

**Dioxatricyclen vom Dictyoxetantyp.
Synthese und Evaluierung der biologischen Aktivität
sowie neuartige Derivate des Scopolin**

Dem Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker Steffen Proemmel
geboren am 12.06.1971
in Wolmirstedt

2001

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

Hannover, im Juni 2001

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 09.07.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 1998 bis Juni 2001 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Ich möchte mich bei Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, für die freundliche Unterstützung und stete Förderung meiner Arbeit bedanken, sowie für den gewährten kreativen Freiraum.

Prof. H. Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Wartchow für die Anfertigung der zahlreichen Röntgenstrukturen bedanken.

Für die organisatorischen Belange möchte ich mich bei Frau Mettig, Frau Haß, Frau Kandil und Frau Eckart-Hupe bedanken.

Bei Jens Holzgreffe und Ingo Hartung möchte ich mich für die sorgfältige Korrektur der Arbeit danken.

Meinen Laborkollegen J. Frackepohl, M. Schuhmann, C. B.W. Stark, A. Vakalopoulos, H. Franz, sowie M. Vidal Pascual, C. Martinez Lamenca, W. Adam, R. Smiths, H. Siebeneicher, I. Bytschkov, H. Beck, P. Schäfer, J. Wittenberg, U. Eggert, O. Schrake, A. M. Misske, V. Neitemeyer, H. Reuter, M. Mentzel und L. Haustedt für seine Geduld bei meinem „Talent“ für Computer möchte ich für das angenehme Arbeitsklima danken.

T. Hartmann danke ich für die Bereitstellung der Enzyme und S. Lange für die hilfreichen Tips zur BOC-Schützung und Peptidsynthese.

Für die gute Zusammenarbeit im OC-F-Praktikum möchte ich mich bei den Studenten: O. Schweder, C. Schmalz, S. Brumma, J. Oldekamp, W. Friedhoff, S. Yuan, A. Lübben, K. Brandt, C. Kujat, C. Klockner, N. Schleer, M. Bühring, C. Wendt und J. Mühlenfeld bedanken.

Der gesamten Spektroskopie-Abteilung, insbesondere Herrn Dr. E. Hofer, D. Körtje, M. Rettstatt und C. Bartetzko gilt mein Dank für die stets schnelle Durchführung der Messungen.

Ferner möchte ich mich bei Ulrike Eggert für ihre Unterstützung bei der Verfassung der Veröffentlichung bedanken.

Prof. Dr. T. Scheeper möchte ich für sein Engagement im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“ bedanken.

Kurzfassung

Proemmel, Steffen

Schlagworte: Oxetane, tricyclische C-Glykoside und -Aminoglykoside, Kombinatorik, Scopolin

Das aus der Braunalge *Dictyota dichotoma* isolierte Dictyoxetan mit seinem ungewöhnlichen tricyclischen Aufbau, besitzt mit dem gespannten Oxetanring ein hohes pharmakologisches Potential. Selbst einfache oxygenierte 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricylo[4.2.1.0^{3,8}]nonane als Substrukturen des Dictyoxetans besitzen eine cytostatische Wirkung auf Tumorzellen im Bereich < 1 μMol .

Ausgehend von dem 3 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on konnten nach der selektiven Reduktion Estergruppen (Acetat, Benzoat und Pivaloat) etabliert werden, mit denen anschließend in einer kurzen Synthese der Cyclisierungsvorläufer für die Generierung des tricyclischen 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricylo[4.2.1.0^{3,8}]nonan dargestellt wurde.

Dabei erwies sich der *tert*-Butylester am C3-Kohlenstoffatom als die ideale Schutzgruppe für den Aufbau des Oxetans, sowie für die weitere Derivatisierung des tricyclischen Gerüsts. Mit der Synthese oxygenierter Dioxatricyclen können pharmakologisch aktive cyclische C-Glykoside aufgebaut werden. Der Vorteil dieser Verbindungen zeigte sich anhand eines Beispiels, indem diese *in-vitro* eine cytostatische (10 μMol), jedoch keine cytotoxische Wirkung auf Tumorzellen zeigte (Zell-Linien: HepG 7, MCF 7). Des Weiteren können die dioxatricyclischen C-Glykoside durch ihre eingeschränkte Konformation als Bausteine für die kombinatorische Synthese von Glykosid-Mimetika verwendet werden. Bei der Acetatgruppe am C3-Kohlenstoffatom führte die Umsetzung des Cyclisierungsvorläufers mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zu einer *cis*-Acyl-Wanderung des Acetat-Restes und die nucleophile intramolekulare Epoxid-Öffnung ergab nicht das Oxetan, sondern den unerwünschten tricyclischen Fünfring-Ether.

Mit der diastereoselektiven asymmetrische [4+3]-Cycloaddition unter Verwendung chiraler Oxyallyl-Kationen können enantiomerenreine tricyclische Oxetane vom Dictyoxetantyp synthetisiert werden. Eine kurze und effiziente Synthese ermöglicht den gezielten Aufbau substituierter enantiomerenreiner und oxygenierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricylo[4.2.1.0^{3,8}]nonane.

Die reduktive Aminierung des 3 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on stellt eine gute Methode für die Einführung einer primären α -Aminofunktion dar und eröffnet den Weg für die Darstellung bi- und tricyclischer C-Aminoglykoside mit einem berechtigten pharmakologischen Potential als Glykosidase-Inhibitoren. Nach der Überführung der Aminogruppe in das Benzamid konnte der Cyclisierungsvorläufer, sowie das tricyclische Oxetan generiert werden.

Des Weiteren kann von dem 3 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on ausgehend in fünf Stufen das Tropangerüst des Scopolins aufgebaut werden. Eine anschließend durchgeführte Funktionalisierung des synthetisierten Scopolin-Derivates führte zu einer biologisch aktiven Verbindung, die *in-vitro* cytostatisch auf Tumorzellen (< 10 μMol) wirkt.

Abstract

Proemmel, Steffen

Keywords: Oxetane, tricyclic C-Glycosides, cyclic amino C-glycosides, Combinatorial Chemistry, Scopoline

Dictyoxetane, isolated from the brown algae *Dictyota dichotoma*, has a dioxatricyclic core containing an oxetane ring and a high pharmacological potential. Oxygenated 6,8-dimethyl-2,7-dioxatricylo[4.2.1.0^{3,8}]nonane were synthesised *de novo* and show a antitumour activity < 1µMol.

The key reaction is the cyclisation of a tricyclic epoxide to tricyclic dictyoxetane segment. A short synthesis of ester substituted precursors (with acetate, benzoate and pivaloate) was developed.

The *tert*-butyl ester as the protecting group for the hydroxy function of C3 is the best choice to prepare the tricyclic oxetane. After cyclisation the ester was cleaved reductively to allow further transformations on the dioxatricyclic core. The oxygenated dioxatricyclics obtained can be used to develop pharmacologically active C-glycosides and glycoside mimetics. A dioxatricyclic ester showed a cytostatic (10 µMol), but no cytotoxic effect towards tumour cells (cell-lines: HepG 7, MCF 7).

During an attempted cyclisation with BF₃·OEt₂ the acetate as protecting group engaged in acyl transfer. The oxetane was not obtained. Instead intramolecular cyclisation gave the tricyclic ether (5-exo-tet), instead of the four membered ether (4-exo-tet).

The asymmetric [4+3]cycloaddition with chiral oxyallyl cations provided enantiopure oxygenated 6,8-dimethyl-2,7-dioxatricylo[4.2.1.0^{3,8}]nonanes. Thus a number of enantiopure oxygenated tricyclic oxetanes are directly accessible by powerful synthetic methodology.

After reductive amination of 3α-benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one to the primary amine, cyclic amino C-glycosides can be synthesised. Cyclisation to the tricyclic amino oxetane has been accomplished starting with the *N*-benzoyl protected precursor.

In contrast, amination of 1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ene and *N*-BOC protection provided a route to the Scopoline core structure. Another Scopoline derivative showed a cytostatic activity (< 10 µMol) towards tumour cells (cell-lines: HMO 2, HepG 7, MCF 7).

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung	1
2. Das Dioxatricyclische System	4
2.1 Übersicht der bisherigen Ergebnisse.....	5
2.1.1. Arbeiten von J. Reinecke.....	5
2.1.2. Arbeiten von Heathcock <i>et. al.</i>	8
2.1.3. Arbeiten von J. Wittenberg.....	10
2.1.4 <i>in-vitro</i> Tests zur Bestimmung der cytostatischen bzw. cytotoxischen Aktivität... 15	
2.2 Aufgabenstellung.....	19
3. Neue Dioxatricyclische Substanzen vom Dictyoxetan-Typ.....	22
3.1. Synthese tricyclischer Oxetane mit einer Esterfunktion in der C3-Position.....	23
3.1.1. Verwendung der Pivaloatschutzgruppe	23
3.1.2. Verwendung des Benzoates als Schutzgruppe.....	25
3.2. Derivatisierung am Oxetansystem.....	26
3.2.1. Funktionalisierung des tricyclischen Pivaloates in der C6-Position.....	27
3.2.2. Ansätze für die Entfernung der Pivaloat-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom	28
3.2.3. Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse	32
3.2.4. Synthese tricyclischer C-Glykoside.....	33
3.2.5. Reduktive Einführung einer Aminogruppe in das tricyclische Oxetansystem	36
3.2.6. Versuche zur Funktionalisierung des Oxetansystems über die S _N 2-Reaktion.....	37
4. Enantioselektive Synthese der 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane.....	39
4.1. Ansätze für die enantioselektive Synthese der 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0 ^{3,8}]nonane.....	39
4.1.1. Die asymmetrische Hydroborierung.....	39
4.1.2. Die selektive enzymatische Esterverseifung als Ansatz für die Racemattrennung	41
4.1.3. Versuche für die Anwendung der enzymatischen Racematspaltung	43
4.2. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition.....	45
4.2.1. Regioselektive [4+3]-Cycloaddition mit substituierten Furanen.....	45
4.2.2. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Oxyallylkationen	47
5. Darstellung substituierter 2,6-Dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane als TXA₂-Analoga	54
5.1. Synthese der TXA ₂ -Analoga durch die Verwendung der Acetat-Schutzgruppe	54
5.2 Derivatisierung der generierten 2,6-Dioxatricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonane	59
6. Synthese von C3-α-Amino substituierten Dioxatricyclen vom Dictyoxetanyp.....	62
6.1. Vorbetrachtungen	62
6.2. Die Einführung der Amino-Funktion in das bicyclische Grundgerüst	64
6.3. Aufbau eines tricyclischen Oxetans mit einer NHBz-Gruppe am C3	67

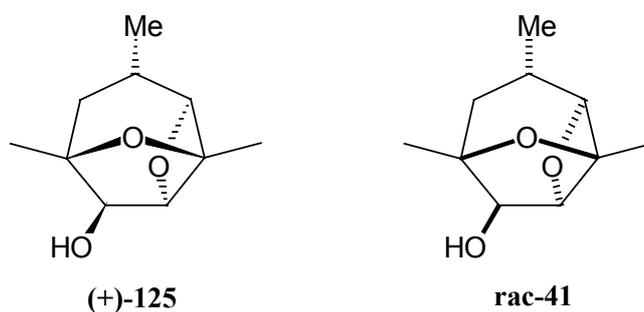
7. Synthese substituierter 2-Oxa-6-azatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane als Scopolin-Analoga..	73
7.1. Die <i>NH</i> -BOC-Schutzgruppe für die Synthese funktionalisierter Scopolin-Derivate	73
7.2. Funktionalisierung der Scopolinderivate	79
7.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Kap. 6. und 7.	81
8. Synthese substituierter 2-Oxa-7-azatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane.....	83
8.1. Vorbetrachtungen	83
8.2. Synthese des 6,8-Dimethyl-2-oxa-7-azatricyclo[4.2.1.0 ^{3,8}]nonan.....	85
9. Ansätze für die Darstellung C-3 α-Amino substituierter 2,6-Dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane als Nucleosid-Analoga sowie potentielle Virustatika	89
9.1. Vorbetrachtungen	89
9.2. Virustatika	90
9.3. Antivirale Untersuchungen unter Verwendung der synthetisierten Dioxatricyclen	92
9.4. Versuche zur Einführung einer Nucleosid-Base in das tricyclische Oxetansystem	94
9.5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	99
10. <i>In-vitro</i>-Tests zur Charakterisierung der cytostatischen bzw. cytotoxischen Wirkung funktionalisierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo-[4.2.1.0^{3,8}]nonane	100
10.1. Ergebnisse der cytostatischen bzw. cytotoxischen Untersuchungen	102
11. Neue Strategien für die Totalsynthese des Dictyoxetans	103
11.1. Vorbetrachtungen	103
11.2. Neue Strategien für die Totalsynthese	105
11.3. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit C3-substituierten Furanen.....	106
11.4. Darstellung des C3-substituierten 2,5-Dimethylfurans für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition.....	108
12. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	112
II. Experimenteller Teil.....	120
13.1 Vorbemerkungen	120
13.2. Versuche zu Kapitel 2.....	121
12.3. Versuche zu Kapitel 3.....	140
12.5. Versuche zu Kapitel 4.....	165
12.3. Versuche zu Kapitel 5.....	179
12.6. Versuche zu Kapitel 6.....	188
12.8. Versuche zu Kapitel 7.....	196
12.9. Versuche zu Kapitel 8.....	205
III. Röntgenstrukturdaten	209

Abkürzungsverzeichnis

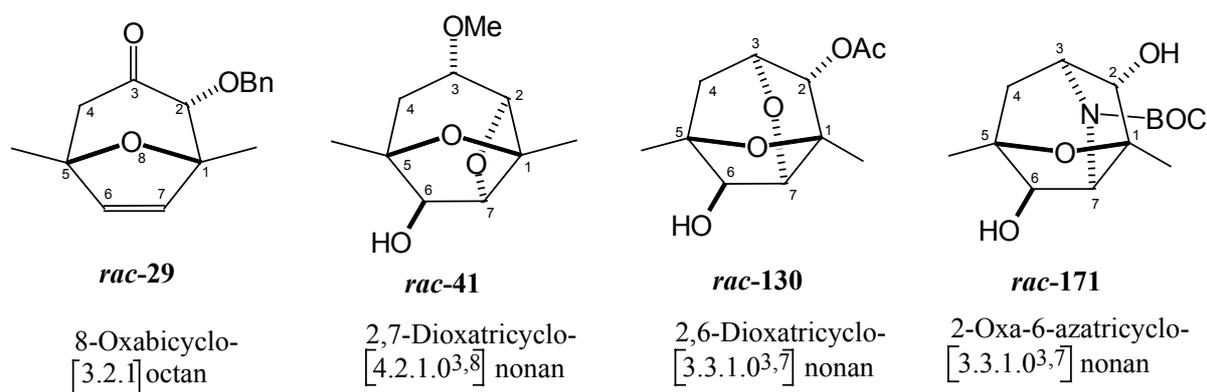
Ac	Acetyl	<i>m</i>	<i>meta</i>
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril	M	Molar
Ar	Aryl	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
AcO	Acetat	Me	Methyl
ber.	berechnet	min	Minute(n)
Bn	Benzyl	mL	Milliliter
Bu	Butyl	mmol	Millimol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	MS	Massenspektroskopie
Bz	Benzoyl	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
BzO	Benzoat	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorbenzoesäure	NMR	Kernresonanzspektroskopie
d	Tag(e)	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	<i>o</i>	<i>ortho</i>
DC	Dünnschichtchromatographie	<i>p</i>	<i>para</i>
DCM	Dichlormethan	PCC	Pyridiniumchlorochromat
d. e.	Diastereomerenüberschuss	Ph	Phenyl
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester	Piv	Pivaloyl
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	PivO	Pivaloat
DMF	Dimethylformamid	ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
DMS	Dimethylsulfid	Ts	Tosyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
e. e.	Enantiomerenüberschuß	RT	Raumtemperatur
eq	Äquivalent(e)	Smp.	Schmelzpunkt
Et	Ethyl	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
FAB	Fast Atom Bombardment	TBDS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
GC	Gaschromatographie	TES	Triethylsilyl
gef.	Gefunden	Tf	Trifluormethansulfonyl
h	Stunde	TFA	Trifluoressigsäuren
HR-MS	High Resoluton Mass Spectroscopy	THF	Tertahydrofuran
Hz	Hertz	TMS	Trimethylsilyl
IR	Infrarotspektroskopie		
kap. Film	kapillarer Film		
LDA	Lithiumdiisopropylamin		

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata folgt den Konventionen nach Maehr.¹ Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende Keile unter Angabe der absoluten Stereochemie gekennzeichnet. Verstärkte oder gestrichelte Balken werden zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration von racemischen Verbindungen verwendet. Weiterhin werden racemische Verbindungen mit dem Präfix *rac* versehen.



Die Namensgebung der Dioxatricyclen *rac-41* und *rac-130* sowie des Oxazatricyclus *rac-171* richtet sich nach den IUPAC-Regeln.^{2,3} Die angegebene Nummerierung der C-Atome in den Dioxa- und Oxazatricyclen weicht von der Nummerierung für die Namensgebung ab und wurde der Übersichtlichkeit halber von dem Bicyclus *rac-29* übernommen.



¹ Maehr, H. J. *Chem. Ed.* **1985**, 26, 114.

² Bowers, K. G.; Mann, J.; Walsh, E. B.; Howarth, O. W. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1987**, 1657.

³ Khuong-Huu, F. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C., Fr.* **1975**, 275, 499.

1. Einleitung

In den letzten Jahren wurden im Bereich der marinen Naturstoffe viele biologisch aktive niedermolekulare Verbindungen, insbesondere Makrocyclen und Oxacyclen, entdeckt. Darunter ist auch das Dictyoxetan **1** (Abbildung 1), isoliert aus der Braunalge *Dictyota dichotoma* mit einer ungewöhnlichen tricyclischen Struktur. Ein besonderes Strukturmerkmal ist der Oxetanring, der mit zwei weiteren Ringen zu einem Dioxatricyclus fusioniert ist. Das Diterpen Dictyoxetan gehört zur Klasse der Dolabellane und wird biogenetisch ausgehend vom Geranylgeraniol über ein [9.3.0] trans anelliertes System aufgebaut.^{4,5} Insgesamt enthält das Dictyoxetan Monoether der Ringgrößen vier, fünf, sechs und sieben und sogar ein 1,4-Dioxacyclooctan-System. Eine derart hochverknüpfte kompakte Struktur, aufgebaut aus einem kleinen ($n = 4$), einem normalen ($n = 5-7$) und einem mittleren Ring ($n = 8$), wurde bisher noch in keinem anderen Naturstoff angetroffen.

Das Dictyoxetan besitzt mit dem gespannten Oxetanring ein hohes pharmakologisches Potential.⁶ In der vorangegangenen Promotionsarbeit von J. Wittenberg wurden tricyclische Oxetane vom Dictyoxetan-Typ mit einer überraschenden pharmakologischen Aktivität synthetisiert. Selbst einfache oxygenierte Dioxatricyclen besitzen eine cytotoxische und cytostatische Wirkung im Bereich $< 1 \mu\text{Mol}$ (vgl. Kap. 2.1.4).

Sarcodonin A **2**, ein Diterpen aus Fruchtkörpern des Gallen-Stachelings *Sarcodon scabrosus* mit Cyathan-Gerüst ist ein Beispiel dafür, dass auch nichtmarine Organismen ein dem Dictyoxetan ähnliches trans verknüpftes System anellierter Ringe aufbauen.⁷ Jedoch fehlt dem Sarcodonin A das dioxatricyclische Ringsystem (siehe Abbildung 1).

Der Oxetanring als prägnantes Strukturmerkmal findet sich auch in anderen biologisch aktiven Naturstoffen wie dem Taxol[®] **3**, dem Penitrem **4**, dem Oxetanocin A **5**, sowie dem Oxetin **6** (Abbildung 1) wieder.

⁴ Norcross, R.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *6*, 2041; Tringali, C. *Current Organic Chemistry* **1997**, *1*, 375

⁵ a) Pullaiah, K. C.; Suprapaneni, R. K.; Rao, C. B.; Albizati, K. F.; Faulkner, D. J.; Cunheng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3666; b) Pullaiah, K. C.; Suprapaneni, R. K.; Rao, C. B.; Albizati, K. F.; Faulkner, D. J.; Cunheng, H.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2736.

⁶ ausgewählte Übersichten: Goetz, C. E.; Wright, A. D.; König, G. M.; Sticher, O. *Phytochem. Anal.* **1994**, *5*, 68; Rao, C. B.; Trimurtulu, G.; Sreedhara, C.; Rao, D. V.; Bobzin, S. C.; Faulkner, D. J. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 509; König, G. M.; Wright, A. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8011; König, G. M.; Wright, A. D.; Fronczek, F. R. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1529; Knops, L.; Nieger, M.; Steffan, B.; Steglich, W. *Liebigs Ann.* **1995**, *77*. Corey, E. J.; Kania, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 741, Review: Rodrigues, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571, 4581.

⁷ Greco, F. A. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 3373.

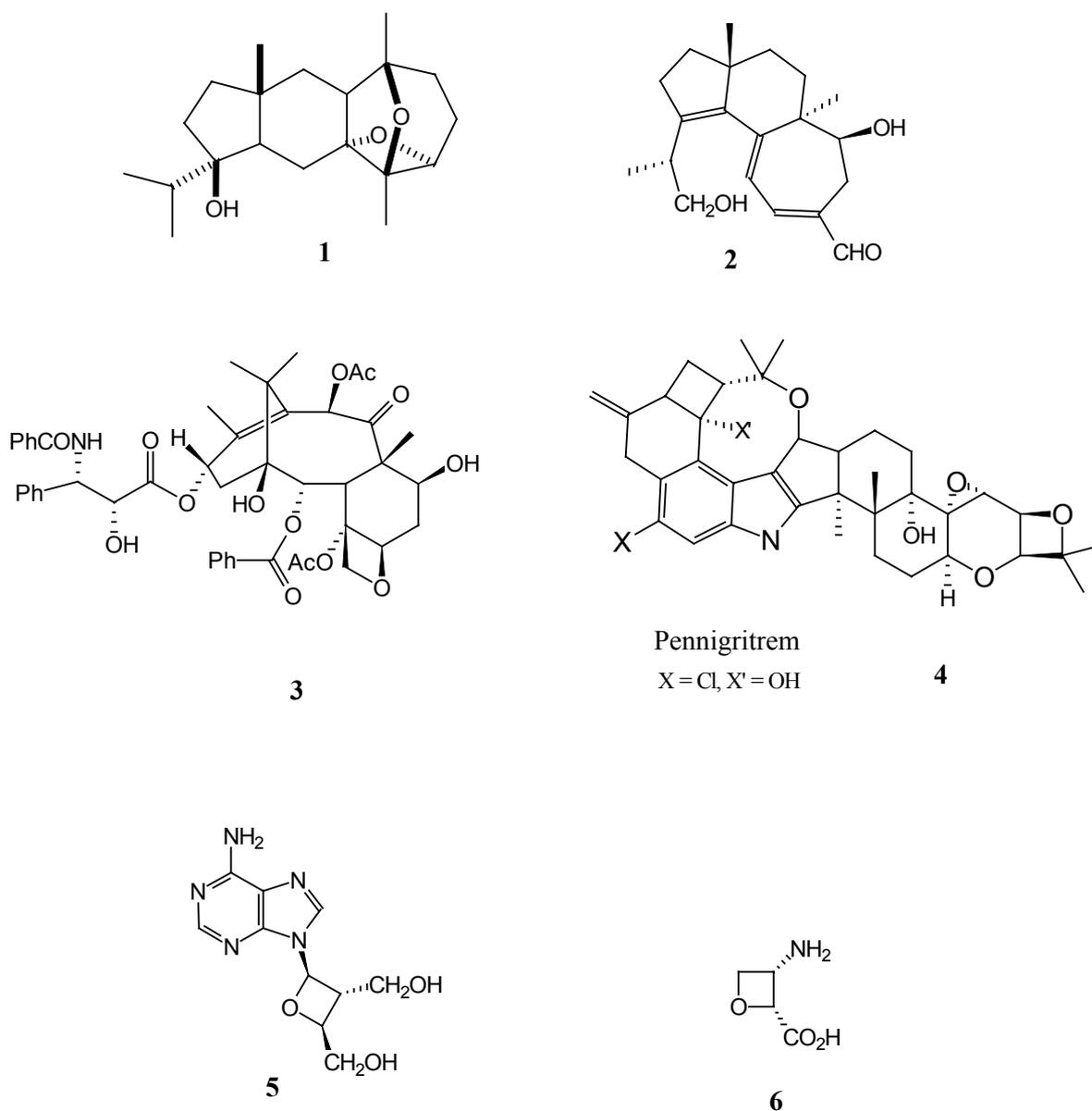


Abbildung 1: Beispiele für biologisch aktive Naturstoffe mit einem Oxetan-Ring als Strukturmerkmal (Verbindungen 1, 3 bis 6).

Taxol[®], ebenfalls ein Diterpen (C_{20}) und isoliert aus der Rinde der pazifischen Eibe, besitzt eine hohe Wirksamkeit gegen verschiedene Tumorformen, z.B. maligne Melanome und Brustkrebs. Dabei konnte anhand neuerer Ergebnisse eindeutig gezeigt werden, dass der Oxetanring für die biologische Aktivität essentiell ist.⁸ Seit 1992 ist Taxol[®] in den USA und

⁸ Wang, M.; Cornett, B.; Nettles, J.; Liotta, D.C.; Snyder J. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1059.

seit 1995 in Deutschland als Medikament zur Behandlung von Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium (insbesondere Ovarialkarzinomen) zugelassen.⁹

Zur Gruppe tremogener nonadeca- und undecacyclischer Mytoxine gehört das Penitrene **4**, isoliert aus *Penicilium crustosum*, *Penicilium glandicola* und anderen *Penicillium*-Arten. Es wirkt neurotoxisch durch die Erhöhung der spontanen Freisetzung von Aminosäuren, wie der Glutamin-, Asparagin- und 4-Aminobuttersäure, die eine Neurotransmitter-Funktion besitzen.

Das Oxetanocin A **5** ist ein Vierring-Nucleosid-Antibiotikum aus Kulturmedien des *Bacillus megaterium* mit antibakteriellen und sehr guten antiviralen Eigenschaften. Es hemmt die Reverse Transkriptase von Retroviren und wird deshalb als potentielles Medikament gegen AIDS, Cytomegalievirus (CMV), Hepatitis B-Virus und Herpes-Simplex-Virus (HSV) geprüft.¹⁰ Anders als Dictyoxetan und Taxol[®] enthält Oxetanocin A, als Nucleosid-Analogon, basischen Stickstoff im Molekül.

Selbst das einfach aufgebaute Oxetin **6** (Abbildung 1) besitzt als nichtproteinogene β -Aminosäure eine antibakterielle und herbizide Wirkung. Diese Substanz wird von einer *Streptomyces*-Art gebildet und ist ein nichtkompetetiver Inhibitor der Glutamin-Synthetase.¹¹

⁹ Paquette, L. A.; Thompson, R. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4952-4962; Greco, F. A.; Thomas, M.; Hainsworth, J. D. *Cancer J. Sci. Am.* **1999**, *26*, 21; Mc Guire, W. P.; Ozols, R. F. *Sem. Oncol.* **1998**, *25*, 340; *25*, 707.

¹⁰ Shimada, N.; Harada, S.; Tomisawa, T.; Fujii, A.; Takita, T. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1623; Nishiyama, Y.; Yamamoto, N.; Yamada, Y.; Fujioka, N.; Shimada, N.; Takahashi, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1308.

Synthese von Oxetan-Nucleosiden, sowie α - u. β -Noroxetanocin: Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Witty, D. R.; Vogt, K.; Wang, Y.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *8*, 525; Wang, Y.; Fleet, G. W. J.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J.; Doherty, O.; Watkin, D. J.; Vogt, K.; Witty, D. R.; Wilson, F. X.; Peach, J. M. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *8*, 527; Kitagawa, M.; Hasegawa, S.; Saito, S.; Shimada, N.; Takita, T. *Tet. Lett.* **1991**, *29*, 3531.

¹¹ Bach, T.; Schroeder, J. *Liebigs Ann.* **1997**, *11*, 2265; Kawahata, Y.; Takatsuto, S.; Ikekawa, N.; Murata, M.; Omura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *34*, 3102; Betina, S. Kap. 16, *Chem. Express*, **1992**, *8*, 177; Shimada, N. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1868; Greco, F. A. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 207.

2. Das Dioxatricyclische System

Für die Darstellung der tricyclischen Struktur des Dictyoxetans wurden bisher drei Synthesestrategien veröffentlicht. Die ersten Publikationen zum 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan (Abbildung 2) erfolgten 1995 von J. Reinecke und H. M. R. Hoffmann,¹² sowie von Heathcock *et. al.* Ende 1996.¹³ Aufbauend auf den von J. Reinecke gewonnenen Ergebnissen publizierten J. Wittenberg und H. M. R. Hoffmann 1998 eine verbesserte *de novo* Synthese deoxygenierter und oxygenierter Dioxatricyclen mit überraschenden cytotoxischen und cytostatischen Eigenschaften gegenüber Tumorzellen (vgl. Kap. 2.1.4).¹⁴ Seit 1998 sind auf dem Gebiet der tricyclischen Oxetane keine weiteren Veröffentlichungen bekannt.

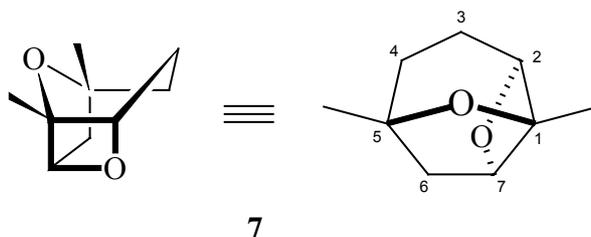


Abbildung 2: Struktur des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **7**; Die angegebenen Nummerierung der C-Atome weicht von der Nummerierung für die Namensgebung ab und soll für die strategischen Überlegungen gültig sein.

Das tricyclische Grundgerüst (Abbildung 2) besitzt mit dem gespannten Oxetanring ein hohes pharmakologisches Potential.¹⁵ Selbst einfache oxygenierte Dioxatricyclen inhibieren das Wachstum von Tumorzellen im Bereich $< 1 \mu\text{Mol}$ (vgl. Kap. 2.1.4).

¹² Reinecke, J.; Dissertation, Universität Hannover, **1994**; Reinecke, J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 3682.

¹³ Marshall, K. A.; Mapp, A. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9135.

¹⁴ J. Wittenberg, Dissertation, Universität Hannover, **1998**; Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259-8262.

¹⁵ ausgewählte Übersichten: Goetz, C. E.; Wright, A. D.; König, G. M.; Sticher, O. *Phytochem. Anal.* **1994**, *5*, 68; Rao, C. B.; Trimurtulu, G.; Sreedhara, C.; Rao, D. V.; Bobzin, S. C.; Faulkner, D. *J. Phytochemistry* **1994**, *37*, 509; König, G. M.; Wright, A. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8011; König, G. M.; Wright, A. D.; Fronczek, F. R. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1529; Tringali, C. *Current Organic Chemistry* **1997**, *1*, 375; Knops, L.; Nieger, M.; Steffan, B.; Steglich, W. *Liebigs Ann.* **1995**, *77*. Corey, E. J.; Kania, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 741, Review: Rodrigues, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571, 4581.

2.1 Übersicht der bisherigen Ergebnisse

2.1.1. Arbeiten von J. Reinecke

Mit der [4+3]-Cycloaddition zwischen Furan und einem Oxyallylkation erhält man einen leichten Zugang zu Oxabicyclo[3.2.1]ketone,¹⁶ die als Ausgangsverbindungen eine breite Anwendung in der Synthese von Naturstoffen bzw. Naturstoff-Fragmenten ihren Einsatz finden.¹⁷ Für die Synthese des Dioxatricyclus **7** vom Dictyoxetan-Typ wurde 2,5-Dimethylfuran als 4 π -Komponente verwendet und der generierte Bicyclus *meso*-**9** als Ausgangspunkt gewählt (vgl. Abbildung 3).¹⁸

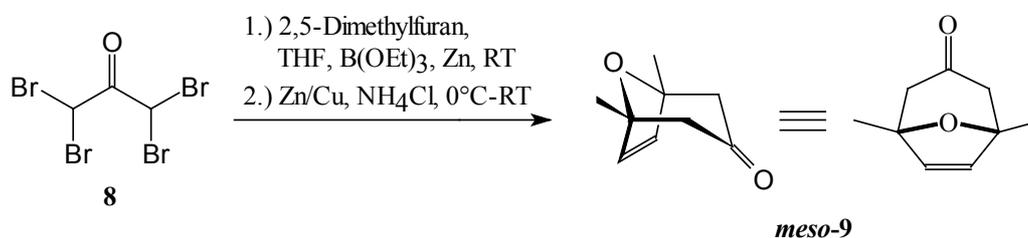


Abbildung 3: Synthese des 2,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**9** nach J. Reinecke.

Der durch eine [4+3]-Cycloaddition erhaltene *meso*-Bicyclus **9** wurde in vier Stufen zunächst in das Ketomesylat **10** überführt, daß anschließend durch Umsetzung mit DBU in Acetonitril selektiv im Verhältnis 1:8 zum ungesättigten bicyclischen Keton **11** reagierte (vgl. Abbildung 4). Das gewünschte Keton **11** konnte chromatographisch von dem anderen Diastereomer **12** abgetrennt werden.

¹⁶ Übersichtsartikel zu [4+3]-Cycloadditionen a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 877; b) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163; c) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29; d) Mann, J.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611; e) Hosomi, A.; Tominga, Y. *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 5*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds., Pergamon: Oxford **1991**, 593; f) Chiu, P.; Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1; Metz, P.; Ed., Springer: Berlin **1997**, *190*, 1; g) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351.

¹⁷ Anwendungen in der Naturstoffsynthese: Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3913; Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001; Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991; Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1539; Dunkel, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 8385; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1905; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3313.

¹⁸ Reinecke, J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368; Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259.

Danach wurde in sechs weiteren Stufen das bicyclische Tosylat **14** als Cyclisierungsvorläufer dargestellt. Die Entschützung des TBS-Ethers **14** durch Tetrabutylammoniumfluorid in THF leitete die anionische intramolekulare Cyclisierung zum tricyclischen Oxetan **7** ein.

Die Isolierung und Reinigung des generierten Dioxatricyclus **7** wurde durch dessen relativ niedrigen Siedepunkt im Vakuum erschwert und führte zu Verlusten bei der Ausbeute. Dadurch konnte der Dioxatricyclus **7** nur in einer Ausbeute von 39% isoliert werden (vgl. Abbildung 4).

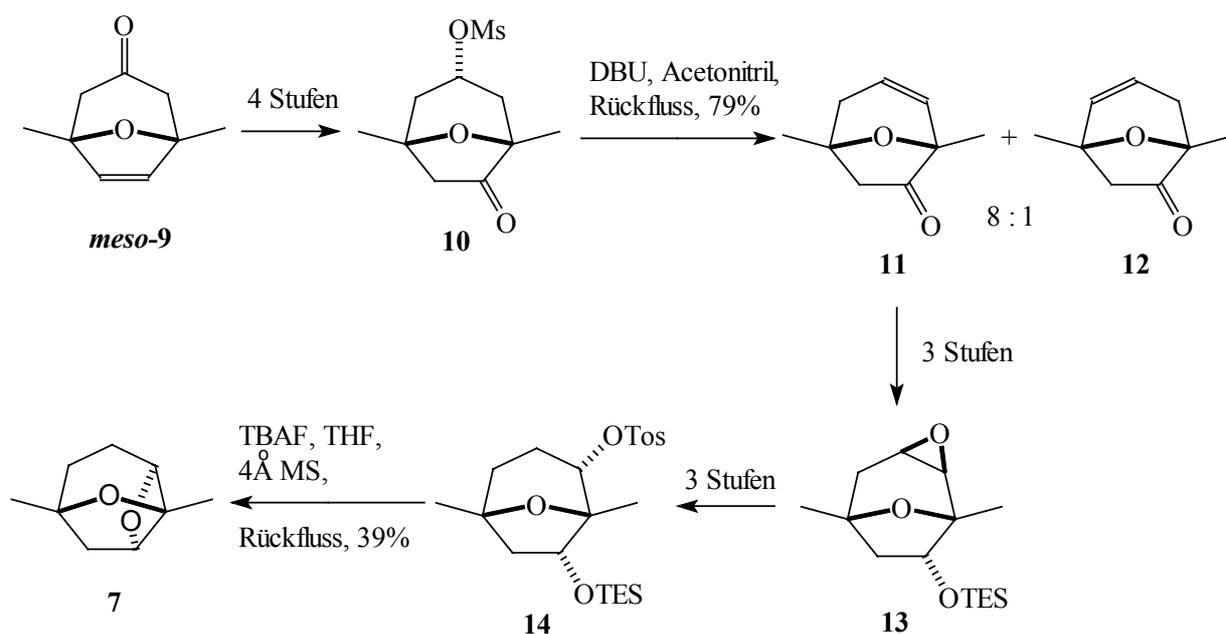


Abbildung 4: Synthese des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **7** nach J. Reinecke.

Als eine weitere geeignete Strategie erwies sich die anionische intramolekulare Epoxidöffnung zum Oxetan **16** (vgl. Abbildung 5). Durch das Umsetzen des Hydroxyepoxids **15** mit KOH öffnete die freie axiale Hydroxygruppe am C7-Kohlenstoffatom das Epoxid zum gewünschten am C3- β -Hydroxy substituierten Tricyclus **16**. Da die ersten angestrebten Synthesen auf die Bildung des deoxygenierten Dioxatricyclus **7** gerichtet waren, wurde nach Erhalt des Oxetans **16** versucht, die entstandene freie äquatoriale Hydroxygruppe am C3-Kohlenstoffatom radikalisch, nach Barton-McCombi, zu entfernen. Dabei kam es jedoch zur vollständigen Fragmentierung des Oxetan-Systems und der deoxygenierte Tricyclus **7** konnte nicht erhalten werden. Nachdem die β -Hydroxygruppe von **16** auf diesem Wege nicht entfernt werden konnte, gelang es J. Reinecke das Stereozentrum am C3-Kohlenstoffatom durch eine

Oxidation mit PCC und anschließender Reduktion mit BH_3 in den axialen Alkohol zu invertieren und die Verbindung **18** zu erhalten (vgl. Abbildung 5). Bei dem Versuch, das Epoxid **15** Lewis-Säure katalysiert mit $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ zu öffnen, wurde eine unselektive Öffnung des Epoxides beobachtet und die tricyclischen Alkohole **16** und **19** konnten im Verhältnis 2:1 isoliert werden. Dagegen lieferte die basische intramolekulare Öffnung des Epoxides **15** mit KO^tBu selektiv das Oxetan **16**.

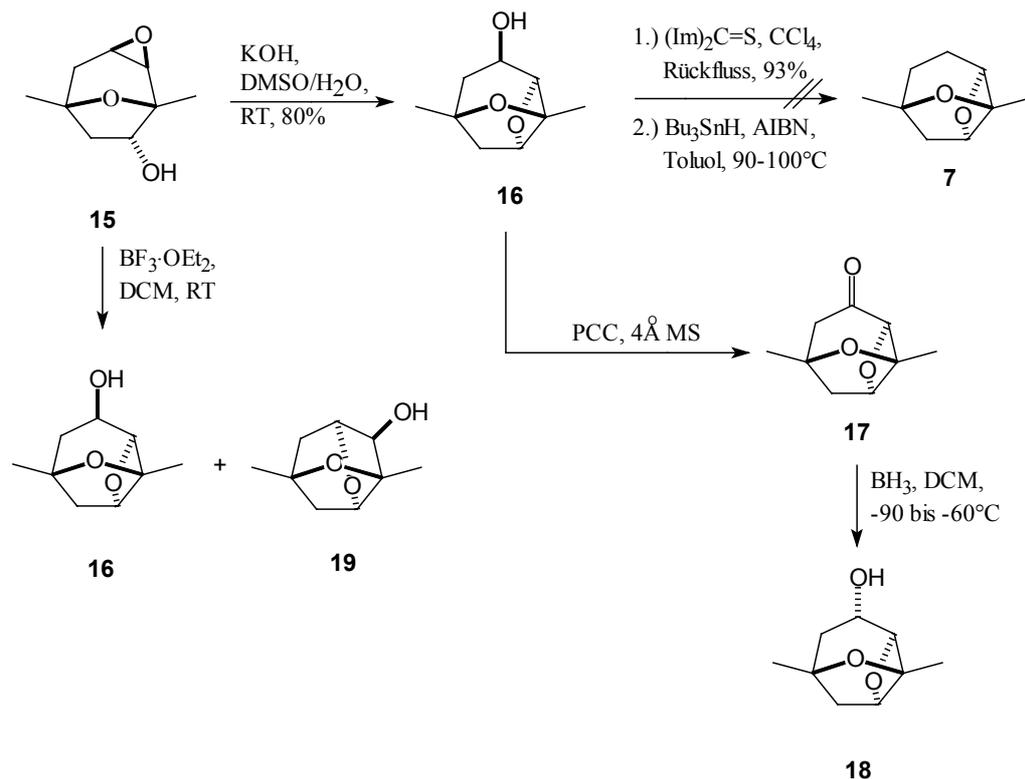


Abbildung 5: Synthesewege zu den substituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane **16**, **17** und **18** nach J. Reinecke.

2.1.2. Arbeiten von Heathcock *et. al.*

Ende 1996 veröffentlichte Heathcock *et. al.* eine alternative Synthese zur Darstellung des tricyclischen Grundgerüsts vom Dictyoxetan-Typ.¹³ Der Aufbau des Oxabicyclus erfolgte über eine dipolare Cycloaddition mit einem 3-Oxidopyrylium-Salz und Acrylnitril. Das cyclische Ketohalbacetal **21** wurde in zwei Stufen aus 5-Methylfurfural **20** dargestellt. Mit einer Gesamtausbeute von 38% wird dann das ungesättigte oxabicyclische Ketonitril **22** erhalten.

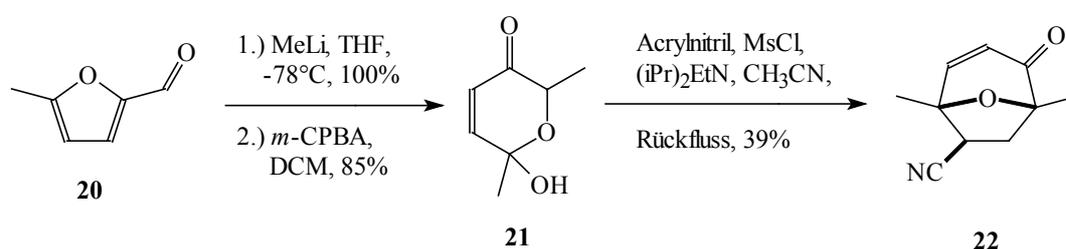


Abbildung 6: Syntheseweg zum 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **7** nach Heathcock *et. al.*

Ausgehend von dem oxabicyclische Ketonitril **22** konnte in acht Stufen der Cyclisierungsvorläufer **23** generiert werden. Die Abbildung 7 veranschaulicht die Syntheseroute von Heathcock *et. al.*, in der das Hydroxymesylat **23** mit NaH in THF unter Rückfluss zum unsubstituierten Dioxatricyclus **7** umgesetzt wird.

Die Ausbeute betrug über alle Stufen 4,5% und führte nach der Cyclisierung, durch einen relativ niedrigen Siedepunkt des Ringethers **7** im Vakuum, zu einem verunreinigten Produkt. Die spektroskopischen Daten ließen jedoch darauf schließen, dass der Oxetanring gebildet wurde. Für eine angestrebte Totalsynthese des Dictyoxetans ist die Darstellung substituierter tricyclischer Oxetane notwendig. Mit der Synthese substituierter tricyclischer Oxetane gelang es Heathcock *et. al.* den Dioxatricyclus **25**, ausgehend von dem Mesylat **24**, in einer sehr guten Ausbeute von 88% zu generieren. Die Abbildung 7 veranschaulicht den Syntheseweg zum substituierten Dioxatricyclus **25**. Mit einer Gesamtausbeute von 16% über alle Stufen ist die Reaktionsfolge zum substituierten dioxatricyclischen Ringgerüst **25** deutlich besser gegenüber der vorherigen.

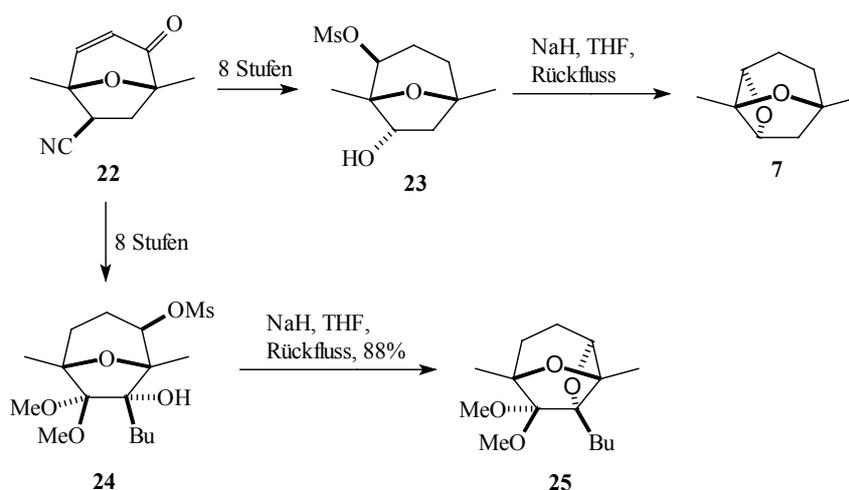


Abbildung 7: Syntheseweg zum substituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]-nonan **25** nach Heathcock *et. al.*

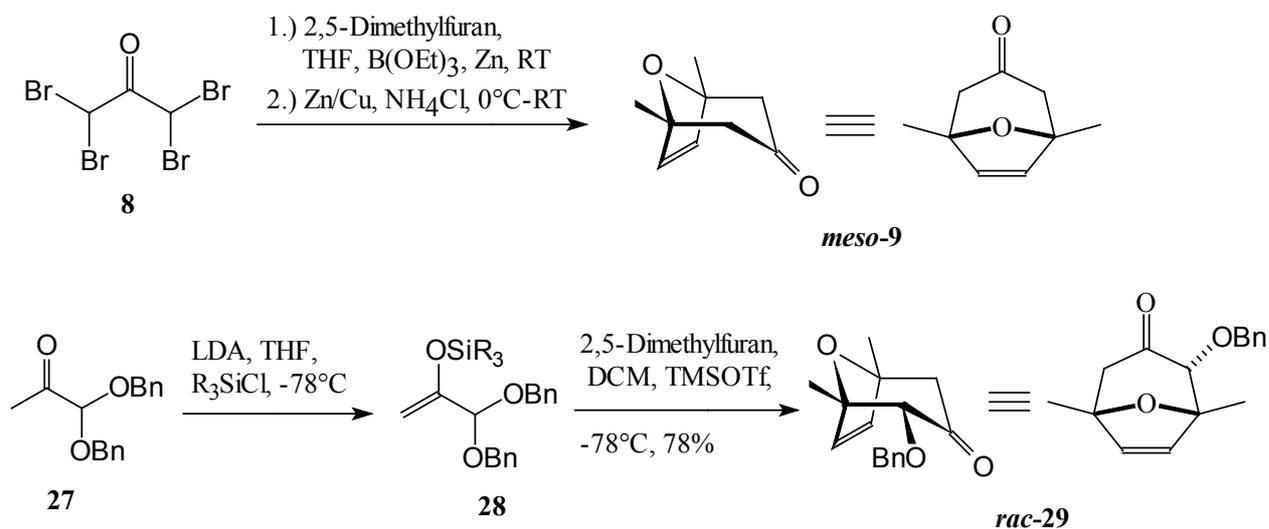
Mit den von Heathcock *et. al.* generierten Dioxatricyclen wurden keine pharmakologischen Untersuchungen, hinsichtlich einer biologischen Aktivität, durchgeführt.

Die von J. Wittenberg dargestellten dioxatricyclischen Verbindungen zeigten, anhand durchgeführter pharmakologischer Tests, eine cytostatische Wirkung auf Tumor-Zellen im Bereich $< 1 \mu\text{mol/mL}$ (vgl. Kap. 2.1.4.).

2.1.3. Arbeiten von J. Wittenberg

2.1.3.1 Die [4+3]-Cycloaddition zum Oxabicyclo[3.2.1]keton

Zu Beginn der Dissertation von J. Wittenberg wurde der Bicyclus durch eine [4+3]-Cycloaddition zwischen Tetrabromaceton **8** und 2,5-Dimethylfuran hergestellt und das gebildete Oxabicyclo[3.2.1]keton *meso*-**9** musste anschließend in der α -Position zum Carbonylkohlenstoffatom funktionalisiert werden, was mehrere Reaktionsschritte beinhaltete (vgl. Abbildung 8) und somit den Syntheseweg zum Oxetan verlängerte.¹⁹ Eine alternative Methode der [4+3]-Cycloaddition wurde 1990 von Albizati *et al.* für die Darstellung von α -alkoxylierten Oxabicyclo[3.2.1]ketonen *rac*-**29** veröffentlicht (vgl. Abbildung 8).²⁰



über 2 Stufen : R = Me: 53%, R = Et: 40%

Abbildung 8: [4+3]-Cycloaddition für die Darstellung des 1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**9** nach Reinecke, sowie *rac*-**29** nach J. Wittenberg.

Dabei wurden Silylenolacetale zur Generierung von Oxyallylkationen verwendet. Mit dem Einsatz von 1,1-Bisbenzyloxyacetone **27** gelang die Einführung eines α -Benzylethers in den Oxabicyclus, was die Anwendungen in der Naturstoffsynthese erhöhte, insbesondere für den

¹⁹ siehe Kap. 1.2.1. Arbeiten von J. Reinecke und Heathcock *et al.*

²⁰ Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 29, 4109.

Aufbau von Tetrahydropyran-Systemen.²¹ Durch Zugabe einer katalytischen Menge TMSOTf wird aus dem Silylenolether **28** ein Oxyallylkation generiert, das anschließend mit einer 4 π -Komponenten (z.B. Furan) in einem kompakten Übergangszustand reagiert, bzw. abgefangen wird.²² Die Annäherung des Oxyallylkation an das Furan kann von beiden Seiten erfolgen, so dass das resultierende 3 α -Benzyloxy-8-Oxabicyclo[3.2.1]keton **29** als Racemat erhalten wird (vgl. Abbildung 9).

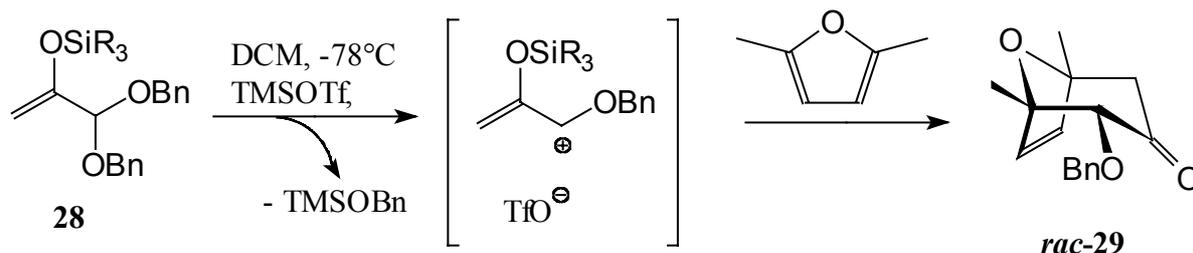


Abbildung 9: [4+3]-Cycloaddition für die Darstellung des 1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-29** nach J. Wittenberg.

Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass mit der [4+3]-Cycloaddition alle Kohlenstoffatome, die für den Aufbau des tricyclischen Dictyoxetan-Systems notwendig sind, vorliegen, sowie alle Stereozentren, einschließlich der Benzylgruppe am C2-Kohlenstoffatom die richtige relative Konfiguration besitzen. Ausgehend von diesem Bicyclus **rac-29** kann der Syntheseweg zum Oxetan um fünf Stufen gegenüber der alten Methode verkürzt werden.

Der Versuch von J. Wittenberg, nach der Cycloaddition direkt das dioxatricyclische System unter dem Erhalt der Carbonylfunktion am C3-Kohlenstoffatom zu generieren, scheiterte (vgl. Abbildung 10). Dabei gelingt die Epoxidierung der Doppelbindung mit *m*-CPBA zum Epoxid **30** und die anschließende Entfernung der Benzylschutzgruppe zum tricyclischen Ketoalkohol **31**. Die anschließende intramolekulare Cyclisierung des Ketoaldehyd-Epoxids **31** zum Oxetan

²¹ Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337; Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315; Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991; Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 1041; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4317.

²² Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chemie* **1984**, *96*, 29; *Angew. Chemie, Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1.

32 ist unter sauren oder basischen Bedingungen nicht möglich.²³ Eine der Cyclisierung entgegen wirkende Keto-Enol-Tautomerie zum Endiol kann nicht ausgeschlossen werden.

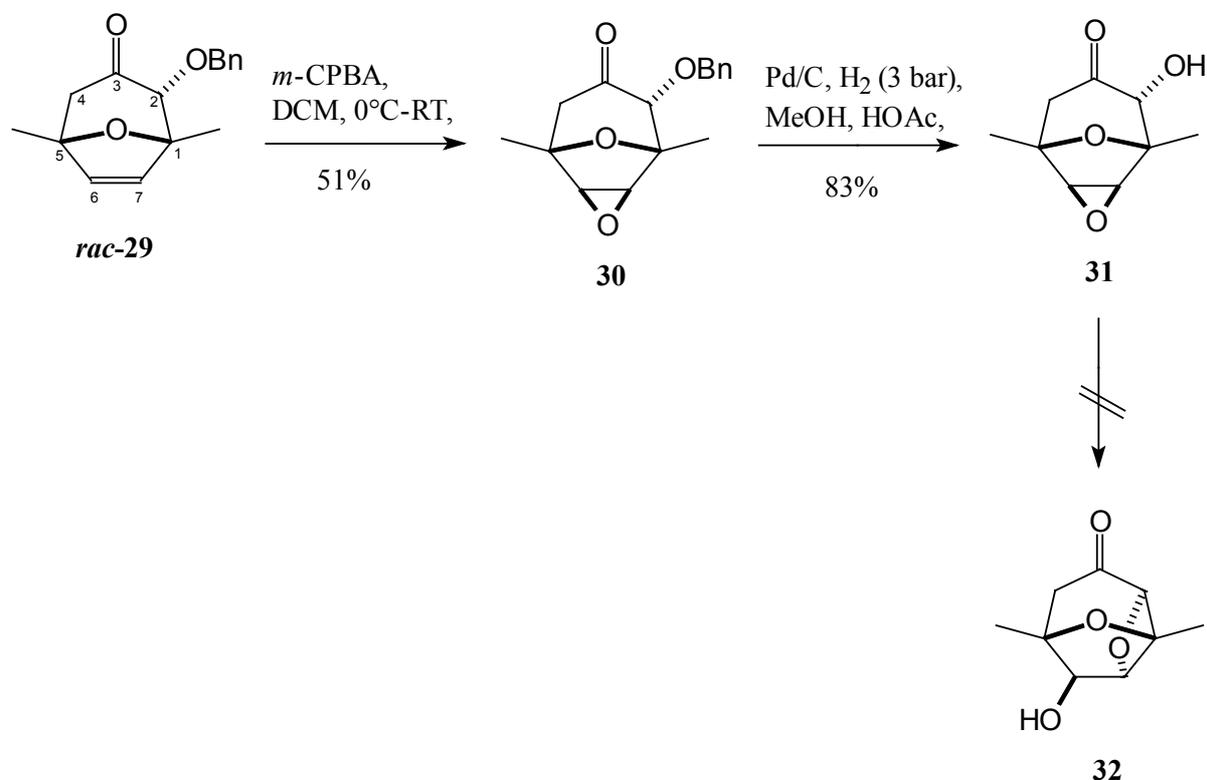


Abbildung 10: Synthesesequenz für die Darstellung des Cyclisierungsvorläufer **31** nach J. Wittenberg.

Neuere Ergebnisse (vgl. Kap. 5.2.) zeigen, bei Anwesenheit einer Carbonylfunktion am C3-Kohlenstoffatom, eine gesteigerte Rigidität des Ringgerüsts durch das sp^2 -Zentrum, sowie eine sehr hohe Ringspannung im Dioxatricyclus. Die Ketofunktion reagiert zudem leicht mit Nucleophilen zu stabilen Halbacetalen, da das resultierende acetalische sp^3 -Zentrum am C3 zu einer Entspannung des tricyclischen Systems führt.

²³ Dissertation J. Wittenberg, Universität Hannover 1998.

2.1.3.2 Synthesen der tricyclischen Oxetane nach J. Wittenberg

Der direkte Weg zur Darstellung des tricyclischen Oxetans, unter Beibehalt der Carbonylfunktion, war nicht durchführbar (vgl. Abbildung 10, Kap. 3.1.3.1.). Dieses Ergebnis implizierte die selektive Reduktion der Carbonylgruppe mit DIBAH zum α -Alkohol **33** mit der darauffolgenden radikalischen Deoxygenierung nach Barton-McCombie unter Erhalt des ungesättigten Bicyclus **34** (vgl. Abbildung 11).²⁴ Anschließend wurde mit *m*-CPBA die Doppelbindung des Olefins **34** epoxidiert, der Benzylether des tricyclischen Epoxids **35** mit Pd/C unter H₂-Atmosphäre entfernt und der resultierende freie Alkohol **36** mit BF₃·Et₂O bei einer Ausbeute von 72% in das tricyclische Oxetan **37** überführt.

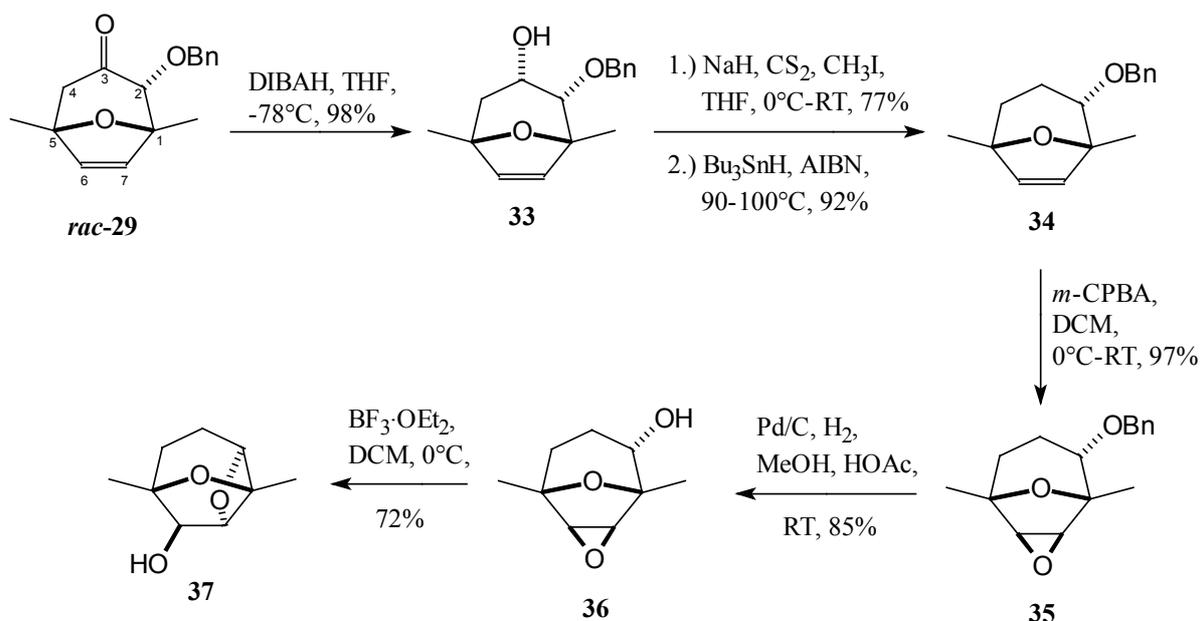


Abbildung 11: Synthesesequenz für die Darstellung des deoxygenierten tricyclischen Oxetans **37** nach J. Wittenberg.

Um den Dioxatricyclus unter Erhalt der Sauerstoff-Funktion am C3-Kohlenstoffatom darzustellen, musste eine Schutzgruppe für den axialen bicyclischen Alkohol eingeführt werden. Der Etablierung eines stabilen Methylethers schien für die Darstellung der am C3-Kohlenstoffatom oxygenierten Tricyclen geeignet zu sein. Die selektive Reduktion des Ketons *rac*-**29** mit DIBAH zum α -Alkohol **33** erfolgt quantitativ, wie auch die Bildung des

Methylethers **38** (vgl. Abbildung 12). Die darauffolgende Epoxidierung der Doppelbindung des ungesättigten Ethers **38** und die anschließende Debenzylierung zum Cyclisierungsvorläufer **40** gelingt mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Die basische intramolekulare Epoxidöffnung mit KO^tBu zum Oxetan ergab mit 85% den gewünschten Dioxatricyclus **41**. Nachdem das Oxetan **41** erhalten wurde, folgten darauf hin zwei weitere Transformationen des tricyclischen Systems (siehe Abbildung 12). Dabei wurde der Alkohol **41** zunächst mit einer Swern-Oxidation²⁵ in das Keton **42** überführt und dieses anschließend

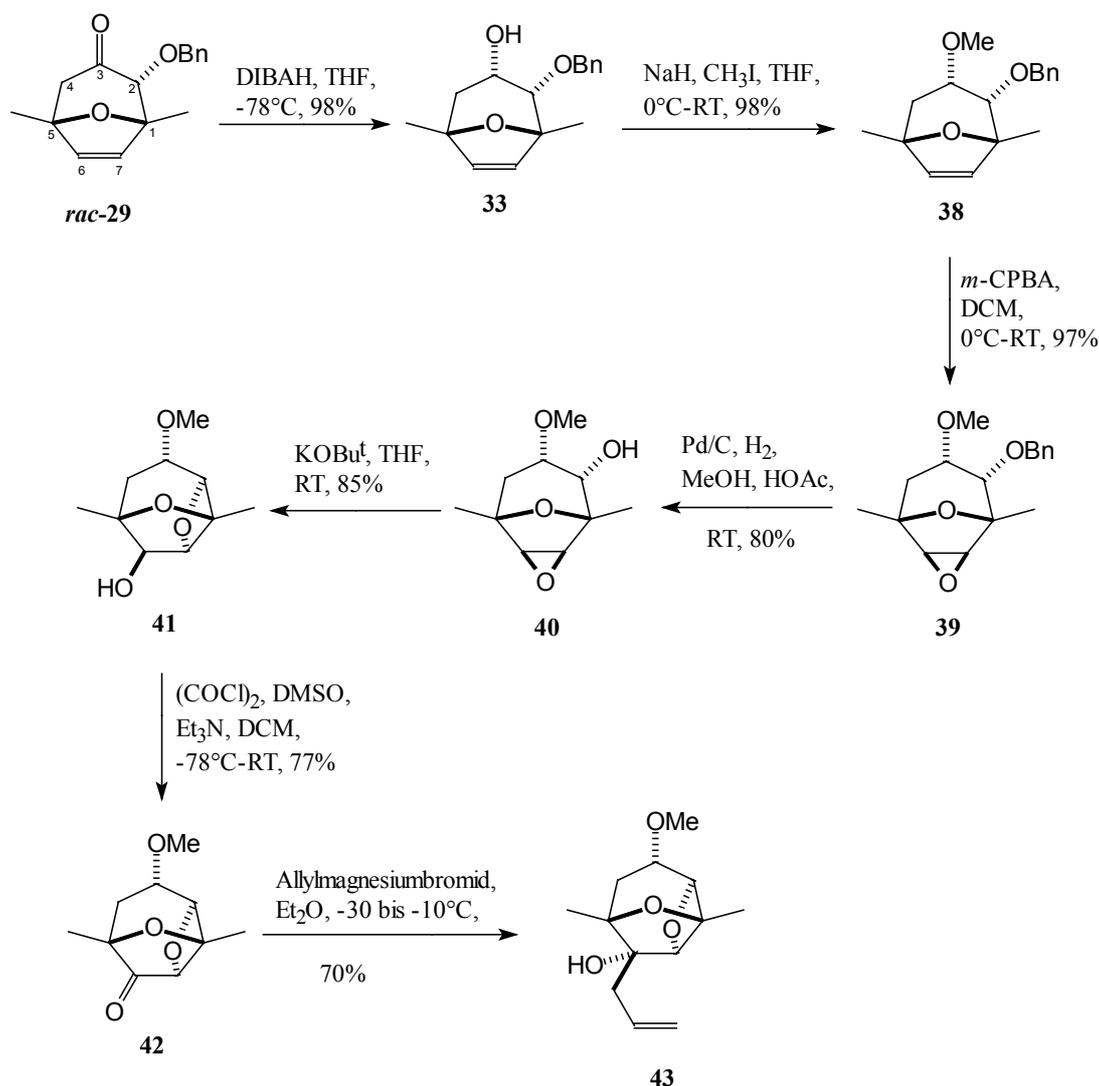


Abbildung 12: Synthesesequenz für die Darstellung des oxygenierten tricyclischen Oxetans **41**, sowie deren Derivate **42** und **43** nach J. Wittenberg.

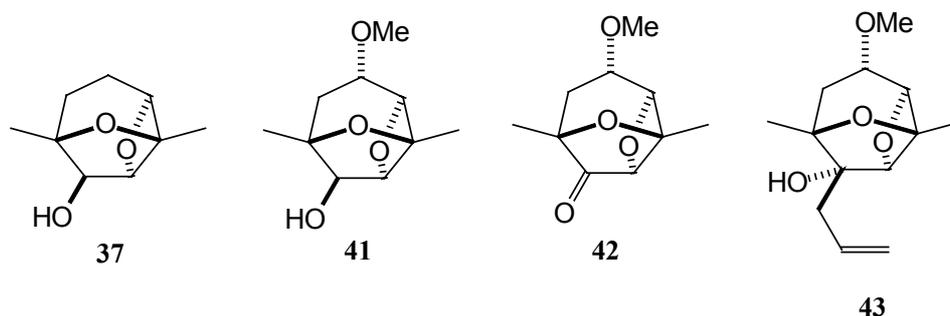
²⁴ Barton, D. H. R.; McCombi, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1975**, 1575.

²⁵ Shishido, K.; Takahashi, K.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5704.

Mit dem Grignard-Reagenz Allylmagnesiumbromid zum tricyclischen Homoallylalkohol **43** umgesetzt.

2.1.4 *in-vitro* Tests zur Bestimmung der cytotatischen bzw. cytotoxischen Aktivität

Die erhaltenen Derivate des tricyclischen Grundgerüsts wurden auf ihre mögliche pharmakologische Aktivität hin untersucht und zeigten eine überraschende cytotatische jedoch keine cytotoxische Wirkung. Die gemessenen Aktivitäten der Verbindungen **37**, **41**, **42** und **43** sind in der folgenden Tabelle **1** aufgeführt. Bei den Untersuchungen der oxygenierten Tricyclen konnte eine vollständige Inhibierung des Wachstums von Magenkrebszellen im mykromolaren Bereich beobachtet werden.²⁶ Als aktivste Substanzen erwiesen sich die Dioxatricyclen **42** und **43**, bei einer Substratkonzentration von 1 μM trat eine Hemmung des Zellwachstums von 68% auf.²⁷ Dabei liegt die Wirksamkeit der Oxetane **42** und **43** im Bereich des 5-Fluoruracils, einem herkömmlichen Chemotherapeutikum.



Substanz	37	41	42	43
GI ₅₀ [μM]	4	3	<1	<1
TGI[μM]	50	57	72	54
LC ₅₀ [μM]	>100	>100	>100	>100

Tabelle 1: Ergebnisse der cytotatischen bzw. cytotoxischen Untersuchung.²⁸

²⁶ Die Tests zur Bestimmung der cytotatischen bzw. cytotoxischen Eigenschaften wurden von Prof. W. Beil vom Institut für Allgemeine Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover gemäß der NCI-Richtlinien durchgeführt.

²⁷ Dissertation J. Wittenberg, Universität Hannover **1998**.

²⁸ Substratkonzentrationen ($\mu\text{g/mL}$) bei denen eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums (GI₅₀), eine vollständige Hemmung des Zellwachstums (TGI) und eine halbmaximale cytotoxische Wirkung (LC₅₀) auftritt

Zwar werden die pharmakologischen Wirkungen der bisher untersuchten Substanzen von einigen Naturstoffen und deren Derivaten übertroffen. Die Testergebnisse zeigen aber, dass eine weitere Untersuchung und Abwandlung der Leitstruktur wünschenswert ist, um eine gezielte Synthese biologisch aktiver Substanzen zu gewährleisten. Der entscheidende Vorteil dieser Substanzklasse ist ihre gute Verfügbarkeit durch eine kurze und effiziente Synthese, die es erlaubt Struktur-Wirkungsspektren verschiedener Dioxatricyclen aufzustellen.

2.1.5 Verwendung von Silylether als Schutzgruppe für die Positionen C-2 oder C-3

Mit den guten Ergebnissen aus der Sequenz der α -Methoxy substituierten Oxacyclen, sollte mit dem TBS-Ether eine Schutzgruppe in das bicyclische System eingeführt werden, die nach der Cyclisierung zum Oxetan leicht entfernt werden kann (vgl. Abbildung 13). Ausgehend von dem Bicyclus *rac-29* wird die Carbonylgruppe am C3-Kohlenstoffatom selektiv zur axialen Hydroxygruppe reduziert und man erhält formal ein *vicinales* Diol. Nach weiteren Transformationen sollte der Cyclisierungsvorläufer **44** generiert werden. Die Sequenz scheiterte bei der Darstellung des am C3-Silyl geschützten Hydroxyepoxids **44**. Unter den sauren Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Pd auf Aktivkohle kam es zur Abspaltung des Silylethers. Der freie Alkohol **44** konnte nicht isoliert werden.

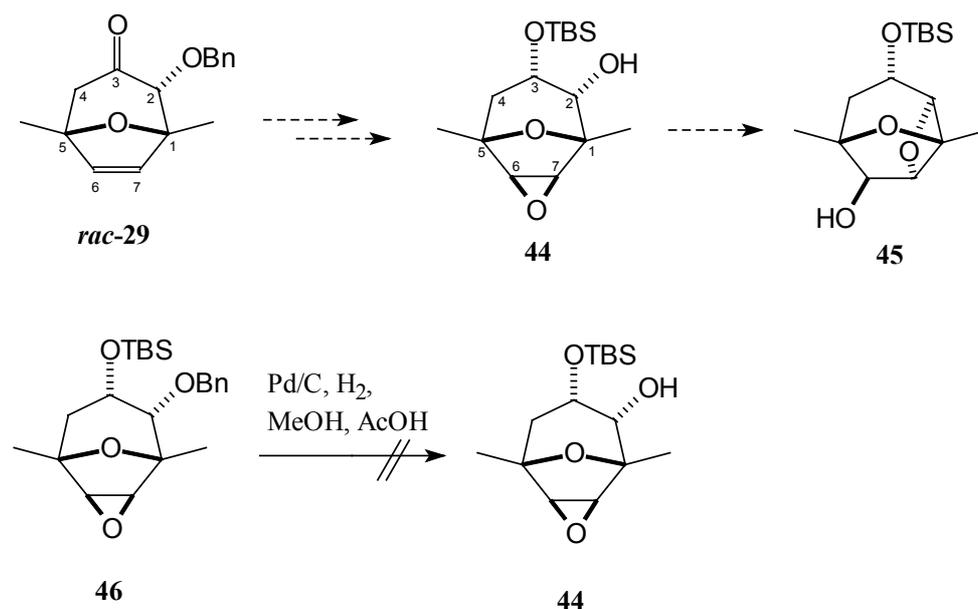


Abbildung 13: Gescheiterte Synthese des tricyclischen TBS-Ether **45**.

Des Weiteren wurde bei dieser als stabil bekannten Alkohol-Schutzgruppe in dem bicyclischen Alkohol **47** eine Wanderung der TBS-Gruppe von der äquatoriale C2-Position in die energetisch ungünstigere axiale C3-Position beobachtet (vgl. Abbildung **14**).²⁹ Bei der Überführung des axialen Alkohols **47** in den Methylether, unter basischen Bedingungen, wanderte die Silylschutzgruppe in die C2-Position und der Silylether **49** bildete sich zu 52%. Das gewünschte silylgeschützte Produkt **48** konnte nur in einer Ausbeute von 35 % isoliert werden.

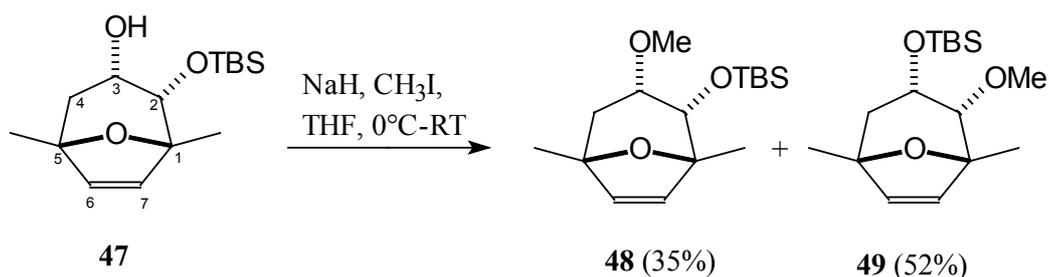


Abbildung 14: Beispiel für die Wanderung des TBS-Ether im bicyclischen System **47**.

Als Fazit lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen: Der Einsatz des Silylether ist, als Hydroxy-Schutzgruppe in den Positionen C2 und C3, für den Aufbau des tricyclischen Oxetans bei diesem bicyclischen *vicinalen* Diol ungeeignet.

2.1.6. Zusammenfassung der Arbeiten von J. Reinecke und J. Wittenberg

Ausgehend von dem im Dictyoxetan gefundenen tricyclischen Strukturelement wurden analoge dioxatricyclische Substrukturen dargestellt.

Dabei synthetisierte J. Reinecke zunächst ausschließlich das tricyclische Grundgerüst **7** und anschließend in 11 Stufen ein in der C3 Position hydroxy-substituiertes Oxetansystem (**16**, **17** und **18**).

Mit einer verbesserten Variante der [4+3]-Cycloaddition, unter Verwendung der Silylenolacetale, konnte von J.Wittenberg die Route zum Oxetan erheblich verkürzt werden. Des weiteren zeigten die von J.Wittenberg synthetisierten oxygenierten Cyclisierungsvorläufer eine bessere Oxetanbildung und die dargestellten substituierten Dioxatricyclen eine unerwartete pharmakologische Wirkung auf Tumorzellen. Eine viel höhere inhibierende Wirkung auf Tumorzellen zeigten die oxygenierten Tricyclen **41**, **42** und **43** gegenüber der deoxygenierten Verbindung **37**.

Bisher konnte kein Weg gefunden werden, den axialen Methylether zu entfernen und die Hydroxy-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom freizulegen. Dies würde nach der Cyclisierung zum Oxetan eine Funktionalisierung der C3-Position ermöglichen.

Die Darstellung enantiomerenreiner tricyclischer Oxetane konnte bisher nicht erreicht werden. Der Einsatz der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Silylenolacetalen wurde während der Dissertation von J. Wittenberg noch im Arbeitskreis H.M.R. Hoffmann entwickelt und stand als Methode für die Synthese diastereomerenreiner Oxabicyclen und somit enantiomerenreiner Dioxatricyclen noch nicht zur Verfügung (vgl. Kap. 4).

2.2 Aufgabenstellung

Der Schwerpunkt der Promotionsarbeit liegt in der Synthese neuer Oxatricyclen durch die Variation der tricyclischen Leitstruktur, sowie in der Evaluierung der biologischen Aktivität. Die Einführung neuer funktioneller Gruppen sowie die enantiomerenreine Darstellung der tricyclischen Oxetane sind ein wichtiges Anliegen der geplanten Forschungsarbeit.

Durch die vorangegangenen Arbeiten von J. Wittenberg, mit der Synthese der am C3-Kohlenstoffatom α -Methoxy substituierten Oxetane, sollten nun neue Schutzgruppen für die Hydroxyfunktion am C3-Kohlenstoffatom gefunden werden, die nach der Cyclisierung leicht entfernt werden können. Der geplante Einsatz von Estergruppen als Schutzfunktion stellt eine Möglichkeit für die Freisetzung der Hydroxy-Funktion am C3-Kohlenstoffatom dar (vgl. Abbildung 15).

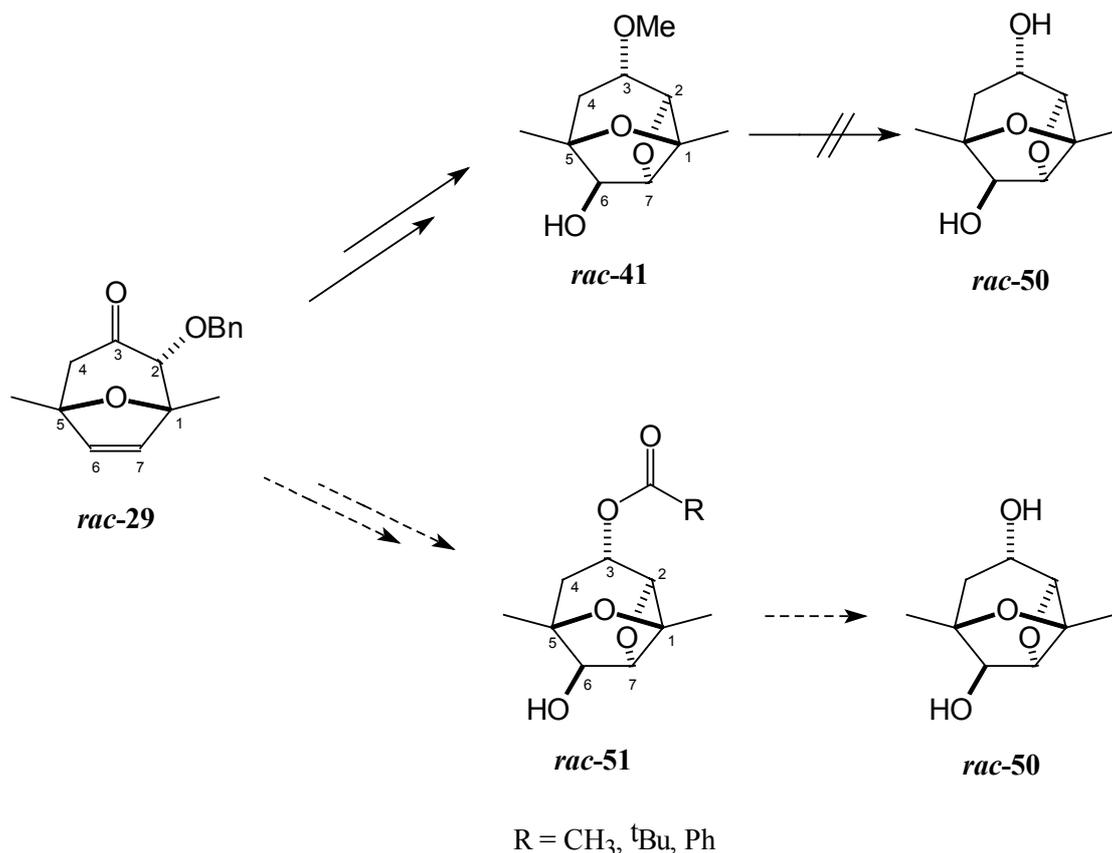


Abbildung 15: Geplante Synthese des Dioxatricyclus **rac-51** mit einer Esterfunktion am C3.

Die Transformation der Funktionalität am C3-Kohlenstoffatom im Dioxatricyclus *rac-51* ist ein Hauptanliegen der Promotionsarbeit. Die folgende Abbildung 16 zeigt die geplanten Dioxatricyclen. Mit der Darstellung der oxygenierten Tricyclen **50**, **52**, **54**, **55** und **56** erhält man den Zugang zu cyclischen C-Glykosiden, die mit ihrem Oxetanring ein berechtigtes pharmakologisches Potential als Glykosid-Mimetika besitzen.

Weiterhin sollen Methoden für die Etablierung einer Aminofunktion in das bi- bzw. tricyclische System experimentell untersucht werden. Dabei kann die zielgerichtete Einführung einer Aminofunktion in das dioxatricyclische System (*rac-53*, vgl. Abbildung 16) für den Aufbau von α -aminosubstituierten C-Glykosiden verwendet werden. Diese hochfunktionalisierten Moleküle sind mit den pharmakologisch aktiven Aza- bzw. Aminozuckern, als potentielle Glykosidase-Inhibitoren, durchaus vergleichbar.

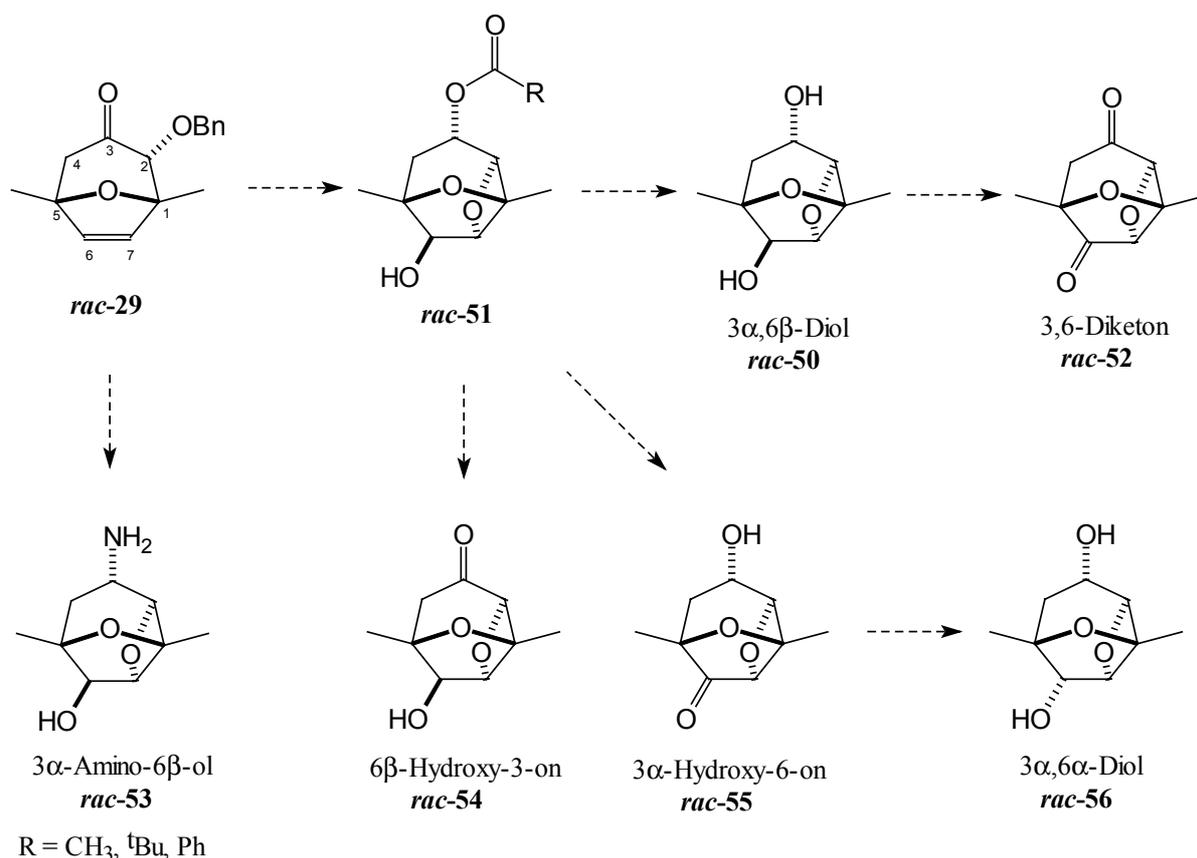


Abbildung 16: Grundgerüste der geplanten tricyclischen C-Glykoside **50**, **52**, **54**, **55** und **56**, sowie der aza-analogen Verbindung **53**.

Für die Darstellung enantiomerenreiner dioxatricyclischer Verbindungen sollen synthetische Ansätze gefunden werden. Dabei soll der Einsatz von Enzymen für eine selektive Verseifung

racemischer Ester oder eine asymmetrische Synthese der 8-Oxa-bicyclo[3.2.1]-ketone²⁹ untersucht werden. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Stereozentren im dioxatricyclischen System soll mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse erfolgen.

Ein weiteres Ziel ist die Evaluierung der biologischen bzw. pharmakologischen Aktivitäten der Dioxatricyclen durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Medizin.³⁰

Zusammenfassung der Ziele

- Variation der tricyclischen Leitstruktur
- Enantiomerenreine Darstellung der Dioxatricyclen
- Einführung der Aminogruppen in das Stammgerüst
- Überprüfung der biologischen Aktivität der dargestellten Verbindungen
- Röntgenstrukturanalyse zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Stereozentren im Molekül
- Synthese der Bausteine für die Totalsynthese des Dictyoxetans

²⁹ Dissertation, C. B. W. Stark, Universität Hannover, **2000**.

³⁰ Prof. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

3. Neue Dioxatricyclische Substanzen vom Dictyoxetan-Typ

Ausgehend von den Ergebnissen mit dem an C3 α -methoxy-substituierten Dioxatricyclus **42** und deren höherer biologischer Aktivität gegenüber dem deoxygenierten Tricyclus **37** (vgl. Kap. 2.1.4.), war die Synthese neuer oxygenierter Dioxatricyclen von großem Interesse.³¹ Der Methylether zeichnet sich durch eine sehr hohe Stabilität aus, so dass eine Freilegung des axialen Alkohols am C3-Kohlenstoffatom nur mit drastischen Mitteln und dem Zerfall des Dioxatricyclus zu erreichen wäre. Deshalb bestand das Ziel in der Etablierung einer weniger stabilen Schutzgruppe, die nach der Cyclisierung leicht zu entfernen ist und die im Vergleich zu dem Silylether keine Wanderungstendenz zu der benachbarten C2-Position aufweist. Als mögliche Alternative wurde die Einführung einer Esterfunktion in den Oxabicyclus **57** gesehen. Der Aufbau des dioxatricyclischen Systems **51** sollte analog zu dem Syntheseweg von J. Wittenberg über eine intramolekulare Epoxidöffnung erfolgen (vgl. Abbildung 17).

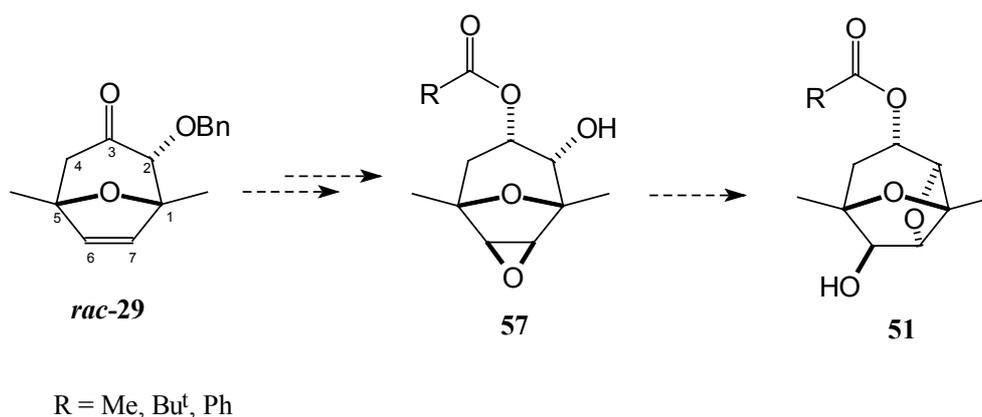


Abbildung 17: Allgemeine Syntheseroute für die geplante Darstellung des Oxetans **51** ausgehend von dem Hydroxyester **57**.

Inwieweit ein Ester als Schutzgruppe die geforderten Ansprüche für den Aufbau des Oxetans, in Bezug auf Stabilität und möglicher Freilegung der α -Hydroxygruppe erfüllt, sollte im folgenden experimentell ermittelt werden.

³¹ vgl. Kap. 2.3

3.1. Synthese tricyclischer Oxetane mit einer Esterfunktion in der C3-Position

3.1.1. Verwendung der Pivaloatschutzgruppe

Durch die Erfahrungen mit den Silylethern als ungeeignete Schutzgruppe fiel die Wahl zunächst auf das sterisch anspruchsvolle Pivaloat (-OPiv). Die Ester der *tert*-Butylcarbonsäure sind im Vergleich zu den gebräuchlichen Estergruppen (wie z. B. Acetat oder Benzoat) als Schutzfunktion am stabilsten und zeigen keine Wanderungstendenzen. Als Beispiel für die Stabilität der *tert*-Butylester lässt sich die Koenigs-Knorr Glykosidierung des α -Glykosylbromids **58** mit Ag^+ -Kationen, in Gegenwart eines Alkohols, anführen (vgl. Abbildung 18).

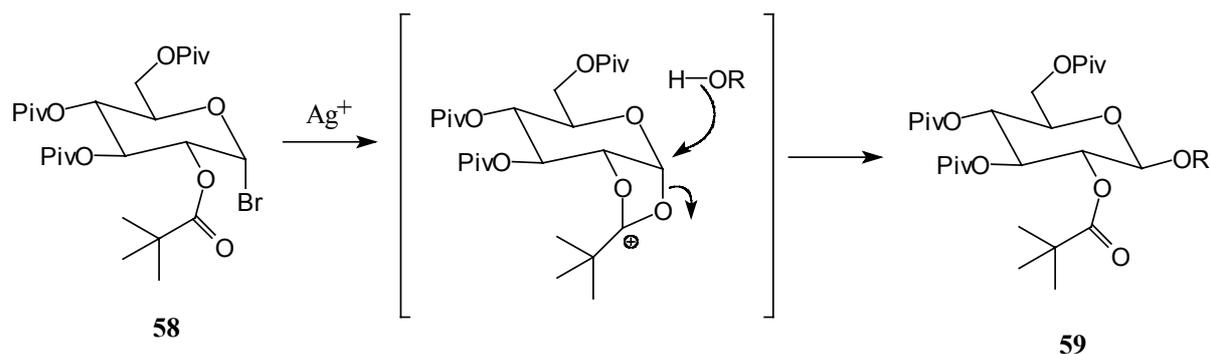


Abbildung 18: Durch den stabilisierenden Nachbargruppeneffekt des Pivaloates bildet sich selektiv das β -Glycosid **59**.

Die Pivaloatgruppe kann mit den freien Elektronenpaaren des Carboxylsauerstoff-Atoms das intermediär gebildete Kation stabilisieren (Nachbargruppeneffekt) und erlaubt durch seinen sterischen Anspruch nur den nucleophilen Angriff des Alkohols von oben, so dass sich selektiv das β -C-Glycosid **59** bildet.³² Diese hohe Stabilität des *tert*-Butylesters sollte für den Aufbau des Oxetansystems genutzt werden. Für die Etablierung des Pivaloates wurde der racemische axiale Alkohol **33** unter Standardbedingungen quantitativ mit Pivaloylchlorid zum ungesättigten Ester **60** verestert und die Doppelbindung des ungesättigten Bicyclus **60** anschließend mit *m*-CPBA in DCM selektiv in das *exo*-Epoxid **61** überführt (vgl. Abbildung

³² Harreus, A.; Kunz, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 717.

19). Röntgenstrukturbestimmungen und experimentelle Befunde lassen darauf schließen, dass die Epoxidierung stereoselektiv erfolgt (vgl. Kap. III. Röntgenstrukturen). Dadurch wird die spätere intramolekulare nucleophile Ringöffnung zum Oxetan von der Rückseite her begünstigt. Der Benzylether am C2-Kohlenstoffatom von **61** wurde anschließend mit H₂ und Pd auf Aktivkohle reduktiv entfernt. Die Entschützung in MeOH verlief mit einer Reaktionszeit von 4 d unerwartet langsam, aber unter Erhalt des Epoxides **62** und der Esterfunktion am C3, so dass eine mögliche säurekatalysierte Esterspaltung ausblieb. Der Wechsel des Solvens zu EtOAc anstelle von MeOH verkürzte die Reaktionszeit der Debenzilyerung und verbesserte zusätzlich die Ausbeute auf 90% (vgl. Abbildung 19).

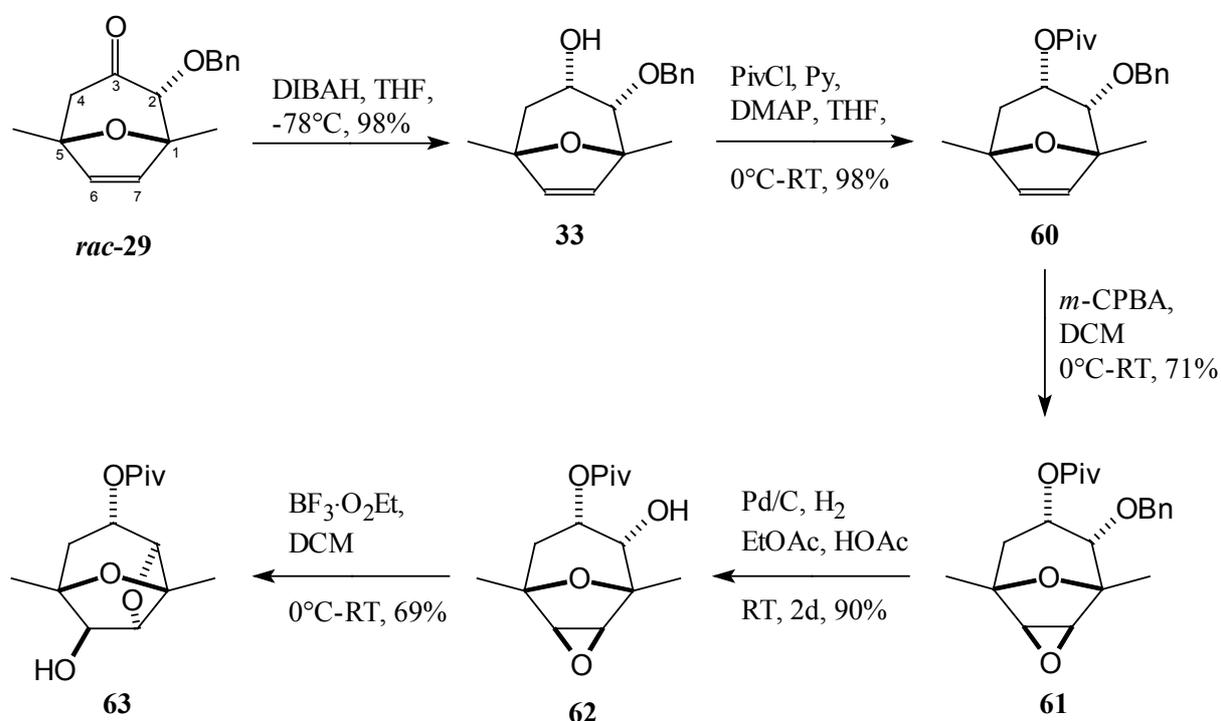


Abbildung 19: Darstellung des Dioxatricyclohexans **63** mit der Pivaloat-Schutzgruppe am C3-Kohlenstoffatom.

Die anschließende Cyclisierung mit BF₃·OEt₂ in DCM bei 0°C-RT verlief mit 69% zufriedenstellend gut und das dioxatricyclische Pivaloat **63** konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Somit kann das tricyclische System ausgehend vom Bicyclus in nur fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 40% generiert werden.

3.1.2. Verwendung des Benzoates als Schutzgruppe

Aus pharmakologischer Sicht ist ein Benzoessäureester durch den planaren Phenylring und den sich daraus ergebenden physiologischen Eigenschaften interessanter als ein sterisch anspruchsvoller Pivalonsäureester. Allgemein ist die Stabilität des Benzoats gegenüber der des Pivaloats geringer. Trotzdem sollte die Möglichkeit für den Aufbau eines am C3 benzoat-substituierten dioxatricyclischen Systems experimentell untersucht werden. Wie schon zuvor wurde der bicyclische ungesättigte Alkohol **33** unter Standardbedingungen quantitativ mit BzCl verestert, anschließend mit *m*-CPBA selektiv in das exocyclische Epoxid **65** überführt, die Benzylschutzgruppe mit Pd/C und H₂ abgespaltet, so dass der Cyclisierungsvorläufer **66** nach drei Stufen in guter Ausbeute erhalten wurde (vgl. Abbildung 20). Die intramolekulare Epoxidöffnung mit BF₃·OEt₂ in DCM zum Oxetan **67** verlief mit einer Ausbeute von 69% unerwartet gut.

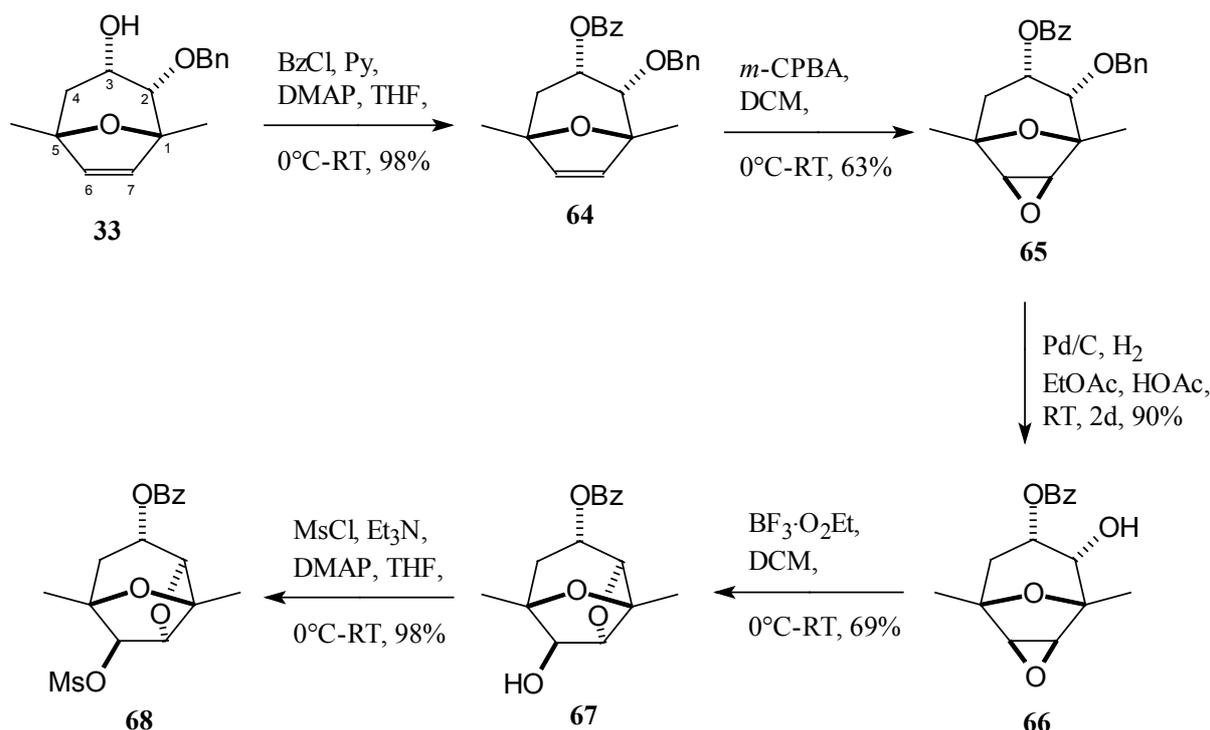


Abbildung 20: Darstellung des tricyclischen Benzoessäureesters **67**.

Es zeigte sich, dass die Benzoatgruppe in der C3-Position als Schutz der axialen Hydroxyfunktion geeignet ist und die Reaktionen vom ungesättigten Ester **64** ausgehend bis zum Oxetan **67** durchweg in guten Ausbeuten gelingen. Ausgehend vom bicyclischen Alkohol

33 bis zum Dioxatricyclus **67** beträgt die Gesamtausbeute 38% und ist somit fast so gut, wie die Syntheseroute mit dem Pivaloat als Schutzgruppe.

3.2. Derivatisierung am Oxetansystem

Durch die höheren pharmakologischen Aktivitäten der von J. Wittenberg synthetisierten oxygenierten Dioxatricyclen gegenüber den deoxygenierten (vgl. Kap. 2.3), sollten neue Wege für die Darstellung neuer oxygenierter tricyclischer Grundbausteine gefunden werden. Die nachfolgende Abbildung **21** zeigt schematisch die geplante selektive Synthese der dioxatricyclischen Derivate *rac-50*, *rac-52*, *rac-54*, *rac-55* und *rac-56* des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-Grundgerüsts (vgl. Kap. 2.2).

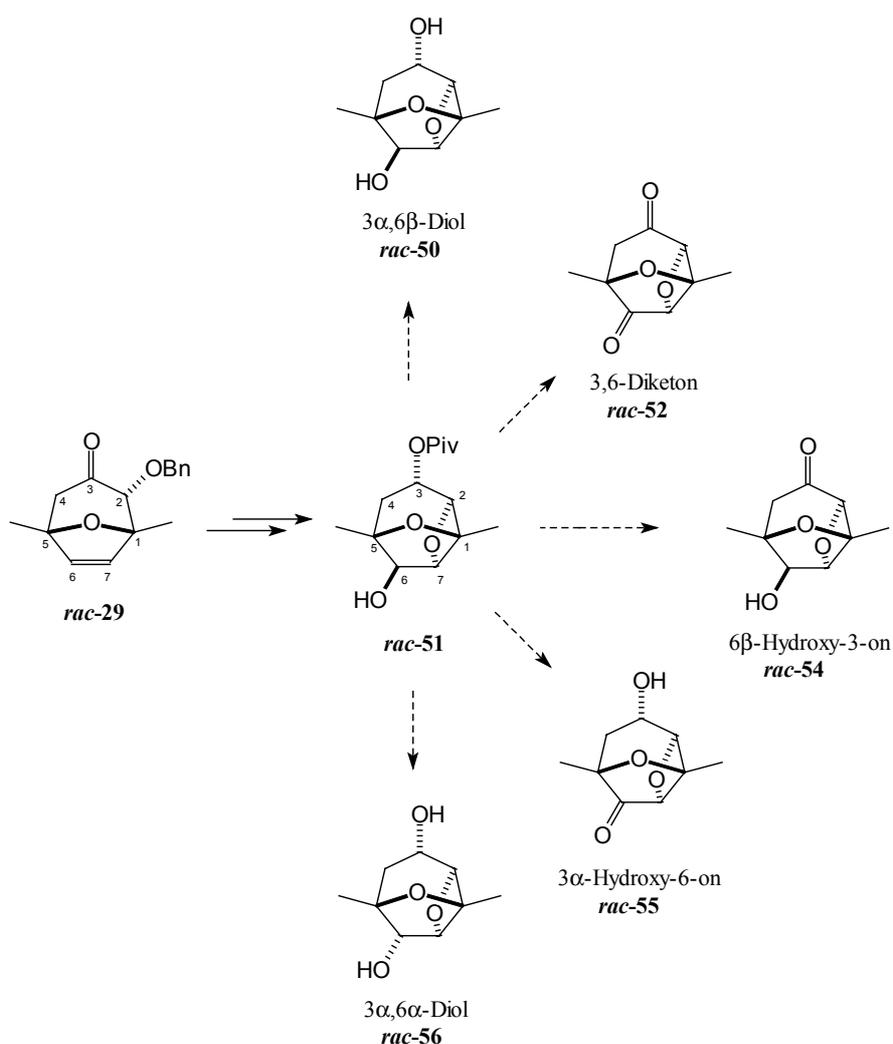


Abbildung 21: Geplante Synthese der oxygenierten Dioxatricyclen *rac-50*, *rac-52*, *rac-54*, *rac-55* und *rac-56*.

Der Aufbau oxygenierter Dioxatricyclen verlangt eine orthogonale Schutzgruppenchemie sowie unterschiedliche Synthese-Strategien. Die Verbindungen *rac-50*, *rac-52*, *rac-54*, *rac-55* und *rac-56* kann man formal als tricyclische C-Glykoside betrachten. Durch die eingeschränkte Konformation des tricyclischen Gerüsts können diese Substanzen als Bausteine für die kombinatorische Synthese von Glykosid-Mimetika verwendet werden.

3.2.1. Funktionalisierung des tricyclischen Pivaloates in der C6-Position

Nach der gelungenen Ringschlußreaktion sollte die Stabilität des Pivalonsäureesters und die des Oxetans durch eine Funktionalisierung am C6 überprüft werden. Dabei wurde die freie Hydroxygruppe zuerst mit einer Swern-Oxidation in das korrespondierende Keton **69** überführt und dieses anschließend durch eine Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Methylester **70** umgesetzt. Dabei bildet sich bedingt durch sterische Effekte des kompakten Dioxatricyclus bevorzugt das kinetisch kontrollierte Z-Olefin (vgl. Abbildung **22**).

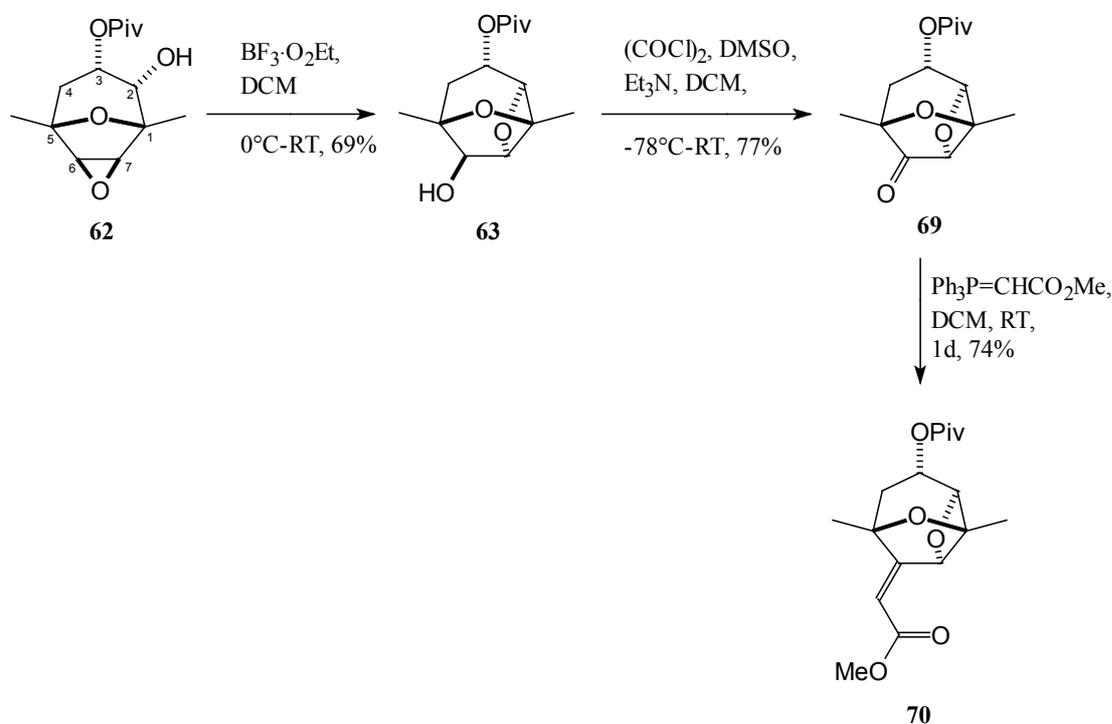


Abbildung 22: Darstellung des dioxatricyclischen Diester **70** über das Keton **69** mit der Pivaloat-Schutzgruppe am C3-Kohlenstoffatom.

In Bezug auf eine mögliche Totalsynthese des Dictyoxetans stellt die Wittig-Reaktion eine gute Methode für einen weiteren Aufbau des Kohlenstoffgerüsts dar. Von dem erhaltenen ungesättigten tricyclischen Diester **70** konnte zum ersten Mal im Arbeitskreis H. M. R. Hoffmann eine Röntgenstrukturbestimmung des Oxetansystems durchgeführt werden. Die Auswertung der Röntgenstruktur bestätigte den gespannten und leicht vertwisteten Aufbau des Dioxatricyclus (vgl. Abbildung **23**).

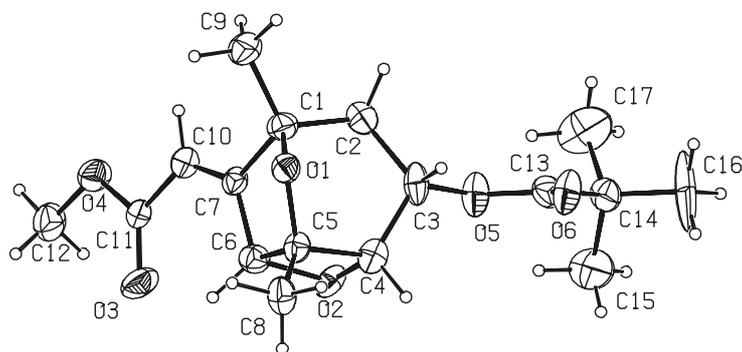


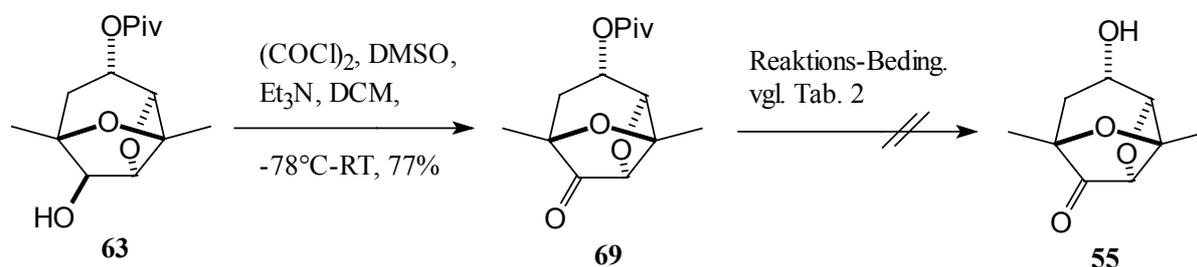
Abbildung 23: Röntgenstruktur des dioxatricyclischen Pivaloates **70**.

Mit den guten Ausbeuten bei der Swern-Oxidation und der Wittig-Reaktion, in Gegenwart des *tert*-Butylesters, zeigte das dioxatricyclische System die erforderliche Stabilität für weitere Funktionalisierungen des Kohlenstoffgerüsts.

3.2.2. Ansätze für die Entfernung der Pivaloat-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom

Die Stabilität der Pivaloatgruppe bei dem Aufbau des Dioxatricyclus verlangt nun nach der Cyclisierung den Einsatz geeigneter Reaktionen um die Esterfunktion selektiv und unter milden Bedingungen zu entfernen. Dabei wurde zunächst versucht die Hydroxyfunktion am C3-Kohlenstoffatom des Ketopivaloats **69** unter milden Bedingungen freizulegen (vgl. Tabelle **2**). Eine mögliche Enolisierung des Ketons **69** soll dabei vermieden werden, da dies zur Öffnung des Oxetanringes führen könnte bzw. unkontrollierte Nebenreaktionen auslöst. Die Systeme NaOH/MeOH, CF₃CO₂H/THF/H₂O usw. führten zu keinem Erfolg (vgl. Tabelle

2). Erst der Einsatz der starken Base KO^tBu in THF zeigte Ansatzweise einen Umsatz (DC-Kontrolle) zu dem gewünschten Ketoalkohol **55**.³³



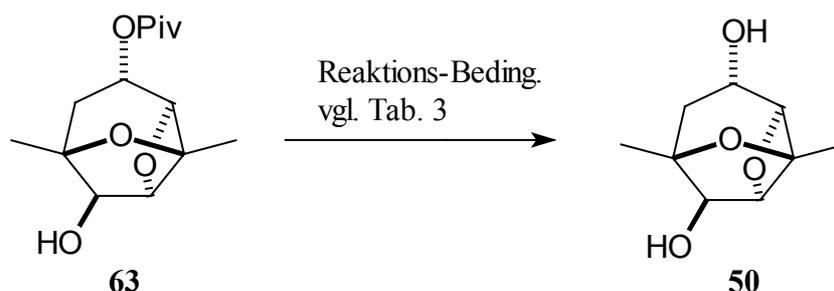
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Beobachtungen
1	NaOH, THF, RT	kein Umsatz, Zersetzung
2	CF_3COOH , THF, H_2O , RT	kein Umsatz
3	HCl konz., THF, H_2O , RT	kein Umsatz
4	CF_3COOH , RT- 90°C	kein Umsatz
5	KO^tBu , THF, 0°C -RT	geringer Umsatz

Tabelle 2: Versuche zu der Verseifung des tricyclischen *tert*-Butylester **69**.

In der Literatur wird darauf verwiesen, dass für die Entschützung von *tert*-Butylestern stärkere Basen (z.B. KOH in MeOH) verwendet werden bzw. gute Ausbeuten mit LiAlH_4 , *i*- Bu_2AlH oder KBHET_3 erzielbar sind.³⁴ Durch die unbefriedigenden Ergebnisse der Pivaloat-Entschützung an dem Ketosystem **69** wurde versucht, den Pivalonsäureester schon vorher an dem tricyclischen Alkohol **63** zu entfernen. Unter milden Reaktionsbedingungen (vgl. Tabelle 3) wurde der *tert*-Butylester nicht zu dem freien Alkohol **50** verseift. Mit dem Einsatz von LiH in MeOH konnte erstmals ein quantitativer Umsatz per DC beobachtet werden. Dieses Ergebnis implizierte den Einsatz von LiAlH_4 für eine reduktive Entfernung des Pivaloates zum 3,6-Diol **50**. In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Entschützungsversuche zusammengefasst.

³³ Wender, P. A.; Schaus, J. M.; White, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5157.

³⁴ Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998; Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *Synthesis* **1986**, 453; Danishefsky, S. J.; Armistead, D. M.; Wincott, F. E.; Selnick, H. G.; Hungate, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2967.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Beobachtungen
1	NaOH, THF, 0°C-RT	kein Umsatz, Zersetzung
2	CF ₃ COOH, RT	kein Umsatz
4	K ₂ CO ₃ , MeOH, RT	kein Umsatz
5	NaH, MeOH, RT	geringer Umsatz
6	LiH, THF, RT	DC zeigte quantitativen Umsatz
7	LiAlH ₄ , THF, 0°C-RT	Produkt isoliert, 63 %
8	DIBAH (1.2 M in Toluol), THF, -78°C	98%

Tabelle 3: Versuche zu der Entfernung des *tert*-Butylester zur Generierung des Diols **50**.

Bei der Umsetzung des Esters **63** mit LiAlH₄ in THF konnte das Diol **50** tatsächlich in einer Ausbeute von 63% (vgl. Eintrag 7, Tabelle 3) erhalten werden. Im weiteren Verlauf der Dissertationsarbeit wurde die Esterreduktion durch den Einsatz von DIBAH optimiert und das 3 α ,6 β -Diol **50** konnte in einer Ausbeute von 98% isoliert werden (vgl. Eintrag 8, Tabelle 3).

Das Reaktionsschema in der Abbildung 24 veranschaulicht die Entschützung des *tert*-Butylesters **63**. Des weiteren konnte die Ketofunktion am C6 des tricyclischen Ketoesters **69** selektiv mit NaBH₃CN in MeOH in den 6 α -Hydroxyester **71** überführt werden (vgl. Kap 3.2.5.). Dies stellt somit eine Möglichkeit für die Konvertierung der Hydroxygruppe des Stereozentrums am C6-Kohlenstoffatoms dar, in Gegenwart des Pivalonsäureesters.

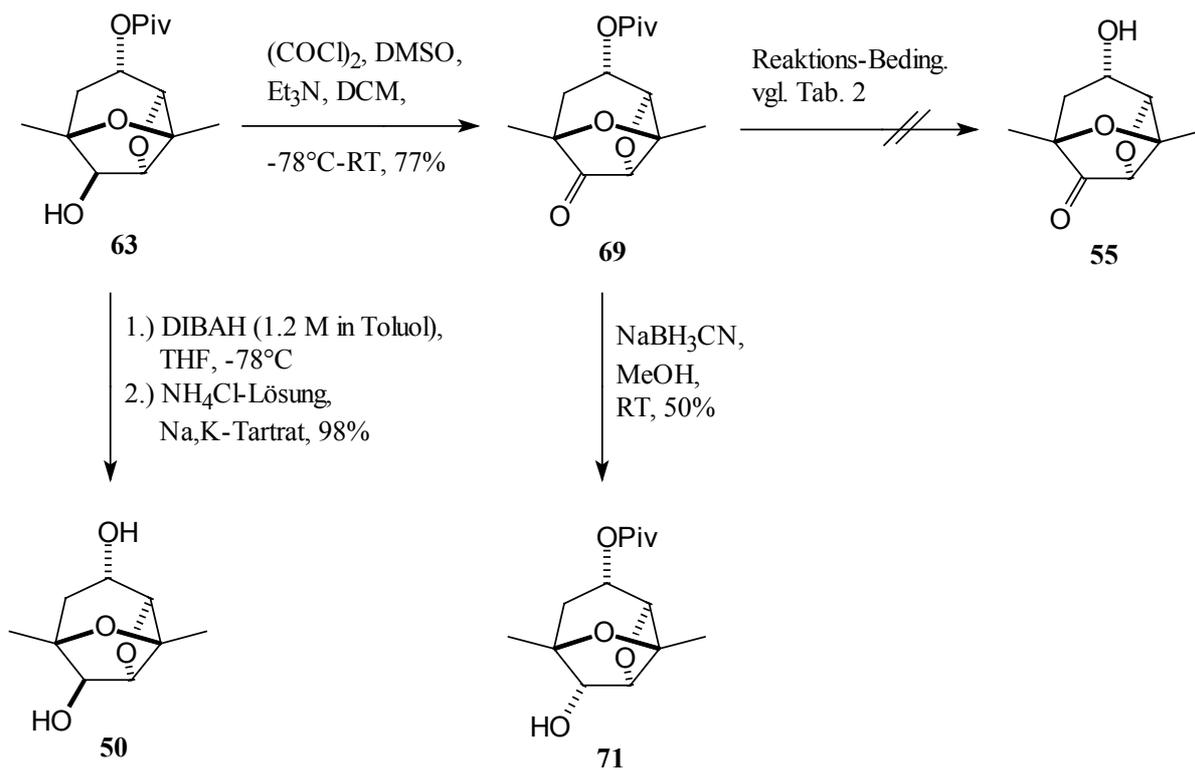


Abbildung 24: Darstellung des tricyclischen Diols **50** und selektive Reduktion des Ketopivaloats **69** zu dem 6 α -Hydroxyester **71**

3.2.3. Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse

Auf der Suche nach geeigneten Substituenten in der C3-Position konnte die Methoxygruppe erfolgreich am tricyclischen Stammgerüst durch eine Pivaloat- bzw. eine Benzoat-Gruppe ersetzt werden (vgl. Abbildung 25). Dabei erwies sich der *tert*-Butylester als die ideale Schutzgruppe für die Oxetansynthese und erfüllte gleichzeitig wichtige Funktionen:

- keine Wanderungstendenz, keine Fünfring-Bildung (vgl. Kap. 5);
- Cyclisierung zum Oxetan verläuft leichter und quantitativ, da nach dem Ringschluß der Pivaloat-Rest in der energetisch günstigen äquatorialen Position steht;
- für weitere Derivatisierungen des Oxetans am C3-Kohlenstoffatom ist diese robust und kann trotzdem leicht für eine weitere Funktionalisierung reaktiv entfernt werden;

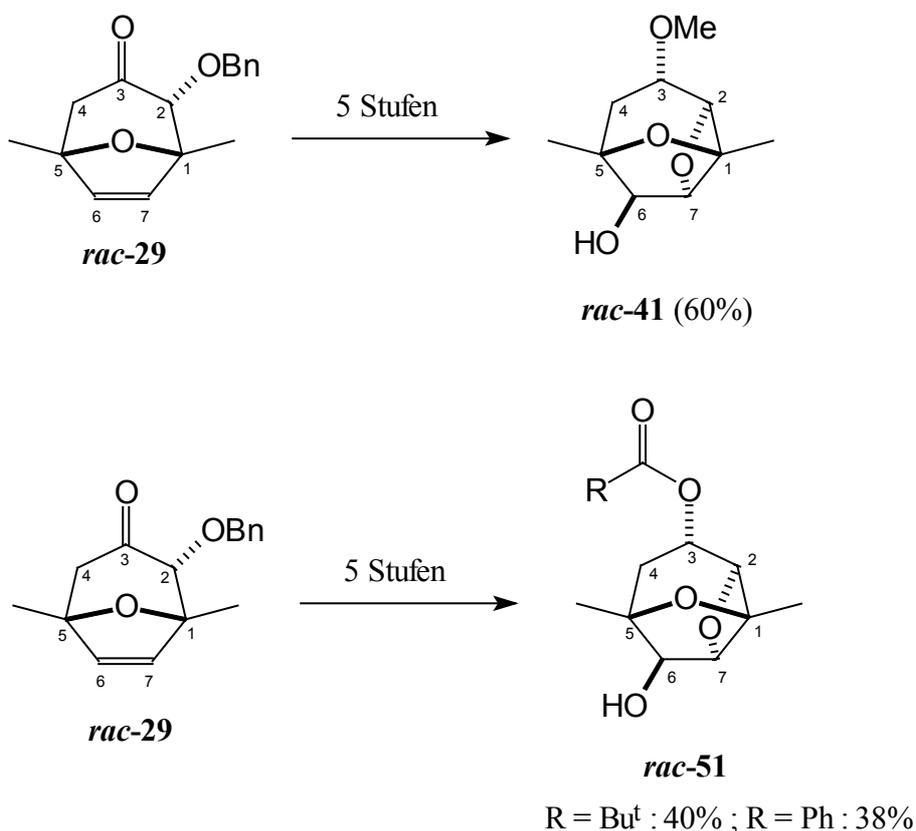


Abbildung 25: Vergleich der vorgestellten Synthesewege.

In der Abbildung 25 werden die einzelnen Sequenzen mit den unterschiedlichen Schutzfunktionen in der C3-Position verglichen. Die Route mit dem am C3 α -methoxy-substituierten Dioxatricyclus *rac-41* von J. Wittenberg liegt mit einer Gesamtausbeute von

62% über fünf Stufen deutlich über den Ausbeuten der Esterderivate *rac*-**51**. Demgegenüber besteht mit der Darstellung der tricyclischen Hydroxyester *rac*-**51** zum ersten Mal ein Zugang zu der freien Hydroxyfunktion am C3-Kohlenstoffatom.

3.2.4. Synthese tricyclischer C-Glykoside

Für die Darstellung des 3 α ,6 β -Diols **50** wurde der tricyclische Ester **63** mit DIBAH reduziert und eine darauffolgende Swern-Oxidation ergab das tricyclische 3,6-Diketon **52** zu 50% (vgl. Abbildung **26**). Die Verwendung von PCC als Oxidationsmittel lieferte bei diesem Substrat noch geringere Ausbeuten. Die Reaktionsbedingungen für die Oxidation zum Diketon **52** wurden im Rahmen der Dissertation nicht optimiert, jedoch könnte der Einsatz von NMO oder TPAP als Oxidationsmittel bessere Ausbeuten liefern.

Das generierte tricyclische Diketon weist eine hohe Spannung im Kohlenstoffgerüst auf und reagiert leicht mit Nucleophilen zu stabilen Halbacetalen (vgl. Kap 5.2.). Diese Eigenschaft erschwert die Aufarbeitung der Reaktionsgemische und die Isolierung der tricyclischen Ketone. ^1H - u. ^{13}C -NMR-Spektren können nur mit nicht-nucleophilen Solventien (z. B. CDCl_3) angefertigt werden.

Für den selektiven Aufbau des tricyclischen 3 α -Hydroxyketon **55** wurde eine andere Strategie gewählt (vgl. Abbildung **26**). Die Carbonylgruppe des Ketopivaloats **69** sollte durch eine Wittig-Reaktion als exocyclische Methylenfunktion zunächst „maskiert“ und später durch eine Ozonolyse wieder „freigelegt“ werden. Dafür wurde der tricyclische Alkohol **63** durch eine Swern-Oxidation in das entsprechende Keton **69** überführt und mit der Wittig-Reaktion konnte der tricyclische ungesättigte Ester **72** in einer Ausbeute von 53% isoliert werden. Anschließend wurde das Pivaloat mit LiAlH_4 reduktiv entfernt, die freie Alkoholfunktion am C3-Kohlenstoffatom mit TBSCl quantitativ in den Silylether **74** überführt und die Ketofunktion am C6-Kohlenstoffatom durch eine Ozonolyse zum Dioxatricyclus **75** „regeneriert“ werden.³⁵ Somit konnte, ausgehend vom 6 β -Hydroxypivaloat **63**, der TBS-geschützte tricyclischen Ketoalkohol **75** in einer Gesamtausbeute von 25% dargestellt werden. In Anbetracht der biologischen Aktivität einfacher Dioxatricyclen wurden weitere Möglichkeiten für eine Funktionalisierung gesucht. In der vorangegangenen Arbeit von J. Wittenberg konnte dieser mit Allylmagnesiumbromid die Ketofunktion am C6-

Kohlenstoffatom selektiv zum axialen Homoallylkohol mit hoher cytostatischer Aktivität überführen (vgl. Kap 2.1.4.).¹⁴ Da eine Reihe von biologisch aktiven Molekülen terminale oder substituierte Alkynylgruppen enthalten,³⁶ wurde die Einführung eines substituierten Alkins in das dioxatricyclische System erwogen. Die Etablierung einer terminalen Alkingruppe eröffnet den Zugang zu Vinylhalogeniden, halogenierten Allenen und bietet zusätzlich einen Ansatzpunkt für *cross-coupling*-Reaktionen. Das TBS-geschützte tricyclische Keton **75** wurde mit Phenylacetylen-Magnesiumchlorid in THF umgesetzt und das zu erwartende Additionsprodukt **76** konnte in einer Ausbeute von 81% isoliert werden (vgl. Abbildung 26).

Eine weitere Möglichkeit für die Derivatisierung des dioxatricyclischen Systems stellt die dipolare [2+3]-Cycloaddition zwischen der exocyclischen Doppelbindung am C6-Kohlenstoffatom des Olefins **74** und Dibromohydroxylamin ($\text{Br}_2\text{C}=\text{N}-\text{OH}$) zum Bromo-Isloxazolin **77** dar (vgl. Abbildung 26).³⁷ Bei der stereoselektiven Reaktion zum Heterocyclus wird ein quartäres Zentrum und somit ein neues Stereozentrum am C6-Kohlenstoffatom aufgebaut. Neben der Reisolierung des Eduktes, konnte das Produkt nur in einer Ausbeute von 20% erhalten werden. Die spektroskopischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich bei der 1,3-dipolaren [2+3]-Cycloaddition nur ein Diastereomer bildet. Das intermediär gebildete Nitriloxid neigt zur Dimerisierung, was somit den Umsatz bei dieser Reaktion einschränkt. Auf eine Optimierung der Reaktionsführung wurde im Rahmen dieser Dissertation verzichtet, da die prinzipielle Möglichkeit für die Funktionalisierung der exocyclischen Doppelbindung zum tetracyclischen Oxetan gezeigt werden konnte.³⁸

³⁵ Für die gemeinsame Durchführung der Ozonolyse möchte ich mich bei Peter Schäfer bedanken. P. Schäfer, Dissertation, Universität Hannover, **2001**.

³⁶ de Graf, W.; Smits, A.; Boersma, J.; van Koten, G.; Hoekstra, W. P. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6699; Suzuki, M.; Takahashi, Y.; Matsuo, Y.; Masuda, M. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1101; Faulkner, D. J.; Stallard, M. O.; Fayos, J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3413.

³⁷ Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Stroizer, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287; Torssell, K. B. G. *Nitrile oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis* **1998**, VCH, Weinheim; S. Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Heterocycles* **1990**, *30*, 719; Padwa, A. *Angew. Chem. Internat. Ed.* **1976**, *15*, 123; Oediger, H.; Möller, F. A. G. **1967**, *6*, 76; Huisgen, R.; Mack, W.; Anneser, E. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 656; Huisgen, R.; Mack, W.; Anneser *Tetrahedron Lett.* **1961**, 583; De Amici, M.; De Micheli, C.; Misani, V. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 975; Halling, K.; Thomson, I.; Torssell, K. B. G.; Lach, D. L. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**, 985; De Amici, M.; De Micheli, C.; Carrera, G.; Spezia, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2646; Caldirola, P.; Ciancaglione, M.; De Amici, M.; De Micheli, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4647; Caldirola, P.; De Amici, M.; De Micheli, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4651.

³⁸ Für die Auswahl der geeigneten Reaktionsbedingungen zu der 1,3-dipolaren [2+3]-Cycloaddition möchte ich mich bei Carolina Martinez Lamenca bedanken.

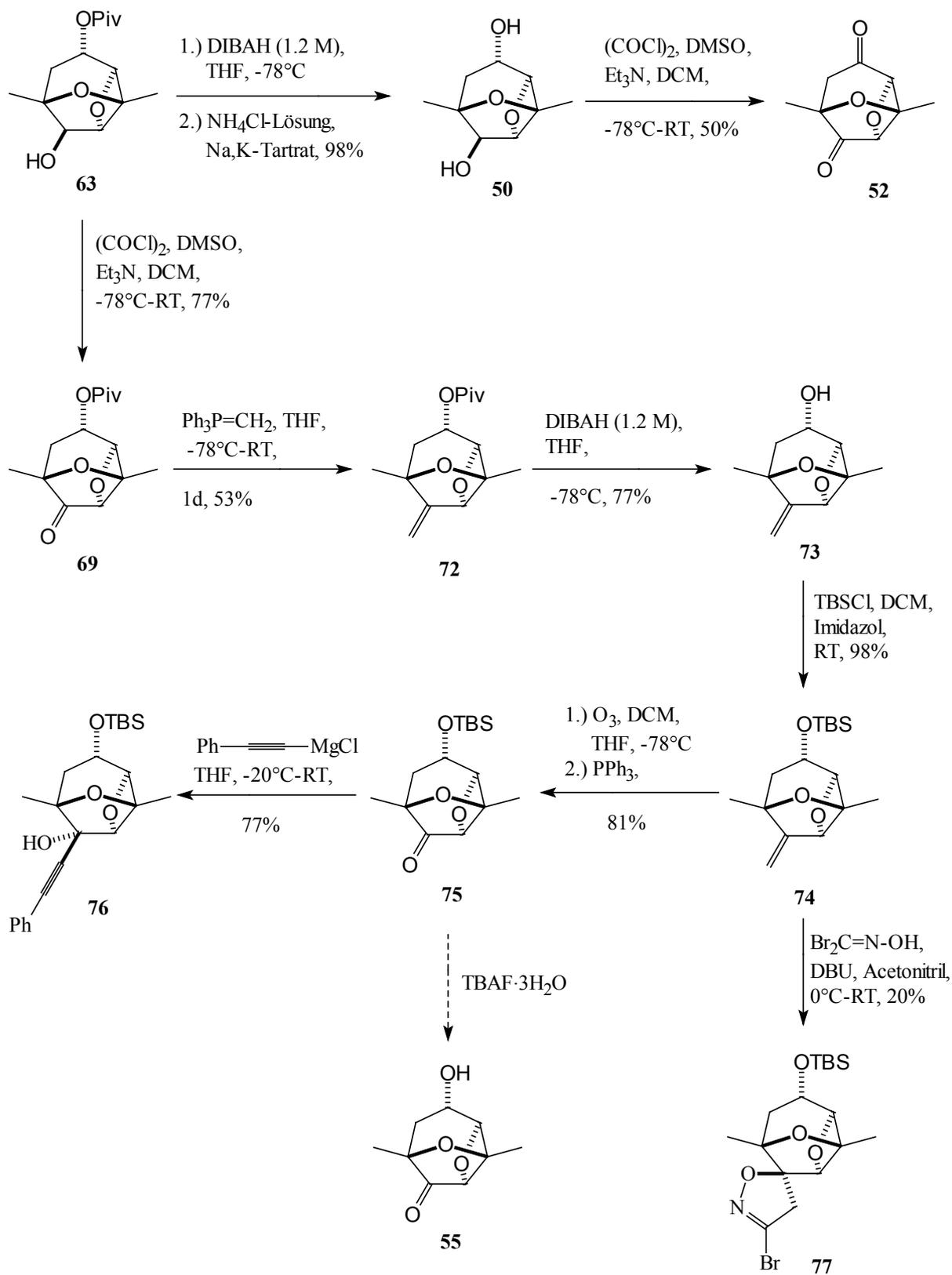


Abbildung 26: Derivatisierung des dioxatricyclischen Grundgerüsts.

3.2.5. Reduktive Einführung einer Aminogruppe in das tricyclische Oxetansystem

Im Rahmen paralleler Arbeiten konnte eine Aminofunktion am C3-Kohlenstoffatom des racemischen Oxabicyclus **rac-29** erfolgreich eingeführt werden (vgl. Kap. 6). Mit der Etablierung einer Aminogruppe im bi- bzw. tricyclischen Oxetan-System werden Verbindungen generiert, die mit den Azazuckern durchaus vergleichbar sind. Diese zuckerähnlichen Substanzen besitzen oft eine pharmakologische Aktivität und werden seit den letzten Jahren intensiv erforscht.³⁹ Daher wurde das tricyclische Ketopivaloat **69** einer reduktiven Aminierung am C6-Kohlenstoffatom in Anwesenheit von NH₄OAc und NaBH₃CN unterworfen (vgl. Abbildung 27). Das gebildete primäre Amin wurde mit BzCl in das entsprechende dioxatricyclische Amid **78** überführt. Der *tert*-Butylester bewies unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung seine Stabilität, so dass nur die Carbonylgruppe am C6-Kohlenstoffatom angegriffen wurde. Neben dem gewünschten Amid **78** wird auch der äquatorialen Alkohol **71** erhalten. Die Chemoselektivität des Cyanoborhydrides bei der reduktiven Aminierung des tricyclischen Ketons **69** entsprach nicht den Erwartungen. Die Carbonylgruppe wird schneller zum α -Alkohol reduziert, als das intermediäre Iminium-Ion zu dem gewünschten α -Amin. Dabei verläuft die Reduktion der Carbonylfunktion und die des Iminium-Ions stereoselektiv zum 6 α -Alkohol bzw. 6 α -Amin. Das Amid **78** konnte nach der Umsetzung des generiertenamins mit Benzoylchlorid nur in einer Ausbeute von 20% isoliert werden. Demgegenüber wurde der tricyclische Alkohol **71** mit 49% erhalten.

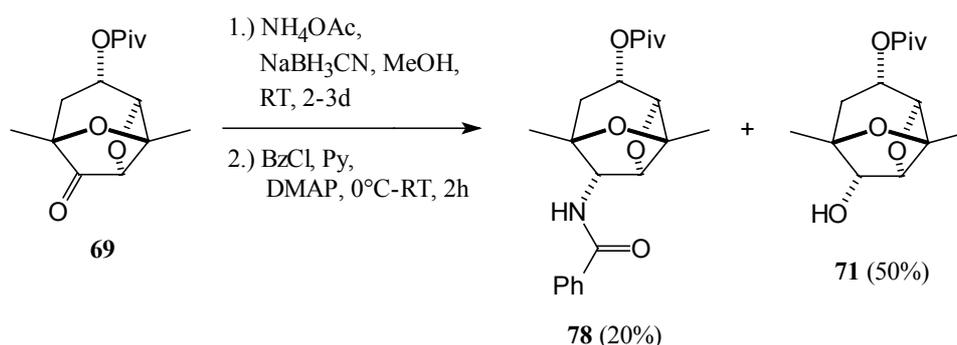


Abbildung 27: Reduktive Aminierung des tricyclischen Ketons **69** zum α -Amid **78** und dem α -Alkohol **71**.

³⁹ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.

Diese Nebenreaktion wurde auch bei der reduktiven Aminierung am C-2 bei der Azetidin-Synthese beobachtet (vgl. Kap. 8). Mit der durchgeführten Reaktion am tricyclischen Oxetansystem konnte gezeigt werden, dass die reduktive Aminierung für die Einführung einer Aminogruppe in der C6-Position ungeeignet ist und nach alternativen Methoden gesucht werden muss.

3.2.6. Versuche zur Funktionalisierung des Oxetansystems über die S_N2-Reaktion

Mit dem im Kap. 3.1.2. dargestellten β -Mesylat **rac-68** sollte über eine S_N2-Reaktion am C6-Kohlenstoffatom eine Aminogruppe in den Dioxatricyclus eingeführt werden (vgl. Abbildung 28). Mit dem Einsatz des enantiomerenreinen (*R*)- α -Methylbenzylamin sollten die racemischen Dioxatricyclen in trennbare Diastereomere überführt werden. Die Umsetzung des Mesylates mit (*R*)- α -Methylbenzylamin führte jedoch zu keiner Reaktion und das Mesylat konnte quantitativ zurückgewonnen werden. Danach wurden weitere Versuche mit (*R*)-*N*-TMS- α -methylbenzylamin, einem „aktivierteren“ Nucleophil, durchgeführt. Auch mit dem Einsatz des (*R*)-*N*-TMS- α -methylbenzylamin konnte kein Umsatz beobachtet werden.

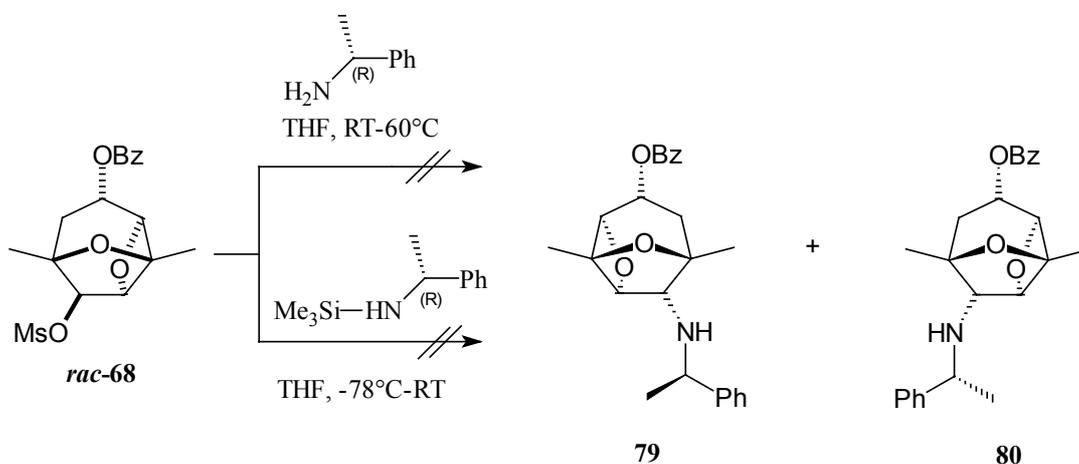


Abbildung 28: Geplante Darstellung der enantiomerenreinen tricyclischen Amine **79** und **80** durch die S_N2-Reaktion.

Die Stabilität des Mesylates war unerwartet hoch, so dass in der angestrebten S_N2-Reaktion zum C6- α -aminosubstituierten tricyclischen Oxetan kein Produkt isoliert werden konnte. Aufgrund der kompakten Struktur des tricyclischen Grundgerüsts scheint eine nucleophile Substitution mit sterisch anspruchsvollen Nucleophilen erschwert zu sein. Daraufhin wurde

mit dem Cyanid-Anion ein weniger sterisch anspruchsvolles Nucleophil für die S_N2 -Reaktion am C6-Kohlenstoffatom eingesetzt. In Gegenwart von KCN, sowie KCN/TMSCN, bzw. $ZnCN_2$ konnte unter den Reaktionsbedingungen (vgl. Abbildung 29) für die nucleophile Substitution keine Reaktion beobachtet werden und das Edukt wurde fast vollständig wieder reisoliert. Selbst das Erhitzen des Reaktionsgemisches ergab keine Reaktion zum dioxatricyclischen α -Cyanid, statt dessen führte das Erwärmen zum Zerfall des Dioxatricyclus.

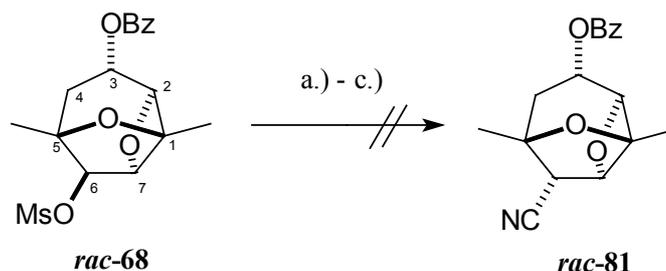


Abbildung 29: Gescheiterte Darstellung des tricyclischen Cyanids **rac-81**;
 Reaktionsbedingungen: a.) KCN, DCM, RT - 60 °C; b.) KCN, TMSCN, $ZnCN_2$ (kat.), DCM, RT - 60 °C; c.) KCN, TMSCN, Toluol, Rückfluss

Die kompakte Struktur des Ringgerüsts, sowie die Gegenwart des Oxetan-Ringes, erschweren den nucleophiler Angriff auf das C6-Kohlenstoffatom und verleihen dem β -Mesylates **68** eine ungewöhnlich hohe Stabilität (vgl. Abbildung 30).

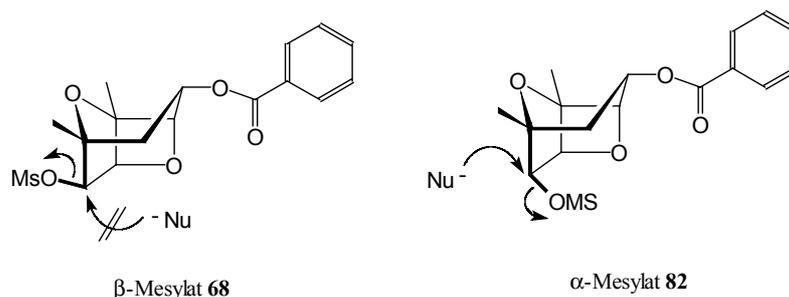


Abbildung 30: Vergleich der α - und β -Mesylate für eine mögliche S_N2 -Reaktion.

Als Alternative könnte vor der S_N2 -Reaktion das Zentrum am C6-Kohlenstoffatom zum α -Alkohol, bzw. α -Mesylat **82** invertiert werden. Dies sollte einen nucleophilen Angriff auf das C6-Kohlenstoffatom von der Rückseite her erleichtern. Des weiteren könnte der Einsatz von Bu_4NCN in DMSO auch bei dem Mesylat **68** zum Erfolg führen.

4. Enantioselektive Synthese der 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane

4.1. Ansätze für die enantioselektive Synthese der 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane

Die Synthese enantiomerenreiner 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane vom Dictyoxetan-Typ ist ein weiterer Schwerpunkt der geplanten Promotionsarbeit. Mit der asymmetrischen Hydroborierung (Kap. 4.1.1) und der selektiven enzymatischen Esterverseifung (Kap. 4.1.2) sollen Methoden vorgestellt werden, die bei der Darstellung enantiomerenreiner Oxabicyclen bereits erfolgreich waren. Der Einsatz der asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Oxyallyl-Kationen (vgl. Kap. 4.1.3) ist für die Generierung enantiomerenreiner Oxetane derzeit die Methode der Wahl.

4.1.1. Die asymmetrische Hydroborierung

Seit der Entdeckung des Diisopinocampheylborans finden chirale Organoborane ihren Einsatz für die Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen.⁴⁰ In den letzten Jahren wurde im Arbeitskreis H.M.R. Hoffmann die asymmetrische Hydroborierung⁴¹ erfolgreich bei der Segmentsynthese von Naturstoffen eingesetzt, um die racemischen Oxabicyclen zu desymmetrisieren (*meso*-Trick).⁴² Der Einsatz einer asymmetrische Hydroborierung für die Desymmetrisierung des racemischen 2,5-dimethylsubstituierten Oxabicyclus ist nicht anwendbar.⁴³ Die beiden Methylgruppen an den Brückenköpfen erhöhen die sterische Hinderung für den selektiven elektrophilen Angriff des enantiomerenreinen

⁴⁰ Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486; Asami, M.; Kanemaki, N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2115; Brown, H. C.; Prasad, J. V. N. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2049.

⁴¹ Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4059; Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schuhmann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663; Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1727.

⁴² Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931; Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3313; Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913.

⁴³ Dissertation J. Wittenberg, Universität Hannover **1998**.

Diisocamphylborans ((+)-(Ipc)₂BH) an die Doppelbindung, was zu einer Beeinträchtigung des ee-Wertes führt (vgl. Abbildung 31). Bei dem Bicyclus *meso*-**83** ergab die asymmetrische Hydroborierung den entsprechenden Alkohol **84** mit 80% Ausbeute (97% e.e.). Dagegen führte die Anwendung der Reaktion auf den 1,5-dimethylsubstituierten Oxabicyclus *meso*-**85** zu dem Alkohol **86** nur in einer Ausbeute von 40% bei einem Enantiomerenüberschuß von 57%. Die Abbildung 31 verdeutlicht die unterschiedlichen Reaktionsergebnisse bei den substituierten bicyclischen Alkenen *meso*-**83** und *meso*-**85**.

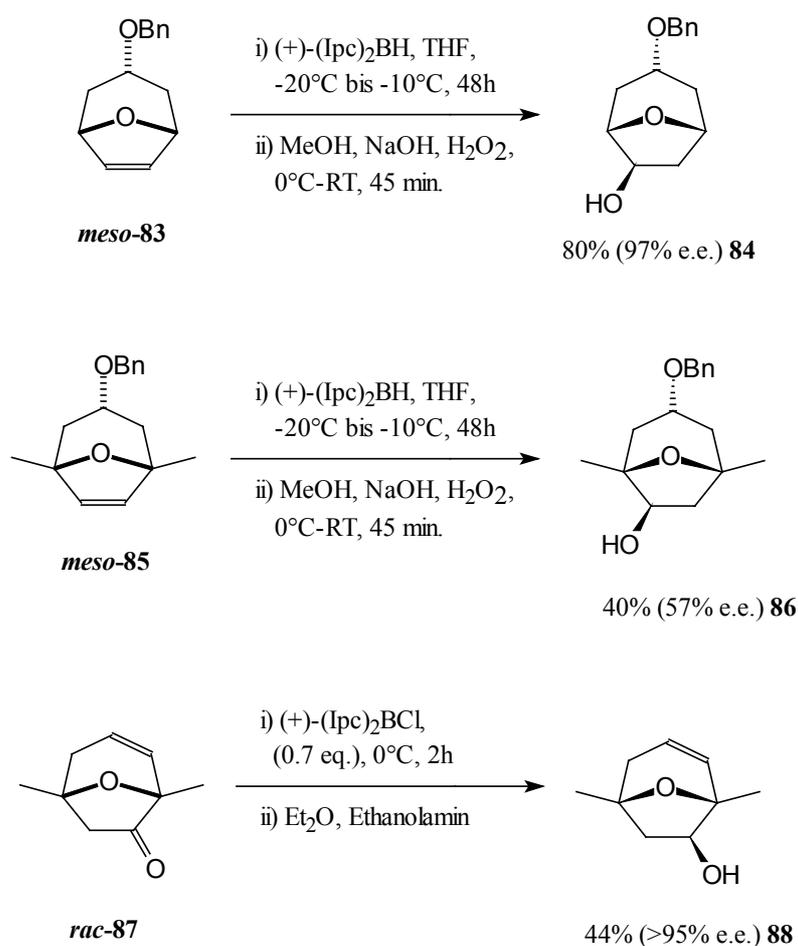


Abbildung 31: Vergleich der asymmetrische Hydroborierung der unterschiedlich substituierten Oxabicyclen **83** und **85**, sowie selektive Reduktion zum *exo*-Alkohol **88**.

Bessere Ergebnisse konnte J. Wittenberg mit der asymmetrischen Reduktion des racemischen ungesättigten Ketons *rac*-**87** durch (-)-DIP-Chlorid erzielen. Dabei bildete sich der *exo*-Alkohol **88** in einer Ausbeute von 44% und einer Enantiomerenreinheit von > 95% (vgl. Abbildung 31).

4.1.2. Die selektive enzymatische Esterverseifung als Ansatz für die Racemattrennung

Seit den letzten Jahren intensiver Forschung steht eine große Anzahl verschiedener Enzymsysteme zur Verfügung, die eine relativ hohe Substrattoleranz aufweisen. Der Einsatz von Esterasen und Lipasen ermöglicht einen einfachen Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen.⁴⁴ Im Rahmen der Dissertation von T. Lampe konnte das Ketal-geschützte *meso*-Diacetat **89** mit der *Lipase* PS in einer Ausbeute von 88% zum Monoalkohol (-)-**90** desymmetrisiert werden (vgl. Abbildung 32). Dabei wurde ein Enantiomerenüberschuß von >98% erreicht. Auch bei dem *meso*-Benzyloxydiacetat **91** gelang mit der *Lipase* PS die Desymmetrisierung der Verbindung zum Alkohol **92** mit einer Enantioselectivität von >98%.⁴⁵

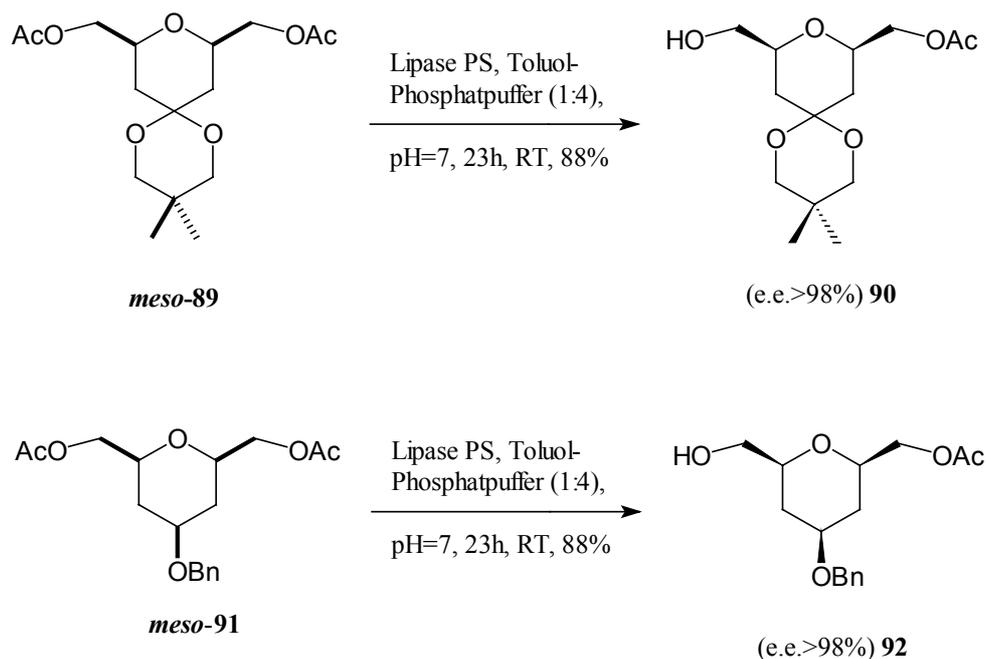


Abbildung 32: Desymmetrisierung der *meso*-Diacetate **89** und **91** mit der *Lipase* PS nach T. Lampe.

⁴⁴ Jones, J. B.; Jakociv, I. J. *Can. J. Chem.* **1982**, *160*, 19; Dodds, D. R.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 577; Wong, C. H.; Whitesides, G. M. *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Elsevier Science Ltd., **1994**; Wong, C. H.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7200; Kirchner, G.; Scollar, M. P.; Klivanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7072.

Das der Einsatz von Enzymen bei der Darstellung enantiomerenreiner Oxabicyclen möglich ist, soll im folgenden anhand der Arbeit von Bickley *et al.*, sowie mit der Synthese des (-)-Levoglucosenon gezeigt werden (vgl. Abbildung 33). In einer 1999 veröffentlichten Arbeit von Bickley *et al.* wurde ein prochirales 8-Oxa-bicyclo[3.2.1]keton *meso*-**94** in das racemische Enolacetat *rac*-**93** überführt.⁴⁶ Anschließend konnte mit Hilfe einer kinetischen Racematspaltung durch die *Humicola sp.* Lipase das enantiomerenreine Enolacetat **95** erhalten werden (vgl. Abbildung 33).

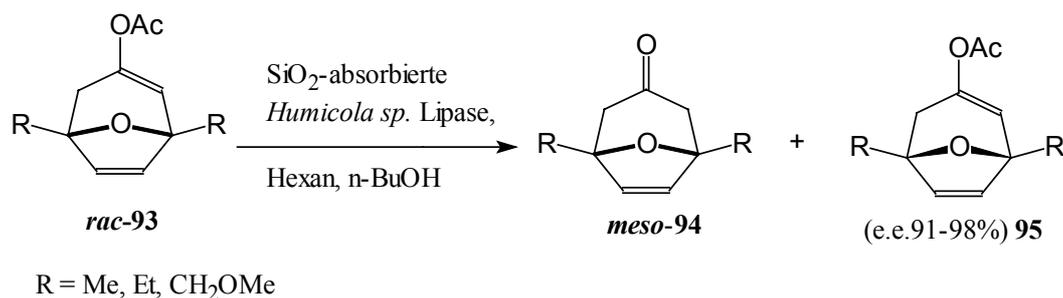


Abbildung 33: Kinetische Racematspaltung des Enolesters *rac*-**93** zum enantiomerenreinen Acetat **95** durch die Lipase *Humicola sp.*.

Das reisolierte bicyclische Keton konnte nach der erneuten Reaktion zum Enolacetat wieder der enzymatischen Trennung zugeführt werden.

Bei der Synthese von enantiomerenreinem (-)-Levoglucosenon wurde der racemische bicyclische Allylalkohol *rac*-**96** bzw. Allylester *rac*-**99** lipasekatalysiert in die Enantiomere **97** und **98**, bzw. **100** und **101** getrennt (vgl. Abbildung 34).⁴⁷ Mit der *Lipase AK* (*Pseudomonas sp.*, von Amano) konnte mit guten Ausbeuten und sehr guten ee-Werten das Racemat getrennt werden.

⁴⁵ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2889; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695.

⁴⁶ Carnell, A. J.; Swain, S. A.; Bickley, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8633.

⁴⁷ Kadota, K.; Adel, S.E.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis* **2000**, 1372.

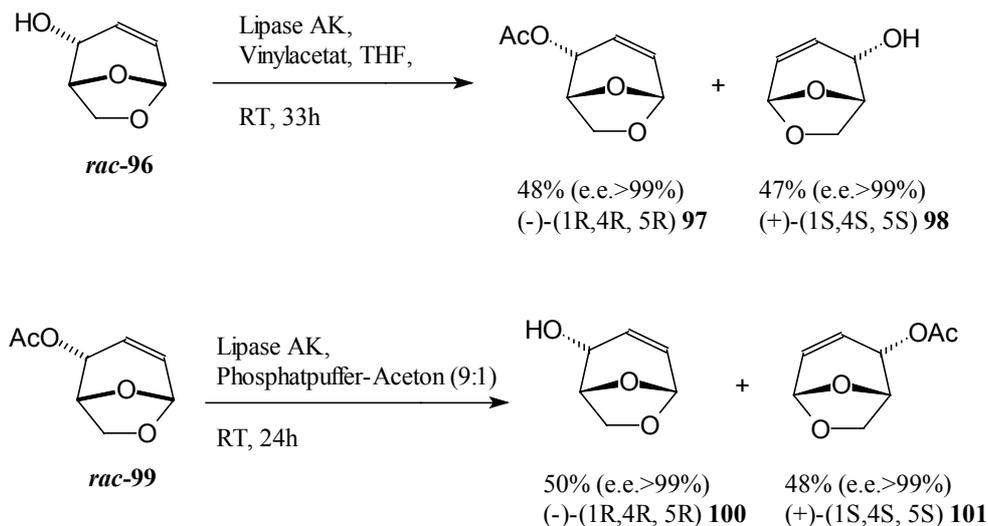


Abbildung 34: Racemattrennung der Oxabicyclen *rac-96* und *rac-99* mit der *Lipase AK*.

4.1.3. Versuche für die Anwendung der enzymatischen Racematspaltung

Im Rahmen der Dissertation wurde versucht, die von T. Lampe bei der selektiven enzymatischen Esterverseifung des *meso*-Diacetates *meso-89* bzw. *meso-91* gewonnenen Ergebnisse auf den racemischen Dioxatricyclus *rac-102* zu übertragen und somit enantiomerenreine Oxetane vom Dictyoxetan-Typ zu erhalten. Daher wurde der am C3-Kohlenstoffatom deoxygenierte tricyclische Alkohol *rac-37* in das Acetat *rac-102* überführt und unter Standardbedingungen mit der *Lipase PS* versetzt (vgl. Abbildung 35). Nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen wurde kein Umsatz festgestellt und die Reaktion abgebrochen.

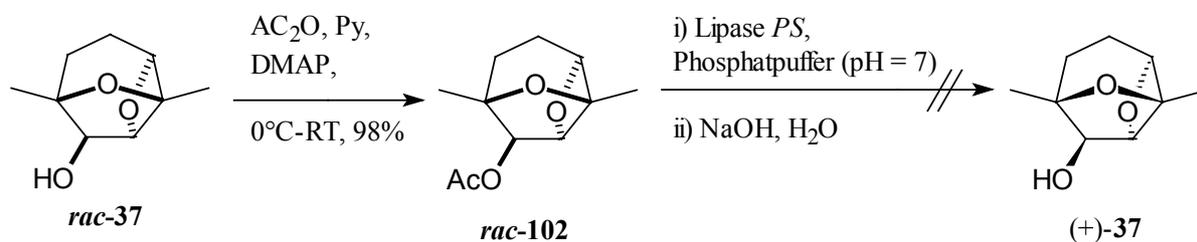
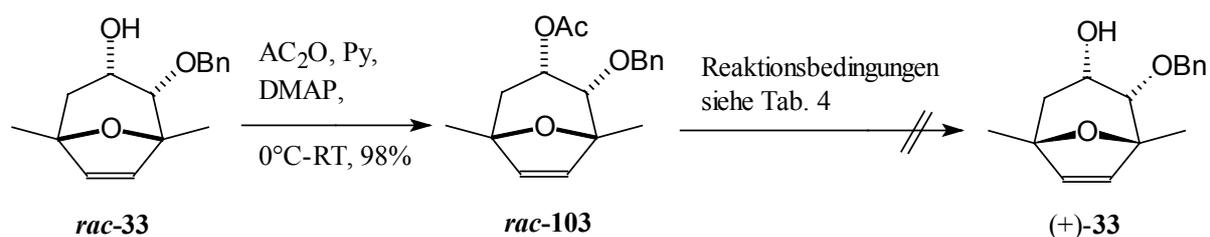


Abbildung 35: Verwendung der *Lipase PS* für die geplante enzymatische Esterverseifung des tricyclischen Acetats *rac-102*.

Es ist denkbar, dass der Dioxatricyclus sterisch zu anspruchsvoll ist und die Acetatgruppe das reaktive Zentrum in der *Lipase* PS nicht erreicht. Da kein Umsatz bei dem tricyclischen Acetat *rac-102* beobachtet wurde, sollte mit gängigen Lipasen die Möglichkeit einer enzymatischen Esterhydrolyse am bicyclischen System untersucht werden. Dafür wurde der α -Alkohol *rac-33* in das Acetat *rac-103* überführt und unter Standardbedingungen (vgl. Tabelle 4) mit den *Lipasen* PS, PV, PPL und mit einer *Esterase* versetzt. In der folgenden Tabelle sind die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse der einzelnen Versuche zusammengefasst.⁴⁸



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Beobachtungen
1.	i) Lipase PS, Toluol, Phosphatpuffer pH=7, RT, 2d ii) NaOH, H ₂ O	kein Umsatz
2.	i) Lipase CV, Toluol, Phosphatpuffer pH=7, RT, 2d ii) NaOH, H ₂ O	kein Umsatz
3.	i) Esterase, Toluol, Phosphatpuffer pH=7, RT, 2d ii) NaOH, H ₂ O	kein Umsatz
4.	i) Enzym PPL, Toluol, Phosphatpuffer pH=7, RT, 2d ii) NaOH, H ₂ O	kein Umsatz

Tabelle 4: Ergebnisse der enzymatischen Verseifung des bicyclischen Acetats *rac-103*.

Die Vorversuche haben gezeigt, dass bei den eingesetzten Acetaten *rac-102* und *rac-103* die enzymatische Verseifung mit den gebräuchlichsten Lipasen bzw. Esterase nicht angewendet werden kann. Die Ursachen kann in der räumlichen Nähe der Acetatgruppe zum sterisch anspruchsvollen Kohlenstoffgerüst liegen.

⁴⁸ Für die Bereitstellung der Lipasen PS, PPL und PV, sowie der Esterase möchte ich mich bei Thorsten Hartmann bedanken.

4.2. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition

4.2.1. Regioselektive [4+3]-Cycloaddition mit substituierten Furanen

Bisher wurde eine hohe Regioselektivität in der [4+3]-Cycloadditionen nur bei der Verwendung C2-substituierter Furane beobachtet. Im Folgenden werden drei Beispiele für regioselektive [4+3]-Cycloadditionen mit unterschiedlichen Furanderivaten vorgestellt. Auf eine genaue mechanistische Erklärungen, bezüglich der gefundenen Regioselektivitäten, soll im Rahmen der Dissertation verzichtet werden. Statt dessen werden nur die Ergebnisse der einzelnen Arbeitsgruppen vorgestellt (vgl. Abbildung 36).

Noyori *et al.* zeigte bei der Umsetzung von Furan-2-carbonsäureethylester mit α -Phenyl-1,3-Dibromaceton **104** und $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ als Katalysator, dass sich bevorzugt der Bicyclus **105**, mit syn-Regioselektivität, im Verhältnis 9:1 bildet (vgl. Abbildung 36).⁴⁹ Als mögliche Erklärung wird eine sekundäre MO-Wechselwirkung zwischen Ester- und Phenylgruppe angeführt. Intermediär bildet sich ein Oxyallyleisen(II)-Kation mit stark kovalentem O-Fe-Bindungscharakter aus, dass anschliessend vom Furan abgefangen wird.

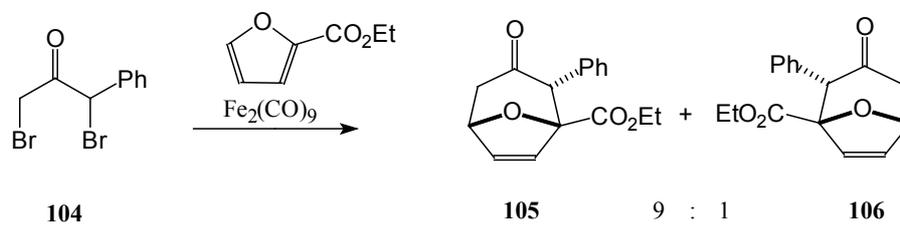
Bei der Umsetzung von 2-Methylfuran mit dem α -Dimethoxysilylenolether **107** beobachtete Albizati *et al.* eine regioselektive Bildung des syn-Cycloadduktes **108** (siehe Abbildung 36).⁵⁰ Dagegen beobachtete Föhlisch bei einer [4+3]-Cycloaddition zwischen dem Chlorether **109** und 2-Methylfuran, in Gegenwart von LiClO_4 , eine entgegengesetzte Regioselektivität zum Bicyclus **110** (siehe Abbildung 36). In diesem Fall scheint ein schrittweiser Mechanismus für die Regioselektivität verantwortlich zu sein, bei dem die sich intermediär ausbildende stabilste Zwischenstufe mit der geringsten sterischen Hinderung zu dem Produkt **110** reagiert.⁵¹

⁴⁹ Noyori, R.; Fukuta, K.; Hayakawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5196; Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351.

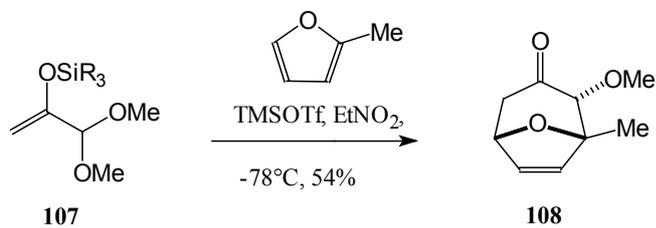
⁵⁰ Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

⁵¹ Föhlisch, B.; Krimmer, D.; Gerlach, E.; Käshammer, D. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1585.

1.) Regioselektive [4 + 3]-Cycloaddition nach Noyori



2.) Regioselektive [4 + 3]-Cycloaddition nach Albizzati



3.) Regioselektive [4 + 3]-Cycloaddition nach Föhlich

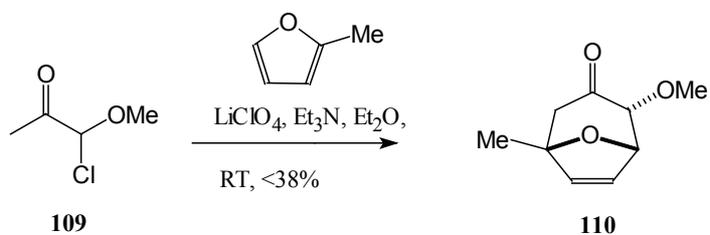


Abbildung 36: Regioselektive [4+3]-Cycloadditionen.

4.2.2. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Oxyallylkationen

Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition erlaubt die diastereoselektive Generierung α -alkoxy-substituierter 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketone (vgl. Abbildung 37). Im Arbeitskreis Hoffmann wurde von S. Pierau und C. B. W. Stark eine Methode für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition entwickelt, in der enantiomerenreine gemischte Ketoacetale für die Generierung chiraler Oxyallylkationen verwendet werden.⁵² Die folgende Abbildung 37 veranschaulicht die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition zwischen dem enantiomerenreinen Silylenolether **111** und Furan zu den beiden diastereomeren Oxabicyclen (4*S*)-**112** und (2*R*)-**113**, wobei der α -Alkoxyrest die energetisch günstigere äquatoriale Position einnimmt.

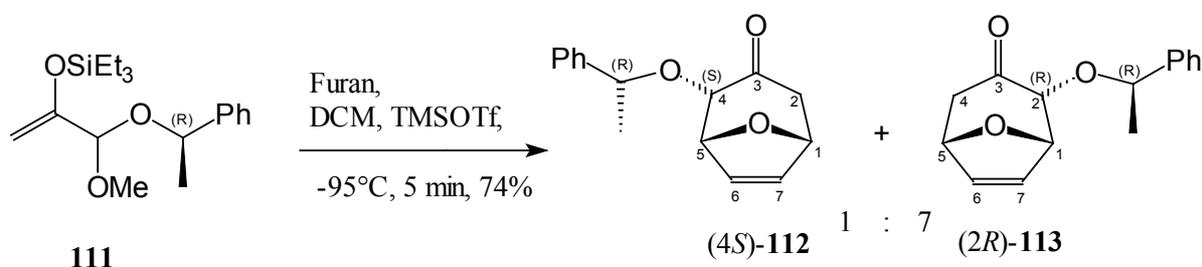


Abbildung 37: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition zu α -alkoxy-substituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketone.

Die dargestellten Diastereomere (4*S*)-**112** und (2*R*)-**113** können chromatographisch leicht voneinander getrennt werden. Als chirales Auxiliar der Wahl erwies sich das durch enzymatische Esterverseifung mit der *Lipase* PS[®] von Amano in enantiomerenreiner Form leicht zugängliche (*R*)-1-Phenylethanol (*R*)-**115**.⁵³ Dieses wird anschließend mit dem α -Bromether **118** zum enantiomerenreinen gemischten Ketoacetal (*R*)-**119** umgesetzt (vgl. Abbildung 38).^{54,55}

⁵² Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337; Pierau, S.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1999**, 213; Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. R. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684; Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 883.

⁵³ Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 777. Die Lipase PS wurde freundlicherweise durch die Firma Amano zur Verfügung gestellt.

⁵⁴ Schank, K.; Weber, A. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2188.

⁵⁵ Die Reaktionsbedingungen wurden optimiert von M. Mentzel, R. Dunkel und C. B. W. Stark.

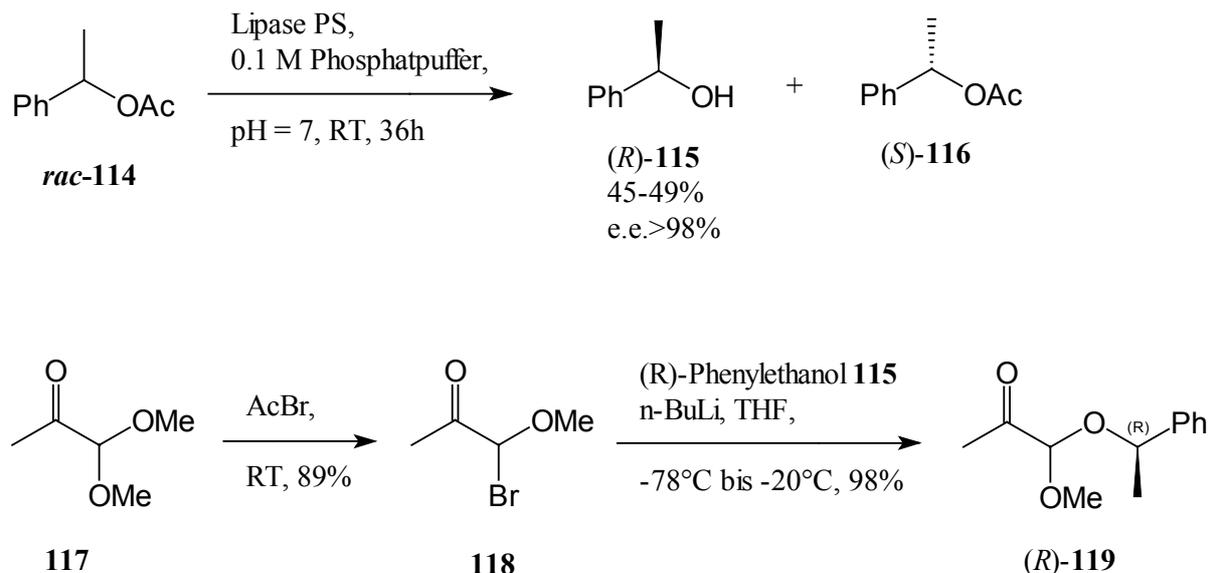


Abbildung 38: Darstellung des enantiomerenreinen (*R*)-1-Phenylethanol (*R*)-115 und des enantiomerenreinen gemischten Ketoacetal 119.

Die Überführung in den Silylenolether (*R*)-111 und die Lewisäure katalysierte [4+3]-Cycloaddition mit Furan, bzw. substituierten Furanen führt zu diastereomerenreinen α -alkoxy-substituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketonen. Mit der von C. B. W. Stark optimierten Reaktionsführung gelang die diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition unter Verwendung von Furan mit einem Diastereomerenverhältnis von 7:1 und einer Enantiomerenreinheit des isolierten Produktes (*2R*)-113 von > 99 % de (vgl. Abbildung 39).

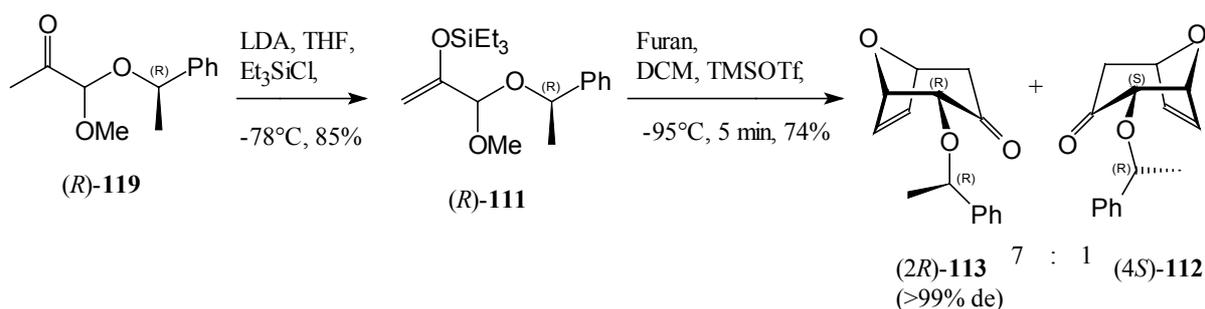


Abbildung 39: Darstellung des enantiomerenreinen gemischten Ketoacetals (*R*)-119, und diastereoselektive asymmetrische [4+3]-Cycloaddition.

Für die Bestimmung der absoluten Stereochemie des Cycloadduktes (2*R*)-**113** wurde die Hydroxy-Funktion am C2-Kohlenstoffatom hydrogenolytisch freigesetzt und anschließend in den korrespondierenden Mosher-Ester überführt.⁵⁶ Basierend auf der relativen chemischen Verschiebung der Protonen an C1 konnte die absolute Stereochemie zweifelsfrei ermittelt werden.⁵⁷

Basierend auf der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition steht nun zum ersten mal eine Methode zur Verfügung, den Dioxatricyclus enantiomerenrein aufzubauen. Mit dem Einsatz des 2,5-Dimethylfuran in der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition wurde jedoch eine Verringerung der Diastereoselektivität beobachtet (vgl. Abbildung 40).⁵⁸ Das Verhältnis der beiden gebildeten Diastereomere (2*R*)-**120** und (4*S*)-**121** betrug 1.5 : 1, entsprechend einem *de*-Wert von 19%.⁵⁹ Bei einer Gesamtausbeute von 49% und der Möglichkeit beide Diastereomere (2*R*)-**120** und (4*S*)-**121** zu trennen, eröffnet dies jedoch die Möglichkeit enantiomerenreine Dioxatricyclen zu synthetisieren und auf ihre biologische Aktivität zu testen.⁶⁰ Offensichtlich lässt sich der Verlust an Diastereoselektivität auf die Anwesenheit der Methylgruppen im Furan zurückführen. Durch den sterischen Anspruch der beiden Methylgruppe kommt es zu einer Deformation des durch π -stacking rigidisierten Übergangszustandes. Für die Darstellung enantiomerenreiner Bicyclen und der beabsichtigten Synthese enantiomerenreiner Dioxatricyclen ergab dieses Ergebnis der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition nicht die erhoffte Diastereoselektivität (vgl. Abbildung 40).

Die Zuordnung der Stereochemie von den Produkten (2*R*)-**120** und (4*S*)-**121** erfolgt durch Korrelation mit den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten⁶¹ und lässt sich anhand der chemischen Verschiebung des Protons am C2-Kohlenstoffatom bestimmen. Für das Hauptdiastereomer (2*R*)-**120** liegt das Signal des H-2 im ¹H-NMR bei 3.90 ppm und für das Nebendiastereomer (4*S*)-**121** bei 3.63 ppm.

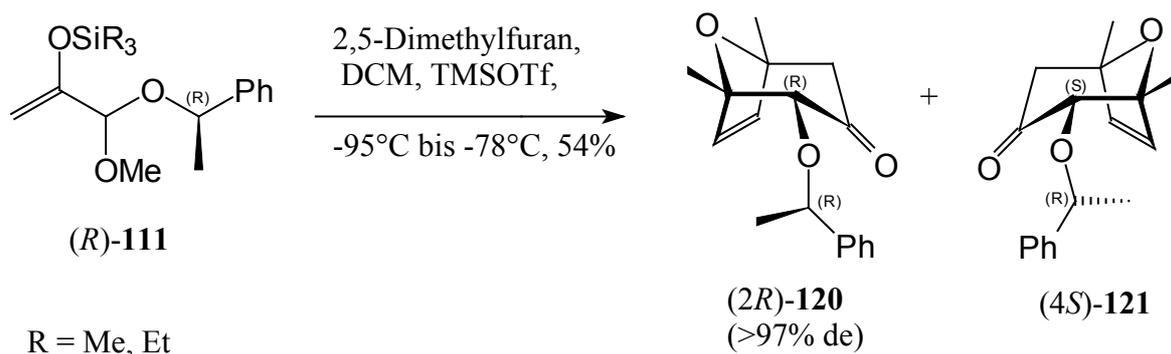
⁵⁶ Stark, C. B. W., Dissertation, Universität Hannover **2000**.

⁵⁷ Zur Bestimmung der absoluten Stereochemie über die Mosher-Ester, vgl.: Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; Trost, B. M.; Belletiere, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balcovec, J. M: *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

⁵⁸ Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 883.

⁵⁹ Beck, H., Dissertation, Universität Hannover **1998**.

⁶⁰ Für die vielen Anregungen bei der Durchführung der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition möchte ich mich bei Christian B. W. Stark bedanken.



Eintrag	Temperatur [°C]	Diastereomerenverhältnis	
		(2 <i>R</i>)-120	(4 <i>S</i>)-121
1	-78°C	1.5	1
2	-95°C	3	1

Abbildung 40: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit 2,5-Dimethylfuran.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen⁶² verbesserte sich das Diastereomerenverhältnis auf 3:1 (vgl. Abbildung 40, *Eintrag* 2) und der Bicyclus (+)-120 konnte in einer Ausbeute von 40% und mit einer Enantiomerenreinheit >97% e.e. (chirales GC) isoliert werden.

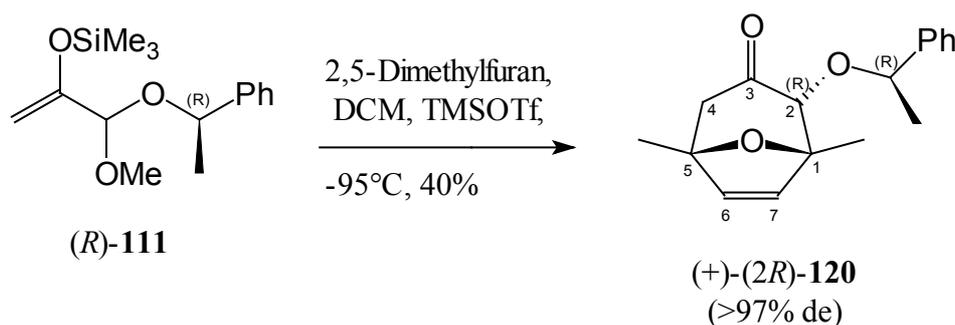


Abbildung 41: Diastereoselektive asymmetrische [4+3]-Cycloaddition zum Oxabicyclus (+)-(2*R*)-120.

⁶¹ Erste Untersuchungen einer diastereoselektiven asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition mit 2,5-Dimethylfuran wurden von S. Pierau, H. Beck und C. B. W. Stark durchgeführt; Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 883.

Die von J. Wittenberg racemisch synthetisierten antitumor-aktiven Dioxatricyclen waren am C3-Kohlenstoffatom α -Methoxy-substituiert (vgl. Kap. 2.1.4). Mit der Möglichkeit enantiomerenreine Oxetan-Derivate herzustellen, könnte das biologisch aktive Enantiomer synthetisiert und durch entsprechende pharmakologische Untersuchungen bestätigt werden. Daher sollte gezielt zuerst das am C3-Kohlenstoffatom α -Methoxy-substituierte Oxetan (+)-**125** über die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition dargestellt werden und anschließend auf eine mögliche biologische Aktivität hin untersucht werden.

Entsprechend der Reaktionsvorschrift von J. Wittenberg wurde der Bicyclus (+)-**120** selektiv mit DIBAH in den α -Alkohol (+)-**121** reduziert und anschließend in den Methylether (+)-**122** überführt. Der ungesättigte Methylether wurde danach mit *m*-CPBA epoxidiert und die „chirale Sonde“, der *R*-Methylbenzylether, mit Pd/C und H₂ abgespalten, so dass der Cyclisierungsvorläufer (+)-**124** generiert wurde. Die anschließende Cyclisierung des erhaltenen enantiomerenreinen Epoxyalkohol (+)-**124** zum tricyclischen Oxetan (+)-**125** gelang mit KO^tBu in einer Ausbeute von 85%. Die folgende Abbildung 42 veranschaulicht die Reaktionsfolge zum enantiomerenreinen Oxetan (+)-**125**.

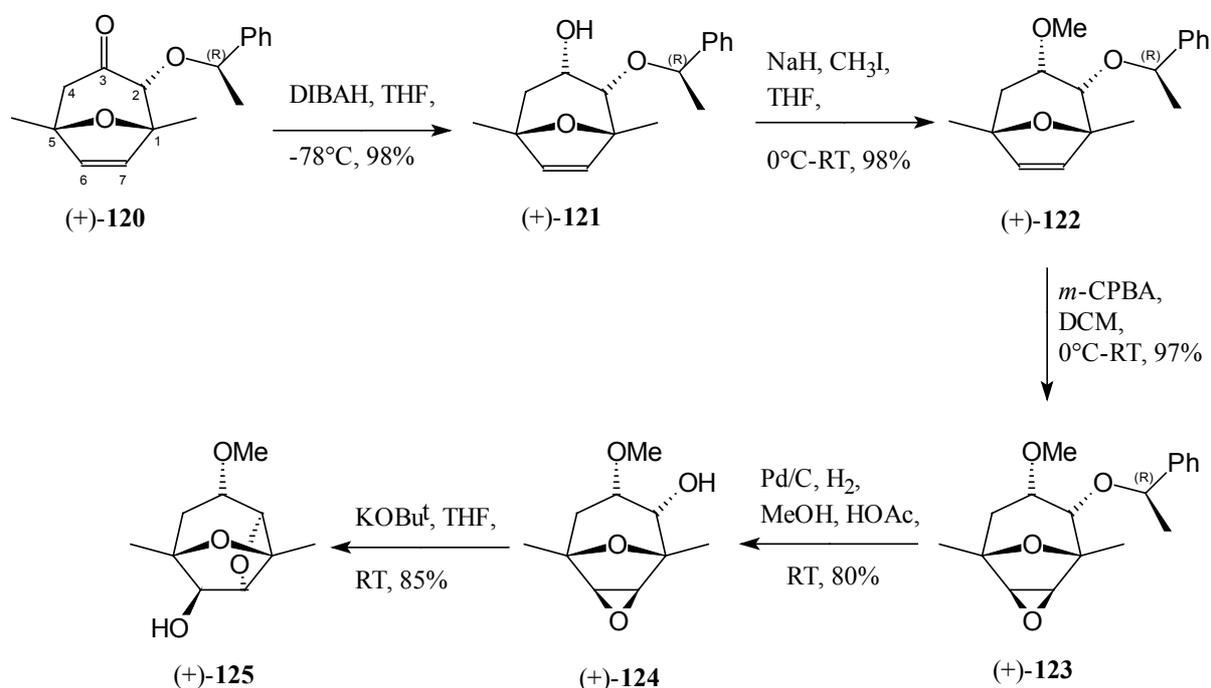


Abbildung 42: Darstellung des enantiomerenreinen Dioxatricyclus (+)-**125**.

⁶² die Reaktionsbedingungen für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition wurden optimiert von C. B. W. Stark, Dissertation, Universität Hannover 2000.

Das tricyclische Oxetan **41** zeigte als racemisch synthetisierte Verbindung eine cytostatische Wirkung auf Tumorzellen (vgl. Kap. 2.1.4.). Mit dem enantiomerenrein dargestellten Oxetan (+)-**125** wurden *in-vitro*-Tests durchgeführt. Das Ergebnis der Untersuchung ist im Kap. 6 aufgeführt. Von dem tricyclischen Epoxid (+)-**123** konnte vor dem Abspalten des *R*-Methylbenzylether anhand einer NOE-Messung, sowie durchgeführter H,C-COSY (HMBC, HMQC)- und H,H-COSY-Messungen die postulierte absolute Konfiguration eindeutig bestätigt werden.

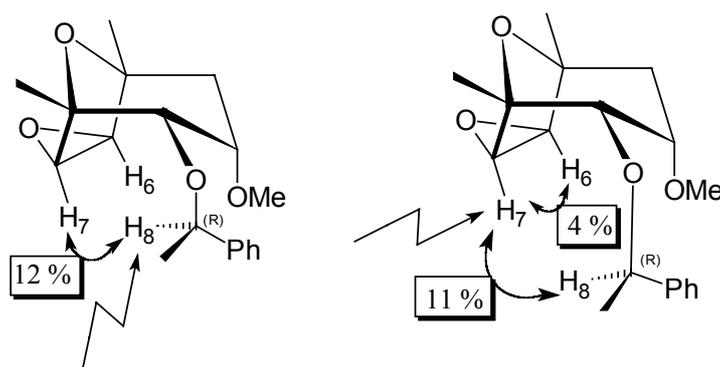


Abbildung 43: NOE-Effekt zwischen H-6 und H-7, bzw. H-6 und H-8 in der Verbindung (+)-**123**.

Zusätzlich konnte von dem enantiomerenreinen Epoxyalkohol (+)-**124** eine Röntgenstrukturbestimmung durchgeführt werden (vgl. Abbildung 44). Durch das Fehlen eines „Schweratoms“ im Molekül konnte mit der Röntgenstrukturuntersuchung nur die relative Konfiguration bestimmt werden. Eine Überführung des Alkohol (+)-**124** in einen Ester mit „Schweratom“, z. B. *p*-Brombenzoat, für die Bestimmung der absoluten Konfiguration, wurde im Rahmen der Dissertation nicht erreicht.

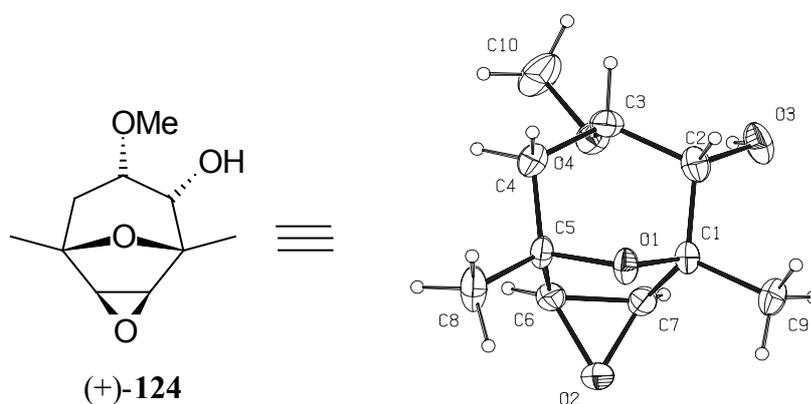


Abbildung 44: Röntgenstruktur des enantiomerenreinen Hydroxyepoxids (+)-**124**.

Zusammenfassend kann die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition für die Synthese von enantiomerenreinen tricyclischen Oxetane genutzt werden. Die geringe Diastereoselektivität der [4+3]-Cycloaddition und ein auftretendes *scale up*-Problem⁶³ bei der Herstellung des enantiomerenreinen gemischten Ketoacetals (*R*)-**119** erschweren die Darstellung des diastereomerenreinen 2,5-dimethylsubstituierten Bicyclus (+)-**120** im Multigramm-Maßstab. Trotzdem steht heute eine kurze und effiziente Synthese für die Generierung substituierter Oxetane vom Dictyoxetantyp zur Verfügung, die einen gezielten Aufbau enantiomerenreiner Dioxatricyclen ermöglicht.

⁶³ Mentzel, M., Dissertation, Universität Hannover **2000**; Stark, C. B. W., Dissertation, Universität Hannover **2000**.

5. Darstellung substituierter 2,6-Dioxatricylo[3.3.1.0^{3,7}]nonane als TXA₂-Analoga

5.1. Synthese der TXA₂-Analoga durch die Verwendung der Acetat-Schutzgruppe

Die bisherigen guten Ergebnisse mit dem Pivaloat und dem Benzoat als Esterfunktionen zum Aufbau des Dioxatricyclus und die anfänglichen Probleme bei der Entfernung der Estergruppen, unter milden Reaktionsbedingungen, bedingte die Einführung einer Acetat-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom. Allgemein ist der Methylester gegenüber dem Pivaloat und dem Benzoat instabiler und sollte somit nach der Cyclisierung zum Oxetan leichter zu entfernen sein. Die Veresterung des bicyclischen Alkohols mit Ac₂O in Gegenwart von Pyridin und DMAP verläuft quantitativ zum Acetat **126** (vgl. Abbildung **45**). Auch die darauffolgende Epoxidierung mit *m*-CPBA und die Debenzylierung in MeOH mit Pd/C unter H₂-Atmosphäre zum Epoxyalkohol **128** gelingt in sehr guten Ausbeuten.

Bei der anschließenden Umsetzung des Hydroxyepoxids mit BF₃·OEt₂ wird eine *cis*-Acyl-Wanderung des Acetat-Restes von C3- zum C2-Kohlenstoffatom beobachtet (vgl. Abbildung **45**). Über einen cyclischen fünfgliedrigen Übergangszustand wandert die Acetylgruppe von der axialen Position in die energetisch günstigere äquatoriale Position. Diese unerwünschte Eigenschaft der Acetat-Gruppe ist aus der Chemie der Kohlenhydrate her bekannt.⁶⁴ Nach der Acetatwanderung öffnet die freie Hydroxy-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom das Epoxid unselektiv zum tricyclischen Tetrahydrofuran-Ringsystem **130** und **131** (vgl. Abbildung **45**).

Die Seitenansichten von der gebildeten 2,6-Dioxatricylo[3.3.1.0^{3,7}]nonane **130** und **131** (vgl. Abbildung **45**) veranschaulicht die Bildung eines Noradamantan-Ringerüsts durch die intramolekulare Cyclisierungsreaktion.

⁶⁴ Seib, P. A. *Carbohydr. Res.* **1968**, *8*, 101; Angyal, S. J.; Melrose, G. H. J. *Chem. Soc.* **1965**, 6494 u. 6501.

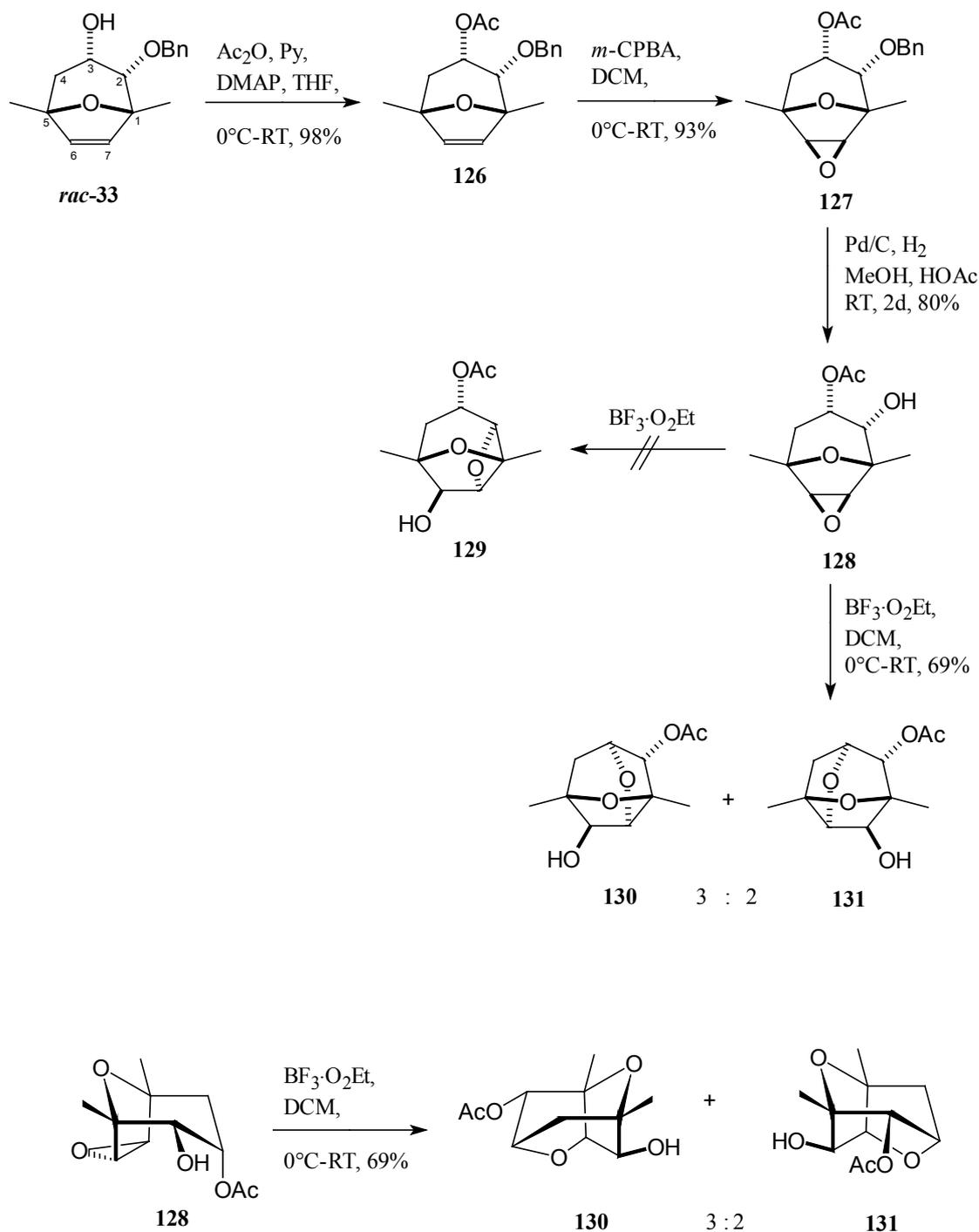


Abbildung 45: Darstellung tricyclischen Acetate **130** und **131** nach der Wanderung der Acetat-Gruppe, sowie die Seitenansichten.

Dabei bilden sich die Dioxatricyclen **130** und **131** im Verhältnis von 3:2 bei einer Gesamtausbeute von 69%.

Die spektroskopische Daten zeigten eindeutig, dass die Wanderung des Acetatrestes quantitativ verläuft und sich kein Oxetan bildet. Die intramolekulare Cyclisierung verläuft mit 69% in einer guten Ausbeute und zeigt damit die hohe Triebkraft der Ringschlußreaktion. Von dem kristallinen Hauptprodukt **130** konnte im Rahmen der angefertigten Promotionsarbeit eine Röntgenstruktur ermittelt werden (vgl. Abbildung 46).

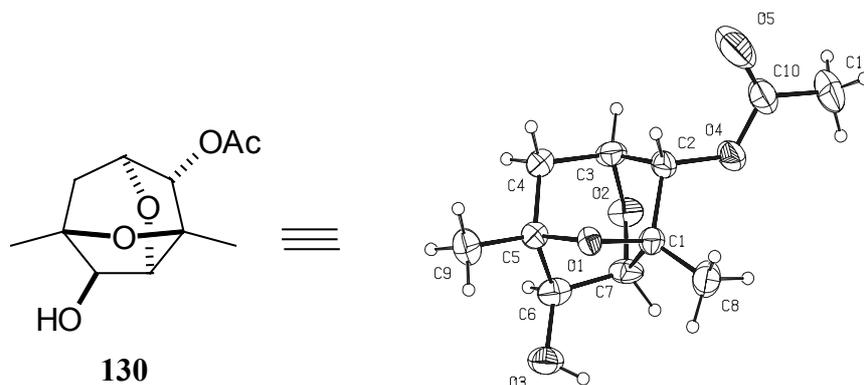


Abbildung 46: Röntgenstruktur des tricyclischen Acetats **130**.

Die generierten 2,6-Dioxatricylo[3.3.1.0^{3,7}]nonane **130** und **131** besitzen das gleiche Ringgerüst, wie die Thromboxan A₂ (TXA₂) Analoga **133** und **134**, deren Synthesen von K. G. Bowers und J. Mann 1985 und 1987 veröffentlicht wurden (vgl. folgende Abbildung 47).⁶⁵ Das Thromboxan A₂ **132** (TXA₂) ist ein bicyclisches Oxetan und besitzt unter physiologischen Bedingungen eine Halbwertszeit von nur 30 Sekunden. Dieser instabiler Naturstoff kontrolliert die Blutplättchen-Aggregation im Körper und wird seit mehr als 15 Jahren intensiv erforscht.⁶⁶

1981 Veröffentlichte E. J. Corey die Synthese von stabileren TXA₂-Analoga, die als TXA₂-Agonisten wirkten.⁶⁷ Entscheidend war die Synthese eines stabileren tricyclischen Fünfring-Ketals, anstelle des Vierringes. Bowers und Mann synthetisierten anstelle der Ketale die viel stabileren dioxatricyclische Fünfring-Ether **133** und **134**, als TXA₂-Analoga bzw. Antagonisten, mit einer dem TXA₂ vergleichbaren biologische Aktivität .

⁶⁵ Bowers, K. G.; Mann, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4411; Bowers, K. G.; Mann, J.; Walsh, E. B.; Howarth, O. W. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1987**, 1657.

⁶⁶ 'New Synthetic Routes of Prostaglandins and Thromboxanes,' eds. Roberts, S. M.; Scheinmann, F. *Academic Press* **1982**; Newton, R. F.; Roberts, S. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 449; and numerous references therein.

⁶⁷ Schaaf, T. K.; Bussolotti, D. L.; Parry, M. J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6502.

Mit der Cyclisierung des Hydroxyepoxides **128** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ erhält man einen leichten Zugang zu den 2,6-Dioxatricylo[3.3.1.0^{3,7}]nonanen, die das gleiche tricyclische Grundgerüst aufweisen, wie die TXA_2 -Analoga **133** und **134** (vgl. Abbildung 47).

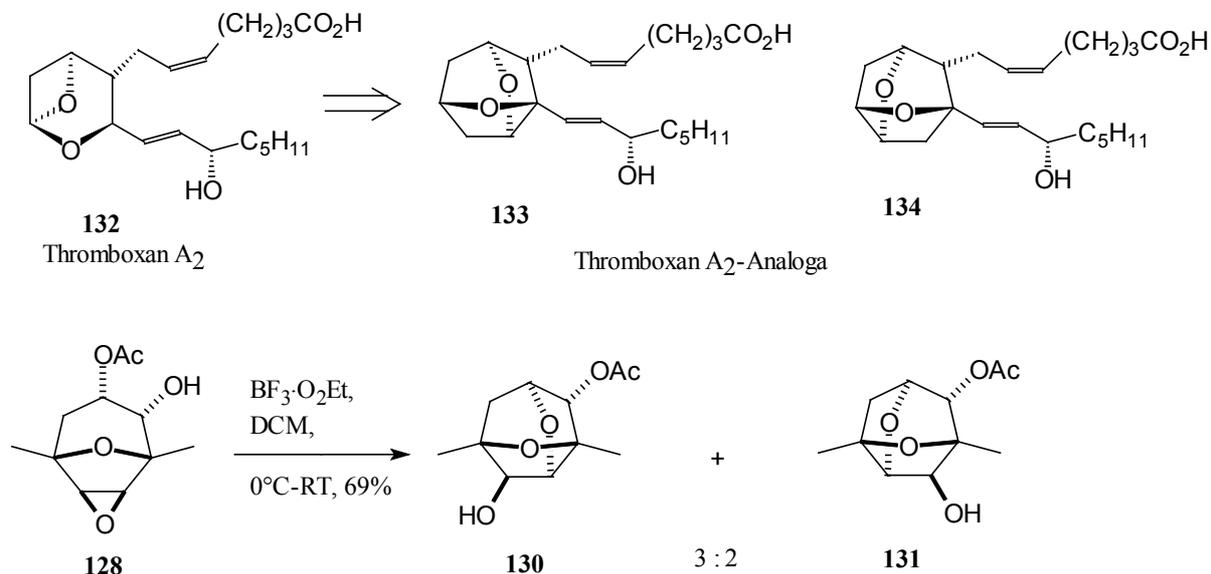
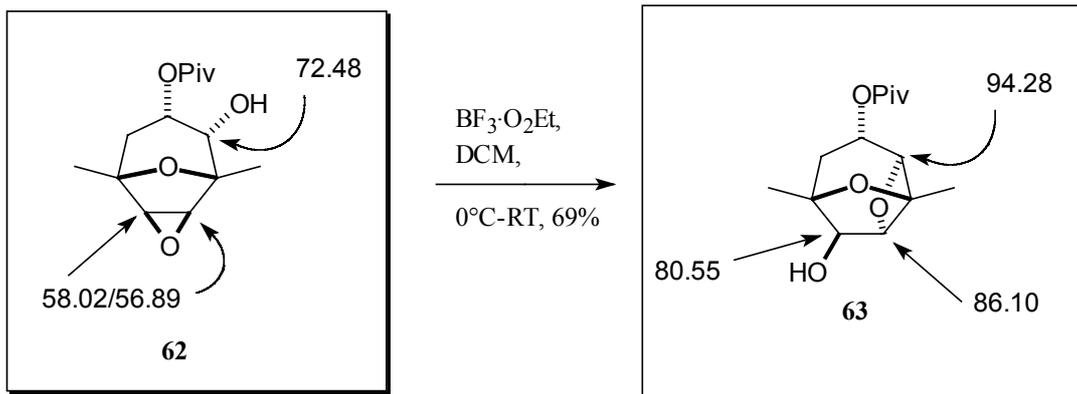


Abbildung 47: Thromboxan A₂ **132** (TXA₂) und TXA₂-Analoga **133**, **134**, **130** und **131**.

Die unterschiedlich verlaufenden Cyclisierungen der tricyclischen Hydroxyepoxide **62** und **128** zum entsprechenden Oxetan- oder Noradamantan-Ringgerüst lassen sich im ¹²C-NMR gut verfolgen, da die chemischen Verschiebungen der C-Atome sich deutlich voneinander unterscheiden und eine eindeutige Identifizierung der generierten Verbindung erlauben. Die folgende Abbildung **48** zeigt die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der einzelnen C-Atome nach der 4-exo-tet bzw. 5-exo-tet Cyclisierung.

4-exo-tet Cyclisierung



5-exo-tet Cyclisierung

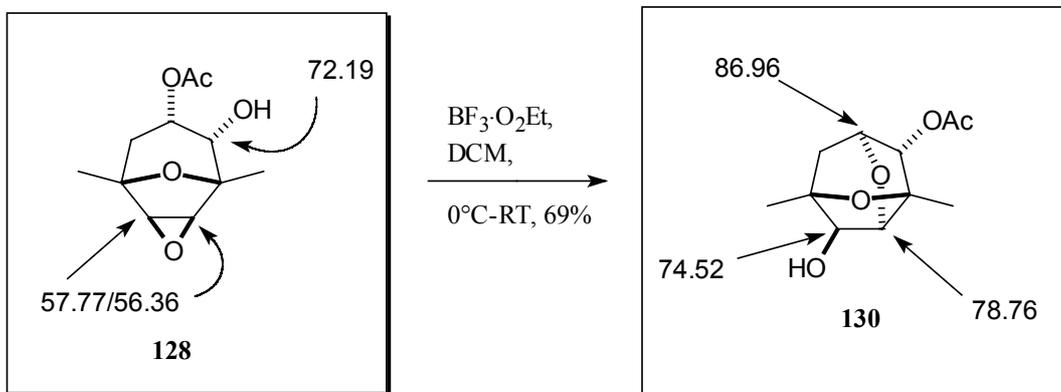


Abbildung 48: Vergleich der chemischen Verschiebungen zwischen dem Oxetan **63** und dem TXA_2 -Analoga **130**.

5.2 Derivatisierung der generierten 2,6-Dioxatricylo[3.3.1.0^{3,7}]nonane

Das hochfunktionalisierte Noradamantan-Ringgerüst der 2,6-Dioxatricylo[3.3.1.0^{3,7}]nonane **130** und **131** diente als Modellsystem für weitere Funktionalisierung der C2- und C6-Kohlenstoffatome. Die Versuche, einen Methyl- bzw. Benzylether am C6-Kohlenstoffatom des tricyclischen Acetats **130** zu etablieren, scheiterten (vgl. Abbildung 49). Die Acetat-Gruppe erweist sich unter den Bedingungen der basischen Veretherung⁶⁸ als instabil und das resultierende 3,6-Diol bildet ein Produktgemisch.

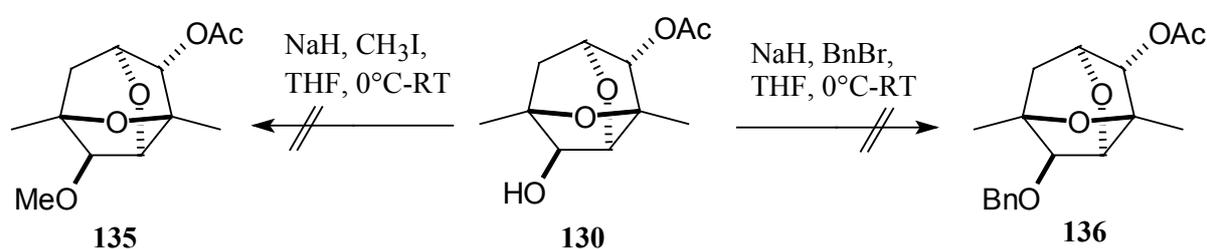


Abbildung 49: Gescheiterte Versuche für die Einführung eines Methyl- bzw. Benzylether.

Als ideale Schutzgruppe für die Hydroxy-Gruppe am C6-Kohlenstoffatom erwies sich der TBS-Ether. Die Einführung gelang mit TBSCl quantitativ unter Standardbedingungen und nach der Entfernung des Acetats mit DIBAH konnten die TBS-geschützten tricyclischen Alkohole **139/140** in 98% Ausbeute erhalten werden (vgl. Abbildung 50).⁶⁹ Anschliessend wurden die Alkohole **139/140** mit der Swern-Oxidation in die dioxatricyclischen Ketone **141/142** überführt und beide Verbindungen konnten, an dieser Stufe angelangt, chromatographisch voneinander getrennt werden (vgl. Abbildung 50). Ausgehend von den tricyclischen Hydroxyestern **130** und **131** gelingt die Darstellung der TBS-geschützten Ketone **141** und **142** über drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 81%.

⁶⁸ Wilson, T. M.; Kociensky, P.; Jarowicki, K.; Isaac, K.; Hitchcock, P. M.; Faller, A.; Campbell, S. F. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 1767; Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Hwang, C.-K.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1118; Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506; Mirrington, R. N.; Feutrill, G. I. *Org. Synth. Coll. Vol. VI* **1988**, 859.

⁶⁹ Chaudary, S. C.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99.

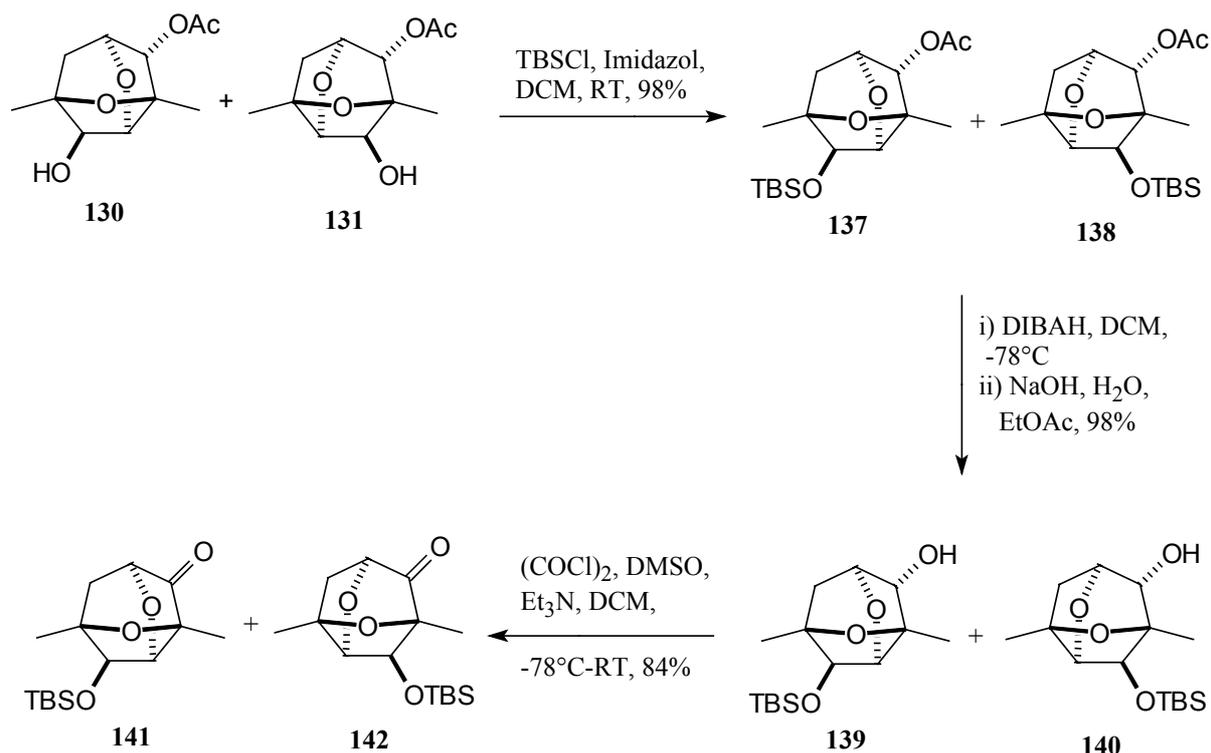


Abbildung 50: Darstellung der tricyclischen Ketone **141** und **142**.

Nach der Entschützung des TBS-Ether **141** wird der Ketoalkohol **143** erhalten. Die hohe Polarität des tricyclischen Ketoalkohols **143** senkte die Ausbeute auf 56% nach der wässrige Aufarbeitung (vgl. Abbildung **51**).

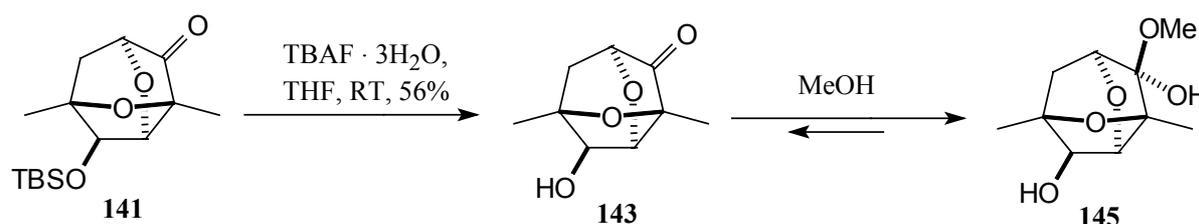


Abbildung 51: Bildung stabiler Halbacetale durch den Abbau von Ringspannung.

Mit der Darstellung der am C6-Kohlenstoffatom silylgeschützten tricyclischen Alkohole **130** und **131** war der Weg für eine zielgerichtete Funktionalisierung des tricyclischen Grundgerüsts am C3-Kohlenstoffatom sowie am C6-Kohlenstoffatom erreicht. Gegenüber den Arbeiten von J. Reinecke und J. Wittenberg ist neben der kurzen Synthese des Dioxatricyclus nun auch durch den Einsatz orthogonaler Schutzgruppen eine neue Flexibilität für die weitere

Chemie des Tricyclus erreicht. Der tricyclische Ketoalkohol **143** ist durch das sp^2 -Zentrum am C3-Kohlenstoffatom ist eine sehr gespannte Verbindung. Die Löslichkeit der polaren Verbindung in MeOH ist gut, führt jedoch dazu, dass das System bestrebt ist die Spannung abzubauen, indem ein Nucleophil mit der Carbonylgruppe ein Halbacetal bildet (vgl. Abbildung **51**). Die resultierende sp^3 -Hybridisierung des C3 vermindert die Ringspannung. Die Umkehrung der Acetalisierung würde zu einer Erhöhung der Ringspannung führen. Eine ^{13}C -NMR-Messungen der Verbindung **143** in MeOD zeigte kein Signal im Bereich von Carbonylkohlenstoffatome. Statt dessen fanden sich im NMR-Spektrum Signale die ein Halbacetal belegen.

6. Synthese von C3- α -Amino substituierten Dioxatricyclen vom Dictyoxetantyp

6.1. Vorbetrachtungen

Polyhydroxylierte Alkaloide die den Monosacchariden ähneln und zusätzlich eine potentielle Antivirale- bzw. Antitumor-Eigenschaften besitzen, sind in der Natur weit verbreitet und bilden seit den letzten Jahren in der Naturstoffchemie ein interessantes Forschungsfeld. Es gibt unter den polyhydroxylierten Alkaloiden fünf Strukturklassen (die Piperidine, Pyrrolidine, Indolizidine, Pyrrolidizidine und Nortropane) deren Vertreter als zuckerähnliche Substanzen (sogenannte sugar mimics) direkt oder indirekt Glykosidasen inhibieren.⁷⁰ Die biologischen Eigenschaften der Azazucker beruhen gerade auf ihre strukturelle Ähnlichkeit mit den Monosacchariden. Einige natürliche Azazucker sind ausgeprägte Glykosidasen-Hemmstoffe und deshalb potentiell antiviral wirksam.⁷¹ Glykosidasen sind in vielen wichtigen biologischen Prozessen einbezogen⁷² und werden systematisch zu den Hydrolasen gerechnet. Ihre Wirkungsweise ist oft gruppenspezifisch auf die Art der gebundenen Zucker und der glykosidischen Bindung ausgerichtet.⁷³ Glucosidasen sind eine Untergruppe der Glykosidasen, die z. B. in reifenden Früchten, Hefe, einigen Mikroorganismen und in der Dünndarm-Schleimhaut vorkommen. Für die Behandlung der Diabetes kann die Isolierung von Inhibitoren, die Kohlenhydrat-Verwertung im Darm hemmen, von Interesse sein.

Im Jahre 1966 wurde Nojirimycin (NJ) **146** als erster Aminozucker mit der Eigenschaft die α - und β -Glykosidase zu inhibieren (vgl. Abbildung **52**), aus Kulturbrühen der *Streptomyces roseochromogenes* R-468 K und *S. lavendulae* SF-425 isoliert.⁷⁴ Die Verbindung **147**, vgl. Abbildung **52**, ist ein chemisch synthetisierter Inhibitor für die β -N-acetyl-glycosaminidase und wirkt zudem auf das β -N-Acetylglycosaminidase Isoenzym als kompetitiver Inhibitor.

⁷⁰ Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron:: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.

⁷¹ Fischer, P. B.; Coilion, M.; Karlsson, G. B.; James, W.; Butters, T. D.; Davis, S. J.; Gordon, S.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *J. Virol.* **1995**, *69*, 5791; Sattentau, Q. J.; Zolla-Pazner, S.; Poignard, P. *Virology* **1995**, *206*, 713; Taylor, D. L.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Kang, M. S.; Tymes A. S. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 273; Asano, N.; Kizu, H.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Matsui, K.; Okamoto, M.; Baba, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2349.

⁷² Winchester, B. G.; Fleet, G. W. J. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199.

⁷³ Asano, N. *Anal. Biochem.* **1989**, *180*, 195–204.

⁷⁴ Inoue, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.

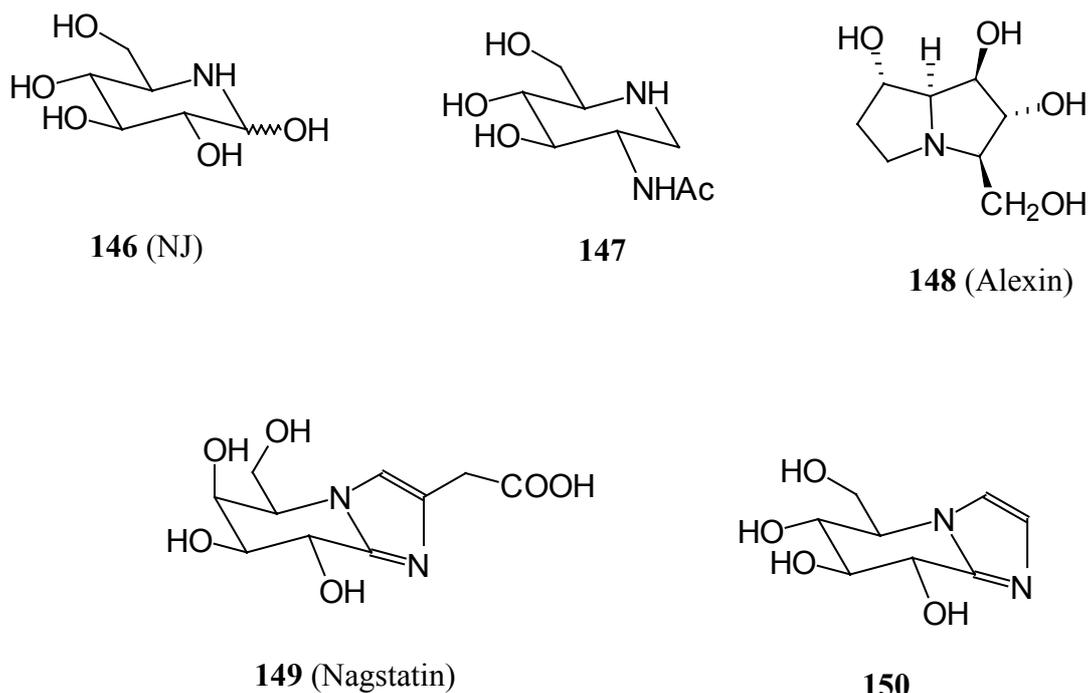


Abbildung 52: Beispiele für biologisch aktive Aminozucker.

Neben den Deoxynojirimycinen **146** (DNJ) gehören auch die cyclischen und bicyclischen Aminozucker zu den Verbindungen mit dem größten Interesse. Castanospermine, wie z. B. das Alexin **148**, besitzen die Eigenschaft die Bildung von Metastasen zu unterdrücken bzw. zu verhindern.⁷⁵ Des weiteren begünstigen das Alexin **148** und das Swainosinen die Immunreaktion der Zelle, indem z.B. die Interleukin-2 (IL-2) Bildung erhöht wird.⁷⁶ Somit hindern diese Substanzen Krebszellen in Ihrem Wachstum und aktivieren zusätzlich noch das eigene Immunsystem (Antitumor-Immunantwort). Selbst Aminozucker mit einem anellierten Imidazolring, wie das Nagstatin **149** und das Nagstatinderivat **150**, sind potente kompetitive Inhibitoren.⁷⁷

⁷⁵ Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer. Res.* **1986**, *46*, 5215; Spearman, M. A.; Ballon, J. M.; Gerrard, J. M.; Greenberg, A. H.; Wright, J. A. *Cancer Lett.* **1991**, *60*, 185.

⁷⁶ Bowlin, T. L.; Sunkara, P. S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *151*, 864.

⁷⁷ Aoyagi, T.; Suda, H.; Uotani, K.; Kojima, F.; Aoyama, T.; Horiguchi, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1404; Tatsuta, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 970.

6.2. Die Einführung der Amino-Funktion in das bicyclische Grundgerüst

Die zielgerichtete Einführung von einer bzw. zwei Aminofunktionen in das dioxatricyclische System führt zu neuen Stoffklassen. Diese hochfunktionalisierten Moleküle sind mit den pharmakologisch aktiven Aza- bzw. Aminozuckern durchaus vergleichbar. Die primäre Zielsetzung bestand jedoch zunächst in der Etablierung der Aminofunktion in das racemische bicyclische Grundgerüst *rac-29* (vgl. Abbildung 53). Für die Einführung der Aminogruppe in die C3-Position wurde eine reduktive Aminierung der Carbonylgruppe in Gegenwart eines Amins mit NaBH_3CN oder $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ erwogen.⁷⁸ Anschließend sollte das tricyclische Oxetangerüst aufgebaut werden.

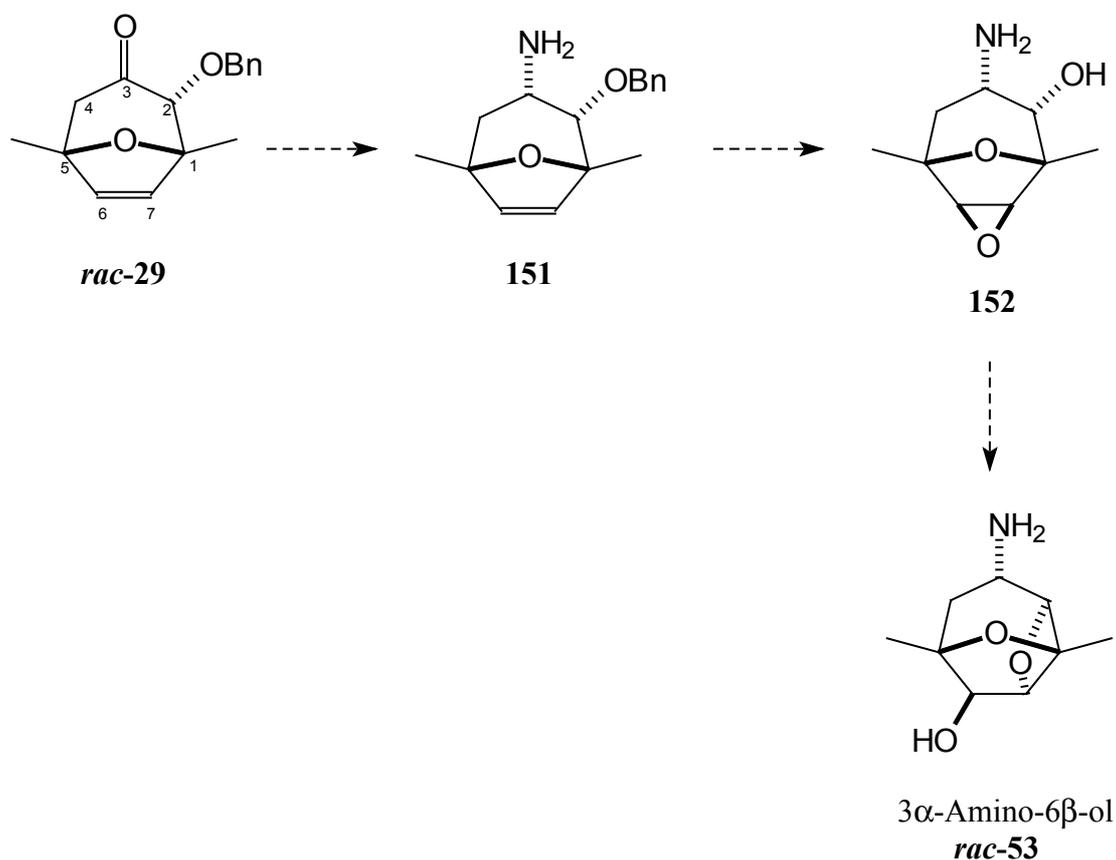


Abbildung 53: Geplante Synthese des 3 α -Amino-substituierten Dioxatricyclus *rac-53*.

⁷⁸ Review: Lane, C. F. *Synthesis* **1975**, 135; Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897; Mori, K.; Sugai, T.; Maeda, Y.; Okazaka, T.; Noguchi, T.; Naito, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5307; Umezawa, B.; Hohsino, O.; Sawaki, S.; Sashida, H.; Mori, K.; Hamada, Y.; Kotera, K.; Iitaka, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1783.

In der Literatur ist die reduktive Aminierung einer Carbonylgruppe an bicyclischen Systemen, wie dem von Norcampher oder dem Tropinon **153**, hinlänglich bekannt.⁷⁹ Dabei wird selektiv das intermediär gebildete Iminium zum axiale Amin reduziert (vgl. Abbildung **54**).

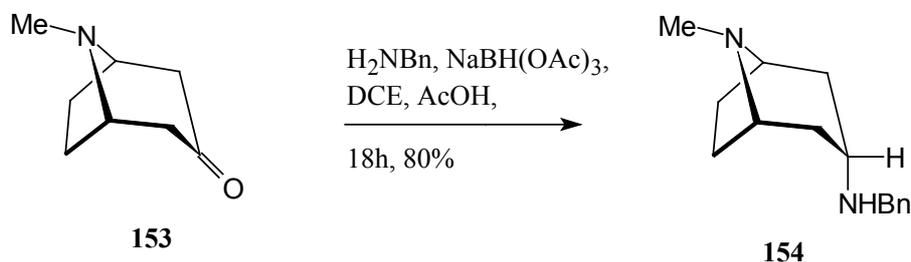


Abbildung 54: Reduktive Aminierung des Tropanons mit NaBH(OAc)_3 und Benzylamin zum Diamin **154**.

Ob diese Ergebnisse, insbesondere die Selektivität der Reduktion zum axialen Amin, auf das bicyclische System übertragbar sind, sollte experimentell ermittelt werden.

Die reduktive Aminierung des Bicyclus *rac*-**29** gelingt mit NaBH_3CN in Gegenwart von Ammoniumacetat bzw. primären Aminen, wie Methylamin und Benzylamin, in unterschiedlichen Ausbeuten.

Die folgende Abbildung **55** veranschaulicht die Ergebnisse der reduktiven Aminierung. Das beste Ergebnis wurde mit wasserfreiem Ammoniumacetat als Stickstoffquelle und NaBH_3CN als Reduktionsmittel erreicht (vgl. Abbildung **55**). Mit einer guten Ausbeute von 90% konnte das generierte primäre Amin **151** aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Die reduktive Aminierung des bicyclischen Ketons *rac*-**29** in Gegenwart von Methylamin zu der Verbindung **155** verlief mit einer Ausbeute von 38% unbefriedigend. Auch die Ausbeute der Aminierung mit α -Methylbenzylamin zum Bicyclus **156** war mit 40% unzureichend. Anhand der durchgeführten reduktiven Aminierungen am bicyclischen α -Benzyloxyketon *rac*-**29** zeigte sich die bevorzugte selektive Bildung des axialen Amins (**151**, **155** und **156**).

⁷⁹ Abdel-Magid, F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.

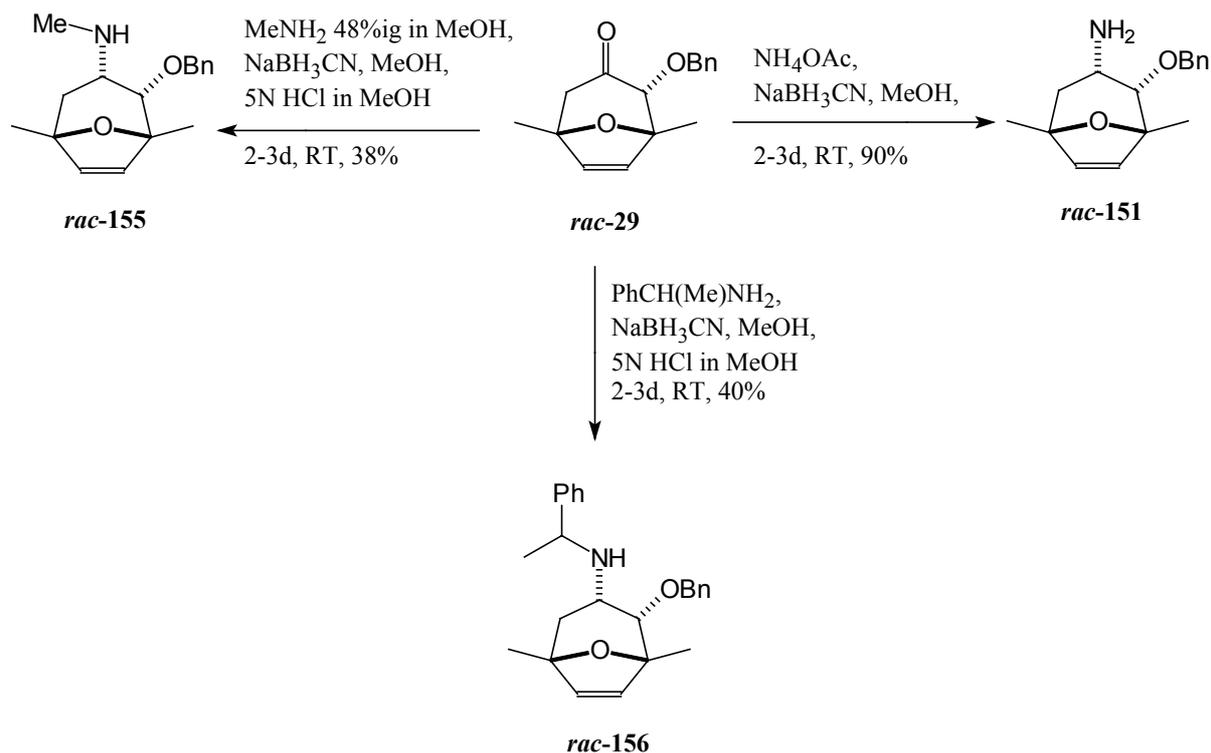


Abbildung 55: Reduktive Aminierungen des bicyclischen Ketons *rac-29*.

Die Abbildung **56** veranschaulicht den Angriff des Cyanoborhydrides auf das sich bildende intermediäre Iminium-Ion zum α -Amin **151**. Dabei wirkt das Sauerstoffatom der Etherbrücke mit seinen freien Elektronenpaare dirigierend auf den nucleophilen Angriff des Cyanoborhydrids. Zusätzlich schirmt die Benzylgruppe einen Angriff von unten ab, so dass die Bildung des energetisch günstigeren equatorialen Amins unterbleibt und sich selektiv das α -Amin **151** bildet.

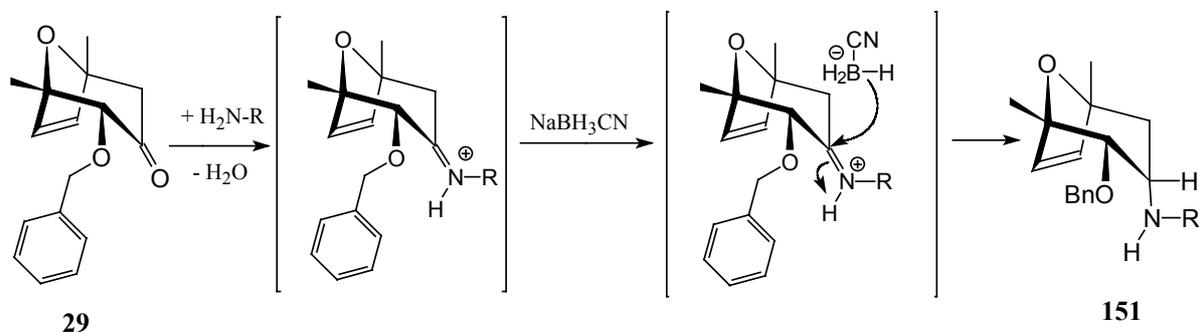


Abbildung 56: Selektive Reduktion des intermediär gebildete Iminium-Ion zum bicyclischen α -Amin **151**.

Für den geplanten Aufbau des dioxatricyclischen Systems wurde die Etablierung einer primären Aminogruppe favorisiert. Das Benzylamin **156** wäre ungeeignet, da die *N*-Benzylgruppe unter den Reaktionsbedingungen für die Entschützung des Benzylalkohols am C2-Kohlenstoffatom auch abgespaltet werden kann.⁸⁰ Die Freilegung der Hydroxyfunktion am C2-Kohlenstoffatom ist notwendig für die intramolekulare Cyclisierung zum Oxetan. Eine freie Aminogruppe am C3-Kohlenstoffatom in α -Position zur Hydroxygruppe kann das Epoxid gleichsam öffnen und würde den Fünfring generieren.

6.3. Aufbau eines tricyclischen Oxetans mit einer NHBz-Gruppe am C3

Die Umsetzung des racemischen Bicyclus mit Ammoniumacetat und Natrium-cyanoborhydrid in Methanol gelang in einer akzeptablen Ausbeute von 66%. Nachdem das primäre Amin **151** vorlag, sollte dieses mit Benzoylchlorid in das entsprechende Amid **157** überführt werden. Die Umsetzung zum Benzoesäureamid wurde gewählt, da mit dieser *N*-Schutzgruppe eine gewisse Stabilität gegenüber den weiteren Reaktionen am bicyclischen System zu erwarten war. Für die folgenden Schritte ist dies notwendig, da die zuvor nucleophile Amino-Gruppe nun in einen Akzeptorsubstituenten überführt werden konnte.

Das erhaltene Amin **151** wurde als Rohprodukt mit BzCl unter Standardbedingungen in das Amid **157** überführt (vgl. Abbildung **57**). Anschließend wurde das bicyclische ungesättigte Amid **157** entsprechend den am C3-Kohlenstoffatom oxa-substituierten Bicyclen zunächst mit *m*-CPBA zur Verbindung **158** epoxidiert und die Benzylgruppe mit Pd auf Aktivkohle unter H₂-Atmosphäre entfernt, so dass das Hydroxyepoxid **159** erhalten wurde. Die Entschützung verlief mit einer Reaktionsdauer von 4 d sehr langsam und der tricyclische Alkohol **159** konnte nur in einer Ausbeute von 49% isoliert werden.

Bei der Debenzylierung zum tricyclischen Alkohol **159** bildete sich zudem mit 13% ein Nebenprodukt, dass nach Auswertung der spektroskopischen Daten als das *N*-Benzoyl-geschützte Oxetan **160** identifiziert wurde (vgl. Abbildung 57).

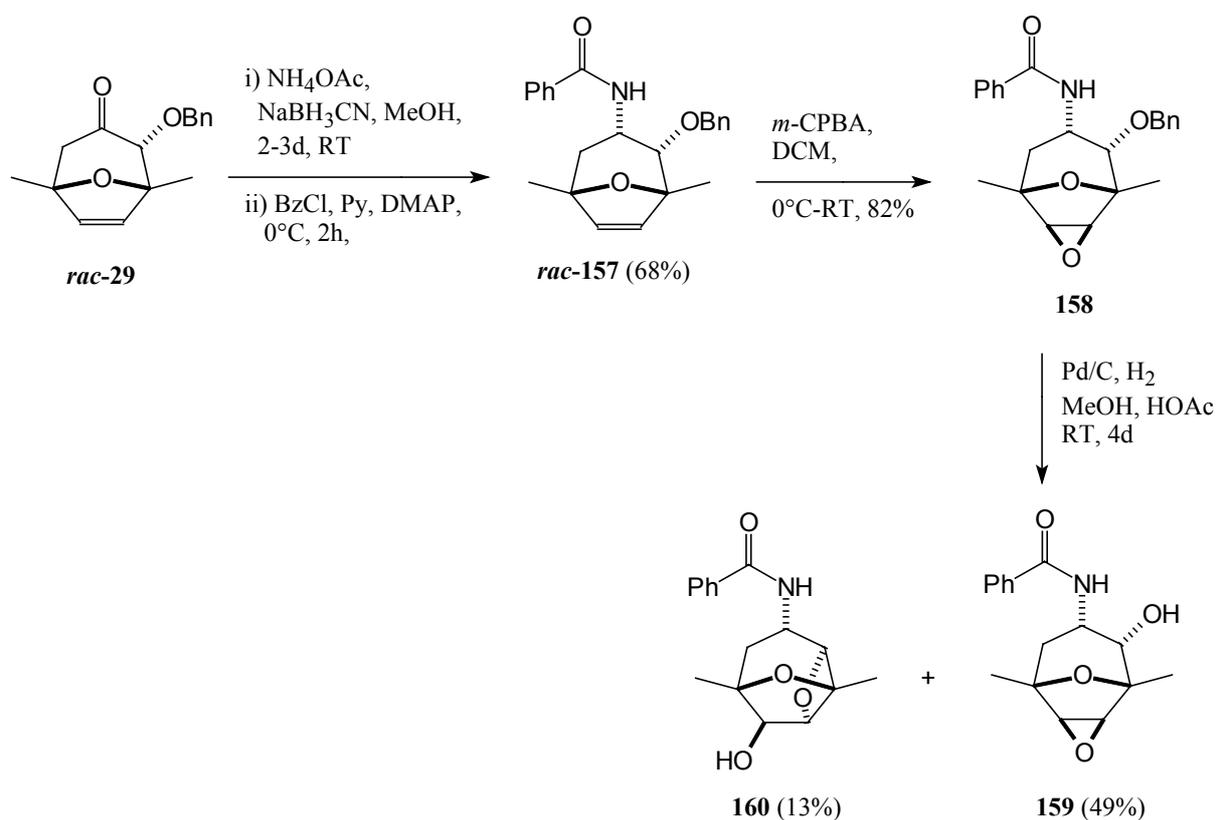


Abbildung 57: Synthese des tricyclischen *NH*-benzoyl-geschützten Hydroxyepoxids **159** und spontane Cyclisierung zum Oxetan **160**.

Eine anschließend durchgeführte Röntgenstrukturbestimmung bestätigte das Ergebnis der Debenzylierungsreaktion (vgl. Abbildung 85).

⁸⁰Jung, M. E.; Longmei, Z.; Tangsheng, P.; Huiyan, Z.; Yan, L.; Jingyu, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3528;

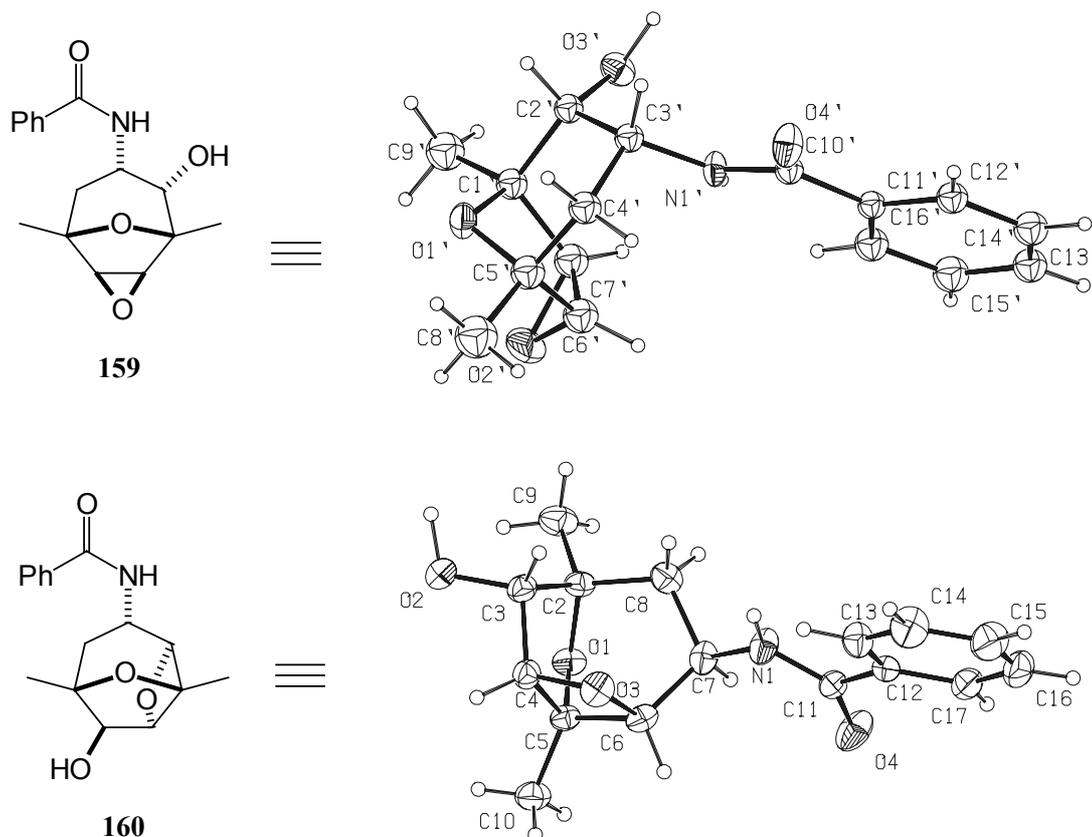


Abbildung 58: Röntgenstruktur des Hydroxyepoxids **159** (Ansicht von der Seite) und des dioxatricyclische Benzoesäureamid **160** (Ansicht von unten).

Da die Cyclisierung zum Oxetan **160** das eigentliche Ziel des Syntheseweges darstellt, kann die Entschützung insgesamt mit 62% angegeben werden, darin enthalten: 49% (Epoxyalkohol **159**) + 13% (Oxetan **160**), was somit ein unerwartet gutes Ergebnis darstellt.

6.3.1 Cyclisierung des *NH*-benzoyl-geschützten Hydroxyepoxids zum Oxetan.

Nachdem die freie Hydroxygruppe im bicyclischen Epoxid vorlag, wurde nach einer Methode für die intramolekulare Epoxidöffnung zum gewünschten Oxetan gesucht. Durch die spontane Cyclisierung des Epoxyalkohols **159** unter leicht sauren Reaktionsbedingungen bei der Entschützung der Benzylgruppe am C2-Kohlenstoffatom und den Erfahrungen mit den am C3-Kohlenstoffatom sauerstoffsubstituierten Oxabicyclen wurde zunächst mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die Cyclisierung zum Oxetan **160** versucht. Dabei kam es jedoch zu einem Zerfall des Moleküls (vgl. Abbildung **59**). Nach dem Scheitern der Lewis-sauren Katalyse wurden Vorversuche unter basischen Bedingungen mit KOtBu (kat. ZnBr_2) bzw. NaH durchgeführt. Das acide Proton der Amidgruppe erfordert bei der basischen Cyclisierung den Einsatz von mindestens zwei Äquivalenten Base pro Epoxid, was die Oxetan-Bildung erschweren könnte. Eine intramolekulare basische Epoxidöffnung konnte bei den Vorversuchen (vgl. Abbildung **59**) nur in einem geringen Umfang, per DC-Kontrolle, beobachtet werden.

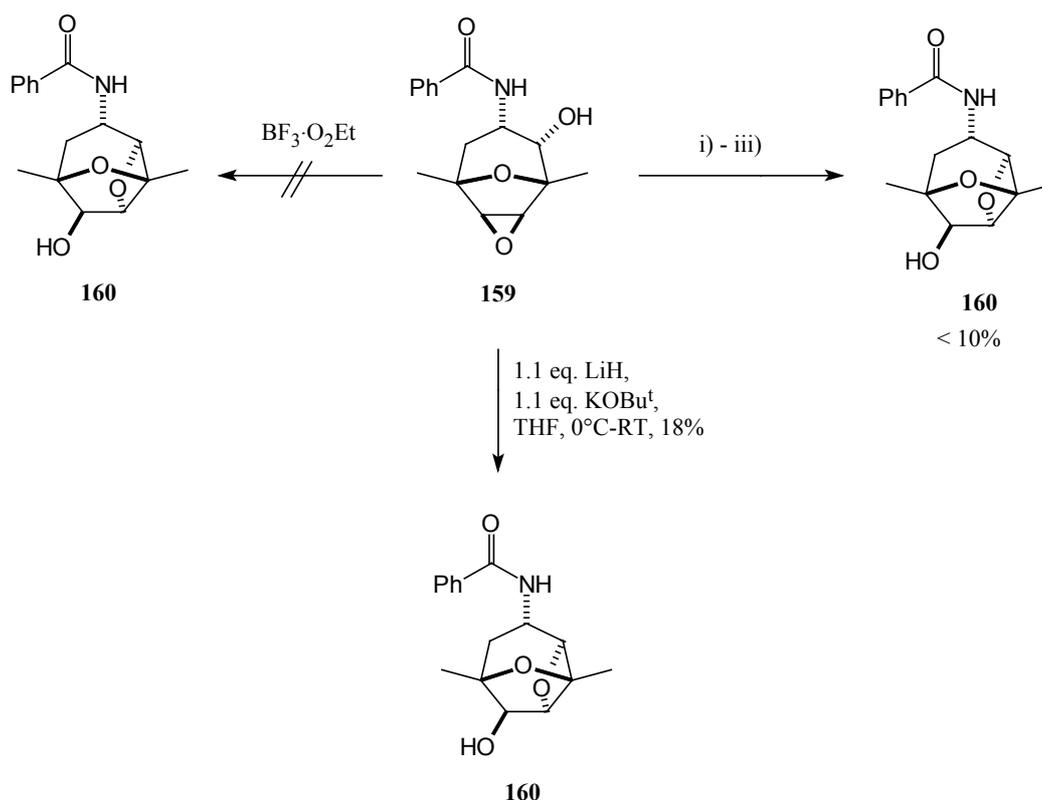


Abbildung 59: Versuche für die intramolekulare Cyclisierung zum Oxetan **160**.

Reaktionsbedingungen: i) KOtBu^t , ZnBr_2 , DCM, RT; ii) KOtBu^t , THF, RT iii) NaH , Cyclohexan, RT;

Mit dem Ergebnissen aus den Vorversuche gelang die Cyclisierung durch ein Gemisch aus LiH/KO^tBu (1:1) in einer Ausbeute von 18% (vgl. Abbildung 59). Das aus der Cyclisierungsreaktion reisolierte Edukt **159** konnte anschließend erneut unter basischen Bedingungen cyclisiert werden, wobei der Umsatz nicht über 18% lag.

Die geringe Ausbeute bei der Bildung des tricyclischen Oxetans **160** kann darin liegen, dass mit dem ersten Basen-Äquivalent das Amid und erst mit dem zweiten Äquivalent die Hydroxyfunktion am C2-Kohlenstoffatom zum Alkoholat deprotoniert wird (vgl. Abbildung 60). Das so erhaltene Dianion soll zum tricyclischen Oxetan **160** abreagieren

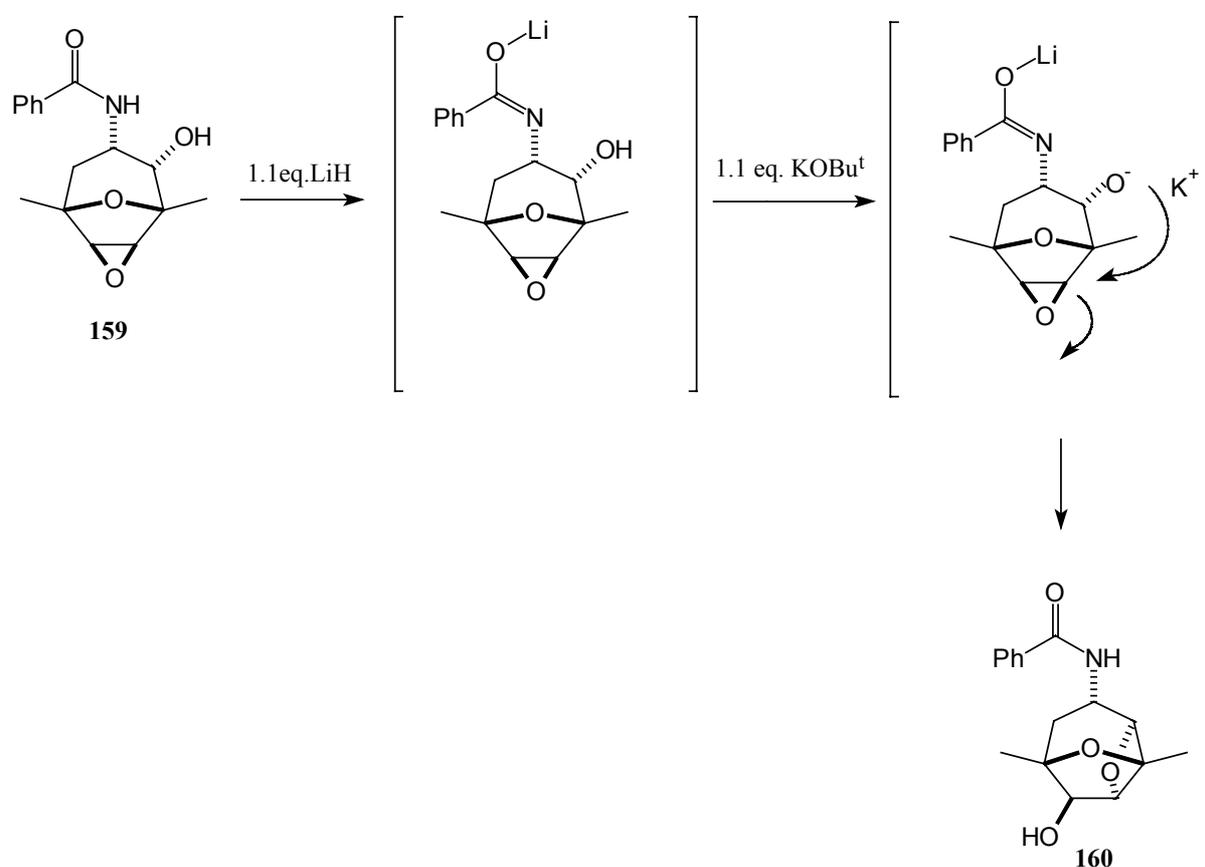


Abbildung 60: Möglicher Mechanismus der basischen Cyclisierung zum Oxetan **160**.

Aus dem dargestellten synthetisierten Oxetan **160** kann die Aminofunktion am C3-Kohlenstoffatom durch Hydrolyse zum α -Amin *rac*-**53** freigelegt werden und anschließend in Analogie zu den vorgestellten Azazucker auf eine mögliche Glykosidasen inhibierende Aktivität hin untersucht werden (vgl. Abbildung 61). Selbst die Reduktion des Amids **160** mit

LiAlH_4 zum korrespondierenden Benzylamin **161** führt, allein durch den Dioxatricyclus, zu einer Verbindung mit einem berechtigten pharmakologischen Potential.

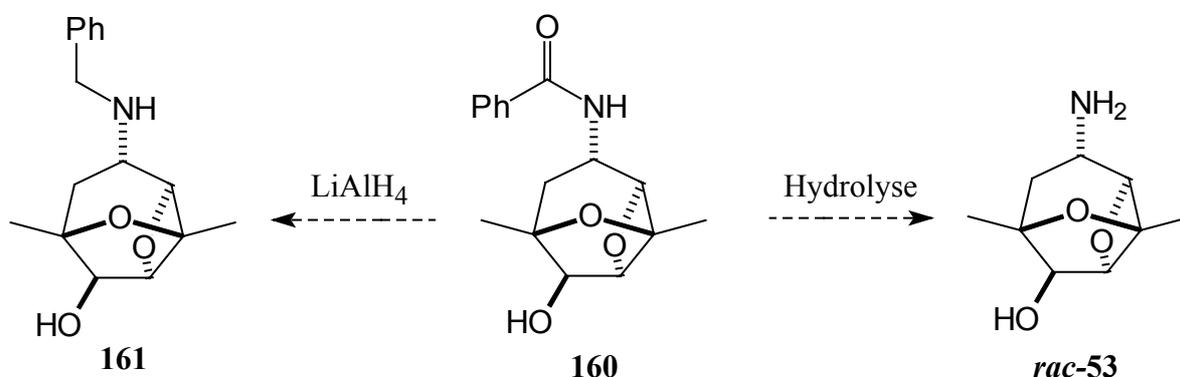


Abbildung 61: Mögliche Derivatisierung des tricyclischen C3-aminosubstituierten Oxetans **160**.

Die Synthese der Verbindungen *rac*-**53** und **161** für weitere Untersuchungen, setzt zunächst eine Optimierung der Cyclisierung zum Oxetan voraus. Im Rahmen der Dissertationsarbeit sollte mit dem Einsatz der stabileren *NH*-BOC-Schutzgruppe (vgl. Kap. 7) eine Alternative für das verwendete *NH*-Benzamid gefunden werden. Für eine weitere Funktionalisierung des tricyclischen Systems wurde versucht die α -Hydroxygruppe des Hydroxyepoxids **159** in das Keton **162** zu überführen. Sowohl mit PCC als Oxidationsmittel als auch mit der Swern-Oxidation konnte das tricyclische Keton nicht generiert werden (vgl. Abbildung **62**).

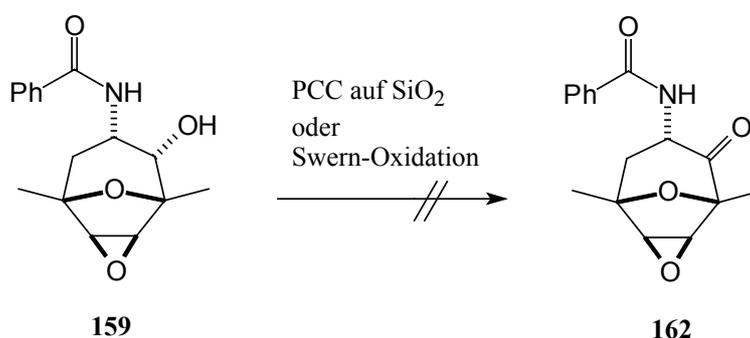


Abbildung 62: Gescheiterte Oxidationsversuche der Hydroxygruppe am C2-Kohlenstoffatom.

7. Synthese substituierter 2-Oxa-6-azatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane als Scopolin-Analoga

7.1. Die NH-BOC-Schutzgruppe für die Synthese funktionalisierter Scopolin-Derivate

Mit den gewonnenen Erkenntnissen aus der Sequenz des racemischen *N*-benzoylgeschützten Bicyclus wurde nach der reduktiven Aminierung die axiale Aminogruppe BOC-geschützt. Das *tert*-Butoxycarbamat als Standardschutzgruppe für Aminofunktionen, z.B. in der Peptidchemie,⁸¹ ist viel stabiler als die Penylacetogruppe.⁸² Der NH-BOC-Bicyclus **163** konnte durch die Umsetzung von BOC₂O mit dem bicyclischen Amin **151** in einer deutlich höheren Ausbeute von 87% gegenüber dem NH-COPh-substituierten **157** isoliert werden (vgl. Abbildung **63**).⁸³ Als Alternative hätte man auch BOC-ON, ein „aktiviertes“ BOC₂O, einsetzen können.⁸⁴ Die anschließende Epoxidierung unter Standardbedingungen mit *m*-CPBA zum Epoxid **164** verlief mit 95% sehr gut und die darauffolgende Debenzylierung mit Pd auf Aktivkohle ergab das gewünschte Hydroxyepoxid **165** in 86%, sowie ein Nebenprodukt mit 10 %, das nach Auswertung der NMR-Spektren kein Oxetan war.

Ein Wechsel des Solvens von MeOH zu EtOAc bei der Debenzylierung führte zu einer ausschließlichen Bildung des Epoxyalkohols und verbesserte die Ausbeute.

⁸¹ Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10067.

⁸² Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424; McKey, F. C.; Albertson, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4686; Anderson, G. W.; McGregor, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6180; Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 98; Agami, C.; Couty, F.; Lam, H.; Mathieu, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8783

⁸³ Hirai, Y.; Terada, T.; Okaji, Y.; Yamazaki, T.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4755; Keller, O.; Keller, W. E.; van Look, G.; Wersin, G. *Org. Synth. Coll. Vol. VII* **1990**, *70*; Paleveda, W. J.; Holly, F. W.; Veber, D. F. *Org. Synth. Coll. Vol. VII* **1990**, *75*; Ohfuné, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511; Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424.

⁸⁴ Itoh, M.; Hagiwara, D.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *49*, 4393; Hesse, M.; Vavrecka, M. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 847; Barlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304; Martin, S. F.; Zinke, P. W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6600.

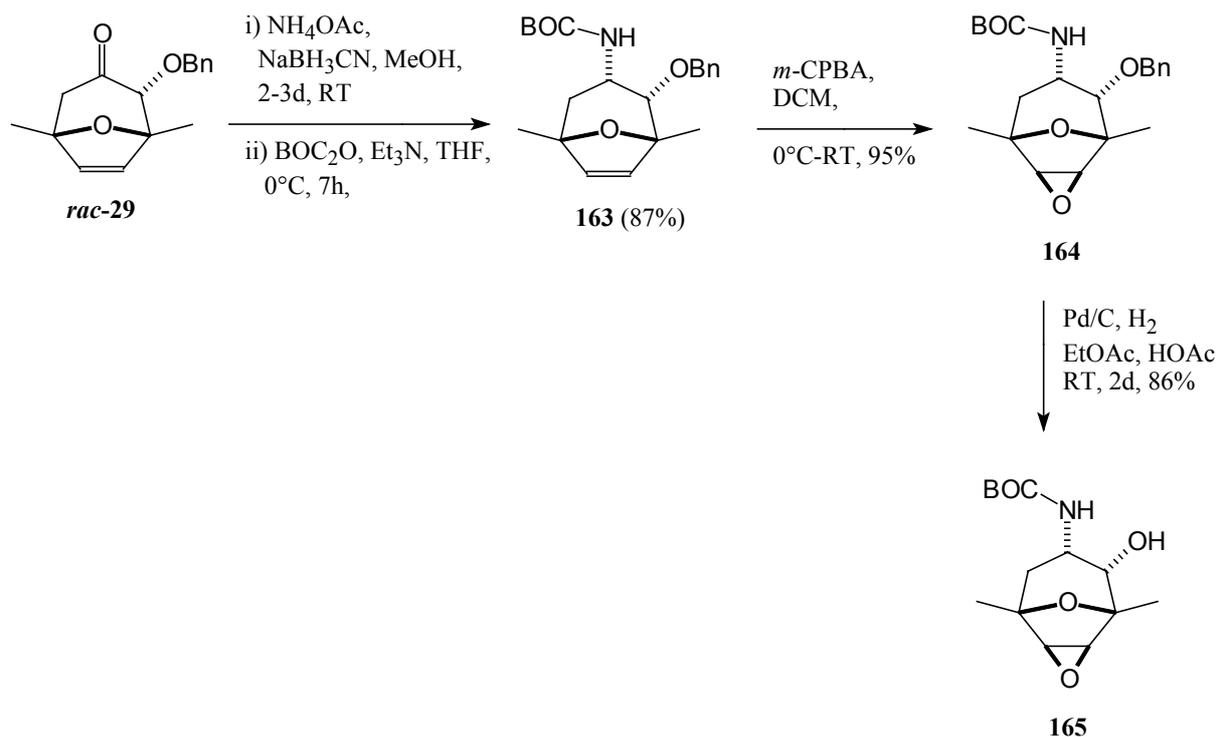


Abbildung 63: Synthese des *NH*-BOC-geschützten Hydroxyepoxid **165**.

Nachdem die Generierung des freien Epoxyalkohols **165** ohne Probleme gelang, wurde nach einer Möglichkeit für die quantitative intramolekulare Cyclisierung zum Oxetan gesucht. Die Cyclisierungsversuchen im Abschnitt 6.3 favorisieren eine basische intramolekulare Epoxidöffnung. Der Einsatz von KO^tBu schien nicht sehr geeignet und ein durchgeführtes Experiment bestätigte dies auch. Anstelle einer Oxetanbildung wurde mit dem Einsatz von $\text{LiH}/\text{KO}^t\text{Bu}$ (1:1) die Bildung des cyclischen Carbamates **167** beobachtet (vgl. Abbildung **64**). Die freie *syn*-vicinale Hydroxy-Gruppe am C2-Kohlenstoffatom scheint unter basischen Bedingungen den Carbonyl-Kohlenstoff der *NH*-BOC-Schutzgruppe intramolekular anzugreifen und es bildet sich in das cyclische Carbamat **167**.⁸⁵

⁸⁵ Seitz, B.; Kühlmeyer, R.; Weller, T.; Meier, W.; Ludin, C.; Schwesinger, R.; Knothe, L.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1745.

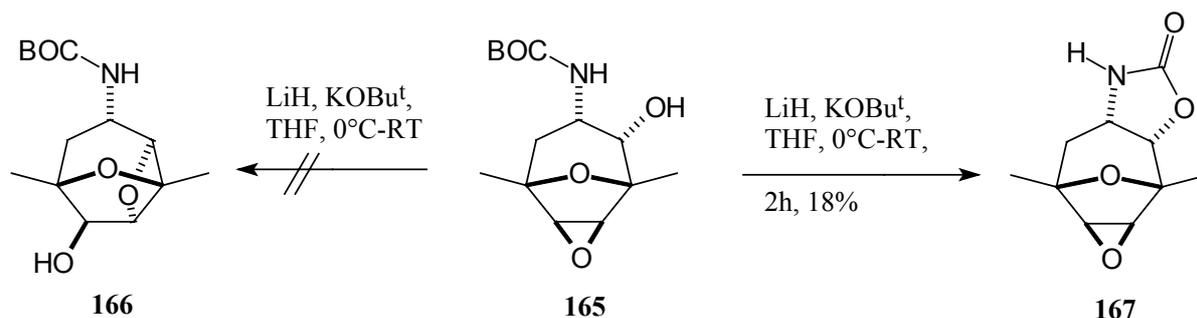


Abbildung 64: Gescheiterte Cyclisierungsversuche zum Oxetan **166**.

Bei der Synthese des Thienamycin **170** von Merck 1980 wurde ein N-Trimethylsilyldibenzylaspartat **168** mit tBuMgCl intramolekular zum β -Lactam **169** cyclisiert (vgl. Abb. **65**).⁸⁶ Dies zeigt das synthetische Potential von sterisch anspruchsvollen Grignard-Reagenzien die, als Base fungierend und zugleich schwach Lewis-sauer, eine intramolekulare Cyclisierung initiieren können.

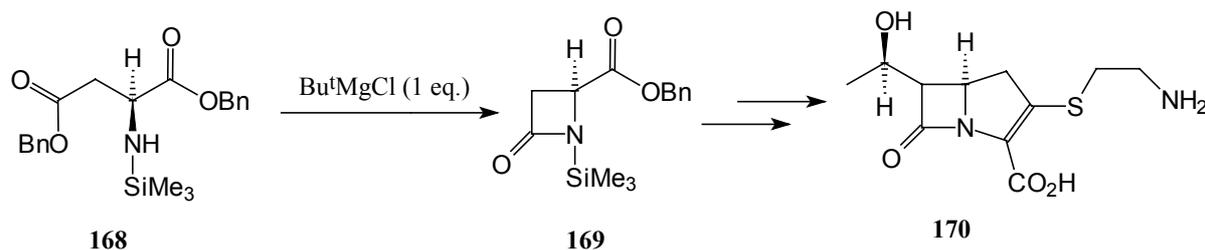


Abbildung 65: Intramolekulare Lactonisierung mit tBuMgCl bei der Synthese des Thienamycin **170** von Merck.

Die Strategie für den Einsatz der „basischen“ Lewisäure tBuMgCl bestand darin, dass die Grignardverbindungen den Alkohol und nicht das Amid deprotoniert und das gebildete Alkoholat anschließend das Epoxid intramolekular öffnet. Dabei ist es wichtig, dass die gebildete O-MgX-Bindung nicht zu stark ist, so dass das intermediär gebildete Metallkation $[\text{ClMg}]^+$ als Lewis-Säure agiert, den Epoxid-Sauerstoff polarisiert und dabei den Ring für den intramolekularen nuclephilen Angriff des Alkoholats öffnet (vgl. Abbildung **66**).

Die gewünschte Bildung des Oxetans konnte durch den Einsatz des tBuMgCl nicht erreicht werden. Die Chemoselektivität des Grignard-Reagenz war unzureichend, bzw. die Acidität

⁸⁶ Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161.

des amidischen Protons zu hoch, so dass nur der Carbamat-Stickstoff am C3-Kohlenstoffatom deprotoniert wurde und nicht der Alkohol.

Tatsächlich erwies sich das tBuMgCl als ideales Reagenz für die Bildung der thermodynamisch stabileren tricyclischen *NH*-BOC-geschützten Pyrrolidin-Derivate **171** und **172** (vgl. Abbildung 66).⁸⁷ Das so generierte Tropangerüst ist hochfunktionalisiert und bietet durch die freien Hydroxygruppen mehrere Ansatzpunkte für weitere Derivatisierungen.

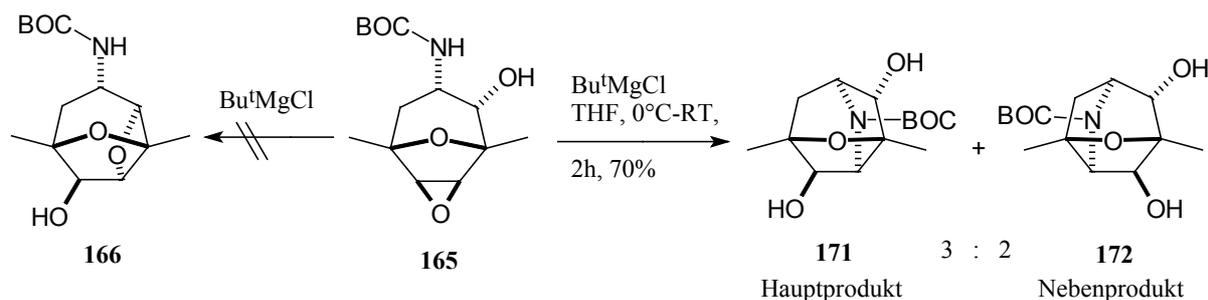


Abbildung 66: Cyclisierungsprodukte aus der Umsetzung von **165** mit tBuMgCl .

Das durch tBuMgCl generierte Tropangerüst findet sich in der Natur in Form des Scopolin **165** wieder (vgl. Abbildung 67).⁸⁸ Dieses Alkaloid, auch als Cumarin-Glykosid bezeichnet, kann aus der Pflanzen *Datura spp.* und *Scopolia tanguticus* isoliert werden,⁸⁹ oder durch die Hydrolyse von Scopolamin **174**. Eine Pharmakologische Wirkung kann dem Scopolin **173** selber nicht zugeordnet werden, da es in der Natur stets in Verbindung mit Scopolamin oder deren Derivaten auftritt. Dagegen wirkt das Alkaloid Scopolamin **174** ähnlich wie das Atropin als Parasympatholytikum und wird deshalb in der Medizin als Sedativa gegen die Reisekrankheit und als starkes Narkotikum eingesetzt.

Die intramolekulare Cyclisierung des Epoxids **165** zum Scopolinderivat ergab die beiden unterschiedlichen Diastereomere **171** und **172** (vgl. Abbildung 67). Wenn das generierte Tropangerüst als neue Leitstruktur gewählt wird, so fallen die verschiedenen Substitutionsmuster der freien Hydroxy-Gruppen auf. Im Hauptprodukt **171** sind die Hydroxygruppen beide äquatorial am C2- und C6-Kohlenstoffatom, jedoch bei dem

⁸⁷ Seitz, B.; Kühlmeyer, R.; Weller, T.; Meier, W.; Ludin, C.; Schwesinger, R.; Knothe, L.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1745.

⁸⁸ Mann, J.; Barbosa, L.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 787; Hesse, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 271, 100; Heusner, A. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1063; Fodor, G. *Nature* **1952**, *170*, 278; Stereochemistry and Configuration of Scopolamine: Fodor, G., Kovács, Ö. *J. Org. Chem.* **1953**, 2341.

⁸⁹ *Datura spp.* auch Engelstropfpete genannt

Nebenprodukt **172** an den Positionen C2 äquatorial und am C4-Kohlenstoffatom axial angeordnet (vgl. Abbildung **67**).

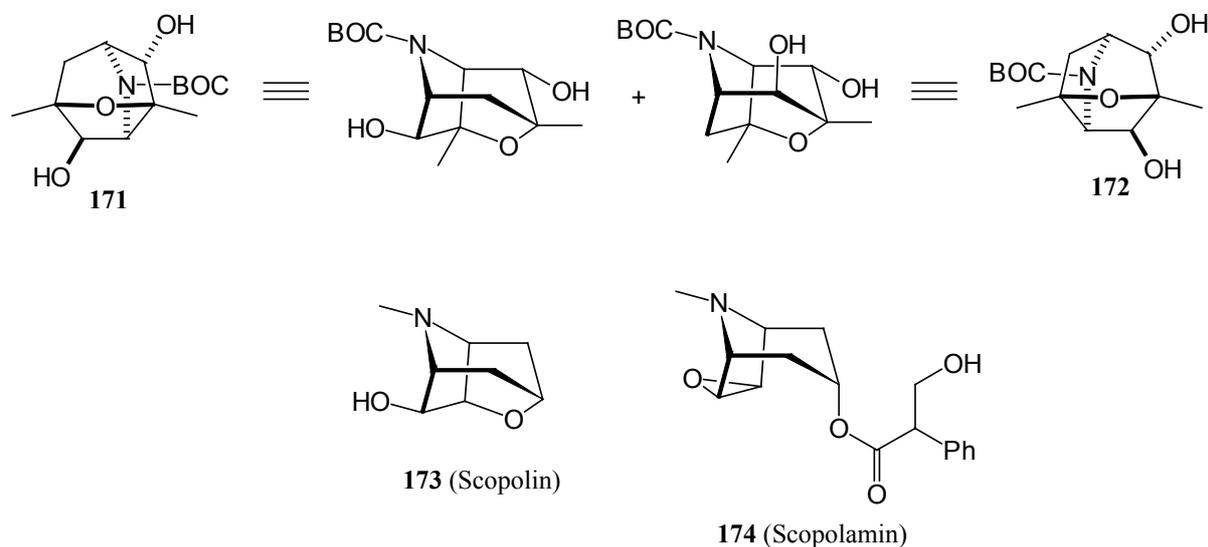


Abbildung 67: Scopolinderivate **171** und **172**, Scopolin **173** und Scopolamin **174**.

Die dargestellten Diastereomere unterscheiden sich nur in zwei Stereozentren, von insgesamt sechs im Molekül vorhandenen Stereozentren und lassen sich chromatographisch schwer trennen. Eine durchgeführte Röntgenstrukturbestimmung von dem Hauptprodukt **171** bestätigte die spektroskopischen Ergebnisse (vgl. Abbildung **68**).

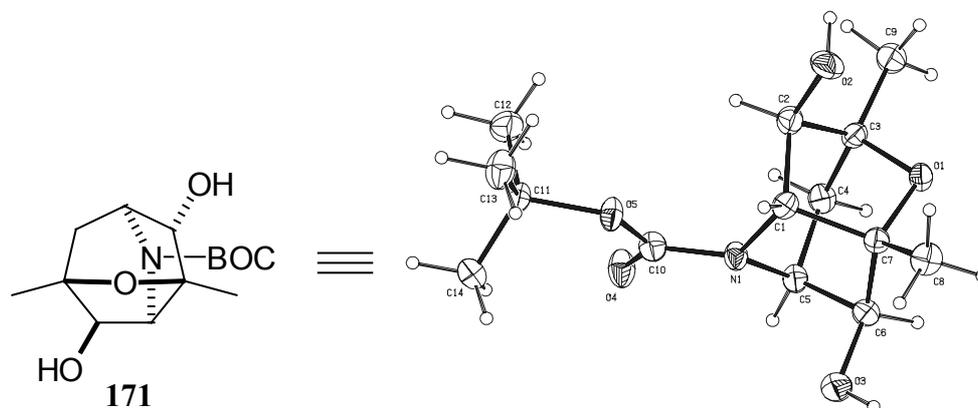


Abbildung 68: Röntgenstruktur des Cyclisierungsproduktes **171**.

Fletcher *et al.* führte 1990 bei der Synthese des Epibatidin **177** eine ähnliche Cyclisierung für die Darstellung des Tropangerüsts durch (vgl. Abbildung **69**). Dabei wurde das *exo*-cyclische Trifluoracetamid **175** in das freie Amin überführt, das anschließend *in-situ* das Epoxid intramolekular nucleophil öffnete und sich somit das gewünschte bicyclische Epibatidin-Grundgerüst **176** bildete.⁹⁰

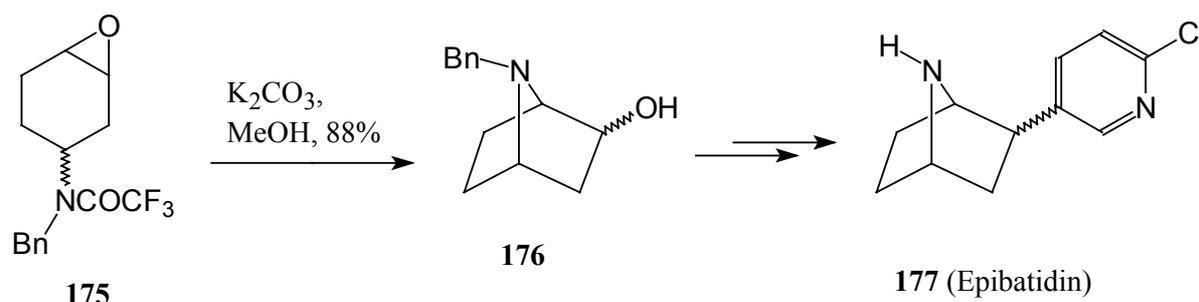


Abbildung 69: Intramolekularer Cyclisierungsschritt zum bicyclischen Pyrrolidin-Derivat **176** bei der Totalsynthese des Epibatidin von Fletcher *et al.*.

Ausgehen vom bicyclischen Keton *rac*-**29** mit drei asymmetrischen C-Atomen wurde in fünf Stufen ein hochfunktionalisiertes tricyclisches Gerüst mit drei weiteren asymmetrischen Zentren generiert. Dies stellt somit eine kurze und effiziente Synthese oxygenerter cyclischer Tropanalkaloide dar. Neben der klassischen Tropan-Synthese von Robinson und Schöpf aus dem Jahre 1935 werden in einigen moderneren Synthesen Tropanalkaloide durch eine [4+3]-Cycloaddition dargestellt. Dabei wird ein Oxyallyl-Kation mit einem *N*-Carbonylmethoxypyrrol- bzw. Isoindolderivat umgesetzt. Für die Generierung der Oxyallyl-Kationen aus Polybromoketonen hat sich der Einsatz von Zn/CuCl,⁹¹ Fe₂CO₈,⁹² sowie Et₂Zn bewährt.⁹³ Der Einsatz von Polybromoketonen und Organometallverbindungen für die Tropasynthese im großen Maßstab ist vom heutigen ökologischen Standpunkt aus betrachtet, als problematisch zu bewerten. Dagegen ist der Weg über eine [4+3]-Cycloaddition zwischen

⁹⁰ Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Hobbs, S. C.; Mitchell, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1216; Fletcher, S. R.; Baker, R.; Chambers, M. S.; Herbert, R. R.; Hobbs, S. C.; Thomas, S. R.; Verrier, H. M.; Watt, A. P.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1771.

⁹¹ El-Khawaga, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett* **1990**, 519.

⁹² Hayakawa, Y.; Baba, Y.; Makino, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1786.

⁹³ Mann, J.; Barbosa, L.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 787; Paporin, J.-L.; Crévisy, C.; Toupet, L.; Grée, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3909.

Silylenolacetalen und substituierten Furanen zu Oxabicyclen und dem anschließenden Aufbau des Tropangerüsts eher unbedenklich.

7.2. Funktionalisierung der Scopolinderivate

Das Ziel der angestrebten Synthese war die Einführung von zwei chemisch differenten Aminofunktionen in das tricyclische Oxetan-System. Dabei lag es nahe eine Aminofunktion relativ früh im System zu etablieren, bevor der Oxetanring im System aufgebaut wird. Die mit dem $t\text{BuMgCl}$ dargestellten *NH*-BOC-geschützten Tropangerüste **171** und **172** sind nicht weniger interessant, als die tricyclischen Oxetane. Für die Einführung einer weiteren Amino-Gruppe am C6-Kohlenstoffatom wurde die reduktive Aminierung in Betracht gezogen (vgl. Abbildung **70**).

Entgegen der bisherigen Strategien für die Schützung der generierten Aminofunktion sollte anschließend mit *Z*-Alanin (*Z* = *N*-Benzyloxycarbonyl) eine Peptid-Bindung geknüpft werden. Dafür wurde das tricyclische Diol **171** durch eine Swern-Oxidation in den Ketoalkohl **178**, mit einer Ausbeute von 60%, überführt. Der Ansatz der Swern-Oxidation war so ausgelegt, das nur eine Hydroxygruppe oxidiert werden konnte. Es konnte eine bevorzugte Oxidation der Hydroxy-Gruppe am C2-Kohlenstoffatom beobachtet werden (vgl. Abbildung **70**). Nach dem Erhalt des Ketons **178** wurde dieses reduktiv mit NH_4OAc in Gegenwart von NaBH_3CN aminiert und das resultierende Amin mit *Z*-Alanin⁹⁴ in Gegenwart von DCC in das Peptid **179** überführt.⁹⁵ Die Ausbeute ist mit 14% über zwei Stufen entgegen den Erwartungen sehr schlecht ausgefallen.

⁹⁴ Seebach, D.; Charczuk, R.; Gerber, C.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, Vol. 72, 401.

⁹⁵ Bodanszki, M. *Peptid Chemistry: A Practical Textbook*; Springer: New York **1988**; Hudson, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 617; Wang, S. S.; Tam, J. P.; Wang, B. S.; Merifield, R. B. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1981**, 19, 459; Balcom, J. P.; Petersen, N. O. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1922; DeTar, D. F.; Silverstein, R. *J. Am. Chem. Soc.*

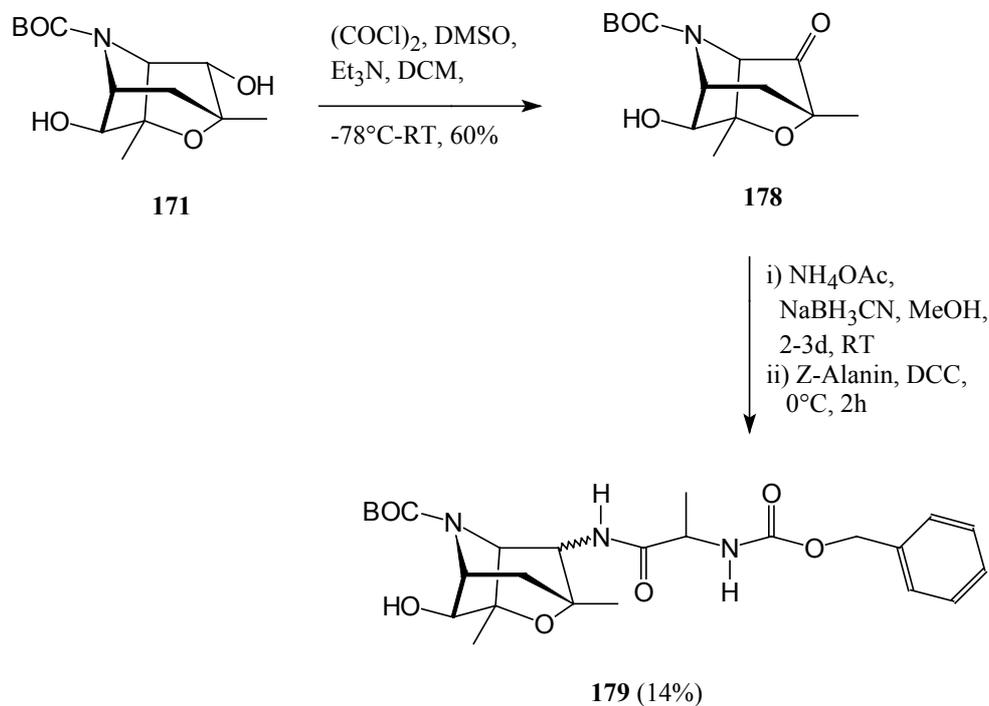


Abbildung 70: Synthese des tricyclischen Ketoalkohols **178** und anschließender Überführung in das tricyclische Peptid **179**.

Die Ursache für den geringen Umsatz liegt bei der reduktiven Aminierung. Auf eine Optimierung der Reaktion wurde im Rahmen der Dissertation verzichtet. Statt dessen reicht das Ergebnis aus, um eine generelle Möglichkeit für Einführung einer zweiten chemisch differenten Amino-Funktion zu demonstrieren.⁹⁶

7.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Kap. 6. und 7.

Allgemein ist die reduktive Aminierung des bicyclischen Ketons *rac*-**31** eine gute Methode für die Einführung einer α -Aminofunktion. Nach der Überführung in das *NH*-Benzamid bzw. *tert*-Butylcarbammat konnten die tricyclischen Epoxyalkohole **159/165** in einer guten Ausbeute erhalten werden (vgl. Abbildung 71). An dieser Stufe angelangt, zeigte die viel stabilere BOC-Schutzgruppe schon deutlichere Vorteile. Die anschließende Cyclisierung verlief bei beiden Systemen unterschiedlich. Nur mit dem bicyclischen *NH*-Benzamid konnte das Oxetan mit 18% generiert werden. Das die intramolekulare Epoxidöffnung **159** zum dioxatricyclischen Oxetan **160** möglich ist, zeigte sich schon bei der Debenzylierung mit Pd/C unter H₂-Atmosphäre unter leicht sauren Bedingungen, bei der neben dem Produkt auch das Oxetan isoliert wurde. Die Reaktionssequenz mit dem *NH*-BOC-geschützten Amin scheint dem *NH*-Benzoyl-System in den Ausbeuten überlegen zu sein. Jedoch erweist sich die Cyclisierung zum Oxetan als nicht durchführbar. Unter den mit dem *NH*-Benzamid erfolgreichen Bedingungen der intramolekularen Epoxidöffnung mit LiH/KO^tBu bildete sich ein cyclische Carbamat und kein Oxetan.

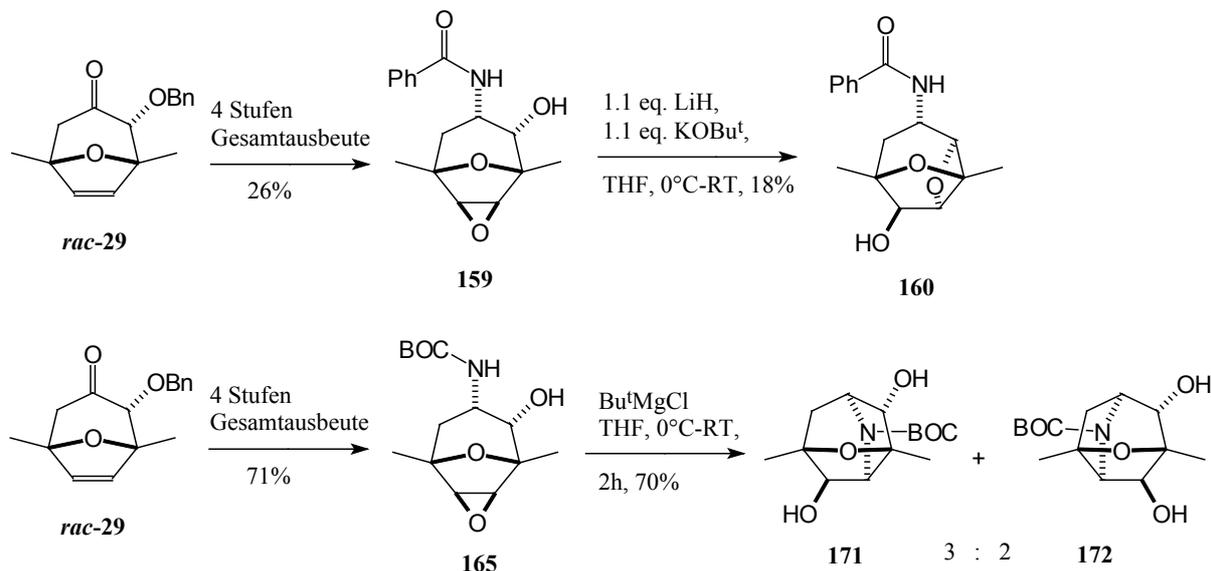


Abbildung 71: Vergleich der Syntheserouten mit den unterschiedlich *NH*-substituierten Aminen **159** und **165**.

⁹⁶ Für die Anregungen bei der Peptidsynthese mit *Z*-Alanin möchte ich mich bei Sven Lange und Vera Neitemeyer bedanken.

Auch der Einsatz des $t\text{BuMgCl}$ bei der Ringschlußreaktion lieferte zwar einen quantitativen Umsatz, jedoch wurde auch hier kein Oxetanring generiert. Stattdessen besaß der deprotonierte amidische Stickstoff in Gegenwart des intermediär gebildeten Metallkation $[\text{ClMg}]^+$ eine genügend hohe Nucleophilie um das Epoxid zu öffnen und unter Ausbildung eines Tropangerüsts zu den Scopolin-Derivaten **171** und **172** zu reagieren (vgl. Abbildung 71).

Als Fazit und mit Blick auf zukünftige Projekte könnte man anstelle des Benzamid den Stickstoff mit PivCl zum stabileren *NH*-Pivaloylamid **180** überführen (vgl. Abbildung 72). Es sollte mit diesem System keine Probleme bereiten die Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung zum Oxetan **181** zu optimieren und weitere Funktionalisierungen durchzuführen. Bei der *N*-BOC-geschützten Sequenz könnte die Cyclisierung zum Tropan mit $t\text{BuMgCl}$ bzw. MeMgCl schon vor der Debenzylierung auf der Stufe des tricyclischen Epoxides **164** durchgeführt werden. In dem resultierenden Scopolin-Derivat **182** wäre, neben der freien Hydroxygruppe am C-6, die zweite Alkohol-Funktion am C-2 als Benzylether geschützt (vgl. Abbildung 72).

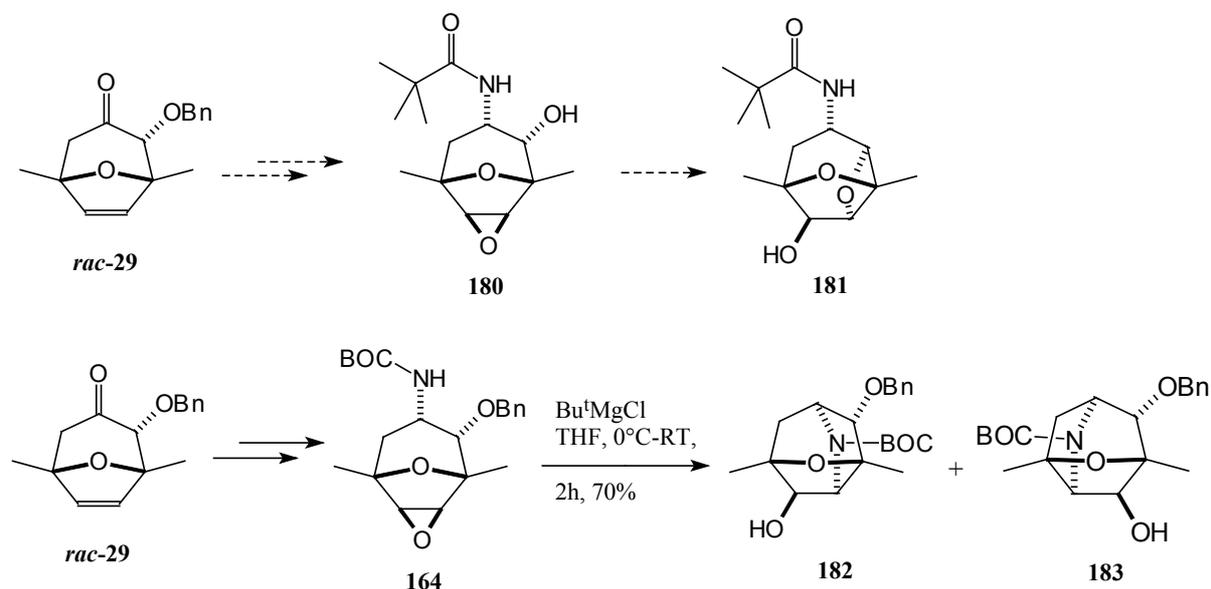


Abbildung 72: Mögliche Synthesewege zu den Tricyclen **181**, **182** und **183**.

8. Synthese substituierter 2-Oxa-7-azatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane

8.1. Vorbetrachtungen

In der Natur werden Verbindungen mit einem Stickstoff-Vierring relativ selten angetroffen. Als Vertreter von Azetidin-Alkaloiden sind die Penaresidine **184** zu erwähnen, die mit einer Actomyosin ATPase-aktivierende Wirkung aus dem Meeresschwamm *Penares sp.* isoliert wurde (vgl. Abbildung 73).⁹⁷ Nicotianamin **185**, formal ein Trimer der (*S*)-Azetidin-2-carbonsäure ist als nichtproteinogene Aminosäure und spezifischer Komplexbildner für den zellulären Transport und Metabolismus zweiwertige Übergangsmetallionen essentiell und somit für das Wachstum und die Entwicklung multizellulärer Pflanzen notwendig.⁹⁸

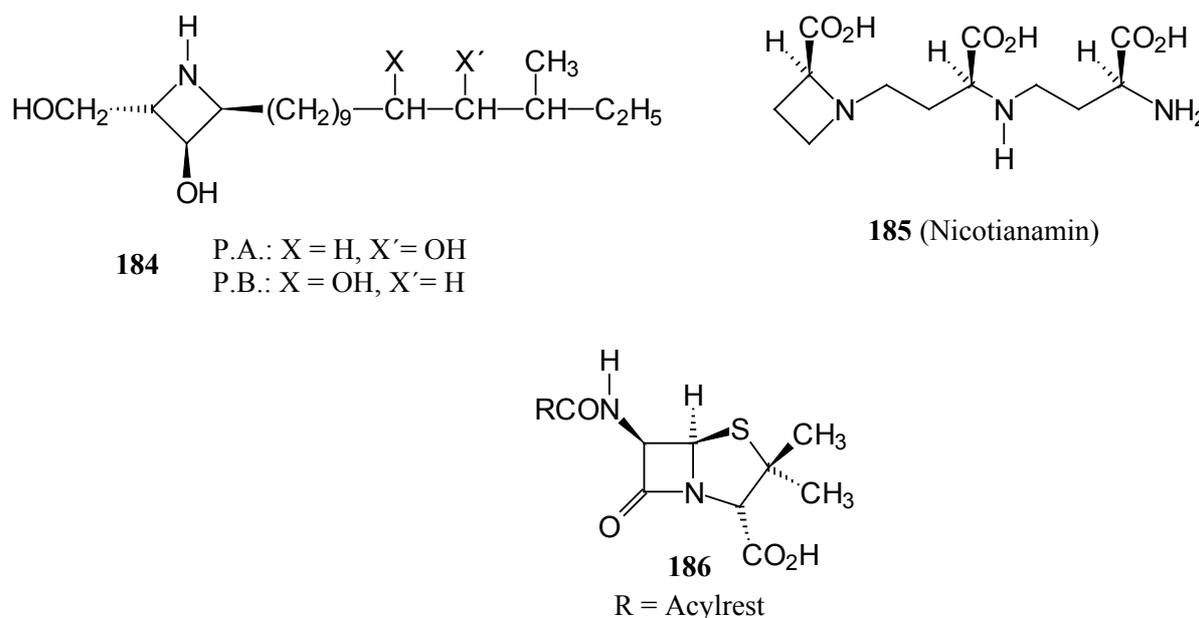


Abbildung 73: Azetidin-Alkaloide **184** und **185**, sowie das β -Lactam **186** als Vertreter für Naturstoffe mit einem Stickstoff-Vierring.

Man kann auch die Penicilline **186**, als β -Lactame, im weitestgehenden Sinn zu den Azetidinen zählen. Die große Bedeutung dieser Stoffklasse als Antibiotika in der modernen Medizin ist unbestreitbar. Ein Beleg dafür ist die in den letzten Jahren entwickelte

⁹⁷ Kobayashi, J.; Cheng, J.-F.; Ishibashi, M.; Wälchli, M. R.; Yamamura, S.; Ohizumi, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1991**, *1*, 1135; Takikawa, H.; Maeda, T.; Mori K. *Tet. Lett.*, **1996**, *36*, 7689.

⁹⁸ Schreiber, K. *Mitt.bl. Chem. Ges.* **1990**, *37*, 1577; Ripperger, H.; Schreiber, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 447.

großtechnische Herstellung unterschiedlicher β -Lactamantibiotika mit optimierten Produktionsstämmen in Fermenteranlagen.⁹⁹ Für die Etablierung eines N-Vierringes in dem tricyclischen System ist deshalb neben dem synthetischen Interesse auch die mögliche pharmakologische Aktivität nicht ohne Bedeutung.

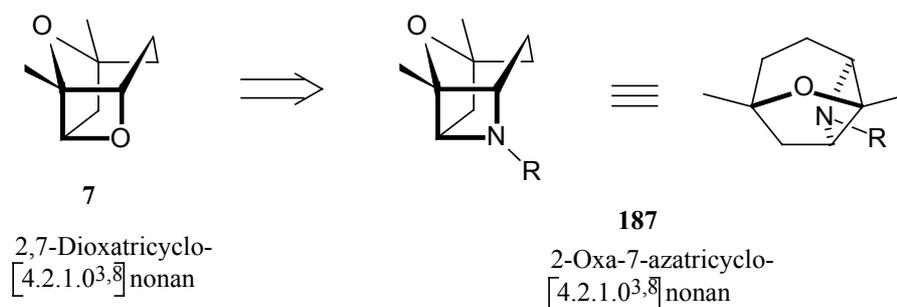


Abbildung 74: Geplante Synthese des aza-analogen tricyclischen Grundgerüsts **187**.

Die Strategie für die Etablierung einer α -Aminofunktion am C2-Kohlenstoffatom sollte, ausgehend von dem racemischen Bicyclus *rac*-**29**, über eine reduktive Aminierung erfolgen. Dazu wird zunächst das 3-Methoxy-2-hydroxyepoxid **40** nach einer Vorschrift von J. Wittenberg hergestellt, um anschließend die Hydroxygruppe zum Keton **188** zu oxidieren (vgl. Abbildung 75).¹⁰⁰

Das Epoxiketon **188** ist ein Schlüsselintermediat für weitere Transformationen des tricyclischen Systems. Anschließend sollte unter reduktiven Bedingungen die Aminofunktion eingeführt werden. Inwieweit die Aminierung unter Beibehalt des Epoxides gelingt, war zunächst nicht absehbar, und das resultierende Amin sollte anschließend in äquatorialer Position vorliegen, um den Ringschluß zu ermöglichen.

⁹⁹ Nosek, J.; Radzio, R.; Kück, U. *Chemie in unserer Zeit* **1997**, 31, 172.

¹⁰⁰ Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8259-8262.

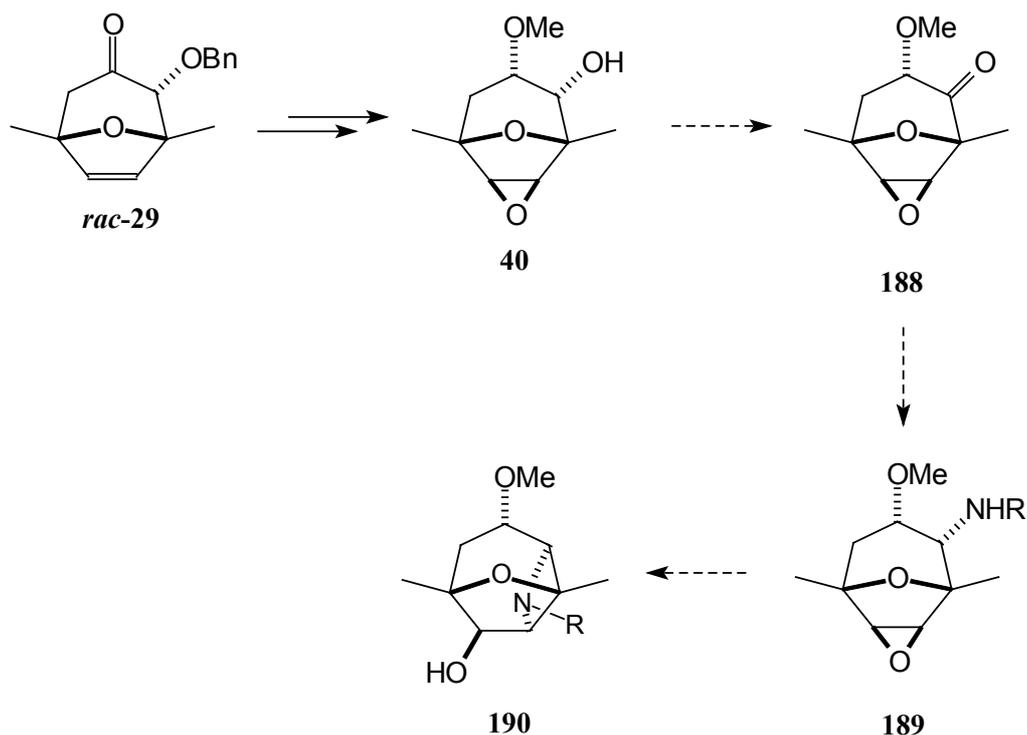


Abbildung 75: Geplante Einführung der Aminogruppe am C2-Kohlenstoffatom zum Tricyclus **190**.

8.2. Synthese des 6,8-Dimethyl-2-oxa-7-azatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan

8.2.1. Die Methoxy-Gruppe an der C-3-Position zum Aufbau des Azetidinringes

Ausgehend von dem Bicyclus *rac*-29 ist der tricyclische Alkohol **40** in vier Reaktionsschritten mit einer Gesamtausbeute von 80% gut zugänglich (vgl. Abbildung 76). Anschließend wurden zwei Oxidationsmethoden für die Darstellung des tricyclischen Ketoepoxides ausprobiert: Zum einem die Oxidation mit PCC, die nicht vollständig ablief und Nebenprodukte generierte, und zum anderen die Swern-Oxidation. Als Reaktion der Wahl erwies sich hier die Swern-Oxidation, da bei dieser Methode der Alkohol vollständig abreagierte und sich nur das gewünschte tricyclische α -Methoxy-6,7-epoxy-2-keton **188** bildete.

Für die darauffolgende reduktive Aminierung des tricyclischen Ketons **188** wurden die Systeme $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NaBH}_3\text{CN}$ bzw. $\text{MeNH}_2/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ untersucht. Bei der Umsetzung mit

NH_4OAc in Gegenwart von NaBH_3CN wurde das Iminium-Ion selektiv zum äquatorialen Amin reduziert (vgl. Abbildung 76).

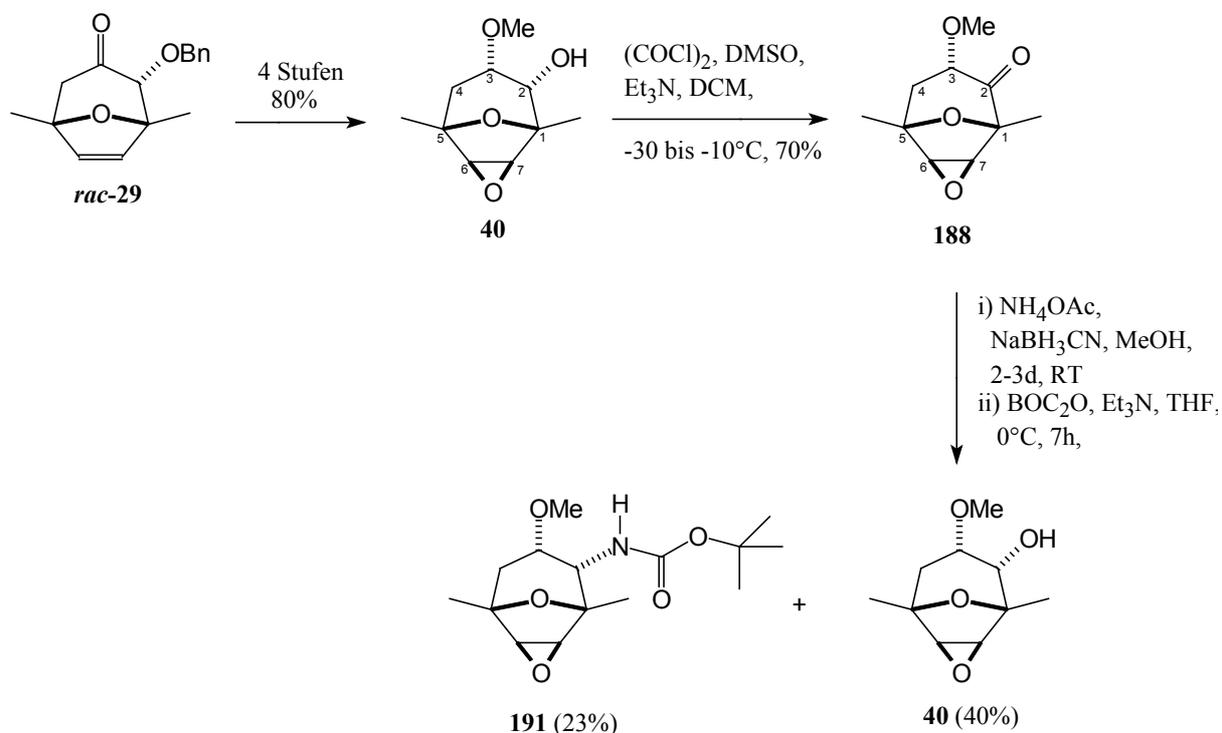


Abbildung 76: Synthese des tricyclischen α -Methoxy-6,7-epoxy-2-ketons **188**, sowie des tricyclischen *N*-BOC-geschützten Epoxyethers **191**.

Das Rohgemisch der Aminierung wurde danach mit BOC_2O umgesetzt und das *N*-BOC-geschützte Epoxyether **191** konnte in einer Ausbeute von 23% isoliert werden. Weiterhin wurde der Epoxyalkohol **44** mit 40% aus dem Reaktionsgemisch erhalten (vgl. Abbildung 76). Es ist bekannt, dass das NaBH_3CN als mildes Reduktionsmittel Ketone zu Alkoholen reduziert.¹⁰¹ Vermutlich ist die Bildung des intermediären Iminium-Ion durch das NH_4OAc relativ langsam und das Keton **188** wird demgegenüber relativ schnell von dem NaBH_3CN zum korrespondierenden Alkohol **40** reduziert. Interessant ist die Stabilität des Epoxyalkohols unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Das durch die Reduktion entstehende Bor-Alkoholat ist anscheinend so stabil, dass keine nucleophile intra- bzw. intermolekulare Epoxidöffnung stattfindet. Die α -Methoxygruppe kann das gebildete Cyanoalkoxyborhydrid (vgl. Abbildung 77) in einem fünfgliedrigen Chelatkomplex stabilisieren. Mit der sauren

¹⁰¹ Review: Lane, C. F. *Synthesis* **1975**, 135; Abdel-Magid, F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849.

Hydrolyse des Reaktionsgemisches wird der äquatoriale Alkohol **40** bzw. das äquatoriale Amin **192** erhalten.

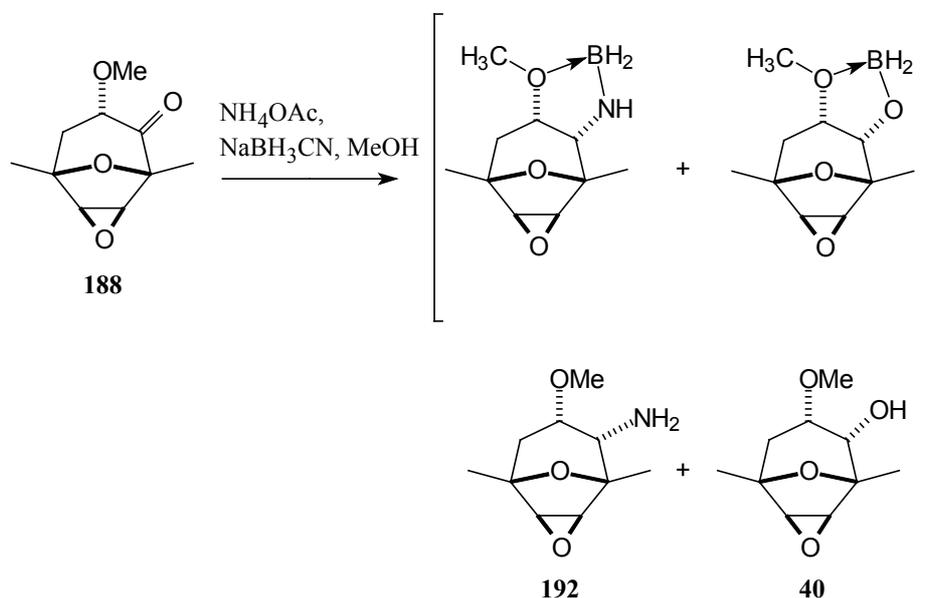


Abbildung 77: Reduktion des tricyclischen Ketons **188** zum axialen Amin **192** bzw. Alkohol **40**.

Bei der zweiten Variante der reduktiven Aminierung, in Gegenwart von Methylamin und $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, führte die Reduktion des tricyclischen Ketons **188** nicht zum Epoxyamin **193** und es wurde auch keine Azetidin-Bildung beobachtet. Statt dessen konnte, wie auch bei der Reaktion mit NaBH_3CN , wieder der tricyclische Alkohol **40** quantitativ mit 63% isoliert werden (vgl. Abbildung **78**).¹⁰²

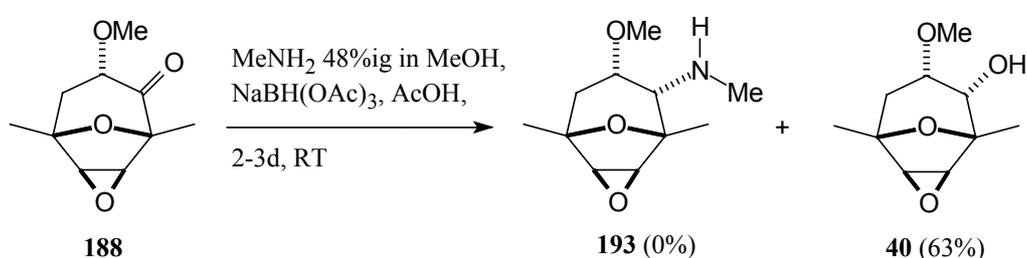


Abbildung 78: Gescheiterte Synthese des tricyclischen Amins **193**.

¹⁰² Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.

Der reisolierten Alkohol **40** kann nach der Oxidation erneut reaktiv aminiert werden, da jedoch nur mit NH_4Cl in Gegenwart von NaBH_3CN die Einführung einer Aminogruppe in die C2-Position gelang, und das nur mit einem unbefriedigendem Umsatz von 23%, wurde im Rahmen der Dissertationsarbeit auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen, für die Aminierung des Ketons **188**, durch weitere Experimente verzichtet.

Mit den Erfahrungen der N-BOC-geschützten Bicyclen (vgl. Kap. 7) wurden versucht, das tricyclische α -Aminoepoxid **191** mit einem Grignard-Reagenz intramolekular zu cyclisieren. Dabei wurde zunächst das ${}^t\text{BuMgCl}$ eingesetzt, dass jedoch nicht zum Erfolg führte (vgl. Abbildung 79). Anscheinend kann das amidische Proton aus sterischen Gründen nicht durch das sterisch anspruchsvolle ${}^t\text{BuMgCl}$ deprotoniert werden. Auch mit LiNH_2 in THF konnte nichts erreicht werden. Erst mit dem Einsatz des sterisch anspruchslosen MeMgCl in THF zeigte sich ein vollständiger Umsatz des Eduktes (DC-Kontrolle).

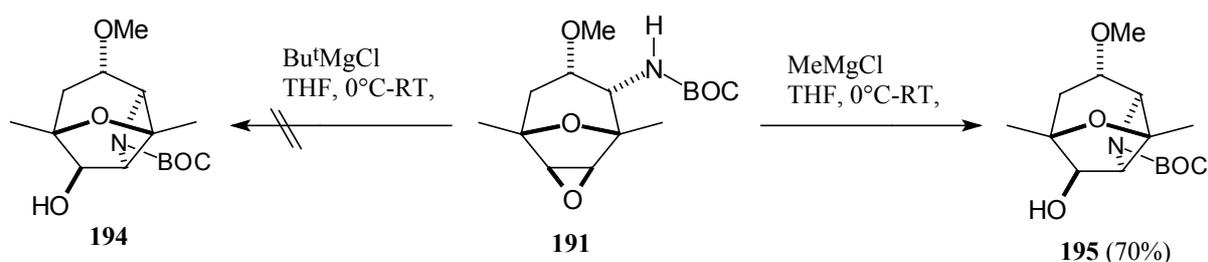


Abbildung 79: Cyclisierung mit MeMgCl zum tricyclischen Azetidin **195**.

Durchgeführte spektroskopische Untersuchungen an dem isolierten Produkt, insbes. die ${}^1\text{H}$ - u- ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Daten, lassen auf eine Cyclisierung zum N-BOC-geschützten tricyclischen Azetidin **195** schließen.

9. Ansätze für die Darstellung C-3 α -Amino substituierter 2,6-Dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonane als Nucleosid-Analoga sowie potentielle Virustatika

9.1. Vorbetrachtungen

Durch die ständige Entwicklung neuer Resistenzen bei Bakterien und Viren besteht ein hohes Interesse an der Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung bakterieller sowie viraler Infekte und der Blockierung des Bakterien-Zell- bzw. Viren-Zell-Kontaktes.

Ein Virus kann dem Immunsystem entgehen, wenn sich die Proteine seiner Hülle durch Mutation verändern. Die zunächst antigenspezifische Immunreaktion verfehlt dann ihr Ziel.¹⁰³

Die virale Infektion beginnt mit der Adsorption der wirtsspezifischen Viren an geeigneten Zelloberflächen. Bei der Infektion höherer Zellen gelangen hüllenlose Viren durch Pinocytose in das Zellinnere, während bei umhüllten Viren die Hülle mit der Zellmembran verschmilzt und nur das Nucleocapsid eindringt.^{104,105}

Die sowohl vom Virus- als auch vom Zelltyp abhängige Veränderung des Wirtsgenoms kann zu einer Umwandlung der Wirtszelle in eine Tumorzelle (Tumor-Viren¹⁰⁶) mit unkontrolliertem Zellwachstum führen. Zu dieser Gruppe gehören die Retroviren und die Lentiviren. Überraschend war die Entdeckung einer Reversen Transkriptase in Retroviren,¹⁰⁷ die die virale RNA in DNA transkribiert, damit diese in die Chromosomen-DNA der Wirtszelle integriert werden kann. Die Lentiviren gehören zu einer Unterfamilie langsam wirkender Viren, wie z.B. das von Montagnier 1983 entdeckte AIDS auslösende HIV-I

¹⁰³ Köhler, G.; Eichmann, K. *Immunsystem, Abwehr und Selbsterkennung auf molekularem Niveau* **1988**, 2. Aufl., Heidelberg, Spektrum der Wissenschaft, 152 ff.

¹⁰⁴ Hahn, H.; Falke, D.; Klein P. *Medizinische Mikrobiologie* **1994**, 2. Aufl., Springer Verlag, S.705 ff.

¹⁰⁵ Für Erkrankungen wie z.B. Scrapie (eine zerebrale Infektionskrankheit von Schafen u. Ziegen), die Rinderseuche BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie), die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (langsame Degeneration des Zentralnervensystem) und die Kuru-Krankheit der früheren Kannibalen von Neu-Guinea werden potentielle Retroviren verantwortlich gemacht. Nach einer anderen Theorie bestehen die Überträger jedoch nur aus infektiösem Protein, weshalb sie Prionen genannt werden. Man nimmt an, daß das Prion-Protein (PrP) vom Wirtsgenom codiert wird und in seiner infektiösen Form in der Zelle eine Protein-Modifizierung bewirkt. Allerdings kommt wohl eine genetische Empfänglichkeit für diese Krankheiten hinzu.

¹⁰⁶ Bestimmte Pflanzenkrebs-Formen und tierische Tumoren werden durch bestimmte Retro-Viren (Tumor-Viren) hervorgerufen, da diese Viren Onkogene enthalten, die normalen Zellgenen ähneln und in das Wirtsgenom integriert werden können. Beim Menschen sind bisher nur wenige Viren für die Entstehung bösartiger Tumoren nachgewiesen worden, z.B. das Epstein-Barr-Virus, das zu den umhüllten Herpes-Viren gehört und außer dem Pfeifferschem Drüsenfieber den sog. Burkitt-Tumor erzeugt.

¹⁰⁷ Temin, H. M.; Baltimore, D.; Dulbecco, R. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1975**, 23, 461.

(human immunodeficiency virus). Bei HIV-Patienten kommen häufig Infektionen mit Hepatitis B- oder Cytomegalie-Viren hinzu.

9.2. Virustatika

Die in der Medizin eingesetzten antiviral wirksamen Verbindungen sind meistens Nucleosid-Analoga.¹⁰⁸ In Gebrauch sind z.B. Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin, Idoxuridin und Zidovudin. Zum anderen kann das Freisetzen der Virus-Nukleinsäuren (Uncoating) beim Eindringen in die Wirtszelle durch Amantadin u. Rhodanin verhindert werden. Außerdem können für die Virusvermehrung wichtige Enzyme durch Inhibitoren in ihrer Funktion blockiert werden, wie z.B. die reverse Transkriptase der Retroviren durch Zidovudin u. Foscarnet.

Interferone können eine Viruserkrankung verhüten, eignen sich allerdings nicht zu ihrer Behandlung. Sie wirken antiviral durch Bindung an spezifischen Rezeptoren der Zelloberfläche und verhindern die Penetration bzw. das sog. Uncoating.¹⁰⁹ Gegenwärtige Untersuchungen zielen auf antivirale Medikamente, die zugleich stimulierend auf das Immunsystem wirken.

Das Oxetanocin **5** seit 1984 bekannt ist ein Oxetanosyl-*N*-glycosid mit antibakteriellen und sehr guten antiviralen Eigenschaften (vgl. Abbildung **80**). Es hemmt die reverse Transkriptase von Retroviren und wird deshalb zusammen mit synthetischen Analoga gegen AIDS, Cytomegalievirus (CMV), Hepatitis B-Virus und Herpes-Simplex-Virus (HSV) geprüft.¹¹⁰ Neuere Arbeiten von M.E. Jung und A. Toyota befassen sich mit „methylen-erweiterten“ Oxetanocin-Nucleosid-Analoga, die auch eine gute antivirale Wirkung zeigen (vgl. Abbildung **80**).¹¹¹ AZT (3'-Azido-3'-deoxythymidin) **196** war das erste vielversprechende synthetische Medikament für die Therapie von Aids-Patienten. Neuere Strukturuntersuchungen zeigen bei

¹⁰⁸ ausgewählte Übersichtsartikel: De Clercq, E. *Ann. New York Acad. Sci.* **1994**, 438; Nair, V.; Jahnke, T. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 1017; Wilson, L. J.; Hager, M. W.; El-Kattan, Y. A.; Liotta, D. C. *Synthesis* **1995**, 1465; Pan, S.; Amankulor, N. M.; Zhao, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6587; Chu, C. K. *Nucleic Acids Symp. Ser.* **1996**, 35, 1; Mitsuya, H. *Anti-HIV Nucleosides: Past, Present and Future*: Landes Texas. **1997**.

¹⁰⁹ Römpp Chemie Lexikon, Georg Thieme Verlag **1995**.

¹¹⁰ Shimada, N.; Harada, S.; Tomisawa, T.; Fujii, A.; Takita, T. *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1623; Nishiyama, Y.; Yamamoto, N.; Yamada, Y.; Fujioka, N.; Shimada, N.; Takahashi, J. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1308; Synthese von Oxetan-Nucleosiden, sowie α - u. β -Noroxetanocin: Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Witty, D. R.; Vogt, K.; Wang, Y.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, 8, 525; Wang, Y.; Fleet, G. W. J.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J.; Doherty, O.; Watkin, D. J.; Vogt, K.; Witty, D. R.; Wilson, F. X.; Peach, J. M. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, 8, 527; Kitagawa, M.; Hasegawa, S.; Saito, S.; Shimada, N.; Takita, T. *Tet. Lett.* **1991**, 29, 3531.

dem carbocyclische AZT-Analoga eine konformationsabhängige Wirkung der sogenannten nördlichen und südlichen Konformation des Furanoserings auf die reverse Transkriptase HIV-1.¹¹² Daneben ist das Abacavir **197** anti-HIV wirksam und auch das carbocyclische 4'- α -Fluoro-2'-*ara*-fluoroguanosin **198** potentiell anti-HSV-1 und anti-HSV-2 (vgl. Abb. X).¹¹³ Das 2'-Deoxy-6'- α -fluoroguanosin **199** zeigt demgegenüber eine starke Aktivität gegen Herpes-Viren.

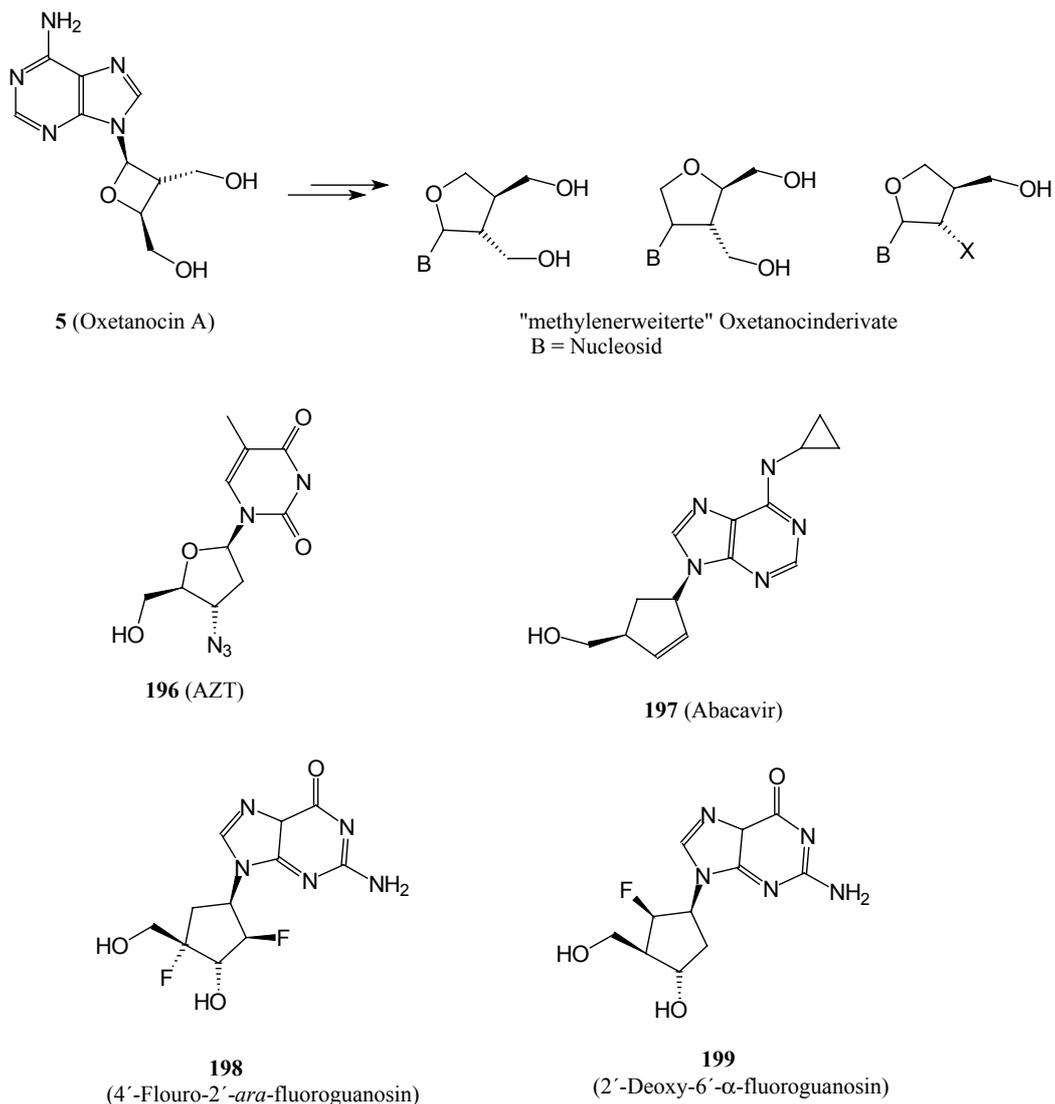


Abbildung 80: Antiviral wirksame Nucleosid-Analoga.

¹¹¹Jung, M. E.; Toyota, A. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 3577-3581.

¹¹² Marquez, V. E.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Siddiqui, M. A.; Ford, Jr., H.; Feldman, R. J.; Mitsuya, H.; George, C.; Barchi, Jr., J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780.

¹¹³ Chong, Y.; Gumina, G.; Chu, C.K. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4853.

Deutlich wird bei den Verbindungen **197-199**, dass gegenüber älteren Virustatika keine *N*-glykosidische Bindung mehr in dem Molekül vorliegt und diese somit für eine antivirale Wirkung nicht zwingend notwendig ist.

Neuere Untersuchungen der Bindungseigenschaften von bicyclischen AZT-Analoga bzw. bicyclischen Nucleosiden, sog. konformativ eingeschränkten Nucleosiden, auf die DNA bzw. RNA, sowie auf das Enzym HIV-1 reverse Transkriptase zeigen das große Interesse an der Entwicklung neuer antiviraler Wirkstoffe, besonders für die Therapie von HIV-Patienten.¹¹⁴ Zudem ist es wichtig, dass die antiviralen Substanzen keine cytotoxischen bzw. cytostatischen Aktivitäten besitzen.

9.3. Antivirale Untersuchungen unter Verwendung der synthetisierten Dioxatricyclen

Mit den von J. Wittenberg synthetisierten antitumor-wirkenden Dioxatricyclen vom Dictyoxetan-Typ zeigte sich das biologische Potential dieser Substanzklasse. Auch eine Variation der Substituenten (vgl. Kap. 2.1.4 *in-vitro* Tests) zeigte in zwei Fällen die gleiche Wirkung und scheint die These einer neuen biologisch aktiven Leitstruktur zu stärken. Mit Blick auf die derzeit gebräuchlichen Virustatika, allem voran dem Oxetanocin A mit seinem Oxetanring und die „methylenenerweiterten“ Oxetanocin-Derivate, wurden im Rahmen der Dissertation einige neu synthetisierte Substanzen auf eine mögliche antivirale Aktivität hin untersucht. Da nicht alle antivirale Wirkstoffe Nucleosid-Analoga sind, wie z.B. Amantadin oder Saquinavir, und das dioxatricyclische Grundgerüst neben dem Oxetan-Ring auch einen Furan-Ring enthält, war eine mögliche biologische Aktivität auch ohne der Anwesenheit einer Nucleosid-Base denkbar.

Die Verbindungen der folgenden Abbildung **81** wurden daraufhin auf eine mögliche antivirale Aktivität gegen das Herpes-Simplex-Virus, das zur Gruppe der Entero-Viren gehört, getestet.¹¹⁵ Zuvor durchgeführte *in-vitro* Tests zeigten bei diesen Verbindungen keine cytostatische bzw. cytotoxische Aktivität, was den Weg für die antiviralen Untersuchungen

¹¹⁴ Olsen, A. G.; Rajwanshi, V. K.; Nielson, C.; Wengel, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 3610; Meldgaard, M.; Wengel, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 3539; Guan, H.-P.; Ksebati, M. B.; Kern, E. R.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5184.

¹¹⁵ die antiviralen Tests wurden durchgeführt von: Dr. A. Hein, Institut für Virologie und Seuchenhygiene der Medizinischen Hochschule.

freimachte.¹¹⁶ Es wurden bewusst tricyclische Alkohole bzw. Hydroxy-Derivate ausgesucht, da die Substanzen für die Untersuchungen eine gewisse Polarität besitzen müssen. Es zeigte sich bei keiner der aufgeführten Substanzen (vgl. Abbildung 81) ein messbarer Effekt gegen das Herpes-Simplex Virus. Trotz diesem negativen Ergebnis sind weitere Untersuchungen mit Entero-Viren, wie dem Hepatitis B- und Cytomegalie-Viren geplant.

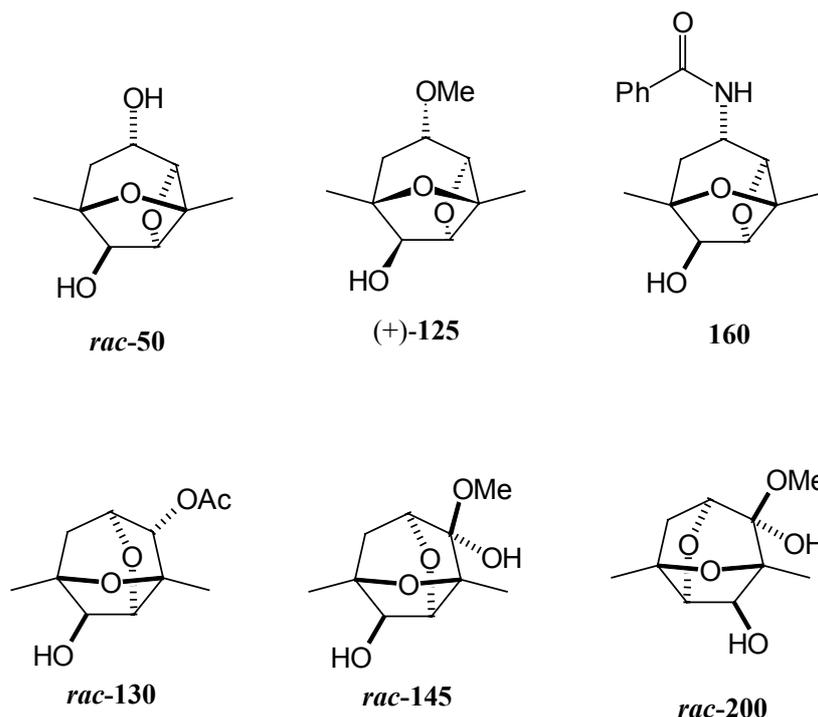


Abbildung 81: Tricyclische Testsubstanzen der antiviralen Untersuchungen.

Das negative Ergebnis der antiviralen Untersuchung mit den unterschiedlichen Dioxatricyclen (vgl. Abbildung 81) zeigt, dass im Gegensatz zu den synthetischen Nucleotid-Analoga das tricyclische Grundgerüst selbst nicht in die Reproduktionsprozesse der Viren eingreifen kann. Demgegenüber könnte die Einführung einer Nucleosid-Base in das tricyclische System eine antivirale Wirkung, bzw. eine Verbesserung der cytostatischen bzw. cytotoxischen Aktivität hervorrufen.

¹¹⁶ Prof. W. Beil, Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

9.4. Versuche zur Einführung einer Nucleosid-Base in das tricyclische Oxetansystem

Für die Darstellung von Nucleosid-Analoga, wurde in älteren Synthesen der freie Alkohol mit Adenin, K_2CO_3 in Gegenwart von 18-Krone-6 umgesetzt.¹¹⁷ Später gewann die Mitsunobu-Reaktion¹¹⁸ für die Etablierung einer Aminofunktion, insbesondere von Nucleosiden, immer mehr an Bedeutung.¹¹⁹ In den letzten Jahren wurden Derivate der Nucleosid-Basen, wie z.B. Chloropurine oder N^6 -Bz-Adenin, eingesetzt.¹²⁰

Mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion sollte, ausgehend von dem α -Alkohol **rac-33**, der Nucleosid-Baustein Adenin direkt in das bicyclische System eingeführt werden. Die dabei resultierende Inversion des Stereozentrum am C-3 in das β -Adenin-substituierte bicyclische System **201** birgt für weitere Transformationen am Grundgerüst keine negativen Konsequenzen, da vielmehr nach einer generellen Möglichkeit für die Einführung des Adenin und den Aufbau eines Nucleosid-Analoga gesucht werden soll (vgl. Abbildung 82).

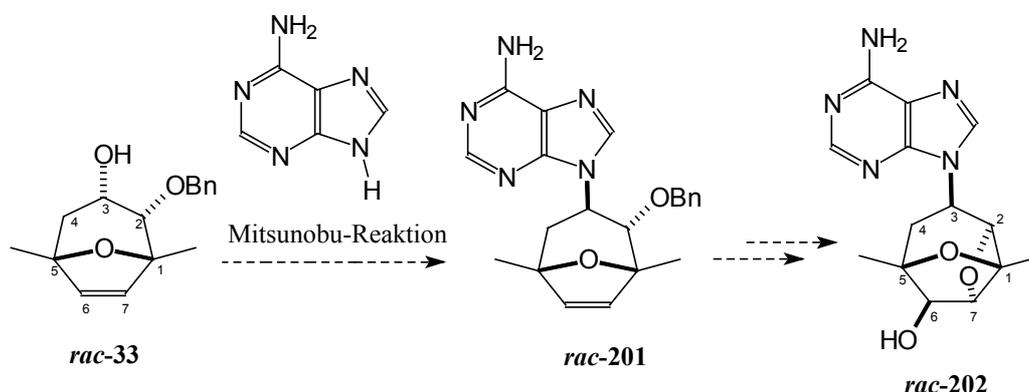


Abbildung 82: Geplante Einführung der Nucleosid-Base Adenin in den Bicyclus **rac-33** zur Darstellung des Tricyclus **202**.

¹¹⁷ Synthese von Oxetan-Nucleosiden, sowie α - u. β -Noroxetanocin: Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Witty, D. R.; Vogt, K.; Wang, Y.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *8*, 525; Wang, Y.; Fleet, G. W. J.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J.; Doherty, O.; Watkin, D. J.; Vogt, K.; Witty, D. R.; Wilson, F. X.; Peach, J. M. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *8*, 527.

¹¹⁸ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

¹¹⁹ Kitagawa, M.; Hasegawa, S.; Saito, S.; Shimada, N.; Takita, T. *Tet. Lett.* **1991**, *29*, 3531.

¹²⁰ Lowe, G.; Vilaivan, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1997**, 539; Chong, Y.; Gumina, G.; Chu, C. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4853; Kuwahara, M.; Arimitsu, M.; Sisido, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10067.

Die Umsetzung des bicyclischen α -Alkohols *rac*-**33** unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion führte nicht zu dem gewünschten Adenin-Derivat **201**. Statt dessen bildete sich das Hydrazin-Derivat **203** (vgl. Abbildung **83**). Wahrscheinlich bildet sich ein sterisch anspruchsvolles Ionen-Paar aus, das den nucleophilen Angriff des Adenins verhindert. Auch ist die intermediäre Bildung eines stabilisierten Carbokations, durch eine Wechselwirkung mit den freien Elektronenpaare des benachbarten Sauerstoff-Atoms, nicht auszuschließen, so dass dieses sich schließlich in einer ladungskontrollierten Reaktion mit dem intermediär gebildeten Hydrazin-Anion zum Bicyclus **203** umsetzt.

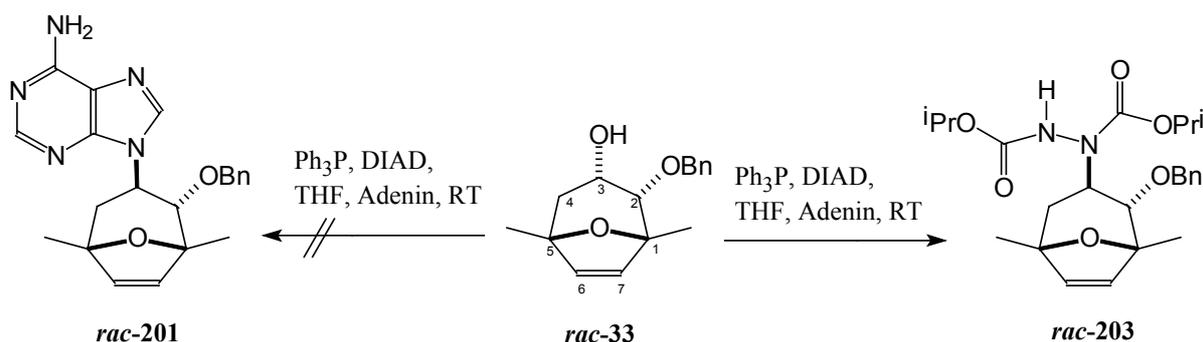


Abbildung 83: Mitsunobu-Reaktion zum Hydrazin-Derivat **203**.

Solche Hydrazin-Derivate sind in der Literatur bekannt und werden allgemein mit anderen Methoden erhalten. Bekannt ist die Empfindlichkeit der Diazokomponente (DIAD, DBAD, u.s.w.), als „elektrophiler“ Stickstoff, in Gegenwart von starken Nucleophilen, wie z.B. den Enolaten.¹²¹ Majewski und Zheng erhielten bei der Umsetzung des bicyclischen Lithiumenolates mit DBAD das α -Hydrazinketon **205** (vgl. Abbildung **84**).¹²²

Die so gewonnenen Hydrazin-Derivate können reduktiv mit $\text{H}_2/\text{Raney Nickel}$ bzw. H_2/PtO_2 in das freie Amin überführt werden. Eine weitere Methode setzten Gethin und Simpkins bei der Synthese von enantiomerenreinen *Thymin Polyoxin C* ein, indem sie den bicyclischen Silylenolether **206** mit dem Sharpless-Reagenz in das α -NH-Tosyl-geschützte Aminoketon **207** umsetzten (vgl. Abbildung **84**).¹²³

¹²¹ Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6394; Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395; Trimble, L. A.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6397.

¹²² Majewski, M.; Zheng, G.-Z. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2618.

¹²³ Gethin, D. M.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14417.

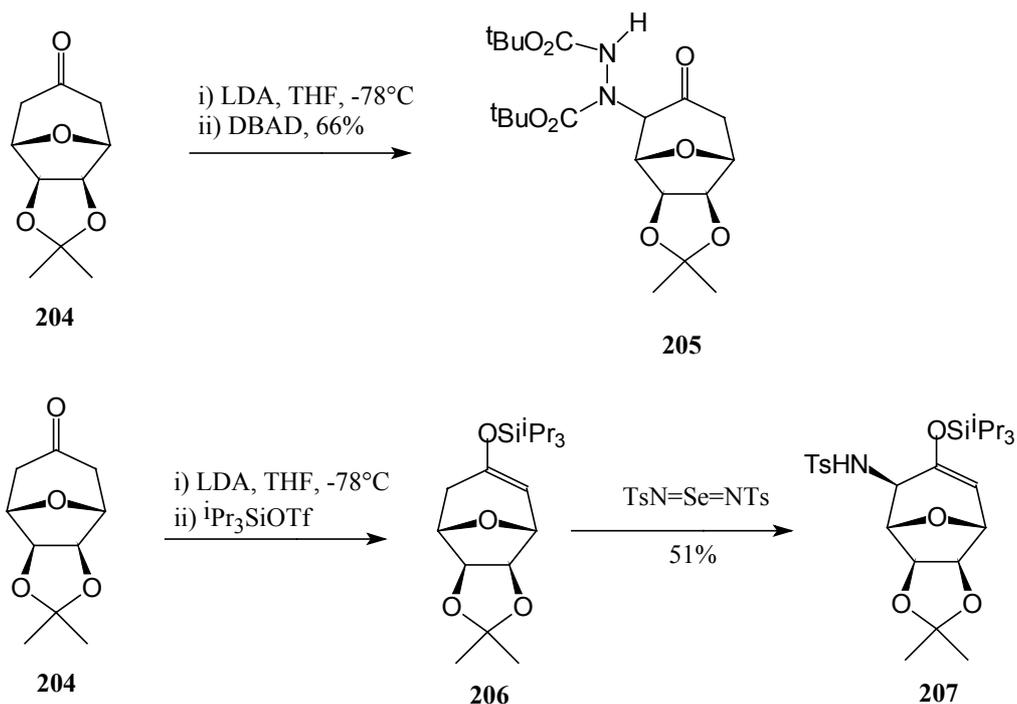


Abbildung 84: Synthese des α -Hydrazinketons **205** nach Majewski und Zheng und des α -*NH*-tosylgeschützten Aminoketons **207** nach Gethin und Simpkins.

Das aus der Mitsunobu-Reaktion gewonnene ungesättigte β -Hydrazinderivat **203** (vgl. Abbildung **85**) wurde mit *m*-CPBA in das entsprechende Epoxid **208** überführt und anschließend die Benzylschutzgruppe mit Pd/C unter H_2 -Atmosphäre zum Alkohol **209** entfernt. Der Hydrazindiester blieb unter den Reaktionsbedingungen stabil, so dass das tricyclische Hydroxyepoxid **209** in einer Ausbeute von 56% erhalten werden konnte. Eine darauffolgende mit p-TsOH katalysierte Cyclisierungsreaktion zum tricyclischen Oxetan war nicht erfolgreich.

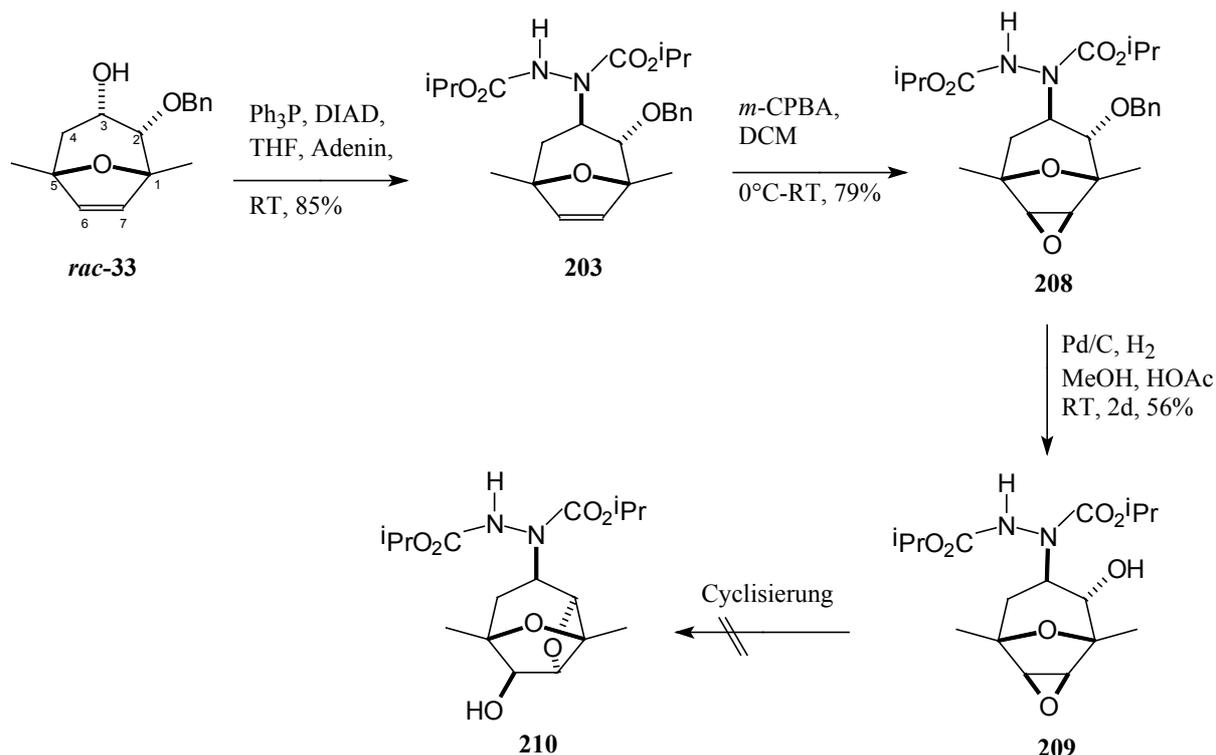


Abbildung 85: Synthese des tricyclischen Hydroxyepoxids **209** als Cyclisierungsvorläufer.

Die Ursache für die gescheiterte Ringschlußreaktion kann durch sterische Wechselwirkungen erklärt werden. Die Hydrazin-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom geht durch den Ringschluß von der energetisch günstigeren äquatorialen Position in die energetisch ungünstigere axiale Position über, da der Tetrahydropyran-Ring im resultierende Dioxatricyclus eine Boot-Konformation einnimmt. Dabei kann es zu sterischen Wechselwirkungen zwischen der Diazadicarboxylat-Gruppe und dem Sauerstoff-Atom der Etherbrücke kommen, was die Oxetanbildung erschwert, bzw. verhindert.

Von dem Hydroxyepoxides **209** konnte eine Röntgenstrukturbestimmung durchgeführt werden. Auffällig ist ein sehr geringer Abstand zwischen der freien Hydroxy-Gruppe am C2-Kohlenstoffatom und den Carboxyl-C-Atomen des Hydrazinsubstituenten im Kristall (vgl. Abbildung **86**).

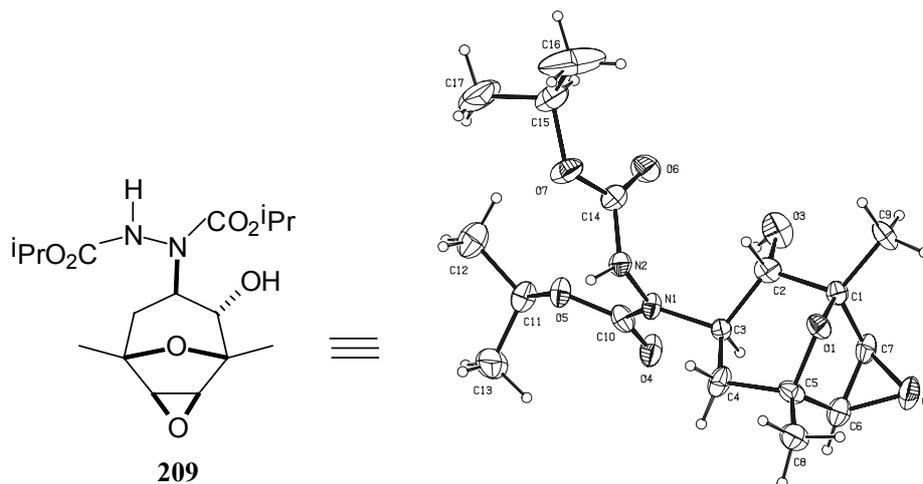


Abbildung 86: Röntgenstruktur des tricyclischen Hydrazinderivats **209**.

Dies ließ eine mögliche intramolekulare Cyclisierungsreaktion unter Abspaltung von *i*-PrOH zum Carbamat **211** vermuten. Eine durchgeführte DTA-Messung an den Kristallen der Verbindung **209** ließ eine Gewichtsabnahme bei einer Temperatur von 110°C (bei Normaldruck) feststellen.¹²⁴ Die anschließende Umsetzung des Epoxyalkohol **209** mit *p*-TsOH in Toluol, unter Rückfluss, konnte eine unselektive Cyclisierungsreaktion zu den Verbindungen **211** und **212** beobachtet werden. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde auf eine weitere Untersuchung der Cyclisierung verzichtet.

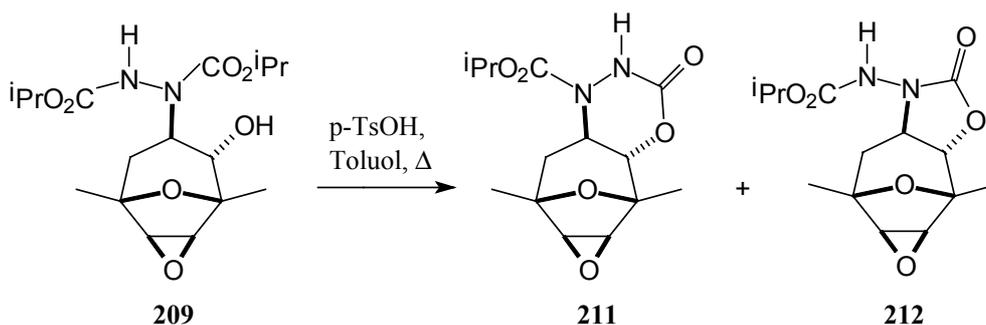


Abbildung 87: Synthese der cicyclischen Carbamate **211** und **212**.

¹²⁴ DTA- Differential-Thermo-Analyse: durchgeführt von B. Bleiße, Institut für Anorganische Chemie, Hannover.

9.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Abschließend zeigte die Bildung des bicyclischen Diazadicoboxylates, unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion, das eine β -Aminofunktion eingeführt werden kann. Mit der Möglichkeit der Debenzylierung zum freien Alkohol, unter Erhalt des Hydrazins, ist eine orthogonale Schutzgruppen-Strategie für die Generierung des tricyclischen Oxetan trotzdem möglich, da die Ringschlußreaktion unter basischen Bedingungen nicht durchgeführt wurde. Mit dem Einsatz von N^6 -X-Adeninderivaten (mit $X = \text{Cl}, \text{Bz}$) sollte die Einführung einer Nucleosid-Base, wie dem Adenin, zu dem Oxabicyclus *rac*-**213** trotzdem gelingen (vgl. Abb. **88**). Mit der kurzen und effizienten Synthese des dioxatricyclischen Systems *rac*-**215** ist der Zugang zu einer biologisch aktiven Leitstruktur gegeben.

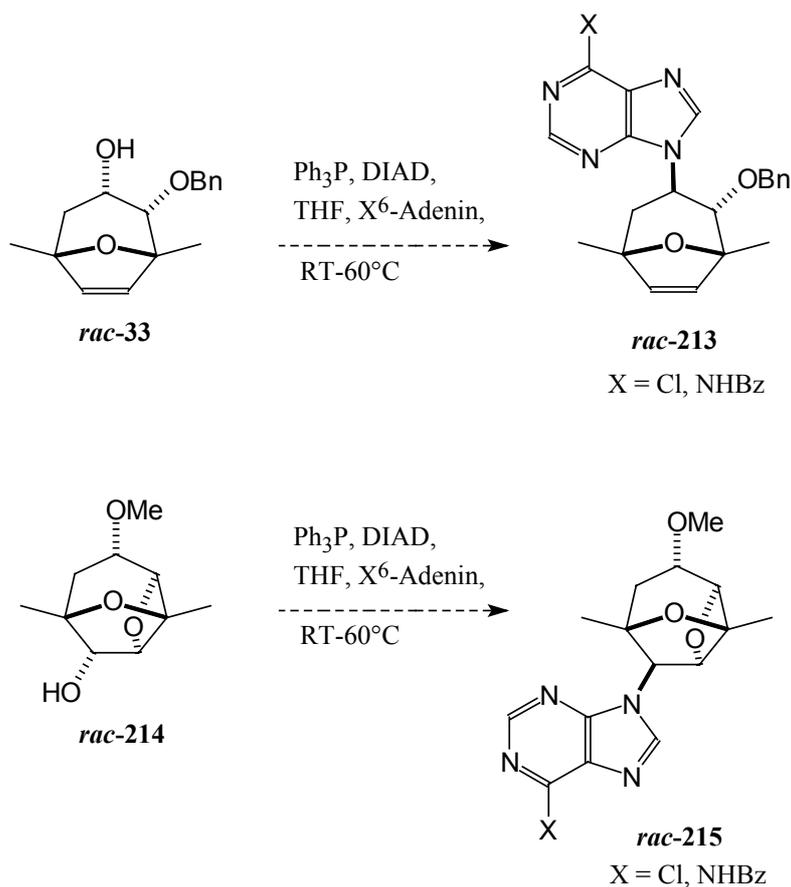


Abbildung 88: Mögliche Einführung der Nucleosid-Base unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion.

Die Kombination zwischen dem tricyclischen Oxetan und einer Nucleosid-Base könnte zu einer Steigerung der pharmakologischen Aktivität führen.

10. *In-vitro*-Tests zur Charakterisierung der cytostatischen bzw. cytotoxischen Wirkung funktionalisierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo-[4.2.1.0^{3,8}]nonane

Allgemein fördern Tumorhemmstoffe und Antibiotika die Beseitigung von „Fremdzellen“, die die physiologische Funktion des Wirtsorganismus beeinträchtigen. Bisher verfügbare Tumorhemmstoffe nutzen dabei, den gegenüber den gesunden Zellen, abweichenden Stoffwechsel der Tumorzellen aus. Dabei werden die Tumorhemmstoffe hinsichtlich ihrer Eigenschaften, z. B. als Antimetabolite (wie z.B. das 5-Fluoruracil), unterschieden. Diese Antimetabolite werden in den Stoffwechsel einbezogen und führen zu „falschen“ Stoffwechselzwischenprodukten, die nutzlos oder gar schädlich für die Tumorzelle sind.

Inzwischen ist es bei einigen wenigen Tumoren möglich, mit Hilfe der Chemotherapie eine vollständige Heilung, d. h. eine normale Lebenserwartung zu erreichen. Dagegen bewirkt die Therapie bei den am häufigsten vorkommenden Tumor-Arten nur eine Verbesserung der Lebensqualität, ohne jedoch die Lebenserwartung gegenüber dem Unbehandelten zu verlängern. In der Chirurgie scheinen die Möglichkeiten weitestgehend ausgeschöpft zu sein und der langsame Fortschritt ist demnach auf die Verbesserung der Chemotherapie zurückzuführen. Erfolge werden heutzutage durch die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten, bei gleichzeitig verminderten Nebenwirkungen, erzielt.¹²⁵

Im Rahmen der Dissertation wurden einige der synthetisierten Dioxatricyclen auf ihre pharmakologische Aktivität hin untersucht. Neben den dargestellten Oxetanen **50**, **52**, **63**, **67**, **68**, **69**, **70**, **72**, **73** und **78** wurden auch die, aus der Acetat-Route erhaltenen, Dioxatricyclen **130** und **145**, sowie das 3 α -*N*-Benzamid-substituierte Oxetan **160**, der Cyclisierungsvorläufer **62**, das enantiomerenreine Oxetan (+)-**125** und die Scopolin-Derivate **171** und **179** an drei Zell-Linien (HMO 2, Magencarcinom; Hep G7, Lebercarcinom; MCF 7, Mammacarcinom) getestet (vgl. Abbildung **90**).

¹²⁵ Forth, Henschler, Rummel *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* **1996** Wissenschaftsverlag, S. 62ff.; Wellhöner, H. H. *Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie* **1997**, Springer Verlag, 6. Aufl., S. 476ff.; Gilchrist, T. J. *Heterocyclenchemie* **1992**, VCH.

Dabei konnte nur bei den zwei Verbindungen **70** und **179** eine cytostatische Wirkung bestimmt werden. Die genauen Ergebnisse werden im folgenden Kap. 10.1 vorgestellt und diskutiert.

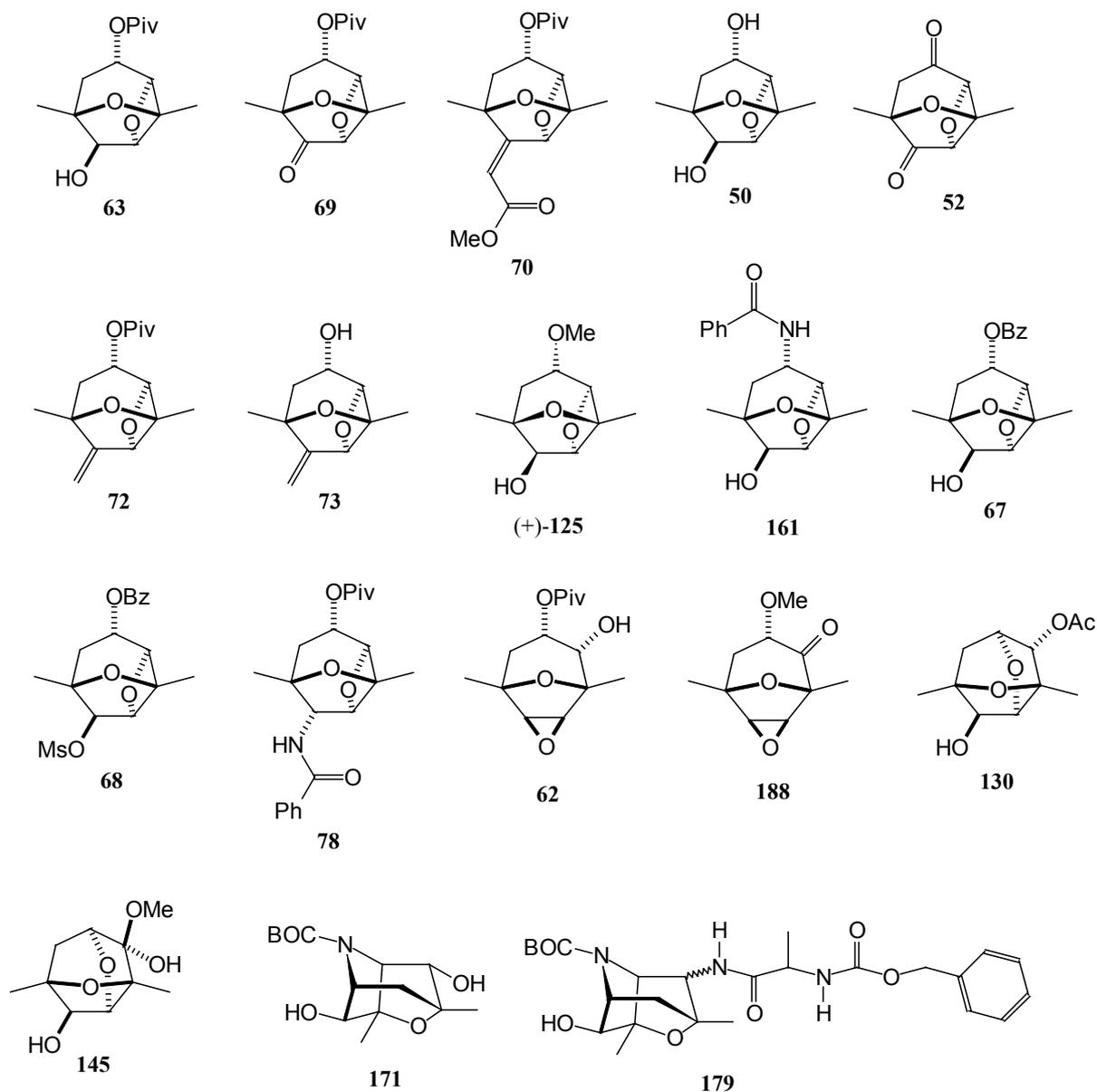
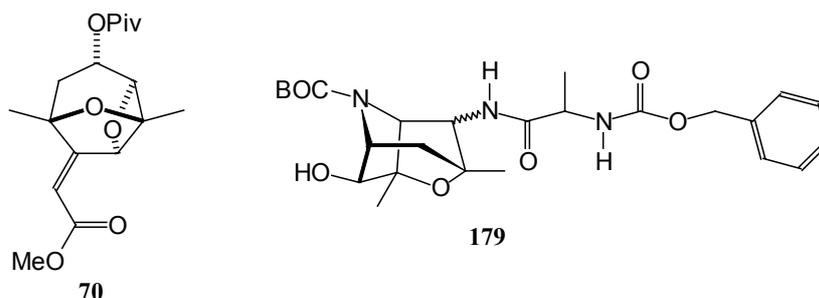


Abbildung 90: Testsubstanzen der pharmakologischen Untersuchungen.

10.1. Ergebnisse der cytostatischen bzw. cytotoxischen Untersuchungen

Bei der Bestimmung der pharmakologischen Aktivität der in Abbildung 90 aufgeführten Testsubstanzen, zeigten nur die Verbindungen **70** und **179** eine cytostatische Wirkung auf Tumorzellen.¹²⁶ Die Ergebnisse der Untersuchung sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.



Carcinom-Typ	70			179		
	GI50	TGI	LC50	GI50	TGI	LC50
HMO 2 (Magencarcinom)	< 50	> 50	> 50	9,5	> 50	> 50
HEP G2 (Lebercarcinom)	13,0	> 50	> 50	9,5	> 50	> 50
MCF 7 (Mammacarcinom)	10,0	> 50	> 50	9,5	> 50	> 50

Tab. 4: Testergebnisse der Prüfsubstanzen **70** und **179**; Substratkonzentrationen bei denen eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums (GI₅₀), eine vollständige Hemmung des Zellwachstums (TGI) und eine halbmaximale cytotoxische Wirkung (LC₅₀) auftritt (alle Angaben in µg/ mL).

Obwohl die Verbindung **70** bei den zwei Zelllinien HEP G2 und MCF 7 eine halb-maximale Wachstumshemmung der Tumorzellen bei einer Konzentration von 13,0 µg/ mL bzw. 10,0 µg/ mL bewirkt, ist die Substanz durch den TGI-Wert (jeweils >50 µg/ mL) unwirksam (vgl. Tabelle 4). Das Scopolinderivat **179** zeigte gegenüber der Verbindung **70** in allen Zelllinien eine cytotoxische Wirkung. Die halbmaximale Hemmung des Zellwachstums trat bei einer Substratkonzentration von 9,5 µg/ mL (18 nmol/mL) auf und ist somit schwach wirksam (vgl. Tabelle 5).

¹²⁶ Durchführung der pharmakologischen Tests: Prof. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover.

<i>Bewertung von Cytostatika</i>	
gut	GI50 < 1 µmol/L + TGI < 5 µmol/L
befriedigend	GI50 < 5 µmol/L + TGI < 10 µmol/L
schwach wirksam	GI50 < 10 µmol/L oder TGI < 50 µmol/L
unwirksam	GI50 > 10 µmol/L

Tabelle 5: interne Grenzwerte für die Bewertung der Zytotoxizität bezogen auf Standardzytostatika (5-FU, Cis-Platin etc.):

11. Neue Strategien für die Totalsynthese des Dictyoxetans

11.1. Vorbetrachtungen

Neben der Synthese des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **7** nach Reinecke und Wittenberg sollte eine Strategie für die Totalsynthese des Dictyoxetans **1** (vgl. Abbildung **91**) entwickelt werden.¹²⁷ Von dem Naturstoff Dictyoxetan **1** ist bisher nur die relative Konfiguration, durch eine angefertigte Röntgenstruktur, bekannt.¹²⁸ Diese bestätigte das Vorhandensein eines Oxetanringes im Naturstoff. Neben dem synthetischen Interesse bietet die Totalsynthese auch die Möglichkeit die absolute Stereochemie des Naturstoffs aufzuklären, sowie einen Zugang zu synthetischen Derivaten, die ein berechtigtes pharmakologisches Potential besitzen.

Im Laufe der vorhergegangenen Promotionsarbeit konnten bereits beachtliche Erfolge bezüglich der Totalsynthese des Dictyoxetans **1** erreicht werden. Die von J. Wittenberg dargestellten racemischen Verbindungen **217**, **218** und **219** sollten den Ansatzpunkt meiner Promotionsarbeit darstellen (vgl. Abbildung **91**). Bei den Verbindungen **217** und **218** konnte an das bicyclische System ein weiterer Sechsring zum Tricyclus anelliert werden. Ausgehend von dem Bicyclus **216** konnte die Verbindung **217** in 10 Stufen (Gesamtausbeute 31%) und die Verbindung **219** in 12 Stufen (Gesamtausbeute 5%) erhalten werden. Mit der Verbindung

¹²⁷ Hoffmann, H. N. M.; Iqbal, M. N. *Tetrahedron Letters*, **1975**, *50*, 4487; Reinecke, J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.*, **1995**, *1*, 368; Takaya, H.; Makino, S.; Hayakawa, Y.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1765.

¹²⁸ Welch, J. T.; Samartino, J. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3665.

218 (12 Stufen, Gesamtausbeute 8%) konnte, in Bezug auf die Totalsynthese, das am weitesten fortgeschrittene Molekül dargestellt werden. Gegenüber dem Dictyoxetan **1** besitzt die Verbindung **218** schon fast alle C-Atome, die für den Aufbau des Grundgerüsts notwendig sind. Ein großer Nachteil bei den dargestellten Substanzen **217**, **218** und **219** ist das fehlende Oxetan. Dieses muss noch im Gerüst etabliert werden und erhöht die notwendigen Reaktionsschritte für den Aufbau des Dictyoxetans **1**.

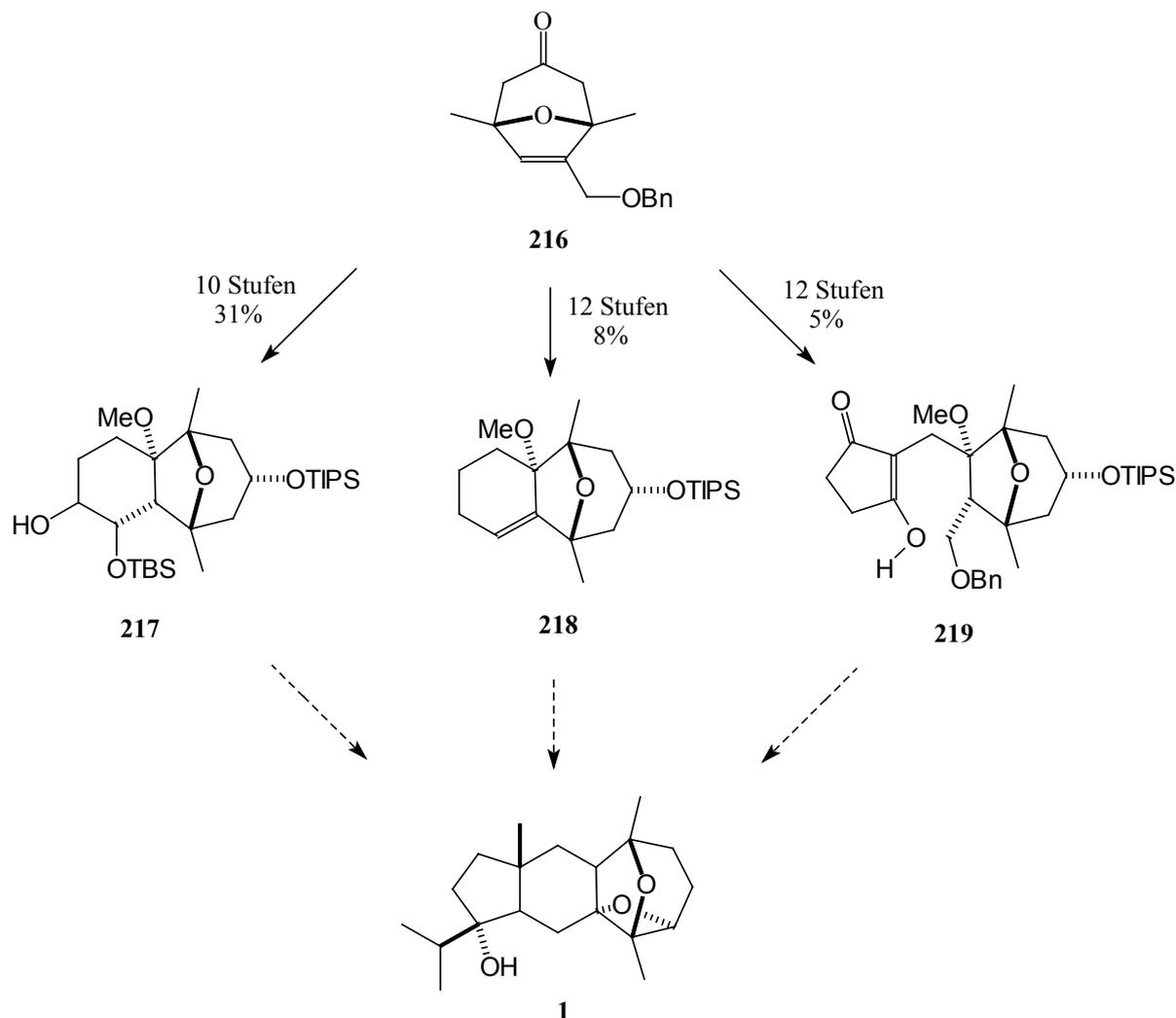


Abbildung 91: Allgemeines Syntheseschema zum Aufbau des Dictyoxetans **1**
nach J. Wittenberg.

Eine Möglichkeit für die Vollendung des Grundgerüsts wird durch die Anzahl der Reaktionsschritte erschwert, gefolgt von den geringen Gesamtausbeuten, und erfordert deshalb eine neue Strategie für eine kürzere Synthese.

11.2. Neue Strategien für die Totalsynthese

Ein alternativer Weg für eine kürzere Synthese des Dictyoxetans **1** ist in der Abbildung **92** aufgeführt und zeigt die wichtigsten Zwischenstufen. Dabei ist der Einsatz eines hochfunktionalisierten am C3-Kohlenstoffatom substituierten 2,5-Dimethylfuran **225** in der [4+3]-Cycloaddition ist eine Weiterentwicklung der Syntheseroute von J. Wittenberg. Damit steht die [4+3]-Cycloaddition nicht mehr am Anfang der Totalsynthese, gefolgt von einem mühsamen, stufenweisen Aufbau des Fünf- und Sechsrings, sondern rückt mehr in den hinteren Teil Synthese-Strategie. Bewährte Methoden, wie die intramolekulare Epoxidöffnung der Verbindung **222** zum Oxetan **221**, wurden mit in die geplante Totalsynthese integriert (vgl. Abbildung **92**). Die Ergebnisse der vorangegangenen Kapitel zeigten eine hohe Stabilität des Oxetanringes bei der Transformation des dioxatricyclischen Systems. Deshalb kann die Cyclisierung zum Oxetan schon vor der Vollendung des Grundgerüsts vollzogen werden.

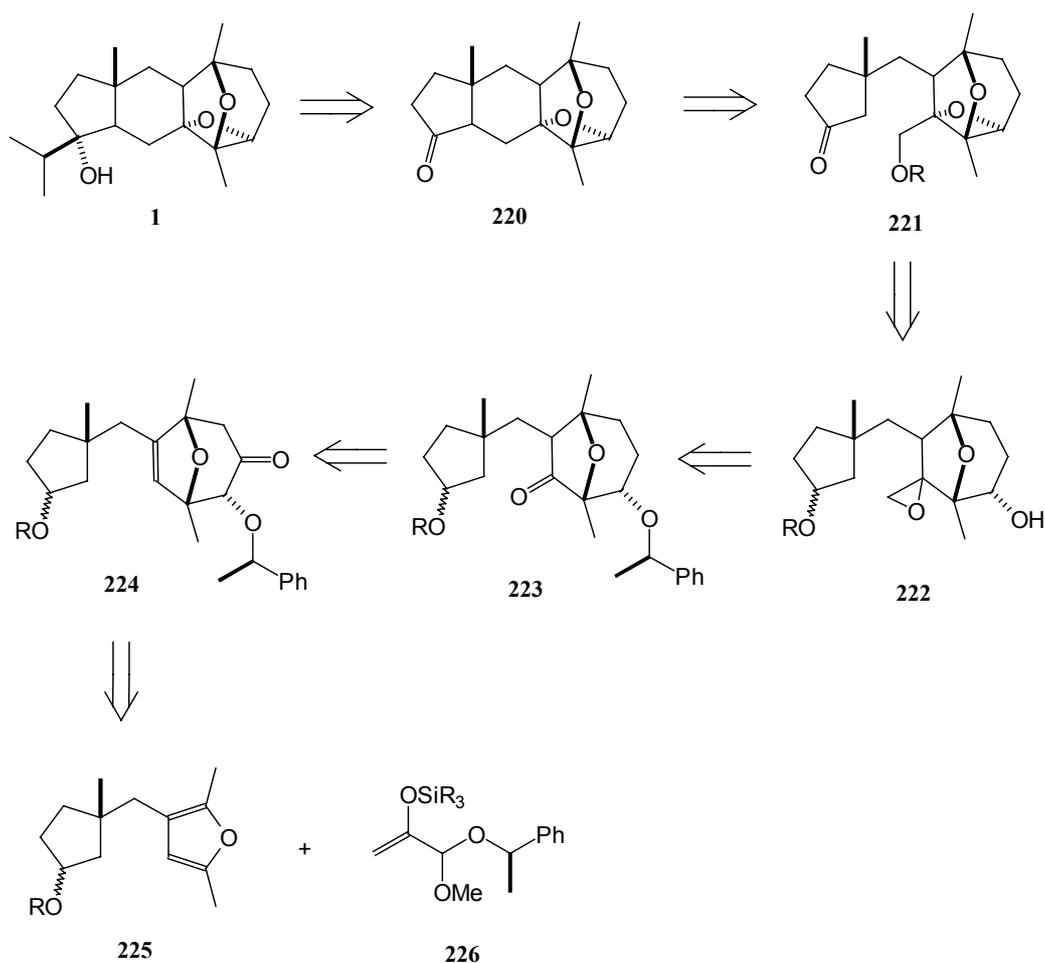


Abbildung 92: Retrosynthetischer Ansatz für die Darstellung des Dictyoxetan **1**.

Essentiell für die geplante Totalsynthese ist das am C3-Kohlenstoffatom substituierte 2,5-Dimethylfuran **225**. Dieses kann anschließend in einer asymmetrischen [3+4]-Cycloaddition mit dem Silylenolether **226** zu einem Oxabicyclus umgesetzt werden, der, bis auf ein C-Atom, schon alle Kohlenstoffatome des Dictyoxetan-Grundgerüsts besitzt (vgl. Abbildung **92**).

11.3. Die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit C3-substituierten Furanen

Erste Arbeiten von J. Wittenberg und eigene Experimente zeigten eine geringe Stereo- bzw. Regioselektivität bei dem Einsatz unsymmetrischer Silylenolacetale in der [4+3]-Cycloaddition mit C3-substituierten 2,5-Dimethylfuranen **227**.¹²⁹ Vielmehr bildeten sich bei der Reaktion unselektiv alle Cycloaddukte (vgl. Abbildung **93**).

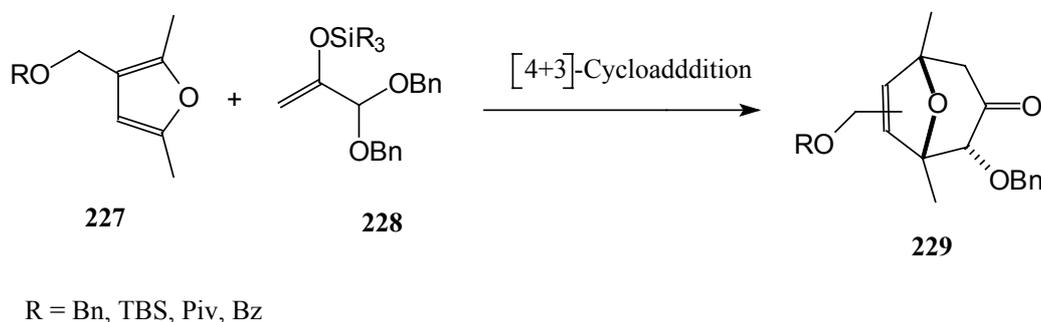


Abbildung 93: [4+3]-Cycloaddition an C3-substituierte Furanen.

Daher wurde der Einsatz der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition mit enantiomerenreinen gemischten Silylenolacetalen (*R*)-**111** (vgl. Abbildung **94**) favorisiert. Die generierten Oxabicyclen sind Diastereomere und lassen sich chromatographisch trennen. Systematisch wurde die asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition an C3-substituierte Furane von H. Beck untersucht.¹³⁰

¹²⁹ J. Wittenberg, Dissertation, Universität Hannover **1998**.

¹³⁰ H. Beck, Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

Bei der [4+3]-Cycloaddition des Silylenolacetals (*R*)-**111** mit 3-Thiobenzoylfuran bildeten sich die beiden Diastereomere **230** (37%) und **231** (30%) (vgl. Abbildung 94). Bemerkenswert ist dabei die *anti*-Anordnung des Alkoxysubstituenten gegenüber dem Thiobenzoyl-Rest im gebildeten Oxabicyclus.

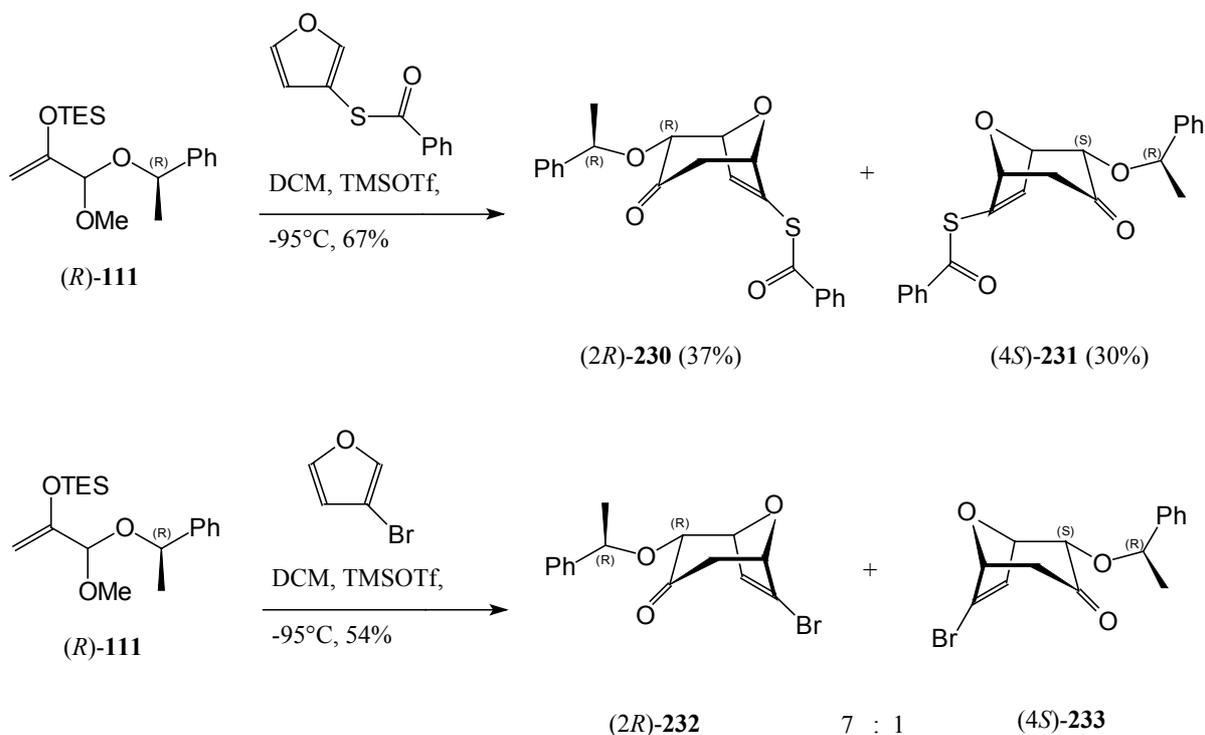


Abbildung 94: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit 3-Thiobenzoylfuran und 3-Bromfuran.

Die Diastereoselektivität der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition mit einem unsubstituierten Furan beträgt dagegen 7:1 (vgl. Kap. 4.2). Dieses Ergebnis konnte auch mit dem Einsatz von 3-Bromfuran in der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition erreicht werden (vgl. Abbildung 94).¹³¹ Auch hier wird eine *anti*-Selektivität bei den Cycloaddukten **232** und **233** beobachtet.

Die Ergebnisse der beiden vorgestellten asymmetrischen Cycloadditionen mit C3-substituierten Furanen, erwog den Einsatz des am C3-Kohlenstoffatom substituierten Furan **225** in der asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition für die Generierung des bicyclischen Gerüsts **224** (vgl. Abbildung 95).

¹³¹ Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit 3-Bromfuran von C. B. W. Stark durchgeführt.

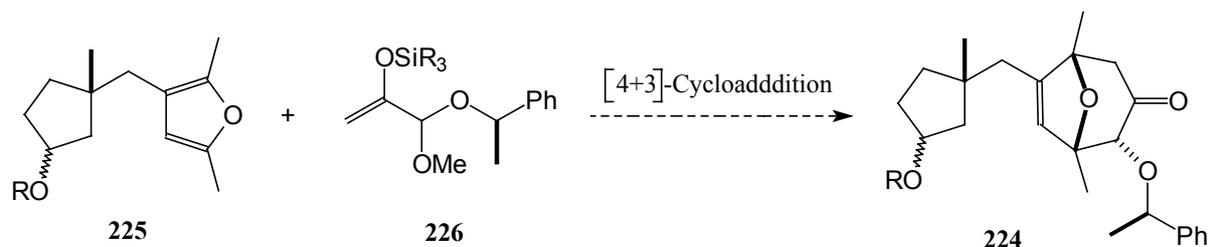


Abbildung 95: Geplante asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition mit dem Furan **225**.

11.4. Darstellung des C3-substituierten 2,5-Dimethylfurans für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition

Versuche zur Synthese des C3-substituierten 2,5-Dimethylfurans über die 1,4-Addition mit Allyl-Cupraten

Die Zielsetzung bestand zunächst in der Synthese des am C3-substituierten 2,5-Dimethylfurans, das anschliessend in einer 1,4-Additionreaktion an das 3-Methyl-2-cyclopentanone **236** addiert wird. Zunächst sollte das 2,5-Dimethyl-3-(hydroxymethylen)-furan **234** in das entsprechende Halogenid **235** (-Cl, -Br) überführt werden (vgl. Abbildung 96).

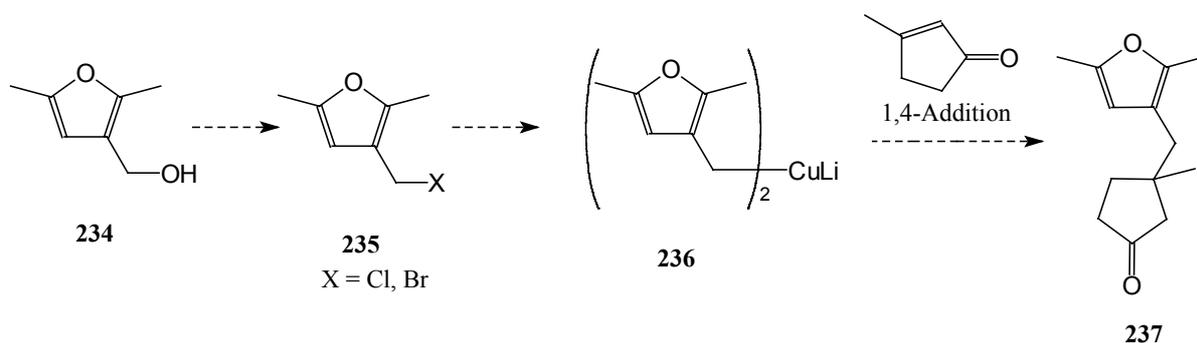


Abbildung 96: Geplante Synthese des C3-substituierten Furan **237**.

Aus dem Halogen **235** sollte anschliessend ein Cuprat generiert werden, dass mit 3-Methyl-2-cyclohexenon in einer 1,4-Addition zum Furanderivat **237** reagiert. Die Strategie erwies sich

als unbrauchbar, da die Isolierung der instabilen Chlor- bzw. Brommethylenfurane misslang (vgl. Abbildung 97).

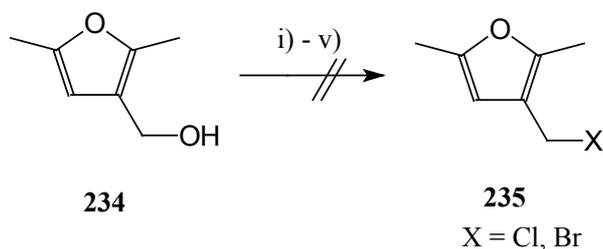


Abbildung 97: Reaktionsbedingungen: i) PPh_3 , CCl_4 , RT; ii) PBr_3 , Toluol, RT; iii) PBr_3 , Br_2 , CHCl_3 , RT; iv) PBr_3 , DCM, RT; v) PPh_3 , CBr_4 , DCM, RT

Studien zur Synthese des C3-substituierten 2,5-Dimethylfurans: Synthese eines TMS-geschützten Cyanhydrin für die 1,4-Addition

Als Alternative zu der Cuprat-Strategie sollte die Möglichkeit für die Verwendung eines TMS-geschützten Cyanhydrin, als sogenannten umgepolten Aldehyd, in der 1,4-Addition mit 3-Methyl-2-cyclohexenon experimentell untersucht werden. Die Abbildung 98 zeigt den schematischen Reaktionsablauf zum OTMS-geschützten Cyanhydrin **239** und zu dem Additionsprodukt **240**. Das resultierende Furan **240** kann anschließend in einer [4+3]-Cycloaddition zum gewünschten Oxabicyclus reagieren.

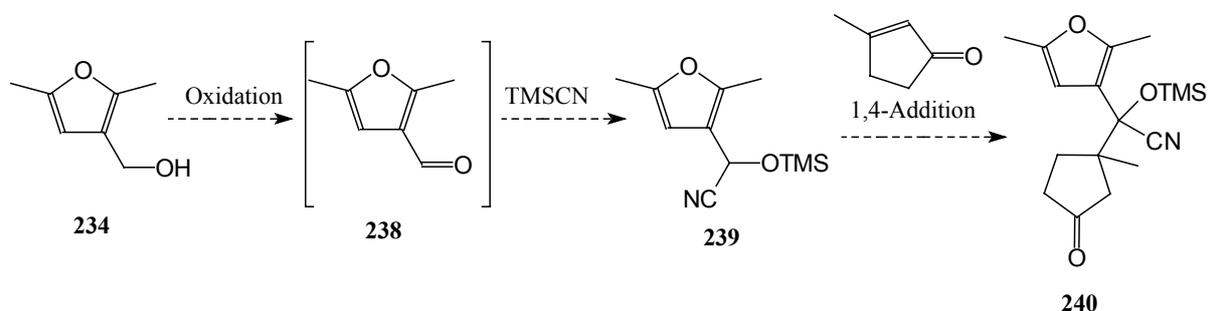


Abbildung 98: Darstellung des substituierten Furan **240**.

Für die Darstellung des TMS-geschützten Cyanhydrin **239** wurde der 2,5-Dimethylfuran-3-carbonsäuremethylester **241** mit LiAlH_4 zum korrespondierenden Alkohol **234** reduziert und

anschließend mit einer Swern-Oxidation in den Aldehyd überführt. Der hergestellte Aldehyd ist instabil und wurde *in-situ* mit TMS-CN zum TMS-geschützten Cyanhydrin **239** umgesetzt (vgl. Abbildung 99).

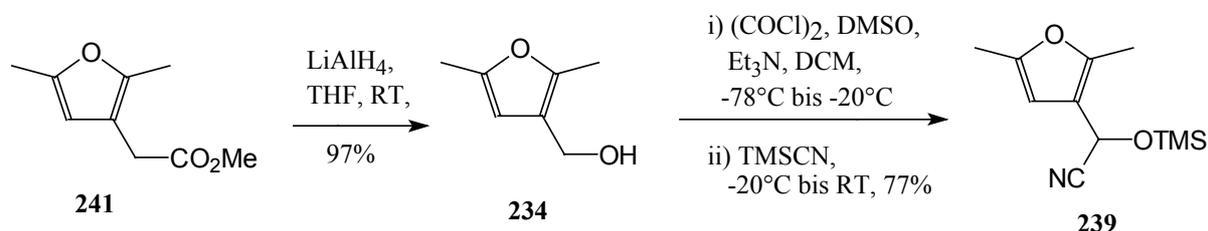


Abbildung 99: Darstellung des substituierten Furans **239**.

Das erhaltene TMS-geschützten Cyanhydrin **239** wurde danach in einer 1,4-Addition mit 3-Methyl-2-cyclopentenon eingesetzt. Das Additionsprodukt wurde anschließend mit TBAF zum Diketon desilyliert und das Furanderivat **242** konnte in einer Ausbeute von 46% isoliert werden (vgl. Abbildung 100). Das so erhaltene Furan **242** eignet sich nicht für die [4+3]-Cycloaddition. Da die Ketofunktion als Akzeptorsubstituent die Elektronendichte im Furan senkt, werden unter den Reaktionsbedingungen der [4+3]-Cycloaddition nur substituierte Furane, als Folge einer Friedel-Crafts-Alkylierung, erhalten.

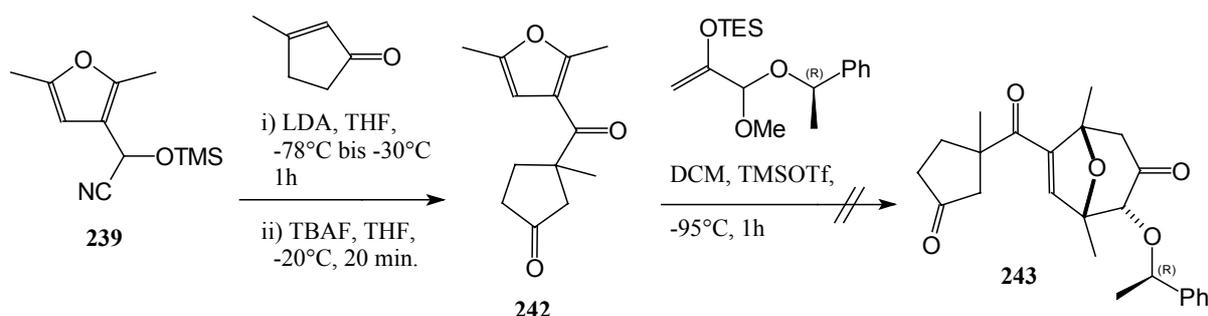


Abbildung 100: Darstellung des substituierten Furan **242** und gescheiterte [4+3]-Cycloaddition zum Bicyclus **243**.

Daraufhin wurden die beiden Carbonylgruppe des Furans **242** mit DIBAH reduziert und die Hydroxygruppen mit TBSCl in den entsprechenden Silylether **244** überführt. Das Furanderivat **244** konnte aus dem Diketon **242** über zwei Stufen in einer Ausbeute von 90% erhalten

werden (vgl. Abbildung 101). Mit dem Furan **244** konnte anschließend eine asymmetrische [4+3]-Cycloaddition durchgeführt werden. Das Cycloaddukt wurde nach Erhalt mit TBAF umgesetzt und das bicyclische Ketodiol **245** konnte in einer Ausbeute von 21% isoliert werden.

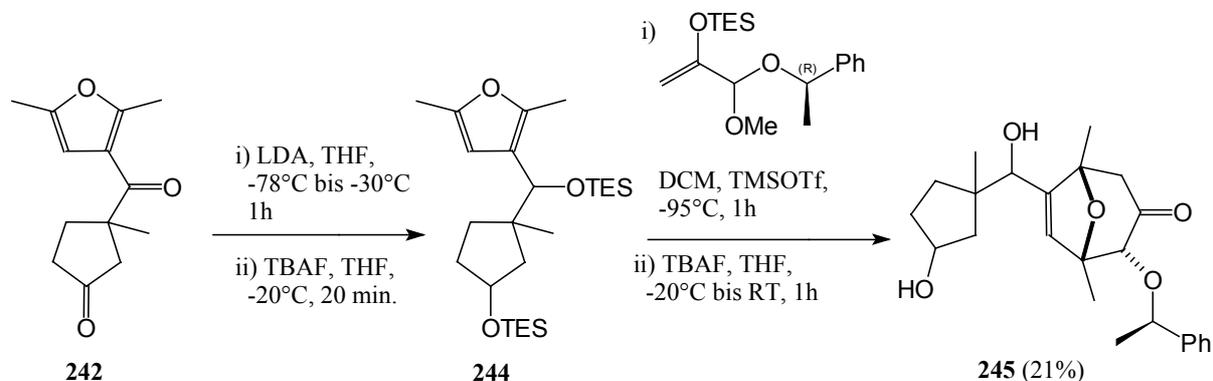


Abbildung 101: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit dem Furan **244** zu dem Oxabicyclus **245**.

Da erst gegen Ende der Promotionsarbeit die asymmetrischen [4+3]-Cycloaddition mit dem hochfunktionalisierten Furan gelang, konnte bisher mit Hilfe der spektroskopischen Daten nur das Cycloaddukt **245** nachgewiesen werden. Aussagen über die Regio- und Stereoselektivität der durchgeführten [4+3]-Cycloaddition, sowie über die relative bzw. absolute Konfiguration des gesamten Moleküls können derzeit nur begrenzt getroffen werden und bieten den Raum für weitere Untersuchungen.

12. Zusammenfassung der Ergebnisse

12.1. The nature as a taskmaster and also role model ?

Die Methoxygruppe am C3-Kohlenstoffatom konnte am tricyclischen Stammgerüst erfolgreich durch eine Pivaloat- sowie eine Benzoat-Gruppe ersetzt werden. Dabei erwies sich der *tert*-Butylester als die ideale Schutzgruppe für die Oxetansynthese (vgl. Kap. 3.). Zudem verläuft die Cyclisierung zum Oxetan durch einen axialen Substituenten in der C3-Position leichter, da nach dem Ringschluß der Sechsering die Boat-Konformation besitzt und der Pivaloat-Rest in der energetisch günstigen äquatorialen Position steht.

Das Acetat als Schutzfunktion für die Hydroxy-Gruppe am C3-Kohlenstoffatom erwies sich für den Aufbau des Oxetan-Systems als ungeeignet (vgl. Kap. 5.). Die Bildung des Cyclisierungsvorläufers gelang mit der Acetat-Schutzgruppe problemlos. Die anschließend durchgeführte intramolekulare Epoxid-Öffnung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führte zu einer *cis*-Acyl-Wanderung des Acetat-Restes von C3- zum C2-Kohlenstoffatom und zu der Ausbildung der tricyclischen Fünfring-Ether **130** und **131** (vgl. Abbildung 102).

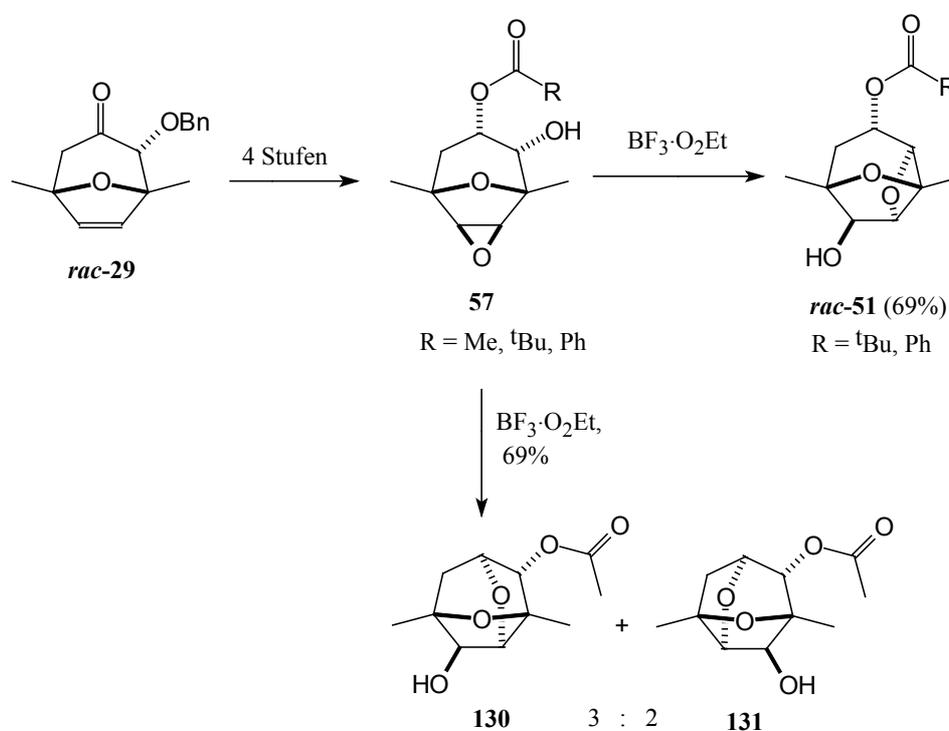


Abbildung 102: Vergleich der Estergruppen als Schutzfunktionen in der C3-Position.

Für eine weitere zielgerichtete Derivatisierungen des tricyclischen Oxetans am C3-Kohlenstoffatom kann die Esterfunktion leicht reaktiv entfernt werden (vgl. Kap. 3.1 und 3.2). In der folgenden Abbildung **103** sind einige Beispiele für die erfolgreich durchgeführte Funktionalisierung des dioxatricyclischen Systems aufgeführt. Die resultierenden hochfunktionalisierten Oxetane können als cyclische C-Glykoside, bzw. Glykosid-Mimetika, angesehen werden. Das diese Verbindungen ein berechtigtes pharmakologisches Potential besitzen, konnte anhand des dioxatricyclischen Pivalonsäureesters **70** (Abbildung **103**) gezeigt werden, der *in-vitro* cytostatisch aber nicht cytotoxisch auf Tumorzellen wirkt (vgl. Kap. 10).

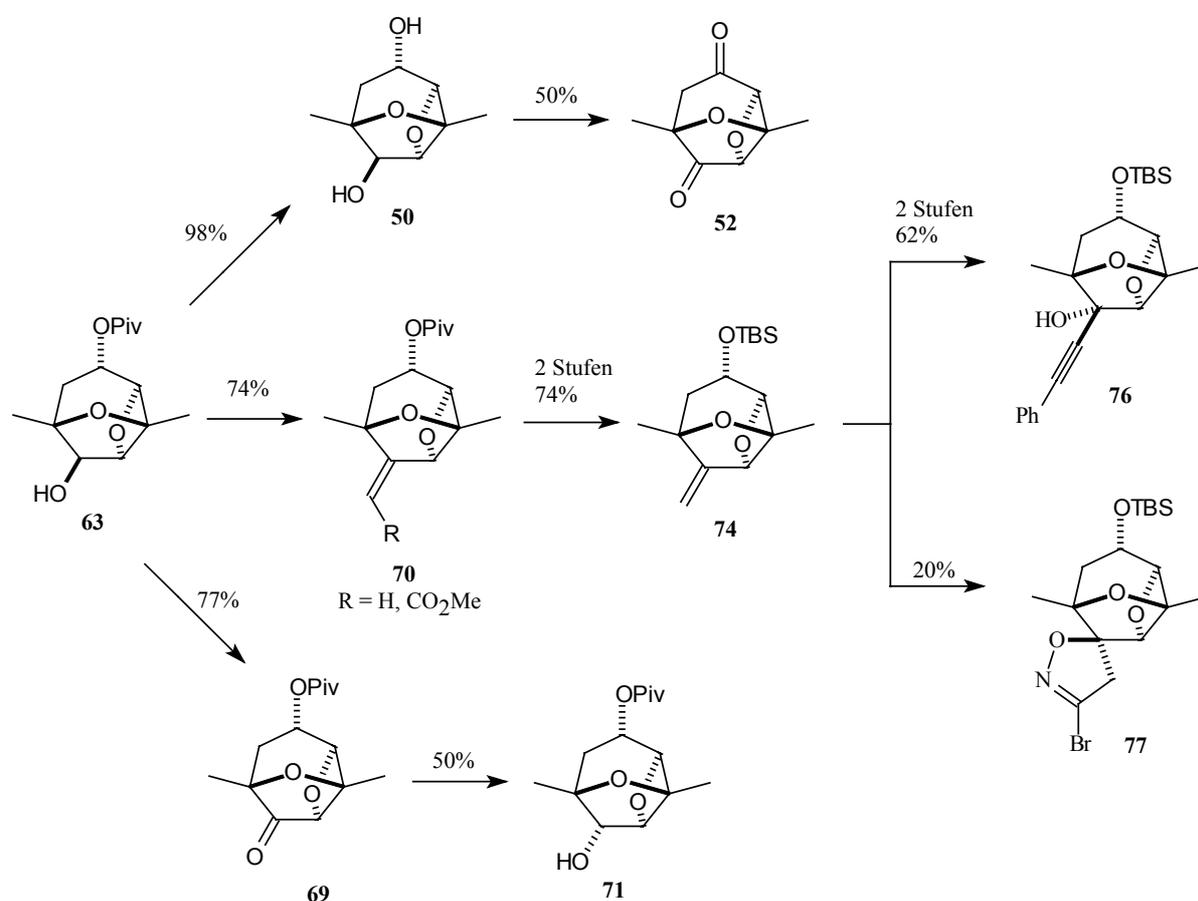


Abbildung **103**: Beispiele für die Derivatisierung des tricyclischen Oxetangerüsts.

Die diastereoselektive asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit chiralen Oxyallyl-Kationen kann für die Synthese enantiomerenreiner tricyclischer Oxetane genutzt werden (vgl.

Abbildung 104). Eine kurze und effiziente Synthese ermöglicht den gezielten Aufbau substituierter enantiomerenreiner Oxetane vom Dictyoxetantyp (vgl. Kap. 4.2.).

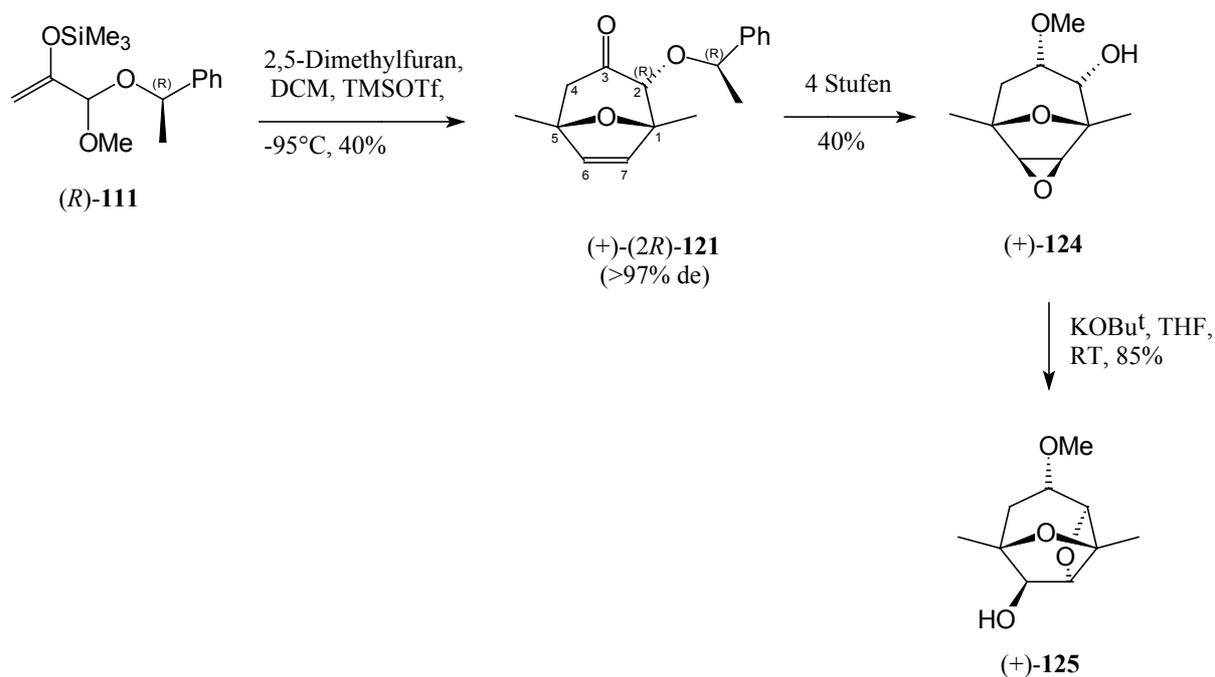


Abbildung 104: Enantiomerenreine Darstellung des Dioxatricyclus $(+)$ -125 über die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition.

Die reduktive Aminierung des bicyclischen Ketons *rac*-29 mit NH_4OAc in Gegenwart von NaBH_3CN ist eine gute Methode für die Einführung einer primären α -Aminofunktion und für den Aufbau cyclischer Amino-substituierter C-Glykoside (vgl. Abbildung 105). Nach der Überführung in das Benzamid bzw. *tert*-Butylcarbammat konnten die tricyclischen Epoxyalkohole 159 und 165 in guter Ausbeute erhalten werden (vgl. Kap. 6. und 7.). Dabei zeigte die stabilere BOC-Schutzgruppe gegenüber dem *NH*-Benzamid deutliche Vorteile bei der Synthese des Cyclisierungsvorläufers. Die anschließende intramolekulare Cyclisierung verlief bei beiden Systemen völlig unterschiedlich. Nur mit dem bicyclischen *NH*-Benzamid konnte das Oxetan 160 mit 18% generiert werden.

Die Reaktionssequenz mit dem *N*-BOC-geschützten Amin scheint dem *NH*-Benzoyl-System in den Ausbeuten überlegen zu sein. Jedoch erweist sich die Cyclisierung mit ${}^t\text{BuMgCl}$ zum Oxetan als nicht durchführbar. Entgegen den Erwartungen öffnet der deprotonierte Carbamat-Stickstoff intramolekular nucleophil das Epoxid und es bildet sich quantitativ die Tropangerüste 171 und 172 des Scopolins (vgl. Kap. 7.). Eine anschließend

durchgeführte Funktionalisierung des Scopolinderivates führte zu einer biologisch aktiven Verbindung, die *in-vitro* cytostatisch auf Tumorzellen wirkt (vgl. Kap. 10.).

Mit der Mitsunobu-Reaktion konnte die Etablierung einer β -Aminofunktion am C3-Kohlenstoffatom erreicht werden (vgl. Kap. 9.4.). Anschliessend konnte das generierte Hydrazin-Derivate **203** in durchweg guten Ausbeuten in das Hydroxyepoxid **209** überführt werden (vgl. Abbildung 105). Die danach angestrebte säurekatalysierte Cyclisierung zum Oxetan war nicht erfolgreich.

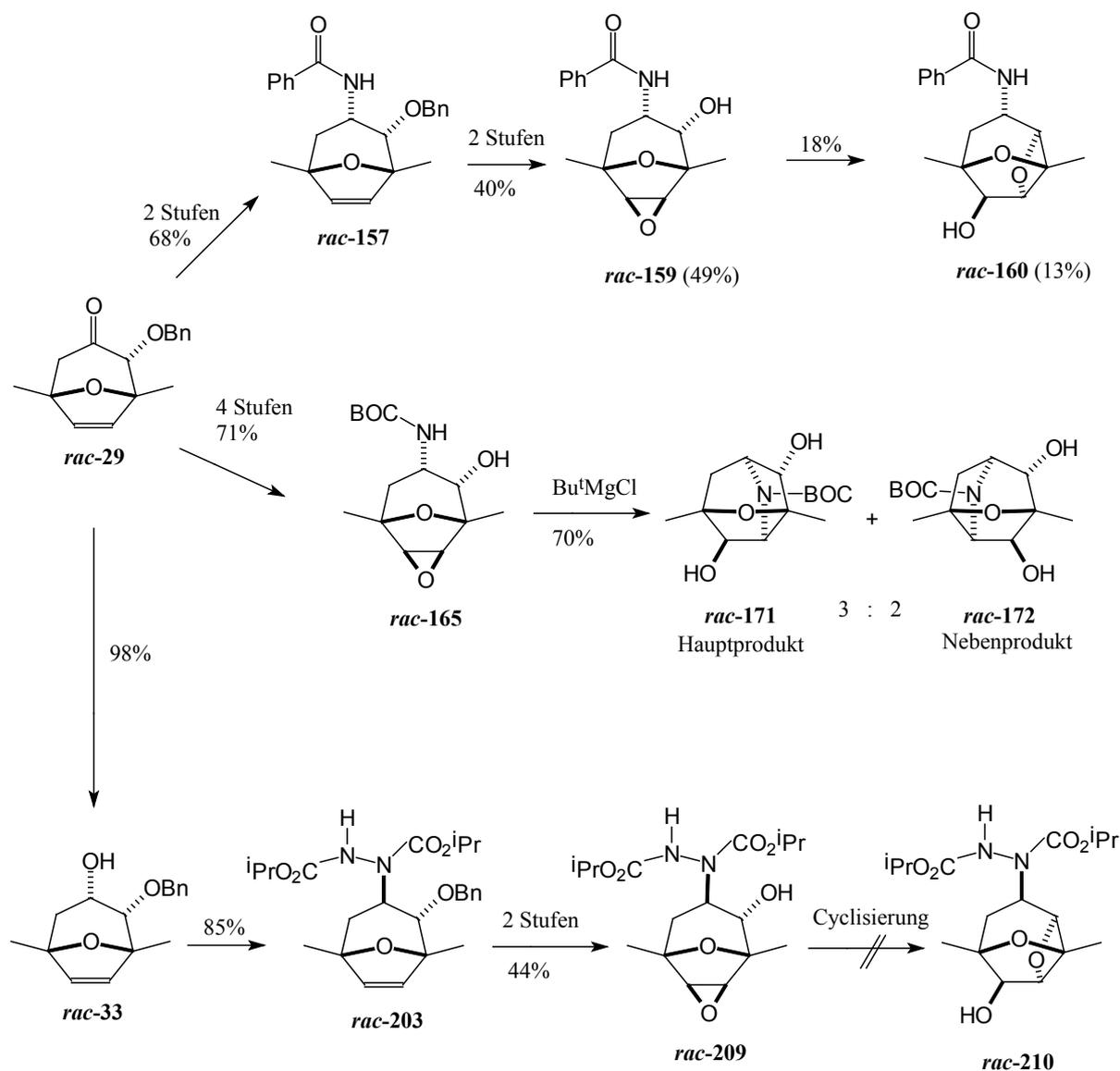


Abbildung 105: Substanzübersicht der C3-amino substituierten Oxatricyclen.

Alle synthetisierten Dioxa- bzw. Azoxatricyclen, mit dem Bicyclus *rac-29* als Ausgangspunkt, sind noch einmal als Übersicht in der Abbildung 106 aufgeführt.

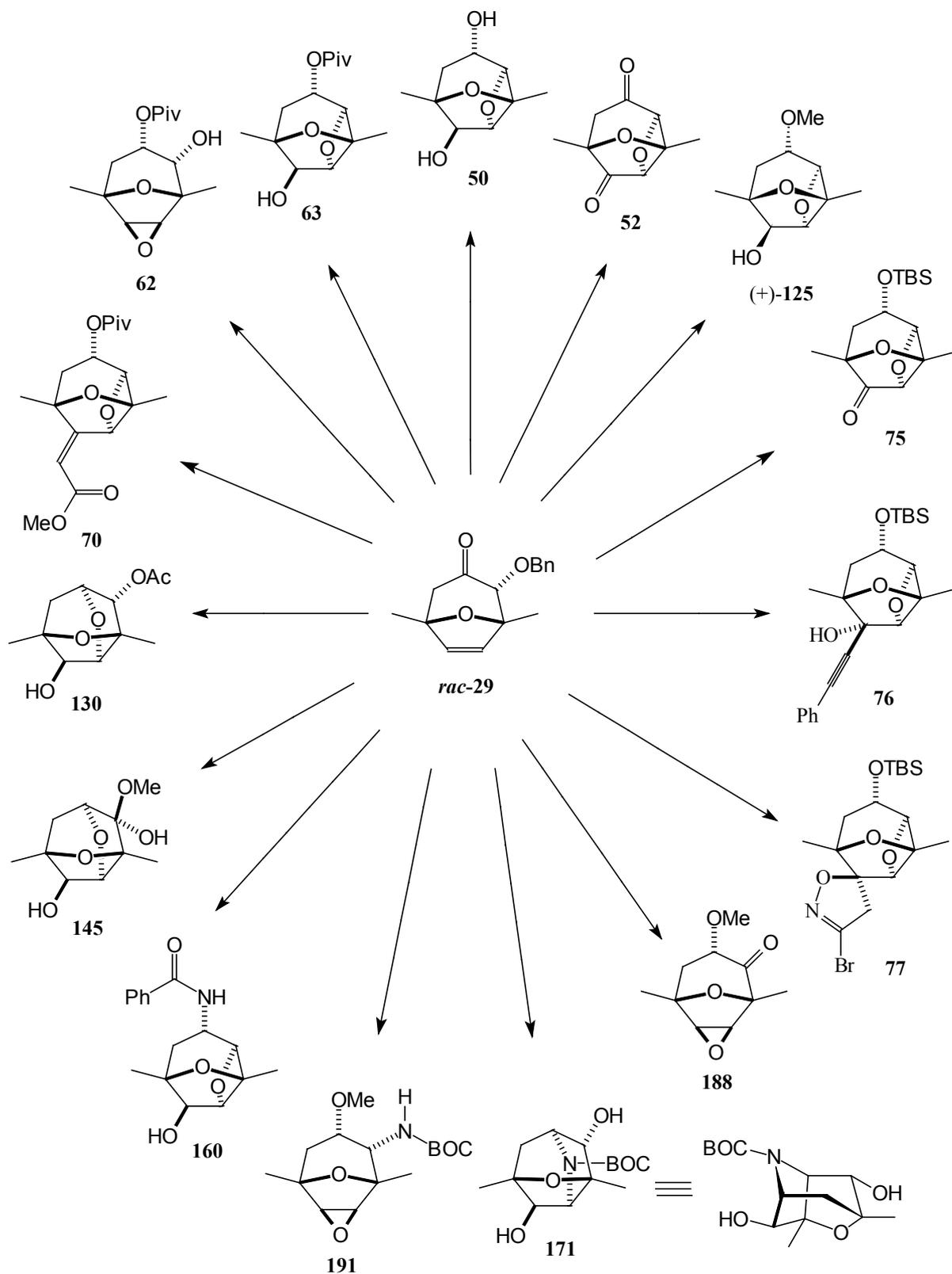


Abbildung 106: Allgemeine Substanzübersicht.

Der Aufbau eines Azetidin-Ringes in tricyclischen Grundgerüst, als aza-Analoga, konnte über die reduktive Aminierung am C2-Kohlenstoffatom nur in einer geringen Ausbeute erreicht werden (vgl. Kap. 8.). Die reduktive Aminierung, als präparative Methode, scheint bei hochfunktionalisierten Moleküle an ihre Grenzen zu stoßen und die Suche nach alternativen Synthesewegen wäre daher notwendig.

Des weiteren wurde für die Totalsynthese des Dictyoxetans **1** ein neues Konzept erstellt, indem das Grundgerüst des Naturstoffes durch die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition generiert wird (vgl. Kap. 11.). Mit dem Einsatz des C3-substituierten Furans **244** besitzt das generierte Cycloaddukt **245** schon fast alle C-Atome, die für den Aufbau des Dictyoxetans **1** notwendig sind (vgl. Abbildung 107).

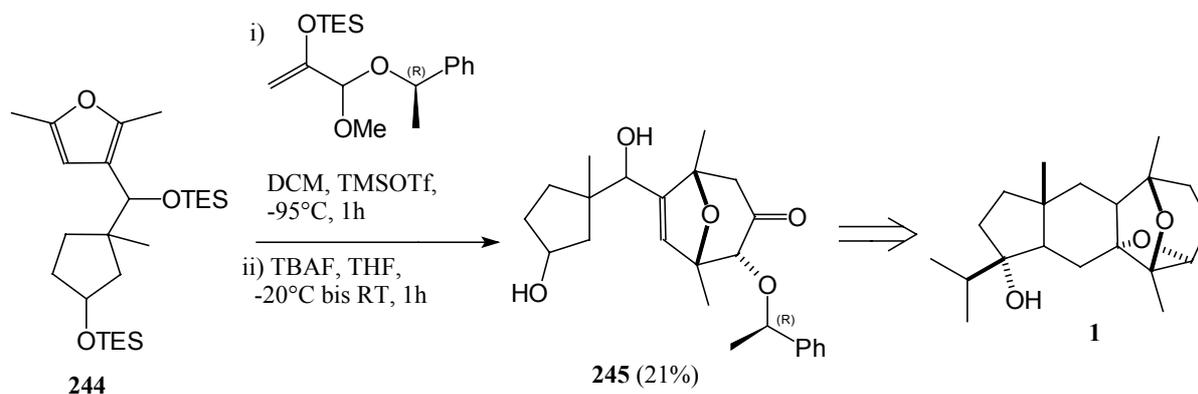


Abbildung 107: Asymmetrische [4+3]-Cycloaddition mit dem Furan **244** für die Darstellung des Dictyoxetan-Grundgerüsts **245**.

12.2. Ausblick und Konzepte für das dioxatricyclische System

Die vorangegangenen Arbeiten zeigen durch den Einsatz geeigneter Schutzgruppen das mögliche Potential für die gezielte Funktionalisierung des tricyclischen Systems und die Evaluierung der biologischen Aktivität. Die erzielten Ergebnisse eröffnen einen breiten Rahmen für weitere Untersuchungen. Die Verbindung **188** z. B. kann als Synthesebaustein für die Einführung eines Substituenten in der C2-Position genutzt werden (vgl. Abbildung 108).

Durch eine Grignard-Reagenz induzierte Tandem-Additions-Cyclisierungs-Reaktion kann das C2-alkylierte tricyclisches Oxetan **246** generiert werden. Durch die Variation des Alkyl-Restes können neuartige Dioxatricyclen mit einem berechtigten pharmakologischen Potential entworfen werden.

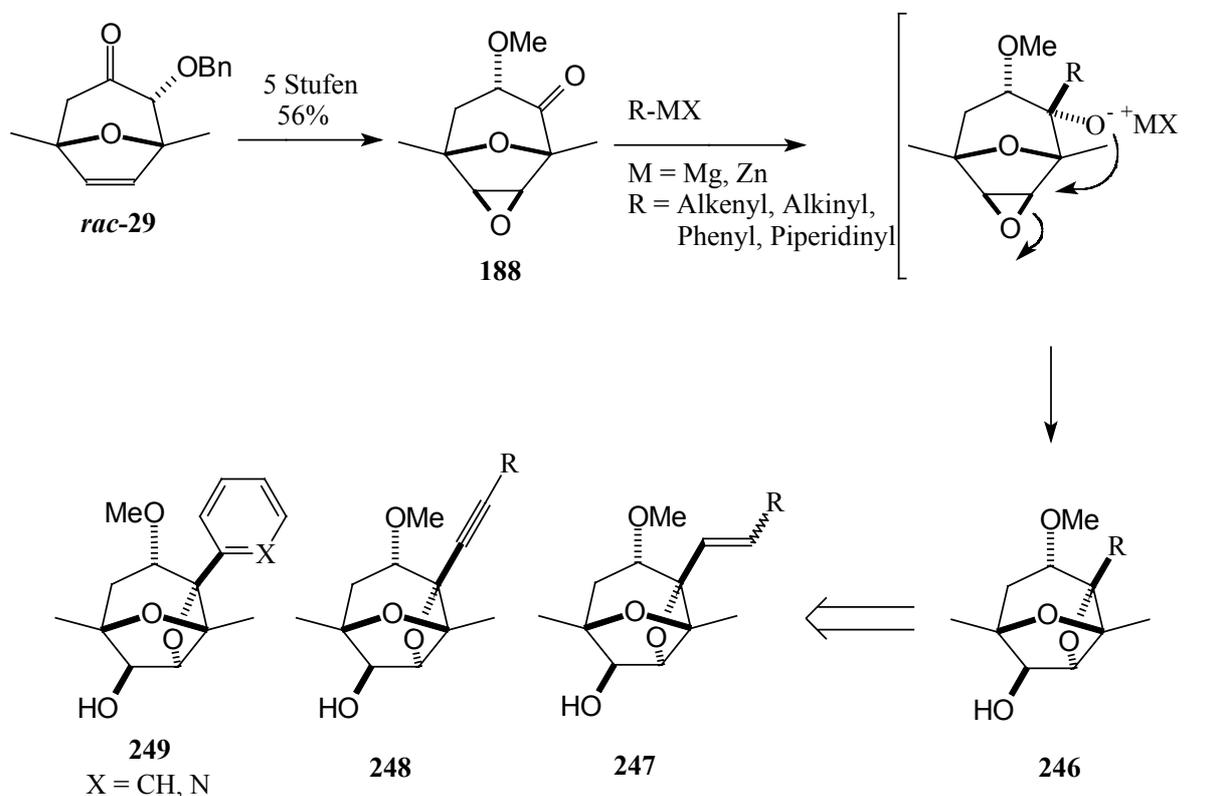


Abbildung 108: Tandem-Additions-Cyclisierungs-Reaktion zum C2-alkylierten Oxetan **232**.

Im Rahmen der angefertigten Dissertationsarbeit wurde das C3-Kohlenstoffatom im Dioxatricyclus gegenüber dem C6-Kohlenstoffatom weniger intensiv derivatisiert. Die Überführung des Ketons **250** in das Enolacetat **251** kann zu einer Erhöhung der Ringspannung im Tricyclus führen und somit auch die biologischen Aktivität erhöhen (vgl. Abbildung **109**). Auch die Generierung des cyclischen Harnsäurederivates **252**, als Beispiel für die Bildung eines „Nucleosid-Analoga“, kann das Potential erheblich vergrößern.

Abschließend soll noch einmal auf die hohe Ringspannung im Tricyclus **253** durch das sp^2 -Zentrum am C3-Kohlenstoffatom hingewiesen werden (vgl. Kap. 5.2). Die Anwesenheit von Nucleophilen, z. B. Alkoholen, führt zu der Bildung stabiler Halbacetale **253**. Dabei verliert

das System an Gerüstspannung und geht in einen energetisch günstigeren Zustand über. Der Einsatz von Aminen oder Stickstoff-Heterocyclen könnte zu stabilen Halbaminalen (z. B. nucleosidischen Halbacetalen) führen, was eine weitere Möglichkeit für die Funktionalisierung des C3-Kohlenstoffatom darstellt.

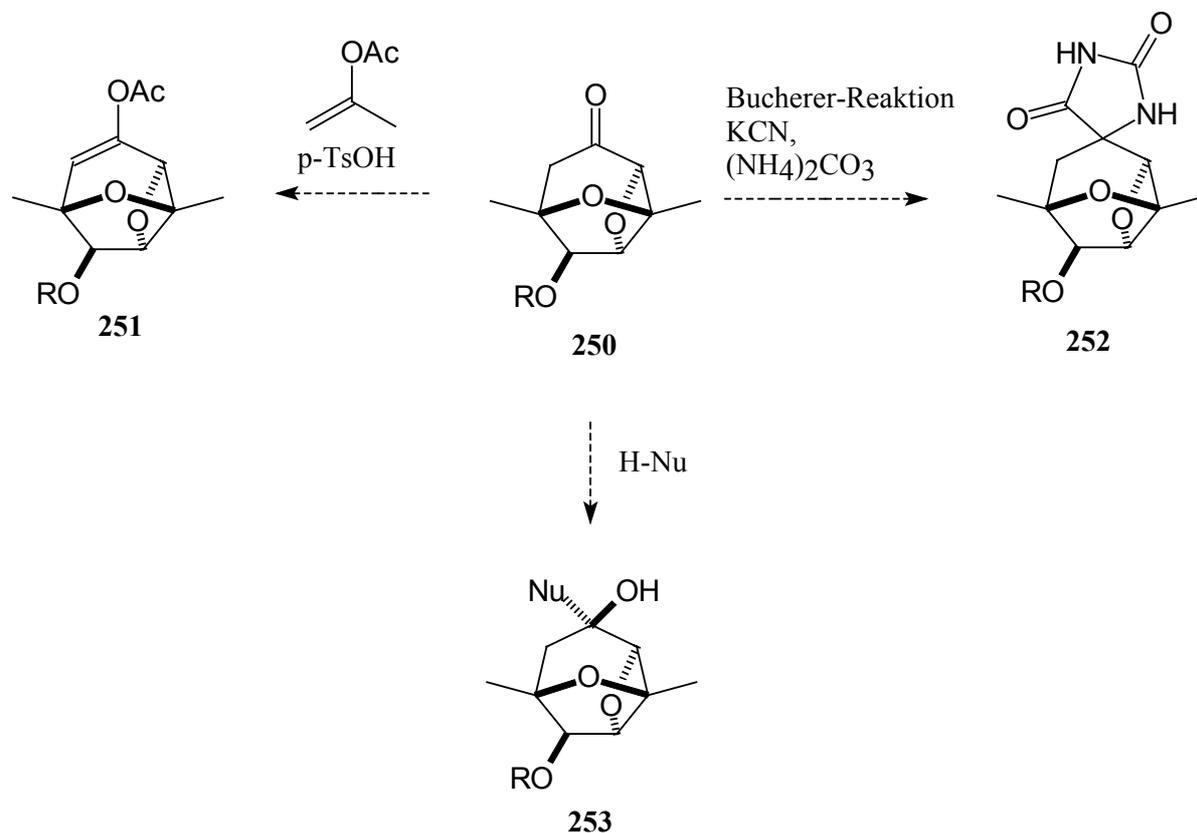


Abbildung 109: Ansätze für eine weitere Funktionalisierung des dioxatricyclischen Systems.

Für den Einsatz von Verbindungen als Pharmaka wird heutzutage die Synthese kleinerer Moleküle (mit $M < 500 \text{ g/mol}$) gefordert, die zudem eine begrenzte Zahl von Donor- und Akzeptor-Substituenten aufweisen (Lipinsky-Regeln).

Die oxa- und aminosubstituierten Dioxatricyclen als pharmakologische Leitstruktur bieten eine ideale Ausgangssituation für die weitere Evaluierung der biologischen Aktivität durch eine zielgerichtete Variation des Substitutionsmusters.

II. Experimenteller Teil

13.1 Vorbemerkungen

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AM-400 und AVS 400 der Firma Bruker bei 400 MHz gemessen. Als Lösemittel diente Deuteriochloroform (CDCl₃) oder Deuteromethanol (CD₃OD). Als interner Standard wurde soweit nicht anders angegeben Trimethylsilan verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in δ (ppm), die Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt mit Angaben ihrer Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, b = breites Signal).

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AM-400 und AVS 400 der Firma Bruker bei 100 MHz nach dem DEPT-Verfahren gemessen. Als Lösemittel diente Deuteriochloroform (CDCl₃) oder Deuteromethanol (CD₃OD). Als interner Standard diente CDCl₃.

H,H-COSY-, C,H-COSY-, HBMC-, HMQC und NOE-Spektren wurden mit den Geräten AVD-500, AM-400 und AVS 400 der Firma Bruker in Deuteriochloroform bei 400 bzw. 500 MHz gemessen.

Infrarotspektren wurden mit dem Elektrophotometer 580 oder mit dem FT-Spektral-photometer 1710 der Firma Perkin-Elmer, sowie mit dem Gerät Vector-22 ATR der Firma Bruker in Chloroform, als KBr-Pressling oder als Kapillar-Film aufgenommen. Die Lagen der charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben.

Massenspektren (MS, MS-FAB, HRMS) wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder Autospec von VG bei einem Ionenpotential von 70 eV aufgenommen. Die jeweilige Meßtemperatur und die jeweiligen relativen Intensitäten (in Prozent zum Basispeak) sind angegeben. MS-FAB-Spektren wurden in *m*-Nitrobenzylalkohol bei RT gemessen.

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

Drehwerte wurden mit Polarimeter Perkin Elmer 341 gemessen. Die benutzte Wellenlänge, die Temperatur, die Art des Solvens und die Konzentration (10 mg/mL) der Testsubstanz sind jeweils angegeben.

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

Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II mit einer SE-54-Kapillarsäure (Länge 25 m, Firma Macherey-Nagel) aufgezeichnet. Das Gerät besitzt einen Flammenionisationsdetektor, als Trägergas diente Stickstoff.

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

Säulenchromatographie wurde bei leichtem Überdruck mit Silicagel der Firma Baker, Partikelgröße 60-200 μ m durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte mit Silicagelkarten 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck.

Lösungsmittel wurden nur destilliert eingesetzt. Absolute Lösungsmittel sind nach den bekannten Vorschriften¹³² getrocknet und über Molsieb, CaH₂ oder Na unter einer Argonatmosphäre gelagert worden. THF wurde über Natrium/Benzophenon in einer Argonatmosphäre destilliert.

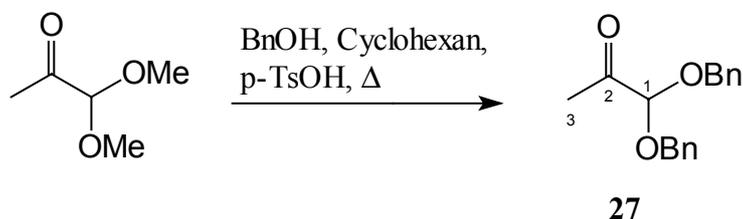
Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei allen Experimenten wurde, sofern nicht anders angegeben ein Magnetrührer verwendet.

Nomenklatur und Atomlagen folgen im Allgemeinen den IUPAC-Regeln. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in einigen Fällen die Nummerierung der Atomlagen verändert worden, dies ist in dem jeweiligen Schema angegeben.

¹³² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford 1988

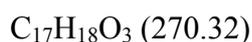
13.2. Versuche zu Kapitel 2

Darstellung des 1,1-Dibenzoxy-2-propanon (Pyruvaldehyd-dibenzylacetal) 27



In einem 100 mL-Kolben werden zu 490mg (2,5 mmol) p-Toluolsulfonsäure, 25mL Cyclohexan, 6 mL (49.4 mmol) des 1,1-Dimethoxypropanon sowie 11 mL (106 mmol) des Benzylalkohols gegeben. Das ganze Gemisch wird, unter Verwendung eines Wasserabscheiders, für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung mit etwas Wasser und MTBE versetzt. Die wässrige Phase wird daraufhin zweimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und abschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute : 18.7 g (69.16 mmol), farblose Flüssigkeit, 70 %



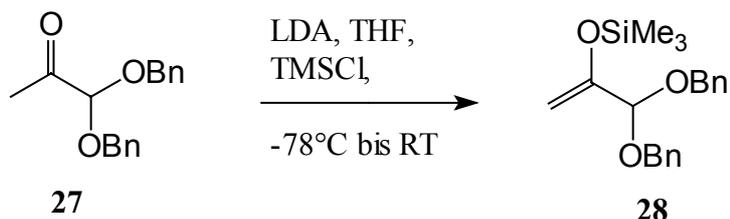
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.43-7.26 (m, 10 H, Ar-H); 4.74 (s, 1 H, H-1); 4.69 (d, ²J = 12 Hz, 2H, -OCH₂Ph); 4.58 (d, ²J = 12 Hz, 2H, -OCH₂Ph); 2.56 (s, 3 H, H-3)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ mit TMS): 203.87(C, C-2); 136.92 (C, Ar-C); 128.17 (CH, Ar-C); 128.04 (CH, C-Ar); 100.94 (CH, C-1); 69.41 (CH₂, -OCH₂Ph); 25.11 (CH₃, C-3)

IR (kap. Film): 3008 s, 2928 vs, 1728 vs, 1496 m, 1452 m, 1356 m, 1232 m, 1108 vs, 1052 vs, 1024 vs, 908 vw, 828 vw

Ms (RT): kein M⁺; 228 (9.8); 227 (28.5, M⁺-CH₃CO); 182 (27.8); 181(43.4); 164 (13.6); 135 (9.7); 108 (18.9); 93 (12.1); 92 (46.7); 91 (100)

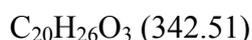
Darstellung des 3,3-Bisbenzyloxy-2-trimethylsilyloxypropen **28**



Für die Darstellung des α,α' -Bisbenzyloxypropen **28** werden zwei Methoden **A** und **B** beschrieben. Die Methode **A** ist für Ansatzgrößen bis 28 mmol geeignet und die Methode **B** als *scale up* Variante bis 130 mmol zu empfehlen.

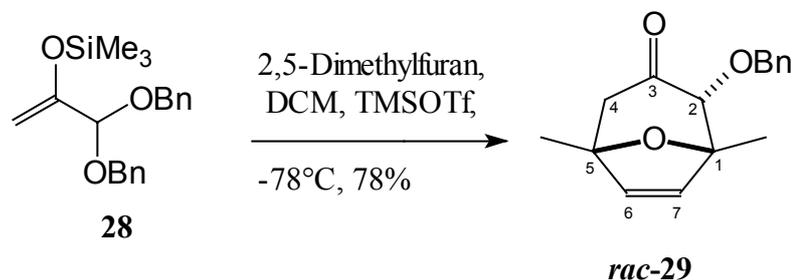
Methode A: 3.6 mL Diisopropylamin werden in 28 mL THF innerhalb von 45 min bei -5 bis 0°C mit 17.5 mL einer 1,6 M Lösung n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach der Zugabe wird für weitere 45 min bei -5°C gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Danach werden 5.43g (28 mmol) des Acetals in 20 mL THF gelöst und innerhalb von 45 min langsam dazugegeben. Anschließend wird für eine Stunde bei -78°C nachgerührt, bevor 4 mL TMSCl zugegeben werden. Daraufhin wird alles zusammen 1h bei -78°C gerührt, bevor die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Das Gemisch rührt eine Stunde bei RT und wird dann mit etwas gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase 4x mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 wird das Gemisch eingeeengt und das Rohprodukt ohne eine weitere Reinigung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 7.56 g (max. 20mmol), gelbes Öl, 71 %



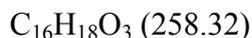
Methode B: Das Acetal **27** (1.0 eq.) und Trimethylsilylchlorid (1.7 eq.) werden in DMF (3 molare Lösung, bezogen auf das Keton) vorgelegt und auf 75°C erwärmt. Anschließend wird das Triethylamin (2.4 eq.) *via* Perfusor (30 ml/h) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für 16 h bei 75°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und mit Cyclohexan verdünnt. Die organische Phase wird 2x mit ges. NH_4Cl -Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

2 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **29**



3.3 g (8.58 mmol) Silylenolether **28** in 15 mL DCM werden auf -78°C gekühlt und mit 1.4 mL (13.2 mmol) 2,5-Dimethylfuran und 0.3 mL (1.66 mmol) TMSOTf versetzt. Anschließend wird bei dieser Temperatur für weitere drei Stunden gerührt, bevor die Reaktionsmischung nach Entfernen des Kühlbades mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.48 g (5.73 mmol), farbloser Feststoff, 53% (über zwei Stufen)



Smp.: 79-80°C

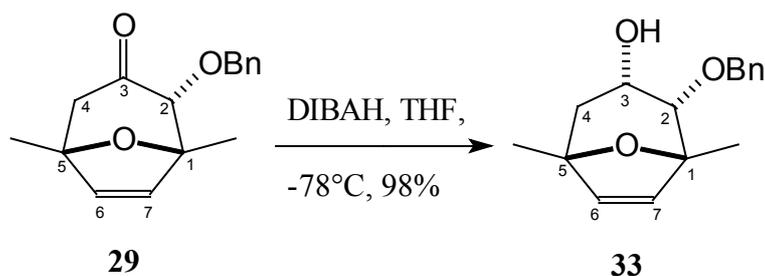
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.41-7.29 (m, 5 H, Ar-H); 6.06 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-7); 6.00 (d, ³J = 6 Hz, 1H, H-6); 5.03 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.58 (d, ²J = 12 Hz, 1H, -OCH₂Ph); 3.81 (s, 1 H, H-2); 2.63 (d, ²J = 15 Hz, 1 H, H-4ax); 2.44 (dd, ²J = 15 Hz, J ≤ 0.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.48 (s, 6 H, 2x -CH₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ mit TMS): 206.22 (C, C-3); 137.62 (C, Ar-C); 137.12/134.79 (CH, C-6 u. C-7); 128.33 (CH, Ar-C); 127.89 (CH, Ar-C); 87.43 (CH, C-2); 86.74/84.79 (C, C-1 u. C-5); 74.35 (CH₂, -OCH₂Ph); 51.71 (CH₂, C-4); 23.05/20.50 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (KBr): 3034 w; 2976 m; 2929 m; 2874 m; 1718 vs; 1498 w; 1454 m; 1401 m; 1378 m; 1340 m; 1319 m; 1269 w; 1243 w; 1220 w; 1177 m; 1109 vs; 758 s; 705 s

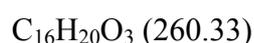
Ms (RT): kein M^+ : 167 (34.7, M^+ -Bn); 152 (29.8); 139 (14.0); 109 (19.4); 97 (20.0); 95 (15.2); 92 (11.8); 91 (100)

*Darstellung des 2 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol **33***



1.80 g (6.97 mmol) ungesättigtes Keton **29**, gelöst in 7 mL THF, werden bei -78°C mit 7 mL (8.4 mmol) DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt und 9 h nachgerührt. da per DC noch Edukt zu sehen ist, werden weitere 3.5 mL DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTB-Ether und 2 N HCl versetzt, die wässrige Phase 4x mit DCM extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 1.78 g (6.54 mmol), weißer Feststoff, 94%



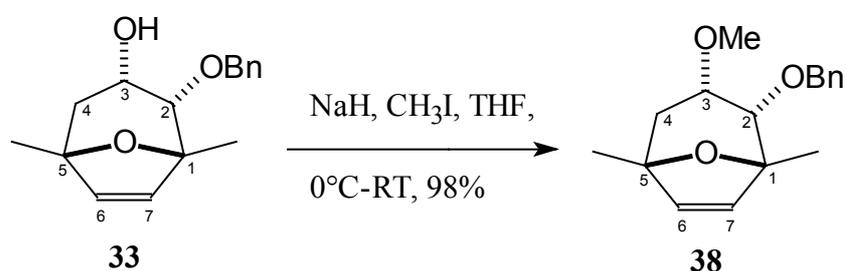
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 6.06 (d, $^3J = 6$ Hz, 1 H, H-7); 6.00 (d, $^3J = 6$ Hz, 1H, H-6); 4.68 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.49 (d, $^2J = 12$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.25-4.16 (m, 1 H, H-3); 3.45 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1 H, H-2) 2.58 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-2); 2.58 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, -OH) 1.93-1.91 (m, 2 H, H-4); 1.39 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$) 1.33 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 mit TMS): 139.45/134.72 (CH, C-6 u. C-7); 137.46 (C, Ar-C); 128.45 (CH, Ar-C); 128.02 (CH, Ar-C); 84.99/84.14 (C, C-1 u. C-5); 79.26 (CH, C-2); 71.79 (CH₂, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 64.60 (CH, C-3); 39.93 (CH₂, C-4); 23.88/21.24 (CH₃, 2x $-\text{CH}_3$)

IR (KBr): 3532 m; 3073 w; 2983 m; 2916 m; 2850 m; 1454 w; 1389 m; 1354 w; 1186 m; 1114 s; 1051 m

MS (RT): 260 (1.6, M^+); 203 (1.5); 169 (4.3, M^+ -Bn); 167 (5.7); 154 (25.6); 109 (93.3); 91 (100)

*Darstellung von 2 α -Benzyloxy-3 α -methoxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **38***



Zu einer Suspension von 224 mg (5.60 mmol) NaH (60 % Suspension in Öl) in 6 mL THF werden bei 0°C 778 mg (2.86 mmol) des Alkohols **33** in einem Schwung zugegeben. Es wird 30 min bei 0°C nachgerührt, und anschließend werden 0.3 mL (4.82 mmol) Methyljodid zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Alles zusammen rührt bei 2 h bei 0°C. Zur Aufarbeitung werden 10 mL gesättigte Thiosulfatlösung und 30 mL Wasser zugegeben, die wässrige Phase 4x mit MTBE extrahieren, über MgSO₄ trocknen, abfiltrieren und im Vakuum einengen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.07 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-7); 6.00 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-6); 4.68 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.46 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.65 (dtr, ³J = 5.5 Hz, ³J = 1 Hz, 1 H, H-3); 3.47 (d, ³J = 5.5 Hz, H-2); 3.28 (s, 3 H, -OCH₃); 1.94 (dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 1 Hz, 1 H, H-4eq); 1.77 (dd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.39 (s, 3 H, -CH₃); 1.39 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃ mit TMS): 138.38 (C, Ar-C); 137.89/135.37 (CH, C-6 u. C-7); 128.53/128.26 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.93 (CH, *p*-Ar-C); 85.69/84.10 (C, C-1 u. C-5); 79.89 (CH, C-2); 75.32 (CH₂, -OCH₂Ph); 71.54 (CH, C-3); 58.09 (CH₃, -OCH₃); 36.65 (CH₂, C-4); 23.88 (CH₃, -CH₃); 21.24 (CH₃, -CH₃);

IR (CH₃): 3000 s, 2928 m, 2872 m; 1452 m, 1376 m, 1352 m, 1240 m, 1168 m, 1092 vs

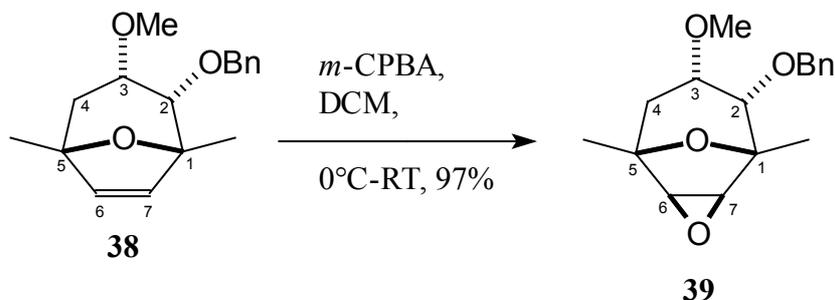
Ms (RT): 275 (2.5, M⁺+1); 215 (2.3); 183 (3.9); 168 (11.1); 151 (6.1); 137 (32.4); 109 (76.3); 91(100)

HR-MS: C₁₇H₂₂O₃

gef.: 274.156895

ber.: 274,156895

*Darstellung des 6 α -Benzyloxy-7 α -methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]-nonan **39***



Zu einer Lösung von 1.075 g (3.92 mmol) des ungesättigten geschützten Diols **38** in 12 mL DCM werden bei 0°C 1.12 g (~5 mmol) m-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5 %-iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die gesammelte wässrige Phase wird 3x mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.125 g (3.81 mmol), weißer Feststoff, 97 %

Smp.: 64°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 4.66 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.48 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.62 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.59 (dtr, ³J = 4.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-3); 3.39- 3.37 (m, 4 H, H-2 und -OCH₃); 3.34 (d, ³J = 3 Hz, 1 H,

H-6); 2.01 (dd, $^2J = 15$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.74 (dd, $^2J = 15$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.38 (s, 3 H, -CH₃); 1.30 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 138.01 (C, Ar-C); 128.66/128.27 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C) 127.15 (CH, *p*-Ar-C) 79.70/77.49 (C, C-1 u. C-5); 79.66 (CH, -3); 74.37 (CH, C-3); 71.56 (CH₃, -OCH₂Ph); 58.39/57.49 (CH, C-6 u. C-7); 58.08 (CH₃, -OCH₃); 37.06 (CH₂, C-4); 20.23/17.61 (CH₃, 2x - CH₃)

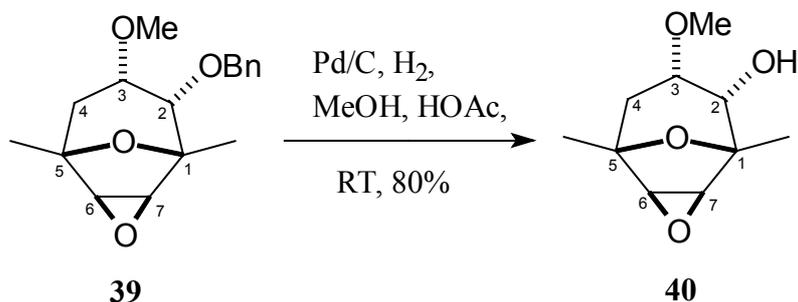
IR (CHCl₃): 3000 m; 2932 m; 2876 m; 1608 br; 1452 m; 1376 m; 1228 m; 1116 s; 1096 s

MS (90°C): kein M⁺; 258 (2.1 M⁺-CH₃OH); 182 (1.0); 167 (2.8); 164 (3.3); 144 (5.1); 143 (65.4); 135 (17.2); 101 (21.9); 91 (100)

MS-FAB: 291 (100, M⁺-CH₃OH); 290 (5, M⁺); 199 (11); 183 (42); 164 (13); 143 (46); 125 (47)

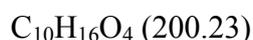
HR-MS: C₁₇H₂₂O₄ gef.: 290.152039 ber.: 290.151809

Darstellung des 7 α -Methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol **40**



512 mg (1.74 mmol) des Epoxids, 12 mL MeOH, 0.25 mL AcOH und eine Spatelspitze Pd/C werden 30 min bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Abtrennung des Pd/C wird über eine kurze Säule filtriert, mit einem MeOH/MTBE-Gemisch nachgespült und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und 3x mit 5 %-iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 278 mg (1.39 mmol), weißer Feststoff, 80 %



Smp.: 119°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 3.58 (dtr, ³J = 4 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-3); 3.52 (dd, ³J = 9.5 Hz, ³J = 5 Hz, 1 H, H-2); 3.44 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.39 (s, 3 H, -OCH₃); 3.27 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.97 (d, ³J = 9.5 Hz, 1 H, -OH); 2.06 (dd, ²J = 15.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.81 (dd, ²J = 15.5 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.41 (s, 3 H, -CH₃); 1.32 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 79.93/77.00 (C, C-1 u. C-5); 76.42 (CH, C-2); 72.27 (CH, C-3); 58.17/56.75 (CH, C-6 u. C-7); 57.89 (CH₃, -OCH₃); 36.20 (CH₂, C-4); 20.22/17.25 (-, 2x -CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 94.06 (CH, C-2); 84.95 (CH, C-7); 83.54/81.20 (C, C-1 u. C-5); 80.61 (CH, C-6); 75.28 (CH, C-3); 56.09 (CH_3 , $-\text{OCH}_3$); 34.83 (CH_2 , C-4); 21.73/19.24 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$)

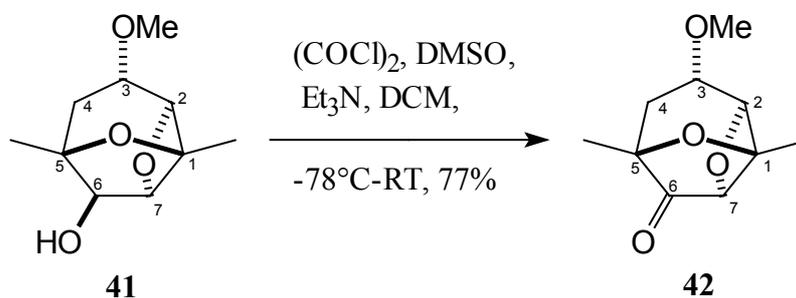
IR (CHCl_3): 3616 w; 3580 w; 2976 m; 2936 s; 1448 m; 1392 m; 1376 m; 1096 vs; 996 s

MS (RT): 200 (2.7, M^+); 169 (1.7); 157 (1.5); 155 (2.4); 151 (2.7); 141 (38.0); 140 (9.8); 139 (10.4); 127 (12.3); 125 (10.7); 112 (100); 101 (45.9);

HR-MS: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ gef.: 200.104599 ber.: 200.104859

NOE: siehe Dissertation J.Wittenberg 1998

*Darstellung des 4 α -Methoxy-1,5-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[3.2.1.0^{3,8}]nonan-6-on **42***



Zu einer Lösung von 100 mL (1.15 mmol) Oxalylchlorid in 4 mL DCM werden bei -78°C 160 μL (2.24 mmol) DMSO zugegeben. Anschließend werden 160 mg (0.799 mmol) des tricyclischen Alkohols **41** in 2.2 mL DCM zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Danach werden 780 μL (5.60 mmol) Triethylamin zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei -78°C und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 124 mg (0.625 mmol), gelber Feststoff, zerfließt an der Luft, 78%

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.21)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 5.02 (d, $^3J = 2$ Hz, 1 H H-2); 4.37 (s, 1 H, H-7); 3.68 (dtr, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, H-3); 3.35 (s, 3 H, $-OCH_3$); 2.34 (dd, $^3J = 14$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, H-4); 1.90 (dd, $^3J = 14$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, H-4); 1.63 (s, 3 H, $-CH_3$); 1.41 (s, 3 H, $-CH_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 207.92 (C, C-6); 86.65/83.93 (CH, C-2 u. C-7); 80.10/78.37 (C, C-1 u. C-5); 74.08 (CH, C-3); 56.16 (CH_3 , $-OCH_3$); 33.94 (CH_2 , C-4); 20.85/18.82 (CH_3 , 2x $-CH_3$)

IR ($CHCl_3$): 3384 br s; 2980 m; 2936 s; 1768 m; 1600 w; 1448 m; 1392 m; 1376 m; 1176 vs; 1100 vs; 1088 vs; 1012 vs; 988 s

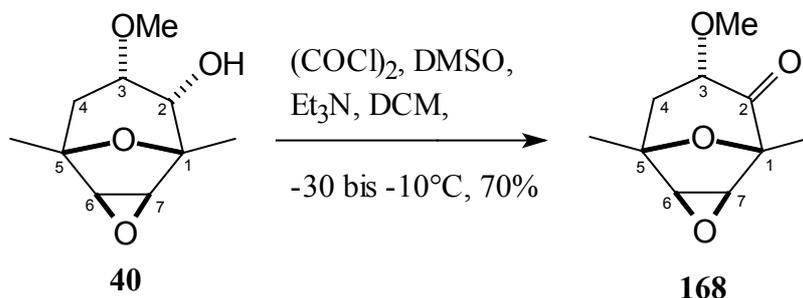
MS (RT): kein M^+ ; 169 (4.2); 141 (100); 138 (10.1); 127 (15.4); 113 (15.3); 112 (35.1); 111 (22.1); 110 (33.7); 109 (63); 101 (25.7); 95 (70.3); 85 (58.6);

HR-MS: $C_{10}H_{14}O_4$

gef.: 198.088303

ber.: 198.089209

Darstellung des 7 α -Methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6-on **168**



Zu einer Lösung von 0.58 mL (6.8 mmol) Oxalylchlorid in 24 mL DCM werden bei -78°C 0.96 mL (13.6 mmol) DMSO zugegeben. Anschließend werden 972 mg (4.85 mmol) des tricyclischen Alkohols **40** in 13 mL DCM zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Danach werden 4.7 mL Triethylamin zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei -78°C und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das DCM entfernt, der Rückstand mit MTBE aufgenommen und anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 581 mg (3.1 mmol), hellgelbes Öl, 65%



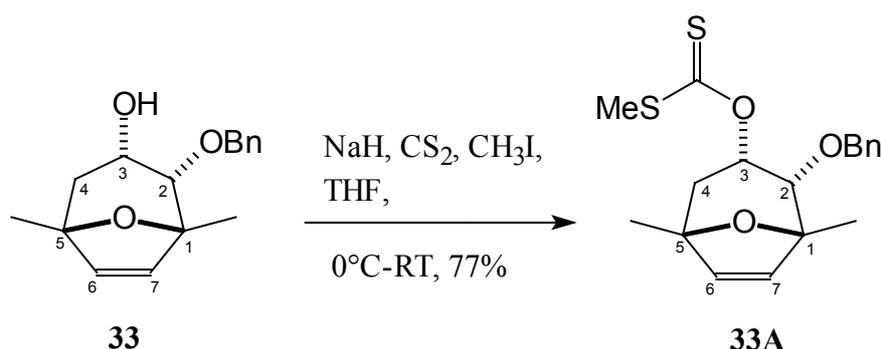
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 3.58 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, H-3); 3.47 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-7); 3.42 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-6); 3.40 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$); 2.48 (dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.88 (dd, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.46 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.43 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 205.78 (CH, C-2); 84.36 (C, C-1) 77.97 (CH, C-3); 77.04 (C, C-5); 58.51 (CH_3 , $-\text{OCH}_3$); 58.24/56.41 (CH, C-6 u. C-7); 39.16 (CH_2 , C-4); 20.65/13.78 (-, 2x $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 2982 m; 2935 m; 2830 w; 1736 s; 1450 m; 1375 m; 1209 w; 1131 s; 1078 m; 864 w

MS (RT): 198 (14.04, M⁺); 170 (9.13); 141 (22.24); 127 (100); 112 (24.86); 109 (25.48); 98 (48.53); 95 (93.10); 85 (38.07); 71 (15.33)

*Darstellung von (2 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -yl)-
dithiocarbonsäureester-S-methylester **33A***



127 mg (3.17 mmol) NaH (60 %ige Suspension in Öl) in 4 mL THF werden bei 0°C mit 516 mg (1.98 mmol) des ungesättigten Alkohols in 4 mL THF versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 360 μL (5.98 mmol) CS_2 zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird weitere 4 h gerührt. Es werden 220 μL (3.53 mmol) CH_3I zugesetzt und für weitere 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung werden Wasser und MTBE hinzugefügt und die wässrige Phase 5x mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 536 mg (1.53 mmol), gelbes Öl, 77%

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ (350.49)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.35-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.21 (dtr, $^3J = 5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, H-3); 6.12 (d, $^3J = 6$ Hz, 1 H, H-7); 5.99 (d, $^3J = 6$ Hz, 1 H, H-6); 4.53 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.32 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 3.61 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1 H, H-2); 2.50 (s, 3 H, $-\text{SCH}_3$); 2.09 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 5$ Hz, 1 H, H-4ax); 2.01 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 5$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.42 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.35 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 214.87 (C, $-\text{OCS}_2\text{CH}_3$); 137.48/135.39 (CH, C-6 u. C-7); 128.37/128.12 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.86 (CH, *p*-Ar-C); 85.44/83.72 (C, C-1 u. C-5); 78.26 (CH, C-2); 76.04 (CH, C-3); 71.69 (CH_2 , $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 38.32 (CH_2 , C-4); 23.49/20.96 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$); 18.31 (CH_3 , $-\text{OCH}_3$)

IR (CHCl_3): 3400 br w; 3000 m; 2976 m; 2932 m; 1604 w; 1452 m; 1376 m; 1352 m; 1264 s; 1244s; 1200 s; 1180 vs; 1160 s; 1100 s; 1064 vs

MS (100°C): kein M^+ ; 244 (1.9); 243 (9.7, $\text{M}^+ - \text{COS}_2\text{CH}_3$); 187 (3.3) 167 (1.7); 147 (24.5); 137 (5.4); 109 (4.0); 96 (17.6); 91 (100)

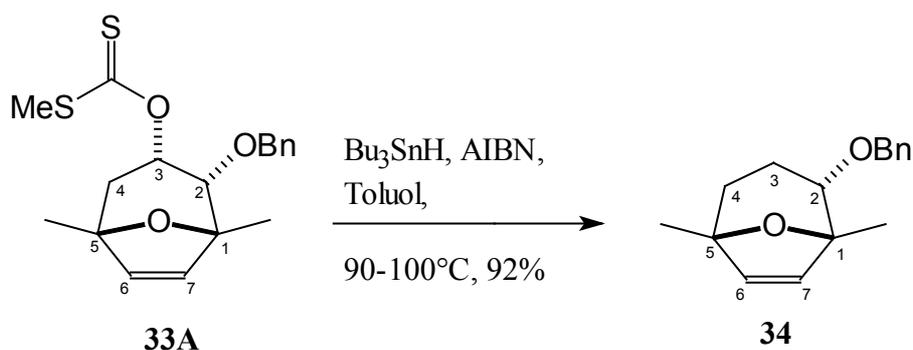
MS-FAB: 351 (16, $\text{M}^+ + 1$); 350 (6, M^+); 243 (45); 187 (16); 147 (100); 136 (33)

HR-MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$

gef.: 350.100281

ber.: 350.101038

Darstellung des 2 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en 34



467 mg (1.33 mmol) des Dithiocarbonats, 0,75 mL (2.79 mmol) Bu_3SnH und eine Spatelspitze AIBN werden in 12 mL Toluol 2 h auf 90-100°C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wird das Toluol mit einem Vakuumsrotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 308 mg, klare farblose Flüssigkeit, 92 %

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (244.33)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.36-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 5.97 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-7); 5.88 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-6); 4.58 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.45 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.27 (dd, ³J = 9 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1 H, H-2); 1.60-1.38 (m, 4 H, H-3 und H-4); 1.42(s, 3 H, -CH₃); 1.33 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 138.71 (C, Ar-C); 134.87/132.08 (CH, C-6 u. C-7); 128.26/127.61 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.48 (CH, *p*-Ar-C); 86.49/84.78 (C, C-1 u. C-5); 76.95 (CH, C-2); 71.13 (CH₂, -OCH₂Ph); 30.63/25.25 (CH₂, C-3 u. C-4); 23.67/21.17 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 3000 s; 2972 s; 2932 s; 2868 m; 1452 s; 1376 m; 1348 s; 1180 m; 1096 vs; 1072 vs

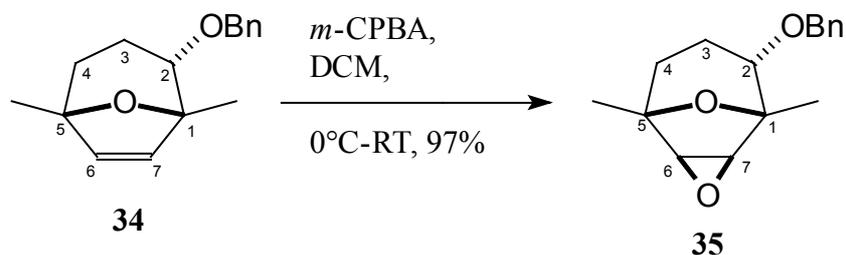
MS (RT): 244 (0.4, M⁺); 205 (0.4); 187 (0.5) 183 (0.4); 153 (6.7, M⁺-C₇H₇); 138 (28.0); 109; 109 (100); 91 (59.6)

HR-MS: C₁₆H₂₀O₂

gef.: 244.145508

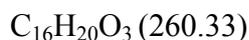
ber.: 244.146330

Darstellung des 2 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan **35**



298 mg (1.18 mmol) des Alkens und 448 mg (~1.88 mmol) *m*-CPBA (70-75%ig) in 5 mL DCM werden zunächst 1.5h bei 0°C (per DC ~ 50% Umsatz) und anschließend werden 6 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit zusätzlichem DCM versetzt und 3x mit 5 %iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden 3x mit DCM extrahiert und die gesamte organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (30 g Kieselgel, MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 268 mg (0.998 mmol), klare farblose Flüssigkeit, 85 %



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.37-7.27 (m, 5 H, H-Ar); 4.61 (d, ²*J* = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.46 (d, ²*J* = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.62 (d, ³*J* = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.37 (d, ³*J* = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.05-1.99 (m, 1 H, H-3); 1.80-1.58 (m, 4 H, H-3 u. H-4); 1.39 (s, 3 H, -CH₃); 1.29 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 138.71 (C, Ar-C); 128.26/127.61 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.48 (CH, *p*-Ar-C); 86.49/84.78 (C, C-1 u. C-5); 76.95 (CH, C-2); 71.13 (CH₂, -OCH₂Ph); 56.87/55.59 (CH, C-6 u. C-7); 30.63/25.15 (CH₂, C-3 u. C-4); 23.67/21.17 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 3400 br w; 3000 m; 2980 m; 2876 m; 1700 w; 1604 w; 1452 m; 1376 m; 1348 m; 1228 s; 1108 vs; 1096 vs

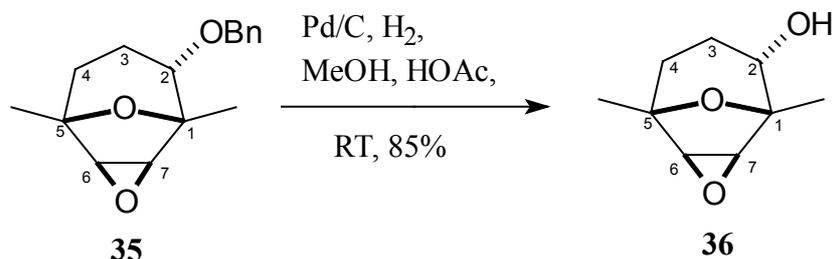
MS (RT): 260 (0.7, M⁺) 231 (0.6); 190 (0.9); 169 (4.0, M⁺-C₇H₇); 154 (8.7); 151 (8.0); 91 (100)

HR-MS: C₁₆H₂₀O₃

gef.: 260.141815

ber.: 260.141245

Darstellung des 1,5-Dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6-ol **36**



161 mg (0.618 mmol) des bicyclischen Epoxides in 3 mL MeOH werden mit einer Spatelspitze Pd/C (10 %) und 0.08 mL Essigsäure versetzt und 16 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Nach 2 bzw. 14 h wird jeweils eine weitere Spatelspitze Pd/C zugegeben. Zur Aufarbeitung wird das ganze Gemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, wobei mit EtOAc/MeOH nachgespült wird. Die organische Phase wird 1x mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE).

Ausbeute: 90 mg (0.526 mmol), weißer Feststoff, 85 %

C₉H₁₄O₃ (170.211)

Smp.: 87°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 3.62 (dd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, H-2); 3.60 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.36 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-6), 2.02 (br s, 1 H, -OH); 1.95-1.88 (m, 1 H, H-3) 1.78-1.59 (m, 4 H, H-3 u. H-4); 1.38 (s, 3 H, -CH₃) 1.30 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 79.16/77.09 (C, C-1 u. C-5); 71.35 (CH, C-2); 56.83/55.18 (CH, C-6 u. C-7); 32.76/27.71 (CH₂, C-3 u. C-4); 19.90/17.09 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 3440 vs; 2972 m; 2932 m; 1452 m; 1372 m; 1112 m; 1064 s; 984 s, 868 s

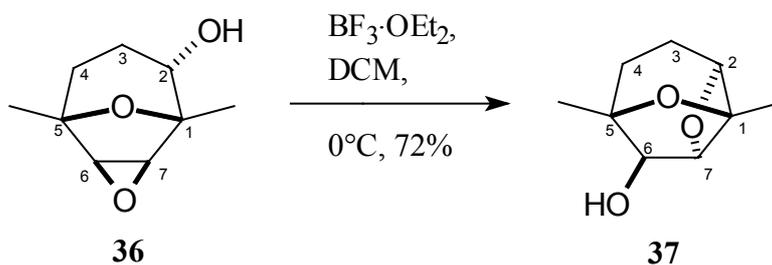
MS (RT): 171 (4.4, M⁺+1); 170 (36.7, M⁺); 128 (24.5); 113 (57.7); 111 (18.5); 109 (23.9); 97 (55.9); 85 (98.3); 83 (100); 81 (88.6)

HR-MS: C₉H₁₄O₃

gef.: 170.094986

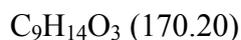
ber.: 170.094294

Darstellung des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9 β -ol **37**



Zu einer Lösung von 20 mg (0.118 mmol) des Hydroxyepoxids in 2 mL DCM werden bei 0°C 30 μL (0.245 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ getropft und 7 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: 15 mg (0.088 mmol), schwach gelbe Flüssigkeit, 75 %



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.58-4.55 (m, 1 H, H-2); 4.54 (s, 1 H, H-7); 3.86 (br s, 1 H, H-6); 1.95-1.65 (m, 5 H, H-3, H-4 und -OH); 1.55 (s, 3 H, - CH_3); 1.40 (s, 3 H, - CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 93.90 (CH, C-2); 86.45 (H, C-7); 83.90/80.90 (C, C-1 u. C-5); 81.02 (CH, C-6); 27.96/23.41 (CH_2 , C-3 u. C-4); 21.84/19.23 (CH_3 , 2x - CH_3)

IR (CHCl_3): 3616 w; 3580 w; 3008 s; 2936 s; 1452 m; 1380 m; 1232 m; 1140 m; 1044 m; 996 s; 972 s

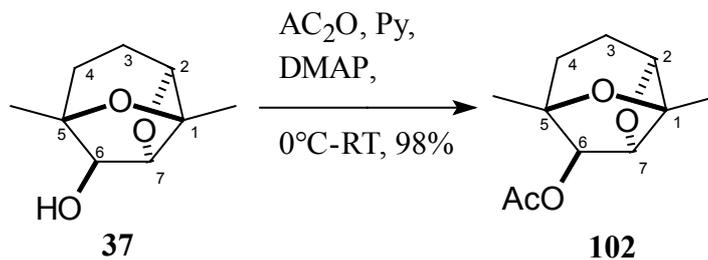
MS (50°C): 170 (2.3); 152 (6.6); 142 (19.0); 127 (17.8); 125 (34); 111 (100); 109 (56.9); 84 (93.3); 71 (69.6)

HR-MS: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$

gef.: 170.094208

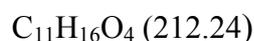
ber.: 170.094294

Darstellung des 9 β -Acetyloxy-6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **102**



Es werden 60 mg des tricyclischen Alkohols (0.35 mmol) unter Eiskühlung mit 0.12 mL Acetanhydrid (1.2 mmol), 0.09 mL Pyridin sowie ca. 5 mg DMAP versetzt und 1.5 h bei 0°C gerührt (DC zeigte kein Edukt mehr). Anschließend wird die Reaktionslösung mit MTB-Ether versetzt, je 1x mit Wasser und verd. HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit MTB-Ether extrahiert. Danach wird die gesamte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 70 mg (0.33 mmol), hellgelbe Flüssigkeit, 94 %



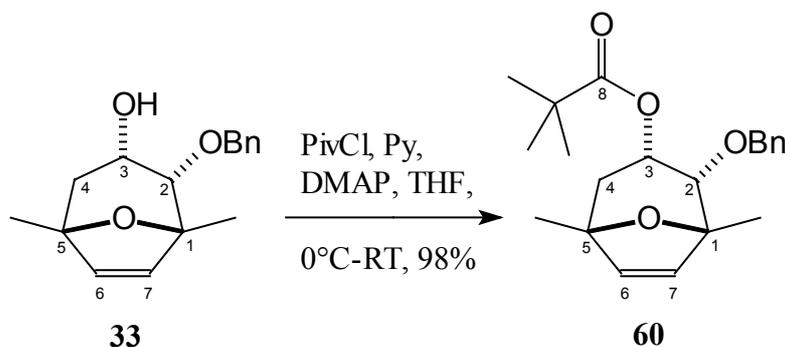
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.03 (s, 1 H, H-6); 4.57-4.56 (m, 1 H, H-2); 4.52 (s, 1 H, H-7); 2.05 (s, 3 H, -OCOCH₃); 1.95-1.65 (m, 4 H, H-3 und H-4); 1.52 (s, 3 H, -CH₃); 1.29 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 169.85 (C, C=O); 92.39 (CH, C-2); 86.71 (CH, C-7); 83.15/81.20 (C, C-1 u. C-5); 81.92 (CH, C-6); 28.33/23.33 (CH₂, C-3 u. C-4); 21.95/18.85 (CH₃, 2x -CH₃); 20.82 (CH₃, -OCOCH₃)

12.3. Versuche zu Kapitel 3.

Darstellung von

*2*α-Benzylloxy-3α-pivaloyloxy-1,5-dimethyl-8-dioxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **60**



Bei 0°C werden 2 g des bicyclischen Alkohols (7.6 mmol) in 6,3 mL Pyridin gelöst, mit ca. 20 mg DMAP versetzt und 1,9 mL Pivaloylchlorid (15.2 mmol) zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und alles zusammen rührt für weitere 8 h. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und MTB-Ether versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether extrahiert und die gesammelte organische Phase wird je 1x mit 2 N HCl-Lösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 2,45 g (6.84 mmol), klare Flüssigkeit, 90 %

C₂₁H₂₈O₄ (344.45)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.07 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-7); 5.96 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-6); 5.49 (dtr, ³J = 5.4 Hz, ³J = 1.25 Hz, 1 H, H-3); 4.56 (d, ²J = 11 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.32 (d, ²J = 11 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.52 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H, H-2); 2.06 (dd, ²J = 15 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1 H, H-4ax); 1.71 (dd, ²J = 15 Hz, ³J = 1.25 Hz, 1 H, H-4eq); 1.44 (s, 3 H, -CH₃); 1.40 (s, 3 H, -CH₃); 1.17 (s, 9 H, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 177.95 (C, C8); 137.95 (C, Ar-C); 137.22/135.26 (CH, C-6 u. C-7); 128.53/128.26 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.93 (CH, *p*-Ar-C); 85.65/83.85 (C,

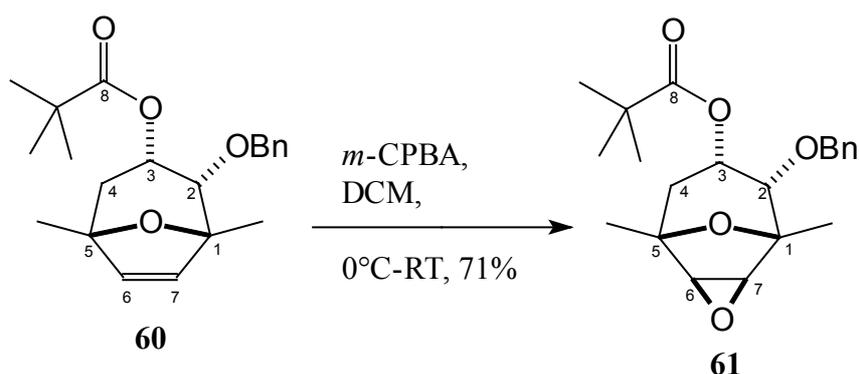
C-1 u. C-5); 78.87 (CH, C-2); 72.05 (CH₂, -OCH₂Ph); 65.55 (CH, C-3); 40.19 (C, -C(CH₃)); 39.07 (CH₂, C-4); 27.11 (CH₃, -C(CH₃)₃); 23.66 (CH₃, -CH₃); 21.07 (CH₃, -CH₃);

IR : 2973 m; 2932 w; 2911 vw; 2871 w; 1721 s; 1479 m; 1455 m; 1286 m; 1158 vs; 1095 m; 1003 s; 945 m; 865 w;

MS (RT) : 344 (2.11, M⁺); 253 (1.59, M⁺- C₇H₇); 242 (2.13); 181(5.52); 151 (24.22); 136 (53.87); 109 (10.53); 93 (28.03); 91 (100)

Darstellung des

6 α -Benzyloxy-7 α -pivaloyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan **61**



Zu einer Lösung von 640 mg des ungesättigten Esters **60** (1,86 mmol) in 5,8 mL DCM werden bei 0°C portionsweise 520 mg m-CPBA (3,7 mmol) zugegeben. Nach 20 min. fällt ein weißer Feststoff aus und alles zusammen rührt für 4 h bei 0°C. Die Reaktion wird durch Zugabe von DCM und ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Anschließend wird die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem MTBE/Cyclohexan-Gemisch gereinigt.

Ausbeute: 600 mg (1.66 mmol) weißer Feststoff, 89%

C₂₁H₂₈O₅ (360.45)

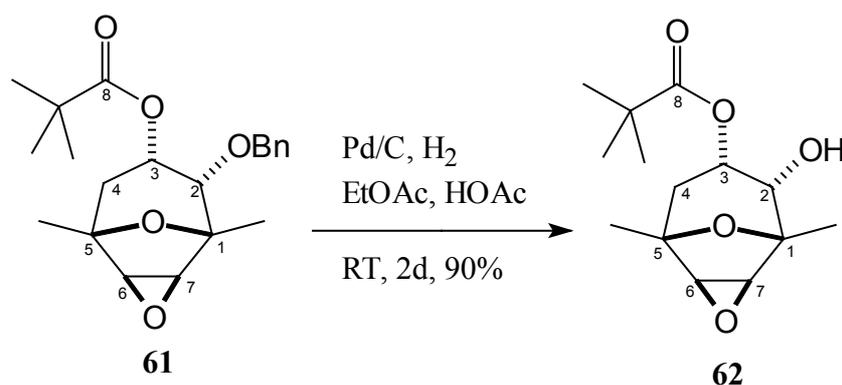
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 5.52 (dtr, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H, H-3); 4.59 (d, $^2J = 11$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.34 (d, $^2J = 11$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 3.67 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-7); 3.47 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, H-2); 3.41 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-6); 2.05 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.82 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.39 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.33 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.17 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 177.48 (C, C8); 137.43 (C, Ar-C); 128.33/128.23 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.93 (CH, *p*-Ar-C); 79.21/76.93 (C, C-1 u. C-5); 78.19 (CH, C-2); 72.15 (CH_2 , $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 64.98 (CH, C-3); 58.02/56.89 (CH, C-6 u. C-7); 39.13 (CH_2 , C-4); 38.75 (C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.17 (CH_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19.79 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 17.28 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

IR : 2974 m; 2933 w; 2872 w; 1724 vs; 1454 m; 1283 m; 1151 vs; 1106 vs; 900 s; 954 s; 918 s; 739 s

MS (RT): 360 (4.68, M^+); 274 (7.08); 258 (6.19); 215 (3.36); 190 (5.91); 167 (26.04); 152 (23.60); 125 (9.30); 109 (6.87); 91 (100)

Darstellung von 7 α -pivaloxyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol 62



2.58 g (7.17 mmol) des Epoxides **61** werden in 49 mL gelöst, mit 1 mL AcOH und einer Spatelspitze Pd/C auf Aktivkohle versetzt. Alles zusammen rührt 2d bei RT unter Wasserstoffatmosphäre. Sollte nach 5 h kein Umsatz auf der DC zu erkennen sein, so muss erneut eine Spatelspitze Pd/C auf Aktivkohle zugegeben werden. Hat das Edukt abreagiert, so wird das Pd/C säulenchromatographisch mit wenig Kieselgel abgetrennt und gut mit MTBE/EtOAc nachgespült. Anschließend wird das Gemisch eingeeengt, mit MTBE versetzt

und 3x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, sowie 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/ Cyclohexan).

Ausbeute: 1.75 g (6.49 mmol), weißer Feststoff, 90 %

C₁₆H₁₇O₅ (270.33)

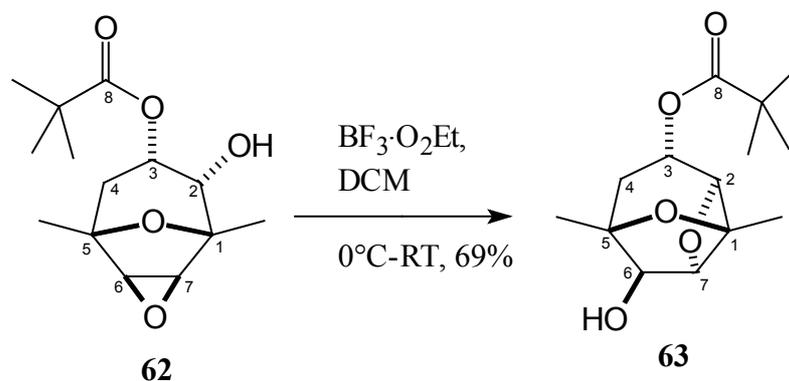
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.22 (ddd, ³J= 5 Hz, ³J= 1.4 Hz, 1 H, H-3); 3.75 (d, ³J= 5 Hz, 1 H, H-2); 3.60 (d, ³J= 3 Hz, 1 H, H-7); 3.30 (d, ³J= 3 Hz, 1 H, H-6), 2.26 (br, 1 H, -OH); 2.06 (dd, ²J= 15.4 Hz, ³J= 5 Hz, 1 H, H-4ax) 1.83 (dd, ²J= 15.4 Hz, ³J= 1.4 Hz, 1 H, H-4eq); 1.41 (s, 3 H, -CH₃); 1.33 (s, 3 H, -CH₃); 1.21 (s, 9 H, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 179.04 (C, C-8); 79.19/76.69 (C, C-1 u. C-5); 72.48 (CH, C-2); 69.08 (CH, C-3); 57.82/56.44 (CH, C-6 u. C-7); 38.91 (C, -C(CH₃)₃); 38.74 (CH₂, C-4); 27.19 (C, -C(CH₃)₃); 19.75/16.94 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 3591 m; 2979 s; 2935 m; 2875 w; 1714 vs; 1479 m; 1285 m; 1230 w; 1150 vs; 1119 m; 952 m; 874 m

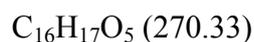
Ms (RT) : 270 (2.18, M⁺); 213 (18.35); 185 (5.36); 168 (67.00); 129 (40.29); 112 (15.91); 95 (100); 85 (95.91); 82 (74.01)

Darstellung des 4 α -pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9 β -ol **63**



Zu einer Lösung von 1.75 g des Epoxides **62** in 44 mL DCM werden bei 0°C 1.63 mL (12.98 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zugetropft und 10 h gerührt, wobei nach 5 h das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt wird. Für die Aufarbeitung wird zu der dunkelroten Lösung gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegeben und die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.25 g (4.62 mmol), weißer Feststoff, 71 %



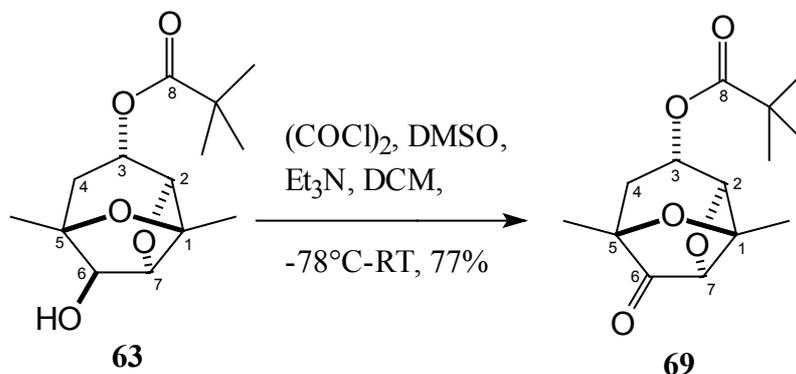
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.92 (dtr, $^3J = 8\text{ Hz}$, $^3J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, H-3); 4.61 (d, $^3J = 1.75\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 4.59 (s, 1 H, H-7); 3.95 (s, 1 H, H-6); 2.34 (ddd, $^2J = 13.3\text{ Hz}$, $^3J = 8.66\text{ Hz}$, $^3J = 0.75\text{ Hz}$, 1 H, H-4eq); 1.87 (dd, $^2J = 13.3\text{ Hz}$, $^3J = 9.16\text{ Hz}$, 1 H, H-4ax); 1.61 (s, 3 H, - CH_3); 1.46 (s, 3 H, - CH_3); 1.18 (s, 9 H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 177.94 (C, C-8); 94.28 (CH, C-2); 86.10 (CH, C-7); 83.69/81.56 (C, C-1 u. C-5); 80.55 (CH, C-6); 69.18 (CH, C-3); 38.77 (C, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 34.13 (CH₂, C-4); 27.07 (C, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 21.60/19.14 (CH₃, 2x - CH_3)

IR (CHCl_3): 3618 m; 2976 vs; 2935 m; 2875 w; 1723 vs; 1479 m; 1282 m; 1230 w; 1156 vs; 1046 m; 995 m; 936 w

Ms (RT) : 270 (10.46, M⁺); 209 (6.80); 186 (16.69); 168 (18.89); 139 (28.36); 125 (28.64); 112 (100); 95 (50.03); 85 (45.80)

*Darstellung des 4 α -pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9-on **69***



Zu einer Lösung von 0.32 mL (3.5 mmol) Oxalylchlorid in 15 mL DCM werden 0.51 mL (7.9 mmol) DMSO bei -78°C zugegeben. Anschließend werden 700 mg (0.85 mmol) des tricyclischen Alkohols in 7 mL DCM zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Danach werden 2.5 mL Triethylamin zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei -78°C und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das DCM entfernt, der Rückstand mit MTBE aufgenommen und anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 537 mg (2 mmol), hellgelbes Öl, 77%

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (268)

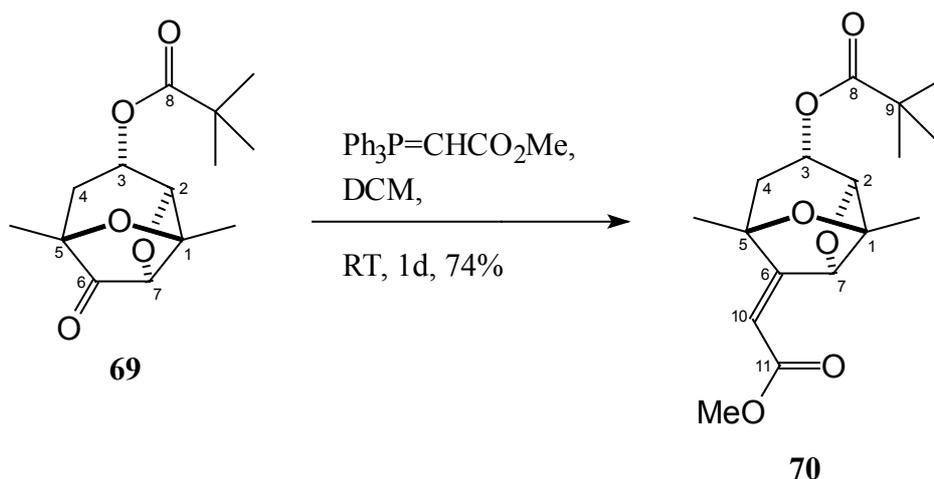
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 5.09 (dtr, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, $^3J = 2.3\text{ Hz}$, 1 H, H-3); 4.93 (d, $^3J = 2.3\text{ Hz}$, 1 H, H-2); 4.39 (s, 1 H, H-7); 2.40 (dd, $^2J = 14\text{ Hz}$, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H, H-4eq); 1.88 (dd, $^2J = 14\text{ Hz}$, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H, H-4ax); 1.64 (s, 3 H, - CH_3); 1.42 (s, 3 H, - CH_3); 1.18 (s, 9 H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 207.75 (C=O, C-6); 177.78 (C, C-8); 87.42 (CH, C-7); 84.12 (CH, C-2); 80.16/78.69 (C, C-1 u. C-5); 67.76 (CH, C-3); 38.79 (C, $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 33.42 (CH_2 , C-4); 27.03 (C, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 20.71/18.75 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 2979 m; 2936 m; 2874 m; 1721 s; 1615 m; 1458 m; 1364 m; 1281 m; 1149 s; 1037 m; 939 w

MS (100°C): 269 (1.5; $\text{M}^+ + 1$); 255 (13.76); 182 (21.83); 140 (19.17); 139 (17.11); 127 (11.46); 125 (14.69); 112 (31.55); 98 (49.28); 86 (100); 71 (55.03)

*Darstellung des [4 α -pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9-yliden]-essigsäure-methylester **70***



Es werden 250 mg (0.72 mmol) des Phosphorylides in 2 mL DCM vorgelegt, anschließend 90 mg (0.34 mmol) des Ketons in 2 mL DCM gelöst bei RT zugetropft und alles 16 h gerührt. Da laut DC noch Edukt vorlag, wurden 170 mg des Phosphorylides zugegeben und alles 1d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Wasser und DCM versetzt, die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/ Cyclohexan).

Ausbeute: 90 mg (0.28 mmol), farbloser Feststoff, 82%

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (324)

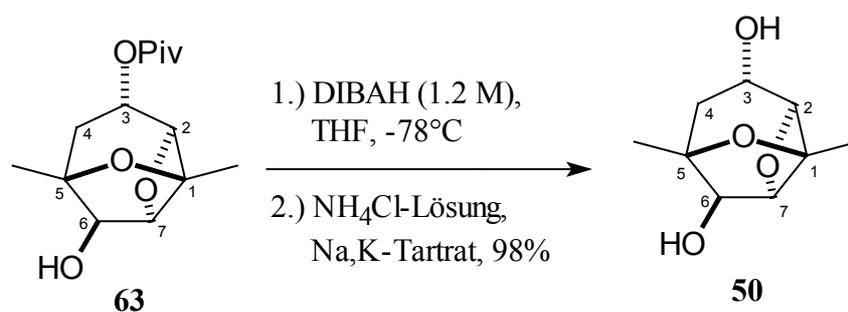
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.84 (s, 1 H, H-10); 5.83 (s, 1 H, H-7); 4.96 (dtr, ³J= 8.7 Hz, ³J= 2.3 Hz, 1 H, H-3); 4.72 (d, ³J= 2.3 Hz, 1 H, H-2); 3.74 (s, 3 H, -OCH₃); 2.45 (dd, ²J= 13.4 Hz, ³J= 9 Hz, 1 H, H-4eq); 1.82 (dd, ²J= 13.4 Hz, ³J= 8.5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.58 (s, 3 H, -CH₃); 1.53 (s, 3 H, -CH₃); 1.15 (s, 9 H, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 177.91 (C, C-8); 165.96 (C, C-11); 161.75 (C, C-6); 112.93 (CH, C-10); 86.16 (CH, C-7); 85.82 (CH, C-2); 81.74/80.57 (C, C-1 u. C-5); 68.44 (CH, C-3); 38.74 (C, -C(CH₃)₃); 37.12 (CH₂, C-4); 27.06 (C, -C(CH₃)₃); 23.79/18.69 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 2968 m; 2934 m; 2872 w; 1718 s; 1681 m; 1440 m; 1357 m; 1279 m; 1222 m; 1144 s; 1037 m; 930 m

MS (RT): 324 (4.4; M⁺); 293 (4.37); 222 (53.53); 190 (5.29); 180 (5.63); 169 (10.78); 168 (100); 135 (6.66); 109 (13.38); 85 (4.53)

*Darstellung des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-4α,9β-diol **50***



130 mg (0.48 mmol) des Esters **63** werden in 3 mL THF gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 1.32 mL DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt. Anschließend rührt das Reaktionsgemisch 1 h bei -78°C und wird langsam auf RT erwärmt. Alles zusammen rührt dann über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird zu dem Reaktionsgemisch MTBE/EtOAc und gesättigte NH₄Cl-Lösung, sowie 1 mL gesättigte Na,K-Tartrat-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit MTBE/EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1

x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, im Vakuum eingengt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE).

Ausbeute: 88 mg (0.47 mmol), hochviskoses Öl, 98 %



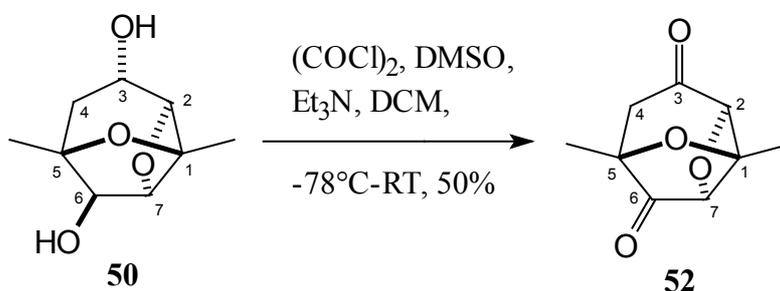
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD mit TMS): 4.85 (dtr, ³J= 9.04 Hz, ³J= 1.86 Hz, 1 H, H-3); 4.59 (d, ³J= 1.75 Hz, 1 H, H-2); 4.56 (s, 1 H, H-7); 3.88 (s, 1 H, H-6); 2.31 (dd, ²J= 13.4 Hz, ³J= 8.8 Hz, ³J= 0.75 Hz, 1 H, H-4eq); 1.83 (dd, ²J= 13.4 Hz, ³J= 9.16 Hz, 1 H, H-4ax); 1.59 (s, 3 H, -CH₃); 1.42 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD mit TMS): 96.28 (CH, C-2); 87.58 (CH, C-7); 85.19/82.84 (C, C-1 u. C-5); 81.46 (CH, C-6); 70.93 (CH, C-3); 35.39 (CH₂, C-4); 21.92/19.08 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3420 s; 2974 m; 2938 m; 2912 m; 2874 w; 1458 m; 1281 m; 1152 vs; 1075 m; 989 s; 937 m

Ms (RT) : 186 (100, M⁺); 168 (4.43); 139 (6.12); 125 (9.70); 112 (47.92); 95 (12.14); 85 (16.00)

Darstellung des 1,5-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-4,9-dion 52



Zu einer Lösung von 0.15 mL (2.5 mmol) Oxalylchlorid in 7 mL DCM werden bei -78°C 0.23 mL (5.6 mmol) DMSO zugegeben. Anschließend werden 118 mg (0.6 mmol) des tricyclischen Alkohols in 3 mL DCM zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Danach werden 1.1 mL Triethylamin zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei -

78°C und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das DCM entfernt, der Rückstand mit MTBE aufgenommen und anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 54.3 mg (0.3 mmol), hellgelbes Öl, 50%

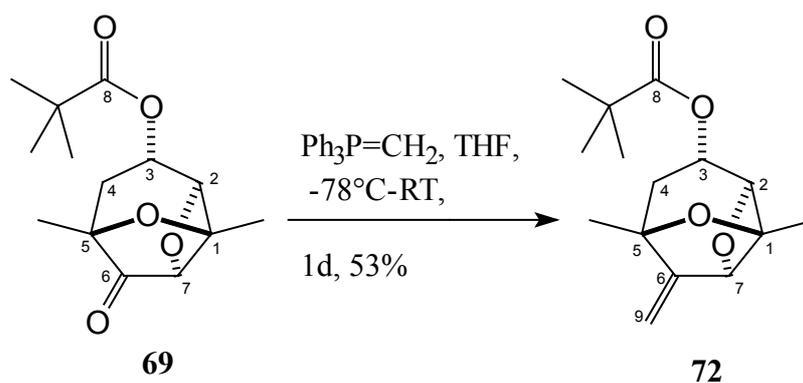


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 4.65/4.63 (s, 2 H, H-2 u. H-7) 3.04 (d, ²J= 18 Hz, 1 H, H-4ax); 2.65 (d, ²J= 18 Hz, 1 H, H-4ax); 1.71 (s, 3 H, -CH₃); 1.49 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 207.75 (C=O, C-6); 201.46 (C=O, C-3); 89.85/58.83 (CH, C-7 u. C-2); 81.21/79.95 (C, C-1 u. C-5); 46.50 (CH₂, C-4); 20.71/18.95 (CH₃, 2x -CH₃)

Darstellung des

9-Methylen-4α-pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **72**



814 mg (2.28 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in 4 mL THF gelöst und bei 0°C mit 1.4 mL n-BuLi (1.6 M in Hexan) versetzt. Nach 30 min. wird das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt und 510 mg (1.9 mmol) des Ketons **62** gelöst in 3 mL THF werden zu dem Gemisch gegeben. Alles zusammen rührt 1 d und wird langsam auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit Wasser und MTBE versetzt, die wässrige Phase mehrmals mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1 x mit ges.

NaCl-Lösung gewaschen, im Vakuum eingengt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/ Cyclohexan).

Ausbeute: 270 mg (1 mmol), farbloser Feststoff, 53 %



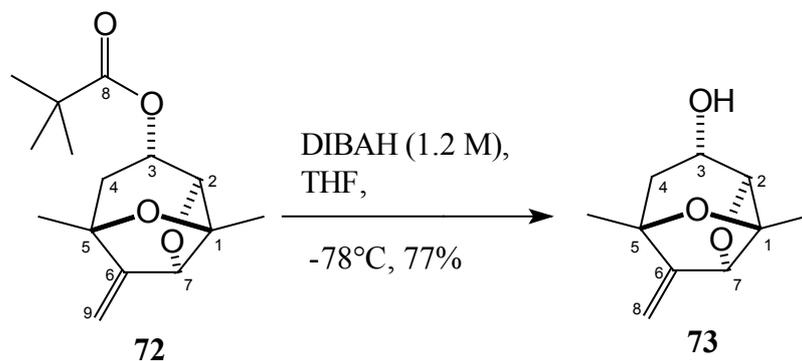
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.14 (d, ²J= 17.7 Hz, 2 H, H-9); 4.98 (ddd, ³J= 9.03 Hz, ³J= 8.41 Hz, ³J= 2.14 Hz, 1 H, H-3); 4.89 (s, 1 H, H-7); 4.71 (d, ³J= 2.13 Hz, 1 H, H-2); 2.45 (dd, ²J= 13.2 Hz, ³J= 9.03 Hz, 1 H, H-4eq); 1.88 (dd, ²J= 13.2 Hz, ³J= 8.41 Hz, 1 H, H-4ax); 1.59 (s, 3 H, -CH₃); 1.55 (s, 3 H, -CH₃); 1.19 (s, 9 H, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 177.97 (C, C-8); 153.94 (C, C-6); 108.74 (CH₂, C-9); 91.32 (CH, C-2); 85.95 (CH, C-7); 81.05/80.71 (C, C-1 u. C-5); 68.81 (CH, C-3); 38.76 (C, -C(CH₃)₃); 37.32 (CH₂, C-4); 27.09 (C, -C(CH₃)₃); 24.04/18.72 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 2957 m; 2932 m; 2873 w; 1719 vs; 1460 m; 1282 m; 1146 s; 1098 m; 1036 m; 927 s; 912 s; 851 m

Ms (RT) : 266 (0.82, M⁺); 181 (5.12); 164 (30.50); 149 (5.54); 135 (6.66); 121 (12.58); 110 (100); 109 (28.28); 95 (9.23); 85 (4.65)

Darstellung des 9-Methylen-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-4 α -ol **73**



200 mg (0.75 mmol) des Esters **72** werden in 1 mL THF gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 1.65 mL DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt. Anschließend rührt das Reaktionsgemisch 1 h bei -78°C und wird langsam auf RT erwärmt. Alles zusammen rührt dann über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird zu dem Reaktionsgemisch MTBE, 2 mL 2N HCl, sowie 1 mL gesättigte Na,K-Tartrat-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1 x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, im Vakuum eingengt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE).

Ausbeute: 90 mg (0.49 mmol), farbloser Feststoff, 66 %



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.08 (d, ²J= 16.8 Hz, 2 H, H-8); 4.84 (s, 1 H, H-7); 4.59 (d, ³J= 2.51 Hz, 1 H, H-2); 3.84 (ddd, ³J= 9.04 Hz, ³J= 7.78 Hz, ³J= 2.5 Hz, 1 H, H-3); 2.69 (s, 1 H, -OH); 2.39 (dd, ²J= 13.6 Hz, ³J= 9.04 Hz, 1 H, H-4eq); 1.68 (dd, ²J= 13.6 Hz, ³J= 7.78 Hz, 1 H, H-4ax); 1.54 (s, 3 H, -CH₃); 1.47 (s, 3 H, -CH₃)

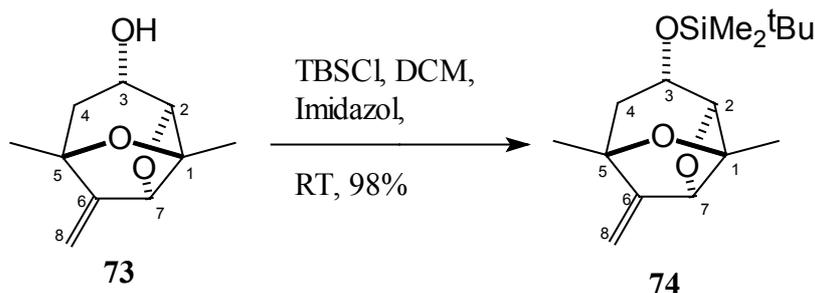
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 154.14 (C, C-6); 108.67 (CH₂, C-8); 91.06 (CH, C-2); 88.34 (CH, C-7); 81.03/80.09 (C, C-1 u. C-5); 66.19 (CH, C-3); 41.31 (CH₂, C-4); 24.05/18.75 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 3443 m; 2993 w; 2967 w; 2941 m; 1413 m; 1375 m; 1262 m; 1186 s; 1130 s; 1054 s; 966 s; 913 vs; 881 s; 846 s

Ms (RT) : 182 (0.86, M⁺); 164 (2.10); 138 (2.21); 121 (7.43); 110 (100); 109 (29.92); 95 (19.04); 87 (8.82); 79 (3.40)

Darstellung des

9-Methylen-4 α -tert-Butyldimethylsilyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **74**



Zu einer Lösung von 60 mg (0.33 mmol) des Alkohols **73** und 56 mg (0.82 mmol) Imidazol in 1mL DCM werden bei RT mit 64 mg (0.39 mmol) TBDMSCl versetzt und über Nacht gerührt. Für die Aufarbeitung wird zu dem Reaktionsgemisch DCM und Wasser zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 96 mg (0.32 mmol), farbloser Feststoff, 98 %



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.08 (d, ²J= 17.4 Hz, 2 H, H-8); 4.82 (s, 1 H, H-7); 4.53 (d, ³J= 2.26 Hz, 1 H, H-2); 3.95 (ddd, ³J= 8.78 Hz, ³J= 8.15 Hz, ³J= 2.26 Hz, 1 H, H-3); 2.23 (dd, ²J= 13.3 Hz, ³J= 8.78 Hz, 1 H, H-4eq); 1.88 (dd, ²J= 13.3 Hz, ³J= 8.16 Hz, 1 H, H-4ax); 1.56 (s, 3 H, -CH₃); 1.49 (s, 3 H, -CH₃); 0.88 (s, 9 H, -SiC(CH₃)₃); 0.06/0.05 (s, 6 H, 2x -SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 154.26 (C, C-6); 108.26 (CH₂, C-8); 90.81 (CH, C-2); 88.76 (CH, C-7); 81.08/80.34 (C, C-1 u. C-5); 67.37 (CH, C-3); 41.25 (CH₂, C-4); 25.83

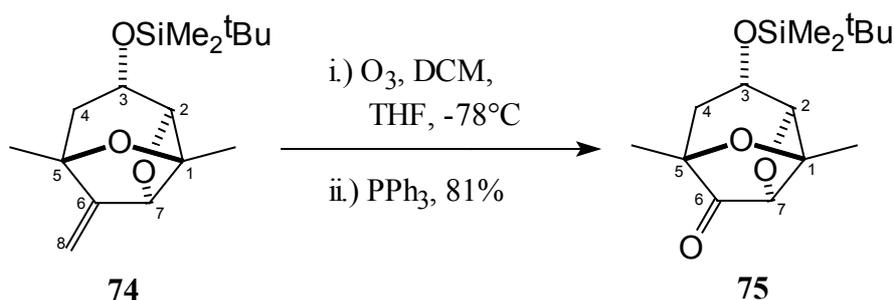
(CH₃, -SiC(CH₃)₃); 24.17/18.86 (CH₃, 2x -CH₃); 18.13 (C, -SiC(CH₃)₃); -4.57/-4.79 (CH₃, 2x -SiCH₃)

IR (CHCl₃): 2951 m; 2928 m; 2881 w; 2855 m; 1472 m; 1458 m; 1382 m; 1251 m; 1132 m; 1083 s; 934 s; 832 s; 777 s

Ms (RT) : kein M⁺; 272 (4.58); 239 (4.58, M⁺-C₄H₉⁺); 221 (32.39); 197 (22.76); 179 (15.70); 147 (19.72); 135 (6.66); 129 (35.68); 123 (98.60); 110 (100); 105 (40.42); 95 (14.29); 75 (79.17)

Darstellung des

4 α -tert-Butyldimethylsilyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9-on **74**



43 mg (0.14 mmol) des Olefins **74** werden in 2 mL DCM gelöst und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wird durch das Reaktionsgemisch Ozon durchgeleitet bis die Lösung sich blau färbt. Das überschüssige Ozon ist mit Stickstoff auszutreiben und zu dem farblosen Gemisch werden 114 mg (0.43 mmol) Ph₃P in 1 mL DCM gelöst zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ohne Aufarbeitung im Vakuum eingengt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 35 mg (0.117 mmol), farbloses Öl, 81 %

C₁₅H₂₆O₄Si [298]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 4.77 (d, ³J= 2.35 Hz, 1 H, H-2); 4.35 (s, 1 H, H-7); 4.10 (ddd, ³J= 8.8 Hz, ³J= 8.15 Hz, ³J= 2.26 Hz, 1 H, H-3); 2.18 (dd, ²J= 14.1 Hz, ³J= 8.8 Hz,

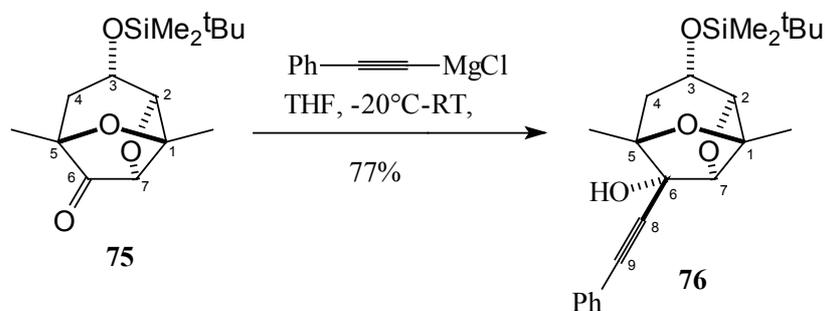
1 H, H-4eq); 1.90 (dd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 8.15$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.63 (s, 3 H, -CH₃); 1.40 (s, 3 H, -CH₃); 0.89 (s, 9 H, -SiC(CH₃)₃); 0.083/0.081 (s, 6 H, 2x -SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 206.12 (C, C-6); 89.40 (CH, C-2); 82.71 (CH, C-7); 79.25/77.39 (C, C-1 u. C-5); 65.55 (CH, C-3); 36.15 (CH₂, C-4); 24.74 (CH₃, -SiC(CH₃)₃); 19.85/17.89 (CH₃, 2x -CH₃); 17.07 (C, -SiC(CH₃)₃); -5.61/-5.77 (CH₃, 2x -SiCH₃)

IR (CHCl₃): 2930 m; 2885 w; 2856 m; 1762 m; 1471 m; 1390 m; 1372 m; 1252 m; 1134 m; 1082 m; 1063 s; 936 s; 834 vs; 777 s

Ms (80°C) : kein M⁺; 269 (1.02); 241 (100, M⁺-C₄H₉⁺); 213 (15.95); 199 (41.00); 181 (55.43); 171 (23.49); 157 (7.00); 143 (28.67); 129 (73.72); 115 (17.93); 109 (9.17); 85 (10.63); 75 (50.79)

Darstellung des 4α-tert-Butyldimethylsilyloxy-9-phenylethynyl-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9α-ol 76



0.02 mL (0.15 mmol) Phenylacetylen werden in 1 mL THF vorgelegt, auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 0.09 mL (0.15 mmol) ^tBuMgCl-Lösung 2 M in DE versetzt. Nach 1 h bei 0°C wird das Gemisch auf -20°C gekühlt und es werden 30 mg (0.1 mmol) des Ketons **75** in 1 mL THF gelöst zugetropft. Anschließend rührt alles zusammen für 2 h bei 0°C und wird anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird zu dem Reaktionsgemisch MTBE, gesättigte NH₄Cl-Lösung, sowie 1 mL gesättigte Na,K-Tartrat-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird mehrmals mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen

1 x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, im Vakuum eingengt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 32 mg (0.081 mmol), farbloser Feststoff, 81 %



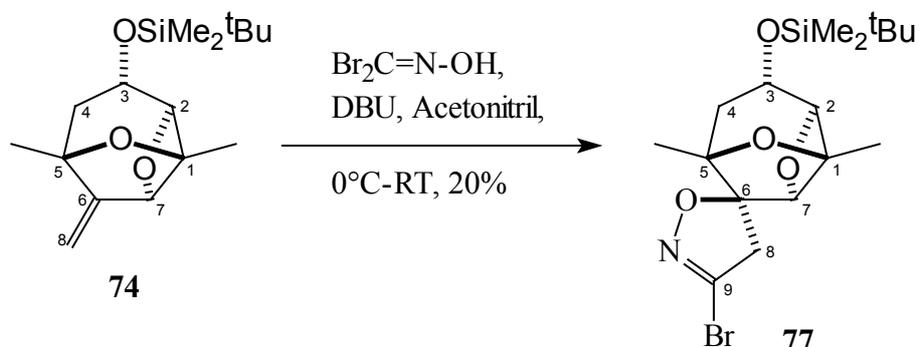
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.50-7.28 (m, 5 H, Ar-H); 4.65 (d, ³J= 1.88 Hz, 1 H, H-2); 4.62 (s, 1 H, H-7); 3.94 (dtr, ³J= 8.16 Hz, ³J= 2.13 Hz, 1 H, H-3); 2.25 (dd, ²J= 14.4 Hz, ³J= 8.3 Hz, 1 H, H-4eq); 2.05 (dd, ²J= 14.4 Hz, ³J= 8 Hz, 1 H, H-4ax); 1.61 (s, 3 H, -CH₃); 1.41 (s, 3 H, -CH₃); 0.90 (s, 9 H, -SiC(CH₃)₃); 0.010/0.096 (s, 6 H, 2x -SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 131.83/128.66 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 128.24 (CH, *p*-Ar-C); 122.22 (C, Ar-C); 90.29 (CH, C-2); 88.43 (C, C-9); 88.08 (CH, C-7); 83.58 (C, C-8); 80.91/79.77 (C, C-1 u. C-5); 79.54 (C, C-6); 66.75 (CH, C-3); 34.50 (CH₂, C-4); 24.21 (CH₃, -SiC(CH₃)₃); 19.37/19.09 (CH₃, 2x -CH₃); 18.16 (C, -SiC(CH₃)₃); -4.55/-4.78 (CH₃, 2x -SiCH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3393 w; 2929 m; 2856 m; 1598 w; 1462 m; 1444 m; 1390 m; 1375 m; 1252 m; 1137 m; 1082 s; 1005 m; 938 s; 836 vs; 776 s

Ms (100°C) : kein M⁺; 343 (38.74, M⁺-C₄H₉⁺); 325 (14.02); 293 (14.70); 285 (5.00, M⁺-SiMe₂^tBu); 257 (18.46); 241 (23.34); 225 (100); 201 (38.60); 185 (11.68); 161 (2.67); 129 (30.66); 109 (46.22); 91 (6.70); 101 (7.29); 77 (10.77); 75 (50.79)

Darstellung des 4 α -tert-Butyldimethylsilyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9-spiro-(12-aza-11-Bromo)-oxazolin 77



Zu einer Lösung von 65 mg (0.32 mmol) Dibromohydroxylamin in 0.1 mL Acetonitril werden 38 mg (0.128 mmol) des Alkens **82** zugegeben und alles auf 0°C gekühlt. Danach werden 57 μL (0.38 mmol) DBU tropfenweise hinzugefügt. Alles zusammen rührt 1 h bei RT und durch Zugabe von Wasser wird die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/EtOAc).

Ausbeute: 27 mg (0.065 mmol), farbloses Öl, 50 %



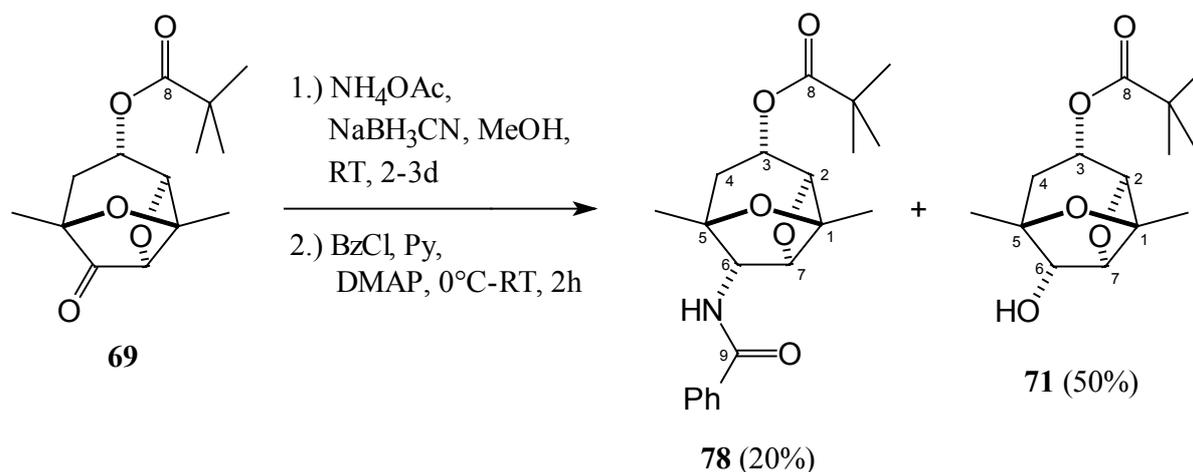
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.54 (d, $^3J = 1.90$ Hz, 1 H, H-2); 4.46 (s, 1 H, H-7); 3.94 (ddd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 8.37$ Hz, $^3J = 1.92$ Hz, 1 H, H-3); 3.52 (d, $^2J = 18$ Hz, 1 H, H-8); 3.08 (d, $^2J = 18$ Hz, 1 H, H-8); 2.13 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 8.37$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.71 (dd, $^2J = 13.86$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.63 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.43 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 0.88 (s, 9 H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.06/0.05 (s, 6 H, 2x $-\text{SiCH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 136.63 (C, C-9); 96.14 (C, C-6); 90.91 (CH, C-2); 89.49 (CH, C-7); 83.24/80.95 (C, C-1 u. C-5); 67.18 (CH, C-3); 41.28 (CH_2 , C-4); 37.68 (CH_2 , C-8); 25.80 (CH_3 , $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 20.72/18.83 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$); 18.15 (C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); -4.56/-4.71 (CH_3 , 2x $-\text{SiCH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 2953 m; 2929 m; 2883 w; 2856 m; 1472 m; 1389 m; 1374 m; 1253 m; 1133 m; 1083 s; 1006 m; 935 s; 834 vs; 775 s

Ms (60°C) : kein M⁺; 281 (2.34); 263 (1.50); 239 (68.70); 221 (35.34); 197 (25.91); 179 (12.91); 147 (19.60); 143 (23.29); 129 (32.23); 123 (100); 117 (14.44); 110 (88.53); 109 (78.93); 105 (32.77); 75 (62.67)

*Darstellung des 9 α -Amino-(NH-Benzamid)-4 α -pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **78** und
4 α -Pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9 α -ol **71***



1. Stufe: 130 mg (0.48 mmol) des ungesättigten Ketons **69** werden in 1.5 mL abs. MeOH gelöst und mit 375 mg (10 mmol) wasserfreiem NH₄OAc versetzt, bevor unter starkem Rühren 22 mg (0.33 mmol) NaBH₃CN portionsweise innerhalb von 30 min. zugegeben wird. Alles zusammen rührt 2 d bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit konz. HCl angesäuert (pH = 2-3) und das MeOH entfernt. Anschließend werden zu dem Rückstand 10 mL Wasser und 100 mL MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit KOH gesättigt bis diese deutlich basisch ist. Die wässrige Phase wird 3x mit EtOAc/MTBE extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

2. Stufe: Das erhaltene Amin (max. 0.48 mmol) wird zusammen mit einer Spatelspitze DMAP, 0.1 mL Et₃N in 1 mL THF gelöst und bei 0 °C werden 0.05 mL (0.43 mmol) BzCl langsam zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und alles zusammen rührt für weitere 8 h. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und MTB-Ether versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether extrahiert und die gesammelte organische Phase wird je 1x mit 2 N HCl-Lösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: *NH*-Benzamid **78**: 36 mg (0.09 mmol), hochviskoses Öl, 20 %



α -Alkohol **71**: 64 mg (0.24 mmol), farbloser Feststoff, 49 %



Spektroskopische-Daten für das *NH*-Benzamid **78**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.09 (dd, 2 H, *o*-Ar-H); 7.55 (tr, 1 H, *p*-Ar-H); 7.47 (tr, 2 H, *m*-Ar-H); 4.99 (d, ³*J*= 4 Hz, 1 H, H-7); 4.98 (dtr, ³*J*= 8.8 Hz, ³*J*= 2 Hz, 1 H, H-3); 4.77 (d, ³*J*= 1.75 Hz, 1 H, H-2); 4.72 (dd, ³*J*= 4.3 Hz, ³*J*= 0.6 Hz, 1 H, H-6); 2.46 (dd, ²*J*= 13.4 Hz, ³*J*= 8.66 Hz, 1 H, H-4eq); 2.24 (dd, ²*J*= 13.4 Hz, ³*J*= 8.66 Hz, 1 H, H-4ax); 1.63 (s, 3 H, -CH₃); 1.44 (s, 3 H, -CH₃); 1.23 (s, 9 H, -C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 178.05 (C, C-8); 165.76 (C, C9); 162.37 (C, Ar-C); 134.55 (CH, *p*-Ar-C); 130.58/128.89 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 86.59/86.57 (CH, C-2 u. C-7); 81.02/80.05 (C, C-1 u. C-5); 78.89 (CH, C-6); 68.76 (CH, C-3); 38.79 (C, -C(CH₃)₃); 30.90 (CH₂, C-4); 27.09 (C, -C(CH₃)₃); 25.62/19.06 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 2973 m; 2932 m; 2872 w; 1787 m; 1722 s; 1451 m; 1277 s; 1267 s; 1211 s; 1150 s; 1015 m; 995 m

Ms (60°C) : kein M⁺; 351 (0.44); 289 (1.90); 273 (3.36); 226 (20.28); 198 (9.76); 161 (17.26); 122 (7.90); 105 (100); 77 (51.04)

Spektroskopische-Daten für den α -Alkohol **71**:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD mit TMS): 4.83 (dtr, $^3J=9$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, 1 H, H-3); 4.69 (d, $^3J=1.63$ Hz, 1 H, H-2); 4.58 (d, $^3J=4.3$ Hz, 1 H, H-7); 3.55 (d, $^3J=4.4$ Hz, 1 H, H-6); 2.34 (dd, $^2J=13.3$ Hz, $^3J=9$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.95 (dd, $^2J=13.3$ Hz, $^3J=8.53$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.51 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.38 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.20 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

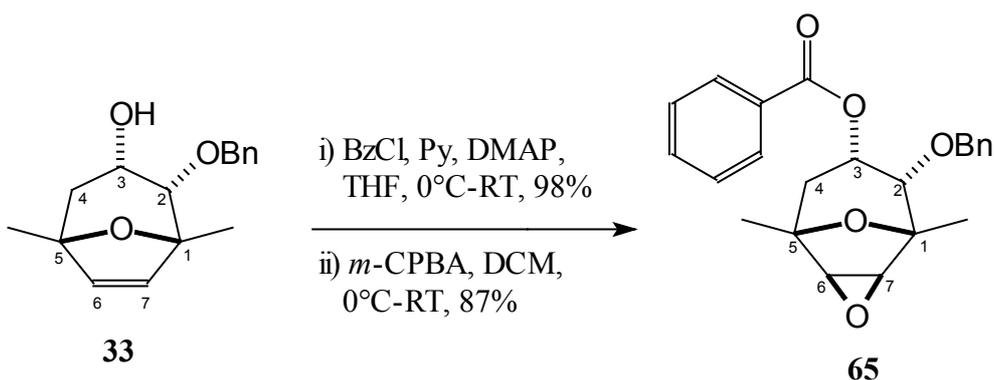
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD mit TMS): 177.44 (C, C-8); 88.40 (CH, C-2); 86.00 (CH, C-7); 80.00/79.69 (C, C-1 u. C-5); 76.84 (CH, C-6); 68.79 (CH, C-3); 37.79 (C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28.26 (CH₂, C-4); 25.48 (C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 23.84/17.30 (CH₃, 2x $-\text{CH}_3$)

IR (CHCl_3): 3618 m; 2976 vs; 2935 m; 2875 w; 1723 vs; 1479 m; 1282 m; 1230 w; 1156 vs; 1046 m; 995 m; 936 w;

Ms (RT) : 270 (10.46, M^+); 209 (6.80); 186 (16.69); 168 (18.89); 139 (28.36); 125 (28.64); 112 (100); 95 (50.03); 85 (45.80)

Darstellung des

7 α -Benzoyloxy-6 α -benzyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan **65**



1. Stufe: Bei 0°C wird 1.5g (5.75 mmol) des bicyclischen Alkohols in 2 mL THF und 1.5 mL Pyridin (18.3 mmol) gelöst, mit ca. 20 mg DMAP versetzt und 1.5 mL Benzoylchlorid (13.0 mmol) zugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und alles zusammen gerührt für weitere 8 h. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und MTB-Ether versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether extrahiert

und die gesammelte organische Phase wird je 1x mit 2 N HCl-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.89 g (5.18 mmol), klare Flüssigkeit, 90 %



2.Stufe: Zu einer Lösung von 1.89 g (5.18 mmol) des ungesättigten geschützten Diols in 26 mL DCM werden bei 0°C 2.46 g (~6.8 mmol) m-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5 %-iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die gesammelte wässrige Phase wird 3x mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.71 g (4.5 mmol), weißer Feststoff, 87 %



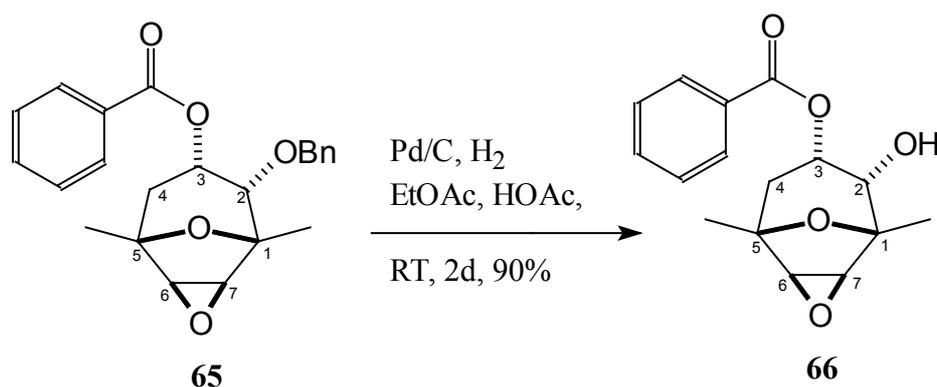
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.20-8.02 (m, 5 H, *o*-, *m*- u. *p*-Ar-H); 7.55-7.44 (m, 5 H, Ar'-H); 5.76 (dtr, ³J = 4.6 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-3); 4.67 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.41 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.86 (d, ³J = 3.1 Hz, 1 H, H-7); 3.58 (d, ³J = 3.2 Hz, 1 H, H-6); 3.57 (d, ³J = 5.1 Hz, 1 H, H-2); 2.16 (dd, ²J = 15.6 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, H-4ax); 2.04 (dd, ²J = 15.6 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.41 (s, 3 H, -CH₃); 1.37 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 165.77 (C, C=O); 137.31 (C, Ar'-C); 133.21 (CH, *p*-Ar-C); 129.32 (C, Ar-C); 129.55/128.49 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 128.34/128.28 (CH, *o*- u. *m*-Ar'-C); 127.93 (CH, *p*-Ar'-C); 79.35/77.08 (C, C-1 u. C-5); 78.11 (CH, C-2); 72.13 (CH₂, -OCH₂Ph); 66.20 (CH, C-3); 58.11/56.98 (CH, C-6 u. C-7); 39.12 (CH₂, C-4); 19.76 (CH₃, -CH₃); 17.27 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3068 w; 2961 w; 2824 w; 2662 m; 2550 m; 1788 m; 1683 s; 1576 m; 1419 m; 1280 s; 1212 m; 1176 m; 1072 m; 995 s; 935 m

MS (130°C): 380 (3.84, M⁺); 294 (15.47); 258 (12.89); 215 (8.39); 167 (43.89); 152 (30.44); 139 (49.03); 105 (100); 91 (98.87); 77 (54.52)

Darstellung des 7 α -Benzoyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol 66



1.71 g (4.5 mmol) des Epoxides werden in 32 mL EtOAc gelöst, mit 0.7 mL AcOH und einer Spatelspitze Pd/C auf Aktivkohle versetzt. Alles zusammen rührt 2d bei RT unter Wasserstoffatmosphäre. Sollte nach 5 h kein Umsatz auf der DC zu erkennen sein, so muss erneut eine Spatelspitze Pd/C auf Aktivkohle zugegeben werden. Hat das Edukt abreagiert, so wird das Pd/C säulenchromatographisch mit wenig Kieselgel abgetrennt und gut mit MTBE/EtOAc nachgespült. Anschließend wird das Gemisch eingeeengt, mit MTBE versetzt und 3x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, sowie 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit MTBE extrahiert und die vereinigte org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.17 g (4.05 mmol), weißer Feststoff, 90 %

C₁₆H₁₇O₅ (289.31)

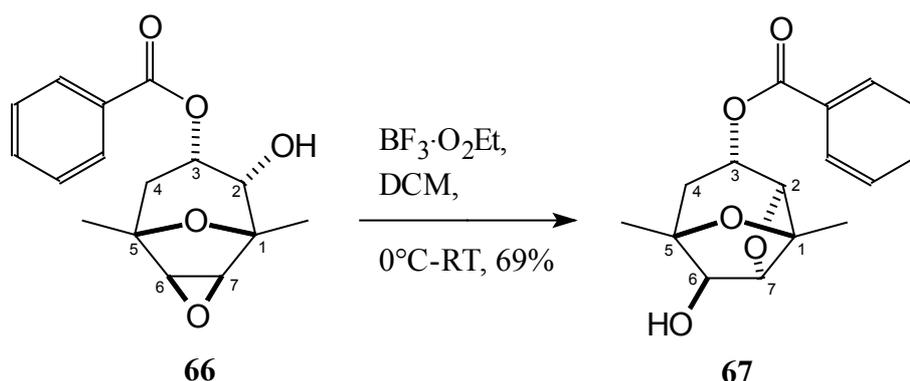
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.96 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.57 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.43 (m, 2 H, *m*-Ar-H); 5.25 (dtr, ³*J*= 4.8 Hz, ³*J*= 1.3 Hz, 1 H, H-3); 3.84 (d, ³*J*= 4.9 Hz, 1 H, H-2); 3.77 (d, ³*J*= 3 Hz, 1 H, H-7); 3.56 (d, ³*J*= 3 Hz, 1 H, H-6), 2.62 (br, 1 H, -OH); 2.17 (dd, ²*J*= 15.6 Hz, ³*J*= 4.8 Hz, 1 H, H-4ax) 2.02 (dd, ²*J*= 15.6 Hz, ³*J*= 1.3 Hz, 1 H, H-4eq); 1.45 (s, 3 H, -CH₃); 1.37 (s, 3 H, -CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 166.81 (C, C=O); 133.54 (CH, *p*-Ar-C); 129.58 (C, Ar-C); 129.51/128.65 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 79.35/76.79 (C, C-1 u. C-5); 72.35 (CH, C-2); 69.88 (CH, C-3); 57.91/56.53 (CH, C-6 u. C-7); 38.81 (CH_2 , C-4); 19.76/16.96 (CH_3 , 2x - CH_3)

IR (Golden Gate ATR): 3502 m; 2981 m; 2961 m; 2872 w; 1715 s; 1602 m; 1452 m; 1364 m; 1275 s; 1224 m; 1112 s; 1026 m; 957 s; 864s

MS (60°C): kein M^+ ; 233 (4.89); 168 (17.20); 150 (1.85); 139 (2.89); 125 (5.09); 105 (100); 95 (18.42); 82 (19.44)

Darstellung des 4 α -Benzoyloxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-9 β -ol 67



Zu einer Lösung von 297 mg (1.03 mmol) des Hydroxyepoxids in 17 mL DCM werden bei 0°C 0.26 mL (2.05 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ zugetropft und 7 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: 205 mg (0.71 mmol), weißer Feststoff, 69 %

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5$ (289.31)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 8.03 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.54 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.43 (m, 2 H, *m*-Ar-H); 5.21 (dtr, $^3J= 8.8$ Hz, $^3J= 1.9$ Hz, 1 H, H-3); 4.78 (d, $^3J= 1.6$ Hz, 1 H, H-2); 4.66 (s, 1 H, H-7); 4.02 (s, 1 H, H-6); 2.49 (dd, $^2J= 13.4$ Hz, $^3J= 8.8$ Hz, 1 H, H-4eq); 2.17 (br, 1 H, -OH); 2.05 (dd, $^2J= 13.5$ Hz, $^3J= 9.2$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.67 (s, 3 H, - CH_3); 1.50 (s, 3 H, - CH_3)

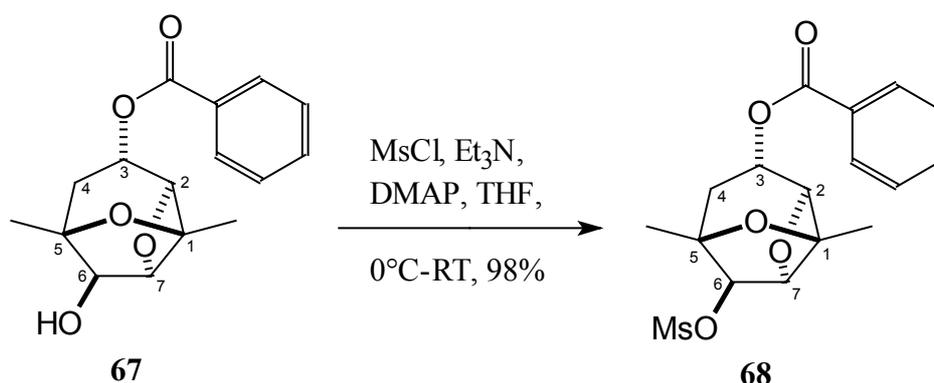
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 165.87 (C, $\text{C}=\text{O}$); 133.21 (CH, *p*-Ar-C); 129.78 (C, Ar-C); 129.75/128.36 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 94.35 (CH, C-2); 86.14 (CH, C-7); 83.78/81.61 (C, C-1 u. C-5); 80.56 (CH, C-6); 70.05 (CH, C-3); 34.32 (CH_2 , C-4); 21.61/19.15 (CH_3 , 2x - CH_3)

IR (Golden Gate ATR): 3403 m; 2981 w; 2939 m; 1715 vs; 1450 m; 1377 m; 1263 s; 1199 m; 1110 s; 1070 s; 981 m; 920 m; 826 m

Ms (100°C) : 290 (3.79, $\text{M}^+ + 1$); 229 (5.42); 185 (4.60); 168 (6.38); 150 (3.81); 125 (5.63); 112 (38.10); 105 (100); 95 (8.31); 77 (15.85)

Darstellung des

4 α -Benzoyloxy-6 β -oxy-(methylsulfonyl)-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan **68**



200 mg (0.69 mmol) des Alkohols in 3 mL THF lösen, dann 0.3 mL Et_3N sowie eine katalytische Menge DMAP zugeben und bei 0°C langsam 0.1 mL (1.3 mmol) MsCl zu dem Reaktionsgemisch tropfen. Anschließend wird 1,5 h bei RT gerührt und die Reaktionslösung

für die Aufarbeitung mit Wasser und MTBE versetzt. Die wässrige Phase wird 3x mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 257 mg (0.69 mmol), hochviskoses Öl, 98 %

C₁₇H₂₀O₇S [368.4]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.03 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.55 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.43 (m, 2 H, *m*-Ar-H); 5.22 (dtr, ³J= 8.9 Hz, ³J= 1.88 Hz, 1 H, H-3); 4.96 (s, 1 H, H-7); 4.90 (s, 1 H, H-6); 4.83 (d, ³J= 1.75 Hz, 1 H, H-2); 3.08 (s, 3 H, -SO₂CH₃); 2.58 (ddd, ²J= 13.9 Hz, ³J= 8.9 Hz, ⁴J= 0.6 Hz, 1 H, H-4eq); 2.11 (dd, ²J= 13.9 Hz, ³J= 9.0 Hz, 1 H, H-4ax); 1.68 (s, 3 H, -CH₃); 1.56 (s, 3 H, -CH₃)

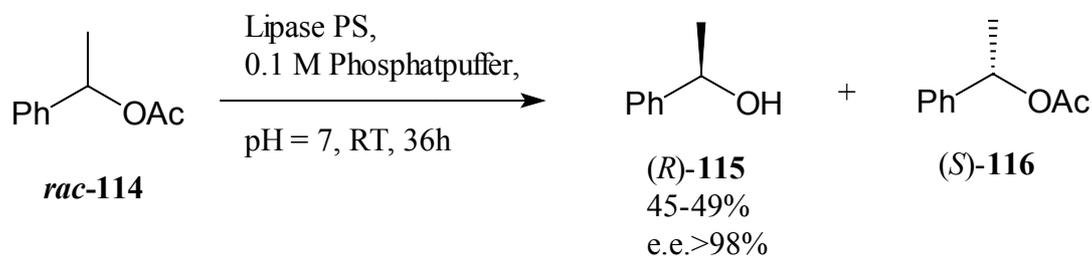
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 165.75 (C, C=O); 133.21 (CH, *p*-Ar-C); 129.77 (C, Ar-C); 129.75/128.44 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 92.23 (CH, C-2); 86.55 (CH, C-7); 85.99 (CH, C-6); 83.01/82.11 (C, C-1 u. C-5); 69.33 (CH, C-3); 38.49 (CH₃, -SO₂CH₃); 34.44 (CH₂, C-4); 22.13/18.68 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 2976 w; 2931 m; 2851 w; 1717 vs; 1451 m; 1359 s; 1334 s; 1272 vs; 1176 vs; 1110 s; 1070 m; 958 vs; 851 s

Ms (100°C) : 368 (1.81, M⁺); 289 (20.02); 273 (3.56); 190 (8.64); 167 (11.36); 150 (8.67); 125 (4.21); 105 (100); 77 (18.41)

12.5. Versuche zu Kapitel 4.

Darstellung des (*R*)-1-Phenylethanol **115**



Zu einem Gemisch aus 15 mL des racemischen 1-Phenylethylacetat **114** und 600 mL 0.1 M Phosphatpuffer-Lösung (pH = 7) wird 1 g Amano Lipase PS[®] zugegeben. Alles zusammen wird bei RT kräftig gerührt. Die Reaktion verläuft unter GC-Kontrolle. Nach 24 h zeigt das GC neben 49 % enantiomerenreinen (*R*)-1-Phenylethanol noch 50 % (*S*)-1-Phenylethylacetat. und die Reaktion wird abgebrochen. Für die Aufarbeitung wird das Gemisch mehrmals mit MTBE/Cyclohexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan) erhält man das enantiomerenreinen (*R*)-1-Phenylethanol.

Ausbeute: (*R*)-1-Phenylethanol **115**

5.58 g (45,71 mmol), farblose Flüssigkeit, 49 %

C₈H₁₀O (122.07)

(*S*)-1-Phenylethylacetat **116**

7.84 g (47,73 mmol), farblose Flüssigkeit, 50%

C₁₀H₁₂O₂ [164.10]

Daten für (*R*)-1-Phenylethanol **115**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 4.82 (q, ³J = 6.5 Hz, 1 H, -CHCH₃); 2.22 (bs, 1 H, -OH); 1.42 (d, ³J = 6.5 Hz, 3 H, -CHCH₃);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 146.27 (C, Ar-C); 128.43 (CH, Ar-C); 127.32 (CH, Ar-C); 125.42 (CH, Ar-C); 70.20 (CH, C-1); 25.19 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 3340 m; 2972 m; 2932 m; 2874 w; 1493 m; 1451 s; 1388 m; 1204 m; 1098 m; 1077 m; 1029 m; 1010 m; 997 m; 989m; 760 m

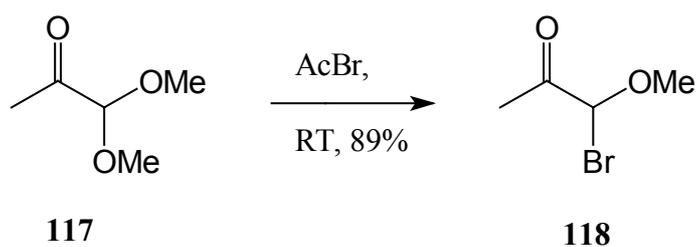
Ms (RT): 122 (25.3, M^+); 107 (90.7); 91 (4.8); 79 (100); 77 (59.2)

HR-MS: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$

gef.: 165.0915

ber.: 165.0915

Darstellung von (1-Brom-1-methoxy-)propan-2-on 118



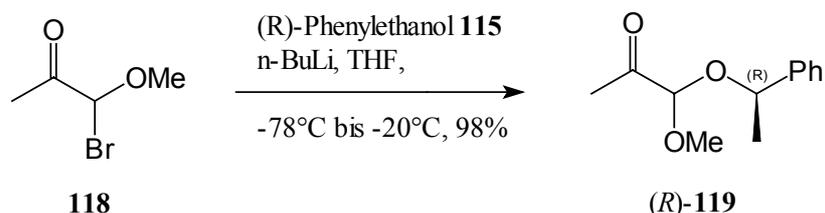
Unter Wasserkühlung und Lichtausschluss werden 16.2 mL (220 mmol) Acetylbromid zu 24.2 mL (200 mmol) Pyruvaldehyddimethylacetal **117** getropft. Die Reaktionslösung wird nach beendeter Zugabe 1 h bei RT gerührt, danach im Wasserstrahl-Vakuum destilliert (Sdp. 65-71 °C, 20 mbar). Aufgrund der hohen Reaktivität wurde auf eine Charakterisierung der Verbindung verzichtet.

Ausbeute: 92 % (30.72 g, 184 mmol) einer klaren, leicht gelblichen Flüssigkeit

(Zersetzung an der Luft, sowie Lichtempfindlich!)

$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ (166.98)

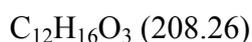
Darstellung von 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-propan-2-on **119**



Für die Darstellung des gemischten α -Ketoacetals **119** werden zwei Methoden **A** und **B** beschrieben. Die Methode **A** ist für Ansatzgrößen bis 20 mmol geeignet und die Methode **B** als *scale up* Variante bis 130 mmol zu empfehlen.

Methode A: 610 mg (*R*)-1-Phenylethanol (5 mmol, 1.0 eq.) werden in 7 mL THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Anschließend werden 3.2 mL n-BuLi (1.0 eq., 1.6 M in Hexan) langsam zugetropft. Das Gemisch wird für 15 min auf RT erwärmt. Dann wird auf -78°C gekühlt und 1.76 g α -Halogenether (10 mmol, 2.0 eq.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf RT erwärmt und der Reaktionsfortgang wird *per* GC verfolgt. Ist kein weiterer Umsatz festzustellen, wird erneut gekühlt und durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung gequencht. Die wässrige Phase mit Cyclohexan extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 917 mg (4.40 mmol), farblose Flüssigkeit, 96 %



Methode B: Zu einer Suspension aus 15.58 mL (130 mmol) (*R*)-1-Phenylethanol (+)-**115**, 19.76 g (143.0 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 und 570 mg (2.15 mmol) 18-Krone-6 in 130 mL abs. Toluol wird eine Lösung aus 45.5 g (284.7 mmol) 1-Brom-1-methoxypropan-2-on **118** in 260 mL abs. Toluol über 3 h zugetropft, so dass die Innentemperatur im Bereich zwischen -10 und -3°C liegt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung weiter 3 h in diesem Temperaturbereich gehalten. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung direkt auf eine mit Cyclohexan/Triethylamin: 20/1 gepackte Chromatographiesäule gegeben und das Gemisch mit einem Laufmittelgradienten Cyclohexan/MTB-Ether getrennt.

Ausbeute: 12.19 g (59.3 mmol), farblose Flüssigkeit (80 % borsm), 46 %

Das Produkt besteht aus einem Diastereomerenmisch, da das Stereozentrum am C-1 nicht definiert konfiguriert ist.

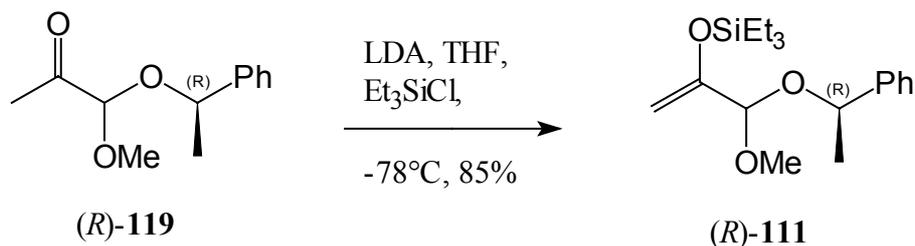
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.40-7.24 (m, 10 H, Ar-H); 4.82 (q, ³J= 6.6 Hz, 1 H, -CHCH₃); 4.63 (q, ³J= 6.6 Hz, 1 H, -CHCH₃); 4.42 (s, 1 H, H-1); 4.36 (s, 1 H, H-1); 3.34 (s, 3 H, -OCH₃); 3.22 (s, 3 H, -OCH₃); 2.20 (s, 3 H, H-3); 2.17 (s, 3 H, H-3); 1.54 (d, ³J= 6.6 Hz, 3 H, -CHCH₃); 1.49 (d, ³J= 6.6 Hz, 3 H, -CHCH₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 204.22/203.92 (C=O); 142.53/142.02 (C, Ar-C); 128.62 (CH, Ar-C); 128.09 (CH, Ar-C); 126.62 (CH, Ar-C); 102.32/100.92 (CH, C-1); 75.71/75.34 (CH, C-1'); 55.20/53.89 (CH₃, -OCH₃); 24.91/23.83 (CH₃, C-2'); 24.20/23.21 (CH₃, C-3)

IR (CHCl₃): 3032 m; 2976 m; 2932 m; 1732 s; 1452 m; 1352 s; 1204 m; 1104 m; 1028 s; 964 m

Ms (RT): 165 (2.00, M⁺-43); 148 (1.5); 105 (100); 103 (8.2); 79 (10.2); 77 (11.9)

HRMS: ber.: C₁₀H₁₃O₂ (M⁺-43) = 165.0915 gef.: 165.0915

Darstellung von [1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-methyl-vinyloxy]-triethylsilan (+)-**111**

Bei -78 °C wird eine frisch hergestellte Lithiumdiisopropylamin-Lösung (42.45 mmol in 25 mL abs. THF) zu einer Lösung aus 6.79 g (32.65 mmol) des gemischten Acetals **119** und 7.37 mL (48.98 mmol) Triethylsilylchlorid in 60 mL abs. THF kanuliert. Anschließend werden 19.07 mL (147 mmol) Triethylamin zugegeben, die Reaktionsmischung langsam auf -20°C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird Reaktionslösung auf eine gesättigte NaHCO₃-Lösung gegossen, 3x mit MTBE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch mit Kieselgel (Cyclohexan/MTBE).

Ausbeute: 9.45 g (29.3 mmol), farblose Flüssigkeit, 90 %



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.40-7.22 (m, 10 H, Ar-H); 4.78 (q, ³J= 6.5 Hz, 1 H, -CHCH₃); 4.59 (q, ³J= 6.5 Hz, 1 H, -CHCH₃); 4.56/4.52 (br. s, 1 H, H-3_a); 4.50/4.41 (br. s, 1 H, H-1); 4.27 (br. s, 1 H, H-3_b); 3.34/3.22 (s, 3 H, -OCH₃); 1.42 (d, ³J= 6.5 Hz, 3 H, -CHCH₃); 0.76 (m, 15 H, -Si(C₂H₅)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 152.32/153.92 (C, C-2); 143.73/143.22 (C, Ar-C); 128.32 (CH, Ar-C); 128.20 (CH, Ar-C); 127.42 (CH, Ar-C); 126.40 (CH, Ar-C); 126.32 (CH, Ar-C); 100.21/98.52 (CH, C-1); 92.00/91.81 (CH₂, C-3); 74.31/73.84 (CH, -PhCHCH₃); 53.80/52.07 (CH₃, -OCH₃); 24.21/23.33 (CH₃, -PhCHCH₃); 6.6 (CH₃, -Si(CH₂CH₃)₃); 4.82 (CH₂, -Si(CH₂CH₃)₃)

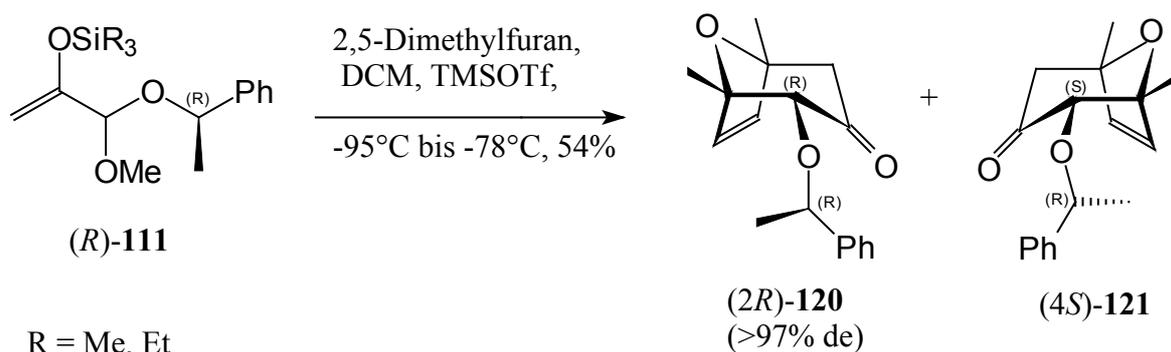
IR (CHCl₃): 3008 m; 2956 m; 2936 m; 2912 m; 2876 m; 1640 s; 1456 m; 1380 s; 1256 m; 1052 m; 1028 s; 968 m

Ms (RT): 322 (1.00, M⁺); 293 (23.2); 261 (26.1); 217 (9.2); 202 (73.2); 157 (58.2); 129 (48.3); 115 (88.1); 105 (100); 87 (79.4); 77 (53.3)

Darstellung von (R)-2α-(1-Phenylethoxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

(+)-120

und (S)-4α-(1-Phenylethoxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-121

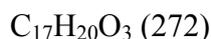


Für die Darstellung der enantiomerenreinen (2R)- α - bzw. (4S)- α -(1-Phenylethoxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on werden zwei Methoden **A** und **B** aufgeführt. Die Methode **A** eignet sich für die Darstellung beider Diastereomere (+)-**120** und (-)-**121** im Verhältnis 1:1. Für die Darstellung des Diastereomer (+)-**120** ist die Methode **B** bei -90 °C zu verwenden.

Methode A: 240 mg (0.75 mmol) Silylenolether (**R**)-**111** in 5 mL DCM werden auf -78°C gekühlt und mit 91 μ L (0.83 mmol) 2,5-Dimethylfuran und 0.02 mL (0.27 mmol) TMSOTf versetzt. Anschließend wird bei dieser Temperatur für weitere drei Stunden gerührt, bevor die Reaktionsmischung nach Entfernen des Kühlbades mit 0.1 mL Triethylamin, gesättigter NaHCO₃-Lösung und DCM versetzt wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

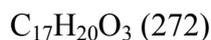
Hauptdiastereomer (+)-**120**:

Ausbeute: 57 mg (0.21 mmol), hochviskoses Öl, 28 %



Nebendiastereomer (+)-**121**:

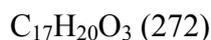
Ausbeute: 46 mg (0.17 mmol), hochviskoses Öl, 23 %



Methode **B**: 5 g (10.0 mmol) Silylenolether (*R*)-**111** werden zusammen mit 3 mL (28.1 mmol) 2,5-Dimethylfuran in 50 mL DCM auf -90 °C gekühlt und die Temperatur 1 h zwischen -85 bis -90 °C gehalten. Anschließend wird das Gemisch mit 0.4 mL (2.13 mmol) TMSOTf versetzt und alles zusammen rührt 1 h bei -85 C°. Für die Aufarbeitung werden zu der Reaktionsmischung, vor dem Entfernen des Kühlbades, 0.8 mL Triethylamin, DCM und gesättigte NaHCO₃-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird danach abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/MTBE).

Hauptdiastereomer (+)-**120**:

Ausbeute: 1.09 g (4.0 mmol), hochviskoses Öl, 40 %



Daten für das Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.41-7.29 (m, 5 H, Ar-H); 6.10 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-7); 5.99 (d, ³J = 6 Hz, 1H, H-6); 4.79 (q, ²J = 6.4 Hz, 1 H, PhCHCH₃); 3.90 (s, 1 H, H-2); 2.52 (d, ²J = 15 Hz, 1 H, H-4ax); 2.37 (d, ²J = 15 Hz, 1 H, H-4eq); 1.61 (s, 3 H, -CH₃); 1.49 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, PhCHCH₃); 1.45 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 204 (C, C-3); 142.82 (C, Ar-C); 137.13/134.90 (CH, C-6 u. C-7); 128.12 (CH, *m*-Ar-C); 127.50 (CH, *p*-Ar-C); 126.52 (CH, *o*-Ar-C); 87.11/84.92 (C, C-1 u. C-5); 86.20 (CH, -PhCHCH₃); 78.51 (CH, C-2); 51.54 (CH₂, C-4); 23.01/22.23 (CH₃, 2x -CH₃); 20.73 (CH₃, -PhCHCH₃)

IR (CHCl₃): 2972 m; 2932 m; 2869m; 1724 s; 1606 m; 1493 m; 1377 m; 1336 m; 1269 m; 1172 s; 1046 s; 948 m; 892 m

Ms (FAB): 272 (5.00, M⁺); 201 (12.2); 175 (6.1); 167 (74.2); 105 (100); 157 (58.2); 129 (48.3); 115 (88.1); 105 (100); 87 (79.4); 77 (53.3)

Daten für das Nebendiastereomer (+)-**121**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.35-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 6.08 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-7); 5.98 (d, ³J = 6 Hz, 1H, H-6); 4.83 (q, ²J = 6.4 Hz, 1 H, PhCH₂CH₃); 3.63 (s, 1 H, H-2); 2.55 (d, ²J = 15 Hz, 1 H, H-4ax); 2.38 (d, ²J = 15 Hz, 1 H, H-4eq); 1.52 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, PhCHCH₃); 1.41 (s, 3 H, -CH₃); 1.30 (s, 3 H, -CH₃)

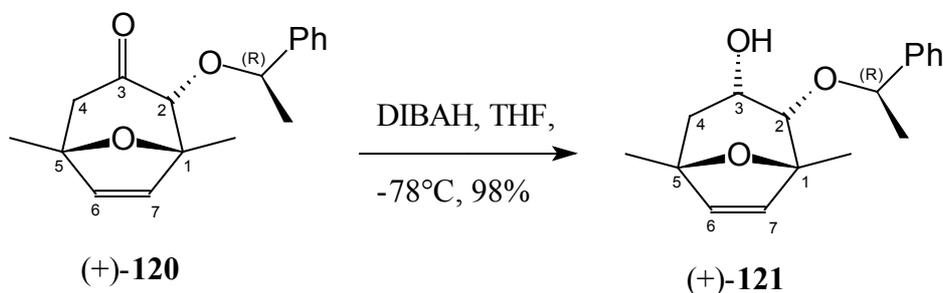
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 207 (C, C-3); 142.42 (C, Ar-C); 137.03/135.00 (CH, C-6 u. C-7); 128.32 (CH, *m*-Ar-C); 128.02 (CH, *p*-Ar-C); 127.34 (CH, *o*-Ar-C); 86.71/84.82 (C, C-1 u. C-5); 85.40 (CH, -PhCHCH₃); 78.81 (CH, C-2); 51.94 (CH₂, C-4); 23.51/23.03 (CH₃, 2x -CH₃); 20.53 (CH₃, -PhCHCH₃)

IR (CHCl₃): 2976 m; 2932 m; 2872m; 1720 s; 1605 m; 1492 m; 1379 m; 1336 m; 1267 m; 1172 s; 1044 s; 948 m; 888 m

Ms (FAB): 272 (7.00, M⁺); 201 (9.2); 175 (6.1); 167 (40.2); 105 (100);

Darstellung von 2 α -(1-Phenylethoxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -ol

(+) -121



1.54 g (5.66 mmol) ungesättigtes Keton, gelöst in 6 mL THF, werden bei -78°C mit 6 mL (7.2 mmol) DIBALH-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt und 9 h nachgerührt. Da per DC noch Edukt zu sehen ist, werden weitere 3.5 mL DIBALH-Lösung (1.2 M in Toluol) zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTBE-Ether und bei 0°C mit 2 N HCl versetzt, die neutrale wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/MTBE).

Ausbeute: 1.45 g (5.29 mmol), hochviskoses Öl, 94 %

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (274.39)

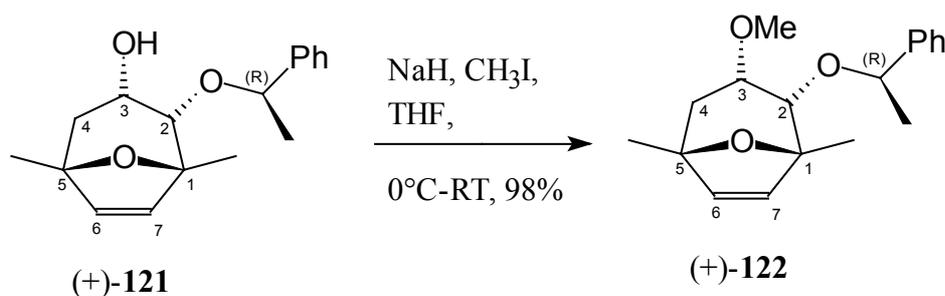
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.41-7.29 (m, 5 H, Ar-H); 6.03 (d, $^3J = 6$ Hz, 1 H, H-7); 6.01 (d, $^3J = 6$ Hz, 1H, H-6); 4.59 (q, $^2J = 6.5$ Hz, 1 H, PhCHCH_3); 3.72-3.69 (m, 1 H, H-3); 3.42 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1 H, H-2); 1.79-1.78 (m, 2 H, H-4); 1.51 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, PhCHCH_3); 1.48 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.32 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 143.22 (C, Ar-C); 138.88/134.53 (CH, C-6 u. C-7); 128.66 (CH, *m*-Ar-C); 128.07 (CH, *p*-Ar-C); 126.26 (CH, *o*-Ar-C); 85.27/84.22 (C, C-1 u. C-5); 79.08 (CH, $-\text{PhCHCH}_3$); 78.50 (CH, C-2); 65.58 (CH, C-3); 39.31 (CH_2 , C-4); 23.98 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 23.11 (CH_3 , $-\text{PhCHCH}_3$); 21.43 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 3547 m; 2970 m; 2929 m; 2872m; 1451 m; 1374 m; 1349 m; 1299 m; 1182 m; 1169 s; 1079 vs; 1033 s; 945 m; 864 m

Ms (FAB): 274 (4.0, M⁺); 248 (1.9); 109 (1.1); 169 (40.2); 154 (45.3); 136 (5.7); 109 (100); 97 (17.1); 77 (9.2)

Darstellung von 3 α -Methoxy-2 α -(1-phenylethoxy)-1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en
(+)-**122**



Zu einer Suspension von 218 mg (5.46 mmol) NaH (60 % Suspension in Öl) in 3 mL THF werden bei 0°C 765 mg (2.79 mmol) des Alkohols (+)-**121** gelöst in 3 mL THF tropfenweise zugegeben. Es wird 30 min bei 0°C nachgerührt, und anschließend werden 0.3 mL (4.82 mmol) Methyljodid zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Alles zusammen rührt bei 2 h bei 0°C und über Nacht unter Lichtausschluss bei RT. Zur Aufarbeitung werden 10 mL gesättigte Thiosulfatlösung und 30 mL Wasser zugegeben, die wässrige Phase 4x mit MTB-Ether extrahieren, über MgSO₄ trocknen, abfiltrieren und im Vakuum einengen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/MTBE).

Ausbeute: 591 mg (2.05 mmol), farblose Flüssigkeit, 73 %

C₁₈H₂₄O₃ [288.42]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.35-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.08 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-7); 5.92 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-6); 4.50 (q, ²J = 6.4 Hz, 1 H, PhCHCH₃); 3.42 (d, ³J = 5.6 Hz, H-2); 3.08 (s, 3 H, -OCH₃); 2.98 (dtr, ³J = 5.6 Hz, ³J = 1.13 Hz, 1 H, H-3); 1.76 (dd, ²J = 14.7 Hz, ³J = 1.26 Hz, 1 H, H-4eq); 1.57 (dd, ²J = 14.6 Hz, ³J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.51 (d, ²J = 6.5 Hz, 3 H, PhCHCH₃); 1.48 (s, 3 H, -CH₃); 1.29 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 144.15 (C, Ar-C); 137.72/135.03 (CH, C-6 u. C-7); 128.23/127.65 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 126.93 (CH, *p*-Ar-C); 85.98/83.91 (C, C-1 u. C-5); 80.56

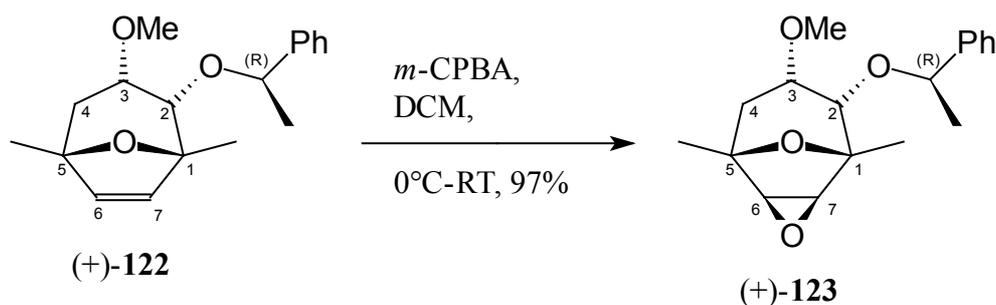
(CH, C-2); 80.26 (CH, -PhCHCH₃); 76.57 (CH, C-3); 57.39 (CH₃, -OCH₃); 36.40 (CH₂, C-4); 23.99 (CH₃, -CH₃); 21.13 (CH₃, -CH₃); 19.26 (CH₃, -PhCHCH₃);

IR (Golden Gate ATR): 2970 m; 2929 m; 2871 w; 2824 w; 1451 m; 1372 m; 1348 m; 1180 m; 1167 m; 1086 vs; 1015 m; 945 m; 862 m

Ms (RT): 288 (2.2, M⁺); 240 (1.7); 183 (28.1); 168 (40.4); 151 (12.1); 137 (43.4); 109 (100); 105 (62.9); 93 (15.43); 79 (9.4)

Darstellung des

7 α -Methoxy-6 α -(1-phenylethoxy)-1,5-Dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (+)-**123**



Zu einer Lösung von 390 mg (1.35 mmol) des ungesättigten geschützten Diols in 4 mL DCM werden bei 0°C 386 mg (~1.72 mmol) *m*-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit DCM versetzt, 3x mit 5 %-iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen und die gesammelte wässrige Phase wird anschließend mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 413 mg (1.36 mmol), hochviskoses Öl, 77 %

C₁₈H₂₄O₄ [304.42]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +42.7^{\circ}$ (c = 1.0, CHCl₃)

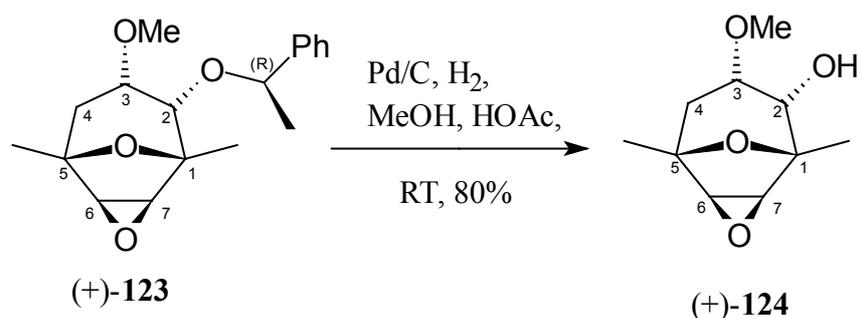
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 4.48 (q, $^2J = 6.4$ Hz, 1 H, PhCHCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.62 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-7); 3.34 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, H-2); 3.31 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-6); 3.18 (s, 3 H, -OCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.96 (dtr, $^3J = 4.4$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, H-3); 1.83 (dd, $^2J = 15$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.56 (dd, $^2J = 15$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.52 (d, $^2J = 6.4$ Hz, 3 H, PhCHCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 1.47 (s, 3 H, -CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 1.26 (s, 3 H, -CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 143.88 (C, Ar-C); 128.36/127.83 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 126.66 (CH, *p*-Ar-C); 80.19 (CH, -PhCHCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 80.09 (CH, C-2); 79.89/77.30 (C, C-1 u. C-5); 75.84 (CH, C-3); 58.28/57.34 (CH, C-6 u. C-7); 57.51 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, -OCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 37.00 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, C-4); 23.64 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, -PhCHCH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 19.99/17.32 (CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 2x -CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 2973 m; 2930 m; 2875 m; 2825 w; 1452 br; 1369 m; 1201 m; 1095 s; 1083 s; 1015 m; 952 m; 866 m; 760 s

MS (70 °C): 304.42 (1.6, M^+); 272 (3.6); 224 (5.0); 200 (4.2); 167 (3.5); 143 (100); 130 (25.0); 113 (15.1); 105 (68.9); 101 (36.4); 74 (67.9)

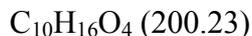
Darstellung des 7 α -Methoxy-1,5-Dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0 2,4]nonan-6 α -ol (+)-124



370 mg (1.22 mmol) des Epoxids (+)-123, 8.4 mL MeOH, 0.18 mL AcOH und eine Spatelspitze Pd/C werden bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Wenn das Edukt abreagiert hat (DC-Kontrolle), wird zur Abtrennung des Pd/C über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, mit einem MeOH/MTBE-Gemisch nachgespült und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und 3x mit 5 %iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM extrahiert, über MgSO_4 getrocknet,

filtriert und einrotiert. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: 278 mg (0.98 mmol), weißer Feststoff, 80 %



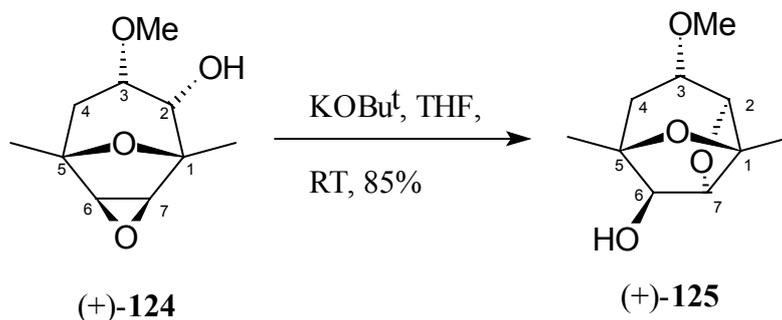
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.39 (d, $^3J = 5$ Hz, 1 H, H-2); 4.08 (s, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-7); 3.39 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$); 3.27 (d, $^3J = 3$ Hz, 1 H, H-6); 3.58 (ddd, $^3J = 4$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, H-3); 2.97 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, $-\text{OH}$); 2.06 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.81 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.41 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.32 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 79.93/77.00 (C, C-1 u. C-5); 76.42 (CH, C-2); 72.27 (CH, C-3); 58.17/56.75 (CH, C-6 u. C-7); 57.89 (CH_3 , $-\text{OCH}_3$); 36.20 (CH_2 , C-4); 20.22/17.25 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 3480 s; 3053 m; 3034 w; 2984 m; 2941 m; 2888 w; 1713 vs; 1444 m; 1394 m; 1369 m; 1322 m; 1271 m; 1229 s; 1175 s; 1079 vs

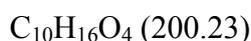
MS (RT): 185 (3.5, $\text{M}^+ + 1$); 184 (6.1, M^+); 168 (3.5); 167 (3.7, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 155 (5.9); 141 (5.4); 124 (100); 111 (84.8); 96 (53.6); 95 (56.5)

Darstellung des 3 α -Methoxy-1,5-dimethyl-8-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-6 β -ol (+)-**125**



116 mg (0.574 mmol) des Epoxyalkohols gelöst in 10 mL THF werden mit 80 mg (0.713 mmol) KO^tBu versetzt und 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden ca. 5 mL Wasser und DCM zugesetzt, die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: 99 mg (0.490 mmol), farblose Flüssigkeit, 85 %



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 4.69 (d, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-2); 4.56 (s, 1 H, H-7); 3.91 (br d, ³J = 6 Hz, 1 H, H-6); 3.48 (dtr, ³J = 8.5 Hz, ³J = 2 Hz, 1 H, H-3); 3.31 (s, 3 H, -OCH₃); 2.30 (dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.83 (dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 9 Hz, 1 H, H-4ax); 1.60 (s, 3 H, -CH₃); 1.43 (s, 3 H, -CH₃)

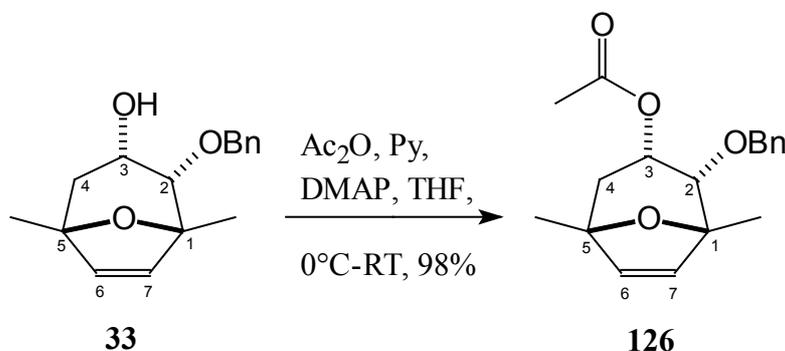
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 94.06 (CH, C-2); 84.95 (CH, C-7); 83.54/81.20 (C, C-1 u. C-5); 80.61 (CH, C-6); 75.28 (CH, C-3); 56.09 (CH₃, -OCH₃); 34.83 (CH₂, C-4); 21.73/19.24 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3616 w; 3580 w; 2976 m; 2936 s; 1448 m; 1392 m; 1376 m; 1096 vs; 996 s

MS (RT): 200 (2.7, M⁺); 169 (1.7); 157 (1.5); 155 (2.4); 151 (2.7); 141 (38.0); 140 (9.8); 139 (10.4); 127 (12.3); 125 (10.7); 112 (100); 101 (45.9)

12.3. Versuche zu Kapitel 5

Darstellung des 2 α -Benzyloxy-3 α -acetyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **126**



Es werden bei 0°C 670 mg des tricyclischen Alkohols (2.60 mmol) mit 1.5 mL Acetanhydrid (13.5 mmol), 0.7 mL Pyridin sowie ca. 20 mg DMAP versetzt und 1.5 h gerührt bei dieser Temperatur und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit MTB-Ether versetzt, je 1x mit Wasser und verd. HCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit MTB-Ether extrahiert und die gesamte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 786 mg (2.60 mmol), hellgelbe Flüssigkeit, 99 %

C₁₈H₁₂₂O₄ (302.04)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.07 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-7); 5.98 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-6); 5.50 (dtr, ³J = 5.4 Hz, ³J = 1.3 Hz, 1 H, H-3); 4.59 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.37 (d, ²J = 11.4 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.52 (d, ³J = 5.4 Hz, 1 H, H-2); 2.05 (dd, ²J = 14.9 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1 H, H-4ax); 2.03 (s, 3 H, -OCOCH₃); 1.76 (dd, ²J = 14.9 Hz, ³J = 1.13 Hz, 1 H, H-4eq); 1.39 (s, 3 H, -CH₃); 1.37 (s, 3 H, -CH₃)

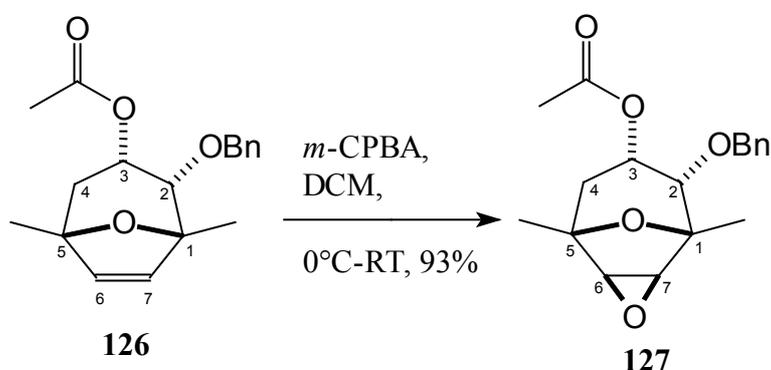
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 170.69 (C, C=O); 137.82 (C, Ar-C); 137.40/135.19 (CH, C-6 u. C-7); 128.36/128.22 (CH, o- u. m-Ar-C); 127.84 (CH, p-Ar-C); 85.58/83.80 (C, C-1 u. C-5); 78.56 (CH, C-2); 72.30 (CH₂, -OCH₂Ph); 66.17 (CH, C-3); 38.97 (CH₂, C-4); 23.67 (CH₃, -CH₃); 21.33 (CH₃, -OCOCH₃); 21.08 (CH₃, -CH₃);

IR (Golden Gate ATR): 3032 w; 2972 m; 2929 w; 2913 w; 1723 vs; 1454 m; 1377 m; 1252 s; 1230 s; 1163 m; 1087 vs; 1012 s; 941 m; 869m

MS (RT): 303 (0.62, M⁺+1); 243 (1.85); 211 (3.10); 196 (2.58); 167 (10.02); 151 (40.35); 136 (77.18); 109 (41.47); 91 (100)

Darstellung des

6 α -Benzyloxy-7 α -acetyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan 127



Zu einer Lösung von 480 mg (1.60 mmol) des ungesättigten geschützten Diols in 5 mL DCM werden bei 0°C 450 mg (~2 mmol) m-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5 %-iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die gesammelte wässrige Phase wird 3x mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 472 mg (1.50 mmol), weißer Feststoff, 97 %

C₁₈H₂₂O₅ [318]

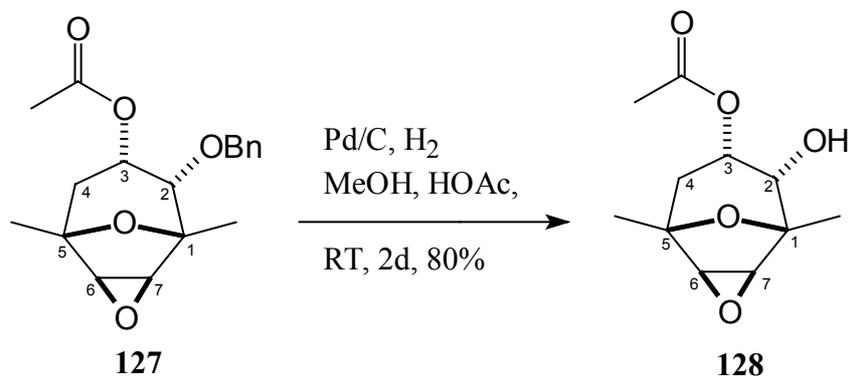
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 5.51 (dtr, ³J = 4.8 Hz, ³J = 1.6 Hz, 1 H, H-3); 4.64 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.36 (d, ²J = 12 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.63 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.43 (d, ³J = 4.6 Hz, 1 H, H-2); 3.41 (d, ³J = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.08 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, H-4ax); 2.06 (s, 3 H, -OCOCH₃); 1.87 (dd, ²J = 15.4 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.36 (s, 3 H, -CH₃); 1.33 (s, 3 H, -CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 170.21 (C, C=O); 137.56 (C, Ar-C); 128.54/128.37 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.93 (CH, *p*-Ar-C); 79.43/77.13 (C, C-1 u. C-5); 78.25 (CH, C-2); 72.42 (CH_2 , $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 65.69 (CH, C-3); 58.04/56.88 (CH, C-6 u. C-7); 39.15 (CH_2 , C-4); 21.42 (CH_3 , $-\text{OCOCH}_3$); 19.87 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 17.34 (CH_3 , $-\text{CH}_3$);

IR (CHCl_3): 2999 m; 2934 w; 2876 w; 1735 vs; 1454 m; 1249 s; 1152 m; 1097 vs; 988 m; 952 m

MS (RT): 319 (1.38, M^++1); 243 (7.08); 215 (2.74); 191 (5.45); 167 (9.47); 156 (14.15); 139 (13.00); 111 (6.96); 91 (100); 85 (5.86)

Darstellung des 7 α -Acetyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0 2,4]nonan-6 α -ol 128



400 mg (1.23 mmol) des Epoxids, 6 mL MeOH, 0.13 mL AcOH und eine Spatelspitze Pd/C wird 1 d bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Abtrennung des Pd/C wird über eine kurze Säule filtriert, mit einem MeOH/MTB-Ether-Gemisch nachgespült und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und 3x mit 5 %-iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE).

Ausbeute: 223 mg (0.90 mmol), weißer Feststoff, 80 %

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (228)

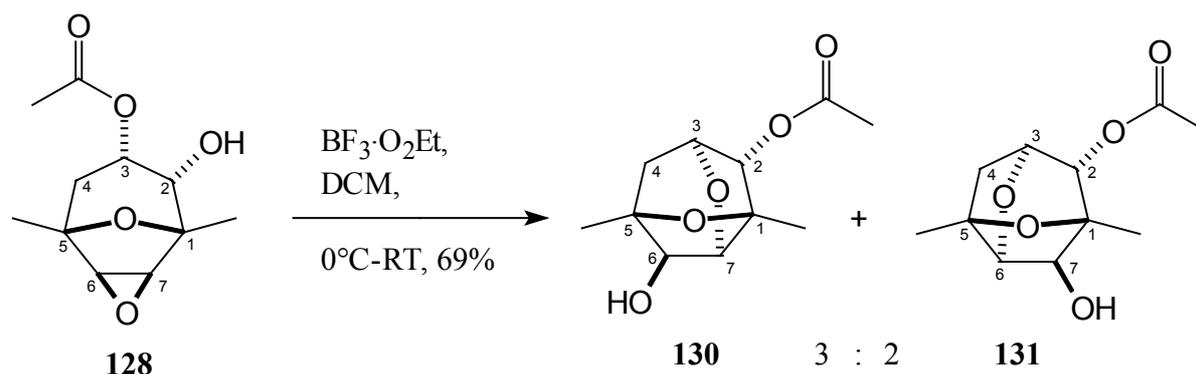
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.21 (dtr, ³J= 4.9 Hz, ³J= 1.5 Hz, 1 H, H-3); 3.71 (d, ³J= 4.9 Hz, 1 H, H-2); 3.58 (d, ³J= 3 Hz, 1 H, H-7); 3.38 (d, ³J= 3 Hz, 1 H, H-6), 2.17 (br, 1 H, -OH); 2.09 (s, 3 H, -OCOCH₃); 2.04 (dd, ²J= 15.4 Hz, ³J= 4.9 Hz, 1 H, H-4ax) 1.87 (dd, ²J= 15.4 Hz, ³J= 1.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.40 (s, 3 H, -CH₃); 1.31 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 171.42 (C, C=O); 79.33/76.79 (C, C-1 u. C-5); 72.19 (CH, C-2); 69.45 (CH, C-3); 57.77/56.36 (CH, C-6 u. C-7); 38.74 (CH₂, C-4); 21.31 (CH₃, -OCOCH₃); 19.73/16.95 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (CHCl₃): 3684 m; 3600 m; 2999 m; 2980 m; 2935 m; 2881 w; 1729 vs; 1451 m; 1376 m; 1253 vs; 1154 m; 1080 m; 1031 m; 992 m; 952 m

MS (70°C): 229 (1.38, M⁺+1); 185 (4.13); 171 (31.75); 168 (30.86); 139 (10.62); 129 (55.63); 111 (18.54); 100 (21.05); 95 (100); 87 (29.34); 82 (69.71)

Darstellung des 4α-Acetyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-8β-ol 130 und 9α-Acetyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-8β-ol 131



Zu einer Lösung von 1.75 g (7.67 mmol) des Epoxides in 30 mL DCM werden bei 0°C 1.63 mL (12.98 mmol) BF₃·Et₂O zugetropft und 10 h gerührt wobei nach 5 h das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt wird. Für die Aufarbeitung wird zu der dunkelroten Lösung gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-

Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.21 g (5.29 mmol), weißer Feststoff, 69 %



Daten des Hauptproduktes:

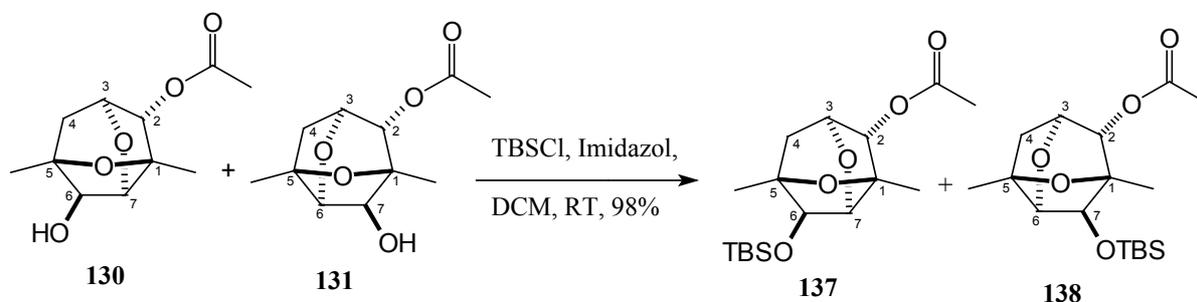
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.89 (s, 1 H, H-7); 4.28 (d, $^3J= 4.1$ Hz, 1 H, H-3); 4.15 (s, 1 H, H-6); 3.80 (s, 1 H, H-2); 2.10 (s, 3 H, $-\text{OCOCH}_3$); 2.08 (dd, $^2J= 11.8$ Hz, $^3J= 5.4$ Hz, 1 H, H-4ax) 1.87 (dd, $^2J= 11.8$ Hz, $^3J= 5.5$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.46 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.30 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 170.45 (C, $\text{C}=\text{O}$); 86.95 (CH, C-3); 86.64/83.71 (C, C-1u. C-5); 78.76 (CH, C-7); 77.62 (CH, C-2); 74.52 (CH, C-6); 39.91 (CH_2 , C-4); 21.27/17.36 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$); 15.21 (CH_3 , $-\text{OCOCH}_3$)

IR (KBr): 3404 vs; 2988 s; 2963 s; 2937 s; 2876 w; 1736 vs; 1443 m; 1378 m; 1237 vs; 1162 m; 1085 s; 1031 s; 980 m; 808 s

MS (70°C): 229 (2.16, M^++1); 228 (19.06, M^+); 186 (26.68); 168 (28.43); 150 (17.39); 139 (44.38); 125 (48.01); 111 (62.48); 100 (33.64); 95 (100); 83 (28.57); 74 (22.18)

*Darstellung des 4 α -Acetyloxy-8 β -tert-butyl dimethylsilyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan **137** und 9 α -Acetyloxy-8 β -tert-butyl dimethylsilyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan **138***



Zu einer Lösung von 500 mg (2.20 mmol) des Alkohols und 372 mg (5.50 mmol) Imidazol in 5 mL DCM werden bei RT mit 423 mg (2.86 mmol) TBDMSCl versetzt und über Nacht gerührt. Für die Aufarbeitung wird zu dem Reaktionsgemisch DCM und Wasser zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 752 mg (2.20 mmol), farblose Flüssigkeit, 99 %



Daten des Hauptproduktes **72**:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS):

4.90 (s, 1 H, H-2); 4.28 (tr, ³J= 4.14 Hz, 1 H, H-3); 4.03 (s, 1 H, H-7); 3.82 (s, 1 H, H-6); 2.10 (s, 3 H, -OCOCH₃); 2.08 (d, ²J= 11.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.78 (dd, ²J= 11.5 Hz, ³J= 5.4 Hz, 1 H, H-4ax); 1.45/1.25 (s, 3 H, 2x -CH₃); 0.92 (s, 9 H, -SiC(CH₃)₃); 0.12/0.10 (s, 6 H, 2x -SiCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS):

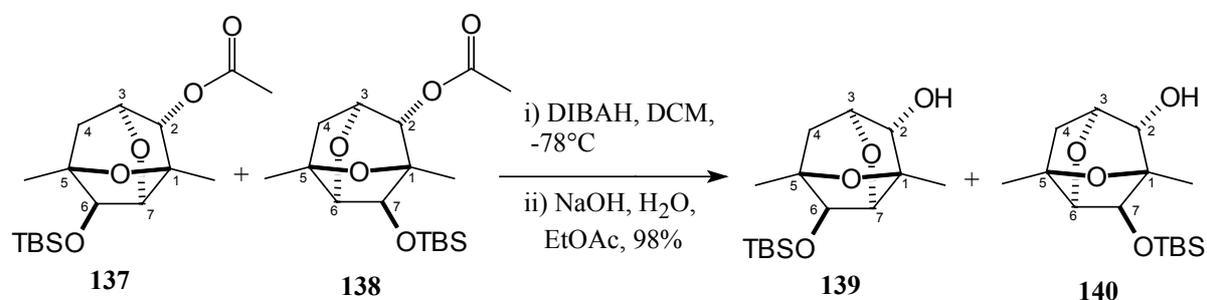
170.43 (C, C=O); 87.79 (CH, C-3); 86.63/83.98 (C, C-1u. C-5); 79.59 (CH, C-7); 77.30 (CH, C-2); 75.12 (CH, C-6); 40.23 (CH₂, C-4); 25.71 (CH₃, -SiC(CH₃)₃); 18.13 (C, -SiC(CH₃)₃); 18.13/16.98 (CH₃, 2x -CH₃); -4.99/-5.01 (CH₃, 2x -SiCH₃)

IR (CHCl₃): 2955 s; 2931 s; 2897 m; 2857 s 1736 s; 1471 m; 1377 s; 1254 s; 1122 m; 1051 s; 1036 s; 970 m; 868 s

MS (RT): kein M⁺; 327 (2.41); 286 (75.08); 285 (4.04, M⁺-C₄H₉⁺); 244 (12.31); 226 (100); 197 (26.78); 167 (34.06); 147 (41.88); 117 (61.98); 95 (28.31); 75 (36.27)

Darstellung des

8β-tert-Butyldimethylsilyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4α-ol **139** und
8β-tert-Butyldimethylsilyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-9α-ol **140**



Zu einer Lösung von 500 mg (1.46 mmol) des Estergemisches **137/138** in 48 mL DCM werden bei -78 °C 3.05 mL (3.65 mmol) DIBALH-Lösung (1.2 M in Toluol) langsam zugetropft und alles zusammen rührt 2 h bei dieser Temperatur. Zur „nichtwässrigen“ Aufarbeitung werden nacheinander 0.3 mL EtOAc, 1.3 mL Wasser, 1.3 mL 2N NaOH und 3.9 mL H₂O sowie DCM zugegeben. Nach einer Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 430 mg (1.43 mmol), farblose Flüssigkeit, 98 %

C₁₅H₂₈O₄Si [300]

Daten für das Hauptprodukt **139**:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.14 (d, $^3J= 4.14$ Hz, 1 H, H-3); 3.95 (s, 1 H, H-7); 3.79 (s, 1 H, H-6); 3.77 (s, 1 H, H-2); 2.11 (br, 1 H, -OH); 1.82 (d, $^2J= 13.6$ Hz, $^3J= 4.4$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.73 (d, $^2J= 13.6$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.51/1.23 (s, 3 H, 2x - CH_3); 0.92 (s, 9 H, - $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 0.12/0.10 (s, 6 H, 2x - SiCH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 87.40 (CH, C-3); 86.02/83.29 (C, C-1u. C-5); 80.54 (CH, C-7); 76.87 (CH, C-2); 74.08 (CH, C-6); 40.23 (CH_2 , C-4); 25.76 (CH_3 , - $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 18.15 (C, - $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 18.01/16.81 (CH_3 , 2x - CH_3); -4.53/-4.99 (CH_3 , 2x - SiCH_3)

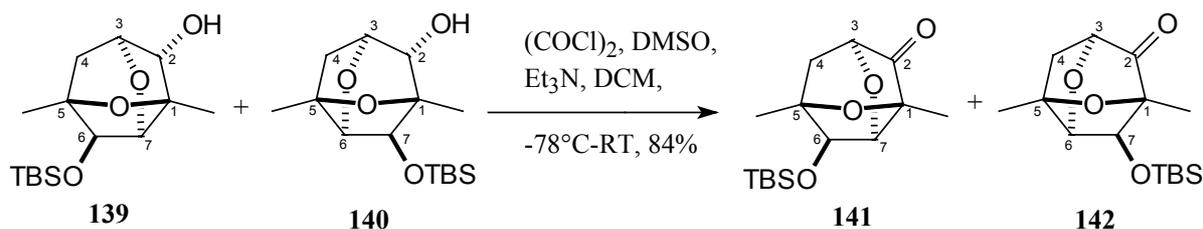
IR (CHCl_3): 3681 w; 3568 m; 2956 s; 2931 s; 2896 m; 2858 s; 1471 m; 1462 m; 1375 m; 1256 m; 1195 m; 1122 m; 1063 s; 1028 s; 961 m; 839 s

MS (RT): 300 (2.08, M^+); 285 (3.39); 244 (100); 243 (8.00, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$); 225 (32.65); 197 (20.48); 185 (46.75); 183 (45.93); 157 (22.18); 131 (52.33); 109 (32.62); 95 (40.57); 75 (98.87)

Darstellung des

8 β -tert-Butyldimethylsilyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4-on **141**

8 β -tert-Butyldimethylsilyloxy-1,3-dimethyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-9-on **142**



chromatographische Trennung

Zu einer Lösung von 0.22 mL (2.6 mmol) Oxalylchlorid in 10 mL DCM werden bei -78°C 0.36 mL (5.1 mmol) DMSO zugegeben. Anschließend werden 546 mg (1.82 mmol) der tricyclischen Alkohole **139/140** in 5 mL DCM zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Danach werden 1.8 mL Triethylamin zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde

bei -78°C und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt und man erhält beide Verbindungen getrennt.

Ausbeute: Hauptprodukt **141**: 277 mg (0.9 mmol), hellgelbes Öl, 51 %

Nebenprodukt **142**: 180 mg (0.6 mmol), hellgelbes Öl, 33%

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ [298]

Daten für das Hauptprodukt **141**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.28 (s, 1 H, H-7); 4.09 (d, $^3J= 4.15$ Hz, 1 H, H-3); 3.98 (s, 1 H, H-6); 2.21 (dd, $^2J= 13.8$ Hz, $^3J= 1.25$ Hz, 1 H, H-4eq); 2.11 (d, $^2J= 13.8$ Hz, $^3J= 4.4$ Hz, 1 H, H-4ax) 1.44 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.32 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 0.93 (s, 9 H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.16/0.14 (s, 6 H, 2x $-\text{SiCH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 201.39 (C, C=O); 86.81 (CH, C-3); 85.04/82.16 (C, C-1u. C-5); 78.29 (CH, C-7); 74.86 (CH, C-6); 45.85 (CH_2 , C-4); 25.55 (CH_3 , $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 17.96 (C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 17.09/13.03 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$); -4.66/-5.12 (CH_3 , 2x $-\text{SiCH}_3$)

IR (CHCl_3): 2999 m; 2956 s; 2932 s; 2886 m; 2859 s; 1778 vs; 1471 m; 1462 m; 1377 m; 1258 m; 1190 m; 1125 vs; 1096 s; 1070 s; 982 m; 875 s

MS (RT): 298 (3.36, M^+); 243 (8.94); 241 (34.43, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$); 226 (100); 213 (64.79); 185 (21.68); 183 (10.52); 159 (36.93); 143 (38.51); 139 (40.19); 111 (10.86); 95 (44.52); 75 (73.29)

Daten für das Nebenprodukt **142**

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.31 (d, $^3J= 5.3$ Hz, 1 H, H-3); 4.23 (s, 1 H, H-7); 3.91 (s, 1 H, H-6); 2.38 (d, $^2J= 11.9$ Hz, 1 H, H-4eq) 2.12 (dd, $^2J= 11.8$ Hz, $^3J= 5.2$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.63 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.31 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 0.94 (s, 9 H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 0.15/0.12 (s, 6 H, 2x $-\text{SiCH}_3$)

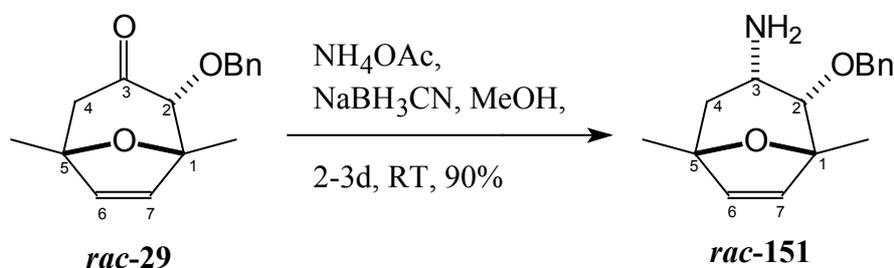
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 200.78 (C, C=O); 92.29/87.74 (C, C-1 u. C-5); 88.28 (CH, C-3); 82.06 (CH, C-7); 81.43 (CH, C-6); 48.76 (CH_2 , C-4); 26.05 (CH_3 , $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 20.42 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 17.96 (C, $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 11.83 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); -4.29/-4.62 (CH_3 , 2x $-\text{SiC}\underline{\text{H}}_3$)

IR (CHCl_3): 2984 m; 2956 s; 2932 s; 2896 m; 2858 s; 1740 vs; 1471 m; 1463 m; 1377 m; 1258 m; 1195 vs; 1116 s; 1059 m; 1029 m; 974 m; 874 s

MS (RT): kein M^+ ; 270 (36.00); 260 (34.24); 242 (22.72); 240 (1.46); 227 (100); 213 (24.47); 188 (10.72); 167 (26.02); 143 (14.47); 139 (13.32); 113 (10.54); 95 (18.63); 73 (98.41)

12.6. Versuche zu Kapitel 6.

Darstellung des 3 α -Amino-2 α -benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en 151



4 g (15.5 mmol) ungesättigtes Keton wird in 45 mL abs. MeOH gelöst und mit 11.9 g (154 mmol) wasserfreien NH_4OAc versetzt, bevor unter starkem Rühren 680 mg (0.84 mmol) NaBH_3CN portionsweise innerhalb von 30 min. zugegeben wird. Alles zusammen rührt 2 d bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit konz. HCl angesäuert (pH = 2-3) und das MeOH entfernt. Anschließend werden zu dem Rückstand 10 mL Wasser und 100 mL MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit KOH versetzt bis diese deutlich basisch ist. Die wässrige Phase wird 3x mit EtOAc/MTBE extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc dann EtOAc/MeOH 1:5).

Ausbeute: 2.62 g (10.1 mmol), hochviskoses Öl, 65 %



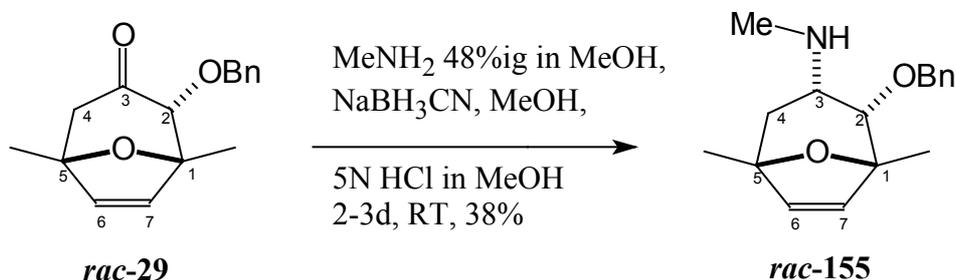
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 6.38 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, H-7); 6.18 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, H-6); 4.86 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.50 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 3.87 (tr, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, H-3); 3.53 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, H-2); 2.33 (d, $^2J = 15$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.98 (dd, $^2J = 15$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.35 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.33 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 139.83/135.34 (CH, C-6 u. C-7); 137.73 (C, Ar-C); 128.49 (CH, Ar-C); 128.28 (CH, Ar-C); 127.99 (CH, Ar-C); 85.36/83.95 (C, C-1 u. C-5); 72.95 (CH_2 , $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 70.38 (CH, C-2); 46.21 (CH, C-3); 35.42 (CH_2 , C-4); 23.19/20.86 (CH_3 , 2x $-\text{CH}_3$)

IR (KBr): 3251 m; 3034 w; 2974 m; 2835 m; 1586 s; 1513 s, 1454 s; 1375 m; 1360 w; 1206 s; 1181 m; 1049 m; 1026 m; 895 m

MS (RT): 259 (4.47, M^+); 232 (1.62); 200 (1.27); 182 (3.25); 167 (18.51); 152 (19.57) 136 (9.25); 109 (20.21); 91 (100); 77 (10.93)

Darstellung des

*2*α-Benzoyloxy-3α-NH-methylamino-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en **155**

213 mg (0.83 mmol) ungesättigtes Keton werden in 2.5 mL abs. MeOH gelöst und mit 0.1 mL (0.93 mmol) MeNH₂-Lösung 40%ig in MeOH versetzt, bevor unter starkem Rühren 46.7 mg (0.74 mmol) NaBH₃CN portionsweise innerhalb von 10 min. zugegeben werden. Alles zusammen rührt 2 d bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 5N HCl in MeOH angesäuert (pH = 2-3) und das MeOH danach entfernt. Anschließend wird der Rückstand mit 10 mL Wasser und 100 mL MTBE versetzt und die wässrige Phase mit KOH gesättigt. Die wässrige Phase wird 3x mit EtOAc/MTBE extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Na₂SO₄/K₂CO₃ (1:1) getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, EtOAc dann EtOAc/MeOH 1:5).

Ausbeute: 87,3 mg (0.32 mmol), farbloses Öl, 38 %

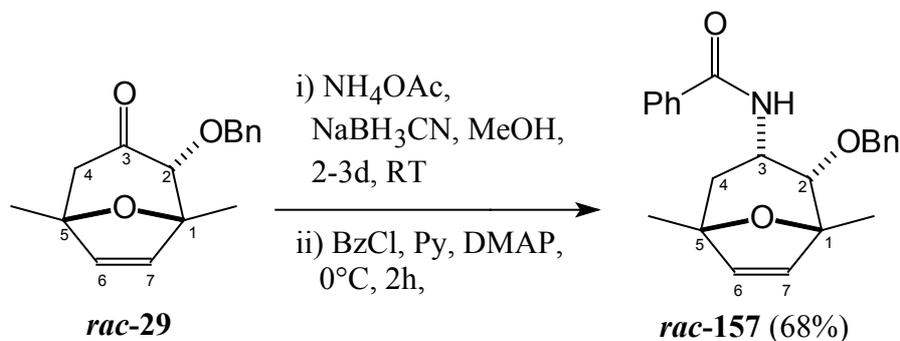


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.40-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 6.07 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-7); 6.04 (d, ³J = 5.8 Hz, 1H, H-6); 4.58 (d, ²J = 11.8 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.49 (d, ²J = 11.8 Hz, 1H, -OCH₂Ph); 3.72 (br, 1 H, -NH); 3.59 (d, ³J = 6.7 Hz, 1 H, H-2); 2.96 (ddd, ³J = 6.8 Hz, ³J = 4.4 Hz, ³J = 2.3 Hz 1H, H-3); 1.84 (dd, ²J = 14 Hz ³J = 3.5 Hz, 1 H, H4-eq); 1.82 (m, ²J = 14 Hz ³J = 4.4 Hz, 1 H, H-4ax); 1.38 (s, 3 H, -CH₃); 1.34 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 139.15/134.96 (CH, C-6 u. C-7); 137.86 (C, Ar-C); 128.47 (CH, Ar-C); 128.02 (CH, Ar-C); 127.95 (CH, Ar-C); 85.56/84.36 (C, C-1 u. C-5); 80.18 (CH, C-2); 72.54 (CH₂, -OCH₂Ph); 55.96 (CH, C-3); 36.93 (CH₂, C-4); 36.28 (CH₃, -NHCH₃); 24.05/21.43 (CH₃, 2x -CH₃)

12.7. Versuche zu Kapitel 6.3.

Darstellung von

3 α -Amino-(NH-benzoyl)-2 α -benzoxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en 157

1. Stufe: 8.83 g (34.2 mmol) ungesättigtes Keton wird in 100 mL abs. MeOH gelöst und mit 26.3 g (342 mmol) wasserfreien NH_4OAc versetzt, bevor unter starkem Rühren 1.5 g (24.0 mmol) NaBH_3CN portionsweise innerhalb von 30 min. zugegeben wird. Alles zusammen rührt 2 d bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit konz. HCl angesäuert (pH = 2-3) und das MeOH entfernt. Anschließend werden zu dem Rückstand 10 mL Wasser und 100 mL MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit KOH gesättigt bis diese deutlich basisch ist. Die wässrige Phase wird 3x mit EtOAc/MTBE extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

2. Stufe: Das erhaltene Amin wird zusammen mit einer Spatelspitze DMAP in 7 mL Pyridin gelöst und bei 0°C werden 6 mL (51 mmol) BzCl langsam zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und alles zusammen rührt für weitere 8 h. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und MTB-Ether versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase 3x mit MTB-Ether extrahiert und die gesammelte organische Phase wird je 1x mit 2 N HCl-Lösung und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (MTB-Ether/Cyclohexan).

Ausbeute: 10.43 g (28.73 mmol), farbloser Feststoff, 68 %

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$ [363]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 8.11 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.68 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.55- (m, 2 H, *m*-Ar-H); 7.55-7.38 (m, 7 H, Ar'-H); 6.89 (d, ³*J*= 7.9 Hz, 1 H, -NHCOPh); 6.22 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 1 H, H-7); 6.18 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 1 H, H-6); 4.83 (dtr, ³*J* = 6.7 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1 H, H-3); 4.56 (d, ²*J* = 11.3 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.36 (d, ²*J* = 11.3 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.72 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, H-2); 2.14 (dd, ²*J* = 14.7 Hz, ³*J* = 6.3 Hz, 1 H, H-4ax); 2.01 (dd, ²*J* = 14.7 Hz, ³*J* = 1 Hz, 1 H, H-4eq); 1.46 (s, 3 H, -CH₃); 1.37 (s, 3 H, -CH₃)

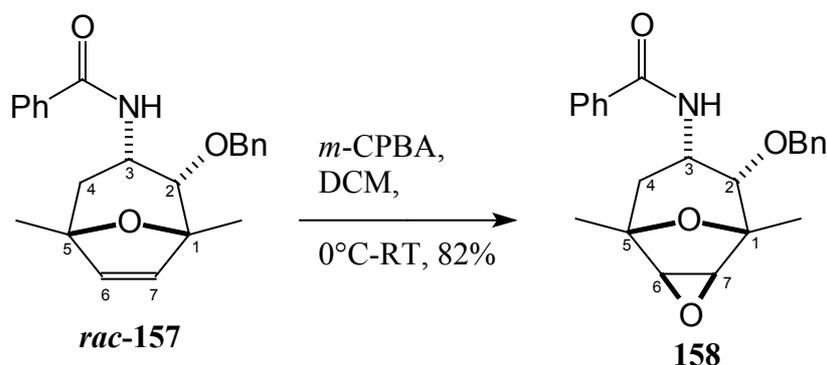
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 169.93 (C, C=O); 139.74/134.73 (CH, C-6 u. C-7) 136.78 (C, Ar'-C); 134.38 (C, Ar-C); 132.69 (CH, *p*-Ar-C); 130.88/126.19 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.73/127.41 (CH, *o*- u. *m*-Ar'-C); 127.85 (CH, *p*-Ar'-C); 85.11/84.03 (C, C-1 u. C-5); 77.36 (CH, C-2); 70.93 (CH₂, -OCH₂Ph); 43.74 (CH, C-3); 38.55 (CH₂, C-4); 23.05 (CH₃, -CH₃); 20.58 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3460 m; 3064 w; 2974 m; 2930 m; 2872 m; 1715 s; 1658 s; 1515 vs; 1484 sv; 1452 m; 1278 s; 1103 m; 1065 m; 950 m

MS (130°C): 364 (0.49, M⁺+1); 288 (3.94); 256 (7.07); 217 (2.20); 191 (10.53); 166 (3.65); 150 (4.01); 122 (34.16); 105 (100); 91 (7.23); 79 (11.35)

Darstellung von

*7*α-Amino-(NH-benzoyl)-6α-benzyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan **158**



Zu einer Lösung von 720 mg (1.98 mmol) des ungesättigten Amids **145** in 6.3 mL DCM werden bei 0°C 900 mg (~4 mmol) *m*-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt und über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5

%ige Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die gesammelte wässrige Phase wird 3x mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 618 mg (1.63 mmol), weißer Feststoff, 82 %



¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.71 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.52 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.42 (m, 2 H, *m*-Ar-H); 7.31-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 4.58 (d, ²*J* = 11.3 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.49 (dtr, ³*J* = 4.9 Hz, ³*J* = 1.6 Hz, 1 H, H-3); 4.34 (d, ²*J* = 11.3 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.66 (d, ³*J* = 2.7 Hz, 1 H, H-7); 3.65 (d, ³*J* = 5 Hz, 1 H, H-2); 3.41 (d, ³*J* = 2.7 Hz, 1 H, H-6); 2.37 (dd, ²*J* = 15.3 Hz, ³*J* = 1.4 Hz, 1 H, H-4eq); 2.02 (dd, ²*J* = 15.3 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1 H, H-4ax); 1.44 (s, 3 H, -CH₃); 1.31 (s, 3 H, -CH₃)

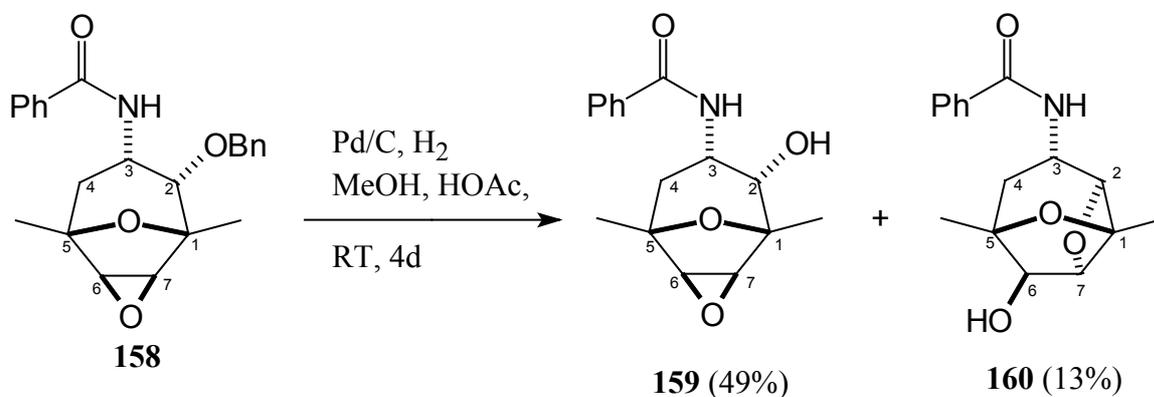
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 167.22 (C, C=O); 137.84 (CH, *p*-Ar-C); 136.56 (C, Ar'-C); 134.35 (C, Ar-C); 131.79/126.74 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 128.77/128.34 (CH, *o*- u. *m*-Ar'-C); 128.60 (CH, *p*-Ar'-C); 78.82/77.43 (C, C-1 u. C-5); 77.05 (CH, C-2); 71.83 (CH₂, -OCH₂Ph); 57.38/55.78 (CH, C-6 u. C-7) 44.38 (CH, C-3); 37.81 (CH₂, C-4); 19.82 (CH₃, -CH₃); 17.63 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3433 m; 3043 w; 2976 m; 2931 m; 2872 m; 1807 vs; 1668 s; 1510 s; 1480 v; 1453 m; 1256 s; 1098 m; 1063 m; 992 m; 887 m

MS (130°C): 380 (1.79, M⁺+1); 289 (2.65); 274 (3.01); 231 (4.03); 225 (2.47); 191 (12.24); 166 (3.06); 148 (12.38); 128 (11.03); 105 (100); 91 (28.74); 77 (22.23)

Darstellung des

7 α -Amino-(NH-benzoyl)-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol **159**
 und 4 α -Amino-(NH-benzoyl)-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-6 β -ol **160**



540 mg (1.42 mmol) des Epoxids, 7 mL MeOH, 0.15 mL AcOH und eine Spatelspitze Pd/C werden 1d bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt (DC-Kontrolle). Zur Abtrennung des Pd/C wird über eine kurze Säule filtriert, mit einem MeOH/MTBE-Gemisch nachgespült und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und 3x mit 5 %iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: Hydroxyepoxid **159**: 200 mg (0.7 mmol), weißer Feststoff, 49 %

Oxetan **160**: 60 mg (0.10 mmol), weißer Feststoff, 13 %

C₁₆H₁₉O₄N [289]

Daten für das Hydroxyepoxid **159**

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.65 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.49 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.41 (m, 2 H, *m*-Ar-H); 6.67 (d, ²*J*= 5.4 Hz, -NHCO); 4.29 (dtr, ³*J*= 5.6 Hz, ³*J*= 1.5 Hz, 1 H, H-3); 3.84 (d, ³*J*= 6.5 Hz, 1 H, H-2); 3.69 (d, ³*J*= 2.9 Hz, 1 H, H-7); 3.39 (d, ³*J*= 2.9 Hz, 1 H, H-6); 2.14 (dd, ²*J*= 15.3 Hz, ³*J*= 1.5 Hz, 1 H, H-4_{eq}); 2.01 (dd, ²*J*= 15.3 Hz, ³*J*= 5.9 Hz, 1 H, H-4_{ax}); 1.44 (s, 3 H, -CH₃); 1.29 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 170.21 (C, C=O); 135.73 (C, Ar-C); 133.79 (CH, *p*-Ar-C); 130.60/128.47 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 80.97/78.90 (C, C-1 u. C-5); 73.09 (CH, C-2);

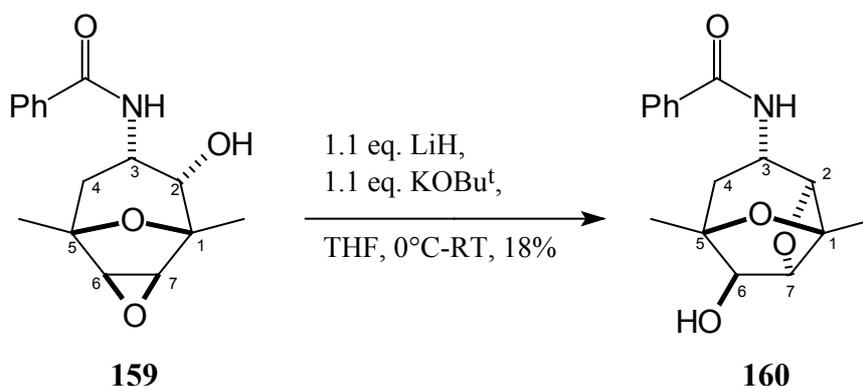
59.02/57.43 (CH, C-6 u. C-7) 49.42 (CH, C-3); 38.69 (CH₂, C-4); 21.62 (CH₃, -CH₃); 19.07 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3260 sbr; 2978 m; 2933 m; 2873 m; 1643 vs; 1634 vs; 1516 vs; 1445 m; 1365 m; 1223 m; 1186 m; 1090 s; 1062 s; 957 m; 889 m

MS (130°C): 289 (4.09); 275 (4.09); 228 (3.27); 203 (4.98); 190 (8.33); 163 (7.10); 146 (15.16); 122 (16.46); 105 (100); 77 (26.24)

Darstellung des

4 α -Amino-(NH-benzoyl)-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0^{3,8}]nonan-6 β -ol 160



1.67 g (5.784 mmol) des Epoxyalkohols in 50 mL THF gelöst werden auf 0°C gekühlt und mit 45 mg (6.35 mmol) LiH sowie 712 mg (6.35 mmol) KO^tBu portionsweise versetzt. Alles zusammen rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung werden ca. 10 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung und MTBE zugesetzt, die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 300 mg (1.04 mmol), farbloser Feststoff, 18 %

C₁₆H₁₉O₄N [289]

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD mit TMS): 7.80 (m, 2 H, *o*-Ar-H); 7.52 (m, 1 H, *p*-Ar-H); 7.46 (m, 2 H, *m*-Ar-H); 4.61 (d, ³J= 1.6 Hz, 1 H, H-2); 4.57 (s, 1 H, H-7); 4.29 (dtr, ³J= 8.8 Hz, ³J=

1.6 Hz, 1 H, H-3); 3.90 (s, 1 H, H-6); 2.26 (ddd, $^2J=13.5$ Hz, $^3J=8.8$ Hz, $^4J=0.75$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.96 (dd, $^2J=13.5$ Hz, $^3J=10$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.61 (s, 3 H, -CH₃); 1.44 (s, 3 H, -CH₃)

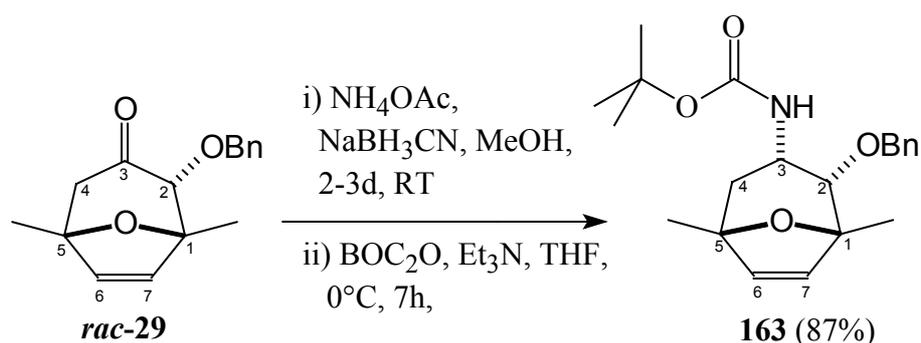
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD₃OD mit TMS): 169.93 (C, C=O); 135.57 (C, Ar-C); 132.75 (CH, *p*-Ar-C); 129.52/128.47 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 96.07 (CH, C-2); 88.88 (CH, C-7); 85.09/82.49 (C, C-1 u. C-5); 81.70 (CH, C-6); 47.71 (CH, C-3); 35.49 (CH₂, C-4); 21.97/19.15 (CH₃, 2x -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3395 br; 2973 w; 2932 m; 1613 vs; 1576 m; 1447 s; 1343 m; 1234 m; 1200 m; 1110 s; 1079 s; 937 m; 952 m; 700 s

MS (130°C): 289 (1.66); 273 (15.55); 243 (6.41); 198 (4.11); 186 (9.05); 177 (9.14); 150 (2.69); 121 (11.61); 105 (100); 77 (26.29)

12.8. Versuche zu Kapitel 7.

Darstellung von 3 α -Amino-(NH-tert-butyloxycarbonyl)-2 α -benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en 163



1. Stufe: 4 g (15.5 mmol) ungesättigtes Keton wird in 45 mL abs. MeOH gelöst und mit 11.9 g (154 mmol) wasserfreien NH₄OAc versetzt, bevor unter starkem Rühren 680 mg (10.8 mmol) NaBH₃CN portionsweise innerhalb von 30 min. zugegeben wird. Alles zusammen rührt 3 d bei RT. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit konz. HCl angesäuert (pH = 2-3) und das MeOH entfernt. Anschließend werden zu dem Rückstand 10 mL Wasser und 100 mL

MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit KOH gesättigt bis diese deutlich basisch ist. Die wässrige Phase wird 3x mit EtOAc/MTBE extrahiert und die vereinten organischen Phasen 1 x mit ges. NaCl-Lösung, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

2. Stufe: Das erhaltene Rohgemisch wird mit 30 mL THF, 2.1 mL (15.0 mmol) Et₃N und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und 3.5 g (16.0 mmol) BOC₂O werden portionsweise hinzugegeben. Alles zusammen rührt über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und direkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 4.7 g (13.1 mmol), farbloses Öl, 87 %

C₂₁H₂₉O₄N [359]

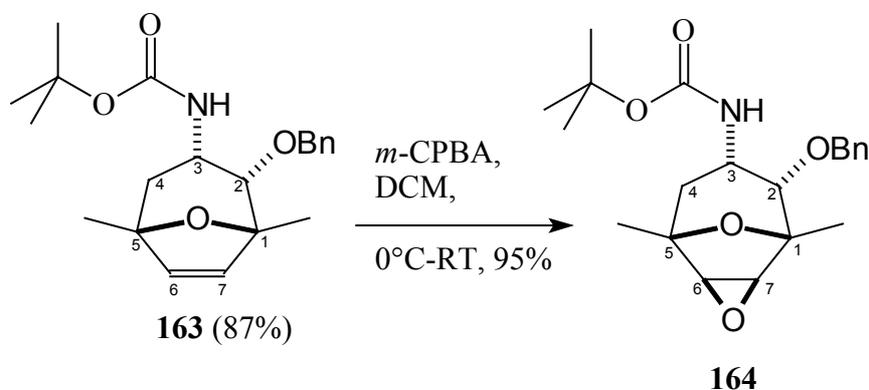
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.37-7.29 (m, 5 H, Ar-H); 6.15 (s, 2 H, H-7 u. H-6); 5.23 (d, ³J = 9.3 Hz, 1 H, -NH); 4.58 (d, ²J = 11 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.38 (dtr, ³J = 6.6 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1 H, H-3); 4.34 (d, ²J = 11 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.59 (d, ³J = 6.7 Hz, 1 H, H-2); 2.07 (dd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1 H, H-4ax); 1.83 (d, ²J = 14.4 Hz, 1 H, H-4eq); 1.43 (s, 9 H, -C(CH₃)₃); 1.41 (s, 3 H, -CH₃); 1.35 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 155.59 (C, C=O); 137.95 (C, Ar-C); 139.63/135.79 (CH, C-6 u. C-7); 128.31/128.14 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.79 (CH, *p*-Ar-C); 85.65/84.41 (C, C-1 u. C-5); 79.13 (C, -OC(CH₃)₃); 78.69 (CH, C-2); 71.51 (CH₂, -OCH₂Ph); 44.92 (CH, C-3); 40.18 (CH₂, C-4); 28.43 (CH₃, -C(CH₃)₃); 23.63 (CH₃, -CH₃); 21.09 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3469 m; 2976 m; 2931 m; 2871 w; 1809 m; 1756 m; 1712 s; 1493 s; 1455 m; 1369 m; 1167 s; 1118 s; 1071 m; 950 m

MS (70°C) : 359 (0.81, M⁺); 303 (4.21); 268 (1.88); 251 (2.42); 227 (5.74); 195 (10.11); 167 (12.49); 152 (31.45); 136 (32.60); 109 (30.02); 91 (100); 79 (8.23)

Darstellung von 7 α -Amino-(NH-tert-butyloxycarbonyl)-6 α -benzyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan **164**



Zu einer Lösung von 520 mg (1.45 mmol) des ungesättigten Carbamat in 5 mL DCM werden bei 0°C 600 mg (~3.5 mmol) m-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt und über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird das DCM entfernt und der Rückstand mit 50 mL MTBE aufgenommen. Das Gemisch wird 3x mit 5 %ige Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die gesammelte wässrige Phase wird 3x mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 517 mg (1.38 mmol), farbloses Öl, 95 %

C₂₁H₂₉O₅N [375]

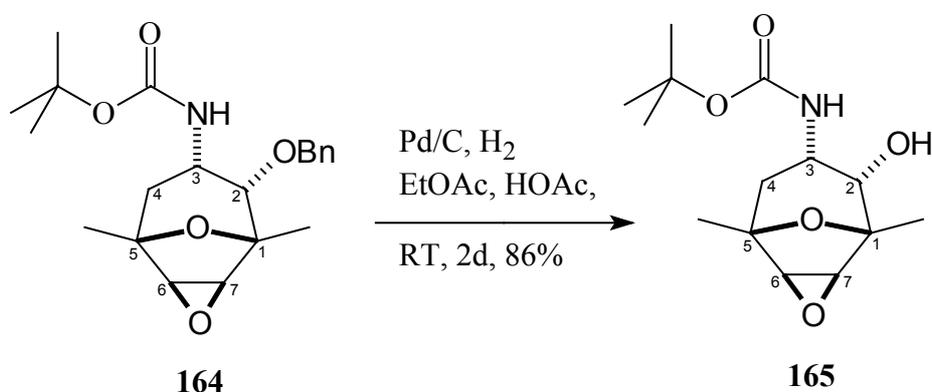
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.30 (m, 5 H, Ar-H); 5.03 (dtr, ³J = 4.9 Hz, ³J = 2.3 Hz, 1 H, H-3); 4.57 (d, ²J = 11 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.37 (d, ²J = 11 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.55 (d, ³J = 2.8 Hz, 1 H, H-7); 3.52 (d, ³J = 5 Hz, 1 H, H-2); 3.41 (d, ³J = 2.8 Hz, 1 H, H-6); 2.15 (d, ²J = 15.2 Hz, 1 H, H-4eq); 1.92 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1 H, H-4ax); 1.47 (s, 9 H, -C(CH₃)₃); 1.39 (s, 3 H, -CH₃); 1.30 (s, 3 H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 155.87 (C, C=O); 137.02 (C, Ar-C); 128.53/128.28 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.79 (CH, *p*-Ar-C); 78.82/77.40 (C, C-1 u. C-5); 77.36 (CH, C-2); 76.72 (C, -OC(CH₃)₃); 71.74 (CH₂, -OCH₂Ph); 57.63/55.86 (CH, C-6 u. C-7); 44.83 (CH, C-3); 38.73 (CH₂, C-4); 28.43 (CH₃, -C(CH₃)₃); 19.88 (CH₃, -CH₃); 17.57 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3430 w; 2976 m; 2932 m; 2871 w; 1709 vs; 1486 s; 1454 m; 1366 m; 1242 m; 1161 s; 1090 s; 1060 m; 957 m

MS (70°C) : 376 (1.4, M⁺+1); 320 (9.7); 276 (6.5); 229 (3.3); 190 (9.6); 183 (11.7); 178 (10.4); 147 (21.3); 128 (8.4); 114 (10.7); 108 (21.7); 91 (100); 84 (62.9)

*Darstellung von 7 α -Amino-(NH-tert-butyloxycarbonyl)-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol **165***



3.64 g (9.7 mmol) des Epoxids werden in 65 mL EtOAc gelöst, mit 1.38 mL AcOH und einer Spatelspitze Pd/C auf Aktivkohle versetzt. Alles zusammen rührt 2d bei RT unter Wasserstoffatmosphäre. Sollte nach 5 h kein Umsatz auf der DC zu erkennen sein, so muss erneut eine Spatelspitze Pd/C auf Aktivkohle zugegeben werden. Hat das Edukt abreagiert, so wird das Pd/C säulenchromatographisch mit wenig Kieselgel abgetrennt und gut mit MTBE/EtOAc nachgespült. Anschließend wird das Gemisch eingengt, mit MTBE versetzt und 3x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, sowie 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mehrmals mit MTBE extrahiert und die vereinigte org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 2.38 g (8.34 mmol), weißer Feststoff, 86 %

C₁₄H₂₃O₅N [285.34]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 3.88 (dtr, ³J= 6.15 Hz, ³J= 2 Hz, 1 H, H-3); 3.68 (d, ³J= 2.88 Hz, 1 H, H-7); 3.67 (s, 1 H, H-2); 3.48 (d, ³J= 2.88 Hz, 1 H, H-6); 3.22 (s, 1 H, -OH);

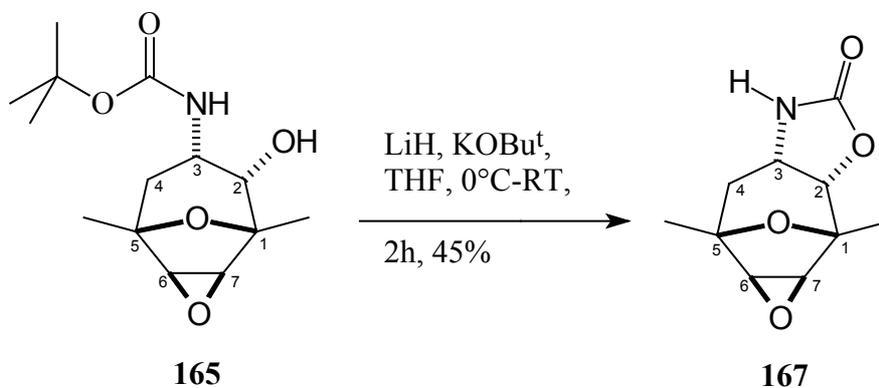
2.05 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 2$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.87 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.47 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.33 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.25 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 158.39 (C, C=O); 80.80/78.53 (C, C-1 u. C-5); 74.47 (C, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 72.18 (CH, C-2); 58.65/57.02 (CH, C-6 u. C-7); 49.71 (CH, C-3); 39.33 (CH_2 , C-4); 28.75 (CH_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.13 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 17.69 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 3412 m; 2976 m; 2933 m; 1685 s; 1487 s; 1454 m; 1366 s; 1243 m; 1160 s; 1084 s; 1048 m; 1022 m; 956 m; 863 m

Ms (130 °C) : kein M^+ ; 228 (5.30); 212 (6.07); 185 (2.07); 168 (22.40); 141 (38.97); 127 (52.31); 112 (73.27); 103 (56.90); 95 (37.42) 85 (72.38); 82 (100)

*Darstellung von (1,5-Dimethyl-3,9-dioxatricyclo-[3.3.1.0^{2,4}]-nonanyl)-7 α -aza-6 α -oxycyclocarbamat **167***



150 mg (0.53 mmol) des Epoxyalkohols werden in 5 mL THF gelöst und bei 0 °C mit 4 mg (0.57 mmol) LiH und 80 mg (0.71 mmol) KO^tBu versetzt. Alles zusammen rührt 16 h bei RT. Zur Aufarbeitung werden ca. 5 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung und MTBE zugesetzt, die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit MTBE/EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: 50 mg (0.24 mmol), farbloser Feststoff, 45 %

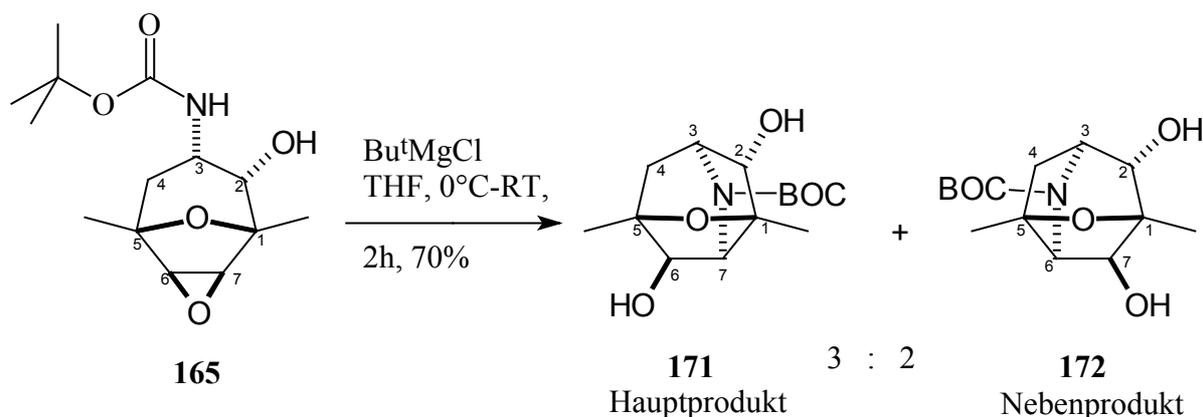
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ [211.21]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 mit TMS): 4.42 (d, $^3J=8$ Hz, 1 H, H-2); 4.08 (ddd, 1 H, H-3); 3.49 (d, $^3J=2.88$ Hz, 1 H, H-7); 3.46 (d, $^3J=2.88$ Hz, 1 H, H-6); 1.47 (d, $^2J=18.5$ Hz, 2 H, H-4eq und H-4ax); 1.38 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.30 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 161.24 (C, $\text{C}=\text{O}$); 78.96/78.76 (C, C-1 u. C-5); 78.27 (CH, C-2); 58.45/56.07 (CH, C-6 u. C-7); 50.24 (CH, C-3); 35.71 (CH_2 , C-4); 20.29 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 18.21 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

*Darstellung des 1,3-Dimethyl-2-oxa-6-Aza-(N-tert-butylloxycarbonyl)-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4 α ,8 β -diol **171***

und 1,3-Dimethyl-2-oxa-6-Aza-(N-tert-butylloxycarbonyl)-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-8 α ,9 β -diol **172**



2.4 g (8.4 mmol) des Epoxyalkohols werden in 80 mL THF gelöst und bei 0°C mit 4.2 mL (8.4 mmol) $^t\text{BuMgCl}$ -Lösung 2M in DE tropfenweise versetzt. Alles zusammen rührt 3 h bei RT. Zur Aufarbeitung werden 10 mL gesättigte NH_4Cl -Lösung, 2 mL gesättigte Na,K-Tartrat-Lösung und MTBE zugesetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt und mehrmals mit MTBE/EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. das Rohprodukt wird säulen-chromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTB-Ether).

Ausbeute: 1.84 g (6.46 mmol), farbloser Feststoff, 70 %

$C_{14}H_{23}O_5N$ [285.34]

Daten des Hauptproduktes **171**:

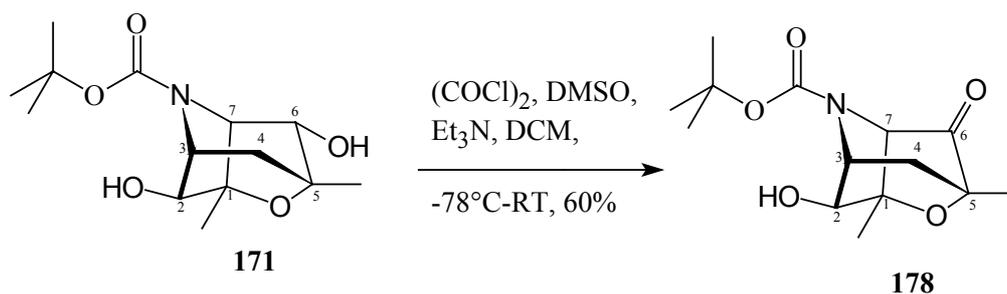
1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 4.08 (br s, 1 H, H-3); 3.94 (br s, 1 H, H-7); 3.87 (br s, 1 H, H-6); 3.68 (s, 1 H, H-2); 1.75 (dd, $^2J= 15.4$ Hz, $^3J= 3.7$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.47 (s, 9 H, -C(CH₃)₃); 1.33 (s, 3 H, -CH₃); 1.29 (d, $^2J= 15.6$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.25 (s, 3 H, -CH₃);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$ mit TMS): 155.49 (C, C=O); 89.84/81.39 (C, C-1 u. C-5); 81.22 (C, -OC(CH₃)₃); 80.49 (CH, C-2); 78.78 (CH, C-6); 69.06 (CH, C-7); 61.32 (CH, C-3); 40.47 (CH₂, C-4); 28.78 (CH₃, -C(CH₃)₃); 22.26 (CH₃, -CH₃); 18.12 (CH₃, -CH₃);

IR (Golden Gate ATR): 3427 m; 2980 m; 2935 m; 2909 w; 1682 vs; 1574 m; 1393 vs; 1368 m; 1258 m; 1164 vs; 1109 m; 1091m; 1076 m; 1061m; 953 m; 856 m

Ms (90°C): 286 (3.77, M⁺+1); 229 (8.37); 212 (3.50); 182 (6.63); 168 (9.31); 156 (100); 139 (77.24); 122 (13.63); 111 (32.24); 105 (21.71); 82 (12.13); 77 (16.15);

*Darstellung des 4β-Hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxa-6-Aza-(N-tert-butylloxycarbonyl)-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-8-on **178***



Zu einer Lösung von 0.75 mL (8.7 mmol) Oxalylchlorid in 20 mL DCM werden 0.64 mL (9.0 mmol) DMSO bei $-78^\circ C$ zugegeben. Anschließend werden 1.84 g (6.45 mmol) des Alkohols **171** in 20 mL DCM zugetropft und 1 h bei $-78^\circ C$ gerührt. Danach werden 2.7 mL Et_3N zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei $-78^\circ C$ und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das DCM entfernt, der Rückstand mit MTBE aufgenommen und anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit

MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 1.1 g (3.87 mmol), hellgelbes Öl, 60 %



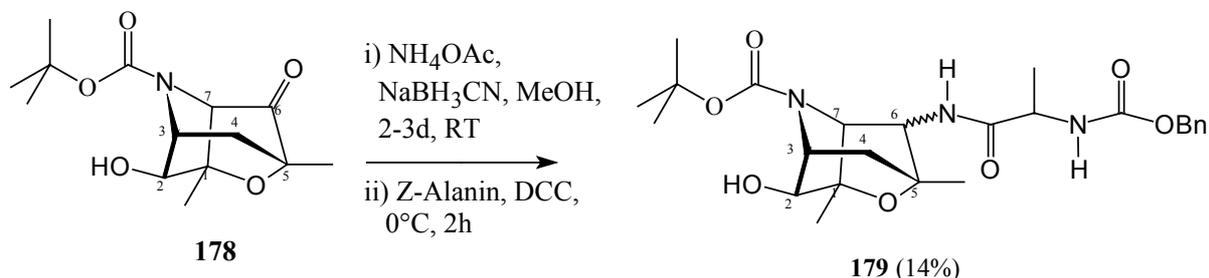
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 5.34 (d, ³J= 5.7 Hz, 1 H, H-2); 4.47 (br dd, ³J= 7.4 Hz, ³J= 7.2 Hz, 1 H, H-3); 3.56 (d, ³J= 2.8 Hz, 1 H, H-7); 2.84 (dd, ²J= 13.5 Hz, ³J= 8 Hz, 1 H, H-4eq); 1.89 (br dd, ²J= 13.4 Hz, ²J= 11.2 Hz, 1 H, H-4ax); 1.43 (s, 9 H, -C(CH₃)₃); 1.38 (s, 3 H, -CH₃); 1.37 (s, 3 H, -CH₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 200.92 (C, C-6); 155.62 (C, C=O); 82.83/78.35 (C, C-1 u. C-5); 80.27 (C, -OC(CH₃)₃); 78.57 (CH, C-2); 57.16 (CH, C-7); 56.65 (CH, C-3); 45.58 (CH₂, C-4); 28.29 (CH₃, -C(CH₃)₃); 19.08 (CH₃, -CH₃); 13.26 (CH₃, -CH₃);

IR (Golden Gate ATR): 3368 m; 2976 m; 2930 m; 2909 w; 1779 w; 1694 vs; 1451 m; 1392 m; 1367 s; 1245 m; 1163 vs; 1099 vs; 956 m; 863 m

Ms (90°C): 244 (14.1, kein M⁺); 243 (33.6); 226 (16.2); 183 (100); 168 (17.4); 156 (34.2); 139 (56.3); 128 (71.1); 114 (74.7); 94 (70.5); 82 (96.4)

Darstellung des 8 α -Amino-(*N*-*Z*-Alanin)-1,3-dimethyl-2-oxa-6-Aza-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-
ticyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4 α -ol **179**



1. Stufe: 150 mg (0.53 mmol) ungesättigtes Keton wird in 2 mL abs. MeOH gelöst und mit 800 mg (1.1 mmol) wasserfreien NH_4OAc versetzt, bevor unter starkem Rühren 45 mg (1.1 mmol) NaBH_3CN portionsweise zugegeben werden. Alles zusammen rührt 2 d bei RT. Zur Aufarbeitung wird das MeOH entfernt und 2 mL Wasser und 10 mL MTBE zu dem Rückstand gegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit KOH gesättigt bis diese deutlich basisch ist und 3x mit EtOAc/MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden 1 x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

2. Stufe: 120 mg (0.58 mmol) *Z*-Alanin werden in 1 mL THF gelöst und bei RT mit 120 mg (0.58 mmol) DCC versetzt. Nach 5 min. wird das Amin, gelöst in 1 mL THF/ 2.0 mL DMF, zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Alles zusammen rührt 2h bei RT und wird anschließend zur Aufarbeitung direkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: über zwei Stufen: 39 mg (0.074 mmol), farbloses Öl, 14 %



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 mit TMS): 7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 5.19 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, H-2); 5.14 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 5.05 (d, $^2J = 12$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 4.72 (s, 1 H, H-6); 4.51 (q, $^3J = 7$ Hz, 1 H, H-9); 4.47 (tr, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, H-3); 3.56 (d, $^3J = 2.8$ Hz, 1 H, H-7); 1.75 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, H-4eq); 1.45 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.36 (d, $^3J = 7$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.34 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 1.28 (d, $^2J = 15.6$ Hz, 1 H, H-4ax); 1.25 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 mit TMS): 156.45 (C, C=O); 155.62 (C, C=O); 136.29 (C, Ar); 128.65/128.55 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 128.18 (CH, *p*-Ar-C); 83.75/78.34 (C, C-1 u. C-5); 80.83

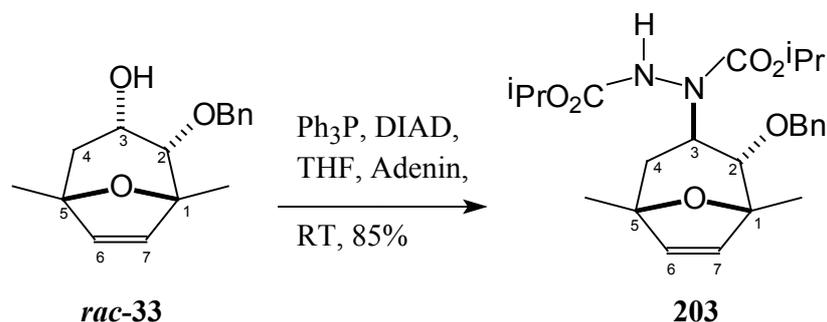
(C, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 77.27 (CH, C-2); 65.35 (CH_2 , $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 54.77 (CH, C-3); 50.34 (CH, C-7); 41.49 (CH_2 , C-4); 27.91 (CH_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.69 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 18.70 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 14.76 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 3323 m; 3033 w; 2932 m; 2855 m; 1748 m; 1703 vs; 1662 s; 1524 s; 1454 s; 1389 w; 1339 m; 1256 s; 1213 s; 1068 s; 1028 m; 966 m

Ms-FAB: 489 (3, M^+); 463 (5); 391 (15); 305 (100); 287 (22); 261 (47); 243 (24); 227 (29); 215 (55)

12.9. Versuche zu Kapitel 8.

*Darstellung des [2 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 α -yl]-hydrazin-1,2-dicarbonsäurediisopropylester **203***



Zu einer Lösung aus 1 g (3.85 mmol) Ph_3P in 3.7 mL Toluol werden 0.76 mL (3.85 mmol) DIAD zugetropft und alles rührt für 30 min. bei RT. Anschließend werden 500 mg (1.9 mmol) des Alkohols **36** in 1 mL Toluol gelöst zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Alles zusammen rührt über Nacht bei 60°C . Zur Aufarbeitung wird etwas Wasser und MTBE zugegeben. Die wässrige Phase wird mehrfach mit MTBE/EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen je 1x mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 622 mg (1.65 mmol), farbloses Öl, 86 %

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2$ [446]

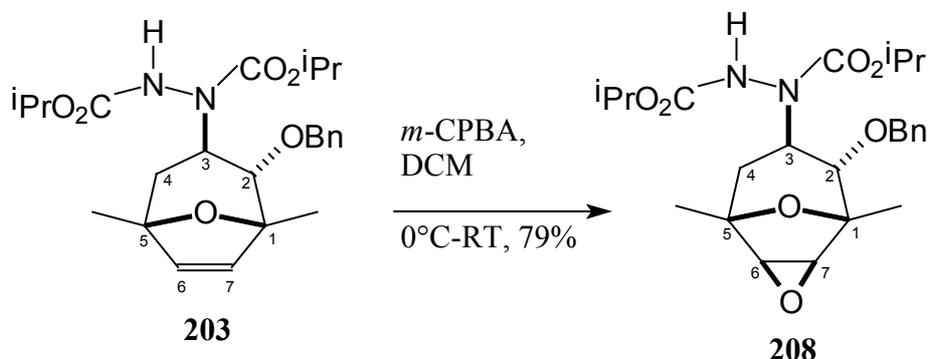
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃ mit TMS): 7.61-7.37 (m, 5 H, Ar-H); 6.52 (s (br), 1 H, -NH); 5.94 (d, ²J = 5.8 Hz, 1 H, H-7); 5.88 (d, ²J = 5.8 Hz, 1 H, H-6); 4.93 (qui, ³J = 6.5 Hz, 2 H, -CH(CH₃)₂); 4.81 (d, ²J = 9 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 4.76 (d, ²J = 9 Hz, 1 H, -OCH₂Ph); 3.69 (dd, ³J = 7.3 Hz, 1 H, H-3); 3.18 (d, ³J = 7.3 Hz, 1 H, H-2); 1.93 (dd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1 H, H-4ax); 1.50 (dd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 9.8 Hz, 1 H, H-4eq); 1.47 (s, 3 H, -CH₃); 1.38 (s, 3 H, -CH₃); 1.26 (d, ³J = 6.5 Hz, 12 H, -CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ mit TMS): 154.15 (C, C=O); 149.34 (C, C=O); 137.95 (C, Ar-C); 139.63/135.79 (CH, C-6 u. C-7); 127.12/127.11 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 126.24 (CH, *p*-Ar-C); 85.11/83.53 (C, C-1 u. C-5); 78.69 (CH, C-2); 74.27 (CH₂, -OCH₂Ph); 71.51 (CH, C-3); 69.30 (C, -CH(CH₃)₂); 39.31 (CH₂, C-4); 22.82 (CH₃, -CH₃); 21.22 (CH₃, 2x -CH(CH₃)₂); 20.98 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3292 m; 2980 m; 2928 m; 2851 w; 1803 m; 1711 s; 1468 m; 1453 m; 1369 m; 1235 s; 1096 s; 1030 m; 944 m

MS (80°C) : 446 (66.9, M⁺); 403 (4.7); 338 (2.3) 295 (4.3); 269 (7.9); 243 (30.2); 224 (14.1); 204 (37.4); 162 (47.5); 151 (42.9); 137 (81.6); 120 (70.4); 109 (100); 96 (44.5); 76 (84.6)

Darstellung von [6 α -Benzyloxy-1,5-dimethyl-3,9-oxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7 α -yl]-
hydrazin-1,2-dicarbonsäurediisopropylester **208**



Zu einer Lösung von 564 mg (1.5 mmol) des ungesättigten Hydrazins **203** in 10 mL DCM werden bei 0°C 630 (~3.8 mmol) m-CPBA (70 - 75%-ig) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt und über Nacht bei RT. Zur Aufarbeitung wird das DCM entfernt und der Rückstand mit 50 mL MTBE aufgenommen. Das Gemisch wird 3x mit 5 %ige Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die gesammelte wässrige Phase wird 3x mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE/Cyclohexan).

Ausbeute: 467 mg (1.19 mmol), farbloser Feststoff, 79 %



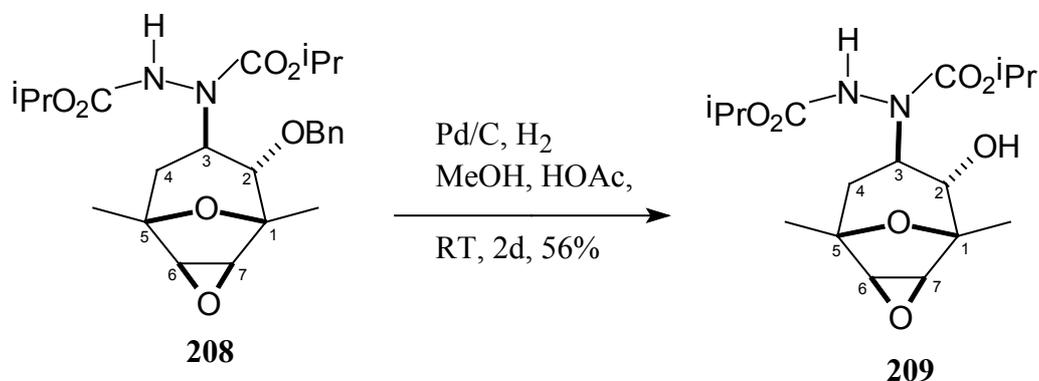
¹H-NMR (400MHz, MeOD mit TMS): 7.33 (m, 5 H, Ar-H); 6.86 (s (br), 1 H, -NH); 5.03 (dtr, ³J= 5 Hz, 1 H, H-3); 4.91 (qui, ³J= 6.5 Hz, 2 H, -CH(CH₃)₂); 4.66 (s (br), 2 H, -OCH₂Ph) 3.65 (s (br), 2 H, H-7 u. H-2); 3.57 (s (br), 1 H, H-6); 1.98 (d, ²J= 15.2 Hz, 1 H, H-4eq); 1.68 (d, ²J= 15.1 Hz, 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.40 (s, 3 H, -CH₃); 1.30 (s, 3 H, -CH₃); 1.28 (d, ³J= 6.5 Hz, 12 H, -CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD mit TMS): 157.39 (C, C=O); 139.02 (C, Ar-C); 129.07/128.68 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 126.50 (CH, *p*-Ar-C); 80.75/76.29 (C, C-1 u. C-5); 78.61 (CH, C-2); 73.28 (C, -CH(CH₃)₂); 71.51 (CH₂, -OCH₂Ph); 57.97/56.66 (CH, C-6 u. C-7); 49.33 (CH, C-3); 38.73 (CH₂, C-4); 22.23 (CH₃, 2x -CH(CH₃)₂); 20.08 (CH₃, -CH₃); 18.37 (CH₃, -CH₃)

IR (Golden Gate ATR): 3281 w; 2980 m; 2931 m; 2852 w; 1710 vs; 1453 m; 1374 s; 1303 s; 1231 vs; 1076 s; 1039 m; 1060 m; 954 m

MS (120°C) : 462 (5.6, M⁺+1); 358 (1.4); 338 (1.7) 273 (8.4); 221 (4.7); 204 (20.6); 187 (21.0); 153 (21.0); 139 (35.5); 117 (25.6); 103 (26.8); 91 (100)

*Darstellung von 1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol-7 α -yl]-hydrazin-1,2-dicarbonsäurediisopropylester **209***



408 mg (1.4 mmol) des Epoxids, 12 mL MeOH, 0.2 mL AcOH und eine Spatelspitze Pd/C werden über Nacht bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Abtrennung des Pd/C wird über eine kurze Säule filtriert, mit einem MeOH/EtOAc-Gemisch nachgespült und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in MTBE/EtOAc aufgenommen und 3x mit 5%iger Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit MTBE/EtOAc extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, MTBE).

Ausbeute: 178 mg (0.32 mmol), weißer Feststoff, 56 %

C₁₇H₂₈O₇N₂ [372]

¹H-NMR (400MHz, MeOD mit TMS): 4.91 (qui, ³J= 6.5 Hz, 2 H, -CH(CH₃)₂); 4.64 (s, 1 H, H-2); 3.65 (d, ³J= 2.5 Hz, 1 H, H-7); 3.57 (d, ³J= 2.88 Hz, 1 H, H-6); 3.40 (d, ³J= 8 Hz, 1 H, H-3); 1.99 (s (br), 1 H, H-4eq); 1.67 (s (br), 1 H, H-4ax); 1.34 (s, 3 H, -CH₃); 1.28 (d, ³J= 6.5 Hz, 12 H, -CH(CH₃)₂); 1.25 (s, 3 H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD mit TMS): 157.53 (C, C=O); 80.47/78.82 (C, C-1 u. C-5); 72.80 (CH, C-2); 71.36 (CH, $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 57.93/56.42 (CH, C-6 u. C-7); 49.33 (CH, C-3); 37.14 (CH_2 , C-4); 22.30 (CH_3 , $2\times -\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 19.99 (CH_3 , $-\text{CH}_3$); 17.61 (CH_3 , $-\text{CH}_3$)

IR (Golden Gate ATR): 3441 m; 3242 s; 3026 w; 2981 m; 2941 w; 1717 vs; 1699 vs; 1529 m; 1455 m; 1410 s; 1303 s; 1251 s; 1105 s; 1077 s; 1046 m; 950 m; 871 m

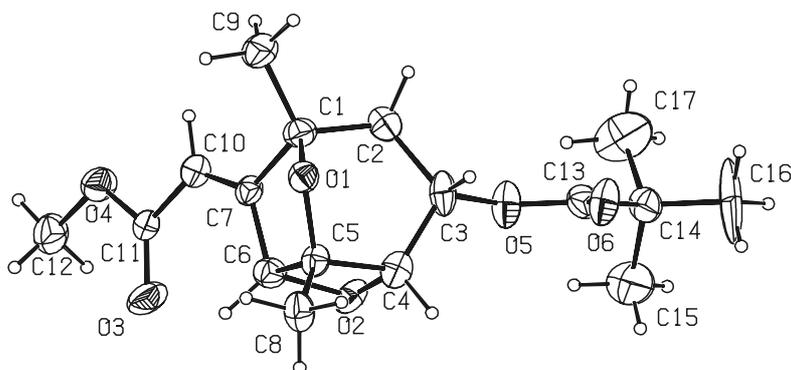
Ms (130 °C) : 374 (2.0, M^{+2}); 314 (11.4); 273 (69.7); 204 (57.5); 187 (93.0); 169 (45.0); 145 (100); 141 (75.2); 118 (75.2); 103 (35.9); 86 (36.7)

III. Röntgenstrukturdaten

Neben den im Rahmen dieser Arbeit angegebenen Kristalldaten sind zusätzliche Informationen zu den Röntgenstrukturen verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter der Atome (C, N, O)
- Atompositionen und isotrope Parameter der Wasserstoffatome
- Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel

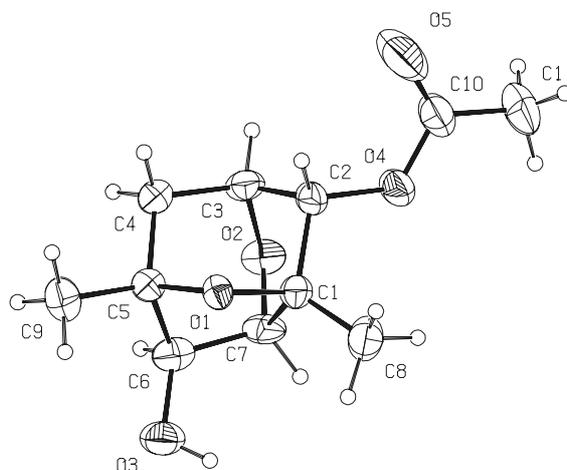
[4 α -pivaloyloxy-6,8-dimethyl-2,7-oxatricyclo-[4.2.1.0^{3,8}]-nonan-6-yliden]-essigsäure-
methylester-70



Kristalldaten

Summenformel	C ₁₇ H ₂₄ O ₆
Molmasse	324.36
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P 21/n (Nr. 14)
a, b, c [Å]	13.408(2) 9.772(1) 27.760(4)
a, b, γ [deg]	90 99.46(2) 90
V [Å ³]	3587.7 (9)
Z	8
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.201
F (000) [Elektronen]	1392
μ (MoK α) [cm ⁻¹]	0.9
Kristallgröße	0.44 x 0.59 x 0.22
Temperatur [K]	300

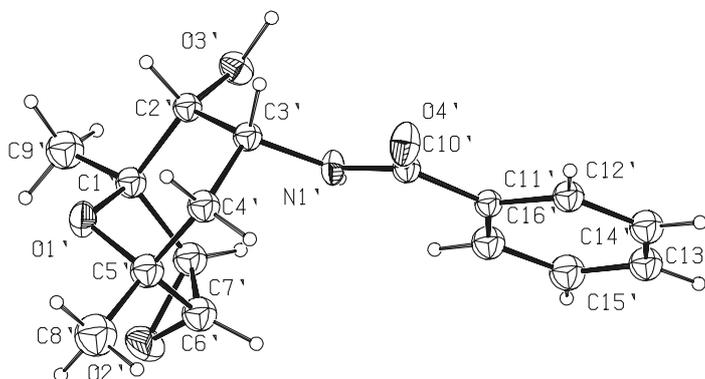
5 α -Acetyloxy-6,8-dimethyl-3,7-dioxatricyclo-[3.2.1.1^{2,4}]-nonan-1 β -ol-130



Kristalldaten

Summenformel	C ₁₁ H ₁₆ O ₅
Molmasse	228.24
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C 2/c (No. 15)
a, b, c [Å]	34.060(5) 6.729(1) 10.230(2)
a, b, γ [deg]	90 92.97(2) 90
V [Å ³]	2341.5(7)
Z	8
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.295
F (000) [Elektronen]	976
μ (MoKa) [cm ⁻¹]	1.0
Kristallgröße	0.11 x 0.37 x 0.48
Temperatur [K]	300

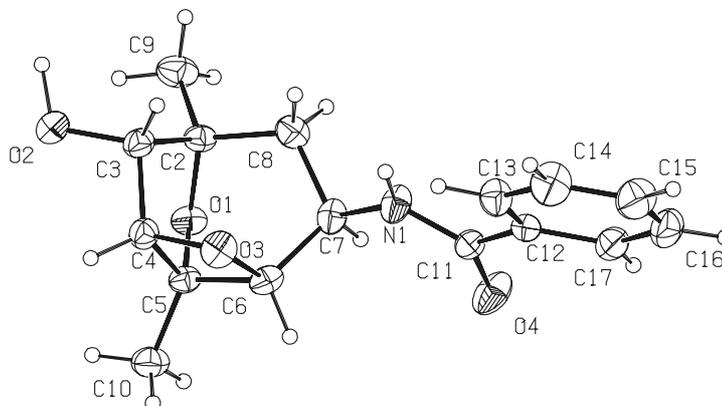
7 α -Amino-(NH-Benzoyl)-1,5-dimethyl-3,9-oxatricyclo-[3.3.1.0^{2,4}]-nonan-6 α -ol-159



Kristalldaten

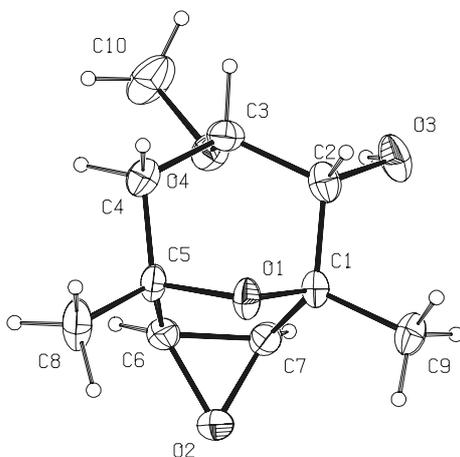
Summenformel	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄		
Molmasse	289.33		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21/c (No. 14)		
a, b, c [Å]	7.383(1)	19.553(2)	20.698(3)
a, b, γ [deg]	90	95.44(2)	90
V [Å ³]	2974.5(7)		
Z	8		
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.292		
F (000) [Elektronen]	1232		
μ (MoKa) [cm ⁻¹]	0.9		
Kristallgröße	1.33 x 0.27 x 0.20		
Temperatur [K]	300		

4 α -Amino-(NH-Benzoyl)-6,8-dimethyl-2,7-oxatricyclo-[4.2.1.0^{3,8}]-nonan-6 β -ol-160



Kristalldaten

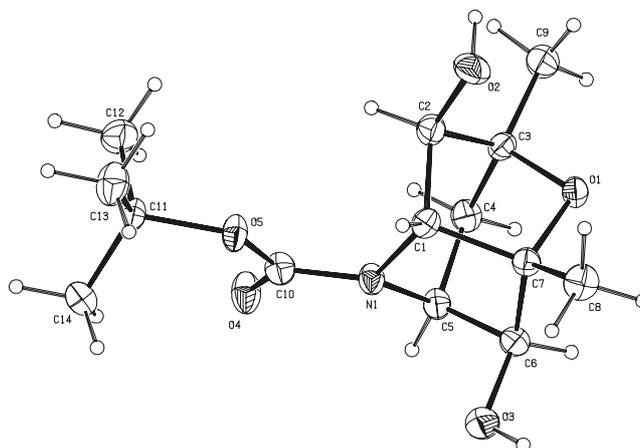
Summenformel	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄		
Molmasse	289.33		
Kristallsystem	orthorhombisch		
Raumgruppe	P b c a (No. 61)		
a, b, c [Å]	7.992(1)	9.808(1)	37.946(4)
a, b, γ [deg]	90	90	90
V [Å ³]	2974.4(6)		
Z	8		
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.292		
F (000) [Elektronen]	1232		
Mu (MoKa) [cm ⁻¹]	0.9		
Kristallgröße	0.37 x 0.22 x 0.15		
Temperatur [K]	300		

(2R)-7 α -Methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6 α -ol-**125***Kristalldaten*

Summenformel	$C_{10}H_{16}O_4$
Molmasse	200.23
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P 21 21 21 (No. 19)
a, b, c [Å]	8.299(2) 9.249(2) 13.858(4)
a, b, γ [deg]	90 90 90
V [Å ³]	1063.7(5)
Z	4
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.250
F (000) [Elektronen]	432
μ (MoKa) [cm ⁻¹]	1.0
Kristallgröße	0.67 x 0.37 x 0.06
Temperatur [K]	300

9-Aza-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-3,5-dimethyl-4-oxatricyclo-[3.2.1.1^{2,4}]-nonan-2 α ,6 α -diol

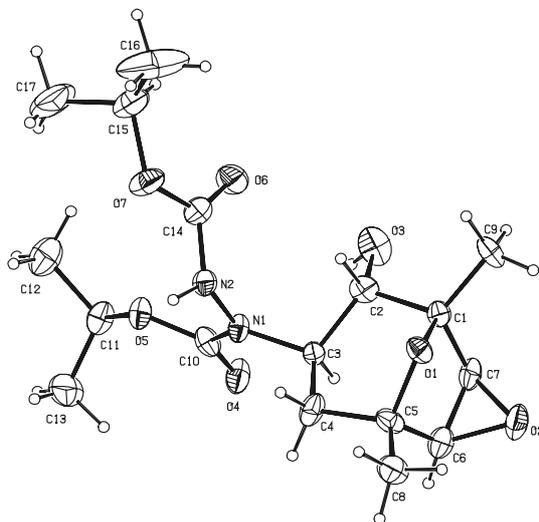
171



Kristalldaten

Summenformel	$C_{14}H_{23}NO_5$
Molmasse	285.34
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P b c a (No. 61)
a, b, c [Å]	9.958(4) 11.104(3) 25.968(7)
a, b, γ [deg]	90 90 90
V [Å ³]	2871.4(16)
Z	8
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.320
F (000) [Elektronen]	1232
μ (MoKa) [cm ⁻¹]	1.0
Kristallgröße	0.14 x 0.22 x 0.06
Temperatur [K]	300

3β-(Diazodiisopropylcarbosäureester)-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-6α-ol- 209



Kristalldaten

Summenformel	$C_{17}H_{28}N_2O_7$
Molmasse	372.42
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$Pca b$ (No. 63)
a, b, c [Å]	11.273(2) 11.475(2) 31.376(6)
a, b, γ [deg]	90 90 90
V [Å ³]	4058.7(13)
Z	8
D (obs), D(calc) [g/cm ³]	0.000, 1.219
F (000) [Elektronen]	1600
μ (MoKa) [cm ⁻¹]	0.9
Kristallgröße	1.1 x 0.14 x 0.07
Temperatur [K]	300

Lebenslauf

persönliche Daten

Name Steffen Proemmel
Geburtstag 12.06.1971
Geburtsort Wolmirstedt

Schulbildung

1978-1988 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule Magdeburg
1988-1991 Berufsausbildung mit Abitur
Juni 1991 Abitur

Wehrdienst

Juli 1991-Juni 1992

Studium

Oktober 1992 Immatrikulation an der Universität Hannover, Chemie (Diplom)
Oktober 1994 Vordiplom im Fach Chemie
April 1997 Diplomprüfung, Universität Hannover
Mai 1997 bis Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. H. Willner am Institut für Anorganische
Nov. 1997 Chemie der Universität Hannover¹³³ „*Synthese und Charakterisierung komplexer*
Acetonitrilkationen der Edelmetalle Pd, Pt und Au“

Promotion

Jan. 1998 bis Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Professor H. M. R.
Juni 2001 Hoffmann, PhD, DSc „*Dioxatricyclen vom Dictyoxetantyp. Synthese und*
Evaluierung der biologische Aktivität sowie neuartige Derivate des Scopolin“

April 1998 bis Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der März 2001
Universität Hannover: Betreuung und Ausbildung von Studenten im Hauptstudium.

Feb. 1999 bis Graduiertenstipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Chemische und
Feb. 2001 technische Grundlagen der Naturstofftransformation“

April 2001 bis Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Hochschule Hannover:
Juli 2001 Betreuung und Ausbildung von Studenten des Studienganges Medizin und
Zahnmedizin.

August 2000 Teilnahme am 100. internationalen Doktorandenkurs der BASF AG

Wissenschaftliche Publikation

Ahsen, B.v.; Bley, B.; Proemmel, S.; Wartchow, R.; Willner, H. *Zeitschrift für anorg. und allg. Chemie* **1998**, 624, 1225-1234

„*Synthesis and Studies of Marine Natural Products: The Dictyoxetane Core from 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones*“, S. Proemmel, R. Wartchow and H. M. R. Hoffmann, eingereicht zur Publikation in *Tetrahedron*.

¹³³ Universität Duisburg