

**Asymmetrische Synthese der
C3-C13- und C28-C41-Segmente und C15-C26-Analoga
der Phorboxazole A und B**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Peter Wolbers
geboren am 02.04.1970
in Meppen**

1998

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer
Tag der Promotion: 16.12.1998

Abstract

Wolbers, Peter

Asymmetrische Synthese der C3-C13- und C28-C41-Segmente und C15-C26-Analoga der Phorboxazole A und B

Schlagworte: Naturstoffsynthese, Oxazole, C-Glycosides

In dieser Arbeit werden Synthesestudien zu einer angestrebten Totalsynthese der Phorboxazole A und B beschrieben. Das synthetische Potential des 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons wurde mit zwei asymmetrischen *de novo* Synthesen zu den C3-C13- und C28-C41-Segmenten sowie mit C15-C26-Analoga der Phorboxazole unter Beweis gestellt.

Das oxabicyclische Keton wurde diastereoselektiv reduziert und der Alkohol als *meso*-PMB-Ether geschützt, der über die asymmetrische Hydroborierung mit (+)-(Ipc)₂BH in hoher optischer Reinheit (> 95% e.e., bestätigt durch NMR-Shiftmessungen) desymmetrisiert wurde. Der oxidative Teilabbau des korrespondierenden bicyclischen Alkohols führte über eine Sequenz aus PCC-Oxidation, Baeyer-Villiger-Umlagerung und saurer Methanolyse zum PMB-geschützten, monocyclischen 2-Methoxytetrahydropyran-Derivat in Multigrammengen. Eine zweifache Allylierungs-Ozonolyse-Sequenz schloß die C3-C13-Segmentsynthese ab. Die anomere Allylierung ermöglichte den Zugang zu 2,6-*trans*-C-Glycosiden in hohen chemischen Ausbeuten (> 80%) und exzellenten Diastereoselektivitäten (> 99% d.e.). Nach der Esterreduktion und der anschließenden Alkohol-Schätzung wurde die Allyldoppelbindung ozonolytisch zum Aldehyd gespalten. Die asymmetrische Allylborierung eröffnete in guter chemischer Ausbeute (> 70%) und Diastereoselektivität (> 90% d.e.) den Weg zum vollaufgelösten C3-C13-Segment, dessen Synthese mit einer Alkohol-Schätzung und einer weiteren Ozonolyse in einer Gesamtausbeute von 24% über 14 Stufen abgeschlossen wurde.

Der monocyclische 2-(4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigester, der in sechs Stufen ausgehend vom oxabicyclischen Keton erhältlich war, wurde über die biomimetische Oxazolsynthese in ein C28-C37-Segment transformiert. Schlüsselschritte der Sequenz waren die peptidartige Kupplung mit *L*-Serinmethylester, die dehydratisierende Cyclisierung zum Oxazolinester und die oxidative Aromatisierung zum Oxazolester. Die Oxazolester-Reduktion und eine Transthoiacetalisierung leiteten den Abschluß der Segmentsynthese ein. Schutzgruppen-Manipulationen eröffneten den Weg zu einem ω -ständigen Aldehyd, der über eine stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zu einem C28-C41-Ester verlängert wurde. Eine asymmetrische Dihydroxylierung führte zwei neue Stereozentren an C37 und C38 in einem Schritt mit einer Ausbeute von 74% (92% d.e.) ein. Die 16-stufige Segmentsynthese gelang in einer Gesamtausbeute von 10%.

Zur Darstellung von C15-C26-Analoga wurden drei Synthesestrategien untersucht. Die stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen C20-C26-Modellaldehyden und einem 2,4,5-trisubstituierten Oxazolbaustein, der in einem Reaktionsschritt über eine Rh(II)-katalysierte Cycloaddition zwischen Diazomalonsäuredimethylester und einem substituierten Acetonitril erhältlich war, gelang stereoselektiv in chemischen Ausbeuten von über 80% (*E:Z* = 4:1). In der zweiten Strategie wurden α,β -ungesättigte Nitrile, die über eine stereoselektive Wittig-Olefinierung (*E:Z* > 10:1) aufgebaut wurden, Rh(II)-katalysiert mit Diazomalonsäuredimethylester cycloaddiert. Der dritte Weg basierte auf der biomimetischen Oxazolsynthese (s.o.), wobei C15-C26-Analoga über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von etwa 30% darstellbar waren. Mit dem Einsatz von LiAlH₄ waren beide Funktionalitäten der 2,4,5-trisubstituierten Oxazolester reduzierbar. In einer 14-stufigen Synthese wurde ein C14-C26-Analogon mit einer Gesamtausbeute von 5% ausgehend vom oxabicyclischen Keton synthetisiert. Nach Bereitstellung des C20-C26-Aldehyds gelang darüber hinaus die Synthese des C15-C26-Segments der Phorboxazole.

Abstract

Wolbers, Peter

Asymmetric synthesis of the C3-C13 und C28-C41 segments and C15-C26 analogues of the phorboxazole A and B

key words: natural product synthesis, oxazoles, C-glycosides

In this PhD thesis studies towards a planned total synthesis of the phorboxazoles A and B are described. The synthetic potential of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one is underlined with asymmetric *de novo* syntheses of the C3-C13 and C28-C41 segments and C15-C26 analogues of the phorboxazoles.

The oxabicyclic ketone was diastereoselectively reduced and the alcohol *O*-protected as a *meso* PMB ether, which was desymmetrized in high optical yield (> 95% e.e., confirmed by NMR-shift) by an asymmetric hydroboration using (+)-(Ipc)₂BH. An oxidation sequence of the corresponding bicyclic alcohol (PCC-Oxidation, Baeyer-Villiger rearrangement) and acidic methanolysis gave the PMB protected, monocyclic 2-methoxytetrahydropyran in multigram quantities. Repetitive allylation-ozonolysis concluded the synthesis of the C3-C13 segment. The anomeric allylation gave 2,6-*trans* C-glycosides in high chemical yield (> 80%) with excellent diastereoselectivity (> 99% d.e.). After reduction of the ester and subsequent *O*-protection of the alcohol the allylic double bond was oxidatively cleaved by an ozonolysis. An asymmetric allylboronation led in good chemical yield (> 70%) and with good diastereoselectivity (> 90% d.e.) to a C3-C13 segment. The homoallylic alcohol was protected and the terminal allylic double bond ozonolyzed to give the C3-C13 aldehyde in 14 steps with an overall yield of 24%.

The monocyclic 2-(4,6-dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl) acetic acid methyl ester, which can be obtained in six steps from the oxabicyclic ketone, was transformed by a biomimetic oxazole synthesis to a C28-C37 segment. Key steps of the sequence are the coupling of the corresponding acid with *L*-serine methyl ester, the cyclization to the oxazoline ester and the oxidative aromatization to give the the oxazole ester. The reduction of the oxazole ester and a transthioacetalization followed. Protection group functionalizations led to the ω-aldehyde, which was coupled to a C28-C41 segment by a stereoselective Horner-Wadsworth-Emmons reaction. Two new stereocenters at C37 and C38 were introduced in one step by an asymmetric dihydroxylation in good yield (74%, 92% d.e.). The C28-C41 segment was synthesized in 16 steps with an overall yield of 10%.

Three strategies were developed for the construction of C15-C26 analogues of the phorboxazoles. A stereoselective Horner-Wadsworth-Emmons reaction between C20-C26 model aldehydes and a 2,4,5-trisubstituted oxazole building block, which was available in one step using the Rh(II)-catalyzed cycloaddition of diazomalonic dimethylester and a substituted acetonitrile, led to C15-C26 analogues in good yield (80%, *E:Z* = 4:1). The second strategy was based on the Rh(II)-catalyzed cycloaddition of diazomalonic dimethylester and α,β-unsaturated nitriles, which were available by a stereoselective Wittig olefination (*E:Z* > 10:1). The reduction of both functionalities of the 2,4,5-trisubstituted oxazole esters using LiAlH₄ was successful. In cooperation with a group member a C15-C26 segment of the phorboxazoles was synthesized using the first strategy. Furthermore a C14-C26 analogue was available in 14 steps with an overall yield of 5% starting from the above mentioned oxabicyclic ketone. Following the third strategy the oxazole moiety was synthesized biomimetically in five steps with an overall yield of 30% to give two new C15-C26 analogues of the phorboxazoles.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1996 bis Oktober 1998 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, für seine hilfreiche und freundliche Betreuung, für die anregenden Diskussionen und für die Förderung in letzten Jahren möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, bedanken.

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

Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann für die freundliche Laboratmosphäre und für die guten fachlichen Ratschläge.

Besonders möchte ich mich bei A. Vakalopoulos und A. Misske für die Zusammenarbeit und für die Korrektur der vorliegenden Arbeit bedanken. Für die Bereitstellung des "Oxabicyclus" in größerer Menge möchte ich mich herzlich bei H. Kim bedanken.

Frau E. Mettig möchte ich für ihre freundliche Unterstützung in allen organisatorischen Belangen aus dem Sekretariat danken.

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

Bei folgenden Personen und Institutionen möchte ich mich bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

- der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Doktorandenstipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs "Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation"
- den Mitarbeitern der Spektroskopie, insbesondere Dr. E. Hofer, für die Hilfsbereitschaft bei den Messungen, Sondermessungen und Auswertungen
- Professor H. Duddeck für Hochtemperatur-NMR-Messungen an der Universität Bochum
- Dr. H. G. Ernst und Dr. I. Rose, BASF AG, Ludwigshafen (Rhein), für die Bereitstellung des Phosphonats
- Professor G. Höfle, GBF, Braunschweig, für entgegengebrachtes Interesse und hilfreiche Diskussionen
- Professor H. Reichenbach und seinem Mitarbeiter Dr. F. Sasse, GBF, Braunschweig, für hilfreiche Diskussionen und für die Durchführung biologischer Assays
- Professor W. Beil, MHH, für die Durchführung der biologischen Assays
- Dr. R. Wartchow für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse
- der Degussa AG, Frankfurt, für die Bereitstellung von Reagenzien (*L*-Serin, Rhodium(III)chlorid)

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre stete Unterstützung in den zurückliegenden Jahren.

I. Theoretischer Teil	1
1. Einleitung	1
1.1 Marine Naturstoffe	1
1.2 Oxazole: Vorkommen und Biogenese	2
1.3 Phorboxazole A und B: Isolierung, Struktur, biologische Aktivität	4
1.4 Publiizierte Synthesen	6
1.4.1 C3-C17-Segmentsynthese	6
1.4.2 C3-C19-Segmentsynthese	7
1.4.3 C18-C30-, C20-C26- und C15-C32-Segmentsynthesen	8
1.4.4 C31-C46-Segmentsynthesen	11
2. Aufgabenstellung	13
3. Retrosynthesen, Synthesestrategien und Schutzgruppenkonzepte	14
3.1 Vom Phorboxazolgerüst zum Makrolacton und zur Seitenkette	14
3.2 Vom 21-gliedrigen Makrolacton zum C3-C27-Segment	15
3.3 Hetero-Diels-Alder-Strategie zum C3-C27-Segment	16
3.4 Aldol-Lactol-Strategie zum C3-C27-Segment	17
3.5 Zusammenfassung	18
4. Funktionalisierte 2,4-di- und 2,4,5-trisubstituierte Oxazole	19
4.1 Synthesen und Literatur	20
4.2 [1,3]-Sigmatrope Umlagerung	21
4.3 Derivatisierungen	23
4.4 Rh(II)-katalysierte Cycloaddition – 2,4,5-trisubstituierte Oxazole	24
4.5 Fazit	26
5. Modellstudien zur Hetero-Diels-Alder-Strategie	27
5.1 Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit doppelt aktivierten Dienen	27
5.2 Von Dihydropyranen zu 2,6- <i>cis</i> -C-Glycosiden	28
5.3 Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit monoaktivierten Dienen	29
5.3.1 Retrosynthese eines C5-C19-Segments	29
5.3.2 Enantiomerenreine C5-C14-Dienmodelle	30
5.3.3 Kupplungsreaktionen zum C5-C19-Modellsegment	32
5.4 Zusammenfassung und Bewertung	33
6. Asymmetrische Synthese der C3-C13- und C3-C14-Segmente der Phorboxazole	34
6.1 Oxabicyclische Ketone in der Naturstoffsynthese	34
6.1.1 Literatur	34
6.1.2 Desymmetrisierungen	35
6.2 Retrosynthese des C3-C13-Segments	36
6.3 Asymmetrische Synthese eines C3-C9-Segments	37

6.4 Diastereoselektive Synthese des C3-C11-Segments	38
6.4.1 α -Allylpyrane über die Kishi-Sakurai-Reaktion	38
6.4.2 Derivatisierungen von α -Allyl-C-Glycosiden	40
6.4.3 Aufklärung der Stereochemie	43
6.5 C5-C14- und C3-C14-Segmente – Anionische Aldolreaktionen	44
6.6 Asymmetrische Allylborierung nach Brown	46
6.6.1 Modelluntersuchungen	46
6.6.2 Chemoselektivitätsprobleme	47
6.6.3 Stereoselektive Allylborierung von THP-Acetaldehyden	48
6.6.4 Vollaufgelöstes C3-C13-Segment der Phorboxazole	49
6.6.5 Spektroskopische Strukturaufklärung	50
6.7 Modellsynthese eines C1-C9-Segments der Phorboxazole	51
6.8 Zusammenfassung und Ausblick	52
7. C15-C26-Analoga der Phorboxazole – die Oxazoluntereinheit	53
7.1 Retrosynthese und Synthesekonzepte	53
7.2 Julia-Olefinierung	53
7.3 Oxazolmethylphosphoniumsalze	55
7.4 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	56
7.5 Von α,β -ungesättigten Nitrilen zum C15-C26-Segment	57
7.6 2,4-Disubstituierte Oxazole aus 5-Methoxy-oxazol-4-carboxylaten	60
7.7 Modellsynthese eines C14-C26-Segments	61
7.8 Biomimetische Synthese von C15-C26-Modellsegmenten	62
7.8.1 Literatur	62
7.8.2 Synthesestrategie	62
7.8.3 Horner-Wadsworth-Emmons-Variante nach Masamune-Roush	63
7.8.4 Oxazole aus Carbonsäuren	64
7.9 Zusammenfassung und Bewertung der Synthesestrategien	67
8. Asymmetrische Synthese des C28-C41-Segments der Phorboxazole	68
8.1 Retrosynthese und Synthesekonzepte	68
8.2 Darstellung des C28-C37-Segments	69
8.3 Orientierende Synthesestudien – Darstellung eines C31-C41-Segments	70
8.3.1 Öffnung von α -Methoxytetrahydropyranen	70
8.3.2 Desulfurierung von Dithianen	70
8.3.3 Wittig-Olefinierung	71
8.3.4 Asymmetrische Dihydroxylierung	71
8.3.5 Abschluß der C31-C41-Segmentsynthese	72
8.4 Asymmetrische Synthese des C28-C41-Segments	74
8.5 Syntheseansätze zum Aufbau der C27/C28-Doppelbindung	76
8.6 Bewertung der C28-C41-Segmentsynthese	76
9. Enantiomerenreine Synthesebausteine aus <i>L</i>-Serin	78
9.1 Serinale aus Serin	78
9.2 Hetero-Diels-Alder- und Mukaiyama-Aldolreaktionen	79
9.3 Threonin-Derivate aus Serinalen	81
9.4 Fazit	82

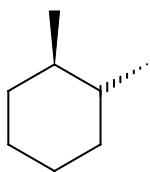
10. Zusammenfassung und Ausblick	83
10.1 Zusammenfassung	83
10.2 Ausblick	87
II. Pharmakologischer Teil	88
II.1 Biologisch aktive Naturstoffe mit 2,4-disubstituierten Oxazolen	90
II.2 <i>In vitro</i> Tests mit Oxazolderivaten	92
II.2.1 Testsysteme	92
II.2.2 Pharmakologische Meßergebnisse	92
III. Experimenteller Teil	93

Abkürzungsverzeichnis

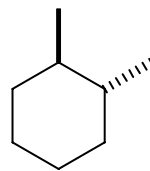
abs.	absolut	Hz	Hertz
Ac	Acetyl	IBCF	Chlorameisensäure- <i>iso</i> -butylester
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	(Ipc) ₂ BH	Diisopinocampheylboran
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	IR	Infrarot
Alk	Alkyl	<i>J</i>	Kopplungskonstante
APT	Attached Proton Test	KHMDS	Kalium-bis(trimethylsilyl)amid
Ar	Aryl	LDA	Lithiumdiisopropylamid
ATP	Adenosin-5'-triphosphat	LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
Bn	Benzyl	LiNap.	Lithiumnaphthalenid
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl	Lsg.	Lösung
BT	Benzothiazol	LM	Lösungsmittel
Bu ^{<i>i</i>}	<i>iso</i> -Butyl	M	molar
Bu ^{<i>t</i>}	<i>tert.</i> -Butyl	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Bu	Butyl	Me	Methyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	MeOH	Methanol
Bu ^{<i>t</i>} OH	<i>tert.</i> -Butanol	MHH	Medizinische Hochschule Hannover
Bz	Benzoyl	min	Minute(n)
c	Konzentration	Mio.	Millionen
18-K-6	Kronenether: 18-Krone-6	mmol	Millimol
Cy	Cyclohexyl	MsO	Mesylat
d	Tag(e)	MTB	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
Dibal-H	Diisobutylaluminiumhydrid	MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure
DBU	1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en	NAD	2-Nicotinamid-adenin-dinucleotid
DC	Dünnschichtchromatographie	NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
DCM	Dichlormethan	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	NCI	National Cancer Institute
d.e.	diastereomerer Überschub	NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DMF	Dimethylformamid	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DMSO	Dimethylsulfoxid	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DSMZ	Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen	PE	Petrolether, Sdp. < 70°C
EDC	1-(3-Aminopropyl)-3-ethylcarbodiimid	Ph	Phenyl
EtOAc	Essigester	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
e.e.	enantiomerer Überschub	ppb	parts per billion
eq.	Äquivalente	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
Et	Ethyl	Ref.	Referenz (Zitat)
Et ₂ O	Diethylether (Ether)	RT	Raumtemperatur
EtOH	Ethanol	SAR	Structure Activity Relationship
FAB	Fast Atom Bombardment	SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
GBF	Gesellschaft für Biotechnologische Forschung	Sdp.	Siedepunkt
GC	Gaschromatographie	Smp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt(e)	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumfluorid
h	Stunde(n)	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammoniumiodid
hfc	3-(Heptafluoropropyl-hydroxymethylen)- <i>D</i> -camphorato	TBHP	<i>tert.</i> -Butylhydroperoxid
HMPA	Hexamethylenphosphortriamid	TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
HMTA	Urotropin (Hexamethylentetramin)	TBSOTf	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat
HOBT	1-Hydroxy-1- <i>H</i> -benzotriazol	THF	Tetrahydrofuran
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography	THP	Tetrahydropyran(yl)
HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy	TIPS	Triisopropylsilyl
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	TIPSOTf	Triisopropylsilyl-trifluormethansulfonat
		TMS	Trimethylsilyl
		TMSOTf	Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat
		TPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen, Schemen und Tabellen der vorliegenden Arbeit folgt den Konventionen nach Maehr (H. Maehr, *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114). Keile werden dabei für Verbindungen verwendet, die enantiomerenrein sind, während Balken für racemische Verbindungen stehen und zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration in Fragmenten dienen.



enantiomerenrein



racemisch

Weiterhin werden racemische Verbindungen mit einfachen Zahlen numeriert. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch Kombination von gemessener Orientierung des Drehwertes und der entsprechenden Numerierung kenntlich gemacht. Da alle neuen Kohlenhydratderivate, die ausgehend von der enantiomerenreinen *D*-Galactose synthetisiert wurden, einen negativen optischen Drehwert hatten, wird der Drehsinn in der Numerierung nur in Ausnahmen kenntlich gemacht.

Zur Verständlichkeit wurde an gegebener Stelle die Numerierung der Zentren abweichend von der IUPAC-Nomenklatur entsprechend den Positionen des Phorboxazol-Grundgerüsts vorgenommen.

Die neuen Regeln der gegenwärtig in Kraft tretenden Rechtschreibreform wurden in dieser Arbeit konsequent ignoriert.

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1 Marine Naturstoffe

Marine Meeresorganismen sind in den letzten drei Jahrzehnten als eine Quelle für biologisch aktive Substanzen entdeckt worden. Die im Meer vorkommenden Organismen, wie z. B. Invertebraten (Schwämme, Coelenterate oder Molluske), produzieren eine scheinbar unendliche Zahl von chemisch interessanten und biologisch aktiven Sekundärmetaboliten. Die bizarren Moleküle mit ungewöhnlichen funktionellen Gruppen und stereochemisch komplexen Eigenarten dienen mittlerweile oft als Leitstrukturen für die industrielle Entwicklung neuer Arzneimittel und für die Grundlagenforschung in der Pharmakologie.¹

Die pharmakologisch interessanten Eigenschaften der Sekundärmetabolite von Meeresschwämmen könnten mit ihrer Evolution zusammenhängen, die bereits vor 500 Mio. Jahren den Stand der heutigen Evolution erreicht hat. Da Meeresschwämme einen so großen Zeitraum ohne Veränderung ihres Evolutionszustandes überleben konnten, muß dieses mit verschiedenen chemischen Substanzen zusammenhängen, die sie gegen eine Veränderung der natürlichen Umgebung resistent machen. Auffälligerweise ist jegliche Art von Krebskrankheiten bei den Meeresschwämmen unbekannt.²

Viele der Sekundärmetabolite kommen jedoch nur in sehr geringen Mengen in der Natur vor. Der Grund liegt möglicherweise darin, daß nur wenige Organismen in der Lage sind, die Carbonat- und Hydrogencarbonatquelle als Kohlenstoffquelle zu nutzen. Lediglich die Meeresalgen können über die Photosynthese Sekundärmetabolite produzieren. Darüber hinaus kommen Zucker und Aminosäuren im Meer nur im ppb-Bereich vor. Somit ist das Meerwassermilieu biosynthetisch fast leer, obwohl es reich an Lebensformen ist. Um die für die biologischen und pharmakologischen Untersuchungen notwendigen Mengen an biologisch aktiven Substanzen bereitzustellen, ist das großflächige Abernten von Meeresorganismen, wie z. B. den Schwämmen, ökologisch wie auch praktisch nicht dauerhaft umzusetzen.

Als Alternative zur Extraktion kann die Isolierung und Kultivierung von symbiotischen Mikroorganismen dienen. Viele der isolierten Substanzen waren jedoch ungeeignet für Laborkultivierungen, so daß nur in seltenen Fällen die Substanzen biotechnologisch synthetisiert werden konnten.³

Die chemische *de novo* Synthese eines Naturstoffes oder die Semisynthese aus einem Vorläufer scheint somit eine sinnvolle Alternative zur Extraktion der Substanzen aus Meerestieren zu sein.⁴ Die synthetisierten Moleküle können zur Bestätigung oder zur Aufklärung der Struktur herangezogen werden, falls diese nicht eindeutig aufgeklärt werden konnte. Mehr als 50% der zuvor beschriebenen Strukturen mußten nach einer Totalsynthese korrigiert werden.⁵

Oft ist es möglich, mit Hilfe der synthetisch dargestellten Verbindungen den Wirkmechanismus der Sekundärmetabolite aufzuklären und Leitstrukturen für die Pharmaindustrie zu finden. Über die Naturstoffsynthese werden Synthesewege zu Derivaten aufgezeichnet, die zur therapeutischen Evaluierung und zur Weiterentwicklung von

¹ Michael, J. P.; Pattenden, G. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1

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

³ Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753

⁴ Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041

⁵ Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115

Substrukturen herangezogen werden können. Die Totalsynthese eines Naturstoffes hat somit nicht nur akademisches sondern auch industrielles Interesse.

In den letzten 30 Jahren wurden viele Naturstoffe totalsynthetisch dargestellt.⁶ Mit dem Maß an Komplexität des Naturstoffes wird der organische Synthesechemiker ständig herausgefordert, neue Synthesemethoden und strategische Überlegungen in die eigenen Arbeiten einzubringen wie auch diese neu zu entwickeln.

1.2 Oxazole: Vorkommen und Biogenese

Viele der im Meer vorkommenden biologisch aktiven Sekundärmetabolite enthalten in ihrer Molekülstruktur Heterocyclen und modifizierte Aminosäuren. Das Immunsuppressivum FK 506,⁷ die Dolastatine⁸ oder die Cyclosporine⁹ gehören zu den interessantesten biologisch aktiven Naturstoffen, die in den letzten Jahren isoliert worden sind. Während viele Naturstoffe ein hohes Potential für die therapeutische Anwendung in biologischen Screening-Tests (*in vitro*) zeigten, sind es gerade kleine Cyclopeptide, die zu verheißungsvollen Leitstrukturen in der pharmakologischen Forschung führen.¹⁰ Da keine ionisierten *N*- oder *O*-Termini in Cyclopeptiden vorliegen, sind sie in der Lage, Membranbarrieren besser zu durchdringen und sind deshalb im höheren Maße biologisch verfügbar. *In vivo* Studien belegen, daß sie enzymatisch weniger leicht abgebaut werden, da sie chemisch relativ resistent sind. In Cyclopeptiden ist die konformative Flexibilität stark herabgesetzt, was die stereochemische Strukturbestimmung und die chemische Manipulation für Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) erleichtert.⁵

Unter den vielen Naturstoffen, die von pharmakologischem Interesse sind, gibt es einige, in dessen Grundgerüst 2,4-disubstituierte Oxazole enthalten sind.¹¹ Biologisch aktive Naturstoffe, die 2,4-disubstituierte Oxazole enthalten, werden im Pharmakologischen Teil (Teil II) dieser Arbeit vorgestellt.

Oxazole und Thiazole sind kleine Heterocyclen, die auf die entsprechenden Aminosäuren Serin und Cystein zurückzuführen sind. Sie können als maskierte Dehydropeptide beschrieben werden, obwohl Biogeneseuntersuchungen bisher erst an wenigen Substanzen erfolgreich durchgeführt werden konnten. Oxazole in Sekundärmetaboliten können aus Serin, aus Threonin, aus Tyrosin oder aus Tryptophan gebildet werden. Mögliche Biosynthesewege zu den Oxazolen mit den entsprechenden unterschiedlichen Substitutionsmustern sind in Schema 1.1 dargestellt.¹²

⁶ Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1996

⁷ Rosen, M. K.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384

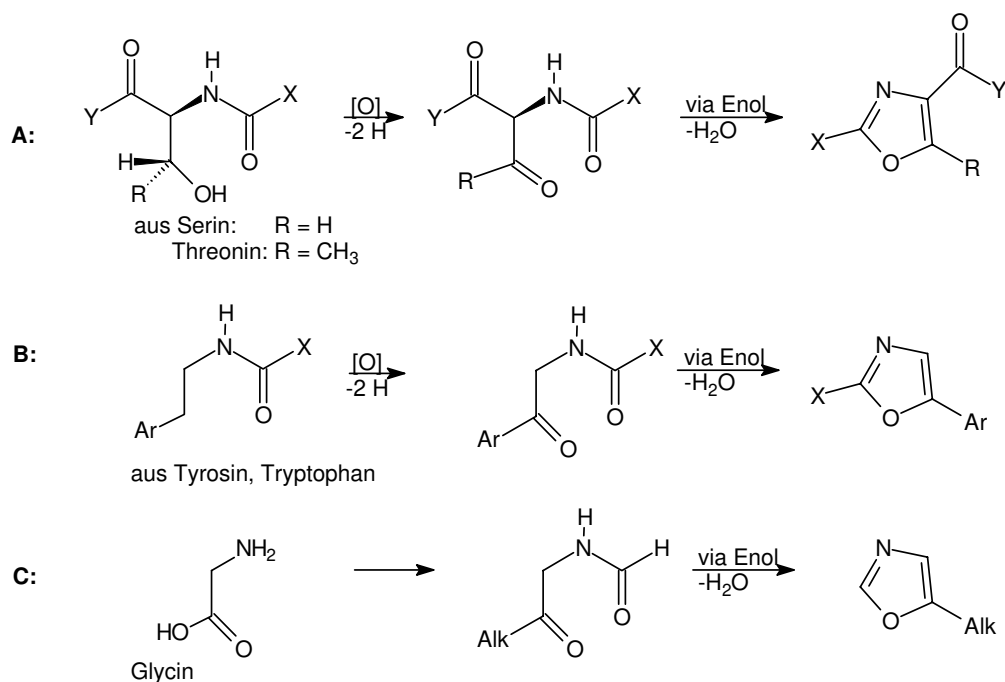
⁸ Krei, G. A.; Buschmann, E. in: *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 6: Pharmaforschung*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg, **1997**, 38

⁹ Humphrey, J. M.; Chamberlain, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243

¹⁰ Der Großteil der marinen Cyclopeptid-Metaboliten sind stark cytotoxisch.

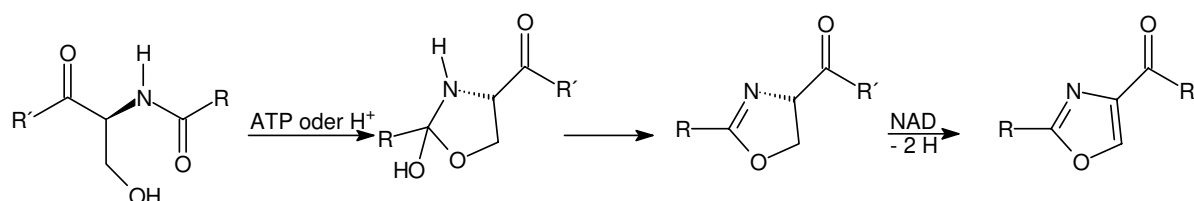
¹¹ Naturstoffe mit 2,4-disubstituierten Oxazolen werden in folgenden Übersichten beschrieben: a) Fusetani, N.; Matsunga, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1793; b) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 81; c) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 29; d) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 395; e) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 135; f) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 355; g) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 223; h) Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6517; i) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Synlett* **1997**, 1; j) Wolbers, P. Diplomarbeit, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover 1996

¹² Henkel, T.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 367



Schema 1.1

Ein anderer möglicher Biosyntheseweg zu 2,4-disubstituierten Oxazolen wurde von Walsh vorgestellt.¹³ Aus einem Hemiaminal, das Protonen- oder ATP-katalysiert aus einem Peptid gebildet wird, entsteht unter Abspaltung von Wasser ein Oxazolin, das mit NAD zum Oxazol oxidativ dehydriert wird.



Schema 1.2

Für viele 2,4-disubstituierte Oxazole ist die Biogenese aus einem *N*-Acylserin- oder *N*-Acylthreonin-Intermediat bewiesen, wie etwa für das Virginiamycin M₁¹⁴ oder für das Disorazol A₁,¹⁵ das ein hochgradig cytotoxischer Metabolit des Sorangicin produzierenden Bakteriums *Sorangium cellulosum* So ce12 ist. Aus biosynthetischen Studien an Gleitbakterien (gliding bacteria) ist bekannt, daß die Metabolite, ausgehend von Acetat-, Propionat- und Methylmethioninquellen, über die Polyketid-Biosynthese gebildet werden, wobei Aminosäuren als Starter der Polyketidkette dienen.¹⁶ Im Rahmen der Studien zur Biosynthese der Disorazole konnte ¹³C-Acetat in das Gerüst der Disorazole eingebaut werden. Ergebnisse belegen, daß nur Serin die Stickstoffquelle für die Oxazole sein kann (Abb. 1.1).

¹³ Walsh, C. Persönliche Mitteilung an Prof. H. M. R. Hoffmann, März 1998

¹⁴ Purvis, M. B.; Kingston, D. G. I.; Fujii, N.; Floss, H. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 302

¹⁵ Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 759

¹⁶ a) Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 309; b) Kohl, W.; Witte, B.; Kunze, B.; Wray, V.; Schomburg, D.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1088

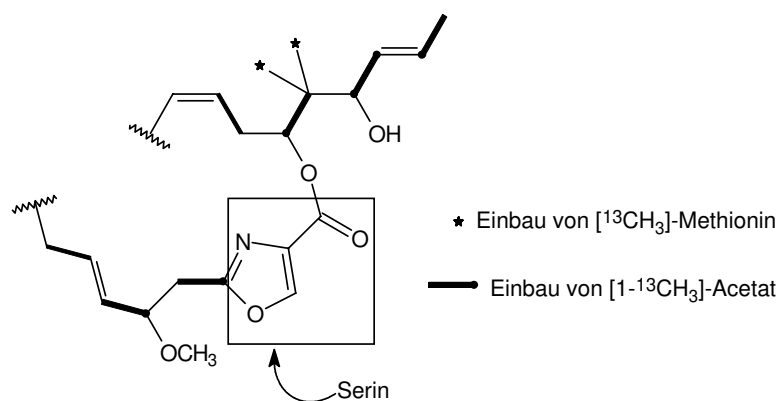
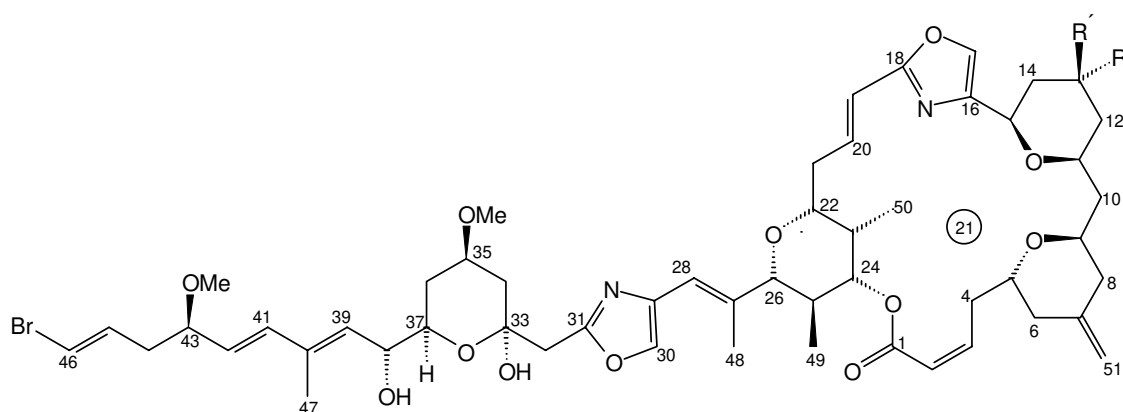


Abb. 1.1

1.3 Phorboxazole A und B: Isolierung, Struktur, biologische Aktivität

Die Phorboxazole A **1a** und B **1b** (Abb. 1.2), die zur Klasse der Makrolide gehören, wurden erstmals 1995 von Molinski beschrieben.¹⁷ Sie wurden aus dem marinen Schwamm *Phorbas sp.* gewonnen, der aus dem Indischen Ozean stammt. Nach einer modifizierten Kupchan-Methode¹⁸ wurden die Chloroform-Fractionen durch Säulenchromatographie (Silica-Gel) und HPLC (Mikrosorb C₁₈) aufgetrennt. Aus einem 236 g Trockenschwammgewicht gelang so die Isolierung von 95.1 mg (0.04%) Phorboxazol A **1a** und 40.5 mg (0.017%) Phorboxazol B **1b** als gelbe, amorphe Feststoffe.



Phorboxazol A **1a**: R = OH; R' = H
 Phorboxazol B **1b**: R = H; R' = OH

Abb. 1.2

Die Phorboxazole A und B stellen eine neue Substanzklasse von Makroliden dar, die ein vorher nicht bekanntes Kohlenstoffgerüst besitzen. Es enthält 15 stereogene Zentren,¹⁹ sechs di- und trisubstituierte Doppelbindungen sowie zwei Oxazolringe.

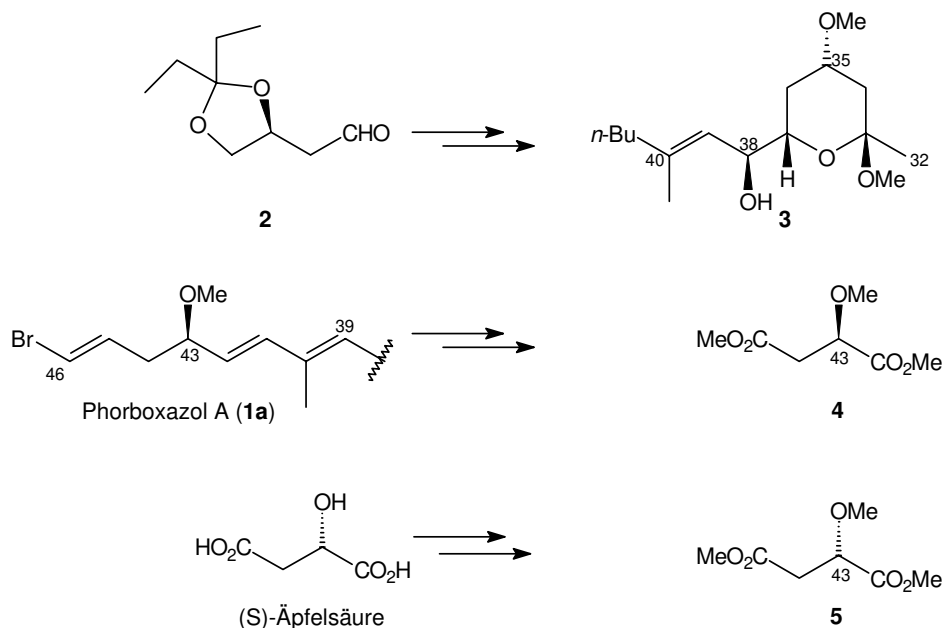
Die Aufklärung der relativen und absoluten stereochemischen Konfiguration gelang Molinski über modifizierte MTPA-Methoden und spektroskopische Vergleiche mit einem synthetischen C32-C40-Modell **3**, das aus einem Äpfelsäure-Derivat **2** dargestellt wurde (Schema 1.3).¹⁷ Die

¹⁷ a) Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126; b) Searle, P. A.; Molinski, T. F.; Brzezinski, L. J.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9422; c) Molinski, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7879

¹⁸ Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Sigel, C. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 178

¹⁹ Stereoisomerie und lokale Chiralität werden definiert in: Mislow, K.; Siegel, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319

Konfiguration an C43 wurde geklärt durch den Abbau der Seitenkette von Phorboxazol A **1a** und nachfolgende Derivatisierungen zum C42-C45-Segment **4**, das mit dem entsprechenden synthetischen (S)-Äpfelsäure-Derivat **5** verglichen wurde.^{17c}



Schema 1.3

Die Struktur der Phorboxazole wird dominiert von einem polyhydroxylierten 21-gliedrigen Makrolactonring (C1-C26). Dieser enthält zwei 2,6-*cis*-C-Glycoside und ein 2,6-*trans*-C-Glycosid. Daneben ist ein 2,4-disubstituierter Oxazolring, eine *E*- und eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung sowie eine exocyclische Doppelbindung an C7 enthalten. Die Seitenkette (C27-C46) besteht aus einem cyclischen Halbacetal (Lactol), einem 2,4-disubstituierten Oxazolring und vier *E*-konfigurierten Doppelbindungen.

Der Unterschied zwischen Phorboxazol A und Phorboxazol B liegt in der Konfiguration am stereogenen Zentrum C13, das im Phorboxazol A **1a** (S)- und im Phorboxazol B **1b** (R)-konfiguriert ist.

Die Phorboxazole A und B besitzen eine hohe biologische Aktivität gegen *Candida albicans*. Beide Phorboxazole sind biologisch aktiv gegen *Saccharomyces carlsbergensis*. Besonders interessant sind die außergewöhnlich hohen cytotoxischen Eigenschaften im subnanomolaren Bereich. *In vitro* Tests am National Cancer Institute (NCI) der USA zeigten eine außergewöhnliche Hemmung des Zellwachstums von 60 menschlichen Tumorzelllinien (mittlerer GI₅₀ 1.58×10⁻⁹M; Dickdarm-Krebszellen HCT-116: GI₅₀ 2.5×10⁻¹⁰M; HT29: GI₅₀ 3.31×10⁻¹⁰M).²⁰ Darüber hinaus zeigte Phorboxazol A selektive cytotoxische Eigenschaften gegen Leukämie-Krebszellen CCRF-CBM (GI₅₀ 2.45×10⁻¹⁰M), gegen Prostata-Krebszellen PC-3 (GI₅₀ 3.54×10⁻¹⁰M) und gegen Brust-Krebszellen MCF7 (GI₅₀ 5.62×10⁻¹⁰M). Die Phorboxazole A und B gehören damit zu den wirksamsten cytotoxischen Substanzen, die bisher gefunden wurden und sind deshalb vom NCI für *in vivo* Antitumor-Tests ausgewählt

²⁰ GI₅₀ ist definiert als die Konzentration, bei der 50% des Zellwachstums inhibiert werden: a) Suffness, M.; Newman, D. J.; Snader, K. *Discovery and Development of Antineoplastic Agents from Natural Sources*; Scheuer, P. J., Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989, Volume 3, 175; b) Boyd, M. R.; Paull, K. D.; Rubinstein, L. R. in: *Antitumor Drug Discovery and Development*; Valeriote, F.; Corbett, T.; Baker, L., Eds., Kluwer Academic: Amsterdam, 1991; 11; c) Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91

worden. Im Gegensatz zu vielen bisher bekannten cytotoxischen Verbindungen wie Taxol[®]²¹ oder die Epothilone²² zeigen die Phorboxazole A und B keine Mikrotubuli-Interaktion und verhindern nicht die Tubulin-Polymerisation (antimitotische Substanzen), sondern unterbrechen den Zellzyklus in der S-Phase. Bestätigt wurde dieses durch die FCAS-Analyse.²³ Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch bisher nicht vollständig aufgeklärt.

1.4 Publierte Synthesen

Seit der Strukturaufklärung der Phorboxazole A und B sind viele Anstrengungen zu Totalsynthesen gemacht worden. Von Forsyth, Pattenden, D. R. Williams und Paterson sind bisher Segmente und von Forsyth eine Totalsynthese²⁴ von Phorboxazol A **1a** publiziert worden. Die Strategien gehen von ähnlichen retrosynthetischen Analysen aus. Im Rahmen dieser Arbeit sollen die bisher publizierten Segmentsynthesen erläutert werden, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit evaluieren zu können.

1.4.1 C3-C17-Segmentsynthese

Ein C3-C17-Segment **12** von Phorboxazol A wurde erstmals von Forsyth synthetisiert (Schema 1.4).²⁵ Ausgehend von (S)-Glyceraldehyd-Acetonid **6** und dem monoaktivierten Dien **7** wurde die C9-C17-Einheit **8** in einer BF₃•Et₂O katalysierten Hetero-Diels-Alder-Reaktion enantiomerenrein und mit hoher Diastereoselektivität (d.s. = 16.4:1) dargestellt (vgl. Kapitel 5). Nach einfachen chemischen Transformationen wurde der Aldehyd **9** mit einem Allylbromid **10** in einer Takai-Nozaki-Kishi-Reaktion²⁶ in guter Gesamtausbeute aber mit nur geringer Diastereoselektivität (d.s. = 3:2) verknüpft. Das ungewünschte Diastereomer wurde säulenchromatographisch abgetrennt und der Alkohol an C9 in einer Mitsunobu-Reaktion invertiert.²⁷ Nach Generierung einer Fluchtgruppe an C9 (Mesylat **11**) wurde intramolekular zum 2,6-*trans*-C-Glycosid cyclisiert und die Alkoholfunktion an C16 in eine Aminogruppe umgewandelt (Amin **12**).²⁸ Die Gesamtausbeute der 21-stufigen Segmentsynthese beträgt 6.8%.

²¹ Taxol[®] wird ausführlich beschrieben: vgl. Ref. 6

²² Ein hervorragender Review über Epothilone und andere cytotoxische Naturstoffe mit Mikrotubuli-Interaktion wird gegeben in: Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120

²³ Die Phorboxazole wurden an Burkitt Lymphoma CA46 Zellen gebunden und verblieben in der S-Phase.

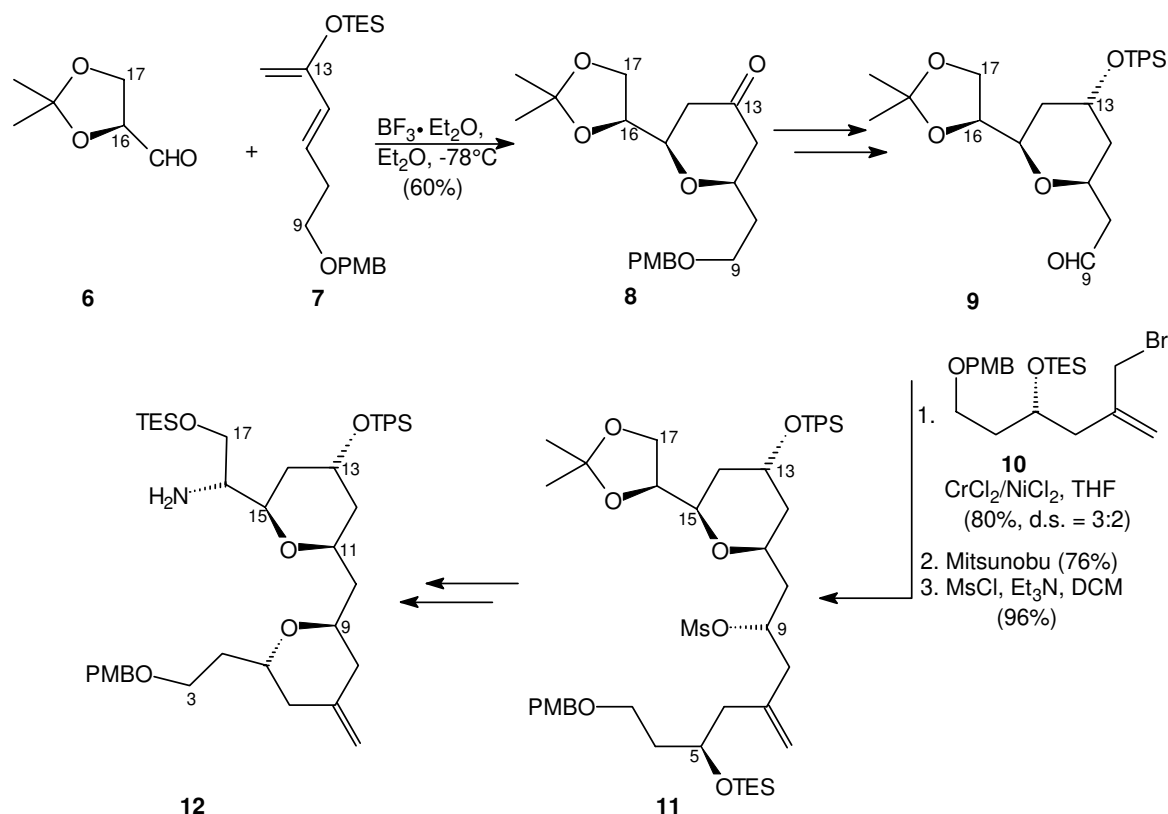
²⁴ Forsyth, C. J.; Ahmed, F.; Cink, R. D.; Lee, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5597

²⁵ Cink, R. D.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5672

²⁶ a) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; b) Takai, K.; Yagashirs, M.; Kuroda, T.; Oshima, T.; Uchimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048

²⁷ Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017

²⁸ Lal, B.; Pramanik, B. N.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977



Schema 1.4

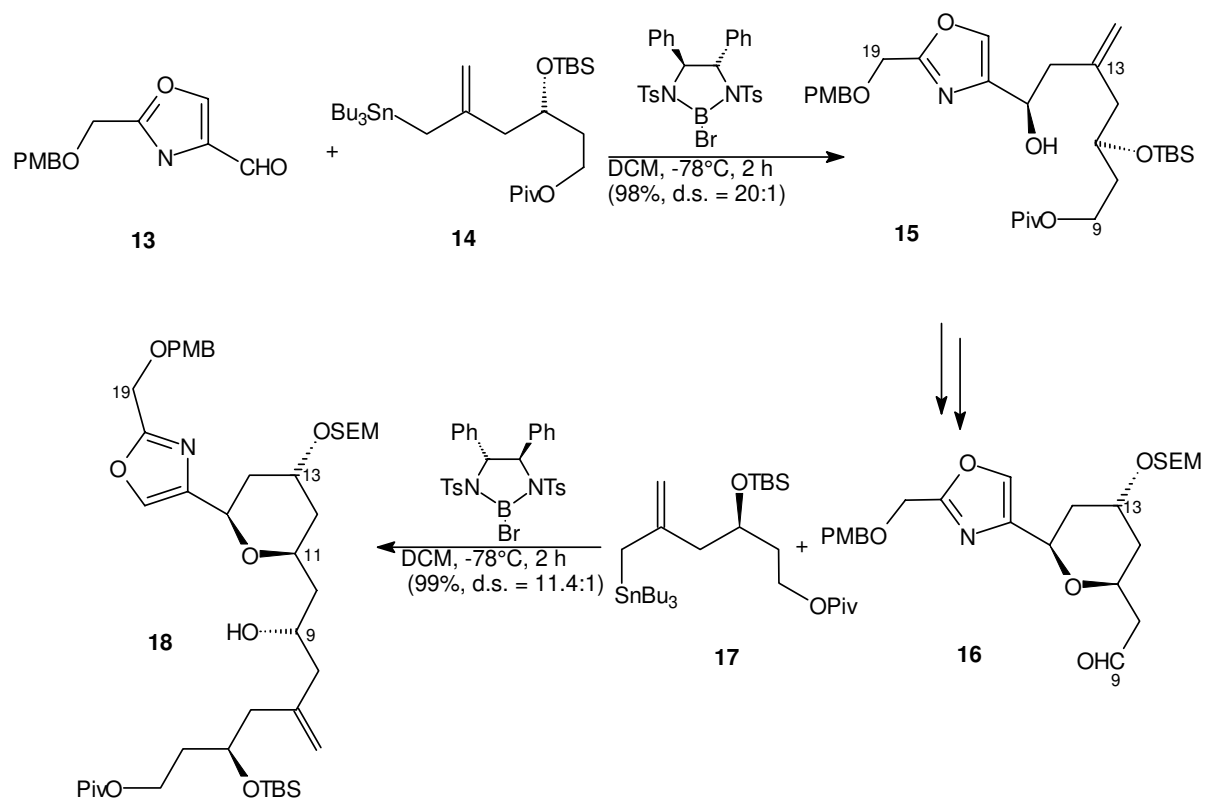
1.4.2 C3-C19-Segmentsynthese

Die Darstellung eines C3-C19-Segments **18** von Phorboxazol A nach Williams basiert auf der enantioselektiven Allylierung zu hochfunktionalisierten Homoallylalkoholen (Schema 1.5).²⁹ Durch asymmetrische Kupplung des Oxazolaldehyds **13**, der in sechs Stufen erhältlich ist,³⁰ mit dem Allylstannan **14** in Gegenwart des von Corey entwickelten chiralen Borans³¹ gelang der Aufbau des C9-C19-Segments **15** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität (d.s. = 20:1). Nach Cyclisierung zum C-Glycosid und einigen Reaktionsschritten zum C9-C19-Aldehyd **16** wurde dieser erneut mit einem Allylstannan **17** in Gegenwart des chiralen Borans in hoher Ausbeute und Diastereoselektivität (d.s. = 11.4:1) zum C3-C19-Segment **18** verlängert. Die Gesamtsynthese umfaßt 17 Stufen. Zu bedenken sei dabei, daß auch die chiralen Lewissäuren (Corey-Borane) darzustellen sind.

²⁹ Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Meyer, K. G.; Clark, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7251

³⁰ Liu, P.; Celatka, C. A.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5445

³¹ Corey, E. J.; Yu, C.-M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495



Schema 1.5

1.4.3 C18-C30-, C20-C26- und C15-C32-Segmentsynthesen

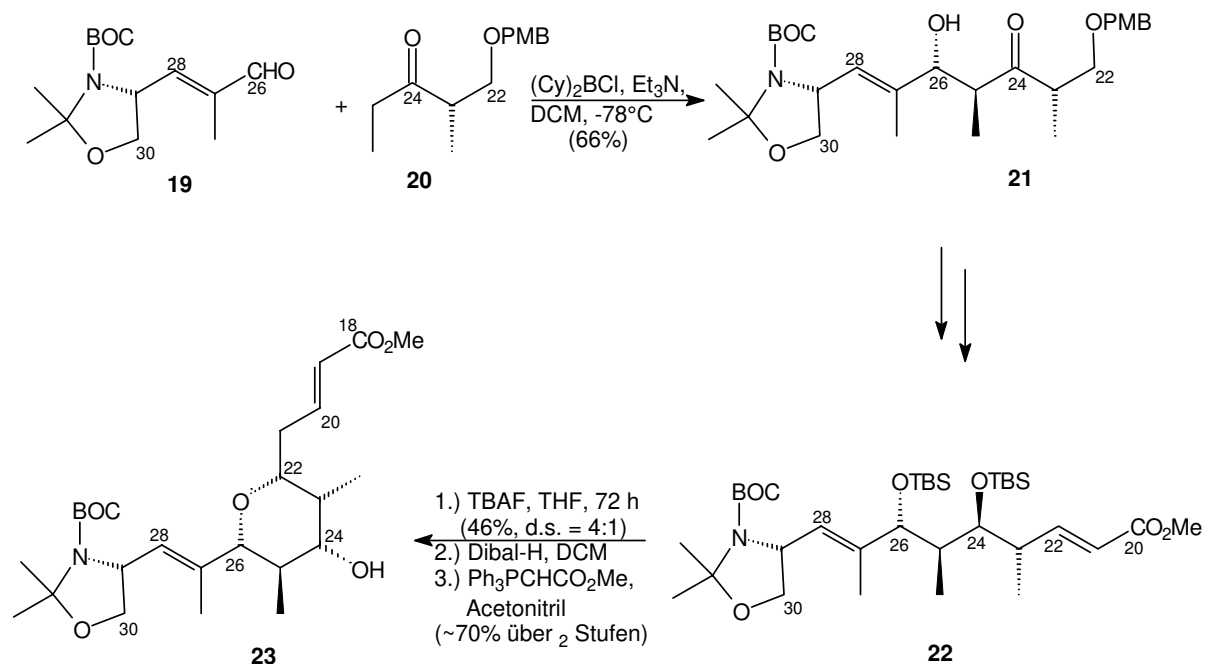
Die C22-C26-THP-Einheit enthält fünf Stereozentren. Zum Aufbau von Segmenten, die dieses 2,6-*cis*-C-Glycosid enthalten, sind drei Synthesewege publiziert worden.

Forsyth kuppelte in einer diastereoselektiven Aldolreaktion³² den aus *L*-Serin darstellbaren Aldehyd **19** mit Keton **20** zum C22-C30-Segment **21**.³³ Nach diastereoselektiver Reduktion³⁴ und weiteren chemischen Transformationen wurde das C20-C30-Segment **22** erhalten, das in einer Hetero-Michael-Reaktion mit mäßiger Diastereoselektivität und chemischer Ausbeute (46%, d.s. = 4:1) intramolekular zum 2,6-*cis*-C-Glycosid cyclisiert wurde. Die Reduktion des Esters zum Aldehyd und eine nachfolgende Wittig-Olefinierung schlossen die Synthese des C18-C30-Segments **23** ab.

³² Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121

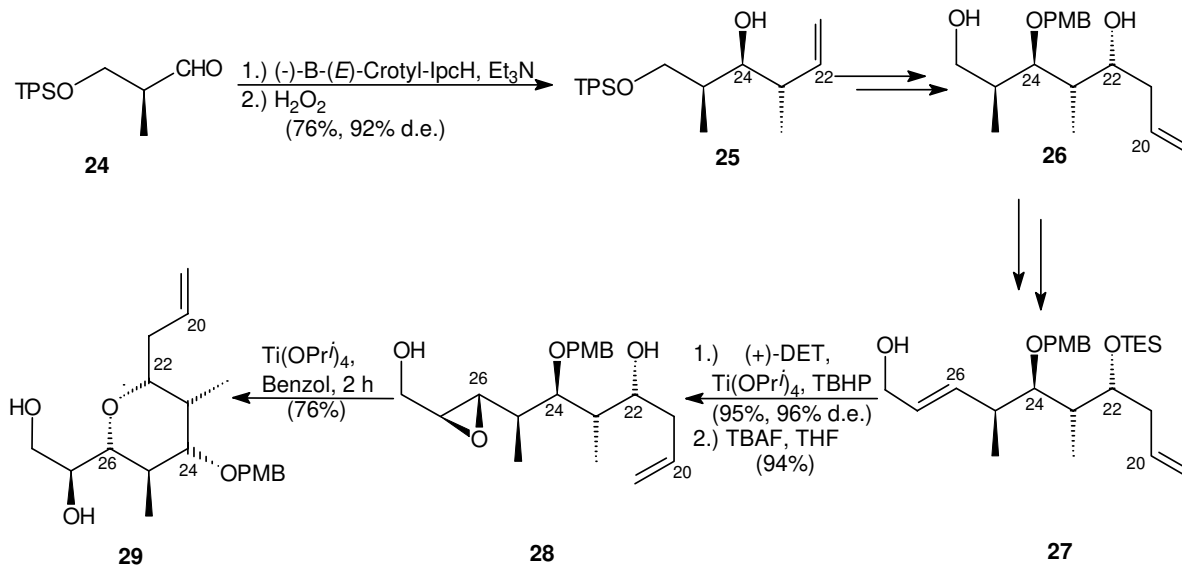
³³ Lee, C. S.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6449

³⁴ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560



Schema 1.6

Ausgehend von Aldehyd **24** stellte Pattenden über eine diastereoselektive Crotyl-Borierung nach Brown³⁵ Homoallylalkohol **25** dar (Schema 1.7).³⁶ Schlüsselschritt zum Homoallylalkohol **26** ist eine diastereoselektive Allyl-Stannylierung nach Evans.³⁷ Nach Aufbau des C20-C27-Allylalkohols **27** wurde die C26/C27-Doppelbindung mit hoher Diastereoselektivität nach Sharpless epoxidiert.³⁸ Eine intramolekulare Öffnung des Epoxids **28** führte zum C20-C27-Segment **29**, das für Kupplungsreaktionen noch derivatisiert werden muß. Die Synthese umfaßt 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% ausgehend von (S)-3-Hydroxy-2-methylpropionat.



Schema 1.7

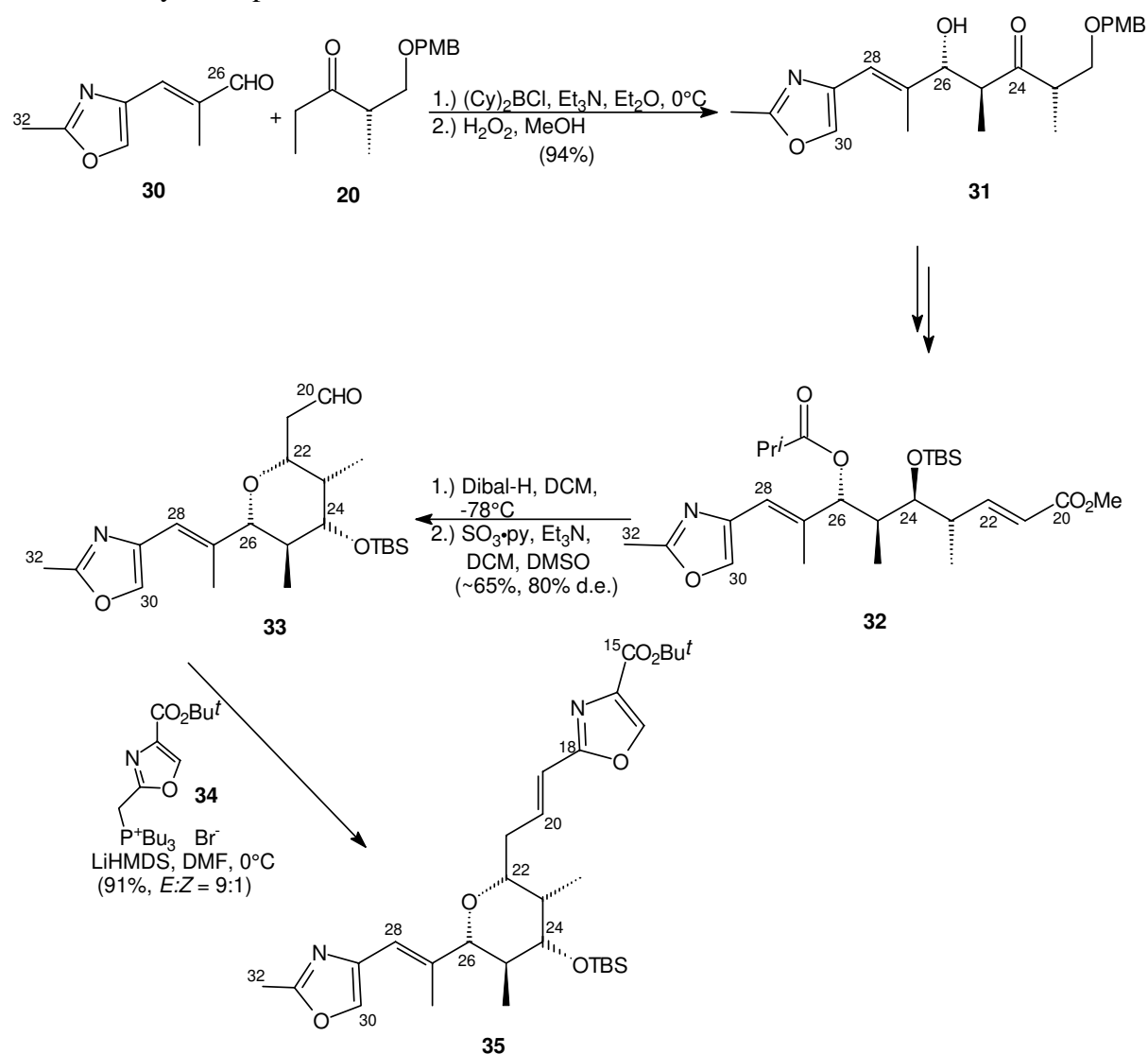
³⁵ Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919; b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1

³⁶ Ye, T.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 319

³⁷ Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619

³⁸ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765

Die Synthese des C15-C32-Segments **35** nach Paterson (Schema 1.8) hat viel Ähnlichkeit mit der Strategie von Forsyth und beginnt mit einer Boran-katalysierten Aldolreaktion zwischen Oxazolaldehyd **30**, der in sechs Stufen erhältlich ist,³⁹ und Keton **20**.⁴⁰ Nach diastereoselektiver Reduktion des Hydroxyketons **31** und weiteren Transformationen wurde der gebildete Aldehyd in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **32** verlängert. Über eine Reduktion des α,β -ungesättigten Esters **32** zum Allylkohol und dessen Oxidation nach Parikh-Doering⁴¹ zum α,β -ungesättigten Aldehyd wurde ein C20-C32-Segment aufgebaut, das in guter chemischer Ausbeute und mit mäßiger Diastereoselektivität (80% d.e.) spontan zum 2,6-*cis*-C-Glycosid **33** cyclisierte. Die Synthese des C20-C32-Bausteins **33** umfaßt acht Stufen in einer Gesamtausbeute von 34% ausgehend von Aldehyd **30**. Die Verlängerung zum C15-C32-Segment **35** erfolgte über eine optimierte *E*-selektive Wittig-Olefinierung aus dem Aldehyd **33** und dem in sieben Stufen darstellbaren Oxazolmethyl-Phosphoniumsalz **34**.^{30,42}



Schema 1.8

³⁹ Boger, D. L.; Curran, T. T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2235

⁴⁰ Paterson, I.; Arnott, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7185

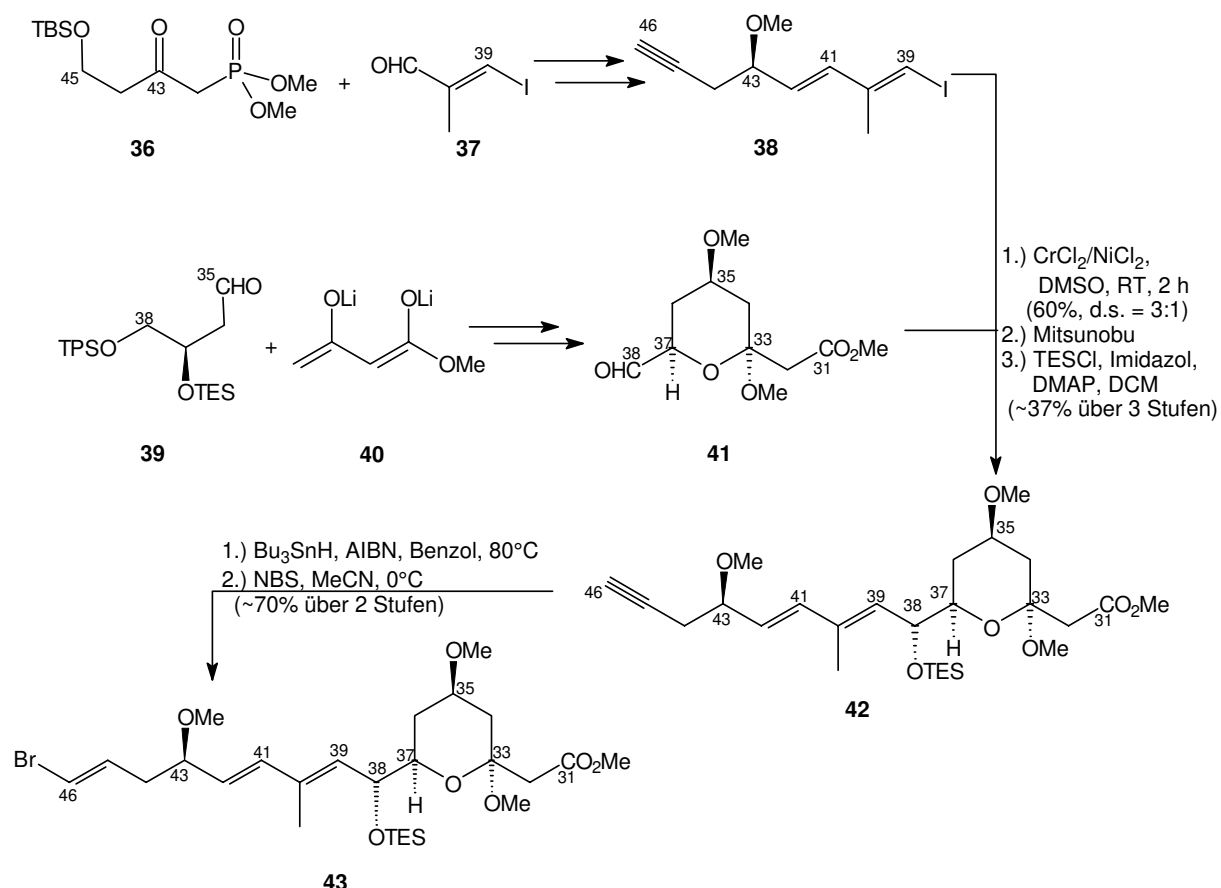
⁴¹ Parikh, J. R.; von Doering, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505

⁴² Eine alternative Synthese zum 2-Brommethylloxazol-4-*tert*-butylester wird vorgestellt in: Nagao, Y.; Yamada, S.; Fujita, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2287

1.4.4 C31-C46-Segmentsynthesen

Mit fünf stereogenen Zentren und vier *E*-konfigurierten Doppelbindungen ist die Seitenkette (C27-C46) der Phorboxazole A und B eine große synthetische Herausforderung. Zur Darstellung des C31-C46-Segments wurden bisher zwei unabhängige Beiträge von Forsyth und Pattenden geliefert.

Die Schlüsselreaktion in der Synthese des C31-C46-Segments **43** nach Forsyth⁴³ ist eine Takai-Nozaki-Kishi-Kupplung (Schema 1.9).²⁶ Die Synthese des C39-C46-Segments **38** gelang ihm über Masamunes Variante der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aus dem Aldehyd **37** und Phosphonat **36**.⁴⁴ Nach diastereoselektiver Reduktion mit Corey's Oxazaborolidin⁴⁵ zum Aufbau des Stereozentrums an C43 wurde das Alkin an C45/C46 nach Seyferth etabliert.⁴⁶ Die C31-C38-Einheit **41** wurde durch einen Angriff des Dianions von Acetessigsäuremethylester **40** auf den Aldehyd **39** dargestellt. Nach Mitsunobu-Inversion der Alkoholfunktion an C35 des ungewünschten Diastereomers und verschiedenen chemischen Transformationen wurde Aldehyd **41** generiert. Die Kupplung der beiden Segmente **38** und **41** führte zum C31-C46-Baustein **42** in mittlerer chemischer Ausbeute und mäßiger Diastereoselektivität (d.s. = 3:1). Die Synthese des C31-C46-Segments **43** wurde mit einer Hydrostannylierung des Alkins und einer anschließenden Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid abgeschlossen.



Schema 1.9

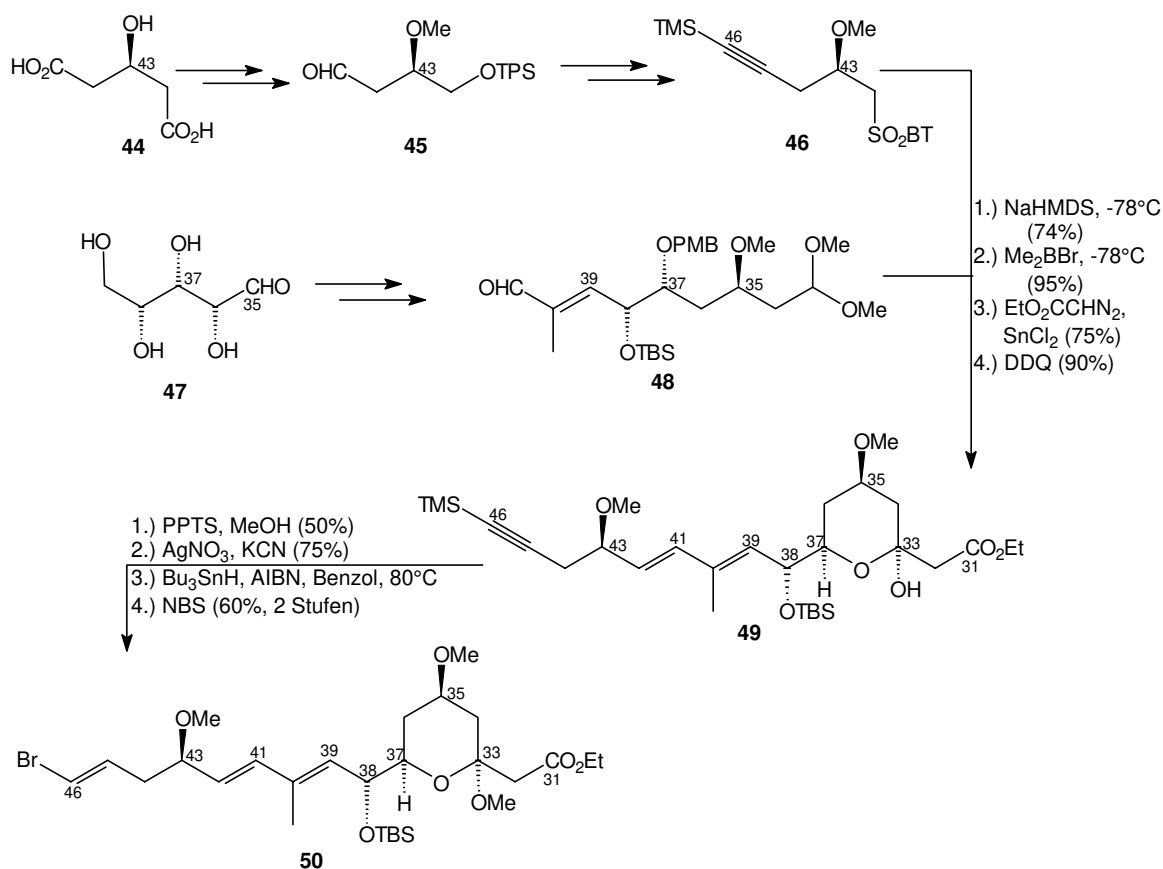
⁴³ Ahmed, F.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 183

⁴⁴ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183

⁴⁵ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925

⁴⁶ a) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837; b) Hilbert, P.; Marmor, R. S.; Seyferth, D. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379

Pattenden verwendete für die Synthese eines C31-C46-Segments **50** zwei Substanzen des "chiral pools" (Schema 1.10).⁴⁷ *D*-Äpfelsäure **44** wurde in 13 Stufen in das kupplungsfähige Benzothiazol-Sulfon **46** (abgekürzt als: BT-Sulfon) überführt. Die Darstellung des Alkins erfolgte aus dem Aldehyd **45** wie bei Forsyth nach der Methode von Seyferth.⁴⁶ Nach TMS-Schützung des Alkins an C46 wurde an C42 unter Mitsunobu-Bedingungen die Benzothiazol-2-sulfanyl-Gruppe eingeführt, die anschließend zum Sulfon **46** oxidiert wurde. Der C33-C41-Aldehyd **48** wurde aus *D*-Xylose **47** über eine diastereoselektive Allylierung und anschließende Transformationen aufgebaut und mit dem Benzothiazol-Sulfon **46** nach S. A. Julia gekuppelt.⁴⁸ Die Einführung des C31-C33-Ketoesters gelang Lewisäure-katalysiert mit Ethyldiazoacetat.⁴⁹ Nach Cyclisierung zum Acetal **49** wurde nach zwei weiteren Stufen wie bei Forsyth das Vinylbromid an C46 radikalisch etabliert und damit die Darstellung des C31-C46-Segments **50** abgeschlossen. Die Segment-synthese umfaßt 25 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.4%.



Schema 1.10

⁴⁷ Pattenden, G.; Plowright, A. T.; Tornos, J. A.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6099

⁴⁸ a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336; b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856; c) Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 285; d) Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. *Synthesis* **1996**, 652

⁴⁹ Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3258

2. Aufgabenstellung

Zur Evaluierung der Bedeutung von Oxazolen in Substanzen mit hoher biologischer Aktivität war die Darstellung verschiedener komplexer Unterstrukturen der Phorboxazole geplant, die 2,4-disubstituierte Oxazole enthalten. Die synthetischen Derivate sind interessante Verbindungen für pharmakologische Tests, um neue Leitstrukturen für Chemotherapeutika zu entwickeln.

Die Entwicklung einer allgemein anwendbaren, effizienten Methodologie zur Synthese von kleinen, kupplungsfähigen Oxazolbausteinen war von Interesse, da diese als "building blocks" in Segmentsynthesen der Phorboxazole und möglicherweise auch in anderen Naturstoffsynthesen Verwendung finden könnten.

Die biologische Aktivität von marinen Makroliden wird möglicherweise mit der Anzahl von THP-Einheiten erhöht.⁵⁰ C15-C26-Modellsegmente der Phorboxazole wären in diesem Zusammenhang pharmakologisch interessante "Targets". Zur Bereitstellung von enantiomerenreinen THP-Bausteinen war der Einsatz verschiedener oxabicyclischer Ketone geplant, die in den letzten Jahren erfolgreich in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann in der Naturstoffsynthese eingesetzt wurden (vgl. Kapitel 6).

Der synthetische Nutzen von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on sollte mit der Darstellung von 2,6-*trans*-C-Glycosiden unter Beweis gestellt werden. Die Elaborierung eines C3-C11-Segments der Phorboxazole war dabei eine mögliche Anwendung dieser synthetischen Studie. Da auch die Seitenkette der Phorboxazole einen 2,4-disubstituierten Oxazolring enthält, wurde eine Synthesestrategie zu einem C28-C46-Segment gesucht. Der C33-C37-Lactolring sollte dabei ebenfalls aus dem 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on aufgebaut werden.

⁵⁰ Pettit, G. R.; Tan, R.; Gao, R. T.; Williams, M. D.; Doubek, D. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J.-C.; Hamel, E.; Bai, R.; Hooper, J. N. A.; Tacket, L. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2538

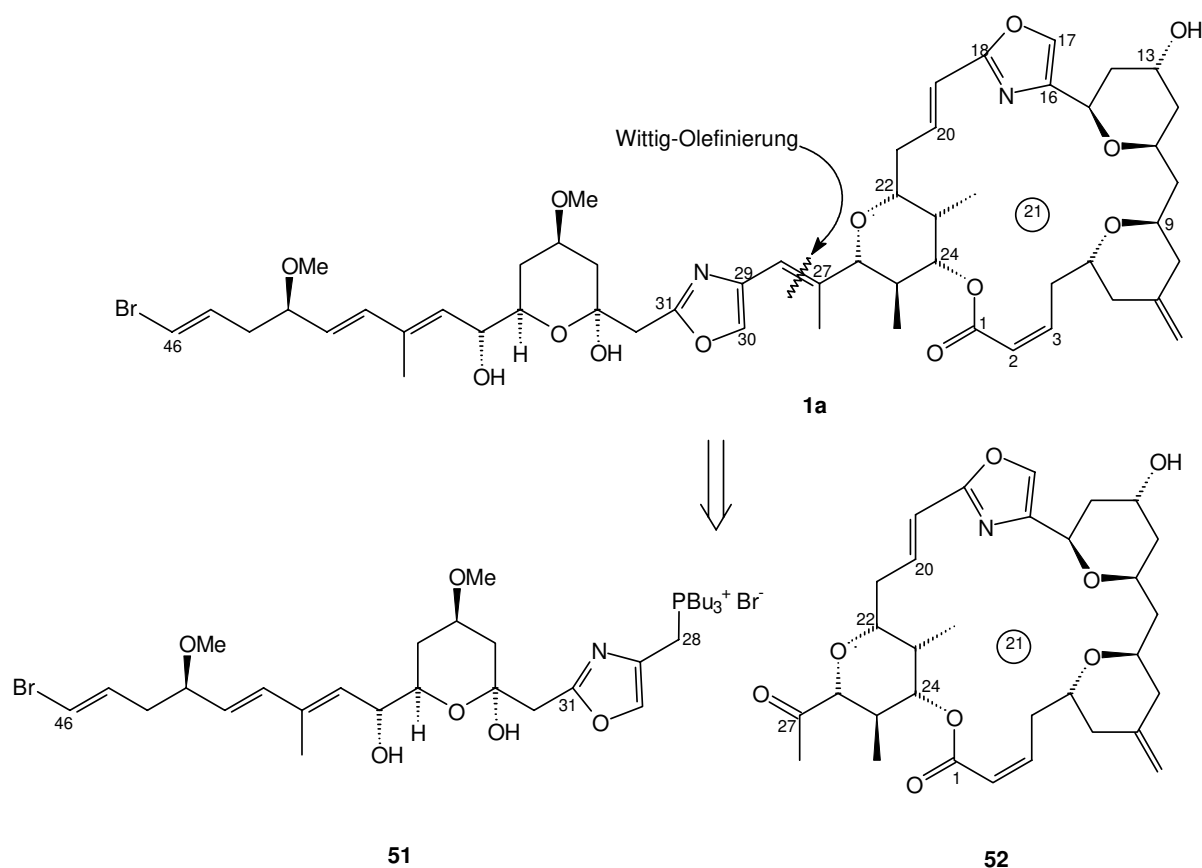
3. Retrosynthesen, Synthesestrategien und Schutzgruppenkonzepte

Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe basiert auf intensive retrosynthetische Überlegungen,^{6,51} bei denen insbesondere Konvergenz und Flexibilität bestimmende Faktoren sind. Ziel ist es, verschiedene Teilstücke gleicher Komplexität in möglichst wenig linearen Syntheseschritten so darzustellen, daß sie anschließend effizient miteinander gekuppelt werden können.

In den meisten Naturstoffsynthesen ist die Verwendung von Schutzgruppen unvermeidbar,⁵² wobei besonders deren chemoselektive, orthogonale Entfernung zum Ende einer jeden Synthese eine große Herausforderung darstellt.

Die Phorboxazole enthalten zwei freie Alkoholfunktionen an C13 und C38 sowie ein Lactolzentrum an C33. Darüber hinaus existiert eine Makrolactonfunktion an C1, eine exocyclische Doppelbindung an C7 und insgesamt sechs di- und trisubstituierte Doppelbindungen. Die Berücksichtigung dieser großen Zahl an verschiedenen Funktionalitäten in einer Synthesestrategie bedurfte einer realistischen Retrosynthese mit einem plausiblen Schutzgruppenkonzept.

3.1 Vom Phorboxazolgerüst zum Makrolacton und zur Seitenkette



Schema 3.1

⁵¹ Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, NY, 1989

⁵² a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, NY, 1994; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 1994; c) Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192

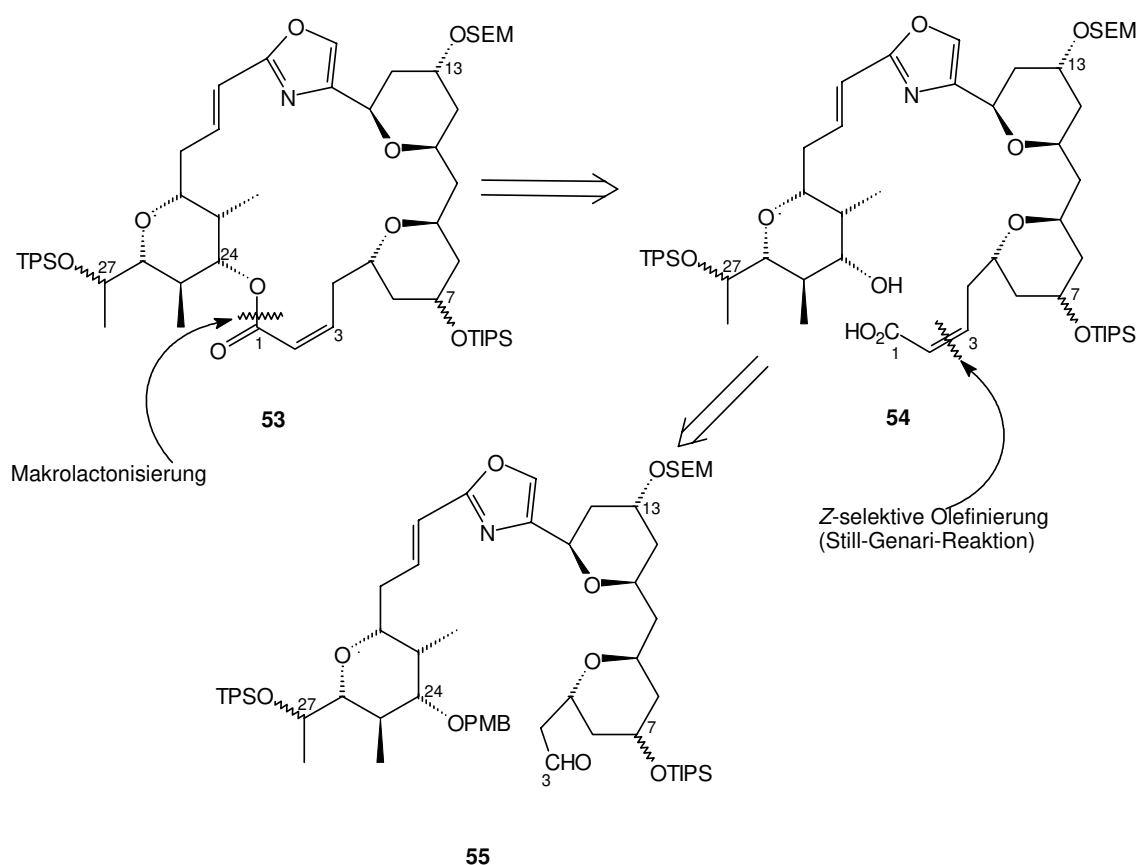
Zu Beginn dieser Arbeit waren noch keine synthetischen Studien zur Totalsynthese der Phorboxazole publiziert worden. In der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann erfolgte entsprechend Schema 3.1 ein retrosynthetischer Bindungsbruch von Phorboxazol A **1a**⁵³ zwischen C27 und C28, so daß ein C28-C46-Segment **51** und ein C1-C27-Makrolacton **52** freigelegt wurde.

Der Aufbau der trisubstituierten *trans*-C27/C28-Doppelbindung sollte über eine Wittig-Olefinierung erfolgen.⁵⁴ Diese Kupplung wäre damit einer der entscheidenden Schritte im Zuge der Totalsynthese. Synthesestrategien zum C28-C46-Segment **51** werden ausführlich in Kapitel 8 beschrieben.

3.2 Vom 21-gliedrigen Makrolacton zum C3-C27-Segment

Der C1-C27-Makrolactonring **53** mit drei silylgeschützten Alkoholfunktionen (vgl. Schutzgruppenkonzept, s. unten) an C7, C13 und C27 sollte über eine Makrolactonisierung aus einem offenkettigen C1-C27-Segment **54** dargestellt werden (Schema 3.2).⁵⁵

Der retrosynthetische Aufbau des offenen C1-C27-Segments **54** erfolgte aus einem C3-C27-Aldehyd **55** (mit einer zusätzlichen PMB-Schutzgruppe am Alkohol C24) über eine *Z*-selektive Variante der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.⁵⁶ Zur Freilegung des C1-C27-Segments **54** müßte zunächst der PMB-Ether an C24 gespalten und anschließend der Ester an C1 hydrolysiert werden.



Schema 3.2

⁵³ entsprechend auch von Phorboxazol B **1b**

⁵⁴ Reviews über Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen werden gegeben in: a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863; b) Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 261

⁵⁵ Ein umfangreicher Review zu Makrolactonisierungen wird beschrieben in: Meng, Q.; Hesse, M. *Topics in Current Chemistry* **1991**, 161, 107

⁵⁶ Still, W. C.; Genari C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405

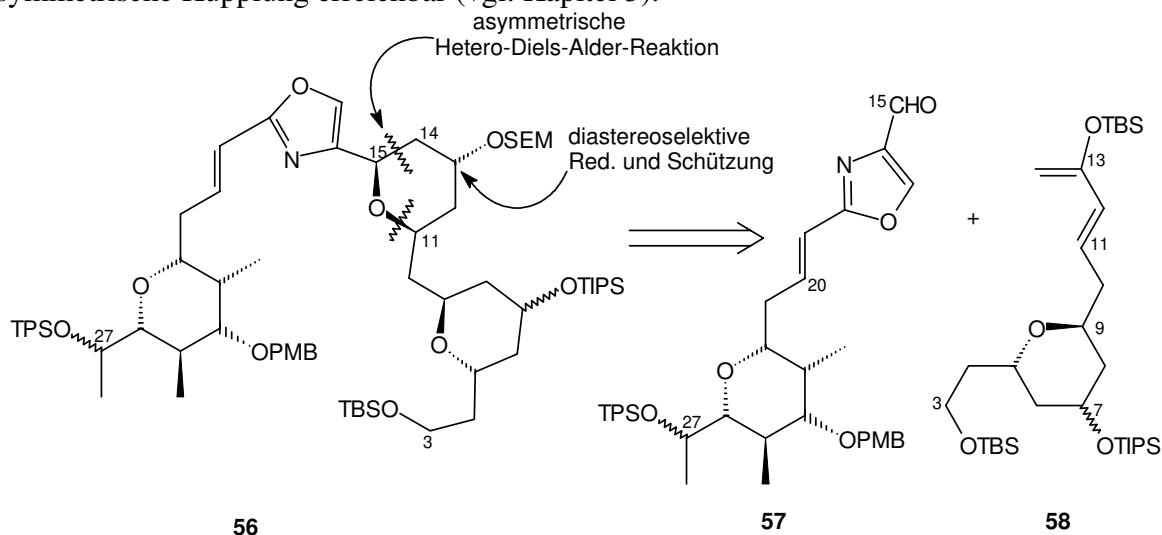
Schutzgruppenkonzept:

Die chemoselektive Spaltung des TPS-Ethers an C27 in Gegenwart des SEM-Ethers an C13 im C1-C27-Makrolacton **53** ist eine realistische Schutzgruppenstrategie.⁵⁷ Die TPS-Schutzgruppe ist in Gegenwart von TBS- und TIPS-Schutzgruppen säurestabiler, so daß im Sinne des orthogonalen Schutzgruppenkonzepts die Einführung weiterer Schutzgruppen möglich ist.

3.3 Hetero-Diels-Alder-Strategie zum C3-C27-Segment

Die Darstellung eines C3-C27-Segments **56**, das in mehreren Syntheseschritten zum kupplungsfähigen C3-C27-Aldehyd **55** zu transformieren wäre (Schema 3.2), sollte über eine asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem C3-C14-Dien **58** und einem C15-C27-Aldehyd **57** erfolgen. Nach diastereoselektiver Reduktion des entstehenden Ketons an C13 müßte der entstehende Alkohol als SEM-Ether geschützt werden (Schema 3.3).

Der Vorteil der Hetero-Diels-Alder-Strategie ist die hohe Konvergenz. Allerdings wäre nur unter optimierten Reaktionsbedingungen und Einsatz chiraler Lewissäuren eine asymmetrische Kupplung erreichbar (vgl. Kapitel 5).



Schema 3.3

Schutzgruppenkonzept:

Im C3-C14-Dien **58** werden die Alkoholfunktionen an C3 und an C7 als TBS- und TIPS-Ether geschützt (Schema 3.3). Der TBS-Enolether an C13 sollte nach einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion am labilsten sein, so daß ein SEM-Ether anschließend aufgebaut werden könnte. Die primäre Alkoholfunktion an C3 müßte im weiteren Verlauf der Synthese einfacher freizusetzen sein als die sekundäre Alkoholfunktion an C7. Der TIPS-Ether an C7 wiederum wäre leichter zu spalten als der TPS-Ether an C27, so daß der Aufbau der exocyclischen Doppelbindung an C7 in Gegenwart des TPS-Ethers an C27 möglich wäre.

Synthesestrategien zur Darstellung des C3-C14-Diens **58** werden in Kapitel 5 und 6 behandelt. Konzepte zum C15-C27-Aldehyd **57** werden in Kapitel 4 und ausführlich in Kapitel 7 erläutert. Auf die Strategie zu einem C20-C27-Segment der Phorboxazole wird in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen.⁵⁸

⁵⁷ vgl. dazu: Vakalopoulos, A. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

⁵⁸ Die asymmetrische Synthese eines C20-C26-Segments der Phorboxazole wird behandelt in: Misske, A. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

primäre TBS-Ether an C3 wird vermutlich nicht stabil sein. Komplikationen für die Reduktion des Lactols sind nicht zu erwarten. Die exocyclische Doppelbindung sollte erst zum Ende der Synthese des 21-gliedrigen Ringes aufgebaut werden. Dazu müßte zunächst der TIPS-Ether an C7 in Gegenwart des TPS-Ethers an C27 gespalten werden.

Die Synthesestrategie zur Darstellung des C3-C13-Segments **62** wird in Kapitel 6, und Strategien zum C14-C27-Segment **63** werden in Kapitel 4 und ausführlich in Kapitel 7 erläutert.

3.5 Zusammenfassung

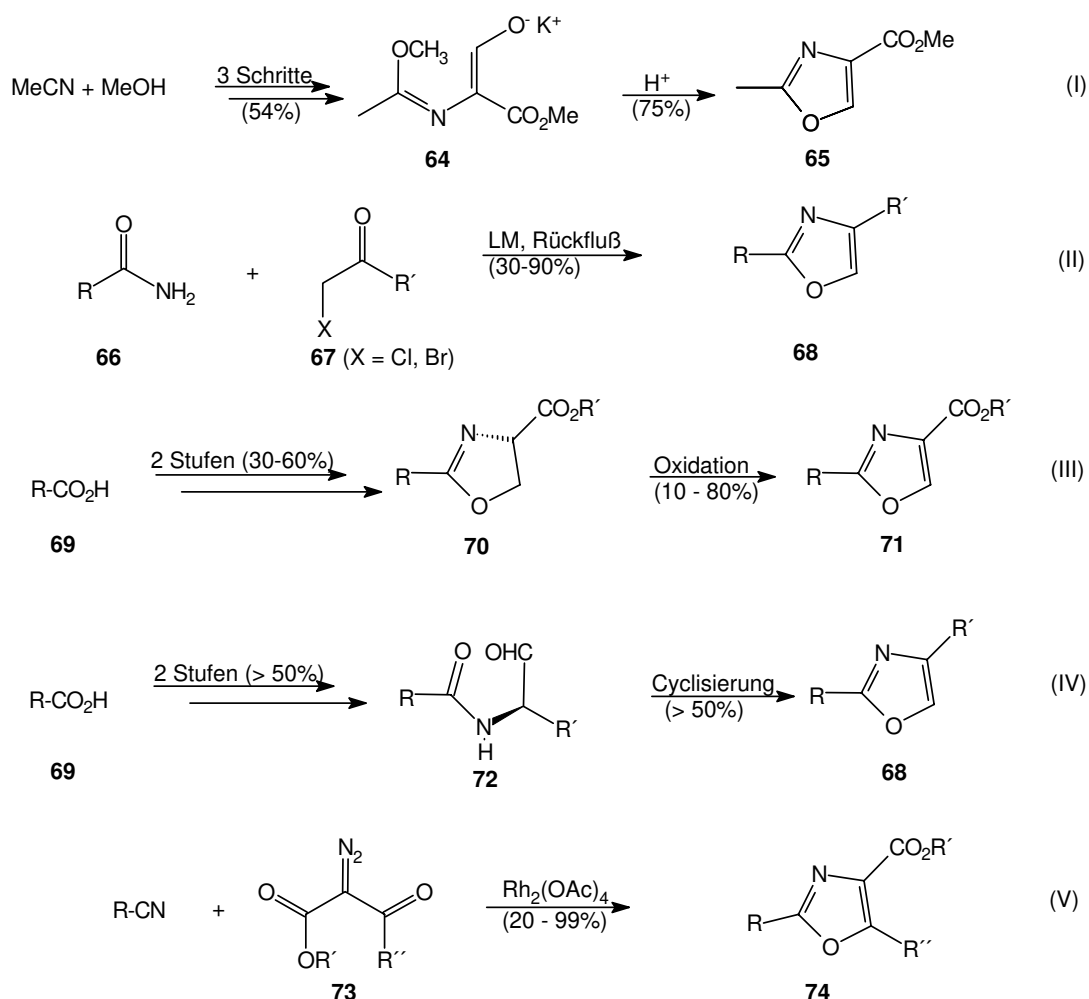
Die retrosynthetischen Überlegungen zur Totalsynthese der Phorboxazole und verschiedene Problemstellungen im Synthesekonzept wurden aufgezeigt. Die Zerlegung des komplizierten Grundgerüsts der Phorboxazole führte zu drei größeren kupplungsfähigen Segmenten. Die frühzeitige Etablierung der Oxazole in Segmente war ein erklärtes Ziel dieser Arbeit, da diese auf ihre biologische Eigenschaften überprüft werden sollten. Die vorgestellten Synthesestrategien unterscheiden sich deutlich von den von Forsyth publizierten Arbeiten, der erst zum Ende der Totalsynthese von Phorboxazol A **1a** die Oxazolringe aufbaute. Bis zur Fertigstellung dieser Arbeit basierten lediglich die Synthesestrategien von Paterson und von Williams auf vorgefertigte Oxazole (vgl. dazu Kapitel 1).

4.1 Synthesen und Literatur

Wie in Kapitel 1.2 und 1.3 bereits erwähnt, spielen 2,4-disubstituierte Oxazole hinsichtlich biologischer Aktivität von Naturstoffen eine bedeutende Rolle. Obwohl von der Struktur her überschaubar und wenig kompliziert, ist der Zugang zu dieser Substanzklasse recht schwierig.⁶¹

Methoden zur Darstellung von substituierten Oxazolen sind seit langer Zeit bekannt,⁶² so z. B. die Robinson-Gabriel-Synthese,⁶³ mit der 2,5-disubstituierte und 2,4,5-trisubstituierte Oxazole zugänglich sind, während 2,4-disubstituierte Oxazole nicht erhalten werden können.

In Schema 4.1 werden die wichtigsten bisher entwickelten Methoden zu 2,4-disubstituierten Oxazolen vorgestellt, die auch in interessanten Naturstoffsynthesen Anwendung fanden. Auf andere Methoden wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen.⁶⁴



Schema 4.1

⁶¹ Funktionalisierte 2,4-disubstituierte Oxazole werden auf dem Chemikalienmarkt nicht angeboten.

⁶² Reviews zu Oxazolsynthesen werden gegeben in: a) Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* **1975**, 75, 389; b) Laxhan, R.; Ternai, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, 17, 99; c) Turchi, I. J. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1981**, 20, 32.

⁶³ a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167; b) Gabriel, S. *Ber.* **1910**, 43, 134

⁶⁴ Neuere Synthesemethoden: a) Khalafy, J.; Svensson, C. E.; Prager, R. H.; Williams, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5405; b) Shapiro, R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5759

Nach Cornforth wird in drei Stufen aus Methanol und Acetonitril das hygroskopische Kaliumsalz **64** dargestellt, das spontan in Eisessig zum 2,4-disubstituierten Oxazolmethylester **65** in einer Gesamtausbeute von ~40% cyclisiert (Gleichung I).⁶⁵

Die Kondensation von α -Halogen-carbonylen **67** mit Amiden **66** stellt den direktesten Weg zum Oxazolsystem **68** dar (Gleichung II).⁶⁶ Die Variation der Amidsubstituenten ist limitiert. Aliphatische Amide können nur in sehr schlechten Ausbeuten umgesetzt werden. Gute Ergebnisse wurden erzielt, wenn große aromatische oder konjugiert aromatische Amide eingesetzt werden, wie z. B. Benzamid oder Zimtamid.

Oxazoline **70**, die zweistufig über eine peptidartige Kupplung von Carbonsäuren **69** mit *L*-Serinester und eine anschließende cyclisierende Dehydratisierung zugänglich sind, können biomimetisch (vgl. Kapitel 1.2) zu Oxazolestern **71** oxidiert werden (Gleichung III). Auf diese Synthesesequenz wird noch genauer in den Kapiteln 7 und 8 eingegangen.

Als Alternative zur oxidativen Aromatisierung von Oxazolinen zu Oxazolen diene die Oxidation der Alkoholfunktion eines Hydroxyamids zum Aldehyd **72** und die anschließende Cyclisierung zum Oxazol **72** nach Wipf (Gleichung IV).⁶⁷

Die Umsetzung von Carbonsäurenitrilen mit α -Diazocarbonylverbindungen **73** in Gegenwart von Rhodium(II)acetat führt in einer formalen [3+2]-Cycloaddition zu Oxazolen **74** (Gleichung V). Auf Mechanismus und Anwendung dieser Methodik wird in diesem Kapitel und in Kapitel 7 eingegangen.

Alle vorgestellten Synthesemethoden bergen allerdings Nachteile, wie z. B.:

- lange Synthesesequenzen
- niedrige Gesamtausbeuten
- geringe Toleranz von verschiedenen Funktionalitäten
- Gefahren bei der Maßstabsvergrößerung von Reaktionsansätzen (scale up)
- Einsatz von teuren Ausgangskemikalien

Aufbauend auf die Ergebnisse der Diplomarbeit,^{11j} in der neue Wege zu 2,4-disubstituierten Oxazolen als Synthesebausteine gesucht wurden, sollte in dieser Arbeit zunächst die allgemeine Anwendbarkeit der entwickelten Methode untersucht werden (vgl. Kapitel 4.2). Dabei hatte die Funktionalisierung der 2-Methylgruppe der Oxazole eine zentrale Bedeutung.

4.2 [1,3]-Sigmatrope Umlagerung

Im Zusammenhang mit der Chemie von Zuckerlactoximen veröffentlichte Yokoyama eine neue Methode zur Darstellung von Oxazolen.⁶⁸ Auf Grundlage dieser Arbeiten gelang in der Diplomarbeit die fünfstufige Synthese der Oxazolester **81** und **82** (Schema 4.2) ausgehend

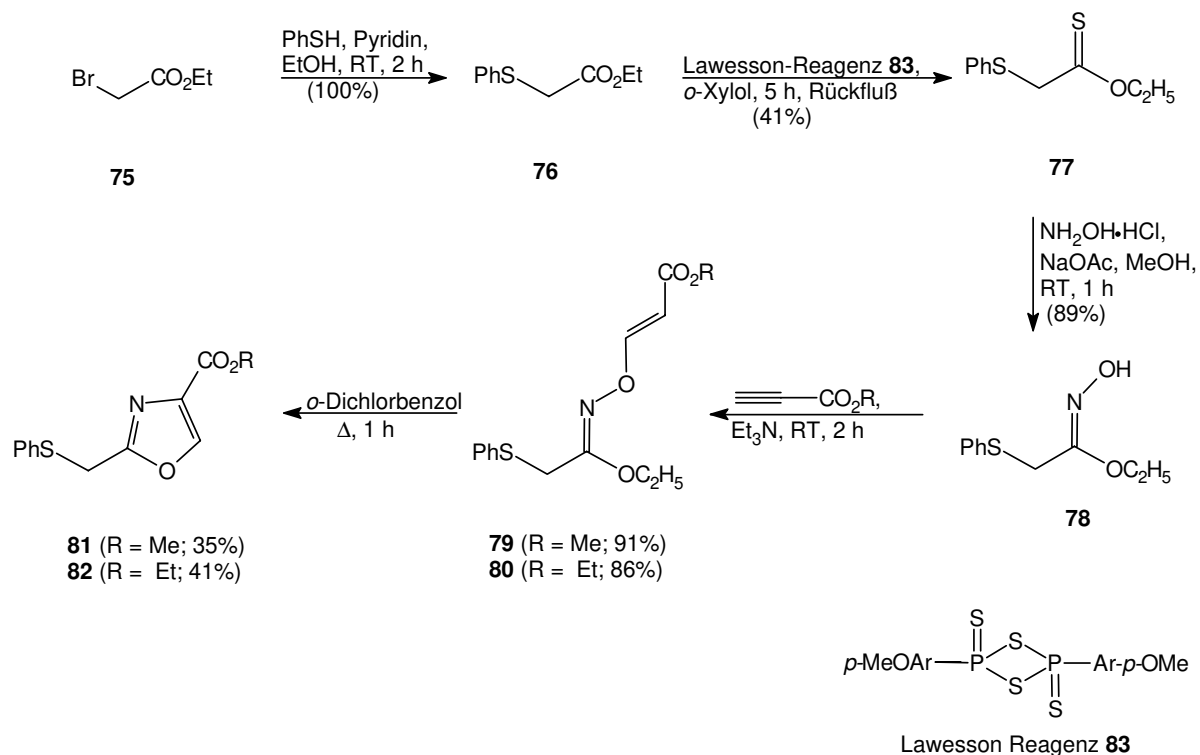
⁶⁵ a) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 96; b) Meyers, A. I.; Lawson, J. P.; Walker, D. G.; Lindermann, R. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5111

⁶⁶ a) Lewy, M. *Ber.* **1887**, *20*, 2576; b) Lewy, M. *Ber.* **1888**, *21*, 924; c) Theilig, G. *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 96; d) Blümlein, F. *O. Ber.* **1884**, *17*, 2578; e) Zhao, Z.; Scarlato, G. R.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1609; f) Ogawa, A. K.; DeMattei, J. A.; Scarlato, G. R.; Tellew, J. E.; Chong, L. S.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6153; g) Panek, J.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6496; h) Sohda, T.; Mizuno, K.; Momose, Y.; Ikeda, H.; Fujita, T.; Meguro, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2617; i) vgl. Ref. 30

⁶⁷ Übersicht in: a) vgl. Ref. 11i; b) Wipf, P.; Lim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558; c) Wipf, P.; Miller, C. *P. J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604

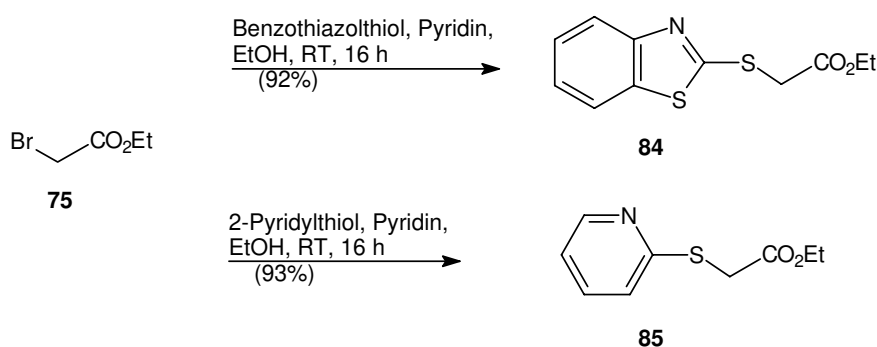
⁶⁸ a) Yokoyama, M.; Yamada, N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3675; b) Yokoyama, M.; Irie, M.; Sujino, K.; Kagamoto, T.; Togo, H.; Funabashi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2127; c) Yokoyama, M.; Menjo, Y.; Ubukata, M.; Irie, M.; Watanabe, M.; Togo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2219

von Bromessigester **75** und Thiophenol in Gesamtausbeuten von 10-12%.^{11j} Schlüsselschritte dieser Synthesesequenz waren die Darstellung der Thiocarbonylverbindung **77** unter Verwendung von Lawesson-Reagenz **83**⁶⁹ und die thermisch induzierte [1,3]-sigmatrope Umlagerung⁷⁰ zu den Oxazolestern **81** und **82**.



Schema 4.2

Um die allgemeine Anwendbarkeit dieser Synthesesequenz zu überprüfen, wurde in dieser Arbeit die Darstellung von substituierten Thioestern aus substituierten Essigestern untersucht. Die substituierten Essigester **84** und **85** waren durch nucleophile Substitutionen in sehr guten Ausbeuten aus Bromessigester **75** erhältlich (Schema 4.3).⁷¹



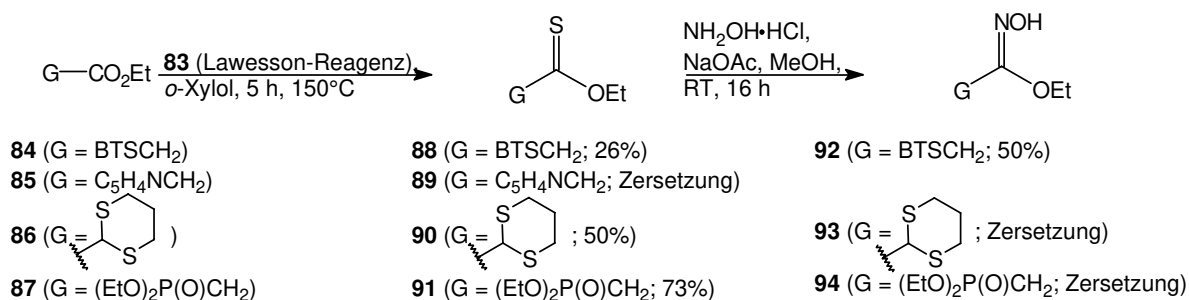
Schema 4.3

⁶⁹ Ein Review über Thiocarbonylverbindungen und Lawesson-Reagenz wird gegeben in: Jones, B. A.; Bradshaw, J. S. *Chem Rev.* **1984**, *84*, 17

⁷⁰ a) Reaktionsmechanismen zur [1,3]-sigmatropen Umlagerung: Brownbridge, P.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2125; b) Aza-analoge thermische Umlagerung zur Darstellung von Imidazolen: Boschelli, D. H.; Connor, D. T. *Heterocycles* **1993**, *35*, 121

⁷¹ vgl. auch: Sen, M.; Mishra, N.; Nayak, A. *J. Indian. Chem. Soc.* **1990**, *67*, 409

Nach Erhitzen der substituierten Essigester **84** – **87** mit Lawesson-Reagenz **83** in *o*-Xylol wurden die Thiocarbonylverbindungen **88**, **90** und **91**^{11j} in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten (Schema 4.4). Thiocarbonyl ester **89** wurde unter diesen Bedingungen nicht isoliert, da sehr viele Nebenprodukte entstanden.

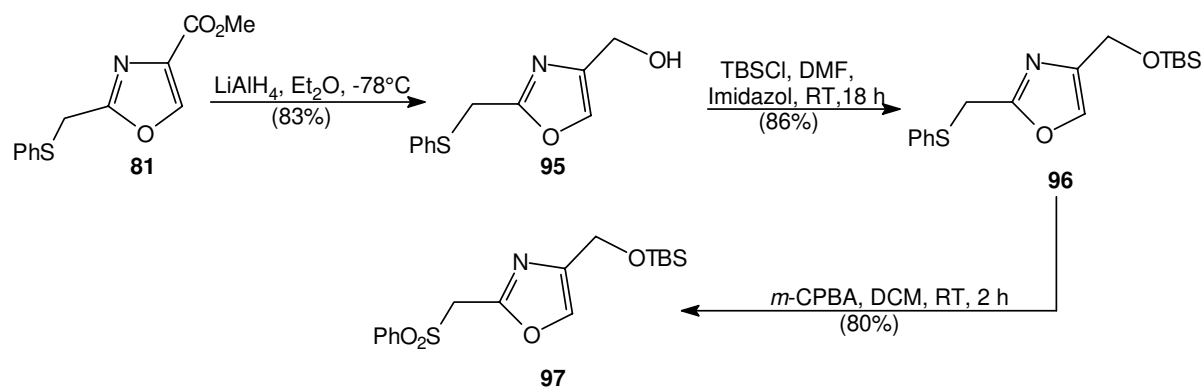


Schema 4.4

Die Darstellung von Ethanonoximen aus den Thioestern gelang nicht oder nur in geringer Ausbeute von 50% (Ethanonoxim **92**). Bei allen Reaktionsansätzen wurden dünn-schichtchromatographisch viele Nebenprodukte nachgewiesen.

4.3 Derivatisierungen

Zur Bereitstellung eines kupplungsfähigen Oxazolbausteins wurde der in Grammengen⁷² darstellbare Oxazolester **81** entsprechend Schema 4.5 nach Standardvorschriften derivatisiert. Nach LiAlH₄-Reduktion des Esters **81** zum Alkohol **95** wurde die Alkoholfunktion als TBS-Ether **96** geschützt und anschließend die Phenylthiogruppe zum Sulfon **97** oxidiert. Die Gesamtausbeute für 2-Sulfonylmethyloxazol **97** lag bei 60% über drei Stufen.



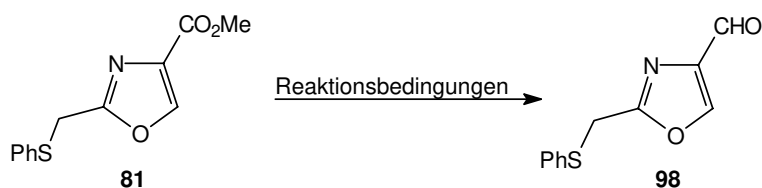
Schema 4.5

Die Darstellung des Oxazolaldehyds **98**, der für Aldol- bzw. für Hetero-Diels-Alder-Reaktionen (vgl. Kapitel 3) als Modellaldehyd dienen könnte, gelang durch Reduktion des Methyl esters **81** mit Dibal-H bei -78°C .⁷³ Ein Überschuß an Dibal-H führte bei tiefen Temperaturen nicht zur Bildung des Alkohols **95**. Bei Temperaturen oberhalb -50°C wurde Oxazolester **81** zu einem Gemisch aus Alkohol **95** und Aldehyd **98** reduziert. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde Alkohol **95** isoliert und dieser anschließend nach Swern zum Aldehyd **98** oxidiert (Schema 4.6).⁷⁴

⁷² Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß Reaktionsansätze der [1,3]-sigmatropen Umlagerung mit Mengen über fünf Gramm Startmaterial gefährlich sind, da bei 180°C spontan Ethanol freigesetzt wird.

⁷³ Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617

⁷⁴ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165

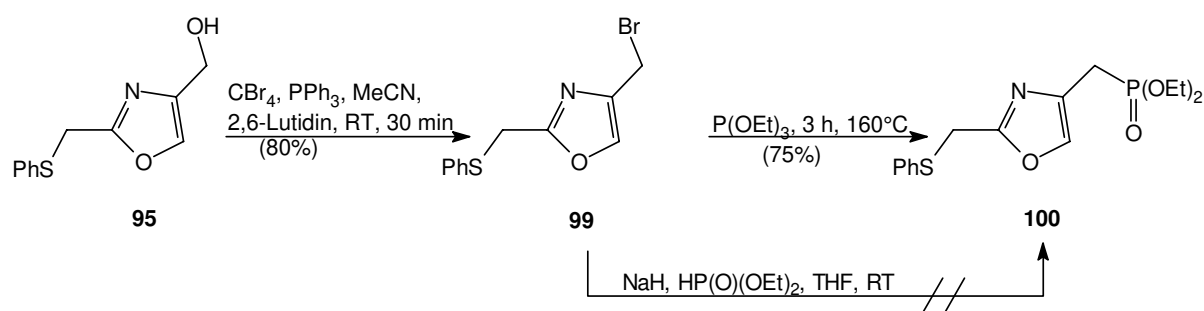


Reaktionsbedingungen:

a) Dibal-H, Et₂O, -78°C, 30 min (80%)
 b) 1.) Dibal-H, THF, -78°C → RT, 2 h (85%)
 2.) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, DCM, -78°C (91%)

Schema 4.6

Zur Darstellung eines Oxazolmethyl-Phosphoniumsalzes oder eines Oxazolmethyl-Phosphonats wurde Alkohol **95** in guter Ausbeute von 80% unter modifizierten Appel-Bedingungen in das Bromid **99** überführt (Schema 4.7).⁷⁵ Das Phosphonat **100** wurde in einer Ausbeute von 75% unter Michaelis-Arbuzov-Bedingungen dargestellt.⁷⁶ Die nucleophile Substitution des Bromids **99** mit Natriumdiethylphosphinat nach Michaelis-Becker gelang nicht.^{11j,75,77}



Schema 4.7

4.4 Rh(II)-katalysierte Cycloaddition – 2,4,5-trisubstituierte Oxazole

Moleküle mit Mehrfachbindungen und α -Diazoverbindungen reagieren in Gegenwart von katalytischen Mengen Rhodium(II)acetat zu einer Vielzahl neuer cyclischer Derivate unter C-C-Verknüpfung.⁷⁸ Oxazole sind auf diese Weise aus Nitrilen in einer formalen [3+2]-Cycloaddition darstellbar.⁷⁹

Mechanistische Studien haben ergeben, daß viele Rh(II)-katalysierte Reaktionen mit α -Diazocarbonylverbindungen über einen Rhodium-Carben-Komplex verlaufen. Freie Acylcarbene oder andere reaktive Intermediate scheinen weniger wahrscheinlich, so daß der Mechanismus nicht mit einer 1,3-diploaren Cycloaddition beschrieben werden kann.⁸⁰

⁷⁵ a) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434; b) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; Kim, A. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1961

⁷⁶ Review in: Bhattacharya, A.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415

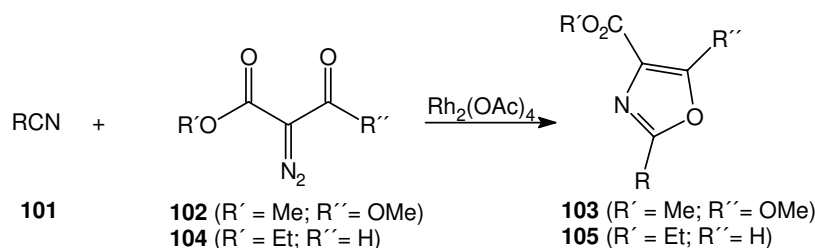
⁷⁷ Michaelis, A.; Becker, T. *Ber.* **1897**, *30*, 1003

⁷⁸ Ein hervorragender Review zu Rh(II)-katalysierten Reaktionen von α -Diazoverbindungen wird gegeben in: Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091

⁷⁹ a) Connel, R. D.; Scavo, F.; Helquist, P.; Akermark, B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5559; b) Connel, R. D.; Tebbe, M.; Helquist, P.; Akermark, B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 17; c) Gangloff, A. R.; Akermark, B.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4797; d) Connel, R. D.; Tebbe, M.; Gangloff, A. R.; Helquist, P.; Akermark, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5445; e) Doyle, K. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3761 und darin zitierte Literatur; f) Doyle, K. J.; Moody, C. J. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1996**, *9*, 1 und darin zitierte Literatur; g) Tullis, J. S.; Helquist, P. *Org. Synth.* **1996**, *74*, 229 und darin zitierte Literatur

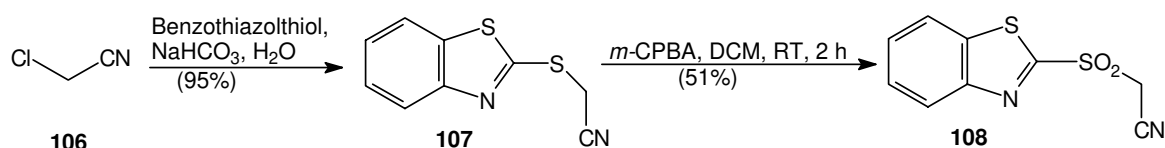
⁸⁰ Adams, J.; Spero, D. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1765

Über die Rh(II)-katalysierte Kupplung von Diazomalonsäuredimethylester **102** mit Nitrilen **101** können 2,4,5-trisubstituierte Oxazolester **103** in einem Reaktionsschritt dargestellt werden. Aromatische und konjugierte Nitrile reagieren in besseren Ausbeuten als aliphatische Nitrile. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, sollten geringste Mengen Lösungsmittel verwendet werden. Der direkte Zugang zu 2,4-disubstituierten Oxazolestern **105** aus Nitrilen **101** ist bei Verwendung von Formyldiazoessigsäureethylester **104** (Schema 4.8) möglich, allerdings in weniger befriedigenden chemischen Ausbeuten. Diese Strategie wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, da der Zugang zu Formyldiazoessigsäureethylester **104** aufwendiger und gefährlicher als die Darstellung von Diazomalonsäuredimethylester **102** ist.⁸¹



Schema 4.8

Zum Aufbau von funktionalisierten Oxazolen wurden verschiedene Acetonitrile benötigt. Über die nucleophile Substitution⁸² mit Benzothiazolthiol gelang in dieser Arbeit die Umsetzung von Chloracetonitril **106** zum BT-Sulfanylacetonitril **107**, das anschließend mit *m*-CPBA zum BT-Sulfonylacetonitril **108** in einer Gesamtausbeute von 50% oxidiert wurde (Schema 4.9).



Schema 4.9

Die substituierten Acetonitrile **106** — **112** wurden in Gegenwart von katalytischen Mengen Rhodium(II)acetat in Chloroform erhitzt.⁸³ Zu der Lösung wurde mit Hilfe eines Perfusors langsam eine Lösung von Diazomalonsäuredimethylester **102**, der nach Regitz aus Malonsäuredimethylester und *p*-Tosylazid⁸⁴ dargestellt wurde,⁸⁵ in Chloroform zugetropft. Auf diese Weise waren die fünf neuen 2,4,5-trisubstituierten Oxazolester **113**, **114** und **116** – **118** in Grammengen erhältlich (vgl. Schema 4.10).

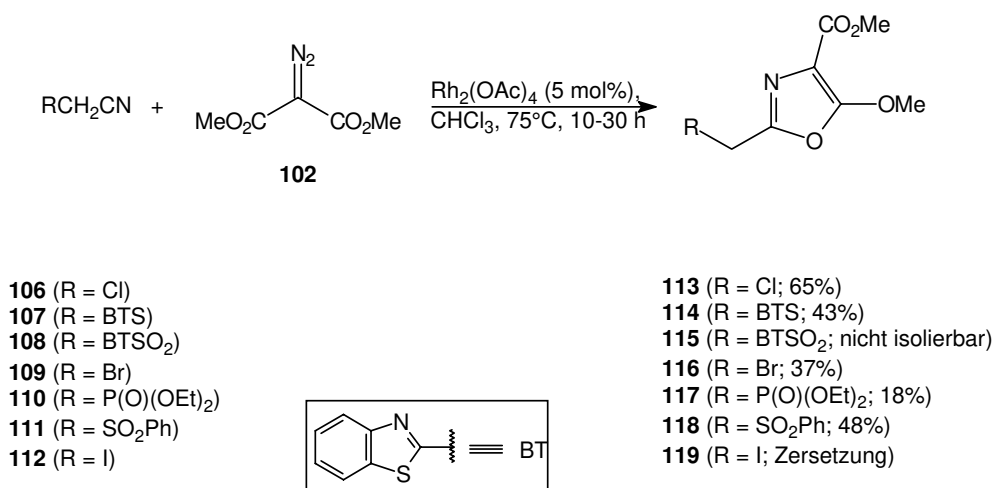
⁸¹ Stojanovic, F. M.; Arnold, Z. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1967**, 32, 2155

⁸² D'Amico, J. J.; Suba, L.; Ruminski, P. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1479

⁸³ Rhodium(II)acetat wurde dargestellt aus Rhodiumtrichlorid und Natriumacetat in Essigsäure/Ethanol. Nach Umkristallisation aus Methanol und intensiver Trocknung wurden grüne Kristalle erhalten: Legzdins, P.; Mitchell, R. W.; Rempel, G. L.; Ruddick, J. D.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 3322

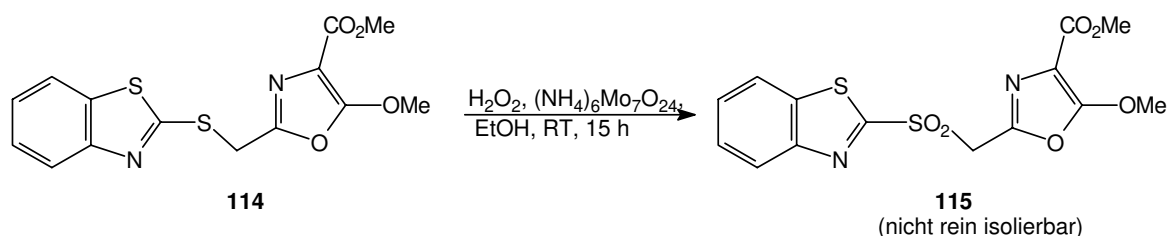
⁸⁴ Statt Tosylazid kann auch Acetamidobenzolsulfonylazid verwendet werden: a) vgl. Ref. 79g; b) zur Darstellung von Tosylazid: Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1968**, 48, 36

⁸⁵ Regitz, M.; Liedhegener, A. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3128; auf eine Reinheitsdestillation von Diazomalonsäuredimethylester wurde verzichtet (Rohprodukt: GC-Reinheit > 96%).



Schema 4.10

Chlormethyloxazolester **113** wurde ohne isolierbare Nebenprodukte in einer guten Ausbeute von 65% erhalten. Brommethyloxazolester **116** wurde in einer geringeren Ausbeute dargestellt und Iodmethyloxazolester **119** konnte nicht isoliert werden. Dieses deutet auf eine geringere Stabilität bei erhöhter Reaktivität von halogenierten 2-Methyloxazolen. Die Ausbeute für Phosphonomethyl-Oxazolester **117** lag bei nur 18%. Obwohl viele Nebenprodukte gebildet wurden, war die Isolierung recht einfach (vgl. Experimenteller Teil). Die Umsetzung von BT-Sulfonylnitril **108** zum BT-Sulfonylmethyloxazolester **115** gelang nicht. Die Oxidation des BT-Sulfonylmethyloxazolesters **114**, der in einer akzeptablen Ausbeute von 43% erhalten wurde, erwies sich als äußerst schwierig (Schema 4.11).^{48d} Wegen der geringen Löslichkeit von BT-Sulfonylmethyloxazolester **115** in verschiedenen Lösungsmitteln waren Isolierung und spektroskopische Charakterisierung nicht zufriedenstellend.



Schema 4.11

4.5 Fazit

Es wurden zwei Synthesemethoden zur Darstellung von Oxazolbausteinen untersucht. Die Methode nach Yokoyama (Schema 4.2) über die [1,3]-sigmatrope Umlagerung konnte nicht auf Substrate mit anderen Substituenten als der Phenylsulfanylgruppe übertragen werden. Verschiedene kupplungsfähige Bausteine waren ausgehend vom Oxazolester **81** erhältlich, deren synthetische Bedeutung im weiteren Verlauf der Synthesestudien zur Totalsynthese der Phorboxazole zu überprüfen war.

Ausgehend von substituierten Acetonitrilen gelang die einstufige Darstellung von fünf neuen, kupplungsfähigen 2,4,5-trisubstituierten Oxazolestern in Ausbeuten von 18-65%. Die Synthesemethode ist äußerst kurz im Vergleich zu anderen mehrstufigen Synthesen von kupplungsfähigen Oxazolen.

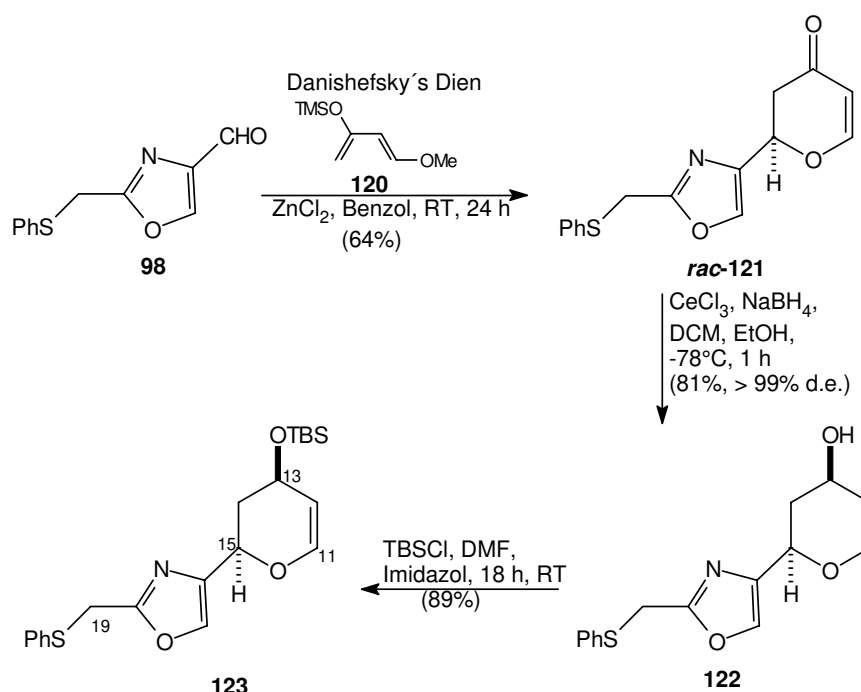
5. Modellstudien zur Hetero-Diels-Alder-Strategie

In Kapitel 3 wurde die Verwendung einer asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau eines C3-C27-Segments vorgeschlagen (vgl. Kapitel 3, Schema 3.3). Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion⁸⁶ ermöglicht den stereokontrollierten Aufbau⁸⁷ von THP-Ringen und wurde in bedeutenden Segmentsynthesen von Naturstoffen verwendet, z. B. von Bryostatine,⁸⁸ Swinholide A,⁸⁹ Avermectin⁹⁰ und Phorboxazol A **1a**²⁵ (Schema 1.4).

5.1. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit doppelt aktivierten Dienen

Das von Danishefsky entwickelte doppelt aktivierte, elektronenreiche *trans*-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxybutadien **120** (Danishefsky's Dien) wurde in sehr vielen mechanistischen Studien zur Hetero-Diels-Alder-Reaktion verwendet.⁹¹

Die Zink(II)chlorid-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen Oxazol-4-carbaldehyd **98** und Danishefsky's Dien **120** zum racemischen Dihydropyranon *rac*-**121** wurde bereits in der Diplomarbeit beschrieben (Schema 5.1).^{11j}



Schema 5.1

⁸⁶ a) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, Inc., San Diego, California, 1987; b) Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3087; c) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007

⁸⁷ Asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktionen werden beschrieben in: a) Maruoka, K.; Itoh, T.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310; b) Bednarski, M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6968; c) Gao, Q.; Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 979; d) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998; e) Dondoni, A.; Kniesz, L.; Martinkova, M.; Imrich, J. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 424

⁸⁸ Ohmori, K.; Suzuki, T.; Miyazawa, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4981

⁸⁹ Mulzer, J.; Meyer, F.; Buschmann, J.; Luger, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3503

⁹⁰ Berkowitz, D. B.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4518

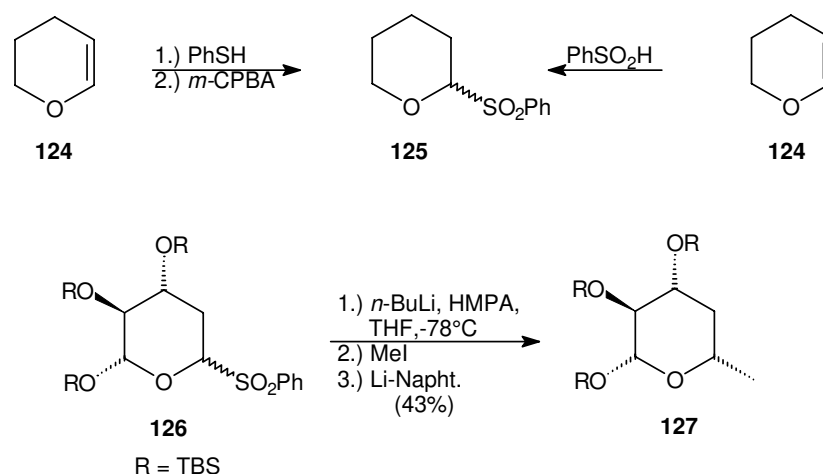
⁹¹ Reviews zur Verwendung von Danishefsky's Dien in: a) Danishefsky, S. J. *Aldrichim. Acta* **1986**, *19*, 59; b) Danishefsky, S. J. *Chemtracts: Org. Chem.* **1989**, *2*, 273 und darin zitierte Literatur

Unter milden Luche-Bedingungen^{11j} gelang in dieser Arbeit die diastereoselektive Reduktion des Dihydropyranons **121** zum Allylkohol **122**. Die in der Literatur beschriebene Reduktion von Pyranonen mit LiAlH_4 führte ebenfalls zum Allylkohol **122**, allerdings in erheblich schlechterer Ausbeute von etwa 50% bei gleichzeitiger Bildung von Zersetzungsprodukten.⁹² Der Allylkohol **122** wurde als TBS-Ether **123** geschützt, der als ein racemisches C11-C19-Segment von Phorboxazol B **1b** beschrieben werden kann.

5.2 Von Dihydropyranen zu 2,6-*cis*-C-Glycosiden

Die Darstellung von 2,6-*cis*-C-Glycosiden hat eine große Bedeutung in der Naturstoffsynthese (vgl. Kapitel 6). Eine interessante Methode basiert auf der Generierung von anomeren Lithiumderivaten,⁹³ die kürzlich in der Synthese von Bryostatin 2 nach Evans angewendet wurde (Schema 5.2).⁹⁴

Nach Ley und Beau werden anomere Phenylsulfone **125** entweder durch Addition von Thiophenol an Dihydropyran **124** und anschließende Oxidation der Phenylthiogruppe oder direkt durch Addition von Benzolsulfinsäure erhalten.⁹⁵ Die Etablierung eines 2,6-*cis*-C-Glycosids **127** erfolgte nach Beau im Eintopfverfahren, indem ein anomeres Phenylsulfon **126** bei tiefer Temperatur deprotoniert, anschließend ein Elektrophil (z. B. Methyljodid) zugegeben und zuletzt, entsprechend dem "Anti-Anomeren Effekt", die Phenylsulfonylgruppe radikalisch entfernt wurde.



Schema 5.2

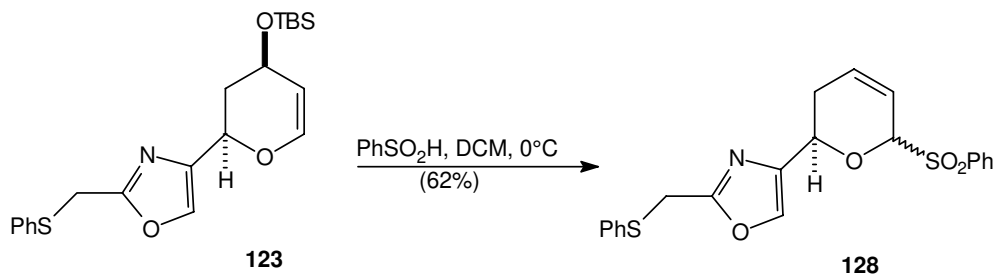
⁹² Maruoka, K.; Nonoshita, K.; Itoh, T.; Yamamoto, H. *Chemistry Lett.* **1987**, 2215

⁹³ Kirschning, A.; Heders, J. *Synlett* **1996**, 772 und darin zitierte Literatur

⁹⁴ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526

⁹⁵ a) Ley, S. V.; Lygo, B.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 535; b) Brown, D. S.; Ley, S. V.; Vile, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4873; c) Ley, S. V.; Lygo, B.; Sternfeld, F.; Wonnacott, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4333; d) Beau, J.-M.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6185; e) Beau, J.-M.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6189; f) Beau, J.-M.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6193

Unter den von Ley entwickelten Reaktionsbedingungen wurde Benzolsulfinsäure zu Enolether **123** bei 0°C gegeben (Schema 5.3). In mittlerer Ausbeute von 62% wurde Sulfon **128** isoliert, wobei die Sulfonylgruppe am "quasi-anomeren" Zentrum eingeführt, die Silyloxygruppe als vinyloges Acetal jedoch gleichzeitig entfernt wurde.⁵⁷ Auf die Verwendung des Sulfons **128** für Kupplungsreaktionen wurde verzichtet.



Schema 5.3

5.3 Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit monoaktivierten Dienen

Die Lewisäure-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen monoaktivierten Dienen und Aldehyden besitzt ein hohes synthetisches Potential, da anders als mit doppelt aktivierten Dienen 2,6-C-Glycoside und nicht Dihydropyranone stereokontrolliert aufgebaut werden.⁹⁶ Für den Reaktionsverlauf ist die Wahl der Lewisäure und die Struktur des Diens von erheblicher Bedeutung, da mechanistisch und von der Produktverteilung die Hetero-Diels-Alder-Reaktion und die Mukaiyama-Aldolreaktion konkurrieren (vgl. Kapitel 5.3.3).

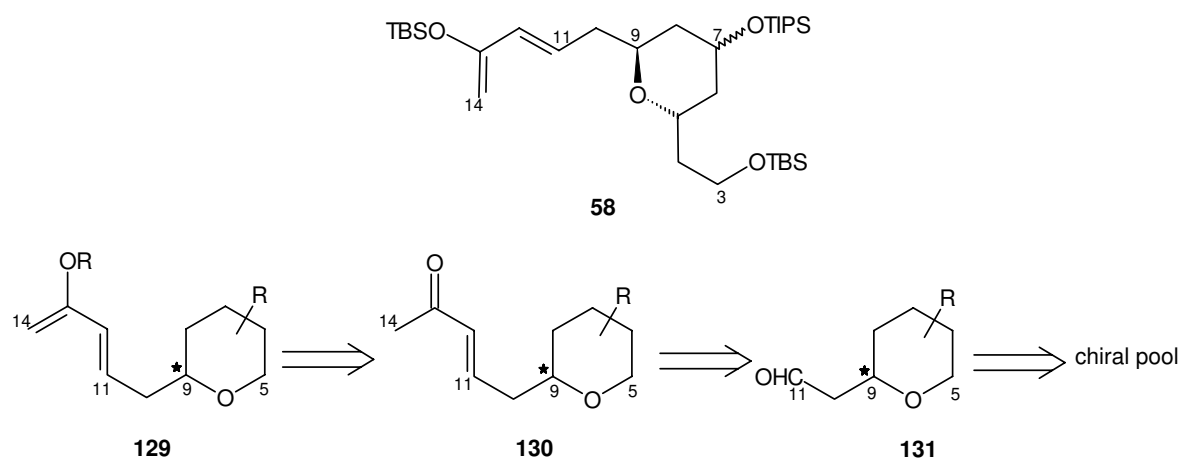
5.3.1 Retrosynthese eines C5-C19-Segments

In Kapitel 3 (Schema 3.3) wurde in der Retrosynthese zum Aufbau des 21-gliedrigen Ringes der Phorboxazole die Synthese eines monoaktivierten Diens **58** vorgeschlagen. In Modellstudien sollten zunächst komplexe Diene dargestellt und ihre Verwendung in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen geprüft werden, um den synthetischen Nutzen der Hetero-Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese der Phorboxazole evaluieren zu können. Die retrosynthetische Zerlegung eines monoaktivierten C5-C14-Diens **129** zu einem C5-C11-THP-Acetaldehyd **131** wird in Schema 5.4 illustriert.⁹⁷ Da beim Aufbau eines 2,6-*cis*-C-Glycosids über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion maximal zwei neue Stereozentren und damit maximal vier Diastereomere (2^n -Regel) entstehen (vgl. Schema 1.4), war die Synthese von enantiomerenreinen Dienen **129** und damit von enantiomerenreinen THP-Acetaldehyden **131** notwendig.⁹⁸

⁹⁶ a) Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7600; b) Mujica, M. T.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2167 und darin zitierte Literatur

⁹⁷ Ein strukturell ähnliches Dien und dessen Einsatz in Diels-Alder-Reaktionen wurde beschrieben in: Welch, S. C.; Levine, J. A.; Arimilli, M. N. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 131

⁹⁸ Bei Verwendung von racemischen Dienen in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen entstehen zusätzliche Diastereomere, so daß Isolierung und spektroskopische Charakterisierung der Produkte große Probleme bereiten können.



Schema 5.4

5.3.2 Enantiomerenreine C5-C14-Dienmodelle

Wohlfeile Kohlenhydrate aus dem "chiral pool" sind interessante Startmaterialien für enantiomerenreine THP-Derivate.⁹⁹ Die synthetische Verwendung von Zuckern als Ausgangssubstanzen in der Naturstoffsynthese ist wegen des hohen Funktionalisierungsgrads limitiert. Alkohole müssen oft aufwendig geschützt oder derivatisiert werden.

Zamojski entwickelte ausgehend von *D*-Galactose **132** eine vierstufige Synthese zum Aldehyd **137**.¹⁰⁰ Die vier sekundären Alkoholfunktionen der *D*-Galactose **132** wurden als Acetonide geschützt¹⁰¹ und der primäre Alkohol **133** mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)¹⁰² zum Aldehyd **134** oxidiert (Schema 5.5). Die PCC-Oxidation¹⁰³ war in dieser Arbeit nicht nachvollziehbar und bedurfte einiger Optimierungen. Konzentrierte Reaktionsansätze [*c*(**133**) > 0.1 M] führten zu einem schwer trennbaren Gemisch aus Aldehyd **134** und Ester **135**.¹⁰⁴ Wurden keine Molsiebe verwendet, so war die Reaktionsgeschwindigkeit sehr langsam. Als optimal erwies sich eine starke Verdünnung der Reaktionsmischung [*c*(**133**) ~ 0.05 M] und die Verwendung von Molsieben (4Å). Unter den von Zamojski entwickelten Bedingungen wurde Aldehyd **134** über Enoether **136** zum *D*-Galactosyl-Acetaldehyd **137** homologisiert.

⁹⁹ Zur Verwendung von Kohlenhydraten in der Naturstoffsynthese: Hannesian, S. *Total Synthesis of Natural Products: the Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, 1983

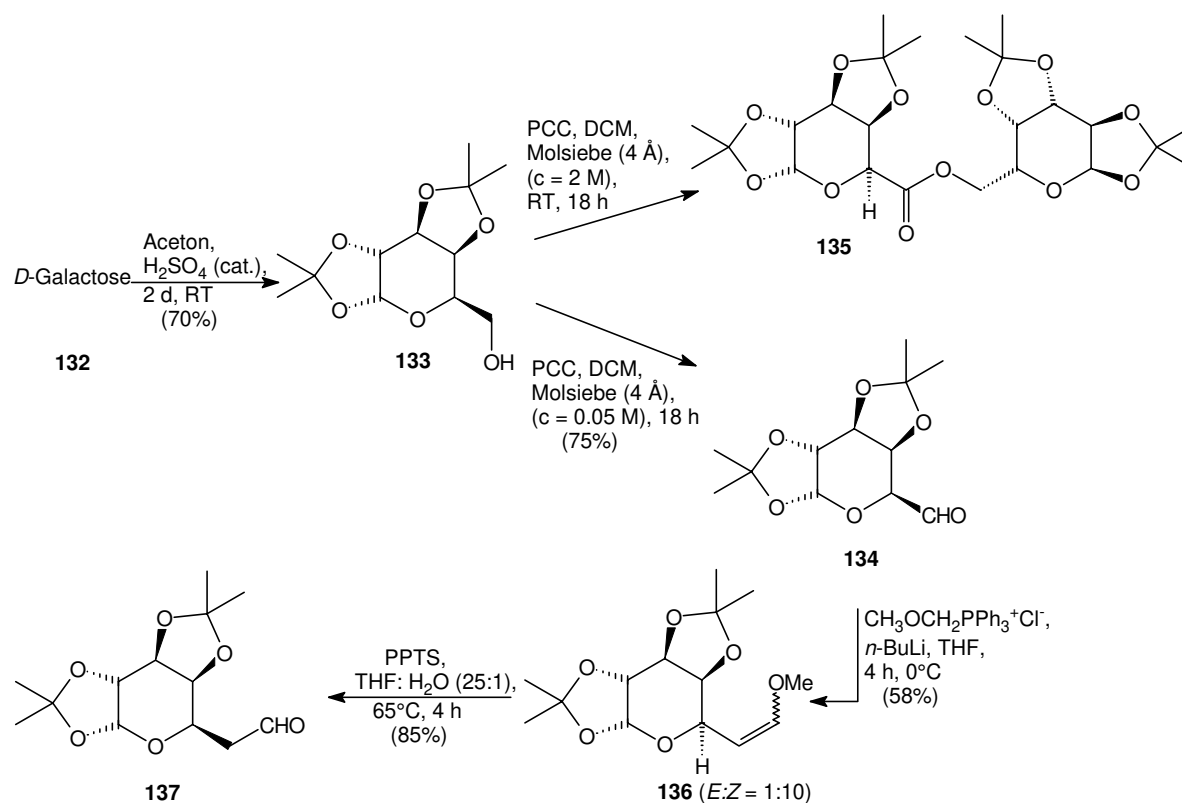
¹⁰⁰ a) Ramza, J.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1992**, 228, 205; b) Pakulski, Z.; Zamojski, A. *Polish J. Chem.* **1994**, 68, 1109

¹⁰¹ a) Freudenberg, K.; Doser, A. *Ber.* **1923**, 56, 296; b) Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415; bei großen Reaktionsansätzen (~ 200 mmol) führte die in der Literatur beschriebene Verwendung von Iod zu einem geringeren Umsatz.

¹⁰² a) Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma, J. P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4417; b) Die Oxidation des Alkohols nach Swern war im größeren Maßstab nicht reproduzierbar: Kraus, G. A.; Shi, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4922

¹⁰³ a) Valverde, S.; Herradon, B.; Rabanal, R. M.; Martin-Lomas, M. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 332; b) Lesage, S.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 3117; c) Herscovici, J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 561

¹⁰⁴ Der Aldehyd **134** konnte destillativ von dem Ester **135** getrennt werden: Beck, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

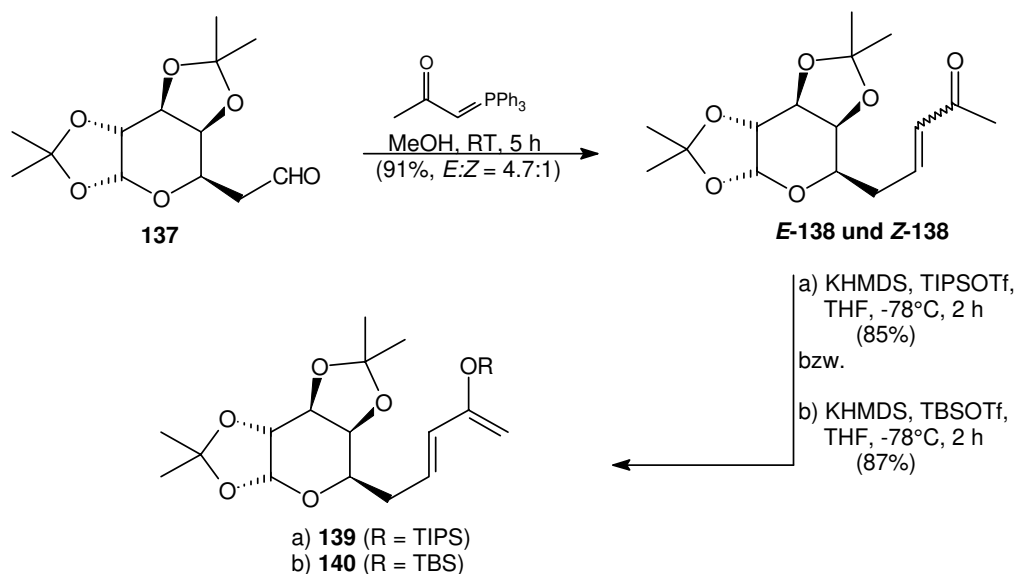


Schema 5.5

Wittig-Olefinierungen mit doppelt stabilisierten Yliden führen im allgemeinen zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit hoher *E*-Selektivität.⁵⁴ Die Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons **E-138**, das ein C5-C14-Modellsegment der Phorboxazole ist, gelang über eine optimierte Wittig-Olefinierung mit Acetylmethyltriphenylphosphoran ausgehend von Aldehyd **137** (Schema 5.6).

Die Reaktion war in THF und in Toluol sehr langsam und unvollständig. In Methanol jedoch war bereits nach vier bis fünf Stunden bei Raumtemperatur vollständiger Umsatz zu erkennen und lieferte die α,β -ungesättigten Ketone **E-138** und **Z-138** in einer Ausbeute von 91% mit akzeptabler Stereokontrolle (*E:Z* = 4.7:1). Da die Ketone säulenchromatographisch getrennt werden konnten, wurde auf weitere Reaktionsoptimierungen verzichtet.

Zur Komplettierung der Synthese von C5-C14-Dienmodellen wurde das α,β -ungesättigte Keton **E-138** mit KHMDS/TBS-Triflat bzw. KHMDS/TIPS-Triflat bei tiefen Temperaturen⁹⁶ in die beiden Silyloxydiene **139** und **140** überführt, die nicht über längere Zeit lagerbar waren.

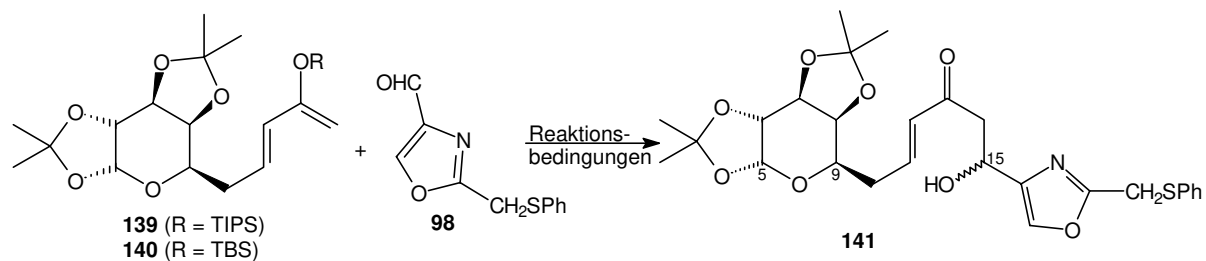


Schema 5.6

5.3.3 Kupplungsreaktionen zum C5-C19-Modellsegment

Palenzuela berichtete, daß bei der Reaktion von monoaktivierten Silyloxydienen mit Aldehyden die pericyclische Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit der Mukaiyama-Aldolreaktion konkurriert.^{96b} Die Produktverteilung war insbesondere abhängig von der Struktur des Silyloxydiens.

In dieser Arbeit wurden sterisch anspruchsvolle Silyloxygruppen verwendet, um über den pericyclischen Mechanismus bevorzugt 2,6-*cis*-C-Glycoside aufzubauen.



Schema 5.7

Dien	Versuchsbedingungen	Produkt
139	a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.), Et_2O , -78°C, 2 h	keine Reaktion
	b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.), THF, -78°C → -15°C, 3 h	141 (25%)
	c) DCM, 14 kbar, RT, 1 Woche	keine Reaktion
	d) Xylol, 150°C, 18 h	keine Reaktion, teilweise Zersetzung
	e) LiBF_4 , Toluol, MeCN, RT, 18 h	Gemisch aus Aldehyd 98 und Enon E-138
140	a)-e)	keine Produktbildung

Tab. 5.1

Wie aus Tabelle 5.1 ersichtlich, gelang nur unter Aktivierung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei -15°C die Kondensation des Silyloxydiens **139** mit dem Oxazolaldehyd **98** zum C5-C19-Modellsegment **141** in einer geringen Ausbeute von 25%. Der Einfluß der chiralen Information ("remote stereocontrol") des *D*-Galactosyl-Rests führte dabei zu keiner diastereomeren

Anreicherung.¹⁰⁵ Trotz Variation der Reaktionsbedingungen war der Aufbau eines geschlossenen C5-C19-Modellsegments nicht realisierbar.

5.4 Zusammenfassung und Bewertung

Die in Kapitel 3 vorgestellte Hetero-Diels-Alder-Strategie zum Aufbau eines C3-C27-Segments wurde in Modellstudien untersucht. Ausgehend von Oxazolaldehyd **98** wurde ein racemisches C11-C19-Segment von Phorboxazol B dargestellt, dessen weitere synthetische Verwendbarkeit zum Aufbau von 2,6-*cis*-C-Glycosiden überprüft wurde.

Der stereoselektive Aufbau von enantiomerenreinen, monoaktivierten C5-C14-Dienmodellen erfolgte aus dem leicht zugänglichen *D*-Galactosyl-Acetaldehyd **137** ("ex-chiral-pool-Synthese"), dessen enorme Bedeutung als Modellbaustein für enantiomerenreine THP-Acetaldehyde in den folgenden Kapiteln noch untermauert wird.

Studien zur Kupplung der monoaktivierten Modelldiene **139** und **140** mit dem Oxazolaldehyd **98** führten zur Isolierung eines offenkettigen C5-C19-Modellsegments der Phorboxazole.¹⁰⁶ Die gewünschten 2,6-*cis*-C-Glycoside waren nicht synthetisierbar, so daß die Hetero-Diels-Alder-Strategie zum Aufbau eines C3-C27-Segments der Phorboxazole nach Schema 3.3 zur Zeit in Frage gestellt wird.

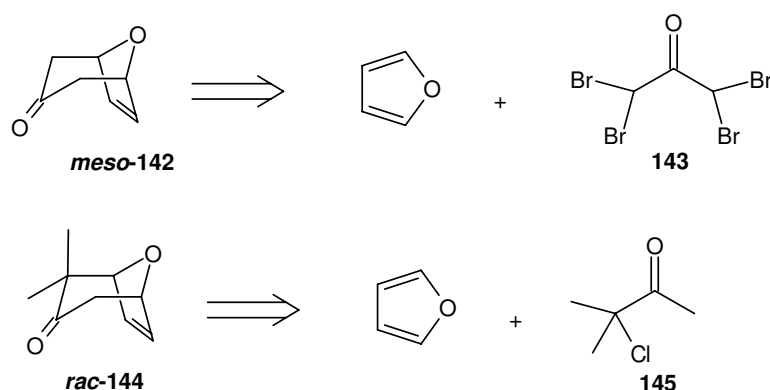
¹⁰⁵ Cousins, R. P.; Curtis, A. D. M.; Ding, W. C.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8689 und darin zitierte Literatur

¹⁰⁶ Anionische Aldol-Kupplungen von C5-C14-Segmenten mit Oxazolaldehyden werden in Kapitel 6 vorgestellt.

6. Asymmetrische Synthese der C3-C13- und C3-C14-Segmente der Phorboxazole

In Kapitel 5 wurde *D*-Galactosyl-Acetaldehyd **137** als Modell für ein C5-C11-Segment der Phorboxazole verwendet, das zu einem C5-C19-Modell entwickelt werden konnte.

Zur stereokontrollierten Darstellung von THP-Derivaten, die für Segmentsynthesen der Phorboxazole verwendet werden können, sollte auf die in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann erfolgreich verwendeten oxabicyclischen Ketone zurückgegriffen werden, die über eine [4+3]-Cycloaddition von sauerstoffstabilisierten Oxyallylkationen mit Furan in halbmolaren Ansatzgrößen erhältlich sind (Schema 6.1). Oxyallylkationen sind aus halogenierten Acetoderivaten, z. B. Tetrabromaceton **143** oder α -Chlorketon **145**, *in situ* darstellbar.¹⁰⁷



Schema 6.1

6.1 Oxabicyclische Ketone in der Naturstoffsynthese

6.1.1 Literatur

Oxabicyclische Ketone besitzen ein hohes synthetisches Potential, da flexible Manipulationen am Grundgerüst möglich sind. Ein Übersichtsartikel über die Verwendung oxabicyclischer Ketone in der Naturstoffsynthese wurde 1986 von Mann publiziert.¹⁰⁸ Das geminal dimethylierte oxabicyclische Keton **rac-144** wurde in der racemischen Synthese von Pederin¹⁰⁹ und in der C1-C9-Segmentsynthese der Bryostatine eingesetzt.¹¹⁰

Das wohlfeile und vielseitig verwendbare oxabicyclische Keton **meso-142** wurde als Ausgangsverbindung für die C1-C7-¹¹¹ und C10-C16-Segmente¹¹² der Bryostatine, für das C38-C44-Segment von Spongistatin 1¹¹³ und für das C18-C24-Segment von Lasonolid A verwendet.¹¹⁴ Darüber hinaus wurde es als Startmaterial für enantiomerenreine

¹⁰⁷ Übersichtsartikel zu [4+3]-Cycloadditionen werden gegeben in: a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 819; b) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163; c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29

¹⁰⁸ Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611

¹⁰⁹ Meinwald J. *Pure & Appl. Chem.* **1979**, *49*, 1275

¹¹⁰ Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913; b) vgl. Ref. 57

¹¹¹ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931

¹¹² Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695

¹¹³ Kim, H. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover

¹¹⁴ Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001

δ -Valerolactone,^{115,116} in der Synthese eines Analogons von Thromboxan B₂¹¹⁷ und zum Aufbau von C-Nucleosiden¹¹⁸ eingesetzt.

Auch einfach methylierte und dimethylierte *meso*-oxabicyclische Ketone konnten den synthetischen Wert dieser Substanzklasse in der Naturstoffsynthese untermauern.¹¹⁹ Oxabicyclische Ketone mit α -Alkoxy substituenten sind in neuerer Zeit besonders interessant, da sie über eine asymmetrische [4+3]-Cycloaddition zugänglich sind.¹²⁰

6.1.2 Desymmetrisierungen

Eine besondere Stellung unter den oxabicyclischen Ketonen nehmen die *meso*-Oxabicycloketone ein, da über Desymmetrisierungsmethoden aus achiralen Startmaterialien enantiomerenreine Verbindungen erhältlich sind. Verschiedene Strategien für Desymmetrisierungen wurden in der Literatur vorgestellt, u.a. enzymatische, Pd-katalysierte und TADDOL-induzierte Methoden.^{121,122}

Unter den in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann entwickelten Desymmetrisierungen von oxabicyclischen Ketonen sei auf drei besonders interessante Konzepte hingewiesen (Schema 6.2). Das *meso*-Diacetat **146**, das in drei Stufen aus dem Oxabicycloketon *meso*-**142** erhältlich ist, wurde enzymatisch zum Monoacetat (-)-**147** hydrolysiert.¹¹² Die asymmetrische Deprotonierung mit einer chiralen Lithiumamidbase ermöglichte den Zugang zum α -Hydroxy-oxabicycloketon (+)-**150**.¹²¹

Eine leistungsfähiges Konzept zur Desymmetrisierung von Oxabicycloketonen verwendet die von Brown entwickelte asymmetrische Hydroborierung mit chiralem Diisopinocampheylboran.^{111,116,123,124}

Die Vorteile dieser Methode sind:

- wohlfeile, enantiomerenreine Bor-Reagenzien, die es ermöglichen, beide enantiomeren Alkohole (+)-**149** und (-)-**149** in hoher optischer Reinheit darzustellen
- Unabhängigkeit von der Substratstruktur, d.h. hohe Reagenzkontrolle
- gute Reproduzierbarkeit
- einfache Reaktionsbedingungen
- geringe Probleme beim scale up

¹¹⁵ Lautens, M.; Ma, S.; Yee, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4185

¹¹⁶ Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14929

¹¹⁷ Ansell, M. F.; Mason, J. S.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1061

¹¹⁸ Sato, T.; Hayakawa, R.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2515

¹¹⁹ a) Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, 1996; b) Schäfer, P. Diplomarbeit, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, 1998; c) Rama Rao, A. V.; Yadav, J. S.; Vidyasagar, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 55; d) Yadav, J. S.; Srinivas Rao, C.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7717

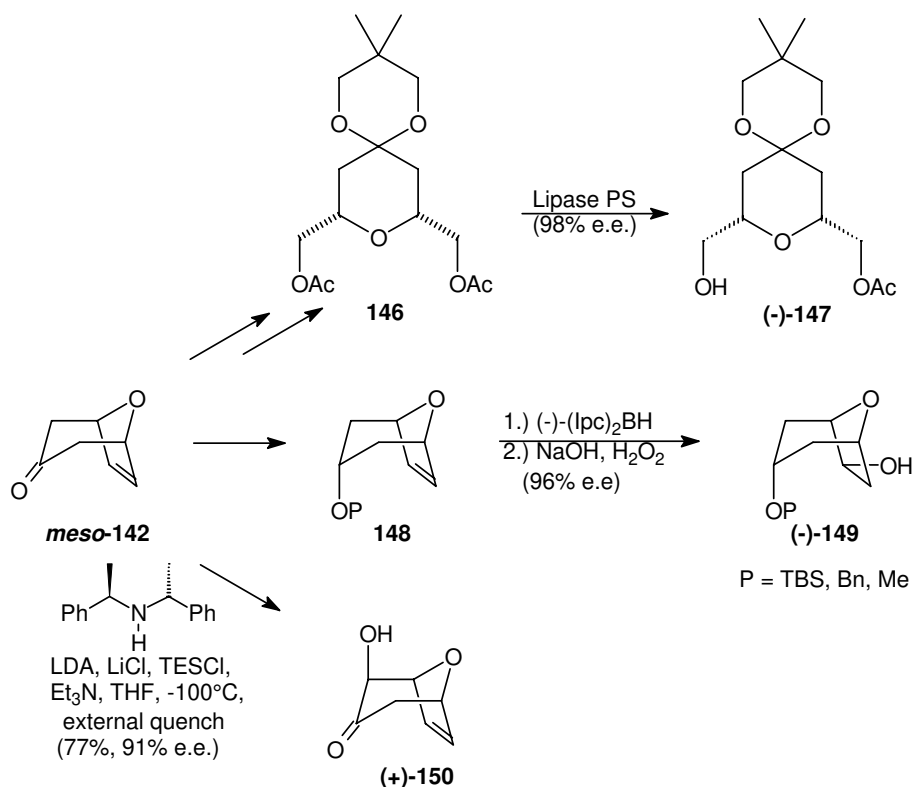
¹²⁰ Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1337

¹²¹ Überblick in: Rose, I. Dissertation, Universität Hannover, 1997 und darin zitierte Literatur

¹²² Desymmetrisierungen von strukturell ähnlichen *meso*-Norborenen werden beschrieben in: Mohar, B.; Kobe, J.; Koomen, G. J. *Synlett* **1997**, 1467 und darin zitierte Literatur

¹²³ Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4059

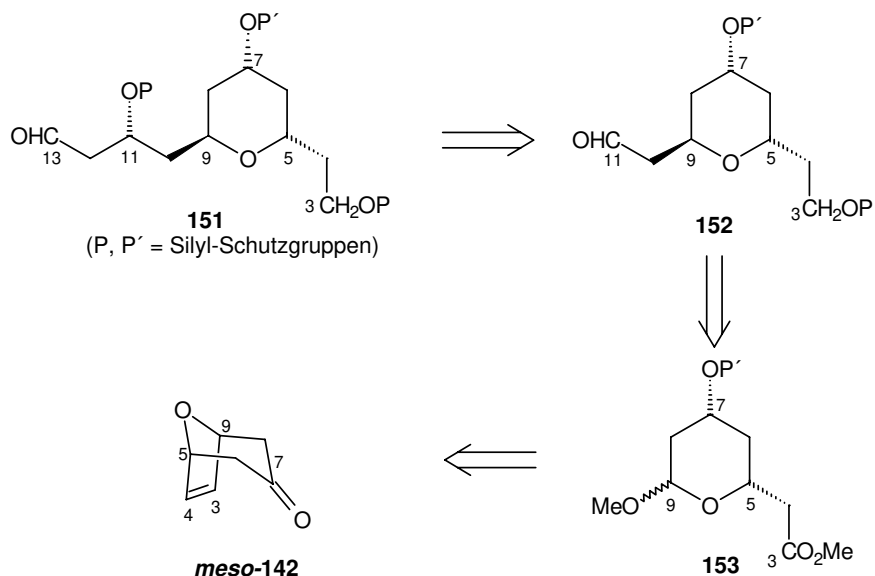
¹²⁴ Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727



Schema 6.2

6.2 Retrosynthese des C3-C13-Segments

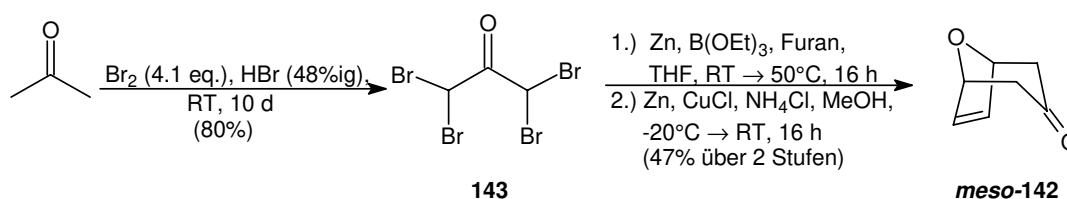
In Kapitel 3 (Schema 3.4) wurde im Rahmen der Retrosynthese ein C3-C27-Segment der Phorboxazole in ein C3-C13 und in ein C14-C27-Segment zerlegt. Entsprechend Schema 6.3 wird ein von Schutzgruppen unabhängiges C3-C13-Segment **151** auf einen C3-C11-Aldehyd **152** zurückgeführt, der durch einen weiteren retrosynthetischen Bindungsbruch an C9 aus einem THP-Essigester **153** hervorgeht. Über die enantiomerenreine Darstellung verschiedener THP-Essigester **153** aus dem oxabicyclischen Keton *meso*-**142** wurde berichtet.^{111,116}



Schema 6.3

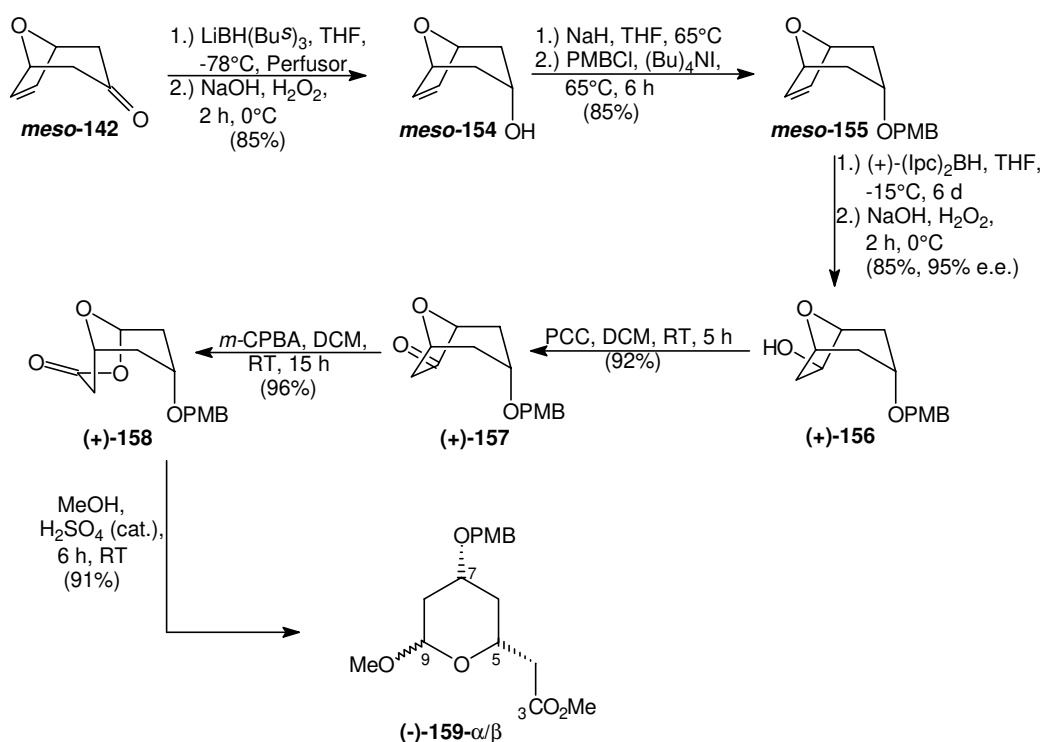
6.3 Asymmetrische Synthese eines C3-C9-Segments

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **meso-142** wurde über die in den letzten Jahren im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann ständig optimierte Zink-Triethylborat-Methode aus Tetrabromacetone **143** und Furan in einer Ausbeute von 47% dargestellt (Schema 6.4).¹²⁵



Schema 6.4

Das oxabicyclische Keton **meso-142** wurde mit dem sterisch anspruchsvollen L-Selectride® stereoselektiv zum *endo*-Alkohol **meso-154** reduziert.¹²⁶ Da die Abspaltung der von T. Lampe verwendeten Benzylschutzgruppe¹¹¹ im weiteren Verlauf der Synthese Probleme bereiten könnte,¹²⁷ wurde *endo*-Alkohol **meso-154** mit PMB-Chlorid in Gegenwart von TBAI als PMB-Ether **meso-155** geschützt,¹²⁸ der nach Umkristallisation analytisch rein war. Über die desymmetrisierende, asymmetrische Hydroborierung des PMB-Ethers **meso-155** und die nachfolgende oxidative basische Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid wurde Alkohol **(+)-156** erhalten. Bei tieferen Temperaturen als -15°C fand trotz längerer Reaktionszeit keine Reaktion statt. Zur Kontrolle des Umsatzes wurde in erster Näherung die optische Veränderung der Konsistenz der Reaktionsmischung herangezogen.



Schema 6.5

¹²⁵ a) Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover, 1996 und darin zitierte Literatur, b) Rose, I.; Kim, H.; Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. unveröffentlichte Ergebnisse

¹²⁶ Wierenga, W.; Evans, B. R.; Wolterson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1334

¹²⁷ Schäfer, P.; Gaertzen, O.; Hoffmann, H. M. R. unveröffentlichte Ergebnisse

¹²⁸ Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021

Unter Standardbedingungen und in guten chemischen Ausbeuten wurde Alkohol (+)-**156** mit PCC zum Keton (+)-**157** oxidiert und anschließend einer Baeyer-Villiger-Umlagerung^{119c} mit gepufferten *m*-CPBA zum bicyclischen Lacton (+)-**158** unterworfen. Die saure Methanolyse des bicyclischen Lactons (+)-**158** war bei Raumtemperatur bereits nach 6 h beendet. Es wurde keine Spaltung des PMB-Ethers festgestellt, wenn geringe katalytische Mengen Schwefelsäure verwendet wurden.¹²⁹ THP-Essigester (-)-**159**, der als C3-C9-Segment der Phorboxazole beschrieben werden kann, wurde als Anomerengemisch (α : β ~ 10:1) erhalten.

Bestimmung der optischen Reinheit und der absoluten Stereochemie von Alkohol (+)-**156**:

Durch Hydroborierung mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ und anschließende oxidative Aufarbeitung wurde der racemische Alkohol **rac-156** dargestellt. Die optische Reinheit des Alkohols (+)-**156** wurde über $^1\text{H-NMR}$ -Shift-Messungen mit chiralem $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ermittelt. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration basierte auf dem Vergleich des gefundenen optischen Drehwertes mit Drehwerten literaturbekannter, ähnlicher Verbindungen.^{125a} Da die asymmetrische Hydroborierung reagenzkontrolliert ist, kann die absolute Konfiguration des Alkohols (+)-**156** zudem aufbauend auf Literaturergebnisse vorausgesagt werden.

6.4 Diastereoselektive Synthese des C3-C11-Segments

6.4.1 α -Allylpyrane über die Kishi-Sakurai-Reaktion

C-Glycoside sind eine wichtige Substanzklasse, die sowohl in der Naturstoffsynthese wie auch im biochemischen Bereich eine große Bedeutung hat, da C-Glycoside im Unterschied zu Kohlenhydraten inert gegen *O*-Glycosidasen sind.¹³⁰ In der Naturstoffchemie finden sie oft als Synthesebausteine Verwendung.^{99,131}

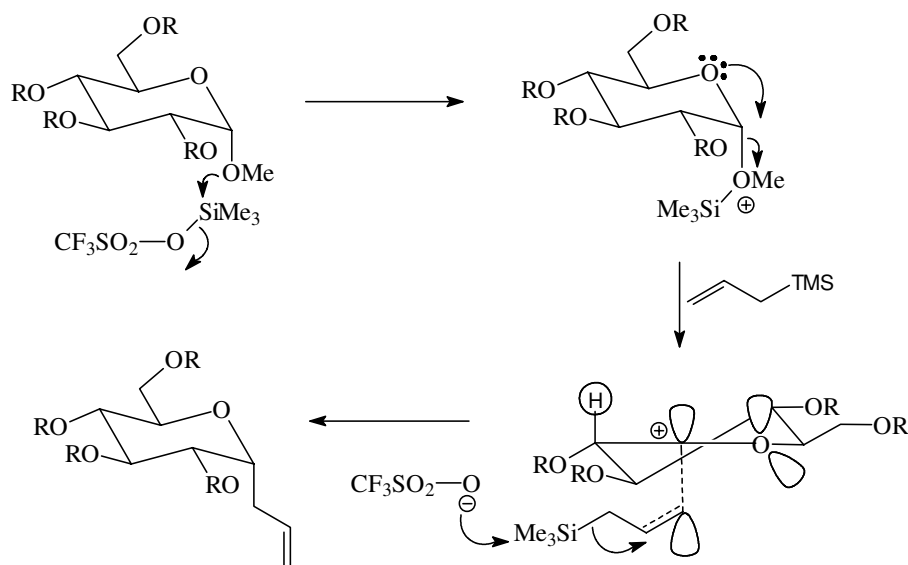
Die von Kishi und Sakurai entwickelte stereoselektive Synthese von α -C-Allylpyranosiden über einen Lewisäure-katalysierten Angriff von Allyltrimethylsilan auf das anomere Zentrum von α -Methoxypyranen ist eine sehr wichtige Methode zur Darstellung von C-Glycosiden (Schema 6.6).¹³²

¹²⁹ Wenn größere Mengen Schwefelsäure eingesetzt wurden, war dünnschichtchromatographisch teilweise die Spaltung des PMB-Ethers zu erkennen. Optimal war die Verwendung von einem Tropfen Schwefelsäure pro mmol Lacton.

¹³⁰ Reviews über C-Glycoside: a) Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon Press, Tarrytown, 1995; b) Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1995; c) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545; d) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, *1*; d) Bertozzi, C.; Bednarski, M. in *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Khan, S. H.; O'Neill, R. A. Eds., Harwood, Amsterdam, 1996, 319; e) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223

¹³¹ Hescovici, J.; Antonakis, K. in *Studies in Natural Product Chemistry*, Volume 10, Atta-ur-Rahman, Ed., Elsevier, Amsterdam, 1992, 337

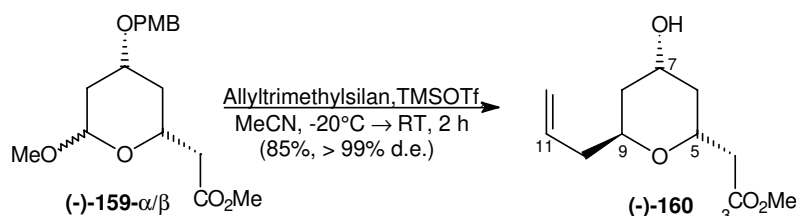
¹³² a) Lewis, M. D.; Cha, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976; b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383; c) Kishi, Y.; Minehan, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6815 und darin zitierte Literatur



Schema 6.6

Die Aktivierung des anomeren Zentrums von Glycosylethern, -estern, oder -halogeniden, sowie von *O*-Glycosylimidaten oder Thioglycosiden erfolgt durch Zugabe stöchiometrischer Mengen von Lewisäuren, z. B. TMSOTf, Zinn(II)- oder Zinn(IV)chlorid, BF₃·Et₂O oder Titan(IV)chlorid. Ether- und Esterschutzgruppen werden toleriert, können jedoch zur erheblichen Verschlechterung der Stereokontrolle wegen Nachbargruppeneffekten führen.¹³³ Die hohe Diastereoselektivität basiert vermutlich auf dem aus sterischen und stereo-elektronischen¹³⁴ Gründen bevorzugten Angriff des Allyltrimethylsilans von der α-Seite des Oxocarbeniumions.¹³⁵ Die Elektronendichte der partiellen π-Bindung auf der Oberseite (β-Seite) ist wahrscheinlich höher als auf der Unterseite. Weiterhin überlappt das σ*-Orbital der vorgebildeten C-C-Bindung bevorzugt mit dem pseudoaxialen Elektronenpaar des Pyransauerstoffs. Zudem blockiert das pseudoaxiale Wasserstoffatom neben dem aktivierten Zentrum einen β-Angriff.

THP-Essigester (-)-**159** wurde mit Allyltrimethylsilan (5 eq.) in Gegenwart von TMS-Triflat (5 eq.) in Acetonitril bei -20°C umgesetzt. Ester (-)-**160**, der als C3-C11-Segment der Phorboxazole beschrieben werden kann, wurde nach weiterem Rühren bei RT in einer Ausbeute von 85% als einziges Diastereomer isoliert. Der PMB-Ether war unter den sehr sauren Reaktionsbedingungen nicht stabil. Anstrengungen, auch den PMB-geschützten Ester zu isolieren, indem DCM statt Acetonitril oder BF₃·Et₂O als Lewisäure verwendet wurden, waren erfolglos.

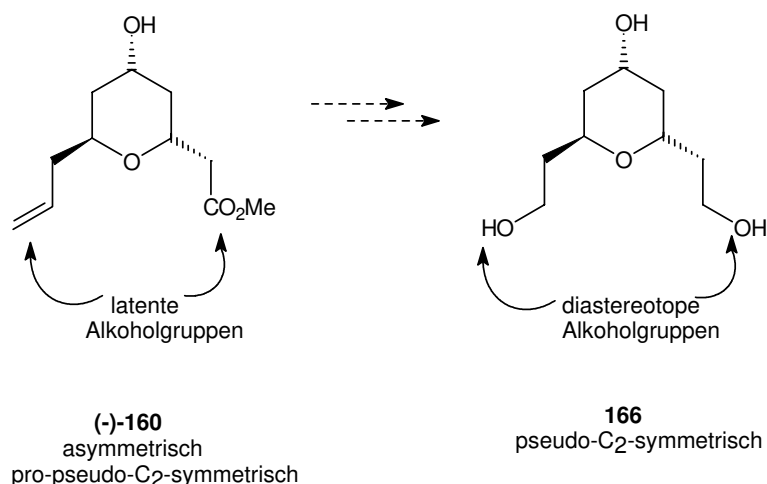


Schema 6.7

¹³³ Horita, K.; Sakurai, Y.; Nagasawa, M.; Hachiya, S.; Yonemitsu, O. *Synlett* **1994**, 43

¹³⁴ a) Deslongchamps, P. in *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, NY, 1983; b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, S.; Lartey, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2082

¹³⁵ Erstaunlicherweise wurden hohe β-Selektivitäten beobachtet, wenn Silylketenacetale als Nucleophile verwendet werden und Nachbargruppen die Stereokontrolle beeinflussen: vgl. Ref. 132c

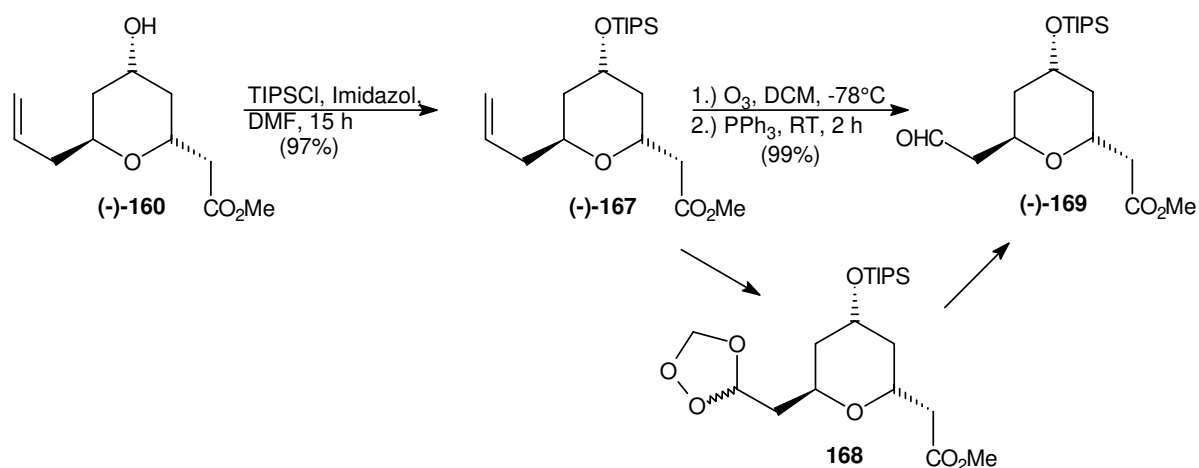


Schema 6.10

Zum Aufbau eines kupplungsfähigen C3-C11-Segments aus Ester (-)-**160** waren prinzipiell vier strategische Optionen möglich, die im folgenden nacheinander diskutiert werden. Die Schutzgruppen wurden unter Berücksichtigung des in Kapitel 3 entwickelten Schutzgruppenkonzepts ausgewählt.

Option 1:

Die sekundäre Alkoholfunktion des Esters (-)-**160** wurde als TIPS-Ether (-)-**167** geschützt (Schema 6.11). Zur oxidativen Spaltung von α -Allylpyranosiden wurde in der Literatur ein Gemisch aus NaIO₄ und OsO₄ verwendet.¹³⁷ Wegen der einfacheren Durchführbarkeit wurde die Allyldoppelbindung des Esters (-)-**160** ozonolytisch zum Aldehydester (-)-**169** gespalten. Erstaunlicherweise war das Ozonid **168** trotz Verwendung mehrerer Äquivalente von Dimethylsulfid nicht vollständig reduzierbar. Wurde stattdessen das geruchsarme Triphenylphosphin verwendet, so war auf diese Weise Ester (-)-**169** quantitativ erhältlich.

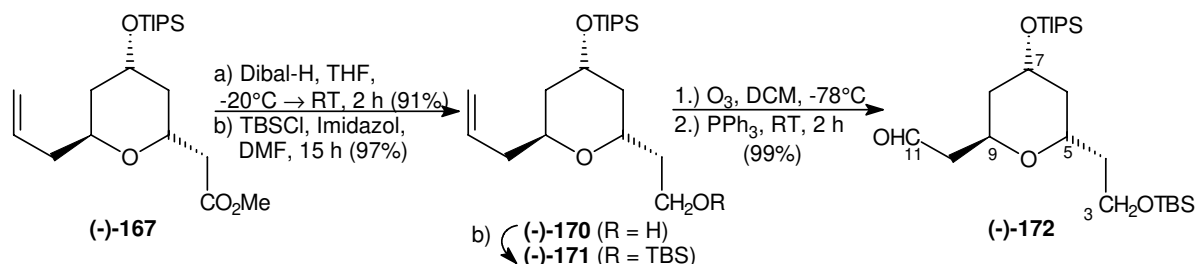


Schema 6.11

¹³⁷ a) Arimoto, H.; Asano, S.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7761; b) Danishefsky, S. J.; Wincott, F. E.; Schulte, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4951

Option 2:

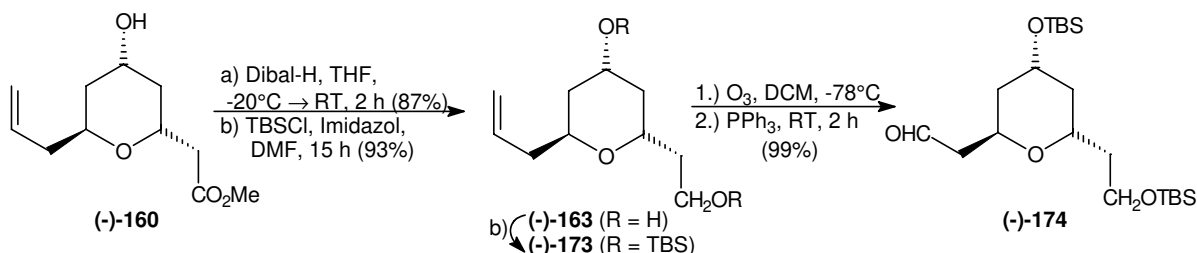
Ester (-)-**167** wurde zunächst unter Standardbedingungen mit Dibal-H zum primären Alkohol (-)-**170** reduziert und anschließend als TBS-Ether (-)-**171** geschützt. Nach ozonolytischer Spaltung der Allyldoppelbindung und Reduktion des Ozonids mit Triphenylphosphin wurde Aldehyd (-)-**172** über vier Stufen ausgehend von Ester (-)-**160** in einer Gesamtausbeute von über 80% als vollständig geschützter, chemodifferenzierter und kupplungsfähiger C3-C11-Baustein der Phorboxazole erhalten.



Schema 6.12

Option 3:

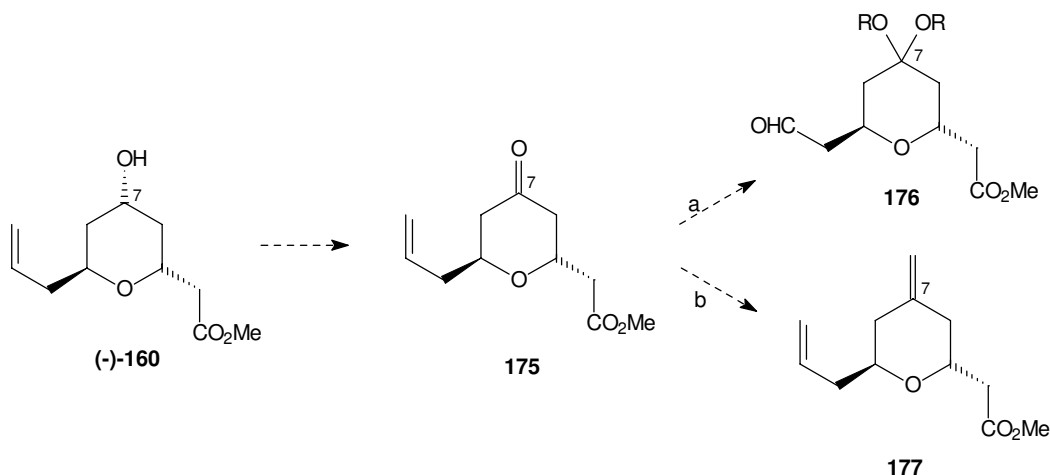
Ester (-)-**160** wurde bei Verwendung eines großen Überschusses Dibal-H (~ 4 eq.) zum Diol (-)-**163** reduziert (Schema 6.13). Die doppelte Schützung beider Alkoholfunktionen erfolgte unter Standardbedingungen bei Einsatz von 2.4 eq. TBS-Chlorid. Nach ozonolytischer Spaltung der Allyldoppelbindung des Bis-Silylethers (-)-**173** wurde Aldehyd (-)-**174** in drei Stufen ausgehend von Ester (-)-**160** in einer Gesamtausbeute von über 80% isoliert.



Schema 6.13

Option 4:

Die Oxidation des sekundären Alkohols an C7 und anschließende Schützung des Ketons **175** als Acetal **176** wurde nicht untersucht, da im weiteren Verlauf der Segmentsynthese instabile Derivate vermutet wurden. Ein früher Aufbau der exocyclischen Doppelbindung an C7 wurde ebenfalls ausgeschlossen, da mit einer Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung von Ester **177** zu rechnen war.



Schema 6.14

Bewertung:

Die Synthesen entsprechend den Optionen 1-3 eröffneten Wege zu enantiomerenreinen C3-C11-Aldehyden, wobei zur Darstellung zwei (Option 1), drei (Option 3) oder vier Stufen (Option 2) notwendig waren.

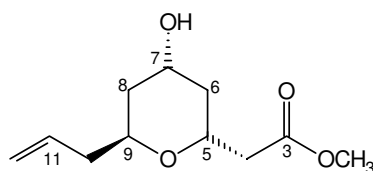
Die Chemodifferenzierung der beiden Termini von Ester (-)-**169** war fraglich. Wittig-Olefinierungen sollten problemlos sein, während die Anwendung von Aldol- oder Grignard-Reaktionen zu prüfen war. Geringe Probleme für Wittig-, Aldol- oder Grignardreaktionen werden für die vollständig geschützten Aldehyde (-)-**172** und (-)-**174** erwartet.

6.4.3 Aufklärung der Stereochemie

Die erschöpfende Strukturbestätigung für die α -Allylpyrane, die über die anomere Allylierung dargestellt wurden, gelang über zwei unabhängige spektroskopische Untersuchungsmethoden:

- Kopplungskonstanten in THP-Ringsystemen am Beispiel des Esters (-)-**160** (Abb. 6.1):

Die axialen Protonen an C6 und C8 zwischen $\delta = 1.59$ - 1.54 ppm zeigten zwei überlagerte saubere Kopplungsmuster. Die kleine Kopplungskonstante $^3J_{8,9} = 5.3$ Hz bewies, daß Proton *H-9* equatorial angeordnet ist. Die große Kopplungskonstante $^3J_{5,6} = 9.6$ Hz zeigte andererseits, daß Proton *H-5* axial steht.

(-)-**160**

$\delta = 1.59$ - 1.54 ppm (1 H, ddd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J_{7,8} = 9.7$ Hz und $^3J_{8,9} = 5.3$ Hz, *H-8ax*)

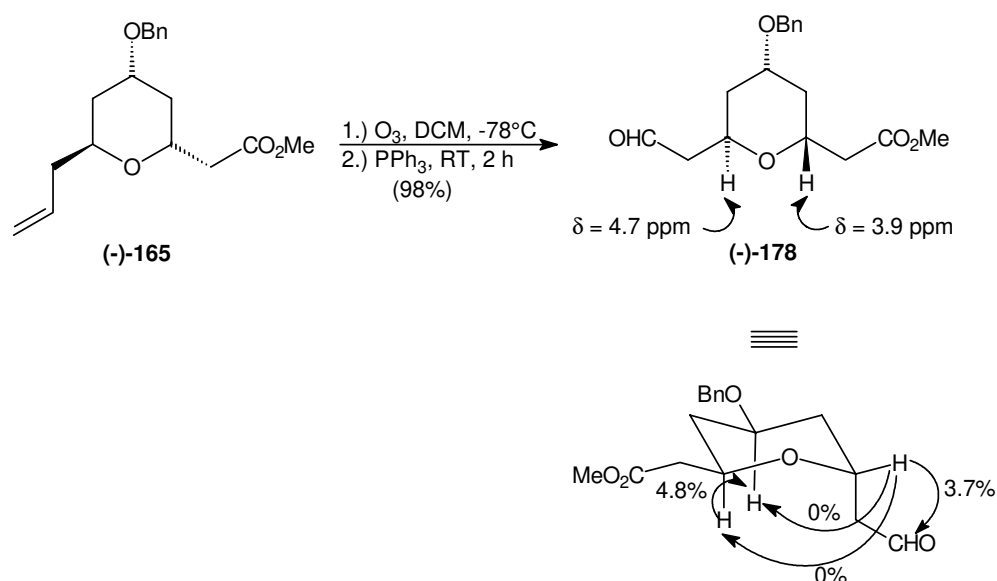
$\delta = 1.58$ - 1.51 ppm (1 H, dt, $^2J = 12.6$ Hz und $^3J_{5,6} = 9.6$ Hz, *H-6ax*)

Abb.6.1

- Differenz-NOE-Messungen (400 MHz, CDCl₃):

Die zwei relevanten Protonen neben dem THP-Sauerstoffatom von Ester (-)-**160** waren im ¹H-NMR-Spektrum als überlagerte Multipletts mit ähnlicher chemischer Verschiebung zwischen $\delta = 4.25$ ppm und $\delta = 4.1$ ppm zu finden. NOE-Einstrahlexperimente konnten deshalb nicht erfolgen.

Nach ozonolytischer Spaltung der Allyldoppelbindung wurde Ester (-)-**178** in guter Ausbeute isoliert. Die Etherprotonen des THP-Ringes waren in drei Multipletts bei $\delta = 4.75$ ppm, $\delta = 4.25$ ppm und $\delta = 3.9$ ppm aufgespalten. Die Zuordnung der Protonen erfolgte über ein zweidimensionales H-H-COSY-Spektrum. NOE-Einstrahlungen bei $\delta = 4.7$ ppm und $\delta = 3.9$ ppm ergaben charakteristische NOE's (Schema 6.15), die die Struktur eines 2,6-*trans*-C-Glycosids bestätigten.

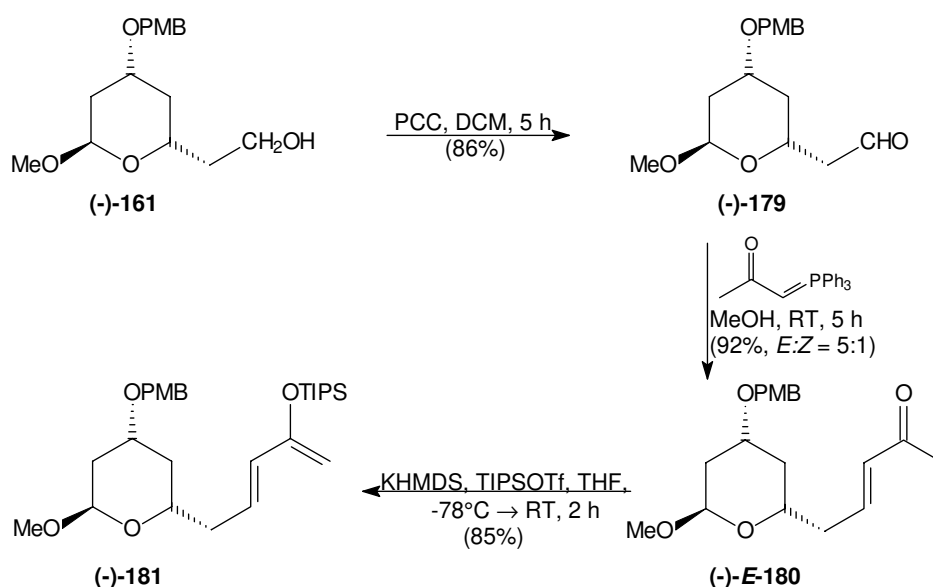


Schema 6.15

6.5 C5-C14- und C3-C14-Segmente – Anionische Aldolreaktionen

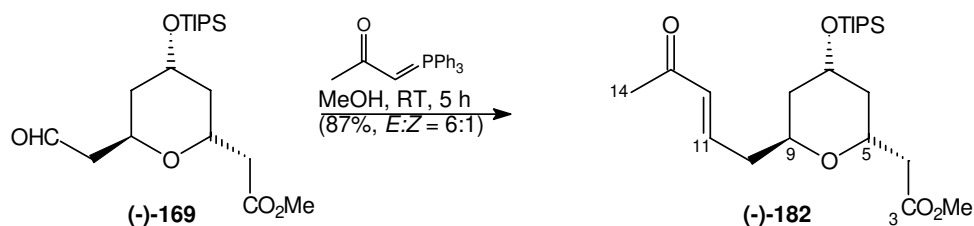
In Kapitel 5 wurde die Synthese eines C5-C19-Modellsegments ausgehend von *D*-Galactose vorgestellt. Weitere Studien zu Kupplungsreaktionen entsprechend der Hetero-Diels-Alder-Strategie (Schema 3.3) erfolgten aufbauend auf die Synthesen des THP-Alkohols (-)-161 und des Aldehydesters (-)-169.

Unter Standardbedingungen wurde Alkohol (-)-161 mit PCC zum Acetaldehyd (-)-179 oxidiert und entsprechend der Modellsynthese aus Kapitel 5 (Schema 5.6) in einer stereoselektiven Wittig-Olefinierung zum Enon (-)-180 verlängert. Dieses wurde abschließend mit KHMDS/TIPS-Triflat in das monoaktivierte Silyloxydien (-)-181 überführt (Schema 6.16).



Schema 6.16

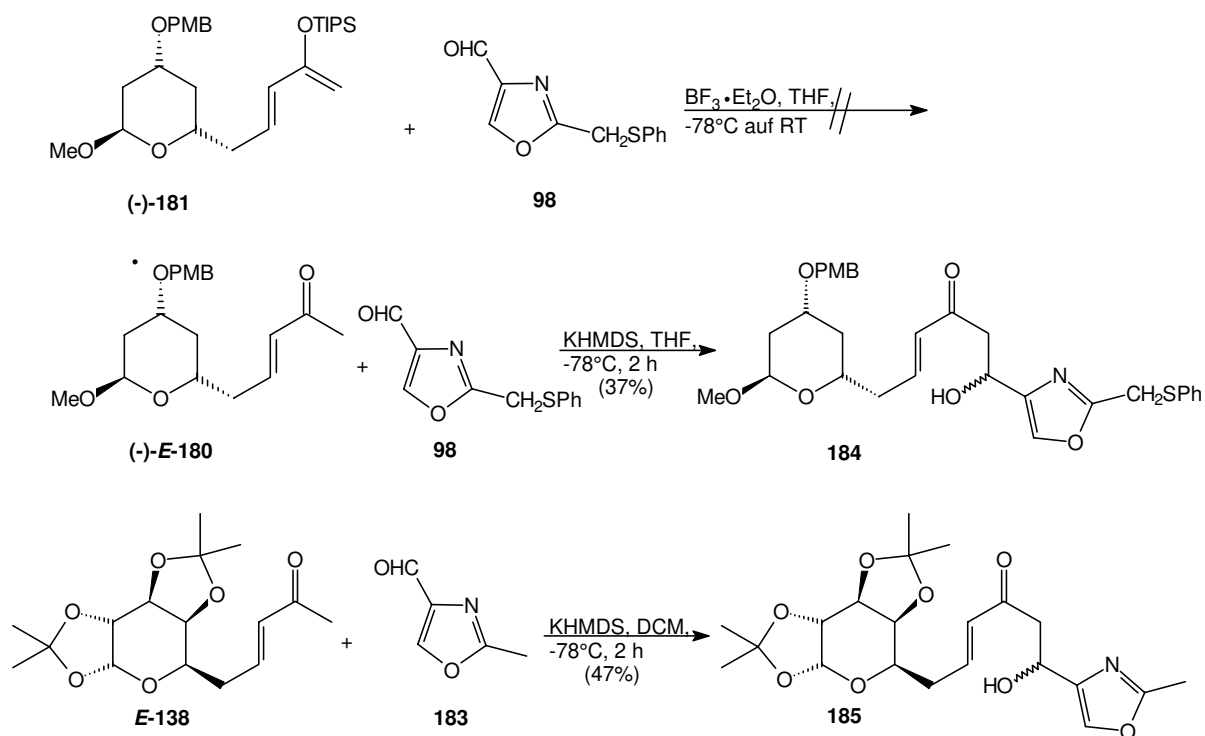
In entsprechender Weise gelang auch der stereoselektive Aufbau eines C3-C14-Enons (-)-182 aus dem Aldehydester (-)-169 über eine Wittig-Olefinierung. Die chemischen Ausbeuten aller Reaktionsschritte und die *E/Z*-Selektivitäten der Wittig-Olefinierungen waren sehr gut mit denen des *D*-Galactose-Modells vergleichbar.



Schema 6.17

Die Mukaiyama-Aldol-Reaktion zwischen Silyloxydien **(-)-181** und Oxazolaldehyd **98** gelang nicht (Schema 6.18). Auch die Rückgewinnung der Startmaterialien scheiterte, da vermutlich die Schutzgruppen abgespalten wurden.

Über klassische Aldolkupplungen wurden chemische Ausbeuten von weniger als 50% erzielt (Schema 6.18). Nach Deprotonierung der beiden Enone **(-)-E-180** bzw. **E-138** mit KHMDS und anschließender Zugabe der beiden Oxazolaldehyde **98** bzw. **183**³⁹ wurden die Aldolsegmente **184** und **185** jeweils als 1:1-Gemisch zweier Diastereomere gebildet. Die Reaktionsmischungen mußten auf tiefen Temperaturen gehalten werden, da bereits bei -20°C dünnschichtchromatographisch Zersetzungen zu erkennen waren. Da die chemischen Ausbeuten von unter 50% für einen Kupplungsschritt inakzeptabel waren, wurden keine weiteren Anstrengungen zur Optimierung unternommen.



Schema 6.18

6.6 Asymmetrische Allylborierung nach Brown

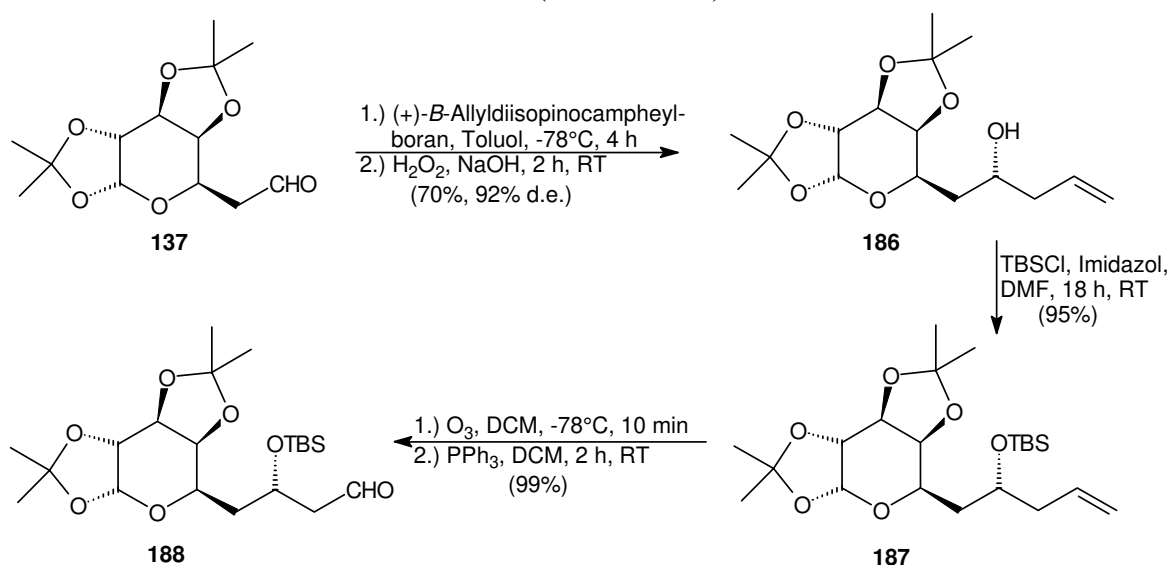
Seit der Entwicklung in den 80'er Jahren hat die Anwendung der von Brown entwickelten enantioselektiven Allylborierung zur stereoselektiven Darstellung von Homoallylalkoholen aus Aldehyden ständig zugenommen.¹³⁸ Da die Reaktion reagenzkontrolliert verläuft, kann die Konfiguration des entstehenden neuen Stereozentrums vorausgesagt werden. Neue interessante Totalsynthesen wie die von (+)-Acutiphyacin¹³⁹ sowie Segmentsynthesen der Phorboxazole⁴⁷ und der Spongistatine¹⁴⁰ wurden auf Grundlage der asymmetrischen Allylborierung abgeschlossen.

In Schema 6.3 wurde das zu synthetisierende C3-C13-Segment der Phorboxazole retrosynthetisch auf einen C3-C11-Aldehyd zurückgeführt. Über die asymmetrische Allylborierung sollte neben der Verlängerung des C3-C11-Segments zu einem C3-C13-Segment zusätzlich stereokontrolliert der Aufbau des Stereozentrums an C11 möglich sein.

6.6.1 Modelluntersuchungen

In einer Modellreaktion wurde Aldehyd **137** mit (+)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran umgesetzt, das *in situ* aus Allylmagnesiumbromid und (+)-*B*-Methoxydiisopinocampheylboran¹⁴¹ generiert wurde. Nach oxidativer Aufarbeitung gelang die Isolierung von Homoallylalkohol **186** in einer guten chemischen Ausbeute von 70% und mit einem hohen diastereomeren Überschuß (92% d.e.).¹⁴²

Die Schützung der Hydroxygruppe als TBS-Ether **187** und die anschließende ozonolytische Spaltung der Allyldoppelbindung (vgl. Kapitel 6.4.2) führte zum Aldehyd **188** in einer Gesamtausbeute von 67% über drei Stufen (Schema 6.19).



Schema 6.19

¹³⁸ a) Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432; b) Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellechia, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868; b) Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401

¹³⁹ Smith, A. B., III; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935

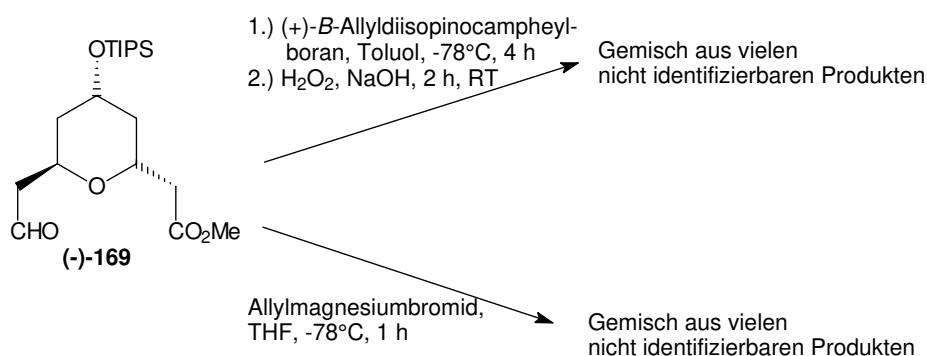
¹⁴⁰ Smith, A. B., III; Lin, Q.; Nakayama, K.; Boldi, A. M.; Brook, C. S.; McBriar, M. D.; Moser, W. H.; Sobukawa, M.; Zhuang, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8675

¹⁴¹ käuflich von Aldrich (99% e.e.) oder darstellbar nach Ref. 139 und darin zitierte Literatur

¹⁴² Der diastereomere Überschuß wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

6.6.2 Chemoselektivitätsprobleme

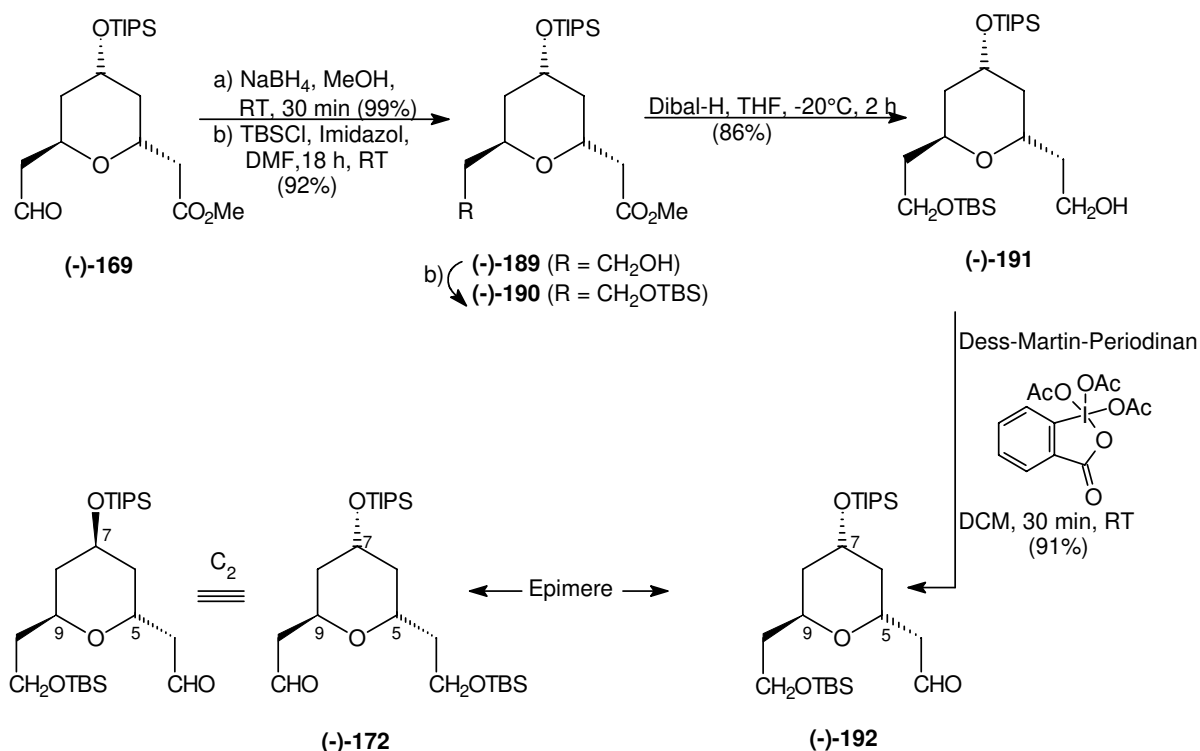
Die erfolgreiche Modellstudie wurde auf die enantiomerenreinen C3-C11-Segmente der Phorboxazole (vgl. Kapitel 6.4.2) übertragen. Die Carbonylfunktionalitäten der beiden Termini des Esters (-)-**169** konnten nicht chemodifferenziert werden. Bereits nach Zugabe des Allylierungsreagenzes wurde eine Vielzahl neuer Produkte gebildet (Schema 6.20). Zur Bestätigung des unselektiven Carbonylansgriffs wurde Ester (-)-**169** bei tiefen Temperaturen mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt. Spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß ein Gemisch aus verschiedenen Homoallylalkoholen gebildet wurde. Andere weniger reaktive Allylierungsreagenzien, wie z. B. die von Williams in der C3-C19-Segmentsynthese von Phorboxazol A verwendeten Allylstannane (Kapitel 1.4.2), wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.



Schema 6.20

Daraufhin wurde die Aldehydfunktion des Esters (-)-**169** mit Natriumborhydrid in Methanol zum Alkohol (-)-**189** reduziert und anschließend unter Standardbedingungen als TBS-Ether geschützt. Nach Reduktion des Esters (-)-**190** mit Dibal-H zum primären Alkohol (-)-**191** und der nachfolgenden Dess-Martin-Oxidation¹⁴³ wurde Aldehyd (-)-**192** über vier Stufen in einer guten Gesamtausbeute von über 70% dargestellt (Schema 6.21). Da die stereochemischen Konfigurationen an C5, C7 und C9 der Aldehyde (-)-**172** und (-)-**192** gleich, die Substituenten an C5 und C9 allerdings durch eine entfernte Funktionalisierung der Termini an C5 und C9 des Esters (-)-**169** vertauscht sind, handelt es bei den beiden Aldehyden (-)-**172** und (-)-**192** um Epimere (vgl. Schema 6.10).

¹⁴³ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; b) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899



Schema 6.21

6.6.3 Stereoselektive Allylbrierung von THP-Acetaldehyden

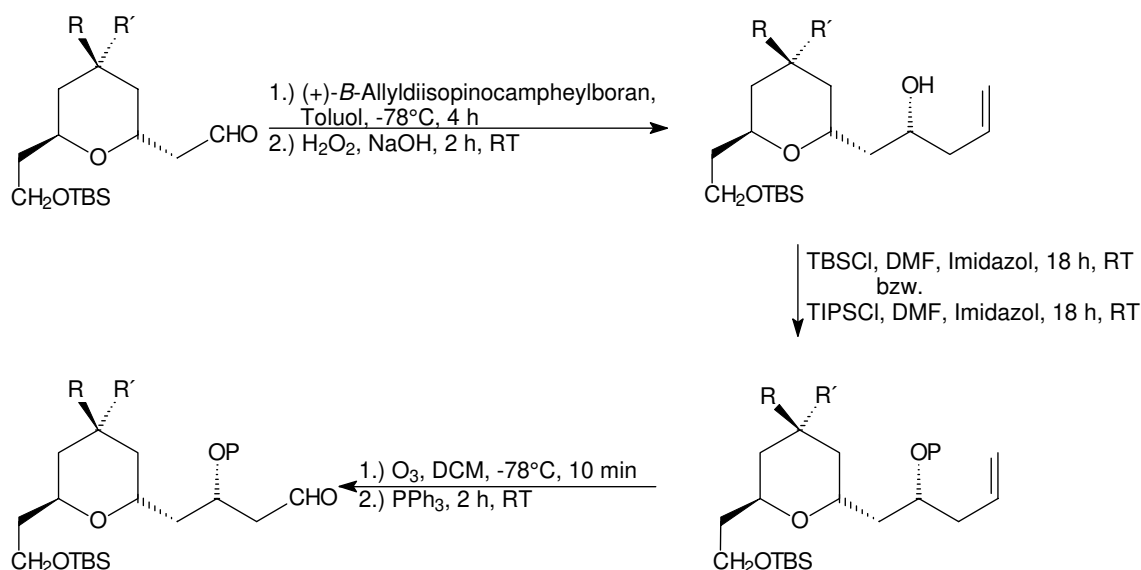
Die asymmetrische Allylbrierung der vollständig geschützten THP-Acetaldehyde (-)-172, (-)-174 und (-)-192 führte nach basischer oxidativer Aufarbeitung zu den entsprechenden Homoallylalkoholen (-)-193, (-)-194 und (-)-195 in guten chemischen Ausbeuten und mit hohen Diastereoselektivitäten (Schema 6.22, Tab. 6.1).¹⁴⁴ Vollständiger Umsatz der Edukte erfolgte nur bei Verwendung von mindestens zwei Äquivalenten Allylierungsreagenz, wobei der Fortlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch kontrolliert wurde.

Die säulenchromatographische Abtrennung des bei der oxidativen Aufarbeitung ebenfalls gebildeten Pinanols vom Homoallylalkohol (-)-194 war wegen des identischen Laufverhaltens nicht möglich. In diesem Fall wurde das Rohprodukt weiterverarbeitet. Die Isolierung der Homoallylalkohole (-)-193 und (-)-195 war weniger problematisch, da die TIPS-Gruppe ein unpolares Laufverhalten verursacht.

Nach Schützung der Homoallylalkohole als Tris-Silylether (-)-196 und (-)-197 in guten Ausbeuten von über 90% unter Verwendung von TBS-Chlorid bzw. TIPS-Chlorid und Imidazol in DMF wurden die Synthesesequenzen mit der ozonolytischen Spaltung der Allyldoppelbindungen abgeschlossen, wobei die Aldehyde (-)-198 und (-)-199 diastereomerenrein erhalten wurden.¹⁴⁵

¹⁴⁴ Die spektroskopische Strukturaufklärung der synthetisierten Homoallylalkohole wird in Kapitel 6.7 erläutert.

¹⁴⁵ Die in diesen Synthesesequenzen geringfügig gebildeten Diastereomere waren säulenchromatographisch abtrennbar.



Schema 6.22

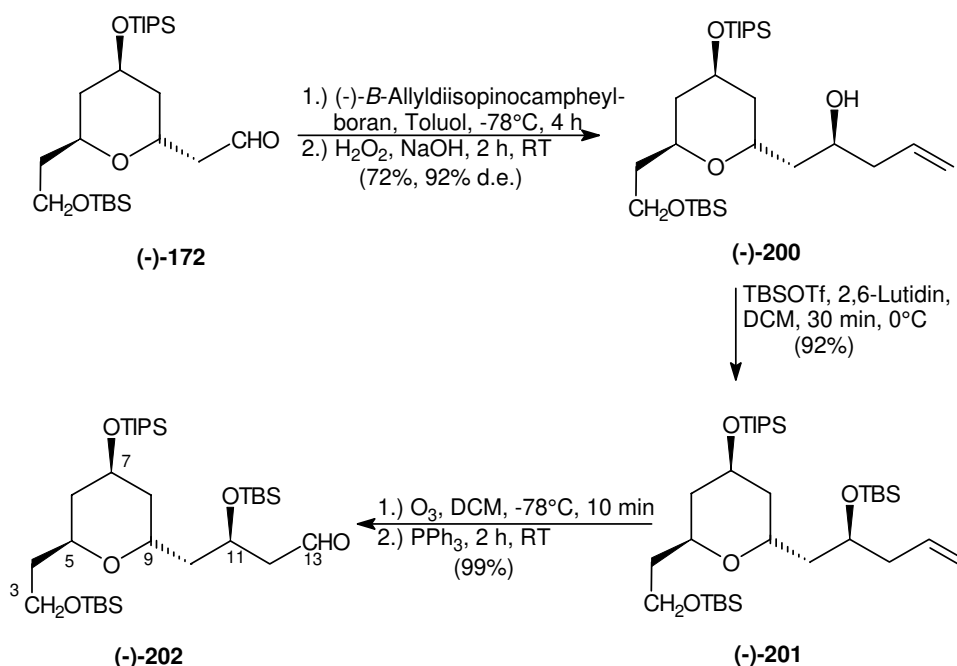
#	Edukt-Aldehyd	Homoallylalkohol Ausbeute (%)	Tris-Silylether Ausbeute (%)	Produkt-Aldehyd Ausbeute (%)
1	(-)-172 (R = OTIPS; R' = H)	(-)-193 (R = OTIPS; R' = H) 70%, 92% d.e.	wurde nicht dargestellt	wurde nicht dargestellt
2	(-)-174 (R = OTBS; R' = H)	(-)-194 (R = OTBS; R' = H) nicht rein isolierbar	(-)-196 (R = OTBS; R' = H; P = TIPS) 52%, 90% d.e. über 2 Stufen	(-)-198 (R = OTBS; R' = H; P = TIPS) 99%
3	(-)-192 (R = H; R' = OTIPS)	(-)-195 (R = H; R' = OTIPS) 72%, 92% d.e.	(-)-197 (R = H; R' = OTIPS; P = TBS) 92%	(-)-199 (R = H; R' = OTIPS; P = TBS) 99%

Tab. 6.1

6.6.4 Vollaufgelöstes C3-C13-Segment der Phorboxazole

Zum Aufbau eines C3-C13-Segments der Phorboxazole wurde Aldehyd **(-)-172** entsprechend Schema 6.23 über die asymmetrische Allylborierung mit **(-)-B-Allyldiisopinocampheylboran** zum Homoallylalkohol **(-)-200** in einer Ausbeute von 72% und mit einem diastereomeren Überschuss von 92% d.e. überführt. Interessanterweise war der R_f -Wert von Homoallylalkohol **(-)-200** signifikant höher als der des entsprechenden diastereomeren Homoallylalkohols **(-)-193**. Vermutlich wird die Polarität des sekundären Alkohols **(-)-200** durch die stärkere Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke der Hydroxygruppe verringert (vgl. Abb. 6.2).

Die Wasserstoffbrückenbindung könnte auch der Grund für die erfolglose Schützung des sekundären Alkohols **(-)-200** unter Standardbedingungen mit TBS-Chlorid und Imidazol in DMF sein. Unter reaktiveren Reaktionsbedingungen hingegen (TBS-Triflat und 2,6-Lutidin in DCM) wurde Tris-Silylether **(-)-201** in einer Ausbeute von 92% gebildet. Die ozonolytische Spaltung der Allyldoppelbindung verlief problemlos und lieferte den vollaufgelösten, kupplungsfähigen C3-C13-Aldehyd **(-)-202** in 14 Stufen ausgehend vom Oxabicycloketon **meso-142** in einer Gesamtausbeute von 24%.



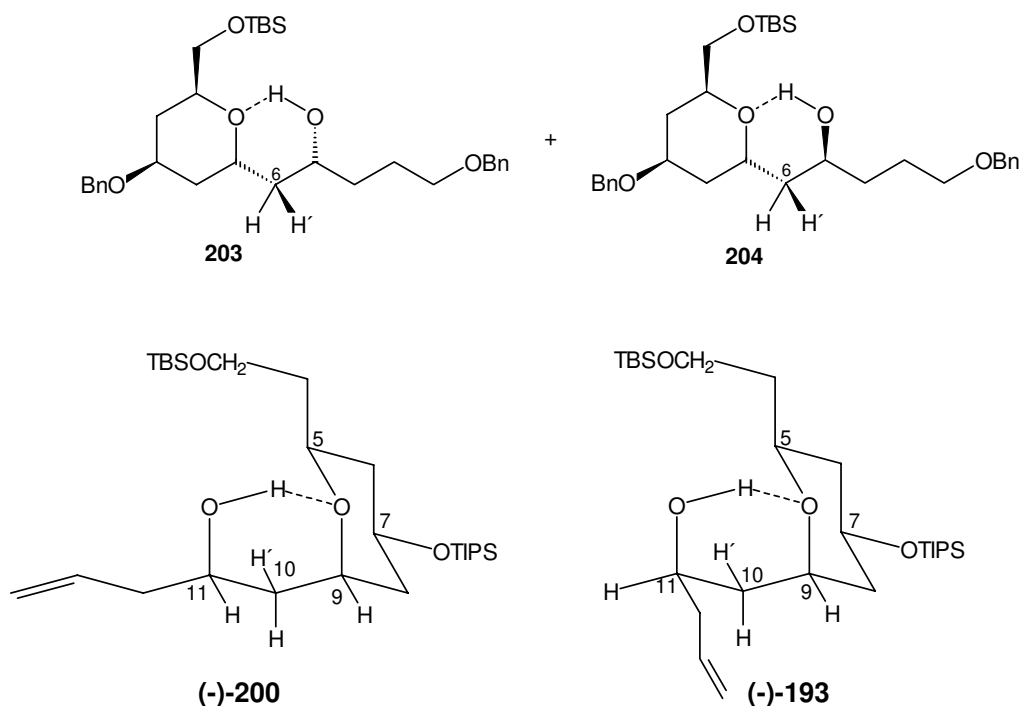
Schema 6.23

6.6.5 Spektroskopische Strukturaufklärung

Da die asymmetrische Allylborierung reagenzkontrolliert verläuft, kann die stereochemische Konfiguration des entstehenden Homoallylalkohols vorausgesagt werden. Dies allein genügt allerdings nicht zur vollständigen Strukturbestätigung.

Die einwandfreie Strukturbestätigung für das C3-C13-Segment der Phorboxazole erfolgte NMR-spektroskopisch über die Ermittlung der Kopplungskonstanten (Abb. 6.2). Als Grundlage dienten frühere spektroskopische Studien am Nystatin A₁ von Beau.¹⁴⁶ Die Strukturen der von Beau synthetisierten Alkohole **203** und **204** haben sehr große Ähnlichkeit mit den in dieser Arbeit dargestellten Homoallylalkoholen (-)-**200** und (-)-**193**. Beau war in der Lage, die Kopplungskonstanten für die Methylenprotonen *H*-6 und *H*-6' der Alkohole **203** und **204** eindeutig zu bestimmen, da Wasserstoffbrücken der sekundären Alkohole einen vorgeformten Sechsring stabilisieren.

¹⁴⁶ Prandi, J.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4517

**Kopplungskonstanten:**

- (-)-193: **H-10:** $^2J(10,10') = 14.4$ Hz, $^3J(9,10) = 9.8$ Hz und $^3J(10,11) = 2.9$ Hz
H-10': $^2J(10,10') = 14.4$ Hz, $^3J(9,10') = 8.9$ Hz und $^3J(10',11) = 3.4$ Hz
(-)-200: **H-10:** $^2J(10,10') = 14.4$ Hz, $^3J(9,10) = 3.1$ Hz und $^3J(10,11) = 3.1$ Hz
H-10': $^2J(10,10') = 14.4$ Hz, $^3J(9,10') = 10.7$ Hz und $^3J(10',11) = 9.2$ Hz

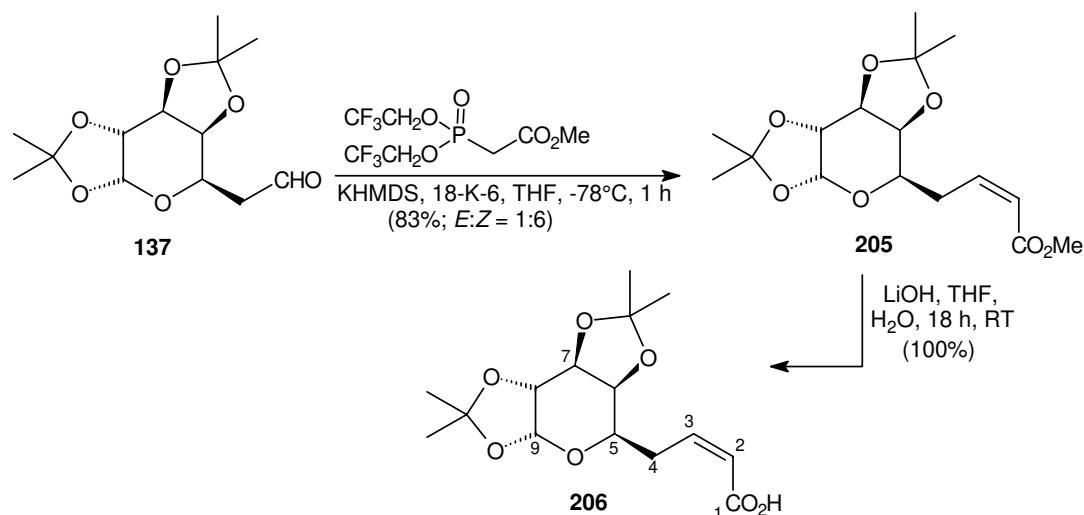
Abb. 6.2

Die Kopplungskonstanten für die Methylenprotonen *H-10* und *H-10'* von Homoallylalkohol (-)-200 waren mit den von Beau ermittelten Werten sehr gut vergleichbar. Zur weiteren Absicherung der Strukturen wurden auch die Kopplungskonstanten des diastereomeren Alkohols (-)-193 ermittelt und mit den von Beau gefundenen Daten verglichen. Damit war die mechanistisch erwartete Konfiguration des sekundären Alkohols an C11 eindeutig bestätigt.

6.7 Modellsynthese eines C1-C9-Segments der Phorboxazole

In Kapitel 3 (Schema 3.2) wurde in der Retrosynthese die Darstellung eines C1-C27-Segments der Phorboxazole aus einem C3-C27-Aldehyd über eine *cis*-selektive Olefinierungsreaktion in Erwägung gezogen. In diesem Zusammenhang entwickelten Still und Genari eine Variante der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, mit der in hoher *cis*-Selektivität α,β -ungesättigte Ester aus Aldehyden darstellbar sind.¹⁴⁷ Zur Überprüfung der Anwendbarkeit dieser Reaktion im Rahmen der Totalsynthese der Phorboxazole wurde Aldehyd **137** als Modell für einen C3-C27-Aldehyd verwendet. In einer guten chemischen Ausbeute von 83% gelang die *Z*-selektive Darstellung (*E*:*Z* = 1:6) des α,β -ungesättigten Esters **205**. Die anschließende Hydrolyse mit Lithiumhydroxid zur *Z*-Säure **206** verlief quantitativ ohne Verlust der Stereochemie und untermauerte damit die Synthesepanungen zum 21-gliedrigen Ring.

¹⁴⁷ a) vgl. Ref. 56; b) Kokin, K.; Motoyoshiya, J.; Hayashi, S.; Aoyama, H. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2387; c) Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2391



Schema 6.24

6.8 Zusammenfassung und Ausblick

Die Darstellung des enantiomerenreinen 2,6-*trans*-C-Glycosids (-)-**160** aus dem oxabicyclischen Keton *meso*-**142** gelang in sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von über 40%. Zur Etablierung von drei Stereozentren waren somit weniger als drei Stufen pro Stereozentrum nötig. Entscheidende Schlüsselschritte dieser Synthese waren die asymmetrische Hydroborierung und die diastereoselektive, anomere Allylierung.

Das hohe synthetische Potential des trisubstituierten C-Glycosids (-)-**160**, das an allen drei Termini chemoselektiv derivatisierbar ist, konnte mit verschiedenen Synthesen von kupplungsfähigen C3-C9-Segmenten der Phorboxazole nur angedeutet werden.

Weitere Studien zu der in Kapitel 3 entwickelten Hetero-Diels-Alder-Strategie zeigten, daß diese im Sinne der Totalsynthese der Phorboxazole zur Zeit wenig attraktiv erscheint, da die chemischen Ausbeuten für die Modellkupplungen unter 50% blieben.

Die Komplettierung eines potentiell kupplungsfähigen C3-C13-Segments der Phorboxazole erfolgte unter Verwendung der asymmetrischen Allylborierung, deren allgemeine Anwendbarkeit mit der Darstellung von verschiedenen Homoallylalkoholen demonstriert wurde. Insgesamt wurden zum Aufbau des vollaufgelösten, kupplungsfähigen C3-C13-Segments der Phorboxazole 14 Stufen benötigt – das sind weniger als vier Stufen pro Stereozentrum.¹⁴⁸ Die zweifache Allylierungs-Ozonolyse-Sequenz zur stereokontrollierten Darstellung von Polyacetaten ist in der entwickelten Segmentsynthese besonders bemerkenswert.

Der von *D*-Galactose abgeleitete Aldehyd **137** diente sowohl in den Studien zur asymmetrischen Allylborierung wie auch bei der Darstellung eines C1-C9-Modellsegments der Phorboxazole als vielseitig verwendbares Modell für enantiomerenreine THP-Acetaldehyde.

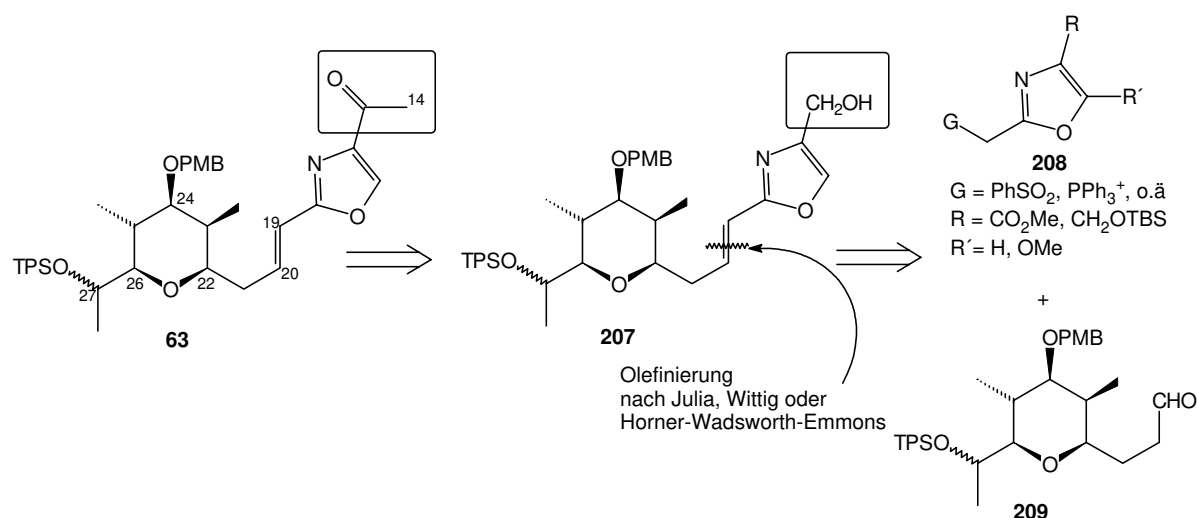
¹⁴⁸ Es sei darauf hingewiesen, daß das Stereozentrum C7 des C3-C13-Segments im weiteren Verlauf der Totalsynthese abgebaut werden muß. Genau genommen ist damit das C3-C13-Segment im Sinne der Phorboxazole stereochemisch übersynthetisiert.

7. C15-C26-Analoga der Phorboxazole - die Oxazoluntereinheit

7.1 Retrosynthese und Synthesekonzepte

Das C14-C27-Segment enthält fünf stereogene Zentren, eine disubstituierte *E*-Doppelbindung und einen 2,4-disubstituierten Oxazolring (Schema 7.1) und ist damit eine besondere synthetische Herausforderung im Rahmen der Totalsynthese der Phorboxazole.

Retrosynthetische Überlegungen führen Oxazol-Keton **63** auf den Oxazolylmethanol **207** zurück (Schema 7.1). Ein anschließender retrosynthetischer Bindungsbruch an der Doppelbindung C19/C20 legt einen Oxazolbaustein **208** (vgl. Kapitel 4) und einen THP-Acetaldehyd **209** frei. Da die Synthese von THP-Acetaldehyd **209** intensiv von A. Misske untersucht wird, soll im Rahmen dieser Arbeit nicht auf die Retrosynthese eingegangen werden.⁵⁸



Schema 7.1

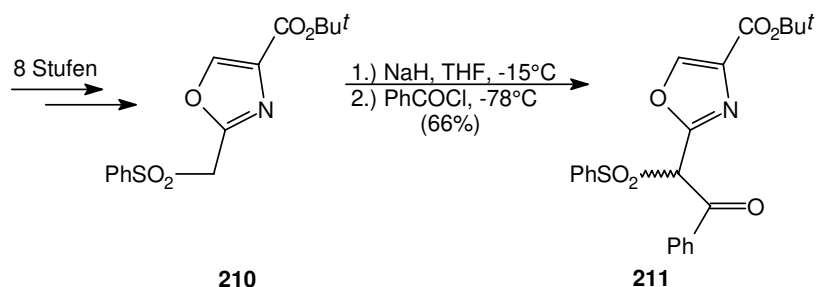
Der leicht zugängliche *D*-Galactosyl-Acetaldehyd **137** wurde bereits erfolgreich als Modell für Olefinierungsreaktionen und für die asymmetrische Allylierung nach Brown eingesetzt und sollte in erster Näherung auch als Modell für den THP-Acetaldehyd **209** verwendet werden.

7.2 Julia-Olefinierung

Die Julia-Olefinierung ist eine erfolgreiche Methode, um stereoselektiv disubstituierte *E*-Doppelbindungen aufzubauen.⁶⁰ Da die intermediären α -Hydroxysulfone isoliert werden müssen, bevor der Eliminierungsschritt zur Doppelbindung erfolgen kann, liegt hier der große Nachteil zu anderen Olefinierungsreaktionen wie z. B. der Wittig-Olefinierung oder der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.⁵⁴

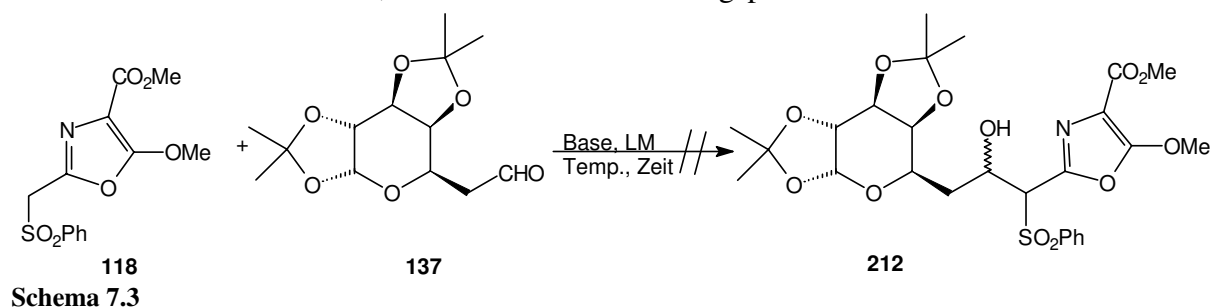
In Kapitel 4 wurden Synthesen von 2-Phenylsulfonylmethyloxazolen vorgestellt, die als Bausteine für Julia-Olefinierungen einsetzbar sein könnten. Fujita gelang die Knüpfung eines strukturell ähnlichen Oxazolbausteins **210** mit Säurechloriden (Schema 7.2).¹⁴⁹

¹⁴⁹ Nagao, Y.; Yamada, S.; Fujita, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2287



Schema 7.2

Trotz Variation der Reaktionsbedingungen scheiterten alle Versuche in der vorliegenden Arbeit, Sulfonylmethyloxazol **118** mit dem Modellaldehyd **137** zum α -Hydroxysulfon **212** zu koppeln (Schema 7.3). Unter den von Fujita beschriebenen Bedingungen (Schema 7.2) war kein Umsatz zu erkennen. Auch stärkere Basen wie LDA oder *n*-BuLi führten bei tiefen Temperaturen zu keiner Bildung von Kondensationsprodukten. Wurde auf Temperaturen oberhalb von -30°C erwärmt, so konnten nur Zersetzungsprodukte identifiziert werden.

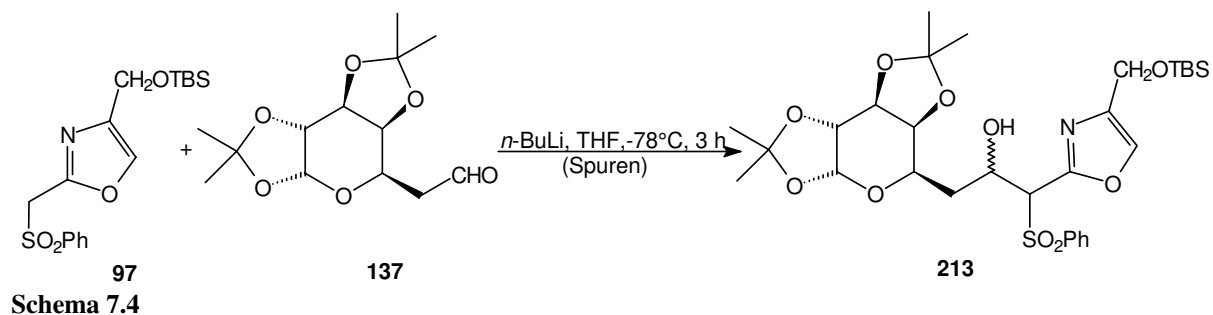


Schema 7.3

#	Base	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	NaH	THF	-15°C	3 h	keine Reaktion
2	NaH/18-K-6	THF	-20°C	3 h	keine Reaktion
3	LDA	THF	-78°C	3 h	keine Reaktion
4	LDA	THF/DMPU	-78°C	3 h	keine Reaktion
5	<i>n</i> -BuLi	THF	0°C	1 h	Zersetzung
6	<i>n</i> -BuLi	THF	-20°C	1 h	Zersetzung

Tab. 7.1

Auch die Umsetzung des Sulfonylmethyloxazols **97** mit Aldehyd **137** unter ähnlichen Reaktionsbedingungen blieb erfolglos (Schema 7.4). Nach Isolierung und Charakterisierung von gebildeten Produkten waren massenspektroskopisch lediglich Spuren von α -Hydroxysulfon **213** nachweisbar. Eine $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Absicherung des α -Hydroxysulfons gelang nicht.



Schema 7.4

7.3 Oxazolmethylphosphoniumsalze

Die Wittig-Olefinierung ist eine der wertvollsten Methoden zum Aufbau von C-C-Doppelbindungen in der Organischen Chemie.⁵⁴ Da die stereochemische Konfiguration des entstehenden Olefins sowohl bei Wittig- wie auch bei Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen von vielen Reaktionsparametern (Temperatur, Konzentration, Additive und Lösungsmittel) abhängt, sind intensive Optimierungsarbeiten oft nicht auszuschließen.

Im Zusammenhang mit der Ulapualid-Synthese gelang Pattenden die Darstellung eines Oxazolmethylphosphoniumsalzes, das anschließend in einer Wittig-Olefinierung mit hoher *trans*-Selektivität eingesetzt wurde.¹⁵⁰ Panek verwendete in Synthesestudien am Ulapualid die Schlosser-Variante der Wittig-Olefinierung, in der statt eines Triphenylphosphoniumsalzes ein Tributylphosphoniumsalz generiert wird.^{66g} Kurz vor Beendigung dieser Arbeit publizierte Paterson eine C15-C32-Segmentsynthese der Phorboxazole, wobei er nach Optimierungen über die *trans*-selektive Etablierung der C19/C20-Doppelbindung berichtete.⁴⁰

In dieser Arbeit scheiterten alle Versuche, die Oxazolmethylhalogenide **113** und **116** in die entsprechenden Phosphoniumsalze **214** und **215** zu überführen. Dabei wurden verschiedene Reaktionsparameter wie Lösungsmittel oder Temperatur variiert sowie der Einsatz von Tributylphosphin untersucht.



Schema 7.5

#	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	113	PPh ₃ , Toluol, RT, 18 h	keine Reaktion
2	113	PPh ₃ , Toluol, 110°C, 18 h	Zersetzung
3	113	PPh ₃ , DMF, 70°C, 3 h	Zersetzung
4	113	PPh ₃ , DCM, RT, 18 h	keine Reaktion
5	113	PBu ₃ , DCM, RT, 18 h	keine Reaktion
6	116	PBu ₃ , Toluol, 110°C, 18 h	Zersetzung
7	116	PBu ₃ , ohne LM, 80°C, 5 h	Zersetzung

Tab. 7.2

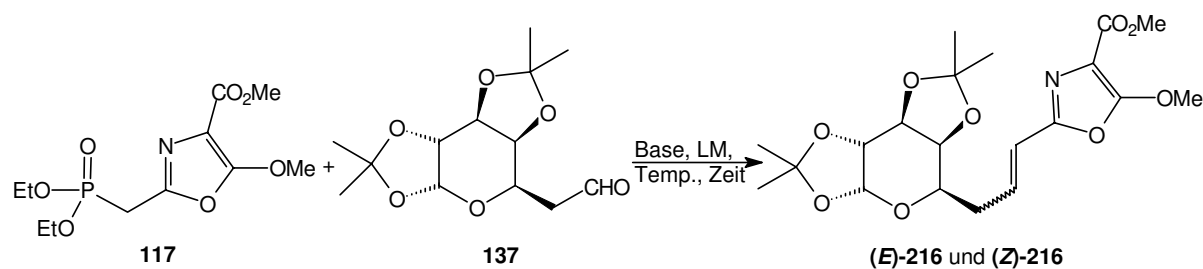
Bei Raumtemperatur war kein Umsatz zu erkennen, und bei hohen Temperaturen über 80°C wurden jeweils nur schwarze, nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte isoliert. Vermutlich ist die Reaktivität an der 2-Methylgruppe der Oxazole durch die 5-Methoxygruppe stark herabgesetzt, so daß kein Einschub von Phosphinen erfolgen kann.

¹⁵⁰ a) Knight, D. W.; Pattenden, G.; Rippon, D. E. *Synlett* **1990**, 36; b) Pattenden, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 607

7.4 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Neben der Wittig-Olefinierung ist die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion eine der effizientesten Olefinierungsmethoden in der Organischen Synthese.⁵⁴ Der Vorteil gegenüber der Wittig-Olefinierung ist die leichte Abtrennbarkeit der entstehenden Phosphorverbindungen und die höhere Reaktivität von Phosphonaten. Im Rahmen der C15-C32-Segmentsynthese der Phorboxazole war Paterson trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht in der Lage, ausgehend von einem Oxazolmethylphosphonat die C19/C20-Doppelbindung der Phorboxazole *trans*-selektiv aufzubauen.⁴⁰

In dieser Arbeit war es zunächst gelungen, durch Kondensation des Oxazolmethylphosphonats **117** mit dem Aldehyd **137** ein C15-C26-Modellsegment **Z-216** *Z*-selektiv (*E*:*Z* = 1:6) darzustellen (Schema 7.6, Tab. 7.3). Die Stereochemie der säulenchromatographisch trennbaren Modellsegmente wurde ¹H-NMR-spektroskopisch über Ermittlung der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen bestätigt. Die bevorzugte Bildung des *Z*-Olefins **Z-216** wurde nicht erwartet, da doppelt stabilisierte Phosphonate gewöhnlich zum thermodynamisch bevorzugten *E*-Olefin (hier: **E-216**) reagieren. Das nach Deprotonierung gebildete Anion des Oxazolbausteins **117** scheint wegen der desaktivierenden 5-Methoxygruppe weniger gut stabilisiert zu sein, so daß die Reaktion nicht rein thermodynamisch kontrolliert ist.



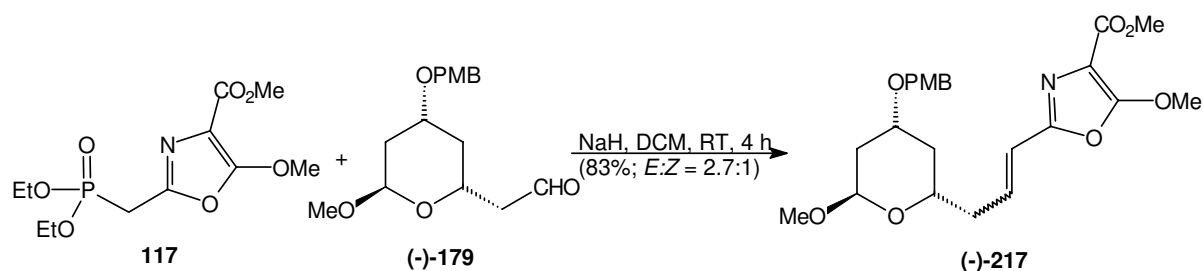
Schema 7.6

#	Base	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	LDA	THF	-78°C → RT	3 h	65%	1:6
2	NaH	DCM	-78°C	1 h	keine Reaktion	
3	NaH	DCM	0°C	1 h	geringer Umsatz	
4	NaH	DCM	RT	1 h	82%	4.7:1
5	NaH	Toluol	RT	2 h	75%	2.5:1

Tab. 7.3

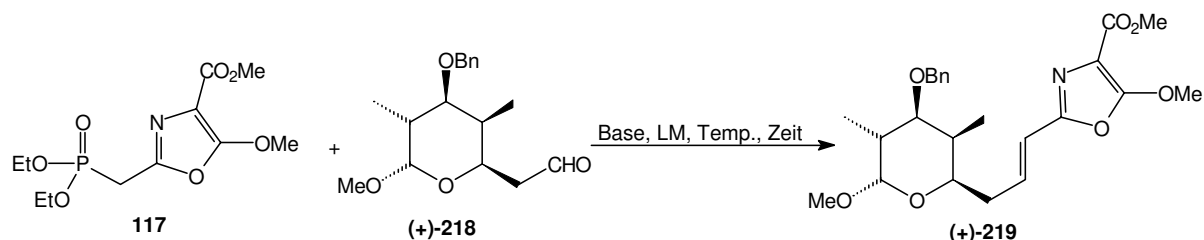
Im Unterschied zu den Ergebnissen von Paterson war die Reaktion sehr stark abhängig von der Wahl des Lösungsmittels.⁴⁰ Nach intensiver Optimierung der Reaktionsbedingungen war es gelungen, unter Verwendung des unpolaren Lösungsmittels DCM und der etwas milderen Base NaH bei Raumtemperatur die Produktbildung zugunsten des thermodynamisch begünstigten C15-C26-Modellsegments **E-216** zu verschieben (*E*:*Z* = 4.7:1), das nach säulenchromatographischer Trennung der geometrischen Isomeren in einer guten chemischen Ausbeute von 63% erhalten wurde.

Die Übertragung der optimierten Reaktionsbedingungen auf THP-Acetaldehyd (-)-**179** führte zu einem weiteren C15-C26-Analogen (-)-**217** in guter Ausbeute von 83%, allerdings nur mit einer mäßigen Stereoselektivität von *E*:*Z* = 2.7:1 (Schema 7.7). Möglicherweise ist der geringere sterische Anspruch des niedriger substituierten Pyranrings verantwortlich für das weniger zufriedenstellende *E*/*Z*-Verhältnis.



Schema 7.7

Die Darstellung eines C15-C26-Segments der Phorboxazole (+)-**219** gelang durch Kondensation des von A. Misske dargestellten C20-C26-Aldehyds (+)-**218**⁵⁸ mit Oxazolmethylphosphonat **117** in einer guten chemischen Ausbeute von 85% und mit einer akzeptablen Stereoselektivität ($E:Z = 4:1$). Bei Temperaturen unter 0°C fand keine Reaktion statt. Da die stereochemische Konfiguration und der Raumanpruch der Substituenten des *D*-Galactosyl-Acetaldehyds **137** mit denen des C20-C26-Aldehyds (+)-**218** vergleichbar sind, könnte dies der Grund für das ähnliche Verhältnis der gebildeten E/Z -Isomeren sein.



Schema 7.8

#	LM	Base	Temperatur	Zeit	Ausbeute	$E:Z$
1	Toluol	NaH	-20°C	2 h	keine Reaktion	
2	Toluol	NaH	RT	3 h	80%	2.2:1
3	DCM	NaH	-20°C	2 h	geringer Umsatz	
4	DCM	NaH	RT	2 h	85%	4:1

Tab. 7.4

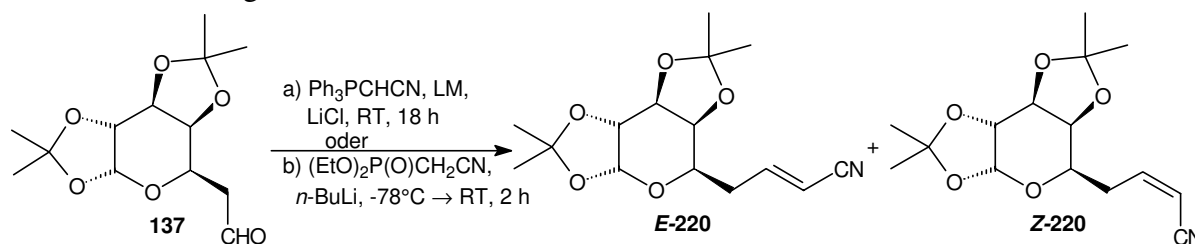
7.5 Von α,β -ungesättigten Nitrilen zum C15-C26-Segment

Von den 2,4,5-trisubstituierten Oxazolestern (Kapitel 4) war zum Aufbau des C15-C26-Segments der Phorboxazole nur Oxazolmethylphosphonat **117** synthetisch verwertbar. Die Bereitstellung von Grammengen allerdings ist wegen der geringen chemischen Ausbeute von 18% erschwert.

Studien von Helquist zeigten, daß konjugierte Oxazolester in guten Ausbeuten aus konjugierten Nitrilen darstellbar sind.^{79d} Zur Darstellung von konjugierten Nitrilen aus Aldehyden wurden in der Literatur Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen beschrieben. THP-Acetaldehyd **137** wurde als Modell für das C20-C26-Segment der Phorboxazole mit dem Wittig-Ylid¹⁵¹ (Methode a) und mit dem Cyanomethylphosphonat (Methode b) unter den in Schema 7.9 beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Unter Horner-Wadsworth-Emmons-Bedingungen wurde *Z*-selektiv Nitril **Z-220** gebildet. Die *E*-selektive Darstellung des α,β -ungesättigten Nitrils **E-220** gelang nach Optimierung der

¹⁵¹ Das Wittig-Ylid ist nicht käuflich und wurde deshalb dargestellt nach: Trippet, S.; Walker, D. M. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874

Reaktionsparameter, insbesondere mit der Verwendung des Lösungsmittels Toluol, in 95% und mit einer sehr guten Selektivität von $E:Z > 6:1$.



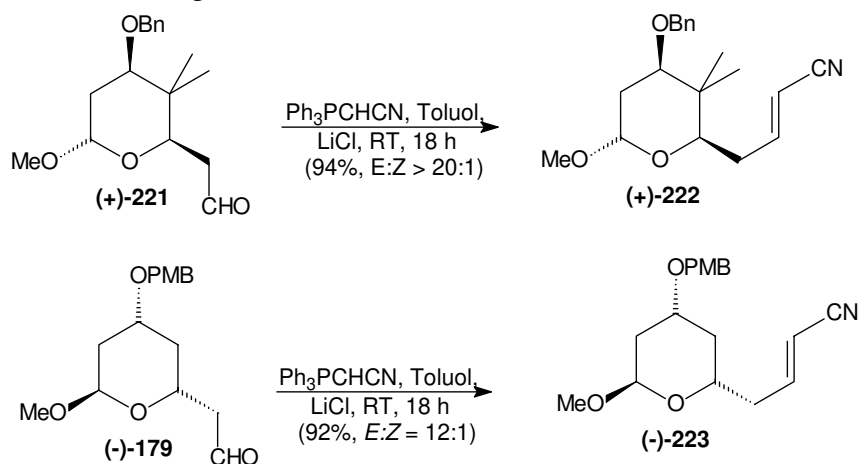
Schema 7.9

Methode	#	LM	Temperatur	Zeit	Ausbeute	$E:Z$
a	1	DMF	RT	18 h	92%	1:1
a*	2	DCM	RT	5 h	96%	2.2:1
a	3	DCM	RT	5 h	94%	2.5:1
a	4	Toluol	RT	18 h	95%	6.3:1
b	5	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	3 h	71%	1:3

*ohne LiCl

Tab. 7.5

Zur Erweiterung der Modellstudien wurden die THP-Acetaldehyde (-)-**179** und (+)-**221**¹⁵² unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen in vergleichbaren chemischen Ausbeuten, aber mit noch wesentlich höherer Stereoselektivität ($E:Z > 20:1$) in die α,β -ungesättigten Nitrile (+)-**222** und (-)-**223** transformiert (Schema 7.10). Mit dieser Modellstudie wurde erneut der synthetische Nutzen des aus *D*-Galactose darstellbaren Aldehyds **137** unter Beweis gestellt.¹⁵³



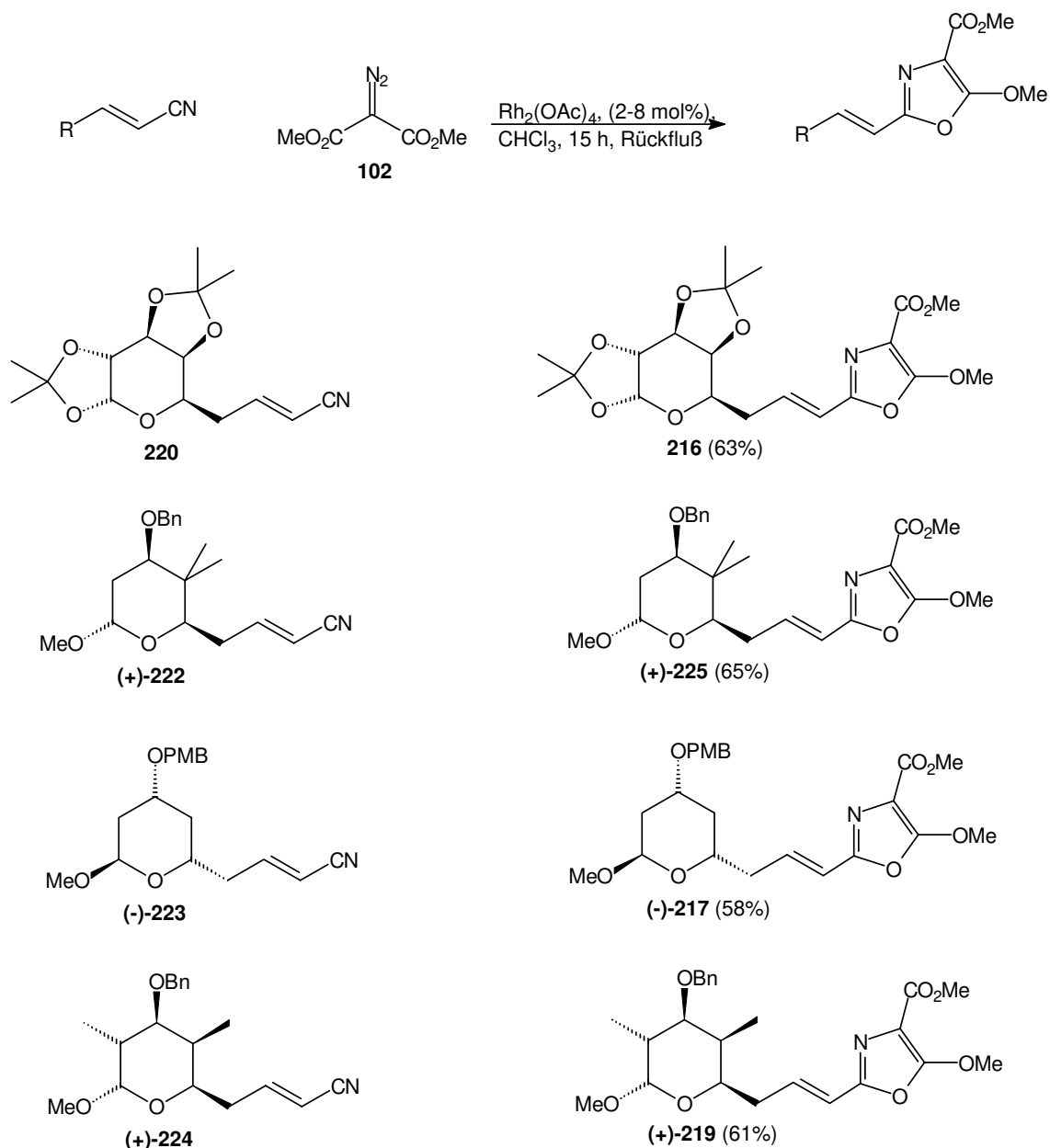
Schema 7.10

Die Rh(II)acetat-katalysierte Cycloaddition von den α,β -ungesättigten Nitrilen **220**, (+)-**222**, (-)-**223** und (+)-**224**⁵⁸ mit Diazomalonsäuredimethylester **102** führte zu den C15-C26-Analoga **216**, (-)-**217** und (+)-**225** und zum C15-C26-Segment (+)-**219** der Phorboxazole. Die chemischen Ausbeuten waren nicht auf über 60% optimierbar. Das C15-C26-Modellsegment (+)-**225**, das ein Strukturisomer zum C15-C26-Segment (+)-**219** der Phorboxazole ist, wurde

¹⁵² Weiß, J. M. Dissertation, Universität Hannover, 1997

¹⁵³ Inzwischen gelang A. Misske auch die E -selektive Darstellung des C18-C26-Nitrils (+)-**224** der Phorboxazole A und B unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen: vgl. Ref. 58

nach dieser Methode in Grammengen isoliert. Die Edukte waren erst nach Zugabe eines Überschusses von Diazomalonsäuredimethylester **102** (> 2 eq.) vollständig umgesetzt.¹⁵⁴



Schema 7.11

Interessanterweise traten Doppelbindungsisomerisierungen ein,^{155,79d} wenn ein *E/Z*-Gemisch (*E:Z* = 1:3) der Nitrile *E*-**220** und *Z*-**220** eingesetzt wurde. Die Oxazolester *E*-**216** und *Z*-**216** wurden in diesem Fall in einem Verhältnis von *E:Z* = 1:1 erhalten. In dieser Arbeit waren Versuche zur Olefin-Isomerisierung des *E:Z*-Gemisches von *E/Z*-**216** erfolglos.¹⁵⁶

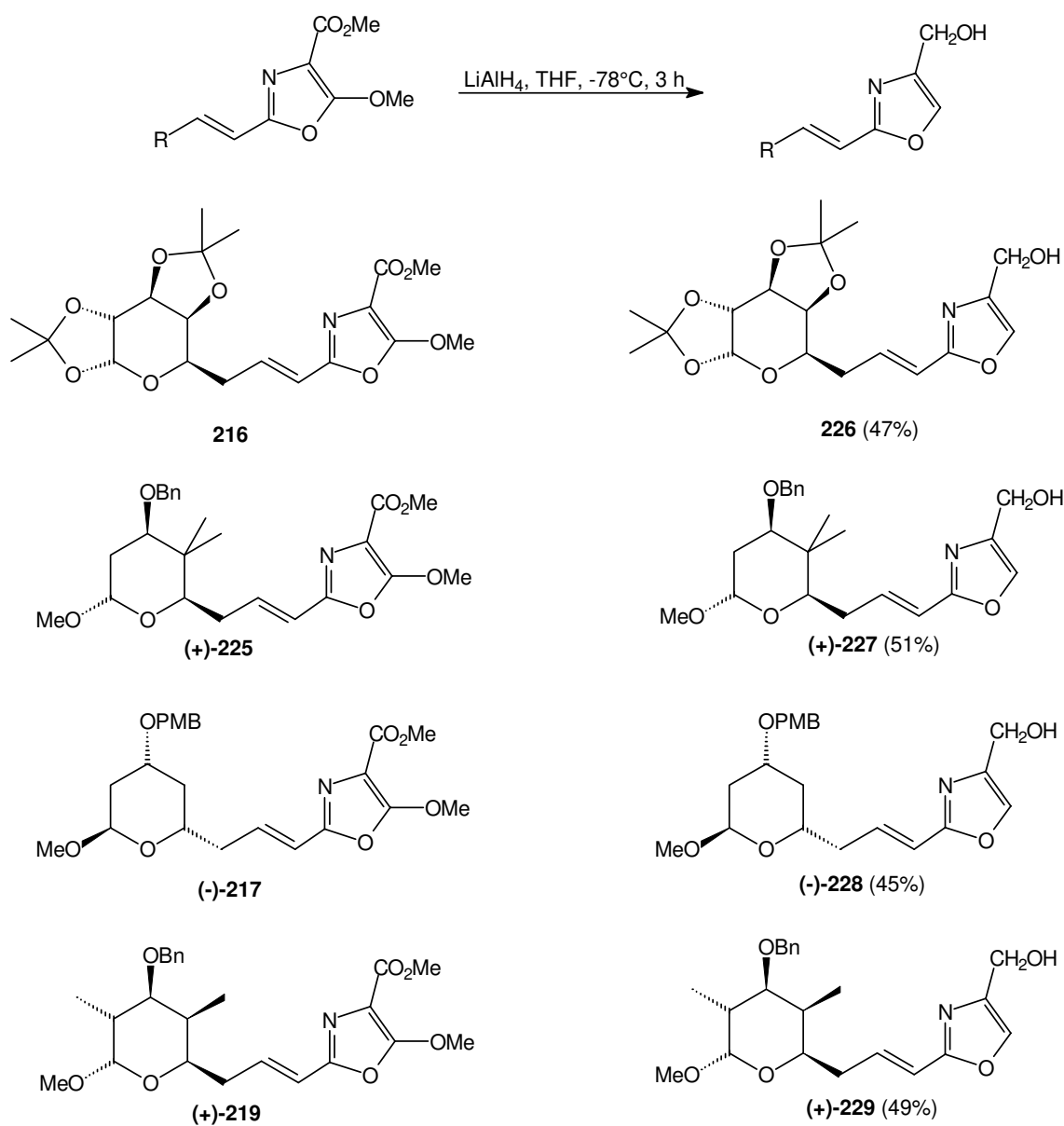
¹⁵⁴ Der Fortgang der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert, da in der Literatur vielfach die unvollständige Umsetzung der Edukt-Nitrile beschrieben wurde: a) Yoo, S.-K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2159; b) vgl. Ref. 79e,f

¹⁵⁵ Sonnet, P. E. *Tetrahedron* **1980**, 36, 557

¹⁵⁶ Die Verwendung von Iod führte nur zu Zersetzungsprodukten; andererseits wurde trotz Erhitzens eines *E/Z*-Gemisches von *E/Z*-**216** mit Diphenyldisulfid in THF keine Reaktion festgestellt.

7.6 2,4-Disubstituierte Oxazole aus 5-Methoxy-oxazol-4-carboxylaten

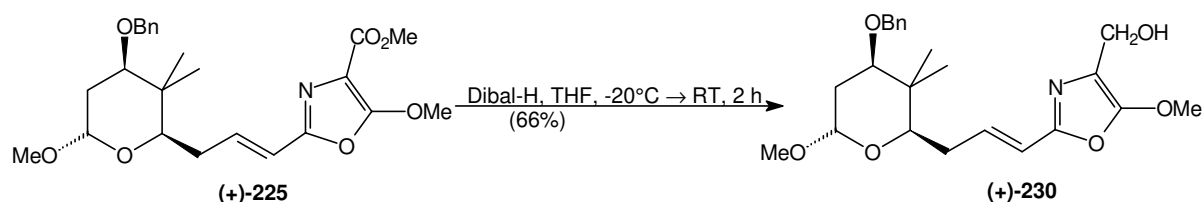
Die reduktive Entfernung der Methoxygruppe aus 5-Methoxy-2,4-trisubstituierten Oxazolestern ist eine sehr interessante Strategie zur Darstellung von 2,4-disubstituierten Oxazolen. Arbeiten von Helquist zeigten, daß die 5-Methoxygruppe selektiv bei Erhalt der Esterfunktion mit Super-Hydride® reduziert werden kann.^{79d} Die "one-pot"-Reduktion der 5-Methoxy- und der 4-Carbomethoxygruppe mit LiAlH₄ wurde von Yoo und von Moody vorgestellt.¹⁵⁴ Die LiAlH₄-Reduktion könnte mechanistisch mit einem nucleophilen Hydrid-Angriff auf einen vinylogenen *ortho*-Ester beschrieben werden. Dieses würde erklären, warum nur nucleophile Hydridreagenzien die 5-Methoxygruppe entfernen. Die Ausbeuten waren in den Arbeiten von Moody und Yoo stark abhängig von den Strukturen der Substrate und variierten im Bereich von 40-90%.



Schema 7.12

Die in dieser Arbeit synthetisierten C15-C26-Oxazolester **216**, (-)-**217**, (+)-**225** und das C15-C26-Segment der Phorboxazole (+)-**219** wurden mit LiAlH₄ (1 eq.) zu den entsprechenden Alkoholen **226** - **229** in Ausbeuten von etwa 50% reduziert. Dünnschichtchromatographisch wurde erkannt, daß zunächst bevorzugt die aromatische 5-Methoxygruppe entfernt wird und erst dann die Reduktion des Esters folgt. Es war sehr genau darauf zu achten, daß kein Überschuß an LiAlH₄ eingesetzt wurde, um Nebenreaktionen wie Spaltungen des PMB- bzw. des Benzylethers zu vermeiden. Bereits die doppelte Menge LiAlH₄ führte zur kompletten Zersetzung der gewünschten Produkte. Weniger reaktive nucleophile Reduktionsmittel wie Red-Al® führten nur zu unvollständigen Umsätzen.

Elektrophile Reduktionsmittel wie Dibal-H reduzierten nur die Carbomethoxygruppe des Oxazolesters (+)-**225** zum Alkohol (+)-**230** (Schema 7.13). Die 5-Methoxygruppe blieb wie erwartet inert. Auf diese Weise können 5-Methoxyoxazolyl-methanole dargestellt werden, die für pharmakologische Tests interessant sein könnten.



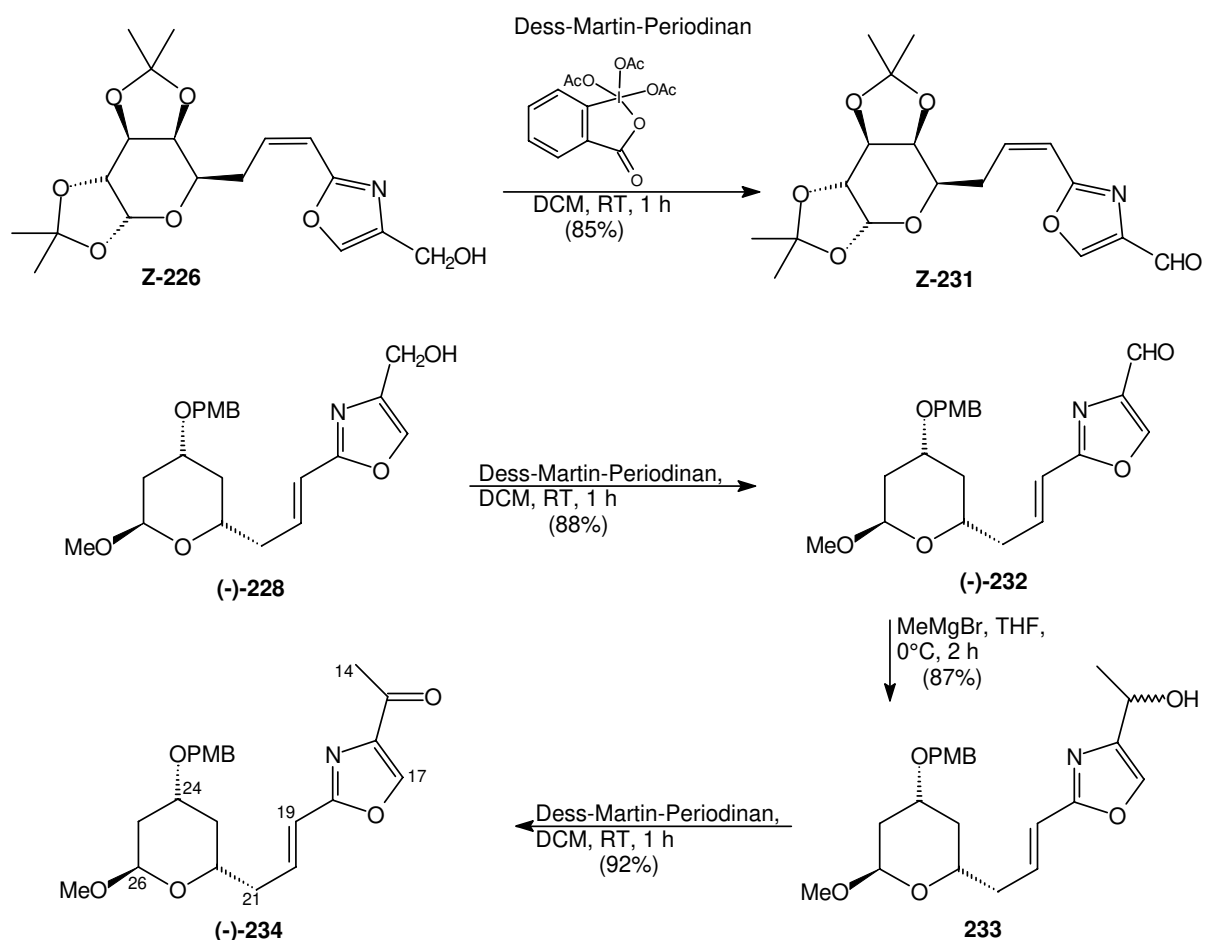
Schema 7.13

7.7 Modellsynthese eines C14-C26-Segments

In Schema 7.1 wurde ein C14-C27-Segment **63** retrosynthetisch auf einen C15-C27-Baustein **207** zurückgeführt. In den vorherigen Kapiteln wurden Wege zur Darstellung von C15-C26-Oxazolylmethanolen aufgezeigt, so daß zum Abschluß der Modellstudien die lineare Synthese zu einem C14-C26-Modellsegment der Phorboxazole zu untersuchen war.

Exemplarisch wurden die Oxazolylmethanole **Z-226** und (-)-**228** in guten Ausbeuten zu den Aldehyden **Z-231** und (-)-**232** nach Dess-Martin oxidiert.¹⁴³ Die Darstellung eines C14-C26-Modellketons (-)-**234** gelang zweistufig nach Standardmethoden aus dem Aldehyd (-)-**232** über eine Grignard-Reaktion¹⁵⁷ und eine anschließende Dess-Martin-Oxidation in einer Gesamtausbeute von über 70% ausgehend von Oxazolylmethanol (-)-**228** (Schema 7.14).

¹⁵⁷ Eine ähnliche Synthesesequenz wurde im Rahmen der Totalsynthese von Phenoxan beschrieben: a) Garey, D.; Ramirez, M.-I.; Gonzales, S.; Wertsching, A.; Tith, S.; Keefe, K.; Pena, M. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4853; b) Zhang, X.; Hinkle, B.; Ballantyne, L.; Gonzales, S.; Pena, M. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1061



Schema 7.14

7.8 Biomimetische Synthese von C15-C26-Modellsegmenten

7.8.1 Literatur

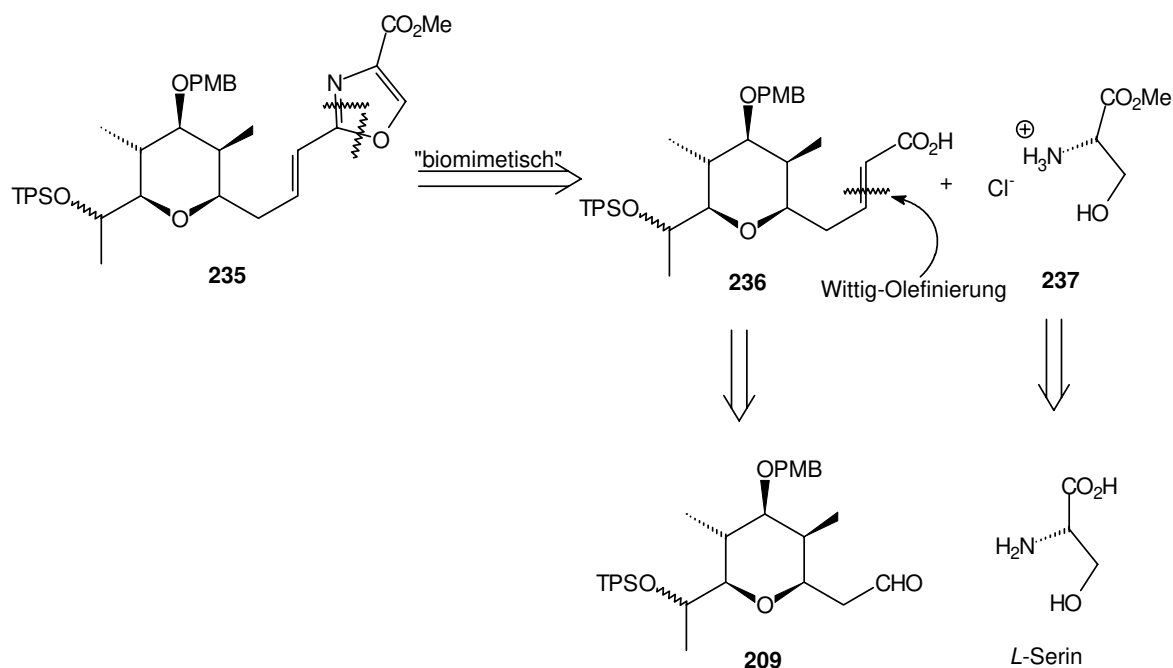
Die Verwendung von Serin als Stickstoffquelle für Oxazole wurde in interessanten Totalsynthesen von Naturstoffen beschrieben, wie z. B. in der Synthese von Calyculin nach Evans,⁷⁵ von Hennoxazol A nach Wipf¹⁵⁸ oder von Ulapualid A nach Pattenden.¹⁵⁹ Mittlerweile wurden verschiedene Methoden für die biomimetische Oxazolsynthese und dabei insbesondere für die oxidative Aromatisierung von Oxazolinen zu Oxazolen entwickelt (Schema 4.1, Weg III).

7.8.2 Synthesestrategie

Retrosynthetisch wird Oxazolester **235** auf *L*-Serinmethylester-Hydrochlorid **237**, der aus *L*-Serin darstellbar ist, und auf die α,β -ungesättigte Säure **236**, die über eine Olefinierungsreaktion und eine anschließende Hydrolyse aus dem THP-Acetaldehyd **209** etabliert werden kann (Schema 7.15), zurückgeführt. Erste Synthesestudien sollten an den Modellaldehyden **137** und **(-)-179** erfolgen.

¹⁵⁸ Wipf, P.; Lim, S. *Chimia* **1996**, *50*, 157

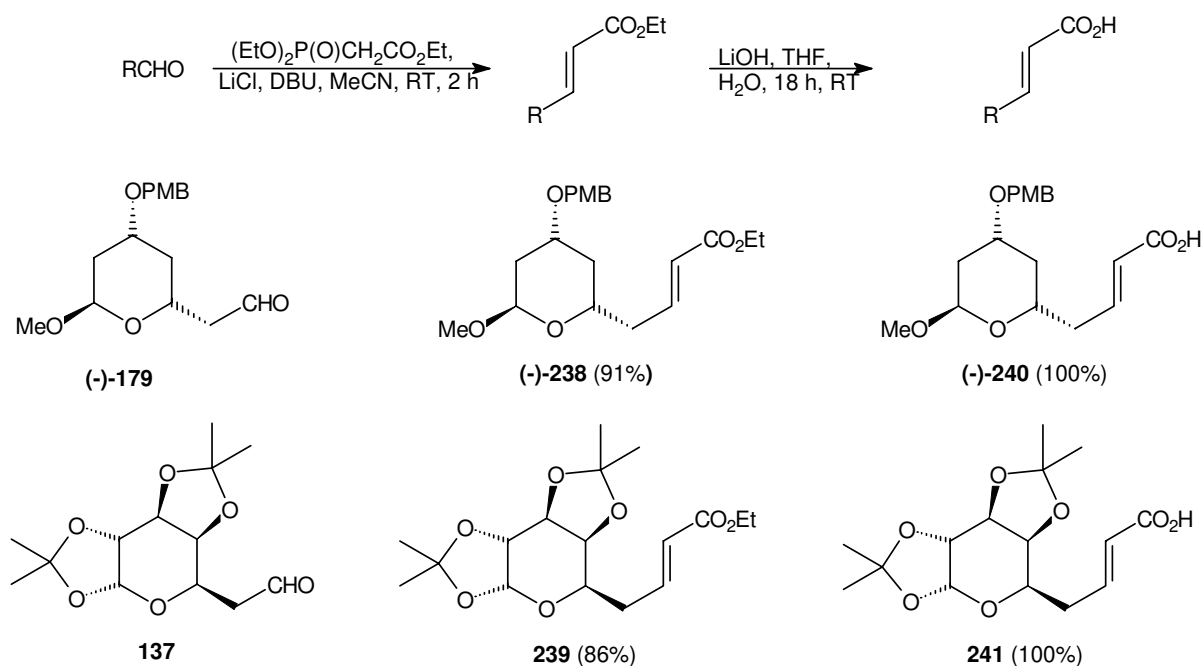
¹⁵⁹ Chattopadhyay, S. K.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6095



Schema 7.15

7.8.3 Horner-Wadsworth-Emmons-Variante nach Masamune-Roush

In Kapitel 6.7 wurde die *cis*-selektive Darstellung einer C1-C9-Modellcarbonsäure **206** der Phorboxazole ausgehend von Modellaldehyd **137** über eine Still-Genari-Reaktion und eine anschließende basische Hydrolyse beschrieben. Die von Masamune und Roush entwickelte Methode zur Darstellung von α,β -ungesättigten Estern aus Aldehyden verläuft unter sehr milden Reaktionsbedingungen mit hervorragender *trans*-Selektivität, die mechanistisch auf die Chelatisierung des deprotonierten Phosphonats zurückgeführt wird.⁴⁴ Nebenreaktionen und Racemisierungen bzw. Epimerisierungen von Substraten oder Reagenzien wurden nicht festgestellt.



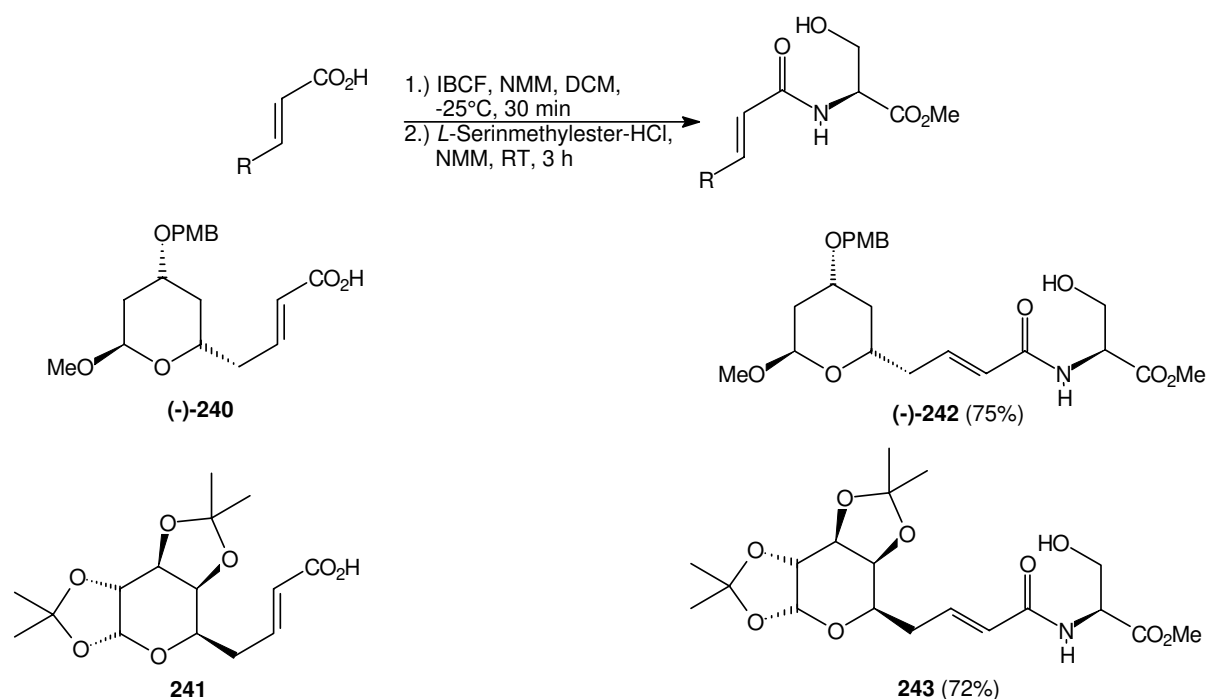
Schema 7.16

Die *trans*-selektive Darstellung der α,β -ungesättigten Ester (-)-**238** und **239** aus den THP-Acetaldehyden (-)-**179** und **137** mit Triethylphosphonoacetat in Gegenwart von Lithiumchlorid und DBU in Acetonitril gelang problemlos in guten chemischen Ausbeuten von 80-90% (Schema 7.16). Die *Z*-Isomere (< 5%) wurden säulenchromatographisch abgetrennt. Die anschließenden basischen Hydrolysen zu den α,β -ungesättigten Säuren (-)-**240** und **241** verliefen quantitativ.

7.8.4 Oxazole aus Carbonsäuren

Der Aufbau von α,β -ungesättigten Oxazolestern aus α,β -ungesättigten Carbonsäuren erfolgte in einer dreistufigen Synthesesequenz über Hydroxyamide, die zu Oxazolinen dehydratisierend cyclisiert und anschließend oxidativ dehydriert wurden.

Die Kupplung von Carbonsäuren mit Aminogruppen ist eine in der Peptidsynthese grundlegende Reaktion.¹⁶⁰ Von den vielen Methoden und Reagenzien zur Darstellung von Hydroxyamiden wurden die Kupplung über gemischte Anhydride oder über HOBT/EDC¹⁶¹ am häufigsten verwendet.



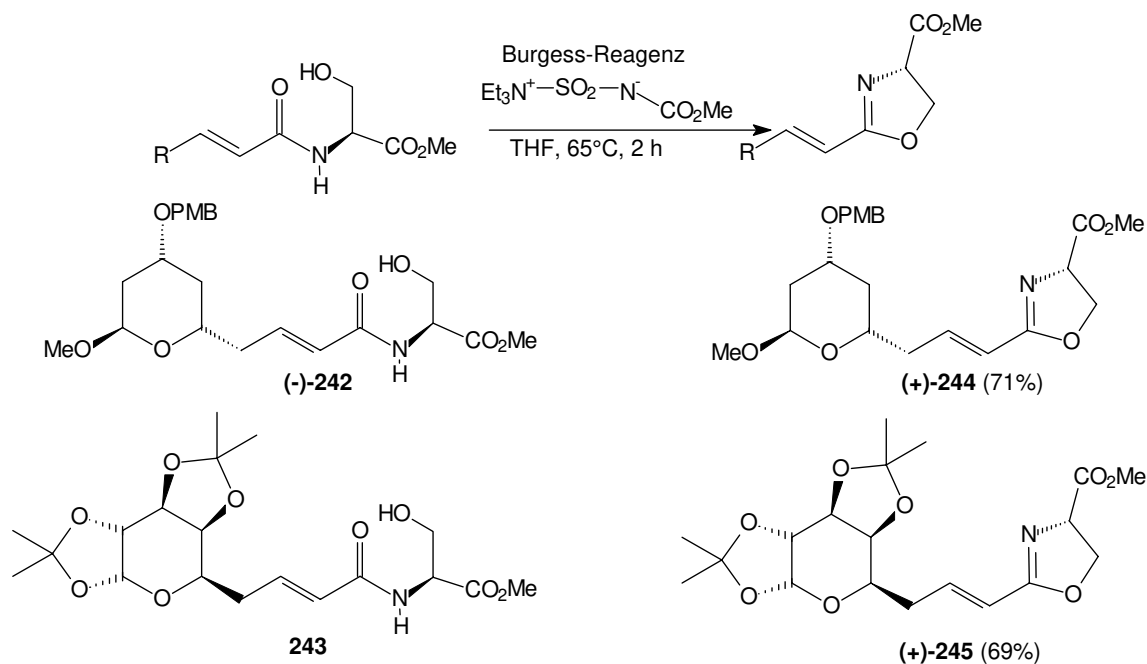
Schema 7.17

Zur Erhöhung der Carbonylreaktivität wurden die Carbonsäuren (-)-**240** und **241** in die gemischten Anhydride mit *iso*-Butylchlorformiat in Gegenwart von *N*-Methylmorpholin überführt. Ein Angriff der Aminogruppe des *L*-Serinmethylesters führte *in situ* zur Bildung der Hydroxyamide (-)-**242** und **243** in Ausbeuten von über 70%. Entscheidend für das Gelingen dieser Reaktion war die Verwendung eines großen Überschusses an *N*-Methylmorpholin (mindestens 3 eq.), das die Aminobase aus dem Hydrochlorid freilegt.

¹⁶⁰ Ein hervorragender Review über Peptidkupplungen wird gegeben in: vgl. Ref. 9

¹⁶¹ Diese Methode wurde von Forsyth zur Kupplung des C3-C17-Segments mit dem C18-C30-Segment der Phorboxazole verwendet: vgl. Ref. 24

Die dehydratisierende Cyclisierung von Hydroxyamiden zu Oxazolinen unter Verwendung von Burgess-Reagenz¹⁶² verläuft stereospezifisch und ohne Bildung vieler Nebenprodukte.¹⁶³ Andere Methoden für diesen Reaktionsschritt, wie z. B. die Verwendung von Thionylchlorid,^{75,164} führen oft zu einem geringen Umsatz oder aber zu einem erheblichen Anteil an Nebenprodukten. Die Darstellung der Oxazoline (+)-**244** und (+)-**245** aus den beiden Hydroxyamiden (-)-**242** und **243** gelang in Ausbeuten von 70%. Andere Nebenprodukte außer einem "baseline-spot" konnten dünnschichtchromatographisch nicht identifiziert werden.



Schema 7.18

Die oxidative Aromatisierung von Oxazolinen zu Oxazolen ist eine intensiv untersuchte Reaktion, wobei erst in den letzten Jahren effektive Methoden gefunden worden sind. Bis Anfang der 90'er Jahre wurde Nickelperoxid nach Meyers verwendet.¹⁶⁵ Nachteile dieser Methode waren lange Reaktionszeiten und geringe chemische Ausbeuten. Mit der radikalischen Bromierung von Oxazolinen, die ebenfalls von Meyers entwickelt wurde, ist eine deutliche Optimierung gefunden worden.¹⁶⁶

¹⁶² a) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744; b) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26; c) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A.; Williams, W. M. *Org. Synth.* **1977**, *56*, 40

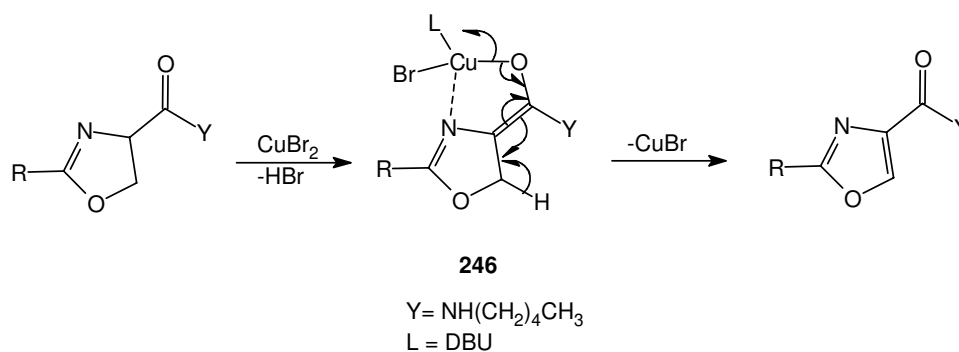
¹⁶³ Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907 und darin zitierte Literatur

¹⁶⁴ a) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, 149 und darin zitierte Literatur; b) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, 151; c) Yokokawa, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1992**, 153

¹⁶⁵ Evans, D. L.; Minster, D. K.; Jordis, U.; Hecht, S. M.; Mazzu, A. L., Jr.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 497

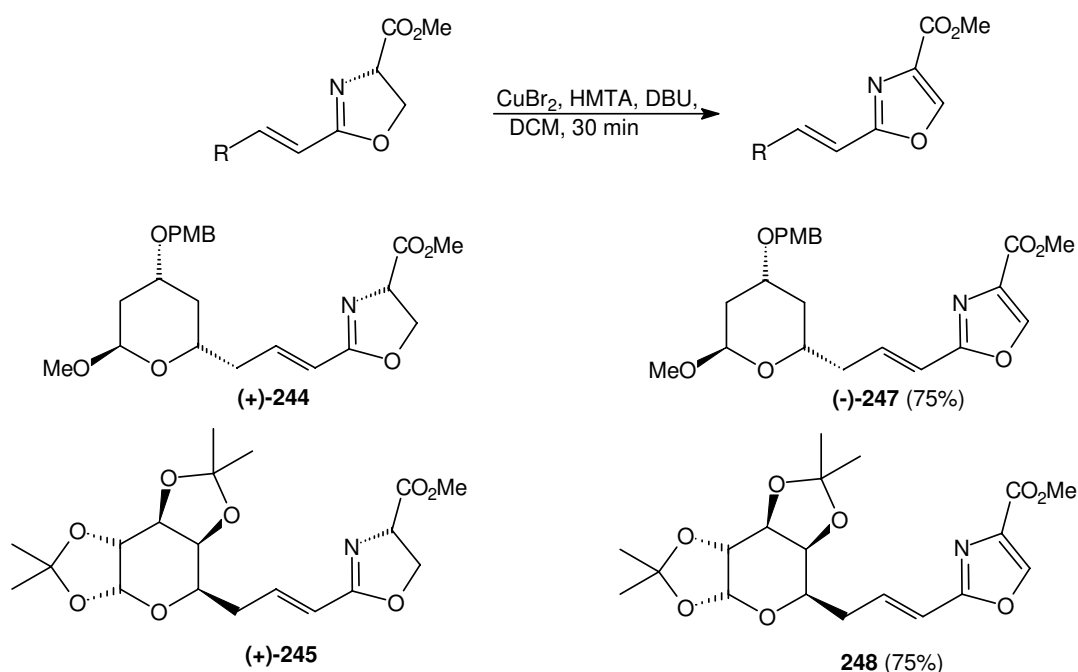
¹⁶⁶ a) Meyers, A. I.; Tavarez, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2481; b) Tavarez, F.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6803; c) Meyers, A. I.; Tavarez, F. X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8207; d) neuere Oxidationsmethoden: Mink, D.; Mecozzi, S.; Rebek, J., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5709 und darin zitierte Literatur; e) Williams, D. R.; Lowder, P. D.; Gu, Y.-G.; Brooks, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331

Im Zusammenhang mit der Synthese eines Pharmawirkstoffs bei Bristol-Meyers Squibb wurde eine effektive und preiswerte Methode entwickelt, die wie bei Meyers auf einer radikalischen Oxidation eines Oxazolins beruht (Schema 7.19).¹⁶⁷ Das oxidierende Reagenz ist ein Komplex aus Kupfer(II)bromid, Urotropin (HMTA) und DBU in DCM. Oxidationen von Oxazolinestern zu Oxazolestern sind sogar im Multikilogrammaßstab problemlos durchführbar.



Schema 7.19

Mechanistisch wird vermutlich ein Kupfer(II)-enolatkomplex **246** gebildet. Über einen internen Elektronenübertragungsprozeß wird anschließend Kupfer(I)bromid abgespalten. Die Oxidation der beiden Oxazoline **(+)-244** und **(+)-245** gelang in sauerstofffreiem DCM mit dem CuBr₂-HMTA-DBU-Komplex in ausgezeichneten Ausbeuten von 75% (Schema 7.20).¹⁶⁸ Erstaunlich war die sehr kurze Reaktionszeit von weniger als 30 min.¹⁶⁹ Vermutlich erleichtert der sterisch weniger anspruchsvolle Methylester den Angriff der sterisch gehinderten Base DBU auf einen Kupfer(II)-enolatkomplex **246**.



Schema 7.20

¹⁶⁷ a) Barrish, J. C.; Singh, J.; Spergel, S. H.; Han, W.-C.; Kissick, T. P.; Kronental, D. R.; Mueller, R. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4494; Anwendungen in der Naturstoffsynthese: b) Chattopadhyay, S. K.; Pattenden, G. *Synlett* **1997**, 1343; c) vgl. Ref. 158; d) Cheng, Z.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1997**, 109; e) Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 92

¹⁶⁸ Da Radikale entstehen, die mit Sauerstoff reagieren können, ist die Desoxygenierung mit Argon empfehlenswert, um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken.

¹⁶⁹ Die in der Literatur genannten Reaktionszeiten für Oxazolin-4-benzylester lagen nicht unter 2 h.

7.9 Zusammenfassung und Bewertung der Synthesestrategien

Zur Darstellung von C15-C26-Analoga der Phorboxazole wurden drei unabhängige Synthesesequenzen untersucht, wobei die Suche nach Wegen zur stereokontrollierten Darstellung der disubstituierten C19/C20-Doppelbindung im Vordergrund stand.

Der zweistufige Syntheseansatz über die Darstellung von α,β -ungesättigten Nitrilen und den anschließenden Aufbau der Oxazole über die Rh(II)acetat-katalysierte Cycloaddition mit Diazomalonsäuredimethylester erfolgte zwar mit hervorragender *E/Z*-Selektivität (*E:Z* > 10:1), war jedoch auf eine chemische Gesamtausbeute von über 60% nicht optimierbar.¹⁷⁰

Die biomimetische, fünfstufige Synthese von Oxazolestern mit einer Gesamtausbeute von 25-33% ist synthetisch sehr aufwendig und für die Totalsynthese vermutlich nicht brauchbar. Der Zugang zu zwei weiteren pharmakologisch interessanten Oxazolestern, die über die beiden anderen entwickelten Synthesewege nicht darstellbar sind, wurde jedoch auf diese Weise ermöglicht.

Ausgehend von dem in Kapitel 4 vorgestellten Oxazolmethylphosphonat **117** und dem von A. Misske dargestellten enantiomerenreinen C20-C26-Aldehyd (+)-**218** gelang nach Optimierungen an Modellen in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion die Darstellung eines C15-C26-Segments der Phorboxazole in einer Ausbeute von 85% (*E:Z* = 4:1) und stellt damit den kürzesten und effektivsten Syntheseweg dar.

Der Schlüsselschritt zur Elaborierung eines C15-C26-Segments der Phorboxazole war die "one pot"-Reduktion der 5-Methoxygruppe und der 4-Carbomethoxygruppe mit LiAlH₄. Drei weitere lineare Reaktionsschritte wurden benötigt, um die Synthese eines C14-C26-Modellsegments abzuschließen.

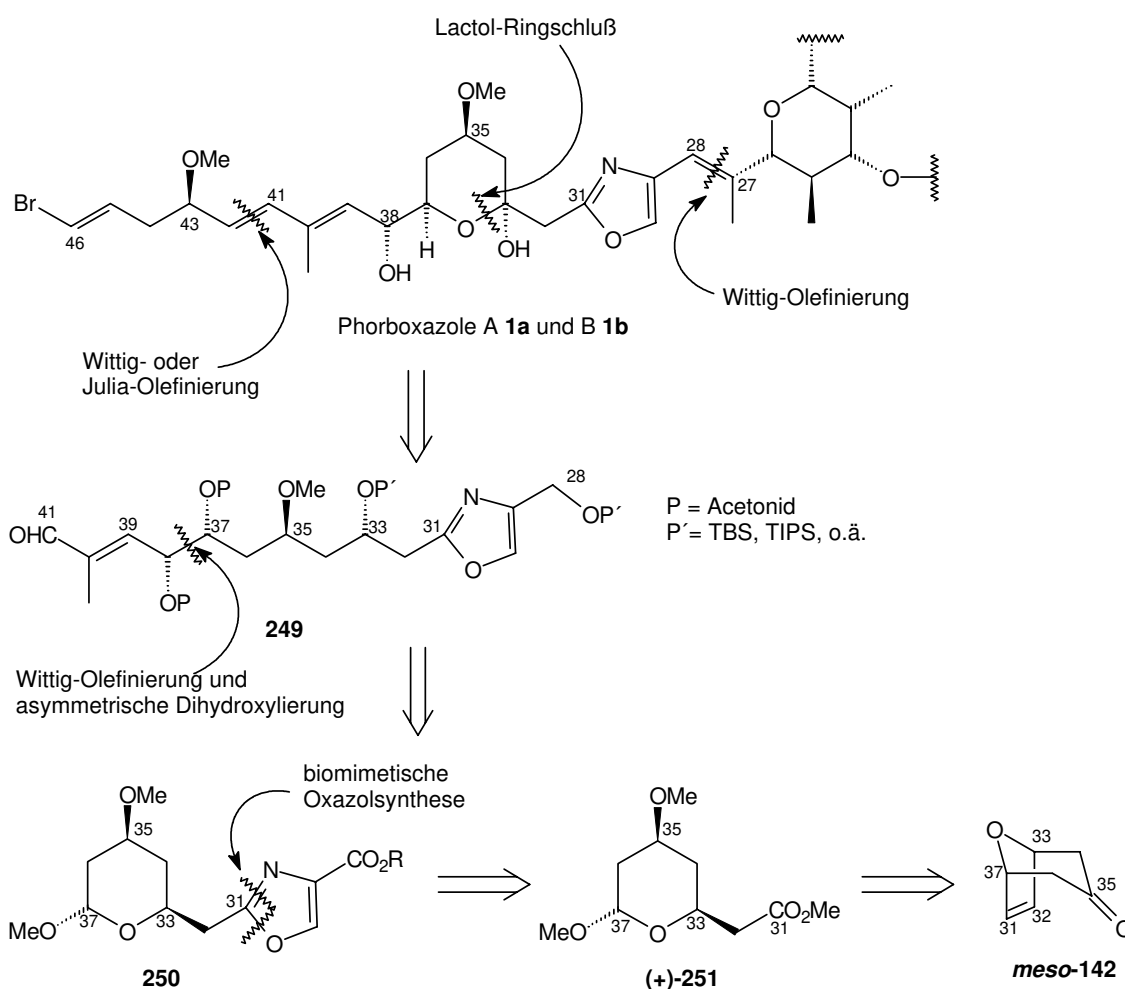
Die Modellsynthese des C14-C26-Segments benötigt minimal fünf Reaktionsschritte in einer Gesamtausbeute von etwa 25% ausgehend von einem THP-Acetaldehyd. Die bisherigen Übertragungen der für die Modellsynthesen entwickelten Reaktionsbedingungen auf die Segmentsynthese der Phorboxazole verlief problemlos, so daß in Zukunft aufbauend auf Ergebnisse dieser Arbeit ein kupplungsfähiges C14-C27-Segment darstellbar sein sollte.

¹⁷⁰ Optimierungsansätze für die Cycloaddition, z. B. unter Verwendung von katalytischem Rh₂(NHCOF₃)₄, wurden von Moody berichtet: vgl. 79e

8. Asymmetrische Synthese des C28-C41-Segments der Phorboxazole

8.1 Retrosynthese und Synthesekonzepte

Die C27-C46-Seitenkette der Phorboxazole enthält fünf stereogene Zentren, vier di- und trisubstituierte *E*-Doppelbindungen und einen 2,4-disubstituierten Oxazolring (Schema 8.1). Die Strategie zu einem C28-C46-Segment **249** baute auf die Synthese eines vollständig geschützten und kupplungsfähigen C28-C41-Aldehyds **249** auf, der retrosynthetisch aus einem C28-C37-Oxazolsegment **250** über eine Wittig-Olefinierung und eine asymmetrische Dihydroxylierung erhalten werden sollte. Unter Anwendung der biomimetischen Oxazolsynthese (vgl. Kapitel 7) sollte ein C28-C37-Oxazolsegment **250** aus einem C31-C37-THP-Essigester (+)-**251** darstellbar sein, der kürzlich in der Arbeitsgruppe von Professor H. M. R. Hoffmann ausgehend von dem oxabicyclischen Keton *meso*-**142** enantiomerenrein in sechs Stufen synthetisiert wurde.¹¹⁶



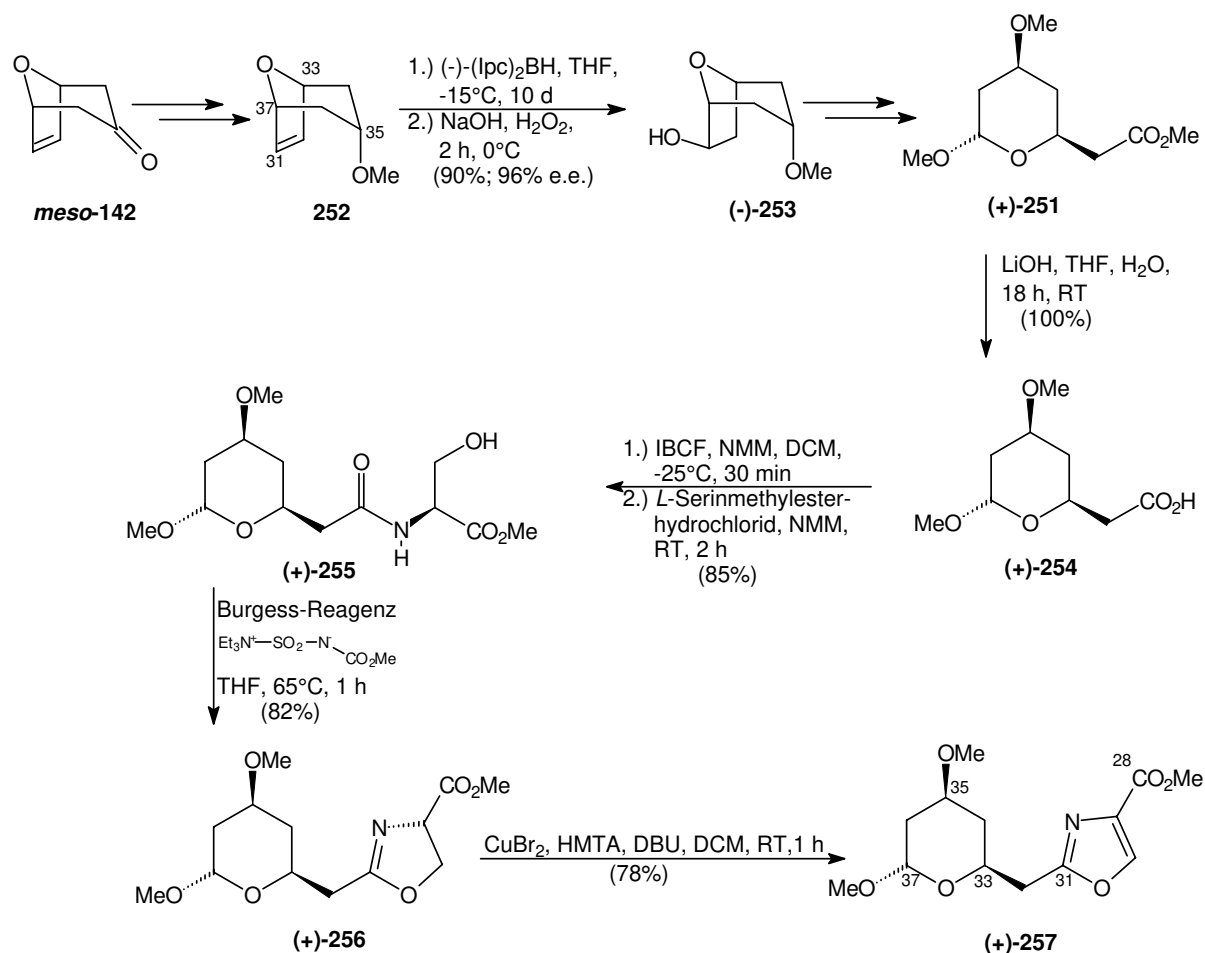
Schema 8.1

Ein alternativer Syntheseansatz zur Etablierung der Seitenkette wurde von Paterson beschrieben und beruht auf einem anionischen Angriff eines 2-Methyloxazols auf ein C33-C46-Lacton.⁴⁰ Diese Strategie wurde bereits mit den Ergebnissen der Diplomarbeit^{11j} in Zweifel gestellt, da die Deprotonierung eines 2-Methyloxazols große Probleme bereitete. Weitere Modellversuche scheiterten im Rahmen dieser Arbeit, so daß diese Strategie frühzeitig verworfen wurde.

8.2 Darstellung des C28-C37-Segments

In Kapitel 6 wurde die sechsstufige, asymmetrische Synthese des THP-Essigesters (-)-**159** aus dem oxabicyclischen Keton *meso*-**142** vorgestellt. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen gelang die Synthese des THP-Essigesters (+)-**251** in einer Gesamtausbeute von 48% (Schema 8.2).¹¹⁶ Die biomimetische Darstellung von Oxazolen aus Estern unter Verwendung von *L*-Serinmethylester-Hydrochlorid **237** als Stickstoffquelle wurde ausführlich in Kapitel 7 beschrieben und diente auch als entscheidende Grundlage für die Synthesestrategie zur Darstellung der Seitenkette (Schema 8.1).

Der in Grammengen erhältliche THP-Essigester (+)-**251** wurde in dieser Arbeit (Schema 8.2) quantitativ mit Lithiumhydroxid zur entsprechenden Carbonsäure (+)-**254** hydrolysiert. Die Säure (+)-**254** wurde mit *iso*-Butylchlorformiat in das reaktive gemischte Anhydrid überführt, das *in situ* mit *L*-Serinmethylester **237** in Gegenwart eines Überschusses von *N*-Methylmorpholin zum Hydroxyamid (+)-**255** in einer guten Ausbeute von 85% transformiert wurde. Die anschließende dehydratisierende Cyclisierung zum Oxazolin (+)-**256** gelang unter Verwendung des Burgess-Reagens in einer guten Ausbeute von 82%.¹⁶² Die oxidative Aromatisierung des Oxazolinesters (+)-**256** mit dem von Bristol-Myers Squibb entwickelten CuBr₂-HMTA-DBU-Komplex führte nach einer Stunde bei Raumtemperatur zum Oxazolester (+)-**257** in einer Ausbeute von 78%.¹⁶⁷ Die Gesamtausbeute der zehnstufigen Synthese zum C28-C37-Oxazolester (+)-**237**, ausgehend vom oxabicyclischen Keton *meso*-**142**, lag bei 26%. Oxazolester (+)-**237** konnte in Grammengen dargestellt werden.



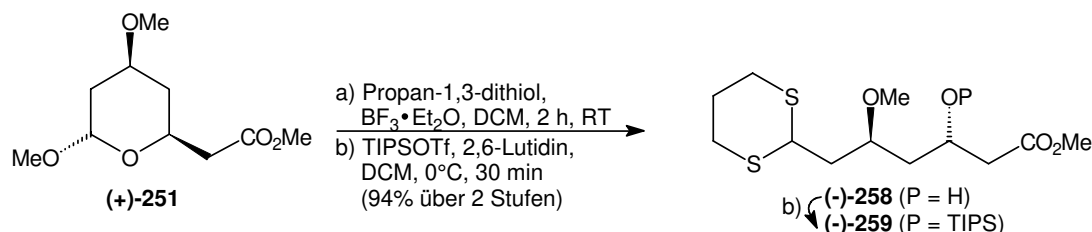
Schema 8.2

8.3 Orientierende Synthesestudien – Darstellung eines C31-C41-Segments

Da bereits zehn Stufen zur Darstellung des C28-C37-Oxazolesters (+)-**257** benötigt wurden, schien es für weitere Arbeiten zum Aufbau eines C28-C41-Segments **249** sinnvoll, zunächst in einer Modellstudie mit dem THP-Essigester (+)-**251** die Reaktionsparameter für die Öffnung des Methoxyacetals, für die Generierung einer ω -Aldehydfunktion, für die geplante Wittig-Olefinierung und für die asymmetrische Dihydroxylierung auszuloten (vgl. Schema 8.1), um dann die optimierten Reaktionsbedingungen auf den Oxazolester (+)-**257** zu übertragen.

8.3.1 Öffnung von α -Methoxytetrahydropyranen

Die aus der Kohlenhydratchemie und von Oishi entwickelte Öffnung von α -Methoxytetrhydropyranen über die Lewisäure-katalysierte Tranthioacetalisierung ist eine sehr zuverlässige Methode, um geöffnete Polyole in guten Ausbeuten darzustellen.¹⁷¹ Dithiane stellen latente Carbonylgruppen dar und sind deshalb in der Naturstoffsynthese besonders interessant. Tranthioacetalisierungen wurden im Rahmen der C1-C9-Segmentsynthese der Bryostatine intensiv von T. Lampe,¹¹¹ von J. Weiß¹⁷² und von A. Vakalopoulos¹⁷³ untersucht. Die nahezu quantitative Öffnung des THP-Essigesters (+)-**251** mit Propandithiol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in DCM ermöglichte in dieser Arbeit den Zugang zum Alkohol-Ester (-)-**258**, der unter Standardbedingungen in einer Ausbeute von 95% mit TIPS-Triflat (Ester (-)-**259**) geschützt wurde.



Schema 8.3

8.3.2 Desulfurierung von Dithianen

Die Freilegung eines Aldehyds aus einem Dithian wurden in der Literatur vielfach beschrieben.⁵² Unter Anwendung der von Seebach entwickelten Methode wurde Ester (-)-**259** in Gegenwart von Quecksilber(II)oxid/Quecksilber(II)chlorid in einem Gemisch aus Aceton/Wasser (10:1) 6 h bei Raumtemperatur gerührt.¹⁷⁴ Da nur geringer Umsatz zu erkennen war, wurde über Nacht rückflussiert und führte zu Aldehyd-Ester (-)-**260** in einer unbefriedigenden Ausbeute von 35%. Viele Zersetzungsprodukte wurden dünnschichtchromatographisch nachgewiesen.

Ein Gemisch aus Quecksilber(II)perchlorat und Calciumcarbonat in wässrigem Acetonitril legt unter sehr milden Reaktionsbedingungen aus Dithianen die entsprechenden

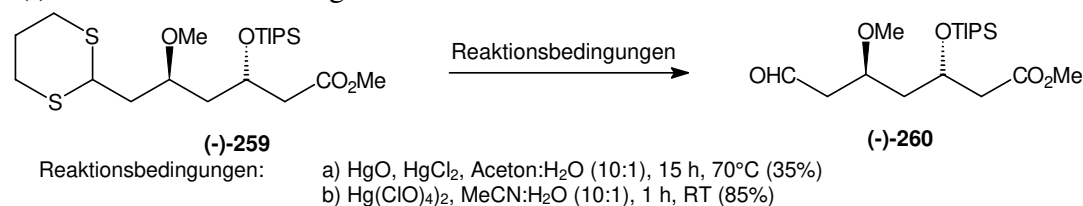
¹⁷¹ a) Zinner, H. *Ber.* **1951**, *84*, 780; b) Nakata, T.; Takao, S.; Fukui, M.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3873; c) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338

¹⁷² Weiß, J. M. Dissertation, Universität Hannover, 1997

¹⁷³ Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. unveröffentlichte Ergebnisse

¹⁷⁴ a) Seebach, D. *Synthesis* **1969**, 17; b) Corey, E. J.; Hua, D. H.; Pan, B.-C.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6818

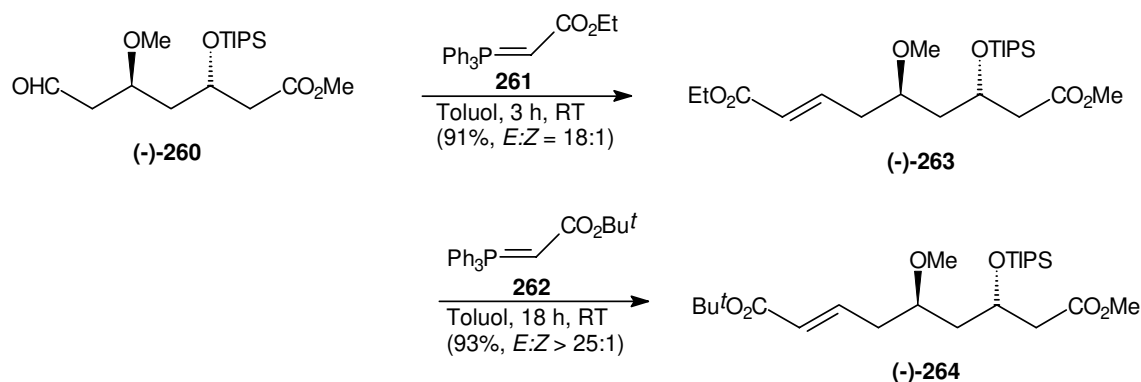
Carbonylfunktionen frei.¹⁷⁵ Da dabei Perchlorsäure entsteht, ist die Verwendung eines Puffers, wie z. B. Calciumcarbonat, empfehlenswert, um säurelabile Ether nicht zu spalten. Die Anwendung dieser Methode führte bereits nach 1 h bei Raumtemperatur zum Aldehyd-Ester (-)-**260** in einer hervorragenden Ausbeute von 85%.



Schema 8.4

8.3.3 Wittig-Olefinierung

Ein Schlüsselschritt zur Elaborierung der Seitenkette war die Verwendung einer Wittig-Olefinierung. Unter Standardbedingungen wurde Esteraldehyd (-)-**260** mit einem Ethylester-Ylid **261** stereoselektiv (*E:Z* = 18:1) zum Diester (-)-**263** überführt. Eine Optimierung der Stereoselektivität (*E:Z* > 25:1) gelang bei Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *tert.*-Butylester-Ylids **262** und führte zum entsprechenden Diester (-)-**264** in einer Ausbeute von 93%.¹⁷⁶



Schema 8.5

8.3.4 Asymmetrische Dihydroxylierung

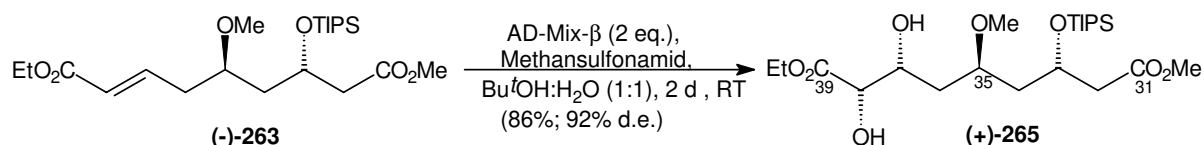
Die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless ist eine der wichtigsten enantioselektiven Reaktionen in der Organischen Chemie, da in einem Schritt zwei neue Stereozentren aufgebaut werden können.¹⁷⁷ Aufgrund von Reagenzkontrolle kann das stereochemische Ergebnis der asymmetrischen Dihydroxylierung bei Verwendung von AD-Mix- α oder AD-Mix- β vorausgesagt werden. Hohe Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten werden erzielt, wenn elektronenziehende Gruppen (z. B. Ester) oder aromatische Reste (" π -stacking") mit der zu dihydroxylierenden Doppelbindung konjugiert sind.¹⁷⁸

¹⁷⁵ a) Bernadi, R.; Ghiringhelli, D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5021; b) Lipshutz, B. H.; Moretti, R.; Crow, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 15; c) vgl. Ref. 140

¹⁷⁶ Im weiteren Verlauf der Synthese der Seitenkette besteht eventuell die Möglichkeit, den Methyl ester in Gegenwart des *tert.*-Butylesters von (-)-**264** zu hydrolysieren, um im Anschluß daran den Oxazolring aufzubauen. Diese Strategie wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

¹⁷⁷ Ein hervorragender Review zur asymmetrischen Dihydroxylierung wird gegeben in: Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483

¹⁷⁸ Relevante AD-Reaktionen in der Naturstoffsynthese: a) Oikawa, H.; Oikawa, M.; Ueno, T.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4809; b) Hale, K. J.; Lennon, J. A.; Manaviazar, S.; Javid, M. H.; Hobbs, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359

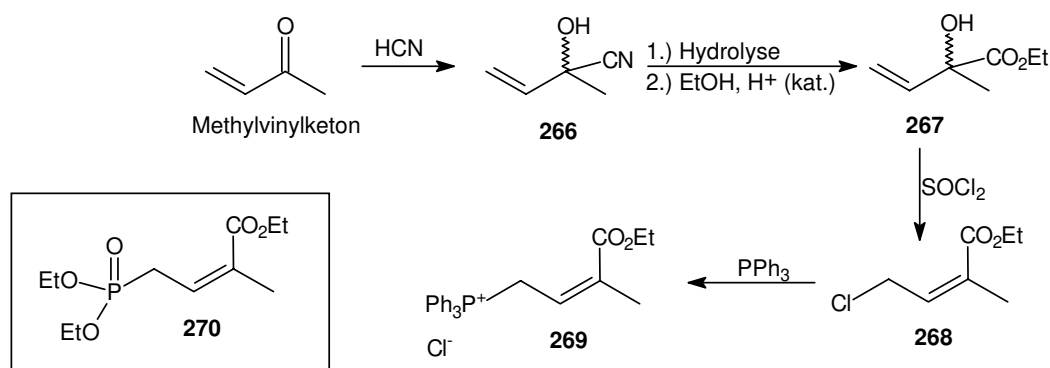


Schema 8.6

Die beiden neuen Stereozentren an C37 und C38 im C31-C39-Modellsegment (+)-**265** der Phorboxazole wurden unter Anwendung der asymmetrischen Dihydroxylierung aus dem Diester (-)-**263** mit AD-Mix- β (2 eq.) bei Raumtemperatur in einer chemischen Ausbeute von 86% und mit einem diastereomeren Überschuß von 92% d.e. eingeführt.

8.3.5 Abschluß der C31-C41-Segmentsynthese

Ein wichtiger Reaktionsschritt der großtechnischen Vitamin A Synthese der BASF AG basiert auf der stereoselektiven Wittig-Olefinierung. Im Zusammenhang mit Optimierungen zur technischen Gewinnung des β -Carotins über Wittig- oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen wurde in der BASF AG die Darstellung des Phosphoniumsalzes **269** im Kilomaßstab aus Methylvinylketon entwickelt (Schema 8.8).¹⁷⁹ Auf Anfrage war der für die Synthese der Seitenkette der Phorboxazole benötigte *E,E*-Phosphonatester **270** von der BASF AG als Geschenk erhältlich.¹⁸⁰

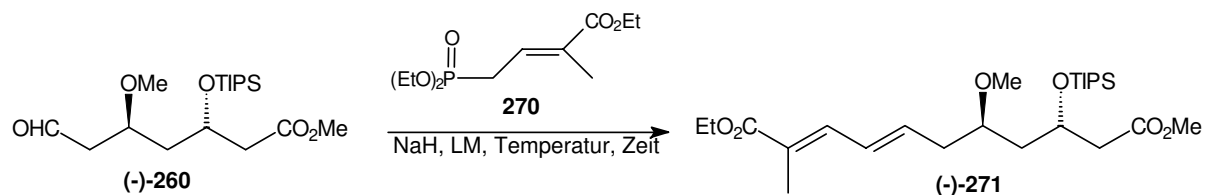


Schema 8.7

Die Verlängerung des C31-C37-Aldehydesters (-)-**260** zum C31-C41-Ester (-)-**271** gelang nach Optimierungen über eine stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (*E:Z* = 10:1) mit dem Phosphonat **270** (Schema 8.9) in einer hervorragenden Ausbeute von 92%. Die Stereochemie wurde ¹H-NMR-spektroskopisch über Ermittlung der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen abgesichert.

¹⁷⁹ Nürrenbach, A.; Paust, J.; Pommer, H.; Schneider, J.; Schulz, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1146

¹⁸⁰ a) BASF-Patent: Knaus, G. H.; Ernst, H.; Thyges, M.; Paust, J. *Eur. Pat. Appl.* EP 294,774 (*Chem. Abstr.* **1989**, 110, 154576u); b) Al-Badri, H.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 393



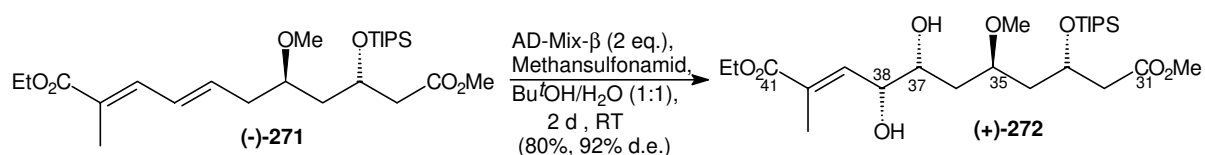
Schema 8.8

#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	E/Z
a)	NaH, Toluol, 1 h, RT	88%	5:1
b)	NaH, DCM, 3 h, -20°C	keine Reaktion	
c)	NaH, DCM, 2 h, 0°C	92%	10:1

Tab. 8.1

Die Synthese eines C31-C41-Segments wurde mit der asymmetrischen Dihydroxylierung abgeschlossen. Entscheidend für das Gelingen war die chemoselektive Dihydroxylierung der disubstituierten Doppelbindung in Gegenwart der trisubstituierten Doppelbindung. In polyolefinischen Systemen wird gewöhnlich die ω -Doppelbindung dihydroxyliert, da so die Konjugation des olefinischen Systems erhalten bleibt.¹⁸¹ Der Decendiolester (+)-272 wurde nach zwei Tagen in einer Ausbeute von 80% und mit einem diastereomeren Überschuß von 92% d.e. erhalten.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß in konzentrierter Lösung ein Überschuß AD-Mix- β (2 eq.) notwendig war und die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Dieses hatte keinen signifikanten Einfluß auf Diastereoselektivität und Ausbeute.

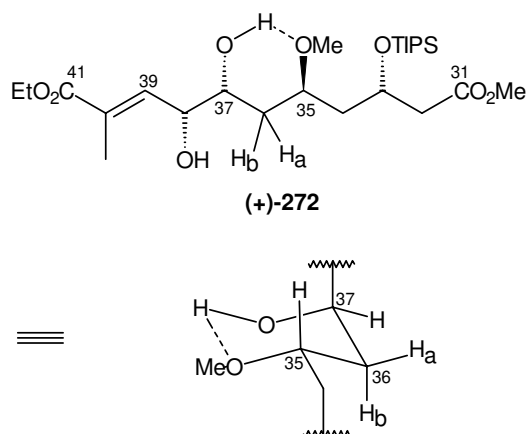


Schema 8.9

Strukturaufklärung:

In Kapitel 6 erfolgte die Strukturaufklärung der Homoallylalkohole (-)-193 und (-)-200 durch Ermittlung von Kopplungskonstanten (Abb. 6.2). Bei der asymmetrischen Dihydroxylierung ist die Struktur der Produkte voraussagbar, da die Reaktion mit dem Einfluß der Liganden reagenzkontrolliert ist. Die Strukturaufklärung des Diols (+)-272 wurde durch die Wasserstoffbrückenbindung des Alkohols an C37 mit der Methoxygruppe an C35 ermöglicht. Da ein vorgeformter Sechsring gebildet wird, konnten die Kopplungskonstanten der Protonen an C36 bestimmt werden (Abb. 8.1), die die erwartete Struktur des Diols (+)-272 bestätigten.

¹⁸¹ a) Xu, D.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7570; b) vgl. Ref. 178b; c) Auf große Probleme bei der Chemodifferenzierung der Doppelbindungen eines $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Esters in einer AD-Reaktion wurde kürzlich von Roberts hingewiesen: Hermitage, S. A.; Murphy, A.; Nielsen, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13185



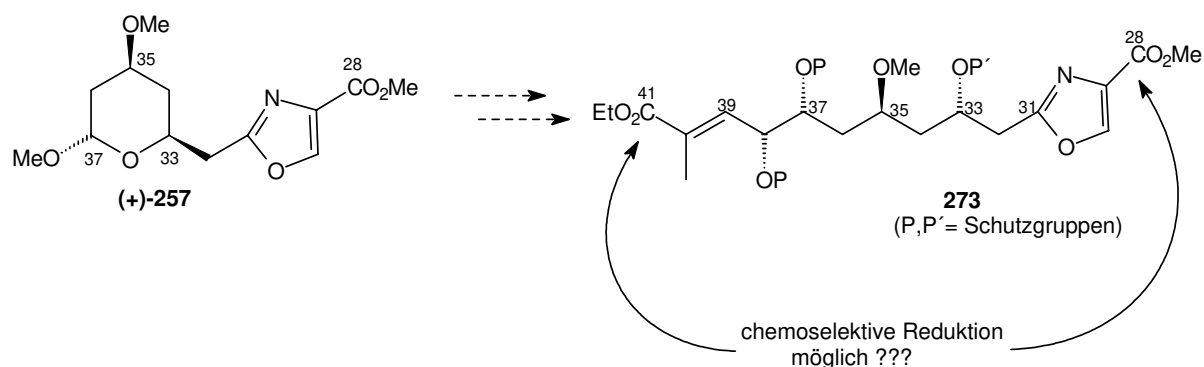
Kopplungskonstanten:

H-36a ($\delta = 1.47\text{-}1.42$ ppm):	$^2J(\text{H-36a}/\text{H36b}) = 14.7$ Hz
	$^3J(\text{H-36a}/\text{H37}) = 6.2$ Hz
	$^3J(\text{H35}/\text{H-36a}) = 2.5$ Hz
H-36b ($\delta = 1.90\text{-}1.82$ ppm):	$^2J(\text{H-36a}/\text{H36b}) = 14.7$ Hz
	$^3J(\text{H-36b}/\text{H37}) = 3.5$ Hz
	$^3J(\text{H35}/\text{H-36b}) = 10.4$ Hz

Abb. 8.1

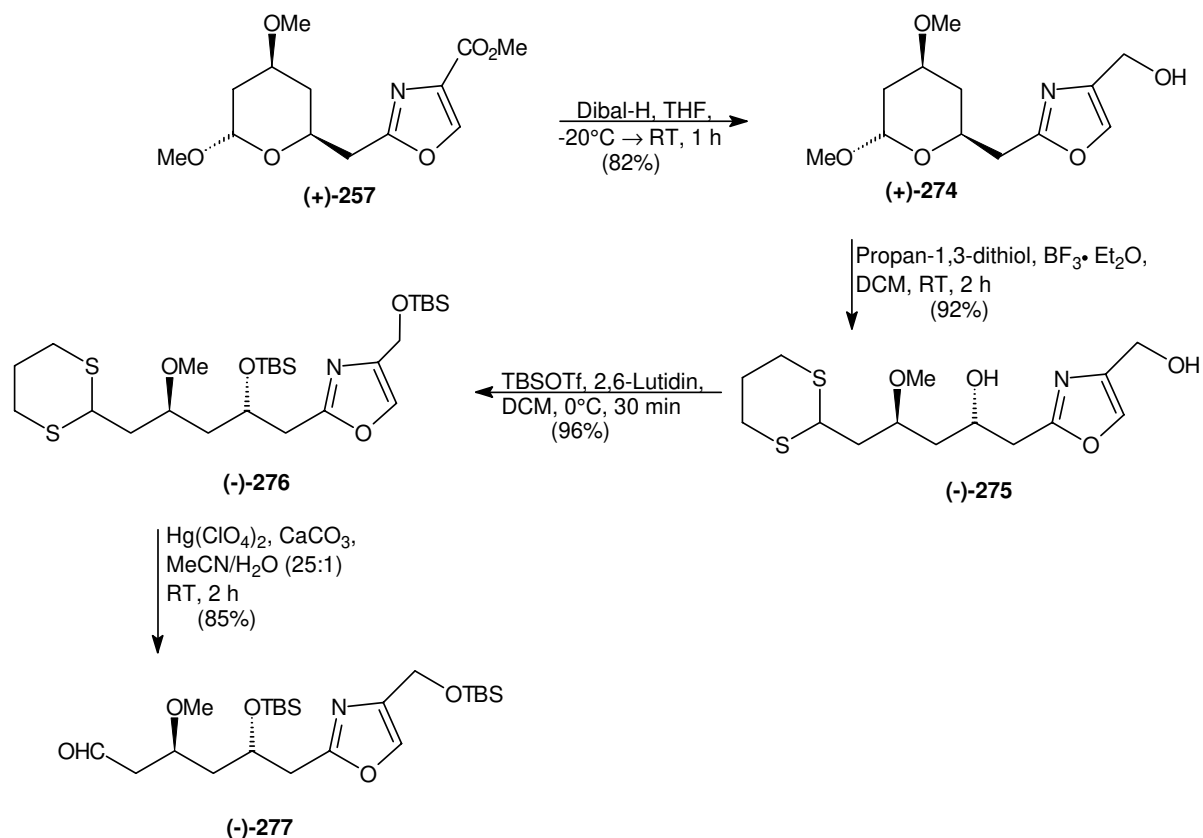
8.4 Asymmetrische Synthese des C28-C41-Segments

Mit der Synthese des C28-C37-Segments (+)-257 und den Modelluntersuchungen, die zum C31-C41-Diester (+)-272 führten, waren die Grundlagen für die vollständige Darstellung des C28-C41-Segments gegeben. Eine zum C31-C41-Diester (+)-272 analoge Synthese (vgl. Schema 8.10) des C28-C41-Diesters 273 könnte im weiteren Verlauf der Segmentensynthese Probleme bereiten. Die chemoselektive Reduktion des Esters an C41 in Gegenwart des Esters an C28 schien strategisch ungünstig, so daß beschlossen wurde, bereits vor der Elaborierung der Seitenkette den Oxazolester (+)-257 an C28 zu reduzieren und zu schützen.



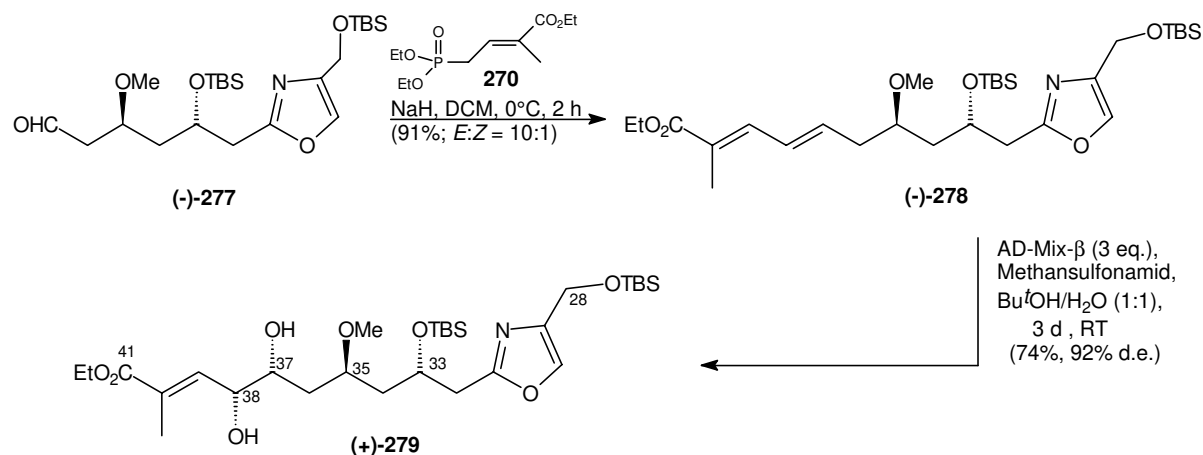
Schema 8.10

Oxazolester (+)-257 wurde mit Dibal-H zum Oxazolyl-methanol (+)-274 reduziert, der anschließend mit Propandithiol in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zum Oxazoldiol (-)-275 geöffnet und als Bis-TBS-Ether (-)-276 geschützt wurde. Die dreistufige Synthesesequenz gelang in einer Gesamtausbeute von 72%. Die anschließende Desulfurierung der Dithianylgruppe unter Verwendung von Quecksilber(II)perchlorat in Gegenwart von Calciumcarbonat in wässrigem Acetonitril führte problemlos zum Aldehyd (-)-277 in einer Ausbeute von 85%.



Schema 8.11

Anschließend wurde Aldehyd (-)-277 unter den in Kapitel 8.3.5 optimierten Reaktionsbedingungen in hervorragender chemischer Ausbeute und Stereoselektivität zum Decadienenester (-)-278 verlängert (Schema 8.12). Über die asymmetrische Dihydroxylierung unter Verwendung von 3 Äquivalenten AD-Mix- β in konzentrierter Lösung gelang bei Raumtemperatur nach 3 Tagen die diastereomerenreine Darstellung (> 92% d.e.) des vollaufgelösten C28-C41-Endiolesters (+)-279 in einer Ausbeute von 74%.



Schema 8.12

Strukturaufklärung:

In ähnlicher Weise wie bei der spektroskopischen Strukturaufklärung des C31-C41-Diols (+)-272 wurde die Stereochemie für C28-C41-Diol (+)-279 über die Bestimmung der Kopplungskonstanten von den Protonen an C36 aufgeklärt, die in Abb. 8.2 dargestellt sind.

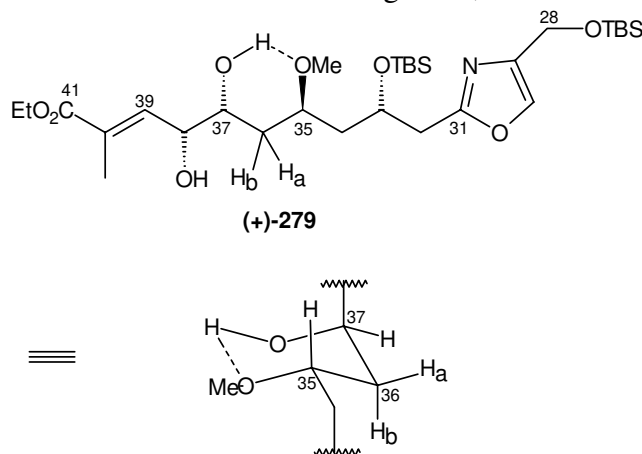
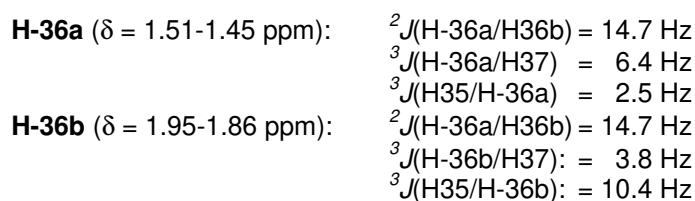
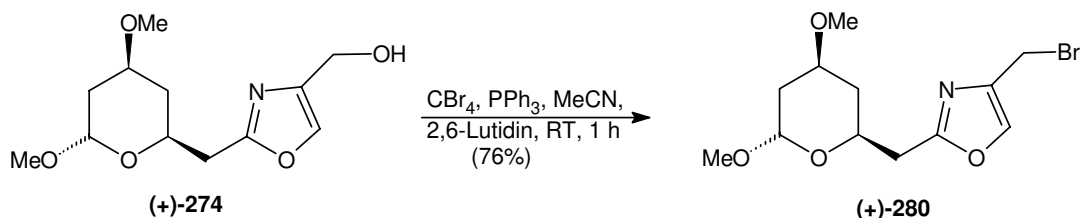
**Kopplungskonstanten:**

Abb 8.2

8.5 Syntheseansätze zum Aufbau der C27/C28-Doppelbindung

In Schema 4.7 wurde die Bromierung eines 4-Oxazolyl-methanols zum Brommethyloxazol unter Appel-ähnlichen Bedingungen beschrieben. Auf vergleichbarem Weg wurde Brommethyloxazol (+)-280 in einer Ausbeute von 76% dargestellt. Da für weitere Derivatisierungsschritte nicht genügend Edukt vorhanden war, konnten Modellkupplungen mit Ketonen zum Aufbau der C27/C28-Doppelbindung der Phorboxazole nicht mehr untersucht werden.



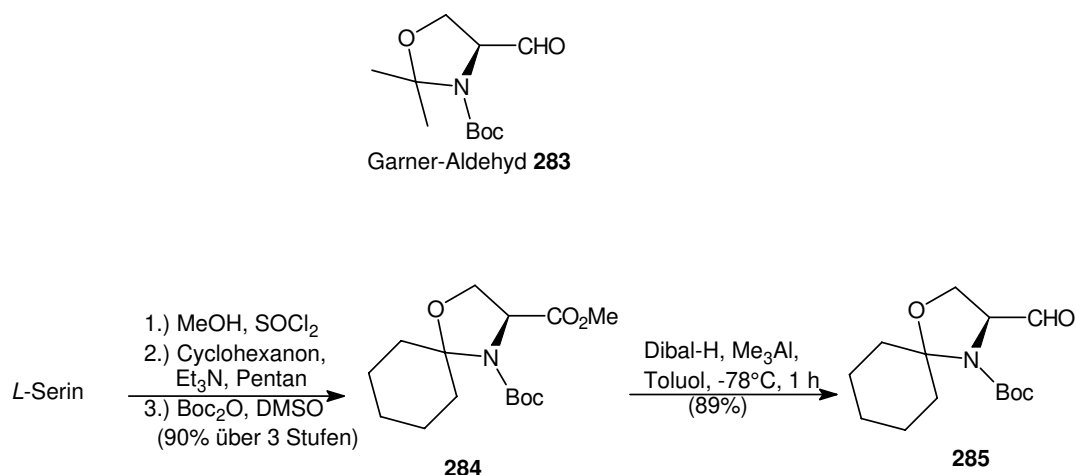
Schema 8.13

8.6 Bewertung der C28-C41-Segmentsynthese

Die asymmetrische *de novo* Synthese des C28-C41-Segments (+)-**279**, das vier Stereozentren, eine trisubstituierte Doppelbindung und einen 2,4-disubstituierten Oxazolring enthält, gelang in insgesamt 16 Stufen in einer Gesamtausbeute von 10% ausgehend vom oxabicyclischen Keton *meso*-**142**. Alle Syntheseschritte führten in kleinen Ansatzgrößen zu Ausbeuten von über 70%, wobei die Stufen bis zum Oxazolester (+)-**257** in Grammengen problemlos durchgeführt wurden.

Die Bromierung an C28 wurde an Modellen in Kapitel 4 (Schema 4.7) untersucht und auf das C28-C37-Segment mit der Darstellung des Bromids (+)-**280** übertragen, so daß weitere Kupplungsstudien auf diese Ergebnisse aufbauen können.

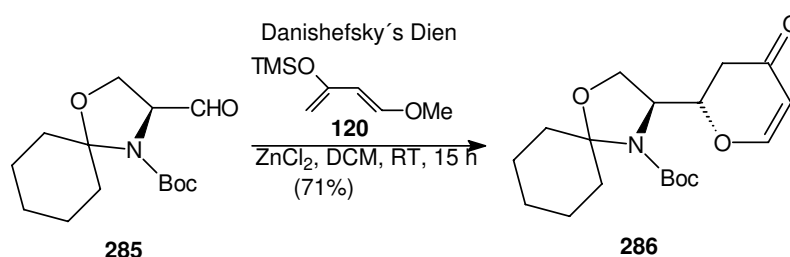
Ein Vergleich der Synthese des C28-C41-Segments (+)-**279** mit den Arbeiten von Pattenden und Forsyth ist bedingt möglich, da in beiden Arbeiten der Oxazolring erst im Anschluß an die Synthese des C31-C46-Segments aufgebaut werden sollte. Forsyth benötigt zur Darstellung eines C31-C46-Segments 15-17 Stufen und erreicht eine Gesamtausbeute von weniger als 5% (Schema 1.9). Die Synthese ist besonders wegen der beiden Mitsunobu-Inversionen wenig elegant. Die Synthese eines C31-C46-Segments nach Pattenden umfaßt 25 Schritte mit einer Gesamtausbeute von 1.4% (Schema 1.10). Im Vergleich zu den beiden publizierten Synthesen ist die in dieser Arbeit vorgestellte Synthese des C28-C41-Segments (+)-**279** kurz, elegant, konvergent und hoch diastereoselektiv. Sie stellt damit eine Bereicherung für die Naturstoffsynthese hinsichtlich Strategie und Effizienz dar.



Schema 9.2

9.2 Hetero-Diels-Alder- und Mukaiyama-Aldolreaktionen

Die Synthese des C3-C17-Segments von Phorboxazol A **1a** nach Forsyth basiert auf einer substratkontrollierten Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit (S)-Glyceraldehyd **6** (Schema 1.4). In dieser Arbeit wurde untersucht, ob der aza-analoge α -Aminoaldehyd **285** in ähnlicher Weise verwendet werden kann.¹⁸⁷ Über eine Zink(II)-katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen α -Aminoaldehyd **285** und Danishefsky's Dien **120** gelang in erster Annäherung die Darstellung des Dihydropyranons **286** in guter Ausbeute von 71% (Schema 9.3).¹⁸⁸



Schema 9.3

Die NMR-spektroskopische Strukturaufklärung aller in dieser Arbeit dargestellten *tert.*-Butylcarbamate mit dem Oxazaspiro[4.5]decangerüst erfolgte bei hohen Temperaturen ($> 90^\circ\text{C}$ = Koaleszenztemperatur) in Toluol- D_6 . Die Rotation um die Carbonylkohlenstoff-Stickstoff-Bindung ist in Amiden und Carbamaten gehindert (Abb. 9.1). Deshalb werden alle Signale bei Raumtemperatur verdoppelt (Koaleszenz).¹⁸⁹

¹⁸⁷ Kurz vor Abgabe dieser Arbeit berichtete C. J. Forsyth über das Scheitern einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem monoaktivierten Dien und dem Garner-Aldehyd: persönliche Mitteilung im Rahmen eines Institutskolloquiums des Instituts für Organische Chemie der Universität Hannover, 12.10.1998

¹⁸⁸ a) Das andere Diastereomer wurde dünnschichtchromatographisch nicht identifiziert. Vermutlich wurde es durch Kristallisation abgetrennt. b) Garner gelang unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen die Darstellung ähnlicher Dihydropyranone: vgl. Ref. 185c

¹⁸⁹ a) vgl. Ref. 186; b) Askin, D.; Wallace, M. A.; Vacca, J. P.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Shinkai, I. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 2771

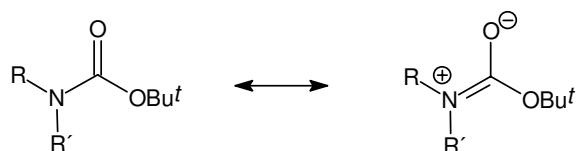


Abb. 9.1

Die Konfiguration des neu aufgebauten Stereozentrums von Dihydropyranon **286** wurde mit einer Kristallstruktur bestätigt (Abb. 9.2). Zur Erklärung der Stereochemie wurden in der Literatur Übergangszustände nach dem Felkin-Anh-Modell und nach einem Lewisäure-katalysierten-Mechanismus ausführlich diskutiert und werden deshalb an dieser Stelle nicht näher erläutert.¹⁹⁰

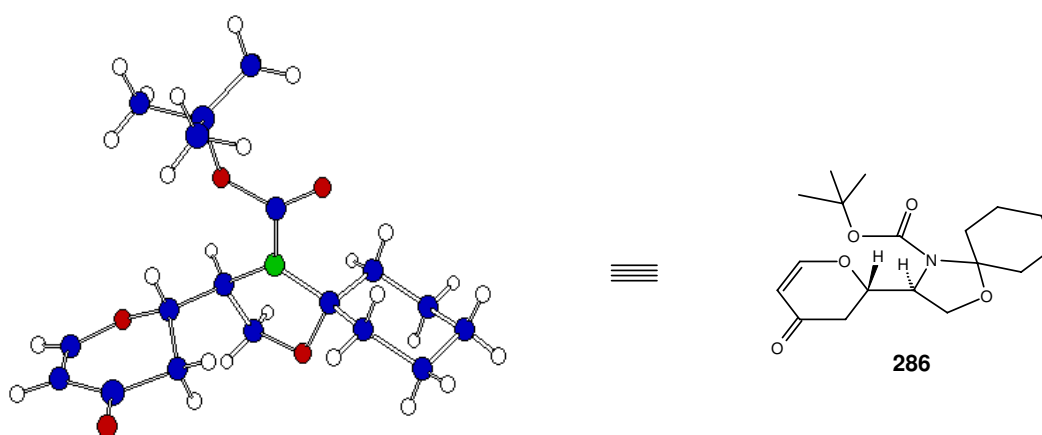


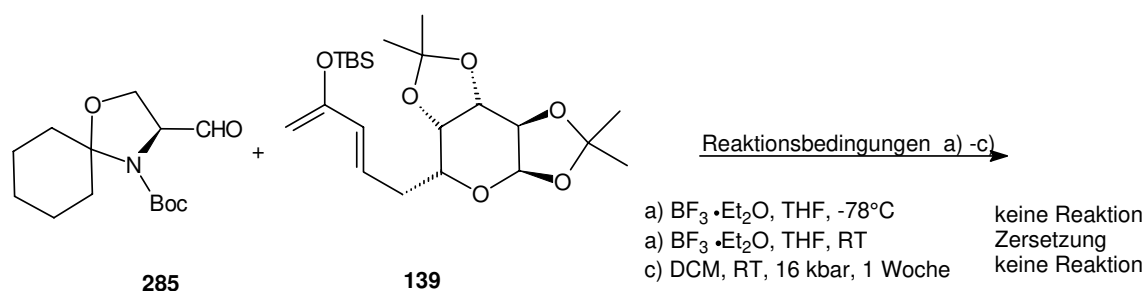
Abb. 9.2 Kristallstruktur des Dihydropyrans 286

Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen gelang es nicht, das monoaktivierte Dien **139** mit dem α -Aminoaldehyd **285** zum C-Glycosid zu cyclisieren (Schema 9.4). Klassische Aldolbedingungen führten zu einem C5-C17-Modellsegment der Phorbosazole **287** in einer Ausbeute von 63% und mit einer hohen Diastereoselektivität (d.s. = 9:1). Da der Aldehyd **285** wegen der Anwesenheit von 18-K-6 nicht mit Ionen koordiniert wurde, erfolgte der Angriff des Anions, das ausgehend von dem α,β -ungesättigten Keton *E*-**138** *in situ* generiert wurde, nach dem Felkin-Anh-Modell. Das Aldolprodukt **287** enthält interessanterweise die stereochemisch dominierende C₃-Einheit der Sphingolipide.¹⁹¹

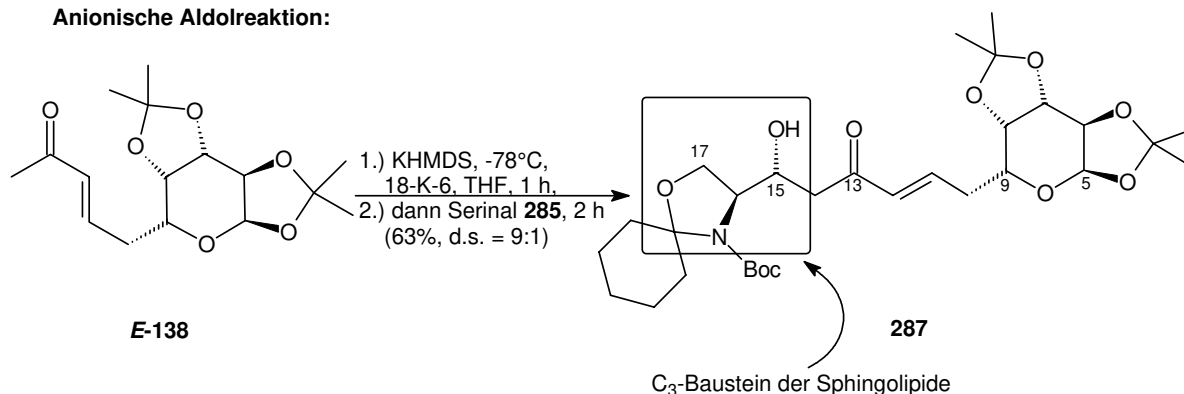
¹⁹⁰ Eine sehr gute Beschreibung der Übergangszustände wurde beschrieben in: Coleman, R. S.; Carpenter, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1697

¹⁹¹ a) Ein Review zu Sphingosinen wird gegeben in: Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Synthesis* **1998**, 1075; b) Hoffman, R. V.; Tao, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3953; c) Herold, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 354

Hetero-Diels-Alder- bzw. Mukaiyama-Aldolreaktion:



Anionische Aldolreaktion:

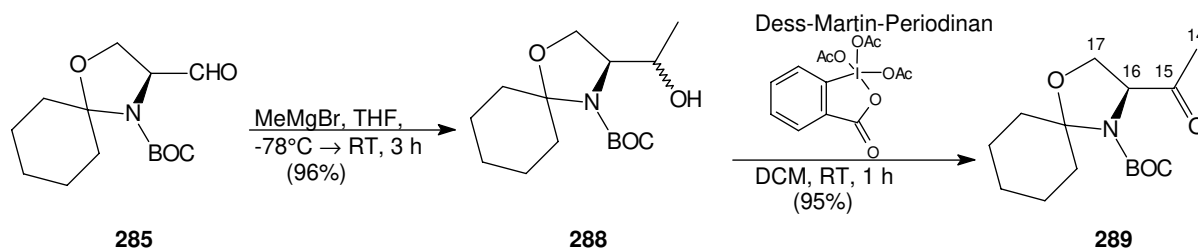


Schema 9.4

9.3 Threonin-Derivate aus Serinalen

Ausgehend vom α -Aminoaldehyd **285** wurde die Darstellung eines enantiomerenreinen Ketons geplant, das entsprechend der Aldol-Lactol-Strategie (Kapitel 3, Schema 3.4) als C14-C17-Methylenkomponente verwendet werden könnte.

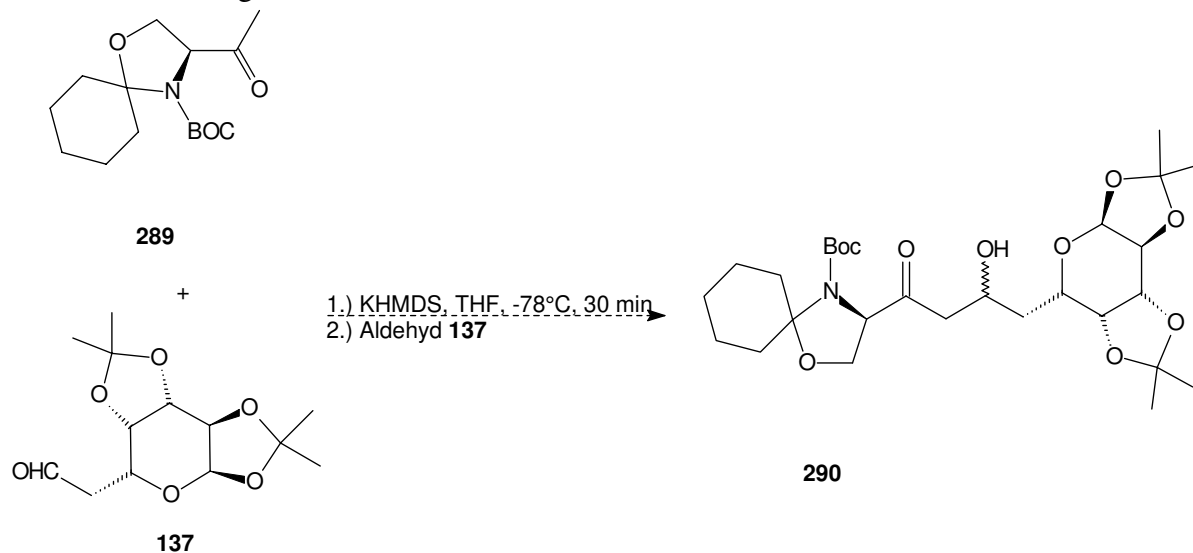
Unter Standardbedingungen wurde α -Aminoaldehyd **285** in einer Grignard-Reaktion in sehr guter Ausbeute von 96% zum sekundären Alkohol **288** verlängert und anschließend nach Dess-Martin zum α -Aminoketon **289** oxidiert.¹⁴³ Die Gesamtausbeute für die sechsstufige Synthese zum Keton **289** betrug 73% ausgehend von L-Serin. Dondoni synthetisierte ein strukturell ähnliches Keton in fünf Schritten ausgehend von Boc-L-Threoninmethylester (somit sieben Stufen aus L-Threonin) in einer Gesamtausbeute von 60%. Bemerkenswert ist, daß auf diese Weise aus einem L-Serinal **285** ein D-Threonin-Derivat synthetisiert wurde (Schema 9.5).



Schema 9.5

Durch Verknüpfung des α -Aminoketons **289** mit dem aus D-Galactose darstellbaren Aldehyd **137** unter Verwendung von KHMDS wurde versucht, ein Aldol **290** aufzubauen, der ein

Vorläufer eines C-verbrückten Glycopeptids ist (Schema 9.6).¹⁹² Die Darstellung des Aldols **290** konnte nicht abgesichert werden, da bei hohen Temperaturen (Hochtemperatur-NMR; 90°C) Zersetzung eintrat. Lediglich ein M⁺-Peak im Massenspektrum läßt die Bildung des Aldols **290** vermuten. Die Struktur wurde deshalb im experimentellen Teil dieser Arbeit nicht aufgenommen. Weitergehende Untersuchungen müßten unternommen werden, um die Struktur zu bestätigen.



Schema 9.6

9.4 Fazit

Ausgehend vom bisher wenig beachteten Himmeldirk-Aldehyd **285**, der in wesentlich besserer Ausbeute aus *L*-Serin darstellbar ist als der oft verwendete Garner-Aldehyd **283**, gelang über eine Aldolkupplung die Synthese eines unnatürlichen Sphingolipid-Vorläufers **287**. Zudem wurde ein enantiomerenreines Dihydropyranon **286** über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion dargestellt, dessen stereochemische Konfiguration über eine Röntgenstruktur bestätigt wurde.

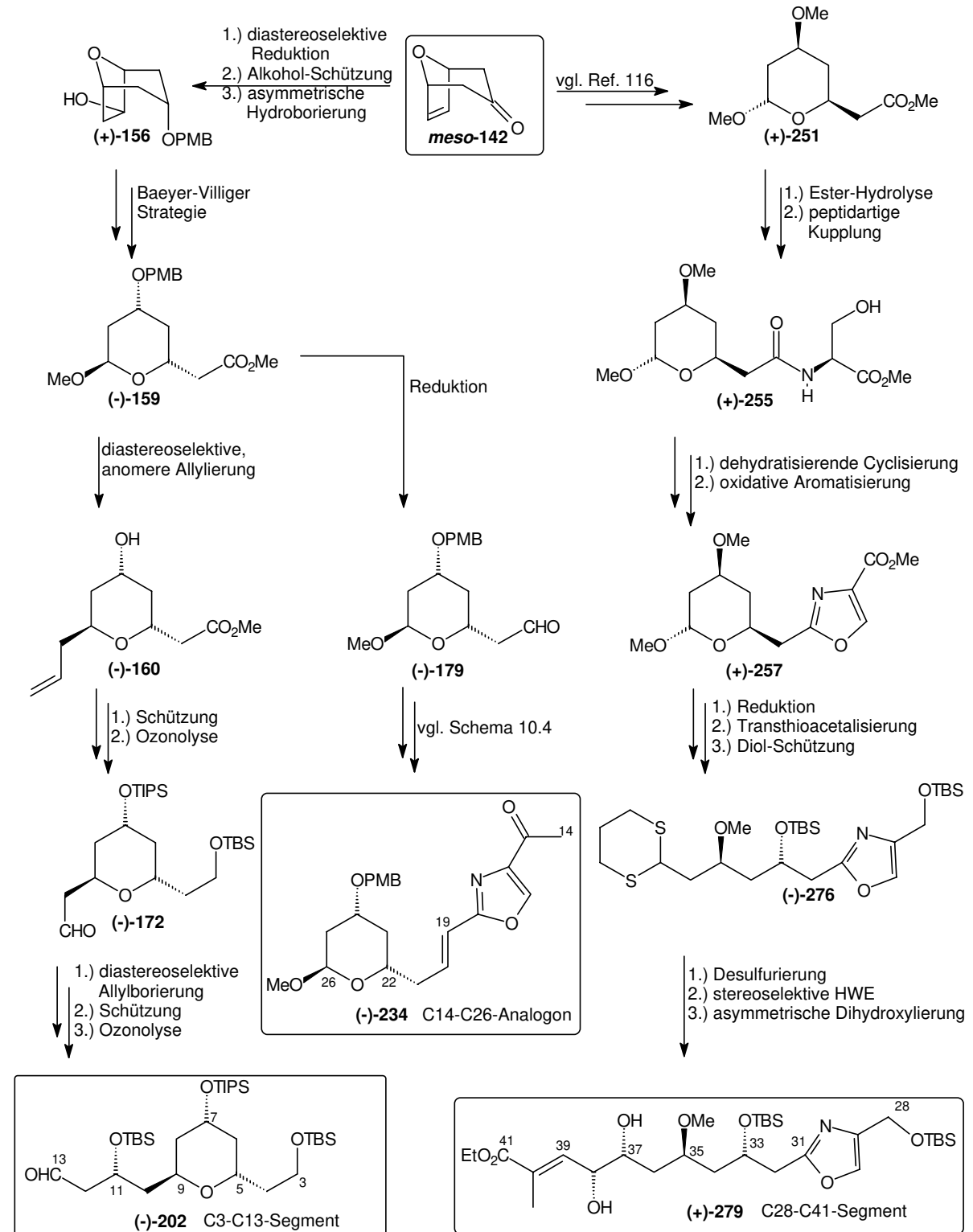
Ausgehend von *L*-Serin wurde eine neue sechsstufige Synthese zum α -Aminoketon **289** in einer hervorragenden Gesamtausbeute von über 70% vorgestellt, das als synthetisch interessanter Baustein, z. B. zur Darstellung von C-verbrückten Glycopeptiden, eingesetzt werden könnte.

¹⁹² Wege zu C-verbrückten Glycopeptiden werden in neuerer Zeit intensiv untersucht: a) Arya, P.; Ben, R. N.; Qin, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6131; b) ein strukturell sehr ähnliches *D*-Galactose-Derivat wurde publiziert in: Coutrot, P.; Grison, C.; Coutrot, F. *Synlett* **1998**, 393; c) vgl. auch Ref. 185a,b

10. Zusammenfassung und Ausblick

10.1 Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit Synthesestudien zur Totalsynthese der Phorboxazole wurde 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**142** als wohlfeile Ausgangsverbindung für die asymmetrische Synthese der C3-C13- und C28-C41-Segmente und für ein C14-C26-Analogon der Phorboxazole verwendet (Schema 10.1).

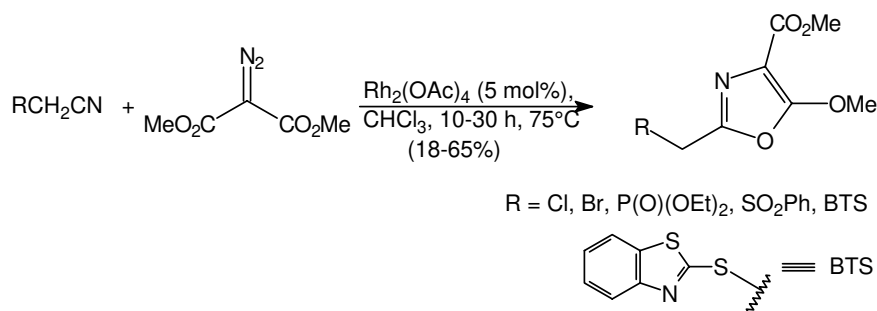


Schema 10.1

Die Synthese des C3-C13-Segments (-)-**202** gelang aus dem THP-Essigester (-)-**159**, der in sechs Stufen ausgehend von dem oxabicyclischen Keton *meso*-**142** enantiomerenrein über die "Baeyer-Villiger-Strategie" im Multigramm-Maßstab darstellbar war. Die chirale Information wurde über die asymmetrische Hydroborierung des PMB-Ethers *meso*-**155** eingeführt. Das hohe synthetische Potential der anomeren Allylierung nach Kishi-Sakurai wurde mit dem diastereomerenreinen Aufbau des 2,6-*trans*-C-Glycosids (-)-**160** demonstriert, dessen synthetischer Nutzen als chiraler Baustein in der Naturstoffsynthese mit der Komplettierung des C3-C13-Segments (-)-**202** bewiesen wurde. Die reagenzkontrollierte, asymmetrische Allylierung nach Brown ermöglichte die Etablierung des Stereozentrums an C11. Insgesamt wurden für die Segmentsynthese, die in einer Gesamtausbeute von 24% abgeschlossen wurde, 14 Stufen ausgehend vom oxabicyclischen Keton *meso*-**142** benötigt. In der Synthese wurden vier neue Stereozentren aufgebaut – das bedeutet 3,5 Stufen pro Stereozentrum.

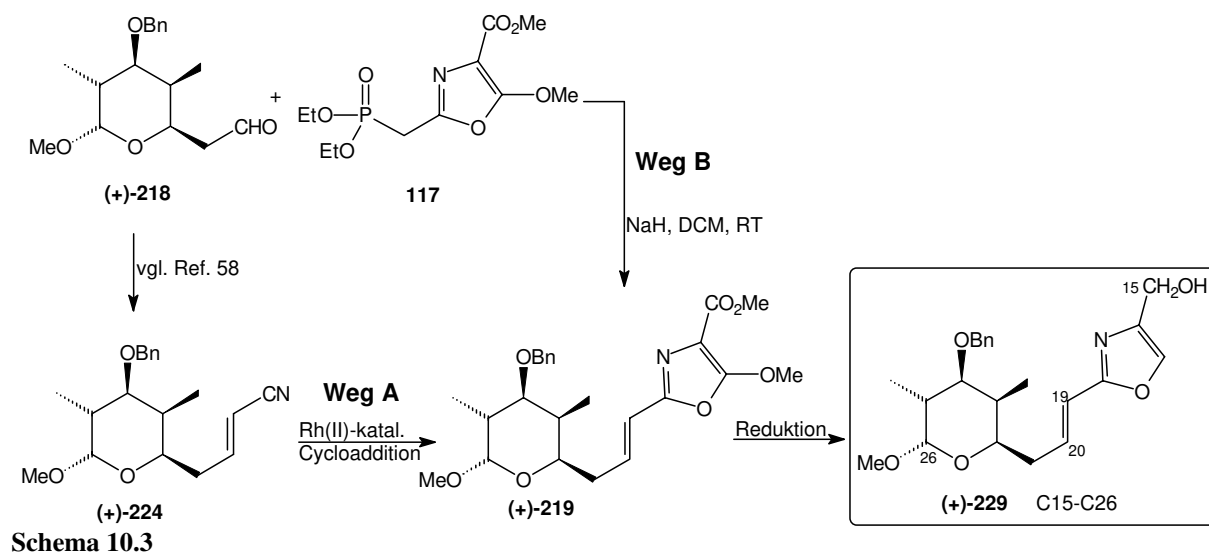
Die asymmetrische *de novo* Synthese des C28-C41-Segments (+)-**279** startete ebenfalls vom oxabicyclischen Keton *meso*-**142**, das in sechs Stufen in den THP-Essigester (+)-**251** überführt und unter milden Bedingungen basisch verseift wurde. Die biomimetische Synthesestrategie zum Aufbau des Oxazols begann mit der peptidartigen Kupplung zum Hydroxyamid-Ester (+)-**255**. Der Schlüsselschritt bei der Darstellung des Oxazolesters (+)-**257** war die oxidative Aromatisierung des Oxazolinesters, der über die dehydratisierende Cyclisierung unter Verwendung von Burgess-Reagenz erhältlich war. Nach Reduktion des Oxazolesters (+)-**257** und einer anschließenden Lewissäure-katalysierten Tranthioacetalisierung wurden die beiden entstandenen Alkoholfunktionen als *Bis*-TBS-Ether (Oxazol (-)-**276**) geschützt. Die Verwendung von gepuffertem Quecksilber(II)perchlorat erwies sich als eine sehr milde und effiziente Methode zur Entschützung von Thioacetalen. Der Aufbau des C28-C41-Grundsegments gelang über eine konvergente und hochgradig stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. In einem Reaktionsschritt wurde stereokontrolliert (*E:Z* = 10:1) eine C₅-Einheit mit zwei olefinischen Doppelbindungen eingeführt. Die Segmentsynthese wurde unter Anwendung der chemodifferenzierenden, asymmetrischen Dihydroxylierung nach Sharpless abgeschlossen, bei der reagenzkontrolliert zwei neue Stereozentren in einem Schritt eingeführt wurden. Insgesamt wurde das C28-C41-Segment (+)-**279**, das vier Stereozentren, eine trisubstituierte Doppelbindung und einen Oxazolring enthält, in 16 Stufen (4 Stufen pro Stereozentrum) in einer Gesamtausbeute von 10% dargestellt.

Die Rh(II)acetat-katalysierte Cycloaddition von Diazomalonsäuredimethylester mit substituierten Acetonitrilen ermöglichte die einstufige Darstellung von 2,4,5-trisubstituierten Oxazolestern, die als hochfunktionalisierte Bausteine in der Naturstoffsynthese eingesetzt werden können.



Schema 10.2

Ausgehend von funktionalisierten THP-Acetaldehyden wurden drei Wege zu C15-C26-Analoga der Phorboxazole erarbeitet. Die C19/C20-Doppelbindung wurde in allen drei Strategien über eine stereoselektive Wittig- bzw. eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aufgebaut. Nach Bereitstellung der von A. Misske synthetisierten Vorläufer⁵⁸ wurden zwei der drei Strategien mit der Synthese eines C15-C26-Segments (+)-**229** der Phorboxazole abgeschlossen (Schema 10.3).



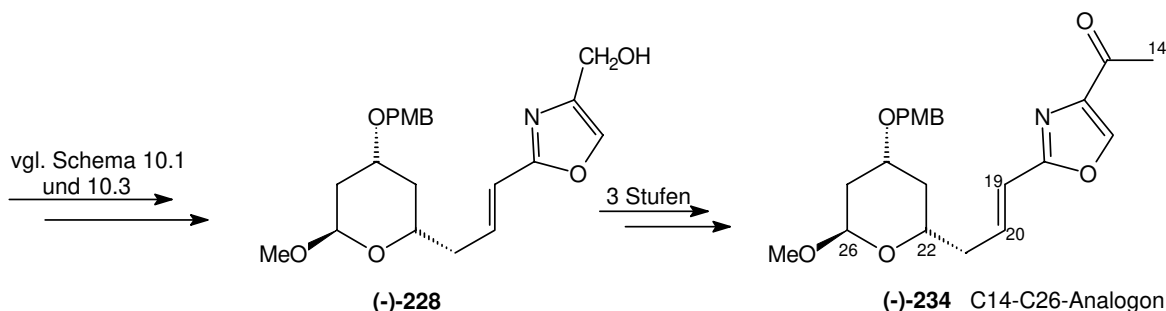
Schema 10.3

Die für die Wittig-Olefinierung zur Darstellung von α,β -ungesättigten Nitrilen (Weg A) geeigneten Reaktionsparameter wurden in Modellreaktionen ausgelotet, wobei der Durchbruch hinsichtlich der Stereoselektivität ($E:Z > 10:1$) erst mit der Wahl des Lösungsmittels (Toluol) kam. Der Aufbau des C15-C26-Oxazolesters (+)-**219** erfolgte über die Rh(II)acetat-katalysierte Cycloaddition von Diazomalonsäuredimethylester mit dem C18-C26-Nitril (+)-**224**. Die chemische Ausbeute für den zweistufigen Prozeß lag bei 54%.

Die Bedeutung des Oxazolmethylphosphonat **117** als Oxazol-Baustein in der Naturstoffsynthese wird in der zweiten Synthesesequenz (Weg B) deutlich. Nach systematischer Optimierung der Reaktionsparameter an Modellsystemen gelang die Synthese des C15-C26-Segments der Phorboxazole (+)-**219** über die stereoselektive Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ($E:Z = 4:1$) in einem Reaktionsschritt ausgehend von Aldehyd (+)-**218** in einer chemischen Ausbeute von 85%.

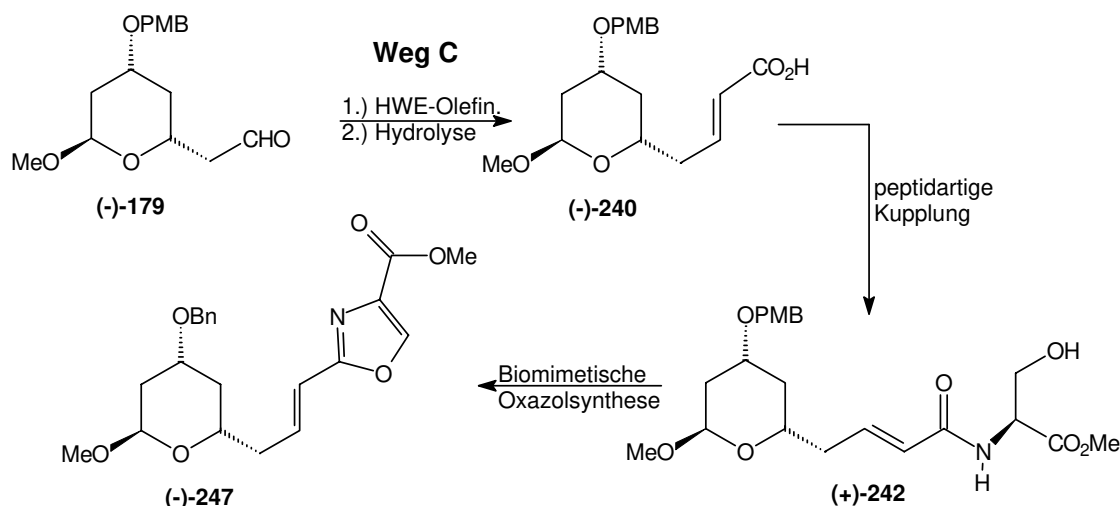
Ein entscheidender Schlüsselschritt in einem späten Stadium der C15-C26-Segmentsynthese war die Entfernung der 5-Methoxygruppe vom Oxazolring. Dieser Reduktionsschritt, der zu einem 2,4-disubstituierten Oxazolymethanol (+)-**229** führte, war unter Verwendung des stark nucleophilen Reduktionsmittels LiAlH_4 in einer Ausbeute von ~50% möglich.

Exemplarisch wurde ein C15-C26-Oxazolymethanol (-)-**228**, der entsprechend Schema 10.1 und Schema 10.3 erhältlich war, über drei Derivatisierungsschritte in ein kupplungsfähiges C14-C26-Analogon der Phorboxazole (-)-**234** in einer Gesamtausbeute von 36% transformiert (Schema 10.4).



Schema 10.4

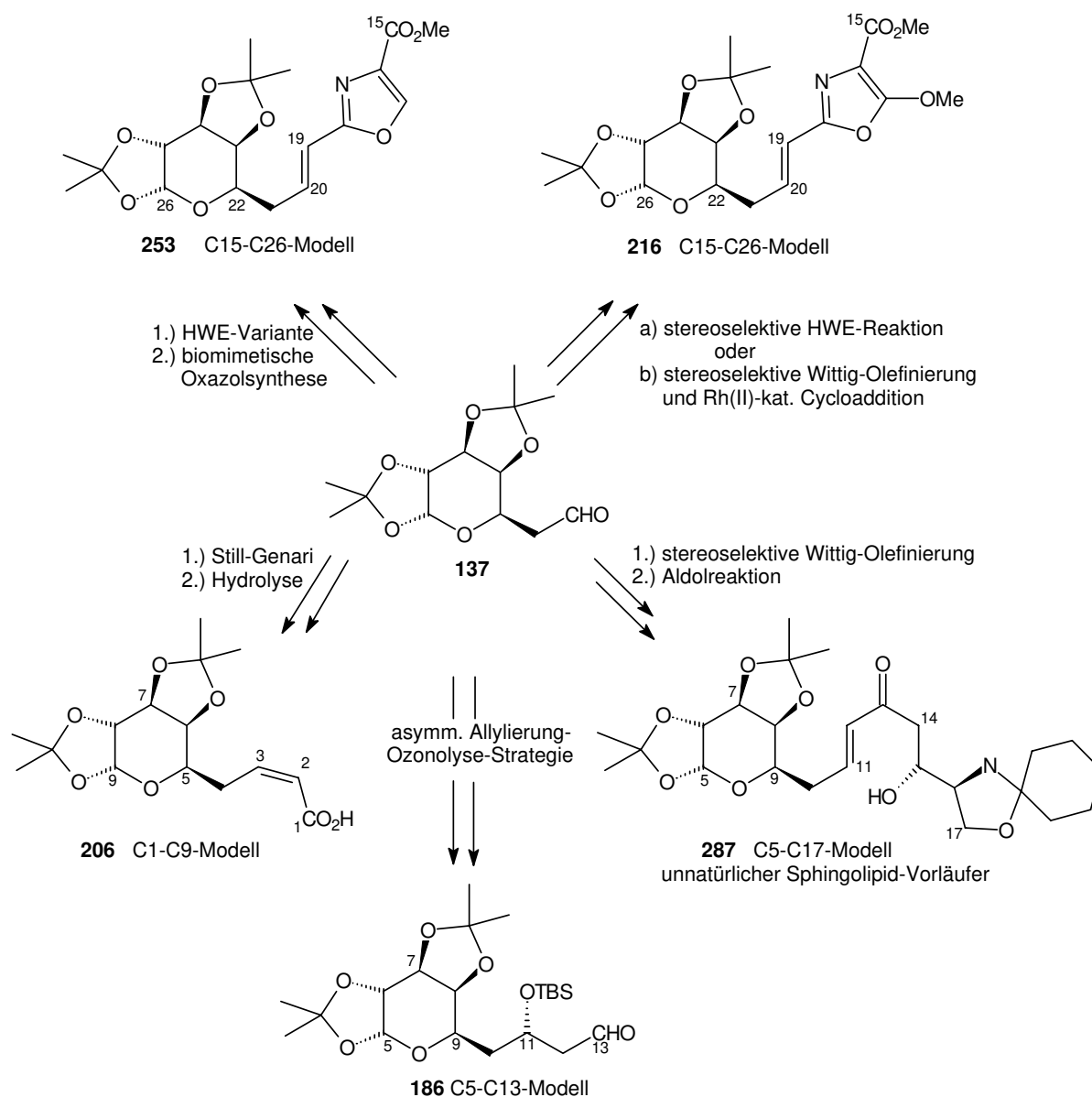
Die dritte Darstellungsmethode (Weg C) für C15-C26-Analoga beruhte auf der biomimetischen Oxazolsynthese. Dabei wurde exemplarisch THP-Acetaldehyd (-)-**179** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Variante nach Masamune-Roush zum α,β -ungesättigten Ester verlängert und anschließend basisch zur Säure (-)-**240** hydrolysiert. Nach Kupplung der Säure (-)-**240** mit *L*-Serinmethylester wurde der C15-C26-Oxazolester (-)-**247** über die dehydratisierende Cyclisierung und über die anschließende oxidative Aromatisierung (vgl. Schema 10.1) aufgebaut. Der fünfstufige Prozeß verlief in einer Gesamtausbeute von etwa 30% ausgehend vom THP-Acetaldehyd (-)-**179**.



Schema 10.5

Eine nicht unerhebliche Stellung bei den Reaktionsoptimierungen nahm der vergleichsweise einfach zugängliche *D*-Galactosyl-Acetaldehyd **137** als enantiomerenreines Modell für THP-Acetaldehyde ein.¹⁹³ In Schema 10.6 wird dessen vielseitige Anwendbarkeit mit einigen Modellsegmenten der Phorboxazole demonstriert.

¹⁹³ Mindestens acht Stufen sind notwendig, um strukturähnliche THP-Acetaldehyde ausgehend von oxabicyclischen Ketonen darzustellen.



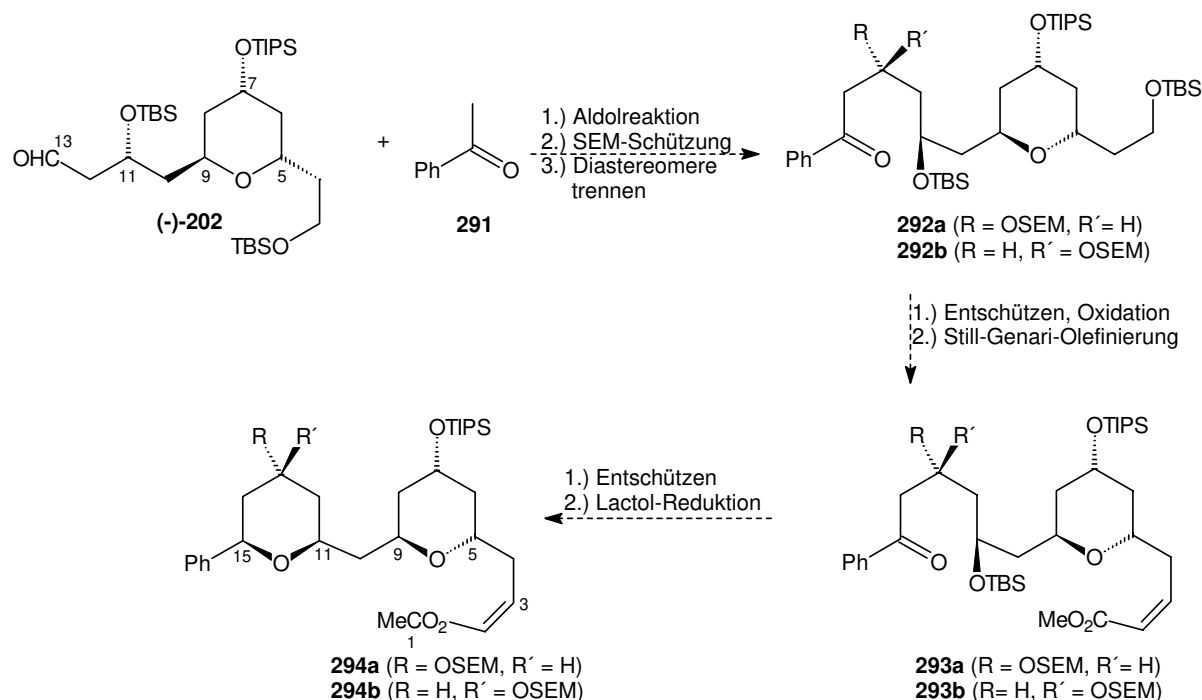
Schema 10.6

10.2 Ausblick

Mit den in dieser Arbeit entwickelten (Modell)-Segmenten wurde eine Basis für weitergehende Studien zur Totalsynthese gelegt. Die Verknüpfung der Segmente untereinander allerdings ist bisher unzureichend untersucht worden. Insbesondere die Anbindung der C28-C46-Seitenkette an den 21-gliedrigen Makrolactonring bedarf eingehender Untersuchungen, da es sich um einen der Schlüsselschritte in der Totalsynthese handelt. Im folgenden werden einige Synthesevorschläge für Modellkupplungen vorgestellt.

Die synthetischen Studien zum Aufbau des 21-gliedrigen Makrolactons führten zu dem C3-C13-Aldehyd (-)-**202**, dessen Verwendbarkeit in Kupplungsreaktionen nicht weiter ermittelt wurde. Es ist nicht geklärt, ob die verwendeten TBS- und TIPS-Schutzgruppen im Rahmen der Totalsynthese geeignet sind. Zukünftige Arbeiten sollten zunächst auf ein C1-C27-Segment abzielen, wobei insbesondere der Aufbau des C11-C15-THP-Rings, der ein 2,6-*cis*-C-Glycosid verkörpert, von Interesse ist.

In erster Näherung könnte Acetophenon **291** als Modell-Keton Anwendung finden. Eine Synthesestrategie zu beiden C1-C15-Analoga **292a** und **292b** der Phorboxazole A und B wird in Schema 10.7 vorgeschlagen.

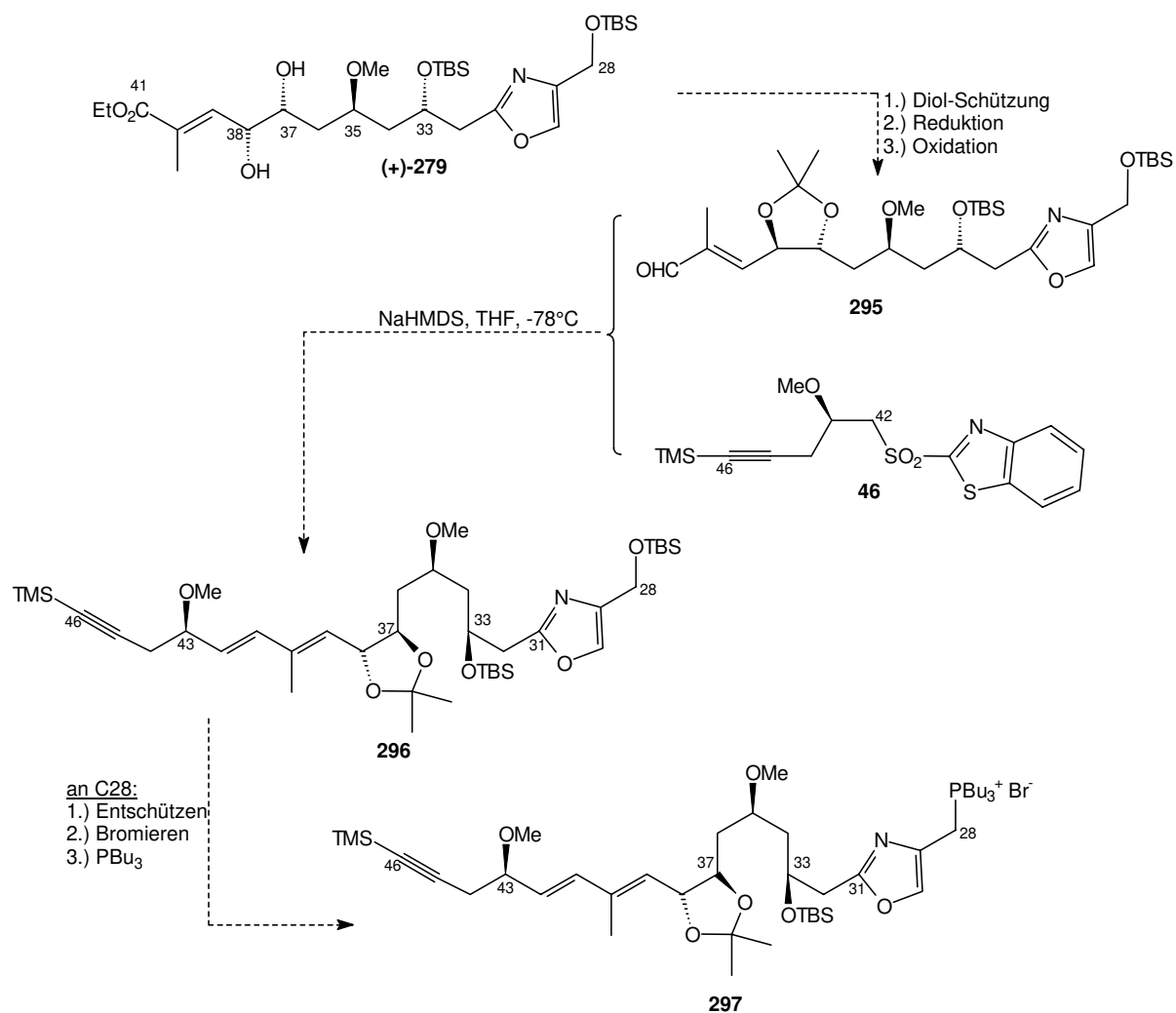


Schema 10.7

Nach einer Aldolreaktion und einer anschließenden SEM-Schüttung könnten die Alkohole an C3 selektiv entschützt, zu den Aldehyden oxidiert und in einer Still-Genari-Reaktion zu den C1-C15-Modelletern **293a** und **293b** verlängert werden. Nach selektiver Entfernung der TBS-Gruppe in Gegenwart der TIPS-Gruppe würden die Lactole freigelegt, die mit Triethylsilan in Gegenwart einer Lewisäure zu den 2,6-*cis*-C-Glycosiden **294a** und **294b** reduziert werden könnten (vgl. Kapitel 3.4).

Die Synthese des C14-C26-Segments der Phorboxazole wurde bisher nicht abgeschlossen. Darüber hinaus könnten Reihenversuche unternommen werden, um die chemische Ausbeute für die LiAlH₄-Reduktion von 2,4,5-trisubstituierten Oxazolestern zu optimieren (chemische Ausbeute war bisher maximal 50%). Eine wichtige Rolle nimmt dabei die Veränderung von Reaktionsparametern wie Lösungsmittel oder Zutropfgeschwindigkeit einer LiAlH₄-Lösung ein.

Mit dem in dieser Arbeit entwickelten C28-C41-Segment (+)-**279** und des von Pattenden publizierten C42-C46-Segments **46** (Kapitel 1.4) sind mögliche zu knüpfende Bausteine vorgegeben und erlauben eine realistische Strategie zur Komplettierung eines kupplungsfähigen C28-C46-Segments **297**, die in Schema 10.8 vorgestellt wird.



Schema 10.8

Nach Schützung des vicinalen Diols C37/C38 als Dimethoxyacetal und Reduktion des Esters an C41 zum Aldehyd könnte das C28-C41-Segment **295** mit Pattenden's C42-C46-Benzothiazolsulfon **46** über die Methode nach S. A. Julia verknüpft werden (vgl. Schema 1.10).^{47,48} Zur Vorbereitung für Kupplungsreaktionen müßte der Silylether an C28 gespalten und anschließend in ein Oxazolmethyl-Phosphoniumsalz **297** überführt werden. Da die Wittig-Olefinierung zum Aufbau der trisubstituierten C27/C28-Doppelbindung der Phorboxazole einer der entscheidenden Schlüsselschritte in der Totalsynthese der Phorboxazole ist, sollten zunächst an einfachen Modellen die geeigneten Reaktionsparameter ausgelotet werden.

II. Pharmakologischer Teil

Viele Naturstoffe mit hoher biologischer Aktivität enthalten 2,4-disubstituierte Oxazole, die als verkappte Peptidbausteine beschrieben werden können, so daß die Vermutung naheliegt, daß Oxazole pharmakophore Gruppen sind. Im folgenden werden einige ausgewählte Naturstoffe genannt und deren biologische Aktivität beschrieben. Anschließend werden die Testsysteme für die pharmakologische Evaluierung der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen vorgestellt, die 2,4-disubstituierte und 2,4,5-trisubstituierte Oxazole enthalten. Da diese Arbeit primär synthetisch ausgerichtet war, sollen die pharmakologischen Untersuchungen als Einstieg in die Suche nach Leitstrukturen auf Basis der Oxazole gesehen werden.

II.1 Biologisch aktive Naturstoffe mit 2,4-disubstituierten Oxazolen

In Kapitel 1.2 wurde die hohe biologische Aktivität, insbesondere die Cytotoxizität im subnanomolaren Bereich, der Phorboxazole hervorgehoben. Anders als viele cytotoxische Substanzen wie Taxol[®], die Epothilone, Discodermolid oder die Eleutherobine, die alle Tubulin-Polymerisations- oder Mikrotubuli-stabilisierende Eigenschaften haben und somit in der M-Phase des Zellzyklus wirken,²² beeinflussen die Phorboxazole die S-Phase. Andere Naturstoffe wie das Compactin, die Saragossasäure C oder das Rapamycin wirken in der G₁-Phase. Das den Epothilonen ähnliche Rhizoxin,¹⁹⁴ das einen 2,4-disubstituierten Oxazolring in der Seitenkette enthält, ist ein interessanter Naturstoff, der Mikrotubuli-destabilisierende Eigenschaften besitzt.¹⁹⁵

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen zur Chemie und Biologie der Epothilone fand Nicolaou, daß der Ersatz des Thiazolrings durch andere aromatische Einheiten zum Verlust der biologischen Aktivität führt, während Epothilon-Analoga mit einem entsprechenden Oxazolrest in der Seitenkette fast so biologisch aktiv sind wie die Epothilone selbst.²²

Ein bisher wenig beachteter Naturstoff ist das Leucascandrolid A **298**, das 1996 von D'Ambrosio isoliert und pharmakologisch untersucht wurde (Abb. II.1).¹⁹⁶ Leucascandrolid A hat starke antifungale, toxische und cytotoxische Eigenschaften im mikromolaren Bereich (*in vitro* auf KB Zellen und auf P 388 Zellen). Es wirkt wie die Phorboxazole A und B auch gegen *Candida albicans*. Biologische Untersuchungen ergaben, daß sowohl der Makrolactonring **299** als auch der Oxazolester **300** biologisch aktiv sind, wobei der Makrolactonring cytotoxische und die strukturell weniger anspruchsvolle Oxazol-Seitenkette **300** antifungale Eigenschaften besitzen.

¹⁹⁴ a) Isolierung: Iwasaki, S.; Kobayashi, H.; Furukawa, J.; Namikoshi, M.; Okuda, S.; Sato, Z.; Matsuda, I.; Oda, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 354; b) Totalsynthese: Nakada, M.; Kobayashi, S.; Iwasaki, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1035; c) Nakada, M.; Kobayashi, S.; Shibasaki, M.; Iwasaki, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1039

¹⁹⁵ Bollag, D. M.; McQueney, P. A.; Zhu, J.; Hensens, O.; Koupal, L.; Liesch, J.; Goetz, M.; Lazarides, E.; Woods, C. M. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325

¹⁹⁶ D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51

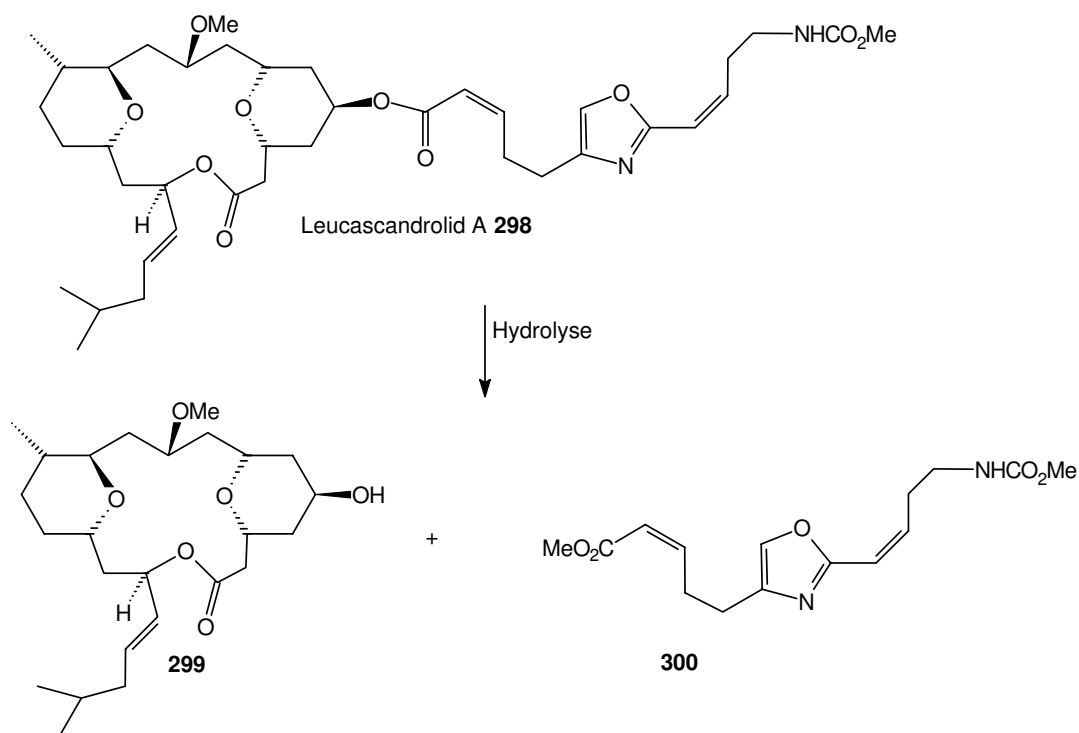


Abb. II.1

Das Disorazol A₁ **301** und dessen 28 Varianten, die 1994 von Reichenbach und Höfle beschrieben wurden, enthalten zwei 2,4-disubstituierte Oxazolringe in einem 31-gliedrigen Makrolactonring (Abb. II.2).¹⁵ Im Makrolactonring dominieren die vielen polyolefinischen Doppelbindungen. Die absolute Stereochemie konnte bisher nicht aufgeklärt werden. Die Disorazole wirken antifungal und stark cytotoxisch im picomolaren Bereich.

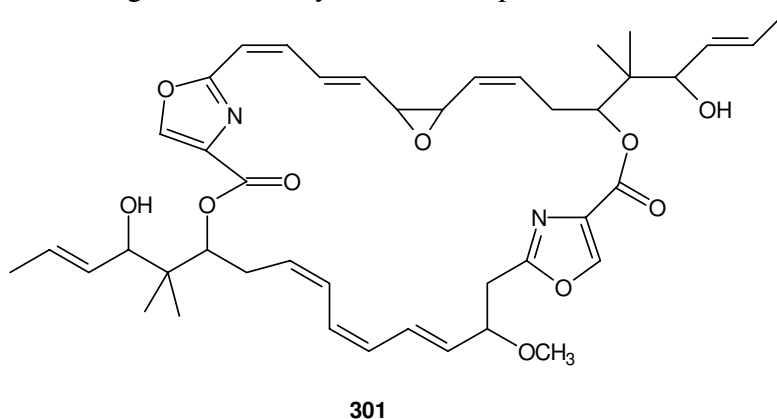


Abb. II.2

Auf Grundlage der Untersuchungen am Leucascandrolid A **298** und an den Disorazolen wurde entschieden, die in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen, die Oxazolringe enthalten, sowohl auf cytotoxische als auch auf antifungale Eigenschaften gegen *Candida albicans* zu untersuchen.

II.2 *In vitro* Tests mit Oxazolderivaten

II.2.1 Testsysteme

In dieser Arbeit wurde eine Vielzahl neuer Substanzen dargestellt, die einen Oxazolring enthalten und zudem teilweise hochentwickelte Phorboxazol-Segmente darstellen. Zur Evaluierung der pharmakologischen Bedeutung wurden die Substanzen in Zusammenarbeit mit Professor H. Reichenbach, seinem Mitarbeiter Dr. F. Sasse und mit Professor G. Höfle bei der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig, sowie mit Professor W. Beil an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) auf cytotoxische und antifungale Eigenschaften getestet. Als Testsysteme der GBF dienten die potentiell pathogene Hefe *Candida albicans* (CBS 1893; Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn) und der phytopathogene Brandpilz *Ustilago zaeae* (DSM 3121; DSMZ Braunschweig) sowie zur Ermittlung der cytotoxischen Aktivität die Mausfibroblasten L929 (ATTC CCL 1).¹⁹⁷ Zusätzlich diente die menschliche Tumorzelllinie HMO2 (Magenadenokarzinom) als cytotoxisches Testsystem der MHH.

2.2 Pharmakologische Meßergebnisse

Einige der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen zeigten außergewöhnlich hohe biologische Aktivitäten, so daß aus patentrechtlichen Gründen die pharmakologischen Ergebnisse an dieser Stelle nicht genannt werden können. Aus denselben Gründen entfallen auch sehr interessante Struktur-Wirkungsbeziehungen (SAR), die auf Grundlage der pharmakologischen Meßergebnisse diskutierbar sind.

¹⁹⁷ Gemessen wurden die IC₅₀-Werte nach MTT-Messungen: Mosmann, T. J. *Immunolog. Methods* **1983**, 65, 55

III. Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen:

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVD 500, AM 400 und WP 200 SY der Firma Bruker gemessen. Als innerer Standard diente stets Tetramethylsilan. Die verwendeten Lösungsmittel und die Frequenz werden in Klammern angegeben. Die chemische Verschiebung ist in ppm auf der δ -Skala angegeben. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden folgendermaßen gekennzeichnet: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; m = Multipllett.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den obengenannten Geräten mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen. Die Meßfrequenz und das verwendete Lösungsmittel werden in Klammern angegeben. Die Messungen erfolgten, wenn nicht anders angegeben, bei RT. Die chemischen Verschiebungen sind auf der δ -Skala in parts per million (ppm) angegeben. Die Spektren sind als DEPT aufgenommen worden.

Infrarotspektren (IR) wurden in CHCl₃ mit dem Elektrophotometer 580 aufgenommen. Die charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen [cm⁻¹] angegeben, wobei deren Intensitäten wie folgt abgekürzt sind:

s: stark; m: mittel; w: schwach

Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen, wobei die Meßtemperatur in Klammern angegeben ist und die m/z-Verhältnisse aufgeführt werden. Die Intensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben. MS-FAB-Spektren wurden bei RT in *m*-NBA (*m*-Nitrobenzylalkohol) gemessen.

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

Drehwerte ($[\alpha]$) wurden mit dem Polarimeter Perkin Elmer 241 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, die Art des Lösungsmittels und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Meßsubstanz sind jeweils angegeben.

Kugelrohrdestillationen wurden mit dem Gerät GKR 50 der Firma Büchi durchgeführt.

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

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

Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II oder mit einem VARIAN 3300 mit Kapillarsäule und Flammenionisator gemessen, wobei Stickstoff als Trägergas diente.

Säulenchromatographische Reinigungen der Rohprodukte wurden unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40 μ m, Porendurchmesser 60 Å) der Firma T. J. Barker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Silica-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Anfärbereagenzien dienten Kaliumpermanganat-, Cer-, Vanillin-, Bromkresolgrün- oder Ninhydrin-Lösungen.

Lösungsmittel wurden nur destilliert eingesetzt. Absolute Lösungsmittel wurden nach bekannten Vorschriften¹⁹⁸ über Calciumhydrid (DCM), Magnesium (MeOH), Kaliumhydroxid (Amine) oder Na/Benzophenon (THF, Ether) in einer Argonatmosphäre destilliert und getrocknet.

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

Anmerkungen zur Numerierung der im experimentellen Teil aufgeführten Verbindungen:

Die Numerierung der Verbindungen in den Molekülabbildungen wurde aus praktischen Gründen abweichend von der IUPAC-Nomenklatur gewählt. Oxazolderivate wurden, wenn nicht anders in der entsprechenden Abbildung gekennzeichnet, entsprechend der IUPAC-Nomenklatur durchnumeriert (vgl. Abb I.):

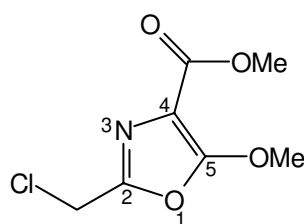
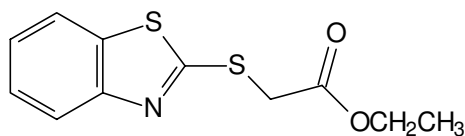


Abb I.

Wenn Atome an Ringsystemen eindeutig einer axialen oder equatorialen Position zugeordnet werden konnten, so wurden die Signale entsprechend mit ax (axial) oder eq (equatorial) gekennzeichnet.

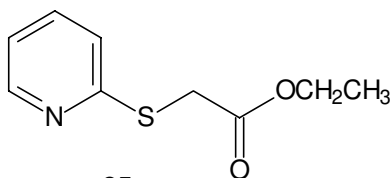
¹⁹⁸ Perin, D. D.; Arnarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edt., Pergamon, Oxford, 1988

Versuchsvorschriften zu Kapitel 4(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-essigsäureethylester **84****84**

Zu einer Lösung von Benzothiazolthiol (50 g, 0.3 mol) und 25 ml Pyridin in 100 ml Ethanol wird Bromessigsäureethylester (50 ml, 0.45 mol, 1.5 eq.) bei 0°C langsam zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT 16 h gerührt. Danach werden 200 ml ges. NH₄Cl-Lösung und 200 ml EtOAc zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach Umkristallisation aus EtOAc wird Ester **84** (70 g, 92%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₁H₁₁NO₂S₂**Smp.** (EtOAc): 42°C

Die übrigen gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten⁷¹ überein und werden deshalb hier nicht aufgeführt.

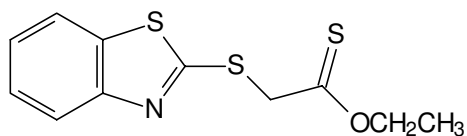
(Pyridin-2-ylsulfanyl)-essigsäureethylester **85****85**

Unter Argon werden 2-Pyridylthiol (3 g, 27 mmol) und 4 ml Pyridin in 20 ml Ethanol gelöst. Bromessigsäureethylester **75** (3.2 ml, 31 mmol, 1.1 eq.) wird bei 0°C langsam zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Silicagel versetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; Ether:PE; 1:3) gereinigt. Essigester **85** (4.94 g, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₉H₁₁NO₂S**IR** (CHCl₃): 3072_w, 2984_m, 2936_w, 2908_w, 1732_s, 1580_m, 1560_m, 1452_s, 1416_s, 1380_m, 1368_m, 1300_s, 1228_m, 1152_s, 1124_s, 1096_m, 1028_s, 988_w, 888_w, 864_w und 620_w**¹H-NMR** (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.37, 7.47, 7.20 und 6.98 (4 H, 4 × m, Ar-H); 4.17 (2 H, q, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.96 (2 H, s, CH₂S) und 1.25 (3 H, t, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃)**¹³C-NMR** (100 MHz; CDCl₃): δ = 169.8 (CO₂Et); 156.9 (Ar-CS); 149.3 (Ar-C); 136.0 (Ar-C); 122.0 (Ar-C); 119.8 (Ar-C); 61.5 (OCH₂CH₃); 32.3 (SCH₂) und 14.1 (CH₂CH₃)

MS (RT): 198 (1.4%, $M^+ + 1$), 197 (12.4, M^+), 151 (19.1), 124 (100), 111 (7.7) und 79 (55.7); (M^+ gefunden: 197.0513; berechnet: 197.0510)

(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-thioessigsäure-*O*-ethylester **88**



88

Eine Lösung von Ester **84** (12.1 g, 5 mmol) und Lawesson Reagenz **83** (10.2 g, 2.5 mol, 0.5 eq.) in 80 ml *o*-Xylol wird 5 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das *o*-Xylol im Ölpumpenvakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 ; Ether:PE; 1:5) gereinigt. Thioessigester **88** wird als gelbes Öl (3.1 g, 26%) erhalten.

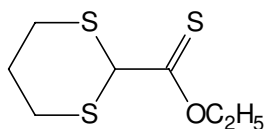
Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}_3$

IR (CHCl_3): 3068 w , 2992 m , 2960 w , 2928 w , 2872 w , 1716 s , 1600 m , 1560 m , 1456 s , 1428 s , 1368 m , 1304 s , 1236 m , 1180 m , 1128 m , 1096 m und 1000 m

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7.88, 7.68, 7.27 und 7.17 (4 H, 4 \times m, Ar-*H*); 4.47 (2 H, s, CH_2S); 4.44 (2 H, q, $^3J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3) und 1.45 (3 H, t, $^3J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3)

MS (80°C): 269 (27.2%, M^+), 236 (71.2), 208 (18.9), 180 (100), 167 (63.8), 136 (32.3), 108 (39.4) und 75 (59.9)

[1,3]Dithian-2-carbothioessigsäure-*O*-ethylester **90**



90

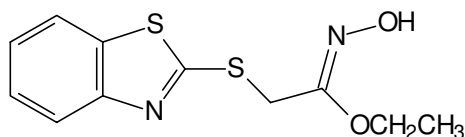
Unter Argon werden Ester **86** (1 g, 5.2 mmol) und Lawesson Reagenz **83** (1 g, 0.5 mmol, 0.5 eq.) in 5 ml *o*-Xylol unter Rückfluß 5 h gerührt. Anschließend wird das *o*-Xylol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 ; Ether:PE; 1:20) gereinigt. Thioessigester **90** (0.532 g, 50%) wird als braunes Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OS}_3$

IR (CHCl_3): 2992 s , 2960 w , 2936 m , 2904 w , 1724 s , 1596 m , 1444 m , 1424 m , 1392 m , 1368 s , 1308 s , 1244 s , 1220 s , 1148 s , 1092 m , 1024 m , 908 w und 624 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 4.79 (1 H, s, *CH*); 4.46 (6 H, q, $^3J = 7.3$ Hz, $\text{SCOCH}_2\text{CH}_3$); 3.26-3.12, 2.78-2.52 und 2.08-1.99 (3 H, S(CH_2) $_3$ S) und 1.28 (3 H, m, OCH_2CH_3)

MS (RT): 210 (3.6%, $M^+ + 2$), 209 (4; $M^+ + 1$), 208 (7.9; M^+), 192 (13.4) und 119 (100); (M^+ gefunden: 208.0058; berechnet: 208.0050)

2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-1-ethoxy-ethanonoxim **92****92**

In einem 100 ml Einhalskolben mit Gasableitung werden Thioessigester **88** (280 mg, 1.04 mol), Natriumacetat (100 mg, 1 mol, 1 eq.) und Hydroxylaminhydrochlorid (80 mg, 1 mol, 1 eq.) in 5 ml MeOH 16 h bei RT gerührt (Achtung: H₂S entsteht!). Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert, der Rückstand mit Ether (2 × 10 ml) gewaschen, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; Ether:PE; 1:4) gereinigt. Ethanoxim **92** (134 mg, 50%, *E:Z* = 3:1) wird als rotes Öl erhalten. Die ¹H-NMR-Daten sind nur für *E*-**92** aufgeführt.

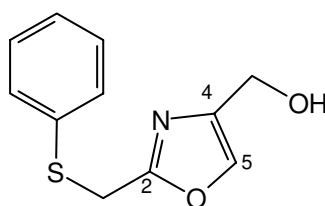
Summenformel: C₁₁H₁₂N₂O₂S₂

R_f (EtOAc): 0.3

IR (CHCl₃): 3588s, 3388m, 3336m, 3304m, 3272m, 2988s, 2948m, 2848w, 2360w, 2340w, 1648s, 1612m, 1456s, 1428s, 1380m, 1292s, 1236m, 1128m, 1080m, 1024s, 996s, 920w, 888w, 636w, 616w und 556w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.42 (1 H, s, NOH); 7.92-7.74 und 7.44-7.22 (4 H, 4 × m, Ar-H); 4.35 (2 H, s, CH₂S); 4.08 (2 H, q, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃) und 1.25 (3 H, t, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃)

MS (80°C): 268 (6.5%, M⁺), 251 (12.7), 237 (8.8), 206 (10.1), 180 (31.8), 167 (100), 136 (17.8), 122 (14.9), 108 (29.8) und 69 (14.7)

(2-Phenylsulfanylmethyl-oxazol-4-yl)-methanol **95****95**

Unter Rühren wird zu Oxazol-4-carbonsäuremethylester **81**^{11j} (200 mg, 0.8 mmol) in 10 ml THF Dibal-H (2.1 ml, 1.2 M in Toluol, 2 mmol, 2.5 eq.) bei -20°C zugetropft. Nach 30 min wird die Mischung auf RT erwärmt, 2 h gerührt und 2 ml MeOH vorsichtig zugesetzt. Die Mischung wird mit 20 ml ges. Kaliumnatriumtartratlösung und 20 ml EtOAc versetzt und eine Stunde bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (NaSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc) wird Oxazolymethanol **95** (149 mg, 85%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₁H₁₁NO₂S

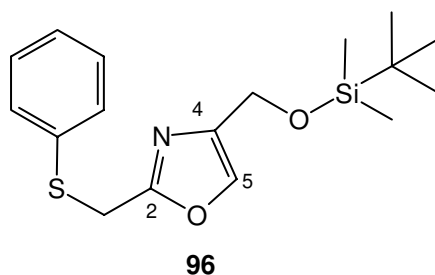
IR (CHCl₃): 3676_w, 3604_w, 3336_w, 3148_w, 3064_w, 3000_m, 2936_w, 2876_w, 1708_w, 1648_w, 1568_s, 1520_w, 1480_m, 1440_m, 1408_m, 1340_m, 1304_m, 1284_w, 1232_m, 1136_m, 1100_s, 1024_s, 976_m, 648_w, 616_w und 612_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.46 (1 H, t, ³J = 0.9 Hz, H-5); 7.26-7.16 (5 H, m, Ar-H); 4.48 (2 H, s, CH₂OH); 4.12 (2 H, s, CH₂S) und 3.67 (1 H, s, OH)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.5 (C-2); 140.3 (C-4); 135.6 (C-5); 134.3 (Ar-C); 130.6 (Ar-C); 128.9 (Ar-C); 127.2 (Ar-C); 56.2 (CH₂OH) und 31.1 (SCH₂)

MS (RT): 221 (90.8%, M⁺), 123 (15.8), 112 (100), 91 (17.7) und 84 (18.2); (M⁺ gefunden: 221.0512; berechnet: 221.0510)

4-*tert.*-Butyldimethylsilyloxymethyl-2-phenylsulfanylmethyl-oxazol**96**



Unter Argon werden Alkohol **95** (221 mg, 1 mmol), Imidazol (165 mg, 2.5 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (180 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) in 2 ml DMF gelöst. Bei RT wird die Reaktionsmischung 18 h gerührt, mit 10 ml EtOAc verdünnt und anschließend in 20 ml NaHCO₃-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether:PE; 1:5) wird Oxazol **96** (277 mg, 86%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₇H₂₅NO₂SSi

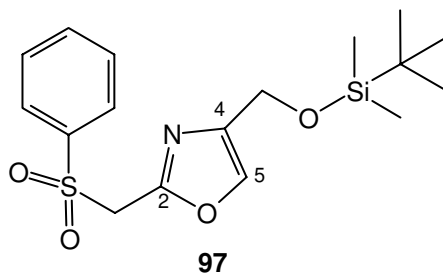
R_f (Ether:PE; 1:5): 0.3

IR (CHCl₃): 3000_m, 2956_s, 2928_s, 2884_m, 2856_s, 1564_m, 1472_m, 1440_m, 1408_m, 1360_w, 1332_w, 1256_s, 1108_s, 1024_m, 1004_w, 964_m, 840_s und 612_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.47 (1 H, t, ³J = 1.3 Hz, H-5); 7.40-7.21 (5 H, m, Ar-H); 4.62 (2 H, d, ³J = 1.3, CH₂O); 4.14 (2 H, s, CH₂S); 0.91 (9 H, s, SiC(CH₃)₃) und 0.09 (6 H, s, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 160.9 (C-2); 141.7 (C-4); 135.6 (C-5); 134.8 (Ar-C); 130.5 (Ar-C); 129.0 (Ar-C); 127.1 (Ar-C); 58.6 (CH₂OH); 31.2 (SCH₂); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 18.4 (Si(CH₃)₃) und -5.4 (Si(CH₃)₂)

MS (RT): kein M⁺, 320 (4%, M⁺-CH₃), 278 (100), 169 (72), 147 (8.4), 128 (9.4) und 73 (19.4); (M⁺-C₄H₉ gefunden: 278.0671; berechnet: 278.0671)

2-Benzolsulfonylmethyl-4-*tert.*-butyldimethylsilyloxymethyl-oxazol **97**

Zu einer Lösung von Oxazol **96** (240 mg, 0.72 mmol) in 3 ml DCM wird *m*-CPBA (740 mg, ~70%ig, ~3 mmol, ~4.2 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h gerührt. Danach werden 15 ml ges. NaHCO₃-Lösung zugesetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit DCM (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether:PE; 1:1) wird Sulfonylmethyloxazol **97** (210 mg, 80%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₇H₂₅NO₄SSi

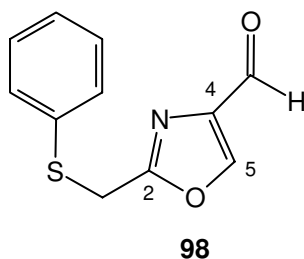
R_f (Ether:PE; 1:1): 0.3

IR (CHCl₃): 3000*m*, 2956*s*, 2928*s*, 2884*m*, 2856*s*, 1564*m*, 1472*m*, 1440*m*, 1408*m*, 1360*w*, 1332*w*, 1256*s*, 1108*s*, 1024*m*, 1004*w*, 964*m*, 840*s* und 612*w*

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.78-7.51 (6 H, m, *H*-5 und Ar-*H*); 4.55 (2 H, m, CH₂O); 0.91 (9 H, s, SiC(CH₃)₃) und 0.09 (6 H, s, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 152.9 (*C*-2); 142.7 (*C*-5); 138.0 (Ar-CSO₂); 137.1 (*C*-4); 134.6 (Ar-*C*); 129.3 (Ar-*C*); 128.4 (Ar-*C*); 58.3 (CH₂OH); 55.7 (CH₂SO₂); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 18.4 (SiC(CH₃)₃) und -5.4 (Si(CH₃)₂)

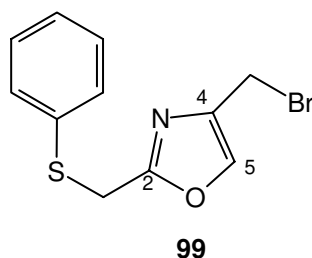
MS (110°C): kein M⁺, 352 (2.7%, M⁺-CH₃), 309 (83.5), 184 (14.4), 169 (100), 155 (6.5), 135 (16.9), 125 (25.0) und 73 (51.6); (M⁺-C₄H₉ gefunden: 310.0563; berechnet: 310.0569)

2-Phenylsulfanylmethyl-oxazol-4-carbaldehyd **98**

Bei -78°C wird Dimethylsulfoxid (0.11 ml, 1.53 mmol, 1.7 eq.) zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.12 ml, 1.35 mmol, 1.5 eq.) in 5 ml DCM zugetropft. Die Mischung wird 10 min gerührt. Dann wird Alkohol **95** (200 mg, 0.9 mmol) in 5 ml DCM zugetropft und weitere 30 min gerührt. Anschließend wird Triethylamin (0.5 ml) zugegeben und langsam auf RT erwärmt. Die Mischung wird mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit DCM (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (NaSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung

des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:1) liefert Aldehyd **98** (180 mg, 91%) als farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^{11j}

4-Brommethyl-2-phenylsulfanylmethyl-oxazol**99**



Unter Argon werden Alkohol **95** (434 mg, 1.96 mmol), Triphenylphosphin (1.04 g, 3.92 mmol, 2 eq.) und Tetrabrommethan (1.31 g, 3.92 mmol, 2 eq.) in 5 ml Acetonitril gelöst. Zu der Mischung wird 2,6-Lutidin (0.232 ml, 1.5 eq.) bei RT zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird die rot gewordene Mischung in 20 ml NaHCO₃-Lösung gegossen. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (NaSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether:PE; 1:1) liefert **99** (443 mg, 80%) als farbloses Öl.

Summenformel: C₁₁H₁₀NOSBr

R_f (Ether:PE; 1:1): 0.25

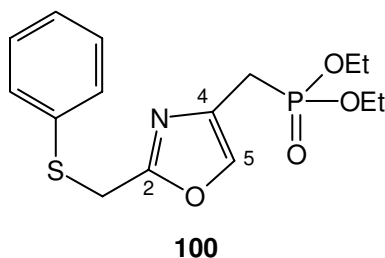
IR (CHCl₃): 3148_w, 3064_w, 3000_m, 2932_w, 1572_s, 1520_w, 1480_m, 1440_m, 1408_m, 1340_m, 1304_m, 1288_w, 1264_w, 1228_m, 1136_m, 1108_s, 1024_s, 996_m, 960_w und 616_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.58 (1 H, s, *H-5*); 7.40-7.33 (5 H, m, *Ar-H*); 4.46 und 4.33 (2 H, 2 × d, ³*J* = 0.9 Hz, CH₂Br) und 4.14 (2 H, s, CH₂S)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.8 (*C-2*); 137.7 (*C-4*); 136.7 (*C-5*); 134.1 (*Ar-C*); 130.8 (*Ar-C*); 129.1 (*Ar-C*); 127.4 (*Ar-C*); 36.8 (CH₂OH) und 31.2 (SCH₂)

MS (50°C): 284 (33.9%, M⁺), 282 (34.7), 239 (44.6), 204 (43.9), 176 (16.7), 174 (16.4), 130 (56.4), 123 (100), 109 (36.6), 91 (21.5) und 77 (16); (M⁺ gefunden: 282.9662; berechnet: 282.9666)

(2-Phenylsulfanylmethyl-oxazol-4-yl)-methyl-phosphonsäurediethylester**100**



Eine Mischung aus Oxazol **99** (70 mg, 0.25 mmol) und Triethylphosphit (55 mg, 52 µl, 0.33 mmol, 1.3 eq.) wird bei 160°C für 3 h erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Silicagel

vermischt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:MeOH; 10:1) gereinigt. Phosphonat **100** (60 mg, 75%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₅H₂₀NO₄SP

R_f (EtOAc): 0.2

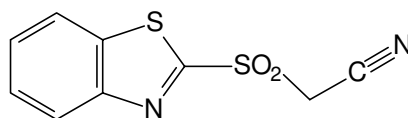
IR (CHCl₃): 2996_s, 2932_w, 2908_m, 1716_w, 1592_m, 1564_w, 1480_m, 1440_m, 1392_m, 1368_m, 1340_m, 1292_m, 1248_s, 1160_m, 1132_m, 1100_s, 1052_s, 1028_s, 968_s, 844_w, 812_w, 616_w und 536_m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.53 (1 H, d, ⁴*J*(H,P) = 3.7 Hz, *H*-5); 7.39-7.19 (5 H, m, *Ar*-*H*); 4.13 (2 H, s, CH₂S); 4.11-4.05 (4 H, m, 2 × OCH₂CH₃); 3.09-3.02 (2 H, dd, ²*J*(H,P) = 20.6 Hz und ³*J* = 0.9 Hz, CH₂P) und 1.30-1.27 (6 H, m, 2 × OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 160.8 (*C*-2); 136.9 (*C*-4, ²*J*(C,P) = 7.6 Hz); 134.6 (*Ar*-*C*); 131.8 (*C*-5, ³*J*(C,P) = 7.6 Hz); 130.4 (*Ar*-*C*); 129.1 (*Ar*-*C*); 127.2 (*Ar*-*C*); 62.3 (OCH₂ und OC'H₂, ²*J*(C,P) = 6.4 Hz); 31.0 (SCH₂); 24.5 (CH₂, ¹*J*(C,P) = 142.9 Hz) und 16.4 (OCH₂CH₃ und OCH₂C'H₃, ³*J*(C, P) = 6 Hz)

MS (RT): 341 (91.8%, M⁺), 233 (13.3), 204 (70.3), 176 (100), 148 (42.1), 123 (32.9), 109 (28.1) und 81 (27.9); (M⁺ gefunden: 341.0859; berechnet: 341.0851)

Benzothiazol-2-sulfonylmethylacetonitril **108**



108

Zu einer Lösung von Nitril **107**⁸² (207 mg, 1 mmol) in 3 ml DCM wird *m*-CPBA (589 mg, ~70%ig, ~2.45 mmol, ~2.45 eq.) bei RT gegeben und die Reaktionsmischung 2 h gerührt. Danach wird mit 10 ml DCM verdünnt, 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung zugesetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂; Ether:PE; 1:1) des Rohproduktes wird Acetonitril **108** (120 mg, 51%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 119°C (EtOAc; PE)

Summenformel: C₉H₆N₂O₂S₂

R_f (Ether): 0.36

IR (CHCl₃): 3068_m, 3000_m, 2976_m, 2928_m, 2856_w, 1700_s, 1576_w, 1556_w, 1472_s, 1424_s, 1388_s, 1364_m, 1312_m, 1288_m, 1260_s, 1232_m, 1164_w, 1092_s, 1004_m, 944_w, 852_w, 812_w und 544_w

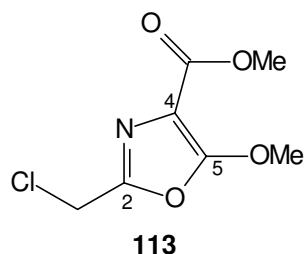
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.08-8.03 (2 H, m, Ar-H); 7.71-7.68 (2 H, m, Ar-H); 4.28 (2 H, m, SO₂CH₂)

MS (110°C): 238 (1.5%, M⁺), 222 (6.6), 182 (100), 154 (16.8), 134 (27.2), 122 (5.6), 108 (6.2), 91 (16.3) und 69 (8.5); (M⁺ gefunden: 237.9870; berechnet: 237.9870)

Anmerkungen zur Darstellung von 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen:

In einem Zweihalskolben werden Acetonitril und Rhodium(II)acetat (~0.012 eq.) in der jeweils angegebenen Menge Chloroform rückflusiert. Mit Hilfe eines Perfusors wird über mehrere Stunden Diazomalonsäuredimethylester (~1.5 eq.) in Chloroform zugetropft. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt, wobei noch weiterer Diazomalonsäuredimethylester in Chloroform zugetropft wird, wenn das Edukt nicht abreagiert ist.

2-Chlormethyl-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester 113



In einem 25 ml Zweihalskolben wird eine Lösung aus Chloracetonitril **106** (2 ml) und Rhodium(II)acetat (21 mg, 0.046 mmol) rückflusiert. Mit Hilfe eines Perfusors wird über 20 h Diazomalonsäuredimethylester (930 mg, 5.88 mmol) in 6 ml Chloracetonitril zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; Ether) gereinigt. Oxazolester **113** (789 mg, 65%) wird als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

Smp.: 98°C (Ether)

Summenformel: C₇H₈NO₄Cl

R_f (Ether): 0.35

IR (CHCl₃): 3000_w, 2956_m, 2872_w, 1720_s, 1632_s, 1468_m, 1436_m, 1396_s, 1320_w, 1264_s, 1228_s, 1172_m, 1148_m, 1092_s, 988_m, 960_m, 832_w und 616_w

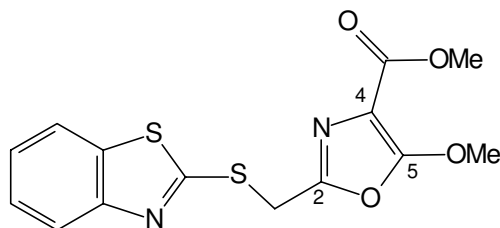
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.51 (2 H, s, ClCH₂); 4.21 (3 H, s, C=COCH₃) und 3.87 (3 H, s, CO₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 162.2 (CO₂CH₃); 161.4 (C-2); 148.0 (C-5); 106.7 (C-4); 60.0 (C=COCH₃); 51.9 (CO₂CH₃) und 35.6 (ClCH₂)

MS (60°C): 207 (10.4%, M⁺), 205 (30.1), 170 (100), 142 (25.2), 118 (18.5), 101 (16.2) und 77 (44.7)

EA: ber.: C: 40.89; H: 3.92; N: 6.81

gef.: C: 41.11; H: 3.95; N: 6.30

2-(Benzothiazol-2-yl-sulfanylmethyl)-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester **114****114**

In einem 10 ml Zweihalskolben werden Nitril **107**⁸² (800 mg, 3.88 mmol) und Rhodium(II)acetat (21 mg, 0.046 mmol, 0.012 eq.) in 1 ml Chloroform rückflussiert und Diazomalonsäuredimethylester (930 mg, 5.88 mmol, 1.51 eq.) in 6 ml Chloroform über 20 h zugetropft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂; Ether) des dunkelbraunen Rohproduktes und Umkristallisation (EtOAc; PE) wird Oxazolester **114** (582 mg, 43%) als hellbrauner, kristalliner Feststoff erhalten.

Smp.: 119°C (EtOAc; PE)

Summenformel: C₁₄H₁₂N₂O₄S₂

R_f (Ether): 0.36

IR (CHCl₃): 3008_m, 2952_m, 2872_w, 2852_w, 1720_s, 1632_s, 1464_s, 1428_s, 1396_s, 1308_m, 1240_s, 1172_m, 1092_s, 1000_m, 960_w, 832_w, 636_w, 608_w, 548_w, 524_w und 512_w

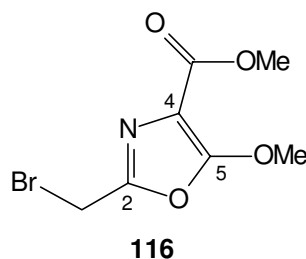
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.78-7.76 (1 H, m, Ar-H); 7.71-7.68 (1 H, m, Ar-H); 7.46-7.41 (1 H, m, Ar-H); 7.35-7.27 (1 H, m, Ar-H); 4.66 (2 H, s, SCH₂); 4.08 (3 H, s, C=COCH₃) und 3.86 (3 H, s, CO₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 166.6 (Ar-C); 162.2 (CO₂CH₃); 161.5 (C-2); 152.9 (Ar-C); 148.6 (C-5); 135.6 (Ar-C); 126.3 (Ar-C); 124.7 (Ar-C); 121.8 (Ar-C); 121.2 (Ar-C); 106.6 (C-4); 59.8 (C=COCH₃); 51.8 (CO₂CH₃) und 29.3 (SCH₂)

MS (160°C): 336 (24.7%, M⁺), 304 (31.7), 276 (72.9), 217 (53.5), 191 (100), 167 (54.9), 141 (34.1), 122 (15), 108 (32), 100 (28.9) und 69 (11.7); (M⁺ gefunden: 336.0246; berechnet: 336.0239)

EA: ber.: C: 49.99; H: 3.60; N: 8.33

gef.: C: 49.57; H: 3.62; N: 8.01

2-Bromomethyl-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester **116**

In einem 10 ml Zweihalskolben wird eine Lösung aus Bromacetonitril **109** (1.2 g, 10 mmol) und Rhodium(II)acetat (60 mg, 0.13 mmol, 0.01 eq.) in 2 ml Chloroform rückflusiert. Mit Hilfe eines Perfusors wird über 20 h Diazomalonsäuredimethylester (2.37 g, 15 mmol) in 6 ml Chloroform zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 1:1) gereinigt. Oxazolester **116** (925 mg, 37%) wird als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

Smp.: 111°C (Ether)

Summenformel: C₇H₈NO₄Br

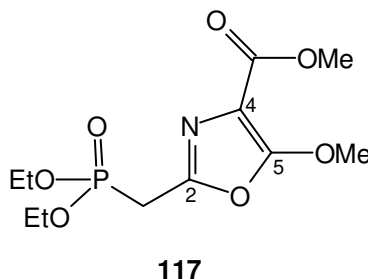
R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.4

IR (CHCl₃): 3040_w, 2956_m, 2872_w, 2848_w, 1720_s, 1628_s, 1452_m, 1436_m, 1396_s, 1356_w, 1236_s, 1176_m, 1124_m, 1092_s, 988_m, 956_m, 920_w, 868_w, 832_w, 656_w, 636_w, 584_w und 556_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.37 (2 H, s, BrCH₂); 4.21 (3 H, s, C=COCH₃) und 3.88 (3 H, s, CO₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 162.2 (CO₂CH₃); 161.4 (C-2); 148.1 (C-5); 107.0 (C-4); 60.0 (C=COCH₃); 51.9 (CO₂CH₃) und 20.3 (BrCH₂)

MS (70°C): 251 (4.8%, M⁺), 249 (4.8), 170 (100), 142 (23.9), 111 (6.7), 100 (11.5), 91 (35.1) und 77 (5.3)

2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester **117**

In einem 10 ml Zweihalskolben werden Diethylcyanomethylphosphonat **110** (500 mg, 2.86 mmol) und Rhodium(II)acetat (16 mg, 0.009 mmol, 0.012 eq.) in 1 ml Chloroform rückflusiert und mit Hilfe eines Perfusors über 10 h Diazomalonsäuredimethylester (673 mg, 4.26 mmol, 1.49 eq.) in 3 ml Chloroform zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc→EtOAc:MeOH; 20:1) gereinigt. Oxazolester **117** (158 mg, 18%) wird als dunkelbraunes Öl erhalten.

Summenformel: C₁₁H₁₈NO₇P

R_f (EtOAc:MeOH; 20:1): 0.45

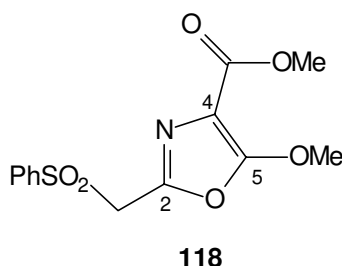
IR (CHCl₃): 3000m, 2956w, 1748m, 1716s, 1636s, 1600w, 1452w, 1436w, 1396m, 1244s, 1228s, 1164w, 1124m, 1092s, 1052s, 1028s und 976m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.16-4.04 (7 H, m, C=COCH₃ und 2 × OCH₂CH₃); 3.83 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.28 (2 H, d, ²J(P,H) = 21.2 Hz, PCH₂) und 1.30 (6 H, t, ³J = 7.2 Hz, 2 × OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 162.1 (CO₂CH₃); 161.8 (C-2, ²J(C,P) = 4.7 Hz); 145.7 (C-5); 106.6 (C-4); 62.9 (OCH₂ und OCH₂, ²J(C,P) = 6.8 Hz); 59.9 (C=COCH₃); 51.7 (CO₂CH₃); 27.5 (CH₂, ¹J(C,P) = 140.9 Hz) und 16.4 (OCH₂CH₃ und OCH₂CH₃, ³J(C,P) = 6 Hz)

MS (130°C): 308 (7.4%, M⁺+1), 307 (37.4; M⁺), 280 (61.7), 250 (95.5), 241 (23.3), 219 (58), 191 (65.3), 179 (95.8), 151 (73), 137 (47.5), 123 (83.9), 109 (100) und 81 (90.7); (M⁺ gefunden: 307.0824; berechnet: 307.0821)

2-Benzolsulfonylmethyl-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester **118**



In einem 10 ml Zweihalskolben werden Phenylsulfonylacetonitril **111** (5 g, 27.6 mmol) und Rhodium(II)acetat (150 mg, 0.33 mmol, 0.012 eq.) in 10 ml Chloroform rückflusiert und über 20 h mit Diazomalonsäuredimethylester (6.6 g, 41.4 mmol, 1.5 eq.) in 5 ml Chloroform zugegeben. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung, säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂; EtOAc:PE; 2:1) des dunkelbraunen Rohproduktes und anschließender Umkristallisation (EtOAc; PE) wird Oxazolester **118** (3.95 g, 48%) als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

Smp.: 128°C (EtOAc; PE)

Summenformel: C₁₃H₁₃NO₆S

R_f (EtOAc:PE; 2:1): 0.25

IR (CHCl₃): 3008m, 2956m, 1720s, 1632s, 1584w, 1468m, 1448m, 1400m, 1332m, 1252m, 1232m, 1160s, 1124w, 1092s, 988w, 960w, 876w, 572w, 548m und 528w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.79-7.55 (5 H, m, Ar-H); 4.47 (2 H, s, SO₂CH₂); 4.13 (3 H, s, C=COCH₃) und 3.84 (3 H, s, CO₂CH₃)

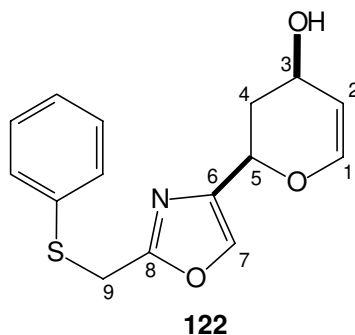
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 162.5$ (CO_2CH_3); 161.2 (C-2); 142.0 (C-5); 137.9 (Ar-C); 134.6 (Ar-C); 129.5 (Ar-C); 128.4 (Ar-C); 107.2 (C-4); 59.9 ($\text{C}=\text{COCH}_3$), 55.7 (SO_2CH_2) und 51.9 (CO_2CH_3)

MS (130°C): 311 (1.5%, M^+), 281 (1.2), 280 (5.8), 171 (8.7), 170 (100), 142 (30.3), 125 (3.7), 111 (4.8), 100 (20.7) und 77 (24.6); (M^+ gefunden: 311.0461; berechnet: 311.0464)

EA: ber.: C: 50.16; H: 4.17; N: 4.50 gef.: C: 49.63; H: 4.17; N: 4.36

Versuchsvorschriften zu Kapitel 5

2-(2-Phenylsulfanylmethyl-oxazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-4-ol **122**



Zu einer Lösung von Dihydropyranon **121**^{11j} (86 mg, 0.33 mmol) und Certrichlorid-Heptahydrat (113 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) in 1 ml DCM und 1 ml EtOH wird bei -78°C Natriumborhydrid (13 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) in 2 ml EtOH zugetropft und die Mischung 1 h gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt und mit 5 ml ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird mit DCM (3×20 ml) extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether) liefert Allylalkohol **122** (71 mg, 81%, > 99% d.e.) als farbloses Öl.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

R_f (Ether): 0.3

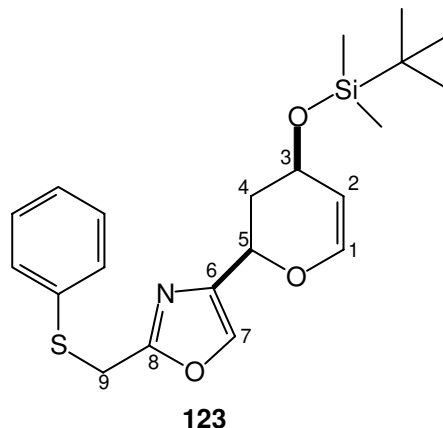
IR (CHCl_3): 3596_w, 3344_w, 3148_w, 3064_w, 3008_s, 2928_m, 2880_w, 1644_s, 1568_s, 1480_m, 1440_m, 1404_w, 1368_w, 1328_m, 1236_s, 1096_s, 1068_s, 1048_s, 1000_m, 980_m, 928_m, 872_w, 844_w und 628_w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.54$ (1 H, t, $^3J = 0.9$ Hz, H-7); 7.37-7.21 (5 H, m, Ar-H); 6.42-6.36 (1 H, dd, $^3J = 1.5$ Hz und $^3J = 6.4$ Hz, H-1); 5.03-4.99 (1 H, m, H-2); 4.91 (1 H, m, H-5); 4.41 (1 H, s, H-3); 4.12 (2 H, s, H-9); 3.31 (1 H, s, OH); 2.47-2.44 und 2.07-2.01 (2 H, $2 \times$ m, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 161.3$ (C-8); 144.1 (C-1); 140.4 (C-7); 136.3 (C-6); 134.2 (Ar-C); 130.9 (Ar-C); 129.1 (Ar-C); 127.3 (Ar-C); 105.9 (C-2); 68.6 (C-5); 60.8 (C-3); 36.1 (C-4) und 31.3 (C-9)

MS (RT): 290 (8.7%, $M^+ + 1$), 289 (15.3, M^+), 288 (83.4), 219 (14.2), 218 (52.9), 217 (57.4), 180 (10.5), 152 (8.1), 123 (23.8), 108 (100), 91 (10.4) und 80 (28.4); (M^+ gefunden: 289.0773; berechnet: 289.0773)

4-(4-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-2-phenylsulfanylmethyl-oxazol
123



Unter Argon werden Alkohol **122** (66 mg, 0.23 mmol), Imidazol (38 mg, 0.58 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (42 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq.) in 1 ml DMF bei RT gelöst. Die Reaktionsmischung wird 18 h gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Ether und 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Ether (3 \times 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (NaSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether) wird Silylether **123** (82 mg, 89%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SSi}$

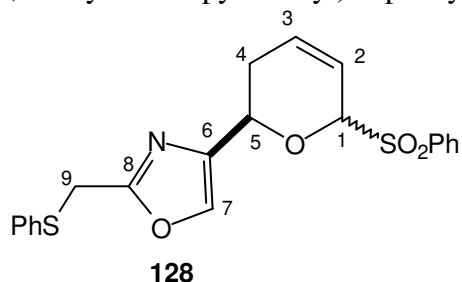
R_f (Ether:PE; 1:3): 0.3

IR (CHCl_3): 3064 w , 3000 s , 2956 s , 2928 s , 2896 s , 2856 s , 1720 w , 1644 s , 1604 w , 1568 s , 1472 s , 1440 m , 1388 m , 1360 m , 1256 s , 1228 s , 1120 s , 1092 s , 1068 s , 1004 s , 964 m , 936 s und 896 s

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7.54 (1 H, t, 3J = 0.9 Hz, $H-7$); 7.40-7.21 (5 H, m, Ar- H); 6.39 (1 H, m, $H-1$); 4.93 (1 H, m, $H-2$); 4.75 (1 H, m, $H-5$); 4.58 (1 H, s, $H-3$); 4.14 (2 H, s, $H-9$); 2.34-2.30 und 1.97-1.89 (2 H, 2 \times m, $H-4$); 0.91 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und 0.09 (6 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 161.3 ($C-8$); 143.9 ($C-1$); 140.9 ($C-7$); 135.5 ($C-6$); 134.3 (Ar- C); 130.8 (Ar- C); 129.1 (Ar- C); 127.3 (Ar- C); 106.9 ($C-2$); 70.4 ($C-5$); 63.1 ($C-3$); 37.5 ($C-4$); 31.3 ($C-9$); 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (100°C): 403 (0.8%, M^+), 388 (1.2), 348 (7.7), 347 (17.5), 346 (64.4), 217 (11.5), 129 (100), 108 (19.5), 91 (5.3) und 75 (37.4); (M^+ gefunden: 403.1633; berechnet: 403.1637)

(2 α , β)-4-(6-Benzolsulfonyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-2-phenylsulfanylmethyl-oxazol **128**

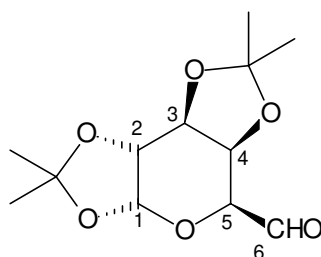
Zu einer Lösung von Oxazol **123** (100 mg, 0.25 mmol) in 1 ml DCM wird bei 0°C Benzolsulfinsäure (53 mg, 0.37 mmol, 1.5 eq.) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt. Nach Zugabe von 10 ml DCM und 10 ml NaHCO₃-Lösung werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit DCM (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (NaSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether) wird Oxazol **128** (63 mg, 62%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₁H₁₉NO₄S₂

IR (CHCl₃): 3084_w, 3000_m, 2980_m, 2928_s, 1656_w, 1568_m, 1480_m, 1440_m, 1404_m, 1388_m, 1324_m, 1292_w, 1264_w, 1228_w, 1184_s, 1104_s, 1068_s, 1048_s, 1024_s, 1000_s, 972_m, 900_m und 620_m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.95 (1 H, m, *H-7*); 7.75-7.21 (10 H, m, 2 × *Ar-H*); 6.47 (1 H, m, *H-3*); 6.21 (1 H, m, *H-2*); 5.48 (1 H, m, *H-1*); 5.18 (1 H, m, *H-5*); 4.14 (2 H, s, *H-9*); 2.47-2.38 (2 H, 2 × m, *H-4*)

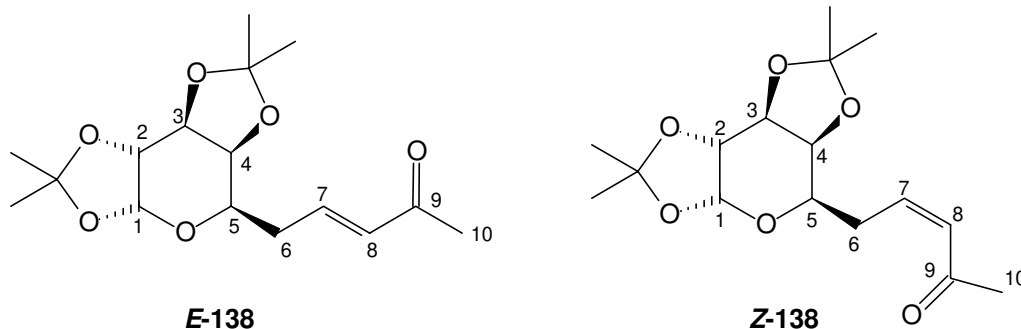
MS (100°C): 414 (0.7%, M⁺+1), 273 (21.7), 272 (100), 242 (63), 200 (9.1), 162 (38.7), 134 (82.5), 123 (60.7), 109 (31.8), 94 (15.2) und 77 (95.8)

1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose **134**

In einem 2 l Einhalskolben werden 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-galactopyranose **133**^{101a} (33 g, 127 mmol), PCC (54.5 g auf 70 g SiO₂, 254 mmol, 2 eq.) und Molsiebe (3 Å; 100 g) in DCM (2 l) bei RT über Nacht gerührt. Die Umsetzung der Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt. Nach Säulenfiltration der Reaktionsmischung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂; DCM → MTB:PE; 1:1) wird Aldehyd **134** als hellgelbes Öl (24.9 g, 75%) erhalten. Die gefundenen spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.¹⁰³

(3*E*)-4-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-but-3-en-2-on
E-138

(3*Z*)-1-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-but-3-en-2-on
Z-138



Unter Argon werden Aldehyd **137**¹⁰⁰ (1 g, 3.68 mmol) und Acetylmethylen-triphenylphosphoran (3.5 g, 11 mmol, 3 eq.) in 3.5 ml MeOH (abs.) bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in wenig DCM aufgenommen und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 1:5) gereinigt. Die Ketone **E-138** (850 mg, 74%) und **Z-138** (210 mg, 17%) werden jeweils als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₆H₂₄O₆

Smp.: **E-138:** 65°C (Ether; PE)
Z-138: 89°C (Ether; PE)

R_f (Ether:PE; 1:1): **E-138:** 0.46
Z-138: 0.52

[α]_D²⁰ **E-138:** -67.3° (c = 0.5; Aceton)
Z-138: -20.9° (c = 1; Aceton)

IR (CHCl₃): 2992_w, 2912_m, 1724_m, 1672_s, 1628_m, 1456_w, 1424_w, 1384_s, 1308_w, 1256_s, 1164_s, 1140_m, 1104_s, 1068_s, 1036_m, 1000_s, 900_m, 860_w und 828_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): **E-138:** δ = 6.84-6.77 (1 H, dt, ³J = 16 Hz und ³J = 6.8 Hz, H-7); 6.20-6.15 (1 H, dt, ³J = 16 Hz und ⁴J = 1.5 Hz, H-8); 5.49 (1 H, d, ³J = 5 Hz, H-1); 4.56 (1 H, dd, ³J = 7.9 Hz und ³J = 2.4 Hz, H-3); 4.28 (1 H, dd, ³J = 5 Hz und ³J = 2.4 Hz, H-2); 4.13 (1 H, dd, ³J = 7.9 Hz und ³J = 1.8 Hz, H-4); 3.86-3.82 (1 H, m, H-5); 2.61-2.43 (2 H, m, H-6 und H-6'); 2.19 (3 H, s, CH₃CO); 1.46, 1.43, 1.31 und 1.29 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

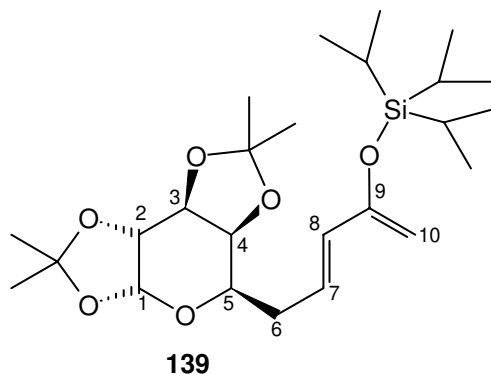
Z-138: δ = 6.26-6.19 (2 H, m, H-7 und H-8); 5.48 (1 H, d, ³J = 5.1 Hz, H-1); 4.56 (1 H, dd, ³J = 7.9 Hz und ³J = 2.3 Hz, H-3); 4.27 (2 H, dd, ³J = 5 Hz und ³J = 2.3 Hz, H-2); 4.13 (1 H, dd, ³J = 7.9 Hz und ³J = 1.8 Hz, H-4); 3.84-3.80 (1 H, m, H-5); 2.64-2.41 (2 H, m, H-6 und H-6'); 2.22 (3 H, CH₃CO); 1.49, 1.43, 1.32 und 1.30 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): **E-138:** δ = 198.5 (C-9); 143.9 (C-7); 133.0 (C-8); 109.3 und 108.6 (2 × C(CH₃)₂); 96.4 (C-1); 72.3, 70.8, 70.3 und 66.5 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 33.2 (C-6); 26.9 (C-10); 26.0, 25.9, 24.9 und 24.4 (2 × C(CH₃)₂)

Z-138: $\delta = 198.9$ (C-9); 144.2 (C-7); 128.2 (C-8); 109.1 und 108.4 ($2 \times C(CH_3)_2$); 96.5 (C-1); 72.6, 70.8, 70.4 und 67.4 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 31.4 (C-10); 30.3 (C-6); 26.0; 25.9; 24.8 und 24.3 ($2 \times C(CH_3)_2$)

MS (70°C): 312 (0.5%, M^+), 311 (1.9), 296 (34.7), 257 (10.5), 236 (14.7), 197 (8.9), 179 (17.4), 151 (42.3), 137 (10.6), 113 (78.9), 100 (100), 85 (52.8) und 71 (36.5); (M^+ gefunden: 312.1573; berechnet: 312.1573)

(*E*)-1-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-3-triisopropylsilyloxy-1,3-butadien **139**



In einem 10 ml Zweihalskolben wird unter Argon Keton **E-138** (192 mg, 0.6 mmol) in 2 ml THF gelöst und die Lösung unter Rühren auf -78°C eingekühlt. TIPS-Triflat (211 μl , 0.74 mmol, 1.2 eq.) wird langsam zugetropft, wobei die Lösung sich nach gelb verfärbt. Anschließend wird KHMDS (1.1 ml, 0.6 M in Toluol, 1.2 eq.) langsam zugetropft. Dabei entfärbt sich die Reaktionsmischung und eine leichte Trübung tritt ein. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit Ether (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether:PE; 1:5) wird Silyloxydien **139** als farbloses Öl (243 mg, 85%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$

R_f (Ether:PE; 1:5): 0.5

$[\alpha]_D^{20} -34.5^\circ$ ($c = 0.4$; CHCl_3)

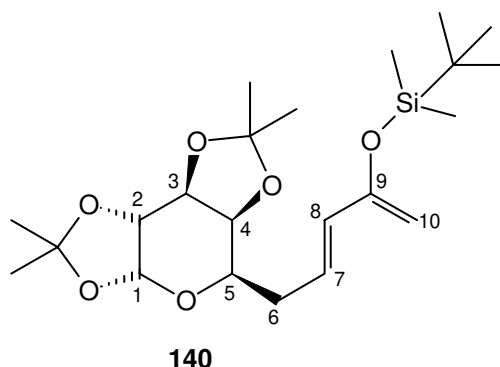
IR (CHCl_3): 2944s, 2892m, 2864s, 1652w, 1592w, 1464w, 1384m, 1320m, 1256m, 1164m, 1140w, 1068s, 1028m, 1000s, 996m, 940s, 916w, 884m, 844w und 808m

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.95$ (1 H, dd, $^3J = 15.3$ Hz und $^3J = 6.8$ Hz, *H*-7); 6.04-6.00 (1 H, m, *H*-8); 5.47 (1 H, d, $^3J = 5$ Hz, *H*-1); 4.54 (1 H, dd, $^3J = 8$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-3); 4.24 (1 H, dd, $^3J = 5.1$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-2); 4.19-4.11 (2 H, m, *H*-10 und *H*-10'); 4.08 (1 H, dd, $^3J = 8$ Hz und $^3J = 1.7$ Hz, *H*-4); 3.73 (1 H, m, *H*-5); 2.40-2.36 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.47, 1.42, 1.29 und 1.27 (12 H, 4 \times s, 4 \times CH_3) und 1.07-0.94 (21 H, m, 3 \times $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 155.1$ (C-9); 130.2 (C-7); 126.8 (C-8); 108.9 und 108.2 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 96.5 (C-1); 93.6 (C-10); 72.2, 70.8, 70.5 und 67.4 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 32.8 (C-6); 26.0, 25.9, 24.9 und 24.2 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 17.6 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$)

MS (150°C): 469 (2.1%, $\text{M}^+ + 1$); 468 (3.7, M^+), 453 (6.8), 395 (5.1), 367 (5), 326 (4.6), 308 (7.9), 267 (21.9), 243 (19.1), 225 (29), 201 (14.3), 199 (12.8), 198 (10.7), 173 (14.5), 167 (22.2), 149 (45.8), 140 (33), 113 (61.1), 100 (86.4), 85 (79.5) und 71 (100); (M^+ gefunden: 468.2908; berechnet: 468.2907)

(*E*)-3-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-1-(1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-1,3-butadien **140**



Analog zur Darstellung von Silyloxydien **139** wird unter Argon Keton **E-138** (167 mg, 0.53 mmol) in 1.5 ml THF bei -78°C mit TBS-Triflat (150 μl , 0.63 mmol, 1.2 eq.) in Gegenwart von KHMDS (1.1 ml, 0.6 M in Toluol, 1.2 eq.) umgesetzt. Nach vergleichbarer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether:PE; 1:5) wird Silyloxydien **140** als farbloses Öl (200 mg, 87%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$

R_f (Ether, PE; 1:5): 0.4

$[\alpha]_D^{20} -56.9^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3)

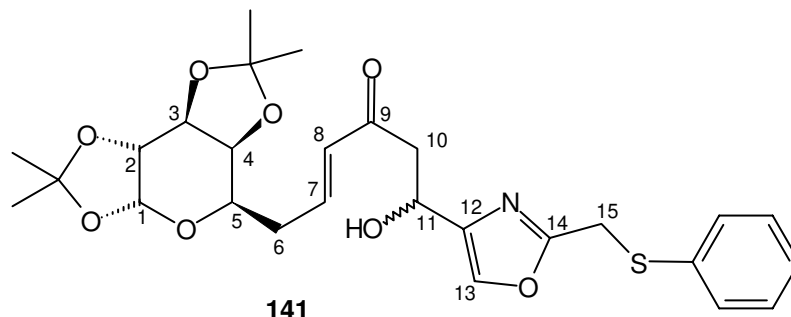
IR (CHCl_3): 2992 m , 2956 m , 2932 s , 2856 m , 1652 w , 1624 w , 1592 w , 1472 w , 1436 w , 1384 s , 1308 m , 1256 s , 1228 m , 1164 m , 1140 w , 1104 s , 1068 s , 1028 m , 1000 s , 936 w , 900 w , 840 m , 808 w und 796 m

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.99$ (2 H, m, *H*-7 und *H*-8); 5.53 (1 H, d, $^3J = 5$ Hz, *H*-1); 4.59 (1 H, dd, $^3J = 8$ Hz und $^3J = 2.2$ Hz, *H*-3); 4.29 (1 H, dd, $^3J = 5.1$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-2); 4.27-4.24 (2 H, m, *H*-10 und *H*-10 $\hat{}$); 4.14 (1 H, dd, $^3J = 8$ Hz und $^3J = 1.7$ Hz, *H*-4); 3.81-3.78 (1 H, m, *H*-5); 2.48-2.42 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6 $\hat{}$); 1.51, 1.47, 1.34 und 1.33 (12 H, 4 \times s, 4 \times CH_3) und 1.00-0.88 (15 H, m, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}_4\text{H}_9$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 154.9$ (C-9); 130.2 (C-7); 126.9 (C-8); 109.0 und 108.3 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 96.6 (C-1); 94.6 (C-10); 72.2, 70.8, 70.5 und 67.4 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 32.8 (C-6); 26.0, 25.8, 24.9 und 24.2 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (150°C): 428 (3.5%, $M^+ + 1$), 427 (10.9, M^+), 413 (5.6), 385 (21.6), 371 (15.7), 327 (22.2), 313 (4.8), 269 (9.5), 255 (13.8), 239 (23.7), 209 (9), 197 (10.5), 185 (55.8), 171 (26.1), 143 (33.3), 129 (32.1), 113 (52), 100 (56.1), 85 (43) und 75 (100)

(*E*)-(5*R*/*S*)-1-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-5-hydroxy-5-(2-phenylsulfanylmethyl-oxazol-4-yl)-penten-3-on **141**



In einem 10 ml Zweihalskolben wird unter Argon Aldehyd **98** (50 mg, 0.22 mmol) in 1 ml THF gelöst und die Lösung bei -78°C gerührt. Zu der Lösung wird $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (32 mg, 0.22 mmol, 1 eq.) zugetropft. Anschließend wird Silyloxydien **139** (103 mg, 0.22 mmol, 1 eq.) in 1 ml THF zugetropft, auf -15°C erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit Ether (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether:PE; 1:1 \rightarrow Ether) wird Keton **141** (25 mg, 25%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{S}$

R_f (Ether): 0.4

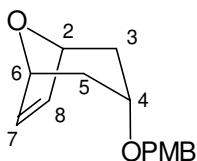
IR (CHCl_3): 3300 w , 2956 s , 2924 s , 2856 m , 1720 w , 1664 m , 1628 m , 1568 m , 1456 w , 1408 w , 1384 m , 1308 w , 1260 m , 1224 m , 1164 m , 1100 m , 1068 s , 1024 m , 1000 s , 896 w , 864 w und 512 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.54$ (1 H, d, $^3J = 1.1$, *H*-13); 7.40-7.25 (5 H, m, $5 \times \text{Ph-H}$); 6.93-6.89 (1 H, m, *H*-7); 6.25 (1 H, d, $^3J = 16.2$ Hz, *H*-8); 5.54 (1 H, d, $^3J = 5.2$ Hz, *H*-1); 5.13 (1 H, m, *H*-11); 4.63-4.61 (1 H, m, *H*-3); 4.34-4.32 (1 H, m, *H*-2); 4.13 (2 H, s, CH_2S); 4.12 (1 H, m, *H*-5); 3.90-3.86 (1 H, m, *H*-4); 3.66-3.64 (1 H, m, *OH*); 2.99-2.92 (2 H, m, *H*-10 und *H*-10'); 2.66-2.47 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.49, 1.45, 1.31 und 1.30 (12 H, $4 \times$ s, $4 \times \text{CH}_3$)

MS (190°C): 532 (13.9%, $M^+ + 1$), 531 (43.5, M^+), 516 (16.0), 498 (8.8), 473 (5.5), 455 (9.4), 381 (10.1), 332 (7.9), 297 (20.3), 235 (68.6), 221 (53), 220 (81.5), 219 (89.1), 135 (40), 124 (58.5), 113 (86.8), 109 (49), 100 (100), 85 (66.2) und 71 (66.6)

Versuchsvorschriften zu Kapitel 6

endo-3-(4-Methoxybenzyloxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en *meso*-155



meso-155

In einem 500 ml Einhalskolben wird unter Argon Alkohol *meso*-154¹¹⁶ (12.6 g, 100 mmol) in 130 ml THF gelöst. Zu der Lösung wird portionsweise Natriumhydrid (8 g, 60%ig in PE, 200 mmol, 2 eq.) zugegeben. Die Suspension wird 2 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend werden 4-Methoxybenzylchlorid (23.4 g, 20 ml, 150 mmol, 1.5 eq.) und Tetrabutylammoniumiodid (700 mg) zu der Reaktionsmischung gegeben und diese über 6 h rückfließt. Nachdem die gelbe Suspension auf RT abgekühlt ist, wird über Nacht weitergerührt. Anschließend werden tropfenweise 20 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugetropft, um den Überschuss an Natriumhydrid zu zerstören. Nach Zugabe von weiteren 100 ml Wasser klart die Reaktionsmischung auf. Nach Extraktion mit MTB (5 × 100 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; PE → MTB:PE; 1:1) gereinigt und anschließend aus MTB umkristallisiert. PMB-Ether *meso*-155 (20.92 g, 85%) wird als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₅H₁₈O₃

Smp.: 87°C (Ether)

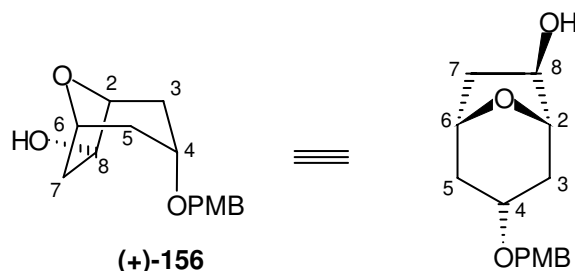
R_f (Ether:PE; 1:2): 0.3

IR (CHCl₃): 3000_w, 2952_m, 2860_w, 2836_w, 2352_w, 1612_m, 1584_w, 1512_s, 1464_w, 1420_w, 1396_w, 1344_w, 1300_w, 1280_m, 1248_s, 1172_m, 1112_w, 1068_m, 1036_s, 960_m, 912_w, 888_w, 848_m, 824_w und 712_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.25-7.21 (2 H, m, Ar-H); 6.91-6.86 (2 H, m, Ar-H); 6.29- (2 H, s, H-7 und H-8); 4.66 (2 H, d, ³J = 4.1 Hz, H-2 und H-6); 4.37 (2 H, s, OCH₂); 3.76 (3 H, s, OCH₃); 3.69-3.66 (2 H, dd, ³J = 5.9 Hz und ³J = 0.9 Hz, H-4); 2.15-2.08 (2 H, ddd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.9 Hz und ³J = 4.2 Hz, H-3_{ax} und H-5_{ax}) und 1.75 (2 H, dd, ²J = 15.1 Hz und ³J = 0.7 Hz, H-3_{eq} und H-5_{eq})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 159.0 (*p*-Ar-C); 133.8 (Ar-C); 131.1 (*o*-Ar-C); 128.7 (C-7 und C-8); 113.7 (*m*-Ar-C); 77.6 (C-2 und C-6); 70.9 (C-4); 69.9 (OCH₂); 55.3 (ArOCH₃) und 32.2 (C-3 und C-5)

MS (RT): 247 (1.2%, M⁺+1), 246 (6.7, M⁺), 137 (2.6), 135 (3.2), 121 (100), 109 (3.1), 91 (3.4), 84 (33.9) und 69 (13.1); (M⁺ gefunden: 246.1250; berechnet: 246.1256)

(1R,3R,5S,6R)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol (+)-**156**

Unter Argon wird Borandimethylsulfid (2.7 ml, 28 mmol) zu einer Lösung von (-)- α -Pinen (11.4 ml, 70.4 mmol) in 8.7 ml THF getropft. Aus der Lösung kristallisiert über Nacht (+)-(Ipc)₂BH als weißer Feststoff aus. Mit Hilfe einer Spritze wird die überstehende Lösung entfernt, der Feststoff bei -78°C mit Ether (10 ml) versetzt und die Mischung gerührt. Die überstehende Lösung wird mit einer Spritze entfernt. Der kristalline, weiße Feststoff wird an der Ölpumpe getrocknet.

Anschließend wird Alken *meso*-**155** (4.26 g, 17.3 mmol) in 5 ml THF bei -78°C unter Rühren zu dem kristallinen (+)-(Ipc)₂BH zugetropft. Die zähe Suspension wird auf -15°C erwärmt und eine Woche stehen gelassen, wobei der Reaktionskolben gelegentlich geschwenkt wird. Wenn der größte Teil des Feststoffes gelöst ist, wird die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt und 2.5 ml MeOH zugegeben. Zu der methanolischen Lösung werden langsam 12 ml NaOH (2 M) und anschließend H₂O₂ (7 ml, 35%ig) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei RT 2 h gerührt. Danach werden 20 ml Wasser zugegeben, mit H₂SO₄ (2 M) neutralisiert und die wäßrige Phase mit DCM (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc) gereinigt. Alkohol (+)-**156** (3.88 g, 85%, 95% e.e.) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: C₁₅H₂₀O₄

Smp.: 118°C (Ether)

$[\alpha]_D^{20}$ -3.1° (c = 1; CHCl₃)

optische Ausbeute:

rac-**156** wurde durch Hydroborierung des Ethers *meso*-**155** nach Standardvorschriften (BH₃/THF; oxidative Aufarbeitung mit H₂O₂/NaOH; säulenchromatographische Reinigung (SiO₂; Ether) des Rohproduktes und Umkristallisation aus Ether) bei einer Ansatzgröße von 1 mmol als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Im ¹H-NMR-Spektrum wurden in Gegenwart von (-)-Eu(hfc)₃ die Signale der enantiomeren Alkohole (+)-**156** und *rac*-**156** aufgespalten. Die Integration der aufgespaltenen Methoxy-Singulettensignale der PMB-Gruppe von Alkohol (+)-**156** ergab eine optische Ausbeute von 95% e.e.

R_f (Ether): 0.15

IR (CHCl₃): 3592_w, 3000_m, 2952_m, 2864_w, 2836_w, 1612_m, 1584_w, 1512_s, 1464_w, 1440_w, 1420_w, 1396_w, 1364_w, 1336_m, 1300_w, 1248_s, 1172_m, 1084_s, 1060_s, 1032_s, 936_m, 864_w und 824_w

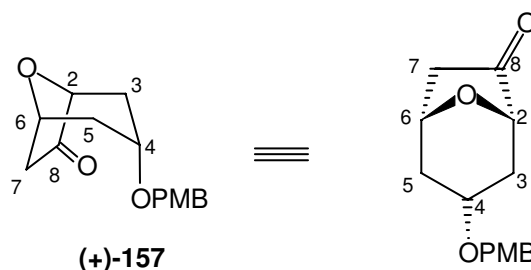
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.25\text{-}7.21$ (2 H, m, Ar-H); 6.91-6.87 (2 H, m, Ar-H); 4.66 (1 H, m, H-8); 4.46 (1 H, m, H-6); 4.34 (2 H, s, OCH_2); 4.08 (1 H, m, H-2); 3.77 (3 H, s, ArOCH_3); 3.62 (1 H, m, H-4); 2.83-2.78 (1 H, dd, $^3J = 13$ Hz und $^3J = 7$ Hz, H-7_{exo}); 2.04 (1 H, br s, OH); 1.93-1.88 (3 H, m, H-3_{ax} und H-3_{eq} und H-7_{endo}) und 1.75-1.69 (2 H, m, H-5_{ax} und H-5_{eq})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 159.0$ (*p*-Ar-C); 130.7 (Ar-C); 128.7 (*o*-Ar-C); 113.8 (*m*-Ar-C); 82.5 (C-2); 75.8 (C-8); 74.6 (C-6); 70.8 (C-4); 70.2 (OCH_2); 55.3 (OCH_3); 41.8 (C-7); 34.6 und 33.0 (C-3 und C-5)

MS (RT): 265 (1.2%, $\text{M}^+ + 1$), 246 (6.5; M^+), 167 (1), 149 (2.3), 137 (6.6), 136 (3.3), 135 (4.64), 123 (2.9), 122 (33.3), 121 (100), 109 (2.5), 107 (3), 91 (3.4), 84 (2), 82 (7.2), 77 (7.3) und 69 (5); (M^+ gefunden: 264.1349; berechnet: 264.1362)

EA: ber.: C: 68.16; H: 7.63 gef.: C: 67.87; H: 7.59

(1R,3R,5S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on (+)-**157**



Zu einer Suspension von PCC (4.72 g, 22 mmol, ~1.5 eq. auf 6 g SiO_2) in 50 ml DCM wird unter kräftigem Rühren bei 0°C Alkohol (+)-**156** (3.8 g, 14.4 mmol) in 20 ml DCM zugegeben. Die Suspension wird bei RT 5 h gerührt. Nach Silicagelfiltration der Reaktionsmischung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; EtOAc: PE; 1:1) wird Keton (+)-**157** (3.47 g, 92%) als weißer, kristalliner Feststoff isoliert.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Smp.: 73°C (Ether; PE)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.9^\circ$ (c = 1; CHCl_3)

R_f (Ether; PE): 0.33

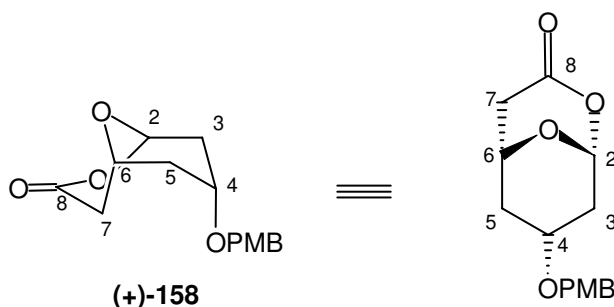
IR (CHCl_3): 3000_m, 2960_m, 2928_m, 2872_w, 2836_w, 1756_s, 1612_m, 1512_s, 1464_w, 1440_w, 1420_w, 1400_w, 1348_w, 1324_m, 1304_m, 1248_s, 1176_m, 1148_m, 1072_s, 1032_s, 972_w, 884_w, 864_w und 824_w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.25\text{-}7.21$ (2 H, m, Ar-H); 6.89-6.87 (2 H, m, Ar-H); 4.74 (1 H, m, H-6); 4.50 und 4.23 (je 1 H, je d, je $^2J = 11.2$ Hz, OCH_2); 3.99 (1 H, m, H-4); 3.80 (4 H, m, H-2 und ArOCH_3); 2.80-2.75 (1 H, d, $^2J = 16.5$ Hz, H-7_{endo}); 2.61-2.55 (1 H, m, H-7_{exo}); 2.27-2.21 (2 H, m, H-3_{ax} und H-3_{eq}), 2.05-2.00 (1 H, dt, $^2J = 14.7$ Hz und $^3J = 4$ Hz, H-5_{ax}) und 1.91-1.87 (1 H, dd, $^2J = 14.7$ Hz und $^3J = 1.8$ Hz, H-5_{eq})

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 215.2$ (C-8); 159.1 (*p*-Ar-C); 130.1 (Ar-C); 129.0 (*o*-Ar-C); 113.8 (*m*-Ar-C); 75.2 (C-2); 73.7 (C-6); 70.5 (C-4); 69.8 (OCH_2); 55.3 (OCH_3); 42.5 (C-7); 34.5 und 33.1 (C-3 und C-5)

MS (120°C): 263 (2.3%, $\text{M}^+ + 1$), 262 (6.6, M^+), 191 (3.2), 143 (2.3), 141 (8.2), 137 (4.5), 135 (3.4), 123 (3.6), 122 (20.5), 121 (100), 109 (3.8), 97 (3), 91 (6.5), 85 (4.3), 77 (8.8) und 69 (8.3); (M^+ gefunden: 262.1202; berechnet: 262.1205)

(1R,5R,7R)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on (+)-**158**



Zu einer Lösung von Keton (+)-**157** (3.21 g, 12.2 mmol) in 100 ml DCM wird zuerst Natriumhydrogencarbonat (2.1 g, 25 mmol, 2.1 eq.) und danach *m*-CPBA (5.2 g, ~70%ig, ~21 mmol, ~1.7 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, mit DCM (400 ml) verdünnt, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lsg (200 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; EtOAc:PE; 1:1) gereinigt. Lacton (+)-**158** (3.26 g, 96%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$

Smp.: 101°C (Ether)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +43.0^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3)

R_f (Ether): 0.4

IR (CHCl_3): 3000 m , 2960 m , 2872 w , 2836 w , 1748 s , 1612 m , 1512 s , 1464 w , 1440 w , 1420 w , 1384 m , 1344 m , 1304 w , 1280 m , 1228 s , 1180 m , 1104 s , 1032 m , 972 m , 864 w und 824 w

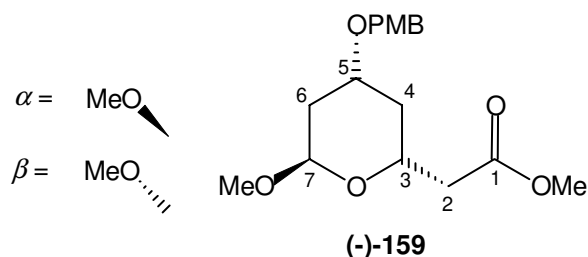
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.27$ -7.24 (2 H, m, Ar-*H*); 6.89-6.86 (2 H, m, Ar-*H*); 5.72 (1 H, m, *H*-2); 4.57 (1 H, d, $^2J = 11.8$ Hz, OCH_2); 4.31 (1 H, d, $^2J = 11.8$ Hz, OCH_2); 4.46-4.43 (1 H, m, *H*-6); 3.91 (1 H, m, *H*-4); 3.80 (4 H, m, *H*-2 und OCH_3); 3.00-2.93 (1 H, ddd, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, *H*-7 $_{exo}$); 2.64 (1 H, d, $^2J = 17.7$ Hz, *H*-7 $_{endo}$); 2.43-2.38 (1 H, dq, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 2$ Hz, *H*-3 $_{eq}$), 2.22-2.18 (1 H, dt, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, *H*-5 $_{ax}$), 2.00-1.95 (1 H, m, *H*-5 $_{eq}$) und 1.88-1.82 (1 H, dt, $^2J = 15$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, *H*-3 $_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 166.4$ (C-8); 159.2 (*p*-Ar-C); 132.1 (Ar-C); 129.5 (*o*-Ar-C); 113.8 (*m*-Ar-C); 96.8 (C-2); 69.9 (OCH_2); 68.0 (C-4); 65.8 (C-6); 55.4 (OCH_3); 35.8 (C-7); 33.6 (C-5) und 31.5 (C-3)

MS (130°C): 278 (4.1%, M^+), 189 (1.2), 176 (4.8), 163 (1.7), 150 (33.9), 137 (43.6), 135 (15.4), 124 (9.6), 122 (10.6), 121 (100), 109 (6.5), 96 (15.8), 91 (3.4), 83 (9.7), 82 (7.5) und 77 (12.7); (M^+ gefunden: 278.1155; berechnet: 278.1154)

(2R,4R,6R)-[6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-
essigsäuremethylester α -(-)-**159**

(2R,4R,6S)-[6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-
essigsäuremethylester β -(-)-**159**



Zu einer Lösung von Lacton (+)-**158** (3.12 g, 11.2 mmol) in 20 ml MeOH (abs.) werden 0.2 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 h bei RT gerührt. Die Suspension wird mit DCM (100 ml) verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; EtOAc:PE; 1:3) werden die THP-Essigester α -(-)-**159** und β -(-)-**159** (3.19 g, 91%, α : β >10:1 laut $^1\text{H-NMR}$) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$

$[\alpha]_D^{20}$ -28.0° ($c = 1.66$; CHCl_3)

R_f (Ether:PE; 1:1): 0.4

IR (CHCl_3): 3000 m , 2972 s , 2936 m , 2896 m , 2836 w , 1736 s , 1612 w , 1512 s , 1440 w , 1388 w , 1368 w , 1324 w , 1300 w , 1248 s , 1152 w , 1120 m , 1104 s , 1044 s , 972 w , 932 w und 876 m

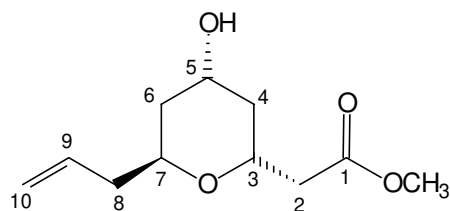
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): α -(-)-**159**: $\delta = 7.31$ - 7.28 (2 H, m, Ar- H); 6.89-6.87 (2 H, m, Ar- H); 4.85 (1 H, d, $^3J = 2.9$ Hz, H -7); 4.47 (2 H, s, OCH_2); 4.21-4.15 (1 H, m, H -3); 3.92-3.86 (1 H, m, H -5); 3.80 (3 H, s, ArOCH_3); 3.70 (3 H, s, CO_2CH_3); 3.33 (3 H, s, OCH_3); 2.55 (1 H, d, $^3J = 8.8$ Hz, H -2); 2.48 (1 H, d, $^3J = 4.4$ Hz, H -2'); 2.19-2.15 (1 H, m, H -6 eq); 2.11-2.07 (1 H, m, H -4 eq); 1.58-1.51 (1 H, m, H -6 ax) und 1.36-1.28 (1 H, q, $^{2\beta}J = 11.8$ Hz, H -4 ax)

β -(-)-**159**: $\delta = 7.27$ - 7.24 (2 H, m, Ar- H); 6.89-6.87 (2 H, m, Ar- H); 4.85 (1 H, d, $^3J = 2.9$ Hz, H -7); 4.48 (2 H, s, OCH_2); 4.21-4.15 (1 H, m, H -3); 3.92-3.88 (1 H, m, H -5); 3.80 (3 H, s, ArOCH_3); 3.71 (3 H, s, CO_2CH_3); 3.38 (3 H, s, OCH_3); 2.59 (1 H, d, $^3J = 9$ Hz, H -2); 2.44 (1 H, d, $^3J = 4.4$ Hz, H -2'); 2.19-2.15 (1 H, m, H -6 eq); 2.11-2.07 (1 H, m, H -4 eq); 1.41 (1 H, m, H -6 ax) und 1.31-1.26 (1 H, m, H -4 ax)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.5$ (C -1); 159.2 (p -Ar- C); 131.6 (Ar- C); 129.2 (o -Ar- C); 113.9 (m -Ar- C); 99.1 (C -7); 70.3 (C -5); 69.7 (OCH_2); 64.6 (C -3); 55.3 (ArOCH_3); 54.6 (OCH_3); 51.7 (CO_2CH_3); 40.8 (C -2); 37.6 und 36.3 (C -4 und C -6)

MS (90°C): 324 (0.2%, M⁺), 292 (2.6), 274 (0.2), 248 (0.2), 186 (1.2), 176 (2.5), 163 (0.9), 150 (20.6), 137 (15.8), 122 (10.6), 121 (100), 109 (2.6), 97 (5.3), 85 (5.9) und 78 (7.5); (M⁺ gefunden: 324.1578; berechnet: 324.1573)

(2R,4S,6S)-(6-Allyl-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester(-)-**160**



(-)-**160**

Unter Argon werden THP-Essigester (-)-**159** (3.24 g, 10 mmol) und Allyltrimethylsilan (9 ml, 6.47 g, 56.8 mmol, 5.7 eq.) in 15 ml Acetonitril auf -20°C eingekühlt. TMS-Triflat (1.82 ml, 2.22 g, 10 mmol, 1 eq.) wird langsam zugetropft und die Mischung auf RT erwärmt. Nach 2 h werden 25 ml MTB zugegeben und die Mischung mit 20 ml NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:1) wird Ester (-)-**160** (1.85 g, 85%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₁H₁₈O₄

[α]_D²⁰ -50.5° (c = 1; CHCl₃)

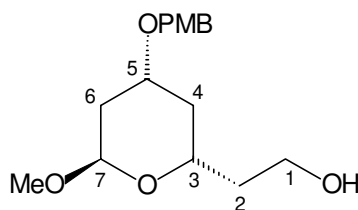
R_f (MTB:PE; 1:1): 0.2

IR (CHCl₃): 3608_m, 3080_w, 3000_m, 2952_m, 2840_w, 1732_s, 1632_w, 1612_m, 1584_w, 1512_s, 1440_s, 1380_w, 1356_m, 1316_m, 1304_m, 1248_s, 1176_m, 1068_m, 1036_s, 920_m, 832_m und 540_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.84-5.71 (1 H, m, H-9); 5.09-5.02 (2 H, m, H-10 und H-10'); 4.13-4.01 (3 H, m, H-3, H-5 und H-7); 3.67 (3 H, s, OCH₃); 2.69-2.45 (2 H, m, H-2 und H-2'); 2.49-2.41 und 2.22-2.15 (2 H, 2 × m, H-8 und H-8'); 2.12 (1 H, s, OH); 2.01-1.95 und 1.84-1.78 (2 H, 2 × m, H-4_{eq} und H-6_{eq}); 1.59-1.54 (1 H, ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 9.7 Hz und ³J = 5.3 Hz, H-6_{ax}) und 1.58-1.51 (1 H, dt, ^{2/3}J = 12.6 Hz und ³J = 9.6 Hz, H-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.8 (C-1); 134.8 (C-9); 116.9 (C-10); 71.3, 66.0 und 65.3 (C-3, C-5 und C-7); 51.6 (OCH₃); 40.7 (C-2); 39.6 und 37.1 (C-6 und C-8) und 36.8 (C-4)

MS (RT): 183 (1.4%, M⁺-OCH₃), 173 (6.1, M⁺-C₃H₅), 155 (76.5), 141 (10.6), 123 (25.6), 113 (6.8), 102 (9.8), 97 (18.8) und 81 (100); (M⁺-C₃H₅ gefunden: 173.0802; berechnet: 173.0813)

2-[(2S,4R,6R)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-ethanol(-)-**161**(-)-**161**

Zu einer Lösung von THP-Essigester (-)-**159** (0.65 g, 2 mmol) in 10 ml wird bei -78°C Dibal-H (4.17 ml, 1.2 M in Toluol, 5 mmol, 2.5 eq.) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird die Mischung auf RT erwärmt, 2 h gerührt, MeOH (1 ml) vorsichtig zugesetzt, ges. Kaliumnatriumtartratlösung (10 ml) zugegeben und die Mischung 1 h gerührt. Anschließend wird EtOAc (20 ml) zugegeben, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; EtOAc) gereinigt. Alkohol (-)-**161** (0.503 g, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -77.7° ($c = 1$; CHCl_3)

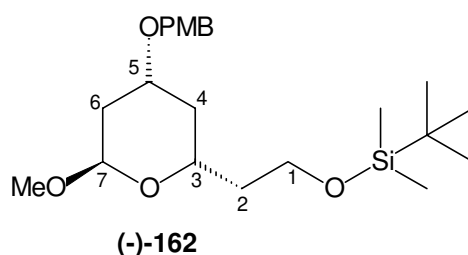
R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.3

IR (CHCl_3): 3508 m , 3000 m , 2936 m , 2836 w , 1668 w , 1652 w , 1612 m , 1584 w , 1512 s , 1448 w , 1388 w , 1356 w , 1300 w , 1248 s , 1172 m , 1120 s , 1072 s , 1044 s , 996 w , 960 m , 828 w , 616 w , 580 w und 524 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.27\text{-}7.24$ (2 H, m, Ar- H); 6.89-6.86 (2 H, m, Ar- H); 4.86 (1 H, d, $^3J = 3$ Hz, $H\text{-}7$); 4.48 (2 H, s, OCH_2); 3.94-3.83 (4 H, m, $H\text{-}3$, $H\text{-}5$ und CH_2OH); 3.80 (3 H, s, ArOCH_3); 3.34 (3 H, s, OCH_3); 2.53 (1 H, br s; OH); 2.21-2.16 (1 H, m, $H\text{-}2$); 2.05-2.00 (1 H, m, $H\text{-}2$); 1.87-1.70 (2 H, m, $H\text{-}4_{\text{eq}}$ und $H\text{-}6_{\text{eq}}$); 1.59-1.52 (1 H, ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 11.4$ Hz und $^3J = 3.7$ Hz, $H\text{-}6_{\text{ax}}$) und 1.42-1.33 (1 H, q, $^2J = 11.6$ Hz, $H\text{-}4_{\text{ax}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 159.2$ ($p\text{-Ar-C}$); 130.7 (Ar- C); 129.2 ($o\text{-Ar-C}$); 113.8 ($m\text{-Ar-C}$); 99.2 ($C\text{-}7$); 70.2 ($C\text{-}5$); 69.6 (OCH_2); 67.7 ($C\text{-}3$); 61.1 ($C\text{-}1$); 55.3 (ArOCH_3); 54.6 (OCH_3); 38.1 ($C\text{-}2$); 37.8 und 36.4 ($C\text{-}4$ und $C\text{-}6$)

MS (70°C): 296 (0.4%, M^+), 264 (2), 189 (0.4), 180 (2.1), 163 (1), 150 (20.6), 137 (16), 122 (11.7), 121 (100), 110 (3.4), 97 (2.7), 84 (4.6), und 77 (6.3); (M^+ gefunden: 296.1624; berechnet: 296.1624)

(2S,4R,6R)-2-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran (-)-**162**

Unter Argon werden Alkohol (-)-**161** (682 mg, 2.3 mmol), Imidazol (392 mg, 5.75 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (435 mg, 2.76 mmol, 1.2 eq.) in 3 ml DMF gelöst. Bei RT wird die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Anschließend werden 5 ml MTB zugegeben und die Mischung mit 10 ml NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:5) wird Tetrahydropyran (-)-**162** (900 mg, 95%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₂H₃₈O₅Si

[α]_D²⁰ -66.1° (c = 1; CHCl₃)

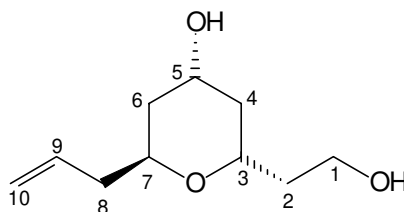
R_f (MTB:PE; 1:5): 0.3

IR (CHCl₃): 3000_w, 2956_m, 2932_m, 2900_w, 2856_w, 1612_m, 1512_m, 1464_w, 1448_w, 1388_w, 1360_w, 1300_w, 1264_s, 1172_w, 1108_m, 1088_s, 1044_s, 1008_w, 968_m, 940_w, 904_w und 836_s

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.27-7.25 (2 H, m, Ar-H); 6.89-6.87 (2 H, m, Ar-H); 4.85 (1 H, d, ³J = 3.1 Hz, H-7); 4.48 (2 H, s, OCH₂); 3.91-3.69 (7 H, m, H-3, H-5, ArOCH₃ und CH₂OSi); 3.32 (3 H, s, OCH₃); 2.20-2.15 (1 H, m, H-2); 2.09-2.05 (1 H, m, H-2'); 1.76-1.52 (3 H, m, H-4_{eq}, H-6_{eq} und H-6_{ax}); 1.34-1.25 (1 H, q, ^{2/3}J = 11.6 Hz, H-4_{ax}); 0.91 (9 H, s, SiC(CH₃)₃) und 0.05 (6 H, s, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 159.1 (*p*-Ar-C); 130.8 (Ar-C); 129.1 (*o*-Ar-C); 113.8 (*m*-Ar-C); 99.0 (C-7); 70.7 (C-5); 69.5 (OCH₂); 64.4 (C-3); 59.3 (C-1); 55.3 (ArOCH₃); 54.4 (OCH₃); 39.1 (C-2); 38.2 und 36.6 (C-4 und C-6); 25.9 (C(CH₃)₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃) und -5.34 (Si(CH₃)₂)

MS (70°C): 410 (0.4%, M⁺), 353 (0.8), 321 (0.6), 309 (0.6), 265 (0.5), 241 (1.8), 215 (6.9), 183 (3.7), 147 (3.9), 131 (12.5), 122 (10), 121 (100), 101 (3.6) und 77 (5.7); (M⁺ gefunden: 410.2485; berechnet: 410.2489)

(2S,4S,6S)-2-Allyl-6-(2-hydroxyethyl)-tetrahydropyran-4-ol(-)-**163**(-)-**163**

Methode A:

Unter Stickstoff wird zu Ester (-)-**160** (1.07 g, 5 mmol) in 50 ml THF bei -78 °C Dibal-H (16.7 ml, 1.2 M in Toluol, 20 mmol, 4 eq.) zugetropft und 10 min gerührt. Anschließend wird die Mischung auf RT erwärmt, für 2 h gerührt, MeOH (2 ml) vorsichtig zugetropft und anschließend ges. Kaliumnatriumtartratlösung (50 ml) zugesetzt. Zu der Mischung wird EtOAc (50 ml) gegeben und solange gerührt, bis eine Phasentrennung zu erkennen ist. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit MTB (5 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; MTB) gereinigt. Diol (-)-**163** (810 mg, 87%) wird als farbloses Öl erhalten.

Methode B:

In einem 10 ml Einhalskolben wird Bis-Silylether (-)-**162** (43 mg, 0.1 mmol) und Allyltrimethylsilan (0.06 ml, 0.043 g, 0.38 mmol, 3.8 eq.) in 0.5 ml Acetonitril mit TMS-Triflat (34 µl, 40 mg, 0.17 mmol, 1.7 eq.) bei -20°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf RT erwärmt, anschließend mit 5 ml MTB und mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB) wird Diol (-)-**163** (18 mg, 85%, > 99% d.e.) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₀H₁₈O₃

[α]_D²⁰ -44.6° (c = 1; CHCl₃)

R_f(MTB): 0.2

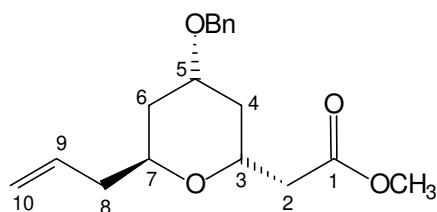
IR (CHCl₃): 3608_m, 3492_m, 3080_w, 2988_m, 2944_m, 1764_w, 1724_w, 1640_w, 1436_s, 1384_s, 1256_s, 1232_s, 1172_m, 1072_s, 1044_s, 1012_s, 956_m, 920_m, 856_w, 836_m, 636_w, 616_w, 564_w, 540_w und 512_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.86-5.76 (1 H, m, H-9); 5.16-5.07 (2 H, m, H-10 und H-10'); 4.18, 4.04 und 3.85 (3 H, 3 × m, H-3, H-5 und H-7); 3.75 (2 H, m, CH₂OH); 2.68 (1 H, br s, OH); 2.59-2.52 und 2.26-2.19 (2 H, 2 × m, H-2 und H-2'); 1.99-1.58 (6 H, m, H-4_{ax}, H-4_{eq}, H-6_{ax}, H-6_{eq}, H-8 und H-8') und 1.72 (1 H, br s, OH)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 134.8 (C-9); 117.0 (C-10); 71.7, 68.9 und 64.0 (C-3, C-5 und C-7); 61.2 (C-1); 40.9 (C-2); 37.6 und 37.2 (C-6 und C-8) und 36.2 (C-4)

MS (RT): 145 (4.2%, M^+ -OCH₃), 141 (5.4), 127 (100), 109 (19.8), 97 (22.8), 91 (15.1) und 83 (36.5); (M^+ -C₂H₄OH gefunden: 141.0916; berechnet: 141.0916)

(2R,4S,6S)-(6-Allyl-4-benzyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester(-)-**165**



(-)-**165**

Zu einer Lösung von THP-Essigester (-)-**164**¹¹¹ (147 mg, 0.5 mmol) und Allyltrimethylsilan (0.45 ml, 0.32 g, 2.85 mmol, 5.7 eq.) in 2 ml Acetonitril wird TMS-Triflat (0.091 ml, 111 mg, 0.5 mmol, 2 eq.) bei -20°C zugetropft und 2 h gerührt. Anschließend werden 5 ml MTB und 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, die wäßrige Phase von der organischen Phase getrennt und mit MTB (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:3) wird Ester (-)-**165** (124 mg, 83%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₈H₂₄O₄

[α]_D²⁰ -41.4° (c = 1; CHCl₃)

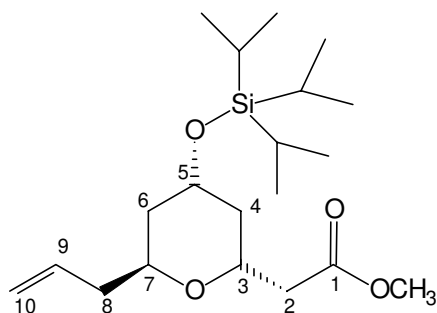
R_f (MTB:PE; 1:4): 0.3

IR (CHCl₃): 3068_w, 3000_m, 2948_m, 2888_w, 2864_w, 1732_s, 1640_w, 1496_w, 1436_s, 1360_m, 1324_m, 1268_m, 1236_m, 1168_s, 1068_s, 1028_m, 1012_m, 920_m und 608_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.34-7.23 (5 H, m, 5 × Ar-H); 5.85-5.64 (1 H, m, H-9); 5.08-4.96 (2 H, m, H-10 und H-10'); 4.51 (2 H, s, OCH₂); 4.20-4.10 (1 H, m, H-3); 4.10-3.99 (1 H, m, H-7); 3.82-3.70 (1 H, m, H-5); 3.65 (3 H, s, OCH₃); 2.79-2.44 (2 H, m, H-2 und H-2'); 2.46-2.10 (2 H, m, H-8 und H-8'); 2.08-1.95 (1 H, m, H-4_{eq}); 1.86-1.61 (2 H, m, H-6_{eq} und H-6_{ax}); 1.52-1.37 (1 H, dt, ²*J* = 12.9 Hz und ³*J* = 8.4 Hz, H-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.8 (C-1); 138.5 (Ar-C); 134.8 (C-9); 128.4 (Ar-C); 127.6 (Ar-C); 127.4 (Ar-C); 116.8 (C-10); 70.8 (C-3); 70.3 (C-7); 66.8 (C-5); 69.9 (OCH₂); 51.6 (OCH₃); 40.4 (C-2); 37.4 (C-8); 35.8 (C-6) und 34.2 (C-4)

MS (RT): kein M⁺, 263 (3.6%, M⁺-C₃H₅), 198 (1.8, M⁺-C₃H₅), 155 (34.3), 129 (3.4), 116 (6), 101 (4.6), 96 (5.9), 91 (100) und 81 (12.9); (M⁺-C₃H₅ gefunden: 263.1275; berechnet: 263.1283)

(2R,4S,6S)-(6-Allyl-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester
(-)-**167**(-)-**167**

Unter Argon werden Ester (-)-**160** (272 mg, 1.27 mmol), Imidazol (218 mg, 3.25 mmol, 2.5 eq.) und TIPS-Chlorid (293 mg, 1.5 mmol, 1.2 eq.) in 3 ml DMF bei RT über Nacht gerührt. Anschließend werden 5 ml MTB zugegeben und die Mischung in einem Scheidetrichter mit 10 ml NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:5) wird Ester (-)-**167** (455 mg, 97%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₀H₃₈O₄Si

[α]_D²⁰ -29.8° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.2

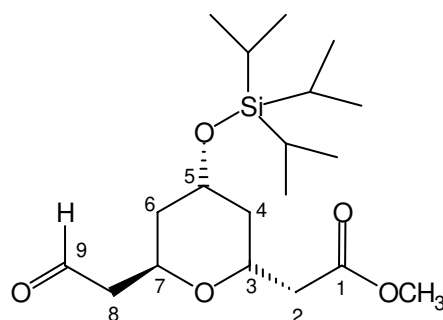
IR (CHCl₃): 3000_w, 2944_s, 2892_w, 2864_s, 1732_s, 1464_s, 1436_w, 1384_m, 1324_m, 1284_m, 1164_m, 1124_m, 1064_m, 1036_m, 996_m, 916_m, 880_m und 808_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.83-5.72 (1 H, m, H-9); 5.10-5.03 (2 H, m, H-10 und H-10'); 4.22-4.02 (3 H, m, H-3, H-5 und H-7); 3.67 (3 H, s, OCH₃); 2.83-2.53 (2 H, m, H-2 und H-2'); 2.45-2.37 und 2.23-2.16 (2 H, 2 × m, H-8 und H-8'); 1.96-1.91 und 1.74-1.61 (3 H, 2 × m, H-4_{eq}, H-6_{ax} und H-6_{eq}); 1.49-1.41 (1 H, m, H-4_{ax}) und 1.14-0.91 (21 H, m, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 172.0 (C-1); 134.9 (C-9); 116.7 (C-10); 69.8, 67.2 und 64.8 (C-3, C-5 und C-7); 51.6 (OCH₃); 40.3 (C-2); 39.2 und 38.0 (C-6 und C-8); 37.8 (C-4); 17.7 (SiCH(CH₃)₂) und 12.2 (SiCH(CH₃)₂)

MS (70°C): kein M⁺, 339 (2.8%, M⁺-OCH₃), 327 (24.7), 309 (1), 286 (2.3), 259 (23), 229 (11.5), 205 (1.6), 185 (7), 155 (10.9), 145 (5.6), 131 (93), 103 (76.5), 89 (12.7) und 75 (100); (M⁺-OCH₃ gefunden: 339.2361; berechnet: 339.2355)

[(2R,4S,6R)-6-(2-Oxo-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-
essigsäuremethylester (-)-**169**



(-)-**169**

Zu einer Lösung von Ester (-)-**167** (2.8 g, 7.6 mmol) in 30 ml DCM wird bei -78°C Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist. Dieses dauert etwa 25 min. Anschließend wird eine Lösung von Triphenylphosphin (5.9 g, 23 mmol, 3 eq.) in 15 ml DCM zugetropft, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, in wenig DCM gelöst und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:5 \rightarrow MTB:PE; 1:1) gereinigt. Ester (-)-**169** (2.82 g, 99%) wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$

Smp.: 35°C (MTB; PE)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -30.2° ($c = 1$; CHCl_3)

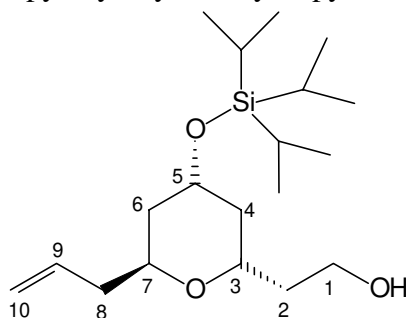
R_f (MTB:PE; 1:3): 0.2

IR (CHCl_3): 3000_{w} , 2944_{s} , 2892_{w} , 2868_{s} , 1728_{s} , 1460_{m} , 1436_{m} , 1420_{w} , 1384_{m} , 1344_{m} , 1324_{m} , 1256_{m} , 1168_{m} , 1124_{m} , 1108_{m} , 1064_{m} , 1036_{m} , 1012_{m} , 880_{m} und 832_{w}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 9.73$ (1 H, s, CHO); 4.67-4.60, 4.28-4.21 und 4.21-4.14 (3 H, $3 \times \text{m}$, H-3, H-5 und H-7); 3.67 (3 H, s, OCH_3); 2.98-2.93, 2.74-2.68, 2.61-2.55 und 2.47-2.40 (4 H, $4 \times \text{m}$, H-2, H-2', H-8 und H-8'); 1.98-1.91 und 1.78-1.63 (3 H, $2 \times \text{m}$, H-4_{eq}, H-6_{ax} und H-6_{eq}); 1.58-1.52 (1 H, m, H-4_{ax}) und 1.13-1.01 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 201.0$ (C-9); 171.9 (C-1); 67.9, 64.6 und 64.4 (C-3, C-5 und C-7); 51.6 (OCH_3); 47.5 (C-8); 39.7, 38.6 und 37.8 (C-2, C-4 und C-6); 18.1 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und 12.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$)

MS (110°C): kein M^+ , 341 (6.9%, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 330 (23.4), 329 (100), 311 (4.6), 286 (5.6), 259 (23.7), 229 (17.6), 211 (7.1), 185 (27.6), 157 (13.6), 145 (18.4), 131 (28.1), 103 (18.7), 89 (8.9) und 81 (38.5); ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ gefunden: 341.2145; berechnet: 341.2148)

(2S,4S,6S)-2-(6-Allyl-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl)-ethanol(-)-**170**(-)-**170**

Zu einer Lösung von Ester (-)-**167** (2 g, 5.4 mmol) in 40 ml THF wird bei -78°C Dibal-H (10.8 ml, 1.2 M in Toluol, 13 mmol, 2.4 eq.) zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wird die Mischung auf -20°C erwärmt, weitere 2 h gerührt und danach MeOH (1 ml) vorsichtig zugesetzt. Die Mischung wird mit ges. Kaliumnatriumtartratlösung (40 ml) versetzt, 1 h gerührt und EtOAc (20 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB) gereinigt. Alkohol (-)-**170** (1.67 g, 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -33.0° ($c = 1$; CHCl_3)

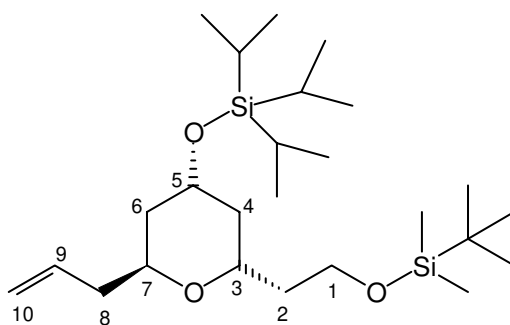
R_f (MTB:PE; 1:1): 0.25

IR (CHCl_3): 3504_w , 3000_w , 2944_s , 2892_w , 2864_s , 1640_w , 1464_m , 1432_w , 1384_m , 1360_m , 1292_w , 1256_w , 1228_w , 1172_w , 1120_m , 1084_s , 1012_m , 996_m , 920_m , 880_m , 820_m und 656_m

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.85\text{-}5.75$ (1 H, m, $H\text{-}9$); $5.13\text{-}5.08$ (2 H, m, $H\text{-}10$ und $H\text{-}10'$); $4.14\text{-}4.06$ und $3.90\text{-}3.70$ (5 H, $3 \times$ m, $H\text{-}1$, $H\text{-}1'$, $H\text{-}3$, $H\text{-}5$ und $H\text{-}7$); $2.73\text{-}2.69$ (1 H, m, OH); $2.52\text{-}2.44$ und $2.24\text{-}2.17$ (2 H, $2 \times$ m, $H\text{-}2$ und $H\text{-}2'$); $1.98\text{-}1.59$ (5 H, m, $H\text{-}4_{eq}$, $H\text{-}6_{ax}$, $H\text{-}6_{eq}$, $H\text{-}8$ und $H\text{-}8'$); $1.40\text{-}1.32$ (1 H, dt, $^2/3J = 12.8$ Hz und $^3J = 9.5$ Hz, $H\text{-}4_{ax}$) und 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.0$ ($C\text{-}9$); 117.1 ($C\text{-}10$); 71.1 , 69.7 und 64.7 ($C\text{-}3$, $C\text{-}5$ und $C\text{-}7$); 61.6 ($C\text{-}1$); 41.1 , 38.1 , 37.4 und 36.9 ($C\text{-}2$, $C\text{-}4$, $C\text{-}6$ und $C\text{-}8$); 18.0 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$)

MS (RT): kein M^+ , 299 (36.5%, $\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_7$), 282 (16.5), 257 (3.5), 231 (41.9), 201 (34.1), 187 (39.1), 185 (27.9), 157 (34.2), 144 (31.5), 131 (54.8), 127 (74.9), 119 (85.9), 101 (25.9), 81 (100); ($\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_7$ gefunden: 299.2049; berechnet: 299.2042)

(2S,4S,6S)-6-Allyl-2-(2-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran (-)-**171**(-)-**171**

Unter Argon werden Alkohol (-)-**170** (1.5 g, 4.39 mmol), Imidazol (746 mg, 11 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (793 mg, 5.27 mmol, 1.2 eq.) in 15 ml DMF bei RT über Nacht gerührt. Anschließend werden 50 ml MTB zugegeben und die Mischung in einem Scheidetrichter mit 30 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (5 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:5) wird Bis-Silylether (-)-**171** (2 g, 97%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₅H₅₂O₃Si₂

[α]_D²⁰ -31.3° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:5): 0.33

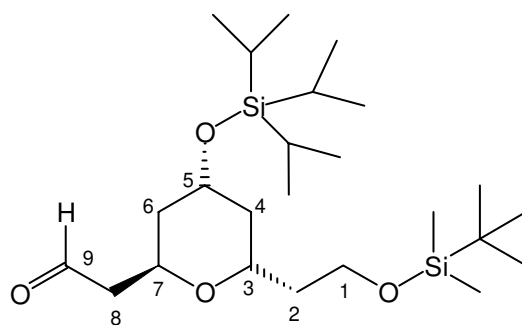
IR (CHCl₃): 3000_w, 2944_s, 2892_w, 2864_s, 1464_s, 1388_m, 1256_m, 1176_w, 1088_m, 1004_m, 964_w, 916_m, 880_m und 836_s

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.84-5.74 (1 H, m, H-9); 5.09-5.02 (2 H, m, H-10 und H-10'); 4.13-3.98 und 3.84-3.78 (3 H, 2 × m, H-3, H-5 und H-7); 2.44-2.37 und 2.22-2.15 (2 H, 2 × m, H-2 und H-2'); 1.98-1.87 (2 H, m, H-8 und H-8'); 1.77-1.72 (1 H, ddd, ²J = 13.1 Hz, ³J = 4.2 Hz und ³J = 1.4 Hz, H-6_{eq}); 1.67-1.59 (2 H, m, H-4_{eq} und H-6_{ax}); 1.40-1.32 (1 H, dt, ²/_βJ = 12.9 Hz und ³J = 8.7 Hz, H-4_{ax}); 1.05-1.03 (21 H, m, Si(CH(CH₃)₂)₃); 0.89-0.86 (9 H, s, Si(CH₃)₃) und 0.05-0.03 (6 H, s, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 135.2 (C-9); 116.6 (C-10); 70.3, 66.5 und 65.0 (C-3, C-5 und C-7); 59.9 (C-1); 40.5 (C-2); 38.5 und 38.2 (C-6 und C-8); 37.4 (C-4); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 18.3 (SiC(CH₃)₃); 18.1 (SiCH(CH₃)₂); 12.3 (SiCH(CH₃)₂) und -5.3 (Si(CH₃)₂)

MS (RT): 457 (0.6%, M⁺), 442 (0.7), 414 (33.3), 400 (20.7), 372 (5.7), 346 (32.7), 241 (28.1), 227 (27.1), 197 (15.6), 185 (27.3), 157 (15.2), 131 (100), 115 (19.6), 101 (20.8), 89 (67.7) und 73 (40.4); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 413.2915; berechnet: 413.2907)

[(2R,4R,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-acetaldehyd (-)-**172**



(-)-**172**

In einem 25 ml Zweihalskolben wird Bis-Silylether (-)-**171** (456 mg, 1 mmol) in 10 ml DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. In die Reaktionsmischung wird Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist. Anschließend wird Triphenylphosphin (524 mg, 2 mmol, 2 eq.) zugegeben, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:15 \rightarrow MTB:PE; 1:3) gereinigt. Aldehyd (-)-**172** (458 mg, 100%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32.4° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.2

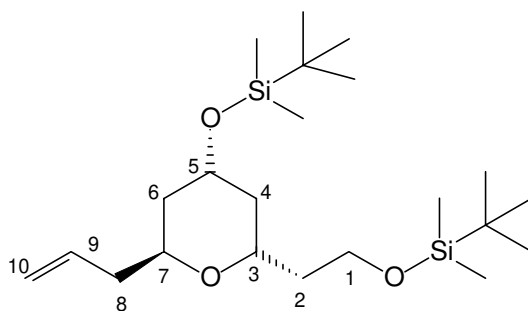
IR (CHCl_3): 3000_w , 2948_s , 2892_w , 2864_s , 2728_w , 1724_s , 1464_m , 1388_m , 1360_w , 1296_w , 1256_m , 1204_w , 1176_w , 1100_s , 1036_m , 1012_m , 956_w , 920_w , 880_m und 836_w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 9.79$ (1 H, dd, $^3J = 2.3$ Hz und $^3J = 2$ Hz; CHO); 4.62-4.58, 4.14-4.09 und 3.92-3.85 (3 H, $3 \times m$, H-3, H-5 und H-7); 3.67-3.64 (2 H, dd, $^3J = 7.4$ Hz und $^3J = 5.5$ Hz; H-1 und H-1'); 2.77-2.72 und 2.46-2.41 (2 H, $2 \times m$, H-8 und H-8'); 2.08-2.01 (1 H, m, H-2); 1.95-1.80 (1 H, dt, $^2/3J = 12.8$ Hz und $^3J = 4.2$ Hz, H-4 $_{eq}$); 1.72-1.63 (3 H, m, H-6 $_{ax}$, H-6 $_{eq}$ und H-2'); 1.47-1.41 (1 H, m, H-4 $_{ax}$); 1.05 (21 H, m, $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und 0.04 (6 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 201.0$ (C-1); 67.3, 64.9 und 64.8 (C-3, C-5 und C-7); 59.7 (C-9); 47.2 (C-8); 39.3, 38.9 und 37.9 (C-2, C-4 und C-6); 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.09 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.07 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (RT): 458 (0.9%, M^+), 443 (2.8), 415 (44.3), 401 (52.5), 371 (9.5), 357 (8.6), 329 (20.1), 284 (9.6), 255 (5.4), 241 (18.1), 229 (100), 197 (17.9), 185 (32.6), 157 (23.1), 131 (53.0), 115 (25.1), 101 (36.5), 89 (71.2) und 73 (51.2); (M^+ - C_3H_7 gefunden: 415.2708; berechnet: 415.2700)

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Allyl-4-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-6-(2-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-ethyl)-tetrahydropyran (-)-**173**



(-)-**173**

In einem 10 ml Einhalskolben werden unter Argon Alkohol (-)-**163** (860 mg, 4.62 mmol), Imidazol (2.32 g, 34.7 mmol, 7.5 eq.) und TBS-Chlorid (2.1 g, 13.9 mmol, 3 eq.) in 20 ml DMF gelöst. Bei RT wird die Reaktionsmischung über Nacht gerührt, anschließend 30 ml MTB zugegeben und die Mischung mit 20 ml NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:10) wird Bis-Silylether (-)-**173** (1.74 g, 93%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₂H₄₆O₃Si₂

[α]_D²⁰ -35.2° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:10): 0.4

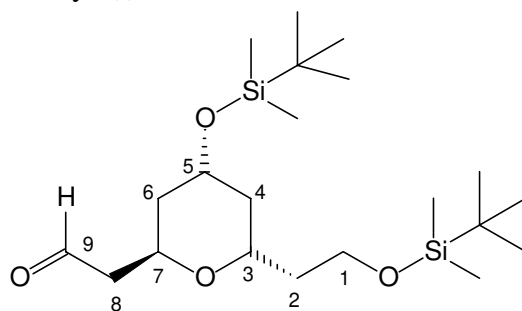
IR (CHCl₃): 3000_w, 2952_s, 2928_s, 2884_m, 2856_s, 1472_s, 1432_w, 1388_m, 1360_m, 1256_s, 1176_w, 1088_s, 1004_m, 964_w, 936_m, 916_m und 836_s

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.84-5.74 (1 H, m, *H*-9); 5.09-5.02 (2 H, m, *H*-10 und *H*-10'); 4.05-3.98 und 3.85-3.78 (3 H, 2 × m, *H*-3, *H*-5 und *H*-7); 3.70-3.67 (2 H, m, *H*-1 und *H*-1'); 2.44-2.37 und 2.24-2.18 (2 H, 2 × m, *H*-2 und *H*-2'); 1.98-1.86 (2 H, m, *H*-8 und *H*-8'); 1.70-1.53 (3 H, m, *H*-4_{eq}, *H*-6_{ax} und *H*-6_{eq}); 1.36-1.28 (1 H, dt, ²*β**J* = 12.9 Hz und ³*J* = 8.5 Hz, *H*-4_{ax}); 0.87-0.85 (18 H, s, 2 × SiC(CH₃)₃) und 0.05-0.03 (12 H, s, 2 × Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 135.3 (*C*-9); 116.6 (*C*-10); 70.3, 66.6 und 65.1 (*C*-3, *C*-5 und *C*-7); 59.9 (*C*-1); 40.1 (*C*-2); 38.4 und 38.0 (*C*-6 und *C*-8); 37.5 (*C*-4); 25.9 und 25.8 (2 × SiC(CH₃)₃); 18.3 und 18.1 (2 × SiC(CH₃)₃); -4.7 und -5.3 (2 × Si(CH₃)₂)

MS (RT): kein M⁺, 357 (14.3%, M⁺-C₄H₉), 329 (2), 309 (1), 290 (2.3), 259 (5.8), 241 (16.9), 225 (7.2), 197 (8.3), 171 (21.2), 145 (9.1), 131 (100), 115 (10.3), 101 (25.4), 89 (41.1) und 75 (49.3); (M⁺-C₄H₉ gefunden: 357.2285; berechnet: 357.2281)

[(2R,4R,6S)-4-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-6-(2-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-ethyl)-tetrahydropyran-2-yl]-acetaldehyd (-)-**174**



(-)-**174**

In einem 100 ml Zweihalskolben wird Bis-Silylether (-)-**173** (1.67 g, 4.1 mmol) in 30 ml DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. In die Reaktionsmischung wird Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist (Dauer: etwa 45 min). Anschließend wird eine Lösung von Triphenylphosphin (4 g, 15 mmol, 3.8 eq.) in 5 ml DCM zugetropft, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt, in wenig DCM gelöst und säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:15 \rightarrow MTB:PE; 1:8) gereinigt. Aldehyd (-)-**174** (1.68 g, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -30.5° ($c = 1$; CHCl_3)

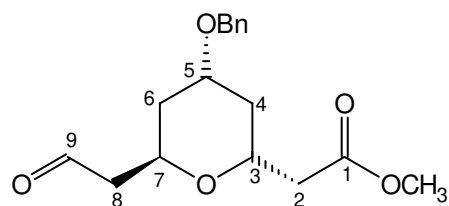
R_f (MTB:PE; 1:5): 0.3

IR (CHCl_3): 3000 w , 2952 s , 2928 s , 2884 m , 2856 s , 1724 s , 1472 m , 1432 w , 1388 m , 1360 m , 1256 m , 1184 w , 1096 s , 1036 m , 1004 w , 960 w , 940 w , 920 w und 836 s

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 9.75$ (1 H, dd, $^3J = 2.8$ Hz und $^3J = 2$ Hz, $H-1$); 4.53-4.49, 3.99-3.96 und 3.84-3.81 (3 H, 3 m, $H-3$, $H-5$ und $H-7$); 3.62-3.58 (2 H, dd, $^3J = 7.2$ Hz und $^3J = 5.5$ Hz, $H-9$ und $H-9'$); 2.72-2.65 (1 H, ddd, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz und $^3J = 2.9$ Hz, $H-2$); 2.41-2.36 (1 H, ddd, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 5$ Hz und $^3J = 1.9$ Hz, $H-2'$); 2.05-1.96 und 1.85-1.80 (2 H, 2 \times m, $H-8$ und $H-8'$); 1.62-1.55 (3 H, m, $H-4_{eq}$, $H-6_{eq}$ und $H-6_{ax}$); 1.38-1.31 (1 H, dt, $^2\beta J = 13.3$ Hz und $^3J = 7.2$ Hz, $H-4_{ax}$); 0.86-0.79 (18 H, m, 2 \times $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und 0.07-0.04 (12 H, m, 2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 201.0$ ($C-1$); 67.4, 64.8, und 64.5 ($C-3$, $C-5$ und $C-7$); 59.7 ($C-9$); 47.4 ($C-2$); 38.8, 38.7 und 37.7 und ($C-4$, $C-6$ und $C-8$); 25.9 und 25.8 (2 \times $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 und 18.1 (2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); -4.8 und -5.3 (2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (RT): kein M^+ , 401 (1.5%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 359 (34.6), 329 (5.4), 309 (1), 315 (9.2), 287 (19.7), 259 (4.3), 241 (14.1), 227 (35.2), 197 (25.1), 173 (54.3), 147 (25.3), 131 (88.4), 101 (57), 89 (73.2) und 73 (100); ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$ gefunden: 401.2549; berechnet: 401.2543)

(2R,4S,6R)-(4-Benzyloxy-6-(2-oxo-ethyl)-tetrahydropyran-2-yl)-essigsäuremethylester(-)-**178**(-)-**178**

In einem 10 ml Zweihalskolben wird Ester (-)-**165** (96 mg, 0.31 mmol) in 3 ml DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. In die Reaktionsmischung wird Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist. Anschließend wird Triphenylphosphin (414 mg, 1.35 mmol, 5 eq.) zugegeben, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:3 \rightarrow MTB:PE; 1:1) gereinigt. Ester (-)-**178** (94 mg, 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$

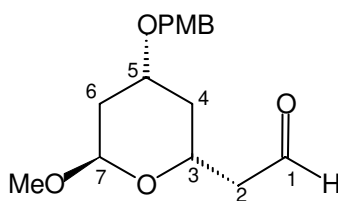
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -35.4° ($c = 1$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 3000_{w} , 2952_{w} , 2924_{w} , 2888_{w} , 2864_{s} , 1728_{s} , 1496_{w} , 1436_{m} , 1384_{m} , 1360_{m} , 1324_{m} , 1264_{s} , 1228_{m} , 1168_{m} , 1100_{m} , 1068_{m} , 1028_{m} und 896_{w}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 9.73$ (1 H, m, CHO); 7.38-7.28 (5 H, m, Ar-H); 4.68-4.63 (1 H, m, H-7); 4.55 (2 H, s, CH_2O); 4.25-4.18 (1 H, m, H-3); 3.83-3.78 (1 H, m, H-5); 3.68 (3 H, s, OCH_3); 2.92-2.86, 2.77-2.70, 2.60-2.54 und 2.48-2.42 (4 H, $4 \times$ m, H-2, H-2', H-8 und H-8 γ); 2.07-2.00 und 1.89-1.70 (3 H, $2 \times$ m, H-4 $_{\text{eq}}$, H-6 $_{\text{ax}}$ und H-6 $_{\text{eq}}$) und 1.62-1.54 (1 H, m, H-4 $_{\text{ax}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 200.8$ (C-9); 171.7 (C-1); 138.3 (Ar-C); 128.5 (Ar-C); 127.7 (Ar-C); 127.5 (Ar-C); 70.7, 67.6 und 65.0 (C-3, C-5 und C-7); 70.2 (OCH_2); 51.7 (OCH_3); 47.2 (C-8); 39.8, 34.8 und 34.6 (C-2, C-4 und C-6)

MS (80°C): kein M^+ , 275 (1.2%, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 262 (1.6), 237 (2.8), 219 (15.6), 200 (25.5), 182 (22), 156 (13.3), 138 (7.9), 124 (22.7) und 91 (100); ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$: 275.1283; berechnet: 275.1283)

[(2R,4R,6R)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-acetaldehyd(-)-**179**(-)-**179**

Zu einer Suspension von PCC (322 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq. auf 413 mg SiO_2) in 5 ml DCM wird unter kräftigem Rühren bei 0°C Alkohol (-)-**161** (0.296 g, 1 mmol) 5 ml DCM

langsam zugetropft und bei RT 5 h gerührt. Die dunkle Reaktionsmischung wird über Silicagel filtriert, mit MTB-Ether eluiert, die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingedampft und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc:PE; 1:3) gereinigt. Aldehyd (-)-**179** (0.256 g, 86%) wird als farbloses Öl isoliert.

Summenformel: C₁₆H₂₂O₅

[α]_D²⁰ -62.2° (c = 1; CHCl₃)

R_f (EtOAc:PE; 1:5): 0.3

IR (CHCl₃): 3000_m, 2936_m, 2912_m, 2836_m, 2732_w, 1724_s, 1652_w, 1612_m, 1512_s, 1464_w, 1448_w, 1384_w, 1356_w, 1300_w, 1248_s, 1172_m, 1120_s, 1048_s, 1044_s, 960_m, 880_w, 864_w, 824_w und 616_w

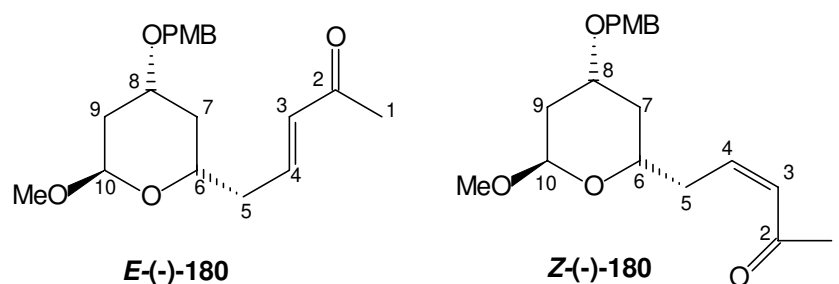
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9.77 (1 H, s; CHO); 7.22-7.19 (2 H, m, Ar-H); 6.85-6.81 (2 H, m, Ar-H); 4.79 (1 H, d, ³J = 3.1 Hz, H-7); 4.38 (2 H, s, OCH₂); 4.28-4.20 (1 H, m, H-3); 3.88-3.80 (1 H, m, H-5); 3.76 (3 H, s, ArOCH₃); 3.29 (3 H, s, OCH₃); 2.67-2.43 (2 H, m, H-2 und H-2'); 2.17-2.12 (1 H, m, H-6_{eq}); 2.06-2.00 (1 H, m, H-4_{eq}); 1.54-1.47 (1 H, ddd, ²J = 12.7 Hz, ³J = 11.4 Hz und ³J = 3.7 Hz, H-6_{ax}) und 1.35-1.26 (1 H, q, ^{2/3}J = 11.8 Hz, H-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 200.5 (C-1); 159.1 (p-Ar-C); 130.5 (Ar-C); 129.2 (o-Ar-C); 113.8 (m-Ar-C); 99.2 (C-7); 70.0 (C-5); 69.6 (OCH₂); 63.0 (C-3); 55.2 (ArOCH₃); 54.8 (OCH₃); 49.2 (C-2); 37.7 und 36.2 (C-4 und C-6)

MS (RT): 294 (1.7%, M⁺), 262 (1.8), 234 (1.1), 174 (5.1), 150 (7.1), 137 (18.7), 122 (11.7), 121 (100), 109 (3.6), 85 (4.9) und 77 (8.2); (M⁺ gefunden: 294.1455; berechnet: 294.1467)

(3E)-5-[(2R,4R,6R)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-pent-3-en-2-on **E-(-)-180**

(3Z)-5-[(2R,4R,6R)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-pent-3-en-2-on **Z-(-)-180**



Eine Lösung von Aldehyd (-)-**179** (0.294 g, 1 mmol) und Acetylmethyltriphenylphosphoran (0.954 g, 3 mmol, 3 eq.) in 0.95 ml MeOH (abs.) wird über 5 h bei RT gerührt. Anschließend wird Silicagel zugegeben und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 1:5) gereinigt. Die Ketone **E-(-)-180** (250 mg, 76%) und **Z-(-)-180** (50 mg, 16%) werden als farblose Öle erhalten.

Summenformel: C₁₉H₂₆O₅

R_f (Ether:PE; 1:1): **E-(-)-180**: 0.44

Z-(-)-180: 0.5

$[\alpha]_D^{20}$ **E-(-)-180**: -72.4° (c = 1; CHCl₃)
Z-(-)-180: -66.9° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3000_m, 2936_m, 2912_m, 2836_m, 1672_m, 1628_m, 1584_w, 1512_s, 1464_w, 1448_w, 1360_s, 1320_w, 1300_m, 1248_s, 1172_m, 1120_s, 1044_s, 980_m, 932_w, 848_w und 824_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): **E-(-)-180**: δ = 7.27-7.20 (2 H, m, 2 × Ar-H); 6.89-6.85 (3 H, m, 2 × Ar-H und H-4); 6.16-6.12 (1 H, t, ³J = 16 Hz, H-3); 4.85 (1 H, d, ³J = 2.9 Hz, H-10); 4.47 (2 H, s, OCH₂); 3.90-3.81 (2 H, m, H-6 und H-8); 3.80 (3 H, s, ArOCH₃); 3.30 (3 H, s, OCH₃); 2.46-2.38 (2 H, m, H-5 und H-5'); 2.26 (3 H, s, CH₃), 2.22-2.18 (1 H, m, H-9_{eq}); 2.06-2.02 (1 H, m, H-7_{eq}); 1.57-1.51 (1 H, ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 11.4 Hz und ³J = 3.7 Hz, H-9_{ax}) und 1.36-1.27 (1 H, q, ^{2/3}J = 11.8 Hz, H-7_{ax})

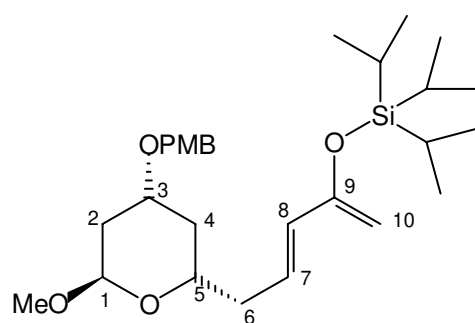
Z-(-)-180: δ = 7.27-7.23 (2 H, m, 2 × Ar-H); 6.88-6.85 (2 H, m, 2 × Ar-H); 6.27-6.19 (2 H, m, H-3 und H-4); 4.85 (1 H, d, ³J = 2.9 Hz, H-10); 4.47 (2 H, s, OCH₂); 3.90-3.79 (2 H, m, H-6 und H-8); 3.80 (3 H, s, ArOCH₃); 3.30 (3 H, s, OCH₃); 2.91-2.75 (2 H, m, H-5 und H-5'); 2.24 (3 H, s, CH₃), 2.19-2.15 (1 H, m, H-9_{eq}); 2.08-2.05 (1 H, m, H-7_{eq}); 1.57-1.51 (1 H, ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 11.4 Hz und ³J = 3.7 Hz, H-9_{ax}) und 1.38-1.28 (1 H, q, ^{2/3}J = 11.8 Hz, H-7_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): **E-(-)-180**: δ = 198.3 (C-2); 159.2 (p-Ar-C); 143.8 (C-4); 133.3 (C-3); 130.6 (Ar-C); 129.2 (o-Ar-C); 113.8 (m-Ar-C); 99.3 (C-10); 70.3 (C-8); 69.6 (OCH₂); 66.6 (C-6); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 38.6 (C-5); 37.8 und 36.3 (C-7 und C-9) und 26.9 (C-1)

Z-(-)-180: δ = 199.1 (C-2); 159.1 (p-Ar-C); 143.9 (C-4); 130.7 (Ar-C); 129.2 (o-Ar-C); 128.1 (C-3); 113.8 (m-Ar-C); 99.3 (C-10); 70.4 (C-8); 69.6 (OCH₂); 67.3 (C-6); 55.3 (ArOCH₃); 54.6 (OCH₃); 37.6 und 36.4 (C-7 und C-9); 35.3 (C-5) und 31.6 (C-1)

MS (100°C): 334 (1.3%, M⁺), 302 (1.5), 285 (3.1), 188 (10.5), 166 (14.7), 137 (12.4), 122 (12), 121 (100), 109 (3.4), 97 (5.4), 85(8.9) und 77 (6.8); (M⁺ gefunden: 334.1783; berechnet: 334.1780)

(2R,4R,6S)-2-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-6-((2E)-4-triisopropylsilyloxy-penta-2,4-dienyl)-tetrahydropyran (-)-**181**



(-)-**181**

Unter Argon wird Keton **E-(-)-180** (90 mg, 0.27 mmol) in 5 ml THF gelöst. Bei -78°C wird TIPS-Triflat (0.9 ml, 0.32 mmol, 1.2 eq.) langsam zugetropft, wobei die Lösung sich nach

gelb verfärbt. Anschließend wird KHMDS (0.54 ml, 0.6 M in Toluol, 0.33 mmol, 1.2 eq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt, 2 h gerührt und danach mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether:PE; 1:5) wird Dien (-)-**181** als farbloses Öl (114 mg, 85%) erhalten.

Summenformel: C₂₈H₄₆O₅Si

R_f (MTB:PE; 1:5): 0.3

[α]_D²⁰ -37.6 (c = 1; CHCl₃)

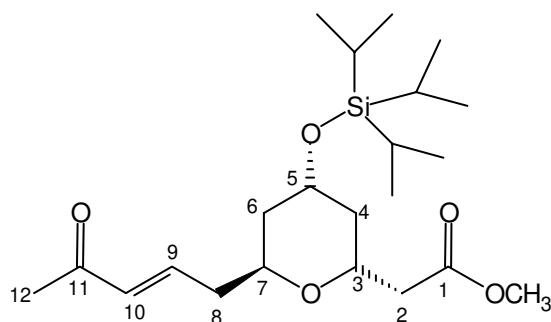
IR (CHCl₃): 3000_m, 2944_s, 2892_m, 2864_s, 1696_m, 1672_s, 1628_m, 1612_m, 1584_w, 1515_s, 1464_w, 1364_m, 1300_m, 1248_s, 1172_m, 1120_s, 1044_s, 980_m, 916_w, 880_m und 808_s

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.27-7.24 (2 H, m, 2 × Ar-H); 6.88-6.86 (2 H, m, 2 × Ar-H); 6.17-6.06 (1 H, m, H-7); 5.97-5.93 (1 H, d, ³J = 15.1 Hz, H-8); 4.85 (1 H, d, ³J = 2.6 Hz, H-1); 4.47 (2 H, m, OCH₂); 4.24 und 4.19 (2 H, 2 × s, H-10 und H-10'); 3.90-3.70 (2 H, m, H-3 und H-5); 3.84 (3 H, s, ArOCH₃); 3.29 (3 H, s, OCH₃); 2.50-2.23 (2 H, m, H-6 und H-6'); 2.19-2.13 (1 H, m, H-2_{eq}); 2.09-2.05 (1 H, m, H-4_{eq}); 1.57-1.51 (1 H, m, H-2_{ax}); 1.28-1.21 (1 H, m, H-4_{ax}) und 1.12-1.03 (21 H, m, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 159.1 (*p*-Ar-C); 155.0 (C-9); 130.8 (Ar-C); 130.3 (C-7); 129.2 (*o*-Ar-C); 126.9 (C-8); 113.8 (*m*-Ar-C); 99.2 (C-1); 93.4 (C-10); 70.5 (C-3); 69.4 (OCH₂); 67.6 (C-5); 55.2 (ArOCH₃); 54.4 (OCH₃); 38.6 (C-6); 37.7 und 36.5 (C-2 und C-4), 17.6 (SiCH(CH₃)₂), 12.7 und 12.3 (SiCH(CH₃)₂)

MS (100°C): 490 (0.6%, M⁺), 459 (0.5), 370 (1.4), 395 (5.1), 337 (0.8), 311 (1.2), 277 (5.7), 251 (3.3), 225 (2.7), 199 (2.6), 167 (3.4), 149 (12.3), 121 (100), 103 (5.6) und 75 (8.3)

[(2R,4S,6S)-6-((2E)-4-oxo-pent-2-enyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester (-)-**182**



(-)-**182**

Eine Lösung von Aldehyd (-)-**169** (37 g, 0.1 mmol) und Acetylmethyltriphenylphosphoran (90 mg, 0.3 mmol, 3 eq.) in 0.1 ml MeOH (abs.) wird über 5 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird mit Silicagel versetzt und säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 1:2) gereinigt. Ester (-)-**182** (37 mg, 87%, *E:Z* = 6:1) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₂H₄₀O₅Si

$[\alpha]_D^{20}$ -31.6° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.18

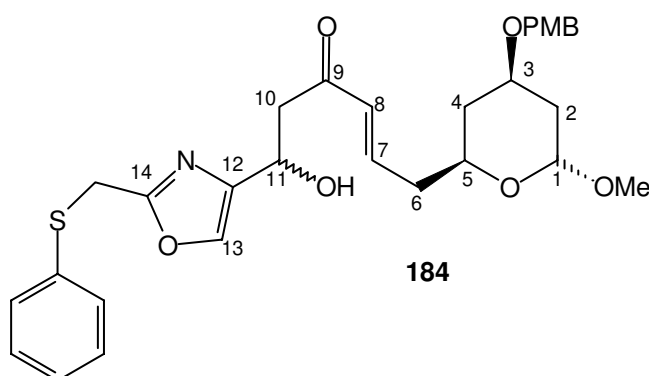
IR (CHCl₃): 3000_w, 2944_s, 2892_w, 2868_s, 1732_s, 1696_m, 1672_s, 1628_m, 1460_m, 1436_m, 1384_m, 1364_m, 1324_m, 1260_m, 1160_m, 1124_m, 1100_m, 1068_m, 1036_m, 1012_m, 908_m, 880_m und 832_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.86-6.79 (1 H, dt, ³J = 16 Hz und ³J = 7.4 Hz, H-9); 6.16-6.12 (1 H, t, ³J = 16 Hz, H-10); 4.14 (3 H, m, H-3, H-5 und H-7); 3.68 (3 H, s, OCH₃); 2.93-2.87, 2.61-2.53 und 2.35-2.26 (4 H, 3 × m, H-2, H-2', H-8 und H-8'); 2.27 (3 H, s, CH₃); 1.98-1.90 und 1.71-1.59 (3 H, 2 × m, H-4_{eq}, H-6_{ax} und H-6_{eq}); 1.54-1.48 (1 H, m, H-4_{ax}) und 1.13-0.95 (21 H, m, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 198.6 (C-11); 171.9 (C-1); 144.6 (C-9); 133.1 (C-10); 68.3, 67.5 und 64.7 (C-3, C-5 und C-7); 51.6 (OCH₃); 39.9, 38.5, 38.4 und 36.5 (C-2, C-4, C-6 und C-8); 26.6 (C-12); 18.0 (SiCH(CH₃)₂) und 12.2 (SiCH(CH₃)₂)

MS (160°C): 413 (1.4%, M⁺), 381 (8.1), 370 (28.7), 369 (100, M⁺-C₃H₇), 351 (9.1), 337 (5.0), 300 (9.4), 286 (25.4), 259 (71.1), 229 (22.3), 197 (11.6), 185 (30.8), 173 (7.3), 155 (65.9), 145 (24.0), 131 (36.8), 103 (29.1), 89 (16.3), 81 (63.7) und 75 (43.2); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 369.2090; berechnet: 369.2097)

(1R/S, 4E)-1-Hydroxy-6-[(2S,4R,6R)-6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-1-(2-phenylsulfanylmethyl-oxazol-4-yl)-hex-4-en-3-on **184**



Unter Argon wird zu Keton **E(-)-180** (66 mg, 0.2 mmol) in THF (1 ml) bei -78°C KHMDS (0.4 ml, 20% in Toluol, 0.24 mmol, 1.2 eq.) langsam zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wird Aldehyd **98** (44 mg, 0.2 mmol) in 1 ml THF zugetropft und 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit DCM (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB) wird Oxazol **184** (39 mg, 37%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₃₀H₃₅NO₇S

R_f (MTB): 0.4

IR (CHCl_3): 3500 w , 3000 m , 2936 m , 2912 m , 2836 w , 1688 w , 1664 m , 1612 m , 1568 w , 1512 s , 1464 w , 1440 w , 1408 w , 1384 w , 1360 m , 1300 m , 1248 s , 1172 s , 1120 s , 1044 s , 980 m , 964 m und 824 w

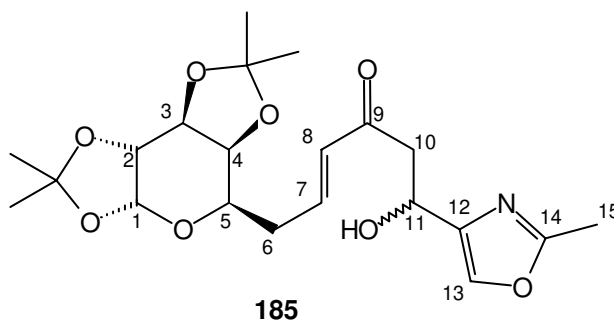
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7.50 (1 H, s, $H-13$); 7.36-7.20 (7 H, m, $5 \times \text{Ph-H}$ und $2 \times \text{Ar-H}$); 6.90-6.82 (3 H, m, $2 \times \text{Ar-H}$ und $H-7$); 6.12 (1 H, d, $^3J = 16.2$ Hz, $H-8$); 5.08 (1 H, m, $H-1$); 4.80 (1 H, m, $H-11$); 4.42 (2 H, s, OCH_2); 4.08 (2 H, s, CH_2S); 3.82-3.78 (2 H, m, $H-5$ und OH); 3.75 (3 H, s, ArOCH_3); 3.59 (1 H, m, $H-3$); 3.25 (3 H, s, OCH_3); 3.10-2.87 (2 H, m, $H-10$ und $H-10'$); 2.42-2.37 (2 H, m, $H-6$ und $H-6'$); 2.15-2.12 und 2.00-1.97 (2 H, m, $H-2_{eq}$ und $H-4_{eq}$); 1.53-1.46 (1 H, m, $H-2_{ax}$) und 1.34-1.29 (1 H, m, $H-4_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 199.9 ($C-9$); 161.1 ($C-14$); 159.2 ($p\text{-Ar-C}$); 144.8 ($C-7$); 142.7 ($C-12$); 135.3 ($C-13$); 134.2 (Ar-C-S); 132.4 ($C-8$); 130.9 (Ar-C); 130.6 (Ar-C); 129.2 ($o\text{-Ar-C}$); 129.1 (Ar-C); 127.3 (Ar-C); 113.9 ($m\text{-Ar-C}$); 99.3 ($C-1$); 70.3 ($C-3$); 69.7 (OCH_2); 66.5 ($C-5$); 64.1 ($C-11$); 55.3 (ArOCH_3); 54.8 (OCH_3); 45.1 (SCH_2); 38.8 ($C-6$); 37.8 und 36.3 ($C-2$ und $C-4$) und 31.3 ($C-10$)

MS (210°C): kein M^+ , 285 (1.3), 234 (1.1), 221 (2.3), 220 (6.2), 219 (37.5), 186 (2.9), 174 (4), 149 (10.4), 137 (11), 122 (12.4), 121 (100), 110 (22.4), 91 (9.2) und 77 (8.8)

MS (FAB): 554 (5%, M^+), 489 (10), 445 (7), 381 (10), 367 (15), 329 (14), 307 (24), 289 (15), 176 (30), 154 (100), 137 (74), 136 (89) und 121 (29)

(4*E*)-(1*R*/*S*)-5-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-1-hydroxy-1-(2-methyloxazol-4-yl)-pent-4-en-3-on **185**



Unter Argon wird Keton **E-138** (156 mg, 0.5 mmol) in DCM (2 ml) gelöst und die Lösung unter Rühren auf -78°C eingekühlt. KHMDS (1 ml, 20%ig in Toluol, 1.2 eq.) wird langsam zugetropft. Anschließend wird Aldehyd **183**³⁹ (55 mg, 0.5 mmol) in 1 ml DCM zugetropft und 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit DCM (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB) wird Oxazol **185** (100 mg, 47%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_8$

R_f (MTB): 0.45

IR (CHCl₃): 3464_w, 2992_m, 2920_m, 2912_m, 1756_w, 1736_w, 1664_m, 1628_m, 1600_w, 1580_m, 1520_w, 1440_m, 1412_w, 1384_m, 1336_m, 1308_w, 1256_m, 1164_m, 1140_w, 1100_m, 1068_s, 1032_m, 1000_s, 920_w, 900_w, 860_w, 804_w, 596_w, 576_w, 540_w und 512_w

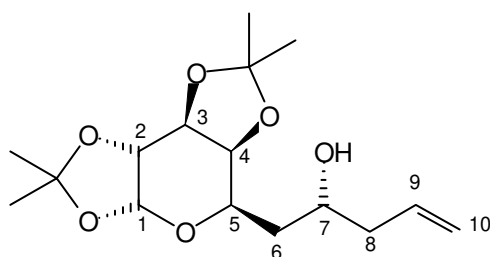
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.43 (1 H, d, ³J = 0.9 Hz, H-13); 6.91-6.84 (1 H, dt, ³J = 16 Hz und ³J = 6.6 Hz, H-7); 6.21 (1 H, d, ³J = 16 Hz, H-8); 5.47 (1 H, d, ³J = 5.2 Hz, H-1); 5.14 (1 H, m, H-11); 4.57-4.54 (1 H, dd, ³J = 7.8 Hz und ³J = 2.4 Hz, H-3); 4.27-4.25 (1 H, dd, ³J = 5.2 Hz und ³J = 2.4 Hz, H-2); 4.07 (1 H, dd, ³J = 7.8 Hz und ³J = 1.8 Hz, H-5); 3.84-3.81 (1 H, m, H-4); 3.69 (1 H, s, OH); 3.02-2.95 (2 H, m, H-10 und H-10'); 2.65-2.42 (2 H, m, H-6 und H-6'); 2.38 (3 H, s, H-15); 1.51, 1.45, 1.34 und 1.33 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 200.0 (C-9); 161.6 (C-14); 144.8 (C-7); 142.2 (C-12); 134.4 (C-13); 132.2 (C-8); 109.3 und 108.5 (2 × C(CH₃)₂); 96.5 (C-1); 72.3, 70.9, 70.3 und 66.3 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 63.9 (C-11); 45.2 (C-10); 33.2 (C-6); 26.0, 25.9, 24.8 und 24.4 (2 × C(CH₃)₂) und 13.9 (C-15)

Es treten Verdopplungen der Signale auf; entsprechend der Integration der Signale wird ein Diastereomerenverhältnis von d.s. = 1:1 erhalten.

MS (RT): 424 (1.7%, M⁺+1), 423 (2, M⁺), 408 (20), 390 (6.1), 350 (2.2), 332 (2.1), 306 (4.2), 297 (29.1), 151 (25.9), 136 (26.4), 126 (81), 113 (91.8), 100 (100), 85 (60) und 71 (67.6); (M⁺ gefunden: 423.1895; berechnet: 423.1893)

(1R)-1-(1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-6-desoxy-α-D-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-but-3-en-1-ol
186



186

Unter Argon wird (+)-*B*-Methoxy-β-diisopinocampheylboran (420 mg, 1.33 mmol, 1.4 eq.) in 5 ml Toluol mit Allylmagnesiumbromid (1 M in Ether, 1.3 ml, 1.3 mmol, 1.35 eq.) bei -78°C versetzt, 15 min gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Nach 2 h wird die überstehende Lösung der entstandenen Suspension mit einer Spritze zu Aldehyd **137**¹⁰⁰ (258 mg, 0.95 mmol) in 2 ml Toluol bei -78°C zugetropft und 4 h gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt, nacheinander mit NaOH-Lösung (2 M, 1.3 ml) und mit Wasserstoffperoxid-Lösung (35%ig, 2.5 ml) versetzt und 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit MTB (3 × 20 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:3) wird Homoallylalkohol **186** (220 mg, 70%, 92% d.e. laut ¹H-NMR) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₆H₂₆O₆

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.25

$[\alpha]_D^{20}$ -38.2° (c = 1; CHCl₃)

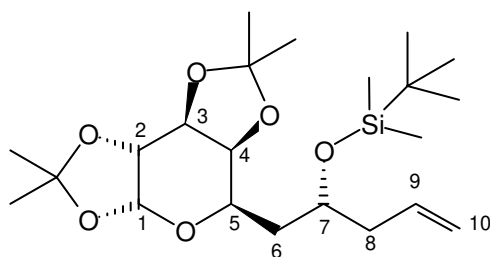
IR (CHCl₃): 3528s, 3080w, 2992m, 2916m, 1640m, 1456w, 1436w, 1412w, 1384s, 1308w, 1256s, 1228s, 1164s, 1140m, 1112s, 1068s, 996s, 920m, 896m, 860m und 840w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.89-5.80 (1 H, m, H-9); 5.52 (1 H, d, ³J = 5 Hz, H-1); 5.15-5.06 (2 H, m, H-10 und H-10'); 4.59 (1 H, dd, ³J = 7.9 Hz und ³J = 2.6 Hz, H-3); 4.31 (1 H, dd, ³J = 5 Hz und ³J = 2.4 Hz, H-2); 4.13 (1 H, dd, ³J = 7.9 Hz und ³J = 1.8 Hz, H-4); 4.00 (1 H, ddd, ³J = 9.2 Hz, ³J = 3.8 Hz und ³J = 1.7 Hz, H-7); 3.90-3.82 (1 H, m, H-5); 2.95 (1 H, s, OH); 2.29-2.25 (2 H, m, H-8 und H-8'); 1.90-1.82 (1 H, dt, ²J = 14.5 Hz und ³J = 9.2 Hz, H-6); 1.74-1.68 (1 H, dt, ²J = 14.5 Hz und ³J = 3.8 Hz, H-6'); 1.53, 1.45, 1.34 und 1.33 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 134.9 (C-10); 117.6 (C-9); 109.3 und 108.7 (2 × C(CH₃)₂); 96.6 (C-1); 72.9, 70.7, 70.6 und 67.4 (C-2, C-3, C-4 und C-5); 70.0 (C-7); 41.8 (C-6); 36.8 (C-8); 26.0, 25.9, 24.5 und 24.3 (2 × C(CH₃)₂)

MS (50°C): 299 (45.3%, M⁺-CH₃), 273 (5.3), 255 (5.5), 241 (4.3), 215 (90.6), 197 (7.1), 157 (32.3), 139 (27.3), 113 (83.6), 100 (100), 85 (53.4) und 71 (20.6); (M⁺-CH₃ gefunden: 299.1495; berechnet: 299.1494)

(1R)-4-(1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-6-desoxy-α-D-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-4-triisopropylsilyloxy-buten **187**



187

Unter Argon werden Alkohol **186** (157 mg, 0.5 mmol), Imidazol (85 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (95 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq.) in 2 ml DMF gelöst und bei RT über Nacht gerührt. Anschließend werden 20 ml MTB zugegeben und die Mischung mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit MTB (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:7) liefert Silylether **187** (205 mg, 95%) als farbloses Öl.

Summenformel: C₂₂H₄₀O₆Si

R_f (MTB:PE; 1:7): 0.4

$[\alpha]_D^{20}$ -32.3° (c = 1; CHCl₃)

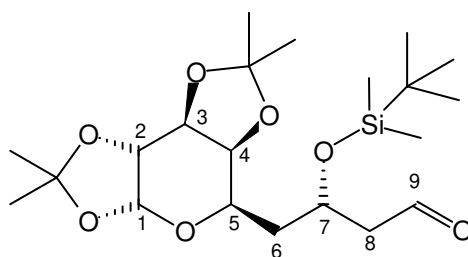
IR (CHCl₃): 2984_m, 2956_s, 2928_s, 2872_m, 1472_m, 1436_w, 1412_w, 1384_s, 1308_w, 1256_s, 1164_s, 1140_m, 1068_s, 1000_s, 956_m, 916_m, 896_m, 876_m, 836_s und 812_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.91-5.81 (1 H, m, *H*-8); 5.52 (1 H, d, ³*J* = 5.2 Hz, *H*-1); 5.06-5.02 (2 H, m, *H*-9 und *H*-9'); 4.59 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 2.6 Hz, *H*-3); 4.29 (1 H, dd, ³*J* = 5.1 Hz und ³*J* = 2.4 Hz, *H*-2); 4.09 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 1.8 Hz, *H*-4); 4.00-3.93 (2 H, m, *H*-5 und *H*-7); 2.38-2.23 (2 H, m, *H*-8 und *H*-8'); 1.93-1.86 und 1.72-1.65 (2 H, 2 × m, *H*-6 und *H*-6'); 1.55, 1.46, 1.35 und 1.33 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃); 0.92-0.87 und 0.06 (15 H, 2 × m, Si(CH₃)₂C₄H₉)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 135.4 (*C*-10); 116.7 (*C*-9); 109.0 und 108.3 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.6 (*C*-1); 73.4, 71.0, 70.4 und 69.2 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 64.1 (*C*-7); 40.9 (*C*-6); 36.8 (*C*-8); 26.0, 25.9, 25.0 und 24.6 (2 × *C*(CH₃)₂); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 18.2 (SiC(CH₃)₃) und -4.6 (Si(CH₃)₂)

MS (RT): 413 (17.8%, M⁺-CH₃), 387 (9.1), 371 (9), 329 (10.4), 313 (28.8), 255 (10), 211 (24.9), 185 (41.1), 171 (36.1), 129 (46.8), 113 (20.1), 101 (34.7) und 75 (100); (M⁺-CH₃ gefunden: 413.2361; berechnet: 413.2359)

(3*S*)-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-3-triisopropylsilyloxy-propionaldehyd **188**



188

In eine Lösung von Silylether **187** (170 mg, 0.4 mmol) in 2 ml DCM wird bei -78°C solange Ozon geleitet, bis eine schwach grau-blaue Färbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist. Anschließend wird Triphenylphosphin (520 mg, 2 mmol, 5 eq.) in 2 ml DCM zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT 2 h gerührt. Nach Einengen der Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:5) wird Aldehyd **188** (175 mg, 99%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₁H₃₈O₇Si

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.4

[α]_D²⁰ -36.5° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3012_w, 2992_m, 2956_m, 2928_m, 2904_m, 2856_w, 1724_m, 1472_w, 1384_m, 1308_w, 1256_s, 1164_m, 1136_w, 1096_s, 1068_s, 1028_w, 1000_s, 956_m, 896_m, 860_m und 836_w

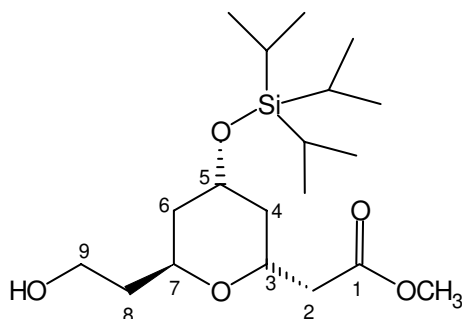
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9.79 (1 H, m, CHO); 5.51 (1 H, d, ³*J* = 5.2 Hz, *H*-1); 4.59 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 2.6 Hz, *H*-3); 4.47-4.42 (1 H, m, *H*-7); 4.29 (1 H, dd, ³*J* = 5.1

Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-2); 4.06 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 2$ Hz, *H*-4); 4.00-3.93 (1 H, dt, $^3J = 9.8$ Hz und $^3J = 2.2$ Hz, *H*-5); 2.71-2.60 (2 H, m, *H*-8 und *H*-8'); 2.05-1.97 und 1.71-1.65 (2 H, 2 × m, *H*-6 und *H*-6'); 1.45, 1.43, 1.35 und 1.34 (12 H, 4 × s, 4 × *CH*₃) und 0.85 und 0.06 (15 H, 2 × m, Si(CH₃)₂^{*t*}Bu)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 202.6 (*C*-9); 109.2 und 108.6 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.7 (*C*-1); 73.8, 71.0, 70.3 und 66.0 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 63.5 (*C*-7); 49.7 (*C*-8); 37.2 (*C*-6); 26.0, 25.9, 25.0 und 24.6 (2 × *C*(CH₃)₂); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 17.9 (SiC(CH₃)₃) und -4.5 (Si(CH₃)₂)

MS (80°C): 415 (60.4%, M⁺-CH₃), 373 (50.2), 315 (87.3), 257 (25.1), 223 (61.4), 197 (16.1), 187 (45.8), 173 (96.7), 157 (23.7), 129 (92.7), 113 (53.6), 101 (63.2), 100 (45.4), 85 (38.7) und 75 (100); (M⁺-CH₃ gefunden: 415.2154; berechnet: 415.2152)

[(2*R*,4*S*,6*S*)-6-(2-Hydroxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester (-)-**189**



(-)-**189**

Zu einer Lösung von Aldehyd (-)-**169** (372 mg, 1 mmol) in 5 ml MeOH wird bei 0°C Natriumborhydrid (40 mg, 1.06 mmol, 1.06 eq.) portionsweise zugeführt und die Reaktionsmischung noch weitere 30 min gerührt. Anschließend werden 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben, auf RT erwärmt, die wäßrige Phase mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂; MTB:PE; 1:1) wird Ester (-)-**189** (367 mg, 99%) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₁₉H₃₈O₅Si

[α]_D²⁰ -31.7° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:1): 0.2

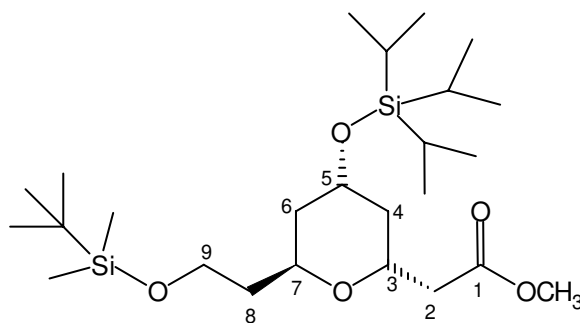
IR (CHCl₃): 3512_w, 3000_w, 2944_s, 2892_w, 2868_s, 1732_s, 1464_m, 1436_m, 1388_m, 1344_m, 1324_m, 1256_m, 1228_m, 1168_m, 1104_m, 1064_m, 1036_m, 996_m, 916_w, 880_m und 828_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.32-4.09 (3 H, 3 × m, *H*-3, *H*-5 und *H*-7); 3.76-3.68 (2 H, m, *H*-9 und *H*-9'); 3.70 (3 H, s, OCH₃); 3.10 (1 H, dd, $^2J = 15.1$ Hz und $^3J = 6.2$ Hz, *H*-2); 2.77 (1 H, br s, OH); 2.51 (1 H, dd, $^2J = 15.1$ Hz und $^3J = 4.4$ Hz, *H*-2'); 1.98-1.82 und 1.72-1.57 (5 H, 2 × m, *H*-8, *H*-8', *H*-4_{eq}, *H*-6_{ax} und *H*-6_{eq}); 1.56-1.49 (1 H, m, *H*-4_{ax}) und 1.13-1.01 (21 H, m, Si(CH₃)₂)₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.5$ (*C-1*); 67.7, 67.5 und 64.7 (*C-3*, *C-5* und *C-7*); 60.7 (*C-9*); 51.8 (OCH_3); 39.7, 39.3, 37.9 und 36.3 (*C-2*, *C-4*, *C-6* und *C-8*); 18.1 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und 12.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$)

MS (80°C): kein M^+ , 343 (6%, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 331 (81.6), 259 (100), 229 (28.2), 185 (21.4), 157 (12.9), 144 (20.8), 131 (42.6), 103 (24.7), 91 (17.3) und 75 (26.1); ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ gefunden: 331.1942; berechnet: 331.1941)

[(2*R*,4*S*,6*S*)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester (-)-**190**



(-)-**190**

Unter Argon werden Ester (-)-**189** (187 mg, 0.5 mmol), Imidazol (85 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (95 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq.) in 2 ml DMF gelöst. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, anschließend mit 20 ml MTB verdünnt, mit 10 ml NaHCO_3 -Lösung versetzt und die wässrige Phase von der organischen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTB (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:3) liefert Ester (-)-**190** (197 mg, 92%) als farbloses Öl.

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29.2° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.4

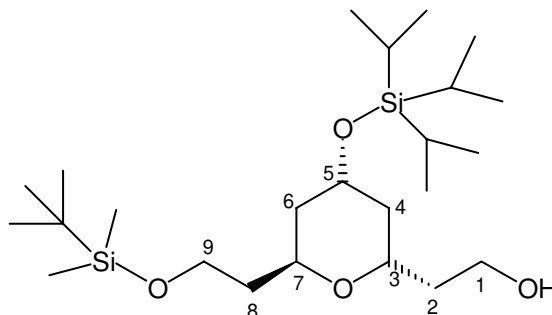
IR (CHCl_3): 3000 w , 2948 s , 2892 w , 2864 s , 1732 s , 1464 m , 1436 m , 1388 m , 1360 m , 1324 m , 1256 m , 1196 w , 1160 m , 1088 s , 1024 m , 956 w , 916 w , 880 m und 836 s

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 4.21$ -4.09 (3 H, $3 \times m$, *H-3*, *H-5* und *H-7*); 3.68-3.65 (2 H, m , *H-9* und *H-9'*); 3.68 (3 H, s , OCH_3); 2.74 (1 H, dd , $^2J = 15.2$ Hz und $^3J = 8.6$ Hz, *H-2*); 2.51 (1 H, dd , $^2J = 15.1$ Hz und $^3J = 4.8$ Hz, *H-2'*); 1.97-1.89 (2 H, m , *H-8* und *H-8'*); 1.71-1.68 (2 H, m , *H-4eq* und *H-6eq*); 1.59-1.51 (1 H, m , *H-6ax*); 1.46-1.39 (1 H, m , *H-4ax*); 1.07-1.03 (21 H, m , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.88 (9 H, s , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) und 0.05 (6 H, s , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.1$ (*C-1*); 67.4, 66.7 und 65.0 (*C-3*, *C-5* und *C-7*); 59.8 (*C-9*); 51.5 (OCH_3); 40.5, 39.7, 39.0 und 35.8 (*C-2*, *C-4*, *C-6* und *C-8*); 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (60°C): kein M^+ , 473 (1.6%, M^+-CH_3), 457 (4.2), 445 (73.4), 431 (32.2), 359 (6.9), 285 (46.3), 259 (100), 229 (27.5), 197 (8), 171 (11.8), 157 (14.9), 131 (65.6), 115 (19.7), 89 (56) und 73 (38.5); (M^+-CH_3 gefunden: 473.3117; berechnet: 473.3117)

2-[(2S,4R,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-ethanol (-)-**191**



(-)-**191**

Zu einer Lösung von Ester (-)-**190** (250 mg, 0.51 mmol) in 5 ml wird bei -78°C Dibal-H (1.2 M in Toluol, 1.1 ml, 1.28 mmol, 2.5 eq.) zugetropft, die Reaktionsmischung auf -20°C erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wird MeOH (0.1 ml) vorsichtig zugetropft, gesättigte Kaliumnatriumtartratlösung (10 ml) zugegeben und 1 h gerührt. Die Mischung wird in einen Scheidetrichter gegeben, mit MTB (20 ml) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTB (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:3) gereinigt. Alkohol (-)-**191** (200 mg, 86%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $C_{24}H_{52}O_4Si_2$

$[\alpha]_D^{20}$ -24.8° (c = 1; $CHCl_3$)

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.2

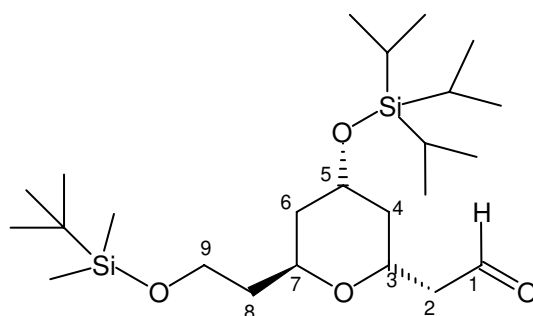
IR ($CHCl_3$): 3500_w, 3000_w, 2948_s, 2892_w, 2864_s, 2740_w, 1464_m, 1432_m, 1384_m, 1360_m, 1292_m, 1256_m, 1172_m, 1120_m, 1084_s, 1012_m, 952_w, 928_w, 916_w, 880_m und 836_s

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ = 4.26-3.80 (3 H, 3 × m, *H*-3, *H*-5 und *H*-7); 3.79-3.72 und 3.70-3.67 (4 H, 2 × m, *H*-1, *H*-1', *H*-9 und *H*-9'); 1.71-1.68 (6 H, m, *H*-2, *H*-2', *H*-4_{eq}, *H*-6_{eq}, *H*-8 und *H*-8'); 1.65-1.55 (1 H, m, *H*-6_{ax}); 1.46-1.38 (1 H, m, *H*-4_{ax}); 1.09-1.04 (21 H, m, $Si(CH_3)_3$); 0.89 (9 H, s, $Si(CH_3)_3$) und 0.03 (6 H, s, $Si(CH_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ = 69.5, 68.6 und 64.9 (*C*-3, *C*-5 und *C*-7); 61.5 (*C*-1); 59.9 (*C*-9); 41.3, 39.1, 37.6 und 35.0 (*C*-2, *C*-4, *C*-6 und *C*-8); 25.9 ($Si(CH_3)_3$); 18.3 ($SiCH(CH_3)_2$); 18.1 ($Si(CH_3)_3$); 12.3 ($SiCH(CH_3)_2$) und -5.4 ($Si(CH_3)_2$)

MS (110°C): kein M^+ , 445 (1.7%, M^+-CH_3), 417 (28.4; $M^+-C_3H_7$), 404 (12.4), 371 (1.7), 345 (2.5), 285 (5), 231 (31.4), 187 (26), 159 (8.9), 145 (13.1), 131 (100), 120 (26), 101 (12.6), 89 (42.5) und 81 (32); ($M^+-C_3H_7$ gefunden: 417.2859; berechnet: 417.2856)

[(2R,4S,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-acetaldehyd (-)-**192**



(-)-**192**

Zu einer Lösung von Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin-Reagenz; 150 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.) in 1 ml DCM wird eine Lösung von Alkohol (-)-**191** (150 mg, 0.32 mmol) in 1 ml DCM langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min gerührt, in 20 ml MTB gegossen, mit NaOH (2 N, 10 ml) versetzt und 10 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit MTB (3 × 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:3) wird Aldehyd (-)-**192** als farbloses Öl (135 mg, 91%) erhalten.

Summenformel: C₂₄H₅₀O₄Si₂

[α]_D²⁰ -33.0° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.2

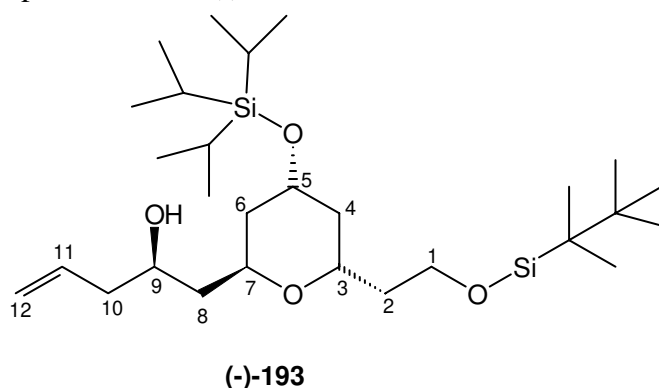
IR (CHCl₃): 3000_w, 2948_s, 2892_w, 2864_s, 1724_s, 1464_m, 1384_m, 1360_w, 1256_m, 1172_w, 1120_m, 1088_s, 1032_m, 1012_m, 956_w, 916_w, 880_m und 836_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9.79 (1 H, s, CHO); 4.28-4.12 (3 H, 3 × m, H-3, H-5 und H-7); 3.69-3.65 (2 H, dd, ³J = 7.4 Hz und ³J = 5.5 Hz; H-9 und H-9'); 2.89 (1 H, m, H-2); 2.60 (1 H, m, H-2'); 1.96-1.43 (4 H, m, H-4_{eq}, H-6_{eq}, H-8 und H-8'); 1.65-1.55 (1 H, m, H-6_{ax}); 1.50-1.43 (1 H, m, H-4_{ax}); 1.09-1.04 (21 H, m, Si(CH(CH₃)₂)₃); 0.89 (9 H, s, SiC(CH₃)₃) und 0.05 (6 H, s, Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 201.0 (C-1); 66.9, 65.4 und 64.9 (C-3, C-5 und C-7); 59.7 (C-9); 48.9 (C-2); 39.5, 39.0 und 36.0 (C-4, C-6 und C-8); 25.9 (SiC(CH₃)₃); 18.3 (SiCH(CH₃)₂); 18.1 (SiC(CH₃)₃); 12.3 (SiCH(CH₃)₂) und -5.4 (Si(CH₃)₂)

MS (RT): kein M⁺, 415 (36.8%, M⁺-C₃H₇), 343 (23.4), 283 (12.8), 269 (8.3), 239 (9.6), 227 (100), 197 (12.6), 185 (26.2), 157 (20.5), 131 (39.3), 116 (22.4), 101 (28.3), 90 (56.3) und 73 (49.9); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 415.2707; berechnet: 415.2700)

(2R)-1-[(2S,4R,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-pent-4-en-2-ol (-)-**193**



Unter Argon werden 6 ml (1.28 mmol, 1.47 eq.) einer (+)-*B*-Allyl- β -diisopinocampheylboran-Lösung (0.21 M), die aus (+)-*B*-Methoxy- β -diisopinocampheylboran und Allylmagnesiumbromid in Toluol dargestellt wird, mit einer Spritze zu Aldehyd (-)-**172** (400 mg, 0.87 mmol) in 5 ml Toluol bei -78°C zugetropft und die Reaktionsmischung 4 h gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt, danach nacheinander mit Natriumhydroxid (2 M, 3 ml) und mit Wasserstoffperoxid (35%ig, 3 ml) versetzt und 2 h gerührt. Anschließend wird mit H_2SO_4 (2 M) neutralisiert, wobei der entstandene Niederschlag aufgelöst wird. Die wäßrige Phase wird mit MTB (3 \times 20 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:5) wird Homoallylkohol (-)-**193** (306 mg, 70%, 92% d.e.) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -25.9° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.32

IR (CHCl_3): 3500 w , 3000 w , 2944 s , 2892 w , 2864 s , 1464 m , 1432 m , 1388 m , 1360 m , 1256 m , 1176 m , 1100 m , 996 m , 956 w , 920 m , 908 m , 880 m , 836 s und 796 w

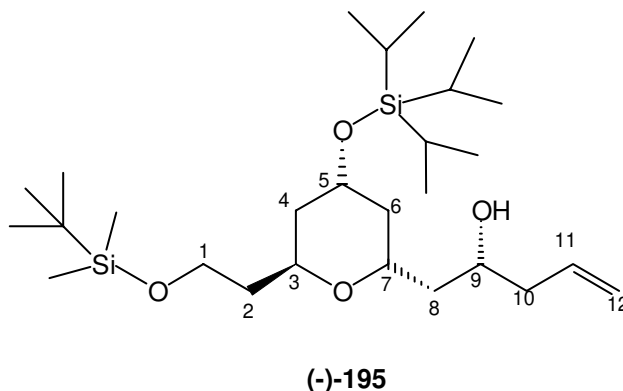
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.87\text{-}5.77$ (1 H, m, *H-11*); 5.15-5.09 (2 H, m, *H-12* und *H-12'*); 4.35-4.29, 4.16-4.10 und 3.91-3.84 (4 H, 3 \times m, *H-3*, *H-5*, *H-7* und *H-9*); 3.74-3.66 (2 H, m, *H-1* und *H-1'*); 2.54 (1 H, m, OH); 2.28-2.24, 2.11-2.02 und 1.74-1.63 (6 H, 3 \times m, *H-2* und *H-2'*, *H-4eq*, *H-6eq* und *H-10* und *H-10'*); 1.93-1.88 (1 H, m, *H-6ax*); 1.88-1.81 (1 H, ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.8$ Hz und $^3J = 2.9$ Hz, *H-8*); 1.47-1.43 (1 H, ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz und $^3J = 3.4$ Hz, *H-8'*); 1.49-1.42 (1 H, dt, $^2/3J = 14.1$ Hz und $^3J = 8.9$ Hz, *H-4ax*); 1.06 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.88 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und 0.05 (6 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.0$ (*C-11*); 117.7 (*C-12*); 67.8, 67.0, 66.3 und 65.1 (*C-3*, *C-5*, *C-7* und *C-9*); 59.9 (*C-1*); 42.0, 41.6, 39.4, 39.0 und 38.0 (*C-2*, *C-4*, *C-6*, *C-8* und *C-10*); 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (60°C): kein M^+ , 457 (15.9%, $\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_7$), 443 (23.5), 372 (3.6), 345 (35.4), 331 (5.9), 271 (14.7), 241 (39.7), 227 (9.6), 201 (25.2), 171 (16.0), 145 (18.9), 131 (100), 115 (22.7), 97

(20.7), 89 (89.4), 81 (23.6) und 73 (51.5); (M^+ - C_3H_7 gefunden: 457.3163; berechnet: 457.3169)

(2R)-1-[(2S,4S,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-pent-4-en-2-ol (-)-**195**



Unter Argon werden 3 ml (0.64 mmol, 1.28 eq.) einer (+)-*B*-Allyl- β -diisopinocampheylboran-Lösung (0.21 M), die aus (+)-*B*-Methoxy- β -diisopinocampheylboran und Allylmagnesium-bromid in Toluol dargestellt wird, mit einer Spritze zu Aldehyd (-)-**192** (230 mg, 0.5 mmol) in 2 ml Toluol bei -78°C zugetropft und die Reaktionsmischung 4 h gerührt. Nach vergleichbarer oxidativer Aufarbeitung wie bei der Darstellung von Homoallylalkohol (-)-**193** (Wasserstoffperoxid; Natriumhydroxid) und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:5) wird Homoallylalkohol (-)-**195** (154 mg, 72%, 92% d.e.) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$

$[\alpha]_D^{20}$ -32.8° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.3

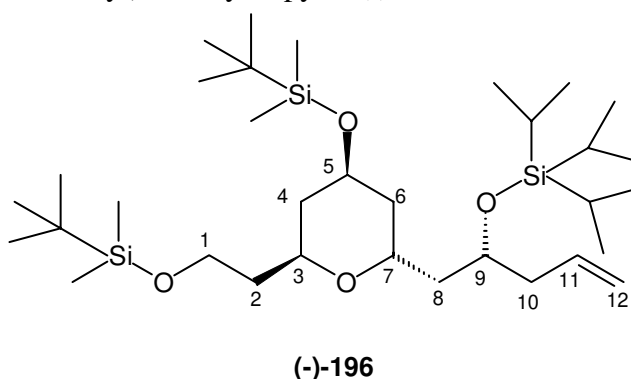
IR (CHCl_3): 3500_w , 3000_w , 2948_s , 2892_w , 2864_s , 1464_m , 1432_m , 1384_m , 1360_m , 1256_m , 1172_m , 1120_m , 1088_m , 996_m , 908_m , 880_m und 836_s und 796_w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.88\text{-}5.79$ (1 H, m, $H\text{-}11$); $5.14\text{-}5.08$ (2 H, m, $H\text{-}12$ und $H\text{-}12'$); $4.23\text{-}4.17$, $4.12\text{-}4.05$ und $3.96\text{-}3.90$ (4 H, $3 \times$ m, $H\text{-}3$, $H\text{-}5$, $H\text{-}7$ und $H\text{-}9$); $3.71\text{-}3.68$ (2 H, m, $H\text{-}1$ und $H\text{-}1'$); 2.56 (1 H, s, OH); $2.25\text{-}2.20$ und $2.01\text{-}1.38$ (10 H, m, $H\text{-}2$, $H\text{-}2'$, $H\text{-}4$, $H\text{-}4'$, $H\text{-}6$, $H\text{-}6'$, $H\text{-}8$, $H\text{-}8'$, $H\text{-}10$ und $H\text{-}10'$); 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.89 (9 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) und 0.05 (6 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.0$ ($C\text{-}11$); 117.7 ($C\text{-}12$); 68.5 , 67.5 , 66.5 und 65.1 ($C\text{-}3$, $C\text{-}5$, $C\text{-}7$ und $C\text{-}9$); 60.0 ($C\text{-}1$); 42.3 , 41.6 , 41.1 , 39.2 und 35.1 ($C\text{-}2$, $C\text{-}4$, $C\text{-}6$, $C\text{-}8$ und $C\text{-}10$); 26.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$) und -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (80°C): kein M^+ , 457 (21.7%, $M^+\text{-C}_3\text{H}_7$), 443 (7.5), 372 (5), 346 (13.8), 332 (5.8), 291 (5.6), 271 (13.7), 269 (14.8), 241 (18.3), 227 (18.8), 201 (42.1), 199 (21), 171 (18.2), 145 (18.3), 131 (100), 115 (22.8), 97 (15.2), 89 (73.6), 81 (32.4) und 73 (55.4); ($M^+\text{-C}_3\text{H}_7$ gefunden: 457.3179; berechnet: 457.3169)

(2S,4R,6S)-4-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-2-(2-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-ethyl)-6-((2R)-2-triisopropylsilyloxy-pent-4-enyl)-tetrahydropyran(-)-**196**



Teil 1:

Unter Argon werden 6 ml (1.28 mmol, 1.28 eq.) einer (+)-*B*-Allyl- β -diisopinocampheylboran-Lösung (0.21 M), die aus (+)-*B*-Methoxy- β -diisopinocampheylboran und Allylmagnesiumbromid in Toluol dargestellt wird, mit einer Spritze zu Aldehyd (-)-**175** (416 mg, 1 mmol) in 5 ml Toluol bei -78°C zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h gerührt. Da Aldehyd (-)-**175** nicht vollständig abreagiert ist, wird nochmal 3 ml (0.64 mmol, 0.64 eq.) der (+)-*B*-Allyl- β -diisopinocampheylboran-Lösung (0.21 M) zugetropft und weitere 2 h gerührt. Nach vergleichbarer oxidativer Aufarbeitung wie bei der Darstellung von Homoallylalkohol (-)-**193** (Wasserstoffperoxid; Natriumhydroxid) wird der mit Pinanol verunreinigte Homoallylalkohol (-)-**194** als farbloses Öl erhalten.

Teil 2:

In einem 25 ml Einhalskolben wird unter Argon das Rohprodukt aus Teil 1, Imidazol (1.36 g, 20 mmol) und TIPS-Chlorid (1.93 g, 2.14 ml, 10 mmol) in 10 ml DMF gelöst. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, anschließend mit 30 ml MTB verdünnt, mit 20 ml NaHCO_3 -Lösung versetzt und die wässrige Phase von der organischen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTB (5 \times 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:20) wird Tris-Silylether (-)-**196** (310 mg, 52% über 2 Stufen, 90% d.e. entsprechend $^1\text{H-NMR}$) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Si}_3$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29.8° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:15): 0.2

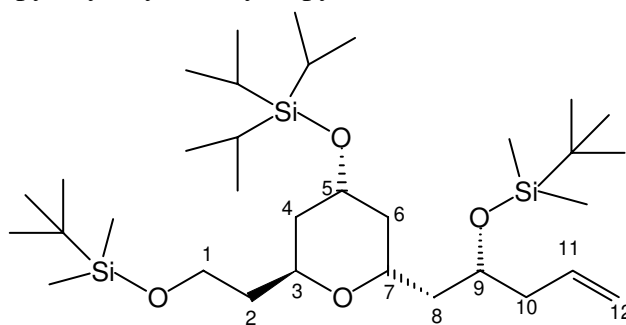
IR (CHCl_3): 2952 s , 2928 s , 2892 m , 2864 s , 1640 w , 1464 m , 1432 m , 1388 m , 1360 m , 1296 w , 1256 s , 1176 w , 1088 s , 1068 s , 1004 m , 960 w , 936 w , 916 w , 880 m und 836 s

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.88\text{-}5.76$ (1 H, m, *H-11*); $5.08\text{-}5.33$ (2 H, m, *H-12* und *H-12'*); $4.20\text{-}4.12$ und $3.98\text{-}3.90$ (4 H, $2 \times$ m, *H-3*, *H-5*, *H-7* und *H-9*); $3.69\text{-}3.65$ (2 H, m, *H-1* und *H-1'*); $2.33\text{-}2.24$, $1.97\text{-}1.77$, $1.67\text{-}1.56$ und $1.46\text{-}1.32$ (10 H, m, *H-2*, *H-2'*, *H-4*, *H-4'*, *H-6*, *H-6'*, *H-8*, *H-8'*, *H-10* und *H-10'*); 1.06 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.87 (18 H, s, $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.06-0.04 (12 H, $2 \times$ s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 134.8$ (C-11); 117.2 (C-12); 69.2, 67.9, 65.9 und 65.3 (C-3, C-5, C-7 und C-9); 60.0 (C-1); 42.8, 40.8, 39.7, 39.2 und 38.9 (C-2, C-4, C-6, C-8 und C-10); 26.0 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 17.9 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); -4.59, -4.62, -5.29 und -5.31 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (90°C): kein M^+ , 572 (23.8; $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$), 557 (10), 439 (4.3), 385 (22), 369 (1.2), 331 (4.7), 290 (12.1), 241 (17.9), 227 (100), 185 (43.1), 171 (6.1), 157 (21.8), 131 (32.8), 115 (17.6), 89 (25.2) und 73 (40); ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ gefunden: 571.4034; berechnet: 571.4034)

(2S,4S,6R)-2-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-6-((2R)-2-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-pent-4-enyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran(-)-**197**



(-)-**197**

In einem 10 ml Einhalskolben werden unter Argon Alkohol (-)-**195** (80 mg, 0.16 mmol), Imidazol (27 mg, 0.4 mmol, 2.5 eq.) und TBS-Chlorid (29 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) in 1 ml DMF gelöst. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und anschließend mit 20 ml MTB verdünnt. Die Mischung wird mit 10 ml NaHCO_3 -Lösung versetzt und die wäßrige Phase von der organischen Phase getrennt. Die wäßrige Phase wird mit MTB (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:20) ergibt Tris-Silylether (-)-**197** (92 mg, 92%) als farbloses Öl.

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Si}_3$

$[\alpha]_D^{20}$ -35.2° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:15): 0.25

IR (CHCl_3): 2948 s , 2892 m , 2864 s , 1640 w , 1464 m , 1432 m , 1388 m , 1360 m , 1296 w , 1256 s , 1116 s , 1088 s , 1068 s , 1004 m , 952 w , 916 w , 880 m und 836 s

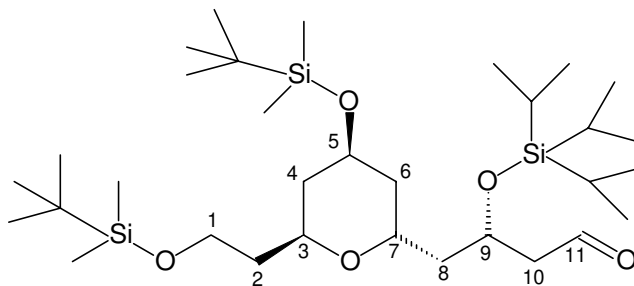
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.87$ -5.77 (1 H, m, H-11); 5.06-5.02 (2 H, m, H-12 und H-12'); 4.15-4.05 und 3.98-3.85 (4 H, $2 \times$ m, H-3, H-5, H-7 und H-9); 3.71-3.68 (2 H, m, H-1 und H-1'); 2.29-2.14, 1.92-1.76, 1.65-1.55 und 1.46-1.32 (10 H, m, H-2, H-2', H-4, H-4', H-6, H-6', H-8, H-8', H-10 und H-10'); 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.89 (18 H, s, $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.06 und 0.05 (12 H, $2 \times$ s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 134.8$ (C-11); 117.0 (C-12); 68.8, 67.0, 65.2 und 64.8 (C-3, C-5, C-7 und C-9); 60.2 (C-1); 43.0, 42.0, 39.6, 39.4 und 37.3 (C-2, C-4, C-6, C-8 und

C-10); 25.9 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); -4.0, -4.1, -4.5 und -5.3 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (120°C): kein M^+ , 598 (1.4%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 571 (4.1; $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 558 (17.3), 399 (4.9), 371 (16), 345 (15.3), 331 (8), 241 (15.7), 213 (9.7), 185 (100), 171 (34.7), 145 (8.5), 131 (35.5), 115 (18.7), 89 (27.5) und 73 (53.2); ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ gefunden: 557.3876; berechnet: 557.3878)

(3*S*)-4-[(2*S*,4*R*,6*S*)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-3-triisopropylsilyloxy-butyraldehyd(-)-**198**



(-)-**198**

In einem 25 ml Zweihalskolben wird Tris-Silylether (-)-**195** (700 mg, 1.14 mmol) in 6 ml DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. In die Reaktionsmischung wird Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist. Dieses dauert etwa 10 min. Anschließend wird eine Lösung von Triphenylphosphin (600 mg, 2.3 mmol, 2 eq.) in 5 ml DCM zugetropft, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, in wenig DCM gelöst und säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:20→MTB:PE; 1:15→MTB:PE; 1:5) gereinigt. Aldehyd (-)-**198** (689 mg, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_3$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -29.4° (c = 1; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:10): 0.3

IR (CHCl_3): 2948s, 2892m, 2864s, 1720s, 1464m, 1388m, 1360m, 1256s, 1096s, 1004m, 964w, 936w, 880m und 836s

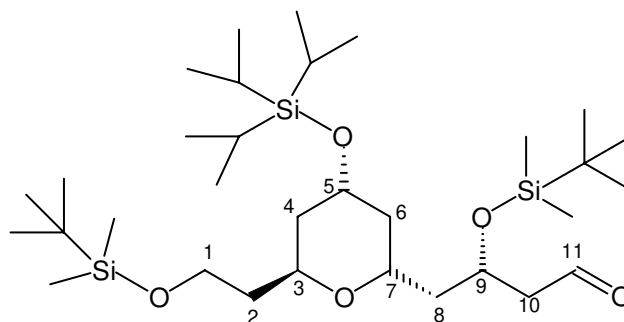
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 9.85 (1 H, t, 3J = 2.3 Hz, *H-11*); 4.44-4.38, 4.17-4.12, 3.97-3.89 und 3.80-3.72 (4 H, 4 × m, *H-3*, *H-5*, *H-7* und *H-9*); 3.70-3.66 (2 H, dd, 2J = 7 Hz und 3J = 6.1 Hz, *H-1* und *H-1'*); 2.74-2.68 (1 H, ddd, 2J = 16.1 Hz, 3J = 6.1 Hz und 3J = 2.1 Hz, *H-10*); 2.53-2.51 (1 H, ddd, 2J = 16.1 Hz, 3J = 4.6 Hz und 3J = 2.5 Hz, *H-10'*); 2.03-1.95 (1 H, ddd, 2J = 14.2 Hz, 3J = 9.9 Hz und 3J = 5.4 Hz, *H-6ax*); 1.90-1.79 und 1.70-1.60 (6 H, 3 × m, *H-2*, *H-2'*, *H-4eq*, *H-6eq*, *H-8* und *H-8'*); 1.35-1.27 (1 H, dt, $^2\beta J$ = 12.8 Hz und 3J = 9.2 Hz, *H-4ax*); 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.87 (18 H, 2 × s, 2 × $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und 0.05 (12 H, 3 × s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 201.9 (*C-11*); 67.7, 66.6, 66.3 und 65.1 (*C-3*, *C-5*, *C-7* und *C-9*); 59.9 (*C-1*); 51.6 (*C-10*); 40.8, 40.4, 39.8 und 38.7 (*C-2*, *C-4*, *C-6* und *C-8*); 25.9 und

25.8 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.5 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); -4.6, -4.7, -5.30 und -5.31 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (90°C): kein M^+ , 573 (7%, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$), 559 (8.7), 441 (11.3), 385 (18.1), 359 (3.4), 329 (11.8), 290 (14.3), 241 (100), 213 (22.4), 187 (19.1), 157 (18.9), 131 (77.1), 109 (40.6), 89 (54) und 73 (74.5); ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ gefunden: 573.3824; berechnet: 573.3827)

(3S)-4-[(2R,4S,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-3-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-butyraldehyd (-)-**199**



(-)-**199**

In einem 10 ml Zweihalskolben wird Tris-Silylether (-)-**196** (50 mg, 0.08 mmol) in 2 ml DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. In die Reaktionsmischung wird Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist (Dauer: etwa 2 min). Anschließend wird eine Lösung von Triphenylphosphin (84 mg, 0.32 mmol, 4 eq.) in 1 ml DCM zugetropft, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt, in wenig DCM gelöst und säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:20→MTB:PE; 1:15) gereinigt. Aldehyd (-)-**199** (49 mg, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_3$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -33.2° (c = 1; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:10): 0.3

IR (CHCl_3): 2948s, 2892m, 2864s, 1720s, 1472m, 1432m, 1388m, 1360m, 1256s, 1112s, 1092s, 1040m, 1004m, 964w, 940w, 880m und 836s

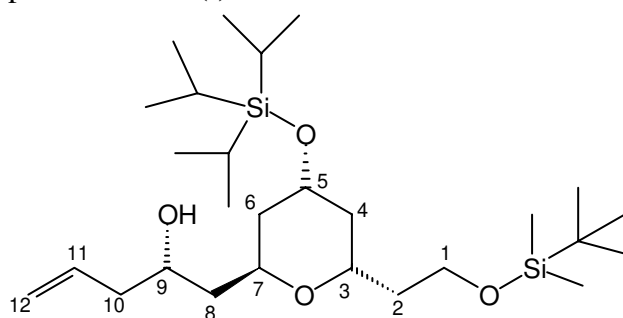
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 9.83-9.80 (1 H, m, H-11); 4.36-4.30, 4.17-4.09 und 3.92-3.86 (4 H, 3 \times m, H-3, H-5, H-7 und H-9); 3.77-3.68 (2 H, m, H-1 und H-1'); 2.65-2.58 (1 H, ddd, 2J = 15.8 Hz, 3J = 5.5 Hz und 3J = 2.4 Hz, H-10); 2.53-2.51 (1 H, ddd, 2J = 15.8 Hz, 3J = 5.3 Hz und 3J = 2.9 Hz, H-10'); 2.34-2.28 (1 H, ddd, 2J = 14.3 Hz, 3J = 6.4 Hz und 3J = 4 Hz, H-6ax); 1.92-1.88, 1.83-1.75 und 1.67-1.53 (6 H, 3 \times m, H-2, H-2', H-4eq, H-6eq, H-8 und H-8'); 1.47-1.41 (1 H, m, H-4ax); 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.90 und 0.86 (18 H, 2 \times s, 2 \times $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.10, 0.06 und 0.04 (12 H, 3 \times s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 202.1 (C-11); 67.0, 65.8, 65.1 und 64.6 (C-3, C-5, C-7 und C-9); 59.9 (C-1); 51.9 (C-10); 43.0, 39.4, 39.3 und 37.3 (C-2, C-4, C-6 und C-8); 25.9 (2 \times

SiC(CH₃)₃); 18.2 (SiCH(CH₃)₂); 18.1 (2 × SiC(CH₃)₃); 12.2 (SiCH(CH₃)₂); -4.4, -4.5 und -5.3 (2 × Si(CH₃)₂)

MS (60°C): kein M⁺, 574 (4.1%, M⁺-C₃H₇), 560 (3.7), 441 (13.5), 416 (9.4), 372 (8.1), 344 (4.8), 330 (2.7), 284 (5.4), 263 (100), 242 (11.4), 228 (9), 183 (54.6), 149 (10.2), 131 (33.7), 89 (26.2) und 75 (47.3); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 573.3830; berechnet: 573.3827)

(2S)-1-[(2S,4R,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-pent-4-en-2-ol (-)-**200**



(-)-**200**

In einem 25 ml Zweihalskolben wird unter Argon (-)-*B*-Methoxy-β-diisopinocampheyl-boran (840 mg, 2.66 mmol) in 10 ml Toluol mit Allylmagnesiumbromid (1 M in Ether, 2.6 ml, 2.6 mmol) versetzt, 15 min gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Nach 2 h werden 7 ml (1.47 mmol, 1.47 eq.) der überstehenden (-)-*B*-Allyl-β-diisopinocampheyl-boran-Lösung (0.21 M) mit einer Spritze zu Aldehyd (-)-**172** (458 mg, 1 mmol) in 5 ml Toluol bei -78°C zugetropft und die Reaktionsmischung 4 h gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt, danach nacheinander mit Natriumhydroxid (2 M, 3 ml) und mit Wasserstoffperoxid (35%ig, 3 ml) versetzt und 2 h gerührt. Anschließend wird mit H₂SO₄ (2 M) neutralisiert, wobei der entstandene Niederschlag aufgelöst wird. Die wäßrige Phase wird mit MTB (3 × 20 ml) extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:5) wird Homoallylalkohol (-)-**200** (355 mg, 72%, 92% d.e.) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₇H₅₆O₄Si₂

[α]_D²⁰ -28.1° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.3

IR (CHCl₃): 3464_w, 2944_s, 2892_w, 2864_s, 1464_m, 1432_m, 1388_m, 1360_m, 1328_w, 1308_w, 1256_m, 1180_m, 1100_s, 996_m, 960_w, 920_w, 880_m und 836_s

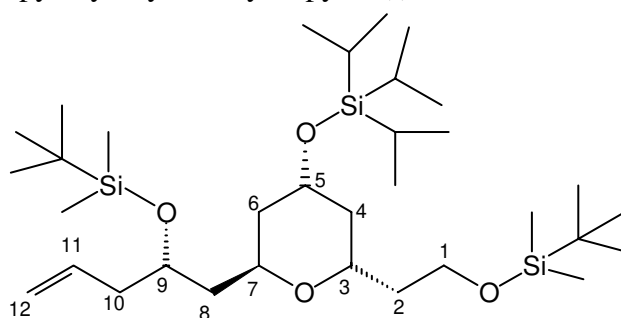
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 5.88-5.79 (1 H, m, *H*-11); 5.12-5.06 (2 H, m, *H*-12 und *H*-12'); 4.23-4.17, 4.14-4.09, 4.01-3.95 und 3.89-3.83 (4 H, 4 × m, *H*-3, *H*-5, *H*-7 und *H*-9); 3.71-3.67 (2 H, m, *H*-1 und *H*-1'); 3.49 (1 H, s, OH); 2.26-2.20, 2.14-2.06 und 1.72-1.63 (6 H, 3 × m, *H*-2, *H*-2', *H*-4_{eq}, *H*-6_{eq} und *H*-10 und *H*-10'); 1.94-1.88 (1 H, dt, ²*J* = 13.3 Hz und ³*J* = 4.3 Hz, *H*-6_{ax}); 1.82-1.72 (1 H, ddd, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J* = 10.7 Hz und ³*J* = 9.2 Hz, *H*-8); 1.49-1.42 (1 H, dt, ²*J* = 13.8 Hz und ³*J* = 7 Hz, *H*-4_{ax}); 1.47-1.43 (1 H, dt, ²*J* = 14.4 Hz, ³*J*

= 3.1 Hz und $^3J = 3.1$ Hz, $H-8$ \wedge); 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.87 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) und 0.04 (6 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.0$ (C-11); 117.2 (C-12); 71.2, 69.5, 67.6 und 64.8 (C-3, C-5, C-7 und C-9); 69.9 (C-1); 41.8, 39.9, 39.5, 38.8 und 37.8 (C-2, C-4, C-6, C-8 und C-10); 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); -5.3 und -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (110°C): 500 (1.3%, M^+), 458 (24.6), 443 (30.2), 371 (8.2), 345 (51.2), 269 (20.1), 242 (23.3), 201 (25.1), 171 (18.4), 145 (18.4), 131 (100), 115 (24.0), 89 (81.2) und 73 (49.8); (M^+ gefunden: 500.3712; berechnet: 500.3717)

[(2S,4R,6R)-2-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-6-((2S)-2-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-pent-4-enyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran(-)-**201**



(-)-**201**

In einem 10 ml Einhalskolben werden unter Argon Homoallylalkohol (-)-**200** (400 mg, 0.8 mmol) und 2,6-Lutidin (0.17 ml, 1.72 mmol, 2.2 eq.) in 1 ml DCM gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu der Reaktionsmischung wird TBS-Triflat (0.224 ml, 0.96 mmol, 1.2 eq.) getropft und 30 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Silicagel versetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:20) gereinigt. Trisilylether (-)-**201** (457 mg, 92%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Si}_3$

$[\alpha]_D^{20}$ -26.3° (c = 1; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:15): 0.2

IR (CHCl_3): 2952 s , 2928 s , 2892 m , 2856 s , 1472 m , 1388 m , 1360 m , 1256 s , 1072 s , 1004 m , 936 w , 916 w , 880 m , 836 s und 796 w

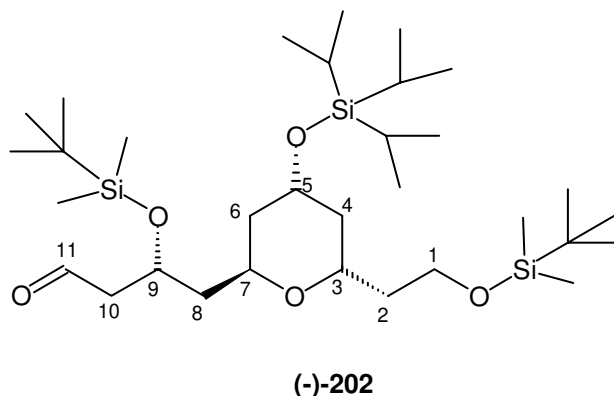
^1H -NMR (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 5.87$ -5.77 (1 H, m, $H-11$); 5.06-5.02 (2 H, m, $H-12$ und $H-12$ \wedge); 4.17-4.10 und 4.06-4.02 (4 H, 2 \times m, $H-3$, $H-5$, $H-7$ und $H-9$); 3.71-3.65 (2 H, m, $H-1$ und $H-1$ \wedge); 2.38-2.19, 1.92-1.55 und 1.38-1.29 (10 H, m, $H-2$, $H-2'$, $H-4$, $H-4'$, $H-6$, $H-6'$, $H-8$, $H-8'$, $H-10$ und $H-10$ \wedge); 1.05 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.89 (18 H, s, 2 \times $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.06 und 0.05 (12 H, 2 \times s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

^{13}C -NMR (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 135.1$ (C-11); 117.0 (C-12); 69.3, 67.6, 66.7 und 65.2 (C-3, C-5, C-7 und C-9); 60.0 (C-1); 40.8, 40.7, 39.4, 38.9 und 38.7 (C-2, C-4, C-6, C-8 und

C-10); 25.9 und 25.7 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); -4.4, -4.5, -5.3 und -5.5 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (60°C): kein M^+ , 574 (4.3%), 558 (13.2, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 440 (2.1), 400 (3.5), 372 (18.1), 346 (18.2), 332 (6.4), 241 (28.3), 213 (16.6), 185 (100), 171 (54.9), 145 (10.4), 131 (46.4), 115 (24.5), 89 (44.8) und 73 (74.5); ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ gefunden: 557.3878; berechnet: 557.3878)

(3R)-4-[(2R,4R,6S)-6-(2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-ethyl)-4-triisopropylsilyloxy-tetrahydropyran-2-yl]-3-*tert.*-butyldimethylsilyloxy-butyraldehyd (-)-**202**



In einem 25 ml Zweihalskolben wird Tris-Silylether (-)-**201** (500 mg, 0.8 mmol) in 5 ml DCM gelöst und auf -78°C eingekühlt. In die Reaktionsmischung wird Ozon eingeleitet, bis eine schwache Blaufärbung über der Reaktionsmischung zu erkennen ist (Dauer: etwa 5 min). Anschließend wird eine Lösung von Triphenylphosphin (630 mg, 2.4 mmol, 3 eq.) in 3 ml DCM zugetropft, auf RT erwärmt und noch weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt, in wenig DCM gelöst und säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:20→MTB:PE; 1:15→MTB:PE; 1:5) gereinigt. Aldehyd (-)-**202** (488 mg, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_3$

$[\alpha]_D^{20}$ -24.1° (c = 1; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 1:10): 0.3

IR (CHCl_3): 2984_w, 2948_s, 2892_m, 2864_s, 1724_s, 1464_m, 1388_m, 1360_m, 1256_s, 1176_w, 1096_s, 1004_m, 964_w, 936_w, 916_w, 880_m und 836_s

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 9.83-9.81 (1 H, m, *H-11*); 4.38-4.32 (1 H, m, *H-9*); 4.20-4.06 und 3.84-3.78 (3 H, 2 × m, *H-3*, *H-5* und *H-7*); 3.73-3.68 (2 H, m, *H-1* und *H-1'*); 2.70-2.64 (1 H, ddd, $^2J = 15.8$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz und $^3J = 1.8$ Hz, *H-10*); 2.53-2.51 (1 H, ddd, $^2J = 15.8$ Hz, $^3J = 7$ Hz und $^3J = 3$ Hz, *H-10'*); 2.05-1.90 und 1.72-1.63 (6 H, 2 × m, *H-2*, *H-2'*, *H-4eq*, *H-6ax*, *H-6eq* und *H-8*); 1.57-1.50 (1 H, m, *H-8'*); 1.44-1.35 (1 H, dt, $^2J = 13$ Hz und $^3J = 8.3$ Hz, *H-4ax*); 1.06 (21 H, m, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); 0.90 und 0.87 (18 H, 2 × s, 2 × $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.10, 0.06 und 0.04 (12 H, 3 × s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

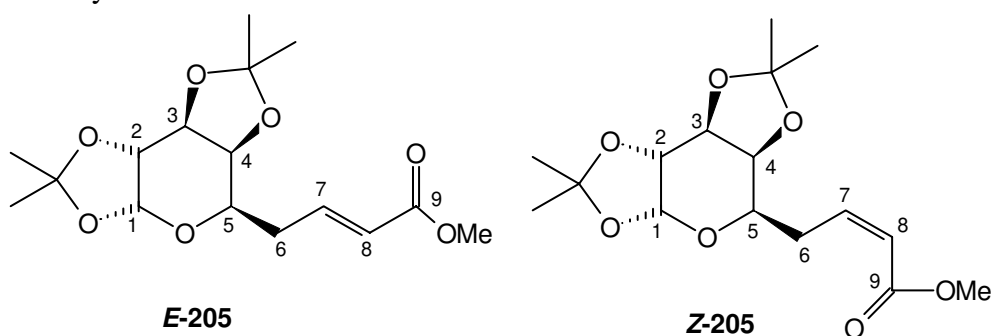
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 202.1 (*C-11*); 66.9, 66.5, 65.6 und 65.1 (*C-3*, *C-5*, *C-7* und *C-9*); 59.9 (*C-1*); 50.6 (*C-10*); 40.3, 40.1, 39.5 und 38.4 (*C-2*, *C-4*, *C-6* und *C-8*); 26.0 und

25.7 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.2 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); 18.1 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 12.3 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$); -4.34, -4.73, -5.30 und -5.32 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (130°C): kein M^+ , 574 (8.9%, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$), 559 (3.3), 441 (15.3), 427 (8.5), 371 (10.3), 345 (13.6), 331 (8.1), 255 (12.4), 241 (57.5), 187 (19.3), 171 (51.4), 131 (70.3), 115 (27.2), 89 (54.1) und 75 (100); ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ gefunden: 573.3835; berechnet: 573.3827)

E-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylsäuremethylester **E-205**

Z-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylsäuremethylester **Z-205**



Zu einer Lösung von 18-Krone-6 (246 mg, 0.93 mmol, 1.86 eq.) in 2 ml THF wird Bis(trifluorethyl)-carbomethoxymethyl-phosphonat (120 μl , 176 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.) bei RT zugetropft und die Reaktionsmischung 5 min gerührt. Anschließend wird auf -78°C eingekühlt, KHMDS (0.9 ml, 0.6 M in Toluol, 0.54 mmol, 1.1 eq.) langsam zugetropft und 10 min gerührt. Zu der gelben Lösung wird bei -78°C Aldehyd **137**¹⁰⁰ (136 mg, 0.5 mmol) in 3 ml THF langsam zugetropft. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (15 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit MTB (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:3) werden die Ester **E-205** und **Z-205** als farbloses Öl (137 mg, 83%, *E*:*Z* = 1:6) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$

R_f (MTB:PE; 1:2): **E-205**: 0.34
Z-205: 0.38

$[\alpha]_D^{20}$ -36.4° ($c = 1$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 2992s, 2936m, 2916m, 1716s, 1648m, 1440w, 1408w, 1384s, 1308m, 1284w, 1256s, 1196m, 1176s, 1140m, 1104s, 1068s, 1028m, 1000s, 916m, 892m, 860w und 824w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): **E-205**: $\delta = 6.98$ -6.90 (1 H, dt, $^3J = 15.8$ Hz und $^3J = 6.8$ Hz, *H*-7); 5.98-5.93 (1 H, dt, $^3J = 15.6$ Hz und $^4J = 1.5$ Hz, *H*-8); 5.47 (1 H, d, $^3J = 5.2$ Hz, *H*-1); 4.55 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-3); 4.27 (1 H, dd, $^3J = 5$ Hz und $^3J = 2.2$ Hz, *H*-2); 4.09 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 1.8$ Hz, *H*-4); 3.83-3.80 (1 H, m, *H*-5); 3.68 (3 H, s, CH_3O); 3.04-2.96 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.47, 1.40, 1.31 und 1.29 (12 H, $4 \times$ s, $4 \times$ CH_3)

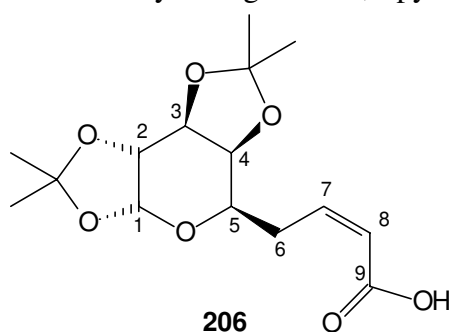
Z-205: δ = 6.41-6.35 (1 H, ddd, 3J = 11.6 Hz, 3J = 6.5 Hz und 3J = 1.5 Hz, *H*-7); 5.86-5.81 (1 H, dt, 3J = 11.6 Hz und 4J = 1.7 Hz, *H*-8); 5.49 (1 H, d, 3J = 5.2 Hz, *H*-1); 4.55 (1 H, dd, 3J = 7.9 Hz und 3J = 2.4 Hz, *H*-3); 4.27 (2 H, dd, 3J = 5 Hz und 3J = 2.2 Hz, *H*-2); 4.13 (1 H, dd, 3J = 7.9 Hz und 3J = 1.8 Hz, *H*-4); 3.83-3.80 (1 H, m, *H*-5); 3.67 (3 H, CH₃O); 3.04-2.96 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.46, 1.44, 1.32 und 1.30 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): **E-205:** δ = 166.9 (*C*-9); 144.9 (*C*-7); 123.1 (*C*-8); 109.3 und 108.5 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.6 (*C*-1); 72.3, 70.9, 70.3 und 66.4 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 51.4 (OCH₃); 32.3 (*C*-6); 26.0, 25.9, 24.9 und 24.5 (2 × *C*(CH₃)₂)

Z-205: δ = 166.6 (*C*-9); 146.6 (*C*-7); 120.7 (*C*-8); 109.2 und 108.5 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.5 (*C*-1); 72.7, 70.9, 70.5 und 67.4 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 51.1 (OCH₃); 30.1 (*C*-6); 26.0, 25.9, 25.0 und 24.4 (2 × *C*(CH₃)₂)

MS (RT): 313 (36%, M⁺+CH₃), 287 (4), 252 (14.6), 239 (15.3), 211 (3.8), 195 (10.6), 167 (15.5), 135 (36.1), 113 (67.1), 100 (100), 85 (31.5) und 71 (18); (M⁺-CH₃ gefunden: 313.1291; berechnet: 313.1287)

Z-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylsäure **206**



Zu einer Lösung von Ester **205** (130 mg, 0.4 mmol, *E*:*Z* = 1:6) in 1 ml THF und 1 ml Wasser wird Lithiumhydroxid-Hydrat (36 mg, 0.8 mmol, 2 eq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt. Es wird ges. NH₄Cl-Lösung (5 ml) zugetropft und mit wenigen Tropfen konz. HCl vorsichtig der pH-Wert auf pH = 1 gesenkt. Die Reaktionsmischung wird mit DCM (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Die Säure **206** wird als farbloser Schaum (125 mg, 100%, *E*:*Z* = 1:6) erhalten.

Summenformel: C₁₅H₂₂O₇

$[\alpha]_D^{20}$ -34.5° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 2992_s, 2916_s, 2680_w, 2608_w, 2552_w, 2360_w, 2340_w, 1696_s, 1652_w, 1456_w, 1420_w, 1384_s, 1308_m, 1288_m, 1256_s, 1228_s, 1164_s, 1140_m, 1104_s, 1068_s, 1000_s, 916_m, 900_m und 864_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.56-6.50 (1 H, m, *H*-7); 5.89 (1 H, dd, 3J = 13.2 Hz und 4J = 1.6 Hz, *H*-8); 5.54 (1 H, d, 3J = 5.1 Hz, *H*-1); 4.61 (1 H, dd, 3J = 7.9 Hz und 3J = 2.4 Hz, *H*-3); 4.32 (1 H, dd, 3J = 5.1 Hz und 3J = 2.4 Hz, *H*-2); 4.17 (1 H, dd, 3J = 7.9 Hz und

$^3J = 1.9$ Hz, *H-4*), 3.90-3.84 (1 H, m, *H-5*); 3.08-2.82 (2 H, m, *H-6* und *H-6'*); 1.50, 1.47, 1.36 und 1.33 (12 H, 4 × s, 4 × CH_3)

Anmerkung: Das Säureprotonsignal konnte nicht ermittelt werden.

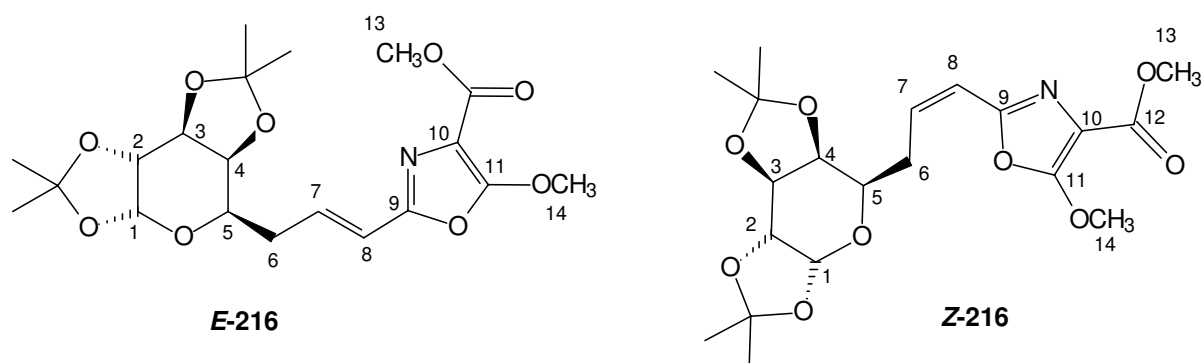
^{13}C -NMR (100 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 171.4$ (*C-9*); 148.8 (*C-7*); 120.7 (*C-8*); 109.3 und 108.6 ($2 \times C(CH_3)_2$); 96.5 (*C-1*); 72.7, 70.9, 70.5 und 67.3 (*C-2*, *C-3*, *C-4* und *C-5*); 30.3 (*C-6*); 26.0, 25.9, 25.0 und 24.4 ($2 \times C(CH_3)_2$)

MS (80°C): kein M^+ , 299 (51.9%, $M^+ - CH_3$), 280 (1.9), 259 (2.3), 238 (10.1), 199 (5.9), 181 (13.6), 163 (9.9), 153 (26.6), 135 (30.6), 113 (72.8), 101 (100), 86 (38.1) und 72 (21.3); ($M^+ - CH_3$ gefunden: 299.1133; berechnet: 299.1131)

Versuchsvorschriften zu Kapitel 7

4-Carbomethoxy-2-[*E*-2-(1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-5-methoxy-oxazol **E-216**

4-Carbomethoxy-2-[*Z*-2-(1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-5-methoxy-oxazol **Z-216**



Methode A:

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (12 mg, 60%ig, 0.3 mmol, 3 eq.) in 1 ml DCM werden bei RT Oxazol **117** (62 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) in 1 ml DCM und danach Aldehyd **137**¹⁰⁰ (27 mg, 0.1 mmol) in 1 ml DCM zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt, anschließend ges. $NaHCO_3$ -Lösung (5 ml) zugegeben, die wäßrige Phase mit DCM (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet ($MgSO_4$) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether) werden die Oxazolester **E-216** und **Z-216** als farblose Öle (37 mg, 82%, *E:Z* = 4.7:1) erhalten.

Methode B:

In einem 10 ml Zweihalskolben werden Nitrile **E-220** und **Z-220** (730 mg, 2.3 mmol, *E:Z* = 6:1) in 2 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung wird unter Argon Rhodium(II)acetat (88 mg, 0.19 mmol, 8 mol%) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf 75°C (Ölbadtemperatur) erwärmt und mit Hilfe eines Perfusors über 15 h Diazomalonsäuredimethylester (870 mg, 5.5 mmol, 2.4 eq.) in 4 ml Chloroform zugetropft. Die gesamte abgekühlte Reaktionsmischung wird auf eine Säule gegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; EtOAc:PE; 1:1) werden die Oxazolester **E-216** und **Z-216** (*E:Z* = 6:1) als farbloser Schaum (650 mg, 63%) erhalten.

Variation des geometrischen Verhältnisses der Nitrile **E-220** und **Z-220**:

Unter denselben Reaktionsbedingungen wie oben beschrieben werden die Nitrile **E-220** und **Z-220** ($E:Z = 1:3$; Ansatzgröße: 0.44 mmol) mit Rhodium(II)acetat und Diazomalonsäuredimethylester umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes werden die Oxazole **E-216** und **Z-216** (63%, $E:Z = 1:1$) isoliert.

Summenformel: $C_{20}H_{27}NO_9$

R_f (Ether:PE; 2:1): **E-216:** 0.16
Z-216: 0.18

$[\alpha]_D^{20}$ **E-216:** -50.8° ($c = 0.5$; $CHCl_3$)
Z-216: -73.0° ($c = 0.5$; $CHCl_3$)

IR ($CHCl_3$): 2992 m , 2956 m , 2936 w , 2916 w , 1748 s , 1716 s , 1624 s , 1452 m , 1436 s , 1384 m , 1264 s , 1228 s , 1164 s , 1096 s , 1068 s , 996 m , 940 w , 896 w , 864 w und 816 w

1H -NMR (400 MHz; $CDCl_3$): **E-216:** $\delta = 6.63$ -6.55 (1 H, dt, $^3J = 16$ Hz und $^3J = 6.8$ Hz, $H-7$); 6.28-6.24 (1 H, dt, $^3J = 16.1$ Hz und $^4J = 1.5$ Hz, $H-8$); 5.49 (1 H, d, $^3J = 5$ Hz, $H-1$); 4.57 (1 H, d, $^3J = 2.4$ Hz, $H-3$); 4.28-4.26 (1 H, m, $H-2$); 4.18 (3 H, C=COCH₃); 4.16 (3 H, s, CO₂CH₃); 4.16-4.12 (1 H, m, $H-5$); 3.81-3.76 (1 H, m, $H-4$); 2.60-2.38 (2 H, m, $H-6$ und $H-6'$) und 1.48-1.26 (12 H, m, $4 \times CH_3$)

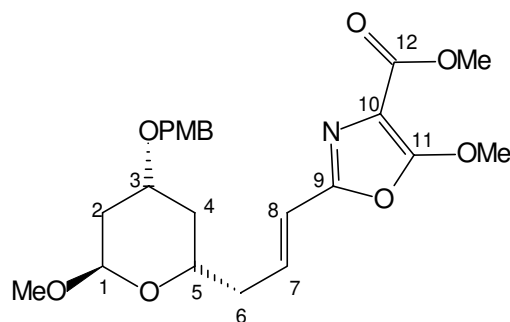
Z-216: $\delta = 6.24$ -6.16 (1 H, dt, $^3J = 11.8$ Hz und $^4J = 1.5$ Hz, $H-8$); 6.09-6.03 (1 H, dt, $^3J = 11.8$ Hz und $^3J = 7.4$ Hz, $H-7$); 5.48 (1 H, $^3J = 5$ Hz, $H-1$); 4.55 (1 H, d, $^3J = 2.4$ Hz, $H-3$); 4.28-4.26 (1 H, m, $H-2$); 4.18 (3 H, C=COCH₃); 4.16 (3 H, CO₂CH₃); 4.16-4.12 (1 H, m, $H-5$); 3.81-3.76 (1 H, m, $H-4$); 2.60-2.38 (2 H, m, $H-6$ und $H-6'$) und 1.48-1.26 (12 H, m, $4 \times CH_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz; $CDCl_3$): **E-216:** $\delta = 161.9$ ($C-9$); 161.4 ($C-12$); 150.4 ($C-11$); 135.7 ($C-7$); 116.1 ($C-8$); 109.2 und 108.5 ($2 \times C(CH_3)_2$); 101.7 ($C-10$); 96.6 ($C-1$); 72.4, 70.9, 70.5 und 66.9 ($C-2$, $C-3$, $C-4$ und $C-5$); 59.8 ($C-13$); 51.7 ($C-14$); 33.5 ($C-6$); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 ($2 \times C(CH_3)_2$)

Z-216: $\delta = 161.9$ ($C-9$); 161.4 ($C-12$); 150.4 ($C-11$); 135.3 ($C-7$); 118.1 ($C-8$); 109.2 und 108.5 ($2 \times C(CH_3)_2$); 101.7 ($C-10$); 96.6 ($C-1$); 72.4, 70.9, 70.4 und 66.9 ($C-2$, $C-3$, $C-4$ und $C-5$); 59.8 ($C-13$); 51.7 ($C-14$); 30.2 ($C-6$); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 ($2 \times C(CH_3)_2$)

MS (130°C): 426 (1.1%, $M^+ + 1$), 425 (2.1, M^+), 410 (8.4), 383 (5.1), 353 (3.8), 282 (11.1), 242 (5.2), 219 (13.7), 208 (10), 155 (12.4), 146 (13.7), 132 (30.8), 115 (18.4), 113 (11.8), 103 (100), 101 (17.2), 100 (18.3), 91 (16.5), 75 (30.8) und 71 (13.6); (M^+ gefunden: 425.1687; berechnet: 425.1685)

5-Methoxy-2-[(*E*)-3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-propenyl]-oxazol-4-carbonsäuremethylester (-)-**217**



(-)-**217**

Methode A:

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (17 mg, 60%ig, 4 mmol, 4 eq.) in 1 ml DCM wird bei RT eine Lösung von Oxazol **117** (92 mg, 0.3 mmol, 3 eq.) in 1 ml DCM zugetropft und 30 min bei RT gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird Aldehyd (-)-**179** (29 mg, 0.1 mmol) in 0.5 ml DCM zugetropft. Nach 4 h wird ges. NaHCO₃-Lösung (5 ml) zugegeben, die wäßrige Phase mit DCM (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether) wird Oxazolester (-)-**217** als farbloses Öl (38 mg, 83%, *E:Z* = 2.7:1 laut ¹H-NMR) erhalten.

Methode B:

In einem 10 ml Zweihalskolben wird (-)-**223** (313 mg, 1 mmol, *E:Z* = 12:1) und Rhodium(II)acetat (88 mg, 0.017 mmol, 1.7 mol%) in 1 ml Chloroform rückflusiert. Mit Hilfe eines Perfusors wird über 15 h Diazomalonsäuredimethylester **102** (200 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.) in 2 ml Chloroform zugetropft. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:1) wird Oxazolester (-)-**217** als farbloser Schaum (260 mg, 58%) erhalten.

Summenformel: C₂₃H₂₉NO₈

R_f (Ether): 0.2

[α]_D²⁰ -13.3° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 2992*m*, 2956*m*, 2936*w*, 2916*w*, 1748*s*, 1716*s*, 1624*s*, 1452*m*, 1436*s*, 1384*m*, 1264*s*, 1228*s*, 1164*s*, 1096*s*, 1068*s*, 996*m*, 940*w*, 896*w*, 864*w* und 816*w*

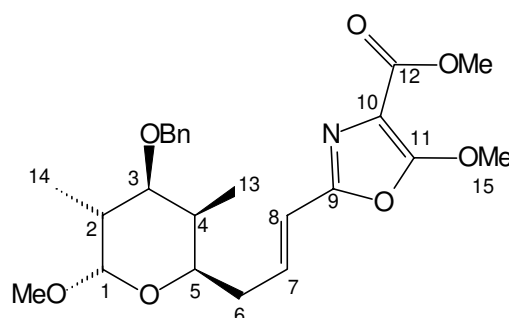
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.27-7.21 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.89-6.82 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.65-6.57 (1 H, dt, ³*J* = 16 Hz und ³*J* = 7.4 Hz, *H*-7); 6.24-6.20 (1 H, d, ³*J* = 16.1 Hz, *H*-8); 4.86 (1 H, m, *H*-1); 4.46 (2 H, s, OCH₂); 4.26-4.17 (1 H, m, *H*-3); 4.23 (3 H, s, C=COCH₃); 4.20 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.85-3.76 (1 H, m, *H*-5); 3.84 (3 H, s, ArOCH₃); 3.31 (3 H, s, CO₂CH₃); 2.47-2.42 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.27 (1 H, m, *H*-2*eq*); 2.11-2.06 (1 H, m, *H*-4*eq*); 1.82-1.76 (1 H, m, *H*-2*ax*) und 1.40-1.30 (1 H, m, *H*-4*ax*)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.9 (*C*-9); 161.4 (*C*-12); 159.2 (*p*-Ar-*C*); 150.2 (*C*-11); 135.3 (*C*-7); 130.7 (Ar-*C*); 129.2 (*o*-Ar-*C*); 118.0 (*C*-8); 113.9 (*m*-Ar-*C*); 106.7 (*C*-10); 99.3

(C-1); 70.4 (C-3); 69.6 (OCH₂); 66.8 (C-5); 59.8 (C=OCH₃); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 51.7 (CO₂CH₃); 38.9 (C-6); 37.6 und 36.4 (C-2 und C-4)

MS (RT): 448 (0.4%, M⁺+1), 447 (4.2, M⁺), 446 (6.1), 416 (6.3), 415 (8.4), 408 (10), 406 (3.2), 326 (14), 278 (12.2), 268 (29.5), 251 (35.7), 211 (25.8), 197 (43), 167 (62.5), 149 (94), 137 (100), 122 (19) und 121 (100); (M⁺ gefunden: 447.1886; berechnet: 447.1893)

2-[(*E*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-3,5-dimethyl-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester (+)-**219**



(+)-**219**

Methode A:

In einem 10 ml Zweihalskolben wird unter Argon Oxazol **117** (27 mg, 0.089 mmol, 2 eq.) und Aldehyd (+)-**218**⁵⁸ (13 mg, 0.044 mmol) in 1 ml DCM bei RT gerührt. Zu der dunklen Reaktionsmischung wird Natriumhydrid (5.3 mg, 60%ig, 0.13 mmol, 3 eq.) zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu erkennen ist. Es wird 2 h gerührt und danach vorsichtig 0.5 ml MeOH und Silicagel zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:3) werden die Oxazolester *E*-(+)-**219** und *Z*-(+)-**219** (*E*:*Z* = 4:1) als farbloses Öl (16 mg, 85%) erhalten. Aufgelistet werden nur die spektroskopischen Daten des Oxazolesters *E*-(+)-**219**.

Methode B:

In einem 25 ml Zweihalskolben wird Nitril (+)-**224**⁵⁸ (81 mg, 0.26 mmol) und Rhodium(II)acetat (2 mg, 0.0046 mmol, 1.8 mol%) in 0.2 ml Chloroform auf 75°C (Ölbadtemperatur) erwärmt. Mit Hilfe eines Perfusors wird über 5 h Diazomalonsäuredimethylester (121 mg, 0.77 mmol, 3 eq.) in 0.5 ml Chloroform zugetropft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:3) wird Oxazolester (+)-**219** als farbloses Öl (71 mg, 61%) erhalten.

Summenformel: C₂₄H₃₁NO₇

R_f (EtOAc:PE; 1:3): 0.25

[α]_D²⁰ +82.5° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3008_m, 2976_w, 2956_m, 2896_w, 2848_w, 1748_s, 1716_s, 1664_w, 1624_s, 1452_m, 1436_s, 1396_w, 1348_m, 1288_m, 1240_s, 1164_s, 1092_s, 1024_m, 988_w, 964_w, 936_w, 880_w und 556_w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.35\text{-}7.24$ (5 H, m, $5 \times \text{Ar-H}$); 6.66-6.57 (1 H, ddd, $^3J = 16.1$ Hz, $^3J = 8$ Hz und $^3J = 6.9$ Hz, $H\text{-}7$); 6.25-6.20 (1 H, dt, $^3J = 16.1$ Hz und $^4J = 1.4$ Hz, $H\text{-}8$); 4.61 (1 H, d, $^2J = 11.5$ Hz, OCH_2Ar); 4.52 (1 H, d, $^3J = 3.8$ Hz, $H\text{-}1$); 4.36 (1 H, d, $^2J = 11.5$ Hz, OCH_2Ar); 4.19 (3 H, s, $\text{C}=\text{COCH}_3$); 3.89 (3 H, s, CO_2CH_3); 3.85-3.79 (1 H, m, $H\text{-}5$); 3.58-3.53 (1 H, m, $H\text{-}3$); 3.29 (3 H, s, OCH_3); 2.58-2.49 und 2.37-2.29 (2 H, $2 \times$ m, $H\text{-}6$ und $H\text{-}6'$); 2.15-2.11 (1 H, m, $H\text{-}4$); 2.01-1.93 (1 H, m, $H\text{-}2$); 1.01 (3 H, d, $^3J = 6.9$ Hz, $H\text{-}14$) und 0.95 (3 H, d, $^3J = 6.9$ Hz, $H\text{-}13$)

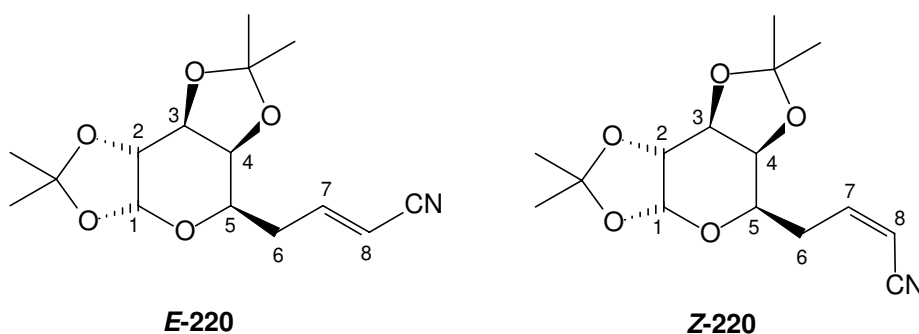
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 161.9$ ($C\text{-}9$); 161.4 ($C\text{-}12$); 150.3 ($C\text{-}11$); 138.7 (Ar-C); 136.1 ($C\text{-}7$); 128.4, 127.6 und 127.5 ($3 \times \text{Ar-C}$); 117.8 ($C\text{-}8$); 107.0 ($C\text{-}10$); 102.5 ($C\text{-}1$); 78.9 ($C\text{-}3$); 70.2 (OCH_2); 69.2 ($C\text{-}5$); 59.8 ($\text{C}=\text{COCH}_3$); 55.0 (OCH_3); 51.8 (CO_2CH_3); 36.0 ($C\text{-}6$); 34.9 und 34.3 ($C\text{-}2$ und $C\text{-}4$); 12.6 ($C\text{-}13$) und 5.1 ($C\text{-}14$)

MS (160°C): 445 (0.4%, M^+), 430 (0.5), 354 (1.8), 283 (4.7), 196 (4.7), 177 (5.0), 148 (5.2), 131 (3.7), 105 (12.9), 91 (100) und 72 (9.6); (M^+ gefunden: 445.2101; berechnet: 445.2100)

MS-FAB: 469 (22%, $\text{M}^+\text{+Na}$), 445 (4, M^+), 221 (36), 147 (80) und 109 (100)

E-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylnitril ***E*-220**

Z-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylnitril ***Z*-220**



Methode A (Wittig-Variante):

In einem 100 ml Einhalskolben werden Aldehyd **137**¹⁰⁰ (0.773 g, 2.84 mmol), Lithiumchlorid (0.595 g, 16 mmol, 5 eq.) und Cyanmethylen-triphenylphosphoran (1.7 g, 5.7 mmol, 2 eq.) in 60 ml Toluol bei RT für 18 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 100 ml ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und die organische Phase von der wässrigen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:3) werden die Nitrile ***E*-220** und ***Z*-220** als farbloses Öl (775 mg, 95%, *E*:*Z* = 6.3:1) erhalten. Die geometrischen Isomere können säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

Variation der Reaktionsführung:

Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie oben beschrieben wird Aldehyd **137** (jeweils 0.1 mmol) mit Cyanmethylen-triphenylphosphoran (0.3 mmol) in Gegenwart von LiCl (1 mmol) in den angegebenen Lösungsmitteln (jeweils 2 ml) umgesetzt und 4 h gerührt. Nach ähnlicher Aufarbeitung werden die Nitrile **E-220** und **Z-220** erhalten. Mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren und Integration der ¹H-NMR-Signale bei $\delta = 6.7$ ppm und $\delta = 5.5$ ppm wurden folgende Verhältnisse ermittelt:

Lösungsmittel	E-220 : Z-220
Toluol	6:1
DMF	1:1.2
DCM	2:1

Methode B (HWE-Variante):

Zu einer Lösung von Diethylcyanomethylphosphonat (162 μ l, 1 mmol) in 2 ml THF wird bei -78°C *n*-BuLi (0.69 ml, 1.6 M, 1.1 mmol, 1.1 eq.) langsam zugetropft, die Reaktionsmischung 30 min gerührt und dabei auf 0°C erwärmt. Anschließend wird wieder auf -78°C eingekühlt und Aldehyd **137** (200 mg, 0.74 mmol, 0.74 eq.) in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h gerührt, mit einer NaHCO₃-Lösung (15 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit Ether (3 \times 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; Ether:PE; 1:1) werden die Nitrile **E-220** und **Z-220** als farbloses Öl (155 mg, 71%, *E*:*Z* = 1:3) erhalten.

Summenformel: C₁₅H₂₁NO₅

R_f (Ether:PE; 1:1): 0.52

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -21.0° (*c* = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 2992_w, 2912_m, 2224_s, 1636_w, 1456_m, 1436_w, 1384_s, 1348_w, 1308_m, 1256_s, 1228_s, 1164_s, 1140_m, 1104_s, 1072_s, 1000_s, 912_m, 888_m, 860_m und 804_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): **E-220**: $\delta = 6.78$ -6.71 (1 H, m, *H*-7); 5.54 (1 H, dt, ³*J* = 18.2 Hz und ⁴*J* = 1.7 Hz, *H*-8); 5.48 (1 H, d, ³*J* = 4.8 Hz, *H*-1); 4.60 (1 H, m, *H*-3); 4.31 (1 H, m, *H*-2); 4.08 (1 H, m, *H*-5); 3.85-3.81 (1 H, m, *H*-4); 2.60-2.39 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.49, 1.42, 1.33 und 1.32 (12 H, 4 \times s, 4 \times CH₃)

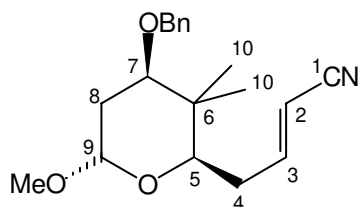
Z-220: $\delta = 6.66$ -6.62 (1 H, ddd, ³*J* = 11.1 Hz, ³*J* = 8.2 Hz und ³*J* = 6.4 Hz, *H*-7); 5.48 (1 H, d, ³*J* = 4.8 Hz, *H*-1); 5.41-5.37 (1 H, dt, ³*J* = 11.1 Hz und ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-8); 4.58 (1 H, m, *H*-3); 4.29 (1 H, m, *H*-2); 4.12 (1 H, m, *H*-5); 3.79 (1 H, m, *H*-4); 2.80-2.63 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.48, 1.44, 1.33 und 1.30 (12 H, 4 \times s, 4 \times CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): **E-220**: $\delta = 151.8$ (*C*-7); 117.4 (CN); 109.5 und 108.6 (2 \times C(CH₃)₂); 101.7 (*C*-8); 96.5 (*C*-1); 72.5, 70.4, 70.3 und 66.9 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 33.8 (*C*-6); 26.0, 25.8, 24.9 und 24.5 (2 \times C(CH₃)₂)

Z-220: $\delta = 151.6$ (*C*-7); 115.8 (CN); 109.4 und 108.6 (2 \times C(CH₃)₂); 101.1 (*C*-8); 96.4 (*C*-1); 72.4, 70.3, 70.2 und 66.6 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 32.7 (*C*-6); 26.0, 25.8, 24.8 und 24.5 (2 \times C(CH₃)₂)

MS (60°C): 295 (1.6%, M⁺), 281 (15.7), 280 (100), 222 (11.7), 162 (28.6), 134 (72.9), 113 (46), 100 (53.8), 86 (30.1) und 71 (15.5); (M⁺ gefunden: 295.1427; berechnet: 295.1420)

(2*E*)-4-[(2*R*,4*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-3,3-dimethyl-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl]-but-2-enitril (+)-**222**



(+)-**222**

In einem 25 ml Einhalskolben werden Aldehyd (+)-**221**¹⁵² (4.78 g, 16.3 mmol), Lithiumchlorid (3.14 g, 74 mmol, 4.6 eq.) und Cyanmethylen-triphenylphosphoran (10.11 g, 33.6 mmol, 2.06 eq.) in 300 ml Toluol bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 150 ml ges. NH₄Cl-Lösung gegossen und die organische Phase von der wässrigen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (5 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:5) wird Nitril (+)-**222** als farbloses Öl (4.87 mg, 94%, *E:Z* > 20:1) erhalten.

Summenformel: C₁₉H₂₅NO₃

Smp : 47°C (EtOAc; PE)

R_f (EtOAc:PE; 1:6): 0.25

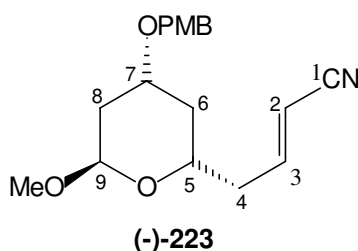
[α]_D²⁰ +35.3° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3052_w, 2968_m, 2944_m, 2904_m, 2880_w, 2836_w, 2224_m, 1636_w, 1496_w, 1468_m, 1452_w, 1356_m, 1308_w, 1264_s, 1236_w, 1192_w, 1152_m, 1124_s, 1096_s, 1048_s, 960_m, 920_w und 892_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.35-7.25 (5 H, m, 5 × Ar-*H*); 6.81-6.73 (1 H, dt, ³*J* = 16.3 Hz und ³*J* = 7.3 Hz, *H*-3); 5.44-5.38 (1 H, dt, ³*J* = 16.3 Hz und 1.5 Hz, *H*-2); 4.78 (1 H, d, ³*J* = 3.5 Hz, *H*-9); 4.61 (1 H, d, ²*J* = 11.7 Hz, OCH₂Ar); 4.41 (1 H, d, ²*J* = 11.7 Hz, OCH₂Ar); 3.49-3.42 (2 H, m, *H*-5 und *H*-7); 3.27 (3 H, s, OCH₃); 2.45-2.28 (2 H, m, *H*-4 und *H*-4'); 2.07-2.01 (1 H, ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 4.8 Hz und ³*J* = 1.1 Hz, *H*-8_{eq}); 1.61-1.54 (1 H, ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 11.8 Hz und ³*J* = 4 Hz, *H*-8_{ax}); 0.96 (3 H, s, *H*-10_{ax}) und 0.92 (3 H, s, *H*-10_{eq})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 153.8 (*C*-3); 138.8 (Ar-*C*); 128.2, 127.4 und 127.3 (3 × Ar-*C*); 117.3 (CN); 101.3 (*C*-2); 98.9 (*C*-9); 78.1 (*C*-7); 71.3 (OCH₂); 74.0 (*C*-5); 54.8 (OCH₃); 38.9 (*C*-6); 33.0 (*C*-4); 31.6 (*C*-8); 22.6 (*C*-10_{ax}) und 12.6 (*C*-10_{eq})

MS (RT): 316 (23.6%, M⁺+1), 315 (100, M⁺), 129 (2.1) und 97 (1.2); (M⁺ gefunden: 315.1827; berechnet: 315.1834)

(2E)-4-[(2S,4R,6R)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-but-2-enitril
(-)-**223**

In einem 25 ml Einhalskolben werden Aldehyd (-)-**179** (0.147 g, 0.5 mmol), Lithiumchlorid (0.105 g, 2.5 mmol, 5 eq.) und Cyanmethylen-triphenylphosphoran (0.3 g, 1 mmol, 2 eq.) in 10 ml Toluol bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in 20 ml ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und die organische Phase von der wässrigen Phase getrennt. Die wässrige Phase wird mit MTB (3 \times 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:3) wird Nitril (-)-**223** als farbloses Öl (154 mg, 92%, $E:Z = 12:1$ laut $^1\text{H-NMR}$) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.3

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58.7° ($c = 2.4$; CHCl_3)

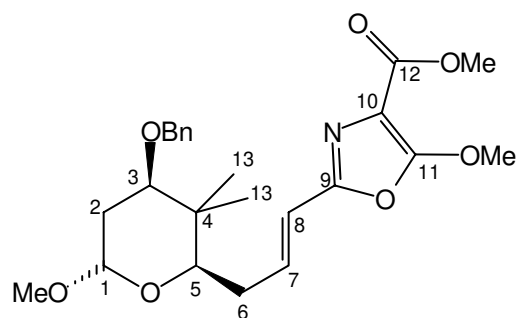
IR (CHCl_3): 3000 m , 2936 s , 2912 m , 2836 m , 2224 m , 1636 w , 1612 m , 1584 w , 1512 s , 1464 m , 1448 w , 1356 w , 1300 m , 1248 s , 1172 s , 1120 s , 1064 s , 1044 s , 968 s , 912 w , 868 w , 824 m , 576 w und 520 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.27\text{-}7.24$ (2 H, m, $2 \times \text{Ar-H}$); 6.89-6.86 (2 H, m, $2 \times \text{Ar-H}$); 6.80-6.72 (1 H, dt, $^3J = 16.4$ Hz und $^3J = 7.4$ Hz, $H\text{-}3$); 5.45-5.40 (1 H, dt, $^3J = 16.4$ Hz und $^4J = 1.5$ Hz, $H\text{-}2$); 4.85 (1 H, d, $^3J = 2.9$ Hz, $H\text{-}9$); 4.47 (2 H, s, OCH_2); 3.91-3.75 (2 H, m, $H\text{-}5$ und $H\text{-}7$); 3.81 (3 H, s, ArOCH_3); 3.31 (3 H, s, OCH_3); 2.44-2.39 (2 H, m, $H\text{-}4$ und $H\text{-}4'$); 2.22-2.16 (1 H, m, $H\text{-}8_{eq}$); 2.04-1.99 (1 H, m, $H\text{-}6_{eq}$); 1.57-1.50 (1 H, m, $H\text{-}8_{ax}$) und 1.36-1.27 (1 H, m, $H\text{-}6_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 159.1$ ($p\text{-Ar-C}$); 151.8 ($C\text{-}3$); 130.5 (Ar-C); 129.2 ($o\text{-Ar-C}$); 117.2 (CN); 113.9 ($m\text{-Ar-C}$); 102.0 ($C\text{-}2$); 99.3 ($C\text{-}9$); 70.1 ($C\text{-}7$); 69.7 (OCH_2); 66.1 ($C\text{-}5$); 55.3 (ArOCH_3); 54.8 (OCH_3); 39.2 ($C\text{-}4$); 37.7 und 36.3 ($C\text{-}6$ und $C\text{-}8$)

MS (70°C): 318 (1.4%, $\text{M}^+ + 1$), 317 (4.3, M^+), 286 (3.4), 251 (1), 203 (1.4), 176 (4.2), 160 (10.8), 137 (27.7) und 121 (100); (M^+ gefunden: 317.1625; berechnet: 317.1627)

2-[(*E*)-3-((2*R*,4*R*,6*S*)-4-Benzyloxy-3,3-dimethyl-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-carbonsäuremethylester (+)-**225**



(+)-**225**

In einem 25 ml Zweihalskolben wird Nitril (+)-**222** (2.7 g, 8.5 mmol) in 3 ml Chloroform unter Argon mit Rhodium(II)acetat (50 mg, 0.96 mmol, 5 mol%) und auf 75°C (Ölbadtemperatur) erwärmt. Mit Hilfe eines Perfusors wird über 20 h Diazomalonsäuredimethylester (3.8 g, 24 mmol, 2.9 eq.) in 2 ml Chloroform zugetropft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (SiO₂; MTB:PE; 1:2) wird Oxazolester (+)-**225** als farbloses Öl (2.5 g, 65%) erhalten.

Summenformel: C₂₄H₃₁NO₇

R_f (EtOAc:PE; 1:3): 0.25

[α]_D²⁰ +18.5° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3000*m*, 2952*m*, 2904*w*, 2880*w*, 1748*s*, 1716*s*, 1664*w*, 1624*s*, 1496*w*, 1452*m*, 1436*s*, 1396*w*, 1356*w*, 1228*s*, 1152*m*, 1124*s*, 1096*s*, 1048*s*, 992*w*, 964*m* und 888*w*

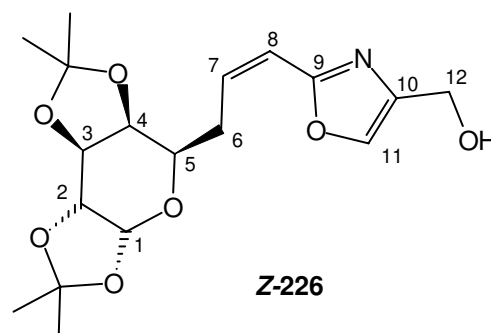
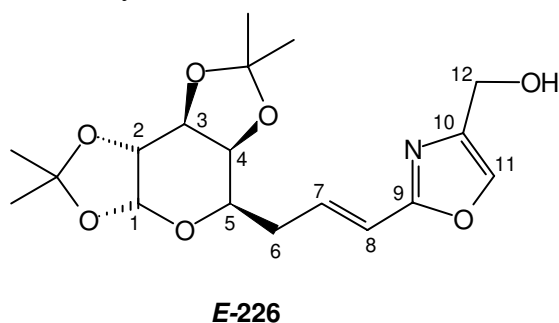
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.35-7.26 (5 H, m, 5 × Ar-*H*); 6.71-6.66 (1 H, dt, ³*J* = 16.1 Hz und ³*J* = 7.3 Hz, *H*-7); 6.25-6.20 (1 H, dt, ³*J* = 16.1 Hz und ⁴*J* = 1.4 Hz, *H*-8); 4.80 (1 H, d, ³*J* = 3.4 Hz, *H*-1); 4.60 (1 H, d, ²*J* = 11.7 Hz, OCH₂Ar); 4.41 (1 H, d, ²*J* = 11.7 Hz, OCH₂Ar); 4.16 (3 H, s, C=COCH₃); 3.87 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.53-3.45 (2 H, m, *H*-3 und *H*-5); 3.25 (3 H, s, OCH₃); 2.45-2.28 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.07-2.02 (1 H, ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 4.8 Hz und ³*J* = 0.9 Hz, *H*-2*eq*); 1.75-1.68 (1 H, m, *H*-2*ax*); 0.98 (3 H, s, *H*-13*ax*) und 0.95 (3 H, s, *H*-13*eq*)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.9 (*C*-9); 161.2 (*C*-12); 150.3 (*C*-11); 138.9 (Ar-*C*); 137.6 (*C*-7); 128.2, 127.4 und 127.3 (3 × Ar-*C*); 117.3 (*C*-8); 106.9 (*C*-10); 98.8 (*C*-1); 78.4 (*C*-3); 73.9 (*C*-5); 71.3 (OCH₂); 59.6 (C=COCH₃); 54.6 (OCH₃); 51.7 (CO₂CH₃); 38.9 (*C*-4); 32.3 (*C*-6); 31.6 (*C*-2); 22.7 (*C*-13*ax*) und 12.6 (*C*-13*eq*)

MS (110°C): 445 (0.9%, M⁺), 414 (1.0), 354 (4.4), 306 (3.3), 249 (4.3), 196 (7.4), 162 (5.3), 141 (5.9), 118 (2.9), 103 (7.3) und 91 (100); (M⁺ gefunden: 445.2108; berechnet: 445.2100)

{2-[*E*-2-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-oxazol-4-yl}-methanol ***E*-226**

{2-[*Z*-2-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-oxazol-4-yl}-methanol ***Z*-226**



Zu einer Suspension von LiAlH_4 (36 mg, 1 mmol, 1 eq.) in 2 ml THF wird bei -78°C Oxazolester ***E*-216** (425 mg, 1 mmol) in 3 ml THF langsam zugetropft und 3 h gerührt. Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wird der Fortlauf der Reaktion verfolgt. Da kein vollständiger Umsatz zu erkennen ist, wird nach 3 h noch einmal LiAlH_4 (9 mg, 0.25 mmol, 0.25 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt und nacheinander 2 ml EtOAc, 5 ml Wasser und 10 ml HCl (2 M) zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit DCM (5×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO_3 -Lösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether) wird Oxazolymethanol ***E*-226** als farbloses Öl (172 mg, 47%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -67.2° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (Ether:PE; 2:1): 0.42

IR (CHCl_3): 3604 w , 3484 m , 3452 m , 2992 s , 2924 s , 2856 m , 1652 w , 1600 w , 1548 w , 1524 w , 1456 m , 1384 s , 1308 m , 1256 s , 1164 s , 1140 m , 1104 s , 1068 s , 996 s , 940 w , 896 m , 860 w , 640 w , 616 w und 548 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.47$ (1 H, s, *H*-11); 6.76-6.69 (1 H, dt, $^3J = 16.2$ Hz und $^3J = 7.2$ Hz, *H*-7); 6.42-6.38 (1 H, d, $^3J = 16.4$ Hz, *H*-8); 5.52 (1 H, d, $^3J = 5.1$ Hz, *H*-1); 4.59 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-3); 4.55 (2 H, s, CH_2OH); 4.30 (1 H, dd, $^3J = 5.1$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-2); 4.15 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 1.8$ Hz, *H*-5); 3.89-3.80 (1 H, m, *H*-4); 2.64-2.48 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.01 (1 H, s, OH) und 1.51, 1.47, 1.33 und 1.31 (12 H, $4 \times$ s, $4 \times \text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 161.5$ (*C*-9); 141.2 (*C*-10); 136.0 (*C*-7); 134.4 (*C*-11); 118.5 (*C*-8); 109.3 und 108.5 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 96.6 (*C*-1); 72.2, 70.9, 70.4 und 66.9 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 56.4 (*C*-12); 33.5 (*C*-6); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$)

MS (120°C): 368 (2.9%, $\text{M}^+ + 1$), 367 (10.9, M^+), 353 (6.4), 383 (5.1), 352 (32.1), 324 (5.9), 309 (20.2), 294 (25.5), 280 (3.7), 259 (7.7), 250 (8.7), 234 (16.8), 216 (12.6), 206 (11.5), 188

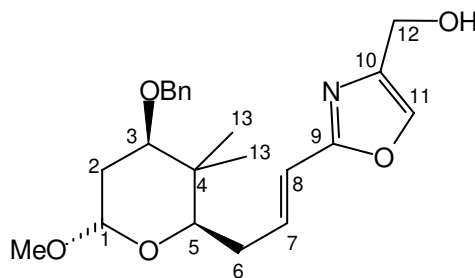
(11.3), 171 (22.3), 150 (67.7), 113 (50), 100 (45.1), 85 (39.2) und 71 (100); (M^+ gefunden: 367.1622; berechnet: 367.1631)

Entsprechend obiger Vorschrift wird Oxazolester **Z-216** mit LiAlH_4 zu Oxazolymethanol **Z-226** reduziert. Es werden an dieser Stelle nur die $^1\text{H-NMR}$ und die $^{13}\text{C-NMR}$ -Resonanzsignale aufgeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ = 7.54 (1 H, s, *H-11*); 6.35-6.31 (1 H, dt, 3J = 11.7 Hz und 4J = 1.7 Hz, *H-7*); 6.22-6.15 (1 H, dt, 3J = 11.7 Hz und 3J = 7.2 Hz, *H-8*); 5.54 (1 H, d, 3J = 5 Hz, *H-1*); 4.60 (1 H, dd, 3J = 7.9 Hz und 3J = 2.4 Hz, *H-3*); 4.58 (2 H, s, CH_2OH); 4.32 (1 H, dd, 3J = 5.2 Hz und 3J = 2.4 Hz, *H-2*); 4.21-4.17 (1 H, dd, 3J = 7.9 Hz und 3J = 1.8 Hz, *H-5*); 3.91-3.86 (1 H, m, *H-4*); 2.97-2.93 (3 H, m, *H-6* und *H-6'* und *OH*) und 1.48-1.32 (12 H, m, $4 \times \text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ = 161.5 (*C-9*); 141.1 (*C-10*); 136.9 (*C-7*); 134.2 (*C-11*), 116.3 (*C-8*); 108.6 und 108.5 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 96.6 (*C-1*); 72.6, 71.0, 70.5 und 67.3 (*C-2*, *C-3*, *C-4* und *C-5*); 56.8 (*C-12*); 30.5 (*C-6*); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$)

{2-[(*E*)-3-((2*R*,4*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-3,3-dimethyl-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-oxazol-4-yl}-methanol (+)-**227**



(+)-**227**

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (120 mg, 3 mmol, 1 eq.) in 20 ml THF wird bei -78°C Oxazolester (+)-**225** (1.34 g, 3 mmol) in 20 ml THF langsam zugetropft und 3 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden nacheinander 1 ml MeOH und 10 ml HCl (2 M) zugegeben. Dabei löst sich der Niederschlag auf. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc (5×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; EtOAc) und Kristallisation aus Ether wird Oxazolymethanol (+)-**227** als farbloser, kristalliner Feststoff (594 mg, 51%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$

Smp : 87°C (Ether)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+23.7^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.25

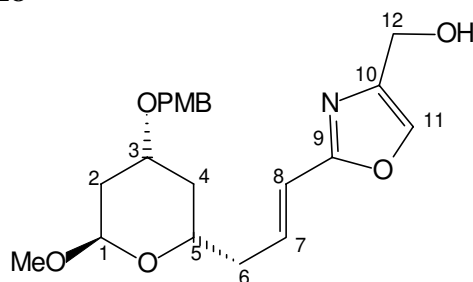
IR (CHCl₃): 3604_w, 3064_w, 2968_s, 2944_s, 2908_m, 2876_m, 2836_w, 1664_w, 1532_w, 1496_w, 1468_m, 1452_m, 1384_m, 1352_m, 1308_m, 1276_m, 1232_m, 1192_m, 1152_m, 1124_s, 1096_s, 1048_s, 992_m, 968_m und 888_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.49 (1 H, s, *H-11*); 7.34-7.25 (5 H, m, *Ar-H*); 6.83-6.75 (1 H, dt, ³*J* = 16 Hz und ³*J* = 7.3 Hz, *H-7*); 6.33 (1 H, d, ³*J* = 16.1 Hz, *H-8*); 4.80 (1 H, d, ³*J* = 3.6 Hz, *H-1*); 4.60 (1 H, d, ²*J* = 11.7 Hz, OCH₂Ar); 4.56 (2 H, s, *H-12* und *H-12'*); 4.41 (1 H, d, ²*J* = 11.7 Hz, OCH₂Ar); 3.54-3.44 (2 H, m, *H-3* und *H-5*); 3.26 (3 H, s, OCH₃); 2.45-2.30 (2 H, m, *H-6* und *H-6'*); 2.08-2.02 (1 H, ddd, ²*J* = 13.2 Hz, ³*J* = 4.7 Hz und ³*J* = 0.9 Hz, *H-2eq*); 1.75-1.68 (1 H, ddd, ²*J* = 13.1 Hz, ³*J* = 12 Hz und ³*J* = 4 Hz, *H-2ax*); 0.99 (3 H, s, *H-13ax*) und 0.95 (3 H, s, *H-13eq*)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.5 (*C-9*); 141.0 (*C-10*); 138.9 (*Ar-C*); 138.4 (*C-7*); 134.3 (*C-11*); 128.2, 127.3 und 127.2 (3 × *Ar-C*); 117.8 (*C-8*); 98.7 (*C-1*); 78.5 (*C-3*); 74.8 (*C-5*); 71.3 (OCH₂Ar); 65.8 (*C-12*); 54.6 (OCH₃); 38.9 (*C-4*); 32.3 (*C-6*); 31.6 (*C-2*); 22.7 (*C-13ax*) und 12.6 (*C-13eq*)

MS (120°C): 387 (0.4%, M⁺), 356 (1), 296 (3.7, M⁺-Bn), 279 (2.3), 249 (11.7), 191 (4.4), 162 (7.6), 141 (4.9), 113 (3.3) und 91 (100); (M⁺-Bn gefunden: 296.1491; berechnet: 296.1498)

{2-[(*E*)-3-((2*S*,4*R*,6*R*)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-oxazol-4-yl}-methanol (-)-**228**



(-)-**228**

Zu einer Suspension von LiAlH₄ (12 mg, 0.3 mmol, 1 eq.) in 2 ml THF wird bei -78°C Oxazolester (-)-**217** (134 mg, 0.3 mmol) in 3 ml THF langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden nacheinander 0.5 ml MeOH und 5 ml HCl (2 N) zugegeben, bis pH = 2 eingestellt ist. Dabei löst sich der Niederschlag auf. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc (5 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc) wird Oxazolylmethanol (-)-**228** als farbloses Öl (52 mg, 45%) erhalten.

Summenformel: C₂₁H₂₇NO₆

[α]_D²⁰ -33.0° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB): 0.25

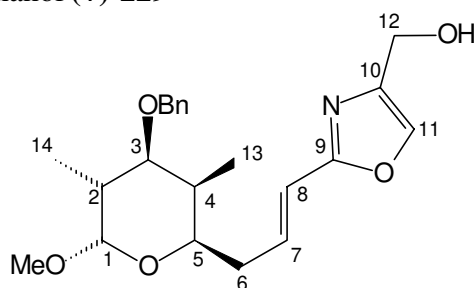
IR (CHCl₃): 3604_w, 2988_s, 2936_s, 2836_m, 1744_w, 1716_w, 1664_w, 1640_w, 1612_w, 1584_w, 1512_s, 1464_m, 1436_m, 1384_m, 1352_m, 1300_m, 1248_s, 1172_m, 1120_s, 1044_s, 972_m, 852_w, 824_w und 540_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.49 (1 H, s, *H*-11); 7.27-7.24 (2 H, m, 2 × *Ar*-*H*); 6.89-6.85 (2 H, m, 2 × *Ar*-*H*); 6.79-6.73 (1 H, dt, ³*J* = 16.1 Hz und ³*J* = 7.4 Hz, *H*-7); 6.36 (1 H, d, ³*J* = 16.1 Hz, *H*-8); 4.86 (1 H, d, ³*J* = 3.2 Hz, *H*-1); 4.57 (2 H, s, CH₂OH); 4.47 (2 H, s, OCH₂); 3.89-3.77 (3 H, m, *H*-3, *H*-5 und OH); 3.80 (3 H, s, ArOCH₃); 3.30 (3 H, s, OCH₃); 2.48-2.41 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.21-2.16 (1 H, m, *H*-2_{eq}); 2.10-2.06 (1 H, m, *H*-4_{eq}); 1.59-1.52 (1 H, m, *H*-2_{ax}) und 1.37-1.27 (1 H, m, *H*-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.4 (*C*-9); 159.2 (*p*-*Ar*-*C*); 141.2 (*C*-10); 136.0 (*C*-7); 134.4 (*C*-11); 130.7 (*Ar*-*C*); 129.2 (*o*-*Ar*-*C*); 118.5 (*C*-8); 113.9 (*m*-*Ar*-*C*); 99.3 (*C*-1); 70.4 (*C*-3); 69.6 (OCH₂); 66.9 (*C*-5); 56.5 (*C*-12); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 39.0 (*C*-6); 37.7 und 36.4 (*C*-2 und *C*-4)

MS (80°C): 389 (1.3%, M⁺), 347 (2.3), 332 (2.2), 277 (10.7), 262 (100), 183 (73.6), 121 (47.9), 108 (28.1) und 99 (29.7); (M⁺ gefunden: 389.1838; berechnet: 389.1835)

{2-[(*E*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-Benzyl-3,5-dimethyl-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-oxazol-4-yl}-methanol (+)-**229**



(+)-**229**

Zu einer Suspension von LiAlH₄ (6 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) in 2 ml THF wird bei -78°C Ester (+)-**219** (67 mg, 0.15 mmol) in 2 ml THF langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h gerührt. Mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie wird der Fortlauf der Reaktion verfolgt. Zu der Reaktionsmischung werden nacheinander 0.5 ml MeOH und HCl (2 M) zugegeben, bis pH = 2 eingestellt ist. Dabei löst sich der Niederschlag auf. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (5 × 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc) wird Oxazolylmethanol (+)-**229** als farbloses Öl (29 mg, 49%) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₂₉NO₅

[α]_D²⁰ +68.9° (c = 1; CHCl₃)

R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.25

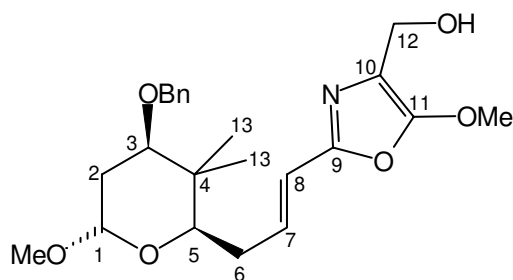
IR (CHCl₃): 3604_w, 3064_w, 2972_s, 2932_s, 2892_m, 1740_w, 1664_w, 1596_w, 1532_w, 1496_w, 1452_m, 1392_m, 1352_m, 1264_m, 1228_m, 1160_m, 1072_s, 1028_s, 988_m, 964_m, 908_m und 552_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.52 (1 H, s, *H*-11); 7.36-7.26 (5 H, m, 5 × Ar-*H*); 6.80-6.72 (1 H, dt, ³*J* = 16.1 Hz und ³*J* = 7.2 Hz, *H*-7); 6.33 (1 H, d, ³*J* = 16.1 Hz, *H*-8); 4.61 (1 H, d, ²*J* = 11.5 Hz, OCH₂Ar); 4.60 (2 H, s, *H*-12 und *H*-12'); 4.54 (1 H, d, ³*J* = 3.9 Hz, *H*-1); 4.37 (1 H, d, ²*J* = 11.5 Hz, OCH₂Ar); 3.94-3.89 (1 H, m, *H*-5); 3.60-3.56 (1 H, m, *H*-3); 3.30 (3 H, s, OCH₃); 2.61-2.53 und 2.39-2.30 (2 H, 2 × m, *H*-6 und *H*-6'); 2.18-2.12 (1 H, m, *H*-4); 2.03-1.96 (1 H, m, *H*-2); 1.01 (3 H, d, ³*J* = 6.8 Hz, *H*-14) und 0.95 (3 H, d, ³*J* = 6.9 Hz, *H*-13)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.5 (*C*-9); 141.0 (*C*-10); 138.7 (Ar-*C*); 136.9 (*C*-7); 134.5 (*C*-11); 128.3, 127.6 und 127.5 (3 × Ar-*C*); 118.3 (*C*-8); 102.5 (*C*-1); 79.0 (*C*-3); 70.2 (OCH₂); 69.2 (*C*-5); 56.6 (*C*-12), 55.1 (OCH₃); 36.1 (*C*-6); 35.0 und 34.4 (*C*-2 und *C*-4); 12.8 (*C*-13) und 5.1 (*C*-14)

MS (110°C): 356 (1.0%, M⁺-OCH₃), 341 (0.6), 296 (0.9), 214 (5.6), 184 (7.2), 155 (18.9), 116 (20.0), 91 (100) und 73 (14.3); (M⁺-OCH₃ gefunden: 356.1862; berechnet: 356.1862)

{2-[(*E*)-3-((2*R*,4*R*,6*S*)-4-Benzoyloxy-3,3-dimethyl-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-5-methoxy-oxazol-4-yl}-methanol (+)-**230**



(+)-**230**

In einem 10 ml Einhalskolben wird unter Argon Ester (+)-**225** (89 mg, 0.2 mmol) in 2 ml Toluol bei -78°C mit Dibal-H (0.55 ml, 1.2 M in Toluol, 0.66 mmol, 3.3 eq.) versetzt und 30 min gerührt. Die Mischung wird auf RT erwärmt, 2 h weitergerührt, anschließend mit ges. Kaliumnatriumtartratlösung (5 ml) und mit EtOAc (10 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 2:1) gereinigt. Oxazolylmethanol (+)-**230** (55 mg, 66%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: C₂₃H₃₁NO₆

Smp : 76°C (Ether; PE)

[α]_D²⁰ +14.1° (c = 1; CHCl₃)

R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.28

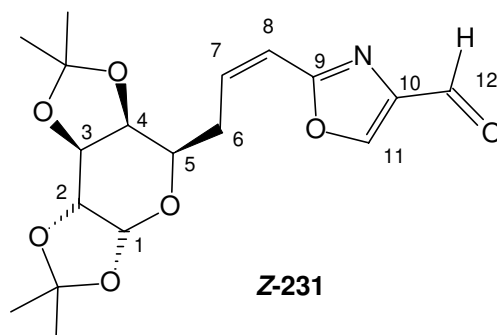
IR (CHCl₃): 3608_w, 2968_s, 2944_s, 2904_m, 2880_m, 2836_w, 1660_w, 1540_w, 1496_w, 1452_m, 1396_m, 1356_m, 1308_m, 1264_m, 1228_m, 1152_m, 1124_s, 1096_m, 1048_s, 1000_m, 964_m und 888_w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.25$ (5 H, m, Ar-H); 6.63-6.55 (1 H, dt, $^3J = 16$ Hz und $^3J = 7.3$ Hz, H-7); 6.19 (1 H, dt, $^3J = 16.1$ Hz und $^4J = 1.3$ Hz, H-8); 4.80 (1 H, d, $^3J = 3.5$ Hz, H-1); 4.61 (1 H, d, $^2J = 11.7$ Hz, OCH_2Ar); 4.47 (2 H, s, H-12 und H-12'); 4.42 (1 H, d, $^2J = 11.7$ Hz, OCH_2Ar); 3.98 (3 H, s, $\text{C}=\text{COCH}_3$); 3.52-3.43 (2 H, m, H-3 und H-5); 3.26 (3 H, s, OCH_3); 2.42-2.27 (2 H, m, H-6 und H-6'); 2.08-2.01 (1 H, m, H-2eq); 1.74-1.68 (1 H, ddd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 11.8$ Hz und $^3J = 4$ Hz, H-2ax); 0.99 (3 H, s, H-13ax) und 0.95 (3 H, s, H-13eq)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 154.9$ (C-9); 152.2 (C-11); 139.0 (Ar-C); 136.1 (C-7); 128.3, 127.4 und 127.3 ($3 \times$ Ar-C); 117.9 (C-8); 115.4 (C-10); 98.8 (C-1); 78.6 (C-3); 75.0 (C-5); 71.4 (OCH_2Ar); 60.7 ($\text{C}=\text{COCH}_3$); 54.8 (OCH_3); 54.6 (C-12); 39.1 (C-4); 32.3 (C-6); 31.7 (C-2); 22.7 (C-13ax) und 12.6 (C-13eq)

MS (140°C): 417 (1.6%, M^+), 387 (1.4), 326 (3.4), 296 (2.2), 249 (4.5), 191 (3.8), 162 (7.9) und 91 (100); (M^+ gefunden: 417.2174; berechnet: 417.2151)

2-[(Z)-2-(1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-6-desoxy- α -D-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-oxazol-4-carbaldehyd **Z-231**



In einem 5 ml Einhalskolben wird Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin-Reagenz; 132 mg, 0.30 mmol) in 3 ml DCM gelöst. Zu der Lösung wird bei RT Alkohol **Z-226** (103 mg, 0.28 mmol) in 2.8 ml DCM langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h gerührt. Anschließend wird mit 20 ml MTB-Ether verdünnt und mit NaOH (2 M, 20 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether (3×20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; Ether:PE; 1:1) wird Oxazolcarbaldehyd **Z-231** als farbloses Öl (89 mg, 85%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7$

R_f (Ether:PE; 1:1): 0.35

$[\alpha]_D^{20}$ -24.5° ($c = 1$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 2992m, 2960m, 2928m, 2856w, 1700s, 1656w, 1564m, 1456w, 1384s, 1284m, 1256s, 1228m, 1164m, 1140w, 1120m, 1068s, 1000m, 936w, 896w und 860w

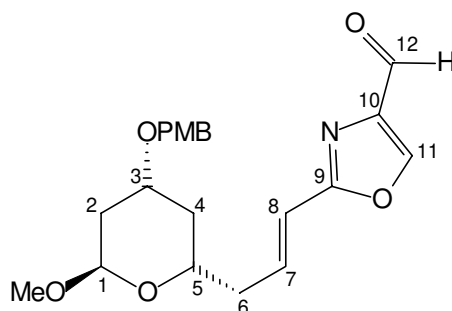
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 9.96$ (1 H, s, H-12); 8.22 (1 H, s, H-11); 6.41-6.32 (2 H, m, H-7 und H-8); 5.55 (1 H, d, $^3J = 5.1$ Hz, H-1); 4.62 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, H-3); 4.33 (1 H, dd, $^3J = 5$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, H-2); 4.23-4.20 (1 H, m, H-5); 3.94-3.90 (1

H, m, *H-4*); 2.97-2.93 (2 H, m, *H-6* und *H-6'*) und 1.48, 1.47, 1.37 und 1.32 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 184.6 (*C-12*); 162.0 (*C-9*); 142.9 (*C-11*); 141.4 (*C-10*); 139.9 (*C-7*); 116.3 (*C-8*); 109.3 und 108.5 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.6 (*C-1*); 72.7, 71.0, 70.5 und 67.2 (*C-2*, *C-3*, *C-4* und *C-5*); 30.8 (*C-6*); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 (2 × *C*(CH₃)₂)

MS (100°C): 366 (2.4%, M⁺+1), 365 (6.1, M⁺), 350 (53.1), 307 (25.5), 292 (37.1), 260 (14.1), 247 (37.8), 232 (50.9), 220 (14.7), 204 (78.4), 190 (12), 171 (30), 148 (83.6), 137 (54.4), 113 (81), 100 (95), 85 (69.6) und 70 (100); (M⁺ gefunden: 365.1479; berechnet: 365.1475)

2-[(*E*)-3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-propenyl]-oxazol-4-carbaldehyd (-)-**232**



(-)-**232**

Zu einer Lösung von Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin-Reagenz, 74 mg, 0.17 mmol, 1.1 eq.) in 1 ml DCM wird bei RT Alkohol (-)-**228** (60 mg, 0.15 mmol) in 1 ml DCM langsam zutropft und die Reaktionsmischung 1 h gerührt. Anschließend wird mit 10 ml MTB verdünnt und NaOH (2 N, 10 ml) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit MTB (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:1) wird Oxazolaldehyd (-)-**232** als farbloses Öl (54 mg, 88%) erhalten.

Summenformel: C₂₁H₂₅NO₆

R_f (MTB:PE; 2:1): 0.3

[α]_D²⁰ -51.7° (c = 1; CHCl₃)

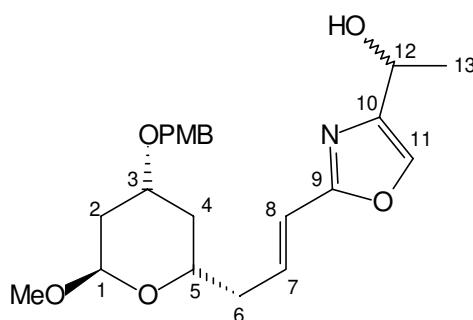
IR (CHCl₃): 3000*m*, 2936*m*, 2836*w*, 1700*s*, 1664*w*, 1612*m*, 1584*w*, 1560*m*, 1512*s*, 1464*w*, 1448*w*, 1384*s*, 1356*w*, 1300*m*, 1248*s*, 1172*m*, 1120*s*, 1044*s*, 1004*w*, 972*m*, 924*w* und 908*w*

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9.93 (1 H, s, *H-12*); 8.08 (1 H, s, *H-11*); 7.27-7.23 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.93 (1 H, dt, ³*J* = 16.1 Hz und ⁴*J* = 7.4 Hz, *H-7*); 6.89-6.85 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.41 (1 H, dd, ³*J* = 16.1 Hz und ³*J* = 1.3 Hz, *H-8*); 4.86 (1 H, d, ³*J* = 3 Hz, *H-1*); 4.47 (2 H, s, OCH₂); 3.91-3.82 (2 H, m, *H-3* und *H-5*); 3.80 (3 H, s, ArOCH₃); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.56-2.44 (2 H, m, *H-6* und *H-6'*); 2.21-2.17 (1 H, m, *H-2_{eq}*); 2.10-2.06 (1 H, m, *H-4_{eq}*); 1.59-1.52 (1 H, m, *H-2_{ax}*) und 1.37-1.27 (1 H, m, *H-4_{ax}*)

^{13}C -NMR (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 184.6$ (C-12); 162.0 (C-9); 159.2 (*p*-Ar-C); 143.8 (C-11); 141.5 (C-10); 138.9 (C-7); 130.7 (Ar-C); 129.2 (*o*-Ar-C); 117.8 (C-8); 113.9 (*m*-Ar-C); 99.3 (C-1); 70.4 (C-3); 69.7 (OCH_2); 66.7 (C-5); 55.3 (ArOCH_3); 54.8 (OCH_3); 39.1 (C-6); 37.7 und 36.4 (C-2 und C-4)

MS (120°C): 387 (2.7%, M^+), 355 (3.7), 337 (3.7), 277 (4.1), 251 (2.8), 219 (4.5), 190 (1.9), 167 (6.1), 149 (2.9), 137 (9.1), 121 (100), 112 (4.2) und 69 (11.7); (M^+ gefunden: 387.1680; berechnet: 387.1682)

(1*R*/5)-1-{2-[(*E*)-3-((2*S*,4*R*,6*R*)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-oxazol-4-yl}-ethanol **233**



233

Zu einer Lösung von Aldehyd (-)-**232** (40 mg, 0.01 mmol) in 2 ml THF wird bei -20°C Methylmagnesiumbromid (3 M in Ether, 0.07 ml, 0.02 mmol, 2 eq.) zugetropft, die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben und die wässrige Phase mit MTB (5×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB) ergibt Alkohol **233** (36 mg, 87%) als farbloses Öl.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$

R_f (MTB): 0.3

IR (CHCl_3): 3600 w , 3000 m , 2932 m , 2856 w , 2836 w , 1716 w , 1664 w , 1612 m , 1512 s , 1464 w , 1448 w , 1364 w , 1300 w , 1248 s , 1172 m , 1120 s , 1100 m , 1076 m , 1044 s , 1004 w , 972 m , 884 w , 852 w und 808 w

^1H -NMR (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.43$ (1 H, d, $^3J = 0.9$ Hz, H-11); 7.27-7.23 (2 H, m, $2 \times$ Ar-H); 6.89-6.84 (2 H, m, $2 \times$ Ar-H); 6.78-6.69 (1 H, dt, $^3J = 16.1$ Hz und $^3J = 7.4$ Hz, H-7); 6.33 (1 H, dd, $^3J = 16.1$ Hz und $^4J = 1.4$ Hz, H-8); 4.86 (1 H, d, $^3J = 2.3$ Hz, H-1); 4.84 (1 H, m, H-12); 4.47 (2 H, s, OCH_2); 3.90-3.82 (2 H, m, H-3 und H-5); 3.79 (3 H, s, ArOCH_3); 3.30 (3 H, s, OCH_3); 2.53-2.39 (2 H, m, H-6 und H-6'); 2.20-2.15 (1 H, m, H-2 $_{eq}$); 2.10-2.05 (1 H, m, H-4 $_{eq}$); 1.75 (1 H, br s, OH); 1.58-1.50 (1 H, m, H-2 $_{ax}$); 1.51 (3 H, d, $^3J = 6.5$ Hz, H-13) und 1.37-1.26 (1 H, m, H-4 $_{ax}$)

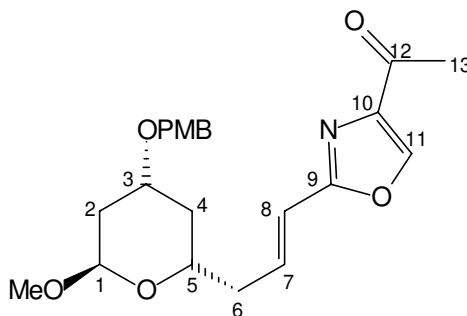
^{13}C -NMR (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 161.1$ (C-9); 159.2 (*p*-Ar-C); 145.6 (C-11); 141.6 (C-10); 135.9 (C-7); 130.7 (Ar-C); 129.2 (*o*-Ar-C); 118.1 (C-8); 113.9 (*m*-Ar-C); 99.3 (C-1); 70.5

(C-3); 69.6 (OCH₂); 66.9 (C-5); 63.2 (C-12); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 39.0 (C-6); 37.7 und 36.4 (C-2 und C-4) und 22.1 (C-13)

Anmerkung: Alkohol **233** wird als Gemisch zweier Diastereomerer im Verhältnis 1:1 erhalten. Deshalb tritt eine Verdopplung der Signale auf.

MS (130°C): 403 (1.7, M⁺), 282 (1.9), 279 (5.7), 251 (7.4), 191 (1.7), 137 (5.5), 121 (100) und 99 (6.9); (M⁺-PMB gefunden: 282.1340; berechnet: 282.1341)

4-Acetyl-2-[(*E*)-3-((2*S*,4*R*,6*R*)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl)-propenyl]-oxazol (-)-**234**



(-)-**234**

Zu einer Lösung von Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin-Reagenz; 25 mg, 0.055 mmol, 1.1 eq.) in 0.5 ml DCM wird bei RT Alkohol **233** (20 mg, 0.05 mmol) in 0.5 ml DCM langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt, anschließend mit 10 ml MTB verdünnt, mit NaOH (2 N, 10 ml) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTB (5 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:3) wird Acetyloxazol (-)-**234** als farbloses Öl (19 mg, 92%) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₂₇NO₆

R_f (EtOAc: PE; 1:3): 0.3

[α]_D²⁰ -22.5° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 3000_m, 2924_s, 2852_s, 1692_s, 1612_w, 1564_m, 1512_s, 1464_m, 1360_w, 1300_w, 1248_s, 1112_s, 1068_m, 1044_s, 972_m, 852_w und 824_w

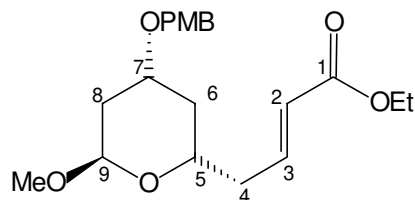
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.10 (1 H, s, *H*-11); 7.27-7.23 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.89-6.82 (3 H, m, 2 × Ar-*H* und *H*-7); 6.38 (1 H, dd, ³*J* = 15.9 Hz und ⁴*J* = 1.4 Hz, *H*-8); 4.85 (1 H, d, ³*J* = 2.7 Hz, *H*-1); 4.47 (2 H, s, OCH₂); 3.90-3.82 (2 H, m, *H*-3 und *H*-5); 3.79 (3 H, s, ArOCH₃); 3.30 (3 H, s, OCH₃); 2.55 (3 H, s, *H*-13); 2.55-2.46 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.24-2.17 (1 H, m, *H*-2_{eq}); 2.12-2.06 (1 H, m, *H*-4_{eq}); 1.61-1.53 (1 H, m, *H*-2_{ax}) und 1.42-1.32 (1 H, m, *H*-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 192.8 (C-12); 161.2 (C-9); 159.2 (*p*-Ar-C); 146.0 (C-11); 141.6 (C-10); 138.0 (C-7); 130.7 (Ar-C); 129.2 (*o*-Ar-C); 118.1 (C-8); 113.9 (*m*-Ar-C); 99.4

(C-1); 70.4 (C-3); 69.7 (OCH₂); 66.8 (C-5); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 39.0 (C-6); 37.7 und 36.4 (C-2 und C-4) und 27.4 (C-13)

MS (80°C): 401 (1.6%, M⁺), 369 (2.0), 351 (3.5), 277 (5.8), 251 (3.0), 191 (3.4), 149 (7.1), 137 (7.3), 121 (100), 97 (20.0) und 69 (18.9); (M⁺ gefunden: 401.1838; berechnet: 401.1838)

(2E)-4-[(2S,4R,6R)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-but-2-ensäureethylester (-)-**238**



(-)-**238**

Zu Lithiumchlorid (43 mg, 1 mmol, 1.18 eq.) in 1 ml Acetonitril wird unter Argon Triethylphosphonoacetat (231 mg, 1 mmol, 1.2 eq.) und DBU (132 mg, 0.95 mmol, 1.1 eq.) bei RT gegeben. Zu der Mischung wird Aldehyd (-)-**179** (251 mg, 0.85 mmol) in 2 ml Acetonitril zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei RT über 2 h gerührt, anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (15 ml) versetzt, die wäßrige Phase mit MTB (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:2) wird Ester (-)-**238** als farbloses Öl (280 mg, 91%) erhalten.

Summenformel: C₂₀H₂₈O₆

R_f (EtOAc:PE; 1:5): 0.4

[α]_D²⁰ -58.8° (c = 1; CHCl₃)

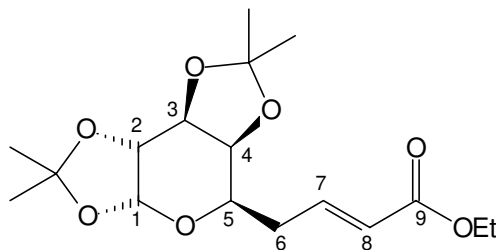
IR (CHCl₃): 3000m, 2936m, 2908m, 2836m, 1712s, 1656m, 1612m, 1512s, 1464w, 1444w, 1368s, 1324w, 1300m, 1248s, 1180m, 1120s, 1044s, 980m und 828w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.27-7.24 (2 H, m, 2 × Ar-H); 7.01-6.94 (1 H, dt, ³J = 15.6 Hz und ³J = 7.4 Hz, H-3); 6.89-6.86 (2 H, m, 2 × Ar-H); 5.93-5.88 (1 H, dt, ³J = 15.7 Hz und ⁴J = 1.5 Hz, H-2); 4.86 (1 H, d, ³J = 2.9 Hz, H-9); 4.47 (2 H, s, OCH₂); 4.22-4.17 (2 H, q, ³J = 7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.89-3.79 (2 H, m, H-5 und H-7); 3.81 (3 H, s, ArOCH₃); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.44-2.35 (2 H, m, H-4 und H-4'); 2.20-2.15 (1 H, m, H-8eq); 2.07-2.03 (1 H, m, H-6eq); 1.58-1.51 (1 H, ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 11.4 Hz und ³J = 3.7 Hz, H-8ax) und 1.36-1.27 (4 H, m, H-6ax und OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 166.3 (C-1); 159.2 (p-Ar-C); 144.7 (C-3); 130.7 (Ar-C); 129.2 (o-Ar-C); 123.9 (C-2); 113.8 (m-Ar-C); 99.3 (C-9); 70.4 (C-7); 69.6 (OCH₂); 66.6 (C-5); 60.2 (OCH₂CH₃); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 38.4 (C-4); 37.7 und 36.4 (C-6 und C-8) und 14.3 (OCH₂CH₃)

MS (80°C): 364 (1.4%, M⁺), 333 (1.6), 332 (3.3), 314 (1.6), 288 (1.3), 251 (2.2), 220 (1.5), 196 (3.1), 168 (2.7), 150 (8.0), 137 (12.8), 123 (13), 122 (100), 110 (2.7), 97 (6.3) und 78 (4.7); (M⁺ gefunden: 364.1885; berechnet: 364.1886)

E-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylsäureethylester
239

**239**

Zu Lithiumchlorid (184 mg, 4.38 mmol, 1.2 eq.) in 2 ml Acetonitril wird unter Argon Triethylphosphonoacetat (1 ml, 4.38 mmol, 1.2 eq.) und DBU (0.57 ml, 4.1 mmol, 1.1 eq.) bei RT getropft. Anschließend wird Aldehyd **137**¹⁰⁰ (1 g, 3.68 mmol) in 1 ml Acetonitril zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei RT 2 h gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (15 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wird mit MTB (5 × 30 ml) extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:3) wird Ester **239** als farbloses Öl (1.08 g, 86%) erhalten.

Summenformel: C₁₇H₂₆O₇

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.35

[α]_D²⁰ -72.1° (c = 1; CHCl₃)

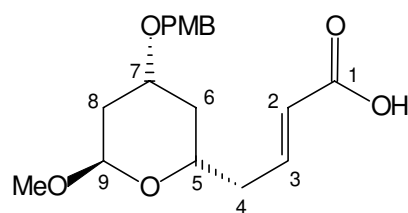
IR (CHCl₃): 2992_s, 2936_m, 2908_m, 1712_s, 1656_m, 1456_w, 1424_w, 1384_s, 1308_m, 1256_s, 1164_s, 1140_m, 1100_s, 1068_s, 1040_m, 1000_s, 940_w, 916_m, 900_m, 864_w, 804_w und 772_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.95-6.88 (1 H, dt, ³*J* = 15.9 Hz und ³*J* = 7 Hz, *H*-7); 6.20-6.15 (1 H, dt, ³*J* = 16 Hz und ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-8); 5.48 (1 H, d, ³*J* = 5.2 Hz, *H*-1); 4.55 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 2.4 Hz, *H*-3); 4.26 (1 H, dd, ³*J* = 5.2 Hz und ³*J* = 2.5 Hz, *H*-2); 4.16-4.10 (2 H, q, ³*J* = 7 Hz, OCH₂CH₃); 4.09 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 1.8 Hz, *H*-4); 3.84-3.80 (1 H, m, *H*-5); 2.56-2.41 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.47, 1.41, 1.30 und 1.28 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃) und 1.23 (3 H, t, ³*J* = 7 Hz, OCH₂CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 166.4 (*C*-9); 144.4 (*C*-7); 123.5 (*C*-8); 109.2 und 108.5 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.5 (*C*-1); 72.3, 70.8, 70.3 und 66.4 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 60.2 (OCH₂CH₃); 30.2(*C*-6); 26.0, 25.9, 24.8 und 24.4 (2 × *C*(CH₃)₂) und 14.2 (OCH₂CH₃)

MS (RT): 342 (0.3%, M⁺), 327 (47.5), 266 (14.8), 239 (32.6), 227 (6.7), 209 (13.6), 181 (13.7), 171 (6.9), 153 (11.2), 135 (19.4), 113 (73.3), 100 (100), 85 (40.3) und 71 (23.8); (M⁺ gefunden: 342.1677; berechnet: 342.1679)

(2*E*)-4-[(2*S*,4*R*,6*R*)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-but-2-ensäure
(-)-**240**



(-)-**240**

Zu einer Lösung von Ester (-)-**238** (200 mg, 0.55 mmol) in 1 ml THF und 1 ml Wasser wird Lithiumhydroxid-Hydrat (49 mg, 1.2 mmol, 2 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt. Anschließend wird ges. NH₄Cl-Lösung (5 ml) zugetropft und mit wenigen Tropfen konz. HCl vorsichtig der pH-Wert auf pH = 1 gesenkt. Die Reaktionsmischung wird mit DCM (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Die Säure (-)-**240** wird als farbloser, kristalliner Feststoff (185 mg, 100%) erhalten.

Summenformel: C₁₈H₂₄O₆

Smp.: 71°C (DCM)

[α]_D²⁰ -61.3° (c = 1; CHCl₃)

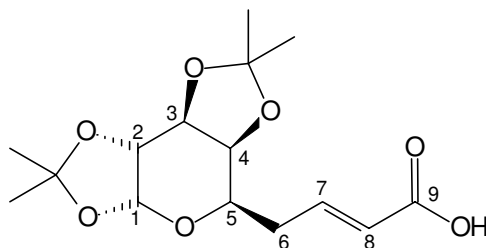
IR (CHCl₃): 3000_m, 2936_s, 2836_m, 2676_m, 1696_s, 1676_m, 1612_m, 1584_w, 1512_s, 1464_w, 1440_w, 1420_w, 1364_s, 1300_m, 1284_s, 1248_s, 1172_m, 1156_m, 1120_s, 1072_m, 1044_s, 968_m, 916_w und 828_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.28-7.24 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 7.14-7.06 (1 H, dt, ³*J* = 15.6 Hz und ³*J* = 7.4 Hz, *H*-3); 6.89-6.86 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 5.93-5.88 (1 H, dt, ³*J* = 15.7 Hz und ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-2); 4.86 (1 H, d, ³*J* = 2.9 Hz, *H*-9); 4.48 (2 H, s, OCH₂); 3.89-3.79 (2 H, m, *H*-5 und *H*-7); 3.81 (3 H, s, ArOCH₃); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.53-2.38 (2 H, m, *H*-4 und *H*-4'); 2.20-2.15 (1 H, m, *H*-8_{eq}); 2.07-2.03 (1 H, m, *H*-6_{eq}); 1.59-1.53 (1 H, m, *H*-8_{ax}) und 1.36-1.27 (1 H, m, *H*-6_{ax})

Anmerkung: Das Resonanzsignal für das Säureproton konnte nicht ermittelt werden.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.2 (*C*-1); 159.2 (*p*-Ar-*C*); 147.6 (*C*-3); 130.6 (Ar-*C*); 129.2 (*o*-Ar-*C*); 122.9 (*C*-2); 113.8 (*m*-Ar-*C*); 99.3 (*C*-9); 70.4 (*C*-7); 69.6 (OCH₂); 66.5 (*C*-5); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 38.5 (*C*-4); 37.7 und 36.3 (*C*-6 und *C*-8)

MS (130°C): 336 (1.6%, M⁺), 304 (2.0), 279 (4.0), 251 (1.2), 167 (8.7), 149 (24.2), 137 (20.5), 121 (100), 109 (4.0), 97 (7.2), 83 (6.8) und 71 (9.9); (M⁺ gefunden: 336.1573; berechnet: 336.1573)

E-3-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-acrylsäure **241****241**

In einem 10 ml Einhalskolben wird Lithiumhydroxid-Hydrat (49 mg, 1.2 mmol, 2 eq.) zu einer Lösung von Ester **239** (200 mg, 0.58 mmol) in 1 ml THF und 1 ml Wasser gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt. DC-Kontrolle (UV; Bromkresolgrün) zeigt, daß danach kein Edukt mehr vorliegt. Es wird ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) zugetropft und mit wenigen Tropfen konz. HCl vorsichtig der pH-Wert auf pH = 1 gesenkt. Die Reaktionsmischung wird mit DCM (3 \times 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Die Säure **241** wird als farbloser Schaum (184 mg, 100%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -67.0° ($c = 1$; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 2992 s , 2916 s , 2680 w , 2608 w , 2552 w , 2360 w , 2340 w , 1696 s , 1652 w , 1456 w , 1420 w , 1384 s , 1308 m , 1288 m , 1256 s , 1228 s , 1164 s , 1140 m , 1104 s , 1068 s , 1000 s , 916 m , 900 m und 864 w

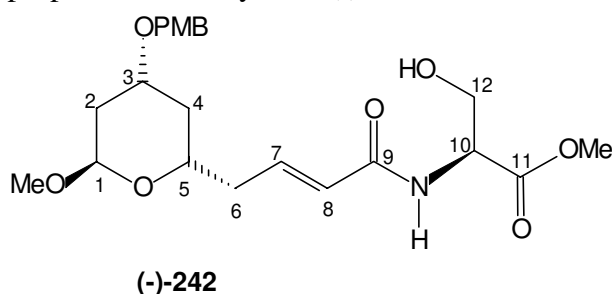
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.08$ (1 H, dt, $^3J = 15.8$ Hz und $^3J = 6.8$ Hz, *H*-7); 5.99 (1 H, dt, $^3J = 15.7$ Hz und $^4J = 1.5$ Hz, *H*-8); 5.54 (1 H, d, $^3J = 5.1$ Hz, *H*-1); 4.61 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-3); 4.32 (1 H, dd, $^3J = 5.2$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, *H*-2); 4.14 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 1.9$ Hz, *H*-4), 3.90-3.86 (1 H, m, *H*-5); 2.66-2.48 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.53, 1.47, 1.35 und 1.34 (12 H, 4 \times s, 4 \times CH_3)

Anmerkung: Das Säureprotonensignal konnte nicht ermittelt werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.4$ (*C*-9); 147.4 (*C*-7); 122.8 (*C*-8); 109.4 und 108.6 (2 \times $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 96.5 (*C*-1); 72.3, 70.9, 70.3 und 66.3 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 33.0 (*C*-6); 26.0, 25.9, 24.9 und 24.5 (2 \times $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

MS (60°C): kein M^+ , 299 (84.6%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 256 (1.1), 241 (10.3), 199 (2.9), 181 (20.3), 163 (5.5), 153 (42.3), 135 (23.1), 113 (72.2), 100 (100), 86 (44.1) und 72 (23.2); (M^+ gefunden: 314.1327; berechnet: 314.1307)

(2S)-3-Hydroxy-2-{4-[(2S,4R,6R)-6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-but-2-enoylamino}-propionsäuremethylester (-)-**242**



Bei -25°C werden zu einer Lösung von Säure (-)-**240** (162 mg, 0.48 mmol) in 3 ml DCM nacheinander *N*-Methylmorpholin (0.035 ml, 0.33 mmol, 1.1 eq.) und *iso*-Butylchlorformiat (0.041 ml, 0.33 mmol, 1.1 eq.) getropft und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird *L*-Serinmethylester-Hydrochlorid (60 mg, 0.39 mmol, 1.3 eq.) als Feststoff und *N*-Methylmorpholin (0.07 ml, 0.66 mmol, 2.1 eq.) zugegeben, langsam auf RT erwärmt und anschließend noch 3 h gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) zugegeben, die Reaktionsmischung mit DCM (5×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 ; EtOAc) des Rohproduktes wird Hydroxyamid (-)-**242** als farbloses Öl (158 mg, 75%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_8$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -42.9° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (EtOAc:PE: 2:1): 0.3

IR (CHCl_3): 3600w, 3428m, 3000m, 2956m, 2936s, 2916m, 2836m, 1740s, 1676s, 1676m, 1644m, 1612m, 1512s, 1464m, 1440m, 1360m, 1300m, 1248s, 1172m, 1120s, 1072s, 1044s, 976m, 920w, 896w, 852w, 824w, 616w, 572w und 524w

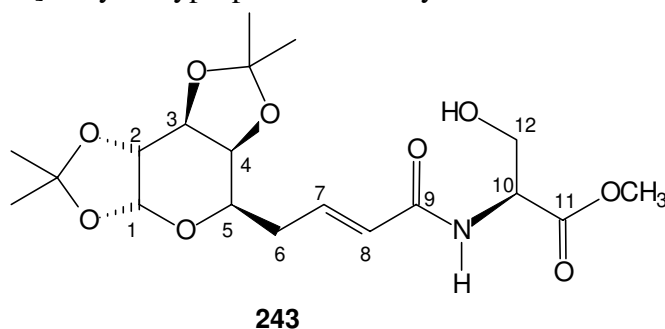
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.27\text{-}7.24$ (2 H, m, $2 \times \text{Ar-H}$); 6.94-6.88 (1 H, m, *H*-7); 6.87-6.85 (2 H, m, $2 \times \text{Ar-H}$); 6.57 (1 H, d, $^3J = 6.4$ Hz, NH); 5.98-5.94 (1 H, d, $^3J = 15.4$ Hz, *H*-8); 4.84 (1 H, d, $^3J = 2.8$ Hz, *H*-1); 4.74 (1 H, m, *H*-10); 4.46 (2 H, s, OCH_2); 4.01-3.91 (2 H, m, *H*-12 und *H*-12'); 3.89-3.79 (8 H, m, ArOCH_3 , CO_2CH_3 , *H*-3 und *H*-5); 3.30 (3 H, s, OCH_3); 3.02 (1 H, s, OH); 2.48-2.35 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.19-2.15 (1 H, m, *H*-2eq); 2.07-2.04 (1 H, m, *H*-4eq); 1.57-1.50 (1 H, m, *H*-2ax) und 1.34-1.25 (1 H, m, *H*-4ax)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.0$ (*C*-11); 165.7 (*C*-9); 159.2 (*p*-Ar-*C*); 141.8 (*C*-7); 130.7 (Ar-*C*); 129.2 (*o*-Ar-*C*); 125.2 (*C*-8); 113.9 (*m*-Ar-*C*); 99.3 (*C*-1); 70.4 (*C*-3); 69.6 (OCH_2); 66.6 (*C*-5); 63.5 (*C*-12); 55.3 (ArOCH_3); 54.8 (OCH_3); 54.7 (*C*-10); 52.8 (CO_2CH_3); 38.4 (*C*-6); 37.7 und 36.3 (*C*-2 und *C*-4)

MS (180°C): kein M^+ , 419 (0.9%, $\text{M}^+\text{-OH}$), 405 (1), 387 (2.2), 369 (1.1), 318 (0.9), 268 (3.2), 198 (2.5), 150 (4.5), 137 (5.2), 122 (12.4), 121 (100), 102 (2.8), 91 (3.6), 81 (4.7) und 77 (4.4); (M^+ gefunden: 437.2049; berechnet: 437.2050)

MS (FAB): 460 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 16%), 437 (M^+ , 12), 391 (12), 338 (4), 307 (27), 179 (25), 154 (100) und 121 (92)

(2S)-2-[(2E)-2-(1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-6-desoxy- α -D-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-1-oxoprop-2-enyl]-amino]-3-hydroxypropionsäuremethylester **243**



Bei -25°C werden zu einer Lösung von Säure **241** (105 mg, 0.3 mmol) in 5 ml DCM nacheinander *N*-Methylmorpholin (0.5 ml, 0.5 mmol, 1.1 eq.) und *iso*-Butylchlorformiat (0.06 ml, 0.33 mmol, 1.1 eq.) getropft und die Reaktionsmischung 15 min gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird *L*-Serinmethylester-Hydrochlorid (90 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq.) als Feststoff und *N*-Methylmorpholin (1 ml, 1 mmol, 2.2 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -25°C 30 min gerührt, dann langsam auf RT erwärmt und anschließend noch 3 h gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) zugetropft und die Reaktionsmischung mit DCM (5×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 ; EtOAc) des Rohproduktes wird Hydroxyamid **243** als farbloser Schaum (88 mg, 72%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_9$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -40.3° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (EtOAc): 0.4

IR (CHCl_3): 3424 m , 2992 s , 2956 s , 2936 m , 1740 s , 1676 s , 1640 s , 1508 s , 1456 w , 1440 w , 1384 s , 1292 w , 1256 s , 1228 s , 1164 s , 1140 m , 1104 s , 1068 s , 1000 s , 940 w , 916 w , 900 w , 864 w , 836 w und 612 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 6.83$ (1 H, dt, $^3J = 15.2$ Hz und $^3J = 7$ Hz, $H-7$); 6.62 (1 H, d, $^3J = 7.2$ Hz, NH); 6.05 (1 H, dt, $^3J = 15.4$ Hz und $^4J = 1.5$ Hz, $H-8$); 5.49 (1 H, d, $^3J = 5.1$ Hz, $H-1$); 4.70 (1 H, m, $H-10$); 4.67 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, $H-3$); 4.28 (1 H, dd, $^3J = 5.2$ Hz und $^3J = 2.4$ Hz, $H-2$); 4.12 (1 H, dd, $^3J = 7.9$ Hz und $^3J = 1.9$ Hz, $H-4$), 3.97-3.74 (3 H, m, $H-5$ und $H-12$ und $H-12$ γ); 3.80 (3 H, s, OCH_3); 2.58-2.44 (2 H, m, $H-6$ und $H-6$ γ); 1.49, 1.43, 1.32 und 1.30 (12 H, $4 \times s$, $4 \times \text{CH}_3$)

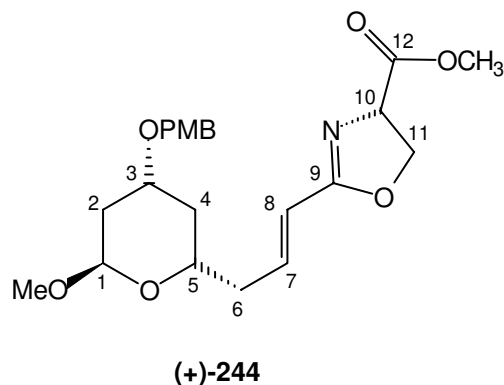
Anmerkung: Das Alkoholprotonsignal OH konnten nicht eindeutig ermittelt werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 171.0$ ($C-11$); 166.0 ($C-9$); 141.3 ($C-7$); 125.1 ($C-8$); 109.4 und 108.6 ($2 \times C(\text{CH}_3)_2$); 96.6 ($C-1$); 72.3, 70.9, 70.4 und 66.5 ($C-2$, $C-3$, $C-4$ und $C-5$); 63.4 ($C-12$); 54.9 ($C-10$); 52.8 (OCH_3); 32.8 ($C-6$); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.6 ($2 \times C(\text{CH}_3)_2$)

MS (170°C): 415 (5.1%, M^+), 400 (30.9), 385 (25.3), 372 (6.6), 356 (9.7), 339 (7), 314 (9.4), 300 (13.7), 282 (16.2), 272 (9.1), 239 (100), 216 (14.4), 199 (14), 181 (14.3), 153 (13), 135

(54.1), 113 (52.4), 100 (76.9), 85 (33.8) und 71 (42.8); (M^+ gefunden: 415.1831; berechnet: 415.1842)

(4*S*)-4,5-Dihydro-2-[(*E*)-3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-6-methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-propenyl]-oxazol-4-carbonsäuremethylester (+)-**244**



Zu einer Lösung von Hydroxyamid (-)-**242** (393 mg, 0.9 mmol) in 20 ml THF wird Burgess-Reagenz gegeben (257 mg, 1.11 mmol, 1.2 eq.) und die Reaktionsmischung 2 h rückflusiert. Anschließend wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 2:1→EtOAc) gereinigt. Oxazolin (+)-**244** wird als farbloses Öl (265 mg, 71%) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₂₉NO₇

R_f (MTB): 0.33

$[\alpha]_D^{20}$ +25.5° (c = 1; CHCl₃)

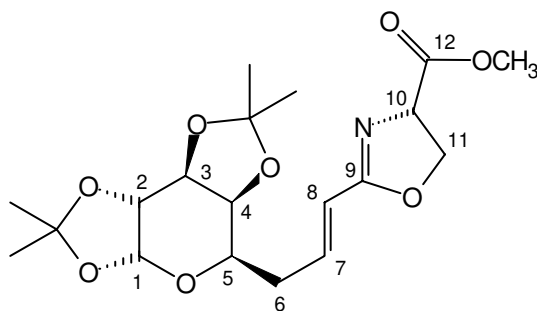
IR (CHCl₃): 3000*m*, 2956*m*, 2912*w*, 2836*w*, 1740*s*, 1672*s*, 1612*m*, 1512*s*, 1436*m*, 1364*m*, 1300*m*, 1248*s*, 1172*m*, 1120*s*, 1068*s*, 1044*s*, 996*m*, 976*m*, 824*w*, 616*w*, 584*w* und 528*w*

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.27-7.22 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.89-6.85 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.72-6.65 (1 H, dt, ³*J* = 16 Hz und ³*J* = 7.3 Hz, *H*-7); 6.12-6.07 (1 H, d, ³*J* = 16 Hz, *H*-8); 4.85 (1 H, m, *H*-1); 4.82 (1 H, dd, ²*J* = 10.5 Hz und ³*J* = 7.9 Hz, *H*-11); 4.55-4.52 (1 H, dd, ²*J* = 8.5 Hz und ³*J* = 7.9 Hz, *H*-10); 4.47-4.43 (1 H, dd, ²*J* = 10.5 Hz und ³*J* = 8.7 Hz, *H*-11); 4.46 (2 H, s, OCH₂); 3.79 (6 H, s, ArOCH₃ und CO₂CH₃); 3.87-3.77 (2 H, m, *H*-3 und *H*-5); 3.29 (3 H, s, OCH₃); 2.47-2.36 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.19-2.14 (1 H, m, *H*-2*eq*); 2.07-2.03 (1 H, m, *H*-4*eq*); 1.52-1.50 (1 H, m, *H*-2*ax*) und 1.35-1.26 (1 H, m, *H*-4*ax*)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.6 (*C*-12); 165.3 (*C*-9); 159.2 (*p*-Ar-*C*); 141.3 (*C*-7); 130.7 (Ar-*C*); 129.2 (*o*-Ar-*C*); 119.3 (*C*-8); 113.9 (*m*-Ar-*C*); 99.3 (*C*-1); 70.4 (*C*-3); 69.6 (OCH₂); 69.0 (*C*-11); 68.3 (*C*-10); 66.7 (*C*-5); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 52.7 (CO₂CH₃); 38.9 (*C*-6); 37.6 und 36.4 (*C*-2 und *C*-4)

MS (150°C): 419 (0.7, M^+), 404 (1.5), 360 (1.3), 268 (6.3), 241 (10.2), 210 (7), 183 (20.3), 169 (6.3), 137 (7.8), 121 (100), 105 (11) und 86 (16.4); (M^+ gefunden: 419.1943; berechnet: 419.1944)

(4S)-4,5-Dihydro-2-[(E)-2-(1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-oxazol-4-carbonsäuremethylester (+)-**245**



(+)-**245**

Zu einer Lösung von Hydroxyamid **243** (380 mg, 0.925 mmol) in 15 ml THF wird Burgess-Reagenz gegeben (264 mg, 1.11 mmol, 1.2 eq.) und die Reaktionsmischung 2 h rückfließt. Anschließend wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedampft und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:1→MTB) gereinigt. Oxazolin (+)-**245** wird als farbloses Öl (255 mg, 69%) erhalten.

Summenformel: C₁₉H₂₇NO₈

$[\alpha]_D^{20}$ +17.7° (c = 1; CHCl₃)

R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.35

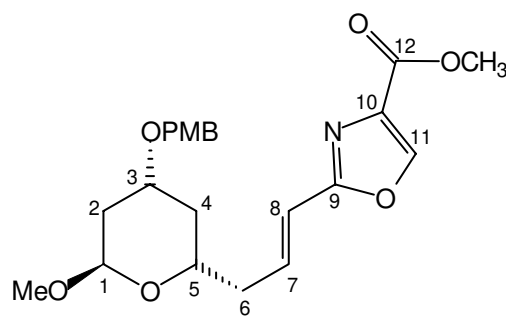
IR (CHCl₃): 2992_s, 2956_s, 2920_m, 1740_s, 1672_s, 1636_s, 1608_s, 1436_w, 1384_s, 1304_m, 1284_s, 1256_s, 1228_s, 1164_s, 1140_m, 1104_s, 1068_s, 1000_s, 916_w, 900_w, 864_w und 832_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.72-6.54 (1 H, dt, ³*J* = 16 Hz und ³*J* = 7.2 Hz, *H*-7); 6.18-6.14 (1 H, dt, ³*J* = 16 Hz und ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-8); 5.53 (1 H, d, ³*J* = 5.1 Hz, *H*-1); 4.82 (1 H, m, *H*-11); 4.60 (1 H, dd, ³*J* = 7.7 Hz und ³*J* = 2.4 Hz, *H*-3); 4.52 (1 H, m, *H*-10); 4.43 (1 H, dd, ²*J* = 10.5 Hz und ³*J* = 8.6 Hz, *H*-11); 4.29 (1 H, dd, ³*J* = 5.2 Hz und ³*J* = 2.4 Hz, *H*-2); 4.14 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 1.8 Hz, *H*-4); 3.87-3.82 (1 H, m, *H*-5); 3.80 (3 H, s, OCH₃); 2.61-2.47 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.46, 1.42, 1.34 und 1.33 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.6 (*C*-12); 165.4 (*C*-9); 141.1 (*C*-7); 119.4 (*C*-8); 109.3 und 108.5 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.6 (*C*-1); 72.1, 70.9, 70.4 und 66.6 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 69.0 (*C*-11); 68.3 (*C*-10); 52.7 (OCH₃); 33.5 (*C*-6); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 (2 × *C*(CH₃)₂)

MS (160°C): 399 (3.5%, M⁺+2), 398 (6.7, M⁺+1), 397 (2.3), 383 (95.1), 354 (68.6), 339 (33.5), 325 (23.6), 310 (4), 296 (16.2), 283 (57), 264 (17), 252 (12.2), 236 (65.7), 222 (20), 198 (88.1), 185 (25.3), 169 (49.4), 156 (45.9), 138 (71.8), 122 (16.5), 113 (66), 100 (82.5), 85 (54.3) und 71 (100); (M⁺ gefunden: 397.1738; berechnet: 397.1737)

2-[(*E*)-3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-6-Methoxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-propenyl]-oxazol-4-carbonsäuremethylester (-)-**247**



(-)-**247**

In einem 50 ml Einhalskolben wird Kupfer(II)bromid (403 mg, 1.8 mmol, 4 eq.) und Urotropin (252 mg, 1.8 mmol, 4 eq.) in 3 ml sauerstofffreiem DCM gerührt und zu der Mischung langsam DBU (0.270 ml, 1.8 mmol, 4 eq.) zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung stark verdunkelt und etwas erwärmt. Zu der Lösung wird Oxazolin (+)-**244** (188 mg, 0.45 mmol) in 3 ml DCM zugetropft, 30 min bei RT gerührt, mit 20 ml DCM verdünnt und 20 ml HCl (2 M) zugegeben. Nach starkem Schütteln werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit DCM (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO₃ (2 × 20 ml) neutral gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 3:1) gereinigt. Oxazolester (-)-**247** wird als farbloses Öl (141 mg, 75%) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₂₇NO₇

R_f (MTB:PE; 2:1): 0.3

[α]_D²⁰ -23.3° (c = 1; CHCl₃)

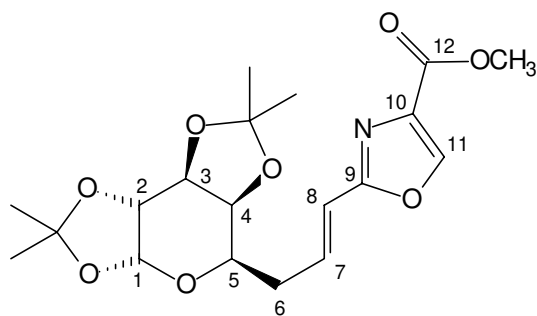
IR (CHCl₃): 3000*m*, 2952*m*, 2936*m*, 2912*w*, 2836*w*, 1732*s*, 1664*s*, 1612*m*, 1580*m*, 1540*w*, 1512*s*, 1440*m*, 1348*m*, 1320*m*, 1248*s*, 1172*m*, 1148*m*, 1120*s*, 1068*s*, 1044*s*, 1004*m*, 972*m*, 852*w*, 812*w*, 636*w*, 616*w*, 576*w* und 516*w*

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.15 (1 H, s, *H*-11); 7.27-7.23 (2 H, m, 2 × Ar-*H*); 6.89-6.82 (3 H, m, 2 × Ar-*H* und *H*-7); 6.42 (1 H, d, ³*J* = 16 Hz, *H*-8); 4.86 (1 H, d, ³*J* = 3.6 Hz, *H*-1); 4.46 (2 H, s, OCH₂); 3.92 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.88-3.81 (2 H, m, *H*-3 und *H*-5); 3.80 (3 H, s, ArOCH₃); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.52-2.43 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 2.18 (1 H, m, *H*-2*eq*); 2.10-2.06 (1 H, m, *H*-4*eq*); 1.57-1.52 (1 H, ddd, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 11.4 Hz und ³*J* = 3.6 Hz, *H*-2*ax*) und 1.37-1.29 (1 H, q, ^{2/3}*J* = 11.8 Hz, *H*-4*ax*)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 161.8 (*C*-9); 161.5 (*C*-12); 159.2 (*p*-Ar-*C*); 143.2 (*C*-11); 138.1 (*C*-7); 134.0 (*C*-10); 130.7 (Ar-*C*); 129.2 (*o*-Ar-*C*); 118.0 (*C*-8); 113.9 (*m*-Ar-*C*); 99.3 (*C*-1); 70.4 (*C*-3); 69.6 (OCH₂); 66.8 (*C*-5); 55.3 (ArOCH₃); 54.7 (OCH₃); 52.2 (CO₂CH₃); 39.0 (*C*-6); 37.7 und 36.4 (*C*-2 und *C*-4)

MS (140°C): 418 (1.5%, M⁺+1), 417 (3.3, M⁺), 385 (2.9), 367 (3.5), 301 (1.8), 258 (7.1), 248 (5.0), 178 (4.7), 167 (4.6), 138 (6.0), 121 (100) und 105 (9.0); (M⁺ gefunden: 417.1790; berechnet: 417.1788)

2-[(*E*)-2-(1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-ethenyl]-oxazol-4-carbonsäuremethylester **248**

**248**

In einem 50 ml Einhalskolben wird Kupfer(II)bromid (512 mg, 2.28 mmol, 4 eq.) und Urotropin (320 mg, 2.28 mmol, 4 eq.) in 3 ml sauerstofffreiem DCM gerührt und zu der Mischung langsam DBU (0.341 ml, 2.28 mmol, 4 eq.) zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung stark verdunkelt und etwas erwärmt. Zu der Lösung wird Oxazolin (+)-**245** (225 mg, 0.57 mmol) in 3 ml DCM zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung in 50 ml EtOAc und 50 ml HCl (2 M) gegeben und solange geschüttelt bis sich der dunkle Niederschlag gelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit EtOAc (5 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO₃ (2 × 20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 1:3) gereinigt. Oxazolester **248** wird als farbloser Feststoff (170 mg, 75%) erhalten.

Summenformel: C₁₉H₂₅NO₈

$[\alpha]_D^{20}$ -49.1° (c = 1; CHCl₃)

Smp.: 82°C (DCM)

R_f (EtOAc:PE; 1:1): 0.35

IR (CHCl₃): 2992_m, 2924_s, 2852_w, 1732_s, 1664_s, 1580_w, 1540_w, 1456_w, 1436_w, 1384_s, 1320_m, 1256_s, 1228_s, 1164_s, 1144_m, 1116_s, 1068_s, 1000_s, 972_w, 940_w, 916_w, 900_w und 864_w

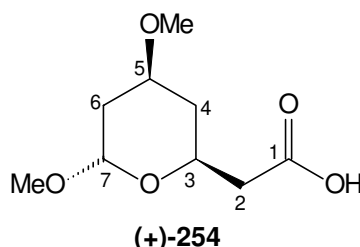
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.15 (1 H, s, *H*-11); 6.92-6.83 (1 H, dt, ³*J* = 16.2 Hz und ³*J* = 7.2 Hz, *H*-7); 6.52-6.47 (1 H, dt, ³*J* = 16.2 Hz, *H*-8); 5.55 (1 H, d, ³*J* = 5 Hz, *H*-1); 4.62 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 2.4 Hz, *H*-3); 4.33 (1 H, dd, ³*J* = 5.1 Hz und ³*J* = 2.4 Hz, *H*-2); 4.17 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 1.8 Hz, *H*-4), 3.93 (1 H, s, OCH₃); 3.92-3.88 (1 H, m, *H*-5); 2.70-2.52 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.53, 1.48, 1.34 und 1.33 (12 H, 4 × s, 4 × CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 161.8 (*C*-12); 159.6 (*C*-9); 143.2 (*C*-11); 133.9 (*C*-10); 137.9 (*C*-7); 118.0 (*C*-8); 109.3 und 108.5 (2 × *C*(CH₃)₂); 96.6 (*C*-1); 72.2, 70.9, 70.3 und 66.7 (*C*-2, *C*-3, *C*-4 und *C*-5); 52.2 (OCH₃); 33.5 (*C*-6); 26.1, 26.0, 24.9 und 24.5 (2 × *C*(CH₃)₂)

MS (120°C): 395 (8.5%, M⁺), 380 (33.2), 364 (7.1), 338 (10.5), 322 (16.4), 281 (26.5), 234 (27.9), 196 (19.8), 178 (56.7), 167 (38.2), 135 (22.1), 113 (35.5), 100 (46.1), 85 (30.8) und 71 (100); (M⁺ gefunden: 395.1583; berechnet: 395.1580)

Versuchsvorschriften zu Kapitel 8

[(2S,4S,6S)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäure (+)-**254**



Zu einer Lösung von Ester (+)-**251**¹¹⁶ (1.09 g, 5 mmol) in 5 ml THF und 5 ml Wasser wird Lithiumhydroxid-Hydrat (450 g, 5 mmol, 1 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 18 h gerührt. Anschließend wird mit wenigen Tropfen konz. HCl vorsichtig der pH-Wert auf pH = 1 gesenkt. Die Reaktionsmischung wird mit DCM (5 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Säure (+)-**254** wird als farbloses Öl (1.02 g, 100%) erhalten.

Summenformel: C₉H₁₆O₅

[α]_D²⁰ +100.1° (c = 1; CHCl₃)

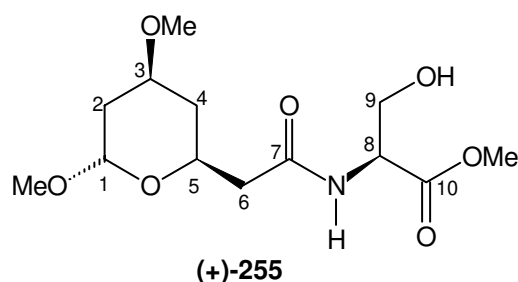
IR (CHCl₃): 3000_m, 2936_s, 2832_m, 2748_m, 2676_w, 1712_s, 1448_w, 1412_w, 1384_m, 1348_w, 1304_m, 1268_s, 1228_s, 1188_m, 1152_s, 1124_s, 1080_s, 1044_s, 972_s, 928_w und 848_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.88 (1 H, d, ³J = 2.9 Hz, H-7); 4.22-4.16 (1 H, m, H-3); 3.72-3.65 (1 H, m, H-5); 3.36 (6 H, s, 2 × OCH₃); 2.62-2.49 (2 H, m, H-2 und H-2'); 2.20-2.15 (1 H, m, H-6_{eq}); 2.12-2.08 (1 H, m, H-4_{eq}); 1.51-1.42 (1 H, m, H-6_{ax}) und 1.29-1.20 (1 H, q, ^{2/3}J = 11.7 Hz, H-4_{ax})

Anmerkung: Das Resonanzsignal für das Säureproton konnte nicht ermittelt werden.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 176.3 (C-1); 99.2 (C-7); 72.1 (C-5); 64.3 (C-3); 55.5 (OCH₃); 54.7 (OCH₃); 40.7 (C-2); 37.0 und 35.7 (C-4 und C-6)

MS (RT): 204 (1.2%, M⁺), 173 (13.3, M⁺-OCH₃), 172 (43.3), 154 (30.9), 141 (100), 129 (17.3), 112 (33.6), 103 (30.9), 97 (19.1), 87 (48.0), 81 (70.1) und 71 (54.9); (M⁺-OCH₃ gefunden: 173.0804; berechnet: 173.0813)

(2S)-2-[(2S,4S,6S)-(4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl)-acetylamino]-3-hydroxypropionsäuremethylester (+)-**255**

In einem 10 ml Einhalskolben wird Säure (+)-**254** (1.1 g, 5.4 mmol) in 10 ml DCM gelöst und auf -25°C eingekühlt. Zu der Lösung werden nacheinander *N*-Methylmorpholin (0.7 ml, 0.62 g, 6.1 mmol, 1.1 eq.) und *iso*-Butylchlorformiat (0.72 ml, 0.76 g, 5.4 mmol, 1 eq.) zugetropft und die Reaktionsmischung 30 min bei -25°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird *L*-Serinmethylesterhydrochlorid (1 g, 6.4 mmol, 1.2 eq.) als Feststoff und *N*-Methylmorpholin (1.4 ml, 1.24 g, 12.2 mmol, 2.2 eq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -25°C 30 min gerührt, dann langsam auf RT erwärmt und anschließend noch 2 h gerührt. Anschließend wird ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) zugetropft, die Reaktionsmischung mit DCM (10 \times 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 ; EtOAc \rightarrow EtOAc:MeOH; 10:1) wird Hydroxyamid (+)-**255** als farbloses Öl (1.38 g, 85 %) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_7$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +82.1^{\circ}$ ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (EtOAc): 0.2

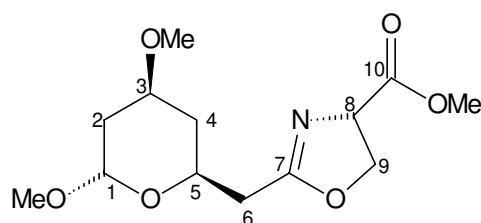
IR (CHCl_3): 3624 w , 3428 m , 3380 m , 3000 m , 2936 m , 2832 w , 1744 s , 1672 s , 1604 w , 1512 s , 1440 m , 1384 m , 1348 m , 1300 w , 1232 s , 1200 m , 1152 m , 1120 s , 1088 s , 1044 s , 1000 s , 972 m , 924 w , 604 w und 544 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.15$ (1 H, br d, NH); 4.86 (1 H, d, $^3J = 2.8$ Hz, *H-1*); 4.68-4.64 (1 H, m, *H-8*); 4.18-4.12 (1 H, m, *H-5*); 4.01-3.91 (2 H, m, *H-9* und *H-9'*); 3.79 (3 H, s, CO_2CH_3); 3.71-3.63 (1 H, m, *H-3*); 3.34 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$); 3.21 (1 H, br s, OH); 2.54-2.44 (2 H, m, *H-6* und *H-6'*); 2.18-2.14 (1 H, m, *H-2eq*); 2.11-2.05 (1 H, m, *H-4eq*); 1.47-1.40 (1 H, ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz und $^3J = 3.6$ Hz, *H-2ax*) und 1.29-1.20 (1 H, m, *H-4ax*)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 170.9$ (*C-10*); 170.8 (*C-7*); 99.3 (*C-1*); 71.9 (*C-3*); 64.8 (*C-5*); 63.1 (*C-9*); 55.5 (OCH_3); 54.9 (OCH_3); 54.7 (*C-8*); 52.8 (CO_2CH_3); 42.8 (*C-6*); 37.1 und 35.9 (*C-2* und *C-4*)

MS (140 $^{\circ}\text{C}$): 287 (1.3%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 274 (3.9, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 273 (5.8), 255 (7.5), 243 (37.7), 211 (53.4), 182 (18.1), 155 (18.7), 140 (11.5), 120 (25.2), 94 (19.2) und 81 (100); ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ gefunden: 274.1286; berechnet: 274.1290)

(4S)-2-[(2S,4S,6S)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl-methyl]-4,5-dihydro-oxazol-4-carbonsäuremethylester (+)-**256**



(+)-**256**

Zu einer Lösung von Hydroxyamid (+)-**255** (1.3 g, 4.26 mmol) in 70 ml THF wird Burgess-Reagenz gegeben (1.22 g, 5.11 mmol, 1.2 eq.), die Reaktionsmischung 1 h rückflusiert und anschließend am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂; EtOAc) des Rohproduktes wird Oxazolinester (+)-**256** als farbloses Öl (1 g, 82%) erhalten.

Summenformel: C₁₃H₂₁NO₆

[α]_D²⁰ +169.5° (c = 1; CHCl₃)

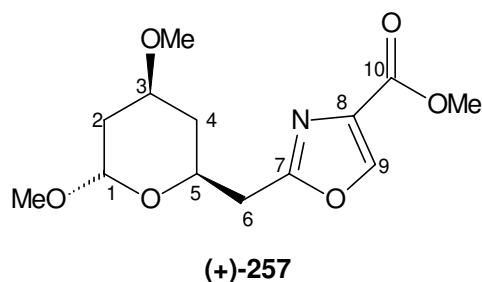
R_f (EtOAc): 0.4

IR (CHCl₃): 3000_m, 2952_m, 2936_m, 2832_w, 1740_s, 1660_s, 1600_w, 1580_w, 1440_m, 1352_m, 1304_w, 1228_m, 1184_m, 1156_m, 1124_s, 1080_m, 1044_s, 972_m, 924_w, 868_w und 844_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.86 (1 H, d, ³J = 3 Hz, H-1); 4.76 (1 H, ³J = 10.7 Hz und ³J = 7.8 Hz, H-8); 4.53 (1 H, dd, ³J = 8.7 Hz und ³J = 7.8 Hz, H-9); 4.39 (1 H, dd, ³J = 10.7 Hz und ³J = 8.8 Hz, H-9); 4.15-4.08 und 3.68-3.60 (2 H, 2 × m, H-3 und H-5); 3.77 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.33 und 3.31 (6 H, 2 × s, 2 × OCH₃); 2.64-2.46 (2 H, m, H-6 und H-6); 2.18-2.14 (2 H, m, H-2_{eq} und H-4_{eq}); 1.47-1.38 (1 H, ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 11.4 Hz und ³J = 3.8 Hz, H-2_{ax}) und 1.36-1.27 (1 H, q, ²/_βJ = 11.7 Hz, H-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.5 (C-10); 168.0 (C-7); 99.2 (C-1); 72.1 (C-3); 69.4 (C-9); 68.1 (C-8); 65.1 (C-5); 55.5 (OCH₃); 54.6 (OCH₃); 52.6 (CO₂CH₃); 37.1 und 35.9 (C-2 und C-4) und 34.7 (C-6)

MS (RT): 287 (3.1%, M⁺), 272 (14.7), 256 (17.0), 224 (24.9), 197 (19.1), 169 (54.3), 143 (100), 113 (52.4), 87 (45.9) und 81 (58.0); (M⁺ gefunden: 287.1369; berechnet: 287.1369)

2-[(2S,4S,6S)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl]-methyl-oxazol-4-carbonsäuremethylester (+)-**257**

In einem 50 ml Einhalskolben wird Kupfer(II)bromid (2.68 g, 11.84 mmol, 4 eq.) und HMTA (Urotropin) (1.67 g, 11.84 mmol, 4 eq.) in 25 ml sauerstofffreiem DCM gerührt und zu der Mischung langsam DBU (1.78 ml, 11.84 mmol, 4 eq.) zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung stark verdunkelt und etwas erwärmt. Zu der Lösung wird Oxazolin (+)-**256** (850 mg, 2.96 mmol) in 5 ml DCM zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt. Danach werden 50 ml HCl (2 M) und 50 ml EtOAc zugegeben und solange gerührt, bis sich der dunkle Niederschlag aufgelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit EtOAc (5 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; EtOAc:PE; 1:1) gereinigt. Oxazolester (+)-**257** wird als farbloses Öl (658 mg, 78%) erhalten.

Summenformel: C₁₃H₁₉NO₆

[α]_D²⁰ +79.1° (c = 1; CHCl₃)

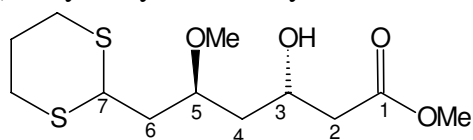
R_f (EtOAc): 0.55

IR (CHCl₃): 2988_m, 2936_m, 2832_w, 1736_s, 1584_s, 1440_m, 1380_m, 1348_m, 1324_s, 1276_w, 1232_m, 1112_s, 1088_m, 1044_s, 1004_w, 976_m und 844_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.18 (1 H, s, *H*-9); 4.82 (1 H, d, ³*J* = 3 Hz, *H*-1); 4.33-4.29 (1 H, m, *H*-3); 3.72 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.70-3.62 (1 H, m, *H*-5); 3.33 und 3.21 (6 H, 2 × s, 2 × OCH₃); 3.10-2.96 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6′); 2.16-2.08 (2 H, m, *H*-2_{eq} und *H*-4_{eq}); 1.48-1.41 (1 H, ddd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 11.4 Hz und ³*J* = 3.6 Hz, *H*-2_{ax}) und 1.31-1.22 (1 H, m, *H*-4_{ax})

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 163.0 (*C*-10); 161.7 (*C*-7); 143.9 (*C*-9); 133.4 (*C*-8); 99.2 (*C*-1); 72.0 (*C*-3); 65.7 (*C*-5); 55.5 (OCH₃); 54.7 (OCH₃); 52.1 (CO₂CH₃); 37.1 und 35.8 (*C*-2 und *C*-4) und 34.7 (*C*-6)

MS (RT): 285 (0.8%, M⁺), 270 (0.9), 254 (11.1), 222 (21.5), 210 (8.1), 194 (7.1), 167 (24.4), 145 (39.7), 113 (100), 101 (13.1) und 87 (59.7); (M⁺ gefunden: 285.1212; berechnet: 285.1212)

(3S,5S)-6-([1,3]Dithian-2-yl)-3-hydroxy-5-methoxy-hexansäuremethylester(-)-**258**(-)-**258**

Zu einer Lösung von THP-Essigester (+)-**251**¹¹⁶ (1.28 g, 5.88 mmol) und Propandithiol (0.9 ml, 8.82 mmol, 1.5 eq.) in 25 ml DCM wird bei 0°C langsam $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.7 ml, 5.9 mmol, 1 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt. Danach werden unter Eiskühlung 10 ml NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird mit MTB-Ether (5×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 ; MTB:PE; 1:2) gereinigt. Ester (-)-**258** wird als farbloses Öl (1.72 g, 98%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.9° ($c = 1$; CHCl_3); $[\alpha]_{365}^{20}$ -12.4° ($c = 1$; CHCl_3)

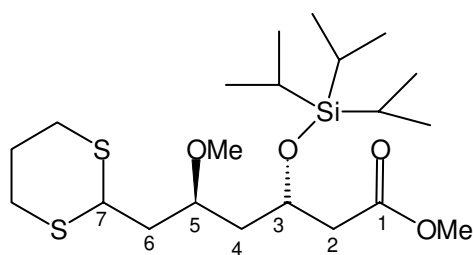
R_f (MTB:PE; 1:1): 0.33

IR (CHCl_3): 3676 w , 3494 m , 3000 m , 2940 m , 2904 m , 2832 w , 1728 s , 1600 w , 1436 m , 1364 w , 1340 w , 1276 m , 1244 m , 1176 s , 1048 s , 988 w , 908 w , 864 w , 844 w und 812 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 4.29$ (1 H, m, $H-5$); 4.15 (1 H, dd, $^3J = 8.2$ Hz und $^3J = 6.2$ Hz, $H-7$); 3.83-3.72 (1 H, m, $H-3$); 3.72 (3 H, s, CO_2CH_3); 3.43 (3 H, s, OCH_3); 3.38 (1 H, br s, OH); 2.95-2.80 (4 H, m, $2 \times \text{SCH}_2$); 2.49 (2 H, d, $^3J = 6.2$ Hz, $H-2$ und $H-2'$); 2.16-2.03 (2 H, m, $H-6$ und $H-6'$); 1.94-1.81 (2 H, m, CH_2); 1.80-1.73 (1 H, ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.6$ Hz und $^3J = 3.5$ Hz, $H-4$) und 1.62-1.56 (1 H, ddd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz und $^3J = 2.9$ Hz, $H-4'$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 172.9$ ($C-1$); 75.3 ($C-5$); 65.2 ($C-3$); 57.5 (OCH_3); 51.8 (CO_2CH_3); 43.7 ($C-7$); 41.6 und 40.1 ($C-2$ und $C-4$); 39.8 ($C-6$); 30.4 und 30.3 ($2 \times \text{SCH}_2$) und 25.9 (CH_2)

MS (RT): 295 (1.9%, $\text{M}^+ + 1$), 294 (9.4, M^+), 262 (60.7), 244 (2.1), 230 (2.3), 211 (2.1), 187 (2.5), 185 (2.1), 170 (14.2), 159 (23.8), 143 (35.4), 133 (13.6), 119 (100), 101 (26.2), 87 (9.4) und 71 (19.1); (M^+ gefunden: 294.0959; berechnet: 294.0951)

(3*S*,5*S*)-6-([1,3]Dithian-2-yl)-5-methoxy-3-triisopropylsilyloxy-hexansäuremethylester
(-)-**259**(-)-**259**

In einem 25 ml Einhalskolben wird Alkohol-Ester (-)-**258** (1.7 g, 5.78 mmol) und 2,6-Lutidin (1.23 ml, 12.5 mmol, 2.16 eq.) in 10 ml DCM bei 0°C gerührt. Zu der Mischung wird langsam TIPS-Triflat (1.85 ml, 6.1 mmol, 1.05 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0°C gerührt, durch Zugabe von Ether (2 ml) beendet und Silicagel zugesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:5) gereinigt. Ester (-)-**259** wird als farbloses Öl (2.55 g, 98%) erhalten.

Summenformel: C₂₁H₄₂O₄SiS₂

[α]_D²⁰ -2.6° (c = 1; CHCl₃); [α]₃₆₅²⁰ -3.5° (c = 1; CHCl₃)

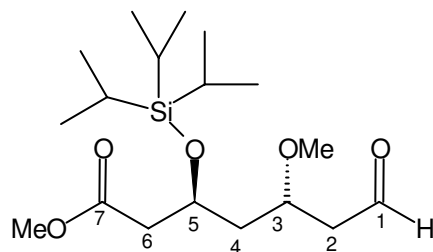
R_f (MTB:PE; 1:4): 0.33

IR (CHCl₃): 2944_s, 2896_m, 2864_s, 1732_s, 1464_m, 1436_m, 1368_w, 1304_w, 1264_s, 1172_w, 1104_s, 1064_m, 1012_w, 908_w und 884_m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.38 (1 H, m, *H*-5); 4.12 (1 H, dd, ³*J* = 7.9 Hz und ³*J* = 6.3 Hz, *H*-7); 3.69-3.62 (1 H, m, *H*-3); 3.67 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.33 (3 H, s, OCH₃); 2.92-2.78 (4 H, m, 2 × SCH₂); 2.57 (2 H, d, ³*J* = 6 Hz, *H*-2 und *H*-2'); 2.15-2.08 und 2.02-1.95 (2 H, 2 × m, *H*-6 und *H*-6'); 1.93-1.63 (4 H, m, CH₂, *H*-4 und *H*-4') und 1.08-1.04 (21 H, m, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.7 (*C*-1); 74.3 (*C*-5); 67.3 (*C*-3); 55.7 (OCH₃); 51.5 (CO₂CH₃); 43.6 (*C*-7); 43.1 und 42.3 (*C*-2 und *C*-4); 40.8 (*C*-6); 30.4 und 30.3 (2 × SCH₂); 25.9 (CH₂); 18.2 (SiCH(CH₃)₂) und 12.7 (SiCH(CH₃)₂)

MS (RT): 407 (4.2%, M⁺-C₃H₇), 375 (4.9), 288 (1.5), 261 (3.8), 247 (2.6), 215 (1.3), 205 (1.3), 174 (9.8), 145 (4.8), 131 (100), 119 (14.8), 103 (80.2), 89 (13.5) und 75 (91.2); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 407.1740; berechnet: 407.1746)

(3*S*,5*S*)-5-Methoxy-7-oxo-3-triisopropylsilyloxy-heptansäuremethylester (-)-**260**(-)-**260**

In einem 10 ml Einhalskolben wird Ester (-)-**259** (1.28 g, 2.84 mmol) in 10 ml Acetonitril bei 0°C gerührt. Zu der Mischung wird Calciumcarbonat (0.842 g, 8.42 mmol, 2.96 eq.) zugegeben und Quecksilberperchlorat-Pentahydrat (2.85 g, 5.81 mmol, 2 eq.) in 1 ml Wasser zutropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt und danach mit MTB-Ether verdünnt, wobei ein hellgelber Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit MTB-Ether (5 × 20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:3) gereinigt. Aldehyd-Ester (-)-**260** wird als farbloses Öl (870 mg, 85%) erhalten.

Summenformel: C₁₈H₃₆O₅Si

[α]_D²⁰ -2.3° (c = 1; CHCl₃); [α]₃₆₅²⁰ +7.5° (c = 1; CHCl₃)

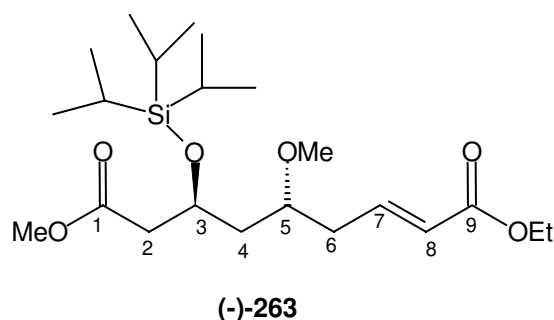
R_f (MTB:PE; 1:3): 0.33

IR (CHCl₃): 2944s, 2892m, 2868s, 1724s, 1464m, 1436m, 1416w, 1372w, 1316w, 1288w, 1232w, 1224s, 1164w, 1108s, 1064m, 1012w, 920w und 884m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 8.80 (1 H, t, ³J = 2.3 Hz, *H*-1); 4.45-4.37 (1 H, tt, ³J = 7.2 Hz und ³J = 5.2 Hz, *H*-3); 3.95-3.87 (1 H, m, *H*-5); 3.66 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.62-2.52 (4 H, m, *H*-2, *H*-2', *H*-6 und *H*-6'); 1.94-1.86 (1 H, ddd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 8.4 Hz und ³J = 5.2 Hz, *H*-4); 1.72-1.65 (1 H, ddd, ²J = 14.2 Hz, ³J = 7.2 Hz und ³J = 4.1 Hz, *H*-4') und 1.08-1.04 (21 H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 201.0 (*C*-1); 171.6 (*C*-7); 73.0 (*C*-3); 67.1 (*C*-5); 56.1 (OCH₃); 51.5 (CO₂CH₃); 47.9 (*C*-2); 43.2 und 42.9 (*C*-4 und *C*-6); 18.1 (SiCH(CH₃)₂) und 12.7 (SiCH(CH₃)₂)

MS (80°C): 317 (27.1%, M⁺-C₃H₇), 298 (2.6), 286 (57.2), 259 (18.1), 243 (9.9), 215 (8.3), 185 (7.1), 157 (13.1), 143 (100), 131 (27.4), 117 (19.9), 97 (9.6), 89 (19.5) und 75 (32.9); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 317.1615; berechnet: 317.1604)

(2E,5R,7S)-5-Methoxy-7-triisopropylsilyloxy-non-2-en-dicarbonsäure-1-ethylester-9-methylester (-)-263

In einem 5 ml Einhalskolben werden Aldehyd (-)-**260** (72 mg, 0.2 mmol) und Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (208 mg, 0.6 mmol, 3 eq.) in 1 ml Toluol bei RT über 3 h gerührt. Die gesamte Reaktionsmischung wird ohne weitere Aufarbeitung auf Silicagel gegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:3) wird Diester (-)-**263** als farbloses Öl (81 mg, 91%, *E:Z* = 18:1 entsprechend ¹H-NMR) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₄₂O₆Si

[α]_D²⁰ -8.6° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.33

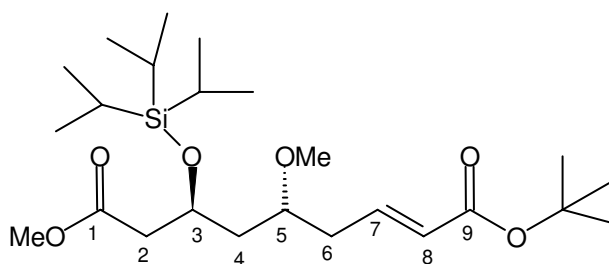
IR (CHCl₃): 2944_s, 2892_m, 2868_s, 1716_s, 1652_w, 1464_m, 1436_m, 1368_w, 1320_w, 1276_w, 1196_m, 1176_w, 1092_m, 1044_m, 1012_w und 884_m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.95-6.89 (1 H, dt, ³*J* = 15.7 Hz und ³*J* = 7.3 Hz, *H*-7); 5.90-5.85 (1 H, dt, ³*J* = 15.7 Hz und ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-8); 4.43-4.37 (1 H, tt, ³*J* = 6.9 Hz und ³*J* = 5.5 Hz, *H*-5); 4.19 (2 H, q, ³*J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.65 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.55-3.49 (1 H, m, *H*-3); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.60-2.50 (2 H, m, *H*-2 und *H*-2'); 2.45-2.40 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.78-1.70 (1 H, ddd, ²*J* = 14.2 Hz, ³*J* = 8.9 Hz und ³*J* = 5.2 Hz, *H*-4); 1.66-1.59 (1 H, ddd, ²*J* = 14.2 Hz, ³*J* = 7.2 Hz und ³*J* = 3.5 Hz, *H*-4'); 1.28 (3 H, t, ³*J* = 7.2 Hz; OCH₂CH₃) und 1.05 (21 H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.6 (*C*-1); 166.1 (*C*-9); 144.4 (*C*-7); 123.9 (*C*-8); 76.3 (*C*-5); 67.3 (*C*-3); 60.2 (OCH₂CH₃); 55.9 (OCH₃); 51.4 (CO₂CH₃); 43.3 und 42.6 (*C*-2 und *C*-4); 35.9 (*C*-6); 18.1 (SiCH(CH₃)₂); 14.3 (OCH₂CH₃) und 12.7 (SiCH(CH₃)₂)

MS (RT): 399 (3.8%, M⁺-CH₃), 387 (77.1, M⁺-C₃H₇), 355 (99.3), 259 (19.3), 247 (16.6), 217 (22.8), 179 (40.8), 157 (50.0), 145 (100), 143 (92.7), 117 (25.0), 89 (23.7) und 75 (35.4); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 387.2207; berechnet: 387.2203)

(2*E*,5*R*,7*S*)-5-Methoxy-7-triisopropylsilyloxy-non-2-en-dicarbonsäure-1-*tert.*-butylester-9-methylester (-)-**264**



(-)-**264**

In einem 10 ml Einhalskolben werden Aldehyd-Ester (-)-**260** (72 mg, 0.2 mmol) und *tert.*-Butoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (166 mg, 0.4 mmol, 2 eq.) in 2 ml Toluol bei RT über Nacht gerührt. Die gesamte Reaktionsmischung wird ohne weitere Aufarbeitung auf Silicagel gegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:3) wird Diester (-)-**264** als farbloses Öl (88 mg, 95%, *E:Z* > 25:1 entsprechend ¹H-NMR) erhalten.

Summenformel: C₂₄H₄₆O₆Si

[α]_D²⁰ -9.6° (c = 1; CHCl₃)

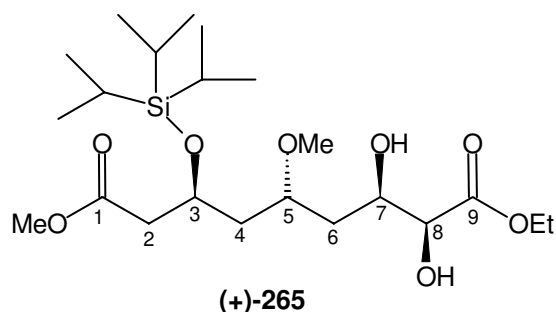
R_f (MTB:PE; 1:3): 0.4

IR (CHCl₃): 2944_s, 2892_m, 2868_s, 1732_s, 1708_s, 1652_w, 1460_m, 1436_m, 1392_w, 1368_w, 1328_w, 1308_w, 1248_w, 1156_s, 1108_m, 1088_m, 1012_w, 984_m, 916_w, 884_m und 848_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.95-6.89 (1 H, dt, ³*J* = 15.7 Hz und ³*J* = 7.4 Hz, *H*-7); 5.90-5.85 (1 H, dt, ³*J* = 15.7 Hz und ⁴*J* = 1.4 Hz, *H*-8); 4.41-4.38 (1 H, m, *H*-5); 3.66 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.53-3.47 (1 H, m, *H*-3); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.57-2.55 (2 H, d, ³*J* = 6.7 Hz, *H*-2 und *H*-2'); 2.47-2.33 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.76-1.60 (2 H, m, *H*-4 und *H*-4'); 1.48 (9 H, s, OC(CH₃)₃) und 1.05 (21 H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.8 (*C*-1); 165.6 (*C*-9); 143.1 (*C*-7); 125.7 (*C*-8); 80.2 (OC(CH₃)₃); 76.4 (*C*-5); 67.4 (*C*-3); 55.9 (OCH₃); 51.5 (CO₂CH₃); 43.4 und 42.7 (*C*-2 und *C*-4); 35.8 (*C*-6); 28.2 (OC(CH₃)₃); 18.1 (SiCH(CH₃)₂) und 12.7 (SiCH(CH₃)₂)

MS (60°C): 415 (9.3%, M⁺-C₃H₇), 383 (4.5), 359 (94.0), 327 (41.7), 259 (16.4), 247 (11.5), 217 (16.3), 179 (33.0), 157 (18.5), 143 (100), 129 (19.9), 117 (15.1), 89 (12.7) und 75 (19.5); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 415.2490; berechnet: 415.2515)

(2S,3R,5R,7S)-2,3-Dihydroxy-5-methoxy-7-triisopropylsilyloxy-nonan-dicarbonsäure-1-ethylester-9-methylester (+)-**265**

In einem 10 ml Einhalskolben werden AD- β -mix (480 mg) und Methansulfonamid (30 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.) in 0.2 ml *tert.*-Butanol und 0.4 ml Wasser gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird Diester (-)-**263** (86 mg, 0.2 mmol) in 0.2 ml *tert.*-Butanol zugegeben und die Reaktionsmischung 2 d bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wird Natriumsulfit (1.5 g, 14.6 mmol) zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser und 10 ml DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit DCM (5 \times 10 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:2) wird Diester (+)-**265** als farbloses Öl (80 mg, 86%, 92% d.e.) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₄₄O₈Si

$[\alpha]_D^{20}$ +15.8° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.33

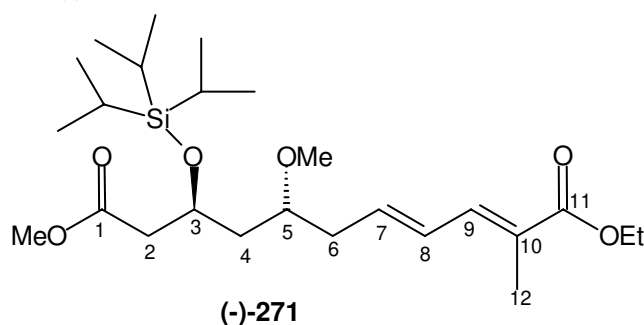
IR (CHCl₃): 3532_w, 3476_m, 2944_s, 2892_m, 2868_s, 1732_s, 1464_m, 1436_w, 1384_w, 1368_m, 1256_m, 1232_m, 1164_m, 1088_s, 1012_w und 884_m

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 4.41-4.34 (1 H, m, *H*-3); 4.31-4.27 (2 H, t, ³*J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃); 4.23-4.19 (1 H, m, *H*-8); 4.01 (1 H, m, *H*-7); 3.67 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.66 (1 H, m, *H*-5); 3.37 (3 H, s, OCH₃); 3.16 (1 H, s, OH); 3.06 (1 H, s, OH); 2.58-2.54 (2 H, m, *H*-2 und *H*-2'); 2.10-2.03 (1 H, m, 1 H, m, *H*-4); 2.02-1.93 (1 H, m, *H*-6); 1.74-1.68 (1 H, m, *H*-4'); 1.63-1.57 (1 H, ddd, ²*J* = 14.7 Hz, ³*J* = 6.7 Hz und ³*J* = 3.1 Hz, *H*-6'); 1.32 (3 H, t, ³*J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃) und 1.06 (21 H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 173.2 (*C*-9); 171.8 (*C*-1); 75.8 (*C*-5); 73.9 (*C*-8); 69.7 (*C*-7); 67.4 (*C*-3); 62.0 (OCH₂CH₃); 56.4 (OCH₃); 51.6 (CO₂CH₃); 43.0 (*C*-2); 42.0 (*C*-4); 36.3 (*C*-6); 18.1 (SiCH(CH₃)₂); 14.2 (OCH₂CH₃) und 12.7 (SiCH(CH₃)₂)

MS (120°C): 421 (19.9%, M⁺-C₃H₇), 390 (100), 371 (36.9), 289 (44.4), 257 (37.0), 245 (68.1), 218 (65.0), 155 (48.9), 145 (85.2), 143 (88.7), 131 (60.6), 103 (41.5), 89 (38.0) und 75 (64.7); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 421.2250; berechnet: 421.2258)

(2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7-Methoxy-2-methyl-9-triisopropylsilyloxy-undeca-2,4-diendicarbonsäure-1-ethylester-11-methylester (-)-**271**



Zu einer Lösung von Aldehyd (-)-**260** (54 mg, 0.15 mmol) und (*E*)-4-(Diethoxyphosphonyl)-2-methyl-2-butensäureethylester **270** (80 mg, 0.3 mmol, 2 eq.) in 3 ml DCM wird bei 0°C Natriumhydrid (12 mg, 60%ig, 0.3 mmol, 2 eq.) gegeben und 2 h gerührt. Anschließend wird Silicagel zugegeben und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:3) gereinigt. Diester (-)-**271** wird als farbloses Öl (64 mg, 92%, *E*:*Z* = 10:1 laut ¹H-NMR) erhalten.

Summenformel: C₂₅H₄₆O₆Si

[α]_D²⁰ -10.8° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.4

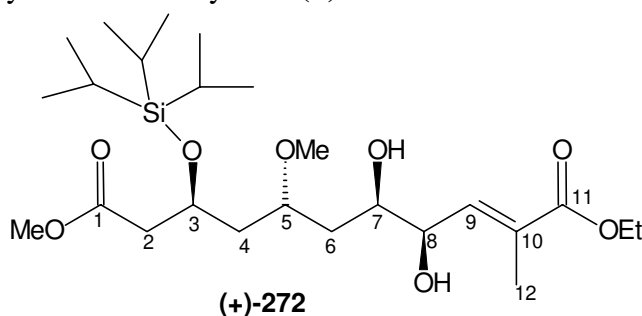
IR (CHCl₃): 2944_s, 2868_s, 1732_s, 1696_s, 1636_w, 1604_w, 1464_m, 1436_m, 1388_w, 1368_w, 1244_s, 1160_w, 1108_s, 1032_w, 1012_w, 972_w und 884_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ = 7.18 (1 H, d, ³*J* = 11.3 Hz, *H*-9); 6.41 (1 H, dd, ³*J* = 15.2 Hz und ³*J* = 11.3 Hz, *H*-8); 6.07-5.98 (1 H, dt, ³*J* = 15.1 Hz und ³*J* = 7.3 Hz, *H*-7); 4.41-4.37 (1 H, m, *H*-5); 4.22 (2 H, q, ³*J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃); 3.66 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.51-3.44 (1 H, m, *H*-3); 3.32 (3 H, s, OCH₃); 2.57-2.55 (2 H, d, ³*J* = 6.7 Hz, *H*-2 und *H*-2'); 2.50-2.35 (2 H, m, *H*-6 und *H*-6'); 1.95 (3 H, s, *H*-12); 1.76-1.62 (2 H, m, *H*-4 und *H*-4'); 1.39 (3 H, t, ³*J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃) und 1.05 (21 H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.8 (*C*-1); 168.6 (*C*-11); 138.1 und 137.7 (*C*-7 und *C*-9); 128.6 (*C*-8); 125.9 (*C*-10); 77.0 (*C*-5); 67.5 (*C*-3); 60.6 (OCH₂CH₃); 55.9 (OCH₃); 51.5 (CO₂CH₃); 43.5 und 42.7 (*C*-2 und *C*-4); 37.0 (*C*-6); 18.1 (SiCH(CH₃)₂); 14.3 (OCH₂CH₃); 12.7 (*C*-12) und 12.6 (SiCH(CH₃)₂)

MS (RT): 440 (2.0%, M⁺-OCH₃), 427 (30.9, M⁺-C₃H₇), 395 (73.1), 259 (18.9), 217 (23.9), 157 (31.4), 145 (72.1), 143 (100), 117 (23.7), 89 (16.5) und 75 (26.6); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 427.2514; berechnet: 427.2516)

(2*E*,4*R*,5*R*,7*R*,9*S*)-4,5-Dihydroxy-7-methoxy-2-methyl-9-triisopropylsilyloxy-undec-2-endicarbonsäure-1-ethylester-11-methylester (+)-**272**



In einem 10 ml Einhalskolben werden AD- β -mix (300 mg) und Methansulfonamid (20 mg, 0.2 mmol, 1.5 eq.) zu Ester (-)-**271** (59 mg, 0.125 mmol) in 0.125 ml *tert.*-Butanol und 0.125 ml Wasser gegeben und die Reaktionsmischung 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt, Natriumsulfit (300 mg, 3 mmol) zugegeben und 20 min gerührt. Anschließend werden 5 ml Wasser und 5 ml DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether (5 \times 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB) wird Diester (+)-**272** als farbloses Öl (51 mg, 80%, 92% d.e.) erhalten.

Summenformel: C₂₄H₄₈O₈Si

$[\alpha]_D^{20}$ +10.4° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.3

IR (CHCl₃): 3604_w, 3556_m, 3496_w, 3432_w, 2944_s, 2928_s, 2868_s, 1732_s, 1708_s, 1652_w, 1600_w, 1464_m, 1436_w, 1368_m, 1248_m, 1160_w, 1100_s, 1012_w und 884_w

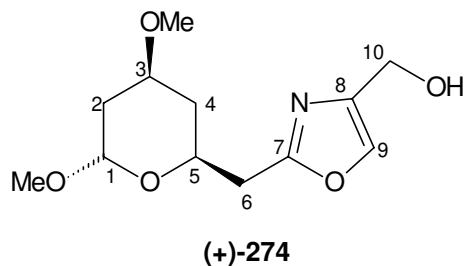
¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 6.69-6.65 (1 H, dq, ³*J* = 8.9 Hz und ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-9); 4.39-4.33 (1 H, m, *H*-3); 4.23-3.96 (3 H, m, OCH₂CH₃ und *H*-8); 3.87-3.82 (1 H, m, *H*-7); 3.67 (3 H, s, CO₂CH₃); 3.65 (1 H, m, *H*-5); 3.51 (1 H, s, OH); 3.35 (3 H, s, OCH₃); 2.79 (1 H, s, OH); 2.58-2.54 (2 H, m, *H*-2 und *H*-2'); 2.02-1.96 (1 H, m, 1 H, ddd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 7.7 Hz und ³*J* = 6.4 Hz, *H*-4); 1.92 (3 H, d, ⁴*J* = 1.5 Hz, *H*-12); 1.90-1.82 (1 H, ddd, ²*J* = 14.7 Hz, ³*J* = 10.4 Hz und ³*J* = 3.5 Hz, *H*-6); 1.67-1.62 (1 H, ddd, ²*J* = 14.1 Hz, ³*J* = 6.5 Hz und ³*J* = 5.1 Hz, *H*-4'); 1.47-1.42 (1 H, ddd, ²*J* = 14.7 Hz, ³*J* = 6.2 Hz und ³*J* = 2.5 Hz, *H*-6'); 1.32 (3 H, t, ³*J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃) und 1.06 (21 H, s, Si(CH(CH₃)₂)₃)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 171.7 (*C*-1); 167.6 (*C*-11); 138.7 (*C*-9); 131.2 (*C*-10); 75.9 (*C*-5); 71.9 (*C*-8); und 71.4 (*C*-7); 67.2 (*C*-3); 60.8 (OCH₂CH₃); 56.3 (OCH₃); 51.5 (CO₂CH₃); 42.9 (*C*-2); 41.8 (*C*-4); 35.3 (*C*-6); 18.1 (SiCH(CH₃)₂); 14.2 (OCH₂CH₃); 13.3 (*C*-12) und 12.6 (SiCH(CH₃)₂)

MS-FAB: 527 (36%, M⁺+Na), 281 (32), 207 (42), 157 (40) und 147 (100)

MS (150°C): 443 (8.5%, M⁺-C₃H₉O), 411 (17.3), 259 (19.4), 215 (18.9), 155 (46.0), 143 (100), 131 (17.8) und 75 (23.2); (M⁺-C₃H₇ gefunden: 461.2569; berechnet: 461.2570)

{2-[(2S,4S,6S)-4,6-Dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl]-methyl-oxazol-4-yl}-methanol(+)-**274**



In einem 50 ml Einhalskolben wird Ester (+)-**257** (570 mg, 2 mmol) in 10 ml THF bei -20°C mit Dibal-H (1.2 M in Toluol, 5 ml, 6 mmol, 3 eq.) versetzt, 2 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Anschließend wird MeOH (1 ml) vorsichtig zugetropft, die Mischung mit ges. Kaliumnatriumtartratlösung (20 ml) und mit EtOAc (20 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc (5×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 ; EtOAc) gereinigt. Oxazolylmethanol (+)-**274** (430 mg, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +101.1^{\circ}$ ($c = 1$; CHCl_3)

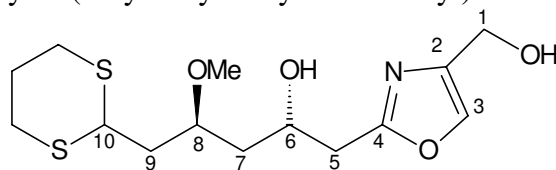
R_f (EtOAc): 0.2

IR (CHCl_3): 3608 m , 3436 w , 3000 m , 2936 m , 2832 w , 1572 s , 1448 w , 1380 m , 1344 m , 1304 w , 1264 s , 1228 m , 1184 m , 1152 m , 1124 s , 1088 s , 1044 s , 960 s , 916 w und 844 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.52$ (1 H, d, $^4J = 0.9$ Hz, $H-9$); 4.83 (1 H, d, $^3J = 3.2$ Hz, $H-1$); 4.57 (2 H, s, $H-10$), 4.21-4.14 (1 H, m, $H-3$); 3.70-3.63 (1 H, m, $H-5$); 3.33 und 3.22 (6 H, 2 \times s, 2 \times OCH_3); 3.05-2.89 (2 H, m, $H-6$ und $H-6'$); 2.17-2.09 (2 H, m, $H-2_{eq}$ und $H-4_{eq}$); 1.48-1.42 (1 H, ddd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 11.5$ Hz und $^3J = 3.6$ Hz, $H-2_{ax}$) und 1.31-1.22 (1 H, m, $H-4_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 162.5$ ($C-7$); 140.4 ($C-9$); 135.0 ($C-8$); 99.2 ($C-1$); 72.1 ($C-3$); 65.7 ($C-5$); 56.6 ($C-10$); 55.5 (OCH_3); 54.6 (OCH_3); 37.1 und 35.8 ($C-2$ und $C-4$) und 34.8 ($C-6$)

MS (RT): 257 (2.8%, M^+), 242 (1.1), 226 (6.9), 220 (3.0), 194 (10.8), 176 (4.4), 166 (1.5), 145 (40.2), 113 (100), 101 (12.6), 87 (63.8) und 81 (15.6); (M^+ gefunden: 257.1272; berechnet: 257.1263)

(2S,4S)-5-[1,3]Dithian-2-yl-1-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-4-methoxy-pentan-2-ol(-)-**275**(-)-**275**

In einem 5 ml Einhalskolben wird Oxazolymethanol (+)-**274** (52 mg, 0.2 mmol) und Propandithiol (0.03 ml, 0.3 mmol, 1.5 eq.) in 2 ml DCM bei 0°C gerührt und zu der Mischung langsam $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.024 ml, 0.2 mmol, 1 eq.) zutropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt, mit Silicagel versetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 ; EtOAc) gereinigt. Oxazol-Diol (-)-**275** wird als weißer Schaum (63 mg, 96%) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -11.4° ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (EtOAc): 0.18

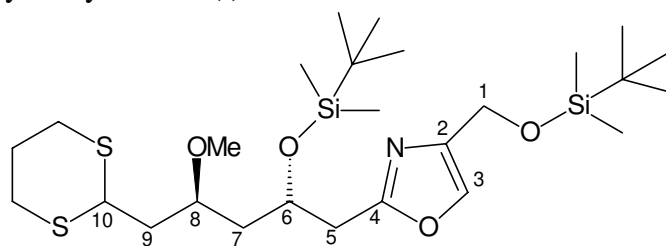
IR (CHCl_3): 3608 w , 3452 w , 3216 m , 2980 m , 2940 m , 2904 m , 2832 w , 1588 w , 1572 m , 1460 m , 1424 m , 1364 m , 1308 w , 1276 m , 1228 m , 1192 m , 1176 m , 1080 s , 1020 m , 992 w , 908 w , 848 w , 812 w und 548 w

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.51$ (1 H, s, $H-3$); 5.30 (2 H, s, $H-1$); 4.53 (1 H, s, OH); 4.38-4.29 (1 H, m, $H-8$); 4.18-4.10 (1 H, m, $H-10$); 3.84-3.78 (1 H, m, $H-6$); 3.48 (1 H, s, OH); 3.40 (3 H, s, OCH_3); 2.92-2.78 (6 H, m, $2 \times \text{SCH}_2$, $H-5$ und $H-5'$); 2.15-1.98 (2 H, $2 \times$ m, $H-9$ und $H-9'$); 1.92-1.58 (4 H, m, CH_2 , $H-7$ und $H-7'$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 163.1$ ($C-4$); 140.1 ($C-2$); 135.0 ($C-3$); 75.3 ($C-6$); 66.2 ($C-8$); 57.5 ($C-1$); 53.5 (OCH_3); 43.6 ($C-10$); 40.3 und 39.8 ($C-7$ und $C-9$); 36.2 ($C-5$); 30.4 und 30.2 ($2 \times \text{SCH}_2$) und 25.9 (CH_2)

MS (120°C): 333 (2.5%, M^+), 301 (1.2), 226 (1.9), 194 (3.0), 182 (3.7), 169 (9.7), 150 (1.6), 119 (5.6), 99 (6.6) und 73 (100); (M^+ gefunden: 333.1062; berechnet: 333.1069)

2-[(2S,4S)-2-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-5-[1,3]dithian-2-yl-4-methoxy-pentanyl]-4-*tert.*-butyldimethylsilyloxymethyl-oxazol(-)-**276**

(-)-**276**

In einem 5 ml Einhalskolben wird Oxazol-Diol (-)-**275** (55 mg, 0.165 mmol) und 2,6-Lutidin (0.074 ml, 0.62 mmol, 3.77 eq.) in 1 ml DCM bei 0°C gerührt. Zu der Mischung wird langsam

TBS-Triflat (0.08 ml, 0.35 mmol, 2.1 eq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0°C gerührt, anschließend durch Zugabe von MTB-Ether (2 ml) beendet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:5) gereinigt. Bis-Silylether (-)-**276** wird als farbloses Öl (89 mg, 96%) erhalten.

Summenformel: C₂₆H₅₁NO₄Si₂S₂

[α]_D²⁰ -8.8° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:5): 0.25

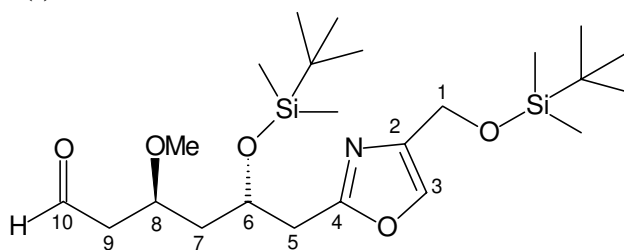
IR (CHCl₃): 2956_s, 2928_s, 2900_s, 2856_s, 1600_w, 1568_w, 1472_m, 1424_w, 1380_w, 1360_w, 1256_m, 1180_w, 1096_s, 1004_w, 960_w, 936_w, 908_w und 836_s

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.44 (1 H, t, ⁴J = 1.3 Hz, H-3); 4.63 (2 H, d, ⁴J = 1.3 Hz, H-1); 4.30-4.24 (1 H, m, H-8); 4.18-4.10 (1 H, t, ³J = 7.3 Hz, H-10); 3.72-3.66 (1 H, m, H-6); 3.32 (3 H, s, OCH₃); 2.94-2.78 (6 H, m, 2 × SCH₂, H-5 und H-5'); 2.15-2.08 und 2.04-1.95 (2 H, 2 × m, H-9 und H-9'); 1.93-1.58 (4 H, m, CH₂, H-7 und H-7'); 0.95-0.85 (18 H, m, 2 × Si(C(CH₃)₃) und 0.13-0.03 (12 H, m, 2 × Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 162.1 (C-4); 141.3 (C-2); 134.7 (C-3); 73.8 (C-6); 67.7 (C-8); 58.7 (C-1); 55.7 (OCH₃); 43.7 (C-10); 42.3 und 39.6 (C-7 und C-9); 37.3 (C-5); 30.42 und 30.36 (2 × SCH₂); 25.95 (CH₂); 25.89 und 25.83 (2 × SiC(CH₃)₃); 18.4 und 17.9 (2 × SiC(CH₃)₃); -4.60, -4.66 und -5.32 (2 × Si(CH₃)₂)

MS (90°C): 562 (8.2%, M⁺+1), 561 (18.0, M⁺), 472 (11.9), 398 (9.2), 372 (8.5), 340 (5.5), 296 (6.7), 266 (4.0), 240 (4.7), 198 (5.1), 170 (3.0), 133 (3.3), 119 (100), 89 (14.7) und 73 (30.8); (M⁺ gefunden: 561.2791; berechnet: 561.2798)

(3*S*,5*S*)-5-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-6-(4-*tert.*-butyldimethylsilyloxymethyl-oxazol-2-yl)-3-methoxy-hexanaldehyd (-)-**277**



(-)-**277**

In einem 10 ml Einhalskolben wird Oxazol (-)-**276** (150 mg, 0.27 mmol) und CaCO₃ (78 mg, 0.81 mmol, 3 eq.) in 2 ml Acetonitril bei 0°C gerührt. Zu der Mischung wird Quecksilberperchlorat-Pentahydrat (~264 mg, ~0.54 mmol, ~2 eq.) in 0.3 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei RT gerührt und danach mit DCM (1 ml) verdünnt, wobei ein hellgelber Niederschlag ausfällt. Nach Versetzen mit Silicagel wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:3) gereinigt. Aldehyd (-)-**277** wird als farbloses Öl (108 mg, 85%) erhalten.

Summenformel: C₂₃H₄₅NO₅Si₂

$[\alpha]_D^{20}$ -12.3° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:3): 0.3

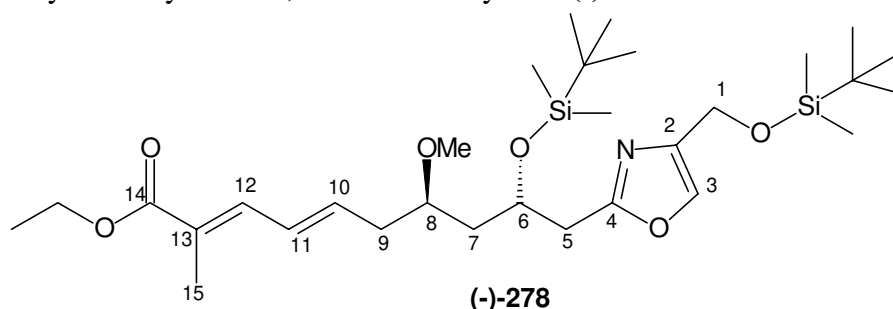
IR (CHCl₃): 2956_s, 2928_s, 2896_s, 2856_s, 2736_w, 1724_s, 1568_m, 1472_m, 1376_w, 1360_w, 1256_s, 1188_w, 1160_w, 1092_s, 1004_w und 936_w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 9.70 (1 H, t, ³J = 2.3 Hz, H-10); 7.43 (1 H, t, ⁴J = 1.3 Hz, H-3); 4.62 (2 H, d, ⁴J = 1.3 Hz, H-1); 4.31-4.24 (1 H, m, H-8); 3.93-3.87 (1 H, m, H-6); 3.31 (3 H, s, OCH₃); 2.92-2.88 (2 H, m, H-5 und H-5'); 2.67-2.54 (2 H, m, H-9 und H-9'); 1.85-1.78 und 1.67-1.62 (2 H, 2 × m, H-7 und H-7'); 0.92 und 0.86 (18 H, 2 × s, 2 × Si(C(CH₃)₃)₂) und 0.10-0.02 (12 H, m, 2 × Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 201.0 (C-10); 161.8 (C-4); 141.3 (C-2); 134.8 (C-3); 72.7 (C-6); 67.4 (C-8); 58.6 (C-1); 56.1 (OCH₃); 47.8 (C-9); 42.6 (C-7); 37.2 (C-5); 25.85 und 25.75 (2 × SiC(CH₃)₃); 18.3 und 17.9 (2 × SiC(CH₃)₃); -4.6, -4.8 und -5.4 (2 × Si(CH₃)₂)

MS (60°C): 456 (4.8%, M⁺-CH₃), 425 (1.8), 416 (29.9), 414 (92.3), 384 (32.0), 383 (100), 297 (29.8), 250 (53.9), 214 (19.2), 199 (10.6), 169 (14.4), 155 (4.3), 129 (7.0), 101 (7.2) und 73 (44.9); (M⁺-CH₃ gefunden: 456.2594; berechnet: 456.2601)

(2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-9-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-10-(4-*tert.*-butyldimethylsilyloxymethyl-oxazol-2-yl)-7-methoxy-2-methyl-deca-2,4-diensäureethylester (-)-**278**



Zu einer Lösung von Aldehyd (-)-**277** (65 mg, 0.138 mmol) und (*E*)-4-(Diethoxyphosphonyl)-2-methyl-2-butensäureethylester **270** (80 mg, 0.3 mmol, 2.2 eq.) in 5 ml DCM wird bei 0°C Natriumhydrid (12 mg, 60%ig in PE, 0.3 mmol, 2.2 eq.) gegeben und die Reaktionsmischung 2 h gerührt. Danach wird Silicagel zugegeben und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂; MTB:PE; 1:4) gereinigt. Ester (-)-**278** wird als farbloses Öl (71 mg, 91%, *E*:*Z* = 10:1) erhalten.

Summenformel: C₃₀H₅₅NO₆Si₂

$[\alpha]_D^{20}$ -19.5° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:4): 0.33

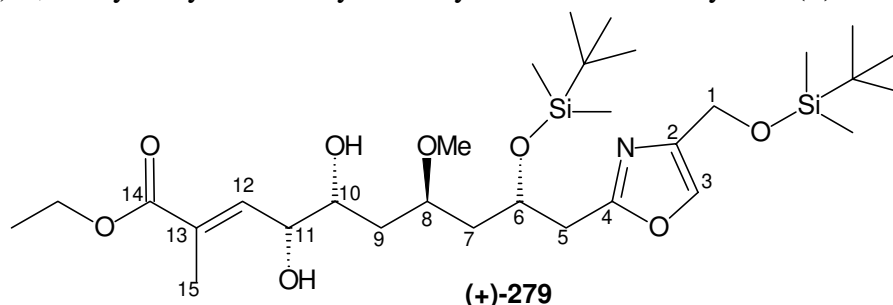
IR (CHCl₃): 2956_s, 2928_s, 2856_s, 2736_w, 1696_s, 1636_w, 1608_w, 1568_m, 1464_m, 1368_w, 1256_s, 1160_w, 1108_s, 1004_w, 972_w, 936_w, 904_w und 836_s

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.45$ (1 H, m, *H-3*); 7.18 (1 H, d, $^3J = 11.3$ Hz, *H-12*); 6.42 (1 H, dd, $^3J = 15.1$ Hz und $^3J = 11.3$ Hz, *H-11*); 6.08-6.02 (1 H, dt, $^3J = 15.1$ Hz und $^3J = 7.3$ Hz, *H-10*); 4.63 (2 H, d, $^4J = 1.4$ Hz, *H-1*); 4.33-4.27 (1 H, m, *H-8*); 4.22 (2 H, q, $^3J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 3.52-3.46 (1 H, m, *H-6*); 3.31 (3 H, s, OCH_3); 2.89 (2 H, d, $^3J = 6.2$ Hz, *H-5* und *H-5'*); 2.44-2.39 (2 H, m, *H-9* und *H-9'*); 1.93 (3 H, d, $^4J = 1$ Hz, *H-15*); 1.70-1.56 (2 H, m, *H-7* und *H-7'*); 1.31 (2 H, t, $^3J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 0.92 und 0.86 (18 H, $2 \times$ s, $2 \times \text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$) und 0.10-0.02 (12 H, m, $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 168.6$ (*C-14*); 162.1 (*C-4*); 141.3 (*C-2*); 138.1 und 137.7 (*C-10* und *C-12*); 134.7 (*C-3*); 128.4 (*C-11*); 125.8 (*C-13*); 76.4 (*C-6*); 67.6 (*C-8*); 60.5 (OCH_2CH_3); 58.7 (*C-1*); 56.0 (OCH_3); 42.4 (*C-7*); 37.4 und 36.9 (*C-5* und *C-9*); 25.9 und 25.8 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 18.4 und 17.9 ($2 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 14.3 (OCH_2CH_3); 12.6 (*C-15*); -4.6, -4.8 und -5.3 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

MS (90°C): 581 (1.7%, M^+), 566 (6.9), 524 (100), 428 (25.0), 361 (16.2), 296 (88.4), 240 (7.4), 198 (11.9), 168 (6.1), 124 (13.3), 89 (21.0) und 73 (46.6); (M^+ gefunden: 581.3569; berechnet: 581.3568)

(2*E*,4*R*,5*R*,7*R*,9*S*)-9-*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-10-(4-*tert.*-butyldimethylsilyloxymethyl-oxazol-2-yl)-4,5-dihydroxy-7-methoxy-2-methyl-dec-2-ensäureethylester(+)-**279**



In einem 5 ml Einhalskolben werden AD- β -mix (170 mg) und Methansulfonamid (12 mg, 0.125 mmol, 1.02 eq.) zu Ester (-)-**278** (71 mg, 0.122 mmol) in 0.15 ml *tert.*-Butanol und 0.15 ml Wasser gegeben und die Reaktionsmischung 2 d bei RT gerührt. Da die Reaktion noch nicht vollständig beendet ist, werden nochmal AD- β -mix (340 mg) und Methansulfonamid (24 mg, 0.25 mmol, 2.04 eq.) zugesetzt und weitere 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt, Natriumsulfit (550 mg, 5.33 mmol) zugegeben und 20 min gerührt. Anschließend werden 5 ml Wasser und 10 ml DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether (5×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 2:1) wird Ester (+)-**279** als farbloses Öl (50 mg, 74%, 92% d.e.) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{57}\text{NO}_8\text{Si}_2$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.2^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3); $[\alpha]_{365}^{20} +19.1^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3)

R_f (MTB:PE; 2:1): 0.3

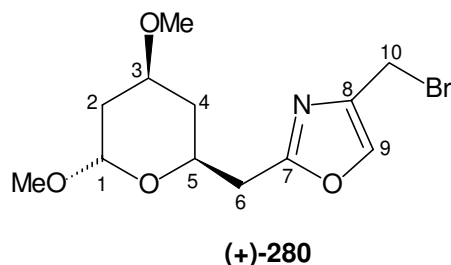
IR (CHCl₃): 3556w, 3524w, 3488w, 3464w, 3436w, 2956s, 2928s, 2896m, 2856s, 1708s, 1652w, 1568m, 1472m, 1388w, 1256s, 1188w, 1092s, 1004w, 968w, 936w, 940w, 908w, 836s und 796w

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 7.47 (1 H, t, ⁴J = 1.4 Hz, H-3); 6.73-6.67 (1 H, dq, ³J = 9 Hz und ⁴J = 1.4 Hz, H-12); 4.65 (2 H, d, ⁴J = 1.4 Hz, H-1); 4.27-4.17 (5 H, m, H-6, H-11, OH und OCH₂CH₃); 3.87-3.82 (1 H, m, H-10); 3.75-3.71 (1 H, m, H-8); 3.68 (1 H, s, OH); 3.38 (3 H, s, OCH₃); 2.94 (2 H, d, ³J = 6.2 Hz, H-5 und H-5'); 1.96 (3 H, d, ⁴J = 1.5 Hz, H-15); 1.95-1.86 (2 H, m, H-7 und H-9); 1.66-1.59 (1 H, ddd, ²J = 14.3 Hz, ³J = 6.9 Hz und ³J = 4.3 Hz, H-7'); 1.51-1.45 (1 H, ddd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 6.4 Hz und ³J = 2.5 Hz, H-9'); 1.33 (2 H, t, ³J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 0.96 und 0.89 (18 H, 2 × s, 2 × Si(CH₃)₃) und 0.13-0.02 (12 H, m, 2 × Si(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ = 167.6 (C-14); 162.0 (C-4); 141.3 (C-2); 138.8 (C-12); 134.8 (C-3); 131.2 (C-13); 75.8 (C-8); 71.9 (C-11); und 71.5 (C-10); 67.9 (C-6); 60.8 (OCH₂CH₃); 58.6 (C-1); 56.3 (OCH₃); 41.5 (C-7); 37.0 (C-5); 35.1 (C-9); 25.8 und 25.7 (2 × SiC(CH₃)₃); 18.3 und 17.9 (2 × SiC(CH₃)₃); 14.2 (OCH₂CH₃); 13.3 (C-15); -4.6, -4.7 und -5.4 (2 × Si(CH₃)₂)

MS (110°C): 558 (2.1%, M⁺-C₄H₉), 472 (1.3), 430 (1.4), 400 (4.3), 382 (5.1), 314 (18.8), 279 (20.9), 250 (5.7), 198 (8.0), 167 (40.4), 149 (100), 113 (13.1) und 71 (22.0); (M⁺-C₄H₉ gefunden: 558.2919; berechnet: 558.2919)

4-Brommethyl-2-[(2S,4S,6S)-4,6-dimethoxy-tetrahydropyran-2-yl]-methyl-oxazol(+)-**280**



Unter Argon werden Oxazolylmethanol (+)-**274** (130 mg, 0.5 mmol), Triphenylphosphin (266 mg, 1 mmol, 2 eq.) und Tetrabrommethan (335 mg, 1 mmol, 2 eq.) in 3 ml Acetonitril gelöst. Zu der Mischung wird 2,6-Lutidin (0.09 ml, 0.75 mmol, 1.5 eq.) bei RT zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wird die rot gewordene Mischung in 20 ml NaHCO₃-Lösung gegossen, die wäßrige Phase mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; EtOAc:PE; 1:1) liefert Brommethyloxazol (+)-**280** (123 mg, 76%) als farbloses Öl.

Summenformel: C₁₂H₁₈NO₄Br

[α]_D²⁰ +79.8° (c = 1; CHCl₃)

R_f (MTB:PE; 1:1): 0.3

IR (CHCl₃): 3000m, 2936m, 2832w, 1576m, 1448w, 1380m, 1344m, 1308w, 1260m, 1228m, 1184m, 1152s, 1124s, 1088s, 1044s, 984w, 976s, 960s, 916w und 844w

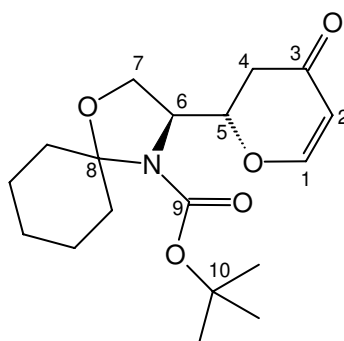
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.59$ (1 H, q, $^4J = 0.8$ Hz, $H-9$); 4.85 (1 H, d, $^3J = 3.3$ Hz, $H-1$); 4.51 und 4.37 (2 H, $2 \times$ d, $2 \times ^4J = 0.8$ Hz, $H-10$), 4.23-4.17 (1 H, m, $H-3$); 3.72-3.63 (1 H, m, $H-5$); 3.35 und 3.23 (6 H, $2 \times$ s, $2 \times \text{OCH}_3$); 3.05-2.92 (2 H, m, $H-6$ und $H-6$); 2.18-2.09 (2 H, m, $H-2_{eq}$ und $H-4_{eq}$); 1.48-1.42 (1 H, ddd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 11.5$ Hz und $^3J = 3.7$ Hz, $H-2_{ax}$) und 1.32-1.23 (1 H, m, $H-4_{ax}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): $\delta = 162.5$ (C-7); 137.5 (C-8); 135.9 (C-9); 99.1 (C-1); 72.1 (C-3); 65.7 (C-5); 55.4 (OCH_3); 37.1 und 35.7 (C-2 und C-4); 34.7 (C-6) und 22.9 (C-10)

MS (RT): 321 (0.7%, M^+), 319 (0.7), 290 (1.9), 288 (1.7), 258 (4.3), 256 (4.6), 240 (11.1), 212 (7.9), 145 (55.6), 113 (100) und 87 (56.1); ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ gefunden: 288.0226; berechnet: 288.0235)

Versuchsvorschriften zu Kapitel 9

(2S)-2-[(3S)-4-*tert.*-Butyloxycarbonyl]-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,3-dihydropyran-4-on **286**



286

Zu einer Mischung aus Aldehyd **285**¹⁸⁶ (135 mg, 0.5 mmol) und Zinkchlorid (67 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) in 2 ml DCM wird *trans*-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxybutadien **120** (Danishefsky's Dien, 260 μl , 90%-ig, 0.6 mmol, 1.2 eq.) zugetropft und 15 h gerührt. Anschließend werden 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die wäßrige Phase mit DCM (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:1) und Umkristallisation (Ether; PE) liefert Dihydropyranon **286** (123 mg, 73%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

Schmp.: 114 °C (Ether; PE)

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.33

$[\alpha]_D^{20} +19.8^\circ$ (c = 1; CHCl_3)

IR (CHCl_3): 2976 m , 2936 m , 2864 w , 1680 s , 1600 s , 1476 w , 1452 w , 1392 s , 1276 s , 1228 m , 1168 m , 1136 m , 1080 m , 1044 m , 1020 m , 988 w , 916 m , 880 w und 844 w

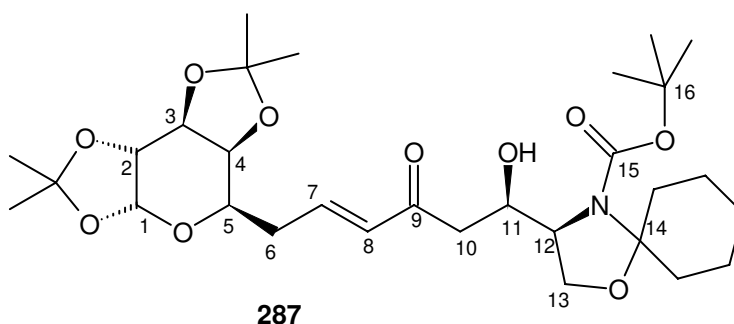
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; C_7D_8 ; 363 K): $\delta = 6.53$ (1 H, d, $^3J = 6.1$ Hz; $H-1$); 4.97 (1 H, d, $^3J = 6.1$ Hz; $H-2$); 4.49-4.43 (1 H, m, $H-5$); 3.90 (1 H, m, $H-6$); 3.54 (1 H, dd, $^2J = 9.5$ Hz und $^3J = 1.5$

Hz, *H-7*); 3.42 (1 H, dd, $^2J = 9.5$ Hz und $^3J = 6.5$ Hz, *H-7*); 2.27-2.17 (1 H, m, *H-4*); 1.99-1.92 (1 H, m, *H-4*); 1.52-1.24 (9 H, m, *Cy-H*); 1.16 (9 H, s, $C(CH_3)_3$) und 1.04-0.85 (1 H, m, *Cy-H*)

^{13}C -NMR (100 MHz; $CDCl_3$; 363 K): $\delta = 188.9$ (*C-3*); 160.3 (*C-1*); 153.0 (*C-9*); 107.5 (*C-2*); 95.6 (*C-8*); 81.1 (*C-10*); 78.3 (*C-5*); 62.8 (*C-7*); 58.1 (*C-6*); 37.2, 35.0, 24.8, 24.3 und 23.1 (5 \times *Cy-C*) und 27.9 ($C(CH_3)_3$)

MS: 338 (2.6%, $M^+ + 1$), 337 (12.2, M^+), 264 (7.1), 237 (69.9), 208 (11.6), 194 (100), 140 (34.7), 123 (26.5), 121 (24.2), 97 (30), 85 (14) und 73 (58.5); (M^+ gefunden: 337.1903; berechnet: 337.1889)

(*E*)-(5*R*)-5-[(3*S*)-4-*tert.*-Butyloxycarbonyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-1-(1,2:3,4-di-*O*-isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-galacto-1,5-pyranos-6-yl)-5-hydroxy-pentenon **287**



Zu einer Lösung von Keton **E-138** (96 mg, 0.3 mmol) und 18-K-6 (81 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq.) in DCM (1.5 ml) wird bei $-78^\circ C$ KHMDS (0.61 ml, 20%ig in Toluol, 0.36 mmol, 1.2 eq.) langsam zugetropft. Nach 1 h wird Aldehyd **285**¹⁸⁶ (107 mg, 0.4 mmol, 1.3 eq.) in 2 ml DCM zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h gerührt. Anschließend wird ges. $NaHCO_3$ -Lösung (5 ml) zugegeben, die wäßrige Phase mit DCM (3×10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:1) wird Aldol **287** (110 mg, 63%, d.s. = 9.1) als farbloses Öl erhalten.

Summenformel: $C_{30}H_{47}NO_{10}$

$[\alpha]_D^{20}$ -45.7° ($c = 1$; $CHCl_3$)

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.3

IR ($CHCl_3$): 2980 m , 2932 s , 2852 w , 1684 s , 1628 w , 1452 w , 1384 s , 1304 w , 1256 m , 1164 s , 1140 m , 1104 m , 1068 s , 1024 m , 1000 m , 912 w und 860 w

1H -NMR (500 MHz; C_7D_8 ; 360 K): $\delta = 6.92$ -6.88 (1 H, ddd, 3J 16 Hz, 3J 7.3 Hz und 3J 7.2 Hz, *H-7*); 6.21 (1 H, dt, 3J 16 Hz und 3J 1.6 Hz, *H-8*); 5.40 (1 H, d, 3J 5.1 Hz, *H-1*); 4.46-4.42 (1 H, dd, 3J 7.6 Hz und 3J 2.4 Hz, *H-3*); 4.22 (1 H, m, *H-12*); 4.13-4.10 (1 H, dd, 3J 5.1 Hz und 3J 2.4 Hz, *H-2*); 4.05 (1 H, dd, 3J 7.8 Hz und 3J 1.8 Hz, *H-5*); 3.95-3.92 (1 H, m, *H-11*); 3.85 (2 H, m, *H-4* und *H-13*); 3.66 (1 H, dd, 3J 8.9 Hz und 3J 6 Hz, *H-13*); 3.48 (1 H, s, *OH*);

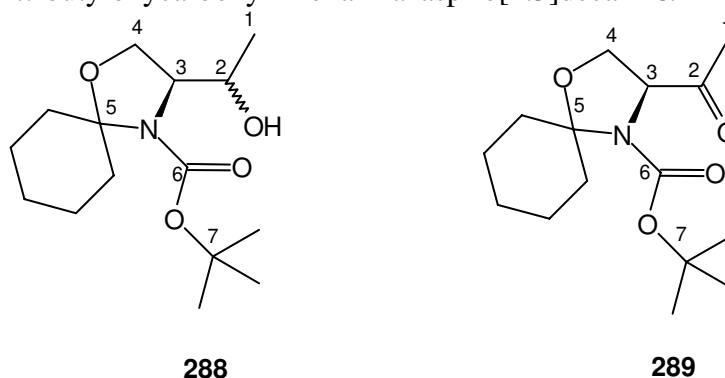
2.72 (1 H, d, 3J 6 Hz, *H-10*); 2.61-2.52 und 2.35-2.27 (2 H, m, *H-6* und *H-6'*); 2.42-2.33 (1 H, m, *H-10'*) und 1.72-1.11 (31 H, m, $10 \times \text{Cy-H}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ und $4 \times \text{CH}_3$)

Es treten Verdopplungen der Proton-Signale auf; entsprechend der Integration wird ein Diastereomerenverhältnis von d.s. = 9:1 erhalten.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; C_7D_8 ; 360 K): $\delta = 199.3$ (*C-9*); 153.0 (*C-15*); 143.2 (*C-7*); 132.9 (*C-8*); 109.4 und 108.4 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$); 97.1 (*C-1*); 95.8 (*C-14*); 79.9 (*C-16*); 73.1 (*C-11*); 72.3, 71.0, 70.3 und 66.3 (*C-2*, *C-3*, *C-4* und *C-5*); 64.7 (*C-13*); 61.7 (*C-12*); 43.9 (*C-10*); 36.2 und 33.6 ($2 \times \text{Cy-C}$); 33.5 (*C-6*); 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 26.2, 26.1, 25.4, 24.8, 24.7, 23.8 und 23.7 ($3 \times \text{Cy-C}$ und $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$)

MS (RT): 582 (1.6%, $\text{M}^+ + 1$), 581 (2.8, M^+), 566 (1.9), 499 (1.3), 329 (4.6), 297 (28), 239 (8.8), 213 (10.6), 179 (13), 140 (38), 113 (99.1), 100 (100), 84 (53.9) und 69 (28.1)

(1*R/S*)-1-[(3*S*)-4-*tert.*-Butyloxycarbonyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethan-1-ol **288** und (3*S*)-3-Acetyl-4-*tert.*-butyloxycarbonyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan **289**



Zu einer Lösung von Aldehyd **285**¹⁸⁶ (1.35 g, 5 mmol) in 60 ml THF wird bei -78°C Methylmagnesiumbromid (1.4 M in Toluol:THF = 3:1, 4.64 ml, 6.5 mmol, 1.3 eq.) langsam zugegeben und 3 h gerührt, wobei auf RT erwärmt wird. Anschließend werden 10 ml NH_4Cl -Lösung vorsichtig zugegeben und die wäßrige Phase mit Essigester (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO_2 ; MTB:PE; 1:1) liefert Alkohol **288** (1.37 g, 96%) als farbloses Öl.

Spektroskopische Daten für Alkohol **288**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12.5^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3); **IR** (CHCl_3): 3388 w , 3368 w , 2976 s , 2932 s , 2884 m , 2864 m , 1688 s , 1476 m , 1452 m , 1392 s , 1368 s , 1276 m , 1252 m , 1168 s , 1144 s , 1124 s , 1084 m , 1020 m , 968 w , 952 w , 924 w , 908 w und 860 w ; **MS**: 286 (2.9%, $\text{M}^+ + 1$), 285 (14.3, M^+), 229 (12.5), 184 (10.2), 156 (9.9), 142 (100), 123 (7.3), 99 (8.7) und 81 (7.3); (M^+ gefunden: 285.1942; berechnet: 285.1940)

Zu einer Lösung von Alkohol **288** (2.85 g, 10 mmol) in 40 ml DCM wird Dess-Martin-Periodinan (4.7 g, 11 mmol, 1.1 eq.) in 50 ml DCM zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h gerührt. Anschließend werden 100 ml MTB zugegeben, in 70 ml NaOH-Lösung (2 M) gegossen und im Scheidetrichter kräftig geschüttelt. Wenn sich der Niederschlag nicht auflöst, wird Wasser in kleinen Portionen zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit MTB (5×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum

eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (SiO₂; MTB:PE; 1:1) liefert Keton **289** (2.68 g, 95%) als farblosen, kristallinen Feststoff.

Summenformel: C₁₅H₂₅NO₄

Schmp.: 78 °C (MTB; PE)

R_f (MTB:PE; 1:2): 0.33

[α]_D²⁰ -29.3° (c = 1; CHCl₃)

IR (CHCl₃): 2976_m, 2936_m, 2884_w, 2864_w, 1700_s, 1476_w, 1452_w, 1392_s, 1364_s, 1284_s, 1256_m, 1232_m, 1172_s, 1140_m, 1080_m, 1024_m, 940_w, 916_m, 860_w und 844_w

¹H-NMR (500 MHz; C₇D₈; 360 K): δ = 4.13 (1 H, m, *H*-3); 3.71 (1 H, dd, ²*J* = 9.1 Hz und ³*J* = 7.1 Hz, *H*-4); 3.62 (1 H, dd, ²*J* = 9.1 Hz und ³*J* = 3.5 Hz, *H*-4); 2.52 (1 H, m, *Cy*-*H*); 2.31 (1 H, m, *Cy*-*H*); 1.91 (3 H, s, CH₃); 1.82-1.49 (7 H, m, *Cy*-*H*); 1.37 (9 H, s, C(CH₃)₃) und 1.22-1.13 (1 H, m, *Cy*-*H*)

¹³C-NMR (125 MHz; C₇D₈; 360 K): δ = 188.9 (*C*-3); 160.3 (*C*-1); 153.0 (*C*-9); 107.5 (*C*-2); 95.6 (*C*-8); 81.1 (*C*-10); 78.3 (*C*-5); 62.8 (*C*-7); 58.1 (*C*-6); 37.2, 35.0, 24.8, 24.3 und 23.1 (5 × *Cy*-*C*) und 27.9 (C(CH₃)₃)

MS: 284 (1.6%, M⁺+1), 283 (7, M⁺), 240 (17.4), 210 (6.1), 184 (14.1), 154 (2.8), 140 (100), 123 (10.9), 99 (6.2) und 81 (5.6); (M⁺ gefunden: 283.1785; berechnet: 283.1784)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtstag: 02. 04. 1970
Geburtsort: Meppen, Niedersachsen
Familienstand: ledig
Eltern: Margret Wolbers, geb. Albers und Laurenz Wolbers

Schulbildung:

08/1976 - 06/1980 Grundschole in Haren-Emmeln
08/1980 - 05/1989 Gymnasium Marianum in Meppen
05/1989 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

07/1989 - 09/1990

Studium:

10/1990 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom)
09/1992 Vordiplomprüfung
10/1994 - 03/1995 Forschungsaufenthalt an der University of Cambridge, UK, ERASMUS-Stipendium
Mitarbeiter von Dr. S. Warren
09/1995 - 10/1995 Praktikant in der Abteilung Arzneimittelsynthese bei der BASF AG, Ludwigshafen
11/1995 Hauptdiplomprüfung
12/1995 - 06/1996 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Thema: Synthese von 2,4-disubstituierten 1,3-Oxazolen als Synthesebausteine in den Phorboxazolen A und B

Promotion:

07/1996 - 10/1998 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
07/1996 - 11/1996 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

02/1997 - 12/1998

Doktorandenstipendium der DFG im Rahmen des
Graduiertenkollegs "Chemische und technische
Grundlagen der Naturstofftransformation" der
Universität Hannover

Publikationen:

01/1999

"*trans*-C-Glycosides from 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-
en-3-one – Synthesis of the C3-C13 Segment of the
Phorboxazoles A and B",
P. Wolbers and H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, im
Druck

12/1998

"Asymmetric Synthesis of the C28-C41 Segment of the
Phorboxazoles A and B",
P. Wolbers and H. M. R. Hoffmann
zur Veröffentlichung eingereicht