 3'R, 5'R, 6S')-2-Methoxy-2-phenyllessigsäure-(3'-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6'-yl)-ester (+)-55



Zu einer Suspension aus 32 mg (0.136 mmol) des Alkohols (+)-**52**, 30.0 mg (0.18 mmol) *R*(-)- $\alpha$ -Methoxyphenyllessigsäure und 40.8 mg (0.2 mmol) DCC in 1.0 ml abs. DCM wird eine Lösung aus 2.4 mg (0.02 mmol) DMAP in 0.8 ml abs. DCM getropft. Nach 22 h Rühren bei RT wird der Feststoff abfiltriert und mit  $3 \times 10$  ml Cyclohexan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit  $2 \times 5$  ml 1N Salzsäure,  $2 \times 5$  ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $2 \times 5$  ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert.

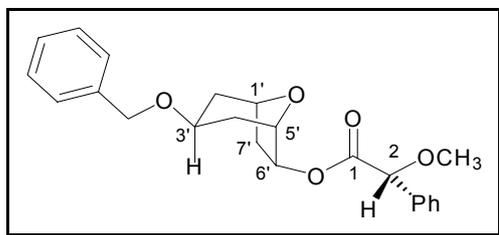
**Ausbeute:** 73% (0.099 mmol, 38 mg)

**Masse:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (382.38)

**$^1\text{H}$  NMR:** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta$  = 5.06 (dd, 7.5 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H, H-6'), 4.74 (s, 1 H, H-2), 4.53 (m, 1 H, H-5'), 4.49 (d,  $J$  = 11.8 Hz, H-1,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.45 (d,  $J$  = 11.8 Hz, H-1,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.32 (m, 1 H, H-1'), 3.52 (m, 1 H, H-3'), 3.38 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.14 (bdd,  $J$  = 13 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, H-4'<sub>eq</sub>), 2.07 (dd,  $J$  = 14 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, H-7'<sub>exo</sub>), 1.87 (bdd,  $J$  = 13 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, H-2'<sub>eq</sub>), 1.79 (ddd,  $J$  = 14 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 2.7 Hz, 1 H, H-7'<sub>endo</sub>), 1.73 - 1.62 (m, 2 H, H-4'<sub>ax</sub>, H-2'<sub>ax</sub>.)

**$^{13}\text{C}$  NMR:** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta$  = 170.58 ( $\text{C}_q$ , C-1), 138.18 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 135.77 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 128.71 (1 C, Ar-CH), 128.57 (2 C, Ar-CH), 128.34 (2 C, Ar-CH), 127.56 (1 C, Ar-CH), 127.43 (2 C, Ar-CH), 127.11 (2 C, Ar-CH), 82.28 (CH, C-5'), 79.74 (CH, C-2), 77.65 (CH, C-6'), 74.35 (CH, C-1'), 69.76 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 69.17 (CH, C-3'), 57.20 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 37.26 ( $\text{CH}_2$ , C-7'), 36.93/35.13 ( $\text{CH}_2$ , C-4'/C-2')

(2R, 1'R, 3'S, 5'S, 6R')-2-Methoxy-2-phenyllessigsäure-(3'-benzyloxy-8'-oxabicyclo[3.2.1]octan-6'-yl)-ester ((-)-54)



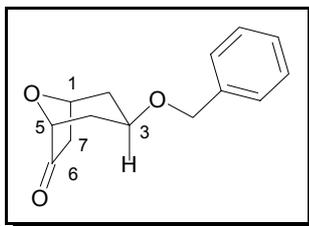
Entsprechend der obigen Vorschrift wird Alkohol (-)-51 verestert. Der 2-Methoxy-2-phenyllessigsäureester wird in einer Ausbeute von 76% erhalten.

**<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 5.05 (dd, 7.5 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H, H-6'), 4.75 (s, 1 H, H-2), 4.57 (m, 1 H, H-5'), 4.49 (d,  $J$  = 11.8 Hz, H-1, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.45 (d,  $J$  = 11.8 Hz, H-1, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.12 (m, 1 H, H-1'), 3.55 (m, 1 H, H-3'), 3.38 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.22 (dd,  $J$  = 14 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, H-7'<sub>exo</sub>), 2.08 - 1.78 (m, 3 H, H-2'<sub>ax</sub>, H-4'<sub>eq</sub>, H-4'<sub>ax</sub>), 1.76 - 1.54 (m, 2 H, H-7'<sub>endo</sub>, H-2'<sub>eq</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 170.59 (C<sub>q</sub>, C-1), 138.20 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 135.79 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.78 (1 C, Ar-CH), 128.63 (2 C, Ar-CH), 128.39 (2 C, Ar-CH), 127.61 (1 C, Ar-CH), 127.46 (2 C, Ar-CH), 127.08 (2 C, Ar-CH), 82.33 (CH, C-5'), 79.38 (CH, C-2), 77.72 (CH, C-6'), 74.50 (CH, C-1'), 69.82 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>Ar), 69.24 (CH, C-3'), 57.24 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 38.00 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 36.95/35.20 (CH<sub>2</sub>, C-4'/C-2')

## 7.4 Versuche zu Kapitel 4.4.4

## (1S, 3R, 5R)-3-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-56



In einem 100 ml Kolben werden 5 g PCC (50%-ig auf Kieselgel, 10 mmol) in 50 ml DCM (abs.) suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 1.50 g (6.46 mmol) (1S, 3R, 5S, 7S)-3-Benzoyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ol (+)-52 gelöst in 10 ml abs. DCM hinzugegeben. Die Eiskühlung wird entfernt und die Reaktion rührt für weitere 6 h bei RT. Man filtriert über Sand ab und konzentriert das Filtrat. Aus dem dunklen Öl wird durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/Et<sub>2</sub>O <50°C) das Produkt isoliert.

**Ausbeute:** 1.45 g (97%) farbloser Kristalle,

**Masse:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (232.11)

**Schmp.:** 44-45°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{19} = +4.4$ , (c = 0.95, CHCl<sub>3</sub>)

Die Zuordnung der <sup>1</sup>H-Resonanzen konnte anhand eines H,H-COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen.

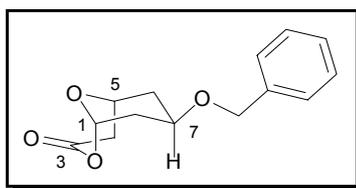
**<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 7.36 - 7.24 (m, 5H, Ar-H), 4.82 (m, 1H, H-1), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.46 (d, J = 12 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.14 (m, 1H, H-5), 3.76 (dddd, J = 11.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H-3), 2.66 (dd, J = 17.8 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, H-7<sub>exo</sub>), 2.26 (dd, J = 12.9 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 2.21 (d, J = 17.8 Hz, 1H, H-7<sub>endo</sub>), 2.10 (dd, J = 13.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H-2<sub>eq</sub>), 1.97 (dd, J = 13.2 Hz, J = 11.2 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, H-2<sub>ax</sub>), 1.81 (dd, J = 13.2 Hz, J = 11.2 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, H-4<sub>ax</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 215.0 (C<sub>q</sub>, C-6), † 138.0 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.5 (CH, Ar-C), 127.6 (CH, Ar-C), 127.5 (CH, Ar-C), 76.6 (CH, C-5), 73.5 (CH, C-1), 70.1 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>Ar), 69.1 (CH, C-3), 41.9 (CH<sub>2</sub>, C-7), 36.3 (CH<sub>2</sub>, C-4), 35.5 (CH<sub>2</sub>, C-2)

**IR (KBr):** 3032, 2992, 2964, 2868, 1748, 1496, 1456, 1424, 1408, 1368, 1340, 1320, 1296, 1240, 1212, 1176, 1148 ), 1096, 1060, 1028, 988, 752, 696

**MS (RT):** 232 ( $M^+ = 2.5$ ), 204 (2), 180 (8.1), 163 (40), 126 (46.5) 107 (40.6), 91 (100), 77 (19)

**(1S, 5S, 7R)-7-Benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-57**



In einem Rundkolben werden 1.00 g (4.31 mmol) des Ketons (+)-**56** in 40 ml DCM vorgelegt und bei RT gerührt. Nacheinander werden 0.72 g (8.62 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  und 1.91 g (7.76 mmol) m-CPBA (ca. 70%-ig) zugefügt. Die Reaktion rührt über Nacht und kann am nächsten Tag (DC-Kontrolle) aufgearbeitet werden. Nach der Verdünnung der weißen Suspension mit 200 ml DCM wird das Gemisch abgenutscht und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit 250 ml MTBE aufgenommen, erst mit 5 ml 10%-iger NaOH dann 2x mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und schließlich über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen wurde, erfolgt die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Laufmittel: PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  >50°C).

**Ausbeute:** 1.015 g (95%, 4.09 mmol) farblose Kristalle

**Masse:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (248.11)

**Schmp.:** 72-73°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.6$ , ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

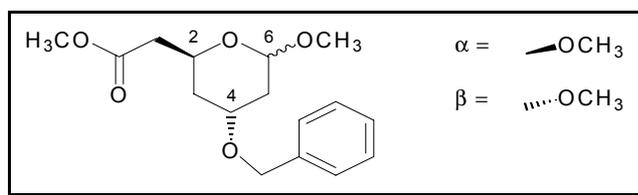
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.43 - 7.26$  (m, 5H, Ar-H), 5.90 (bt,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-1), 4.58 (m, 1H, H-5), 4.55 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 3.90 (dddd,  $J = 11$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H, H-7), 3.08 (ddd,  $J = 18.3$  Hz,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H, H-4<sub>exo</sub>), 2.55 (tdd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-6<sub>eq</sub>), 2.50 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H, H-4<sub>endo</sub>), 2.17 (ddd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-8<sub>eq</sub>), 2.06 (ddd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-8<sub>ax</sub>), 1.84 (ddd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H-6<sub>ax</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 166.4$  ( $\text{C}_q$ , C-3), 137.7 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 128.5 (CH, Ar-C), 127.9 (CH, Ar-C), 127.6 (CH, Ar-C), 99.3 (CH, C-1), 70.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 67.9 (CH, C-7), 66.3 (CH, C-5), 37.0 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 36.8 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 34.9 ( $\text{CH}_2$ , C-6)

**IR (KBr):** 2980, 2960, 2924, 2856, 1740, 1720, 1496, 1456, 1396, 1376, 1360, 1232, 1164, 1120, 1088, 1032, 980, 956, 820, 740, 696

**MS (110°C):** 248 ( $\text{M}^+ = 5.2$ ), 176(16.2), 163 (26.6), 157 (51.1), 142 (29.7), 124 (29.4), 107 (45.2), 95 (35), 91 (100), 79 (35), 67 (32.4)

#### (4-Benzyloxy-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **58**



Zu einer Lsg. aus 600 mg (2.42 mmol) Lacton (-)-**57** in 4 ml abs. MeOH werden bei RT unter Wasserkühlung 150  $\mu\text{l}$  = 15 Tropfen konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gegeben und nach Entfernen der Kühlung 20 h bei RT weiter gerührt. Das Gemisch wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt, auf gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gegeben und die wäßrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt an der Ölpumpe getrocknet.

**Ausbeute:** 654 mg (92%) eines farblosen Öls

**Masse:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$  [294.15]

Das Produkt besteht gemäß GC und  $^1\text{H-NMR}$  aus einem Gemisch aus  $\alpha$ -Anomer und  $\beta$ -Anomer im Verhältnis  $\alpha : \beta \cong 1 : 4.5$ . Nachfolgend sind die spektroskopischen Daten für das dominierende  $\beta$ -Anomer aufgeführt (aus Mischspektren).

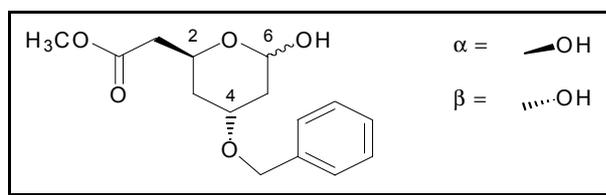
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.38 - 7.32$  (m, 5H, Ar-H), 4.73 (dd,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-6), 4.54 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.33 (m, 1H, H-2), 3.93 (m, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.64 (dd,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 2.47 (dd,  $J = 15.4$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 2.08 (m, 1H, H-5<sub>eq</sub>), 1.91 (m, 1H, H-3<sub>eq</sub>), 1.50 (ddd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-5<sub>ax</sub>), 1.40 (m, 1H, H-3<sub>ax</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 171.4$  ( $\text{C}_q$ , C-8), 138.4 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 128.4 (2 CH, Ar-C), 127.4 (3 CH, Ar-C), 99.6 (CH, C-6), 71.9 (CH, C-4), 70.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 67.5 (CH, C-2), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 40.6 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 35.4 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 34.4 ( $\text{CH}_2$ , C-3)

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 3064, 2952, 2932, 1736, 1496, 1436, 1340, 1304, 1276, 1228, 1164, 1144, 1096, 1036, 992

**MS (RT):** 294 ( $\text{M}^+ = 24.4$ ), 244 (8), 203 (9.7), 186 (19.8), 171 (27.5), 156 (32), 143(26.7), 138 (16.5), 124 (29.6), 107 (29), 91 (100), 79 (30.4), 67 (27.9)

### (6-Hydroxy-4-benzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester **59**



Eine 0.06 M Lsg. des Methylacetals **58** (210 mg, 0.710 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch aus 60-%-iger Essigsäure und THF (3:2/v:v) wird 95 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit MTBE verdünnt und nacheinander mit Wasser, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (2x) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden mit MTBE reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, im Vakuum konzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (LM: EtOAc/Cyclohexan = 2:1)

**Ausbeute:** 82.5 % (166 mg, 0.585 mmol) farbloses Öl, das im Kühlschrank auskristallisiert

**Masse:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (280.10)

**Schmp.:** 43-45°C

Das Produkt besteht laut GC-Analyse aus einem Anomerengemisch  $\alpha : \beta = 1.3:1$ . Nachfolgend sind die spektroskopischen Daten für das dominierende  $\alpha$ -Anomer aufgeführt (aus Mischspektren).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.42$ -7.30 (m, 5 H, Ar-H), 5.18 (bs, 1 H, H-6), 4.43 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ) 4.30 (m, 1H, H-2), 3.99 (m, 1 H, H-4), 3.70 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.61 (dd,  $J = 15.3$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, H-7<sub>a</sub>), 2.48 (dd,  $J =$

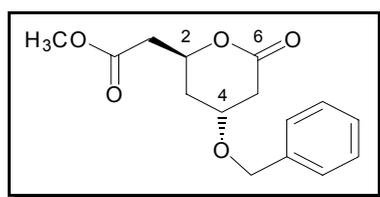
15.3 Hz,  $J = 6.1$  Hz, 1 H, H-7<sub>b</sub>), 2.07 (m, 2 H, H5<sub>eq</sub>, H-5<sub>ax</sub>), 1.81 (dd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, H-3<sub>eq</sub>), 1.51 (m, 1 H, H-3<sub>ax</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 171.45$  (Cq, C-8), 137.39 (Cq, Ar-C), 128.47 (Ar-CH), 127.69 (Ar-CH), 127.44 (Ar-CH), 92.52 (CH, C-6), 71.80 (CH, C-4), 70.91 (OCH<sub>2</sub>Ar), 60.69 (CH, C-2), 51.70 (OCH<sub>3</sub>), 40.51 (CH<sub>2</sub>, C-7), 34.23 (CH<sub>2</sub>, C-5), 33.39 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3592, 3492, 3004, 2952, 2932, 1736, 1496, 1440, 1340, 1132, 1108, 1092, 1072, 1048, 996, 976

**MS (RT):** 280 ( $M^+ = 0.83$ ), 263 (1.94), 231 (0.66), 189 (1.06), 171 (3.80), 156 (9.70), 138 (2.21), 108 (18.39), 91 (100), 77 (10.66).

**(2S,4R)-(4-Benzyloxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester (+)-60**



Lactol **59** (93.0 mg, 0.332 mmol) wird mit aktivierten Molsieben (3 Å) und N-Methylmorpholin-N-oxid (59 mg, 0.50 mmol) in 2 ml abs. DCM gelöst. Nach der Zugabe von TPAP<sup>285</sup> (6 mg, 0.016 mmol) unter Argonatmosphäre wird 4 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch mit MTBE durch eine kurze Säule filtriert, um das Rohprodukt abzutrennen. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie mit MTBE.

**Ausbeute:** 87.6 mg (0.315 mmol, 95 %) farbloses Öl, das im Kühlschrank auskristallisiert

**Masse:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (278.11)

**Smp.:** 38-39°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +1.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>285</sup> TPAP kann leicht aus Ru(III)Cl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O und Standard-Laborchemikalien (auch im Gramm-Maßstab) hergestellt werden. Bei Lagerung unter Stickstoff im Kühlschrank ist es mehrere Monate verwendbar ohne spürbaren Aktivitätsverlust. Darstellung: Bailey, A. J.; Griffith, W. P.; Mostafa, S. I.; Sherwood, P. A. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 268, Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. W.; White, A. D.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1625.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.40-7.28 (m, 5H, Ar-H), 5.09 (m, 1 H, H-2), 4.56 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.53 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.02 (m, 1 H, H-4), 3.70 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.80 (ddd,  $J$  = 17.4 Hz,  $J$  = 3.5 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, H-5<sub>eq</sub>), 2.78 (dd,  $J$  = 16.1 Hz,  $J$  = 6.4 Hz, 1 H, H-7<sub>a</sub>), 2.68 (dd,  $J$  = 17.4 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 2.63 (dd,  $J$  = 16.1 Hz,  $J$  = 6.4 Hz, 1 H, H-7<sub>b</sub>), 2.25 (ddd,  $J$  = 14.4 Hz,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, H-3<sub>eq</sub>), 1.77 (ddd,  $J$  = 14.4 Hz,  $J$  = 11.7 Hz,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 169.97 (C<sub>q</sub>, C-8) 169.27 (C<sub>q</sub>, C-6), 137.37 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.47 (Ar-CH), 127.88 (Ar-CH), 127.52 (Ar-CH), 72.14 (CH, C-2), 70.37 (OCH<sub>2</sub>Ar), 68.83 (CH, C-4), 51.93 (CH<sub>3</sub>), 39.81 (CH<sub>2</sub>, C-7), 35.75 (CH<sub>2</sub>, C-5), 32.55 (CH<sub>2</sub>, C-3)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3040, 2956, 2924, 2864, 1736, 1604, 1436, 1388, 1252, 1232, 1060

**MS (RT):** 278 (M<sup>+</sup> = 2.18), 204 (11.08), 172 (5.28), 144 (9.40), 127 (6.98), 107 (6.26), 91 (100), 77 (4.91)

**HRMS:** ber.: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) = 278.1154      gef.: 278.1154

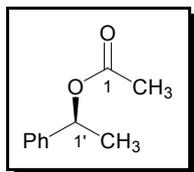
**EA:** ber.: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: C: 64.72; H: 6.52      gef.: C: 64.52; H: 6.50.

Alternativ kann das Lacton (+)-**60** ausgehend von Lactol **59** auch über folgende Vorschrift in einer Ausbeute von 92 % (als leicht gelbliches Öl) hergestellt werden.<sup>286</sup>

Zu einer Lsg. aus 261 mg (1.161 mmol) NIS und 85 mg (0.232 mmol) (n-Bu)<sub>4</sub>NI in 2 ml DCM wird unter Wasserkühlung das Lactol **59** gelöst in 0.5 ml DCM langsam zugetropft. Es wird 24 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 5 ml Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg. gegeben und mit 10 ml H<sub>2</sub>O (2 x) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden 3 x Mal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der gelbliche Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel MTBE).

<sup>286</sup> Diese Oxidationsmethode wurde beschrieben von: Hannessian, S.; Wong, D. H.; Therien, M. *Synthesis* **1981**, 394.

## 7.5 Versuche zu Kapitel 5.5.1

(1'*S*-Phenylethoxy-)essigsäureester (-)-**126**

Zu einem Gemisch von 32.84 g (0.20 mol) 1-Phenylethyl-essigsäureester *rac*-**126** in 800 ml einer 0.5 M wäßrigen pH 7 Pufferlsg. werden 2.1 g Amano Lipase PS<sup>®</sup> gegeben und bei RT kräftig gerührt. Nach 24 h zeigt GC-Kontrolle ein Verhältnis von 55.7 % (*S*)-1-Phenylethyl-essigsäureester (-)-**126** zu 45.3 % (*R*)-1-Phenylethanol (+)-**125**. Zugabe von weiterer Lipase führt zu keinem Reaktionsfortgang. Die Reaktionsmischung wird deshalb zur Aufarbeitung über Celite DC-kontrolliert mit DCM extrahiert, die vereinten Extrakte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das enantiomerenreine (*R*)-1-Phenylethanol wird säulenchromatographisch abgetrennt (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 10/1 → 5/1). Der enantiomerenangereicherte (*S*)-1-Phenylethyl-essigsäureester (80 % ee, chirales GC) wird in der beschriebenen Weise nochmals mit 0.3 g Amano Lipase PS<sup>®</sup> umgesetzt.

**Ausbeute:** 49.8 % (16.35 g, 99.6 mmol) (*S*)-1-Phenylethyl-essigsäureester (-)-**126**, farblose Flüssigkeit

[49 % (11.96 g, 98 mmol) (*R*)-1-Phenylethanol, farblose Flüssigkeit, > 98 % ee (chirales GC)]

**Masse:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (164.10)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.3$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), ee > 98 %, chirales GC

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.38 - 7.23$  (m, 5 H, Ar-H), 5.88 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1'), 2.06 (s, 3 H, H-2), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, H-2')

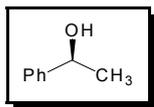
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 170.24$  (C<sub>q</sub>, c-1), 141.65 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.44 (Ar-CH), 127.81 (Ar-CH), 126.04 (Ar-CH), 72.25 (CH, C-1'), 22.15 / 21.29 (CH<sub>3</sub>, C-2, C-2')

**IR (ATR):** 3034, 2981, 2934, 1730, 1495, 1454, 1371, 1239, 1065, 1029, 944, 854, 761, 700

**MS (RT):** 164 ( $M^+ = 22.90$ ), 122 (81.47), 107 (35.86), 104 (100), 77 (28.34)

**HRMS:** ber.:  $C_{10}H_{12}O_2$  ( $M^+$ ) = 164.0837      gef.: 164.0835

### 1S-Phenylethanol (-)-126



13.49 g (82.49 mmol) (*S*)-1-Phenylethyl-essigsäureester (-)-**126** werden in 95 %-igem, wäßrigem Methanol (0.3 M Lsg.) bei 0°C vorgelegt und mit 11.92 g (86.27 mmol)  $K_2CO_3$  versetzt. Nach 3 h kräftigem Rühren bei 0°C wird die Kühlung entfernt und zur vervollständigung der Reaktion weitere 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 1.1 l Wasser verdünnt und mit MTBE unter DC-Kontrolle ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über  $NaSO_4$  wird aufkonzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 5/1 → 1/1)

**Ausbeute:** 98 % (9.873 g, 80.48 mmol) (*S*)-1-Phenylethanol (-)-**125**, farblose Flüssigkeit

**Masse:**  $C_8H_{10}O$  (122.07)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -50.4$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ), > 98 % ee, chirales GC

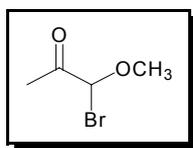
**$^1H$ -NMR:** (400 MHz,  $CD_2Cl_2$  mit TMS):  $\delta = 7.36 - 7.21$  (m, 5H, Ar-H), 4.83 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1), 2.20 (bs, 1H, OH), 1.42 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR:** (100 MHz,  $CD_2Cl_2$  mit TMS):  $\delta = 146.27$  ( $C_q$ , Ar-C), 128.43 (CH, Ar-C), 127.32 (CH, Ar-C), 125.42 (CH, Ar-C) 70.20 (CH, C-1), 25.19 ( $CH_3$ )

**IR (ATR):** 3340, 3085, 3063, 3029, 2972, 2972, 2874, 1493, 1451, 1388, 1362, 1204, 1098, 1077, 1029, 1010, 997, 898, 760, 699

**MS (RT):** 122 ( $M^+ = 25.81$ ), 107 (90.72), 91 (4.88), 79 (100), 77 (59.20)

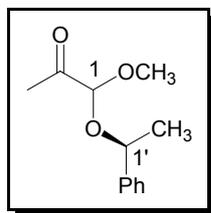
**HRMS:** ber.:  $C_8H_{10}O$  ( $M^+$ ) = 122.0731      gef.: 122.0732

**(1-Brom-1-methoxy-)propan-2-on 128**

Unter Wasserkühlung und Lichtausschluß werden 16.2 ml (220 mmol) Acetylbromid zu 24.2 ml (200 mmol) Pyruvaldehyddimethylacetal **127** getropft. Die Reaktionslösung wird nach beendeter Zugabe 1 h bei RT gerührt, danach im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. 65-71°C, 20 mbar). Aufgrund der hohen Reaktivität wurde auf eine Charakterisierung der Verbindung verzichtet.

**Ausbeute:** 92 % (30.72 g, 184 mmol) einer klaren, leicht gelblichen Flüssigkeit (Zersetzung an der Luft, lichtempfindlich!)

**Masse:** C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Br (166.98)

**1-Methoxy-1-(1'S-phenylethoxy)propan-2-on 4**

Für die Darstellung des gemischten  $\alpha$ -Ketoacetals **4** werden im folgenden drei Methoden beschrieben. Die Methoden **A** und **B** sind für Ansatzgrößen bis 20 mmol geeignet, bei größeren Ansätzen sinken die Ausbeuten drastisch, daher ist Methode **C** als *scale up* Variante zu empfehlen. Allerdings konnte Methode **B** auch schon in einem 75 mmol Maßstab mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 37 % durchgeführt werden.

**Methode A:** Bei -20 °C werden 2.09 g (17.1 mmol) (*S*)-1-Phenylethanol (-)-**125** in 12 ml abs. Et<sub>2</sub>O mit 16.03 ml (25.66 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlsg. in Hexan deprotoniert. Nach Abkühlen auf -78 °C wird 10 min. gerührt, bevor das Kühlbad entfernt und das Gemisch durch vorsichtiges Abziehen des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum zu einem gelben Öl aufkonzentriert wird. Zu dem Alkoholat wird wieder 12 ml abs. Diethylether getropft und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Mischung werden langsam 5.31 g (31.82 mmol) 1-Brom-1-methoxy-2-propanon **128** zugetropft. Die entstehende weiße Suspension wird 5 h

bei -78 °C gerührt, dann auf gesättigte NaCO<sub>3</sub>-Lsg. gegossen und 3 × mit MTBE extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Konzentration im Vakuum, folgt Reinigung mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 10/1 → 5/1).

**Ausbeute:** 47 % einer farblosen Flüssigkeit

**Methode B:** (S)-1-Phenylethanol (-)-**125** (440 mg, 3.59 mmol) werden in 15 ml DCM (0.25 M) bei -10°C vorgelegt und mit einer katalytischen Menge NaHCO<sub>3</sub> (ca. 1 mol-%) versetzt. Zu diesem Gemisch wird unter kräftigem Rühren Silbercarbonat (3.59 mmol, 991 mg) gegeben und unter Lichtausschluß weiter bei -10°C gerührt. Schließlich werden 720 mg (4.31 mmol) 1-Brom-1-methoxypropan-2-on **128** zugetroft. Nach 3 h 45 min wird die Kühlung entfernt und weiter über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird erst über Celite abfiltriert und dann nacheinander mit 1 N NaOH-Lsg. und gesättigter NH<sub>4</sub>CL-Lsg. gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit DCM extrahiert (3 x). Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 10/1 → 3/1).

**Ausbeute:** 57 % einer farblosen Flüssigkeit (79 % borsm), das wiedergewonnene (S)-1-Phenylethanol besitzt allerdings nur noch eine optische Reinheit von 93 % ee (chirales GC)

**Methode C:** Zu einer Suspension aus 15.68 ml (130.0 mmol) (S)-1-Phenylethanol (-)-**125**, 19.76 g (143.0 mmol) wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 570 mg (2.15 mmol) 18-Krone-6 in 130 ml abs. Toluol wird eine Lösung aus 47.5 g (284.7 mmol) 1-Brom-1-methoxypropan-2-on **128** in 260 ml abs. Toluol über 3 h zugetropft, so daß die Innentemperatur im Bereich zwischen -10 °C und -3 °C liegt (Eis/Kochsalz-Kältemischung). Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung weitere 3 h in diesem Temperaturbereich gehalten. (Erwärmung über 0 °C führt zu vermehrter Bildung des doppelt umgesetzten Acetals.) Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung direkt auf eine mit Cyclohexan/Triethylamin : 20/1 gepackte Säule gegeben und das Produkt mit einem Laufmittelgradienten Cyclohexan/EtOAc : 1/0 → 10/1

**Ausbeute:** 46 % (12.19 g, 59.3 mmol) einer farblosen Flüssigkeit (80 % borsm), das wiedergewonnene (S)-1-Phenylethanol (-)-**125** besitzt allerdings nur noch eine optische Reinheit von 92 % ee (chirales GC).

**Masse:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208.26)

Das Produkt besteht aus einem Diastereomerenmischung, da das Kohlenstoffzentrum C1 nicht definiert konfiguriert ist. Im folgenden sind die spektroskopischen Daten des Gemisches der Stereoisomeren angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS): δ = 7.40 - 7.24 (m, 10H, Ar-H), 4.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H-1'), 4.67 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H-1'), 4.52 (s, 1H, H-1), 4.36 (s, 1H,

H-1), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, H-3) 2.09 (s, 3H, H-3), 1.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H-2'), 1.46 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H-2')

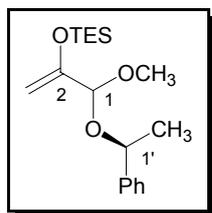
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta = 205.65 / 205.41$  (C<sub>q</sub>, C-2), 144.21 / 143.47 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 129.66 / 129.43 (CH, Ar-CH), 129.09 / 128.84 (CH, Ar-CH), 127.67 / 127.50 (CH, Ar-CH), 103.68 / 102.40 (CH, C-1), 77.44 / 76.92 (CH, C-1'), 55.48 / 54.59 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 24.99 / 24.54 und 24.13 / 23.62 (CH<sub>3</sub>, C-2', C-3)

**IR (ATR):** 3031, 2977, 2932, 2834, 1730, 1494, 1452, 1421, 1353, 1307, 1284, 1242, 1205, 1105, 1084, 1028, 1002, 917, 762, 701

**MS (RT):** 165 (M<sup>+</sup> - 43 = 2.00), 148 (1.47), 105 (100), 103 (8.26), 79 (10.18), 77 (11.99)

**HRMS:** ber.: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup> - 43 (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)) = 165.0915      gef.: 165.0915

### 1'S-(1-Methoxy-2-triethylsiloxy-allyloxy-)ethylbenzol 5



Bei -78 °C wird eine frisch hergestellte Lithiumdiisopropylamin-Lösung (42.45 mmol in 25 ml abs. THF) zu einer Lösung aus 6.79 g (32.65 mmol) des gemischten Acetals **4** und 7.37 ml (48.98 mmol) Triethylsilylchlorid in 60 ml abs. THF kanuliert. Anschließend werden 19.07 ml (147 mmol) Triethylamin zugegeben, die Reaktionsmischung langsam auf -20 °C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gehalten. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gegossen, 3× mit MTBE extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 20/ → 10/1).

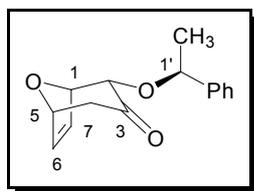
**Ausbeute:** 90 % (9.45 g, 29.34 mmol) eines farblosen Öls

**Masse:** C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si (322.52)

Das Produkt besteht aus einem Diastereomerengemisch, da das Kohlenstoffzentrum C1 nicht definiert konfiguriert ist. Im folgenden sind die spektroskopischen Daten des Gemisches der Stereoisomeren angegeben.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.40 - 7.22 (m, 10H, Ar-H), 4.83 / 4.65 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.61 / 4.58 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, H-3<sub>a</sub>), 4.56 / 4.47 (s, 1H, H-1), 4.33 / 4.32 (d,  $J$  = 1 Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.25 / 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.48 / 1.47 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H-2'), 0.98 / 0.94 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.70 / 0.67 (q, 6H,  $J$  = 7.9 Hz, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)
- <sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 154.32 / 153.96 (C<sub>q</sub>, C-2), 143.17 / 143.26 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.30 / 128.21 (CH, Ar-CH), 127.38 / 127.35 (CH, Ar-CH), 126.39 / 126.32 (CH, Ar-CH), 100.22 / 98.56 (CH, C-1), 92.04 / 91.76 (CH<sub>2</sub>, C-3), 74.31 / 73.82 (CH, C-1'), 53.79 / 52.05 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 24.22 / 23.31 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 6.59 / 6.55 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.78 / 4.76 (CH<sub>2</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)
- IR (ATR):** 3083, 3030, 2955, 2912, 2877, 2830, 1642, 1493, 1456, 1414, 1371, 1258, 1202, 1108, 1053, 1029, 1005, 970, 910, 837, 746, 699
- MS (RT):** 319 (M<sup>+</sup> - 2 = 1.45), 293 (1.42), 217 (10.52), 202 (16.39), 189 (6.21), 173 (5.36), 157 (11.39), 115 (14.18), 105 (100), 87 (10.06), 77 (4.42)
- HRMS:** ber.: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup> - 29 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)) = 293.1572      gef.: 293.1576

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



Bei -95 °C werden 533  $\mu$ l (2.93 mmol) TMSOTf tropfenweise zu einer Lösung bestehend aus 9.45 g (29.3 mmol) des Silylenolethers **5** und 2.13 ml (29.3 mmol) Furan in 300 ml abs. DCM gegeben. Nach 15 min. wird die Reaktionsmischung auf gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die diastereomeren Cycloaddukte lassen sich säulenchromatographisch abtrennen (Laufmittelgradient: Cyclohexan/Essigester : 5/1  $\rightarrow$  2/1).

**Ausbeute:** 52 % (3.72 g, 15.23 mmol) eines weißen Feststoffes

**Masse:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (244.10)

**Smp.:** 88°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -166.9$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.39 - 7.27 (m, 5H, Ar-H), 6.36 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-7), 6.27 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-6), 4.93 (m, 1H, H-5), 4.82 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H H-1'), 4.69 (dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-1), 3.93 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, H-2), 2.68 (dd,  $J$  = 15.4 Hz,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, H-4<sub>ax</sub>), 2.33 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, H-4<sub>eq</sub>), 1.49 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-2')

Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen erfolgte anhand eines HMQCGS-Spektrums (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 205.75 (C<sub>q</sub>, C-3), 143.25 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 134.48 (CH, C-6), 131.93 (CH, C-7), 128.59 (CH, Ar-CH), 127.89 (CH, Ar-CH), 126.35 (CH, Ar-CH), 82.81 (CH, C-2), 80.18 (CH, C-1), 79.18 (CH, C-1'), 78.22 (CH, C-5), 45.87 (CH<sub>2</sub>, C-4), 24.11 (CH<sub>3</sub>, C-2')

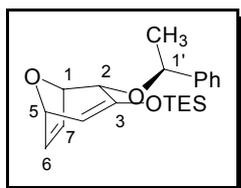
**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3064, 2980, 2932, 1724, 1492, 1452, 1408, 1376, 1328, 1264, 1236, 1176, 144, 100, 1076, 1044, 968, 936, 896, 852, 828

**MS (90°C):** 244 (M<sup>+</sup> = 0.15), 215 (1.36), 191 (0.22), 176 (0.28), 161 (0.29), 140 (19.77), 121 (1.05), 112 (3.20), 106 (100), 97 (4.41), 78 (7.60), 69 (8.83)

**HRMS:** ber.: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) = 244.1099      gef.: 244.1099

## 7.6 Versuche zu Kapitel 5.5.3

### (1'S,1R,2S,5S)-2-(1'-Phenylethoxy)-3-triethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3,6-dien (-)-132



Zu einer Lösung bestehend aus 3.53 g (14.46 mmol) des bicyclischen Ketons (-)-6 und 3.88 ml (23.13 mmol) TES-Cl in 33 ml abs. THF werden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  1.3 eq Lithiumdiisopropylamin in 11 ml abs. THF (frisch hergestellt aus 2.66 ml (18.8 mmol) Diisopropylamin und 11.75 ml (18.8 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlsg. in Hexan) kanuliert. Nach beendeter Zugabe werden 8.43 ml (65.07 mmol) abs. Triethylamin zugegeben. Nach 3 h wird die Reaktionsmischung auf gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gegossen, 3  $\times$  mit MTBE extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc/Triethylamin : 20/1/1 gereinigt).

**Ausbeute:** 98 % (4.847 g, 14.17 mmol) eines farblosen Öls

**Masse:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$  (358.20)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS)  $\delta = 7.38 - 7.23$  (m, 5H, Ar-H), 6.64 (dd,  $J = 6$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H, H-6), 6.04 (dd,  $J = 6$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-7), 5.29 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, H-4), 4.72 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.63 (dd,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.7$ , 1H, H-5), 4.55 (dd,  $J = 6.2$ ,  $J = 1.9$ , 1H, H-1), 3.97 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-2'), 1.41 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2'), 1.01 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.71 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ )

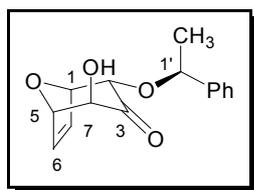
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, APT)  $\delta = 149.46$  ( $\text{C}_q$ , C-3), 144.39 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 141.03 (CH, C-7), 128.49 (CH, Ar-CH), 127.53 (CH, Ar-CH), 127.27 (CH, C-6), 126.48 (CH, Ar-CH), 108.42 (CH, C-4), 79.95 (CH, C-5 / C-1), 76.49 (CH, C-1'), 73.35 (CH, C-2), 24.06 ( $\text{CH}_3$ , C-2'), , 6.68 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 5.04 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 3064, 2960, 2912, 2876, 1636, 1492, 1452, 1412, 1352, 1312, 1280, 1240, 1224, 1088, 1052, 1008, 976, 924, 872, 848, 820

**MS (RT):** 358 ( $M^+ = 2.74$ ), 285 (2.15), 254 (13.80), 225 (12.20), 223 (16.90), 195 (6.49), 157 (3.76), 125 (1.46), 115 (10.00), 105 (100), 91 (2.44), 87 (16.66), 77 (4.66)

**HRMS:** ber.:  $C_{21}H_{30}O_3Si$  ( $M^+$ ) = 358.1964 gef.: 358.1965

**(1'S, 1R, 2S, 4S, 5S)-4-Hydroxy-2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on  
(-)-133**



**Rubottom-Oxidation:** Bei 0°C werden 2.93 g (17.0 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (70-%ig) zu einer Lösung aus 5.286 g (15.45 mmol) des Triethylsilylenolethers (-)-132 in 45.5 ml THF/H<sub>2</sub>O (v/v = 1/1) gegeben. Nach 1 h bei 0°C wird unter DC-Kontrolle 1.5 h bei RT gerührt, bevor bei 0°C langsam 1.18 ml (15.45 mmol) Trifluoressigsäure zugetropft werden. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und weitere 4 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird 2 × mit 2 N Natronlauge geschüttelt, 5 × mit MTBE reextrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Aufkonzentrieren im Vakuum fällt das Produkt bereits aus. Säulenchromatographie erfolgt mit Cyclohexan/EtOAc : 3/1 → 1/1.

**Ausbeute:** 78 % (3.136 g, 12.05 mmol) eines weißen Feststoffes

**Masse:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (260.29)

**Smp.:** 84 - 86°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -28.3$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS): δ = 7.42 - 7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.48 (ddd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.6 Hz, 1H, H-7), 6.20 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-7), 4.82 (m, 1H, H-5), 4.79 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-1'), 4.65 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.25 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-2), 3.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-4), 2.75 (bs, 1H, OH), 2.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-2')

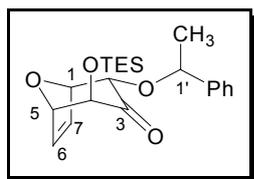
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 204.79$  ( $\text{C}_q$ , C-3), 142.98 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 135.12 (CH, C-7), 130.30 (CH, C-6), 128.64 (CH, Ar-CH), 128.00 (CH, Ar-CH), 126.34 (CH, Ar-CH), 82.90 (CH, C-5), 80.80 (CH, C-2), 80.37 (CH, C-1), 79.19 (CH, C-1'), 76.01 (CH, C-4), 24.02 ( $\text{CH}_3$ , C-2')

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 3552, 3064, 2980, 2932, 2876, 1732, 1600, 1492, 1452, 1376, 1336, 1320, 1280, 1228, 1156, 1108, 1076, 1036, 984, 968, 916, 876, 860, 824

**MS (60°C):** 258 ( $\text{M}^+ - 2 = 0.70$ ), 240 (1.40), 225 (1.07), 164 (0.84), 156 (3.33), 150 (5.56), 138 (10.38), 106 (12.55), 105 (100), 91 (3.82), 81 (2.16), 77 (5.61), 69 (5.14)

**HRMS:** ber.:  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$  ( $\text{M}^+ - 104$  ( $\text{C}_8\text{H}_8$ )) = 156.0422      gef.: 156.04232

**$\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-4 $\beta$ -triethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on *rac*-136**



Bei 0°C wird eine Lösung aus 1.22 g (17.92 mmol) Imidazol in 6 ml abs. DMF mit 2.48 ml (14.77 mmol) TES-Cl versetzt. Nach 10 min. wird eine Suspension aus 2.32 g (8.95 mmol) des Alkohols *rac*-133 in 3 ml abs. DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C und 45 min bei RT gerührt, dann auf gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. gegossen, 3  $\times$  mit MTBE extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Laufmittelgradient: Cyclohexan/EtOAc : 1/0  $\rightarrow$  20/1).

**Ausbeute:** 98 % (3.29 g, 8.81 mmol) eines weißen Feststoffes

**Masse:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$  (374.55)

**Smp.:** 134°C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.39 - 7.24$  (m, 5H, Ar-H), 6.48 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.6$  Hz, 1H, H-7), 6.17 (dd,  $J = 6.1$ ,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-6), 4.77 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.72 (m, 1H, H-5), 4.64 (dd,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-1), 4.29 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H-2), 3.74 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-4), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2'), 0.91 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 0.61 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ )

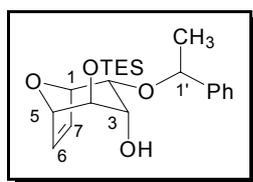
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 204.88$  ( $\text{C}_q$ , C-3), 143.07 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 135.61 (CH, C-7), 130.79 (CH, C-6), 128.59 (CH, Ar-CH), 127.94 (CH, Ar-CH), 126.37 (CH, Ar-CH), 83.66 (CH, C-5), 81.33 (CH, C-2), 80.30 (CH, C-1), 79.02 (CH, C-1'), 76.42 (CH, C-4), 24.01 ( $\text{CH}_3$ , C-2'), 6.56 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 4.48 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 2956, 2912, 2876, 1732, 1600, 1492, 1456, 1412, 1376, 1324, 1280, 1240, 1100, 1064, 1012, 976, 916, 884, 864, 816,

**MS (70°C):** 270 ( $\text{M}^+ - 104$  ( $\text{C}_8\text{H}_8$ ) = 1.10), 249 (1.17), 223 (16.93), 202 (11.44), 173 (41.53), 138 (6.01), 117 (3.87), 115 (7.75), 106 (100), 87 (9.96), 81 (8.65), 77 (3.33)

**HRMS:** ber.:  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - 104$  ( $\text{C}_8\text{H}_8$ )) = 270,1287      gef.: 270.1288

### 2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-4 $\beta$ -triethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-ol *rac*-137



2.117 g (5.66 mmol) des Ketons *rac*-136 werden mit 2.110 g (5.66 mmol)  $\text{Ce(III)Cl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in 114 ml eines Lösungsmittelgemisches aus EtOH/THF (v:v = 2:1) bei  $-60^\circ\text{C}$  vorgelegt. Unter kräftigem Rühren werden 450 mg (11.89 mmol)  $\text{NaBH}_4$  zugegeben und die Temperatur 2.5 h bei  $-60$  bis  $-50^\circ\text{C}$  gehalten. Nach dieser Zeit gibt man zur Aufarbeitung 20 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. zu dem Reaktionsgemisch und läßt langsam auf RT erwärmen. Nach dem Verdünnen mit MTBE und Wasser wird 4x ausgeschüttelt (MTBE) und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Schließlich wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand per Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 10/1) gereinigt.

**Ausbeute:** 95 % (2.015 g, 5.36 mmol) eines farblosen Öls

**Masse:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$  (376.55)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.38 - 7.26$  (m, 5H, Ar-H), 6.36 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.6$  Hz, 1H, H-7), 6.20 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-6), 4.58 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.56 (m, 1H, H-5), 4.32 (bd,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-1), 3.98 (m, 1H, H-3), 3.84 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H-2), 3.65

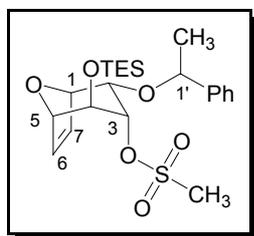
(bs, 1H, H-4), 2.60 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, OH), 1.45 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-2'), 0.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.62 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 142.88$  (C<sub>q</sub>, Ar-C), 133.44 (CH, C-7), 132.66 (CH, C-6), 128.66 (CH, Ar-CH), 128.01 (CH, Ar-CH), 126.19 (CH, Ar-CH), 83.63 (CH, C-5), 78.51 (CH, C-1), 76.76 (CH, C-1'), 71.93 (CH, C-3), 71.63 (CH, C-2), 69.80 (CH, C-4), 24.08 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 6.79 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.87 (CH<sub>2</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3536, 2956, 2912, 2876, 1492, 1456, 1412, 1396, 1376, 1336, 1304, 1280, 1264, 1240, 1076, 1036, 1004, 940, 912, 876, 816

**MS (70°C):** 376 (M<sup>+</sup> = 0.48), 347 (6.34), 243 (9.89), 211 (6.01), 204 (3.43), 203 (19.58), 187 (3.54), 175 (18.95), 157 (5.65), 145 (14.75), 116 (4.31), 115 (30.55), 106 (10.54), 105 (100), 97 (3.11), 87 (1297), 81 (10.81), 77 (3.48), 75 (9.17), 69 (2.70)

**(2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-)4 $\beta$ -triethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3 $\alpha$ -yl)-methansulfonat *rac*-138**



135 mg (0.359 mmol) des Alkohols *rac*-137 werden in 1 ml abs. Pyridin bei 0°C vorgelegt und mit 37  $\mu$ l (0.468 mmol) Mesylchlorid versetzt. Nach 2 h bei 0°C wird für weitere 2.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaCl-Lsg. versetzt und mit MTBE verdünnt und extrahiert (3x). Nach dem Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und dem Aufkonzentrieren im Vakuum erfolgt die Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 10/1). Das Produkt ist instabil.

**Ausbeute:** 80 % (130 mg, 0.287 mmol) eines farblosen Öls

**Masse:** C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>SSi (454.41)

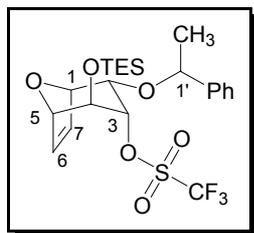
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.40 - 7.26$  (m, 5H, Ar-H), 6.32 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H, H-7), 6.14 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H,

H-6), 4,89 (ddd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 2.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-3), 4.61 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.49 (m, 1H, H-5), 4.23 (m, 1H, H-1), 4,01 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H, H-2), 3.78 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-4), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-2'), 0.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.65 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 143.48$  (C<sub>q</sub>, Ar-C), 134.15 (CH, C-7), 131.11 (CH, C-6), 128.66 (CH, Ar-CH), 128.04 (CH, Ar-CH), 126.16 (CH, Ar-CH), 82.70 (CH, C-5), 79.88 (CH, C-1), 78.79 (CH, C-3), 78.21 (CH, C-1'), 72.51 (CH, C-2), 70.41 (CH, C-4), 38.49 (CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.02 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 6.69 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.80 (CH<sub>2</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3084, 3000, 2956, 2912, 2876, 1492, 1456, 1412, 1352, 1280, 1236, 1172, 1096, 1072, 1028, 1004, 964, 944, 900, 880, 864, 832

**(2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-)4 $\beta$ -triethylsiloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3 $\alpha$ -yl-)  
trifluormethansulfonat *rac*-139**



1.046 g (2.78 mmol) des Alkohols *rac*-137 werden mit 51 mg (0.417 mmol) DMAP in 9 ml abs. Pyridin bei  $-25^{\circ}\text{C}$  vorgelegt. Bei dieser Temperatur werden unter kräftigem Rühren 608  $\mu\text{l}$  (3.61 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Die Reaktion wird durch langsames Erwärmen auf RT vervollständigt. Das rote Reaktionsgemisch wird mit MTBE und dest. Wasser verdünnt und extrahiert (3x mit MTBE). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 10/1). Das Produkt ist instabil.

**Ausbeute:** 93 % (1.312 g, 2.58 mmol) eines leicht gelblichen Öls

**Masse:** C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>SSi (508.38)

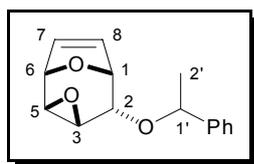
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.40 - 7.27$  (m, 5H, Ar-H), 6.40 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.7$  Hz, 1H, H-7), 6.11 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H-6), 5.02 (m, 1H, H-3), 4.58 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.50 (bs, 1H, H-5), 4.20 (m, 1H, H-1), 3.95 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H-2), 3.73 (bs, 1H, H-

4), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-2'), 0.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.63 (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 143.39$  (C<sub>q</sub>, Ar-C), 134.92 (CH, C-7), 130.47 (CH, C-6), 128.67 (CH, Ar-CH), 128.12 (CH, Ar-CH), 126.35 (CH, Ar-CH), 86.30 (CH, C-3), 82.33 (CH, C-5), 79.05 (CH, C-1), 78.87 (CH, C-1'), 71.27 (CH, C-2), 69.17 (CH, C-4), 23.88 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 6.77 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.40 (CH<sub>2</sub>, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3012, 2960, 2912, 2876, 1492, 1452, 1412, 1372, 1356, 1320, 1280, 1244, 1148, 1092, 1072, 1032, 996, 968, 940, 916, 896, 832

**2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-4,9-dioxa-tricyclo[4.2.1.0<sup>3,5</sup>]nonan-7-en *rac*-140**



1.310 g (2.58 mmol) des Triflats *rac*-139 werden bei  $-13^{\circ}\text{C}$  (Eis/Kochsalz-Kältebad) in 20 ml abs. THF vorgelegt. Unter kräftigem Rühren werden 2.84 ml einer 1 M TBAF-Lsg. in THF zugetropft. Nach einer Stunde ist die Temperatur auf  $-2^{\circ}\text{C}$  gestiegen und DC-Kontrolle zeigt vollständige Reaktion an. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter NaCl-Lsg. gequenched und mit MTBE und dest. Wasser verdünnt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase 3x mit MTBE ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach dem Abrotieren des Lösungsmittels im Vakuum das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 3/1) gereinigt.

**Ausbeute:** 99 % (628 mg, 2.57 mmol) eines zähflüssigen, leicht gelblichen Öls

**Masse:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (244.12)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.40 - 7.27$  (m, 5H, Ar-H), 6.45 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H-8), 6.23 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-7), 4.78 (bs, 1H, H-6), 4.63 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.33 (dt,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H-1), 3.74 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H-2), 3.08 (dt,  $J = 4$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, H-3), 3.03 (dt,  $J = 4$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, H-5), 1.45 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-2')

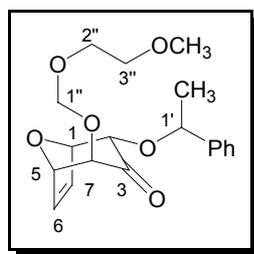
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 143.11$  (C<sub>q</sub>, Ar-C), 133.48 (CH, C-8), 132.41 (CH, C-7), 128.56 (CH, Ar-CH), 127.97 (CH, Ar-CH), 126.23 (CH, Ar-CH),

78.28 (CH, C-1'), 77.78 (CH, C-6), 75.71 (CH, C-1), 67.72 (CH, C-2), 50.28 (CH, C-3), 50.11 (CH, C-5), 24.05 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3084, 3064, 2980, 2932, 2876, 1644, 1492, 1452, 1420, 1379, 1352, 1324, 1304, 1280, 1232, 1084, 1024, 1000, 968, 932, 896, 876, 828,

**MS (130°C):** 244 (M<sup>+</sup> = 0.62), 240 (2.07), 217 (1.78), 208 (1.06), 189 (1.21), 179 (0.89), 161 (0.95), 140 (2.81), 136 (1.88), 122 (9.96), 121 (14.46), 106 (11.10), 105 (100), 93 (3.48), 89 (1.27), 81 (1.30), 77 (13.78), 65 (4.57)

**2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-4 $\beta$ -((2-methoxy)ethoxy-methoxy)--8-oxabicyclo[3.2.1]octa -6en-3-on *rac*-146**



207 mg (0.796 mmol) des Hydroxyketons *rac*-**133** werden mit 718 mg (3.184 mmol) MEM(Et<sub>3</sub>)NCl<sup>287</sup> in 8 ml abs. Acetonitril vorgelegt und für 23 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser gegossen und mit MTBE verdünnt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase 3x mit MTBE extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und per Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 3/1) gereinigt.

**Ausbeute:** 86 % (238 mg, 0.684 mmol) eines leicht gelblichen Öls

**Masse:** C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (348.18)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.37 - 7.25 (m, 5H, Ar-H), 6.50 (ddd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 0.6 Hz, 1H, H-7), 6.11 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-6), 4.92 (m, 1H, H-5), 4.81 (d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H, H-1''<sub>a</sub>), 4.79 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.78 ((d,  $J$  = 17.8 Hz, 1H, H-1''<sub>b</sub>), 4.65 (dd,  $J$  = 5 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-1), 4.25 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H, H-2), 3.79 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H, H-4), 3.74 (ddd,  $J$  = 11 Hz,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-2''<sub>a</sub>), 3.62 (ddd,  $J$  = 10 Hz,  $J$  = 5.6 Hz,  $J$  =

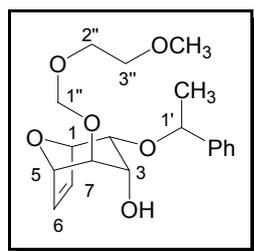
<sup>287</sup> Die Darstellung des MEM-Salzes erfolgt nach einer Literaturvorschrift aus MEM-Cl und Et<sub>3</sub>N. siehe: Ranganathan, D.; Ranganathan, S.; Mehrotra, M. M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1869.

3.3 Hz, 1H, H-3''<sub>a</sub>), 3.52 (m, 2H, H-2''<sub>b</sub> & H-3''<sub>b</sub>), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.49 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2')

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS (APT)):  $\delta = 203.75$  (C<sub>q</sub>, C-3), 143.07 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 135.71 (CH, C-7), 130.50 (CH, C-6), 128.51 (CH, Ar-CH), 127.87 (CH, Ar-CH), 126.27 (CH, Ar-CH), 94.90 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 81.70 (CH, C-5), 81.54 (CH, C-2), 80.22 (CH, C-1), 79.74 (CH, C-4), 79.13 (CH, C-1'), 71.46 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 67.40 (CH<sub>2</sub>, C-3''), 58.89 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 23.99 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 2980, 2930, 2894, 2822, 1952, 1732, 1493, 1453, 1375, 1338, 1320, 1304, 1281, 1241, 1175, 1113, 1077, 1029, 997, 983, 951, 911, 885, 858, 828

**2 $\alpha$ -(1'-Phenylethoxy)-4 $\beta$ -((2-methoxy)ethoxy-methoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3 $\alpha$ -ol *rac*-147**



331 mg (0.951 mmol) des Ketons *rac*-146 werden mit 354 mg (0.951 mmol) Ce(III)Cl<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O in 19 ml eines Lösungsmittelgemisches aus EtOH/THF (v:v = 2:1) bei -50°C vorgelegt. Unter kräftigem Rühren werden 83 mg (1.953 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugegeben und die Temperatur innerhalb von 1 h 20 min. auf -20°C erhöht. Nach dieser Zeit gibt man zur Aufarbeitung 10 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zu dem Reaktionsgemisch und läßt langsam auf RT erwärmen. Nach dem Verdünnen mit MTBE und dest. Wasser wird 4x ausgeschüttelt (MTBE) und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Schließlich wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand per Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 3/1) gereinigt.

**Ausbeute:** 86 % (286 mg, 0.817 mmol) eines farblosen Öls

**Masse:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (350.19)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen.

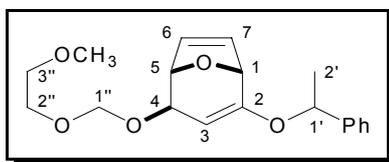
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.38 - 7.25$  (m, 5H, Ar-H), 6.38 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.6$  Hz, 1H, H-7), 6.21 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H,

H-6), 4.82 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, H-1''<sub>a</sub>), 4.80 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, H-1''<sub>b</sub>), 4.78 (m, 1H, H-5), 4.59 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.34 (bd,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H-1), 4.11 (bd,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H-3), 3.81 (dd,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H-2), 3.76 (m, 1H, H-2''<sub>a</sub>), 3.68 (m, 1H, H-3''<sub>a</sub>), 3.64 (m, 1H, H-4), 3.55 (m, 2H, H-2''<sub>b</sub> & H-3''<sub>b</sub>), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.45 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2')

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 142.79$  (C<sub>q</sub>, Ar-C), 133.52 (CH, C-7), 132.54 (CH, C-6), 128.58 (CH, Ar-CH), 127.97 (CH, Ar-CH), 126.11 (CH, Ar-CH), 94.58 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 81.33 (CH, C-5), 78.54 (CH, C-1), 76.74 (CH, C-1'), 74.03 (CH, C-4), 71.58 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 71.45 (CH, C-2), 69.32 (CH, C-3), 67.07 (CH<sub>2</sub>, C-3''), 58.94 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 24.09 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3548, 2999, 2978, 2929, 2893, 1735, 1603, 1493, 1455, 1375, 1303, 1282, 1240, 1174, 1086, 1030, 993, 966, 940, 913, 884, 849, 829

**2-(1'-Phenylethoxy)-4 $\beta$ -((2-methoxy)ethoxy-methoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien**  
*rac-149*



110 mg (0.314 mmol) des Alkohols *rac-147* werden bei  $-13^{\circ}\text{C}$  (Eis/Kochsalz-Kältemischung) in 1.6 ml abs. DCM vorgelegt und nacheinander mit 6 mg (0.047 mmol) DMAP und 1.6 ml abs. Pyridin versetzt. Bei dieser Temperatur werden 126  $\mu\text{l}$  Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise zugegeben und 2.5 h bei  $-13^{\circ}\text{C}$  gerührt. DC-Kontrolle zeigt vollständige Reaktion an. Zur Aufarbeitung wird mit kalter 1 N HCl gequenchet und mit MTBE verdünnt. Nach der Phasentrennung wird mit MTBE (3x) ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und per Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 3/1) gereinigt. Das erhaltene Triflat *rac-148* (124 mg, 0.257 mmol) wird nach dem Trocknen im Hochvakuum sofort weiter umgesetzt.

Dazu wird das Triflat *rac-148* in 2 ml abs. Acetonitril bei  $0^{\circ}\text{C}$  vorgelegt und mit 481 mg (1.543 mmol) Tetrabutylammoniumacetat versetzt. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch wird 16 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. wird die Reaktion gequenchet und die wäßrige Phase wird mit MTBE extrahiert (3x). Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dem Abrotieren des Lösungsmittels erfolgt eine Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/EtOAc : 3/1).

**Ausbeute:** 77 % (81 mg, 0.243 mmol) eines leicht gelblichen Öls (bezogen auf den Alkohol *rac*-**147**)

**Masse:** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (332.17)

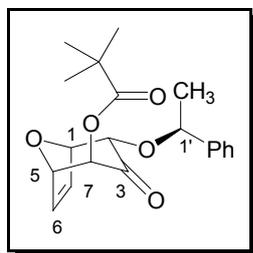
Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.36 - 7.21 (m, 5H, Ar-H), 6.79 (ddd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 0.4 Hz, 1H, H-6), 6.20 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 2 Hz, 1H, H-7), 4.98 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-1'), 4.84 (m, 1H, H-1), 4.73 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-1''<sub>a</sub>), 4.68 (m, 1H, H-3), 4.67 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-1''<sub>b</sub>), 4.13 (m, 1H, H-5), 3.76 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.60 (ddd,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, H-2''<sub>a</sub>), 3.52 - 3.40 (m, 3H, H-3''<sub>a</sub>, H-2''<sub>b</sub> & H-3''<sub>b</sub>), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.47 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-2')

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 162.67 (C<sub>q</sub>, C-2), 142.94 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 141.22 (CH, C-7), 130.09 (CH, C-6), 129.19 (CH, Ar-CH), 128.07 (CH, Ar-CH), 125.95 (CH, Ar-CH), 94.58 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 90.09 (CH, C-5), 83.87 (CH, C-1), 79.00 (CH, C-3), 75.87 (CH, C-1'), 72.29 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 71.26 (CH, C-4), 67.43 (CH<sub>2</sub>, C-3''), 59.57 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 24.01 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3065, 2983, 2932, 2889, 2822, 1737, 1647, 1494, 1451, 1341, 1290, 1195, 1171, 1103, 1068, 1038, 989, 947, 925, 887, 841

**(1'S, 1R, 2S, 4S, 5S)-(2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on-4-yl)-pivaloat (-)-150**



Bei 0°C werden 2.471 g (9.57 mmol) des Hydroxyketons (-)-**133** mit 152 mg (1.24 mmol) DMAP und 1.75 ml (12.45 mmol) Triethylamin in 40 ml abs. DCM vorgelegt. Nach 10 min Rühren bei 0°C werden 1.41 ml Pivaloylchlorid zugetropft. Nach weiteren 10 min bei 0°C wird das Eisbad entfernt und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gegossen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen werden mit DCM (3x)

reextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 5/1).

**Ausbeute:** 95 % (3.131 g, 9.09 mmol) eines weißen Feststoffes

**Masse:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (344.16)

**Smp.:** 98-101°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.40 - 7.28$  (m, 5H, Ar-H), 6.53 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 0.7$  Hz, 1H, H-6), 6.24 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-7), 4.89 (m, 1H, H-5), 4.82 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.76 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, H-4), 4.66 (dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-1), 4.15 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, H-2), 1.50 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2'), 1.17 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

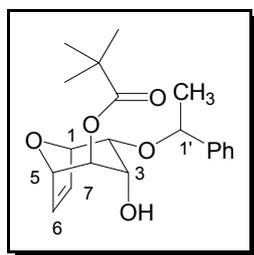
Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen konnte mit Hilfe eines HMQCGS Spektrums erfolgen (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS)

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 202.03$  ( $\text{C}_q$ , C-3), 177.06 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ), 142.88 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 135.94 (CH, C-6), 130.49 (CH, C-7), 128.64 (CH, Ar-CH), 128.04 (CH, Ar-CH), 126.40 (CH, Ar-CH), 81.59 (CH, C-2), 80.81 (CH, C-5), 80.24 (CH, C-1), 79.23 (CH, C-1'), 75.28 (CH, C-4), 38.85 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.93 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.89 ( $\text{CH}_3$ , C-2')

**IR (ATR):** 2973, 2968, 2932, 2918, 2874, 1731, 1494, 1479, 1453, 1397, 1369, 1340, 1317, 1307, 1277, 1510, 1133, 1105, 1070, 1032, 1006, 982, 928, 896, 861, 828, 759, 736, 702

**MS (80°C):** 344 ( $\text{M}^+ = 1.50$ ), 213 (1.16), 138 (24.88), 109 (6.89), 105 (100), 94 (2.02), 85 (9.32), 79 (4.83), 77(5.02)

**HRMS:** ber.:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ) = 344.1623      gef.: 344.1618

**2 $\alpha$ -(1'Phenylethoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6en-4 $\beta$ -yl-pivaloat *rac*-152**

646 mg (1.878 mmol) des Ketons *rac*-**150** werden in einem Lösungsmittelgemisch (37.5 ml) aus abs. Ethanol und abs. THF (v/v : 2/1) bei  $-55^{\circ}\text{C}$  vorgelegt und mit 699 mg (1.878 mmol)  $\text{Ce(III)Cl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Unter kräftigem Rühren werden nach 10 min 150 mg  $\text{NaBH}_4$  (3.444 mmol) zugegeben und die Temperatur innerhalb von 2 h auf  $-25^{\circ}\text{C}$  erhöht. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gegossen und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert (4x). Die gesammelten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 5/1).

**Ausbeute:** 90 % (584 mg, 1.688 mmol) eines weißen Feststoffes

**Masse:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (346.17)

**Smp.:**  $77.5^{\circ}\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 7.41 - 7.28$  (m, 5H, Ar-H), 6.40 (ddd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 0.5$  Hz, 1H, H-7), 6.25 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-6), 4.68 (m, 2H, H-4, H-5), 4.59 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-1'), 4.36 (bd,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-1), 4.00 (m, 1H, H-3), 3.78 (dd,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-2), 2.71 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, OH), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-2'), 1.19 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )

Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Resonanzen konnte anhand eines HMQCGS-Spektrums (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS) erfolgen.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS (APT))  $\delta = 178.49$  ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ), 142.72 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 133.81 (CH, C-7), 132.22 (CH, C-6), 128.65 (CH, Ar-CH), 128.08 (CH, Ar-CH), 126.13 (CH, Ar-CH), 80.49 (CH, C-5), 78.64 (CH, C-1), 77.06 (CH, C-1'), 71.47 (CH, C-2), 70.35 (CH, C-4), 68.78 (CH, C-3), 38.85 ( $\text{C}_q$ ,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.98 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 24.10 ( $\text{CH}_3$ , C-2')

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 3539, 3087, 2977, 2932, 2908, 1722, 1602, 1493, 1479, 1454, 1397, 1369, 1338, 1284, 1233, 1159, 1085, 1053, 1034, 1000, 979, 943, 900, 885, 831

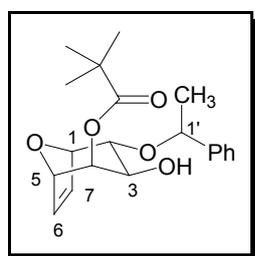
**MS ( $80^{\circ}\text{C}$ ):** 346 ( $\text{M}^+ = 0.39$ ), 244 (0.28), 226 (0.95), 215 (2.40), 181 (4.13), 139 (54.65),

112 (5.18), 111 (68.23), 106 (10.24), 105 (100), 103 (22.51), 93 (4.79),  
85 (10.81), 83 (11.86), 81 (9.76), 79 (5.66), 77 (5.16), 69 (3.54)

**HRMS:** ber.: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) = 346.1780                      gef.: 346.1782

## 7.7 Versuche zu Kapitel 5.5.5

### 2 $\alpha$ -(1'Phenylethoxy)-3 $\beta$ -hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6en-4 $\beta$ -yl-pivaloat *rac*-154



*via Triflat-Inversion:* 197 mg (0.569 mmol) des Alkohols *rac*-**152** werden in 4.75 ml abs. DCM bei -13°C (Eis/Kochsalz-Kältebad) vorgelegt und nacheinander mit 14 mg (0.028 mmol) DMAP und 0.95 ml Pyridin versetzt. Nach 10 min Rühren bei -13°C erfolgt die tropfenweise Zugabe von 240  $\mu$ l (1.423 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid innerhalb von 15 min, Das Reaktionsgemisch wird nach vollendeter Zugabe 50 min gerührt bevor das Kältebad gegen ein Eisbad getauscht wird. Nach 40 min bei 0°C zeigt DC-Kontrolle das Ende der Reaktion. Die dunkelrote Produktlsg. wird ohne Isolierung oder weitere Reinigung und Charakterisierung sofort weiter eingesetzt.

Die Triflatlsg. wird bei -13°C kräftig gerührt und tropfenweise mit einer Lsg. aus 903 mg (*n*-Bu)<sub>4</sub>NNO<sub>2</sub> (3.131 mmol) in 1 ml DCM versetzt. Die Reaktion wird langsam von -13°C auf RT erwärmt (hochkommen lassen) und bei RT für 16 h kräftig gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt und auf 12 ml ! N HCl gegossen. Nach 15 min kräftigem Rühren werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter

NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 10/1 → 5/1).

**Ausbeute:** 75 % (311 mg, 0.90 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (346.17)

**Smp.:** 93 - 94°C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit TMS): δ = 7.39 - 7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.21 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-7), 6.18 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-6), 4.89 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 4.75 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.63 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1), 3.95 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-3), 3.42 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-2), 1.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 1.22 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit TMS (APT)): δ = 178.64 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 145.10 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 133.79 (CH, C-7), 130.52 (CH, C-6), 128.8.3 (CH, Ar-CH), 127.97 (CH, Ar-CH), 126.57 (CH, Ar-CH), 80.79 (CH, C-5), 79.46 (CH, C-1'), 79.30 (CH, C-1), 77.20 (CH, C-2), 70.91 (CH, C-3), 69.81 (CH, C-4), 39.40 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.31 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.40 (CH<sub>3</sub>, C-2')

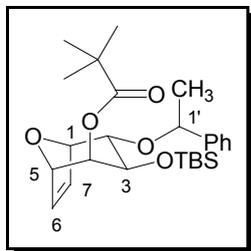
Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) bestätigt werden.

**IR (ATR):** 3437, 2975, 2931, 2908, 1720, 1492, 1476, 1456, 1395, 1365, 1344, 1322, 1286, 1250, 1229, 1209, 1173, 1111, 1091, 1067, 1028, 992, 944, 903, 860, 830, 762, 735, 700

**MS (80°C):** 346 (M<sup>+</sup> = 1.24), 240 (1.02), 223 (3.97), 215 (2.29), 181 (3.61), 149 (1.14), 140 (3.99), 139 (55.15), 112 (5.38), 111 (65.27), 106 (10.94), 105 (100), 103 (20.27), 93 (4.46), 85 (16.61), 83 (11.27), 81 (5.07), 79 (7.02), 77 (6.63), 69 (4.22)

**HRMS:** ber.: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) = 346.1780                      gef.: 346.1779

**3 $\beta$ -(*t*-Butyldimethylsiloxy)-2 $\alpha$ -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6en-4 $\beta$ -yl-pivaloat *rac*-155**



In 1 ml DMF bei 0°C werden 998 mg (6.618 mmol) TBS-Cl mit 901 mg (13.237 mmol) Imidazol versetzt. Schließlich wird der Alkohol *rac*-154 (916 mg, 2.647 mmol) in 1 ml DMF gelöst zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und 24 h bei RT gerührt. DC Kontrolle zeigt vollständige Reaktion. Zur Aufarbeitung wird mit 3 ml gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lsg. gequenched und mit Wasser und MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x) ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgradient Cyclohexan/EtOAc : 20/1 → 10/1).

**Ausbeute:** 93 % ( 1.139 g, 2.476 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si (460.26)

**Smp.:** 97°C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.38 - 7.25 (m, 5H, Ar-H), 6.18 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H, H-7), 6.16 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-6), 4.84 (dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 2 Hz, 1H, H-4), 4.62 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.51 (m, 1H, H-5), 4.21 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H, H-1), 3.97 (dd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, H-3), 3.47 (dd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, H-2), 1.41 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 1.21 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen konnte anhand eines HMQCGS-Spektrums (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit TMS) erfolgen.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit TMS):  $\delta$  = 178.22 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 145.44 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 133.90 (CH, C-7), 130.68 (CH, C-6), 128.83 (CH, Ar-CH), 128.00 (CH, Ar-CH), 126.70 (CH, Ar-CH), 81.00 (CH, C-5), 79.43 (CH, C-1), 79.41 (CH, C-1'), 76.81 (CH, C-2), 70.81 (CH, C-3), 69.73 (CH, C-4), 39.22 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.39 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.07 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 24.23 (CH<sub>3</sub>, C-2'),

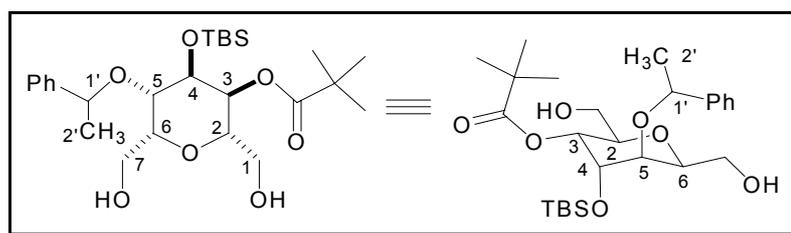
18.26 ( $C_q$ ,  $Si((CH_3)_2(C(CH_3)_3))$ , -4.28 ( $CH_3$ ,  $Si((CH_3)_2(C(CH_3)_3))$ ), -4.61 ( $CH_3$ ,  $Si((CH_3)_2(C(CH_3)_3))$ )

**IR (ATR):** 3033, 2972, 2930, 2856, 1723, 1493, 1477, 1454, 1394, 1388, 1348, 1283, 1249, 1223, 1207, 1164, 1110, 1087, 1063, 1029, 998, 970, 946, 928, 906, 880, 841, 788, 761, 721, 703

**MS(70°C):** 460 ( $M^+ = 0.68$ ), 404 (10.95), 329 (1.33), 299 (7.17), 253 (15.73), 226 (11.22), 225 (58.29), 197 (2.95), 187 (1.47), 169 (1.49), 149 (25.66), 129 (6.10), 117 (3.02), 115 (6.05), 106 (11.79), 105 (100), 97 (1.76), 85 (6.85), 83 (27.28), 77 (4.83), 73 (20.87)

**HRMS:** ber.:  $C_{26}H_{40}O_5Si$  ( $M^+$ ) = 460.2645      gef.: 460.2644

**4 $\beta$ -(*t*-Butyldimethylsilyloxy-) –2 $\beta$ ,6 $\beta$ - bis-hydroxymethyl–  
5 $\beta$ -(1'-phenylethoxy)-tetrahydropyran-3 $\alpha$ -yl)-pivaloat *rac*-156**



560 mg (1.217 mmol) des Alkens *rac*-155 werden in einem Lösungsmittelgemisch aus 15 ml abs. DCM und 1.5 ml abs. Methanol vorgelegt und mit einem Trockeneis-Kältebad auf  $-78^\circ C$  heruntergekühlt. Bei dieser Temperatur wird ein Ozonstrom (100 l/h) durch das Reaktionsgemisch geblubbert. Nach 7 min zeigt Blaufärbung das Ende der Reaktion an. Es werden 92 mg (2.434 mmol)  $NaBH_4$  noch bei  $-78^\circ C$  zugegeben. Anschließend wird das Kältebad entfernt, langsam auf RT erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte  $NH_4Cl$ -Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert (5x) und über  $MgSO_4$  getrocknet. Reinigung erfolgt nach dem Aufkonzentrieren am Rotationsverdampfer durch Säulenchromatographie (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1).

**Ausbeute:** 90 % (543 mg, 1.095 mmol) weißer Feststoff

**Masse:**  $C_{26}H_{44}O_7Si$  (496.28)

**Smp.:**  $53^\circ C$

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta$  = 7.39 - 7.27 (m, 5H, Ar-H), 4.96 (dd,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3), 4.67 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-1'), 4.48 (dd,  $J$  = 2.8 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.93 (ddd,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-2), 3.84 (ddd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6), 3.76 (dd,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.66 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.54 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.25 - 3.19 (m, 2H, H-5, H-7<sub>b</sub>), 1.45 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-2'), 1.24 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -0.14 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen konnte durch Messung eines 2-dimensionalen Spektrums (HMQCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen.

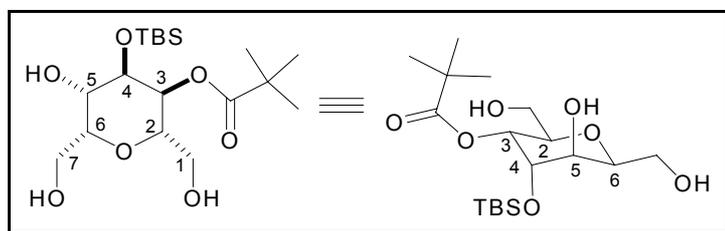
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta$  = 178.45 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 142.76 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.67 (CH, Ar-CH), 128.19 (CH, Ar-CH), 126.90 (CH, Ar-CH), 76.42 (CH, C-1'), 75.50 (CH, C-6), 75.15 (CH, C-5), 74.13 (CH, C-2), 70.03 (CH, C-3), 66.20 (CH, C-4), 62.82 (CH<sub>2</sub>, C-7), 62.35 (CH<sub>2</sub>, C-1), 39.01 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.74 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.24 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 23.58 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 17.75 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -5.12 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), -5.60 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)))

**IR (ATR):** 3391, 2956, 2931, 2884, 2858, 1726, 1467, 1396, 1382, 1282, 1252, 1209, 1152, 1099, 1066, 1047, 1008, 995, 958, 939, 877, 834, 768, 701

**MS (130°C):** 441 (M<sup>+</sup> - 55 = 1.01), 440 (2.77), 439 (7.71), 336 (1.79), 335 (6.98), 233 (3.99), 215 (3.40), 197 (1.04), 185 (1.96), 177 (1.05), 160 (2.18), 159 (14.23), 143 (3.94), 141 (2.14), 117 (2.52), 106 (8.78), 105 (100), 85 (2.95), 79 (2.20), 77 (2.09), 75 (6.66), 73 (8.99), 69 (2.08)

**HRMS:** ber.: C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup> - 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)) = 439.2152                      gef.: 439.2153

**4 $\alpha$ -(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2 $\beta$ ,6 $\beta$ -bis-hydroxymethyl-5 $\beta$ -hydroxy-tetrahydropyran-3 $\alpha$ -yl)-pivaloat *rac*-157**



402 mg (0.810 mmol) des Diols *rac*-156 werden in 8.5 ml abs. Ethanol vorgelegt und mit einer Stickstoff-Atmosphäre versehen. Zu dieser Lösung werden 122 mg Pearlman-Katalysator gegeben ( $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , Gehalt: 20 % Pd, 50 % Feuchtigkeit). Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit Wasserstoff gespült und unter einer stabilen Wasserstoff-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Gemisch filtriert, am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und per Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1  $\rightarrow$  0/1).

**Ausbeute:** 93 % (295 mg, 0.753 mmol) weißer Feststoff

**Masse:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Si}$  (392.15)

**Smp.:** 133°C

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit TMS) erfolgen.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit TMS):  $\delta$  = 4.98 (dd,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, H-3), 4.16 (dd,  $J$  = 3.9 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.94 - 3.88 (m, 2H, H-2, H-6), 3.75 (dd,  $J$  = 11.6 Hz,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.66 (dd,  $J$  = 4.1 Hz,  $J$  = 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.64 - 3.58 (m, 2H, H-7<sub>a</sub>, H-1<sub>b</sub>), 3.53 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 1.21 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.10 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ )

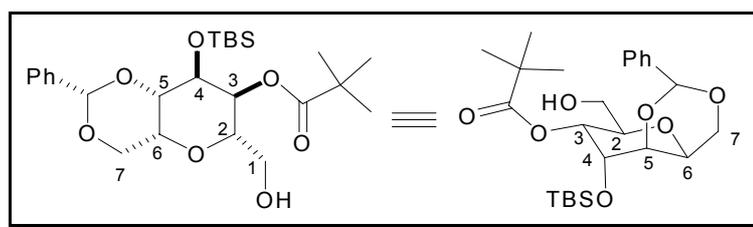
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit TMS):  $\delta$  = 179.23 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ), 76.42 (CH, C-6), 75.49 (CH, C-2), 71.93 (CH, C-5), 71.50 (CH, C-4), 70.16 (CH, C-3), 63.31 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 63.11 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 39.96 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.73 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.34 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), 18.84 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), -4.13 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), -4.58 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ )

**IR (ATR):** 3370, 2955, 2929, 2885, 2857, 1730, 1472, 1462, 1397, 1362, 1282, 1253, 1151, 1098, 1040, 992, 954, 879, 861, 835, 776

**MS (130°C):** 337 ( $M^+ - 55(C_4H_7) = 3.60$ ), 336 (10.67), 335 (51.55), 317 (2.85), 259 (7.39), 233 (17.54), 216 (3.38), 215 (22.47), 197 (13.28), 189 (2.48), 187 (5.35), 185 (21.81), 173 (8.00), 171 (7.14), 167 (2.28), 160 (12.83), 159 (100), 155 (9.87), 147 (7.12), 143 (19.79), 141 (16.61), 131 (14.25), 129 (22.91), 123 (10.27), 117 (23.30), 111 (7.81), 95 (5.23), 85 (18.78), 81 (11.06), 77 (4.99), 75 (47.68), 73 (46.86), 69 (11.13)

**HRMS:** ber.:  $C_{14}H_{27}O_7Si$  ( $M^+ - 57(C_4H_9)$ ) = 335.1526      gef.: 335.1526

**(4 $\alpha$ -(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-)–2 $\beta$ -hydroxymethyl-(5 $\beta$ -,6 $\beta$ -methyl)-O-benzyliden-tetrahydropyran-3 $\alpha$ -yl)-pivaloat *rac*-158**



Das Triol *rac*-157 (168 mg, 0.428 mmol) wird in abs. Acetonitril (2 ml) vorgelegt und mit 2 mg (0.012 mmol) *p*-TsOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 65°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 80  $\mu$ l (0.599 mmol) Benzaldehyddimethylacetal in 3 Portionen zugetropft. Während der Reaktion wird mit einer Kanüle mehrmals Stickstoff durch die Apparatur geleitet und der Reaktionsfortgang per DC kontrolliert. Nach 2 h erfolgt der Abbruch durch Zugabe von 5 ml gesättigter  $K_2CO_3$ -Lsg. zu dem Reaktionsgemisch. Es wird noch 15 min kräftig gerührt, bevor mit MTBE und gesättigter  $K_2CO_3$ -Lsg. verdünnt und die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit MTBE (5x) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 5/1).

**Ausbeute:** 85 % (176 mg, 0.366 mmol) weißer Feststoff

**Masse:**  $C_{25}H_{40}O_7Si$  (480.25)

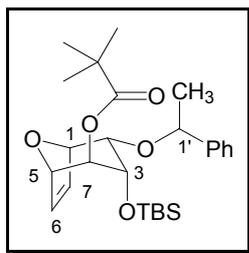
**Smp.:** 134 - 135°C

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz,  $CD_3OD$  mit TMS) erfolgen.

- <sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta$  = 7.44 - 7.39 (m, 2H, *m*-Ar-H), 7.30 - 7.24 (m, 3H, *o*-/*p*-Ar-H), 5.55 (s, 1H, CHPh), 5.00 (dd,  $J$  = 10.2 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-3), 4.23 (bdd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 1 Hz, 1H, H-4), 4.13 (dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 4.03 (dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 3.98 - 3.92 (m, 2H, H-2, H-6), 3.67 (bd,  $J$  = 1 Hz, 1H, H-5), 3.60 (dd,  $J$  = 12.2 Hz,  $J$  = 2 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.50 (dd,  $J$  = 12.2 Hz,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))
- <sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta$  = 179.27 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 139.40 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 129.98 (CH, *p*-Ar-CH), 129.11 (CH, *o*-Ar-CH), 127.38 (CH, *m*-Ar-CH), 101.93 (CH, CHPh), 78.69 (CH, C-6), 74.75 (CH, C-2), 70.89 (CH, C-7), 70.10 (CH, C-3), 69.56 (CH, C-4), 67.68, (CH<sub>2</sub>, C-5), 62.87 (CH<sub>2</sub>, C-1), 39.97 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.73 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.32 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 18.87 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -4.17 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), -4.70 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))
- IR (ATR):** 3415, 2957, 2928, 2884, 2856, 1721, 1472, 1458, 1404, 1362, 1284, 1252, 1216, 1153, 1105, 1078, 1045, 996, 966, 940, 926, 908, 887, 862, 832, 816, 777, 758, 728, 698
- MS (150°C):** 480 (M<sup>+</sup> = 1.02), 424 (12.29), 423 (42.12), 347 (7.01), 321 (12.63), 281 (3.26), 269 (4.48), 233 (4.33), 216 (8.40), 215 (52.03), 197 (26.32), 185 (25.32), 171 (11.41), 169 (8.86), 160 (17.47), 159 (100), 155 (13.53), 149 (15.62), 143 (16.22), 141 (20.08), 136 (16.34), 131 (15.13), 129 (18.56), 123 (19.60), 117 (19.77), 111 (13.22), 108 (13.44), 105 (32.95), 91 (21.08), 85 (26.58), 75 (49.60), 73 (60.11), 69 (11.76)
- HRMS:** ber.: C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>) = 480.2543                      gef.: 480.2538

## 7.8 Versuche zu Kapitel 5.5.6

### 3 $\alpha$ -(*t*-Butyldimethylsiloxy)-2 $\alpha$ -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6en-4 $\beta$ -yl-pivaloat *rac*-159



In 0.5 ml DMF bei 0°C werden 270 mg (1.791 mmol) TBS-Cl mit 244 mg (3.583 mmol) Imidazol und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Schließlich wird der Alkohol *rac*-152 (310 mg, 0.896 mmol) in 0.5 ml DMF gelöst zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und 36 h bei RT gerührt. DC Kontrolle zeigt fast vollständige Reaktion. Zur Aufarbeitung wird mit 3 ml gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lsg. gequenched und mit Wasser und MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x) ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgradient Cyclohexan/EtOAc : 20/1 → 10/1).

**Ausbeute:** 95 % ( 399 mg, 0.868 mmol) farbloses Öl

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si (460.26)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.35 - 7.22 (m, 5H, Ar-H), 6.28 (ddd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 0.8 Hz, 1H, H-7), 6.02 (ddd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 0.5 Hz, 1H, H-6), 4.56 (m, 1H, H-5), 4.49 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-1'), 4.48 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-4), 4.22 (m, 1H, H-1), 3.96 (m, 1H, H-3), 3.69 (dd,  $J$  = 4.9 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-2), 1.41 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-2'), 1.18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.11 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen konnte anhand eines HMQCGS-Spektrums (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 177.69 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 144.39 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 135.06 (CH, C-7), 129.82 (CH, C-6), 128.49 (CH, Ar-CH), 127.67 (CH, Ar-CH), 126.13 (CH, Ar-CH), 80.22 (CH, C-5), 79.36 (CH, C-1), 77.37 (CH, C-1'), 74.72 (CH, C-2), 72.60 (CH, C-4), 70.34 (CH, C-3), 38.73 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

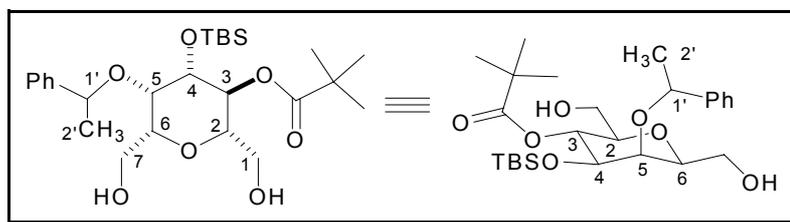
27.04 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.75 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.44 (CH<sub>3</sub>, C-2'),  
 18.03 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.75 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -5.04 (CH<sub>3</sub>,  
 Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3086, 2956, 2930, 2886, 2857, 1720, 1602, 1472, 1465, 1397, 1371, 1318,  
 1302, 1284, 1253, 1155, 1129, 1102, 1087, 1070, 1033, 1006, 980, 964, 940,  
 916, 898, 874, 857, 839

**MS (90°C):** 404 (M<sup>+</sup> -56 = 4.69), 403 (16.50), 329 (1.42), 299 (23.46), 253 (9.35),  
 226 (15.18), 225 (81.42), 189 (7.49), 167 (3.29), 159 (4.35), 148 (4.38),  
 147 (25.46), 129 (2.22), 117 (5.06), 115 (7.54), 106 (9.15), 105 (100),  
 85 (6.65), 81 (30.45), 77 (2.17), 75 (5.74), 73 (24.73)

**HRMS:** ber.: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup> -57(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)) = 403.1940 gef.: 403.1941

**4β-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2β,6β-bis-hydroxymethyl--  
 5β-(1'-phenylethoxy)-tetrahydropyran-3α-yl)-pivaloat *rac*-160**



316 mg (0.687 mmol) des Alkens *rac*-159 werden in einem Lösemittelgemisch aus 8.3 ml abs. DCM und 0.83 ml abs. Methanol vorgelegt und mit einem Trockeneis-Kältebad auf -78°C heruntergekühlt. Bei dieser Temperatur wird ein Ozonstrom (100 l/h) durch das Reaktionsgemisch geblubbert. Nach 4 min zeigt Blaufärbung das Ende der Reaktion an. Es werden 55 mg (1.44 mmol) NaBH<sub>4</sub> noch bei -78°C zugegeben. Anschließend wird das Kältebad entfernt, langsam auf RT erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert (5x) und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Reinigung erfolgt nach dem Aufkonzentrieren am Rotationsverdampfer durch Säulenchromatographie (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1).

**Ausbeute:** 91 % (313 mg, 0.631 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>Si (496.28)

**Smp.:** 148°C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.39 - 7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.30 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.89 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 3.84 (dd,  $J$  = 9.5 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.84 (bd,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.75 - 3.50 (m, 3H, H-2, H-1<sub>a</sub>, H-1<sub>b</sub>), 3.38 - 3.30 (m, 2H, H-6, H-7<sub>a</sub>), 3.02 (dd,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 1.52 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 1.23 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.22 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

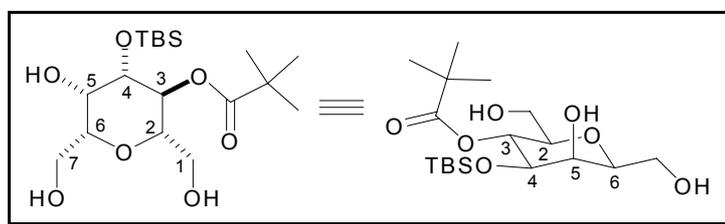
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS (APT)):  $\delta$  = 178.15 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 143.24 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.57 (CH, Ar-CH), 128.07 (CH, Ar-CH), 126.88 (CH, Ar-CH), 79.19 (CH, C-2), 79.03 (CH, C-6), 78.54 (CH, C-1'), 75.22 (CH, C-3), 74.98 (CH, C-5), 69.77 (CH, C-4), 62.17 (CH<sub>2</sub>, C-1), 62.10 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.01 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.49 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.77 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.37 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 17.85 (C<sub>q</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.09 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.99 (CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3679, 3589, 2960, 2932, 2884, 2860, 1730, 1602, 1479, 1462, 1397, 1371, 1277, 1256, 1158, 1137, 1101, 1081, 1068, 1039, 948, 885, 862, 839

**MS (120°C):** 496 (M<sup>+</sup> = 3.03), 440 (4.39), 439 (10.85), 336 (7.33), 335 (21.90), 317 (3.69), 233 (4.70), 215 (4.75), 197 (3.60), 185 (4.14), 177 (3.33), 160 (3.99), 159 (16.27), 143 (6.17), 141 (5.57), 117 (3.46), 106 (11.11), 105 (100), 96 (3.30), 85 (4.23), 82 (4.02), 76 (6.51), 74 (8.26), 70 (5.21)

**HRMS:** ber.: C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup>) = 496.2856      gef.: 496.2854

**4 $\beta$ -(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2 $\beta$ ,6 $\beta$ -bis-hydroxymethyl-5 $\beta$ -hydroxy-tetrahydropyran-3 $\alpha$ -yl)-pivaloat *rac*-161**



149 mg (0.300 mmol) des Diols *rac*-160 werden in 3.1 ml abs. Ethanol vorgelegt und mit einer Stickstoff-Atmosphäre versehen. Zu dieser Lösung werden 45 mg Pearlman-Katalysator gegeben (Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Gehalt: 20 % Pd, 50 % Feuchtigkeit). Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit Wasserstoff gespült und unter einer stabilen Wasserstoff-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Gemisch filtriert, am

Rotationsverdampfer aufkonzentriert und per Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1 → 0/1).

**Ausbeute:** 94 % (156 mg, 0.398 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>Si (392.15)

**Smp.:** 150°C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS): δ = 5.05 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.91 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-4), 3.86 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.64 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 3.55 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-6), 3.52 - 3.46 (m, 2H, H-1<sub>a</sub>, H-1<sub>b</sub>), 3.45 - 3.38 (m, 1H, H-2), 1.22 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.10 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen konnte durch Messung eines 2-dimensionalen Spektrums (HMQCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS): δ = 179.10 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 80.30 (CH, C-6), 80.12 (CH, C-2), 75.37 (CH, C-4), 71.35 (CH, C-5), 71.03 (CH, C-3), 63.16 (CH<sub>2</sub>, C-1), 63.04 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.90 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.80 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.37 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 18.85 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -3.75 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -4.53 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

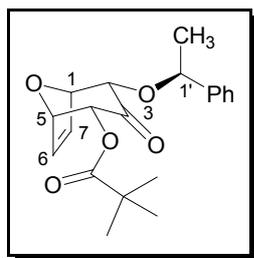
**IR (ATR):** 3239, 2930, 2856, 1735, 1475, 1461, 1383, 1362, 1329, 1281, 1248, 1143, 1112, 1068, 1050, 1006, 989, 956, 924, 886, 862, 836, 777

**MS (160°C):** 335 (M<sup>+</sup> - 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) = 51.51), 317 (15.62), 259 (3.03), 233 (9.78), 216 (2.87), 215 (20.42), 197 (42.87), 189 (12.36), 186 (47.33), 173 (26.82), 171 (16.75), 167 (11.17), 160 (17.61), 159 (100), 155 (13.35), 147 (12.38), 143 (26.57), 141 (42.82), 131 (17.49), 129 (28.11), 123 (35.59), 117 (40.46), 111 (29.18), 95 (10.88), 85 (15.74), 81 (25.47), 77 (8.36), 75 (76.61), 73 (49.74), 69 (16.85)

**HRMS:** C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup> - 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)) = 335.1526                      gef.: 335.1526

## 7.9 Versuche zu Kapitel 5.5.8

## (1'S, 1R, 2S, 4R, 5S)-(2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3-on-4-yl)-pivaloat (-)-163



2.400 g (6.97 mmol) des Ketons (-)-**150** werden in 24 ml abs. Acetonitril vorgelegt und 10 min mit Ultraschall bestrahlt bis sich der gesamte Feststoff gelöst hat. Anschließend werden 2.08 ml (13.95 mmol) ml DBU zugegeben und das Reaktionsgemisch unter DC-Kontrolle 1 h 40 min bei 16-18°C beschallt. Nach beendeter Reaktion wird auf gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegeben und mit MTBE (4x) extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen, Abrotieren des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie des Rückstandes (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 10/1) liefert das Produkt als weißen Feststoff.

**Ausbeute:** 85 % (2.038 g, 5.92 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (344.16)

**Smp.:** 130-132°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -58.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.40 - 7.27$  (m, 5H, Ar-H), 6.46 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-6), 6.32 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-7), 5.30 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, H-4), 5.02 (dd,  $J = 5$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-5), 4.76 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.74 (dd,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-1), 4.04 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H-2), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2'), 1.26 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen konnte mit Hilfe eines HMQCGS Spektrums erfolgen (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 200.35$  (C<sub>q</sub>, C-3), 177.08 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 142.87 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 134.06 (CH, C-6), 132.25 (CH, C-7), 128.67 (CH, Ar-CH), 128.01 (CH, Ar-CH), 126.33 (CH, Ar-CH), 81.40 (CH, C-2), 80.02 (CH, C-5), 79.41

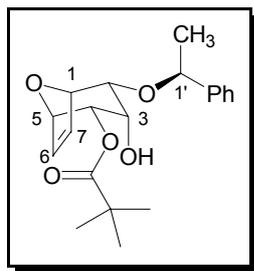
(CH, C-1), 79.01 (CH, C-1'), 76.24 (CH, C-4), 38.85 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.14 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.07 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (ATR):** 2973, 2930, 2917, 1741, 1728, 1482, 1454, 1398, 1372, 1341, 1286, 1273, 1231, 1208, 1145, 1097, 1076, 1054, 1028, 1009, 997, 982, 941, 905, 866, 836, 806, 759, 738, 702

**MS (110°C):** 344 (M<sup>+</sup> = 0.36), 239 (1.09), 213 (1.74), 185 (1.44), 145 (1.25), 138 (50.18), 122 (1.19), 109 (13.34), 106 (14.81), 105 (100), 91 (1.26), 85 (14.42), 79 (7.96), 77 (7.56), 69 (1.93)

**HRMS:** ber.: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) = 344.1623      gef.: 344.1619

**(1'S, 1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-(3-Hydroxy-2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-4-yl)-pivaloat *ax*-(-)-164**



1.287 g (3.74 mmol) des Ketons (-)-**163** werden in einem Lösungsmittelgemisch (75 ml) aus abs. Ethanol und abs. THF (v/v : 2/1) bei 0°C vorgelegt und mit 1.393 g (3.74 mmol) Ce(III)Cl<sub>3</sub>·5 H<sub>2</sub>O versetzt. Unter kräftigem Rühren werden nach 10 min 424 mg NaBH<sub>4</sub> (11.22 mmol) zugegeben und die Temperatur innerhalb von 3 h auf 11°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert (4x). Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 10/1).

**Ausbeute:** 99 % (1.278 g, 3.69 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (346.17)

**Smp.:** 90-91°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -50.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.24 - 7.27 (m, 5H, Ar-H), 6.44 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-7), 6.40 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6), 4.73 (dd,  $J$  = 5 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, H-4), 4.60 (q,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-1'), 4.59 - 4.54 (m, 2H, H-3, H-5), 4.42 (m, 1H, H-1), 3.62 (dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.31 (bs, 1H, OH), 1.43 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 5H, H-2'), 1.24 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

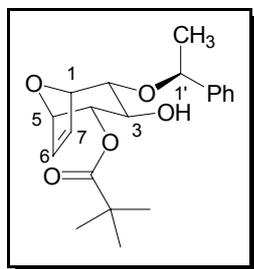
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 177.52 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 142.72 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 134.10 (CH, C-7), 133.96 (CH, C-6), 128.65 (CH, Ar-CH), 128.00 (CH, Ar-CH), 128.20 (CH, Ar-CH), 79.42 (CH, C-1), 78.39 (CH, C-5), 76.09 (CH, C-1'), 70.70 (C-2), 68.37 (CH, C-4), 65.43 (CH, C-3), 38.85 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.14 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.24 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (ATR):** 3539, 3089, 2968, 2943, 2904, 2878, 1723, 1479, 1454, 1396, 1354, 1285, 1169, 1102, 1073, 1055, 1038, 1007, 968, 954, 887, 859, 839, 808, 762, 742, 699

**MS (90°C):** 346 (M<sup>+</sup> = 1.01), 226 (3.69), 215 (2.12), 181 (3.15), 149 (1.77), 140 (4.64), 139 (42.35), 112 (5.36), 111 (72.37), 106 (9.06), 105 (100), 103 (14.53), 94 (4.87), 85 (9.41), 83 (16.56), 81 (9.46), 79 (8.97), 77 (8.37), 69 (4.67)

**HRMS:** ber.: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) = 346.1780      gef.: 346.1780

**(1'S, 1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-(3-Hydroxy-2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-4-yl)-pivaloat eq-(-)-166**



*via Triflat-Inversion:* 520 mg (1.50 mmol) des Alkohols (-)-**164** werden in 3.75 ml abs. DCM bei 0°C vorgelegt und nacheinander mit 37 mg (0.30 mmol) DMAP und 3.75 ml Pyridin versetzt. Nach 10 min Rühren bei 0°C erfolgt die tropfenweise Zugabe von 646  $\mu$ l (3.76 mmol) Trifluomethansulfonsäureanhydrid in 3 Portionen innerhalb von 15 min, Das Reaktionsgemisch wird nach vollendeter Zugabe 1 h 45 min bei RT gerührt und 1 h bei 40°C.

Nachdem die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle), wird die Mischung im Vakuum aufkonzentriert und das ölige, dunkelrote Rohprodukt ohne weitere Reinigung und Charakterisierung sofort weiter eingesetzt.

Das rohe Triflat wird bei 0°C mit 7 ml DMSO versetzt und kräftig gerührt. Zu diesem Gemisch wird eine Lsg. aus 2.168 g (n-Bu)<sub>4</sub>NNO<sub>2</sub> (7.51 mmol) in 2 ml DMSO gegeben. Die Reaktion wird zuerst bei 0°C und nach Zugabe bei RT für 16 h kräftig gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit MTBE verdünnt und auf 50 ml ! N HCl gegossen. Nach 15 min kräftigem Rühren werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (4x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 10/1 → 5/1)..

**Ausbeute:** 60 % (311 mg, 0.90 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (346.17)

**Smp.:** 110°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -14.8$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta = 7.41 - 7.25$  (m, 5H, Ar-H), 6.23 (dd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-7), 6.14 (bdd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, H-6), 4.77 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.61 - 4.56 (m, 2H, H-4, H-5), 4.19 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-1), 3.66 - 3.59 (m, 1H, H-3), 3.34 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-2), 1.42 (d,  $J = 6.4$  Hz, 5H, H-2'), 1.20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

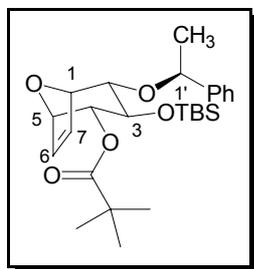
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS):  $\delta = 179.49$  (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 145.88 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 133.24 (CH, C-7), 130.89 (CH, C-6), 129.58 (CH, Ar-CH), 128.81 (CH, Ar-CH), 127.46 (CH, Ar-CH), 80.84 (CH, C-1), 80.67 (CH, C-1'), 79.30 (CH, C-2), 78.99 (CH, C-4), 74.97 (CH, C-3), 73.88 (CH, C-5), 39.79 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.48 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.44 (CH<sub>3</sub>, C-2')

**IR (ATR):** 3444, 3061, 3031, 2971, 2920, 2872, 1730, 1493, 1477, 1452, 1395, 1365, 1344, 1280, 1226, 1207, 1160, 1100, 1068, 1049, 1035, 1016, 997, 985, 910, 876, 806, 764, 733, 702

**MS (90°C):** 346 (M<sup>+</sup> = 1.59), 280 (1.12), 244 (1.34), 226 (2.33), 215 (2.58), 185 (2.25), 181 (6.98), 140 (5.95), 139 (68.21), 111 (72.95), 106 (18.54), 105 (100), 103 (21.45), 85 (11.58), 83 (15.32), 81 (9.04), 79 (9.96), 77 (10.78), 69 (10.32)

**HRMS:** ber.: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) = 346.1780      gef.: 346.1776

(1'S, 1'R, 2S, 3R, 4R, 5S)-(2-(1'-Phenylethoxy)-3-(*t*-butyldimethyl)silyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-4-yl)-pivaloat (-)-167



Imidazol (210 mg, 3.09 mmol) wird in 1 ml DMF bei 0°C vorgelegt und mit TBS-Cl (233 mg, 1.55 mmol) versetzt. Nach 10 min bei 0°C wird der Alkohol *eq*-(-)-166 (214 mg, 0.618 mmol) in 1 ml DMF gelöst zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion wird 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 5 ml gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lsg. zugegeben, mit MTBE und Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit MTBE (3x) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, aufkonzentriert und per Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 20/1 → 5/1)

**Ausbeute:** 85 % (240 mg, 0.525 mmol) eines weißen Feststoffes

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si (460.26)

**Smp.:** 71°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -37.3$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 7.38 - 7.27$  (m, 5H, Ar-H), 6.10 (dd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-6), 6.01 (dd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-7), 4.72 (dd,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1H, H-4), 4.61 (dd,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-5), 4.56 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1'), 4.04 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-1), 3.75 (dd,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H, H-3), 3.46 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-2), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-2'), 1.20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta = 177.74$  (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 144.69 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 132.54 (CH, C-6), 129.85 (CH, C-7), 128.59 (CH, Ar-CH), 127.96 (CH, Ar-CH), 126.44 (CH, Ar-CH), 79.67 (CH, C-2), 79.50 (CH, C-1'), 78.95 (CH, C-1), 77.15 (CH, C-5), 74.46 (CH, C-3), 74.20 (CH, C-4), 38.86 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.33

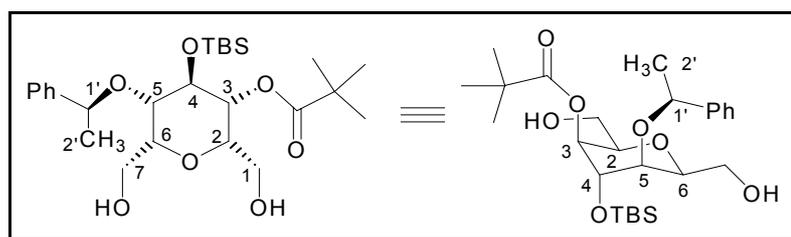
(CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.84 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.86 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 18.01 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.02 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -4.34 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

**IR (ATR):** 3086, 3030, 2960, 2930, 2881, 2858, 1724, 1478, 1457, 1373, 1344, 1327, 1290, 1276, 1246, 1211, 1153, 1114, 1091, 1056, 1035, 1011, 997, 980, 947, 916, 873, 835, 799, 778, 767, 736, 702

**MS (100°C):** 403 (M<sup>+</sup> - 57 = 25.77), 329 (1.16), 300 (19.53), 253 (9.88), 226 (11.07), 225 (59.13), 197 (4.18), 159 (14.00), 129 (7.97), 115 (7.91), 106 (14.57), 105 (100), 85 (6.64), 81 (60.89), 75 (10.10), 74 (31.36)

**HRMS:** ber.: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup> - 57(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)) = 403.1940      gef.: 403.1940

**(1'S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-(4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-)-2,6-bis-hydroxymethyl--5-(1'-phenylethoxy)-tetrahydropyran-3-yl)-pivaloat (-)-168**



280 mg (0.608 mmol) des Alkens (-)-**167** werden in einem Lösemittelgemisch aus 7 ml abs. DCM und 0.7 ml abs. Methanol vorgelegt und mit einem Trockeneis-Kältebad auf  $-78^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt. Bei dieser Temperatur wird ein Ozonstrom (100 l/h) durch das Reaktionsgemisch geblubbert. Nach 6 min zeigt Blaufärbung das Ende der Reaktion an. Es werden 46 mg (1.22 mmol) NaBH<sub>4</sub> noch bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Anschließend wird das Kältebad entfernt, langsam auf RT erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert (5x) und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Reinigung erfolgt nach dem Aufkonzentrieren am Rotationsverdampfer durch Säulenchromatographie (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1).

**Ausbeute:** 92 % (278 mg, 0.560 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>Si (496.28)

**Smp.:** 49°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.2$  (c = 1, MeOH)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$ =7.39 - 7.23 (m, 5H, Ar-H), 4.55 - 4.51 (m, 1H, H-3), 4.43 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.06 (bdd,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.96 (ddd,  $J$  = 8.2 Hz,  $J$  = 3.8 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-2) 3.86 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.82 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.76 - 3.70 (m, 1H, H-6), 3.49 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.38 (dd,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, H-7<sub>b</sub>), 3.02 - 2.99 (m, 1H, H-4), 1.43 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 1.27 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.82 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -0.01 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

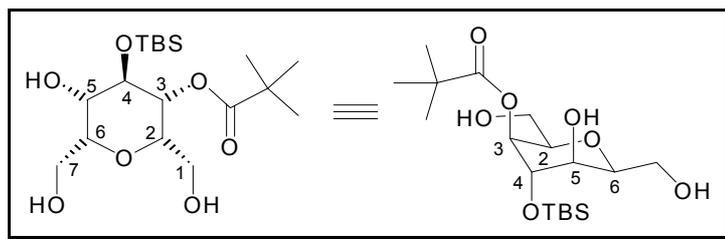
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 178.78 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 142.13 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 128.66 (CH, Ar-CH), 128.21 (CH, Ar-CH), 126.76 (CH, Ar-CH), 76.54 (CH, C-1'), 75.54 (CH, C-6), 75.25 (CH, C-2), 73.57 (CH, C-5), 70.18 (CH, C-3), 64.76 (CH, C-4), 63.59(CH<sub>2</sub>, C-1), 62.37 (CH<sub>2</sub>, C-7), 39.16 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.34 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.56 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 24.11 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 17.70 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -4.93 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -5.11 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

**IR (CHCl<sub>3</sub>):** 3603, 3494, 2956, 2931, 2888, 2859, 1718, 1602, 1493, 1479, 1471, 1462, 1398, 1372, 1342, 1281, 1256, 1159, 1096, 1065, 938, 889, 841

**MS (120°C):** 439 (M<sup>+</sup> - 57 = 3.76), 363 (3.26), 259 (3.03), 215 (1.59), 201 (1.01), 177 (1.83), 169 (1.24), 160 (1.98), 159 (18.65), 143 (1.98), 129 (1.68), 106 (9.65), 105 (100), 86 (2.45), 76 (5.02), 74 (7.94), 70 (4.78)

**HRMS:** C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>7</sub>Si (M<sup>+</sup> - 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)) = 439.2152      gef.: 439.2152

**(1'S, 2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-(4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6-bis-hydroxymethyl-5-hydroxy-tetrahydropyran-3-yl)-pivaloat (-)-169**



256 mg (0.516 mmol) des Diols (-)-**168** werden in 5.2 ml abs. Ethanol vorgelegt und mit einer Stickstoff-Atmosphäre versehen. Zu dieser Lösung werden 77 mg Pearlman-Katalysator

gegeben ( $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , Gehalt: 20 % Pd, 50 % Feuchtigkeit). Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit Wasserstoff gespült und unter einer stabilen Wasserstoff-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Gemisch filtriert, am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und per Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1  $\rightarrow$  0/1).

**Ausbeute:** 95 % (193 mg, 0.490 mmol) weißer Feststoff

**Masse:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Si}$  (392.15)

**Smp.:** 115 - 117°C

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.8$  (c = 1, MeOH)

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit TMS) erfolgen

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit TMS):  $\delta = 4.58$  (m, 1H, H-3), 3.96 (ddd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-2), 3.88 (m, 1H, H-5), 3.86 - 3.79 (m, 2H, H-6, H-7<sub>a</sub>), 3.71 (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.67 - 3.62 (m, 1H, H-7<sub>b</sub>), 3.51 (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.46 (m, 1H, H-4), 1.21 (s, 9H,  $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ ), 0.18 (s, 3H,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), 0.13 (s, 3H,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ )

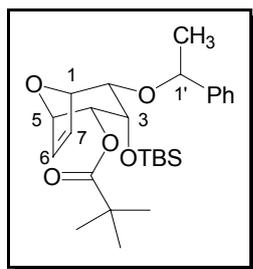
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  mit TMS):  $\delta = 179.18$  ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ), 77.72 (CH, C-6), 76.84 (CH, C-2), 71.40 (CH, C-3), 69.96 (CH, C-5), 69.79 (CH, C-4), 63.40 ( $\text{CH}_2$ , C 7), 62.64 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 40.08 ( $\text{C}_q$ ,  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.43 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ ), 26.20 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3))$ ), 18.75 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3))$ ), -4.76 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ), -5.05 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ )

**IR (ATR):** 3374, 2954, 2930, 2885, 2858, 1731, 1462, 1397, 1363, 1334, 1254, 1141, 1096, 1061, 971, 925, 837, 777

**MS (120°C):** 335 ( $\text{M}^+ - 57$  ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ) = 41.10), 259 (26.54), 233 (11.46), 216 (3.89), 215 (25.59), 197 (14.83), 185 (9.65), 177 (8.52), 173 (7.77), 171 (9.81), 160 (25.05), 159 (100), 155 (15.52), 147 (16.42), 143 (25.65), 141 (29.16), 131 (20.21), 129 (43.35), 117 (35.06), 85 (24.66), 81 (36.27), 77 (8.37), 75 (67.54), 73 (63.37), 69 (95.02)

**HRMS:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - 57$  ( $\text{C}_4\text{H}_9$ )) = 335.1526      gef.: 335.1523

## 7.10 Versuche zu Kapitel 5.5.9

(2 $\alpha$ -(1'Phenylethoxy)-3 $\alpha$ -(*t*-butyldimethyl)silyoxy- 8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-4 $\alpha$ -yl)-pivaloat *rac*-171

In 1 ml DMF werden 253 mg (1.68 mmol) TBS-Cl mit 145 mg (2.13 mmol) Imidazol und einer katalytischen Menge DMAP versetzt. Schließlich wird der Alkohol *rac*-164 (103 mg, 0.29 mmol) zugegeben und auf 90°C erwärmt. Nach 7 h zeigt DC Kontrolle fast vollständige Reaktion. Zur Aufarbeitung wird mit 3 ml gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lsg. gequenched und mit Wasser und MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird mit MTBE (3x) ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittelgradient Cyclohexan/EtOAc : 20/1 → 5/1).

**Ausbeute:** 84 % (115 mg, 0.25 mmol) eines weißen Feststoffes, sowie 8 mg des eingesetzten Alkohols *rac*-164 (91 % borsm)

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si (460.26)

**Smp.:** 58°C

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS) erfolgen

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.37 - 7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.38 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-7), 6.33 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-6), 5.57 (m, 1H, H-4), 4.45 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.39 (m, 1H, H-5), 4.35 (m, 1H, H-1), 3.93 (dd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-3), 3.55 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-2), 1.28 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 1.24 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

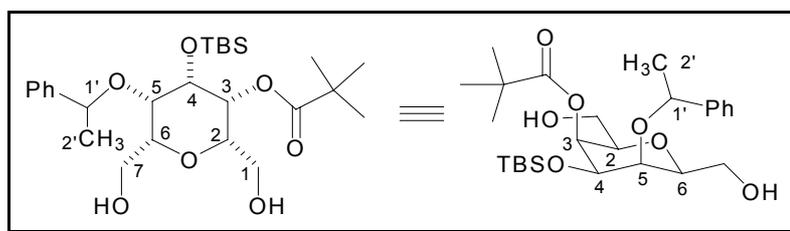
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):  $\delta = 177.91$  ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ), 143.36 ( $\text{C}_q$ , Ar-C), 133.34 (CH, C-7), 133.03 (CH, C-6), 128.54 (CH, Ar-CH), 127.71 (CH, Ar-CH), 126.26 (CH, Ar-CH), 80.94 (CH, C-5), 79.60 (CH, C-1), 76.21 (CH, C-1'), 71.65 (CH, C-2), 68.26 (CH, C-4), 67.92 (CH, C-3), 38.92 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.41 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.70 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), 24.30 ( $\text{CH}_3$ , C-2'), 18.05 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), -4.89 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), -5.24 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ )

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ):** 3085, 2956, 2931, 2886, 2858, 1718, 1601, 1492, 1479, 1462, 1397, 1362, 1328, 1287, 1257, 1230, 1174, 1123, 1091, 1053, 1039, 1007, 967, 940, 893, 870, 842, 815

**MS (110°C):** 403 ( $\text{M}^+ - 57 = 36.67$ ), 299 (8.98), 287 (12.66), 225 (3.63), 204 (3.19), 203 (19.75), 197 (4.11), 187 (9.70), 160 (4.23), 159 (31.04), 130 (2.72), 129 (21.92), 106 (14.68), 105 (100), 85 (17.88), 81 (6.53), 79 (3.78), 77 (3.21), 75(7.12), 73 (17.43)

**HRMS:** ber.:  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - 57(\text{C}_4\text{H}_9)$ ) = 403.1940      gef.: 403.1940

**4 $\beta$ -(*t*-Butyldimethylsilyloxy-) –2 $\beta$ ,6 $\beta$ - bis-hydroxymethyl–  
5 $\beta$ -(1'-phenylethoxy)-tetrahydropyran-3 $\beta$ -yl)-pivaloat *rac*-172**



290 mg (0.630 mmol) des Alkens *rac*-171 werden in einem Lösemittelgemisch aus 7.5 ml abs. DCM und 0.75 ml abs. Methanol vorgelegt und mit einem Trockeneis-Kältebad auf  $-78^\circ\text{C}$  heruntergekühlt. Bei dieser Temperatur wird ein Ozonstrom (100 l/h) durch das Reaktionsgemisch geblubbert. Nach 8 min zeigt Blaufärbung das Ende der Reaktion an. Es werden 46 mg (1.22 mmol)  $\text{NaBH}_4$  noch bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Anschließend wird das Kältebad entfernt, langsam auf RT erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gegossen, mit DCM extrahiert (5x) und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Reinigung erfolgt nach dem Aufkonzentrieren am Rotationsverdampfer durch Säulenchromatographie (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1).

**Ausbeute:** 89 % (280 mg, 0.564 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>Si (496.28)

**Smp.:** 59 - 61°C

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 7.37 - 7.22 (m, 5H, Ar-H), 4.90 - 4.84 (m, 1H, H-3), 4.56 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 4.12 (m, 1H, H-4), 3.84 (dd,  $J$  = 11.2 Hz,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.76 (m, 1H, H-5), 3.65 (dd,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.60 (dd,  $J$  = 11.2 Hz,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.54 (m, 1H, H-2), 3.46 (m, 1H, H-6), 3.08 - 3.01 (m, 1H, H-7<sub>b</sub>), 1.42 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 1.33 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.18 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.11 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

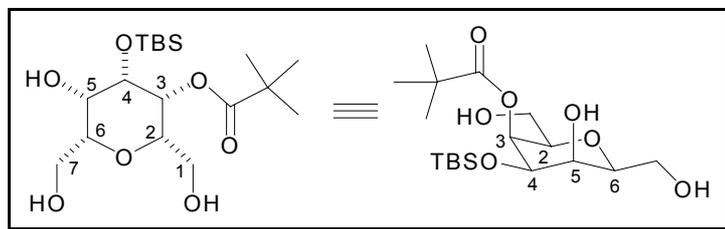
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):  $\delta$  = 180.10 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 144.53 (C<sub>q</sub>, Ar-C), 129.28 (CH, Ar-CH), 128.70 (CH, Ar-CH), 128.04 (CH, Ar-CH), 82.05 (CH, C-2), 81.44 (CH, C-6), 79.77 (CH, C-1'), 76.87 (CH, C-3), 73.97 (CH, C-5), 69.97 (CH, C-4), 64.10 (CH<sub>2</sub>, C-1), 63.83 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.13 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.05 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.80 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 24.05 (CH<sub>3</sub>, C-2'), 19.39 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -3.04 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), -4.51 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)))

**IR (ATR):** 3371, 2931, 2856, 1723, 1456, 1367, 1280, 1248, 1208, 1156, 1123, 1099, 1034, 1011, 963, 943, 835, 773, 700

**MS (140°C):** 359 (M<sup>+</sup> - 137 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O) = 0.79), 335 (12.12), 317 (8.04), 233 (2.90), 216 (4.49), 215 (29.25), 185 (4.58), 171 (1.78), 159 (7.83), 147 (6.05), 143 (4.27), 129 (2.98), 117 (5.09), 106 (17.43), 105 (100), 85 (5.48), 80 (3.01), 77 (2.60), 75 (10.17), 73 (8.74)

**HRMS:** ber.: C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>O<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup> - 137 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O) = 359.1889    gef.: 359.1891

(4β-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2β,6β-bis-hydroxymethyl-5β-hydroxy-tetrahydropyran-3β-yl)-pivaloat *rac*-173



210 mg (0.423 mmol) des Diols *rac*-172 werden in 4.5 ml abs. Ethanol vorgelegt und mit einer Stickstoff-Atmosphäre versehen. Zu dieser Lösung werden 64 mg Pearlman-Katalysator gegeben (Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Gehalt: 20 % Pd, 50 % Feuchtigkeit). Die Reaktionsmischung wird mehrfach mit Wasserstoff gespült und unter einer stabilen Wasserstoff-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Gemisch filtriert, am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und per Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/EtOAc : 1/1 → 0/1).

**Ausbeute:** 94 % (156 mg, 0.398 mmol) weißer Feststoff

**Masse:** C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>Si (392.15)

**Smp.:** 135°C

Die Zuordnung der Kernresonanzen konnte durch Messung von 2-dimensionalen Spektren (HMQCGS, HMBCGS, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS) erfolgen.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS): δ = 4.77 (m, 1H, H-3), 4.26 (m, 1H, H-5), 3.86 (m, 1H, H-4), 3.77 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1<sub>a</sub>), 3.73 (dd, *J* = 13.05 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-7<sub>a</sub>), 3.66 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-1<sub>b</sub>), 3.61 - 3.53 (m, 3H, H-2, H-6, H-7<sub>b</sub>), 1.27 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.22 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.17 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD mit TMS): δ = 179.68 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>R), 81.66 (CH, C-2), 81.56 (CH, C-6), 74.86 (CH, C-3), 71.78 (CH, C-5), 70.28 (CH, C-4), 62.91 (CH<sub>2</sub>, C-1), 62.89 (CH<sub>2</sub>, C-7), 40.01 (C<sub>q</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.72 (CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.49 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 19.03 (C<sub>q</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -4.01 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), -4.11 (CH<sub>3</sub>, Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))

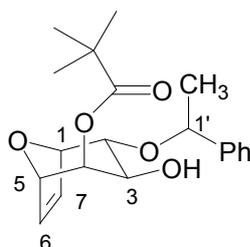
**IR (ATR):** 3397, 2931, 2858, 1732, 1471, 1435, 1391, 1367, 1283, 1246, 1154, 1114, 1099, 1057, 999, 956, 919, 894, 859, 836, 779

**MS (150°C):** 335 ( $M^+ - 57$  ( $C_4H_9$ ) = 28.07), 317 (32.39), 251 (14.26), 233 (14.97), 216 (11.66), 215 (75.46), 197 (9.62), 185 (10.65), 173 (8.57), 171 (15.61), 159 (23.46), 155 (12.62), 147 (54.53), 143 (56.48), 141 (11.27), 131 (13.66), 129 (31.54), 117 (59.54), 85 (40.85), 81 (12.27), 77 (10.19), 75 (85.98), 73 (75.49), 69 (100)

**HRMS:**  $C_{14}H_{27}O_7Si$  ( $M^+ - 57$  ( $C_4H_9$ )) = 335.1526          gef.: 335.1525

## 7.11 Röntgenstrukturen

### 2 $\alpha$ -(1'Phenylethoxy)-3 $\beta$ -hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6en-4 $\beta$ -yl-pivaloat *rac*-154



#### Kristalldaten

Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>		
Molmasse:	346.17		
Kristallsystem:	monoklin		
Raumgruppe:	C 2/c (Nr. 15)		
a, b, c [Å]:	25.863 (4)	6.167 (1)	25.408 (4)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [deg]:	90	102.70 (2)	90
V [Å <sup>3</sup> ]:	3953.4 (11)		
Z:	8		
D (obs.), D (calc.) [g/m <sup>3</sup> ]:	0.000	1.164	
F (000) [Elektronen]:	1488		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]:	0.8		
Kristallgröße [mm]:	0.25 x 0.92 x 0.20		

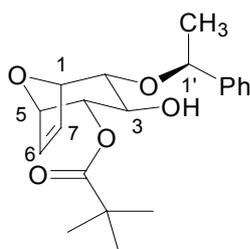
#### Meßbedingungen

Temperatur [K]:	300
Bestrahlung [Å]:	0.71073

#### Zusätzlich verfügbar

- Details der Strukturbestimmung
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoff-Atome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Position und isotropische thermische Parameter der Wasserstoff-Atome

**(1'S, 1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-(3-Hydroxy-2-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-4-yl)-pivaloat *eq*-(-)-166**



### ***Kristalldaten***

Summenformel:	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>		
Molmasse:	346.17		
Kristallsystem:	orthorhombisch		
Raumgruppe:	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>		
a, b, c [Å]:	6.519 (1)	10.967 (2)	27.619 (4)
α, β, γ [deg]:	90	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]:	1974.6 (6)		
Z:	4		
D (obs.), D (calc.) [g/m <sup>3</sup> ]:	0.000	1.165	
F (000) [Elektronen]:	744		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]:	0.8		
Kristallgröße [mm]:	0.70 x 0.05 x 0.04		

### ***Meßbedingungen***

Temperatur [K]:	300
Bestrahlung [Å]:	0.71073

### ***Zusätzlich verfügbar***

- Details der Strukturbestimmung
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoff-Atome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Position und isotropische thermische Parameter der Wasserstoff-Atome

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

Name	Matthias Mentzel
Geburtsdatum	07.10.1970
Geburtsort	Hannover
Familienstand	ledig

## Schulbildung

1976 - 1980	Grundschule am Mühlenweg, Hannover-Misburg
1980 - 1982	Orientierungsstufe Misburg, Hannover
1982 - 1989	Kurt-Schwitters-Gymnasium, Hannover-Misburg (ehemals Gymnasium Misburg)
Mai 1989	Allgemeine Hochschulreife

## Wehrdienst

Jun. 1989 - Sept. 1990	3./PzAufklLehrBtl 11, Munster
------------------------	-------------------------------

## Studium

Okt. 1990	Immatrikulation für das Studienfach Chemie (Diplom)
Okt. 1992	Vordiplomprüfungen
Dez. 1995	Hauptdiplomprüfungen
Dez. 1995 - Jun. 1996	Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover Thema: <i>Synthese eines Vorläufers des Lacton-Fragments der (+)-Mevinsäuren</i>

## Promotion

Jun. 1996 - Jan. 2000	Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Febr. 1997 - Jan. 1998	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Febr. 1998 - Jun. 2000	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

## Veröffentlichungen

<i>J. prakt. Chem.</i> <b>1997</b> , 339, 517-524	“ <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methylamides (Weinreb Amides) in Modern Organic Synthesis“
<i>Tetrahedron</i> <b>1997</b> , 53, 14929-14936	“8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one as a Module for the Synthesis of $\beta$ -Alkoxy- $\delta$ -valerolactones Relevant to Natural Products and Drugs“