

**Asymmetrische Synthese des
C31-C44-Segments von Altohyrtin A**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Hieng Kim
geboren am 25.11.1967
in Phnom Penh/Kambodscha

1999

**Asymmetrische Synthese des
C31-C44-Segments von Altohyrtin A**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Hieng Kim
geboren am 25.11.1967
in Phnom Penh/Kambodscha

1999

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

Hannover, im Februar 1999

Referent: Prof. H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. Hartmut Meyer
Tag der Promotion: 08. Februar 1999

Abstract

Asymmetrische Synthese des C31-C44-Segments von Altohyrtin A

Im Rahmen einer angestrebten Totalsynthese von Altohyrtin A wurde 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als mögliche Quelle enantiomerenreiner C₇-Bausteine erkannt. Zwei unabhängige asymmetrische Synthesen zu dem C31-C37- und C38-C44-Segment im Altohyrtin A wurden entwickelt. Die lewissäure-katalysierte Cycloaddition von 1,1,3,3-Tetrabromaceton (-2-butanon) an Furan lieferte 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (äquatorial methyliertes Derivat) nach reduktiver Debromierung des halogenhaltigen Cycloaddukts. Die Darstellung dieser Bausteine wurde in Rahmen dieser Arbeit iterativ verbessert.

Eine asymmetrische Deprotonierung der *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und anschließendes Abfangen mit Triethylsilylchlorid führte zum TES-Enolether. Nach der Oxidation mit *m*-CPBA wurde das umgelagerte Rubottom-Produkt zum 2 β -Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *in situ* desilyliert. Nach Schützung der freien Hydroxyfunktion erfolgte dann eine Alkylierung an C40. An dieser Stelle mußte die verwendete Silylschutzgruppe an C42 für den später vorgesehenen oxidativen Ringschluß zum *trans*-Decalinsystem mit *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat säurekatalytisch umgeschützt werden. Eine diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion des oxabicyclischen Ketons mit L-Selectrid lieferte einen silylierten *endo*-Alkohol, der dann nachfolgend geschützt wurde. Eine Ozonolyse der Doppelbindung mit *in situ*-Reduktion des Ozonids lieferte die beiden *cis*-Hydroxymethylfunktionen. Es erfolgte eine Acetalisierung mit der im 1,3-Abstand befindlichen sekundären Alkoholgruppe mittels DDQ zum *trans*-Decalinsystem. Die verbliebene Hydroxymethylfunktion an C39 konnte mit TPAP zum C38-Aldehyd oxidiert werden.

Das im zweiten Abschnitt dieser Arbeit synthetisierte 2 α -Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wurde für die enantiomerenreine Synthese des C31-C37-Segments von Altohyrtin A verwendet. Die Carbonylfunktion des oxabicyclischen Ketons wurde mit SmI₂ selektiv zum äquatorialen (*exo*-) Alkohol reduziert. Nach Schützung der Alkoholfunktion wurde der Benzylether einer asymmetrischen Hydroborierung mit (-)-(Ipc)₂BH unterworfen. Nach anschließender PCC-Oxidation und Baeyer-Villiger-Umlagerung konnten die beiden regioisomeren Lactone säulenchromatographisch getrennt werden. Auf diese Weise wurden die Lactone enantiomerenrein gewonnen, die dann durch saure Methanolyse in gemischte Acetale von hoher optischer Reinheit (93% ee) überführt werden konnten. Eine Transthoacetalisierung des gemischten Acetals führte zu einem acyclischen Dithianbaustein, dessen freie Hydroxyfunktion nachfolgend blockiert wurde. Eine Reduktion der Estergruppe und Schützung der Hydroxyfunktion ergab das blockierte Triolsystem. Für die Kopplung an das F-Segment wurde der Benzylether abgespalten und in eine SEM-Gruppe überführt. Da eine direkte Kopplung nicht gelang, wurde das Dithian an C37 silyliert. Bei einer Fluorid-induzierten Freisetzung des Thioacetal-Anions erfolgte die Kopplung an den C38-Aldehyd zum C31-C44-Segment von Altohyrtin A. Hierbei wurde das Konzept der Reaktivitätsumpolung bzw. der maskierten Carbanionen effizient eingesetzt.

Schlagworte: Altohyrtin A - 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - Tetrahydropyran-Bausteine

Abstract

Asymmetric Synthesis of the C31-C44-Segment from Altohyrtin A

The altohyrtins have recently been isolated and shown to be extremely potent cancer growth inhibitors especially against chemoresistant tumor types. The absolute stereochemistry of altohyrtin A has been identified. In the research aimed at the total synthesis of altohyrtin A, we were interested in the synthesis of the C31-C44 segment of altohyrtin A.

The C38-C44 segment of altohyrtin A with its five chiral centers has been prepared in 10 steps in 28% overall yield. The easily accessible *meso* 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one was deprotonated with chiral lithium amide base and the resulting enolate was trapped with triethylsilyl chloride. The *m*-CPBA-oxidation of the silyl enol ether in DCM at -35°C furnished in the rearranged Rubottom product, which could be desilylated *in situ* to the bicyclic α -hydroxyketone. The alcohol group was protected as a PMB ether. After methylation at the α' -position, the keto-group was treated with L-Selectride to yield the axial alcohol exclusively. After protection as TIPS ether the olefinic bridge was cleaved by ozonolysis and reduced *in situ* with NaBH₄. An oxidative ring closure of the isolated tetrahydropyranyl system with DDQ formed the benzylidene acetal. The preparation of the aimed target F-segment was finished with the oxidation of the remaining free hydroxy group which was prepared for coupling with the neighbour segment.

The C33-C37 segment of altohyrtin A has been prepared in 12 steps in 9% overall yield starting from 2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. Conversion into the *exo*-alcohol was selectively carried out under single electron transfer conditions with SmI₂. The asymmetric hydroboration with (-)-Ipc₂BH yielded the diastereomeric alcohols. After this modified kinetic separation of racemic benzyl ether, PCC- and Baeyer-Villiger-oxidation afforded both lactones as a 1:1 mixture of structural regioisomers which could be easily separated by standard flash chromatography. Cleavage of the desired lactone under anhydrous conditions in the presence of catalytic amount of concentrated inorganic acid in MeOH gave the methyl acetal in good yield. In turn the resulting ketal could be opened with propanedithiol-BF₃·OEt₂. The β -hydroxy ester was then protected as TBS ether. A reduction of ester function and manipulations of the protecting groups completed the desired E-segment synthesis.

The coupling reaction was initiated by C-silylation of the thioacetal and promoted by anhydrous TBAF on silica gel. This step provided the C31-C44-segment of altohyrtin A.

Key words: altohyrtin A; 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one; tetrahydropyran units

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1996 bis Februar 1999 unter der Leitung von Herrn Professor H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc, im Institut für Organische Chemie der Universität Hannover angefertigt.

Für die interessante Themenstellung und die unentwegte Unterstützung und anregenden Diskussionen während dieser Arbeit sowie für das entgegengebrachte Vertrauen und die Förderung während der letzten Jahre möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlich bedanken.

Herrn Professor Dr. Hartmut Meyer danke ich für hilfreiche Ratschläge während der letzten Jahre und die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. Uwe Bornscheuer danke ich für die enzymatischen Vorversuche.

Vielen Dank

dem guten „Geist“ des Arbeitskreises, Frau Evamaria Mettig, für die freundliche Unterstützung bei allen verwaltungstechnischen und organisatorischen Belangen während der letzten Jahre,

allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises, insbesondere meinem GC-Kollegen Marc Schinner, meinen Laborkollegen Hartmut Beck, Heiko Franz, Christian Stark, Jens Treu für das fröhliche Arbeitsklima,

Frau Brigitta Stehr, Vera Neitemeier und Peter Schäfer für das Korrekturlesen dieser Arbeit,

dem gesamten Spektroskopie-Team, insbesondere Dagmar Körtje und Monika Rettstadt für ihr Engagement bei den zahlreichen Messungen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, Herrn Dr. Edgar Hofer für die Hilfsbereitschaft bei den Spektrendiskussionen,

meiner Freundin Rosemarie Berndt, für ihre Geduld, für ihre tatkräftige und moralische Unterstützung,

meinen Eltern danke ich für ihre stete Unterstützung während der Promotion und des Studiums in den zurückliegenden Jahren.

Was wir wissen, ist ein Tropfen,
was wir nicht wissen, ist ein Ozean.

Isaac Newton

Für meine Eltern

1. Einleitung	1
2. Altohyrtine, Spongistatine, Cinachyrolid A	3
2. 1. Potentielle Antitumorwirkstoffe	3
2. 2. Spongistatine.....	3
2. 3. Struktur von Altohyrtinen, Spongistatinen und Cinachyrolid A.....	5
3. Wie entstehen Tumore?	7
3. 1. Zellzyklus.....	8
3. 1. 1. Interphase	8
3. 1. 2. Mitose, Kernteilungsphase M	9
3. 2. Zytostatika in der Chemotherapie	10
3. 2. 1. Wirkungsmechanismen der Zytostatika.....	11
3. 2. 2. Zytostatisch wirksame Substanzen	12
3. 3. Spindelgifte	15
3. 4. Biologische Aktivität von Altohyrtinen, Spongistatinen und Cinachyrolid A.....	16
3. 5. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei den Spongistatinen.....	17
3. 5. 1. Spongistatin 1 in der Phase I Cancer Research.....	20
3. 6. Neue Ansätze in der Krebstherapie.....	21
4. Veröffentlichte Synthesen der Altohyrtine und Spongistatine	25
4. 1. Totalsynthese von Altohyrtin A nach Kishi.....	25
4. 2. Totalsynthese von Altohyrtin C nach Evans	32
4. 3. Teilsynthesen	39
4. 3. 1. Synthese des Südsegments C31-C51 von Altohyrtin A nach Ley	39
4. 3. 2. Veröffentlichungen von Mead, Nakata und Hermitage	41
4. 3. 3. Synthese des C37-C45-F-Segments nach Vogel.....	42
4. 3. 4. Andere synthetische Studien zur Etablierung der Nordhälfte von Altohyrtin A	43
4. 3. 5. Synthese des AB- und CD-Segments nach Paterson	44
4. 3. 6. Synthese des C36-C46-F-Segments nach Paterson.....	45
4. 3. 7. Synthese des AB- und CD-Segments nach Paquette	46
4. 3. 8. Teilsynthesen des Altohyrtins A nach Smith.....	46
4. 4. Diskussion der veröffentlichten Synthesen.....	48
5. Aufgabenstellung	51
6. Tetrahydropyran-Derivate aus Oxabicycloketonen	52
6. 1. Cycloadditionen	52
6. 2. Methoden zu verbesserter Darstellung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on	56

6. 2. 1. Einleitung und Bestandsaufnahme.....	56
6. 2. 2. Optimierte Reaktionsparameter der [4+3]-Cycloaddition	58
6. 2. 3. Instabilitätsfaktoren des Oxabicyclus	61
6. 2. 4. Fazit.....	62
7. Wege zu enantiomerenreinen 8-oxabicyclischen [3.2.1]-Systemen.....	63
7. 1. Enzym-vermittelte Desymmetrisierung von <i>meso</i> -Substraten.....	63
7. 2. Desymmetrisierung mit chiralen Lithiumamidbasen	66
7. 3. Dimethyldioxiran DDO.....	71
7. 4. Davis Reagenz, Hypervalente Iodverbindungen	74
7. 5. Sharpless-AD-Reaktion	75
7. 6. Rubottom-Oxidation	76
7. 7. Methylierung des Stammbicyclus	81
7. 8. Selektive Reduktion der Ketofunktion im oxabicyclischen System.....	82
7. 9. Asymmetrische Hydroborierung	84
7. 10. Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition als Alternative	85
8. Altohyrtin A als Syntheseziel	87
8. 1. Das C31-C44-Segment des Altohyrtin A als Syntheseziel.....	87
8. 2. Retrosynthetische Analyse der südlichen Molekülhälfte von Altohyrtin A.....	87
8. 3. Möglichkeiten zur Kopplung des E- mit dem F-Segment sowie der Seitenkette	89
8. 4. Synthesestrategie zur Darstellung des enantiomerenreinen C31-C37-E-Segments.....	96
8. 5. Asymmetrische Synthese des C31-C37-Segments von Altohyrtin A.....	100
8. 6. Synthesestrategie zur Darstellung des enantiomerenreinen C38-C44-F-Segments.....	102
8. 7. Asymmetrische Synthese des C38-C44-Segments von Altohyrtin A.....	105
8. 8. Kopplungsreaktion zum C31-C44-Segment von Altohyrtin A.....	107
9. Zusammenfassung.....	108
10. Ausblick	111
11. Experimenteller Teil	113
11. 1. Vorbemerkungen zum experimentellen Teil.....	113
11. 2. Versuche zu Kap. 8.5	115
11. 3. Versuche zu Kap. 8.6	143
11. 4. Versuche zu Kap. 8.7	157
12. Lebenslauf.....	175

Die stereochemische Notation in der vorliegenden Arbeit folgt den Konventionen, die von Maehr¹ formuliert worden sind (Abb. 1.1).

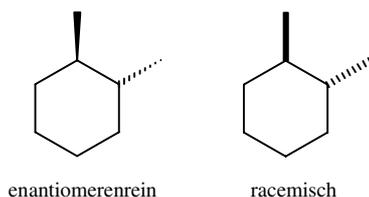


Abb. 1.1: Modifizierte Notation nach Maehr

Demnach werden verstärkte oder unterbrochene *Keile* zur Darstellung von Stereozentren enantiomerenreiner Substanzen verwandt, während verstärkte oder unterbrochene *Linien* zur Kennzeichnung von Stereozentren racemischer Verbindungen gebraucht werden. Aufgrund optischer Überlegungen wird jedoch die Orientierung der unterbrochenen Keile umgekehrt. Zusätzlich werden racemische Verbindungen bei der Benennung durch den vorangestellten Zusatz **rac-** gekennzeichnet.

Die Zentren in Fragmenten, die zum Aufbau von Altohyrtin A dienen, werden in dieser Arbeit entsprechend ihrer Position in dieser Verbindung nummeriert und nicht den IUPAC-Regeln folgend. Bei Synthesesequenzen wird die Gesamtausbeute in Klammern hinter der Anzahl der Reaktionsschritte angegeben.

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

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Akronyme

α	Orientierung eines Substituenten zur Unterseite eines Moleküls,
α	benachbart zum Carbonylzentrum
abs.	absolut
ax	axial
äq	äquatorial
APT	Attached Proton Test
β	Orientierung eines Substituenten zur Oberseite eines Moleküls
BORSM	Based On Recovered Starting Material, umsatzbereinigte Ausbeute
Bn	Benzyl
ⁿ Bu	Butyl
^t Bu	tertiär-Butyl
BuLi	Butyllithium
C,H-COSY	zweidimensionales ¹³ C- ¹ H-NMR-Spektrum
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DDO	Dimethyldioxiran
dest.	destilliert
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuß
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
FAB	Fast Atom Bombardement
FN	Funktionalitätsnummer
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
H,H-COSY	zweidimensionales ¹ H- ¹ H-NMR-Spektrum
HDA	Lithiumdiisopropylamin
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kaliumbis(trimethylsilyl)amid

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
Lit.	Literatur
L-Selectrid	Lithium-tri-(<i>sec</i> -Butyl)borhydrid
Lsg.	Lösung
M	molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute(n)
MMX	Molecular Mechanics
MS	Massenspektroskopie
Np	Naphthyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear Overhauser Effekt
o.n./ü.N	über Nacht
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether, Siedepunkt <70°C
P	protecting group, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
ⁱ Pr	Isopropyl
Py	Pyridin
rac	racemisch
Rf	Rückfluß
RT	Raumtemperatur
SET	Single Electron Transfer
Sdp./Smp.	Siedepunkt/Schmelzpunkt
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tertiär</i> -Butyldiphenylsilyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure

I.) Theoretischer Teil

1. Einleitung

Trotz AIDS und Ebola-Virus ändert sich nichts an der Tatsache, daß bösartige Neubildungen an zweiter Stelle der Todesursachen hinter den Erkrankungen des Kreislaufsystems rangieren². Die Suche nach natürlichen Substanzen, die sich möglicherweise als Antitumormittel oder allgemein als Medikamente und Farbstoffe eignen, führt die Wissenschaftler neuerdings öfter ins Wasser³. Die Anzahl der auf der Erde vorkommenden Flora wird auf ungefähr 800.000 Arten, die der Fauna um die 300.000 Arten geschätzt. Überdies existieren wahrscheinlich mehr als zwei Millionen Arten von Meerestieren und Mikroorganismen in den Weltmeeren, über deren Existenz die Menschheit wahrscheinlich überhaupt nichts weiß⁴. Die Natur hat die Meeresbewohner mit einer scheinbar endlosen Reihe von verschiedenen, strukturell oftmals sehr komplexen sekundären Metaboliten ausgestattet⁵. Die Zusammensetzung vieler mariner Naturstoffe schwankt nicht nur von Art zu Art, sondern von Individuum zu Individuum. Dadurch ergibt sich eine unvorstellbare Vielfalt an chemischen Verbindungen, die auf eine besondere flexible Anpassungsfähigkeit an die Lebensbedingungen im Meer zurückzuführen ist. Während die an Land lebenden Organismen auf andere Kommunikationswege zurückgreifen können, erfolgt der Kontakt im Wasser meist ausschließlich durch unmittelbare Berührung auf chemischem Wege. Außerdem müssen die Meeresbewohner existentiell um wenig verfügbaren Lebensraum konkurrieren. Auf diese Weise haben sie ganz unterschiedliche Kommunikations- und Abwehrstrategien entwickelt. Ein Großteil dieser chemischen Waffen marinen Ursprungs beruht auf weitgefächerter biologischer Aktivität.

Tierische Meeresorganismen wie beispielsweise Schwämme besitzen die Fähigkeit, sich vor Krankheiten und gefräßigen Feinden zu schützen. Sie überstehen einen bakteriellen Befall unbeschädigt, ohne dabei Antikörper im Kreislauf wegen fehlender Thymusdrüsen zu bilden⁶. Viele der Invertebraten sind festgewachsen, wirbellos, besitzen weiche Körperstrukturen und haben keine schützende Panzerung. Zahlreiche dieser Schwämme existierten bereits vor 500 Millionen Jahren⁷. Um eine derart große Zeitspanne ohne evolutionäre Veränderungen überleben zu können, scheint die Natur sie mit einem ganzen Arsenal an chemischen Waffen ausgestattet zu haben.

² Deutsche Krebshilfe e.V., Statistik 1996. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 1997.

³ D. J. Faulkner, *Chemistry in Britain* Sept. **1995**, 680.

⁴ I. Kitagawa *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990** 38, 2409.

⁵ I. Paterson, R. D. Norcross, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041.

⁶ J. C. Harshbarger, *Federat. Proc. (Amer. Soc. Exp. Biol.)* **1973**, 32, 2224.

⁷ A. Kornberg, *Biochemistry* **1987**, 26, 6888.

Der effektive chemische Schutzmechanismus schreckt Angreifer jeglicher Art ab. Die Tatsache, daß unter den Schwämmen keine karzinogenen Erkrankungen bekannt sind, ist ein Grund dafür, daß sich die pharmakologische Naturstoffforschung mit den chemischen Abwehrstoffen dieser Schwämme beschäftigt⁵.

Schon in den 60er Jahren galt das Interesse vieler Arbeitsgruppen der Isolierung und mit zunehmendem Fortschritt der spektroskopischen Analysemethoden, in den vergangenen 20 Jahren ebenfalls der Charakterisierung der isolierten biologisch aktiven Naturstoffe⁸. Die gestellten Erwartungen wurden schon sehr bald übertroffen. Einige der marinen Naturstoffe zeigen nach umfangreichen *in vitro*-Screening mit humanen Zelllinien ein weitgefächertes biologisches Aktivitätsspektrum. Es umfaßt zytotoxische, antineoplastische, neurotoxische, antivirale, antibakterielle und antifungale Eigenschaften, die für sich allein oder kombiniert auftreten können. Bryostatin 1⁹ und Halichondrin B¹⁰ gehören zu den typischen Vertretern der neuen strukturell bis *dato* einmaligen makrocyclischen Lactone. Ihre Biogenese geht mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Art Symbiose zweier verschiedener Arten von Meeresorganismen zurück¹¹.

⁸ Übersichtsartikel: a) J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753. b) N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1793. c) G. R. Pettit, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2271. d) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 259 und darin zitierte Literaturstellen 1-14. e) I. Paterson, R. D. Norcross, *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2041. f) T. Yasumoto, M. Satake, *Chimia* **1998**, *52*, 63.

⁹ G. R. Pettit, *Fortschritte (Prog. Chem. Org. Nat. Prod.)* **1991**, *57*, 153 und darin zitierte Literatur. G. R. Pettit *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846. G. R. Pettit *et al.*, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 856.

¹⁰ D. Uemura, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796. D. Uemura, *et al.*, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701.

¹¹ M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, N. Kawazoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2795.

2. Altohyrtine, Spongistatine, Cinachyrolid A

2. 1. Potentielle Antitumorwirkstoffe

Seit vier Jahrzehnten beschäftigen sich das Arizona State University Cancer Research Institute (CRI) und das National Cancer Institute (NCI) mit der Krebsproblematik¹². Viele interessante potentielle Antitumorwirkstoffe sind dem Pionier und Institutsleiter George. R. Pettit, der sich bei der Entdeckung, der Isolierung und der Aufklärung der meist komplexen Strukturen verdient gemacht hat, zu verdanken.

Die Suche des CRI nach Antitumorwirkstoffen konzentriert sich auf marine Organismen, die seit über 3.8 Milliarden Jahren auf der Erde existieren¹³. Diese marinen Organismen haben exotische chemische Waffen entwickelt, um äußere Einflüsse wie Krankheiten einschließlich Krebs abzuwehren. Das CRI hat dabei mehr als 10000 Pflanzen- und Tierarten untersucht und dabei mehr als 400 verschiedene Organismen identifiziert, die potentielle Antitumorwirkstoffe produzieren. Zudem werden die molekularen Strukturen dieser Substanzen bestimmt, synthetische Verfahren zur Darstellung entwickelt und damit Testreihen an humanen Krebszellen durchgeführt.

2. 2. Spongistatine

George R. Pettit sammelte 1988¹⁴ bei den Malediven im Indischen Ozean einen schwarzen Schwamm der Gattung *Spongia* (Familie: *Spongidae*, Klasse: *Demospongiae*). Es stellte sich heraus, daß sich in seinem Gewebe potentielle antikarzerogene Wirkstoffe befinden. Aber aufgrund der zunächst nur geringen Aktivität wurde den Extrakten keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Erst als eine extrem erhöhte Aktivität von Schlüsselfractionen festgestellt wurde, kam diesem Projekt wieder größere Aufmerksamkeit zu. Der Arbeitsgruppe gelang es, aus 400 kg feuchter Schwammmasse 13.8 mg ($3.4 \cdot 10^{-7}\%$) Spongistatin 1 (Abb. 2.1) zu isolieren und zu charakterisieren. Laut Pettit erfolgte die Isolierung des Spongistatins 1 in einer langwierigen Abfolge von Methanol-DCM-Extraktionen, gefolgt von weiteren Auftrennungen und Reinigungen durch HPLC und Säulenchromatographie.

Eine intensivere Überprüfung derselben Schwamm-Spezies, nämlich auf lymphozytische Leukämie-Zelllinien P 388, brachten Spongistatin 2 und 3 zum Vorschein¹⁵. Diese lassen sich mit derselben Methode gewinnen wie das Spongistatin 1. Beide Fraktionen wurden aus einer abschließenden DCM-Extraktionsphase durch eine Säulenchromatographie mit speziellem

¹² Presseerklärung, Arizona State University Cancer Research Institute, Arizona, **1996**.

¹³ A. Kornberg, *Biochemistry* **1987**, 26, 6888.

¹⁴ G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1302.

¹⁵ G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1166.

Silicalgel (Sephadex LH-20) und einer anschließenden HPLC-Sequenz (C8-Silicagel, Predex und Ultremex) isoliert.

Die an der südost-afrikanischen Küste vorkommenden leuchtend roten und violett-farbenden Schwämme der Gattung *Spirastrella* (Familie: *Spirastrellidae*; Klasse: *Demospongiae*; Ordnung: *Hadromerida*) wurden schon einmal auf Arsengehalt¹⁶, jedoch nie auf Inhaltsstoffe untersucht, die antineoplastische Wirkung besitzen könnten. Obwohl der Isolierungsprozeß sich besonders schwierig erwies, entdeckte Pettit die Spongistatine 4 und 5 aus der Schwammart *Spirastrella spinispirulifrea*¹⁷.

Es zeigte sich, daß Isolierungsversuche mit einer einmaligen Sammlung einer von bis zu 360 kg großer Schwammmenge ergebnislos blieben. Erst 1982 konnten aus einer in Ethanol präservierten Schwammmasse von 2409 kg einige wenige Mikrogramm gewonnen werden. Als die Struktur des Spongistatin 1 feststand, konnte eine Querbeziehung hergestellt werden. Die strukturelle Aufklärung konnte so beschleunigt werden.

Im Hinblick auf die Entdeckung des Spongistatine 2 und 3 wurde die in Ethanol präservierten Schwammmasse von 2409 kg *Spirastrella spinispirulifrea* ebenfalls einer weiteren speziellen Säulenchromatographie und einer folgenden HPLC unterzogen (Vgl. oben). Die auf diese Weise isolierten Spongistatine 6 und 7 zeigten neben der strukturellen Verwandtschaft ein ähnliches Wirkprofil¹⁸. Entsprechende *in vitro*-Screenings mit mehr als 60 humanen Krebszelllinien belegten diese Behauptung.

Neben den bereits isolierten Spongistatinen 6 und 7 entdeckte Pettit noch Spuren zweier neuer antineoplastischer makrocyclischer Lactone, die als Spongistatine 8 und 9 bezeichnet wurden¹⁹. Es stellte sich heraus, daß Spongistatin 8 ebenso wie das Spongistatin 2, 6 und 7 kein Chlor-Substituent an C50 besitzt. Es ist anzunehmen, daß das fehlende Chlor-Atom ein etwas vermindertes biologisches Gesamtpotential mit sich führt.

¹⁶ K. Shiomi, M. Aoyama, H. Yamanaka, T. Kikuchi, *Comp. Biochem. Physiol. C. Comp. Pharmacol. Toxicol.* **1988**, 90, 361.

¹⁷ G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1805.

¹⁸ G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, D. N. Christie, J. M. Schmidt, *Natural Prod. Lett.* **1993**, 3, 239.

¹⁹ G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, E. Hamel, R. Bai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1605.

2. 3. Struktur von Althoyrtinen, Spongistatinen und Cinachyrolid A

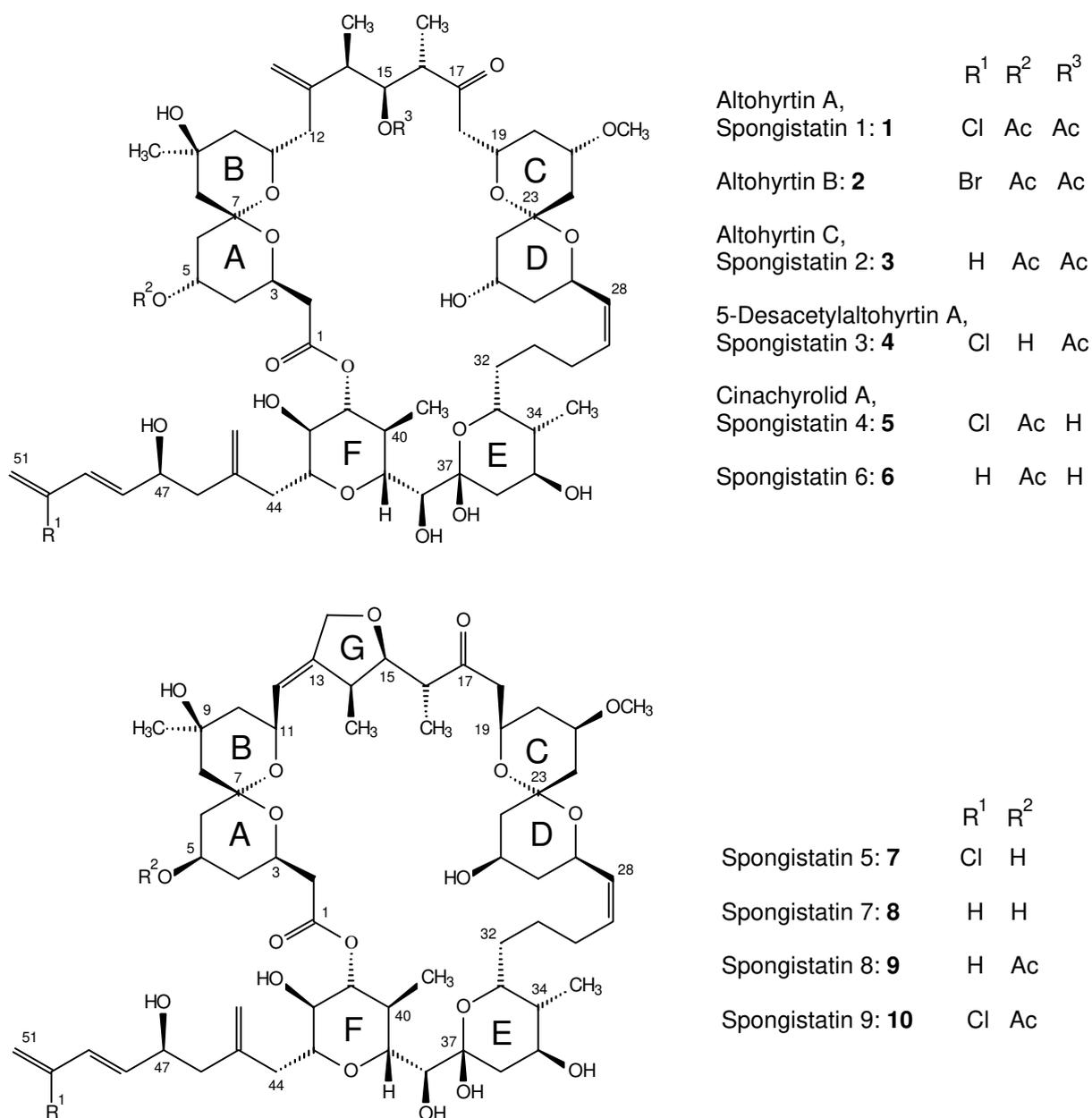


Abb. 2.1: Strukturen von Althoyrtinen, Spongistatinen und Cinachyrolid A

Interessanterweise haben zwei japanische Arbeitsgruppen parallel zu den Entdeckungen der Pettit-Gruppe ebenfalls marine Makrolide aus Schwämmen isoliert. Kitagawa *et al.*²⁰ isolierten aus einem Schwamm der Gattung *Hyrtios altum* aus dem Okinawa-See das Altohyrtin A, das strukturell mit dem Spongistatin 1 übereinstimmt.

Weitere Untersuchungen dieser Schwammart führten zu der Gewinnung dreier neuer verwandter mariner Makrolide. Es handelte sich um Altohyrtin B, C und das sogenannte 5-Desacetylaltohyrtin²¹ A. Das Altohyrtin C ist strukturell mit dem Spongistatin 2 identisch, während die Struktur des Spongistatin 4 mit dem Cinachyrolid A übereinstimmt, das Fusetani *et al.*²² aus dem Schwamm der Gattung *Cinachyra* von der Hachijo-jima-Insel isolieren konnten. Durch diese Übereinstimmungen konnte man jetzt genauere Aussagen über die absolute Konfiguration der Spongistatine machen. Kitagawa *et al.* bestimmten im Jahre 1994 die absoluten Konfigurationen des Altohyrtins A, B, und C, sowie die des 5-Desacetylaltohyrtins A durch eine modifizierte Darstellung der Mosher-Ester²³ (Abb. 2.1).

Die Spongistatine sind eine Gruppe von mittlerweile zehn marinen Makroliden (Abb. 2.1). Das Auftreten von strukturell homologen Verbindungen in unterschiedlichen Schwämmen läßt auf eine genetische Verbindung der produzierenden Organismen schließen und stützt die Annahme einer Biogenese, die auf eine solche Symbiose zweier verschiedener Arten von Meeresorganismen zurückzuführen ist²⁴. Aus einem solchen Zusammenleben verschiedenartiger Organismen zu gegenseitigem Nutzen wird beispielsweise für die Bildung des Swinholid A angenommen, daß die biologisch aktiven Substanzen von symbiotisch lebenden Algen erzeugt werden. In der Tat konnte Kobayashi mittels Elektronenmikroskop eine solche symbiotische Lebensgemeinschaft von blau-grünen Algen und der Schwammart *Theonella swinhoei* als Wirtstier feststellen²⁵. Man kann bis *dato* den symbiotischen Partner der Altohyrtin- und Spongistatin-produzierenden Schwämme *Spongia*, *Spirastrella spinispirulifrea* und *Hyrtios altum* nicht definitiv angeben.

Im folgenden wird die physiologische Aktivität der Spongistatine als Zytostatika und ihre Zuordnung in der Chemotherapie zusammengetragen. Zur Wirkungsweise von Antitumorwirkstoffen wird kurz die Interphase, die Mitose und der Wirkmechanismus von Spongistatin 1, soweit bekannt, und anderen Zytostatika dargelegt.

²⁰ M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawazoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2795.

²¹ M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawazoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1993.

²² N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3977

²³ I. Kitagawa, M. Kobayashi, S. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1243.

²⁴ Eine Übersicht zur biologisch aktiven Metaboliten, die aus einer Symbiose von marinen Organismen entstanden sind: J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753.

²⁵ M. Kobayashi, J. Tanaka, T. Katori, M. Matsuura, M. Yamashita, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2409.

3. Wie entstehen Tumore?

Es besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Einwirkung exogener Noxen und der Entstehung von Tumoren. Tumore, die bei Arbeitern bestimmter Berufsgruppen wie Bauarbeiter, Kaminkehrer, Teearbeiter u.a. auftraten, lenkten die Aufmerksamkeit auf berufsspezifische Expositionen. Inzwischen sind zahlreiche natürliche und zivilisationsbedingte Substanzen identifiziert, die bei Tierversuchen Krebs erzeugen. Grundsätzlich muß damit gerechnet werden, daß sie ebenfalls den Menschen gefährden. Das Ausmaß der Gefährdung hängt von der Art und Dauer der Exposition, der Dosis und den Unterschieden im individuellen Stoffwechsel ab. Neben Chemikalien können auch Viren sowie ionisierende und UV-Strahlen Krebs erzeugen. Wahrscheinlich sind noch andere Faktoren, einzeln oder in Kombination, für die Bildung von Tumoren, verantwortlich. Einige der bekannten Faktoren werden in einem kurzen Abriß dargestellt.

Es gibt Stoffe, die nur dann bei wiederholter Exposition einen Tumor erzeugen, wenn eine erste Stufe des unkontrollierten Wachstumsprozesses bereits angelaufen ist. Das am besten untersuchte Beispiel ist 12-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetat, das im Anschluß an die einmalige Applikation der unterschwelligen Dosis eines krebserzeugenden polycyclischen Kohlenwasserstoffes wie 7,12-Dimethylbenzanthrazen, zahlreiche Tumore bei Labormäusen hervorrufen kann. Bei einem umgekehrten Auftragen der beiden Substanzen auf die Mäusehaut, entstehen in der Regel keine Tumore. Der polycyclische Kohlenwasserstoff hat einen irreversiblen Vorgang ausgelöst, diese Initiation steht am Beginn des Prozesses der Tumorbildung. Das 12-Tetradecanoyl-phorbol-13-acetat ist nicht imstande zu initiieren, kann jedoch durch reversible Vorgänge den in Gang gesetzten Prozeß eine Stufe weiterbringen (Promotion). Der Übergang von benignen (gutartigen) zu malignen (bösartigen) Tumoren, als wahrscheinlich mehrstufige Phase der Progression, ist von der Promotion zu unterscheiden.

Das Wachstum von Zellen wird zwar durch exogene Wachstumsfaktoren gesteuert, jedoch können Kontrollmechanismen in gesunden Zellen diesen entgegenwirken und regulieren, damit keine Proliferation entsteht. Tumorzellen können sich dieser Regulation normalen Wachstums dadurch entziehen, daß sie von der Stimulierung durch solche Mitogene unabhängig werden, indem sie selbst diese produzieren. RNA-Viren enthalten Gene, die über unterschiedliche Mechanismen normale Zellen zu malignen Transformation veranlassen und zwar durch biologische, chemische und physikalische Faktoren. Hinweise darauf, daß Krebsrisikofaktoren die genetische Information verändern, die diese frühen Glieder der Signalübertragung für Proliferation kontrollieren, kamen aus dem Studium krebserzeugender Retroviren.

Die gesamte Information über den Aufbau und die Funktion eines Organismus ist in der DNA enthalten. Die Reihenfolge der Nukleinsäuren und der in Form eines Triplettkodes daraus gebildeten Informationsbausteine (2-Desoxy-D-Ribose) sind über 3',5'-Phosphordiesterbindungen verknüpft.

Die Transkription der genetischen Information von der DNA zum Protein sowie die fehlerfreie DNA-Verdopplung bei der Zellteilung werden durch eine Reihe von Kontrollmechanismen gewährleistet. Reaktionsfähige, elektrophile karzinogene Verbindungen können grundsätzlich mit allen Stickstoff- und enolisierten Sauerstoffatomen der DNA und den Hydroxyfunktionen der Phosphordiester reagieren. Durch die Einführung großer, sperriger Reste wird die Polymerase bei der Reduplikation gehemmt. Als einfaches Beispiel für eine Basenpaar-Umwandlung sind die Folgen der Methylierung von Guanin am Sauerstoff-6. Eine Interkalation findet statt, wenn sich flachgebaute Moleküle zwischen die Basenpaare der DNA schieben, dadurch wird die Helix lokal entwunden und das Leseraster bei der Transkription verschoben (Frameshift-Mutation).

Karzinogene Kohlenwasserstoffe sind lokal und systemisch wirksam. Die initiiierenden Eigenschaften werden auf die im Stoffwechsel entstehenden reaktionsfähigen Metaboliten zurückgeführt. Diese sind direkt genotoxisch und binden *in vivo* an die DNA. Bei der Pyrolyse von Aminosäuren entstehen heterocyclische karzinogene Amine. Sie wurden identifiziert, nachdem die Oberfläche von stark gebratenem Fleisch und Fisch als mutagen befunden worden war. Die aus Tryptophan und Glutaminsäure gebildeten Trp-P-1 und Glu-P-1 tragen zur Bildung von Darmtumoren bei.

Bei den alkylierenden Verbindungen handelt es sich um Synthesewerksstoffe, Desinfektionsmittel, Insektizide und Zytostatika. Sie sind in erster Linie lokal wirksam und besitzen ein gewisses mutagenes und karzinogenes Potential. Sie alkylieren die SH-Funktion von Cystein in Glutathion und Proteinen, aber auch Methionin und Histidin oder die Aminogruppe terminaler Aminosäuren. Das Reaktionsmuster ist überwiegend eine S_N2 -Reaktion bei stärker nukleophilen Stickstoffatomen mit weichen Agens. Bei schwächer nukleophilen Sauerstoffatomen folgt die Alkylierung mit harten Agens einem S_N1 -Mechanismus.

Zu den natürlich vorkommenden Karzinogenen gehören zahlreiche Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen und Pflanzeninhaltsstoffen. So erzeugen einige der auf verdorbenen Lebensmitteln wachsenden Schimmelpilze hochwirksame Mykotoxine. Dazu gehört das Aflatoxin-B₁, das im Stoffwechsel über die Bildung eines Epoxids aktiviert wird und überwiegend mit dem Stickstoff-7 des Guanins reagiert. Es sind noch eine ganze Reihe von karzinogenen Substanzen wie einige anorganische Metalle, Asbest, Chromate, Teere und insbesondere neue chemische Verbindungen bekannt, die für die Bildung von Tumoren verantwortlich sind²⁶.

3. 1. Zellzyklus

3. 1. 1. Interphase

Im proliferierenden Gewebe ergibt sich eine Aufeinanderfolge von Interphase und Mitose. Die Dauer ist variabel, in Lymphozyten sind es ca. 24 h. In der Interphase befindet sich die Zelle in der stoffwechselaktiven Arbeitsform.

²⁶ Rummel, W., Henschler, D., *Allg. u. Spez. Pharmakologie u. Toxikologie*, 6. Aufl., Spektrum Akad. Verlag, 721.

Die Interphase ist zeitlich zwischen zwei Zellteilungen angesiedelt und ist in die Phasen G₁ (gap 1-), S (Synthese-) und G₂ (gap 2-) Phase im Zellzyklus aufgeteilt²⁷.

Nach vorausgegangener Teilung erreicht die Zelle die ursprüngliche Größe durch eine Cytoplasmavermehrung und eine Neubildung von Organellen in der sog. postmitotischen Ruhephase. Die G₁-Phase ist zeitlich variabel und bestimmt größtenteils die Gesamtdauer des Zellzyklus. An dieser Stelle laufen zellspezifische Funktionen ab. Die Zelle erhöht die Proteinbiosynthese und durch den im Cytoplasma auftretenden S-Phase-Aktivator wird die DNA-Replikation induziert. An der Zelle findet dann eine Vorbereitung auf die nachfolgende S-Phase und Mitose durch die Bereitstellung von Replikationsenzymen und die Synthese von DNA-Bausteinen statt.

In der Synthesephase, die gewöhnlich 7-8 Stunden dauert, findet eine Replikation der Kern-DNA statt. Die Chromosomen werden verdoppelt, und sie bestehen nun aus zwei identischen Schwesterchromatiden.

Vor der Zellteilung läuft die sog. prämitotische Ruhephase ab, die von relativ kurzer Dauer ist. Die DNA ist verdoppelt und der Kern ist größer als der G₁-Kern. In der G₂-Phase findet eine räumliche Orientierung und eine Festlegung der Teilungsebene statt. Erst durch einen im Cytoplasma auftretenden M-Phase-Förderfaktor wird die nachfolgende Mitose in Gang gesetzt. Während der Mitosephase halbiert die Zelle wieder ihren Chromosomensatz, es entstehen zwei diploide Tochterzellen.

3. 1. 2. Mitose, Kernteilungsphase M

Die Mitose läuft recht unterschiedlich ab und läßt sich generell über einen Zeitraum von mehreren Stunden in vier Phasen unterteilen. Der kontinuierliche Ablauf der Phasen läßt sich durch typische Chromosomenbilder kennzeichnen²⁸.

In der Prophase werden die Chromosomen als fadenförmige Struktur sichtbar, da sie durch Spiralisierung kontrahieren. Dadurch lassen sie sich in jeweils zwei identische Chromatiden (längsgespaltete Chromosomen) unterscheiden. Die Kernhülle und Nucleoli lösen sich auf. Die Centriolen wandern zu den Zellpolen, dabei wird ein Spindelapparat aus tausenden von Mikrotubuli gebildet.

Die Chromosomen kondensieren in der Prometaphase weiter, dabei werden die Schwesterchromatiden erkennbar. Die Kernhülle zerfällt in Membranvesikel und die Spindel-fasern dringen in den Kernbereich ein. Die Kinetochoren an den Centromeren bilden sich aus. Die Chromosomen wandern in die Metaphaseebene. Hier ordnen sich die maximal kontrahierten Chromosomen unter dem richtenden Einfluß des Spindelapparates zwischen den Spindelpolen in der Äquatorialebene an. Die gut erkennbaren Schwesterchromatiden sind im Centromerbereich noch verbunden.

²⁷ dtv-Atlas zur Biologie Bd. 1, Dt. Taschenbuch Verlag GmbH & Co. KG, München, 1984, 38.

²⁸ W.Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257. Auflage, de Gruyter Verlag, Berlin, 1994.

Nach der Trennung der Chromatiden im Centromer werden die Spaltheilften in der Anaphase durch den Spindelapparat auseinandergezogen. In der Anaphase I bewegen sich die Chromatiden zu den Zellpolen durch eine Verkürzung der Kinetochor-Mikrotubuli. Ein Auseinanderweichen der Spindelpole wird durch eine Verlängerung der polaren Mikrotubuli und gleichzeitiger Streckung der Zelle in der Anaphase II erreicht.

In der Telophase befinden sich die Chromosomen an den Zellpolen. Eine Dekondensation der Chromosomen setzt ein. Die Kinetochor-Mikrotubuli verschwinden und die polaren Mikrotubuli verlängern sich weiter. Die Telophase umfaßt auch die Rückwandlung beider Chromatiden in die Arbeitsform. Mit der Erneuerung der Kernhülle aus Teilen des Endoplasmatischen Reticulums und der Bildung der Nucleoli setzt die Bildung der Tochterzellen ein. In der Äquatorialebene bildet sich eine trennende Biomembran und ein Ring von Actin und Myosin schnürt die Zelle ein. Nachdem ein kompletter Zellzyklus durchlaufen ist, sind zwei genetisch identische Tochterzellen entstanden. Bis zu Beginn einer neuen Mitose gehen die beiden Tochterzellen in die Interphase über. Die Mitose ist folglich ein Grundprozeß der Zellvermehrung. Die Dauer eines Zellzyklus wird als Generationszeit bezeichnet. Für bestimmte Formen der Krebstherapie ist die Synchronisation der Zelltypen insbesondere der Tumorzellen von großer Bedeutung.

Tumorzellen benötigen zum vollständigen Durchlaufen eines Zellzyklus, der in mehrere Phasen geteilt ist, eine Zeitspanne von 48-72 Stunden²⁹. Die G₁-Phase dient durch Produktion von RNA-Bestandteilen und Proteinen der Aufrechterhaltung der Zellfunktionen. In der darauffolgenden S-Phase erfolgt eine vermehrte DNA-Produktion und eine vollständige Verdopplung des Genoms. Als die G-Phase bezeichnet man die Zellphase vom Abschluß der DNA-Synthese bis zum Beginn der Mitose (M). Unter G₀-Phase versteht man eine verlängerte Ruhephase, in der keine Zellteilungsaktivität oder gesteigerte DNA-Produktion nachweisbar ist.

3. 2. Zytostatika in der Chemotherapie

Zytostatika sind pharmakologische Substanzen, die die Zellteilung funktionell aktiver Zellen durch unterschiedliche Beeinflussung ihres Stoffwechsels verhindern oder erheblich verzögern. Sie können nur an proliferierenden Zellen wirksam werden, also in allen Phasen mit Ausnahme der sog. G₀-Phase. Die therapeutische Anwendung von Zytostatika basiert auf dem Sachverhalt, daß Tumorzellen sich von normalen Körperzellen durch eine größere gesteigerte Zellteilungsrate unterscheiden.

Ziel einer jeden Tumorthherapie mit Zytostatika ist eine möglichst vollständige Elimination aller faßbaren Läsionen (komplette Remission). In vielen Fällen ist lediglich eine partielle Remission zu erzielen. Die verschiedenen Zytostatika wirken auf verschiedene Phasen des Zellzyklus. Es sind Zytostatika mit vorwiegend phasenspezifischer und mit nicht-phasenspezifischer Wirkung zu unterscheiden.

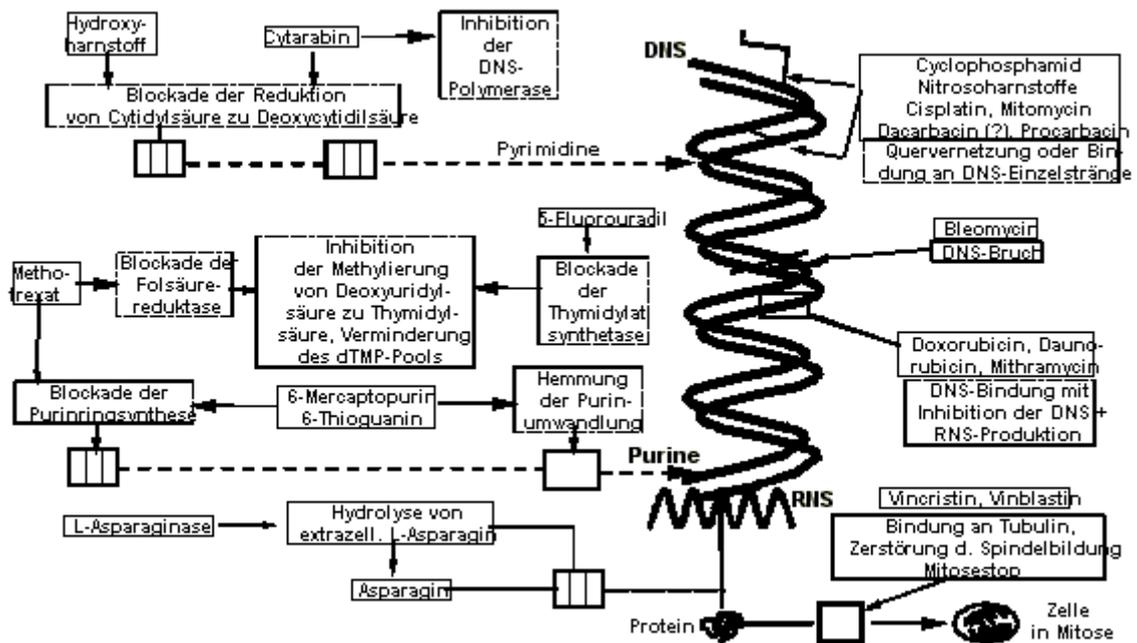
²⁹ Römpp: *Chemie-Lexikon*, 9. Aufl., Hrsg.: J. Falke, M. Regitz, Thieme Verlag Stuttgart. *Roche-Lexikon: Medizin*, 3. Aufl., Hrsg.: Hoffmann-La Roche AG, Verlag Urban & Schwarzenberg München.

So greifen Vinblastin und Vincristin nur in der Mitosephase des Zellzyklus ein, während Cyclophosphamid in der DNA-Synthesephase (S) und in der G₂-Phase angreift. Die G₁-Phase stellt einen Angriffspunkt dar für Mitomycin-C, 5-Fluorouracil, Methotrexat, die S-Phase für Mitomycin-C, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Methotrexat, die G₂-Phase für Cyclophosphamid und Bleomycin.

Normalgewebe unterscheiden sich u.a. von langsam wachsenden und schnell wachsenden Tumorgeweben in Hinblick auf die Verteilung ihrer Zellpopulationen auf die verschiedenen Phasen des Zellzyklus. Während sich im Normalgewebe die Mehrzahl der Zellen in der G₁-Phase befindet, ist es bei langsam wachsendem Tumorgewebe die G₀-Phase und bei schnell wachsendem Tumorgewebe die S-Phase. Da Tumorzellen in der G₀-Phase nicht auf eine zytostatische Therapie ansprechen, ist eine Überführung dieser Zellen in den proliferierenden Zellzyklus Voraussetzung für die Wirksamkeit einer Chemotherapie. Dies scheint durch zytostatische Vernichtung der Zellen in den therapiesensiblen Phasen S, G₂ und M zu gelingen, so daß eine intermittierende Zytostatikatherapie die zytostatikaresistenten Zellen aus G₀- und G₁-Phase mobilisieren kann.

3. 2. 1. Wirkungsmechanismen der Zytostatika

Abb. 3.1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Wirkmechanismen der Zytostatika. Aufgrund der Komplexität dieses Themas sei auf die Fachliteratur verwiesen. Die Thematik soll nur kurz behandelt werden.



nach: Classen, Diehl, Kochsiek, Innere Medizin, Urban&Schwarzenberg,1991

Abb. 3.1: Wirkmechanismen der Zytostatika nach Classen, Diehl, Kochsiek

3. 2. 2. Zytostatisch wirksame Substanzen

Im folgenden sollen die verschiedenen zytostatischen Substanzgruppen bezüglich ihrer Wirkungsweise vorgestellt werden.

- Alkylierende Substanzen
- Antimetabolite
- Zytostatische Antibiotika
- Andere chemisch definierte Zytostatika
- Zytostatische Pflanzenalkaloide oder Spindelgifte

Alkylantien können über zwei Guaninbasen eine Vernetzung der beiden Stränge der DNA-Doppelhelix herbeiführen, so daß Störungen zunächst in der S-Phase des Zellzyklus auftreten. Das Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid NAD (zusammen mit dem NADP), ein Coenzym der Dehydrogenase, spaltet Wasserstoff von Substraten wie Äpfelsäure ab, der dann von den Coenzymen der Zelloxidation aufgenommen oder bei der Biosynthese verwendet wird. Durch die Einnahme von Alkylantien wird eine Katalyse oxidativer Prozesse durch das NAD beeinträchtigt.

Sogenannte Reparaturenzyme der Zellen, wie z.B. Endonukleasen und Ligasen, können die durch alkylierende Substanzen hervorgerufenen DNA- oder RNA-Veränderungen wieder beseitigen, so daß dann der behandelte Tumor eine Resistenz gegenüber Alkylantien aufweist. Die alkylierenden Substanzen sind ein Beispiel für das Konzept „*Prodrug*“, indem sie erst im Körper zum eigentlich wirksamen Metaboliten umgewandelt werden. Ein Beispiel ist Cyclophosphamid, dessen cyclische P-NH-Bindung gesprengt wird und somit erst seine Antitumorwirkung entfalten kann. Im Hinblick auf die molekularen Gesichtspunkte der Antitumorwirkung ist allerdings festzustellen, daß die meisten Verbindungen vom Typ der alkylierenden Substanzen nach den experimentellen Ergebnissen sehr viel weniger selektiv auf den Tumor wirkten als ursprünglich erhofft. Cyclophosphamid wird zur Behandlung von Prostata- und Harnblasenkarzinomen eingesetzt. Ifosfamid wird bei Hodentumoren verschiedener Histologie indiziert.

Die chemische Ähnlichkeit der Antimetabolite mit wichtigen Zellbausteinen führt zum Einbau dieser Substanzen in die Zellen mit der Konsequenz von Zellfunktionsstörungen. Wichtigste Antimetabolite sind Folsäure-, Purin- und Pyrimidinantagonisten. Folsäure-Antagonisten verhindern aufgrund ihrer chemischen Verwandtschaft zur Folsäure deren Umwandlung zum eigentlich wirksamen Metaboliten Folinsäure (5-Formyl-Tetrahydrofolsäure), so daß die Folinsäure für die Synthese von Nucleinsäuren nicht mehr zu Verfügung steht. Die wichtigste Substanz aus der Gruppe der Folsäureantagonisten ist das Amethopterin (Methotrexat), das die Dihydrofolsäurereduktase hemmt. Die Wirksamkeit dieser Hemmung beruht auf der größeren Affinität von Amethopterin zur Folsäurereduktase im Vergleich zur Folsäure selbst. Die DNA-Synthese wird damit über eine gestörte Purinsynthese und Thyminbildung beeinträchtigt.

Der Effekt der Folsäure-Antagonisten läßt sich durch Zufuhr von Tetrahydrofolsäure (Citrovorum-Faktor = Leukovorin), nicht jedoch durch die Folsäure selbst aufheben. Purin-Antagonisten wirken ähnlich wie Folsäure-Antagonisten, indem sie in die Nucleinsäure-Synthese eingreifen.

6-Mercaptopurin konkurriert kompetitiv mit 6-Aminopurin (Adenin) und 6-Hydroxypurin (Hypoxanthin), zwei Ausgangsprodukte der Nucleinsäure-Synthese. 6-Mercaptopurin hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und die Adenylsuccinat-Synthetase, so daß die Purinbasen Adenin und Guanin nicht mehr für die DNA-Synthese zur Verfügung stehen. Wahrscheinlich entstehen auch durch den Einbau von 6-Mercaptopurin in Nucleinsäuren Chromosomenbrüche. Da Azathioprin *in vivo* in 6-Mercaptopurin umgewandelt werden kann, dürfte der Wirkungsmechanismus dieser Substanz demjenigen des 6-Mercaptopurins weitgehend entsprechen. 6-Mercaptopurin und Azathioprin werden durch die Xanthinoxidase abgebaut und über die Nieren ausgeschieden.

Zytostatische Antibiotika hemmen die Zellteilung durch eine Hemmung der Protein- und/oder der Nucleinsäuresynthese. Folgende Substanzen sind in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen: Aclarubicin, Daunorubicin, Aktinomycin D, Bleomycin und Doxorubicin. Aktinomycin D wirkt durch eine Interaktion und damit Vernetzung von DNA-Strängen. Störungen der RNA-Bildung und der Proteinsynthese folgen. Die Anthracycline Aclarubicin, Daunomycin und Doxorubicin sind ebenfalls imstande, sich in die DNA-Doppelhelix einzuschieben, weiterhin kommt es dann zu einer Hemmung der RNA-Funktion (gestörte Proteinsynthese). Aclarubicin hemmt die RNA-Synthese wesentlich stärker als die DNA-Synthese. Es soll versucht werden, neue Anthracyclinderivate in Zukunft derart zu produzieren, daß natürlich vorkommende Anthracycline Mikroorganismen in der Hoffnung verabreicht werden, damit dabei neue biologisch wirksame Transformationen der Grundsubstanzen entstehen.

In Abb. 3.2 werden noch einmal die Angriffspunkte der einzelnen Zytostatika während der verschiedenen Zellphasen schematisch verdeutlicht. Unter denen sind auch die sogenannten Vinca-Alkaloide vertreten. Diese greifen zu einem recht späten Zeitpunkt des Zellzyklus ein.

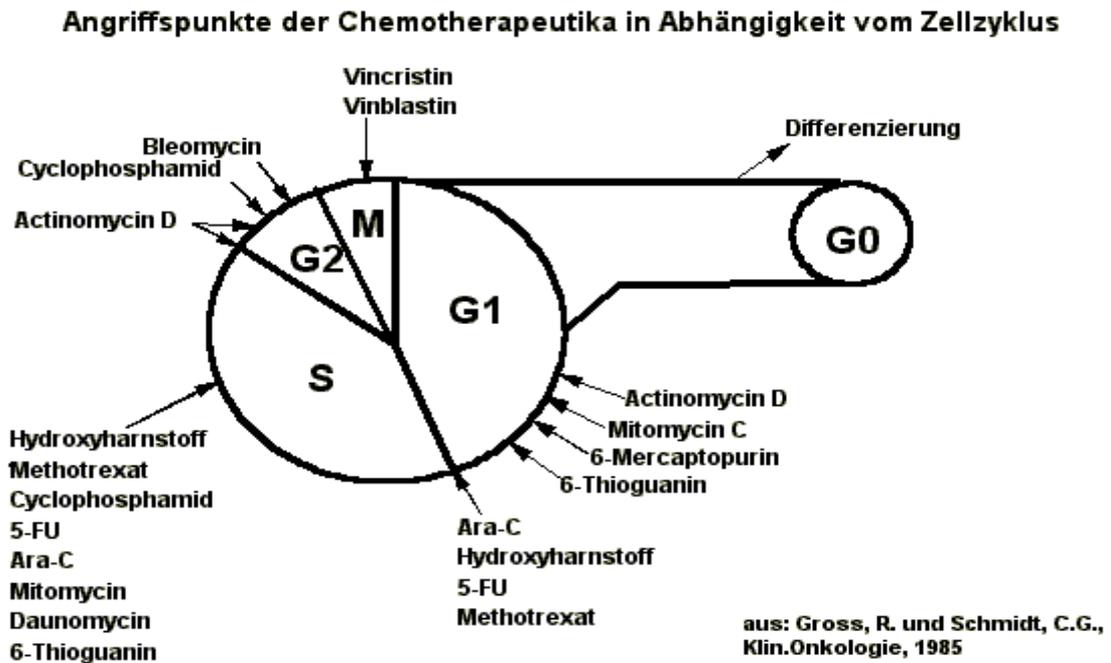


Abb. 3.2: Angriffspunkte der Chemotherapeutika nach Gross und Schmidt

3. 3. Spindelgifte

Unter den Pflanzenalkaloiden haben Vinblastin (**11**) und Vincristin (**12**) klinische Bedeutung erlangt. Als Spindelgifte wirken sie auf die Zellteilung durch Inhibierung der Funktion des Spindelapparates. Sie binden in niedriger Konzentration an die Proteine des Spindelapparates und bewirken dadurch eine Arretierung der Mitose in der Metaphase, d.h. es kommt zu keiner Anaphase. Der Effekt ist irreversibel, da sich die Vinca-Alkaloide an das Tubulin der Mikrotubuli binden, welches die Mitosespindel aufbaut. Bei höheren Konzentrationen, wie sie in der Therapie erreicht werden, treten aber auch Chromosomenbrüche und allgemeine zytotoxische Effekte auf. Dementsprechend wirken sie ausschließlich auf proliferierende Zellen. Trotz der strukturellen Verwandtschaft unterscheiden sich Vinblastin und Vincristin in ihrer klinischen Wirkung, Toxizität, sowie Nebenwirkungen. Vincristin unterscheidet sich von Vinblastin dadurch, daß eine Methylgruppe durch eine Formylgruppe ersetzt ist. Vindesin (**13**) ist ein halbsynthetisches, neueres Präparat dieser Reihe. Das Konzept einer Kombination von Vinca-Alkaloiden mit Bleomycin besteht darin, daß das Vinca-Alkaloid die Tumorzellen in der Mitose arretiert und Bleomycin auf die in der Mitose arretierten Tumorzellen einwirkt, da es wahrscheinlich selektiv auf mitotische Zellen reagiert. Vinblastin ist vorwiegend als knochenmarkstoxisch anzusehen, Vincristin dagegen hauptsächlich als neurotoxisch. Vindesin zeigt Nebenwirkungen sowohl im Sinne einer schweren Knochenmarksdepression als auch neurotoxische Störungen.

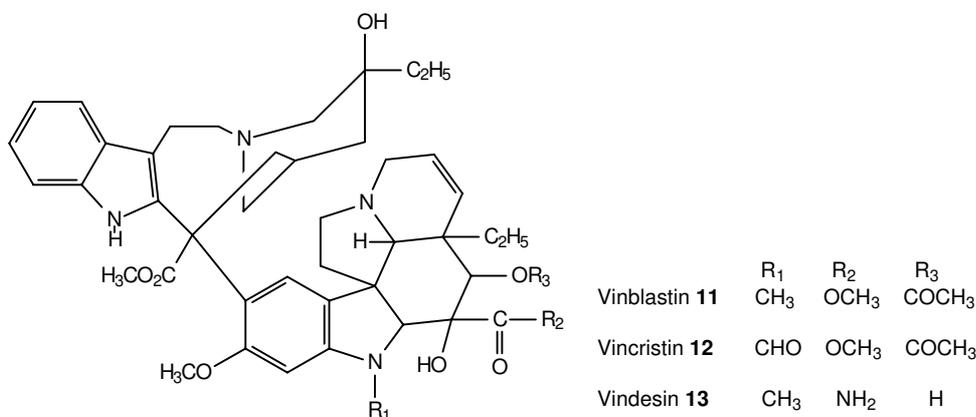


Abb. 3.3: Strukturen der Vinca-Alkaloide

Die Althoyrtine oder Spongistatine gehören ebenfalls zu der Klasse der Spindelgifte, ihre biologische Aktivitäten werden im folgenden erläutert.

3. 4. Biologische Aktivität von Altohyrtinen, Spongistatinen und Cinachyrolid A

Das Spongistatin 1 wurde bereits in der vorklinischen Entwicklung durch das *in-vitro* Screening von CRI und NCI an mehr als 60 humanen Krebszelllinien als ein bislang unübertroffener höchst wirksamer Mitosehemmer erkannt.

Es wurde ebenfalls gezeigt, daß Spongistatin 1 insbesondere gegen als hoch-chemoresistent geltende Tumorarten wie Brust-, Ovarial- und Prostata-Tumor wirksam ist. Bis *dato* ist dieses zytostatische Potential von keiner anderen Substanz übertroffen worden. Eine weitere Bewertung der biologischen Aktivitäten durch vergleichende *in vitro*-Tests zeigte, daß Spongistatin 2 und 3 im Vergleich zum Spongistatin 1 ein leicht vermindertes Potential besitzen. Das Gesamtpotential der Spongistatine 4 und 5 entspricht in etwa dem des Spongistatins 1. Humane Brustkrebs-Zelllinien zeigen sich interessanterweise am empfindlichsten gegenüber diesen Substanzen. Ebenso erwiesen sich die anderen Spongistatine als potentielle Antitumorwirkstoffe.

Im Vergleich zu anderen biologisch aktiven Substanzen ist die Wirkungskonzentration von Spongistatin 1 gegen humane Krebszelllinien im Vergleich zu anderen Zytostatika um bis zu drei Zehnerpotenzen niedriger dosiert. Dies stellt einen neuen Bestwert dar.

Die Konzentration, die zu einer 50%igen Wachstumshemmung führt (IC_{50} -Werte), wird zum Vergleich in der folgenden Tabelle gegenübergestellt (Tabelle 3.1).

Wirkstoff	IC_{50} [M/ mol*l ⁻¹]	
	PtK1 Zellen	L1210 Zellen
Spongistatin 1	$3 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-11}$
Halichondrin B	$5 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-10}$
Dolastatin 10	$3 \cdot 10^{-9}$	$6 \cdot 10^{-10}$
Vinblastin	$6 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-8}$
Colchicine	$8 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-8}$

Tabelle 3.1: *In vitro* Screening-Werte für Wachstumshemmung

Der Vergleich wurde an karzinogenen Nierenzellen der Känguruhrtte (PtK1 Zellen) und an Leukämiezellen (L1210 Zellen) durchgeführt. Die halbmaximale Wachstumshemmungskonzentration liegt bei Spongistatin 1 bis zu drei Zehnerpotenzen niedriger. Ein solches indiziertes Therapeutikum mit viel höherer Aktivität bedeutet aufgrund der niedrigen Dosen weniger Belastung für den Organismus des Patienten. Die biologische Aktivität der Spongistatine besteht in einer sehr starken zytostatischen und antineoplastischen Wirkung. Diese Aktivität setzt sich in den Zelllinien von Darm-, Nieren-, Eierstock- und Brusttumoren fort.

Beeindruckend sind mit Sicherheit die herausragenden IC₅₀-Werte, es fehlen jedoch noch Aussagen über die selektive Aktivität der Wirkstoffe für Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen. Aus den *in-vitro* Bioassays ist zu erkennen, daß die Altohyrtine und Spongistatine zur Gruppe der Antimitotika (Mitosehemmer) gehören und damit sehr spät in den Zellzyklus eingreifen. Sie unterbinden die Ausbildung des Spindelapparates und wirken so als Spindelgifte. Sie hemmen die Glutamat-induzierte Polymerisation von Tubulin³⁰, indem sie an die Vinca-Alkaloid-Domäne der Tubulin-Monomere binden³¹. Die Ausbildung eines Spindelapparates ist so nicht möglich, es kommt zur Polyploidisierung (Vervielfältigung des Chromosomensatzes über die normale diploide Anzahl hinaus: 3n, 4n,...), und die Zelle ist nicht mehr teilungsfähig. Die Spongistatine wirken wie die dimeren Vinca-Alkaloide Vinblastin und Vincristin, die ebenfalls die Tubulin-Polymerisation verhindern und so die Zellteilung in der Metaphase hemmen. Diese beiden Alkaloide werden bereits therapeutisch in der Krebstherapie, vor allem in der Leukämie-Therapie eingesetzt. Es bleibt zu hoffen, daß sich die niedrigen IC₅₀-Werte aus dem *in vitro*-Screening ebenso in den späteren therapeutischen Stadien bestätigen, so daß durch die niedrigen Dosen zytotoxische Nebenwirkungen vermindert oder unterdrückt werden können. Spongistatin 1 wird in den neueren Forschungsergebnissen sogar antifungale Eigenschaften nachgewiesen³². Es kann als Breitband-Antimykotika gegen eine Vielzahl von Hefen und Pilzen eingesetzt werden und ist innerhalb von 6-12 Stunden wirksam.

Die aktuellsten Ergebnisse aus der *in vivo* klinischen Phase I sowie mechanistische Studien sind ebenfalls vielversprechend, womit die Mediziner dann bei einer ausreichenden Verfügbarkeit des Wirkstoffes in die Phase II der Arzneimittelprüfung übergehen können.

3. 5. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei den Spongistatinen

Es ist auffällig, daß die Aktivität der Spongistatine 1-9 sehr unterschiedlich ist, obwohl nur geringe strukturelle Unterschiede zu erkennen sind. Der G-Ring ist für die biologische Aktivität nicht entscheidend, da er in mehr oder weniger aktiven Verbindungen vorhanden ist oder fehlt. Genauso verhält es sich mit den C5 und C15 Acetylgruppen, die in beiden mehr oder weniger aktiven Spongistatinderivaten zu finden sind. Dagegen scheint das Chloratom an C50 für eine maximale Aktivität wichtig zu sein. Es ist in den vier Spongistatinen mit der größten Aktivität (1, 4, 5 und 9) vorhanden. Das Spongistatin 3 unterscheidet sich vom Spongistatin 1 mit der größten Aktivität nur durch den Austausch der C5-Acetylgruppe gegen eine Hydroxyfunktion. Erste Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen von Hamel³² *et al.* mit den verschiedenen Spongistatinen lassen keine konkreten Aussagen über entscheidende Funktionalitäten zu.

³⁰ R. Bai, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, G. R. Pettit, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 757.

³¹ R. Bai, G. F. Taylor, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry* **1995**, *34*, 9714.

³² G. R. Pettit, R. K. Pettit, S. McAllister, J. M. Johnson, Z. A. Cichacz, *Int. J. Antimicrob. Agents* **1997**, *9*, 147.

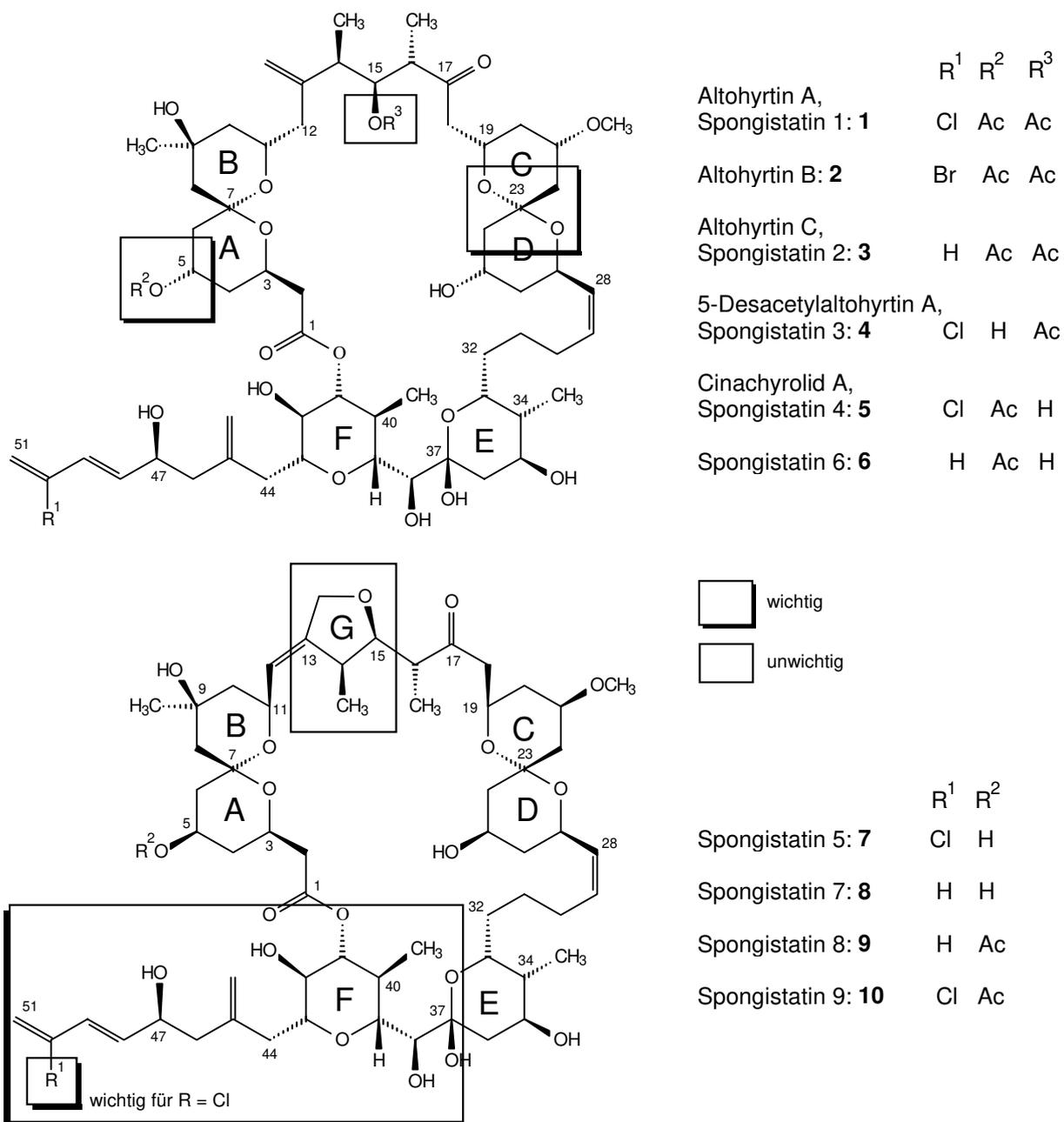


Abb. 3.4: Struktur-Aktivitäts-Beziehung

Dieses Resultat stimmt sehr gut mit der Beobachtung von Kishi³³ überein, daß C23-*epi*-Altohyrtin A ebenfalls ähnliche biologische Aktivitäten wie andere Altohyrtine und Spongistatine besitzt.

³³ Y. Kishi, *et al.*, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 202.

Die bis heute bekannten zytotoxischen Daten zu den Makroliden Spongistatin 1-9, Cinachyrolid A und Althoyrtin A-C, sowie Desacetylalthoyrtin A sind in der Tabelle 3.2 zusammengetragen.

Tumorart	Bioassays	Zytotoxizität
Spongistatin 1	P388	GI ₅₀ 1.3×10 ⁻¹¹ M ³⁴
		IC ₅₀ 3.0×10 ⁻¹¹ M
Spongistatin 2	P388	GI ₅₀ 8.51×10 ⁻¹⁰ M
		IC ₅₀ 2.0×10 ⁻⁹ M
Spongistatin 3	P388	GI ₅₀ 8.32×10 ⁻¹⁰ M
		IC ₅₀ 1.0×10 ⁻⁹ M
Spongistatin 4	P388	GI ₅₀ 1.0×10 ⁻¹⁰ M
		IC ₅₀ 1.0×10 ⁻¹⁰ M
Spongistatin 5	P388	GI ₅₀ 1.2×10 ⁻¹⁰ M
		IC ₅₀ 2.0×10 ⁻¹⁰ M
Spongistatin 6	P388	GI ₅₀ 1.1×10 ⁻⁹ M
		IC ₅₀ 8.0×10 ⁻¹⁰ M
Spongistatin 7	P388	GI ₅₀ 1.0×10 ⁻⁹ M
		IC ₅₀ 2.0×10 ⁻⁹ M
Spongistatin 8	P388	GI ₅₀ 2.3×10 ⁻¹⁰ M
		IC ₅₀ 4.0×10 ⁻⁹ M
Spongistatin 9	P388	GI ₅₀ 4.0×10 ⁻¹¹ M
		IC ₅₀ 3.0×10 ⁻¹⁰ M
Cinachyrolid A	L1210	IC ₅₀ <6.0×10 ⁻¹⁰ g/ml
Althoyrtin A	L1210	IC ₅₀ 3.0×10 ⁻¹¹ g/ml
	KB	IC ₅₀ 1.0×10 ⁻¹¹ g/ml
Althoyrtin B	L1210	IC ₅₀ 3.0×10 ⁻¹¹ g/ml
	KB	IC ₅₀ 2.0×10 ⁻¹¹ g/ml
Althoyrtin C	L1210	IC ₅₀ 1.3×10 ⁻⁹ g/ml
	KB	IC ₅₀ 4.0×10 ⁻¹⁰ g/ml
5-Desacetyl-althoyrtin A	L1210	IC ₅₀ 3.3×10 ⁻⁹ g/ml
	KB	IC ₅₀ 3.0×10 ⁻¹⁰ g/ml

Tabelle 3.2: Zytotoxische Daten aus *in vitro*-Screening³⁵

Um die Struktur-Wirkstoffsaktivitäts-Beziehung eines solchen Makrolids wie Althoyrtin A besser zu verstehen, hat Smith³⁶ einzelne Segmente des Moleküls synthetisiert und diese auf deren biologische Aktivität hin untersucht.

³⁴ E. A. Sausville, *Development Therapeutics Programm*, **11/1998**, DCTD, NCI, NIH; USA.

GI₅₀-Werte geben die Konzentration der geprüften Testsubstanz wider, bei der $\{100 \cdot (T - T_0) / (C - T_0) = 50\}$ ist, dabei wird die Zunahme der Inhibierungen der Testsubstanz gemessen.

IC₅₀-Werte = Halbmaximale Wachstumshemmungskonzentration

³⁵ J. Pietruszka, *Angw. Chem.* **1998**, *110*, 2773.

³⁶ A. B. Smith III., Q. Lin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.* **1998**, *8*, 567.

Am Beispiel des C38-C51-Segments **15** mit und ohne C50-Chlorsubstituent stellt er beim ersten *in vitro*-Screening erstaunlich hohe Antitumorwirkung fest (Abb. 3.5). Die Versuchswerte und das Teilsegment sind unten aufgeführt. Die GI_{50} -Werte für das C50-Cl widerspricht jedoch dem Standpunkt Pettits¹⁸, daß der C50-Chlorsubstituent für die Stärke der biologischen Aktivität ausschlaggebend ist (Tabelle 3.3).

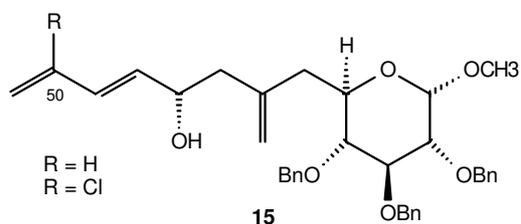


Abb. 3.5: Synthetisiertes C38-C51-Segment nach Smith

Wachstumshemmungsaktivität der beiden Modellsysteme **15**

Tumorart	GI_{50} [$\mu\text{g/l}$]	GI_{50} [$\mu\text{g/l}$]
	C50-H	C50-Cl
Bauchspeicheldrüse	0.25	3.20
Neuroblastom	0.31	2.20
Schilddrüse	0.70	5.80
Lunge	0.26	6.60
Rachen	0.27	5.00
Prostata	0.32	>10

Tabelle 3.3: *In vitro*-Screening (GI_{50} -Werte in $\mu\text{g/ml}$)

3. 5. 1. Spongistatin 1 in der Phase I Cancer Research

Das Arizona State University Cancer Research Institute (CRI) und das National Cancer Institute (NCI) haben sich die Suche nach unbekanntem Antitumorwirkstoffen als Ziel gesetzt. Dabei bestimmen die Wissenschaftler die unbekanntem Strukturen, entwickeln synthetische Verfahren zur Darstellung und führen damit Testreihen an humanen Krebszellen durch. Insgesamt fünfzehn dieser potentiellen Antitumorwirkstoffe sind jetzt in der klinischen Erprobung.

Fünf Wirkstoffe davon werden an gesunden Probanden auf Verträglichkeit überprüft und befinden sich bereits in der Phase I der Arzneimittelprüfung. Insbesondere sind die drei Wirkstoffe Bryostatine 1, Dolstatin 10 und Spongistatin 1 äußerst erfolgsversprechend. Die Ergebnisse aus der gegenwärtig laufenden Phase II von Bryostatine, in der die klinische Wirksamkeit an einer großen Patientenzahl überprüft wird, sind noch nicht publiziert.

Die aktuelle Krebsforschung beschränkt sich nicht nur auf die Suche nach unbekanntem Antitumorwirkstoffen. Um den Krebs zu besiegen, werden bisherige Therapieformen optimiert und neue Ansatzpunkte zur Heilung gesucht.

3. 6. Neue Ansätze in der Krebstherapie

Vor einigen Jahren gab es für Ärzte und Patienten drei mögliche Wege zur Behandlung von Tumoren: den chirurgischen Eingriff, die Bestrahlung und die Chemotherapie. Glücklicherweise befinden sich neuere durchdachte, für Patienten verträglichere Behandlungsmethoden in klinischen Testphasen.³⁷

„Angiogenese“ ist ein kontrollierter Prozeß und kommt im Erwachsenenalter physiologisch z.B. bei der Wundheilung vor. Zu den pathologischen Formen der Angiogenese gehört die „Tumorangiogenese“, von der das Tumorwachstum und die Metastasenbildung abhängen. Das Tumorwachstum wird durch ein Überwiegen angiogenese-stimulierender gegenüber angiogenese-inhibierender Faktoren gefördert. Zu den am häufigsten untersuchten angiogenese-stimulierenden Faktoren gehören der VEGF (vascular endothelial growth factor) und a/b-FGF (acidic/basic fibroblast growth factors). Mittlerweile ist gezeigt worden, daß der Grad der Tumorgefäßneubildung mit dem Grad der Metastasenbildung, dem Tumorwachstum, und dem klinischen Verlauf assoziiert ist. Ein wachsender Tumor hat einen recht hohen Nährstoffbedarf, deshalb werden von dem Tumor Substanzen abgesondert, die eine Bildung neuer Blutgefäße zur Nährstoffversorgung bewirken. Diese neuen Blutgefäße dringen in den Tumor ein und bewirken ein massives Wachstum. Tumorzellen können durch die neuen Blutgefäße in den Blutkreislauf gelangen. Es kommt zu Metastasierung. Der Prozeß der Gefäßbildung beginnt an den Metastasen erneut.

Eine Reihe neuer Wirkstoffe kann diesem Prozeß entgegenwirken. Zu den wichtigsten Angiogeneseinhibitoren zählen Angiostatin und Thrombospondin. Sie docken sich an die vom Tumor ausgesandten Faktoren und blockieren diese, folglich geht der Tumor wegen Nährstoffmangel ein. Unter der Verwendung molekularer und biotechnologischer Verfahren ist ein Wirkstoff entwickelt worden, der hochpotent und hochspezifisch die Funktion der VEGF-Rezeptoren hemmt. Dieser Wirkstoff hemmt im Tier sowohl das Wachstum von Primärtumoren als auch von Metastasen. Systematische Untersuchungen zur Tumorangiogenese gewinnen zur Zeit zunehmende Bedeutung für Diagnostik und Therapieplanung menschlicher Tumore und eröffnen neue Entwicklungen spezifischer, neuer Krebstherapien.

Die tumorbiologische Forschung befaßt sich mit einem schwierigen Aspekt der Krebserkrankung. Bösartige Tumore haben die Fähigkeit, Tochtergeschwülste zu bilden. Die Verbreitung von Metastasen im Körper ist eine wichtige Ursache für die erhöhte Sterblichkeit von Krebspatienten, da der chirurgische Zugang meist erschwert oder durch die Vielzahl oftmals kleiner Metastasen unmöglich ist. Die Metastasen setzen mit den Hauptphasen der Penetration nach vorangegangener Invasion oder Infiltration, der Ablösung und der Verschleppung einer Tumorzelle durch den hämatogenen oder lymphogenen Transport ein. Abschließend kommt es zu einer Arretierung und einer Ansiedlung der Tumorzelle, die nun zu einer klinisch manifesten Tochtergeschwulst anwächst.

³⁷ C. Gorman, Time-Magazine, *Curing Cancer-The Hope and the Hype*, U.S. Edition, New York, 1998, 151, 19.

In jüngster Vergangenheit sind Enzyme von Tumoren identifiziert worden, die es den Tumorzellen ermöglichen, durch Auflösen von Gewebe oder Schneiden von Löchern durch Blutkapillarwände in die Blutbahn zu gelangen. Neue Wirkstoffe könnten diese enzymatische Funktion der Tumorzellen eindämmen. Sie durchlaufen gerade die ersten klinischen Testphasen und werden auf ihre prognostische Relevanz für das Überleben von Patienten und das Wiederauftreten der Krankheit hin untersucht.

Geschwulsterzeugende Gene (onkogene Gene) gehören zum Bestand der normalen somatischen (körperlichen) Zellen. Sie spielen wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Wachstumskontrolle und haben frühembryonal bestimmte Aufgaben wie die Einnistung des befruchteten Eis in der Schleimhaut des Uterus oder die Ernährung der Feten. Ebenfalls sind sie für die endokrine (Blut absondernde) und immunologische Umstimmung des mütterlichen Organismus während der Schwangerschaft verantwortlich. Die Onkogenhypothese besagt, daß diese in den somatischen Zellen vorhandene Informationen, die deren maligne Entartung bewirken kann, durch onkogene Viren oder andere exogene Karzinogene reaktiviert werden können. Diese Faktoren können auch hormonell oder altersbedingt sein. Solche onkogene Eigenschaften besitzen nachweislich einige Tumorarten wie Brust-, Dickdarm-, Magen- und Lungentumore. Die proto-onkogenen Gensequenzen in normalen Zellen gleichen den von Tumolviren weitgehend. Nach dem Befall sind die Gensequenzen von Tumolviren in der Lage, innerhalb einer gesunden Zelle eine Eiweißbiosynthese von Proteinen durchzuführen, die ihrerseits eine maligne Transformation bewirken. Als bekanntes Beispiel sind das Rous-Sarkom-Virus und das Abelson-Leukämie-Virus zu nennen. Viele Firmen stehen in einem Wettlauf, Wirkstoffe zu entwickeln, die diese wachstumfördernden Eigenschaften hemmen.

Speziell beim Mammakarzinom, dem heute häufigsten malignen Tumor der Frau zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr, ist dessen Wachstum vom weiblichen Hormon Östrogen abhängig. Tamoxifen wirkt als Anti-Östrogen in der weiblichen Brust und beugt somit einer Bildung dieser Krebsart vor. Tamoxifen, das *(Z)*-2-(4(1,2-diphenyl-1-butenyl)-phenoxy)-*N,N*-dimethylethylamin ist nur als *trans*-Isomer ein synthetisches nichtsteroidales Anti-Östrogen. Beim *cis*-Isomer fehlt die anti-östrogene Wirkung. Die Nebenwirkungen von Tamoxifen sind im Vergleich zu anderen therapeutisch genutzten Mitteln in diesem Anwendungsgebiet geringer, dennoch sind sie immer noch beträchtlich.

Eine jüngste Entwicklung ist das Raloxifen, das die gleichen Wirkungen ohne schwerwiegende Nebenwirkungen besitzt. Es ist als Retinoid bekannt, einem synthetischen Derivat der Vitamin-A-Säure, und wird bereits zur Behandlung von Hauterkrankungen und Osteoporose eingesetzt. Das Raloxifen wird auch zur Nachbehandlung von einigen Krebsarten eingesetzt. Es beugt einer erneuten Bildung von malignen Kopf- und Halstumoren vor.

Es wird angenommen, daß die zuständigen Gene in Zellen für die Kontrolle des Zellwachstums bei Tumorzellen stark beschädigt sind. Die somatische Gentherapie ist eine neue und vielversprechende Form der Krebstherapie. Hierbei wird ein therapeutisches Gen in Zellen des kranken Gewebes eingebracht, um entweder ein defektes Gen zu reparieren oder die Funktion eines pathogen wirkenden Gens zu verändern.

Es ist Ziel der Forschung, diese Kontrollmechanismen durch Einschleusen von Viren als Träger von gesunden Gensequenzen in Tumorzellen wiederherzustellen. Erste klinische Tests zeigen, daß durch eine solche Genbehandlung Brust- und Ovarialtumore nicht nur in ihrem Wachstum gestoppt werden können, sondern auch in ihrer Größe schrumpfen.

Der Onkologe verfügt heutzutage über ein Arsenal an neueren, selektiveren Chemotherapeutika, die wirksamer und im Vergleich zu den früheren Wirksubstanzen weniger toxisch und damit für den Patienten schonender und verträglicher sind. Sie wirken spezifischer am erkrankten Gewebe und schonen so das gesunde Gewebe. Bei der adjuvanten Chemotherapie wird eine systematische Behandlung mit Zytostatika in Ergänzung zu einer kurativen Operation oder einer Bestrahlung von Mikrometastasen eingesetzt. Es handelt sich um Wirkstoffe sehr unterschiedlicher Struktur, die Krankheitserreger oder Zellen von Neoplasmen möglichst selektiv im Wachstum hemmen. In den letzten zwei Jahren wurden vom amerikanischen Gesundheitsamt mehr als zwei Dutzend neue Chemotherapeutika freigegeben. Wichtige Chemotherapeutika sind Sulfonamide, metallorganische Therapeutika, Antimetabolite, bestimmte Alkaloide und polyfunktionale Alkylantien.

Antikörper sind Eiweißbausteine, die von B-Lymphozyten und Plasmazellen als Reaktion auf ein Antigen gemäß der Klonenselektionstheorie streng spezifisch gegen diese gebildet und ausgeschieden werden. Monoklonale Antikörper wurden ursprünglich zum qualitativen und quantitativen Antigen- und Antikörpernachweis mit verschiedenen Immunassays verwendet. Ein zweites Anwendungsgebiet ist die *in vivo* Lokalisation des Tumors nach radioaktiver Markierung. MAK sind Antikörper, die von einem Klon gutartig oder autonom proliferierter Plasmazellen in Zellkulturen produziert werden. Es handelt sich um Nachkommen von Zellhybriden, die aus einer künstlichen Verschmelzung von gegen ein definiertes Antigen sensibilisierten B-Lymphozyten mit geeigneten Tumorzellen entstanden sind. Sie werden auch gentechnisch mittels Hybridomzellklonen synthetisiert. Monoklonale Antikörper sind nur gegen eines der zahlreichen unterschiedlichen Determinanten eines gegebenen Antigens gerichtet. Jedes Antigen hat normalerweise zahlreiche Determinanten, so daß an der Immunantwort gegen ein einziges herkömmliches Antigen meist viele verschiedene B-Lymphozyten und entsprechend viele Antikörper beteiligt sind. Therapeutisch kommen monoklonale Antikörper versuchsweise bei malignen Melanomen und kolorektalen Karzinomen (Darm, Rektum) zum Einsatz.

Sie sind in der Lage, vom Tumor ausgesandte wachstumsfördernde Stoffe zu absorbieren und den befallenen Organismus von unerwünschten Proteinen und auch Hormonen zu reinigen. Sie besitzen die Fähigkeit, als Träger von zytolytischer Substanzen wie radioaktive und chemische Toxine zum erkrankten Gewebe zu transportieren, um dieses zu behandeln. Als Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse sind Bexxar und Herceptin zu nennen, die innerhalb kürzester Zeit von der vorklinischen Testphase den Weg zum Therapeutikum gefunden haben.

Vor wenigen Jahren bedeutete eine Strahlentherapie nicht nur die erhoffte selektive Zerstörung von karzinomen Gewebe, sondern auch einen Angriff auf das angrenzende gesunde Gewebe. Durch den Einsatz von dreidimensionalen Computeraufnahmen und optimierten Afterloading-Verfahren erreichen die Mediziner heute bei der Dosierung von Radionukliden eine mikroskopische Präzision. Das Afterloading-Verfahren ist eine Form der Strahlentherapie, bei der die in den Körperhöhlen eingebrachten Radionuklide (meist Iridium 192) bestrahlt werden.

Es ermöglicht eine Bestrahlung des Tumors mit nur geringer Belastung des umliegenden Gewebes bei erheblich verbessertem Strahlenschutz für das beteiligte medizinische Personal. Dieses Verfahren findet häufig bei malignen Lymphomen, Tumoren an inneren Organen, sowie Prostatumoren Anwendung.

Die Mediziner sind bestrebt, nicht mehr komplette Organe, sondern nur noch den vom Tumor befallenen Teil des Organs zu entfernen. Eine neue vielversprechende Methode zur Unterstützung dieses Vorhabens ist das sog. Lymphatische Mapping. Hierbei handelt es sich um den Einsatz von Farbstoff und radioaktiven Isotopenindikatoren zur Kennzeichnung von erkrankten Lymphknoten. Das Immunsystem des Körpers dient der Erhaltung der Individualstruktur durch Abwehr körperfremder Substanzen und kontinuierlicher Eliminierung anomaler, maligner entarteter Körperzellen. Diese immunologische Überwachung können bösartige Tumorzellen umgehen. Forscher sind nun auf der Suche nach einer Schutzimpfung gegen bestimmte Tumorarten. Durch die Injektion von Impfkernen oder Antigenen soll der Organismus zur Bildung von Antikörpern und Erhöhung der Makrophagenaktivität angeregt werden. Es stellt sich durch erste Testimpfungen heraus, daß die mit vom Tumor abstammenden Antigenen geimpfte Patienten belastbarer sind. Deren Immunsystem ist wieder in der Lage, Leukozyten zum Angreifen von karzinomen Geweben zu aktivieren.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die neuen Ansätze in der Krebstherapie zusammen mit den isolierten marinen Makroliden Althohyrinen (Spongistatinen) Anlaß zur Hoffnung geben, neue wirksamere Therapeutika als die bis *dato* bekannten zu gewinnen.

4. Veröffentlichte Synthesen der Altohyrtine und Spongistatine

Aufgrund ihrer außergewöhnlichen biologische Aktivität und äußerst geringen natürlichen Verfügbarkeit sind die Altohyrtine Ziel einer Totalsynthese geworden. Neben der Pharmaindustrie beschäftigen sich verschiedene renommierte Arbeitskreise an den Universitäten mit der Synthese von Altohyrtinen oder deren Teilstämme. Vor dem Hintergrund, daß nur die von Kitagawa postulierten Strukturen von Altohyrtinen die relativen und absoluten Konfigurationen ermittelt sind, basieren die asymmetrischen Synthesen. Bei diesen Synthesen wird die Numerierung der Zentren aller eingesetzten Edukte entsprechend ihrer späteren Position in Altohyrtin A bzw. C vorgenommen.

4. 1. Totalsynthese von Altohyrtin A nach Kishi

Bei der retrosynthetischen Analyse hat die Kishi-Gruppe³⁸ das Zielmolekül in eine Nord- **N18** und Südhälfte **S19** zerlegt, die über eine Wittig-Olefinierung des C29-Phosphoniumsalzes mit dem C28-Aldehyd und anschließende Makrolactonisierung zwischen der C1-Carbonsäure und dem C41-Alkohol verknüpft werden (Abb. 4.1).

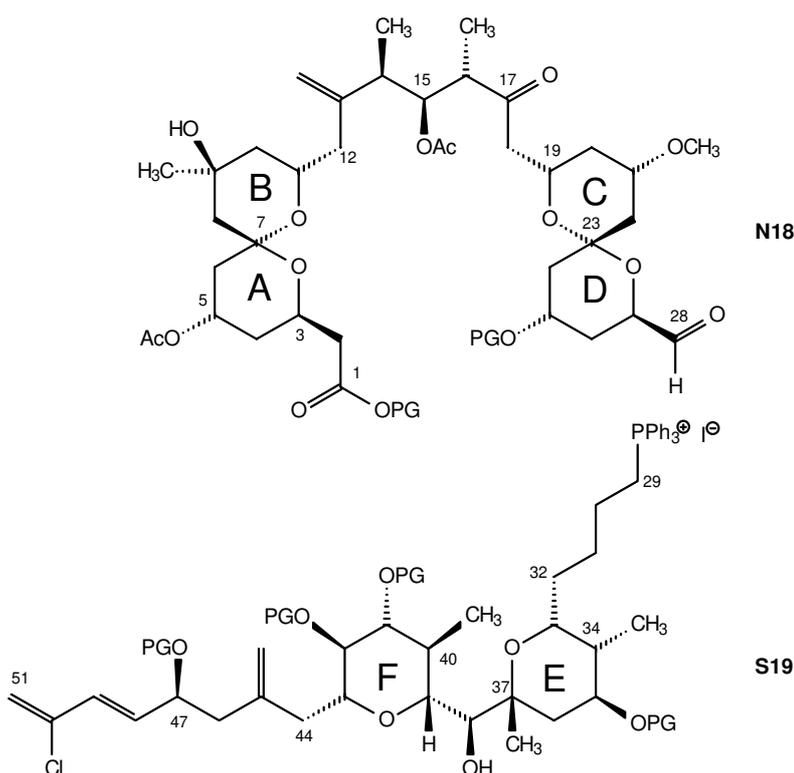


Abb. 4.1: Retrosynthetische Analyse des Altohyrtins A nach Kishi

³⁸ Y. Kishi, J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, *Angew. Chem.* **1998**, 198-206.

Als Startmaterial für das C1-C12-Segment wird das TBS-Glycidol **20** gewählt. Nach der regioselektiven Epoxid-Ringöffnung mit Vinylcupraten und Dithian-Anionen wird das Thioacetal **22** an Epoxid **21** addiert, das zuvor durch wiederholte Dithiankopplung aufgebaut wird. Hieraus wird in zwei Stufen das Epoxid **23** dargestellt, das über eine Cupratkopplung mit dem Vinyljodid **24** zum C1-C17-Grundgerüst **25** führt. Nach der Abspaltung der Silylschutzgruppen erfolgt eine *N*-Iodsuccinimid induzierte Abspaltung des Thioacetals mit einer *in situ* Spiroketalisierung zum AB-Spiroketal **26** (Abb. 4.2).

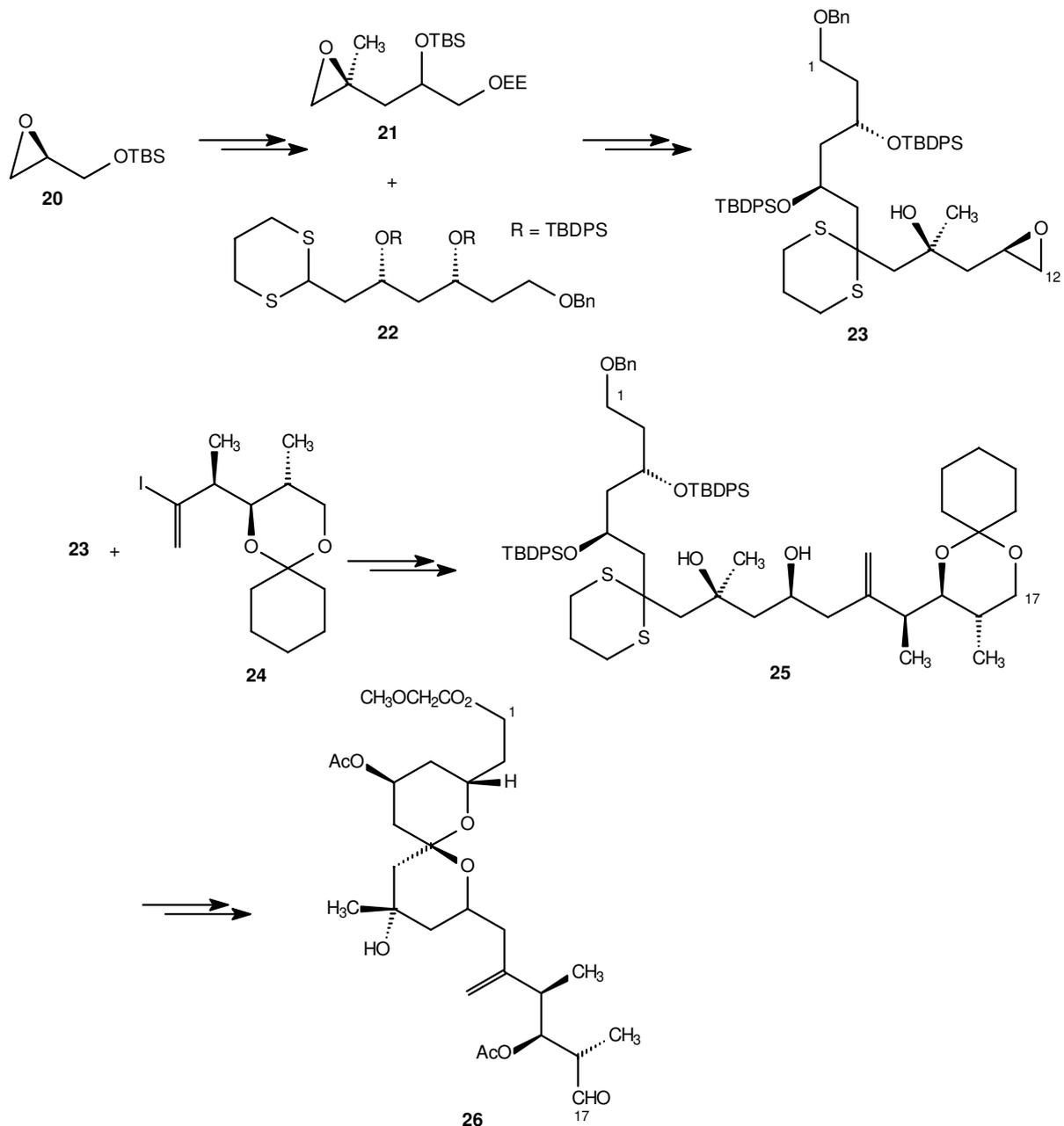


Abb. 4.2: Synthese des AB-Spiroketals nach Kishi

Für das C18-C28-Segment wird als Startmaterial auf das enantiomerenreinen Epoxid **27** und erneut auf die Schlüsselreaktionen der Dithiankopplung und Epoxiddarstellung zum Thioacetal **28** zurückgegriffen. Das CD-Spiroketal wird nicht auf direktem Weg dargestellt. Zuerst wird der D-Ring nach Desilylierung lediglich über eine *N*-Iodsuccinimid induzierte Spaltung des Thioacetals und einen *in situ* Ringschluß zu einem Vinyljodidbaustein **29** gewonnen. Eine interessante Synthesesequenz ist die glatt verlaufende, durch Nickel/Chrom vermittelte Verknüpfung des Vinyljodides **29** mit dem Aldehyd **26**. Die beiden Allylalkohole werden zum α,β -ungesättigten Keton **30** oxidiert (Abb. 4.3).

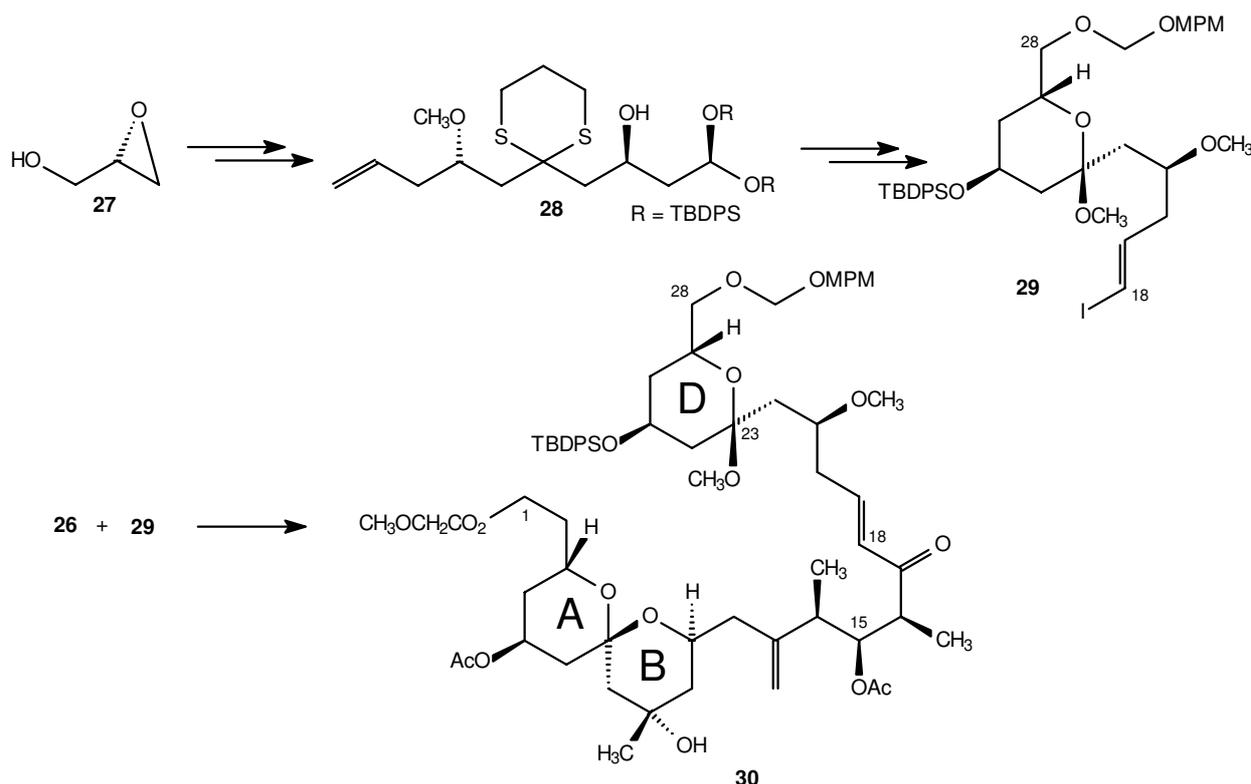


Abb. 4.3: Kopplung des AB-Spiroketals an CD-Vorläufer

Um die Kopplung an das CD-Spiroketal vorzubereiten, wird die C17-Alkoholfunktion zum Aldehyd **26** oxidiert. Die Gesamtausbeute der 33-stufigen Synthese des C1-C17 Segments beträgt 20.69%.

Durch die Hydrolyse der C23-Methoxyfunktion gelingt die kritische intramolekulare Michael-Cyclisierung zum Spiroketal **31** mit Triton B. Von den vier möglichen Produkten bildet sich nur ein Diastereomer. Die spektroskopischen Daten zeigen, daß die Konfiguration an C19 der des erhofften Produkts entspricht, während das unerwünschte konfigurierte C23-Spirozentrum gezielt epimerisiert werden mußte. Die Epimerisierung bei ungeschützter C25-Hydroxygruppe wurde ebenfalls von der Heathcock-Gruppe³⁹ beobachtet.

³⁹ C. H. Heathcock, C. J. Hayes, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2678.

Nach weiteren Manipulationen der Schutzgruppen sowie gezielten Oxidationen der Seitenketten liefert schließlich eine Oxidation der C28-Hydroxyfunktion die zu verknüpfende ABCD-Einheit **32**, die Nordhälfte von Altohyrtin A (Abb. 4.4). Die Kishi-Gruppe benötigt zur Synthese der Nordhälfte von Altohyrtin A insgesamt 72 Stufen. Die Gesamtausbeute liegt bei $1.5738 \cdot 10^{-3}\%$.

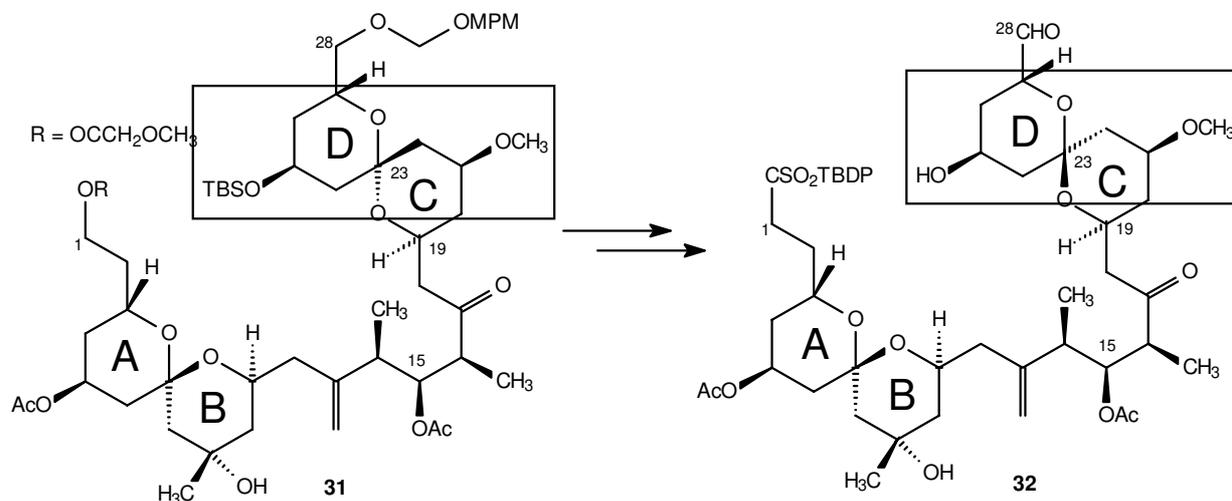


Abb. 4.4: Äquilibrierung am C23-Spirozentrum

Bei der retrosynthetischen Analyse des Südfragments wird zuerst die C37-C38-Bindung getrennt. Diese Bindung soll durch eine nukleophile Addition eines Glycalcarbanions an einen C38-Aldehyd geknüpft werden. Anschließend wird säurekatalytisch das resultierende Glycal methanolysiert. Die Synthese des E-Segments startet mit einer Sequenz aufeinanderfolgender Crotyl- und Allylboronat-Additionen an einen monogeschützten und zu einem Aldehyd oxidierten Butandiolvorläufer **33**. Nach der Schützung der C35-Hydroxygruppe von **34** und der Hydrogenolyse des Benzylethers wird in einer vierstufigen Sequenz das Glycal **35** hergestellt. Ein intermediär gebildeter β -Ketoester erleichtert die thermisch induzierte Eliminierung. Danach wird das Iodglycal **36** über das von Friesen⁴⁰ entwickelte Verfahren dargestellt. Die Ausbeute der 17-stufigen Synthese beträgt 6.31%, wobei die Bereitstellung der Butandiolvorläufers noch nicht berücksichtigt ist (Abb. 4.5).

⁴⁰ R. W. Friesen, *et al.*, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1944 und 4823.

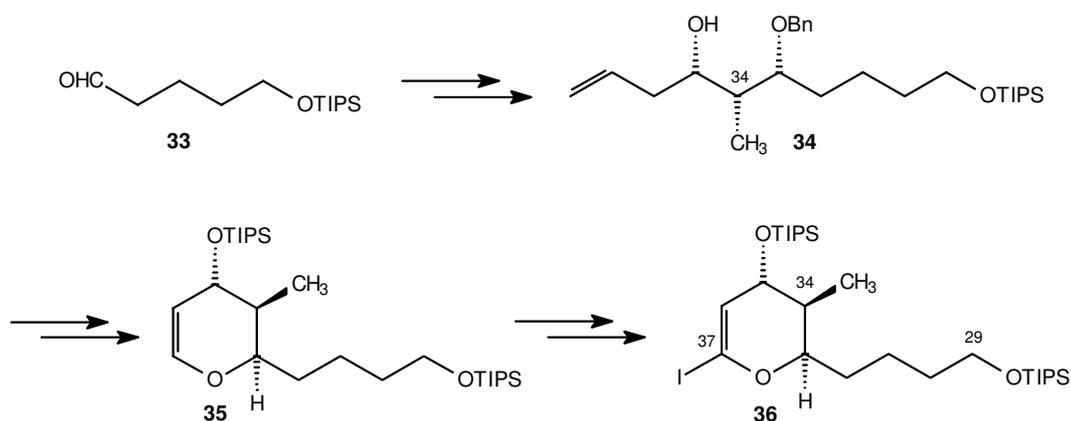


Abb. 4.5: Darstellung des E-Segments nach Kishi

Zur Darstellung des F-Segments wird die Synthesesequenz vom E-Segment übertragen. Aus dem achiralen Aldehyd **37** werden durch eine Addition mit Crotylboranen nach Brown zwei neue Chiralitätszentren (C39 und C40) aufgebaut. Die Doppelbindung des enantiomerenreinen Olefins **38** wird abgebaut und durch eine erneute Allylboran-Addition ein neues Olefin **39** eingeführt. Nach der Manipulation der Schutzgruppen wird die Doppelbindung zum Glycol *cis*-dihydroxyliert und durch Periodat-Spaltung^{41,42} zum Aldehyd unter Bildung eines Acetals umgesetzt. Im anschließenden Schritt wird zunächst zum Enolether **40** eliminiert und dann mit Dimethyldioxiran zum Epoxid **41** umgesetzt. Für die eigentliche Darstellung des F-Segments werden 17 Stufen benötigt und es wird eine Ausbeute von 6.45% erzielt (Abb. 4.6).

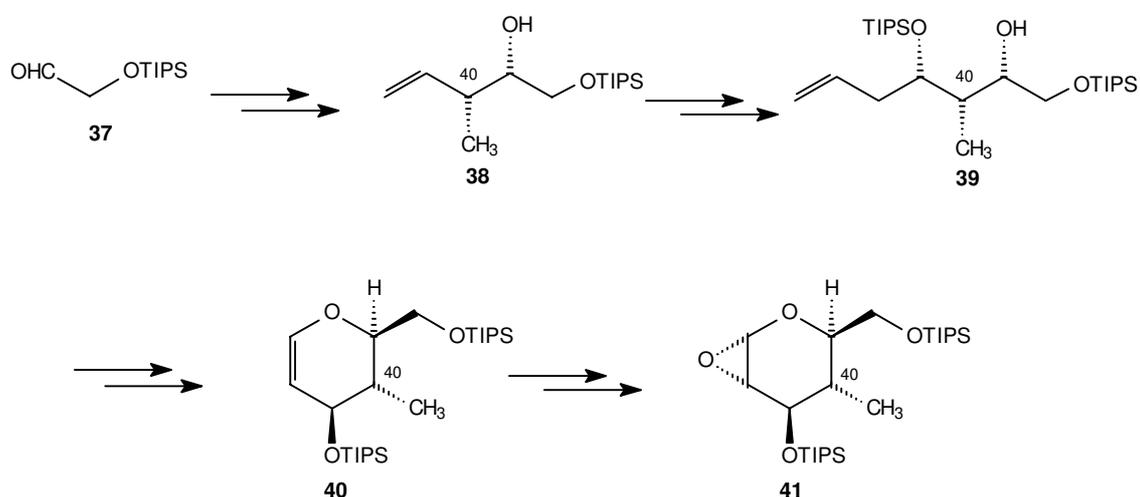


Abb. 4.6: Darstellung des F-Segments nach Kishi

⁴¹ R. Rappo, D. S. Allen Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.

⁴² H. Vorbrueggen, C. Djerassi, *J. Org. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1990.

Bemerkenswert ist der frühzeitige Einbau der Seitenkette C44-C51, die über eine Addition eines Isopropylidenacetal-Allylstannans **42** an das Glycalepoxid **41** verläuft. Das Intermediat **42** wird aus einem TBS-Glycidol durch eine Cupratkopplung mit Vinylbromiden und nachfolgende Einführung der Tributylstannylgruppe dargestellt. Nach einer Transmetallierung zum Cuprat wird die Allylverbindung an das Epoxid **41** zum Addukt **43** gekoppelt. Zur Vervollständigung der Seitenkette sind weitere neun Syntheseschritte notwendig (Swern-Oxidation an C48, Martin-Sulfuran-Dehydratisierung), um den Aldehyd **44** zu erhalten (Abb. 4.7).

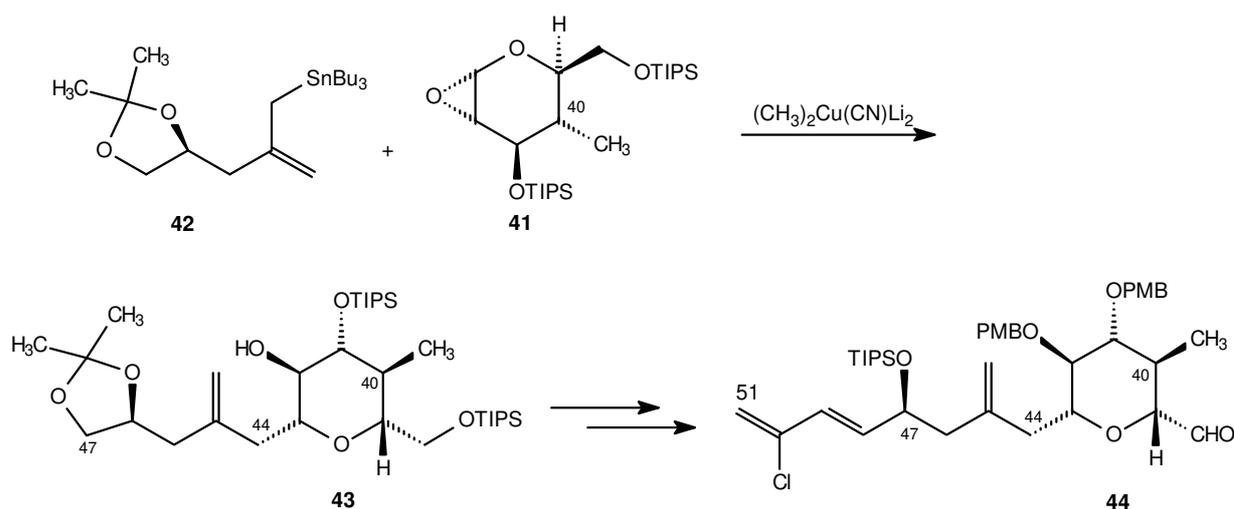


Abb. 4.7: Kopplung des F-Segments mit der Seitenkette nach Kishi

Die Verknüpfung beider Synthesebausteine verläuft über eine Addition des E-Segment-Nukleophils **36** an den hochfunktionalisierten Aldehyd **44**. Untersuchungen an Modellverbindungen zufolge soll bei einer stereoselektiven Addition eine Chelatkontrolle wichtig sein. Das Methylketal kann nicht auf direktem Weg dargestellt werden. Es wird über eine Iodmethanolyse⁴³ mit reduktiver Dehalogenierung gebildet. Ein neuartiges Grignard-Reagenz aus *tert.*-BuLi und Magnesiumdibromid liefert den gewünschten C38-Alkohol **45** in hoher Ausbeute und Stereoselektivität. Nach Austausch der TIPS-Schutzgruppen für die spätere Kopplung an die Nordhälfte wird der Alkohol **45** an C29 in das Phosphoniumsalz **46** überführt (Abb. 4.8). Die Gesamtausbeute zur Darstellung der Südhälfte beträgt in 56 Stufen $2.07 \cdot 10^{-3}\%$.

⁴³ R. U. Lemieux, S. Levine, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1473.

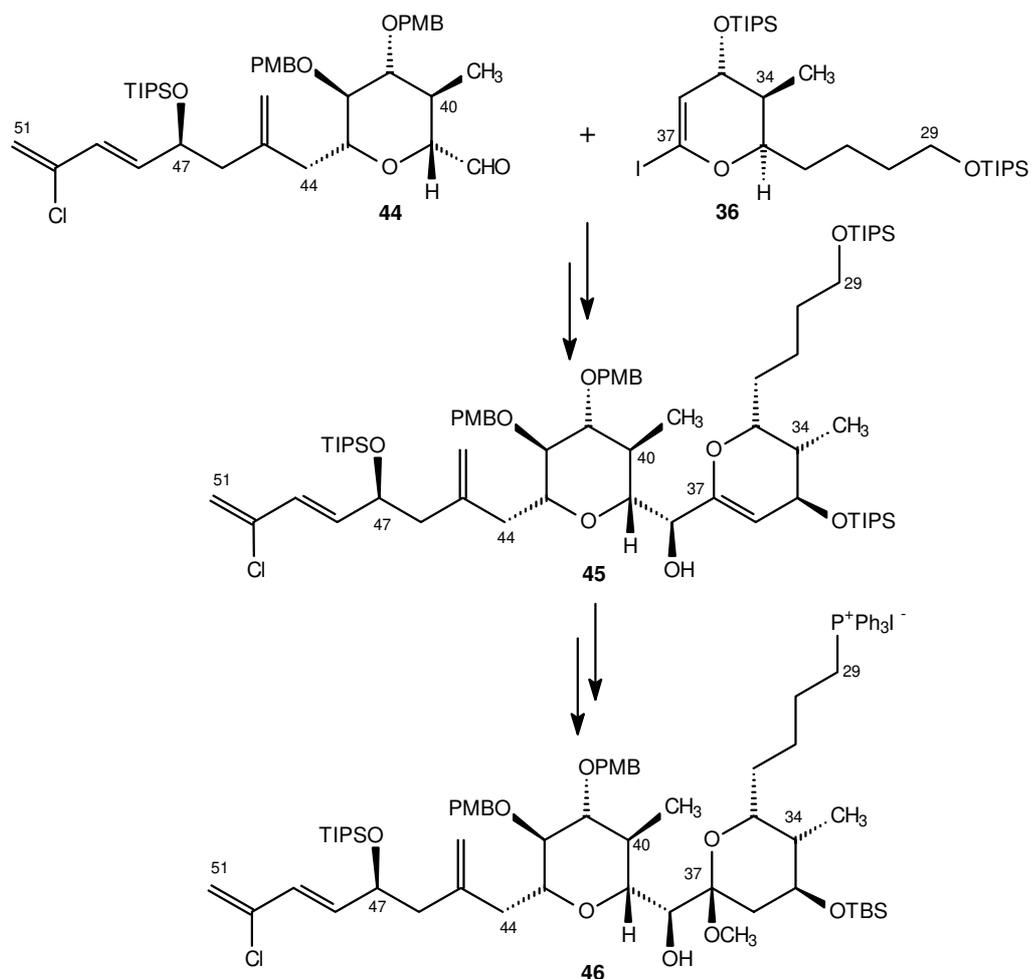


Abb. 4.8: Kopplung des F-Segments mit dem E-Segment nach Kishi

Die beiden Hälften **32** und **46** werden in einer Wittig-Olefinierung zum *cis*-Alken verknüpft. Nach der Fluorid-induzierten Spaltung der Silylestergruppe führt die Cyclisierung unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁴ (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Triethylamin, dann DMAP) zum gewünschten Makrolid. Die abschließende Abspaltung der Silylschutzgruppen liefert das Altohyrtin A. Für die Verknüpfung werden vier Stufen benötigt und eine Ausbeute von 2.4% erzielt. Für die Totalsynthese von Altohyrtin A nach Kishi wurden insgesamt 132 Stufen durchgeführt und die Gesamtausbeute beträgt 0.0021%. Die Arbeit von Kishi und der Vergleich der spektroskopischen Daten von synthetischem und authentischem Material bestätigen überzeugend die von Kitagawa *et al.* für Altohyrtin A vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration. Ebenfalls führt ein Vergleich mit Spongistatin 1 (**1**) zu dem Schluß, daß beide Verbindungen identisch sind.

⁴⁴ M. Yamaguchi, J. Inanaga, K. Yoshioka, H. Saeki, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

4. 2. Totalsynthese von Altohyrtin C nach Evans

Die Evans-Gruppe⁴⁵ geht bei der Synthese der beiden Spiroketalen AB und CD von acyclischen Vorläufern aus, die nach dem Aufbau des offenkettigen Kohlenstoffgrundgerüsts dann intramolekular ketalisiert werden. Als chirales Startmaterial zur Synthese des C1-C7-Segments bedient sich die Evans-Gruppe des (*S*)-Alkohols **47**, der durch selektive Öffnung eines mit TBS-geschützten 3-Hydroxyglutarsäureanhydrids mit chiraalem Naphthylethanol (Np) hergestellt wird. Durch eine Reduktion und anschließende Wittig-Reaktion wird das Weinrebamid **48** erhalten. Zur Errichtung des neuen stereogenen C5-Zentrums erfolgt eine baseninduzierte diastereoselektive 1,4-Michael-Addition eines Benzaldehyd-Halbacetals an die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung zum 1,3-*syn*-Acetal **49**. Eine nachfolgende Reduktion liefert den Aldehyd **50** (Abb. 4.9).

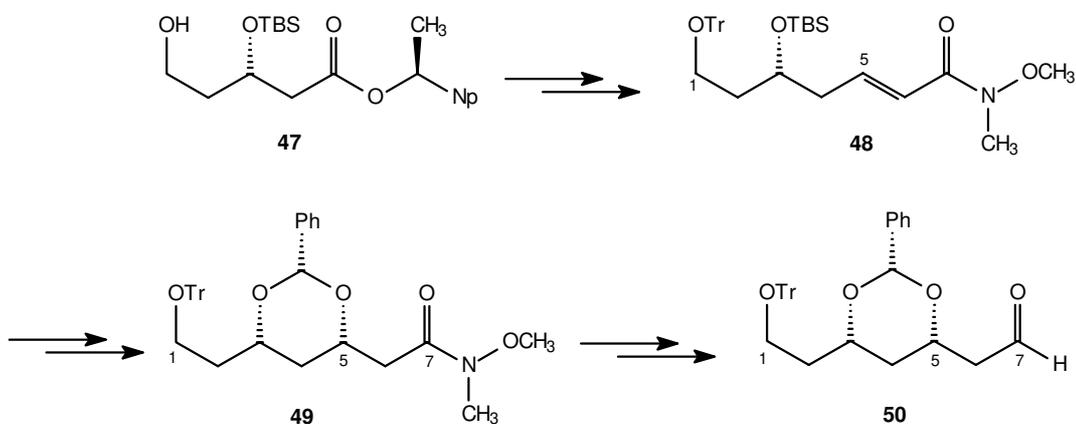


Abb. 4.9: Synthese eines AB-Spiroketalbausteins nach Evans

Das zweite Kupplungssegment **55** ist aus dem Oxazolidinonderivat **51** zugänglich. Der Methylester **52** wird mit Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorid und Certrichlorid in das Allylsilan **53** überführt. Es folgt eine Allylsilan-Addition an einen geeignet geschützten Aldehyd **54** zum Addukt **55**. Nach der Mitsunobu-Inversion an C11 und Schützung der richtig konfigurierten Hydroxyfunktion folgt die Methanolyse zum Methylketon **56** (Abb. 4.10).

Durch eine Aldoladdition von **56** mit **50** unter Mukaiyama-Bedingungen⁴⁶ wird der offenkettige C1-C15-Baustein **57** erhalten. Erst nach der Oxidation der C7-Hydroxyfunktion und der sauren Entschützung der anderen Hydroxygruppen erfolgt die spontane Spiroketalisierung. Die Gesamtausbeute für die 21-stufige Synthese zum AB-Spiroketal **58** beträgt 7.29% (Abb. 4.11).

⁴⁵ D. A. Evans, P L. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2951. D. A. Evans, P L. Coleman, B. W. Trotter, B. Cote, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2954. D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Cote, P L. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2957.

⁴⁶ T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, 559. D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

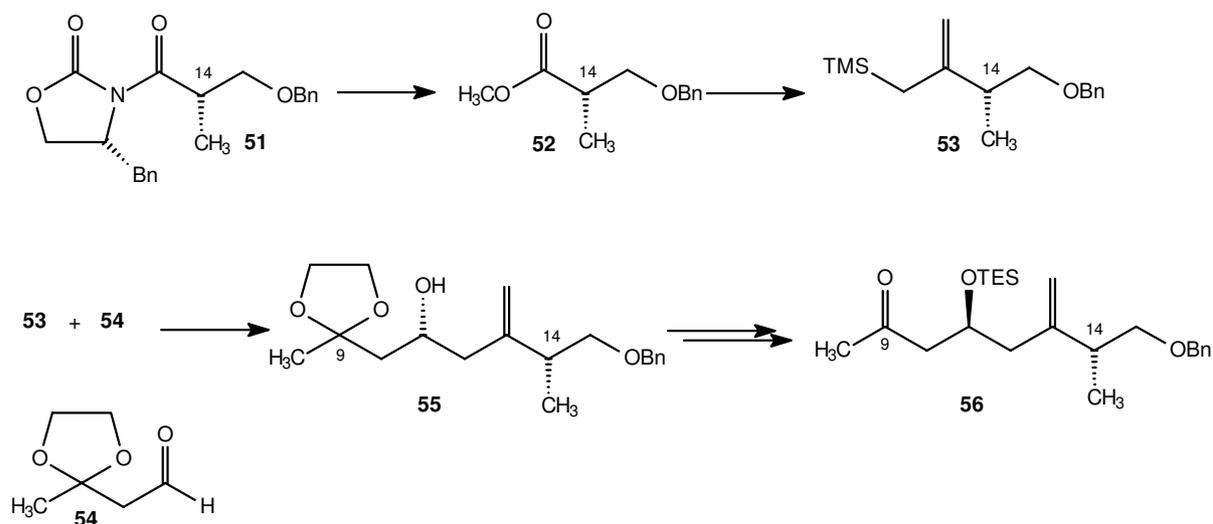


Abb. 4.10: Synthese eines AB-Spiroketalvorläufers nach Evans

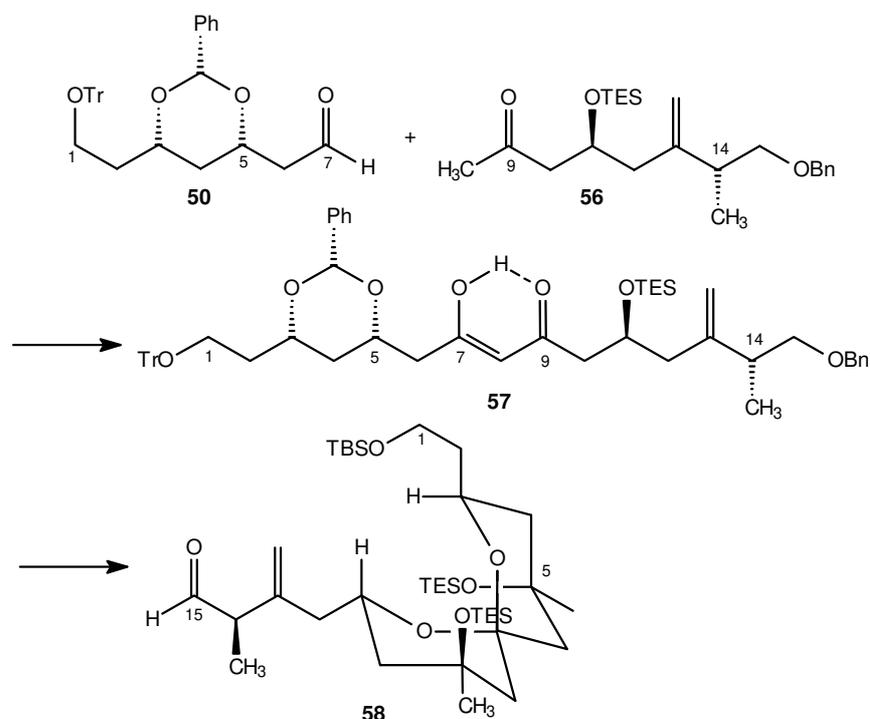


Abb. 4.11: Kopplung des AB-Spiroketals nach Evans

Bei der Synthese des CD-Spiroketals verwenden Evans *et al.* sehr ähnliche Bausteine und Konzepte. Das chirale Ausgangsmolekül (*R*)-Tritylglycidol (**59**) wird mit Vinylcuprat regioselektiv geöffnet und durch bereits diskutierte Reaktionen in das Methylketon **60** überführt. Die Schlüsselschritte sind wieder eine intramolekulare Michael-Addition zur Kettenverlängerung des Epoxids und eine baseninduzierte 1,4-Addition des intermediären Benzaldehyd-Halbacetats⁴⁷.

⁴⁷ D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446.

Die Reaktion des Borenolats von **60** mit dem Aldehyd **61** liefert das Aldol-Produkt **62**. Der stereochemische Verlauf dieser *anti*-Aldol-Addition wird durch den C25-Alkoxy-Substituenten des Enolats bestimmt (Abb. 4.12). Vor dieser schwierigen Cyclisierung zum Spiroketal werden noch einige Transformationen vorgenommen. Die gewünschte Spiroverbindung **63** muß nach dem Ringschluß noch äquilibriert werden (12 Stufen, 7.74%).

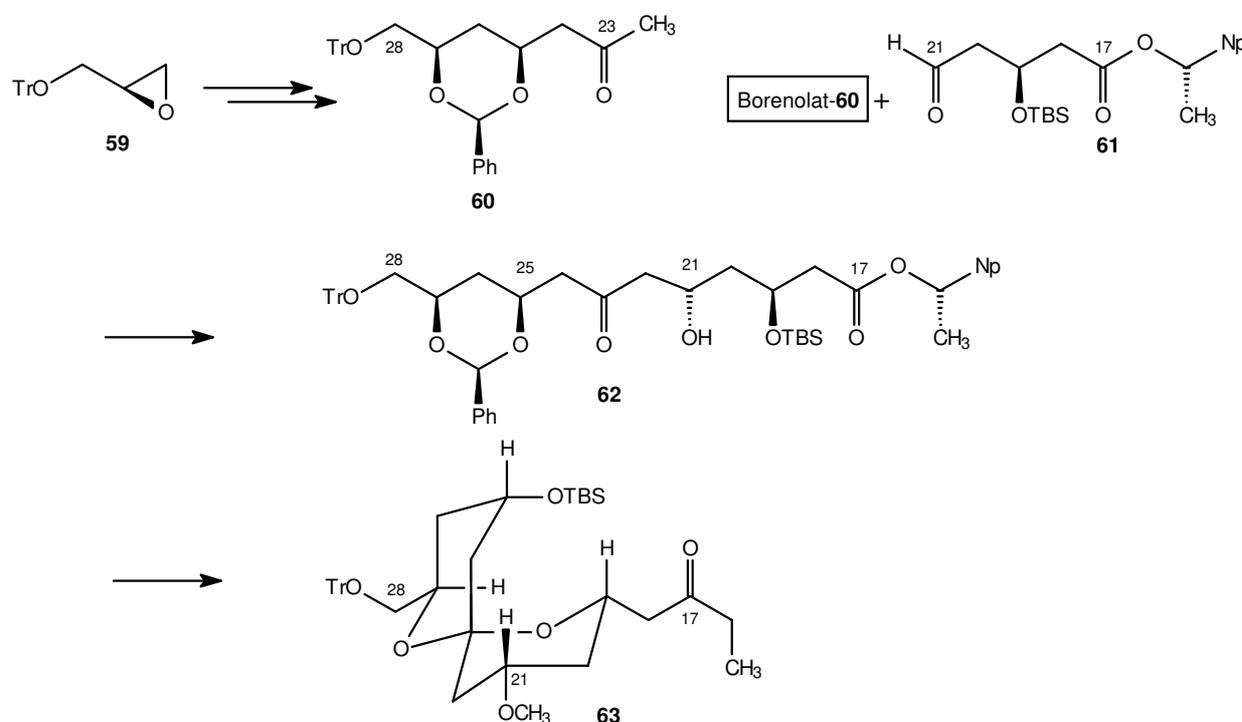


Abb. 4.12: Darstellung und Kopplung des CD-Spiroketals nach Evans

Den Abschluß der C1-C28-Segmentsynthese bildet eine selektive Aldol-Addition⁴⁸ des (*E*)-Dicyclohexylborenolats von **63** mit dem C1-C15-Aldehyd **58**. Die Gesamtausbeute der 39-stufigen Synthese des C1-C28-Segments beträgt 0.20%.

Retrosynthetisch sollte die Seitenkette C44-C51 erst in einem späten Stadium der Synthese durch eine nukleophile Ringöffnung des F-Ring-Epoxids eingebaut werden. Die Bis(tetrahydropyran)-Einheit selbst sollte durch eine Acylierung eines E-Ring-Sulfonylanions mit einem aktivierten F-Ring-Carbonsäurederivat dargestellt werden. Diese Strategie ermöglicht den Einbau beider Enantiomere der E- und F-Bausteine.

Zur Synthese des C29-C37-E-Segments bedient sich die Evans-Gruppe des enantiomerenreinen Aldol-Adduktes **64**. Die freie Hydroxyfunktion wird geschützt und das Weinrebamid zum Aldehyd **65** reduziert.

⁴⁸ D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Coté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788.

In einer Felkin-selektiven⁴⁹, Bortrifluoridetherat-katalysierten Aldol-Addition mit einem Thio-
ketenacetal wird Aldehyd **65** in den Thioester **66** überführt. Nach der milden Reduktion des
Thioesters unter Fukayama-Bedingungen⁵⁰ setzt infolge der sauren Hydrolyse der Silylschutz-
gruppe die Cyclisierung zum Methylketal **67** ein. Die freie Hydroxyfunktion wird silyliert.
Hieraus läßt sich das an C37 kopplungsfähige anomere Sulfon **68** durch eine Hydroborierung mit
9-BBN, Umacetalisierung zum Sulfid, Benzylierung der Hydroxyfunktion und anschließender
Oxidation darstellen (Abb. 4.13).

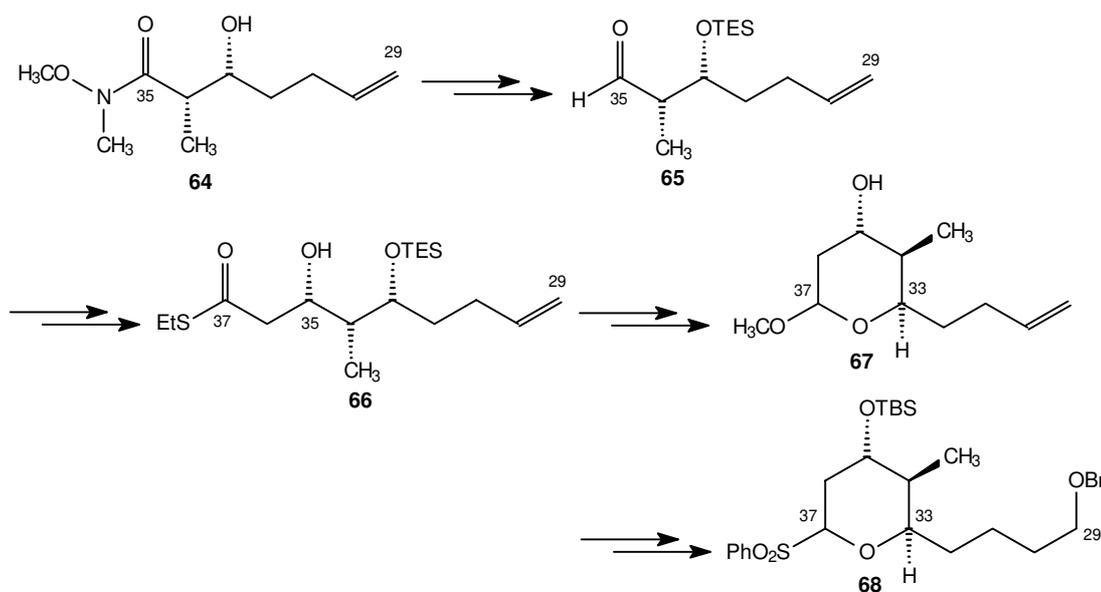


Abb. 4.13: Darstellung des kopplungsfähigen E-Segments nach Evans

Bei der Synthese des C38-C44-F-Segments wird ebenfalls von einem enantiomerenreinen
Aldoladdukt **69** ausgegangen. Der Aldehyd **70** wird über eine Enolat-Methylierung^{51,52} mit
nachfolgender Schützung der freien Hydroxyfunktion und Reduktion der Sulfanylcarbonylgruppe
dargestellt. Eine 1,3-*anti*-Aldol-Addition eines Thioketenacetals⁵³ **71** an den Aldehyd **70** liefert
den Thioester **72**. Das Halbacetal **73** wird nach Desilylierung, Silber (I)-vermittelter
Lactonisierung, Reduktion und der anschließenden Schützung der freien Hydroxyfunktion
erhalten.

⁴⁹ H. Felkin, M. Cherest, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2205. H. Felkin, *ibid.*, **1971**, 12, 383. N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145.

⁵⁰ T. Fukayama, W. C. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7050.

⁵¹ D. Seebach, M. Zuger, T. Weller, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2005.

⁵² G. Frater, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 425.

⁵³ D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.

Für eine Kopplung mit dem Nachbarsegment wird zunächst mit Phosphorylchlorid zum Enolether dehydratisiert und der Benzylether in den Aldehyd **74** überführt, der sich aber leider nicht als Partner für das Sulfon **68** bei allen Kopplungsversuchen eignet. Erst das aktivierte Benzotriazolylamid **75** führt zum gewünschten Resultat. Der Aldehyd **74** wird mittels Kraus-Oxidation in eine Carbonsäure überführt und anschließend über das entsprechende Säurechlorid in das aktivierte Benzotriazolylamid **75** umgewandelt (Abb. 4.14).

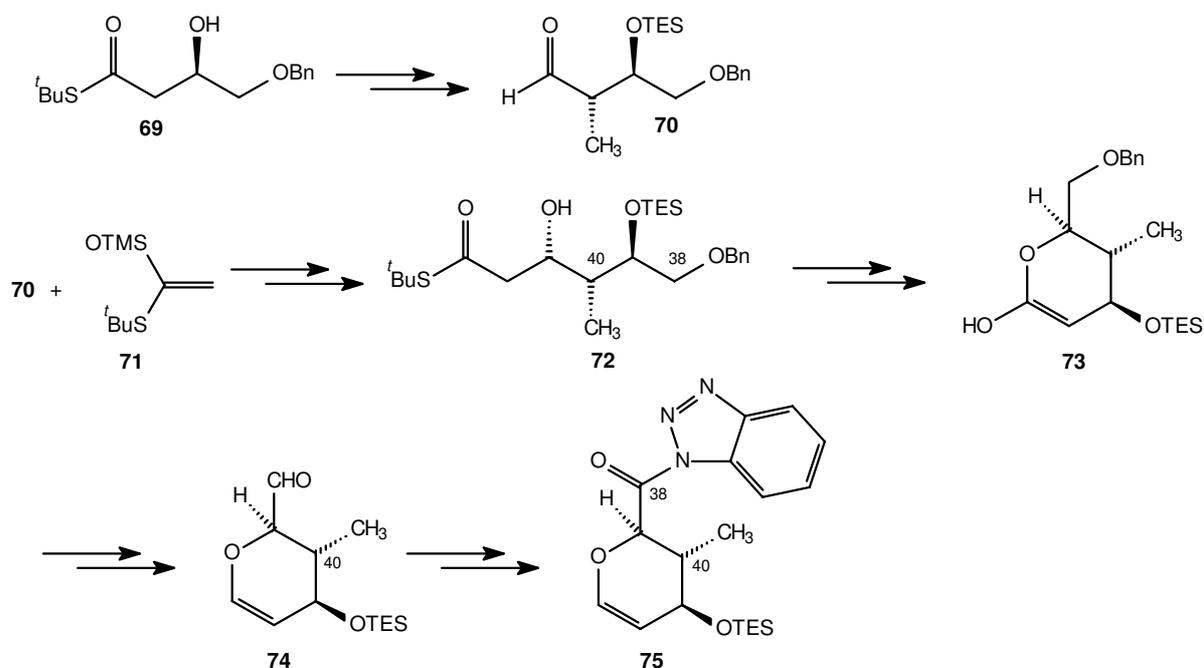


Abb. 4.14: Darstellung des kopplungsfähigen F-Segments nach Evans

Als nukleophiler C44-C51-Baustein wird ein bereits beschriebenes Allylstannan⁵⁴ gewählt. Der Monosilylether **77** wird in drei Stufen aus (2*S*,3*E*)-Hexa-3,5-dien-1,2-diol (**76**) dargestellt. Nach Manipulation der Schutzgruppen wird der Monosilylether in ein Alkyltriflat umgewandelt und mit dem Enolat eines Propionsäurederivats zum Additionsprodukt **78** umgesetzt. Zur Etablierung des entsprechenden Allylalkohols muß es noch methyliert, die Dimethylaminogruppe eliminiert und die Esterfunktion reduziert werden. Durch eine *in situ*-Mesylierung der primären Alkoholfunktion, Substitution mit Tributylstannyllithium und Umschützung wird das TMS-geschützte Allylstannan **79** erhalten (Abb. 4.15). Die Ausbeute der 13-stufigen Synthese beträgt 40%. Für die Darstellung des kopplungsfähigen E-Segments wird in 10 Stufen eine Gesamtausbeute von 50.55% erzielt, für die 13-stufige des F-Segments beträgt die Gesamtausbeute 25.38%.

Zur Kopplung beider Fragmente wird das anomere E-Ring-Sulfon **68** lithiiert und eine anschließende Addition des aktivierten Benzotriazolylamids **75** liefert das Bis(tetrahydropyran)-system **80**; bis zu dieser Stelle beträgt die Ausbeute der 24-stufigen Synthese des E-/F-Segments 7.70%.

⁵⁴ A. Lubineau, J. Auge, N. Lubin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1990**, 3011.

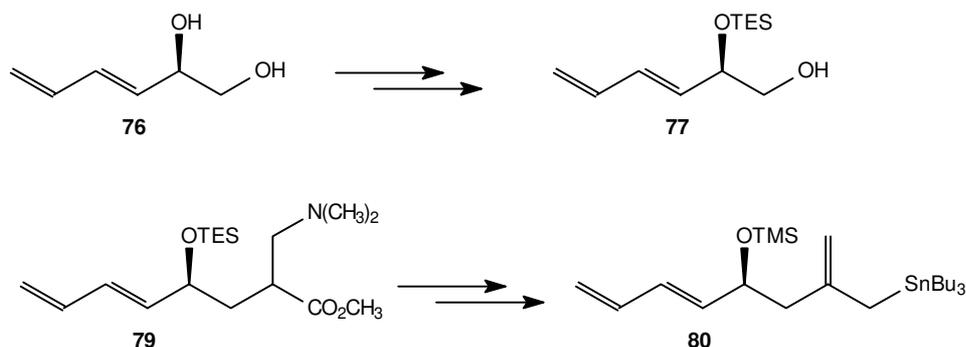


Abb. 4.15: Darstellung der Seitenkette nach Evans

Nach der Methanolyse der Phenylsulfongruppe wird die Ketofunktion mit Kaliumtriethylborhydrid stereoselektiv reduziert. Nach der Schützung der freien Hydroxyfunktion verläuft die Epoxidierung des Enoleters mit hoher Diastereoselektivität zum kopplungsfähigen Glycal-epoxid **81**. Für den 6-stufigen Kopplungsprozeß ist eine Ausbeute von 19.91% erzielt worden (Abb. 4.16).

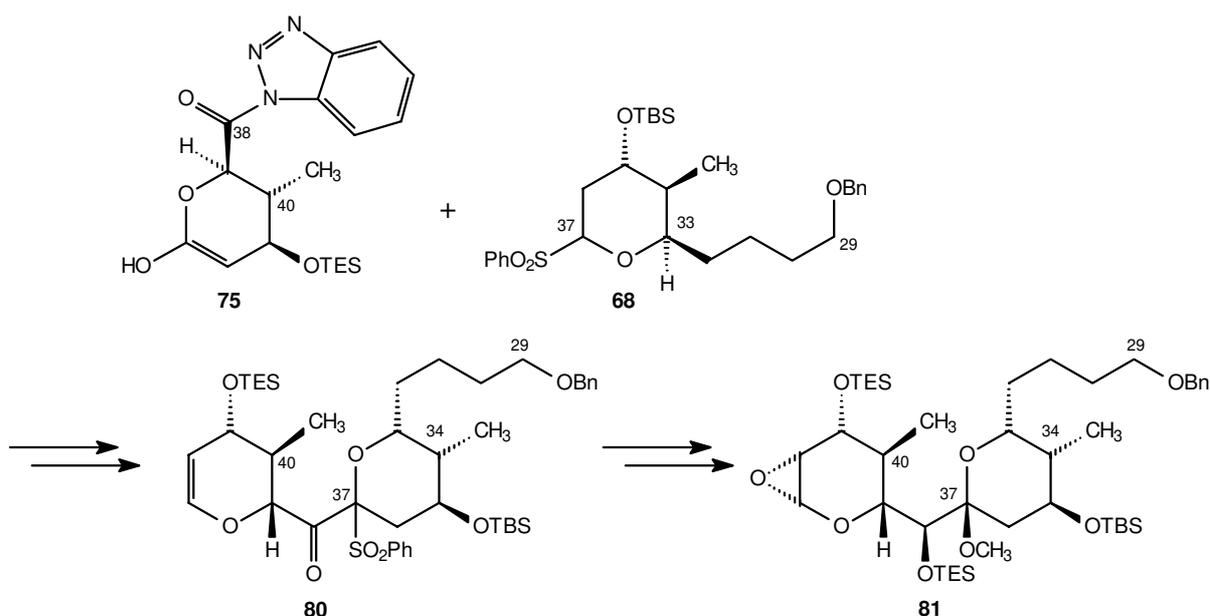


Abb. 4.16: Kopplungen der einzelnen Segmente nach Evans

Den Abschluß der Totalsynthese von Altohyrtin C nach Evans bildet die diastereoselektive Aldol-Reaktion der AB- und CD-Spiroketale, die Verknüpfung der Nord- und Südsegmente durch eine Wittig-Reaktion, die Addition der C44-C51-Seitenkette an das vollständig aufgebaute Kohlenstoffgrundgerüst und schließlich eine regioselektive Makrolactonisierung unter Yamaguchi-Bedingungen⁴⁴.

Der erste Schritt ist eine Addition des C15-(*E*)-Borenolats des CD-Spiroketal **63** an den C15-Aldehyd des AB-Spiroketal **58** zu einem Diastereomergemisch von 9:1 zugunsten des Felkin-Produkts **82** (Abb. 4.17). Nach gezielten Manipulationen der Schutzgruppen an C1, C5 und C15 und Oxidation der C28-Hydroxyfunktion gelangt man zum C28-Aldehyd. Das in einem Phosphoniumsalz überführte E/F-Segment wird mit LiHMDS für die nachfolgende Addition des C28-Aldehyds zum Wittig-Ylid deprotoniert.

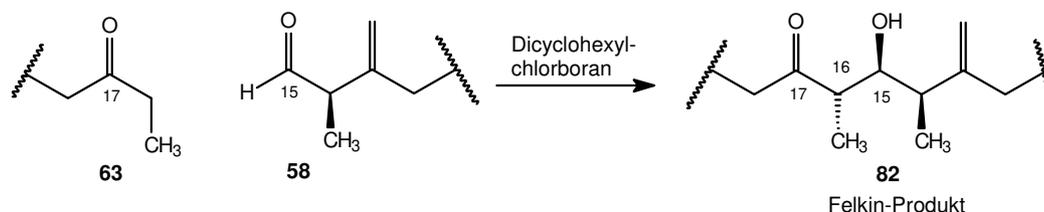


Abb. 4.17: Addition des CD-Spiroketal **63** an das AB-Spiroketal **58**

Die gewünschte 1,2-*anti*-Anordnung zwischen C15 und C16 (Felkin-Produkt) konnte aufgrund der in den Segmenten enthaltenen Stereozentren nicht einfach eingestellt werden. Erst durch die Modellversuche mit (*E*)-Borenolaten an chiralen α -substituierten Aldehyden wurden höhere Felkin-Selektivität erreicht. Diese höhere Selektivität konnte auf eine Destabilisierung des *anti*-Felkin-Übergangszustandes durch eine sterisch ungünstige *syn*-Pentan-Wechselwirkung zurückgeführt werden (Abb. 4.18).

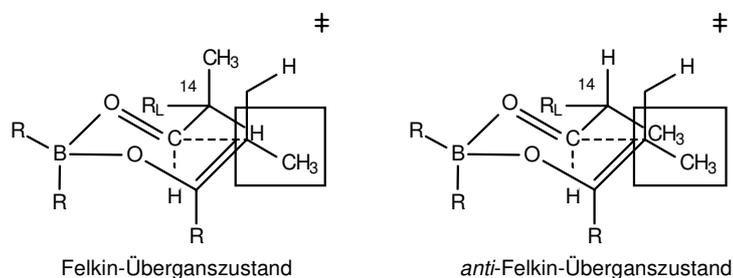


Abb. 4.18: Destabilisierung des *anti*-Felkin-Übergangszustandes

Zur Einführung der C44-C51-Seitenkette wird die C42-C43 Doppelbindung epoxidiert und mit dem Allylstannan **80** nukleophil chemo- und diastereoselektiv geöffnet. Zur Vorbereitung der Makrocyclisierung wird an der C1-Esterfunktion eine Reihe komplexer Reaktionen zur Entschützung der Silylgruppen vorgenommen. Die Makrolactonisierung des Altohyrtin-Grundgerüsts mit geschützter C47-Hydroxygruppe unter Yamaguchi-Bedingungen (2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Hünig-Base, DMAP) führt zum gewünschten Altohyrtin C nach Entfernung der C47 Schutzgruppe. Die 100-stufige Totalsynthese hat eine Gesamtausbeute von 0.0014%.

4. 3. Teilsynthesen

4. 3. 1. Synthese des Südsegments C29-C51 von Altohyrtin A nach Ley

Die Ley-Gruppe⁵⁵ geht bei der Synthese des C29-C51-Segments des Altohyrtin A von Tri-*O*-benzyl-*D*-glucal (**90**) aus, das bereits drei chirale Zentren mitbringt. Nach der Einführung der Methylgruppe an C40 über eine Cyclopropanierung unter Simmons-Smith-Bedingungen mit anschließender Ringöffnung durch *N*-Iodsuccinimid zum Methoxyketal⁵⁶, wird dieses mit einem Thiol umacetalisiert und zum Sulfon **91** oxidiert. Mittels Vinylgrignard/Zinkchlorid wird die Sulfongruppe substituiert. Es folgt eine Sequenz von Oxidationen und Grignardreaktionen, um das Methylketon **92** darzustellen. Die Gesamtausbeute der 12-stufigen F-Segmentsynthese beträgt 15.4% (Abb. 4.19).

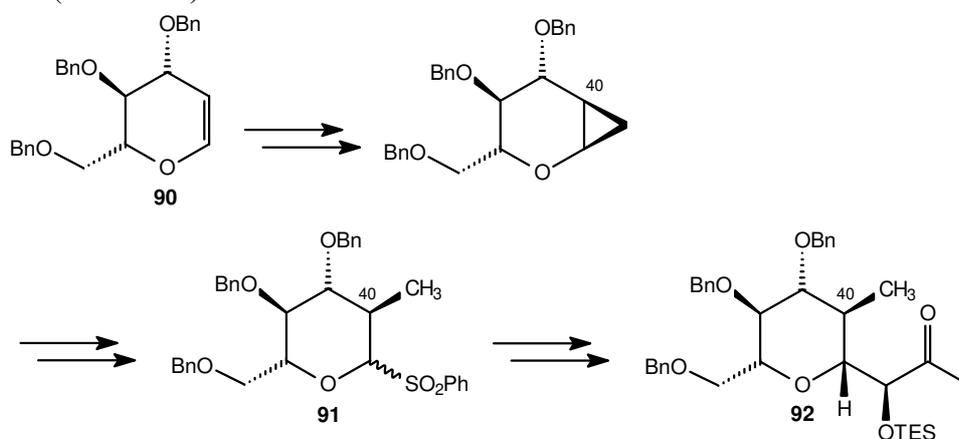


Abb. 4.19: Synthese des F-Ringes nach Ley

Der Vorläufer des E-Segments wird aus Pentandiol in sechs Stufen und einer Gesamtausbeute von 17% dargestellt. Nach der THP-Monoschützung des Pentandiols wird die verbliebene freie Hydroxyfunktion zum Aldehyd **93** oxidiert. Durch eine stereoselektive Aldol-Kopplung mit dem Evans Auxiliär⁵⁷ stellt die Ley-Gruppe den gewünschten *syn*-Alkohol **94** her. Nach der Transaminierung, Schützung der sekundären Hydroxyfunktion und Amid-Abspaltung ist der Vorläufer **95** fertiggestellt (Abb. 4.20).

⁵⁵ S. V. Ley, G. H. Rowlands, E. Fernandez-Megia, N. Gourlaouen, *Synlett*, **1998**, 991.

⁵⁶ S. J. Danishefski, P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8000. S. V. Ley, D. S. Brown, M. Bruno, R. J. Davenport *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4293.

⁵⁷ D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. D. A. Evans, J. V. Vogel, E. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.

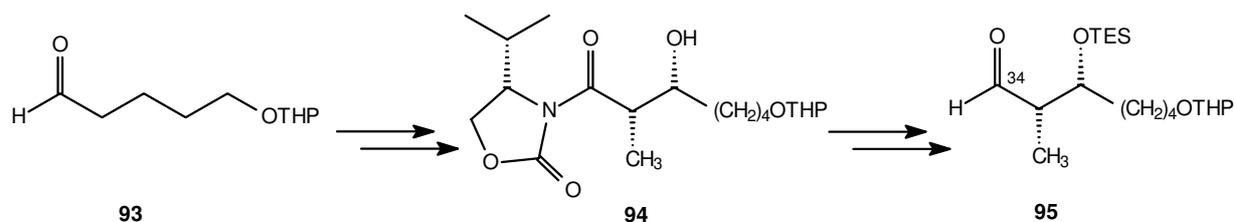


Abb. 4.20: Synthese des E-Ringvorläufers nach Ley

Die Kopplung beider Segmente erfolgt wieder über eine Aldolreaktion mit (-)-DIPCl und Triethylamin. Der Tetrahydropyran-Ringschluß infolge der entschützten Silylgruppen liefert das Hemiacetal **97**. Bei der stereoselektiven Aldol-Kopplung ist lediglich eine Ausbeute von 30% (BORSM 90%), beim Ringschluß von 85% zu erhalten (Abb. 4.21).

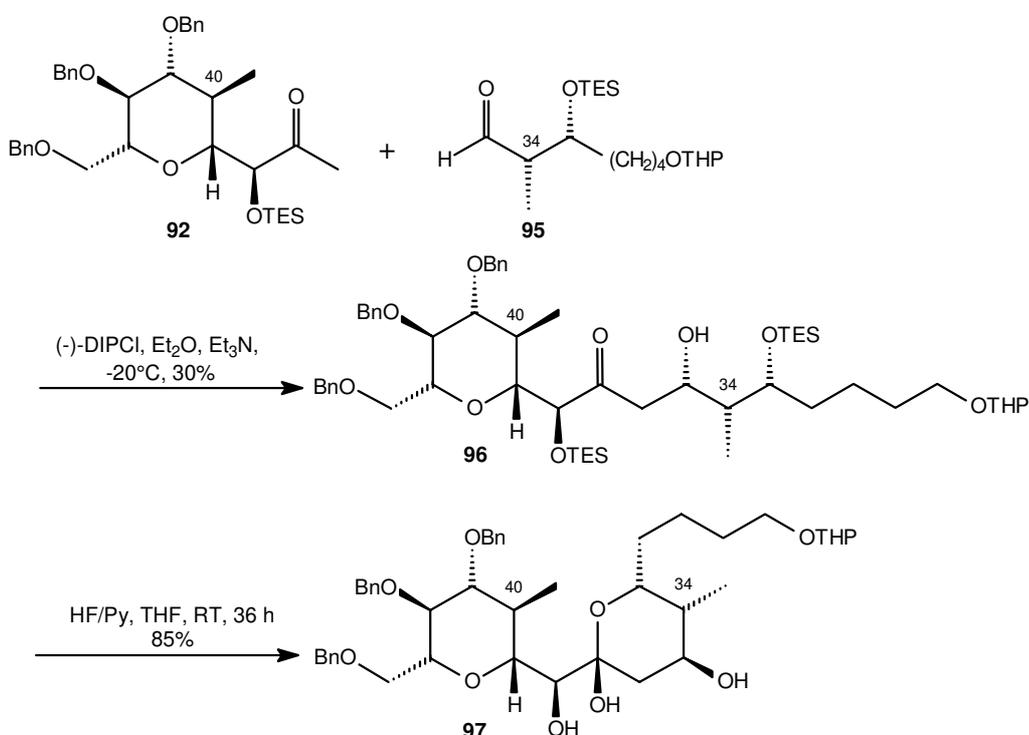


Abb. 4.21: Kopplung von E- und F-Segment nach Ley

Die 20-stufige Synthese zur Darstellung des C29-C45-Segments hat folglich eine Gesamtausbeute von 6.7% (BORSM 20.1%). In der obengenannten Literatur ist die Verknüpfung der Seitenkette C43-C51 an ein Glucosederivat als Modellsystem gelungen.

Die Verknüpfung der Seitenkette C44-C51 an das Hemiacetal **97** soll nach einer persönlichen Mitteilung von E. Fernandez-Megia und G. J. Rowlands bereits gelungen sein⁵⁸.

⁵⁸ Persönliche Mitteilung beim Heidelberg-Symposium, *The Impact of Organic Synthesis on Drug Discovery*, **Sept. 1998**, Springer Verlag.

4. 3. 2. Veröffentlichungen von Mead, Nakata und Hermitage

Der Vollständigkeit halber sollen an dieser Stelle noch die Arbeiten von Mead⁵⁹, Nakata⁶⁰ und Hermitage⁶¹ erwähnt werden.

Mead geht in der Synthese des CD-Spiroketal von *L*-Milchsäure aus, die in einem mehrstufigen Verlauf in ein Epoxidderivat überführt wird. Auf der anderen Seite wird über Transmetallierung eines Vinylstannans das Epoxid geöffnet. Nach Oxidation des Olefins und Entfernung aller Schutzgruppen erfolgt eine Spiroketalisierung des offenkettigen Systems **98** (Abb. 4.22).

Die AB-Spiroketal-synthese von Nakata ist nach dem gleichen retrosynthetischen Schema von Smith aufgebaut worden. Zur Erläuterung sei auf die angegebene Literatur oder auf die synthetischen Arbeiten von Smith⁶² verwiesen. Der offenkettige Tetraol-Baustein **99** wird über Alkylierungen von Lithiodithianen an Epoxiden hergestellt (Abb. 4.22).

In der Arbeit von Hermitage wird ein monogeschütztes Pentandiol mit PDC zum Aldehyd oxidiert und über Browns Crotylierung⁶³ zu einem Homoallylalkohol mit moderater Ausbeute umgesetzt. Der BOC-geschützte Alkohol ist nun vorbereitet für eine Barlett-Iodocyclisierung⁶⁴. Eine milde methanolische Hydrolyse des Iodocarbonates liefert ein Epoxid. Nach der Schützung der Alkoholfunktion wird das Epoxid an 2-Lithio-1,3-dithian addiert. Anschließend wird die Hydroxyfunktion des Thioacetals noch geschützt. Die Synthese des E-Segmentsvorläufers **100** umfasst neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von ca. 10%, wobei die Ausbeute der ersten beiden Stufen nicht angegeben ist (Abb. 4.22).

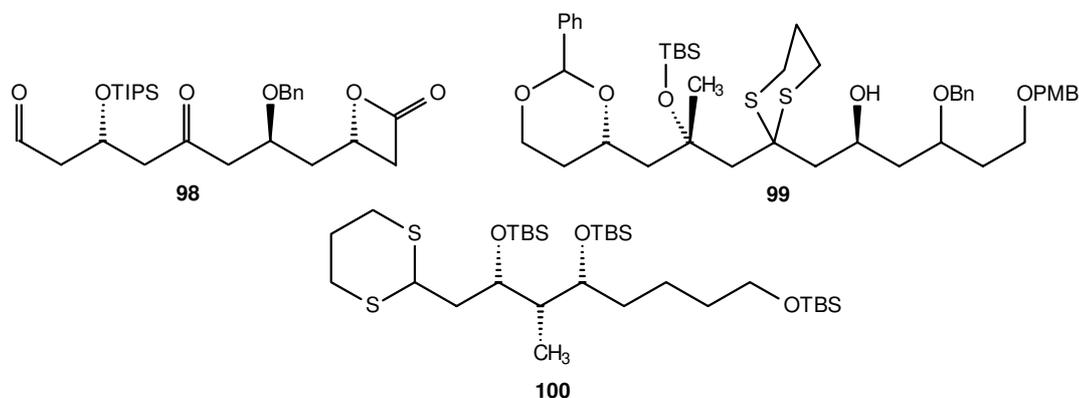


Abb. 4.22: Vorläuferbausteine von Mead, Nakata und Hermitage

⁵⁹ K. T. Mead, R. Zemribo, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3895.

⁶⁰ M. Nakata, T. Terauchi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3795.

⁶¹ S. A. Hermitage, S. M. Roberts, D. J. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3567.

⁶² A. B. Smith, J. J-W. Duan, P. A. Sprengeler, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6439. A. B. Smith, J. J-W. Duan, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3703.

⁶³ H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919. H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1570.

⁶⁴ P. A. Bartlett *et al.*, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4013.

4. 3. 3. Synthese des C37-C45-F-Segments nach Vogel

Das F-Segment repräsentiert ein Derivat der 4-Desoxy-4-methyl-*D-threo-L*-glucoheptopyranose. Als Startmaterial bedient sich Vogel⁶⁵ des (*R*)-(+)-3-Benzyloxy-2-methylpropan-1-ols (**101**), das aus enzymatischer Resolution stammt⁶⁶. Eine Oxidation und nachfolgende Wittig-Horner-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat liefert den α,β -ungesättigten Ester **102**. Die Doppelbindung des Esters wird dihydroxyliert, die freien Hydroxygruppen werden geschützt. Der Aldehyd **103** wird über eine Hydrogenolyse der Benzylgruppe und anschließender Oxidation des Alkohols dargestellt. In einer Wittig-Horner-Olefinierungsreaktion wird **103** in den beiden ungesättigten Ethylestern **104a** und **104b** überführt. Die nachfolgende AD-Reaktion liefert ein Tetraol mit *anti*-Diastereoselektivität in Bezug auf die Methylgruppe, das *in situ* zum Lacton **105** (mit nicht gewünschter Konfiguration) cyclisiert. Das andere acyclische Diastereomer **106** läßt sich abtrennen. Dieses wird desilyliert und *in situ* zum gewünschten Adonolacton **107** cyclisiert. Der mit Hilfe von Mosher Estern bestimmte Enantiomerenüberschuß beträgt 91% ee. Anschließend wird das Lacton **107** mit DIBAH selektiv reduziert und das resultierende Hemiacetal **108** acetyliert. Die Gesamtausbeute der 14-stufigen Synthese des C37-C45-Segments beträgt 2.18% (Abb. 4.23).

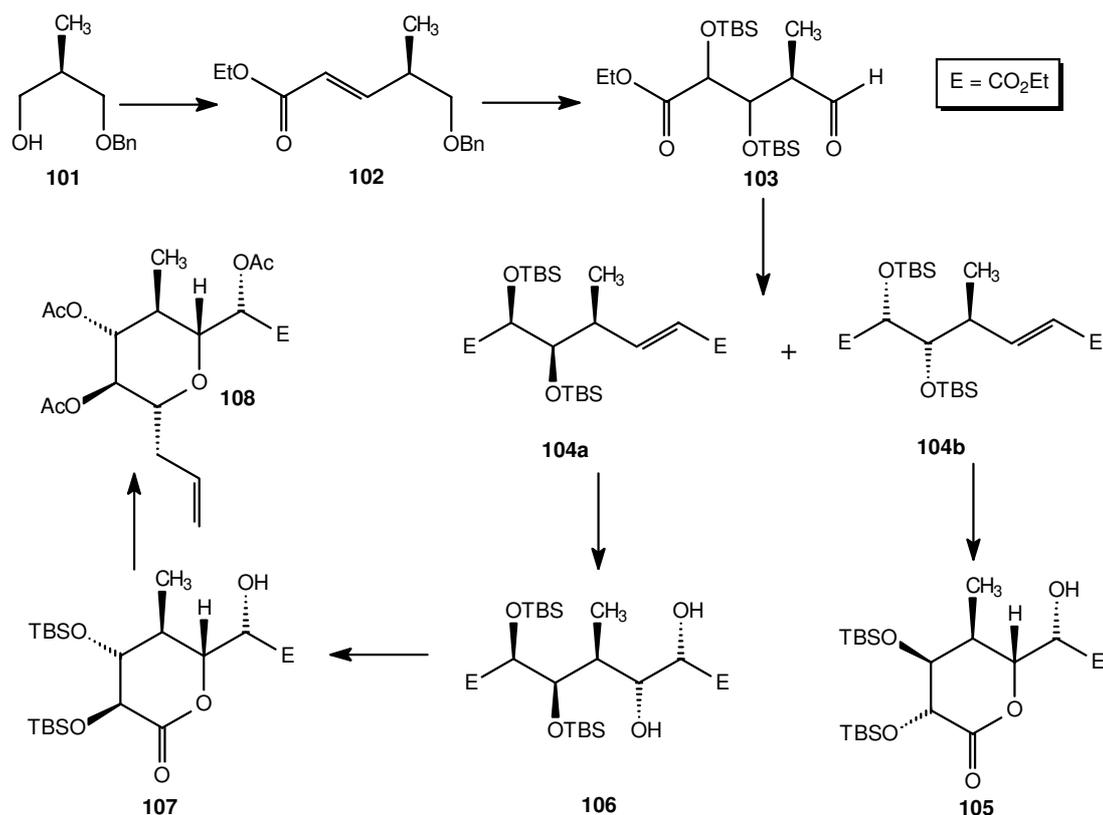


Abb. 4.23: Synthese des C37-C45-Segments nach Vogel

⁶⁵ P. Vogel, S. Lemaire-Andoire, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1345.

⁶⁶ E. Santaniello *et al.*, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3827.

4. 3. 4. Andere synthetische Studien zur Etablierung der Nordhälfte von Altohyrtin A

Die allererste Arbeit zur Synthese des C2-C12-AB-Spiroketals stammt von Heathcock.⁶⁷ Als Startmaterial setzt er den enantiomerenreinen Hydroxyester **109** ein, der nach einem Protokoll von Noyori *et al.*⁶⁸ hergestellt wird. Die Reduktion der Esterfunktion und Blockierung der freien Hydroxyfunktion ergibt den Aldehyd **110**, der dann in ein Hydrazon überführt wird. Nach der Hydrolyse des Hydrazons wird eine zusätzlich Aldehyd-Einheit **110** an das Substrat zum Diol **111** addiert. Das Rohprodukt **112** wird über einen weiteren Additionsschritt mit einer Aldehyd-Einheit **110** erhalten (Abb. 4.24). Es wird dann mit Tetrabutylammoniumfluorid desilyliert und unter HF-Zugabe spontan spiroketalisiert. Für die 13-stufige Synthese wird eine Ausbeute von 23% erreicht. Bei der Darstellung des C18-C28-CD-Spiroketals geht Heathcock von einem ähnlichen Konzept aus.⁶⁹ Er bedient sich eines geeigneten enantiomerenreinen Aldehyd-Bausteins, der über einer Lithium-Enolatstufe zum entsprechenden Aldol-Produkt kondensiert wird. Infolge der Entfernung aller Schutzgruppen cyclisiert das offenkettige Substrat zum Spiroketal. Beiden Teilsynthesen gemeinsam ist der Aufbau eines acyclischen Tetrahydroxyketo-Vorläufers. Jedoch werden mögliche Verknüpfungen mit anderen Segmenten des Zielmoleküls Altohyrtin A nicht berücksichtigt, so daß ein Vergleich mit den Arbeiten anderer Arbeitskreise nicht in Erwägung gezogen werden kann.

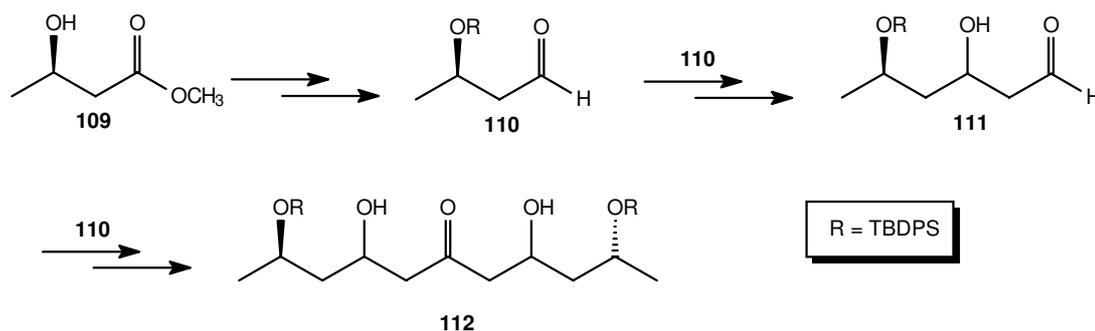


Abb. 4.24: AB-Spiroketal-Vorläufer nach Heathcock

⁶⁷ C. H. Heathcock, M. M. Claffey, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7646.

⁶⁸ R. Noyori *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4163.

⁶⁹ C. H. Heathcock, C. J. Hayes, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2678.

4. 3. 5. Synthese des AB- und CD-Segments nach Paterson

Paterson ist ebenfalls einer der Pioniere, die sich mit der Synthese von Altohyrtin A und anderen marinen Naturstoffen beschäftigen. Seine erste veröffentlichte Arbeit zum Thema Altohyrtin A war die Darstellung des C1-C13-AB-Spiroketals⁷⁰. Dabei wird zum Aufbau des acyclischen Vorläufers **113** eine wiederholte Sequenzfolge von asymmetrischen Borenolat-Additionen an geeignete enantiomerenreine Aldehyde, sowie Schützung der freien Hydroxyfunktionen angewandt (Abb. 4.25). Die Schlüsselstrategie ist die thermodynamisch kontrollierte Spiroacetalisierung des offenkettigen C13-Bausteins. Die Gesamtausbeute der 11-stufigen AB-Spiroketalsynthese beträgt 32%.

In weiteren Veröffentlichungen⁷¹ beschreibt Paterson die Synthese eines ähnlichen C1-C15-AB-Spiroketals, das in einer einfachen Weise mit dem CD-Spiroketal-Baustein⁷² gekoppelt werden kann. Aus diesem Grund liegt im abgeschlossenen AB-Spiroketalmolekül an C15 eine Aldehydfunktion vor. Um die Verbrückung beider Spiroketalsegmente zu studieren, bedient sich die Paterson-Gruppe einfacherer Systeme. Auf der Grundlage der zugewiesenen absoluten Konfigurationen (14*R*,15*S*,16*S*) im Altohyrtin A wird eine *anti*-Aldol-Addition gewählt, wobei die Stereochemie mit Hilfe des Felkin-Anh Modells⁴⁸ durch Analyse der Konformation des Übergangszustandes vorausgesagt wird. Die *anti*-Aldol-Addition des Borenolats eines Modellsystems an ein Aldehydsystem verläuft tadellos mit hoher Stereoselektivität.

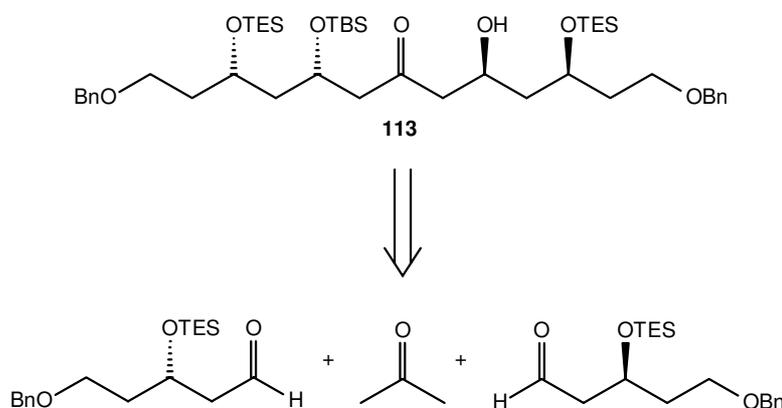


Abb. 4.25: Darstellung des C1-C13-AB-Spiroketals nach Paterson

⁷⁰ I. Paterson, R. M. Oballa, R. D. Norcross, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8581.

⁷¹ I. Paterson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8241.

⁷² I. Paterson, R. D. J. Wallace, K. R. Gibson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8911.

4. 3. 6. Synthese des C36-C46-F-Segments nach Paterson

Ebenfalls erstmalig ist die Synthese des F-Segments von Althyrin A nach Paterson⁷³. Seine Strategie für eine Synthese des hochsubstituierten F-Ringes gründet auf einer intramolekularen Hetero-Michael-Addition einer C39-Hydroxyfunktion an einen α,β -Ketoester C43.

Das Keton (*R*)-**114** wird in einem mehrstufigen Prozeß aus (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat hergestellt⁷⁴. In der Synthese des F-Ringes wird das Borenolat von (*R*)-**114** an Acetaldehyd zum 1,2-*anti*-2,4-*anti*-Addukt **115** verknüpft. In einer Sequenzfolge von Reduktion, Acetalisierung, Entschützung und Oxidation wird der Aldehyd **116** dargestellt. Durch eine Wittig-Horner-Emmons-Olefinierung wird die Seitenkette zum (*E*)-Alken **117** verlängert. Eine Sharpless AD-Reaktion mit Zusatz von Methansulfonamid und nachfolgender Schützung der beiden Hydroxyfunktionen liefert **118**. Nach der Reduktion der Estergruppen zum Methylketon bringt eine Bariumhydroxid vermittelte Horner-Wittig-Emmons das (*E*)-Enon **119** ohne nennenswerte Epimerisierung. Unter säureinduzierter Deacetalisierung cyclisiert das freigesetzte Diol *in situ* zu zwei epimeren Tetrahydropyranen **120** in einem 2.5:1 Gemisch, wobei das Nebenprodukt der gewünschte F-Ring ist. Ohne die Bereitstellung von (*R*)-**114** mitzurechnen, beträgt die Ausbeute der 12-stufigen Synthese 28% (Abb. 4.26).

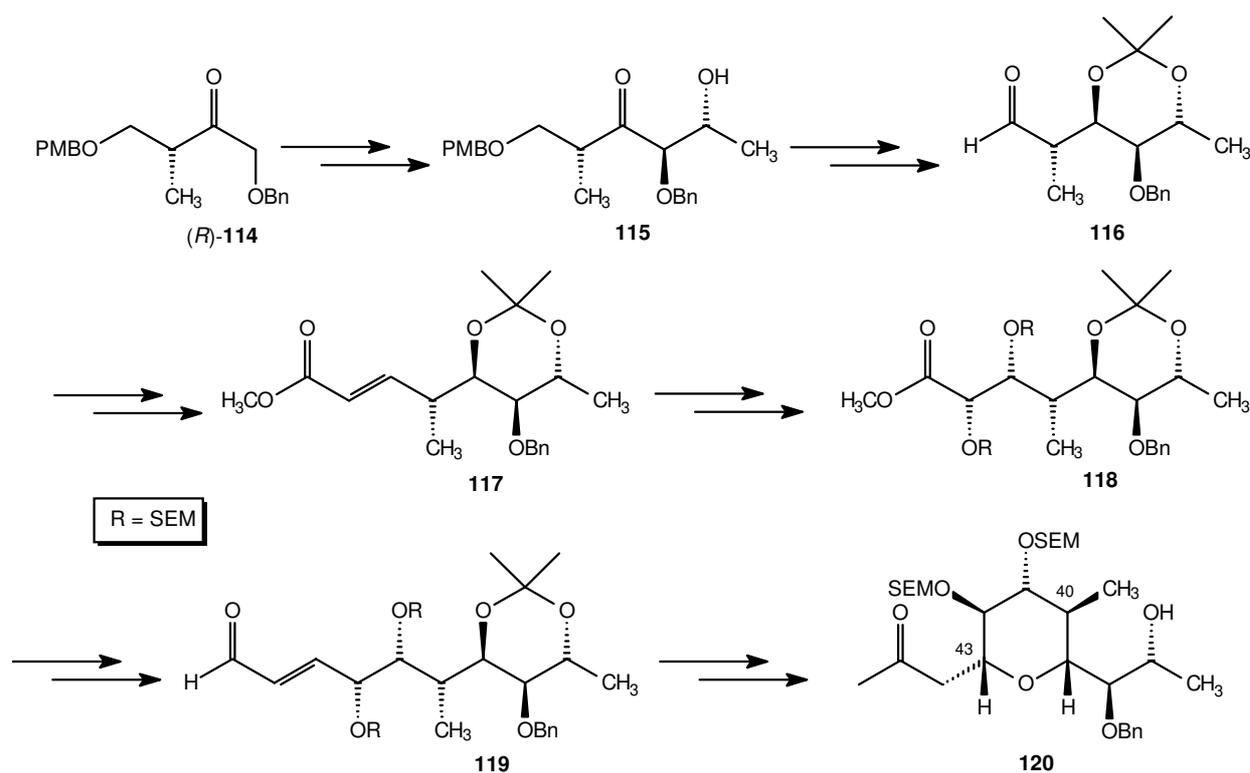


Abb. 4.26: Darstellung des F-Segments nach Paterson

⁷³ I. Paterson, L. E. Keown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5727.

⁷⁴ I. Paterson, T. Nowak, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8243.

4. 3. 7. Synthese des AB- und CD-Segments nach Paquette

Die Beiträge von Paquette^{75,76} sind zwei unabhängig voneinander synthetisierte AB- und CD-Spiroketal-Einheiten. Ausgehend von acyclischen Vorläufern gelangt Paquette mit Hilfe der asymmetrischen Aldolreaktion und den Weinrebamiden zu stereochemisch richtig konfigurierten offenkettigen Vorläufern. Nach Entfernung der Schutzgruppen cyclisieren sie spontan zu den gewünschten Spiroketalen. Für das AB-Spiroketal ist in der 20-stufigen Synthese eine Gesamtausbeute von 7.9% (für das DC-Spiroketal 16 Stufen und 9.3%) erzielt worden.

4. 3. 8. Teilsynthesen des Altohyrtins A nach Smith

Der Smith-Arbeitskreis hat sich ebenfalls mit synthetischen Studien von Altohyrtin A beschäftigt. Smith *et al.* verfolgen die Strategie einer Eintopfreaktion mit unsymmetrischer Bisalkylierung von Silyldithianen an Epoxiderivaten zur Synthese der acyclischen chiralen Vorläufer. Nach Entfernung aller Schutzgruppen beim offenkettigen Dithian **121** kann die Ketofunktion freigesetzt werden, woraus eine Spirocyclisierung resultiert. Die Darstellung des kopplungsfähigen CD-Spiroketals (AB-Spiroketals) wird in 32 Stufen (29 Stufen) mit einer Gesamtausbeute von 0,45% (0,52%) bewerkstelligt (Abb. 4.27).⁷⁷

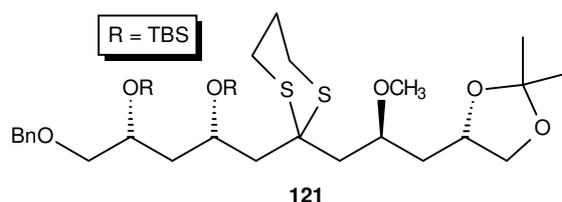


Abb. 4.27: Spiroketalvorläufer nach Smith

Gleichfalls bei der Synthese der Südhälfte von Altohyrtin A bedienen sich Smith *et al.* des bewährten Konzepts der Dithiane. Für den acyclischen Vorläufer vom E-Segment geht Smith vom bekannten Aldehyd **122** aus, der über eine asymmetrische Crotylborierung, *t*-BOC-Schätzung des Allylalkohols und modifizierte Bartlett-Cyclisierung mit Iodbromid das Acetonid **123** liefert. Das infolge der Methanolyse gebildete Epoxid wird an 1,3-Dithian addiert und anschließend umacetalisiert zum Thioacetal **124** (Abb. 4.28).

⁷⁵ L. A. Paquette, D. Zuev, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5115.

⁷⁶ L. A. Paquette, A. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5119.

⁷⁷ A. B. Smith, III. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8667-8678.

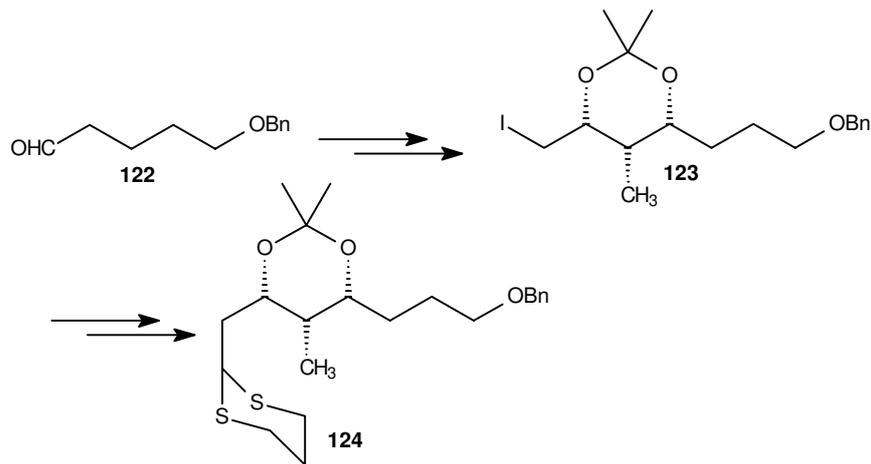


Abb. 4.28: E-Segmentvorläufer nach Smith

Ausgehend von einem ungesättigten Aldehyd **125** ist der Aufbau bei der Darstellung des F-Ringes ähnlich. Das Diol **126** wird in Gegenwart von Quecksilberacetat zum Tetrahydropyransystem **127** mit äquatorialer C39-Hydroxyfunktion cyclisiert (Abb. 4.29).

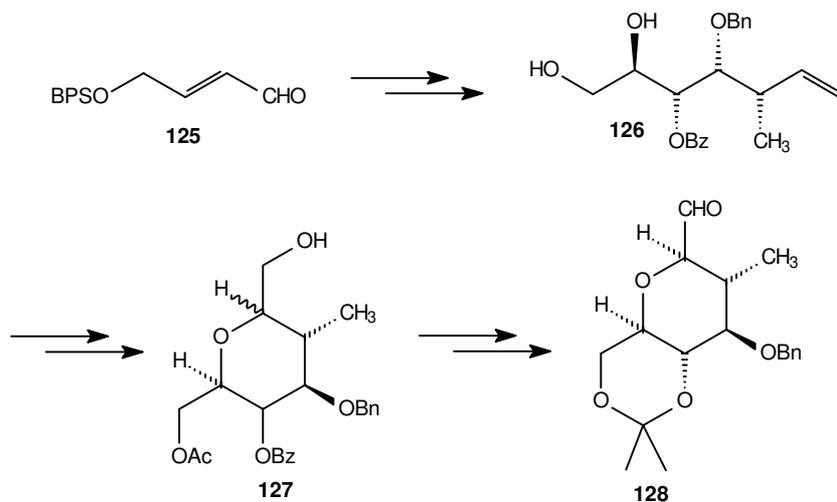


Abb. 4.29: F-Segmentvorläufer nach Smith

Die Kopplung beider Segmente verläuft erneut über eine Metallierung von **124** und Addition an den Aldehyd **128**. Die Schließung des Ringes E findet über eine *in situ* Freisetzung der Ketofunktion in Gegenwart von Quecksilberperchlorat und 2,6-Lutidin bei 0°C statt. Einige Manipulationen werden für eine Verknüpfung der Seitenkette und der Nordhälfte vorgenommen. Für die 37-stufige Synthese wird eine Gesamtausbeute von 0.11% errechnet.

4. 4. Diskussion der veröffentlichten Synthesen

Die nahe Verwandtschaft der beiden marinen Makroliden Althoyrtin A und Spongistatin 1 wurde bis zur Totalsynthese von Evans nur vermutet. Es fallen aber auch Unterschiede bei den spektroskopischen Daten zur Ermittlung der relativen und absoluten Konfigurationen bei den verschiedenen Arbeitsgruppen auf. Die absoluten Konfigurationen wurden nur für die von Kitagawa^{78,79} postulierten Strukturen der Althoyrtine bestimmt, die nun durch den Vergleich der spektroskopischen Daten von authentischen und synthetisierten Substanzen bestätigt werden können. Die Totalsynthesen von Evans und Kishi können ebenfalls den Sachverhalt bestätigen, daß die gefundenen Makroliden sich lediglich im Acylierungsgrad, abgesehen vom C50-Substituenten (H, Cl, Br), voneinander unterscheiden (Abb. 2.1: Strukturen von Althoyrtinen, Spongistatinen und Cinachyrolid A).

Allen Synthesestrategien gemeinsam ist die Makrolactonisierung im letzten Syntheseschritt, die in den beiden Totalsynthesen von Kishi und Evans unter Yamaguchi-Bedingungen durchgeführt wird. Die zweite Gemeinsamkeit ist eine vorgeschaltete Verknüpfung der Nordhälfte mit der Südhälfte durch eine Wittig-Reaktion zum C28-C29-Olefin. Bemerkenswert ist der frühzeitige Einbau der C44-C51-Seitenkette mit einem C50-Chlor-Substituent in der Kishi-Synthese, während Evans diese erst in den Finalschritten einbringt. Angesichts der erwähnten unterschiedlichen Substituenten an C50 der verschiedenen Althoyrtine erscheint die Einführung der Seitenkette in einem späten Syntheseverlauf vorteilhaft. Infolgedessen ist in den Synthesestrategien von Smith und Paterson die Seitenkette nicht vollständig berücksichtigt. In den beiden Totalsynthesen erfolgt die Einführung der C44-C51-Seitenkette über eine nukleophile Ringöffnung eines F-Ring-Epoxyopyrans durch ein Allylstannan³⁵. Leys Kopplung der C41-C51-Seitenkette erfolgt über eine Bor-vermittelte Aldol-Addition eines C45-Methylketons.

Allen Synthesestrategien gemeinsam ist ebenfalls die getrennte Darstellung der hochfunktionalisierten Tetrahydropyranbausteine E und F, die dann über einen lithiierten C37-E-Baustein an einen C38-F-Aldehyd miteinander verknüpft werden. Kishi setzt einen 1-Iodenoether **36** ein. Evans dagegen verwendet ein anomeres Sulfon als **68** Carbanion-stabilisierende Gruppe. Im Gegensatz dazu baut Paterson das C36-C41-Kohlenstoffgrundgerüst frühzeitig durch Aldol-Addition von (*R*)-**114** an Acetaldehyd auf.

Als Vorteil dieser Synthese könnte sich erweisen, daß die Konfiguration an C38 in einem frühen Stadium festgelegt und die Seitenkette C47-C51 gegebenenfalls spät und somit flexibel eingebaut werden kann.

⁷⁸ I. Kitagawa, M. Kobayashi, S. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36, 1243.

⁷⁹ M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, N. Kihara, T. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 989.

Die Kopplung von E/F-Bausteinen nach Smith verläuft gleichfalls über eine Addition von einem C38-Aldehyd an ein lithiiertes C39-Thioacetal-Anion. Ley wählt für diesen Schritt wie bei der Seitenkette die elegante Variante der stereoselektiven Aldol-Reaktion, die über eine Addition des Borenolats eines C39-Methylketons an einem C37-Aldehyd verläuft. Zur Synthese der beiden Tetrahydropyransysteme machen sowohl Evans als auch Paterson von literaturbekannten enantiomerenreinen Aldol-Produkten^{80,81,82} als Startmaterial Gebrauch, wodurch die Synthese vereinfacht wird. Diese werden entsprechend des Kohlenstoffgrundgerüsts vom Zielmolekül verlängert und im Finalschrift lactonisiert. Kishi, Ley und Smith bedienen sich für diesen Zweck offenkettiger monogeschützter Alkandiole, die mittels Browns⁸³ asymmetrischer Crotyl- und Allylboronat-Additionen oder Evans Auxiliar stereochemisch umgestaltet werden. Für die Darstellung des F-Segments geht Ley sogar von Tri-*O*-benzyl-*D*-glucal aus, das bereits drei gewünschte Chiralitätszentren aufweist.

Für die Darstellung der Nordhälfte sind verschiedene Varianten gewählt worden. Während bei Evans die Spiroketal-Einheiten durch eine selektive Aldol-Addition vom C15-Aldehyd **58** mit dem C16-(*E*)-Borenolat **63** gekoppelt werden, führt Kishi die Knüpfung durch eine Übergangsmetall-vermittelte Addition eines C18-Vinyliodids **29** an einen C17-Aldehyd **26** durch. Der entstehende C17-Alkohol wird oxidiert und schließt durch eine intramolekulare Hetero-Michael-Cyclisierung die Synthese des CD-Spiroketals ab. Alle anderen erwähnten Arbeitsgruppen können lediglich nur die Darstellung einzelner kopplungsfähiger Spiroketal-Bausteine vorweisen. Bei Smith ist eine Addition eines lithiierten C17-Thioacetals an ein C18-Iodid geplant. Patersons Verknüpfungsstrategie an dieser Stelle ist wieder eine Bor-vermittelte Aldol-Addition⁸⁴ von einem C16-Borenolat an einen C15-Aldehyd.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Darstellungen des F-Segments von Ley und Paterson überzeugend sind. Sämtliche Ansätze zur Darstellung des AB- und CD-Spiroketals sind begrenzt ausbaufähig und zur Synthese von anderen Altohyrtinen nur sehr bedingt einsetzbar, was als ein großer Nachteil betrachtet werden muß. Es bleibt noch anzumerken, daß sich die Synthese von Evans nicht nur durch den effektiven Einsatz von selbstentwickelten Methoden auszeichnet, sondern auch durch ihre Konvergenz und Flexibilität³⁵. Insgesamt liegen die erzielten Ausbeuten der beiden Totalsynthesen von Evans und Kishi leider deutlich unter der Promillegrenze, die eine großtechnische Anwendung dieser Lösungen ausschließt.

⁸⁰ D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.

⁸¹ I. Paterson, T. Nowak, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8243.

⁸² I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585.

⁸³ H. C. Brown, K. S. Bhat, K. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3701. H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499.

⁸⁴ I. Paterson, C. J. Cowden, *Org. React.* **1997**, *51*, 1.

Das außerordentlich große Interesse an der gesamten Verbindungsklasse und insbesondere Altohrtin A ist durch die extrem hohe biologische Aktivität dieser Makrolide stimuliert worden. Aufgrund ihrer äußerst geringen natürlichen Verfügbarkeit können Totalsynthesen Wege aus diesem Dilemma aufzeigen. Eine Kultivierung des Schwammes *Hyrtios altum* oder *Spongiae* in großem Umfang wie im Falle des Bryostatins⁸⁵ ist zur Zeit nicht möglich. Es bleibt die Forderung, daß weitere Totalsynthesen folgen müssen, um größere Substanzmengen für klinische Testphasen bereitstellen zu können.

⁸⁵ Für eine klinische Evaluierung und insbesondere eine therapeutische Anwendung reichen die gegenwärtig verfügbaren Substanzmengen an Bryostatin nicht aus. Dieses Vorhaben kann durch eine großangelegte Sammlung der entsprechenden marinen Organismen nicht durchgeführt werden. Es ist weder praktisch durchführbar, noch aus ökonomischen und ökologischen Aspekten vertretbar. Die nunmehr betriebene Kultivierung des Schwammtierchens in badewannengroßen Kolonien steckt noch im Anfangsstadium.

5. Aufgabenstellung

Eingebunden in die im Arbeitskreis von Prof. H. Martin R. Hoffmann anvisierte Totalsynthese von Altohyrtin A galt es, Wege zur Darstellung der Segmente E und F von Altohyrtin A und Ansätze zu deren Verknüpfung aufzuzeigen.

Hierbei sollte von oxabicyclischen [3.2.1]-Systemen ausgegangen werden, die durch [4+3]-Cycloaddition von *in situ* generierten Oxyallylkationen an Furan erhältlich sind. Basierend auf der von Hoffmann *et al.* entwickelten Zn/Cu-Paar Methode der [4+3]-Cycloaddition richtete sich die besondere Aufmerksamkeit der Arbeit auf die oxidative Funktionalisierung des bicyclischen *meso*-Ketons und auf die Chemodifferenzierung nach der Spaltung der Etheno-Brücke. Ziel dieser Untersuchung ist die Synthese enantiomerenreiner, unsymmetrisch substituierter Tetrahydropyranbausteine. Die Ergebnisse sollten in der asymmetrischen Synthese der C31-C37- und der C38-C47-Segmente von Altohyrtin A angewandt werden. Parallel dazu wurde die Darstellung des bicyclischen *meso*-Ketons iterativ untersucht. Darüberhinaus galt es, ein effizientes Kupplungsverfahren für die vollfunktionalisierten Fragmente E und F von Altohyrtin A zu erschließen. Ferner sind Wege zur Darstellung des α -Hydroxyketons der Stammverbindung mit definierter Stereochemie gesucht worden. Diese wurden z.B. als Vorläufer für die Darstellung seltener Desoxyzuckerderivate erkannt.

6. Tetrahydropyran-Derivate aus Oxabicycloketonen

6. 1. Cycloadditionen

Durch Cycloadditionen ist man imstande, in einem Reaktionsschritt mehrere Zentren stereochemisch eindeutig aufzubauen. Dabei werden zwei neue σ -Bindungen geknüpft und es können maximal vier definierte konfigurierte Stereozentren entstehen. Während der synthetische Nutzen der Diels-Alder-Reaktion bereits früh erkannt und intensiv untersucht wurde, blieb das synthetische Potential der iso- π -elektronischen [4+3]-Cycloaddition lange Zeit ungenutzt. Mechanistisch verlaufen [4+3]-Cycloadditionen⁸⁶ über Oxyallylkationen oder Cyclopropanone, die aus α -Halogenketonen gebildet werden. Eine Ausnahme bildet die Allencarben-Methode, die über eine 1,3-dipolare Zwischenstufe verläuft. Somit könnte diese Reaktion als eine ionische [4+2]-Cycloaddition aufgefaßt werden. Bei der [4+3]-Cycloaddition reagiert ein Oxyallylkation **130** als elektrophile ($2\pi3C$)-Komponente mit dem konjugierten Dien **131**, das die nukleophile ($4\pi4C$)-Komponente darstellt. Die [4+3]-Cycloaddition kann entweder schrittweise oder konzertiert^{87,88} ablaufen (Abb. 6.1). Für das Oxyallylkation **130** kann die thermodynamisch bevorzugte W-Konfiguration angenommen werden. Reagiert das Oxyallylkation in einer konzertierten Reaktion (Klasse A) mit dem Furan, so sind maximal zwei Reaktionsprodukte möglich. Wird ein kompakter Übergangszustand durchlaufen, entsteht das Produkt **132 $\alpha\alpha$** . **132 $\beta\beta$** ist das Reaktionsprodukt des gedehnten Übergangszustandes. Oxyallylkationen mit geringer Elektrophilie ($M = \text{Na, Li}$) reagieren bevorzugt über den kompakten Übergangszustand unter Bildung des diäquatorialen Epimeren **132 $\alpha\alpha$** , wohingegen Oxyallylkationen hoher Elektrophilie ($M = \text{Fe(L)}_n, \text{TMS}$) über den gedehnten Übergangszustand das diaxiale Epimer vom Typ **132 $\beta\beta$** liefern können, aber meist nicht ausschließlich. Verläuft die Cycloaddition schrittweise (Klasse B), so bilden sich vier Stereoisomere **132 $\alpha\alpha$** , **132 $\beta\beta$** sowie **132 $\alpha\beta$** und **132 $\beta\alpha$** . Die Zwischenstufen **132 α** und **132 β** , in denen das Oxyallylkation seine W-Konformation verloren hat, verdeutlichen dieses Ergebnis. Die Zwischenstufen **132 α** und **132 β** reagieren nicht zwangsläufig zu den [4+3]-Cycloaddukten. Sie können durch den Verlust eines Protons oder durch den Angriff eines Nukleophils (intra- oder intermolekular) alternative Reaktionsprodukte (**133**, **134**, **135**) der Klasse C ergeben (Abb. 6.2).

⁸⁶ a) Übersicht: H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 877. b) R. Noyori, Y. Hayakawa, *Org. Reactions* **1983**, 29, 163. c) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29. d) J. Mann, *Tetrahedron Report* **1986**, No.207, 4611. e) J. H. Rigby, F. C. Pigge, *Org. Reactions* **1998**, 51, 351.

⁸⁷ a) H. M. R. Hoffmann, K. E. Clemens, R. H. Smithers, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3940. b) H. M. R. Hoffmann, M. N. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4487. c) Y. Hayakawa, M. Sakai, R. Noyori, *Chem. Lett.* **1975**, 509. d) R. Noyori, H. Takaya, S. Makino, Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1765. e) H. M. R. Hoffmann, M. R. Ashcroft, *Org. Synth. Coll.* **1988**, Vol. 6, 512.

⁸⁸ a) I. Stohrer, *Dissertation* **1992**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover. b) M. Nowakowski, *Dissertation* **1995**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover. c) J. Mann, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4611.

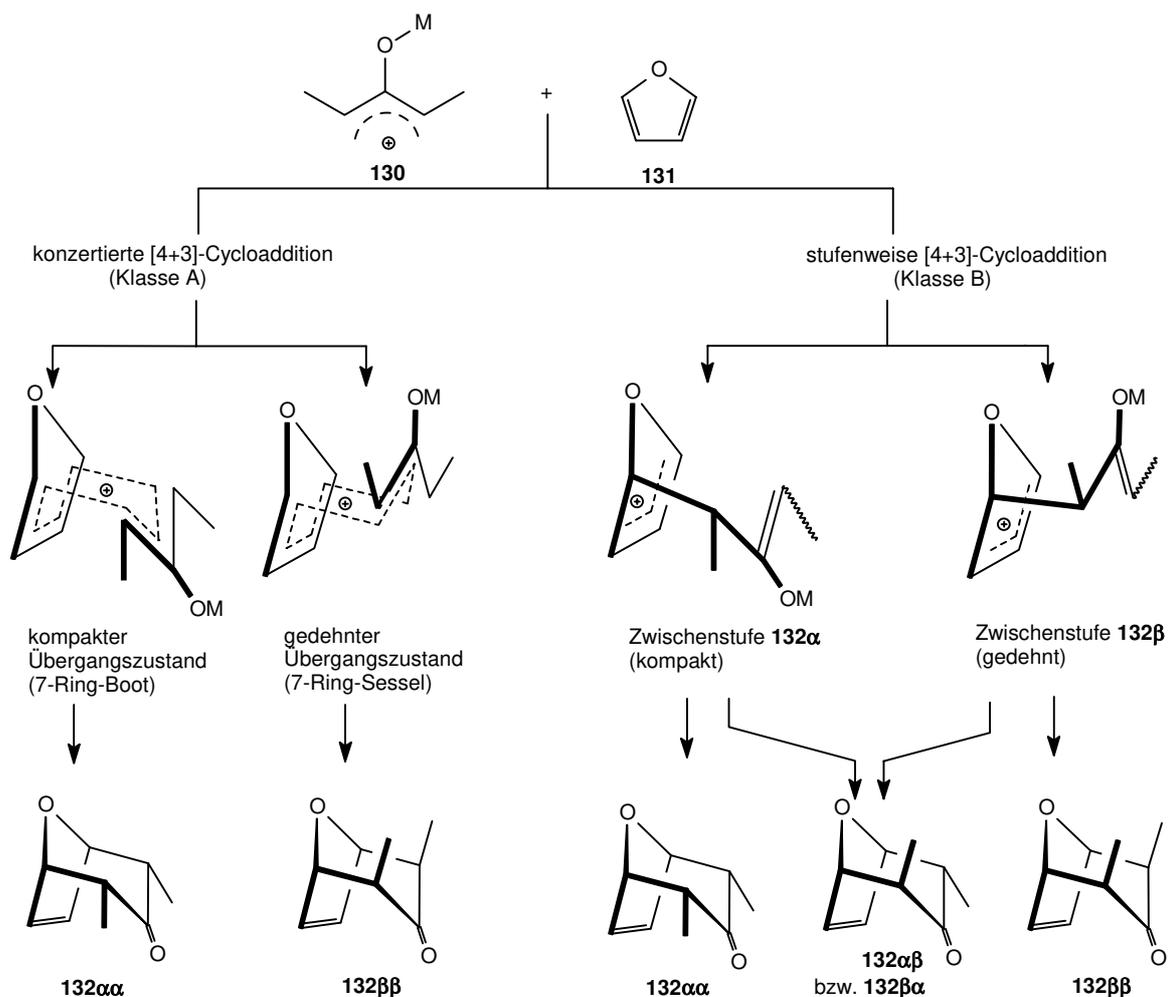


Abb. 6.1: Übergangszustände der [4+3]-Cycloaddition

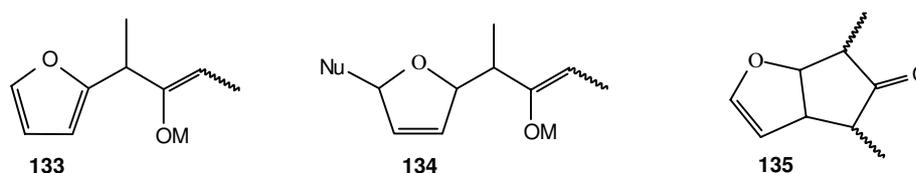


Abb. 6.2: Reaktionsprodukte der Klasse C

Von besonderem synthetischen Nutzen sind Cycloadditionen an Furan, die den Zugang zu dem 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-System^{87a} eröffnen. Für den Zugang zu diesen Systemen sind zahlreiche Methoden literaturbekannt. Davon sind jedoch nur die Arbeiten von Hoffmann⁸⁹ (Zn/Cu-Paar), Föhlisch⁹⁰ (Lithiumperchlorat) und Shimizu⁹¹ (TMS-Enolether) zur Darstellung der Oxabicyclen in größeren Maßstäben geeignet.

⁸⁹ H. M. R. Hoffmann, K. E. Clemens, R. H. Smithers, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3940.

⁹⁰ B. Föhlisch, R. Herter, *Synthesis* **1982**, 976.

⁹¹ N. Shimizu, M. Tanaka, Y. Tsuno, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1330.

Die Ansätze von Noyori⁹² (Eisencarbonyle), Turro⁹³ (Cyclopropanone) und Landor⁹⁴ (Allencarbene) sind von eher theoretischem Interesse und zur Bereitstellung größerer Menge an Oxabicyclen meist nicht geeignet (Abb. 6.3).

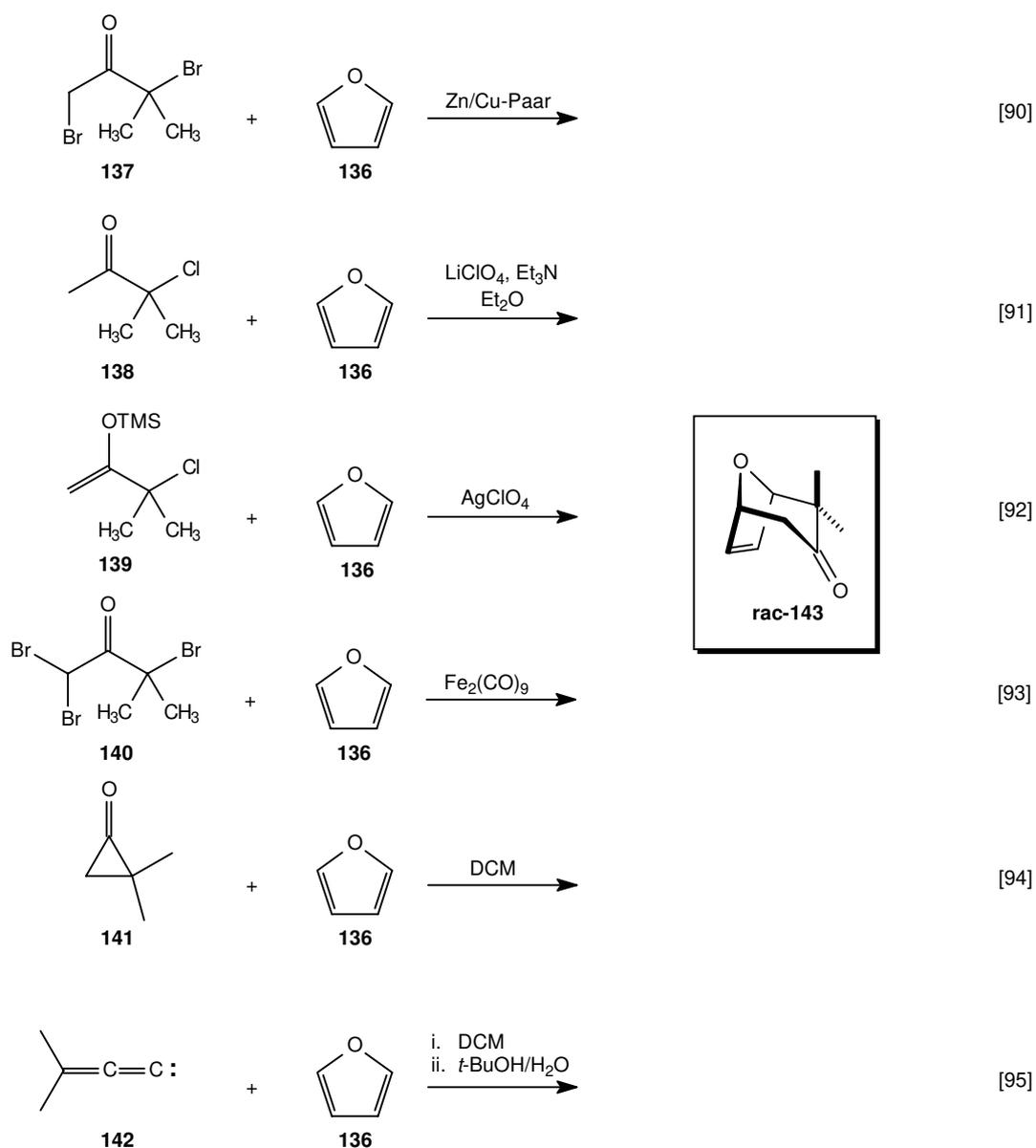


Abb. 6.3: Mögliche Methoden zur Darstellung von 2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

⁹² R. Noyori, H. Takaya, S. Makino, Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1765.

⁹³ N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling, W. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2283.

⁹⁴ S. R. Landor, V. Rogers, H. R. Sood, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 73.

Die Oxabicyclen in Abb. 6.4 zeichnen sich, wie schon frühere Arbeiten gezeigt haben, durch hohe synthetische Flexibilität aus und lassen sich selektiv funktionalisieren⁹⁵.

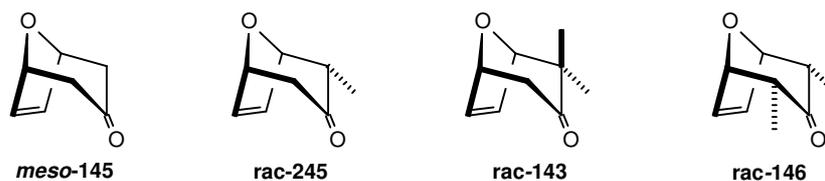


Abb. 6.4: Auswahl an Oxabicyclen

Sie dienen als Startmaterial in vielen Synthesen. Bicyclus **rac-143** wurde in der racemischen Synthese des Pederins von Meinwald *et al.*⁹⁶ eingesetzt. Das hohe synthetische Potential von **rac-146** nutzten White *et al.*⁹⁷ in Arbeiten zur Darstellung von Nonactinsäure bzw. Nonactin. Rama Rao *et al.* setzten **rac-146** sowohl in der racemischen⁹⁸, als auch in der asymmetrischen⁹⁹ Synthese des C₂₁-C₂₇-Segments von Rifamycin-S ein. Das unsubstituierte Bicycloketon **meso-145** fand als wohlfeiles Startmaterial in der Synthese des Thromboxan-B₂-Analogons von Ansell *et al.* und in zahlreichen Arbeiten zu C-Nukleosiden¹⁰⁰ Verwendung. Lautens bediente sich des unsubstituierten Bicycloketons **meso-145** als Startmaterial bei der asymmetrischen Synthese des Lactonsegment von Mevinsäure¹⁰¹. Eine Vielzahl von regio- und diastereoselektiven Funktionalisierungen¹⁰² haben den Nutzen der Bicyclen in jüngster Zeit weiter erhöht.

Im Rahmen dieser Arbeit richtet sich das Hauptaugenmerk auf die bicyclischen Ketone **rac-245** und **meso-145**. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist ein neues Konzept erarbeitet worden. Spaltet man in 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen die Doppelbindung, so gelangt man zu substituierten Tetrahydropyranbausteinen mit hoher oder vollständiger Stereokontrolle. Dieses Oxabicyclen-Konzept setzt aber eine ausreichende Bereitstellung der angewandten bicyclischen Ketone **meso-145** und **rac-245** als Startmaterial voraus, deren verbesserter Zugang nun im folgenden vorgestellt wird.

⁹⁵ T. Beer, *Dissertation* **1994**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

⁹⁶ J. Meinwald, *Pure & Appl. Chem.* **1979**, *49*, 1275.

⁹⁷ M. J. Arco, H. Trammell, J. D. White, *J. Org. Chem.* **1975**, *41*, 2075.

⁹⁸ A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, V. Vidyasagar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 55.

⁹⁹ A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, C. Srinivas Rao, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717.

¹⁰⁰ T. Sato, Y. Hayakawa, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1984**, *57*, 2515.

¹⁰¹ M. Lautens, S. Ma, A. Yee, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4185.

¹⁰² a) J. R. Reinecke, H. M. R. Hoffmann, *Chemistry. A European Journal* **1995**, *1*, 368. b) H. Kim, *Diplomarbeit* **1996**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover. c) I. Rose, *Dissertation* **1997**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

6. 2. Methoden zu verbesserter Darstellung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

6. 2. 1. Einleitung und Bestandsaufnahme

Der wesentliche Teil der veröffentlichten synthetischen Arbeiten, die sich des *meso*-Oxabicycloketons als Startmaterial bedienten, beriefen sich auf ein Verfahren aus dem Jahr 1975. Zur Darstellung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wird noch heute die Zink-Triethylborat-Methode nach Hoffmann^{87b} als Standardverfahren herangezogen. Die erzielte Ausbeute wird jedoch in den meisten Fällen verschwiegen.

Die Gründe, das standardisierte Verfahren zu optimieren, liegen auf der Hand. Nach den Erfahrungen von M. Nowakowski^{88c} und T. Lampe¹⁰³ liegt die noch praktikable Obergrenze bei 200 bis maximal 300 mmol Ansatzgröße. Bei wechselnden Ausbeuten war eine Produktausbeute mit mehr als 40% selten zu erzielen, teilweise liegt sie erheblich niedriger. Die wechselnde Ausbeute hat viele Ursachen, die im folgenden definiert werden:

- ◆ Nicht immer ist ein Starten der stark exothermen Cycloaddition gewährleistet, folglich können Tetrabromacetone (Tetrabrombutanon) und Furan größtenteils nicht abreagieren. Im Gegensatz dazu kann ein spontanes "Anspringen" der stark exothermen Cycloaddition die vorhandene Rückflußkühlung überfordern, so daß ein Durchgehen der Reaktion vorprogrammiert ist.
- ◆ Eine zu lange Aufarbeitungsphase nach der Cycloaddition begünstigt den Zerfall der ohnehin empfindlichen bromierten Cycloaddukte.
- ◆ Bei der nachfolgenden reduktiven Debromierung kann es zu einer Kumulierung der beiden Reaktanden kommen, wenn das bromierte Cycloaddukt zu Zink/Kupferchlorid als Reduktionsmittel zugetropft wird und nicht sofort abreagiert. Ein unerwartet schnell einsetzender Umsatz der beiden Reaktanden kann wiederum soviel Wärmetönung freisetzen, daß die Reaktion außer Kontrolle gerät.
- ◆ Die wäßrige Aufarbeitung des Oxabicyclus ist aufgrund seiner extrem hohen Wasserlöslichkeit aufwendig und langwierig. Die wäßrige Phase muß bei der Aufarbeitung mindestens 15 bis 18 mal mit Chloroform reextrahiert werden.
- ◆ Die anschließende Reinigungsstufe durch eine Kugelrohrdestillation führt durch thermische Zersetzungen zu immensen Substanzverlusten. Bei der Kapazität der Kugelrohrdestillation sind enge Grenzen gesetzt. Eine *bulb to bulb* Destillation liefert keine reproduzierbaren Ergebnisse.
- ◆ Durch ein übelriechendes Furanderivat verunreinigt, findet normalerweise selbst bei -78°C Lagertemperatur innerhalb von wenigen Tagen eine erhebliche Zersetzung des Oxabicycloketons statt. Diese nichtflüchtige Furanverunreinigung ist nicht vollständig abtrennbar, selbst wenn der Oxabicyclus destillativ gereinigt wurde.

¹⁰³ T. Lampe, *Dissertation* 1996, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

Für eine asymmetrische Synthese der Fragmente E und F von Altohyrtin A werden größere Mengen an Oxabicyclen benötigt, um eine insgesamt bis zu 23-stufige konvergente Synthese beider Fragmente sicherzustellen. Für die lineare Darstellung der einzelnen kopplungsfähigen Segmente sind bis zu zwölf Stufen notwendig. Auch die im Arbeitskreis Hoffmann angestrebten Naturstoffsynthesen von Phorboxazol¹⁰⁴, Ratjadon¹⁰⁵ und schließlich die von nicht-natürlichen Zuckerderivaten¹⁰⁶ sind auf eine ausreichende Bereitstellung des Oxabicyclus angewiesen.

Folgende Parameter sind zur Vereinfachung der Reaktionsdurchführung, Ausbeuteerhöhung und vor allem Produktstabilität gefordert:

- ⇒ Der Zeitpunkt für das Starten der exothermen Cycloaddition soll steuerbar/lenkbar sein, so daß die hohe Wärmetönung kontrolliert abgeführt werden kann.
- ⇒ Der Reaktionsverlauf muß insgesamt kontrollierbar werden.
- ⇒ Es gilt, den Zeitraum der wäßrigen Aufarbeitungsphase möglichst kurz zu halten. Phasentrennungen bei der Extraktion sind i.a. zeitraubend und tragen zu Ausbeuteverlusten bei.
- ⇒ Für die reduktive Debromierung ist eine veränderte Reaktionsführung gefordert, damit die kumulierten, zu debromierenden Cycloaddukte nicht mit Zink/Kupferchlorid schlagartig abreagieren und eine zu hohe Wärmetönung freisetzen.
- ⇒ Eine modifizierte Reinigungsmethode kann eventuell eine thermische Zersetzung des Oxabicyclus und eine Verunreinigung mit dem übelriechenden Furanderivat umgehen.
- ⇒ Sind neben übelriechenden Furanderivaten noch andere Ursachen für eine Zersetzung des Produkts bei -78°C Lagertemperatur verantwortlich?

¹⁰⁴ P. Wolbers, *Dissertation 1998*, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

¹⁰⁵ P. Schäfer, *Dissertation in Vorbereitung*, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

¹⁰⁶ R. Dunkel, M. Mentzel, H. Reuter, C. B. W. Stark, *Dissertation in Vorbereitung*, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

6. 2. 2. Optimierte Reaktionsparameter der [4+3]-Cycloaddition

Um den Startzeitpunkt der exothermen Cycloaddition zu beeinflussen, ist eine neue Isolierungsmethode^{102c} von reinem Tetrabromaceton ausgearbeitet worden. Es wurde angenommen, daß sich Verunreinigungen jeglicher Art negativ auf die Cycloaddition auswirken. Die Darstellung des Tetrabromacetons verläuft über eine säurekatalysierte Verschiebung des Gleichgewichts zum reaktiveren Enol-Tautomer von Aceton und eine anschließende schrittweise Bromaddition basierend auf einer Vorschrift von Rappe¹⁰⁷. Darin ist ebenfalls eine aufwendige wäßrige extraktive Aufarbeitung beschrieben. Das Produkt wird destillativ gereinigt, was eine thermische Zersetzung von Tetrabromaceton mit Teilabbau zu niedriger bromiertem Aceton und eine Freisetzung von elementarem Brom zur Folge hat.

Die neue Isolierungsmethode des Tetrabromacetons sah ein Ausfrieren des Reaktionsgemisches vor, das dann innerhalb weniger Stunden auftaute. Nach dem Dekantieren der oberen wäßrigen Phase konnte der wachsartige Rückstand fein zerstoßen und mit kaltem Petrolether gewaschen werden. Noch vorhandene Wasserspuren wurden auf diese Weise mitgeschleppt. Der getrocknete weiße flockige Feststoff ist GC-rein und wies nur Spuren von Tribromaceton auf.

Eine Vielzahl von Versuchsansätzen mit dem reinen Tetrabromaceton zeigte allerdings, daß die exotherme Cycloaddition mit dem gereinigten Tetrabromaceton nicht ablief. Bei allzu forcierter Wärmezufuhr von außen kam es zu einer explosionsartigen Umsetzung mit heftigem Siedeverzug. Als Fazit ergab sich, daß die Cycloaddition nur mit Tetrabromaceton mit Verunreinigung von elementarem Brom erfolgen kann, selbst wenn insgesamt schlechte Resultate erzielt wurden.

Es wird angenommen, daß ein Zinkatom via *single electron transfer* ein Elektron an das Tetrabromacetonmolekül **148** überträgt. Durch die Lewisäure Triethylborat stabilisiert, nimmt das Ketylradikal **149** noch ein weiteres Elektron auf. Aus dem Zwitterion **150** bildet sich dann unter Ethanolabspaltung das Borenolat **151**. Der Übergang zu einem Oxyallylkation **152** bedarf der katalytischen Unterstützung von Zinkbromid. Es ist anzunehmen, daß eine Verunreinigung mit elementarem Brom, welches sich *in situ* mit dem Zinkstaub umsetzt, den langsamsten Reaktionsschritt beschleunigt (Abb. 6.5). Wahrscheinlich wird die S_N1-ähnliche Ionisierung auch durch die Nachbargruppenbeteiligung eines Ethoxysauerstoffs begünstigt.

Tatsächlich führte die Zugabe einer katalytischen Menge an elementarem Brom zu einem Resultat, das die gesetzten Erwartungen sogar übertraf. Sowohl die Cycloaddition von reinem Tetrabromaceton, als auch von Tetrabrombutanon mit Furan führten nun zu einem zuverlässigen Starten der Reaktion bei einem beinahe kalkulierbaren Zeitpunkt. Wenn die exotherme Cycloaddition nicht durch zu starkes Abkühlen "abgewürgt" wurde, war eine vollständige Umsetzung der beiden Reaktanden gewährleistet. In der Literatur wird empfohlen, zur Vervollständigung der Reaktion über Nacht weiterzurühren. Erfahrungsgemäß wirkte sich dies eher ungünstig aus, da sich der Oxabicyclus mit Zinkbromid (Lewisäure!) im Überschuß über Nacht und bei RT zersetzt.

¹⁰⁷ C. Rappe, *Ark. Kemi.* **1964**, *21*, 503.

Nach den eigenen Erfahrungen war dieses ausgedehnte Rühren nicht notwendig. Häufig wurde dadurch eine teerige suspensionartige Reaktionsmischung erhalten, deren Abtrennung die Aufarbeitungsphase ausdehnte.

Andere mögliche Reaktionsstarter hatten keinen wahrnehmbaren Einfluß auf die Cycloaddition; z.B. zeigten zusätzlich vorgelegtes Zinkbromid als Lewissäure oder Di-*tert.*-butyldiphenyl als SET-Vermittler bei einem anderen Ansatz überhaupt keine Auswirkungen. Eine zeitversetzte Zugabe von 1,2-Dibromethan zur Aktivierung des Zink oder eine Zugabe eines hergestellten Reaktionsgemisches von Zink und 1,2-Dibromethan brachten keinerlei Fortschritt in der Reaktionsführung.

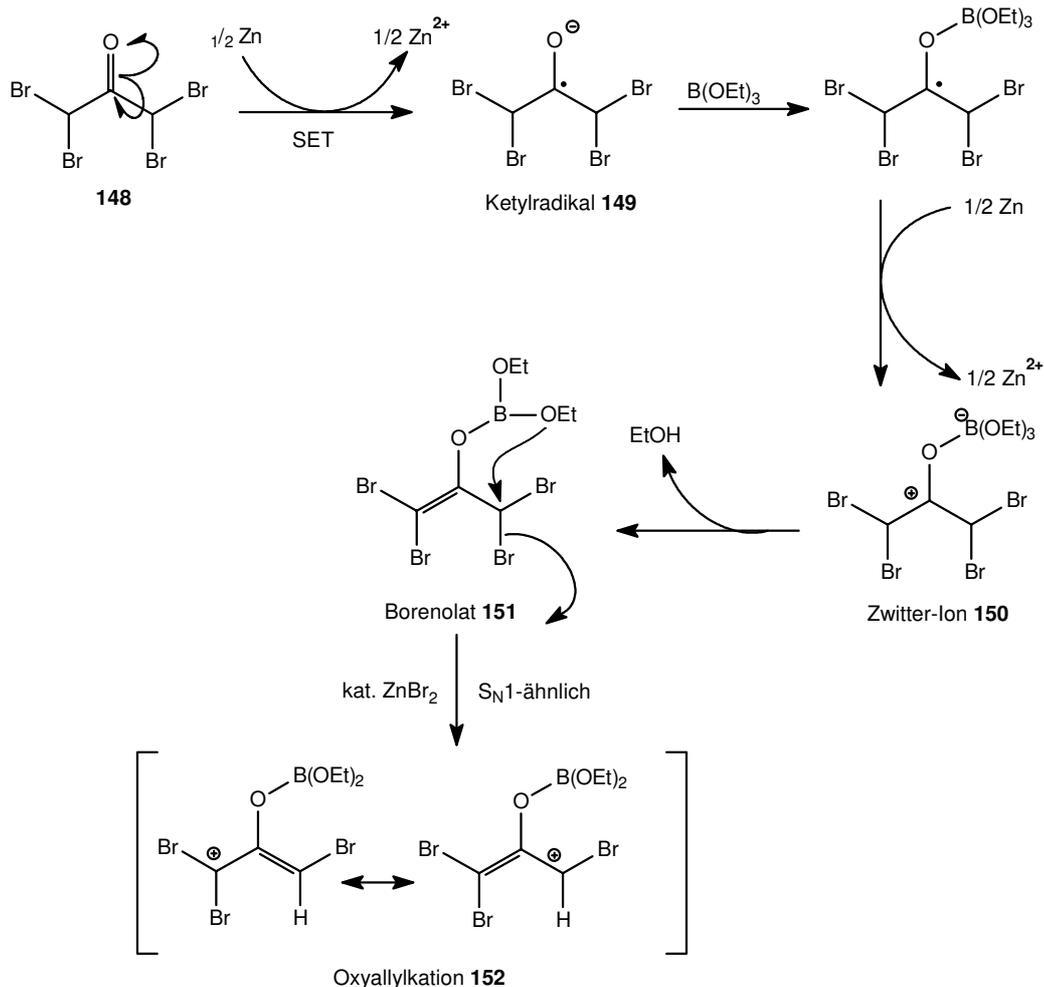


Abb. 6.5: Mechanismus der [4+3]-Cycloaddition via SET

Bei dem Versuch eine *in situ* reduktive Debromierung durchzuführen, nachdem die exotherme Cycloaddition abgelaufen und das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt worden war, fügte man ohne Aufarbeitung die vorgesehenen vier Äquivalente Zinkstaub zu der Reaktion. Nun wurde vorsichtig erwärmt und tatsächlich war eine neue starke Wärmetönung zu beobachten. Indessen erhielt man nach der Abkühlung ein feinschlammiges teerartiges Reaktionsgemisch, das sich auch mit viel Wasser nicht auflösen ließ. Vielmehr mußte verdünnte Salzsäure zum Auflösen der teerigen Masse verwendet werden, was sich katastrophal auf die Ausbeute auswirkte (Vgl. oben).

Ursprünglich wurden stets zwei Äquivalente Furan in Bezug auf das Tetrabromaceton eingesetzt. In Überschuß eingesetztes Tetrabromaceton führte bei der reduktiven Debromierung zu einer Freisetzung unkontrollierbarer Wärmetönung. Im Idealfall ist ein leichter Furanüberschuß vorhanden.

Zur reduktiven Debromierung kann das aktivierte Zink/Kupferpaar nach LeGoff¹⁰⁸ eingesetzt werden. Es wird durch Zugabe von Zinkstaub zu einer kochenden Lösung aus Eisessig und Kupferacetat-Monohydrat hergestellt. Nach der Aufarbeitung ist das noch feuchte rötlich braune Katalysator-Gemisch dann einsatzbereit. Im Gegensatz dazu müssen nach der Methode von Hoffmann nur Zinkstaub und Kupferchlorid zusammengegeben werden. Der reaktive Katalysator bildet sich *in situ*. Einen leichten Vorteil besitzt das aktivierte Zink/Kupferpaar von LeGoff dadurch, daß es genügt, die wäßrige Phase bei der Aufarbeitung des Oxabicyclus nur bis zu siebenmal zu extrahieren.

Einen Ansatzpunkt für eine "Hochtemperatur-Variante" der reduktiven Debromierung bietet die Methode von Ansell¹⁰⁹. In einem molaren Ansatz wurde nach vorhergehender Generierung des Zink/Kupferpaares nach LeGoff eine reduktive Debromierung bei 15°-25°C durchgeführt. Ein solcher Ansatz kann eine drohende Kumulierung von nicht umgesetzten Reaktanden ausschließen, da eine sofortige Umsetzung des bromierten Cycloadduktes mit dem bei höherer Temperatur aktiven Zink/Kupferpaar gewährleistet ist.

Eine nach den obengenannten Bedingungen durchgeführte reduktive Debromierung (mit *in situ* generiertem Zink/Kupferpaar aus Zinkstaub und Kupferchlorid) zeigte leichte Vorteile gegenüber der früheren Tieftemperaturmethode. Da sich die Reaktanden unverzüglich umsetzen, bestand keine Gefahr einer kumulierten Reaktion. Die Umsetzung des bromierten Cycloadduktes mit dem bei höherer Temperatur aktiven Zink/Kupferpaar nach LeGoff konnte unter Kontrolle der Reaktionstemperatur problemlos und zügig durchgeführt werden. Nach den eigenen Erfahrungen sollte die Reaktionstemperatur nicht unter 0°C abgesenkt werden, da die Aktivität des Zink/Kupferpaares rapide abnimmt.

Mit der neuen Hochtemperaturvariante der reduktiven Debromierung umging man die Gefahr einer kumulativen Umsetzung von Zink/Kupferchlorid und den dibromierten Oxabicyclen. Das große Temperaturfenster von 0°-10°C erlaubte ein sehr schnelles Zutropfen vom Cycloaddukt zur reduzierenden Metallmischung. Bei einem halbmolaren Ansatz dauerte dieser Vorgang nicht länger als 20 Minuten. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde in der Literatur bisher eisgekühlt und über eine Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wurde dann mit viel Wasser gewaschen und trotzdem trat sehr oft keine Phasentrennung ein. Besser ist es, das Filtrat sofort mit gesättigter Kochsalzlösung zu waschen. Hier ist eine sichere Phasentrennung gewährleistet. Anscheinend bewirkt ein sofortiger Zusatz von gesättigter Natriumchloridlösung zum Filtrat ein Aufbrechen der Zinksalz-Aggregate und eine gleichzeitige Aussalzung der organische Phase.

¹⁰⁸ E. LeGoff, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2048.

¹⁰⁹ M. F. Ansell, J. S. Mason, M. P. L. Caton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1061.

Um eine thermische Zersetzung des Oxabicyclus durch eine kugelrohrdestillative Reinigung zu umgehen, erfolgte stattdessen eine säulenchromatographische Filtration mit Kieselgel. Eine nachfolgende Umkristallisation mit Petrolether mit geringem Volumen an Diethylether führte zu einem reinen weißen Produkt.

6. 2. 3. Instabilitätsfaktoren des Oxabicyclus

Bisher wurde das übelriechende Furanderivat für die instabilen Eigenschaften des *meso*-Ketons verantwortlich gemacht. Eine thermische Zersetzung oder eine hygroskopische Eigenschaft des Oxabicycloketons konnte nicht nachgewiesen werden. Das Produkt war lediglich flüchtig im Ölmembranvakuum. Zur Überprüfung der Wasserlöslichkeit wird reiner Oxabicyclus unter Standardbedingung in einem definierten Wasservolumen bis zum Erreichen der Sättigungsgrenze gelöst. Der ermittelte Wert lag bei 146 g/l in der Größenordnung gängiger anorganischer Salze^{102c}.

Eine pH-Wert-Ermittlung einer Probe des in Wasser gelösten Oxabicyclus zeigte einen großen Instabilitätsfaktor. Die Lösung war mit einem pH-Wert von 2 deutlich acide. Eine über 10 Tage bei RT aufbewahrt Probe verfärbte sich schwarz und wies nur noch Spuren des ursprünglich reinen Oxabicyclus auf. Die Acidität kann mit dem Verschleppen von Säurespuren bei der wäßrigen Aufarbeitung und anschließender Reextraktion mit Chloroform erklärt werden. Das Problem wurde gelöst, indem das von Lösungsmitteln befreite Rohprodukt vor der säulenchromatographische Reinigung zügig über eine kleine Portion Kaliumcarbonat filtriert wurde. Der pH-Wert einer mit Kaliumcarbonat neutralisierten und in Wasser aufgelösten Oxabicyclus-Probe zeigt keinerlei Acidität mehr. Diese wäßrige Probe bleibt auch über Monate farblos und stabil.

Es ergab sich ergänzend die Forderung, eine wasserfreie Aufarbeitungsmethode der methanolischen Reaktionsphase zu entwickeln. Die ungelösten Salze und Zinkreste konnten problemlos abgenutscht werden. Eine wasserfreie Abtrennung der in Methanol gelösten Zinksalze gestaltete sich schwierig. Nach I. Rose^{102c} war die folgende Vorgehensweise brauchbar. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert, danach wurde das Methanol aus dem Filtrat abgezogen. Der resultierende salzartige Schlamm wurde dann mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt einer Kieselgelsäulenfiltration unter Zusatz von Triethylamin zum Laufmittel unterzogen, wodurch das saubere Produkt erhalten werden konnte. Demnach war die wasserfreie Aufarbeitung schneller durchzuführen und lieferte keine nennenswerte niedrigere Ausbeute. Aber läßt sich das in Methanol gelöste Zinkbromid ohne Wasser vollständig abtrennen? Das vermeintlich saubere Produkt ist höchstwahrscheinlich mit Zinksalzen (einer Lewissäure!) verunreinigt. Hinzu kommt die oben erwähnte Acidität der isolierten Substanz, wenn nicht mit Kaliumcarbonat neutralisiert wird. Beide Faktoren wirken der Stabilität des Produkts entgegen.

6. 2. 4. Fazit

Die Optimierung der [4+3]-Cycloaddition bedurfte langwieriger Untersuchungen. Bei einem derart komplexen Reaktionsmechanismus konnten die Reaktionsparameter jedoch nur einzeln und iterativ optimiert werden. Im wesentlichen wurde eine sicher kontrollierbare Reaktionsführung, eine vereinfachte Aufarbeitung und Isolierung ausgearbeitet. Die erhöhte Stabilität des Oxabicycloketons war ebenfalls ein Ergebnis dieser detaillierten Arbeit. Die erzielten Ausbeuten sind reproduzierbar und lagen jenseits von 32.3 g oder 52% bei einer Ansatzgröße von 500 mmol. (Vgl: Ansatzvariation nach I. Rose^{102c} ohne Berücksichtigung der optimierten Reaktionsparameter: wäßrige Aufarbeitung und säulenchromatographiert 34%; wasserfreie Aufarbeitung und chromatographiert 30%). Durch eingehende Untersuchungen der zweistufigen Reaktion zur Darstellung von 8-Oxa-bicyclo[3.2.1]-6-en-3-on und 2-Methy-8-Oxa-bicyclo[3.2.1]-6-en-3-on konnten optimierte Reaktionsparameter für eine ausreichende Substanzmenge für die angestrebten Naturstoffsynthesen sichergestellt werden. Damit existiert ein vereinfachter Zugang zum Oxabicyclus, der eine Lagerung bei RT ohne nennenswerte Veränderungen oder Zersetzung überstand. Angesichts des großen Einsatzgebietes des Stammbicyclus ist die hier beschriebene, ungewöhnlich intensive Optimierungsanstrengung voll gerechtfertigt.

Mit den nunmehr gut zugänglichen Oxabicyclen **meso-145** und **rac-245** wurden systematische Untersuchungen zur Desymmetrisierung und zur Funktionalisierung der α - und α' -Positionen durchgeführt. Die funktionalisierten Oxabicyclen sind wichtige Synthesebausteine zur asymmetrischen Synthese des C31-C45-Segments von Altohyrtin A.

7. Wege zu enantiomerenreinen 8-oxabicyclischen [3.2.1]-Systemen

7. 1. Enzym-vermittelte Desymmetrisierung von *meso*-Substraten

Zur asymmetrischen Darstellung des F-Segments von Altohyrtin A bedarf es enantiomerenreiner α -Hydroxyketone. Unter den zahlreichen Transformationen in der organischen Chemie zählt die Differenzierung enantiotoper Gruppen, insbesondere deren katalytische Varianten, zu den ambitioniertesten und synthetisch wertvollsten Vorhaben. Gerade in jüngster Zeit sind gewaltige Fortschritte auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Synthese gemacht worden. Ein Teilgebiet dieses großen Repertoires der katalytisch asymmetrischen Synthese¹¹⁰ zur Darstellung enantiomerenreiner Bausteine wird häufig außer acht gelassen: die enzym-katalysierte asymmetrische Transformation¹¹¹. Das chirale 2-Hydroxyketon (+)-**153** läßt sich auf den *meso*-Stammbicyclus zurückführen (Abb. 7.1).

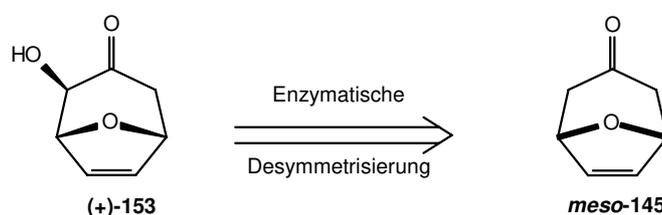


Abb. 7.1: Enzymatische Desymmetrisierung

Während eine kinetische Resolution racemischer Gemische eine Ausbeute von maximal 50% eines gewünschten Enantiomers liefert, kann eine Desymmetrisierung prochirale *meso*-Substrate vollständig in das gewünschte Enantiomer umwandeln. Enzyme unterscheiden zwischen Enantiomeren oder zwischen enantiotopen Substituenten und führen zu enantioselektiven Umsetzungen. Enzyme werden als Katalysatoren definiert, die chemische Reaktionen (auch in lebenden Organismen) ohne Beeinflussung ihres Gleichgewichts beschleunigen. Bei mehreren nacheinander ablaufenden enzymatischen Reaktionsschritten kommt es jedoch durch die ständige Entfernung eines Reaktionspartners zu einem Fließgleichgewicht. Die Funktion eines Enzyms ist an die Intaktheit seines räumlichen Aufbaus und die native Raumstruktur oder die Kettenkonfiguration gebunden. Enzyme wirken spezifisch für bestimmte Substrate.

¹¹⁰ Übersicht: I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH Weinheim **1993**.

¹¹¹ Übersicht: C. H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Elsevier Science Ltd. **1994**. P. H. G. Crout, M. Christen, *Biotransformations in Organic Synthesis*, Modern Synthetic Methods '89, Springer Verlag **1989**.

Wenn bei enzymatischen Reaktionen Ionen oder Molekülgruppen vom Substrat abgespalten oder addiert werden, benötigt ein Enzym sogenannte Coenzyme, die diese Bestandteile aufnehmen oder abgeben.

Das Enzym Fumarase bewirkt eine Hydratisierung von Fumarsäure (**154**) zu (*S*)-Äpfelsäure (**155**). Bei der Betrachtung der Substratstruktur und einer Analyse der Produktkonfiguration wird ersichtlich, daß eine Hydroxygruppe von der *Si*-Seite an eines der beiden Kohlenstoffatome der Doppelbindung addiert worden ist (Abb. 7.2).

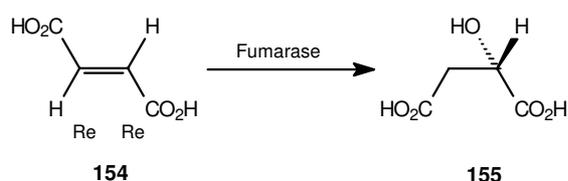


Abb. 7.2: Darstellung der (*S*)-Äpfelsäure (**155**) über Fumarase

Die Dehydrogenase gehört zur Enzymgruppe der Oxidoreduktasen. Die katalysierenden Enzyme benötigen die auf Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid basierende Coenzyme NADH und NADPH, die ihrerseits aus Kostengründen nur in katalytischer Konzentration zugefügt werden. Zur Regeneration wird ein zusätzliches Reoxidationsmittel beigelegt. Die Enzyme Leber-Alkohol-Dehydrogenase und Hefe-Alkohol-Dehydrogenase erkennen die beiden enantiomen Wasserstoffatome der Methylengruppen im Ethanolmolekül. Beide Enzyme oxidieren das Ethanolmolekül zu Acetaldehyd, wobei jeweils nur das (*pro-R*)-Wasserstoffatom abgespalten wird. Beide benutzen NAD als Coenzym, das als unmittelbarer Wasserstoffacceptor dient. Bei der Inkubation von (*S*)-1-Deuterioethanol **156** mit dem Enzym und dessen Coenzym entsteht ausschließlich 1-Deuterio-Acetaldehyd (**157**). Die Reaktion mit (*R*)-1-Deuterioethanol **158** führt zu nicht deuteriumhaltigem Acetaldehyd (**159**) (Abb. 7.3).

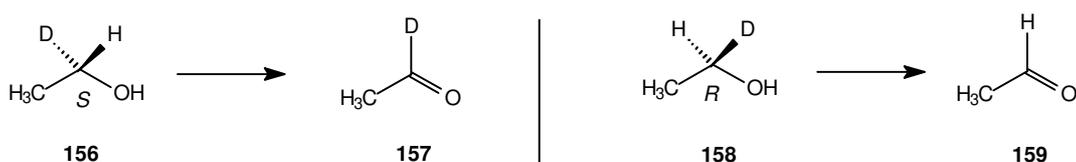


Abb. 7.3: Enzymatische Reaktion der Dehydrogenase

Esterasen und Lipasen gehören zu den hydrolytischen Enzymen, deren Aktivitätszentrum aus einer Anordnung mehrerer benachbarter Aminosäuren gebildet wird. Hierbei handelt es sich um Aminosäurereste wie Asparginsäure, Histidin und als Nukleophil fungierendes Serin, die für die katalytische Aktivität verantwortlich gemacht werden. Mechanistisch verläuft die Reaktion über ein kovalentes *O*-Acetyl-Enzym-Intermediat, das je nach Bedingung hydrolysiert oder Alkohol abspaltet. Beide Prozesse durchlaufen die gleiche intermediäre Stufe, deshalb sind Hydrolyse und Transacetylierung für die gegebenen Substrate Diol und Diacetat enantiokomplementär.

Die hervorragende Enantioselektivität und hohe synthetische Flexibilität konnte T. Lampe¹⁰³ bei der Desymmetrisierung eines *meso*-Diacetats **160** zum Monoalkohol **161** demonstrieren (Abb. 7.4).

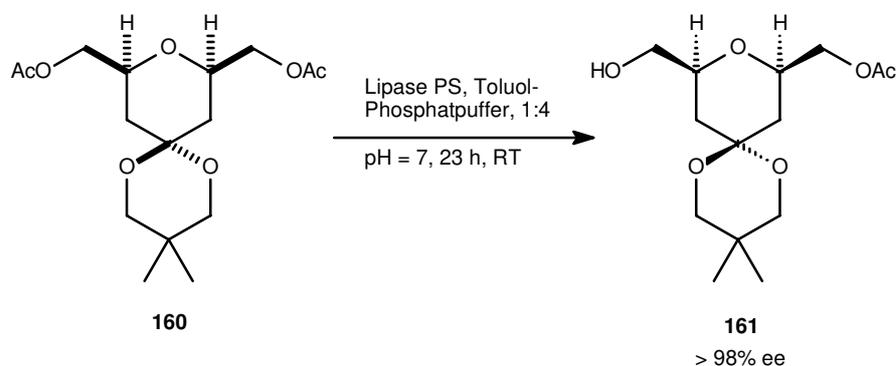


Abb. 7.4: Enzymatische Desymmetrisierung eines *meso*-Diacetats nach T. Lampe

In Versuchen, die von Dr. U. Bornscheuer¹¹² im Rahmen einer Kooperation durchgeführt werden, sucht man nach Enzymen, die sich durch ihre Fähigkeit zur α -Hydroxylierung des Stammoxabicyclus auszeichnen. Hierzu werden 100 mg des Stammoxabicyclus zu *Streptomyces*-Stämmen gegeben und für zehn Tage inkubiert. Anschließend werden die Zellen abzentrifugiert und der Kulturüberstand gefriergetrocknet. Aus den Lyophilisaten versucht man dann, mit Ethanol mögliche Reaktionsprodukte und eventuell auch nicht umgesetzten Stammoxabicyclus kontinuierlich zu extrahieren. Bei den Stämmen handelt es sich um *Streptomyces fradiae* TÜ27, *S. arenae* TÜ495, *S. antibioticus* TÜ4, *S. griseus* ATCC13273 und *S. griseolus* ATCC11796.

Die kontinuierlichen Extraktionen mit Ethanol führten zu keinem positiven Ergebnis. Nur in der mit *Streptomyces*-Stämmen *S. griseus* ATCC13273 inkubierten Probe konnten Spuren des gewünschten 2-Hydroxyketons auf der DC nachgewiesen werden. Zur Evaluierung eines enzymatischen Zugangs zu chiralen 2-Hydroxyketon bedarf es weiterer Untersuchungen.

¹¹² Dr. U. Bornscheuer, Institut für Technische Chemie, Universität Stuttgart.

7. 2. Desymmetrisierung mit chiralen Lithiumamidbasen

Koga¹¹³ und Simpkins¹¹⁴ haben unabhängig voneinander den Einsatz chiraler Lithiumamidbasen zur asymmetrischen Deprotonierung von cyclischen *meso*-Ketonen untersucht¹¹⁵. Bei Anwendung dieser Technologie können cyclische *meso*-Ketone, aber auch disubstituierte Ketone regio- und enantioselektiv unter kinetischer Kontrolle enolisiert werden. Durch die Entwicklung einer Vielzahl chiraler Lithiumamidbasen sowie durch die Optimierung der Versuchsprotokolle etabliert sich dieses Konzept als leistungsfähige Methode, die in zahlreichen Naturstoffsynthesen eingesetzt wird^{116,117}. Neuere Arbeiten von Koga¹¹⁸ zeigen, daß durch die Verwendung von Lithiumsalzen als Additive und den Einsatz chiraler mehrzähliger Stickstoffliganden der Übergang zur katalytischen asymmetrischen Alkylierung eingeleitet wird. Die Untersuchungen der mechanistischen Abläufe der asymmetrischen Deprotonierung stecken trotz der beschriebenen methodischen Fortschritte noch in den Anfängen.

Koga¹¹⁹ und Simpkins¹¹³ setzen für ihre Grundlagenexperimente zur asymmetrischen Deprotonierung *cis*-2,5-Dimethylcyclohexanon (**162**) und 4-*tert.*-Butylcyclohexanon (**163**) als cyclische *meso*-Ketone ein. Sie verwenden chirale Lithiumamidbasen¹²⁰, die sich von 1-Phenylethylamin und von Campher-substituierten Aminen ableiten. Simpkins und Koga entwickelten analog zu Coreys sogenannten *internal quench* Verfahren¹²¹ das ergänzende *external quench* Verfahren¹²². Corey beabsichtigt durch die Zugabe eines Gemisches aus Base und Trimethylsilylchlorid zu einem Keton, daß in relativ kurzer Zeitdauer bei tiefer Temperatur die sich bildenden Enolat-Anionen *in situ* vom Elektrophil abgefangen werden. In Simpkins¹¹⁸ erweitertem *external quench* Verfahren hingegen wird die *meso*-Komponente erst vollständig bei tiefer Temperatur in einem längeren Zeitraum deprotoniert, bevor das gebildete Enolat-Anion durch Zugabe eines Electrophils umgesetzt wird.

¹¹³ N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 88.

¹¹⁴ K. Koga, R. Shirai, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 543.

¹¹⁵ H. Waldmann, *Organic Synthesis Highlights II*, Wiley VCH Verlag **1997**, 19.

¹¹⁶ N. S. Simpkins, C. N. Cain, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3723. N. S. Simpkins, P. J. Cox, *Synlett* **1991**, 321.

¹¹⁷ M. Majewski, R. Lazny, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3653. M. Asami, J. Takahashi, S. Inoue, *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *5*, 1649.

¹¹⁸ K. Koga, M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829.

¹¹⁹ N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 88. K. Koga, H. Kim., R. Shirai, H. Kawasaki, M. Nakajima, *Heterocycles* **1990**, *30*, 307.

¹²⁰ C. G. Overberger, N. P. Marullo, R. G. Hiskey, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1374.

¹²¹ E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495.

¹²² N. S. Simpkins, B. J. Bunn, Z. Spavold, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1993**, 3113.

Bereits in diesen Modellversuchen sind mäßige bis gute Enantioselektivitäten bei den Enolethern **165** und **166** festzustellen (Abb. 7.5).

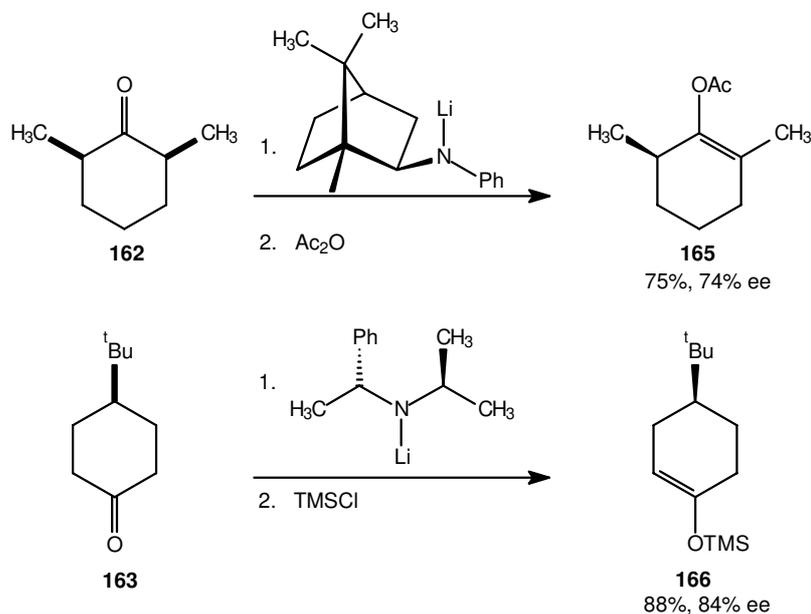


Abb. 7.5: Modellversuche zur asymmetrischen Deprotonierung nach Simpkins und Koga

Zur Anwendung der asymmetrischen Deprotonierung werden an dieser Stelle zwei bekannte Beispiele genannt. Bei der asymmetrischen Synthese des (+)-Brasilienols^{123,124} (**169**) wird als Vorläuferbaustein (-)-Crypton **168** eingesetzt, der über eine asymmetrische Deprotonierung von 4-*iso*-Propylcyclohexanon (**167**) dargestellt wird (Abb. 7.6). Erste Anwendung findet diese Methode auch in der asymmetrischen Synthese des Insektenpheromons (*5S*)-Dihydroactinidiolid¹¹⁵ (**170**), bei der eine asymmetrische Deprotonierung vom *cis*-2,5-Dimethylcyclohexanon (**171**) den Schlüsselschritt darstellt (Abb. 7.7).

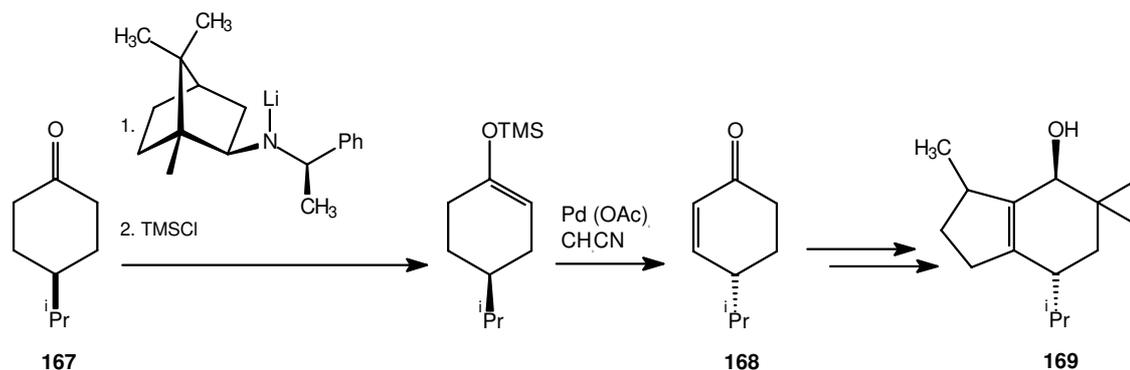


Abb. 7.6: Asymmetrische Synthese von (+)-Brasilienol (**169**)

¹²³ A. E. Greene, A. A. Serra, E. J. Barreiro, P. R. Costa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *52*, 1169.

¹²⁴ N. S. Simpkins, R. C. Cousins, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7241.

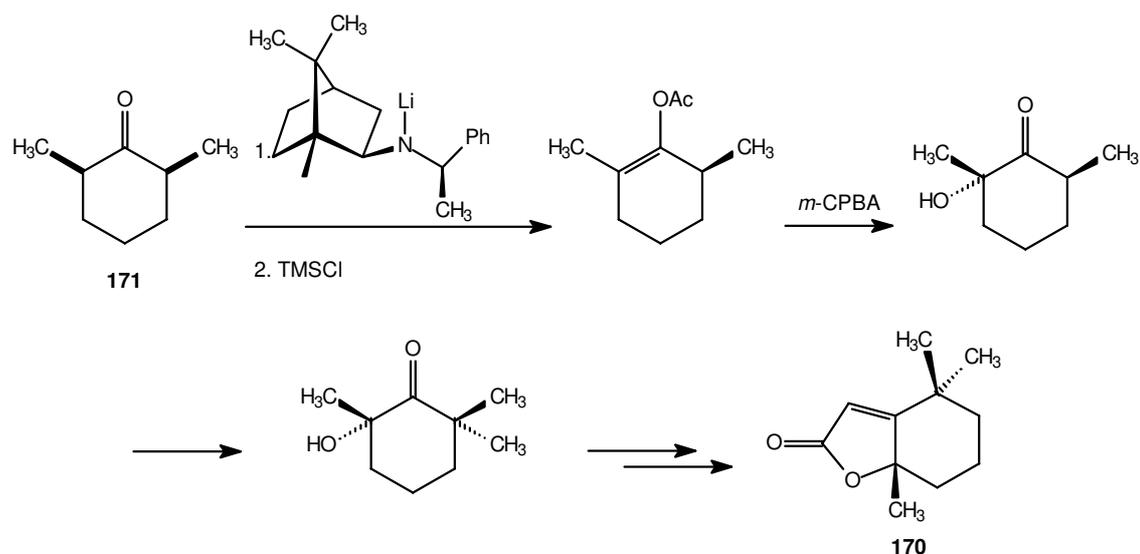


Abb. 7.7: Asymmetrische Synthese von (5S)-Dihydroactinidiolid (**170**)

Die mechanistische Erklärung der asymmetrischen Deprotonierung ist überwiegend hypothetisch. Bei der Deprotonierung mit chiralen Lithiumamidbasen wird zwischen zwei enantiotopen Protonen unterschieden. Die Deutung des pericyclischen Übergangszustandes und des Mechanismus wird deswegen erschwert, weil es sich um eine Unterscheidung der Substituenten mit dem denkbar kleinsten Raumanpruch handelt. Außerdem wird angenommen, daß organische Lithiumverbindungen in den gebräuchlichen Solventien zur Ausbildung komplexer Aggregate und Gleichgewichte neigen¹²⁵.

Bei einer Reaktion von 3-Pentanon in 23%iger HMPA/THF mit *tert.*-Oktyl-*tert.*-butylamid erhält Corey¹²⁶ einen Enolether mit einem *E:Z*-Gemisch von 5:95, während normalerweise der *E*-Enolether bevorzugt gebildet wird. Corey erklärt die Präferenz des *E*-Enolethers durch sterische Wechselwirkung der Substituenten in einem pericyclischen Übergangszustand. Bei Lithiumamidbasen mit sehr großem Substituent L und der dadurch bedingten Repulsion zwischen L und Rest R' des Ketons wird der Übergangszustand II dominierend sein. Es bildet sich bevorzugt das *E*-Enolat, während der Übergangszustand I seltener durchlaufen wird (Abb. 7.8).

Grundsätzlich wird vermutet, daß das tetraedrisch koordinierte Lithiumkation die zentrale Einheit eines fünfgliedrigen Chelatrings bildet. Entscheidend für die Enantiodifferenzierung ist die fixierte Konfiguration des freien Elektronenpaares und die am Durchschwingen gehinderten Substituenten. Für den Übergangszustand wird eine cyclische 6-Zentren-6-Elektronen-Anordnung postuliert, dessen Bildung von der Stereochemie der Lithiumamidbase dirigiert wird¹²⁷.

¹²⁵ K. Koga, M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829.

¹²⁶ E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495.

¹²⁷ Übersichtsartikel: N. S. Simpkins, P.J. Cox, *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 1 und darin zitierte Literatur.

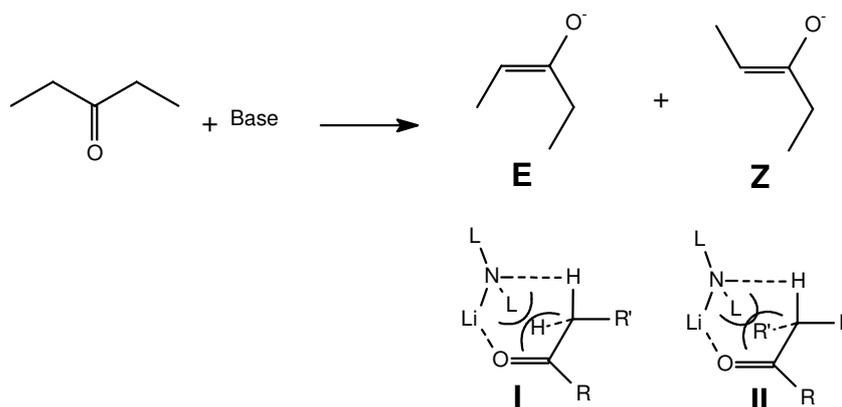


Abb. 7.8: Übergangszustand der asymmetrischen Deprotonierung nach Corey

Die Stereoselektivität wird gemäß Ireland kinetisch bestimmt¹²⁸. In der Abwesenheit von HMPA ist das Lithiumatom der Amidbase stärker an den Carbonylsauerstoff koordiniert und verdrängt den größeren Rest R' des Ketons aus dessen energetisch günstigeren Orientierung, die sonst zum *E*-Enolat geführt hätte. Durch die Zugabe von HMPA ist die Koordination des Lithiumatoms inaktiviert und die Reaktion verläuft über den sterisch bevorzugten pericyclischen Übergangszustand IV zum *Z*-Enolat (Abb. 7.9).

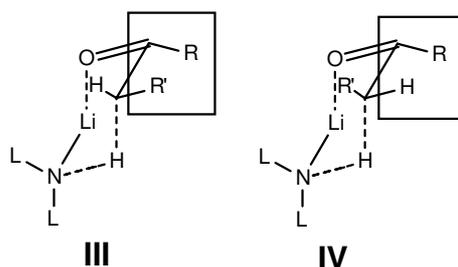


Abb. 7.9: Übergangszustand der asymmetrischen Deprotonierung nach Ireland

Simpkins versucht die Enantioselektivität durch die Zugabe von katalytischer Mengen Lithiumchlorid als Additiv und eine Änderung der Versuchsbedingungen zu steigern¹²⁹. Ein entscheidender mechanistischer und methodischer Unterschied ist, daß beim *external quench* Verfahren das Lithiumchlorid bei der Deprotonierung anwesend ist. Obwohl Simpkins und Koga sich intensiv mit der asymmetrischen Deprotonierung von *meso*-Ketonen beschäftigt haben, konnten sie bis dato keine Erklärung für die beobachtete gesteigerte Stereoselektivität bei Zugabe von Lithiumchlorid anbieten.

¹²⁸ R. E. Ireland, R. M. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 98, 2868.

¹²⁹ N. S. Simpkins, B. J. Bunn, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 533.

Bei Anwesenheit von Lithiumchlorid kann die Bildung des chiralen Enolates im Sinne eines unter anderem vom Seebach¹³⁰ postulierten, bis heute jedoch nicht gänzlich aufgeklärten Lithium-Effektes kontrolliert werden und in höheren Enantiomerenüberschüssen verlaufen. Es wird von einer durch den Überschuß von Lithiumatomen ermöglichten Präorganisation der Amidbase vor der Deprotonierung des Ketons ausgegangen. Wahrscheinlich liegt es im vorliegenden Fall an der Bildung eines dimeren Komplexes (Abb. 7.10). Dies würde durch die von Simpkins ermittelte Äquivalenz des Lithiumchlorids (0.5 eq), bei der gute ee-Werte zu erzielen sind, unterstützt werden.

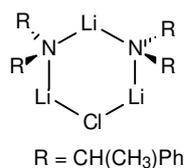


Abb. 7.10: Übergangszustand der asymmetrischen Deprotonierung mit LiCl nach Seebach

Es soll zusätzlich noch erwähnt werden, daß die Amidbase (+)-Bis[(*R*)-1-phenylethyl]lithiumamid aus THF/Hexan in kristalliner Form gewonnen werden kann. Die Kristallstruktur weist die Verbindung als Bis-THF-solvatisiertes, cyclisches Dimer aus¹³¹. Außerdem wird eine unerwartete planare Li₂N₂-Vierring-Konformation beobachtet, die aus dem maximalen Kontakt der vier Methylgruppen zu den beiden Lithiumatomen herrührt.

Durch die asymmetrische Deprotonierung und die kinetische Enolisierung kann nicht nur eine Knüpfung von C-O-Bindungen, sondern auch von C-C-Bindungen vorbereitet werden. Dies konnte von M. Nowakowski^{88b} unter Verwendung des Mander Reagenz' Methylcyanoformiat¹³² gezeigt werden (Abb. 7.11).

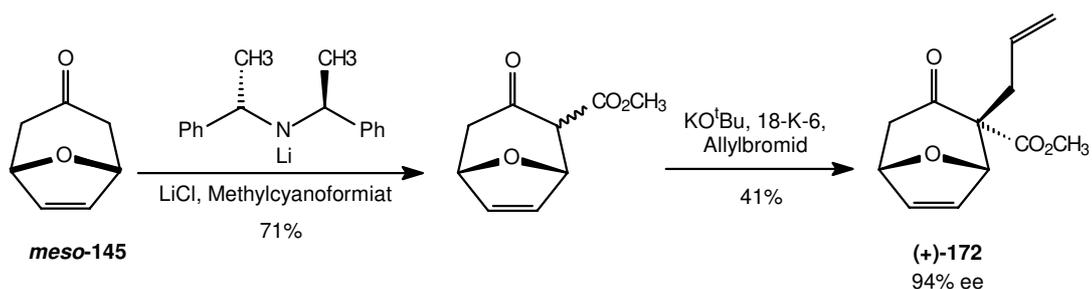


Abb. 7.11: Modellversuche zum enantioselektiven Aufbau eines quartären α -Carbonylzentrums

¹³⁰ D. Seebach, *Angw. Chem.* **1988**, *100*, 1685. K. Koga, M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8829.

¹³¹ A J. Edwards, S. Hockey, F. S. Mair, P. R. Raithby, R. Snaith, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6942.

¹³² L. N. Mander, S. P. Pethi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425.

Eine von Simpkins *et al.* durchgeführte systematische Untersuchung an gesättigtem 8-Oxabicyclo-[3.2.1]octan-3-on ist für die geplante Synthese des F-Segments von Altohyrtin A von Interesse. In Anlehnung an diese Ergebnisse kann im Rahmen einer asymmetrischen Deprotonierung mit Simpkins „chiralem LDA“ ausgehend vom *meso*-Stammbicyclus ein chiraler Enoether generiert werden. Dieser läßt sich dann oxidativ in das α -Hydroxyketon überführen. Während an den Systemen (+)-**172** nach M. Nowakowski^{88b} hervorragende Enantiomerenüberschüsse erzielt worden sind, kann für die zu *meso*-**145** analoge, gesättigte Verbindung^{128,133} **rac-173** in der Untersuchung von Simpkins jedoch ein Enantiomerenüberschuß von 84% ee (-)-**174** nicht übertroffen werden (Abb. 7.12). Hier könnten trotz systematischer Untersuchungen Optimierungsversuche notwendig sein.

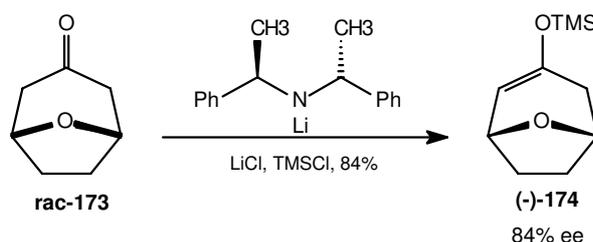


Abb. 7.12: Asymmetrische Deprotonierung eines gesättigten Oxabicyclus nach Simpkins

7. 3. Dimethyldioxiran DDO

Seit Murrays¹³⁴ Entdeckung im Jahr 1985 hat sich DDO zu einem weitverbreiteten und nützlichen Oxidationsreagenz entwickelt. Es läßt sich relativ einfach generieren¹³⁵ und bleibt im Tieftemperaturbereich stabil. Zur Darstellung wird Aceton mit Oxone in gepuffertem wäßrigen Medium oxidiert und *in situ* abdestilliert¹³⁶. Die Vorzüge des DDO werden in einem Vergleich mit anderen Oxidationsreagenzien deutlich¹³⁷. So setzt sich das stark reaktive DDO mit exzellenter Selektivität unter Freisetzung von Aceton um, wohingegen bei einer Reaktion von ungesättigtem Substrat mit *m*-CPBA acide Nebenprodukte freigesetzt werden, die Umlagerungen und nukleophile Additionen verursachen können. Die milden und neutralen Reaktionsbedingungen erlauben einen Zugang zu säureempfindlichen, zu Umlagerungen neigenden Epoxiden¹³⁸ **175**, die über Peroxide kaum darstellbar sind (Abb. 7.13).

¹³³ N. S. Simpkins, B. J. Bunn, P. J. Cox, *Tetrahedron* **1993**, 49, 207.

¹³⁴ R. W. Murray, R. J. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847.

¹³⁵ R. W. Murray, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187. W. Adam, J. Bialas, L. Hadjarapoglou, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377. W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 205.

¹³⁶ Oxone, Karoate = Kaliummonoperoxosulfat, 2 KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄.

¹³⁷ W. Adams, L. Hadjarapoglou, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 164, 45.

¹³⁸ J. K. Crandall, D. J. Batal, D. P. Sebesta, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1153.

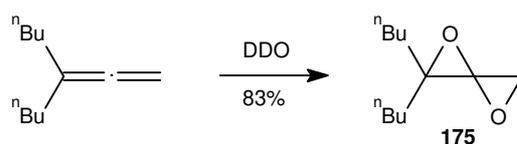


Abb. 7.13: Darstellung eines empfindlichen Epoxids nach Crandall

Mehrere mechanistische Studien der DDO-Epoxidierung über Stereochemie, Kinetik und Lösungsmittelleffekte¹³⁹ sind bereits erschienen¹⁴⁰. Jedoch sind die Erklärungen für den mechanistischen Ablauf einer DDO-Epoxidierung ungesättigter Verbindungen teilweise widersprüchlich. Es wurde allgemein angenommen, daß die DDO-Epoxidierung konzertiert über einen Übergangszustand in der Twist-Konformation verläuft. In einer qualitativen Berechnung von Orbitalbesetzung und Energieprofilen weist Adam¹⁴¹ auf die geringe Aktivierungsenergie von >15 kcal/mol für eine direkte Übertragung von Sauerstoffatomen durch das intakte DDO-Molekül an das Alken hin. Andererseits beträgt die theoretisch geschätzte Reaktionsenthalpie für eine Ringöffnung des DDO zum 1,3-Dioxo-Diradikal ca. 10 kcal/mol. Eine andere Arbeit spricht deshalb von einem Gleichgewicht zwischen dem DDO und seinen Dioxo-Diradikalen¹⁴². Die DDO-Epoxidierung verläuft dann unter Beteiligung von freien Radikalen. Ungeachtet des Postulats, daß Dioxidiradikale eventuell als Sauerstoffatom-Donor in Sauerstofftransfer-Reaktionen wie Epoxidierung, Heteroatom-Oxidation und σ -Bindung-Insertation dienlich sein könnten, bedarf es der weiteren Klärung, ob der mechanistische Verlauf ionisch oder radikalisch ist.

Die Darstellung des DDO erfolgt problemlos aus wohlfeilen Chemikalien. Als Nachteil erweist sich die Schwierigkeit des *scale ups*. Mit einem großen Aufgebot an Glasgeräten und Apparaten erhält man nach ca. 3 Stunden maximal 150 ml einer 0.10 M acetonischen DDO-Lösung. Um die DDO-Konzentration zu erhöhen, versuchte eine spanische Arbeitsgruppe nach Verdünnung der frisch hergestellten acetonischen DDO-Lösung mit anderen Lösungsmitteln zu extrahieren¹⁴³.

¹³⁹ W. Adam, A. K. Smerz, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13039.

¹⁴⁰ M. Orfanopoulos, Y. Angelis, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5991 und darin zitierte Literatur.

¹⁴¹ W. Adams, L. Hadjiarapoglou, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 164, 45.

¹⁴² F. Minisci, L. Zhao, F. Fontana, A. Bravo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1697, 1895 und 6945.

¹⁴³ A. Messeguer, M. Gibert, M. Ferrer, F. Sanchez-Baeza, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8643.

Als Anwendungsbeispiel wird eine Teilsynthese von (-)-Reiswigin A¹⁴⁴ (**177**) vorgestellt. Retrosynthetisch sollte der zentrale Siebenring aus dem *meso*-Bicyclo[3.2.1]octan-3-on-addukt **176** hervorgehen, dabei sind die asymmetrische Deprotonierung und nachfolgende DDO-Oxidation an C13 Schlüsselschritte der Synthese (Abb. 7.14). Leider ist die Deprotonierung nur bei -78°C durchgeführt worden, eine nach heutigem Wissen zu hohe Temperatur für die enantioselektive Deprotonierung durch Lithiumamidbasen, so daß eine Optimierung der Enantiomerenüberschüsse noch folgen müßte.

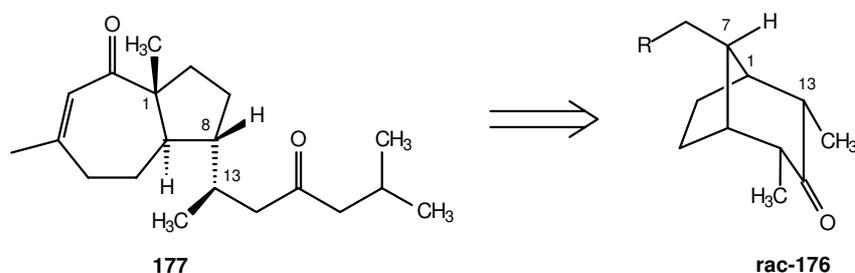


Abb. 7.14: Teilsynthese von (-)-Reiswigin A (**177**) nach MaGee

Die von I. Rose^{102c} erzielten Enantiomerenüberschüsse von 91% ee sind vielversprechender. Jedoch ist die beschriebene 80%ige Ausbeute an gewünschtem α -Hydroxyketon¹¹³ (+)-**179** (Abb. 7.15) nicht reproduzierbar.

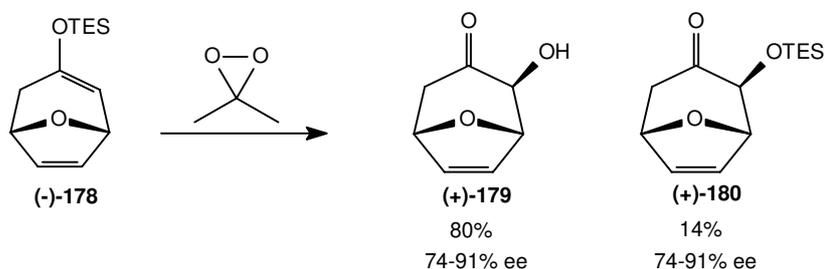


Abb. 7.15: DDO-Oxidation nach I. Rose

Wegen der Problematik der DDO-Darstellung und der nicht zufriedenstellenden Ausbeute bei der DDO-Oxidation wurde nach Alternativen gesucht, die im folgenden vorgestellt werden.

¹⁴⁴ D. MaGee, S. Setiadji, R. A. Martin, *Tetrahedron Asymm.* **1995**, *6*, 639.

7. 4. Davis Reagenz, Hypervalente Iodverbindungen

Die Darstellungen von *N*-Sulfonyloxaziridinen verlaufen über Phasen-Transfer-katalysierte Oxidationen der korrespondierenden Sulfonylamine mit *m*-Chlorperbenzoesäure oder Oxone[®]. Im Jahre 1984 hat Davis die nach ihm benannte Klasse von 2-Arensulfonyl-3-aryloxyaziridinen¹⁴⁵ vorgestellt, die zur Oxidation von Enolethern oder zur direkten Oxidation des Enolats eingesetzt werden können¹⁴⁶. Zur Evaluierung beider Optionen ist zunächst das leichter zugängliche *N*-Sulfonyloxaziridin **184** dargestellt worden^{102c}.

Eine Desymmetrisierung des *meso*-Stammbicyclus auf der Enolatstufe **rac-181** ist nicht möglich, wohl aber die Oxidation des TES-Enolethers **rac-182** zum α -Hydroxyketon **rac-183** mit dem Davis-Reagenz **184**. Ein großer Nachteil ist die eingeschränkte Lagerungsfähigkeit dieses Reagenz (Abb. 7.16).

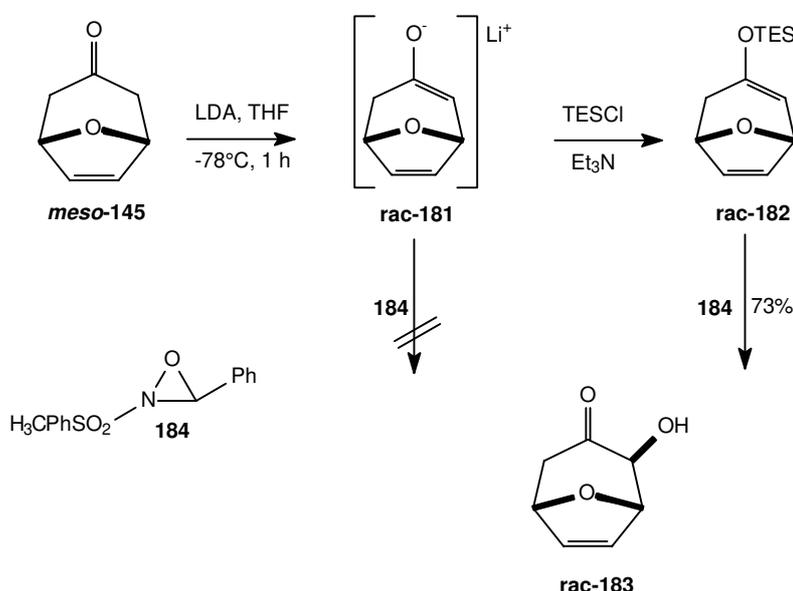


Abb. 7.16: α -Hydroxylierung mit Davis-Reagenz nach I. Rose

Es wurde ebenfalls erwogen, hypervalente Iodverbindungen wie das Dess-Martin-Reagenz, Iodosobenzoldiacetat¹⁴⁷ oder Iodosobenzolbistrifluoracetat zur Oxidation von Silylenolethern einzusetzen. Mechanistisch betrachtet wird wahrscheinlich das nicht gewünschte äquatoriale α -Hydroxyketon **rac-187** generiert, das bei Bedarf invertiert werden kann. Der substratkontrollierte Angriff durch die hypervalente Iodverbindung kann aufgrund der Orbitalausrichtung der Doppelbindung nur von oberhalb (β) der Ringebene erfolgen. Beim Angriff des TES-Enolethers **rac-185** wird die Iodverbindung axial-ständig addiert.

¹⁴⁵ F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241.

¹⁴⁶ Übersicht: F. A. Davis, B. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919 und darin zitierte Literatur.

¹⁴⁷ Y. Tamura *et al.*, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927.

Im Zuge der wäßrigen Aufarbeitung des Adduktes **rac-186** findet ein nukleophiler Angriff durch Wassermoleküle oder Acetanionen statt, der von der Unterseite (α) des Ringes S_N2 -ähnlich erfolgt und die äquatoriale Hydroxyfunktion etabliert (Abb. 7.17).

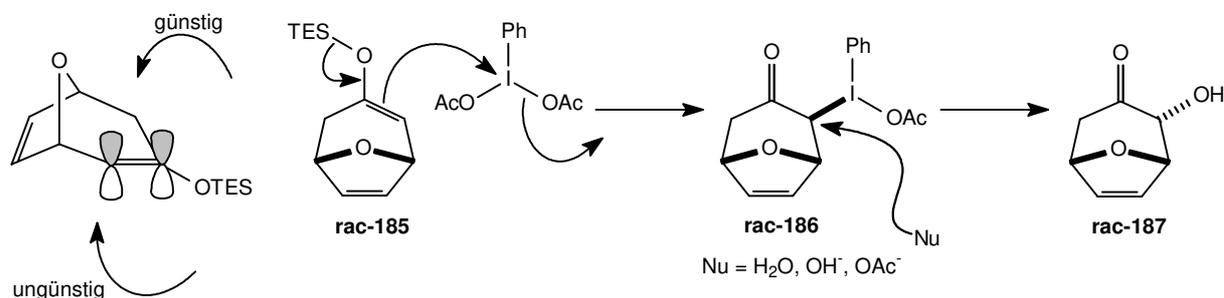


Abb. 7.17: α -Hydroxylierung mit hypervalenten Iodverbindungen

Indessen haben die Versuche mit Dess-Martin-Reagenz eine Ausbeute von 30% ergeben und bei den hypervalenten Iodverbindungen zu Zersetzungsprodukten geführt^{102c}. Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurden keine weiteren Untersuchungen zur Oxidation von Silylenolethern mit *N*-Sulfonyloxaziridinen und hypervalenten Iodverbindungen durchgeführt.

7. 5. Sharpless-AD-Reaktion

Eine weitere Option zur Generierung von α -Hydroxyketonen wurde von Sharpless vorgestellt. Er stellte aus den korrespondierenden Enolethern mit hoher Enantioselektivität über eine Osmium-katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung α -Hydroxyketone dar¹⁴⁸. Die asymmetrische Dihydroxylierung trisubstituierter Doppelbindungen ist eine etablierte Methode, die bei der Reaktion zusätzlich den Zusatz von Methansulfonamid erfordert. Dieses Additiv beschleunigt die Hydrolyse des Osmiumglycolats und erhöht den katalytischen *turnover*. Die Ausbeute einer AD-Reaktion dieser Klasse ohne das Methansulfonamid würde sich drastisch verschlechtern¹⁴⁹. Ein erster Ansatz mit dem TES-Enolether **rac-188** (zur Darstellung siehe Kap. 8.6) liefert das Diol **rac-189**. Im Substrat liegen eine trisubstituierte, elektronenreichere Enoldoppelbindung und eine gespannte disubstituierte Doppelbindung vor, die offenbar trotz elektronenärmerer Natur bevorzugt dihydroxyliert wird (Abb. 7.18). Aus diesem Grund ist eine asymmetrische AD-Reaktion für das gegebene Substrat nicht geeignet.

¹⁴⁸ K. B. Sharpless, T. Hashiyama, K. Morikawa, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5067.

¹⁴⁹ Übersicht: K. B. Sharpless, H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483 und darin zitierte Literatur. M. Schröder, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187.

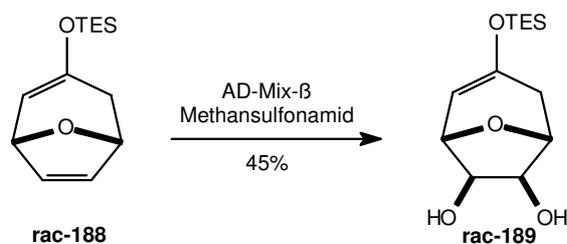


Abb. 7.18: Asymmetrische Dihydroxylierung des TES-Enolethers **rac-188**

7. 6. Rubottom-Oxidation

Die Reaktion des Enolethers **rac-190** mit *m*-CPBA erlaubt einen Zugang zum α -Hydroxyketon **rac-191** (Abb. 7.19). Bei der als Rubottom-Reaktion¹⁵⁰ bekannten Oxidation von Silylenolethern mit *m*-CPBA wird gezielt eine säure-induzierte Umlagerung von Silylgruppen eingeleitet bzw. durchgeführt.

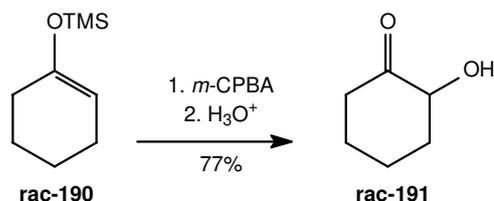


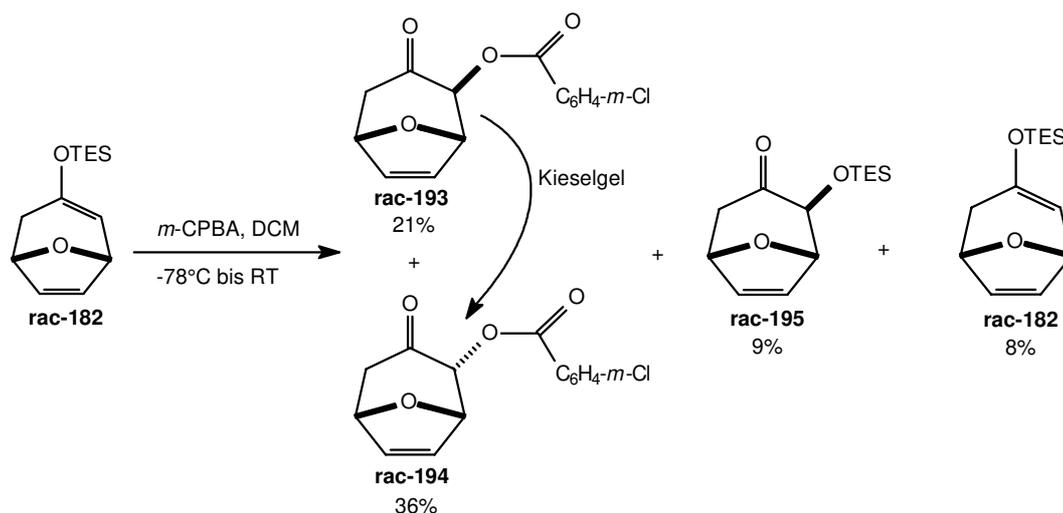
Abb. 7.19: α -Hydroxylierung nach Rubottom

Es sind für das Substrat **rac-182** sicherlich Stabilitäts- und Chemoselektivitätsprobleme zu erwarten. Aufgrund der Freisetzung von *m*-Chlorbenzoesäure erscheint eine Zersetzung oder Desilylierung des TES-Enolethers **rac-182** ebenfalls möglich, außerdem kann die Furan-Doppelbindung epoxidiert werden. Nach den Erfahrungen von I. Rose^{102c} konnten trotz Änderung der Parameter der Rubottom-Reaktion¹⁵¹ durch eine Absenkung der Reaktionstemperatur, Beschränkung von überschüssigen Reagenzien und mit hoch verdünnten Reaktionslösungen nur Produktgemische isoliert werden (Abb. 7.20).

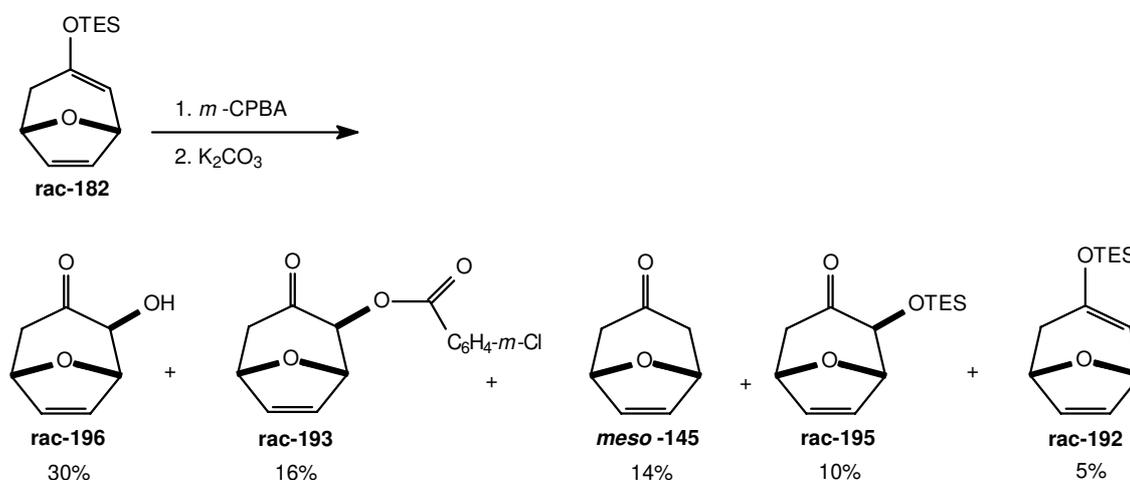
Es besteht aus den beiden Benzoaten **rac-193** und **rac-194**, sowie Spuren vom Rubottom-Produkt **rac-195**. Die Überführung des Benzoats **rac-193** zum äquatorial orientierten Benzoat **rac-194** mit sterisch ungünstigerer Bootkonformation soll durch Kieselgel katalysiert worden sein.

¹⁵⁰ G. M. Rubottom, M. A. Vaquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 49, 4319. A. Hassner, R. H. Reuss, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3427. Übersicht über das synthetische Nutzen von α -Hydroxyketonen: J. K. Rasmussen, *Synthesis* **1977**, 91.

¹⁵¹ G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1599.

Abb. 7.20: Rubottom-Reaktion nach I. Rose¹¹³

Bei einer penibel eingehaltenen Literaturvorschrift nach Jauch¹⁵² konnte ebenfalls nur Produktgemisch^{102c} isoliert werden. Der Substratverlust durch Zersetzung hielt sich in Grenzen, dennoch war die isolierte Ausbeute des gewünschten axialen α -Hydroxyketons **rac-196** mit 30% nicht zufriedenstellend (Abb. 7.21).

Abb. 7.21: Oxidation mit *m*-CPBA nach I. Rose¹¹³

Angesichts dieser Beobachtungen von I. Rose und Jauch scheint die Desymmetrisierung von **meso-145** durch asymmetrische Deprotonierung mit anschließender DDO-Oxidation die Methode der Wahl zur Generierung chiraler bicyclischer Acyloine des [3.2.1]-Typs zu sein. Dennoch wurde im Rahmen dieser Arbeit die systematische Untersuchung zur Darstellung von axialen α -Hydroxyketonen aus dem Stammbicyclus über eine Rubottom-Reaktion noch einmal aufgenommen, da das *scale up* und die erzielten Ausbeuten nicht reproduzierbar waren.

¹⁵² J. Jauch, *Tetrahedron*. **1994**, 50, 12903.

Die Verwendung von wasserfreier *m*-CPBA in abs. DCM brachte keine Veränderung der Versuchsergebnisse. Wichtiger schien es, die Pufferungs- und Lösungsmittelleffekte sowie die Reaktionstemperatur zu untersuchen.

Erste Fortschritte wurden durch die sorgfältig durchgeführte Kontrolle des Reaktionsverlaufes gemacht. In bestimmten zeitlichen Abständen und Temperaturintervallen wurden DC- und GC-Kontrollen durchgeführt. Orientierende Versuche zur Umsetzung von *m*-CPBA mit dem TES-Enolether **rac-188** in DCM mit Natriumhydrogencarbonat-Pufferung zeigten, daß die Reaktion nicht bei der Zugabe-Temperatur von -78°C , sondern bei ca. $> -35^{\circ}\text{C}$ stattfand. Als Hauptprodukt wurde eindeutig das Rubottom-Produkt **rac-198** erkannt. Als Nebenprodukte sind bei -35°C Benzoat **rac-199**, Spuren des Stammbicyclus *meso*-**145** und der gewünschte axiale α -Hydroxyketon **rac-200** identifiziert worden.

Nachdem das Edukt vollständig umgesetzt war, ließ man das Reaktionsgemisch auf RT kommen. Bereits bei 0°C wurde eine neue Produktverteilung beobachtet, das Benzoat **rac-199** war nun zum Hauptprodukt avanciert. Anscheinend fand bei höherer Temperatur eine Addition von *m*-CBA an das Keton des geöffneten Epoxidringes statt. Die Acidität der bei der Epoxidierung freigesetzte *m*-CBA reichte nicht zur vollständigen Desilylierung von **rac-198** aus (Abb. 7.22).

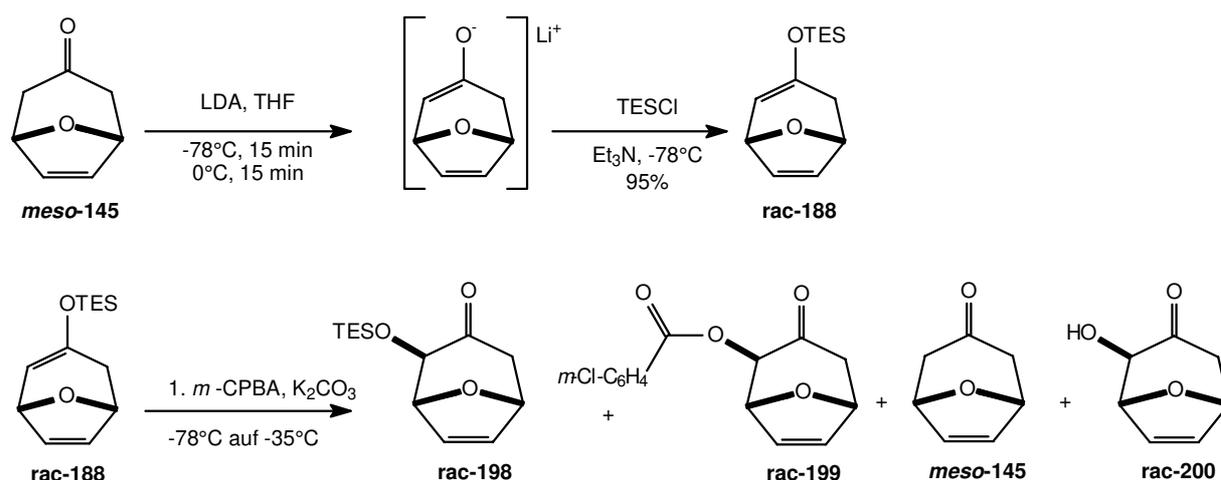


Abb. 7.22: Erste Umsetzungen von *m*-CPBA mit dem TES-Enolether **rac-188**

Als nächstes wurde eine *m*-CPBA-Epoxidierung des chiralen TES-Enolethers (-)-**201** ohne Pufferung ebenfalls in DCM durchgeführt. Es stellte sich wieder heraus, daß die bei -50°C zusammengeführten Edukte erst bei -35°C miteinander reagieren und die optimale Reaktionstemperatur bei -25°C bis -20°C liegt. Ohne Natriumhydrogencarbonat setzen sich die Edukte nur zum Rubottom-Produkt **202** um, so daß eine *in situ*-Desilylierung des Silyloxyethers bei -25°C zum gewünschten axialen α -Hydroxyketon (+)-**203** in 70%iger Ausbeute führt. Der Enantiomerenüberschuß von $>95\%$ ee kann mittels chiralen GC mit dem TBS-geschützten Alkohol (+)-**203** bestimmt werden (Abb. 7.23). Die Desilylierung des Rubottom-Produktes **202** wurde zuerst mit Tetrabutylammoniumfluorid durchgeführt. Besser und wirtschaftlicher läuft eine Desilylierung mit Trifluoressigsäure.

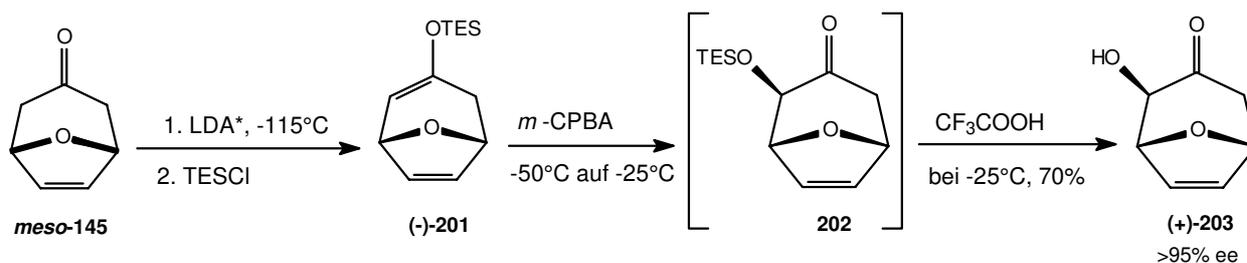


Abb. 7.23: *m*-CPBA-Oxidation von (-)-**201** mit *in situ*-Desilylierung zum Alkohol (+)-**203**

Die Wahl des Solvens ist entscheidend für die Produktverteilung. Die Verwendung von unpolaren Solventien (Pentan, hochsiedender Petrolether > 60°C) führt erneut zu den altbekannten Produktgemischen (Abb. 7.22). Das DCM ist Lösungsmittel der Wahl. Bei der Entschützung des ungereinigten Rubottom-Produktes mit halbgesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gelangt man zum epimerisierten äquatorialen α -Hydroxyketon **204**. Der Vergleich der spektroskopischen Daten¹⁵³ mit denen des entschützten Oxabicyclus, der über eine asymmetrische [4+3]-Cycloaddition dargestellt wird, ist eindeutig (Abb. 7.24). Entscheidend für den enantiomerenreinen Zugang zum Alkohol (+)-**203** ist der Wegfall der Natriumhydrogencarbonat-Pufferung.

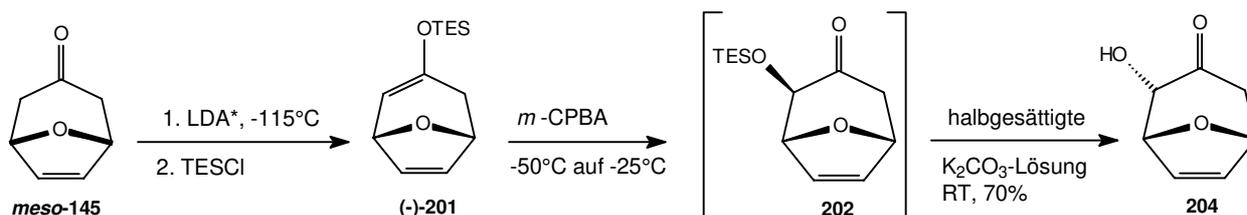


Abb. 7.24: Darstellung des äquatorialen α -Hydroxyketons **204**

Überraschenderweise läßt sich das Benzoat **rac-199** nicht unter Standardbedingungen verseifen. Eine Freisetzung des Alkohols mit gleichzeitiger Äquilibrierung der Hydroxyfunktion kann mit Imidazol erfolgen. Eine Entschützung des Benzoats ohne Äquilibrierung des Alkohols **rac-200** wird bei Verwendung von equimolaren Mengen an Imidazol erreicht, im Gegensatz dazu führt ein Imidazolüberschuß zur äquatorialen Alkoholfunktion **rac-205** (Abb. 7.25).

¹⁵³ Vergleiche spektroskopischen Daten von C. B. W. Stark, *Dissertation in Vorbereitung*, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

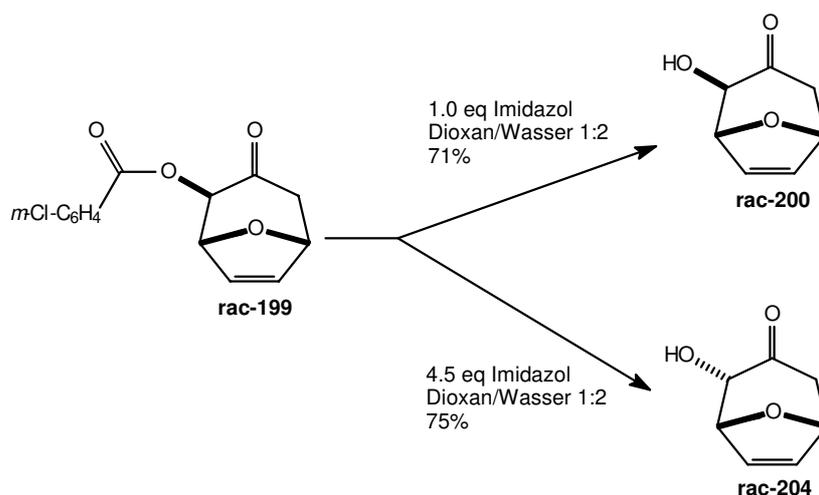


Abb. 7.25: Freisetzung und Äquibrierung der Hydroxyfunktion mit Imidazol

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Desymmetrisierung vom Stammbicyclus **meso-145** durch eine asymmetrische Deprotonierung mit anschließender *m*-CPBA-Epoxidierung die Methode der Wahl zur Darstellung chiraler bicyclischer Acyloine des [3.2.1]-Typs ist. Mechanistisch können die Ergebnisse bei der Epoxidierung damit erklärt werden, daß eine Veresterung von *m*-CBA mit dem Hydroxyketon-Vorläufer nur bei höheren Temperaturen vonstatten gehen kann. Ansonsten läuft die 1,4-Silylwanderung von **201** zum α -Silyloxyketon **202** bei -25°C bis -20°C optimal. Die Vorzüge der *m*-CPBA-Epoxidierung sind im Vergleich zur DDO-Epoxidierung in Abb. 7.26 zusammengefaßt. Der hohe Enantiomerenüberschuß ist auf eine veränderte Darstellung des TES-Enolethers zurückzuführen. Die Deprotonierung des Stammbicyclus durch die chirale Lithiumamidbase findet bei -115°C statt, die 0.25 molare Bicyclus-THF-Lösung wird sehr langsam zugetropft (siehe experimenteller Teil).

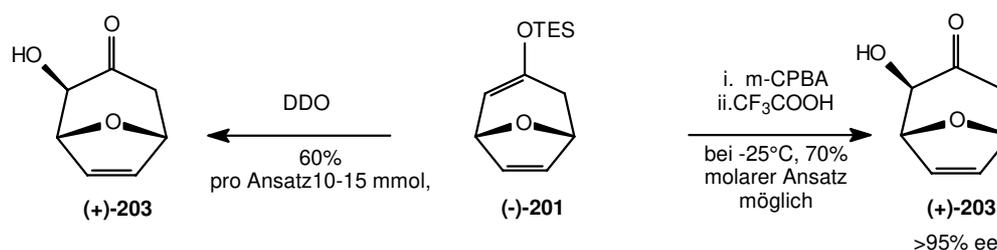


Abb. 7.26: Vorzüge der *m*-CPBA-Epoxidierung

7.7. Methylierung des Stammbicyclus

Die Alkylierung des Stammbicyclus **meso-145** an C2 oder C4 gestaltet sich schwierig. Lediglich eine Ausbeute von 43% an Methylprodukt **rac-207** wurde erzielt¹⁵⁴, wenn nach erfolgter Deprotonierung des Stammbicyclus mit LDA das Enolat mit Methyljodid abgefangen wurde. Durch den Einsatz von chiralen Lithiumamidbasen vom Typ (+)-Bis[(*R*)-1-phenylethyl]amin und verlängerten Reaktionszeiten kann das Ergebnis leicht verbessert werden (69%, 81% ee). Dennoch wurde diese Methode weiter optimiert. Das α -Methylketon **rac-207** wurde an der α' -Position hydroxyliert. Die freie Alkoholfunktion in **rac-208** wurde anschließend zum Silyloxyether **rac-210** geschützt. Durch die Änderung der Reaktionsfolge konnten bessere Ergebnisse erzielt werden. Die Darstellung des in α, α' -funktionalisierten Bicyclus **rac-210** verlief nun über den Alkohol **rac-200** und den Silyloxyether **rac-209** in 63%iger Gesamtausbeute (Abb. 7.27).

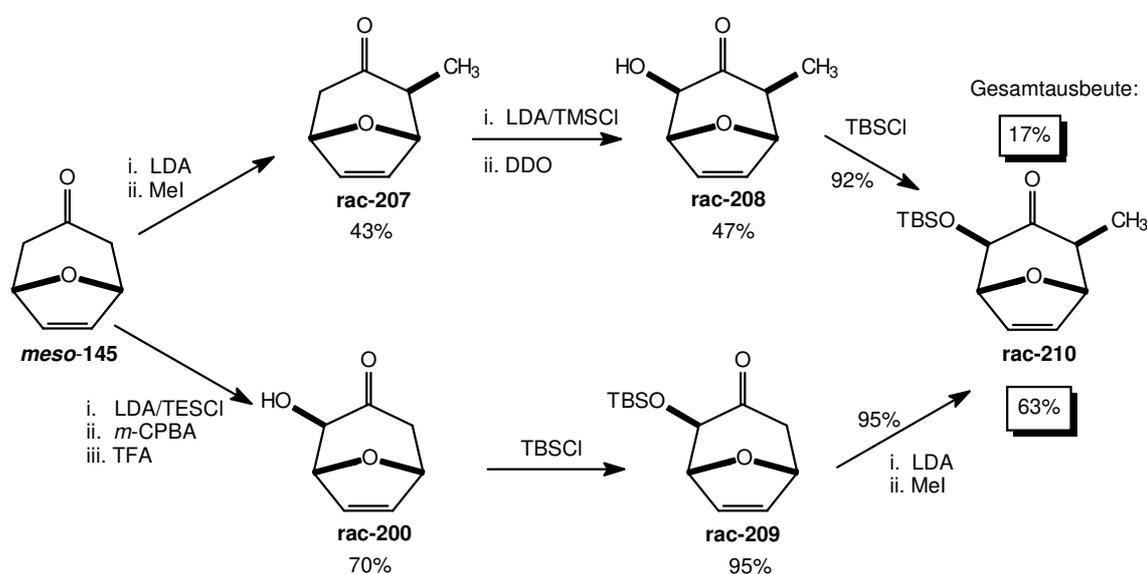


Abb. 7.27: Änderung der Reaktionsfolge bei der Darstellung von **rac-210**

Wahrscheinlich wird das Methyljodid durch die beiden axial stehenden Sauerstoffatome über eine Art „Trichter“ zum Enolat weitergereicht. Ebenfalls denkbar ist eine verlängerte Lebensdauer des Enolats von **209** im Vergleich zum Enolat des Stammbicyclus **meso-145**, der α -Substituent trägt wahrscheinlich zur Stabilisierung des Enolats bei.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß durch die Darstellung von α -Hydroxyketon **rac-200** bzw. (+)-**203** auch eine effizientere Route zur Darstellung des α, α' -funktionalisierten Bicycloketons entwickelt wurde.

¹⁵⁴ H. Kim, *Diplomarbeit* 1996, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

7. 8. Selektive Reduktion der Ketofunktion im oxabicyclischen System

Die selektive Reduktion der Ketofunktion von oxabicyclischen Systemen zu *endo*- oder *exo*-Alkoholen bei kinetischer Reaktionsführung gestaltete sich problematischer als erwartet^{88a}. Das Verhältnis der Isomeren **rac-211** und **rac-212** einer LAH- oder DIBAH-Reduktion konnte nur über die Integration der jeweiligen ¹H-NMR-Spektren ermittelt werden¹⁵⁵, da sie säulenchromatographisch nicht zu trennen waren. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß trotz der Käfigstruktur von **meso-145** eine selektive Reduktion der Ketofunktion zum gewünschten *endo*-Alkohol nur mit sterisch anspruchsvollen Metallhydriden bei -78°C erreicht wird. Sterisch anspruchsvolle Metallhydride wie das L-Selectrid reduzieren unter Substrat- und Reagenzkontrolle die Ketofunktion bevorzugt zum *endo*-Alkohol (axial)¹⁵⁶.

Die Bildung des *endo*-Alkohols ist auch auf die Konkav-Konvex-Lenkung, die Abschirmung der unteren Ringseite und die ausschließliche Hydrid-Übertragung von oben zurückzuführen (Abb. 7.28).

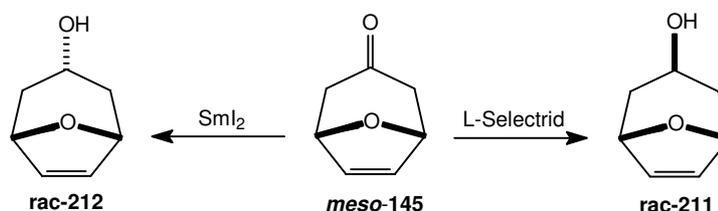


Abb. 7.28: Selektive Reduktion zum *endo*- oder *exo*-Alkohol

Die Darstellung des *exo*-Alkohols im oxabicyclischen System erfolgte bisher in drei Stufen über den gezeigten *endo*-Alkohol **211**, eine Mitsunobu-Inversion und anschließende Verseifung des Esters zum *exo*-Alkohol **212**¹⁵⁷.

Erfolgreicher war die Reduktion des oxabicyclischen Systems mit rückflussierender Samariumdiodid-Lösung¹⁵⁸ unter Zusatz von *iso*-Propanol als Protonenquelle. Mechanistisch wird die hoch diastereoselektive SmI₂-Reduktion¹⁵⁹ auf eine Chelatisierung des Samariums durch den Ethersauerstoff in dem Ketylradikal **212** zurückgeführt¹⁶⁰.

¹⁵⁵ J. M. Weiß, *Diplomarbeit* **1994**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

¹⁵⁶ W. Wierenga, B. R. Evans, J. Woltersom, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1334. H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159.

¹⁵⁷ M. Lautens, S. Ma, A. Yee, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4185.

¹⁵⁸ Übersicht: G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.

¹⁵⁹ H. M. R. Hoffmann, A. M. El-Khawaga, *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, Thieme Verlag, Stuttgart **1995**, *Vol. E 21 d*, 3967. H. M. R. Hoffmann, H. Vathke, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3416. B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis* Eds. Pergamon Verlag Oxford **1991**, *Vol. 8*, 107.

¹⁶⁰ H. M. R. Hoffmann, J. Treu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4650. J. Treu, *Dissertation* **1997**, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

Der Sechsring nimmt im Übergangszustand eine Bootkonformation **213** ein und lenkt auf diese Weise die Protonierung zur Unterseite. Es resultiert der *exo*-Alkohol **214** (Abb. 7.29).

Molander¹⁶¹ schlägt einen zweiten Mechanismus vor. Das Ketylradikal wird protoniert, wodurch es nicht zu einer Chelatisierung des Samariums kommt. Danach könnte eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und ein zweiter SET-Schritt mit abschließender Protonierung zur beobachteten Diastereoselektivität führen.

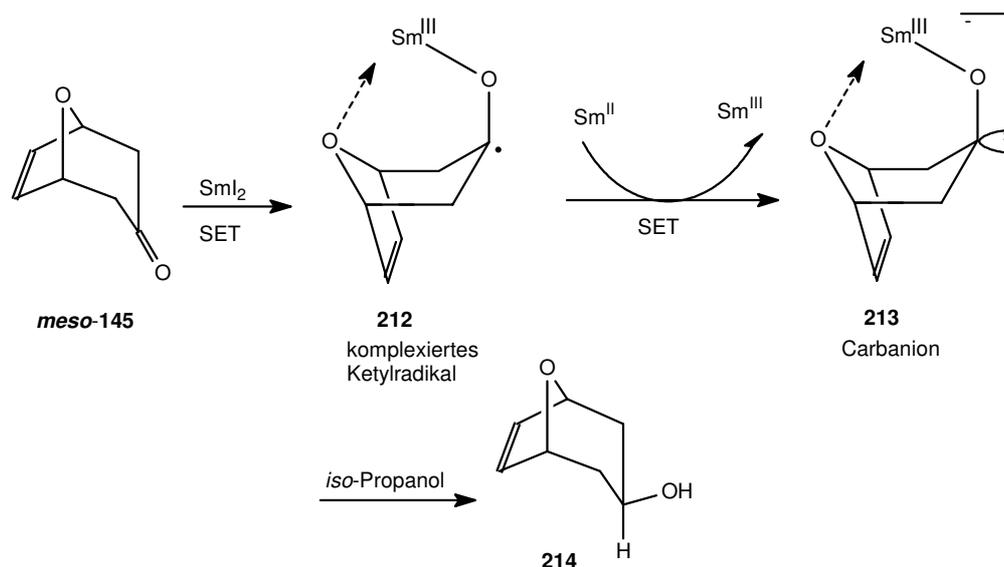


Abb. 7.29: Samariumdiodid-Reduktion des Stammbicyclus *meso*-145

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine selektive Reduktion der Ketofunktion im oxabicyclischen System sowohl zum *exo*- als auch zum *endo*-Alkohol bei Verwendung von Samariumdiodid bzw. L-Selectrid keine Probleme aufwirft. Diese Alkohole sind wichtige Building-Blocks in der stereoselektiven Naturstoffsynthese^{159,162}.

¹⁶¹ Persönliche Mitteilung G. A. Molander an Prof. H. M. R. Hoffmann.

¹⁶² H. M. R. Hoffmann, T. F. J. Lampe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1931. H. M. R. Hoffmann, T. F. J. Lampe, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 2889.

7.9. Asymmetrische Hydroborierung

Die asymmetrische Hydroborierung hat seit ihrer Entdeckung zu Beginn der 60iger Jahre durch Brown eine stürmische Entwicklung erlebt. Viele synthetische Verfahren in der Chemie der Organobor-Verbindungen wurden größtenteils von Brown *et al.* entwickelt¹⁶³. Die Hydroborierung verläuft hoch regioselektiv und stereospezifisch. Aus sterischen und elektronischen Gründen wird das Boratom an das geringer substituierte Kohlenstoffatom der Doppelbindung im *anti*-Markovnikov-Sinn gebunden. Im Vergleich zu anderen Additionsreaktionen, wie z.B. von Säuren an Alkene ist hier das Boratom das Elektrophil und nicht das Proton. Gewöhnlich reagiert das Boratom mit drei Alkenmolekülen zu einem Trialkylboran, das *in situ* meistens mit alkalischem Wasserstoffperoxid zu Alkoholen oxidiert wird. Neben anderen asymmetrischen Hydroborierungsreagenzien haben sich insbesondere die kristallinen Organo-borane wie Diisopinocampheylboran (Ipc)₂BH, gewonnen aus α -Pinen und Boran, bewährt.

Aus (\pm)-Pinen und BH₃·S(CH₃)₂ können durch anschließende Kristallisation beide Enantiomere des (\pm)-(Ipc)₂BH in hochreiner Form dargestellt werden.

Eine asymmetrische Hydroborierung der Ethenobrücke des oxabicyclischen Systems ist literaturbekannt^{159,164}. Jedoch ist es fraglich, ob die methodische Erfahrung beliebig auf andere ähnliche Systeme, die sich nur im Substitutionsgrad unterscheiden, übertragbar ist. Detaillierte Untersuchungen von Brown zeigten, daß die Hydroborierung von *trans*-Olefinen und sterisch gehinderten *cis*-Olefinen im Vergleich zu ungehinderten *cis*-Olefinen unbefriedigend verlaufen¹⁶⁵. Im Gegensatz zu anderen literaturbekannten Substraten, wie dem Norbornen erscheint das oxabicyclische Olefinsystem als Edukt nicht optimal. Die Versuchsvorschrift der Literatur konnte nicht reproduziert werden und eine Übertragung auf das benutzte System blieb erfolglos. Eine unbefriedigende Ausbeute, langsamer Reaktionsverlauf und eine Abnahme der Enantioselectivität wurden mit geringer Boran-Aktivität gegenüber höhergespannten Substraten und dem gleichzeitigen Zerfall des (Ipc)₂BH unter Pinenverlust erklärt.

Andererseits konnte T. Lampe¹⁰³ durch Modifizieren der experimentellen Parameter exzellente Resultate an seinem oxabicyclischen Substrat erzielen.

¹⁶³ Übersicht: H. C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287. H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 201. A. Schnyder, L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 931 und darin zitierte Literatur.

¹⁶⁴ H. M. R. Hoffmann, T. F. J. Lampe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2637. H. M. R. Hoffmann, T. F. J. Lampe, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 2889. H. M. R. Hoffmann, J. M. Weiß, *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 3913. H. M. R. Hoffmann, R. Dunkel, M. Mentzel, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929. A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, C. Srinivas Rao, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717. M. Lautens, S. Shihong Ma, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727.

¹⁶⁵ H. C. Brown, N. R. Ayyangar, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1071.

Das $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ wurde nach einer Vorschrift von Paterson¹⁶⁶ präpariert und fein dispergiert, um eine größtmögliche Oberfläche zu erzielen. Das hochreine fein disperse $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ wurde mit einer abgestimmten Menge an THF als Solvens aufgenommen. Für das entsprechende Substrat **rac-215** wurde ein optimaler Temperaturintervall für eine hinreichende Reaktionsgeschwindigkeit unter Erhalt der Enantioselektivität ausgearbeitet, dadurch wurden die beiden optisch hochreinen Alkohole **(+)-216** und **(-)-217** dargestellt (Abb. 7.30).

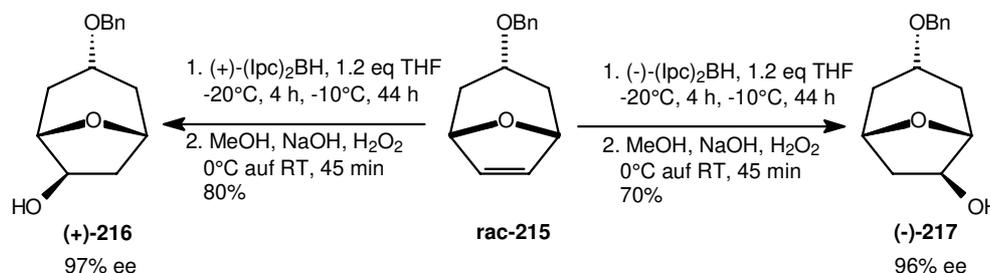


Abb. 7.30: Asymmetrische Hydroborierung mit $(\text{Ipc})_2\text{BH}$

7. 10. Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition als Alternative

In der Literatur sind zahlreiche asymmetrische Varianten für Cycloadditionen bekannt. Aufgrund des hohen synthetischen Potentials ist dabei die Diels-Alder-Reaktion in der Vergangenheit am intensivsten erforscht worden¹⁶⁷. Eine mögliche asymmetrische [4+3]-Cycloaddition blieb weitgehend unbeachtet, jedoch ist diese Entwicklung im Kommen. Potentiell kommen wie bei Diels-Alder-Reaktion chirale Auxiliare oder chirale Lewisäuren als Katalysatoren zur chiralen Induktion zum Einsatz. Das Auxiliar an einem der beiden Reaktanden sorgt dafür, daß im Verlauf der Cycloaddition eine der enantiopren Seiten besser zugänglich ist. Die chirale Hilfsgruppe kann gegebenenfalls später abgespalten werden. Als Auxiliare wurden meist chirale Alkohole und enantiomerenreine Campherderivate eingebaut bzw. abgeleitet¹⁶⁸. Die Lewisäuren wie TADDOL¹⁶⁹ oder (R,R) -1,2-Diphenyl-ethandiol¹⁷⁰ sind chirale Katalysatoren, die eine enantiofaciale Differenzierung bei der Cycloaddition bewirken. In der Praxis findet eine vorgelagerte Reaktion des chiralen Katalysators mit einem der beiden achiralen Reaktanden statt, bewirkt eine chirale Induktion und somit eine enantiofaciale Differenzierung.

¹⁶⁶ I. Paterson *et al.*, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.

¹⁶⁷ H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. J. Sauer, J. Kredel, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 22, 6359.

¹⁶⁸ W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, C. Chapius, M. Mohnhaupt, F. Moffat, *Helv. Chim. Acta.* **1981**, 64, 2802. W. Oppolzer, C. Chapius, M. J. Kelly, *Helv. Chim. Acta.* **1983**, 66, 2358. W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 840.

¹⁶⁹ K. Narasaka, H. Tanaka, F. Kanai, *F. Bull. Jpn.* **1991**, 64, 387.

¹⁷⁰ K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3264.

In jüngster Vergangenheit haben Lautens, Kende und Harmata¹⁷¹ die Präparierung bicyclischer Cycloaddukte über eine asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit bescheidener chemischer Ausbeute und Diastereoselektivität veröffentlicht.

Besser sind die Ergebnisse von C. Stark¹⁷². Er untersucht die asymmetrische Induktion einer [4+3]-Cycloaddition von α -alkoxy-substituierten Enothern als 2-Elektronen/3-Zentren-Komponenten an Furan. Die Cycloaddition mit dem enantiomerenreinen, gemischten Acetal des (S)-(-)-1-Phenylethanol (**-**-219) führten zu ausgezeichneten Diastereomerenüberschüssen von 78% de. Nach Trennung der Diastereomere erreicht der Oxabicyclus (**-**-220) einen Enantiomerenüberschuß von > 95% ee (Abb. 7.31).

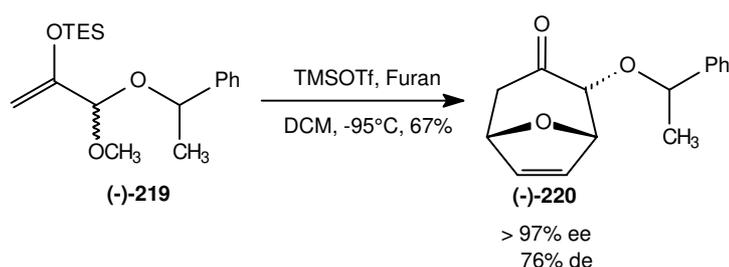


Abb. 7.31: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition nach C. Stark

Es ist damit erstmals gelungen, eine asymmetrische Cycloaddition mit guten chemischen Ausbeuten und guten Diastereoselektivitäten durchzuführen. Es ist nun möglich, Oxabicycloketone gezielt zu funktionalisieren. Nach der Abspaltung des chiralen Auxiliars gelangt man zu enantiomerenreinen Oxabicyclen. Auf diese Weise läßt sich theoretisch jeder enantiomerenreine Tetrahydropyranbaustein gewünschter oder vorgegebener Konfiguration mit Hilfe der asymmetrischen Desymmetrisierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on sowie durch die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition darstellen.

¹⁷¹ M. Lautens, R. Aspiotis, J. Colucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930. M. Harmata, D. E. Jones, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578. A. S. Kende, H. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353.

¹⁷² H. M. R. Hoffmann, C. B. W. Stark, U. Eggert, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337.

8. Altohyrtin A als Syntheseziel

Aufgrund der herausragenden biologischen Aktivität und der synthetischen Herausforderung beschäftigt sich auch der Arbeitskreis von Prof. Hoffmann mit der Totalsynthese von Altohyrtin A. Die retrosynthetische Analyse und die Synthesestrategie werden auf der Grundlage der strukturellen Konfiguration nach der von Kitagawa²³ postulierten und ermittelten Struktur von Altohyrtin A ausgearbeitet.

In Abb. 8.1 wird das Altohyrtin A-Molekül retrosynthetisch in eine Nordhälfte **221** und Südhälfte **222** zerlegt. Eine Kopplung der beiden Hälften würde zuerst über eine Wittig-Reaktion erfolgen und anschließend unter Yamaguchi-¹⁷³ oder Keck-¹⁷⁴ Bedingungen makrolactonisiert.

Die Synthesanstrengungen konzentrieren sich im Rahmen dieser Arbeit auf die beiden hochfunktionalisierten Tetrahydropyranringe E und F und deren Kopplung zum C31-C45-Segment (Südhälfte ohne Seitenkette). Zur Synthese der C46-C51-Seitenkette sei auf die laufende Arbeit von H. Reuter¹⁷⁵ verwiesen.

8. 1. Das C31-C44-Segment des Altohyrtin A als Syntheseziel

8. 2. Retrosynthetische Analyse der südlichen Molekülhälfte von Altohyrtin A

In Abb. 8.1 ist die südliche Molekülhälfte **222** retrosynthetisch in drei Teilsegmente zerlegt. Im Sinne einer konvergenten Synthese scheinen diese Schnitte sinnvoll, weil zwei ähnliche Tetrahydropyraneinheiten **224**, **225** und die Seitenkette **223** entstehen. Ebenfalls soll eine solche Zerlegung in gut zu handhabende Fragmente die Anzahl der linearen Syntheseschritte reduzieren und eine gewisse Flexibilität für methodisches Arbeiten sichern. Die hier ausgearbeiteten Synthesen können problemlos auf andere Naturstoffe mit ähnlichem Strukturprofil übertragen werden. Insgesamt sind neun von elf Chiralitätszentren der südlichen Molekülhälfte auf die beiden Tetrahydropyraneinheiten konzentriert. Es erscheint daher sinnvoll, zuerst mit der asymmetrischen Synthese dieser Teilfragmente zu beginnen.

¹⁷³ M. Yamaguchi, J. Inanaga, K. Hirata, K. Saeki, H. Katscki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

¹⁷⁴ G. E. Keck, E. P. Boden, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2394.

¹⁷⁵ H. Reuter, *Dissertation in Vorbereitung*, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

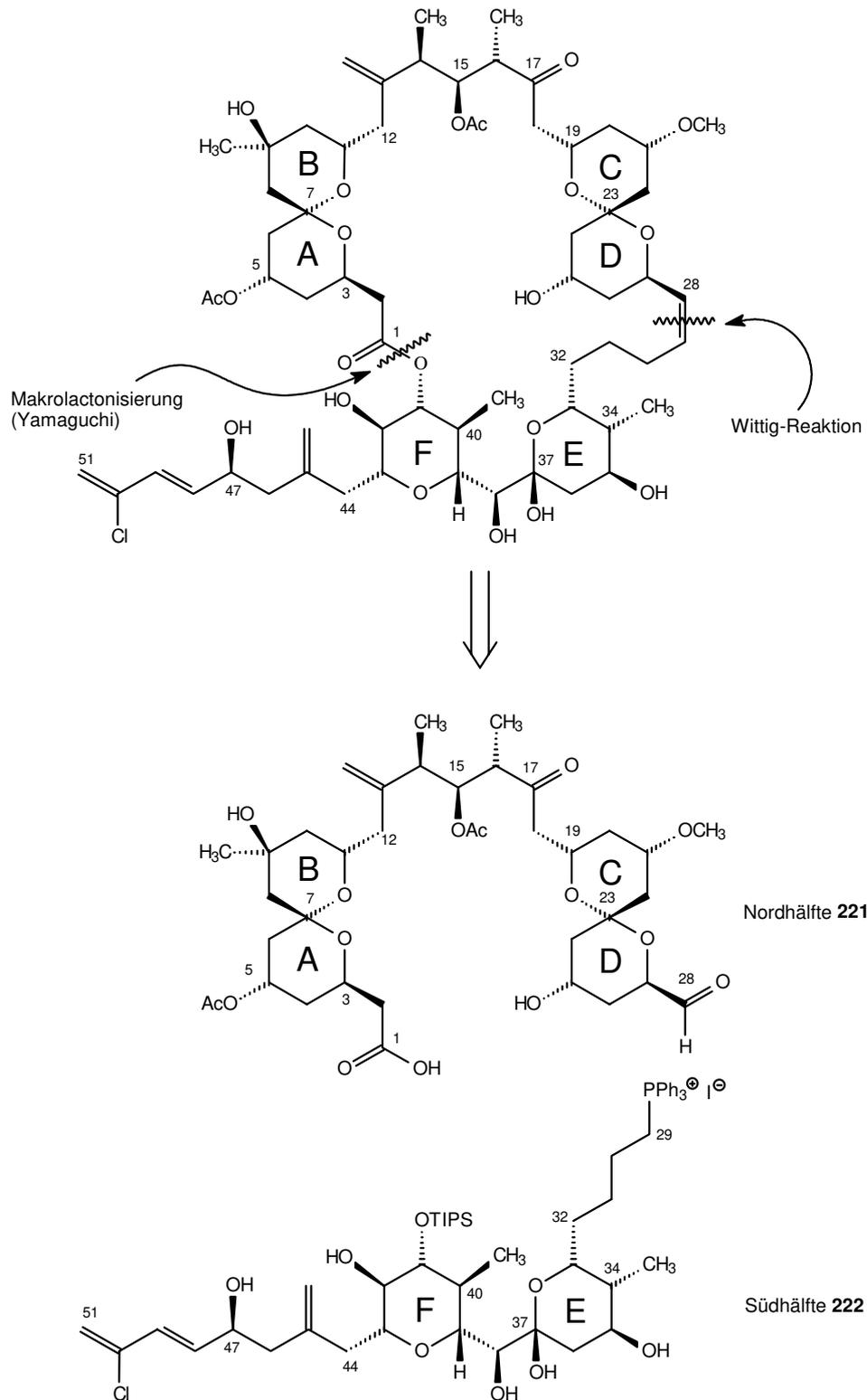
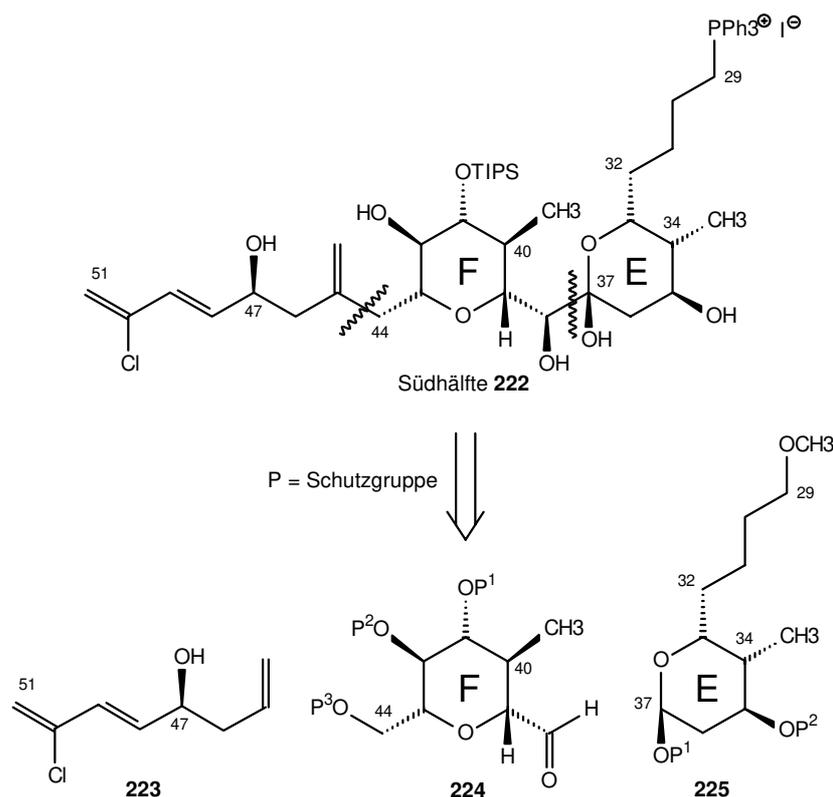


Abb. 8.1: Retrosynthetische Analyse von Altohyrtin A

Abb. 8.2: Retrosynthetische Analyse der Südhälfte **222** Altohyrtin A

8. 3. Möglichkeiten zur Kopplung des E- mit dem F-Segment sowie der Seitenkette

Im Sinne einer konvergenten Synthesestrategie sollten vor Beginn der synthetischen Arbeit Möglichkeiten zur Kopplung der einzelnen vollfunktionalisierten Bausteine ausgelotet werden. Die 1,2-Hydroxyfunktion im C37/C38 von Altohyrtin A kann möglicherweise aus Acyloin-Vorläufern¹⁷⁶ dargestellt werden (Abb. 8.3).

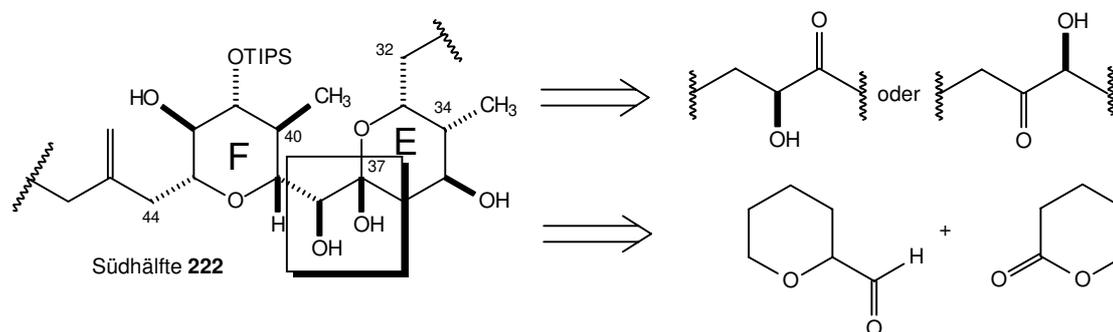


Abb. 8.3: Acyloin-Vorläufer zur Generierung eines 1,2-Funktionsabstandes in C37/C38

¹⁷⁶ K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, 236 und darin zitierte Literatur. J. J. Bloomfield, J. M. Nelke, *Org. Synth.* **1977**, 57, 1. E. J. Corey, R. L. Dannheiser, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 260.

Eine Anwendung der Acyloin-Kondensation ist jedoch in der Naturstoffsynthese nicht bekannt. Es ergibt sich aus der retrosynthetischen Analyse die Forderung nach Entwicklung einer effizienten Kopplungsreaktion zwischen zwei separat dargestellten, voll funktionalisierten Segmenten. Literaturbekannt verlaufen Kopplungsreaktionen solcher konvergent synthetisierten Segmente meist über Acylanionen-Äquivalente. Synthetisch eingesetzt werden Sulfon-, Dithian- und Cyanhydrin-Derivate. Allen Acylanionen-Äquivalenten gemeinsam ist die α -Stabilisierung der negativen Ladung im Vergleich zu nicht aktivierten CH-aciden Verbindungen.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von Beau¹⁷⁷ und Sinay zu erwähnen, die mittels Sulfonderivate **rac-226** eine stereoselektive Darstellung von C-Glycosiden **rac-227** untersuchten (Abb. 8.4).

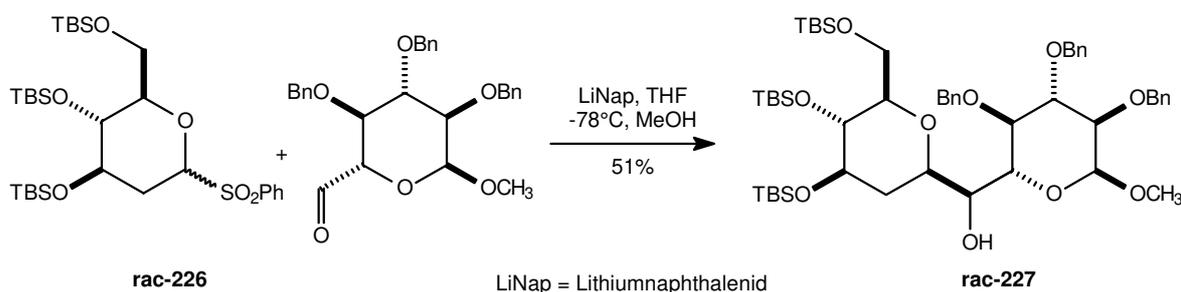


Abb. 8.4: Stereoselektive Darstellung von C-Glycosiden über Sulfonderivate nach Beau

Die Dithiane als Acylanionen-Äquivalente finden oft Anwendung in der Naturstoffsynthese¹⁷⁸. Aus den zahlreichen Synthesen wird hier ein interessantes Beispiel angeführt, bei dem der gewünschte 1,2-Dihydroxyfunktionsabstand aufgebaut wird. Bei der Totalsynthese von Saragossasäure A (**230**) verknüpfte Nicolaou¹⁷⁹ die C1-C7-Bindung des Moleküles über einem acyclisches Thioacetal-Anion **229** und den Aldehyd **228** (Abb. 8.5).

T. Lampe¹⁰³ konnte das Konzept der Reaktivitätsumpolung erfolgreich anwenden. Er benutzte Acylanionen-Äquivalente in Form von lithiierten, geschützten Cyanhydrinen, die mit Elektrophilen (Triflate) kondensieren. Er koppelte bei der Partialsynthese von Bryostatin 1 ein TES-geschütztes Cyanhydrin **231** an das Triflat (+)-**232** zum Bryostatinsegment (+)-**233** (Abb. 8.6).

¹⁷⁷ J.-M. Beau, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6185-6196.

¹⁷⁸ A. B. Smith III, S. M. Condon, J. A. McCauley, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 35 und darin zitierte Literatur.

¹⁷⁹ K. C. Nicolaou, A. Nadin, J. E. Leresche, E. W. Yue, S. La Greca, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2312.

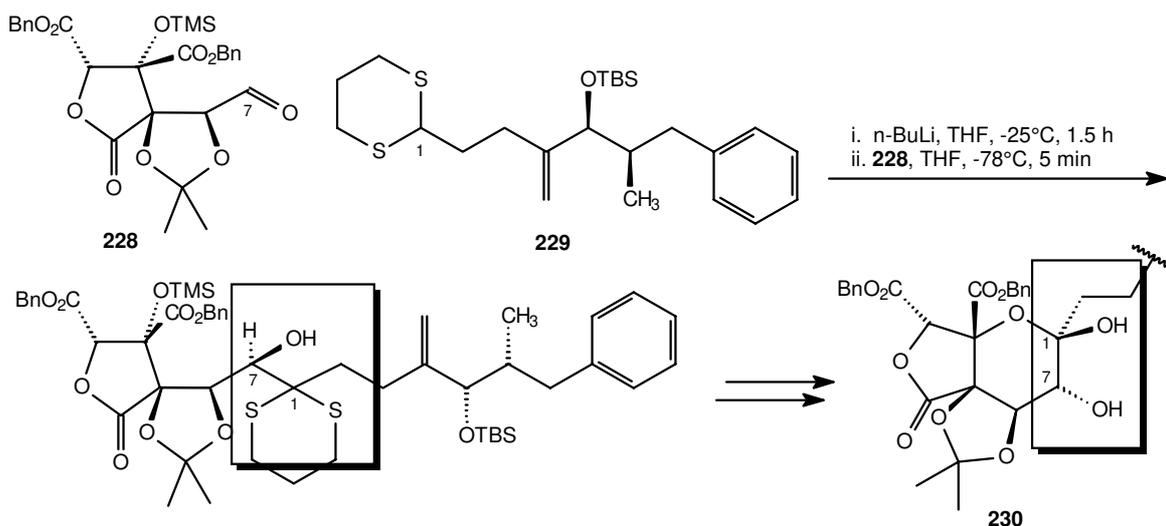


Abb. 8.5: Darstellung von 1,2-Hydroxyfunktionen über Dithiane nach Nicolaou

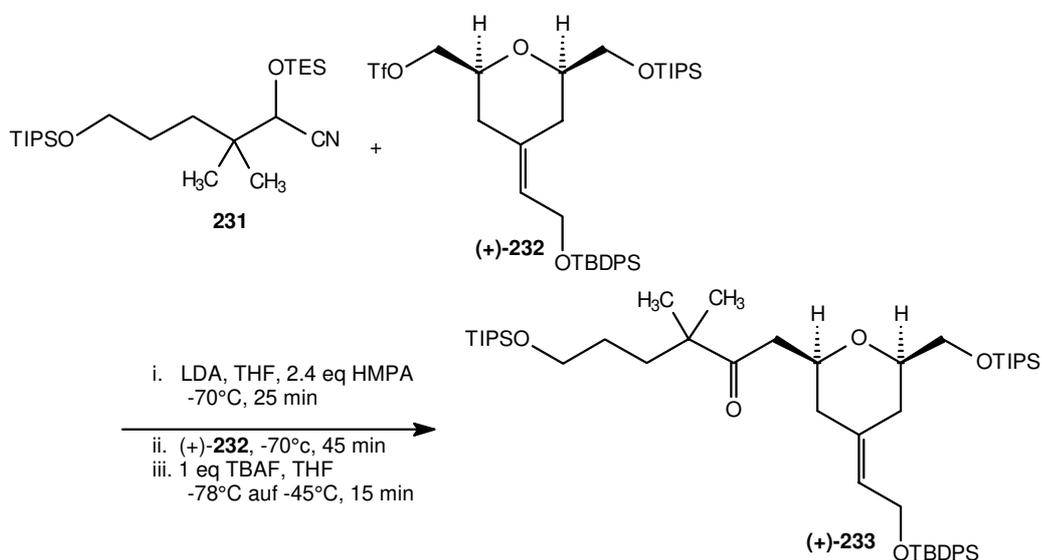


Abb. 8.6: Darstellung eines Bryostatinsegments über Acylanionen-Äquivalente nach T. Lampe

Die Kopplung der beiden funktionalisierten Tetrahydropyranbausteine könnte auch über eine Addition eines lithiierten C37-Bausteins **rac-236** mit anomerer Sulfongruppe an den C38-Aldehyd **rac-234** verlaufen¹⁸⁰ (Abb. 8.7).

¹⁸⁰ Kopplungsstudien zur stereoselektiven Verknüpfung des E- und F-Segments siehe: A. Vakalopoulos, *Diplomarbeit 1996*, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover.

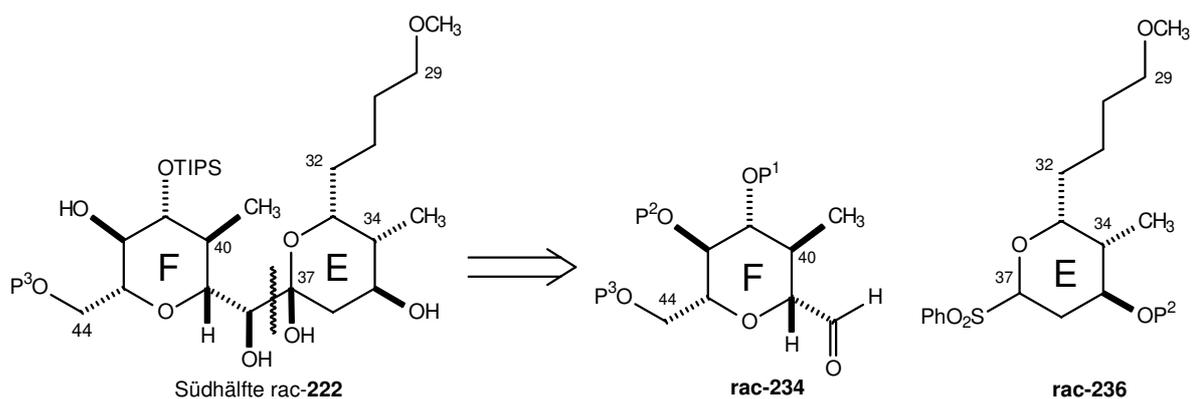
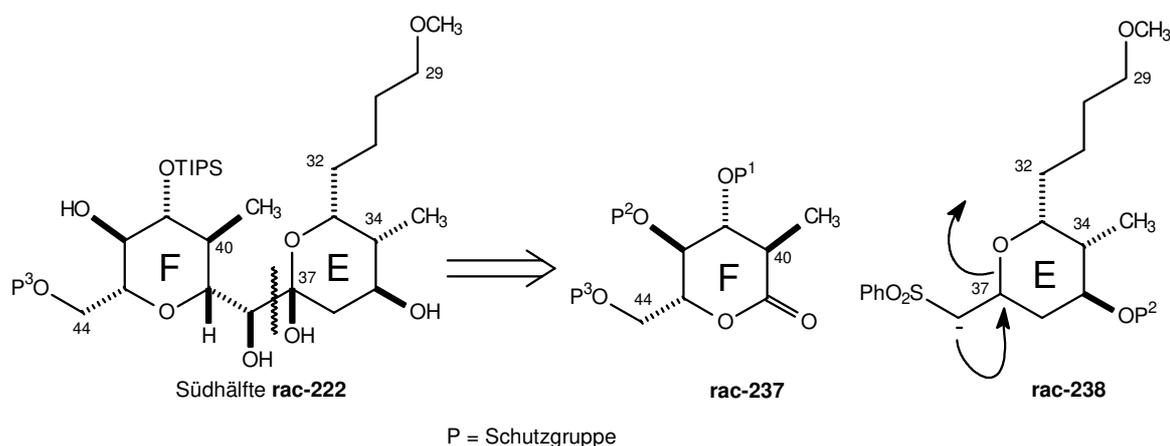


Abb. 8.7: Retrosynthetische Analyse der Kopplung

Andererseits könnte die Kopplung über das Lacton **rac-237** und das terminale primäre Sulfon **rac-238** erfolgen (Abb. 8.8). An dieser Stelle der Synthesepaltung mußten wegen möglicher Eliminierungsreaktionen, die durch den β -Sauerstoffeffekt verursacht werden könnten, große Bedenken angemeldet werden. Evans¹⁸¹ nutzte die anomere Sulfongruppe wie in **236** zur Stabilisierung des Carbanions in der Totalsynthese von Altohyrtin C. Alternativ könnte die Retrosynthese der Segmente E **rac-239** und F **rac-240** mit einer Kopplung durch eine Wittig-Reaktion nach einem Vorschlag von J. Treu¹⁶⁰ abgeschlossen werden. Das entstandene Olefin könnte dann mittels Sharpless AD-Reaktion in das richtig konfigurierte Diol überführt werden (Abb. 8.9). Es müßte allerdings bedacht werden, daß die Doppelbindung sterisch abgeschirmt sein könnte.

Abb. 8.8: Retrosynthetische Analyse der Kopplung und möglicher β -Sauerstoffeffekt

¹⁸¹ D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Coté, P. J. Coleman, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2954.

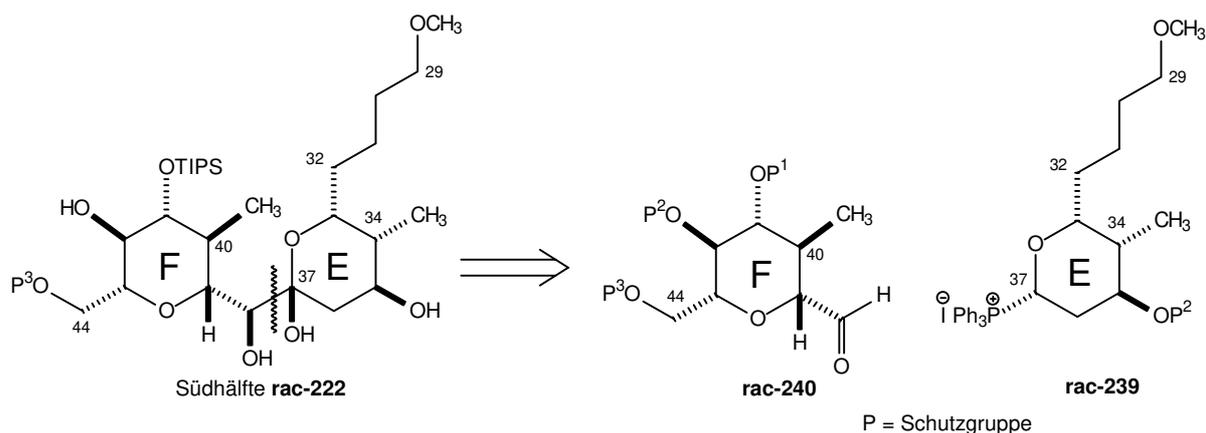


Abb. 8.9: Retrosynthetischer Vorschlag nach J.Treu

Das Wittigsalz **rac-239** oder das Sulfon **rac-238** lassen sich auf das gemischte Acetal **rac-241** zurückführen. In beiden ist mit der Methoxygruppe eine weitere Funktionalität vorhanden, die sich nach einer Etherspaltung und Oxidation in einen Aldehyd umwandeln ließe. Damit könnte durch eine weitere Wittig-Reaktion (siehe **222**) die *Z*-konfigurierte Doppelbindung an C29 dargestellt werden (Abb. 8.10).

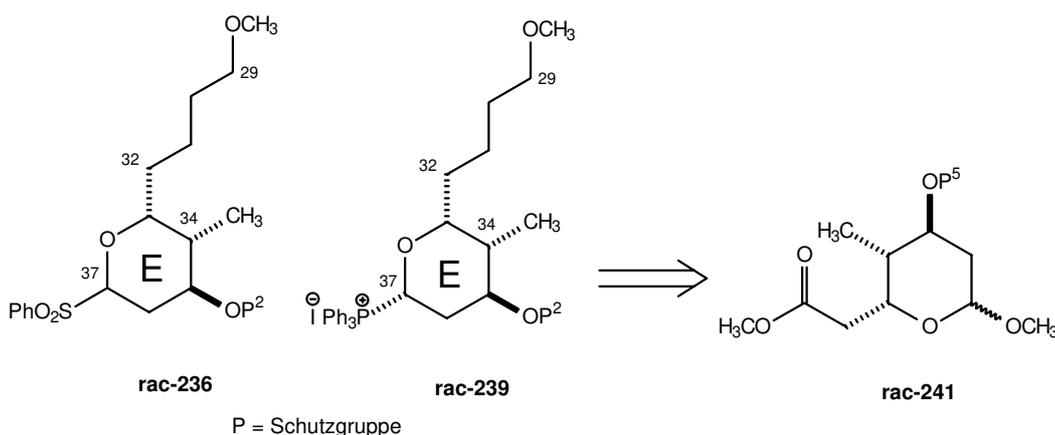


Abb. 8.10: Retrosynthetische Betrachtung der Darstellung des Segments E

Aufgrund der Bedenken wegen des β -Sauerstoffeffektes wurde eine andere Möglichkeit zur Kopplung der beiden funktionalisierten Tetrahydropyraneeinheiten E und F in Erwägung gezogen. Diese Kopplung könnte zwar über die Addition des lithiierten C37-E-Bausteines an den C38-F-Aldehyd **rac-243** verlaufen. Um jedoch die Problematik einer möglichen Ringöffnung zu umgehen, sollte der acyclische C37-Vorläufer **rac-244** gewählt werden (Abb. 8.11).

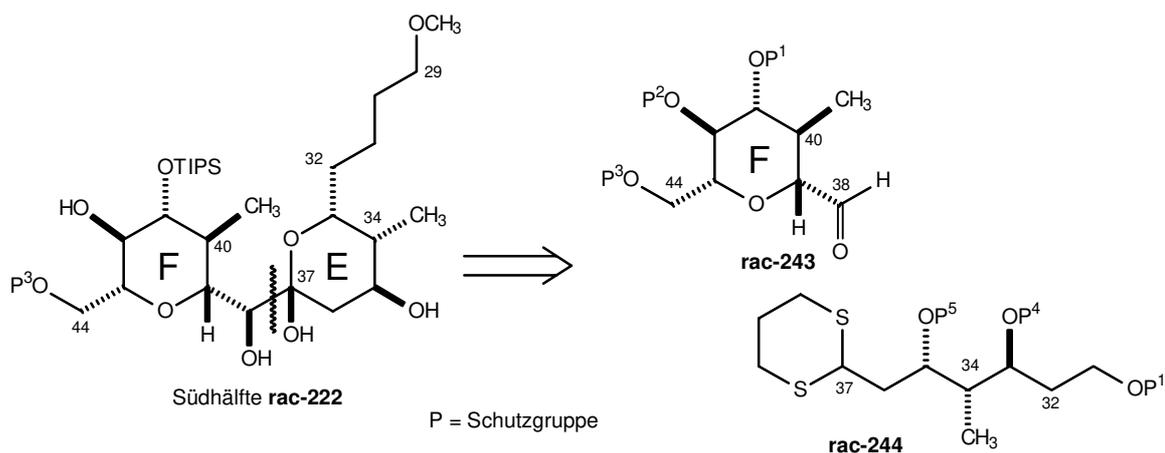
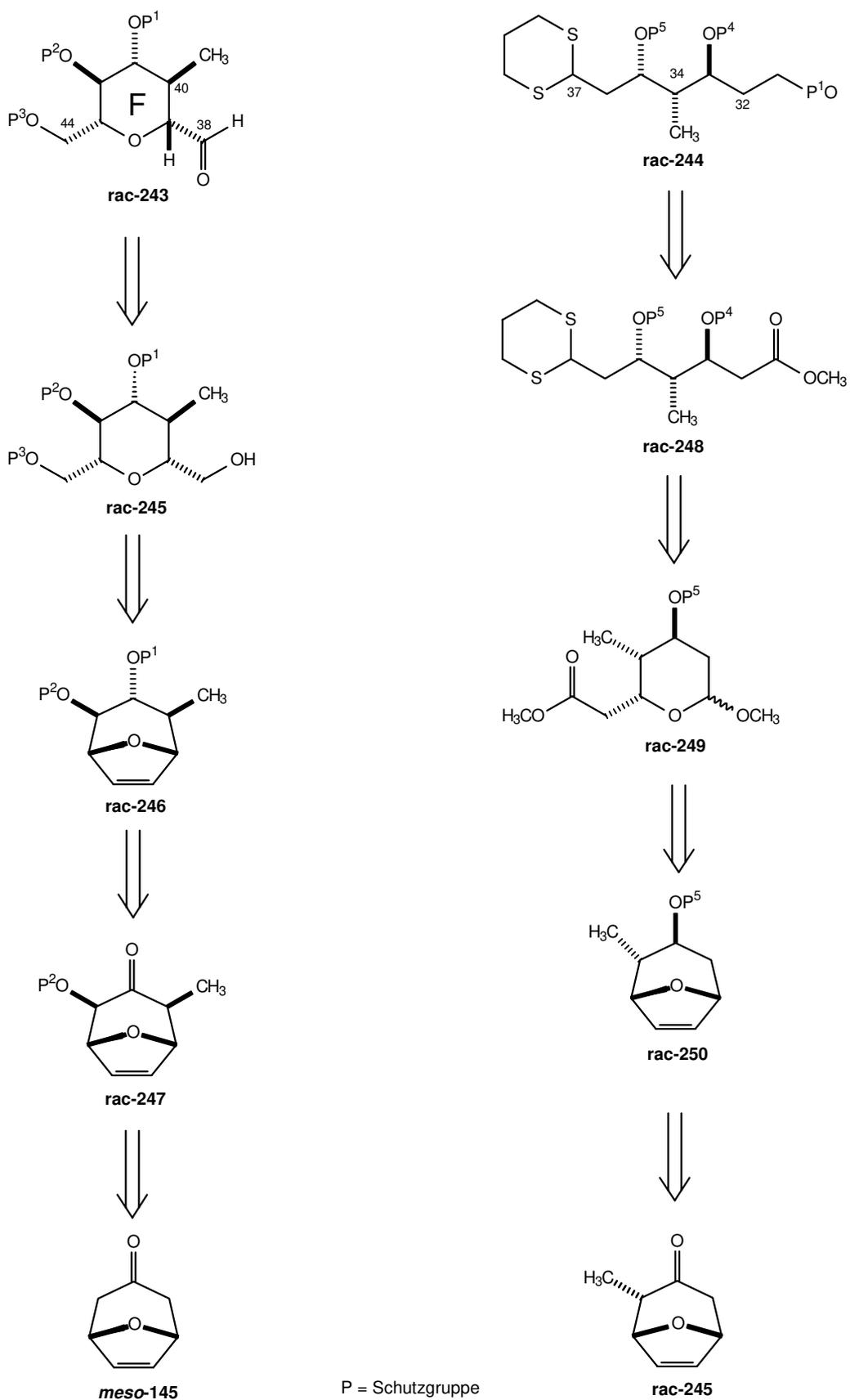


Abb. 8.11: Retrosynthetische Zerlegung der Südhälfte 222

Die beiden Kopplungsvorläufer **rac-243** (F-Segment) und **rac-244** (E-Segment) lassen sich unter Berücksichtigung der Oxabicyclen-Strategie auf die beiden Oxabicycloketone *meso-145* und **rac-245** zurückführen (Abb. 8.12).

Demnach ließe sich nach dieser Strategie das kopplungsfähige C38-Aldehyd **rac-243** auf das vierfach oxygenierte Tetrahydropyransystem **rac-245** zurückführen, das wiederum aus einer Spaltung der Ethenobrücke durch die Mitte resultiert. Die Alkoholfunktion der bicyclischen Einheit **rac-246** an Position 4 ginge aus einer Reduktion der Ketogruppe eines Oxabicycloketons hervor. Eine Funktionalisierung der beiden α,α' -Positionen würde durch die vorhandene Ketofunktion in **rac-247** ermöglicht. Die asymmetrische Desymmetrisierung des Stammbicyclus *meso-145* und dessen verbesserte Darstellung wurde im Kapitel 7 bzw. Kapitel 6.2 behandelt.

Der kopplungsfähige E-Segmentbaustein **rac-244** mit der terminalen geschützten Hydroxyfunktion ließe sich aus dem Ester **rac-248** gewinnen. Dieser könnte über eine Transthioacetalisierung des gemischten Acetales **rac-249** hervorgehen. Das gemischte Acetal **rac-249** ließe sich aus dem oxabicyclischen System **rac-250** durch eine Reaktionsfolge von saurer Methanolyse, Baeyer-Villiger-Umlagerung, Oxidation des Alkohols und asymmetrischer Hydroborierung darstellen. Der Weg zum äquatorialen Alkohol im Tetrahydropyransystem **rac-250** ist schon im Kapitel 7.8 aufgezeigt worden. Somit stellen die Bicycloketone **rac-245** und *meso-145*, wohlfeile Startmaterialien für die Synthese des Altohyrtins A dar.

Abb. 8.12: Retrosynthetische Analyse der kopplungsfähigen Vorläufer **rac-243** und **rac-244**

8. 4. Synthesestrategie zur Darstellung des enantiomerenreinen C31-C37-E-Segments

Für den Oxabicyclus **249äq** gibt es leider noch keinen enantiomerenreinen Zugang¹⁶⁰. Es besteht die Möglichkeit, den axialen Methylbicyclus (-)-**249**, der aus dem Stammbicyclus *meso*-**145** hervorgeht, zu äquilibrieren. Das erzielte Epimerenverhältnis äq:ax von 3:1 ist jedoch recht bescheiden (Abb. 8.13). Deswegen wird eine andere Synthesestrategie verfolgt, die den Zugang zum enantiomerenreinen C31-C37-E-Segment ermöglicht (Abb. 8.16).

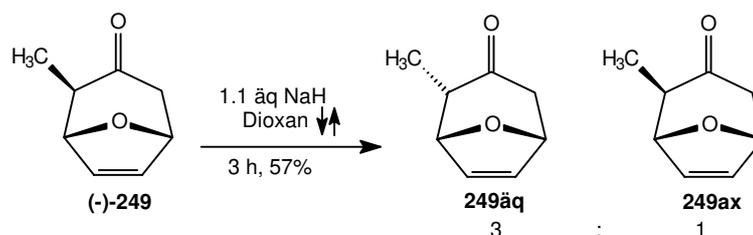


Abb. 8.13: Äquilibrierung des axialen Methylbicyclus (-)-**249**

J. Weiß¹⁵⁴ führte die im folgenden beschriebene Reaktionssequenz an racemischen Oxabicyclen mit geminaler Dimethylgruppe **rac-250** durch und stellte fest, daß die beiden Strukturisomere der asymmetrischen Hydroborierung (**251**, **252**) auf der übernächsten Lactonstufe (-)-**253** und (-)-**254** säulenchromatographisch trennbar sind (Abb. 8.14).

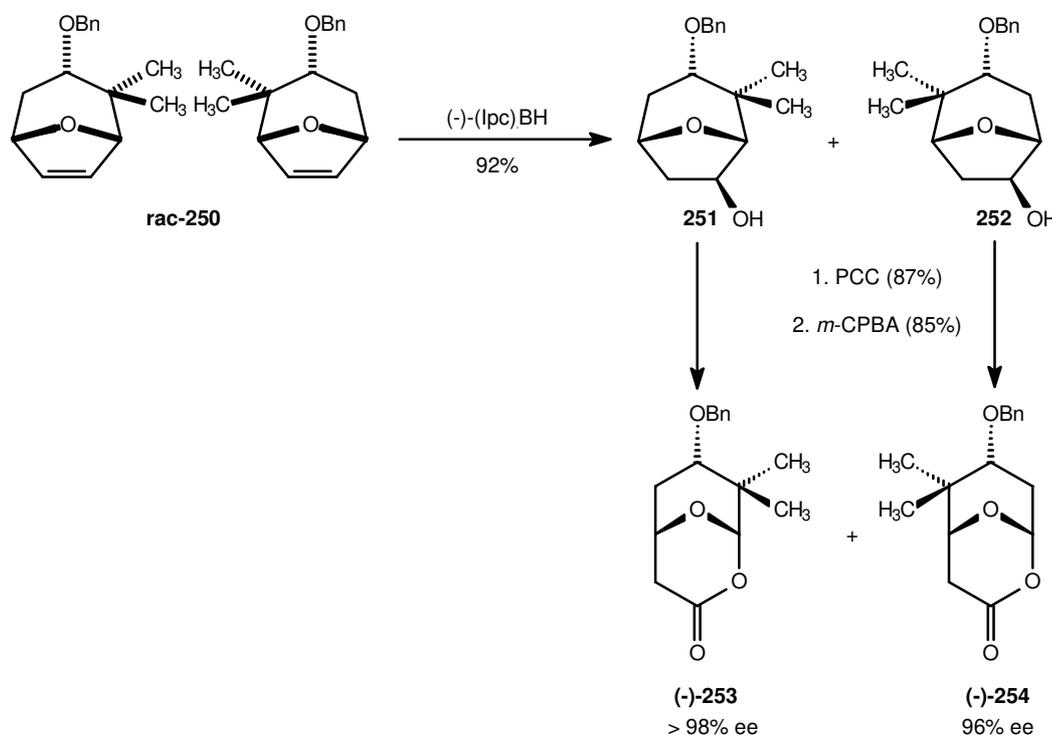


Abb. 8.14: Enantiomerenreine Lactone über asymmetrische Hydroborierung

Eine komplette Öffnung eines strukturverwandten Lactons zu einem Triol unter reduktiven Bedingungen wie sie von Rama Rao durchgeführt wurden¹⁸², wäre hier nicht wünschenswert. Vielmehr muß an dieser Stelle eine Lactonöffnung unter Erhalt des Tetrahydropyranringes folgen. T. Lampe¹⁰⁶ hat gezeigt, daß eine saure Methanolyse des Lactons **255** die beiden gemischten Acetale **256** in einem Anomerengemisch $\alpha:\beta = 7.5:1$ liefert (Abb. 8.15).

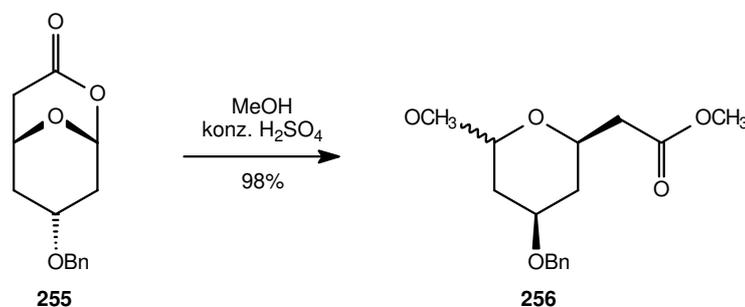


Abb. 8.15: Saure Methanolyse des Lactons **255** zu den Anomeren $\alpha:\beta = 7.5:1$

Die ausreichende Bereitstellung des Oxabicyclus **rac-245** wurde bereits im Kapitel 6.2 vorgestellt. Die Ketofunktion des Oxabicyclus **rac-245** läßt sich selektiv mit Samariumdiodid via SET zum *exo*-Alkohol **259** reduzieren. Nach deren Schützung kann die Doppelbindung der Ethenobrücke regioselektiv, asymmetrisch hydroboriert (**261**, **262**) werden. Um die säulenchromatographischen trennbaren Baeyer-Villiger-Umlagerungsprodukte **265**, **266** zu erhalten, müssen die Alkohole vorher oxidiert (**263**, **264**) werden. Die Lactonöffnung kann unter Säure-Katalyse verlaufen. Die Darstellung der beiden Acetale (**267**, **268**) wurde bereits von J. Treu¹⁶⁰ durchgeführt. Eine Transthoacetalisierung des gewünschten gemischten Acetals **267** lieferte das acyclische Dithiansystem **269**. Die resultierende freie Hydroxyfunktion mußte silyliert (**271**) werden. Die Esterfunktion wurde dann reduziert und der primäre Alkohol blockiert (**273**). Schließlich folgte eine Umschützung des Benzylethers in eine SEM-Gruppe (**275**).

¹⁸² J. S. Yadav, C. S. Rao, S. Chandrasekhar, A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717.

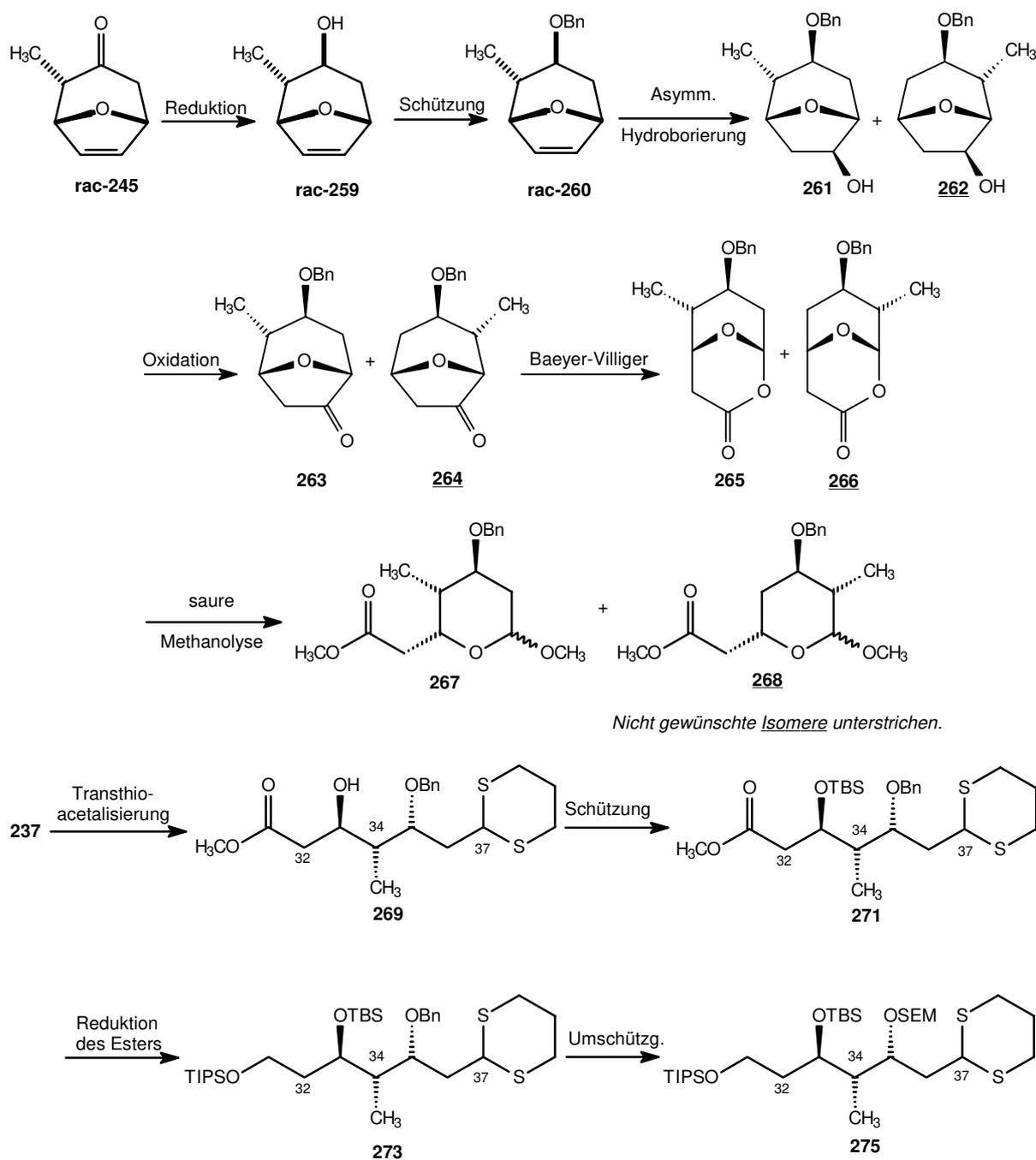


Abb. 8.16: Synthesestrategie des kopplungsfähigen C31-C37-Segments

Zur Evaluierung der Kopplungsreaktion über eine Reaktivitätsumpolung an C37 wurde das Acetal zu einem acyclischen System transthioacetalisiert. Da die sekundäre Alkoholfunktion an C33 in **269** später an die wieder dethioacetalisierte Ketofunktion addiert und zum E-Ring cyclisiert werden sollte, wählt man eine entsprechend leicht abzusplattende Silylschutzgruppe an C33. Die Esterfunktion in **271** kann bei der Kopplungsreaktion mit dem C38-Aldehyd zu Nebenprodukten führen, deshalb wurde sie reduziert und die freie resultierende Hydroxyfunktion zum TIPS-Ether **273** geschützt.

Um das Thioacetalanion zu generieren, mußte zuvor die Benzylgruppe noch umgeschützt werden. Zur Auswahl standen Schutzgruppen wie SEM-, MEM-Gruppe u.a. zur Verfügung, die stabil gegenüber *tert.*-BuLi sind¹⁸³.

Erste Versuche an einem Modellsystem zeigten, daß das lithiierte Thioacetal **rac-244** tatsächlich relativ kurzlebig¹⁷⁷ ist und daß der kopplungsfähige Aldehyd **rac-243** nicht basenstabil ist (Abb. 8.17).

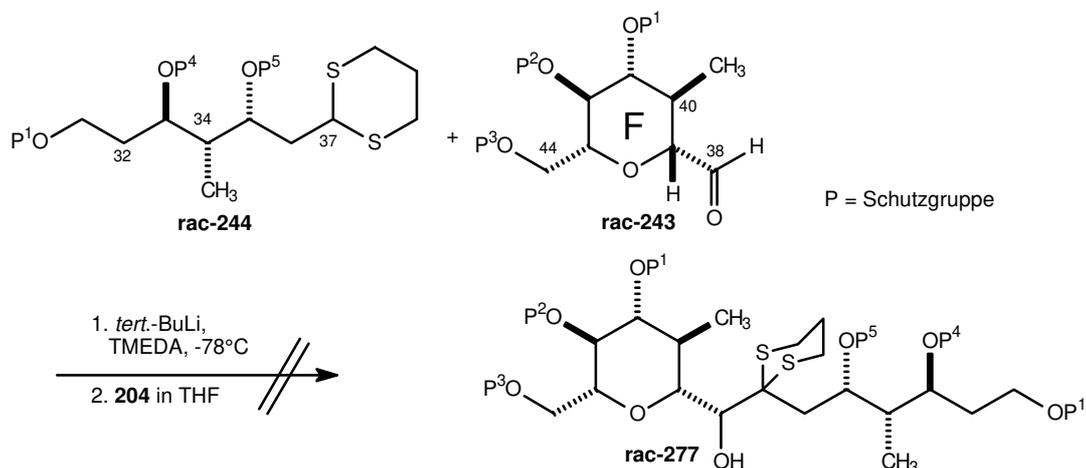


Abb. 8.17: Modellversuch zur Kopplung

Alternativ steht eine weitere Option zur Verfügung. Eine Silylierung an C37 im 1,3-Thioacetalssystem **rac-244** und eine anschließende Fluorid-induzierte Freisetzung des Thioacetal-Anions, welches sich an den C38-Aldehyd **rac-243** addiert, kann prinzipiell die gewünschte Kopplung (Abb. 8.18) bewirken. Diese Kopplung wurde im asymmetrischen Syntheseabschnitt genutzt und erfolgreich durchgeführt.

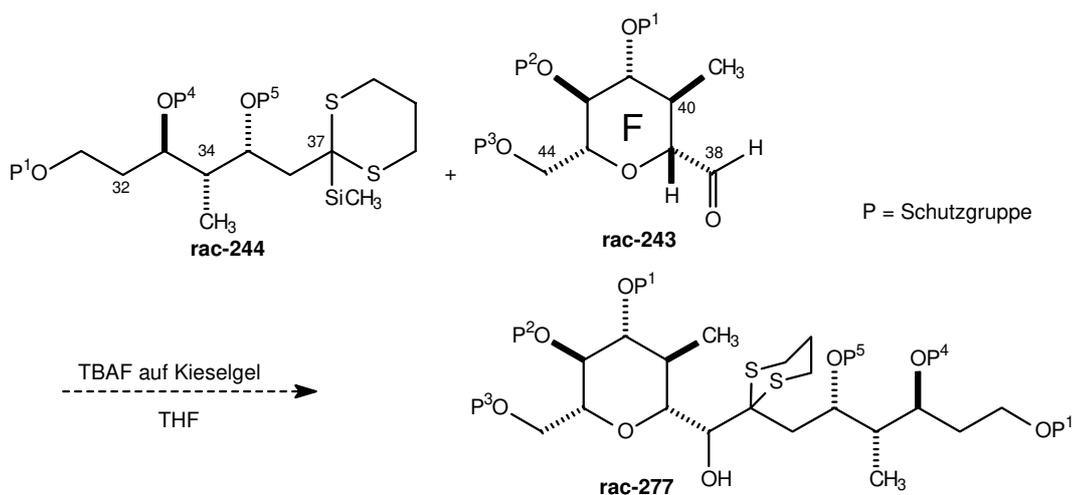


Abb. 8.18: Kopplung über ein verkaptetes Thioacetal-Anion

¹⁸³ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, 2. Aufl., Wiley & Sons USA.
P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1994, 1. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart.

Aufgrund der erfreulichen Resultate von J. Treu¹⁶⁰ wurde an dieser Stelle auf eine racemische Darstellung des E-Segments verzichtet und sofort mit der asymmetrischen Darstellung begonnen.

8. 5. Asymmetrische Synthese des C31-C37-Segments von Altohyrtin A

Zur asymmetrischen Synthese des Altohyrtin-E-Segments wurde der Oxabicyclus **rac-245** mit Samariumdiodid unter den bekannten Reaktionsbedingungen zum äquatorialen Alkohol **rac-259** reduziert und mit Benzylbromid mit katalytischer Menge Tetrabutylammoniumiodid in den Benzylether **rac-260** überführt (Abb. 8.19).

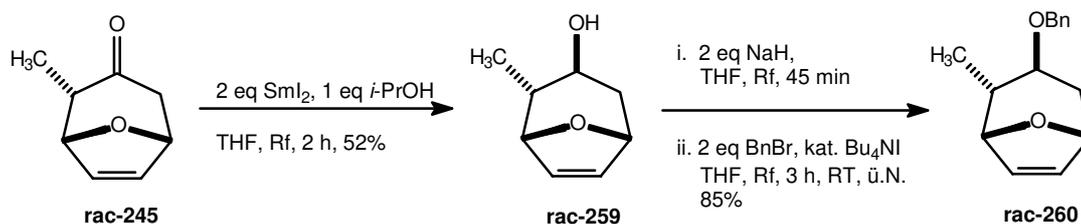


Abb. 8.19: Darstellung des Benzylethers **260**

Die asymmetrische Hydroborierung des Benzylethers mit Diisopinocampheylboran (-)-(Ipc)₂BH lieferte die beiden säulenchromatographisch nicht trennbaren Alkoholisomere **261** und **262**. Es mußte dabei beachtet werden, daß bei größeren Ansätzen die Reaktionsdauer erheblich zunahm. Beim konkreten Versuch von 32 mmol dauerte die Hydroborierung zehn Tage bei -5°C. Wegen der einfachen Reaktionsdurchführung konnte diese lange Reaktionszeit in Kauf genommen werden (Abb. 8.20).

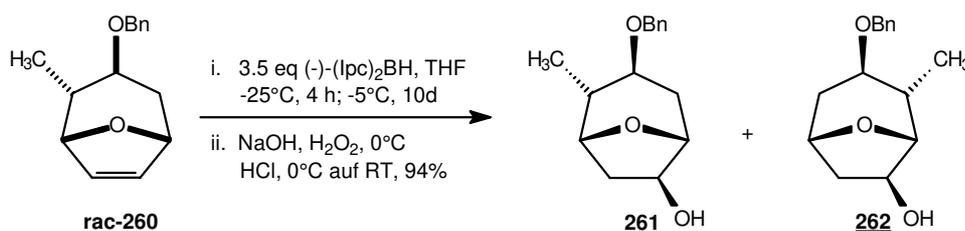


Abb. 8.20: Asymmetrische Hydroborierung des Benzylethers **rac-260**

Das Alkoholgemisch wurde dann mit PCC oxidiert, an dieser Stelle sind die beiden Ketone (+)-**263** und (-)-**264** zwar schon säulenchromatographisch trennbar, jedoch läßt sich die Isolierung der Lactone in der nachfolgenden Stufe leichter handhaben. Nach Abtrennung des nicht gewünschten Regioisomers (-)-**266** auf der Lactonstufe konnte nun im folgenden nur noch mit dem gewünschten Isomer (-)-**265** weitergearbeitet werden, dadurch werden Reagenzien gespart und die Aufarbeitung und Reinigung vereinfacht (Abb. 8.21).

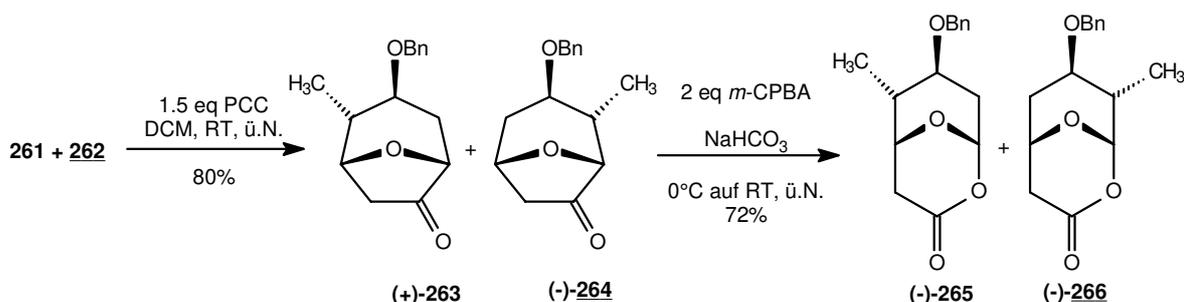


Abb. 8.21: Darstellung der Lactone (-)-265 und (-)-266

Das unerw\u00fcnschte Regioisomer diente parallel zur eigentlichen Fragmentsynthese der Ausarbeitung und Erprobung der Durchf\u00fchrbarkeit von neuen unbekanntem Syntheseschritten. Interessanterweise verlief die Baeyer-Villiger-Oxidation mit den \u00e4quatorialen Benzylethern (+)-263 und (-)-264 deutlich rascher als ihr Pendant mit axialer Orientierung. Die Bestimmung der relativen Stereochemie der beiden bicyclischen Lactone (-)-265 und (-)-266 erfolgte durch C,H- und H,H-Cosy-Spektren. Mit Hilfe dieser spektroskopischen Daten¹⁶⁰ wurde die Stereochemie der beiden Regioisomere eindeutig bestimmt.

Es folgte nun die saure Methanolyse des Lactons zum gemischten Methoxyketal 267. Im Vergleich zu den Werten von T. Lampe ist ein α : β -Anomerenverh\u00e4ltnis von lediglich 4:1 \u00fcber die Integration der ¹H-NMR-Spektren ermittelt worden (Abb. 8.22).

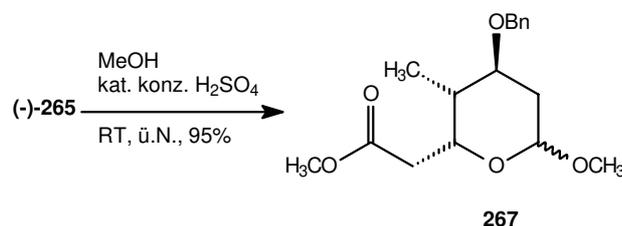


Abb. 8.22: Darstellung des gemischten Methoxyketals 267

Obwohl die Acetale trennbar waren, wurden sie f\u00fcr die nachfolgende Transthoacetalisierung mit Propandithiol unter $\text{BF}_3 \cdot (\text{OEt})_2$ -Katalyse zum acyclischen Alkohol (+)-269 nicht zus\u00e4tzlich einzeln isoliert. Der sekund\u00e4re acyclische Alkohol wurde im folgenden Schritt mit *tert.*-Butylsilylchlorid als Thioacetalester (+)-271 gesch\u00fctzt (Abb. 8.23).

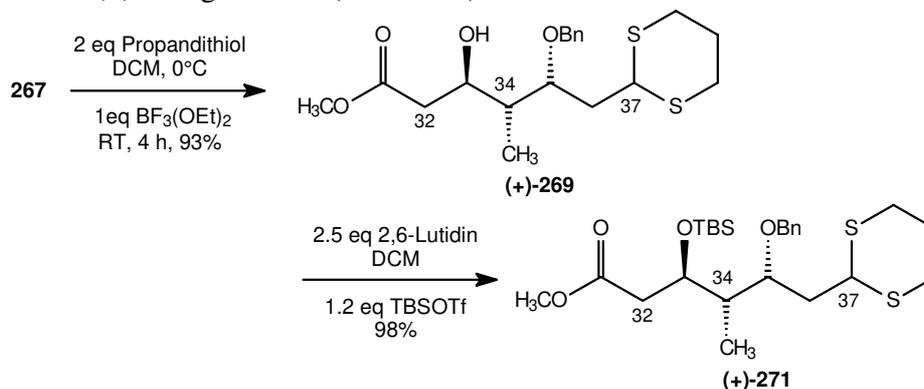


Abb. 8.23: Darstellung des acyclischen Thioacetalesters (+)-271

Nach der DIBAH-Reduktion der Esterfunktion wurde die resultierende primäre Alkoholfunktion **272** als Triisopropylether (+)-**273** silyliert (Abb. 8.24).

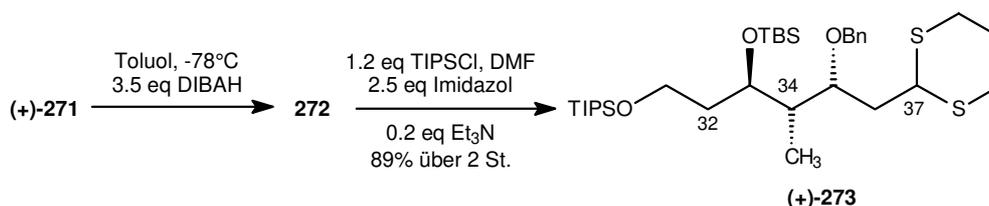


Abb. 8.24: Darstellung des acyclischen Thioacetals (+)-**273**

Der Benzylether wurde selektiv mit LiDTBB entsch\u00fctzt und anschließend in eine *tert.*-BuLi-stabile SEM-Etherfunktion \u00fcberf\u00fchrt (Abb. 8.25).

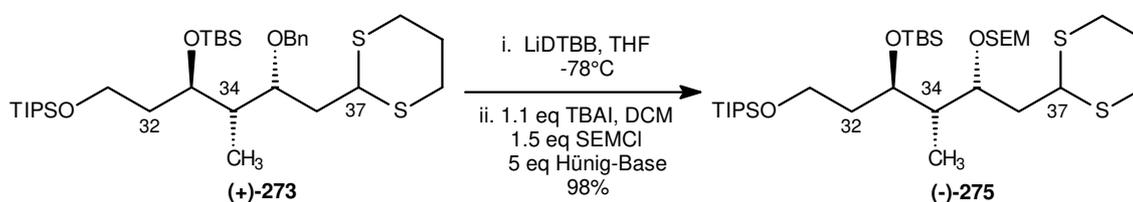


Abb. 8.25. Darstellung des kopplungsf\u00e4higen C31-C37-Vorl\u00e4ufers (-)-**275**

8. 6. Synthesestrategie zur Darstellung des enantiomerenreinen C38-C44-F-Segments

Die Synthese (Abb. 8.26) startete mit einer asymmetrischen Deprotonierung des Stammbicyclus *meso*-**145** mit chiralen Lithiumamidbasen, um enantiomerenreine Tetrahydropyranbausteine zu erhalten. Die Strategie im Sinne einer Racematspaltung wie im E-Segment w\u00fcrde hier die Anzahl der linearen Syntheseschritte nur unn\u00f6tig vergr\u00f6\u00dfern. Die optimierte Darstellung des Stammbicyclus *meso*-**145** ist schon im Kapitel 6.2 eingehend behandelt worden.

Eine kinetische Enolisierung des Stammbicyclus *meso*-**145** und der Abfang des Enolates mit Trialkylsilylchlorid als Elektrophil f\u00fchrte zu dem Trialkylsilyl-Enolether **281**. Die elektronenreiche Doppelbindung des Trialkylsilyl-Enolethers wurde bevorzugt mit *m*-CPBA oder DDO zu dem Acyloin **282** umgesetzt. Nach Sch\u00fctzung der gew\u00fcnschten axialen α -Hydroxyfunktion **283** folgte eine Methylierung an α' -Position mit LDA und Methyljodid zur Verbindung **284**. Eine selektive Reduktion der Ketofunktion zum *endo*-Alkohol **285** wurde im Kapitel 7.8 demonstriert. Hierauf folgte eine Sch\u00fctzung der freien *endo*-Hydroxyfunktion zum Bicyclus **286**.

Es war geplant, an C38 von **289** eine Aldehydfunktion aufzubauen, die mit dem C37-Thioacetal-Anion **275** gekoppelt wird. Die Spaltung der Etheno-Br\u00fccke "durch die Mitte" (**286** \rightarrow **287**) und die Acetalisierung zu **288** sowie die nachfolgende Oxidation des prim\u00e4ren Alkohols sollte den C38-Aldehyd liefern.

Eine Ozonolyse der Doppelbindung mit *in situ*-Reduktion des Ozonids lieferte die beiden *cis*-Hydroxymethylfunktionen. Es erfolgte eine Acetalisierung mit der im 1,3-Abstand befindlichen sekundären Alkoholgruppe zum *trans*-Decalinsystem **288**. Zum Abschluß der Synthese mußte der freie primäre Alkohol oxidiert werden.

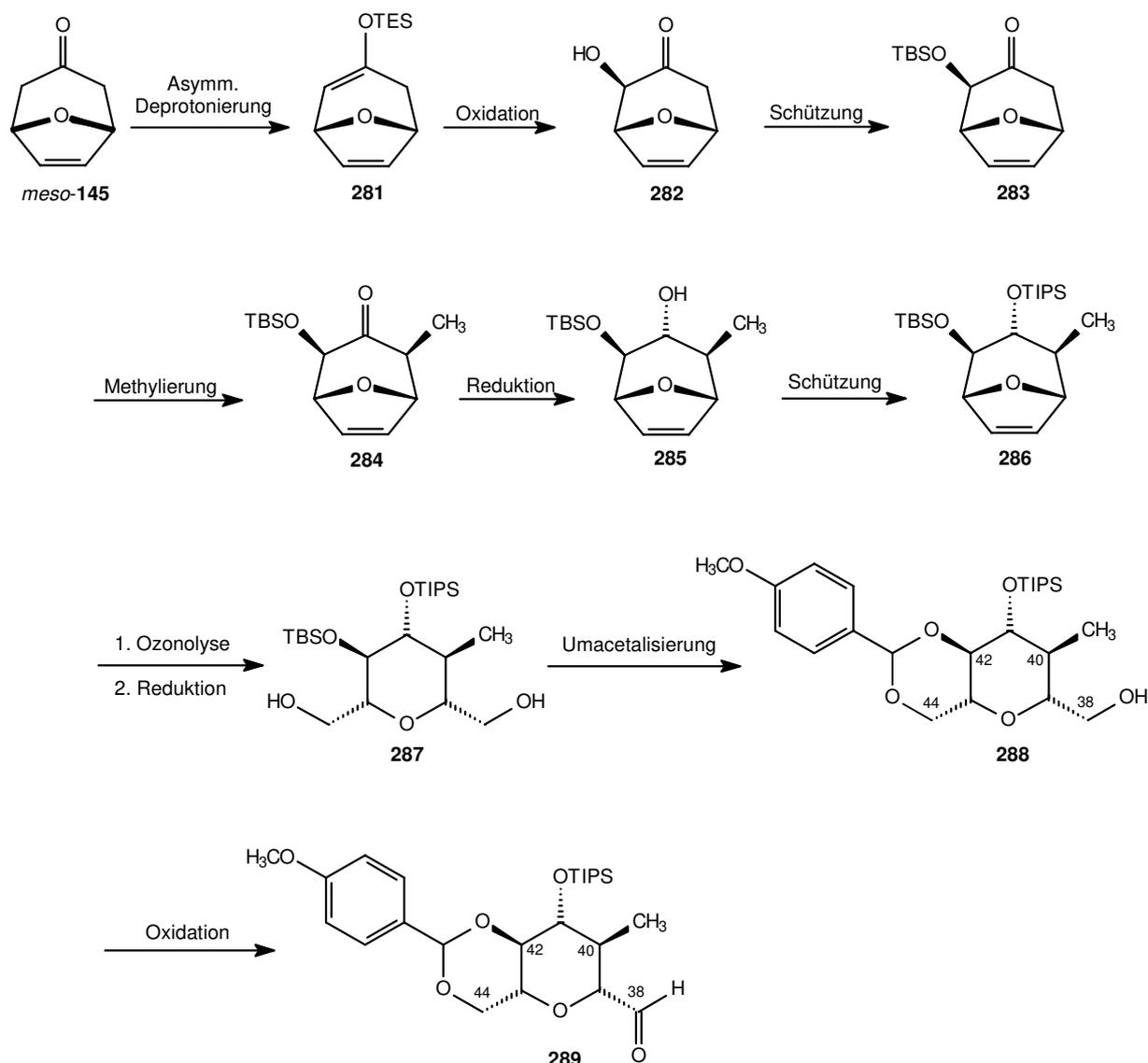


Abb. 8.26: Synthesestrategie des kopplungsfähigen C38-C44-Segments **289**

Zur Evaluierung der Synthese wurde zuerst eine racemische Route zum gewünschten Zielbaustein **289** gesucht. Die einzigen Unterschiede lagen in der Verwendung von LDA statt der chiralen Lithiumamidbase und der Verwendung von wohlfeilem *tert.*-Butylsilylchlorid zum Schützen der Hydroxyfunktionen an C41. Die erzielten chemischen Ausbeuten lagen in Rahmen der später durchgeführten vergleichbaren asymmetrischen Variante.

Im Unterschied zur asymmetrischen Route sollte der zum Aldehyd **289** komplementäre racemische Baustein **rac-289** ohne Umschützung der C42-Schutzgruppe ebenso zum Zielbaustein führen. Die Problematik lag erstens bei der Desilylierung der C42-Hydroxyfunktion in **rac-295** zum Triol **rac-296** (Abb. 8.27) und zweitens bei der Acetalisierung der 1,3-Dihydroxyfunktionen zu literaturbekannten cyclischen Acetalen (Abb. 8.28). Ebenfalls problematisch war die basische Veretherung der *endo*-C41-Hydroxyfunktion mit Natriumhydrid und Benzylbromid mit katalytischer Menge an Tetrabutylammoniumiodid. Als Hinderungsgründe können Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der bicyclischen Doppelbindung und dem Hydroxy-Wasserstoff genannt werden¹⁸⁴.

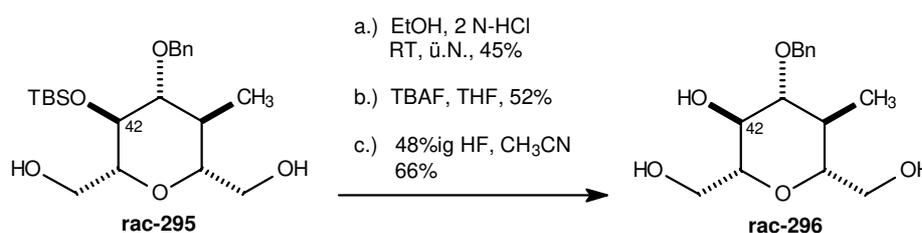


Abb. 8.27: Desilylierung der C42-Hydroxyfunktion

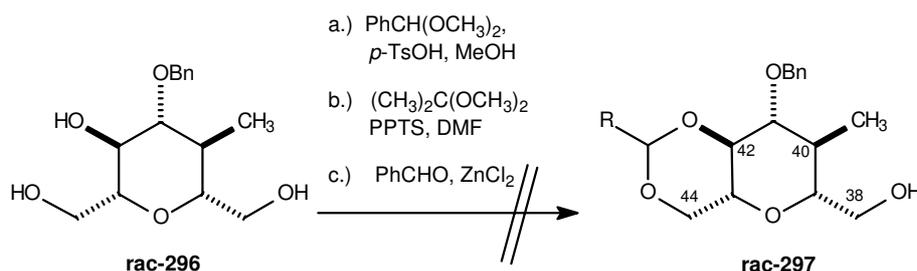


Abb. 8.28: Wege zu 6-gliedrigen Acetalen

Es wurden insbesondere Wege zu 6-gliedrigen Acetalen (1,3-Dioxane) aufgrund des 1,3-Hydroxy-Funktionsabstandes gesucht, da diese thermodynamisch besonders begünstigt sind (Abb. 8.28). Literaturangaben¹⁸⁵ zufolge neigen Aldehyde bevorzugt zur Bildung von 1,3-Dioxanen, während 1,3-Dioxolane von Ketonen eher bei einem 1,2,3- oder 1,2,4-Trihydroxysystem gebildet werden. Erst durch den Einsatz von DDQ und des C42-*p*-Methoxybenzyloxyethers **rac-298** konnte ein oxidativer Ringschluß erreicht werden (Abb. 8.29).

¹⁸⁴ N. LeBel, R. J. Maxwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2307.

¹⁸⁵ Übersicht: A. J. Showler, P. A. Darley, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 427. M. S. Newman, R. J. Harper, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6350. M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1253.

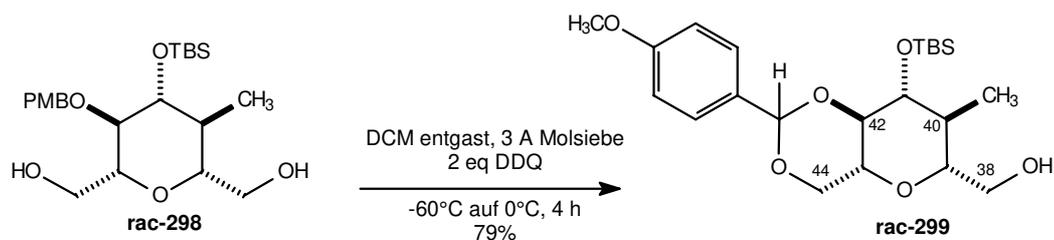
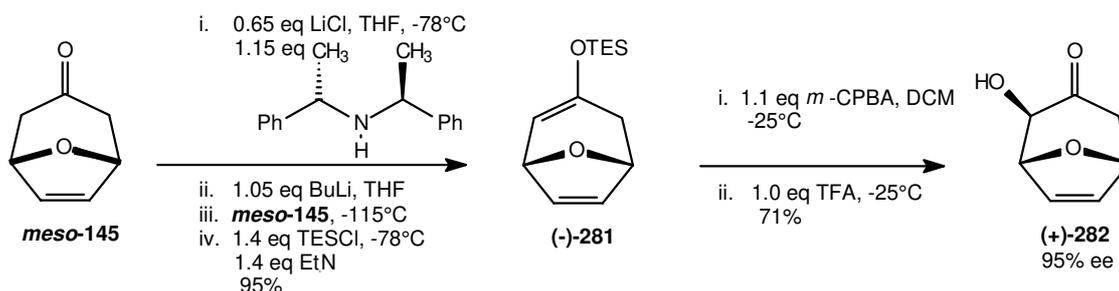


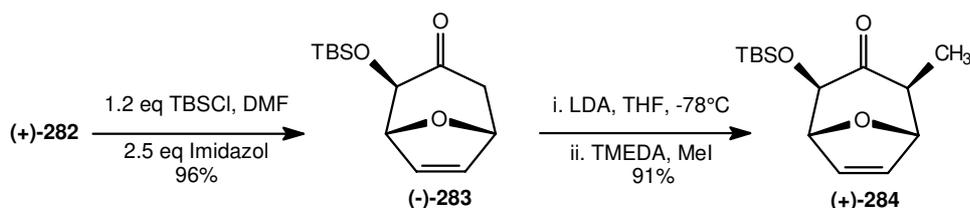
Abb. 8.29: Oxidativer Ringschluß mit DDQ

8. 7. Asymmetrische Synthese des C38-C44-Segments von Althyrin A

Nach den erfreulichen Resultaten bei der racemischen Synthese des C38-C44-Segments konnte nun mit der asymmetrischen Variante begonnen werden. Dazu wurde der Stammbicyclus *meso*-**145** mit Lithium-(+)-Bis[(*R*)-1-phenylethyl]amid asymmetrisch deprotoniert und mit Triethylsilylchlorid als TES-Enolether (*-*)-**281** abgefangen. In der nachfolgenden Oxidation mit *m*-CPBA wurde gezielt das Rubottom-Produkt hergestellt und *in situ* mit Trifluoressigsäure bei -25°C zum enantiomerenreinen 2β -Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-on (*+*)-**282** desilyliert. Der Enantiomerenüberschuß betrug $>95\%$ ee (Abb. 8.30).

Abb. 8.30: Darstellung des enantiomerenreinen α -Hydroxyketons **252**

Nach der Schützung der freien α -Hydroxyfunktion mit *tert.*-Butylsilylchlorid folgte nun nach der Deprotonierung mit LDA eine selektive Methylierung des Silyloxyethers (*-*)-**283** an der α' -Position (Abb. 8.31).

Abb. 8.31: Darstellung des enantiomerenreinen α, α' -funktionalisierten Bicycloketons (*+*)-**284**

Für den anvisierten oxidativen Ringschluß zu einem *trans*-Decalinsystem erfolgte eine Umschüttung der *tert.*-Butylsilyloxygruppe in (+)-**284** durch eine *p*-Methoxybenzyloxyfunktion zu (+)-**300**. Die Ketofunktion wurde selektiv mit L-Selectrid zum gewünschten *endo*-Alkohol **301** reduziert und als TIPS-Ether (+)-**302** geschützt (Abb. 8.32).

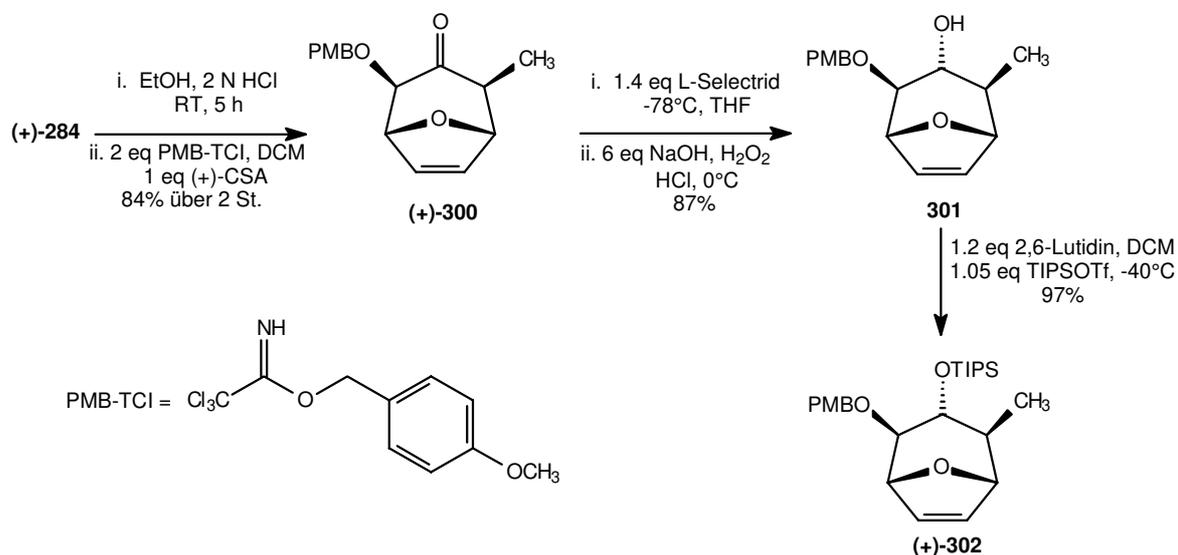


Abb. 8.32: Substitution der TBS-Gruppe, selektive Reduktion der Ketofunktion und Schüttung

Aus dem Oxabicyclus (+)-**302** ließ sich das Diol (+)-**303** problemlos und quantitativ über eine Ozonolyse und *in situ* Natriumborhydrid-Reduktion darstellen (Abb. 8.33).

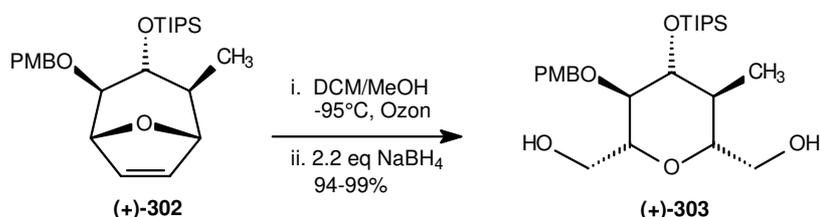


Abb. 8.33: Ozonolyse des bicyclischen Olefins zum Diol (+)-**303**

Einer der Schlüsselschritte in der Synthese des C38-C44-Segments war nun der oxidative Ringschluß mit DDQ zu dem *p*-Methoxybenzylidenacetal **304** mit 1,3-Funktionsabstand. Die Reaktion konnte nur bei absolut trockenen und sauerstofffreien Bedingungen durchgeführt werden, da sonst anstatt der Cyclisierung eher eine Freisetzung des PMB-Ethers stattfindet. Die Oxidation der verbliebenen Alkoholfunktion zum Aldehyd (+)-**305** verlief mit TPAP problemlos (Abb. 8.34).

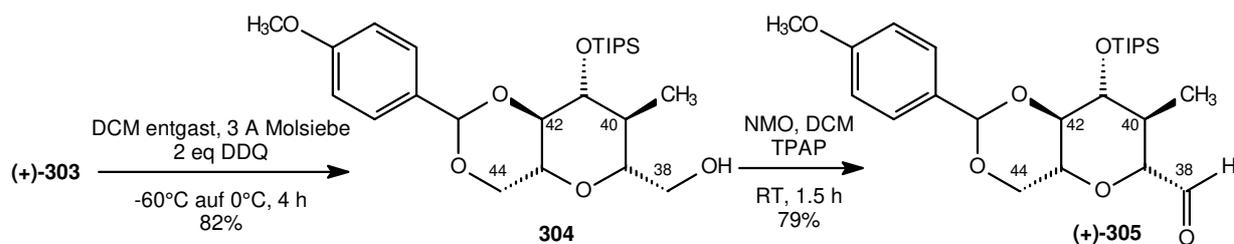


Abb. 8.34: Oxidativer Ringschluß zum *trans*-Decalinsystem **304** und Oxidation des Alkohols

8. 8. Kopplungsreaktion zum C31-C44-Segment von Althohyrin A

Eine direkte Kopplung des lithiierten acyclischen Thioacetals (**-**)-**275** (Segment E) an den C38-Aldehyd (**+**)-**305** (Segment F) scheiterte wie beim Modellversuch aufgrund der Zersetzung des Aldehyds. Zur Kopplung wurde das acyclische 1,3-Thioacetal (**-**)-**275** nun in Position 37 C-silyliert. Wenn das 1,3-Thioacetal-2-silylderivat **275C** unter Fluorid-Induktion Anionen freisetzt, kann eine Addition an den C38-Aldehyd (**+**)-**305** erfolgen. Die Ausbeute des Kopplungsprodukts **306** war jedoch bescheiden, so daß es einer Optimierung bedarf (Abb. 8.35).

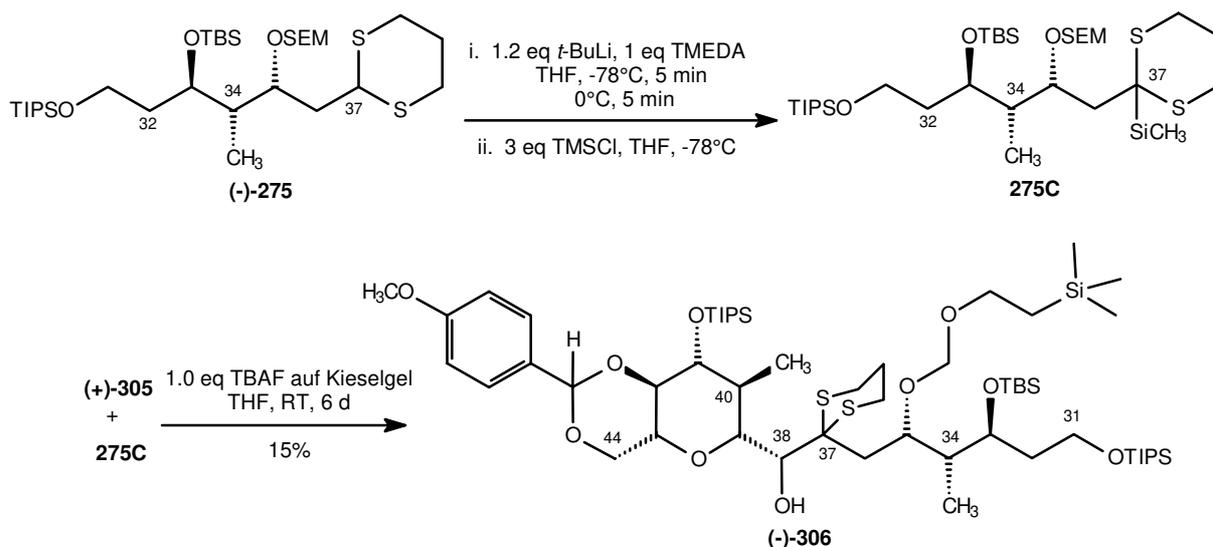


Abb. 8.35: Kopplung der beiden Vorläufer zum C31-C44-Segment von Althohyrin A

Die anschließende Freisetzung der Ketofunktion und die Cyclisierung zu der gewünschten Bis-Tetrahydropyran-Einheit soll in zukünftigen Projekten weiter untersucht werden.

9. Zusammenfassung

Im Rahmen der angestrebten Totalsynthese von Altohyrtin A wurde die *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on und die Verbindung 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als Quelle enantiomerenreiner Tetrahydropyraneinheiten erschlossen. Zwei unabhängige asymmetrische konvergente Synthesen zum C31-C37-Segment und zum C38-C44-Segment von Altohyrtin A wurden entwickelt und die Kopplung beider Segmente wurde durchgeführt.

Die Darstellung des C38-C44-Segments von Altohyrtin A, ein Tetrahydropyranbaustein mit fünf stereogenen Zentren, stellte eine außerordentliche Herausforderung dar. Hieran konnte die synthetische Flexibilität und die selektive Funktionalisierbarkeit der *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - das Oxabicyclenkonzept - eindrucksvoll illustriert werden. Das C38-C44-Segment von Altohyrtin A konnte in zehn Reaktionsstufen mit einer Gesamtausbeute von 28% ausgehend von der *meso*-Stammverbindung dargestellt werden. Jedes chirale Zentrum im F-Segment von Altohyrtin A bedarf lediglich zweier Reaktionsschritte, inbegriffen der Erzeugung des vorgesehenen Kopplungszentrums (C38-Aldehyd) zum benachbarten E-Segment. Einer der Schlüsselschritte in der enantiomerenreinen Synthese des F-Segments war die Funktionalisierung der beiden α -Positionen. Der in großem Maßstab zugängliche Triethylsilylenolether wurde mit *m*-CPBA zum Rubottom-Produkt umgesetzt und *in situ* entschützt. Nach der Schützung der freien Hydroxyfunktion konnte in der α' -Position in exzellenter Ausbeute methyliert werden. Die anschließende Reduktion der Ketofunktion und die Spaltung der Etheno-Brücke "durch die Mitte" über eine Ozonolyse mit *in situ* Reduktion des Ozonids durch Natriumborhydrid lieferte den Tetrahydropyranbaustein mit den fünf gewünschten chiralen Zentren. Ein weiterer wichtiger Schritt zur Vervollständigung der enantiomerenreinen Synthese des C38-C44-Segments von Altohyrtin A war die Differenzierung der beiden Hydroxymethylfunktionen durch einen oxidativen Ringschluß mit DDQ zu einem *trans*-Decalinsystem (Abb. 9.1).

Die literaturbekannte Leistungsfähigkeit der diastereoselektiven Reduktion von äquatorial monomethyliertem 2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on mit Samariumdiodid zugunsten des äquatorialen Epimeren ermöglichte einen ersten Ansatz für die Darstellung des E-Fragments von Altohyrtin A. Der Schlüsselschritt in der enantiomerenreinen Synthese des C31-C37-Segments von Altohyrtin A war die asymmetrische Hydroborierung des Benzylethers mit (-)-Isopinocampheylboran. Nach der anschließenden Oxidation und der stereospezifischen Baeyer-Villiger-Umlagerung ließen sich die beiden Regioisomere (-)-**265** und (-)-**266** leicht trennen und man gelangte zu den gewünschten enantiomerenreinen Verbindungen. Die Darstellung von (-)-**265** entspricht einer modifizierten, kinetischen Racematspaltung. Um dieses Segment an das F-Segment zu koppeln, wurde es in ein acyclisches Thioacetalsystem überführt. Die Darstellung des kopplungsfähigen E-Segments von Altohyrtin A wurde in zwölf Stufen bewerkstelligt. Die Ausbeute beträgt 9% (Abb. 9.2).

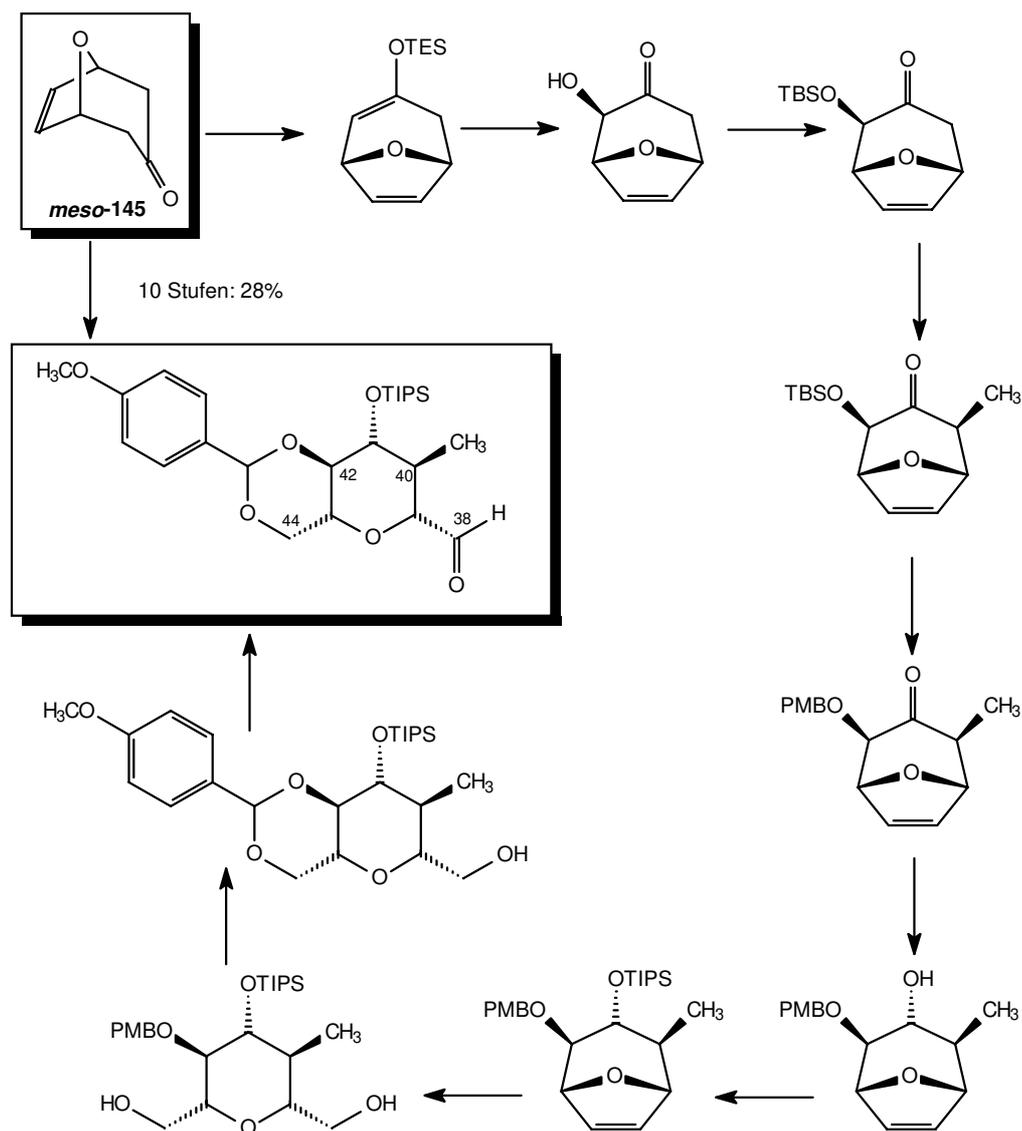


Abb. 9.1: Zusammenfassung der Darstellung des C38-C44-Segments von Althohyrin A

Das Konzept der Reaktivitätsumpolung bzw. der maskierten Carbanionen wurde genutzt, um ein effizientes Kupplungsverfahren zur Verknüpfung von E- und F-Segment zu entwickeln. Das Elektrophil war in diesem Falle die verbliebene freie C38-Hydroxymethylgruppe, die zu einem Aldehyd oxidiert wurde. Das 1,3-Dithiansystem des C31-C37-Segments wurde an Position 37 C-silyliert. Um das 1,3-Dithian-Acylianion freizusetzen, wurde Tetrabutylammoniumfluorid auf Kieselgel eingesetzt, so daß keine Hydrathülle mehr vorhanden war. In den erarbeiteten Reaktionssequenzen bedurfte es im Verknüpfungsschritt einer erheblichen Ausbeuteoptimierung (Abb. 9.3).

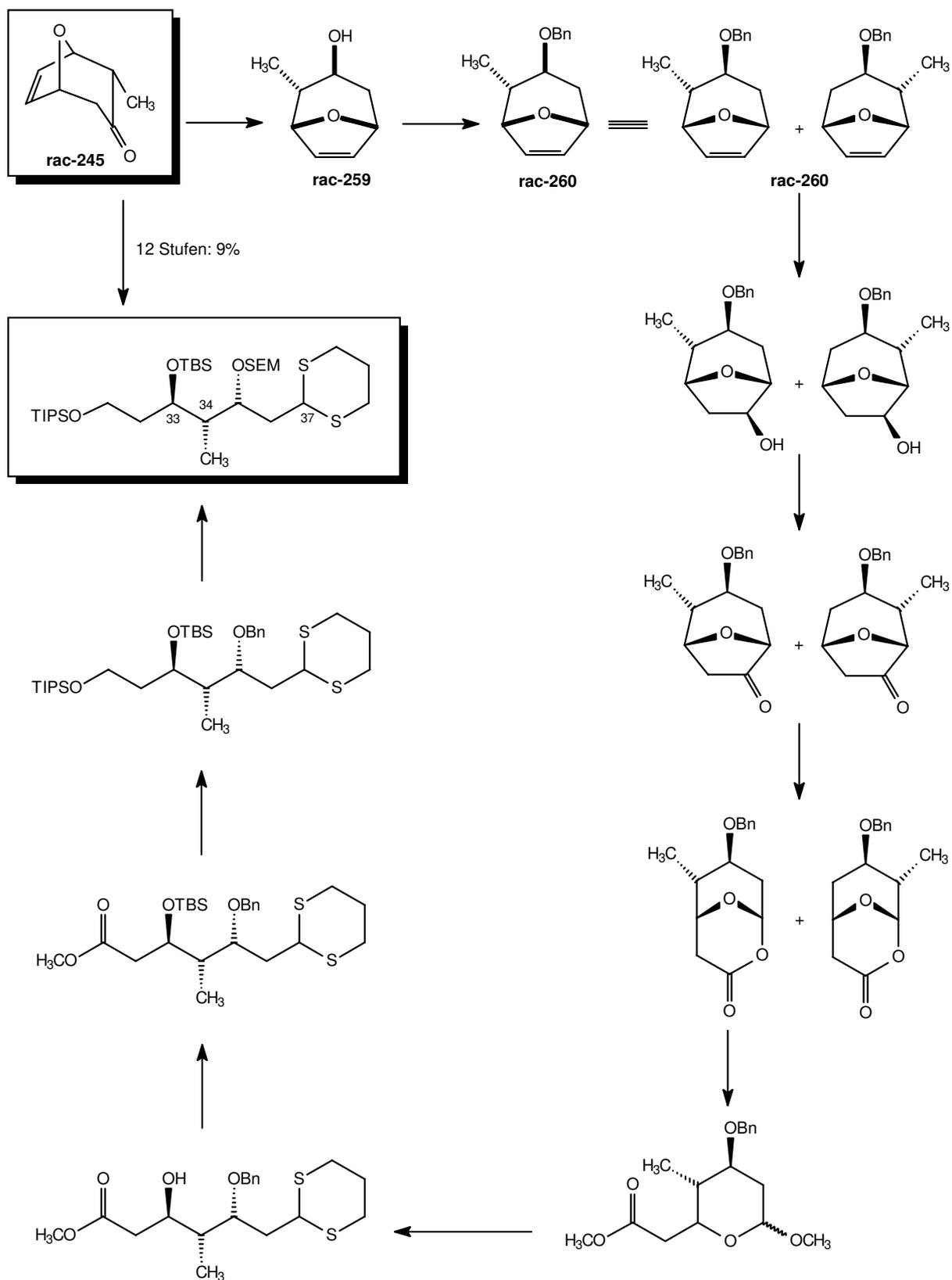


Abb. 9.2: Zusammenfassung der Darstellung des C31-C37-Segments von Althohyrin A

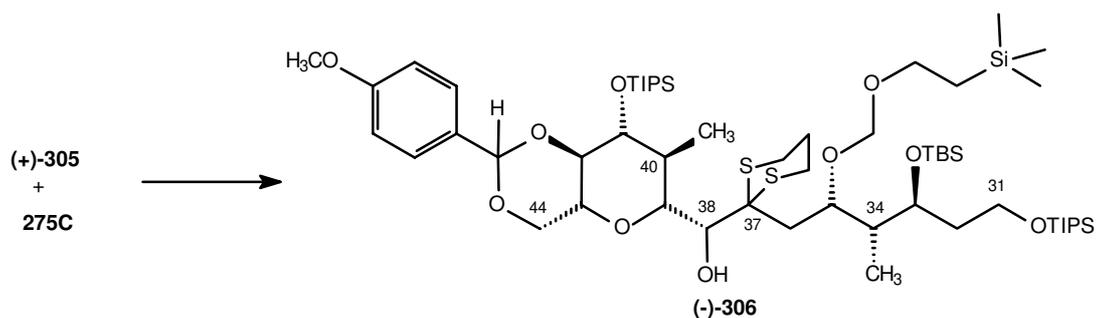


Abb. 9.3: Gekoppeltes E/F-Segment

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgestellte asymmetrische Synthese des C31-C37-Segments und des C38-C44-Segments sowie deren Verknüpfung zum südlichen Fragment von Altohyrtin A kann einem Vergleich mit den Synthesen der Teilsegmente von Evans, Kishi und Ley durchaus standhalten. Es wurden in insgesamt 23 Stufen 9 chirale Zentren in einem einzigen Molekül aufgebaut, was 2.5 Schritte pro chirales Zentrum ausmacht. Alle stereogenen Zentren wurden ausnahmslos im Syntheseverlauf generiert und nicht über den chiralen Pool eingebracht. Die asymmetrischen Synthesen der Segmente setzten eine ausreichende Bereitstellung der *meso*-Stammverbindung 8-Oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-on (und dem äquatorial methylierten Derivat) voraus. Die Versuchsparameter der [4+3]-Cycloaddition wurden iterativ und einzeln optimiert, so daß die erzielbare Ausbeute von mehr als 52% (38%) über zwei Stufen reproduzierbar ist. Literaturgemäß galt das 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als licht- und sauerstoffempfindlich, folglich konnte es nur, wenn überhaupt, unter Lichtausschluß und unter Argon-Atmosphäre bei -20°C und tieferen Temperaturen gelagert werden. Es wurde gezeigt, daß für die Instabilität die aus der reduktiven Debromierungsreaktion verschleppte acide Verunreinigung verantwortlich war. Das in größerem Maßstab leicht zugängliche *meso*-Bicycloketon läßt sich nun nach der Beseitigung der untersuchten Instabilitätsfaktoren problemlos zeitlich unbegrenzt lagern. Die gesammelten Erfahrungen erleichtern die sichere Reaktionsdurchführung bei der Darstellung.

10. Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse haben gezeigt, daß 8-Oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-on und sein äquatorial methyliertes Pendant geeignete Startmaterialien zur Etablierung der E- und F-Segmente von Altohyrtin A darstellen. Insbesondere die zehnstufige Darstellung des F-Segments mit fünf chiralen Zentren in einem Tetrahydropyransystem dokumentiert die synthetische Flexibilität des Oxabicyclenkonzepts.

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse können auf Synthesen anderer Tetrahydropyransysteme übertragen werden. Abgesehen von Altohyrtin A findet sich dieses Strukturprofil in zahlreichen anderen biologisch aktiven und chemisch interessanten Naturstoffen wieder, z.B. Bafilomycin, Concanamycin A, Ratjadon, Etheromycin u.a.. Die wohlfeilen Edukte zur Darstellung der kopplungsfähigen E- und F-Segmente rechtfertigen weiterführende Untersuchungen, um die Synthese der Südhälfte von Altohyrtin A zu vollenden.

Das *in vitro*-Screening eines C38-C51-Segments von A. B. Smith sowie die angegebenen GI₅₀-Werte sprechen für sich (Tabelle 3.3).

Durch die leicht zugängliche enantioselektive Darstellung von α -Hydroxybicycloketonen sowie die methodischen Fortschritte bei der Einstellung der gewünschten (axialen oder äquatorialen) Stereochemie sind neue Wege zur Synthese von C-Glycosiden, natürlichen und nicht natürlichen Zuckerderivaten aus der *meso*-Stammverbindung aufgezeigt worden.

11. Experimenteller Teil

11. 1. Vorbemerkungen zum experimentellen Teil

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Wp 200 SY und AM 400 der Firma Bruker aufgenommen; die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur und, wenn nicht anders angegeben, in Deuteriochloroform (CDCl_3) mit Tetramethylsilan (TMS) oder Chloroform (CHCl_3) als internem Standard. Die chemischen Multiplizitäten der Signale werden durch folgende Abkürzungen bzw. deren Kombination charakterisiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multipllett, Präfix b = breit. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz angegeben.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker aufgenommen; die jeweilige Meßfrequenz ist angegeben. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur und, wenn nicht anders angegeben, in Deuteriochloroform (CDCl_3) mit Tetramethylsilan (TMS) oder Chloroform (CHCl_3) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in "parts per million" (ppm) angegeben.

Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Elektrophotometer 580 oder dem FT-Spektrometer der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die unterschiedlichen Aufnahmetechniken sind jeweils gekennzeichnet durch: CHCl_3 = Lösung in Chloroform, KBr = KBr-Preßling, Kap.-Film = Kapillarfilm.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan aufgenommen. Bei dem MAT 312 liegt das Ionisierungspotential bei 70 eV. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei Raumtemperatur in (*m*-Nitrobenzylalkohol) gemessen.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach gängigen Vorschriften¹⁸⁶ getrocknet und über Molsieb, CaH_2 oder Na aufbewahrt worden. THF wurde über Na/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind jeweils angegeben.

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

¹⁸⁶ D. D. Perin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 1988, 3. Ausgabe, Pergamon Press.

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

Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II oder mit einem HP 6890 Gaschromatographen angefertigt. Beide Geräte sind mit Flammenionisationsdetektoren ausgestattet, als Trägergas diente Stickstoff.

Die analytische **Dünnschichtchromatographie** erfolgte mit den Kieselgelkarten 60 F₂₅₄ der Firma Merck oder mit Polygram Alox N/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel. Zum Anfärben der DC-Karten wurden Vanillin-Tauchreagenz, Cer- und Kaliumpermanganat-Färbereagenzien verwendet.

Säulenchromatographie wurden bei leichtem Überdruck mit Flashgel der Firma Baker, Partikelgröße 60-200 µm, durchgeführt.

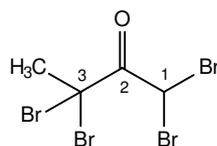
Ozonolysen wurden mit dem Laborozonisator 301 der Firma Sander bei einer Spannung von 6 kV und einem Sauerstoffvolumen von 100 l/h durchgeführt.

Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei allen Versuchen wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

Atomlagen wurden aus praktischen Gründen abweichend von den IUPAC-Regeln numeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbarer zu gestalten. Wenn Atome an Ringen eindeutig einer axialen oder äquatorialen Position zugeordnet werden konnten, so wurden die Signale entsprechend mit ax (axial) oder äq (äquatorial) gekennzeichnet.

11. 2. Versuche zu Kap. 8.5

1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon



Es werden 89.5 ml 2-Butanon (1.0 mol) bei 0°C mit 0.7 ml Phosphortribromid (12.8 mmol) versetzt. Bei dieser Temperatur werden 205 ml Brom (4.1 mol) innerhalb von 2.5 h zugegeben. Nach dem Abklingen der Bromwasserstoffgas-Entwicklung kann das Eisbad entfernt werden. Zur Vervollständigung der Reaktion wird sieben Tage bei RT unter Lichtausschluß gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und Chloroform versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung, gewaschen, um überschüssiges Brom zu entfernen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30°C abgezogen. Das Rohprodukt wird bei -18°C zur Kristallisation gebracht und mit kaltem Petrolether gewaschen.

Ansatzgröße: 1.0 mol

Summenformel: C₄H₄OBr₄ [387.691]

Ausbeute und Status: 283.0 g (0.73 mol), 79 %, weiß-hellgelber, wachsartiger, zerfließender Feststoff

IR (KBr): 3044, 1737, 1263, 1152, 1057

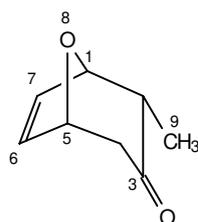
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/TMS):

6.78 (s, 1 H, H1), 2.62 (s, 3 H, H4)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃/TMS):

186.88 (C2), 55.75 (C3), 35.14 (C4), 32.94 (C1)

MS (RT): 393 (3), 392 (M⁺+4, 28), 391 (M⁺+3, 9), 390 (M⁺+2, 39), 388 (M⁺, 46), 134 (100)

2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-245**Stufe 1: [3+4]-Cycloaddition von Tetrabrombutanon an Furan**

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler werden 27.5 g Zink (420 mmol) eingewogen. Es werden 100 ml THF und 34.9 ml Furan (480 mmol) zugegeben, danach wird bei RT gerührt. Man mischt 155.1 g 1,1,3,3-Tetrabrom-2-butanon (400 mmol) mit 88.0 ml Triethylborat (520 mmol) und löst in 100 ml THF. Diese Lösung wird innerhalb von 30 min zu der Zink/Furan-Suspension getropft. Nachdem ungefähr zwei Drittel der Lösung zugetropft ist, gibt man mit einer Spritze 200 μ l an flüssigem Brom zum verbliebenen Rest der Triethylborat-Lösung. Kurze Zeit nach vollständiger Zugabe startet die Cycloaddition. An dieser Stelle sollte ein Eiswasserbad vorhanden sein, um eine zu starke Wärmetönung zu vermeiden. Die Innentemperatur darf jedoch nicht unter ca. 55°C abgesenkt werden, da die somit abgebrochene Cycloaddition nicht mehr zu starten ist.

Ist die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, kann mit der Aufarbeitung begonnen werden, indem mit 200 ml Eiswasser verdünnt und für weitere 20 min gerührt wird. Die Metallsalze werden abgenutscht, mit MTB-Ether gewaschen und die organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Ether reextrahiert. Anschließend werden die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird direkt in die reduktive Debromierungsreaktion eingesetzt.

Stufe 2: Reduktive Debromierung des α,α' -dibromierten Cycloadduktes

In einem 1000 ml-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Tieftemperatur-Thermometer, wiegt man 130 g Zink (2.0 mol), 107 g Ammoniumchlorid (2.0 mol) und 19.81 g Kupferchlorid (0.2 mol) ein. Durch eine Zugabe von 350 ml Methanol wird eine Suspension hergestellt, die dann auf -78°C abgekühlt wird. Das α,α' -dibromierte Cycloaddukt wird mit 100 ml Methanol aufgenommen und in den Tropftrichter überführt. Ein Fünftel des Cycloaddukts wird in 5 min zu der Zink/Kupferchlorid/Ammoniumchlorid-Methanol-Suspension getropft. Es wird bei -78°C für 15 min gerührt, danach wird das Trockeneisbad entfernt. Die Innentemperatur sollte allerdings nicht über 5°C steigen. Das restliche Cycloaddukt wird mit einer Geschwindigkeit zugetropft, so daß eine Reaktionstemperatur von maximal +10°C nicht überstiegen wird.

Erfahrungsgemäß arbeitet der Katalysator bei einer Temperatur von $5^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ optimal, so daß es nicht zu einer Kumulierung des α,α' -dibromierten Cycloaddukts kommt und eine sichere Kontrolle der stark exothermen Debromierungsreaktion gewährleistet ist.

Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Man rührt über Nacht bei RT. Bei der Aufarbeitung werden die Feststoffreste abgenutscht und gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird **nicht** mit Wasser, sondern mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Wasser bildet mit dem Filtrat eine Emulsion und es kommt nicht zu einer Phasentrennung. Die wäßrige Phase wird solange gründlich mit Chloroform reextrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 400 mmol

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ [138.166]

Ausbeute und Status: 21.3 g (184.2 mmol), 38 %, hellgelber, zerfließlicher Feststoff

IR(Kap.Film): 2969, 2908, 2296, 1713, 1247, 1045

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS):

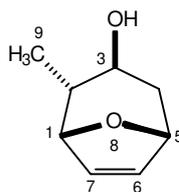
6.25-6.38 (m, 2 H, H7, H6), 5.04 (dt, $J = 1, 5$ Hz, 1 H, H1), 4.86 (dd, $J = 2, 5$ Hz, 1 H, H5), 2.86 (t, $J = 2$ Hz, 1 H, H2ax), 2.71 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H4ax), 2.3 (dd, $J = 1, 15$ Hz, 1 H, H4äq), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS):

207.17 (C3), 134.73 (C7), 131.76 (C6), 81.64 (C1), 78.05 (C5), 51.41 (C2), 45.80 (C4), 9.99 (C9)

MS (RT): 140 ($\text{M}^+ + 2$, 1), 139 ($\text{M}^+ + 1$, 7), 138 (M^+ , 56), 110 (9), 95 (19), 91 (6), 82 (100), 81 (89), 70 (9), 68 (11)

HR-MS: berechnet: 138.0681 gefunden: 138.0681

(1R,2S,3S,5R)-2-Methyl-3 β -hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **rac-259**

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler werden 12.1 g Samariumpulver (80 mmol) und 18.1 g Diiodethan (64 mmol) eingewogen. Die Apparatur wird wechselweise vorsichtig an der Ölmembranpumpe evakuiert und mit Argon belüftet. Bei 0°C wird zum Reaktionsgemisch langsam 160 ml THF gegeben. Die Reaktions suspension wird 10 min bei 30°C und 10 min bei RT gerührt, dann für 1 h rückflusiert, wobei sich die Reaktionslösung dunkelblau verfärbt. Mit 2.45 ml *iso*-Propanol (32 mmol) und 80 ml THF werden 4.4 g des Oxabicyclus **rac-245** gelöst. Diese Lösung wird langsam zu der rückflusierenden Samariumdiiodid-Lösung zugetropft. Nach vollständiger Reduktion wird auf RT abgekühlt und die immer noch dunkelblaue Reaktionslösung mit Wasser und 1 N HCl gequenchet. Nach der Phasentrennung schüttelt man die wäßrige Phase mit Essigester aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung vom Iod befreit und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulen chromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 32 mmol

Summenformel: C₈H₁₂O₂ [140.182]

Ausbeute und Status: 2.33 g (16.6 mmol), 52 %, hellgelbes Öl

IR(CHCl₃): 3600, 2956, 2876, 1376, 1246, 1184

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

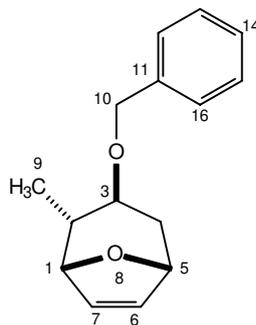
6.08-6.16 (m, 2 H, H7, H6), 4.75 (dt, J = 4, 1 Hz, 1 H, H5), 4.52 (dd, J = 2, 5 Hz, 1 H, H1), 3.32 (t, J = 6, 10 Hz, 1 H, H3), 2.35 (br, 1 H, O-H), 1.87 (dq, J = 13 Hz, 1 H, H2), 1.51-1.7 (m, 2 H, H4), 0.92 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

132.23 (C6), 129.18 (C7), 82.17 (C5), 78.57 (C1), 70.56 (C3), 40.77 (C2), 34.94 (C4), 14.00 (C9)

MS (RT): 141 (M⁺+1, 2), 140 (M⁺, 11), 107 (10), 96 (14), 83 (16), 82 (100)

HR-MS: berechnet: 140.0837 gefunden: 140.0834

(1R,2S,3S,5R)-2-Methyl-3 β -benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **rac-260**

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler werden 4.21 g äquatorialen Alkohol **rac-259** (30 mmol) mit 50 ml THF vorgelegt. Im Stickstoffgegenstrom werden portionsweise 2.4 g Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 60 mmol) zugegeben. Danach wird die Reaktionsmischung für 60 min rückflusiert, wobei sie sich schwarz verfärbt. Nach Abkühlung auf RT tropft man eine Lösung aus 7.13 ml Benzylbromid, 277 mg Tetrabutylammoniumiodid und 10 ml THF zum Reaktionsgemisch. Nach dem Ende der Zugabe wird für zwei Stunden rückflusiert und über Nacht bei RT weitergerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das von Lösungsmitteln befreite Rohprodukt wird dann säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 30 mmol

Summenformel: C₁₅H₁₈O₂ [230.307]

Ausbeute und Status: 5.84 g (25.4 mmol), 85%, gelbes Öl

IR(CHCl₃): 3030, 2932, 2873, 1455, 1069

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.41-7.2 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 6.29 (s, 2 H, H7, H6), 4.72-4.64 (m, 1 H, H5), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.55 (d, J = 5 Hz, 1 H, H1), 4.27 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 3.57 (dt, J = 2, 5 Hz, 1 H, H3), 2.37-2.19 (m, 1 H, H4_{ax}), 2.01 (dq, J = 2, 4 Hz, 1 H, H4_{äq}), 1.77 (dt, J = 1, 14 Hz, 1 H, H2_{ax}), 0.9 (d, J = 8 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

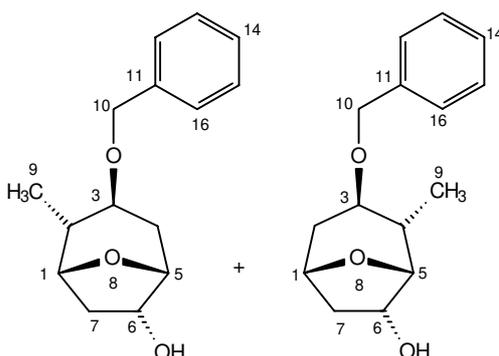
139.16 (C11), 134.72 (C7), 132.62 (C6), 128.06 (C16, C12), 127.12 (C15, C14, C13), 82.08 (C5), 77.53 (C1), 75.19 (C3), 71.59 (C10), 38.29 (C2), 30.84 (C4), 12.94 (C9)

MS (110°): 230 (M^+ , 1), 139 (38), 107 (12), 91 (100), 81 (21), 65 (13)

HR-MS: berechnet: 230.3067 gefunden: 230.3058

(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*,6*S*)-2-Methyl-3β-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **261** und

(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Methyl-3β-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-ol **262**



Stufe I: Darstellung von (-)-(Ipc)₂BH

In einem 100 ml-Kolben werden 16.7 ml (+)- α -Pinen mit 10 ml THF verdünnt und unter Wasserbad-Kühlung langsam mit 4.2 ml $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ (10 M-Lösung, 42 mmol) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird das Wasserbad entfernt und nur noch für fünf Minuten weitergerührt. Danach sollte die Reaktionslösung weder gerührt noch gekühlt werden, damit sich kurze Zeit später an der Kolbenwand möglichst große, durchsichtige Kristalle bilden können. Die Reaktion wird bei RT für 16 h stengelassen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung für 2 h auf $-20^\circ C$ gekühlt. Die überstehende Lösung wird mit einer Spritze abgezogen und das ausgefallene (-)-Diisopinocampheylboran mit 2×10 ml eiskaltem Diethylether gewaschen. Zuletzt wird das Produkt im Stickstoffgegenstrom mit einem Glasstab zerstoßen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird bei RT im Vakuum getrocknet. Im Stickstoffgegenstrom werden die groben Kristalle mit einem Glasstab pulverisiert, auf $-20^\circ C$ abgekühlt und erneut mit 10 ml eiskaltem Diethylether versetzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der feinkristalline weiße Feststoff wird bei RT zehn Minuten lang im Vakuum getrocknet. Das so hergestellte (-)-Diisopinocampheylboran wird nicht gelagert und sofort in der nächsten Stufen umgesetzt.

Stufe II: Enantioselektive Hydroborierung mit (-)-Diisopinocampheylboran (-)-(Ipc)₂BH

Zum hergestellten feinpulverisierten (-)-Diisopinocampheylboran werden 5.80 g Benzylether **rac-260** (25.4 mmol) in 10 ml Diethylether bei $-78^\circ C$ gegeben. Die Reaktionslösung wird für zehn Tage bei $-5^\circ C$ stengelassen, wobei sie zweimal am Tag manuell durch Schütteln durchgemischt wird. Mit der Zeit löst sich das (-)-Diisopinocampheylboran auf.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf 0°C gebracht und mit einer Lösung von 7.56 g Natriumhydroxid in 38 ml Wasser vorsichtig bei 0°C gequench (189 mmol, 4.5 eq bezogen auf (-)-Diisopinocampheylboran). Anschließend werden mit einem Perfusor 19.3 ml Wasserstoffperoxid (30%ig) unter Eiskühlung über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung für eine weitere Stunde bei RT gerührt und dann vorsichtig mit halbkonzentrierter Salzsäure bei 0°C angesäuert. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit festem Natriumchlorid gesättigt und mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit 50 ml einer gesättigten Natriumsulfitlösung ausgeschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Produkt wird anschließend säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 25.4 mmol

Summenformel: C₁₅H₂₀O₃ [248.322]

Ausbeute und Status: 5.61 g (23.9 mmol), 94%, farbloses Öl

IR (CHCl₃): 3592, 2944, 2876, 1496, 1452, 1336, 1248, 1064

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.45-7.19 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.73 (s, br, 1 H, H5), 4.56 (d, J = 13 Hz, 1 H, H1), 4.46 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.27 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 3.86 (d, J = 4 Hz, 1 H, H7), 3.55-3.45 (m, 2 H, H3, H3'), 2.92 (q, J = 7 Hz, 1 H, H6), 2.09-1.94 (m, 2 H, H2, H2'), 1.89-1.61 (m, 4 H, H4, H4'), 1.02 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9), 0.89 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9')

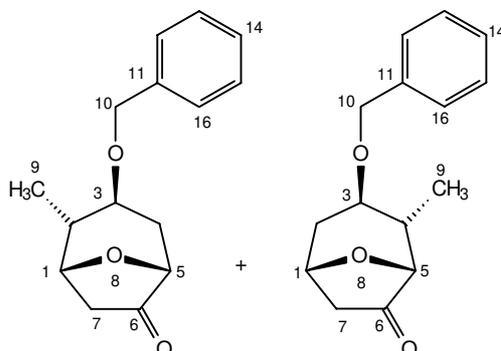
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

139.06 (C11), 128.06 (C16, C12), 127.41 (C14), 127.12 (C15, C13), 87.28 (C6), 82.11 (C5), 78.53 (C1), 75.09 (C3), 74.22 (C3'), 71.68 (C10), 71.32 (C10'), 41.97 (C7), 38.39 (C2), 32.91 (C4), 31.44 (C4') 13.31 (C9), 13.28 (C9')

MS (110°): 248 (M⁺, 2), 230 (7), 193 (26), 142 (39), 92 (78), 91 (100), 65 (43)

(+)-(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3β-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-**263** und

(-)-(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3β-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (-)-**264**



In einem 250 ml-Kolben werden 5.6 g Alkohol **261/262** (23.9 mmol) in 50 ml DCM gelöst und mit 20.7 g PCC auf Kieselgel (31.1 mmol, 1.5 mmol PCC pro 1 g PCC-Kieselgelmischung) bei 0°C versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die isomeren Produkte sind auf dieser Stufe säulenchromatographisch (E/PE) trennbar.

Ansatzgröße: 23.9 mmol

Summenformel: C₁₅H₁₈O₃ [246.306

Ausbeute und Status: insgesamt 4.68 g (19.0 mmol), 80%, farbloses Öl

anti-Produkt (+)-**263**: 2.34 g (9.5 mmol), 40%

syn-Produkt (-)-**264**: 2.34 g (9.5 mmol), 40%

anti-Produkt: (+)-(1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3β-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-**263**

IR (CHCl₃): 3029, 2966, 2869, 1750, 1466, 1164, 1069

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.28-7.24 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.59 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.50 (d, J = 4 Hz, 1 H, H5), 4.36 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.17-4.13 (s br, 1 H, H1), 3.25 (dt, J = 6, 8 Hz, 1 H, H3), 2.53 (dd, J = 8 Hz, 1 H, H2), 2.31-2.24 (m, 2 H, H7), 2.20-2.11 (m, 1 H, H4_{ax}), 1.79-1.71 (m, 1 H, H4_{äq}), 0.97 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

215.07 (C6), 138.08 (C11), 128.41 (C12, C16), 127.75 (C14), 127.68 (C15, C13), 78.08 (C5), 76.98 (C1), 75.47 (C3), 70.86 (C10), 40.08 (C2), 38.26 (C7), 34.58 (C4), 14.14 (C9)

MS (110°): 246 (M⁺, 1), 218 (1), 173 (1), 140 (17), 131 (2), 107 (3), 91 (100), 83 (2)

HR-MS: berechnet: 246.125778 gefunden: 246.125595

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +67.01^{\circ}$ (c = 1, CHCl₃)

syn-Produkt: (-)-(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-Methyl-3β-benzyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on (-)-**264**

IR (CHCl₃): 3029, 2966, 2869, 1750, 1466, 1164, 1069

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.29-7.19 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.81-4.80 (s br, 1 H, H5), 4.59 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.41 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 3.84 (d, J = 5 Hz, 1 H, H1), 3.29 (dt, J = 6 Hz, 1 H, H3), 2.62 (dd, J = 8 Hz, 1 H, H4), 2.17-2.10 (m, 2 H, H7), 2.09-2.01 (m, 1 H, H2_{ax}), 1.96-1.87 (m, 1 H, H2_{äq}), 1.07 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

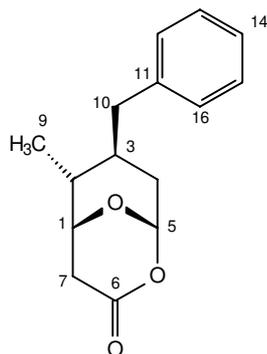
213.51 (C6), 138.04 (C11), 128.36 (C12, C16), 127.71 (C14), 127.59 (C15, C13), 80.36 (C5), 75.78 (C1), 73.85 (C3), 70.91 (C10), 41.94 (C7), 41.54 (C4), 35.62 (C2), 12.27 (C9)

MS (110°): 246 (M⁺, 1), 218 (1), 173 (1), 140 (17), 131 (2), 107 (3), 91 (100), 83 (2)

HR-MS: berechnet: 246.125778 gefunden: 246.125595

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.4^{\circ}$ (c = 1, CHCl₃)

(-)-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Methyl-3 β -benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**265**
anti-Produkt:



In einem 250 ml-Zweihalskolben werden 1.72 g Keton (+)-**263** (7.00 mmol) und 1.18 g Natriumhydrogencarbonat (14 mmol) in 80 ml DCM gelöst. Es werden 3.45 g *m*-CPBA (eine ca. 70%ige Mischung, 14 mmol) zum Reaktionsgemisch gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Am nächsten Tag wird zur Aufarbeitung die entstandene weiße Suspension mit 200 ml DCM verdünnt und abgenutscht. Das Filtrat wird eingeeengt. Der mit 400 ml MTB aufgenommene Rückstand wird mit 30 ml 10%iger Natriumhydroxid-Lösung und mit 2 × 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Es erfolgt eine säulenchromatographische (E/PE) Reinigung zur Isolierung des Lactons.

Ansatzgröße: 7.0 mmol

Summenformel: C₁₅H₁₈O₄ [262.306]

Ausbeute und Status: 1.32 g, 72%, kristalliner weißer Feststoff

IR (KBr): 2984, 2900, 1740, 1720, 1496, 1376, 1244, 1100, 1068

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.29-7.25 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 5.86 (t, J = 3 Hz, 1 H, H5),
4.60 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.42 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.26 (q, J = 5
Hz, 1 H, H1), 3.46 (dt, J = 5, 6 Hz, H3), 2.86 (dd, J = 8, 18 Hz, 1 H, H7),
2.61 (d, J = 18 Hz, 1 H, H7), 2.59-2.53 (m, 1 H, H2), 2.25-2.16 (m, 1 H,
H4_{ax}), 1.76 (dt, J = 3, 12 Hz, 1 H, H4_{äq}), 1.03 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

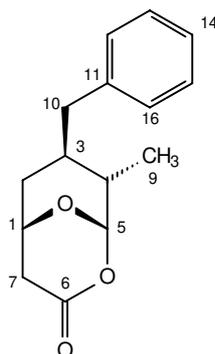
166.37 (C6), 137.78 (C11), 128.38 (C12, C16), 127.78 (C14), 127.58
(C13, C15), 99.43 (C5), 72.35 (C3), 71.17 (C10), 40.01 (C2), 36.65 (C7),
29.76 (C4), 13.61 (C9)

MS (80°): 262 (M⁺, 1), 190 (2), 171 (21), 163 (2), 130 (5), 108 (3), 92 (22), 91 (100), 83 (1), 77 (2)

HR-MS: berechnet: 262.120575 gefunden: 262.120509

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.98^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

(-)-(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Methyl-3β-benzyloxy-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (-)-**266**
syn-Produkt:



In einem 250 ml-Zweihalskolben werden 2.19 g Keton (-)-**264** (8.90 mmol) und 1.51 g Natriumhydrogencarbonat (18.0 mmol) in 100 ml DCM gelöst. Es werden 4.44 g *m*-CPBA (14 mmol, ca. 70%ig) zum Reaktionsgemisch gegeben und über Nacht bei RT gerührt.

Am nächsten Tag wird zur Aufarbeitung die entstandene weiße Suspension mit 250 ml DCM verdünnt und abgenutscht. Das Filtrat wird eingengt. Der mit 400 ml MTB aufgenommene Rückstand wird mit 40 ml 10%iger Natriumhydroxid-Lösung und mit 2 × 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Es erfolgt eine säulenchromatographische (E/PE) Reinigung zur Isolierung des Lactons.

Ansatzgröße: 8.9 mmol

Summenformel: C₁₅H₁₈O₄ [262.306]

Ausbeute und Status: 1.65 g, 70%, kristalliner weißer Feststoff

IR (KBr): 2984, 2900, 1740, 1720, 1496, 1376, 1244, 1100, 1068

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.35-7.21 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 5.57 (d, J = 3 Hz, 1 H, H5), 4.61 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.59-4.55 (m, 1 H, H1), 4.46 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 3.48 (d, J = 4 Hz, 1 H, H3), 3.03 (q, J = 8 Hz, 1 H, H7_{exo}), 2.42 (d, J = 18 Hz, 1 H, H7_{endo}), 2.11-1.91 (m, 3 H, H2, H4_{äq}), 1.65 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

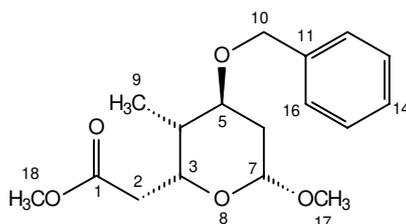
166.29 (C6), 137.86 (C11), 128.40 (C16, C12), 127.81 (C14), 127.61 (C15, C13), 102.61 (C5), 72.36 (C3), 71.37 (C10), 68.15 (C1), 42.28 (C4), 36.11 (C2), 34.96 (C7), 12.96 (C9)

MS (80°): 262 (M⁺, 1), 190 (2), 171 (21), 163 (2), 130 (5), 108 (3), 92 (22), 91 (100), 83 (1), 77 (2)

HR-MS: berechnet: 262.120575 gefunden: 262.120509

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -103.43^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

(-)-(3R,4R,5S,7R)-5-Benzoyloxy-7-methoxy-4-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl-7-essigsäuremethylester (-)-267



In einem 50 ml-Kolben werden 1.45 g Lacton **(-)-265** (5.34 mmol) mit 15 ml abs. Methanol überschichtet. Zu dieser Lösung werden 20 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure unter Wasserkühlung getropft und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit DCM verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 5.34 mmol

Summenformel: C₁₇H₂₄O₅ [308.375]

Ausbeute und Status: 1.62 g (5.25 mmol) 95%, farbloses Öl

IR (Kap.Film): 3028, 2956, 2936, 1740, 1496, 1436, 1300, 1192, 1144, 1040

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.36-7.22 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.70 (dd, J = 2, 8 Hz, 1 H, H7), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.48-4.43 (m, 1 H, H3), 3.69 (s, 3 H, H18), 3.62 (dd, J = 3, 6 Hz, 1 H, H5), 3.45 (s, 3 H, H17), 2.65 (dd, J = 9, 15 Hz, 1 H, H-2), 2.38 (dd, J = 5, 15 Hz, 1 H, H2), 1.94-1.83 (m, 2 H, H4, H6äq), 1.63 (dd, J = 3, 9 Hz, 1 H, H6ax), 0.94 (d, J = 3 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

171.68 (C1), 138.31 (C11), 128.31 (C12, C16), 127.48 (C14), 127.30 (C13, C15), 100.31 (C7), 78.30 (C3), 70.35 (C10), 69.51 (C5), 56.11 (C18), 51.51 (C17), 37.42 (C2), 34.27 (C4), 31.30 (C6), 10.84 (C9)

MS (RT):

309 (M⁺+1, 4), 308 (M⁺, 11), 258 (5), 254 (6), 230 (4), 216 (5), 185 (11), 170 (13), 169 (19), 168 (11), 140 (7), 129 (59), 122 (10), 114 (41), 105 (23), 91 (100), 77 (14)

HR-MS:

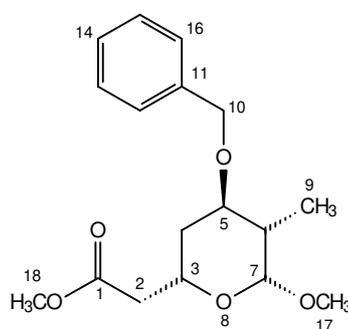
berechnet: 308.162354

gefunden: 308.162374

Mittels eines ¹H-NMR-Shift-Experiments mit (+)-Eu(hfc)₃ konnte die Enantiomerenreinheit auf 93% ee bestimmt werden.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -17.41^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

(-)-(3*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-5β-Benzyl-7-Methoxy-6-methyl-tetrahydro-pyran-2-yl-7-essigsäuremethylester (-)-268



In einem 50 ml-Kolben werden 1.60 g Lacton (-)-**266** (6.10 mmol) mit 16 ml abs. Methanol überschichtet. Zu dieser Lösung werden 20 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure unter Wasserkühlung getropft und über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit DCM verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 6.10 mmol
Summenformel: $C_{17}H_{24}O_5$ [308.375]
Ausbeute und Status: 1.85 g (6.0 mmol) 98%, farbloses Öl

IR (Kap.Film): 3028, 2956, 2936, 1740, 1496, 1436, 1300, 1192, 1144, 1040

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ /TMS):

7.32-7.30 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.75 (d, $J = 3$ Hz, 1 H, H7), 4.53 (m, 2 H, H10), 4.30 (m, 1 H, H3), 3.68 (s, 3 H, H18), 3.61 (q, $J = 3$ Hz, 1 H, H5), 3.44 (s, 3 H, H17), 2.64 (dd, $J = 8, 15$ Hz, 1 H, H2), 2.49 (dd, $J = 8, 15$ Hz, 1 H, H2), 2.15-2.06 (m, 1 H, H6), 1.75-1.68 (m, 1 H, H4äq), 1.63-1.58 (dd, $J = 3, 11$ Hz, 1 H, H4ax), 0.94 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H9)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ /TMS):

171.36 (C1), 138.51 (C11), 128.22 (C16, C12), 127.47 (C14), 127.31 (C15, C13), 101.43 (C7), 77.80 (C3), 70-34 (C10), 68.05 (C5), 56.26 (C18), 51.46 (C17), 40.54 (C2), 36.58 (C6), 30.60 (C4), 9.92 (C9)

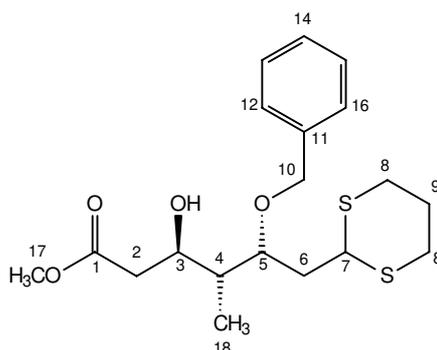
MS(RT):

309 ($M^+ + 1$, 4), 308 (M^+ , 11), 258 (5), 254 (6), 230 (4), 216 (5), 185 (11), 170 (13), 169 (19), 168 (11), 140 (7), 129 (59), 122 (10), 114 (41), 105 (23), 91 (100), 77 (14)

HR-MS: berechnet: 308.162354 gefunden: 308.162374

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -49.5^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

(+)-(3*R*,4*R*,5*R*)-5-Benzoyloxy-6-([1,3]dithian-2-yl)-3-hydroxy-4-methyl-hexansäuremethylester
 (+)-**269**



Zu einer Lösung von 1.60 g Methoxyketal (-)-**267** (5.2 mmol) und 1.05 ml Propandithiol (10.4 mmol) in 26 ml DCM werden bei 0°C 653 µl Trifluorboretherat (5.2 mmol) getropft. Nach der Zugabe wird die Eiskühlung entfernt und die Reaktionslösung für 4 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung wieder eisgekühlt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Zusätzlich wird der Reaktionslösung noch festes Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Nach der Abtrennung der wäßrigen Phase wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird unverzüglich säulenchromatographisch (MTB/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 5.2 mmol

Summenformel: C₁₉H₂₈O₄S₂ [384.548]

Ausbeute und Status: 1.85 g (4.81 mmol), 93%, farbloses, hochviskoses Öl

IR (Kap.Film):

3500, 3060, 3028, 2948, 2896, 1732, 1604, 1496, 1436, 1352, 1308, 1276, 1244, 1192, 1172, 1064, 1028, 992

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/TMS):

7.36-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.60/4.51 (je d, J = 11 Hz, 2 H, H10), 4.22-4.16 (m, 1 H, H5), 4.04 (t, J = 7 Hz, 1 H, H7), 3.89-3.84 (m, 1 H, H3), 3.67 (s, 3 H, H17), 3.25 (d, J = 3 Hz, 1 H, O-H), 2.85-2.77 (m, 4 H, H8), 2.54 (dd, J = 9, 18 Hz, 1 H, H2), 2.44 (dd, J = 4, 16 Hz, 1 H, H2), 2.13-2.04 (m, 2 H, H6), 2.02-1.93 (m, 1 H, H4), 1.92-1.78 (m, 2 H, H9), 1.00 (d, J = 7 Hz, 3 H, H18)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3/TMS):

173.06 (C1), 138.06 (C11), 128.34 (C16, C12), 127.72 (C14), 127.62 (C15, C13), 78.89 (C5), 71.63 (C10), 69.60 (C3), 51.59 (C17), 44.08 (C7), 39.80 (C4), 39.55 (C2), 36.66 (C6), 30.35/30.20 (C8), 25.91 (C9), 8.54 (C18)

MS (80°):

385 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 384 (M^+ , 3), 353 (2), 278 (5), 276 (31), 258 (4), 184 (6), 173 (9), 161 (3), 145 (13), 133 (16), 119 (28), 91 (100), 77 (3), 65 (5)

HR-MS:

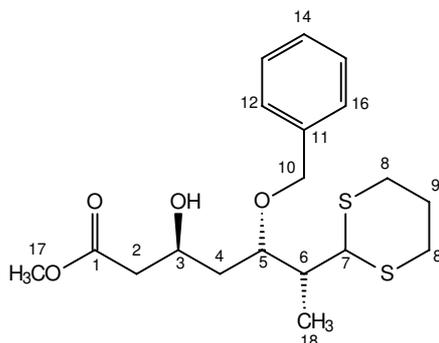
berechnet: 384.142822

gefunden: 384.142903

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.48^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

(3*R*,5*R*,6*S*)-5-Benzoyloxy-6-([1,3]dithian-2-yl)-3-hydroxy-6-methyl-hexansäuremethylester **270**



Zu einer Lösung von 1.79 g Methoxyketal (-)-**268** (5.8 mmol) und 1.17 ml Propandithiol (11.6 mmol) in 30 ml DCM werden bei 0°C 728 μl Trifluorätherat (5.8 mmol) getropft. Nach der Zugabe wird die Eiskühlung entfernt und die Reaktionslösung für 4 h bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung wieder eiskühlt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Zusätzlich wird der Reaktionslösung noch festes Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Nach der Abtrennung der wässrigen Phase wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird unverzüglich säulenchromatographisch (MTB/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 5.8 mmol
Summenformel: $C_{19}H_{28}O_4S_2$ [384.548]
Ausbeute und Status: 1.95 g (5.07 mmol), 88%, farbloses, hochviskoses Öl

IR (Kap.Film): 3468, 3060, 3028, 2948, 2896, 1736, 1604, 1496, 1436, 1376, 1356, 1276, 1204, 1168, 1088, 1072, 1028, 960

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ /TMS):

7.34-7.33 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.64/4.54 (je d, J = 11 Hz, 2 H, H10), 4.21 (d, J = 6 Hz, 1 H, H7), 4.19-4.09 (m, 1 H, H5), 3.97-3.91 (m, 1 H, H3), 3.69 (s, 3 H, H17), 3.39 (d, J = 3 Hz, 1 H, O-H), 2.92-2.79 (m, 4 H, H8), 2.48 (dd, J = 5, 8 Hz, 2 H, H2), 2.18-2.04 (m, 2 H, H4), 1.98-1.79 (m, 2 H, H9), 1.69 (ddd, J = 3, 5, 9 Hz, 1 H, H6), 1.16 (d, J = 7 Hz, 3 H, H18)

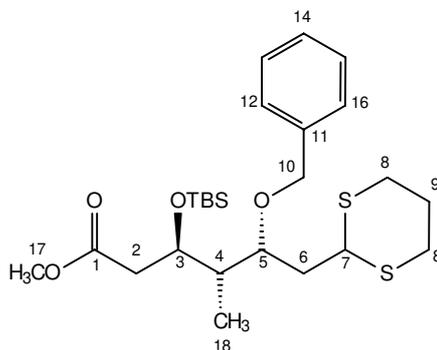
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ /TMS):

172.62 (C1), 138.23 (C11), 128.30 (C16, C12), 127.74 (C15, C13), 127.55 (C14), 78.54 (C5), 71.63 (C10), 66.32 (C3), 51.63 (C7), 51.11 (C17), 41.60 (C2), 41.08 (C6), 37.90 (C4), 30.83/30.33 (C8), 25.98 (C9), 12.12 (C18)

MS (120°): 384 (M^+ , 1), 353 (1), 278 (4), 276 (35), 184 (3), 173 (18), 159 (8), 147 (28), 119 (68), 91 (100), 81 (2), 73 (6)

HR-MS: berechnet: 384.143066 gefunden: 384.142903

(-)-(3*R*,4*R*,5*R*)-5-Benzoyloxy-6-([1,3]dithian-2-yl)-4-methyl-3-*tert*.-butylsilyloxy-hexansäure-methylester (-)-**271**



Zu einer auf -40°C abgekühlten Lösung von 1.73 g Thioacetal-Alkohol (+)-**269** (4.5 mmol) und 1.21 ml 2,6-Lutidin (10.4 mmol) in 23 ml DCM werden langsam 1.24 ml TBS-Triflat (5.40 mmol) zugegeben. Nach der Zugabe wird auf 0°C erwärmt. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von MTB-Ether abgebrochen. Die etherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert. Anschließend wird sie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Zur Isolierung des Thioacetalsilylethers erfolgt eine säulenchromatographische (MTB/PE) Reinigung.

Ansatzgröße: 4.5 mmol

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_1$ [498.810]

Ausbeute und Status: 2.20 g (4.41 mmol), 98%, farbloses, hochviskoses Öl

IR (CHCl_3): 2952, 2928, 2900, 2856, 1732, 1496, 1460, 1376, 1256, 1168, 1096, 1004

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS):

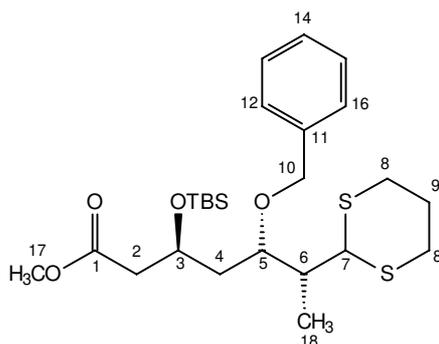
7.34-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.58/4.54 (je d, $J = 12$ Hz, 2 H, H10), 4.20 (ddd, $J = 2, 5, 7$ Hz, 1 H, H5), 4.06 (dd, $J = 6, 8$ Hz, 1 H, H7), 3.85 (ddd, $J = 3, 5, 7$ Hz, 1 H, H3), 3.61 (s, 3 H, H17), 2.87-2.71 (m, 4 H, H8), 2.56/2.45 (je dd, 5, (7), 15 Hz, 2 H, H2), 2.12-2.00 (m, 2 H, H6), 1.96 (qui, $J = 3, 5, 7$ Hz, 1 H, H4), 1.92-1.79 (m, 2 H, H9), 0.96 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H18), 0.88 (s, 9 H, $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 0.09/0.03 (s, 6H, $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS):

172.41 (C1), 138.75 (C11), 128.24 (C16, C12), 127.67 (C15, C13), 127.37 (C14), 75.94 (C5), 71.89 (C10), 70.47 (C3), 51.36 (C18), 44.16 (C7), 42.01 (C4), 39.82 (C2), 38.34 (C6), 30.44/30.17 (C8), 26.92 (C9), 26.85 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 17.96 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 10.43 (C17), -4.35/-4.61 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}}_3)_2$)

MS-FAB:	8 ($M^+ - 1$, 26), 483 (16), 441 (35), 333 (37), 259 (37), 233 (26), 217 (100), 159 (22), 119 (47)
MS (RT):	498 (M^+ , 2), 442 (2), 441 (4), 390 (7), 333 (9), 258 (17), 217 (33), 203 (47), 184 (12), 159 (9), 145 (5), 119 (24), 107 (3), 91 (100), 73 (22)
HR-MS:	berechnet: 498.230072 gefunden: 498.229382
Drehwert:	$[\alpha]_D^{20} = -8.85^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

(3*R*,5*R*,6*R*)-5-Benzoyloxy-6-([1,3]dithian-2-yl)-6-methyl-3-*tert.*-butylsilyloxy-hexansäure-methylester **271b**



Zu einer auf -40°C abgekühlten Lösung von 1.38 g Thioacetal-Alkohol **270** (4.1 mmol) und 1.09 ml 2,6-Litidin (9.4 mmol) in 20 ml DCM werden langsam 1.13 ml TBS-Triflat (4.92 mmol) zugetropft. Nach der Zugabe wird auf 0°C erwärmt. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von MTB-Ether abgebrochen. Die etherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert. Anschließend wird sie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Zur Isolierung des Thioacetalsilylethers erfolgt eine säulenchromatographische (MTB/PE) Reinigung.

Ansatzgröße: 4.1 mmol
Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_1$ [498.810]
Ausbeute und Status: 2.00 g (4.01 mmol), 98%, farbloses, hochviskoses Öl

IR (CHCl_3): 2952, 2928, 2900, 2856, 1732, 1496, 1460, 1360, 1256, 1192, 1096, 1004

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS)

7.38-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.55 (s, 2 H, H10), 4.25 (qui, J = 6, 12 Hz, 1 H, H5), 4.19 (d, J = 6 Hz, 1 H, H7), 3.80 (ddd, J = 3, 5, 7, Hz, 1 H, H3), 3.64, (s, 3 H, H17), 2.89-2.79 (m, 4 H, H8), 2.50 (dd, J = 3, 6 Hz, 2 H, H2), 2.12-2.02 (m, 2 H, H4), 1.90 (ddd, J = 3, 6, 14 Hz, 1 H, H2), 1.85 (dd, J = 4, 6 Hz, 1 H, H6), 1.78 (ddd, J = 3, 6, 14 Hz, 1 H, H2), 1.15 (d, J = 7 Hz, 3 H, H18), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.10/0.04 (je s, 6 H, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

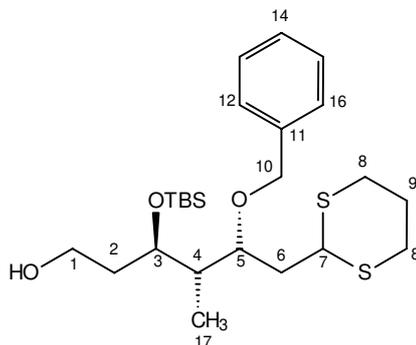
171.89 (C1), 138.76 (C11), 128.23 (C16, C12), 127.69 (C15, C13), 127.37 (C14), 76.62 (C5), 71.70 (C10), 67.00 (C3), 51.72 (C18), 51.38 (C7), 42.38 (C2), 41.97 (C6), 39.93 (C4), 30.94/30.44 (C8), 26.11 (C9), 25.70 (SiC(CH₃)₃), 17.87 (SiC(CH₃)₃), 12.09 (C17), -4.31/-4.85 (Si(CH₃)₂)

MS-FAB: 522 (M⁺+23, 14), (498 (M⁺-1, 37), 441 (30), 391 (42), 333 (67), 259 (66), 220 (76), 218 (100), 204 (99), 159 (33)

MS (RT): 498 (M⁺, 2), 467 (2), 441 (18), 390 (1), 333 (9), 258 (17), 217 (33), 197 (5), 184 (12), 159 (9), 145 (9), 119 (24), 107 (3), 90 (100), 73 (22)

HR-MS: berechnet: 498.230072 gefunden: 498.229382

(+)-(3*R*,4*R*,5*R*)-5-Benzoyloxy-6-([1,3]dithian-2-yl)-4-methyl-3-*tert*-butylsilyloxy-hexan-1-ol
(+)-**272**



In einem 250 ml-Zweihalskolben werden 2.15 g Thioacetalester (-)-**271** (4.3 mmol) in 43 ml abs. Toluol gelöst. Bei -78°C werden 12.5 ml DIBAH-Lösung (1.1 M Lösung in Toluol, 3.5 eq) zugetropft. Es wird für 20 min bei -78°C , danach für ca. 60 min bei 0°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 0°C vorsichtig mit 43 ml Natrium-/Kaliumtartrat-Lösung gequenchet. Dazu werden 43 ml MTB-Ether gegeben und für 30 min bei RT gerührt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 4×100 ml MTB-Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung zur Schützung der primären Alkoholfunktion in einen 25 ml-Zweihalskolben überführt.

Ansatzgröße: 4.3 mmol

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}_1$ [470.800]

Ausbeute und Status: ~ 2.0 g, farbloses, viskoses Öl (nicht gereinigt)

IR (Kap.Film) vom Rohprodukt:

3420, 3064, 3028, 2952, 2928, 2892, 2856, 1496, 1420, 1388, 1360, 1252, 1192, 1184, 1084, 1064

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS):

7.38-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.59/4.50 (je s, 2 H, H10), 4.05 (dd, $J = 7, 8$ Hz, 1 H, H5), 3.86 (dd, $J = 6, 11$ Hz, 1 H, H7), 3.79 (ddd, $J = 1, 4, 6$ Hz, 1 H, H3), 3.73-3.61 (m, 2 H, H1), 2.85-2.77 (m, 4 H, H8), 2.14-2.04 (m, 2 H, H2), 1.96 (ddd, $J = 2, 5, 7$ Hz, 1 H, H4), 1.91-1.62 (m, 4 H, H6, H9), 0.97 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H17), 0.90 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.08/0.07 (je s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

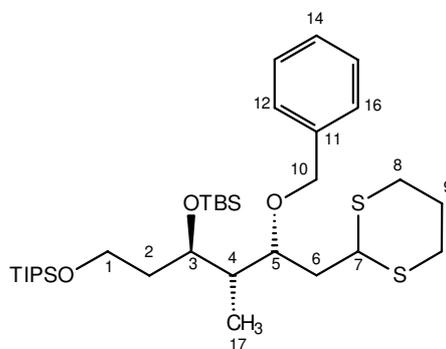
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):138.71 (C11), 128.26 (C16, C12), 127.70 (C15, C13), 127.46 (C14), 76.21 (C5), 72.17 (C3), 72.02 (C10), 59.90 (C1), 44.08 (C7), 41.17 (C4), 38.16 (C6), 35.88 (C2), 30.41/30.24 (C8), 26.91 (C9), 25.91 (SiC(CH₃)₃), 17.96 (SiC(CH₃)₃), 10.98 (C17), -4.29/-4.31 (Si(CH₃)₂)**MS-FAB:**493 (M⁺+23, 22), 471 (M⁺-1, 23), 453 (7), 413 (12), 363 (19), 339 (24), 305 (42), 253 (65), 229 (100), 221 (35), 213(16)**MS** (120°):470 (M⁺, 1), 413 (3), 362 (3), 344 (1), 333 (9), 305 (14), 248 (6), 189 (16), 171 (11), 147 (26), 131 (37), 115 (7), 91 (81), 75 (100)**HR-MS:**

berechnet: 470.234650

gefunden: 470.234468

Drehwert:[α]_D²⁰ = +8.86° (c = 1, CHCl₃)

(+)-(3*R*,4*R*,5*R*)-5-Benzoyloxy-4-methyl-3-*tert*.-butylsilyloxy-1-triisopropylsilyloxy-[1,3]dithian
 (+)-**273**



Das erhaltene Rohprodukt **272** aus der DIBAH-Reduktion wird in einen 25 ml-Zweihalskolben überführt. Der Alkohol, ~ 2.0 g (4.3 mmol), wird mit 5 ml DMF aufgenommen. Dazu werden 0.73 g Imidazol (10.75 mmol) und 1.10 ml Triisopropylsilylchlorid (5.16 mmol) bei RT gegeben. Zur Aktivierung des Silylchlorids werden zusätzlich noch 0.12 ml Triethylamin (0.86 mmol) zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 35°C über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit MTB-Ether verdünnt und mit 3 × Wasser und 1 × gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (MTB/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 4.3 mmol
Summenformel: $C_{33}H_{62}O_3S_2Si_2$ [627.142]
Ausbeute und Status: 2.39 g (3.81 mmol über zwei Stufen), 93%, farbloses, hochviskoses Öl

IR (Kap.Film): 2940, 2892, 2864, 1496, 1460, 1420, 1380, 1276, 1252, 1096, 1068, 1004

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ /ohne TMS):

7.34-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.58 (s, 2 H, H10), 4.08 (dd, $J = 5, 9$ Hz, 1 H, H7), 3.90 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1 H, H5), 3.81 (ddd, $J = 2, 4, 6$ Hz, 1 H, H3), 3.75 (ddd, $J = 3, 6, 12$ Hz, 2 H, H1), 2.86-2.78 (m, 4 H, H8), 2.08 (qui, $J = 3$ Hz, 1 H, H4), 2.00 (ddd, $J = 3, 5, 13$ Hz, 2 H, H2), 1.96-1.82 (m, 2 H, H9), 1.80 (dd, $J = 5, 7$ Hz, 1 H, H6), 1.69 (dd, $J = 6, 13$ Hz, 1 H, H6), 1.04 (m, 21 H, $Si(\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2)_3$), 0.97 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H17), 0.91 (s, 9 H, $SiC(\underline{CH}_3)_3$), 0.09/0.07 (je s, 6 H, $SiC(\underline{CH}_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ /ohne TMS):

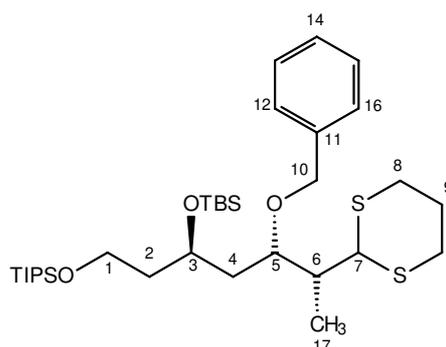
138.97 (C11), 128.24 (C16, C12), 127.61 (C15, C13), 127.33 (C14), 76.77 (C5), 72.42 (C10), 70.40 (C3), 60.34 (C1), 44.26 (C7), 42.29 (C4), 39.05 (C6), 37.39 (C2), 30.49/30.16 (C8), 26.88 (C9), 26.01 ($SiC(\underline{CH}_3)_3$), 18.02 ($Si(\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2)_3$), 17.69 ($SiC(\underline{CH}_3)_3$), 11.95 ($Si(\underline{CH}(\underline{CH}_3)_2)_3$), 10.96 (C17), -4.12/-4.19 ($SiC(\underline{CH}_3)_2$)

MS (120°):

628 ($M^+ + 1$, 3), 627 (M^+ , 4), 569 (7), 518 (11), 476 (3), 387 (9), 345 (10), 276 (6), 243 (10), 221 (100), 193 (15), 151 (13), 120 (17), 91 (76), 83 (12)

HR-MS: berechnet: 626.369080 gefunden: 626.367897

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5.80^\circ$ ($c = 1, CHCl_3$)

(3R,4R,6R)-5-Benzyloxy-6-methyl-3-*tert.*-butylsilyloxy-1-triisopropylsilyloxy-[1,3]dithian **273b**

In einem trockenen 250 ml-Zweihalskolben werden 1.54 g Thioacetalester **271b** (3.1 mmol) in 25 ml abs. Toluol gelöst. Bei -78°C werden zu der Reaktionslösung 9.8 ml DIBAH-Lösung (1.1 M Lösung in Toluol, 3.5 eq) getropft. Es wird zunächst für 20 min bei -78°C , dann für ca. 60 min bei 0°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 0°C vorsichtig mit 35 ml Natrium-/Kaliumtartrat-Lösung gequenchet. Dazu werden 35 ml MTB-Ether gegeben und für 30 min bei RT gerührt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 4×100 ml MTB-Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Abfiltration werden sie am Rotationsverdampfer abgezogen und an der Ölmembranpumpe getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung zur Schützung der primären Alkoholfunktion in einen 25 ml-Zweihalskolben überführt.

Der Alkohol, ~ 1.5 g (3.1 mmol), wird in 4 ml DMF aufgenommen. Dazu werden 0.53 g Imidazol (7.75 mmol) und 0.80 ml Triisopropylsilylchlorid (3.72 mmol) bei RT gegeben. Zur Aktivierung des Silylchlorids werden zusätzlich noch 0.086 ml Triethylamin (0.62 mmol) zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 35°C über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit MTB-Ether verdünnt und mit $3 \times$ Wasser und $1 \times$ gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (MTB/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 3.1 mmol

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}_2$ [626.369]

Ausbeute und Status: 1.80 g (2.87 mmol über zwei Stufen), 93%, farbloses, hochviskoses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

7.34-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.56 (s, 2 H, H10), 4.16 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, H7), 3.98 (t, $J = 6$ Hz, 1 H, H5), 3.88 (ddd, $J = 2, 4, 6$ Hz, 1 H, H3), 3.75 (ddd, $J = 4, 6, 12$ Hz, 2 H, H1), 2.86-2.78 (m, 4 H, H8), 2.07 (ddd, $J = 4, 7, 11$ Hz, 2 H, H4), 1.91-1.73 (m, H2, H9), 1.72 (dd, $J = 3, 7$ Hz, 1 H, H6), 1.15 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H17), 1.06 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 0.91 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.10/0.07 (je s, 6 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$)

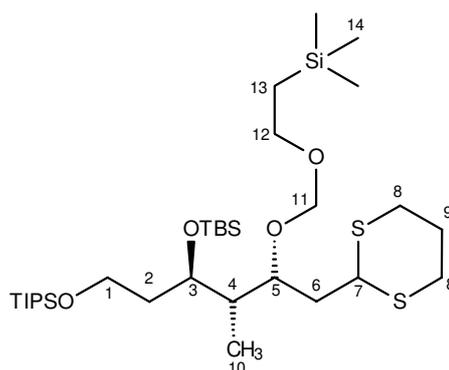
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

139.12 (C11), 128.16 (C16, C12), 127.53 (C15, C13), 127.24 (C14), 76.81 (C5), 71.75 (C10), 66.94 (C3), 60.17 (C1), 51.94 (C7), 41.93 (C6), 40.48 (C4), 40.02 (C2), 30.79/30.39 (C8), 26.89 (C9), 26.95 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.01 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.96 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 11.89 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.18/-4.49 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$)

MS (120°): 627 (M^+ , 4), 569 (7), 518 (11), 476 (3), 387 (9), 345 (10), 276 (6), 243 (10), 221 (100), 193 (15), 151 (13), 120 (17), 91 (76)

HR-MS: berechnet: 626.369080 gefunden: 626.367897

(-)-(3R,4R,5R)-4-methyl-3-tert.-butylsilyloxy-5-[(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy-1-triisopropylsilyloxy-[1,3]dithian (-)-275



Zur LiDTBB-Darstellung wird ein 500 ml-Zweihalskolben gründlich ausgeheizt und eine stationäre Argon-Atmosphäre angelegt. Für den folgenden Ansatz wird ein ca. 0.5 g schwerer und ca. 5 cm langer Lithiumdraht benötigt. Man schneidet das Lithium in kurze Stücke. Für die Umsetzung muß es aktiviert werden, in dem es unter Argon in abs. Methanol getaucht und in rascher Folge dreimal mit THF gewaschen wird. Nach der Aktivierung wird das glänzende, blanke Lithium bei 0°C zu einer Lösung aus Di-*tert.*-butylbiphenyl in 5 ml THF gegeben.

Nach ca. 10 min färbt sich die Reaktionslösung grün, die Farbe intensiviert sich mit der Zeit. Nach 60 min verdünnt man die Reaktionslösung mit ca. 30 ml THF und stellt damit eine ungefähre 1 M-LiDTBB-Lösung her. Zur Vervollständigung der Darstellung wird für weitere 5 h gerührt.

Der zu entschützende Benzylether (-)-**273** (2.13 g, 3.4 mmol) wird in 150 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu der Benzylether-Lösung wird portionsweise die dunkelgrüne LiDTBB-Lösung zugefügt. Eine Entfärbung der Reaktionslösung deutet auf die Entschützung des Benzylethers hin. Es wird soviel LiDTBB-Lösung zur Substratlösung gegeben, bis die Reaktionslösung längere Zeit dunkelgrün gefärbt bleibt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und auf 0°C erwärmt. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 3 × 300 ml MTB-Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt, in einen 150 ml-Zweihalskolben überführt und in 20 ml DCM gelöst. Unter kräftigem Rühren werden 1.38 g Tetrabutylammoniumiodid (3.74 mmol) und 0.90 ml 2-Trimethylsilylethoxymethylchlorid (5.1 mmol) zu dem Alkohol gegeben. Es folgt die Zugabe von 2.91 ml Hünig-Base (17.0 mmol). Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet und in einen Scheidetrichter überführt. Die wäßrige Phase wird mit 3 × 300 ml MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Zur Isolierung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 3.4 mmol

Summenformel: C₃₂H₇₀O₄S₂Si₃ [666.404]

Ausbeute und Status: 1.96 g (2.94 mmol), 98% über zwei Stufen

IR (CHCl₃): 2956, 2896, 2864, 1460, 1424, 1380, 1252, 1180, 1096, 1056, 1024, 940

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

4.71 (dd, J = 7, 16, 2 H, H11), 4.17 (dd, J = 5, 9 Hz, 1 H, H7), 3.92-3.83 (m, 2 H, H3, H5), 3.78-3.54 (m, 4 H, H12, H1), 2.88-2.79 (m, 4 H, H8), 2.13-2.06 (m, 1 H, H4), 2.04-1.81 (m, 2 H, H2), 1.80-1.66 (m, 4 H, H9, H6), 1.10 (m, 18 H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.02-0.89 (m, 17 H SiC(CH₃)₃), (SiCH(CH₃)₃), H10, H13), 0.08/0.07 (je s, 6 H, SiC(CH₃)₂), 0.02 (s, 9 H, Si(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

91.53 (C11), 76.53 (C5), 70.37 (C3), 65.70 (C12), 60.11 (C1), 43.79 (C7), 41.90 (C4), 39.40 (C6), 37.37 (C2), 30.26/29.90 (C8), 26.01 (C9), 25.95 (SiC(CH₃)₃), 18.16 (C13), 18.06 [(SiCH(CH₃)₂)₃, SiC(CH₃)₃], 11.97 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 10.74 (C10), -1.42/-1.45 (Si(CH₃)₃), -4.16/-4.18 (Si(CH₃)₂)

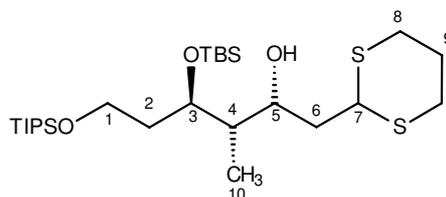
MS-FAB: 667 (M⁺, 6), 550 (32), 386 (29), 374 (6), 345 (100), 226 (18), 204 (19)

MS (130°): kein M⁺, 609 (M⁺-57, C₄H₉, 6), 579 (3), 549 (5), 517 (2), 491 (5), 468 (3), 387 (6), 373 (12), 345 (25), 171 (36), 146 (61), 119 (41), 73 (100)

HR-MS: berechnet: 666.404419 gefunden: 666.402340

Drehwert: [α]_D²⁰ = -9.02° (c = 1, CHCl₃)

Entschützter Alkohol an C5: (3*R*,4*R*,5*R*)-1-([1,3]dithian-2-yl)-3-methyl-4-*tert*.-butylsilyloxy-6-triisopropylsilyloxy-hexan-2-ol



Summenformel: C₂₆H₅₆O₃S₂Si₃ [536.967]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

4.22 (dd, J = 5, 9 Hz, 1 H, H7), 4.10 (ddd, J = 3, 6, 9 Hz, 1 H, H5), 4.04 (ddd, J = 3, 7, 9 Hz, 1 H, H3), 3.67 (t, J = 6 Hz, 2 H, H1), 2.93-2.75 (m, 4 H, H8), 2.12-2.05 (m, 1 H, H4), 1.98-1.81 (m, 2 H, H6), 1.79-1.58 (m, 5 H, H9, H2, O-H), 1.09-0.94 (m, 21 H, H10, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.89-0.05 (m, 12 H, Si(CH₂(CH₃)₂)₃, (SiC(CH₃)₃), 0.08/0.75 (je s, 6 H, SiC(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

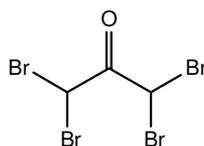
74.29 (C5), 70.62 (C3), 60.12 (C1), 44.14 (C7), 41.24 (C6), 41.05 (C4), 37.22 (C2), 30.42/29.74 (C8), 26.87 (C9), 25.87 (SiC(CH₃)₃), 18.01 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.94 (SiC(CH₃)₃), 11.90 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 7.13 (C10), -3.95/-4.47 Si(C(CH₃)₂)

MS-FAB: 537 (M^+ , 16), 405 (17), 387 (100), 373 (31), 361 (42), 345 (93), 281 (36),
271 (33), 253 (20), 231 (52)

MS (120°): 539 ($M^+ + 2$, 2), 538 ($M^+ + 1$, 3), 537 (M^+ , 4), 518 (2), 479 (20), 461 (3), 387
(36), 361 (23), 345 (17), 305 (10), 251 (9), 213 (14), 171 (62), 145 (84),
119 (100), 103 (17), 73 (46)

11. 3. Versuche zu Kap. 8.6

1,1',3,3'-Tetrabromaceton



In einem 1000 ml-Dreihalskolben, versehen mit Hantelrührer, 500 ml-Tropftrichter (Teflonhahn) mit Druckausgleich und Gasableitungsschlauch, werden 110.2 ml Aceton (1.5 mol) vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 50.7 ml 48%iger HBr-Lösung (0.45 mol) zugegeben. Unter Eiskühlung und bei guter Durchmischung werden 306 ml Brom (5.9 mol) über einen Zeitraum von ca. 3 h zugetropft. Erst nach der Zugabe des Broms setzt die Reaktion mit Bromwasserstoff-Entwicklung ein. Die Reaktionsmischung wird bis zum Abklingen der Bromwasserstoff-Entwicklung weitergekühlt (ca. 2 h) und mit Alufolie vor Lichteinwirkung geschützt. Um die Reaktion zu vervollständigen, wird die Reaktionsmischung 10 d bei RT unter Lichtabschirmung gerührt. Nach dieser Zeit fällt das Reaktionsprodukt häufig in Form eines orangefarbenen Feststoffs aus.

Bei der nachfolgenden Aufarbeitung sollte auf metallische Instrumente verzichtet werden, da sich diese infolge einer Zersetzungsreaktion vom Reaktionsprodukt mit dem Metall nicht mehr rein isolieren läßt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit flüssigem Stickstoff schockgefroren. Nach ca. 3-4 h bei RT ist die obere wäßrige Phase aufgetaut und läßt sich problemlos abdekantieren. Der wachsartige Rückstand wird vorsichtig mit einem Teflon- oder Glasstab in kleine Stücke zerteilt, in einem Büchner-Trichter überführt und mehrmals mit eiskaltem Petrolether gewaschen und in Wasserstrahlvakuum abgenutscht, bis das Filtrat völlig farblos wird. Dabei kann der Feststoff in der Fritte im kalten Petrolether noch feiner zerstossen werden. Der zurückbleibende weiße Feststoff kann an der Ölvakuumpumpe getrocknet werden.

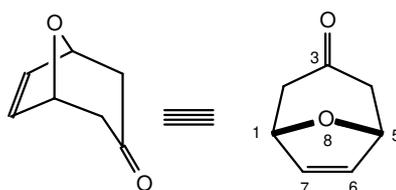
Ansatzgröße: 1.5 mol
Summenformel: C₃H₂OBr₄ [373.664]
Ausbeute und Status: 498.8 g (1.33 mol), 89%, weißer Feststoff

IR (KBr): 3009, 1734, 1270, 1219, 1140, 1089, 1027

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/TMS): 6.35 (s, 2 H, H1, H3)

¹³C-NMR (50.32 MHz CDCl₃/TMS,): 183.27 (C2), 33.95 (C1, C3)

MS (RT): 378 (1), 377 (2), 376 (6), 374 (M⁺, 8), 215 (7), 203 (48), 201 (90), 199 (50), 175 (40), 173 (77), 133 (13), 123 (63), 122 (100), 121 (63), 120 (98)

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on meso-145*Stufe I: [4+3]-Cycloaddition von Tetrabromaceton mit Furan*

Der zu verwendende Zinkstaub wird nach der Methode von G. Evans aktiviert und an der Ölvakuumpumpe getrocknet. In einem 1000 ml Dreihalskolben versehen mit Tropftrichter, Dimrothkühler und Thermometer wird der aktivierte Zinkstaub vorgelegt und noch einmal ausgeheizt und unter Stickstoff gesetzt. Es werden 43.7 ml (600 mmol) Furan in 100 ml THF vorgelegt. Das Tetrabromaceton (187 g, 500 mmol) wird in 100 ml THF mit 110 ml (0.65 mol) Triethylborat vermischt und im Stickstoff-Gegenstrom in den Tropftrichter gegeben. Dieses Gemisch wird innerhalb von 30 min zum Zink-/Furan-Gemisch zugetropft.

Eine leichte Erwärmung ist nach kurzer Zeit zu beobachten. Wenn ca. 80% des Gemisches zugetropft ist, gibt man 250 μ l Brom dazu. Nach beendeter Zugabe erreicht die Innentemperatur eine Obergrenze von 32°C. Eine halbe Stunde nach der Zugabe sinkt die Innentemperatur auf 25°C ab. Das Reaktionsgemisch wird leicht erhitzt, infolgedessen zeigt sich innerhalb von 5 min eine starke Wärmetönung als Zeichen für den Start der exothermen Reaktion. Mit zunehmender Innentemperatur verfärbt sich das Reaktionsgemisch dunkelgrün. Innerhalb von 10 bis 15 s sollte das Eisbad angebracht werden, um ein „Durchgehen“ der Reaktion zu verhindern. Ein zu starkes Abkühlen führt zu Beendigung der Reaktion, die nicht mehr erneut gestartet werden kann. Mit zunehmendem Verlauf der Reaktion steigt die Innentemperatur auf bis zu 80°C. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich mit dem Abklingen der Cycloaddition dunkelbraun. Es wird für eine Stunde bei RT weitergerührt.

Zur Aufarbeitung der ersten Stufe wird das Reaktionsgemisch auf -15°C abgekühlt. 300 ml Eiswasser werden zum Reaktionsgemisch dazugegeben und für weitere 20 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einer Glasfritte abgesaugt. Die schleimigen Feststoffreste werden sorgfältig mehrmals mit insgesamt 1200 ml Diethylether gewaschen. Das gesammelte organische Filtrat wird mit 2 \times 200 ml Wasser, anschließend mit 400 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit 3 \times 200 ml Diethylether reextrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat werden die organischen Phasen am Rotationsverdampfer bei maximal 30°C eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt (209 g) wird in 125 ml Methanol aufgenommen und in den Tropftrichter der vorbereiteten Apparatur für die Debromierung überführt.

Stufe II: Reduktive Debromierung des α, α' -dibromierten Cycloaddukts

Das Zink-/Kupferpaar für die Debromierung wird gemäß der Methode von LeGoff hergestellt. In rückflussierendem Eisessig (166 ml), versehen mit 6.5 g Kupferacetat-Monohydrat, wird unter kräftigem Rühren (KPG-Rührer, kein Magnetrührer!) 114.4 g Zinkstaub zugegeben und für weitere 5 min gerührt. Nach Abkühlung und Absetzen des Feststoffs wird nach Möglichkeit der überstehende Eisessig dekantiert. Es wird nacheinander mit 200 ml Eisessig, 200 ml Wasser, 200 ml Aceton und schließlich 3×200 ml Diethylether gewaschen.

In einem 1000 ml-Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Tieftemperatur-Thermometer werden das vakuumgetrocknete Zink-/Kupferpaar und 125.7 g Ammoniumchlorid vorgelegt. Mit 500 ml Methanol wird eine Suspension hergestellt. Der Reaktionskolben wird in einem Trockeneisbad auf -78°C abgekühlt. Ungefähr 10% des in Methanol aufgenommenen Cycloadditions-Rohprodukts werden bei -78°C rasch zuge tropft. Nach 15 min wird das Trockeneisbad durch ein Eisbad ersetzt. Das restliche Cycloadditions-Rohprodukt kann bei Einhaltung der Innentemperatur von 0° bis 10°C innerhalb kürzester Zeit zugegeben werden. Es wird für eine weitere Stunde bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und über einer Glasfritte abgesaugt. Die Feststoffreste müssen sehr gründlich mit mehreren Portionen Diethylether ausgewaschen werden. Das Filtrat wird dann **nicht** mit Wasser, sondern mit 500 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, sonst ist eine sofortige Phasentrennung nicht gewährleistet. Die wässrige Phase wird dann mit 5×300 ml Chloroform reextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer fast vollständig eingengt. Zusätzlich erfolgt noch eine Filtration über Kaliumcarbonat (ca. 5 g), um Säurereste zu entfernen. Der Filtrückstand wird gründlich mit Chloroform gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhält 84 g Rohprodukt. Zur Isolierung des Oxabicyclus erfolgt eine säulenchromatographische (E/PE) Reinigung.

Ansatzgröße: 0.5 mol

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$ [124.138]

Ausbeute und Status: 34.9 g Oxabicyclus (0.28 mol), 56%

IR (KBr): 2969, 2909, 1713, 1246, 1039

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3/TMS):

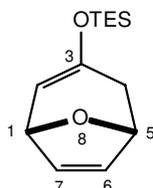
6.29 (s, 2 H, H6, H7), 4.93 (dt, $J = 1, 6$ Hz, 1 H, H1), 4.60 (d, $J = 6$ Hz, 1 H, H5), 2.79 (dd, $J = 5, 18$ Hz, 2 H, H2ax, H4ax), 2.34 (dd, $J = 5, 18$ Hz, 2 H, H2äq, H4äq)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.32 MHz CDCl_3/TMS):

205.25 (C3), 133.27 (C7, C6), 77.11 (C5, C1), 46.37 (C4, C2)

MS (RT): 124 (5), 106 (3), 95 (9), 83 (94), 81 (100), 68 (97)

3-Triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien **rac-188**



In einem 50 ml-Zweihalskolben werden 369 μ l Diisopropylamin (2.6 mmol) in 5 ml THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.8 ml n-BuLi (1,6 M Lösung in Hexan) zu der Base getropft. Es wird erst für 15 min bei -78°C und dann für weitere 15 min ohne Kühlung gerührt. In einem zweiten Kolben werden 249 mg Oxabicyclus (2.0 mmol) abgewogen, in 4 ml THF gelöst und langsam zu der auf -78°C abgekühlten Diisopropylamid-Lösung getropft. Es wird für je 15 min bei -78°C und 15 min bei RT gerührt. Anschließend werden 437 μ l Triethylsilylchlorid (2.6 mmol) und 815 μ l Triethylamin (10.0 mmol) der erneut auf -78°C abgekühlten Enolat-Lösung zugesetzt. Die Kühlung wird entfernt. Bei 0°C wird die Reaktionslösung mit Diethylether verdünnt und dann über einer kurzen Cellit-Säule filtriert. Zur Isolierung des Triethylsilylenolethers wird das Rohprodukt über eine kurze Kieselgelschicht mit PE säulenfiltriert.

Ansatzgröße: 2 mmol

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$ [238.401]

Ausbeute und Status: 448.2 (1.88 mmol), 94%

IR (CHCl_3): 3001, 2960, 2876, 1640, 1456, 1416, 1352, 1312, 1240, 1196, 1016

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

6.47 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1 H, H7), 5.91 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1 H, H6), 5.11 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H2), 4.71 (dd, $J = 2, 5$ Hz, 1 H, H1), 4.51, (dd, $J = 2, 5$ Hz, 1 H, H5), 2.72 (dd, $J = 5, 18$ Hz, 1 H, H4ax), 2.34 (d, $J = 18$ Hz, 1 H, H4äq), 0.96-0.86 (m, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.65-0.46 (m, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

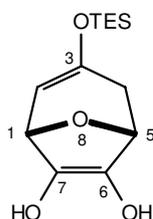
152.50 (C3), 138.36 (C7), 126.56 (C6), 105.02 (C2), 83.69 (C1), 75.12 (C5), 46.62 (C4), 6.52 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.72 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$)

MS (RT): 238 (M^+ , 3), 219 (10), 218 (20), 217 (100), 189 (80), 162 (10), 161 (46), 159 (27), 145 (22), 133 (21), 105 (23), 103 (19), 87 (24), 75 (32)

HR-MS:

berechnet: 238.138909

gefunden: 238.138808

3-Triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-6,7-diol **rac-189**

In einem 50 ml-Zweihalskolben werden 1.4 g AD-Mix- β (1.0 mmol), 95 mg Methansulfonamid (1.0 mmol) und 10 mg $K_2OsO_4 \cdot H_2O$ vorgelegt und bei 0°C mit 5 ml Wasser und 5 ml *tert.*-Butanol aufgenommen. Das Gemisch wird für 30 min gerührt. Der Triethylsilylenolether **rac-188** (238 mg, 1 mmol) wird in 3 ml Wasser und 3 ml *tert.*-Butanol gelöst und zu dem AD-Mix gefügt. Es wird über Nacht bei RT gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und 1.0 g Natriumsulfit zugegeben und für weitere 90 min bei 0°C gerührt. Danach wird mit 30 ml DCM verdünnt und für weitere 30 min gerührt. Nach der Überführung in einen Scheidetrichter wird die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Es erfolgt eine säulenchromatographische (E/PE) Reinigung.

Ansatzgröße: 1.0 mmol

Summenformel: $C_{13}H_{24}O_4Si$ [272.416]

Ausbeute und Status: 122 mg (0.45 mmol), 45%

IR ($CHCl_3$): 3616, 3384, 3060, 2876, 2808, 1460, 1412, 1344, 1108, 1072, 912 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ /ohne TMS):

4.71 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H2), 4.38, (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H1), 4.28 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H5), 4.20-4.13 (m, 2 H, H6, H7), 2.63 (dd, $J = 4, 17$ Hz, 1 H, H4_{ax}), 1.87 (d, $J = 17$ Hz, 1 H, H4_{äq}), 1.09-0.91 (m, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0.59-0.52 (m, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$)

 ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$ /ohne TMS):

147.57 (C3), 100.74 (C2), 79.51 (C1), 76.80 (C5), 75.51/75.42 (C6, C7), 33.73 (C4), 4.53($Si(CH_2CH_3)_3$), 2.80 ($Si(CH_2CH_3)_3$)

Dimethyldioxiran (DDO)

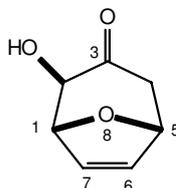


Der detaillierte Versuchsaufbau ist bei Adam^{138,140} zu entnehmen. In einem 2000 ml-Dreihalskolben werden 381 ml Wasser, 288 ml Aceton und 878 g Natriumhydrogencarbonat vorgelegt und mit einem Eiswasserbad auf ca. 0°C abgekühlt. Insgesamt werden in fünf Portionen und in einem 3-Minuten-Intervall 180 g Karoat (293 mmol) unter starkem Rühren zugegeben. Es wird 3 min nach der letzten Zugabe ein schwaches Vakuum von ca. 100 mbar angelegt. Die siedende acetonische Lösung von DDO wird über einen mit Trockeneis/Methanol gekühlten Kühlfinger in einen mit Stickstoff gekühlten 250 ml-Dreihalskolben aufgefangen. Die Destillation wird abgebrochen, sobald Wasser mit übergeht (ca. 1.5 h). Die Apparatur wird vorsichtig mit Stickstoff geflutet. Für die Umsetzung mit dem TES-Enolether **rac-188** ist das Trocknen über Kaliumcarbonat oder Molsieb nicht notwendig.

Ansatzgröße: 195 mmol

Summenformel: C₃H₆O₂ [74.079]

Ausbeute und Status: 96 ml (ca. 0.1 mol, ca. 5%) einer ca. 0.1 M acetonische DDO-Lösung

2β-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-183**

In einem 50 ml-Kolben werden 2.38 g TES-Enolether **rac-188** in 15 ml THF gelöst. Mit einer Spritze wird der Substrat in den Kolben injiziert, wo sich die noch festgefrorene DDO-Lösung befindet. Die Reaktion läßt man über Nacht bei RT rühren. Zur Isolierung wird ohne Aufarbeitung die Reaktionslösung eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 10 mmol

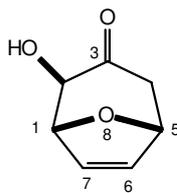
Summenformel: C₇H₈O₃ [140.138]

Ausbeute und Status: a) 378 mg Edukt zurückisoliert (1.59 mmol), 16%

b) 159 mg 2β-Triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on
(0.7 mmol), 7%

c) 55 mg 2α-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on
(0.63 mmol) 6%

d) 972 mg 2β-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on
(6.94 mmol), 69%, BORSM 82%.

2β-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-183

IR (CHCl₃): 3557, 3426, 3040, 2968, 2910, 1720, 1625, 1598, 1402, 1380, 1224, 1180

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

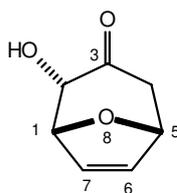
6.39 (d, J = 6 Hz, 1 H, H7), 6.23 (d, J = 6 Hz, 1 H, H6), 5.04 (d, J = 5 Hz, 1 H, H5), 4.93 (s, 1 H, H1), 3.69 (s, 1 H, H2), 3.47-3.23 (s br, 1 H, O-H), 3.04 (dd, J = 5, 16 Hz, 1 H, H4_{ax}), 2.34 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4_{äq})

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

206.39 (C3), 136.76 (C7), 130.37 (C6), 82.21 (C3), 81.51 (C1), 74.91 (C5), 44.62 (C4)

MS (RT): 140 (M⁺, 3), 113 (2), 98 (4), 81 (12), 72 (2), 69 (10), 68 (100), 58 (3)

HR-MS: berechnet: 140.047345 gefunden: 140.047365

2α-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-205

Summenformel: C₇H₈O₃ [140.138]

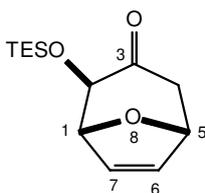
IR (CHCl₃): 3557, 3426, 3040, 2968, 2910, 1720, 1625, 1598, 1402, 1380, 1224, 1180

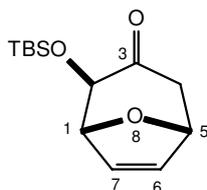
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

6.33-6.27 (m, 2 H, H7, H6), 5.07 (dt, J = 1, 5 Hz, 2 H, H1, H5), 2.88 (d, J = 5 Hz, 1 H, H2_{ax}), 3.689-3.60 (s br, 1 H, O-H), 2.88 (dd, J = 5, 15 Hz, 1 H, H4_{ax}), 2.47 (d, J = 15 Hz, 1 H, H4_{äq})

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

206.65 (C3), 134.78 (C7), 131.94 (C6), 80.82 (C3), 79.02 (C1), 78.66 (C5), 45.17 (C4)

MS (RT): 140 (M⁺, 3), 113 (2), 98 (4), 81 (12), 72 (2), 69 (10), 68 (100), 58 (3)**HR-MS:** berechnet: 140.047345 gefunden: 140.047365*2β-Triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-198*Summenformel: C₁₃H₂₂O₃Si [254.399]**IR** (CHCl₃): 2956, 2912, 2876, 1720, 1620, 1592, 1576, 1412, 1380, 1288, 1096, 1008**¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃/ohne TMS):6.39 (d, J = 5 Hz, 1 H, H7), 6.13 (d, J = 5 Hz, 1 H, H6), 4.96 (d, J = 5 Hz, 1 H, H5), 4.78 (s, 1 H, H1), 3.62 (s, 1 H, H2), 3.04 (dd, J = 5, 16 Hz, 1 H, H4_{ax}), 2.25 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4_{äq}), 0.92 (t, J = 8 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.60 (d, J = 8 Hz, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃)**¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃/ohne TMS):204.12 (C3), 136.92 (C7), 129.44 (C6), 83.08 (C3), 77.49 (C1), 75.49 (C5), 44.98 (C4), 6.52 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.72 (Si(CH₂CH₃)₃)**MS** (RT): 254 (M⁺, 7), 195 (5), 168 (2), 158 (20), 157 (100), 130 (54), 103 (20), 101 (6), 99 (15), 87 (57), 76 (35)**HR-MS:** berechnet: 254.133834 gefunden: 254.133826

2 β -tert.-Butylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-291

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Dimrothkühler werden 925 mg β -Alkohol **rac-183** (6.6 mmol), 1123.3 mg Imidazol vorgelegt (16.5 mmol) und in 6.6 ml Dimethylformamid gelöst. Es werden dann 1193.8 mg *tert.*-Butylsilylchlorid (7.9 mmol) dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Die Reaktion wird bei 35°C über Nacht gerührt.

Zur Isolierung des geschützten Alkohols wird das Rohprodukt ohne wässrig aufzuarbeiten direkt säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 6.6 mmol
 Summenformel: C₁₃H₂₂O₃Si [254.399]
 Ausbeute und Status: 1595.1 mg (6.27 mmol), 95%

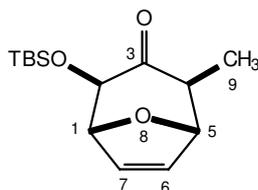
IR (CHCl₃): 3008, 2956, 2931, 2882, 1720, 1471, 1404, 1332, 1256, 1224, 1102, 1060, 1006, 856, 836

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/ohne TMS):
 6.39 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H7), 6.13 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H6), 4.96 (d, J = 5 Hz, 1 H, H5), 4.78 (s, 1 H, H1), 3.62 (s, 1 H, H2), 3.04 (dd, J = 5, 16 Hz, 1 H, H4_{ax}), 2.25 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4_{äq}), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.12/0.05 (je s, 6 H, SiC(CH₃)₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃/ohne TMS):
 204.12 (C3), 136.90 (C7), 129.44 (C6), 83.08 (C3), 77.49 (C1), 75.49 (C5), 44.98 (C4), 25.61 (SiC(CH₃)₃), 18.08 (SiC(CH₃)₃), 5.72 (SiC(CH₃)₂)

MS (RT): 254 (M⁺, 23), 197 (32), 195 (5), 171 (31), 169 (23), 138 (15), 130 (30), 129 (35), 128 (100), 125 (21), 103 (28), 101 (30), 99 (15), 81 (32), 77 (15), 75 (41)

HR-MS: berechnet: 254.133823 gefunden: 254.133478

2β-tert.-Butylsilyloxy-4-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on rac-292

Es werden 182 μl Diisopropylamin (1.3 mmol) vorgelegt und mit 3 ml THF aufgenommen. Bei -78°C werden dann tropfenweise 870 μl einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan (1.4 mmol) zugetropft. Man läßt die Reaktionslösung für 15 min bei -78°C und 15 min ohne Kühlung bei RT weiterrühren.

Zu der erneut auf -78°C abgekühlten Amidlösung werden 255 mg **rac-291** (1.0 mmol) in 2 ml THF tropfenweise innerhalb von 1 min zugetropft. Man läßt die Reaktionslösung für 60 min bei -78°C und 30 min ohne Kühlung bei RT weiterrühren. Das Trockeneis/Methanolbad wird erneut angebracht. Bei -78°C werden nacheinander 195 μl Tetramethylethyldiamin (1.3 mmol) und 312 μl Methyljodid (5.0 mmol) zur Reaktionslösung injiziert. Nachdem für weitere 30 min gerührt worden ist, wird das Kältebad entfernt. Mit der einsetzenden Erwärmung der Reaktionslösung auf RT fällt ein weißer Niederschlag aus.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml MTB-Ether verdünnt und mit 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit 3×200 ml MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Isolierung des Produkts erfolgt säulenchromatographisch (E/PE).

Ansatzgröße: 1.0 mmol
 Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ [268.721]
 Ausbeute und Status: 247 mg farbloses Öl, 92%

IR (CHCl_3): 2959, 2932, 1720, 1682, 1264, 1104, 1052, 1084, 875, 856, 840

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

6.37 (dd, $J = 1, 6$ Hz, 1 H, H7), 6.12 (dd, $J = 1, 6$ Hz, 1 H, H6), 4.74 (s br, 1 H, H1), 4.63 (s, 1 H, H5), 3.58 (t, $J = 1$ Hz, 1 H, H2), 2.31 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, H4ax), 1.42 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H9), 0.88 (t, $J = 3$ Hz, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.11/0.09 (je s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

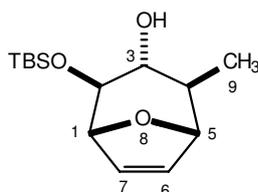
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3 /ohne TMS):

207.54 (C3), 137.06 (C7), 129.48 (C6), 82.96 (C1), 81.96 (C5), 75.47 (C2), 50.67 (C4), 25.57 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.03 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 17.01 (C9), -4.96/-5.16 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$)

MS 269 ($M^+ + 1$, 2), 268 (M^+ , 4), 253 (1), 237 (2), 185 (5), 165 (1), 143 (100), 29 (3), 115 (3), 101 (7), 81 (5), 75 (19), 73 (22)

HR-MS: berechnet: 268.149323 gefunden: 268.149473

2 β -tert.-Butylsilyloxy-3 α -hydroxy-4-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **rac-293**



In einem 100 ml-Zweihalskolben werden 3.0 g Oxabicycloketon **rac-292** (11.2 mmol) in 15 ml THF vorgelegt. Bei -78°C werden mittels eines Perfusors 13.4 ml einer 1-M L-Selectrid-Lösung innerhalb von 30 min zugetropft. Es wird für 60 min bei dieser Temperatur gerührt und langsam auf 0°C erwärmt. Die Reaktion wird anschließend mit 1.0 ml Wasser gequenchet. Dann werden 3.23 g Natriumhydroxid (80.6 mmol, 6 eq bezogen auf L-Selectrid) in 3.0 ml Wasser dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Es werden 8.23 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung (80.6 mmol) sehr langsam zugetropft. Nach ca. 1 h wird die Reaktion mit halbkonzentrierter Salzsäure bei 0°C neutralisiert. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit festem Natriumchlorid ausgesalzen und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Produkt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 11.2 mmol

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ [270.443]

Ausbeute und Status: 2.3 g (8.62 mmol), 77% farbloses Öl

IR (CHCl_3): 836, 880, 1088, 1116, 1252, 2856, 2880, 2928, 2952

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

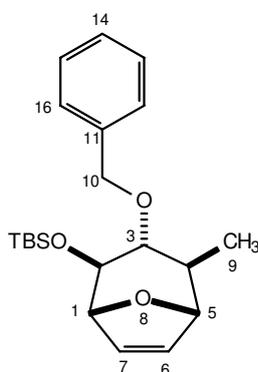
6.09-6.20 (m, 2 H, H6, H7), 4.74 (s, 1 H, H1), 4.51 (s, 1 H, H5), 3.94 (dd, $J = 1, 4$ Hz, 1 H, H3), 3.45 (dd, $J = 1, 5$ Hz, 1 H, H2äq), 2.86 (s, 1 H, O-H), 1.71 (dd, $J = 1, 8$ Hz, 1 H, H4äq), 1.16 (d, $J = 8$ Hz, 3 H, H9), 0.85 (m, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.01 (d, $J = 3$ Hz, 6 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$)

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

133.32 (C7), 129.87 (C6), 82.74 (C5), 80.79 (C1), 67.68 (C3), 66.86 (C2),
34.68 (C4), 25.62 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 17.95 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 14.20 (C9), -5.17/-4.96
($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$)

MS (RT): kein M^+ , 269 (M^+-1 , 2), 211 (2), 155 (1), 143 (100), 81 (6), 75 (29)

2 β -tert.-Butylsilyloxy-3 α -benzyloxy-4-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **rac-294**



In einem 10 ml-Zweihalskolben werden 269 mg Alkohol **rac-293** (1.0 mmol) in 20 μl Ethanol und 2 ml THF gelöst. Bei 0°C werden 160 mg in 1.5 ml THF aufgeschwemmtes Kaliumhydrid (30%ige Suspension, 1.2 mmol) zur Reaktionslösung gegeben. Nach 5 min läßt die starke Gasentwicklung nach und die Reaktionslösung verfärbt sich gelblich. Es wird 60 min bei 0°C und 60 min bei RT gerührt. Danach werden zu dem Reaktionsgemisch 385 μl Benzylbromid zugesetzt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 10 ml Diethylether verdünnt und mit 2 ml Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 3 \times 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 1.0 mmol

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ [360.570]

Ausbeute und Status: 254 mg (0.70 mmol), 70%, weißer Feststoff

IR (CHCl_3): 3088, 3064, 3000, 2956, 2884, 1612, 1496, 1460, 1388, 1312, 1008, 980

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

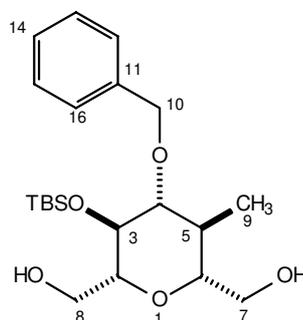
7.45-7.24 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 6.21/6.17 (je dd, J = 2, 6 Hz, 2 H, H6, H7), 4.93 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.71 (s, 1 H, H1), 4.69 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.62 (s, 1 H, H5), 4.16 (dd, J = 2, 5 Hz, 1 H, H3), 3.39 (dd, J = 2, 5 Hz, 1 H, H2äq), 1.74 (dd, J = 6, 7 Hz, 1 H, H4äq), 1.36 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9), 0.93 (m, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (d, J = 3 Hz, 6 H, SiC(CH₃)₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

139.58 (C11), 133.81 (C7), 130.84 (C6), 128.39 (C12, C16), 127.74 (C15, C13), 127.42 (C14), 82.74 (C1), 81.46 (C5), 75.76 (C10), 73.30 (C3), 68.44 (C2), 35.65 (C4), 25.86 (SiC(CH₃)₃), 18.41 (SiC(CH₃)₃), 14.26 (C9), -4.49/-4.57 (SiC(CH₃)₂)

MS-FAB:

383 (M⁺+23, 52), 361 (M⁺+1, 100), 303 (90), 253 (41), 211 (31), 161 (73), 143 (29)

(4-Benzyloxy-5-tert.-butyl-6-hydroxymethyl-3-methyl-tetrahydro-pyran-2yl)-methanol rac-295

In einem 250 ml-Zweihalskolben, versehen mit Gaseinleitungsrohr und Hahn, werden 2.65 g TBS-Benzylether **rac-294** (7.35 mmol) in 40 ml DCM/Methanol (1:4, 1 ml DCM/Methanol pro 1 mmol Substrat) gelöst. Die Reaktionslösung wird auf -78°C abgekühlt. Es sollte bis zur Blaufärbung der Reaktionslösung Ozon eingeleitet werden. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Stickstoff das überschüssige Ozon ausgetrieben. Zur Reduktion des Ozonids werden portionsweise 611 mg Natriumborhydrid (16.2 mmol) in die Reaktionslösung eingetragen. Innerhalb von ca. 3 h läßt man die Reaktion auf 0°C erwärmen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 80 ml MTB-Ether verdünnt und mit 80 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit festem Natriumchlorid ausgesalzen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Zur

Isolierung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/PE) mit steigenden Gradienten gereinigt.

Ansatzgröße: 7.3 mmol

Summenformel: $C_{21}H_{36}O_5Si$ [396.60]

Ausbeute und Status: 2.91 g (7.3 mmol), quant., farbloser Schaum

IR (KBr): 3404, 2940, 2864, 1612, 1512, 1464, 1248, 1132, 1116, 1088, 1056

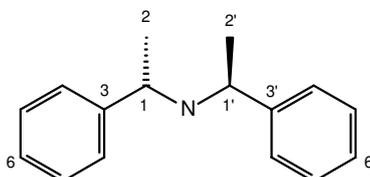
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ /TMS):

7.45-7.26 (m, 5 H, H16, H15, H14, H13, H12), 4.52/4.41 (je d, $J = 11$ Hz, 2 H, H10), 4.20 (s br, 1 H, H3), 3.92-3.88 (m, 1 H, H8), 3.81 (dd, $J = 2, 12$ Hz, 1 H, H8), 3.71 (dd, $J = 2, 12$ Hz, 1 H, H7), 3.65 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H2), 3.63-3.59 (m, 1 H, H7), 3.50 (t, $J = 6$ Hz, 1 H, H4), 3.27 (dd, $J = 2, 10$ Hz, 1 H, H6), 1.67 (t, $J = 7$ Hz, 1 H, H5), 1.36 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H9), 0.93 (m, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.04 (d, $J = 3$ Hz, 6H, $SiC(CH_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ /TMS):

139.58 (C11), 128.39 (C12, C16), 127.74 (C15, C13), 127.42 (C14), 77.25 (C6), 76.19 (C2), 73.99 (C3), 72.88 (C4), 72.11 (C10), 63.16 (C8), 62.42 (C7), 37.43 (C5), 25.86 ($SiC(CH_3)_3$), 18.41 ($SiC(CH_3)_3$), 14.26 (C9), -4.49/-4.57 ($SiC(CH_3)_2$)

11. 4. Versuche zu Kap. 8.7

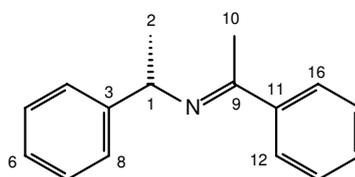
(+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin*Stufe I: (S)-1-Phenylethylacetophenonimin*

In einem 500 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab werden 50 mg *p*-Toloulsulfonsäure eingewogen. Der Kolben wird mit einem Dean-Stark-Wasserabscheider mit Dimrothkühler und Hahn versehen. Nacheinander werden im Stickstoffgegenstrom 500 ml Benzol, 77.4 ml (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin (0.6 mol) und 70.2 ml Acetophenon (0.6 mol) in den Kolben gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei einer Ölbadtemperatur von ca 100°C rückflusiert. Insgesamt werden 10.4 ml Wasser abgeschieden. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. Es wird dann mit 200 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2 × 150 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit 3 × 150 ml Diethylether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende Destillation des hellgelben Rohprodukts im Ölpumpenvakuum liefert eine leicht-gelbe Flüssigkeit, die in einem Siedebereich von 107° bis 113°C fraktioniert wird.

Ansatzgröße: 0.6 mol

Summenformel: C₁₆H₁₇N [223.317]

Ausbeute und Status: 57.7 g (0.258 mol), 43%, leicht-gelbe Flüssigkeit

(S)-1-Phenylethylacetophenonimin

IR (CHCl₃): 3372, 3244, 3152, 3080, 3060, 2968, 2924, 2884, 2864, 1632, 1600, 1576, 1492, 1368, 1268, 1180, 1104

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/TMS):

7.85-7.71 (m, 2 H, H12, H16), 7.47-7.12 (m, 8 H, H4, H5, H6, H7, H8, H13, H14, H15), 4.84 (q, J = 6 Hz, 1 H, H1), 2.27 (s, 3 H, H10), 1.55 (d, J = 6 Hz, 3 H, H2)

¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃/TMS):

162.21 (C9), 146.42 (C11), 141.70 (C3), 127.00 (C4, C5, C6, C7, C8), 126.71 (C12, C13, C14, C15, C16), 60.02 (C1), 25.28 (C10), 15.75 (C2)

MS (RT):

224 (M⁺+1, 4), 223 (M⁺, 26), 222 (24), 208 (20), 167 (6), 165 (3), 152 (1), 121(2), 105 (100), 104 (20), 103 (16), 89 (3), 77 (26)

Stufe II: (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin

In einem 1000 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab werden 1.2 g Palladiumkatalysator (10% auf Aktivkohle) eingewogen und mit 250 ml THF suspendiert. Dazu werden 57.7 g (S)-1-Phenylethylacetophenonimin gegeben. Die katalytische Hydrierung bei Normaldruck verläuft innerhalb von vier Stunden. Zur Abtrennung des Katalysators wird eine Säulenfiltration durchgeführt.

Die anschließende Destillation im Ölpumpenvakuum (ca. 0.5 mm Hg) liefert 52.5 g einer farblosen Flüssigkeit. Sie besteht laut GC-Analyse aus dem optisch aktiven (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin (90%) und dem isomeren *meso*-Amin (10%). Die Isolierung des (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin erfolgt durch fraktionierte Kritallisation. Die isomeren Amine werden innerhalb von 20 min zu einer auf 80°C erwärmten Lösung von 30 ml konzentrierter Salzsäure in 900 ml Wasser aufgelöst. Während der langsamen Abkühlung auf RT innerhalb von zwei Stunden fällt das Hydrochlorid des (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amins in Form langer weißer Nadeln aus (26.4 g). Das feste Hydrochlorid wird abgenutscht. Eine zweite Fraktion erhält man durch Einengen der salzsauren Lösung auf 400 ml und erneutes langsames Abkühlen (9.2 g).

Um das Amin zu regenerieren, wird das Hydrochlorid in einer eiskalten Lösung von 200 ml 2N Natronlauge in 1600 ml Wasser aufgelöst und aus der alkalischen Lösung mit 3 × 300 ml Diethylether reextrahiert.

Ansatzgröße: 0.6 mol

Summenformel: C₁₆H₁₉N [225.333]

Ausbeute und Status: 35.6 g (0.158 mol), 61 % (1.Fraktion: 26.4 g, 2.Fraktion: 9.2 g), farblose ölige Flüssigkeit

IR (KBr): 3080, 3060, 2924, 2860, 1600, 1492, 1368, 1328, 1304, 1280, 1200

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS):

7.34-7.18 (m, 10 H, H4, H5, H6, H7, H8, H4', H5', H6', H7', H8'), 3.49 (q, $J = 2, 7 \text{ Hz}$, 2 H, H1, H1'), 1.60 (s br, 1 H, N-H), 1.26 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, H2, H2')

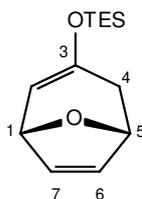
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3/TMS):

145.78 (C3, C3'), 128.36 (C4, C8, C4', C8'), 126.65 (C6, C6'), 126.44 (C5, C7, C5', C7'), 55.10 (C1, C1'), 24.99 (C2, C2')

MS (RT): 225 (M^+ , 2), 211 (11), 210 (65), 148 (2), 120 (9), 106 (79), 105 (100), 104 (7), 103 (10), 91 (4), 79 (18), 77 (19)

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +167.45^\circ$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$), Literaturwert: $+167.6^\circ$

(+)-(1*R*,5*R*)-3-Triethylsiloxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (+)-**281**



In einem trockenen 500 ml-Dreihalskolben, versehen mit einem Tropftrichter werden 1.93 g (45.5 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid vorgelegt. Es wird noch einmal vorsichtig ausgeheizt und eine stationäre Argon-Atmosphäre hergestellt. Jetzt wird durch ein Tieftemperaturthermometer angebracht.

Mit einer Spritze werden 18.14 g (80.5 mmol) (+)-Bis[(*R*)-1-Phenylethyl]amin abgewogen und mit 50 ml THF in dem Kolben vorgelegt. Bei -78°C werden aus dem Tropftrichter 52.5 ml einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung (84 mmol) innerhalb von 40 min langsam zugetropft. Mit fortschreitender *n*-BuLi-Zugabe verfärbt sich die Reaktionslösung charakteristisch leuchtend rosa. Es wird bei -78°C für 15 min und anschließend ohne CO_2 -Bad bei RT für weitere 15 min gerührt.

Die aufgehellte Amidlösung wird durch eine erneute Absenkung der Temperatur mit einem Ethanol/Stickstoff-Kältebad auf -115°C wieder leuchtend rosa. Eine Lösung von 8.7 g 8-Oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (70 mmol) in 250 ml THF wird in einem Zeitraum von 130 min langsam bei gleichbleibender Reaktionstemperatur zugetropft. Anschließend wird für eine weitere Stunde nach dem Zutropfen bei -115°C gerührt. Nach langsamer Erwärmung auf -78°C in ca. 30 min werden 16.5 ml (98.0 mmol) Triethylsilylchlorid vorsichtig zugespritzt. Nach weiteren 5 min werden 13.7 ml (98.0 mmol) zugegeben und die Kühlung entfernt. Mit dem Temperaturanstieg fällt ein weißer flockiger Niederschlag aus.

Das Reaktionsgemisch wird mit 400 ml MTB-Ether verdünnt und auf RT erwärmt. Nun wird das Reaktionsgemisch über eine Celite-Säule filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach säulenchromatographische (E/PE) Reinigung erhält man eine gelbe leicht viskose Flüssigkeit.

Ansatzgröße: 70 mmol

Summenformel: $C_{13}H_{22}O_2Si$ [238.40]

Ausbeute und Status: 15.9 g (66.7 mmol), 95%, gelbe leicht viskose Flüssigkeit

IR ($CHCl_3$): 3001, 2960, 2876, 1640, 1456, 1416, 1352, 1312, 1240, 1196, 1016

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ /ohne TMS):

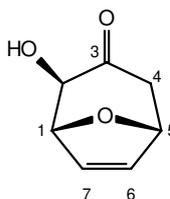
6.43 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H7), 5.94 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H6), 5.15 (d, J = 5 Hz, 1 H, H2), 4.88 (dd, J = 1, 5 Hz, 1 H, H5), 4.75 (d, J = 5 Hz, 1 H, H1), 2.61 (dd, J = 8, 16 Hz, 1 H, H4ax), 1.69 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4äq), 0.92 (t, J = 8 Hz, 9 H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0.06 (q, J = 8 Hz, 6 H, $Si(CH_2CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz $CDCl_3$ /ohne TMS):

147.42 (C3), 128.06 (C7), 126.30 (C6), 106.66 (C2), 77.48 (C1), 75.21 (C5), 32.84 (C4), 6.73 (C9), 5,08 (C10)

MS (RT): 238 (M^+ , 3), 219 (10), 218 (20), 217 (100), 189 (80), 162 (10), 161 (46), 159 (27), 145 (22), 133 (21), 105 (23), 103 (19), 87 (24), 75 (32)

HR-MS: berechnet: 238.138909 gefunden: 238.138808

(-)-(1*R*,2*R*,5*R*)-2β-Hydroxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-**282**

In einem 500 ml-Zweihalskolben werden 15.7 g des TES-Enolethers (+)-**281** (66.0 mmol) in 190 ml DCM vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird auf -35°C abgekühlt. 17.9 g *m*-CPBA (72.6 mmol) werden portionsweise eingetragen. Die Temperatur wird in einem Bereich von ca. -25°C gehalten. Eine DC-Kontrolle nach 60 min zeigt einen vollständigen Umsatz des Enolethers zum 2-Triethylsiloxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en als Rubottom-Produkt. Die Temperatur wird erneut auf -35°C abgesenkt. Mit einer Spritze werden 5.1 ml Trifluoressigsäure (66.0 mmol) zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt hat, wird es mit 100 ml DCM verdünnt und anschließend mit 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 200 ml Wasser und 200 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit festem Natriumchlorid ausgesalzen und mit 3×300 ml Essigester reextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Der dabei ausfallende weiße Feststoff wird über eine Glasfritte abgesaugt und der Filterkuchen gründlich mit Petrolether gewaschen. Die nachfolgende säulenchromatographische (E/PE) Reinigung liefert einen weißen Feststoff.

Ansatzgröße: 66.0 mmol

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ [140.138]

Ausbeute und Status: 6.57 g (46.9 mmol), 71%, weißer Feststoff

IR (CHCl_3): 3432, 3084, 2980, 2912, 1824, 1716, 1648, 1404, 1332, 1272, 1176, 1064, 1040, 1008, 948

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS):

6.46 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1 H, H7), 6.32 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1 H, H6), 5.31 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H1), 4.94 (s, 1 H, H5), 3.71 (s, 1 H, H2), 3.62 (s br, 1 H, O-H), 3.06 (dd, $J = 5, 16$ Hz, 1 H, H4_{ax}), 2.33 (d, $J = 16$ Hz, 1 H, H4_{äq})

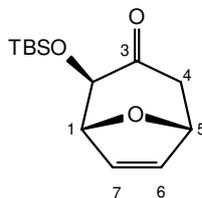
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3/TMS):

205.42 (C3), 136.62 (C6), 129.49 (C7), 82.35 (C2), 77.41 (C5), 75.30 (C1), 44.54 (C4)

MS (RT): 140 (M^+ , 5), 111 (1), 97 (5), 94 (3), 81 (14), 72 (2), 70 (5), 69 (100), 65 (3)

HR-MS: berechnet: 140.047345 gefunden: 140.047373

(-)-(1*R*,2*R*,5*R*)-2β-*tert*-Butyldimethylsiloxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-**283**



In einem 100 ml-Zweihalskolben, versehen mit einem Dimrothkühler, werden nacheinander 6.4 g α-Hydroxy-Bicyclus (-)-**282** (46.1 mmol), 23 ml Dimethylformamid, 7.8 g Imidazol (115.3 mmol) und 8.3 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (55.3 mmol) vorgelegt. Zum Schluß werden 640 µl Triethylamin (4.6 mmol) zum Reaktionsgemisch zugespritzt. Es wird bei ca. 30°C Ölbadtemperatur über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird das Reaktionsgemisch direkt auf eine Kieselgelsäule aufgegeben und mit E/PE eluiert.

Ansatzgröße: 46.1 mmol
 Summenformel: C₁₃H₂₂O₃Si [254.380]
 Ausbeute und Status: 11.2 g (44.0), 96%, gelbe Flüssigkeit

IR (CHCl₃): 2959, 2932, 1720, 1256, 1104, 1084, 856, 840

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

6.39 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H7), 6.13 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H6), 4.97 (d, J = 5 Hz, 1 H, H1), 4.77 (s, 1 H, H5), 3.63 (s, 1 H, H2), 3.03 (dd, J = 5, 16 Hz, 1 H, H4ax), 2.25 (d, J = 16 Hz, 1 H, H4äq), 0.88 (t, J = 3 Hz, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.13/0.07 (je s, 6 H, SiC(CH₃)₂)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

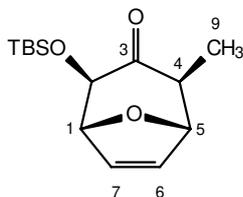
204.12 (C3), 136.90 (C7), 129.44 (C6), 83.08 (C3), 77.49 (C1), 75.49 (C5), 44.98 (C4), 25.61 (SiC(CH₃)₃), 18.08 (SiC(CH₃)₃), 5.72 (SiC(CH₃)₂)

MS (RT): 254 (M⁺, 23), 197 (31), 195 (5), 171 (31), 169 (23), 138 (15), 130 (30), 129 (35), 128 (100), 125 (21), 103 (28), 101 (30), 99 (15), 81 (32), 75 (41)

HR-MS: berechnet: 254.133823 gefunden: 254.133478

Drehwert: [α]_D²⁰ = -29.35° (c = 1, CHCl₃)

(+)-(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-2β-*tert*.-Butyldimethylsiloxy-4-methyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-**284**



Es werden 7.8 ml Diisopropylamin (55.2 mmol) in 40 ml THF in einem 500 ml-Dreihalskolben, versehen mit einem Tropftrichter, vorgelegt. Bei -78°C werden dann aus dem Tropftrichter langsam 37.4 ml n-BuLi (1.6 M-Lösung in Hexan, 59.8 mmol) zugetropt. Man läßt die Reaktionslösung für 15 min bei -78°C und 30 min ohne Kühlung bei RTiterrühren. Die Amidlösung wird wieder auf -78°C abgekühlt. Zur Amidlösung werden 11.7 g des Silylethers (-)-**283** (46.0 mmol) in 40 ml THF langsam innerhalb von 10 min zugetropft. Man läßt die Reaktionslösung für 60 min bei -78°C und 30 min ohne Kühlung bei RTiterrühren.

Erneut wird auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden nacheinander 9.0 ml Tetramethylethylendiamin (59.8 mmol) und 14.4 ml Methyljodid (230.0 mmol) zur Reaktionslösung injiziert. Nachdem für weitere 30 min gerührt worden ist, wird das Kältebad entfernt. Mit einsetzender Erwärmung der Reaktionslösung auf RT fällt ein weißer Niederschlag aus.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml MTB-Ether verdünnt und mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit 3×200 ml MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Isolierung des Produkts erfolgt durch säulenchromatographische (E/PE) Reinigung.

Ansatzgröße: 46.0 mmol

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ [268.721]

Ausbeute und Status: 11.2 g (41.7 mmol), 91%, gelbe Flüssigkeit

IR (KBr): 3088, 3072, 2944, 2880, 2856, 1716, 1684, 1408, 1388, 1264, 1004, 936

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 /ohne TMS):

6.37 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1 H, H7), 6.12 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1 H, H6), 4.74 (s br, 1 H, H1), 4.63 (s, 1 H, H5), 3.58 (t, $J = 1$ Hz, 1 H, H2), 2.31 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, H4äq), 1.42 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, H9), 0.88 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.11/0.09 (je s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃/ohne TMS):

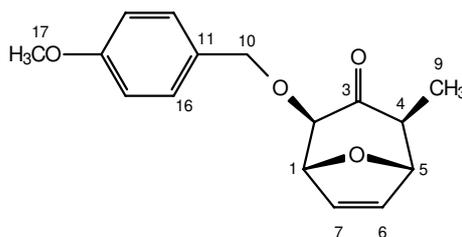
207.54 (C3), 137.06 (C7), 19.48 (C6), 82.96 (C1), 81.96 (C5), 75.47 (C2),
50.67 (C4), 25.57 (SiC(CH₃)₃), 18.03 (SiC(CH₃)₃), 17.01 (C9), -4.96/-5.16
(SiC(CH₃)₂)

MS (RT): 269 (M⁺+1, 2), 268 (M⁺, 4), 253 (1), 237 (2), 185 (5), 165 (1), 143 (100),
129 (3), 115 (3), 101 (7), 81 (5), 75 (19), 73 (22)

HR-MS: berechnet: 268.149323 gefunden: 268.149473

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +27.07^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

(+)-(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-4β-Methyl-2β-*para*-methoxybenzyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-
300



Zur Einführung der *p*-Methoxybenzylfunktion an C-2 wird zunächst die TBS-Gruppe entschützt. In einem 50 ml-Kolben werden 11.0 g (+)-**284** (41.0 mmol) in 62 ml Ethanol vorgelegt. Nach der Zugabe von 90 ml 2N HCl-Lösung wird die wäßrige Lösung über Nacht bei RT gerührt. Am nächsten Tag wird der entschützte sekundäre Alkohol aus der Reaktionslösung mit 4 × 200 ml DCM reextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das gelbliche Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Das Trichloracetimidat wird parallel zur obigen Extraktion hergestellt. Zu einer Lösung von 13.8 g *p*-Methoxybenzylalkohol (100 mmol) in 300 ml abs. Diethylether werden bei 0°C 0.8 g Natriumhydrid (60%, 20 mmol) portionsweise eingetragen. Nach fünf Minuten werden 10.0 ml Trichloracetonitril (100 mmol) dazugegeben. Es wird für 50 min bei 0°C und weitere zwei Stunden bei RT gerührt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der gelbliche Rückstand mit dem entschützten Alkohol in 200 ml DCM aufgenommen. Bei RT werden 1.9 g (+)-Campfersulfonsäure (40 mmol) zum Reaktionsgemisch gegeben und über Nacht gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 2 × 100 ml einer 10%igen Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, um das Trichloracetimid zu entfernen. Nach Extraktion der wäßrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen über

Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 41.0 mmol
Summenformel: C₁₆H₂₀O₄ [274.316]
Ausbeute und Status: 9.2 g (33.5 mmol), 82% über zwei Stufen, gelbes Öl

IR (KBr): 3076, 3060, 2968, 2908, 2872, 2840, 1712, 1612, 1512, 1248, 1176, 1056

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.30 (d, J = 9 Hz, 2 H, H13, H15), 6.89 (d, J = 9 Hz, 2 H, H12, H16), 6.39 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H7), 6.10 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H6), 4.90 (s br, 1 H, H1), 4.67 (s br, 1 H, H5), 4.39/4.65 (d, J = 12 Hz, 2 H, H10), 3.80 (s, 3 H, H17), 3.34 (t, J = 1 Hz, 1 H, H2), 2.39 (d, J = 7 Hz, 1 H, H4äq), 1.48 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃/TMS):

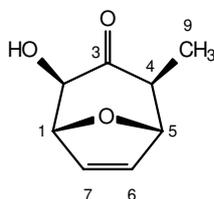
207.28 (C3), 159.61 (C14), 137.41 (C11), 130.62 (C7), 129.62 (C6), 114.01 (C12, C13, C15, C16), 82.35 (C1), 81.39 (C5), 79.98 (C2), 71.71 (C10), 55.45 (C17), 50.83 (C4), 16.93 (C9)

MS (80°): 274 (M⁺, 1), 245 (1), 153 (1), 137 (5), 121 (100), 109 (3), 95 (3), 77 (6)

HR-MS: berechnet: 274.120331 gefunden: 274.120509

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +83.63^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

Zwischenprodukt bei der Darstellung des PMB-Ethers (+)-**300**



IR (Kap.Film): 3412, 3088, 2968, 2936, 2876, 1720, 1612, 1512, 1456, 1324, 1248, 1080

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/TMS):

6.44 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H7), 6.23 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H6), 4.94 (s br, 1 H, H1), 4.68 (d, J = 1 Hz, 1 H, H5), 3.68 (s, 1 H, H2), 3.59 (s br, 1 H, O-H), 2.39 (d, J = 7 Hz, 1 H, H4äq), 1.43 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

¹³C-NMR (50.32 MHz CDCl₃/TMS):

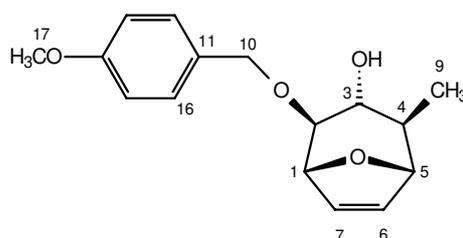
209.66 (C3), 136.86 (C7), 130.05 (C6), 82.71 (C1), 82.66 (C5), 75.21 (C2), 50.08 (C4), 17.38 (C9)

MS (RT):154 (M⁺,4), 140 (3), 126 (1), 109 (6), 104 (9), 98 (9), 87 (9), 81 (20), 75 (10), 69 (19), 68 (100), 57 (10), 53 (6)**HR-MS:**

berechnet: 154.063080

gefunden: 154.062994

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3α-Hydroxy-4β-methyl-2β-para-methoxybenzyl-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en
301



In einem 500 ml-Dreihalskolben werden 8.9 g des PMB-Ethers (+)-**300** (32.5 mmol) in 135 ml THF vorgelegt. Bei -78°C werden mittels eines Perfusors innerhalb von 100 min 46.0 ml einer 1 M Lösung von L-Selectrid in THF zu der Substratlösung injiziert. Es wird für 30 min bei -78°C gerührt und dann langsam auf 0°C erwärmt.

Zur Aufarbeitung wird die Boranlösung bei 0°C mit 2 ml Wasser und anschließend mit einer Lösung von 10.9 g Natriumhydroxid (273 mmol, 6 eq bezogen auf L-Selectrid) in 25 ml Wasser gequenchet. Dann werden sehr langsam über einen Tropftrichter 27.8 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung (273 mmol) zugetropft. Es wird bei RT für weitere 60 min gerührt. Vorsichtig wird die Boratlösung bei 0°C mit halbkonzentrierter Salzsäure bis pH 7 neutralisiert. Nach einer Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit festem Natriumchlorid ausgesalzen und mit 4 × 200 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 32.5 mmol

Summenformel: C₁₆H₂₀O₄ [276.332]

Ausbeute und Status: 7.8 g (28.1 mmol), 87%, gelbe Flüssigkeit

IR (CHCl₃): 3548, 3000, 2952, 2880, 1612, 1584, 1464, 1408, 1300, 1248, 1112, 1036

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

7.30 (d, J = 9 Hz, 2 H, H13, H15), 6.89 (d, J = 9 Hz, 2 H, H12, H16), 6.21 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H7), 6.14 (dd, J = 2, 6 Hz, 1 H, H6), 4.83 (s br, 1 H, H1), 4.74 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.59 (s br, 1 H, H5), 4.43 (d, J = 12 Hz, 1 H, H10), 4.00 (m, 1 H, H3), 3.80 (s, 3 H, H17), 3.46 (dd, J = 2, 5 Hz, 1 H, H2äq), 2.66 (d, J = 11 Hz, 1 H, H3äq), 1.85 (qui, J = 7 Hz, 1 H, H4äq), 1.19 (d, J = 7 Hz, 3 H, H9)

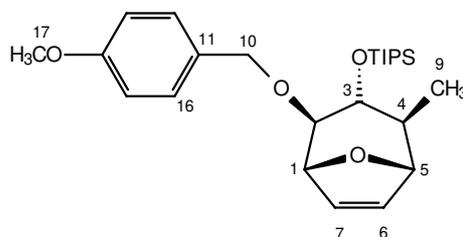
¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃/TMS):

159.47 (C14), 133.83 (C7), 130.21 (C11), 129.42 (C6), 114.05 (C12, C13, C15, C16), 83.48 (C1), 78.56 (C5), 75.24 (C2), 71.64 (C10), 55.41 (C15), 34.50 (C4), 13.85 (C9)

MS (80°): 276 (M⁺, 1), 155 (3), 137 (2), 122 (27), 121 (100), 110 (2), 95 (50), 91 (12)

HR-MS: berechnet: 276.136017 gefunden: 276.136159

(+)-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4β-Methyl-2β-*para*-methoxybenzyl-3α-triisopropylsilyloxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-oct-6-en (+)-**302**



In einem 500 ml-Dreihalskolben werden 7.3 g des Alkohols **301** (26.0 mmol) mit 100 ml DCM vorgelegt. Nach der Absenkung der Temperatur auf -40°C werden zum Alkohol 6.9 ml 2,6-Lutidin (31.2 mmol) zugegeben. Mittels einer Spritze werden bei -40°C 6.8 ml TIPS-Triflat in 27.2 ml DCM zugetropft. Eine langsame Erwärmung auf 0°C wird zugelassen. Zur vollständigen Umsetzung wird die Temperatur erneut abgesenkt und weitere 113 µl TIPS-Triflat in 450 µl DCM dazugegeben.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 110 ml Cyclohexan verdünnt und mit 100 ml einer 0.15 N Natriumhydrogensulfat-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit 3 × 200 ml DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (E/PE) gereinigt.

Ansatzgröße: 26.0 mmol
Summenformel: $C_{25}H_{40}O_4Si$ [432.674]
Ausbeute und Status: 11.2 g (25.88 mmol), 97%, weißer Feststoff

IR (KBr): 3056, 2940, 2864, 1612, 1512, 1464, 1248, 1144, 1104, 1064, 1012

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/TMS$):

7.34 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, H13, H15), 6.86 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, H12, H16), 6.16 (s, 2 H, H7, H6), 4.80 (d, $J = 12$ Hz, 1 H, H10), 4.69 (s br, 1 H, H1), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1 H, H10), 4.58 (s br, 1 H, H5), 4.25 (dd, $J = 1, 5$ Hz, 1 H, H3), 3.78 (s, 3 H, H17), 3.46 (dd, $J = 2, 5$ Hz, 1 H, H2äq), 1.79 (t, $J = 7$ Hz, 1 H, H4äq), 1.05 (s, 21 H, H9, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), 1.03 (s, 3 H, $Si(CH(CH_3)_2)_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz $CDCl_3/TMS$):

158.76 (C14), 133.38 (C7), 131.50 (C11), 130.52 (C6), 128.76 (C13, C15), 113.45 (C12, C16), 83.17 (C1), 80.77 (C5), 75.73 (C2), 72.36 (C10), 67.95 (C3), 55.09 (C15), 35.43 (C4), 17.61 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$), 13.79 (C9), 12.24 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$)

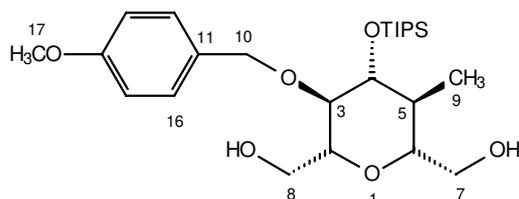
MS (100°): kein M^+ , 389 (6, $-C_3H_7$), 311 (2), 269 (2), 201 (5), 122 (13), 121 (100), 115 (3), 95 (53), 84 (28), 77 (3), 69 (3)

MS-FAB: 455 ($M^+ + Na$, 100), 431 ($M^+ - 1$, 87), 389 (17), 325 (45), 295 (27), 157 (35)

HR-MS: berechnet: 432.270447 gefunden: 432.266445

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.6^\circ$ ($c = 1, CHCl_3$)

(+)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-(2-Hydroxymethyl-5-methyl-3-*para*-methoxybenzyl-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-6yl)-methanol (+)-**303**



In einem 250 ml-Zweihalskolben, versehen mit Gaseinleitungsrohr und Hahn, werden 1.99 g des PMB-TIPS-Ethers (+)-**302** (4.6 mmol) in 40 ml DCM/Methanol (1:4, 1 ml DCM/Methanol pro 1 mmol Substrat) gelöst. Die Reaktionslösung wird auf -95°C abgekühlt. Es sollte **nicht** bis zur Blaufärbung der Lösung Ozon eingeleitet werden, weil die PMB-Funktion dann nicht mehr stabil ist. Der Reaktionsverlauf wird per DC nach jeder zeitlich und mengenmäßig begrenzten Ozon-Einleitung im Sauerstoffgasstrom kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Stickstoff das überschüssige Ozon ausgetrieben. Zur Reduktion des Ozonids wird portionsweise 382 mg Natriumborhydrid (10.1 mmol) zu der Reaktionslösung eingetragen. Innerhalb von ca. 3 h läßt man die Reaktion auf 0°C erwärmen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit 50 ml MTB-Ether verdünnt und mit 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit festem Natriumchlorid ausgesalzen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Zur Isolierung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (EE/PE) mit steigenden Gradienten gereinigt.

Ansatzgröße: 4.6 mmol

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ [468.705]

Ausbeute und Status: 2.02 g (4.31 mmol), 94%, farbloser Schaum

IR (KBr): 3404, 2940, 2864, 1612, 1512, 1464, 1248, 1132, 1116, 1088, 1056

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3/TMS):

7.19/6.82 (je d, $J = 9$ Hz, 4 H, H15, H13, H16, H12), 4.52/4.41 (je d, $J = 11$ Hz, 2 H, H10), 4.2 (s br, 1 H, H3), 3.92-3.88 (m, 1 H, H8), 3.81 (dd, $J = 2, 12$ Hz, 1 H, H8), 3.77 (s, 3 H, H17), 3.71 (dd, $J = 2, 12$ Hz, 1 H, H7), 3.65 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, H2), 3.63-3.59 (m, 1 H, H7), 3.50 (dd, $J = 5, 12$ Hz, 1 H, H4), 3.27 (dd, $J = 2, 10$ Hz, 1 H, H6), 1.67 (t, $J = 7$ Hz, 1 H, H5), 1.09-0.98 (m, 21 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$, H9), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3/TMS):

159.15 (C14), 130.15 (C11), 129.54 (C15, C13), 113.55 (C16, C12), 77.25 (C6), 76.19 (C2), 73.99 (C3), 72.88 (C4), 72.11 (C10), 63.16 (C8), 62.42 (C7), 55.24 (C17), 37.43 (C5), 18.49 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 13.87 (C9), 13.22 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

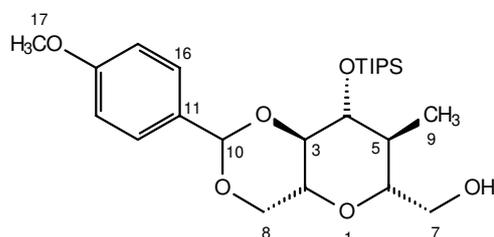
MS (50°C): kein M^+ , 265 (4), 254 (5), 195 (3), 179 (2), 155 (2), 131 (3), 121 (100), 105 (45), 87 (10), 73 (9)

MS-FAB: 491 (M^+Na , 27), 221 (6), 147 (12), 133 (6), 121 (100)

HR-MS: Messung nicht möglich.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.76^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)

(+)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-(5-Methyl-10-*para*-methoxyphenyl-4-triisopropylsilyloxy-hexahydro-pyrano-[3,2-*d*][1,3]dioxin-6yl)-methanol (+)-**304**



Für den nachfolgenden oxidativen Ringschluß durch DDQ werden ca. 70 ml DCM 15 min lang mit Argon desoxygeniert. Ein 250 ml-Dreihalskolben wird gründlich ausgeheizt und eine stationäre Argon-Atmosphäre hergestellt. Es werden im Argongegenstrom ~ 2 g aktivierte 3 Å Molsieb und 909 mg DDQ (4 mmol) in dem Kolben vorgelegt und mit 40 ml DCM aufgenommen. Das Diol (+)-**303** (937 mg, 2 mmol) wird in einem zweiten 25 ml-Kolben separat abgewogen und an die Ölmembranpumpe gehängt, leicht ausgeheizt und mit Argon belüftet. Das Diol wird dann mit insgesamt 20 ml DCM gelöst. Bei -60°C wird das Diol portionsweise langsam zur DDQ-Lösung zugetropft.

Die Reaktionslösung verfärbt sich sofort dunkelgrün. Es wird nach der Diol-Zugabe für 4 h weitergerührt. Innerhalb dieses Zeitraumes läßt man das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmen. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich in dieser Zeit dunkelbräunlich. Zur Aufarbeitung wird bei 0°C das Reaktionsgemisch mit 50 ml MTB-Ether verdünnt und mit 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet.

Das Molsieb wird abfiltriert, mit MTB gründlich vom Produkt befreit. Die organische Phase wird nach der Phasentrennung mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (MTB/PE) mit steigenden Gradienten gereinigt.

Ansatzgröße: 2.0 mmol

Summenformel: $C_{25}H_{40}O_6Si$ [466.689]

Ausbeute und Status: 762 mg (1.63 mmol), 82% farbloses, viskoses Öl

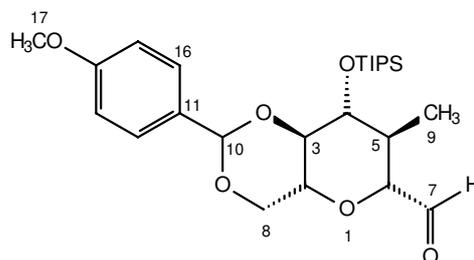
1H -NMR (400MHz, $CDCl_3/TMS$):

7.40 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, H15, H13), 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, H16, H12), 5.48 (s, 1 H, H10), 4.36 (dd, $J = 5, 10$ Hz, 1 H, H8), 4.03 (dd, $J = 5, 10$ Hz, 1 H, H8), 3.99 (t, $J = 5$ Hz, 1 H, H3), 3.80 (s, 3 H, H17), 3.76 (dd, $J = 2, 12$ Hz, 1 H, H7), 3.69 (dd, $J = 4, 12$ Hz, 1 H, H7), 3.63 (t, $J = 10$ Hz, 1 H, H4), 3.54 (dd, $J = 5, 6$ Hz, 1 H, H2), 3.50 (d, $J = 2, 7$ Hz, 1 H, H6), 2.10 (s br 1 H, O-H), 1.84 (m, 1 H, H5), 1.09-0.98 (m, 21 H, $Si(CH_3)_2$, H9), 0.92 (d, $J = 7$ Hz, 3 H, $Si(CH_2(CH_3)_2)_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/TMS$):

159.89 (C14), 130.16 (C11), 127.46 (C15, C13), 113.37 (C16, C12), 102.06 (C10), 81.71 (C3), 77.38 (C2), 71.12 (C6), 69.51 (C8), 65.48 (C4), 63.38 (C7), 55.22 (C17), 37.26 (C5), 18.55 ($Si(CH(CH_3)_2)_3$), 13.96 (C9), 13.29 $Si(CH(CH_3)_2)_3$

(+)-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-(5-Methyl-10-*para*-methoxyphenyl-4-triisopropylsilyloxy-hexahydro-pyrano-[3,2-*d*][1,3]dioxin-6yl)-carbaldehyd (+)-**305**



In einem 25-ml Zweihalskolben werden 760 mg des Benzyliden-Alkohols (+)-**304** (1.60 mmol) mit aktiviertem 3 Å Molsieb und 281 mg 4-Methylmorpholin-*N*-oxid (2.40 mmol) vorgelegt. Das Feststoff-/Alkoholgemisch wird mit 16 ml DCM aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Im schwachen Stickstoffgegenstrom werden 34 mg TPAP (0.096 mmol) in das Reaktionsgemisch gegeben. Nach ca. 60 min ist die Oxidation vollständig abgelaufen, dabei verfärbt sich das anfänglich grüne Reaktionsgemisch dunkelbraun. Zur Isolierung des Produkts wird es direkt auf eine kurze Kieselgelsäule gegeben und säulenfiltriert (MTB/PE).

Ansatzgröße: 1.6 mmol

Summenformel: C₂₅H₄₀O₆Si [464.673]

Ausbeute und Status: 590 mg (1.27 mmol), 79% farbloses, viskoses Öl

IR (KBr): 2940, 2864, 2740, 2036, 1740, 1616, 1516, 1464, 1384, 1216, 1148, 1080

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TMS):

9.58 (d, J = 2 Hz, 1 H, H7), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2 H, H15, H13), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2 H, H16, H12), 5.50 (s, 1 H, H10), 4.35 (dd, J = 5, 10 Hz, 1 H, H8), 4.27 (s br, 1 H, H6), 4.09 (dd, J = 5, 10 Hz, 1 H, H8), 4.01 (dd, J = 2, 10 Hz, 1 H, H3), 3.79 (s, 3 H, H17), 3.71 (t, J = 10 Hz, 1 H, H2), 3.56 (dd, J = 2, 10 Hz, 1 H, H4), 1.94 (m, 1 H, H5), 1.12-0.98 (m, 24 H, H9, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/TMS):

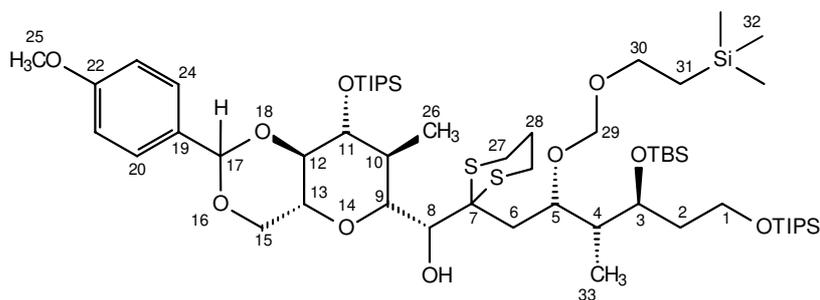
200.26 (C7), 159.90 (C14), 130.15 (C11), 127.32 (C15, C13), 113.12 (C16, C12), 101.78 (C10), 80.95 (C3), 80.78 (C2), 71.18 (C6), 69.17 (C8), 64.64 (C4), 55.15 (C7), 37.68 (C5), 18.33 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 13.07 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.72 (C9)

MS (120°): kein M⁺, 421 (M⁺-C₃H₇, 100), 286 (15), 267 (3), 242 (4), 241 (23), 199 (33), 187 (9), 159 (9), 135 (11), 121 (46), 103 (12), 75 (15)

HR-MS: berechnet: 421.204803, $M^+ - C_3H_7$ gefunden: 421.204643

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.61^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$)

(-)-[2-(2*S*,3*R*,4*S*)(4-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-6-triisopropylsilyloxy-2(2-trimethylsilylethoxy-methyl-hexyl-[1,3]dithian-2-yl)-(13*R*,12*S*,11*S*,10*R*,9*S*)-(10-Methyl-17-*para*-methoxyphenyl-11-triisopropylsilyloxy-hexahydro-pyrano-[3,2-*d*][1,3]dioxin-6yl)-methanol (-)-**306**



Das Thioacetal (-)-**275** wird unter Argon vorgelegt (134 mg 0.20 mmol) und in 2 ml THF gelöst. Es werden 120 ml Tetramethylethylendiamin (0.8 mmol) zur Lösung gegeben. Bei -78°C werden 160 ml *tert.*-BuLi-Lösung (1.5 M-Lösung in Hexan) langsam zur Reaktion getropft. Die Reaktionslösung verfärbt sich charakteristisch gelb. Es wird bei -78°C für 5 min und bei 0°C für 5 min gerührt. Nach erneuter Abkühlung auf -78°C werden zur Thiolat-Lösung 76 μl Trimethylsilylchlorid (0.6 mmol) gegeben. Die Kühlung wird entfernt und die Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit $3 \times$ MTB-Ether reextrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird eingengt und sofort in die Additionsreaktion mit dem Fragment F (+)-**305** eingesetzt. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel an der Ölmembranpumpe wird das Rohprodukt mit 2 ml THF aufgenommen und zu 93 mg des Aldehyds (+)-**305** (0.2 mmol) gegeben. Anschließend gibt man zu dieser Lösung TBAF, das auf Kieselgel aufgezogen wurde, und läßt die Reaktion 4 d bei RT rühren.

Ansatzgröße: 0.20 mmol

Summenformel: $C_{57}H_{110}O_{10}Si_4S_2$ [1130.321]

Ausbeute und Status: 34 mg (0.030 mmol), 15% farbloses, viskoses Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

7.36 (d, J = 9 Hz, 2 H, H23, H21), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2 H, H24, H20), 5.50 (s, 1 H, H17), 4.68 (dd, J = 7, 19 Hz, 2 H, H29), 4.35 (dd, J = 5, 10 Hz, H13), 4.27 (s, 1 H, H6), 4.09 (m, 2 H, H15, H8), 3.84-3.93 (m, 2 H, H3, H5), 3.80 (s, 3 H, H25), 3.74-3.67 (m, 3 H, H1, H12), 3.61 (d, J = 13 Hz, 2 H, H30), 3.56 (dd, J = 2, 10 Hz, 1 H, H11), 2.89-2.77 (m, 4 H, H27), 2.31 (s br, 1 H, O-H), 2.14-2.06 (m, 1 H, H10), 2.02-1.79 (m, 7 H, H28, H6, H2, H4), 1.15-0.83 (m, 59 H, H32, H26, H31, 2 × Si(CH(CH₃)₂)₃), Si(C(CH₃)₃), 0.09 (d, J = 8 Hz, 6 H, Si(C(CH₃)₂), 0.01 (s, 9 H, H32)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/ohne TMS):

159.84 (C22), 129.95 (C19), 127.38 (C21, C23), 113.21 (C24, C20), 101.86 (C17), 94.95 (C29), 81.05 (C12), 80.84 (C11), 77.20 (C8), 75.99 (C5), 72.33 (C9), 71.26 (C3), 69.25 (C15), 65.83 (C30), 64.71 (C13), 59.88 (C1), 55.24 (C25), 43.08 (C7), 40.76 (C4), 38.70 (C6), 37.76 (C10), 35.79 (C2), 30.29/30.12 (C27), 29.68 (C28), 25.96 Si(C(CH₃)₃), 25.91 (C2), 18.39/18.34 (2 × (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.16 (C31), 18.01 Si(C(CH₃)₃), 13.14 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.78 (C26), 10.77 (C33), -1.44 (C32), -4.17/-4.19 Si(C(CH₃)₂)

MS-FAB:

1153 (M⁺+Na, 1), 1013 (6), 997 (80), 973 (M⁺- Si(CH(CH₃)₂)₃, 7), 931 (14), 813 (6), 417 (8), 493 (15), 465 (38), 421 (32), 393 (94), 345 (39), 285 (37), 261 (27), 229 (100)

Drehwert:

$[\alpha]_D^{20} = -1.96^\circ$ (c = 1, CHCl₃)

12. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag	25. November 1967
Geburtsort	Phnom Penh, Kambodscha
Staatsangehörigkeiten	deutsch und kambodschanisch
Familienstand	ledig
Wohnort	Lilly-Reich-Str. 5, 31137 Hildesheim

Schulbildung

31.03.1978	Übersiedlung in die Bundesrepublik
1978-1979	Hauptschule Godehardikamp, Hildesheim, Förderklasse für Aussiedlerkinder
1979-1981	Freiherr-vom-Stein-Schule, Realschule, Hildesheim
1981-1988	Scharnhorstgymnasium, Hildesheim
16. Mai 1988	Allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 1990	Immatrikulation für das Fach Chemie an der Universität Hannover
Juni 1995	Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
Januar 1996	Abschluß des Studiums, Anfertigung der Diplomarbeit bei Prof. H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc, Thema: Ansätze zur Darstellung des C37-C45-Segments von Altohyrtin A
seit März 1996 bis Februar 1999	Promotion bei Prof. H. Martin R. Hoffmann, PhD, DSc, Thema: Asymmetrische Darstellung des C31-C44-Segments von Altohyrtin A
seit Mai 1996	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover: Betreuung der Gaschromatographie des Instituts
08. Februar 1999	Promotionsprüfung