

**Asymmetrische Synthese des  
C1-C16-Segments von Lasonolid A**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Hartmut Beck  
geboren am 05.09.1969  
in Detmold**

**1998**

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 17.12.1998

## Kurzfassung

Beck, Hartmut

### *Asymmetrische Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A*

Im Rahmen einer angestrebten ersten Totalsynthese von Lasonolid A, einem 1994 von McConnell *et al.* aus dem karibischen Seichtwasser-Schwamm *Forcepia sponge* isolierten cytotoxischen 20-gliedrigen Makrolid, wurde das C1-C16-Segment, ausgehend von einfachen Bausteinen, in hohem Enantiomerenüberschuss ( $ee > 90\%$ ) synthetisiert.

Das Makrolacton-Grundgerüst von Lasonolid A trägt acht Stereozentren und fünf definiert konfigurierte Doppelbindungen. Davon umfasst die vorgelegte Synthese die vier Stereozentren des südlichen Tetrahydropyran-Rings und vier der fünf stereogenen Doppelbindungen einschließlich einer *Z*-trisubstituierten Doppelbindung. Die Synthesestrategie zielt auf einen konvergenten Ringschluß des makrocyclischen Systems unter Einbeziehung der nördlichen Tetrahydropyran-Einheit.

In Modellstudien wurden zunächst Konzepte zur Darstellung der ungesättigten Ketten erarbeitet, welche anschließend auf das Originalsegment übertragen wurden. Schlüsselschritte der Synthese sind eine [4+3]-Cycloaddition an Furan, eine asymmetrische Hydroborierung mit Diisopinocampheylboran, eine ozonolytische Spaltung eines bicyclischen Triethylsilylenolethers und die *Z*-selektive Generierung der trisubstituierten Doppelbindung *via* Still-Gennari-Reaktion.

In Erweiterung des Oxabicyclen-Konzepts zum konvergenten und asymmetrischen *de novo*-Aufbau polyketidischer Naturstoffsegmente konnte außerdem erstmals eine sowohl regio- als auch stereoselektive intermolekulare [4+3]-Cycloaddition funktionalisierter 2-Silyloxyallylkationen an 3-substituierte Furane entwickelt werden. Hierdurch werden in einem einzigen Schritt vier definiert konfigurierte Stereozentren unter Chemodifferenzierung aller sieben bicyclischer Carbozentren generiert.

Die derart gebildeten enantiomerenreinen ( $ee > 98\%$ ), verschiedenfach substituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one stellen wertvolle Synthesebausteine für die Segmentsynthesen diverser prominenter Naturstoffe dar.

**Schlüsselbegriffe:** Lasonolid A, marine Naturstoffe, asymmetrische [4+3]-Cycloaddition

## Abstract

Beck, Hartmut

### *Asymmetrical Synthesis of the C1-C16-Segment of Lasonolide A*

Lasonolide A is a cytotoxic marine macrolide isolated from shallow water caribbean sponge *Forcepia sp.* Among its intriguing structural features is a 20-membered macrocyclic ring system which incorporates two tetrahydropyran units, eight stereogenic centres and five stereogenic double bonds including a trisubstituted *Z*-configured double bond.

In context with an envisaged first total synthesis of Lasonolide A the C1-C16-segment was synthesized with high enantiomeric excess ( $ee > 90\%$ ) starting from readily available material. The C1-C16-segment contains four stereogenic centres on the southern tetrahydropyran unit and four stereogenic double bonds located on the macrolide backbone.

Model studies initially focused on the formation of the unsaturated chains. The approach was then successfully transferred to the natural product. The southern tetrahydropyran system was generated starting from oxabicyclic precursors accessible *via* [4+3]-cycloaddition. Further key steps include a regioselective hydroboration using chiral diisocampheyl borane, an ozonolytic cleavage of a bicyclic triethylsilyl enol ether and the *Z*-selective formation of the trisubstituted double bond using the Still-Gennari protocol.

For a broader application of the oxabicyclic strategy a variety of asymmetric [4+3]-cycloadditions of functionalized 2-silyloxyallyl cations to 3-substituted furans were investigated in the second part of this thesis. In a single step four stereodefined and seven chemodifferentiated carbocentres can be obtained by this method. High stereoselectivity and unprecedented regioselectivity was observed in some cases.

A number of enantiomerically pure ( $ee > 98\%$ ) 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones were isolated in good yield. They are valuable building blocks for the syntheses of various polyoxygenated natural products.

**Keywords:** Lasonolide A, marine natural products, asymmetric [4+3]-cycloadditions

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom August 1995 bis November 1998 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die interessante Themenstellung und die freundliche Unterstützung während dieser Arbeit, sowie für die Förderung während des Studiums möchte ich Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlich danken.

Ferner danke ich Herrn Prof. H. Meyer für die Übernahme des Korreferats und seine stete Diskussionsbereitschaft.

Frau E. Mettig danke ich für stets freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die fruchtbaren Diskussionen. Mein besonderer Dank gilt Christian Stark, Oliver Gaertzen, Alexandros Vakalopoulos und Peter Wolbers.

Für die sorgfältige Korrektur der vorliegenden Arbeit danke ich Alexandros Vakalopoulos und Christian Stark, sowie Jens Schröder für die Durchsicht im Hinblick auf die neue Rechtschreibung vom 1.8.1998.

Den Mitarbeitern der Spektroskopieabteilung, besonders Herrn Dr. E. Hofer, danke ich für ihr Engagement beim Messen der Spektren und für ihre Hilfsbereitschaft bei der Lösung von spektroskopischen Problemen.

Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover danke ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Für die Durchführung der HMO-Berechnungen möchte ich herzlich Herrn Dr. K. Imkampe danken.

Den Praktikanten Peter Witte, Stefan Eilitz und Arne Burzlaff danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung präparativer Arbeiten im Rahmen des F-Praktikums.

Ferner sei für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Graduiertenstipendiums (GradFöG) gedankt.

*Last but not least* danke ich meiner Familie für Geduld und moralische Unterstützung.

## ***Abkürzungsverzeichnis***

abs.	absolut
Acc	Akzeptor
Ar	Aromat
Bn	Benzyl
Buli	Butyllithium
Cp	Cyclopentadienyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
Don	Donor
DMF	Dimethylformamid
DMPU	N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ds</i>	Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
FG	Fluchtgruppe
FMO	<i>frontier molecular orbital</i>
G	funktionelle Gruppe
GC	Gaschromatographie
HDA	Diisopropylamin
HMO	<i>Hückel-molecular orbital</i>
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Ipc	Isopinocampheyl
18-K-6	18-Krone-6-Ether
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiDBB	Lithiumdi- <i>tert.</i> -butylbiphenyl
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	molar
Me	Methyl
MO	<i>molecular orbital</i>
MTB	<i>tert.</i> -Butylmethyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
2-Naph	2-Naphthyl

PG	Schutzgruppe
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PMB	Paramethoxybenzyl
<i>re</i>	Regioisomerenüberschuss
Red-Al <sup>®</sup>	Natriumdihydrido- <i>bis</i> -(1-methoxyethoxy)-aluminat
<i>rs</i>	Regioisomerenverhältnis
RT	Raumtemperatur
SEM	2-Trimethylsilyl-ethoxymethyl
Smp.	Schmelzpunkt
TBA	1,1,3,3-Tetrabromaceton
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBB	1,1,3,3-Tetrabrombutanon
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulphonyl
2-Th	2-Thionyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulphonyl

## ***Vorbemerkungen***

Bei der graphischen Darstellung unsymmetrisch substituierter Kohlenstoffatome folgt die stereochemische Notation den von Maehr formulierten Konventionen.<sup>1</sup> Verstärkte oder unterbrochene *Keile* dienen der Kennzeichnung der absoluten Konfiguration. Verstärkte oder unterbrochene *Linien* zeigen die relative Konfiguration an.

In dieser Arbeit finden die neuen Rechtschreibregeln vom 1.8.1998 Berücksichtigung. Chemiebezogene Begriffe bleiben weiterhin unverändert.

---

<sup>1</sup> H. J. Maehr, *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	<b>1</b>
	1.1 Marine Naturstoffe.....	1
	1.2 Das Oxabicyclen-Konzept.....	5
	1.3 [4+3]- Cycloadditionen.....	11
	1.3.1. Stereoselektive [4+3]-Cycloadditionen.....	12
	1.3.2. Regioselektive [4+3]-Cycloadditionen.....	16
2.	Lasonolid A: Bedeutung und Retrosynthese.....	<b>20</b>
	2.1 Biologische Bedeutung.....	20
	2.2 Neuartige strukturelle Merkmale als synthetische Herausforderung.....	21
	2.3 Retrosynthetische Überlegungen.....	23
	2.4 Makrocyclisierungs-Techniken.....	25
	2.5 Ansätze für eine Totalsynthese.....	27
3.	Studien zum Kettenaufbau von Lasonolid A.....	<b>29</b>
	3.1 Westliche Kette.(C1-C11).....	29
	3.2 Östliche Kette (C7-C23) .....	34
4.	Asymmetrische Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A.....	<b>40</b>
	4.1 Synthese des südlichen THP-Systems (C6-C12).....	40
	4.2 Komplettierung des C1-C16-Segments.....	43
5.	Alternative Synthesestrategien.....	<b>47</b>
6.	Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen an 3-substituierte Furane.....	<b>51</b>
	6.1 Synthese der substituierten Furane.....	51
	6.2 Synthese der $\alpha$ -acetalischen Silylenolether.....	53
	6.3 Asymmetrische Cycloadditionen .....	55
	6.3.1 Vorbemerkungen.....	55
	6.3.2 Cycloadditionen an 3-substituierte Furane.....	59
	6.3.3 Weitere Cycloadditionen.....	68
	6.4 Berechnungen zur Regiochemie.....	71
	6.5 Zusammenfassung und Tendenzen.....	74
7.	Zusammenfassung und Ausblick.....	<b>77</b>
8.	Experimentelle Daten.....	<b>81</b>
	8.1 Versuche zu Kapitel 3.1.....	83
	8.2 Versuche zu Kapitel 3.2.....	91
	8.3 Versuche zu Kapitel 4.....	107
	8.4 Versuche zu Kapitel 6.....	124
	8.5 Röntgenstrukturdaten.....	144



# 1. Einleitung

## 1.1 Marine Naturstoffe

Marine Naturstoffe gelten heute als ein hochaktuelles Forschungsgebiet, deren potentielle Anwendungen insbesondere unter dem Stichwort "*Drugs from the sea*" zunehmend auch in das Bewusstsein einer breiteren Öffentlichkeit gelangen. Dahinter steht die Erkenntnis, dass sich mit vielen dieser Naturstoffe eine oft einzigartige biologische Aktivität verbindet, die sich besonders auch pharmakologisch nutzen lässt.

Sichtbare Zeichen dieser neueren Entwicklung sind die Konzentration der Forschungsbemühungen in großen internationalen und (seit 1997) europäischen Naturstoffkonferenzen<sup>2</sup> und hierzulande die Einrichtung eines Förderschwerpunktes "Lebende und nicht lebende marine Ressourcen" durch das BMB+F im Rahmen seines Meeresforschungsprogramms.<sup>3</sup> Heute sind mehr als 6500 marine Naturstoffe isoliert, und ihr Anteil an der Gesamtzahl der bekannten Naturstoffe nimmt stetig zu.<sup>4</sup>

Als bemerkenswert mag die Tatsache erscheinen, dass die marinen Naturstoffe erst mit großem zeitlichen Abstand nach den terrestrischen Naturstoffen für die Wirkstoffforschung entdeckt wurden. Verantwortlich dafür wird allgemein deren geringe Verfügbarkeit gemacht. Damit ist einerseits die Unzugänglichkeit mancher Meeresorganismen verglichen mit terrestrischen Organismen gemeint und andererseits die oft verschwindend geringe Konzentration der Sekundärmetabolite<sup>5</sup> in marinen Organismen. Heute wird die Suche vor allem von Europäern auf die Polarregionen<sup>6</sup> ausgeweitet, wo viele Organismen mit extremophilen Eigenschaften noch nicht erforscht sind.

Marine Sekundärmetabolite waren zunächst unter dem Aspekt ihrer oft extremen Giftigkeit aufgefallen. Als Ursache der in den letzten Jahrzehnten im Zusammenhang mit den sog. Roten Tiden<sup>7</sup> gehäuft auftretenden Fälle von massenhafter Fischvergiftung, z. B. bei japanischen *Offshore*-Fischzuchten, wurde das von Seealgen produzierte Zellgift Brevetoxin erkannt und isoliert. Die bemerkenswerte Struktur von Brevetoxin B<sup>8</sup> enthält elf anellierte Ringether und konnte 1981 aufgeklärt werden.

---

<sup>2</sup> 9<sup>th</sup> International Symposium on Marine Natural Products, 5.-10.7.1998, Townsville, Australien; 1<sup>st</sup> Euroconference on Marine Natural Products, 2.-6.11.1997, Athen, Griechenland.

<sup>3</sup> Mit 2.7 Mio. DM an direkten Förderprojekten, Förderungskatalog BMB+F 1997.

<sup>4</sup> J. Faulkner, *Chemistry in Britain* 09/1995, 680.

<sup>5</sup> Sekundärmetabolite leiten sich von den Verbindungen des zentralen Stoffwechsels ab und spielen im Gegensatz zu den Primärmetaboliten keine erkennbare Rolle beim Zellwachstum. CD Roempp Chemie Lexikon 1.0 1995.

<sup>6</sup> Z. B. durch das Alfred-Wegener-Institut (AWI) für Polar- und Meeresforschung, Bremerhaven.

<sup>7</sup> Der Name stammt von rot gefärbtem Seewasser aufgrund übermäßigen Wachstums von Phytoplankton (Wasserblüte). Eine Auflistung vergangener "red-tides" findet sich in: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, 1996, 731.

<sup>8</sup> Y.-Y. Lin, M. Risk, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6773.

Historisch besitzen marine Wirkstoffe nur in Einzelfällen eine Bedeutung, welche in erster Linie ihrer jeweiligen Toxizität zuzuschreiben ist. In den 60er Jahren begannen die ersten chemisch-pharmakologischen Untersuchungen an marinen Naturstoffen. Die erste und bisher einzige Arzneimittel-Zulassung eines marinen Wirkstoffes (1981) geht auf die von Bergmann *et al.* als Bestandteil karibischer Schwämme gefundenen Arabinose-Nucleoside<sup>9</sup> mit antiviraler und antineoplastischer<sup>10</sup> Eigenschaft zurück. Derzeit befinden sich die Antikrebsmittel Bryostatin 1<sup>11</sup> und Didemnin B<sup>12</sup> in Phase II der klinischen Tests, sowie eine Liste potentieller mariner Kandidaten in Phase I und den vorklinischen Tests.<sup>13</sup> Pharmakologisch besonders interessant sind Stoffe mit antineoplastischen Eigenschaften, welche als erfolgreiche Medikamente einen Jahresumsatz von etwa 1 Mrd. DM versprechen. Das Arsenal der gefundenen Eigenschaften umfasst weiterhin antivirale, antibiotische, antifungale und immunmodulatorische Aktivitäten. Auch biotechnologisch nutzbare Eigenschaften von Antifrost-Proteinen, Antifouling-Agentien, bioadhesiven und Ionenkanal-aktiven Verbindungen finden starke Beachtung.<sup>14</sup> Marine Naturstoffe besitzen oft eine enorme strukturelle Komplexität. Unter ihnen befinden sich neuartige Cyclopeptide und makrocyclische Polyketide, Alkaloide, Sterine und die terrestrisch seltenen mehrfach halogenierten Verbindungen.<sup>15</sup>

Bezeichnenderweise finden sich die Verbindungen mit dem größten biologischen Wirkvermögen oft bei wirbellosen Meeresbewohnern (Invertebraten), besonders in Schwämmen (Poriferen), Manteltieren (Tunikaten) und Weichtieren (Mollusken).<sup>16</sup> Diese wegen ihrer Immobilität und des Fehlens eines mechanischen Schutzes besonders schutzbedürftigen Organismen bedienen sich ihrer Sekundärmetabolite als chemische Abwehrstoffe gegen Fressfeinde.<sup>17</sup> Unter dem hohen Selektionsdruck einer kompetitiven Umgebung, z. B. von Korallenriffen, haben die meist nach primitivsten Gesichtspunkten<sup>18</sup> funktionierenden Organismen eine teilweise immense Syntheseleistung vollbracht, welche sie große evolutionsgeschichtliche Zeiträume von bis zu 500 Mio. Jahren haben überdauern lassen.

---

<sup>9</sup> W. Bergmann, J. R. Feeney, *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 98.

<sup>10</sup> Antineoplastisch: Pharmaka, die eine selektive Hemmung des Zellwachstums bewirken. Von den 87 bislang zugelassenen Antikrebsmitteln (1994) sind 52 % aus natürlichen Quellen, davon eines marinen Ursprungs: G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 52.

<sup>11</sup> G. R. Pettit *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846.

<sup>12</sup> K. L. Rinehart *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1857.

<sup>13</sup> Darunter Dolastatin 10, Ecteinascidin 743, Halomon, Halichondrin B, Manoalid, Pseudopterosine: G. M. König, A. D. Wright, *Planta medica* **1996**, 62, 193.

<sup>14</sup> L. Bongiorno, F. Pietra, *Chemistry & Industry* 15.1.1996, 54; D. A. Cohan, *TIBTECH* **1997**, 15, 4, 129.

<sup>15</sup> Halogenierte Monoterpene enthalten bis zu 72 Massenprozent an Halogenatomen, welche ursprünglich aus Meeressalzen stammen. Das in der Klinik getestete antineoplastische marine Monoterpen Halomon enthält drei Chlor- und zwei Bromatome.

<sup>16</sup> Mindestens ein Viertel aller bioaktiven marinen Verbindungen stammt aus Schwämmen, s. Ref. 4.

<sup>17</sup> Abgesehen von der auf Toxizität beruhenden Abschreckung ist der Selektionsvorteil mancher bioaktiver Sekundärmetabolite für marine Organismen allerdings unklar, *Naturw. Rdsch.* **1997**, 50, 106.

<sup>18</sup> Schwämme sind zwar Tiere, werden phylogenetisch aber gelegentlich in die Nähe von Pflanzen gerückt: *Sponges in Time and Space*, S. 47. Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Porifera Congress, Amsterdam, Niederlande, 19-23.4.1993, A. A. Balkema/Rotterdam/Brookfield **1994**.

Die Nutzung der bioaktiven Vielfalt wurde bislang durch ihre geringe Verfügbarkeit stark eingeschränkt. Im Beispiel des Spongistatin 1, dem Naturstoff mit der bislang größten nachgewiesenen Zellwachstumsinhibierung,<sup>19</sup> liegt der Massenanteil des Naturstoffs im Schwamm bei weniger als  $10^{-6}$  %. Derart geringe Mengen können nur wegen ihrer großen biologischen Aktivität und nur unter großem apparativen Aufwand<sup>20</sup> in Reinform isoliert werden. Auch die Isolierung und Charakterisierung von Bryostatin 1<sup>21</sup> aus Moostierchen (Bryozoen) erforderte, nachdem 1968 bereits angereicherte Fraktionen vorhanden gewesen waren, noch insgesamt weitere 13 Jahre.<sup>19</sup> Die Bereitstellung größerer Mengen, z. B. für klinische Tests, stößt daher schnell an Grenzen (10 t Rohmasse werden für 1 g Substanz benötigt, entsprechend einem Massenanteil von  $10^{-6}$  %).

In neuerer Zeit wird versucht, Bryozoen in Aquakulturen zu züchten.<sup>22</sup> Die Kultivierung von marinen Invertebraten bereitet allerdings bislang wegen der erforderlichen Imitation komplizierter Ökosysteme große Schwierigkeiten. Daher wird heute bereits als nächster Schritt die Wirkstoffproduktion in Zellkulturen anvisiert.<sup>23</sup>

Symbiontisch lebende Bakterien haben sich in einigen Fällen als die eigentlichen Produzenten der Sekundärmetabolite herausgestellt, worauf auch die strukturellen Ähnlichkeiten einiger Naturstoffe aus teils sehr verschiedenen Organismen hindeuten.<sup>24</sup> Die Anwesenheit einer Vielzahl von völlig unterschiedlichen Strukturen in einem einzelnen Organismus, z. B. dem Steinschwamm, sprechen ebenfalls für die Anwesenheit von Symbionten.<sup>24</sup> Die *Lokalisation* der Wirkstoffproduktion im Organismus ist allerdings selten trivial, da gefundene Bakterien häufig auf nachträglichen Kontaminationen bei der Isolierung beruhen oder durch den Wirt zufällig aufgenommen wurden. Faulkner *et al.* berichten daher im Zusammenhang mit der Isolierung von Theopalauamid und Swinholid A von neuen *in situ*-Methoden direkt am frisch aufgeschnittenen Organismus.<sup>24</sup> Von einer *Kultivierung* symbiontischer Bakterien sind bisher keine erfolgreichen Beispiele bekannt, was nicht verwundert, da diese Bakterien sehr spezielle Ansprüche an ihre Umgebung stellen.<sup>24</sup>

Hier könnte die moderne Biotechnologie ansetzen und eine Übertragung der genetischen Information von symbiontischen auf industriell fermentierbare Bakterien wie *Escherichia coli* anstreben. Somit wäre eine Wirkstoffproduktion in großem Maßstab, unabhängig vom

---

<sup>19</sup> G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812.

<sup>20</sup> G. R. Pettit verwendete 3 m lange und 15 cm dicke HPLC-Säulen für die Isolierung von Spongistatin 1. Aus 3 Tonnen Schwammmasse erhielt er lediglich 800 µg Spongistatin (1982). Dessen Struktur konnte erst 6 Jahre später mit zusätzlichem Material aufgeklärt werden, s. Ref. 19.

<sup>21</sup> G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846.

<sup>22</sup> CalBioMarine Technologies, Carlsbad, USA.

<sup>23</sup> *Sponges in Time and Space*, S. 395 ff. Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Porifera Congress, Amsterdam, Niederlande, 19-23.4.1993, A. A. Balkema/Rotterdam/Brookfield **1994**. Ein erfolgreiches Beispiel dieser Verfahrensweise mit terrestrischem Material ist die Produktion von Taxol in Zellkulturen aus den Nadeln des japanischen Eibenbaums. CHEMTECH **1996**, 41.

<sup>24</sup> Auf diesen Ähnlichkeiten beruhen chemotaxonomische Verfahren. Wegen der Entdeckung von symbiontischen Bakterien wurde bereits vorgeschlagen, ganze Organismus-Symbiont-Systeme als Arten zu definieren: C. A. Bewley, D. F. Faulkner, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2280.

ursprünglichen System möglich. Diese Option ist zur Zeit allerdings noch weit von einer Anwendung entfernt.

Für die organische Synthese und die instrumentelle Strukturaufklärung stellen die strukturell enorm anspruchsvollen Naturstoffe eine große Herausforderung dar, an der sich Methoden messen und weiterentwickeln lassen. Andererseits profitiert auch die Pharmakologie von der Synthesechemie, da die Möglichkeit des Zugangs zu Wirkstoffen ohne die Abhängigkeit von natürlichen Ressourcen geschaffen wird, was besonders bei den wenig verfügbaren marinen Substanzen von Vorteil ist. Bei einigen komplexen Makromolekülen tun sich allerdings wegen überlanger Synthesewege einige Schwierigkeiten auf, welche hier stets eine Einzelfallabwägung zwischen Isolierung und Synthese erforderlich machen. Industrielle Synthesen orientieren sich letztlich an einer vom Preis diktierten, ökonomisch sinnvollen Zahl von Reaktionsschritten. Daher werden derzeit neue semisynthetische Ansätze wie bei dem terrestrischen, ursprünglich aus Eibenrinde gewonnenen Taxol verfolgt.<sup>25</sup> Die organische Synthese betritt derzeit mit dem systematischen Aufbau von Substanzbibliotheken einiger hochaktiver Naturstoffderivate und -analoge ein neues und nützliches Terrain.<sup>26</sup> Auch in Zukunft wird daher, auf welche Art auch immer, die organische Synthesechemie ihren Platz bei der Gewinnung bioaktiver Naturstoffe und neuartiger, durch Screening oder *Rational Design* gefundener Wirkstoffe behalten.

---

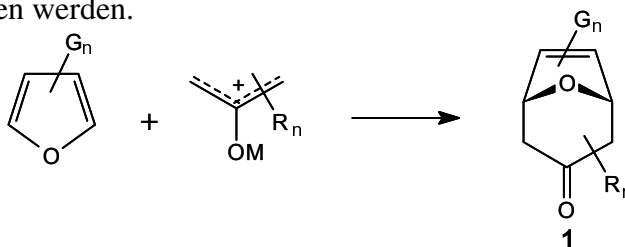
<sup>25</sup> J.-N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1957.

<sup>26</sup> K. C. Nicolaou im Fall des Eleutherubin mit über 100 an Harz gekoppelten Derivaten. Heidelberg-Symposium "The Impact of Organic Synthesis on Drug Discovery", 6-8.9.1998.

## 1.2 Das Oxabicyclen-Konzept

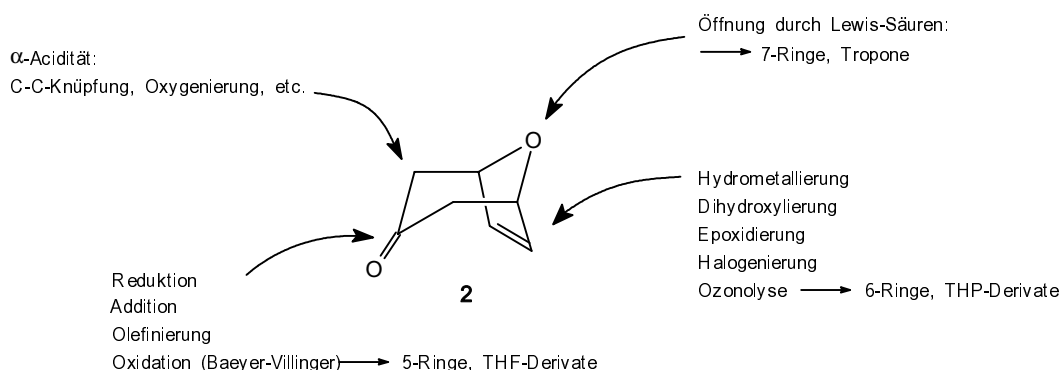
Oxabicyclen des Typs **1** bieten vielfältige Möglichkeiten der substrat- und reagenzkontrollierten Funktionalisierung, welche sie zu wertvollen Synthesebausteinen für die Naturstoffsynthese machen.<sup>27</sup>

Meist werden die Oxabicyclen durch [4+3]-Cycloadditionen, d. h. Cycloadditionen von Allylkationen an konjugierte Diene, dargestellt.<sup>28</sup> Dabei handelt es sich um eine allgemein anwendbare Methode zum Aufbau siebengliedriger Carbocyclen, welche bei Verwendung cyclischer Diene überbrückt, d. h. bicyclischer Art sind. Durch Verwendung von Furanen als Dienkomponenten und 2-Oxyallylkationen als Dienophile erhält man als Cyclisierungsprodukte 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one **1** (vgl. Abb. 1). Hier sollen zunächst einige Anwendungen des Oxabicyclen-Konzepts in der Naturstoffsynthese vorgestellt werden, während wichtige mechanistische Aspekte der [4+3]-Cycloaddition in Kapitel 1.3 angesprochen werden.



**Abb. 1:** [4+3]-Cycloaddition.  $M = \text{SiR}'_3, \text{ZnX}, \text{FeL}_n, \text{BX}_2, \text{SnX}_3, \text{Li}, \text{Na}$ ;  $G_n$  = funktionelle Gruppen, vgl. Abb. 63;  $R_n$  = Substituenten in  $\alpha$ -Allylstellung, vgl. Abb. 65 und Ausführungen zu Kapitel 6.

Der Prototyp der Oxabicycloketone, 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **2**, Abb. 2, ist wegen seiner *meso*-Symmetrie und der daraus resultierenden Möglichkeit zur Darstellung enantiomerenreiner Derivate gut für stereoselektive Transformationen geeignet ("*meso*-Trick"). Mögliche Umsetzungen sind in Abb. 2. dargestellt.

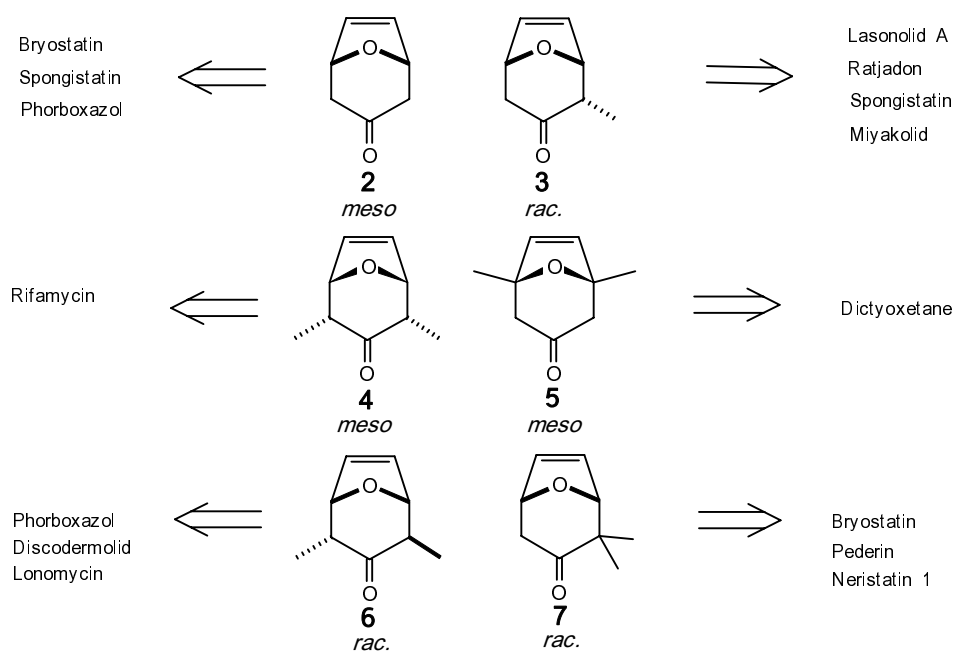


**Abb. 2:** Mögliche Transformationen an 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **2**.

<sup>27</sup> P. Chiu, M. Lautens, *Topics in Current Chemistry* **1997**, *190*, 1.

<sup>28</sup> Weniger allgemeine Methoden sind die Umsetzung von 1,4-Dicarbonylverbindungen mit 1,3-Bis(trimethylsiloxy)-dienen (Molander) und die [5+2]-Cycloaddition von Alkenen an Oxidopyrylium-Verbindungen (Wender): G. A. Molander, P. R. Eastwood, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8382; P. A. Wender, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4956.

Zusammen mit einigen einfach zugänglichen, methylierten Oxabicycloketonen, s. Abb. 3, ergibt sich durch Anwendung der in Abb. 2 gezeigten Transformationen bereits eine Fülle von Möglichkeiten für Segmentsynthesen von Naturstoffen, von denen hier nur einige angedeutet sind.



**Abb. 3:** Anwendungen des Oxabicyclen-Konzepts in der Natustoffsynthese.

Die dimethylierten Oxabicyclen **4** und **5** besitzen wie der Stammbicyclus **2** eine synthetisch vorteilhafte *meso*-Symmetrie. Monomethylierte und unsymmetrisch dimethylierte Bicyclen wie die Verbindungen **3** und **7** werden aus Cycloadditionen meist racemisch erhalten,<sup>29</sup> können aber auf einer späteren Stufe der Synthese oft durch Racematspaltungen enantiomerenrein gewonnen werden. Die dimethylierte Verbindung **6** stellt kein direktes Cyclisierungsprodukt dar, sondern wurde erstmalig durch nachträgliche, stereoselektive Einführung einer zweiten Methylgruppe in diastereomerenreiner Form zugänglich.<sup>30</sup>

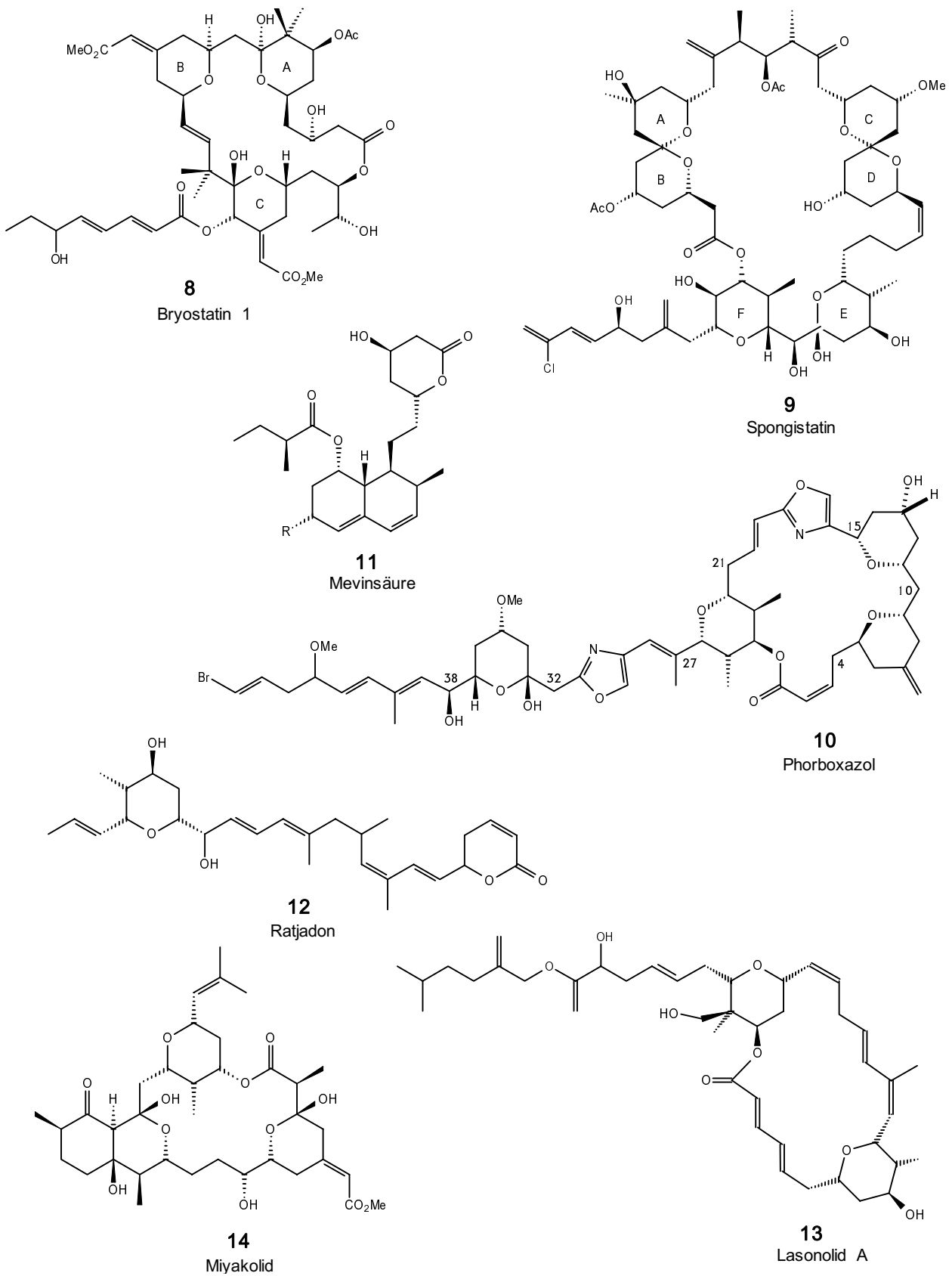
Beeindruckend ist die strukturelle Vielfalt der Verbindungen, die aus Oxabicyclen zugänglich sind. Substituierte Tetrahydropyran-Systeme, ergeben sich durch Öffnung der Ethenobrücke. Sie finden sich als Teilstrukturen in vielen Naturstoffen wieder. Beispielhaft hierfür sind die Verbindungen Bryostatin<sup>11</sup> **8**, Spongistatin<sup>19</sup> **9** und Phorboxazol<sup>31</sup> **10**. Hier eröffnet das Bicyclen-Konzept neue Möglichkeiten der konvergenten Segmentsynthese, wie H. M. R. Hoffmann *et al.* und andere Arbeitskreise zeigen konnten.<sup>32</sup>

<sup>29</sup> Asymmetrische Methoden werden in Kapitel 1.3 besprochen.

<sup>30</sup> A. Misske, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

<sup>31</sup> P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126.

<sup>32</sup> Diesbezügliche Veröffentlichungen zum Bryostatin: a) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695; T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931; T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2889; b) J. M. Weiß, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913.



**Abb. 4:** Prominente Naturstoffe als Anwendungen des Oxabicyclenkonzpts.

Lacton- und Lactolartige THP-Derivate sind als weitere Teilstrukturen von Naturstoffen ebenfalls aus bicyclischen Vorläufern zugänglich, wie am Beispiel der Mevinsäuren<sup>33</sup> **11** und dem C32-C37-Segment<sup>34</sup> von Phorboxazol **10** gezeigt wurde. Die Darstellung C-glycosidischer Pyranosederivate **17**, Abb. 5, welche als THP-Derivate durch stereoselektive Oxygenierungen an Oxabicyclen zugänglich sind, wird derzeit im Arbeitskreis Hoffmann untersucht.

Der methylierte, racemische Oxabicyclus **3** wurde in dieser Arbeit als Grundbaustein für die Synthese des C1-C16-Segmentes des aus dem karibischen Meeresschwamm *Forcepia sponge* gewonnenen Makrolids Lasonolid A<sup>35</sup> **13** (s. Kapitel 2) verwendet. Er ist gleichzeitig Ausgangspunkt für die Synthese des THP-Segments von Ratjadon<sup>36</sup> **12** und des E-Rings von Spongistatin<sup>19</sup> **9**, welche sich durch ähnliche Reaktionsschritte darstellbar zeigten.<sup>37</sup> Segmente einer Reihe weiterer Naturstoffe, z. B. dem Miyakolid<sup>38</sup> **14**, einem Bryostatin-ähnlichen marinen Makrolid, erscheinen nun mit der vielfach erprobten Oxabicyclen-Methodologie auf einfache Weise zugänglich,<sup>39</sup> was die Vielseitigkeit des Oxabicyclenkonzepts in der Naturstoffchemie unterstreicht.

Aus dem dimethylierten Bicyclus **7** ist kürzlich das C1-C9-Fragment von Bryostatin synthetisiert worden.<sup>32b</sup> Weitere aus **7** zugängliche Naturstoffe sind Neristatin I<sup>40</sup> und der von Insekten produzierte Abwehrstoff Pederin.<sup>41</sup> Aus dem dimethylierten Bicyclus **6** sind korrespondierende THP-Segmente von Discodermolid,<sup>42</sup> Phorboxazol<sup>31</sup> **10** und Lonomycin<sup>43</sup> zugänglich.<sup>30</sup> Aus **4** wurde von Rama Rao *et al.* das C19-C27-Segment von Rifamycin<sup>44</sup> dargestellt.

Wird nach der Öffnung der Ethenobrücke oxabicyclischer Strukturen auch der resultierende THP-Ring geöffnet, gelangt man zu enantiomerenreinen, offenkettigen Polyketid-Bausteinen<sup>45</sup> **19** als wohlfeile Synthons für die Polyketid-Chemie. Hierin ist eine effektive und konvergente

<sup>33</sup> R. Dunkel, M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14929.

<sup>34</sup> P. Wolbers, H. M. R. Hoffmann, zur Veröffentlichung eingereicht.

<sup>35</sup> P. A. Horton, F. E. Koehn, R. E. Longley, O. J. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6015.

<sup>36</sup> K. Gerth, D. Schummer, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1995**, 48, 787; D. Schummer, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1995**, 685.

<sup>37</sup> a) P. Schäfer, Diplomarbeit, Universität Hannover, **1997**; b) J. Treu, Dissertation, Universität Hannover, **1997**.

<sup>38</sup> T. Higa, J. Tanaka, M. Komesu, D. G. Gravalos, J. L. F. Puentes, G. Bernardinelli, C. W. Jefford, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7587.

<sup>39</sup> Die stereoselektive Reduktion zum axialen Alkohol, z. B. mit Hilfe von Selektid, erfolgt in besseren Ausbeuten als die SmI<sub>2</sub>-Reduktion zum äquatorialen Alkohol. J. Treu, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4650.

<sup>40</sup> G. R. Pettit, F. Gao, D. L. Herald, P. M. Blumberg, N. E. Lewin, R. A. Nieman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6693.

<sup>41</sup> J. Meinwald, *Pure Appl. Chem.* **1977**, 49, 1275.

<sup>42</sup> S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912.

<sup>43</sup> M. Lautens, P. Chiu, J. T. Colucci, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1000.

<sup>44</sup> J. S. Yadav, C. Srinivas Rao, S. Chandrasekhar, A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717.

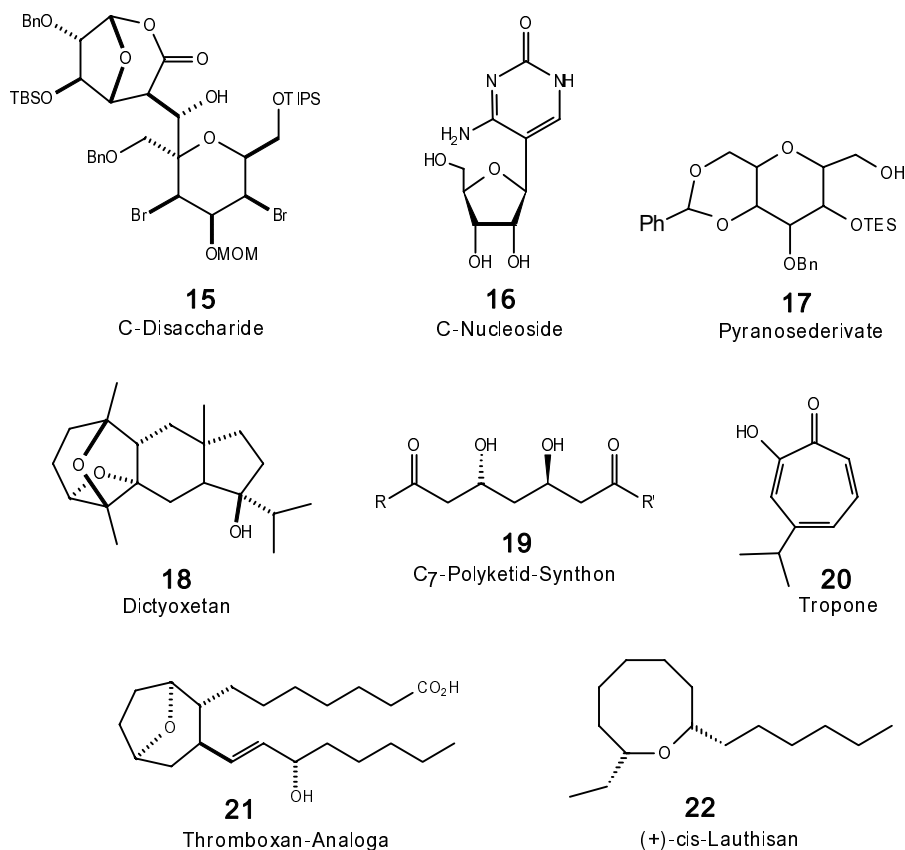
<sup>45</sup> a) Ref. 32 a); b) O. Gaertzen, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover; c) A. Vakalopoulos, Dissertation in Vorbereitung.



Alternative zu der asymmetrischen Aldol-Methodologie zu sehen. Durch Öffnung der 3-gliedrigen Brücke eines Oxabicyclus ergeben sich THF-Derivate. Diese Möglichkeit wurde in der Synthese der in Abb. 5 gezeigten C-Nucleosid-<sup>46</sup> **15** und C-Disaccharid-<sup>47</sup> Derivate **16** realisiert.

Die generell schwer zugängliche Klasse der 7-Ringe in ihrer monocyclischen Form kann durch Lewis-saure- oder reduktive Spaltung der Oxa-Brücke etabliert werden, wie z. B. mit der Tropon-Verbindung Hinokitiol<sup>48</sup> **20** gezeigt wurde. Eine Methode der Ringerweiterung machten sich Cha *et al.* zur Synthese des 8-gliedrigen Rings von (+)-*cis*-Lauthisan **22** zunutze.<sup>49</sup>

Tricyclische Systeme können dargestellt werden, wenn von bicyclischen Systemen ausgehend neue intramolekulare Bindungen, z. B. durch Iodalkoxylierung, geknüpft werden. Auf diese Weise wurden Substrukturen des Dictyoxetans **18** dargestellt.<sup>50</sup> Durch Transformationen an dem durch Cycloaddition erhaltenen bicyclischen Gerüst sind Thromboxan-Analoga **21** zugänglich.<sup>51</sup>



**Abb. 5:** Weitere Anwendungen des Bicyclen-Konzepts.

<sup>46</sup> R. Noyori, T. Sato, Y. Hayakawa, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1984**, *57*, 2515.

<sup>47</sup> P. Vogel, D. Turner, *Synlett* **1998**, 304.

<sup>48</sup> T. Hayakawa, Y. Hayakawa, S. Makino, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1778.

<sup>49</sup> J. K. Cha *et al.*, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 792.

<sup>50</sup> J. R. Reineke, H. M. R. Hoffmann, *Chemistry. A European Journal* **1995**, *1*, 368; J. Wittenberg, H. M. R. Hoffmann, zur Veröffentlichung eingereicht.

<sup>51</sup> M. F. Ansell, M. P. L. Caton, J. S. Mason, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1141.

Das hier vorgestellte modulare Bicyclen-Konzept lässt sich nicht nur auf Oxa-, sondern auch auf verwandte Aza-, Thia-, Carba- und andere Bicyclen anwenden. Die besagten Bicyclen sind in analoger Weise durch Cycloadditionen an Pyrrole, Thiophene, Cyclopentadiene und prinzipiell auch mehrfach-Heteroaromaten zugänglich. *N*-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-6-en-3-on (Tropan) ist ein Aza-Analogen von Verbindung **2** und der Grundkörper der Tropa-Alkaloid-Verbindungen, welche als bioaktive Substanzen (Atropin, Cocain, Tropasäure) weitreichende biologische Bedeutung besitzen. Auch hier unterliegen die chemischen Transformationen oft einer starken substratkontrollierten Stereoselektion. Ironischerweise ist es also generell die bicyclische *Rigidität*, die eine große synthetische *Flexibilität* ermöglicht. Dies haben die auf dem Bicyclen-Konzept beruhenden Umformungen anderen gelegentlich zu gleichen Targets führenden Methodologien, wie der Aldol- und der Zuckerchemie voraus.

### 1.3 [4+3]- Cycloadditionen

Die [4+3]-Cycloadditionen<sup>52</sup> (s. Abb. 1) beteiligen wie die Diels-Alder-Reaktionen und die 1,3-dipolaren Cycloadditionen 6  $\pi$ -Elektronen an der Cyclisierung, welche damit "iso- $\pi$ -elektronisch" sind. Man bezeichnet sie auch als  $[4_{4\pi}+3_{2\pi}]$ - bzw.  $[7c,6\pi]$ -Reaktionen.<sup>53</sup> Eine Klassifizierung als thermische, pericyclische Reaktion wird wegen eines häufig vermuteten schrittweisen Verlaufs in der Literatur eher selten durchgeführt.

Cyclisierungsprodukte sind die synthetisch ansonsten allgemein schwerer zugänglichen 7-Ringe, welche aus einem konjugierten Dien als  $4_{4\pi}$ -Komponente und einem Allylkation als  $3_{2\pi}$ -Komponente gebildet werden.<sup>54</sup> Zur Generierung des Allylkations werden Allylhalogenide, Allylether oder verwandte Verbindungen mit Lewis-Säuren umgesetzt. Die Allylverbindungen sind meist durch Heteroatome stabilisiert und können sich auch aus  $\alpha$ -Halogenketonen unter basischen Bedingungen oder durch Zusatz von elektronengebenden Metallen *in situ* bilden. In der Praxis werden als Diene oft cyclisch konjugierte Systeme wie Furan und Cyclopentadien benutzt, da acyclische Diene überwiegend in der ungünstigen *s-transoiden* Konformation vorliegen.<sup>55</sup> Aus cyclischen Dienen ergeben sich überbrückte Systeme wie die in Kap. 2 vorgestellten, synthetisch interessanten Oxabicyclen.

Verglichen mit der Diels-Alder-Reaktion ist das Gebiet der [4+3]-Cycloadditionen bisher überschaubar geblieben. Die Arbeiten seit der ersten berichteten [4+3]-Cycloaddition 1962 durch A. W. Ford *et al.*<sup>56</sup> sind bis etwa Mitte 1996 in guten Übersichtsartikeln dokumentiert.<sup>57</sup> In den letzten Jahren hat die [4+3]-Cycloaddition durch neuartige Generierungsmöglichkeiten von Allylkationen, durch die Entwicklung asymmetrischer Verfahren und durch nützliche neue Anwendungen in der Naturstoffsynthese stark an Bedeutung gewonnen.

Hier sollen zunächst Strategien zur asymmetrischen Reaktionsführung vorgestellt und anschließend einige Aspekte der Regiokontrolle erläutert werden.

---

<sup>52</sup> [4+3] bezeichnet die Zahl der Zentren der beteiligten Komponenten und sagt *per se* noch nichts über die Zahl der beteiligten  $\pi$ -Elektronen aus.

<sup>53</sup> c bezeichnet die Zahl der Zentren, welche nicht notwendigerweise Kohlenstoffzentren sein müssen.

<sup>54</sup> Vgl.: Diels-Alder-Reaktionen formen als  $[4_{4\pi}+2_{2\pi}]$ - bzw.  $[6c,6\pi]$ -Reaktionen 6-Ringe aus einem konjugierten Dien ( $4_{4\pi}$ -Komponente) und einem Alken ( $2_{2\pi}$ -Komponente), welche beide neutral sind. 1,3-dipolare Cycloadditionen formen als  $[3_{4\pi}+2_{2\pi}]$ - bzw.  $[5c,6\pi]$ -Reaktionen 5-Ringe aus einem Allylanion ( $3_{4\pi}$ -Komponente) und einem Alken ( $2_{2\pi}$ -Komponente).

<sup>55</sup> Beispielsweise liegt Butadien bei RT nur zu 4 % *cisoid* und bei -78°C sogar nur zu 0.7 % in *cisoider* Form vor. G. F. P. Kernaghan, G. Greenwood, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 2257; *s-cisoid*e Diensysteme wurden von Noyori als Eisenkomplexe verwendet: H. Takaya, S. Makino, Y. Hayakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1765.

<sup>56</sup> A. W. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2620.

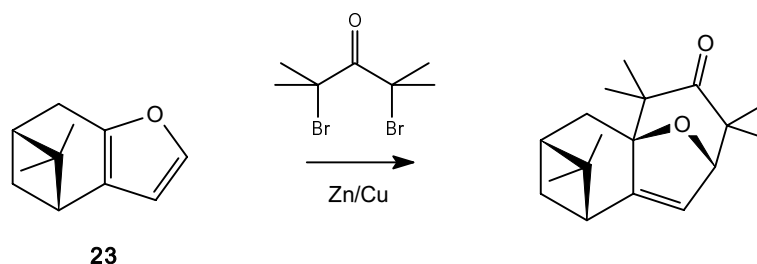
<sup>57</sup> a) J. H. Rigby, F. C. Pigge, *Org. React.* **1997**, *51*, 351; b) M. Harmata, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6235; M. Harmata, *Advances in Cycloaddition* **1997**, *4*, 41; c) P. Chiu, M. Lautens, *Topics in Current Chemistry* **1997**, *190*, 1; d) A. Hosomi, Y. Tominaga, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Hrsg.; Pergamon: Oxford, U.K., **1991**, *5*, 593; e) J. Mann, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611; f) H. M. R. Hoffmann *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29; g) R. Noyori, Y. Hayakawa, *Org. React.* **1983**, *29*, 163; h) H. M. R. Hoffmann *Angew. Chem.* **1973**, *20*, 877.

### 1.3.1 Stereoselektive [4+3]-Cycloadditionen

Eine asymmetrische Induktion bei Cycloadditionen kann prinzipiell durch intramolekulare Vororientierung, durch Verwendung chiraler Auxiliare und durch Einsatz chiraler Katalysatoren realisiert werden.<sup>58</sup> Der intramolekulare Ansatz beschränkt sich meist auf spezielle Anwendungen, ist dort aber im Allgemeinen sehr effektiv.<sup>57b</sup>

Chirale Katalysatoren können als Lewis-Säuren an einer polaren Gruppe, z. B. der Carbonylgruppe, oder Übergangsmetall-katalysiert direkt am  $\pi$ -System und damit näher am Reaktionszentrum, angreifen. Im Fall der [4+3]-Cycloaddition ist der erste Ansatz wegen der meist praktizierten Generierung des Allylkations durch eine Lewis-Säure näherliegend. Aber auch der Einsatz chiraler, Übergangsmetall-katalysierter Dien-Komplexe wird derzeit erwogen.<sup>59</sup> Dennoch sind für die beiden Fälle der Anwendung chiraler Katalysatoren bisher noch keine erfolgversprechenden Ansätze bekannt geworden.<sup>60</sup>

Die Verwendung chiraler Auxiliare hat sich in jüngerer Zeit als erfolgversprechend für [4+3]-Cycloadditionen herausgestellt. Wie H. M. R. Hoffmann *et al.* zeigen konnten,<sup>61</sup> kann eine  $\pi$ -faciale Selektivität am Allylkation oder auch beim Dien durch deren Einbindung in ein rigides chirales Kohlenstoffgerüst erreicht werden (s. Abb. 6). Daraufhin ist der Angriff der Allyl-Komponente nur von der sterisch freieren Seite aus möglich, wodurch sich ein Diastereomer oder Enantiomer als alleiniges Produkt bildet. Wegen der mangelnden Abspaltbarkeit des "Auxiliars" bleibt diese Form der asymmetrischen Cycloaddition allerdings zunächst eher auf spezielle Anwendungen beschränkt.



**Abb. 6:** Asymmetrische Induktion durch Verwendung von Pinofuran **23**.

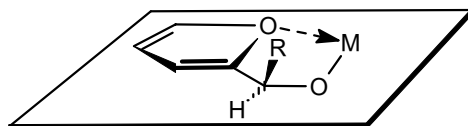
<sup>58</sup> Zu chiralen Solventien siehe D. Seebach, R. Dörr, B. Bastiani, V. Ehrig, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1002.

<sup>59</sup> M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

<sup>60</sup> Versuche zur Verwendung chiraler Borsäureester waren nicht erfolgreich: vgl. Ref. 37 b) und: D. Wagner, Dissertation, Universität Hannover, **1989**. Ein interessanter Fall einer Rh-katalysierten, zu [4+3]-Addukten führenden, kombinierten Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung wurde berichtet. Diese Reaktion führt allerdings über andersartige Reaktionsintermediate: H. M. L. Davies, G. Ahmed, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774.

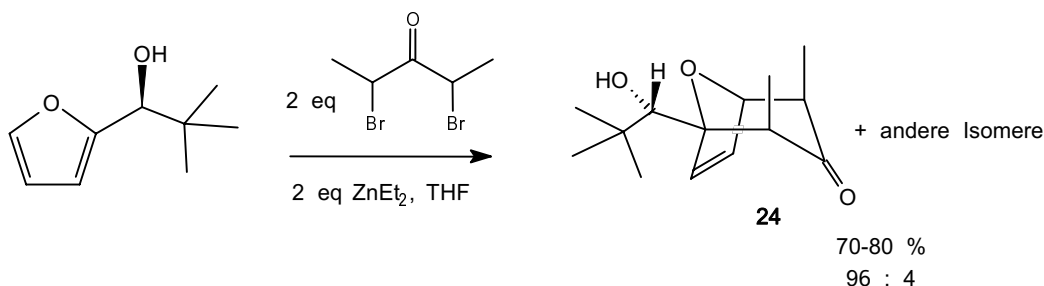
<sup>61</sup> A. Köver, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831.

Ein ebenfalls durch C-C-Bindung verknüpftes Auxiliar wurde von Lautens *et al.* verwendet.<sup>62</sup> In 2-Stellung des Furans wurde eine Seitenkette positioniert, deren sterischer Anspruch, rigidisiert durch den chelatisierenden Effekt divalenter Metallionen, eine Abschirmung einer Seite des Furans gegenüber der Annäherung des Allylkations bewirkt. Als Allylkation wurde von Lautens ausschließlich das 1,3-Dimethyl-2-oxallyl-Kation verwendet.



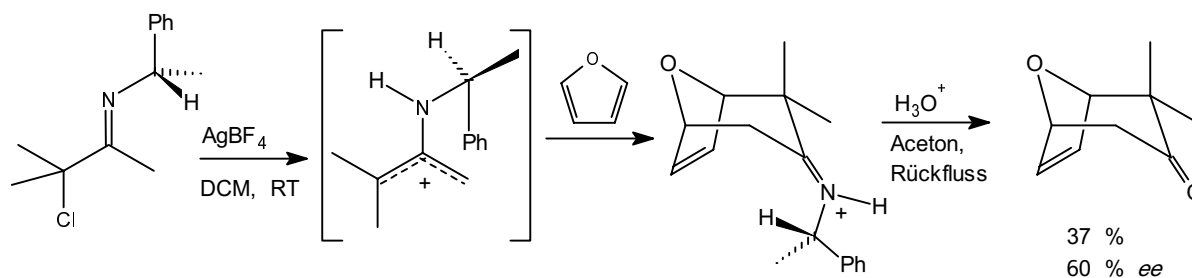
**Abb. 7:** Chirale Seitenkette zur Erzeugung von  $\pi$ -facialer Selektivität. R = Alkyl.

Nachteil dieser Methode ist neben dem Problem der mangelnden Abspaltbarkeit des Auxiliars die Bildung von Nebenprodukten mit axialen Methylgruppen, was durch einen zusätzlichen Chelat-Effekt mit dem Sauerstoff des Allylkations erklärt wurde. Die Reaktion wurde daraufhin in Richtung des diaxialen Produkts optimiert und lieferte schließlich den Bicyclus **24** in hohem Diastereomerenüberschuss (> 90 %) und guten Ausbeuten.



**Abb. 8:** Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach Lautens.

Auf Kende *et al.* geht die Verwendung chiraler Imine zurück, aus denen sich *in situ* reaktive, chirale 2-Aminoallylkationen formen.<sup>63</sup> Vorteil dieser Methode ist die gute anschließende Abspaltbarkeit des Auxiliars durch milde Hydrolyse. Allerdings waren weder die gezeigten Ausbeuten noch die erzielten *ee*-Werte überzeugend. Das beste Ergebnis lag bei 37 % chemischer Ausbeute und einem *ee* von 60 %.



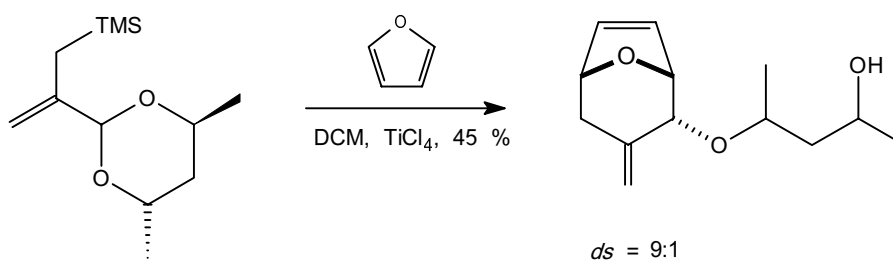
**Abb. 9:** Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach Kende.

<sup>62</sup> M. Lautens, R. Aspiotis, J. Colucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930.

<sup>63</sup> A. S. Kende, H. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353.

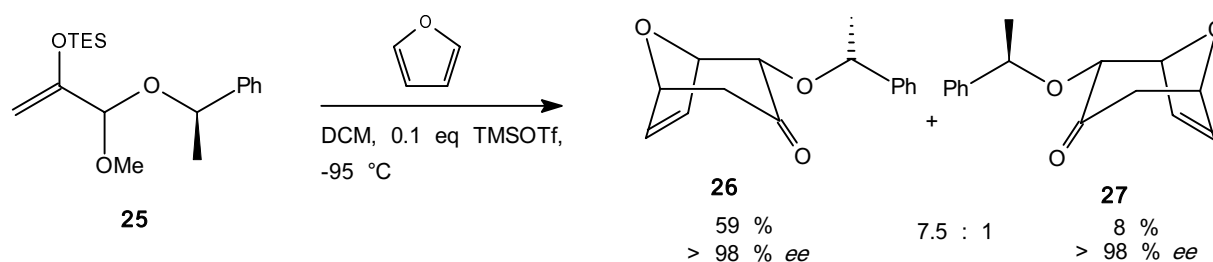
Aufschlussreich ist, dass durch die Verwendung eines Phenylrests die besten *ee*-Werte erzielt wurden. Zur Erklärung wurde daher ein  $\pi$ -stacking-Effekt mit dem  $\pi$ -System des Allylkations herangezogen, welcher eine zusätzliche, seitenselektive Rigidisierung des Auxiliars ermöglicht. In den Beispielen ohne Beteiligung der Phenylgruppe schien dagegen die konformative Flexibilität des Auxiliars einer asymmetrischen Induktion entgegenzuwirken.

Harmata *et al.* berichten von einem Fall der asymmetrischen Induktion in der von ihnen weiterentwickelten Allylsilan-Methodologie bei [4+3]-Cycloadditionen.<sup>64</sup> Hier wurde ein Diastereomerenverhältnis von 9:1 festgestellt. Über die Enantiomerenreinheit der Produkte wurden keine Angaben gemacht.<sup>65</sup>



**Abb. 10:** Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach Harmata.

Die von Hoffmann *et al.* entwickelte asymmetrische [4+3]-Cycloaddition<sup>66</sup> beruht ebenfalls auf der Verwendung acetalisch gebundener chiraler Auxiliare,<sup>67</sup> allerdings als offenkettige  $\alpha$ -acetalische Silylenolether-Systeme. Die Darstellung der Acetale kann flexibel gestaltet werden und gestattet die Wahl unterschiedlicher Substituenten, Auxiliare und Silylenolether am Allylsystem. Ihr Einsatz ist systematisch untersucht und optimiert worden. Als optimierte Reaktionsbedingungen wurden die Verwendung von DCM als Lösungsmittel, eine Reaktionstemperatur von  $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$  und Triethylsilyl am Enolether gefunden.



**Abb. 11:** Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach Hoffmann.

<sup>64</sup> M. Harmata, D. E. Jones, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578.

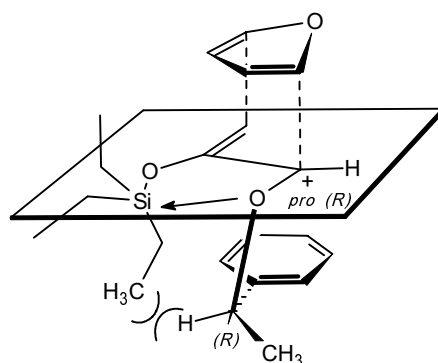
<sup>65</sup> Es ist fraglich, ob die cyclische Rigidisierung des Acetals für die asymmetrische Induktion eine Rolle spielt, da im Übergangszustand das Acetal in geöffneter Form vorliegen dürfte.

<sup>66</sup> C. B. W. Stark, U. Eggert, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1266; S. Pierau, Dissertation, Universität Hannover, **1997**.

<sup>67</sup> Die Verwendung von 1-Phenylethanol in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen ist beschrieben in: R. Rieger, E. Breitmeier, *Synthesis* **1990**, 697.

Für die Abspaltung des Auxiliars konnten inzwischen, je nach Zielrichtung, unterschiedliche Methoden entwickelt werden. Zunächst wurde die Abspaltung in Gegenwart der Carbonylfunktion unter sauren Bedingungen (20 %-ige HCl, Kieselgel, DCM, Rückfluss, 60 %) zum Alkohol durchgeführt. Nach Reduktion der Carbonylfunktion ergab sich durch Reduktion mit LiDBB ebenfalls der Alkohol. Schließlich konnte eine  $\text{SmI}_2$ -Reduktion bei tiefen Temperaturen den desoxygenierten Bicyclus zugänglich machen. Oft ist eine Entschützung aber auch erst auf einer späteren Stufe sinnvoll, wo eine einfache Pd-katalysierte Hydrierung Anwendung finden kann.

Zur Erklärung der  $\pi$ -facialen Selektivität wurde ein Übergangszustand postuliert, bei dem ein  $\pi$ -stacking-Effekt des Phenylrests mit dem  $\pi$ -Allylsystem eine Seite des Allylsystems gegenüber einer Annäherung des Furans abschirmt. Durch Wirken eines Sauerstoff-Silicium-Chelats wird die  $\pi$ -stacking-Anordnung zusätzlich stabilisiert. Die Seitenselektivität wird von der sterischen Repulsion zwischen der Methylgruppe in benzylicher Position des chiralen Phenylethylrests einerseits und der Triethylsilylgruppe andererseits bestimmt. Von den beiden diastereomeren Übergangszuständen ist folglich derjenige bevorzugt, bei dem diese Repulsion minimiert ist (vgl. a. Kap. 6.3.2, Abb. 83 links), wodurch die diastereoselektive Formation der Produktkonfiguration resultiert. Wie Versuche unter Beteiligung von substituierten Furanen (diese Arbeit) und von Cyclopentadien zeigen, wird die  $\pi$ -faciale Selektivität außerdem wesentlich von der Natur bzw. dem Substitutionsmuster des Diens bestimmt, welche offenbar einen größeren Einfluss auf den Ordnungsgrad des Übergangszustands haben, als es zunächst aus Abb. 12 hervorgehen mag. Eine ausführlichere Diskussion findet in Kapitel 4 statt.



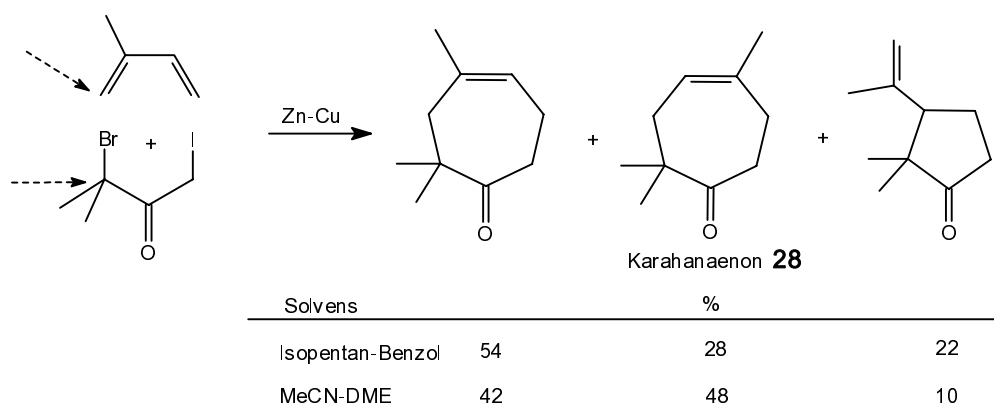
**Abb. 12:** Postulierter Übergangszustand bei der [4+3]-Cycloaddition nach Hoffmann.

### 1.3.2 Regioselektive [4+3]-Cycloadditionen

Das Ausmaß an Regiokontrolle ist wie das der Stereokontrolle bei [4+3]-Cycloadditionen meist weniger ausgeprägt als bei Diels-Alder-Reaktionen.<sup>57a</sup> Außerdem scheint der Einfluss der äußeren Bedingungen bei der Selektivitätskontrolle ungleich subtiler zu sein, als es bei pericyclischen Reaktionen allgemein der Fall ist.<sup>57a</sup>

Diese Beobachtung lässt sich insofern plausibel machen, als bei [4+3]-Cycloadditionen als reaktive Spezies zunächst ein ionisches Intermediat, meist ein 2-Oxyallylkation, gebildet wird. Dessen Stabilität und Reaktivität ist wiederum maßgeblich von der Wahl des Gegenions abhängig. Beispielsweise nimmt die Elektrophilie des Allylkations mit zunehmendem kovalenten Charakter der O-M-Bindung zu (s. Abb. 1).<sup>57f</sup> Das Ausmaß vorhandener "Ionenpaarungen" (O-M und C-X) ist von Solvenspolarität, Konzentration und Temperatur abhängig. Elektronen-Donoren an 1- und 3-Position des Allylkations können das Allylkation stabilisieren. Offenbar können sich inhärente Stereo- und Regio-Präferenzen nur dann optimal ausprägen, wenn Nucleophilie des Diens und Elektrophilie des Allylkations gut aufeinander abgestimmt sind ("Match", Reaktivitäts-Selektivitäts-Regel). *In Praxi* erfordert dies meist Optimierungsarbeit.

Wie bereits erwähnt, führt die Verwendung zweier unsymmetrischer Reaktanden bei einer Cycloaddition *a priori* zum Auftreten von zwei regioisomeren Addukten. Zur Deutung experimentell erhaltener Produktverteilungen wurden sowohl ein konzertierter (Klasse A) als auch ein schrittweiser (Klasse B) Reaktionsverlauf diskutiert.<sup>57f</sup> Wie folgendes Beispiel der Synthese des Monoterpens Karahanaenon<sup>67a</sup> **28** zeigt, kann bereits ein Solvenswechsel die Regioselektivität umkehren. Dieses bei pericyclischen Reaktionen unübliche Verhalten liefert einen deutlichen Hinweis auf das Vorhandensein von Ionenpaarung und die Existenz konkurrierender Reaktionsmechanismen.



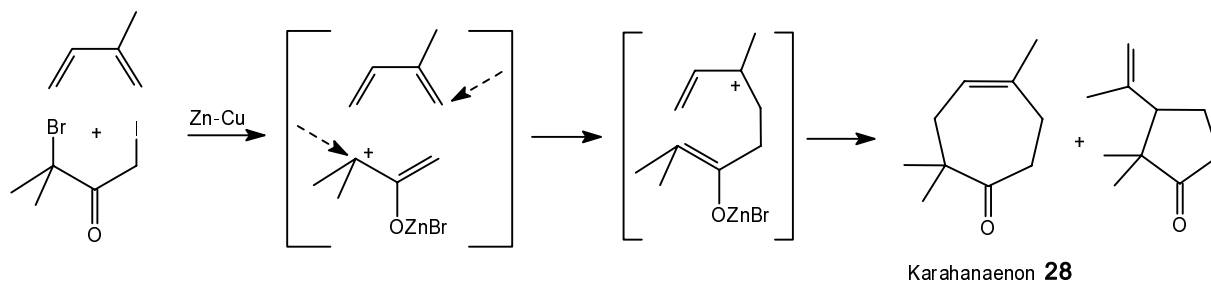
**Abb. 13:** Solvensabhängige Regiochemie bei [4+3]-Cycloaddition.

Während die Pfeile in Abb. 13 und 14 die Zentren größter Nucleophilie (Dien) und Elektrophilie (Allylkation) anzeigen, aus denen sich in konzertierter Reaktion der

<sup>67a</sup> R. Chidgey, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *1*, 85.

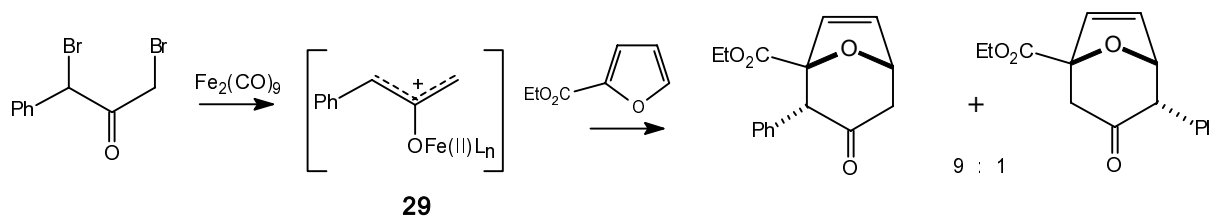


*syn*-orientierte 7-Ring bilden sollte, kommt es in polaren Solventien zu leichter Bevorzugung des entgegengesetzten, *anti*-Regioisomers. Sowohl dessen Bildung, als auch die des 5-Ring-Nebenproduktes, lassen sich mit Hilfe eines schrittweisen Mechanismus deuten, welcher das stabilste kationische Intermediat durchläuft.



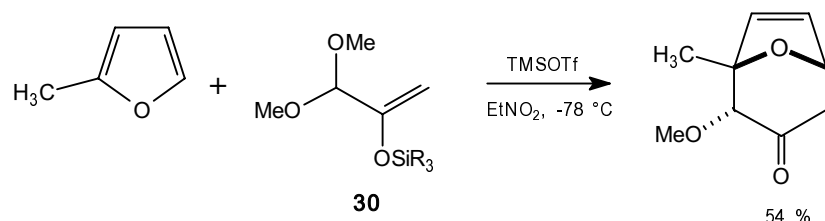
**Abb. 15:** Schrittweiser Mechanismus bei der Bildung des Monoterpens Karahanaenon.

[4+3]-Cycloadditionen mit hoher Regioselektivität wurden bisher hauptsächlich bei Verwendung 2-substituierter Furane beobachtet.<sup>57a</sup> Bei der in Abb. 15 gezeigten Umsetzung eines 2-Ethylester-substituierten Furans machten Noyori *et al.* sekundäre MO-Wechselwirkungen zwischen Ester- und Phenylgruppe zur Erklärung der beobachteten *syn*-Regioselektivität verantwortlich.<sup>68</sup> Die Zugabe von  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  bewirkt intermediär die Bildung eines Oxyallyleisen(II)-Kations **29**, mit stark kovalentem O-Fe-Bindungscharakter. Das Reaktionsprofil unter Verwendung von Dieisennonacarbonyl unterscheidet sich oft von dem der Cycloadditionen, welche Lithium- oder Natriumionen beteiligen.<sup>69</sup>



**Abb. 15.** Regioselektive [4+3]-Cycloaddition nach Noyori.

Auf Albizati *et al.* geht die Verwendung  $\alpha$ -acetalischer Silylenolether zur Generierung von Allylkationen zurück.<sup>70</sup> Es findet sich in seiner Arbeit auch ein Beispiel einer regioselektiven [4+3]-Cycloaddition, in welcher 2-Methylfuran unter regioselektiver Bildung des *syn*-Cycloaddukts eingesetzt wurde ("ortho-Häufung", vgl. a. beim 5-Ring in Abb. 13).



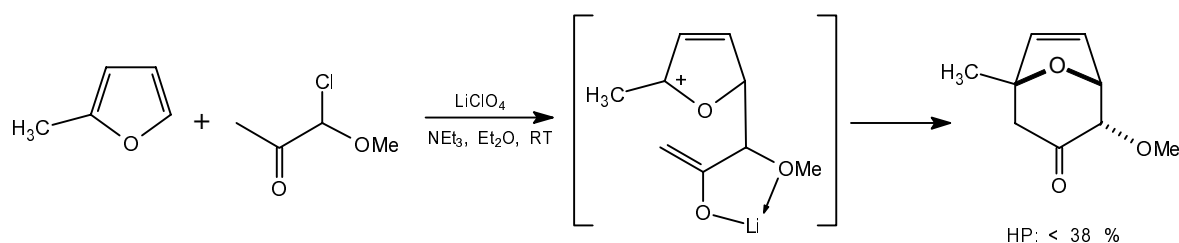
**Abb 16:** Regioselektive [4+3]-Cycloaddition nach Albizati.

<sup>68</sup> R. Noyori, K. Fukuta, H. Takaya, Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5196.

<sup>69</sup> Obschon ein Übergangsmetall, greift das Eisen vermutlich nicht direkt in die Bindungsformung während der Cycloaddition ein. [4+3]-Cycloadditionen unter Beteiligung von Oxyallyleisen(II)-Kationen gelten als konzertiert. Vgl. a. Ref. 57 a.

<sup>70</sup> D. H. Murray, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

Interessanterweise steht die beobachtete Regioselektivität im Gegensatz zu dem von Föhlisch<sup>71</sup> ebenfalls in einer [4+3]-Cycloaddition eines methoxystabilisierten 2-Oxyallylkations an 2-Methylfuran beobachteten Befund. Hier bildete sich ausschließlich das *anti*-Addukt. Föhlisch machte einen schrittweisen Mechanismus (Klasse B) unter intermediärer Bildung der stabilsten Zwischenstufe für diese Regioselektivität verantwortlich.



**Abb. 17:** Regioselektive [4+3]-Cycloaddition nach Föhlisch.

Die beiden letzten Beispiele verdeutlichen die von Rigby eingangs von Kapitel 1.3.2 zitierte Aussage, dass die Regiochemie von [4+3]-Cycloadditionen in subtiler Weise von Reaktionsbedingungen und feinen Strukturunterschieden bei den Edukten abhängig ist.

#### *Grenzorbitalbetrachtungen:*

Streng pericyclisch verlaufende Cycloadditionen unterliegen der Orbitalsymmetrie-Kontrolle nach Woodward, Hoffmann, Fukui, Dewar und anderen (s. dazu Lehrbücher der organischen Chemie). Grenzorbitalbetrachtungen (FMO-Betrachtungen) wurden bereits frühzeitig zur Deutung und Vorhersage von Stereo- und Regiochemie bei Diels-Alder-Reaktionen herangezogen. Die Regiokontrolle kann dabei durch die selektive Wechselwirkung zwischen den beiden Termini mit den größten Molekülorbital-Koeffizienten erklärt werden.<sup>72</sup> In der Tat gibt es nur wenige Beispiele von Diels-Alder-Reaktionen, bei denen diese Verfahrensweise versagt. Vergleichbare Deutungen von [4+3]-Cycloadditionen sind dagegen nur sporadisch vorgenommen worden, was mit dem bislang vergleichsweise geringen Umfang an experimentellem Material zur Regiochemie und der gegenüber der Diels-Alder-Reaktion späteren<sup>73</sup> Entdeckung und Entwicklung der Reaktion zu tun hat. Zudem spielen der häufig vermutete nicht-pericyclische Verlauf und die noch nicht vollständig aufgeklärte Struktur des intermediären Allylkations eine Rolle.

Schon Woodward und Katz<sup>74</sup> verwiesen auf einen nicht notwendigerweise synchronen Verlauf der Bindungsknüpfung bei Diels-Alder-Reaktionen, wenn unsymmetrisch substituierte Edukte vorliegen. Die  $\sigma$ -Bindung zwischen den zwei "leading centers" wird

<sup>71</sup> B. Föhlisch, D. Krimmer, E. Gerlach, D. Käshammer, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1585.

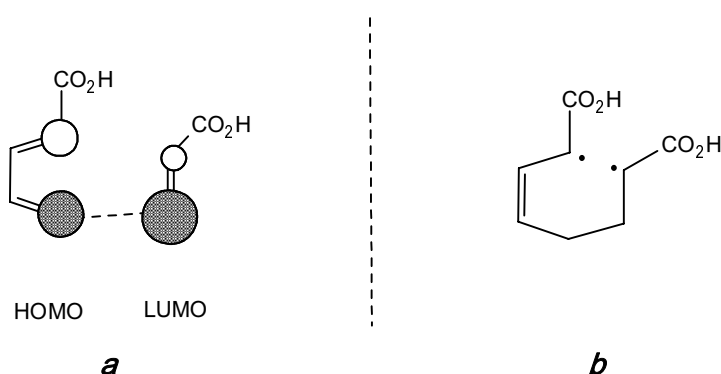
<sup>72</sup> I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, **1976**.

<sup>73</sup> Vergleiche: [4+2]-Cycloaddition: O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *98*, 460; [4+3]-Cycloaddition: **1962** (Ford), s. Ref. 56.

<sup>74</sup> R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron* **1959**, *5*, 70.

demnach etwas schneller gebildet als die zwischen den beiden anderen. Übertragen auf die FMO-Theorie entsprechen die "leading centers" den Zentren mit den größten MO-Koeffizienten. Aus der Kenntnis der zuerst geknüpften Bindung ergibt sich dann die Vorhersage des bevorzugten Regioisomers, welches häufig das kontrathermodynamische ist.

So ist z. B. bei Diels-Alder Reaktionen eine sog. *ortho*-Häufung zu beobachten, die weitgehend unabhängig von der Natur der Substituenten ist. Im folgenden Beispiel sprechen sterische und elektronische Effekte, einen synchronen Verlauf vorausgesetzt, *gegen* die Bildung des beobachteten *ortho*-Hauptproduktes. Hier liefern sowohl die FMO-Theorie, als auch die Annahme eines schrittweisen Mechanismus unter Bildung des stabilsten (zwitterionischen oder biradikalischen) Intermediats das richtige Ergebnis (Experiment: *syn: anti* = 8:1).<sup>72</sup>



**Abb. 18:** Verdeutlichung der *ortho*-Selektivität bei Diels-Alder-Reaktionen. **a:** Deutung *via* FMO-Theorie. Die nicht dargestellte LUMO<sub>(Dien)</sub>-HOMO<sub>(Dienophil)</sub>-Wechselwirkung spricht ebenfalls für die Bildung des *ortho*-Produktes; **b:** Deutung *via* einen schrittweisen Mechanismus (stabilstes Biradikal-Intermediat).

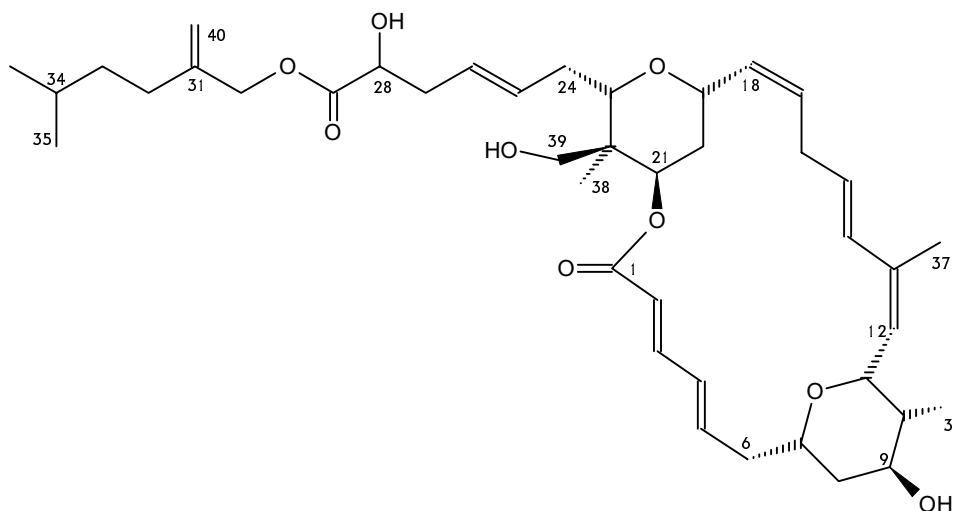
Es empfiehlt sich daher wegen der prinzipiellen Unsicherheit bezüglich des Mechanismus von [4+3]-Cycloadditionen, vor allem bei stark unsymmetrisch substituierten  $\pi$ -Komponenten, jeweils sowohl einen schrittweisen, als auch einen pericyclischen Verlauf mit entsprechender Deutung durch die FMO-Theorie in Betracht zu ziehen. Grenzoritalbetrachtungen zu den in dieser Arbeit durchgeführten [4+3]-Cycloadditionen finden sich in Kapitel 6.

Wegen der guten Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus Berechnungen zu Diels-Alder-Reaktionen wurden einfache Hückel-Näherungen zur Deutung der erzielten Ergebnisse verwendet und auf die Anwendung neuerer semiempirischer Berechnungsmethoden<sup>75</sup> verzichtet. *Ab initio*-Rechnungen<sup>76</sup> befinden sich in einem Stadium, welches die befriedigende Behandlung der geschilderten, komplexen Problemstellungen derzeit noch nicht vorstellbar erscheinen lässt.

<sup>75</sup> C. J. Cramer, S. E. Barrows, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5523; S. Damoun, G. Van de Woude, F. Méndez, P. Geerlings, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 886.

<sup>76</sup> A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 195; L. Nyulászi, P. Várnai, W. Einfeld, M. Regitz, *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 609; B. Reindl, T. Clark, P. v. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1996**, *18*, 533 und **1996**, *17*, 1406; R. López, J. A. Sordo, T. L. Sordo, P. v. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 905.

## 2. Lasonolid A: Bedeutung und Retrosynthese



### 2.1 Biologische Bedeutung

Lasonolid A<sup>77</sup> ist ein stark cytotoxisches, 20-gliedriges Makrolid aus dem karibischen Seichtwasserschwamm *Forcepia sponge*<sup>78</sup>, dessen Isolierung und Charakterisierung 1994 von McConnell *et al.* beschrieben wurde<sup>35</sup>.

Lasonolid A wirkt *in vitro* antiproliferativ gegen humane A-549 Lungenkrebszellen (IC<sub>50</sub> = 40 ng/ml) und P-388 murine Leukämiezellen (IC = 2 ng/ml). Seine Toxizität gegen die EL-4.IL-2 Zelllinie beträgt 25 µg/ml. In einem neuartigen biochemischen *Whole-Cell-Assay*<sup>79</sup> zur Detektion von Signaltransduktion (EL-4.IL-2 Zelllinie mit IC<sub>50</sub> = 19 ng/ml) findet Lasonolid A Anwendung als potenter Zelladhäsionsinhibitor. Eine weitergehende biologische Evaluierung wird derzeit vorgenommen.<sup>35</sup>

Der Massenanteil dieses Naturstoffs in getrocknetem Schwamm beträgt  $2.3 \cdot 10^{-3} \%$ , entsprechend 23 mg aus 1 kg getrocknetem Rohmaterial. Analytische Mengen sind somit relativ problemlos zugänglich. Für die allgemeine Problematik des Zugangs zu größeren Mengen, z. B. für die Anwendung als Pharmakon, sei auf Kapitel 1.1 verwiesen.

Die Toxizität vieler Naturstoffe wie Lasonolid A lässt ihren Einsatz als *anti-Krebs-Therapeutika* oft problematisch erscheinen. Die Verbindungen lassen sie sich jedoch häufig als biologische Sonden für Untersuchungen zellulärer Effekte, z. B. der Signalübertragung zwischen Proteinen und antimittotischen Wirkstoffen, verwenden. Diese Studien können helfen, grundlegende zelluläre Funktionen aufzuklären und weisen somit auf neue Strategien zur Bekämpfung von Krebs und anderen Krankheiten.

<sup>77</sup> Der Name leitet sich von dem philippinischen Wort für Gift ("Lason") ab.

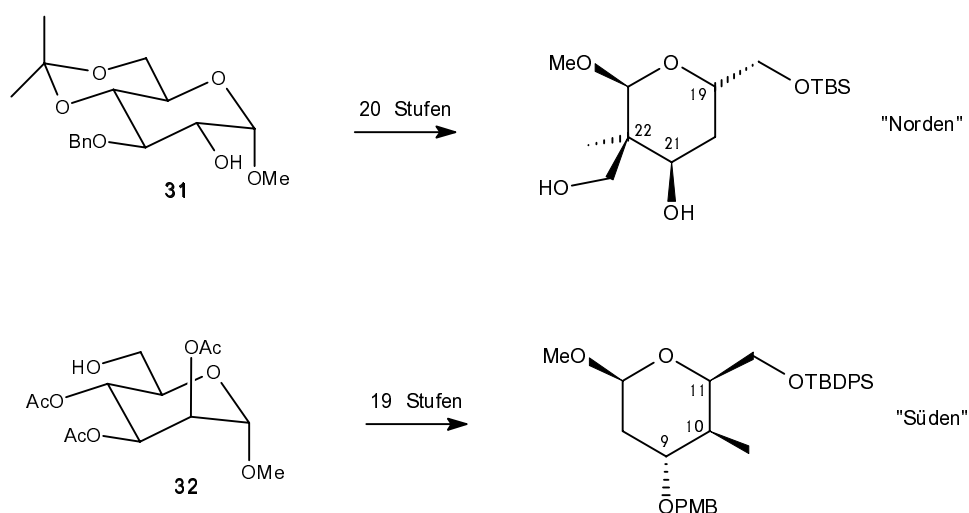
<sup>78</sup> R. W. Per Van Soest, *Stud. Fauna Curacao Caribb. Isl.* **1984**, *66*, 1.

<sup>79</sup> R. E. Longley, D. Harmody, *J. Antibiotics* **1991**, *44*, 93.

## 2.2 Neuartige strukturelle Merkmale als synthetische Herausforderung

Verschiedene strukturelle Besonderheiten des 20-gliedrigen Makrolactongerüsts machen eine Totalsynthese von Lasonolid A zu einer beachtlichen Herausforderung. Von den acht allein im Makrocyclus lokalisierten Stereozentren befinden sich jeweils vier an jedem der beiden hochfunktionalisierten THP-Einheiten. Dazu kommen fünf stereogene, teils konjugierte, teils entkonjugierte Doppelbindungen definierter Konfiguration, welche das Gerüst unter Verknüpfung der beiden THP-Systeme aufspannen. Die *Z*-trisubstituierte Doppelbindung zwischen C12 und C13, sowie das quartäre Zentrum an C22 in räumlich gedrängter Umgebung verdienen besondere Aufmerksamkeit. Neben den jeweils als isolierte synthetische Teilprobleme zu erachtenden THP-Ring-Synthesen kommt einer möglichst konvergenten Verknüpfungsstrategie, sowie der Planung des letzten, den Makrocyclus schließenden Schrittes eine Schlüsselrolle zu.

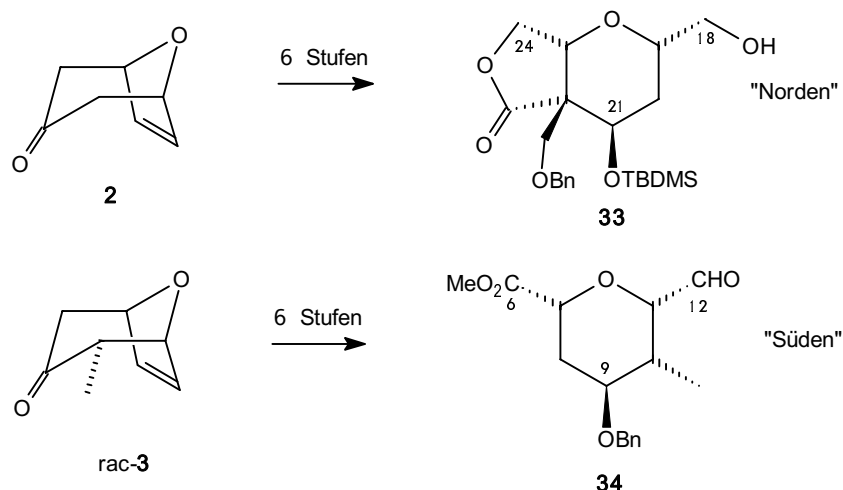
Substituierte THP-Ringe, auch aufzufassen als C-glycosidische Pyranose-Derivate, sind in Naturstoffen häufig vorkommende Strukturelemente. Synthetisch erhält man sie gelegentlich durch Transformationen an natürlich vorkommenden Zuckern als wohlfeile Synthesebausteine mit definiert konfigurierten Stereozentren. Jedoch erfordert die Umwandlung ausgehend von Zuckerderivaten aus dem *chiral pool* in der Regel eine nicht geringe Zahl von Umfunktionalisierungen. Ein gutes Beispiel dafür stellen die Arbeiten von Rao *et al.* zu THP-Segmenten von Lasonolid A dar, für welche jeweils ca. 20 Stufen ausgehend von wohlfeilen Zuckerderivaten benötigt wurden.<sup>80</sup>



**Abb. 19.** Rao's Synthese des nördlichen THP-Rings von Lasonolid A ausgehend von einem  $\alpha$ -D-Glucosederivat **31** und des südlichen THP-Systems ausgehend von einem  $\alpha$ -D-Mannosederivat **32**.

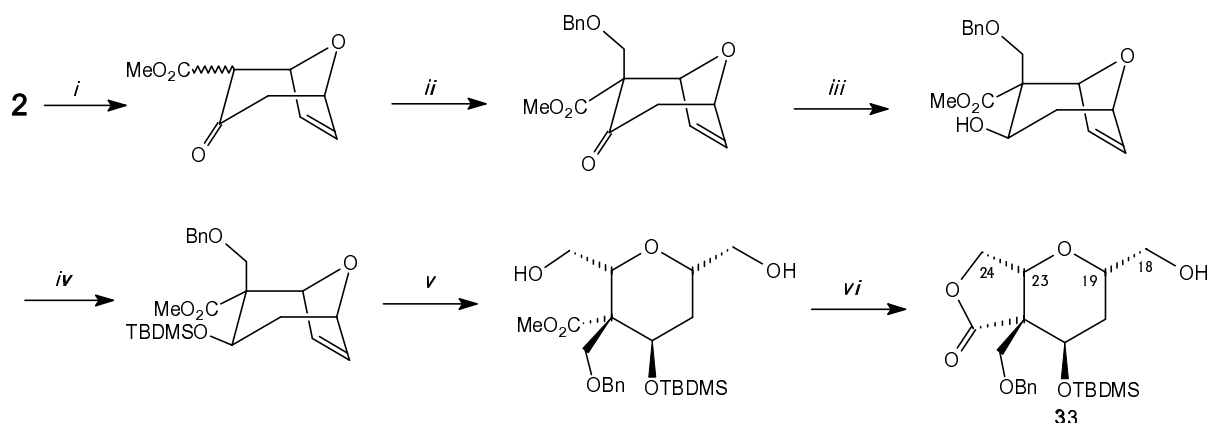
<sup>80</sup> M. K. Gurjar, P. Kumar, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8617; M. K. Gurjar, A. Chakrabarti, B. V. Rao, P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6885.

Neben der von Evans *et al.* etablierten Aldol-Methodologie und anderen denkbaren Verfahren stellt das in Kapitel 1.2 vorgestellte Oxabicyclen-Konzept eine allgemein anwendbare Möglichkeit zur *de novo*-Synthese substituierter THP-Ringe bzw. allgemein polyketidischer Strukturen dar. Aus Anwendungen dieses Konzepts zeigten sich die beiden THP-Systeme von Lasonolid A weitaus direkter zugänglich (jeweils 6 Stufen), wie Hoffmann *et al.* zeigen konnten.<sup>81</sup> Die Arbeiten von Rao und Hoffmann sind die bislang einzigen Publikationen synthetischer Art zu Lasonolid A.



**Abb. 20:** Synthese des nördlichen und südlichen THP-Systems von Lasonolid A nach Hoffmann ausgehend von einfachen oxabicyclen Vorläufern.

Der nördliche THP-Ring wurde dargestellt, indem ausgehend vom *meso*-Stamm bicyclus **2** asymmetrisch deprotoniert und C-acyliert wurde. Erneute Deprotonierung und substratkontrollierte diastereoselektive Benzyloxymethylierung führte nach Spaltung der Ethenbrücke zum vollständig chemodifferenzierten C18-C24-Segment in 97 % *ee*.



Bedingungen: **i)** (-)-Bis[(*S*)-1-Phenylethyl]lithiumamid, LiCl, NCCO<sub>2</sub>Me, THF, -94 °C, 71 %, 97 % *ee*; **ii)** NaH, ClCH<sub>2</sub>OBn, Dioxan, 0 °C bis RT, 33 %; **iii)** NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>, MeOH/EtOH (4:1), -78 °C, 36 %; **iv)** TBDMSOTf, Lutidin, DCM, 0 °C bis RT, 94 %; **v)** 1) O<sub>3</sub>, MeOH/DCM (1:1), -78 °C; 2) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -78 °C bis -30 °C, 87 %; **vi)** Imidazol, CH<sub>3</sub>CN, 100 °C, 48 %.

**Abb. 21:** Synthese des C18-C24-Segmentes von Lasonolid A.

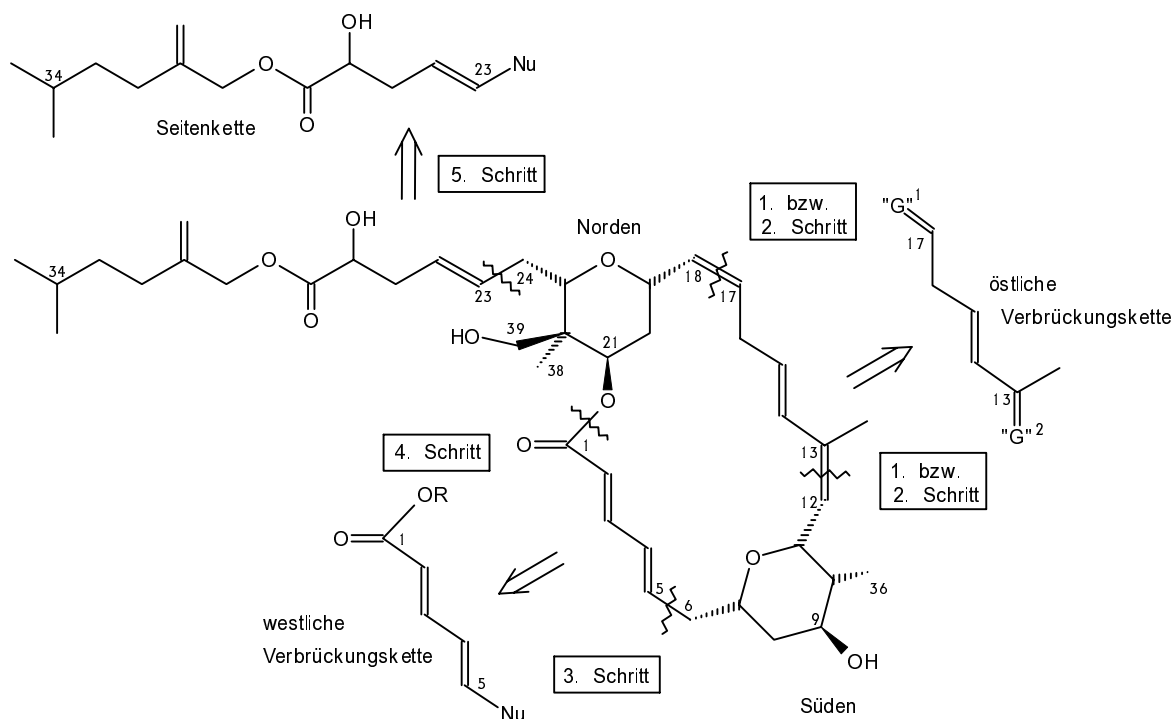
<sup>81</sup> a) Nördliches THP-System: M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001;  
b) Südliches THP-System: vgl. Ref. 37.

Der südliche THP-Ring wurde ausgehend von dem racemischen 3-Methyl-Oxabicyclus **3** dargestellt, auf der die in dieser Arbeit vorgestellte Synthese des C1-C16-Segments basiert. Im Zuge dieser Arbeit wurden nach einer modifizierten Route (asymmetrische Hydroborierung mit (+)-Ipc-Boran und Ozonolyse und *in situ*-Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> zur Hydroxyfunktion an C12) die korrekte absolute Stereochemie und eine für weitere Umsetzungen vorteilhaftere Funktionalisierung installiert. Auf die Synthese wird in Kapitel 4 näher eingegangen.

### 2.3 Retrosynthetische Überlegungen

Während die Synthese der beiden THP-Einheiten jeweils in sich geschlossene synthetische Teilprobleme darstellen, deren Lösung im Prinzip frei konzipiert werden kann, hat man bei der Synthese der verbrückenden Ketten diese Freiheiten nicht. Die Strategie zur Synthese der Ketten ergibt sich zum einen durch die Art der vorliegenden Funktionalisierung der THP-Ringe an den betreffenden, potentiellen Verknüpfungsstellen. Zum anderen richtet sie sich, basierend auf den entsprechenden Verknüpfungsreaktionen, nach dem letzten, den Makrocyclus schließenden Schritt. Weitere limitierende Faktoren sind die Forderung nach maximaler synthetischer Konvergenz, um bei der Zahl der linearen Stufen im Bereich des sinnvollerweise Durchführbaren zu bleiben, und nach maximaler Flexibilität, um Spielraum für die Wahl des günstigsten Makrocyclisierungsschrittes zu gewinnen. Damit liegt das eigentliche Problem nicht mehr in der Synthese der ungesättigten Ketten an sich, sondern in der Erstellung eines Gesamtkonzepts zur Totalsynthese unter Einbeziehung beider Kettensynthesen.

Folgende Vorgehensweise besäße maximale Konvergenz: Die zwei THP-Systeme sowie die beiden Verbrückungsketten plus Seitenkette werden unabhängig voneinander vorsynthetisiert und mit geeigneten funktionellen Gruppen für die gegenseitige Verknüpfung versehen ("sticky ends"). Da eine synchrone Kupplung kaum vorstellbar ist, bauen fünf nacheinander ablaufende Kupplungsreaktionen sukzessive den Naturstoff auf. Der Makrocyclisierungsschritt ist, abgesehen von der Elaboration der Seitenkette, der letzte Schritt und bevorzugt derjenige mit der größten Triebkraft. Unbeteiligte "sticky ends" müssen sich während anderer Kupplungen inert zeigen.



R: aktivierender Rest (Yamaguchi); Nu: Nucleophil; "G": geeignete funktionelle Gruppe, z.B. Aldehyd, Phosphorylid etc.

**Abb. 22:** Maximale Konvergenz als Leitbild zur Totalsynthese.

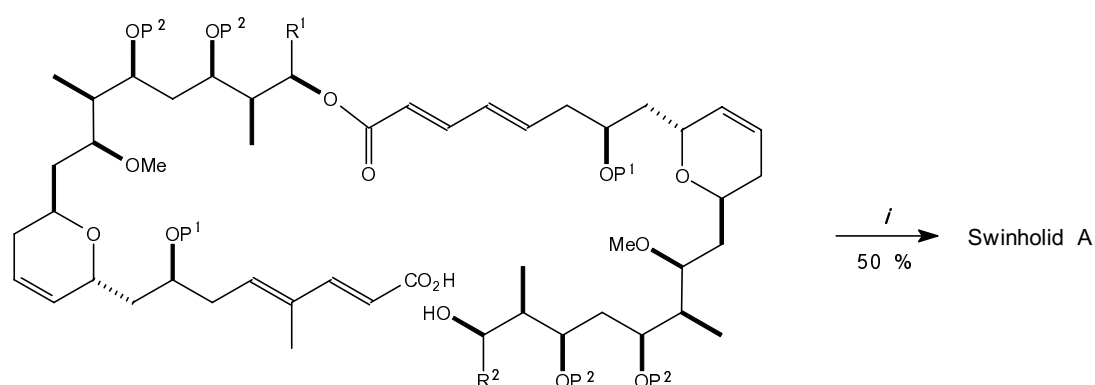
Eine nähere Betrachtung der konkreten synthetischen Verhältnisse zeigt die Grenzen dieser Vorgehensweise auf, denn nur bei der Seitenkette und der westlichen Verbrückungskette scheint eine Annäherung an dieses Idealmodell möglich. Es handelt sich um  $sp^2$ - $sp^3$ -Kupplungen und eine Veresterung, wobei sich die Veresterung auch als Makrocyclisierungsschritt anbieten würde (Makrolactonisierung). Die Darstellung der Seitenkette, auf die im Folgenden nicht mehr eingegangen werden soll, und das für die westliche Verbrückungskette doppelt vinyloge Acylderivat scheinen synthetisch relativ problemlos zugänglich zu sein. Kettensynthesen an Modellverbindungen sind in Kapitel 3 beschrieben.

Bei der östlichen Kette muss die Ankopplung des C13-C17-Kettensegments zwei *Z*-selektive, THP-nahe Doppelbindungen, davon eine trisubstituierte generieren. In Anbetracht der vorgegebenen Funktionalisierungen sollten lineare Schritte zum Alkenaufbau, z. B. nach Schlosser oder Still/Gennari (s. Kapitel 3.2), hier vermutlich höhere *Z*-Selektivitäten erzielen. Damit läge die Schnittstelle für die östliche Kette im Bereich zwischen C14 und C17.



## 2.4 Makrocyclisierungs-Techniken

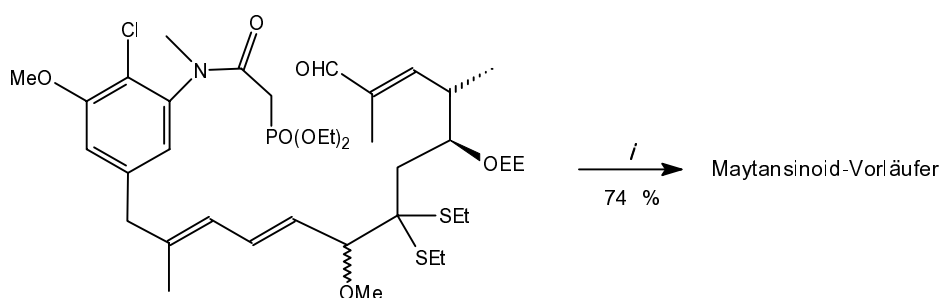
Eine Vielzahl von Makrocyclisierungstechniken sind in der Literatur beschrieben.<sup>82</sup> Häufige Anwendung in der Naturstoffsynthese finden effektive Varianten der Lactonisierung, Wittig-Reaktion,  $S_N2$ -Reaktion, Crosscoupling und Aldol-Kupplung. Hier seien einige Methoden angeführt, welche auch für Lasonolid A Anwendung finden könnten. Zunächst ist die sich für Makrolide generell anbietende Macrolactonisierung zu nennen. Beispielhaft hierfür sei die Yamaguchi-Variante (s. Bedingungen in Abb. 23) erwähnt, hier in der Synthese von Swinholid A.<sup>83</sup>



Bedingungen: i) 2,4,6-Cl<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)COCl, Et<sub>3</sub>N, PhMe, 20 °C, 2.5 h, dann DMAP, PhMe, 80 °C.

**Abb 23:** Yamaguchi-Variante der Macrolactonisierung.

Wittig-Varianten sind als Makrocyclisierungstechniken, so zum Beispiel in der Synthese der Maytansinoiden, ebenfalls gut erprobt.<sup>84</sup>



Bedingungen: i) 1.1 eq <sup>t</sup>BuOK, THF, -78 bis 25 °C, 18 h, 74 %.

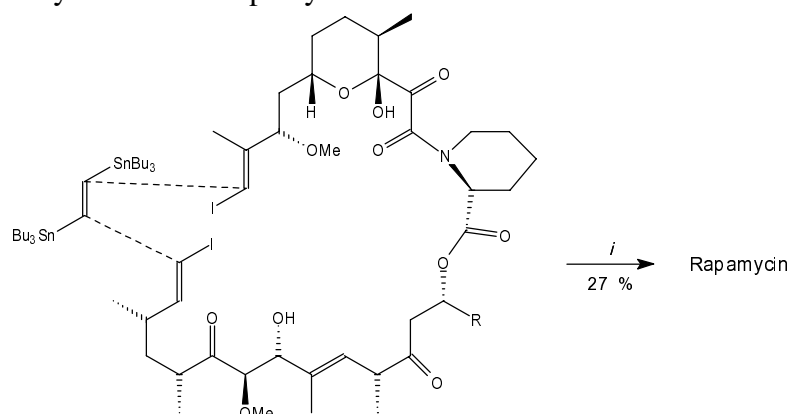
**Abb. 24:** Makrocyclisierung *via* HWE-Reaktion.

<sup>82</sup> B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, "Macrocyclic Chemistry; Aspects of Organic and Supramolecular Chemistry", VCH **1993**.

<sup>83</sup> I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, S. Lambole, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9467.

<sup>84</sup> A. I. Meyers, D. M. Roland, D. L. Comins, R. Henning, M. P. Fleming, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4732.

Die Crosscoupling-Methode zur Makrocyclisierung wurde in Form einer doppelten Stille-Kupplung für die Synthese von Rapamycin verwendet.<sup>85</sup>

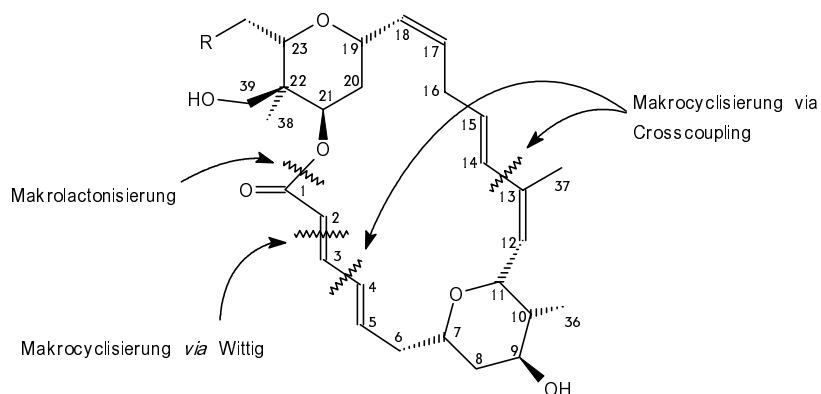


Bedingungen: **i**) 1.25 eq *E*-Bis(tributylstannyl)ethen, 20 mol-% [Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], 1.25 eq *N,N*-Diisopropylethylamin; DMF/THF (2:1), 0.01 M, 25 °C, 48 h.

**Abb. 25.** Doppelte Stille-Kupplung als Makrocyclisierungsschritt.

Mit Blick auf Lasonolid zeigt sich, dass sich die Makrolactonisierung gut mit maximaler Konvergenz vereinbaren ließe, da sich die Schnittstelle nahe an einem der THP-Ringe befindet. Nicht ganz unproblematisch ist die Nachbarschaft zu dem quartären Zentrum C22, welche eine Lactonisierung sterisch behindern könnte.

Weicht man auf die Wittig-Option zwischen C2 und C3 aus, sind bereits einige lineare Schritte zur Darstellung eines Maytansinoid-analogen Wittig-Vorläufers (vgl. Abb. 24) ausgehend von den beiden THP-Ringsystemen notwendig. Dies ist in noch stärkerem Maße bei der Crosscoupling-Variante der Fall, so dass sich die letztgenannte Methode vornehmlich für den Fall unvorhergesehener Probleme anbieten würden. Wegen der größeren synthetischen Flexibilität, d. h. Wahlmöglichkeiten zwischen drei Methoden, liegt die geeignetere Schnittstelle für die Makrocyclisierung auf der westlichen Kette.



R: C25-C35-Seitenkette.

**Abb. 26:** Mögliche Makrocyclisierungs-Schnittstellen am Lasonolid A.

<sup>85</sup> K. C. Nicolaou, A. D. Piscopio, P. Bertinato, T. K. Chakraborty, N. Minowa, K. Koide, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318.

## 2.5 Konzept für eine Totalsynthese

Die Schnittstelle zwischen C13 und C14 war bereits frühzeitig für eine Kupplung der Nord- und Südhälften in Erwägung gezogen worden.<sup>86</sup> Ausgehend von dem Iodalkinyltetrahydropyran **35** sollte ein *in situ* darzustellendes Vinylboran mit einem Vinylidiod in einer Pd-katalysierten Suzuki-Kupplung umgesetzt werden.

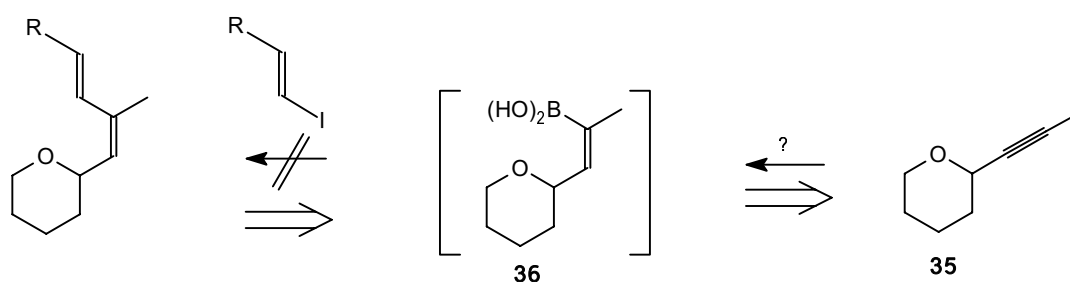


Abb. 27: Suzuki-Kupplung zwischen C13 und C14.

Die Darstellung der Boran-Zwischenstufe für die Reaktionssequenz nach Suzuki<sup>87</sup> erwies sich jedoch als nicht trivial. Die in Abb. 27 gezeigte "One pot"-Reaktion beinhaltet zunächst eine *Z*-selektive Hydroborierung mit  $\text{HBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ . Nach Ligandentausch durch Behandlung mit  $^i\text{PrOH}$  erfolgt eine Methylierung mit  $\text{MeLi}$  unter anschließend basengesteuerter Isomerisierung der Doppelbindungsconfiguration und in der Folge eine Pd(0)-katalysierte Suzuki-Kopplung mit einem Vinylidiod-Baustein. Die Darstellung des benötigten Alkynylidiods **35** entspricht einer C-1-Verlängerung in drei Stufen<sup>88</sup> ausgehend von dem korrespondierenden Alkohol. Diese Option wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht wieder aufgegriffen, sondern eine Kupplung zwischen C16 und C17 anvisiert (vgl. Abb. 29).

Die Darstellung eines kupplungsfähigen, nördlichen Segmentes aus dem "Nowakowski-THP" **33** erfordert als kritischem Schritt die Reduktion unter Desoxygenierung an C38 zur Darstellung von **37** (vgl. Abb. 28). Hierfür war eine  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -Reduktion des korrespondierenden Iodids vorgeschlagen worden, welches an C38 nach ethanolytischer Öffnung des Lactons und Reduktion der geöffneten Esterfunktion zum korrespondierenden Alkohol dargestellt werden sollte.<sup>89</sup> Die anschließende Generierung des *Z*-Vinylidiods **38** ist daraufhin mit dem Wittig-Reagenz  $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}]\text{I}$  möglich, wie in Modellstudien gezeigt werden konnte.<sup>90</sup> Auch das korrespondierende, wahlweise einsetzbare Acetylen ist zugänglich.

<sup>86</sup> S. Henneke, Diplomarbeit, Universität Hannover, 1995.

<sup>87</sup> M. Satoh, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1986**, 1329.

<sup>88</sup> 1) Swern-Oxidation; 2) Wittig-Reaktion mit  $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}]\text{I}$  / NaHMDS / DMPU; 3) Deprotonierung mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  und Behandeln mit  $\text{I}_2$ .

<sup>89</sup> M. Nowakowski, Dissertation, Universität Hannover, 1995.

<sup>90</sup> Siehe Ref. 87 und Kapitel 3.

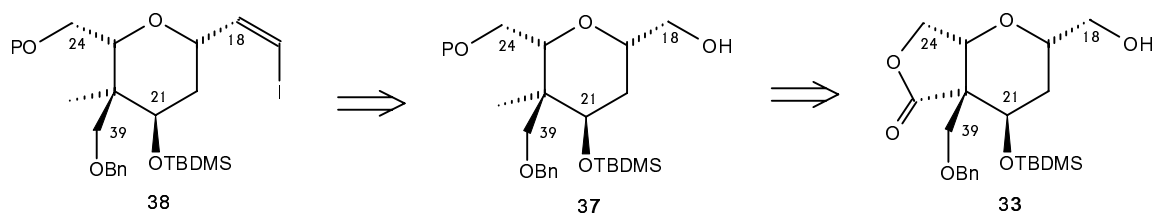


Abb. 28: Kupplungsfähiger Baustein aus dem "Nowakowski-THP" **33**.

Als ein kupplungsfähiges südliches Fragment sollte in dieser Arbeit das C1-C16-Segment synthetisiert werden (s. Kapitel 4). Zusammen mit den bisherigen Ausführungen ergibt sich damit folgendes Bild:

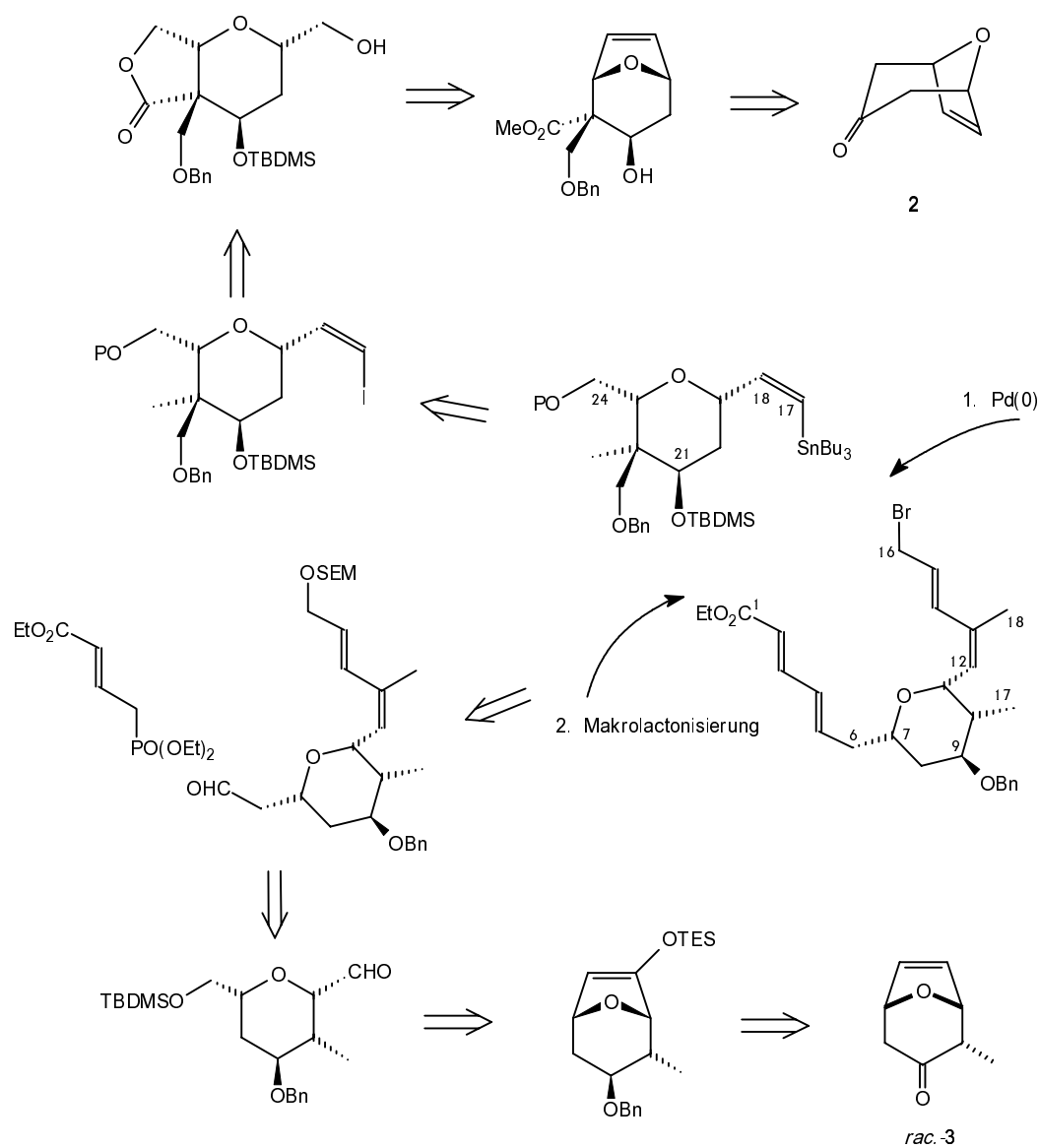


Abb. 29: Konzept für eine Totalsynthese von Lasonolid A.

### 3. Studien zum Kettenaufbau

#### 3.1 Westliche Kette (C1-C11)

Für die Synthese der westlichen Kette wurden im Rahmen dieser Arbeit drei verschiedene Ansätze verfolgt. Zunächst schien durch Verwendung von Vinylcupraten eine Synthese des C1-C11-Segments mit maximaler Konvergenz möglich (ein Schritt), da die *in situ* zu generierende Verbindung **44** als C-5-Baustein<sup>91</sup> prinzipiell bereits alle fünf erforderlichen Kohlenstoff-Zentren inclusive des *E,E*-konfigurierten Diensystems mit sich bringt.

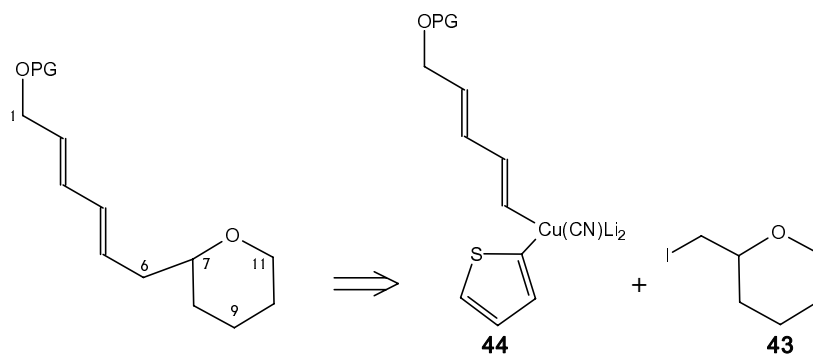
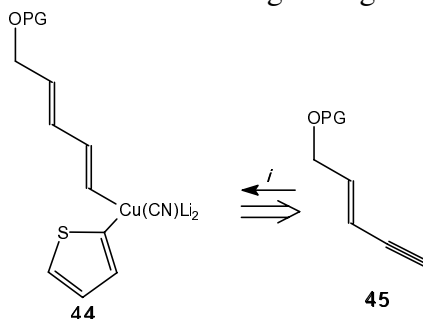


Abb. 30: Maximale Konvergenz für die westliche Kette.

Das reaktive und aus Gründen der Atomökonomie günstige gemischte *Higher order*-Cuprat **44** sollte sich nach Lipshutz *et al.* durch Hydrozirkonierung<sup>92</sup> mit dem Schwartz-Reagenz ( $\text{ZrCp}_2\text{HCl}$ ) und anschließende Transmetallierung<sup>93</sup> ausgehend von 2-Penten-4-in-1-ol<sup>94</sup> **45** darstellen lassen.



Bedingungen: **i**) 1)  $\text{ZrCp}_2\text{HCl}$ , THF, RT, 15 min; 2) MeLi,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 min; 3)  $\text{Me}(\text{2-Th})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min.

Abb. 31: *Higher order*-Cuprate nach Lipshutz.

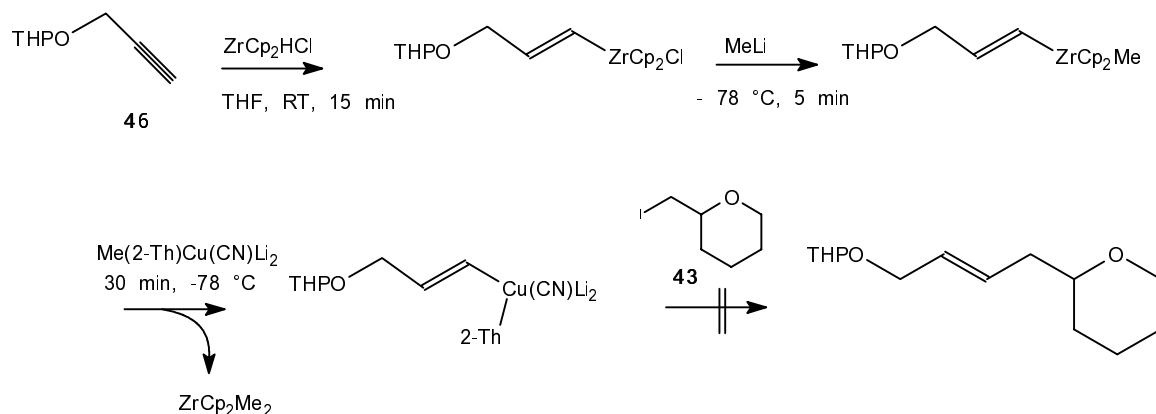
<sup>91</sup> Ein C-5-Baustein mit Funktionalitätsnummer 3 an C1 wäre die von Kishi *et al.* für die Synthese von Onnamid A benutzte 5-Iodpentadiensäure, aus der sich ebenfalls ein geeignetes Nucleophil generieren ließe. Das *E/Z*-Verhältnis (C4/C5) betrug jedoch nur 4:1. C. Y. Hong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694.

<sup>92</sup> Relevante Beispiele für Hydrozirkonierungen von Alkinen und Eninen finden sich in: M. D. Fryzuk, *Chemica Scripta* **1989**, *29*, 427; J. Schwartz, M. J. Loots, H. Kosugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333; N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1027; D. W. Hart, T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679.

<sup>93</sup> B. H. Lipshutz, *Organometallics in Synthesis - A Manual*, M. Schlosser (Hrsg.), Wiley, **1994**, 284; B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7440; B. H. Lipshutz, M. Koerner, D. A. Parker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945.

<sup>94</sup> A. V. R. Rao, E. R. Reddy, G. V. M. Sharma, P. Yadagiri, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 465; D. Holland, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1983**, 1553.

Es wurde daher zunächst an der Modellverbindung **46** die Sequenz von Hydrozirkonierung, Transmetallierung und Substitution untersucht. Das Schwartz-Reagenz wurde aus  $\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2$  durch Behandeln mit LAH und DCM dargestellt,<sup>95</sup> das THP-Iodid **43** aus dem THP-Alkohol **57** durch Anwendung von Standardbedingungen (vgl. **i**) in Abb. 37).



**Abb. 32:** Verwendung von *Higher order*-Cupraten zur Knüpfung der C5/C6-Bindung.

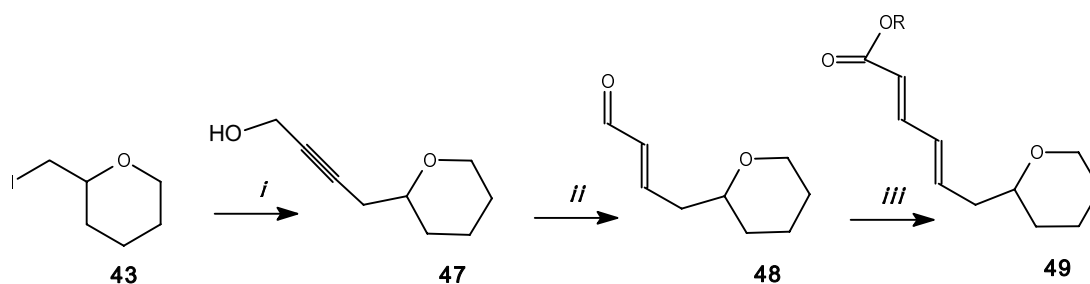
Ein Produkt konnte leider trotz Variation der Fluchtgruppe am THP-System (Tosylat, Mesylat oder Triflat) nicht isoliert werden. Stattdessen wurde laut DC ein in Nebenreaktionen mündender Reaktionsverlauf festgestellt. Es wurde vermutet, dass zur Substitution in  $\beta$ -Position zum THP-Sauerstoff ein stärkeres Nucleophil nötig wäre. Die nicht einfache Handhabung der Reaktion, zusammen mit einer vermuteten geringen Reproduzierbarkeit ließen diese Methode schließlich als unvorteilhaft erscheinen.

Als ein besseres Nucleophil für die durchzuführende Substitution wurde daraufhin direkt das schlankere Acetylid-Anion **46** verwendet.<sup>96</sup> Der *via* BuLi, LDA, oder MeMgBr metallierte, EE- oder THP-geschützte Propargylalkohol zeigte sich nach Zusatz von 3.5 eq HMPA ausreichend reaktiv für eine  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion in guten Ausbeuten (74 % nach Entschützung). Ohne Zusatz von HMPA erreichte die Reaktion nach mehreren Tagen bei RT nur eine Ausbeute von weniger als 40 %. Zusatz substöchiometrischer Mengen CuBr im Fall des Grignard-Reagenzes erbrachte keine Verbesserung. Die weiteren Transformationen zur Darstellung der vollständigen westlichen Kette sind in Abb. 33 dargestellt. Es wurden eine innerhalb der Nachweisgrenzen (GC,  $^1\text{H-NMR}$ ) komplett *E*-selektive Red-Al<sup>®</sup>-Reduktion<sup>97</sup> und eine HWE-Verlängerung durch das esterstabilisierte Phosphonat **51** mit hoher *E*-Selektivität (16:1 laut GC und  $^1\text{H-NMR}$ ) verwendet. Das Unterschussisomer ließ sich säulenchromatographisch leicht abtrennen.

<sup>95</sup> S. L. Buchwald, S. J. La Maire, R. B. Nielsen, B. T. Watson, S. M. King, *Org.Synth.* **1993**, 71, 77.

<sup>96</sup> Bzgl. Substitutionen an  $\alpha$ -Oxy-Triflaten siehe: Q. Shen, D. G. Sloss, D. B. Bernowitz, *Synth. Comm.* **1994**, 24, 1519; H. Kotsuka, I. Kadota, M. Ochi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1281.

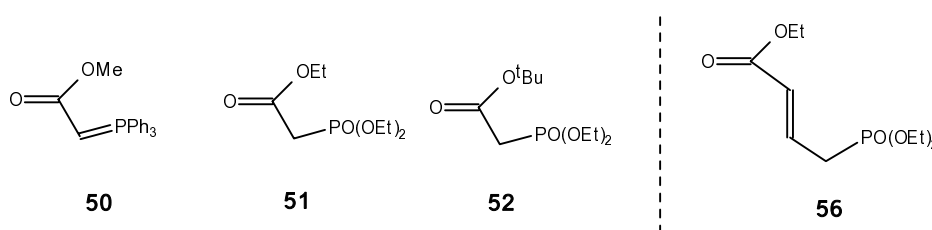
<sup>97</sup> S. E. Denmark, T. K. Jones, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4595.



Bedingungen: **i**) 1) 3.5 eq EE-geschützter Propargylalkohol, 3.5 eq LDA, HMPA (3.5 eq)/THF, dann **43**, -78 °C bis RT, 5 h; 2) MeOH/HCl(katal.), RT, 2 h, 80 % (2 Stufen); **ii**) 1) 1.6 eq  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  (Red-Al<sup>®</sup>),  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C bis RT, 1.5 h, 92 %, > 98 % *E*; 2) 2 eq PCC, DCM, RT, 2.5 h, 79 %; **iii**) 2.2 eq  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , NaH, DCM, 0 °C bis RT, 76 %, davon 94 % *E,E* (R=Me). Gesamtausbeute: 44 % (5 Stufen).

**Abb. 33:** Schrittweiser Aufbau der westlichen Kette.

Die Wittig-Olefinierung mit dem stabilisierten Phosphoran **50** ergab leicht verminderte Ausbeuten, während das sterisch anspruchsvolle HWE-Phosponat **52** sich weder in der erzielten Ausbeute, noch in der Selektivität signifikant von Verbindung **51** unterschied.<sup>98</sup> Somit ist auch an dem Originalsegment (vgl. Kap. 4) mit unvermindert guten Selektivitäten und Ausbeuten zu rechnen, was für eine angestrebte Makrocyclisierung via Wittig-Olefinierung (vgl. Schnittstelle C2/C3 in Abb. 26) von Bedeutung ist.

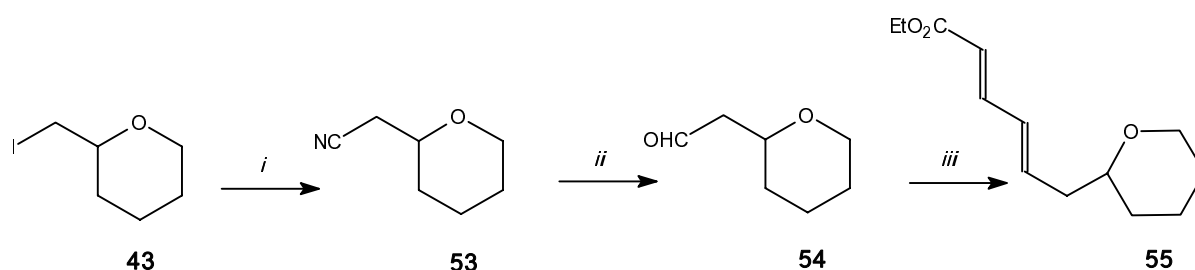


**Abb. 34:** Phosphoran- bzw. Phosponat-Reagenzien zur Kettenverlängerung.

Bilanzierend erzielt dieser lineare Syntheseansatz sowohl eine gute Ausbeute (44 %, 5 Stufen ausgehend vom Iodid) als auch eine exzellente *E,E*-Selektivität (das Verhältnis von *E,E*-Produkt zu anderen Isomeren beträgt 92:8). Ein Vorteil der Linearität besteht in der Flexibilität bezüglich des späteren Makrocyclisierungsschritts: Je nach Syntheseplanung besteht die Möglichkeit einer Cyclisierung an der Wittig- (C2/C3) oder der Lactonisierungs-Schnittstelle (vgl. Abb. 26) durchzuführen.

<sup>98</sup> Aktuelle Übersichtsartikel zur a) Horner- bzw. b) Wittig-Reaktion: a) J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261; b) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

Der dritte durchgeführte Syntheseansatz zum Aufbau des C1-C11-Segments ist in Abb. 35 dargestellt. Er besteht in einer C-1-Verlängerung am THP-System durch Cyanid und einer anschließenden HWE-Reaktion unter Verwendung des C-4-Bausteins **56** (Triethylphosphonocrotonat, vgl. Abb. 34). Ausgehend von dem Iodid **43** bzw. dem korrespondierenden Triflat wurde der für die HWE-Reaktion zu generierende, um ein C-Atom verlängerte Aldehyd **54** durch eine Cyanid-Substitution und eine anschließende DIBAH-Reduktion dargestellt. Wie schon bei dem lithiierten Acetylen **46** führte erst der mehr als äquimolare Zusatz eines Komplexbildners, in diesem Fall 18-K-6, zu hohen Ausbeuten bei der Substitution. Nach verschiedenen Lösungsmittelvariationen (DMF, Acetonitril bzw. Gemischen aus diesen), erwies sich das System DMSO/18-K-6 als besonders geeignet. Das gewünschte Nitril bildete sich nach 5-stündigem Erhitzen auf 60 °C in sehr guten Ausbeuten (92 %).



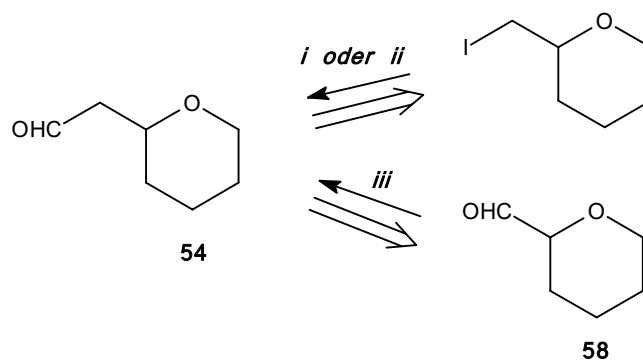
Bedingungen: **i**) KCN, 18-K-6, DMSO, 60 °C, 5 h, 92 %; **ii**) 1) 3 eq DIBAH, DCM, -78 °C bis 0 °C, 1 h; 2) 1 NHCl, RT, 1 h; **iii**) Triethylphosphonocrotonat **56** (vgl. Abb. 34), NaH, THF, -10 °C bis 0 °C, 1 h, 76 %, *E:Z* = 25:1 (2 Schritte). Gesamtausbeute: 70 % (3 Stufen).

**Abb. 35:** Synthese der westlichen Modellkette nach C-1-Verlängerung.

Bemerkenswerterweise erforderte das Nitril **53** für die Reduktion zum Aldehyd insgesamt 3 eq DIBAH, ohne eine einhergehende Überreduktion zum Alkohol zu zeigen (vgl. hierzu auch Kap. 4). Das nur als (*E:Z* = 5:1)-Gemisch erhältliche Triethylphosphonocrotonat **56** konnte säulenchromatographisch bis auf 100 % *E*-Reinheit angereichert werden (GC) und wurde derart in die HWE-Reaktion eingesetzt. Die Bildung der während der vinylogenen HWE-Reaktion gebildeten Doppelbindung erfolgte mit einer *E:Z*-Selektivität von 25:1 (GC des Rohproduktes). Säulenchromatographisch konnte das Unterschussisomer leicht abgetrennt werden.



Neben der Substitution durch Cyanid sind die Dithian-Substitution und die Homologisierung mit Hilfe von Alkoxy-substituierten Phosphonaten  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^{99}$  weitere Methoden der C-1-Verlängerung. Bei letzterer Methode wäre statt der Installation einer Fluchtgruppe, vgl. Iodid **43**, die entsprechende Oxidation zum Aldehyd **58** notwendig. Wegen der guten Ausbeuten der Cyanid-Methode ergeben die genannten Methoden gegenüber dieser jedoch keinen Vorteil und wurden nicht untersucht.



Bedingungen: **i)** KCN, 18-K-6, DMSO, Rückfluss, vgl. Abb. 35; **ii)** 1) 1,3-Dithian, BuLi, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2)  $\text{Hg}^{2+}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaCO}_3$ ; **iii)** 1)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(2\text{-THP})$ , LDA, THF/Hexan,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis Rückfluss; 2) THF/HCl, RT; nur Bedingung i) wurde untersucht.

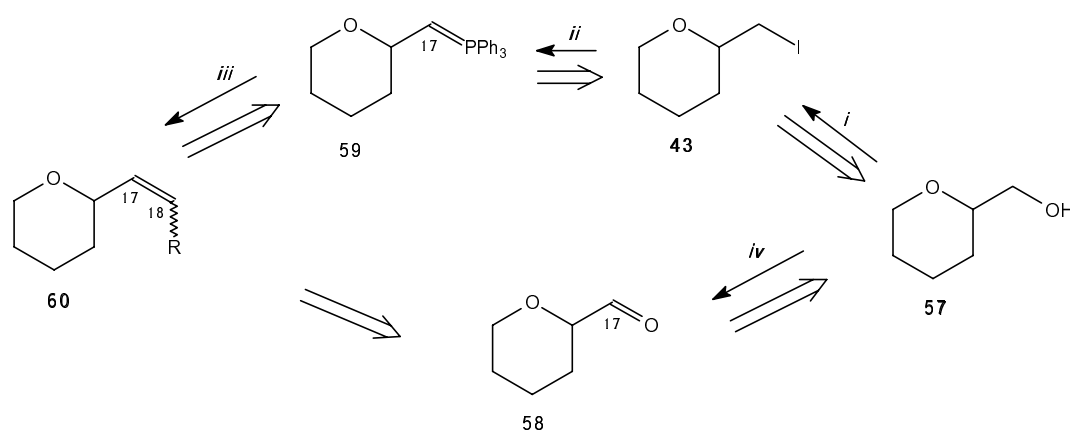
**Abb. 36:** C-1-Verlängerungen an THP-Modellverbindungen.

Bilanzierend erzielt der in Abb. 35 gezeigte konvergente Syntheseansatz eine noch bessere Ausbeute (70 %, 3 Schritte ausgehend vom Iodid) als der in Abb. 33 vorgestellte zweite Ansatz. Wegen der überdies ebenfalls guten *E*-Selektivität der während der Wittig-Olefinierung aufgebauten Doppelbindung (*E*:*Z* = 25:1) ist in dieser Synthese die Methode der Wahl für die Übertragung auf das Original (vgl. Kap. 4) zu sehen.

<sup>99</sup> A. F. Kluge, I. S. Cloudsdale, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4847.

### 3.2 Östliche Kette (C7-C23)

Untersuchungen zur Generierung der C17-C18-Doppelbindung *via* Wittig-Olefinierung (vgl. Nummerierung in Abb. 39) zeigten bald, dass hier stets mit *E/Z*-Gemischen zu rechnen sein würde. Ausgehend vom Iodid **43** wurde das korrespondierende Triphenylphosphoniumsalz durch Reaktion mit  $\text{PPh}_3$  in der Schmelze in 20 % Ausbeute dargestellt. Nach Deprotonierung mit  $\text{BuLi}$  in THF bildete sich *in situ* das dunkelrote Phosphor-Ylid **59**, welches testweise mit Propionaldehyd umgesetzt wurde, jedoch lediglich nicht trennbare *E/Z*-Gemischen ergab.<sup>100</sup>



Bedingungen **i**)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{I}_2$ , Imidazol,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ , 40 °C, 1 h, 84 %; **ii**) 1) 3 eq  $\text{PPh}_3$ , 80 °C, 48 h, 20 %; 2)  $\text{BuLi}$ , THF, -78 °C, 1 h; **iii**) 1 eq Propionaldehyd, -78 °C bis RT; **iv**) PCC, DCM, 0 °C, 3 h, 45 %.

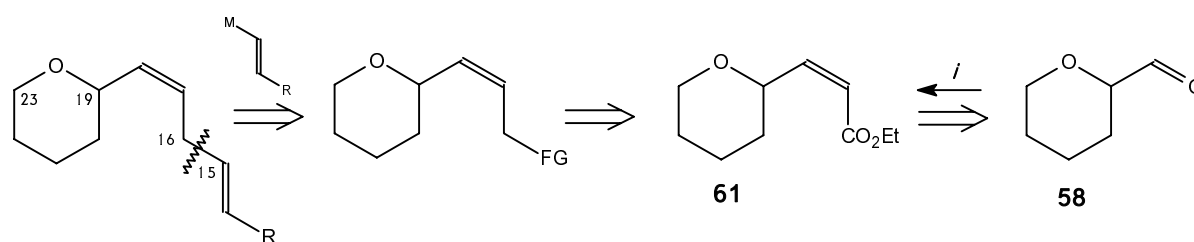
**Abb. 37:** Wittig-Olefinierung am Modell des nördlichen THP-Rings.

Generell denkbar wäre auch die inverse Ausführung der Wittig-Reaktion, bei der der THP-Aldehyd **58** mit einem Alkylidenphosphoran zu der Alkenverbindung **60** umgesetzt wird (vgl. Abb. 37). Für die Synthese des erforderlichen Ylids ist jedoch eine größere Zahl linearer Schritte ausgehend von dem südlichen THP-System notwendig, so dass diese Variante als nicht hinreichend konvergent einzustufen ist. Allerdings könnte mit einer vermutlich besseren *Z*-Selektivität bei der Knüpfung der Doppelbindung gerechnet werden.<sup>101</sup>

<sup>100</sup> Eine ähnliche, *Z*-selektive Wittig-Reaktion wurde in der Synthese von (-)-Anamarin beschrieben: F. W. Lichtenthaler, K. Lorenz, W. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 47.

<sup>101</sup>  $\alpha$ -Alkoxy-Aldehyde in Methanol zeigen in der Regel eine anormale Reaktivität und reagieren mit stabilisierten Wittig-Phosphoranen meist *Z*-selektiv: vgl. Ref 97 b) und: S. Valverde, M. Martin-Lomas, B. Herradon, S. Garcia-Ochoa, *Tetrahedron* **1987**, 43, 1895. Vgl. auch die Darstellung der Verbindung **61**, Abb. 38, nach Methode B.

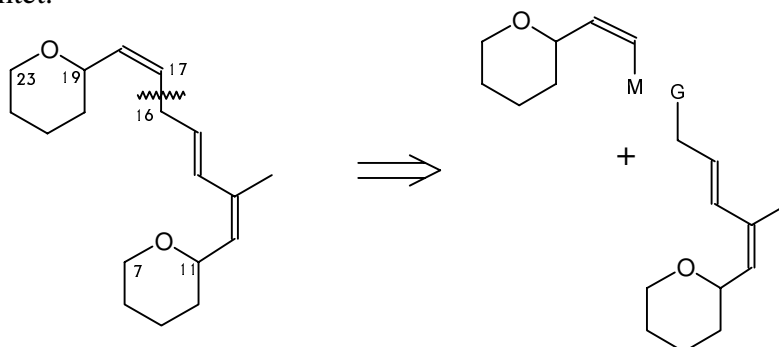
Eine hochselektive Möglichkeit der *Z*-selektiven Doppelbindungs-Knüpfung stellt die Wittig-Variante nach Still/Gennari<sup>102</sup> dar, welche am THP-System mit guter Ausbeute (90 %) und hoher *Z*-Selektivität (25:1 laut GC des Rohprodukts) verlief, wobei das Unterschussisomer säulenchromatographisch leicht abgetrennt werden konnte (vgl. Abb. 38, Methode A). Eine Darstellung mit Hilfe des Phosphorans  $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Me}$  in Methanol zeigte eine geringere *Z*-Selektivität. Nach Reduktion und Installation einer Fluchtgruppe sollte dann Kupplung mit einem vinylischen Nucleophil möglich sein.<sup>103</sup>



Bedingungen: i) Methode A:<sup>102</sup>  $(\text{F}_3\text{CCH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , KHMDS, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 90 % (*Z*:*E* = 25:1); Methode B:<sup>101</sup>  $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Me}$ , MeOH, RT, 3 h, > 70 %, *Z*:*E* = 2:1.

**Abb. 38:** Still-Gennari-Reaktion am nördlichen THP-Ring.

Das entkonjugierte Diensystem ("*skipped-diene*") entlang der östlichen Kette kann auch durch Kupplung an der C16-C17-Schnittstelle etabliert werden, wie in Abb. 39 gezeigt ist. Diese Bindungsbildung verläuft quasi invers zu der in Abb. 38 gezeigten Kupplung. Nach Stille *et al.* wäre auch eine Pd-katalysierte  $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kupplung eines *Z*-Vinylstannanes mit einem Allylbromid oder -acetat möglich.<sup>104</sup> Eine interessante Ni-katalysierte Kupplung wurde von Kishi *et al.* berichtet.<sup>105</sup>



**Abb. 39:** Schnittstelle für eine  $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kupplung.

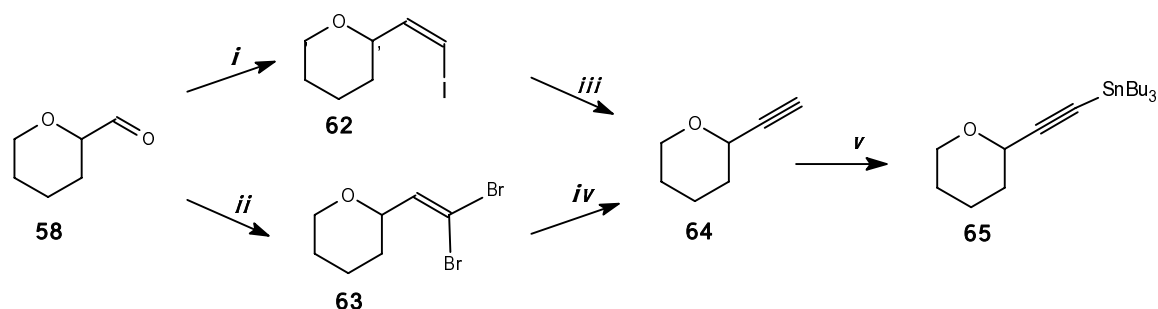
<sup>102</sup> a) W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405; b) Neue *Z*-selektive Methoden unter Verwendung nicht-fluorierter Phosphonate sind beschrieben in: K. Kokin, J. Motoyoshiya, S. Hayashi, H. Aoyama, *Synth. Comm.* **1997**, 27, 2387; K. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105.

<sup>103</sup> Wie z. B. in Corey's Dolabellatrienon-Synthese: E. J. Corey, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1229.

<sup>104</sup> Stille-Kupplungen unter Verwendung von a) Allylhalogeniden bzw. b) Allylacetaten: a) F. K. Sheffy, J. P. Godschalx, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4833; b) L. D. Valle, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3019.

<sup>105</sup> Hier wurden enantiomerenreine Zuckerderivate ähnlich Verbindung **74** verwendet: P. G. Goekjian, Tse-Chong Wu, Ha-Young Kang, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6422.

Obwohl die stereospezifische Generierung von *Z*-Vinylolithium-Verbindung beschrieben ist,<sup>106</sup> erwies sich dieses Vorhaben an dem gewählten Substrat als schwierig. Zunächst wurde das Vinylidid **62** aus dem Aldehyd **58** mit Hilfe des Wittig-Reagenzes Iodmethyltriphenylphosphoniumiodid [PPh<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I]I dargestellt,<sup>107</sup> (vgl. Abb. 40). Nach Versetzen mit verschiedenen Organolithium- bzw. Organomagnesium-Verbindungen (MeLi, <sup>t</sup>BuLi, BuLi bzw. MeMgBr) und anschließender Zugabe diverser Elektrophile (Zimtbromid, Methyljodid, Acetophenon) konnte jedoch in keinem Fall ein Kupplungsprodukt isoliert werden. Vielmehr wurde auch bei sehr tiefen Temperaturen (< -95 °C) stets anstatt der erwünschten Transmetallierung die Eliminierung zum Alkin **64** beobachtet. Da später aus der Dreifachbindung durch einfache Hydrierung auch das *Z*-Olefin zugänglich sein sollte, wurde das Alkin in der Folge für die Kupplungsreaktion vorgesehen. Das Alkin zeigte sich, ebenfalls ausgehend von dem Aldehyd **58**, über das Dibromalken **63** in besseren Ausbeuten zugänglich.<sup>108</sup> Aus dem Alkin wurde das korrespondierende Alkinylstannan **65** dargestellt.<sup>109</sup>



Bedingungen: **i**) 1) [PPh<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I]I, NaHMDS, THF, 0 °C; 2) DMPU, **58**, -78 °C bis RT, 28 %; **ii**) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, 81 %; **iii**) 1) KO<sup>t</sup>Bu, THF, -78 °C, 2) BuLi; 3) HCl/H<sub>2</sub>O, 70 %; **iv**) 1) 2 eq BuLi, THF, -78 °C, 2) HCl/H<sub>2</sub>O, 90 %; **v**) BuLi, Bu<sub>3</sub>SnCl, THF, -78 °C, 72 %. Ausbeuten sind nicht optimiert.

**Abb. 40:** Alkin-Synthesen ausgehend vom Aldehyd **58**.

Die Generierung der *Z*-trisubstituierten Doppelbindung zwischen C12 und C13 (vgl. Abb. 41) wurde zunächst mit Hilfe der von Schlosser *et al.* entwickelten Wittig-Variante zur *Z*-selektiven Darstellung von Allylalkoholen aus Aldehyden anvisiert. Dazu wurde nach einer Behandlung mit Ethyltriphenylphosphoran bei tiefer Temperatur erneut deprotoniert und mit

<sup>106</sup> D. R. Williams, K. Nishitani, W. Bennet, S. Y. Sit, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3748; H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2785 und *Tetrahedron Lett.* **1976**, 52, 4839; G. Cahiez, D. Bernhard, J. F. Normant, *Synthesis* **1976**, 245.

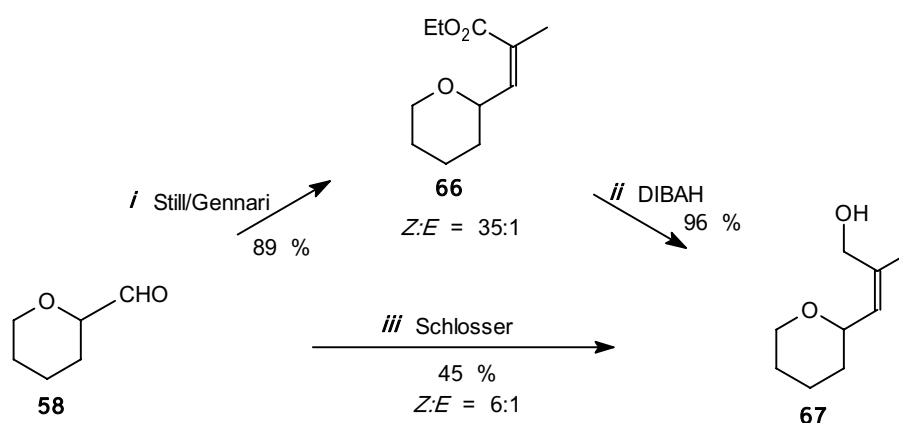
<sup>107</sup> Methode: G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173. Die Darstellung des Phosphoniumiodids ist beschrieben in: D. Seyferth, J. K. Heeren, G. Singh, *J. Organomet. Chem.* **1966**, 5, 267.

<sup>108</sup> Methode: E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.

<sup>109</sup> Ni- bzw. Pd-katalysierte Kupplungen von Alkinylstannanen mit Allylverbindungen sind beschrieben in: D.-M. Cui, N. Hashimoto, S. Ikeda, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5752; K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735; T. N. Mitchel, *Synthesis* **1992**, 803; J. K. Stille, *Angew. Chem., Int Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.

Paraformaldehyd versetzt.<sup>110</sup> Der Vorteil dieser Methode besteht in der Bildung des *Z*-konfigurierten, trisubstituierten Allylalkohols in einer *One-pot*-Reaktion. Abhängig vom Substrat sind jedoch teilweise geringe Ausbeuten beobachtet worden, die in erster Linie auf einen erhöhten Substitutionsgrad des Aldehyds zurückzuführen sind. So wurde auch in diesem Fall trotz intensiver Optimierungsbemühungen eine Ausbeute von nicht über 45 % und eine Selektivität von nicht über *Z:E* = 6:1 festgestellt, welche auf den erhöhten  $\alpha$ -THP-Substitutionsgrad des Aldehyds zurückzuführen sind.

Es wurde daher auch hier auf die *Z*-selektive Still-Gennari-Reaktion zurückgegriffen<sup>111</sup> (ein zusätzlicher Schritt). Die Reaktion verlief in den in Abb. 41 gezeigten guten Selektivitäten und Ausbeuten. Der Nachweis der *Z*-Konfiguration konnte durch NOE-Messungen nicht erbracht werden, da an dem verwendeten, nicht-rigidisierten THP-System keine aussagekräftigen NOE-Effekte ermittelt werden konnten. Dagegen lieferte die Reduktion des Esters **66** identische Spektren mit dem *via* Schlosser-Methode dargestellten Allylalkohol **67**, was für einen Beweis der *Z*-Konfiguration als ausreichend angesehen wurde. Am Originalbaustein waren aussagekräftige NOE-Effekte für einen Konfigurationsbeweis möglich, (vgl. Kapitel 4).



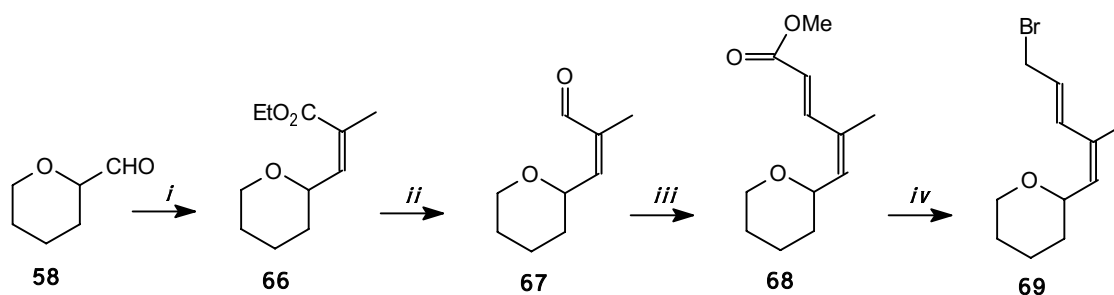
Bedingungen: **i**) und **ii**) s. Abb. 42; **iii**) 1) Ph<sub>3</sub>P<sub>2</sub>EtBr, 1 eq BuLi, THF, 0 °C; 2) **58**, 1 eq BuLi, -78 bis -25 °C; 3) (CHO)<sub>n</sub>, -25 °C bis RT, 18 h, 45 %, *Z:E* = 6:1.

**Abb. 41:** *Z*-Selektive Darstellungen des Allylalkohols **67**.

Die weiteren Schritte bis zum kupplungsfähigen Baustein sind in Abb. 42 zusammengefasst.

<sup>110</sup> Für Details zum Mechanismus siehe: F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, **1995**, S. 845; E. J. Corey, P. Ulrich, A. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 37, 3231; M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1972**, 575; M. Schlosser, D. Coffinet, *Synthesis* **1971**, 80. Bzgl. Anwendungen in der Naturstoffsynthese siehe: E. J. Corey, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 226 und 6636.

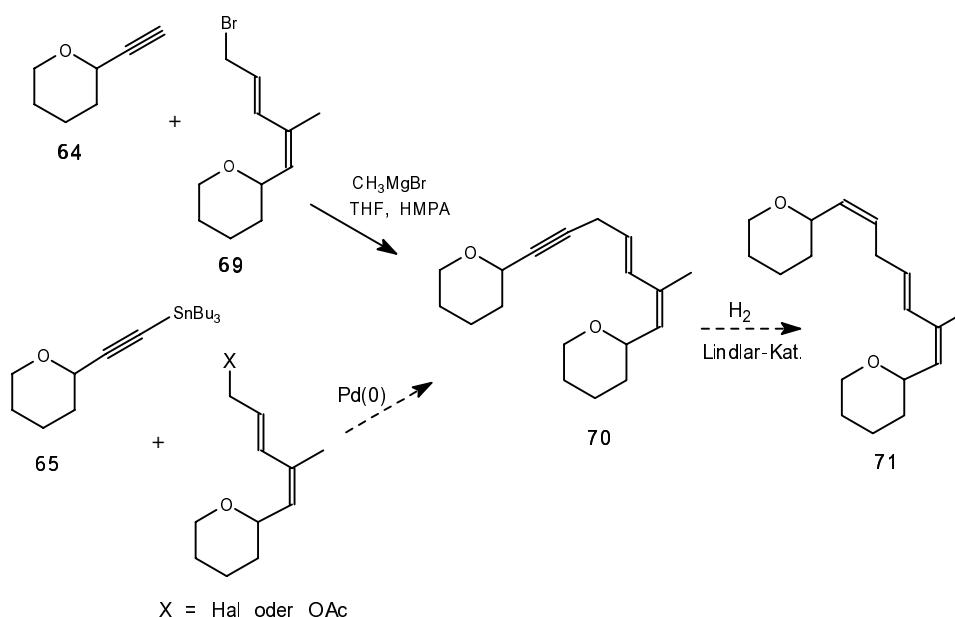
<sup>111</sup> Das methylierte Still-Gennari-Reagenz (F<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)CHMeCO<sub>2</sub>Et wurde dargestellt nach: C. Patois, P. Savignac, *Synth. Comm.* **1991**, 21, 2391. Vgl. auch Ref. 102 a); Die Verwendung des methylierten, nicht-fluorierten Phosphonats (EtO)<sub>2</sub>P(O)CHMeCO<sub>2</sub>Et führt unter den Still-Gennari-Bedingungen zu einer meist geringeren *Z*-Selektivität: A. Krotz, G. Helmchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 601.



Bedingungen: **i**)  $(F_3CCH_2)_2P(O)CHMeCO_2Et$ , KHMDS, 18-K-6, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 89 %,  $Z:E = 35:1$ ; **ii**) 1) 2.5 eq DIBALH, Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 96 %; 2) 5 eq  $MnO_2$ , DCM, RT, 18 h, 87 %; **iii**) 3 eq  $PPh_3CHCO_2Me$ , DCM, RT, 16 h, 81 %,  $E:Z = 15:1$ ; **iv**) 2.5 eq DIBALH, Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 98 %; **v**)  $CBr_4$ ,  $PPh_3$ , DCM, RT, 2 h, 99 %. Gesamtausbeute: 58 % (6 Stufen).

**Abb. 42:** Kupplungsfähiges Modellfragment für die östliche Kette.

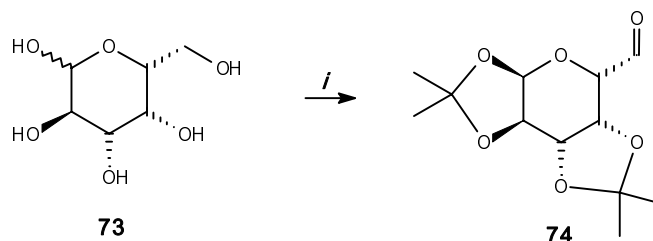
Erste Versuche zur Kupplung wurden durchgeführt. Es wurde das deprotonierte Acetylen **64** mit dem Allylbromid **69** zur Reaktion gebracht, wobei der Zusatz von HMPA notwendig wurde, bevor eine Reaktion eintrat. Wegen der Verwendung racemischer Bausteine wurden zwei (jeweils racemische) Diastereomere erwartet.



**Abb. 43:** Kupplungsreaktion zur Darstellung der östlichen Kette.

Es wurden zwei Kupplungsprodukte in zusammen 63 % Ausbeute erhalten. Bei dem weniger polaren Produkt konnte eine korrekte Molekülmasse laut MS eindeutig erhalten werden. Wegen einer schwierigen säulenchromatographischen Reinigung und den Signalverdopplungen im NMR gestaltete sich eine weitergehende Charakterisierung allerdings schwierig. Zunächst wurde daher auf eine genauere Untersuchung der Reaktion zugunsten der Übertragung der bis hier durchgeführten Kettensynthesen auf das Original-Segment verzichtet.

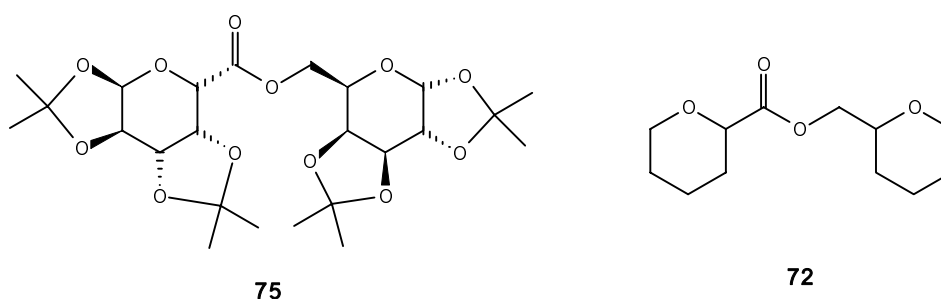
Das Problem der Signalverdoppelungen kann durch Verwendung enantiomerenreiner Verbindungen für die THP-Modelle vermieden werden. Ein solches Modell wäre beispielsweise der Galactosealdehyd<sup>112</sup> **74**. Sein erhöhter Substitutionsgrad macht ihn gleichzeitig zu einem dem Original ähnlicheren Modell als Verbindung **58**. Aldehyd **74** ließe sich ebenfalls sowohl für den nördlichen, als auch den südlichen THP-Ring verwenden.



Bedingungen: **i**) 1) Aceton,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  konz., 18 h, RT; 2) PCC, DCM, RT, 18 h, 50 % (2 Stufen). Ausbeuten sind nicht optimiert.

**Abb. 44:** Galactosederivate als enantiomerenreine Modellverbindungen.

Die Darstellung des geschützten Galactose-Aldehyds zeigte sich nicht nur wegen seiner Enantiomerenreinheit und der im Vergleich zum Aldehyd **58** fehlenden Flüchtigkeit, sondern auch wegen einer sauber verlaufenden Oxidation vorteilhaft. Beim unsubstituierten Aldehyd war nämlich jeweils ein beträchtlicher Teil des Produkts durch eine intermolekulare Folgereaktion von Edukt-Alkohol **57** und Produkt-Aldehyd **58**, welche zusammen *via* Additions-Oxidationssequenz zu dem Ester **72** reagierten, konsumiert worden. Stets bildeten sich bei der PCC-Oxidation schwer trennbare Gemische von Alkohol, Aldehyd und der aus diesen durch Addition plus Oxidation entstandene Ester. Verschiedene andere Oxidationsmethoden, darunter Swern, Dess-Martin,  $\text{SO}_3$ -Pyridin hatten sich, besonders bei größeren Ansätzen, als ebenfalls problematisch herausgestellt und ergaben nur in kleineren Reaktionsansätzen bessere Ausbeuten<sup>87</sup>. Das analoge Esterprodukt **75** bildete sich zwar auch bei der Darstellung des Galactosealdehyds, ließ sich aber leicht durch eine Kugelrohrdestillation abtrennen. Auf eine Weiterverarbeitung dieser nützlichen Galactose-Modelle wurde zunächst zugunsten von Arbeiten an dem Originalsegment (vgl. Kap. 4) verzichtet.



**Abb. 45:** *In situ* Folgeprodukte bei der PCC-Oxidation von THP-Alkoholen.

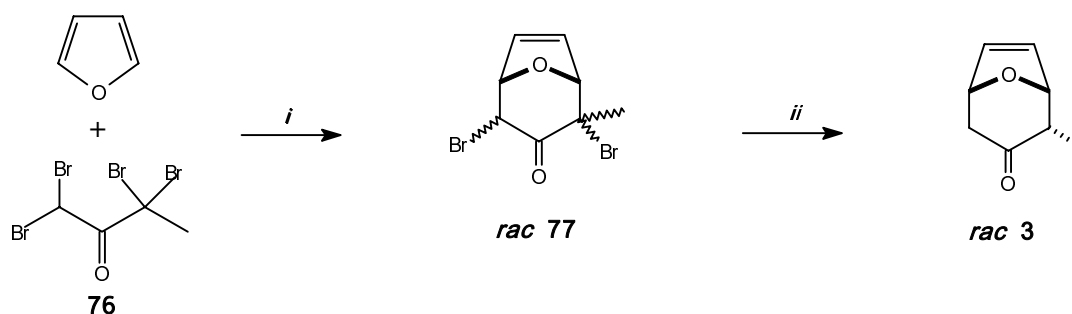
<sup>112</sup> a) S. Valverde, B. Herradon, R. M. Rabanal, M. Martin-Lomas, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 332; b) K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415; c) J. Herscovici, K. Antonakis, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 561; d) D. Horton, N. Nakadate, J. M. Tronchet, *Carbohydr. Res.* **1968**, 7, 56; e) K. Freudenberg, A. Doser, *Ber.* **1923**, 56, 296.

## 4. Asymmetrische Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A

Nach den Ausführungen zum Oxabicyclenkonzept (Kapitel 1.2), zur Retrosynthese von Lasonolid A (Kapitel 2) und zu den Studien zum Aufbau der Ketten (Kapitel 3) wird nun die Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A in kondensierter Form beschrieben.

### 4.1 Synthese des südlichen THP-Systems (C6-C12)

Ausgangsbasis für die Synthese der südlichen THP-Einheit ist der racemische Oxabicyclus **rac 3** mit äquatorialer Methylgruppe, welcher in einer [4+3]-Cycloaddition eines aus Tetrabrombutanon **76** mit Hilfe von Zink-Kupfer-Paar und B(OEt)<sub>3</sub> generierten Allylkations an Furan gewonnen wurde.<sup>113</sup> Das dibromierte Zwischenprodukt **rac 77** braucht nicht rein isoliert zu werden, sondern kann als Rohprodukt in die reduktive Debromierung eingesetzt werden. Die Reaktion kann in einem größer als 1-molaren Maßstab durchgeführt werden, so dass die geringen Ausbeuten von durchschnittlich 15-30 % (Bestausbeute 45 %) in Kauf genommen werden können. Für die Entwicklung der C1-C16-Synthese von Lasonolid A in dieser Arbeit erwies sich eine Ausgangsmasse an **rac 3** entsprechend einer in 0.65 M-Maßstab verlaufenden Cycloaddition mit 20 % Ausbeute (= 18 g) als ausreichend.



Bedingungen: **i**) 1.05 eq Zn, 1.2 eq. B(OEt)<sub>3</sub>, THF, 16 h; **ii**) 5 eq Zn, 5 eq NH<sub>4</sub>Cl, 0.5 eq CuCl, MeOH, -78 °C bis RT.

**Abb. 46:** Darstellung von **rac 3** mit äquatorialer Methylgruppe.

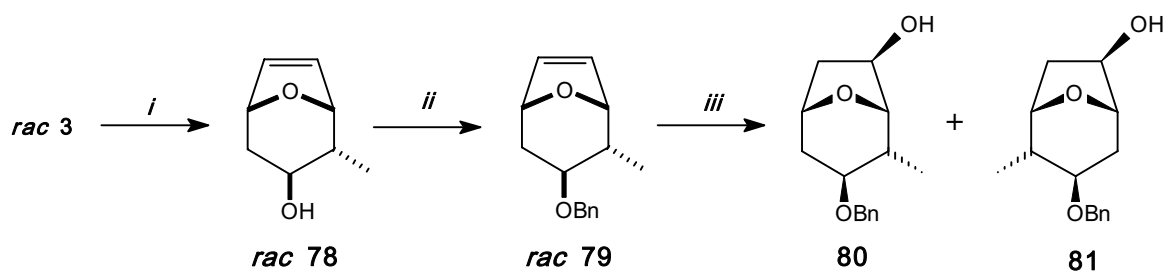
Nach diastereoselektiver Reduktion zum äquatorialen Alkohol **rac 78** mit SmI<sub>2</sub><sup>114</sup> und anschließender Schützung durch eine Benzylgruppe wurde der racemische Benzylether **rac 79** asymmetrisch mit (+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH<sup>115</sup> hydroboriert. Wie zu erwarten, wurde ein Gemisch zweier konstitutionsisomerer (*syn/anti*), jeweils enantiomerenangereicherter Alkohole (*syn-80* und *anti-81*) erhalten. Diese Umformung entspricht einer durch asymmetrische Manipulation vollzogenen Racematspaltung, welche in die Bildung von zwei Konstitutionsisomeren mündet.

<sup>113</sup> Die Verwendung des tetrabromierten Butanons ist essenziell für die selektive Darstellung der äquatorialen Methylgruppe: J. Treu, Doktorarbeit, Universität Hannover, **1997**.

<sup>114</sup> J. Treu, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4650.

<sup>115</sup> (+)-Ipc<sub>2</sub>BH wurde durch Zutropfen von BH<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub> zu einer Lösung von (-)- $\alpha$ -Pinen in THF dargestellt: I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. McClure, R. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663.

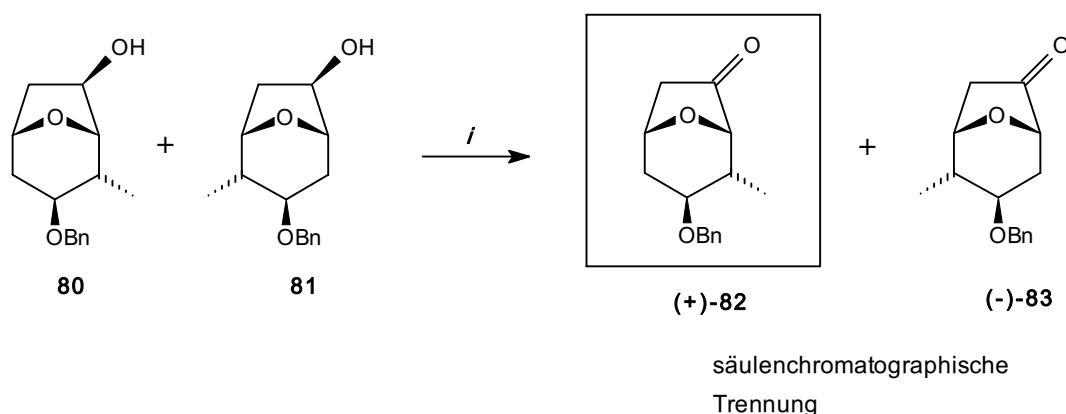




Bedingungen: **i)** 2 eq SmI<sub>2</sub>, 1 eq <sup>i</sup>PrOH, THF, 2 h Rückfluss, 57 %; **ii)** 2 eq NaH, THF, 1 h Rückfluss, dann 2 eq BnBr, 0.25 mol-% TBAI, 99 %; **iii)** (+)-(Ipc)<sub>2</sub>BH, THF, 7 d, -30 °C bis 0°C, 90 %.

**Abb. 47:** Asymmetrische Hydroborierung nach Reduktion und Benzylierung.

Die beiden strukturisomeren Alkohole konnten auf der Stufe der korrespondierenden Ketone getrennt werden.



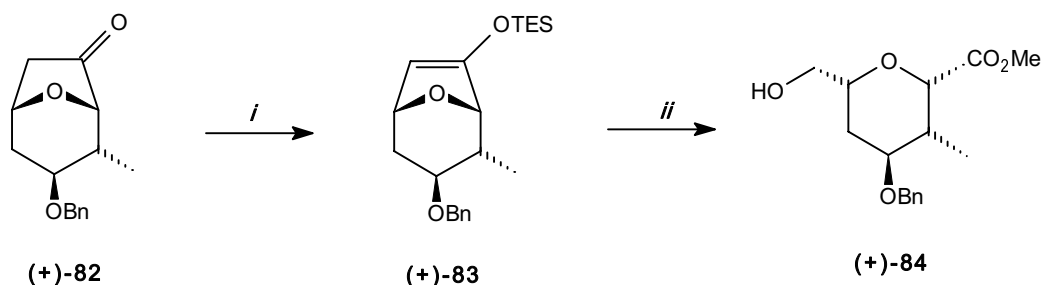
Bedingungen: **i)** 4 eq PCC, DCM, RT, 16 h, 90 %.

**Abb. 48:** Säulenchromatographische Trennung nach Oxidation.

Zur Bestimmung des *ee*-Wertes des für die Synthese benötigten *syn*-Bicyclus (+)-**82** wurden <sup>1</sup>H-NMR-*Shift*-Messungen in Gegenwart von (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub> durchgeführt. Zwecks Vergleichs wurde der entsprechende racemische *syn*-Bicyclus durch Hydroborierung mit BH<sub>3</sub>·DMS und anschließende PCC-Oxidation dargestellt. Die *Shift*-Experimente ergaben einen *ee*-Wert von 90 %.<sup>116</sup> Die asymmetrische Hydroborierung verläuft damit am methylierten Oxabicyclus mit kleinerem *ee* als dies für das unmethylierte Stammsystem beobachtet worden war.<sup>33</sup> Der für die Synthese des Lasonolid A nicht benötigte *anti*-Bicyclus (-)-**83** besitzt die richtige Konstitution für die Synthese des THP-Rings von Ratjadon,<sup>37a</sup> d. h. hier können *beide* Isomere aus der Racematspaltung/Hydroborierung sinnvoll weiter verwendet werden.

<sup>116</sup> Im Einklang mit einer von J. Treu mit (-)-(Ipc)<sub>2</sub>BH durchgeführten Hydroborierung, welche ebenfalls 90 % *ee* erbracht hatte, vgl. Ref. 37 b).

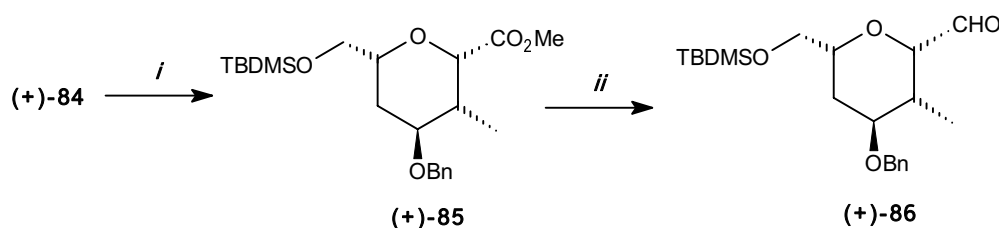
Das *syn*-Keton (+)-**82** wurde zum korrespondierenden Silylenolether (+)-**83** umgesetzt und die Doppelbindung anschließend ozonolytisch gespalten. Die dabei *in situ* entstehende Säure wurde in einer "One-pot"-Reaktion zunächst mit Diazomethan verestert und dann mit Natriumborhydrid auf der Seite des Aldehyds zum seitendifferenzierten 2,6-*syn*- $\alpha$ -Hydroxyester (+)-**84** reduziert.<sup>117</sup> Die *syn*-Stereochemie an den zum THP-Sauerstoff benachbarten Zentren ergibt sich aus der Geometrie des bicyclischen Vorläufers (+)-**83**.



Bedingungen: **i)** LDA, TESCl,  $\text{NEt}_3$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 84 %; **ii)** 1)  $\text{O}_3$ , DCM/MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2) 1.1 eq DMS,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 3)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ; 4)  $\text{NaBH}_4$ ,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 1 h, 75 %.

**Abb. 49:** Öffnung des Oxabicyclus zum Hydroxyester (+)-**84**.

Da zunächst die östliche Kette elaboriert werden sollte, wurde der Alkohol (+)-**84** als TBDMS-Ether geschützt und die Estergruppe zum Aldehyd reduziert. Dabei konnte eine Überreduktion zum Alkohol nicht vermieden werden (DIBALH,  $-95\text{ }^\circ\text{C}$ , DCM oder Toluol), so dass der Umweg über eine LAH-Reduktion und nachfolgende Dess-Martin-Oxidation beschränkt wurde. Dies gelang in guten Ausbeuten (90 % über zwei Stufen). Die problemlose Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd (+)-**86** zeigt, dass Transformationen am Originalbaustein gelegentlich auch wesentlich besser funktionieren können als an zuvor verwendeten Modellverbindungen, wie hier dem THP-Aldehyd **58** (vgl. Kapitel 3).



Bedingungen: **i)** 3 eq Imidazol, TBDMSCl, DCM, RT, 3 h, 98 %; **ii)** a) 0.5 eq LAH, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; b) 1.2 eq Dess-Martin-Periodinan, DCM, RT, 2 h, 87 % (2 Stufen).

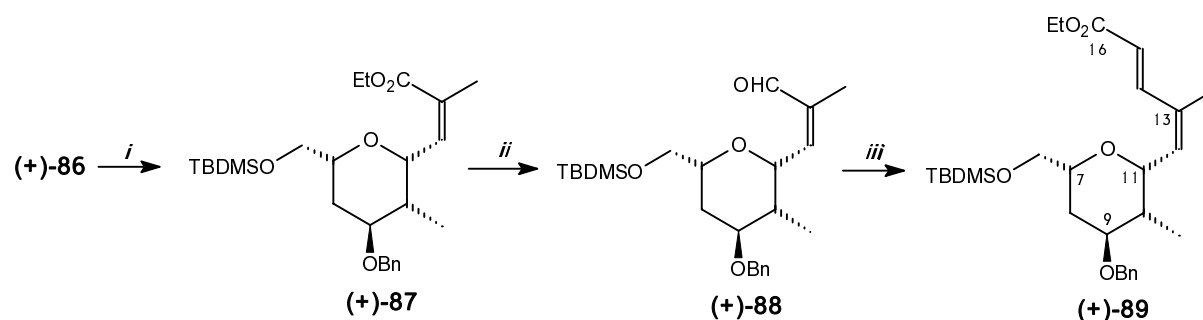
**Abb. 50:** Für weitere Elaboration geeignetes funktionalisiertes THP-System (+)-**86**.

<sup>117</sup> Zu Ozonolysen von Silylenolethern siehe: R. D. Clark, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1397 und *Tetrahedron Lett.* **1974**, *23*, 2027; An dem korrespondierenden (+)-*anti*-Silylenolether und dem (-)-*syn*-Silylenolether **83** war die Ozonolyse von P. Schäfer ohne *in situ*-Reduktion zum Alkohol entwickelt worden, vgl. Ref. 37 a).

## 4.2 Komplettierung des C1-C16-Segments

Die Folgestufen ab der Verbindung (+)-**86** bis zum vollständigen C1-C16-Segment entsprechen weitgehend dem in Kapitel 3 in Modellstudien ausgearbeiteten Synthesekonzept zum Aufbau der ungesättigten Ketten im Makrolacton-Grundgerüst. Auch am Original liefen die verwendeten Reaktionsschritte meist problemlos und in hohen Ausbeuten ab.

Die Still-Gennari-Reaktion<sup>102</sup> an dem Aldehyd (+)-**86** lieferte den *Z*-trisubstituierten ungesättigten Ester (+)-**87** in 92 % Ausbeute und einer *Z:E*-Selektivität von 33:1 (GC des Rohprodukts). Das Unterschussisomer konnte säulenchromatographisch leicht abgetrennt werden. Die *Z*-Konfiguration konnte auf der Stufe des Alkohols (+)-**90** *via* NOE-Messung verifiziert werden (vgl. Abb. 52). Wiederum wurde der korrespondierende Aldehyd auf dem mittelbaren Weg über die Reduktion zum korrespondierenden Alkohol dargestellt, da die DIBAH-Reduktion ähnlich der Darstellung von Verbindung (+)-**86** nicht auf der Stufe des Aldehyds aufgehalten werden konnte. Eine *E*-selektive HWE-Reaktion mit dem esterstabilisierten Phosphonat **51** lieferte den doppelt konjugierten Ester (+)-**89** mit einer *E:Z*-Selektivität von 25:1 bezogen auf die neu generierte Doppelbindung (GC), wobei sich die Unterschusskomponente wiederum säulenchromatographisch leicht abtrennen ließ.

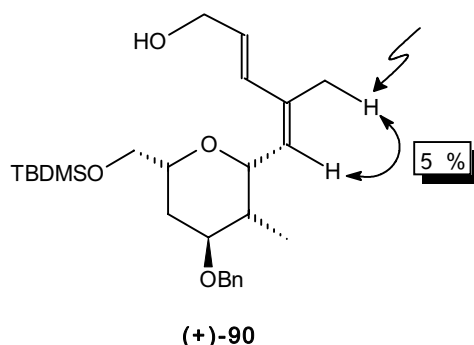


Bedingungen: **i**)  $(F_3CCH_2O)_2P(O)CHMeCO_2Et$ , KHMDS, 18-K-6, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 92 % (*Z:E* = 33:1); **ii**) 1) 2.5 eq DIBAH, Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2)  $MnO_2$ , DCM, RT, 5 h; **iii**)  $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ , NaH, PhH,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT, 1 h, Ausbeute s. Abb. 53.

**Abb. 51:** Reaktionssequenz bis zum doppelt ungesättigten Ester (+)-**89**.

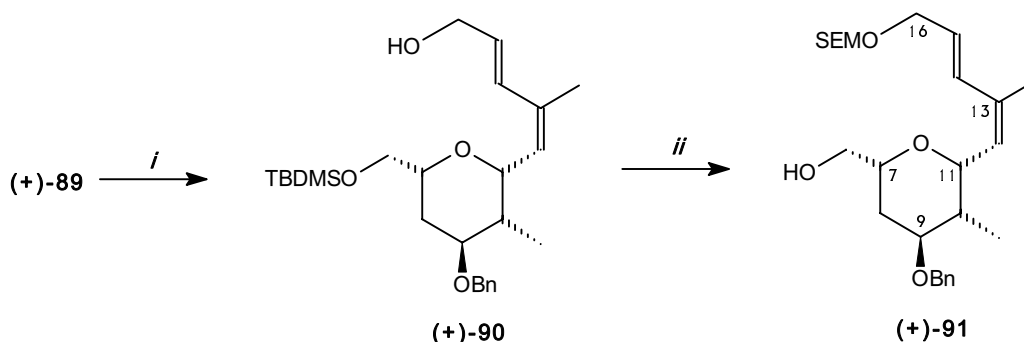
DIBAH-Reduktion des doppelt konjugierten Esters (+)-**89** lieferte den korrespondierenden Allylalkohol (+)-**90** frei von *E-Z*-Isomeren mit einer Ausbeute von 76 % über vier Stufen, ausgehend vom einfach ungesättigten Ester (+)-**87** (entsprechend 93 % pro Stufe). Wegen der hohen Ausbeuten war zwischen diesen Stufen keine säulenchromatographische Reinigung, sondern lediglich eine Filtration durch eine kurze Kieselgelsäule zur Entfernung von Feststoffen erforderlich.

Die *Z*-Geometrie der C3-C4-Doppelbindung konnte in Übereinstimmung mit den von McConnell *et al.* am Naturstoff ermittelten spektroskopischen Daten<sup>35</sup> durch einen NOE-Effekt zwischen den H-Atomen an C5 und C13 bestätigt werden.



**Abb. 52:** Beweis der Z-Geometrie der trisubstituierten Doppelbindung durch NOE-Messung

Zur Elaboration der westlichen Kette wurde der Allylalkohol (+)-90 geschützt und die Hydroxy-Gruppe an C6 freigelegt (Umschätzung). Eine Schätzung als PMB-Ether verlief langsam und erbrachte in Vorversuchen keine überzeugenden Ausbeuten. Eine Schätzung als TBDPS-Ether verlief dagegen quantitativ, bereitete allerdings später bei der Freilegung der Hydroxy-Gruppe an C6 Probleme. Aufgrund der hohen Allylreaktivität an C16, zusammen mit der räumlich abgeschirmten Lage an C6, wurde unter sauren Bedingungen bemerkenswerterweise bevorzugt der TBDPS-Ether an C16 entschützt, welcher an primären Zentren vergleichbarer Art ca. 100 mal unreaktiver als ein TBDMS-Ether ist.<sup>118</sup> Eine Fluorid-induzierte Entschätzung (TBAF) verlief erwartungsgemäß unselektiv. Letztlich wurde daher die leicht zu installierende und unter sauren Bedingungen vergleichsweise stabile SEM-Gruppe gewählt. Die anschließende Entschätzung des TBDMS-Ethers an C6 zum Alkohol (+)-91 verlief erwartungsgemäß ohne Probleme (97 % Ausbeute, 2 Stufen).



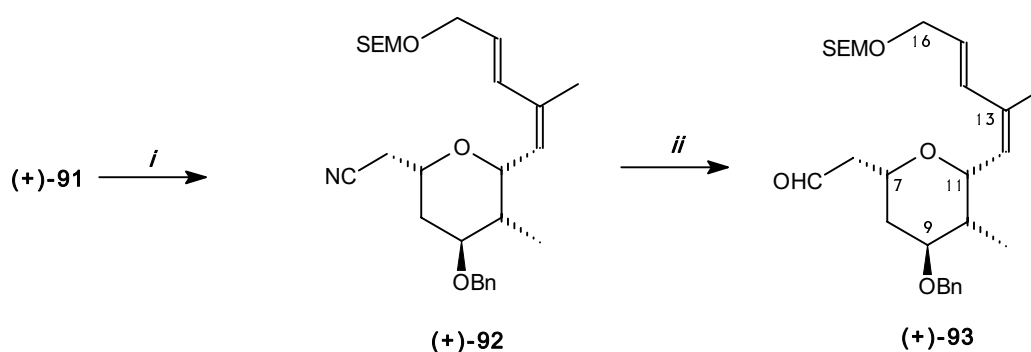
Bedingungen: **i**) 4 eq DIBAH, DCM, -78 °C, 2 h, 76 % (4 Stufen); **ii**) 1) 2.8 eq <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN, 1 eq TBAI, SEMCl, DCM, RT, 16 h; 2) 1.2 eq TBAF, THF, RT, 2 h, 97 % (2 Stufen).

**Abb. 53:** Umschätzung der beiden Alkoholfunktionen.

Ab dieser Stufe wurde entsprechend den Modelluntersuchungen zur Synthese der westlichen Kette (Kapitel 3.1) weiter verfahren. Zunächst wurde der Alkohol (+)-91 in das Triflat und dieses mit Cyanid in das C-1-verlängerte Nitril (+)-92 überführt. Diese Substitution wurde analog der Modellreaktion in DMSO unter Zusatz von 3.5 eq 18-K-16 ausgeführt und verlief

<sup>118</sup> T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Ed., Wiley, 1991.

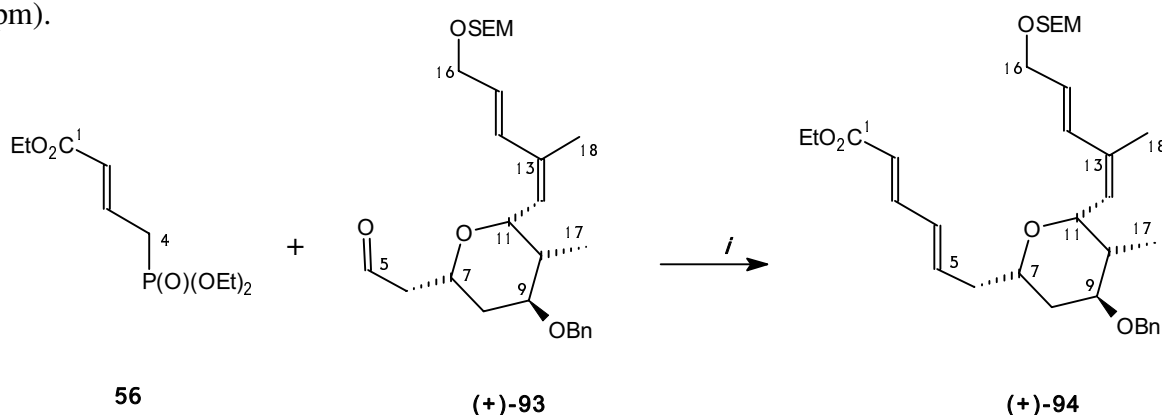
ebenfalls in nahezu quantitativen Ausbeuten. Der am Modell gangbare Weg über das Iodid bereitete Probleme, da sich der Alkohol am Originalbaustein nur langsam und zudem mit unsauberem Reaktionsverlauf zum Iodid umsetzte. Bei der Methode über das Triflat erforderte dessen Instabilität allerdings eine sehr sorgsame Handhabung des Rohprodukts und eine rasche Weiterverarbeitung. Spuren von Pyridin, herrührend von der Darstellung des Triflats, waren vermutlich in einem Experiment zur Nachsubstanzgewinnung verantwortlich für die nahezu vollständige Zersetzung der Verbindung beim Abrotieren des Lösungsmittels.



**i)** 1) 1.3 eq Pyridin, 1.5 eq Tf<sub>2</sub>O, DCM; 2) 2.3 eq KCN, 3 eq 18-K-6, DMSO, 50 °C, 4 h, 90 % (2 Stufen); **ii)** 1) 1.2 eq DIBAH, DCM, -78 °C, 1 h; 2) 1 N-HCl/MeOH, RT, 1 h.

**Abb. 54:** C-1-Verlängerung und Reduktion zum Aldehyd (+)-93.

Das Nitril (+)-92 wurde mit 1.2 eq DIBAH zum Imin reduziert, welches nach *in-situ*-Hydrolyse mit 1 N HCl den korrespondierenden Aldehyd ergab. Der lediglich durch eine kurze Säulenfiltration gereinigte Aldehyd wurde mit deprotoniertem Triethylphosphonocrotonat **56** als einem C-4-Baustein umgesetzt und ergab das C1-C16-Zielsegment in einer Ausbeute von 70 %, ausgehend von dem Nitril (+)-92 (vgl. Abb. 55). Laut Rohprodukt-GC betrug das *E:Z*-Verhältnis der neu generierten Doppelbindung 20:1. Das Unterschussisomer ließ sich säulenchromatographisch leicht und vollständig abtrennen (deutlich sichtbar am sauberen <sup>1</sup>H-NMR-Spektralbereich des Zielisomers zwischen 4 und 7 ppm).



Bedingungen: **i)** 2 eq Triethylphosphonocrotonat **56**, 2 eq NaH, THF, dann (+)-93, 0 °C bis RT, 2 h, 70 % (2 Stufen ausgehend vom Nitril (+)-92).

**Abb. 55:** Konvergenter Aufbau der westlichen Kette.

Die Zielverbindung ergab vollständige und korrekte Analysedaten einschließlich 500 MHz-HMQC-NMR-Spektroskopie und HRMS und zeigte Übereinstimmung mit den am Naturstoff ermittelten NMR-Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen.

Bilanzierend wurde somit sowohl die östliche, als auch die westliche Kette durch eine Sequenz von einfach durchzuführenden und ausbeutestarken Wittig- und Horner-Olefinierungen, sowie durch Red-Ox-Reaktionen, unter Hinzunahme einer C-1-verlängernden Cyanid-Substitution, aufgebaut. Das vier asymmetrische Zentren tragende südliche THP-System (C6-C12) ergab sich durch stereoselektive Transformationen ausgehend von dem racemischen Methyl-Oxabicyclus **rac 3**. Die Gesamtausbeute beträgt 6 % ausgehend von dem Modul **rac 3** bis zum Zielsegment C1-C16 (20 Stufen).

## 5. Alternative Synthesestrategien

Die Verwendung des Methylbicyclus *rac* **3** für die Synthese des C1-C16-Segmentes von Lasonolid A bedeutete wegen der erforderlichen Racematspaltung den Verlust der Hälfte des bis zur Stufe 6 synthetisierten Materials. Zwar konnte das *anti*-Isomer für die Synthese des THP-Segments von Ratjadon<sup>36</sup> verwendet werden.<sup>37a</sup> Bezogen auf Laonolid A ist dieses Verfahren jedoch weniger effizient. Aus diesem Grund wurde eine asymmetrische Darstellung des Methylbicyclus **3** anvisiert, insbesondere, da mit der durch chirale Auxiliare induzierten asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition (vgl. Kapitel 1.3) prinzipiell eine Methode zur asymmetrischen Darstellung auch methylierter Oxabicyclen, wie den Verbindungen **97** und **98**, zur Verfügung stand.<sup>66</sup>

Eine Schlüsselrolle bei einer asymmetrischen Synthese von Verbindung **3** oder anderen methylierten Bicyclen kommt der Abspaltung des chiralen Auxiliars zu. Die SmI<sub>2</sub>-Methode<sup>119</sup> hatte sich bereits bei der Desoxygenierung von methoxysubstituierten Bicyclen als gut geeignet erwiesen.<sup>30</sup> Bei Einhaltung tiefer Temperaturen war es möglich, den Alkoxyrest reaktiv unter Erhalt der Ketofunktion abzuspalten. Bei der in Abb. 56 gezeigten Umsetzung wurde durch diese Vorgehensweise der methylierte Oxabicyclus *rac* **3** in einer gesteigerten Gesamtausbeute verglichen mit der Tetrabrombutanon-Methode dargestellt (vgl. Abb. 46).<sup>30</sup>

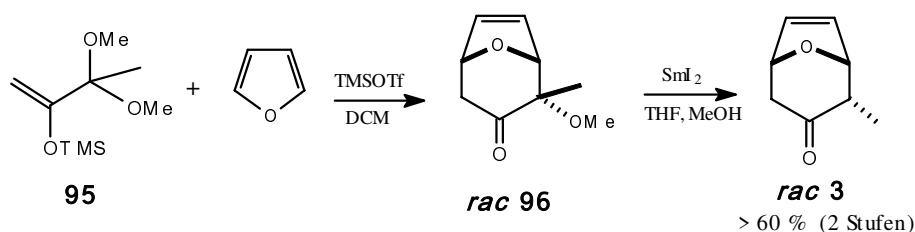


Abb. 56: Zugang zu *rac* **3** über die SmI<sub>2</sub>-Methode.

Auch hatte sich bei der Abspaltung chiraler Auxiliare, wie dem Phenylethoxyrest in Verbindung **26**, die SmI<sub>2</sub>-Methode als hilfreich erweisen. Erste Versuche an der Modellverbindung **26** ergaben eine Abspaltung in 50 - 70 %iger Ausbeute.<sup>30</sup>

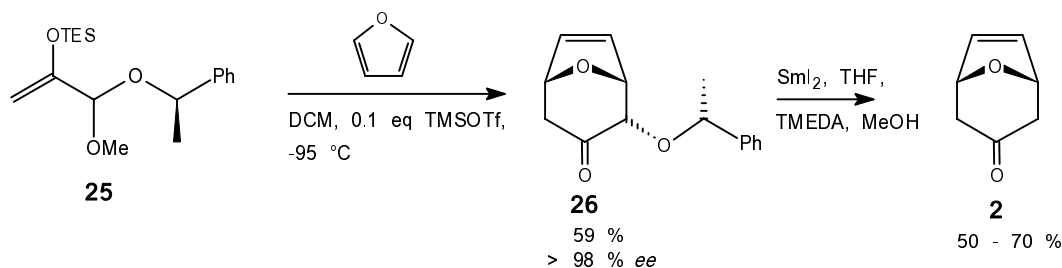
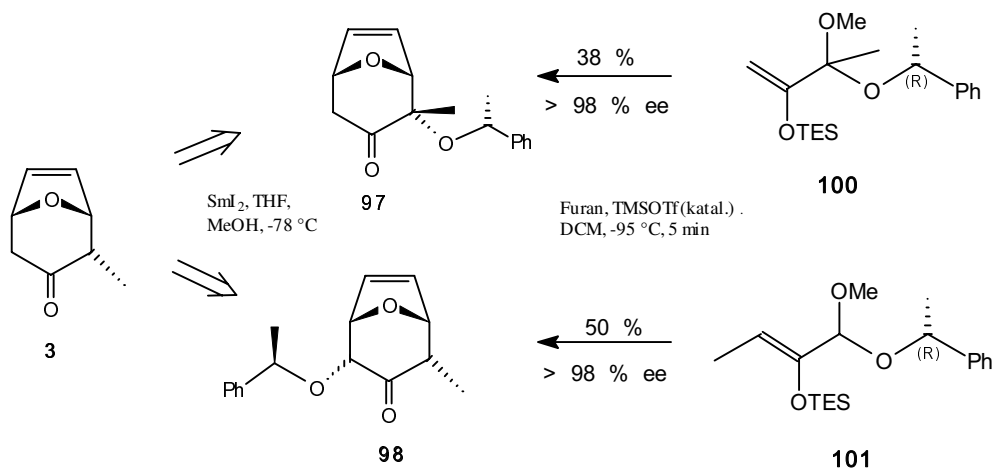


Abb. 57: Asymmetrische Cycloaddition und Abspaltung des Auxiliars.

<sup>119</sup> G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135; P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

Übertragen auf Systeme wie die methylierten Bicyclen **97** und **98** (vgl. Abb. 58), welche durch asymmetrische Cycloaddition nach Hoffmann *et al.* zugänglich sind<sup>66b</sup> sollte es möglich sein, das methylierte Oxabicycloketon **3** enantiomerenrein in zwei Schritten ausgehend von wahlweise zwei möglichen chiralen  $\alpha$ -Allylacetalen **100** und **101** darzustellen.



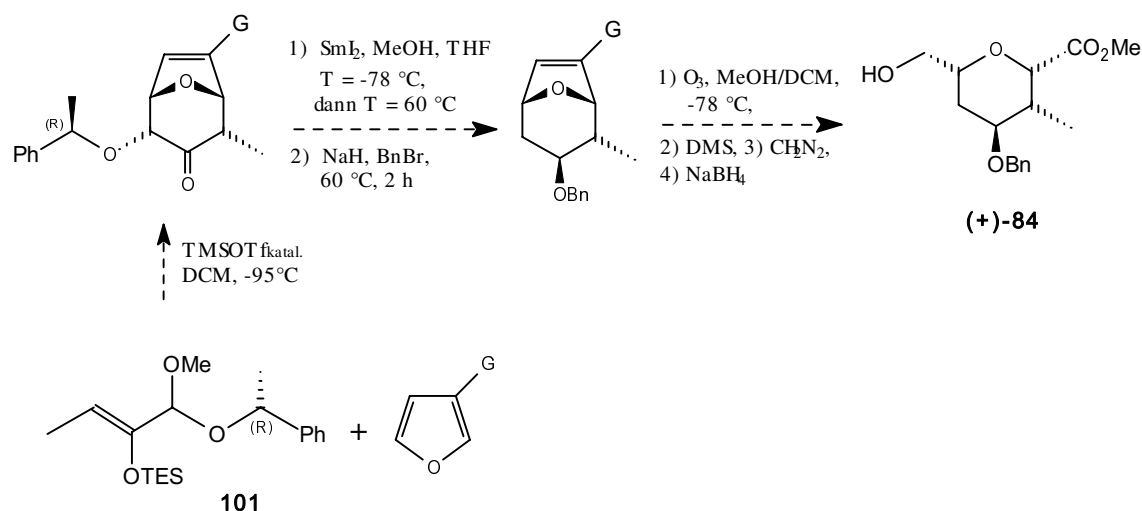
**Abb. 58:** Asymmetrische Darstellung des Methylbicyclus **3**.

Das Keton **3** könnte anschließend, wie in Kapitel 4 beschrieben, durch eine erneute  $\text{SmI}_2$ -Behandlung zum äquatorialen Alkohol reduziert werden, gefolgt von weiteren Schritten zum Aufbau der in dieser Arbeit dargestellten Lasonolid A -Segmente. Da der thermodynamische äquatoriale Alkohol mit hoher Selektivität generiert werden soll, erfordert diese Reduktion in der Regel höhere Temperaturen (Rückfluss in THF), anders als bei der Temperaturführung der reductiven Desoxygenierung ( $T = -78\text{ }^\circ\text{C}$ ). Ein Verfahren zur sequenziellen *in situ*-Kombination von Desoxygenierung und diastereoselektiver Reduktion der Carbonylfunktion zum äquatorialen Alkohol scheint daher zwar prinzipiell denkbar, würde aber vermutlich auf experimentelle Hürden wegen einer notwendigen sprunghaften Temperaturerhöhung stoßen.

Neben der durch  $\text{SmI}_2$  eröffneten Möglichkeit der Abspaltung von  $\alpha$ -Alkoxy-Substituenten wurde auch in anderen Richtungen an eine Weiterentwicklung der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition gedacht, insbesondere an die Verwendung 3-substituierter Furane zur Etablierung vinylicher Substituenten bereits im Zuge der Cycloaddition. Mit der Möglichkeit, bicyclische Silylenolether ozonolytisch zu spalten (s. Abb. 49, Kapitel 4) bestand zudem eine Methode, prinzipiell auch andersartig funktionalisierte, vinylich substituierte Oxabicyclen in analoger Weise zu elaborieren, d. h. einen Zugang zu verschiedenen substituierten THP-Systemen zu schaffen.



Abb. 59 skizziert die anvisierten Transformationen ausgehend von einem 3-substituierten Furan und dem gemischten Acetal **101**.



G = geeignete funktionelle Gruppe, z. B. Alkoxyrest.

**Abb. 59:** Verwendung 3-substituierter Furane in der asymmetrischen Cycloaddition.

Wie aus Abb. 59 hervorgeht, wird durch die aufgezeigte Strategie vor allem der Hydroborierungsschritt der bicyclischen Doppelbindung eingespart, vgl. Abb. 47. Stattdessen wird eine geeignete Funktionalisierung bereits während des Cycloadditionsschritts vollzogen.

Wie in Kapitel 6 ausführlich erläutert wird, führt die asymmetrische Cycloaddition mit chiralen Auxiliaren zwangsläufig zu enantiomerenreinen Verbindungen ( $ee > 98\%$ ) aufgrund eines stabilen Konfigurationserhalts des Auxiliars unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen.<sup>120</sup> Es ergeben sich trennbare Diastereo- und Konstitutionsisomere, die, wie erwähnt, ihrerseits enantiomerenreine Verbindungen darstellen (vgl. a. Kapitel 6).

Anders verhält es sich mit der in der Synthese des C1-C16-Segmentes von Lasonolid A durchgeführten asymmetrischen Hydroborierung am Racemat **79** (vgl. Abb. 47, Kap. 4) welche Konstitutionsisomere mit einem  $ee$ -Wert von  $90\%$  (Verbindung **82**) lieferte. Hier zeigt sich ein den beiden Methoden innewohnender Unterschied, welcher allein schon aufgrund der der höheren Enantiomerenreinheit der Produkte die anvisierte asymmetrische Cycloaddition vorteilhafter erscheinen lässt.

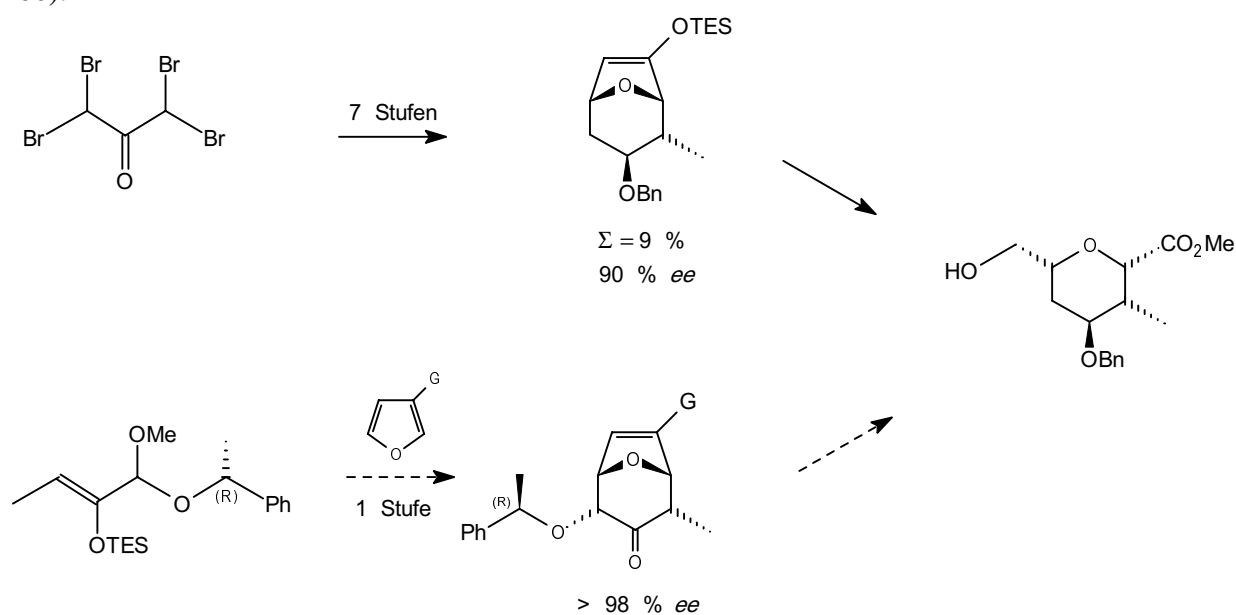
Die Regioselektivität der dargestellten Bicyclen wäre in Untersuchungen zu evaluieren, wobei es zunächst sekundär wäre, ob die Reaktion *syn*- oder *anti*-selektiv verlief. Ozonolytisch könnten prinzipiell beide Regioisomere in verwertbare Verbindungen bzgl. weiterer

<sup>120</sup> Die Konfigurationsstabilität des Auxiliars konnte im Zuge der Entwicklung der Methodik *via* Entschützung und anschließender Bildung des Mosher-Esters bewiesen werden, vgl. Ref. 66a.

Transformationen überführt werden, da die Spaltprodukte seitendifferenziert sind. Synthetisch interessant wäre allerdings die Bildung eines bevorzugten Isomers in ansprechender Ausbeute.

Von den beiden methylierten Allylacetalen **100** und **101** (vgl. Abb. 58) würde wegen der festgestellten höheren Ausbeute bei der Cycloaddition zunächst das terminal methylierte Allylacetal **101** Einsatz finden. Die funktionelle Gruppe G müsste kompatibel mit den reduktiven Bedingungen der  $\text{SmI}_2$ -Reduktion sein und eine ozonolytische Spaltung ähnlich dem Silylenolether ermöglichen. Hier sollten vor allem Heteroatome in Erwägung gezogen werden. Da nach der Cycloaddition jedoch auch vielfältige andere Methoden zur stereoselektiven Transformation möglich sind (vgl. Ausführungen in Kapitel 1.2) darf der Substituent G zunächst frei gewählt werden.

In Anwendung auf die Synthese des südlichen THP-Systems von Lasonolid A würde sich die dargelegte alternative Strategie in einer verglichen mit der ursprünglichen Route stark verkürzten Sequenz und einer verbesserten Enantiomerenreinheit niederschlagen (vgl. Abb. 60).



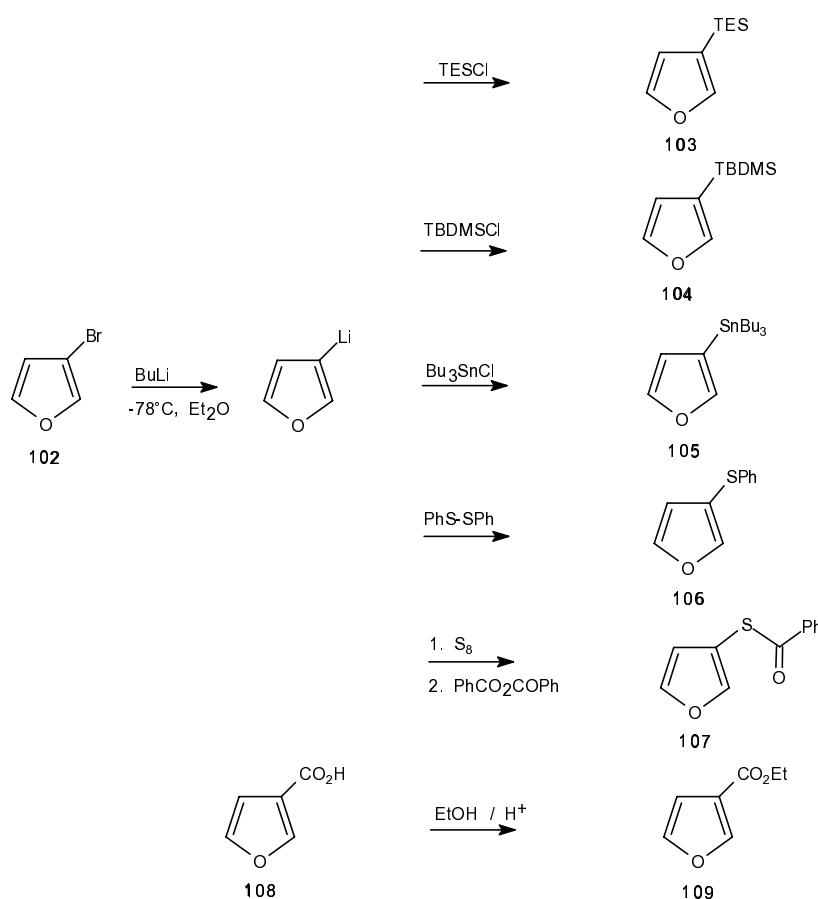
**Abb. 60:** Verkürzte Route durch Verwendung 3-substituierter Furane.

## 6. Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen an 3-substituierte Furane

Nach den eher grundlegenden Ausführungen in den Kapiteln 1.3 und 5 sollen hier die experimentellen Ergebnisse zu den durchgeführten [4+3]-Cycloadditionen zusammengefasst werden. Zunächst wird auf die Synthese der Cyclisierungs-Edukte, d. h. der substituierten Furane und der gemischten Acetale eingegangen.

### 6.1 Synthese der substituierten Furane

3-substituierte Furane wurden ausgehend von 3-Bromfuran **102** bzw. im Fall des Ethylesters **109** ausgehend von 3-Furancarbonsäure **108** nach Literaturvorschriften<sup>121</sup> dargestellt.

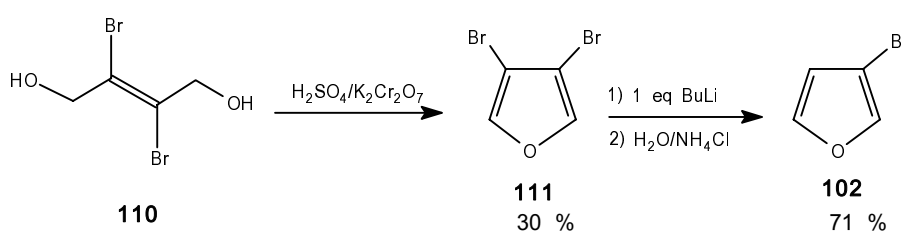


**Abb. 61:** Darstellung 3-substituierter Furane.

<sup>121</sup> a) Silylverbindungen: E. Lukevics, V. N. Gevorgyan, Y. S. Goldberg, M. V. Shymanska, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 263, 283; b) Stannylverbindungen: T. R. Bailey, *Synthesis*, **1991**, 242; c) Schwefelverbindungen: C. Alvarez-Ibarra, M. L. Quiroga, E. Toledano, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4065; d) Esterverbindung: S. Gronowitz, G. Sörlin, *Acta Chim. Scand.* **1961**, 15, 1419.

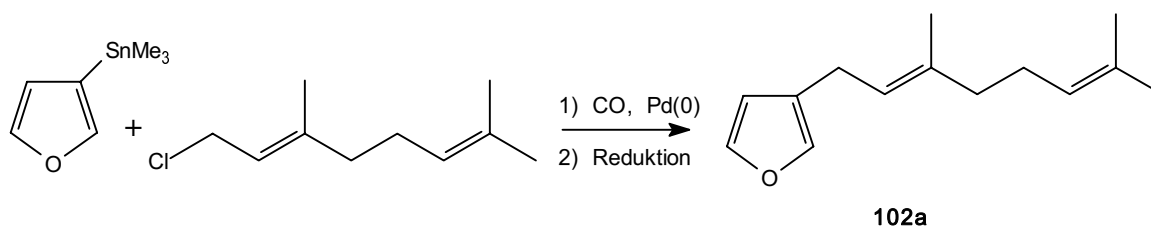
Von den in dieser Arbeit nicht verwendeten 3-substituierten Furanen sind die Furyl ether (Alkoxy- oder Siloxyfurane)<sup>122</sup> synthetisch besonders interessant, da sie in Cycloadditionen bicyclische Enoether ergeben würden. Damit entsprächen sie Verbindungen, die auf herkömmliche Weise durch Hydroborierung erhältlich sind, z. B. Verbindung (+)-**83**.

Stellt man das käufliche 3-Bromfuran ausgehend von *trans*-2,3-Dibrom-2-buten-1,4-diol **110** her,<sup>123</sup> hat man den Vorteil, das für Cycloadditionen verwendbare 3,4-Dibromfuran **111** als Zwischenprodukt (durch einstufige Oxidation) zu erhalten. Das so erhaltene 3,4-Dibromfuran ist, obwohl als instabil beschrieben, in kristallinem Zustand über mehrere Wochen bei -30 °C lagerfähig. Cycloadditionen unter Verwendung von 3,4-Dibromfuran sind im Abschnitt 6.3.3 beschrieben.



**Abb. 62:** Synthese von 3,4-Dibromfuran **111** und 3-Bromfuran.

In der Terpenchemie finden 3-substituierte Furane vielfältige Anwendung. Das Sesquiterpen Dendrolasin **102a**, ein Hauptbestandteil des Sekrets der Ameise *Lasius fuliginosus* Latr. lässt sich durch eine Stille-Kupplung ausgehend von 3-Trimethylstannyl-Furan darstellen.<sup>124</sup>



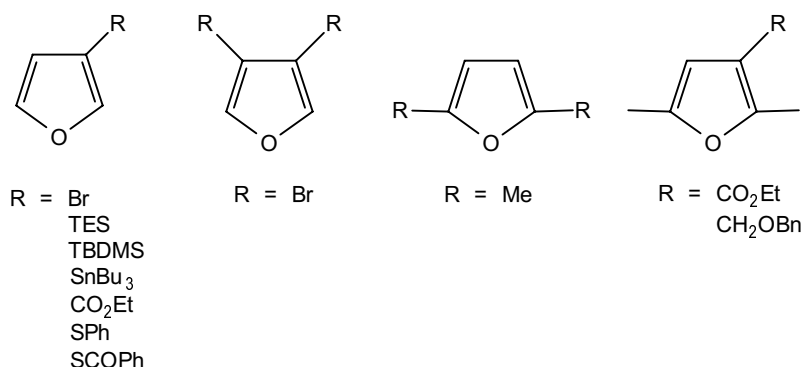
**Abb. 62a:** 3-Substituierte Furane in der Terpenchemie.

<sup>122</sup> L. Camici, P. Dembeck, A. Ricci, G. Seconi, M. Taddei, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4197; C. Meister, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1981**, *9*, 737; S. Gronowitz, B. Holm, *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 281.

<sup>123</sup> M. Gorzynski, D. Rewicki, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 625.

<sup>124</sup> Siehe Lit. 104a und: G. W. K. Cavill in *Cyclopentanoid Terpen Derivatives*, W. I. Taylor, A. R. Battersby, Eds., M. Dekker, Inc., New York, **1969**, S. 232.

Abb. 63 fasst die in dieser Arbeit in asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen eingesetzten substituierten Furane zusammen.<sup>125</sup>



**Abb. 63:** In [4+3]-Cycloadditionen eingesetzte substituierte Furane.

## 6.2 Synthese der $\alpha$ -acetalischen Silylenolether

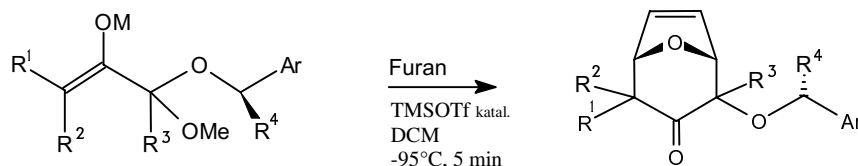
Gemischte Acetale wie die Verbindungen **25**, **101**, **116** und **119** (vgl. Abb. 65) sind aus atomökonomischer Sicht günstig, da der für die asymmetrische Information notwendige chirale Part nur in einfacher Ausführung vorhanden ist, während bei Verwendung symmetrisch substituierter Acetale ein Äquivalent des wertvollen chiralen 1-Arylethanol verschwendet würde. Die Verwendung gemischter Acetale setzt allerdings voraus, dass zur Generierung des Allylkations unter Lewis-Säure-Katalyse chemoselektiv der Methoxy-Rest und nicht der Arylethoxy-Rest abgespalten wird. Bei nicht vollständig selektiver Generierung des Allylkations kommt es zur Bildung der unerwünschten methoxysubstituierten Oxabicyclen.

Neben der Atomökonomie sind die einfache Darstellung aus Bromethern unter basischen Bedingungen<sup>66b</sup> und das gegenüber symmetrischen Acetalen in einigen Fällen notierte selektivere bzw. ausbeutenstärkere Reaktionsverhalten<sup>66b</sup> weitere Vorteile der Verwendung von gemischten Acetalen.

Die strukturelle Vielfalt der darstellbaren Acetale hat mittlerweile ein beachtliches Maß angenommen, wodurch eine Reihe recht unterschiedlich substituierter Oxabicyclen zugänglich wurde. Während der Methodenentwicklung der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition nach Hoffmann<sup>66</sup> waren unterschiedliche Silylreste (M = TMS, TES, TIPS) und unterschiedliche aliphatische (z. B. R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Me, Et, <sup>n</sup>Bu, <sup>t</sup>Bu) und aromatische (Ar = Ph, 2-Naph) Gruppen auf ihren Einfluss auf das Reaktionsgeschehen hin untersucht worden. Als günstig hatte sich die Verwendung der TES-Gruppe für die Position M und die der Methylgruppe für

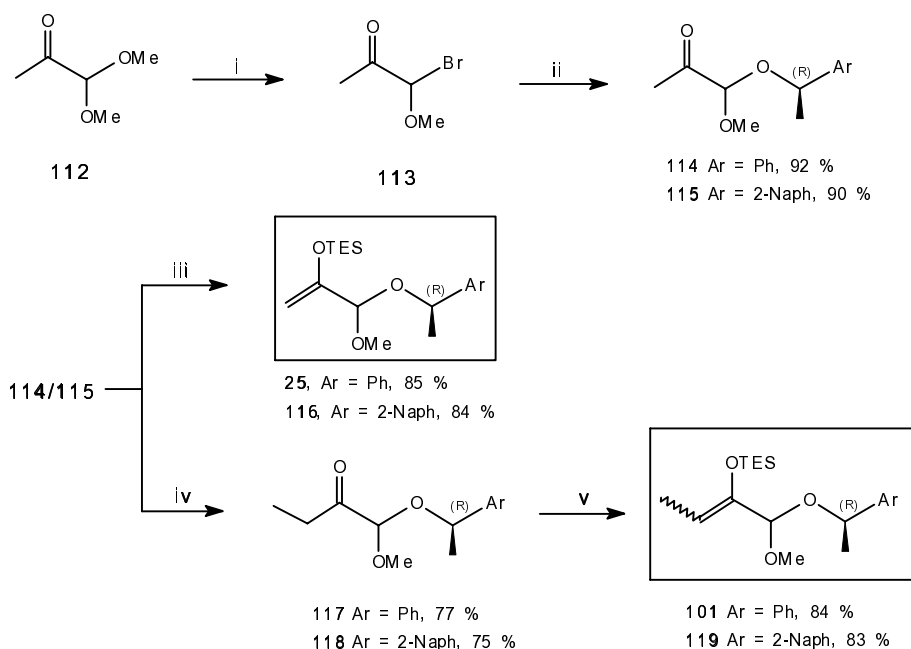
<sup>125</sup> Die Cycloaddition an 3-Bromfuran wurde untersucht von C. B. W. Stark, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

den Substituenten  $R^4$  herausgestellt. Die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  konnten je nach Anforderung an den darzustellenden Bicyclus frei gewählt werden, da diese sich nach Cycloaddition als  $\alpha$ -Carbonyl-ständige Substituenten im gebildeten Produktbicyclus wiederfinden. Für  $R^1$ - $R^3 = H$  hatten sich generell gute Ausbeuten ergeben (>50 %).<sup>66</sup>



**Abb. 64:** Funktionelle Gruppen in [4+3]-Cycloadditionen.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Cycloadditionen an substituierte Furane wurden daher die günstigen Gruppen  $M = \text{TES}$  und  $R^4 = \text{Me}$  verwendet. Die aromatische Position wurde sowohl mit  $\text{Ar} = \text{Phenyl}$ , als auch mit  $\text{Ar} = 2\text{-Naphthyl}$  versehen, da sich der 2-Naphthylethylrest in einigen Cycloadditionen an Furan als besonders förderlich für eine erhöhte  $\pi$ -faciale Selektivität herausgestellt hatte.<sup>66c</sup> Außerdem musste im Hinblick auf einen für die Synthese von Lasonolid A verwendbaren Synthesebaustein die Position  $R^1/R^2$  mit einem Methylsubstituenten versehen werden. Die Position  $R^3$  wäre ebenfalls hierfür geeignet. Entsprechende Cycloadditionen an Furan hatten jedoch schlechtere Ausbeuten und Selektivitäten ergeben.<sup>66c</sup> Aufgrund dieser Überlegungen ergab sich die Notwendigkeit der Darstellung der vier in Abb. 65 gezeigten gemischten Acetale **25**, **101**, **116** und **119**.

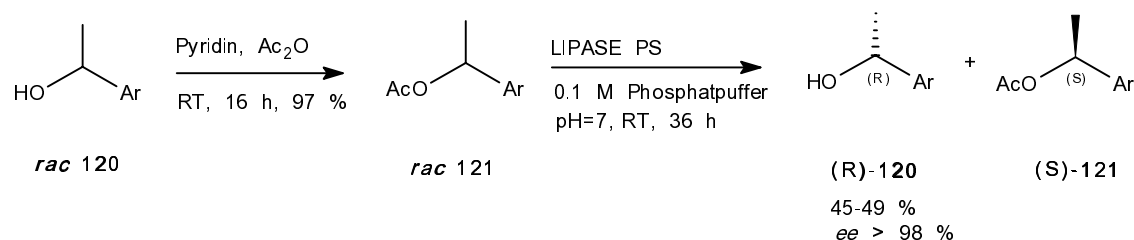


Bedingungen: **i)** Acetyl bromid, RT, 89 %; **ii)** a) (*R*)-1-Arylethanol,  $\text{Et}_2\text{O}$ , BuLi,  $-20^\circ\text{C}$ , dann  $-78^\circ\text{C}$ ; b) Zugabe **113**; **iii)** LDA, TESCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; **iv)** Cyclohexylamin, CaCl<sub>2</sub>,  $\text{Et}_2\text{O}$ , RT; b) LDA, MeLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O; **v)** LDA, TESCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ .

**Abb. 65:** Darstellung gemischter Acetale.

Die methylierten Silylenolether **101** und **119** wurden als ein jeweils nicht trennbares Gemisch von *E*- und *Z*-Isomeren erhalten. Dies konnte insofern toleriert werden, als nach Ausstoß von Methoxy das entstehende Allylkation ohnehin konformativ labil sein sollte.

Die zur Darstellung der gemischten Acetale erforderlichen enantiomerenreinen Arylethanoole wurden durch enzymatische Verseifung der racemischen Acetate dargestellt.



**Abb. 66:** Darstellung von enantiomerenreinem 1-Arylethanol (**R**)-120.

Der Enantiomerenüberschuss von (**R**)-120 konnte über die korrespondierenden Mosher-Ester bzw. Mandelate und *per* chiralem GC zu >98 % ermittelt werden.<sup>66a,c</sup> Alkohol und Acetat zeigten sich säulenchromatographisch gut voneinander trennbar. Das meist weniger enantiomerenrein anfallende Acetat (**S**)-121 konnte durch nochmaliges Einwirken von Lipase PS ebenfalls auf einen Enantiomerenüberschuss von > 98 % angereichert werden. Wie bereits in Kapitel 5 erwähnt, erwies sich das chirale Zentrum des Auxiliars später in den folgenden Transformationen als konfigurationsstabil.<sup>122</sup>

## 6.3 Asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen an 3-substituierte Furane

### 6.3.1 Vorbemerkungen

#### *Reaktionsbedingungen*

Mit den vier oben beschriebenen gemischten Acetalen und den dargestellten substituierten Furanen in der Hand konnte mit den Cycloadditionen begonnen werden. Die im Folgenden beschriebenen Cycloadditionen wurden zunächst unter Reaktionsbedingungen durchgeführt, die sich im Zuge systematischer Optimierung<sup>66</sup> bei Verwendung des unsubstituierten Furans als vorteilhaft erwiesen hatten: Die Furan- und Acetal-Komponenten wurden in DCM bei -95 °C vorgelegt und bei dieser Temperatur eine katalytische Menge (0.1 eq) an TMSOTf zugetropft (Methode A). In einigen der in dieser Arbeit durchgeführten Cycloadditionen, z. B. unter Beteiligung der schwefelsubstituierten Furane, wurde ein unvollständiges Abreagieren der Furan-Komponenten festgestellt. In diesen Fällen wurde daher eine zu besseren Ausbeuten führende Verfahrensweise gewählt (Methode B): Ein geringer Überschuss (1.2 eq) der

Furankomponente wurde zusammen mit TMSOTf vorgelegt und anschließend das Acetal hinzugefügt.

### *Reaktionsgeschwindigkeit*

Ein gemeinsames Merkmal der Cycloadditionen an Furan und substituierte Furane ist die bemerkenswert hohe Reaktionsgeschwindigkeit selbst unter "mildesten" Bedingungen (-95 °C). Innerhalb von ca. 3-4 min zeigten sich alle Reaktionen ohne Ausnahme bereits vollständig umgesetzt. Bei Reaktionen, die, wie oben erwähnt, ohne vollständigen Umsatz abliefen, war dieser Zustand ebenfalls nach 3-4 min erreicht. Eine verlängerte Reaktionszeit und Zugabe von zusätzlichem TMSOTf erbrachte keine Umsatzsteigerung.

### *Verdünnungseffekt*

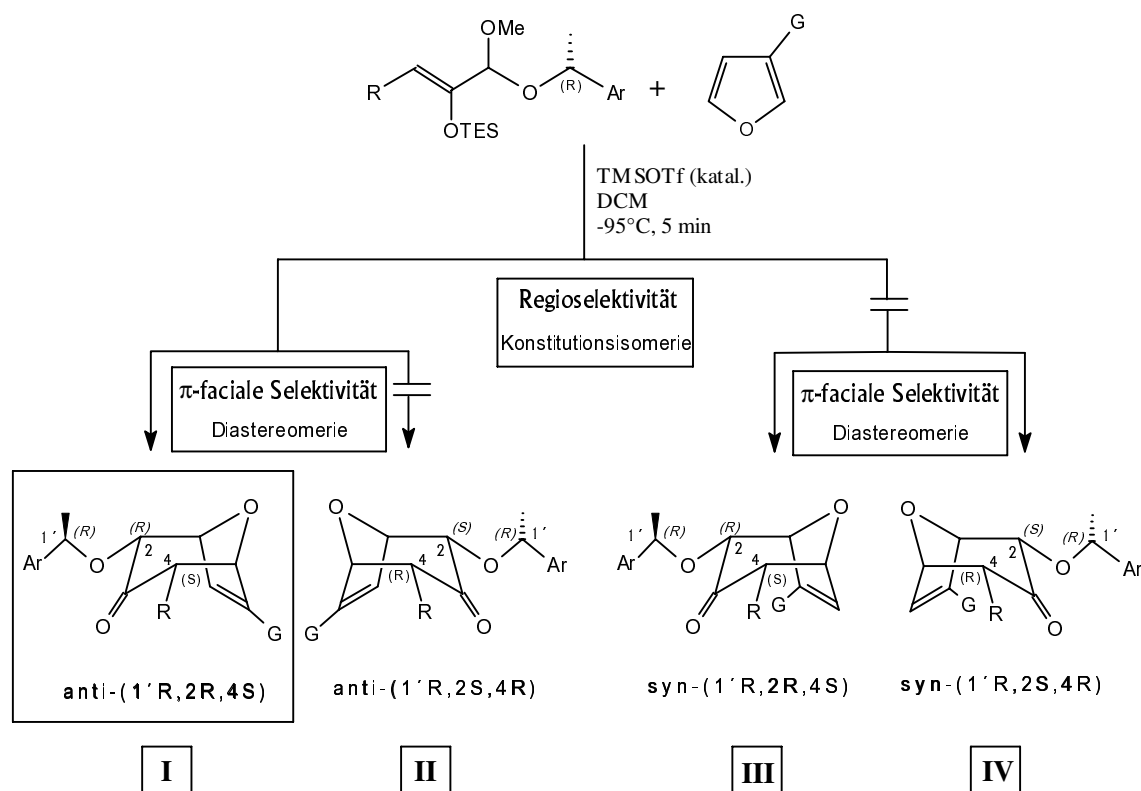
Unter der Annahme, dass eine konstant tiefe Temperatur von -95 °C durch eine hohe Verdünnung stabilisiert werden könnte, wurde in einem Experiment statt der normalen Verdünnung von 0.1 bis 0.05 M eine Verdünnung von 0.005 M gewählt. Verblüffenderweise wirkte sich dieses Verfahren nicht auf die Selektivität, sondern signifikant auf die Ausbeute aus, welche fortan um ca. 15-20 % höher lag als unter den Standardbedingungen. Daraufhin wurden Experimente, die zuvor mit 0.1 M-Verdünnung durchgeführt worden waren, mit einer höheren Verdünnung wiederholt und tatsächlich bessere Ausbeuten als zuvor erzielt. Dieser Verdünnungseffekt, der sich auch bei Cycloadditionen an das unsubstituierte Furan zeigte<sup>66b</sup> könnte ein zusätzliches Indiz für die in Kapitel 1.3.2 diskutierte Anwesenheit von Ionenpaaren sein, deren Struktur und Aggregation bei zunehmender Verdünnung verändert wird.

### *Selektivitäten möglicher Produkte*

In [4+3]-Cycloadditionen von unsymmetrisch substituierten Allylkationen an unsymmetrisch substituierte Furane verdoppelt sich wegen der möglichen Bildung von Regioisomeren (vgl. Kapitel 1.3.2) die Zahl der möglichen Produkte. Der Vinylsubstituent kann prinzipiell in *syn*- oder *anti*-Stellung zum Auxiliar in 2-Position des gebildeten Bicyclus zu stehen kommen. Neben diesen beiden Konstitutionsisomeren können sich Diastereomere durch (*R*)- und (*S*)-Konfigurierung an dem das Auxiliar tragenden Kohlenstoffzentrum bilden (die Konfiguration des Auxiliars bleibt dabei invariant). Welche der beiden möglichen Konfigurationen sich bildet, hängt davon ab, von welcher Seite sich das Allylkation an das Furan annähert. Die Aufgabe des chiralen Auxiliars ist es, diese Annäherung seitenselektiv zu gestalten, d. h. eine  $\pi$ -faciale Selektivität herbeizuführen. Eine detaillierte Beschreibung eines möglichen Mechanismus ist in Kapitel 1.3.1 gegeben.

*A priori* sind also alle vier in Abb. 67 gezeigten Produktbicyclen möglich. Wünschenswert sind jedoch Reaktionen, die sowohl regio- als auch stereoselektiv verlaufen, d. h. bei denen ausschließlich ein Produkt erhalten wird (markiert als Kasten, z. B. um die Verbindung I).





**Abb. 67:** Regio- und  $\pi$ -faciale Selektivität unter Bildung von Regio- und Stereoisomeren. Ar = Ph, 2-Naphth; R = Me, H; G = funktionelle Gruppe (siehe Text).

### Spektroskopische Zuordnung der Isomere

Die *relative* Konfiguration der Produktbicyclen konnte anhand der charakteristischen Kopplungskonstanten<sup>127b</sup> im <sup>1</sup>H-NMR meist eindeutig festgelegt werden. Im Zweifelsfall wurden NOE-Experimente zur Festlegung der *syn/anti*-Geometrie herangezogen.

Die Bestimmung der *absoluten* Konfiguration ist spektroskopisch prinzipiell indirekt möglich, z. B. nach chemischer Derivatisierung als Mosher-Ester. Direkt kann sie mit Hilfe der Röntgenspektroskopie am Einkristall ermittelt werden, wobei die Anwesenheit von "Schweratomen" wie dem Schwefel dies sogar auch unabhängig von einer Korrelation mit der bekannten Konfiguration des chiralen Auxiliars ermöglicht. Röntgenstrukturen an schwefelsubstituierten Produktbicyclen werden in Abschnitt 6.3.2 vorgestellt.

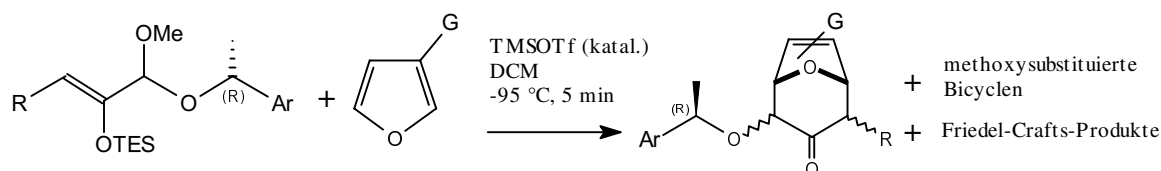
### Mögliche Nebenprodukte

Bisher wurde stillschweigend vorausgesetzt, dass Substituenten in 2- und 4-Stellung ausschließlich äquatorial angeordnet sind. Prinzipiell möglich ist jedoch auch eine beidseitig

<sup>127b</sup> Eine genauere Beschreibung findet sich in Ref. 57f und h.

axiale Orientierung sowie eine partielle axial/äquatoriale Anordnung, was von der Art der Annäherung von Allylkation und Furan im Übergangszustand abhängt. Möglich sind U-, W- und sichelförmige Anordnungen eines terminal methylierten Oxyallylkations in kompakten oder gedehnten Übergangszuständen mit Furan. Für Details sei auf die Literatur verwiesen.<sup>57h</sup> Eine sichelförmige Anordnung könnte sich möglicherweise aus den *E*-Silylenolethern **101** und **119** bilden, sofern keine Equilibration des Allylkations vor der eigentlichen Cycloaddition eintritt (vgl. Abschnitt 6.3.2).

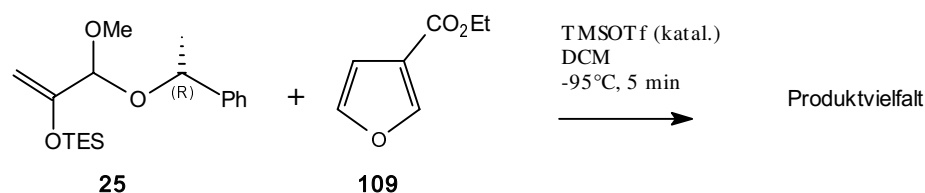
Zusätzlich können, wie weiter oben beschrieben, zwei regioisomere methoxysubstituierte Bicyclen als Nebenprodukte entstehen, welche wegen des Fehlens eines Stereozentrums an der Methoxygruppe racemisch sind. Zusammen mit etwaigen Friedel-Crafts-Produkten und gebildetem Arylethanol ist die *a priori* zu erwartende Produktvielfalt beträchtlich und die erwünschte Bildung nur eines Produktes keine geringe Forderung. Mögliche Reaktionsprodukte sind in Abb. 68 zusammengefasst.



**Abb. 68:** Bildung von Produktisomeren und möglichen Nebenprodukten bei [4+3]-Cycloadditionen. G = funktionelle Gruppe (vgl. Abb. 63).

## 6.3.2 [4+3]-Cycloadditionen an 3-substituierte Furane

## 3-Furancarbonsäureethylester

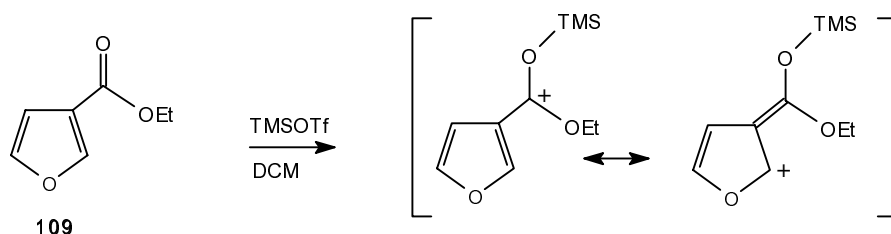


**Abb. 69:** [4+3]-Cycloaddition an den 3-Furylester **109**.

Die Cycloaddition des Allylacetals **25** an den Ethylester **109** verlief mit geringer Selektivität, d. h. ohne erkennbare Bevorzugung eines bestimmten (bicyclischen) Produktes. Erste Analysen des erhaltenen Produktgemisches legten die Bildung von methoxysubstituierten Bicyclen und Phenylethanol nahe. Auf eine weitere Untersuchung wurde daher verzichtet.

Für das Reaktionsverhalten des 3-Furylesters **109** spielt sicherlich eine Rolle, dass es als elektronenarmes Dien eine verhältnismäßig geringe Nucleophilie besitzt und somit gegenüber einem Angriff des Allylkations desaktiviert sein sollte. Experimentell spricht eine beobachtete Verfärbung, sowie die Unselektivität bei der Produktbildung, zusammen mit der wie gewohnt innerhalb von Augenblicken beendeten Reaktion, allerdings eher für eine hohe, wenn auch teilweise in Nebenreaktionen mündende Reaktivität. Durch den  $\pi$ -Akzeptor-Effekt der Estergruppe ist das Dien elektronisch stark unsymmetrisch bezüglich der Positionen 2 und 5, den späteren Brückenkopfzentren. Dies drückt sich jedoch nicht in einer erhöhten Regioselektivität aus.

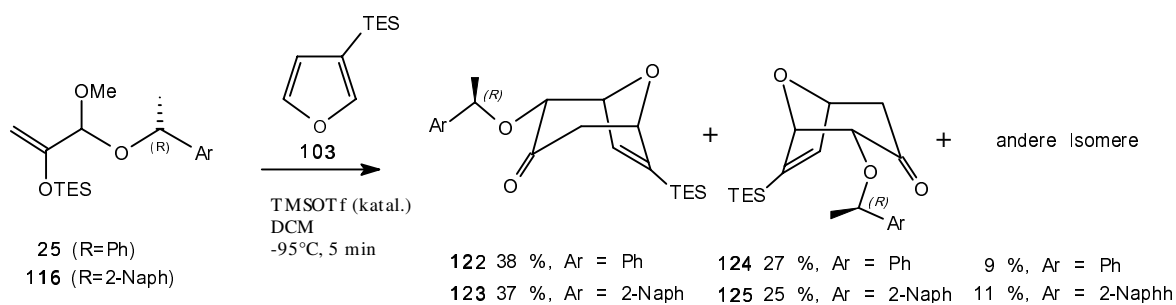
Ein weiterer Faktor ist die Wechselwirkung der Carbonylgruppe mit der im Überschuss vorliegenden Lewis-Säure TMSOTf. Hierdurch wird zusätzlich Elektronendichte entzogen und Elektronendichte an der Positionen 2 verringert (Abb. 70).



**Abb. 70:** Wechselwirkung von TMSOTf mit der Ester-Carbonylgruppe.

Die Esterfunktion ist jedoch prinzipiell mit den Reaktionsbedingungen kompatibel, wie das in Kapitel 6.3.3 beschriebene Experiment mit dem Furylester **144** belegt.

## 3-Silylsubstituierte Furane



**Abb. 71:** [4+3]-Cycloadditionen an 3-TES-Furan **103**.

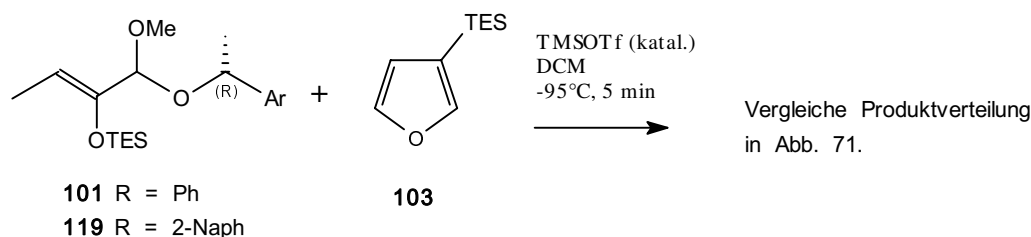
Die Cycloaddition des Allylacetals **25** an Triethylsilylfuran **103** verlief mit deutlich besserer Selektivität als im Fall des oben beschriebenen Ethylesters. Die beiden in Abb. 103 gezeigten Hauptprodukte bildeten sich in gemeinsam 65 % Ausbeute.

Eine säulenchromatographische Trennung ergab die konstitutionsisomeren Silyl-Verbindungen **122** und **124** mit 38 % (*anti*) bzw. 27 % (*syn*) Ausbeute. Unter Einsatz von 2-Naphthyl (Allylacetal **116**) statt Phenyl ergaben sich die Verbindungen **123** und **125** in 37 % (*anti*) bzw. 25 % (*syn*) Ausbeute. Die zu den Hauptprodukten korrespondierenden Diastereomeren wurden jeweils als Gemisch in zusammen 9 bzw. 12 % Ausbeute isoliert (vgl. Abb. 71). Insgesamt ergab sich also eine chemische Gesamtausbeute von 74 % (2-Naphthyl: 73 %).

Diese Cycloaddition lieferte somit für Ar = Ph Diastereomere im Verhältnis von 7:1 entsprechend einem *de* von 76 % ( $\pi$ -faciale Selektivität) und Regioisomere im Verhältnis 1.4 : 1 entsprechend einem *re* von 17 % (Regioselektivität). Die Selektivitäten für Ar = 2-Naph unterschieden sich nicht signifikant von denen des Phenylrestes. Diese generelle Tendenz zeigte sich auch bei den übrigen der mit den beiden aromatischen Resten durchgeführten Cycloadditionen.

Über die absolute Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren der beiden *syn*- und *anti*-Hauptisomere konnte zu diesem Zeitpunkt noch keine Aussage gemacht werden. In Abb. 71 ist die 2-Position als (*R*)-konfiguriert bezeichnet. Dies stimmt mit den Cycloadditionen am unsubstituierten Furan überein, in dem das (*R*)-konfigurierte Auxiliar 1-Phenylethyl eine (*R*)-Konfiguration in 2-Position induzierte<sup>66</sup> (vergleiche hierzu auch die Röntgenstrukturen in Abb. 79 und 82).

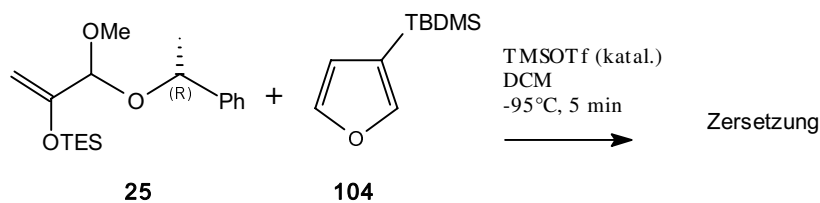
Nach der Verwendung von Acetal **25** wurden nun auch die terminal methylierten Acetale **101** und **119** eingesetzt.



**Abb. 73:** Terminal methylierte Acetale in Cycloaddition an 3-TES-Furan **103**.

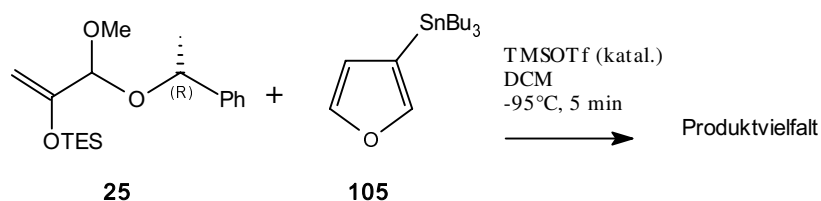
Die Cycloadditionen unter Verwendung von **101** bzw. **119** lieferten ähnliche Produktverteilungen wie die in Abb. 71 gezeigte Cycloaddition unter Verwendung des Acetals **25** (DC, GC, Misch-<sup>1</sup>H-NMR). Die Selektivität war zwar leicht zugunsten der bevorzugten Bildung eines Hauptproduktes verschoben, jedoch wurden verstärkt Verunreinigungen festgestellt. Auf eine Isolierung der Produkte wurde verzichtet.

Bei der Cycloaddition von **25** an das 3-TBDMS-Furan **104** zeigte sich vollständige Zersetzung. Möglicherweise kann dies auf die sterische Repulsion zwischen dem chiralen Auxiliar und der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Gruppe im kompakten Übergangszustand zurückgeführt werden. Dies legen Betrachtungen an einem entsprechenden Molekülmodell nahe.



**Abb. 74:** [4+3]-Cycloaddition an 3-TBDMS-Furan **104**.

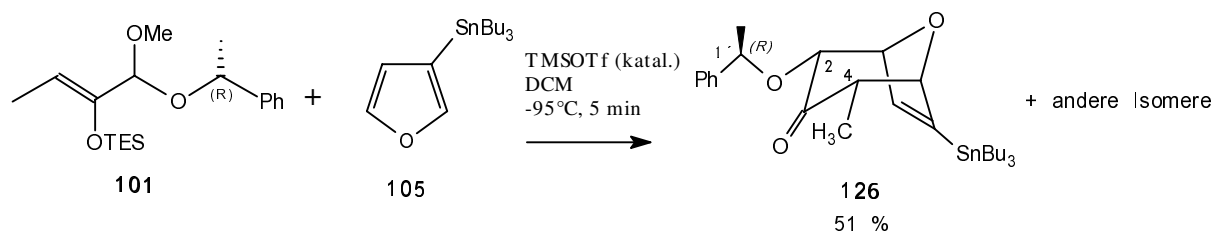
### 3-Tributylstannylfuran



**Abb. 75:** [4+3]-Cycloaddition an 3-Tributylstannylfuran **105**.

Die Cycloaddition des Allylacetals **25** an 3-Tributylstannylfuran **105** lieferte einen relativ sauberen Produktbereich laut DC. Erste Analysen legten allerdings auch die verstärkte Bildung von Friedel-Crafts-Typ-Verbindungen und von 1-Phenylethanol nahe. Auf eine Isolierung der Produkte wurde verzichtet.

Selektiver verlief die Reaktion unter Verwendung des methylsubstituierten Acetals **101**. Es konnte ein Produktbicyclus in 51 % Ausbeute isoliert werden, welcher eine *anti*-Orientierung aufwies. Andere Isomere wurden nicht isoliert.

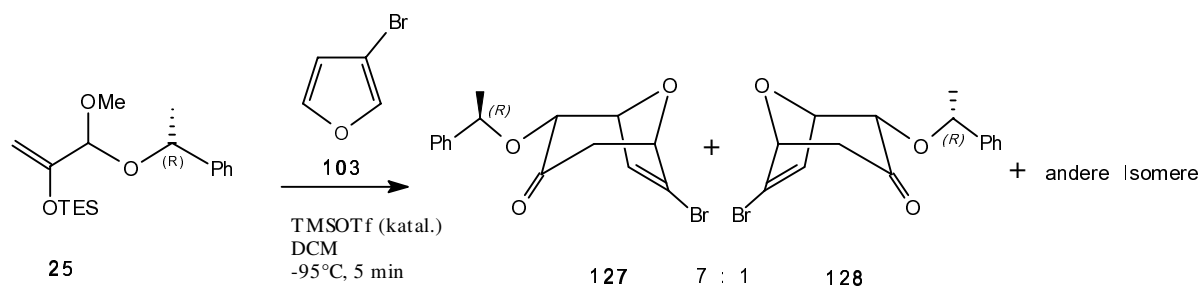


**Abb. 76:** [4+3]-Cycloaddition des Allylacetals **101** an 3-Tributylstannan **105**.

Diese Reaktion verschafft einen raschen Zugang zu einem enantiomerenreinen, synthetisch nützlichen bicyclischen Vinylstannan.

### 3-Bromfuran

3-Bromfuran als käufliches 3-substituiertes Furan ist ein attraktives Edukt für die [4+3]-Cycloaddition, da sich als Produkte synthetisch interessante bicyclische Vinylbromide bilden. Die [4+3]-Cycloaddition wurde von C. B. W. Stark<sup>66b</sup> durchgeführt und lieferte zunächst erste Hinweise auf einen regioselektiven Verlauf. Später wurde dies durch eine detailliertere Untersuchung der Produktverteilung bestätigt.



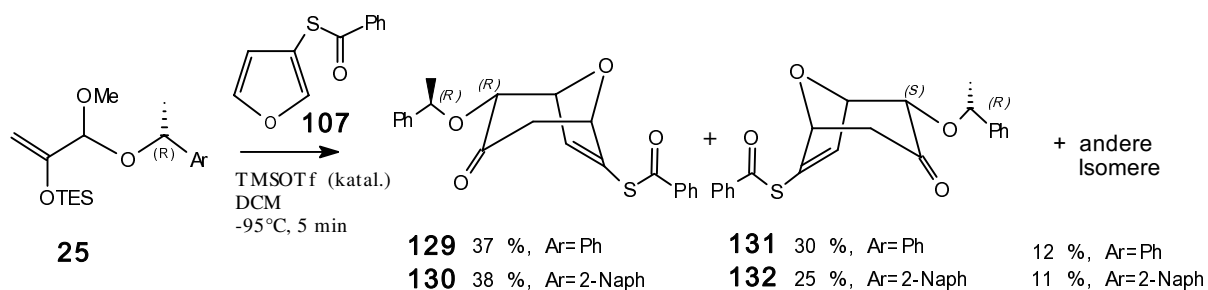
**Abb. 77:** [4+3]-Cycloaddition an 3-Bromfuran.

Säulenchromatographisch wurden zwei *anti*-Diastereomere im Verhältnis 7:1 entsprechend einem *de* von 75 % isoliert. Die beiden *syn*-Isomere wurden in geringen Mengen als Gemisch erhalten. Das Regioisomerenverhältnis wurde zu etwa 10:1 bestimmt. Die chemische Gesamtausbeute betrug etwa 60 %.

Die sowohl hohe Regio- als auch Diastereoselektivität dieser Cycloaddition wird im Zusammenhang mit den Ausführungen zur Cycloaddition an Thiobenzoylfuran **107** (s. u.) eingehender diskutiert.

3-Thiobenzoylfuran **107**

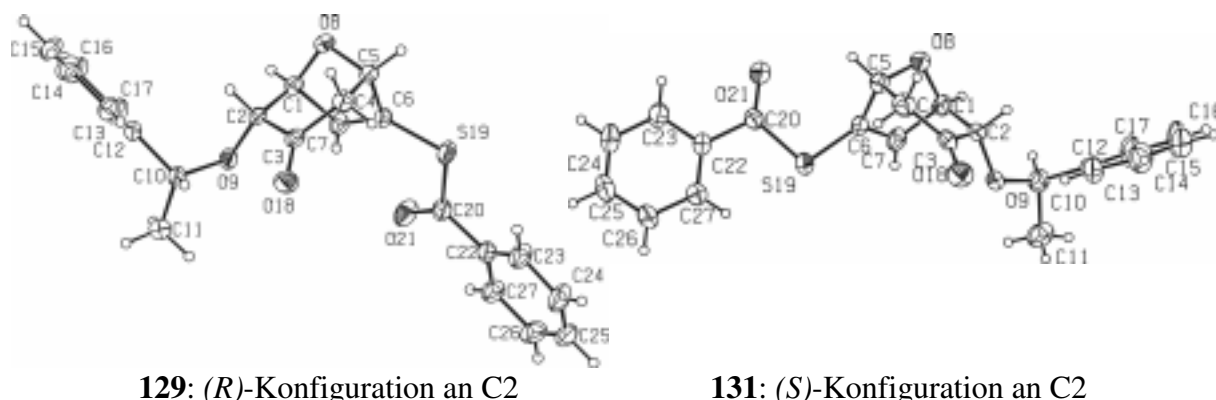
Die Verwendung von 3-Thiobenzoylfuran **107** in [4+3]-Cycloadditionen war insofern wichtig, als erhofft wurde, kristalline Produktbicyclen zur Bestimmung der absoluten Konfiguration *via* Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. 3-Thiobenzoylfuran selbst ist bereits kristallin und in einfacher Weise aus 3-Bromfuran zugänglich, s. Abschnitt 6.1. Seine Cycloaddition an Furan ist in Abb. 78 dargestellt.



**Abb. 78:** [4+3]-Cycloaddition an Thiobenzoylfuran **107**.

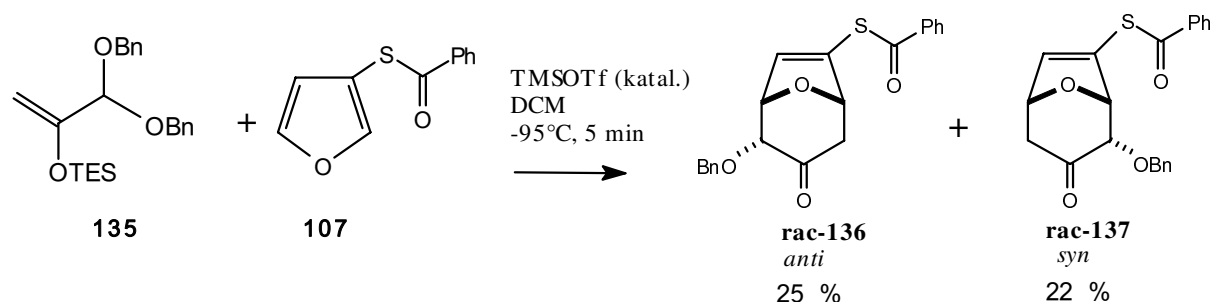
Die Cycloaddition verlief mit ähnlicher Selektivität wie die in Abb. 71 dargestellte Cycloaddition an 3-TES-Furan **103**. Allerdings wurde beobachtet, dass das Furanderivat sich nicht vollständig umsetzte. Daher wurde ein leichter Überschuss an Allylacetal **25** (1.2 eq) eingesetzt. Außerdem erwies es sich als günstig, das Furan zusammen mit TMSOTf vorzulegen und das Acetal zuzugeben (Methode B, vgl. Abschnitt 6.3.1). Wie <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie belegen konnte, waren die beiden isolierten Hauptprodukte nicht wie im Silylfall *syn-anti*-Regioisomere, sondern zwei *anti*-Diastereomere, welche in 37 % bzw. 30 % Ausbeute (38 % bzw. 25 % im Naphthyl-Fall) gebildet wurden. Weiterhin wurden die beiden zugehörigen Regioisomere als Gemisch in insgesamt 12 % (bzw. 11 %) Ausbeute isoliert. Somit ergab sich hier für R = Ph ein Regioisomerenverhältnis von 6:1 entsprechend einem *de* von 70 % und ein Diastereomerenverhältnis der beiden Hauptdiastereomere von 1.2 : 1 entsprechend einem *re* von 10 %. Die chemische Gesamtausbeute lag bei 79 % (R = Ph). Die Ausbeuten und Selektivitäten für Ar = 2-Naph unterschieden sich wie im Fall der in Abb. 71 gezeigten Cycloaddition nicht signifikant von denen unter Verwendung der Phenylethylgruppe.

Wie erhofft konnten von den beiden *anti*-Hauptprodukten Einkristalle erhalten werden. Ihre Röntgenstrukturen ermöglichten aufgrund des "Schweratoms" Schwefel die unabhängige Bestimmung der absoluten Konfiguration, nicht nur in Korrelation zum bekannten (*R*)-konfigurierten Zentrum an 1'-Position. Das mit 40 % überwiegende *anti*-Isomer besitzt eine (*R*)-Konfiguration an 2-Position, während sein Diastereomer dort eine (*S*)-Konfiguration besitzt. Die durch das chirale, (*R*)-konfigurierte Auxiliar hervorgerufene  $\pi$ -faciale Selektivität ist zwar nicht besonders ausgeprägt, bestätigt aber immerhin das in Kapitel 1.3 beschriebene, zur Erklärung herangezogene Modell.

**129:** (*R*)-Konfiguration an C2**131:** (*S*)-Konfiguration an C2**Abb. 79:** Röntgenstrukturen der beiden *anti*-Diastereomeren **129** und **131**.

Wie beim 3-Bromfuran wurde also auch beim 3-Thiobenzoylfuran **107** eine beachtliche Regioselektivität erhalten, allerdings in diesem Fall auf Kosten der Stereoselektivität. Wie das Bromatom ist auch der als Thioester gebundene Schwefel ein  $\pi$ -Donor und stabilisiert somit eine positive Ladung am benachbarten C-Atom. Durch den elektronenziehenden Effekt der Carbonylgruppe kommt der Benzoylgruppe insgesamt ebenfalls ein  $\sigma$ -Akzeptor-Charakter zu.

Bei dem folgenden Experiment wurde obige [4+3]-Cycloaddition in einer racemischen Variante durchgeführt. Dazu wurde das dibenzylierte 3-Thiobenzoyl-Furan **107** unter Standard-Cycloadditionsbedingungen mit dem TES-Enolether **135** umgesetzt (vgl. Abb. 80). Am Acetal wurden also zwei strukturelle Parameter verändert. Zum Einen fehlt die Methylgruppe in Benzylposition und somit auch das chirale Zentrum, zum Anderen wurde ein symmetrisch substituiertes Dibenzylacetal statt eines unsymmetrisch substituierten Acetals eingesetzt.

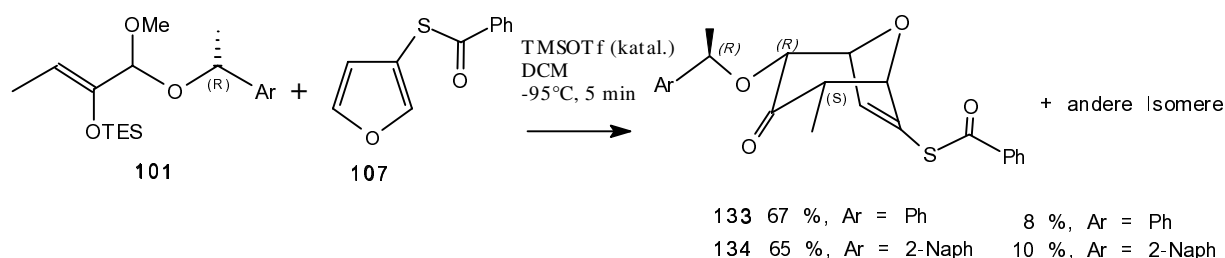
**Abb. 80:** Racemische Cycloaddition an Thiobenzoylfuran **107**.

Wegen des Fehlens eines asymmetrisch substituierten Zentrums am Allylkation wurden zwei *racemische* Regioisomere erhalten. Die Ausbeuten betragen 25 % (*anti*) und 22 % (*syn*), entsprechend einem Regioselektivitätsverhältnis von 1.1 : 1. Wie auch im asymmetrischen Fall war der Umsatz der Furankomponente nicht vollständig, d.h. die umsatzkorrigierte Ausbeute lag deutlich höher. Daneben wurden ein vermutlich Friedel-Crafts-artiges Nebenprodukt und Benzylalkohol isoliert.



Nicht nur die Art der Nebenprodukte ergab einen signifikanten Unterschied zum in Abb. 78 gezeigten asymmetrischen Pendant, sondern auch das Regioisomerenverhältnis veränderte sich von etwa 6:1 auf nahezu 1:1. Die erwähnten strukturellen Unterschiede (*symmetrisches* Acetal und fehlende Methylgruppe in Benzylstellung) ändern also offenbar den Reaktionstyp. Die Regiochemie der Reaktion scheint demnach neben der Art des Substituenten in 3-Position in subtiler Weise von der Anwesenheit anderer Gruppen und Faktoren mit Einfluss auf den Übergangszustand abzuhängen. Der Einfluss von Substituenten in 3-Position des Furansystems sollte daher möglichst unter Verwendung identischer Allylsysteme untersucht werden.

Bei Verwendung des terminal methylierten Acetals **101** wurde in [4+3]-Cycloadditionen an 3-Thiobenzoylfuran **107** eine stark erhöhte Selektivität festgestellt.

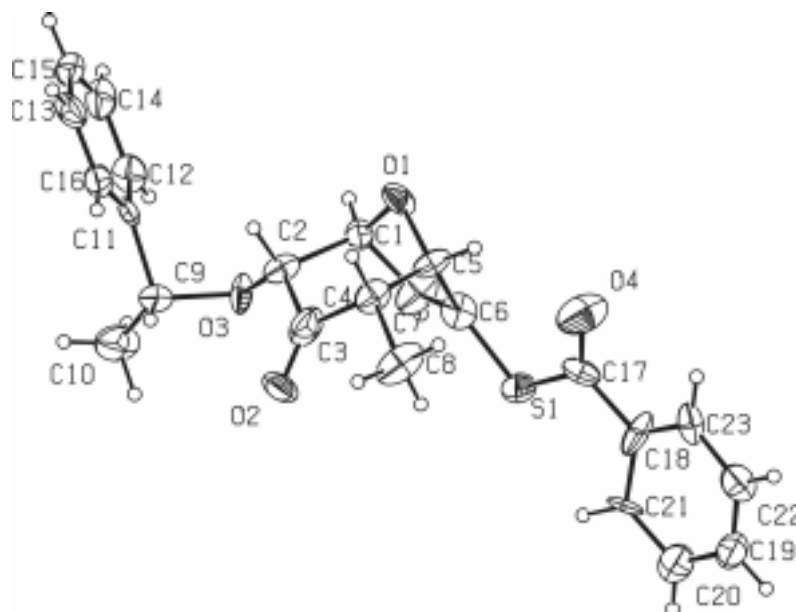


**Abb. 81:** Regio- und stereoselektive [4+3]-Cycloaddition an Thiobenzoylfuran **107**.

Das in Abb. 81 gezeigte *anti*-Hauptprodukt wurde in 67 % Ausbeute isoliert. Die in zusammen 8 % Ausbeute isolierten Nebenprodukte erwiesen sich laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie als die korrespondierenden Diastereo- bzw. Regioisomere des Hauptproduktes. Somit betrug die chemische Gesamtausbeute an Produktbicyclen insgesamt 75 %. Wegen des beobachteten unvollständigen Umsatzes wurde die Reaktion nach der in Kapitel 6.3.1 beschriebenen Methode B unter Verwendung von 1.2 eq des terminal methylierten Acetals **101** durchgeführt. Trotz des Überschusses an der Acetalkomponente wurden 14 % des eingesetzten 3-Thiobenzoylfurans **107** reisoliert. Die auf den Umsatz von Verbindung **107** bezogene chemische Gesamtausbeute (borsm) an Produktbicyclen ergab sich somit zu 89 % (bzw. 80 % Ausbeute für das Hauptprodukt **133**).

Das *via*  $^1\text{H-NMR}$  und GC bestimmte Regioisomeren- und Diastereomerenverhältnis betrug jeweils etwa 17:1 entsprechend einem *re* und einem *de* von jeweils 89 %. Die Verwendung von Ar = 2-Naphthyl ergab keinen signifikanten Unterschied zu der Verwendung des 1-Phenylethylauxiliars.

Die absolute Konfiguration des *anti*-Hauptproduktes **133** wurde via Röntgenspektroskopie am Einkristall ermittelt (vgl. Abb. 82).

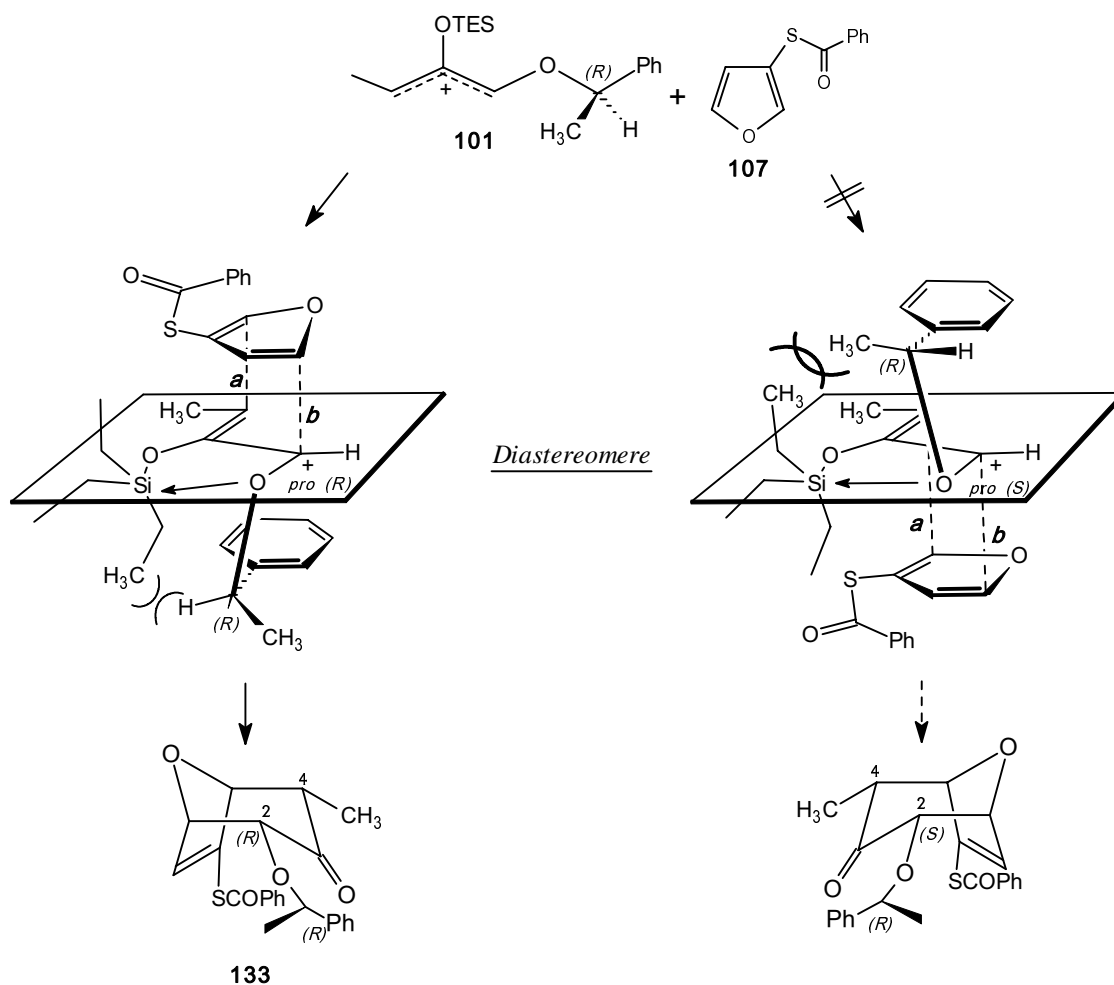


**Abb. 82:** Röntgenstrukturanalyse am thienobenzoylsubstituierten Bicyclus **133**.  
(*R*)-Konfiguration an C2.

Von den in dieser Arbeit untersuchten [4+3]-Cycloadditionen von 2-Siloxy-Allylkationen an 3-substituierte Furane stellt die in Abb. 81 gezeigte [4+3]-Cycloaddition diejenige mit der sowohl größten Regio- als auch Diastereoselektivität dar. Die erzielte Diastereoselektivität liegt über der des in Abb. 11 dargestellten Prototyps der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition an Furan nach Hoffmann *et al.* Besonders hervorzuheben ist außerdem die große erzielte Regioselektivität von 17:1 (*re* = 89 %), welche in intermolekularen [4+3]-Cycloadditionen an 3-substituierte Furane bislang nicht erreicht worden ist.

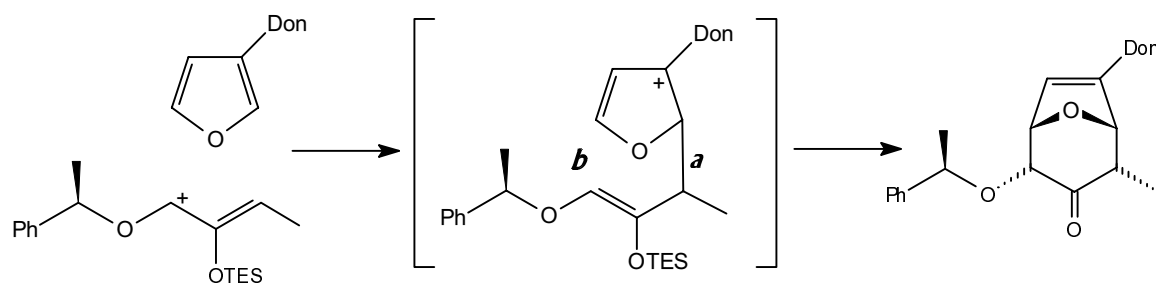
Der Gewinn an Stereoselektivität verglichen mit der in Abb. 78 dargestellten Cycloaddition unter Verwendung des unmethylierten Acetals **25** ist beachtlich. Der  $\sigma$ -Donor-Charakter der Methylgruppe scheint offenbar die Reaktivität des Allylkations zu moderieren, was eine gesteigerte Selektivität zur Folge hat (*Match*, Reaktivitäts-Selektivitäts-Regel (vgl. Kapitel 1.3.2)). Die Methylgruppe hat einen rigidisierenden Effekt auf das vermutlich in W-Anordnung vorliegende Allylkation, wodurch das  $\pi$ -stacking mit dem  $\pi$ -System des Auxiliars seitenselektiver erfolgen kann. Da die Methylgruppe im Übergangszustand *syn*-ständig zum Thiobenzoylrest orientiert ist, schränkt sie dessen störende, zum Allylkation gerichtete konformative Beweglichkeit ein. Dies könnte darüber hinaus einen am 3-D-Modell plausiblen zusätzlichen  $\pi$ -stacking-Effekt des  $\pi$ -Systems der Thiobenzoylgruppe mit dem  $\pi$ -System des Furans begünstigen. Auch ein möglicher Einfluss auf das Ausmaß von Ionenpaarung am Allylkation kann diskutiert werden (vgl. Kapitel 1.3.2). Das folgende Modell des

Übergangszustands steht im Einklang mit der beobachteten Bildung der absoluten Konfiguration an den Zentren 2 und 4.



**Abb. 83:** Modell eines Übergangszustandes zur Deutung der absoluten Konfiguration. Deutung der Regiochemie: **a**: kurze Bindung, **b**: lange Bindung.

Die Regiochemie kann unter Annahme eines schrittweisen Mechanismus über die Bildung der stabilsten Zwischenstufe erklärt werden.



**Abb. 84:** Erklärung der Regiochemie unter Annahme eines schrittweisen Mechanismus. **a**: kurze (erste) Bindung, **b**: lange (zweite) Bindung.

Die sich zuerst bildende Bindung ist in Abb. 83 und Abb. 84 als Bindung **a** (kurze Bindung) eingetragen, die zweite als Bindung **b** (lange Bindung, vgl. Kapitel 1.3.2). Dieses Modell der donorstabilisierten Zwischenstufe zur Deutung der Regiochemie ist mit der [4+3]-Cycloaddition an 3-Bromfuran (s. o.) konsistent.

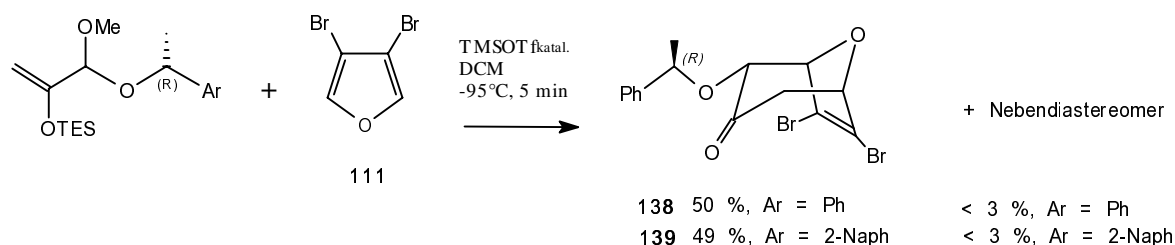
### 3-Furyl-phenyl-thioether **106**

Die Cycloadditionen an 3-Furyl-phenyl-thioether **106** (vgl. Abb. 61) unter Verwendung des Silylenolethers **25** verlief laut ersten Analysen mit einer ähnlichen Selektivität wie die in Abb. 78 gezeigte entsprechende Cycloaddition an Thiobenzoylfuran **107**. Auch hier wurde ein unvollständiger Umsatz beobachtet, was sich durch eine Reaktionsführung nach Methode B nicht ändern ließ. Auf eine Isolierung von Produkten wurde verzichtet.

### 6.3.3 Weitere [4+3]-Cycloadditionen

Abschließend sollen noch einige Cycloadditionen mit unterschiedlich substituierten Furanen besprochen werden, die mit einer etwas anderen Zielrichtung unternommen wurde.

#### 3,4-Dibromfuran **111**

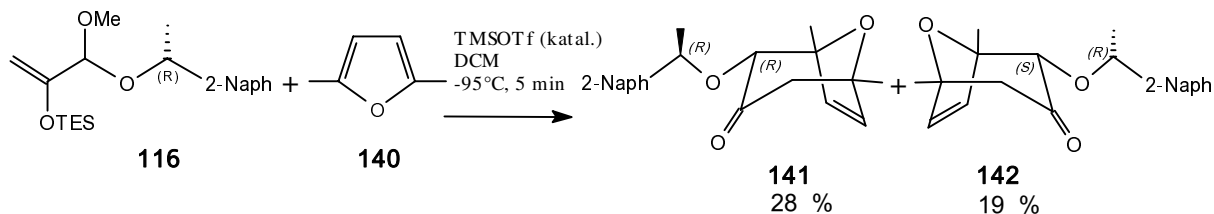


**Abb. 85:** Stereoselektive [4+3]-Cycloaddition an 3,4-Dibromfuran **111**.

Das symmetrisch substituierte Dibromfuran zeigte in [4+3]-Cycloadditionen mit den Acetalen **25** und **116** eine dem unsubstituierten Furan (vgl. Abb 11) vergleichbare Diastereoselektivität. Das Hauptdiastereomer konnte in 50 % Ausbeute erhalten werden. Das Nebendiastereomer wurde gemäß GC-Analyse auf < 3% taxiert. Somit ergab sich ein Diastereomerenverhältnis von 17 : 1 entsprechend einem *de*-Wert von 89 %. Das Hauptdiastereomer sollte in Analogie zum unsubstituierten Furan bzw. thiobenzoylsubstituierten Furan **107** (*R*)-konfiguriert in 2-Position sein. Da sich das Nebendiastereomer und weitere Nebenprodukte säulenchromatographisch leicht abtrennen ließen, wurde somit ein Zugang zu einem weiteren, synthetisch nützlichen, enantiomerenreinen bicyclischen Produkt geschaffen. Der Vorteil gegenüber der Verwendung des unsubstituierten Furans ist die direkte, doppelte Funktionalisierung der Doppelbindung des Oxabicyclus im Zuge der Cycloaddition. Somit

werden weitere Derivatisierungsmöglichkeiten geschaffen, z. B. *via* Crosscoupling oder Metall-Halogen-Austausch.

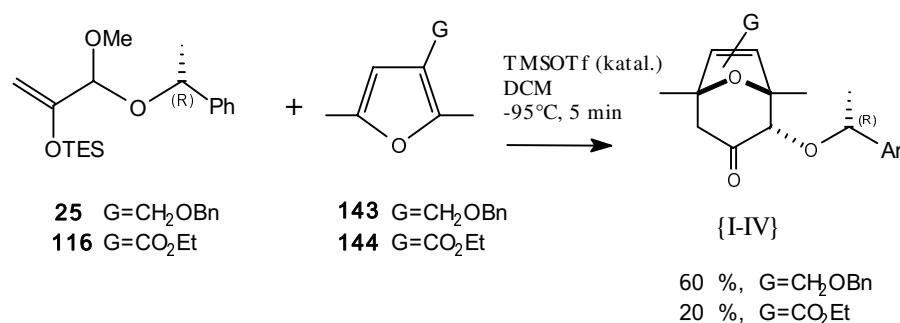
### 2,5-Dimethylfuran **140**



**Abb. 86:** Cycloaddition an 2,5-Dimethylfuran.

Die Verwendung von 2,5-Dimethylfuran in [4+3]-Cycloadditionen ermöglicht generell den Zugang zu Bicyclen mit methylierten Brückenkopfzentren, welche wertvolle Synthesebausteine für die Synthese von Dictyoxetanen **18** (vgl. Abb. 4) darstellen. Die asymmetrische Variante der Cycloaddition generiert enantiomerenreine Bicyclen, welche eine asymmetrische Synthese von Vorstufen des Dictyoxetans **18** und biologische Tests an enantiomerenreinen, biologisch aktiven Derivaten ermöglichen. Das beobachtete Verhältnis der beiden gebildeten Diastereomeren beträgt 1.5 : 1, entsprechend einem *de*-Wert von 19 %.<sup>126</sup> Offensichtlich lässt sich der weitgehende Verlust an Diastereoselektivität auf die Anwesenheit der Methylgruppen zurückführen, welche möglicherweise schon vor der eigentlichen Bindungsknüpfung aufgrund ihres sterischen Anspruchs Deformationen des durch  $\pi$ -stacking rigidisierten Übergangszustandes (vgl. Abb. 83) herbeiführen können. Dies scheint insofern plausibel, da sich die Methyl-Substituenten an Zentren der in der Cycloaddition zu knüpfenden Brückenkopfbindungen befinden.

### 3-Substituierte 2,5-Dimethylfurane



**Abb. 87:** Cycloaddition an 3-substituierte 2,5-Dimethylfurane.

<sup>126</sup> Mit Ar = Ph ergab sich ein Verhältnis von 1.2 : 1 bei einer Ausbeute von insgesamt 49 %, S. Pierau, Dissertation, Universität Hannover, 1997.

Wegen des grundsätzlichen synthetischen Interesses an den entstehenden Produkte wurden die beiden 3-substituierten 2,5-Dimethylfurane **143** und **144** in asymmetrische [4+3]-Cycloadditionen eingesetzt. Eine hohe asymmetrische Induktion konnte nach den Erfahrungen mit den Cycloadditionen an 2,5-Dimethylfuran nicht erwartet werden. Während die racemische Darstellung des Benzyloxymethyl-substituierten Bicyclus Grundlage für die racemische Darstellung von Dictyoxetanderivaten war,<sup>50</sup> erwies sich hier die asymmetrische Route wegen der Bildung von Regio- und Stereoisomeren als weniger brauchbar. Von den vier mit geringer Stereo- und Regioselektivität gebildeten Isomeren wurden im Fall des Benzylethers zwei Isomere als Gemisch in zusammen 40 % und zwei weitere Isomere als Gemisch in zusammen 20 % Ausbeute isoliert, wobei innerhalb der Gemische beide Verbindungen in etwa gleichen Anteilen auftraten. Eine Zuordnung nach *syn* und *anti* muss NOE-Messungen vorbehalten bleiben, auf welche im Rahmen dieser Arbeit verzichtet wurde.

Im Fall des Ethylesters wurden zwei Produktbicyclen mit jeweils 10 % Ausbeute isoliert und charakterisiert. Damit ist die prinzipielle Toleranz der Estergruppe unter den Bedingungen der Cycloaddition gezeigt. In Übereinstimmung mit dem Reaktionsverhalten von 3-Furancarbonsäureethylester **109** bewirkte allerdings offenbar der  $\pi$ -Akzeptor-Einfluss des Estercarbonyls ein Ausweichen der Reaktion in die Bildung von Nebenprodukten.

## 6.4 Berechnungen zur Regiochemie<sup>127</sup>

Wie in Kap. 1.3.2 ausgeführt, wird die Regiochemie pericyclischer Reaktionen häufig durch FMO-Betrachtungen erklärt.<sup>72</sup> An einigen in diesem Kapitel beschriebenen Systemen wurden daher Berechnungen zur Deutung der Regiochemie vorgenommen. Wegen der besseren Vergleichbarkeit mit Literaturdaten aus der Diels-Alder-Chemie wurden einfache Hückel-Näherungen<sup>128</sup> verwendet. Abb. 88 zeigt die berechneten Grenzorbitalkoeffizienten für die an der Bindungsbildung beteiligten Zentren 2 und 5 bzw. 1 und 3.

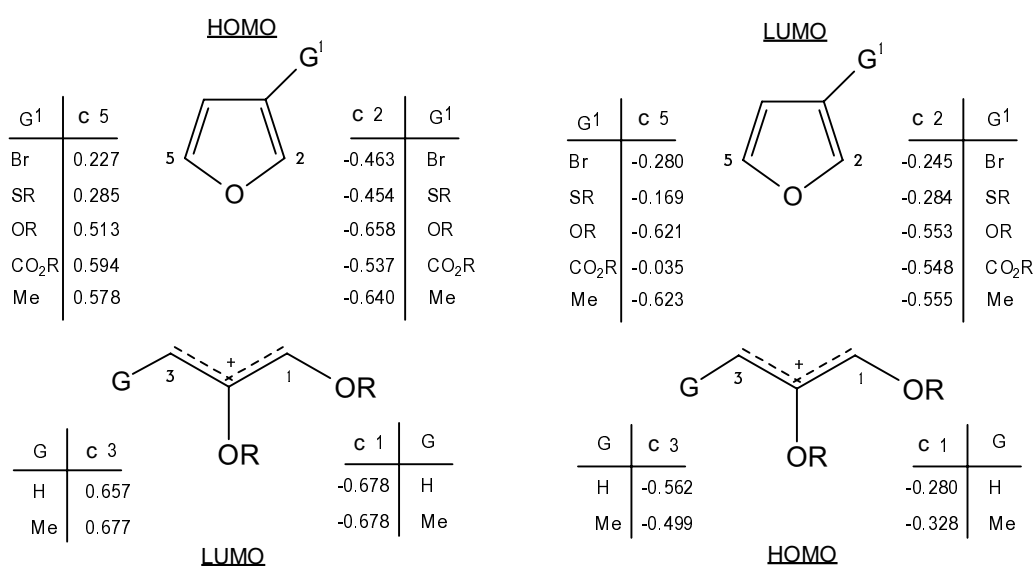


Abb. 89: Gegenüberstellung der Grenzorbitalkoeffizienten.

Aus der bloßen Gegenüberstellung der Grenzorbitalkoeffizienten ergibt sich noch keine generelle Präferenz einer bestimmten Regiochemie, insbesondere nicht unabhängig von der Art der Substituenten. Das LUMO des Allylkations besitzt zudem auffallend ähnliche Koeffizienten c1 und c3 im Fall G = Me. Einige HOMO<sub>(Dien)</sub>-LUMO<sub>(Dienophil)</sub> und LUMO<sub>(Dien)</sub>-HOMO<sub>(Dienophil)</sub>-Wechselwirkungen haben einen einander entgegengerichteten Einfluss. Eine genauere Aussage wäre durch Einbeziehung energetisch entfernterer MO's in die Berechnungen möglich.

Berechnet man die Wechselwirkung, indem man die Hückelmethode auf das Gesamt- $\pi$ -System statt auf die beiden einzelnen Komponenten anwendet, ergibt sich ebenfalls die Möglichkeit einer Aussage über das bevorzugt gebildete Regioisomer. Abb. 89 zeigt eine *syn*- und eine *anti*-Annäherung von 3-Thiobenzoylfuran **107** und das terminal methylierte Acetal

<sup>127</sup> Die Berechnungen zur Regiochemie wurden freundlicherweise von Herrn Dr. K. Imkampe, Universität Hannover, durchgeführt.

<sup>128</sup> Eine Erklärung des HMO-Modells und eines HMO-Rechenprogramms findet sich in: *Das HMO-Modell und seine Anwendung*, E. Heilbronner, H. Bock, Verlag Chemie, **1970**. Es wurden die Heteroatomparameter von Streitwieser verwendet: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*; Streitwieser, Wiley **1961**.

101. Das bevorzugte Regioisomer sollte sich aus dem energetisch günstigeren Anordnung ableiten.

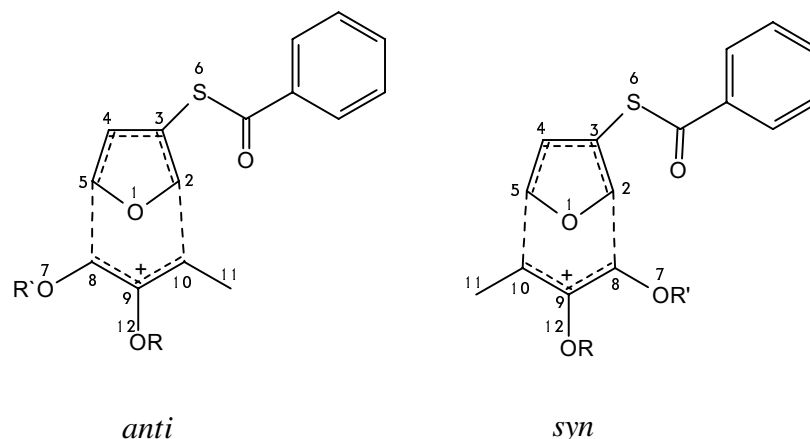


Abb. 89: *syn*- und *anti*-Anordnungen zur Berechnung von relativen Stabilitäten (Hückel)

In diesem Zustand haben sich die beiden Edukte bis auf Bindungsabstand angenähert. Das gemeinsame  $\pi$ -System verteilt sich über alle  $sp^2$ -Zentren. Die Ergebnisse der Berechnungen sind für unterschiedlich substituierte Furane (Gruppe G) und Oxyallylkationen ( $R = \text{Me}, \text{H}$ ) in Abb. 90 dargestellt. Es wurden auch 2-substituierte Furane in die Rechnungen miteinbezogen (Abb. 90 rechts).

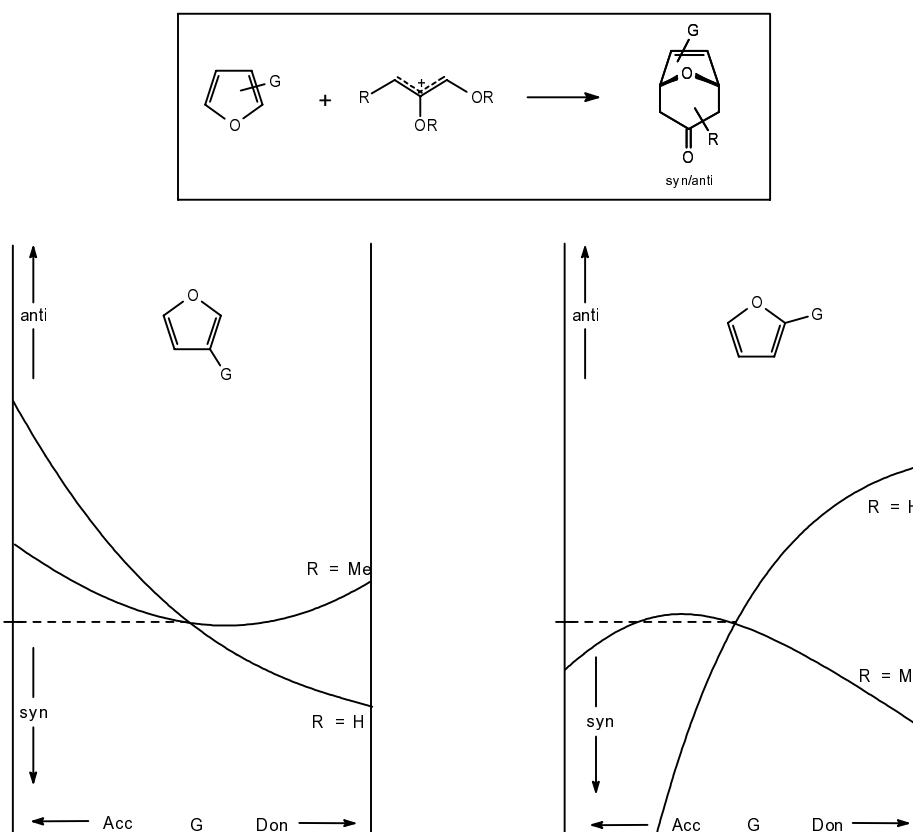
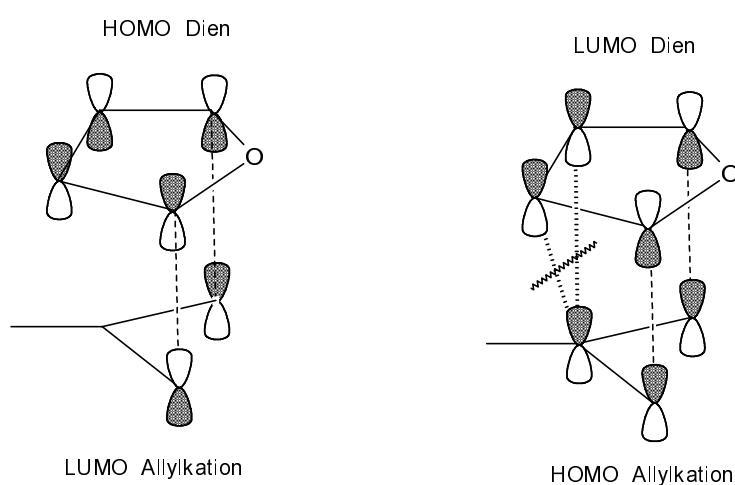


Abb. 90: Regiotendenzen basierend auf Berechnungen relativer Stabilitäten (Hückel).



Bei den 2-substituierten Furanen ist eine größere Abhängigkeit der Regiochemie von der Art der funktionellen Gruppe G als bei den 3-substituierten Furanen in Übereinstimmung mit Aussagen von Rigby<sup>57a</sup> festzustellen. Die terminale Methylgruppe am Allylsystem (R = Me) besitzt einen signifikanten Einfluss auf die Regiochemie in Übereinstimmung mit den durchgeführten Experimenten (vgl. Kapitel 6.3). Ferner sollte im Fall der 3-substituierten Furane eine *anti*-Bevorzugung besonders bei Akzeptor-Substituenten auftreten, im Fall R = Me aber auch bei Donorsubstituenten.

Genauere Berechnungen müssten weitere mechanistische Details einbeziehen, z. B. die antibindende Orbitalwechselwirkung zwischen  $LUMO_{\text{(Dien)}}$  und  $HOMO_{\text{(Dienophil)}}$  in einem kompakten Übergangszustand (vgl. Abb. 91 rechts).



**Abb. 91:** Antibindende sekundäre Orbitalwechselwirkung beim kompakten Übergangszustand.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese Aspekte unberücksichtigt gelassen. Sekundäre Substituenteneffekte, wie  $\pi$ -stacking, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Insofern sind diese Berechnungen eher als Versuch einer qualitativen Systematisierung der regiochemischen Betrachtungen konzipiert, denn als eine abschließende theoretische Behandlung.

Ebenfalls sei auf die wiederholt hervorgehobene Möglichkeit eines schrittweisen Reaktionsverlaufs bei [4+3]-Cycloadditionen hingewiesen, während die hier angestellten Berechnungen auf einem angenommenen pericyclischen Verlauf basieren. Zu neueren Rechenmethoden siehe Kapitel 1.3.2 und die dort zitierte Literatur.

## 6.5 Zusammenfassung und Tendenzen

Die in Abschnitt 6.3 im Detail beschriebenen experimentellen Ergebnisse sind im Folgenden für die 3-substituierten Furane tabellarisch zusammengefasst (die Bezeichnungen R, G und Ar sind analog Abb. 67 verwendet).

**Tabelle 1**

Nr.	R	G	Ar	Diastereomerenverhältnis <sup>a</sup>	Regioisomerenverhältnis <sup>b</sup>	Ausbeute [%] <sup>c</sup>	Bemerkung
1	H	CO <sub>2</sub> Et	Ph	n.b. <sup>d</sup>	n.b.	< 20	nicht trennbar
2	H	TES	Ph	7 : 1	1.3 : 1	74	/
3	H	TES	2-Naph	6 : 1	1.3 : 1	73	/
4	Me	TES	Ph	n.b.	n.b.	n.b.	gemäß DC <sup>e</sup>
5	H	TBDMS	Ph	/	/	/	Zersetzung
6	H	Br	Ph	7 : 1	> 10 : 1	> 50	C.B.W. Stark <sup>125</sup>
7	Me	Br	2-Naph	/	/	/	Nebenprodukte <sup>f</sup>
8	H	SnBu <sub>3</sub>	Ph	n.b.	n.b.	n.b.	gemäß DC <sup>g</sup>
9	Me	SnBu <sub>3</sub>	Ph	n.b.	n.b.	51	nur HP isoliert
10	H	SCOPh	Ph	1.2 : 1	6 : 1	79	X-Ray
11	H	SCOPh	2-Naph	1.5 : 1	6 : 1	74	/
<b>12</b>	<b>Me</b>	<b>SCOPh</b>	<b>Ph</b>	<b>17 : 1</b>	<b>17 : 1</b>	<b>75</b>	<b>X-Ray</b>
13	Me	SCOPh	2-Naph	13 : 1	14 : 1	75	/

**a:** Diastereomerenverhältnis ermittelt als Verhältnis (I + III) : (II + IV), vgl. Abb. 67 und Ausführungen zu Kapitel 6.3; **b:** Regioisomerenverhältnis ermittelt als Verhältnis (I + II) : (III + IV); **c:** Isolierte Gesamtausbeute der Isomeren I-IV; **d:** n.b.: nicht bestimmt; **e:** Ähnliche Selektivität wie bei Eintrag Nr. 2. Auf eine Trennung wurde verzichtet, vgl. Kap. 6.3; **f:** Es wurden keine Produktbicyclen gefunden, sondern Friedel-Crafts-Produkte und Phenylethanol; **g:** Auf eine Trennung wurde verzichtet, vgl. Ausführungen zu Kapitel 6.3.

Hervorgehoben ist die [4+3]-Cycloaddition des Allylkations **101** an das thiobenzoylsubstituierte Furan **107**, welche unter nahezu vollständiger Regio- und Stereokontrolle ( $rs = ds = 17 : 1$ ) ablief. Auch das Experiment unter Verwendung von 3-Bromfuran wies hohe Regio- und Diastereoselektivitäten auf. In den Fällen G = TES ergab sich eine ausgeprägte Regioselektivität von 6:1 bzw. 7:1 auf Kosten der Stereoselektivität. Im Fall des Thiobenzoylfurans wurde hingegen bei Verwendung der unmethylierten Acetale **25** und **116** (Einträge 10 und 11) eine ausgeprägte Stereoselektivität auf Kosten der Regioselektivität beobachtet.

Die Verwendung einer terminalen Methylgruppe am Acetal (R = Me) scheint im Allgemeinen bessere Selektivitäten zu ermöglichen.

Auch in Fällen geringer Regio- und Stereoselektivität ist die beobachtete prinzipielle Kompatibilität der verwendeten funktionellen Gruppen mit den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen hervorzuheben.

Die Ergebnisse aus den Cycloadditionen mit symmetrisch substituierten Furanen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. R<sup>1</sup> bezeichnet die C2- und C5-Positionen, R<sup>2</sup> bezeichnet die C3- und C4-Positionen des symmetrisch substituierten Furans.

**Tabelle 2**

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Diastereomeren- verhältnis	de [%]	Ausbeute [%]
1	H	Br	Ph	17 : 1	89	50
2	H	Br	2-Naph	16 : 1	88	49
3 <sup>a</sup>	Me	H	Ph	1.2 : 1	9	49
4	Me	H	2-Naph	1.5 : 1	20	47

a: S. Pierau, Doktorarbeit 1997, Universität Hannover

3,4-Disubstituierte Furane scheinen, wie die Einträge Nr. 1 und 2 nahelegen, zumindest mit sterisch nicht so anspruchsvollen Bromsubstituenten eine ähnlich hohe Diastereoselektivität wie das unsubstituierte Furan zu ermöglichen. Hingegen scheint ein 2,5-Substitutionsmuster die Stereoselektivität einbrechen zu lassen. Ist zusätzlich ein Substituent in 3-Position vorhanden, kann überdies allgemein eine geringe Regioselektivität erwartet werden (vgl. Abschnitt 6.3).

Das postulierte Modell des Übergangszustands erwies sich als zuverlässiges Instrument zur Vorhersage der absoluten Konfiguration der Hauptprodukte aus [4+3]-Cycloadditionen 3-substituierter Furane. Wie durch Röntgenstrukturanalyse am Beispiel der thiobenzoylsubstituierten Furane gezeigt werden konnte, wurde in Übereinstimmung mit der Aussage des Modells durch Verwendung eines (*R*)-konfigurierten Auxiliars die bevorzugte Bildung eines an der 2-Position (*R*)-konfigurierten Produktbicyclus induziert (vgl. Abb. 78 und 81).

Bei der Vorhersage der Regiochemie erwiesen sich Vorstellungen zur Zwischenstufen-Stabilisierung eines möglicherweise zweistufig verlaufenden Reaktionsweges als nützlich. Brom und Schwefel zeigten eine ausgeprägte Regioselektivität mit Verhältnissen von 6 : 1 bis zu 17 : 1. Dies steht im Einklang mit der möglichen Stabilisierung einer kationischen Zwischenstufe durch  $\pi$ -Donor-Effekte, weshalb für weitere Arbeiten auch die Verwendung eines Sauerstoff-Substituenten in Betracht gezogen werden sollte.

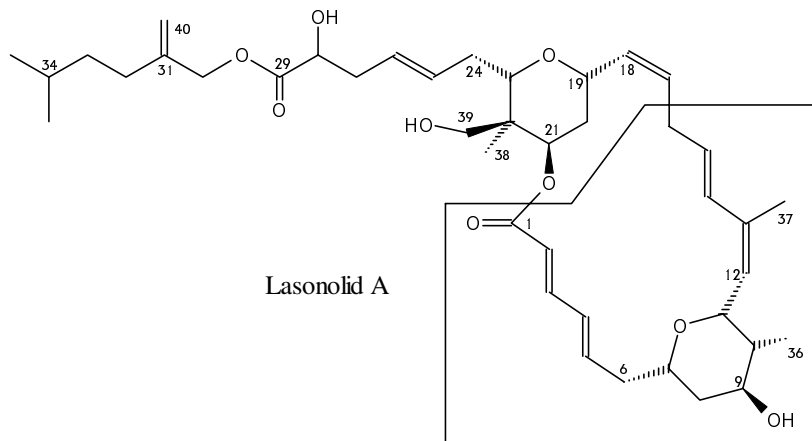
Die beobachteten Regioeffekte und ein hypothetischer zweistufiger Mechanismus lassen sich in Einklang mit den Vorstellungen des  $\pi$ -facial-selektiven Übergangszustandes bringen, wenn man den Übergangszustand auf den ersten von zwei Reaktionsschritten bezieht, bei dem

zunächst diejenige Bindung ausgebildet wird, welche die stabilste Zwischenstufe generiert, vgl. "kurze" und "lange" Bindung in Abb. 83. Eine äquivalente Betrachtungsweise ist die raschere Bindungsbildung zwischen den Zentren mit den größten Orbital-Koeffizienten einer konzertierten, aber nicht synchronen pericyclischen Reaktion (vgl. Kapitel 1.3.2 und 6.4).

Zur weitergehenden Interpretation einiger experimenteller Resultate sollte das Modell allerdings nicht überstrapaziert werden. Einerseits können nämlich, wie gezeigt werden konnte, Substituenten am Dien die Stereoselektivität der asymmetrischen Cycloaddition einbrechen lassen, was nicht unbedingt aus dem Modell abzuleiten ist. Andererseits wird die Regiochemie nicht nur von der Natur des Substituenten am Furan beeinflusst, sondern auch in subtiler Weise von dem Substitutionsgrad am Oxyallylkation, und zwar sowohl an terminaler Position als auch am Chiralitätszentrum des Auxiliars. Generell zeigte sich, dass bei gleichzeitigem Wirken von Regio- und Stereoselektivitäts-Einflüssen Voraussagen über experimentelle Produktverteilungen schwierig sind.

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde das synthetische Potential oxabicyclischer [3.2.1]-Systeme für die Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A genutzt. Das dargestellte Segment repräsentiert die südliche Hälfte des insgesamt 20-gliedrigen Makrolid-Gerüsts. Es enthält die vier stereogenen Zentren des C6-C12-THP-Systems und vier der insgesamt fünf definiert konfigurierten Doppelbindungen des makrocyclischen Rings, darunter eine *Z*-trisubstituierte Doppelbindung an C12/C13. Ausgehend von 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac* **3** wurde die Zielverbindung (+)-**94** in 6 % Ausbeute und einem *ee* von 90 % in 20 Stufen dargestellt.



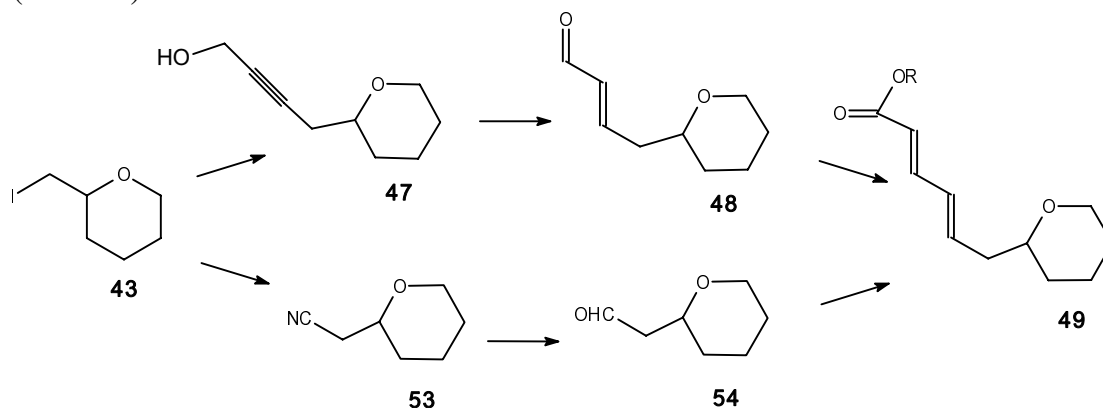
Die vorgestellte Arbeit steht im Kontext einer im Arbeitskreis Hoffmann anvisierten Totalsynthese des 1994 von McConnell *et al.* isolierten marinen Naturstoffs. Ziel war es daher, eine flexibel angelegte Synthesestrategie zu entwickeln, die eine Kupplung mit der bereits synthetisierten nördlichen Hälfte (C18-C24) des Makrolids an möglichst verschiedenen Schnittstellen entlang der ungesättigten Ketten ermöglichen sollte.

Zunächst wurden Studien zum Aufbau der ungesättigten Ketten des Makrocyclus durchgeführt. Als Modell für den südlichen THP-Ring wurde (2-Hydroxymethyl)-tetrahydropyran **57** verwendet. Enantiomerenreine Modelle wurden in Form von Galactosederivaten vom Typ des Aldehyds **74** dargestellt.

Das westliche Diensystem konnte über zwei alternative Routen dargestellt werden. Die erste Route verfolgte einen schrittweisen Aufbau der beiden *E*-konfigurierten disubstituierten Doppelbindungen. Schlüsselreaktionen sind die Red-Al<sup>®</sup>-Reduktion unter vollständig *E*-selektiver Generierung der C4/C5-Doppelbindung und die HWE-Reaktion mit hoher *E*-Selektivität (16:1) zur Etablierung der estersubstituierten C2/C3-Doppelbindung. Die Ausbeute betrug 44 % über 5 Stufen.

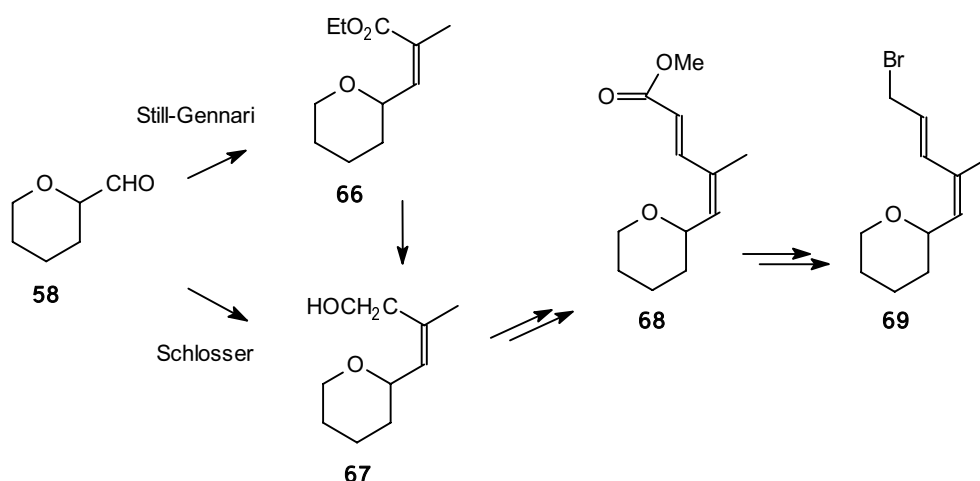
Die zweite Route stellt das konjugierte Diensystem auf konvergente Weise dar. Zunächst wurde ausgehend von dem Iodid **43** eine C-1-Verlängerung *via* Cyanid-Substitution

vorgenommen. Nach Reduktion des entstandenen Nitrils **53** zum Aldehyd **54** schloss sich eine vinyloge HWE-Reaktion mit dem C-4-Baustein Triethylphosphonocrotonat **56** an. Die *E*-Selektivität der etablierten Doppelbindung betrug 25:1 (GC) bei einer Gesamtausbeute von 70 % (3 Stufen).



**Abb. 92:** Modellstudien zur Synthese der westlichen Kette.

In Modellstudien zum Aufbau der östlichen Kette wurden zunächst *Z*-selektive Darstellungsmöglichkeiten der trisubstituierten Doppelbindung an C12/C13 untersucht. Die Wittig-Variante nach Schlosser zur Generierung von *Z*-Allylalkoholen erwies sich an dem gewählten System wegen einer geringen Ausbeute von 45 % bei einem *Z*:*E*-Verhältnis von 6:1 als wenig effizient. Die Methode nach Still/Gennari zur Darstellung von *Z*-Allylestern mit Hilfe fluorierter HWE-Phosphonate erzielte hingegen sowohl eine sehr hohe Ausbeute und als auch hohe *Z*-Selektivität: Bei einer chemischen Ausbeute von 89 % wurde das *Z*:*E*-Verhältnis zu 35:1 bestimmt (GC). Die disubstituierte Doppelbindung an C14/C15 wurde anschließend durch eine *E*-selektive HWE-Reaktion (*E*:*Z* = 15:1 laut GC) aufgebaut.



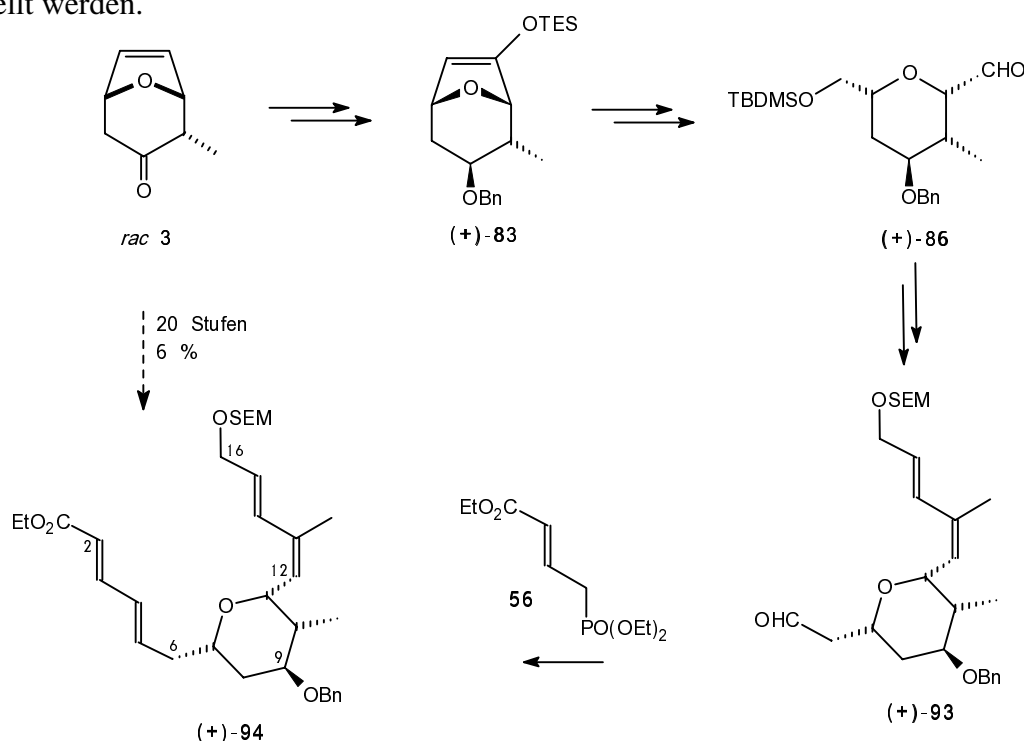
**Abb. 93:** Modellstudien zur Synthese der östlichen Kette.

Eine Übertragung der Ergebnisse aus den Modellstudien auf das südlichen THP-Original von Lasonolid A wurde Dank zeitgleicher Syntheserfolge im Arbeitskreis Hoffmann an Naturstoffsegmenten von Spongistatin und Ratjadon ermöglicht. In Anlehnung an die dort

erhaltenen Ergebnisse wurde im Rahmen dieser Arbeit die Darstellung des für die Kettenverlängerungen geeignet funktionalisierten C6-C12-THP-Systems (**(+)-86**) durchgeführt.

Schlüsselschritte der von dem methylierten Oxabicycloketon **rac 3** ausgehenden Synthese sind eine  $\text{SmI}_2$ -induzierte Reduktion des Bicycloketons **rac 3** zum äquatorialen Alkohol **rac 78** und eine asymmetrische Hydroborierung mit (+)-Diisopinocampheylboran an dem racemischen Oxabicyclus **rac 79**. Die erforderliche *syn*-Konfiguration der beiden Substituenten an C7 und C11 ergab sich durch eine ozonolytische Spaltung des Silylenolethers (**(+)-83**) zum Hydroxyester (**(+)-84**). Die Spaltung wurde in dieser Arbeit in Form einer *One-pot*-Reaktionssequenz von Ozonolyse, Veresterung durch Diazomethan und Reduktion durch Natriumborhydrid optimiert.

Die erzielten Ergebnisse aus den Studien zum Aufbau der Kettensegmente ließen sich erfolgreich auf das Originalsystem übertragen. Beide Dienketten konnten in sehr guten Ausbeuten und *E/Z*-Selektivitäten entsprechend den Ergebnissen der Modellstudien dargestellt werden.



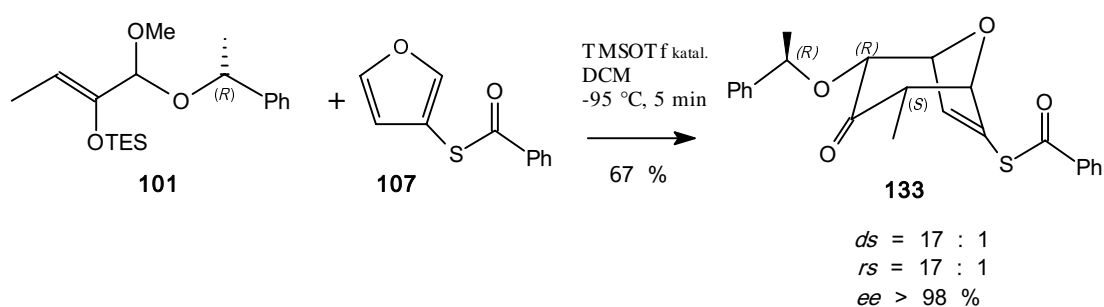
**Abb. 94:** Asymmetrische Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A.

Das so erhaltene C1-C16-Segment bietet im Rahmen einer anvisierten Totalsynthese von Lasonolid A die Möglichkeit einer Kupplung mit dem nördlichen Segment durch  $\text{Pd}(0)$ -katalysierten  $\text{sp}^2$ - $\text{sp}^3$ -Kupplung an C16 und einer Yamaguchi-Makrolactonisierung an C1. Alternativ ist aufgrund der flexibel angelegten Synthesestrategie eine Makrocyclisierung *via* Wittig-Olefinierung an der C2/C3-Schnittstelle möglich.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde im Hinblick auf einen effizienten Zugang zu den synthetisch wertvollen funktionalisierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen die im Arbeitskreis Hoffmann entwickelte Methode der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition von stabilisierten 2-Siloxyallylkationen an cyclische Diene durch die Verwendung 3-substituierter Furane erweitert. Ziel war es, enantiomerenreine Oxabicyclen mit verschiedenen Substituenten in Vinylposition als Vorläufer von anvisierten Naturstoffsegmenten zu gewinnen. Im Fall des Lasonolid A bestand die Anwendung in einer effizienten Alternativroute zum C6-C12-THP-System.

Unter den überaus milden Bedingungen von  $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$  der innerhalb von wenigen Minuten komplett umgesetzten Cycloadditionen zeigten sich die meisten der verwendeten Funktionalitäten kompatibel mit den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen. Es konnten in guten Ausbeuten von bis zu 79 % synthetisch wertvolle oxabicyclische Vinylsilane, -stannane, -bromide, -ester und -thioester in enantiomerenreiner Form erhalten werden.

Wegen des gleichzeitigen Auftretens von Regio- und Diastereomeren und der damit einhergehenden Produktvielfalt wurden die [4+3]-Cycloadditionen im Hinblick auf eine sowohl regio- als auch diastereoselektive Bildung eines Produktisomers optimiert. Mit der Verwendung von 3-Thiobenzoylfuran **107** und dem terminal methylierten 2-Siloxy-Allylacetale **101** wurde ein sowohl regio- als auch diastereoselektiv reagierendes System gefunden, welches den enantiomerenreinen *anti*-Oxabicyclus **133** in sehr guter chemischer Ausbeute von 67 % und einem Regio- und Diastereoselektivitäts-Verhältnis von jeweils 17:1 zugänglich machte.



**Abb. 95:** Regio- und diastereoselektive intermolekulare [4+3]-Cycloaddition.

In intermolekularen [4+3]-Cycloadditionen an 3-substituierte Furane konnte somit erstmals eine stark ausgeprägte Regioselektivität beobachtet werden. Darüberhinaus wurde eine hohe Diastereoselektivität erzielt (17 : 1). In einem Schritt wurden somit vier neue, definiert konfigurierte Stereozentren aufgebaut und zugleich alle sieben Carbozentren des Oxabicyclus-Gerüsts chemodifferenziert. Das erhaltene Cycloaddukt bietet interessante Möglichkeiten der stereo- und chemoselektiven Derivatisierung (vgl. Abb. 2) und stellt daher einen wertvollen Synthesebaustein zur Darstellung enantiomerenreiner Naturstoffsegmente dar.



## 8. Experimenteller Teil

### Vorbemerkungen

**NMR-Spektren** wurden mit den Geräten WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker gemessen. Die verwendeten Frequenzen sind jeweils angegeben. Als interner Standard diente, soweit nicht anders angegeben, Tetramethylsilan. Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders angegeben,  $\text{CDCl}_3$  verwendet. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Signalmultiplizitäten im  $^1\text{H-NMR}$  werden wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, b = breit.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Messungen wurden nach dem APT- oder dem DEPT-Verfahren aufgenommen. Bei dem APT-Verfahren sind CH- und  $\text{CH}_3$ -Gruppen mit (-) gekennzeichnet und C- und  $\text{CH}_2$ -Gruppen mit (+). Bei dem DEPT-Verfahren sind  $\text{CH}_3$ -Zentren mit  $1^\circ$ ,  $\text{CH}_2$ -Zentren mit  $2^\circ$ , CH-Zentren mit  $3^\circ$  und C-Zentren mit  $4^\circ$  bezeichnet.

**Infrarotspektren** wurden mit einem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin Elmer als Kapillarfilm, KBr-Pressling oder als Lösung in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Die Bandenlagen sind als Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Die Angaben der relativen Intensität erfolgt mit den Abkürzungen s = stark, m = mittel, w = schwach und b = breit.

**Massenspektren (MS, MSFAB, HRMS)** wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder einem Autospec der Firma VG aufgenommen. Bei dem MAT 312 ist jeweils die Messtemperatur angegeben, das Ionisierungspotential liegt bei 70 eV. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben.

**Drehwerte ( $[\alpha]$ )** wurden mit einem Polarimeter Perkin Elmer 241 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, das Lösungsmittel sowie die Konzentration (in 10 mg/ml) der Messsubstanz sind jeweils angegeben.

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

**Gaschromatographische Untersuchungen (GC)** wurden an einem HP 5890 II-Gaschromatograph der Firma Hewlett-Packard mit Kapillarsäule und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff, die Integration der Signale erfolgte mit einem HP 3896 Integrator.

Zur **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden Kieselgelkarten 60 F<sub>254</sub> der Firma E. Merck verwendet.

**Säulenchromatographie** wurde bei schwachem Überdruck mit Kieselgel der Firma T. J. Baker, Korngröße 60 - 200  $\mu\text{m}$  durchgeführt.

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

**Lösungsmittel** wurden destilliert eingesetzt. Absolute Lösungsmittel wurden nach gängigen Vorschriften hergestellt.

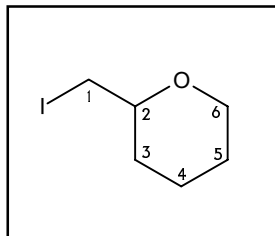
**Reaktionen**, deren Durchführung nicht die Anwesenheit von Wasser beinhaltet, wurden in ausgeheizten Apparaturen und unter Inertgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt. Angegebene Temperaturen sind, wenn nicht anders erwähnt, externe Badtemperaturen.

Die **Nummerierung der Kohlenstoffzentren** zur Zuordnung der Signale folgt aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht der IUPAC-Nomenklatur und kann deshalb von der Bezifferung im Rahmen der Nomenklatur abweichen.

## Versuche zu Kapitel 3.1

### Modellverbindungen für die westliche Kette (C1-C11) von Lasonolid A

#### 2-Iodmethyl-tetrahydropyran *rac* 43



Zu einer Lösung von 9.840 g (37.5 mmol, 1.28 eq) Triphenylphosphin und 2.640 g (37.5 mmol, 1.28 eq) Imidazol in einem Gemisch aus 25 ml Acetonitril und 45 ml Et<sub>2</sub>O wurden 3.403 g (29.297 mmol, 1.0 eq) Tetrahydropyran-2-yl-methanol und unter Eiskühlung 10.15 g (40 mmol, 1.37 eq) zermörstertes Iod gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde zum Sieden erhitzt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Nach Erkalten wurde mit 150 ml NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 200 ml MTB-Ether versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 40 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum bei 40°C destilliert.

Ausbeute: 5.563 g (24.608 mmol), farblose Flüssigkeit, 84 %

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>OI [226.06]

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

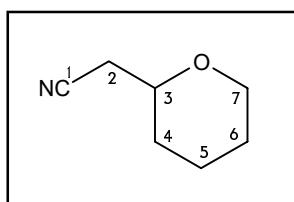
4.04 (m, 1 H, H6a), 3.57 (m, 1 H, H6b), 3.30 (m, 1 H, H2), 2.16 (m, 2 H, H1), 1.95-1.15 (m, 6 H, (H3, H4, H5))

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, APT-Messung)

76.85 (+, C2), 68.70 (+, C6), 31.66 (+, C3), 35.55 (+, C5), 23.12 (+, C4), 10.08 (+, C1)

IR (Kap. Film) 2937 s, 2846 s, 1439 m, 1216 m, 1191 m, 1168 m, 1085 s, 1049 s, 1023 m, 909 m

MS (RT) 226 (M<sup>+</sup>, 9.6), 170 (6.2), 155 (1.2), 142 (3.2), 127 (5.6), 99 (20.4), 85 (100), 80 (1.4), 67 (13.3)

*Tetrahydropyran-2-yl-acetonitril rac 53*

Zu einer Suspension von 1.545 g (6.836 mmol, 1.0 eq) 2-Iodmethyl-tetrahydropyran **rac 43** und 889 mg (13.673 mmol, 2.0 eq) KCN in 10 ml DMSO wurde portionsweise 18-K-6 bis zum Entstehen einer vollständig klaren Lösung gegeben (ca. 1 g) und das Gemisch 2 h bei 60 °C gerührt. Nach Erkalten wurde mit 30 ml H<sub>2</sub>O und 50 ml MTB-Ether versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 20 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 786 mg (6.289 mmol), farbloses Öl, 92 %

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO [125.17]

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

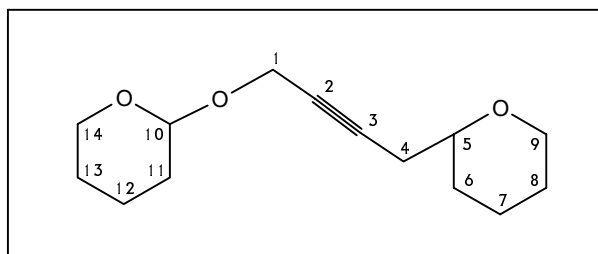
4.01 (m, 1 H, H7a), 3.57 (ddt, J = 11 Hz u. J = 5.89 Hz u. J = 2 Hz, 1 H, H3), 3.47 (m, 1 H, H7b), 2.51 (d, J = 5.89 Hz, 2 H, H2), 1.96-1.28 (m, 6 H, (H4, H5, H6))

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

117.45 (4°, C1), 72.89 (3°, C3), 68.70 (2°, C7), 31.03 (2°, C4), 25.29 u. 24.90 (2°, C2 u. C6)

IR (Kap. Film) 3000 w, 2944 s, 2856 s, 2256 m, 1440 m, 1264 m, 1228 m, 1088 s, 1048 s

MS (RT) 125 (1.9), 105 (1.2), 96 (2.9), 85 (100.0), 77 (1.4), 70 (4.6), 67 (15.3)

*4-(2-Tetrahydropyryl)-but-2-in-(2-tetrahydropyryl)-ether rac 47a*

Zu einer bei -20 °C angesetzten und 30 min bei 0 °C gerührten Lösung von 354 mg (8.75 mmol, 1.4 eq) HDA, 1.566 g (8.75 mmol, 1.4 eq) HMPA und 5.45 ml (8.75 mmol, 1.4 eq) Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) in 10 ml THF wurden bei -78 °C langsam nacheinander 1.225 g (8.75 mmol, 1.4 eq) des THP-geschützten Propargylalkohols, gelöst in 4 ml THF, und 565 mg (2.5 mmol, 1.0 eq) 2-Iodmethyl-

tetrahydropyran **rac 43**, gelöst in 1.5 ml THF, gegeben und das Gemisch 3 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde innerhalb mehrerer Stunden auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  kommen gelassen und dann mit 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 50 ml MTB-Ether versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 20 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 10 ml NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 506 mg (2.123 mmol), 85 %

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$  [238.32]

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS)

4.80 (t, 1 H,  $J = 3\text{ Hz}$ , H10), 4.30 (dt,  $J = 2\text{ Hz}$  u.  $J = 15.5\text{ Hz}$ , 1 H, H1a), 4.19 (dt,  $J = 2\text{ Hz}$  u.  $J = 15.6\text{ Hz}$ , 1 H, H1b), 3.98 u. 3.83 u. 3.50 u. 3.40 (jeweils m, 4 H, (H1a,b, H14a,b)), 2.48 (ddt, 1 H,  $J = 16\text{ Hz}$  u.  $J = 6\text{ Hz}$  u.  $J = 2\text{ Hz}$ , H4a), 2.33 (ddt,  $J = 16\text{ Hz}$  u.  $J = 7\text{ Hz}$  u.  $J = 2\text{ Hz}$ , H4b), 2.0-1.2 (m, 12 H, (H6, H7, H8, H11, H12, H13))

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, APT-Messung)

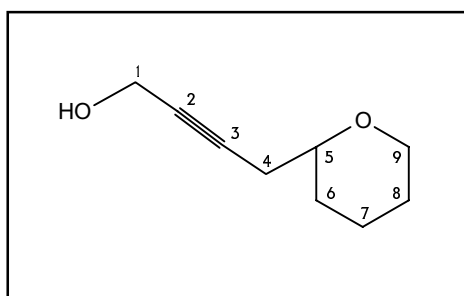
96.52 (-, C10), 82.81 (+, C2), 76.37 (+, C5), 75.91 (-, C3), 68.50 (+, C9), 61.83 (+, C14), 54.54 (+, C1), 30.91 (+, C11), 30.16 (+, C6), 26.42 (+, C8), 25.67 (+, C4), 25.26 (+, C13), 23.14 (+, C7), 19.00 (+, C12)

IR (Kap. Film) 2936 s, 2848 s, 2310 w, 2260 w, 1440 m, 1352 m, 1264 m, 1200 s, 1116 s, 1088 s, 1024 s, 900 m

MS (RT) 207 (2.2), 138 (1.2), 111 (1.5), 101 (3.6), 90 (2.9), 85 (100.0), 77 (2.7), 67 (10.6)

FAB-MS 239 (100, M+1), 154 (74), 137 (70), 121 (41)

4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-in-1-ol **rac 47**



Zu einer bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  angesetzten und 30 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührten Lösung von 1.678 g (17.50 mmol, 3.5 eq) HDA, 3.133 g (17.50 mmol, 3.5 eq) HMPA und 11.0 ml (17.50 mmol, 3.5 eq) Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) in 12 ml THF wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam nacheinander 2.240 g (17.50 mmol, 3.5 eq) EE-geschützter Propargylalkohol, gelöst in 4 ml THF, und 1.130 g (5.0 mmol, 1.0 eq) 2-Iodmethyl-tetrahydropyran **rac 43**, gelöst in 2.5 ml THF, gegeben und das Gemisch erst 30 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und dann 3 h bei RT gerührt. Es wurde mit 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 50 ml MTB-Ether versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 20 ml MTB-Ether extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen einmal mit 10 ml NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde in 15 ml MeOH gelöst, die Lösung mit fünf Tropfen HCl konz. versetzt und 3 h bei RT gerührt. Der überwiegenden Teil des MeOH wurde schonend entfernt und durch Chloroform ersetzt, die Lösung einmal mit 10 ml NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und wiederum konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 616 mg (4.00 mmol), farbloses Öl, 94 % (1 Stufe)  
bzw. 80 % (2 Stufen, ausgehend von *rac* **43**)

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [154.20]

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

4.24 (t, 1 H, J = 2 Hz, H1), 4.00 (m, 1 H, H5), 3.44 (m, 2 H, H9), 2.9 (bs, OH), 2.46 (ddt, 1 H, J = 17 Hz, J = 6 Hz u. J = 2 Hz, H4a), 2.34 (ddt, J = 17 Hz, J = 6 Hz u. J = 2 Hz, H4b), 2.0-1.2 (m, 6 H, (H4, H5, H6))

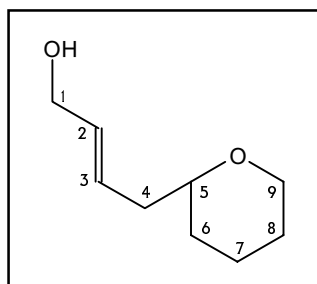
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, APT-Messung)

82.39 (+, C2), 80.20 (+, C2), 76.12 (-, C5), 68.68 (+, C9), 51.08 (+, C1), 31.02 (+, C6), 26.40 (+, C8), 25.73 (+, C8), 23.21 (+, C7)

IR (Kap. Film) 3404 b, 2936 s, 2852 s, 2117 w, 2173 w, 1440 m, 1352 m, 1200 m, 1136 s, 1088 s, 1044 s, 1016 s, 900 m

MS (RT) 128 (5.3), 116 (1.2), 105 (2.1), 91 (5.3), 85 (100.0), 77 (5.2), 67 (17.7)

*E*-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-ol *rac* **48a**



Zu einer Lösung von 1.5 ml (5.20 mmol, 1.6 eq) *Red-Al*<sup>®</sup> [NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] in 4 ml Et<sub>2</sub>O wurden bei 0 °C unter Gasentwicklung 500 mg (3.242 mmol, 1 eq) 4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-ol *rac* **47**, gelöst in 1 ml Et<sub>2</sub>O, gegeben und die Lösung 1.5 h bei RT gerührt. Es wurde bei 0 °C mit 30 ml H<sub>2</sub>O und 30 ml DCM versetzt, die wässrige Phase mit 2 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung neutralisiert, viermal mit 20 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und der Rückstand säulensfiltriert (Kieselgel, MTB-Ether). Es wurde nur reines *E*-Produkt gefunden (GC).

Ausbeute: 466 mg (2.99 mmol), farbloses Öl, 92 %  
C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [156.22]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

5.69 (m, 2 H, H2 u. H3), 4.08 (d, J = 5 Hz, 2 H, H1), 3.96 (m, 1 H, H5), 3.41 (m, 1 H, H9a), 3.31 (m, 1 H, H9b), 2.35 (b, OH), 2.32-2.10 (m, 2 H, H4), 1.9-1.2 (m, 6 H, (H6, H7, H8))

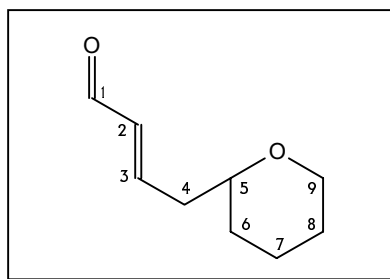
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

131.34 (-, C2), 128.86 (+, C3), 76.79 (-, C5), 68.57 (+-, C9), 63.48 (+, C1), 38.40 (+, C4), 31.53 (+, C6), 26.00 (+, C8), 23.45 (+, C7)

**IR** (Kap. Film) 3404 b, 2932 s, 2848 s, 1440 m, 1376 m, 1196 m, 1088 s, 1044 s, 1004 s, 896 m

**MS** (RT) 122 (2.1), 111 (1.6), 105 (3.6), 91 (4.2), 85 (100.0), 77 (5.6), 67 (21.6)

*E*-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-ol **rac 48**



Zu einer Suspension von 1.78 g eines 2 mmol/g-PCC-Kieselgel-Gemisches (3.56 mmol, 1.5 eq) in 15 ml DCM wurden bei 0 °C 370 mg (2.372 mmol, 1.0 eq) *E*-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-ol **rac 48a**, gelöst in 1.5 ml DCM, gegeben und das Gemisch 2.5 h bei RT gerührt. Es wurde säulenfiltriert (Kieselgel, MTB-Ether) und nach Entfernen des Lösungsmittels reines Produkt erhalten.

Ausbeute: 289 mg (1.874 mmol), farbloses Öl, 79 %

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [154.20]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

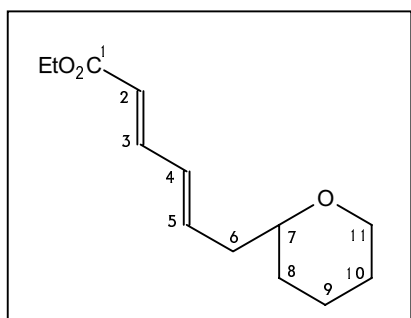
9.53 (d, J = 8 Hz, 1 H, H1), 6.91 (dt, J = 16 Hz u. J = 7 Hz, 1 H, H3), 6.15 (dd, J = 16 Hz u. J = 8 Hz, 1 H, H2), 3.97 (m, 1 H, H5), 3.45 (m, 2 H, H9), 2.58 (m, 2 H, H4), 2.0-1.1 (m, 6 H, (H6, H7, H8))

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, APT-Messung)

193.86 (-, C1), 154.99 (-, C3), 134.28 (-, C2), 76.04 (-, C5), 68.45 (+, C9), 39.47 (+, C4), 31.57 (+, C6), 25.64 (+, C8), 23.19 (+, C7)

**IR** (Kap. Film) 2936 s, 2844 s, 2736 w, 1692 s, 1640 m, 1440 m, 1140 m, 1088 s, 1044 s, 1004 s, 980 m

**MS** (RT) 105 (3.0), 98 (8.3), 93 (2.1), 85 (100.0), 81 (4.9), 77 (4.8), 67 (23.1)

**(2E,4E)-6-(Tetrahydropyran-2-yl)-hexa-2,4-diensäureethylester *rac* 49****A: aus *E*-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-ol *rac* 48**

Zu einem bei 0 °C angesetzten und 1.5 h bei RT gerührten Reaktionsgemisch von 312 mg 80 %-igem NaH (in Parafinöl, 13.0 mmol, 10 eq) und 2.912 g (13.0 mmol, 10 eq) Triethylphosphonoacetat in 10 ml DCM wurden bei 0 °C 200 mg (1.30 mmol, 1.0 eq) *E*-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-ol *rac* 48, gelöst in 1.5 ml DCM, gegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Es wurde mit 40 ml DCM und 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 15 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, MTB-/PE-Gemisch) gereinigt. Im Rohprodukt-GC war das vermutliche Unterschuss-Isomer im Verhältnis 1:16 zu sehen.

Ausbeute: 221 mg (0.988 mmol), farbloses Öl, 76 %

**B: aus Tetrahydropyran-2-yl-acetonitril *rac* 53**

Zu einer Lösung von 300 mg (2.40 mmol, 1.0 eq) Tetrahydropyran-2-yl-acetonitril **X** in 3 ml DCM wurden bei -78 °C 7.2 ml DIBAH-Lösung (1.0 M in Hexan, 7.2 mmol, 3.0 eq) gegeben und die Temperatur langsam auf 0 °C erhöht. Es wurde 1 ml 2 N-HCl zugefügt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 15 ml H<sub>2</sub>O und 30 ml MTB-Ether versetzt, die wässrige Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, dreimal mit 15 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Der Rohaldehyd wurde säulenfiltriert (Kieselgel, MTB-Ether) und direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt:

Zu einem bei 0 °C angesetzten und 30 min bei RT gerührten Reaktionsgemisch von 32 mg 60 %-igem NaH (in Parafinöl, 0.8 mmol, 2 eq) und 200 mg (0.8 mmol, 2 eq) *trans*-Triethylphosphonocrotonat in 3.5 ml THF wurde bei -10 °C der oben erhaltene Rohaldehyd, gelöst in 1 ml THF, gegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Es wurde mit 40 ml MTB-Ether und 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 15 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt. Es wurde nur das reine *E,E*-Produkt gefunden. Im Rohprodukt-GC war das vermutliche Unterschussisomer im Verhältnis 1:25 zu sehen.

Ausbeute: 409 mg (0.182 mmol), farbloses Öl, 76 %

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [224.29]



**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

7.26 (dd, J = 15.4 Hz u. J = 10.2 Hz, 1 H, H3), 6.22 (dd, J = 15.19 Hz u. J = 10.2 Hz, 1 H, H4), 6.14 (dt, J = 15.19 Hz u. J = 6.65 Hz, 1 H, H5), 5.79 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, H2), 4.19 (q, J = 7.15 Hz, 2 H, Et-CH<sub>2</sub>), 3.97 (m, 1 H, H7), 3.42 (m, 1 H, H11a), 3.35 (m, 1 H, H11b), 2.32 (m, 2 H, H6), 1.9-0.7 (m, 6 H, (H8, H9, H10)), 1.29 (t, J = 7.15 Hz, 3 H, Et-CH<sub>3</sub>)

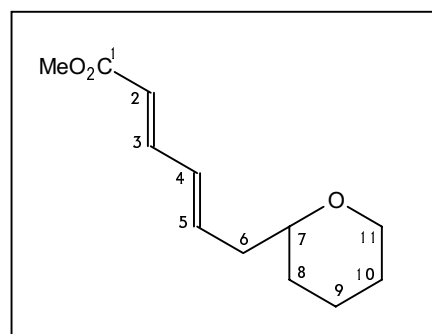
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

167.18 (4°, C1), 144.75 (3°, C3), 140.37 (3°, C5), 130.21 (3°, C4), 119.77 (3°, C2), 76.79 (3°, C7), 68.61 (2°, C11), 60.17 (CH<sub>2</sub> von Et), 40.12 (2°, C6), 31.63 (2°, C8), 25.94 (2°, C10), 23.44 (2°, C9), 14.31 (CH<sub>3</sub> von Et)

**IR** (Kap. Film) 2980 s, 2936 s, 2844 s, 1716 s, 1644 s, 1616 m, 1440 m, 1368 m, 1172 m, 1136 s, 1088 s, 1044 s, 1000 m

**MS** (RT) 224 (M<sup>+</sup>, 3.4), 209 (1.6), 193 (2.2), 179 (27.9), 151 (11.2), 140 (49.4), 125 (23.9), 111 (27.6), 96 (28.4), 85 (100.0), 77 (29.6), 67 (73.7)

**FAB-MS** 225 (M+1, 100), 179 (10), 154 (11), 137 (12)

*(2E,4E)-6-(Tetrahydropyran-2-yl)-hexa-2,4-diensäuremethylester rac 55a*

Zu einer Lösung von 753 mg (3.702 mmol, 3.0 eq) *Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran* in 10 ml DCM wurden bei RT 190 mg (1.234 mmol, 1.0 eq) *E-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-al rac 48* gegeben und das Gemisch 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 20 ml H<sub>2</sub>O und 20 ml DCM versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 15 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE-/MTB-Ether) gereinigt. Es wurde nur das *E,E*-Produkt gefunden.

Ausbeute: 174 mg (0.829 mmol), farbloses Öl, 67 %

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> [210.27]

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

7.27 (dd,  $J = 16$  Hz u.  $J = 10$  Hz, 1 H, H3), 6.22 (dd,  $J = 15$  Hz u.  $J = 10$  Hz, 1 H, H4), 6.15 (dt,  $J = 15$  Hz u.  $J = 7$  Hz, 1 H, H5), 5.80 (d,  $J = 16$  Hz, 1 H, H2), 3.98 (m, 1 H, H7), 3.74 (s, 3 H, Me), 3.42 (m, 1 H, H11a), 3.35 (m, 1 H, H11b), 2.32 (m, 2 H, H6), 1.9-0.7 (m, 6 H, (H8, H9, H10))

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, APT-Messung)

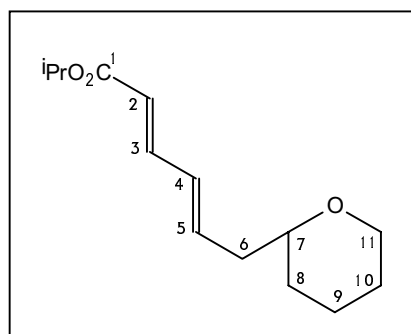
167.54 (+, C1), 145.02 (-, C3), 140.63 (-, C5), 130.16 (-, C4), 119.27 (-, C2), 76.61 (-, C7), 68.58 (+, C11), 51.40 (-, Me), 40.13 (+, C6), 31.65 (+, C8), 25.94 (+, C10), 23.45 (+, C9)

**IR** (Kap. Film) 2936 s, 2844 s, 1720 s, 1644 s, 1616 m, 1436 m, 1268 s, 1248 s, 1140 s, 1088 s, 1044 s, 1000 s

**MS** (RT) 224 ( $\text{M}^+$ , 3.4), 209 (1.6), 193 (2.2), 179 (27.9), 151 (11.2), 140 (49.4), 125 (23.9), 111 (27.6), 96 (28.4), 85 (100.0), 77 (29.6), 67 (73.7)

**FAB-MS** 209 (M-1, 1.2), 208 (2.7), 179 (1.9), 162 (1.8), 141 (2.9), 126 (10.6), 113 (6.7), 106 (25.1), 98 (2.0), 91 (4.3), 85 (100.0), 77 (8.7), 67 (24.0)

(2*E*,4*E*)-6-(Tetrahydropyran-2-yl)-hexa-2,4-diensäureisopropylester **rac 55b**



Darstellung analog Vorschrift A zur Darstellung von **rac 49**. Es wurden 120 mg (0.782 mmol, 1.0 eq) *E*-4-(Tetrahydropyran-2-yl)-but-2-en-1-al **rac 48** eingesetzt. Es wurde nur das *E,E*-Isomer gefunden.

Ausbeute: 147 mg (0.584 mmol), farbloses Öl, 75 %

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [252.35]

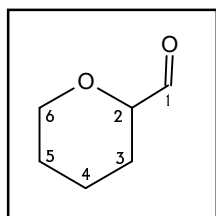
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS)

7.17 (dd,  $J = 16$  Hz u.  $J = 10$  Hz, 1 H, H3), 6.21 (dd,  $J = 15$  Hz u.  $J = 10$  Hz, 1 H, H4), 6.10 (dt,  $J = 15$  Hz u.  $J = 7$  Hz, 1 H, H5), 5.72 (d,  $J = 16$  Hz, 1 H, H2), 3.97 (m, 1 H, H7), 3.55-3.25 (m, 2 H, H11), 2.32 (m, 2 H, H6), 1.95-1.15 (m, 6 H, (H8, H9, H10)), 1.48 (s, 9 H, 3x Me)

## Versuche zu Kapitel 3.2

### Modellverbindungen für die östliche Kette (C7-C23) von Lasonolid A a) Derivatisierung des nördlichen THP-Rings

#### Tetrahydropyran-2-carbaldehyd *rac* 58



Zu einer Suspension von 43 g eines Gemisches von PCC auf Silicagel (2 mmol/g, 86.21 mmol, 2 eq) in 350 ml DCM wurden langsam bei 0 °C unter Stickstoff und unter Rühren 5 g (43.10 mmol, 1 eq) Tetrahydropyran-2-methanol, gelöst in 15 ml DCM, gegeben. Das Reaktionsgemisch begann nach Ablauf einiger Minuten eine schwarze Färbung anzunehmen. Die Reaktion wurde via DC und GC verfolgt. Nach 3 h bei 0 °C wurde das Silicagel mittels Säulenfiltration (Silicagel, PE/MTB-Ether) abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde erst säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether), dann destillativ (Ölpumpevakuum, 50-60 °C) gereinigt.

Reaktionsgemische, die 2 d bei RT rühren gelassen wurden, bildeten in nahezu quantitativer Ausbeute den sich ansonsten als Nebenprodukt bildenden *Tetrahydropyran-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-2-yl-methyl)-ester rac 72*

Ausbeute: 2.06 g (18.10 mmol), farbloses Öl, 45 %

$C_6H_{10}O_2$  [114.14]

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

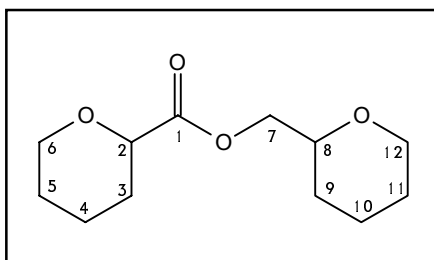
9.62 (s, 1H, H1), 4.11-4.04 (m, 1 H, H2), 3.83 (dd,  $J = 11$  Hz u.  $J = 3$  Hz, 1 H, H6ax), 3.54 (m, 1 H, H6eq), 1.95-1.82 u. 1.68 - 1.37 (m, 6 H, H3 u. H4 u. H5)

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

203.23 (4°, C1), 82.10 (3°, C2), 68.68 (2°, C6), 26.47 (2°, C3), 25.78 (2°, C5), 22.79 (2°, C4)

IR (Kap. Film) 3452 bw, 2940 s, 2852 s, 2728 w, 1736 s, 1440 m, 1208 m, 1096 s, 1048 s, 896 m

MS (RT) 114 ( $M^+$ , 1.1), 96 (2.0), 85 (100), 79 (6.3), 67 (26.5)

*Tetrahydropyran-2-carbonsäure-(tetrahydropyran-2-yl-methyl)-ester rac 72*

Darstellung: siehe *Tetrahydropyran-2-carbaldehyd rac 58*.

$C_{12}H_{20}O_4$  [228.28]

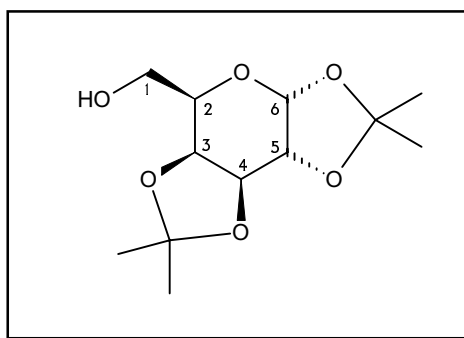
$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):  
4.23-3.93 (m, 4 H, H2, H8, H9), 3.64-3.33 (m, 4 H, H6, H13), 2.06-1.17 (m, 12 H, (H3, H4, H5, H10, H11, H12))

$^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS, APT-Messung)  
171.73 (+, C1), (76.07, 75.29) (-, (C2, C8)), (68.36, 68.11, 67.62) (+, (C1, C7, C12)),  
28.95 (+, C4), (27.86, 27.79, 25.79) (+, (C2, C9, C11)), 25.28 (+, C3), 22.94 (+, C10)

IR (Kap. Film) 2940 s, 2854 s, 1758 s, 1441 m, 1276 m, 1193 s, 1175 s 1096 s, 1049 s

MS (RT) 200 (27.6), 171 (28.3), 143 (14.4), 131 (2.8), 117 (4.3), 98 (57.2),  
85 (100.0), 81 (24.4), 67 (44.0)

FAB-MS 229 (M+1, 100), 177 (4), 154 (5), 136 (7)

*1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-D-galactopyranose<sup>112</sup> 73*

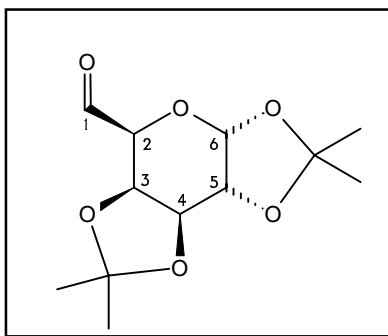
Zu einer Suspension von 60 g (333.3 mmol) Galactose in 1.5 l Aceton wurden bei RT langsam 42 ml  $H_2SO_4$  konz. gegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt, wobei eine langsame Schwarzfärbung eintrat. Anschließend wurde bei 0 °C vorsichtig mit NaOH konz. bis zum Erreichen eines alkalischen pH-Wertes (Farbumschlag nach Gelb) versetzt. Das Gemisch wurde konzentriert, in DCM aufgenommen und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert (schlechte Phasentrennung). Die organische Phase

wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt bedurfte keiner weiteren Reinigung (GC-Reinheitskontrolle) und wurde unmittelbar in der folgenden Reaktion eingesetzt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$  [260.28]

Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.<sup>112</sup>

*1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose*<sup>112</sup> **74**



Zu einer Suspension von 417 g (1 mol, 3 eq) PCC in 1 l DCM wurde bei 0 °C die oben *1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-D-galactopyranose* **73**, gelöst in 50 ml, gegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Nach Säulenfiltration (Kieselgel, MTB-Ether) und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum (Kugelrohr) destilliert. Als Destillat ergab sich das Produkt **74** als hochviskose Flüssigkeit. Der Rückstand bestand aus reinem Dimer **75** (hellbraun, glasartig, s.u.).

Ausbeute: 34.4 g, 133.3 mmol, 40 %<sup>131</sup> (Aldehyd **74**)  
51.6 g, 100.0 mmol, 30 % (Ester **75**)

Spektroskopische Daten Aldehyd **74**

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$  [258.27]

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

9.63 (s, 1 H, H1), 5.68 (d,  $J = 4.94$  Hz, 1 H, H6), 4.66 (dd,  $J = 7.90$  Hz u.  $J = 2.39$  Hz, 1 H, H4), 4.61 (dd,  $J = 7.9$  Hz u.  $J = 2$  Hz, 1 H, H5), 4.20 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H, H3), (1.52, 1.45, 1.36, 1.32) (jeweils s, 3 H,  $\text{CH}_3$ )

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

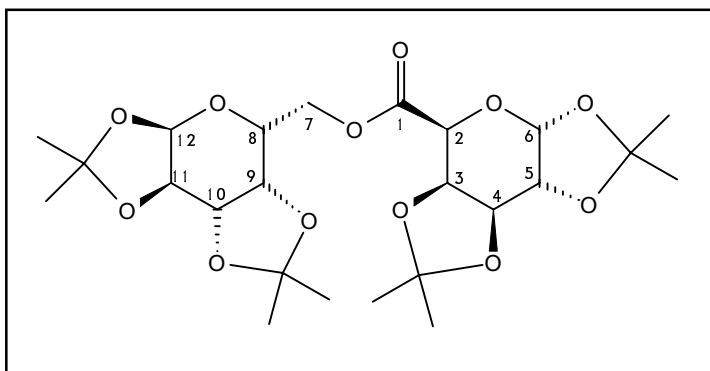
200.27 (4°, C1), (110.05, 109.07) (4°, 2x  $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ ), 96.26 (3°, C6), (73.23, 71.73, 70.50, 70.40) (3°, (C2, C3, C4, C5)), (26.01, 25.81, 24.81, 24.25) (1°, 4x  $\text{CH}_3$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 2992 m, 2936 m, 2912 w, 2836 w, 1740 s, 1384 s, 1256 m, 1164 m, 1112 m, 1072 s, 1008 s

<sup>131</sup> Die optimierte Ausbeute in großer Verdünnung beträgt 75 %, vgl. P. Wolbers, Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

**MS (RT)** 258 ( $M^+$ , 1.3), 243 (90.4), 229 (5.2), 199 (30.1), 185 (35.5), 171 (11.1), 141 (100.0), 113 (37.1), 97 (44.7), 85 (56.4), 71 (93.3)

Spektroskopische Daten *Ester 75*



$C_{24}H_{36}O_{12}$  [516.54]

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

5.66 (d,  $J = 5.14$  Hz, 1 H, H6), 5.52 (d,  $J = 4.96$  Hz, 1 H, H12), 4.66 (dd,  $J = 7.54$  Hz u.  $J = 2.58$  Hz, 1 H, H4), 4.61 (dd,  $J = 6.8$  Hz u.  $J = 2.39$  Hz, 1 H, H5), 4.59 (dd,  $J = 6.5$  Hz u.  $J = 2.39$  Hz, 1 H, H11), 4.47 (d,  $J = 2.39$  Hz, 1 H, H2), 4.45-4.28 (m, 5 H, H3, H7, H9, H10), 4.07 (dt,  $J = 6.62$  u.  $J = 1.65$ , 1 H, H8), (1.51, 1.50, 1.46, 1.44, 1.34, 1.33) (jeweils s, 18 H, 6x  $CH_3$ ), 1.32 (s, 6 H, 2x  $CH_3$ )

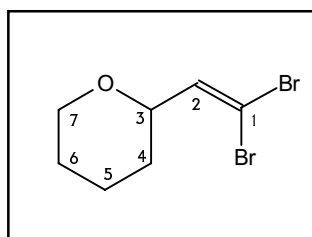
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

167.88 ( $4^\circ$ , C1), (110.07, 109.55, 109.01, 108.89) ( $4^\circ$ , 4x  $C(CH_3)_2$ ), (96.48, 96.29), ( $3^\circ$ , (C6, C12)), (72.08, 70.76, 70.72, 70.67, 70.58, 70.26, 68.43, 65.30, 63.32) ( $3^\circ$ , (C2, C3, C4, C5, C7, C8, C9, C10, C11)), (26.04, 25.96, 25.94, 25.89, 25.05, 24.82, 24.80, 24.48) ( $1^\circ$ , 8x  $CH_3$ )

**IR** ( $CHCl_3$ ) 2992 m, 2936 m, 2912 w, 1764 s, 1384 s, 1256 m, 1164 m, 1112 m, 1072 s, 1004 s, 900 m

**MS (RT)** 501 (100), 459 (5.8), 444 (9.3), 430 (6.7), 386 (7.5), 317 (5.8), 259 (10.0), 243 (19.0), 184 (21.9), 171 (25.7), 141 (47.7), 113 (56.8), 100 (85.6), 81 (78.1), 71 (60.1)

### 2-(2,2-Dibromvinyl)-tetrahydropyran *rac* 63



Zu einem Gemisch von 9.894 g (3.772 mmol, 4.3 eq) Triphenylphosphin und 6.470 (18.420 mmol, 2.1 eq) Tetrabrommethan in 45 ml DCM wurde bei  $0^\circ C$  langsam 1 g (8.772 mmol, 1.0 eq) *Tetrahydropyran-carbaldehyd rac 58*, gelöst in 5 ml DCM,

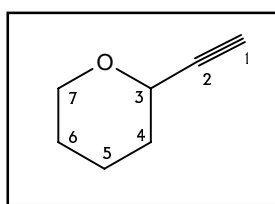
gegeben und 30 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine kurze Chromatographiesäule filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels ergab sich das reine Produkt (GC-Reinheitskontrolle), welches direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde.

Ausbeute: 1.918 g (7.105 mmol), farbloses Öl, 81 %

$C_7H_{10}Br_2O$  [269.96]

MS (RT) 270 ( $M^+$ , 9.7), 215 (26.9), 189 (100.0), 133 (86.3), 109 (22.0), 81 (28.5)

#### 2-Ethinyltetrahydropyran *rac* **64**



Zu einer Lösung von 1.625 g (6.019 mmol, 1 eq) 2-(2,2-Dibromvinyl)-tetrahydropyran *rac* **63** in 10 ml THF wurden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  7.5 ml (12.037 mmol, 2.0 eq) Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) gegeben und 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und das Gemisch bei Erreichen einer Temperatur von  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  mit 30 ml gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung und 60 ml  $Et_2O$  versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 15 ml  $Et_2O$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 596 mg (5.417 mmol), farbloses Öl, 90 %

$C_7H_{10}O$  [110.15]

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

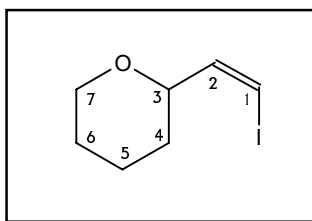
4.31 (ddd,  $J = 7.7\text{ Hz}$  u.  $J = 3\text{ Hz}$  u.  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1 H, H3), 3.99 (m, 1 H, H7a), 3.54 (m, 1 H, H7b), 2.47 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1 H, H1)

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

82.90 ( $4^\circ$ , C2), 73.27 ( $1^\circ$ , C1), 66.69 ( $3^\circ$ , C3), 66.43 ( $2^\circ$ , C7), 31.99 ( $2^\circ$ , C6), 25.67 ( $2^\circ$ , C4), 21.58 ( $2^\circ$ , C5)

IR ( $CHCl_3$ ) 3308 s, 3000 m, 2944 s, 2852 s, 1140 m, 1268 m, 1196 m, 1080 s, 1040 s, 892 m, 864 m

MS (RT) 111 ( $M+1$ , 76.1), 103 (17.7), 98 (19.8), 91 (19.6), 86 (100.0), 79 (47.3), 75 (18.5), 67 (36.5)

Z-2-(2-Iodvinyl)-tetrahydropyran *rac* **62**

Zu einer Suspension von 477 mg (0.899 mmol, 1.25 eq) Iodmethyltriphenylphosphoniumiodid in 15 ml THF wurden bei 0 °C unter Gelbfärbung 450 µl (0.899 mmol, 1.25 eq) einer NaHMDS-Lösung (2 M in THF) gegeben. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden in rascher Folge 210 µl (1.789 mmol, 2.5 eq) DMPU und 100 mg (877 mmol, 1.0 eq) Tetrahydropyran-2-carbaldehyd *rac* **58**, gelöst in 1.5 ml THF, gegeben. Das Kältebad wurde entfernt, wonach Entfärbung des Reaktionsgemisches eintrat. Anschließend wurde bis zum Erreichen von RT gerührt. Es wurde mit 25 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 30 ml PE versetzt, die organische Phase dreimal mit 10 ml PE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 59 mg (0.248 mmol), farbloses Öl, 28 %

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>IO [238.06]

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

6.29 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H1), 6.26 (dd, J = 7.9 Hz u. J = 6.1 Hz, 1 H, H2), 4.6 (ddd, J = 11.0 Hz u. J = 6.1 Hz u. J = 2.4 Hz, 1 H, H3), 3.99 (m, 1 H, H7a), 3.52 (m, 1 H, H7b), 1.95-1.25 (m, 6 H, H4, H5, H6)

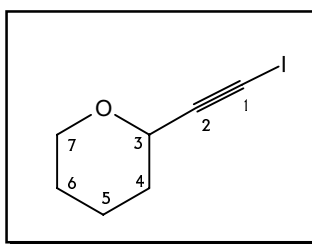
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

144.07 (3°, H2), 81.22 (3°, C3), 80.68 (3°, C1), 68.15 (3°, C7), 29.95 (2°, C4), 25.55 (2°, C6), 22.95 (2°, C5)

IR (CHCl<sub>3</sub>) 2932 s, 2844 s, 1436 m, 1200 s, 1084 s, 1036 s, 896 s

MS (RT) 238 (M<sup>+</sup>, 2.6), 201 (1.5), 154 (5.1), 127 (7.5), 111 (100.0), 85 (14.9)



2-Iodethinyl-tetrahydropyran **62a**

Zu einer Suspension von 3.574 g (6.744 mmol, 1.25 eq) *Iodmethyltriphenylphosphoniumiodid* in 20 ml THF wurden bei 0 °C unter Gelbfärbung 3.37 ml (6.744 mmol, 1.25 eq) einer NaHMDS-Lösung (2 M in THF) gegeben. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden 615 mg (5.395 mmol, 1.0 eq) *Tetrahydropyran-2-carbaldehyd rac 58*, gelöst in 5 ml THF, gegeben. Das Kältebad wurde entfernt, wonach eine klare, bräunliche Lösung entstand und bis zum Erreichen von RT gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden 1.208 g (10.790 mmol, 2.0 eq) KO<sup>t</sup>Bu zugesetzt und 3 h bei -78 °C unter Entstehung einer okkafarbenen Suspension gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und das Gemisch bei RT bis zum Umschlagen der Farbe nach dunkelbraun mit Iod versetzt (ca. 2.74 g, 10.79 mmol, 2.0 eq). Zur Aufarbeitung wurde mit 60 ml H<sub>2</sub>O und 100 ml MTB-Ether versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 20 ml MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einige Male mit einer gesättigten Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 486 mg (2.06 mmol), farbloses Öl, 38 %

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>IO [236.05]

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

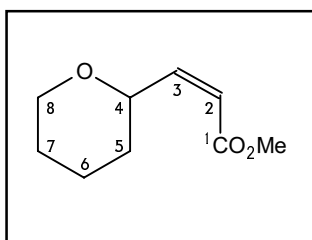
4.43 (dd, J = 7.3 Hz u. J = 3.1 Hz, 1 H, H3), 3.96 (m, 1 H, H7a), 3.53 (m, 1H, H7b), 1.95-1.45 (m, 6 H, H4, H5, H6)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

93.52 (4°, H2), 68.21 (3°, C3), 66.40 (2°, C7), 31.93 (2°, C4), 25.50 (2°, C6), 21.45 (2°, C5), 1.97 (4°, C1)

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3000 w, 2944 s, 2852 m, 2240 w, 1440 m, 1360 m, 1332 m, 1112 m, 1080 s, 1036 s, 896 m, 864 m

MS (RT) 236 (M<sup>+</sup>, 20.2), 221 (7.6), 208 (6.8), 192 (4.8), 181 (97.3), 165 (15.4), 152 (23.7), 127 (13.6), 109 40.8, 81 (100.0)

*Z*-3-(Tetrahydropyran-2-yl)-acrylsäuremethylester **rac 61****Methode A:**

Zu einer Lösung von 432 mg (1.633 mmol, 1.86 eq) 18-K-6 und 279 mg (0.877 mmol, 1.0 eq) Bis-(2,2,2-trifluorethyl)-ethoxycarbonylmethylphosphonat in 4 ml THF wurden bei -78 °C langsam 1.3 ml (0.877 mmol, 1.0 eq) KHMDS-Lösung (0.67 M in Toluol) gegeben. Nach 5 min wurden 100 mg (0.877 mmol, 1.0 eq) *Tetrahydropyran-2-carbaldehyd rac 58*, gelöst in 2 ml THF, langsam zugegeben. Es wurde eine Stunde bei -78 °C gerührt und dann 15 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 30 ml MTB-Ether zugesetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) unter Trennung von *syn*- und *anti*-Isomer gereinigt.

Ausbeute: 134 mg (0.789 mmol), farbloses Öl, 90 %  
Z:E = 12:1 (GC)

**Methode B:**

Zu einer Lösung von 343 µl Oxalylchlorid (4.0 mmol, 1.1 eq) in 10 ml DCM wurden bei -78 °C unter Gasentwicklung 645 µl (9.1 mmol, 2.5 eq) DMSO gegeben. Nach 10 min wurden 415 mg (3.636 mmol, 1.0 eq) *Tetrahydropyran-2-methanol*, gelöst in 1 ml DCM, unter Bildung eines weißen Niederschlags zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 1.52 ml (10.91 mmol, 3 eq) NEt<sub>3</sub> zugegeben, 1 h gerührt, mit 10 ml MeOH verdünnt, 1.110 g (5.454 mmol, 1.5 eq) Methoxycarbonylmethylphosphoran, gelöst in 20 ml MeOH, zugegeben und nochmals 1 h gerührt. Ein Teil des Lösungsmittels wurde entfernt, das Gemisch mit 50 ml MTB-Ether und 40 ml H<sub>2</sub>O versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 15 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeuten:  
Z-Isomer: 316 mg (1.854 mmol), 51 %  
E-Isomer: 152 mg (0.894 mmol), 25 %

Verhältnis Z:E = 2:1

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [170.20]

Spektroskopische Daten *Z*-Isomer:**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

6.22 (dd, J = 11.76 Hz u. J = 7.35 Hz, 1 H, H3), 5.75 (dd, J = 11.76 Hz u. J = 1.47 Hz, 1 H, H2), 4.89 (m, 1 H, H4 mit J = 9.1 Hz u. J = 7.4 Hz u. J = 2 Hz u. J = 1.47 Hz), 3.98 (m, 1 H, H8a), 3.72 (s, 3 H, Me), 3.51 (m, 1 H, H8b mit J = 11.7 Hz u. J = 2.8 Hz), 1.9-1.2 (m, 6 H, H5, H6, H7)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

166.15 (4°, C1), 150.77 (3°, C4), 118.07 (3°, C3), 75.21 (3°, C5), 67.89 (2°, C9), 51.29 (1°, Me), 30.78 (2°, C6), 25.66 (2°, C8), 23.25 (2°, C7)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2941 s, 2849 s, 1725 s, 1662 m, 1439 m, 1310 s, 1278 s, 1170 s, 1085 s, 1050 s, 885 m

**MS** (RT) 170 (M<sup>+</sup>, 72.7), 155 (86.9), 138 (86.1), 111 (100.0), 99 (92.8), 87 (77.9), 67 (71.4)

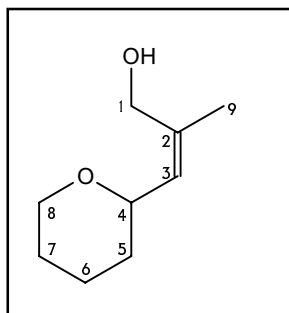
Spektroskopische Daten *E*-Isomer:**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS)

6.90 (dd, J = 16.64 Hz u. J = 4.04 Hz, 1 H, H3), 6.02 (dd, J = 15.64 Hz u. J = 1.84 Hz, 1 H, H2), 4.05 (m, 1 H, H4), 3.96 (m, 1 H, H8a mit J = ca. 2 Hz), 3.73 (s, 3 H, Me), 3.50 (m, 1 H, H8b), 2.0-1.2 (m, 6 H, H5, H6, H7)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2940 s, 2850 s, 1725 s, 1655 m, 1440 m, 1410 s, 1202 s, 1175 s, 1090 s, 1040 s, 892 m, 821 m

**Modellverbindungen für die östliche Kette (C7-C23) von Lasonolid A**  
**b) Derivatisierung des südlichen THP-Rings**

*Z*-2-Methyl-3-(2-tetrahydropyranyl)-prop-2-en-1-ol **rac 67**



**Methode A:** aus *Tetrahydropyran-2-carbaldehyd rac 58*

Zu einer Suspension von 12.594 g (33.947 mmol, 1.2 eq) Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml THF wurden bei -25 °C 21.2 ml (33.947 mmol, 1.2 eq) Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) gegeben. Die klare, orange Lösung mit geringen Mengen an weißem Bodensatz wurde 1 h bei 0 °C gerührt und dann bei -78 °C 3.225 g (28.289 mmol, 1 eq) des Edukt-Aldehyds (**X**), gelöst in 7 ml THF, unter Bildung eines voluminösen Niederschlags zugetropft. Nach Erwärmen auf -25 °C wurden erneut 21.2 ml (33.947 mmol, 1.2 eq) Butyllithium-Lösung unter Bildung einer dunkelroten Farbe und Auflösung des Niederschlags zugegeben. Der Ansatz wurde langsam auf 0 °C erwärmt, mit 3.395 g (113.156 mmol, 4 eq) Paraformaldehyd versetzt (langsame Entfärbung) und noch 16 h bei RT gerührt. Die Hälfte des Lösungsmittels wurde abrotiert und der Ansatz mit 1N-HCl-Lösung und MTB-Ether versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase noch viermal mit 225 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Alternativ zur Verwendung von Paraformaldehyd wurde in einigen Experimenten eine frisch hergestellte Lösung von monomerem Formaldehyd in THF verwendet: Dazu wurden 6 g Paraformaldehyd in 100 ml THF suspendiert und unter Rühren langsam eine formaldehydhaltige Lösung in eine auf -78 °C gekühlte Vorlage abdestilliert. 60 ml dieser Lösung wurden alternativ zur Zugabe von Paraformaldehyd (s.o.) bei -78 °C zum Reaktionsansatz getropft und die Temperatur anschließend langsam erhöht. Nach anfänglich langsamer Entfärbung entfärbte sich die Lösung bei -50 °C schnell und vollständig. Die Aufarbeitung erfolgte nach Erwärmen auf 0 °C. Die Ausbeuten bei Anwendung dieser Methode entsprachen denen der Paraformaldehyd-Methode.

Ausbeute:        *Z*-Isomer: 1.989 g (12.73 mmol), farbloses Öl, 45 %  
                      *E*-Isomer: 354 mg (0.955 mmol), farbloses Öl, 8 %

Verhältnis *Z* : *E* = 6 : 1

**Methode B:** aus *Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-acrylsäureethylester **rac 66**

Zu einer Lösung von 100 mg (0.504 mmol, 1.0 eq) *Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-acrylsäureethylester **rac 66** in 10 ml Toluol wurden bei -78 °C 1.26 ml (1.26 mmol, 2.5 eq) DIBAH-Lösung (1 M in Hexan) gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei -78 °C gerührt und dann mit 15 ml 2 N-HCl-Lösung und 30 ml Essigester versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase, die schleimige Aggregate enthielt, fünfmal mit jeweils 15 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt. Es wurde nur das *Z*-Isomer gefunden.

Ausbeute: 76 mg, 0.484 mmol, 96 %

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> [156.22]

Spektroskopische Daten des *Z*-Isomers:

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

5.33 (d, J = 7.00 Hz, 1 H, H3), 4.22 (d, J = 12.48 Hz, 1 H, H1a), 4.09 (m, 1 H, H4), 3.99 (d, J = 12.48 Hz, 1 H, H1b), 3.97 (m, 1 H, H8a), 3.51 (m, 1 H, H6b), 2.60 (bs, 1 H, OH), 1.81 (s, 3 H, H3), 1.7-1.2 (m, C6 u. C7, C8)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

140.17 (4°, C2), 128.90 (3°, C3), 74.14 (3°, C4), 68.17 (2°, C8), 62.64 (2°, C1), 32.37 (2°, C5), 25.63 (2°, C7), 23.26 (2°, C6), 21.92 (1°, C9)

**IR** (Kap. Film) 3396 b, 2936 s, 2852 s, 1204 m, 1108 m, 1084 s, 1032 s, 900 m

**MS** (RT) 156 (M<sup>+</sup>, 5.5), 138 (42.5), 125 (100), 109 (14.1), 101 (40.6), 83 (40.3), 69 (82.7)

Spektroskopische Daten des *E*-Isomers:

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

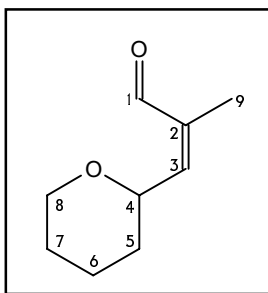
5.43 (ddd, J = 8.09 Hz u. J = 2.76 Hz u. J = 1.28 Hz, 1 H, H3), 4.06 (m, 1 H, H8), 4.02-3.94 (m, 3 H, (H1, H4)), 3.49 (m, 1 H, H8b), 2.60 (bs, 1 H, OH), 2.0 - 1.2 (m, C6 u. C7, C8), 1.71 (d, J = 1.28 Hz, 3 H, H9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

137.89 (4°, C2), 126.04 (3°, C3), 74.57 (3°, C4), 68.27 (2°, C8), 67.81 (2°, C1), 31.89 (2°, C5), 25.74 (2°, C7), 23.35 (2°, C6), 14.15 (1°, C9)

**IR** (Kap. Film) 3384 bm, 2932 s, 2852 s, 1440 m, 1080 s, 1032 s, 900 m

**MS** (RT) 156 (M<sup>+</sup>, 1.3), 139 (6.7), 125 (100), 109 (4.3), 101 (45.9), 84 (82.8), 79 (7.4), 69 (74.9)

*Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-prop-2-en-1-ol **rac 67a**

Zu einer Suspension von 6.78 g (77.95 mmol, 10.0 eq)  $\text{MnO}_2$  in 50 ml DCM wurden bei RT 1.216 g (7.795 mmol, 1.0 eq) *Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-prop-2-en-1-ol **rac 67**, gelöst in 3 ml DCM, gegeben und das Gemisch 5 h gerührt. Das  $\text{MnO}_2$  wurde über eine kurze Silicasäule abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 1.044 g (6.782 mmol), farbloses Öl, 87 %

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$  [154.20]

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

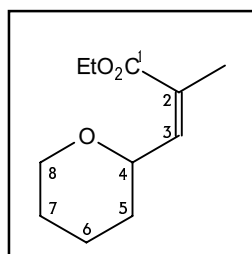
10.16 (d,  $J < 1$  Hz, 1 H, H1), 6.41 (dq,  $J = 7.88$  Hz u.  $J = 1.37$  Hz, 1 H, H3), 4.66 (m, 1 H, H4), 4.03 (m, 1 H, H8a), 4.53 (m, 1 H, H8b), 2.0 - 1.2 (m, 6 H, H5, H6, H7), 1.80 (dd,  $J = 1.37$  u.  $J < 1$  Hz, 3 H, H9)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

191.66 ( $4^\circ$ , C1), 147.70 ( $3^\circ$ , C3), 136.36 ( $4^\circ$ , C2), 72.77 ( $3^\circ$ , C4), 68.20 ( $2^\circ$ , C8), 32.76 ( $2^\circ$ , C5), 25.34 ( $2^\circ$ , C7), 23.09 ( $2^\circ$ , C6), 16.26 ( $1^\circ$ , C9)

**IR** (Kap. Film) 2936 s, 2848 s, 2908 w, 1692 s, 1208 m, 1084 s, 1048 m, 1016 m

**MS** (RT) 154 ( $\text{M}^+$ , 89.3), 139 (18.3), 125 (81.3), 111 (74.2), 97 (75.2), 85 (81.6), 79 (63.6), 69 (100)

*Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-acrylsäureethylester **rac 66**

Zu einer Lösung von 432 mg (1.63 mmol, 1.86 eq) 18-K-6 in 1.5 ml THF wurden bei  $-40^\circ\text{C}$  304 mg (0.877 mmol, 1.0 eq) Bis-(2,2,2-trifluorethyl)-1-ethoxycarbonylphosphonat, gelöst in 1 ml THF, gegeben und nach kurzem Erwärmen auf RT bei  $-78^\circ\text{C}$  langsam 1.3 ml (0.877 mmol, 1.0 eq) KHMDS-Lösung (0.67 M in Toluol) zugetropft. Nach 5 min wurden 100 mg (0.877 mmol, 1.0 eq)

*Tetrahydropyran-2-carbaldehyd rac 58*, gelöst in 2 ml THF, langsam zugetropft. Es wurde eine Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann 15 ml gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und 30 ml MTB-Ether zugesetzt. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) unter Trennung von *syn*- und *anti*-Isomer gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (0.781 mmol), farbloses Öl, 89 %  
syn : anti = 35 : 1

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$  [198.26]

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

5.91 (dq, 7.6 Hz u.  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H3), 4.61 (ddd,  $J = 10.8$  Hz u.  $J = 7.6$  Hz u.  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H4), 4.20 (q,  $J = 7.17$ , 2 H, Et- $\text{CH}_2$ ), 3.96 (m, 1 H, H8a), 3.48 (dt,  $J = 11.4$  Hz u.  $J = 2.7$  Hz, 1 H, H8b), 1.91 (q,  $J = 0.74$  Hz, 3 H, H9), 1.8-1.4 (m, H5 u. H6 u. H7), 1.31 (t,  $J = 7.17$  Hz, 3 H, Et- $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

167.32 ( $4^{\circ}$ , C1), 143.26 ( $2^{\circ}$ , C3), 127.18 ( $4^{\circ}$ , C2), 75.78 ( $3^{\circ}$ , C4), 68.01 ( $2^{\circ}$ , C8), 60.38 (Et- $\text{CH}_2$ ), 30.99 ( $2^{\circ}$ , C5), 25.71 ( $2^{\circ}$ , C7), 23.31 ( $2^{\circ}$ , C6), 20.32 (Et- $\text{CH}_3$ ), 14.22 ( $1^{\circ}$ , C9)

**IR** (Kap. Film) 2932 s, 2844 m, 1712 s, 1656 w, 1442 w, 1368 m, 1224 s, 1200 s, 1156 s, 1104 s, 1084 s, 1032 s, 900 w, 872 w

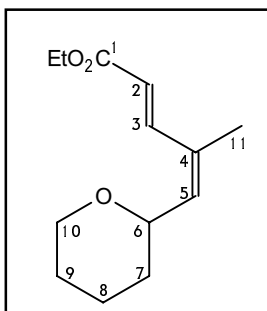
**MS** (RT) 198 ( $\text{M}^+$ , 24.0), 169 (100), 152 (34.7), 125 (28.4), 113 (91.2), 107 (5.0), 97 (41.1), 85 (12.2), 79 (5.6), 69 (33.6)

Spektroskopische Daten des *anti*-Isomers *rac 66a*:

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

6.67 (dd, 7.6 Hz u.  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H3), 4.17 (q,  $J = 7.17$  Hz, 2 H, Et- $\text{CH}_2$ ), 4.16 (m, 1 H, H4), 3.98 (m, 1 H, H8a), 3.49 (m, 1 H, H8b), 1.86 (d,  $J = 1.29$  Hz, 3 H, H9), 1.8-1.3 (m, H5 u. H6 u. H7), 1.28 (t,  $J = 7.17$  Hz, 3 H, Et- $\text{CH}_3$ )

(*2E,4Z*)-4-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yl)-penta-2,4-diensäureethylester *rac 68*



Zu einer Suspension von 328 mg (8.226 mmol, 2.5 eq) NaH (60 % in Öl) in 2 ml Toluol wurden bei RT 1.843 g (8.226 mmol, 2.5 eq) Triphenylphosphonoacetat, gelöst in 5 ml Toluol, gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurden nach 1 h 502 mg

(3.261 mmol, 1.0 eq) *Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-prop-2-en-1-al **rac 67a**, gelöst in 1.5 ml Toluol, zugegeben und das Gemisch 5 h bei RT gerührt. Es wurden 20 ml 2N-HCl-Lösung und 30 ml MTB-Ether zugesetzt, die Phasen getrennt, nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit jeweils 20 ml MTB-Ether die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt. Es wurde ausschließlich *anti*-Isomer gefunden.

Ausbeute: 635 mg (2.837 mmol), farbloses Öl, 87 %

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [224.29]

Spektroskopische Daten:

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

7.71 (dd, J = 15.63 Hz und J = 0.74 Hz, 1 H, H3), 5.93 (dd, J = 15.63 Hz u. J = 0.74 Hz, 1 H, H2), 5.68 (d, J = 8.27 Hz, 1 H, H5), 4.35 (ddd, J = 10.67 Hz u. J = 8.27 Hz u. J = 2.21 Hz, 1 H, H6), 4.23 (q, J = 7.17, 2 H, CH<sub>2</sub> von Et), 3.99 (m, 1 H, H10a, J = 11.39 Hz u. J = 3.67 Hz), 3.45 (m, 1 H, H10b), 1.87 (d, J = 1.11 Hz, 3 H, H11), 1.9-1.3 (m, H7 u. H8 u. H9), 1.32 (t, J = 7.17 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub> von Et)

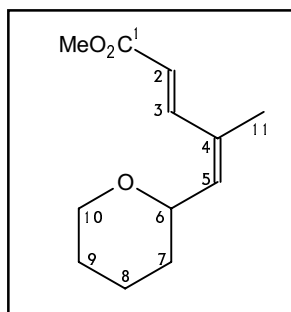
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

167.41 (4°, C1), 140.83 (3°, C3), 138.87 (3°, C2), 132.13 (4°, C4), 119.70 (3°, C5), 73.79 (3°, C6), 68.31 (2°, C10), 60.54 (CH<sub>2</sub> von Et), 32.39 (2°, C7), 25.70 (2°, C9), 23.27 (2°, C8), 20.04 (CH<sub>3</sub> von Et), 14.41 (1°, C11)

IR (Kap. Film) 2976 m, 2936 s, 2852 m, 1716 s, 1636 m, 1616 m, 1276 s, 1172 s, 1084 s, 1036 s, 976 w

MS (RT) 224 (M<sup>+</sup>, 49.4), 209 (6.9), 195 (100), 178 (32.5), 151 (89.5), 139 (33.0), 126 (32.4), 111 (32.1), 95 (99.1), 77 (34.5), 67 (51.6)

(2*E*,4*Z*)-4-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yl)-penta-2,4-diensäuremethylester **rac 68a**



Zu einer Lösung von 925 mg (4.545 mmol, 3.5 eq) Methyltriphenylphosphoranylidenacetat in 15 ml DCM wurden 200 mg (1.299 mmol, 1.0 eq) *Z*-2-Methyl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-prop-2-en-1-al **rac 67a**, gelöst in 2 ml DCM, gegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Nach Versetzen mit 10 ml Wasser wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 20 ml MTB-Ether



extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt unter Trennung von *syn*- und *anti*-Isomer säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 221 mg (1.052 mmol), farbloses Öl, 81 %; *E:Z* = 15 : 1.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$  [210.27]

Spektroskopische Daten der (2*E*,4*E*)-Verbindung:

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

7.30 (dd,  $J = 15.63$  Hz und  $J = 0.74$  Hz, 1 H, H3), 5.88 (dd,  $J = 15.63$  Hz u.  $J = 0.74$  Hz, 1 H, H2), 5.83 (d,  $J = 8.72$  Hz, 1 H, H5), 4.17 (ddd,  $J = 10.4$  Hz u.  $J = 7.9$  Hz u.  $J = 2.2$  Hz, 1 H, H6), 4.00 (m, 1 H, H10a), 3.75 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (m, 1 H, H10b), 1.82 (d,  $J = 1.11$  Hz, H11), 2.0-1.2 (m, H7 u. H8 u. H9)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

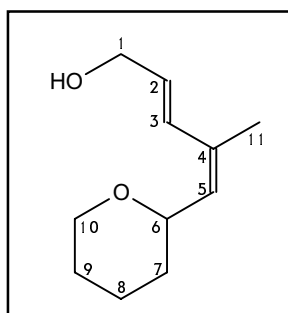
167.62 ( $4^\circ$ , C1), 149.02 ( $3^\circ$ , C3), 141.10 ( $3^\circ$ , C2), 133.38 ( $4^\circ$ , C4), 117.23 ( $3^\circ$ , C5), 74.89 ( $3^\circ$ , C6), 68.21 ( $2^\circ$ , C10), 51.52 ( $\text{OCH}_3\text{Et}$ ), 31.39 ( $2^\circ$ , C7), 25.64 ( $2^\circ$ , C9), 23.22 ( $2^\circ$ , C8), 12.78 ( $1^\circ$ , C11)

Spektroskopische Daten der (2*Z*,4*E*)-Verbindung:

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

7.70 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, H3), 5.93 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, H2), 5.69 (d,  $J = 8.28$  Hz, 1 H, H5), 4.34 (m, 1 H, H6), 4.00 (m, 1 H, H10a), 3.78 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (m, 1 H, H10b), 1.87 (d,  $J = 1.12$  Hz, H11), 2.0-1.2 (m, H7 u. H8 u. H9)

(2*E*,4*Z*)-4-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yl)-penta-2,4-dien-1-ol *rac* **68b**



Zu einer Lösung von 486 mg (2.170 mmol, 1.0 eq) des Esters *rac* **68** in 15 ml Toluol wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  6.51 ml (6.51 mmol, 3.0 eq) DIBAL-Lösung (1 M in Hexan) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 2 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und dann mit 15 ml 2 N-HCl-Lösung und 30 ml Essigester versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase, die schleimige Aggregate enthielt fünfmal mit jeweils 15 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 387 mg (2.127 mmol), farbloses Öl, 98 %

$C_{11}H_{18}O_2$  [182.26]

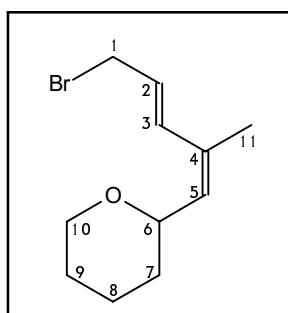
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS)

6.65 (d,  $J = 15.62$  Hz), 5.90 (ddd,  $J = 15.63$  Hz u.  $J = 5.7$  Hz u.  $J = 0.55$  Hz, 1 H, H2), 5.37 (d,  $J = 8.27$  Hz, 1 H, H5), 4.26 (d,  $J = 5.7$ , 2 H, H1), 4.22 (m, 1 H, H6), 3.99 (m, 1 H, H10a), 3.51 (m, 1 H, H10b), 1.85 (d,  $J = 1.29$  Hz, 3 H, H11), 2.0-1.2 (m, H7 u. H8 u. H9)

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

133.58 ( $4^\circ$ , C4), 131.46 ( $3^\circ$ , C2), 129.94 ( $3^\circ$ , C3), 127.95 ( $3^\circ$ , C5), 73.67 ( $3^\circ$ , C6), 68.26 ( $2^\circ$ , C10), 63.80 (C1), 32.29 ( $2^\circ$ , C7), 25.73 ( $2^\circ$ , C9), 23.34 ( $2^\circ$ , C8), 20.42 ( $1^\circ$ , C11)

(2*E*,4*Z*)-2-(5-Brom-2-methyl-penta-1,3-dienyl)-tetrahydropyran **rac 69**



Zu einer Lösung von 124 mg (0.681 mmol, 1.0 eq) (2*E*,4*Z*)-4-Methyl-5-(tetrahydropyran-2-yl)-penta-2,4-dien-1-ol **rac 58b** und 357 mg (1.363 mmol, 2.0 eq) Triphenylphosphin 15 ml DCM wurden bei 0 °C 442 mg (1.363 mmol, 2.0 eq) Tetrabrommethan, gelöst in 10 ml DCM, langsam zugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wurde das Gemisch durch eine kurze Silicagel-Säule filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 165 mg (0.674 mmol), farbloses Öl, 99 %

$C_{11}H_{17}BrO$  [245.15]

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

6.68 (dd,  $J = 15.3$  Hz u.  $J = 0.6$  Hz, 1 H, H1), 5.92 (dt,  $J = 15.6$  Hz u.  $J = 7.6$  Hz, 1 H, H2), 5.40 (d,  $J = 8.09$  Hz, 1 H, H5), 4.21 (ddd,  $J = 10.6$  Hz u.  $J = 8.3$  Hz u.  $J = 2.2$  Hz, 1 H, H6), 4.10 (ddd,  $J = 7.54$  Hz u.  $J = 3.21$  Hz u.  $J = 0.92$  Hz, 2 H, H1), 3.99 (m, 1 H, H10a), 3.51 (m, 1 H, H10b), 1.84 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3 H, H11), 2.0-1.3 (m, H7 u. H8 u. H9)

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

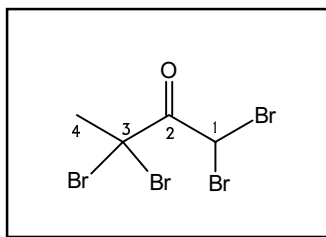
131.13 ( $3^\circ$ , C2), 130.96 ( $3^\circ$ , C4), 129.32 ( $3^\circ$ , C3), 124.59 ( $3^\circ$ , C5), 71.58 ( $3^\circ$ , C6), 66.24 ( $2^\circ$ , C10), 31.70 ( $2^\circ$ , C1), 30.23 ( $2^\circ$ , C7), 23.63 ( $2^\circ$ , C9), 21.26 ( $2^\circ$ , C8), 18.25 ( $1^\circ$ , C11)

IR (Kap. Film) 2932 s, 2844 m, 1436 m, 1200 s, 1084 s, 1032 s, 960 m

MS (RT) 165 (100), 147 (3.2), 139 (6.1), 119 (4.5), 105 (31.1), 91 (24.9), 81 (80.3)

## Versuche zu Kapitel 4

### 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon *rac* 76



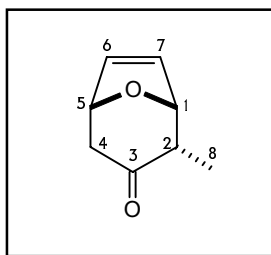
Zu 94.32 g (1.31 mol, 1.0 eq) 2-Butanon wurden bei 0 °C 1.2 ml (12.8 mmol, 0.01 eq)  $\text{PBr}_3$  und innerhalb von 2.5 h 269 ml (5.23 mol, 4 eq) Brom gegeben und das Gemisch 7 Tage unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Es wurde mit 0.5 l  $\text{H}_2\text{O}$  und 250 ml Chloroform versetzt, die wässrige Phase zweimal mit 400 ml Chloroform und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit  $\text{NaHCO}_3$  und dreimal mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt bei -18 °C kristallisiert und mit kaltem Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 401.13 g (1.03 mol), weiß- bis hellgelber, zerfließlicher Feststoff, 79 %

$\text{C}_4\text{H}_4\text{Br}_4\text{O}$  [367.69]

Spektroskopische Daten vgl. Ref 37b.

### 2 $\alpha$ -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac* 3



#### 1. Schritt: Cycloaddition:

Zu einem Gemisch von 27.3 g (420 mmol, 1.05 eq) im Vakuum ausgeheizten Zink, 57.9 ml (800 mmol, 2.0 eq) Furan und 80 ml THF wurde bei RT unter starkem Rühren und Bereithaltung eines Kühlbades eine Lösung von 155.1 g (400 mmol, 1.0 eq) 1,1,3,3-Tetrabrombutanon und 100.5 ml (480 mmol, 1.2 eq)  $\text{B}(\text{OEt})_3$  in 80 ml THF gegeben, wobei sich das Gemisch zum Sieden erhitzte. Nach Abkühlung auf RT wurde mit Eiswasser verdünnt, die schwer löslichen Bestandteile über eine Fritte abgesaugt, die wässrige Phase mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene, licht- und sauerstoffempfindliche Zwischenprodukt (braunes Öl) wurde direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt.

### 2. Schritt: Debromierung:

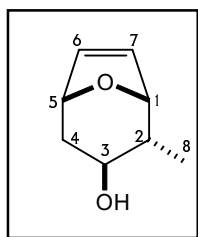
Zu einer Suspension von 130 g (2 mol, 5 eq) im Vakuum ausgeheiztem Zink, 107 g (2 mol, 5 eq)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 19.8 g (200 mmol, 0.5 eq)  $\text{CuCl}$  in 350 ml Methanol wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  das zuvor erhaltene Zwischenprodukt, gelöst in 100 ml Methanol, unter starkem Rühren (KPG- Rührer) und Vermeidung von Depotbildung innerhalb von 1.5 h gegeben und das Gemisch anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Feststoffreste wurden über eine Fritte abgesaugt, das Filtrat mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 24.86 g (180.1 mmol), hellgelber, zerfließlicher Feststoff, 45 %  
(2 Stufen)

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$  [367.69]

Spektroskopische Daten vgl. Ref 37b.

### *2 $\alpha$ -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\beta$ -ol rac 78*

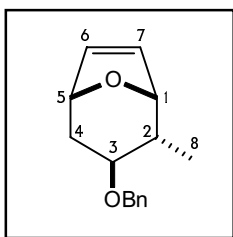


Zu einem Gemisch von 59.3 g ((210.433 mmol, 2.0 eq) Diiodethan und 39.456 g (263.041 mmol, 2.5 eq) Samarium unter Argon wurden über einen Zeitraum von 20 min 450 ml THF gegeben, wobei das Gemisch sich erwärmte und über einen Gelbton langsam eine blaue Farbe annahm. Nach 6 stündigem Erhitzen zum Rückfluss wurden bei  $40\text{ }^\circ\text{C}$  14.50 g (105.216 mmol, 1.0 eq) *2 $\alpha$ -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac 3*, gelöst in 40 ml THF, zugegeben und weitere 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$ , gefolgt von 1 N-HCl bis zur Auflösung der Trübung versetzt, die wässrige Phase mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, fünfmal mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatografisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 9.133 g (65.234 mmol), hellgelbes Öl, 62 %

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  [140.18]

Spektroskopische Daten vgl. Ref 37b.

**3 $\beta$ -Benzyloxy-2 $\alpha$ -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en *rac* 79**

Zu einer Lösung von 3.960 g (28.286 mmol, 1.0 eq) 2 $\alpha$ -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol *rac* 78 in 30 ml THF wurden bei 0 °C portionsweise 2.27 g (56.571 mmol, 2.0 eq) NaH (60 % in Mineralöl) gegeben und 45 min unter Schwarzfärbung des Gemisches zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurden 6.727 ml (56.571 mmol, 2.0 eq) Benzylbromid und 27 mg (0.0707 mmol, 0.25 mol-%) TBAI, gelöst in 10 ml THF, zugegeben und weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt. Es wurde mit 40 ml H<sub>2</sub>O und 50 ml MTB-Ether versetzt, die wässrige Phase dreimal mit 30 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatografisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 6.441 g (28.003 mmol), gelbe Kristalle, 99 %

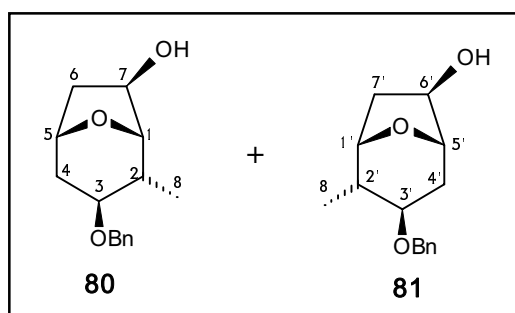
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [230.31]

Smp.: 35 °C

Spektroskopische Daten vgl. Ref 37b.

(1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,7*R*)-3-Benzyloxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ol **80**

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*R*)-3-Benzyloxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-ol **81**

**Darstellung von (+)-Ipc<sub>2</sub>BH**

Zu einer Lösung von 25.1 ml (158.28 mmol, 3.5 eq) (-)-Pinen in 19 ml THF wurden bei RT unter Rühren tropfenweise 6.1 ml (62.85 mmol, 1.39 eq) BH<sub>3</sub>:SMe<sub>2</sub> gegeben und das Gemisch ohne Rühren 16 h bei RT unter N<sub>2</sub> stehengelassen, wobei sich an der Gefäßwand ein kristalliner Feststoff abschied. Bei -40 °C wurde das Lösungsmittel abpipettiert, der Feststoff mit zwei kalten Portionen à 10 ml THF gewaschen und der Feststoff nach Entfernen des Lösungsmittels mit einem Glasstab pulverisiert.

*Asymmetrische Hydroborierung:*

Zu einer Suspension von 14.476 g (50.615 mmol, 1.12 eq) des oben dargestellten (+)-Ipc<sub>2</sub>BH in 2 ml THF wurden bei -30 °C 10.4 g (45.217 mmol, 1.0 eq) *3β-Benzyl-2α-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en rac 79*, gelöst in 5.5 ml THF, gegeben und kurz gerührt. Die Suspension wurde unter gelegentlichem Umschwenken 4 Tage bei -18 °C, 4 Tage bei -10 °C und 4 Tage bei -3 °C gelagert, wobei sich der weiße Niederschlag fast völlig auflöste. Es wurde bei 0 °C nacheinander mit 11.6 ml MeOH, 28.3 ml 3 N-NaOH-Lösung und langsam unter Gasentwicklung mit 28 ml 28 %-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt und das Gemisch 1.5 bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 40 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 10.270 g (41.411 mmol), hellgelbes, hochviskoses Öl, 90 %

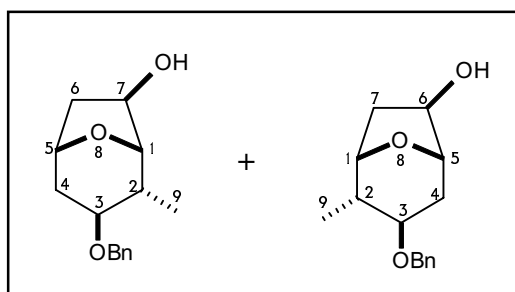
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [248.32]

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -29.0° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Die spektroskopischen Daten stimmen überein mit den in Ref 37b mit Hilfe von (-)-Ipc<sub>2</sub>BH dargestellten, enantiomeren Verbindungen.

*3β-Benzyl-2α-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7exo-ol rac 81*

*3β-Benzyl-2α-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6exo-ol rac 82*



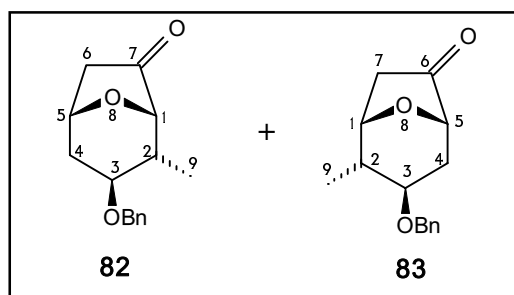
Zu einer Lösung von 163 mg (0.709 mmol, 1.0 eq) *3β-Benzyl-2α-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en rac 79* in 0.7 ml THF wurden bei 0 °C 136 μl (1.417 mmol, 2.0 eq) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> gegeben. Nach Verdünnen mit 1.5 ml H<sub>2</sub>O wurden bei 0 °C 85 mg (2.127 mmol, 3 eq) NaOH, gefolgt von 0.8 ml (7.09 mmol, 10 eq) einer 30 %-igen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung langsam zugesetzt und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 130 mg (0.524 mmol), weiße, zerfließliche Kristalle, 74 %

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> [248.32]

Spektroskopische Daten vgl. Ref 37b.

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-Benzoyloxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-on **82**  
 (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-Benzoyloxy-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **83**



Zu einer Suspension von 34 g (68.032 mmol, 4 eq) PCC (2 mol/g auf Kieselgel) in 100 ml DCM wurden bei 0 °C 4.218 g (17.008 mmol, 1.0 eq) 3β-Benzoyloxy-2α-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-*exo*-ol **81** und 3β-Benzoyloxy-2α-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-*exo*-ol **82**, gelöst in 5 ml DCM, gegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Nach Säulenfiltration des Gemisches (Kieselgel, MTB-Ether) wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) unter Trennung von *anti*- und *syn*-Isomer gereinigt.

Ausbeuten: *syn*-Isomer **82**: 1.715 g (6.973 mmol), zerfließliche Kristalle, 41 %  
*anti*-Isomer **83**: 1.715 g (6.973 mmol), weißer Feststoff, 41 %

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> [246.31]

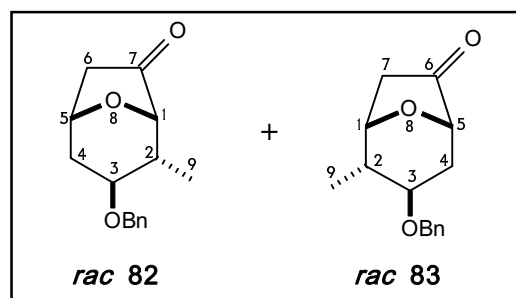
Smp.: des *anti*-Isomers **83**: 78 - 80 °C

Drehwerte: *syn*-Isomer: **82**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +35.5 ° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)  
*anti*-Isomer: **83**: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -71.1 ° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Der Enantiomerenüberschuß des *syn*-Isomers **82** wurde durch Vergleich mit der racemischen Verbindung *rac* **82** zu 90 % *ee* (<sup>1</sup>H-NMR-Shift-Experiment mit (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub>) bestimmt.

Die spektroskopischen Daten stimmen überein mit den in Ref 37b mit Hilfe von (-)-*Ipc*<sub>2</sub>BH dargestellten enantiomeren Verbindungen.

*3* $\beta$ -Benzyloxy-2 $\alpha$ -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-on **rac 82**  
*3* $\beta$ -Benzyloxy-2 $\alpha$ -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on **rac 83**



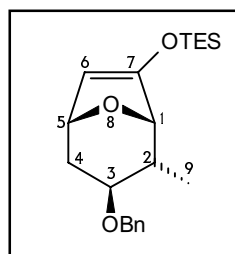
Gemäß der obigen Vorschrift zur PCC-Oxidation wurden 80 mg (0.3226 mmol, 1.0 eq) *3* $\beta$ -Benzyloxy-2 $\alpha$ -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-*exo-ol* **rac 80**, *3* $\beta$ -Benzyloxy-2 $\alpha$ -methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-*exo-ol* **rac 81** umgesetzt.

Ausbeute: *anti*-Isomere: 33 mg (0.1322 mmol), 41 %  
*syn*-Isomere: 33 mg (0.1322 mmol), 41 %

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> [246.31]

Spektroskopische Daten vgl. Ref 37b.

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-Benzyloxy-2-methyl-7-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan **84**

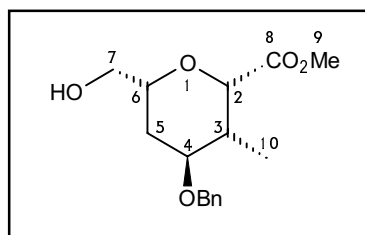


Zu einer Lösung von 1.5 g (6.098 mmol, 1.0 eq) des *syn*-Ketons (+)-**82** in 10 ml THF wurde bei -78 °C eine bei 0 °C aus 1.28 ml (9.146 mmol, 1.5 eq) HDA und 5.7 ml (9.146 mmol, 1.5 eq) Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) in 7 ml THF dargestellte LDA-Lösung gegeben. Nach Erwärmen auf RT wurde erneut auf -78 °C abgekühlt und 1.378 g (9.146 mmol, 1.5 eq) TESCOI, gefolgt von 2.5 ml (18.292 mmol, 3 eq) Triethylamin zugegeben. Es wurde 3 h bei -78 °C gerührt und anschließend bei RT mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt. Das Produkt (GC-Reinheit: 100 %) wurde direkt in die Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.864 g, 5.122 mmol, 84 %

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si [360.56]



*(2S,3R,4S,6R)*-4-Benzoyloxy-6-hydroxymethyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-carbonsäuremethylester **84**

Durch eine Lösung von 652 mg (1.811 mmol, 1.0 eq.) TES-Enolether **84** in 25 ml eines DCM-Methanol-Gemisches (1:1.5) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Rühren ozonhaltiger Sauerstoff aus dem Ozonisor geleitet. Das Ende der Reaktion nach ca. 10 min. wurde durch Erscheinen einer leicht bläulichen Färbung der klaren Lösung angezeigt und *via* DC bestätigt. Die Lösung wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit  $146\text{ }\mu\text{l}$  (1.992 mmol, 1.1 eq) DMS versetzt und das Kältebad durch ein Eisbad ersetzt. Nach Erwärmen auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde solange mit einer diazomethanhaltigen THF-Lösung versetzt, bis die gelbliche Farbe der zugetropften Lösung bestehen blieb. Anschließend wurden 68.5 mg (1.811 mmol, 1.0 eq)  $\text{NaBH}_4$  als Pulver bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugegeben und noch eine halbe Stunde bei RT gerührt. Durch Versetzen mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und MTB-Ether (20 ml) wurde die Reaktion abgebrochen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 15 ml MTB-Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 400 mg (1.358 mmol), weißer Feststoff, 75 %

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$  [294.34]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.9\text{ }^{\circ}$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

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

7.40-7.24 (m, 5 H, Ph), 4.66-4.52 (m, 3 H, H2 u. Bn- $\text{CH}_2$ ), 3.94 (m, 1 H, H6), 3.75 (s, 1 H, H9), 3.70-3.54 (m, 2 H, H4 u. H7), 2.33 (m, 1 H, H5ax), 1.72 (m, 1 H, H5eq), 1.60 (m, 1 H, H3), 0.91 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3 H, H10)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

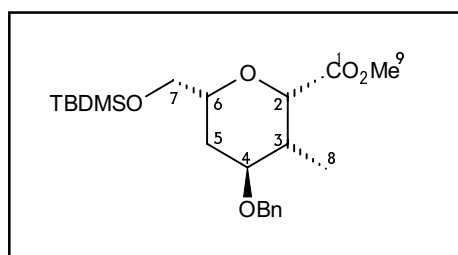
172.12 ( $4^{\circ}$ , C8), 138.47 ( $4^{\circ}$ , Ph), 128.43 u. 127.61 u. 127.33 ( $3^{\circ}$ , Ph), 76.14 u. 42.21 u. 73.84 ( $3^{\circ}$ , C2 u. C4 u. C6), 70.33 ( $2^{\circ}$ , Bn- $\text{CH}_2$ ), 65.55 ( $2^{\circ}$ , C7), 51.91 ( $1^{\circ}$ , C9) 34.48 ( $3^{\circ}$ , C3), 26.46 ( $2^{\circ}$ , C5), 11.62 ( $1^{\circ}$ , C10)

**IR** 3672 w, 3596 m, 3476 w, 3088 w, 3064 w, 3000 s, 2956 s, 2880, 1748 s, 1452 m, 1440 m, 1392 m, 1348 m, 1300 m, 1228 s, 1152 m, 1112 s, 1080 s, 1040 s, 992 m, 908 m

**MS (RT)** 294 ( $\text{M}^+$ , 8.1), 263 (3.5), 235 (2.2), 220 (3.1), 205, 185 (3.8), 167 (1.6), 155 (17.9), 127 (6.3), 118 (20.0), 101 (7.3), 91 (100), 81 (3.1), 69 (9.6)

**HRMS ( $\text{M}^+$ )** ber. 294.146724 gef. 294.146973

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-*tert*.-butyldimethylsilyloxymethyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-carbonsäuremethylester **85**



Zu einer Lösung von 260 mg (0.884 mmol, 1.0 eq.) Edukt-Ester **84** und 180 mg (2.653 mmol, 3.0 eq) Imidazol in 3 ml DCM wurden bei RT unter Rühren 146 mg TBDMSCl, gelöst in 1.5 ml DCM, gegeben. Es wurde 3 h bei RT gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Nach Versetzen der Suspension mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 5 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 354 mg (0.866 mmol), farbloses Öl, 98 %

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Si [408.61]

$[\alpha]_D^{25} = +14.2^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

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

7.40-7.25 (m, 5 H, Ph), 4.66-4.55 (m, 3 H, H2 u. Bn-CH<sub>2</sub>), 3.86 (m, 1 H, H6), 3.78 (m, 1 H, H4), 3.76 (s, 3 H, H9), 3.62 (m, 2 H, H7), 2.31 (m, 1 H, H5ax), 1.80 (m, 1 H, H5eq), 1.60 (m, 1 H, H3), 0.90 (d, J = 8.0 Hz, 3 H, H8)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

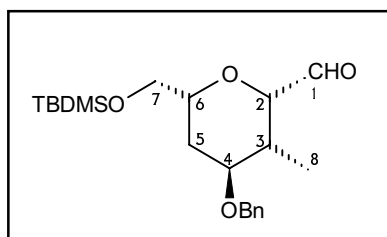
171.97 (4°, C8), 138.65 (4°, Ph), 128.41 u. 127.56 u. 127.38 (3°, Ph), 76.31 u. 74.49 u. 73.58 (3°, C2 u. C4 u. C6), 70.26 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 66.13 (2°, C7), 51.79 (1°, C9) 34.82 (3°, C3), 27.45 (2°, C5), 25.93 (1°, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> an Si), 18.36 (4°, CMe<sub>3</sub> an Si), 11.62 (1°, C10), -5.27 u. -5.30 (2 x CH<sub>3</sub> an Si)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3672 w, 3000 w, 2956 s, 2928 s, 2880 s, 2856 s, 1752 s, 1460 m, 1256 s, 1140 s, 1108 s, 1084 s, 836 s

**MS** (RT) 351 (48.8), 292 (2.5), 243 (1.3), 203 (4.0), 185 (6.0), 175 (10.1), 143 (9.3), 117 (7.3), 105 (5.0), 91 (100), 75 (9.8)

**MSFAB** 445 (10), 431 (100), 409 (11), 351 (52), 281 (10), 207 (13), 147 (26)

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-*tert*.-butyldimethylsilyloxymethyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-carbaldehyd **86**



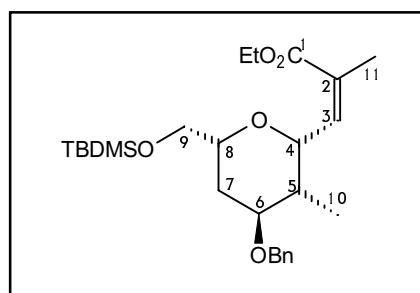
Zu einer Suspension von 128 mg (3.671 mmol, 0.5 eq) LAH in 30 ml THF wurden 3.0 g (7.342 mmol, 1.0 eq) des Esters **85**, gelöst in 20 ml THF, gegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden bei 0 °C in Abständen von jeweils 30 min 631 µl Essigester, 279 µl H<sub>2</sub>O, 279 µl 2N-NaOH und 837 µl H<sub>2</sub>O zugegeben. Nach Filtration mit MTB-Ether durch eine Fritte wurde das Lösungsmittel entfernt.

Der Rohalkohol aus obiger Reaktion wurde in 15 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 3.68 g (8.810 mmol, 1.2 eq) Dess-Martin-Reagenz versetzt. Es wurde 5 h bei RT gerührt und nacheinander mit 60 ml MTB-Ether und 30 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit MTB-Ether extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt. Das Produkt (GC: 100 % rein) wurde sofort in die Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 2.418 g, 0.639 mmol, 87 % (2 Stufen)

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> [378.58]

(*Z*)-3-[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-Benzoyloxy-6-*tert*.-butyldimethylsilyloxymethyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-yl]-2-methyl-acrylsäureethylester **87**



Zu einer Lösung von 77 mg (0.292 mmol, 1.9 eq.) 18-Krone-16 in 1 ml THF wurden bei -40 °C 58 mg (0.169 mmol, 1.1 eq) Still-Gennari-Reagenz, gelöst in 0.5 ml THF, gegeben. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden 252 µl einer 0.67 M-KHMDS-Lösung in Toluol (0.169 mmol, 1.1 eq) zugegeben, gefolgt von 58 mg (0.153 mmol, 1.0 eq) des Edukt-Aldehyds, gelöst in 0.5 ml THF. Während aller Operationen blieb die Reaktionslösung farblos und klar. DC-Kontrolle zeigt nach 10 min vollständigen Umsatz an. Nach Versetzen mit 10 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 15 ml MTB-Ether

wurden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 65 mg (0.141 mmol), farbloses Öl, 92 %

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si [462.70]

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12.9 ° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Die Z-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung wurde an Verbindung **90** nachgewiesen.

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

7.43-7.23 (m, 5 H, Ph), 5.94 (dq, J = 7.52 Hz u. J = 1.3 Hz, 1 H, H3), 5.18 (dd, J = 7.52 Hz u. J = 2.24 Hz, 1 H, H4), 4.70 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.14 (q, J = 7.15 Hz, 2 H, Et-CH<sub>2</sub>), 3.86 (m, 1 H, H8), 3.65 (dd, J = 10.5 Hz u. J = 4.7 Hz, 1 H, H9a), 3.58 (m, 1 H, H6), 3.57 (dd, J = 10.5 Hz u. J = 5.4 Hz, 1 H, H9b), 2.24 (m, 1 H, H7ax), 1.93 (m, 3 H, H11), 1.74-1.60 (m, 2 H, H5 u. H7eq.), 1.21 (t, J = 7.15 Hz, 3 H, Et-CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, J = 7.16, 3 H, H10), 0.89 (s, 9 H, 3 x CH<sub>3</sub> an Si), 0.65 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> an Si), 0.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> an Si)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

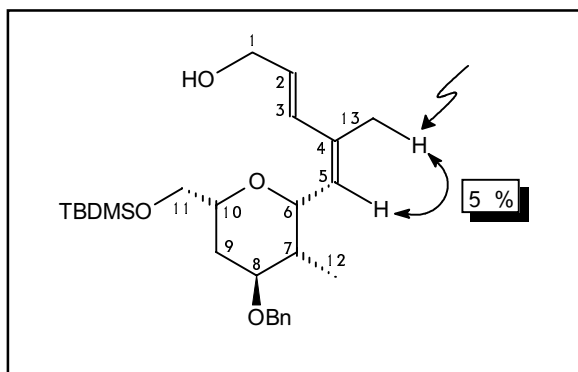
167.32 (4°, C1), 142.09 (3°, C3), 139.15 (4°, Ph), 128.23 u. 127.57 u. 127.30 (3°, Ph), 127.05 (4°, C2), 77.19 u. 72.84 u. 72.83 (3°, C4 u. C6 u. C8), 69.94 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 66.52 (2°, C9), 60.41 (2°, Et-CH<sub>2</sub>), 35.18 (3°, C5), 27.34 (2°, C7), 25.96 (1°, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> an Si), 20.49 (1°, C11), 18.39 (4°, CMe<sub>3</sub> an Si), 14.19 (Et-CH<sub>3</sub>), 11.51 (1°, C10), -5.20 (1°, 2 x CH<sub>3</sub> an Si)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3000 m, 2956 s, 2928 s, 2856 s, 1704 s, 1452 m, 1228 s, 1172 m, 1136 s, 1112 s, 1064 s, 1028 s, 1004 s, 836 s

**MS** (RT) 462 (M<sup>+</sup>, 4.3), 405 (12.7), 325 (1.5), 298 (8.6), 279 (1.6), 251 (4.6), 239 (4.1), 201 (18.3), 171 (3.6), 150 (7.4), 117 (26.3), 105 (1.6), 91 (100)

**HRMS** (M<sup>+</sup>) ber. 462.2802 gef. 462.2809

(2*E*,4*Z*)-5-[*(2S,3R,4S,6R)*-4-benzyloxy-6-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-yl]-4-methyl-penta-2,4-dien-1-ol **90**



Zu einer Lösung von 55 mg (0.119 mmol, 1.0 eq) Edukt-Ester **87** in 4 ml DCM wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  248  $\mu\text{l}$  (0.2975 mmol, 2.5 eq) DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) langsam zugetropft. Es wurde 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann mit 2 ml 1 N-HCl-Lösung versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit 10 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Der so erhaltene Rohalkohol wurde bei RT zu einer Suspension von 233 mg (2.679 mmol, 25 eq)  $\text{MnO}_2$  in DCM gegeben und 3 h gerührt. Das Gemisch wurde durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Der so erhaltene Rohaldehyd **88** wurde, gelöst in 3 ml Toluol, bei RT zu einem zuvor 1 h bei RT gerührten Reaktionsgemisch aus 56 mg (0.250 mmol, 2.5 eq) Triethylphosphonoacetat und 10 mg (0.250 mmol, 2.5 eq) NaH (60 % in Öl) in 5 ml Toluol gegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt.

Der so erhaltene Rohester **89** wurde in 2 ml Toluol gelöst und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  333  $\mu\text{l}$  (0.400 mmol, 4 eq) DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wurden 3 ml 1 N-HCl-Lösung und 10 ml MTB-Ether zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (0.056 mmol), farbloses Öl, 47 % über 4 Stufen

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$  [446.70]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38.8\text{ }^{\circ}(\text{c} = 1, \text{CHCl}_3)$

Die *Z*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung wurde spektroskopisch durch **NOE**-Differenzmessung in Übereinstimmung mit den ROESY-Daten des Naturstoffes bestimmt:

Eingestrahlt H13: 5 % (H5).

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

7.40-7.26 (m, 5 H, Ph), 6.60 (dq, J = 15.68 Hz u. J = 0.75 Hz, 1 H, H3), 5.85 (dtd, J = 15.56 Hz u. J = 5.90 Hz u. J = 0.5 Hz, 1 H, H2), 4.43 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, H5), 4.92 (dd, J = 8.0 Hz u. J = 2.3 Hz, 1 H, H6), 4.59 (s, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.19 (d, J = 5.64 Hz, 2 H, H1), 3.88 (m, 1 H, H10), 3.68 (dd, J = 10.42 Hz u. J = 4.65 Hz, 1 H, H11a), 3.61 (q, J = 2.8 Hz, 1 H, H8), 3.55 (dd, J = 10.4 Hz u. J = 5.8 Hz, 1 H, H11b), 1.89 (m, 1H, H7), 1.85 (d, J = 0.63 Hz, 3 H, H13), 1.76 (m, 1 H, H9a), 1.63 (ddd, J = 14.4 Hz u. J = 11.7 Hz u. J = 2.8 Hz, 1H, H9b), 1.48 (bs, 1H, O-H), 0.95 (J = 7.15 Hz, 3 H, H12), 0.89 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C an Si), 0.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub> an Si), 0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub> an Si)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

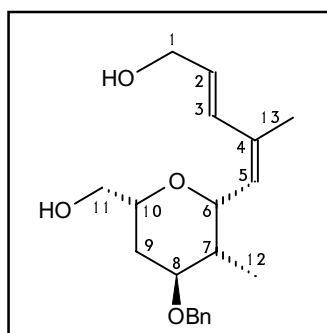
139.04 (4°, Ph), 132.35 (4°, C4), 130.07 (3°, C2), 129.51 (3°, C3), 128.38 (3°, Ph), 128.31 (3°, C5), 127.44 u. 127.22 (3°, Ph), 77.46 u. 73.27 u. 71.09 (3°, C6 u. C8 u. C10), 70.14 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 66.48 (2°, C11), 63.91 (2°, C1), 36.77 (3°, C7), 27.41 (2°, C9), 25.96 (1°, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> an Si), 20.44 (1°, C13), 18.39 (4°, CMe<sub>3</sub> an Si), 11.17 (1°, C12), -5.22 (1°, CH<sub>3</sub> an Si), -5.23 (1°, CH<sub>3</sub> an Si)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3608 w, 3000 m, 2956 s, 2928 s, 2856, 1452 m, 1380 m, 1256 m, 1088 s, 1072 s, 1004 m, 964 m, 836 s

**MS** (90 °C) 446 (2.6, M<sup>+</sup>), 428 (2.4), 363 (1.4), 347 (1.7), 292 (1.8), 282 (2.7), 251 (3.4), 211 (2.6), 201 (5.7), 171 (4.1), 159 (5.4), 121 (11.1), 105 (5.6), 91 (100), 73 (16.8)

**HRMS** (M<sup>+</sup>) ber. 446.285239                      gef. 446.286072

(2*E*,4*Z*)-5-[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-benzyloxy-6-hydroxymethyl-3-methyl-tetrahydropyran-2-yl]-4-methyl-penta-2,4-dien-1-ol **90a**



Zu einer Lösung von 50 mg (0.111 mmol, 1.0 eq) Edukt-Alkohol **90** in 3 ml THF wurden bei RT 43 mg (0.123 mmol, 1.2 eq) TBAF, gelöst in 1 ml THF, gegeben. Es wurde eine Stunde bei RT gerührt und dann mit 10 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase sechsmal mit je 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel; PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (0.109 mmol), weißer Feststoff, 97 %

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> [332.43]

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

7.40-7.24 (m, 5 H, Ph), 6.62 (dq, J = 15.69 Hz u. J = 0.63 Hz, 1 H, H3), 5.85 (dtd, J = 15.69 Hz u. J = 5.65 Hz u. J = 0.5 Hz, 1 H, H2), 5.42 (d, J = 7.78 Hz, 1 H, H5), 4.95 (dd, J = 7.78 Hz u. J = 2.2 Hz, 1 H, H6), 4.58 (d, J = 6.77 Hz, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.20 (dd, J = 5.65 Hz u. J = 1.25 Hz, 2 H, H1), 3.89 (m, 1 H, H10), 3.62 (m, 2 H, H8 u. H11a), 3.50 (dd, J = 11.54 Hz u. J = 6.65 Hz, 1 H, H11b), 1.93 (m, 1H, H7), 1.87 (s, 3 H, H13), 1.69 (ddd, J = 14.4 Hz u. J = 12.0 Hz u. J = 2.9 Hz, 1 H, H9a), 1.56 (m, 1H, H9b), 0.96 (d, J = 7.15 Hz, 3 H, H12)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

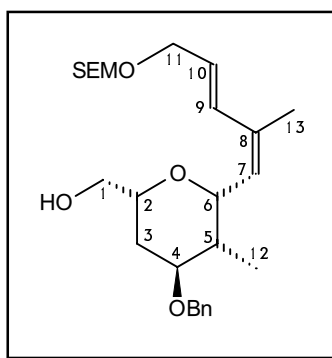
138.82 (43°, Ph), 133.34 (4°, C4), 129.95 (3°, C2), 129.11 (3°, C3), 128.42 (3°, Ph), 127.84 (3°, C5), 127.54 u. 127.24 (3°, Ph), 77.26 u. 73.37 u. 71.08 (3°, C6 u. C8 u. C10), 70.29 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 66.13 (2°, C11), 63.65 (2°, C1), 36.35 (3°, C7), 26.69 (2°, C9), 20.45 (1°, C13), 11.11 (1°, C12), -5.22 (1°, CH<sub>3</sub> an Si), -5.23 (1°, CH<sub>3</sub> an Si)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3608 b, 3456 b, 3088 w, 3064 w, 3000 s, 2924 s, 2876 s, 1452 m, 1380 m, 1232 m, 1100 s, 1072 s, 1052 s, 1028 s, 988 s, 964 s

**MS** (90 °C) 332 (M<sup>+</sup>, 1.1), 314 (3.9), 280 (3.2), 249 (4.9), 223 (4.0), 199 (2.9), 185 (4.9), 167 (5.3), 142 (68.7), 111 (12.5), 100 (16.2), 91 (100), 69 (23.7)

**HRMS** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) ber. 332.198760 gef. 332.198395

*{(2R,4S,5R,6S)-4-Benzyloxy-5-methyl-6-[(1Z,3E)-5-(2-trimethylsilylethoxy-methoxy)-2-methyl-penta-1,3-dienyl]-tetrahydropyran-2-yl}-methanol* **91**



Zu einer Lösung von 236 mg (0.529 mmol, 1.0 eq) Edukt-Alkohol **90**, 191 mg (1.482 mmol, 2.8 eq) Diisopropylethylamin und 195 mg (0.529 mmol, 1.0 eq) TBAI in 4 ml DCM wurden bei RT 115 mg (0.688 mmol, 1.3 eq) SEMCl gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, wobei leichte Braunfärbung eintrat, und anschließend mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 20 ml MTB-Ether versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographie (Kieselgel; PE/MTB-Ether) ergab 296 mg (0.513 mmol) an SEM-geschütztem Produkt.

Diese 296 mg wurden zu einer bei 0 °C gerührten Lösung von 216 mg (0.616 mmol, 1.2 eq) TBAF in 5 ml THF gegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Es wurde mit 15 ml H<sub>2</sub>O und 20 ml MTB-Ether versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über

MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel; PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 213 mg (0.462 mmol), farbloses Öl, 90 % (2 Stufen)

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si [462.70]

$[\alpha]_D^{25} = +31.0$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

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

7.39-7.24 (m, 5 H, Ph), 6.63 (dq, J = 15.6 Hz u. J = 0.7 Hz, 1 H, H9), 5.81 (dt, J = 15.6 Hz u. J = 6.0 Hz, 1 H, H10), 5.41 (d, J = 7.78 Hz, 1 H, H7), 4.95 (dd, J = 7.78 Hz u. J = 2.3 Hz, 1 H, H6), 4.66 (s, 2 H, H14), 4.62 u. 4.54 (d, J = 12 Hz, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.13 (m, 2 H, H11), 3.89 (m, 1 H, H2), 3.65–3.56 (m, 4 H, H1a u. H4 u. H14), 3.49 (dd, J = 11.6 Hz u. J = 6.5 Hz, 1 H, H1b), 1.93 (m, 1H, H7), 1.87 (s, 3 H, H13), 1.69 (ddd, J = 14.2 Hz u. J = 12.2 Hz u. J = 3.0 Hz, 1 H, H3a), 1.55 (m, 1H, H3b), 0.94 (d, J = 7.15 Hz, 3 H, H12), 0.90 (m, 2 H, H16), 0.00 (s, 9 H, H17)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

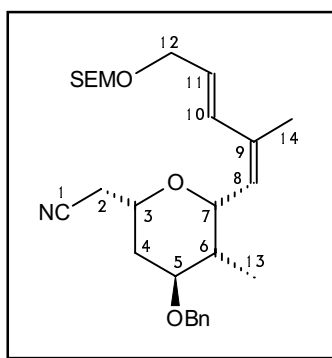
138.84 (4°, Ph), 132.95 (4°, C8), 129.43 (3°, C10), 129.20 (3°, C9), 128.41 (3°, Ph), 127.50 (3°, C7), 127.22 u. 127.08 (3°, Ph), 94.22 (2°, C14), 77.21 u. 73.26 u. 71.10 (3°, C2 u. C4 u. C6), 70.23 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 68.17 (2°, C15), 66.12 (2°, C1), 65.16 (2°, C1), 36.30 (3°, C5), 26.70 (2°, C3), 20.40 (1°, C13), 18.09 (2°, C16), 11.10 (1°, C12), -1.408 (1°, C17)

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3444 b, 3008 s, 2956 s, 2924 s, 2876 s, 1652 m, 1604 m, 1248 m, 1100 s, 1056 s, 1032 s, 1028 s, 860 m, 836 m

MS (110 °C) 315 (7.1), 314 (10.0), 300 (3.4), 223 (11.6), 206 (6.2), 193 (3.3), 156 (3.3), 137 (4.5), 121 (5.8), 108 (10.5), 91 (100.0), 81 (10.3), 73 (42.3)

HRMS C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub> (M-SEMO) ber. 315.196020 gef. 315.196014

{(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-5-methyl-6-[(1*Z*,3*E*)-5-(2-trimethylsilyloxy-methoxy)-2-methyl-penta-1,3-dienyl]-tetrahydropyran-2-yl}-acetonitril **92**



Zu einer Lösung von 50 mg (0.108 mmol, 1.0 eq) Edukt-Alkohol **91** und 26 mg (0.325 mmol, 3.0 eq) Pyridin in 1.5 ml DCM wurden bei -78 °C 46 mg (0.162 mmol, 1.5 eq) Tf<sub>2</sub>O gegeben. Nach 30 min Rühren wurde das Gemisch auf 4 ml 1 N-HCl-



Lösung gegossen und die wässrige Phase viermal mit jeweils 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel schonend entfernt und das Rohprodukt unmittelbar in der folgenden Reaktion umgesetzt:

Zu einer bei 0 °C gerührten Lösung von 21 mg (0.325 mmol, 3.0 eq) KCN und 86 mg (0.325 mmol, 3.0 eq) in 3 ml Acetonitril wurde das durch obige Vorschrift hergestellte Rohtriflat, gelöst in 1 ml Acetonitril, gegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Es wurde mit 15 ml H<sub>2</sub>O und 20 ml MTB-Ether versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel; PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (0.085 mmol), farbloses Öl, 79 % (2 Stufen)

C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>NSi [471.71]

$[\alpha]_D^{25} = +32.0^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

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

7.38-7.24 (m, 5 H, Ph), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1 H, H10), 5.83 (dt, J = 15.45 Hz u. J = 6.02 Hz, 1 H, H11), 5.41 (d, J = 7.78 Hz, 1 H, H8), 4.96 (dd, J = 7.78 Hz u. J = 2.0 Hz, 1 H, H7), 4.67 (s, 2 H, H15), 4.63 u. 4.54 (d u. d, J = 11.92 Hz, 2 H, Bn-CH<sub>2</sub>), 4.15 (d, J = 6.02 Hz, 2 H, H12), 4.01 (m, 1 H, H3), 3.64 (m, 1 H, H5), 3.60 (m, 2 H, H16), 2.57 (dd, J = 16.69 Hz u. J = 5.77 Hz, 1 H, H1a), 2.50 (dd, J = 16.69 Hz u. J = 5.27 Hz, 1 H, H2b), 1.95 (m, 1 H, H8), 1.87 (s, 3 H, H14), 1.77 (m, 1 H, H4a), 1.60 (m, 1H, H4b), 0.97 (d, J = 7.16 Hz, 3 H, H13), 0.85 (m, 2 H, H17), 0.01 (s, 9 H, H18)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

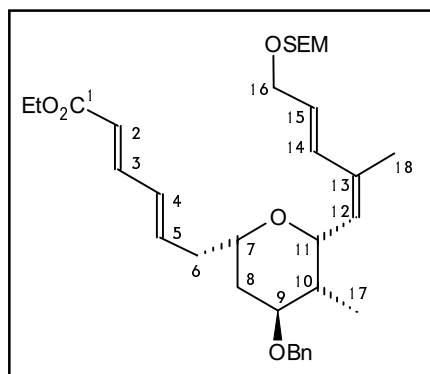
138.55 (4°, Ph), 133.08 (4°, C9), 128.93 (3°, C11), 128.76 (3°, C10), 128.48 (3°, Ph), 127.66 (3°, C8), 127.46 u. 127.32 (3°, Ph), 117.09 (4°, C1), 94.26 (2°, C15), 76.97 u. 71.65 (C5 u. C7), 70.47 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 68.19 (2°, C16), 68.17 (3°, C3), 65.18 (2°, C12), 35.81 (3°, C6), 30.29 (3°, C3), 24.72 (2°, C4), 20.41 (1°, C14), 18.13 (2°, C17), 11.05 (1°, C13), -1.40 (1°, C18)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3444 b, 3088 s, 2956 s, 2924 s, 2856 s, 2252 w, 1600 m, 1452 m, 1376 m, 1264 s, 1248 s, 1092 s, 1056 s, 1028 s, 976 m, 860 s, 836 s

**MS** (150 °C) 413 (2.3), 398 (1.3), 384 (1.1), 324 (6.8), 308 (2.9), 244 (2.4), 232 (20.6), 209 (11.1), 182 (2.5), 169 (3.9), 156 (2.6), 131 (10.2), 108 (8.0), 91 (100.0), 81 (7.5), 73 (46.1)

**HRMS** C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> (M-SEMO) ber. 324.196354 gef. 324.196838

(2*E*,4*E*)-6-[(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-5-methyl-6-[(1*Z*,3*E*)-5-(2-trimethylsilylethoxy-methoxy)-2-methyl-penta-1,3-dienyl]-tetrahydropyran-2-yl]-hexa-2,4-diensäure-ethylester **94**



Zu einer Lösung von 20 mg (0.0424 mmol, 1.0 eq) Edukt-Nitril **92** in 1 ml DCM wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  51  $\mu\text{l}$  (0.0508 mmol, 1.2 eq) DIBAH-Lösung (1.0 M in Hexan) gegeben. Nach 30 min wurde mit 2 ml 1 N-HCl-Lösung versetzt, das Kältebad entfernt und 30 min bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 20 ml DCM wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 3 ml NaCl gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenfiltriert (Kieselgel, MTB-Ether) und unmittelbar in der folgenden Reaktion umgesetzt:

Zu einem 2 h bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührten Gemisch von 21 mg (0.0848 mmol, 2.0 eq) *trans*-Triethylphosphonocrotonat und 3.4 mg (0.0848 mmol, 2.0 eq) NaH in 1.5 ml THF wurde der durch obige Vorschrift hergestellte Rohaldehyd, gelöst in 1 ml THF, gegeben und das Gemisch 1 h bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde mit 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 20 ml MTB-Ether verdünnt, die wässrige Phase mit 1 N-HCl-Lösung neutralisiert und dreimal mit 10 ml MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 4 ml NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel; PE/MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (0.0227 mmol), farbloses Öl, 54 % (2 Stufen)

$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$  [570.84]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.0^{\circ}$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

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

7.38-7.26 (m, 5 H, Ph), 1.25 (dd,  $J = 15.3\text{ Hz}$  u.  $J = 10.2\text{ Hz}$ , 1 H, H3), 6.65 (d,  $J = 15.56\text{ Hz}$ , 1 H, H14), 6.21 (dd,  $J = 15.4$  u.  $J = 10.2$ , 1 H, H4), 6.13 (dt, 15.4 Hz, u. 6.8 Hz, 1 H, H5), 5.81 (dt,  $J = 15.56$  u.  $J = 6.15$ , 1 H, H15), 5.78 (d,  $J = 15.3\text{ Hz}$ , 1 H, H2), 5.42 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1 H, H12), 4.91 (dd,  $J = 7.9\text{ Hz}$  u.  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1 H, H11), 4.66 (s, 2 H, H19), 4.62 u. 4.51 (d u. d,  $J = 12.05\text{ Hz}$ , 2 H, Bn- $\text{CH}_2$ ), 4.19 (q,  $J = 7.15\text{ Hz}$ , 2 H, Et- $\text{CH}_2$ ), 4.13 (m, 2 H, H16), 3.92 (m, 1 H, H7), 3.60 (m, 3 H, H20), 3.57 (m, 1 H, H9), 2.40 (m, 2 H, H6), 1.92 (m, 1 H, H10), 1.87 (s, 3 H, H18), 1.75 (m, 1 H, H8a), 1.60 (m, 1H, H8b), 1.25 (t,  $J = 7.15\text{ Hz}$ , Et- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3 H, H17), 0.85 (m, 2 H, H21), 0.01 (s, 9 H, H22)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

167.18 (4°, C1), 144.72 (3°, C3), 140.04 (3°, C5), 138.93 (4°, Ph), 132.61 (4°, C13), 130.37 (3°, C15), 129.78 (3°, C14), 129.31 (3°, C4), 128.40 (3°, Ph), 127.49 (3°, C12), (127.26, 127.00) (3°, Ph), 119.77 (3°, C2), 94.26 (2°, C19), 77.60 u. 71.96 (3°, (C9, C11)), 71.39 (3°, C7), 70.32 (2°, Bn-CH<sub>2</sub>), 68.29 (2°, C20), 65.16 (2°, C16), 60.18 (2°, Et-CH<sub>2</sub>), 39.65 (2°, C6), 36.16 (3°, C10), 30.85 (2°, C8), 20.39 (1°, C18), 18.13 (2°, C21), 14.32 (1°, Et-CH<sub>3</sub>), 11.21 (1°, C17), 1.40 (1°, CH<sub>3</sub> an Si)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2956 s, 2924 s, 2856 s, 1704 s, 1644 m, 1616, 1464 m, 1368 m, 1300 m, 1248 m, 1140, 1096 m, 1056 m, 968 m, 940 m, 860 m, 836 m

**MS** (200 °C) 439 (2.8), 423 (5.7), 422 (8.1), 407 (2.5), 331 (5.8), 314 (2.7), 235 (2.5), 209 (3.9), 195 (4.0), 175 (6.9), 155 (6.8), 121 (9.5), 91 (100.0), 73 (35.9)

**HRMS** C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub> (M-SEMO) ber. 423.253535 gef. 423.253265

## Versuche zu Kapitel 6

### Exemplarische Versuchsvorschrift E 1

[4+3]-Cycloaddition, Methode B.

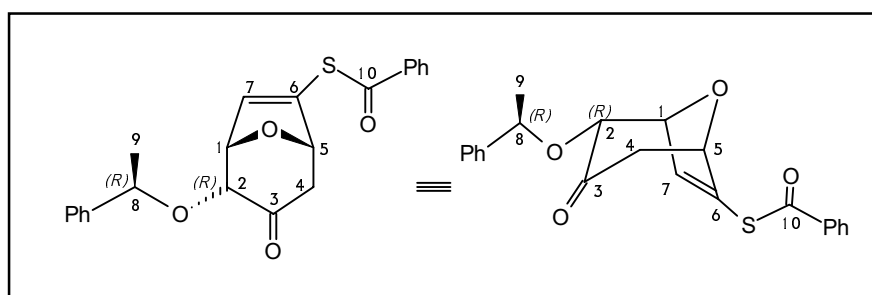
Zu einer Lösung von 63 mg (0.311 mmol, 1.0 eq) Thioester **107** in 100 ml abs. DCM (3 mM-Lsg) wurden bei -95 °C unter starkem Rühren nacheinander 6 µl (0.0313 mmol, 0.1 eq) TMSOTf und dann langsam eine Lösung von 130 mg (0.404 mmol, 1.3 eq) Acetal **25** in 10 ml abs. DCM gegeben. DC-Kontrolle zeigte bereits unmittelbar nach beendeter Zugabe quantitativen Umsatz an. Die Reaktion wurde daher nach insgesamt 5 min abgebrochen, indem mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt wurde. Nach Erwärmen auf RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 15 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Silicagel, PE/MTB-Ether) gereinigt.

### Exemplarische Versuchsvorschrift E 2

[4+3]-Cycloaddition, Methode A.

Die Furan- (1.0 eq) und die Acetal-Komponente (1.0 eq) wurden bei -95 °C in DCM (3 mM-Lsg) vorgelegt und eine katalytische Menge TMSOTf (0.1 eq) zugegeben.

*Thiobenzoessäure-S-[(1S,2R,5S)-3-oxo-2-((1R)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester* **129**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E 1** wurden 63 mg (0.311 mmol) Thioester **107** eingesetzt.

Ausbeute: 43 mg (0.114 mmol), farbloser, kristalliner Feststoff, 37 %

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S [380.45]

Smp.: 105 °C

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 31.2° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

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

8.0-7.25 (m, 10 H, Ar), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, H7), 5.35 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, H5), 4.85 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, H9), 4.81 (dd, J = 5.1 Hz u. J = 1.8 Hz, 1 H, H1), 3.95 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, H2), 2.68 (dd, J = 16 Hz u. J = 5.0 Hz, 1 H, H4ax), 2.55 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4eq), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, H8)

**<sup>13</sup>CNMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

205.22 (4°, C3), 188.42 (4°, C10), 143.05 (4°, C6), 136.29 (3°, C7), 136.08 u. 135.60 (4°, Ar), 134.17 u. 128.90 u. 128.72 u. 128.09 u. 127.76 u. 126.44 (3°, Ar), 81.36 u. 80.83 u. 79.66 u. 79.51 (3°, C1 u. C2 u. C5 u. C8), 44.91 (2°, C4), 24.11 (1°, C11)

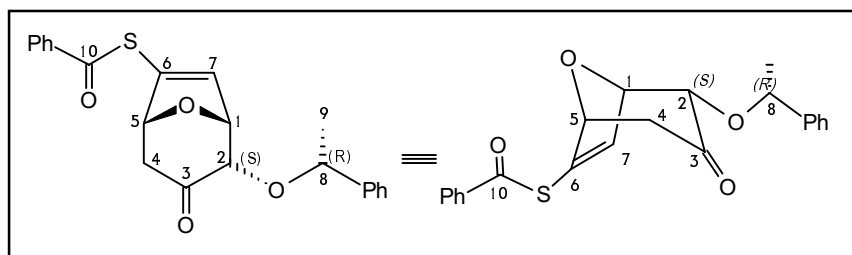
**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3064 w, 3000 w, 2980 m, 2928 m, 2864 w, 1724 s, 1680 s, 1448 m, 1176 s, 1104 s, 896 s

**MS** (120 °C) 276 (5.0), 195 (1.2), 153 (5.0), 138 (9.4), 123 (1.2), 105 (100), 77 (13.8)

**HRMS** ber. 276.045631 gef. 276.045502

Röntgenstrukturanalyse s. Anhang

*Thiobenzoessäure-S-[(1R,2S,5R)-3-oxo-2-((1R)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester* **131**



Ausbeute: 35 mg (0.0926 mmol), farbloser, kristalliner Feststoff, 30 %

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S [380.45]

Smp.: 105-110 °C

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 90.1° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

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

8.0-7.25 (m, 10 H, Ar), 6.71 (d, J=1.9 Hz, 1 H, H7), 5.43 (dd, J = 4.4 Hz u. J = 1.4 Hz, 1 H, H5), 5.19 (dd, J = 4.9 Hz u. J = 1.9 Hz, 1 H, H1), 4.78 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, H9), 4.10 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, H2), 2.65 (dd, J = 16 Hz u. J = 4.5 Hz, 1 H, H4ax), 2.53 (dd, J = 16 Hz u. J = 1.4 Hz, 1 H, H4eq), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, H8)

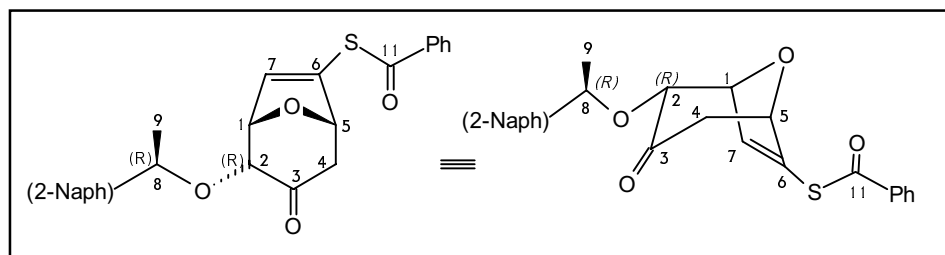
**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3064 w, 3000 w, 2980 m, 2928 m, 2872 w, 1728 s, 1680 s, 1448 m, 1176 s, 1100 s, 900 s

**MS** (140°C) 279 (1.3), 276 (2.1), 219 (1.0), 167 (2.0), 149 (5.9), 138 (3.2), 105 (100), 77 (8.9)

**HRMS** ber. 276.045631 gef. 276.044464

Röntgenstrukturanalyse s. Anhang

*Thiobenzoessäure-S-[(1S,2R,5S)-3-oxo-2-((1R)-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-6-yl]ester* **138**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E1** wurden 120 mg (0.59 mmol) Thioester **107** eingesetzt.

Ausbeute: 96 mg (0.223 mmol), weißer Feststoff, 38 %

$C_{26}H_{22}O_4S$  [430.51]

Smp.: 132-135 °C

$[\alpha]_D^{25} = +73.8^\circ$  (c = 1,  $CHCl_3$ )

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

8.0-7.4 (m, 10 H, Ar), 6.70 (d, J=1.9 Hz, 1 H, H7), 5.33 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, H5), 5.03 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, H8), 4.81 (dd, J = 5.2 Hz u. J = 1.9 Hz, 1 H, H1), 3.99 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, H2), 2.66 (dd, J = 16 Hz u. J = 4.9 Hz, 1 H, H4ax), 2.55 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4eq), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, H9)

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

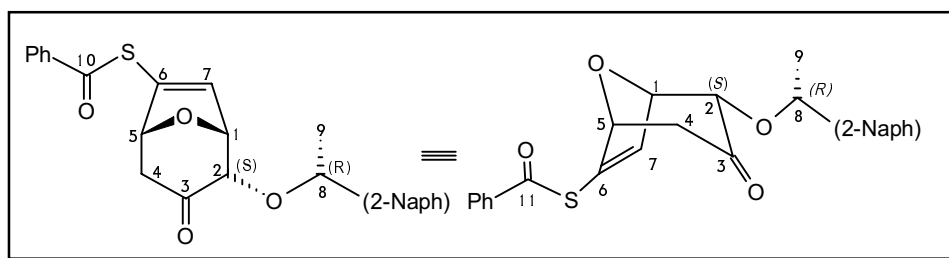
206.49 (4°, C3), 189.47 (4°, C10), 140.24 (4°, C6), 136.22 (3°, C7), 136.07 u. 135.62 (4°, Ar), 134.14 (3°, Ar), 133.27 u. 133.18 (4°, Ar), 128.88 u. 128.83 u. 127.84 u. 127.76 u. 127.56 u. 126.39 u. 126.12 u. 125.83 u. 123.88 (3°, Ar), 81.31 u. 80.80 u. 79.64 u. 79.61 (3°, C1 u. C2 u. C5 u. C10), 45.18 (2°, C4), 24.06 (1°, C9)

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3060 m, 3000 m, 2980 m, 2932 m, 2868 w, 1724 s, 1680 s, 1448 m, 1300 m, 1176 s, 1104 s, 1072 m, 976 m, 896 s, 860 s, 820

**MS** (170 °C) 276 (2.2), 195 (1.3), 155 (100.0), 127 (3.1), 105 (44.7), 77 (8.7)

**HRMS** ber. 276.045631 gef. 276.045654

*Thiobenzoessäure-S-[(1R,2S,5R)-3-oxo-2-((1R)-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester 132*



Ausbeute: 63 mg (0.147 mmol), weißer Feststoff, 25 %

$C_{26}H_{22}O_4S$  [430.51]

Smp.: 105-110 °C

$[\alpha]_D^{25} = +37.0^\circ$  (c = 0.5,  $CHCl_3$ )

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

8.0-7.4 (m, 10 H, Ar), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1 H, H7), 5.39 (dd, J = 4.6 Hz u. J = 1.25 Hz, 1 H, H5), 5.23 (dd, J = 4.9 Hz, 1 H, H1), 4.94 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, H8), 4.14 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, H2), 2.61 (dd, J = 16 Hz u. J = 4.6 Hz, 1 H, H4ax), 2.53 (dd, J = 16 Hz u. J = 1.25 Hz, 1 H, H4eq), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, H9)

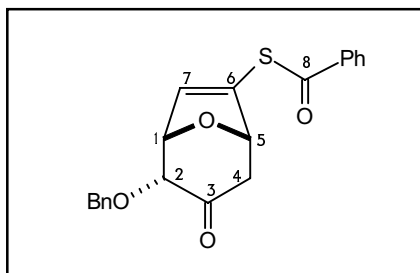
$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

202.33 (4°, C3), 188.33 (4°, C10), 139.65 (4°, C6), 136.05 (3°, C7), 136.00 u. 135.89 (4°, Ar), 134.18 (3°, Ar), 133.22 u. 133.17 (4°, Ar), 128.90 u. 128.56 u. 128.00 u. 127.93 u. 127.71 u. 127.58 u. 126.18 u. 126.01 u. 125.48 u. 124.34 (3°, Ar), 81.30 u. 79.75 u. 79.57 u. 79.59 (3°, C1 u. C2 u. C5 u. C10), 44.74 (2°, C4), 23.58 (1°, C9)

IR ( $CHCl_3$ ) 3060 m, 3000 m, 2980 m, 2928 m, 2928 w, 1728 s, 1680 s, 1448 m, 1304 m, 1176 s, 1096 s, 980 m, 900 s, 860 s, 820 m

MS (170 °C) 276 (1.6), 155 (100.0), 129 (4.4), 105 (28.1), 77 (5.5)

HRMS ber. 276.045631 gef. 276.045685

*Thiobenzoensäure-S-[3-oxo-2-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester rac 136*

Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E1** wurden 53 mg (0.260 mmol) Thioester **107** eingesetzt.

Ausbeute: 24 mg (0.0650 mmol), farbloser, kristalliner Feststoff, 25 %

$C_{21}H_{18}O_4S$  [366.43]

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

8.0-7.2 (m, 10 H, Ar), 6.66 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H, H7), 5.41 (dd,  $J = 4.9$  Hz u.  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H5), 5.03 (dd,  $J = 5.0$  Hz u.  $J = 2.0$  Hz, 1 H, H1), 5.01 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H, Bn- $CH_2$ ), 4.67 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H, Bn- $CH_2$ ), 4.14 (d,  $J = 5.14$  Hz, 1 H, H2), 2.75 (dd,  $J = 15.6$  Hz u.  $J = 5.0$  Hz, 1 H, H4ax), 2.58 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, H4eq)

**$^{13}C$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

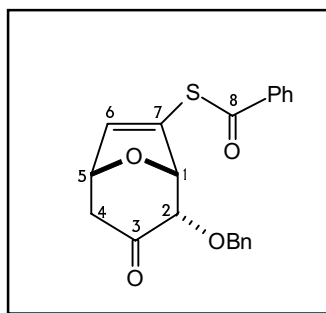
204.46 ( $4^\circ$ , C3), 188.28 ( $4^\circ$ , C8), 137.45 ( $4^\circ$ , C6), 136.09 ( $3^\circ$ , C7), 136.06 u. 135.78 ( $4^\circ$ , Ar), 134.20 u. 128.92 u. 128.59 u. 128.15 u. 128.09 u. 127.61 ( $3^\circ$ , Ar), 82.61 u. 80.45 u. 79.82 ( $3^\circ$ , C1 u. C2 u. C5), 73.79 ( $2^\circ$ , Bn- $CH_2$ ), 44.96 ( $2^\circ$ , C4)

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3088 w, 3064 w, 3000 w, 2956 m, 2928 s, 2856 m, 1728 s, 1680 s, 1448 m, 1176 m, 1104 s, 900 s

**MS** (120  $^\circ C$ ) 358 (3.4), 343 (1.6), 286 (1.7), 276 (1.9), 241 (1.7), 229 (8.3), 195 (2.1), 181 (7.8), 154 (5.8), 129 (3.2), 115 (5.7), 105 (89.8), 91 (100.0), 77 (19.4)

**HRMS** ber. 275.037806 gef. 275.037781



*Thiobenzoensäure-S-[3-oxo-2-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-yl]ester rac 137*

Ausbeute: 21 mg (0.0572 mmol), farbloser, kristalliner Feststoff, 22 %

$C_{21}H_{18}O_4S$  [366.43]

Smp.: 79-82 °C

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

8.0-7.2 (m, 10 H, Ar), 6.75 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H, H6), 5.35 (dd,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, H1), 5.14 (dd,  $J = 5.0$  Hz u.  $J = 1.9$  Hz, 1 H, H5), 4.92 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H, Bn- $CH_2$ ), 4.63 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H, Bn- $CH_2$ ), 4.20 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1 H, H2), 2.85 (dd,  $J = 15.6$  Hz u.  $J = 5.0$  Hz, 1 H, H4ax), 2.49 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, H4eq)

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

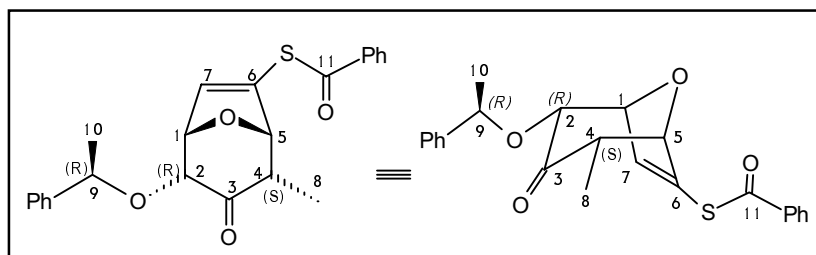
203.61 (4°, C3), 188.52 (4°, C9), 137.98 (3°, C6), 137.42 (4°, C7), 136.43 (4°, Ar), 133.93 (3°, Ar), 133.03 (3°, Ar), 128.84 u. 128.39 u. 127.82 u. 127.62 u. 127.57 (3°, Ar), 83.97 u. 80.59 u. 79.13 (3°, C1 u. C2 u. C5), 73.24 (2°, Bn- $CH_2$ ), 45.87 (2°, C4)

IR ( $CHCl_3$ ) 3088 w, 3064 m, 3000 m, 2964 s, 2928 s, 2856 m, 1728 s, 1676 s, 1580 m, 1448 m, 1228 m, 1176 s, 1108 s, 960 s, 900 s, 840 m

MS (RT) 366 ( $M^+$ , 1.2), 304 (2.6), 229 (1.0), 190 (6.2), 181 (1.9), 149 (5.2), 127 (9.4), 106 (100), 99 (8.8), 91 (90.0), 84 (4.7), 77 (23.1), 65 (6.4)

HRMS ber. 366.092581 gef. 366.091888

Thiobenzoessäure-S-[(1*S*,2*R*,5*S*)-4-methyl-3-oxo-2-((1*R*)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester **133**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E1** wurden 60 mg (0.2941 mmol) Thioester **107** eingesetzt.

Ausbeute: 78 mg (0.197 mmol), weißer Feststoff, 67 %

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S [394.48]

Smp.: 70 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 104.7° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

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

8.0-7.2 (m, 10 H, Ar), 6.75 (d, <sup>J</sup>=2.0 Hz, 1 H, H7), 5.24 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, H5), 4.82 (dd, J = 5.1 Hz u. J = 2.0 Hz, 1 H, H1), 4.81 (q, J = 6.5 Hz, 1 H, H9), 4.02 (dd, J = 5.1 Hz u. J = 0.6 Hz, 1 H, H2), 2.86 (ddq, J = 7.2 Hz u. J = 4.5 Hz u. J = 0.6 Hz, 1 H, H4), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, H10), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, H8)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

206.73 (4°, C3), 188.24 (4°, C11), 143.13 (4°, C6), 137.75 (3°, C7), 136.21 u. 134.51 (4°, Ar), 134.08 u. 128.89 u. 128.70 u. 128.02 u. 127.50, 126.40 (3°, Ar), 83.64 u. 81.59 u. 81.45 u. 79.22 (3°, C1 u. C2 u. C5 u. C9), 50.55 (2°, C4), 24.12 (1°, C11), 9.15 (1°, C8)

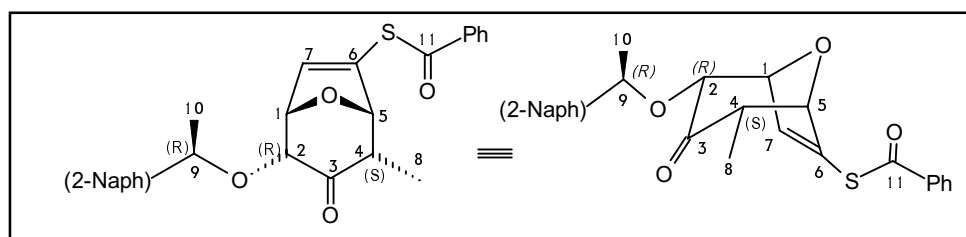
IR (CHCl<sub>3</sub>) 3064 w, 2980 m, 2932 w, 2876 w, 1724 s, 1676 s, 1448 m, 1228 m, 1176 m, 1132 m, 1084 s, 904 s, 880 s

MS (120 °C) 290 (3.4), 271 (1.4), 232 (1.4), 204 (2.3), 167 (6.9), 152 (13.3), 139 (1.8), 105 (100.0), 91 (1.9), 77 (16.0)

HRMS ber. 290.061281 gef. 290.061462

Röntgenstrukturanalyse s. Anhang

Thiobenzoessäure-S-[(1*S*,2*R*,5*S*)-4-methyl-3-oxo-2-((1*R*)-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester **134**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E1** wurden 40 mg (0.194 mmol) Thioester **107** eingesetzt.

Ausbeute: 57 mg (0.127 mmol), farbloser, kristalliner Feststoff, 65 %

$C_{27}H_{24}O_4S$  [444.54]

Smp.: 128 °C

$[\alpha]_D^{25} = +95.1^\circ$  (c = 1,  $CHCl_3$ )

**$^1H$ -NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS)

8.0-7.4 (m, 16 H, Ar), 6.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H, H7), 5.22 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, H5), 5.0 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, H9), 4.83 (dd, J = 5.3 Hz u. J = 2.0 Hz, 1 H, H1), 4.05 (d, J = 5.3 Hz, 1 H, H2), 2.84 (dq, J = 7.2 Hz u. J = 4.5 Hz, 1 H, H4), 1.60 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, H10), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 3 H, H8)

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

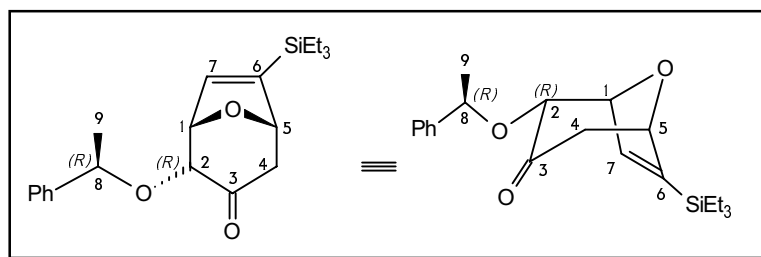
206.76 (4°, C3), 188.17 (4°, C11), 140.35 (4°, C6), 137.69 (3°, C7), 136.23 u. 134.54 (4°, Ar), 134.06 (3°, Ar), 133.27 u. 133.21 (4°, Ar), 128.88 u. 128.80 u. 127.83 u. 127.76 u. 127.49 u. 126.36 u. 126.09 u. 125.74 u. 123.91 (3°, Ar), 83.65 u. 81.59 u. 81.42 u. 79.34 (3°, C1 u. C2 u. C5 u. C9), 50.56 (3°, C4), 23.95 (1°, C10), 9.14 (1°, C8)

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3060 w, 3012 m, 2980 m, 2932 m, 2876 w, 1724 s, 1676 s, 1448 m, 1176 s, 1124 s, 1084 s, 900 s

**MS** (120°C) 317 (1.4), 290 (2.6), 232 (2.3), 209 (3.3), 167 (5.8), 155 (100), 141 (24.2), 127 (6.7), 105 (37), 91 (8.0), 75 (31.3)

**HRMS** ber. 289.053456 gef. 289.053284

(1*S*,2*R*,5*S*)-2-((1*R*)-Phenylethoxy)-6-triethylsilyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **122**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 56 mg (0.311 mmol) 3-Triethylsilylfuran **103** eingesetzt.

Ausbeute: 42 mg (0.117 mmol), farbloses Öl, 38 %

$C_{21}H_{30}O_3Si$  [358.55]

$[\alpha]_D^{25} = +74.2^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

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

7.45-7.25 (m, 5 H, Ar), 6.50 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H, H7), 5.00 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H, H5), 4.80 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1 H, H8), 4.68 (dd,  $J = 5.1$  Hz u.  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H1), 3.92 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, H2), 2.66 (dd,  $J = 15.3$  Hz u.  $J = 5.0$  Hz, 1 H, H4ax), 2.26 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, H4eq), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, H9), 0.94 (t,  $J = 8.1$  Hz, 9 H, TES- $CH_3$ ), 0.63 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6 H, TES- $CH_2$ )

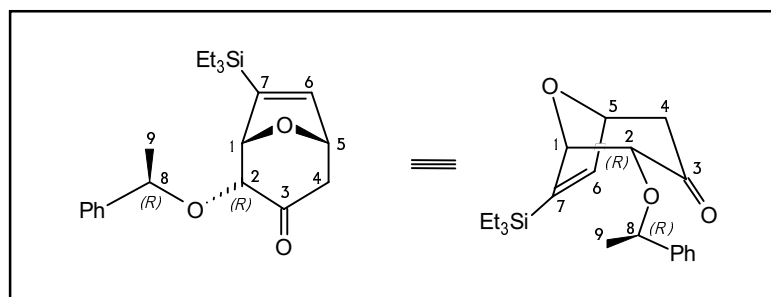
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

205.32 ( $4^\circ$ , C3), 146.48 ( $4^\circ$ , C6), 143.44 ( $4^\circ$ , Ar), 141.45 ( $3^\circ$ , C7), 128.59 ( $3^\circ$ , Ar), 127.85 ( $4^\circ$ , Ar), 126.39 ( $3^\circ$ , Ar), 83.09 u. 82.20 u. 81.05 u. 79.05 (C1 u. C2 u. C5 u. C8), 46.40 ( $2^\circ$ , C4), 24.21 ( $1^\circ$ , C9), 7.18 ( $1^\circ$ , TES- $CH_3$ ), 3.14 ( $2^\circ$ , TES- $CH_2$ )

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3060 w, 3028 w, 2952 s, 2908 s, 2876 s, 1724 s, 1452 m, 1144 m, 1104 s, 1068 m, 1008 m, 972 m, 736 s, 700 s

**MS** (RT) 310 (1.03), 254 (11.3), 225 (12.7), 195 (2.2), 181 (2.8), 157 (5.9), 115 (11.8), 105 (100), 87 (12.0), 77 (7.2)

**HRMS** ber. 254.133823 gef. 254.133804

*(1R,2R,5S)*-2-((*1R*)-Phenylethoxy)-7-triethylsilyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **124**

Ausbeute: 30 mg (0.0831 mmol), farbloses Öl, 27 %

$C_{21}H_{30}O_3Si$  [358.55]

$[\alpha]_D^{25} = +45.9^\circ$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

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

7.45-7.25 (m, 5 H, Ar), 6.45 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H, H7), 4.92 (m, 1 H, H1), 4.85 (m, 2 H, H5 u. H8), 3.91 (d,  $J = 2.76$  Hz, 1 H, H2), 2.63 (dd,  $J = 15.3$  Hz u.  $J = 5.0$  Hz, 1 H, H4<sub>ax</sub>), 2.27 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H, H4<sub>eq</sub>), 1.47 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, H9), 0.95 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9 H, TES- $CH_3$ ), 0.73 (q,  $J = 8.0$  Hz, 6 H, TES- $CH_2$ )

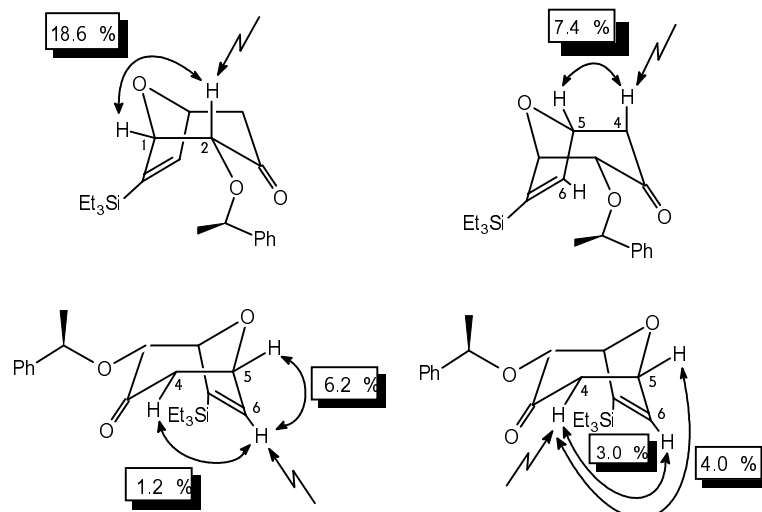
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

205.86 ( $4^\circ$ , C3), 144.64 ( $4^\circ$ , C6), 144.32 ( $3^\circ$ , C7), 143.34 ( $4^\circ$ , Ar), 128.67 ( $3^\circ$ , Ar), 127.89 ( $4^\circ$ , Ar), 126.46 ( $3^\circ$ , Ar), 84.53 u. 82.69 u. 79.16 u. 78.74 (alle  $3^\circ$ , C1 u. C2 u. C5 u. C8), 46.09 ( $2^\circ$ , C4), 24.09 ( $1^\circ$ , C9), 7.33 ( $1^\circ$ , TES- $CH_3$ ), 3.47 ( $2^\circ$ , TES- $CH_2$ )

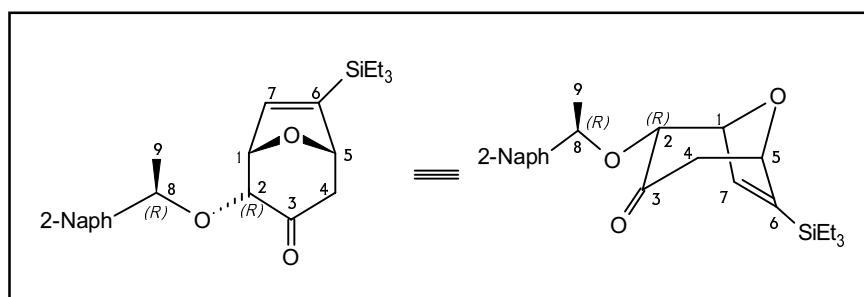
**IR** (Kap. Film) 3084 w, 3060 w, 3028 w, 2952 s, 2908 s, 2872 s, 2808 w, 1724 s, 1452 m, 1144 s, 1112 s, 1068 s, 1008 s, 972 s, 732 s, 700 s

**MS** (RT) 286 (1.0), 254 (2.5), 225 (15.2), 182 (3.7), 172 (4.7), 153 (10.1), 115 (12.9), 105 (100), 87 (12.1), 77 (3.1)

**HRMS** ber. 254.133823 gef. 254.133636

**NOE-Differenzmessung:**Eingestrahlt H2: 18.6 % (H1), 1.8 % (H4<sub>ax</sub>)Eingestrahlt H4<sub>ax</sub>: 7.4 % (H5), 3.7 % (H2), 37.5 % (H4<sub>eq</sub>)Eingestrahlt H6: 6.2 % (H5), 1.2 % (H4<sub>eq</sub>)Eingestrahlt H4<sub>eq</sub>: 4.0 % (H5), 3.0 % (H6), 38.7 % (H4<sub>ax</sub>)

*(1S,2R,5S)*-2-((*1R*)-Naphth-2-yl-ethoxy)-6-triethylsilyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on  
**123**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 49 mg (0.269 mmol) 3-Triethylsilylfuran **103** eingesetzt.

$C_{25}H_{32}O_3Si$  [408.61]

Ausbeute: 41 mg (0.0996 mmol), farbloses Öl, 37 %

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

7.90-7.44 (m, 7 H, Ar), 6.52 (d, *J*=1.66 Hz, 1 H, H7), 4.98 (m, 2 H, H5 u. H8), 4.68 (dd, *J* = 5.14 Hz u. *J* = 1.66 Hz, 1 H, H1), 3.95 (d, *J* = 5.14 Hz, 1 H, H2), 2.64 (dd, *J* = 15.26 Hz u. *J* = 4.96 Hz, 1 H, H4<sub>ax</sub>), 2.26 (d, *J* = 15.26 Hz, 1 H, H4<sub>eq</sub>), 1.56 (d, *J* = 6.43 Hz, 3 H, H9), 0.94 (t, *J* = 8.1 Hz, 9 H, TES-CH<sub>3</sub>), 0.63 (q, *J* = 8.1 Hz, 6 H, TES-CH<sub>2</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

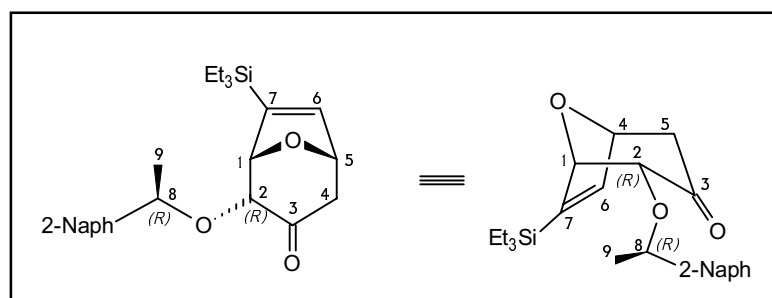
205.34 ( $4^\circ$ , C3), 146.53 ( $4^\circ$ , C6), 141.48 ( $4^\circ$ , Ar), 140.69 ( $3^\circ$ , C7), 133.22 u. 128.67 u. 127.84 u. 127.74 u. 126.28 u. 125.99 u. 125.69 u. 124.04 ( $3^\circ$ , Ar), 83.08 u. 82.20 u. 81.05 u. 79.19 ( $3^\circ$ , (C1, C2, C5, C8)), 46.41 ( $2^\circ$ , C4), 24.04 ( $1^\circ$ , C9), 7.19 ( $1^\circ$ , TES- $\text{CH}_3$ ), 3.16 ( $2^\circ$ , TES- $\text{CH}_2$ )

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ) 3056 w, 2952 s, 2908 s, 1724 s, 1456 m, 1399 m, 1176 m, 1140 m, 1104 s 1072 m, 1016 m, 972 m, 860 m, 820 m, 736 s, 664 s

**MS** (RT) 408 ( $\text{M}^+$ , 14.5), 379 (9.9), 361 (10.8), 299 (9.9), 254 (59.0), 225 (100.0), 211 (10.4)

**HRMS** ber. 254.133823 gef. 254.133896

(1*R*,2*R*,5*S*)-2-((1*R*)-Naphth-2-yl-ethoxy)-7-triethylsilyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on  
on **125**



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

7.90-7.43 (m, 7 H, Ar), 6.45 (d,  $J=1.68$  Hz, 1 H, H6), 5.02 (q,  $J = 6.43$  Hz, 1 H, H8), 4.90 (d,  $J = 4.96$  Hz, 1 H, H5), 4.85 (d, 5.14 Hz, 1 H, H2), 3.93 (d,  $J = 5.14$  Hz, 1 H, H1), 2.62 (dd,  $J = 15.26$  Hz u.  $J = 4.96$  Hz, 1 H, H4ax), 2.28 (d,  $J = 15.26$  Hz, 1 H, H4eq), 1.55 (d,  $J = 6.43$  Hz, 3 H, H9), 0.95 (t,  $J = 8.1$  Hz, 9 H, TES- $\text{CH}_3$ ), 0.72 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6 H, TES- $\text{CH}_2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS, DEPT-Messung)

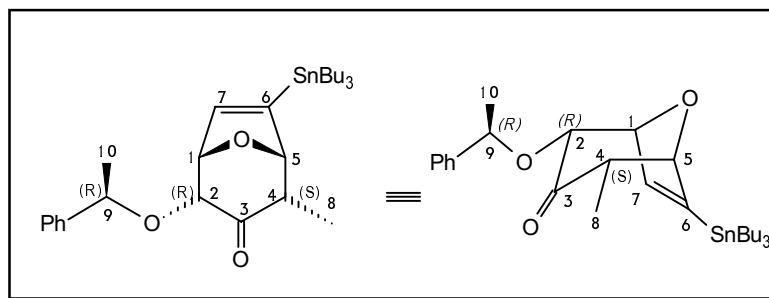
206 ( $4^\circ$ , C3), 146.95 ( $4^\circ$ , C6), 144.64 ( $4^\circ$ , Ar), 144.27 ( $3^\circ$ , C7), 140.52 u. 133.21 u. 128.70 u. 127.83 u. 127.75 u. 126.28 u. 125.98 u. 125.91 u. 123.98 ( $3^\circ$ , Ar), 84.46 u. 82.62 u. 79.09 u. 78.85 ( $3^\circ$ , (C1, C2, C5, C8)), 46.03 ( $2^\circ$ , C4), 23.83 ( $1^\circ$ , C9), 7.32 ( $1^\circ$ , TES- $\text{CH}_3$ ), 3.48 ( $2^\circ$ , TES- $\text{CH}_2$ )

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ) 3052 w, 2952 s, 2908 s, 2872 s, 1724 s, 1456 m, 1300 m, 1176 m, 1144 m, 1112 s, 1072 s, 972 m, 820 m, 720 s

**MS** (60  $^\circ\text{C}$ ) 408 ( $\text{M}^+$ , 1.4), 253 (1.4), 225 (3.3), 198 (1.3), 183 (1.1), 155 (100.0), 127 (2.8), 115 (9.4), 87 (6.6), 75 (2.1)

**HRMS** ber. 254.133823 gef. 254.132614

(1*S*,2*R*,5*S*)-4-Methyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-6-tributylstannyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **125**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 103 mg (0.289 mmol) 3-Tributylstannylfuran **105** eingesetzt.

Ausbeute: 81 mg (0.147 mmol), farbloses Öl, 51 %

$C_{28}H_{44}O_3Sn$  [547.34]

$[\alpha]_D^{25} = +73.2^\circ$  (c = 1,  $CHCl_3$ )

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

7.38-7.24 (m, 5 H, Ar), 6.48 (d, J=1.7 Hz, 1 H, H7), 4.87 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, H5), 4.79 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, H8), 4.68 (dd, J = 5.1 Hz u. J = 1.7 Hz, 1 H, H1), 3.93 (dd, J = 5.1 Hz u. J = 0.7 Hz, 1 H, H2), 2.73 (ddq, J = 7.1 Hz u. J = 4.7 Hz u. J = 0.7 Hz, 1 H, H4), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, H9), 1.52-1.24 u. 0.95 (m, 18 H, Bu- $CH_2$ ), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 9 H, Bu- $CH_3$ )

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

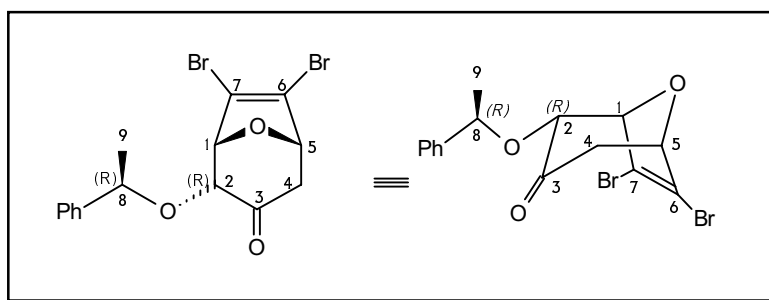
206.86 (4°, C3), 147.04 (4°, C6), 143.62 (4°, Ar), 143.29 (3°, C7); 128.56 u. 127.75 u. 126.37 (3°, Ar), 88.46 u. 82.46 u. 81.17 u. 78.74 (3°, C1 u. C2 u. C5 u. C9), 50.49 (1°, C4), 28.90 u. 27.38 (2°, Bu- $CH_2$ ), 24.25 (1°, C10), 13.64 (1°, Bu- $CH_3$ ), 10.34 (2°, Bu- $CH_2$ ), 10.29 (1°, C8)

**IR** (kap. Film) 3084 w, 3060 w, 3028 w, 2956 s, 2928 s, 2872 s, 2852 s, 1724 s, 1452 m, 1376 m, 1116 s, 1080 s, 940 m, 700 s

**MS** (RT) 491 (2.1), 405 (1.5), 387 (1.5), 319 (14.5), 301 (20.1), 289 (11.5), 235 (6.6), 179 (9.8), 137 (2.2), 121 (4.0), 105 (100.0), 91 (2.1), 79 (4.6)

**HRMS** ber. 491.160819 gef. 491.160706



*(1R,2R,5S)*-6,7-Dibrom-2-((1*R*)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **138**

Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 140 mg (0.621 mmol) 3,4-Dibromfuran **111** eingesetzt.

Ausbeute: 125 mg (0.310 mmol), farbloses Öl, 50 %

$C_{15}H_{14}Br_2O_3$  [402.08]

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

7.40-7.27 (m, 5 H, Ar), 4.83 (q,  $J = 6.43$  Hz, 1 H, H8), 4.78 (dd,  $J = 4.22$  Hz u.  $J = 1.66$  Hz, 1 H, H5), 4.59 (d,  $J = 4.97$  Hz, 1 H, H1), 3.94 (d,  $J = 4.97$  Hz, 1 H, H2), 2.67 (d,  $J = 4.22$  Hz, 1 H, H4a), 2.65 (d,  $J = 1.65$  Hz, 1 H, H4b), 1.51 (d,  $J = 6.43$  Hz, 3 H, H9)

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

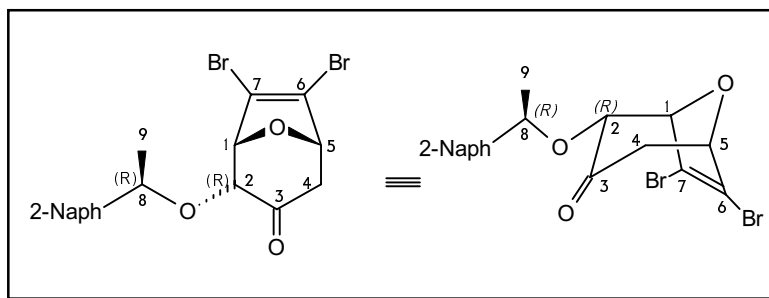
203.68 ( $4^\circ$ , C3), 142.85 ( $4^\circ$ , Ph), 128.69 ( $3^\circ$ , Ph), 128.13 ( $3^\circ$ , Ph), 126.54 ( $3^\circ$ , Ph), 124.17 ( $4^\circ$ , C7), 122.17 ( $4^\circ$ , C6), 83.70 u. 82.60 u. 81.06 u. 79.91 ( $3^\circ$ , C1 u. C2 u. C5 u. C8), 44.10 ( $2^\circ$ , C4), 23.95 ( $1^\circ$ , C9)

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3084 w, 3064 w, 2980 s, 2932 m, 2868, 1732 s, 1608 m, 1452 m, 1300 m, 1264 s, 1120 s, 1080 s, 900 m

**MS** (RT) 403 ( $M^+ + 1$ ; 1.9), 373 (1.4), 321 (1.1), 298 (100.0), 255 (24.7), 239 (11.5), 226 (47.0), 189 (23.8), 161 (14.6), 131 (8.4), 121 (20.6)

**HRMS** ber. 297.866320 gef. 297.866180

(1*R*,2*R*,5*S*)-6,7-Dibrom-2-((1*R*)-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on  
**139**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 61 mg (0.269 mmol) 3,4-Dibromfuran **111** eingesetzt.

Ausbeute: 60 mg (0.132 mmol), farbloses Öl, 49 %

$C_{19}H_{16}Br_2O_3$  [452.14]

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

7.92-7.40 (m, 7 H, Np), 5.00 (q,  $J = 6.43$  Hz, 1 H, H8), 4.76 (dd,  $J = 3.68$  Hz u.  $J = 2.21$  Hz, 1 H, H5), 4.57 (d,  $J = 4.97$  Hz, 1 H, H1), 3.98 (d,  $J = 5.00$  Hz, 1 H, H2), 2.65 (d,  $J = 2.57$  Hz, 1 H, H4a), 2.65 (d,  $J = 1.29$  Hz, 1 H, H4b), 1.59 (d,  $J = 6.43$  Hz, 3 H, H9)

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

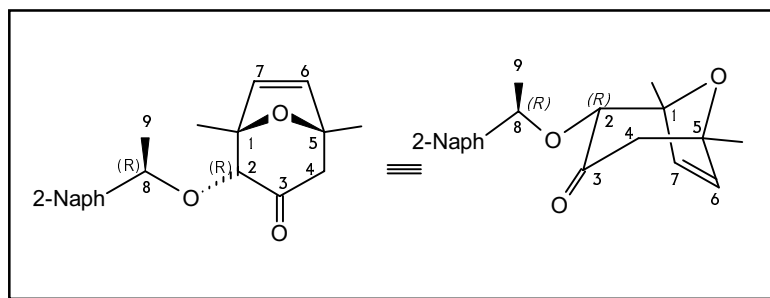
203.71 ( $4^\circ$ , C3), 140.06 ( $4^\circ$ , Ar), 133.31 u. 133.15 ( $4^\circ$ , C6 u. C7), 128.83 u. 127.86 u. 127.78 u. 126.41 u. 126.17 u. 126.01 ( $3^\circ$ , Ar), 124.22 ( $4^\circ$ , Ar), 124.03 ( $3^\circ$ , Ar), 122.18 ( $4^\circ$ , Ar), 83.69 u. 82.59 u. 81.09 u. 80.09 ( $3^\circ$ , (C1, C2, C5, C9)), 44.10 ( $3^\circ$ , C4), 23.77 ( $1^\circ$ , C9)

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3060 w, 2980 m, 2932 m, 2876 w, 1732 s, 1608 m, 1296 m, 1120 s, 1080 s, 900 m, 860 m

**MS** (RT) 452 (0.3), 318 (0.2), 298 (0.7), 258 (0.4), 229 (0.4), 215 (1.1), 198 (2.3), 155 (100.0), 127 (4.5), 115 (2.6), 84 (7.6), 73 (12.3)

**HRMS** ber. 297.866320 gef. 297.866230

(1*S*,2*R*,5*S*)-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on  
**141**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 30 mg (0.311 mmol) 2,5-Dimethylfuran eingesetzt.

Ausbeute: 28 mg (0.0874 mmol), weißer Feststoff, 28 %

$C_{21}H_{22}O_3$  [322.40]

Smp.: 88-91 °C

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

7.88-7.42 (m, 7 H, Ar), 6.03 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, H7), 5.98 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, H6), 5.03 (q,  $J = 6.43$  Hz, 1 H, H10), 3.65 (s, 1 H, H2), 2.55 (d,  $J = 15.08$  Hz, 1 H, H4a), 2.40 (d,  $J = 15.08$  Hz, 1 H, H4b), 1.60 (d,  $J = 6.43$  Hz, 3 H, H11), 1.40 (s, 3 H, H8), 1.30 (s, 3 H, H9)

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

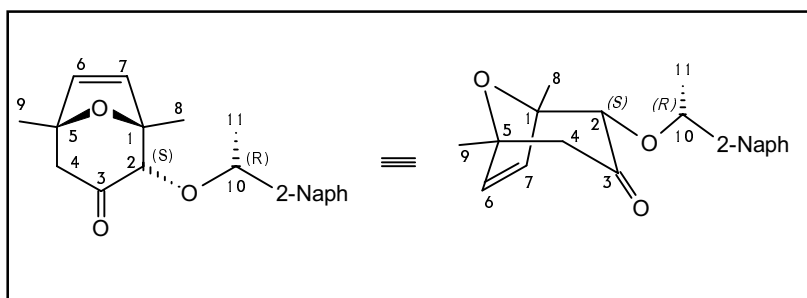
206.98 ( $4^\circ$ , C3), 139.71 ( $4^\circ$ , Ar), 137.00 ( $3^\circ$ , C7), 135.07 ( $3^\circ$ , C6), {133.25, 133.06} ( $4^\circ$ , Ar), 128.42 u. 127.83 u. 127.70 u. 126.73 u. 126.21 u. 126.01 u. 124.64 ( $3^\circ$ , Ar), 86.74 ( $3^\circ$ , C1), 85.45 u. 78.92 ( $3^\circ$ , C2 u. C10), 84.77 ( $3^\circ$ , C5), 51.92 ( $3^\circ$ , C4), 23.45 ( $1^\circ$ , C8), 23.00 ( $1^\circ$ , C9), 20.59 ( $1^\circ$ , C11)

**IR** ( $CHCl_3$ ) 3060 m, 2980 s, 2932 s, 2868 m, 1720 s, 1452 m, 1380 s, 1336 m, 1240 m, 1176 s, 1116 s, 1100 s, 1072 s, 944 s, 860 s

**MS** (RT) 322 (2.0), 293 (1.0), 191 (1.6), 167 (78.9), 155 (100.0), 139 (5.3), 127 (7.5), 109 (7.2), 96 (23.1), 79 (5.7)

**HRMS** ber. 322.156895 gef. 322.156895

*(1R,2S,5R)*-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-naphth-2-yl-ethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on  
**142**



Ausbeute: 19 mg (0.0593 mmol), farbloses Öl, 19 %

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

7.88-7.40 (m, 7 H, Ar), 6.10 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, H7), 5.98 (d, J = 5.7 Hz, 1 H, H6), 4.97 (q, J = 6.44 Hz, 1 H, H10), 3.90 (s, 1 H, H2), 2.48 (d, J = 15.08 Hz, 1 H, H4a), 2.40 (d, J = 15.08 Hz, 1 H, H4b), 1.65 (s, 3 H, H8), 1.57 (d, J = 6.44 Hz, 3 H, H11), 1.43 (s, 3 H, H9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS, DEPT-Messung)

204.58 (4°, C3), 140.25 (4°, Ar), 137.17 (3°, C7), 134.85 (3°, C6), 133.12 u. 133.10 (4°, Ar), 128.04 u. 127.99 u. 127.64 u. 125.91 u. 125.76 u. 125.41 u. 124.95 (3°, Ar), 87.19 (3°, C1), 86.34 u. 79.20 (3°, C2, C10), 84.91 (3°, C5), 51.54 (3°, C4), 23.06 (1°, C8), 22.33 (1°, C9), 20.77 (1°, C11)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 3056 m, 2972 s, 2928 s, 2896 m, 2868 m, 1724 s, 1448 m, 1372 s, 1336 s, 1312 m, 1240 m, 1172 s, 1112 s, 948 s, 752 s

**MS** (RT) 322 (M<sup>+</sup>, 1.5), 288 (2.5), 241 (2.1), 231 (6.6), 182 (31.0), 167 (31.8), 155 (27.3), 139 (16.0), 125 (14.7), 109 (51.6), 91 (100.0), 84 (55.5), 72 (29.4)

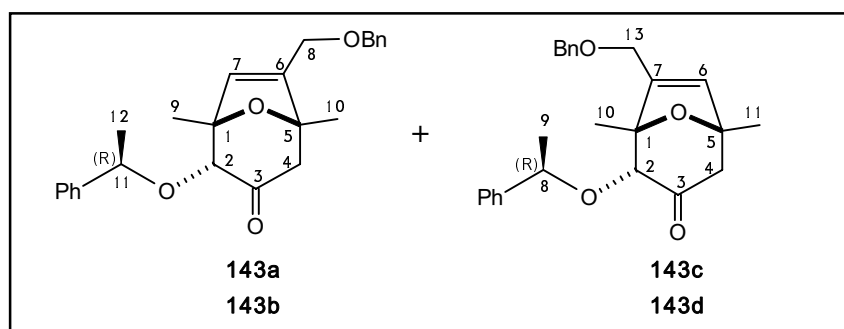
**HRMS** ber. 322.156895 gef. 322.156830

(1*S*,2*R*,5*S*)-6-Benzylloxymethyl-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **143a**

(1*S*,2*S*,5*S*)-6-Benzylloxymethyl-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **143b**

(1*S*,2*R*,5*S*)-7-Benzylloxymethyl-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **143c**

(1*S*,2*S*,5*S*)-7-Benzylloxymethyl-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **143d**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 80 mg (0.370 mmol) 2,5-Dimethyl-3-benzylloxymethylfuran **143** eingesetzt.

Ausbeute:      Unpolare Isomere: 58 mg (0.148 mmol) = 40 %  
                   Polare Isomere: 29 mg (0.074 mmol) = 20 %

$C_{25}H_{28}O_4$  [392.49]

Spektroskopische Daten der unpolaren Isomere:

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

7.5 - 7.2 (m, 10 H, 2 x Ph), 5.99 (s, 1 H, H1), 5.89 (s, 1 H, H1), 4.97 (q, J = 6.44 Hz, 1 H, H11), 4.80 (q, J = 6.44 Hz, 1 H, H11), 4.55 u. 4.41 (m, 8 H, 2 x  $OCH_2Ph$  und 2 x  $CH_2OBn$ ), 4.02 (s, 2 H, H2), 4.01 (s, 2 H, H2), 2.50 (m, 4 H, 2 x H4ax u. H4eq), 1.5 (m, 18 H, 2 x (H8, H9, H12))

**IR** (Kap.-Film): 3084 w, 3060 w, 3028 m, 2972 s, 2952 s, 2928 s, 2872 s, 1720 s, 1452 m, 1376 m, 1108 s, 1072 s, 948 m, 736 m, 700 s

**MS** (RT)      392 ( $M^+$ , 0.6), 288 (40.9), 273 (6.1), 215 (11.2), 179 (7.3), 105 (72.6), 91 (100.0)

**HRMS** (RT)    ber. 392.198760      gef. 392.199066

Spektroskopische Daten der polaren Isomere:

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

7.5 - 7.2 (m, 10 H, 2 x Ph), 5.98 (s, 1 H, H1), 5.89 (s, 1 H, H1), 4.86 (q, J = 6.44 Hz, 2 H, 2 x H11), 4.55 u. 4.41 (m, 8 H, 2 x OCH<sub>2</sub>Ph und 2 x CH<sub>2</sub>OBn), 4.04 (s, 2 H, H2), 4.03 (s, 2 H, H2), 2.52 (m, 4 H, 2 x H4a u. H4e), 1.4 (m, 18 H, 2 x (H8, H9, H12))

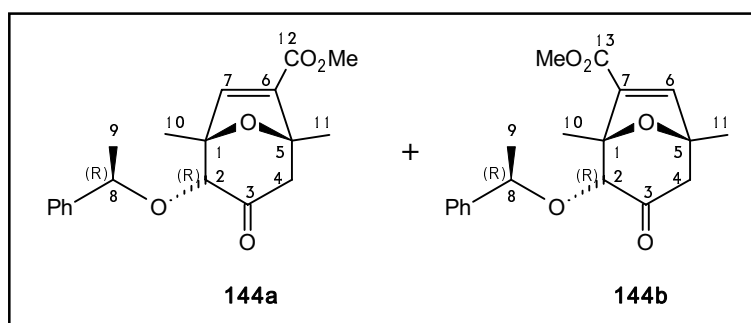
IR (kap.-Film): 3468 b, 3084 w, 3060 w, 3028 m, 2972 s, 2928 s, 2856 s, 1724 s, 1452 m, 1372 m, 1112 s, 1072 s, 948 m, 736 m, 700 s

MS (RT) 392 (M<sup>+</sup>, 0.5), 287 (28.3), 272 (4.4), 215 (11.8), 179 (5.7), 105 (32.0), 91 (100.0)

HRMS (RT) ber. 392.198760 gef. 392.198761

(1*R*,2*S*,5*R*)-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-6-carbonsäuremethylester **144a**

(1*R*,2*S*,5*R*)-1,5-Dimethyl-2-((1*R*)-phenylethoxy)-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-carbonsäuremethylester **144b**



Gemäß der exemplarischen Versuchsvorschrift **E2** wurden 72 mg (0.428 mmol) 2,5-Dimethyl-2-carbonsäureethylester **144** eingesetzt.

Unpolares Isomer: 14 mg (0.0428 mmol) = 10 %

Polares Isomer: 14 mg (0.0428 mmol) = 10 %

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> [330.38]

Spektroskopische Daten unpolares Isomer:

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

7.40 - 7.24 (m, 5 H, Ph), 6.86 (s, 1 H, H7), 4.87 (q, J = 6.44 Hz, 1 H, H8), 3.74 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.61 (s, 1 H, H2), 2.68 (d, J = 15.44 Hz, 1 H, H4a), 2.54 (d, J = 15.44 Hz, 1 H, H4b), 1.56, (s, 3 H, H10), 1.51 (d, J = 6.44 Hz, 3 H, H9), 1.32 (s, 3 H, H11)

IR (CHCl<sub>3</sub>) 3084 w, 3064 w, 2980 m, 2952 m, 2932 m, 2872 m, 1720 s, 1452 m, 1376 m, 1340 m, 1284 s, 1256 m, 1112 s, 1072 s, 888 m

**MS (RT)** 225 (66.5), 210 (5.0), 193 (3.8), 165 (3.7), 155 (9.7), 137 (3.3), 123 (4.1), 105 (100.0), 89 (7.8), 79 (8.7)

**HRMS** ber. 225.076299 gef. 225.076370

Spektroskopische Daten polares Isomer:

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

7.45 - 7.23 (m, 5 H, Ph), 6.87 (s, 1 H, H7), 4.81 (q, J = 6.44 Hz, 1 H, H8), 3.89 (s, 1 H, H2), 3.71 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 2.66 (d, J = 15.44 Hz, 1 H, H4a), 2.53 (d, J = 15.44 Hz, 1 H, H4b), 1.55, (s, 3 H, H10), 1.59 (s, 3 H, H11), 1.51 (d, J = 6.44 Hz, 3 H, H9)

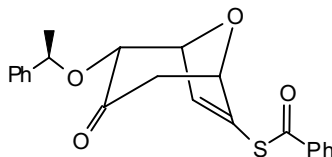
**IR (CHCl<sub>3</sub>)** 3072 w, 3064 w, 2980 m, 2932 m, 2872 m, 1724 s, 1452 m, 1376 m, 1344 m, 1288 s, 1256 m, 1112 s, 1068 s, 888 m

**MS (RT)** 225 (59.7), 210 (7.5), 193 (4.0), 165 (3.7), 155 (8.2), 137 (3.6), 123 (4.3), 105 (100.0), 91 (2.8), 79 (15.0)

**HRMS** ber. 225.076299 gef. 225.076279

## Röntgenstrukturdaten

Thiobenzoessäure-S-[(1S,2R,5S)-3-oxo-2-((1R)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]-ester **129**



### Kristalldaten

Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> S		
Molmasse	380.46		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	6.342 (1)	7.256 (1)	20.630 (2)
α, β, γ [deg]	90	91.48 (1)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	949.0 (2)		
Z	2		
D (obs), D (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.332	
F (000) [Elektronen]	400		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	2.0		
Kristallgröße	0.54 x 0.66 x 0.20		

### Messbedingungen

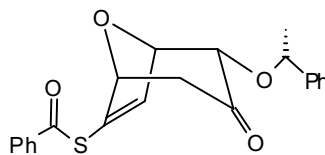
Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoK 0.71073

### Zusätzlich sind verfügbar

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel



Thiobenzoensäure-S-[(1R,2S,5R)-3-oxo-2-((1R)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester **131**



### Kristalldaten

Summenformel	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> S		
Molmasse	380.46		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	10.547 (1)	8.792 (1)	11.535 (2)
α, β, γ [deg]	90	115.88 (1)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	962.4 (2)		
Z	2		
D (obs), D (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.313	
F (000) [Elektronen]	400		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	1.9		
Kristallgröße	0.44 x 0.74 x 1.2		

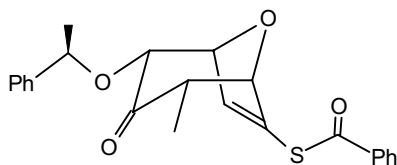
### Messbedingungen

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoK 0.71073

### Zusätzlich sind verfügbar

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

*Thiobenzoensäure-S-[(1S,2R,5S)-4-methyl-3-oxo-2-((1R)-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1.]oct-6-en-6-yl]ester* **133**



*Kristalldaten*

Summenformel	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> S		
Molmasse	394.49		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21 (No. 4)		
a, b, c [Å]	7.397 (2)	6.217 (2)	22.032 (5)
α, β, γ [deg]	90	96.68 (2)	90
V [Å <sup>3</sup> ]	1006.3 (5)		
Z	2		
D (obs), D (calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	0.000	1.302	
F (000) [Elektronen]	416		
Mu (MoK) [cm <sup>-1</sup> ]	1.9		
Kristallgröße	0.37 x 0.28 x 0.04		

*Messbedingungen*

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	MoK 0.71073

*Zusätzlich sind verfügbar*

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

## Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

*Name* Hartmut Beck  
*geboren am* 05.09.1969 in Detmold  
*Familienstand* ledig

*Schulbildung* 1975 - 1979 Grundschule Detmold-Hiddesen  
1979 - 1988 Stadtgymnasium Detmold

*Grundwehrdienst* 07/1988 - 09/1989

*Studium* 10/1989 - 09/1991 Grundstudium an der TU Berlin  
09/1991 Vordiplom-Prüfung  
  
10/1991 - 05/1995 Hauptstudium an der Universität Hannover  
10/1993 - 04/1994 Forschungsaufenthalt als DAAD-Stipendiat am  
*Imperial College of Science, Technology and  
Medicin* in London, England  
  
11/1994 - 05/1995 Anfertigung einer Diplomarbeit am *Imperial  
College of Science, Technology and Medicin* in  
London, England, bei Dr. E. H. Smith unter  
Anerkennung durch die Universität Hannover,  
Prof. H. M. R. Hoffmann  
Thema: "Untersuchungen zu Nickel(0)-  
vermittelten Cyclisierungen von Allenen"  
  
05/1995 Diplom-Prüfung

*Promotion* 07/1995 - 12/98 Dissertation unter der Leitung von Prof. H. M. R.  
Hoffmann, Institut für Organische Chemie der  
Universität Hannover. Thema: "Asymmetrische  
Synthese des C1-C16-Segments von Lasonolid A"  
  
08/1996 - 10/1998 Graduiertenstipendium des Landes Niedersachsen  
nach dem "Gesetz zur Förderung des  
wissenschaftlichen und künstlerischen  
Nachwuchses (Gradfög)"  
  
12/1998 Promotionsprüfung