

**Stereoselektive Synthese der Südhälfte von Bryostatin 1
und Studien zu dessen Kupplung mit der Nördlichen Hemisphäre**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Diplom-Chemiker René Smits

geboren am 02.03.1974

in Großburgwedel

2004

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

Hannover, im Juni 2004

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

Korreferent: Prof. Dr. H. H. Meyer

Tag der Promotion: 25. August 2004

Kurzfassung

René Smits

Stereoselektive Synthese der Südhälfte von Bryostatin 1 und Studien zu dessen Kupplung mit der Nördlichen Hemisphäre

In der vorliegenden Arbeit wurde die stereoselektive Synthese der Südhälfte von Bryostatin 1 erreicht, die in die anvisierte Totalsynthese des marinen Naturstoffs eingebunden ist. Die Bryostatine bilden eine neue Familie von einzigartigen 20-gliedrigen Makrolactonen, die erstmals von Pettit *et al.* isoliert und charakterisiert wurden. Sie enthalten ein hochgradig oxygeniertes Kohlenstoffgerüst mit einem Polyacetat-Rückgrat. Unter diesen Makroliden scheint das außerordentlich wirksame Bryostatin 1 ein vielversprechendes Medikament zur Behandlung von zahlreichen Krebsarten zu sein. Viele seiner antineoplastischen und cytostatischen Eigenschaften basieren auf einer Modulation von Signaltransduktionsvorgängen mit der Proteinkinase C-Beteiligung.

Im Mittelpunkt des ersten Teils dieser Arbeit stand die asymmetrische Darstellung des C19-C27-Schlüsselfragments. Die Synthese erfolgte nach einem *chiron approach*-Ansatz ausgehend von α -Methyl-D-Mannopyranosid, dessen gesamte C₆-Kohlenstoffkette inklusive zweier Stereozentren auf das Bryostatin-C-Ring-Gerüst übertragen wurde. Geschickte Schutzgruppenmanipulationen sowie eine Deoxygenierung nach Barton-McCombie ermöglichten die Differenzierung sämtlicher Hydroxyfunktionen. In zwei alternativen Synthesestrategien zeigte sich, dass die frühe Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an C21 gegenüber der frühzeitigen Einführung der 1-Propenyleinheit an C24 zu bevorzugen ist. Die intrinsische Lenkung des Olefinierungssubstrats führte zunächst zum Z-selektiven Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung unter Horner-Wadsworth-Emmons-Bedingungen. Erst der Einsatz eines chiralen Phosphonats mit (-)-Menthyl-Auxiliar konnte die Selektivität umkehren, so dass exzellente Ausbeuten (94%) und Diastereomerenüberschüsse ($E:Z > 98:2$) erzielt wurden. Weitere Schlüsselschritte beinhalteten die C₁-Homologisierung an C24 über die Einführung eines Cyanids und den Aufbau des E-konfigurierten C25/26-Alkens. Letzteres gelang unter Anwendung der Takai-Olefinierung in ausgezeichneten Selektivitäten ($E:Z = 92:8$), so dass die Synthese des C19-C27-Schlüsselbausteins in 14 Stufen und einer Gesamtausbeute von 32% (93% pro Stufe) abgeschlossen werden konnte.

Ausgehend vom C19-C27-Fragment war es möglich die Darstellung der kupplungsfähigen Südhälfte von Bryostatin 1 zu vollenden. Schlüsselschritte umfassten eine ringöffnende Reformatsky-Reaktion und eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless. Intensive Optimierungsstudien dieser Reaktion an cyclischen und offenkettigen Substraten unterschiedlicher Komplexität führten zu einem maximalen Diastereomerenüberschuss des benötigten R,R-Diols von 84% erzielt werden konnte. Detaillierte Entschützungsversuche des primären Benzylethers zeigten, dass diese kritische Transformation nur zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese möglich war. Die Endfunktionalisierung erforderte die Einführung der Sulfoneinheit an C17 und die Cyclisierung zum THP-System. Nach der finalen Methylketalbildung des gehinderten Lactols unter unkonventionellen basischen Bedingungen konnte die Synthese der Bryostatin 1 Südhälfte in insgesamt 28 Stufen abgeschlossen werden. Die Gesamtausbeute dieser hochoptimierten Reaktionssequenz betrug 3.9% (90% pro Stufe).

Im Zentrum des letzten Teils der vorliegenden Arbeit stand die Erforschung der Hauptfragment-Kupplung mittels einer modifizierten Julia-Olefinierung. Studien an Modellsystemen differenter Komplexität bewiesen die Kompatibilität dieser Methode mit dem bestehenden Schutzgruppenkonzept und der basenlabilen Struktur des C17-C27-Bausteins. Versuche mit einer *inversen* Anordnung der Kupplungsfunktionalitäten verliefen erfolgreich, wobei in Abhängigkeit des sterischen Anspruchs der Substrate gute bis perfekte E-Selektivitäten erzielt werden konnten. Weiterhin wurde die erarbeitete Synthesesequenz zum C17-C27-Sulfon auf den Darstellungsansatz eines C-Ring-Aldehyds übertragen.

Abstract

René Smits

Stereoselective Synthesis of the Southern Half of Bryostatin 1 and Studies on its Coupling with the Northern Hemisphere

The stereoselective synthesis of the southern half of Bryostatin 1 is presented, which is part of the envisaged total synthesis of the marine natural product. The Bryostatins are a novel family of unique 20-membered macrolactones, first isolated and characterised by Pettit *et al.* They possess a highly oxygenated polyacetate derived backbone. Among these macrolides the highly potent Bryostatin 1 seems to be very promising for treatment of various types of cancer. Many of its antineoplastic and cytostatic properties are based on the modulation of signal transduction pathways involving protein kinase C.

The first part of this thesis focused on the asymmetric synthesis of the C19-C27 key fragment. It was synthesized using a *chiron approach* from α -methyl-*D*-mannopyranoside, thereby transferring the complete C₆ carbon chain including two stereogenic centres to the bryostatin-C-ring. Skillful protecting group manipulations and Barton-McCombie deoxygenation afforded the differentiation of all hydroxy functionalities. By exploring two alternative strategies it turned out that the early establishment of the exocyclic double bond at C21 was superior to a precocious introduction of the 1-propenyl unit at C24. Initial experiments to generate the trisubstituted double bond by Horner-Wadsworth-Emmons olefination revealed that the intrinsic stereo-preference of the olefination substrate favoured the formation of the undesired *Z*-diastereomer. Only the application of a chiral phosphonate bearing a chiral (-)-menthyl auxiliary could invert ratios, leading to excellent yields (94%) and selectivities (*E:Z* > 98:2). Further key steps involved C₁-homologation at C24 *via* introduction of a cyanide and construction of the *E*-configured C25/C26-alkene. The latter was established employing the Takai-reaction giving outstanding selectivities (*E:Z* = 92:8). Thus, the synthesis of the C19-C27 key fragment could be accomplished in 14 steps and 32% overall yield (93% per step).

Starting from the C19-C27-fragment it was possible to complete the synthesis of a southern half of Bryostatin 1 ready for coupling with the northern hemisphere. Key steps comprised a ring opening Reformatsky reaction and the Sharpless asymmetric dihydroxylation reaction. Intensive optimization studies on this reaction with cyclic and open chain substrates with increasing complexity led to the desired *R,R*-diol with a maximum diastereomeric excess of 84%. Detailed deprotecting attempts of the primary benzyl ether revealed this crucial transformation only to be feasible at an early stage. The final elaboration involved the introduction of the sulfone unit at C17 and cyclisation to reinstall the THP-system. The last transformation included the protection of the hindered anomeric centre, which was successful by applying unconventional basic conditions. Thus, the fully functionalised and differentiated southern half of Bryostatin 1 could be attained by a highly optimized reaction sequence in 28 steps and 3.9% overall yield (90% per step).

The last part of this thesis focused on the connection of the northern with the southern half by employing the modified Julia-olefination. Studies on model systems with different complexity demonstrated the compatibility of this method with the existing protecting group strategy and the base sensitive structure of C17-C27 unit. Experiments involving an *inverse* arrangement of coupling functionalities were successful, furnishing good to perfect *E*-selectivities depending on the steric demand of the substrate. Furthermore, the explored synthesis of the C17-C27 sulfone could be used for a synthetic approach of a C-ring aldehyde.

Schlagworte:

Naturstoffsynthese, Sharpless AD-Reaktion, asymmetrische HWE-Reaktion

Key Words:

Natural product synthesis, Sharpless AD-reaction, asymmetric HWE-reaction

Meinen Eltern

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Oktober 2000 bis Juni 2004 am Institut für organische Chemie unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc angefertigt.

Für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung und für die Förderung während des Studiums und der Dissertation möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc bedanken.

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

Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises für die angenehme Arbeitsatmosphäre. Meinen Laborkollegen Barbara Nieß, Ingo Hartung und Stefanie Röper gebührt Dank für das einmalige Laborklima sowie für viele interessante Diskussionen.

Ein besonderer Dank gilt dem aktuellen Mitstreiter der Bryostatin-Subgroup Martin Seidel für eine hervorragende Zusammenarbeit und viele konstruktive Diskussionen.

Für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit danke ich ganz herzlich Barbara Nieß, Christian Jasper, Alexandros Vakalopoulos und Janett Schöntaube.

Für die Hilfe bei den Kraftfeldrechnungen gilt mein besonderer Dank Benjamin Oelze.

Für experimentelle Arbeiten im Rahmen des Fortgeschrittenen-Praktikums möchte ich mich bei den Studenten Jens Sommer, Gerrit Wohlan, Nils Tippkötter, Tobias Rasier, Falk Heinroth und Anja Glinschert bedanken.

Mein spezieller Dank gilt den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung, insbesondere Dr. E. Hofer, Dagmar Körtje und Monika Rettstadt für die zuvorkommende und rasche Durchführung von Sondermessungen und die Hilfsbereitschaft beim Lösen spektroskopischer Probleme.

Dank gilt besonders meinen Eltern für materielle und moralische Unterstützung während des gesamten Studiums und der Promotion. Für die große Geduld und den Rückhalt möchte ich mich bei Janett Schöntaube bedanken.

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Neue Leitstrukturen aus marinen Quellen	1
1.2	Die Bryostatine	5
1.2.1	Natürliche Quelle und Verfügbarkeit der Bryostatine	6
1.3	Bioaktivität von Bryostatin 1	8
1.3.1	Proteinkinasen und Krebs – Signaltransduktionstherapie	8
1.3.2	Die Proteinkinasen C.....	9
1.3.2.1	Der PKC aktivierende GPCR-Signalweg	9
1.3.2.2	Struktur und Regulation der PKCs.....	10
1.3.2.3	C1-Domänen vermittelte Membraninsertion	12
1.3.2.4	Naturstoffe binden an die regulatorische Domäne	14
1.3.2.5	Bryostatin 1 induzierte PKC-Degradierung	16
1.3.3	Biologische Antworten auf die Modulation der PKC-Aktivität durch Bryostatin 1	17
1.3.3.1	Wirkung auf den Zellcyclus und die Apoptose	18
1.3.4	Klinische Studien und Kombinationstherapie	19
1.4	Bryostatinanaloga	22
2	<i>Aufgabenstellung</i>	24
3	<i>Synthesestrategie</i>	25
3.1	Retrosynthese	24
3.2	Das Oxabicyclenkonzept	29
3.3	Der Chiron Approach	30
4	<i>Synthesewege zu den Bryostatinen und den Fragmenten</i>	32
4.1	Synthese des C17-C27-Fragments nach Hale (2003)	33
4.2	Vorarbeiten im AK Hoffmann	35
5	<i>Synthese der Südhälfte von Bryostatin 1</i>	40
5.1	Darstellung des C19-C27-Schlüsselbausteins	40
5.1.1	Erste Strategie: Früher Ausbau der C23-Seitenkette.....	40
5.1.1.1	Einführung der 1-Propenyleinheit.....	42
5.1.1.2	Differenzierung der C20/C21-Hydroxyfunktionen	45
5.1.1.3	Aufbau der C21-Seitenkette	49
5.1.2	Zweite Strategie: Frühe HWE-Olefinierung	50
5.1.2.1	Differenzierung der C20/C21-Hydroxyfunktionen	51
5.1.2.2	HWE-Olefinierung	56

5.1.2.3	Einführung der C25-C27-Einheit	65
5.1.3	Zwischenfazit	69
5.2	Synthese des dihydroxylierten C17-C27-Fragments.....	71
5.2.1	Entschützung des anomeren Zentrums.....	71
5.2.2	C ₂ -Verlängerung	76
5.2.3	Sharpless AD-Reaktion.....	79
5.2.4	Bestimmung der absoluten Konfiguration der neuen Stereozentren.....	88
5.2.5	Zwischenfazit	93
5.3	Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Bausteins.....	95
5.3.1	Strategie A: späte Differenzierung der benzylgeschützten Funktionen	95
5.3.1.1	Einführung der Sulfoneinheit an C17.....	95
5.3.1.2	Studien zur Cyclisierung	99
5.3.1.3	Differenzierung der benzylgeschützten Hydroxyfunktionen	103
5.3.2	Strategie B: Frühe Benzylentschützung	109
5.3.2.1	Übertragung der optimierten Bedingungen.....	109
5.3.2.2	Vollendung der Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Fragments.....	110
5.3.3	Zwischenfazit	114
5.4	Bewertung und Vergleich	114
6	<i>Kupplungsstudien zur Verknüpfung der Hauptfragmente.....</i>	117
6.1	Modifizierte Julia-Olefinierung einfacher Modellsysteme	119
6.2	<i>Inverse Kupplungsstrategie mit fortgeschrittenen Fragmenten</i>	<i>122</i>
6.3	Zusammenfassung und Bewertung.....	125
7	<i>Syntheseansatz zum C17-C27-Aldehyd.....</i>	126
8	<i>Fazit und Ausblick</i>	128
8.1	Fazit	128
8.2	Ausblick.....	131
9	<i>Experimenteller Teil.....</i>	135
9.1	Vorbemerkungen.....	135
9.2	Experimente zu Kapitel 5.1	136
9.3	Experimente zu Kapitel 5.2	182
9.4	Experimente zu Kapitel 5.3	205
9.5	Experimente zu Kapitel 6 und 7	239

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Ac	Acetyl	kat.	katalytisch
AD	asymmetrische Dihydroxylierung	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Ar	Aryl	LDBB	Lithium-Di- <i>tert.</i> -Butylbiphenyl
ATP	Adenosintriphosphat	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
ax	axial	Lsg.	Lösung
borsm	based on recovered starting material	μL	Mikroliter
Bn	Benzyl	M	molar
BT	Benzothiazol	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Bu	Butyl	MDR	multi drug resistance
Bz	Benzoyl	Me	Methyl
CDI	Carbonyldiimidazolid	MeCN	Acetonitril
Cdk	Cyclin-abhängige Kinase	MeOH	Methanol
CLB	5-Chlorbenzoyl	mg	Milligramm
CSA	Camphersulfonsäure	min	Minute(n)
COSY	Korrelations-Spektroskopie	ml	Milliliter
d	Tag(e)	mmol	Millimol
DC	Dünnschichtchromatographie	MS	Massenspektroskopie / Molsieb
DCM	Dichlormethan	MsO	Mesylat
DDO	Dimethyldioxiran	MTB	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
DEAD	Diethylazodicarboxylat	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
dest.	destilliert	NMR	Kernresonanzspektroskopie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	NOE	Kern-Overhauser-Effekt
DHQ	Dihydrochinin	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
DHQD	Dihydrochinidin	PA	Phenylalkin
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	PDK	Phosphoinositid-abhängige Kinase
DMAP	Dimethylaminopyridin	PE	Petrolether
DME	Dimethoxyethan	Pg	Schutzgruppe
DMF	Dimethylformamid	Ph	Phenyl
DMP	Dess-Martin Periodinan	PHAL	Phthalazinyl
DMS	Dimethylsulfid	PIP ₂	Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid	PKC	Proteinkinase C
DNA	Desoxyribonukleinsäure	PKS	Polyketidsynthese
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	PLC	Phospholipase C
eq	Equivalent	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ESI	Electron Spray Ionization	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
Et	Ethyl	ppm	parts per million
Fg	Fluchtgruppe	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
g	Gramm	Pr	Propyl
GC	Gaschromatographie	PS	Phosphatidylserin
GDP	Guanosindiphosphat	PT	1-Phenyl-tetrazol
ges.	gasättigt	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor	Py	Pyridin
GTP	Guanosintriphosphat	PYR	Pyrimidinyl
h	Stunde(n)	R	Rest
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	<i>rac</i>	racemisch
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence	rf	Rückfluss
HR-MS	High Resolution MS	ROESY	Rotating Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons	rt	raumtemperatur
Ipc	Isopinocampheyl	RTK	Rezeptortyrosinkinase
IR	Infrarot	SAE	Sharpless-Epoxidierung
		SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin

SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	TFA	Trifluoressigsäure
SEM	2-Trimethylsilylethoxymethyl	THF	Tetrahydrofuran
TASF	Tris-(dimethylamino)-schwefel- trimethylsilyldifluorid	THP	Tetrahydropyran
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid	TIPS	Triisopropylsilyl
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl	TMS	Trimethylsilyl
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl	TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
<i>tert.</i> -	tertiär	Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
TES	Triethylsilyl	TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Tf	Triflat	Tr	Trityl = Triphenylmethyl

1 Einleitung

1.1 Neue Leitstrukturen aus marinen Quellen

Die Natur stellt die bedeutendste Quelle für neue Wirkstoffe zur Therapie von Krankheiten dar. Etwa ein Drittel unserer derzeit verfügbaren Arzneimittel sind Naturstoffe oder wurden aufgrund von Leitstrukturen aus der Natur entwickelt. Fortschritte wie die Entschlüsselung des menschlichen Genoms sowie der Genome pathogener Mikroben und Parasiten erlauben es, die Strukturen vieler an Krankheiten beteiligter Proteine aufzuklären. Für die Auffindung von pharmakologisch wichtigen Verbindungen, welche mit diesen Wirkorten interagieren, besteht ein wachsender Bedarf an neuer molekularer Diversität. Die fortschreitende Untersuchung der chemischen Vielfalt bislang noch unerforschter natürlicher Lebensräume wird entscheidend dazu beitragen, diesen Bedarf an Diversität über neuartige Naturstoffe zu decken.¹ Daraus resultierende Leitstrukturen können zu Medikamenten mit verbesserten pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften entwickelt werden.

Die organische Chemie ermöglicht es, effektive und gezielte Synthesen von biologisch interessanten Naturstoffen durchzuführen. Mit der Anwendung etablierter synthetischer Techniken und neuerer Methoden können auch die kompliziertesten, als biologisch relevant erkannte Naturstoffe generiert werden. Chemische Derivatisierungen können zu verbesserten Wirkstoffen führen. Die Leitstrukturoptimierung kann neben der klassischen Chemie über leistungsfähige kombinatorische/parallele Synthesemethoden erfolgen. Ein beeindruckendes Beispiel der erfolgreichen Anwendung dieser Strategien ist die Derivatisierung der antineoplastischen Naturstoffe Taxol und Epothilon.² Die hohe Leistungsfähigkeit der organischen Synthese erlaubt zudem das Studium an zunehmend größeren molekularen Systemen. Gleichzeitig hat sich die Dimension der Studienobjekte der Biologie verkleinert, so dass sich die Biologie wie die organisch chemische Forschung zunehmend durchdringen und an der Grenzfläche der beiden Wissenschaften das Grenzgebiet der „Bioorganischen Chemie“ entsteht.³ Durch Einsatz von Naturstoffen ist somit eine Untersuchung der Zellbiologie möglich, welche beispielsweise zur Beantwortung von Fragen über die Zellcyclus-Regulation oder Fragen der Signaltransduktion in der Zelle führen können. Beeinflussen Naturstoffe durch Bindungsinteraktion die Funktion spezieller Proteine, so können nach Identifikation der

¹ (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215. (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Pharm. Biol.* **2001**, *39*, 8.

² (a) Kingston, D. G. I.; Chaudhary, A. G.; Chordia, M. D.; Gharpure, M.; Gunatilaka, A. A. I.; Higgs, P. I.; Rimoldi, J. M.; Samala, L.; Jaktap, P. G.; Giannakakou, P.; Jiang, Y. Q.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Long, B. H.; Fairchild, C. R.; Johnston, K. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3715. (b) Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120.

³ Hinterding, K.; Alonso-Díaz, D.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716.

beteiligten Proteine deren Funktionen aufgeklärt und zudem eine Aussage über die Verknüpfung von Struktur und Funktion erhalten werden.

Die Entwicklung moderner genetischer und biotechnologischer Technologien erlauben es neuartige mikrobielle Wirkstoffe zu synthetisieren, welche sich von bekannten Naturstoffen ableiten. Nach Identifikation der Biosynthesewege ist es zum einen möglich in Fütterungsexperimenten veränderte Syntheseintermediate zu verabreichen, die zu modifizierten Endprodukten führen. Zum anderen bieten rekombinante DNA-Technologien die Möglichkeit, Hybride zweier unterschiedlicher biosynthetischer Wege zu generieren.⁴ Letzteres konnte eindrucksvoll anhand der Kupplung des Aglycons von Methymycin mit dem Zuckerrest des Antibiotikums Calcheamicin gezeigt werden.⁵

Eine historisch wichtige Rolle als Lieferant bioaktiver Substanzen besaßen die höheren Pflanzen, während im letzten Jahrhundert die terrestrischen Mikroorganismen als Produzenten von Antibiotika und weiterer Medikamente in den Vordergrund traten. Die systematische Untersuchung des marinen Ökosystems, welches 95% der Biosphäre ausmacht, erfolgte erst wesentlich später. Anfang der fünfziger Jahre gelang mit der Isolierung der C-Nucleotide Spongouridin und Spongothymidin aus dem Schwamm *Cryptotheca crypta* die erste bedeutende Entdeckung einer biologisch aktiven Substanz aus marinen Quellen. Derivatisierungen dieser Substanzen führten zur Entwicklung des Cytosin Arabinosids (Ara-C), welches zur Therapie von Krebs eingesetzt wird, und des Acyclovirs, einem antiviralen Wirkstoff.⁶ Mit der Entwicklung moderner Tauchausrüstungen wurden ab Mitte der siebziger Jahre bisher unerreichbare Meerestiefen zugänglich und ermöglichten das Einsammeln mariner Organismen, die der Isolierung neuer bioaktiver Wirkstoffe dienten. Diese Studien führten zur Identifizierung von über 15000 neuartiger Strukturen, von denen viele zu bisher unbekanntem chemischen Klassen gehörten, die in terrestrischen Organismen nicht anzutreffen waren. Der marine Lebensraum erwies sich somit als reiche Quelle für pharmakologisch aktive Substanzen.

Eine besonders hohe Vielfalt der Arten ist in Korallenriffen anzutreffen, deren Diversität teilweise größer ist als die Artenvielfalt des Regenwaldes. Die Organismen der Korallenbänke und insbesondere die niederen Wirbellosen (Invertebraten) wie Schwämme (Poriferen), Weichtiere (Mollusken) und Manteltiere (Tunikaten) besitzen weder Panzer noch Stachel. Zum Schutz gegenüber physischen Attacken produzieren die zumeist sessilen Organismen toxische Substanzen, die als chemische Abwehr gegen Fressfeinde und Siedlungskonkurrenten eingesetzt

⁴ Reeves, C. D. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2003**, *23*, 95.

⁵ Zhao, L.; Ahlert, J.; Xue, Y.; Thorson, J. S.; Sherman, D. H.; Liu, H.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9881.

⁶ Snyder, S. H. *Science* **1984**, *224*, 22.

werden. Diese giftigen Substanzen, bei denen es sich zumeist um Sekundärmetabolite⁷ handelt, werden nach ihrer Sekretion durch große Mengen Seewasser verdünnt. Folglich müssen die Abwehrstoffe eine hohe Wirksamkeit im submolaren Bereich und eine geringe Löslichkeit besitzen. Das hohe Wirkungspotential der Sekundärmetabolite ist mit einem Vorkommen in geringen Konzentrationen im produzierendem Organismus verknüpft, so dass der prozentuale Anteil im Bereich von 10^{-4} - 10^{-6} Massen% oder noch darunter liegt. Erfolgt die Isolierung der für die klinischen Studien benötigten Substanzmengen aus den oft seltenen marinen Invertebraten, müssen große Mengen dieser Organismen aus ihrem Lebensraum entfernt werden. Große ökologische Schädigungen sind die Folge. Als alternative Quellen können chemische Synthesen, die Aquakultur oder, im Falle von Substanzen mikrobiellen Ursprungs, eine Kultivierung der produzierenden Mikroorganismen dienen.

Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass viele marine Naturstoffe auf die Produktion durch Bakterien zurückzuführen sind, die in Symbiose mit ihren Wirten leben.⁸ Mikroorganismen besitzen eine enorme metabolische und biochemische Diversität. So verwundert es nicht, dass sich marine Makroorganismen die chemische Vielseitigkeit dieser Lebensformen zunutze machen, um über eine Symbiose chemische Abwehrstoffe zu erhalten. Aufgrund der komplexen Anpassungen, die notwendig sind, ein mikrobielles Wachstum in den nährstoffarmen Ozeanen zu gewährleisten, produzieren im Wasser lebende Mikroorganismen andere Sekundärmetabolite als ihre terrestrischen Vertreter. Die Fermentation von Mikroben des Festlands hat sich bereits als verlässliche Darstellungsmethode von biologisch aktiven Produkten (Penicillin, Erythromycin) erwiesen. Eine Adaption dieser Techniken auf marine Lebensformen erweist sich jedoch als schwierig, da der natürliche Lebensraum der zumeist in Symbiose lebenden Organismen nur schwierig im Labor simuliert werden kann. Die Möglichkeit, die naturstoffproduzierenden Gencluster zu klonen und in kultivierbare Organismen einzubringen, scheint eine vielversprechende Alternative zu sein.⁹

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die strukturelle Vielfalt der aus marinen Quellen isolierten Verbindungen und der damit verbundenen vielseitigen Bioaktivität. Die Naturstoffe Halichondrin B, Discodermolid, Laulimalid, Spongistatin, Curacin befinden sich derzeit in präklinischen Untersuchungen bezüglich ihrer Antikrebs-Eigenschaften. Klinischen Studien der Phase I und II werden unter anderem mit den potentiellen Antitumormitteln Dolastatin 10,

⁷ Sekundärmetabolite leiten sich von den zentralen Verbindungen des Stoffwechsels ab und spielen im Gegensatz zu den Primärmetaboliten keine essentielle Rolle beim Zellwachstum und bei der Vermehrung.

⁸ (a) Salomon, C. E.; Magarvey, N. A.; Sherman, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 105. (b) Piel, J.; Wen, G.; Platzer, M.; Hui, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 93. (c) Edrada, R.; Ebel, R.; Proksch, P. *Bioforum* **2003**, 794.

⁹ Haygood, M. G.; Schmidt, E. W.; Davidson, S. K.; Faulkner, D. J. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *1*, 33.

Didemnin B, Squalamin, Cryptophycin-52 und Bryostatin 1 durchgeführt.¹⁰ Neben dem schon in der klinischen Erprobung der Phase III befindlichen Ecteinascidin-743 verspricht vor allem das aus Bryozoen isolierte Bryostatin 1 ein potentes Chemotherapeutikum zu werden.

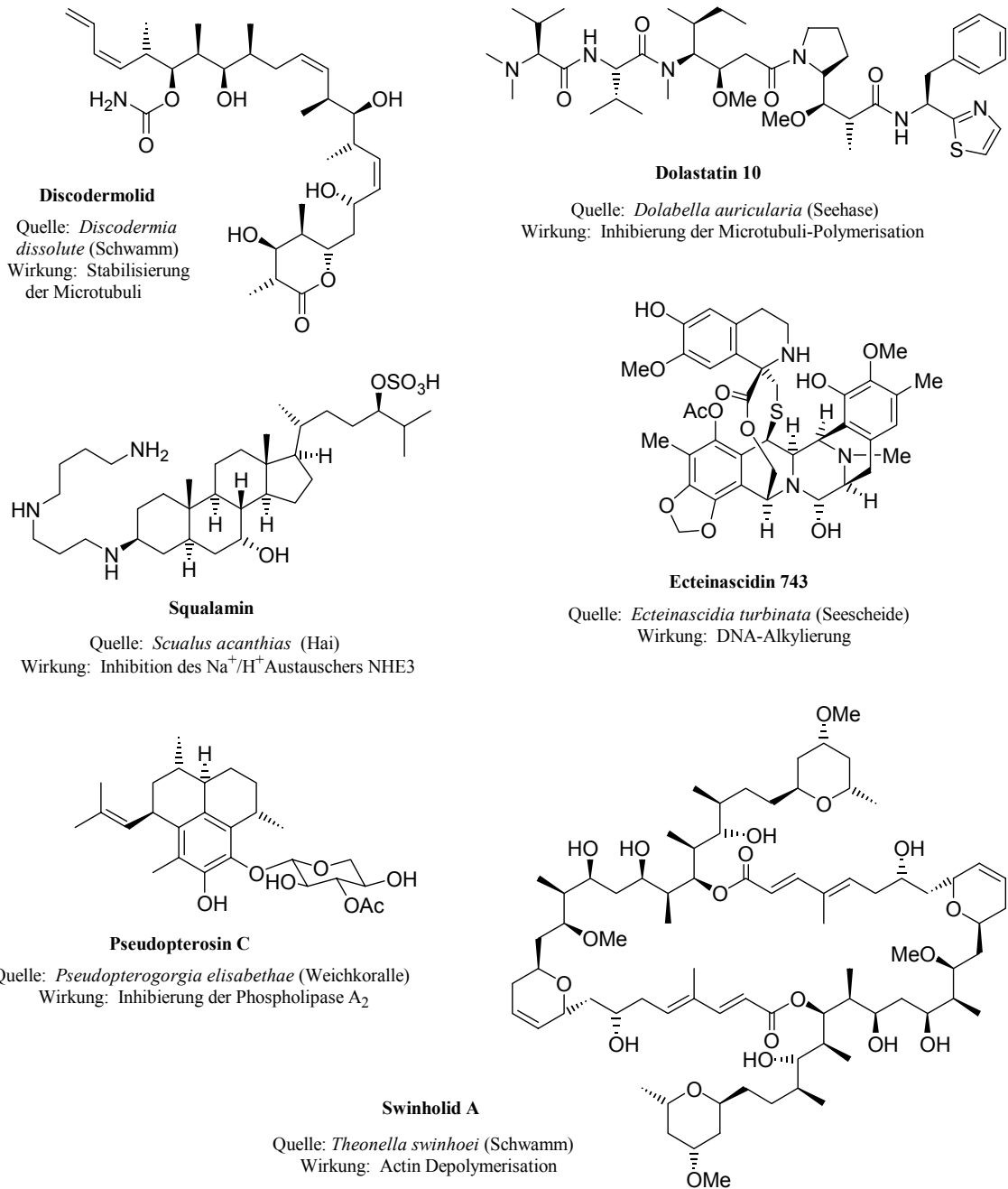


Abbildung 1 Naturstoffe aus marinen Quellen und ihre biologische Aktivität.

¹⁰ (a) Schwartzmann, G.; da Rocha, A. D.; Mattei, J.; Lopes, R. M. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 1367. (b) Amador, M. L.; Jimeno, J.; Paz-Ares, L.; Cortes-Funes, H.; Hidalgo, M. *Ann. Oncol.* **2003**, *14*, 1607. (c) Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 812.

1.2 Die Bryostatine

Die Bryostatine sind eine Familie makrocyclischer, hochoxygenerter, polyketidischer Lactone, von denen Bryostatin 1 erstmals 1986 aus der marinen Bryozoe *Bugula neritina* (Linnaeus) isoliert werden konnte.¹¹ Die Bestimmung der relativen Konfiguration von Bryostatin 1 erfolgte im Jahre 1982 durch intensive NMR-Studien.¹² Erst im Jahre 1990 konnte die absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden.¹³ Über den Vergleich der spektroskopischen Daten gelang die Bestimmung der absoluten Konfiguration der übrigen Bryostatine.¹⁴ Neben den Bryostatinen konnte das strukturell verwandte Neristatin 1 aus *Bugula neritina* isoliert werden.¹⁵ Allen Bryostatinen liegt das 20-gliedrige Bryopyrangerüst zu Grunde, welches aus je drei 2,6-*cis*-verknüpften Tetrahydropyraneinheiten aufgebaut ist, deren Sauerstoffatome in den Makrocyklus weisen. Weitere Strukturmerkmale sind die 11 Stereozentren (12 im Bryostatin 3), zwei geminale Dimethylgruppen, eine endocyclische und zwei exocyclische, dreifachsubstituierte Doppelbindungen. Die meisten der 20 Bryostatine unterscheiden sich bezüglich der Estergruppen an C7, C20 und C26. Eine Ausnahme bildet das Bryostatin 3, welches an C22 eine zusätzliche Hydroxygruppe trägt, die mit dem α,β -ungesättigten Ester eine Butenolideinheit bildet.

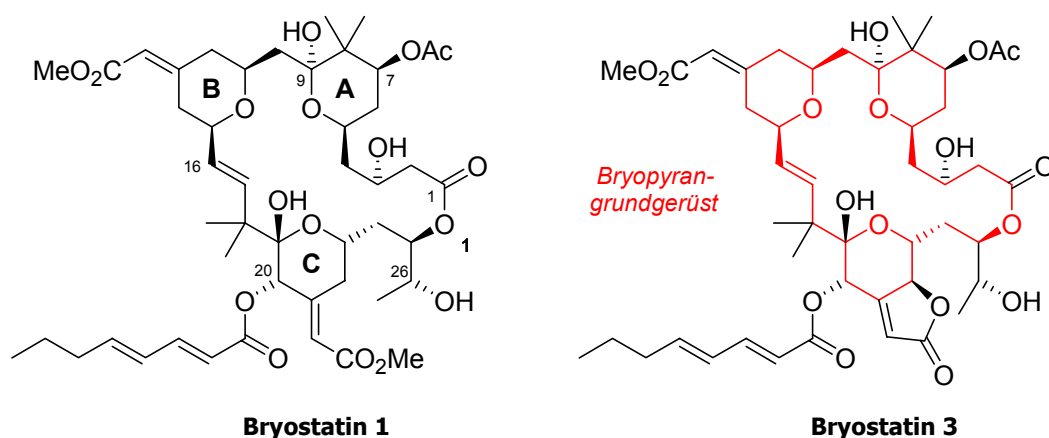


Abbildung 2 Strukturen der Bryostatine 1 und 3 und des Bryopyrangerüstes (rot).

¹¹ Pettit, G. R.; Day, J. F.; Hartwell, J. L.; Wood, H. B. *Nature* **1970**, 227, 962.

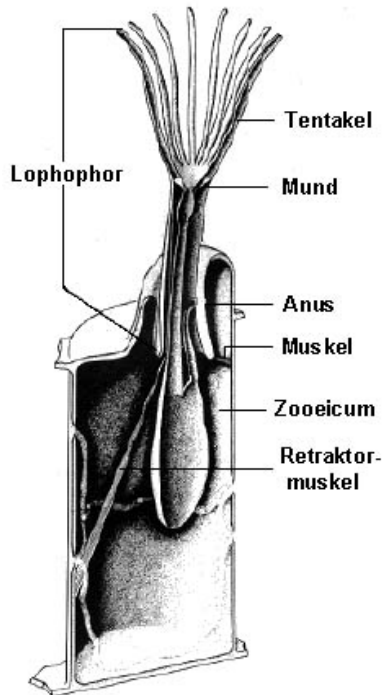
¹² Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6846.

¹³ Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Gao, F.; Sengupta, D.; Herald, C. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1337.

¹⁴ Übersicht zur Isolierung und Charakterisierung der Bryostatine: (a) Pettit, G. R. *The Chemist* **1989**, 11. (b) Pettit, G. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 812 und dort zitierte Literatur. Die Bryostatine 8 und zwei weitere Formen wurden nicht aus *Bugula neritina* isoliert, sondern aus einer verwandten Species *Amathia convulata* (Bryostatin 8) und dem Schwamm *Lissodendoryx isodictyalis* (Bryostatine A u. B).

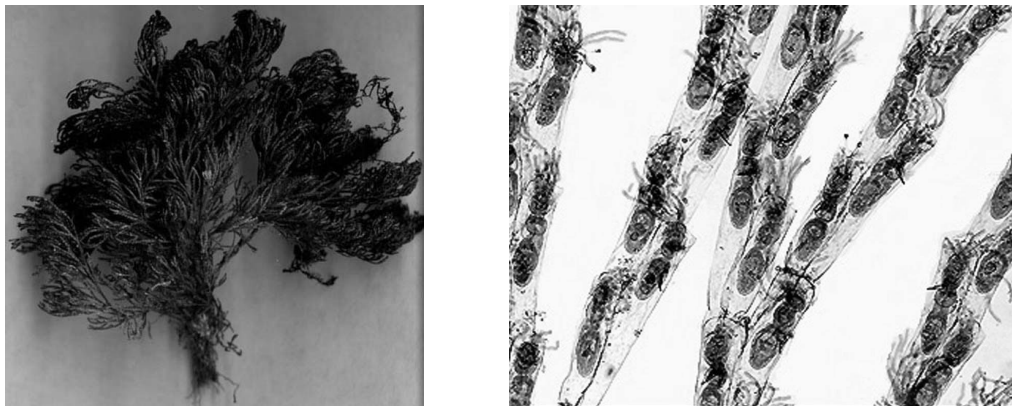
¹⁵ Pettit, G. R.; Gao, F.; Herald, D. L.; Blumberg, P. M.; Lewin, N. E.; Nieman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6693.

1.2.1 Natürliche Quelle und Verfügbarkeit der Bryostatine



Graphik 1 Zooidaufbau

Bryozoen (Moostierchen) sind ein Tierstamm der Wirbellosen, deren Einzelindividuen (die Zooide) meist kleiner als einen Millimeter sind. Es existieren mehr als 5000 lebende Spezies, die eine große Vielfalt strauchförmiger, blättriger und rasenartiger Wuchsformen zeigen. So wie einige Korallenarten besitzen die Invertebraten cilienbesetzte Tentakel (Lophophore), mit denen sie befähigt sind, Nahrung und Sauerstoff aus dem Wasser zu filtrieren. Im Gegensatz zu dem sehr einfachen Einzelindividuum der Koralle (die Polypen), ist das Zooid allerdings ein komplexes Tier aus Geweben und differenzierten Organen. Eine Bryozoenkolonie besteht aus mehreren Einzeltieren die körperlich miteinander verbunden sind und außerhalb der Siedlung nicht überleben können. Die Kolonie reagiert als Einheit und zieht sich bei Störungen geschlossen in das sie umgebende, chitinartige Skelett (Zooecium) zurück. Auf der Oberfläche der Moostierchen siedeln sich Kleinstorganismen wie Pilze, Schwämme, Mikroben und Bakterien an, welche eine Verdrängung der Kolonie durch andere Organismen verhindern.



Graphik 2 Die Bryozoe *Bugula neritina* und die verzweigte Aststruktur der zusammenhängenden Zooide.

Die Bryozoe *Bugula neritina* kommt ubiquitär in warmen Gewässern vor. Kultivierungsuntersuchungen ergaben, dass die Bryostatine nicht in der Nahrung der Moostierchen vorkommen. Die höchsten Bryostatinkonzentrationen sind in älteren Kolonien anzufinden, aber auch die Larven weisen bereits die Makrolide auf, die sie vermutlich als chemische Abwehrstoffe von ihren Stammkolonien erhalten haben. Bryostatin 1 ist nicht in sämtlichen *B. neritina* Organismen vorhanden. Moostierchen, die in Südkalifornien aus Tiefen größer als 9 Meter gesammelt wurden, enthalten den Naturstoff, während in den aus flacheren

Gewässern stammenden Bryozoen kein Bryostatin 1 anzutreffen ist. Studien von Haygood *et al.* zeigen, dass diese Unterschiede auf zwei unterschiedliche Bryozoentypen zurückzuführen sind.¹⁶ Der seltenere Typ D (deep) verfügt über Makrolactone, welche an C20 einen octa-2,4-dienoat-Ester besitzen, wohingegen Typ S (shallow) diesen Substituenten nicht aufweist. Bemerkenswerterweise beherbergen die beiden Variationen der Bryozoe zwei verschiedene Stämme eines bakteriellen Symbionten. Dieses bisher noch nicht isoliert kultivierbare γ -Proteobakterium *Candidatus Endobugula sertula* konnte bereits 1997 in Larven von *B. neritina* nachgewiesen werden.¹⁷ Ob die Unterschiede des Chemotyps auf heterogene genetische Typen des Moostierchens oder der Stämme des bakteriellen Symbionten zurückzuführen sind, ist noch unklar. Mehrere Indizien deuten jedoch darauf hin, dass der Mikroorganismus für die Produktion des Naturstoffs verantwortlich ist. Zur Identifizierung der eigentlichen Bryostatinquelle bot sich eine Untersuchung des Biosynthesewegs an, welcher in bakteriellen und höheren Organismen hohe Divergenzen aufweist.¹⁸

Erste Untersuchungen der Bryostatin Biosynthese gehen auf Kerr *et al.* zurück.¹⁹ In Fütterungsexperimenten wurden dabei radioaktiv markierte Bausteine appliziert. Es zeigte sich, dass Acetat, Glycerol und *S*-Adenosylmethionin (SAM) am Aufbau des Bryopyrancyclus beteiligt sind und dass die Einführung der Methylgruppen an C8 und C18 nach Generierung der Polyketidkette über SAM erfolgt. Diese Ergebnisse bekräftigen die Hypothese der Existenz eines Polyketidsynthese-Mechanismus. Haygood *et al.* gelang es, Genfragmente einer β -Ketoacylsynthase-Domäne aus *B. Neritina/E. sertula* zu isolieren, welche dem Bakterium zugeordnet werden konnten.²⁰ Der Mikroorganismus besitzt also das Potential komplexe Polyketide wie die Bryostatine zu synthetisieren. Zudem führte eine Behandlung des marinen Invertebraten mit dem Antibiotikum Gentamicin zu einer verminderten Bryostatin-Produktion, welches mit einer Reduktion der Bakterienpopulation korreliert. Ist es möglich, den kompletten Bryostatin-Gencluster der mutmaßlichen, bis *dato* nichtkultivierbaren, bakteriellen Makrolidquelle zu identifizieren, eröffnen sich neue Möglichkeiten der Bryostatinversorgung. Die klonierten Gene könnten in weniger anspruchsvollen Organismen eingebracht werden, über deren Fermentation möglicherweise große Mengen des Wirkstoffes zugänglich wären.

¹⁶ Davidson, S. K.; Haygood, M. G. *Biol. Bull.* **1999**, *196*, 273.

¹⁷ Haygood, M. G.; Davidson, S. K. *Appl. Environ. Microbiol.* **1997**, *63*, 4612.

¹⁸ In Bakterien werden Polyketide durch Typ I Polyketidsynthasen (PKS I) synthetisiert. Diese sind modular aufgebaute multifunktionelle Megaenzyme, welche eine Vielzahl katalytischer Domänen besitzen. Jedes Modul ist zumindest aus einer Ketoacylsynthase-Domäne (KS), einer Acyltransferase-Domäne (AC), und einem Acyl-Carrier-Protein (ACP) aufgebaut. Die Module verknüpfen einen C2 Baustein (Malonat oder Methylmalonat) mit der wachsenden Polyketidkette. Während jeder der Verlängerungsschritte können weitere spezielle Domänen strukturelle Modifikationen herbeiführen. Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 231.

¹⁹ Kerr, R. G.; Lawry, J.; Gush, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8305.

²⁰ Davidson, S. K.; Allen, S. W.; Lim, G. E.; Anderson, C. M.; Haygood, M. G. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, *67*, 4531.

Zur Bereitstellung der für klinische Studien benötigten Substanzmengen konnten in aufwendigen Extraktionsverfahren aus 12.7 t Biomasse lediglich 18 g Bryostatin 1 gewonnen werden.²¹ Die Regeneration der betroffenen Bryozoenpopulation dauerte mehrere Jahre. Ökologisch besser verträglich ist die Aquakultur der Moostierchen, welche von der Firma CalBioMarine Technologies in Modellsystemen untersucht wurde.²² Mit den Larven der Bryozoe besiedelte PVC-Platten konnten nach 3-6 wöchiger Vorwuchszeit an Land in großen Wassertanks sowie in küstennahen Gewässern kultiviert werden. Die Aufzucht in Wassertanks erwies sich aufgrund der geringeren geernteten Biomasse und vor allem wegen des geringeren Gehalts an Bryostatin 1 (7.5 µg/g Trockengewicht) der Meeresaquakultur (13.1 µg/g) als unterlegen. Auch diese Anbaumethoden sind problembehaftet, so dass immer noch große Mengen an *B. neritina* für die Bereitstellung der Larven benötigt wurden. Im Falle der Aufzucht in offenen Gewässern existieren natürliche Risiken für die wachsenden Organismen und der damit verbundenen Naturstoffgewinnung.²³

1.3 Bioaktivität von Bryostatin 1

Bryostatin 1 besitzt ein breites Wirkungsspektrum an biologischen Aktivitäten. Es vermag unter anderem das humane Immunsystem zu stimulieren, das Wachstum von Krebszellen zu inhibieren, die Differenzierung bestimmter Zelltypen zu induzieren und die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika zu potenzieren. Die Antitumor-Eigenschaften des Naturstoffs basieren auf der selektiven Modulation individueller Proteinkinase C (PKC) Isozyme. Die PKCs sind Serin- und Threonin-Kinasen, welche die *O*-Phosphorylierung von Proteinen der Zellsignal-Transduktionskaskaden katalysieren.

1.3.1 Proteinkinasen und Krebs – Signaltransduktionstherapie

Die zelluläre Signalübertragung und der zeitliche Ablauf der Zellteilung werden hauptsächlich über die spezifische Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Proteinen gesteuert.²⁴ Eine präzise Regulation der Aktivitäten der Kinasen und Phosphatasen ist für die gesunde Zelle essentiell. Treten Fehlregulationen wichtiger Signalkaskaden auf, kann die Zelle durch Veränderung ihrer Wachstumseigenschaften in eine Tumorzelle transformiert werden. Die häufigste Ursache für die malignen Umwandlungen ist die Bildung eines Onkoproteins,

²¹ Schaufelberger, D. E.; Koleck, M. P.; Beutler, J. A.; Vatakis, A. M.; Alvarado, A. B.; Andrews, P.; Marzo, L. V.; Muschik, G. M.; Roach, J.; Ross, J. T. *J. Nat. Prod. Lloydia* **1991**, *54*, 1265.

²² Mendola, D. *Biomol. Eng.* **2003**, *20*, 441.

²³ Im Zeitraum 1994-1995 führte das warme Wasser der El Niño-Strömung zum Verlust einer gesamten Bryozoenernte.

²⁴ Johnson, L. N.; Lewis, R. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2209.

hervorgehend aus einem Onkogen (Krebsgen). Onkogene entstehen aus gesunden Genen aufgrund von Mutationen oder fehlregulierter Expression. Heute geht man davon aus, dass die Carcinogenese durch unterschiedliche Faktoren in einem mehrstufigen Prozess ausgelöst wird. Verschiedene genetische Veränderungen müssen sich in der Zelle akkumulieren, um eine bösartige Proliferation hervorzurufen. Die Mehrzahl der Onkogene kodiert für Proteine, die in intrazellulären Signaltransduktionskaskaden eingebunden sind. So konnten bei ~40% aller menschlichen Tumore Mutationen des *ras*-Gens nachgewiesen werden, welches das kinaseaktivierende *ras*-Protein chiffriert. Die Signaltransduktionstherapie beeinflusst gezielt die Signalwege, bei denen fehlregulierte Kinaseaktivitäten zu malignen Transformationen führen.²⁵

1.3.2 Die Proteinkinasen C

Viele Krebserkrankungen zeichnen sich durch eine erhöhte Aktivität verschiedener PKC-Isoformen aus.²⁶ Die Therapie dieser Krankheiten gestaltet sich als äußerst schwierig, da die selektive Inhibierung individueller Isozyme meist nicht möglich ist und die verantwortliche Kinase nicht identifiziert werden kann. Erschwerend kommt hinzu, dass die Mehrzahl der Zelltypen eine Mixtur verschiedener PKCs exprimieren, deren Verteilung von Gewebe zu Gewebe variiert. Zum Verständnis und der Behandlung der an cancerogenen Erkrankungen beteiligten PKC-Transduktionswege ist folglich die Existenz selektiver Inhibitoren der Kinaseisoformen essentiell.²⁷

1.3.2.1 Der PKC aktivierende GPCR-Signalweg

Die PKCs sind unter anderem Bestandteil des Signalwegs G-Protein gekoppelter Rezeptoren (GPCRs).²⁸ Binden extrazelluläre Botenstoffe, z. B. Hormone, Neurotransmitter und Duftstoffe, an diese transmembranen Rezeptoren, werden die vom Liganden ausgelösten Konformationsänderungen auf die cytosolischen, membranassoziierten Guaninnucleotid-bindenden Proteine (G-Proteine) übertragen (Abbildung 3). G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten (G_α , G_β , G_γ), von denen die α -Untereinheit in ihrer inaktiven Form ein Guanosindiphosphat-Molekül (GDP) gebunden hat. Durch Wechselwirkung mit dem ligandenbindenden GPCR erfolgt der Austausch von GDP zu GTP und der heterotrimere

²⁵ Für eine aktuelle Übersicht zur klinischen Anwendung von Kinase-Inhibitoren siehe: Noble, M. E. M.; Endicott, J. A.; Johnson, L. N. *Science* **2004**, *303*, 1800.

²⁶ Übersicht zur Modulation der PKCs in der Antikrebstherapie: (a) Hofmann, J. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **2001**, *142*, 1. (b) Cartee, L.; Kucera, G. L. *Cancer Invest.* **2000**, *18*, 731. (c) Jarvis, W. D.; Grant, S. *Invest. New Drugs* **1999**, *17*, 227. (d) Caponigro, F.; French, R. C.; Kaye, S. B. *Anticancer Drugs* **1997**, *8*, 26.

²⁷ Übersicht bezüglich der PKC-Inhibitoren: (a) Goekjian, P. G.; Jirousek, M. R. *Expert Opin. Inv. Drugs* **2001**, *10*, 2117. (b) Bridges, A. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541. (c) Goekjian, P. G.; Jirousek, M. R. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 877.

²⁸ Hinterding, K.; Alonso-Diaz, D.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 716.

Komplex dissoziiert in G_α/GTP^{29} und G_β/G_γ . Letzteres kann stimulierend auf die in der Plasmamembran eingelagerte Phospholipase C_β (PLC_β) wirken, deren Funktion darin besteht, das Membranlipid Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat (PIP_2) zu 1,2-Diacylglycerin (DAG) und Inosit-1,4,5-triphosphat (IP_3) zu hydrolysieren. Das Signal des extrazellulären Botenstoffs ist mit der Bildung der sekundären Botenstoffe DAG und IP_3 in das Innere der Zelle übertragen worden. IP_3 diffundiert nach seiner Freisetzung durch das Cytoplasma und wird am endoplasmatischen Reticulum von einem spezifischen Rezeptor gebunden. Im Folgenden öffnet sich ein IP_3 -abhängiger Kanal und setzt Calcium-Ionen als weiteren sekundären Botenstoff frei. Das lipophile DAG verbleibt an der Membran und bindet dort mit Ca^{2+} -Ionen cytosolische PKCs.

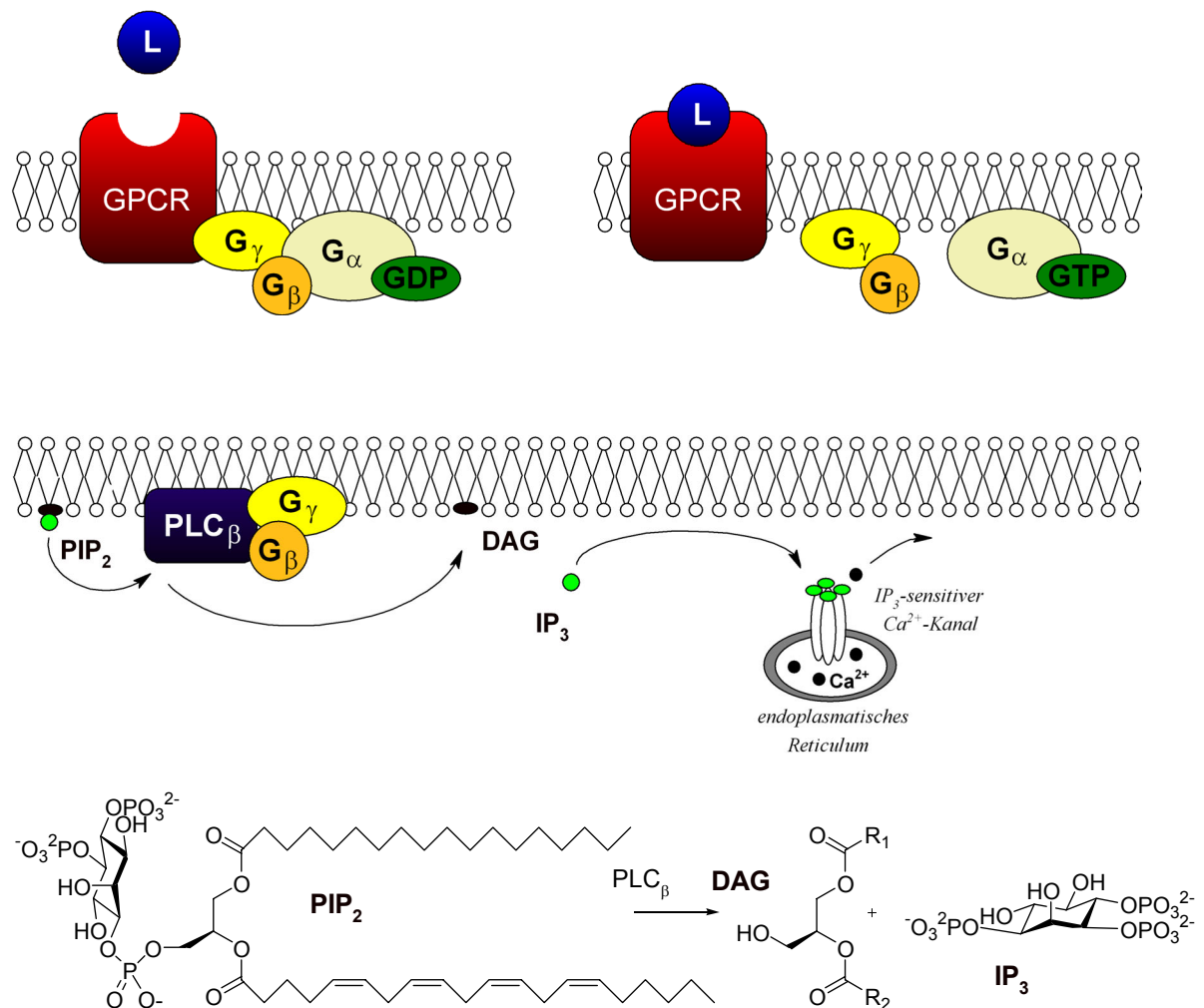


Abbildung 3 Bereitstellung der PKC-aktivierenden Kofaktoren über den GPCR-Signalweg.

1.3.2.2 Struktur und Regulation der PKCs

Die Familie der PKCs besteht aus 10 Isozymen, die in drei Klassen unterteilt werden: konventionelle (cPKCs; α , $\beta I/\beta II$, γ), neue (nPKCs; δ , ϵ , θ , η/L) und atypische (aPKCs; ζ , ν ,

²⁹ Der G_α/GTP -Komplex aktiviert im Folgenden die Adenylatcyclase, die zur Bildung von cyclo-Adenosinmonophosphat führt und schließlich die Familie der Phospholipasen A aktiviert.

λ).³⁰ Alle Isoformen besitzen eine katalytische Kinasedomäne am Carboxylterminus und eine regulatorische Sequenz am Aminoterminus. Die regulatorische Einheit der cPKCs ist aus einer Autoinhibitionssequenz (dem Pseudosubstrat) und zwei membranbindenden Modulen C1 und C2 aufgebaut. Die Unterschiede zwischen den drei Enzymklassen beruhen auf Verschiedenartigkeiten der C1/C2-Domänen und spiegeln sich in den zur Aktivierung benötigten Kofaktoren wider (Abbildung 4). Die Sequenz des Pseudosubstrats ähnelt der Struktur der PKC-Substrate und deaktiviert das Enzym im Cytosol durch die Bindung an das aktive Zentrum. Die C1-Domäne ist dagegen für die DAG-abhängige Membrananheftung verantwortlich. DAG erhöht die Affinität der PKCs für das im cytoplasmatischen Bereich vorkommende Phospholipid Phosphatidylserin (PS), indem es die Ausbildung einer hydrophoben Oberfläche induziert. In konventionellen und neuen Isozymen liegt die C1-Sequenz in zweifacher Ausfertigung vor (C1A und C1B), deren Domänenstruktur durch die Einlagerung zweier Zinkionen stabilisiert wird. Die Ca²⁺-vermittelte Anlagerung an die Membran erfolgt durch eine Koordination an die C2-Domäne. Das Ca²⁺-Ion erleichtert die Bindung der PKCs an die anionischen Membranlipide. Im Gegensatz zu DAG ist das Calcium-Ion allerdings kein essentieller Kofaktor für die Aktivität der Enzyme.

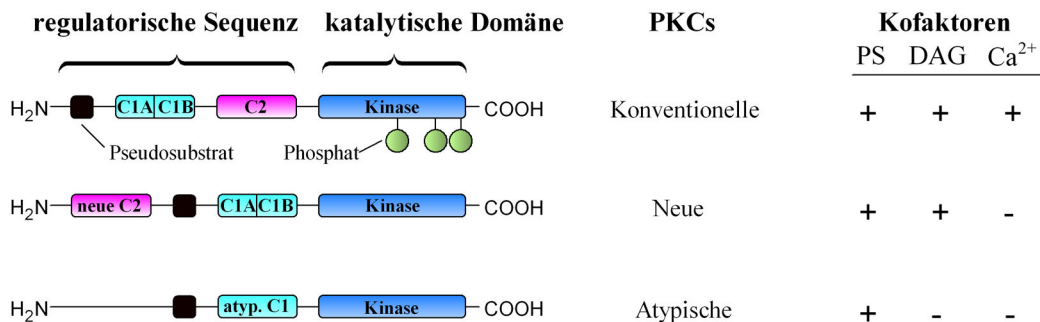


Abbildung 4 Aufbau der Primärstrukturen der PKC-Familie und Kofaktorabhängigkeiten.

Neben den Kofaktoren sind auch Phosphorylierungsvorgänge an der Regulation der Kinasen beteiligt.³¹ Die im Aktivierungsprozess entscheidende Phosphorylierung erfolgt durch die phosphoinositid-abhängige Kinase 1 (PDK1) in der Nähe des aktiven Zentrums. Über einen Autophosphorylierungsmechanismus der PKCs schließen sich dann zwei weitere Phosphorylierungen an, welche die Enzyme in eine stabile, für die Membrananbindung benötigte Konformation zwingen. Während die Phosphorylierungen für die Prozessierung der Isozyme verantwortlich sind, erfolgt die Modulation der PKC-Funktionen über die Kofaktoren. DAG und Ca²⁺ bewirken synergistisch eine Membrantranslokation der inaktiven, cytosolischen

³⁰ Übersicht zur Regulation der PKCs: (a) Newton, A. C. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2353. (b) Gschwendt, M. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *259*, 555. (c) Newton, A. C. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 161. (d) Nishizuka, Y. *Science* **1992**, *258*, 607.

³¹ Johnson, L. N.; Noble, M. E. M.; Owen, D. J. *Cell*, **1996**, *85*, 149.

Kinasen. Die Wechselwirkungen der C1-Domäne mit den Membranlipiden induzieren daraufhin Konformationsänderungen, welche die Blockade der Bindungstasche durch das Pseudosubstrat auflösen (Abbildung 5). Das Enzym befindet sich nun im aktiven Zustand und kann Serin- und Threoninreste seiner Substrate phosphorylieren. Ein weiteres Merkmal der PKC-Regulation ist das Auftreten spezifischer Protein-Protein Wechselwirkungen.³² Da die Regulation über Kofaktoren in jeder Klasse von Kinasen ähnlich ist, dienen diese makromolekularen Interaktionen möglicherweise der Feinabstimmung der isozymspezifischen Funktionen.

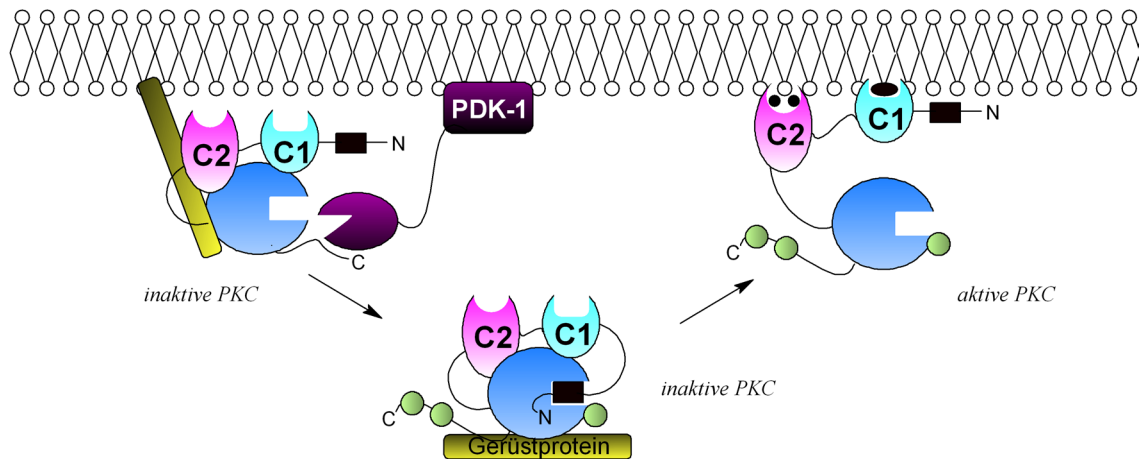


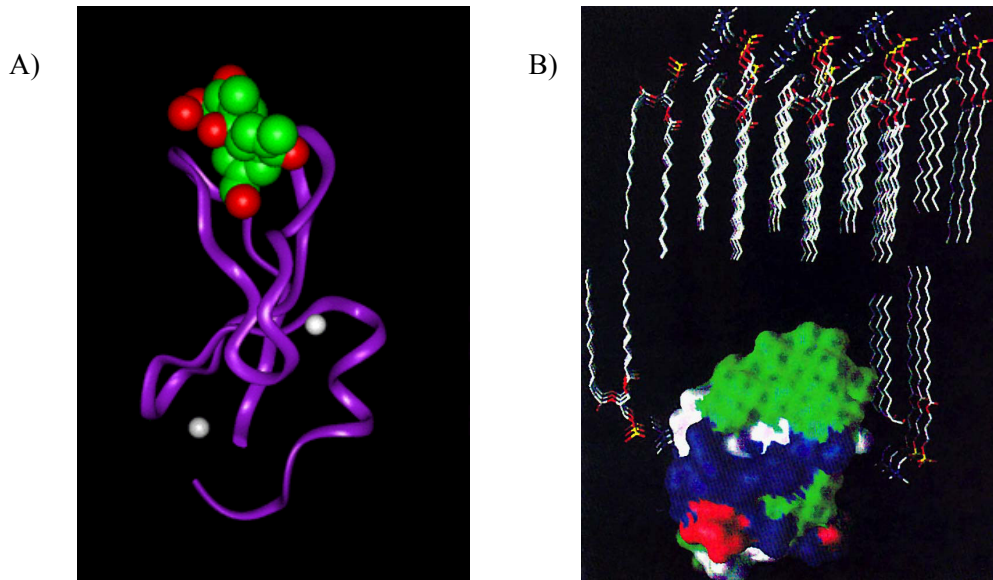
Abbildung 5 PKC-Regulation durch Phosphorylierung, Kofaktoren und Protein-Protein Interaktionen.

1.3.2.3 C1-Domänen vermittelte Membraninsertion

Intensive Untersuchungen der C1-Domänenstruktur und der Induktion der Membraninsertion durch PKC-Agonisten führten zum Verständnis der PKC-Aktivierung auf molekularer Ebene.³³ Das obere Drittel der C1-Domäne besteht überwiegend aus hydrophoben Resten, welche van der Waals Bindungen zu den hydrophoben Lipidketten ausbilden und sich tief in die Membran eingraben können (siehe Graphik 3). In der Mitte sind die positiv geladenen Seitenketten positioniert, die eine Wechselwirkung mit den aciden Phospholipid-Kopfgruppen der Membran ermöglichen. Durch die Einlagerung von Wassermolekülen zwischen zwei β -Faltblattstrukturen im oberen Drittel der Sequenz wird die Struktur über Hydratationseffekte stabilisiert. Diese polaren Wassermoleküle wirken sich unvorteilhaft auf die Membrananheftung aus oder führen zum Verlust der strukturellen Integrität, wenn sie das Protein verlassen. Aktivatoren der PKC besetzen die Wasserbindungsstellen und bilden stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen

³² Protein-Protein Wechselwirkungen dienen dazu, die PKC-Isoformen in speziellen intrazellulären Kompartimenten zu lokalisieren. Von den beteiligten Anker- oder Gerüst-Proteinen (AKPSs – *a kinase anchor protein*) existieren sowohl Formen, welche die aktivierten PKCs binden (RACKs – *receptor for activated C-kinase*) als auch Varianten, die für die Lokalisation der desaktivierten Enzyme verantwortlich sind (RICKs – *receptor for inactivated C-kinase*). (a) Mochly-Rosen, D. *Science* **1995**, 268, 247. (b) Erlichman, J.; Gutierrez-Juarez, R.; Zucker, S.; Mei, X.; Orr, G. A. *Eur. J. Biochem.* **1999**, 263, 797.

zwischen den β -Strängen aus. Die aktivierende Wirkung der Agonisten beruht nicht auf der Induktion von Konformationsänderungen der C1-Domäne, sondern sie decken das polare Innere der Bindungsfurche ab und generieren so eine kontinuierliche hydrophobe Oberfläche. Abbildung 6 zeigt die Bindung des exogenen PKC-Agonisten Phorbol an die C1-Sequenz und die Membraninsertion der Domäne.



Graphik 3 A) Kristallstruktur des Komplexes einer PKC-C1-Domäne (Cys2) mit Phorbolacetat. Zinkionen (weiß) stabilisieren die Struktur. B) Modell der Membraninsertion der ligandentragenden C1-Domäne. Grün = hydrophobe Reste, Blau = positiv geladene Bereiche, Rot = negativ geladene Strukturen, Weiß = neutrale Reste.

Untersuchungen der PKC-Bindungseigenschaften von DAG-Analoga zeigen, dass die Interaktion des Liganden mit der regulatorischen PKC-Domäne hochspezifisch ist.³⁴ Nur *S*-1,2-DAG-Derivate werden erkannt, während *S*-2,3-, *S*-1,3- und *R*-konfigurierte Glycerinanaloga die PKCs nicht zu aktivieren vermögen. Die hohe Substratspezifität der Kinasen ist auf die räumliche Anordnung der zwei Estergruppen und der Hydroxyfunktion der DAG-Derivate zurückzuführen. Diese Funktionalitäten bilden die Wasserstoffbrückenbindungen aus, welche den Zustand der Membraninsertion stabilisieren. Die hydrophoben Wechselwirkungen mit der C1-Domäne erfolgen mit den langen Alky-/Alkenylseitenketten

³³ (a) Zhang, G.; Kazanietz, M. G.; Blumberg, P. M.; Hurley, J. H. *Cell* **1995**, *81*, 917. (b) Hommel, U.; Zurini, M.; Luyten, M. *Struct. Biol.* **1994**, *1*, 383.

³⁴ Nacro, K.; Bienfält, B.; Lee, J.; Han, K.-C.; Kang, J.-H.; Benzaria, S.; Lewin, N. E.; Bhattacharyya, D. K.; Blumberg, P. M.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 921.

1.3.2.4 Naturstoffe binden an die regulatorische Domäne

Die Membrantranslokation kann ebenfalls durch Naturstoffe wie Phorbolster, Telocidine, Aplysiatoxine und Bryostatine induziert werden. Struktur-Aktivitäts-Daten der Bryostatine 1-10 sowie einfacher Analoga³⁵ und der Vergleich der Röntgenkristallstruktur von Bryostatin 1 mit den energieärmsten Konformationen des DAG und des Phorbols ermöglichten es, ein einheitliches Pharmakophor für diese strukturell sehr unterschiedlichen Verbindungen zu postulieren.³⁶ Dabei wurden die interatomaren Abstände der für die C1-Domänenbindung

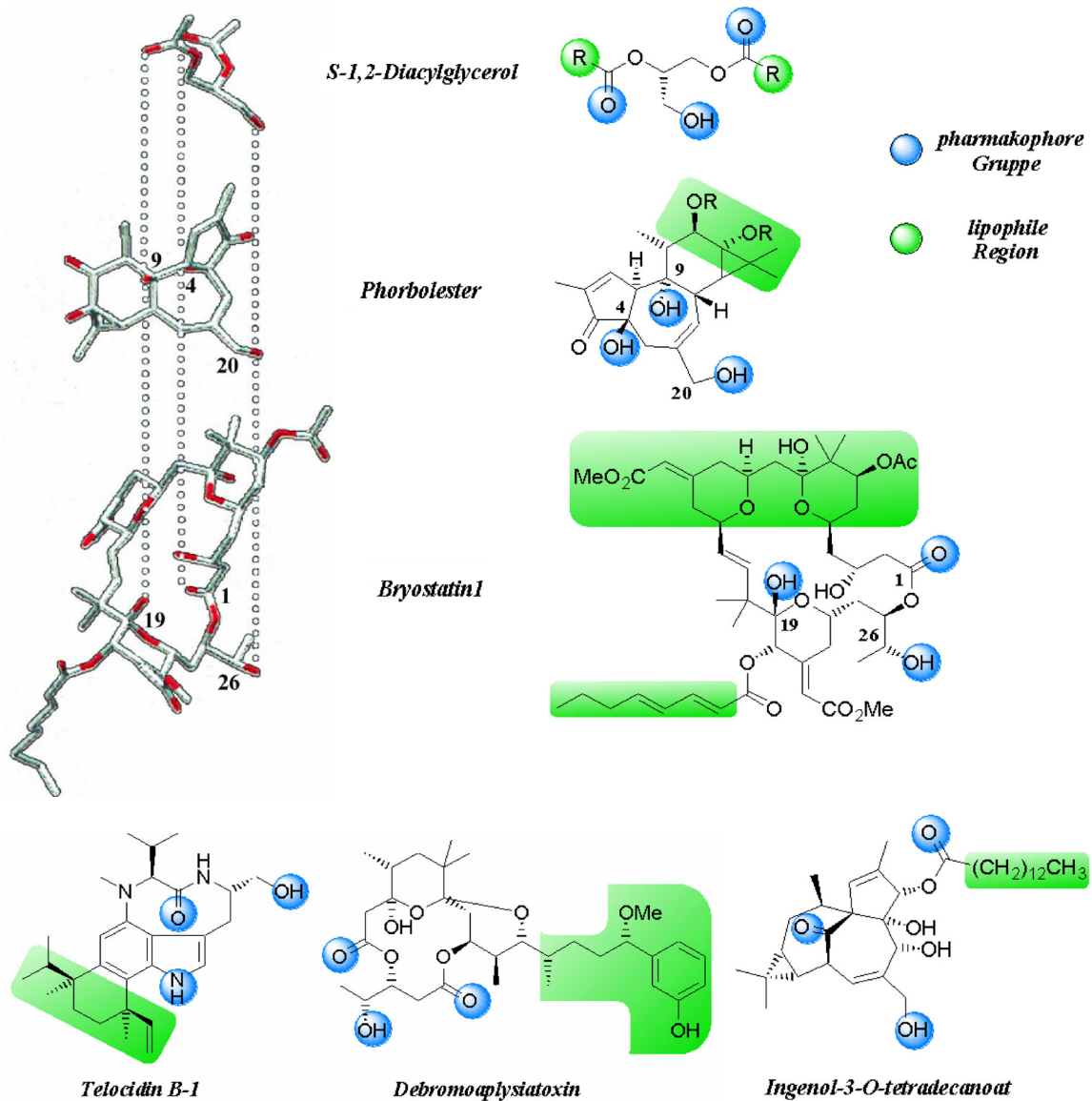


Abbildung 6 Das pharmakophore Modell PKC-bindender Naturstoffe

³⁵ (a) Pettit, G. R.; Sengupta, D.; Blumberg, P. M.; Lewin, N. E.; Schmidt, J. M.; Kraft, A. S. *Anti-Cancer Drug Design* **1992**, 7, 101. (b) Wender, P. A.; Cribbs, C. M.; Koeler, K. F.; Sharkey, N. A.; Herald, C. L.; Kamano, Y.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 7197.

³⁶ (a) Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Park, C.-M.; Siedenbiedel, C.; Pettit, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 6624. (b) Wender, P. A.; Martin-Cantalejo, Y.; Carpenter, A. J.; Chiu, A.; DeBrabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B.; Morrison, J. A.; Müller, S. G.; Müller, S. N.; Park, C.-M.; Shiozaki, M.; Siedenbiedel, C.; Skalitzky, D. J.; Tanaka, M.; Irie, K. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 539. (c) Wender, P. A.; Hinkle, K. W.; Koehler, M. F. T.; Lippa, B. *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 388.

benötigten Sauerstofffunctionalitäten des DAG mit den Atomabständen aller möglichen heteroatomischen Triaden der exogenen PKC-Agonisten verglichen. Die jeweils identischen Distanzen zwischen drei Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren/-Akzeptoren legen den Schluss nahe, dass diese Anordnung für die Aktivierung der PKC essentiell ist. In allen Substanzen kann zudem eine lipophile Region bestimmt werden, welche für die hydrophoben Wechselwirkungen verantwortlich ist (siehe Abbildung 6). Obwohl die PKC-bindenden Naturstoffe ähnliche Pharmakophore besitzen, können sie vollkommen verschiedene biologische Antworten induzieren. Im Folgenden werden exemplarisch zwei Vertreter dieser Verbindungen vorgestellt.

Phorbolester:

Die Phorbolester sind Bestandteil der Pflanze *Croton tiglium*, deren Verzehr in West-Indien mit einem erhöhtem Auftreten von Krebs in Verbindung gebracht wurde. Tatsächlich gehören die polycyclischen Verbindungen zu den potentesten Tumorpromotoren³⁷ und fördern die Carcinogenese, indem sie die PKCs dauerhaft aktivieren. Im Gegensatz zum endogenen Kinaseagonisten DAG sind die Phorbolester metabolisch stabil und binden mit wesentlich höherer Affinität an die C1-Domäne. Historisch gesehen spielten die Phorbolester eine signifikante Rolle. Sie ermöglichten es erstmals, die Entstehung von Krebs mit den Mechanismen der Signaltransduktion in Verbindung zu bringen.

Bryostatin 1:

Die pharmakophoren Gruppen der Bryostatine sind die C1-Carbonylfunktion und die Hydroxygruppen an C19 und C26. Die A/B-Ringe besitzen lediglich die Funktion eines *spacers* und bestimmen die räumliche Orientierung des Pharmakophors. Zusammen mit der Fettsäurekette bildet die Nordhälfte die zur Membrananbindung benötigte lipophile Region. Bryostatin 1 induziert, ähnlich wie die Phorbolester, eine Membrantranslokation cytosolischer PKCs. Erstaunlicherweise bewirkt es keine cancerogene Antwort, sondern wirkt antagonistisch auf die chronische Aktivierung bestimmter Isozyme durch die Phorbolester und deren Folgen. Detaillierte Untersuchungen zeigten, dass Bryostatin 1 individuelle Proteinisoformen zunächst aktiviert und nach einer Initialphase dauerhaft herabreguliert. Das Makrolid ist also kein direkter Inhibitor der PKCs, kann jedoch die Transduktionskaskade unterbrechen.

³⁷ Während gewöhnliche chemische Carcinogene direkt die DNA schädigen (Tumorinitiatoren), erhöhen Tumorpromotoren die Wahrscheinlichkeit einer Tumorbildung infolge der Einwirkung eines Tumorinitiators.

1.3.2.5 Bryostatin 1 induzierte PKC-Degradierung

Die Deaktivierung bestimmter Kinaseisoformen durch Bryostatin 1 beruht auf der Induktion PKC-degradierender Mechanismen, während die Expression der Enzyme nicht beeinflusst wird. Nach Membrantranslokation und initialer Aktivierung erfolgt eine Dephosphorylierung des Bryostatin/PKC-Komplexes durch die membrangebundenen alkalischen Phosphatasen (Abbildung 7). Bryostatin 1 diffundiert im Folgenden vom Enzym ab, welches in seiner jetzt inaktiven Form durch Ubiquitin³⁸ für den Abbau über das 26S-Proteasom markiert wird. Der S26-Multiproteinkomplex ist eine Protease, die selektiv multiubiquitinylierte Proteine erkennt und verdaut.³⁹ Im Gegensatz zu konventionellen Proteasen gibt der 26S-Partikel die Fragmente der gespaltenen Substrate nicht an das Cytosol ab, sondern zerlegt das Protein in kleine Peptide bestehend aus 3-20 Bausteinen. Andere Peptidasen hydrolysieren die Bruchstücke zu den einzelnen Aminosäuren.

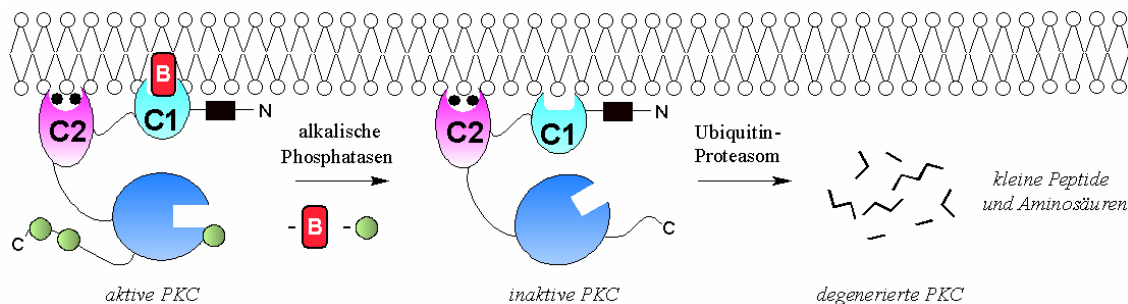


Abbildung 7 PKC-Degradierung durch Bryostatin 1 (rot).

Die Fähigkeit von Bryostatin 1, selektiv die Proteolyse individueller PKC-Isoformen herbeizuführen, andere jedoch zu verschonen, ist möglicherweise der Grund für viele der beobachteten Antitumoreigenschaften des Makrolids. Der Naturstoff induziert z. B. den proteasomalen Abbau der PKC-Isoformen α und ϵ in humanen Fibroblasten,⁴⁰ beeinflusst jedoch die Aktivität der PKC δ in Keratinocyten von Mäusen nicht negativ.⁴¹ Das α -Isozym übt einen Einfluss auf die Proliferation aus und es wird angenommen, dass es in der Therapie von Tumoren inhibiert werden sollte.⁴² Auch eine Hemmung der PKC ϵ ist für die Behandlung cancerogener Erkrankungen von Vorteil, da sie im aktivierten Zustand die Apoptose

³⁸ Der Prozess der Ubiquitin-Markierung erfolgt über substratspezifische Enzyme. Im ersten Schritt wird das Ubiquitinprotein durch das Ubiquitin-aktivierende Enzym (E_1) in einen energiereichen Thioester überführt. Die Ubiquitin-Transporterproteine (E_2) übertragen dann das aktivierte Markierungsmolekül auf das Substratprotein, welches an die Ubiquitin-Protein-Ligase (E_3) gebunden ist. Für gewöhnlich werden mehrere Ubiquitinmoleküle kovalent an das abzubauenende Enzym gebunden.

³⁹ Lee, H. D.; Goldberg, A. L. *Trends Cell Biology* **1998**, 8, 397.

⁴⁰ (a) Lee, H.-W.; Smith, L.; Pettit, G. R.; Vinitzky, A.; Bingham Smith, J. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 20973. (b) Lee, H.-W.; Smith, L.; Pettit, G. R.; Bingham Smith, J. *Mol. Pharmacol.* **1997**, 51, 439.

⁴¹ Szallasi, Z.; Denning, M. F.; Smith, C. B.; Dlugosz, A. A.; Yuspa, S. H.; Pettit, G. R.; Blumberg, P. M. *Mol. Pharmacol.* **1994**, 46, 840.

⁴² (a) Connolly, J. M.; Rose, D. P. *Int. J. Oncol.* **1997**, 10, 71. (b) Stanwell, C.; Genscher, A.; Bradshaw, T. D.; Pettit, G. R. *Int. J. Cancer* **1994**, 56, 585.

(programmierter Zelltod) unterdrückt und wahrscheinlich ein Onkoprotein ist.⁴³ In unterschiedlichen Zelltypen konnte die Tumorgenese auf erhöhte PKC ϵ -Konzentrationen zurückgeführt werden.⁴⁴ Im Gegensatz hierzu führt die Überexpression der PKC δ in Keratinocyten von Mäusen zur Apoptose,⁴⁵ welches vermuten lässt, dass Bryostatin 1 das Wachstum einiger Tumore über einen PKC δ -protektiven Mechanismus inhibiert.

1.3.3 Biologische Antworten auf die Modulation der PKC-Aktivität durch Bryostatin 1

Die PKCs können Transkriptionsfaktoren phosphorylieren und so die Gentranskription bestimmter Proteine induzieren oder unterdrücken. Bryostatin 1 vermag über eine Modulation der Kinaseaktivitäten die Expression spezifischer messenger-RNA Moleküle zu beeinflussen und auf diesem Wege in die Regulation des Zellwachstums einzugreifen. Neben der direkten Einwirkung auf die Gentranskription werden die meisten biologischen Antworten auf PKC-Aktivitäten durch weitere Signalkaskaden übertragen. Die Rezeptortyrosinkinasen für verschiedene Wachstumsfaktoren signalisieren unter Einwirkung der PKCs, indem ein zumeist pro-replikatorischer, anti-apoptotischer Impuls zum Zellkern transduziert wird (mitogener Signalweg). Die extrazellulären Botenstoffe dieser Signalwege binden an Membranrezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität (Rezeptortyrosinkinase – RTK) und induzieren eine Dimerisierung (Abbildung 8). Tyrosinreste in der jeweils anderen Monomereinheit phosphorylieren sich dabei gegenseitig. Der ligandenträgende Rezeptor ist nun dazu befähigt, das Signal auf spezielle

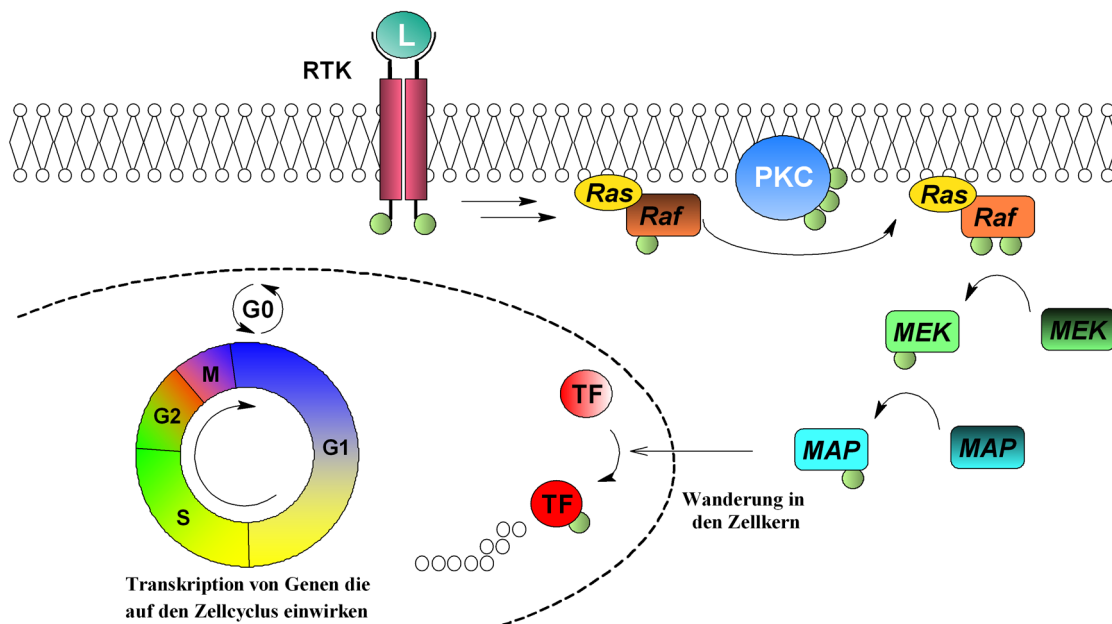


Abbildung 8 Aktivierung der Ras-MAP Kaskade durch die PKC

⁴³ Cacace, A. M.; Guadagno, S. N.; Krauss, R. S.; Fabbro, D.; Weinstein, I. B. *Oncogene*, **1993**, *8*, 2095.

⁴⁴ Mischak, H.; Goodnight, J.; Kolch, W.; Martiny-Baron, G.; Schaehtle, C.; Kazanietz, M. G.; Blumberg, P. M.; Pierce, J. H.; Mushinski, J. F. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 6090.

⁴⁵ Deacon, E. M.; Pongracz, J.; Griffiths, G.; Lord, J. M. *Mol. Pathol.* **1997**, *50*, 124.

Adaptorproteine zu übertragen und aktiviert schließlich das membranassoziierte *Ras*-Protein. *Ras* stimuliert daraufhin die Aktivität der *Raf*-Kinase, deren Phosphorylierungspotential zusätzlich durch das Einwirken von PKCs gesteigert werden kann. Es folgt eine Kinasekaskade über die MEK-Kinase, welche die MAP-Kinase phosphoryliert. MAP kann nun in den Zellkern diffundieren und dort Transkriptionsfaktoren aktivieren. Schließlich erfolgt die Expression von m-RNA-Molekülen, deren kodierende Gene unter anderem an der Kontrolle des Zellcyclus beteiligt sind. Die gegenseitige Beeinflussung der *Ras*-MAP-Kaskade (mitogener Transduktionspfad) und des GPCR-Signalwegs kann an verschiedenen Stellen des Transduktionsprozesses erfolgen (*cross talk*).²⁸

1.3.3.1 Wirkung auf den Zellcyclus und die Apoptose

Zur Reproduktion müssen (Krebs-) Zellen den Zellcyclus durchlaufen. Eine nichtreplizierende Zelle (G₀) besitzt keine Maschinerie zur DNA-Replikation oder zur Separation der Chromosomen. Proliferierende Zellen produzieren Proteine, die eine Duplikation der DNA ermöglichen (G₁-Phase des Zellcyclus). Die DNA wird dann in der S-Phase synthetisiert. Während der G₂-Phase erfolgt der Abbau der Proteine der S-Phase und der Apparat zur Trennung der Chromatiden wird aufgebaut. Schließlich werden die Chromosomen getrennt und auf zwei verschiedene, sich trennende Zellkerne verteilt (M-Phase). Nachdem ein kompletter Cyclus durchlaufen wurde, stoppt die Zelle mit ihrer Replikation (G₀) oder betritt den Kreislauf erneut (G₁). Jede Phase des Zellcyclus zeichnet sich durch das Auftreten vieler unterschiedlicher Phosphorylierungen aus. Die verantwortlichen Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks) kontrollieren dabei das Fortschreiten des Cyclus. Die Level der Cdks bleiben während des gesamten Prozesses konstant. Ihre Aktivitäten werden jedoch von speziellen Proteinen, den Cyclinen, reguliert, deren Expression starken Schwankungen unterliegt.

Die PKC-Isoformen üben einen Einfluss auf den G₁/S- und den G₂/M-Übergang aus.⁴⁶ Inhibitoren der Kinasen können eine Arretierung in der G₁- oder der G₂-Phase des Zellcyclus induzieren.⁴⁷ Die Selektivitäten der PKC-Inhibitoren gegenüber den verschiedenen Isozymen sind möglicherweise für die unterschiedlichen biologischen Effekte verantwortlich. Aufgrund des geringen Verständnis der Rolle der Kinasen während der Zellreplikation sind die genauen Wirkungsmechanismen noch unbekannt. Bryostatin 1 induziert unter anderem eine Zellcyclus-Arretierung in der G₂-Phase. Diese Blockade beruht auf der Inhibierung der Cycline A und B.⁴⁸ Das Cyclin A aktiviert die Cdk-2, welche in der S- und G₂-Phase aktiv ist, während Cyclin B für die Funktion der Cdk-1 beim Übergang von der G₂- in die M-Phase verantwortlich ist.

⁴⁶ Fishman, D. D.; Segal, S.; Livneh, E. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 181.

⁴⁷ Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schreiber, S. L. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623.

⁴⁸ (a) Shah, M. A.; Schwartz, G. K.; *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2168. (b) Asiedu, C.; Biggs, J.; Lilly, M.; Kraft, A. S. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 3716.

Viele *downstream*-Aktivitäten der PKC-Familie besitzen cytoprotektive Eigenschaften, die nicht nur bei der Zellproliferation eine Rolle spielen, sondern auch die apoptotische Signaltransduktion beeinflussen. Die lethalen Eigenschaften vieler antineoplastischer Therapeutika können so über eine PKC-induzierte Suppression der apoptotischen Mechanismen ausgeschaltet werden. Eine Inhibition der PKCs führte in einer Reihe von malignen Zelltypen zur Initiierung des programmierten Zelltodes.⁴⁹ In präklinischen Studien konnte die Störung der *Ras*-MAP-Kaskade die chemopotenzierenden Eigenschaften der PKC-Inhibitoren imitieren.⁵⁰ Folglich werden die protektiven Eigenschaften der Kinasen C auch während apoptotischer Signaltransduktionsvorgänge durch den mitogenen Signalweg übertragen. Bryostatin 1 kann die Apoptose induzieren bzw. begünstigen. Zum einen kann die ausgelöste PKC-Degradierung des Naturstoffs antagonistisch auf anti-apoptotische Stimuli der PKC-*ras*-MAP-Signalwege wirken.⁴⁸ Andererseits könnte Bryostatin 1 Änderungen des Phosphorylierungsgrades des Apoptoseschutzproteins Bcl2⁵¹ induzieren und dessen Expression beeinflussen.⁵²

Trotz der hier beschriebenen positiven Eigenschaften einer möglichen Bryostatintherapie von cancerogenen Erkrankungen wurden auch kontraindikative Ergebnisse erhalten. Die Gesamtheit der zumeist komplizierten zellulären Signalvorgänge muss berücksichtigt werden, will man die manchmal gegensätzlichen Effekte verstehen. Insbesondere ein genaueres Studium der beteiligten PKC-Isozyme sowie deren Aktivierungsdauer und Verteilung in den zellulären Kompartimenten sollte zu einem besseren Verständnis führen.

1.3.4 Klinische Studien und Kombinationstherapie

Unter den Substanzen, deren Antitumoraktivität auf der Modulation der PKCs beruht, wurde Bryostatin 1 am intensivsten untersucht. In präklinischen Studien zeigte der Naturstoff eine hohe antineoplastische Aktivität gegen eine Vielzahl maligner, humaner Zelllinien. *In vitro* und *in vivo* (Maus) konnten dabei übereinstimmend gute Wirksamkeiten bei alleiniger Applikation von Bryostatin 1 beobachtet werden. Seit Veröffentlichung der ersten klinischen Studie 1993⁵³ wurden bis 2002 weitere 55 klinische Studien der Phase I und II gegen eine große Vielfalt

⁴⁹ (a) Bertrand, R.; Solary, E.; O'Conner, O.; Kohn, K. W.; Pommier, Y. *Exp. Cell Res.* **1994**, *211*, 314. (b) Jarvis, W. D.; Turner, A. J.; Povirk, L. F.; Traylor, R. S.; Grant, S. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1707. (c) Solary, E.; Bertrand, K. W.; Kohn, R.; Pommier, Y. *Blood* **1993**, *81*, 1359.

⁵⁰ Jarvis, W. D.; Fornari, A.; Tombes, R. B.; Erukulla, R. K.; Bittman, R.; Schwartz, G. K.; Dent, P.; Grant, S. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 844.

⁵¹ Die Proteine der Bcl2-Familie regulieren den mitochondrialen Apoptoseweg indem sie die Freisetzung apoptotischer Faktoren wie z. B. Cytochrom C kontrollieren. Die Proteinklasse umfasst sowohl antiapoptotische Mediatoren (z. B. Bcl2) als auch proapoptotische Proteine (z. B. Bax). (a) Huang, Z. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 1059. (b) Afford, S.; Randhawa, S. *J. Clin. Pathol: Mol. Pathol.* **2000**, *53*, 55.

⁵² Wall, N. R.; Mohammad, R. M.; Al-Katib, A. M. *Leuk. Res.* **1999**, *23*, 881.

⁵³ Prendiville, J.; Crowther, D.; Thatcher, N. *Br. J. Cancer* **1993**, *68*, 418.

cancerogener Erkrankungen durchgeführt.⁵⁴ Die häufigste Nebenwirkung war dabei Myalgie (örtlicher oder diffuser Muskelschmerz). Unglücklicherweise konnten die vielversprechenden präklinischen Wirkungen von Bryostatin 1 nicht an Krebspatienten beobachtet werden. Bislang wurde von nur einer kompletten Genesung eines mit Bryostatin behandelten Menschen berichtet.⁵⁵ In einer klinischen Studie der Phase II zeigten nur 2 von 117 Melanompatienten eine positive Antwort auf die Bryostatin-Therapie.⁵⁶ Während der Behandlung von kolorektalen Karzinomen, Kopf- und Hals-Krebs, Nierenzellkarzinomen und Sarkomen konnten keine krankheitslindernden Aktivitäten des Naturstoffs nachgewiesen werden.

Trotz dieser entmutigenden Ergebnisse besteht nach wie vor ein großes Interesse an der Bekämpfung carcinogener Erkrankungen durch Bryostatin 1. Das Makrolacton wird zunehmend in der Kombinationstherapie zusammen mit cytotoxischen Wirkstoffen verabreicht. Cytotoxische Agenzien sind meist wenig effektiv, da sie in hohen Dosen appliziert werden müssen und alle sich schnell teilenden Zelltypen angreifen. Als Folge treten heftige Nebenwirkungen wie Haarausfall sowie Erbrechen und Durchfälle bei der Therapie mit diesen Chemotherapeutika auf. Gelingt es, das Wachstum der Tumore durch cytostatische Medikamente zu unterbinden, beziehungsweise spezielle anti-apoptotische Signalwege auszuschalten, können die antineoplastischen Aktivitäten der cytotoxischen Substanzen potenziert werden. In der Tat gelang es durch eine Koapplikation von Bryostatin 1 und einer

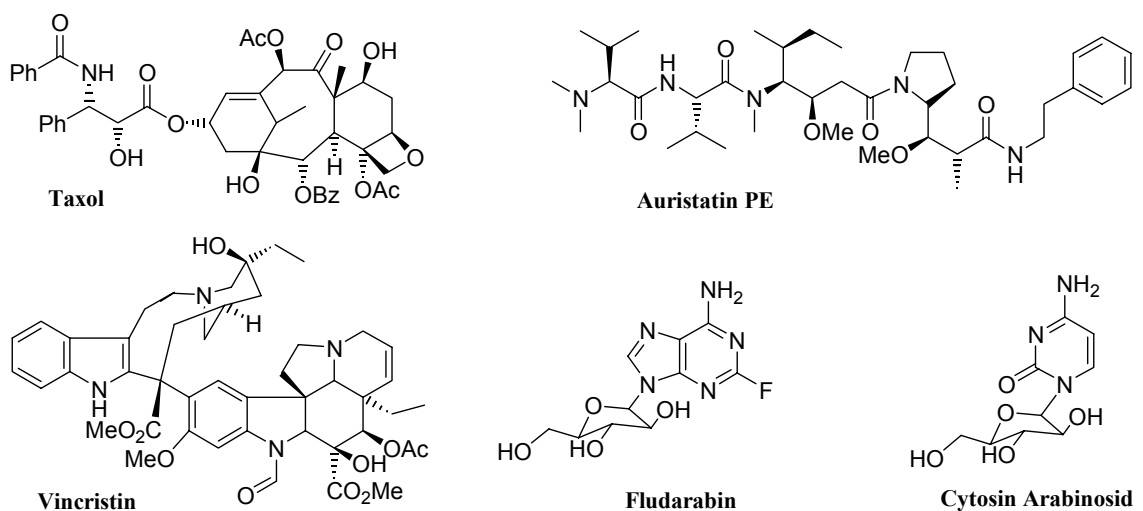


Abbildung 9 Cytotoxische Wirkstoffe die in der Bryostatin-Kombinationstherapie erforscht werden.

⁵⁴ Übersichtsartikel zu klinischen Studien mit Bryostatin 1 bis 2002: Clamp, A.; Jayson, G. C. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 673.

⁵⁵ Gonzales, R.; Ebbinghaus, S.; Henthorn, T. K.; Miller, D.; Kraft, A. S. *Melanoma Res.* **1999**, *9*, 599.

⁵⁶ Proper, D. J.; Macaulay, V.; O'Byrne, K. J. *Br. J. Cancer* **1998**, *78*, 1337.

Reihe von Chemotherapeutika wie Taxol,⁵⁷ Dolastatin 10,⁵² Cytosin Arabinosid,⁵⁸ Cis-Platin,⁵⁹ Vincristin,⁶⁰ Auristatin⁵¹ und Fludarabin⁶¹ (Abbildung 9) einen synergistischen Effekt herbeizuführen. Die Behandlungen wurden gut toleriert, ohne dass unerwartete Toxizitäten auftraten. Die Kombinationstherapie bedarf jedoch einer präzisen Planung der zeitlichen Applikation beider Wirkstoffe, um eine signifikante Verstärkung der apoptotischen Chemotherapie zu erzielen.

Eine für die Kombinationstherapie sehr wertvolle Eigenschaft von Bryostatin 1 ist zudem seine Beteiligung an der Regulation des p-Glucoproteins. Viele Klassen cytotoxischer Therapeutika werden durch einen aktiven Ausstoß aus Tumorzellen eliminiert. Solche resistenten Zellen zeigen den MDR-Phänotyp (*multi drug resistance*) und transportieren hydrophobe Substanzklassen über das p-Glucoprotein vom Cytosol in die extrazellulären Bereiche. Das p-Glucoprotein ist das Produkt des *mdr1*-Gens, für dessen Regulation auch die PKCs verantwortlich sind. Bryostatin 1 wirkt suppressiv auf das *mdr1*-Gen⁶² und konnte in einer Zelllinie von malignen Lymphomen die bestehende Resistenz gegen das Vinca-Alkaloid Vincristin umkehren.⁶³

Bryostatin 1 ist zudem in der Lage, seine Antitumoreigenschaften über eine Stimulation des Immunsystems zusätzlich zu verstärken. Die meisten Chemotherapeutika wirken immunsuppressiv und schwächen das für die Bekämpfung von Krebszellen so wichtige Immunsystem. Der Naturstoff aktiviert Neutrophile und Monocyten, welche die Produktion verschiedener Interleukine und des Tumor-Nekrose-Faktors α (TNF α) induzieren.⁶⁴ Von noch größerer klinischer Bedeutung ist die Stimulation von T-Lymphozyten durch Bryostatin 1 und die damit verbundene Reduktion von Tumorzellen. Eine Koapplikation von Bryostatin 1 und Ionomycin befindet sich derzeit in einer klinischen Studie der Phase I für die Immunotherapie. In Tierversuchen konnte diese Kombinationstherapie bereits einen Rückgang bösartiger Zellen durch eine erhöhte Aktivität von T-Lymphozyten induzieren.⁶⁵

⁵⁷ Koutcher, J. A.; Motwani, M.; Zakian, K. L.; Li, X.-K.; Matei, C.; Dyke, J. P.; Ballon, D.; Yoo, H. H.; Schwartz, G. K. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 1498.

⁵⁸ Chelliah, J.; Freerman, A. J.; Jarvis, W. D.; Grant, S. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *54*, 563.

⁵⁹ Rosenthal, M. A.; Oratz, R.; Char, M. H.; Muggia, F. M. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1999**, *17*, 873.

⁶⁰ Varterasian, M. L.; Mohammad, R. M.; Shurafa, M. S. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 825.

⁶¹ Grant, S.; Cragg, L.; Roberts, J. *Blood* **1999**, *94*, 96.

⁶² Kamada, W. S.; Leese, C. M. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1998**, *17*, 940.

⁶³ Al-Katib, Smith, M. R.; Kamada, W. S. *Clin. Cancer Res.* **1998**, *4*, 1305.

⁶⁴ (a) Stratford May, W.; Sharkis, S. J.; Esa, A. H.; Gebbia, V.; Kraft, A. S.; Pettit, G. R.; Sensenbrenner, L. L. *Proc. Natl. Acad. Sci* **1987**, *84*, 8483. (b) Esa, A. H.; Warren, J. T.; Hess, A. D.; May, W. S. *Res. Immunol.* **1995**, *146*, 351. (c) Steube, K. G.; Drexler, H. G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *214*, 1197.

⁶⁵ Chin, C. S.; Graham, L. J.; Hamad, G. G.; George, K. R.; Bear, H. D. *J. Surg. Res.* **2001**, *98*, 108.

1.4 Bryostatinanaloga

Aufgrund der geringen Verfügbarkeit der Bryostatine und der vielversprechenden Ergebnisse klinischer Evaluierungen besteht ein großes Interesse an der Synthese vereinfachter analoger Strukturen. Das primäre Forschungsziel vieler Arbeitskreise ist die Identifikation eines simplifizierten Derivats mit verbesserter biologischer Aktivität.

Basierend auf dem bereits vorgestellten pharmakophoren Modell entwickelten Wender *et al.* zahlreiche Analoga (Abbildung 10). Strukturelle Modifikationen wurden zunächst an den A- und B-Ringen vorgenommen, welche keine pharmakophoren Gruppen tragen. *Molecular Modeling* Studien halfen dabei, die Analoga nach einem rationalen Design zu entwickeln, um eine strukturelle Kongruenz zwischen den vereinfachten Modellen und dem Naturstoff zu gewährleisten.³⁵ Analoga der ersten Generation enthielten einen nahezu unveränderten C-Ring (Erkennungsregion), wohingegen die Funktionalisierungen entlang der C7-C17-Peripherie der Nordhälfte (*spacer*-Region) weitestgehend eliminiert wurden. Ein zusätzlicher Austausch des C14-Kohlenstoffs durch ein Sauerstoffatom ermöglichte die Anwendung einer neuen intramolekularen Transacetalisierung zur Schließung des Makrocyclus. In der Tat konnte auf diesem Wege das vereinfachte Analogon 1 mit intaktem Bryopyranring synthetisiert werden, dessen PKC-Bindungsaffinität mit der von Bryostatin 1 vergleichbar ist.⁶⁶ Im Zuge weiterer Optimierungen des *spacers* konnte gezeigt werden, dass auch der A-Ring entbehrlich ist

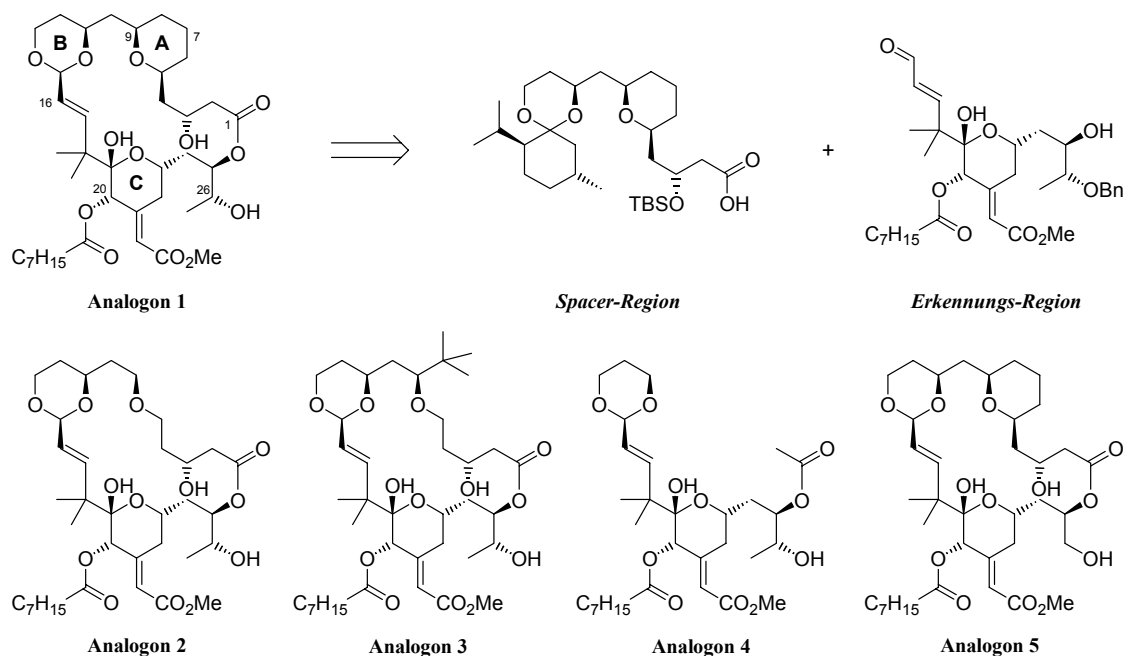


Abbildung 10 Bryostatin-Analoga nach Wender *et al.*

⁶⁶ (a) Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Jimenez, J.-M.; Koehler, M. F. T.; Lipka, B.; Park, C.-M.; Shiozaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534. (b) Wender, P. A.; Hinkle, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6725.

(Analoge **2** und **3**).⁶⁷ Die höchste biologische Aktivität besaß dabei das Derivat **3** (Tabelle 1), dessen *tert.*-Butyl-Substituent an C9 den sterischen Anspruch des A-Rings imitiert. Das Ausbleiben einer signifikanten PKC-Bindung der acyclischen Verbindung **4** zeigte, dass die Funktionalitäten der Erkennungsdomäne allein nicht zur Aktivierung der Kinasen befähigt sind. Bei dem Analogon der dritten Generation **5** wurde schließlich auch der C-Ring modifiziert.⁶⁸ Die Elimination des C27-Kohlenstoffs verkürzte die Synthese und führte zu einer bemerkenswerten, um den Faktor 100 potenteren Wachstumsinhibition vieler humaner Zelllinien im Vergleich zu Bryostatin 1. Eine Evaluierung der Bindungsaffinitäten unterschiedlicher Analoga gegenüber den C1-Domänen verschiedener PKC-Isoformen zeigte eine einheitliche Präferenz der Erkennung des δ -Isozyms.⁶⁹ Da eine Überexpression von PKC- δ suppressiv auf das Tumorwachstum wirken kann (siehe oben), besitzen auch die getesteten Bryostatin-Derivate das Potential, wirkungsvolle Chemotherapeutika zu werden.

Tabelle 1 Biologische Aktivitäten der Bryostatin-Analoga nach Wender *et al.*

#	Testsubstanz	PKC-Bindungs-Affinität K_i^a [nM]	Wachstumsinhibition GI_{50}^b [ng/ml]
1	Bryostatin 1	1.35	-
2	Analogon 1	3.4	120
3	Analogon 2	47	-
4	Analogon 3	8.3	3100
5	Analogon 4	>10000	-
6	Analogon 5	0.25	< 0.04

^aInhibitionskonstante der Bindung der Testsubstanz an die PKC. ^bBenötigte Konzentration um das Wachstum der NCI-H460 Zelllinie (Lunge) zu 50% zu inhibieren.

Aktuelle Studien von Wender *et al.* führten zur Entwicklung einer verkürzten Syntheseroute zur Generierung der Erkennungs-Domäne als auch der lipophilen Region.⁷⁰ Dieser neue Ansatz offeriert eine größere Flexibilität zur Synthese weiterer vereinfachter (C-Ring-)Analoga, welche zur Zeit erforscht werden. Die aktuelle Synthese des potentesten Analogons **5** benötigt insgesamt 38 Stufen, deren längste lineare Sequenz aus nur 24 Schritten besteht.

Ein weiteres fortgeschrittenes Analogon wurde von Hale *et al.* publiziert.⁷¹ Ein effizienter Syntheseweg ermöglichte den Zugang zu einem acyclischen B-/C-Ring-Derivat, dessen Untersuchung bezüglich der biologischen Aktivität noch aussteht.

⁶⁷ (a) Wender, P. A.; Lipka, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1007. (b) Wender, P. A.; De Brabander, J.; Harran, P. G.; Hinkle, K. W.; Lipka, B.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8625.

⁶⁸ Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacôte, E.; Lipka, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648.

⁶⁹ Wender, P. A.; Lipka, B.; Park, C.-M.; Irie, K.; Nakahara, A.; Ohigashi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1687.

⁷⁰ (a) Wender, P. A.; Koehler, M. F. T.; Sendzik, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4549. (b) Wender, P. A.; Mayweg, A. V. M.; VanDeusen, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 227.

⁷¹ Hale, K. J.; Frigerio, M.; Manaviazar, S.; Hummersone, M. G.; Fillingham, I. J.; Barsukov, I. G.; Damblon, C. F.; Gescher, A.; Roberts, G. C. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 499.

2 Aufgabenstellung

Wie im ersten Kapitel ausführlich dargestellt, ist Bryostatin 1 ein herausforderndes Ziel für den synthetisch arbeitenden Organiker. Das hochfunktionalisierte Polyketidgerüst des Naturstoffs stellt hohe Ansprüche an die bestehenden Methoden der Naturstoffsynthese und Schutzgruppentechniken und bietet darüber hinaus vielfältige Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Verfahren. Aufgrund der außergewöhnlichen biologischen Aktivität und der geringen Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen profitiert zudem die Pharmakologie von einem synthetischen Ansatz, vorausgesetzt ein effizienter, kostengünstiger Zugang wird gefunden.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Dissertation sollte die Entwicklung einer asymmetrischen Syntheseroute zum kupplungsfähigen C17-C27-Segment von Bryostatin 1 stehen. Ausgehend vom wohlfeilen α -Methyl-D-Mannopyranosid sollte zunächst die Darstellung eines C19-C27-Schlüsselbausteins erforscht werden, so dass ein direkter Vergleich mit einem bereits bestehenden Oxabicyclen-Ansatz des Arbeitskreises möglich wäre. Nach Abwägung der Effizienz der beiden Verfahren würde dann im zweiten Teil eine Vollendung der C-Fragmentsynthese erfolgen. Ferner sollte die Synthese der Südhälfte eine möglichst flexible Kupplungsstrategie mit der nördlichen Hemisphäre garantieren, so dass alternative Verknüpfungsstrategien untersucht werden könnten. Diese kritischen Kupplungsreaktionen der Hauptfragmente galt es zunächst an Modellsystemen unterschiedlicher Komplexität zu untersuchen.

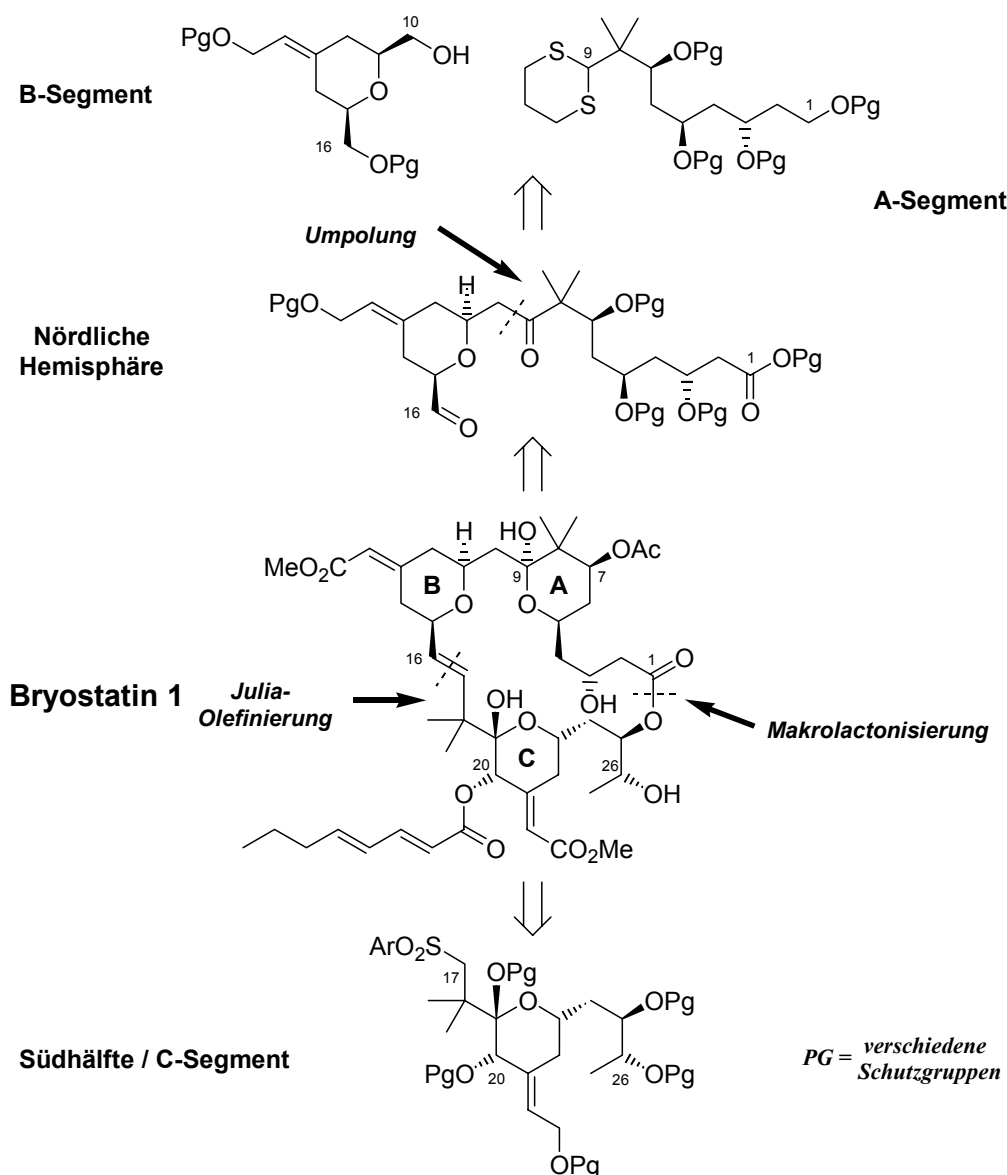
Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erforschte Bryostatin 1 C-Fragment-Synthese wurde zeitgleich von M. C. Seidel zur Darstellung der Bryostatin 3 Südhälfte⁷² bearbeitet und ist eingebunden in die anvisierte Totalsynthese des Naturstoffs. Im Vorfeld gewonnene Syntheseansätze, welche bis *dato* kein kupplungsfähiges C17-C27-Fragment zu generieren vermochten, galt es zu berücksichtigen und weiterzuentwickeln.

⁷² Seidel, M. C. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover, 2004.

3 Synthesestrategie

3.1 Retrosynthese

Für eine effiziente Totalsynthese ist eine hochkonvergente Synthesestrategie notwendig. Idealerweise wird ein Naturstoff aus Fragmenten vergleichbarer Komplexität aufgebaut, deren Darstellung in möglichst wenig linearen Stufen anzustreben ist. Die einzelnen Segmente sollten bereits vor ihrer Verknüpfung weitestgehend funktionalisiert sein, um die notwendigen Transformationen an den eventuell empfindlichen Kupplungsprodukten auf ein Minimum zu reduzieren und die Zahl der linearen Stufen möglichst gering zu halten.



Schema 1 Retrosynthetische Zerlegung von Bryostatin 1

Bei der Betrachtung des Bryostatin 1 Makrolids bietet sich zunächst eine Spaltung der C1-Esterfunktion an (Schema 1). Die in der Naturstoffsynthese bereits etablierte Makrolactonisierung⁷³ stellt somit den letzten Verknüpfungsschritt dar. Eine weitere Schnittstelle an der *E*-konfigurierten Doppelbindung zwischen C16 und C17 führt zur retrosynthetischen Zerlegung in eine Nord- und eine Südhälfte. Für den Aufbau der Doppelbindung bzw. die Verknüpfung der Hauptfragmente war eine Julia-Olefinierung⁷⁴ oder deren modifizierte Variante anvisiert. Diese Kupplungsstrategie wurde bereits erfolgreich in den bis *dato* publizierten Bryostatin Totalsynthesen von Masamune,⁷⁵ Evans⁷⁶ und Yamamura⁷⁷ angewandt. Die Nordhälfte (A/B-Segment) und die Südhälfte (C-Segment) weisen eine vergleichbare Komplexität auf. Beide besitzen eine *E*-konfigurierte exocyclische Doppelbindung. Die nördliche Hemisphäre enthält sechs Stereozentren, während das C-Segment fünf Asymmetriezentren trägt. Im Zuge einer konvergenten Synthese lässt sich die Nordhälfte durch einen retrosynthetischen Schnitt zwischen C9 und C10 weiterhin in das A- und B-Segment zergliedern. Die Verknüpfung beider Fragmente könnte durch die Generierung eines Anions an C9 (Umpolung) und anschließender Umsetzung mit einem aktivierten B-Fragment erreicht werden.

Eine alternative Kupplungsstrategie erschließt sich aus einer inversen Anordnung der für die Julia-Olefinierung benötigten Kupplungsfunktionalitäten. Die Generierung einer Sulfonylgruppe am hochfunktionalisiertem C-Segment ist mit einem erheblichen synthetischen Aufwand verbunden. Gelänge es, diese Funktionalität am C16-Kohlenstoff des B-Fragments einzuführen, verkürzte sich die lineare Syntheseroute der Südhälfte. Dieser alternative Ansatz ist jedoch mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Zum einen konnte von Evans *et al.* beobachtet werden, dass sich ein B-Ring-Sulfon während einer Julia-Reaktion zersetzt.⁷⁸ Andererseits können die zum Sulfon führenden Oxidationsbedingungen an der Nordhälfte auch zu einer ungewünschten Reaktion des Dithians führen. Folglich müsste die Kupplungsreihenfolge modifiziert werden, so dass zunächst eine Verknüpfung des B-Segments mit der Südhälfte erfolgt (Schema 2).

⁷³ Meng, Q.; Hesse, M. *Topics in Current Chemistry* **1991**, *161*, 107.

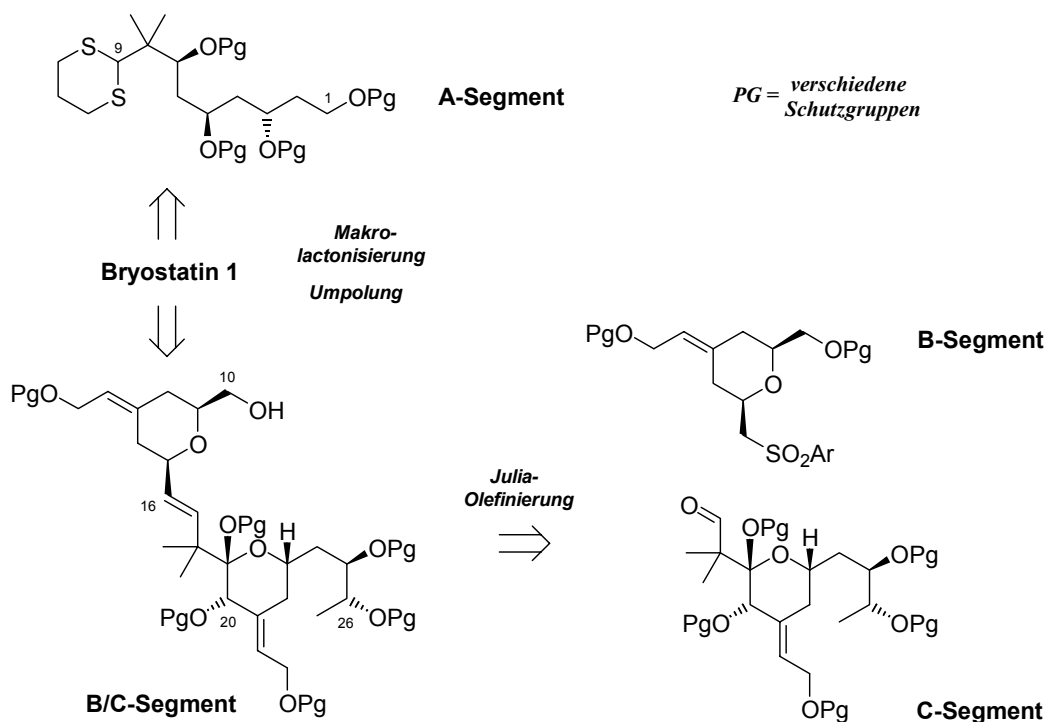
⁷⁴ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. (b) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 763.

⁷⁵ Kageyama, M.; Tamura, T.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

⁷⁶ (a) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526. (b) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.

⁷⁷ Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Obitsu, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376.

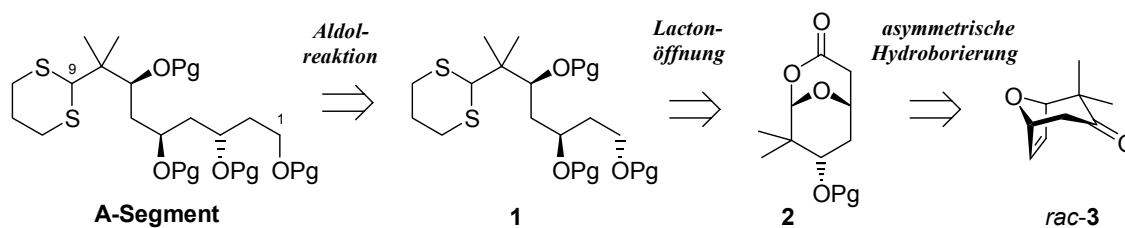
⁷⁸ In Kupplungsstudien führte die Deprotonierung des Sulfons zu einer Eliminierungsreaktion. Verantwortlich ist der zum Carbanion β -ständige THP-Sauerstoff, der eine Öffnung des cyclischen Systems bewirkt, siehe Fußnote 76b.



Schema 2 Alternative Kupplungsstrategie

Eine weitergehende Analyse der angestrebten Bryostatin 1 Totalsynthese erfordert die Berücksichtigung der Schutzgruppen. Der Naturstoff besitzt sieben unterschiedlich funktionalisierte Hydroxyfunktionen, die während der Synthese zum Teil selektiv geschützt bzw. freigelegt werden müssen. Folglich ist eine wohlüberlegte Schutzgruppenstrategie erforderlich, der sich die Synthesen der einzelnen Fragmente unterordnen müssen.⁷⁹

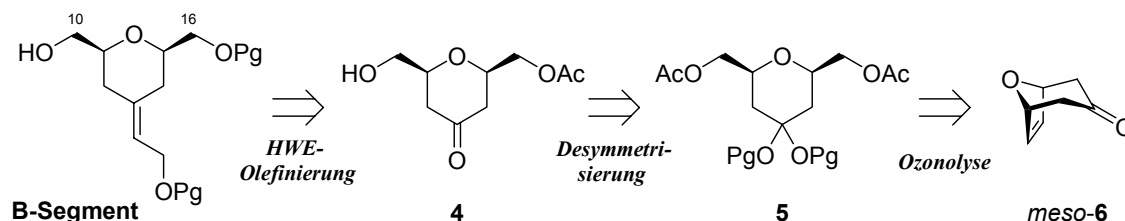
Retrosynthese des A-Fragments: Der C1-C9-Baustein sollte über eine aldolähnliche Reaktion aus einem C₇-Segment aufgebaut werden (Schema 3). Durch Spaltung der C₂/C₃-Bindung würde das Dithian **1** resultieren, dass auf das bicyclische Lacton **2** zurückgeführt werden kann. Dieses sollte in enantiomerenreiner Form aus dem racemischen Bicyclus *rac-3* hervorgehen. Die hierfür benötigten Transformationen wären eine Reduktion der Carbonylfunktion sowie eine asymmetrische Hydroborierung zur Funktionalisierung der Doppelbindung und eine oxidative Spaltung der C₂-Brücke (Oxidation, Baeyer-Villiger-Umlagerung).



Schema 3 Retrosynthetische Zerlegung des A-Segments.

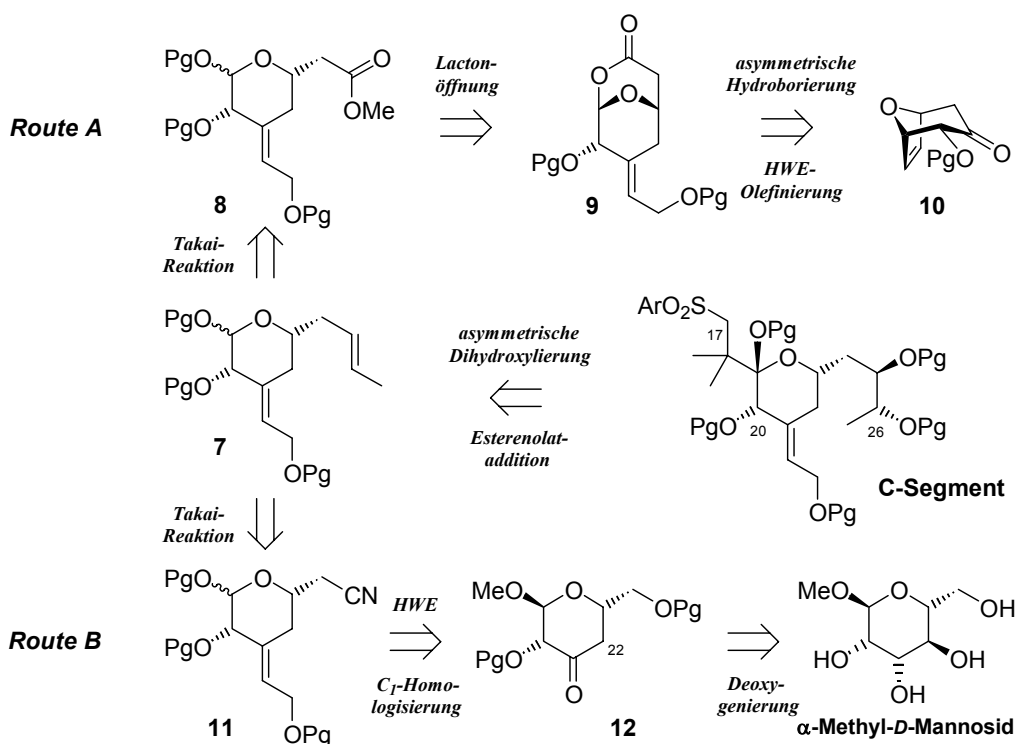
⁷⁹ Der Übersichtlichkeit halber wird hier noch keine Aussage über die zu wählenden Schutzgruppen gemacht.

Retrosynthese des B-Fragments: Zur Synthese des C10-C16-Bausteins sollte der Aufbau der exocyclischen Doppelbindung über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung erfolgen (Schema 4). Durch Anwendung enzymatischer Methoden würde eine Desymmetrisierung des Diacetats **5** den benötigten Olefinierungsvorläufer **4** generieren. Das Diacetat könnte seinerseits aus dem Bicyclus *meso*-**6** hervorgehen. Die Schützung der Carbonylfunktion und eine Ozonolyse mit anschließender Reduktion könnten zur benötigten Verbindung **5** führen, welche bereits die benötigte *cis*-C-Glycosidstruktur besitzt.



Schema 4 Retrosynthetische Analyse des B-Segments

Retrosynthese des C-Fragments: Zur Synthese des C17-C27-Fragments sollten im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann zwei alternative Syntheserouten erforscht werden. Das C-Fragment ließe sich in beiden Fällen auf ein gemeinsames Intermediat **7** (Schema 5) zurückführen, welches entweder aus dem Bicyclus **10** aufgebaut werden könnte, oder aus α -Methyl-D-Mannosid hervorgehen sollte. Ausgehend von dem einheitlichen Syntheseintermediat **7** wäre es denkbar, den verbleibenden C₄-Baustein über die Anlagerung eines Isobuttersäureenolats an eine Lactonfunktion an C19 einzuführen. Die auf diesem Wege erhaltene Esterfunktionalität an C17 könnte dann nach Reduktion, Substitution mit einem Thiolat sowie einer Oxidation des Thioethers die benötigte Kupplungsfunktionalität liefern. Das



Schema 5 Retrosynthetische Zerlegung des C-Segments.

vollständig funktionalisierte C-Fragment sollte schließlich über eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless zugänglich sein. Der Aufbau dieser Doppelbindung könnte in beiden Synthesewegen über die Takai-Reaktion eines Aldehyds erfolgen. Nach Route A ließe sich der Ester **8** auf das bicyclische Lacton **9** zurückführen. Dessen Darstellung ist in Analogie zur Synthese des A-Fragments durch oxidative Spaltung (asymmetrische Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger-Umlagerung) und nachfolgender Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung aus Bicyclus **10** denkbar. Der zweite Ansatz (Route B) würde den benötigten Aldehyd über eine Reduktion des Cyanids **11** hervorbringen. Die Synthese des Nitrils setzt eine C₁-Homologisierung des Alkohols **12** sowie die *E*-selektive Generierung der exocyclischen Doppelbindung voraus. Der Alkohol könnte seinerseits auf das wohlfeile α -Methyl-*D*-Mannosid zurückgeführt werden und sollte über eine differenzierende Schützung der Hydroxyfunktionen, Deoxygenierung an C22 und nachfolgender Oxidation aufgebaut werden können.

3.2 Das Oxabicyclenkonzept

Sämtliche Fragmente des Naturstoffs lassen sich auf 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketone zurückführen. Diese Bicyclen sind wertvolle Synthesebausteine zum Aufbau von Polyacetatstrukturen wie Bryostatin 1, deren effiziente Synthese über asymmetrische Aldolreaktionen zumeist nicht möglich ist.⁸⁰ Neuere Methoden können zwar zu einer erheblichen Steigerung der Selektivitäten führen, benötigen jedoch chirale Substrate zur Stereinduktion, deren Synthese sehr aufwendig sein kann.⁸¹ Die bereits vielseitig funktionalisierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]octenone weisen aufgrund ihrer definierten Konfiguration und Konformation eine hohe Stereokontrolle in weiteren Transformationen auf. Wegen des bereits vorhandenen 1,3-Funktionsgruppenabstands offerieren sie zudem einen leichten Zugang zu polyketidischen Strukturen.⁸² Eine [4+3]-Cycloaddition ermöglicht die nicht-iterative Darstellung der cyclischen Verbindungen.⁸³ Die Oxabicyclen *meso*-**6** und *rac*-**3** können auf diesem Wege durch Anwendung klassischer

⁸⁰ Während Polypropionatstrukturen über Aldolreaktionen mit α -substituierten, chiralen Enolethern stereoselektiv hergestellt werden können, führt die Abwesenheit des α -Substituenten zum Einbruch der Selektivitäten in der Synthese von Polyacetatbausteinen. Braun, M. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24.

⁸¹ Epoxidumlagerungen: (a) Jung, M. E.; D'Amico, D. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12208. (b) Jung, M. E.; Hoffmann, B.; Rausch, B.; Contreras, J.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3159. Dipolare Nitriloxidaddition: Bode, J. W.; Fraefel, N.; Muri, D.; Carreira, E. M. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2128. Intramolekulare Michael-Addition von Hemiacetal-Alkoxiden: Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446. Dithian-Epoxid-Kupplung: (a) Smith, A. B., III; Boldi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925. (b) Smith, A. B., III; Condon, S. M.; McCauley, J. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 35. Für einen Übersichtsartikel siehe: Schneider, C. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1445.

⁸² Übersicht zu diesem Thema: (a) Lautens, M. *Synlett* **1993**, 177. (b) Woo, S.; Keay, B. A. *Synthesis* **1996**, 669. (c) Chiu, P.; Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 1.

⁸³ Übersichtsartikel zur [4+3] Cycloaddition: (a) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1972**, *11*, 324. (b) Hoffmann, H. M. R.; Clemens, K. E.; Smithers, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940. (c) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163. (d) Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 29. (e) Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611. (f) Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *Org. React.* **1997**, *51*, 351.

Methoden aus Tetrabromaceton⁸⁴ bzw. 3-Chlor-3-methyl-2-butanon⁸⁵ und Furan dargestellt werden. Diese klassischen Syntheseverfahren vermögen unsymmetrisch substituierte 8-Oxabicyclo[3.2.1]ketone allerdings nur in racemischer Form zu generieren. Zur Darstellung des chiralen Bicyclus **10** wurde somit ein asymmetrisches Cycloadditionsprotokoll entwickelt,⁸⁶ bei dem silylierte Enoether statt der halogenierten Ketone eingesetzt wurden.⁸⁷

3.3 Der Chiron Approach

Zum Aufbau des C-Fragments bietet sich neben dem Oxabicyclenansatz eine Synthesestrategie an, deren Ausgangsstoffe die benötigten stereochemischen Informationen bereits in sich tragen. Diese Methode bedient sich der natürlich vorkommenden, optisch aktiven Rohstoffe und überträgt die Chiralitätszentren und Funktionalitäten des enantiomerenreinen Startmaterials auf das zu synthetisierende Fragment. Die Quelle dieser asymmetrischen Bausteine ist der sogenannte *chiral pool* und beinhaltet unter anderem Kohlenhydrate, Aminosäuren, Terpene, Lipide und Hydroxysäuren. Insbesondere die Zucker besitzen viele Eigenschaften, aufgrund derer sie attraktive Ausgangsmaterialien für die organische Synthese sind:

- Die optisch reinen Saccharide stellen die in der Natur am weitesten verbreitete Klasse organischer Verbindungen dar, durch deren einfache Isolierung große Substanzmengen in zumeist kristalliner Form und zu einem geringen Preis bereitgestellt werden können.⁸⁸
- Im Gegensatz zu fossilen Rohstoffen werden die Kohlenhydrate durch erneuerbare Organismen auf photochemischen Wege hergestellt.
- Sie besitzen bereits eine Vielzahl asymmetrischer Zentren und Funktionalitäten.
- Die stereochemischen, konformativen und funktionellen Merkmale der Kohlenhydrate ermöglichen eine hohe Regio- und Stereokontrolle in vielen Reaktionen.

Trotz dieser Vorteile haben die Kohlenhydrate noch keine breite Anwendung in der chemischen Industrie⁸⁹ sowie in der Synthese von Naturstoffen erfahren. Dieses beruht auf einer Überfunktionalisierung der Zuckermoleküle. Es sind mehr chirale Zentren entlang der C₆-Kette

⁸⁴ Hoffmann, H. M. R.; Iqbal, M. N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4487.

⁸⁵ Föhlisch, B.; Herter, R. *Synthesis* **1982**, 976.

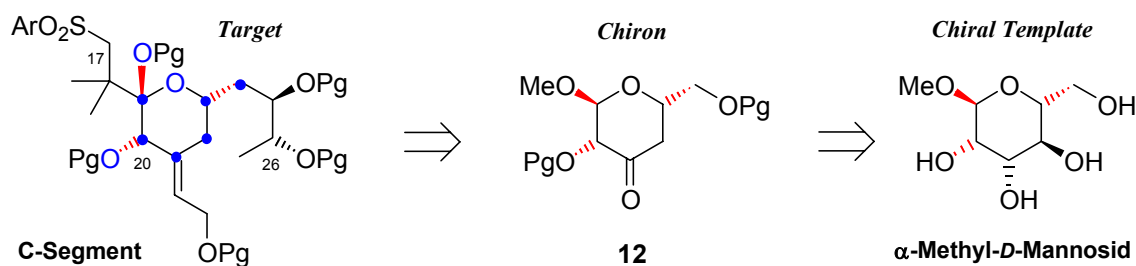
⁸⁶ Chirale Bicyclen können außerdem aus *racemischen* Cycloaddukten über eine Racematspaltung erhalten werden. Ist es möglich, die Bestandteile des Racemats in einzelne diastereomere oder konstitutionsisomere Verbindungen zu überführen, die jeweils als Ausgangsverbindungen in der Synthese eine Anwendung finden, geht kein Startmaterial verloren. Diese Racemic-Switch-Operation führt zu Oxabicyclenpaaren, welche nach Trennung gezielt in enantiomerenreine, polyoxygenierte Bausteine umgewandelt werden können. (a) Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3313. (b) Vakalopoulos, A.; Smits, R. Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538.

⁸⁷ (a) Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337. (b) Stark, C. B. W.; Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 684. (c) Beck, H.; Stark, C. B. W.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 883. (d) Für einen Übersichtsartikel zu diesem Thema siehe: Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1968.

⁸⁸ Die Sucrose-Weltproduktion belief sich im Jahr 2000/2001 auf 130 Millionen metrische Tonnen bei einem Preis von durchschnittlich 30 Cent pro Kilogramm.

⁸⁹ Lichtenthaler, F. W. *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 69.

vorhanden als für die Darstellung der meisten Zielmoleküle benötigt werden und bestimmte Funktionalitäten fehlen. Insbesondere die nicht vorhandenen olefinischen und carbonylischen Doppelbindungen werden für die moderne organische Synthese benötigt.⁹⁰ Zur Lösung dieser Probleme wurden eine Vielzahl synthetischer Operationen erforscht, um die Zahl der Asymmetriezentren und Hydroxygruppen zu reduzieren und dabei gleichzeitig neue Funktionalitäten einzuführen.⁹¹ Eine Methode beruht auf der Spaltung der Kohlenstoffkette und dem weiteren Ausbau zu enantiomerenreinen C₃-Kupplungsbausteinen,⁹² die z. B. auch eine Anwendung in den Bryostatin Fragmentsynthesen erfahren haben.⁹³ Diese Strategie nutzt jedoch nicht das volle Potential der Aldosen, so dass alternative Verfahren entwickelt wurden. Ein Ansatz dieser Art beinhaltet die sequentielle Modifikation von Monosacchariden, welche zu einem spezifischen, maßgeschneiderten C₆-Vorläufer eines Zielmoleküls führt und bereits mehrfach in der Synthese von komplexen Naturstoffen angewendet wurde.⁹⁴ Zur Planung einer solchen Reaktionssequenz müssen die mit einem Zucker korrelierenden, zumeist verborgenen oder nicht erkennbaren Strukturen des Syntheseziels bestimmt werden. Eine retrosynthetische Betrachtung der molekularen Struktur des Naturstoffs sollte zunächst zu einem chiralen Synthone (*chiron*) führen, das wiederum auf ein Element des *chiral pools* (*chiral template*) zurückgeführt werden kann.⁹⁵ Dabei ist darauf zu achten, dass im *chiron* möglichst alle benötigten Funktionalitäten für die weiteren Transformationen vorhanden sind, es bereits sämtliche chiralen Informationen des Zielmoleküls trägt und die strukturellen Merkmale des Zuckergerüsts zu erkennen sind.



Schema 6 Der Chiron Approach zum C17-C27-Fragment von Bryostatin 1. Rot: Asymmetriezentren aus α -Methyl-D-Mannosid, Blau: Atome aus α -Methyl-D-Mannosid.

⁹⁰ Lichtenthaler, F. W. Sugar-derived Building Blocks for the Synthesis of Non-Carbohydrate Natural Products, in: *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry* (Witczak, Z. J.; Tatsuta, K.; Eds.), ACS Symposium Series Nr. 841, Washington, DC **2003**, 47-83.

⁹¹ Hanessian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry* **1997**, Dekker, New York.

⁹² Für eine Übersicht siehe: Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.

⁹³ Das C₃-Synthon 2,3-O-Isopropyliden-D-glyceraldehyd wurde zur Synthese der Bryostatin 3 Nordhälfte nach Nishiyama-Yamamura benutzt; (S)-Glycidol fand eine Anwendung zur B-Fragmentsynthese nach Hale bzw. Thomas (a) Ohmuri, K.; Suzuki, T.; Miyazawa, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4981. (b) Hale, K. J.; Hummersone, M. G.; Bhatia, G. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2189. (c) Maguire, R. J.; Munt, S. P.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2853.

⁹⁴ Boons, G.-J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis with Carbohydrates*, Sheffield Academic Press, Sheffield, **2000**.

⁹⁵ Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach* **1983**, Pergamon Press.

Eine Anwendung des *chiron approach*-Konzepts auf die Bryostatin 1 C-Ring Synthese führt zu α -Methyl-*D*-Mannosid und dem *chiron* **12** (Schema 6). Der Tetrahydropyranring des C17-C29-Fragments korreliert offensichtlich mit der cyclischen Struktur des Ausgangsmaterials. Zwei Asymmetriezentren an C20 und an C23 gehen dabei direkt auf das Glycosid zurück, während das in einer Esterenolataddition neu zu generierende Stereozentrum an C19 einer anomeren Kontrolle unterliegt.⁹⁶ In der Fragmentsynthese ermöglicht die individuelle Stereochemie des Zuckerbausteins zunächst eine differenzierende Schützung der einzelnen Hydroxyfunktionen. Nach einer Deoxygenierung und Oxidation erhält man Zugang zum *chiron* **12**, dessen Funktionalisierung den sequentiellen Aufbau des C-Rings gestattet. Das anomere Zentrum kann als latenter Aldehyd angesehen werden (Funktionalitätsnummer 2) und ermöglicht den Ausbau der C19-Seitenkette, die Ketofunktion an C21 gewährleistet die Generierung der exocyclischen Doppelbindung über Wittig-analoge Chemie und der primäre Alkohol ist die Ausgangsfunktionalität zur Einführung der 1-Propenyleinheit.

Auch bereits publizierte C-Fragment-Synthesen greifen auf die Chiralität der Saccharide zurück, um Stereozentren in das Bryostatingerüst einzuführen.⁹⁷ Dabei wurden C₆-Synthone zur Generierung der C22-C27-Kohlenstoffkette benutzt,⁹⁸ während die im Rahmen dieser Dissertation anvisierte Verwendung des *chiral pools* erstmalig den Aufbau der kompletten Tetrahydropyraneinheit des C-Rings auf einen Zuckerbaustein zurückführt.

4 Synthesewege zu den Bryostatinen und den Fragmenten

Bislang konnten nur drei Bryostatine über chemische Totalsynthesen dargestellt werden. Die erste Synthese eines Vertreters der Naturstoffklasse gelang 1990 und geht auf Masamune *et al.* zurück.⁷⁵ Diese Pionierarbeit benötigte 80 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 42 Schritten und führte mit einer Gesamtausbeute von nur 0.005% zu Bryostatin 7. Eine ursprünglich anvisierte Darstellung von Bryostatin 1 scheiterte an der Differenzierung der Hydroxylgruppen an C7 und C20.⁹⁹ 1998 publizierten Evans *et al.* eine leistungsfähigere Synthese von Bryostatin 2.⁷⁶ Das Makrolid konnte in einer längsten linearen Sequenz von 37 Stufen und einer Ausbeute von 0.07% generiert werden. Der Aufbau der Fragmente gelang dabei über effiziente Aldolreaktionen. Nachdem die drei

⁹⁶ Bei der Darstellung des C17-C27-Fragments von Bryostatin 3 können sogar 3 Stereozentren des Zuckers übernommen werden. Seidel, M. C. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover, **2004**.

⁹⁷ Zur Synthese eines Pelorusid A Fragments, dessen C1-C10-Einheit eine starke strukturelle Verwandtschaft mit dem C-Segment der Bryostatine aufweist, wurde ebenfalls eine Aldose als Startmaterial benutzt. Gurjar, M. K.; Pedduri, Y.; Ramana, C. V.; Puranik, V. G.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 387.

⁹⁸ (a) Ohmori, K.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515. (b) Roy, R.; Rey, A. W.; Charron, M.; Molino, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1308.

⁹⁹ Im Bryostatin 7 tragen diese Hydroxylgruppen identische Substituenten, so dass eine Differenzierung nicht notwendig ist.

Tetrahydropyranringe schon zu einem recht frühen Zeitpunkt der Synthese verknüpft worden waren, mussten weitere Funktionalisierungen unter erschwerten Bedingungen am Makrocyclus durchgeführt werden. Im Jahre 2000 wurde schließlich die Darstellung von Bryostatin 3 von Nishiyama und Yamamura veröffentlicht.⁷⁷ Dieses besitzt aufgrund des zusätzlichen Stereozentrums an C22 die höchste strukturelle Komplexität der Naturstoffklasse. Trotzdem gelang es das Makrolid in einer längsten linearen Sequenz von 40 Stufen mit einer beeindruckenden Gesamtausbeute von 0.5% aufzubauen. Neben diesen drei Totalsynthesen wurden verschiedene fortgeschrittene Fragmentsynthesen *en route* zu Bryostatin 1 und 11 publiziert.¹⁰⁰ Eine detaillierte Darstellung sämtlicher synthetischer Arbeiten ist im Rahmen dieser Dissertation nicht möglich. Einzelne Aspekte werden jedoch an entsprechender Stelle diskutiert. Im Folgenden werden die bislang effizienteste C-Fragment-Synthese von Hale *et al.* vorgestellt sowie die bisherigen Bemühungen auf dem Weg zur Totalsynthese von Bryostatin 1 im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann erläutert.

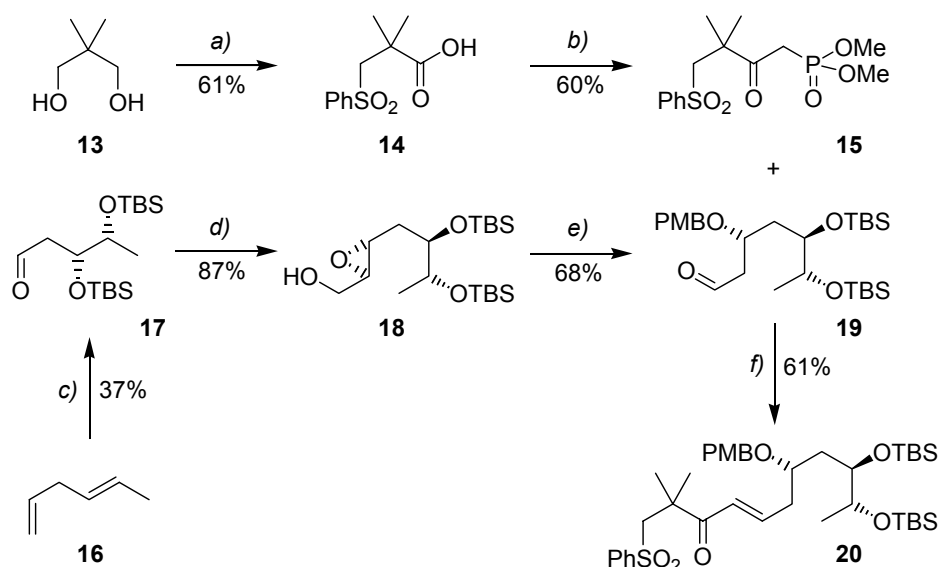
4.1 Synthese des C17-C27-Fragments nach Hale (2003)

Die aktuelle Synthese des C-Fragments von Bryostatin 1 nach Hale *et al.* erfolgte über einen eleganten, konvergenten Aufbau aus zwei Bausteinen, welche in einer Olefinierungsreaktion nach Roush-Masamune¹⁰¹ zusammengefügt wurden.¹⁰² Die Darstellung des ersten Kupplungspartners **15** gelang in fünf Stufen aus 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol (Schema 7). Nach Einführung des Thioethers und Oxidation zum Sulfon wurde die Säure **14** in einen Methyl ester überführt, der mit Methyl-dimethylphosphonat zum korrespondierenden β -Ketophosphonat umgesetzt werden konnte. Der zweite Kupplungsbaustein lässt sich auf 1,4-Hexadien zurückführen. Eine Sharpless AD-Reaktion ergab eine Mischung dreier Produkte, aus der das benötigte monodihydroxylierte, terminale Alken in hoher Stereoselektivität isoliert werden konnte. Über eine Reaktionssequenz aus verschiedenen Oxidationen, Wittig-Reaktion sowie einer Reduktion gelang die Darstellung des Epoxids **18**. Dieses wurde nach regioselektiver Öffnung und weiteren Schutzgruppenmanipulationen in den benötigten Aldehyd **19** transformiert. Die Olefinierung unter den Bedingungen nach Roush und Masamune führte in *E*-selektiver Reaktion zum Enon **20**, das nach Hydrierung unter sauren Bedingungen zum Glycol **21** cyclisierte (Schema 8). Ein Umschützen der Hydroxyfunktionen und DDO-Oxidation lieferten ein labiles Glycalepoxid, dessen subsequente Öffnung und Oxidation das Methylacetal

¹⁰⁰ Übersicht zur Total- und Fragmentsynthese der Bryostatine: (a) Norcross, R. D.; Patterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041. (b) Mutter, R.; Wills, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1841. (c) Hale, K. J.; Hummersone, M. G.; Manaviar, S.; Frigerio, M. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413.

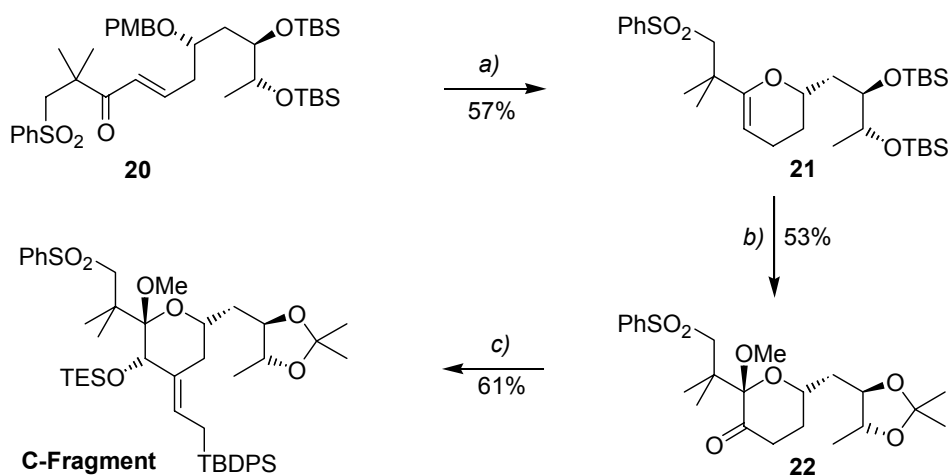
¹⁰¹ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfield, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.

¹⁰² Hale, K. J.; Frigerio, M.; Manaviar, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 503.



Schema 7 Synthese des C-17/C-27 Fragments (1) nach Hale et al. Reaktionsbedingungen: a) 1. (PhS)₂, Bu₃P, DMF, 70°C; 2. Oxone, THF/MeOH/H₂O; 3. RuCl₃·xH₂O, NaIO₄, MeCN/CCl₄/H₂O, 0°C → rt; b) 1. K₂CO₃, MeI, DMF; 2. (MeO)₂P(O)Me, *n*-BuLi, THF, -78°C; c) 1. AD-Mix-β, ^tBuOH/H₂O, 0°C; 2. TBSCl, Imidazol, DMF, 85°C; 3. OsO₄ (kat.), NaIO₄, THF/H₂O, 0°C → rt; d) 1. Ph₃PCHCO₂Et, DCM; 2. *i*-Bu₂AlH, DCM/Toluol, -60°C; 3. (-)-DET, Ti(O*i*Pr)₄, ^tBuOH/DCM, 4 Å MS, -40°C → -25°C; e) 1. Red-Al, THF, -20°C; 2. 4-MeOC₆H₄CH(OMe)₂, PPTS, DMF, -55°C; 3. *i*-Bu₂AlH, Toluol/DCM, 0°C; 4. Me₂SO, (COCl)₂, DCM, -78°C → -55°C; f) LiCl, *i*-Pr₂NEt, MeCN.

22 ergab. Im Anschluss erfolgte der Aufbau der exocyclischen Doppelbindung mittels einer Aldolreaktion. Die letzten Transformationen zur Vollendung der C-Fragmentsynthese beinhalteten eine Luche-Reduktion sowie eine Silyl-Schützung des entstandenen Alkohols.

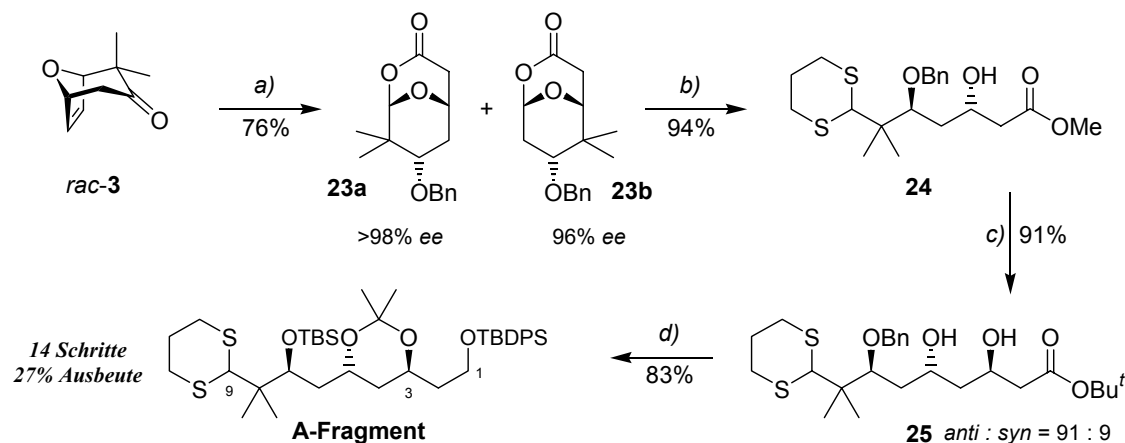


Schema 8 Synthese des C-17/C-27 Fragments (2) nach Hale et al. Reaktionsbedingungen: a) 1. 20% Pd(OH)₂/C, H₂, MeOH; 2. CSA, Benzol, Δ; b) 1. *n*-Bu₄NF, THF; 2. Me₂C(OMe)₂, PPTS, Me₂CO, 40°C; 3. DDO, 4 Å MS, MeOH/Me₂C(OMe)₂, dann PPTS, 0°C → rt; 4. PDC, DMF; c) 1. *n*-BuLi, TBDPS-OCH₂CHO, THF, -78°C → 0°C; 2. CeCl₃·5H₂O, MeOH, -78°C, dann NaBH₄, 0°C → rt; 3. TESOTf, 2,6-Lutidin, 0°C → rt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine bis *dato* konkurrenzlose Syntheseroute zum C17-C27-Fragment entwickelt wurde, deren längste lineare Sequenz aus nur 20 Schritten besteht.¹⁰³ Die Gesamtstufenzahl beläuft sich auf 25 Stufen bei einer Ausbeute von 2.5%.

4.2 Vorarbeiten im AK Hoffmann

Synthese des A-Fragments: Ausgehend vom racemischen, geminal dimethylierten Bicyclus *rac-3* wurden die Grundlagen einer effizienten A-Fragmentsynthese von J. M. Weiss¹⁰⁴ gelegt.¹⁰⁵ Die Optimierung und Vollendung der Synthese geht auf A. Vakalopoulos zurück und wird im Folgenden erläutert.¹⁰⁶ Das racemische Cycloadditionsprodukt wurde durch asymmetrische Hydroborierung¹⁰⁷ in die isomeren Oxabicyclen **23a** und **23b** überführt, deren säulenchromatographische Trennung möglich war. Das nun enantiomerenrein vorliegende Lacton **23a** wurde durch eine basische Methanolyse zu einem Lactol umgesetzt, dessen



Schema 9 Synthese des C1-C9-Fragments nach A. Vakalopoulos. Reaktionsbedingungen: a) 1. L-Selectrid®, THF, -78°C, dann NaOH, H₂O₂, 98%; 2. BnBr, NaH, THF, rf, 98%; 3. (-)-Ipc₂BH, THF, -15°C, dann NaOH, H₂O₂, 92%; 4. PCC, DCM, 96%; 5. *m*CPBA, NaHCO₃, DCM, 90%; b) 1. K₂CO₃, MeOH, 99%; 2. HS(CH₂)₃SH, BF₃•OEt₂ (3eq), MeNO₂, -20 → -15°C, 95%; c) 1. CH₃CO₂^tBu (5eq), LDA, THF, -78 → -20°C, 94%; 2. Me₄NBH(Ac)₃, MeCN/AcOH (1:1), -35°C → -25°C, 97%; d) 1. (CH₃)₂C(OMe)₂, *p*-TsOH (kat.), 88%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 99%; 3. LDBB (10eq), THF, -78°C → -50°C, 98%; 4. TBDPSCI, Imidazol, 99%; 5. TBSOTf, Imidazol, DMF, 60°C, 99%.

¹⁰³ Eine zuvor publizierte Synthese benötigte sogar nur 18 lineare Stufen. Das so generierte C17-C27-Fragment konnte jedoch aufgrund einer inkompatiblen Schutzgruppenstrategie nicht mit der Nordhälfte gekuppelt werden. Hale, K. J.; Frigerio, M.; Manaviar, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3791.

¹⁰⁴ (a) Weiss, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3913. (b) Weiss, J. M. *Dissertation*, Universität Hannover, **1997**.

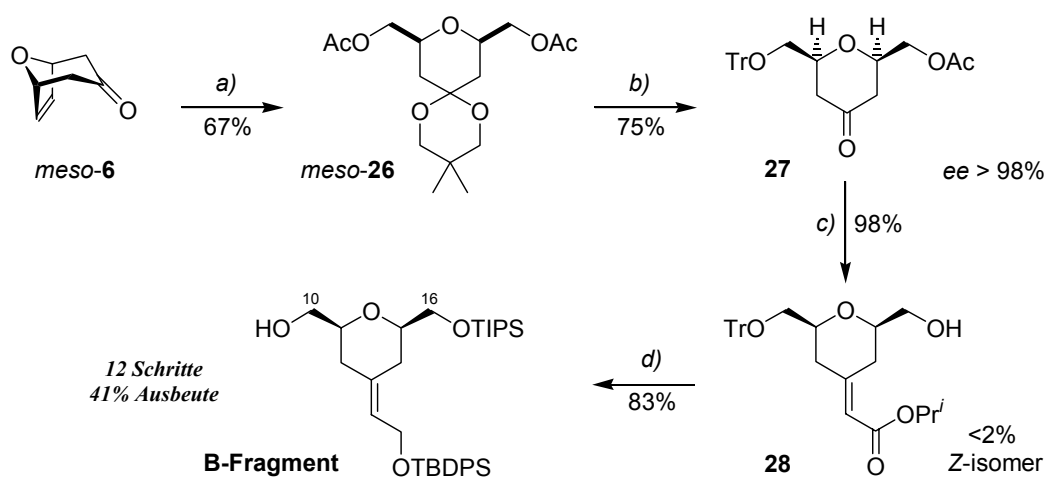
¹⁰⁵ Ein weiter synthetischer Ansatz geht auf F. T. J. Lampe und O. Gaertzen zurück und führte zu einem C1-C9 Kupplungsbaustein, welcher über eine Cyanhydrin vermittelte Kupplung mit dem B-Fragment verknüpft werden sollte. (a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1931. (b) Lampe, T. F. J. *Dissertation*, Universität Hannover, **1996**. (c) Gaertzen, O. *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

¹⁰⁶ Vakalopoulos, A. *Dissertation*, Universität Hannover, **2000**.

¹⁰⁷ (a) Brown, H. C.; Brigley, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486. (b) Brown, H. C.; Singaram, B.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287.

anschließende Öffnung zum Dithian **24** unter lewis-sauren Bedingungen gelang. Weitere Schlüsselschritte beinhalteten eine Claisenkondensation zur C₂-Verlängerung und eine Saksena-Evans-Reduktion¹⁰⁸ zur Generierung des Stereozentrums an C3. Trotz der Racematspaltung auf der fünften Stufe konnte der C1-C9-Baustein in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 27% und einer Stufenzahl von nur 14 Schritten dargestellt werden.

Synthese des B-Fragments: Der *meso*-Bicyclus *meso*-**6** diente als Vorläufer für eine B-Fragmentsynthese, die von F. T. J. Lampe in 12 Stufen und 16% Gesamtausbeute vollendet werden konnte.¹⁰⁹ Optimierungsarbeiten der bestehenden Synthesesequenz von A. Vakalopoulos führten zu einer Steigerung der Ausbeute der Reaktionsfolge auf 41% und werden hier kurz beschrieben.¹⁰⁶ Die enzymatische Desymmetrisierung des Diacetats *meso*-**26**, das seinerseits durch ozonolytische Spaltung aus dem oxabicyclischen Stammketon erhältlich ist, gelang mit PS-Lipase. Nach Entschützung der maskierten Ketofunktionalität des Ketals **26** und weiteren Schutzgruppenmanipulationen schloss sich eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zum Aufbau der exocyclischen Doppelbindung an. Die hohe *E*-Selektivität der Olefinierungsreaktion beruht dabei auf der entfernten Kontrolle (1,5-Abstand) der Tritylgruppe an C10 und der Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Phosphonats.¹¹⁰



Schema 10 Synthese des C10-C16-Fragments nach A. Vakalopoulos. Reaktionsbedingungen: a) 1. 2-Ethyl-2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan, *p*-TsOH (kat.), 30 bis 55 mmHg, 75%; 2. O₃, MeOH/DCM, -78°C → -20°C, dann NaBH₄, -20°C → rt, 98%; 3. Ac₂O, DMAP (kat.), Pyridin, 91%; b) 1. Lipase PS, Toluol/Phosphat-Puffer (1:4), pH 7, 96%; 2. Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (kat.), Aceton, 93%; 3. TrCl, Et₃N, DMAP (kat.), DCM, 84%; c) 1. K₂CO₃, H₂O/MeOH, 0°C, 99%; 2. (*i*PrO)₂P(O)CH₂CO₂*i*Pr, NaH, Toluol, -7°C, 99%; d) 1. TIPSCl, Imidazol, DMF, 98%; 2. DIBAH, Toluol, -65°C → -20°C, 97%; 3. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 93%; 4. ZnBr₂, DCM/MeOH, 0°C → rt, 94%.

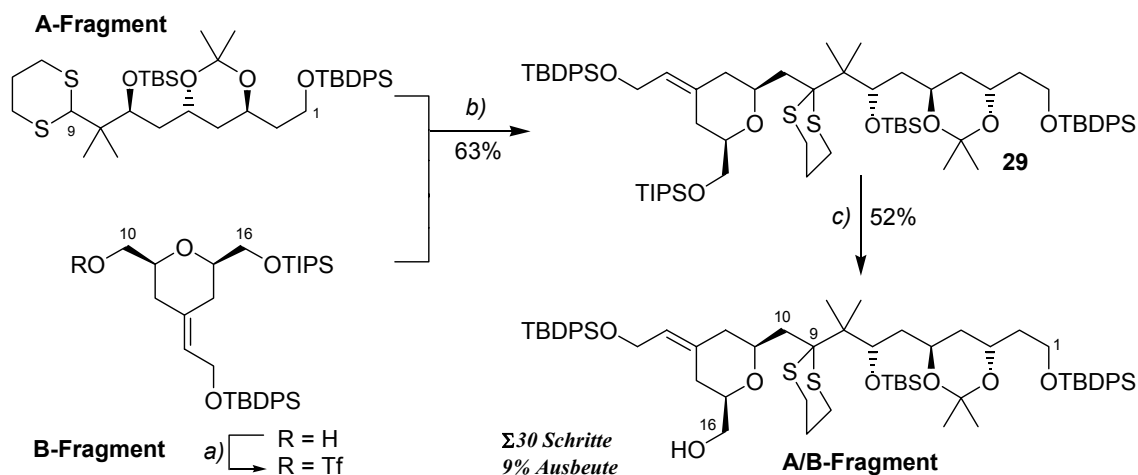
¹⁰⁸ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560. (b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.

¹⁰⁹ (a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1931.

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

¹¹⁰ Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2637.

Kupplung zur Nordhälfte: Nach Abschluss der A- und B-Fragmentsynthesen gelang A. Vakalopoulos eine Verknüpfung der beiden Kupplungsbausteine und die weitere Ausarbeitung zum C1-C16-Fragment der Bryostatine.¹¹¹ Detaillierte Kupplungsstudien in Abhängigkeit der verwendeten Schutzgruppen führten zu einer erfolgreichen Umsetzung eines Triflats des B-Fragments mit dem Anion des Thioacetals an C9 des A-Segments. Das labile Kupplungsprodukt **29** konnte in 63% Ausbeute isoliert und in einer längsten linearen Sequenz von nur 17 Stufen zu einem Vorläufer für die Olefinierungsreaktion mit der Südhälfte umgesetzt werden.¹¹²



Schema 11 Synthese der nördlichen Hemisphäre. Reaktionsbedingungen: a) TiF_4 , 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methyl-pyridin, DCM, -78°C , 99%; b) *tert.*-BuLi, THF/HMPA, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$, 63%; c) 1. TBAF/HOAc (1:1, 20 eq), THF, 73%; 2. TBDPSCl (2.1 eq), Imidazol, DCM, $-30^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 71%.

Synthese des C-Fragments - Oxabicyclenansatz: In Studien der 1. Generation bedienten sich I. Rose,¹¹³ M. Schinner¹¹⁴ und U. Eggert¹¹⁵ racemischer Bicyclen zur Synthese des C-Rings. Dabei konnten wichtige Ansätze entwickelt werden, jedoch blieben die Probleme der Isobuttersäure-Anlagerung, der Sulfogenerierung und der asymmetrischen Dihydroxylierung ungelöst. Eine Strategie der zweiten Generation von C. B. W. Stark ging von einem chiralen Bicyclus aus und wird im Folgenden kurz erläutert.¹¹⁶ Über eine asymmetrische [4+3]-Cycloaddition wurde zunächst der Oxabicyclus **32** mit einer guten Diastereoselektivität von 7.5:1 hergestellt. Eine anschließende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Aufbau der exocyclischen Doppelbindung führte nach Anwendung der bereits etablierten dreistufigen Oxidationssequenz (Hydroborierung, Oxidation, Baeyer-Villiger) zum bicyclischen Lacton **33**. Dessen Öffnung und nachfolgende Reduktion lieferten den Aldehyd **34**, der als Substrat für eine Takai-Reaktion diente. Nachdem eine C_2 -Verlängerung an C19 über eine ringöffnende

¹¹¹ Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 929.

¹¹² Zur Generierung eines kupplungsfähigen Bausteins bedarf es nur noch der Oxidation an C16 zum Aldehyd.

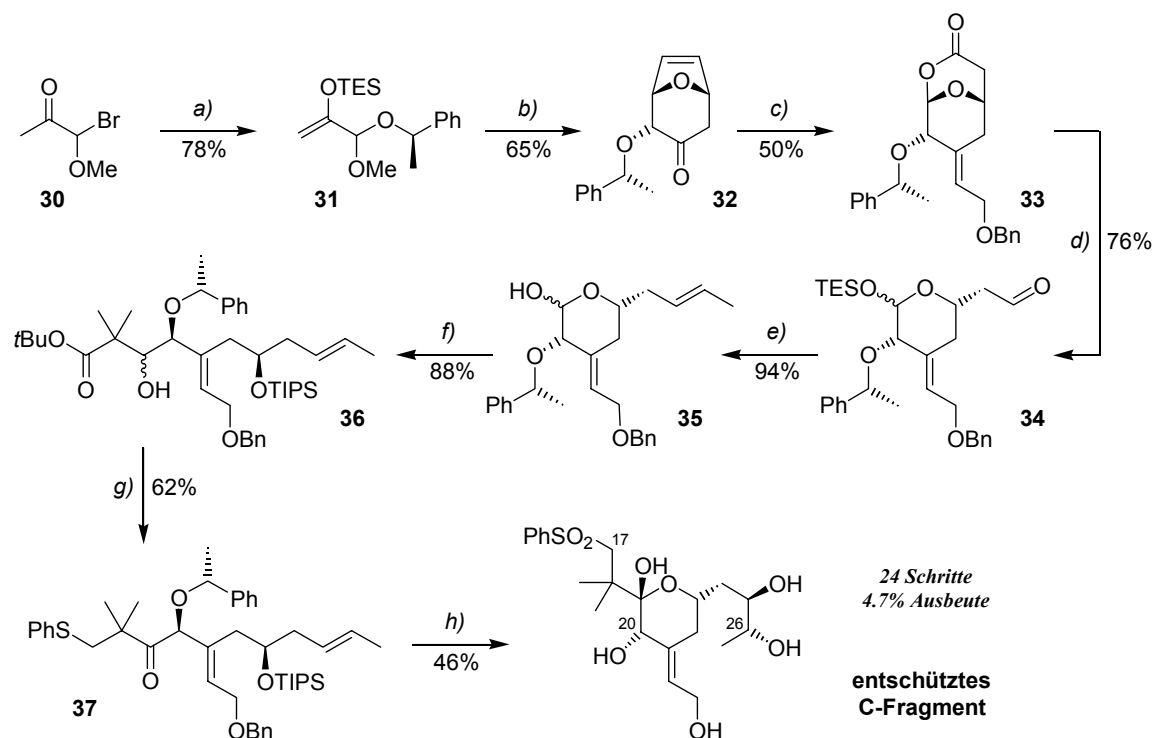
¹¹³ Rose, I. *Dissertation*, Universität Hannover, **1997**.

¹¹⁴ Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

¹¹⁵ Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover.

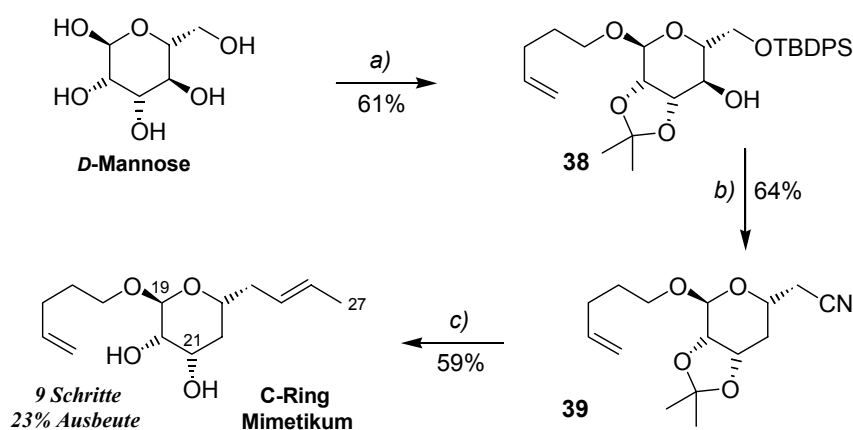
¹¹⁶ Stark, C. B. W. *Dissertation*, Universität Hannover, **2000**.

Reformatsky-Reaktion gelungen war, konnte der entstandene Ester **36** mittels einer Reduktion und folgender Überführung in ein Mesylat durch eine nucleophile Substitution zum Thioether **37** transformiert werden. Anschließend wurde der Thioether zum Sulfon oxidiert und die Doppelbindung an C25/C26 dihydroxyliert. Letzteres war mittels einer Sharpless AD-Reaktion möglich. Dabei konnte das Dihydroxylierungsprodukt in einem Diastereomerenüberschuss von nur 46% isoliert werden. Die letzten Transformationen bestanden aus Schutzgruppenmanipulationen und führten zum einem C-Ring-Vorläufer, dessen Darstellung 24 Stufen benötigte (4.8% Gesamtausbeute). Zur Vollendung der C17-C27-Fragmentsynthese bedürfte es noch einer differenzierenden Schützung der fünf Hydroxyfunktionen.



Schema 12 Synthese des C17-C27-Fragments nach C. B. W. Stark. Reaktionsbedingungen: a) 1. (S)-(-)-1-Phenylethanol, *n*BuLi, THF, -78°C, 92%; 2. LDA, TESCl, THF, -78°C, 85%; b) Furan, TMSOTf, DCM, -95°C, 65%; c) 1. (EtO)₂P(O)CH₂CO₂*i*Pr, NaH, Toluol, 70°C, 87%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 98%; 3. BnBr, NaH, *n*Bu₄NI (kat.), THF, rf, 89%; 4. (-)Ipc₂BH, THF, -10°C → -5°C, 92%, >99% ee; 5. PCC, NaOAc, 4Å MS, DCM, 86%; 6. *m*CPBA, NaHCO₃, DCM, 0°C → rt, 83%; d) 1. K₂CO₃, MeOH, 0°C, 85%; 2. TESCl, Imidazol, DMF, 98%; 3. DIBAH, DCM, -78°C, 92%; e) 1. CH₃CHI₂, CrCl₂, THF, 96%; 2. TBAF, THF, 0°C, 98%; f) 1. (CH₃)₂CHBrCO₂^tBu, Zn (aktiviert), THF, rf, 90%; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 98%; g) 1. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 83%; 2. MsCl, Et₃N, DCM, -50°C → -30°C, 93%; 3. Dess-Martin-Reagenz, DCM, rt, 91%; 4. NaSPh, 15-Krone-5 (kat.), DMSO, 65°C, 89%; h) 1. (NH₄)₆Mo₇O₂₇·4H₂O, H₂O₂, EtOH, 93%; 2. (DHQD)CLB (20mol%), OsO₄, K₃FeCN₆, K₂CO₃, MeSO₂NH₂, ^tBuOH/H₂O (1:1), 70%; 3. FeCl₃ (wasserfrei), DCM, 0°C, 86%; 3. TBAF, THF, rt, 83%.

Synthese des C-Fragments – Chiron Approach: Erste Studien, in denen ein Bryostatin 1 C-Ring Vorläufer aus einem *chiral template* aufgebaut wurde, gehen auf A. Vakalopoulos zurück.¹⁰⁶ Die wohlfeile *D*-Mannose diente als chirales Ausgangsmaterial und konnte durch differenzierende Schützungen in den Alkohol **38** überführt werden. Dieser wurde nach Barton-McCombie deoxygeniert und nach Freilegung der primären Hydroxyfunktion über eine C₁-Homologisierung zum Nitril **39** umgesetzt. Die folgende Reduktion zum Aldehyd und die anschließende Julia-Olefinierung ermöglichten den vollständigen Ausbau der C23-Seitenkette. Schließlich konnten die als Acetonid geschützten Hydroxyfunktionen freigelegt werden und so ein C-Ring-Mimetikum in 9 Stufen und 23% Gesamtausbeute erhalten werden.¹¹⁷ Ein direkter Vergleich dieser Syntheseroute mit dem Oxabicyclenansatz ist aufgrund uneinheitlicher Syntheseintermediate nicht möglich.



Schema 13 Synthese eines C19-C27-Mimetikums nach A. Vakalopoulos. Reaktionsbedingungen: a) 1. 4-Penten-1-ol, CSA (kat.), 95°C, 92%; 2. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 0°C, dann CSA, 2-Methoxypropen, 0°C, 66%; b) 1. Thiocarbonyldiimidazol, Toluol, rf, 93%; 2. Bu₃SnH, AIBN (kat.), Toluol, rf, 75%; 3. TBAF, THF, 0°C, 93%; 4. Tf₂O, 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methyl-pyridin, DCM, -78°C, dann MeCN, Bu₄NCN, -78°C → 0°C, 98%; c) 1. DIBAH, DCM, -78°C, 91%; 2. PTSO₂Et, KHMDS, DME, -60°C → rt, 84% (*E* : *Z* = 4 : 1); 3. *p*-TsOH, (CH₂OH)₂, MeOH/DCM, 97%.

¹¹⁷ M. C. Seidel war es möglich die Hydroxfunktionen des in Schema 13 gezeigten C-Ring-Mimetikums zu differenzieren. Seidel, M. C. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 2000.

5 Synthese der Südhälfte von Bryostatin 1

5.1 Darstellung des C19-C27-Schlüsselbausteins

Der Darstellung der Tetrahydropyraneinheit, deren olefinische Seitenketten an C21 und C23 bereits aufgebaut worden sind, kommt eine zentrale Bedeutung zu, da ausgehend von diesem C-Ring-Segment eine bereits etablierte Syntheseroute zur Einführung der verbleibenden C₄-Einheit an C19 benutzt werden könnte. Die Reihenfolge des Aufbaus der olefinischen Struktur motive ist prinzipiell beliebig wählbar und wird in den folgenden Kapiteln untersucht.

5.1.1 Erste Strategie: Früher Ausbau der C23-Seitenkette

In einer ersten Synthesestrategie erfolgte die Generierung der C25/C26 Doppelbindung über eine bereits erforschte Syntheseroute (siehe Kapitel 4.2). Dabei wurde eine Modifikation des bestehenden Schutzgruppenkonzepts vorgenommen und die 4-Pentenylgruppe am anomeren Zentrum durch eine Methylgruppe ersetzt. Die ursprünglich gewählte Schutzgruppe der anomeren Position zeichnet sich durch eine hohe Stabilität und selektive Entschützbarkeit aus.¹¹⁸ Ferner führt eine Maskierung des Halbacetals der Mannose-Reihe mit 4-Penten-1-ol unter Fischer-Glycosidierungsbedingungen zur alleinigen Darstellung des α -Anomers und erleichtert somit die spektroskopische Auswertung. Bei einer Maskierung des Monosaccharids als Methylglycosid, dessen Entschützmethoden zahlreich dokumentiert sind und eine orthogonale Schutzgruppenstrategie gewährleisten, existieren weitere Vorteile. Zum einen können die relativ hohen Kosten des 4-Penten-1-ols, welche bei der ersten Stufe besonders zu Buche schlagen, vermieden werden, andererseits stellt die Verwendung des kommerziell erhältlichen α -Methyl-*D*-Mannosids eine Stufenersparnis dar.¹¹⁹

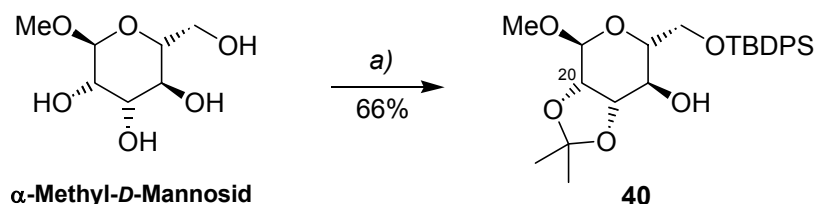
Die Chemodifferenzierung der vier freien Hydroxyfunktionen des α -Methyl-*D*-Mannopyranosids gelang mit der Anwendung eines von K. C. Nicolaou entwickelten *one-pot* Verfahrens.¹²⁰ In einem ersten, kinetisch kontrollierten Reaktionsschritt erfolgte dabei die Maskierung der primären Hydroxyfunktion mit dem sterisch anspruchsvollen *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI). Nachdem das Edukt zum Triol abreagiert war (DC-Kontrolle), konnte die Reaktionslösung durch Zugabe von Camphersulfonsäure (CSA) angesäuert werden, um die selektive Acetalbildung der *cis*-vicinal zueinander stehenden

¹¹⁸ Für einen Übersichtsartikel siehe: Fraser-Reid, B.; Udodong, U. E.; Wu, Z.; Ottosson, H.; Merritt, J. R.; Rao, C. S.; Roberts, C.; Madsen, R. *Synlett* **1992**, 992.

¹¹⁹ Der Preis für 50 g 4-Penten-1-ol beläuft sich auf 280 €, während 100 g α -Methyl-*D*-Mannopyranosid 68 € kosten (Quelle: Aldrich, April 2004). Zur Darstellung der pentenylgeschützten Mannose ist zudem ein 14-facher Überschuss an 4-Penten-1-ol notwendig (siehe Fußnote 118).

¹²⁰ Die *one-pot* Prozedur fand eine Anwendung in einer Brevetoxin B-Fragmentsynthese: Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682.

C20/C21-Hydroxygruppen mit 2-Methoxypropen zu ermöglichen. Die Ausbeute der Reaktion wurde durch das als Nebenprodukt entstehende Halbketal der C22-Hydroxyfunktion limitiert und sollte bei Verwendung eines geringeren Überschusses an 2-Methoxypropen steigerbar sein. Alternativ könnte auch die schrittweise, zweistufige Maskierung der beteiligten Alkoholfunctionalitäten zu einer erhöhten Effizienz führen, dass Schutzprotokoll wurde jedoch nicht weiter optimiert. Nach der Chemodifferenzierung der Hydroxygruppen war die verbleibende freie Alkoholfunktion an C22 abzubauen.¹²¹



Schema 14 Differenzierung der Hydroxygruppen: Reaktionsbedingungen: a) TBDPSCl, Imidazol, DMF, 0°C, 1 h, dann CSA (0.2 eq), 2-Methoxypropen (1.4 eq), rt, 17 h.

Die Darstellung von primären Deoxyzuckern erfolgt zumeist über eine Reduktion der korrespondierenden Halogenide, Sulfonate oder Epoxide mit Metallhydriden. Dabei können sowohl Palladium auf Aktivkohle oder Raney-Nickel zur katalytischen Hydrogenolyse, als auch Hydridendonoren wie Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumtriethylborhydrid oder Natriumborhydrid verwendet werden.¹²² Aufgrund der geringeren Aktivität sekundärer Substituenten bietet sich im vorliegenden Fall eine radikalische Deoxygenierung eines geeigneten Thiocarbonylderivats an. Diese Methode wurde von Barton und McCombie¹²³ entwickelt und verwendet Tributylzinnhydrid¹²⁴ als Reduktionsmittel.¹²⁵ Gegenwärtig wird die Reaktion mit 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) als Radikalinitiator durchgeführt, so dass kürzere Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten erzielt werden können. Als Thiocarbonylderivate für die radikalische Deoxygenierung von Kohlenhydraten haben sich *S*-Methyldithiocarbonat, Imidazolylthiocarbonyl und das reaktive Phenoxythiocarbonyl bewährt.¹²⁶ Zur Aktivierung des Alkohols **40** erfolgte der Umsatz mit Thiocarbonyldiimidazol.¹²⁷ Die anschließende Deoxygenierung unter klassischen Bedingungen führte in sehr guter Ausbeute zum

¹²¹ Für einen Übersichtsartikel zur Deoxygenierung von Alkoholen siehe: Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609.

¹²² Boons, G.-J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis with Carbohydrates*, Kapitel 3, Sheffield Academic Press, Sheffield, **2000**.

¹²³ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1975**, 1574.

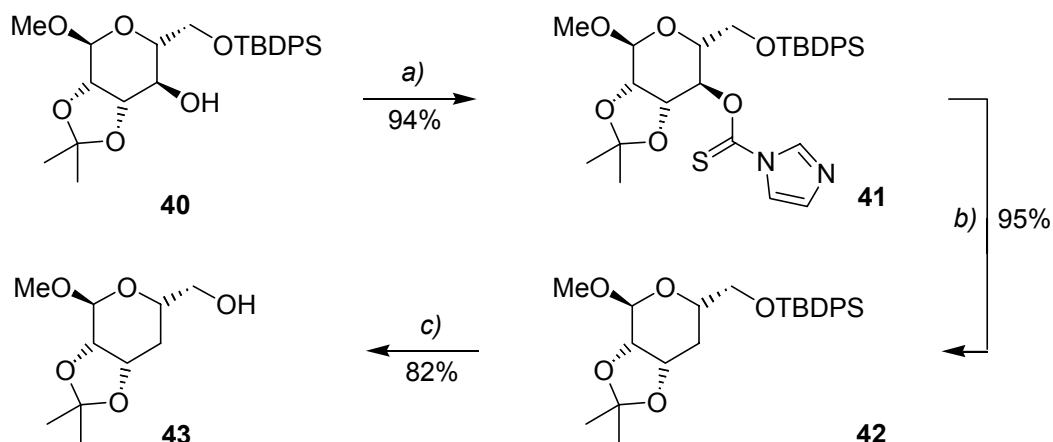
¹²⁴ Neumann, W. P. *Synthesis*, **1987**, 665.

¹²⁵ Auch weniger toxische Reduktionsmittel wie Triethylsilan, Phenylsilan und Tris(trimethylsilyl)silan werden verwendet: (a) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2793. (b) Barton, D. H. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2529.

¹²⁶ (a) Trumtel, M.; Tavecchia, P.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 29. (b) Mulard, L. A.; Kovác, P.; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 213. (c) Ogawa, Y.; Lei, P.-S.; Kovác, P. *Carbohydr. Res.* **1994**, *277*, 327.

¹²⁷ Darstellung von N,N'-Thiocarbonyldiimidazol: Pullukat, T. J.; Urry, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *20*, 1953.

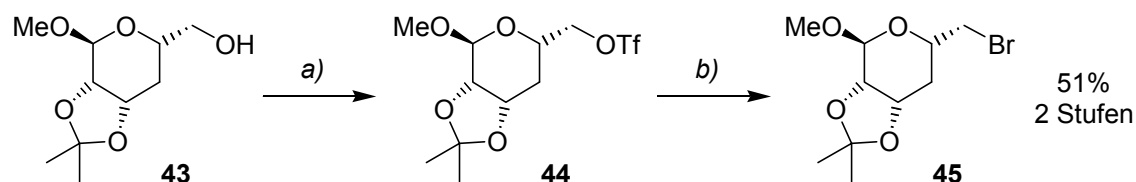
deoxygenierten Produkt **42**, dessen Darstellung auch in Multigrammmengen problemlos möglich war. Die folgende Freilegung des silylgeschützten Alkohols erfolgte unter Standardbedingungen mit TBAF.



Schema 15 Deoxygenierung und Silylentschützung: Reaktionsbedingungen: a) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, Toluol, rf, 3 h; b) Bu_3SnH , AIBN (kat.), Toluol, 3 h; c) TBAF, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 3 h.

5.1.1.1 Einführung der 1-Propenyleinheit

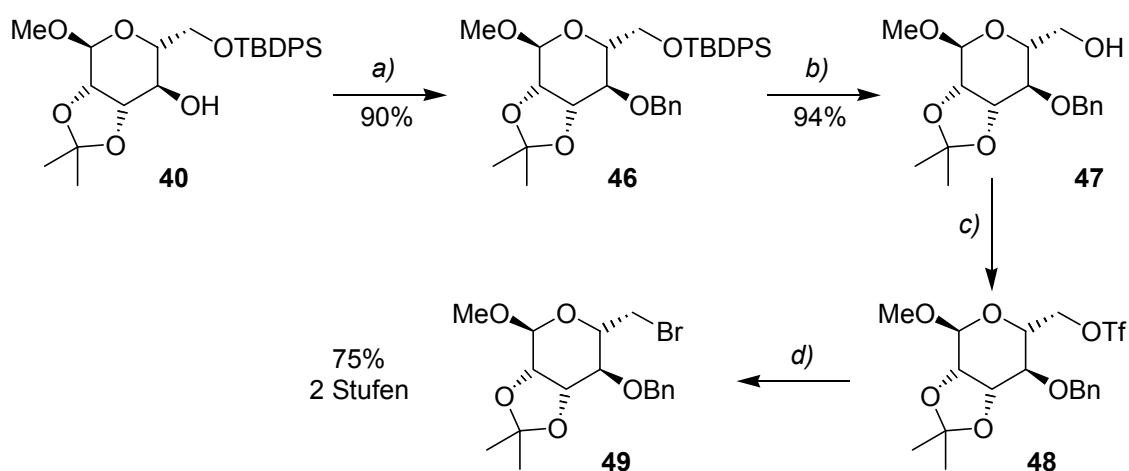
Zur direkten Einführung der 1-Propenyleinheit an C24 sollte eine nucleophile Substitution eines Propenylanions mit einem aus dem Alkohol **43** hervorgehenden Triflat erfolgen. Nach Darstellung der Vinylolithiumverbindung aus *trans*-1-Brom-1-propen und *tert.*-BuLi wurde das labile Triflat **44** der Reaktionslösung zugesetzt. Dabei bildete sich erstaunlicherweise das Bromid **45** (Schema 16). In literaturbekannten Umsetzungen dieser Art konnte die *trans*-Lithium-1-propenylverbindung erfolgreich an verschiedene Aldehyde addiert werden.¹²⁸ Da der Metall-Halogen austausch in diesen Fällen bei -100°C durchgeführt wurde, lag eine Adaption dieser Reaktionsführung nahe. Jedoch konnte auch bei tieferen Temperaturen nur das Bromid **45** als einziges Produkt isoliert werden.



Schema 16 Versuch zur direkten Einführung der 1-Propenyleinheit: Reaktionsbedingungen: a) Tf_2O , 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridin, DCM, -78°C , 1 h; b) *trans*-Brom-1-propen (3.0 eq), *tert.*-BuLi (4.0 eq), THF, -78°C , 30 min, dann **44**, -78°C , 1 h, dann $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 2 h.

¹²⁸ (a) Lebsack, A. D.; Overman, L. E.; Valentekovich, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4851. (b) Hartung, I. V.; Nieß, B.; Haustedt, L. O.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3239.

Dieses Problem wurde ebenfalls von A. Vakalopoulos beobachtet, dem es allerdings auch gelang, die benötigte Funktionalität in einer direkten Substitution eines nicht deoxygenierten C-Ring Mimetikums einzuführen.¹⁰⁶ Möglicherweise übt die zusätzliche geschützte Hydroxyfunktion durch Chelatisierungseffekte einen positiven Einfluss auf die Substitution aus. Zur Untersuchung dieses Phänomens bot sich der Einsatz des Triflats **48** an, dessen Synthese ausgehend vom Alkohol **40** nach Benzylschätzung, Desilylierung und Überführung in das Triflat in guten Ausbeuten möglich war. Die anschließende Umsetzung mit dem *in situ* generierten *trans*-1-Propenyl-lithium lieferte jedoch wiederum nur das korrespondierende Bromid **49**. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass der β -ständige (THP-)Sauerstoff die nucleophile Substitution trotz der hohen Reaktivität der Reaktionspartner erschwert.

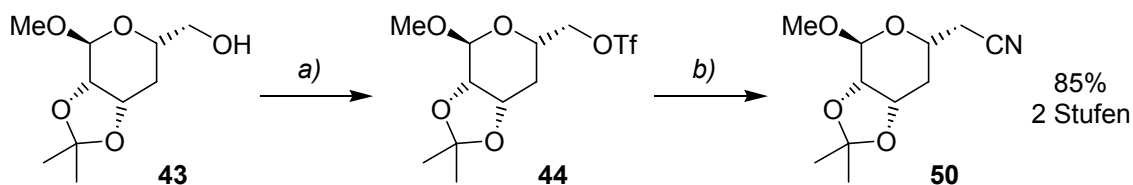


Schema 17 Synthese des Modellsystems **47** und Versuch zur direkten Einführung der 1-Propenyleinheit: Reaktionsbedingungen: a) NaH, BnBr, THF, rf, 3 h; b) TBAF, THF, 0°C → rt, 4 h; c) Tf₂O, 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridin, DCM, -78°C, 1 h; d) *trans*-Brom-1-propen (3.0 eq), *tert.*-BuLi (4.0 eq), THF, -78°C, 30 min, dann **48**, -78°C, 1 h, dann -78°C → 0°C, 2 h.

Aufgrund der erfolglosen direkten Einführung der Propenyleinheit musste die Synthesestrategie zugunsten eines sequentiellen Aufbaus der Seitenkette modifiziert werden. Die C₂₅/C₂₆-Doppelbindung sollte über eine C₂-verlängernde Olefinierungsreaktion zugänglich sein, deren Vorläufer bereits eine C₁-Homologisierung an C₂₄ erfahren hat. Für die C₁-Verlängerung ist die Verwendung des vielseitigen Cyanidanions denkbar. Da die extrem labile Struktur des Triflats **44** milde Bedingungen für die nucleophile Substitution voraussetzt, bot sich der Einsatz von Tetrabutylammoniumcyanid an. In diesem Fall reagiert das Cyanidanion im Vergleich zu KCN oder anderen anorganischen Cyanidsalzen schon bei niedrigen Temperaturen.¹²⁹ Für die Bildung des Triflats **44** fand zunächst die Base 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridin Verwendung, welche

¹²⁹ (a) De Raadt, A.; Griengl, H.; Klempier, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3179. (b) Gross, B.; Sekily, M. A. E.; Maney, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, C31.

später durch das wohlfeilere Collidin (2,4,6-Trimethylpyridin) ersetzt werden konnte.¹³⁰ Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Triflat ohne weitere Reinigung in der Substitutionsreaktion eingesetzt, so dass die Darstellung des gewünschten Nitrils **50** in 85% Ausbeute über 2 Stufen möglich war.



Schema 18 C_1 -Homologisierung zum Nitril: Reaktionsbedingungen: a) TiF_2O , Collidin, DCM , -78°C , 30 min; b) Bu_4NCN (2.0 eq), MeCN , $-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 1 h.

Im Folgenden musste das Nitril für die Olefinierungsreaktion zum Aldehyd reduziert werden.¹³¹ Die Verwendung von DIBAH führte zur Bildung eines intermediären Imins, dessen Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure in Gegenwart des säureempfindlichen Isopropylidenacetals den Aldehyd **51** ergab (Schema 19). Die Beobachtung des Reaktionsfortschritts erwies sich aufgrund identischer R_f -Werte als schwierig und konnte nur über eine GC-Analyse verfolgt werden. Wegen der Instabilität des Aldehyds musste er sofort und ohne weitere Reinigung in den anschließenden Reaktionen eingesetzt werden.¹³² Zunächst wurde der Aufbau der C_{25}/C_{26} -Doppelbindung über eine Wittig-Reaktion untersucht.¹³³ Die Anwendung dieser Olefinierungsmethode lieferte sowohl im Hinblick auf die *E*-Selektivität, als auch auf die erzielten Ausbeuten nur unbefriedigende Ergebnisse. Möglicherweise führte die Abstraktion eines Protons in α -Stellung zu einem Enolat, dessen Lithium-vermittelte Chelatisierung (über den THP-Sauerstoff) das System stabilisierte. Da die Gegenwart von Lithiumionen für hohe *E*-Selektivitäten in einer Wittig-Reaktion notwendig ist, mussten alternative Verfahren erforscht werden.

Eine solche Methode ist die Julia-Olefinierung, welche z. B. bei Verwendung eines 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfons als Kupplungspartner des Aldehyds als Eintopfvariante durchgeführt werden kann (siehe Kapitel 6).¹³⁴ Der Einsatz von 5-Ethylsulfonyl-1-phenyltetrazol und KHMDS als Base konnte jedoch das gewünschte Produkt nicht generieren, da sich der Aldehyd zersetzte. Auf der Suche nach einer mildereren, mit der empfindlichen Natur des Aldehyds

¹³⁰ Die Verwendung des 2,6-Di-*tert.*-butyl-4-methylpyridins besitzt den Vorteil, dass die Base nach saurer wässriger Aufarbeitung der ersten Stufe als unlösliches Salz abfiltriert werden und so die folgende Substitutionsreaktion nicht stören kann.

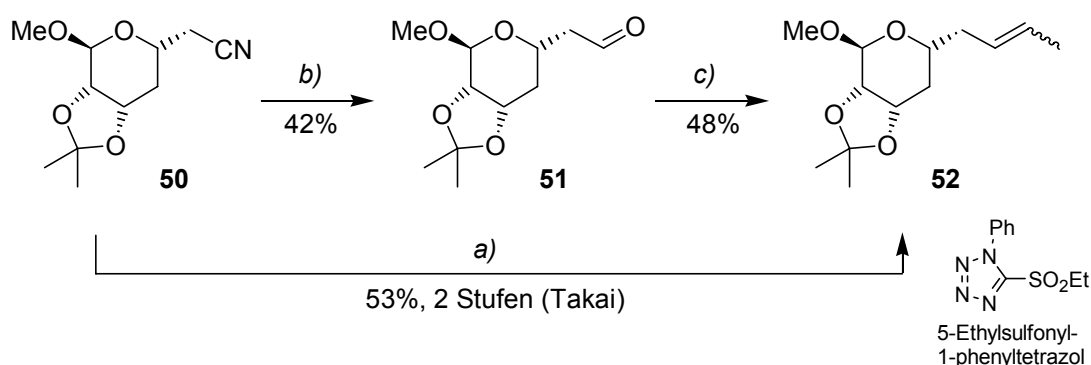
¹³¹ Im Falle aromatischer Nitrile kann die Einführung der benötigten C_2 -Einheit direkt über die Kupplung mit Alkenyl-Grignard-Reagenzien erfolgen: Miller, J. A.; Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907.

¹³² Die Labilität des Aldehyds bzw. seine mögliche Überreduktion zum Alkohol führten dazu, dass der Aldehyd, trotz gleicher Mengen an Reduktionsmittel, in wechselnden Ausbeuten erhalten wurde.

¹³³ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

¹³⁴ Zur Darstellung des Reagenzes siehe: Blakemore, P. R.; Kocienski, P. J.; Morley, A.; Muir, K. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 955.

kompatiblen, Olefinierungsmethode bot sich schließlich die Takai-Reaktion an. Diese *E*-selektive Reaktion wurde ursprünglich zur Darstellung von Vinylhalogeniden entwickelt.¹³⁵ Dabei wird ein Aldehyd mit Iodoform (oder einem anderen Haloform) in Gegenwart von wasserfreiem Chrom-II-chlorid umgesetzt.¹³⁶ Als Produkte können unter milden Reaktionsbedingungen und hoher Schutzgruppentoleranz Iodalkene in hervorragender Ausbeute und guter *E/Z*-Selektivität erhalten werden. Eine Weiterentwicklung dieses Konzeptes führte zum Einsatz von geminalen Diiodiden anstatt Iodoform, so dass *E*-Alkene entstehen.¹³⁷ Diese Variante hat bereits eine Anwendung in der Naturstoffsynthese erfahren.¹³⁸ Insbesondere die geringe Basizität der intermediär gebildeten chromorganischen Spezies versprach eine erfolgreiche Anwendung dieser Reaktion zur Darstellung der C25/C26 Doppelbindung. Der Umsatz des Aldehyds **51** mit 1,1-Diodethan¹³⁹ in Gegenwart von Chrom-II-chlorid lieferte schließlich das Alken **52** in einem *E/Z*-Verhältnis von 10.1:1. Die moderate Ausbeute der Reaktion war auf die Labilität des Aldehyds zurückzuführen und erklärte die noch geringere Ausbeute, wenn der Aldehyd zuvor säulenchromatographisch gereinigt wurde (Schema 19).



Schema 19 Olefinierung zum Alken: Reaktionsbedingungen: a) 1. DIBAH (1.5 eq), DCM, -78°C , 1 h, dann 10% HOAc, 0°C , 30 min; 2. Ph_3PEtBr , *n*BuLi, THF, rt, 15 min, dann **51**, 2 h, rt, 36% (2 Stufen), *E:Z* = 1:2.8; oder 2. 5-Ethylsulfonyl-1-phenyltetrazol, KHMDs, DME, -60°C , 30 min, dann **51**, -60°C , 1 h, dann $-60^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 4 h, Zersetzung; oder 2. **51**, CrCl_2 (5.0 eq), CH_3CHI_2 , THF, rt, 4 h, 53% (2 Stufen); b) DIBAH (1.7 eq), DCM, -78°C , 2 h, dann 10% HOAc, 0°C , 30 min; c) **51**, CrCl_2 (6.0 eq), CH_3CHI_2 , THF, rt, 6 h, *E:Z* = 10.1:1.

5.1.1.2 Differenzierung der C20/C21-Hydroxyfunktionen

Ausgehend vom Olefin **52** wurde die Differenzierung der vicinalen Hydroxygruppen an C20 und C21 über verschiedene Reaktionssequenzen untersucht. Für diese Transformation bieten sich drei Methoden unterschiedlicher Stufenzahl an, welche bereits an Mannose-Derivaten

¹³⁵ Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. Für einen Übersichtsartikel zu dieser Reaktion siehe: Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.

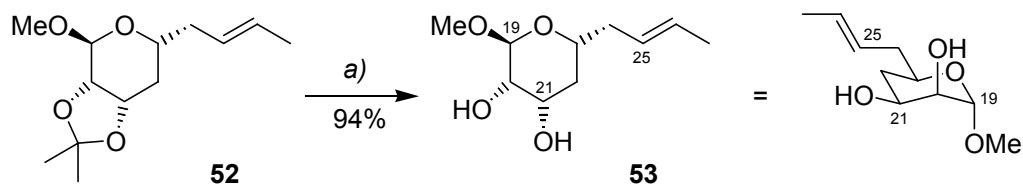
¹³⁶ Für weitere Anwendungen von Chrom-II-chlorid siehe: Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J.; Palacios, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 169.

¹³⁷ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951.

¹³⁸ (a) Baker, R.; Castro, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 47. (b) Esumi, T.; Fukuyama, H.; Oribe, R.; Kawazoe, K.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4823. (c) Meng, D.; Tan, Q.; Danishefsky, S. *J. Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3393.

¹³⁹ Zur Darstellung von 1,1-Diodethan siehe: Friedrich, E. C.; Falling, S. N.; Lyons, D. E. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 33.

durchgeführt werden konnten. Eine versuchte Monooxidation der freien Alkoholfunktionalitäten scheiterte aufgrund fehlender Selektivität und der nicht möglichen Trennung der Reaktionsprodukte.¹¹⁷ Zur Freilegung der Hydroxyfunktionen wurde zunächst das Acetonid unter Standardbedingungen gespalten (Schema 20):



Schema 20 Acetonidsplaltung: Reaktionsbedingungen: a) *p*TsOH, (CH₂OH)₂, MeOH/DCM (4:1), rt, 5 h.

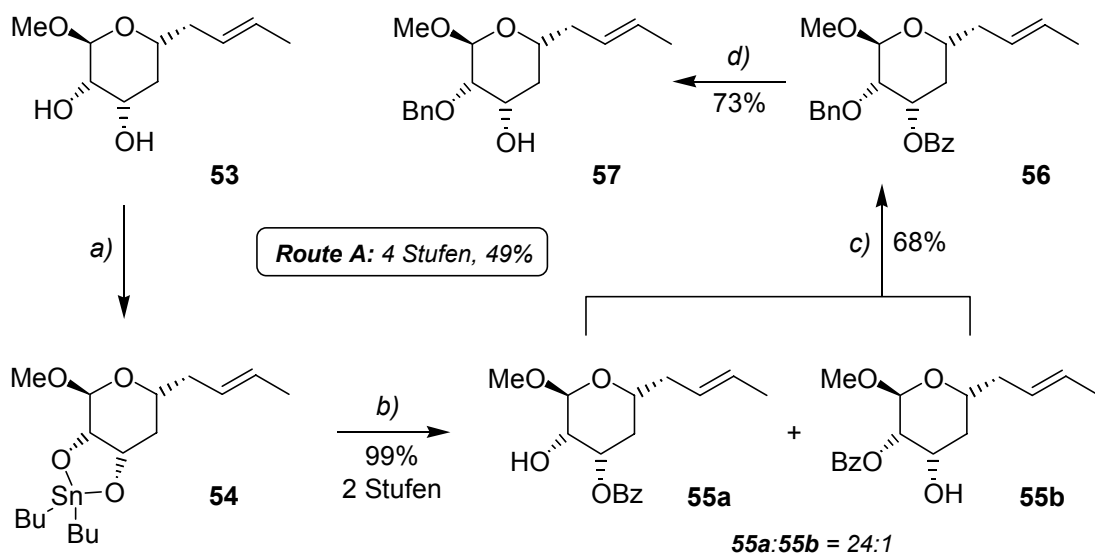
Die zunächst untersuchte sequentielle Differenzierung erfolgte über die intermediäre Bildung eines Zinnacetals (Route A, Schema 21). Cyclische Dibutylstannylen-Derivate besitzen eine hohe Anwendungsbreite zur regioselektiven Alkylierung und Acylierung von Kohlenhydraten und können über eine Reaktion von Zuckern mit Bu₂SnO oder Bu₂Sn(OMe)₂ auf einfache Weise dargestellt werden.¹⁴⁰ Obwohl die Effekte, welche für die chemoselektive Transformation verantwortlich sind, noch nicht exakt verstanden sind, basieren die Selektivitäten vermutlich auf der Erhöhung der Nucleophilie eines Sauerstoffatoms. Es wurde postuliert, dass die Zinnacetale in dimeren Formen vorliegen, in denen das elektroneivere Sauerstoffatom von einem Zinnatom umgeben ist (apikale Position), während das Andere von zwei Zinnatomen koordiniert vorliegt. Ein möglicher Elektronentransfer von einem Zinnatom auf den apikalen Sauerstoff erhöht dessen Elektronendichte und induziert so eine höhere Reaktivität.¹⁴¹ Dibutylstannylen-Derivate an C2/C3 der Mannose-Reihe können selektiv an C3 (Zuckerzählweise, C21 im Bryostatin 1) benzyliert werden.¹⁴² Für die C-Fragmentsynthese ist jedoch eine Protektion der C20-Hydroxygruppe erforderlich, so dass die equatoriale C21-OH Funktion zunächst durch einen einfach wieder abzuspaltenden Benzoylester blockiert werden sollte. In einer zweistufigen Reaktionsfolge konnten die untrennbaren monobenzoylierten Alkohole **55a** und **55b** in quantitativer Ausbeute dargestellt werden. Das Gemisch wurde anschließend unter sauren Bedingungen nach einer Variante von Widmer benzylgeschützt.¹⁴³ Eine basische Verseifung des Esters **56** lieferte schließlich den benötigten Alkohol **57**. Insgesamt erforderte die vierstufige Sequenz einen hohen Arbeitsaufwand, und die Gesamtausbeute von nur 49% legte die Erforschung alternativer Differenzierungsmethoden nahe.

¹⁴⁰ (a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643. (b) Boons, G.-J.; Castle, G. H.; Clase, J. A.; Grice, P.; Ley, S. V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 913.

¹⁴¹ Neben einer Abhängigkeit von der Substratstruktur besitzen auch die gewählten Reaktionsbedingungen einen erheblichen Einfluss auf die Regioselektivitäten.

¹⁴² Für ein Beispiel siehe: Nicolaou, K. C.; Rodriguez, R. M.; Fylaktakidou, K. C.; Suzuki, H.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3529.

¹⁴³ (a) Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568. (b) Eckenberg, P.; Groth, U.; Huhn, T.; Richter, N.; Schmeck, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619.

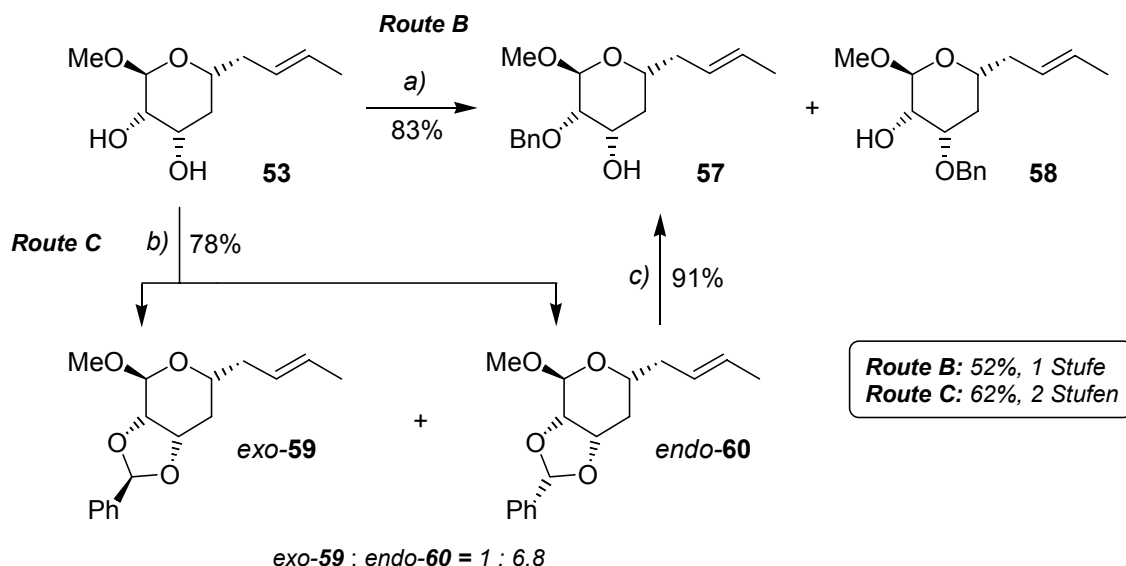


Scheme 21 Differenzierung der C20/C21-Hydroxyfunktionen, Route A: Reaktionsbedingungen: a) Bu_2SnO , 4Å MS, Toluol, rf, 2 h; b) BzCl , Et_3N , Dioxan, rt, 2 h; c) Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat,¹⁴⁴ TfOH (kat.), Toluol/DCM (2:1), rt, 20 h; d) NaOMe (kat.), MeOH , rt, 40 h.

Ein zweiter Ansatz zur Differenzierung (Route B, Schema 22) verwendete eine Phasentransfer-Reaktion zur direkten Benzilylierung. Diese Methode nutzte die höhere Acidität der dem anomeren Zentrum benachbarten Hydroxyfunktion zur regioselektiven Alkylierung. Während der Reaktion erfolgte eine Deprotonierung des Saccharids in der nicht-organischen Phase durch eine anorganische Base. Anschließend wurde das Alkoxid mit Hilfe des Phasentransferkatalysators in das organische Lösungsmittel des Zweiphasensystems transportiert, wo eine Alkylierung erfolgte. Weitere Benzilylierungen verliefen wesentlich langsamer, da sich das lipophilere benzilylierte Produkt bevorzugt in der organischen Phase aufhielt. Verschiedene Mannose-Derivate konnten auf diese Weise in wechselnden Ausbeuten und Selektivitäten benzilyliert werden.¹⁴⁵ Das Diol **53** wurde zunächst mit 5%iger NaOH , Benzylbromid und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat umgesetzt. Als Produkte entstanden die trennbaren isomeren Alkohole **57** (52%) und **58** (31%). In weiteren Versuchen, bei denen die Base und der Phasentransferkatalysator variiert wurden, konnten keine Verbesserungen der Ausbeute oder Selektivität erzielt werden. Vermutlich limitiert die thermodynamisch bevorzugte Bildung des equatorial substituierten C21-Benzylethers **58** eine höhere Regiokontrolle zugunsten des axialen Alkylierungsprodukts **57**.

¹⁴⁴ Zur Darstellung des Reagenzes siehe: Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2247.

¹⁴⁵ (a) Kong, F.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1983**, *112*, 141. (b) Peters, T.; Bundle, D. R. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 497. (c) Zou, W.; Sen, A. K.; Szarek, W. A.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 2194.



Schema 22 Differenzierung der C20/C21-Hydroxyfunktionen, Route B und C: Reaktionsbedingungen: a) BnBr, Bu₄NHSO₄, 5% NaOH, DCM, rf, 18 h, 52% **57**, 31% **58**; oder BnBr, Bu₄NI, KOH (fest), Toluol, rt, 5 h, 20% **57**, 20% **58**; b) Benzaldehyddimethylacetal (12 eq), *p*TsOH, *neat*, rt, 15 min, 68% *endo-60*, 10% *exo-59*; c) LiAlH₄ (3.0 eq), AlCl₃ (2.7 eq), DCM/Et₂O (1:1), rt, 15 min, 91% **57**.

In einer dritten Reaktionssequenz zur Unterscheidung der vicinalen Hydroxyfunktionen erfolgte die selektive Öffnung eines bicyclischen Benzylidenacetals (Route C, Schema 22). Mit der Bildung eines Benzylidenacetals entsteht ein neues Asymmetriezentrum. Werden 1,3-Diole zu sechsgliedrigen Dioxan-Acetalen umgesetzt, wird nur ein Diastereomer gebildet, in dem der Phenylsubstituent die equatoriale Position besetzt. 4,6-*O*-Benzylidenderivate, deren Aufbau aus einer primären und einer sekundären Hydroxyfunktion erfolgt, können über die Wahl des Reduktionsmittels regioselektiv zu beiden Seiten geöffnet werden.¹⁴⁶ Der Schutz von *cis*-1,2-Diolen führt dagegen meist zu einer Mischung von *endo*- und *exo*-Diastereomeren. Die Regioselektivität ihrer reduktiven Öffnung hängt von der Stereochemie des acetalischen Kohlenstoffatoms ab und wird somit schon während der Bildung der 1,3-Dioxolane bestimmt. *endo*-Acetale der Mannose-Reihe können z. B. mit LiAlH₄/AlCl₃ selektiv zu C2-OBn-Derivaten geöffnet werden, wohingegen die *exo*-Acetale C3-OBn geschützte Strukturen ergeben.¹⁴⁷ Folglich musste das Diol **53** stereoselektiv in das *endo*-Acetal **60** überführt werden. Viele Methoden zur Darstellung von Benzyliden-Derivaten des Dioxolan-Typs generieren die *endo/exo*-Isomere in nahezu gleichen Mengen.¹⁴⁸ Ein alternatives Verfahren von Lipták *et al.* kann jedoch zu hohen Ausbeuten an *endo*-Derivaten führen, die in einer milden Transacetalisierungs-Reaktion generiert werden.¹⁴⁹ Dabei erfolgt die Schützung des Diols in

¹⁴⁶ (a) Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Wallin, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97. (b) de Ninno, M. P.; Etienne, J. B.; Duplantier, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 669.

¹⁴⁷ (a) Lipták, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nánási, P.; Neszmélyi, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721. (b) Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 1.

¹⁴⁸ (a) Brady, R. F. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1971**, *26*, 197. (b) Lipták, A.; Nánási, P.; Neszmélyi, A.; Wagner, H. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1261. (c) Patroni, J. J.; Stick, R. V.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 91.

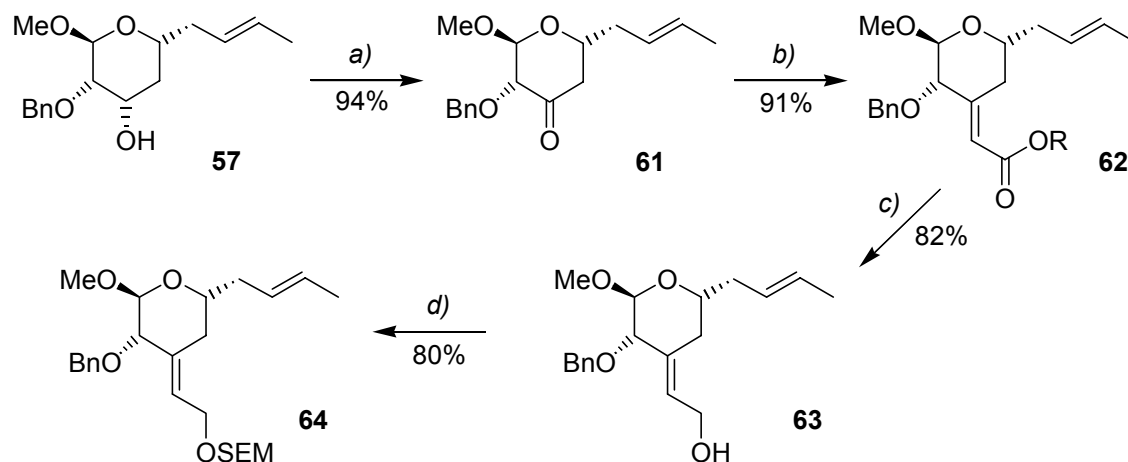
¹⁴⁹ Kerékgyártó, J.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1993**, *248*, 361.

einem hohen Überschuss an Benzaldehyddimethylacetal unter Verwendung katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure. Diese kinetische Reaktionsführung führt zur bevorzugten Bildung des *endo*-Produkts, dessen säurekatalysierte Isomerisierung zur stabileren *exo*-Form durch kurze Reaktionszeiten vermieden wird.¹⁵⁰ Eine analoge Umsetzung des Diols **53** generierte das benötigte *endo*-Acetal **60** in 68% Ausbeute. Nach einfacher säulenchromatographischer Abtrennung der *exo*-Form gelang schließlich die spezifische Öffnung mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ zum Benzylether **57**.¹⁵¹

Ein Vergleich der drei angewandten Differenzierungsverfahren lässt die Überlegenheit der Benzylidenacetal-Route erkennen, deren zweistufige Sequenz den Alkohol **57** in 62% Ausbeute lieferte. Die Phasentransfer-Benzylierung ist aufgrund eines einzigen durchzuführenden Schrittes eine konkurrenzfähige Methode, jedoch bestätigen die geringere Ausbeute von 52% und vor allem die aufwendige Trennung der isomeren Produkte die Vorzüge der Benzylidenacetal-Sequenz.

5.1.1.3 Aufbau der C21-Seitenkette

Zur Vollendung der Synthese des C19-C27-Schlüsselfragments war die Einführung der exocyclischen Doppelbindung an C21 notwendig. Zunächst wurde der Alkohol **57** nach Dess-Martin¹⁵² oxidiert und so das für die folgende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion benötigte



Schema 23 Aufbau der C21-Seitenkette: Reaktionsbedingungen: a) DMP, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1 h; b) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}i\text{Pr}$, NaH, Toluol, 15 min, rt, dann **61**, 65°C , 7h, 86%, *E* : *Z* = 1 : 4.5 oder $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}(-)\text{menthyl}$, NaH, THF, 15 min, rt, dann **61**, -78°C , 3h, 91%, *E* : *Z* > 99 : 1; c) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1½ h; d) SEMCl, $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 3½ h.

¹⁵⁰ In den meisten Fällen liegt nach Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes eine 1:1 Mischung von *endo*- und *exo*-Form vor. Clode, D. M. *Chem. Rev.* **1979**, 79, 491.

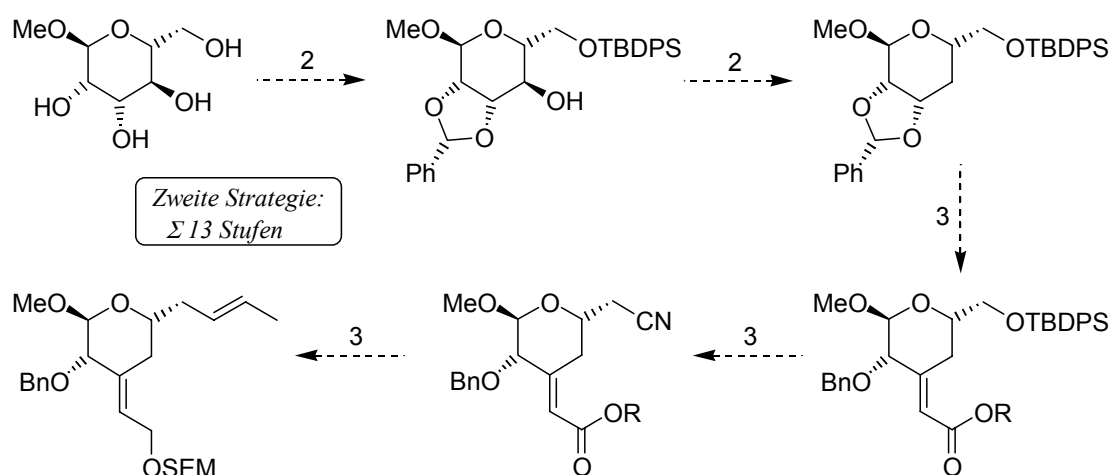
¹⁵¹ Die Stereochemie des acetalischen Kohlenstoffs konnte über einen Vergleich der spektroskopischen Daten mit analogen Derivaten bestimmt werden. Im ^{13}C -NMR liegen die charakteristischen Signale dieses Zentrums im Bereich von $\delta 102.8\text{-}103.4$ (*exo*) und $\delta 103.8\text{-}104.7$ (*endo*). Die chemischen Verschiebungen des acetalischen Wasserstoffatoms des *exo*-Diastereomers sind im ^1H -NMR grundsätzlich stärker tieffeldverschoben als die korrespondierenden Signale der *endo*-Form. (a) Bagget, N.; Buck, K. W.; Foster, A. B.; Webber, J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3401. (b) Neszmélyi, A.; Lipták, A.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1977**, 58, C7.

Keton **61** generiert (Schema 23). In Vorarbeiten hatte sich gezeigt, dass die *E*-selektive Etablierung der trisubstituierten Doppelbindung vom sterischen Anspruch des verwendeten Phosphonoacetats sowie des Substituenten an C20 abhängt.¹¹⁶ Der Einsatz von Diethoxyphosphoryl-essigsäure-isopropylester bildete überraschenderweise das *Z*-Produkt im hohen Überschuss. Intensive Optimierungsstudien dieser Reaktion wurden an einem ähnlichen Substrat durchgeführt (siehe Kapitel 5.1.2). Eine Übertragung der optimierten Bedingungen auf das Keton **61** führte schließlich zur Bildung des gewünschten Olefins **62** mit nahezu perfekter *E*-Selektivität. Im Folgenden wurde der Ester reduziert und unter Standardbedingungen als SEM-Ether geschützt. Im Hinblick auf das Gesamtschutzgruppenkonzept wäre an dieser Stelle die Schützung des Alkohols **63** als TBDPS-Silylether wünschenswert gewesen. Auf Grund der Reaktionsbedingungen, die zur Entschützung des anomeren Zentrums notwendig sind, schien jedoch ein SEM-Ether geeigneter.

Die erste Synthese des C19-C27-Bausteins war damit abgeschlossen. Der Aufbau des C-Ring-Mimetikums **64** erforderte 15 Stufen (Benzylidenacetal-Route) bei einer Gesamtausbeute von 7.1%.

5.1.2 Zweite Strategie: Frühe HWE-Olefinierung

Einer zweiten Strategie folgend sollte der Aufbau der olefinischen Seitenkette an C21 vor der Einführung der 1-Propenyleinheit an C24 erfolgen. Die während des ersten Syntheseansatzes gewonnenen Erkenntnisse könnten dabei auf die neue Darstellungsrouten übertragen werden. Schema 24 beschreibt die geplante Synthesesequenz: Nach differenzierender Schützung des primären Alkohols und des *cis*-Diols als Benzylidenacetal würde sich die zweistufige Deoxygenierung anschließen. In drei Schritten (Öffnung, Oxidation, HWE-Reaktion) sollte dann die exocyclische Doppelbindung generiert werden. Drei weitere Transformationen könnten zu einem Cyanid führen, dessen gemeinsame Reduktion mit der Ester-Funktionalität,



Schema 24 Voraussichtliche Synthesesequenz und Stufenzahl der zweiten Strategie.

¹⁵² (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277. (c) Meyer, S.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

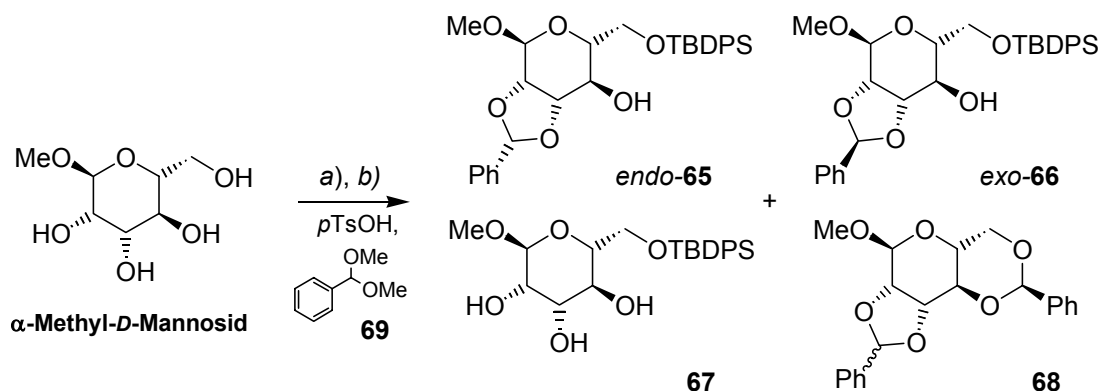
sowie eine folgende Takai-Reaktion und Schützung des Allylalkohols das C19-C27-Fragment **64** ergeben sollten. Die voraussichtliche Stufenzahl beliefe sich auf 13 Schritte. Im Vergleich mit der ersten Syntheseroute ergäben sich mehrere Vorteile:

- Die sofortige Maskierung des *cis*-Diols als Benzylidenacetal könnte die Synthese verkürzen, da keine Umschützungen zur Differenzierung erfolgen müssten.
- Eine weitere Stufenersparnis würde aus der gemeinsamen Reduktion des Cyanids und des Esters resultieren.
- Die Durchführung der Takai-Reaktion auf eine späteren Stufe könnte die Menge des benötigten, teuren Chrom-II-chlorids verringern.

5.1.2.1 Differenzierung der C20/C21-Hydroxyfunktionen

Die Unterscheidung der Hydroxyfunktionalitäten an C20/C21 über ein intermediäres Benzylidenacetal hatte sich bereits während der ersten Synthesestrategie bewährt. Eine Übertragung der Ergebnisse auf das α -Methyl-*D*-Mannosid setzt die Schützung des primären Alkohols voraus, um die zusätzliche Bildung eines Dioxan-Ringes an C22 und C24 zu verhindern. Dabei erfolgen die beiden Maskierungsschritte idealerweise in einem einstufigen Prozess. Folglich wurde eine Adaption des *one-pot* Verfahrens von K. C. Nicolaou vorgenommen und der zweite Teilschritt dieser Methode (Diol-Schützung) modifiziert. Jedoch limitierte die benötigte Kompatibilität mit dem Silylierungsprozess die Anzahl der möglichen Verfahren zur Benzylidenacetalbildung. Unter Beachtung dieser Problematik schien die Etablierung des Dioxolan-Rings nach M. E. Evans *et al.* vielversprechend.¹⁵³ In einer Transacetalisierungsreaktion wird dabei das Substrat unter reduziertem Druck und bei erhöhter Temperatur in DMF umgesetzt. Nachdem der primäre Alkohol vollständig zum TBDPS-Ether **67** abreagiert war, konnte die Reaktionslösung mit *p*-TsOH angesäuert werden. Die Zugabe von Benzaldehyddimethylacetal führte zur Acetalbildung, deren Gleichgewicht unter den vorliegenden Bedingungen über eine destillative Abtrennung von Methanol auf die Seite der Produkte verschoben werden konnte. Dennoch waren die erzielten Ergebnisse enttäuschend, da diese thermodynamische Reaktionsführung das *endo*- und *exo*-Acetal in nahezu gleichen Mengen lieferte. Darüber hinaus bewirkte die hohe Temperatur der Umsetzung eine Spaltung des Silylethers, so dass zusätzlich die Diacetale **68** in 48% Ausbeute entstanden (siehe Schema 25 und Tabelle 2). Demzufolge musste die selektive Schützung der Hydroxyfunktionen des α -Methyl-*D*-Mannopyranosids über eine zweistufige Sequenz erfolgen.

¹⁵³ (a) Evans, M. E. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 473. (b) Russel, R. N.; Weigel, T. M.; Han, O.; Liu, H.-W. *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 95.



Schema 25 Silylierung und Benzylidenacetalbildung des α -Methyl-D-Mannopyranosids. Reaktionsbedingungen: a) TBDPSCl, Imidazol, DMF, 0°C, 1h; b) siehe Tabelle 2.

Tabelle 2 Silylierung und Benzylidenacetalbildung des α -Methyl-D-Mannopyranosids

#	Ansatzgröße [mmol]	Bedingungen ^a	Ausbeute [%]			<i>endo</i> -65 : <i>exo</i> -66
			<i>endo</i> -65	<i>exo</i> -66	triol 67	
1	2.5	<i>one-pot</i> , DMF, 1.8 eq 69 , 70°C, Wasserstrahlvakuum, 7h. ^b	24	20	/	1.2 : 1
2	2.5	<i>neat</i> , 10 eq 69 , rt, 20 min	51	7	13	7.3 : 1
3	2.5	<i>neat</i> , 10 eq 69 , rt, 22h	34	33	n.b. ^c	1.0 : 1
4	2.5	<i>neat</i> , 10 eq 69 , -40°C → rt, 3 h	n.b.	n.b.	n.b.	/
5	20	<i>neat</i> , 10 eq 69 , rt, 30 min	36	4	26	9.0 : 1
6	2.5	THF, 5 eq 69 , rt, 2½ h, C=0.1	69	21	8	3.3 : 1
7	2.5	THF, 5 eq 69 , rt, 19 h, C=0.1	53	31	9	1.7 : 1
8	2.5	THF, 3 eq 69 , rt, 2½ h, C=0.25	54	18	22	3.0 : 1
9	52	THF, 5 eq 69 , rt, 2½ h, C=0.1	45	20	34	2.2 : 1
10	75	THF, 5 eq 69 , rt, 7 h, C=0.1	66	21	n.b.	3.1 : 1

^a Nach der TBDPS-Schützung (Einträge 2-10) erfolgte eine wässrige Aufarbeitung ohne weitere Reinigung des Rohprodukts. Exemplarisch durchgeführte säulenchromatographische Reinigungen konnten die Ausbeuten nicht verbessern. ^bNeben den Monoacetalen konnten zusätzlich 48% der Diacetale **68** isoliert werden. ^cNicht bestimmt.

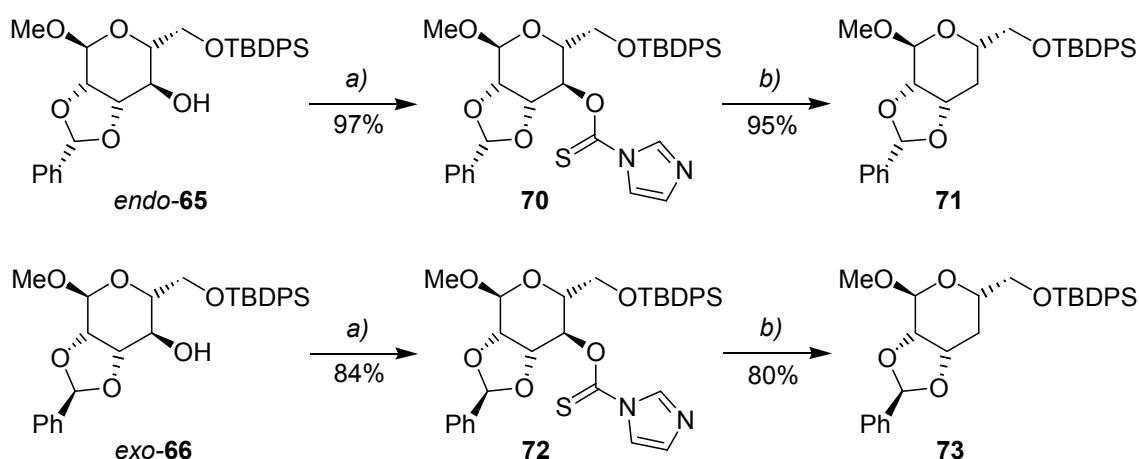
Erste Untersuchungen griffen auf Bedingungen zurück, die schon das *endo*-Acetal **60** in guter Selektivität generieren konnten. Als problematisch einzustufen war jedoch die Beobachtung, dass freie Hydroxyfunktionen in α -Stellung zum sich bildenden Benzylidenring die Ausbeute des unerwünschten *exo*-Produkts erheblich steigern können. Dieses Phänomen beruht auf der Verkürzung der Isomerisierungszeiten von der *endo*- zur *exo*-Form, so dass die Equilibrierung der beiden Isomere auch bei kurzen Reaktionszeiten erfolgt.¹⁵⁴ Die Darstellung des Benzylidenacetals *endo*-**65** gelang dennoch in guter Selektivität, erst wesentlich längere Umsetzungszeiten führen zu schlechten Produktverhältnissen (Einträge 2 und 3).¹⁵⁵ Ein Versuch, die Reaktionskinetik durch tiefere Temperaturen zu beeinflussen, scheiterte, da eine

¹⁵⁴ Die Halbwertszeit der Isomerisierung für Methyl-*endo*-2,3-*O*-benzyliden- α -L-rhamnopyranosid liegt bei nur vier Minuten, während das C4-OH geschützte Derivat 4-*O*-Benzyl-*endo*-2,3-*O*-benzyliden- α -L-rhamnopyranosid erst nach 27 Minuten zur Hälfte in der *exo*-Form vorliegt. Harangi, J.; Lipták, A.; Oláh, V. A.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1981**, 98, 156.

¹⁵⁵ Die destillative Abtrennung des Reagenzes zur Vereinfachung der säulenchromatographischen Reinigung führte ebenfalls zu einer erheblichen Isomerisierung.

merkliche Umacetalisierung erst oberhalb von 5°C nachzuweisen ist. Bei einer Ansatzvergrößerung war ein Rückgang der Ausbeute an *endo*-Acetal zu verzeichnen. Da zudem eine beachtliche Menge des Triols **67** reisoliert wurde, benötigte ein *scale-up* Prozess offensichtlich längere Reaktionszeiten, welche die Gefahr einer höheren Isomerisierungsrate induzieren. In diesem Zusammenhang erschien eine Publikation interessant, die eine selektive *endo*-Benzylidenierung eines Galactose-Saccharids in THF, trotz Rührens über Nacht, beschrieb.¹⁵⁶ Die Acetalisierung wurde daraufhin in THF durchgeführt und lieferte das gewünschte Isomer in 69% Ausbeute (Eintrag 6). Wegen der geringeren Isomerisierungstendenz in dem komplexierenden Lösungsmittel war schließlich eine Ansatzvergrößerung unter Erhalt der erzielten Selektivitäten und Ausbeuten möglich. Als ideal erwies sich eine Reaktionszeit von 7 h (Eintrag 10). Ein Vergleich der Versuche in THF mit den Diolschützungen ohne Lösungsmittel zeigt die übereinstimmend bessere Selektivität der Umsetzungen in Benzaldehyddimethylacetal. Bei Verdünnung durch THF steigt jedoch die Gesamtausbeute und insbesondere die isolierte Menge an *endo*-**65**, was das insgesamt schlechtere Isomerenverhältnis rechtfertigt.

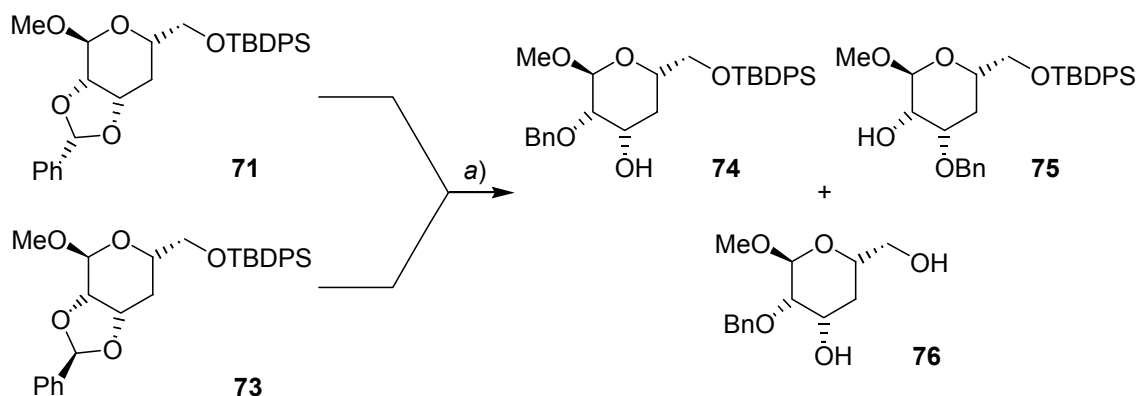
Bevor das Benzylidenacetal geöffnet werden konnte, musste eine Deoxygenierung der verbleibenden freien Hydroxyfunktion an C22 erfolgen. Dazu wurde der Alkohol *endo*-**65** zunächst in das Thiocarbamat **70** überführt. Eine anschließende radikalische Defunktionalisierung nach Barton-McCombie generierte die Deoxyverbindung **71** in sehr guter Ausbeute.¹⁵⁷ Da die Transacetalisierungsreaktion bedeutende Mengen des *exo*-Diastereomers lieferte, wurde *exo*-**66** ebenfalls der Deoxygenierungssequenz unterworfen. Das Acetal **73** entstand schließlich in guter Ausbeute und konnte im Folgenden als zusätzliches Substrat für die reduktive Öffnung dienen.



Schema 26 Zweistufige Deoxygenierungssequenz der *endo*-/*exo*-Acetale. Reaktionsbedingungen: a) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, Toluol, rf, 3 h; b) Bu₃SnH, AIBN (kat.), Toluol, 3 h.

¹⁵⁶ Dahmén, J.; Gnosspelius, G.; Larsson, A.-C.; Lave, T.; Noori, G.; Pålsson, K.; Frejd, T.; Magnusson, G. *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, 17.

¹⁵⁷ Für eine ähnliche Acetalisierungs-/Deoxygenierungs-Sequenz ausgehend von α -Methyl-D-Mannosid siehe: Takakura, H.; Noguchi, K.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1124.



Schema 27 Reduktive Öffnung der endo- und exo-Acetale. Reaktionsbedingungen: a) siehe Tabelle 3.

Tabelle 3 Reduktive Öffnung der endo- und exo-Acetale

#	Ansatzgröße [mmol]	Bedingungen	Ausbeute 74 + 75 [%]	74 : 75 ^a
1	0.8	71, DIBAH, 3 eq, 0°C, 1h	79	38 : 1
2	3.1	71, DIBAH, 3 eq, 0°C, 1h	67	>40 : 1
3	0.2	71, DIBAH, 3 eq, -78°C → -50°C, 3h	53	>40 : 1
4	0.8	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 3.0/2.7 eq, rt, 20 min	(73) ^b	(>40 : 1) ^b
5	0.2	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.7/1.6 eq, rt, 15 min	33	>40 : 1
6	0.2	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.7/1.6 eq, 0°C, 15 min	77	15 : 1
7	1.9	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.6/1.5 eq, -10°C, 20 min	90	3.5 : 1
8	0.2	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.5/1.4 eq, -20°C, 30 min	87	11 : 1
9	19	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.6/1.5 eq, -20°C, 15 min	91	13 : 1
10	18	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.6/1.5 eq, -20°C, 15 min ^c	90	25 : 1
11	0.8	71, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.6/1.5 eq, -30°C, 15 min	89	4.5 : 1
12	0.2	73, DIBAH, 3 eq, 0°C, 2h	26	1 : 3
13	0.2	73, LiAlH ₄ /AlCl ₃ , 1.7/1.6 eq, -20°C, 30 min	37	1 : 7

^aSelektivität entsprechend ¹H-NMR Integration. ^bAusbeute und Selektivität beziehen sich auf das Diol **76**.

^cDie Aufarbeitung der LiAlH₄/AlCl₃-Reduktion erfolgte nicht wie gewöhnlich mit Essigester/NaOH/H₂O sondern mit NaF/THF/H₂O.¹⁵⁸

Die reduktive Öffnung von Benzylidenacetalen des Dioxolan-Typs ist auch unter Verwendung von DIBAH möglich. Die Umsetzung kann je nach Beschaffenheit der Substrate selektiv oder unspezifisch zu partiell geschützten Produkten führen.¹⁵⁹ Erste Experimente mit DIBAH ergaben den benötigten Alkohol **74** in hohen Überschüssen. Dennoch war die Öffnungsmethode zur Darstellung von größeren Produktmengen ungeeignet, da mit einer Ansatzvergrößerung ein merklicher Rückgang der Ausbeute einherging (Tabelle 3, Eintrag 2). Die Ursache dafür beruht auf Verlusten während der Aufarbeitung. Modifizierte Operationen zur Abtrennung der Aluminate konnten keine Verbesserung der Ergebnisse bewirken. Folglich musste ein alternatives Verfahren zur Acetalöffnung benutzt werden. Der Einsatz des LiAlH₄/AlCl₃-

¹⁵⁸ Tius, M. A.; Gomez-Galeno, J.; Gu, X.-Q.; Zaidi, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775.

¹⁵⁹ (a) Fujiwara, K.; Amano, S.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1995**, 191. (b) Yamada, H.; Nakatani, M.; Ikeda, T.; Maruoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5573.

Reagenzes verlief unter Standardbedingungen ebenfalls enttäuschend. Der Dioxolanring öffnete sich zwar selektiv zur freien Hydroxyfunktion an C21, aber der Silylether wurde ebenfalls gespalten (Eintrag 4). In einem ersten Optimierungsschritt erfolgte zunächst die Verringerung der eingesetzten Equivalentmenge des Reduktionsmittels.¹⁶⁰ Auf diese Weise konnte der Alkohol **74** in nur 33% Ausbeute generiert werden (Eintrag 5), so dass weitere Variationen der Reaktionsbedingungen notwendig waren. Über eine sequentielle Erniedrigung der Temperatur gelang es schließlich, die AlCl₃-induzierte Spaltung des TBDPS-Ethers zu verhindern. Die isolierte Gesamtausbeute der untrennbaren Alkohole **74** und **75** lag bei Reaktionstemperaturen unterhalb von -10°C bei konstanten 90%. Weiterhin zeigten die durchgeführten Experimente eine Temperaturabhängigkeit der reduktiven Öffnung. Mit zunehmender Temperaturerniedrigung verringert sich das Verhältnis der beiden Reaktionsprodukte zueinander. Als optimal erwies sich eine Umsetzung bei -20°C, so dass der Alkohol **74** in mehr als zehnfachem Überschuss vorlag (Eintrag 8). Eine Ansatzvergrößerung (Einträge 9 und 10) verlief problemlos, die Ergebnisse der Testreaktionen konnten reproduziert werden. Bei der Interpretation der Tabelle 3 ist zu beachten, dass weitere Abhängigkeiten der Selektivität existieren. Einen erheblichen Einfluss besitzen z. B. in Spuren vorhandene Eduktverunreinigungen. So ergab der Einsatz einer leicht verunreinigten Fraktion des in Eintrag 10 benutzten Edukts eine Selektivität von nur 3.8 : 1. Die Gegenwart von Artefakten der Barton-McCombie-Reaktion reduziert also die Produktselektivität um nahezu eine Größenordnung. Dieses Phänomen ist möglicherweise auch für das ungewöhnlich niedrige Verhältnis von **74** zu **75** bei einer Temperatur von -10°C verantwortlich (Eintrag 7). Ferner beruht die außergewöhnlich hohe Selektivität unter den Bedingungen des Eintrags 10 eventuell auf einer modifizierten Aufarbeitungsmethode mit Natriumfluorid.¹⁶¹

Nachdem die Optimierung der reduktiven Öffnung des *endo*-Acetals **71** gelungen war, sollte die selektive Überführung der *exo*-Form **73** zum Alkohol **74** versucht werden. Vor allem die literaturbekannte Öffnung eines 1 : 1 *endo/exo*-Gemisches mit DIBAH zu einem einzigen Produkt erschien vielversprechend.^{159a} Die Reaktion des *exo*-Diastereomers unter Verwendung der LiAlH₄/AlCl₃-Reagenzkombination führte erwartungsgemäß zur bevorzugten Bildung des C21-*O*-benzylierten Derivats (Eintrag 13). Dasselbe Ergebnis lieferte die Reduktion mit DIBAH, auch wenn ein etwas günstigeres Produktverhältnis bestimmt werden konnte. Ferner war in diesen Transformationen ein unvollständiger Umsatz der Edukte zu beobachten. Weitere

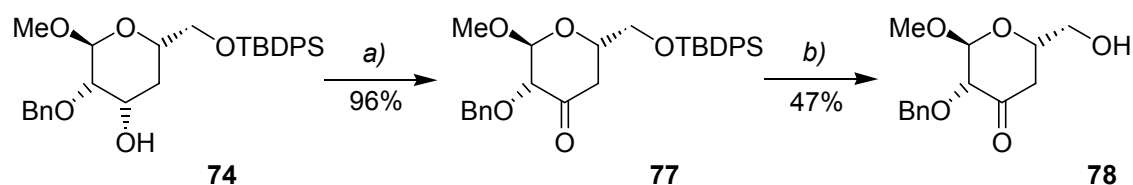
¹⁶⁰ Acetalöffnungen können auch unter Einsatz eines geringeren Überschusses an Reduktionsmittel erfolgen: (a) van Dorst, J. A. L. M.; van Heusden, C. J.; Tikkanen, J. M.; Kamerling, J. P.; Vliegthart, J. F. G. *Carbohydr. Res.* **1997**, 297, 209. (b) Kerékgyártó, J.; Ágoston, K.; Batta, G.; Szurmai, Z. *Carbohydr. Res.* **1997**, 297, 153.

¹⁶¹ Nach beendeter Reaktion wird dem Reaktionsgemisch festes Natriumfluorid zugegeben und mit THF/H₂O gequenchet. Die Mischung wird für eine Stunde gerührt, so dass sich Fluoroaluminat abscheiden. Eine einfache Filtration ersetzt schließlich die wässrige Aufarbeitung und erleichtert vor allem die Durchführung großer Ansätze.

Studien am *exo*-Acetal **73** schienen nicht lohnenswert, so dass die C19-C27-Segmentsynthese fortgesetzt wurde.

5.1.2.2 HWE-Olefinierung

Dem Aufbau der exocyclischen Doppelbindung ging eine Oxidation an C21 voraus. Diese Position in kann Zuckerderivaten unter anderem nach Parikh-Doering, Swern, Dess-Martin oder mit Ac₂O/DMSO oxidiert werden kann.¹⁶² Die Anwendung der ersten beiden Verfahren zur Oxidation des Alkohols **74** führte zur Zersetzung des Substrats (Schema 28). Nach Einsatz von Ac₂O/DMSO gelang die Darstellung des Ketons **77** in 89% Ausbeute, während das Dess-Martin-Periodinan das Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute zu generieren vermochte. Bemerkenswert ist dabei die alleinige Oxidation des C20-*O*-benzylierten Alkohols zum Keton **77**. Der als Verunreinigung vorliegende isomere Alkohol **75** wurde unter den gewählten Bedingungen nicht in das korrespondierende Keton überführt und konnte auf diese Weise abgetrennt werden.



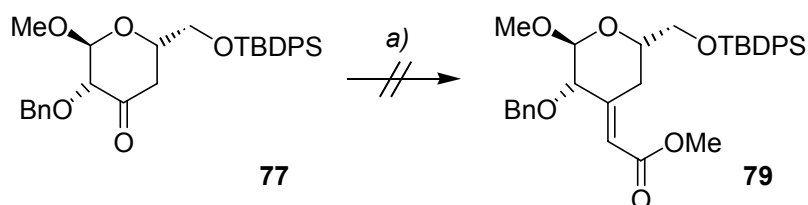
Schema 28 Oxidation und Silylentschützung. Reaktionsbedingungen: a) 1. DMP, DCM, 0°C → rt, 3 h, 96%; oder 2. Ac₂O, DMSO, rt, 16 h, 89%; oder 3. SO₃•Py, Et₃N, DCM/DMSO (3:1), rt, 1 h, Zersetzung; oder 4. Oxalylchlorid, DCM/DMSO (4:1), 8 h, Zersetzung; b) 1. HF•Py, MeOH, 0°C → rt, 2 h, 47%; oder 2. TBAF, THF, 0°C → rt, 1 h, Zersetzung; oder 3. BF₃•MeOH, DCM/MeOH (1:1), 1 d, Zersetzung.

Das Oxidationsprodukt **77** bot die Möglichkeit, die olefinischen Seitenketten an C21 sowie an C24 auszubauen. Letzteres erforderte die Entschützung des Silylethers, bevor eine C₁-Homologisierung über ein intermediäres Triflat erfolgen konnte. Überraschenderweise führte ein Desilylierungsversuch unter Standardbedingungen mit TBAF zur Zersetzung des Edukts. Dem Zerfall ging vermutlich eine Deprotonierung der aciden α -Position (C20) des Ketons voraus. Anstatt der basischen Entschützungsbedingungen wurden daraufhin saure Methoden angewandt. Tatsächlich konnte der Gebrauch des HF•Pyridin-Komplexes den primären Alkohol in 47% Ausbeute generieren. Diese schlechte Ausbeute war auch unter Verwendung des BF₃•Methanol-Komplexes nicht steigerbar.¹⁶³ Im Folgenden stand deshalb die Einführung der exocyclischen Doppelbindung an C21 im Vordergrund.

¹⁶² (a) Ermolenko, M. S.; Olesker, A.; Lukacs, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 711. (b) Qian, X.; Sujino, K.; Otter, A.; Palcic, M. M.; Hindsgaul, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12063. (c) Bazin, H. G.; Du, Y.; Polat, T.; Linhardt, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7254. (d) Ermolenko, M. S.; Pipelier, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5975.

¹⁶³ Die Verwendung des BF₃•Methanol-Komplexes zur Entschützung primärer TBDPS-Silylether von Zuckerderivaten ist literaturbekannt: Ziegler, T.; Sutoris, H.; Glaudemans, P. J. *Carbohydr. Res.* **1992**, 229, 271.

Die Beobachtung, dass basische Bedingungen die Zersetzung des Ketons **77** induzieren können, machte den Einsatz deprotonierter Horner-Wadsworth-Emmons-Reagenzien fragwürdig. Zudem bestünde hierbei die Gefahr einer Epimerisierung des aciden, oxysubstituierten α -Kohlenstoffatoms der Carbonylfunktion. Aufgrund der Aktivierung der Ketogruppe durch den elektronenziehenden Sauerstoffsubstituenten bot sich der Gebrauch der milderen Wittig-Reaktion an. Die erfolgreiche Umsetzung von resonanzstabilisierten Wittig-Reagenzien mit solchen Systemen ist sowohl in der Zuckerchemie¹⁶⁴ als auch mit Cyclohexanonen¹⁶⁵ bekannt. Ein Experiment unter Wittig-Bedingungen scheiterte jedoch, es trat kein Umsatz des Substrats **77** ein. Auf eine weitere Untersuchung dieser Olefinierungsmethode wurde verzichtet, da Variationen der Reaktionsbedingungen bereits in Vorarbeiten keine Produktbildung zu bewirken vermochten.¹¹³



Schema 29 Versuchte Wittig-Olefinierung. Reaktionsbedingungen: a) $(\text{Ph})_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, MeCN, rf, 16 h, kein Umsatz.

Der Aufbau der Doppelbindung musste schließlich über die reaktivere Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung erfolgen.¹⁶⁶ C. B. W. Stark hatte bereits gezeigt, dass die Verwendung sterisch anspruchsvoller Phosphonoacetate die *E*-Selektivität der Reaktion an bicyclischen C-Ring-Vorläufern positiv beeinflusst.¹¹⁶ Diese Lenkung ist das Resultat einer sterischen Interaktion des Reagenzes mit der Schutzgruppe an der C20-Sauerstofffunktion.¹⁶⁷ Sämtliche in Tabelle 4 zusammengefasste Versuche ergaben die Doppelbindung an C21, ohne dass eine Zersetzung oder die Bildung von Nebenprodukten eintrat. Eine Übertragung der optimierten Bedingungen der Reaktion an bicyclischen Substraten auf das Keton **77** führte zwar zum vollständigen Umsatz des Edukts, jedoch erfolgte die Bildung der untrennbaren isomeren Olefine **80** zugunsten des *Z*-Isomers (Eintrag 2). Im Folgenden fanden verschiedene Phosphonoester mit wachsendem sterischen Anspruch Anwendung, um bessere Selektivitäten zu erzielen. Ferner wurden die Temperaturabhängigkeit sowie der Einfluss des Lösungsmittels untersucht. Sämtliche Experimente in Toluol generierten das *Z*-Isomer im Überschuss. Dabei bewirkte der steigende Raumbedarf der Substituenten am Phosphorsäure-terminus wider

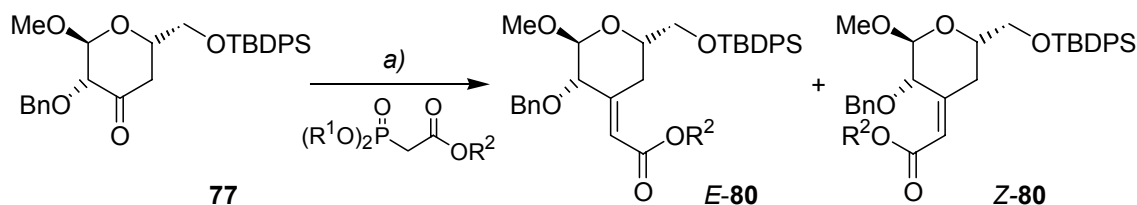
¹⁶⁴ (a) Wood, W. W.; Rashid, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1933. (b) Fraser-Reid, B.; Tsang, R.; Tulshian, D. B.; Sun, K. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3764.

¹⁶⁵ Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2631.

¹⁶⁶ (a) Brandt, P.; Norrby, P.-O.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1280. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815.

¹⁶⁷ In Studien zur Synthese von Monensin konnte ebenfalls eine signifikante Beeinflussung des *cis/trans*-Verhältnisses durch Phosphonate mit unterschiedlichem sterischen Anspruch beobachtet werden: Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873.

Erwarten eine Verschlechterung der *E/Z*-Selektivität.¹⁶⁸ Die Beeinflussung der Geometrie durch die Temperatur war in einem Fall gering (Einträge 2-5), während bei Verwendung des sterisch stärker gehinderten Phosphonats **D** (Einträge 7 und 8) ein wärmeres Reaktionsmedium das *E/Z*-Verhältnis verbesserte. Eine bedeutende Steigerung der Selektivität gelang aber erst durch einen Wechsel des Lösungsmittels. Alle Reaktionen in THF ergaben die isomeren Olefine in nahezu gleichen Mengen. Dieser Befund lässt darauf schließen, dass Komplexierungseffekte eine maßgebliche Rolle bei der bevorzugten Bildung des unerwünschten *Z*-Alkens spielen. Eine Erklärung liefert die mögliche Chelatisierung des im Reaktionsgemisch vorhandenen Natriumkations mit dem Benzylethersauerstoff und der Carbonylfunktion des Esters (siehe Abbildung 11). Wird die Reaktion in einem nichtkomplexierenden Lösungsmittel wie Toluol durchgeführt, lenkt das Kation die räumliche Ausrichtung der sich bildenden Doppelbindung auf die Seite des oxysubstituierten Kohlenstoffatoms an C20. Die Verwendung von THF vermag diesen Effekt zu unterbinden, so dass bessere *E*-Selektivitäten resultieren.



Schema 30 Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung. Reaktionsbedingungen: a) siehe **Tabelle 4**

Tabelle 4 Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

#	Phosphonester			Bedingungen ^b	Ausbeute [%]	<i>E</i> : <i>Z</i> ^c
	X ^a	R ¹	R ²			
1	A	Me	Me	Toluol, rt, 2½ h	93	1 : 2.7
2	B	Et	<i>i</i> -Pr	Toluol, 65°C, 7 h	86	1 : 6.4
3	B	Et	<i>i</i> -Pr	Toluol, rt, 2 h	97	1 : 6.7
4	B	Et	<i>i</i> -Pr	Toluol, -50°C, 2½ h	98	1 : 5.7
5	B	Et	<i>i</i> -Pr	Toluol, -78°C, 5 h	88	1 : 5.2
6	C	Et	<i>t</i> -Bu	Toluol, rt, 1 h	99	1 : 2.0
7	D	<i>i</i> -Pr	Et	Toluol, rt, 2½ h	72	1 : 10
8	D	<i>i</i> -Pr	Et	Toluol, -78°C, 2½ h	98	1 : 19
9	B	Et	<i>i</i> -Pr	THF, rt, 4½ h	82	1 : 1.5
10	C	Et	<i>t</i> -Bu	THF, rt, 2 h	77	1 : 1
11	C	Et	<i>t</i> -Bu	THF, rt, 3 h, 0.01 M	89	1.1 : 1
12	E	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	THF, rt, 2 h	84	1 : 1.4

^aBezeichnung Phosphonester. ^bAls Standardbedingungen wurden gewählt: Phosphonester (3.2 eq), NaH (3.0 eq), 15 min, rt, dann **77**, 0.05 M. ^cSelektivität entsprechend ¹H-NMR Integration.

¹⁶⁸ Der Einfluss der Alkoxygruppen am Phosphorsäure-Terminus sollte wegen des doppelten Substitutionsmusters am größten sein.

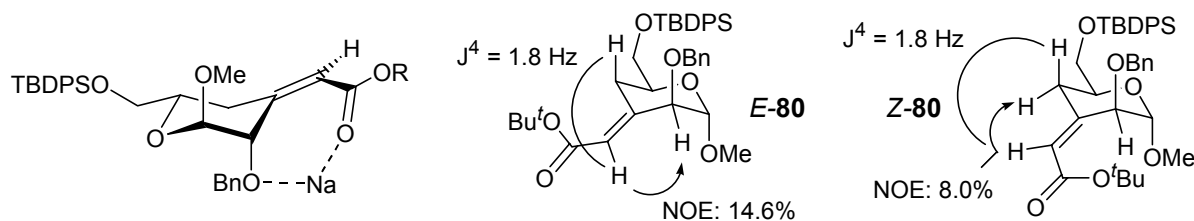
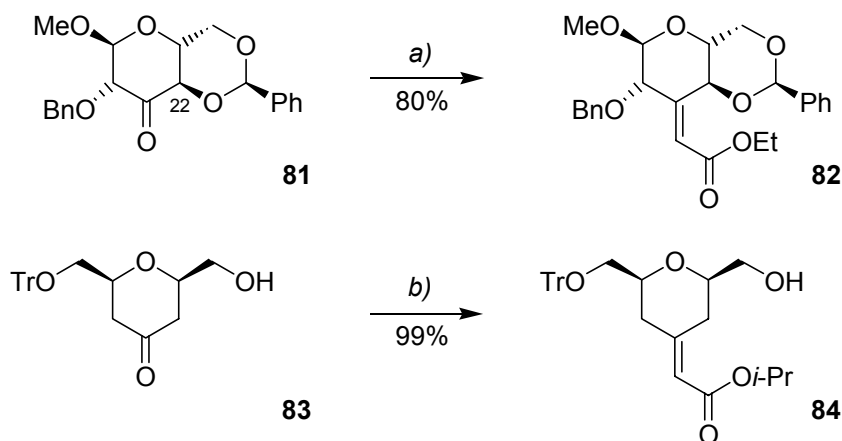


Abbildung 11 Chelatisierungseffekt und spektroskopische Bestimmung der Doppelbindungsgeometrie.

Interessanterweise konnte M. C. Seidel die exocyclische Doppelbindung am Bryostatin 3-Vorläufer **81** in hohen *E*-Selektivitäten etablieren.⁷² Dabei wirkten sich die Komplexierungseffekte in Toluol sogar positiv aus, was vermutlich auf einer Chelatisierung unter Beteiligung des equatorialen Sauerstoffsubstituenten an C22 beruht (Schema 31).

Die Geometrie der Doppelbindung konnte über NOE- und H,H-COSY-Experimente aufgeklärt werden. Charakteristische NOE-Korrelationen traten beim *E*-Isomer zwischen dem olefinischen Proton und dem C20-Wasserstoff auf, wohingegen eine analoge Wechselwirkung beim *Z*-Olefin mit dem equatorialen Proton an C22 zu beobachten war. Repräsentative *cross peaks* der H,H-COSY-Messung sowie die H-H-Kopplungskonstanten des ¹H-NMR-Spektrums verifizierten die Doppelbindungsgeometrie.



Schema 31 HWE-Olefinierung nach M. C. Seidel und A. Vakalopoulos. Reaktionsbedingungen: a) 1. (iPrO)₂P(O)CH₂CO₂Et, Toluol, rt, 80%, *E*:*Z* = 14:1; oder 2. (iPrO)₂P(O)CH₂CO₂Et, THF, rt, 75%, *E*:*Z* = 5:1; b) (iPrO)₂P(O)CH₂CO₂-iPr, Toluol, rt, 99%, *E*:*Z* = 50:1.

Auf der Suche nach einer Erklärung für den unselektiven Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung am Keton **77** konnten frühere Ergebnisse aus dem Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann zu Rate gezogen werden. In der Synthese des B-Fragments der Bryostatine gelang die zum *E*-Isomer führende Olefinierungsreaktion am 2,6-disubstituierten Tetrahydropyran-4-on **83**.¹⁶⁹ Dabei beruhte die beobachtete Stereoselektivität auf einer 1,5-Induktion der sterisch anspruchsvollen Tritylschutzgruppe. Die Lenkung der

¹⁶⁹ (a) Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Commun.* **1996**, 2637. (b) Vakalopoulos, A.; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 929.

Doppelbindungsgeometrie am Substrat **77** kann folglich auch auf eine Repulsion der großen Silylschutzgruppe mit dem sich bildenden Enolat bzw. dem verwendeten Phosphonat zurückgeführt werden und erklärt die höheren Überschüsse des Z-Isomers mit wachsenden Raumbedarf des Reagenzes. Zur Lösung des Problems war also die Größe des Substituenten am C24-Sauerstoff zu reduzieren. Die TBDPS-Gruppe war jedoch im Hinblick auf das Gesamtschutzgruppenkonzept unverzichtbar, so dass die HWE-Reaktion nach dessen Entschützung erfolgen musste. Das Wasserstoffatom sollte als kleinstmöglicher Substituent keinen Einfluss auf die Stereochemie nehmen. Ein Experiment mit dem Hydroxyketon **78** (Schema 28) ergab allerdings ein komplexes Produktgemisch. Da eine erneute Maskierung der freien Hydroxyfunktion in **78** die Synthesesequenz unnötig verlängert, musste eine alternative Methode erforscht werden.

Die asymmetrischen Wittig-Olefinierungen rückten erst im vergangenen Jahrzehnt in den Mittelpunkt des Interesses vieler Forscher. Mittlerweile sind eine Vielzahl chiraler Phosphonester¹⁷⁰ und Liganden¹⁷¹ bekannt, die in der Lage sind Doppelbindungen stereoselektiv aufzubauen. Die Mehrzahl der Methoden bildet dabei optisch aktive Olefine aus achiralen Substraten: Der Angriff auf enantiotope Flächen symmetrisch substituierter Carbonylfunktionen kann zu Molekülen mit axialer Chiralität führen, die Differenzierung enantiotoper Carbonylgruppen von *meso*-Polyketonen führt zur Desymmetrisierung, die kinetische Resolution racemischer Carbonylverbindungen kann enantiomerenreine Alkene generieren. Im Gegensatz dazu ist die chirale Induktion durch optisch aktive Phosphonester auf chirale, enantiomerenreine Substrate bisher wenig untersucht. Bislang wurden erst drei Reagenzklassen für den Einsatz an chiralen Ketonen benutzt (Abbildung 12). Der (+)-8-Phenylnormenthol-phosphonester **85** diente zur *E*-selektiven Synthese der exocyclischen Doppelbindung von Prostacyclin-Analoga und bildete das gewünschte Alken in einem Diastereomerenüberschuss von 90%.¹⁷² Seine (+)-8-Phenylmenthyl- und (+)-Menthyl-Derivate **86** und **87** konnten dagegen nur Selektivitäten von 72% *de* und 44% *de* erzielen. Weitere chirale Reagenzien dieser Art sind die von Hanessian *et al.* entwickelten Phosphonamide **88**,¹⁷³ die an einfachen Substraten zu Diastereomerenüberschüssen von 96% führten,¹⁷⁴ sowie die

¹⁷⁰ (a) Für eine Übersicht zu diesem Thema siehe: Tanaka, K.; Furuta, T.; Fuji, K. *Asymmetric Carbonyl Olefination*, in: *Modern Carbonyl Olefination* (Takeda, T.; Ed.), Wiley-VCH, Weinheim **2004**, 286-342. (b) Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis* **2002**, 579. (c) Molt, O.; Schrader, T. *Synthesis* **2002**, 2633. (c) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggerwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341.

¹⁷¹ (a) Sano, S.; Yokoyama, K.; Fukushima, M.; Yagi, T.; Nagao, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 559. (b) Mizuno, M.; Fujii, K.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 515. (c) Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2997. (d) Toda, F.; Akai, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3446.

¹⁷² (a) Gais, H.-J.; Schmiedl, G.; Ball, W. A.; Bund, J.; Hellmann, G.; Erdelmeier, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1773. (b) Rehwinkel, H.; Skupsch, J.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1776. (c) Gais, H.-J.; Schmiedl, G.; Ossenkamp, R. K. L. *Liebigs Ann.* **1997**, 2419.

¹⁷³ (a) Hanessian, S.; Delorme, D.; Beaudoin, S.; Leblanc, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5754. (b) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161.

¹⁷⁴ Hanessian, S.; Beaudoin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7655.

Fuji-BINOL-Phosphonate **89**.¹⁷⁵ Letztere fanden eine Anwendung in der B-Fragmentsynthese der Bryostatine und konnten Selektivitäten von bis zu 78% *de* induzieren.^{76, 77}

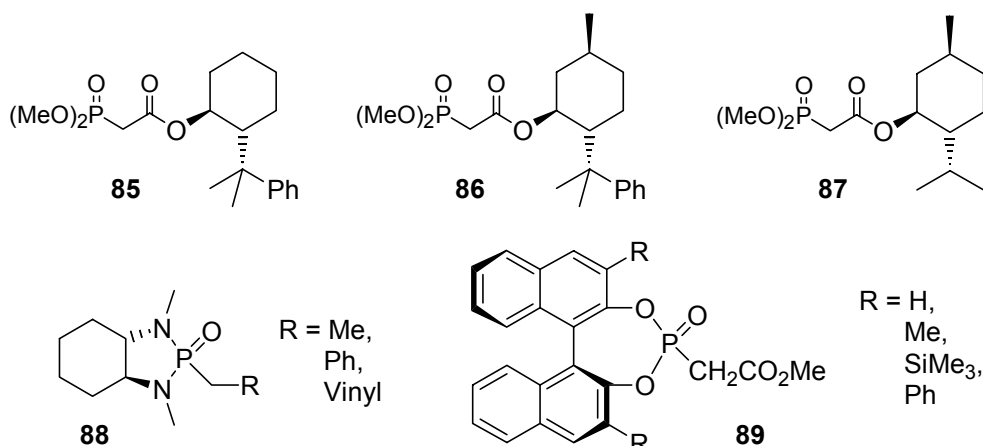


Abbildung 12 Reagenzien zur doppelt asymmetrischen Synthese

Für die asymmetrische HWE-Reaktion des Ketons **77** bot sich die Verwendung des 8-Phenylmenthyl-Phosphonats **86** an, welches bereits erfolgreich zur Desymmetrisierung prochiraler, substituierter Monoketone genutzt werden konnte.¹⁷⁶ Um zu prüfen, ob überhaupt eine Stereoinduktion durch Reagenzien dieser Art zu erzielen war, wurde zunächst der in einfacher Weise aus leicht verfügbaren Startmaterialien herzustellende Menthylester **87** synthetisiert.¹⁷⁷ Sollte dieser Phosphonester bevorzugt das *E*-Isomer generieren, könnte der Einsatz des sterisch anspruchsvolleren Phenylderivats **86** die Diastereoselektivität noch steigern.^{178, 179} Gemäss einem vereinfachten Modell zur Stereoinduktion (Schema 33) müsste das aus (-)-Menthol gewonnene Phosphonoacetat (-)-MP die *E*-selektive Bildung der trisubstituierten Doppelbindung bewirken. Ein erstes Experiment mit dem Keton **77** in THF vermochte das *E*-Isomer in unerwartet hohen Überschüssen zu erzeugen (Tabelle 5, Eintrag 2). Die Erniedrigung der Temperatur auf -78°C ergab schließlich eine hervorragende

¹⁷⁵ (a) Tanaka, K.; Ohta, Y.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4071. (b) Tanaka, K.; Ohta, Y.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8943.

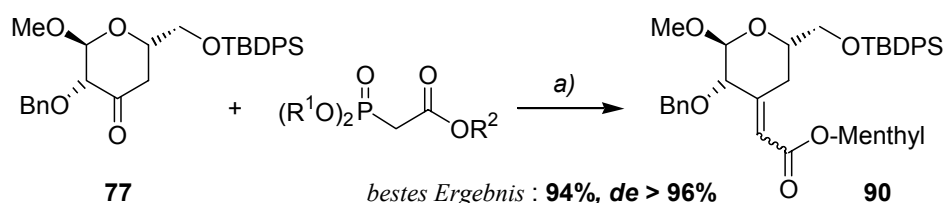
¹⁷⁶ Für einen Übersichtsartikel über den Gebrauch von 8-Phenylmenthol als chirales Auxiliar siehe: Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475.

¹⁷⁷ Die Darstellung der Reagenzien **86** und **87** erfolgt durch eine selektive Umesterung der Carboxyesterfunktion von Trimethylphosphonaten mit 8-Phenylmenthol oder kommerziell erhältlichen Menthol. Hatakeyama, S.; Satoh, K.; Sakurai, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2713.

¹⁷⁸ Der Phenylsubstituent des Auxiliars kann die diastereofaciale Bevorzugung einer der π -Seiten der deprotonierten anionischen Spezies des Reagenzes entscheidend verstärken. Dabei wirkt sowohl der erhöhte räumliche Anspruch der zusätzlichen Phenylgruppe als auch eine π - π -Interaktion des aromatischen Ringes mit dem π -System des Enolats. Berkowitz, D. B.; Smith, M. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1233.

¹⁷⁹ Ein wesentlicher Nachteil der Phenyl-Derivate ist die aufwendige Darstellung des (+)-Enantiomers. Im Gegensatz zu (-)-8-Phenylmenthol, welches auf einfache Weise ausgehend von (+)-Pulegon erhalten werden kann, muss die Synthese der enantiomeren Form über eine längere Syntheseroute vom relativ teuren *S*-Citronellol erfolgen. (a) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 380. (b) Buschmann, H.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1988**, 827.

Diastereoselektivität ($de > 96\%$) bei einer chemischen Ausbeute von 94%.¹⁸⁰ Eine Ansatzvergrößerung stellte kein Problem dar, so dass die Reaktion in 40 mmol Maßstäben zu identischen Ergebnissen führte. Ferner konnte das nichtumgesetzte chirale Reagenz nach der Reaktion reisoliert und wiederverwendet werden. Ein weiterer Versuch in Toluol bildete das *E*-Isomer in immerhin noch dreifachen Überschuss und zeigt den starken dirigierenden Einfluss des (-)-Menthylphosphonesters auch in Gegenwart von ungünstigen Chelatisierungseffekten. Schließlich erfolgten noch Umsetzungen mit dem aus (+)-Menthol hergestellten Alkenylierungsmittel, um zu überprüfen, ob sich die Selektivität umkehrte. Tatsächlich entstand in Toluol bevorzugt das *Z*-Alken, jedoch bewies ein Experiment in THF, dass diese Lenkung hauptsächlich auf einer Komplexbildung unter Beteiligung des C22-Sauerstoffs beruht.



Schema 32 Asymmetrische HWE-Olefinierung. Reaktionsbedingungen: a) siehe Tabelle 5

Tabelle 5 Asymmetrische Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung

#	Phosphonester		Bedingungen ^a	Ausbeute [%]	<i>E</i> : <i>Z</i> ^b
	<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²			
1	Me	(-)-Menthyl	Toluol, rt, 4 h	72	3.0 : 1
2	Me	(-)-Menthyl	THF, rt, 2½ h	92	13 : 1
3	Me	(-)-Menthyl	THF, -78°C, 3 h	94	>50 : 1
4	Me	(+)-Menthyl	Toluol, rt, 2 h	92	1 : 3.5
5	Me	(+)-Menthyl	THF, rt, 2 h	89	1.1 : 1

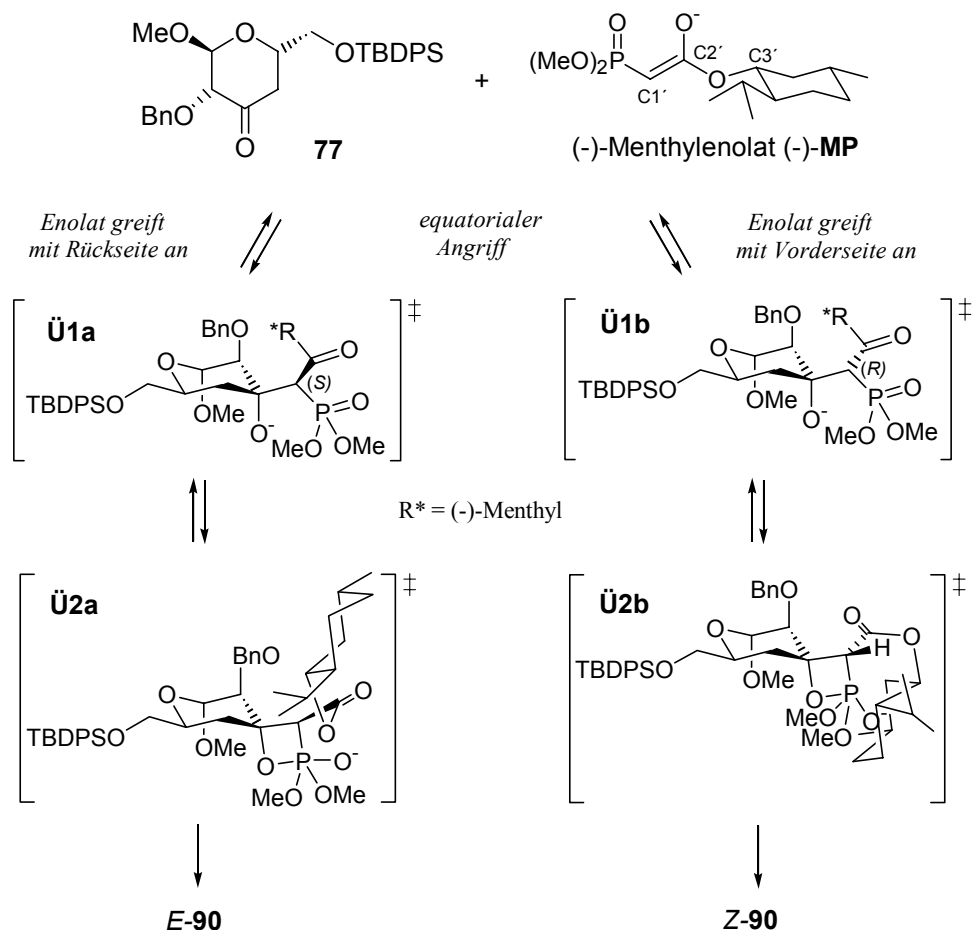
^aAls Standardbedingungen wurden gewählt: Phosphonester (3.2 eq), NaH (3.0 eq), 15 min, rt, dann **77**, 0.05 M. ^bSelektivität entsprechend ¹H-NMR Integration.

Basierend auf bereits veröffentlichten Befunden soll ein Modell für die chirale Induktion der asymmetrischen HWE-Reaktion des Ketons **77** vorgeschlagen werden. Zur Vereinfachung wird dabei die intrinsische stereochemische Lenkung des Substrats auf einen bevorzugten Angriff des Reagenzes in equatorialer Position reduziert.¹⁸¹ Eine Übertragung des momentan akzeptierten Mechanismus der HWE-Reaktion auf die asymmetrische Olefinierung des Ketons **77** beinhaltet einen Angriff des Enolats (-)-**MP** zu den Addukten **Ü1a** und **Ü1b**, welche zu den Oxaphosphetanen **Ü2a** und **Ü2b** cyclisieren (Schema 33). Die Fragmentierung der Übergangszustände **Ü2a** und **Ü2b** ergibt dann die Alkene *E*-**90** und *Z*-**90**. Trotz vieler

¹⁸⁰ Dieses Isomerenverhältnis stellt die höchste Diastereoselektivität aller bislang publizierten asymmetrischen HWE-Reaktionen an enantiomerenreinen Substraten dar.

¹⁸¹ Ein equatorialer Angriff von chiralen HWE-Reagenzien auf einfache Cyclohexanon-Derivate wurde mehrfach postuliert und ist bei dem sterisch anspruchsvollen Substrat **77** umso wahrscheinlicher: (a) Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1007. (b) Dai, W.-M.; Wu, J.; Huang, X. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 1979. (c) Dai, W.-M.; Wu, D.; Wu, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 2187.

hervorragender Studien ist der genaue Mechanismus der HWE-Reaktion noch nicht vollständig aufgeklärt, da die Bildung der postulierten Intermediate noch nicht bewiesen werden konnte. In der Literatur existieren unterschiedliche Meinungen bezüglich der Reversibilität der ersten beiden Schritte, ob eine kinetische oder thermodynamische Kontrolle vorliegt, sowie der Bestimmung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes.

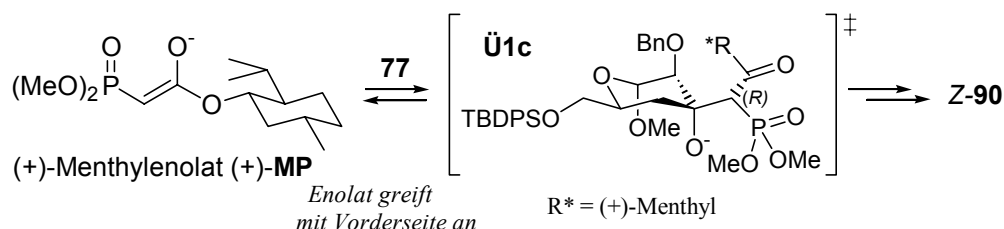


Schema 33 Vereinfachtes Modell und Mechanismus der asymmetrischen HWE-Olefinierung.

Bei dem Angriff des Enolats (-)-MP auf das Keton **77** schirmt das chirale Auxiliar eine der π -Seiten des deprotonierten Reagenzes ab, so dass die nucleophile Addition bevorzugt mit der entgegengesetzten Seite erfolgt. Dabei wird zuvor die Bildung eines *E*-konfigurierten Phosphonoenolats vorausgesetzt, in welchem die P-C1'-C2'-O-C3'-Atomgruppe eine *W*-Anordnung annimmt.¹⁸² Das anionische (-)-Menthyl-Derivat (-)-MP in Schema 33 greift folglich mit seiner Rückseite (*Si*-Seite, C1') die Carbonylverbindung an und bestimmt somit die

¹⁸² Eine solche Konfiguration konnte in strukturverwandten, deprotonierten Phosphonaten spektroskopisch nachgewiesen werden. (a) Borisenko, A. A.; Sergejev, N. M.; Nifant'ev, E. Y.; Ustynyuk, Y. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 406. (b) Bottin-Strzalko, T.; Corset, J.; Froment, F.; Poet, M.-J.; Seyden-Penne, J.; Simonnin, M.-P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1270. Siehe auch Fußnote 172c.

absolute Konfiguration an C1' im Intermediat **Ü1a**. Ferner erfolgt die Addition an das Substrat idealerweise in equatorialer Stellung, so dass das C3' Stereozentrum ebenfalls definiert ist. Von den 4 (2^2) theoretisch möglichen Intermediaten repräsentiert einzig der Übergangszustand **Ü1a** eine synergistische Kontrolle der Diastereoselektivitäten von Substrat und Reagenz und sollte in einem kinetisch kontrollierten Additionsschritt bevorzugt gebildet werden.¹⁸³ Nach Ringschluss zum Oxaphosphetan **Ü2a** folgt eine Eliminierung unter *E*-selektiver Bildung des Olefins *E*-**90**. Der aus dem (-)-Menthylenolat (-)-**MP** hervorgehende Übergangszustand **Ü1b** zeichnet sich durch eine kontradiktorische doppelte Stereodifferenzierung aus. Seine Bildung ist energetisch benachteiligt und würde zum *Z*-Produkt führen. Im Falle eines existierenden Gleichgewichts zwischen den Edukten und den Übergangszuständen **Ü2a** und **Ü2b** könnte die bevorzugte Bildung des *E*-Olefins über eine schnellere Zersetzung von **Ü2a** im Vergleich zu **Ü2b** erfolgen. Bei Betrachtung der idealisierten Intermediate **Ü2** fällt eine sterische Interaktion des chiralen Auxiliars mit den Phosphorylgruppen in **Ü2b** auf, welche in **Ü2a** nicht vorhanden ist. Dieses legt den Schluss nahe, dass die Eliminierung zum *E*-Produkt aufgrund fehlender sterischer Wechselwirkungen rascher erfolgt. Bei Verwendung des (+)-Menthylenolats (+)-**MP** ist der Angriff über die Vorderseite begünstigt und es resultiert das favorisierte Intermediat **Ü1c**. Dieses weist eine *cis*-Orientierung von Mentylester und C20 zueinander auf, so dass schließlich das *Z*-Isomer *Z*-**90** generiert wird (Schema 34).



Schema 34 *Z*-Selektive HWE-Olefinierung unter Verwendung von (+)-Menthylenolat (+)-**MP**.

Die Grenzen des postulierten Modells erschließen sich aus der *Z*-unselektiven Reaktion des deprotonierten Phosphonats (+)-**MP** mit dem Keton **77** in THF (Tabelle 5, Eintrag 5). Hier wirken unberücksichtigte Chelatisierungseffekte, zusätzliche sterische Interaktionen der Substituenten des THP-Rings oder Einflüsse des α -Stereozentrums an C20 (Felkin-Ahn). Dennoch scheinen die sterischen Wechselwirkungen in den Übergangszuständen den größten Stellenwert zu besitzen, da weitere Abhängigkeiten von der Temperatur, dem Lösungsmittel sowie dem Kation bei raumbeanspruchenden Substraten in den Hintergrund treten.¹⁸⁴

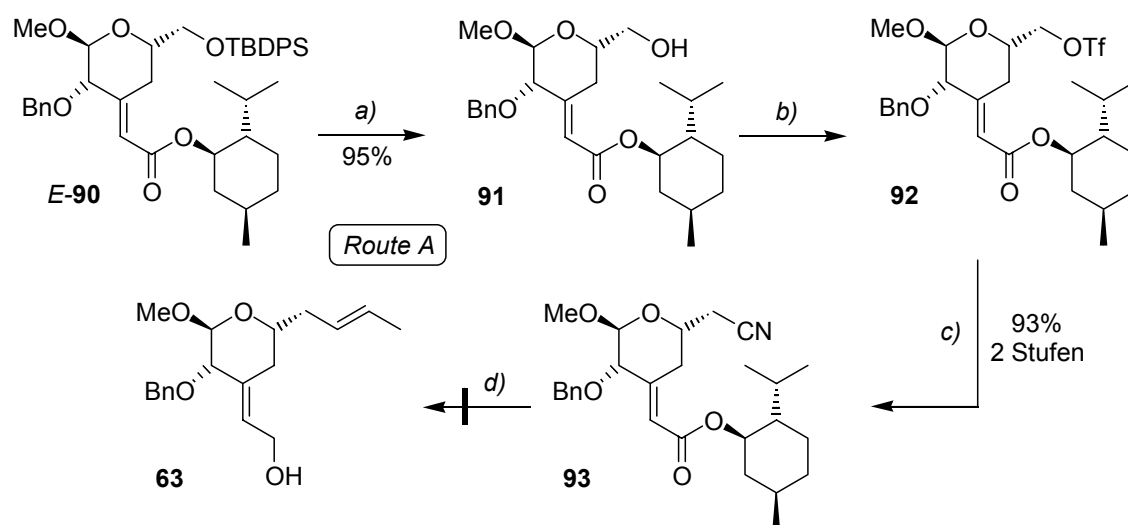
¹⁸³ Die Hypothese eines kinetisch kontrollierten, irreversiblen Additionsschrittes wird von vielen Arbeitsgruppen vertreten. Siehe Fußnote 170a.

¹⁸⁴ Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3386.

5.1.2.3 Einführung der C25-C27-Einheit

Der zweiten Strategie folgend sollte der Aufbau der olefinischen Seitenkette an C24 wieder über eine C₁-Homologisierung zum Cyanid mit anschließender Reduktion und Takai-Reaktion des resultierenden Aldehyds erfolgen. Dabei stellte die vorgesehene gemeinsame Reduktion des (-)-Menthylesters und des Cyanids zu einem Hydroxyaldehyd die größte zu überwindende Hürde dar. Erste Testreaktionen zeigten jedoch, dass die doppelte Reduktion des (-)-Menthylesters **90** zum korrespondierenden Alkohol mit DIBAH schon bei -50°C möglich ist. Der Einfluss des β-ständigen THP-Sauerstoffs könnte wiederum eine Überreduktion der Nitrilfunktionalität zum Alkohol verhindern.

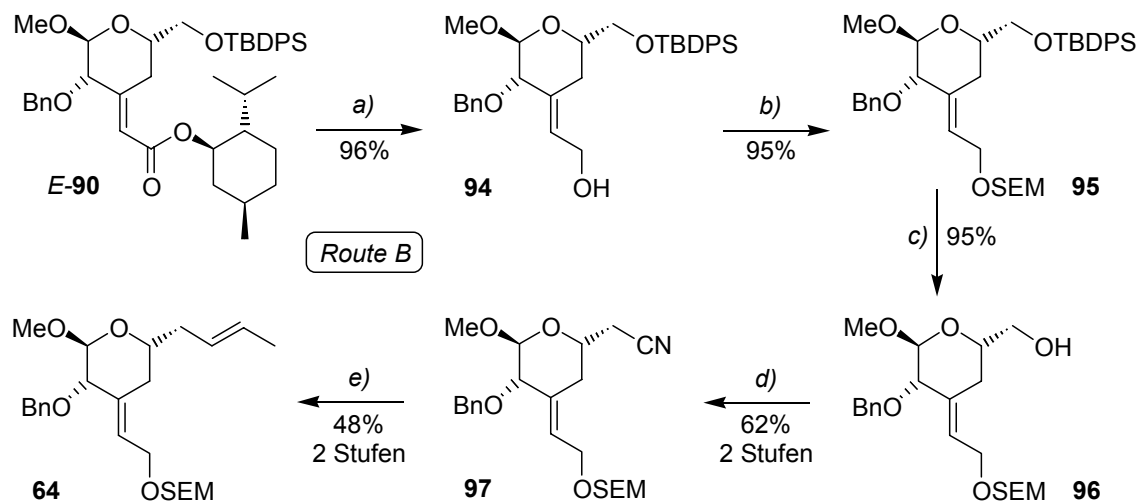
Nach Entschützung der Silylschutzgruppe unter Standardbedingungen konnte der primäre Alkohol **91** erneut über die Triflatbildung und folgender nucleophiler Substitution durch das Cyanidanion in das Nitril **93** überführt werden (Route A, Schema 35). Die anschließende Reduktion ergab unter Verwendung von drei Äquivalenten DIBAH ein Produktgemisch, aus dem nach der Takai-Reaktion das Alken **63** nicht gewonnen werden konnte. Erst die Steigerung der Menge an Reduktionsmittel auf einen vierfachen Überschuss ermöglichte bei der Olefinierungsreaktion die Detektion des gewünschten Takai-Produkts. Weitere Optimierungsversuche blieben jedoch erfolglos.



Schema 35 Aufbau der C24-Seitenkette, Route A: Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, 0°C → rt, 3½ h; b) Tf₂O, Collidin, DCM, -78°C, 30 min; c) Bu₄NCN (2.0 eq), MeCN, -40°C → 0°C, 1 h; d) 1. DIBAH (4.0 eq), DCM, -78°C → -50°C, 2 h, dann 10% HOAc, 0°C, 30 min; 2. CrCl₂ (6.0 eq), CH₃CH₂, THF, rt, 4 h, Produkt bildet sich in Spuren.

Demzufolge musste eine schrittweise Reduktion der Ester- und Cyanid-Funktionen über eine alternative Synthesesequenz durchgeführt werden (Route B, Schema 36). Ausgehend vom HWE-Produkt *E*-**90** bot sich zunächst die reduktive Überführung des Esters in den Allylalkohol **94** an. Diese Transformation gelang sowohl unter Einsatz von DIBAH, als auch von LiAlH₄ in sehr guten Ausbeuten, wobei die zuletztgenannte Methode wegen der einfachen Aufarbeitung mit Natriumfluorid vor allem bei größeren Ansätzen zu bevorzugen war. Nach Maskierung des

primären Alkohols als SEM-Ether erfolgte dann die Abspaltung der TBDPS-Gruppe in Gegenwart der zweiten Silylschutzgruppe.¹⁸⁵ Schließlich konnte die Synthese des C19-C27-Schlüsselbausteins über eine zur Route A analoge Reaktionsfolge abgeschlossen werden. Auffällig sind dabei die moderaten Ausbeuten der zweistufigen Transformationen.



Scheme 36 Aufbau der C24-Seitenkette, Route B: Bedingungen: a) LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 1 h, dann rt, 2 h, dann NaF, THF/H₂O, rt, 1 h, 96%; oder DIBAH, DCM, -78°C → -20°C, 3 h, dann 10% HOAc, rt, 30 min, 92%; b) SEMCl, iPr₂EtN, DCM, 0°C, dann 14 h rt; c) TBAF, THF, 0°C → rt, 2½ h; d) 1. Tf₂O, Collidin, DCM, -78°C, 30 min; 2. Bu₄NCN, MeCN, -40°C → 0°C, 1 h; e) 1. DIBAH (1.2 eq), DCM, -78°C, 3 h, dann 10% HOAc, rt, 30 min; 2. CrCl₂ (6.0 eq), CH₃CH₂, THF, rt, 4 h, E:Z = 10.1:1.

Erste Versuche zur Entschützung des anomeren Zentrums des Methylacetals **64** zeigten, dass die Freilegung der Lactolfunktion nur unter stark sauren Bedingungen möglich ist. Relativ milde Entschützungsmethoden (AcOH, H₂O, 40°C) ließen die Acetalfunktion unberührt, führten aber zur Abspaltung der SEM-Gruppe.¹⁸⁶ Folglich musste das Schutzgruppenkonzept derart modifiziert werden, dass die mit den harschen Reaktionsbedingungen kompatible Benzylschutzgruppe anstelle des SEM-Ethers eingeführt wurde.¹⁸⁷

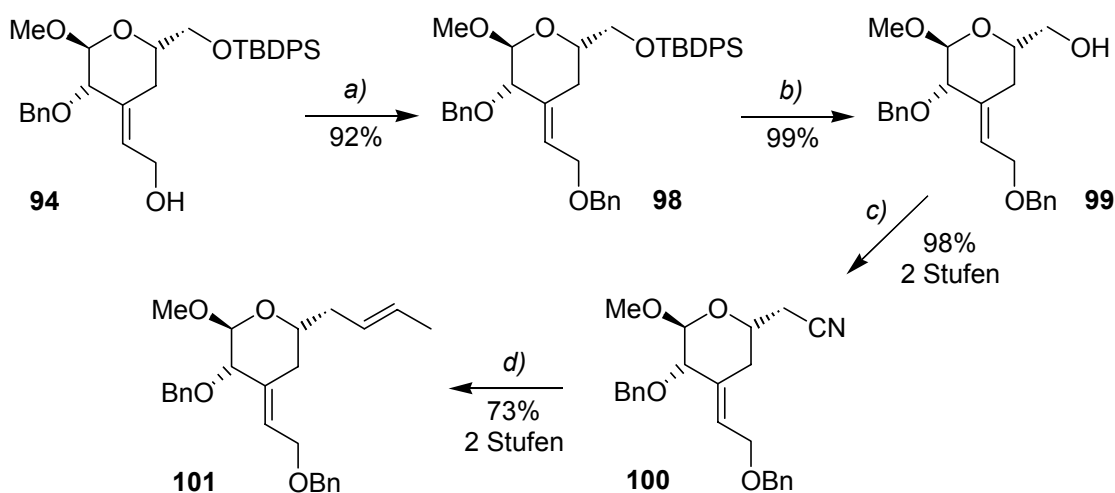
Schema 37 fasst die finale Synthesesequenz zum C19-C27-Schlüsselbaustein **101** zusammen. Nach Benzylschützung des Allylalkohols konnte das Cyanid in drei Schritten und nahezu quantitativ dargestellt werden. Die anschließende Überführung in das Olefin **101** verlief zunächst in unbefriedigender Ausbeute, so dass eine Optimierung der Reaktionsbedingungen notwendig war. Die schlechten Ergebnisse sind unter anderem auf die empfindliche Struktur des Aldehyds zurückzuführen, dessen Zersetzung während der Aufarbeitung der Nitril-Reduktion unter Blaufärbung des Reaktionsgemisches eintrat. In einem

¹⁸⁵ Für weitere Beispiele der orthogonalen Abspaltung von Silylschutzgruppen in Gegenwart der SEM-Gruppe siehe: (a) Williams, D. R.; Jass, P. A.; Tse, H.-L. A.; Gaston, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4552. (b) Ireland, R. E.; Varnay, M. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 635.

¹⁸⁶ Die SEM-Gruppe sollte unter den gewählten Bedingungen eine höhere Stabilität besitzen: Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343.

¹⁸⁷ Alternativ wäre auch die Maskierung des Allylalkohols als PMB-Ether denkbar, jedoch erfolgte während der Schützungsversuche in DMF die Abspaltung der TBDPS-Gruppe.

ersten Optimierungsschritt wurde deshalb die Hydrolyse des intermediären Imins mit Essigsäure bei tieferer Temperatur durchgeführt und auf 15 Minuten verkürzt. Tatsächlich konnte die Ausbeute auf diese Weise erheblich gesteigert werden. Ein weiteres Problem stellte die Beobachtung des Reaktionsfortschrittes der DIBAH-Reduktion dar. Das Cyanid und der Aldehyd waren aufgrund identischer R_f -Werte in der DC-Analyse und einer Zersetzung des labilen Aldehyds im GC nicht zu unterscheiden. Ferner konnte das nichtumgesetzte Nitril nach der Takai-Reaktion nicht isoliert werden, so dass die exakte Bestimmung der benötigten Äquivalente des Reduktionsmittels nicht möglich war.



Schema 37 *Veränderte Schutzgruppenstrategie: Reaktionsbedingungen:* a) NaH, THF, rt, 1 h, dann BnBr, Bu₄NI, THF, 16 h, rt; b) TBAF, THF, 0°C → rt, 2 h; c) 1. Tf₂O, Collidin, DCM, -78°C, 30 min; 2. Bu₄NCN, MeCN, -40°C → 0°C, 1½ h; d) 1. DIBAH (2.1 eq), Zugabe über Perfusor (30 min), DCM, -78°C, 45 min, dann 10% HOAc, 0°C, 15 min; 2. CrCl₂ (6.0 eq), CH₃CH₂, THF, rt, 5 h, 73% (2 Stufen), *E:Z* = 11.5:1; oder CrCl₃ (8.0 eq), LiAlH₄ (3.0 eq), THF, 1½ h, rt, dann CH₃CH₂, Aldehyd, THF, rt, 4 h, 40% (2 Stufen), *E:Z* = 11.5:1.

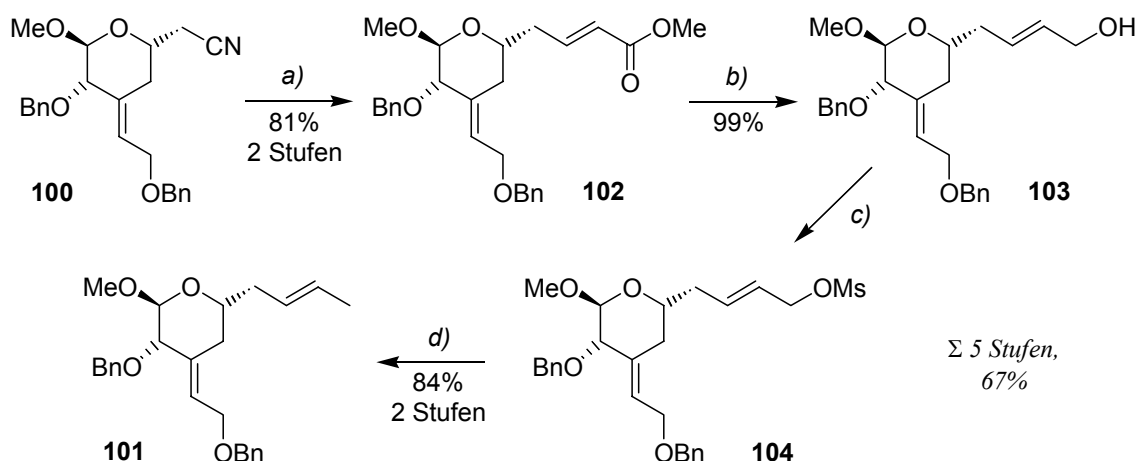
Weitere Bemühungen zielten darauf ab, das kostspielige Chrom-II-chlorid zu ersetzen. Einen alternativen Zugang zum Chrom-II-chlorid bietet die *in situ*-Reduktion des einfach erhältlichen Chrom-III-chlorids mit LiAlH₄.¹⁸⁸ Bei Verwendung eines mehr als zweifachen Überschusses der Chrom-III-Spezies im Vergleich zum Reduktionsmittel blieben die stereochemischen Ergebnisse der Takai-Reaktion trotz der Gegenwart zusätzlicher Aluminiumsalze unverändert (*E:Z* = 11.5:1). Jedoch sank die chemische Ausbeute erheblich, was vermutlich auf einer unvollständigen Umsetzung des LiAlH₄ beruht, so dass der Aldehyd ebenfalls reduziert wurde.¹⁸⁹

Eine alternative Syntheseroute umging die Takai-Olefinierung, indem der intermediäre Aldehyd einer Wittig-Reaktion unterworfen wurde (Schema 38). Dabei konnte die optimale Äquivalentmenge des DIBAH-Reagenzes im Reduktionsschritt ermittelt werden, da die

¹⁸⁸ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

¹⁸⁹ Die LiAlH₄-Reduktion von CrCl₃ kann vor allem bei großen Ansätzen unvollständig verlaufen: Wuts, P. M. G.; Callen, G. R. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1833.

Isolierung des nichtumgesetzten Cyanids **100** nach der Wittig-Reaktion möglich war (siehe Tabelle 6). Es zeigte sich, dass die ursprünglichen Überschüsse der DIBAH-Lösung (1.4 eq, Eintrag 1) erhebliche Mengen des Edukts unreactiert ließen. Daher erfolgte eine schrittweise Erhöhung der Reduktionsequivalente, wobei sich der Einsatz eines 2.2-fachen Überschusses als optimal erwies (Eintrag 2). Höhere Equivalentmengen führten zu einer Überreduktion zum korrespondierenden Alkohol und einer geringeren Gesamtausbeute.¹⁹⁰ Der entstandene Ester **102** wies ein *E:Z*-Verhältnis größer als 20:1 auf, welches durch die Verwendung sterisch anspruchsvollerer Wittig-Reagenzien noch steigerbar sein sollte. Im Folgenden musste der Ester **102** zum Alkohol reduziert werden, dessen Deoxygenierung schließlich zum Alken **101** führen könnte. Die Reduktion des Esters verlief problemlos, während der Abbau der Hydroxyfunktion nach Mesylatbildung mit Superhydrid^{®191} gelang.¹⁹² Die Synthese des Takai-Produktes **101** war somit in fünf Schritten, ausgehend vom Cyanid **100**, möglich, stellt jedoch aufgrund der geringeren Gesamtausbeute und vor allem der wesentlich höheren Stufenzahl keine Alternative zur Takai-Reaktion dar.



Schema 38 Alternatives Olefinierungsprotokoll: Bedingungen: a) 1. siehe Tabelle 6; 2. $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 3 h, *E:Z* > 20:1; b) DIBAH, DCM, -78°C , 3 h, dann 10% HOAc, rt, 1 h; c) MsCl, Et_3N , DCM, $-30^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 3 h; d) LiEt_3BH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1 h, dann NaOH, H_2O_2 , 1 h, rt.

Tabelle 6 Optimierung der Cyanid-Reduktion

#	Bedingungen ^a	Ausbeute ^b [%]
1	100 , 1.4 eq DIBAH, DCM, -78°C , 1 h.	45 (+ 51% Edukt)
2	100 , 2.2 eq DIBAH, DCM, -78°C , 1 h.	81
3	100 , 3.0 eq DIBAH, DCM, -78°C , 1 h.	66

^aZugabe der DIBAH-Lösung innerhalb von 30 min. ^bAusbeute über zwei Stufen nach Wittig-Reaktion, siehe Schema 38.

¹⁹⁰ Diese Erkenntnisse wurden bei der Durchführung der Takai-Reaktionen in Schema 37 bereits berücksichtigt.

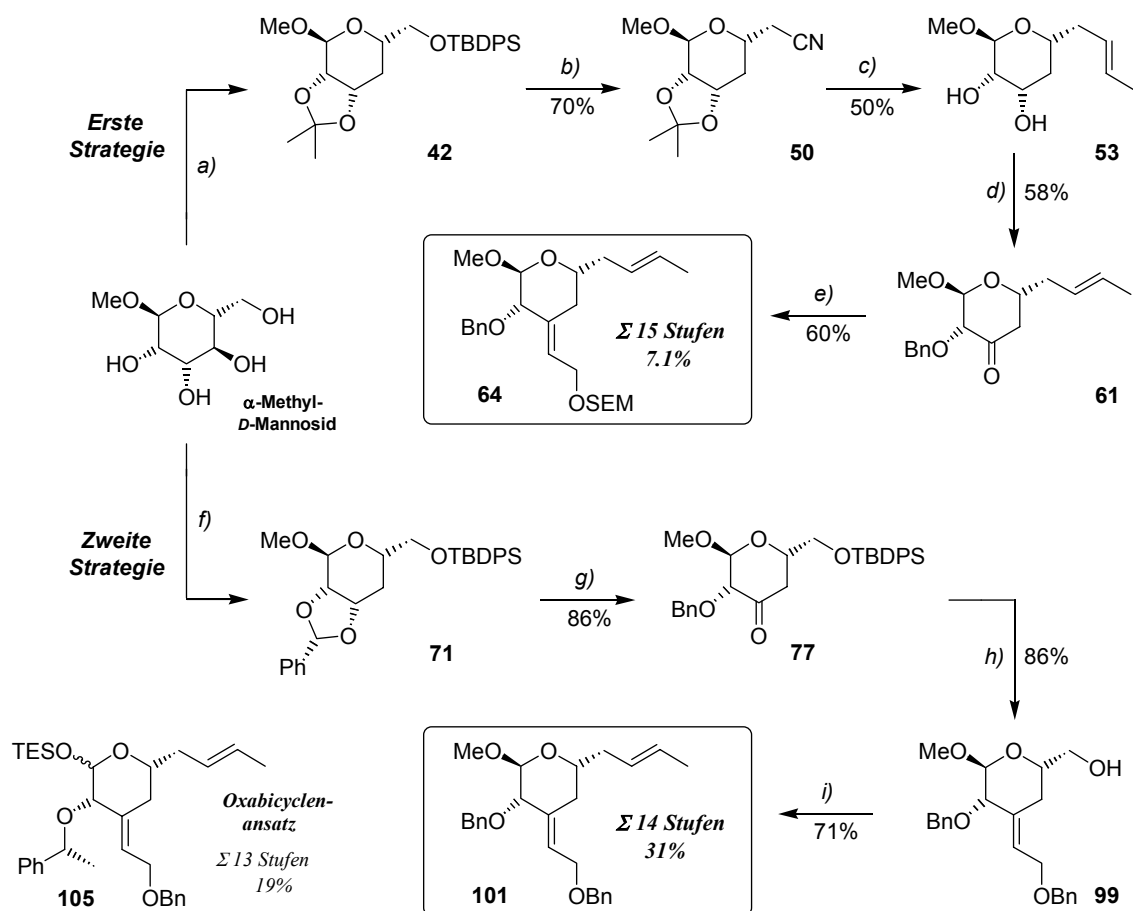
¹⁹¹ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567.

¹⁹² Holder, R. W.; Matturo, M. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *42*, 2166.

5.1.3 Zwischenfazit

Ausgehend von α -Methyl-*D*-Mannopyranosid konnte der C19-C27-Schlüsselbaustein von Bryostatin 1 über zwei verschiedene Syntheserouten dargestellt werden. Die wesentlichen Unterschiede der beiden Sequenzen liegen in einer verschiedenartigen Reihenfolge des Aufbaus der olefinischen Seitenketten. Eine erste Synthesestrategie führte die *trans*-Propenyleinheit nach differenzierender Schützung der Hydroxyfunktionen und Deoxygenierung des C22-Alkohols zu einem frühen Zeitpunkt ein. Schlüsselreaktionen waren dabei eine C₁-Homologisierung zu einem Cyanid sowie eine Takai-Reaktion unter *E*-selektiver Bildung der C25/C26-Doppelbindung. Im Anschluss erfolgte die Unterscheidung der C19/C20-Hydroxyfunktionen über drei unterschiedliche Routen, von denen der zweistufige Weg über ein Benzylidenacetal die Differenzierung am effizientesten herbeiführte. Der Aufbau der exocyclischen Doppelbindung gelang schließlich durch eine asymmetrische HWE-Olefinierung mit nahezu perfekter Kontrolle der Stereochemie. Die Darstellung des Fragments **64** benötigte insgesamt 15 lineare Syntheseschritte bei einer Gesamtausbeute von 7.1% und einer durchschnittlichen Ausbeute von 85% pro Stufe. Gemäß der zweiten Strategie erfolgte die Differenzierung der C19/C20-Hydroxyfunktionen zu Beginn der Synthese, so dass sich die Einführung der trisubstituierten Doppelbindung bereits nach der Barton-McCombie-Deoxygenierung anschloss. Wiederum konnte die olefinische Funktion an C21 unter Einsatz eines chiralen HWE-Reagenzes stereoselektiv generiert werden. Schutzgruppenmanipulationen und der Ausbau der Seitenkette an C24 in Analogie zur ersten Strategie vollendeten schließlich die Synthese des C19-C27-Schlüsselbausteins **101**. Dank intensiver Optimierungsstudien der einzelnen Reaktionen betrug die Gesamtausbeute beeindruckende 31% bei einer Stufenzahl von 14 Schritten und einer mittleren Ausbeute von hervorragenden 93% pro Stufe. Diese effiziente Sequenz war folglich der ersten Strategie überlegen und konnte für die Bereitstellung großer Substanzmengen zum Abschluss der C-Fragmentsynthese dienen.

An dieser Stelle bietet sich ebenfalls der Vergleich zwischen dem *chiron approach*-Ansatz und der Synthese auf Basis des Oxabicyclenkonzeptes an. C. B. W. Stark war es möglich, das C19-C27-Segment **105** darzustellen (vergleiche auch Schema 12), dessen einziger Unterschied zu den Methylacetalen **64** und **101** eine differente Schutzgruppenstrategie ist.¹¹⁶ Die Stufenzahl belief sich dabei auf 13 lineare Transformationen. Die Überlegenheit der Verwendung eines Startmaterials aus dem *chiral pool* zeigt sich jedoch an der um 12% höheren Gesamtausbeute der Sequenz der zweiten Strategie. Ferner stellt das wohlfeile α -Methyl-*D*-Mannopyranosid eine kostengünstige alternative zum teuren (*S*)-(-)-1-Phenylethanol dar, dass zum Aufbau des Oxabicyclus benötigt wird.



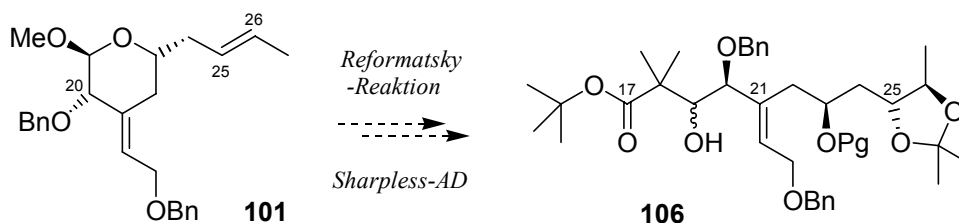
Scheme 39 Vergleich der Syntheserouten zum C19-C27-Schlüsselfragment: Reaktionsbedingungen:

Erste Strategie: a) 1. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 0°C, dann CSA, 2-Methoxypropen, rt, 66%; 2. N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, Toluol, rt, 94%; 3. Bu₃SnH, AIBN (kat.), Toluol, 95%; b) 1. TBAF, THF, 0°C, dann rt, 82%; 2. Tf₂O, Collidin, DCM, -78°C; 3. Bu₄NCN, MeCN, -40°C → 0°C, 85% (2 Stufen); c) 1. DIBAH, DCM, -78°C; 2. CrCl₂, CH₃CH₂, THF, rt, 53% (2 Stufen); 3. *p*TsOH, (CH₂OH)₂, MeOH/DCM (4:1), rt, 94%; d) 1. Benzaldehyddimethylacetal, *p*TsOH, *neat*, rt, 68%; 2. LiAlH₄, AlCl₃, DCM/Et₂O (1:1), rt, 91%; 3. DMP, DCM, 0°C → rt, 94%; e) 1. (MeO)₂P(O)CH₂CO₂-(-)-menthyl, NaH, THF, rt, dann **61**, -78°C, 91%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 82%; 3. SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C → rt, 80%.

Zweite Strategie: f) 1. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 0°C, 2. Benzaldehyddimethylacetal, *p*TsOH, THF, rt, 66% (2 Stufen); 3. N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, Toluol, rt, 97%; 4. Bu₃SnH, AIBN (kat.), Toluol, 95%; g) 1. LiAlH₄/AlCl₃, -20°C, 90%; 2. DMP, DCM, 0°C → rt, 96%; h) 1. (MeO)₂P(O)CH₂CO₂-(-)-menthyl, NaH, THF, rt, dann **77**, -78°C, 3h, 94%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 96%; 3. NaH, THF, rt, dann BnBr, Bu₄NI, THF, rt, 92%; 4. TBAF, THF, 0°C → rt, 99%; i) 1. Tf₂O, Collidin, DCM, -78°C; 2. Bu₄NCN, MeCN, -40°C → 0°C, 98% (2 Stufen); 3. DIBAH, DCM, -78°C, 45 min; 4. CrCl₂, CH₃CH₂, THF, rt, 73% (2 Stufen).

5.2 Synthese des dihydroxylierten C17-C27-Fragments

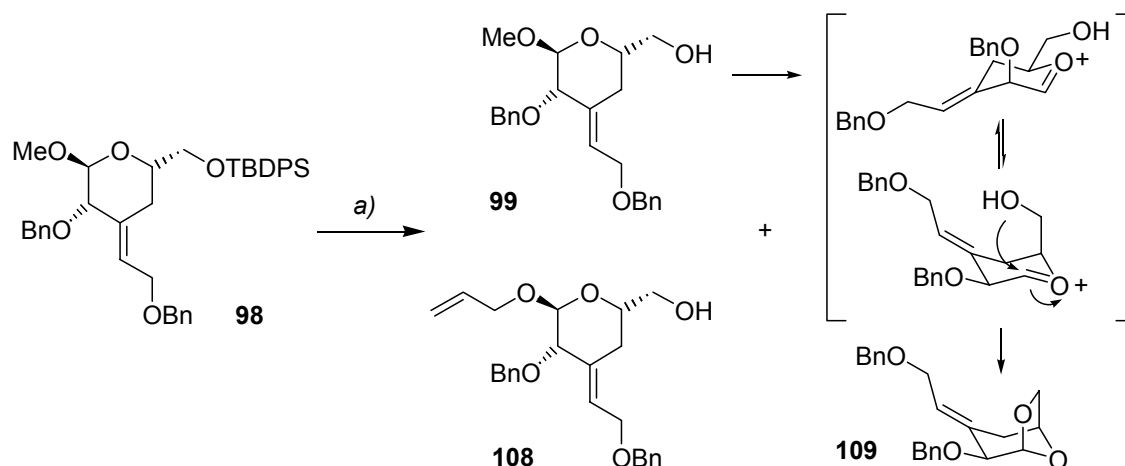
Ausgehend vom C19-C27-Baustein **101** sollte im Folgenden die C₂-Verlängerung an C19 durchgeführt werden. Frühere Arbeiten im Arbeitskreis Hoffmann hatten bereits gezeigt, dass diese Transformation unter Anwendung einer ringöffnenden Reformatsky-Reaktion eines Lactols möglich war. Ein weiterer Schlüsselschritt zur Darstellung des geschützten, offenkettigen Bausteins **106** beinhaltet die asymmetrische Dihydroxylierung der C25/C26-Doppelbindung nach Sharpless. Diese Reaktion könnte zwar auch auf einer späteren Stufe erfolgen, jedoch ist es wahrscheinlich, dass eine steigende Komplexität der AD-Substrate die Möglichkeit hoher Diastereomerenüberschüsse limitiert. Prinzipiell kann das C25/C26-Diol sowohl am geschlossenen THP-System **101**, als auch an einem linearen, C₂-verlängerten Reformatsky-Produkt etabliert werden.



Schema 40 Schlüsselreaktionen der voraussichtlichen Synthese des C17-C27-Segments.

5.2.1 Entschützung des anomeren Zentrums

Die Spaltung von Alkylglycosiden erfolgt in der Literatur zumeist unter hydrolytischen Bedingungen, wobei Mineralsäuren wie Salzsäure, Essigsäure, Schwefelsäure oder Kombinationen derselben zum Einsatz kommen. Weitere Methoden verwenden organische Säuren (Trifluormethansulfonsäure, Trifluoressigsäure), Lewissäuren (TMSOTf, BF₃•Et₂O, ZnCl₂, BCl₃) oder TMS-Halogene. Erste Entschützungsversuche wurden mit dem Modellsystem **98** durchgeführt. Dessen Silylether an C24 könnte zwar unter den sauren Bedingungen abgespalten werden, jedoch sollte die eigentliche Transformation des Methylacetals zum Lactol unabhängig davon stattfinden. Tabelle 7 fasst einige der erzielten Ergebnisse zusammen. Der Gebrauch von Protonensäuren unter relativ milden Bedingungen bewirkte keine Entschützungsreaktion, während drastischere Konditionen nur den Silylether angriffen (Einträge 1-4). Erst die Verwendung der äußerst aciden Trifluormethansulfonsäure bei erhöhter Temperatur vermochte das Methylacetal zu spalten, allerdings entstand überraschenderweise der [3.2.1]Bicyclus **109** (Eintrag 5). Die Bildung dieses Nebenprodukts folgte der Abspaltung der Silylschutzgruppe, indem das intermediäre, cyclische Oxocarbeniumkation nach Konformationsänderung von der freigelegten Hydroxyfunktion angegriffen wird (siehe Schema 41). Weitere Experimente mit TMSOTf in Acetonitril ergaben ebenfalls die Verbindungen **99** und **109** oder führten im unpolaren Lösungsmittel Dichlormethan zur Zersetzung des Startmaterials.



Schema 41 Versuche zur Demaskierung des anomeren Zentrums. Bedingungen: a) siehe Tabelle 7.

Tabelle 7 Versuche zur Demaskierung des anomeren Zentrums

#	Bedingungen	Ausbeute
1	TFA (2%ige Lsg. in AcOH), MeOH/CHCl ₃ /AcOH (2:1:1), rt, 1 d. ¹⁹³	keine Reaktion
2	H ₂ SO ₄ (0.5 M), MeOH, rf, 3 d. ¹⁹⁴	keine Reaktion
3	3N HCl, THF, rf, 1 d. ¹⁹⁵	Silylentschützung ^a
4	AcOH/H ₂ O (2:1), 60°C, 2 d dann 95°C, 2 d. ¹⁹⁶	42% 99
5	TfOH (2M in H ₂ O), AcOH, 80°C, 6.5 h. ¹⁹⁷	33% 109
6	TMSI (20 eq), MeCN, rt, 1 h. ¹⁹⁸	Zersetzung
7	TMSOTf (1.1 eq), DCM, -78°C → 0°C, 7 h. ¹⁹⁹	Zersetzung
8	TMSOTf (1.1 eq), MeCN, -40°C, 2 h.	88% 99
9	TMSOTf (1.1 eq), MeCN, -40°C → -20°C, 2 h.	53% 109
10	Sc(OTf) ₃ (0.15 eq), Allylalkohol, 80°C, 7 h. ²⁰⁰	6% 99 + 74% 108 + 4% 109
11	Sc(OTf) ₃ (0.15 eq), MeCN, rf, 4 h.	63% 109
12	Sc(OTf) ₃ (0.15 eq), MeCN, rt, 3 d dann 1 d 50°C.	73% 109

^aDie Ausbeute wurde nicht bestimmt.

Nachdem das anomere Acetal eine erstaunlich hohe Stabilität unter verschiedenen Entschützungsbedingungen gezeigt hatte, wurde die Möglichkeit einer Umacetalisierung am anomeren Zentrum in Betracht gezogen. Eine Literaturrecherche ergab, dass Methylacetale in hoher Ausbeute in die leichter zu entschützenden Allylderivate überführt werden können. Kishi *et al.* verwendeten dabei katalytische Mengen Scandiumtriflat.²⁰⁰ Dieses Reagenz wurde erstmals 1993 eingeführt und zeichnet sich im Gegensatz zu anderen Lewis-Säuren durch Stabilität und eine hohe Aktivität in wässrigen Medien aus.²⁰¹ Mittlerweile wird Scandiumtriflat in wässrigen und organischen Lösungsmitteln für C-C-bindungsknüpfende Verfahren wie z. B.

¹⁹³ Ramirez, F.; Mandal, S. B.; Marecek, J. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2008.

¹⁹⁴ Tomaszewski, M. J.; Holme, K. R.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1991**, *217*, 237.

¹⁹⁵ Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2776.

¹⁹⁶ Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4315.

¹⁹⁷ Jansson, K.; Noori, G.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3181.

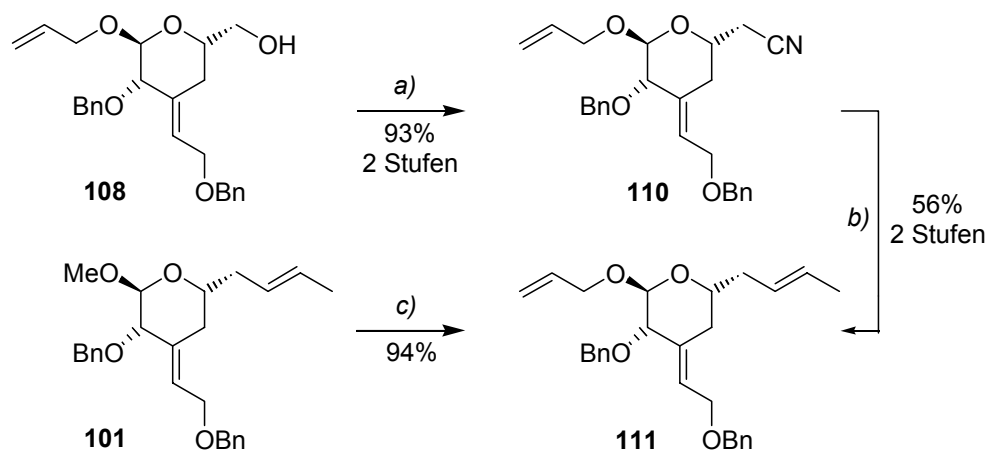
¹⁹⁸ Gross, R. S.; Mehdi, S.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7197.

¹⁹⁹ D'Ambra, A. J.; Gray, G. R. *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 115.

²⁰⁰ Ravishankar, R.; Surolia, A.; Vijayan, M.; Lim, S.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11297.

²⁰¹ Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Synlett* **1993**, 472.

Aldol-Reaktionen, Diels-Alder-Cycloadditionen und Allylierungen benutzt.²⁰² Das Modellsystem **98** konnte tatsächlich unter Einsatz von 15 Mol% Scandiumtriflat α -spezifisch in das Allylacetals **108** überführt werden (Tabelle 7, Eintrag 10). Neben dem in 74% Ausbeute entstandenen Hauptprodukt bildeten sich dabei geringe Mengen des Bicyclus **109**. Aufgrund der gleichzeitigen Abspaltung der Silylschutzgruppe stellte diese Transformation keine unnötige Verlängerung der Synthesesequenz dar, da die freie Hydroxyfunktion an C24 für den Ausbau der olefinischen Seitenkette benötigt wurde. Erfolgte die Umsetzung in Abwesenheit eines externen Nucleophils, resultierte wieder die intramolekulare Glycosidierung zum Bicyclus **109** (Einträge 11 und 12).²⁰³ Schließlich war es aufgrund der Substratstruktur nicht möglich, das anomere Zentrum des Methylacetals **98** direkt zu entschützen. Eine Übertragung der zum Bicyclus führenden Reaktionsbedingungen auf das Takai-Produkt **101** müsste jedoch die Freilegung des Lactol-Motivs erlauben. Parallel dazu sollte die Deallylierung eines aus **108** hervorgehenden C19-C27-Segments erforscht werden, dessen Synthese über das bereits etablierte vierstufige Protokoll zum Olefin **111** gelang (Schema 42). Die Darstellung des Allylacetals **111** erfolgte ebenfalls ausgehend vom Takai-Produkt **101**. In einer Transacetalisierungsreaktion unter Scandiumtriflat-Katalyse wurde das gewünschte Produkt in sehr guter Ausbeute erhalten.



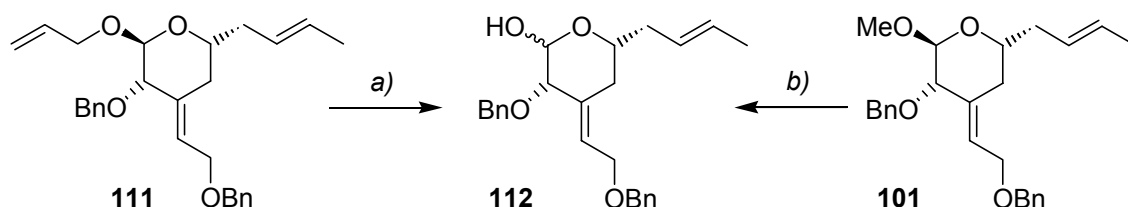
Schema 42 Synthese des Allylglycosids **111**: Reaktionsbedingungen: a) 1. Tf_2O , Collidin, DCM, -78°C , 30 min; 2. Bu_4NCN , MeCN, $-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 2 h; b) 1. DIBAH (1.4 eq), DCM, -78°C , 45 min, dann 10% HOAc, 0°C , 30 min; 2. CrCl_2 (6.0 eq), CH_3CHI_2 , THF, rt, 5 h, $E:Z = 10.5:1$; c) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.15 eq), Allylalkohol, 80°C , 22 h.

Zunächst wurde die Demaskierung des Allylacetals **111** untersucht. Die Entschützung von *O*-Allylethern ist über einen zweistufigen Prozess möglich, in dem die 2-Propenylether zu den säurelabilen Enolethern isomerisieren, deren Hydrolyse die freien Alkohole generiert. Die

²⁰² Kobayashi, S. Sc(III) Lewis Acids, in: *Lewis Acids in Organic Synthesis* (Yamamoto, H., Ed.), Wiley-VCH, Weinheim **2000**, 883-910.

²⁰³ Die erzielte Ausbeute von 73% ist durchaus beachtlich, da die 1,6-Anhydromannose in einer zweistufigen Sequenz (Tosylierung an C6-OH und anschließende Behandlung mit NaOH) aus Mannose in nur 29% Ausbeute dargestellt werden kann. Zottola, A.; Alonso, R.; Vito, G. D.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6123.

Isomerisierung kann mit Hilfe starker Basen, des Wilkinson Katalysators ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) oder mit $[\text{Ir}(\text{MePh}_2\text{P})_2(\text{C}_8\text{H}_{12})]\text{PF}_6$ erfolgen, so dass die entstandenen Enoether durch Mineralsäuren, Quecksilber-II-Salze oder Iod gespalten werden können. Weitere Methoden verwenden Palladiumkomplexe, Selendioxid oder Samariumtrichlorid unter Bedingungen, die eine *in situ*-Hydrolyse der zunächst gebildeten Enoether bewirken.²⁰⁴



Schema 43 Entschützung des anomeren Zentrums des Allyl- und Methylacetals. Reaktionsbedingungen: a) siehe Tabelle 8; b) siehe Tabelle 9.

Tabelle 8 Entschützung des Allylacetals 111

#	Bedingungen	Ausbeute 112
1	1. ^t BuOK, DMSO, 80°C, 15 min; 2. Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O (1.3 : 1) 1 h, rt. ²⁰⁵	Spuren
2	1. ^t BuOK, DMSO, 80°C, 4 h; 2. Hg(OAc) ₂ , THF/H ₂ O (1.3 : 1) 1 h, rt.	7%
3	1. RhCl(PPh ₃) ₃ , DABCO, EtOH, rf, 4d. 2. I ₂ , Pyridin, THF/H ₂ O (3: 1), 0°C, 1 h. ²⁰⁶	keine Reaktion
4	Pd(PPh ₃) ₄ , AcOH, 80°C, 4 d. ²⁰⁷	Spuren
5	PdCl ₂ (0.2 eq), DCM, rt, 7 d. ²⁰⁸	32%
6	PdCl ₂ (0.2 eq), MeOH, rt, 19 h. ²⁰⁹	52%
7	PdCl ₂ (0.2 eq), AcOH/NaOAc, rt, 7 d. ²¹⁰	59%
8	PdCl ₂ (1.0 eq), AcOH/NaOAc, rt, 2 d.	53%
9	PdCl ₂ (0.2 eq), AcOH/NaOAc, 60°C, 2 d.	45%

Als Erstes wurde die basenkatalysierte Isomerisierung des Allylacetals **111** mit anschließender Spaltung durch Quecksilber-II-acetat untersucht. Kurze Reaktionszeiten vermochten das Edukt nur in Spuren in den korrespondierenden Enoether zu überführen. Längere Reaktionszeiten bewirkten etwas höhere Umsatzraten, aber auch die Bildung von Nebenprodukten. Im Gegensatz zur Isomerisierung verlief die Quecksilber-II-induzierte Hydrolyse des entstandenen Intermediats schnell und quantitativ zum korrespondierenden Lactol **112** (Tabelle 8, Einträge 1 und 2). Auch der Einsatz des Wilkinson-Katalysators konnte den Enoether nicht bilden, so dass im Folgenden einstufige Entschützungsprotokolle versucht wurden. Ein Experiment mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium verlief erfolglos, da das gewünschte Produkt nur in

²⁰⁴ Siehe: Mereyala, H. B.; Guntha, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6929 und darin zitierte Literatur.

²⁰⁵ Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3279.

²⁰⁶ Xu, W.; Springfield, S. A.; Koh, J. T. *Carbohydr. Res.* **2000**, 325, 169.

²⁰⁷ Ikeda, T.; Miyashita, H.; Kajimoto, T.; Nohara, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2353.

²⁰⁸ Zhu, Y.; Kong, F. *Synlett* **2000**, 663.

²⁰⁹ Liao, W.; Lu, D. *Carbohydr. Res.* **1996**, 269, 171.

²¹⁰ Zhu, Y.; Kong, F. *Synlett* **2000**, 1783.

Spuren entstand. Erst die Verwendung von Palladium-II-chlorid generierte das Lactol **112** in moderater Ausbeute. Dabei konnten die besten Ergebnisse in Essigsäure erzielt werden, deren Acidität durch den Zusatz von Natriumacetat abgepuffert wurde (Einträge 7-9). Weitere Optimierungsversuche, bei denen die Reaktion bei erhöhter Temperatur bzw. unter Einsatz equimolarer Mengen des Katalysators stattfand, konnten die lange Reaktionszeit nur auf Kosten der Ausbeute verkürzen. Im Anschluss erfolgten Experimente zur Demaskierung des Methylacetals **101**, die in Tabelle 9 zusammengefasst sind.

Tabelle 9 Entschützung des Methylacetals **101**

#	Bedingungen	Ausbeute 112 [%]
1	TMSOTf (1.1 eq), MeCN, -40°C → 0°C, 2 h.	Zersetzung
2	Sc(OTf) ₃ (0.15 eq), MeCN, rf, 1 h.	nicht identifizierbares Nebenprodukt
3	Sc(OTf) ₃ (0.15 eq), MeCN/H ₂ O (4:1), rt → 80°C, 5 d.	Spuren
4	<i>p</i> TsOH (2.5 eq), MeCN/H ₂ O (4:1), rt, 4 d. ²¹¹	keine Reaktion
5	TFA (1.1 eq), H ₂ O, DCM, rt, 2 d. ²¹²	keine Reaktion
6	TFA (5.0 eq), MeCN/H ₂ O (10:1), 80°C, 26 h.	63%
7	HF (48%), MeCN/H ₂ O, (9:1), rt, 7 d. ²¹³	keine Reaktion
8	HF (48%), MeCN/H ₂ O, (9:1), 80°C, 4 h.	54%
9	TfOH (2.0 eq), MeCN/H ₂ O, (10:1), 80°C, 3 h.	69%
10	TfOH (1.5 eq), MeCN/H ₂ O, (10:1), 80°C, 2 h.	72% (+ 21% Edukt)^a
11	TfOH (1.0 eq), MeCN/H ₂ O, (10:1), 80°C, 2 h.	57% (+ 10% Edukt)

^aDas reisolierte Edukt konnte erneut in die Reaktion eingesetzt werden. Dabei wurde wieder eine Ausbeute von 72% erzielt, so dass die Gesamtausbeute nach zwei Cyclen 88% beträgt.

Die Übertragung der Bedingungen, unter denen am Modellsystem eine Entschützung des anomeren Zentrums möglich gewesen war, verlief zunächst enttäuschend. Während Scandiumtriflat eine intramolekulare Umlagerungsreaktion zu einem nicht identifizierbaren Nebenprodukt bewirkte,²¹⁴ führte der Gebrauch von TMSOTf zur Zersetzung des Startmaterials. Wurde die letztgenannte Lewis-Säure in Gegenwart eines externen Nucleophils umgesetzt (H₂O, Eintrag 3), konnte die Nebenproduktbildung zwar vermieden werden, allerdings entstand das Lactol **112** auch nach langer Reaktionszeit nur in Spuren. Als Nächstes erfolgten Entschützungsversuche unter Bedingungen, die bereits eine Spaltung des C19-Methylacetals von Bryostatin-Fragmenten bewirkten (Einträge 4, 5 und 7). Diese Experimente zeigten eine außerordentlich hohe Stabilität des anomeren Acetals im Edukt **101**, da in allen Fällen bei Raumtemperatur kein Umsatz des Startmaterials zu beobachten war. Die

²¹¹ (a) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526. (b) Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Bennett, C. E.; Bi, F. C.; Brenner, S. E.; Clarke, M. O.; Horan, J. C.; Kan, C.; Lacôte, E.; Lippa, B.; Nell, P. G.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13648.

²¹² Ohmori, K.; Ogawa, Y.; Obitsu, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2376.

²¹³ Wender, P. A.; Koehler, M. F. T.; Sendzik, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4549.

²¹⁴ Das in reiner Form isolierte Nebenprodukt besaß keine olefinischen Protonen mehr, nur eine Benzylgruppe und eine Aldehydfunktion (¹H-NMR).

Reaktionsbedingungen wurden daraufhin forciert, und die Entschützungen bei erhöhter Temperatur sowie in Gegenwart von gesteigerten Überschüssen an Säure durchgeführt. Auf diese Weise konnte das Lactol **112** unter Verwendung von TFA oder 48%iger HF erhalten werden. Wegen der harschen Bedingungen waren die erzielten Ausbeuten jedoch moderat. Ein weiterer Versuch mit der extrem aggressiven Trifluormethansulfonsäure brachte zunächst geringe Verbesserungen (Eintrag 9). Durch Verkürzung der Reaktionszeit konnte aber schließlich die Zersetzung des Substrats vermieden werden. Die Ausbeute des Lactols **112** veränderte sich dabei nicht, aber das nichtumgesetzte Edukt konnte unverändert aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen werden. Ein erneuter Einsatz des reisolierten Methylacetals lieferte identische Produktmengen, so dass die Gesamtausbeute nach zwei Cyclen 88% betrug. Zusätzliche Optimierungsstudien bezüglich der Variation der Temperatur und der Equivalentmenge der Säure blieben erfolglos. Als optimal erwies sich eine Reaktionstemperatur von 80°C bei einem 1.5-fachen Überschuss der Säure (Eintrag 10). Die jeweils in einem Verhältnis von ca. 1:1 (α : β) entstandenen anomeren Halbacetale enthielten unabhängig von den Entschützungsbedingungen 4-10% des korrespondierenden, offenkettigen Aldehyds. Dieses lässt auf ein sich einstellendes Gleichgewicht von geschlossener und acyclischer Form unter den Reaktionsbedingungen schließen. Der nicht abzutrennende Aldehyd sollte jedoch in der folgenden Reformatsky-Reaktion zu identischen Reaktionsprodukten führen und störte deshalb nicht.

5.2.2 C₂-Verlängerung

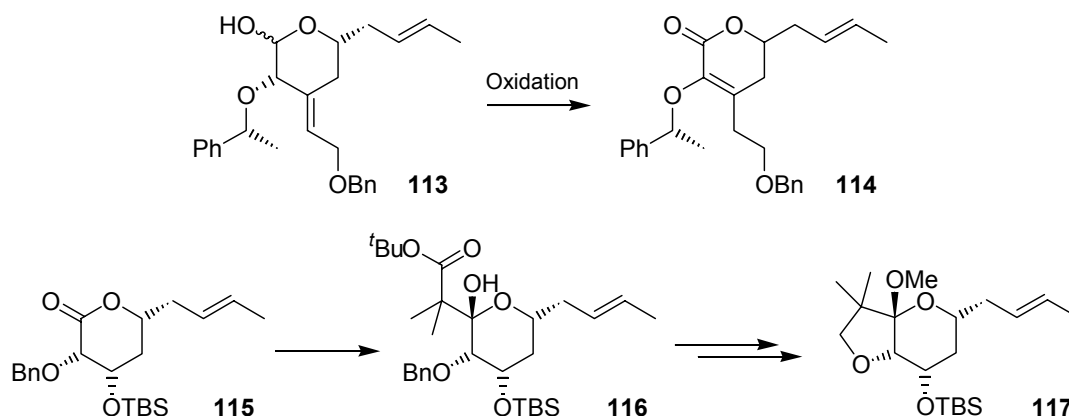
Nach der erfolgreichen Entschätzung des Methylacetals sollte der fehlende C₄-Baustein an C19 eingeführt werden. Eine frühere Synthesestrategie sah dazu die Oxidation eines C19-Lactols zu einem Lacton vor, an dessen Carbonylfunktion die Addition eines Isobuttersäuresterenolats erfolgen könnte. Frühe Modellstudien mit einfachen Substraten bestätigten die Durchführbarkeit dieser Transformation.²¹⁵ Jedoch scheiterte die Sequenz an Substraten, die bereits die exocyclische Doppelbindung an C21 aufwiesen, da eine Isomerisierung der trisubstituierten Doppelbindung unter verschiedenen Oxidationsbedingungen eintrat (siehe Schema 44).²¹⁶ U. Eggert verfolgte daraufhin eine alternative Synthesesequenz, nach der die C₂-Verlängerung vor der HWE-Reaktion erfolgen sollte. Auf diese Weise gelang die Darstellung des Esters **116**.²¹⁷ Die nach der Reduktion des *tert.*-Butylesters vorgesehene Einführung der Schwefelfunktionalität an C19 konnte an diesem System aber nicht erzielt werden. Unterschiedliche Verfahren, bei denen der primäre Alkohol in eine Fluchtgruppe überführt wurde und selbst die milden Mitsunobu-Bedingungen generierten in Gegenwart eines

²¹⁵ (a) Schinner, M. *Diplomarbeit*, Universität Hannover, 1995. (b) Schinner, M. *Dissertation*, Universität Hannover, 1999.

²¹⁶ Stark, C. B. W. *Dissertation*, Universität Hannover, 2000.

²¹⁷ Eggert, U. unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover, 1999.

Thiolat-Nucleophils ausschließlich den 5-Ring-Ether **117**. Seine Bildung beruhte auf einer intramolekularen Abfangreaktion des aktivierten Alkohols durch die C20-Etherfunktion, welcher durch einen zweifachen Thorpe-Ingold-Effekt ermöglicht wird. Die beiden quartären Zentren an C18 und C17 bringen demnach die Fluchtgruppe und den C20-Sauerstoff in eine räumliche Nähe zueinander, so dass die Cyclisierung gegenüber dem externen Angriff des Thiolats stark begünstigt ist. Zur Lösung des Problems bot sich die Verwendung offenkettiger Edukte an, bei denen nur ein geminal disubstituiertes, quartäres Zentrum zugegen ist, und dessen planares C19-Zentrum sowie die flexiblere acyclische Struktur einen intermolekularen Angriff ermöglichen sollten. Die notwendige C₂-Verlängerung unter Öffnung des THP-Systems gelang erstmals A. Vakalopoulos an perbenzylierter Glucose.²¹⁸ In einer Reformatsky-Reaktion²¹⁹ mit einem Überschuss von α -Brom-*iso*-buttersäure-*tert*-butylester und aktiviertem Zink war die Darstellung eines Dihydroxyesters bei erhöhter Temperatur möglich. Eine Übertragung dieser Bedingungen auf das Bryostatin-C-Fragment erfolgte durch C. B. W. Stark. Nach der Öffnung des THP-Systems, Reduktion des Esters und anschließender Oxidation der C19-Hydroxyfunktion ohne Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung konnte schließlich der Thioether an C17 generiert werden (siehe Kapitel 4).



Scheme 44 Versuche von C. B. W. Stark und U. Eggert an geschlossenen THP-Systemen.

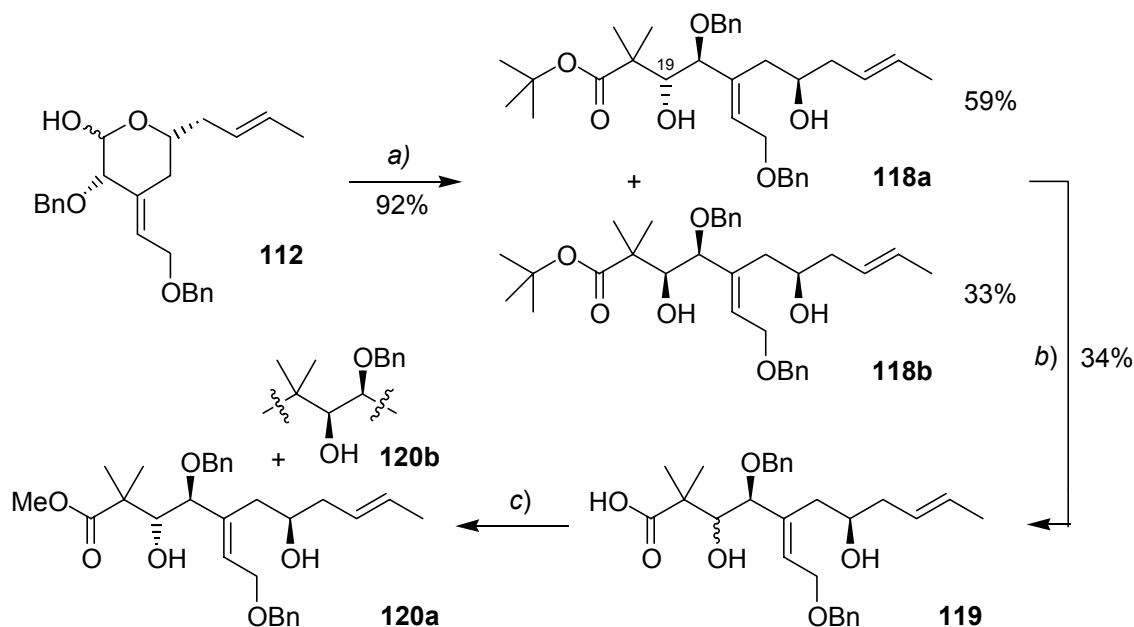
Basierend auf diesen Vorarbeiten sollte die Reformatsky-Reaktion eine Anwendung zur Umsetzung der anomeren Lactole **112** finden. Die Aktivierung des Zinkstaubs erfolgte durch kurzes, intensives Rühren in 1N HCl und anschließendes Ausheizen im Vakuum.²²⁰ Unter Einsatz von fünf Äquivalenten *tert*-Butyl- α -bromisobutyrate konnten so die diastereomeren Dihydroxyester **118a** und **118b** in einer Gesamtausbeute von 92% gewonnen werden (Schema

²¹⁸ Vakalopoulos, A. *Dissertation*, Universität Hannover, **2000**.

²¹⁹ Für eine Übersicht siehe: (a) Rathke, M. W. *Org. React.* **1975**, *22*, 434. (b) Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571.

²²⁰ Weitere Zink-Aktivierungsmethoden finden sich in: Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203.

45).²²¹ Das Verhältnis der trennbaren, epimeren Alkohole an C19 betrug dabei 1.8:1.²²² Diese Selektivität ist nur von untergeordnetem Interesse, da die C19-Hydroxyfunktion zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese oxidiert wird. Das Stereozentrum an C19 sollte sich bei der Cyclisierung durch den raumbeanspruchenden Substituenten und dem anomeren Effekt selbstdirigierend einstellen. Wurden die Zinkrückstände vor der säulenchromatographischen Reinigung der Reaktionsprodukte nicht abgetrennt, trat eine Verseifung des säurelabilen *tert.*-Butylesters ein. Die entstandenen Carbonsäuren **119** sollten wieder in die Hydrolyse-Edukte **118** zurückgeführt werden, jedoch konnten Veresterungsversuche unter verschiedenen Bedingungen²²³ wegen der zu großen sterischen Hinderung der Reaktionspartner die *tert.*-Butylester nicht generieren. Stattdessen erfolgte die Synthese der wesentlich einfacher darzustellenden Methylester **120** mit Trimethylsilyldiazomethan.²²⁴ Die auf diese Weise erhaltenen Dirole dienten in den folgenden Reaktionen als Testsubstrate, um den möglichen sterischen Einfluss der Esterfunktion zu evaluieren.



Schema 45 Ringöffnende Reformatsky-Reaktion. Reaktionsbedingungen: a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2^t\text{Bu}$, Zn (aktiviert), THF, rf, 1/2 h. b) SiO_2 , Zinkrückstände, rt, 1 d. c) TMSCHN_2 (2.0 M in Hexan), Toluol/MeOH (2:1), rt, 15 min, dann AcOH (10%ig), rt, 15 min.

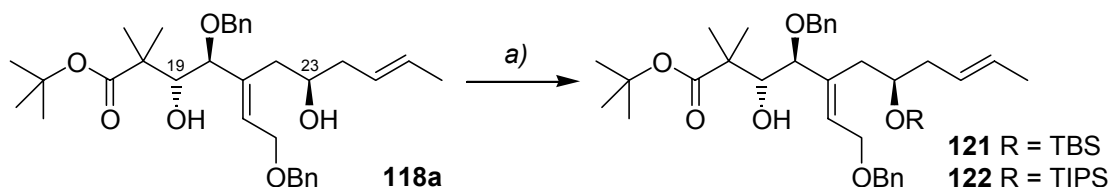
²²¹ Die Substanznummern der epimeren Alkohole an C19 werden im Folgenden mit den Indizes a (für den *R*-konfigurierten Alkohol) und b (*S*-Konfiguration) versehen. Eine Substanznummer ohne Index symbolisiert den Einsatz des Epimerengemischs.

²²² Die absolute Konfiguration des neu generierten Stereozentrums wurde auf einer späteren Stufe bestimmt, siehe Kapitel 5.2.4.

²²³ (a) Ohta, S.; Shimabayashi, A.; Aono, M.; Okamoto, M. *Synthesis* **1982**, 833. (b) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.

²²⁴ (a) Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475. (b) Krüger, J.; Carreira, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7013.

Die Synthese von acyclischen AD-Substraten wurde schließlich über chemodifferenzierende Schützungen des Diols **118a** ergänzt (Schema 46). Unter Einsatz von raumbeanspruchenden Silylschutzgruppen gelang es, den Alkohol an C23 in Gegenwart der neopentylischen Alkoholfunktion an C19 zu maskieren. Dabei wurden zwei verschiedene Silylether erzeugt, so dass die sterische Auswirkung des C23-Substituenten auf die anschließende Sharpless AD-Reaktion untersucht werden konnte.



Schema 46 Differenzierung des Diols **118a**. Reaktionsbedingungen: a) **121**: TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-30^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 3 h, 69%; **122**: TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C , 3 h, 71%.

5.2.3 Sharpless AD-Reaktion

Die osmiumkatalysierte asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless *et al.*²²⁵ ist mittlerweile eine Standard-Prozedur zum Aufbau vicinaler Diole im chemischen Labor, wie auch in der chemischen Industrie.²²⁶ Herkömmliche *trans*-disubstituierte Doppelbindungen reagieren zumeist unter hervorragender Stereoselektivität zu den gewünschten Produkten. Neuere Anwendungsbeispiele in der Naturstoffchemie zeigen aber, dass die asymmetrische Dihydroxylierung komplexer Substrate noch immer eine große Herausforderung darstellt. So konnten nur moderate Selektivitäten während der Darstellung des Apoptolidins²²⁷ und der Saragossa-Säure C²²⁸ sowie - trotz zeitaufwendiger Syntheseoptimierung - des Cryptophycins²²⁹ erzielt werden. Obwohl einer Vielzahl bereits publizierter Ligandensysteme existieren, wurden in diesen Beispielen nur die Standard-PHAL-Derivate verwendet.

Im Rahmen der Bryostatin C-Ring Synthese ist die Darstellung des C25/C26-Diols ein Schlüsselschritt, da auf diese Weise eine der wichtigen pharmakophoren Gruppen eingeführt wird. In früheren Synthesen wurde die Diol-Einheit der Bryostatine entweder dem *chiral pool* entnommen,²³⁰ durch stereoselektive Reduktion generiert²³¹ oder mittels der AD-Reaktion

²²⁵ (a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768. (b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

²²⁶ (a) Markó, I. E.; Svendsen, J. E. in: *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. II (Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.), Springer, Berlin, **1999**, 713-787. (b) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., (Ojima, I., Ed.), Wiley-VCH, New York, **2000**, 399-428. (c) Beller, M.; Sharpless, K. B. in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed., (Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 1149-1164.

²²⁷ Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Sugita, K.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Mitchell, H. J.; Fylaktakidou, K. C.; Vourloumis, D.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15443.

²²⁸ Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825.

²²⁹ Liang, J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Hoard, D. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3143.

²³⁰ (a) Ohmori, K.; Suzuki, T.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515. (b) Masamune, S. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1587. (c) Roy, R.; Rey, A. W.; Charron, M.; Molino, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1308.

einfacher Substrate aufgebaut.²³² Die Dihydroxylierung eines fortgeschrittenen C-Ring-Vorläufers erwies sich aufgrund schlechter Selektivitäten als unbefriedigend.⁶⁸ Auch die im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann durchgeführte Diol-Bildung auf einer relativ späten Synthesestufe erfolgte bis *dato* nur unter Bildung geringer Überschüsse der benötigten *R,R*-konfigurierten Produkte. In Zusammenarbeit mit M. C. Seidel wurde deshalb eine systematische Optimierung der Sharpless AD-Reaktion an divergenten C-Ring-Fragmenten von Bryostatin 1 und 3 unter Einsatz aller kommerziell erhältlichen Liganden vorgenommen.²³³

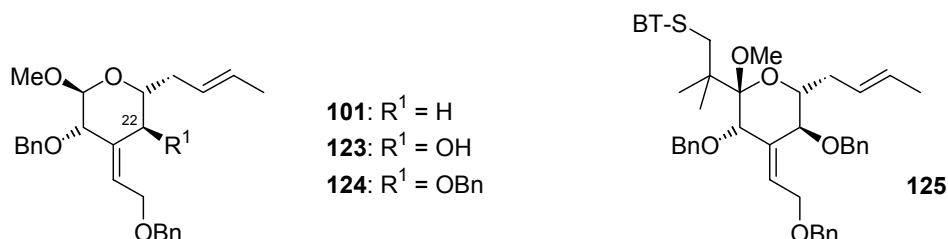


Abbildung 13 Cyclische Bryostatin C-Ring-Vorläufer als Substrate für die Sharpless AD-Reaktion.

Um zu bestimmen, auf welcher Synthesestufe die AD-Reaktion die besten Ergebnisse liefern würde, wurden cyclische und offenkettige C-Ring-Vorläufer steigender Komplexität als Substrate für die Dihydroxylierungsreaktion ausgewählt (siehe Abbildungen 13 und 15). Wegen der höheren Flexibilität der linearen Substrate und dem größeren Raumanspruch der cyclischen Alkene waren die besten Resultate für die offenkettigen Formen zu erwarten. Ferner sollte die Gegenwart des zusätzlichen C22-Sauerstoffsubstituenten bei Bryostatin 3-Segmenten sowie die Variation des Schutzgruppenmusters zu weiteren Erkenntnissen über den sterischen Anspruch von Edukten und Liganden führen.

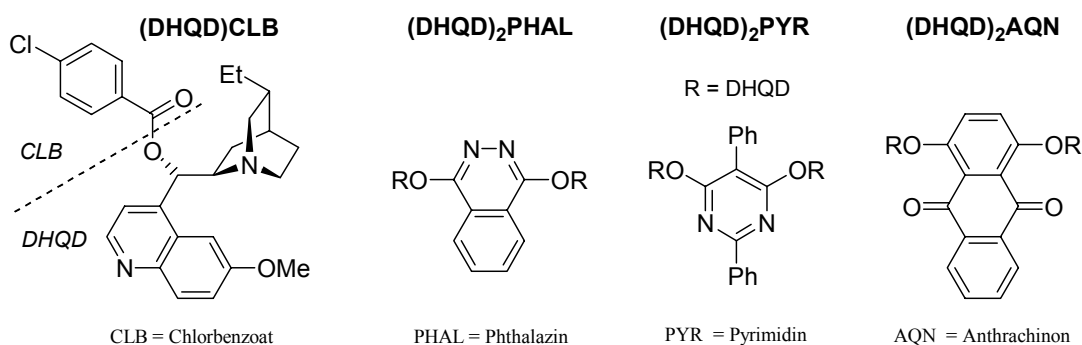


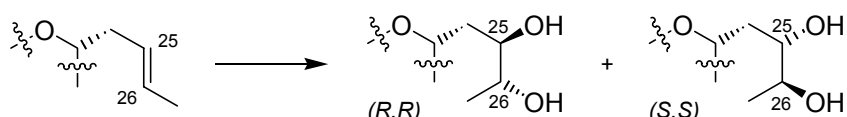
Abbildung 14 Strukturen der eingesetzten, kommerziell erhältlichen Dihydroquinidin-Liganden.

²³¹ Evans, D. A.; Carter, P. H.; Carreira, E. M.; Charette, A. B.; Prunet, J. A.; Lautens, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7540.

²³² Hale, K. J.; Lennon, J. A.; Manaviazar, S.; Javaid, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359.

²³³ Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert: Seidel, M. C.; Smits, R.; Stark, C. B. W.; Frackenhohl, J.; Gaertzen, O.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis*, **2004**, 1391.

Erste Untersuchungen erfolgten unter Verwendung des cyclischen Methylacetals **101**. Zur Bestimmung der intrinsischen Reaktivität und Stereopräferenz diente ein Experiment in Abwesenheit von chiralen Liganden. Dabei wurde nur eine geringe Substratkontrolle zugunsten des gewünschten *R,R*-konfigurierten Produkts beobachtet, in welchem die gebildeten Hydroxyfunktionen *anti* zum homoallylischen Stereozentrum an C23 stehen (Tabelle 10, Eintrag 1). Im Gegensatz dazu lieferte die „racemische“ Dihydroxylierung von Allylethern und Allylalkoholen üblicherweise hohe *anti*-Selektivitäten,²³⁴ so dass die schwache asymmetrische Induktion des Edukts auf die zu große Entfernung des chiralen Zentrums an C23 zurückzuführen ist. Gemäß dem von Sharpless *et al.* entwickeltem Modell zur Vorhersage der Stereoselektivität konnten Dihydrochinidin-Liganden (DHQD) mit einem Phthalazinrest die erzielten Verhältnisse verbessern, wohingegen Dihydrochinin-Derivate (DHQ) das *S,S*-Isomer in geringen Überschüssen bildeten (Einträge 2 und 3). Demzufolge liegt je nach Art des Liganden ein *matched*- oder *mismatched-pair* der doppelten Stereoinduktion vor. Der Gebrauch des AD-mix- β bei 0°C vermochte die Selektivität zwar zu steigern (3.7:1), dennoch blieben die



Schema 47 Dihydroxylierung der C25/C26-Bryostatin Doppelbindung.

Tabelle 10 Asymmetrische Dihydroxylierung der Olefine mit intaktem THP-Gerüst

#	Alken	Ligand [mol%] /Methode ^a	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>R,R:S,S</i> ^b
1	101	ohne / A	20	14	73	1.3 : 1
2	101	(DHQ) ₂ PHAL / B	20	16	83	1 : 1.4
3	101	(DHQD) ₂ PHAL / B	20	15	70	2.7 : 1
4	101	(DHQD) ₂ PHAL / B	0	15	64	3.7 : 1
5	101	(DHQD)CLB (10) / C	0	14	80	2.7 : 1
6	101	(DHQD) ₂ AQN (10) / C	0	20	79	5.2 : 1
7	101	(DHQD) ₂ PYR (10) / C	0	24	77	8.0 : 1
8	101	(DHQD) ₂ PYR (50) / C	0	14	97	8.1 : 1
9	101	(DHQD) ₂ PYR (10) / D	0	14	99	11.5 : 1
10	123^c	(DHQD) ₂ PYR (10) / D	0	16	99	7.8 : 1
11	123^c	(DHQD) ₂ AQN (10) / D	0	16	99	8.4 : 1
12	124^c	(DHQD) ₂ PYR (10) / D	0	6	88	4.5 : 1
13	124^c	(DHQD) ₂ AQN (10) / D	0	7	90	15 : 1
14	125^c	(DHQD) ₂ PYR (10) / E	0	25	89	3.1 : 1
15	125^c	(DHQD) ₂ AQN (10) / E	0	26	90	7.2 : 1

^aA: OsO₄ (0.1 eq, 2.5wt.% Lsg. in ^tBuOH), NMO (3eq), THF/H₂O (10:1); **B**: 1.4 g AD-mix- α oder β /mmol Substrat, OsO₄ (0.05 eq), MeSO₂NH₂ (1eq), ^tBuOH/H₂O (1:1); **C**: OsO₄ (0.1 eq), MeSO₂NH₂ (1eq), K₃FeCN₆ (3eq), K₂CO₃ (3eq), ^tBuOH/H₂O (1:1); **D**: Siehe **C**, OsO₄ (0.01 eq); **E**: Siehe **C**, OsO₄ (0.01 eq), ^tBuOH/THF/H₂O (2:1:2). ^bSelektivität entsprechend ¹H-NMR Integration. ^cVon M. C. Seidel durchgeführt.

²³⁴ (a) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943. (b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247.

Ergebnisse hinter den Erwartungen zurück.²³⁵ Dessen ungeachtet ergab die Dihydroxylierung in Gegenwart von (DHQD)₂PYR eine wesentlich bessere Diastereoselektivität von 11.5 : 1. Dieses Ergebnis war insofern erstaunlich, weil der PYR-Ligand in der Regel für die Umsetzung von terminalen und tetrasubstituierten Doppelbindungen und nicht von *trans*-disubstituierten Olefinen genutzt wird.²³⁶ Eine Steigerung der Ligandenmenge konnte keine Verbesserungen bewirken, ebenso nahm die Reduktion des Osmiumtetroxids auf 1 Mol% nur einen geringen Einfluss auf die Stereoselektivität (Einträge 7-9). Die beiden verbleibenden kommerziell erhältlichen Ligandensysteme (d.h. (DHQD)₂AQN und (DHQD)CLB) induzierten ein schlechteres Isomerenverhältnis.

Während der Ligand mit dem Pyrimidin-Gerüst offensichtlich für das Bryostatin 1 Mimetikum **101** am besten geeignet war, nahmen die resultierenden Selektivitäten mit der Einführung des nahen C22-Substituenten ab (Bryostatin 3-Vorläufer **123** und **124**, Einträge 10-13). In diesen Fällen erwies sich der AQN-Ligand als überlegen. Ferner führte die Einführung einer Schutzgruppe an C22 unter Verwendung von (DHQD)₂PYR zu einem Rückgang der Diastereomerenüberschüsse des *R,R*-Diols. Interessanterweise bewirkte der gleiche räumliche Zuwachs verbesserte Selektivitäten, wenn der AQN-Ligand zugegen war. Ähnliche Tendenzen konnten am vollständig funktionalisierten Bryostatin 3-Segment **125** beobachtet werden, jedoch unter grundsätzlich schlechteren Verhältnissen der isomeren Produkte zueinander.²³⁷

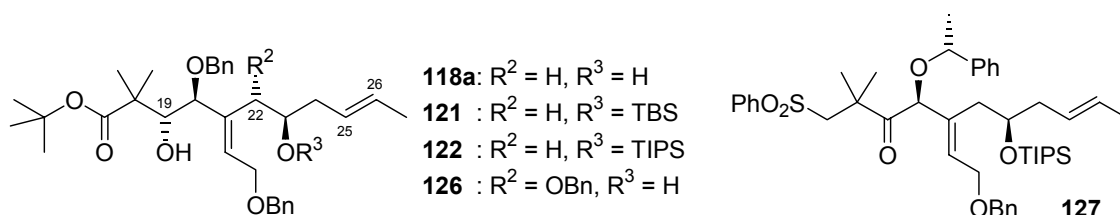


Abbildung 15 Acyclische Bryostatin C-Ring-Vorläufer als Substrate für die Sharpless AD-Reaktion.

An acyclischen C-Ring-Vorläufern (Tabelle 11) zeigte der Standard-PHAL-Ligand abermals geringe Selektivitäten (Einträge 1 und 12). In Übereinstimmung mit den obigen Resultaten für cyclische Substrate konnten die besten Ergebnisse an offenkettigen Bryostatin 1-Fragmenten (ohne C22-Substituent) in Gegenwart von (DHQD)₂PYR erzielt werden, wohingegen der AQN-Ligand die besten Resultate an C22-oxygenierten Derivaten lieferte. Bei der Dihydroxylierung des Olefins **118a** ergaben sich so Selektivitäten von 4.9:1 unter Verwendung von (DHQD)₂PYR, während sein an C19 epimerisiertes Isomer **118b** sogar ein Verhältnis von 5.9:1

²³⁵ Die Dihydroxylierung von *trans*-Doppelbindungen in Gegenwart von (DHQD)₂PHAL liefert im Allgemeinen hohe Diastereomerenüberschüsse. (a) Ghosh, A. K.; Kim, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3967. (b) Yadav, J. S.; Rajaiyah, G.; Raju, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5831. (c) Kim, N.-S.; Choi, J.-R.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7096.

²³⁶ Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785.

²³⁷ Die Bryostatin 3-Vorläufer wurden noch in weiteren AD-Reaktionen mit anderen Liganden eingesetzt, welche aber keine besseren Selektivitäten zu induzieren vermochten. Der besseren Übersicht wegen sind diese Ergebnisse in Tabelle 10 nicht aufgeführt.

lieferte (Einträge 4 und 5). Der Aufbau von sterischer Hinderung an der homoallylischen C23-Hydroxyfunktion führte erwartungsgemäß zu einer Selektivitätsabnahme (Einträge 7-9).²³⁸ Dabei verhindern die sperrigen Silylschutzgruppen ein Eintauchen der raumbeanspruchenden Substrate in die chirale Tasche des Pyrimidin-Liganden. Folgerichtig ergab ein Experiment mit dem monomeren Chlorbenzoat-Liganden ((DHQD)CLB) am TIPS-geschützten Alken **122** die besten Resultate. Diese sterischen Auswirkungen konnten beim Gebrauch des höher funktionalisierten Sulfids **127** bestätigt werden. Ferner wurde sogar ein nachweisbarer stereochemischer Einfluss der vom Reaktionszentrum weit entfernten Estergruppe festgestellt. Durch Einsatz des Methylesters **120a** (Schema 45) war eine geringe Steigerung des erhaltenen *R,R*-Diol-Überschusses (im Vergleich zum *tert.*-Butylderivat **118a**) von 4.9:1 auf 6.2:1 möglich (Eintrag 6).

Tabelle 11 Asymmetrische Dihydroxylierung von offenkettigen C-Ring-Segmenten

#	Alken	Ligand [mol%] /Methode ^a	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>R,R:S,S</i>
1	118a	(DHQD) ₂ PHAL (10) / A	0	16	85	2.7 : 1 ^b
2	118a	(DHQD)CLB (10) / A	0	15	87	2.6 : 1 ^b
3	118a	(DHQD) ₂ AQN (10) / A	0	14	87	2.9 : 1 ^b
4	118a	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	0	16	96	4.9 : 1 ^b
5	118b	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	0	22	76	5.9 : 1 ^b
6	120a	(DHQD) ₂ PYR (10) / B	0	15	93	6.2 : 1 ^b
7	121	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	0	14	81	1.6 : 1 ^c
8	122	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	0	15	99	1.3 : 1 ^c
9	122	(DHQD)CLB (10) / A	0	14	96	2.3 : 1 ^c
10	126^d	(DHQD) ₂ AQN (10) / A	0	10	91	10 : 1 ^c
11	126^d	(DHQD) ₂ PYR (10) / A	0	7	94	3.4 : 1 ^c
12	127^e	(DHQD) ₂ PHAL (10) / A	0	24	92	1.9 : 1 ^b
13	127^e	(DHQD)CLB (20) / A	0	60	97	2.7 : 1 ^b

^aA: OsO₄ (0.1 eq, 2.5wt.% Lsg. in ^tBuOH), MeSO₂NH₂ (1eq), K₃FeCN₆ (3eq), K₂CO₃ (3eq), ^tBuOH/H₂O (1:1); B: Siehe A, OsO₄ (0.01 eq). ^bSelektivität nach Trennung der AD-Produkte. ^cSelektivität entsprechend ¹H-NMR Integration. ^dVon M. C. Seidel durchgeführt. ^eVon C. B. W. Stark durchgeführt.

Die besten Ergebnisse an geöffneten THP-Systemen konnten an Bryostatin 3-Segmenten abermals durch den AQN-Liganden erzielt werden (Eintrag 10). Diese Ligandenklasse wird in der Regel für AD-Reaktion von terminalen Doppelbindungen genutzt.²³⁹ Sharpless *et al.* stellten in ihrer ursprünglichen Publikation bereits geringfügig verbesserte Selektivitäten durch den AQN-Ligand im Vergleich zum PHAL-Derivat fest, wenn *trans*-disubstituierte

²³⁸Die negative Selektivitätsbeeinflussung von sperrigen Schutzgruppen in der Nähe der zu dihydroxylierenden Doppelbindung ist literaturbekannt: (a) Moitessier, N.; Maigret, B.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 995. (b) Andrus, M. B.; Shih, T.-Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8780; siehe auch Fußnote 227.

²³⁹(a) Denmark, S. E.; Martinsborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046. (b) Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1953.

Doppelbindungen dihydroxyliert werden.²⁴⁰ Trotz dieser Beobachtung hat der AQN-Ligand noch keine Anwendung in der Synthese von komplexen Naturstoffen erfahren. Die hier vorgestellten Resultate belegen jedoch die signifikante Überlegenheit des Anthrachinon-Derivats gegenüber dem Standard-PHAL-Ligand, sobald strukturell komplexe Substrate dihydroxyliert werden.

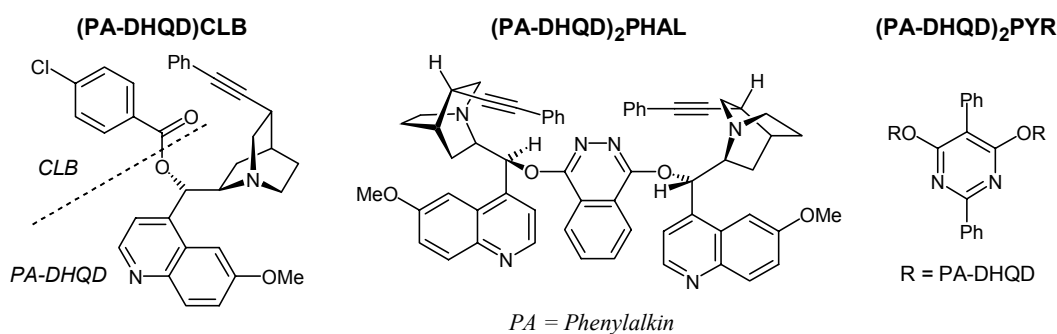


Abbildung 16 Strukturen der neuartigen Alkin-Cinchona Alkaloid AD-Liganden

Die hier durchgeführte Optimierungsstudie demonstriert eine erschöpfende Anwendung der modernen Dihydroxylierungs-Chemie und zeigt gleichzeitig einen Verbesserungsbedarf des bestehenden Protokolls für Substrate mit struktureller Komplexität. In diesem Zusammenhang erschien eine neuartige Ligandenklasse als interessant, welche von J. Frackenpohl und W. M. Braje entwickelt wurde.²⁴¹ Bisherige synthetische Bemühungen zur Modifikation von AD-Liganden des *Cinchona*-Typs zielten darauf ab, die *spacer*-Einheit auszutauschen²⁴² oder Transformationen am Chinolin-Motiv durchzuführen.²⁴³ Im Arbeitskreis von Professor Hoffmann wurde dagegen eine Modifikation der Seitenkette des bicyclischen Chinuclidin-Gerüsts zu 3-Ethynylchinuclidinen vorgenommen. Die substituierte Ethinyl-Funktion koexistiert mit OsO₄, während die Vinyl-Gruppe konventioneller *Cinchona*-Alkaloide zur Darstellung von AD-Liganden hydriert werden muss. Gemäß einer Röntgenstrukturanalyse der neuartigen *Cinchona*-Alkine weist diese Substanzklasse nur eine geringe Verdrillung des azabicyclischen Käfigs auf, welches eine bessere Orbitalüberlappung des freien N(sp³) Elektronenpaars mit der antiperiplanaren σ -Bindung und der Alkin-Funktion erlaubt.²⁴⁴ Aufgrund der veränderten elektronischen Eigenschaften und einer damit einhergehenden

²⁴⁰ Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447.

²⁴¹ (a) Frackenpohl, J.; Braje, W.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 47. (b) Frackenpohl, J. *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**. (c) Braje, W. M. *Dissertation*, Universität Hannover, **1999**.

²⁴² (a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6427. (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Ting, A. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1735.

²⁴³ Corey, E. J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3211.

²⁴⁴ (a) Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R. *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 3717. (b) Wartchow, R.; Schrake, O.; Braje, W. M.; Hoffmann, H. M. R. *Z. Kristallogr. NCS* **1999**, *214*, 285. (c) Wartchow, R.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R. *Z. Kristallogr. NCS* **2001**, *216*, 235. (d) Braje, W. M.; Frackenpohl, J.; Schrake, O.; Wartchow, R.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 777.

höheren Basizität, scheinen die Alkin-Chinuclidine das OsO₄ stärker zu binden. Dieses könnte wiederum eine erhöhte Selektivität bei AD-Reaktionen zur Folge haben.

Ein erstes Dihydroxylierungsexperiment unter Verwendung von *trans*-Stilben in Gegenwart des Phenylalkin-Liganden mit Phthalazin-spacer ((PA-DHQD)₂PHAL) vermochte die Enantiomerenüberschüsse des Standard-PHAL-Liganden tatsächlich zu übertreffen (Tabelle 12, Einträge 1 und 2).²⁴⁵ Die Überlegenheit des neuen Alkin-Liganden gegenüber dem konventionellen PHAL-Derivat konnte ebenfalls am C-Ring Modell **129** bestätigt werden. Im Folgenden wurden deshalb die Alkin-Liganden mit Pyrimidin- und Chlorbenzoat-Einheit synthetisiert,²⁴⁶

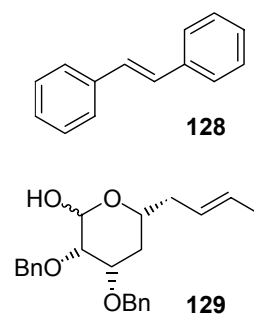


Abb. 17 Weitere AD-Substrate

deren Alkyl-Analoga bereits an den Bryostatin 1-Fragmenten **101** und **122** die besten Selektivitäten ergeben hatten (vergleiche Tabelle 10 und 12). Ihr Einsatz in der AD-Reaktion des Alkens **101** konnte allerdings nicht mit den bisherigen Ergebnissen an diesem Substrat konkurrieren (Einträge 6 und 7). Vermutlich limitierte die strukturelle Komplexität des Edukts das stereochemische Resultat dieser Umsetzungen. Erwähnenswert sind ferner die übereinstimmend schlechteren chemischen Ausbeuten der AD-Reaktionen an den verschiedenen C-Ring-Segmenten. Da in den Experimenten ein vollständiger Umsatz des Startmaterials zu verzeichnen war und andererseits keine Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten, liegt es nahe, dass die Bildung wasserlöslicher Nebenprodukte für die reduzierte Ausbeute verantwortlich ist. Aufgrund dieser Tatsachen und der nachgewiesenen hohen Selektivitäten der etablierten Liganden wurde von einer weiteren Erforschung der Alkin-Liganden an Bryostatin-Fragmenten abgesehen.

Tabelle 12 Asymmetrische Dihydroxylierung mit neuartigen Alkin-Cinchona Alkaloiden

#	Alken	Ligand [mol%] /Methode ^a	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	R,R:S,S
1 ^e	128	(DHQD) ₂ PHAL / A	0	24	89	39 : 1 ^b
2 ^e	128	(PA-DHQD) ₂ PHAL / A	0	24	86	65 : 1 ^b
3 ^e	128	(PA-DHQD)CLB / A	0	24	80	13.3 : 1 ^b
4 ^f	129	(DHQD) ₂ PHAL / B	0	48	75	7.5 : 1 ^c
5 ^f	129	(PA-DHQD) ₂ PHAL / A	0	24	47	>9 : 1 ^c
6	101	(PA-DHQD) ₂ PYR / A	0	14	32	2.6 : 1 ^d
7	101	(PA-DHQD)CLB / A	0	18	52	2.3 : 1 ^d

^aA: OsO₄ (0.1 eq, 2.5wt.% Lsg. in ^tBuOH), Ligand (0.1eq), MeSO₂NH₂ (1eq), K₃FeCN₆ (3eq), K₂CO₃ (3eq), ^tBuOH/H₂O (1:1); B: 1.4 g AD-mix-β/mmol Substrat, OsO₄ (0.05 eq), MeSO₂NH₂ (1eq), ^tBuOH/H₂O (1:1).

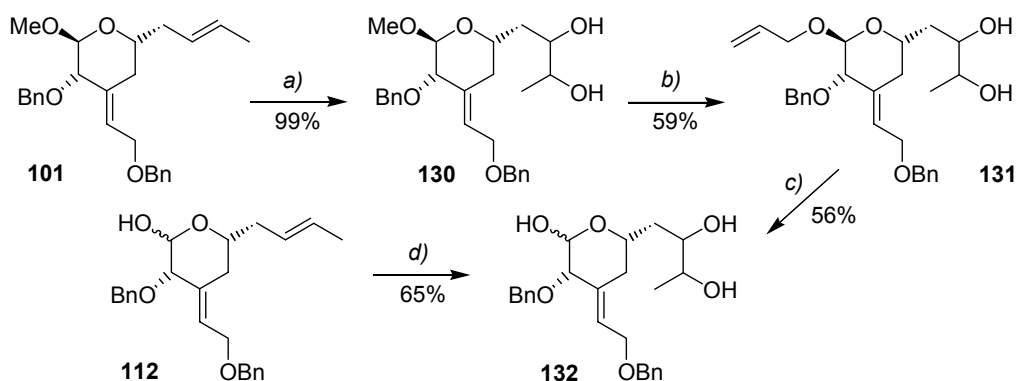
^bSelektivität entsprechend GC-Analyse. ^cSelektivität entsprechend ¹H-NMR Integration. ^dAusbeute und Selektivität wurden nach Isopropylidenacetalbildung und Oxidation zum Lacton bestimmt. ^eVon C. B. W. Stark durchgeführt. ^fVon O. Gaertzen durchgeführt.

²⁴⁵ Weitere Experimente erfolgten mit unterschiedlich substituierten *Cinchona*-Alkinen an verschiedenartigen Substraten. Dabei induzierten die Phenyl-Derivate stets die höchsten Selektivitäten. Siehe Fußnote 233.

²⁴⁶ Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Alkin-Pyrimidin- und Alkin-Chlorbenzoat-Liganden wurden freundlicherweise von S. Röper synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

Eine zusammenfassende Betrachtung aller durchgeführten Dihydroxylierungsexperimente lässt folgende Schlüsse zu: Der Pyrimidin-Ligand ist am besten zur AD-Reaktion von Bryostatin 1-Vorläufern geeignet, wohingegen der AQN-Ligand die höchsten Selektivitäten an Bryostatin 3-Segmenten induziert. Dabei werden die besten Ergebnisse mit den zuletzt genannten, an C22-oxygenierten, Olefinen erhalten. In allen Fällen steigen die Diastereomerenüberschüsse entgegen der Erwartung bei Verwendung cyclischer Substrate.

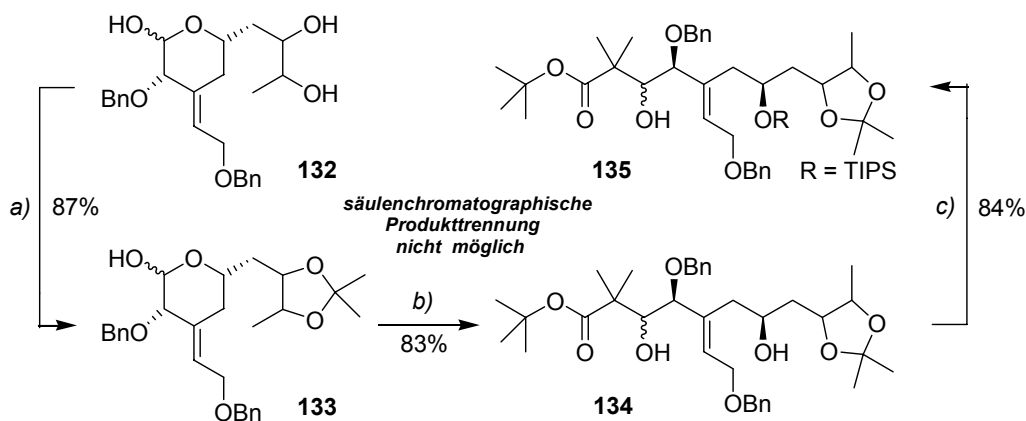
Im Folgenden musste das dihydroxylierte Methylacetal **130** zum Lactol entschützt werden, so dass im Anschluss die ringöffnende Reformatsky-Reaktion erfolgen konnte. Die Übertragung der harschen Reaktionsbedingungen, die das Methylacetal **101** zu spalten vermochten, führte jedoch im Beisein der C25/C26-Diolfunktion zur Zersetzung des Edukts. Stattdessen gelang die Spaltung des Methylacetals über eine zweistufige Sequenz unter Bildung des Allylacetals **131** (Schema 48). Dabei verliefen sowohl die Umschätzung als auch die Deallylierung in unbefriedigenden Ausbeuten. Die schlechten Ergebnisse der Allylierungsreaktion sind auf die Bildung eines bisallylierten Produkts zurückzuführen. Dessen Entstehung sollte bei tieferen Temperaturen vermieden werden können, jedoch trat bei einer Umsetzung unterhalb von 60°C keine Reaktion ein. Alternativ hierzu wurde deshalb eine Sharpless AD-Reaktion des freien Lactols **112** untersucht. Unter den basischen Reaktionsbedingungen (K_2CO_3) war an diesem Substrat davon auszugehen, dass während der Dihydroxylierung eine Öffnung des THP-Systems zur tautomeren Hydroxyaldehydstruktur eintrat. Diese lineare Struktur besitzt einen differenten sterischen Anspruch und sollte somit zu veränderten stereochemischen Ergebnissen im Vergleich zur AD-Reaktion des Methylacetals führen. Der erwartete Einfluss auf die Selektivitäten der Diolbildung konnte allerdings nicht nachgewiesen werden, da nach der Reaktion ein untrennbares Gemisch von vier Produkten vorlag, dessen spektroskopische Auswertung nicht möglich war.²⁴⁷



Schema 48 Darstellung des dihydroxylierten Lactols **132**: Reaktionsbedingungen: a) OsO_4 (0.01 eq, 2.5wt.% Lsg. in $tBuOH$), $(DHQD)_2Pyr$ (0.1 eq), $MeSO_2NH_2$ (1 eq), K_3FeCN_6 (3 eq), K_2CO_3 (3 eq), $tBuOH/H_2O$ (1:1), 0°C, 14 h, $R,R:S,S = 11.5:1$; b) $Sc(OTf)_3$ (0.15 eq), Allylalkohol, 80°C, 8 h, 59% + 19% Bis-O-allyliertes Produkt; c) $PdCl_2$ (0.2 eq), MeOH, rt, 4 h; d) siehe a) aber 24 h.

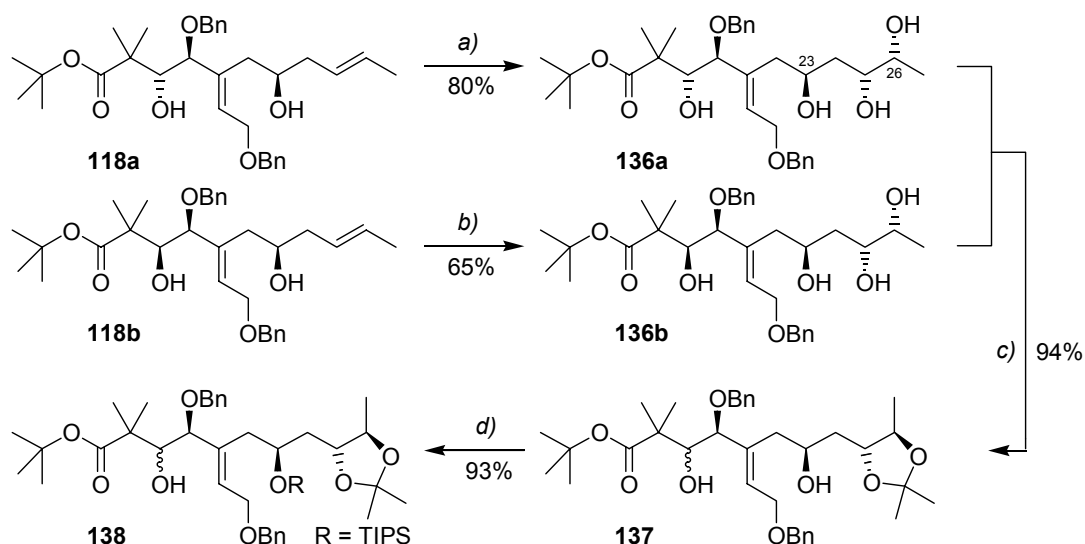
²⁴⁷ Zur Vereinfachung der Selektivitätsbestimmung erfolgte der Versuch, die vier AD-Produkte durch eine Oxidation in zwei Lactone zu überführen. Dabei entstand jedoch ein komplexes Produktgemisch, dessen Bestandteile unter anderem eine isomerisierte exocyclische Doppelbindung aufwiesen (vergleiche Schema 44).

Aufgrund der vergeblich versuchten säulenchromatographischen Trennung der Lactol-Diole **132** sollte die Separation der isomeren Verbindungen auf einer späteren Synthesestufe erfolgen.²⁴⁸ Allerdings blieben weitere Isolierungsversuche zur Gewinnung der reinen Substanzen nach Isopropylidenacetalbildung, Reformatsky-Reaktion und TIPS-Schutzung erfolglos (Schema 49).



Schema 49 Versuche zur Bildung trennbarer Produktgemische: Reaktionsbedingungen: a) PPTS, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OMe})_2$, DCM, rt, 1 h; b) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2^t\text{Bu}$, Zn (aktiviert), THF, rf, 2 h; c) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C , 2 h.

Trotz der besseren Selektivität der Dihydroxylierungsreaktion am cyclischen Olefin **101** musste die Synthesestrategie folglich derart umgestellt werden, dass eine Sharpless AD-Reaktion der Reformatsky-Produkte **118** zu den trennbaren Produkten **136** erfolgen sollte. Dadurch entstehen jedoch Polyole mit vier freien Hydroxyfunktionen, deren Differenzierung Probleme bereiten könnte. Zur Lösung dieser Komplikationen musste zunächst die Schützung der 1,2-*syn*-Diole als Isopropylidenacetal erfolgen, um anschließend die Maskierung des Alkohols an C23 mit einer raumbeanspruchenden Silylschutzgruppe zu ermöglichen.



Schema 50 Darstellung des differenziert geschützten C17-C27-Fragments: Reaktionsbedingungen: a) OsO_4 (0.01 eq, 2.5wt.% Lsg. in $^t\text{BuOH}$), $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$ (0.1 eq), MeSO_2NH_2 (1 eq), K_3FeCN_6 (3 eq), K_2CO_3 (3 eq), $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 0°C , 16 h, + 16% *S,S*-Diol; b) siehe a), aber 22 h, + 11% *S,S*-Diol; c) PPTS, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Aceton, rt, 1 h; d) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C , 1 h.

²⁴⁸ Eine Trennung der Diole **130** bzw. **131** war ebenfalls nicht möglich.

Die diastereomerenreinen, epimeren AD-Substrate **118a** und **118b** wurden jeweils einzeln in der Dihydroxylierungsreaktion umgesetzt (Schema 50). Nach Abtrennung des unerwünschten *S,S*-Diastereomers konnten die benötigten Tetrole wiedervereinigt werden, so dass ein gemeinsamer Einsatz in den nachfolgenden Reaktionen möglich war.²⁴⁹ Die selektive Schützung des C25/C26-Diols gelang glatt mit 2,2-Dimethoxypropan. Nach der in sehr guten Ausbeuten verlaufenden Silylschützung des zugänglicheren Alkohols an C23 mit TIPSOTf war die Synthese des dihydroxylierten, differenziert geschützten C17-C27-Fragments abgeschlossen.

5.2.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration der neuen Stereozentren

Die ringöffnende Reformatsky-Reaktion und die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless führten zur Bildung von drei neuen Stereozentren an C19, C25 und C26. Im Folgenden wird die Bestimmung der absoluten Konfiguration erläutert.

Zur stereochemischen Analyse der AD-Produkte erfolgte zunächst eine genauere Betrachtung der selektiven Isopropylidenacetal-Bildung des Polyols **136a**. Das zugrundeliegende 1,2,4,8-Tetrolmotiv bietet auf den ersten Blick eine Vielzahl von Möglichkeiten zum Aufbau verschiedengliedriger Acetonide. Unter Berücksichtigung der, besonders bei sterisch anspruchsvollen Substraten ins Gewicht fallenden, transannularen Wechselwirkung in mittleren Ringen, sollte die Bildung von 1,3-Dioxepanen und -Dioxocanen von vornherein ausgeschlossen werden können. Es verbleibt also eine Konkurrenz zwischen der 5- und 6-Ring Bildung an der 1,2,4-Triol-Einheit. Eine Konformationsanalyse der möglichen Acetonide **137** und **140** offenbart schließlich den höheren Energiegehalt des 6-Rings und die daraus resultierende benachteiligte Bildung dieses Produkts (siehe Abbildung 18). 1,3-diaxiale Wechselwirkungen in der Sesselform sind für die Diskriminierung des 6-Rings verantwortlich. In der planarisierten *envelope*-Konformation des 5-Rings **137** verlieren diese Wechselwirkungen an Bedeutung, so dass folgerichtig das stabile *trans*-Dioxolan gebildet wird. Bei Betrachtung des unerwünschten C25/C26-*S,S*-konfigurierten Dihydroxylierungsprodukts **139a** fällt die 1,3-*syn*-Stellung der Alkohole an C23 und C26 auf. Aufgrund dieser Anordnung sollte während der Acetalisierung auch die Bildung des einheitlich equatorial substituierten Dioxans **141** erfolgen. Tatsächlich lieferte ein Schützungsversuch des Tetrols **139a** unter identischen Bedingungen eine Mischung aus dem 5- und dem 6-Ring-Acetonid.²⁵⁰ Die Zuordnung der Produkte erfolgte dabei über die charakteristischen Verschiebungen der

²⁴⁹ Zur Erleichterung der spektroskopischen Auswertung wurden die beiden epimeren Formen zunächst getrennt in den nachfolgenden Schritten eingesetzt.

²⁵⁰ Ähnliche Selektivitäten konnten bei der Acetonid-Schützung zweier isomerer 1,2,4-Triole beobachtet werden. Mitsunobu, O.; Ebina, M.; Ogihara, T. *Chem. Lett.* **1982**, 373.

acetalischen Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR, welche bereits die selektive Bildung des Dioxolans **137** verifiziert hatten.²⁵¹

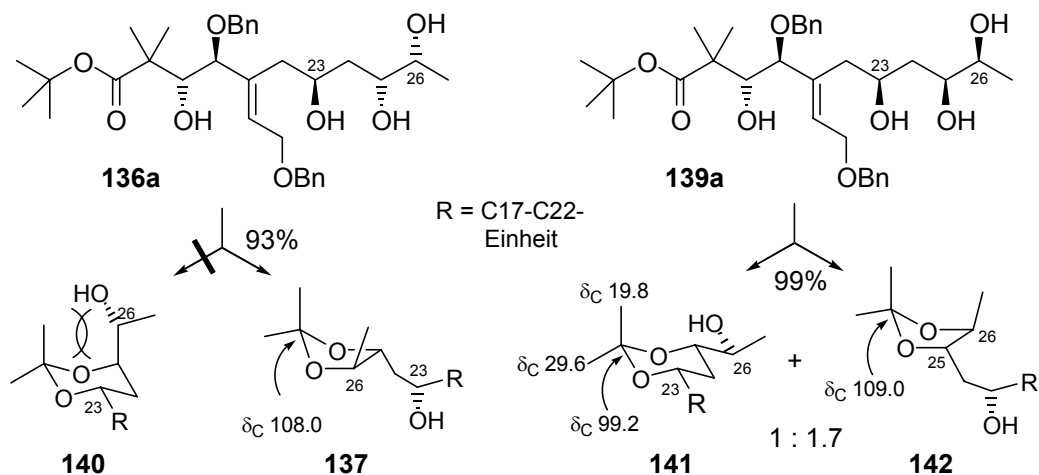


Abbildung 18 Konformationsanalyse der 1,3-Dioxane und 1,3-Dioxolane der Tetrole

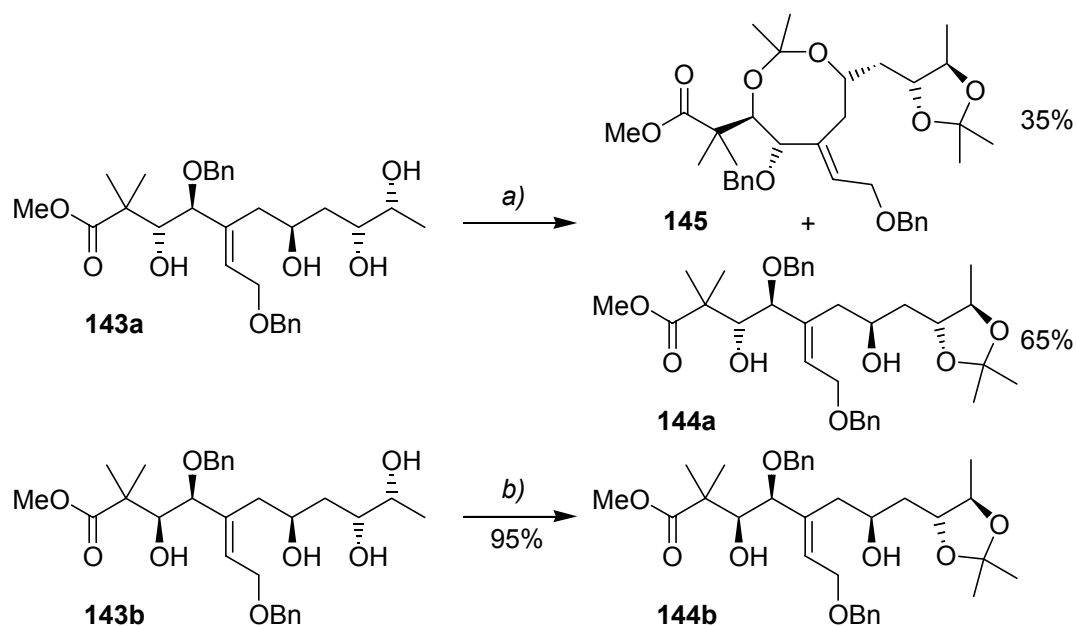
Das beobachtete Verhalten der diastereomeren Tetrole **136a** und **139a** während der Acetonidschätzung setzt die in Abbildung 18 angegebene absolute Konfiguration der C25/C26-Diolgruppen voraus, welche damit eindeutig bestimmt waren. Eine weitere Bestätigung dieser Stereochemie konnte durch die Acetonid-Methode nach Rychnovsky erhalten werden.²⁵² Das Isopropylidenacetal **141** zeigte im ^{13}C -NMR die Acetonid-Methylsignale bei 18.9 und 29.6 ppm. Diese Aufspaltung ist typisch für ein *syn*-Acetonid. Im Gegensatz dazu gleicht sich die chemische Verschiebung der beiden Methylgruppen bei *anti*-Acetoniden an. Dieses beruht auf einer 1,3-diaxialen Repulsion in der Sesselform (vgl. Verbindung **140**), welche durch den Wechsel in eine Twist-Boot-Konformation verringert werden kann. Es resultieren schließlich ^{13}C -NMR-Signale der beiden Methylgruppen im Bereich von 24-25 ppm. Dadurch war die *syn*-Anordnung der C23/C25-Alkoholfunktionen im Tetrol **139a** bewiesen. Aufgrund der bekannten Stereochemie an C23 und der *syn*-spezifischen Dihydroxylierung konnte somit die absolute Konfiguration der generierten Diolfunktionen verifiziert werden.

An dieser Stelle ist die Erwähnung eines weiteren Experiments von Interesse. Die Transacetalisierungsreaktion des Methylesters **143a** lieferte erstaunlicherweise ein 1.8:1 Gemisch des erwarteten Acetonids **144a** und dem bis-geschütztem 1,3-Dioxocan **145** (Schema

²⁵¹ Die chemischen Verschiebungen der Acetal-Kohlenstoffatome von monocyclischen 1,3-Dioxolanen erscheinen bei δ 108.1-111.4. Die entsprechenden Atome von 1,3-Dioxanen mit Sesselformation (aus *syn*-1,3-Diolen) ergeben ^{13}C -NMR-Signale bei δ 97.1-99.9, wohingegen die Derivate mit verdrehter Twist-Boot-Konformation (aus *anti*-1,3-Diolen) eine chemische Verschiebung von δ 100.6-101.1 besitzen. Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Rawson, D. I.; Shahidi, P.; Wightman, R. H. *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 75.

²⁵² (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511. (c) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.

51). Vermutlich wird die Darstellung des 8-Rings durch den geringeren sterischen Anspruch der Methylesterfunktion erleichtert. Die Gegenwart des sp^2 -Zentrums im entstandenen Cyclus könnte andererseits die transannularen Wechselwirkungen minimieren.²⁵³ Dennoch ist diese unerwartete Nebenproduktbildung aufgrund der Komplexität des Substrats höchst ungewöhnlich.²⁵⁴ Die quantitative Bildung des monogeschützten Produkts aus dem epimeren Edukt **143b** beweist wiederum, dass die Generierung der Dioxocan-Struktur ein Spezialfall ist, welche nur die individuelle Geometrie des Startmaterials **143a** ermöglicht.



Schema 51 Acetonidschätzung der epimeren Methylacetale: Reaktionsbedingungen: a) PPTS, $(CH_3)_2C(OMe)_2$, Aceton, rt, 1 h; b) siehe a).

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration an C19 gestaltete sich um ein Vielfaches schwieriger als die Bestimmung der C25/C26-Stereozentren.²⁵⁵ Ein Vergleich der 1H -NMR-Spektren der epimeren Formen auf verschiedenen Synthesestufen lieferte einen ersten Anhaltspunkt. In den Protonenspektren des C19-Hauptepimers²⁵⁶ traten die Signale für das Wasserstoffatom an C19 grundsätzlich stärker Tieffeld-verschoben auf als die Signale des Protons an C20. Für die Verbindungen des Nebenepimers wurden inverse Verhältnisse festgestellt. Ferner waren die Kopplungskonstanten der Wasserstoffatome zueinander sehr unterschiedlich. Die Hauptepimere wiesen eine Kopplungskonstante von $^3J_{H19-H20} = 8.6-9.2$ Hz

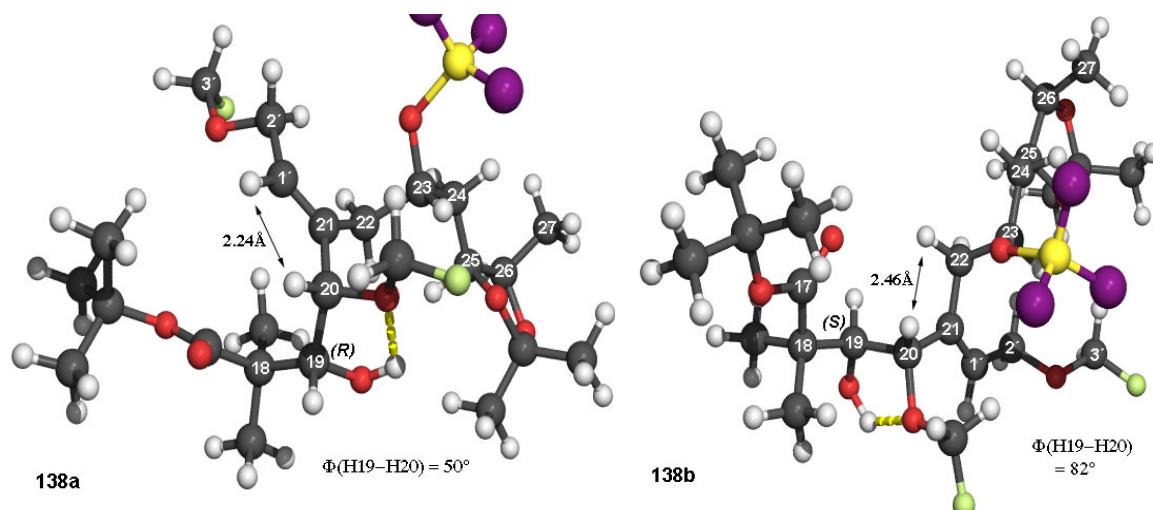
²⁵³ Eine Konformationsanalyse substituierter 1,3-Dioxocane findet sich in: Anet, F. A. L.; Degen, P. J.; Krane, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *98*, 2059.

²⁵⁴ Für ein weiteres Beispiel der Bildung eines komplexen, 8-gliedrigen Acetonids siehe: Renner, M. K.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8346.

²⁵⁵ Die Konfiguration an C19 ist zwar von untergeordnetem Interesse, da die C19-Hydroxyfunktion zu einem späteren Zeitpunkt oxidiert wird, allerdings könnte die differente Stereochemie der beiden epimeren Formen ihre unterschiedlichen Reaktivitäten erklären. Zudem entstanden während der Synthese interessante Nebenprodukte, deren C19-Konfiguration bestimmt werden sollte.

²⁵⁶ Die Bezeichnungen Haupt- und Nebenepimer beziehen sich auf die Produktverteilung nach der Reformatsky-Reaktion (vergleiche Schema 45).

und die Nebenepimere von $^3J_{\text{H19-H20}} = 1.4\text{-}1.8\text{ Hz}$ auf. Diese spektroskopischen Befunde legten nahe, dass für beide Isomere verschiedenartige Vorzugskonformationen existieren. Insbesondere die voneinander abweichenden Kopplungskonstanten und die damit verbundenen Diederwinkel an der C19/C20-Achse schienen diese Hypothese zu bekräftigen. Aufgrund der flexiblen, linearen Struktur und den vielfältigen Optionen zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen (HBB) der polyhydroxylierten Verbindungen schien die Vorhersage einer bevorzugten räumlichen Anordnung zunächst schwierig. Die einfachen Alkohole **138** besaßen jedoch ebenfalls die oben vorgestellten spektroskopischen Eigenschaften. Ihre einzig freie Hydroxyfunktion an C19 reduzierte die Anzahl der möglichen HBB erheblich. Sollte eine solche Wechselwirkung mit dem Sauerstoffsubstituenten an C20 erfolgen, wären die Protonen an C20 und C19 in einem 5-Ring fixiert. Die cyclische Struktur würde somit eine *syn*- bzw. *anti*-Stellung der besagten Protonen zueinander erzwingen, je nachdem, welches Epimer betrachtet würde. Damit könnte das Auftreten der stark unterschiedlichen Kopplungskonstanten erklärt werden, welches einen Rückschluss auf die Konfiguration an C19 erlauben sollte. Im Folgenden wurden *Molecular Modeling* Experimente durchgeführt, um die mögliche Existenz von HBB-Interaktionen zu überprüfen. Die Rechnungen sollten weiterhin räumlich nah zueinander stehende Protonen identifizieren, so dass mögliche *through-space* Wechselwirkungen durch spektroskopische Methoden (NOE, ROESY) bewiesen werden könnten.



Graphik 4 Energieminimierte Konformationen der Alkohole (19R)-**138a** und (19S)-**138b**. Die Wasserstoffbrückenbindung wird durch die gestrichelte, gelbe Linie symbolisiert. Zur besseren Übersicht wurden die Benzylgruppen (hellgrün) und die TIPS-Gruppe (gelb/lila) vereinfacht dargestellt.

Die molekülmechanische Minimierung der epimeren Alkohole **138a** und **138b** erfolgte unter Verwendung des Kraftfeldes *Merk Molecular Force Field* (MMFFs)²⁵⁷ in *MacroModel* 7.2²⁵⁸. Da die NMR-Analysen in deuteriertem Chloroform gemessen wurden, wurde ein Chloroform-

²⁵⁷ Halgren, T. A. *J. Comp. Chem.* **1996**, *17*, 490.

²⁵⁸ Mohamadi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C. *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 440.

Lösungsmittel-Modell gewählt. Eine MonteCarlo-Suche der minimierten Strukturen ergab jeweils eine energieärmste Konformation für die beiden epimeren Formen.²⁵⁹ Diese wurde im Anschluss nochmals minimiert. Die so erhaltenen Konformationen sind in Graphik 4 dargestellt. Tatsächlich konnten die Berechnungen eine räumliche Nähe des C19-Alkohols zur Sauerstofffunktion an C20 zeigen, so dass die Ausbildung einer HBB wahrscheinlich ist (gelbe Linie).²⁶⁰ Dabei bildete sich ein 5-gliedriger Ring, dessen Gegenwart eine bevorzugte räumliche Orientierung induziert. Eine Ermittlung der Diederwinkel der Wasserstoffatome an der C19-C20-Achse ergab Werte, die gemäß der Karplus-Kurve sehr gut mit den vicinalen Kopplungskonstanten korrelierten.²⁶¹ Damit war ein erstes Indiz zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C19 gegeben. Das Hauptepimer mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J_{\text{H19-H20}} = 9.2$ Hz entspricht folglich der *gemodelten* Verbindung **138a** (*R*-C19) mit einem Diederwinkel von $\Phi_{\text{H19-H20}} = 50^\circ$. Das Nebenepimer wies eine Kopplungskonstante von ${}^3J_{\text{H19-H20}} = 1.5$ Hz auf und sollte mit dem Alkohol **138b** (*S*-C19) identisch sein, für den im *Modeling*-Experiment ein Diederwinkel von $\Phi_{\text{H19-H20}} = 82^\circ$ resultierte. Weitere Auswertungen ergaben einen Abstand von 2.46 Å zwischen dem C20- und einem C22-Proton des *S*-Alkohols **138b**, sowie eine Distanz von 2.24 Å bezüglich der Wasserstoffatome an C20 und C1' des *R*-Epimers **138a**. Diese kurzen Abstände sind jeweils charakteristisch für eine der isomeren Formen und sollten *through-space* Wechselwirkungen ermöglichen. Eine Überprüfung dieser Anordnung erfolgte über ROESY-Experimente.

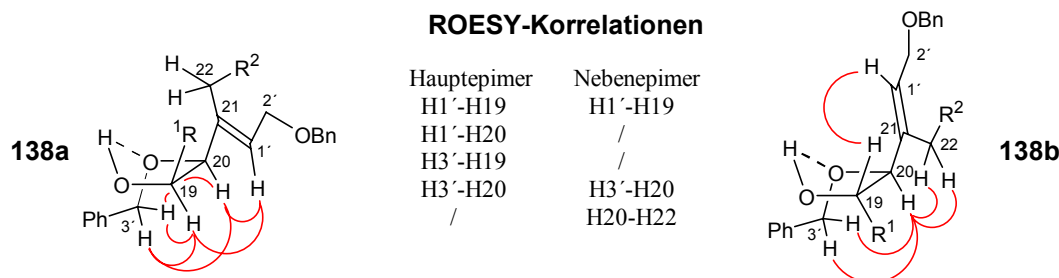


Abbildung 19 ROESY-Korrelationen der beiden epimeren Alkohole **138**.

In Abbildung 19 sind die wichtigsten Korrelationen zusammengefasst. Zur Vereinfachung der räumlichen Darstellung der Molekülausschnitte wurde eine idealisierte *envelope*-Konformation der fünfgliedrigen Strukturen gezeichnet.²⁶² Für das Hauptepimer konnte eine räumliche Nähe der C1'- und C20- Protonen bestimmt werden. Weitere *cross-peaks* traten zwischen den

²⁵⁹ Die MonteCarlo-Suche umfasste 10.000 Schritte, nach denen sämtliche berechneten Konformationen einmalig auftraten.

²⁶⁰ Die Ausbildung einer wahrscheinlicheren, 6-gliedrigen Bindungs-Interaktion mit der Carbonylfunktion an C19 sollte aufgrund der großen Entfernung ausgeschlossen werden können.

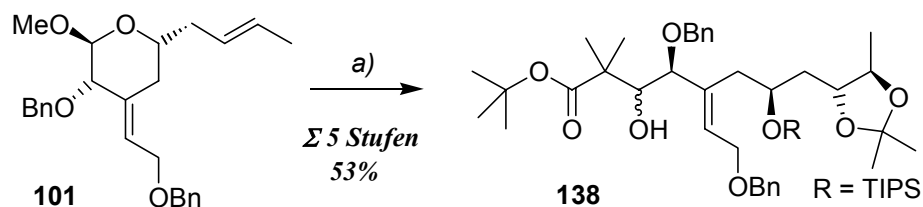
²⁶¹ Die Karplus-Kurve gibt die Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstante 3J vom Diederwinkel Φ an. Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. in: *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, 1995.

²⁶² Diese geometrische Anordnung der durch HBB zusammengehaltenen 5-Ringe entspricht nicht dem *Modeling*-Ergebnis und verfälscht beispielsweise die Diederwinkel an der C19/C20 Achse.

Wasserstoffatomen an C1' und C19 sowie den beiden benzylichen Protonen an C3' und C19 bzw. C20 auf. Diese Ergebnisse waren nur mit der links dargestellten Anordnung zu vereinigen. Die Benzylgruppe ordnete sich unterhalb des Rings an, während die olefinische Einheit an C20 soweit rotierte, bis das C1' Wasserstoffatom in der Nähe der C19/C20-Protonen stand. Für das Nebenepimer traten hingegen keine ROESY-Korrelationen zwischen H1' und H20, sowie H3' und H19 auf. Dieses wies auf eine *trans*-Orientierung von H19 und H20 hin. Die Benzylgruppe musste sich unterhalb des Rings positionieren, wohingegen das olefinische Wasserstoffatom durch Rotation um die C20-C21-Bindung in die nördliche Hemisphäre zeigte. Zusätzliche *cross-peaks* zwischen H20 und den beiden Protonen an C22 bestätigten die angenommene Konformation des Nebenepimers. Die Ergebnisse der *Modeling*-Studien konnten somit verifiziert werden. Weitere charakteristische Korrelationen, die aus den spektroskopischen Messungen erhalten wurden, beweisen auf der Grundlage eines cyclischen Systems die absolute Konfiguration an C19 für beide epimeren Formen. Das C19-Stereozentrum des Hauptepimers **138a** war folglich *R*-konfiguriert, während das Nebenepimer **138b** die *S*-Konfiguration besitzt.

5.2.5 Zwischenfazit

Die Synthese des offenkettigen, differenziert geschützten C17-C27-Fragments von Bryostatin 1 konnte ausgehend vom C19-C27 Schlüsselbaustein **101** in 5 Stufen und einer Gesamtausbeute von 53% abgeschlossen werden. Zur Spaltung des äußerst stabilen Methylacetals **101** mussten harsche Reaktionsbedingungen angewandt werden, welche nur mit benzylgeschützten Hydroxyfunktionen vereinbar waren. Ein weiterer Schlüsselschritt beinhaltete die diastereoselektive Dihydroxylierung der C25/C26-Doppelbindung nach Sharpless. Detaillierte Studien der AD-Reaktion an verschiedenen Substraten zeigten, dass die besten Selektivitäten an cyclischen Derivaten zu erzielen waren. Aufgrund der Trennungsprobleme von vier isomeren Formen musste die AD-Reaktion jedoch an offenkettigen Strukturen erfolgen. Die zusammengefasste isolierte Gesamtausbeute der benötigten *R,R*-Produkte (unter Berücksichtigung des Verhältnisses der epimeren C19-Alkohole) von 75% rechtfertigte dabei die moderaten Selektivitäten. Den Abschluss der offenkettigen C17-C27-Fragmentsynthese bildeten zwei Schutzgruppenmanipulationen, die zur Differenzierung von vier sekundären Hydroxyfunktionen führten. Sterische wie stereochemische Substrateigenschaften ermöglichten dabei die selektiven Umsetzungen. Diese wegweisende fünfstufige Reaktionsfolge konnte von M. C. Seidel auf die Darstellung des Bryostatin 3 C-Segments übertragen und erfolgreich weiterverfolgt werden.

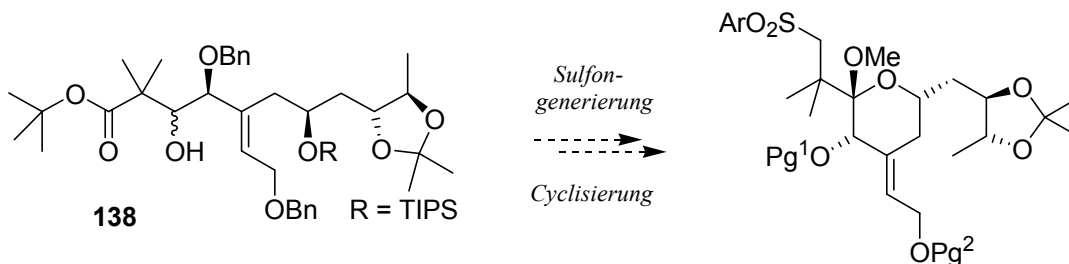


Schema 52 *Asymmetrische Synthese des dihydroxylierten, offenkettigen C17-C27-Fragments:*
Reaktionsbedingungen: a) 1. TfOH (1.5 eq), MeCN/H₂O, (10:1), 80°C, 2 h, 88% (nach zwei Cyclen); 2. (CH₃)₂C(Br)CO₂^tBu, Zn (aktiviert), THF, rf, 1½ h, 92%; 3. OsO₄ (0.01 eq, 2.5wt.% Lsg. in ^tBuOH), (DHQD)₂PYR (0.1 eq), MeSO₂NH₂ (1 eq), K₃FeCN₆ (3 eq), K₂CO₃ (3 eq), ^tBuOH/H₂O (1:1), 0°C, 75% Gesamtausbeute; 4. PPTS, (CH₃)₂C(OMe)₂, Aceton, rt, 1 h, 94%; 5. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 1 h, 92%.

Ferner konnte die absolute Konfiguration der neu generierten Stereozentren über die chemischen Eigenschaften zweier isomerer Tetrole sowie durch *Molecular-Modeling*-Experimente und spektroskopische Methoden eindeutig bestimmt werden.

5.3 Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Bausteins

Um ein vollständig funktionalisiertes C-Fragment zu erhalten, musste nun lediglich noch die Sulfoneinheit an C17 eingeführt werden. Eine Angleichung der Schutzgruppen an das Gesamtkonzept und die Cyclisierung zum geschlossenen THP-System sollten schließlich den Zugang zum kupplungsfähigen C17-C27-Fragment von Bryostatin 1 ermöglichen.



Schema 53 Vollendung der Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Fragments von Bryostatin 1.

5.3.1 Strategie A: Späte Differenzierung der benzylgeschützten Funktionen

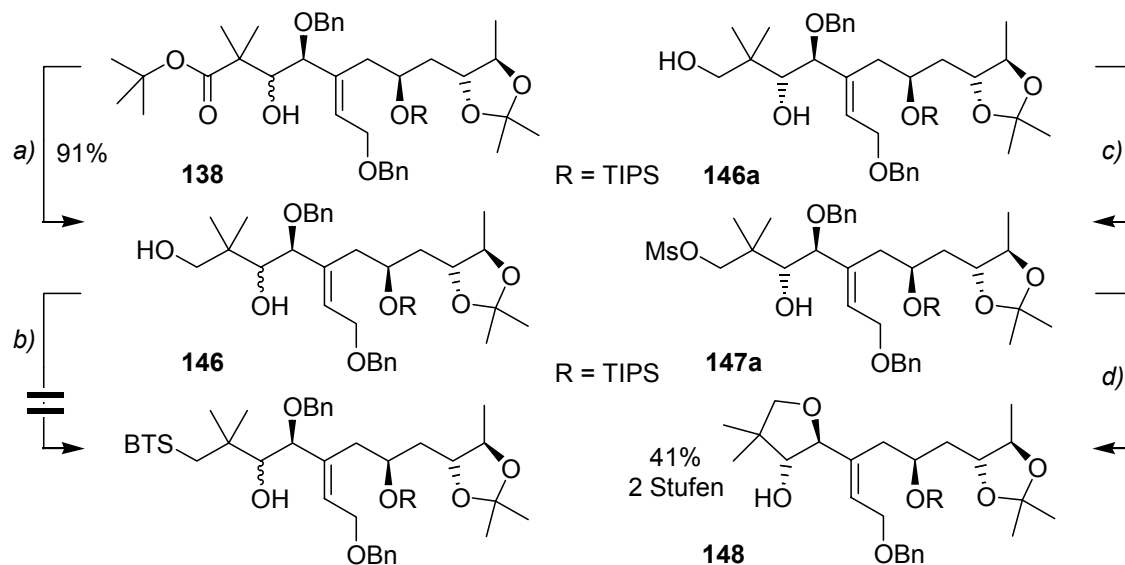
Eine erste Synthesestrategie sah zunächst die Generierung der Sulfoneinheit an C17 vor, welche zur Verknüpfung mit der Nordhälfte benötigt wird. Für die anvisierte *one-pot* Julia-Olefinierung der beiden Hauptfragmente war somit eine Benzothiazolyl-Sulfon aufzubauen. Nach Einführung der Kupplungsfunktionalität sollte dann die Entschützung der benzylgeschützten Hydroxyfunktionen erfolgen. Vorarbeiten zur C-Segmentsynthese hatten bereits gezeigt, dass diese kritische Transformation in Gegenwart des aromatischen Sulfons mit Eisen-III-chlorid möglich ist.²¹⁶

5.3.1.1 Einführung der Sulfoneinheit an C17

Zur Einführung der Schwefelkomponente musste zuerst der *tert.*-Butylether **138** in einen primären Alkohol umgewandelt werden. Diese Reduktion gelang unter Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid in sehr guten Ausbeuten (Schema 54). Der erhaltene Alkohol wurde im Anschluss unter Mitsunobu-Bedingungen mit 2-Mercaptobenzothiazol umgesetzt, um einen direkten Zugang zum aromatischen Sulfid zu erhalten.²⁶³ Allerdings trat während der Reaktion kein Umsatz des Startmaterials ein, was den Schluss nahe legt, dass die freie Hydroxyfunktion an C19 einen negativen Einfluss auf die Transformation ausübt. Ferner könnte die große sterische Hinderung des neopentylischen Alkohols für das Misslingen der milden Mitsunobu-Reaktion verantwortlich sein. Im Folgenden musste deshalb der primäre Alkohol durch Überführung in eine Fluchtgruppe aktiviert werden. Das auf diese Weise erhaltene Mesylat **147a** war zersetzungsempfindlich, so dass seine weitere Umsetzung sofort erfolgte. Ein erster

²⁶³ (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b) Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487.

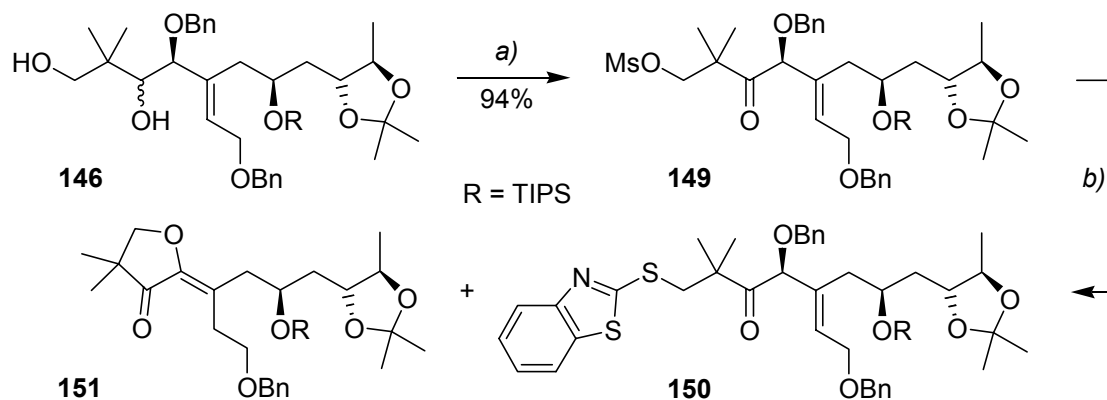
Substitutionsversuch mit Mercaptobenzothiazol führte überraschenderweise zum 5-Ringether **148**. Dessen Bildung resultierte aus einem intramolekularen Angriff des benzylichen Sauerstoffs an C20, welcher durch den Thorpe-Ingold-Effekt begünstigt wird. Weiterhin könnten sich die im Überschuss vorliegenden, nucleophilen Schwefelanionen an die benzyliche Position der Schutzgruppe anlagern und deren Abspaltung erleichtern.²⁶⁴



Schema 54 LiAlH_4 -Reduktion und Versuche zur Einführung der Schwefelfunktionalität. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, $3\frac{1}{2}$ h, dann NaF, THF/ H_2O (3:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1 h; b) DIAD, PPh_3 , THF, 0°C , 30 min, dann **146**, BT-SH, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1 d, keine Reaktion; c) MsCl , Et_3N , 4-DMAP (kat.), DCM, 0°C , 2 h; d) BT-SNa, 15-Krone-5, DMF, 3 h.

Aufgrund der fehlgeschlagenen Versuche, die Sulfidfunktion in Gegenwart des freien sekundären Alkohols aufzubauen, wurde dieser zunächst oxidiert. Frühere Studien hatten bereits gezeigt, dass die Planarisierung des C19-Zentrums günstigere sterische und elektronische Verhältnisse erzeugt, die die unerwünschte Etherbildung unterdrücken. Darüber hinaus stellte die Oxidation der C19-Hydroxyfunktion keinen zusätzlichen Schritt dar, da dieser Alkohol im Laufe der Syntheseroute ohnehin in das korrespondierende Keton überführt werden musste. Nach der Mesylatbildung erfolgte daher eine Dess-Martin-Oxidation, so dass die resultierende Carbonylverbindung in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 94% (über zwei Stufen) dargestellt werden konnte (Schema 55). Das erhaltene Mesylat **149** wies im Gegensatz zur Verbindung **147a** eine höhere Stabilität auf und ermöglichte eine Lagerungszeit von bis zu einer Woche bei 4°C , ohne dass Zersetzung eintrat. Unter Verwendung des Mesylketons **149** verlief die intermolekulare $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion nun erfolgreich. Allerdings erforderte die Reaktion weitere Optimierungsarbeit, wobei ein Einfluss von Lösungsmittel und Konzentration festgestellt wurde (siehe Tabelle 13).

²⁶⁴ Für eine intramolekulare Version der Schwefel-assistierten Benzylabspaltung siehe: Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 117.



Schema 55 Generierung des Benzothiazolysulfids. Reaktionsbedingungen: a) 1. MsCl (2.0 eq), Et_3N , 4-DMAP (kat.), DCM, 0°C , $1\frac{1}{2}$ h; 2. DMP (3.0 eq), DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1 h; b) 65°C , weitere Bedingungen siehe Tabelle 13.

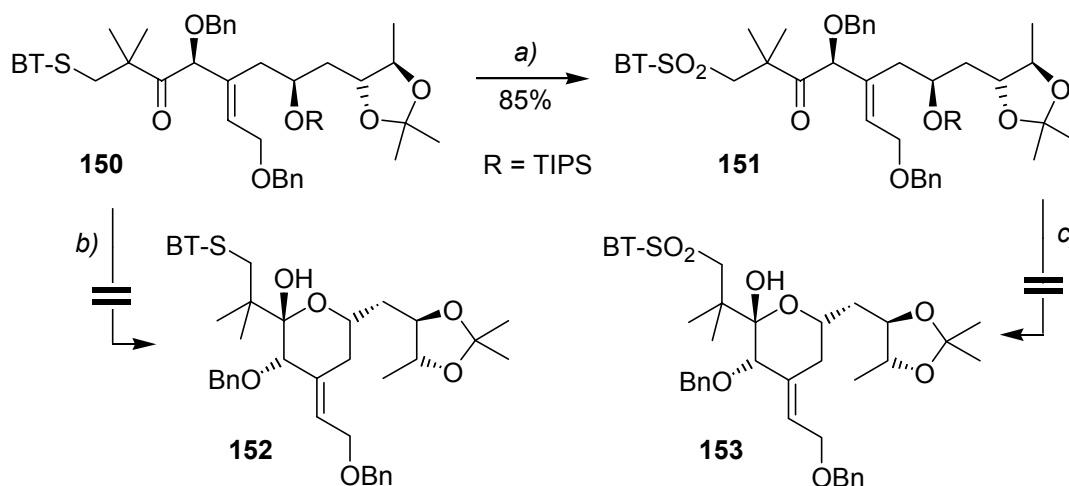
Tabelle 13 Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Einführung des Thiolats

#	Nukleophil	Lösungsmittel	Konzentration [M]	Zeit [h]	Zusätze	Ausbeute [%]	
						150	151
1	BT-SH/ ^t BuOK	DMSO	0.1	36	18-Krone-6	n.b. ^a	
2	BT-SH/ ^t BuOK	DMSO	0.5	6	18-Krone-6	34	28
3	BT-SH/ ^t BuOK	DMF	0.5	5	18-Krone-6	41	34
4	BT-SNa	DMSO	0.5	48	15-Krone-5	66	8
5	BT-SNa	DMF	0.5	7	15-Krone-5	64	4
6	BT-SNa	DMF	1.0	8	15-Krone-5	46	31
7	BT-SNa	DMF	0.25	18	15-Krone-5	69	/

^aDie Ausbeute wurde aufgrund des geringen Umsatzes nicht bestimmt.

Anstelle des 5-Ringethers **148** wurde in fast allen Umsetzungen die Bildung eines intramolekularen Cyclisierungsprodukts beobachtet, dessen Doppelbindung unter Ausbildung eines tetrasubstituierten Olefins isomerisiert war. Die durchgeführten Variationen der Reaktionsbedingungen zielten darauf ab, die Generierung dieses unerwünschten Nebenprodukts zu vermeiden. Unter Einsatz von Benzothiazol, dessen Kaliumsalz unter basischen Bedingungen *in situ* erzeugt wurde, konnten nur schlechte Produktselektivitäten erzielt werden (Einträge 1-3). Der Austausch des Schwefelnukleophils durch Natriumthiolat ergab dagegen wesentlich bessere Ausbeuten. Dabei verliefen die Reaktionen in DMF wesentlich schneller als in DMSO. Eine weitere Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit und der Ausbeute sollte über eine Erhöhung der Konzentration erfolgen. Jedoch bildete sich unter diesen Bedingungen ein wesentlich größerer Anteil des intramolekularen Substitutionsprodukts, welches die vermutete Beteiligung des Thiolats an der Nebenproduktbildung impliziert (Eintrag 6). Folglich wurde die Konzentration erniedrigt, so dass die Bildung des 5-Ringethers **151** bei einer Konzentration von 0.25 M in DMF vollständig unterdrückt werden konnte, wodurch sich allerdings die Reaktionszeit verlängerte. Die Darstellung des Sulfids **150** war schließlich in einer akzeptablen Ausbeute von 69% möglich (Eintrag 7).

Nach der erfolgreichen Substitutionsreaktion musste der resultierende Thioether zum Sulfon oxidiert werden. Literaturbekannte Umsetzungen dieser Art verwenden dazu *m*CPBA, Oxon²⁶⁵ oder katalytische Oxidationsmittel in Gegenwart von Wasserstoffperoxid als Kooxidanz.²⁶⁶ Im Hinblick auf die vorhandene Doppelbindungsfunktionalität an C21 war eine chemoselektive Oxidation der Schwefeleinheit notwendig. Ein mögliches Verfahren verwendet katalytische Mengen von Ammoniummolybdat, dessen Aktivität durch Wasserstoffperoxid regeneriert wird.^{266a,b} Eine Anwendung auf das Sulfid **150** etablierte die benötigte Sulfonfunktion in einer guten Ausbeute von 85% (siehe Schema 56).



Schema 56 Sulfidoxidation und Cyclisierungsversuche. Reaktionsbedingungen: a) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.1 eq); H_2O_2 (5 eq, 30%ige Lsg.), EtOH, 7 h, 0°C → rt; b) TBAF, THF, 1 h, komplexes Produktgemisch; c) TBAF, THF, 4 h, Zersetzung.

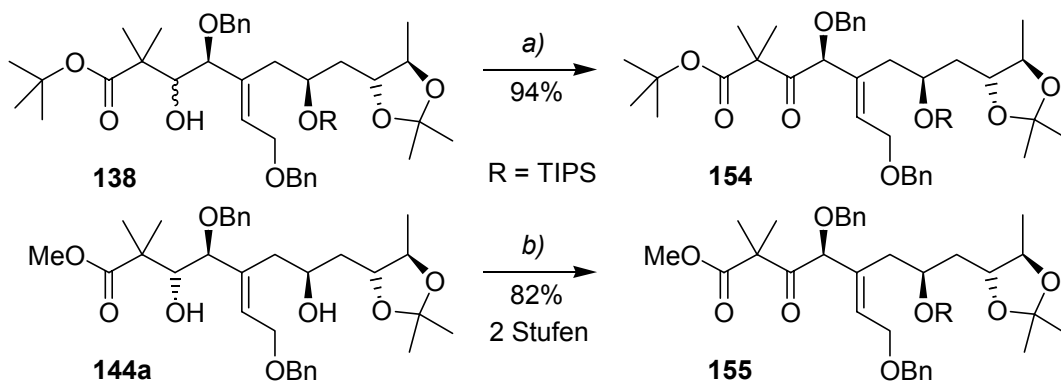
Im Anschluss erfolgten erste Versuche zur Wiederherstellung des THP-Systems. Die Spaltung des Silylethers an C23 sollte einen sekundären Alkohol generieren, welcher in einem spontanen Cyclisierungsschritt mit der C19-Ketofunktion ein Halbacetal generieren müsste. Ein Experiment unter Standardbedingungen konnte die gewünschte Transformation allerdings nicht bewirken. Der Einsatz von TBAF am Sulfon **151** führte zur kompletten Zersetzung des Startmaterials. Im Falle des 2-Benzothiazolylsulfids **150** war die Bildung eines komplexen Produktgemisches zu beobachten. Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde im Folgenden eine genaue Untersuchung der cyclisierenden TIPS-Entschützung an Modellsystemen vorgenommen.

²⁶⁵ Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287.

²⁶⁶ (a) Schultz, H. S.; Freyermuth, H. B.; Buc, S. R. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140. (b) Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. *Synthesis* **1996**, 652. (c) Sato, K.; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X.-Q.; Noyori, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2469.

5.3.1.2 Studien zur Cyclisierung

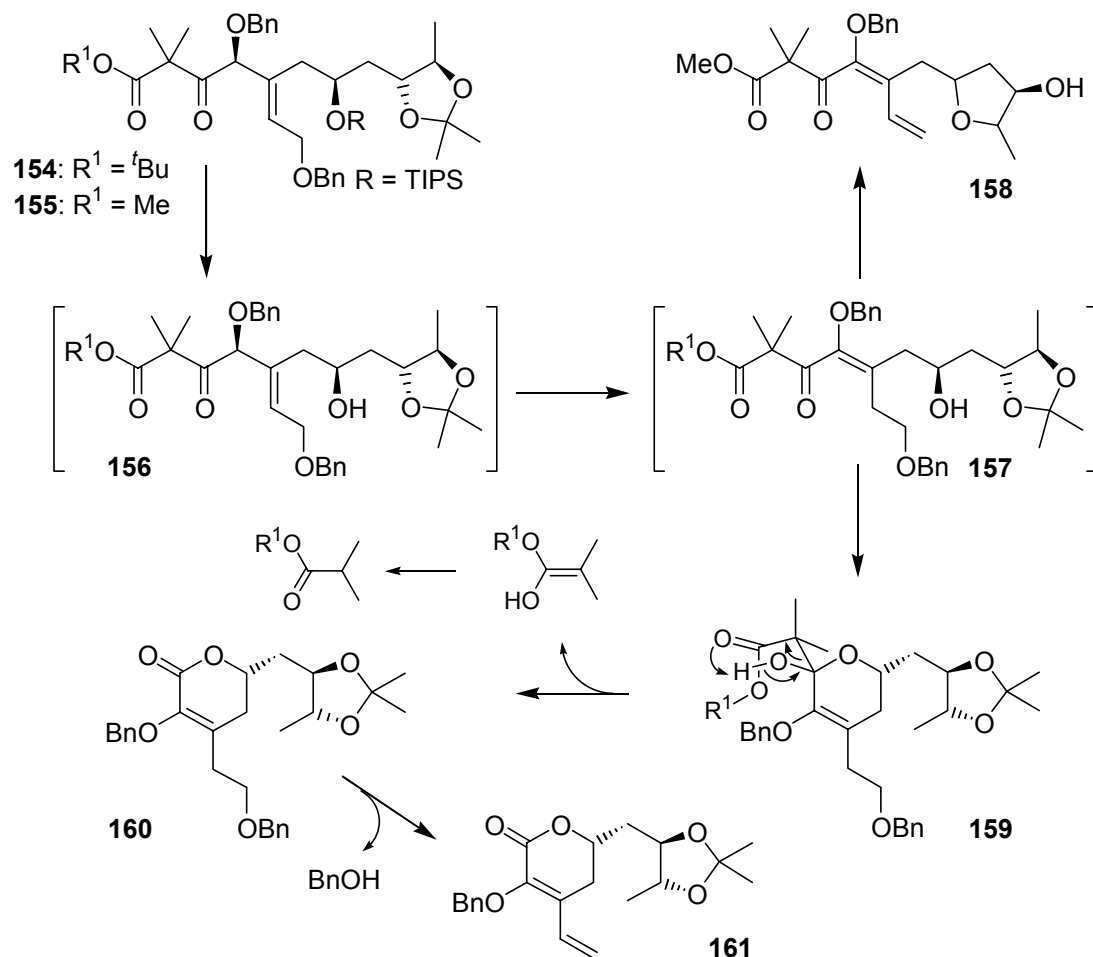
Die Synthese der Modellsysteme **154** und **155** ist in Schema 57 zusammengefasst. Zur Darstellung des Ketons **154** erfolgte eine DMP-Oxidation des Alkohols **138**. Auf analoge Weise konnte der Methylester **155** synthetisiert werden, dessen C23-Hydroxyfunktion zuvor in einen TIPS-Ether überführt worden war.



Schema 57 Darstellung von Modellsystemen zur Cyclisierungsreaktion. Reaktionsbedingungen: a) DMP (2.0 eq), DCM, 0°C → rt, 1 h; b) 1. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 2 h, 88%; 2. DMP (2.0 eq), DCM, 0°C → rt, 2 h, 93%.

Die hergestellten Ketone wurden im Folgenden unter verschiedenen Silylentschützungsbedingungen umgesetzt (siehe Tabelle 14). Ein erster Versuch mit TBAF lieferte nach Einsatz von 1.3 Äquivalenten TBAF ein komplexes Produktgemisch (DC-Kontrolle), ähnlich der Reaktion des Sulfids **150**. Nach der Zugabe von weiteren 1.3 Äquivalenten konvergierten die Intermediate allerdings zu einem Hauptprodukt (Eintrag 1). Bei dieser Verbindung handelte es sich erstaunlicherweise um das Lacton **161**, in dem die Ester-Seitenkette und die primäre Benzyletherfunktion fehlten. Zur Aufklärung des offenbar komplexen Mechanismus dieser unerwarteten Produktbildung erfolgte eine genauere Analyse der intermediären Stufen. Die Reaktion wurde unter Zuhilfenahme unterschiedlicher Desilylierungs-Reagenzien zu verschiedenen Zeitpunkten abgebrochen, so dass nach der säulenchromatographischen Trennung der einzelnen Komponenten eine Identifizierung derselben möglich war. Da der Fortschritt der Kaskadenreaktion mittels einer Dünnschichtchromatographie verfolgt werden konnte, war eine chronologische Zuordnung der auftretenden Verbindungen zu den mechanistischen Stufen möglich. Der in Schema 58 postulierte Reaktionsweg setzte als erste Schritte die Abspaltung der Silylschutzgruppe sowie eine Isomerisierung der trisubstituierten Doppelbindung zu einem konjugierten π -System voraus. Die Reihenfolge dieser Transformationen konnte nicht eindeutig bestimmt werden, da die Verbindungen **156** und **157** nicht nachzuweisen waren. Eine baseninduzierte Deprotonierung des aciden Protons an C20 sollte jedoch die Doppelbindungsisomerisierung zum Enolether **157** ermöglichen. Als nächstes schloss sich die Cyclisierung zum THP-System **159** an, der eine Fragmentierung folgte. Dieser Prozess wurde durch die geminale Dimethylgruppe begünstigt, so dass schließlich drei Elektronenpaare über einen 6-gliedrigen

Übergangszustand konzertiert verschoben werden. Als Spaltungsprodukte entstanden ein Isobuttersäureester und das Lacton **160**, dessen konjugiertes π -System wiederhergestellt war. Im letzten Schritt der Kaskade wurde eine terminale Doppelbindung unter Eliminierung von Benzylalkohol geformt. Auch diese Umsetzung sollte nach einem basenkatalysierten Mechanismus über eine Deprotonierung in vinyli-scher Position ablaufen. Die Triebkraft der Fragmentierung besteht in der Ausbildung eines konjugierten π -Systems.

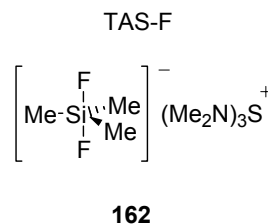


Schema 58 Fragmentierungskaskade zum konjugierten π -System **161**: Reaktionsbedingungen: Siehe Tabelle 14.

Tabelle 14 Versuche zur Wiederherstellung des THP-Systems

#	Substrat	Bedingungen	Ausbeute
1	154	TBAF (1.3 + 1.3 eq), THF, rt, 2½ h	9% 159 + 54% 161
2	154	TBAF (6 eq), DCM, rt, 3 d	keine Reaktion
3	154	TBAF (10 eq), H ₂ O, THF, rt, 6 h	33% 161
4	155	TBAF (3 eq), H ₂ O, THF, rt, 4 h	24% 160 + 47% 161
5	154	TBAF/AcOH (20 eq), 50°C, 6 h	Fragmentierung ^a
6	154	TAS-F (2.0 eq), DMF, 24 h, rt	49% 161
7	154	TAS-F (10 eq), H ₂ O, DMF, 8 h, rt	Fragmentierung ^a
8	154	HF•Py, THF, rt, 1 d	Fragmentierung ^a
9	155	HF•Py, THF, 50°C, 4 h	18% 158

^aDie Ausbeute der Fragmentierungsprodukte **159**, **160**, und **161** wurde nicht bestimmt.



Weitere Experimente sollten die Basizität der Fluoridquelle herabsetzen, um die Bildung von Fragmentierungsprodukten zu vermeiden (Einträge 2-5).²⁶⁷ Während Versuche in Gegenwart von Wasser die Zersetzungsreaktion verlangsamten, trat bei der Durchführung in DCM überhaupt keine Reaktion ein. Ebenso führte eine Entschützung unter annähernd neutralen Bedingungen (TBAF/AcOH) erst bei erhöhter Temperatur zu einer langsamen Fragmentierung. Eine Literaturrecherche ergab, dass eine ähnliche TBAF-induzierte Bildung eines α,β -ungesättigten Carbonyls (vergleiche **157**) im Rahmen der Bafilomycin A₁-Totalsynthese beobachtet wurde. In diesem Fall vermochte der Einsatz von Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat **162** (TAS-F)²⁶⁸ in Kombination mit 10 Äquivalenten Wasser eine unerwünschte Enon-Bildung zu vermeiden.²⁶⁹ Die Behandlung des TIPS-Ethers **154** mit TAS-F führte allerdings zur Fragmentierung des Startmaterials (Einträge 6 und 7). Um zu überprüfen, ob die Cyclisierung unter sauren Bedingungen möglich war, erfolgte die Verwendung des HF•Pyridin-Komplexes. Bei Raumtemperatur trat eine langsame Umlagerungsreaktion des Edukts ein, wohingegen bei 50°C die Bildung des offenkettigen 1,3,5- π -Systems **158** zu beobachten war (Einträge 8 und 9). Die Generierung des zuletzt genannten Produkts ist über eine Entschützung des Acetonids zu erklären, so dass die freie C26-Hydroxyfunktion mit dem silylentschützten C23-Alkohol zu einem 5-Ringether kondensiert und so die Wiederherstellung des THP-Systems verhindert. Ferner bestätigte die Bildung des Enolethers **158** den vorgeschlagenen Reaktionsweg der Fragmentierungskaskade. Die initiale Isomerisierung ist zumindest unter sauren Bedingungen an acyclischen Substraten möglich und erfolgt wahrscheinlich nicht erst nach der Cyclisierung zum 6-Ring. Demgegenüber setzt die Abspaltung der Esterseitenkette die Bildung eines Halbacetals voraus, dessen elektronische Verhältnisse den Fragmentierungsschritt erleichtern. Diese Lactonbildung ist wiederum von der Natur des eingesetzten Esters (Me oder *tert.*-Bu) unabhängig.

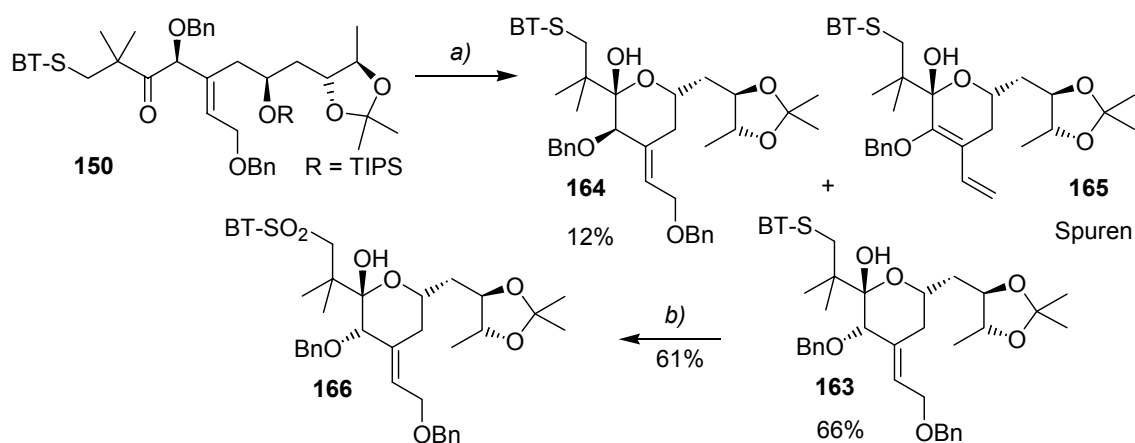
Für die Substrate **150** und **151** ist eine Spaltung der C18/C19 Bindung auszuschließen, da die Esterfunktionalität bereits in eine Schwefeleinheit überführt worden war. Weitere Versuche dienten der Überprüfung, ob die veränderten elektronischen Eigenschaften dieser Verbindungen die initiale Isomerisierung der trisubstituierten Doppelbindung verhindern könnten. Die Basizität des TBAF-Reagenzes wurde hierzu abermals durch den Zusatz von Wasser abgepuffert. Das Sulfon **151** zerfiel aber auch unter den milden Entschützungsbedingungen zu hochpolaren Zersetzungsprodukten (DC-Analyse). Der Einsatz des Sulfids **150** lieferte hingegen

²⁶⁷ Eine weitere Umsetzung der Alkohole **138** mit TBAF generierte die korrespondierenden Diole in 89% Ausbeute und beweist, dass die initiale Isomerisierung erst durch die Gegenwart der C19-Carbonylfunktion ermöglicht wird.

²⁶⁸ TAS-F wird üblicherweise als Fluoridquelle in Reaktionen benutzt, in denen vorhandene Wasserspuren störend wirken. Im Gegensatz zur Darstellung quartärer Ammoniumfluoride ist die Darstellung von TAS-F unter wasserfreien Bedingungen möglich. (a) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1223.

²⁶⁹ Scheidt, K. A.; Chen, H.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436.

ein Produktgemisch, aus dem das gewünschte Halbacetal **163** in einer Ausbeute von 66% isoliert werden konnte (Schema 59). Die Durchführung der Reaktion erfolgte unter sequentieller Zugabe von insgesamt 10 Äquivalenten einer TBAF-Lösung, so dass die Bildung des Fragmentierungsprodukts **165** nahezu vollständig unterdrückt wurde. Interessanterweise entstand ein weiteres, an C20 epimerisiertes Nebenprodukt **164**. Seine Generierung kann auf das Auftreten eines zu **159** analogen, offenbar labilen Enolethers zurückgeführt werden, welcher sich neben der Eliminierung zum Dien **165** auch durch eine Isomerisierung zum equatorial substituierten Benzylether **164** stabilisieren kann.



Schema 59 Erfolgreiche Cyclisierung des Sulfids **150** und anschließende Oxidation zum Sulfon: Reaktionsbedingungen: a) TBAF (Σ 10 eq), H_2O (24 eq), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 6 h. b) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 (30%ige Lsg.), EtOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 2 d.

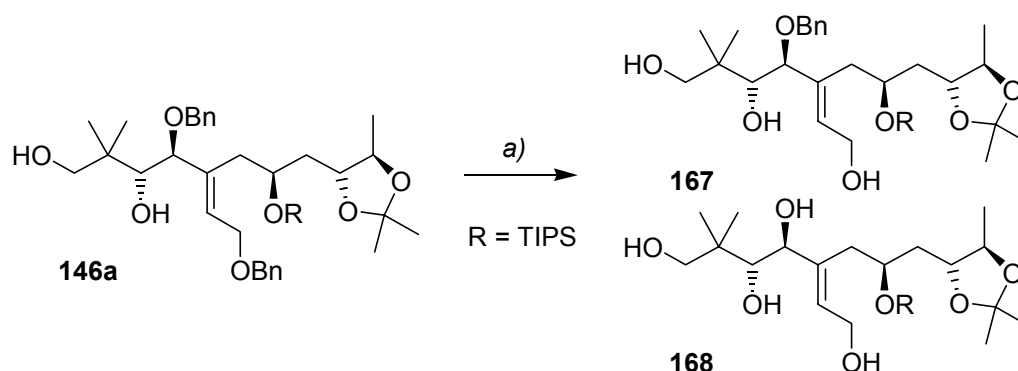
Im Anschluss erfolgte die Oxidation des Sulfids am empfindlichen Halbacetal **163**. Im Gegensatz zur Sulfonbildung am unpolaren, offenkettigen Substrat fiel kurz nach der Zugabe des Oxidationsmittels ein unlöslicher Niederschlag aus. Dieser bestand aus den im ersten Oxidationsschritt gebildeten diastereomeren Sulfoxiden, deren Erzeugung innerhalb weniger Minuten abgeschlossen war. Die weitere Umsetzung zum Sulfon verlief dagegen nur sehr schleppend, so dass lange Reaktionszeiten nötig waren. Auch die Zugabe von Aceton, Wasser oder THF vermochte den Niederschlag nicht zu lösen, um die Reaktion zu beschleunigen. Die Darstellung des Sulfons **166** gelang schließlich in einer chemischen Ausbeute von immerhin 61%.

Als nächstes galt es, die Differenzierung der beiden benzylgeschützten Alkohole herbeizuführen. Diese kritische Transformation kann prinzipiell an den beiden Sulfiden **150** und **163**, als auch am Sulfon **166** erfolgen und wurde zunächst an weniger komplexen Modellsystemen getestet.

5.3.1.3 Differenzierung der benzylgeschützten Hydroxyfunktionen

Die Differenzierung der beiden benzylgeschützten Hydroxyfunktionen ist eine Transformation, die vor der Verknüpfung mit der nördlichen Hemisphäre durchgeführt werden muss. Wegen der äußerst hohen Stabilität der Benzylgruppe sind bisweilen harsche Bedingungen zur Abspaltung erforderlich, die zu Inkompatibilitäten mit vielen Schutzgruppen der verknüpften Fragmente führen würden. Im Hinblick auf das Gesamtschutzgruppenkonzept sollten die Benzyleinheiten idealerweise durch Silylether ersetzt werden. Alternativ könnte eine Umschüttung des primären Benzylethers erfolgen.

Die etabliertesten Methoden zur Entschüttung von Benzylethern umfassen katalytische Hydrierungen, reduktive SET-Prozesse, oxidative Verfahren und den Einsatz von Lewis- oder Protonen-Säuren. Viele dieser Prozeduren sind jedoch nicht mit dem hohen Funktionalisierungsgrad der C-Ring-Vorläufer vereinbar. Weitere Schwierigkeiten bereitet die allylische Struktur der Benzylether, so dass beispielsweise eine Konkurrenz zwischen der Spaltung der allylischen und benzylischen Position in Hydrierungsverfahren zu erwarten ist. Basierend auf einer intensiven Literaturrecherche wurden zunächst die vielversprechendsten Methoden zur Benzylentschüttung am Testsystem **146a** probiert (siehe Tabelle 15).



Schema 60 Versuche zur Debenzylierung am Modellsystem **146a**: Bedingungen: a) siehe Tabelle 15.

Tabelle 15 Erste Versuche zur Debenzylierung

#	Bedingungen	Ausbeute [%]	
		167	168
1	FeCl ₃ (4 eq), DCM, 0°C, 2 h	Zersetzung	
2	DDQ (8 eq), DCM/H ₂ O (10:1), 0°C → rt, 3 d	Zersetzung	
3	Pd(OH) ₂ /C (20%, 0.2 eq), H ₂ , Na ₂ HPO ₄ /NaH ₂ PO ₄ (1 eq), EtOH, rt, 22 h	/	(35) ^a
4	Pd/C (10%, 0.2 eq), 1,4-Cyclohexadien, EtOH, rt, 2 d	50	/
5	LDBB (20 eq), THF, -78°C, 2 h	12	53

^aDie trisubstituierte Doppelbindung wurde ebenfalls hydriert.

Im Gegensatz zu den meisten Lewis-Säuren ist die Eisen-III-chlorid vermittelte Entschützung unter relativ milden Bedingungen möglich.²⁷⁰ Besonders die von C. B. W. Stark erzielte Freilegung der beiden benzylgeschützten Hydroxyfunktionen eines vergleichbaren C17-C27-Bausteins war vielversprechend.²¹⁶ Allerdings führte eine Übertragung dieser Bedingungen zur Zersetzung des Startmaterials. Die isolierten Verbindungen besaßen noch immer zwei Benzylgruppen, wohingegen das säurelabile Acetonid abgespalten war. Die bereits vielfach in der Naturstoffsynthese benutzte oxidative Demaskierungsmethode unter Verwendung von DDQ lieferte ebenfalls ein polares Produktgemisch.²⁷¹ Der Versuch, die Entschützung mittels einer Hydrierung zu erreichen verlief zwar erfolgreich, jedoch wurde die trisubstituierte Doppelbindung ebenfalls angegriffen. Ein milderer Verfahren mit wesentlich höherer Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen ist die Transfer-Hydrierung, die als Wasserstoffquelle Cyclohexen, Cyclohexadien, Ameisensäure oder Ammoniumformiat einsetzt. Vor allem die gelungene Umsetzung in Gegenwart eines allylischen Systems erschien vielversprechend.²⁷² Die Behandlung des Diols **146a** mit Palladium auf Aktivkohle und Cyclohexadien führte tatsächlich zur selektiven Darstellung des monodebenzylierten Produkts **167**. Dabei war die schlechte Ausbeute von nur 50% auf eine unvollständige Umsetzung des Startmaterials zurückzuführen. Die meisten literaturbekannten Entschützen allylischer Benzylether greifen auf SET-Bedingungen zurück. Der Prototyp dieser radikalischen Reaktion ist die Birch-Reduktion, deren harsche Bedingungen allerdings einen Einsatz an komplexeren Fragmenten verbieten.²⁷³ Mildere Methoden dieser Art verwenden Lithium/Naphthalin²⁷⁴ oder Lithium/Di-*tert.*-butylbiphenyl (LDBB).²⁷⁵ Wegen der möglichen Spaltung von Allylethern mit Lithium/Naphthalin wurde schließlich ein Experiment unter Verwendung von LDBB durchgeführt, dessen Einsatz an komplexen Naturstoffsegmenten bereits publiziert ist.²⁷⁶ Als Reaktionsprodukt entstand ein Gemisch der mono- und di-debenzylierten Verbindungen **167** und **168**, dessen Hauptkomponente das Tetrol **168** war.

²⁷⁰ (a) Padrón, J. I.; Vázquez, J. T. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 857. (b) Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477. (c) Für ein Beispiel in der Naturstoffsynthese siehe: Evans, P. A.; Murthy, V. S.; Roseman, J. D.; Reingold, A. L. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3370.

²⁷¹ Für DDQ-Entschützen an komplexen Naturstofffragmenten siehe: (a) Crimmins, M. T.; DeBaille, A. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3009. (b) Panek, J. S.; Zhu, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2575.

²⁷² Jung, M. E.; Usui, Y.; Vu, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5977.

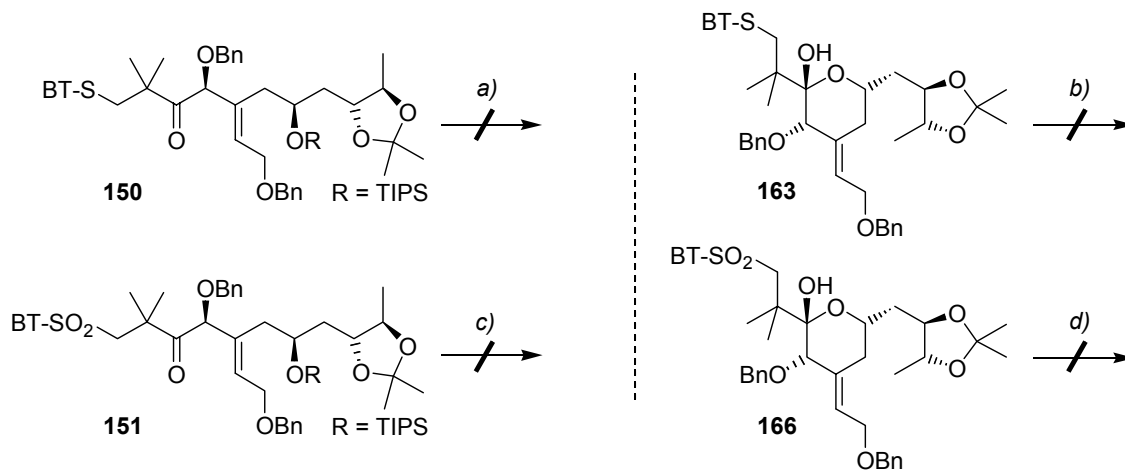
²⁷³ Für Beispiele zur Debenzylierung allylischer Systeme siehe: (a) Chen, K.-M.; Semple, J. E.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3997. (b) Handa, S.; Nair, P. S.; Pattenden, G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2000. (c) Sato, K.; Miyamoto, O.; Inoue, S.; Furusawa, F.; Matsuhashi, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1105.

²⁷⁴ (a) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355. (b) Liu, H.-J.; Yip, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253.

²⁷⁵ (a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *22*, 1849. (b) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

²⁷⁶ (a) Patterson, I.; Nowak, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8243. (b) Forsyth, C. J.; Sabes, S. F.; Urbanek, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8381.

Die Übertragung der erfolgreichen Entschützungsbedingungen auf fortgeschrittene Substrate ist in Schema 61 zusammengefasst. Die Gegenwart der reduktionsempfindlichen Keto- oder Halbacetal-Funktionalität bzw. der Schwefelgruppe erschweren dabei den chemoselektiven Angriff auf die Benzylgruppen.



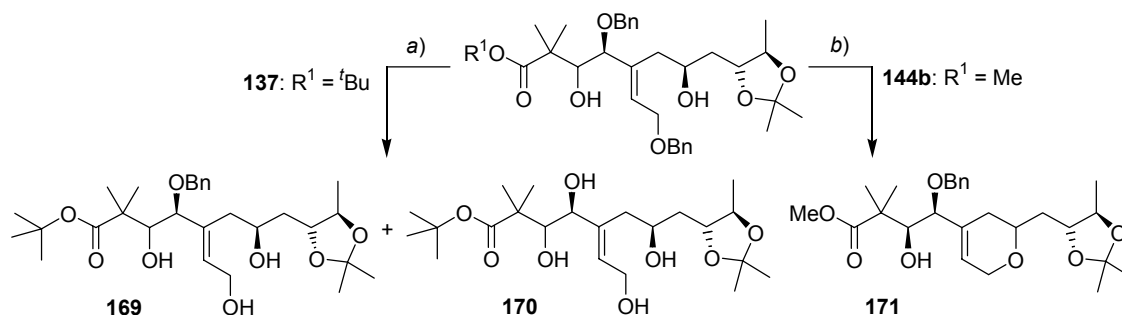
Schema 61 Versuche zur Debenzylierung an fortgeschrittenen Fragmenten: Reaktionsbedingungen: a) 1. Pd/C (10%, 1.2 eq), 1,4-Cyclohexadien, EtOH, rt, 1 d, keine Reaktion; 2. Pd(OH)₂/C (20%, 1.1 eq), Cyclohexen/Ethanol (1:2), rf, 4 h, keine Reaktion; b) 1. Pd(OH)₂/C (20%, 0.5 eq), Cyclohexen/Ethanol (1:2), rf, 6 h, langsame Zersetzung; 2. LDBB (10 eq), THF, -78°C, 2 h, Zersetzung; 3. 7N HCl, SiO₂, DCM, 5 h, Zersetzung; c) 1. Pd(OH)₂/C (20%, 0.2 eq), H₂, Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (1 eq), EtOH, rt, 1 d, Reaktion am BT-Aromaten; 2. Pd(OH)₂/C (20%, 1.2 eq), HCOOH, 1,4-Cyclohexadien, MeOH, rt → 50°C, 2½ d, keine Reaktion; 3. LDBB, THF, -78°C, 3 h, komplexes Produktgemisch; 4. FeCl₃ (2.5 eq), DCM, 0°C → rt, 3½ h, 54% Cyclisierungsprodukt; 5. BCl₃ (12 eq, 1 M Lsg.), -78°C → -25°C, Zersetzung; d) Pd(OH)₂/C (20%, 0.5 eq), Cyclohexen/Ethanol (1:2), rf, 1 d, keine Reaktion.

Unter den Bedingungen der Transfer-Hydrierung konnte keine Spaltung der Benzylether erzielt werden. Selbst bei Verwendung equimolarer Mengen des Katalysators in Gegenwart von verschiedenen Wasserstoffquellen und bei erhöhter Temperatur trat keine Reaktion ein. Vermutlich erfolgt während dieser Umsetzungen eine Vergiftung des Katalysators durch die Schwefelfunktionalität der Substrate. Im Gegensatz dazu lieferte eine Hydrierung des Sulfons **151** mit Wasserstoff ein polares Reaktionsprodukt, dessen Protonenspektrum keine aromatischen Benzothiazol-Signale aufwies. Allerdings konnten die Benzylether-Funktionen nicht entfernt werden. Der Gebrauch von LDBB ergab komplexe Produktgemische, so dass möglicherweise eine Reduktion der Carbonylgruppe oder der Halbacetalfunktion erfolgte. Ferner wäre eine Desulfurierung der Thioethereinheit denkbar, die unter LDBB-Bedingungen literaturbekannt ist.²⁷⁷ Weitere Umsetzungen fanden in Gegenwart von Lewis-Säuren statt. Die Behandlung des offenkettigen Sulfons **151** mit wasserfreiem Eisen-III-chlorid generierte ein THP-System analog zum Halbacetal **166**, dessen Acetonidfunktion abgespalten worden war. Damit konnte das Sulfon **151** erstmalig cyclisiert werden. Eine Erhöhung der Lewis-Säure-Äquivalentmenge zur Entfernung der Benzylgruppen des geschlossenen Systems führte

²⁷⁷ (a) Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152. (b) Rychnovsky, S. D.; Buckmelter, A. J.; Dahanukar, V. H.; Skalizky, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6849.

schließlich zur Zersetzung desselben. Die drastischeren Bedingungen der Bortrichlorid-Entschützungsverfahren²⁷⁸ erzeugten nach Freilegung des 1,2-Diols und folgender Spaltung des TIPS-Ethers (Dünnschicht-Analyse) wiederum ein Halbacetal, welches nach Erwärmen von –78°C auf –25°C zerfiel. Den Abschluss dieser Untersuchungen bildete die Umsetzung des Sulfids **163** nach einem Entschützungsprotokoll mit 7N Salzsäure.²⁷⁹ Dieses Verfahren wurde bereits zur Abspaltung der verwandten Phenylethylgruppe benutzt, jedoch resultierte eine langsame Zersetzung des Startmaterials.

Aufgrund der beschriebenen Inkompatibilitäten der hochfunktionalisierten Substrate mit den Entschützungsbedingungen wurde eine alternative Synthesestrategie in Betracht gezogen. Die erfolgreiche Freilegung der benzylgeschützten Alkohole des Modellsystems **146a** legte das Vorziehen der Transformation auf ein früheres Syntheseintermediat nahe. Zunächst erfolgten Experimente zur selektiven Entschützung der primären Alkoholfunktion des Diols **137** (siehe Schema 62). Die Abwesenheit der Keto- und Sulfid-Funktionen in dieser Verbindung erlaubt den Einsatz zahlreicher Debenzylierungs-Bedingungen, wohingegen die C17-Estergruppe die Verwendung reduktiver Verfahren einschränkt. Nach der Freilegung der allylischen Hydroxyfunktion sollte eine gemeinsame Silylschützung mit dem C23-Alkohol ein Produkt generieren, dessen Differenzierung auf einer späteren Stufe unter Cyclisierungsbedingungen möglich ist.



Schema 62 Debenzylierung von Hydroxyestern: Reaktionsbedingungen: a), b) siehe Tabelle 16.

Tabelle 16 Debenzylierung von Hydroxyestern

#	Substrat ^a	Bedingungen	Ausbeute
1	137b	LDBB (20 eq), THF, -78°C, 1 h	8% 169b + 23% 170b
2	137a	LDBB (10 eq), THF, -78°C, 1 h	55% 169a /
3	137a	Pd(OH) ₂ /C (20%, 0.2 eq), H ₂ , EtOH, rt, 4 h	komplexes Produktgem.
4	144b	Pd(OH) ₂ /C (20%, 0.2 eq), Cyclohexen/EtOH (2:1), rt, 2 h	22% 171

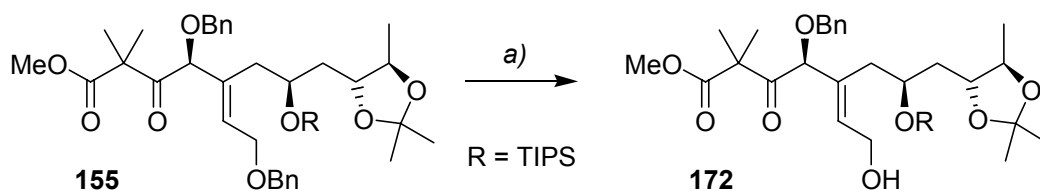
^aDie Edukte wurden jeweils epimerenrein umgesetzt.

²⁷⁸ Für einige Anwendungsbeispiele in der Naturstoffsynthese siehe: (a) Congreve, M. S.; Davison, E. C.; Fuhry, M. A. M.; Holmes, A. B.; Payne, A. N.; Robinson, R. A.; Ward, S. *Synlett* **1993**, 663. (b) Lee, J.; Lewin, N. E.; Acs, P.; Blumberg, P. M.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4912.

²⁷⁹ Rieger, R.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1990**, 697.

Mit Verwendung von 10 Äquivalenten LDBB-Reagenz wurde eine selektive Debenzylierung des Hydroxyesters **137a** erzielt. Ein 20-facher Überschuss erzeugte hingegen ein Produktgemisch, dessen Gesamtausbeute von nur 31% auf eine gesteigerte Reduktion der Esterfunktion schließen lässt (Tabelle 16, Einträge 1 und 2). Die vielversprechende Transferhydrierung lieferte mit dem Methylester **144b** eine Mixtur, dessen Hauptkomponente als das Dihydropyran-Derivat **171** bestimmt werden konnte. Im Hinblick auf die Totalsynthese war die maximal erreichte Ausbeute dieser Transformationen von 55% immer noch unbefriedigend. Deshalb wurde von weiteren Umsetzungen des Triols **169** abgesehen und eine alternative Strategie erforscht.

Die oben beschriebenen Experimente hatten gezeigt, dass eine Transferhydrierung die Maskierung der Hydroxyfunktion an C23 voraussetzt. Die TIPS-Ether **138** erfüllen diese Bedingung. Obwohl wiederum ein identischer Funktionsgruppen-Abstand des Allylethers zum nun freien C19-Alkohol vorliegt, sollte die Doppelbindungsgeometrie eine Kondensation zu einem Dihydropyran verhindern. Erste Experimente verliefen vielversprechend, so dass die Optimierung dieser Reaktion am Modellsystem **155** vorgenommen wurde.



Schema 63 Optimierung der Transferhydrierung am Modellsystem **155**: Bedingungen: a) siehe Tab. 17.

Tabelle 17 Optimierung der Transferhydrierung am Modellsystem **155**

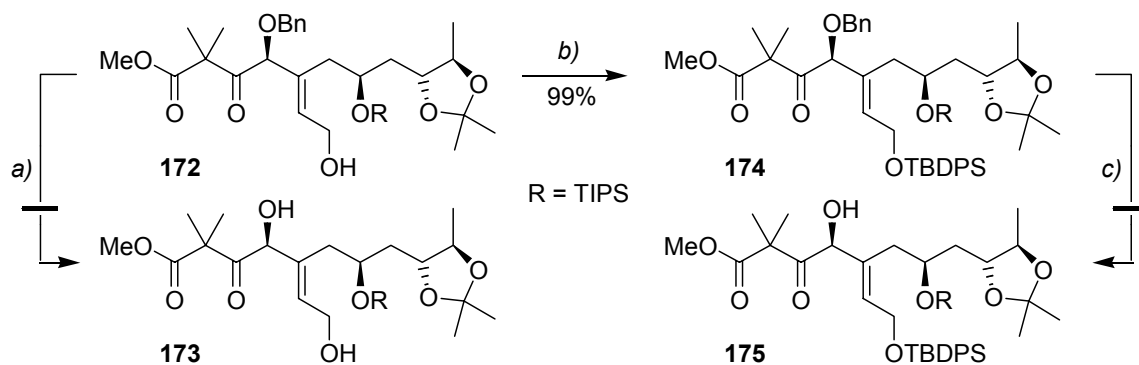
#	Katalysator	Lösungsmittel/ Wasserstoffquelle	Puffer- System	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	Pd/C (10%, 0.4 eq)	1,4-Cyclohexadien (20 eq), EtOH	pH-7	70	48	Spuren
2	Pd/C (10%, 0.4 eq)	HCOOH (18%)/MeOH (1:3)	pH-7	60	48	32
3	Pd/C (10%, 0.2 eq)	HCOOH (18%)/EtOH (1:3)	pH-7	rf	1	49
4	Pd(OH) ₂ /C (20%, 0.3 eq)	Cyclohexen/EtOH (1:2)	-	rf	1	88
5	Pd(OH) ₂ /C (20%, 0.5 eq)	Cyclohexen/EtOH (1:2)	-	rf	8	n.b. ^a
6	Pd/C (10%, 2.0 eq)	HCOONH ₄ (10 eq), MeOH	pH-7	rf	6	n.b. ^b

^aNeben polaren Zersetzungsprodukten entstand ein Gemisch aus mono- und di-debenzylierten Alkoholen. ^bAußer einem nicht-identifizierten Nebenprodukt bildete sich selektiv das mono-debenzylierte Produkt.

Die Umsetzungen wurden unter Verwendung aller bekannten Wasserstoffquellen zur Transferhydrierung durchgeführt. Als Katalysatoren kamen das neutrale Palladiumhydroxid auf Aktivkohle sowie Palladium auf Aktivkohle zum Einsatz. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen erfolgte der Gebrauch des zuletzt genannten sauren Katalysators in Gegenwart eines pH-7 Puffersystems. Sämtliche Debenzylierungsversuche bedurften erhöhter Temperaturen, da bei Raumtemperatur kein Umsatz festzustellen war. Nachdem mit 1,4-

Cyclohexadien²⁸⁰ nur Spuren des einfach entschützten Alkohols **172** detektiert wurden, konnte die offensichtlich reaktivere Wasserstoffquelle Ameisensäure erstmals merkliche Umsätze induzieren (Tabelle 17, Einträge 1 und 2).²⁸¹ Ein Wechsel des Lösungsmittels und eine höhere Temperatur beschleunigten die Reaktion erheblich (Eintrag 3). Die Bildung von Nebenprodukten wurde dadurch verringert, so dass der freigelegte Alkohol **172** in 49% Ausbeute entstand. Gemäß einer Entschützungs Methode von Hanessian *et al.* ergab die Verwendung des Pearlman Katalysators (Pd(OH)₂/C)²⁸² schließlich das beste Resultat.²⁸³ Ein hoher Überschuss an Cyclohexen vermochte das gewünschte Produkt selektiv und in sehr guter Ausbeute zu generieren (Eintrag 4). Weitere Versuche sollten die gleichzeitige Abspaltung des sekundären Benzylethers herbeiführen (Einträge 5 und 6). Die Verlängerung der Reaktionszeiten und der Einsatz von Ammoniumformiat²⁸⁴ blieben allerdings erfolglos.

Den Abschluss dieser Untersuchungen bildeten Experimente zur sequentiellen Spaltung beider Benzylether (Schema 64). Ein Hydrierungsversuch des Allylalkohols **172** mit Wasserstoff lieferte ein komplexes Produktgemisch, so dass auch ein Angriff auf die Doppelbindung anzunehmen war. Die primäre Hydroxyfunktion wurde daraufhin in einen raumbeanspruchenden TBDPS-Ether überführt, um eine Anlagerung des Katalysators an die olefinische Funktion zu verhindern. Die hohe sterische Hinderung des Substrats **172** verbot allerdings auch die nachfolgende Entschützung des sekundären Benzylalkohols.



Schema 64 Versuche zur Entschützung des sekundären Benzylethers: Reaktionsbedingungen: a) Pd(OH)₂/C (20%, 0.1 eq), H₂, EtOH, rt, 1 h, Produktgemisch; b) TBDPSCl, Imidazol, DCM, 1 h, rt; c) Pd(OH)₂/C (20%, 0.4 eq), H₂, EtOH, rt, 1 d, dann 60°C, 1 d, keine Reaktion.

²⁸⁰ Felix, A. M.; Heimer, E. P.; Lambros, T. J.; Tzougraki, C.; Meinenhofer, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194.

²⁸¹ In einer Fragmentsynthese des Ivermectins konnte zunächst ein sekundärer Benzylether mit 1,4-Cyclohexadien in Gegenwart eines tertiären benzylgeschützten Alkohols abgespalten werden. Dessen Freilegung gelang im Anschluss mit Ameisensäure: Jung, M. E.; Usui, Y.; Vu, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5977.

²⁸² Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1663.

²⁸³ Hanessian, S.; Liak, T. J.; Vanasse, B. *Synthesis* **1981**, 396.

²⁸⁴ Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 76.

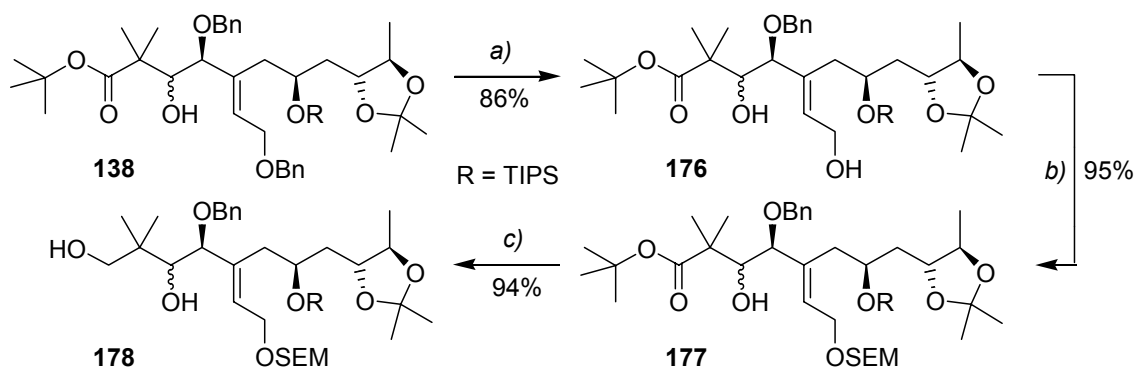
Die erzielten Ergebnisse der Debenzylierungsstudie belegen, dass eine selektive Benzyletherspaltung ausschließlich an frühen Syntheseintermediaten in guten Ausbeuten möglich ist. Im folgenden Kapitel wird die Übertragung der Transferhydrierung auf die Alkohole **138** beschrieben sowie deren weiterführende Synthese unter den bereits optimierten Bedingungen erläutert.²⁸⁵

5.3.2 Strategie B: Frühe Benzylentschützung

Nach der Demaskierung des primären Allylethers musste eine erneute Schützung desselben erfolgen. Im Sinne eines orthogonalen Schutzgruppenkonzepts sollte die einzuführende Schutzgruppe kompatibel zu den anschließenden Umsetzungen sein. Die SEM-Gruppe erfüllt diese Voraussetzungen, so dass die etablierte Syntheseroute nun unter Einsatz allylischer SEM-Ether durchgeführt wurde.

5.3.2.1 Übertragung der optimierten Bedingungen

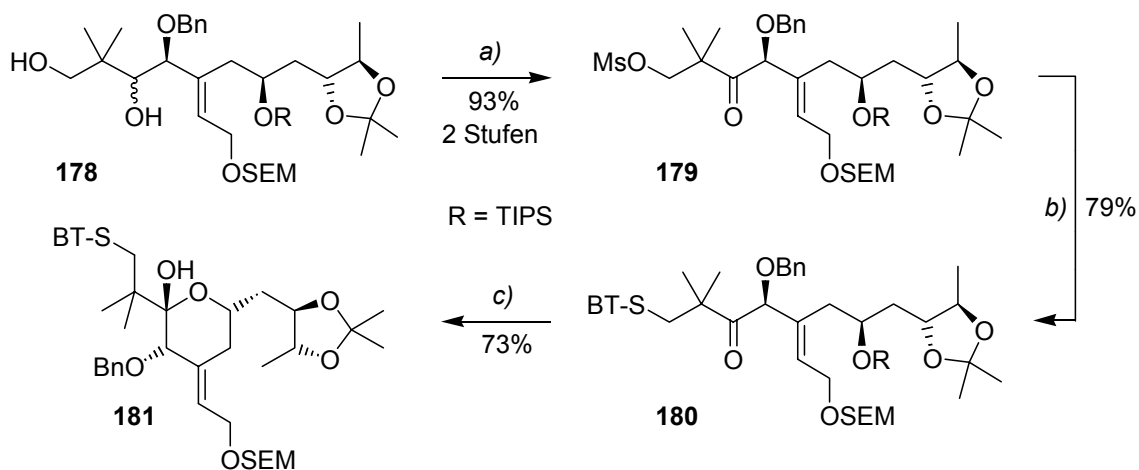
Die Transferhydrierung der diastereomeren Benzylether **138** benötigte aufgrund einer höheren sterischen Hinderung längere Reaktionszeiten. Dennoch gelang die selektive Darstellung der Diole **176** in einer sehr guten Ausbeute von 86%. Sowohl die folgende SEM-Schützung als auch die Reduktion des *tert.*-Butyl-Esters verliefen problemlos (Schema 65).



Schema 65 Synthese des SEM-geschützten Diols **178**: Reaktionsbedingungen: a) Pd(OH)₂/C (20%, 0.5 eq), Cyclohexadien/EtOH (1:2), rf, 4 h; b) SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C, 4 h; c) LiAlH₄ (4 eq), THF, 0°C → rt, 4 h, dann NaF, THF/H₂O (3:1), 0°C, 30 min.

Nach der Überführung des Diols **178** in das Mesylat **179** lieferte die nucleophile Substitution mit einem Thiolat das korrespondierende Sulfid **180** sogar in 79% Ausbeute (Schema 66). Die kritische Cyclisierung zum THP-System **181** erzeugte bei der Umsetzung mit TBAF/H₂O die erwarteten Gemische, aus denen das gewünschte Produkt in einer nur unbefriedigenden Ausbeute von 55% isoliert werden konnte. Bessere Ergebnisse wurden durch TBAF/AcOH erzielt. Diese Reagenzienkombination vermochte eine selektive Produktbildung in 73% Ausbeute herbeizuführen, wenn auch extrem lange Reaktionszeiten in Kauf genommen werden mussten.

²⁸⁵ Diese Strategie der frühen Monodebenzylierung konnte von M. C. Seidel auf die Synthese des C-Fragments von Bryostatin 3 übertragen werden.



Schema 66 Darstellung des Halbacetals **181**: Reaktionsbedingungen: a) MsCl (2.0 eq), Et₃N, 4-DMAP (kat.), DCM, 0°C, 1½ h; b) DMP (3.0 eq), DCM, 0°C → rt, 1 h; b) BT-SNa (10 eq), 15-Krone-5, DMF, 65°C, 20 h; c) TBAF/AcOH (1:1, 20 eq), THF, 7 d, 73%; oder TBAF (4 eq), H₂O, THF, 8 h, 55% **181** + 15% C22-epimerisiertes Halbacetal + 12% terminales Alken.

5.3.2.2 Vollendung der Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Fragments

Zur Vervollständigung der Darstellung einer kupplungsfähigen Südhälfte von Bryostatin 1 war lediglich noch der Thioether zu oxidieren und die Halbacetalfunktion zu schützen. Problematisch erschien vor allem die Maskierung der anomeren Hydroxyfunktion, deren hohe sterische Hinderung Schwierigkeiten bereiten sollte.

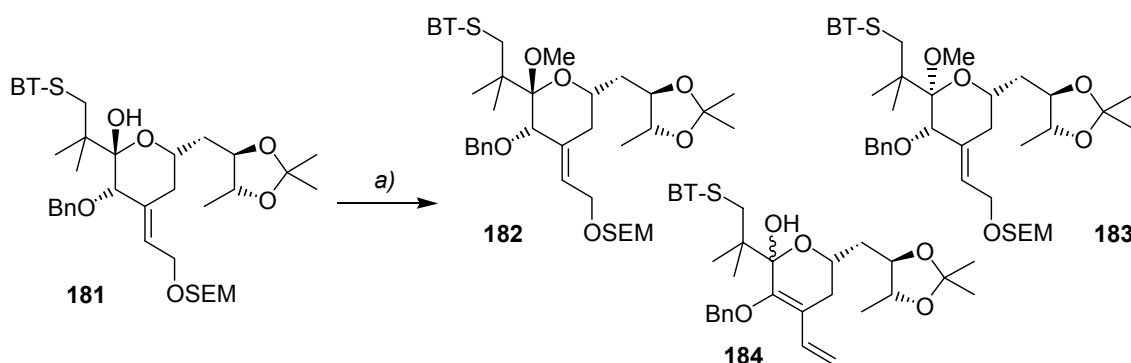
Zur Methylschätzung von einfachen Lactolen können verschiedene Säuren, Trialkylorthoester und andere kondensationsfördernde Reagenzien in Gegenwart von Methanol bzw. weiteren Solventien eingesetzt werden. Sämtliche Experimente dieser Art blieben aber aufgrund der sterischen Verhältnisse des Halbacetals **181** erfolglos. Als nächstes wurde auf eine vielversprechende Methode von Noyori zurückgegriffen (TMSOMe, kat. TMSOTf),²⁸⁶ die bereits in den C-Fragmentsynthesen von Masamune und Nishiyama-Yamamura angewendet worden war. Jedoch vermochte dieses Verfahren das Methylketal **182** trotz erhöhter Temperaturen nur in Spuren zu bilden (siehe Schema 67). Im Gegensatz dazu führte der Einsatz des Ph₃P•HBr-Komplexes²⁸⁷ sowie von Diazomethan²⁸⁸ zu gar keinem Umsatz. Nach dem Scheitern der sauren Methoden sollten im Folgenden basische Verfahren ausprobiert werden. Die basenlabile Halbacetalstruktur verbietet normalerweise eine Umsetzung unter diesen Bedingungen, so dass in der Literatur nur wenige Anwendungsbeispiele zu finden sind. Insbesondere die empfindliche Struktur des Lactols **181**, dessen Deprotonierung an C20 und anschließende Fragmentierung bereits durch TBAF induziert worden war, machten den Einsatz

²⁸⁶ Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357.

²⁸⁷ Dieses Reagenz wurde in einer erst kürzlich publizierten Fragmentsynthese von Altohyrtin C zur Methylketalbildung sterisch anspruchsvoller Lactole benutzt: Heathcock, C. H.; McLaughlin, M.; Medina, J.; Hubbs, J. L.; Wallace, G. A.; Scott, R.; Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12844.

²⁸⁸ Für eine erfolgreiche Schätzung eines komplexen Halbacetals mit Diazomethan siehe: Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

basischer Reagenzien fraglich. Besonders aussichtsreich erschien die Verwendung des extrem starken Alkylierungsmittel Methyltriflat in Gegenwart hoher Überschüsse von 2,6-Di-*tert.*-Butylpyridin. Mit Hilfe dieser Reagenzienkombination konnten bereits α -acide Hydroxyketone in die entsprechenden Methylether überführt²⁸⁹ und das Methylketal eines Callipeltosid A Vorläufers generiert werden.²⁹⁰ Eine Übertragung der Bedingungen auf das Substrat **181** bildete das gewünschte Produkt bei Raumtemperatur allerdings nur in Spuren, wohingegen bei höheren Temperaturen Zersetzung eintrat.



Schema 67 Schützung des Halbacetals **181**: Reaktionsbedingungen: a) 1. TMSOTf, TMSOMe, 2,2-Dimethoxypropan, 4Å MS, DCM, -78°C → 0°C, 8 h, Spuren **182**; 2. MeOTf, 2,6-Di-*tert.*-Butylpyridin, CHCl₃, rt, Spuren **182**; 3. HBr•PPh₃, MeOH/THF (10:1), 2 d, rt, keine Reaktion; 4. CH₂N₂, TMSOTf, SiO₂, Et₂O, 2 h, keine Reaktion, für weitere Bedingungen siehe Tabelle 18.

Tabelle 18 Lactolschützung unter basischen Bedingungen mit Methyljodid

#	Base	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]		Verhältnis 182 : 183
					182/183	184	
1	NaH	DMF	0	1	43	/	1.8 : 1
2	NaH	DMF	-25	3	60	/	2.3 : 1
3	NaH	DMF	-40	6	80	/	>20 : 1
4	NaH, LiCl	DMF	-25 → rt	3	/	46	/
5	NaH	THF	-78 → rt	7	33	n.b.	<1 : 10
6	NaH	MeCN	-30 → -10	1½	33	/	<1 : 20
7	NaH	DMSO	rt	¼	41	(41) ^a	1 : 1
8	NaHMDS	THF	-78 → rt	6	Edukt + Zersetzung		/
9	NaOMe	MeOH	rt	72	/	n.b.	/
10	5% NaOH	DCM (+ Bu ₄ NI)	rt → rf	27	/	12	/

^aEs wurde ein 1 : 1 Anomerengemisch der zu **184** analogen Methylacetale isoliert.

Eine alternative Prozedur setzt Natriumhydrid/Methyljodid zur Alkylierung von Halbacetalen ein, ist aber auf wenige Literaturbeispiele beschränkt. Die einzigen, bisher erfolgreichen Anwendungen fanden in den Fragmentsynthesen polycyclischer Ether wie z. B. Brevetoxin statt.²⁹¹ Ein erster Versuch unter Verwendung von Natriumhydrid konnte die Methylierung

²⁸⁹ (a) Evans, D. A.; Sheppard, G. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5192. (b) Walba, D. M.; Thurmes, W. N.; Haltiwanger, R. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1046.

²⁹⁰ Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654.

²⁹¹ (a) Candenias, M. L.; Pinto, F. M.; Cintado, C. G.; Morales, E. Q.; Brouard, I.; Díaz, M. T.; Rico, M.; Rodríguez, E.; Rodríguez, R. M.; Pérez, R.; Pérez, R. L.; Martín, J. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1921. (b) Mori, Y.; Hayashi, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1789.

bewirken, allerdings entstand ein 1.8:1-Gemisch des erwünschten Methylketals **182** mit seinem β -Anomer **183** (Siehe Tabelle 18). Unter den basischen Reaktionsbedingungen musste also eine intermediäre Öffnung des THP-Systems stattgefunden haben, aus der die C19-epimere Verbindung **183** resultierte. Dagegen führte die Übertragung dieser Schutzbedingungen auf die C17-C27-Fragmentsynthese von Bryostatin 3 von M. C. Seidel ausschließlich zum gewünschten Isomer. Eine Erklärung der unterschiedlichen Selektivitäten ist über eine Konformationsanalyse der verschiedenen Produkte möglich (siehe Abbildung 20). Das Methylketal **183** besitzt in seiner links dargestellten Konformation zwei Substituenten in axialer Stellung und wird nicht durch den anomeren Effekt stabilisiert. Durch eine Konformationsänderung werden jedoch energetisch ähnliche Verhältnisse wie im erwarteten Produkt **182** erhalten, so dass nach der Öffnung des Systems die Bildung der isomeren Formen nahezu gleichberechtigt erfolgen sollte. Die spezifische Reaktion zum geschützten Bryostatin 3-Segment **185** beruht andererseits auf einem zusätzlichen Sauerstoffsubstituenten an C22. Im Falle einer Recyclisierung verhindert dieser equatoriale Substituent die Generierung des unerwünschten Anomers, da dieses in beiden Konformationen zwei Substituenten in axialer Position aufweisen würde.

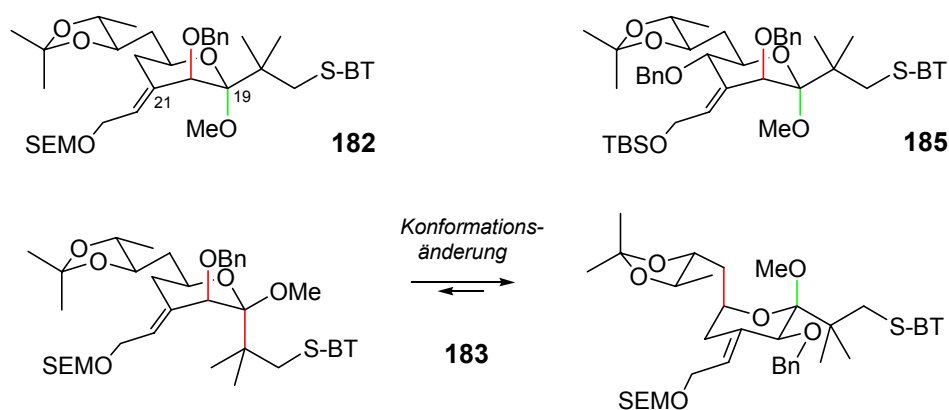
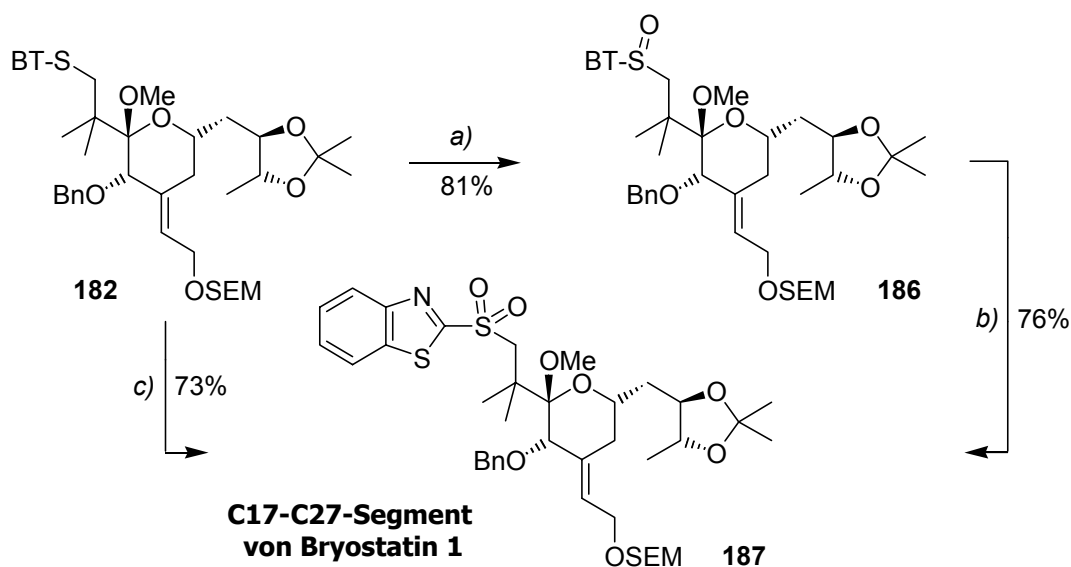


Abbildung 20 Konformationsanalyse der entstandenen Methylketale

Im Folgenden galt es, die erzielten Ergebnisse der basischen Methylschätzung zu optimieren. Eine Erniedrigung der Temperatur auf -25°C beeinflusste das Isomerenverhältnis positiv, so dass alle folgenden Experimente zunächst bei tieferen Temperaturen stattfanden (Tabelle 18, Eintrag 2). Der Zusatz eines Lithiumsalzes sollte über eine Komplexbildung der Hydroxyfunktion die Öffnung des Lactols verhindern (Eintrag 4). Allerdings wurde dadurch auch die eigentliche Methylierung unterbunden, so dass bei Raumtemperatur eine Eliminierung zum terminalen Olefin **184** erfolgte. Ein Lösungsmittelwechsel vermochte keine Verbesserungen der Selektivität herbeizuführen (Einträge 5-7). Bei Verwendung von Acetonitril und THF entstand das unerwünschte Isomer **183** sogar in hohen Überschüssen. In weiteren Versuchen wurde eine Variation der Base vorgenommen (Einträge 8-10). Die sterisch anspruchsvollere Base NaHMDS bewirkte dabei keine Produktbildung, was vermutlich auf

einer erschwerten Deprotonierung des gehinderten Alkohols beruht. Der Einsatz kleinerer Basen wie Natriummethylat und Natriumhydroxid verlief ebenfalls erfolglos. Die besten Ergebnisse konnten schließlich durch eine weitere Erniedrigung der Temperatur und eine Ansatzvergrößerung erzielt werden (Eintrag 3).²⁹² Bei -40°C entstand das Methylketal **182** in mehr als 20-fachen Überschuss und einer Ausbeute von 80%.

Zur Vollendung der Synthese des vollständig differenzierten, kupplungsfähigen C17-C27-Fragments von Bryostatin 1 musste nun lediglich noch eine Oxidation der Thioetherfunktion erfolgen. In Analogie zu früheren Versuchen war dabei ein schnell verlaufender Oxidationsschritt zu den diastereomeren Sulfoxiden **186** sowie eine äußerst schleppende Sulfonbildung zu beobachten (Niederschlagbildung der Sulfoxide). Die langen Reaktionszeiten reduzierten dabei die Ausbeute des Produktes. Nachdem verschiedene Lösungsmittelkombinationen und eine Umsetzung im Ultraschallbad²⁹³ die Reaktion nicht zu beschleunigen vermochten, wurde die Konzentration erniedrigt, um die Löslichkeit der Sulfoxide zu erhöhen. Eine sehr starke Verdünnung führte zunächst zur ausschließlichen Bildung der Sulfoxide, welche erneut eingesetzt werden konnten (siehe Schema 68). Bei einer Konzentration von 0.05 mol/l resultierten schließlich akzeptable Reaktionszeiten, so dass das Sulfon **187** in einer befriedigenden Ausbeute von 73% entstand.



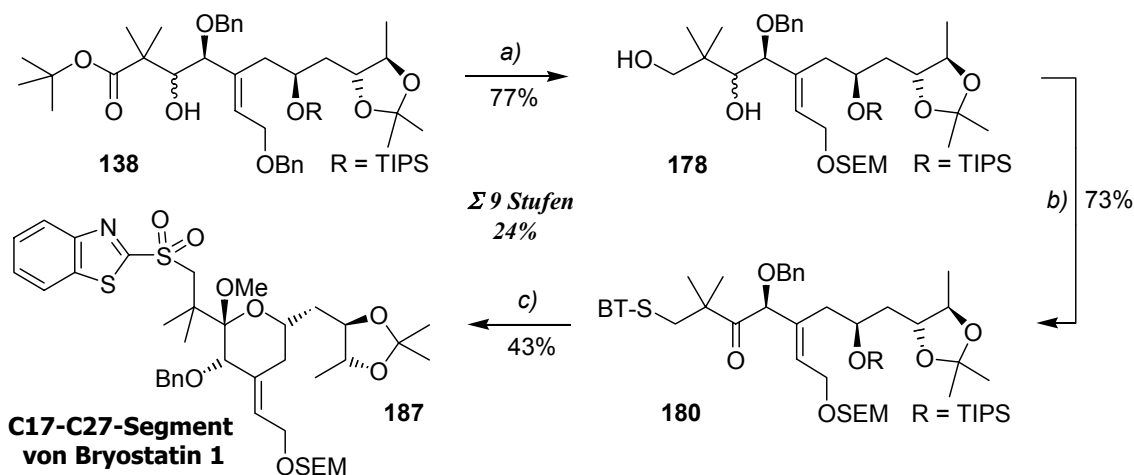
Schema 68 Finale Oxidation zum C17-C27-Segment von Bryostatin 1: Reaktionsbedingungen: a) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 (30%ige Lsg.), EtOH (0.01 M), 1 d, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$; b) siehe a), 0.1 M, 1 d; c) siehe a) 0.05 M, 36 h.

²⁹² Eine Ansatzvergrößerung ermöglichte eine genauere Dosierung der festen Natriumhydrid/Mineralöl-Suspension, welches einen erheblichen Einfluss auf die Selektivitäten hatte, da zu hohe Überschüsse eine Öffnung des Systems induzierten.

²⁹³ Für eine Übersicht zu diesem Gebiet siehe: Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443.

5.3.3 Zwischenfazit

Ausgehend vom Alkohol **138** konnte die Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Fragments von Bryostatin 1 in neun Stufen und einer Gesamtausbeute von 24% abgeschlossen werden. Die Synthesestrategie wurde dabei der kritischen Debenzylierungsreaktion angepasst, welche aufgrund von Inkompatibilitäten mit fortgeschrittenen Fragmenten auf einer relativ frühen Stufe erfolgen musste. Für die erfolgreiche Generierung des Benzothiazolsulfids **180** erwies sich eine zuvor durchgeführte Oxidation des C19-Alkohols als essentiell. Unerwartete Schwierigkeiten waren bei der anschließenden Cyclisierung zum Halbacetal zu überwinden, da die hohe Fragmentierungstendenz der Substrate diese Transformation zunächst verhinderte. Eine unkonventionelle Methylketalbildung unter basischen Bedingungen sowie eine Oxidation vervollständigten die Synthese.



Schema 69 Asymmetrische Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Fragments: Reaktionsbedingungen: a) 1. Pd(OH)₂/C, Cyclohexadien/EtOH (1:2), rf, 4 h, 86%; 2. SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C, 4 h, 95%; 3. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 4 h, 94%; b) 1. MsCl, Et₃N, 4-DMAP, DCM, 0°C, 1½ h; 2. DMP, DCM, 0°C → rt, 1 h, 93% (2 Stufen); 3. BT-SNa, 15-Krone-5, DMF, 65°C, 20 h, 79%; c) 1. TBAF/AcOH, THF, 7 d, 73%; 2. MeI, NaH, DMF, -40°C, 6 h, 80%; 3. Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O, H₂O₂, EtOH, 36 h, 0°C → rt, 73%.

5.4 Bewertung und Vergleich

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte erstmalig die stereoselektive Darstellung eines vollständig funktionalisierten, differenziert geschützten, kupplungsfähigen Bryostatin C-Fragments im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann abgeschlossen werden. Die Synthese erfolgte nach einem neuartigen *chiron approach*-Ansatz ausgehend von α -Methyl-D-Mannopyranosid, dessen gesamte C₆-Kohlenstoffkette inklusive zweier Stereozentren auf das Bryostatin-C-Ring-Gerüst übertragen wurde. Der Aufbau von weiteren Stereoelementen gelang über asymmetrische Verfahren (asymmetrische HWE, Sharpless AD). Das bereits im Rahmen der C17-C27-Fragmentsynthese etablierte Oxabicyclenkonzept wurde somit durch den *chiral-pool*-Ansatz ergänzt. Beide Verfahren werden in Tabelle 19 mit bereits publizierten C-Ring-Synthesen verglichen.

Tabelle 19 Vergleich der Bryostatin C17-C27-Fragmentsynthesen

Stereoelement	Masamune	Yamamura/ Nishiyama	Hale	Hoffmann	
	Methode/Selektivität ^b				
C20	Addition 71	Sharpless AD 90	Reduktion >99	asym. [4+3] >99	<i>chiral pool</i> >99
C23	Addition 78	<i>chiral pool</i> >99	Sharpless AE 96	asym. [4+3] >99	<i>chiral pool</i> >99
C25	<i>chiral pool</i> >99	Hydrierung keine Angabe	Sharpless AD 94	Sharpless AD 46	Sharpless AD 68
C26	<i>chiral pool</i> >99	<i>chiral pool</i> >99	Sharpless AD 94	Sharpless AD 46	Sharpless AD 68
C21 Olefin	Stannylierung keine Angabe	Alkin-Red. keine Angabe	Eliminierung >99	HWE >98	asym. HWE >96
lineare Stufenzahl	21	25	20	(28) ^c	28
Gesamtstufenzahl	30	35	25	(28) ^c	28
Ausbeute pro Stufe	85%	89%	84%	(88.5) ^d	90
Gesamtausbeute	1.75%	3.68%	2.49%	(4.82) ^d	3.90

^aSynthese nach C. B. W. Stark. ^bAlle angegebenen Werte geben die prozentualen Enantiomeren- oder Diastereomeren-Überschüsse zum Aufbau des jeweiligen Stereozentrums wieder. ^cVoraussichtliche Stufenzahl bis zum differenziert geschützten C-Fragment. ^dAusbeute bis einschließlich Stufe 24.

Eine vergleichende Betrachtung von Stufenzahl, Ausbeute und Stereoselektivität der Synthesen von Masamune, Yamamura/Nishiyama, Hale und Hoffmann zeigt, dass sämtliche Verfahren eine hohe Effizienz besitzen.²⁹⁴ Im Bezug auf die Ausbeute und Gesamtstufenzahl stellt die hier beschriebene Synthese ein überaus konkurrenzfähiges Verfahren dar. Aufgrund einer konsequenten geradlinigen Reaktionsführung ist die längste lineare Reaktionssequenz von 28 Schritten zwar etwas aufwendiger, dieses wird jedoch durch die höchste bisher erzielte Gesamtausbeute von 3.9% gerechtfertigt.²⁹⁵ Ferner erfolgt der Einsatz wohlfeiler Ausgangsmaterialien und überwiegend kostengünstiger Reagenzien, so dass die Darstellung größerer Substanzmengen zur Vollendung der Bryostatin 1 Totalsynthese keine ökonomischen Probleme bereiten sollte. Dabei kann auf eine verlässliche, intensiv optimierte Darstellungsrouten zurückgegriffen werden, deren *scale up*-Prozess bereits auf den meisten Stufen abgeschlossen ist. Ein Vergleich der vorgestellten Synthese mit dem Oxabicyclen-Ansatz offenbart eine ähnliche Effizienz beider Synthesen. Die moderaten Selektivitäten der AD-Reaktion (C25/C26-Diol) im Rahmen der Oxabicyclen-Route konnten hingegen verbessert werden, wobei an cyclischen Fragmenten sogar ein Diastereomerenüberschuss von 84% erhalten wurde. Darüber hinaus ist das α -Methyl-D-Mannosid im Gegensatz zum enantiomerenreinen Phenylethanol, das

²⁹⁴ Die C-Fragmentsynthesen von Evans und Wender wurden nicht berücksichtigt, da eine vergleichende Gegenüberstellung aufgrund einer unterschiedlichen Strategie nicht möglich ist. Für eine erst kürzlich erschienene formale Synthese des C17-C27-Segments siehe Voight, E. A.; Roethle, P. A.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4534.

²⁹⁵ Für einen *chiron approach*-Ansatz zur Darstellung des C17-C27-Fragments von Bryostatin 3, dessen Synthese in 27 Schritten bei einer Ausbeute von 2.3% abgeschlossen werden konnte, siehe: Seidel, M. C. *Dissertation in Vorbereitung*, Universität Hannover, **2004**.

für die asymmetrische [4+3]-Cycloaddition benötigt wird, ein wohlfeileres Ausgangsmaterial. Eine direkte Gegenüberstellung der Gesamtausbeuten ist nicht möglich, da zum Abschluss der Oxabicyclen-Synthese noch vier Transformationen fehlen.

Ein weiterer Vorzug des vorgestellten *chiron approach*-Ansatzes ist die späte Generierung der zur Verknüpfung mit der Nordhälfte benötigten Kupplungsfunktionalität. Alle anderen C-Segmentsynthesen bilden ein C17-Phenylsulfid auf nicht weit fortgeschrittenen Synthesestufen, so dass die Zusammenführung der Hauptfragmente bereits frühzeitig auf die Anwendung einer konventionellen Julia-Olefinierung festgelegt ist. Im Gegensatz dazu offeriert die beschriebene Synthese den Gebrauch der oft vorteilhaften *one-pot* Julia-Variante, da im Falle eines Misserfolgs eine wenig aufwendige Anpassung der Sulfongruppe möglich ist. Darüber hinaus kann eine *inverse* Anordnung der Kupplungsfunktionalitäten (C-Ring-Aldehyd) untersucht werden. Im folgenden Kapitel wird die Erforschung dieser alternativen Verknüpfungsstrategien an Modellsystemen vorgestellt.

6 Kupplungsstudien zur Verknüpfung der Hauptfragmente

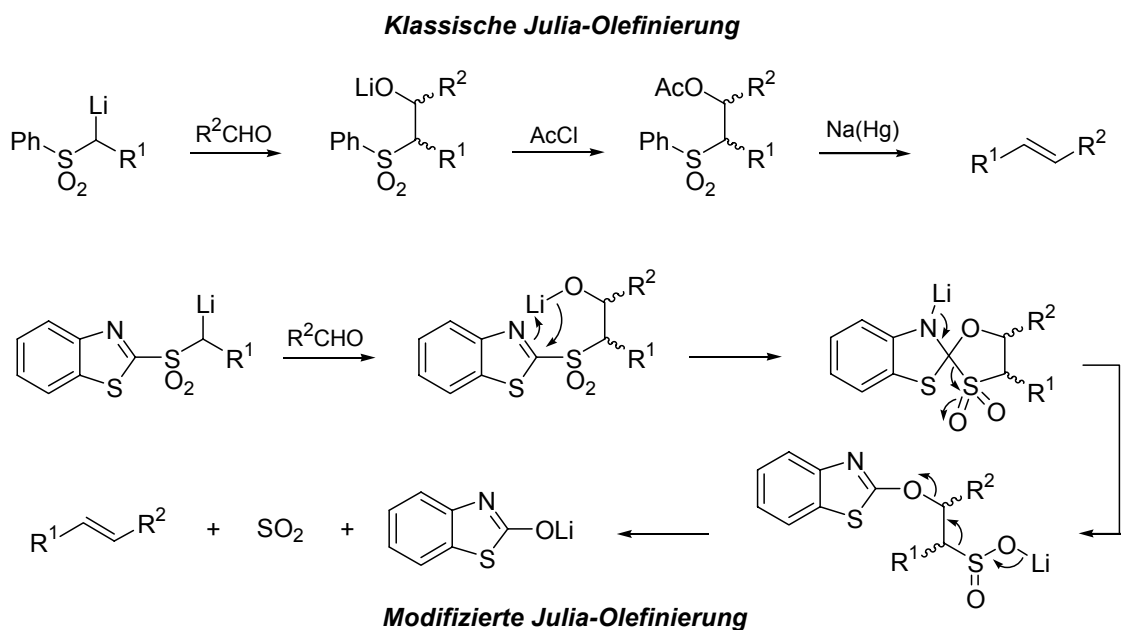
Konnektive Olefinierungsreaktionen, die die Verknüpfung von komplexen Fragmenten herbeiführen können, stellen eine außerordentlich wertvolle Methode zur Synthese von Naturstoffen mit Alkenfunktion(en) dar. Die effizientesten Verfahren dieser Art verlaufen über direkte Olefinierungen von Carbonylkomponenten und umfassen Reaktionen des Wittig-Typs, sowie die Umsetzungen nach Peterson, Johnson und Julia. Insbesondere die letztgenannte Methode ist in ihrer klassischen Variante eine bereits etablierte Prozedur zur Darstellung komplexer Moleküle und wurde beispielsweise in sämtlichen Bryostatin-Totalsynthesen zum Aufbau der C16/C17 *trans*-Doppelbindung benutzt. Für die klassische Julia-Olefinierung²⁹⁶ werden gewöhnlich vier verschiedene Operationen benötigt (siehe Schema 70). Nach Metallierung des Phenylsulfons, Addition an einen Aldehyd und Acylierung des resultierenden β -Alkoxy sulfons erfolgt schließlich eine reduktive Eliminierung mit einem SET-Donor zum Alken. Alle Schritte können prinzipiell in einem Reaktionskolben durchgeführt werden, allerdings müssen dabei hohe Verluste der Gesamtausbeute in Kauf genommen werden. Bessere Resultate ergeben sich nach der Isolierung des intermediären β -Hydroxysulfons und der separaten Acylierung der Alkoholfunktion.

Im Gegensatz zur klassischen Julia-Olefinierung handelt es sich bei der erstmals 1991 publizierten modifizierten Reaktionsvariante um eine *one-pot* Prozedur.²⁹⁷ Ein Austausch des Phenylsulfons durch ein Heteroarylsulfon ermöglicht dabei einen neuen mechanistischen Weg mit veränderter Reaktivität (siehe Schema 70). Im Anschluss an die β -Alkoxy sulfonbildung erfolgt eine Umlagerungskaskade über ein cyclisches Intermediat, dessen Öffnung ein Sulfenatanion generiert. Eine spontane Eliminierung von Schwefeldioxid und des Heteroaryl-Anions führen schließlich zur Bildung des Alkens. Dieser direkte Olefinierungsmechanismus wird durch die elektrophile, Imin-ähnliche Funktion des Heterocyclus ermöglicht, wobei die Triebkraft der Reaktion auf dem Austritt von guten Abgangsgruppen beruht. Ferner kann der Einsatz von toxischen Quecksilber-Reagenzien vermieden werden, welche hauptsächlich für den Eliminierungsschritt der klassischen Julia-Reaktion verwendet werden. Neben diesen präparativen Vorteilen ermöglicht die modifizierte Variante zudem wesentlich mildere Reaktionsbedingungen und somit eine höhere Anwendungsbreite.²⁹⁸

²⁹⁶ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. Für eine Übersicht zu dieser Reaktion siehe: (b) Dumeunier, R.; Markó, I. E. The Julia Reaction, in: *Modern Carbonyl Olefination* (Takeda, T; Ed.), Wiley-VCH, Weinheim **2004**, 286-342.

²⁹⁷ (a) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175. (b) Für eine Übersicht zu dieser Reaktion siehe: Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563.

²⁹⁸ Für die Überlegenheit der *one-pot* Variante während der Totalsynthese von Ambruticin S siehe: Berberich, S. M.; Cherney, R. J.; Colucci, J.; Courillon, C.; Geraci, L. S.; Kirkland, T. A.; Marx, M. A.; Schneider, M. F.; Martin, S. F. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6819.



Schema 70 Gegenüberstellung der Mechanismen von klassischer und modifizierter Julia-Olefinierung.

Die ersten Anwendungen der modifizierten Variante in der Naturstoffsynthese gehen auf Kocienski *et al.* zurück. Dieser Arbeitsgruppe gelangen 1996 Verknüpfungen komplexer Segmente in der Totalsynthese des Herboxidiens A²⁹⁹ und eine Fragmentsynthese des Rapamycins³⁰⁰ unter Einsatz von Benzothiazolylsulfonen (BT-Sulfone). Seit dem Ende des letzten Jahrtausends erfreute sich diese komfortable Methode immer größerer Beliebtheit, was sich durch eine steigende Zahl an Publikationen äußerte.³⁰¹ Neben den Benzothiazolylsulfonen wurden dabei auch oftmals die von Kocienski eingeführten Phenyltetrazolylsulfone eingesetzt (PT-Sulfone).³⁰² Während BT-Sulfone an ungesättigten, sterisch anspruchsvollen Aldehyden hohe *E*-Selektivitäten erzielten, vermochten die PT-Derivate auch an einfachen Aldehyden ein hervorragendes *E/Z*-Verhältnis der resultierenden Alkene zu bewirken. Weitere selektivitätsbeeinflussende Parameter sind die Wahl des Lösungsmittels und der Base, dessen Gegenkation eine entscheidende Rolle spielen kann.³⁰³

Aufgrund der beschriebenen Vorteile sollte die im Arbeitskreis von Professor Hoffmann anvisierte Totalsynthese von Bryostatin 1 erstmals unter Zuhilfenahme der *one-pot* Julia-Olefinierung erfolgen. Die hohe Komplexität der Kupplungsfragmente müsste dabei die erfolgreiche Anwendung eines BT-Sulfons garantieren, so dass hohe *E*-Selektivitäten zu

²⁹⁹ Smith, N. D.; Kocienski, P. J.; Street, S. D. A. *Synthesis* **1996**, 653.

³⁰⁰ Bellingham, R.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J.; Martin, V. *Synthesis* **1996**, 258.

³⁰¹ Für einige prominente Beispiele im Bereich der Naturstoffsynthese siehe: (a) Ley, S. V.; Humphries, A. C.; Eick, H.; Downham, R.; Ross, A. R.; Boyce, R. J.; Pavey, J. B. J.; Pietruszka, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3907. (b) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772. (c) Mulzer, J.; Öhler, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3842. (d) Lee, E.; Song, H. Y.; Kang, J. W.; Kim, D.-S.; Jung, C.-K.; Joo, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384.

³⁰² Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26.

³⁰³ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327.

erwarten sind.³⁰⁴ Besondere Beachtung ist der Zuordnung der Kupplungsfunktionalitäten zu den beiden Hauptfragmenten zu widmen. Im Falle eines B-Ring-Sulfons könnte nach Deprotonierung eine konkurrierende Eliminierung des β -ständigen THP-Sauerstoffs auftreten.³⁰⁵ Folglich sind die besten Ergebnisse bei Einsatz eines B-Ring-Aldehyds bzw. einem C-Ring-Sulfon zu erwarten. Erste Modellstudien bestätigten diese Kupplungsstrategie an einfachen Modellsystemen.²¹⁸ Dabei wurde in Abhängigkeit von Base und Lösungsmittel eine maximale Selektivität von $E:Z = 9:1$ und eine Ausbeute von 85% erzielt. Andererseits könnten bei einer Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die komplexen Fragmente Schwierigkeiten bei der Metallierung des sterisch anspruchsvollen C-Ring-Sulfons auftreten. Wegen dieser Problematik wurden die Kupplungsstudien an Modellsystemen durch eine *inverse* Anordnung der Funktionalitäten ergänzt. Ferner müsste die Umstellung der Kupplungsstrategie die Synthese des C17-C27-Fragments erleichtern.

6.1 Modifizierte Julia-Olefinierung einfacher Modellsysteme

Die oben erwähnte Eliminierungsreaktion von elektronenziehenden β -Substituenten wurde bereits von Evans *et al.* bei Kupplungsversuchen mit Bryostatin B-Ring-Sulfonen beobachtet.⁷⁶ Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Experimente mit einem Methyl-imidazolylsulfon³⁰⁶ nach einer klassischen Julia-Olefinierung erfolgten. Nach dem ersten Additionsschritt war somit nur eine Eliminierung unter Öffnung des THP-Systems möglich. Im Gegensatz dazu existieren bereits mehrere Anwendungen der modifizierten Julia-Variante mit β -sauerstoffsubstituierten Sulfonen.³⁰⁷ Ermutigt durch diese Ergebnisse wurden zunächst die Modellsysteme **189**, **192** und **195** synthetisiert (siehe Schema 71) und miteinander umgesetzt.

Ausgehend vom racemischen 2-Tetrahydropyranyl-methanol **190** wurde nach Einführung der Mercaptobenzothiazol-Einheit unter Mitsunobu-Bedingungen das erhaltene Sulfid **191** der molybdatkatalysierten Oxidation unterzogen. Die Darstellung des Aldehyds **189** gelang mittels einer Parikh-Doering Oxidation des Alkohols **188**.³⁰⁸ Ein zweiter Kupplungspartner für das Sulfon konnte aus dem Alkohol **193** erhalten werden. Nach Debenzylierung, Acetonidbildung und Reduktion des Esters **194** ergab eine Dess-Martin-Oxidation schließlich den benötigten Aldehyd **195**. Dabei wurden die chemischen Ausbeuten durch die hohe Flüchtigkeit der

³⁰⁴ Der Gebrauch eines PT-Sulfons schien weniger erfolgsversprechend, da sein erhöhter Raumbedarf die Einführung an C17 zusätzlich erschwert.

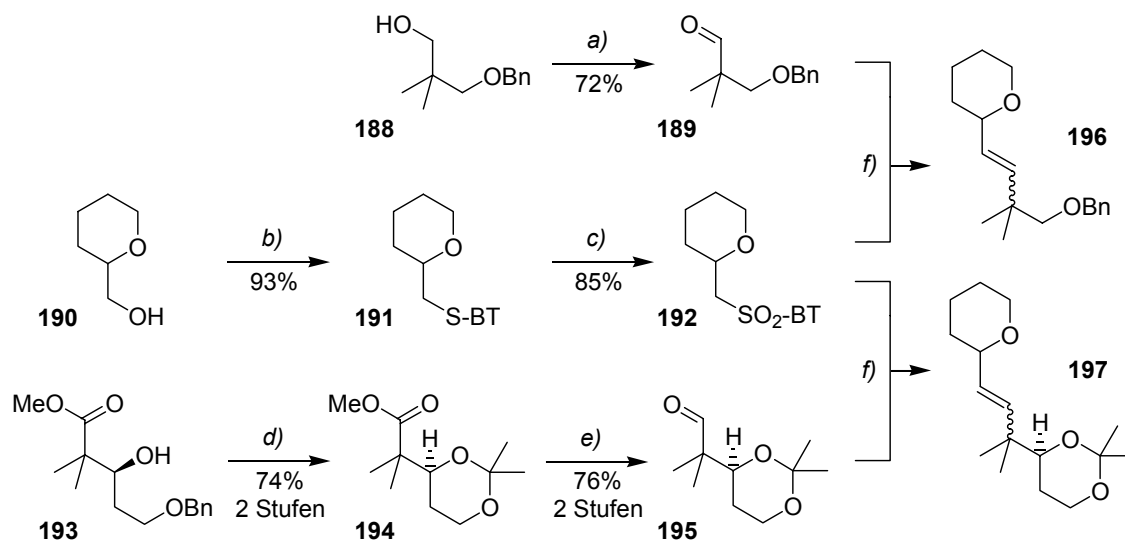
³⁰⁵ Diese konkurrierende Eliminierung von Fluchtgruppen in β -Stellung zum Sulfon ist literaturbekannt: Abel, S.; Faber, D.; Hüter, O.; Giese, B. *Synthesis* **1999**, 188.

³⁰⁶ Die leicht zu reduzierenden Methyl-imidazolylsulfone wurden erstmals von Kende *et al.* eingeführt: Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7105.

³⁰⁷ (a) Sivaramakrishnan, A.; Nadolski, G. T.; McAlexander, I. A.; Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 213. (b) Smith, A. B. III; Brandt, B. M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1685. (c) Pattenden, G.; Plowright, J. A.; Tornos, J. A.; Ye, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6099.

³⁰⁸ Die Alkohole **188** und **193** wurden freundlicherweise von L. O. Haustedt und I. V. Hartung zu Verfügung gestellt. (a) Haustedt, L. O. *Dissertation*, Universität Hannover, **2002**. (b) Hartung, I. V. *Dissertation*, Universität Hannover, **2002**.

Verbindungen reduziert. Die synthetisierten Modellsysteme besitzen ähnliche sterische Verhältnisse in der Nähe des Reaktionszentrums wie die Bryostatine-Hauptfragmente. Erste Kupplungsversuche sollten somit Aussagen bezüglich der Durchführbarkeit einer inversen Strategie ermöglichen.



Scheme 71 Synthese und one-pot Julia-Olefinierung von Modellsystemen: Reaktionsbedingungen: a) $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, NEt_3 , DMSO/DCM (1:6), 0°C , 2 h; b) BT-SH, DIAD, PPh_3 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 4 h; c) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 , EtOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 1 d; d) 1. Pd/C (10%, 5 mol%), H_2 , EtOH, rt, 3 h, 94%; 2. PPTS, 2,2-Dimethoxypropan, DCM, 3 h, 79%; e) 1. LiAlH_4 , THF, 0°C , 2 h, 95%; 2. DMP, DCM, 0°C , 1 h, 80%; f) siehe Tabelle 20.

Tabelle 20 Modifizierte Julia-Olefinierung an Modellsystemen

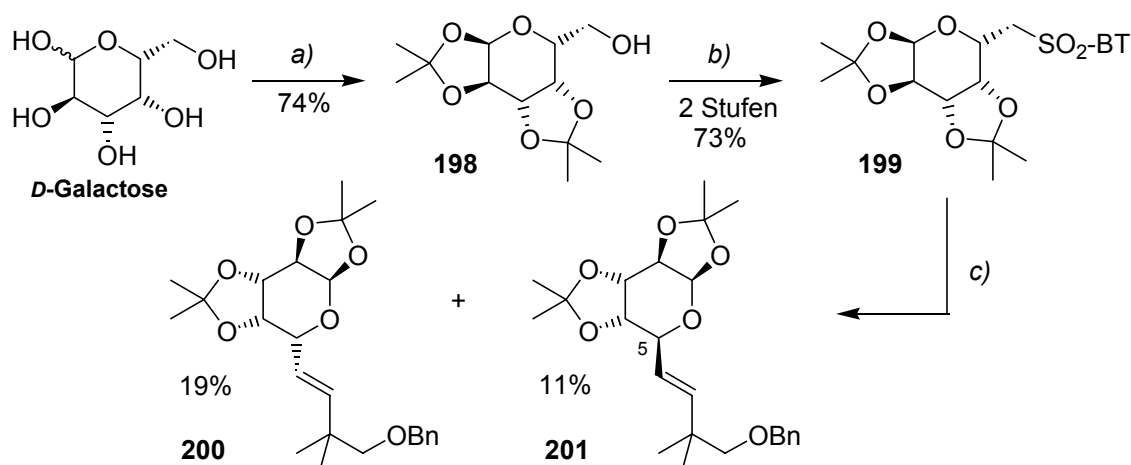
#	Aldehyd	Base	Lösungs- mittel	Temperatur	Methode	Zeit [h]	Ausbeute [%]	Selektivität ^a E : Z
1	189	LiHMDS	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Barbier	2	57	7.5 : 1
2	189	NaHMDS	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Barbier	6	63	9.1 : 1
3	189	KHMDS	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Barbier	4	29	6.0 : 1
4	189	NaHMDS	DME	$-60^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Barbier	6	49	6.1 : 1
5	189	NaHMDS	DMF	$-60^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Barbier	2	65	5.7 : 1
6	189	NaHMDS	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Prämetall. ^b	2	66	12.3 : 1
7	195	NaHMDS	THF	$-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	Barbier	2	54	8.5 : 1

^aSelektivität entsprechend $^1\text{H-NMR}$ Integration. ^bDas Sulfon wurde 20 Minuten mit NaHMDS prämetalliert, bevor die Zugabe des Aldehyds erfolgte.

Zunächst erfolgte die Umsetzung des Sulfons **192** mit dem Aldehyd **189**. Zur Vermeidung einer unerwünschten Eliminierungsreaktion des β -sauerstoffsubstituierten Sulfons wurden die Reaktionen gemäß dem Barbier-Protokoll durchgeführt. Dieses beinhaltet den Zusatz der Base zu einer Mischung aus Aldehyd und Sulfon, so dass eine *in situ*-Metallierung und folgende Addition die Zersetzung des empfindlichen Sulfons verhindert.³⁰⁹ In sämtlichen Experimenten war die Bildung des primären Additionsprodukts dünnschichtchromatographisch zu beobachten,

³⁰⁹ Barbier-Bedingungen wurden ursprünglich zur Vermeidung der Selbstkondensation von metallierten BT-Sulfonen verwendet, welche mit Donor-Akzeptor-Eigenschaften ausgestattet sind.

dessen Eliminierung zum Alken **196** beim Erwärmen eintrat. Zur Deprotonierung kamen verschiedene Bis(trimethylsilyl)amid-Basen zum Einsatz, deren erhöhte Basizität die vollständige Metallierung des Sulfons **192** garantieren sollte. Tabelle 20 fasst die erzielten Ergebnisse zusammen. Eine Variation der Base zeigte die besten Resultate bezüglich der Ausbeute und Selektivität bei Verwendung von NaHMDS in THF (Einträge 1-3). Weitere Untersuchungen im Hinblick auf den Einfluss des Lösungsmittels ergaben keine besseren Selektivitäten (Einträge 4 und 5).³¹⁰ Allerdings führte die Deprotonierung des Sulfons in Abwesenheit des Aldehyds zur einer unerwarteten Steigerung des *E/Z*-Verhältnisses. Eine Übertragung der optimierten Bedingungen auf den Aldehyd **195** ergab ähnliche Resultate (Eintrag 7). Das erhaltene Alken **197** besaß bereits eine hohe Ähnlichkeit mit dem Bryopyrangrundgerüst und bestätigte die Durchführbarkeit der alternativen Kupplungsstrategie. Eine kritische Betrachtung der Ergebnisse lässt jedoch den Schluss zu, dass die vermeintlich hohe Stabilität des Sulfons **192** für die überwiegend befriedigenden Ausbeuten verantwortlich ist. Deshalb wurde ein weiteres Sulfon hergestellt, dessen veränderte elektronische Verhältnisse eine konkurrierende Eliminierung erleichtern sollten (siehe Schema 72).



Schema 72 *Synthese und Julia-Olefinierung eines Galactosesulfons: Reaktionsbedingungen: a) I₂, Aceton, 18 h, rt; b) 1. BT-SH, DIAD, PPh₃, THF, 0°C → rt, 3 h, 82%; 2. Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O, H₂O₂, EtOH, 0°C → rt, 16 h, 89%; c) NaHMDS, THF, -78°C, 15 min, dann **189**, -78°C → rt, 6 h, nur *E*.*

Das Modellsystem **199** konnte in drei Stufen aus *D*-Galactose hergestellt werden. Im Anschluss an die selektive Diacetonidschützung nach einer literaturbekannten Methode³¹¹ sowie der zweistufigen Einführung der Kupplungsfunktionalität wurde das resultierende *D*-Galactose-Sulfon **199** mit dem Aldehyd **189** umgesetzt. Wie vermutet trat während der Reaktion eine Zersetzung des basenlabilen Sulfons ein, so dass die Gesamtausbeute nur 30% betrug. Zudem entstand das isomere Olefinierungsprodukt **201**, dessen invertiertes Stereozentrum an C5 auf

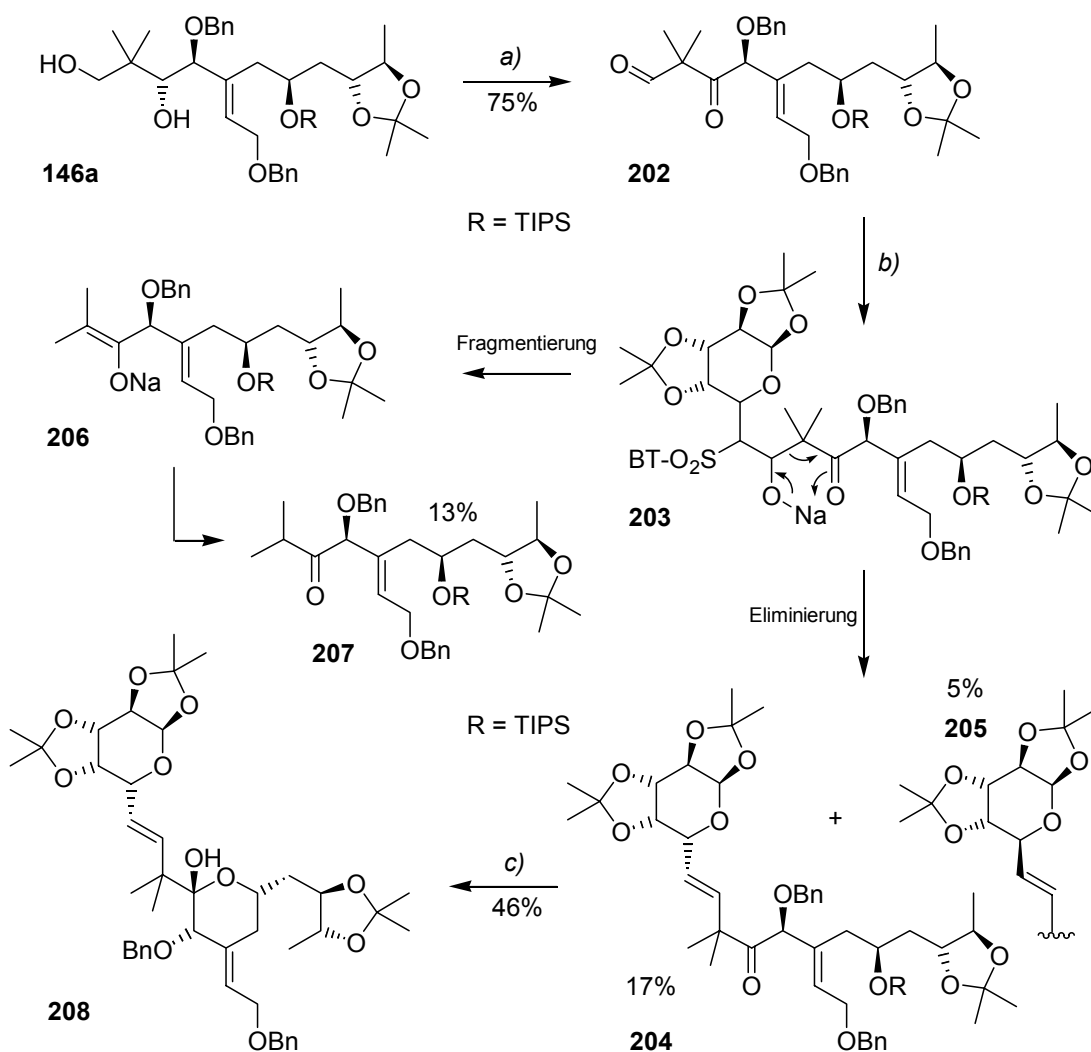
³¹⁰ Es wurden ausschließlich polare bzw. koordinierende Lösungsmittel verwendet, da diese die besten *E*-Selektivitäten induzieren. Siehe Fußnote 303.

³¹¹ Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415.

eine intermediäre Öffnung des THP-Rings schließen lässt. Allerdings führte der erhöhte sterische Anspruch des Sulfons erfreulicherweise zur ausschließlichen Bildung der *E*-Alkene.

6.2 Inverse Kupplungsstrategie mit fortgeschrittenen Fragmenten

Neben der empfindlichen Natur des B-Ring-Sulfons war ebenfalls die mögliche Zersetzung des C-Ring-Aldehyds zu beachten. Zwar stabilisiert die geminale Dimethylgruppe in α -Position zum Aldehyd das System, indem eine Enolisierung desselben unterbunden wird, andererseits konnte eine baseninduzierte Fragmentierungsreaktion von C-Ring-Vorläufern bereits unter relativ milden Bedingungen beobachtet werden (siehe Kapitel 5.3.1.2). Um zu untersuchen, ob dieses Phänomen auch unter Julia-Bedingungen auftreten würde, wurden im Folgenden komplexere C17-C27-Bausteine eingesetzt. Darüber hinaus sollte der Gebrauch von acyclischen Strukturen die Option eines offenkettigen Südhälften-Kupplungspartners evaluieren.³¹²



Scheme 73 Julia-Olefinierung eines offenkettigen C17-C27-Aldehyds: Reaktionsbedingungen: a) DMP (3.5 eq), DCM, 0°C → rt, 3 h; b) **199**, NaHMDS, THF, -78°C → 0°C, 3 h; c) TBAF, H₂O, THF, rt, 7 h.

³¹² Zu diesem Zeitpunkt waren die Debenzylierungsprobleme noch ungelöst, so dass eine Benzyl-Entschützung nach der Olefinierungsreaktion in Betracht gezogen wurde.

Ein geeigneter C17-C27-Aldehyd wurde nach doppelter Periodinan-Oxidation des Diols **146a** erhalten (Schema 73). Die anschließende Julia-Olefinierung mit dem *D*-Galactose-Sulfon **199** lieferte die erwarteten Olefinierungsprodukte **204** und **205** in einer *E*-spezifischen Reaktion. Neben diesen Alkenen konnte außerdem das Keton **207** isoliert werden. Seine Bildung beruht auf einer Fragmentierung des gebildeten Additionsprodukts **203**. Dabei erfolgt in Analogie zur in Kapitel 5.3.1.2 beschriebenen Fragmentierungskaskade eine konzertierte Verschiebung von drei Elektronenpaaren über einen cyclischen Übergangszustand, welche durch den Thorpe-Ingold-Effekt erleichtert wird. In diesem Fall führt allerdings die Spaltung der C17/C18-Bindung zum Enolat **206**, welches nach Keto-Enol-Tautomerie das Keton **207** ergibt. Im Anschluss an den primären Additionsschritt besteht also eine Konkurrenz zwischen der Fragmentierungsreaktion und der Julia-Eliminierung. Da das Keton **207** bereits bei tieferen Temperaturen nachzuweisen war, sollte ein schnelleres Erwärmen die Reaktion in Richtung der Julia-Produkte lenken. Ein Versuch dieser Art blieb dennoch erfolglos, da die gleichzeitige Beschleunigung der Fragmentierung eine fast ausschließliche Generierung des Ketons **207** nach sich zog. Eine weitaus wichtigere Erkenntnis dieser Umsetzungen folgt aus der Tatsache, dass selbst unter *Barbier*-Bedingungen keine Epimerisierung in α -Position zur Ketofunktion (C20) beobachtet wurde. Damit ist zu erwarten, dass keine Deprotonierung an C20 bzw. keine anschließende Eliminierung von Benzylalkohol bei *one-pot* Julia-Olefinierungen des schon synthetisierten C17-C27-Fragments **187** auftritt.

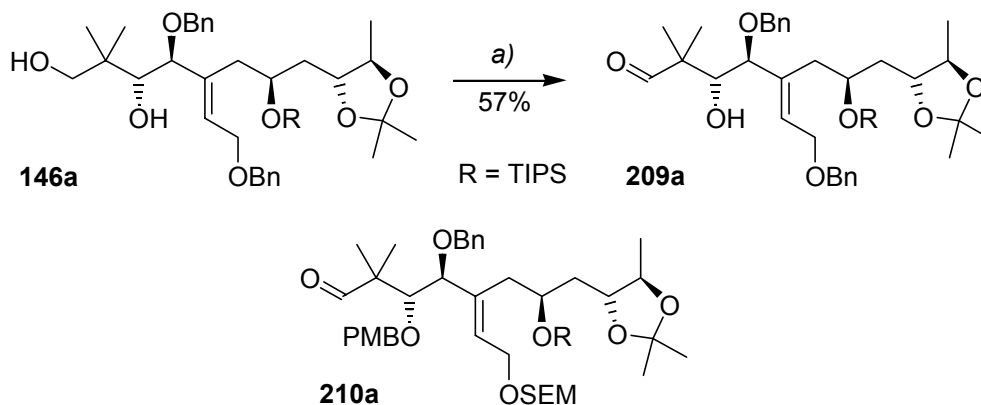
Im Hinblick auf die problematische Cyclisierungsreaktion erfolgte an dieser Stelle ein Desilylierungsversuch des komplexen TIPS-Ethers **204**. Der Gebrauch von TBAF in Gegenwart von Wasser vermochte das B/C-Ring-Mimetikum **208** in 46% Ausbeute zu erzeugen. Hieraus ergeben sich neue Optionen zum *Design* vereinfachter Bryostatine-Analoga, deren Synthese über diese neue Strategie denkbar ist.³¹³

Der in Schema 73 postulierte Fragmentierungsmechanismus wird durch ein β -Ketoalkoxy-Motiv im Addukt **203** ermöglicht. Um diese Nebenreaktion zu verhindern, müsste folglich der Einsatz von Aldehyden ohne C19-Carbonylfunktion erfolgen. Zur Darstellung eines solchen Systems wurde eine selektive Mono-Oxidation des Diols **146a** untersucht. Dabei versprach die Anwendung der katalytischen TPAP-Oxidation die besten Ergebnisse, da unter TPAP-Bedingungen die Umsetzung primärer Alkohole im Vergleich zu sekundären beschleunigt ist.³¹⁴ Bei Verwendung von 1.5 Äquivalenten NMO als Kooxidans konnte der β -Hydroxyaldehyd in immerhin 57% Ausbeute erhalten werden (siehe Schema 74). Eine Erniedrigung der eingesetzten NMO-Äquivalentmenge sollte daher die zusätzliche Bildung des in 21% Ausbeute entstandenen *bis*-Oxidationsprodukts **202** verhindern können. Die anschließende Julia-

³¹³ Bereits die Arbeitsgruppen von Wender und Hale führten Untersuchungen mit vereinfachten B/C-Ring-Strukturen durch, siehe Fußnote 67 und 71.

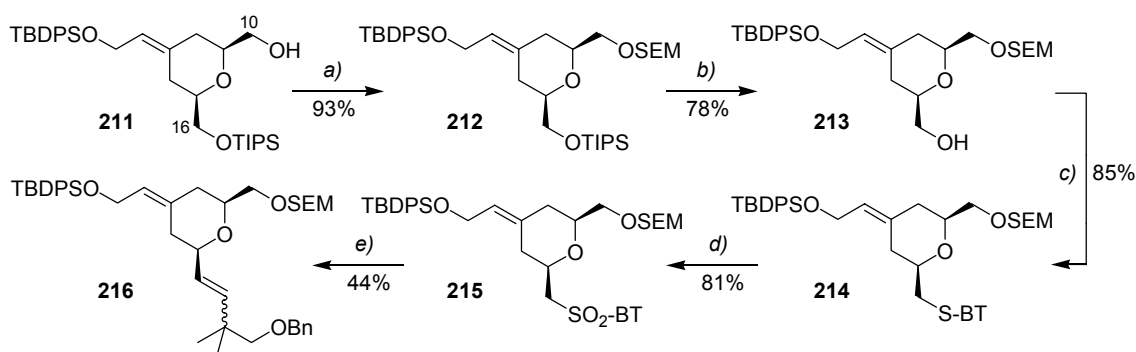
³¹⁴ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.

Olefinierung verlief allerdings erfolglos, da die Gegenwart des freien Alkohols zur Zersetzung des Edukts führte.³¹⁵ Andererseits trat beim Einsatz des geschützten Aldehyds **210a**, dessen Synthese im folgenden Kapitel beschrieben wird, überhaupt keine Reaktion des Startmaterials ein. Vermutlich bewirkt die PMB-Gruppe in der Nähe des Reaktionszentrums eine erhöhte sterische Abschirmung der Aldehydfunktion, so dass die Reaktivität des Substrats erheblich verringert ist.



Schema 74 Weitere offenkettige C17-C27-Aldehyde für die modifizierte Julia-Olefinierung: Reaktionsbedingungen: a) TPAP (0.2 eq), NMO (1.5 eq), 0°C, 30 min, 57% **209a** + 21% **202**.

Den Abschluss dieser Studien bildete die *one-pot* Julia-Olefinierung eines bereits vollständig funktionalisierten B-Ring-Sulfons. Damit sollte die Zersetzungstendenz des Sulfons unter den realen sterischen und elektronischen Verhältnissen im C10-C16-Segment von Bryostatatin 1 untersucht werden. Ferner wurde die Anpassung des von A. Vakalopoulos in großen Mengen zur Verfügung gestellten Alkohols **211** an die inverse Kupplungsstrategie erforscht (siehe Schema 75).



Schema 75 Synthese und Julia-Olefinierung eines vollständig funktionalisierten C10-C16-Sulfons: Reaktionsbedingungen: a) SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C → rt, 2 h; b) TBAF, THF, -20°C → -5°C, 2½ h; c) BT-SH, DIAD, PPh₃, THF, 0°C → rt, 3½ h; d) Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O, H₂O₂, EtOH/THF (3:1), 0°C → rt, 6 h, e) **189**, NaHMDS, THF, -78°C → -10°C, 3 h, *E:Z* = 2.3:1, (Barbier-Bedingungen).

³¹⁵ Im Gegensatz hierzu sind Julia-Olefinierungen im Beisein ungeschützter Hydroxyfunktionen durchaus möglich: (a) Takano, D.; Nagamitsu, T.; Ui, H.; Shiomi, K.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Kuwajima, I.; Omura, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2289. (b) Metternich, R.; Denni, D.; Thai, B.; Sedrani, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9632.

Die Überführung des Alkohols **211** in ein kupplungsfähiges C16-Sulfon setzte den Schutz der C10-Hydroxyfunktion voraus. Zwecks Untersuchung der Schutzgruppentoleranz unter Julia-Bedingungen erfolgte die Maskierung dieses Alkohols als SEM-Ether. Im Anschluss musste eine selektive Spaltung des TIPS-Ethers in Gegenwart von zwei weiteren Silylschutzgruppen herbeigeführt werden. Diese Transformation gelang über eine kinetisch kontrollierte TBAF-Entschützung, wobei eine exakte Temperaturführung einzuhalten war. Der erhaltene Alkohol **213** lieferte dann unter Mitsunobu-Bedingungen das korrespondierende Sulfid **214**, dessen Oxidation abermals durch eine molybdatkatalysierte Reaktion erfolgte. Hierbei konnte die Zugabe von THF eine Wiederauflösung des Sulfoxidniederschlags bewirken, so dass die Transformation nach relativ kurzer Reaktionszeit abgeschlossen war. Das resultierende Sulfon wurde schließlich unter den optimierten Olefinierungsbedingungen mit dem Modellaldehyd **189** umgesetzt. Aufgrund der beschriebenen Problematik stellte die 44%ige Ausbeute der isolierten Alkene **216** ein durchaus befriedigendes Ergebnis dar. Die schlechte *E*-Selektivität von 2.3:1 sollte jedoch durch die größere sterische Lenkung komplexer Aldehyde erheblich gesteigert werden können.

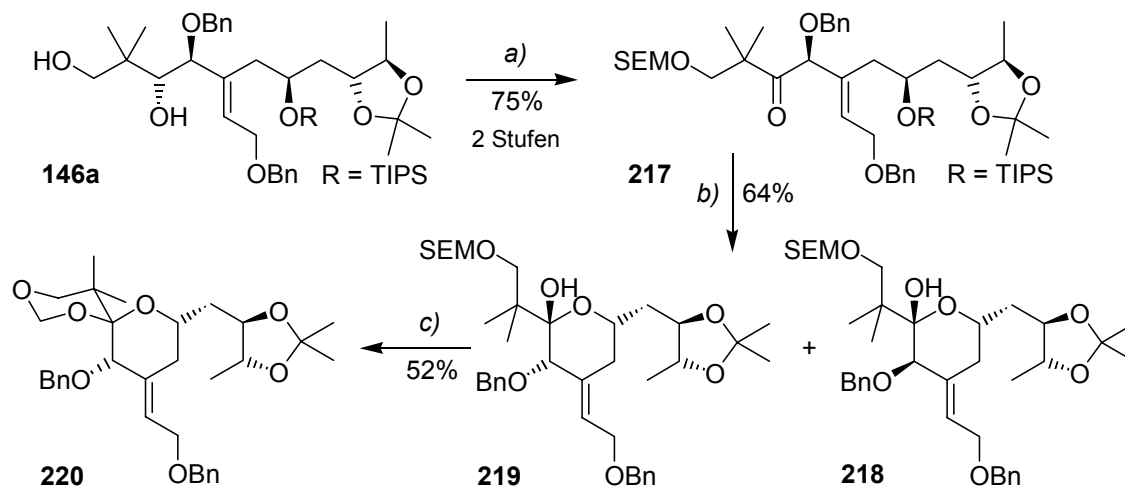
6.3 Zusammenfassung und Bewertung

Die durchgeführten Kupplungsstudien bestätigen die Möglichkeit der Verknüpfung der Bryostatin-Hauptfragmente nach einer inversen Kupplungsstrategie mittels der *one-pot* Julia-Olefinierung. Trotz des bewussten Einsatzes teilweise labiler Substrate wurden in fast allen Experimenten moderate Ausbeuten und, je nach Komplexität der Substrate, gute bis exzellente *E*-Selektivitäten erzielt. Ferner konnte die befürchtete baseninduzierte Fragmentierung/Epimerisierung an der aciden C20-Position des C-Fragments ausgeschlossen werden. Demgegenüber ist von einer Kupplung offenkettiger C17-C27-Aldehyde abzusehen, da eine Nebenreaktion unter Spaltung der C17/C18-Bindung die Ausbeute der Olefinierung vermindert. Die modifizierte Julia-Variante zeigte im übrigen eine hohe Toleranz gegenüber vielen Bausteinen mit unterschiedlichen Schutzgruppen, so dass eine hohe Kompatibilität dieser Methode mit den geschützten Hauptfragmenten anzunehmen ist.

Basierend auf den Ergebnissen der Kupplungsstudien sollte folglich die Verknüpfung der Naturstoffhälften unter Verwendung cyclischer C-Fragmente vorgenommen werden. Alternativ zum bereits synthetisierten C-Ring-Sulfon **187** kann dabei der Einsatz eines analogen C17-C27-Aldehyds erfolgen, dessen Darstellungsansatz im folgenden Kapitel erläutert wird.

7 Syntheseansatz zum C17-C27-Aldehyd

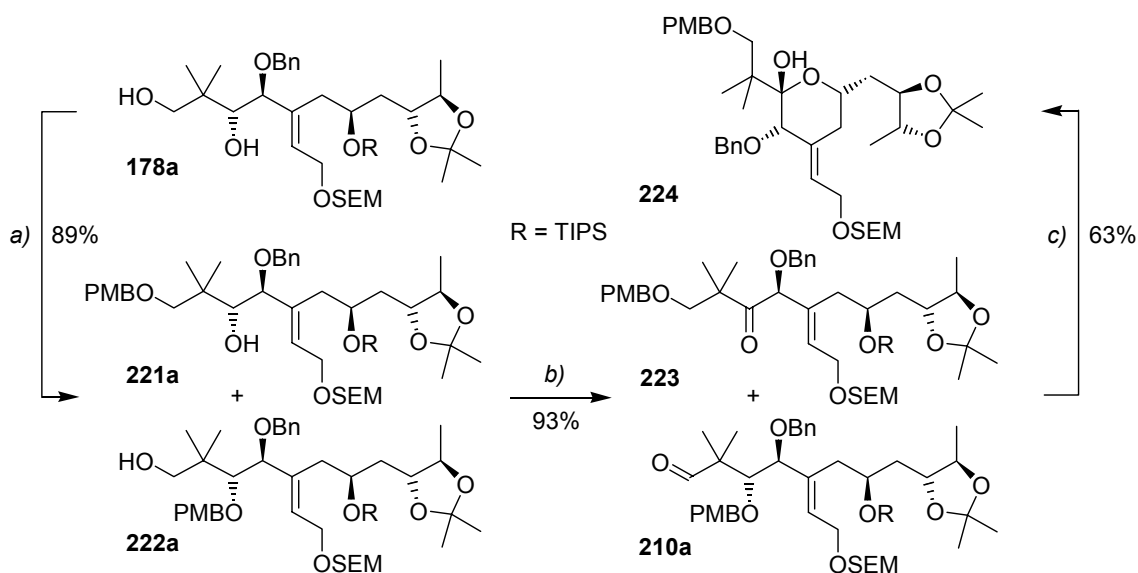
Auf Grundlage der beschriebenen Synthese des C-Ring-Sulfons **187** sollte der Zugang zu einem analogen Aldehyd ausgehend vom Diol **146** erfolgen. Anstelle der Sulfonbildung war zunächst eine selektive Schützung des Diols notwendig, so dass nach Oxidation, Cyclisierung und Methylketalbildung zwei weitere Transformationen (Entschützung, Oxidation) die Darstellung des C17-C27-Aldehyds abschließen würden.



Schema 76 Synthese des Lactols **219** und Spiroacetalbildung: Reaktionsbedingungen: a) 1. SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C, 2 h, 82%; 2. DMP, DCM, 2 h, 0°C, 91%; b) TBAF, H₂O, THF, 0°C → rt, 2½ h, **219**:**218** = 4.8:1; c) TMSOTf, TMSOMe, 2,2-Dimethoxypropan, 4Å MS, DCM, -78°C, 3 h.

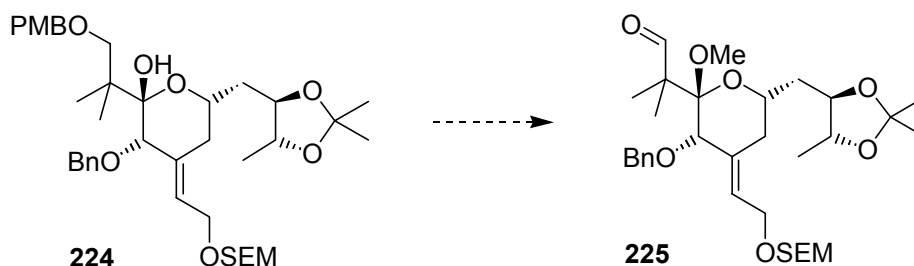
Der Einsatz von SEM-Chlorid konnte eine selektive Schützung des primären, neopentylischen Alkohols in **146a** bewirken, und auch die folgende Dess-Martin-Oxidation zum Keton **217** stellte kein Problem dar. Bei der anschließenden Cyclisierung wurde abermals ein Nebenprodukt beobachtet. In diesem Fall konnten die C20-Epimere **218** und **219** allerdings nicht getrennt werden. Die Schützung der Lactolfunktion musste so unter Einsatz des Gemisches erfolgen. Diese Transformation führte zu einer unerwarteten Fragmentierung der SEM-Gruppe. Nach verschiedenen Schützungsversuchen unter sauren Bedingungen entstand jeweils das Spiroacetal **220**. Seine Bildung beruhte auf der Spaltung der Etherfunktion innerhalb der Silylschutzgruppe, so dass schließlich ein durch die geminale Dimethylgruppe begünstigter Ringschluss zum Spirocyclus **220** erfolgte. Aufgrund dieser unerwarteten Reaktivität und der zu diesem Zeitpunkt noch nicht erforschten basischen Lactolschützung musste eine Anpassung des Schutzgruppenkonzepts vorgenommen werden. Anstelle der SEM-Gruppe bot sich die Einführung der stabileren PMB-Gruppe an, deren spätere Abspaltung unter oxidativen Bedingungen möglich sein sollte.

Im Gegensatz zur SEM-Schützung verlief die Einführung der PMB-Gruppe am Monobenzylether **178a** weniger selektiv. Ein erster Versuch unter Standardbedingungen in DMF ergab ein Verhältnis von 2.6:1 der regioisomeren Produkte **221a** und **222a**. Daraufhin erfolgte ein Wechsel des Lösungsmittels, um die Reaktivität des PMB-Chlorids zu erniedrigen. In THF trat zunächst überhaupt kein Umsatz ein, so dass der Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid erforderlich war. Auf diese Weise konnte eine akzeptable Selektivität von 5.7:1 erzielt werden (Schema 77). Die untrennbaren Produkte wurden anschließend gemeinsam in den folgenden Umsetzungen eingesetzt. Nach der in sehr guten Ausbeuten verlaufenden Dess-Martin-Oxidation zu den Carbonylen **223** und **210a** generierte die TBAF-induzierte Abspaltung der TIPS-Gruppe schließlich ein trennbares Gemisch des Lactols **224** und einem zu **210a** analogen offenkettigen Alkohol. Dabei führte der Gebrauch von TBAF/H₂O zur Bildung von Epimerengemischen bezüglich des Stereozentrums an C20, wohingegen unter annähernd neutralen Bedingungen mit TBAF/AcOH ausschließlich das gewünschte Produkt **224** erhalten wurde.



Schema 77 Synthese des Lactols **224**: Reaktionsbedingungen: a) PMB-Cl, Bu₄NI (kat.), THF, rt, 1 d, **221a**:**222a** = 5.7:1; b) DMP, DCM, 2 h, 0°C; c) TBAF/AcOH (1:1), THF, rt, 9 d, 63% **224** + 9% TIPS-entschützter Aldehyd **210a**.

Bevor nun die Kupplung dieses Bausteins mit der Nordhälfte untersucht werden kann, muss das Lactol **224** in ein Methylketal überführt werden, das nach DDQ-Entschützung zum benötigten Aldehyd **225** oxidiert werden soll.



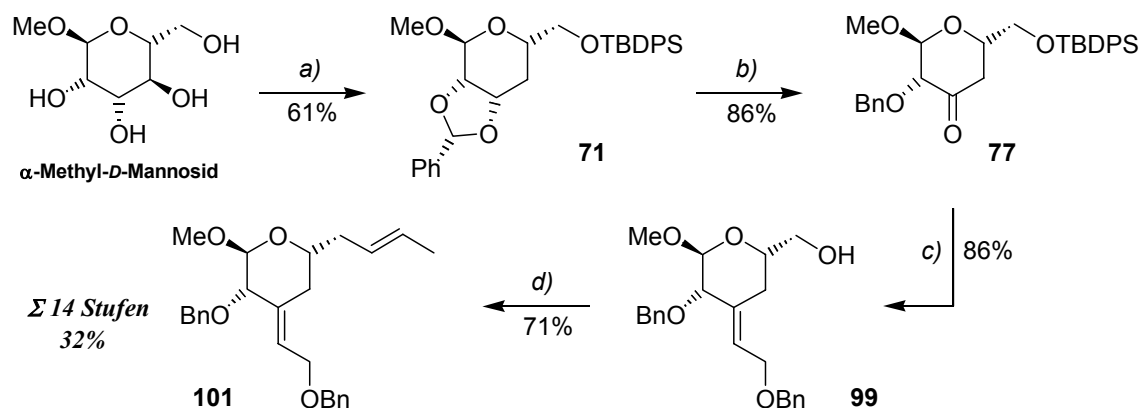
Schema 78 Abschluss der Synthese des differenzierten C17-C27-Aldehyds

8 Fazit und Ausblick

8.1 Fazit

Die synthetisch ausgerichtete Arbeit lieferte in erster Linie den Zugang zur vollständig differenzierten, kupplungsfähigen C17-C27-Südhälfte von Bryostatatin 1.

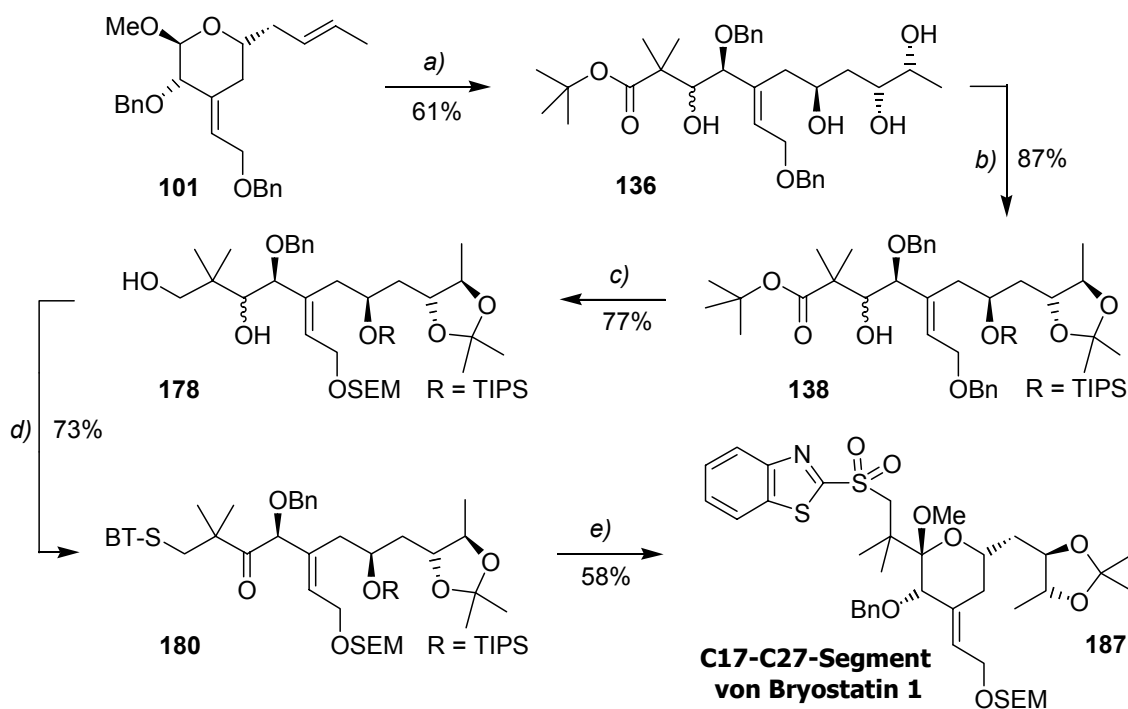
Im ersten Teil der Arbeit wurde die Darstellung des C19-C27-Schlüsselfragments erforscht. Als Ausgangsmaterial diente hierbei das wohlfeile α -Methyl-*D*-Mannopyranosid, dessen gesamte C₆-Kohlenstoffkette inklusive zweier Stereozentren auf das Bryostatatin-C-Ring-Gerüst übertragen werden konnte. Geschickte Schutzgruppenmanipulationen sowie die Defunktionalisierung des C20-Alkohols ermöglichten zunächst eine komplette Differenzierung sämtlicher Hydroxyfunktionen und legten somit die Grundlage für die Einführung bzw. den Ausbau der olefinischen Seitenketten. Diese Transformationen erfolgten über zwei alternative Synthesewege. Dabei erwies sich die frühe Etablierung der exocyclischen Doppelbindung einer frühzeitigen Einführung der 1-Propenyleinheit an C24 als überlegen. Letzteres gelang über die Anwendung einer Takai-Reaktion, durch welche gute Ausbeuten und *E*-Selektivitäten erzielt werden konnten. Im Gegensatz dazu bereitete der kontrollierte Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung zunächst erhebliche Schwierigkeiten. Erst der Einsatz eines chiralen HWE-Reagenzes vermochte die *Z*-Selektivität der Reaktion umzukehren, so dass schließlich hervorragende Diastereomerenüberschüsse von >96% resultierten.



Schema 79 Synthese des C19-C27-Schlüsselfragments: a) 1. TBDPSCl, Imidazol, DMF, 0°C; 2. Benzaldehyddimethylacetal, *p*-TsOH, THF, rt, 66% (2 Stufen); 3. N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, Toluol, rt, 97%; 4. Bu₃SnH, AIBN (kat.), Toluol, 95%; b) 1. LiAlH₄/AlCl₃, -20°C, 90%; 2. DMP, DCM, 0°C → rt, 96%; c) 1. (MeO)₂P(O)CH₂CO₂(-)-menthyl, NaH, THF, rt, dann **77**, -78°C, 3h, 94%; 2. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 96%; 3. NaH, THF, rt, dann BnBr, Bu₄NI, THF, rt, 92%; 4. TBAF, THF, 0°C → rt, 99%; d) 1. Tf₂O, Collidin, DCM, -78°C; 2. Bu₄NCN, MeCN, -40°C → 0°C, 98% (2 Stufen); 3. DIBAH, DCM, -78°C, 45 min; 4. CrCl₂, CH₃CHI₂, THF, rt, 73% (2 Stufen).

Im zweiten Teil konnte die Synthese des kupplungsfähigen C17-C27-Bausteins erfolgreich abgeschlossen werden. Nach der diffizilen Entschützung des Methylacetals lieferte eine Reformatsky-Reaktion ein C₂-verlängertes, offenkettiges Substrat, welches im Anschluss einer

Sharpless AD-Reaktion unterworfen wurde. Intensive Optimierungsstudien dieser Reaktion unter Verwendung aller kommerziell erhältlichen Liganden sowie neuartiger Alkin-Cinchona-Alkaloide hatten zuvor gezeigt, dass hervorragende Selektivitäten an cyclischen Strukturen zu erzielen waren. Aufgrund einer unmöglichen Produkttrennung musste die Dihydroxylierung allerdings an linearen Alkenen erfolgen, so dass ein Diastereomerüberschuss von 68% resultierte. Nach der differenzierenden Schützung von vier Hydroxyfunktionen schloss sich eine selektive Debenzylierung des primären Benzylethers an. Detaillierte Entschützungsversuche an fortgeschritteneren Fragmenten hatten sich als nicht durchführbar erwiesen. Ein weiterer Schlüsselschritt beinhaltete die Einführung des Thioethers an C17, aus der ein vollständig funktionalisiertes, offenkettiges C-Segment resultierte. Im Anschluss erfolgte die Wiederherstellung des THP-Systems unter milden Desilylierungsbedingungen. Diese Transformation bereitete unerwartete Schwierigkeiten, da eine Deprotonierung des aciden Protons an C20 zur Epimerisierung bzw. zum Austritt von Benzylalkohol führte. In zwei weiteren Stufen konnte schließlich die stereoselektive Darstellung des kupplungsfähigen C17-C27-Fragments abgeschlossen werden. Dabei erwies sich insbesondere die Bildung des Methylketals als problematisch, welche über eine unkonventionelle Methode unter basischen Bedingungen gelang.



Schema 80 Abschluss der Synthese des C17-C27-Fragments von Bryostatin 1: Reaktionsbedingungen: *a)* 1. TfOH (1.5 eq), MeCN/H₂O, (10:1), 80°C, 88% (nach zwei Cyclen); 2. (CH₃)₂C(Br)CO₂^tBu, Zn (aktiviert), THF, rf, 92%; 3. OsO₄ (0.01 eq, 2.5wt.% Lsg. in ^tBuOH), (DHQD)₂PYR (0.1 eq), MeSO₂NH₂ (1 eq), K₃FeCN₆ (3 eq), K₂CO₃ (3 eq), ^tBuOH/H₂O (1:1), 0°C, 75% Gesamtausbeute; *b)* 1. PPTS, (CH₃)₂C(OMe)₂, Aceton, rt, 94%; 2. TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C, 92%; *c)* 1. Pd(OH)₂/C, Cyclohexadien/EtOH (1:2), rf, 86%; 2. SEMCl, *i*Pr₂EtN, DCM, 0°C, 95%; 3. LiAlH₄, THF, 0°C → rt, 94%; *d)* 1. MsCl, Et₃N, 4-DMAP, DCM, 0°C; 2. DMP, DCM, 0°C → rt, 93% (2 Stufen); 3. BT-SNa, 15-Krone-5, DMF, 65°C, 79%; *e)* 1. TBAF/AcOH, THF, 73%; 2. MeI, NaH, DMF, -40°C, 80%; 3. Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O, H₂O₂, EtOH, 0°C → rt, 73%.

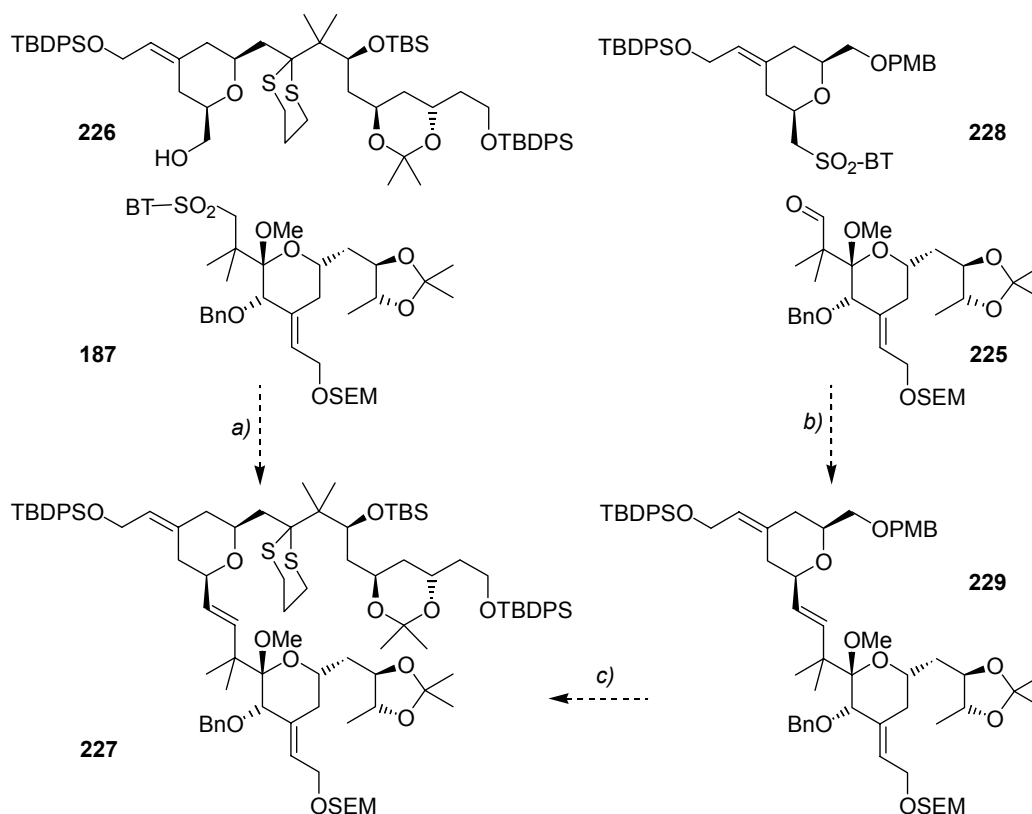
Ausgehend von α -Methyl-*D*-Mannopyranosid wurde im Arbeitskreis von Professor H. M. R. Hoffmann erstmalig die Synthese des vollständig funktionalisierten und differenzierten C-Fragments von Bryostatın 1 abgeschlossen. Dabei wurden 28 lineare Schritte benötigt und eine Gesamtausbeute von 3.9% (90% pro Stufe) erzielt.³¹⁶

In Studien zur Verknüpfung der Hauptfragmente über eine modifizierte Julia-Olefinierung konnte die Kompatibilität dieser Methode mit dem gewählten Schutzgruppenkonzept und der basenlabilen Struktur des C17-C27-Bausteins bewiesen werden. Versuche mit einer inversen Anordnung der Kupplungsfunktionalitäten verliefen an einfachen und komplexen Modellsystemen erfolgreich. Dabei wurden in Abhängigkeit der Substratkomplexität gute bis exzellente *E*-Selektivitäten erzielt. Im letzten Teil der Arbeit konnten schließlich die Grundlagen für die Synthese eines C-Ring-Aldehyds erforscht werden. Es stehen nun nur noch drei weitere Transformationen aus, bevor eine Verknüpfungsreaktion mit einem B-Ring-Sulfon möglich sein sollte.

³¹⁶ M. C. Seidel vermochte die nach der Öffnung des THP-Systems erarbeitete Synthesesequenz erfolgreich auf die Darstellung eines Bryostatın 3 C-Ring-Fragments zu übertragen.

8.2 Ausblick

Die im Rahmen dieser Dissertation erreichte, stereoselektive Darstellung der Bryostatin 1 Süd­hälfte ermöglicht die Fortführung der anvisierten Totalsynthese des Naturstoffs. Den ersten Schritt bildet dabei die Verknüpfung der beiden Hälften über eine modifizierte Julia-Olefinierung. Hierzu bieten sich zwei alternative Kupplungsoptionen an. Bei Verwendung eines C-Ring-Sulfons kann dieses direkt mit der nördlichen Hemisphäre verknüpft werden, wohingegen der Gebrauch eines C-Ring Aldehyds zunächst die Kupplung mit einem B-Ring-Sulfon voraussetzt (siehe Kapitel 3). Nach der Julia-Reaktion zum B/C-Ringsystem **229** ist dann die Generierung der kompletten C1-C27-Einheit **227** möglich (Schema 81).

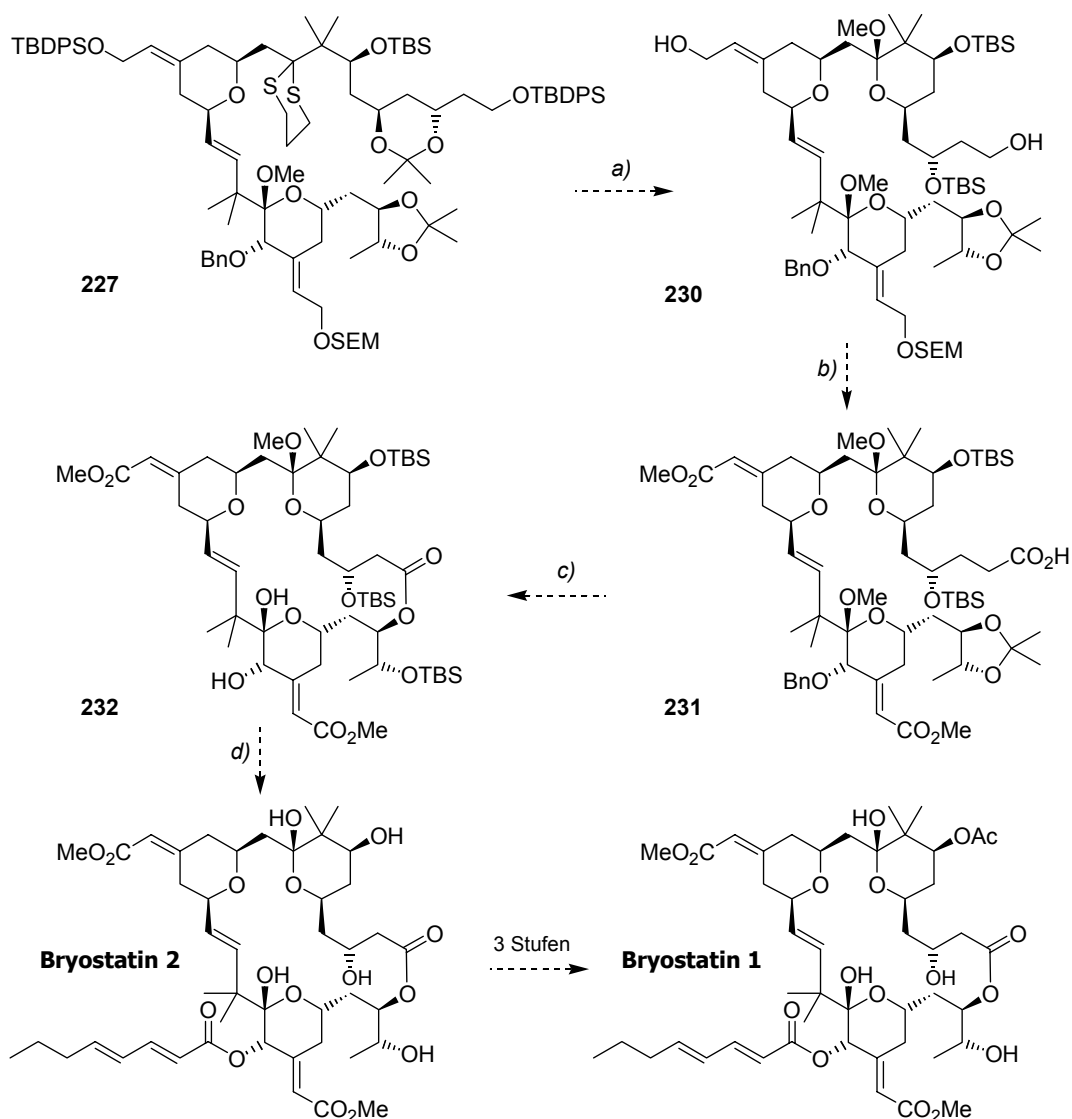


Schema 81 Auf dem Weg zur Bryostatin 1 Totalsynthese, Fragmentkupplungen: Einzelschritte: a) 1. Oxidation von **226**; 2. **187**, Aldehyd, NaHMDS, THF; b) NaHMDS, THF; c) 1. DDQ; 2. Triflatbildung; 3. ^tBuLi, HMPA, THF, dann A-Fragment.

Ausgehend vom gemeinsamen Intermediat **227** würde zunächst eine Dithianenschutzung mit anschließender Cyclisierung zu einem geschützten B-Ring Acetal erfolgen (Schema 82). Nach Silylierung der freien, sekundären Hydroxyfunktion sollte dann eine selektive Spaltung der primären TBDPS-Ether mit TBAF/AcOH möglich sein.³¹⁷ Zur Entschützung des SEM-Ethers könnte eine milde Entschützungsmethode mit Magnesiumbromid dienen,³¹⁸ so dass eine anschließende bis-Oxidation der beiden Allylalkohole nach Masamune zwei Methylesterfunktionen generieren würde. Zwei sequentielle Oxidationen des Alkohols an C1

³¹⁷ Während der Bryostatin 3 Totalsynthese nach Nishiyama/Yamamura blieben die TBS-Schutzgruppen unter diesen Bedingungen unangetastet.

³¹⁸ Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1447.

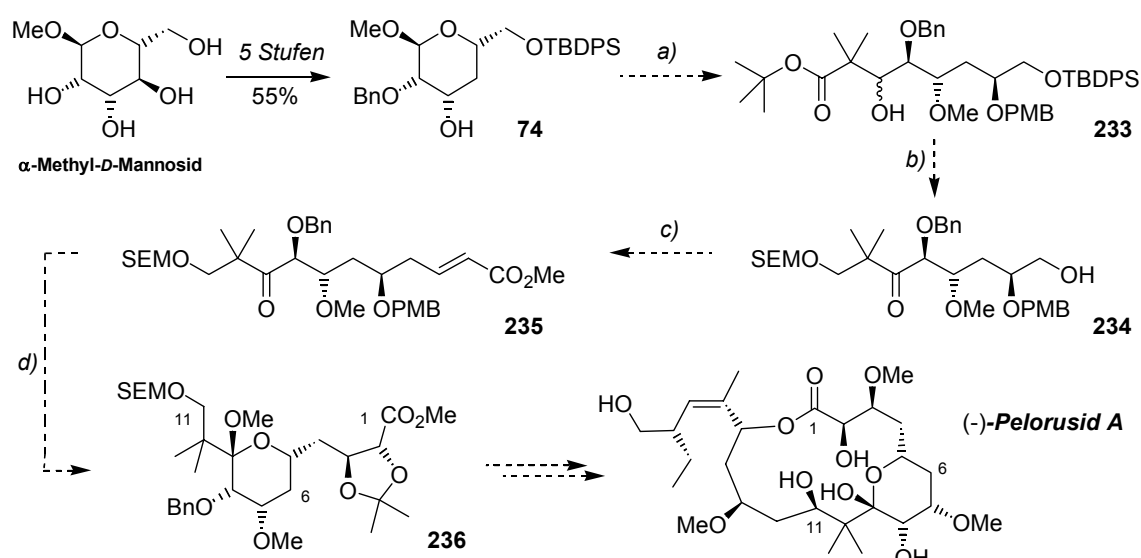


Schema 82 Auf dem Weg zur Bryostatin 1 Totalsynthese, Endgame: Einzelschritte: a) 1. Dithianenschutzung; 2. PPTS, HC(OMe)₃, Me₂C(OMe)₂, MeOH; 3. TBSCl; 4. TBAF/AcOH; b) 1. MgBr₂; 2. MnO₂, dann MeOH/NaCN/AcOH; 3. Oxidation zum Aldehyd; 4. Kraus-Oxidation; c) 1. PPTS; 2. Benzylenschutzung; 3. Makrolactonisierung; 4. TBSCl; d) 1. (*E,E*)-2,4-Octadiensäure; 2. HF, MeCN.

zur freien Säure sowie zwei Schutzgruppenmanipulationen sollten im Folgenden zu einem Substrat für die Makrolactonisierung führen. Dieser Ringschluss verlief bereits, trotz der Gegenwart der freien Hydroxyfunktion an C26, während den Bryostatin Totalsynthesen nach Masamune und Nishiyama/Yamamura erfolgreich. Nach der selektiven TBS-Schätzung des zugänglicheren Alkohols an C26 könnte schließlich der Einbau der Octadieneinheit erfolgen. Die Abspaltung der verbleibenden Schutzgruppen würde schließlich zum Bryostatin 2 führen, welches nach einer literaturbekannten Methode³¹⁹ in drei zusätzlichen Schritten zu Bryostatin 1 umgewandelt werden kann.

³¹⁹ Pettit, G. R.; Sengupta, D.; Herald, C. L.; Sharkey, N. A.; Blumberg, P. M. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 856.

Die vorgestellte Reaktionssequenz zum C-Segment von Bryostatin 1 könnte weiterhin zur Synthese des (-)-Pelorusid A genutzt werden. Das C1-C11-Fragment dieses 16-gliedrigen Makrolids weist eine enge strukturelle Verwandtschaft zum C17-C27-Baustein der Bryostatine auf (siehe Schema 83). (+)-Pelorusid A wurde erstmalig im Jahre 2000 aus dem marinen Schwamm *Mycale hentscheli* isoliert und ist ein potenter Inhibitor der Zell-Proliferation.³²⁰ Trotz einer hohen Ähnlichkeit mit dem Pharmakophor der Bryostatine konnte allerdings ein PKC-unabhängiger Wirkmechanismus nachgewiesen werden.³²¹ Aufgrund seiner vielversprechenden biologischen Eigenschaften besteht ein starkes Interesse an einem synthetischen Zugang, so dass bereits mehrere Fragmentsynthesen³²² sowie eine Totalsynthese³²³ existieren.



Schema 83 Synthese des C1-C11-Fragments von (-)-Pelorusid A: Einzelschritte: a) 1. Methylierung; 2. Entschützung anomeres Zentrum; 3. Reformatsky; 4. PMBCl; b) 1. Esterreduktion; 2. SEMCl; 3. Oxidation; 4. TBAF; c) 1. Triflatbildung; 2. Cyanidbildung; 3. Reduktion zum Aldehyd; 4. Wittig; d) 1. DDQ; 2. Methylketalbildung; 3. Sharpless AD; 4. Schützung des Diols.

Der in fünf Stufen und hoher Ausbeute aus α -Methyl-D-Mannopyranosid erhaltene Alkohol **74** könnte unter Verwendung der erforschten Bryostatin-C-Segment Schlüsselreaktionen zum zentralen C1-C11-Strukturelement des (-)-Pelorusids A transformiert werden. Nach drei Schutzgruppenmanipulationen und der ringöffnenden Reformatsky-Reaktion würde der Ester **233** resultieren, welcher in vier einfachen Stufen in das Keton **234** überführt werden könnte. Die anschließende C₃-Verlängerung zum Olefin **235** sollte über eine zweistufige Cyanidbildung

³²⁰ West, L. M.; Northcote, P. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 445.

³²¹ (a) Hood, K. A.; Backstrom, B. T.; West, L. M.; Northcote, P. T.; Berridge, M. V.; Miller, J. H. *Anti-Cancer Drug Design* **2001**, *16*, 155. (b) Hood, K. A.; West, L. M.; Rouwé, B.; Northcote, P. T.; Berridge, M. V.; Wakefield, S. J.; Miller, J. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3356.

³²² (a) Patterson, I.; Di Francesco, M. E.; Kühn, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599. (b) Ghosh, A. K.; Kim, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3967. (c) Ghosh, A. K.; Kim, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7659. (d) Taylor, R. E.; Jin, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4959. (e) Liu, B.; Zhou, W.-S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 71. (f) Engers, D. W.; Bassindale, M. J.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 663. (g) Gurjar, M. K.; Pedduri, Y.; Ramana, C. V.; Puranik, V. G.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 387.

³²³ Liao, X.; Wu, Y.; De Brabander, J. K. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1686.

und einer nachfolgenden Reduktion und Wittig-Reaktion des erhaltenen Aldehyds möglich sein. Weitere Schutzgruppenmanipulationen sowie eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless würden schließlich zum vollständig funktionalisierten C1-C11-Segment **236** von (-)-Pelorusid A führen. Dieses ist bis auf eine differente Schutzgruppenstrategie mit einem Intermediat der bisher einzigen Totalsynthese Naturstoffs nach De Brabander *et al.*³²⁵ identisch. Damit wäre der Zugang zum (-)-Pelorusid A ausgehend vom Methylacetal **236** über diese bekannte Synthesesequenz möglich.

9 Experimenteller Teil

9.1 Vorbemerkungen

Alle luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoff- bzw. Argonatmosphäre durchgeführt. Alle kommerziell erhältlichen Reagentien wurden - sofern nicht anders vermerkt - ohne zusätzliche Reinigungsvorgänge eingesetzt. Es wurden ausschließlich vordestillierte bzw. absolutierte Lösemittel eingesetzt: MTB-Ether und Petrolether wurden von CaCl_2/KOH , THF und Et_2O von Natrium/Benzophenon, Dichlormethan von CaH_2 abdestilliert, Acetonitril wurde zunächst über Kaliumpermanganat refluxiert und dann abdestilliert, Methanol von Magnesium abdestilliert.

Für **Säulenchromatographie** wurde Kieselgel der Firma Barker der Korngröße 0.04-0.06 mm verwendet. **Analytische Dünnschicht-Chromatographie** wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) sowie diverser Färbereagentien.

$^1\text{H-NMR}$ - (bei 200, 400 bzw. 500 MHz) und **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** (bei 50, 100 bzw. 125 MHz) wurden auf Spektrometern der Marken Bruker WP-200 SY, AM-400 und AM-500 gemessen. Sofern nicht anders angegeben wurde CDCl_3 als Lösemittel sowie Tetramethylsilan als interner Standard verwendet. **$^1\text{H-NMR}$** -Verschiebungen sind in ppm auf einer δ -Skala aufgelistet. Die folgenden Abkürzungen wurden zur Beschreibung der Multiplizitäten verwendet: **s** = Singulett, **d** = Dublett, **t** = Triplett, **q** = Quartett, **qui** = Quintett, **m** = Multiplett, **dd** = Doppeldublett, **dt** = Doppeltriplett, **dq** = Doppelquartett, **b** = breites Signal.

Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz) angegeben. **$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$** wurden auf CDCl_3 geeicht (77.0 ppm). C-H-Kopplungen wurden durch Breitbandeinstrahlung unterdrückt. Durch DEPT-Experimente wurden primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffatome zugeordnet. In Einzelfällen wurden zur eindeutigen Bestimmung von Konfigurationen ($^1\text{H}, ^1\text{H}$)-COSY-NMR und ($^1\text{H}, ^1\text{H}$)-NOE-Experimente durchgeführt. $^1\text{H-NMR}$ - bzw. $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale wurden soweit es die Ergebnisse zulassen Atomkernen zugeordnet.

Infrarot-Spektren wurden mit einem Elektrophotometer Perkin Elmer 580 aufgenommen. Die Proben wurden entweder in CHCl_3 gelöst oder nach der Golden Gate ATR Methode pur verwendet. Die Bandenlagen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenformen sind wie folgt beschrieben: **br** = breit, **w** = schwach, **m** = mittel, **s** = stark.

Massenspektren (MS, HR-MS) wurden mit den Geräten MAT 312 und Autospec der Firma VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV und der jeweils angegebenen Meßtemperatur aufgenommen. Die relativen Intensitäten sind in Prozent bezogen auf das Basissignal angegeben.

Massenspektren (ESI-MS) wurden mit dem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma (Alliance 2695).

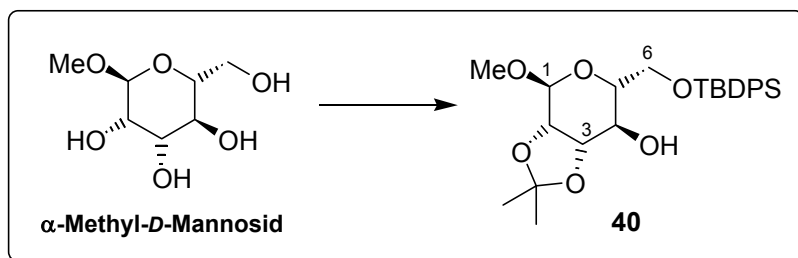
Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 341 gemessen. Die verwendete Wellenlänge, die Temperatur, das Lösungsmittel und die Konzentration (in 10 mg/ml) der Messsubstanz sind angegeben.

Gaschromatogramme sind mit einem HP 6890-II der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kapillarsäule (25 m, Firma Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen worden, wobei Stickstoff als Trägergas diente.

Nomenklatur und Atomlagen wurden willkürlich und nicht nach IUPAC-Regeln entsprechend nummeriert, um die Zuordnung nachvollziehbar zu gestalten.

9.1 Experimente zu Kapitel 5.1

Darstellung von 6-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-7-ol **40**



In 400 ml DMF werden 19.41 g (100 mmol, 1 eq) α -Methyl-*D*-Mannosid gegeben (keine vollständige Auflösung) und bei 0°C werden 7.48 g (110 mmol, 1.1 eq) Imidazol hinzugefügt. Zur Lösung werden 31.2 ml (120 mmol, 1.2 eq) TBDPSCl zugetropft und 1 h bei 0°C gerührt. Während der Reaktion löst sich der Feststoff auf. Anschließend werden 4.65 g (20 mmol, 0.2 eq) wasserfreie CSA und 13.4 ml (140 mmol, 1.4 eq) 2-Methoxypropen hinzugegeben. Die Reaktion wird 17 h bei rt gerührt und dann durch Zugabe von ca. 30 ml Wasser gequencht. Nachdem 15 min gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether. Die Reaktionsmischung wird auf ges. NaHCO₃-Lösung gegeben und die wässrige Phase einmal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird säulen-chromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 31.23 g (66.14 mmol), 66%, farbloses, viskoses Öl

Summenformel: C₂₆H₃₆O₆Si (472.23)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.75-7.64 (m, 4H, *o*-Ar-*H*), 7.47-7.33 (m, 6H, *m,p*-Ar-*H*), 4.88 (s, 1H, H-1), 4.14 (dd, ³J=6.6 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-3), 4.11 (dd, ³J=5.9 Hz, ³J=0.7 Hz, 1H, H-2), 3.92 (dd, ²J=10.7 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-6_a), 3.89 (dd, ²J=10.7 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-6_b), 3.80 (dd, ³J=9.3 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H, H-4), 3.65-3.59 (m, 1H, H-5), 3.34 (s, 3H, O-CH₃), 2.72 (bs, 1H, OH), 1.50/1.35 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.07 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 135.65/135.58 (3°, *o*-Ar-*C*), 133.07/132.92 (4°, Ar-*C*), 129.83/129.81 (3°, *p*-Ar-*C*), 127.78/127.73 (3°, *m*-Ar-*C*), 109.50 (4°, C(CH₃)₂), 98.24 (3°, C-1), 78.15 (3°, C-2), 75.29 (3°, C-3), 70.65/69.42 (3°, C-4/-5), 64.42 (2°, C-6), 54.87 (1°, O-CH₃), 27.86/26.10 (1°, C(CH₃)₂), 26.78 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.20 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

IR 3457 (bw), 2930 (m), 2856 (w), 1472 (w), 1427 (m), 1373 (m), 1220 (m), 1141 (m), 1086 (s), 1084 (m), 1008 (m), 972 (m), 858 (m), 787 (w), 739 (m), 700 (s), 654 (w), 613 (m), 590 (w), 561 (w).

MS (100°C) 457 (M⁺-CH₃, 4), 415 (15), 383 (6), 325 (17), 297 (7), 283 (6), 279 (21), 259 (4), 253 (10), 247 (13), 241 (25), 223 (8), 219 (20), 204 (15), 199 (72), 181 (14), 163 (27), 135 (15), 115 (27), 100 (17), 84 (100), 74 (55), 69 (28).

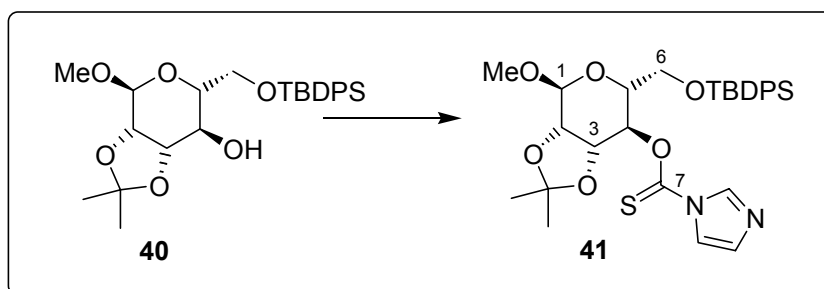
HR-MS C₂₅H₃₃O₆Si = M⁺-CH₃ ber.: 457.2046 gef.: 457.2047

Daten für das Triol (1. Stufe):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.76-7.56 (m, 4H, *o*-Ar-H), 7.47-7.28 (m, 6H, *m,p*-Ar-H), 4.68 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 3.93 (dd, ²J=10.7 Hz, ³J=5.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.89 (dd, ²J=10.7 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-6_b), 3.90 (bs, 1H, H-2), 3.84-3.76 (m, 2H, H-3/-4), 3.66-3.57 (m, 1H, H-5), 3.30 (s, 3H, O-CH₃), 3.18 (bs, 1H, OH), 3.01 (bs, 1H, OH), 2.58 (bd, J=3.8 Hz, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 135.58 (3°, *o*-Ar-C), 133.80/132.75 (4°, Ar-C), 129.93/129.91 (3°, *p*-Ar-C), 127.82/127.81 (3°, *m*-Ar-C), 100.55 (3°, C-1), 71.63 (3°, C-3), 70.55 (3°, C-5), 70.41 (3°, C-4), 70.27 (3°, C-2), 65.28 (2°, C-6), 54.88 (1°, O-CH₃), 26.81 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.16 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

Darstellung von Imidazol-1-carbothionsäure *O*-[6-(*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy-methyl)-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-7-yl] ester **41**



In 8 ml Toluol werden 1.98 g (4.20 mmol, 1 eq) Alkohol **40** gelöst und 973 mg (5.46 mmol, 1.3 eq) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird 3 h bei 110°C rückflussiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in wenig DCM gelöst. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 2.29 g (3.93 mmol), 94%, gelbliches, viskoses Öl

Summenformel: C₃₀H₃₈N₂O₆SSi (582.22)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 8.31 (s, 1H, Im-H), 7.65-7.59 (m, 4H, *o*-Ar-H), 7.56 (s, 1H, Im-H), 7.41-7.27 (m, 6H, *m,p*-Ar-H), 7.05 (dd, J=1.6 Hz, J=0.7 Hz, Im-H), 5.89 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=7.1 Hz, 1H, H-4), 4.98 (s, 1H, H-1), 4.41 (dd, ³J=7.1 Hz, ³J=5.6 Hz, 1H, H-3), 4.21 (d, ³J=5.6 Hz, 1H, H-2), 3.93-3.87 (m, 1H, H-5), 3.78 (dd, ²J=11.4 Hz, ³J=5.2 Hz, 1H, H-6_a), 3.75 (dd, ²J=11.4 Hz, ³J=4.0 Hz, 1H, H-6_b), 3.42 (s, 3H, O-CH₃), 1.58/1.35 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.01 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

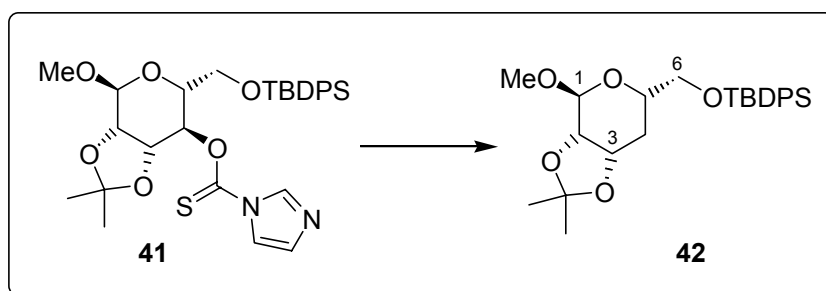
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 182.85 (4°, C-7), 136.54 (3°, Im-C), 135.59/135.40 (3°, *o*-Ar-C), 133.02/132.77 (4°, Ar-C), 130.04 (3°, Im-C), 129.77/129.72 (3°, *p*-Ar-C), 127.63/127.56 (3°, *m*-Ar-C), 118.17 (3°, Im-C), 110.40 (4°, C(CH₃)₂), 97.94 (3°, C-1), 78.90 (3°, C-2), 75.63/75.33 (3°, C-3/-4), 68.79 (3°, C-5), 63.17 (2°, C-6), 55.06 (1°, O-CH₃), 27.44/26.17 (1°, C(CH₃)₂), 26.67 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.07 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

IR 2931 (m), 2857 (w), 1464 (w), 1428 (w), 1386 (m), 1321 (w), 1282 (m), 1218 (s), 1137 (m), 1089 (s), 999 (s), 932 (m), 823 (m), 784 (w), 739 (m), 701 (s), 700 (s), 652 (m), 614 (m), 589 (w).

MS (140°C) 567 ($M^+ - CH_3$, 3), 527 (15), 526 (36), 525 (100), 465 (18), 398 (6), 340 (14), 338 (6), 310 (13), 309 (51), 297 (6), 283 (24), 279 (17), 253 (10), 249 (42), 241 (27), 223 (10), 213 (17), 199 (44), 185 (24), 163 (19), 135 (29), 115 (68), 73 (37).

HR-MS $C_{29}H_{35}N_2O_6SSi = M^+ - CH_3$ ber.: 567.1985 gef.: 567.1984

Darstellung von *tert*-Butyl-(4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-6-ylmethoxy)-diphenyl-silan **42**



In einer ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Apparatur (Dreihalskolben, Rückflusskühler) werden 23.53 g (40.42 mmol, 1 eq) des Thiocarbamats **41**, gelöst in 210 ml Toluol, gegeben und mit 14.94 ml (56.59 mmol, 1.4 eq) Tributylzinnhydrid versetzt. Nach Zugabe von 79.7 mg (0.485 mmol, 0.012 eq) AIBN wird die Lösung auf 110°C erhitzt. Beim Aufheizen setzt bei ca. 90°C eine heftige Gasentwicklung ein (Zerfall des Radikalstarters) und die gelbe Lösung entfärbt sich. Es wird 3 h bei 110°C gerührt. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE pur → MTB:PE = 1:20).

Ausbeute: 17.59 g (38.56 mmol), 95%, farbloses Öl

Summenformel: $C_{26}H_{36}O_5Si$ (456.23)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.71-7.66 (m, 4H, *o*-Ar-H), 7.45-7.34 (m, 6H, *m,p*-Ar-H), 4.93 (s, 1H, H-1), 4.34 (ddd, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=5.6$ Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, $^3J=5.6$ Hz, $^3J=0.9$ Hz, 1H, H-2), 3.80-3.72 (m, 2H, H-6), 3.65-3.58 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 3H, O- CH_3), 1.89 (ddd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.52 (ddd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=9.6$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.48/1.33 (s, 2x3H, $C(CH_3)_2$), 1.06 (s, 9H, $SiPh_2C(CH_3)_3$).

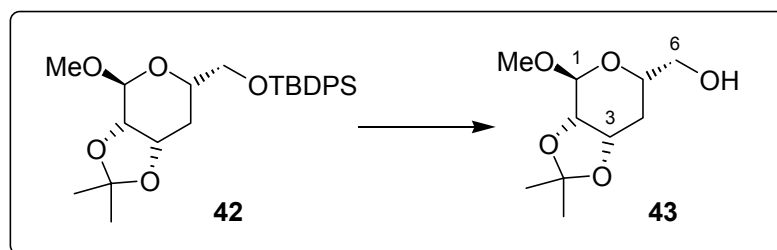
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 135.63/135.62 (3°, *o*-Ar-C), 133.48/132.46 (4°, Ar-C), 129.65/129.63 (3°, *p*-Ar-C), 127.65/127.64 (3°, *m*-Ar-C), 108.82 (4°, $C(CH_3)_2$), 98.71 (3°, C-1), 73.22 (3°, C-2), 70.92 (3°, C-3), 67.04 (3°, C-5), 66.56 (2°, C-6), 54.78 (1°, O- CH_3), 30.60 (2°, C-4), 28.09/26.75 (1°, $C(CH_3)_2$), 26.78 (1°, $SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.22 (4°, $SiPh_2C(CH_3)_3$).

IR 3071 (w), 2956 (w), 2931 (m), 1472 (w), 1428 (m), 1381 (m), 1369 (m), 1219 (m), 1166 (w), 1137 (s), 1080 (s), 1052 (s), 999 (s), 966 (m), 855 (m), 823 (m), 791 (m), 740 (m), 700 (s), 658 (w).

MS (90°C) 441 ($M^+ - CH_3$, 25), 401 (12), 400 (41), 399 (71), 367 (54), 349 (8), 341 (33), 309 (40), 310 (13), 299 (15), 283 (28), 281 (32), 271 (14), 267 (15), 253 (2), 241 (69), 225 (38), 213 (35), 199 (91), 197 (43), 183 (44), 163 (55), 153 (13), 145 (40), 135 (48), 115 (100), 100 (31), 91 (18).

HR-MS $C_{25}H_{33}O_5Si = M^+ - CH_3$ ber.: 441.2097 gef.: 441.2098

Darstellung von (4-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-yl)-methanol **43**



In 9 ml THF werden 1.14 g (2.5 mmol, 1 eq) Silylether **42** gelöst und bei 0°C werden 1.18 g (3.75 mmol, 1.5 eq) TBAF (Trihydrat) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C gerührt und danach langsam auf rt erwärmt. Nach insgesamt 3h wird mit H₂O gequencht und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit festem NaCl versetzt und dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird säulen-chromatographisch gereinigt (MTB :PE = 1:2).

Ausbeute: 451 mg (2.06 mmol), 82%, farbloses Öl

Summenformel: C₁₀H₁₈O₅ (218.12)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +65.0^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 4.91 (s, 1H, H-1), 4.38 (ddd, ³J=8.8 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-3), 3.96 (d, ³J=5.8 Hz, 1H, H-2), 3.84-3.79 (m, 1H, H-5), 3.66 (dd, ²J=11.5 Hz, ³J=3.4 Hz, 1H, H-6_a), 3.62 (dd, ²J=11.5 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H, H-6_b), 3.41 (s, 3H, O-CH₃), 2.10 (bs, 1H, OH), 1.88 (ddd, ²J=13.6 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=3.6 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.62 (ddd, ²J=13.6 Hz, ³J=9.6 Hz, ³J=8.8 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.52/1.34 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

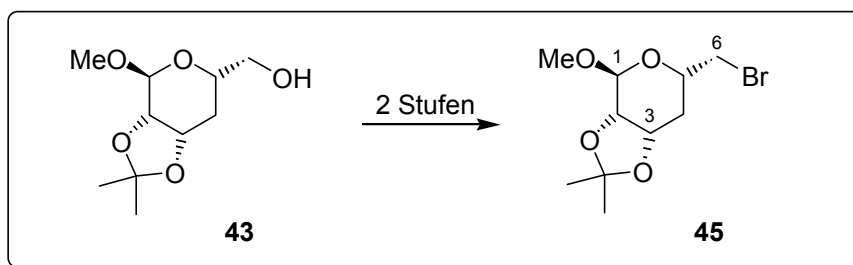
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 109.05 (4°, C(CH₃)₂), 98.96 (3°, C-1), 73.11 (3°, C-2), 70.36 (3°, C-3), 66.73 (3°, C-5), 65.65 (2°, C-6), 55.14 (1°, O-CH₃), 29.04 (2°, C-4), 27.88/26.05 (1°, C(CH₃)₂), Zuordnung durch HSQC.

IR 3454 (br), 2985 (w), 2934 (w), 1454 (w), 1371(m), 1244 (m), 1219 (m), 1166 (w), 1140 (m), 1079 (s), 1034 (s), 997 (s), 953 (m), 861 (m), 791 (w), 659 (w), 570 (w), 513 (w).

MS (rt) 218 (M^+ , 3), 203 (100), 187 (24), 171 (25), 160 (5), 143 (33), 129 (25), 125 (3), 115 (17), 111 (18), 100 (93), 87 (8), 85 (32), 83 (28), 73 (12), 69 (27).

HR-MS C₁₀H₁₈O₅ = M^+ ber.: 218.1154 gef.: 218.1154

Darstellung von 6-Brommethyl-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran **45**



1. Stufe: 68 mg (0.312 mmol, 1 eq) Alkohol **43** werden in 3 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 96 mg (0.468 mmol, 1.5 eq) 2,6-Di-*tert.*butyl-4-methylpyridin. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 68 μl (0.405 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die farblose Reaktionslösung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt und durch Zugabe von 100 μl 1N HCl gequenchet wird (weißer Feststoff fällt aus). Nach Erwärmen auf 0°C wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird mit 1 N HCl gewaschen und anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockne eingeeengt (Wasserbadtemperatur $<30^{\circ}\text{C}$; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 1 ml THF aufgenommen und auf -78°C gekühlt. Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Zu einer Lösung aus 1.87 ml (0.935 mmol, 3.0 eq) *trans*-Brom-1-propen (0.5 M in Et_2O) in 1 ml THF werden bei -78°C 831 μl (1.25 mmol, 4.0 eq) *t*-BuLi (1.5 M in Pentan) hinzugegeben. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Zugabe der in Stufe 1 hergestellten Triflatlösung erfolgt. Die Lösung wird 1 h bei -78°C gerührt, dann innerhalb von 2 h auf 0°C gebracht und schließlich mittels Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. abgebrochen. Nach Verdünnung mit MTB-Ether und H_2O wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:5) unterworfen.

Ausbeute: 45 mg (0.161 mmol), 51% (2 Stufen), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ (280.03)

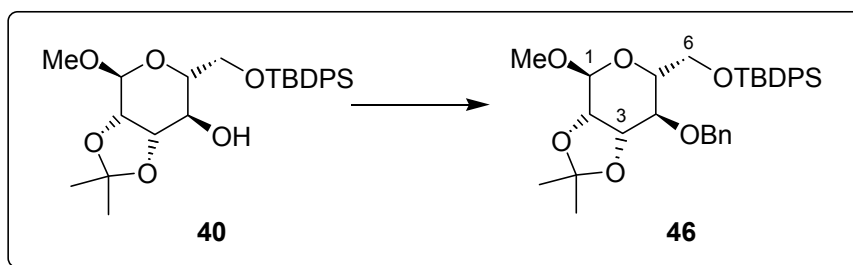
Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64.9^{\circ}$ (c=0.7, CHCl_3)

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

δ 4.94 (s, 1H, H-1), 4.40-4.32 (m, 1H, H-3), 3.95 (dd, $^3\text{J}=5.5$ Hz, $^3\text{J}=0.9$ Hz, 1H, H-2), 3.92-3.84 (m, 1H, H-5), 3.46 (dd, $^2\text{J}=10.5$ Hz, $^3\text{J}=7.0$ Hz, 1H, H-6_a), 3.45 (s, 3H, O- CH_3), 3.41 (dd, $^2\text{J}=10.5$ Hz, $^3\text{J}=4.9$ Hz, 1H, H-6_b), 2.01 (ddd, $^2\text{J}=13.3$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^3\text{J}=2.9$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.60 (ddd, $^2\text{J}=13.3$ Hz, $^3\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=8.9$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.51/1.34 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

IR 2985 (w), 2934 (w), 1440 (w), 1382 (m), 1371(m), 1245 (m), 1219 (s), 1165 (w), 1138 (m), 1115 (m), 1087 (s), 1067 (s), 1032 (s), 992 (m), 966 (m), 952 (m), 852 (m), 791 (w), 657 (w).

Darstellung von (7-Benzyloxy-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-ylmethoxy)-tert-butyl-diphenyl-silan **46**



218 mg (0.46 mmol, 1 eq) Alkohol **40** werden in 2 ml THF gelöst und portionsweise mit 37 mg (0.92 mmol, 2.0 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) versetzt (starke Gasentwicklung). Nach Zutropfen von 64 μ l (0.55 mmol, 1.2 eq) Benzylbromid wird für 3 h rückflusiert. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt und vorsichtig durch Zugabe von H₂O gequencht. Es wird mit MTB-Ether verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit 1N HCl angesäuert, bevor eine dreimalige Extraktion mit MTB-Ether erfolgt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:20).

Ausbeute: 233 mg (0.414 mmol), 90%, farbloses Öl

Summenformel: C₃₃H₄₂O₆Si (562.28)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.77-7.68 (m, 4H, *o*-Ar-*H*), 7.45-7.31 (m, 6H, *m,p*-Ar-*H*), 7.30-7.16 (m, 5H, Bn-*H*), 4.95 (s, 1H, H-1), 4.87 (d, ²J=11.5 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.56 (d, ²J=11.5 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.34-4.29 (m, 1H, H-3), 4.15 (dd, ³J=5.9 Hz, ³J=0.9 Hz, 1H, H-2), 3.94 (dd, ²J=10.9 Hz, ³J=1.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.86 (dd, ²J=10.9 Hz, ³J=4.6 Hz, 1H, H-6_b), 3.70-3.60 (m, 2H, H-4/-5), 3.38 (s, 3H, O-CH₃), 1.53/1.38 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.05 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

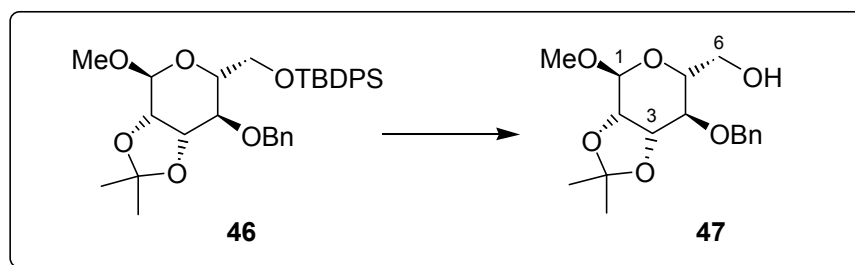
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.37 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.85/135.62 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.79/133.38 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.53/129.51 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.21/127.78/127.61/127.54 (3°, *m*-Ar-C_{TPS+Bn}, *o*-Ar-C_{Bn}), 127.47 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 109.26 (4°, C(CH₃)₂), 98.14 (3°, C-1), 79.02 (3°, C-2), 75.90/75.67 (3°, C-3/-4), 72.88 (2°, CH₂Ar), 69.61 (3°, C-5), 63.33 (2°, C-6), 54.60 (1°, O-CH₃), 27.95/26.36 (1°, C(CH₃)₂), 26.77 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.29 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

IR 2931 (w), 2856 (w), 1454 (w), 1381 (w), 1370 (w), 1242 (w), 1220 (m), 1167 (m), 1142 (m), 1088 (s), 1038 (m), 997 (m), 975 (m), 860 (m), 822 (m), 738 (m), 698 (s), 612 (m), 505 (s).

MS (180°C) 547 (M⁺-CH₃, 1), 473 (1), 415 (3), 383 (3), 337 (7), 325 (10), 295 (4), 279 (10), 253 (7), 247 (11), 219 (10), 199 (11), 181 (13), 163 (18), 135 (10), 115 (21), 91 (100), 85 (8), 73 (4).

HR-MS C₃₃H₄₂O₆Si = M⁺ ber.: 562.2751 gef.: 562.2690

Darstellung von (7-Benzyloxy-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-yl)-methanol **47**



1.77 mg (0.315 mmol, 1 eq) Silylether **46** werden in 1.2 ml THF gelöst und mit 199 mg (0.63 mmol, 2.0 eq) Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C gerührt, bevor langsam auf rt erwärmt wird. Nach 4.5 h wird mit MTB-Ether und H₂O verdünnt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit festem NaCl versetzt und dreimal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird die Lösung konzentriert und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 96 mg (0.296 mmol), 94%, farbloses Öl

Summenformel: C₁₇H₂₄O₆ (324.16)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

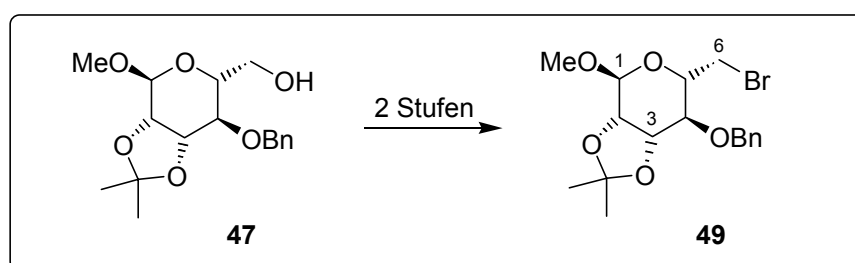
δ 7.40-7.24 (m, 5H, Ar-H), 4.92 (s, 1H, H-1), 4.89 (d, ²J=11.5 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.63 (d, ²J=11.5 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.32 (dd, ³J=6.8 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-3), 4.14 (dd, ³J=5.8 Hz, ³J=0.6 Hz, 1H, H-2), 3.89-3.82 (m, 1H, H-4/-5), 3.78-3.70 (m, 1H, H-4/-5), 3.62 (ddd, ²J=10.0 Hz, ³J=4.6 Hz, ³J=3.3 Hz, 1H, H-6_a), 3.53 (dd, ²J=10.0 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-6_b), 3.37 (s, 3H, O-CH₃), 2.01 (bs, 1H, OH), 1.50/1.37 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 138.11 (4°, Ar-C), 128.33 (3°, *m*-Ar-C), 127.99 (3°, *o*-Ar-C), 127.73 (3°, *p*-Ar-C), 109.35 (4°, C(CH₃)₂), 98.26 (3°, C-1), 78.67 (3°, C-2), 75.99/75.75 (3°, C-3/-4), 72.78 (2°, CH₂Ar), 68.38 (3°, C-5), 62.56 (2°, C-6), 54.90 (1°, O-CH₃), 27.95/26.27 (1°, C(CH₃)₂).

Darstellung von 7-Benzyloxy-6-brommethyl-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran **49**



1. Stufe: 30 mg (92.5 μmol, 1 eq) Alkohol **47** werden in 1.5 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 29 mg (0.134 mmol, 1.5 eq) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 20 μl (0.12 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die farblose Reaktionslösung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt und durch Zugabe von 1N HCl gequenchet wird (weißer Feststoff fällt aus). Nach Erwärmen auf 0°C wird der entstandene

Niederschlag abfiltriert und mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird mit 1 N HCl gewaschen und anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockne eingengt (Wasserbadtemperatur <30°C; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 0.5 ml THF aufgenommen und auf -78°C gekühlt. Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Zu einer Lösung aus 556 µl (0.278 mmol, 3.0 eq) *trans*-Brom-1-propen (0.5 M in Et₂O) in 1 ml THF werden bei -78°C 246 µl (0.37 mmol, 4.0 eq) *tert.*-BuLi (1.5 M in Pentan) hinzugegeben. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Zugabe der hergestellten Triflatlösung erfolgt. Die Lösung wird 1h bei -78°C gerührt, dann innerhalb von 2 h auf 0°C gebracht und schließlich mittels Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. abgebrochen. Nach Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:10) unterworfen.

Ausbeute: 27 mg (69.9 µmol), 75%, farbloses Öl

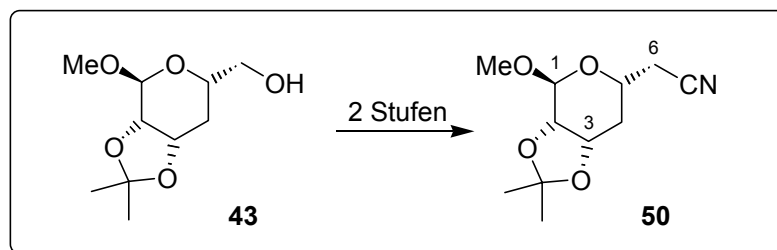
Summenformel: C₁₇H₂₃BrO₅ (386.07)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.41-7.24 (m, 5H, Ar-H), 4.95 (s, 1H, H-1), 4.91 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.61 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.32 (dd, ³J=6.9 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-3), 4.14 (dd, ³J=5.8 Hz, ³J=0.8 Hz, 1H, H-2), 3.79-3.71 (m, 2H, H-4/-5), 3.51 (dd, ²J=11.2 Hz, ³J=7.3 Hz, 1H, H-6_a), 3.47-3.42 (m, 1H, H-6_b), 3.44 (s, 3H, O-CH₃), 1.53/1.37 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

Darstellung von (4-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-yl)-acetonitril **50**

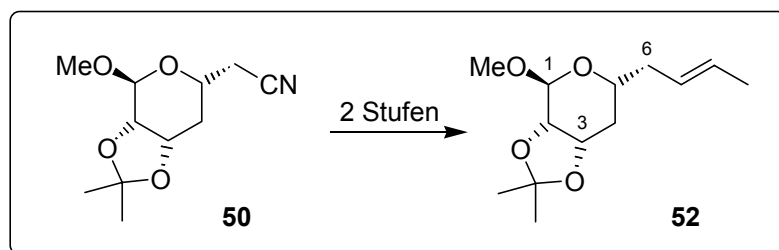


1. Stufe: 1.0 g (4.58 mmol, 1 eq) Alkohol **43** werden in 20 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 0.85 ml (6.43 mmol, 1.4 eq) Collidin. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 0.85 ml (4.86 mmol, 1.06 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die farblose Reaktionslösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt wird. Nach Erwärmen auf 0°C wird, nach weiterem Verdünnen durch MTB-Ether, mit 1 N HCl gewaschen und anschließend die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 3 ml eingengt (Wasserbadtemperatur <30°C; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 40 ml MeCN gelöst und auf -40°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 2.47 g (9.18 mmol, 2.0 eq) Tetrabutylammoniumcyanid. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 1 h auf 0°C erwärmt und dann mit MTB-Ether verdünnt. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase zweimal mit H₂O gewaschen, bevor die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:5).

<i>Ausbeute:</i>	890 mg (3.92 mmol), 85%, farbloses Öl
<i>Summenformel:</i>	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ (227.12)
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +60.3^\circ$ (c=1, CHCl ₃)
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 4.91 (s, 1H, H-1), 4.37 (ddd, ³ J=8.6 Hz, ³ J=6.1 Hz, ³ J=5.9 Hz, 1H, H-3), 4.00-3.94 (m, 1H, H-5), 3.96 (d, ³ J=5.9 Hz, 1H, H-2), 3.44 (s, 3H, O-CH ₃), 2.64 (dd, ² J=16.6 Hz, ³ J=7.7 Hz, 1H, H-6 _a), 2.57 (dd, ² J=16.6 Hz, ³ J=5.4 Hz, 1H, H-6 _b), 2.03 (ddd, ² J=13.4 Hz, ³ J=6.1 Hz, ³ J=3.2 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 1.61 (ddd, ² J=13.4 Hz, ³ J=9.7 Hz, ³ J=8.6 Hz, 1H, H-4 _{ax}), 1.51/1.34 (s, 2x3H, C(CH ₃) ₂).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 117.03 (4°, CN), 109.26 (4°, C(CH ₃) ₂), 98.99 (3°, C-1), 72.65 (3°, C-2), 70.04 (3°, C-3), 62.44 (3°, C-5), 55.14 (1°, O-CH ₃), 32.36 (2°, C-4), 27.88/25.94 (1°, C(CH ₃) ₂), 24.41 (2°, C-4).
IR	2986 (w), 2935 (w), 1440 (w), 1454 (w), 1383(m), 1246 (m), 1219 (m), 1165 (w), 1137 (m), 1099 (m), 1087 (s), 1067 (s), 1046 (s), 995 (m), 953 (m), 859 (m), 790 (w), 640 (w), 513 (w).
MS (rt)	227 (M ⁺ , 4), 213 (11), 212 (100), 196 (11), 152 (66), 138 (14), 129 (3), 111 (13), 109 (5), 105 (8), 100 (88), 85 (31), 80 (9), 73 (9), 69 (24).
HR-MS	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ = M ⁺ ber.: 227.1158 gef.: 227.1158

Darstellung von 6-But-2-enyl-4-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-c]pyran 52



1. Stufe: Zu einer Lösung von 1.31 g (5.78 mmol, 1 eq) Nitril **50** in 58 ml DCM werden bei -78°C 8.67 ml (8.67 mmol, 1.5 eq) DIBAH-Lösung (1.0 M Lsg. in Hexan) hinzugegeben. Der Reaktionsverlauf kann mittels GC-Analytik verfolgt werden (DC ist ungeeignet, R_F-Werte sind gleich). Es wird 1 h gerührt bevor 10 ml 10%ige AcOH zugegeben werden. Nachdem 30 min bei 0°C gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit H₂O/MTB-Ether verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

2. Stufe, Takai-Reaktion: 3.55g (28.9 mmol, 5 eq) CrCl₂ werden in 58 ml THF vorgelegt und eine Lösung des Aldehyds (dargestellt aus 5.78 mmol Nitril **50**) in 2 ml THF dazugetropft. Anschließend werden 851 µl (8.67 mmol, 1.5 eq) 1,1-Diodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 4 h bei rt gerührt. Es wird mit H₂O und MTB-Ether verdünnt und die wässrige Phase wird viermal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10). Sind die Produktfraktionen durch Iod verunreinigt, wird direkt nach der säulenchromatographischen Reinigung für 30 min mit Kupferpulver gerührt. Man erhält 740 mg (3.06 mmol, 53% über zwei Stufen, farbloses Öl) der Olefine **52** als untrennbares *E*-/*Z*-Gemisch (91:9, GC).

2. Stufe, Wittig-Reaktion: 477 mg (1.28 mmol, 2.1 eq) (Ethyl)triphenylphosphonium-bromid werden in 2 ml THF suspendiert und 765 μ l (1.22 mmol, 2.0 eq) *n*BuLi-Lösung (1.6 M Lsg. in Hexan) hinzuge tropft. Die orange Suspension wird 15 min bei rt gerührt, bevor die Zugabe des Rohaldehyds (dargestellt aus 139 mg, 0.61 mmol, 1 eq Nitril **50**) gelöst in 2 ml THF erfolgt. Nach 2 h rühren bei rt wird durch Zugabe von 1N HCl gequenchet, mit MTB-Ether und Wasser verdünnt und die wässrige wird Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MTB:PE = 1:10) werden 53 mg (0.219 mmol, 36% über zwei Stufen, farbloses Öl) der isomeren Produkte als untrennbares *E*/*Z*-Gemisch (26:74, GC) erhalten.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (242.15)

Daten für das *E*-Alken:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 5.61-5.39 (m, 2H, H-7/-8), 4.92 (s, 1H, H-1), 4.29 (ddd, $^3\text{J}=9.8$ Hz, $^3\text{J}=6.9$ Hz, $^3\text{J}=5.4$ Hz, 1H, H-3), 3.93 (d, $^3\text{J}=5.4$ Hz, 1H, H-2), 3.66-3.55 (m, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, O- CH_3), 2.33-2.24 (m, 1H, H-6_a), 2.18-2.09 (m, 1H, H-6_b), 1.87 (ddd, $^2\text{J}=13.2$ Hz, $^3\text{J}=6.9$ Hz, $^3\text{J}=2.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.67 (dd, $^3\text{J}=5.9$ Hz, $^4\text{J}=1.0$ Hz, 3H, H-9), 1.52/1.33 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (ddd, $^2\text{J}=13.2$ Hz, $^3\text{J}=11.2$ Hz, $^3\text{J}=9.8$ Hz, 1H, H-4_{ax}).

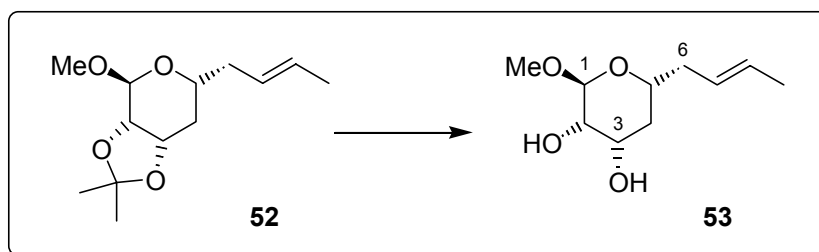
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 127.86/126.66 (3°, C-7/-8), 108.73 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 98.74 (3°, C-1), 73.01 (3°, C-2), 71.04 (3°, C-3), 66.07 (3°, C-5), 54.80 (1°, O- CH_3), 38.63 (2°, C-6), 34.03 (2°, C-4), 28.20/26.30 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.96 (1°, C-9).

IR 2985 (w), 2933 (w), 1440 (w), 1381(m), 1369 (m), 1304 (w), 1219 (m), 1139 (m), 1082 (s), 1066 (s), 1031 (s), 998 (m), 966 (s), 859 (m), 792 (w), 637 (w), 609 (w), 511 (w).

MS (rt) 242 (M^+ , 1), 227 (35), 195 (1), 187 (73), 167 (11), 153 (40), 143 (31), 135 (12), 129 (20), 115 (44), 107 (17), 100 (100), 95 (24), 85 (41), 81 (35), 73 (11), 69 (51).

HR-MS $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4 = \text{M}^+ - \text{CH}_3$ ber.: 227.1283 gef.: 227.1284

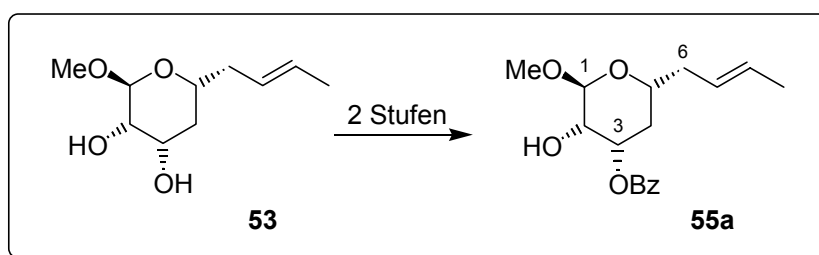
Darstellung von 6-But-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4-diol **53**



817 mg (3.37 mmol, 1 eq) Acetonid **52** werden in 10 ml MeOH und 2.5 ml DCM gelöst. Nach Zugabe von 494 μ l (8.43 mmol, 2.5 eq) Ethylenglycol werden 128 mg (0.67 mmol, 0.2 eq) *p*-TsOH hinzugegeben. Die Lösung wird 5 h bei rt gerührt und anschließend wird mit MTB-Ether verdünnt. Es wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt, die wässrige Phase wird zweimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird durch Säulenfiltration gereinigt (MTB:PE = 1:2).

<i>Ausbeute:</i>	643 mg (3.18 mmol), 94%, weißer Feststoff
<i>Summenformel:</i>	C ₁₀ H ₁₈ O ₄ (202.12)
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +75.8^\circ$ (c=1, CHCl ₃)
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 5.62-5.39 (m, 2H, H-7/-8), 4.74 (d, ³ J=1.8 Hz, 1H, H-1), 3.99-3.89 (m, 1H, H-3), 3.77-3.70 (m, 1H, H-2), 3.67 (ddt, ³ J=11.5 Hz, ³ J=6.5 Hz, ³ J=2.0 Hz, 1H, H-5), 3.34 (s, 3H, O-CH ₃), 2.72 (d, ³ J=6.3 Hz, 1H, OH), 2.64 (d, ³ J=7.9 Hz, 1H, OH), 2.34-2.23 (m, 1H, H-6 _a), 2.20-2.11 (m, 1H, H-6 _b), 1.76 (ddd, ² J=12.7 Hz, ³ J=4.9 Hz, ³ J=2.0 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 1.67 (ddd, ³ J=6.1 Hz, ⁴ J=2.4 Hz, J=1.1 Hz, 3H, H-9), 1.53-1.43 (m, 1H, H-4 _{ax}).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 127.90/126.50 (3°, C-7/-8), 101.30 (3°, C-1), 68.92/67.75 (3°, C-2/-3), 65.84 (3°, C-5), 54.77 (1°, O-CH ₃), 38.25 (2°, C-6), 34.11 (2°, C-4), 17.96 (1°, C-9).
IR	3225 (bm), 2918 (m), 2831 (w), 1441 (w), 1371(w), 1309 (w), 1196 (w), 1132 (m), 1060 (s), 1045 (s), 1008 (m), 990 (s), 957 (s), 863 (w), 732 (w), 665 (w), 627 (w), 523 (w).
MS (60°C)	153 (7), 147 (M ⁺ -CH ₂ CHCHCH ₃ , 69), 129 (100), 124 (10), 121 (16), 115 (10), 101 (6), 97 (14), 95 (11), 83 (17), 81 (18), 75 (74), 74 (27), 68 (19), 67 (27).
HR-MS	C ₁₀ H ₁₈ O ₄ = M ⁺ ber.: 202.1205 gef.: 202.1208

Darstellung von Benzoessäure-6-but-2-enyl-3-hydroxy-2-methoxy-tetrahydropyran-4-yl ester **55a**



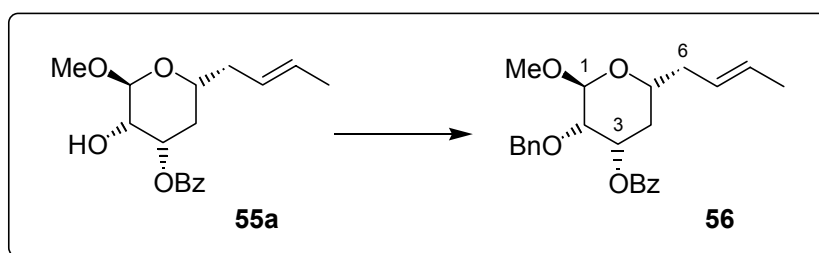
77 mg (0.38 mmol, 1 eq) Diol **53** werden in 3.8 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 104 mg (0.42 mmol, 1.1 eq) Dibutylzinnoxid und einer Spatelspitze 4Å Molekularsieb wird für 2 h rückflussiert. Der Reaktionsfortgang lässt sich aufgrund identischer R_F-Werte nicht dünnschichtchromatographisch beobachten. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das farblose Feststoffgemisch in 3.8 ml Dioxan aufgenommen. 58 µl (0.42 mmol, 1.1 eq) Triethylamin und 49 µl (0.42 mmol, 1.1 eq) Benzoylchlorid werden nacheinander zugetropft. Nach Rühren für 2 h bei rt wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:5). Im ¹H-NMR-Spektrum sind ca. 4% der C2-O benzoilyerten Verbindung zu erkennen.

Ausbeute: 115 mg (0.376 mmol), 99%, farbloses Öl
Summenformel: C₁₇H₂₂O₅ (306.15)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +54.5^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 8.06-8.02 (m, 2H, <i>o</i> -Ar-H), 7.60-7.54 (m, 1H, <i>p</i> -Ar-H), 7.46-7.42 (m, 2H, <i>m</i> -Ar-H), 5.62-5.41 (m, 2H, H-7/-8), 5.38 (ddd, ³ J=11.9 Hz, ³ J=5.1 Hz, ³ J=3.0 Hz, 1H, H-3), 4.78 (d, ³ J=1.6 Hz, 1H, H-1), 3.99 (bs, 1H, H-2), 3.85 (ddt, ³ J=11.5 Hz, ³ J=6.4 Hz, ³ J=2.5 Hz, 1H, H-5), 3.39 (s, 3H, O-CH ₃), 2.39-2.29 (m, 1H, H-6 _a), 2.26-2.17 (m, 1H, H-6 _b), 2.08 (d, ³ J=5.3 Hz, 1H, OH), 1.93 (ddd, ² J=12.6 Hz, ³ J=5.1 Hz, ³ J=2.5 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 1.88-1.77 (m, 1H, H-4 _{ax}), 1.67 (ddd, ³ J=6.0 Hz, ⁴ J=2.4 Hz, J=1.1 Hz, 3H, H-9).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 165.56 (4°, CO ₂ Ar), 133.12 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 130.07 (4°, Ar-C), 129.66 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 128.34 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 128.14/126.27 (3°, C-7/-8), 101.36 (3°, C-1), 70.01 (3°, C-2), 67.66/67.44 (3°, C-3/-5), 54.86 (1°, O-CH ₃), 38.54 (2°, C-6), 30.58 (2°, C-4), 17.99 (1°, C-9).
IR	3468 (bw), 2931 (w), 2832 (w), 1715 (s), 1601(w), 1450 (m), 1272 (s), 1151 (m), 1115 (s), 1069 (s), 1027 (m), 1005 (m), 962 (s), 806 (w), 710 (s), 687 (w), 631 (w), 518 (w).
MS (80°C)	306 (M ⁺ , 1), 251 (8), 184 (2), 164 (3), 153 (1), 129 (31), 124 (11), 112 (2), 105 (100), 95 (4), 91 (2), 81 (3), 77 (16), 73 (4), 68 (6).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₂ O ₅ = M ⁺ ber.: 306.1467 gef.: 306.1463 C ₁₃ H ₁₅ O ₅ = M ⁺ -CH ₂ CH=CHCH ₃ ber.: 251.0919 gef.: 251.0919

*Darstellung von Benzoessäure-3-benzyloxy-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-
pyran-4-yl ester 56*



86 mg (0.28 mmol, 1 eq) Alkohol **55a** werden in 2 ml Toluol und 1 ml DCM gelöst. Nacheinander werden 105 μ l (0.56 mmol, 2.0 eq) Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat und ein Tropfen Trifluormethansulfonsäure zugegeben. Es wird für 20 h bei rt gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt wird. Der während der Reaktion ausgefallene Feststoff (Trichloracetamid) wird abfiltriert und das Filtrat wird nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet werden. Der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer folgt die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:30).

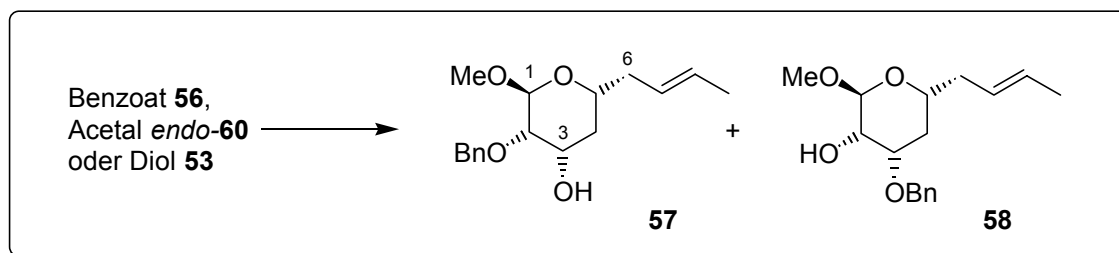
Ausbeute: 76 mg (0.192 mmol), 68%, farbloses Öl

Summenformel: C₂₄H₂₈O₅ (396.19)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 8.05-7.96 (m, 2H, <i>o</i> -Bz-H), 7.60-7.52 (m, 1H, <i>p</i> -Bz-H), 7.48-7.15 (m, 7H, Ar-H), 5.61-5.41 (m, 2H, H-7/-8), 5.40 (ddd, ³ J=12.0 Hz, ³ J=4.7 Hz, ³ J=3.1 Hz, 1H, H-3), 4.79 (d, ³ J=1.8 Hz, 1H, H-1), 4.72 (s, 2H, CH ₂ -Ar), 3.82 (ddt, ³ J=11.5 Hz, ³ J=6.5 Hz, ³ J=2.4 Hz, 1H, H-5), 3.76 (bs, 1H, H-2), 3.50 (s, 3H, O-CH ₃), 2.41-2.32 (m, 1H, H-6 _a), 2.25-2.16 (m, 1H, H-6 _b), 2.06-1.96 (m, 1H, H-4 _{ax}), 1.88 (ddd, ² J=12.1 Hz, ³ J=4.7 Hz, ³ J=2.4 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 1.67 (ddd, ³ J=5.9 Hz, ⁴ J=2.4 Hz, J=1.2 Hz, 3H, H-9).
--------------------------	---

¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 165.77 (4°, CO ₂ Ar), 138.25 (4°, Bn-C), 132.95 (3°, <i>p</i> -Bz-C), 130.30 (4°, Bz-C), 129.67 (3°, <i>o</i> -Bz-C), 128.33/128.27/127.70/127.59 (3°, Ar-C), 128.18/126.62 (3°, C-7/-8), 99.94 (3°, C-1), 74.09 (3°, C-2), 73.10 (2°, CH ₂ -Ar), 70.26/68.21 (3°, C-3/-5), 54.63 (1°, O-CH ₃), 38.65 (2°, C-6), 31.36 (2°, C-4), 17.99 (1°, C-9).
IR	3031 (w), 2931 (w), 1765 (w), 1715 (s), 1602(w), 1519 (w), 1451 (m), 1314 (m), 1272 (s), 1114 (s), 1066 (s), 1026 (s), 962 (m), 821 (m), 752 (w), 711 (s), 688 (s).

Darstellung von 3-Benzyl-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-ol **57**



Vom Benzoat 56: 41 mg (0.103 mmol, 1 eq) Benzoat **56** werden in 0.7 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Natriummethanolat versetzt. Es wird 40 h bei rt gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gewaschen wird. Nach neutralisieren der wässrigen Phase mit 1N HCl wird diese zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung wird konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10 → 1:5 (P)). Man erhält 22 mg (75.2 μ mol, 73%, farbloses Öl) Produkt **57**.

Vom Acetal endo-60: 303 mg (5.36 mmol, 3.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid werden in 2.5 ml DCM suspendiert und mit einer Lösung aus 643 mg (4.83 mmol, 2.7 eq) Aluminiumtrichlorid in 5 ml Diethylether versetzt. Der Suspension wird eine Lösung von 519 mg (1.79 mmol, 1 eq) Acetal *endo-60* in 2.5 ml DCM zugetropft und die Reaktion wird 15 min bei rt gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch vorsichtige Zugabe von 2 ml Essigester. Nach 10 min wird mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen mit NaCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet werden. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:5). Es werden 474 mg (1.62 mmol, 91%) Produkt **57** als farbloses Öl isoliert.

Vom Diol 53: 40 mg (0.198 mmol, 1 eq) Diol **53** werden in 2.2 ml DCM gelöst und nacheinander mit 14.8 mg (0.044 mmol, 0.22 eq) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, 59 μ l (0.495 mmol, 2.5 eq) Benzylbromid und 0.2 ml 5%iger NaOH-Lsg. versetzt. Es wird 18 h rückflussiert, bevor die Reaktionslösung mit MTB-Ether verdünnt wird. Nach zweimaligen Waschen mit H₂O werden, die mit 1N HCl angesäuerten, wässrigen Phasen dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird evaporiert und das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:5) unterworfen. Es werden 30 mg (0.103 mmol, 52%) **57** und 18 mg (61.6 μ mmol, 31%) **58** als farblose Öle erhalten.

Summenformel: C₁₇H₂₄O₄ (292.17)

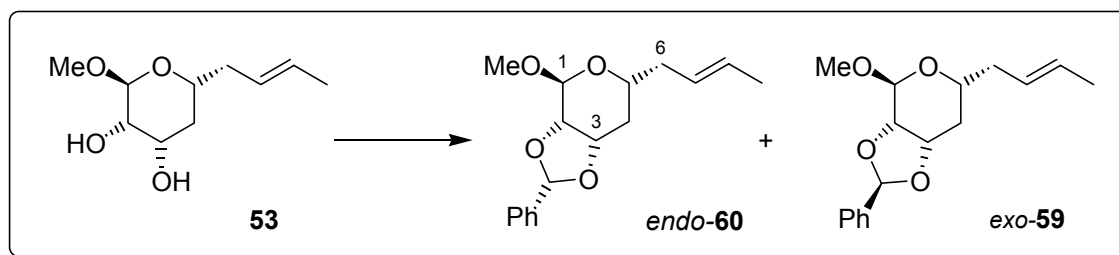
Daten für den C(2)-Benzylether **57**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -1.3^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.42-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.60-5.40 (m, 2H, H-7/-8), 4.83 (s, 1H, H-1), 4.77 (d, ² J=11.7 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.54 (d, ² J=11.7 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 3.95-3.84 (m, 1H, H-3), 3.64 (ddt, ³ J=11.5 Hz, ³ J=6.5 Hz, ³ J=2.0 Hz, 1H, H-5), 3.54 (dd, ³ J=3.5, ³ J=1.4, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, O-CH ₃), 2.34-2.25 (m, 1H, H-6 _a), 2.20-2.11 (m, 1H, H-6 _b), 2.15 (d, ³ J=11.4, 1H, OH), 1.75 (ddd, ² J=12.3 Hz, ³ J=4.8 Hz, ³ J=2.0 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 1.67 (dd, ³ J=6.0 Hz, J=0.8 Hz, 3H, H-9), 1.59-1.49 (m, 1H, H-4 _{ax}).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 137.87 (4°, Ar-C), 128.49 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.91/127.65/126.76 (3°, C-7/-8/ <i>p</i> -Ar), 127.83 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 98.54 (3°, C-1), 76.33 (3°, C-2), 72.70 (2°, CH ₂ Ar), 67.97/65.66 (3°, C-3/-5), 54.64 (1°, O-CH ₃), 38.55 (2°, C-6), 35.39 (2°, C-4), 17.99 (1°, C-9).
IR	3424 (bw), 3027 (w), 2914 (w), 1497 (w), 1453 (w), 1382 (w), 1308 (w), 1131 (s), 1052 (s), 955 (s), 880 (w), 806 (w), 736 (m), 698 (m), 632 (w), 594 (w).
MS (80°C)	292 (M ⁺ , 1), 237 (8), 219 (2), 205 (4), 190 (4), 188 (25), 177 (2), 169 (3), 153 (2), 150 (100), 148 (47), 141 (10), 133 (13), 124 (48), 121 (22), 117 (6), 108 (3), 105 (6).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₄ O ₄ = M ⁺ ber.: 292.1675 gef.: 292.1672

Daten für den C(3)-Benzylether **58**:

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.41-7.24 (m, 5H, Ar-H), 5.60-5.40 (m, 2H, H-7/-8), 4.78 (d, ³ J=1.5 Hz, 1H, H-1), 4.60 (d, ² J=11.6 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.56 (d, ² J=11.6 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 3.91 (bs, 1H, H-2), 3.79 (ddd, ³ J=11.7 Hz, ³ J=5.0 Hz, ³ J=3.1 Hz, 1H, H-3), 3.64 (ddt, ³ J=11.6 Hz, ³ J=6.4 Hz, ³ J=2.3 Hz, 1H, H-5), 3.34 (s, 3H, O-CH ₃), 2.36-2.25 (m, 2H, H-6 _a /OH), 2.21-2.12 (m, 1H, H-6 _b), 1.77 (ddd, ² J=12.6 Hz, ³ J=5.0 Hz, ³ J=2.3 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 1.67 (ddd, ³ J=5.9 Hz, ² J=2.6 Hz, J=1.1 Hz, 3H, H-9), 1.69-1.59 (m, 1H, H-4 _{ax}).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 138.03 (4°, Ar-C), 128.49 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.81/127.80/126.64 (3°, C-7/-8/ <i>p</i> -Ar), 127.69 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 101.01 (3°, C-1), 73.26 (2°, C-2), 70.83 (2°, CH ₂ Ar), 67.81/66.48 (3°, C-3/-5), 54.72 (1°, O-CH ₃), 38.65 (2°, C-6), 31.19 (2°, C-4), 17.96 (1°, C-9).
IR	3430 (bw), 2962 (w), 1447 (w), 1412 (w), 1258 (m), 1005 (s), 864 (w), 786 (s), 698 (w), 662 (w), 511 (w).
MS (80°C)	292 (M ⁺ , 1), 237 (42), 219 (2), 205 (23), 188 (4), 184 (8), 175 (26), 169 (6), 163 (13), 157 (10), 150 (100), 141 (8), 133 (44), 129 (51), 124 (52), 113 (12), 107 (14), 105 (10).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₄ O ₄ = M ⁺ ber.: 292.1675 gef.: 292.1675 C ₁₃ H ₁₇ O ₄ = M ⁺ -CH ₂ CHCHCH ₃ ber.: 237.1127 gef.: 237.1124

Darstellung von 6-But-2-enyl-4-methoxy-2-phenyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran **60**

339 mg (1.68 mmol, 1 eq) Diol **53** werden in 3 ml Benzaldehyddimethylacetal (20 mmol, 11.8 eq) gelöst und mit 13 mg (67 μmol , 0.04 eq) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 15 min bei rt gerührt, bevor mit DCM verdünnt wird. Nach Waschen mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O werden die wässrigen Phasen dreimal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:40 (*exo*) \rightarrow 1:20 (*endo*)).

Ausbeute: *endo*-Acetal *endo-60* 329 mg (1.13 mmol), 68%, farbloses Öl
exo-Acetal *exo-59* 50 mg (0.17 mmol), 10%, farbloses Öl
Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (290.15)

Daten für das *exo*-Acetal *exo-59*:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.6^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 7.48-7.42 (m, 2H, *o*-Ar-H), 7.40-7.33 (m, 3H, *m,p*-Ar-H), 6.14 (s, 1H, CHPh), 5.62-5.43 (m, 2H, H-7/-8), 5.00 (s, 1H, H-1), 4.62 (ddd, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=5.0$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, 1H, H-3), 3.94 (d, $^3J=5.0$, 1H, H-2), 3.71-3.62 (m, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, O- CH_3), 2.38-2.29 (m, 1H, H-6_a), 2.24-2.15 (m, 1H, H-6_b), 1.95 (ddd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.69 (ddd, $^3J=5.9$ Hz, $^4J=2.4$ Hz, $J=1.0$ Hz, 3H, H-9), 1.57 (ddd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=11.4$ Hz, $^3J=10.0$ Hz, 1H, H-4_{ax}).

$^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 139.04 (4°, Ar-C), 129.04/128.06/126.50 (3°, C-7/-8/-*p*-Ar), 128.38 (3°, *m*-Ar-C), 126.16 (3°, *o*-Ar-C), 102.07 (3°, CHPh), 98.70 (3°, C-1), 72.80/72.30 (3°, C-2/-3), 65.50 (3°, C-5), 54.88 (1°, O- CH_3), 38.63 (2°, C-6), 31.34 (2°, C-4), 18.01 (1°, C-9).

IR

2910 (w), 1439 (w), 1386 (w), 1353 (w), 1300 (w), 1219 (w), 1143 (m), 1103 (m), 1114 (s), 1073 (s), 1027 (m), 992 (m), 966 (s), 946 (m), 860 (w), 759 (w), 734 (w), 696 (s), 642 (m).

MS (100°C)

290 (M^+ , 12), 236 (16), 235 (62), 234 (10), 201 (23), 183 (36), 163 (23), 157 (100), 148 (67), 137 (10), 129 (21), 113 (28), 105 (90), 103 (43), 91 (55), 79 (24), 77 (31), 69 (36).

HR-MS

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4 = \text{M}^+$ ber.: 290.1518 gef.: 290.1513

Daten für das *endo*-Acetal *endo*-**60**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +38.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.55-7.50 (m, 2H, *o*-Ar-H), 7.42-7.34 (m, 3H, *m,p*-Ar-H), 5.88 (s, 1H, CHPh), 5.58-5.39 (m, 2H, H-7/-8), 5.02 (s, 1H, H-1), 4.45 (ddd, ³J=9.2 Hz, ³J=6.6 Hz, ³J=6.1 Hz, 1H, H-3), 4.01 (d, ³J=6.0, 1H, H-2), 3.72-3.64 (m, 1H, H-5), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 2.35-2.24 (m, 1H, H-6_a), 2.19-2.10 (m, 1H, H-6_b), 1.97 (ddd, ²J=13.4 Hz, ³J=6.6 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.66 (ddd, ³J=5.9 Hz, ⁴J=2.4 Hz, J=1.2 Hz, 3H, H-9), 1.54 (ddd, ²J=13.4 Hz, ³J=10.8 Hz, ³J=9.2 Hz, 1H, H-4_{ax}).

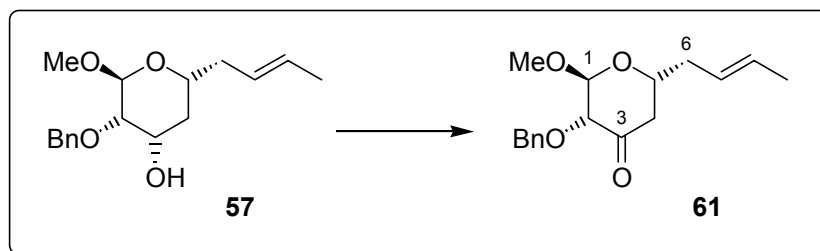
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 137.61 (4°, Ar-C), 129.22/127.93/126.64 (3°, C-7/-8/-*p*-Ar), 128.34 (3°, *m*-Ar-C), 126.71 (3°, *o*-Ar-C), 103.80 (3°, CHPh), 98.61 (3°, C-1), 75.09 (3°, C2), 71.06 (3°, C-3), 66.05 (3°, C-5), 54.90 (1°, O-CH₃), 38.70 (2°, C-6), 33.63 (2°, C-4), 17.95 (1°, C-9).

IR 2902 (w), 1439 (w), 1404 (w), 1358 (w), 1297 (w), 1218 (w), 1144 (m), 1081 (s), 1016 (m), 997 (m), 955 (s), 916 (w), 860 (w), 759 (m), 731 (w), 696 (s), 638 (m), 517 (w).

MS (rt) 290 (M⁺, 10), 236 (10), 235 (66), 229 (4), 201 (23), 183 (28), 163 (97), 157 (100), 153 (13), 148 (77), 133 (10), 129 (63), 121 (16), 113 (21), 105 (96), 103 (51), 91 (66), 81 (28), 79 (24), 77 (33), 69 (35).

HR-MS C₁₇H₂₂O₄ = M⁺ ber.: 290.1518 gef.: 290.1515

Darstellung von 3-Benzzyloxy-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-on **61**



865 mg (2.04 mmol, 1.5 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 25 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 397 mg (1.36 mmol, 1 eq) Alkohol **57**, gelöst in 2 ml DCM, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf rt erwärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether und Extraktion mit einer 1:1 Mischung bestehend aus ges. NaHCO₃-Lsg. und halbgesättigter Natriumsulfitlösung (Entfärbung der organischen Phase). Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10).

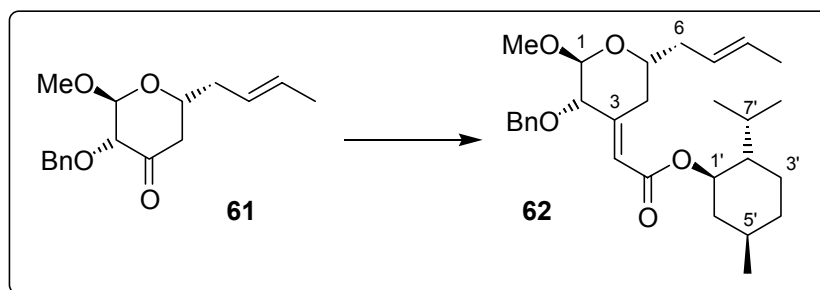
Ausbeute: 371 mg (1.28 mmol), 94%, farbloses Öl

Summenformel: C₁₇H₂₂O₄ (290.15)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +48.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.38-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.65-5.40 (m, 2H, H-7/-8), 4.91 (d, ³ J=2.3 Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, ² J=11.9 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.45 (d, ² J=11.9 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.03 (ddt, ³ J=11.0 Hz, ³ J=6.3 Hz, ³ J=2.9 Hz, 1H, H-5), 3.63 (dd, ³ J=2.3, J=1.0, 1H, H-2), 3.35 (s, 3H, O-CH ₃), 2.72 (dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=11.0 Hz, 1H, H-4 _{ax}), 2.43-2.31 (m, 1H, H-6 _a), 2.31 (ddd, ² J=14.2 Hz, ³ J=2.9 Hz, J=0.6 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 2.30-2.21 (m, 1H, H-6 _b), 1.68 (ddd, ³ J=6.1 Hz, ⁴ J=2.5 Hz, J=1.1 Hz, 3H, H-9).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 205.16 (4°, C-3), 136.88 (4°, Ar-C), 128.73 (3°, C-7), 128.44 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 128.08 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 128.02 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 125.64 (3°, C-8), 102.17 (3°, C-1), 80.77 (3°, C-2), 71.94 (2°, CH ₂ Ar), 69.63 (3°, C-5), 54.89 (1°, O-CH ₃), 44.38 (2°, C-4), 38.72 (2°, C-6), 17.93 (1°, C-9).
IR	2912 (m), 2843 (w), 1730 (s), 1497 (w), 1454 (m), 1376 (w), 1293 (w), 1191 (m), 1124 (s), 1099 (s), 1069 (s), 1027 (s), 967 (s), 738 (m), 698 (m), 635 (w), 595 (w), 521 (w).
MS (80°C)	290 (M ⁺ , 2), 259 (2), 230 (33), 201 (33), 183 (4), 175 (9), 157 (4), 152 (6), 148 (7), 139 (19), 129 (5), 121 (10), 111 (15), 105 (4), 97 (30), 92 (33), 91 (100), 81 (18), 77 (8), 67 (13).
HR-MS	C ₁₇ H ₂₂ O ₄ = M ⁺ ber.: 290.1518 gef.: 290.1517

Darstellung von (3-Benzyl-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden)-essigsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester **62**



Zu einer Suspension aus 73 mg (3.05 mmol, 3.0 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) in 13 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 997 mg (3.25 mmol, 3.2 eq) Dimethylphosphonoessigsäure(-)-menthylester in 5 ml THF zugetropft (Gasentwicklung wird beobachtet). Die entstandene klare Lösung wird 15 min bei rt gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Im Anschluss erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung von 295 mg (1.02 mmol, 1 eq) Keton **61** gelöst in 2 ml THF. Die Reaktion wird 3 h bei -78°C gerührt, bevor vorsichtig mit H₂O gequencht, auf rt erwärmt und mit MTB-Ether verdünnt wird. Nachdem jeweils einmal mit 100 ml 1N HCl und 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen wurde, erfolgt dreimalige Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit MTB-Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:30).

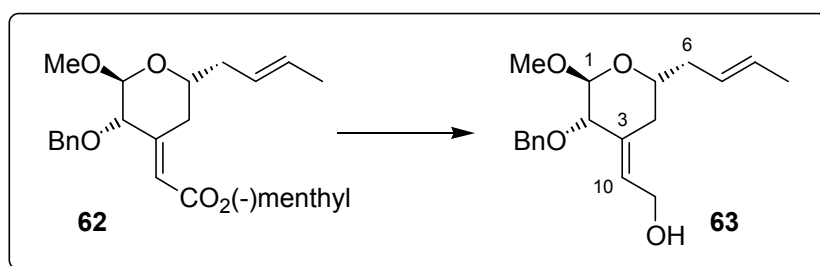
Ausbeute: 437 mg (0.93 mmol), 91%, *E:Z* > 99:1 (¹H-NMR), farbloses Öl
Summenformel: C₂₉H₄₂O₅ (470.30)

Daten für das E-Isomer:

Drehwert [α]_D²⁰ = -7.1° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.80 (d, ⁴ J=1.8 Hz, 1H, H-10), 5.62-5.45 (m, 2H, H-7/-8), 4.79 (d, 1H, ³ J=1.8 Hz, H-1), 4.71 (dt, ³ J=10.9 Hz, ³ J=4.4 Hz, 1H, H-1'), 4.59 (d, ² J=12.2 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.35 (d, ² J=12.2 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 3.80-3.71 (m, 1H, H-5), 3.59 (d, ³ J=1.8 Hz, 1H, H-2), 3.58 (dd, ² J=13.6 Hz, ³ J=2.5 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 3.34 (s, 3H, O-CH ₃), 2.40-2.20 (m, 3H, H-4 _{ax} /-6), 2.10-2.02 (m, 1H, H-6' _a), 1.91 (dsep, ³ J=6.9 Hz, ³ J=2.8 Hz, 1H, H-7'), 1.74-1.64 (m, 2H, H-3' _a /-4' _a), 1.68 (d, ³ J=4.8 Hz, 3H, H-9), 1.56-1.45 (m, 1H, H-5'), 1.44-1.35 (m, 1H, H-2'), 1.14-0.95 (m, 2H, H-3' _b /-6' _b), 0.95-0.83 (m, 1H, H-4' _b), 0.92 (d, ³ J=6.9 Hz, 3H, Menthyl-CH ₃), 0.90 (d, ³ J=7.3 Hz, 3H, Menthyl-CH ₃), 0.77 (d, ³ J=6.9 Hz, 3H, Menthyl-CH ₃).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 165.39 (4°, C-11), 151.91 (4°, C-3), 137.65 (4°, Ar-C), 128.39 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.85 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 127.79/127.73/126.62 (3°, C-7/-8/ <i>p</i> -Ar-C), 119.83 (3°, C-10), 101.42 (3°, C-1), 78.67 (3°, C-2), 74.03 (3°, C-1'), 70.04 (2°, CH ₂ -Ar), 69.79 (3°, C-5), 54.61 (1°, O-CH ₃), 47.06 (3°, C-2'), 41.05 (2°, C-6'), 38.81 (2°, C-6), 34.29 (2°, C-4'), 31.47 (2°, C-4), 31.43 (3°, C-5'), 26.12 (3°, C-7'), 23.45 (2°, C-3'), 22.02 (1°, Menthyl-CH ₃), 20.79 (1°, Mentyl-CH ₃), 18.01 (1°, C-9), 16.36 (1°, Menthyl-CH ₃), Zuordnung durch HMQC.
IR	2953 (m), 2922 (m), 2869 (m), 1711 (s), 1656 (w), 1454 (m), 1377 (w), 1346 (w), 1239 (w), 1212 (m), 1192 (m), 1171 (s), 1148 (s), 1134 (s), 1091 (s), 1077 (s), 1038 (s), 1011 (m), 965 (m), 877 (m), 734 (m), 697 (m), 648 (w).
MS (130°C)	455 (M ⁺ -CH ₃ , 1), 438 (1), 415 (2), 410 (30), 383 (4), 319 (9), 301 (5), 277 (7), 272 (40), 248 (8), 227 (5), 217 (5), 198 (6), 187 (6), 181 (100), 171 (5), 162 (37), 155 (12), 149 (11), 142 (25), 139 (28), 125 (18), 107 (26), 97 (27), 91 (100), 83 (47), 69 (33).
HR-MS	C ₂₈ H ₃₉ O ₅ = M ⁺ -CH ₃ ber.: 455.2798 gef.: 455.2801 C ₂₅ H ₃₅ O ₅ = M ⁺ -CH ₂ (CH) ₂ CH ₃ ber.: 415.2485 gef.: 415.2487

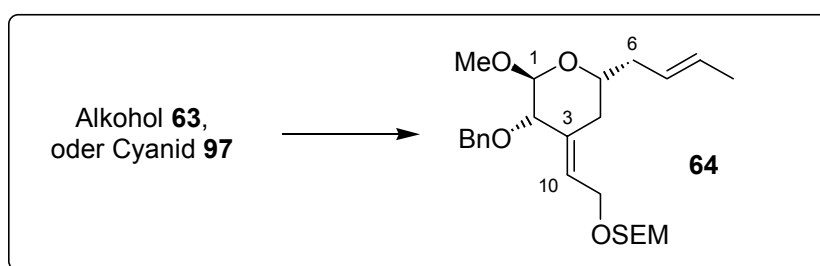
Darstellung von 2-(3-Benzylloxy-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden)-ethanol **63**



52 mg (1.36 mmol, 2.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid werden in 1.5 ml THF suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach langsamen Zutropfen von 320 mg (0.68 mmol, 1 eq) Ester **62**, gelöst in 2.5 ml THF, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 30 min auf rt erwärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt erneute Abkühlung auf 0°C. Nacheinander werden 1 ml Essigester, 0.5 ml H₂O, 0.5 ml 5%ige NaOH und schließlich 1 ml H₂O vorsichtig zugegeben. Anschließend wird für eine weitere Stunde bei rt gerührt und nach Zugabe von etwas Natriumsulfat filtriert. Der Filterkuchen wird gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:2).

<i>Ausbeute:</i>	178 mg (0.559 mmol), 82%, farbloses Öl
<i>Summenformel:</i>	C ₁₉ H ₂₆ O ₄ (318.18)
Drehwert	$[\alpha]_D^{20} = +70.0^\circ$ (c=1, CHCl ₃)
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.64 (dt, ³ J=6.7 Hz, ⁴ J=1.6 Hz, 1H, H-10), 5.59-5.43 (m, 2H, H-7/-8), 4.75 (d, ³ J=1.5 Hz, 1H, H-1), 4.57 (d, ² J=12.3 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.35 (d, ² J=12.3 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.23 (dd, ³ J=6.7 Hz, ⁵ J=1.1 Hz, 2H, H-11), 3.70-3.60 (m, 1H, H-5), 3.54 (s, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, O-CH ₃), 2.38-2.28 (m, 2H, H-4 _a /-6 _a), 2.23-2.09 (m, 2H, H-4 _b /-6 _b), 1.75 (bs, 1H, OH), 1.67 (ddd, ³ J=5.8 Hz, ⁴ J=2.1 Hz, J=1.1 Hz, 3H, H-9).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 138.12 (4°, Ar-C), 134.10 (4°, C-3), 129.22 (3°, C-10), 128.31 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.82 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 127.72/127.53/126.70 (3°, <i>p</i> -Ar-C/C-7/C-8), 101.04 (3°, C-1), 78.76 (3°, C-2), 69.40 (3°, C-5), 69.22 (2°, CH ₂ Ar), 58.08 (2°, C-11), 54.56 (1°, O-CH ₃), 38.87 (2°, C-6), 30.28 (2°, C-4), 17.96 (1°, C-9), Zuordnung durch HMQC.
IR	3411 (bw), 2904 (m), 1496 (w), 1453 (w), 1378 (w), 1348 (w), 1292 (w), 1193 (w), 1134 (m), 1074 (s), 1047 (s), 1026 (m), 1002 (m), 964 (s), 736 (m), 697 (w), 634 (w).
MS (80°C)	318 (M ⁺ , 2), 258 (13), 227 (14), 216 (9), 199 (9), 175 (6), 167 (63), 157 (8), 149 (21), 141 (19), 131 (9), 121 (13), 111 (24), 105 (15), 97 (14), 91 (100), 81 (34), 77 (12), 69 (16).
HR-MS	C ₁₉ H ₂₆ O ₄ = M ⁺ ber.: 318.1831 gef.: 318.1838

Darstellung von {2-[2-(3-Benzoyloxy-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden)-ethoxymethoxy]-ethyl}-trimethyl-silan **64**



Vom Alkohol: 31 mg (97.4 μ mol, 1 eq) Alkohol **63** werden in 1 ml DCM gelöst und mit 51 μ l (0.292 mmol, 3.0 eq) Diisopropylethylamin versetzt. Nachdem die Lösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe von 26 μ l (0.146 mmol, 1.5 eq) SEMCl. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 30 min auf rt erwärmt und weitere 3h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gequenchet. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (PE → MTB:PE = 1:10(P)) werden 35 mg (78.1 μ mol, 80%) SEM-Ether **64** als farbloses Öl isoliert.

Vom Cyanid, 1. Stufe: Zu einer Lösung von 106 mg (0.245 mmol, 1 eq) Nitril **97** in 2.5 ml DCM werden bei -78°C 294 μl (0.294 mmol, 1.2 eq) DIBAH-Lösung (1.0 M Lsg. in Hexan) langsam hinzugegropft. Der Reaktionsverlauf kann mittels GC-Analytik verfolgt werden (DC ist ungeeignet: R_{F} -Werte gleich). Es wird 1 h bei -78°C gerührt und innerhalb einer weiteren Stunde auf -50°C erwärmt. Im Anschluss wird wieder auf -78°C abgekühlt und weitere 122 μl (0.122 mmol, 0.5 eq) DIBAH-Lösung werden zugegropft. Nach insgesamt 3 h Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 10%iger AcOH abgebrochen. Es wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend wird das Reaktionsgemisch mit $\text{H}_2\text{O}/\text{MTB}$ -Ether verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB -Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: 180 mg (1.47 mmol, 6 eq) CrCl_2 werden in 2.5 ml THF vorgelegt und eine Lösung des Aldehyds in 1 ml THF dazugetropft. Anschließend werden 49 μl (0.489 mmol, 2.0 eq) 1,1-Diiodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 4 h bei rt gerührt. Es wird mit H_2O und MTB -Ether verdünnt und die wässrige Phase wird viermal mit MTB -Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt ($\text{MTB}:\text{PE} = 1:10$). Man erhält 53 mg (0.118 mmol, 48% über zwei Stufen, farbloses Öl) der Olefine **64** als untrennbares *E*-/*Z*-Gemisch (91:9, GC).

Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ (448.26)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.0^{\circ}$ ($c=1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.35-7.23 (m, 5H, Ar-*H*), 5.62-5.43 (m, 3H, H-7/-8/-10), 4.75 (d, $^3\text{J}=1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.70 (d, $^2\text{J}=9.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 4.68 (d, $^2\text{J}=9.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 4.59 (d, $^2\text{J}=12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.33 (d, $^2\text{J}=12.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.21 (ddd, $^2\text{J}=12.4$ Hz, $^3\text{J}=6.9$ Hz, $^5\text{J}=1.0$ Hz, 1H, H-11_a), 4.16 (ddd, $^2\text{J}=12.4$ Hz, $^3\text{J}=6.3$ Hz, $^5\text{J}=1.1$ Hz, 1H, H-11_b), 3.69-3.61 (m, 3H, H-5/ $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 3.56 (bs, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, O- CH_3), 2.39-2.28 (m, 2H, H-4_a/-6_a), 2.23-2.10 (m, 2H, H-4_b/-6_b), 1.68 (ddd, $^3\text{J}=5.6$ Hz, $^4\text{J}=2.1$ Hz, $\text{J}=1.1$ Hz, 3H, H-9), 0.99-0.92 (m, 2H, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}).

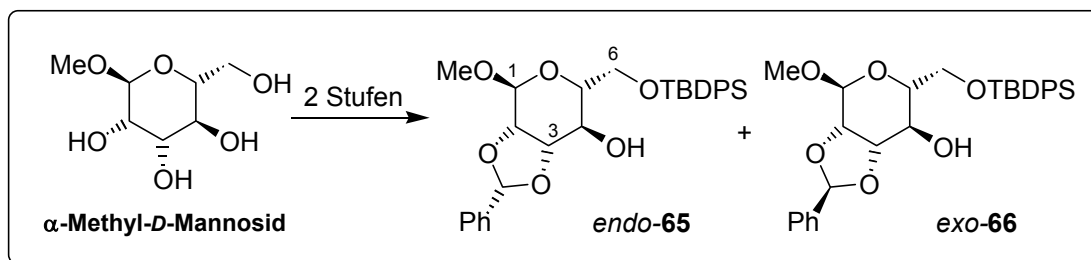
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 138.13 (4° , Ar-*C*), 135.00 (4° , C-3), 128.30 (3° , *m*-Ar-*C*), 127.84 (3° , *o*-Ar-*C*), 127.61/127.49/126.80/126.37 (3° , *p*-Ar-*C*/C-7/-8/-10), 101.06 (3° , C-1), 93.76 (2° , $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 78.73 (3° , C-2), 69.41 (3° , C-5), 69.06 (2° , CH_2Ar), 65.16 (2° , C-11), 62.20 (2° , $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 54.56 (1° , O- CH_3), 38.92 (2° , C-6), 30.39 (2° , C-4), 18.14 (2° , $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 17.98 (1° , C-9), -1.41 (1° , TMS_{SEM}).

IR 2950 (w), 2897 (m), 2831 (w), 1454 (w), 1378 (w), 1345 (w), 1248 (m), 1191 (w), 1136 (m), 1090 (s), 1038 (s), 1027 (s), 967 (m), 937 (m), 858 (s), 833 (s), 736 (m), 696 (m).

MS (100°C) 448 (M^+ , 2), 416 (23), 358 (3), 297 (3), 257 (4), 245 (7), 240 (30), 223 (5), 211 (10), 195 (7), 181 (17), 157 (24), 150 (48), 133 (18), 121 (19), 103 (39), 95 (28), 91 (100), 81 (24), 73 (80), 68 (15).

HR-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si} = \text{M}^+$ ber.: 448.2645 gef.: 448.2647

Darstellung von 6-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)methyl)-4-methoxy-2-phenyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-7-ol **65**



1. Stufe: In 300 ml DMF werden 10.26 g (75 mmol, 1 eq) α -Methyl-*D*-Mannosid gegeben (keine vollständige Auflösung) und bei 0°C werden 6.64 g (97.5 mmol, 1.3 eq) Imidazol hinzugegeben. Zur Lösung werden 23 ml (90 mmol, 1.2 eq) TBDPSCI zugetropft und es wird 1 h bei 0°C gerührt, dabei geht der Feststoff in Lösung. Nachdem weitere 1.5 h bei rt gerührt wurde, wird durch Zugabe von 10 ml H₂O gequencht und mit 250 ml MTB-Ether verdünnt. Es wird mit 150 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase wird achtmal mit je 100 ml MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Dem Rohprodukt anhaftende Reste von DMF stören dabei nicht.

2. Stufe: Der in Stufe 1 hergestellte Silylether wird in 750 ml THF gelöst und nacheinander werden 56.5 ml (375 mmol, 5 eq) Benzaldehyddimethylacetal und 4.28 g (22.5 mmol, 0.3 eq) *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nachdem für 7 h bei rt gerührt wurde, erfolgt die Zugabe von 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung. Das Gemisch wird sofort auf ca. 200 ml eingengt und durch 250 ml MTB-Ether verdünnt. Nach Zugabe von weiteren 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 100 ml H₂O wird ausgeschüttelt und die wässrige Phase wird sechsmal mit 100 ml MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erfährt das Rohproduktgemisch eine säulenchromatographische Reinigung (MTB:PE = 1:5 (exo) → MTB:PE = 1:2 (endo) → MTB (eventuell noch vorhandenes Triol)).

Ausbeute: 25.91 g (49.8 mmol), 66%, *endo*-**65**, farbloses, viskoses Öl
8.42 g (16.2 mmol), 21%, *exo*-**66**, farbloses, viskoses Öl

Summenformel: C₃₀H₃₆O₆Si (520.23)

Daten für das Acetal *endo*-65**:**

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +8.0^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.73-7.65 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.53-7.31 (m, 11H, Ar-*H*), 5.91 (s, 1H, O₂CH-Ar), 5.03 (s, 1H, H-1), 4.31-4.24 (m, 1H, H-3), 4.20 (dd, ³J=6.4 Hz, ³J=0.7 Hz, 1H, H-2), 3.92 (dd, ²J=10.8 Hz, ³J=4.6 Hz, 1H, H-6_a), 3.93-3.84 (m, 2H, H-4/-6_b), 3.68 (dt, ³J=9.3 Hz, ³J=4.6 Hz, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, O-CH₃), 2.67 (d, ³J=4.1 Hz, 1H, OH), 1.05 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 137.14 (4°, Ar-C_{Ph}), 135.66/135.58 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.16/132.97 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.82/129.78 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 129.37 (3°, *p*-Ar-C_{Ph}), 128.40 (3°, *m*-Ar-C_{Ph}), 127.77/127.72 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 126.68 (3°, *o*-Ar-C_{Ph}), 104.19 (3°, O₂CH-Ar), 98.05 (3°, C-1), 78.02/77.44 (3°, C-2/-3), 70.44 (3°, C-4), 69.69 (3°, C-5), 64.36 (2°, C-6), 54.94 (1°, O-CH₃), 26.80 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.22 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

IR 3460 (bw), 2929 (m), 2856 (w), 1460 (w), 1427 (m), 1405 (w), 1218 (w), 1147 (m), 1084 (s), 1046 (m), 1028 (m), 979 (m), 959 (m), 823 (m), 739 (m), 698 (s), 638 (w), 614 (m), 590 (w).

MS (180°C) 463 ($M^+ - tBu$, 17), 385 (24), 339 (4), 303 (4), 283 (8), 279 (14), 263 (11), 253 (14), 247 (13), 241 (38), 223 (16), 219 (22), 199 (100), 195 (18), 183 (15), 181 (20), 177 (20), 163 (65), 135 (22), 121 (24), 105 (27), 91 (48).

HR-MS $C_{26}H_{27}O_6Si = M^+ - tBu$ ber.: 463.1577 gef.: 463.1575

Daten für das Acetal exo-66:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$ (c=0.75, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.75-7.68 (m, 4H, *o*-Ar- H_{TPS}), 7.48-7.32 (m, 11H, Ar- H), 6.13 (s, 1H, O_2CH -Ar), 4.94 (s, 1H, H-1), 4.45 (dd, $^3J=7.1$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, 1H, H-3), 4.09 (d, $^3J=5.7$ Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, $^2J=10.8$ Hz, $^3J=5.6$ Hz, 1H, H-6_a), 3.97-3.89 (m, 2H, H-4/-6_b), 3.72-3.65 (m, 1H, H-5), 3.33 (s, 3H, O- CH_3), 2.99 (d, $^3J=3.1$ Hz, 1H, OH), 1.09 (s, 9H, $SiPh_2C(CH_3)_3$).

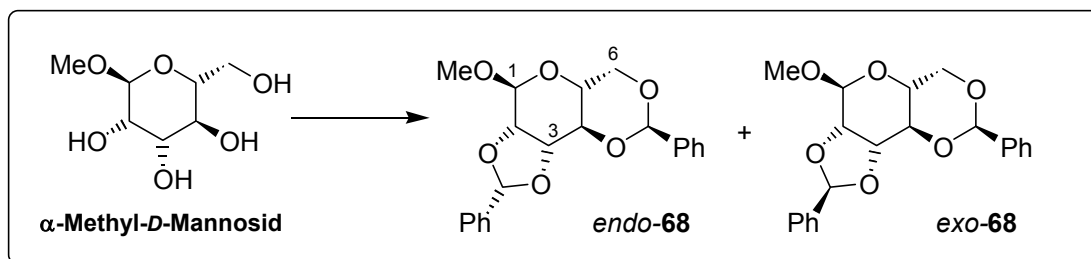
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 138.56 (4°, Ar- C_{Ph}), 135.63/135.59 (3°, *o*-Ar- C_{TPS}), 132.86/132.73 (4°, Ar- C_{TPS}), 129.92 (3°, *p*-Ar- C_{TPS}), 129.11 (3°, *p*-Ar- C_{Ph}), 128.37 (3°, *m*-Ar- C_{Ph}), 127.83/127.82 (3°, *m*-Ar- C_{TPS}), 126.10 (3°, *o*-Ar- C_{Ph}), 102.98 (3°, O_2CH -Ar), 98.11 (3°, C-1), 79.36/74.86 (3°, C-2/-3), 68.78/68.50 (3°, C-4/-5), 65.09 (2°, C-6), 54.95 (1°, O- CH_3), 26.81 (1°, $SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.20 (4°, $SiPh_2C(CH_3)_3$).

IR 3469 (bw), 2929 (m), 2856 (w), 1461 (w), 1427 (m), 1390 (w), 1214 (w), 1146 (m), 1099 (s), 1078 (s), 1048 (m), 1023 (m), 979 (m), 949 (m), 912 (m), 823 (m), 738 (m), 698 (s), 695 (S).

MS (140°C) 521 (M^+ , 2), 489 (9), 463 ($M^+ - tBu$, 41), 431 (40), 385 (74), 370 (18), 339 (9), 325 (16), 297 (17), 283 (18), 279 (29), 267 (15), 263 (20), 253 (27), 241 (73), 223 (35), 219 (45), 207 (21), 199 (100), 181 (44), 177 (60), 163 (81), 148 (48), 135 (53), 121 (64), 105 (78), 91 (84), 77 (47).

HR-MS $C_{30}H_{36}O_6Si = M^+$ ber.: 520.2281 gef.: 520.2284

*Darstellung von 4-Methoxy-2,8-diphenyl-hexahydro-1,3,5,7,9-pentaoxacyclopenta[*a*]naphthalen 68*



In 10 ml DMF werden 500 mg (2.576 mmol, 1 eq) α -Methyl-*D*-Mannosid gegeben (keine vollständige Auflösung) und bei 0°C werden 193 mg (2.834 mmol, 1.1 eq) Imidazol hinzugegeben. Zur Lösung werden 804 μ l (3.092 mmol, 1.2 eq) TBDPSCI zugetropft und es wird 1 h bei 0°C gerührt, dabei geht der Feststoff in Lösung. Nach Entfernung des Kühlbads

werden 98 mg (0.515 mmol, 0.2 eq) *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und 505 μ l (3.349 mmol, 1.3 eq) Benzaldehyddimethylacetal zugetropft. Es wird ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Apparatur wird mittels einer Wasserstrahlpumpe evakuiert. Die Reaktionslösung wird im Anschluss auf 70°C erhitzt (Sieden). Nach 3 h erfolgt die Zugabe von weiteren 194 μ l Benzaldehyddimethylacetal und es wird für weitere 4h rückflussiert. Die erkaltete Reaktionslösung wird mit MTB-Ether verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohproduktgemisch einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:10 (Diacetale **68**/*exo*-**65**) → MTB:PE=1:5 (*endo*-**65**)).

Ausbeute: 460 mg (1.243 mmol), 48%, Diacetale **68** (*endo*:*exo* = 48:52, ¹HNM-R)
 319 mg (0.613 mmol), 24%, *endo*-**65**, farbloses, viskoses Öl
 265 mg (0.509 mmol), 20%, *exo*-**65**, farbloses, viskoses Öl
Summenformel: C₂₁H₂₂O₆ (370.14)

Daten für die Diacetale 68, aus dem Mischspektrum ermittelt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.62-7.27 (m, 20H, Ar-H), 6.29 (s, 1H, Dioxolan-O₂CH-Ar_{exo}), 5.96 (s, 1H, Dioxolan-O₂CH-Ar_{endo}), 5.64 (s, 1H, Dioxan-O₂CH-Ar_{exo}), 5.52 (s, 1H, Dioxan-O₂CH-Ar_{endo}), 5.08 (s, 1H, H-1_{endo}), 5.01 (s, 1H, H-1_{exo}), 4.63 (dd, ³J=7.8 Hz, ³J=5.4 Hz, 1H, H-3_{exo}), 4.47 (dd, ³J=7.3 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-3_{endo}), 4.40-4.26 (m, 2H, H-6_{exo}), 4.29 (d, ³J=6.2 Hz, 1H, H-2_{endo}), 4.14 (d, ³J=5.4 Hz, 1H, H-2_{exo}), 3.93-3.71 (m, 6H, H-4/-5/-6_{endo}), 3.42 (s, 3H, O-CH₃_{endo}), 3.40 (s, 3H, O-CH₃_{exo}).

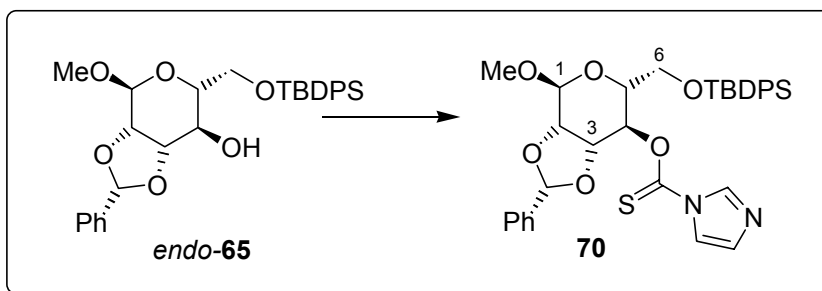
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.50/137.20/137.11/137.01 (4°, Ar-C), 129.41/129.11/129.02 (3°, *p*-Ar-C), 128.43/128.36/128.21/128.17 (3°, *m*-Ar-C), 126.52/126.28/126.23/126.02 (3°, *o*-Ar-C), 104.19/101.76 (3°, O₂CH-Ar_{endo}), 102.96/102.01 (3°, O₂CH-Ar_{exo}), 98.80 (3°, C-1_{exo}), 98.66 (3°, C-1_{endo}), 80.51/77.46 (3°, C-4), 78.30 (3°, C-2_{endo}), 75.52 (3°, C-3_{exo}), 75.29 (3°, C-2_{exo}), 74.09 (3°, C-3_{endo}), 68.89/68.85 (2°, C-6), 60.31/60.28 (3°, C-5), 55.18/55.10 (1°, O-CH₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 2970 (w), 2930 (w), 2879 (w), 1458 (m), 1410 (w), 1376 (m), 1310 (w), 1214 (m), 1078 (s), 1047 (s), 1020 (s), 999 (s), 976 (s), 945 (s), 908 (m), 835 (m), 799 (m), 737 (m), 691 (m), 667 (w).

MS (140°C) 370 (M⁺, 34), 339 (8), 281 (7), 265 (9), 248 (11), 234 (9), 217 (12), 203 (11), 193 (11), 187 (8), 177 (34), 161 (14), 149 (39), 130 (13), 121 (14), 115 (14), 105 (100), 99 (12), 87 (20), 78 (13), 69 (13).

HR-MS C₂₁H₂₂O₆ = M⁺ ber.: 370.1416 gef.: 370.1418

Darstellung von Imidazol-1-carbothionsäure-O-[6-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy-methyl)-4-methoxy-2-phenyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-7-yl] ester **70**



In 80 ml Toluol werden 18.38 g (35.34 mmol, 1 eq) Alkohol *endo-65* gelöst und 8.19 g (45.95 mmol, 1.3 eq) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol werden hinzugegeben (keine vollständige Auflösung). Die gelbe Lösung wird 3 h bei 110°C gerührt, dabei geht der Feststoff in Lösung und die Reaktionsmischung verfärbt sich orange. Das Lösungsmittel wird nach Abkühlung auf rt im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in wenig DCM gelöst. Mittels Säulenchromatographie wird das Produkt gereinigt (MTB:PE = 1:1).

Ausbeute: 21.68 g (34.42 mmol), 97%, oranges, viskoses Öl/Schaum (siehe Photo)

Summenformel: C₃₄H₃₈N₂O₆SSi (630.22)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 8.24 (dd, ⁴J=0.9 Hz, ⁴J=0.9 Hz, 1H, N-CH=N), 7.67-7.57 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.57-7.22 (m, 12H, Ar-*H*, N-CH=CH), 7.02 (dd, ³J=1.6 Hz, ⁴J=0.9 Hz, N-CH=CH), 5.96 (dd, ³J=9.2 Hz, ³J=6.4 Hz, 1H, H-4), 5.91 (s, 1H, O₂CH-Ar), 5.10 (s, 1H, H-1), 4.57 (dd, ³J=6.4 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H, H-3), 4.30 (d, ³J=6.3 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dt, ³J=9.2 Hz, ³J=4.7 Hz, 1H, H-5), 3.78 (d, ³J=4.7 Hz, 2H, H-6), 3.45 (s, 3H, O-CH₃), 1.00 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

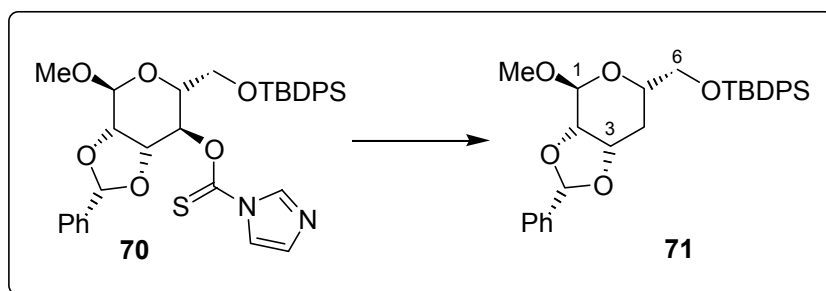
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 182.78 (4°, S=CON), 136.79 (3°, N-CH=N), 136.07 (4°, Ar-C_{Ph}), 135.59/135.47 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.06/132.78 (4°, Ar-C_{TPS}), 130.83 (3°, N-CH=CH), 129.76/129.73 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 129.65 (3°, *p*-Ar-C_{Ph}), 128.39 (3°, *m*-Ar-C_{Ph}), 127.64/127.58 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 126.99 (3°, *o*-Ar-C_{Ph}), 118.09 (3°, N-CH=CH), 104.74 (3°, O₂CH-Ar), 97.93 (3°, C-1), 78.36 (3°, C-4), 77.36 (3°, C-2), 74.94 (3°, C-3), 69.07 (3°, C-5), 63.33 (2°, C-6), 55.18 (1°, O-CH₃), 26.69 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.08 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 2929 (m), 2856 (w), 1462 (w), 1428 (w), 1388 (m), 1319 (w), 1283 (m), 1223 (m), 1135 (m), 1085 (s), 986 (s), 927 (m), 824 (m), 791 (w), 739 (m), 698 (s), 651 (m), 615 (m), 505 (m).

ESI-MS C₃₅H₃₈N₂O₆SSi = M⁺+H ber.: 631.2298 gef.: 631.2291



Darstellung von *tert*-Butyl-(4-methoxy-2-phenyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-6-ylmethoxy)-diphenyl-silan **71**



In einer ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Apparatur (Dreihalskolben, Rückflusskühler) werden 21.59 g (34.27 mmol, 1 eq) des Thiocarbamats **70**, gelöst in 185 ml Toluol, gegeben und mit 12.67 ml (47.97 mmol, 1.4 eq) Tributylzinnhydrid versetzt. Nach Zugabe von 67.5 mg (0.411 mmol, 0.012 eq) AIBN wird die Lösung auf 110°C erhitzt. Beim Aufheizen bei ca. 90°C setzt eine heftige Gasentwicklung ein (Zerfall des Radikalstarters) und die orange Lösung entfärbt sich. Es wird 3 h bei 110°C gerührt. Nach Abkühlung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE pur → MTB:PE = 1:20 (P)).

Ausbeute: 16.39 g (32.52 mmol), 95%, farbloses Öl
Summenformel: C₃₀H₃₆O₅Si (504.23)

Drehwert [α]_D²⁰ = +22.2° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.71-7.63 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.52-7.30 (m, 11H, Ar-*H*), 5.87 (s, 1H, O₂CH-Ar), 5.05 (s, 1H, H-1), 4.48 (ddd, ³J=9.1 Hz, ³J=6.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-3), 4.03 (dd, ³J=6.0 Hz, ³J=0.8 Hz, 1H, H-2), 3.87-3.79 (m, 1H, H-5), 3.75 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-6_a), 3.65 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-6_b), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 1.99 (ddd, ²J=13.3 Hz, ³J=6.5 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.67 (ddd, ²J=13.3 Hz, ³J=10.7 Hz, ³J=9.1 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.05 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

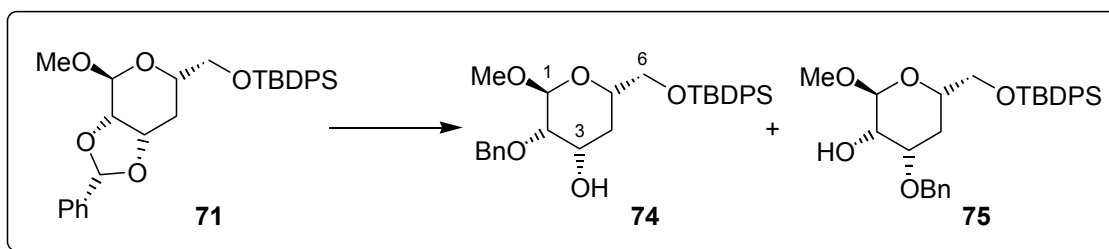
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 137.45 (4°, Ar-C_{Ph}), 135.63/135.62 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.51/133.46 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.64 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 129.26 (3°, *p*-Ar-C_{Ph}), 128.36 (3°, *m*-Ar-C_{Ph}), 127.66/127.64 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 126.75 (3°, *o*-Ar-C_{Ph}), 103.90 (3°, O₂CH-Ar), 98.58 (3°, C-1), 75.21 (3°, C-2), 71.00 (3°, C-3), 66.98 (3°, C-5), 66.60 (2°, C-6), 54.88 (1°, O-CH₃), 30.32 (2°, C-4), 26.80 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.23 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

IR 2930 (w), 2856 (w), 1703 (w), 1585 (w), 1458 (w), 1427 (m), 1390 (w), 1203 (w), 1132 (m), 1106 (s), 1082 (s), 1061 (s), 1003 (m), 985 (m), 960 (m), 823 (m), 798 (w), 740 (m), 700 (s), 689 (s), 650 (w), 613 (m).

MS (140°C) 447 (M⁺-^tBu, 14), 415 (6), 341 (8), 319 (11), 309 (13), 281 (20), 263 (10), 249 (11), 241 (56), 225 (17), 223 (24), 213 (20), 207 (52), 199 (86), 181 (68), 163 (100), 139 (17), 135 (29), 117 (21), 105 (55), 91 (25), 77 (32).

HR-MS C₃₀H₃₆O₅Si = M⁺ ber.: 504.2332 gef.: 504.2288
 C₂₆H₂₇O₅Si = M⁺ - ^tBu ber.: 447.1628 gef.: 447.1629

Darstellung von 3-Benzoyloxy-6-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-ol **74**



Variante mit LiAlH₄/AlCl₃: 9.35 g (18.54 mmol, 1 eq) Benzylidenacetal **71** werden in 135 ml DCM und 120 ml Et₂O gelöst und auf –20°C gekühlt. Nach Zugabe von 1.1 g (29.66 mmol, 1.6 eq) Lithiumaluminiumhydrid wird sofort eine auf –20°C vorgekühlte Lösung von 3.71 g (27.81 mmol, 1.5 eq) wasserfreiem Aluminiumtrichlorid in 15 ml Et₂O zügig zugetropft. Es wird 15 min bei –20°C gerührt, bevor 44 g Natriumfluorid zur Suspension zugegeben werden. Zum Quenschen der Reaktion wird eine Lösung von 18 ml H₂O und 74 ml THF vorsichtig zugetropft (heftige Gasentwicklung). Nachdem ca. ¼ der Lösung zugegeben wurde, erfolgt Austausch des Kühlbads durch ein Eisbad. Die restliche Lösung wird zugegeben und 15 min bei 0°C sowie 45 min bei rt gerührt. Die zunächst graue Suspension entfärbt sich während dieser Zeit und ein weißer Feststoff setzt sich ab. Der Feststoff wird über Celite abgenutscht und gründlich mit viel MTB-Ether gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:5). Es entstehen 8.52 g (16.83 mmol, 91%, farbloses Öl) der untrennbaren, isomeren Alkohole (**74:75** = 93:7, ¹H-NMR).

Variante mit DIBAH: Zu einer Lösung von 1.56 g (3.09 mmol, 1 eq) Acetal **71** in 30 ml DCM werden bei 0°C 9.3 ml (9.3 mmol, 3.0 eq) DIBAH-Lösung (1.0 M -Lsg. in Hexan) hinzugegeben. Nachdem 45 min bei 0°C gerührt wurde, erfolgt die Zugabe von 10 ml K-/Na-Tartrat-Lösung. Es wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor mit H₂O/MTB-Ether verdünnt und einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen wird. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Nach Säulenchromatographie (MTB:PE = 1:5) werden 1.05 g (2.07 mmol, 67%, farbloses Öl) der isomeren Alkohole (**74:75** = 40:1, ¹H-NMR) erhalten.

Summenformel: C₃₀H₃₈O₅Si (506.25)

*Daten für den C(2)-Benzylether **74**:*

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -1.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.72-7.65 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.46-7.27 (m, 11H, Ar-*H*), 4.84 (d, 1H, ³J=1.4 Hz, H-1), 4.75 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.55 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.99-3.89 (m, 1H, H-3), 3.81-3.73 (m, 2H, H-5/-6_a), 3.67-3.59 (m, 1H, H-6_b), 3.55 (dd, ³J=3.5 Hz, ³J=1.4 Hz, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, O-CH₃), 2.18 (d, ³J=11.2 Hz, 1H, OH), 1.79 (ddd, ²J=12.3 Hz, ³J=4.9 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.64-1.53 (m, 1H, H-4_{ax}), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

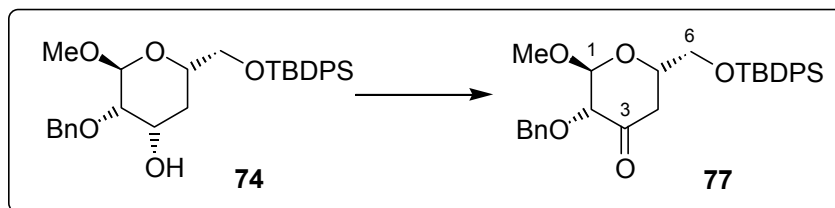
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 137.92 (4°, Ar-C _{Bn}), 135.62 (3°, <i>o</i> -Ar-C _{TPS}), 133.61/133.57 (4°, Ar-C _{TPS}), 129.63/129.60 (3°, <i>p</i> -Ar-C _{TPS}), 128.49 (3°, <i>m</i> -Ar-C _{Bn}), 127.88 (3°, <i>p</i> -Ar-C _{Bn}), 127.73 (3°, <i>o</i> -Ar-C _{Bn}), 127.63/127.61 (3°, <i>m</i> -Ar-C _{TPS}), 98.47 (3°, C-1), 76.59 (3°, C-2), 72.70 (2°, CH ₂ -Ar), 68.88 (3°, C-5), 66.67 (2°, C-6), 65.61 (2°, C-3), 54.61 (1°, O-CH ₃), 32.40 (2°, C-4), 26.80 (1°, SiPh ₂ C(CH ₃) ₃), 19.23 (4°, SiPh ₂ C(CH ₃) ₃), Zuordnung durch HMQC.
IR	3401 (bw), 3069 (w), 2929 (m), 2857 (w), 1704 (w), 1589 (w), 1455 (w), 1427 (m), 1390 (w), 1311 (w), 1235 (w), 1131 (m), 1105 (s), 1057 (s), 1029 (s), 1008 (m), 986 (m), 956 (m), 822 (m), 798 (m), 738 (m), 699 (s), 664 (w).
MS (150°C)	506 (M ⁺ , 1), 463 (3), 433 (6), 401 (10), 342 (6), 332 (9), 310 (17), 298 (10), 285 (29), 281 (28), 263 (19), 249 (29), 241 (48), 221 (28), 207 (75), 199 (53), 195 (28), 181 (53), 163 (41), 150 (27), 139 (28), 135 (37), 117 (20), 105 (28), 91 (100), 75 (16).
HR-MS	C ₃₀ H ₃₈ O ₅ Si = M ⁺ ber.: 506.2488 gef.: 506.2476

Daten für den C(3)-Benzylether **75** (aus dem Mischspektrum ermittelt):

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.72-7.64 (m, 4H, <i>o</i> -Ar-H _{TPS}), 7.54-7.27 (m, 11H, Ar-H), 4.78 (d, 1H, ³ J=1.4 Hz, H-1), 4.59 (d, J=3.3 Hz, 2H, CH ₂ -Ar), 3.98-3.89 (m, 1H, H-3), 3.84-3.73 (m, 3H, H-2/-5/-6 _a), 3.67-3.59 (m, 1H, H-6 _b), 3.32 (s, 3H, O-CH ₃), 2.28 (d, ³ J=2.9 Hz, 1H, OH), 1.87-1.75 (m, 1H, H-4 _a), 1.69-1.53 (m, 1H, H-4 _b), 1.06 (s, 9H, SiPh ₂ C(CH ₃) ₃), Zuordnung durch H,H-COSY.
--------------------------	--

¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 138.02 (4°, Ar-C _{Bn}), 135.60 (3°, <i>o</i> -Ar-C _{TPS}), 133.50 (4°, Ar-C _{TPS}), 129.6 (3°, <i>p</i> -Ar-C _{TPS}), 128.5/127.8/127.7/127.6 (3°, Ar-C), 100.93 (3°, C-1), 73.06/68.63/66.73 (3°, C-2/-3/-5), 70.03 (2°, CH ₂ -Ar), 66.66 (2°, C-6), 54.67 (1°, O-CH ₃), 28.33 (2°, C-4), 26.79 (1°, SiPh ₂ C(CH ₃) ₃), 19.22 (4°, SiPh ₂ C(CH ₃) ₃), Zuordnung durch HMQC.
---------------------------	--

Darstellung von 3-Benzoyloxy-6-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-on **77**



Dess-Martin-Oxidation: 10.68 g (25.19 mmol, 1.5 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 140 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 8.50 g (16.79 mmol, 1 eq) Alkohol **74** (verunreinigt durch 7% des isomeren Alkohols **75**), gelöst in 30 ml DCM, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf rt erwärmt und zwei weitere Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether und zweifache Extraktion mit einer Mischung bestehend aus 50 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und 50 ml halbgesättigter Natriumsulfitlösung (Entfärbung der organischen Phase). Die wässrige Phase wird dreimal mit 100 ml MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen

werden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:5, die Säulenchromatographie muss zügig erfolgen, da sich das Produkt langsam auf der Säule zersetzt). Es werden 7.59 g (15.05 mmol, farbloses Öl, 90%; 96% unter Berücksichtigung der Verunreinigung des Startmaterials) des Ketons **77** erhalten. Die Eduktverunreinigung wird unter Dess-Martin-Bedingungen nicht zum korrespondierenden Keton oxidiert und kann auf diese Weise abgetrennt werden.

DMSO/Ac₂O-Oxidation: Zu einer Lösung von 100 mg (0.198 mmol, 1 eq) Alkohol **74** (verunreinigt durch 3% des isomeren Alkohols **75**) in 1.5 ml DMSO werden bei rt 464 µl (4.94 mmol, 25 eq) Essigsäureanhydrid zugetropft. Nachdem 16 h bei rt gerührt wurde, erfolgt die Abtrennung des Anhydrids im Hochvakuum. Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:5). Es werden 81 mg (0.161 mmol, 81%, farbloses Öl) Keton **77** erhalten.

Summenformel: C₃₀H₃₆O₅Si (506.25)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +25.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

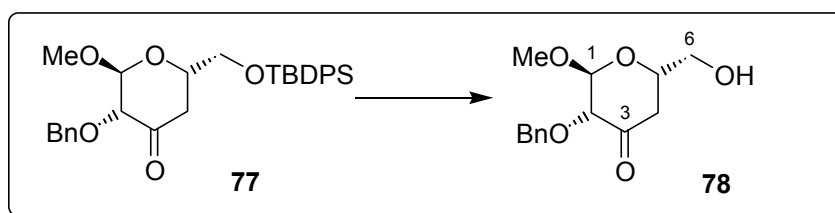
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.72-7.64 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.46-7.26 (m, 11H, Ar-*H*), 4.95 (d, 1H, ³J=2.1 Hz, H-1), 4.62 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.46 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.13 (ddt, ³J=11.2 Hz, ³J=5.0 Hz, ³J=3.0 Hz, 1H, H-5), 3.81 (dd, ²J=10.7 Hz, ³J=5.3 Hz, 1H, H-6_a), 3.73 (dd, ²J=10.7 Hz, ³J=4.7 Hz, 1H, H-6_b), 3.65 (dd, ³J=2.1 Hz, J=1.0 Hz, 1H, H-2), 3.34 (s, 3H, O-CH₃), 2.68 (dd, ²J=14.2 Hz, ³J=11.2 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.35 (ddd, ²J=14.2 Hz, ³J=3.0, J=0.6 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 205.00 (4°, C-3), 136.87 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.63/135.58 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.27/133.18 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.76/129.75 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.43/128.04 (3°, *o,m*-Ar-C_{Bn}), 128.00 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 127.71/127.70 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 102.15 (3°, C-1), 80.93 (3°, C-2), 71.97 (2°, CH₂-Ar), 70.28 (3°, C-5), 66.22 (2°, C-6), 54.86 (1°, O-CH₃), 41.43 (2°, C-4), 26.76 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.24 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃).

IR 2929 (w), 2857 (w), 1730 (m), 1589 (w), 1455 (w), 1427 (m), 1373 (w), 1240 (w), 1192 (w), 1103 (s), 1064 (s), 1028 (m), 979 (m), 822 (m), 797 (w), 738 (m), 699 (s), 613 (m).

MS (150°C) 504 (M⁺, 2), 446 (5), 414 (17), 373 (5), 309 (7), 283 (11), 279 (15), 241 (32), 237 (11), 219 (12), 199 (12), 183 (14), 162 (22), 149 (5), 135 (25), 121 (10), 109 (10), 105 (10), 97 (9), 91 (100), 85 (7), 77 (8), 65 (8).

HR-MS C₃₀H₃₆O₅Si = M⁺ ber.: 504.2332 gef.: 504.2369

Darstellung von 3-Benzoyloxy-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-on **78**

52 mg (0.103 mmol, 1 eq) Silylether **77** werden in 1 ml MeOH gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 0.2 ml HF•Pyridin-Komplex (70%ige Lösung in Pyridin) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf rt erwärmt und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether/H₂O und Extraktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:1).

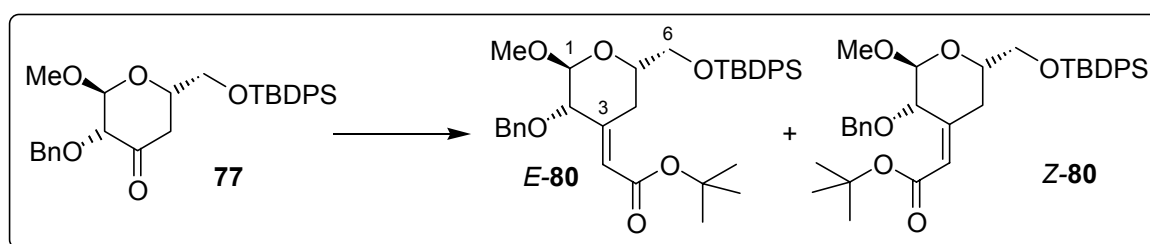
Ausbeute: 13 mg (48.85 μmol), 47%, gelbes Öl

Summenformel: C₁₄H₁₈O₅ (266.12)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.41-7.28 (m, 5H, Ar-H), 4.98 (d, 1H, ³J=2.0 Hz, H-1), 4.61 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.44 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.18-4.11 (m, 1H, H-5), 3.79 (dd, ²J=11.9 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H, H-6_a), 3.65 (dd, ²J=11.9 Hz, ³J=5.4 Hz, 1H, H-6_b), 3.63 (dd, ³J=2.0 Hz, J=1.1 Hz, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, O-CH₃), 3.00 (dd, ²J=14.2 Hz, ³J=11.5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.25 (dd, ²J=14.2 Hz, ³J=2.6, 1H, H-4_{eq}), 2.06 (bs, 1H, OH).

Darstellung von [3-Benzoyloxy-6-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden]-essigsäure-tert-butyl ester **80**

Zu einer Suspension aus 8.6 mg (357 μmol, 3.0 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) in 1 ml Toluol werden langsam 96 mg (381 μmol, 3.2 eq) Diethylphosphonoessigsäure-*tert.*-butylester zugegeben (Gasentwicklung wird beobachtet). Die entstandene klare Lösung wird 15 min bei rt gerührt. Im Anschluss erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung von 60 mg (119 μmol, 1 eq) Keton **77** gelöst in 1 ml Toluol. Die Reaktion wird 1 h bei rt gerührt, bevor mit H₂O vorsichtig gequenchet und mit MTB-Ether verdünnt wird. Nachdem jeweils einmal mit 1N HCl und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen wurde erfolgt dreimalige Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit je 100 ml MTB-Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:20) und als untrennbares E/Z-Gemisch isoliert.

Ausbeute: 71 mg (118 μmol), 99%, E:Z = 1:2.0 (¹H-NMR), farbloses Gummi

Summenformel: C₃₆H₄₆O₆Si (602.31)

Daten für das *E*-Isomer, aus dem Mischspektrum ermittelt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.73-7.64 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.44-7.21 (m, 11H, Ar-*H*), 5.78 (d, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-7), 4.83-4.82 (m, 1H, H-1), 4.57 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.34 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.91-3.86 (m, 1H, H-5), 3.82-3.78 (m, 1H, H-6_a), 3.72 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=4.3 Hz, 1H, H-6_b), 3.59 (d, ³J=1.6 Hz, 1H, H-2), 3.58 (dd, ²J=13.9 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.35 (s, 3H, O-CH₃), 2.39 (ddd, ²J=13.9 Hz, ³J=11.5 Hz, ⁴J=1.9 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.48 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 165.05 (4°, C-8), 150.34 (4°, C-3), 137.72 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.67/135.65 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.66/133.59 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.59/129.54 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.36 (3°, *m*-Ar-C_{Bn}), 127.76/127.43 (3°, Ar-C), 121.60 (3°, C-7), 101.32 (3°, C-1), 80.43 (4°, OC(CH₃)₃), 78.97 (3°, C-2), 70.55 (3°, C-5), 69.97 (2°, CH₂-Ar), 66.80 (2°, C-6), 54.55 (1°, O-CH₃), 28.21 (1°, OC(CH₃)₃), 28.16 (2°, C-4), 26.79 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.27 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), Zuordnung durch HMQC.

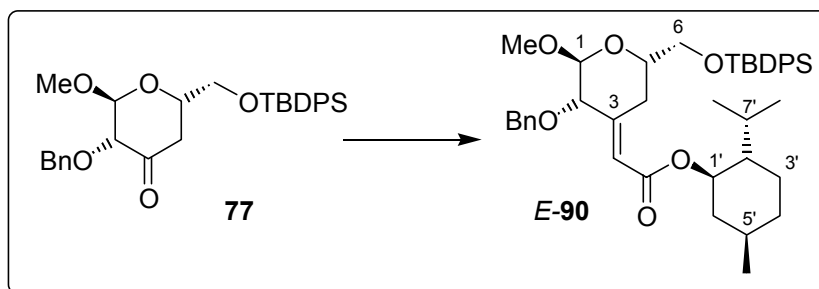
Daten für das *Z*-Isomer, aus dem Mischspektrum ermittelt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.73-7.64 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.44-7.21 (m, 11H, Ar-*H*), 5.92 (d, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-7), 5.31 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-2), 4.82 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.55 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.48 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.92 (ddt, ³J=11.5 Hz, ³J=5.5 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=5.4 Hz, 1H, H-6_a), 3.66 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=5.5 Hz, 1H, H-6_b), 3.33 (s, 3H, O-CH₃), 2.64 (ddd, ²J=13.2 Hz, ³J=11.5 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.09 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-4_{eq}), 1.47 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.05 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 165.00 (4°, C-8), 150.33 (4°, C-3), 138.44 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.62/135.59 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.52/133.49 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.64/129.63 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.20 (3°, *m*-Ar-C_{Bn}), 127.69 (3°, *o*-Ar-C_{Bn}), 127.64 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 127.60 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 122.20 (3°, C-7), 101.09 (3°, C-1), 80.51 (4°, OC(CH₃)₃), 70.95/70.87 (3°, C-2/-5), 70.40 (2°, CH₂-Ar), 66.73 (2°, C-6), 54.74 (1°, O-CH₃), 34.70 (2°, C-4), 28.19 (1°, OC(CH₃)₃), 26.79 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.25 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), Zuordnung durch HMQC.

Strukturbestätigung: NOE, HMBC, TOCSY

Darstellung von [3-Benzyloxy-6-(*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-2-methoxy-tetrahydropyran-4-yliden]-essigsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester *E*-90 [(-)-Menthylester]



Zu einer Suspension aus 4.69 g (117 mmol, 2.8 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) in 700 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 38.52 g (126 mmol, 3.0 eq) Dimethylphosphonoessigsäure(-)-menthylester in 50 ml THF zugetropft (Gasentwicklung wird beobachtet). Die entstandene klare Lösung wird 15 min bei rt gerührt und anschließend auf –

78°C abgekühlt. Im Anschluss erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung von 21.13 g (41.91 mmol, 1 eq) Keton **77** gelöst in 80 ml THF. Die Reaktion wird 3 h bei -78°C gerührt, bevor 20 ml H₂O vorsichtig zugegeben werden und auf rt erwärmt wird. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 150 ml eingengt und mit 200 ml MTB-Ether verdünnt. Nachdem jeweils einmal mit 100 ml 1N HCl und 100ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen wurde erfolgt dreimalige Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit je 100 ml MTB-Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:20 (P) → MTB (Phosphonester)). Neben dem Produkt werden 17.58 g nicht umgesetzter Phosphonester reisoliert, welcher erneut in die HWE-Reaktion eingesetzt werden kann.

Ausbeute: 26.93 g (39.35 mmol), 94%, *E:Z* > 98:2 (¹H-NMR), farbloses Gummi
Summenformel: C₄₂H₅₆O₆Si (684.38)

Daten für das E-Isomer:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -7.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.74-7.65 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.45-7.23 (m, 11H, Ar-*H*), 5.84 (d, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-7), 4.83 (d, ³J=1.6 Hz, 1H, H-1), 4.73 (dt, ³J=10.9 Hz, ³J=4.3 Hz, 1H, H-1'), 4.58 (d, ²J=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.36 (d, ²J=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.95-3.86 (m, 1H, H-5), 3.80 (dd, ²J=10.5 Hz, ³J=5.7 Hz, 1H, H-6_a), 3.71 (dd, ²J=10.5 Hz, ³J=4.3 Hz, 1H, H-6_b), 3.62 (dd, ²J=13.9 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.61 (d, ³J=1.6 Hz, 1H, H-2), 3.36 (s, 3H, O-CH₃), 2.41 (ddd, ²J=13.9 Hz, ³J=11.5 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.09-2.01 (m, 1H, H-6'_a), 1.92 (dsep, ³J=7.0 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H, H-7'), 1.74-1.65 (m, 2H, H-3'_a/-4'_a), 1.56-1.45 (m, 1H, H-5'), 1.45-1.35 (m, 1H, H-2'), 1.14-0.95 (m, 2H, H-3'_b/-6'_b), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃), 0.95-0.84 (m, 1H, H-4'_b), 0.91 (d, ³J=7.0 Hz, 3H, Menthyl-CH₃), 0.89 (d, ³J=6.5 Hz, 3H, Menthyl-CH₃), 0.77 (d, ³J=6.9 Hz, 3H, Menthyl-CH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 165.26 (4°, C-8), 151.47 (4°, C-3), 137.66 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.67/135.66 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.62/133.54 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.59/129.57 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.39/127.79 (3°, *o,m*-Ar-C_{Bn}), 127.70 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 127.62 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 120.23 (3°, C-7), 101.31 (3°, C-1), 78.94 (3°, C-2), 73.98 (3°, C-1'), 70.48 (3°, C-5), 70.12 (2°, CH₂-Ar), 66.80 (2°, C-6), 54.57 (1°, O-CH₃), 47.03 (3°, C-2'), 41.04 (2°, C-6'), 34.26 (2°, C-4'), 31.43 (3°, C-5'), 28.40 (2°, C-4), 26.81 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.15 (3°, C-7'), 23.47 (2°, C-3'), 22.03 (1°, Menthyl-CH₃), 20.79 (1°, Menthyl-CH₃), 19.27 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 16.38 (1°, Menthyl-CH₃), Zuordnung durch HMQC.

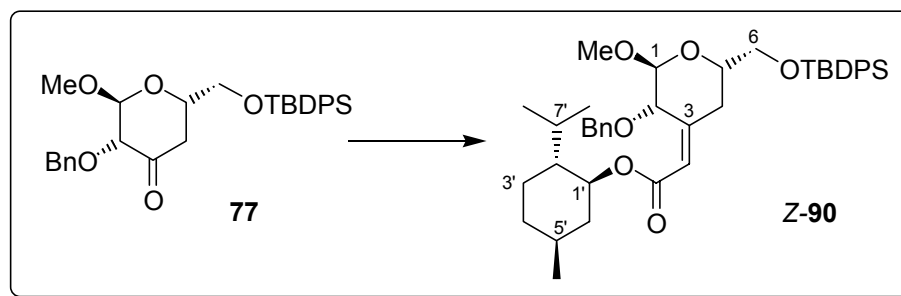
IR

2953 (m), 2928 (m), 2858 (m), 1711 (m), 1658 (w), 1455 (w), 1428 (w), 1388 (w), 1231 (m), 1185 (m), 1147 (m), 1134 (s), 1092 (s), 1040 (m), 982 (m), 878 (w), 823 (m), 799 (w), 738 (m), 699 (s).

ESI-MS

C₄₂H₅₆O₆SiNa = M⁺+Na ber.: 707.3744 gef.: 707.3728

Darstellung von [3-Benzoyloxy-6-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)methyl]-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden]-essigsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester **Z-90** [(+)-Menthylester]



Zu einer Suspension aus 16 mg (0.69 mmol, 3.0 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) in 2 ml Toluol wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 225 mg (0.736 mmol, 3.2 eq) Dimethylphosphonoessigsäure-(+)-menthylester zugetropft (Gasentwicklung wird beobachtet). Die entstandene klare Lösung wird 15 min bei rt gerührt. Im Anschluss erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung von 116 mg (0.23 mmol, 1 eq) Keton **77** gelöst in 1 ml Toluol. Die Reaktion wird 2 h bei rt gerührt, bevor durch Zugabe von H₂O vorsichtig gequenchet und mit MTB-Ether verdünnt wird. Nachdem jeweils einmal mit 100 ml 1N HCl und 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen wurde, erfolgt dreimalige Extraktion der vereinigten wässrigen Phasen mit je 100 ml MTB-Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:20) und als untrennbares E-/Z-Gemisch isoliert.

Ausbeute: 145 mg (0.212 mmol), 92%, *E:Z* = 22:78 (¹H-NMR), farbloses Gummi

Summenformel: C₄₂H₅₆O₆Si (684.38)

Daten für das Z-Alken (aus dem Mischspektrum ermittelt):

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

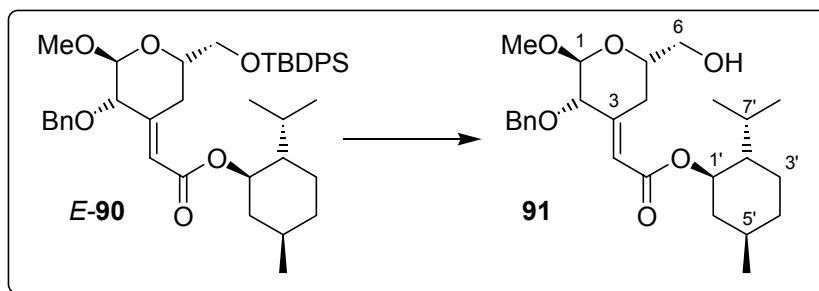
δ 7.73-7.65 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.45-7.22 (m, 11H, Ar-*H*), 5.97 (d, ⁴J=1.9 Hz, 1H, H-7), 5.29 (d, ³J=1.7 Hz, 1H, H-2), 4.83 (d, 1H, ³J=1.7 Hz, H-1), 4.73 (dt, ³J=10.9 Hz, ³J=4.3 Hz, 1H, H-1'), 4.59 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.51 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.92 (ddt, ³J=11.5 Hz, ³J=5.4 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=5.2 Hz, 1H, H-6_a), 3.67 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=5.5 Hz, 1H, H-6_b), 3.32 (s, 3H, O-CH₃), 2.66 (ddd, ²J=13.1 Hz, ³J=11.5 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.11 (dd, ²J=31.1 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.07-1.98 (m, 1H, H-6'_a), 1.93 (dsep, ³J=6.9 Hz, ³J=2.7 Hz, 1H, H-7'), 1.75-1.63 (m, 2H, H-3'_a/-4'_a), 1.58-1.44 (m, 1H, H-5'), 1.43-1.33 (m, 1H, H-2'), 1.11-0.81 (m, 3H, H-3'_b/-4'_b/-6'_b), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃), 0.92 (d, ³J=6.4 Hz, 3H, Menthyl-CH₃), 0.90 (d, ³J=6.7 Hz, 3H, Menthyl-CH₃), 0.76 (d, ³J=6.9 Hz, 3H, Menthyl-CH₃).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 165.32 (4°, C-8), 151.30 (4°, C-3), 138.46 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.64/135.60 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 133.53/133.47 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.65/129.64 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.21/127.64/127.62 (3°, *o,m*-Ar-C_{Bn}/*m*-Ar-C_{TPS}), 127.42 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 120.83 (3°, C-7), 101.02 (3°, C-1), 74.04 (3°, C-1'), 71.53 (3°, C-2), 70.91 (3°, C-5), 70.58 (2°, CH₂-Ar), 66.72 (2°, C-6), 54.69 (1°, O-CH₃), 47.15 (3°, C-2'), 41.00 (2°, C-6'), 34.82 (2°, C-4), 34.27 (2°, C-4'), 31.43 (3°, C-5'), 26.80 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 26.10 (3°, C-7'), 23.39 (2°, C-3'), 22.04 (1°, Menthyl-CH₃), 20.84 (1°, Menthyl-CH₃), 19.26 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 16.27 (1°, Menthyl-CH₃), Zuordnung durch HMQC.

Darstellung von (3-Benzyloxy-6-hydroxymethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden)-essigsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester **91**



Zu einer Lösung aus 1.69 g (2.47 mmol, 1 eq) Silylether *E-90* in 6 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 1.17 g (3.71 mmol, 1.5 eq) Tetrabutylammoniumfluorid (Trihydrat) in 3 ml THF zugetropft. Die Reaktionslösung wird innerhalb 1 h auf rt erwärmt und weitere 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach quengen mit H₂O erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird mit festem NaCl versetzt und dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 1.045 g (2.34 mmol), 95%, farbloses Öl

Summenformel: C₂₆H₃₈O₆ (446.27)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.40-7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.84 (d, ⁴J=1.9 Hz, 1H, H-7), 4.84 (d, 1H, ³J=1.8 Hz, H-1), 4.72 (dt, ³J=10.9 Hz, ³J=4.4 Hz, 1H, H-1'), 4.58 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.34 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.95-3.87 (m, 1H, H-5), 3.77-3.60 (m, 2H, H-6), 3.62 (d, ³J=1.8 Hz, 1H, H-2), 3.57 (dd, ²J=13.9 Hz, ³J=2.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.37 (s, 3H, O-CH₃), 2.46 (ddd, ²J=13.9 Hz, ³J=11.5 Hz, ⁴J=2.0 Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.13 (bs, 1H, OH), 2.09-2.01 (m, 1H, H-6'_a), 1.91 (dsep, ³J=7.0 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-7'), 1.74-1.62 (m, 2H, H-3'_a/₄'_a), 1.57-1.46 (m, 1H, H-5'), 1.44-1.35 (m, 1H, H-2'), 1.14-0.95 (m, 2H, H-3'_b/₆'_b), 0.94-0.82 (m, 1H, H-4'_b), 0.92 (d, ³J=7.1 Hz, 3H, Menthyl-CH₃), 0.90 (d, ³J=7.3 Hz, 3H, Menthyl-CH₃), 0.77 (d, ³J=6.9 Hz, 3H, Menthyl-CH₃).

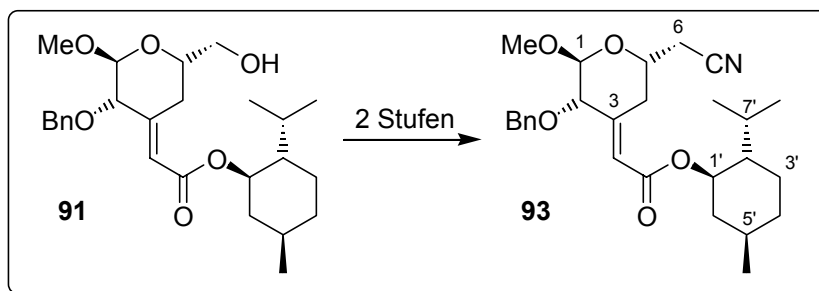
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 165.27 (4°, C-8), 150.87 (4°, C-3), 137.41 (4°, Ar-C), 128.47 (3°, *m*-Ar-C), 127.93 (3°, *o*-Ar-C), 127.87 (3°, *p*-Ar-C), 120.58 (3°, C-7), 101.41 (3°, C-1), 78.70 (3°, C-2), 74.19 (3°, C-1'), 70.23 (2°, C-6), 70.15 (2°, CH₂-Ar), 65.46 (3°, C-5), 54.80 (1°, O-CH₃), 47.03 (3°, C-2'), 41.03 (2°, C-6'), 34.26 (2°, C-4'), 31.43 (3°, C-5'), 27.36 (2°, C-4), 26.15 (3°, C-7'), 23.46 (2°, C-3'), 22.01 (1°, Menthyl-CH₃), 20.78 (1°, Menthyl-CH₃), 16.35 (1°, Menthyl-CH₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 3477 (bw), 2952 (m), 2924 (m), 2869 (w), 1657 (w), 1454 (w), 1388 (w), 1371 (w), 1223 (m), 1180 (s), 1149 (s), 1135 (s), 1076 (s), 1058 (s), 1037 (s), 984 (m), 960 (m), 878 (w), 823 (w), 735 (m), 697 (m).

MS (150°C) 446 (M⁺, 1), 431 (1), 414 (22), 386 (18), 383 (16), 308 (8), 293 (9), 276 (42), 248 (52), 230 (10), 199 (17), 185 (32), 170 (16), 157 (92), 139 (51), 122 (12), 111 (16), 95 (25), 92 (49), 91 (100), 83 (50), 69 (40).

HR-MS C₂₆H₃₈O₆ = M⁺ ber.: 446.2668 gef.: 446.2639
 C₂₅H₃₅O₆ = M⁺-Me ber.: 431.2434 gef.: 431.2431

Darstellung von (3-Benzoyloxy-6-cyanomethyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden)-essigsäure-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester **93**



1. Stufe: 81 mg (0.18 mmol, 1 eq) Alkohol **91** werden in 1 ml DCM gelöst und 34 μ l (0.254 mmol, 1.4 eq) Collidin zugesetzt. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 40 μ l (0.236 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die farblose Reaktionslösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt wird. Nach Erwärmen auf 0°C wird nach weiterem Verdünnen durch MTB-Ether mit 1 N HCl gewaschen und anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockne eingengt (Wasserbadtemperatur $<30^{\circ}\text{C}$; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 2 ml MeCN gelöst und auf -40°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 98 mg (0.363 mmol, 2.0 eq) Tetrabutylammoniumcyanid. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 1 h auf 0°C erwärmt und dann mit MTB verdünnt. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase zweimal mit H_2O gewaschen, bevor die wässrige Phase dreimal mit MTB reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 77 mg (0.169 mmol), 93% (2 Stufen), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ (455.27)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 7.39-7.21 (m, 5H, Ar-H), 5.85 (d, $^4\text{J}=1.9$ Hz, 1H, H-7), 4.84 (d, 1H, $^3\text{J}=1.7$ Hz, H-1), 4.72 (dt, $^3\text{J}=10.9$ Hz, $^3\text{J}=4.4$ Hz, 1H, H-1'), 4.58 (d, $^2\text{J}=12.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.35 (d, $^2\text{J}=12.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.11-4.02 (m, 1H, H-5), 3.78 (dd, $^2\text{J}=13.7$ Hz, $^3\text{J}=2.3$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.61 (d, $^3\text{J}=1.7$ Hz, 1H, H-2), 3.41 (s, 3H, O- CH_3), 2.65 (dd, $^2\text{J}=16.7$ Hz, $^3\text{J}=7.8$ Hz, 1H, H-6_a), 2.59 (dd, $^2\text{J}=16.7$ Hz, $^3\text{J}=4.6$ Hz, 1H, H-6_b), 2.39 (ddd, $^2\text{J}=13.7$ Hz, $^3\text{J}=11.5$ Hz, $\text{J}=2.0$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 2.08-2.00 (m, 1H, H-6'_a), 1.89 (dsep, $^3\text{J}=6.9$ Hz, $^3\text{J}=2.6$ Hz, 1H, H-7'), 1.74-1.64 (m, 2H, H-3'_a/ $-4'_a$), 1.57-1.46 (m, 1H, H-5'), 1.45-1.37 (m, 1H, H-2'), 1.15-0.96 (m, 2H, H-3'_b/ $-6'_b$), 0.95-0.83 (m, 1H, H-4'_b), 0.92 (d, $^3\text{J}=6.9$ Hz, 3H, Menthyl- CH_3), 0.90 (d, $^3\text{J}=7.3$ Hz, 3H, Menthyl- CH_3), 0.77 (d, $^3\text{J}=6.9$ Hz, 3H, Menthyl- CH_3).

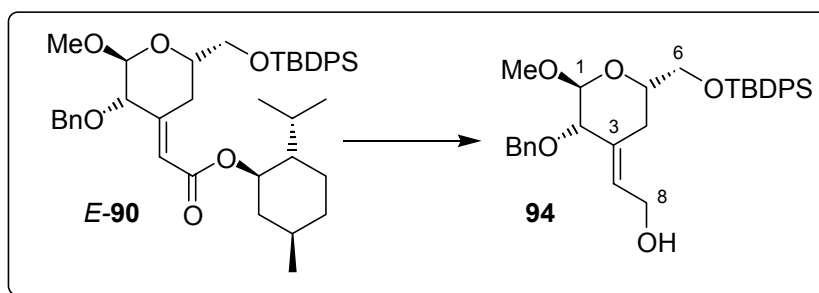
$^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 165.02 (4° , C-8), 149.22 (4° , C-3), 137.22 (4° , Ar-C), 128.49 (3° , *m*-Ar-C), 127.91 (3° , *p*-Ar-C), 127.85 (3° , *o*-Ar-C), 121.16 (3° , C-7), 116.77 (4° , CN), 101.33 (3° , C-1), 78.03 (3° , C-2), 74.36 (3° , C-1'), 70.20 (2° , CH_2 -Ar), 65.61 (3° , C-5), 55.05 (1° , O- CH_3), 46.96 (3° , C-2'), 40.98 (2° , C-6'), 34.19 (2° , C-4'), 31.41 (3° , C-5'), 30.61 (2° , C-4), 26.12 (3° , C-7'), 24.20 (2° , C-6), 23.39 (2° , C-3'), 21.99 (1° , Menthyl- CH_3), 20.76 (1° , Menthyl- CH_3), 16.32 (1° , Menthyl- CH_3), Zuordnung durch HMQC.

IR	2953 (m), 2925 (m), 2869 (w), 1708 (s), 1659 (w), 1454 (w), 1428 (w), 1379 (w), 1251 (m), 1221 (m), 1176 (s), 1150 (s), 1133 (s), 1094 (s), 1078 (s), 1059 (s), 1038 (s), 983 (m), 960 (m), 879 (w), 811 (w), 737 (m), 698 (m), 645 (w).
MS (150°C)	455 (M^+ , 1), 440 (1), 394 (9), 304 (4), 286 (8), 276 (6), 257 (61), 239 (6), 226 (5), 213 (8), 199 (17), 185 (8), 166 (67), 162 (8), 148 (29), 139 (29), 131 (7), 123 (10), 105 (9), 97 (26), 95 (27), 93 (25), 91 (100), 83 (44), 69 (32).
HR-MS	$C_{27}H_{37}NO_5 = M^+$ ber.: 455.2672 gef.: 455.2670

Darstellung von 2-[3-Benzyloxy-6-(tert-butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-2-methoxy-tetrahydro-pyran-4-yliden]-ethanol **94**



Zu einer Suspension aus 3.72 g (98.1 mmol, 2.5 eq) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 26.86 g (39.2 mmol, 1 eq) Ester *E-90* in 60 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1 h auf rt erwärmt und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird wieder auf 0°C gekühlt, es werden 84 g festes Natriumfluorid zugegeben und die Reaktion wird vorsichtig durch Zutropfen einer Lösung aus 180 ml THF und 36 ml H₂O gequencht (anfangs heftige Gasentwicklung). Nach 15 min wird das Kühlbad entfernt und es wird weitere 45 min bei rt gerührt. Die zunächst graue Suspension entfärbt sich während dieser Zeit und es setzt sich ein weißer Feststoff am Boden des Kolbens ab. Der Niederschlag wird über Celite abfiltriert und gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 19.97 g (37.52 mmol), 96%, farbloses Öl
Summenformel: C₃₂H₄₀O₅Si (532.26)

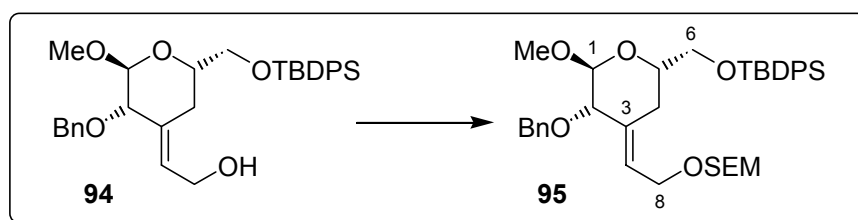
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +36.1^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.71-7.65 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TIPS}), 7.45-7.23 (m, 11H, Ar-*H*), 5.66 (dt, ³J=6.5 Hz, ⁴J=1.9 Hz, 1H, H-7), 4.76 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.56 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.35 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.24 (d, ³J=6.5 Hz, 2H, H-8), 3.83-3.74 (m, 2H, H-5/-6_a), 3.71-3.63 (m, 1H, H-6_b), 3.57 (bs, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, O-CH₃), 2.43 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=2.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.32-2.11 (m, 1H, H-4_{ax}), 1.45 (bs, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.11 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.63/135.62 (3°, *o*-Ar-C_{TIPS}), 133.63 (4°, C-3), 133.56/133.54 (4°, Ar-C_{TIPS}), 129.65/129.64 (3°, *p*-Ar-C_{TIPS}), 129.55 (3°, C-7), 128.32/127.80 (3°, *o,m*-Ar-C_{Bn}), 127.65 (3°, *m*-Ar-C_{TIPS}), 127.53 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 100.96 (3°, C-1), 79.04 (3°, C-2), 70.06 (3°, C-5), 69.32 (2°, CH₂-Ar), 66.80 (2°, C-6), 58.22 (2°, C-8), 54.58 (1°, O-CH₃), 27.48 (2°, C-4), 26.81 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.24 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR	3413 (bw), 2929 (w), 2857 (w), 1471 (w), 1455 (w), 1427 (w), 1377 (w), 1194 (w), 1135 (m), 1085 (s), 1075 (s), 1053 (s), 1028 (m), 1007 (m), 974 (m), 938 (w), 823 (m), 797 (w), 738 (m), 698 (s).
MS (140°C)	501 (M ⁺ -OMe, 6), 475 (6), 457 (30), 443 (12), 381 (11), 353 (14), 335 (20), 307 (32), 289 (23), 259 (10), 247 (24), 241 (33), 223 (14), 213 (17), 199 (41), 181 (32), 163 (32), 153 (19), 135 (40), 123 (15), 109 (12), 91 (100), 73 (25).
HR-MS	C ₃₁ H ₃₇ O ₄ Si = M ⁺ -OMe ber.: 501.2461 gef.: 501.2461

Darstellung von 3-Benzyloxy-6-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-2-methoxy-4-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-tetrahydro-pyran **95**



207 mg (0.389 mmol, 1 eq) Alkohol **94** werden in 1 ml DCM gelöst und mit 340 µl (1.95 mmol, 5.0 eq) Diisopropylethylamin versetzt. Nachdem die Lösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe von 171 µl (0.945 mmol, 2.5 eq) SEMCl. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 1 h auf rt erwärmt und weitere 13 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gequenchet. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (PE → MTB:PE = 1:10(P)).

Ausbeute: 246 mg (0.371 mmol), 95%, farbloses Öl

Summenformel: C₃₈H₅₄O₆Si₂ (662.35)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +39.0^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

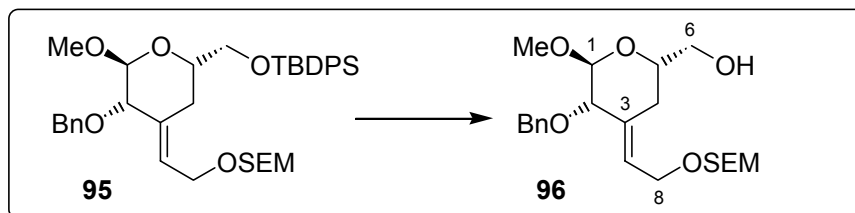
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.75-7.64 (m, 4H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.46-7.22 (m, 11H, Ar-*H*), 5.67-5.58 (m, 1H, H-7), 4.77 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.70 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.57 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.32 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.22 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=7.0 Hz, ⁵J=0.9 Hz, 1H, H-8_a), 4.16 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.0 Hz, ⁵J=1.3 Hz, 1H, H-8_b), 3.84-3.76 (m, 2H, H-5/-6_a), 3.71-3.61 (m, 3H, H-6_b/-OCH₂R_{SEM}), 3.59 (bs, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, O-CH₃), 2.45 (d, ²J=13.2 Hz, 1H, H-4_a), 2.23-2.12 (m, 1H, H-4_b), 1.06 (s, 9H, SiPh₂C(CH₃)₃), 0.99-0.92 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.02 (s, 9H, TMS_{SEM}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.11 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.64/135.63 (3°, *o*-Ar-C_{TPS}), 134.43 (4°, C-3), 133.59/133.57 (4°, Ar-C_{TPS}), 129.63/129.61 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.31/127.82 (3°, *o,m*-Ar-C_{Bn}), 127.64 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 127.50 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 126.83 (3°, C-7), 100.96 (3°, C-1), 93.91 (2°, OCH₂O_{SEM}), 79.00 (3°, C-2), 70.10 (3°, C-5), 69.14 (2°, CH₂-Ar), 66.86/65.18 (2°, C-6/-OCH₂R_{SEM}), 62.37 (2°, C-8), 54.54 (1°, O-CH₃), 27.53 (2°, C-4), 26.82 (1°, SiPh₂C(CH₃)₃), 19.25 (4°, SiPh₂C(CH₃)₃), 18.14 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), -1.40 (1°, TMS_{SEM}).

IR 2929 (w), 2858 (w), 1472 (w), 1427 (w), 1377 (w), 1248 (m), 1194 (w), 1136 (m), 1088 (s), 1042 (s), 1027 (s), 978 (m), 937 (m), 858 (m), 833 (s), 799 (w), 738 (m), 698 (s).

ESI-MS $C_{38}H_{54}O_6Si_2Na = M^+ + Na$ ber.: 685.3357 gef.: 685.3387

Darstellung von {5-Benzoyloxy-6-methoxy-4-[2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-tetrahydro-pyran-2-yl}-methanol **96**



In 10 ml THF werden 1.04 g (1.57 mmol, 1 eq) Silylether **95** gelöst und bei 0°C werden 745 mg (2.36 mmol, 1.5 eq) TBAF (Trihydrat), gelöst in 5 ml THF, hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C gerührt, danach wird langsam auf rt erwärmt. Nach insgesamt 2.5 h wird mit H₂O gequench und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 1N HCl angesäuert und es wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE=1:2).

Ausbeute: 635 mg (1.50 mmol), 95%, farbloses Öl

Summenformel: C₂₂H₃₆O₆Si (424.23)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +44.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.38-7.24 (m, 5H, Ar-H), 5.68-5.61 (m, 1H, H-7), 4.79 (d, ³J=1.3 Hz, 1H, H-1), 4.70 (d, ²J=9.8 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}a), 4.68 (d, ²J=9.8 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}b), 4.58 (d, ²J=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.32 (d, ²J=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.21 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H, H-8_a), 4.17 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.4 Hz, 1H, H-8_b), 3.82 (ddd, ³J=14.0 Hz, ³J=6.5 Hz, ³J=3.4 Hz, 1H, H-5), 3.72-3.56 (m, 5H, H-2/-6/-OCH₂R_{SEM}), 3.36 (s, 3H, O-CH₃), 2.31 (d, ³J=6.5 Hz, 2H, H-4), 2.08 (bs, 1H, OH), 0.99-0.91 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}).

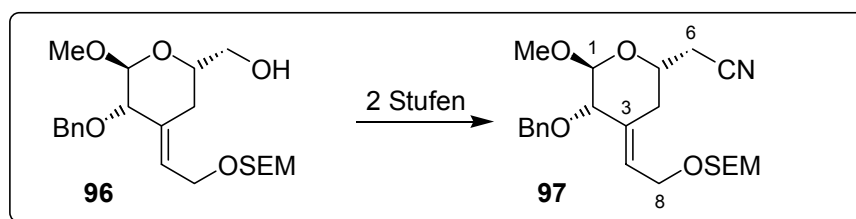
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 137.85 (4°, Ar-C), 134.03 (4°, C-3), 128.37 (3°, m-Ar-C), 127.93 (3°, o-Ar-C), 127.63 (3°, p-Ar-C), 127.14 (3°, C-7), 101.03 (3°, C-1), 93.72 (2°, OCH₂O_{SEM}), 78.76 (3°, C-2), 69.80 (3°, C-5), 69.18 (2°, CH₂-Ar), 66.55/65.21 (2°, C-6/-OCH₂R_{SEM}), 62.09 (2°, C-8), 54.74 (1°, O-CH₃), 26.43 (2°, C-4), 18.11 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), -1.43 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3458 (bw), 2950 (w), 2894 (w), 1454 (w), 1376 (w), 1248 (m), 1194 (w), 1136 (m), 1091 (s), 1073 (s), 1052 (s), 1025 (s), 957 (m), 936 (m), 920 (m), 857 (m), 833 (s), 738 (m), 679 (m).

MS (100°C) 424 (M⁺, 2), 392 (13), 276 (10), 245 (9), 227 (4), 216 (18), 203 (6), 199 (50), 192 (36), 170 (8), 154 (24), 149 (14), 133 (8), 126 (34), 117 (14), 108 (26), 103 (21), 91 (100), 81 (13), 73 (78).

HR-MS C₂₂H₃₆O₆Si = M⁺ b er.: 424.2281 gef.: 424.2284

Darstellung von {5-Benzyloxy-6-methoxy-4-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-tetrahydro-pyran-2-yl}-acetonitril **97**



1. Stufe: 593 mg (1.4 mmol, 1 eq) Alkohol **96** werden in 6.5 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 259 μ l (1.96 mmol, 1.4 eq) Collidin. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 306 μ l (1.82 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die farblose Reaktionslösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt wird. Nach Zugabe von H_2O /Eis-Gemisch wird mit 1 N HCl gewaschen und anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 1 ml eingeeengt (Wasserbadtemperatur $<30^{\circ}\text{C}$; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 13 ml MeCN gelöst und auf -40°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 751 mg (2.8 mmol, 2.0 eq) Tetrabutylammoniumcyanid. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 1 h auf 0°C erwärmt und dann mit MTB-Ether verdünnt. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase zweimal mit H_2O gewaschen, bevor die wässrige Phase dreimal mit MTB reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 375 mg (0.866 mmol), 62%, farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$ (433.23)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47.2^{\circ}$ (c=0.5, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.40-7.24 (m, 5H, Ar-H), 5.66 (dt, $^3\text{J}=6.6$ Hz, $^4\text{J}=1.9$ Hz, 1H, H-7), 4.78 (d, $^3\text{J}=1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.69 (d, $^2\text{J}=10.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}a}$), 4.68 (d, $^2\text{J}=10.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}b}$), 4.60 (d, $^2\text{J}=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.33 (d, $^2\text{J}=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.20 (ddd, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=6.6$ Hz, $^5\text{J}=1.1$ Hz, 1H, H-8_a), 4.17 (ddd, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=6.5$ Hz, $^5\text{J}=1.3$ Hz, 1H, H-8_b), 3.99 (ddt, $^3\text{J}=13.9$ Hz, $^3\text{J}=5.3$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.68-3.60 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 3.60 (bs, 1H, H-2), 3.39 (s, 3H, O- CH_3), 2.64 (dd, $^2\text{J}=16.6$ Hz, $^3\text{J}=7.6$ Hz, 1H, H-6_a), 2.55 (dd, $^2\text{J}=16.6$ Hz, $^3\text{J}=5.3$ Hz, 1H, H-6_b), 2.52 (dd, $^2\text{J}=13.4$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, 1H, H-4_{aq}), 2.30-2.21 (m, 1H, H-4_{ax}), 1.00-0.92 (m, 2H, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}).

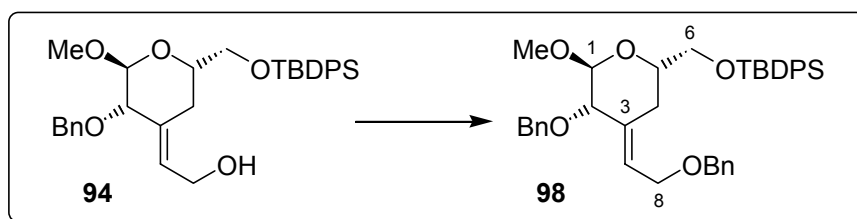
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 137.69 (4° , Ar-C), 132.86 (4° , C-3), 128.41 (3° , *m*-Ar-C), 127.94/127.70 (3° , C-7/-*p*-Ar-C), 127.86 (3° , *o*-Ar-C), 116.87 (4° , CN), 101.12 (3° , C-1), 93.71 (2° , $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 78.19 (3° , C-2), 69.29 (2° , CH_2 -Ar), 65.40 (3° , C-5), 65.28 (2° , $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 61.95 (2° , C-8), 55.03 (1° , O- CH_3), 30.00 (2° , C-4), 24.20 (2° , C-6), 18.11 (2° , $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), -1.41 (1° , TMS_{SEM}).

IR 2951 (w), 2894 (m), 1454 (w), 1425 (w), 1379 (w), 1248 (m), 1193 (w), 1134 (m), 1092 (s), 1038 (s), 1025 (s), 972 (m), 957 (m), 935 (m), 858 (m), 833 (s), 738 (m), 679 (m).

MS (100°C) 433 (M^+ , 2), 402 (9), 360 (7), 314 (8), 285 (5), 262 (8), 254 (10), 224 (32), 199 (65), 191 (45), 162 (67), 148 (69), 135 (20), 120 (12), 106 (19), 103 (13), 91 (100), 77 (14), 73 (65).

HR-MS $C_{23}H_{35}NO_5Si = M^+$ ber.: 433.2284 gef.: 433.2263

Darstellung von [5-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-methoxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy]-tert-butyl-diphenyl-silan **98**



15.73 g (29.55 mmol, 1 eq) Alkohol **94** werden in 24.5 ml THF gelöst und zu einer Suspension aus 958 mg (39.9 mmol, 1.35 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) in 14.7 ml THF getropft. Anschließend wird für 1 h bei rt gerührt. 327 mg (0.887 mmol, 0.03eq) Tetrabutylammoniumiodid werden in 9.8 ml THF gegeben, dann werden 5.11 ml (35.46 mmol, 1.5 eq) Benzylbromid hinzugefügt. Der Feststoff löst sich hierbei vollständig auf. Die gelbe Lösung wird nun zur Reaktionslösung getropft und die entstehende milchige, viskose Mischung für 16 h bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB-Ether verdünnt und vorsichtig mit H_2O gequenchet. Nach weiterem Verdünnen mit MTB-Ether wird nacheinander mit 1N HCl, H_2O und ges. $NaHCO_3$ -Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 16.93 g (27.2 mmol), 92%, farbloses Öl

Summenformel: $C_{39}H_{46}O_5Si$ (622.31)

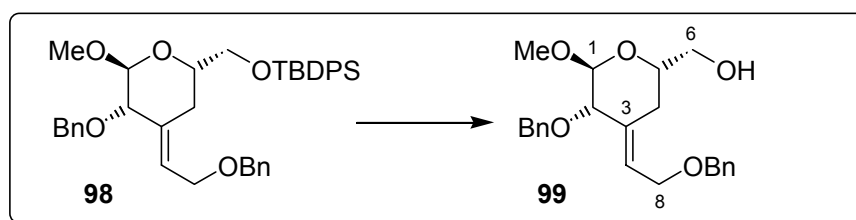
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +25.0^\circ$ (c=0.5, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.71-7.64 (m, 4H, *o*-Ar- H_{TPS}), 7.45-7.22 (m, 11 H, Ar- H), 5.71-5.64 (m, 1H, H-7), 4.76 (d, $^3J=1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, $^2J=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.52 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.32 (d, $^2J=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.16 (ddd, $^2J=12.3$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, $^5J=0.9$ Hz, 1H, H-8_a), 4.10 (ddd, $^2J=12.3$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, $^5J=1.1$ Hz, 1H, H-8_b), 3.81-3.74 (m, 2H, H-5/-6_a), 3.68-3.61 (m, 1H, H-6_b), 3.59 (bs, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, O- CH_3), 2.39 (d, $^2J=13.2$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.20-2.21 (m, 1H, H-4_{ax}), 1.06 (s, 9H, $SiPh_2C(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 138.16/138.10 (4°, Ar- C_{Bn}), 135.62/135.61 (3°, *o*-Ar- C_{TPS}), 134.33 (4°, C-3), 133.57/133.56 (4°, Ar- C_{TPS}), 129.63/129.62 (3°, *p*-Ar- C_{TPS}), 128.40/128.31 (3°, *m*-Ar- C_{Bn}), 127.80/127.79 (3°, *o*-Ar- C_{Bn}), 127.67/127.49 (3°, *p*-Ar- C_{Bn}), 127.63 (3°, *m*-Ar- C_{TPS}), 127.19 (3°, C-7), 100.97 (3°, C-1), 79.01 (3°, C-2), 72.12 (2°, CH_2 -Ar), 70.03 (3°, C-5), 69.15 (2°, CH_2 -Ar), 66.81 (2°, C-6), 65.24 (2°, C-8), 54.52 (1°, O- CH_3), 27.62 (2°, C-4), 26.81 (1°, $SiPh_2C(CH_3)_3$), 19.24 (4°, $SiPh_2C(CH_3)_3$).

IR	2928 (w), 2856 (w), 1471 (w), 1454 (w), 1427 (w), 1377 (w), 1261 (w), 1194 (w), 1135 (m), 1086 (s), 1075 (s), 1050 (s), 1027 (s), 977 (m), 939 (m), 822 (m), 797 (w), 737 (s), 696 (s).
MS (180°C)	590 (M ⁺ -MeOH, 8), 565 (M ⁺ - ^t Bu, 6), 533 (5), 471 (6), 457 (33), 443 (9), 425 (6), 398 (13), 365 (8), 337 (11), 319 (5), 307 (22), 289 (17), 273 (6), 259 (10), 241 (45), 223 (12), 213 (14), 199 (52), 181 (25), 163 (33), 149 (10), 123 (11), 135 (45), 105 (26), 91 (100), 77 (23), 71 (11).
HR-MS	C ₃₅ H ₃₇ O ₅ Si = M ⁺ - ^t Bu ber.: 565.2410 gef.: 55.2411

Darstellung von [5-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl]-methanol 99



In 158 ml THF werden 12.17 g (19.56 mmol, 1 eq) Silylether **98** gelöst und bei 0°C werden 9.26 g (29.3 mmol, 1.5 eq) TBAF (Trihydrat), gelöst in 32 ml THF, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1 h auf rt erwärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit H₂O gequench und mit MTB-Ether verdünnt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit 1N HCl angesäuert und es wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE=1:1).

Ausbeute: 7.445 g (19.38 mmol, 99%), farbloses Öl

Summenformel: C₂₃H₂₈O₅ (384.19)

Drehwert [α]_D²⁰ = +57.3° (c=1, CHCl₃)

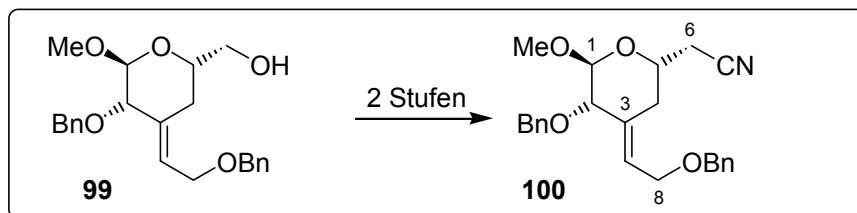
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.38-7.24 (m, 10H, Ar-H), 5.72-5.66 (m, 1H, H-7), 4.80 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ²J=12.1 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.33 (d, ²J=12.1 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.16 (ddd, ²J=12.3 Hz, ³J=6.8 Hz, ⁵J=1.0 Hz, 1H, H-8_a), 4.11 (ddd, ²J=12.3 Hz, ³J=6.1 Hz, ⁵J=1.1 Hz, 1H, H-8_b), 3.84-3.77 (m, 1H, H-5), 3.69-3.58 (m, 2H, H-6), 3.61 (bs, 1H, H-2), 3.36 (s, 3H, O-CH₃), 2.34-2.26 (m, 1H, H-4_{ax}), 2.22 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=3.0 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.06 (dd, ³J=7.2 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.04/137.80 (4°, Ar-C), 133.68 (4°, C-3), 128.39/128.37 (3°, m-Ar-C), 127.92/127.76 (3°, o-Ar-C), 127.70/127.67/127.64 (3°, C-7/p-Ar-C), 100.99 (3°, C-1), 78.69 (3°, C-2), 72.08 (2°, CH₂-Ar), 69.70 (3°, C-5), 69.15 (2°, CH₂-Ar), 65.49/65.06 (2°, C-6/-8), 54.72 (1°, O-CH₃), 26.43 (2°, C-4).

IR 3437 (bw), 2903 (w), 1496 (w), 1453 (m), 1376 (w), 1356 (w), 1265 (w), 1195 (w), 1135 (m), 1071 (s), 1047 (s), 1027 (s), 957 (m), 920 (m), 865 (w), 735 (s), 696 (s), 606 (w).

MS (140°C)	352 (M ⁺ -MeOH, 5), 324 (3), 276 (21), 245 (20), 233 (28), 216 (32), 203 (16), 199 (28), 185 (18), 181 (28), 170 (18), 154 (33), 141 (13), 125 (32), 108 (28), 107 (28), 95 (22), 91 (100), 79 (22), 73 (14), 65 (22).		
HR-MS	C ₂₂ H ₂₄ O ₄ = M ⁺ -MeOH	ber.: 352.1675	gef.: 352.1674

Darstellung von [5-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl]-acetonitril **100**



1. Stufe: 11.73 g (30.53 mmol, 1 eq) Alkohol **99** werden in 144 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 5.65 ml (42.75 mmol, 1.4 eq) Collidin. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 6.70 ml (39.69 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die gelbliche Reaktionslösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit 50 ml H₂O gequenchet und mit 250 ml MTB-Ether verdünnt wird. Nach Erwärmen auf ca. 0°C wird mit 75 ml N HCl gewaschen und anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit 75 ml MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 ml eingengt (Wasserbadtemperatur <30°C; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 240 ml MeCN gelöst und auf -40°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 16.40 g (61.07 mmol, 2.0 eq) Tetrabutylammoniumcyanid, gelöst in 48 ml MeCN. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 1.5 h auf 0°C erwärmt und dann mit 250 ml MTB-Ether verdünnt. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase zweimal mit 75 ml H₂O gewaschen, bevor die wässrige Phase dreimal mit 75 ml MTB-Ether reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 11.78 g (29.96 mmol), 98% (2 Stufen), farbloses Öl

Summenformel: C₂₄H₂₇NO₄ (393.19)

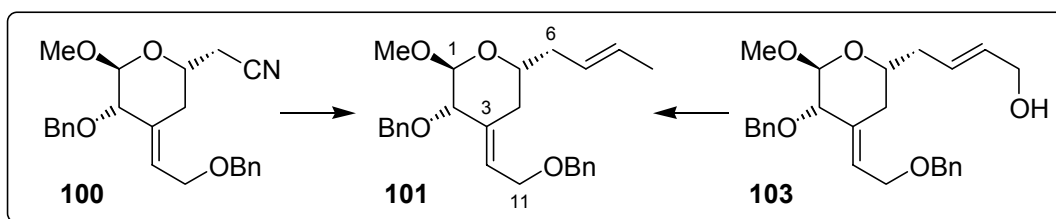
Drehwert [α]_D²⁰ = +44.8° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.39-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.72 (ddd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.2 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-7), 4.78 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.33 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.14 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.5 Hz, ⁵J=1.2 Hz, 1H, H-8_a), 4.10 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.2 Hz, ⁵J=1.2 Hz, 1H, H-8_b), 4.00-3.91 (m, 1H, H-5), 3.60 (bs, 1H, H-2), 3.39 (s, 3H, O-CH₃), 2.61 (dd, ²J=16.7 Hz, ³J=7.5 Hz, 1H, H-6_a), 2.51 (dd, ²J=16.7 Hz, ³J=5.3 Hz, 1H, H-6_b), 2.43 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.27-2.17 (m, 1H, H-4_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 137.97/137.73 (4°, Ar-C), 132.53 (4°, C-3), 128.45/128.42 (3°, *m*-Ar-C), 127.86/127.78/127.70 (3°, C-7, *o/p*-Ar-C), 116.88 (4°, CN), 101.16 (3°, C-1), 78.20 (3°, C-2), 72.28 (2°, CH₂-Ar), 69.31 (2°, CH₂-Ar), 65.33 (3°, C-5), 65.04 (2°, C-8), 55.01 (1°, O-CH₃), 30.08 (2°, C-4), 24.17 (2°, C-6).

IR	3030 (w), 2906 (w), 2860 (w), 2252 (w), 1496 (w), 1453 (m), 1379 (w), 1356 (w), 1194 (w), 1134 (m), 1090 (s), 1071 (s), 1047 (s), 1027 (s), 971 (m), 957 (m), 910 (m), 875 (w), 736 (s), 697 (s), 641 (w).		
MS (140°C)	393 (M ⁺ , 6), 361 (7), 333 (3), 302 (21), 271 (3), 242 (14), 239 (8), 212 (5), 199 (5), 189 (15), 181 (11), 164 (4), 150 (4), 146 (7), 135 (11), 120 (19), 108 (23), 95 (6), 91 (100), 84 (18), 79 (13), 73 (58), 65 (9).		
HR-MS	C ₂₄ H ₂₇ NO ₄ = M ⁺	ber.: 393.1940	gef.: 393.1939

*Darstellung von 3-Benzoyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-but-2-enyl-2-methoxy-tetrahydro-pyran **101***



Vom Cyanid:

1. Stufe, Cyanidreduktion: Zu einer Lösung von 5.25 g (13.36 mmol, 1 eq) Nitril **100** in 133 ml DCM werden über einen Zeitraum von 45 min bei -78°C 28.1 ml (28.1 mmol, 2.1 eq) DIBAL-Lösung (1.0 M -Lsg. in Hexan) langsam hinzugegeben (Perfusor). Es wird 45 min bei -78°C gerührt, bevor 40 ml 10 %ige AcOH zugegeben werden. Nachdem 15 min bei 0°C gerührt wurde (bei längeren Rührzeiten tritt Zersetzung des empfindlichen Aldehyds ein, erkennbar durch eine intensiv blaue Färbung) erfolgt die Zugabe von 30 ml H₂O und 200 ml MTB-Ether. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird einmal mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit 100 ml MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

2. Stufe, Takai-Reaktion: 9.85 g (80.2 mmol, 6.0 eq) CrCl₂ werden in 110 ml THF suspendiert (sofortiges starkes Rühren ist erforderlich um Klumpenbildung zu vermeiden) und die Lösung des Aldehyds in 23 ml THF wird dazugetropft. Anschließend werden 3.32 ml (33.41 mmol, 2.5 eq) 1,1-Diiodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 5 h bei rt gerührt. Es wird mit 100 ml H₂O und 200 ml MTB-Ether verdünnt und die wässrige Phase wird fünfmal mit 75 ml MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10). Sind die Produktfraktionen durch Iod verunreinigt, wird direkt nach der säulenchromatographischen Reinigung für 30 min mit Kupferpulver gerührt. Man erhält 4.00 g (9.80 mmol, 73% über zwei Stufen, farblose Flüssigkeit) der Olefine **101** als untrennbares *E*-/*Z*-Gemisch (92:8, GC).

Vom Alkohol:

1. Stufe, Mesylatbildung: Zu einer Lösung von 485 mg (1.145 mmol, 1 eq) Alkohol **103** in 11.5 ml DCM werden 958 µl (6.87 mmol, 6.0 eq) Triethylamin zugetropft und die Lösung wird auf -30°C gekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 355 µl (4.58 mmol, 4.0 eq) Methansulfonsäurechlorid und die Reaktionslösung wird unter rühren innerhalb von 3 h auf 0°C erwärmt. Nach quengen mit ges. NH₄Cl-Lsg. wird mit MTB-Ether und H₂O verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 2:1) und sofort in die anschließende Eliminierungsreaktion eingesetzt.

2. Stufe, *Eliminierung*: Das Mesylat wird in 11.5 ml THF gelöst und bei 0°C mit 5.73 ml (5.73 mmol, 5.0 eq) Lithiumtriethylborhydrid versetzt. Nachdem für 15 min bei 0°C und 30 min bei rt gerührt wurde, erfolgt die vorsichtige Zugabe einer Lösung von 4 ml 2N NaOH und 3 ml 30%iger H₂O₂ (sehr starke Gasentwicklung). Es wird für eine Stunde bei rt gerührt und anschließend mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10) werden 391 mg (0.958 mmol, 84% über zwei Stufen, farblose Flüssigkeit) des Olefins **E-101** isoliert.

Summenformel: C₂₆H₃₂O₄ (408.23)

Drehwert [α]_D²⁰ = +58.3° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.40-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.64 (dt, ³J=6.5 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-10), 5.58-5.41 (m, 2H, H-7/-8), 4.75 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.60 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.34 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.15 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.8 Hz, ⁵J=1.1 Hz, 1H, H-11_a), 4.10 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.3 Hz, ⁵J=1.2 Hz, 1H, H-11_b), 3.69-3.60 (m, 1H, H-5), 3.57 (bs, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, O-CH₃), 2.37-2.24 (m, 2H, H-4_a/-6_a), 2.21-2.07 (m, 2H, H-4_b/-6_b), 1.67 (d, ³J=5.0 Hz, 3H, H-9).

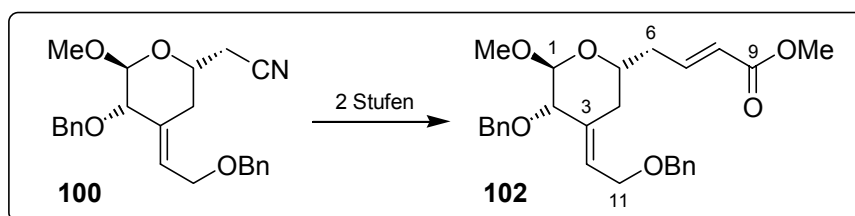
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.21/138.12 (4°, Ar-C), 134.86 (4°, C-3), 128.38/128.31 (3°, *m*-Ar-C), 127.83/127.75 (3°, *o*-Ar-C), 127.64/127.62/127.50 (3°, *p*-Ar-C/C-7/-8), 126.82/126.79 (3°, C-10/-7/-8), 101.06 (3°, C-1), 78.71 (3°, C-2), 71.94 (2°, CH₂-Ar), 69.35 (3°, C-5), 69.05 (2°, CH₂-Ar), 65.07 (2°, C-11), 54.55 (1°, O-CH₃), 38.89 (2°, C-6), 30.45 (2°, C-4), 17.98 (1°, C-9), Zuordnung durch HMQC.

IR 3028 (w), 2904 (w), 2854 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1378 (w), 1192 (w), 1135 (m), 1090 (s), 1074 (s), 1047 (s), 1027 (s), 966 (s), 734 (s), 696 (s).

MS (130°C) 376 (M⁺, 4), 349 (6), 306 (8), 293 (5), 257 (35), 240 (15), 227 (10), 211 (6), 200 (6), 185 (8), 181 (23), 175 (11), 157 (13), 150 (27), 143 (11), 131 (10), 123 (12), 107 (17), 95 (22), 91 (100), 81 (19), 79 (13), 65 (10).

HR-MS C₂₅H₂₈O₃ = M⁺-MeOH ber.: 376.2039 gef.: 376.2040

Darstellung von 4-[5-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-methoxy-tetrahydropyran-2-yl]-but-2-enonsäure-methylester **102**



1. Stufe, *Cyanidreduktion*: Zu einer Lösung von 272 mg (0.692 mmol, 1 eq) Nitril **100** in 7 ml DCM werden über einen Zeitraum von 15 min - bei -78°C - 1.52 ml (1.52 mmol, 2.2 eq) DIBAH-Lösung (1.0 M Lsg. in Hexan) langsam hinzugegropft. Nach 45 min bei -78°C werden 2 ml 10 %ige AcOH zugegeben. Danach wird 15 min bei 0°C gerührt (bei längeren Rührzeiten tritt Zersetzung des empfindlichen Aldehyds ein, erkennbar durch eine intensiv blaue Färbung) und dann mit MTB-Ether/H₂O verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase

wird einmal mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit 100 ml MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

2. Stufe, Wittig-Reaktion: Der in Stufe 1 hergestellte Aldehyd wird in 7 ml DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Im Anschluss erfolgt die Zugabe von 463 mg (1.38 mmol, 2.0 eq) (Carbomethoxymethylen)triphenylphosphoran und es wird langsam auf rt erwärmt. Nach 3 h rühren erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether/H₂O. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:5). Die Olefine **102** lassen sich nicht vollständig trennen, jedoch können die zur getrennten Charakterisierung benötigten Substanzmengen der reinen *E/Z*-Isomere isoliert werden.

Ausbeute: 254 mg (0.562 mmol, *E:Z* > 20:1 (¹H-NMR), 81%), farbloses Öl
Summenformel: C₂₇H₃₂O₆ (452.22)

Daten für das E-Isomer:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +46.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.42-7.22 (m, 10H, Ar-H), 7.00 (ddd, ³J=15.7 Hz, ³J=7.4 Hz, ³J=7.3 Hz, 1H, H-7), 5.92 (ddd, ³J=15.7 Hz, ⁴J=1.5 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, H-8), 5.66 (ddd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.3 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-10), 4.74 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.33 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.14 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.5 Hz, ⁵J=1.0 Hz, 1H, H-11_a), 4.10 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.3 Hz, ⁵J=1.1 Hz, 1H, H-11_b), 3.82-3.70 (m, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.58 (bs, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, O-CH₃), 2.51 (dddd, ²J=14.6 Hz, ³J=8.4 Hz, ³J=7.3 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.36 (dddd, ²J=14.6 Hz, ³J=7.4 Hz, ³J=4.8 Hz, ⁴J=1.5 Hz, 1H, H-6_b), 2.29 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.23-2.12 (m, 1H, H-4_{ax}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 166.69 (4°, C-9), 144.89 (3°, C-7), 138.09/137.92 (4°, Ar-C), 134.00 (4°, C-3), 128.38/128.33 (3°, *m*-Ar-C), 127.86/127.74 (3°, *o*-Ar-C), 127.68/127.57 (3°, *p*-Ar-C), 127.38 (3°, C-10), 123.20 (3°, C-8), 101.07 (3°, C-1), 78.49 (3°, C-2), 72.04 (2°, CH₂-Ar), 69.13 (2°, CH₂-Ar), 68.09 (3°, C-5), 65.02 (2°, C-11), 54.78 (1°, O-CH₃), 51.39 (1°, CO₂CH₃), 38.34 (2°, C-6), 30.65 (2°, C-4), Zuordnung durch HMQC.

IR 3029 (w), 2948 (w), 2902 (w), 1720 (s), 1659 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1435 (m), 1326 (m), 1272 (m), 1195 (m), 1134 (m), 1087 (s), 1072 (s), 1043 (s), 1027 (s), 959 (m), 860 (w), 736 (s), 697 (s).

MS (180°C) 392 (M⁺-CH₃CHO, 5), 361 (5), 329 (5), 315 (8), 301 (19), 287 (19), 271 (8), 251 (8), 239 (7), 225 (18), 209 (17), 201 (16), 194 (36), 179 (17), 161 (14), 149 (12), 141 (12), 135 (16), 121 (24), 111 (25), 105 (100).

HR-MS C₂₅H₂₈O₃ = M⁺-CH₃CHO ber.: 392.1988 gef.: 392.1989

ESI-MS C₂₇H₃₂O₆Na = M⁺+Na ber.: 475.2097 gef.: 475.2096

Daten für das *Z*-Isomer:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +73.5^\circ$ (c=1, CHCl₃)

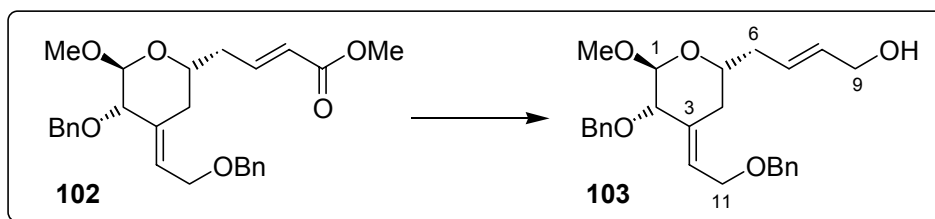
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.43-7.23 (m, 10H, Ar-H), 6.43 (ddd, ³J=11.6 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=6.7 Hz, 1H, H-7), 5.87 (ddd, ³J=11.6 Hz, ⁴J=1.8 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-8), 5.70-5.62 (m, 1H, H-10), 4.76 (d, ³J=1.3 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.33 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.16 (ddd, ²J=12.3 Hz, ³J=6.8 Hz, ⁵J=1.0 Hz, 1H, H-11_a), 4.10 (ddd, ²J=12.3 Hz, ³J=6.2 Hz, ⁵J=1.1 Hz, 1H, H-11_b), 3.83-3.74 (m, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.58 (bs, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, O-CH₃), 3.03 (dddd, ²J=15.7 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=4.1 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-6_a), 2.82 (dddd, ²J=15.7 Hz, ³J=8.4 Hz, ³J=6.7 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-6_b), 2.33 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.27-2.16 (m, 1H, H-4_{ax}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 166.66 (4°, C-9), 146.16 (3°, C-7), 138.15/138.02 (4°, Ar-C), 134.18 (4°, C-3), 128.41/128.35 (3°, *m*-Ar-C), 127.88/127.79 (3°, *o*-Ar-C), 127.69/127.56 (3°, *p*-Ar-C), 127.36 (3°, C-10), 120.63 (3°, C-8), 101.13 (3°, C-1), 78.59 (3°, C-2), 72.12 (2°, CH₂-Ar), 69.12 (2°, CH₂-Ar), 68.77 (3°, C-5), 65.18 (2°, C-11), 54.67 (1°, O-CH₃), 51.05 (1°, CO₂CH₃), 34.85 (2°, C-6), 30.64 (2°, C-4).

IR 3030 (w), 2903 (w), 2833 (w), 1719 (s), 1645 (m), 1496 (w), 1454 (w), 1438 (w), 1378 (w), 1193 (m), 1174 (m), 1134 (m), 1087 (s), 1072 (s), 1048 (s), 1027 (s), 955 (m), 820 (m), 735 (s), 697 (s).

ESI-MS C₂₇H₃₂O₆Na = M⁺+Na ber.: 475.2097 gef.: 475.2080

Darstellung von 4-[5-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl]-but-2-en-1-ol **103**



Zu einer Lösung von 574 mg (1.21 mmol, 1 eq) Ester **102** in 12 ml DCM werden bei -78°C 3.6 ml (3.6 mmol, 3.0 eq) DIBAH-Lösung (1.0 M Lsg. in Hexan) langsam hinzugegossen. Nach 2 h rühren bei -78°C gerührt werden weitere 1.8 ml (1.8 mmol, 1.5 eq) DIBAH-Lösung zugefügt. Nach insgesamt 3 h bei -78°C wird durch Zugabe von 10%iger AcOH gequenchet und 1 h bei rt gerührt. Es erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether/H₂O, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit 100 ml MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:1).

Ausbeute: 511 mg (1.20 mmol, 99%), farbloses Öl

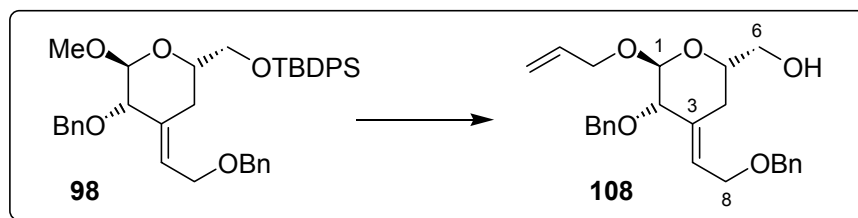
Summenformel: C₂₆H₃₂O₅ (424.22)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +56.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.41-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.75-5.62 (m, 3H, H-7/-8/-10), 4.74 (d, ³ J=1.3 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ² J=12.3 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.53 (s, 2H, CH ₂ -Ar), 4.33 (d, ² J=12.3 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.15 (ddd, ² J=12.3 Hz, ³ J=6.7 Hz, ⁵ J=0.9 Hz, 1H, H-11 _a), 4.12-4.06 (m, 3H, H-9/-11 _b), 3.73-3.65 (m, 1H, H-5), 3.57 (bs, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, O-CH ₃), 2.41-2.20 (m, 2H, H-6), 2.28 (dd, ² J=13.4 Hz, ³ J=2.4 Hz, 1H, H-4 _{eq}), 2.19-2.10 (m, 1H, H-4 _{ax}), 1.80 (bs, 1H, OH), Zuordnung durch H,H-COSY.
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 138.15/138.01 (4°, Ar-C), 134.54 (4°, C-3), 131.77 (3°, C-7), 128.37/128.31 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 128.26 (3°, C-8), 127.84/127.74 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 127.65/127.54 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 127.00 (3°, C-10), 101.05 (3°, C-1), 78.62 (3°, C-2), 71.95 (2°, CH ₂ -Ar), 69.08 (2°, CH ₂ -Ar), 68.92 (3°, C-5), 65.03 (2°, C-11), 63.50 (2°, C-9), 54.63 (1°, O-CH ₃), 38.42 (2°, C-6), 30.44 (2°, C-4), Zuordnung durch HMQC.
IR	3431 (bw), 3029 (w), 2903 (m), 1672 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1379 (w), 1252 (w), 1194 (w), 1135 (m), 1073 (s), 1047 (s), 1027 (s), 1004 (m), 968 (s), 864 (w), 736 (s), 697 (s).
MS (160°C)	364 (M ⁺ -CH ₃ CHO, 6), 306 (6), 301 (6), 287 (7), 273 (10), 259 (10), 243 (8), 225 (7), 209 (9), 195 (12), 181 (25), 173 (11), 165 (32), 155 (13), 149 (15), 139 (10), 129 (20), 123 (17), 119 (23), 109 (27), 105 (100).
HR-MS	C ₂₄ H ₂₈ O ₃ = M ⁺ - CH ₃ CHO ber.: 364.2038 gef.: 376.2036
ESI-MS	C ₂₆ H ₃₂ O ₅ Na = M ⁺ +Na ber.: 447.2147 gef.: 447.2137

9.3 Experimente zu Kapitel 5.2

Darstellung von [6-Allyloxy-5-benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-tetrahydro-pyran-2-yl]-methanol **108**



Zu einer Lösung von 51 mg (81.9 μmol , 1 eq) Methylacetal **98** in 1.6 ml Allylalkohol werden bei rt 6.5 mg (13.1 μmol , 0.16 eq) Scandium-trifluormethansulfonat zugefügt. Es wird 1 d bei 80°C gerührt und nach Abkühlung der Reaktionslösung wird mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:2(Bicyclus) → 1:1(P)).

Ausbeute: 25 mg (60.9 μmol), 74% Allylacetal **108**, farbloses Öl
5 mg (14.2 μmol), 17% Bicyclus **109**, farblose Flüssigkeit

Summenformel: C₂₅H₃₀O₅ (410.21)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.3^\circ$ (c=0.3, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.40-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.87 (dddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.3 Hz, ³J=6.1 Hz, ³J=5.1 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 5.71 (ddd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.4 Hz, ⁴J=1.8 Hz, 1H, H-7), 5.25 (ddd, ³J=17.2 Hz, ²J=3.2 Hz, ⁴J=1.6 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 5.16 (ddd, ³J=10.3 Hz, ²J=3.2 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 4.95 (d, ³J=1.5 Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, ²J=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.33 (d, ²J=12.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.17 (ddt, ²J=13.0 Hz, ³J=5.1 Hz, ⁴J=1.6 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 4.16-4.12 (m, 1H, H-8_a), 4.12 (ddd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.4 Hz, ⁵J=1.3 Hz, 1H, H-8_b), 4.00 (ddt, ²J=13.0 Hz, ³J=6.1 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 3.89-3.80 (m, 1H, H-5), 3.69-3.57 (m, 2H, H-6), 3.64 (d, ³J=1.5 Hz, 1H, H-2), 2.34-2.23 (m, 1H, H-4_{ax}), 2.22 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.13 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 138.11/137.91 (4°, Ar-C), 133.94 (3°, CH₂CHCH₂O), 133.77 (4°, C-3), 128.41/128.38 (3°, m-Ar-C), 127.90/127.77 (3°, o-Ar-C), 127.70/127.63 (3°, p-Ar-C/C-7), 117.31 (2°, CH₂CHCH₂O), 99.01 (3°, C-1), 78.96 (3°, C-2), 71.96 (2°, CH₂-Ar), 69.89 (3°, C-5), 69.24 (2°, CH₂-Ar), 67.79 (2°, CH₂CHCH₂O), 65.56/65.05 (2°, C-6/-8), 26.52 (2°, C-4).

IR 3391 (bw), 2921 (w), 1716 (m), 1496 (w), 1453 (m), 1373 (w), 1268 (m), 1178 (w), 1067 (s), 1026 (s), 810 (w), 740 (m), 713 (m), 698 (m).

Darstellung von 4-Benzoyloxy-3-(2-benzoyloxy-ethyliden)-6,8-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan **109**

57 mg (86.1 μmol , 1 eq) Methylacetal **98** werden in 1 ml MeCN gelöst und es erfolgt der Zusatz von 6.8 mg (13.8 μmol , 0.16 eq) Scandium-trifluormethansulfonat. Es wird für drei Tage bei rt gerührt, bevor auf 50°C erhitzt wird und für einen weiteren Tag gerührt wird. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und Waschen mit ges. NaHCO_3 -Lsg. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 22 mg (62.5 μmol), 73%, farblose Flüssigkeit

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (352.17)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.0^\circ$ (c=0.5, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.42-7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.17 (tt, $^3\text{J}=6.8$ Hz, $^4\text{J}=2.3$ Hz, 1H, H-7), 5.41 (d, $^3\text{J}=1.8$ Hz, 1H, H-1), 4.73 (d, $^2\text{J}=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.67 (d, $^2\text{J}=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.59-4.54 (m, 1H, H-5), 4.51 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.09 (ddt, $^2\text{J}=11.9$ Hz, $^3\text{J}=6.9$ Hz, $^5\text{J}=1.4$ Hz, 1H, H-8_a), 4.05 (ddt, $^2\text{J}=11.9$ Hz, $^3\text{J}=6.6$ Hz, $^5\text{J}=1.4$ Hz, 1H, H-8_b), 3.88 (bs, 1H, H-2), 3.78-3.69 (m, 2H, H-6), 2.57-2.49 (m, 1H, H-4_a), 2.43-2.34 (m, 1H, H-4_b).

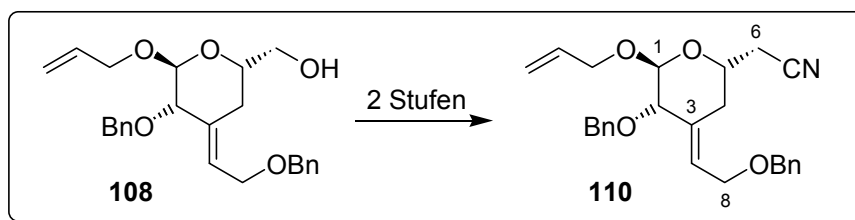
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 138.27/137.98 (4°, Ar-C), 134.85 (4°, C-3), 128.43/128.37 (3°, m-Ar-C), 127.82/127.68/127.60 (3°, o,p-Ar-C), 122.81 (3°, C-7), 100.99 (3°, C-1), 78.72 (3°, C-2), 73.40 (3°, C-5), 72.53/72.22 (2°, CH_2 -Ar), 68.74 (2°, C-6), 65.42 (2°, C-8), 33.00 (2°, C-4), Zuordnung durch HMQC.

IR 2952 (w), 2890 (w), 2858 (w), 2337 (w), 1496 (w), 1453 (m), 1357 (w), 1211 (w), 1091 (s), 1027 (m), 989 (m), 962 (m), 914 (m), 864 (w), 735 (s), 696 (s), 611 (w).

MS (120°C) 352 (M^+ , 1), 261 (10), 245 (15), 216 (7), 197 (3), 185 (4), 181 (28), 170 (4), 154 (38), 141 (3), 125 (7), 117 (7), 108 (28), 91 (100), 79 (17), 77 (10), 65 (23).

HR-MS $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5 = \text{M}^+$ ber.: 352.1674 gef.: 352.1671

Darstellung von [6-Allyloxy-5-benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-tetrahydro-pyran-2-yl]-acetonitril **110**



1. Stufe: 394 mg (0.96 mmol, 1 eq) Alkohol **108** werden in 4.5 ml DCM gelöst und es erfolgt der Zusatz von 178 μ l (1.35 mmol, 1.4 eq) Collidin. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und es werden 211 μ l (1.25 mmol, 1.3 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt wird. Nach Erwärmen auf 0°C wird nach weiterem Verdünnen durch MTB-Ether mit 1 N HCl gewaschen und anschließend wird die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 0.5 ml eingengt (Wasserbadtemperatur $<30^{\circ}\text{C}$; im Reinzustand tritt Zersetzung ein!). Das gelöste Rohprodukt wird ohne Säulenfiltration in die anschließende Reaktion eingesetzt.

2. Stufe: Die erhaltene gelbliche Lösung wird nach dem Einengen sofort in 9 ml MeCN gelöst und auf -40°C abgekühlt. Es erfolgt die Zugabe von 516 mg (1.92 mmol, 2.0 eq) Tetrabutylammoniumcyanid. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 2 h auf 0°C erwärmt und mit MTB-Ether verdünnt. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase zweimal mit H_2O gewaschen, bevor die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:5).

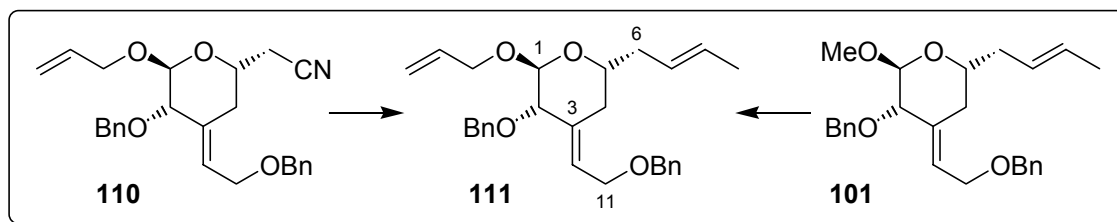
Ausbeute: 373 mg (0.89 mmol), 93% (2 Stufen), farbloses Öl
 Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ (419.21)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 7.40-7.24 (m, 10H, Ar-H), 5.87 (dddd, $^3\text{J}=17.2$ Hz, $^3\text{J}=10.4$ Hz, $^3\text{J}=6.1$ Hz, $^3\text{J}=5.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 5.73 (ddd, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^4\text{J}=1.9$ Hz, 1H, H-7), 5.27 (ddd, $^3\text{J}=17.2$ Hz, $^2\text{J}=3.2$ Hz, $^4\text{J}=1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 5.18 (ddd, $^3\text{J}=10.4$ Hz, $^2\text{J}=3.2$ Hz, $^4\text{J}=1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.93 (d, $^3\text{J}=1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, $^2\text{J}=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.53 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.34 (d, $^2\text{J}=12.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.20 (ddt, $^2\text{J}=13.0$ Hz, $^3\text{J}=5.1$ Hz, $^4\text{J}=1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.15 (ddd, $^2\text{J}=12.5$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^5\text{J}=1.1$ Hz, 1H, H-8_a), 4.11 (ddd, $^2\text{J}=12.5$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^5\text{J}=1.2$ Hz, 1H, H-8_b), 4.03 (ddt, $^2\text{J}=13.0$ Hz, $^3\text{J}=6.1$ Hz, $^4\text{J}=1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.03-3.96 (m, 1H, H-5), 3.63 (bs, 1H, H-2), 2.60 (dd, $^2\text{J}=16.7$ Hz, $^3\text{J}=7.5$ Hz, 1H, H-6_a), 2.50 (dd, $^2\text{J}=16.7$ Hz, $^3\text{J}=5.4$ Hz, 1H, H-6_b), 2.43 (dd, $^2\text{J}=13.4$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.27-2.18 (m, 1H, H-4_{ax}).

Darstellung von 3-Benzoyloxy-4-(2-benzoyloxy-ethyliden)-6-but-2-enyl-2-propenyloxy-tetrahydro-pyran **111**



Vom Cyanid, 1. Stufe: Zu einer Lösung von 171 mg (0.408 mmol, 1 eq) Nitril **110** in 4.5 ml DCM werden, über einen Zeitraum von 20 min bei -78°C 0.57 ml (0.57 mmol, 1.4 eq) DIBAL-Lösung (1.0 M Lsg. in Hexan) hinzugegeben. Es wird weitere 40 min gerührt, bevor die Zugabe von 2 ml 10%iger AcOH erfolgt. Es wird 30 min bei 0°C gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend mit H_2O /MTB-Ether verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, die wässrige Phase zweimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Der Rohaldehyd wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

2. Stufe, Takai-Reaktion: 301 mg (2.45 mmol, 6.0 eq) CrCl_2 werden in 4 ml THF vorgelegt und eine Lösung des Aldehyds in 1 ml THF dazugetropft. Anschließend werden 101 μl (1.02 mmol, 2.5 eq) 1,1-Diodethan (Dichte = 2.84 g/ml) zugegeben und 4 h bei rt gerührt. Es wird mit H_2O und MTB-Ether verdünnt und die wässrige Phase wird viermal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10). Sind die Produktfraktionen durch Iod verunreinigt, wird direkt nach der säulenchromatographischen Reinigung für 30 min mit Kupferpulver gerührt. Man erhält 99 mg (0.228 mmol, 56% über zwei Stufen, farbloses Öl) der Olefine **111** als untrennbares *E/Z*-Gemisch (91:9, GC).

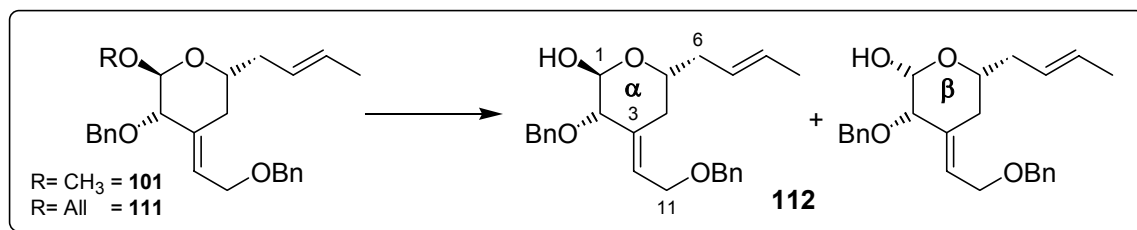
Vom Methylacetal: Zu einer Lösung von 402 mg (0.985 mmol, 1 eq) Methylacetal **101** in 13 ml Allylalkohol werden bei rt 72 mg (0.15 mmol, 0.15 eq) Scandium-trifluormethansulfonat zugefügt. Es wird 22 h bei 80°C gerührt und nach Abkühlung der Reaktionslösung wird mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MTB:PE = 1:10) werden 403 mg (0.928 mmol, 94%) Allylacetal **111** als farbloses Öl isoliert.

Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (434.25)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.6^{\circ}$ (c=1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.40-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.87 (dddd, $^3\text{J}=17.2$ Hz, $^3\text{J}=10.4$ Hz, $^3\text{J}=6.1$ Hz, $^3\text{J}=5.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 5.65 (ddd, $^3\text{J}=6.5$ Hz, $^3\text{J}=6.5$ Hz, $^4\text{J}=1.8$ Hz, 1H, H-10), 5.57-5.40 (m, 2H, H-7/-8), 5.24 (ddd, $^3\text{J}=17.2$ Hz, $^2\text{J}=3.3$ Hz, $^4\text{J}=1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 5.14 (ddd, $^3\text{J}=10.4$ Hz, $^2\text{J}=3.3$ Hz, $^4\text{J}=1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 4.90 (d, $^3\text{J}=1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, $^2\text{J}=12.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.52 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.34 (d, $^2\text{J}=12.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.19-4.08 (m, 3H, H-11/- $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 3.97 (ddt, $^2\text{J}=13.1$ Hz, $^3\text{J}=6.1$ Hz, $^4\text{J}=1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}$), 3.72-3.64 (m, 1H, H-5), 3.60 (bs, 1H, H-2), 2.35-2.24 (m, 2H, H-4_a/-6_a), 2.19-2.07 (m, 2H, H-4_b/-6_b), 1.67 (dd, $^3\text{J}=5.9$ Hz, $\text{J}=1.0$ Hz, 3H, H-9).

IR 2916 (w), 1721 (m), 1601 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1378 (w), 1269 (m), 1204 (w), 1069 (s), 1026 (s), 968 (s), 746 (m), 713 (m), 698 (m).

Darstellung von 3-Benzoyloxy-4-(2-benzoyloxy-ethyliden)-6-but-2-enyl-tetrahydro-pyran-2-ol **112**

Vom Methylacetal: Zu einer Lösung von 10.02 g (24.55 mmol, 1 eq) des Methylacetals **101** in 225 ml Acetonitril und 25 ml H₂O werden bei rt langsam 3.39 ml (36.82 mmol, 1.5 eq) Trifluormethansulfonsäure zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 2 h rückflusiert und nach dem Erkalten mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Es erfolgt Extraktion der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. Die wässrige Phase wird viermal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10 (E) → 1:5 (P)) werden neben 6.98 g (17.69 mmol, 72%, $\alpha:\beta = 46:54$ (¹H-NMR), farbloses Öl) des Produkts 2.15 g (5.27 mmol, 21%) des Edukts reisoliert. Bei erneutem Einsatz des Edukts in die Reaktion wird die gleiche Ausbeute erzielt (Gesamtausbeute nach zwei Cyclen: 88%). Im ¹H-NMR-Spektrum sind neben den säulenchromatographisch nicht trennbaren anomeren Halbacetalen **112** zusätzlich noch 7% des korrespondierenden, acyclischen Aldehyds zu erkennen.

Vom Allylacetal: 20.7 mg (47.7 μ mol, 1 eq) des Allylacetals **111** werden 1 ml 10%iger Essigsäure gelöst und mit 11.7 mg (143 μ mol, 3.0 eq) Natriumacetat versetzt. Nachdem 1.7 mg (9.5 μ mol, 0.2 eq) Palladium-(II)-chlorid zugegeben wurden, wird für 7 d bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB-Ether und H₂O verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:5) werden 11.1 mg (28.16 μ mol, 59%, $\alpha:\beta = 40:60$ (¹H-NMR), farbloses Öl) der Halbacetale **112** erhalten.

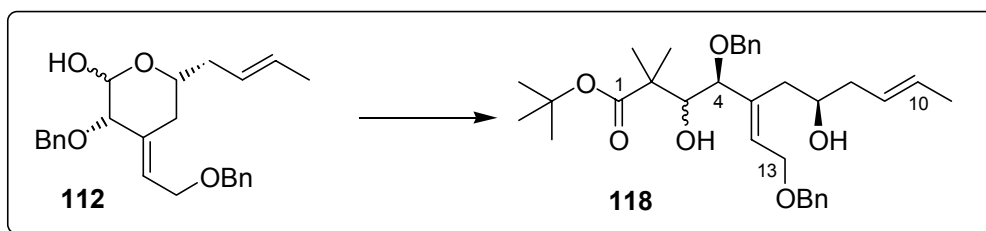
Summenformel: C₂₅H₃₀O₄ (394.21)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +16.4^\circ$ (c=1, CHCl₃, $\alpha:\beta = 30:70$)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.40-7.23 (m, 20H, Ar-*H* _{α/β}), 5.71 (ddd, ³J=6.6 Hz, ³J=6.4 Hz, ⁵J=1.9 Hz, 1H, H-10 _{α}), 5.70 (ddd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.4 Hz, ⁵J=1.9 Hz, 1H, H-10 _{β}), 5.61-5.34 (m, 4H, H-7 _{α/β} /8 _{α/β}), 5.25 (dd, ³J=4.9 Hz, ³J=1.6 Hz, 1H, H-1 _{α}), 4.64 (dd, ³J=12.3 Hz, ³J=2.0 Hz, 1H, H-1 _{β}), 4.63 (d, ²J=12.1 Hz, 1H, CH₂-Ar _{β}), 4.60 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar _{α}), 4.54 (s, 2H, CH₂-Ar _{α}), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar _{β}), 4.34 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar _{α}), 4.32 (d, ²J=12.1 Hz, 1H, CH₂-Ar _{β}), 4.14 (dd, ³J=6.6 Hz, ⁵J=1.0 Hz, 1H, H-11 _{$\alpha\alpha$}), 4.135 (dd, ³J=6.4 Hz, ⁵J=1.1 Hz, 1H, H-11 _{$\beta\alpha$}), 4.11 (dd, ³J=6.5 Hz, ⁵J=1.0 Hz, 1H, H-11 _{$\alpha\beta$}), 4.105 (dd, ³J=6.4 Hz, ⁵J=1.1 Hz, 1H, H-11 _{$\beta\beta$}), 4.02 (d, ³J=12.3 Hz, 1H, OH _{β}), 3.87 (ddt, ³J=11.4 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-5 _{α}), 3.65 (d, ³J=2.0 Hz, 1H, H-2 _{β}), 3.60 (d, ³J=1.6 Hz, 1H, H-2 _{α}), 3.34 (ddt, ³J=11.3 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-5 _{β}), 2.62 (d, ³J=4.9 Hz, 1H, OH _{α}), 2.41-1.92 (m, 8H, H-4 _{α/β} /6 _{α/β}), 1.70-1.64 (m, 6H, H-9 _{α/β}), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 138.11/137.97/137.92/137.45 (4° , Ar- $\text{C}_{\alpha/\beta}$), 136.18 (4° , C- 3_β), 134.58 (4° , C- 3_α), 128.45/128.40/128.33/127.95/127.92/127.85/127.84/127.79/127.78/127.75/127.69/127.60/127.48/127.46/127.43 (3° , Ar- $\text{C}_{\alpha/\beta}$ /C- $7_{\alpha/\beta}$ /C- $10_{\alpha/\beta}$), 126.65 (3° , C- 8_α), 126.42 (3° , C- 8_β), 95.19 (3° , C- 1_β), 94.50 (3° , C- 1_α), 79.54 (3° , C- 2_β), 79.19 (3° , C- 2_α), 74.86 (3° , C- 5_β), 72.42 (2° , CH_2 -Ar β), 72.07 (2° , CH_2 -Ar α), 69.64 (3° , C- 5_α), 69.43 (2° , CH_2 -Ar β), 69.19 (2° , CH_2 -Ar α), 65.26 (2° , C- 11_β), 65.06 (2° , C- 11_α), 39.01 (2° , C- 6_α), 38.95 (2° , C- 6_β), 30.43 (2° , C- 4_α), 30.01 (2° , C- 4_β), 18.02 (1° , C- 9_α), 17.98 (1° , C- 9_β), Zuordnung durch HMQC.
IR	3392 (bw), 2915 (w), 2855 (w), 1715 (w), 1496 (w), 1453 (m), 1378 (w), 1244 (w), 1205 (w), 1068 (s), 1026 (s), 966 (s), 733 (s), 696 (s).
ESI-MS	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 417.2042 gef.: 417.2050

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3,7-dihydroxy-2,2-dimethylundec-9-en-säure-tert.-butyl ester **118**



Zink-Aktivierung: 10.51 g (161.6 mmol, 20 eq) Zinkstaub werden 5 min lang mit 30 ml 1N HCl intensiv gerührt. Die Salzsäure wird mit einer Spritze entfernt und der Zinkbrei wird anschließend einmal mit H_2O und dreimal mit Diethylether gewaschen. Das Zinkpulver wird im Ölpumpenvakuum getrocknet (Fön), von den Wänden gekratzt und mit 66 ml THF aufgeschlämmt.

Reformatsky-Reaktion: Zur Zinksuspension werden nacheinander bei rt 7.54 ml (40.4 mmol, 5.0 eq) *tert.*-Butyl- α -bromisobutyrat und eine Lösung von 3.19 g (8.08 mmol, 1 eq) der Lactole **112** in 15 ml THF gegeben. Nach dem rückflussieren der Reaktionsmischung für 1.5 h wird auf rt abgekühlt und das Zinkpulver wird über Celite abgenutscht. Der Rückstand wird gründlich mit MTB-Ether gewaschen und das Filtrat wird nach Zugabe von H_2O mit 1N HCl extrahiert. Nach dreimaligem Waschen der wässrigen Phase mit MTB-Ether werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischer Reinigung (MTB:PE = 1:5 (Neben) \rightarrow 1:2 (Haupt)) unterworfen.

Ausbeute: Hauptdiastereomer **118a** (*R*-C3): 2.57 g (4.78 mmol, 59%), farbloses Öl
 Nebendiastereomer **118b** (*S*-C3): 1.44 g (2.68 mmol, 33%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$ (538.33)

Daten für das Hauptdiastereomer 118a:

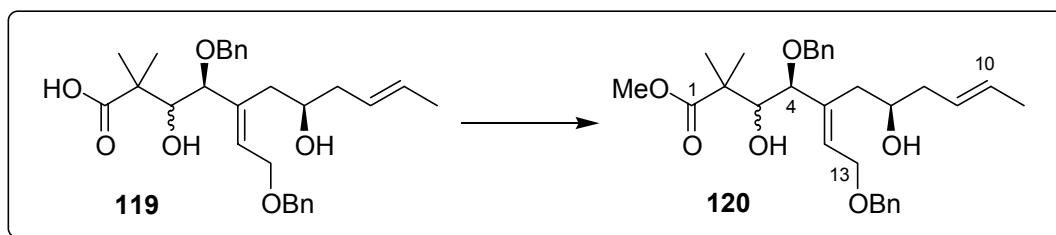
Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.4^\circ$ (c=1, CHCl_3)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.39-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.88-5.80 (m, 1H, H-12), 5.65-5.48 (m, 1H, H-10), 5.45-5.34 (m, 1H, H-9), 4.58 (d, ² J=11.8 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.53 (d, ² J=11.8 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.40 (d, ² J=11.4 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.21 (d, ² J=11.4 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.15 (dd, ² J=12.2 Hz, ³ J=7.0 Hz, 1H, H-13 _a), 4.10 (dd, ² J=12.2 Hz, ³ J=5.8 Hz, 1H, H-13 _b), 3.88 (d, ³ J=8.9 Hz, 1H, H-3), 3.75-3.65 (m, 1H, H-7), 3.68 (d, ³ J=8.9 Hz, 1H, H-4), 3.40 (bs, 1H, OH), 3.12 (bs, 1H, OH), 2.29 (dd, ² J=14.3 Hz, ³ J=10.2 Hz, 1H, H-6 _a), 2.26-2.07 (m, 3H, H-6 _b /-8), 1.68 (dd, ³ J=6.3 Hz, J=1.2 Hz, 3H, H-11), 1.35 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.18/1.12 (s, 2x3H, C(CH ₃) ₂), Zuordnung durch H,H-COSY.
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 176.44 (4°, C-1), 138.64/138.03/137.72 (4°, C-5/Ar-C), 131.44 (3°, C-12), 128.96 (3°, C-10), 128.70/128.49/128.17/127.89 (3°, o,m-Ar-C), 127.81/127.61 (3°, p-Ar-C), 126.97 (3°, C-9), 86.38 (3°, C-4), 80.03 (4°, C(CH ₃) ₃), 74.38 (3°, C-3), 72.60 (2°, CH ₂ -Ar), 70.44 (3°, C-7), 70.28 (2°, CH ₂ -Ar), 66.23 (2°, C-13), 46.18 (4°, C-2), 41.54 (2°, C-8), 34.32 (2°, C-6), 27.96 (1°, C(CH ₃) ₃), 23.30/20.48 (1°, C(CH ₃) ₂), 18.07 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.
IR	3401 (bw), 2974 (w), 2931 (w), 1723 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1390 (w), 1366 (m), 1309 (w), 1252 (m), 1206 (w), 1136 (s), 1065 (s), 1028 (m), 907 (w), 851 (m), 736 (m), 697 (s).
MS (180°C)	465 (M ⁺ , -OC(CH ₃) ₃ , 3), 409 (28), 365 (7), 358 (20), 347 (13), 322 (7), 309 (11), 301 (60), 290 (34), 275 (19), 265 (30), 257 (39), 238 (29), 221 (28), 211 (35), 203 (40), 199 (28), 181 (52), 174 (58), 167 (49), 150 (65), 123 (42), 117 (74), 111 (35), 99 (41), 91 (100), 85 (58), 68 (28).
HR-MS	C ₂₉ H ₃₇ O ₅ = M ⁺ -OC(CH ₃) ₃ ber.: 465.2641 gef.: 465.2642

Daten für das Nebendiastereomer 118b:

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.40-7.24 (m, 10H, Ar-H), 5.86-5.81 (m, 1H, H-12), 5.62-5.47 (m, 1H, H-10), 5.46-5.37 (m, 1H, H-9), 4.56 (d, ² J=11.6 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.56 (d, ² J=11.2 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.52 (d, ² J=11.6 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.23 (d, ² J=11.2 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.15 (dd, ² J=12.2 Hz, ³ J=6.8 Hz, 1H, H-13 _a), 4.09 (dd, ² J=12.2 Hz, ³ J=6.3 Hz, 1H, H-13 _b), 3.88 (bs, 1H, H-4), 3.75-3.66 (m, 1H, H-7), 3.69 (d, ³ J=1.8 Hz, 1H, H-3), 3.45 (bs, 1H, OH), 3.16 (bs, 1H, OH), 2.36 (dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=3.1 Hz, 1H, H-6 _a), 2.25 (dd, ² J=14.2 Hz, ³ J=9.7 Hz, 1H, H-6 _b), 2.22-2.03 (m, 2H, H-8), 1.68 (dd, ³ J=6.0 Hz, J=1.1 Hz, 3H, H-11), 1.38 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.15/1.13 (s, 2x3H, C(CH ₃) ₂), Zuordnung durch H,H-COSY.
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 175.96 (4°, C-1), 139.28/138.05/137.45 (4°, C-5/Ar-C), 128.87/128.41/128.40/128.30/128.21 (3°, C-12/o-/m-Ar-C), 127.79/127.71/127.55 (3°, C-10/p-Ar-C), 127.17 (3°, C-9), 82.13 (3°, C-4), 80.67 (4°, C(CH ₃) ₃), 77.64 (3°, C-3), 72.54 (2°, CH ₂ -Ar), 71.01 (3°, C-7), 70.64 (2°, CH ₂ -Ar), 66.17 (2°, C-13), 46.99 (4°, C-2), 41.85 (2°, C-8), 34.92 (2°, C-6), 27.93 (1°, C(CH ₃) ₃), 22.46/21.71 (1°, C(CH ₃) ₂), 18.03 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.
IR	3430 (bw), 2975 (w), 2931 (w), 1714 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1391 (w), 1367 (m), 1253 (m), 1208 (w), 1134 (s), 1065 (s), 1027 (s), 696 (m), 942 (w), 848 (m), 734 (m), 697 (s).
ESI-MS	C ₃₃ H ₄₆ O ₆ Na = M ⁺ +Na ber.: 561.3192 gef.: 561.3174

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-undec-9-enon-säure-methyl-ester **120**



2.88 g der freien Säure **119** (verunreinigt) werden in 28 ml Methanol gelöst und mit 3.8 ml (7.63 mmol, 1.3 eq) Trimethylsilyldiazomethan (2.0 M Lsg. in Hexan) versetzt. Während der Zugabe setzt eine heftige Gasentwicklung ein und die gelbe Trimethylsilyldiazomethan-Lsg. entfärbt sich. Nachdem 15 min bei rt gerührt wurde, erfolgt die Zugabe von 10%iger Essigsäure um überschüssiges Reagenz zu zersetzen. Die Lösung wird mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:3 → 1:2). Die epimeren Alkohole lassen sich dabei trennen.

Ausbeute: Hauptdiastereomer **120a** (*R*-C3): 1.262 g (2.54 mmol), farbloses Öl
Nebendiastereomer **120b** (*S*-C3): 0.656 g (1.32 mmol), farbloses Öl

Summenformel: C₃₀H₄₀O₆ (496.28)

Spektroskopische Daten für das Hauptdiastereomer 120a:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -25.6^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.44-7.18 (m, 10H, Ar-H), 5.93-5.83 (m, 1H, H-12), 5.62-5.32 (m, 2H, H-9/-10), 4.57 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.52 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.36 (d, ²J=11.1 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.20-4.13 (m, 1H, H-13_a), 4.15 (d, ²J=11.1 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.10 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-13_b), 3.95 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, H-3), 3.74-3.57 (m, 2H, H-7/-OH), 3.69 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, H-4), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 2.71 (bs, 1H, OH), 2.30 (dd, ²J=14.6 Hz, ³J=10.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.26-2.05 (m, 3H, H-6_b-8), 1.69 (dd, ³J=6.4 Hz, ⁴J=1.1 Hz, 3H, H-11), 1.25/1.18 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 177.38 (4°, C-1), 138.12/137.95/137.91 (4°, C-5/Ar-C), 131.73 (3°, C-12), 129.53 (3°, C-10), 128.44/128.24/128.10/127.83 (3°, *o*-/*m*-Ar-C), 127.77/127.46 (3°, *p*-Ar-C), 126.66 (3°, C-9), 86.34 (3°, C-4), 74.02 (3°, C-3), 72.56 (2°, CH₂-Ar), 70.52 (3°, C-7), 70.31 (2°, CH₂-Ar), 66.14 (2°, C-13), 51.33 (1°, OCH₃), 45.25 (4°, C-2), 41.48 (2°, C-8), 33.81 (2°, C-6), 24.09/18.61 (1°, C(CH₃)₂), 18.01 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

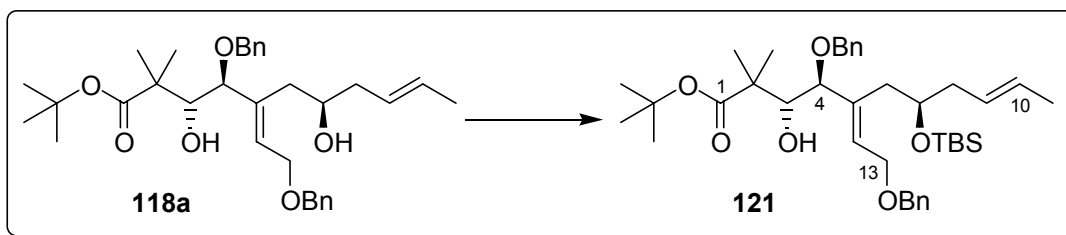
IR

3392 (bw), 2976 (w), 2937 (w), 2856 (w), 1728 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1435 (w), 1388 (w), 1362 (w), 1307 (w), 1258 (m), 1193 (w), 1138 (m), 1066 (s), 1028 (m), 992 (m), 969 (m), 870 (w), 736 (m), 697 (s).

ESI-MS

C₃₀H₄₀O₆Na = M⁺+Na ber.: 519.2723 gef.: 519.2718

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-7-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-undec-9-en-säure-tert.-butylester **121**



210 mg (0.39 mmol, 1 eq) des Diols **118a** werden in 4 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei -30°C nacheinander 136 μl (1.2 mmol, 3.0 eq) 2,6-Lutidin und dann 134 μl (0.58 mmol, 1.5 eq) *tert.*-Butyldimethylsilyltriflat langsam zugetropft. Nachdem innerhalb von 1.5 h unter rühren auf -10°C erwärmt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H_2O . Es wird einmal mit 1N HCl gewaschen, dann wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:10).

Ausbeute: 175 mg (0.27 mmol, 69%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{Si}$ (652.42)

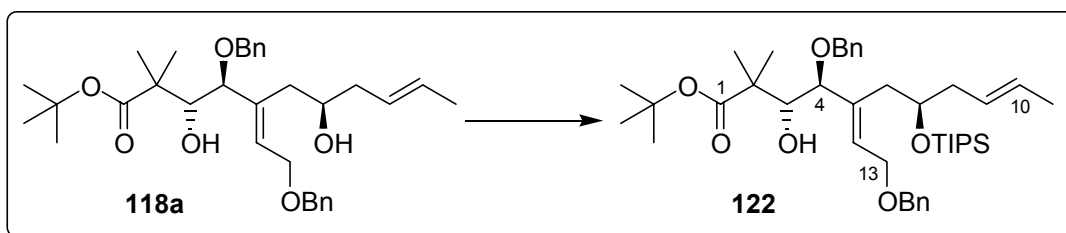
Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.0^{\circ}$ ($c=0.4$, CHCl_3)

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

δ 7.38-7.21 (m, 10H, Ar-H), 5.86 (t, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-12), 5.56-5.33 (m, 2H, H-9/-10), 4.54 (d, $^2J=11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.51 (d, $^2J=11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.42 (d, $^2J=11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.22 (d, $^2J=11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.17 (d, $^3J=6.3$ Hz, 2H, H-13), 3.89-3.77 (m, 1H, H-7), 3.84 (d, $^3J=8.5$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (d, $^3J=8.5$ Hz, 1H, H-4), 2.32 (dd, $^2J=14.0$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, 1H, H-6_a), 2.27 (dd, $^2J=14.0$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-6_b), 2.22-2.04 (m, 2H, H-8), 1.66 (d, $^3J=5.8$ Hz, 3H, H-11), 1.36 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.16/1.09 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.00/-0.01 (s, 2x3H, Si- CH_3), Zuordnung durch H,H-COSY.

IR 3470 (bw), 2929 (m), 2855 (m), 1724 (m), 1496 (w), 1471 (w), 1454 (m), 1366 (m), 1252 (m), 1133 (s), 1063 (s), 1028 (m), 1005 (m), 968 (m), 940 (w), 883 (s), 809 (w), 774 (m), 734 (m), 697 (s).

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilyloxy-undec-9-en-säure-tert.-butyl ester **122**

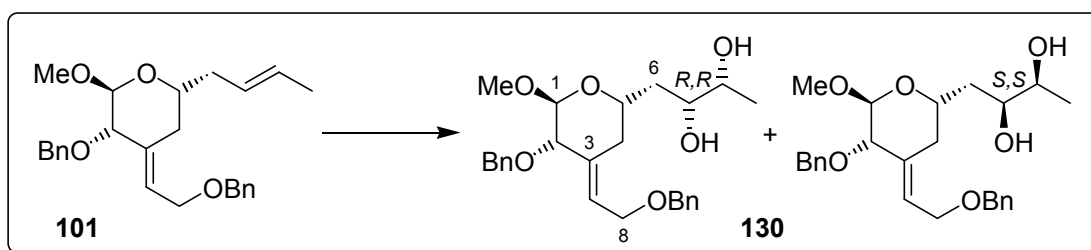


59.7 mg (0.11 mmol, 1 eq) des Diols **118a** werden in 1.1 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C nacheinander 36 μl (0.31 mmol, 2.8 eq) 2,6-Lutidin und dann 42 μl (0.16 mmol, 1.4 eq) Tri-*iso*-propylsilyltriflat langsam zugetropft. Nachdem für 2 h bei 0°C gerührt wurde erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H_2O . Es wird einmal mit 1N HCl gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:8).

Ausbeute: 54.4 mg (78 μ mol, 71%), farbloses Öl
Summenformel: C₄₂H₆₆O₆Si (694.46)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.38-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.90-5.84 (m, 1H, H-12), 5.52-5.38 (m, 2H, H-9/-10), 4.55 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.51 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.42 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.24-4.17 (m, 1H, H-13_a), 4.21 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.14 (dd, ²J=12.5 Hz, ³J=5.6 Hz, 1H, H-13_b), 4.03-3.96 (m, 1H, H-7), 3.81 (dd, ³J=8.5 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-3), 3.71 (d, ³J=8.5 Hz, 1H, H-4), 2.35 (d, ³J=6.6 Hz, 2H, H-6), 2.32 (d, ³J=5.9 Hz, 1H, OH), 2.26-2.18 (m, 1H, H-8_a), 2.15-2.07 (m, 1H, H-8_b), 1.63 (d, ³J=6.7 Hz, 3H, H-11), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16/1.11 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.03 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

Darstellung von 1-[5-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl]-butan-2,3-diol **130**



Herstellung des AD-Mixes: 134 mg (152 μ mol, 0.1 eq) (DHQD)₂PYR, 629 mg (4.55 mmol, 3.0 eq) Kaliumcarbonat, 1.5 g (4.55 mmol, 3.0 eq) Kaliumhexacyanoferrat und 144 mg (1.52 mmol, 1.0 eq) Methansulfonsäureamid werden gut vermischt.

619 mg (1.52 mmol, 1 eq) des Alkens **101** werden in 16 ml *tert.*-Butanol gelöst und mit 16 ml H₂O versetzt. Nachdem die Lösung auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die portionsweise Zugabe des zuvor präparierten AD-Mixes. 190 μ l (15.2 μ mol, 0.01 eq) OsO₄-Lösung (2.5 wt% in *tert.*-Butanol) werden langsam zugetropft und die Reaktion wird für 14 h bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe eines Überschusses von 10%iger Natriumsulfit-Lsg. Nachdem für 1 h bei rt gerührt wurde, wird mit DCM und Wasser verdünnt und die wässrige Phase fünfmal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Die Rohprodukte werden durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 2:1). Man erhält die diastereomeren Diole **130** als untrennbares Gemisch.

Ausbeute: 664 mg (1.50 mmol), 99%, *R,R:S,S* = 92:8 (¹H-NMR), farbloses Öl
Summenformel: C₂₆H₃₄O₆ (442.24)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +41.7^\circ$ (c=1, CHCl₃)

Daten für das R,R-Diastereomer, aus dem Mischspektrum ermittelt:

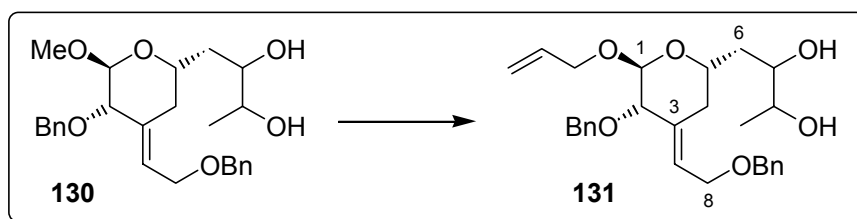
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.42-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.71-5.63 (m, 1H, H-10), 4.76 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.33 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.15 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.8 Hz, 1H, H-11_a), 4.10 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-11_b), 4.06-3.98 (m, 1H, H-5), 3.71-5.56 (m, 2H, H-7/-8), 3.59 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-2), 3.37 (s, 3H, O-CH₃), 2.79 (d, ³J=4.5 Hz, 1H, OH), 2.41 (bs, 1H, OH), 2.25 (d, ³J=6.5 Hz, 2H, H-4), 1.75 (ddd, ²J=14.4 Hz, ³J=9.2 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-6_a), 1.60 (ddd, ²J=14.4 Hz, ³J=9.4 Hz, ³J=2.7 Hz, 1H, H-6_b), 1.18 (d, ³J=6.2 Hz, 3H, H-9), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 138.13/137.94 (4°, Ar-C), 134.23 (4°, C-3), 128.41/128.37 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.91/127.79 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 127.70/127.61 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 127.27 (3°, C-10), 101.10 (3°, C-1), 78.65 (3°, C-2), 72.57/70.97 (3°, C-7/-8), 72.09 (2°, CH ₂ -Ar), 69.17 (2°, CH ₂ -Ar), 66.41 (3°, C-5), 65.11 (2°, C-11), 54.89 (1°, O-CH ₃), 38.72 (2°, C-6), 30.88 (2°, C-4), 19.41 (1°, C-9), Zuordnung durch HMQC.
IR	3412 (bw), 2911 (w), 1715 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1381 (w), 1315 (w), 1268 (m), 1194 (w), 1132 (m), 1071 (s), 1043 (s), 958 (m), 866 (w), 737 (m), 714 (w), 697 (s).
MS (180°C)	411 (M ⁺ -MeO, 2), 383 (5), 334 (4), 305 (6), 291 (10), 274 (24), 257 (4), 229 (7), 213 (7), 199 (13), 181 (28), 174 (11), 167 (24), 155 (11), 149 (8), 137 (11), 123 (28), 113 (10), 109 (28), 105 (34), 101 (32), 91 (100), 81 (17), 77 (9), 65 (12).
HR-MS	C ₂₅ H ₃₁ O ₅ = M ⁺ -MeO ber.: 411.2171 gef.: 411.2170

Daten für das *S,S*-Diastereomer, aus dem Mischspektrum ermittelt:

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.44-7.20 (m, 10H, Ar-H), 5.72-5.62 (m, 1H, H-10), 4.78 (d, ³ J=1.3 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ² J=12.2 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.53 (s, 2H, CH ₂ -Ar), 4.32 (d, ² J=12.2 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.19-4.06 (m, 2H, H-11), 4.02-3.91 (m, 1H, H-5), 3.72-5.54 (m, 2H, H-7/-8), 3.62 (bs, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, O-CH ₃), 2.34-2.18 (m, 2H, H-4), 1.88-1.79 (m, 1H, H-6 _a), 1.69-1.57 (m, 1H, H-6 _b), 1.18 (d, ³ J=6.0 Hz, 3H, H-9), Zuordnung durch H,H-COSY.
--------------------------	--

Darstellung von 1-[6-Allyloxy-5-benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-tetrahydro-pyran-2-yl]-butan-2,3-diol **131**



Zu einer Lösung von 32.9 mg (74.4 μ mol, 1 eq) der diastereomeren Diolen **130** in 1 ml Allylalkohol werden bei rt 5.2 mg (10.5 μ mol, 0.15 eq) Scandium-trifluormethansulfonat zugefügt. Es wird 8 h bei 80°C gerührt und nach dem Abkühlung der Reaktionslösung wird mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (MTB:PE = 1:1) werden neben den untrennbaren Diolen **131** noch 7.3 mg (14.4 μ mol, 19%) eines diallylischen Produkts isoliert.

Ausbeute: 20.7 mg (44.2 μ mol), 59%, farbloses Öl
Summenformel: C₂₈H₃₆O₆ (468.25)

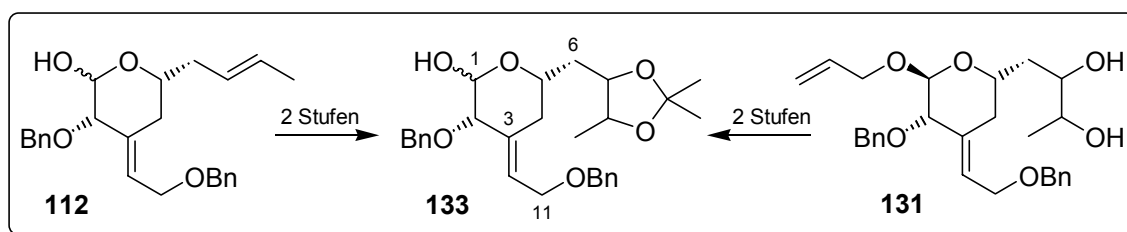
Daten für das *R,R*-Diastereomer, aus dem Mischspektrum ermittelt:

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.43-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.88 (dddd, ³J=17.2 Hz, ³J=10.4 Hz, ³J=6.2 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 5.68 (dd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.4 Hz, 1H, H-10), 5.26 (ddd, ³J=17.2 Hz, ²J=3.4 Hz, ⁴J=1.6 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 5.16 (ddd, ³J=10.4 Hz, ²J=3.4 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 4.91 (d, ³J=1.5 Hz, 1H, H-1), 4.59 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.34 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.20 (ddt, ²J=13.0 Hz, ³J=5.0 Hz, ⁴J=1.6 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 4.18-4.04 (m, 3H, H-5/-11), 4.00 (ddt, ²J=13.0 Hz, ³J=6.2 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, CH₂CHCH₂O), 3.73-3.55 (m, 2H, H-7/-8), 3.63 (d, ³J=1.5 Hz, 1H, H-2), 2.70 (d, ³J=4.5 Hz, 1H, OH), 2.32 (bs, 1H, OH), 2.25 (d, ³J=6.6 Hz, 2H, H-4), 1.73 (ddd, ²J=14.4 Hz, ³J=9.2 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-6_a), 1.60 (ddd, ²J=14.4 Hz, ³J=9.3 Hz, ³J=2.8 Hz, 1H, H-6_b), 1.19 (d, ³J=6.2 Hz, 3H, H-9).

Darstellung von 3-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol **133**



1. Stufe, vom Allylacetat **131**: 19.3 mg (41.2 μmol, 1 eq) des Allylacetats **131** werden in 0.5 ml Methanol gelöst und mit 1.3 mg (7.8 μmol, 0.2 eq) Palladium-(II)-chlorid versetzt. Es wird für 4 h bei rt gerührt, bevor Verdünnung mit DCM erfolgt. Nach Waschen mit ges. NaHCO₃-Lsg. wird die wässrige Phase dreimal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (MTB_{pur}) werden 9.9 mg (23.1 μmol, 56%, farbloses Öl) der korrespondierenden Halbacetale **132** erhalten.

1. Stufe, vom Lactol **112**: Herstellung des AD-Mixes: 25 mg (31 μmol, 0.1 eq) (DHQD)₂PYR, 127 mg (0.92 mmol, 3.0 eq) Kaliumcarbonat, 302 mg (0.92 mmol, 3.0 eq) Kaliumhexacyanoferrat und 29 mg (0.31 mmol, 1.0 eq) Methansulfonsäureamid werden gut vermischt. 121 mg (0.31 mmol, 1 eq, α:β=1:2) der Alkene **112** werden in 3 ml *tert.*-Butanol gelöst und mit 3 ml H₂O versetzt. Nachdem die Lösung auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die portionsweise Zugabe des zuvor präparierten AD-Mixes. 38 μl (3.1 μmol, 0.01 eq) OsO₄-Lösung (2.5 wt% in *tert.*-Butanol) werden langsam zugetropft und die Reaktion wird für 1 d bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe eines Überschusses von 10%iger Natriumsulfit-Lsg. Nachdem für 1 h bei rt gerührt wurde, wird mit DCM und Wasser verdünnt und die wässrige Phase fünfmal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB_{pur}). Man erhält 86 mg (0.20 mmol, 65%, farbloses Öl) der korrespondierenden Dirole **132** als untrennbares Gemisch.

2. Stufe: 197 mg (0.46 mmol, 1 eq) der in Stufe 1 hergestellten Dirole werden in 2.5 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei rt nacheinander 170 μl (138 μmol, 3 eq) 2,2-Dimethoxypropan und einige Kristalle PPTS gegeben. Nachdem für 1 h gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:2) unterworfen. Man erhält 188 mg (0.40 μmol, 87%, farbloses Öl) der untrennbaren, diastereomeren Acetonide **133**.

Summenformel: $C_{28}H_{36}O_6$ (468.25)

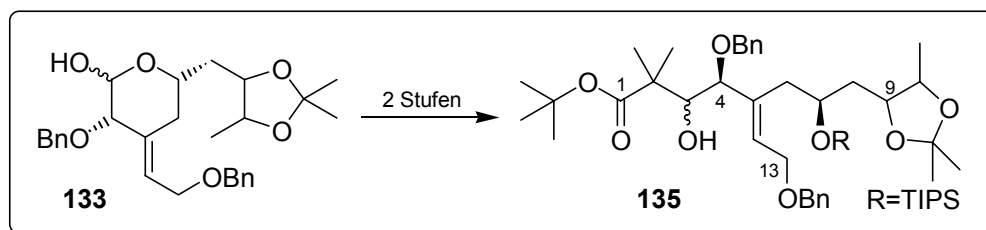
Daten für die *R,R*-konfigurierten Acetonide, aus dem Mischspektrum ermittelt:

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.44-7.21 (m, 20H, Ar-*H*_{αβ}), 5.76-5.67 (m, 2H, H-10_{αβ}), 5.24 (bs, 1H, H-1_α), 4.68 (dd, ³J=12.1 Hz, ³J=1.7 Hz, 1H, H-1_β), 4.64 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar_β), 4.60 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar_α), 4.543 (s, 2H, CH₂-Ar_α), 4.536 (s, 2H, CH₂-Ar_β), 4.34 (d, ²J=12.2 Hz, 1H, CH₂-Ar_α), 4.33 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar_β), 4.20-4.06 (m, 5H, H-5_α/_β-11_{αβ}), 4.01 (d, ³J=12.1 Hz, 1H, OH_β), 3.86-3.64 (m, 4H, H-7_{αβ}/_β-8_{αβ}), 3.66 (bs, 1H, H-2_β), 3.62-3.54 (m, 1H, H-5_β), 3.61 (d, ³J=1.4 Hz, 1H, H-2_α), 2.85 (bs, 1H, OH_α), 2.38-2.28 (m, 2H, H-4_{eq αβ}), 2.22-2.13 (m, 1H, H-4_{ax α}), 2.07-1.97 (m, 1H, H-4_{ax β}), 1.86-1.75 (m, 2H, H-6_{a αβ}), 1.64-1.52 (m, 2H, H-6_{b αβ}), 1.40-1.35 (m, 4x3H, C(CH₃)_{2 αβ}), 1.25 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-9_β), 1.24 (d, ³J=5.8 Hz, 3H, H-9_α).

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-tert.-butyl-ester **135**



1. Stufe: Zink-Aktivierung: 498 mg (7.68 mmol, 20 eq) Zinkpulver werden 5 min lang mit 1.5 ml 1N HCl intensiv gerührt. Die Salzsäure wird mit einer Spritze entfernt und der Zinkbrei wird anschließend einmal mit H₂O und dreimal mit Diethylether gewaschen. Das Zinkpulver wird im Ölpumpenvakuum getrocknet (Fön), von den Wänden gekratzt und mit 2.3 ml THF aufgeschlämmt.

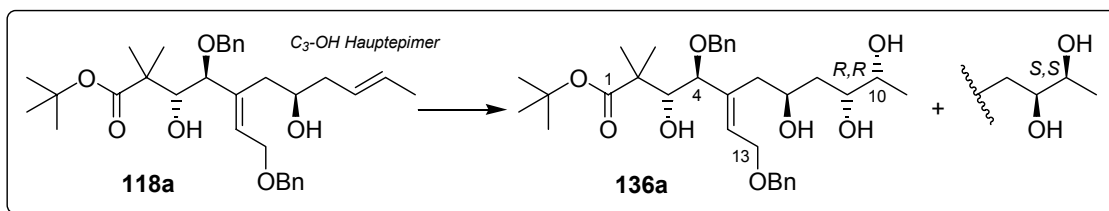
Reformatsky-Reaktion: Zur Zinksuspension werden nacheinander 363 µl (1.94 mmol, 5.0 eq) tert.-Butyl-α-bromisobutyrat und eine Lösung von 179 mg (0.38 mmol, 1 eq) der Lactole **133** in 2.3 ml THF gegeben. Nach Rückflussieren der Reaktionsmischung für 2 h wird auf rt abgekühlt und das Zinkpulver wird über Celite abgenutscht. Der Rückstand wird gründlich mit MTB-Ether gewaschen und das Filtrat wird nach Zugabe von H₂O mit 1N HCl extrahiert. Nach dreimaligem Waschen der wässrigen Phase mit MTB-Ether werden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte werden einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:5) unterworfen. Man erhält 193 mg (0.314 mmol, 83%, farbloses Öl) der untrennbaren, diastereomeren Diole **134**.

2. Stufe: 188 mg (0.31 mmol, 1 eq) der in Stufe 1 hergestellten Diole werden in 3.1 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C nacheinander 100 µl (0.86 mmol, 2.8 eq) 2,6-Lutidin und 115 µl (0.43 mmol, 1.4 eq) Tri-*iso*-propylsilyltriflat langsam zugetropft. Nachdem für 2 h bei 0°C gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Es wird einmal mit 1N HCl gewaschen und die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukte (MTB:PE = 1:10) erhält man 201 mg (0.262 mmol, 84%, farbloses Öl) der vier untrennbaren diastereomeren Silylether **135**.

Summenformel: $C_{45}H_{72}O_8Si$ (768.50)

Für spektroskopische Daten der isomerenreinen Verbindungen siehe Silylether **138**.

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3,7,9,10-tetrahydroxy-2,2-dimethyl-undecansäure-tert.-butyl ester **136**



Herstellung des AD-Mixes: 438 mg (0.497 mmol, 0.1 eq) (DHQD)₂PYR, 2.06 g (14.9 mmol, 3.0 eq) Kaliumcarbonat, 4.91 g (14.9 mmol, 3.0 eq) Kaliumhexacyanoferrat und 473 mg (4.97 mmol, 1.0 eq) Methansulfonsäureamid werden gut vermischt.

2.67 g (4.97 mmol, 1 eq) des Alkens **118a** werden in 50 ml *tert.*-Butanol gelöst und mit 50 ml H₂O versetzt. Nachdem die Lösung auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die portionsweise Zugabe des zuvor präparierten AD-Mixes. 623 µl (49.7 µmol, 0.01 eq) OsO₄-Lösung (2.5 wt% in *tert.*-Butanol) werden langsam zugetropft und die Reaktion wird für 16 h bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe eines Überschusses von 10%iger Natriumsulfit-Lsg. Nachdem für 1 h bei rt gerührt wurde, wird mit DCM und Wasser verdünnt und die wässrige Phase wird fünfmal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 2:1 (*S,S*-Produkt) → MTB_{pur} (*R,R*-Produkt)).

Ausbeute: *R,R*-Produkt: 2.28 g (3.98 mmol, 80%), farbloses, viskoses Öl
S,S-Produkt: 470 mg (0.82 mmol, 16%), farbloses, viskoses Öl

Summenformel: C₃₃H₄₈O₈ (572.33)

Daten für das *R,R*-Produkt:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -7.0^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.38-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.89-5.82 (m, 1H, H-12), 4.57 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.39 (d, ²J=11.3 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.21 (d, ²J=11.3 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.15 (dd, ²J=12.0 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H, H-13_a), 4.10 (dd, ²J=12.0 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-13_b), 4.07-3.98 (m, 1H, H-7), 3.82 (d, ³J=8.6 Hz, 1H, H-3), 3.75-3.65 (m, 2H, OH), 3.71 (d, ³J=8.6 Hz, 1H, H-4), 3.62-3.54 (m, 2H, H-9/-10), 2.88 (bs, 1H, OH), 2.45 (dd, ²J=14.4 Hz, ³J=10.3 Hz, 1H, H-6_a), 2.21-2.13 (m, 1H, H-6_b), 2.05 (bs, 1H, OH), 1.63 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=3.3 Hz, 1H, H-8_a), 1.56 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=3.0 Hz, 1H, H-8_b), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.17/1.15 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.11 (d, ³J=5.8 Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 176.76 (4°, C-1), 138.75 (4°, C-5), 137.73/137.49 (4°, Ar-C), 131.34 (3°, C-12), 128.47/128.20/127.94 (3°, *o*-/*m*-Ar-C), 127.87/127.67 (3°, *p*-Ar-C), 86.42 (3°, C-4), 80.51 (4°, C(CH₃)₃), 74.95 (3°, C-3), 73.55 (3°, C-9/-10), 72.73 (2°, CH₂-Ar), 70.58 (3°, C-9/-10), 70.31 (2°, CH₂-Ar), 68.36 (3°, C-7), 66.07 (2°, C-13), 46.33 (4°, C-2), 39.45 (2°, C-8), 35.17 (2°, C-6), 27.88 (1°, C(CH₃)₃), 22.95/21.21 (1°, C(CH₃)₂), 18.99 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR

3378 (bw), 2974 (w), 2931 (w), 1722 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1390 (w), 1366 (m), 1314 (w), 1253 (m), 1205 (w), 1137 (s), 1060 (s), 1028 (m), 943 (w), 908 (w), 850 (m), 738 (m), 697 (s).

MS (220°C) 499 (M^+ , $-OC(CH_3)_3$, 3), 471 (4), 409 (3), 389 (5), 373 (8), 364 (28), 346 (21), 328 (5), 301 (28), 291 (34), 282 (28), 274 (12), 256 (28), 239 (31), 229 (16), 213 (80), 199 (29), 184 (100), 174 (60), 167 (29), 151 (28), 139 (32), 123 (31), 117 (55), 109 (34), 101 (100), 91 (100), 85 (48), 79 (31).

HR-MS $C_{29}H_{39}O_7 = M^+ - OC(CH_3)_3$ ber.: 499.2696 gef.: 499.2694

ESI-MS $C_{33}H_{48}O_8Na = M^+ + Na$ ber.: 595.3247 gef.: 595.3273

Daten für das *S,S*-Produkt:

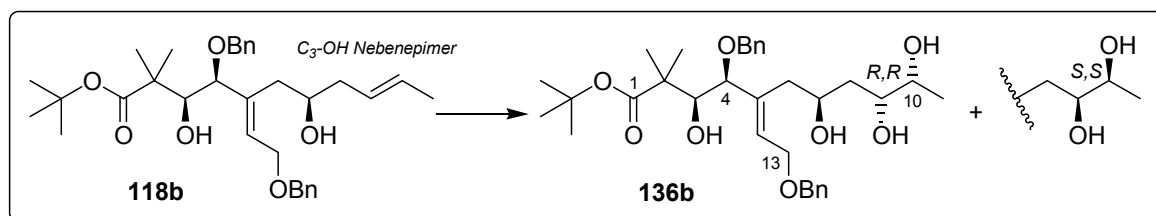
Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.40-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.91-5.83 (m, 1H, H-12), 4.58 (d, $^2J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.54 (d, $^2J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.40 (d, $^2J=11.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.21 (d, $^2J=11.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.16 (dd, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, 1H, H-13_a), 4.10 (dd, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=5.9$ Hz, 1H, H-13_b), 4.04-3.93 (m, 1H, H-7), 3.80 (d, $^3J=8.7$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (d, $^3J=8.7$ Hz, 1H, H-4), 3.61-3.47 (m, 2H, H-9/-10), 2.75 (bs, 1H, OH), 2.44 (dd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=10.3$ Hz, 1H, H-6_a), 2.24-2.15 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (bs, 1H, OH), 1.58-1.47 (m, 2H, H-8), 1.36 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.18/1.16 (s, 2x3H, $C(CH_3)_2$), 1.11 (d, $^3J=6.5$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 176.64 (4°, C-1), 138.59 (4°, C-5), 137.67/137.46 (4°, Ar-C), 131.28 (3°, C-12), 128.56/128.48/128.19/127.98 (3°, *o*/*m*-Ar-C), 127.90/127.67 (3°, *p*-Ar-C), 86.40 (3°, C-4), 80.39 (4°, $C(CH_3)_3$), 75.92 (3°, C-9/-10), 75.41/74.89 (3°, C-3/-4), 72.73 (2°, CH_2 -Ar), 70.85 (3°, C-9/-10), 70.79 (3°, C-7), 70.37 (2°, CH_2 -Ar), 66.00 (2°, C-13), 46.27 (4°, C-2), 40.02 (2°, C-8), 35.71 (2°, C-6), 27.88 (1°, $C(CH_3)_3$), 23.03/21.03 (1°, $C(CH_3)_2$), 19.22 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3391 (bw), 2974 (w), 2930 (w), 2870 (w), 1721 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1391 (w), 1366 (m), 1252 (m), 1137 (s), 1061 (s), 1028 (m), 943 (w), 909 (w), 850 (m), 737 (m), 697 (s).

ESI-MS $C_{33}H_{48}O_8Na = M^+ + Na$ ber.: 595.3247 gef.: 595.3240



In ähnlicher Weise zur Dihydroxylierung des C3-OH-Hauptepimers **118a** werden 1.39 g (2.585 mmol, 1 eq) des Alkens **118b** mit 324 μ l (25.8 μ mol, 0.01 eq) OsO_4 -Lösung (2.5 wt% in *tert.*-Butanol) und dem AD-Mix (bestehend aus 228 mg (0.258 mmol, 0.1 eq) $(DHQD)_2Pyr$, 1.07 g (7.75 mmol, 3.0 eq) Kaliumcarbonat, 2.55 g (7.75 mmol, 3.0 eq) Kaliumhexacyanoferrat und 246 mg (2.58 mmol, 1.0 eq) Methansulfonsäureamid) in 55 ml $tBuOH/H_2O$ (1:1) umgesetzt. Lösungsmittelgemisch zur säulenchromatographischen Reinigung: MTB:PE = 2:1 (*S,S*-Produkt) \rightarrow MTB_{pur} (*R,R*-Produkt).

Ausbeute: *R,R*-Produkt: 955 mg (1.76 mmol, 65%), farbloses, viskoses Öl
S,S-Produkt: 166 mg (0.29 mmol, 11%), farbloses, viskoses Öl
Summenformel: C₃₃H₄₈O₈ (572.33)

Daten für das R,R-Produkt:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +8.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.38-7.26 (m, 10H, Ar-H), 5.87-5.82 (m, 1H, H-12), 4.552 (s, 1H, CH₂-Ar), 4.549 (s, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (d, ²J=11.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.27 (d, ²J=11.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.13 (dd, ²J=11.8 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H, H-13_a), 4.07 (dd, ²J=11.8 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-13_b), 4.05-3.98 (m, 1H, H-7), 3.86 (bs, 1H, H-4), 3.76 (d, ³J=9.2 Hz, 1H, OH), 3.68 (dd, ³J=9.2 Hz, ³J=1.8 Hz, 1H, H-3), 3.63-3.54 (m, 2H, H-9/-10), 3.52 (d, ³J=4.5 Hz, 1H, OH), 2.78 (bs, 1H, OH), 2.45 (dd, ²J=14.2 Hz, ³J=9.8 Hz, 1H, H-6_a), 2.33 (dd, ³J=14.2 Hz, ³J=2.8 Hz, 1H, H-6_b), 1.93 (bs, 1H, OH), 1.64 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=7.3 Hz, ³J=3.4 Hz, 1H, H-8_a), 1.56 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H, H-8_b), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15/1.12 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.11 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 176.02 (4°, C-1), 139.58 (4°, C-5), 137.67/137.16 (4°, Ar-C), 128.85 (3°, C-12), 128.47/128.42/128.36/127.99 (3°, *o*/*m*-Ar-C), 127.94/127.88 (3°, *p*-Ar-C), 82.40 (3°, C-4), 80.90 (4°, C(CH₃)₃), 78.23 (3°, C-3), 73.77 (3°, C-9/-10), 72.80 (2°, CH₂-Ar), 70.70 (2°, CH₂-Ar), 70.52 (3°, C-9/-10), 68.79 (3°, C-7), 65.89 (2°, C-13), 46.75 (4°, C-2), 40.11 (2°, C-8), 35.65 (2°, C-6), 27.90 (1°, C(CH₃)₃), 22.37/21.87 (1°, C(CH₃)₂), 18.92 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3391 (bw), 2974 (w), 2931 (w), 1714 (m), 1496 (w), 1455 (m), 1391 (w), 1367 (m), 1254 (m), 1204 (w), 1135 (s), 1061 (s), 1028 (s), 940 (w), 848 (m), 734 (m), 697 (s).

MS (190°C) 527 (M⁺, -CHOHCH₃, 3), 471 (5), 409 (4), 364 (5), 346 (7), 303 (11), 299 (8), 291 (39), 282 (7), 274 (6), 255 (12), 237 (13), 213 (23), 197 (10), 184 (91), 174 (12), 165 (12), 151 (7), 137 (6), 121 (9), 117 (28), 107 (19), 101 (37), 91 (100), 83 (14), 79 (9).

HR-MS C₃₁H₄₃O₇ = M⁺-CHOHCH₃ ber.: 527.3009 gef.: 527.3011

ESI-MS C₃₃H₄₈O₈Na = M⁺+Na ber.: 595.3247 gef.: 595.3252

Daten für das S,S-Produkt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.42-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.91-5.82 (m, 1H, H-12), 4.55 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.54 (d, ²J=11.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.26 (d, ²J=11.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.14 (dd, ²J=11.8 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-13_a), 4.06 (dd, ²J=11.8 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-13_b), 4.03-3.93 (m, 1H, H-7), 3.85 (bs, 1H, H-4), 3.67 (bs, 1H, H-3), 3.55-3.49 (m, 2H, H-9/-10), 2.42 (dd, ²J=14.2 Hz, ³J=9.3 Hz, 1H, H-6_a), 2.36 (dd, ²J=14.2 Hz, ³J=4.1 Hz, 1H, H-6_b), 1.62-1.40 (m, 2H, H-8), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15/1.12 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.11 (d, ³J=6.1 Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

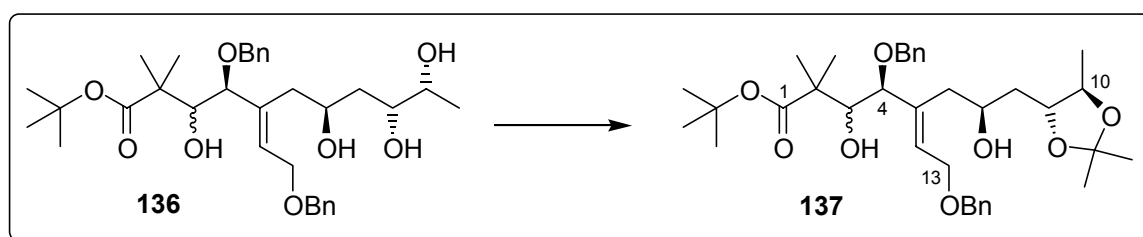
¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 176.00 (4°, C-1), 139.37 (4°, C-5), 137.60/137.14 (4°, Ar-C), 129.03 (3°, C-12), 128.52/128.49/128.38/128.05 (3°, *o*-/*m*-Ar-C), 127.97/127.94 (3°, *p*-Ar-C), 82.56 (3°, C-4), 80.90 (4°, C(CH₃)₃), 78.38 (3°, C-3), 75.80 (3°, C-9/-10), 72.87 (2°, CH₂-Ar), 71.31 (3°, C-7), 70.80 (3°, C-9/-10), 70.76 (2°, CH₂-Ar), 65.87 (2°, C-13), 46.65 (4°, C-2), 40.83 (2°, C-8), 35.94 (2°, C-6), 27.91 (1°, C(CH₃)₃), 22.36/21.97 (1°, C(CH₃)₂), 19.21 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR

3391 (bw), 2974 (w), 2927 (w), 1715 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1253 (m), 1136 (s), 1062 (s), 1028 (s), 940 (w), 848 (m), 734 (m), 697 (m).

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-tert.-butyl ester **137**



3.39 g (5.83 mmol, 1 eq) der diastereomeren Tetrole **136** werden in 58 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei rt nacheinander 2.15 ml (17.5 mmol, 3 eq) 2,2-Dimethoxypropan und 147 mg (0.58 mmol, 0.1 eq) PPTS gegeben. Nachdem für 1 h gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄). Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden die Rohprodukte einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:2) unterworfen. Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole **136** getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 3.37 g (5.50 mmol, 94%), farbloses Öl

Summenformel: C₃₆H₅₂O₈ (612.37)

Daten für das Hauptdiastereomer 137a:

Drehwert [α]_D²⁰ = +3.8° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.39-7.21 (m, 10H, Ar-H), 5.86 (dd, ³J=6.9 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-12), 4.57 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.54 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.41 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.22 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.18 (dd, ²J=12.2 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-13_a), 4.14 (dd, ²J=12.2 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-13_b), 4.04-3.94 (m, 1H, H-7), 3.87 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, H-3), 3.79-3.67 (m, 2H, H-9/-10), 3.70 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, H-4), 3.45 (bs, 1H, OH), 2.38 (dd, ²J=14.3 Hz, ³J=10.3 Hz, 1H, H-6_a), 2.23 (dd, ²J=14.3 Hz, ³J=2.2 Hz, 1H, H-6_b), 1.78 (bs, 1H, OH), 1.69 (ddd, ²J=14.2 Hz, ³J=8.7 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H, H-8_a), 1.59 (ddd, ²J=14.2 Hz, ³J=7.3 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H, H-8_b), 1.39/1.36 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (d, ³J=5.7 Hz, 3H, H-11), 1.19/1.13 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

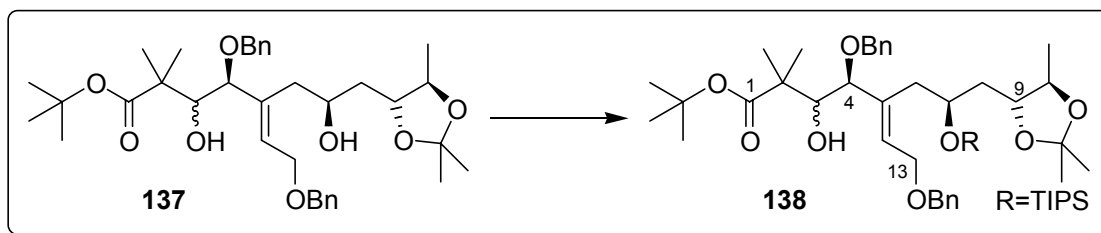
$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 176.38 (4°, C-1), 138.39 (4°, C-5), 137.94/137.63 (4°, Ar-C), 131.52 (3°, C-12), 128.62/128.43/128.13/127.86 (3°, <i>o-/m</i> -Ar-C), 127.77/127.57 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 108.00 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.49 (3°, C-4), 80.02 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.62/76.43 (3°, C-9/-10), 74.36 (3°, C-3), 72.60 (2°, CH_2 -Ar), 70.31 (2°, CH_2 -Ar), 68.29 (3°, C-7), 66.24 (2°, C-13), 46.16 (4°, C-2), 39.13 (2°, C-8), 35.16 (2°, C-6), 27.91 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.26/27.19 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.23/20.54 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.05 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.		
IR	3429 (bw), 2977 (w), 2932 (w), 2869 (w), 1724 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1379 (m), 1367 (m), 1308 (w), 1247 (m), 1136 (s), 1086 (s), 1070 (s), 1029 (m), 1000 (w), 932 (w), 907 (w), 853 (m), 750 (m), 700 (m).		
MS (180°C)	597 (M^+ , $-\text{CH}_3$, 1), 539 (M^+ , $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, 1), 433 (9), 340 (6), 332 (29), 326 (20), 301 (4), 290 (11), 273 (8), 255 (8), 238 (14), 224 (77), 201 (14), 195 (23), 181 (29), 174 (29), 166 (32), 143 (13), 117 (18), 108 (13), 101 (37), 95 (22), 91 (100), 83 (22).		
HR-MS	$\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_7 = \text{M}^+ - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$	ber.: 539.3009	gef.: 539.3001
ESI-MS	$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$	ber.: 635.3560	gef.: 635.3561

*Daten für das Nebendiastereomer 137b:***Drehwert** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.7^\circ$ (c=1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 7.37-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.86 (dd, $^3\text{J}=6.7$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 1H, H-12), 4.57 (d, $^2\text{J}=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.56 (d, $^2\text{J}=12.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.53 (d, $^2\text{J}=12.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.27 (d, $^2\text{J}=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.18 (dd, $^2\text{J}=12.2$ Hz, $^3\text{J}=6.7$ Hz, 1H, H-13 _a), 4.13 (dd, $^2\text{J}=12.2$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 1H, H-13 _b), 4.00-3.92 (m, 1H, H-7), 3.88 (d, $^3\text{J}=1.4$ Hz, 1H, H-4), 3.78-3.69 (m, 2H, H-3/-9), 3.69 (dq, $^3\text{J}=8.4$ Hz, $^3\text{J}=5.8$ Hz, 1H, H-10), 3.54 (bs, 1H, OH), 2.42 (dd, $^2\text{J}=14.1$ Hz, $^3\text{J}=3.4$ Hz, 1H, H-6 _a), 2.33 (dd, $^3\text{J}=14.1$ Hz, $^3\text{J}=9.5$ Hz, 1H, H-6 _b), 1.75 (bs, 1H, OH), 1.64-1.59 (m, 2H, H-8), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37/1.35 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, $^3\text{J}=5.8$ Hz, 3H, H-11), 1.15/1.14 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).		
------------------------------------	--	--	--

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 176.00 (4°, C-1), 138.88/138.01/137.39 (4°, C-5/Ar-C), 128.53 (3°, C-12), 128.41/128.40/128.31/127.94 (3°, <i>o-/m</i> -Ar-C), 127.81/127.73 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 107.85 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 82.24 (3°, C-4), 80.69 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.54/77.66/76.86 (3°, C-3/-9/-10), 72.58 (2°, CH_2 -Ar), 70.70 (2°, CH_2 -Ar), 68.66 (3°, C-7), 66.24 (2°, C-13), 46.98 (4°, C-2), 40.14 (2°, C-8), 35.92 (2°, C-6), 27.92 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.28/27.25 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22.39/21.68 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.08 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.		
IR	3435 (bw), 2979 (w), 2932 (w), 2870 (w), 1723 (s), 1497 (w), 1455 (m), 1368 (s), 1249 (m), 1136 (s), 1091 (s), 1069 (s), 1029 (w), 999 (w), 933 (w), 901 (w), 850 (m), 736 (m), 699 (m).		
MS (170°C)	597 (M^+ , $-\text{CH}_3$, 2), 434 (3), 332 (17), 326 (5), 273 (5), 253 (14), 237 (5), 224 (68), 201 (7), 195 (6), 181 (10), 166 (12), 143 (4), 117 (8), 108 (10), 101 (32), 95 (7), 91 (100), 83 (13), 77 (5).		
HR-MS	$\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_8 = \text{M}^+ - \text{CH}_3$	ber.: 597.3427	gef.: 597.3431
ESI-MS	$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$	ber.: 635.3560	gef.: 635.3586

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-tert.-butyl-ester **138**



3.076 g (5.02 mmol, 1 eq) der diastereomeren Diol **137** werden in 50 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C nacheinander 1.76 ml (15.06 mmol, 3.0 eq) 2,6-Lutidin und 2.02 ml (7.54 mmol, 1.5 eq) Tri-*iso*-propylsilyltriflat langsam zugetropft. Nachdem für 1 h bei 0°C gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Es wird einmal mit 1N HCl gewaschen und die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte werden säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:5). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole **137** getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 3.595 g (4.68 mmol), 93%, farbloses Öl

Summenformel: C₄₅H₇₂O₈Si (768.50)

Daten für das Hauptdiastereomer 138a:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +21.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.41-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.90 (dd, ³J=7.3 Hz, ³J=5.2 Hz, 1H, H-12), 4.60 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.54 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.41 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.31-4.21 (m, 1H, H-7), 4.25 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.25 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=7.3 Hz, 1H, H-13_a), 4.11 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=5.2 Hz, 1H, H-13_b), 3.89 (dd, ³J=9.2 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-3), 3.83-3.75 (m, 1H, H-9), 3.79 (d, ³J=9.2 Hz, 1H, H-4), 3.55 (dq, ³J=8.7 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.18 (bs, 1H, OH), 2.62 (dd, ²J=13.1 Hz, ³J=4.7 Hz, 1H, H-6_a), 2.34-2.24 (m, 1H, H-6_b), 1.77 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, H-8_a), 1.39-1.31 (m, 4H, H-8_b/O₂C(CH₃)₂), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.31 (s, 3H, O₂C(CH₃)₂), 1.20 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.18/1.11 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.10 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 175.84 (4°, C-1), 138.27/137.92 (4°, Ar-C), ~138.1 (4°, C-5), ~131.5 (3°, C-12), 128.50/128.39 (3°, *m*-Ar-C), 127.99/127.68 (3°, *o*-Ar-C), 127.64/127.39 (3°, *p*-Ar-C), 107.85 (4°, O₂C(CH₃)₂), ~85.2 (3°, C-4), 79.60 (4°, C(CH₃)₃), 79.19 (3°, C-9), 76.69 (3°, C-10), ~75.7 (3°, C-3), 72.37 (2°, CH₂-Ar), 70.44 (2°, CH₂-Ar), 69.18 (3°, C-7), 66.73 (2°, C-13), 46.92 (4°, C-2), 38.29 (2°, C-8), ~36.8 (2°, C-6), 27.93 (1°, C(CH₃)₃), 27.19/27.12 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.94/19.87 (1°, C(CH₃)₂), 18.24 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.62 (1°, C-11), 12.69 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC. Die Kohlenstoffatome C-3/-4/-5/-6/-12 geben keine definierten Signale, da mehrere Konformere nebeneinander vorliegen.

IR

3479 (bw), 2968 (m), 2940 (m), 2866 (m), 1725 (s), 1455 (m), 1381 (m), 1367 (m), 1308 (w), 1247 (w), 1157 (w), 1131 (m), 1089 (s), 1012 (w), 883 (w), 851 (w), 747 (m), 699 (m), 680 (w).

ESI-MS

C₄₅H₇₂O₈SiNa = M⁺+Na ber.: 791.4894 gef.: 791.4897

Daten für das Nebendiastereomer **138b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +40.5^\circ$ (c=1, CHCl₃)

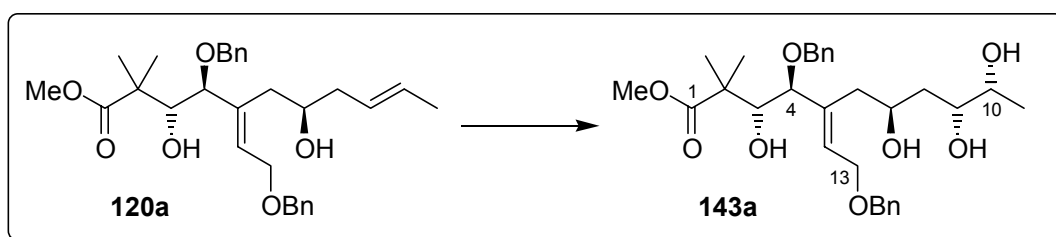
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.40-7.24 (m, 10H, Ar-H), 6.01-5.94 (m, 1H, H-12), 4.58 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.55 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.50 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.31-4.14 (m, 3H, H-7/-13), 4.22 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.90 (bs, 1H, H-4), 3.77 (ddd, ³J=10.3 Hz, ³J=8.6 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-9), 3.53 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.51 (dd, ³J=9.8 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-3), 3.26 (d, ³J=9.8 Hz, 1H, OH), 2.42 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=10.7 Hz, 1H, H-6_a), 2.19 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=4.1 Hz, 1H, H-6_b), 1.70 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-8_a), 1.38-1.32 (m, 1H, H-8_b), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33/1.24 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.17/1.05 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 175.89 (4°, C-1), 138.34/137.42 (4°, Ar-C), 135.87 (4°, C-5), 128.79/128.33/128.20/127.75 (3°, o,m-Ar-C), 127.76/127.58 (3°, p-Ar-C), 127.02 (3°, C-12), 107.74 (4°, O₂C(CH₃)₂), 80.61 (4°, C(CH₃)₃), 78.60/78.43 (3°, C-4/-9), 76.86/76.53 (3°, C-3/-10), 72.15 (2°, CH₂-Ar), 70.75 (2°, CH₂-Ar), 68.55 (3°, C-7), 66.61 (2°, C-13), 46.35 (4°, C-2), 39.34 (2°, C-8), 38.21 (2°, C-6), 27.91 (1°, C(CH₃)₃), 27.40/27.17 (1°, O₂C(CH₃)₂), 23.87/21.30 (1°, C(CH₃)₂), 18.24 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.85 (1°, C-11), 12.81 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 3544 (bw), 2941 (m), 2866 (m), 1714 (m), 1455 (m), 1367 (m), 1246 (w), 1134 (m), 1088 (s), 1028 (m), 1007 (m), 923 (w), 882 (m), 848 (w), 745 (m), 697 (m).

ESI-MS C₄₅H₇₂O₈SiNa = M⁺+Na ber.: 791.4894 gef.: 791.4925

Darstellung von 4-Benzoyloxy-5-(2-benzoyloxy-ethyliden)-3,7,9,10-tetrahydroxy-2,2-dimethyl-undecansäure-methyl-ester **143a**



Herstellung des AD-Mixes: 216 mg (0.245 mmol, 0.1 eq) (DHQD)₂PYR, 1.10 g (7.35 mmol, 3.0 eq) Kaliumcarbonat, 2.42 g (7.35 mmol, 3.0 eq) Kaliumhexacyanoferrat und 233 mg (2.45 mmol, 1.0 eq) Methansulfonsäureamid werden gut vermischt.

1.216 g (2.45 mmol, 1 eq) des Alkens **120a** werden in 25 ml *tert.*-Butanol gelöst und mit 25 ml H₂O versetzt. Nachdem die Lösung auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die portionsweise Zugabe des zuvor präparierten AD-Mixes. 307 µl (24.5 µmol, 0.01 eq) OsO₄-Lösung (2.5 wt% in *tert.*-Butanol) werden langsam zugetropft und die Reaktion wird für 15 h bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe eines Überschusses von 10%iger Natriumsulfit-Lsg. Nachdem für 1 h bei rt gerührt wurde, wird mit DCM und Wasser verdünnt und die wässrige Phase wird fünfmal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Die Rohprodukte werden durch Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 2:1 (*S,S*-Produkt) → MTB_{pur} (*R,R*-Produkt)).

Ausbeute: *R,R*-Produkt: 1.036 g (1.95 mmol, 80%), farbloses, viskoses Öl
S,S-Produkt: 176 mg (0.332 mmol, 13%), farbloses, viskoses Öl
Summenformel: C₃₀H₄₂O₈ (530.29)

Daten für das *R,R*-Produkt:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$ (c=1, CHCl₃)

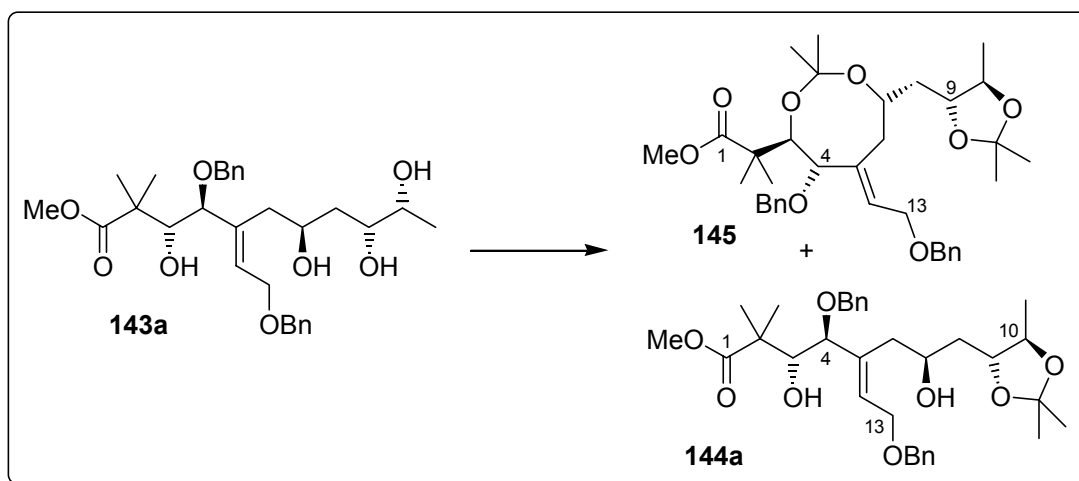
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.39-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.95-5.87 (m, 1H, H-12), 4.56 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.36 (d, ²J=10.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.15 (d, ²J=10.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.14 (dd, ²J=12.0 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-13_a), 4.10 (dd, ²J=12.0 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-13_b), 4.07-3.98 (m, 1H, H-7), 3.94 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, H-3), 3.69 (d, ³J=9.0 Hz, 1H, H-4), 3.62-3.53 (m, 2H, H-9/-10), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.44 (dd, ²J=14.3 Hz, ³J=10.3 Hz, 1H, H-6_a), 2.21-2.13 (m, 1H, H-6_b), 1.65-1.53 (m, 2H, H-8), 1.23/1.18 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.11 (d, ³J=5.9 Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 177.64 (4°, C-1), 138.41/137.71/137.66 (4°, C-5/Ar-C), 131.62 (3°, C-12), 128.49/128.21/128.18/127.95 (3°, *o*/*m*-Ar-C), 127.89/127.61 (3°, *p*-Ar-C), 86.29 (3°, C-4), 74.49 (3°, C-3), 73.54 (3°, C-9/-10), 72.76 (2°, CH₂-Ar), 70.68 (3°, C-9/-10), 70.46 (2°, CH₂-Ar), 68.36 (3°, C-7), 66.08 (2°, C-13), 51.94 (1°, OCH₃), 45.44 (4°, C-2), 39.44 (2°, C-8), 34.96 (2°, C-6), 23.96/18.91 (1°, C(CH₃)₂), 19.09 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3419 (bw), 2977 (w), 2946 (w), 1733 (m), 1497 (w), 1456 (m), 1394 (w), 1362 (w), 1328 (m), 1262 (m), 1193 (w), 1137 (m), 1059 (s), 1028 (s), 985 (m), 914 (w), 848 (m), 733 (m), 693 (m).

ESI-MS C₃₀H₄₂O₈Na = M⁺+Na ber.: 553.2777 gef.: 553.2762

Darstellung von 4-Benzoyloxy-5-(2-benzoyloxy-ethyliden)-3,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-methylester 144a



1.0 g (1.89 mmol, 1 eq) des Tetrols **143a** werden in 25 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden bei rt nacheinander 0.69 ml (5.67 mmol, 3 eq) 2,2-Dimethoxypropan und 47 mg (0.58 mmol, 0.1 eq) PPTS gegeben. Nachdem für 1 h gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, bevor die Trennung der Rohprodukte mittels Säulenchromatographie erfolgt (MTB:PE = 1:5 → 1:1).

Diol 144a :	<i>Ausbeute</i> :	0.701 g (1.23 mmol, 65%), farbloses Öl
	<i>Summenformel</i> :	C ₃₃ H ₄₆ O ₈ (570.32)
8-Ring 145 :	<i>Ausbeute</i> :	0.411 g (0.673 mmol, 35%), farbloses Öl
	<i>Summenformel</i> :	C ₃₆ H ₅₀ O ₈ (610.35)

Daten für das Diol 144a:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.39-7.21 (m, 10H, Ar-H), 5.95-5.87 (m, 1H, H-12), 4.57 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.55 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.36 (d, ²J=10.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.20-4.10 (m, 2H, H-13), 4.16 (d, ²J=10.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.05-3.98 (m, 1H, H-7), 3.97 (d, ³J=9.2 Hz, 1H, H-3), 3.79-3.69 (m, 2H, H-9/-10), 3.70 (d, ³J=9.2 Hz, 1H, H-4), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.40 (dd, ²J=14.4 Hz, ³J=10.5 Hz, 1H, H-6_a), 2.23-2.16 (m, 1H, H-6_b), 1.76 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=8.7 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H, H-8_a), 1.61 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=6.8 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-8_b), 1.39/1.37 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.25/1.18 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.22 (d, ³J=5.5 Hz, 3H, H-11).

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 177.80 (4°, C-1), 138.30/138.28 (4°, C-5/Ar-C), 132.31 (3°, C-12), 128.87/128.65/128.54/128.28 (3°, o-/m-Ar-C), 128.23/127.92 (3°, p-Ar-C), 108.57 (4°, O₂C(CH₃)₂), 86.85 (3°, C-4), 80.10/76.59 (3°, C-9/-10), 74.36 (3°, C-3), 73.04 (2°, CH₂-Ar), 70.75 (2°, CH₂-Ar), 68.99 (3°, C-7), 66.61 (2°, C-13), 51.77 (1°, OCH₃), 45.66 (4°, C-2), 38.64 (2°, C-8), 34.89 (2°, C-6), 27.64/27.56 (1°, O₂C(CH₃)₂), 24.58/18.98 (1°, C(CH₃)₂), 17.39 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR

3434 (bw), 2982 (w), 2935 (w), 2872 (w), 1730 (m), 1497 (w), 1454 (m), 1379 (m), 1369 (m), 1306 (w), 1243 (m), 1171 (w), 1138 (m), 1069 (s), 1028 (m), 996 (m), 932 (w), 869 (w), 834 (w), 738 (m), 698 (m).

ESI-MS

C₃₃H₄₆O₈Na = M⁺+Na ber.: 593.3090 gef.: 593.3079

Daten für den 8-Ring 145:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -58.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

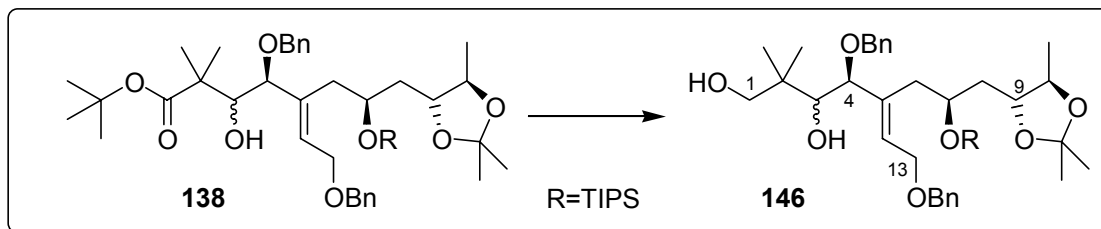
(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.40-7.20 (m, 10H, Ar-H), 5.84-5.71 (m, 1H, H-12), 4.57 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.54 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.27 (d, ²J=11.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.16 (dd, ²J=12.2 Hz, ³J=7.1 Hz, 1H, H-13_a), 4.12 (dd, ²J=12.2 Hz, ³J=5.8 Hz, 1H, H-13_b), 4.09 (d, ²J=11.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.05 (d, ³J=7.7 Hz, 1H, H-3), 3.99-3.90 (m, 1H, H-7), 3.86 (d, ³J=7.7 Hz, 1H, H-4), 3.64 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-10), 3.55 (ddd, ³J=9.9 Hz, ³J=8.5 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-9), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=10.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.14 (bd, ²J=13.4 Hz, 1H, H-6_b), 1.60 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-8_a), 1.48 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=9.9 Hz, ³J=3.1 Hz, 1H, H-8_b), 1.37/1.35/1.31/1.29 (s, 4x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.22 (d, ³J=5.9 Hz, 3H, H-11), 1.20/1.17 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 176.85 (4°, C-1), ~139.9 (4°, C-5), 138.28/138.25 (4°, Ar-C), ~129.3 (3°, C-12), 128.38/128.07/127.97/127.80 (3°, <i>o-/m</i> -Ar-C), 127.63/127.31 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 107.66 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 100.59 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), ~85.5 (3°, C-4), 78.57 (3°, C-9), 76.80 (3°, C-10), ~75.1 (3°, C-3), 72.49 (2°, CH_2 -Ar), 69.98 (2°, CH_2 -Ar), ~70.4 (3°, C-7), 66.16 (2°, C-13), 51.34 (1°, OCH_3), 46.07 (4°, C-2), 39.49 (2°, C-8), ~33.4 (2°, C-6), ~27.2/27.41/27.13/25.12 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.11/~19.7 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.01 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC. Die Kohlenstoffatome C-3/-4/-5/-6/-7/-12 geben keine definierten Signale, da mehrere Konformere nebeneinander vorliegen.		
IR	2981 (m), 2934 (w), 2864 (w), 1731 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1378 (m), 1282 (w), 1240 (m), 1205 (m), 1139 (s), 1119 (m), 1086 (s), 1072 (s), 1044 (s), 997 (m), 930 (w), 909 (w), 868 (m), 833 (w), 736 (m), 698 (m).		
MS (160°C)	595 (M^+ - CH_3 , 5), 480 (4), 422 (7), 389 (5), 372 (100), 344 (11), 331 (9), 314 (18), 273 (22), 264 (14), 255 (10), 223 (22), 213 (8), 199 (11), 195 (11), 181 (45), 173 (11), 165 (40), 149 (68), 129 (12), 123 (20), 115 (45), 109 (18), 95 (26).		
HR-MS	$\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{O}_8 = \text{M}^+ - \text{CH}_3$	ber.: 595.3271	gef.: 595.3271
ESI-MS	$\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$	ber.: 633.3403	gef.: 633.3401

9.4 Experimente zu Kapitel 5.3

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-1,3-diol **146**



Zu einer Suspension aus 150 mg (3.96 mmol, 3.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid in 9 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 1.01 g (1.32 mmol, 1 eq) der diastereomeren Ester **138** in 4.2 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1h auf rt erwärmt und weitere 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird wieder auf 0°C gekühlt, es werden 3.1 g festes Natriumfluorid zugegeben und die Reaktion wird vorsichtig durch Zutropfen einer Lösung aus 4.5 ml THF und 1.5 ml H₂O gequencht (anfangs heftige Gasentwicklung). Nach 15 min wird das Kühlbad entfernt und weitere 45 min bei rt gerührt. Die zunächst graue Suspension entfärbt sich während dieser Zeit und es setzt sich ein weißer Feststoff am Boden des Kolbens ab. Der Niederschlag wird über Celite abfiltriert und gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 842 mg (1.21 mmol, 91%), farbloses, viskoses Öl

Summenformel: C₄₁H₆₆O₇Si (698.46)

Daten für das Hauptdiastereomer 146a:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.39-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.86 (dd, ³J=7.8 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-12), 4.60 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.54 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.40 (d, ²J=10.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.27 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=7.8 Hz, 1H, H-13_a), 4.28 (d, ²J=10.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.20-4.11 (m, 1H, H-7), 4.10 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-13_b), 3.92 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, H-4), 3.76 (ddd, ³J=10.8 Hz, ³J=8.7 Hz, ³J=1.3 Hz, 1H, H-9), 3.55-3.44 (m, 2H, H-3/OH), 3.54 (dq, ³J=8.7 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-10), 3.48 (dd, ²J=11.6 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-1_a), 3.29 (dd, ²J=11.6 Hz, ³J=8.9 Hz, 1H, H-1_b), 2.86 (dd, ³J=8.9 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, OH), 2.52 (dd, ²J=12.9 Hz, ³J=4.0 Hz, 1H, H-6_a), 2.38-2.27 (m, 1H, H-6_b), 1.72 (dd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, H-8_a), 1.34 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=9.9 Hz, ³J=1.3 Hz, 1H, H-8_b), 1.33/1.32 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.19 (d, ³J=5.9 Hz, 3H, H-11), 1.03/0.87 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.02 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 138.16/137.09 (4°, Ar-C), ~137.4 (4°, C-5), ~131.5 (3°, C-12), 128.43/128.40/128.26/127.91/127.72 (3°, Ar-C), 107.95 (4°, O₂C(CH₃)₂), ~85.9 (3°, C-4), 79.32 (3°, C-9), 76.36 (3°, C-10), ~75.7 (3°, C-3), 72.58 (2°, CH₂-Ar), 70.97 (2°, C-1), 70.80 (2°, CH₂-Ar), 68.97 (3°, C-7), 66.63 (2°, C-13), 40.01 (4°, C-2), 38.05 (2°, C-8), ~36.6 (2°, C-6), 27.17/27.09 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.87/19.72 (1°, C(CH₃)₂), 18.15 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.54 (1°, C-11), 12.67 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC. Die Kohlenstoffatome C-3/-4/-5/-6/-12 geben keine definierten Signale, da mehrere Konformere nebeneinander vorliegen.

IR 3217 (bw), 2942 (w), 2866 (m), 1677 (w), 1597 (w), 1564 (w), 1455 (m), 1370 (w), 1345 (w), 1300 (w), 1242 (m), 1176 (m), 1087 (s), 1065 (s), 1006 (m), 924 (w), 882 (w), 845 (m), 776 (w), 746 (s), 697 (m).

ESI-MS $C_{41}H_{66}O_7SiNa = M^+ + Na$ ber.: 721.4476 gef.: 721.4482

Daten für das Nebendiastereomer 146b:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +30.8^\circ$ (c=1, $CHCl_3$)

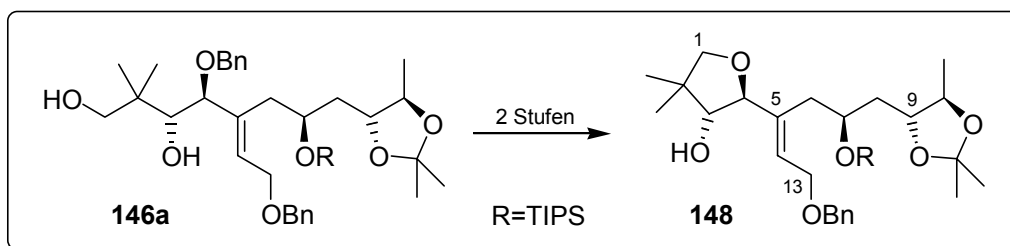
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.41-7.24 (m, 10H, Ar-H), 5.99 (t, $^3J=6.4$ Hz, 1H, H-12), 4.59 (d, $^2J=11.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.58 (d, $^2J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.51 (d, $^2J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.32-4.23 (m, 1H, H-7), 4.25 (d, $^2J=11.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.18 (d, $^3J=6.4$ Hz, 2H, H-13), 3.99 (bs, 1H, H-4), 3.77 (ddd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=1.4$ Hz, 1H, H-9), 3.55 (dq, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-10), 3.42 (s, 2H, H-1), 3.36 (bd, $^3J=4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.99 (bs, 1H, OH), 2.72 (d, $^3J=6.4$ Hz, 1H, OH), 2.44 (dd, $^2J=13.4$ Hz, $^3J=10.7$ Hz, 1H, H-6_a), 2.18 (dd, $^2J=13.4$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, 1H, H-6_b), 1.69 (ddd, $^2J=13.8$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=1.6$ Hz, 1H, H-8_a), 1.40 (ddd, $^2J=13.8$ Hz, $^3J=9.9$ Hz, $^3J=1.4$ Hz, 1H, H-8_b), 1.33/1.23 (s, 2x3H, $O_2C(CH_3)_2$), 1.19 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.07 (s, 21H, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), 0.89/0.88 (s, 2x3H, $C(CH_3)_2$), Zuordnung durch H,H-COSY.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 138.16 (4°, C-5), 137.07/136.78 (4°, Ar-C), 128.62/128.43/128.39 /127.69 (3°, o-/m-Ar-C), 128.04/127.67 (3°, p-Ar-C), 126.98 (3°, C-12), 107.81 (4°, $O_2C(CH_3)_2$), 78.66 (3°, C-9), 78.33 (3°, C-4), 77.68 (3°, C-3), 76.85 (3°, C-10), 72.48 (2°, CH_2 -Ar), 71.48 (2°, C-1), 70.85 (2°, CH_2 -Ar), 68.53 (3°, C-7), 66.52 (2°, C-13), 39.36 (2°, C-8), 39.17 (4°, C-2), 38.17 (2°, C-6), 27.38/27.16 (1°, $O_2C(CH_3)_2$), 23.38/19.97 (1°, $C(CH_3)_2$), 18.22 (1°, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), 16.82 (1°, C-11), 12.82 (3°, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), Zuordnung durch HMQC.

IR 3360 (bw), 2932 (m), 2865 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1379 (w), 1366 (m), 1233 (w), 1174 (m), 1087 (s), 1062 (s), 928 (w), 882 (m), 844 (w), 734 (m), 697 (m), 677 (m).

ESI-MS $C_{41}H_{66}O_7SiNa = M^+ + Na$ ber.: 721.4476 gef.: 721.4490

Darstellung von 2-[1-(2-Benzyloxy-ethyliden)-3-triisopropylsilanyloxy-4-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-butyl]-4,4-dimethyl-tetrahydro-furan-3-ol **148**



Stufe 1, Mesylatbildung: Eine Lösung von 30.5 mg (43.7 μmol , 1 eq) des Diols **146a** in 0.6 ml DCM wird auf 0°C gekühlt. Nacheinander werden 37 μl (0.26 mmol, 6.0 eq) Triethylamin, eine Spatelspitze DMAP und 10 μl (0.13 mmol, 3.0 eq) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Der Reaktionsverlauf kann weder mittels DC- (identische R_f -Werte) noch über GC-Analytik (Zersetzung) verfolgt werden. Nachdem für 2.5 h bei 0°C gerührt wurde, erfolgt die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:2) unterworfen und nach Konzentration sofort in der zweiten Stufe eingesetzt.

Stufe 2: Eine Lösung von 33.7 mg (43.4 μmol , 1 eq) des hergestellten Mesylats und 73 mg (0.43 mmol, 10 eq) Mercaptobenzothiazolthiol in 0.4 ml DMF wird auf 90°C erhitzt. Nachdem für 3 h bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:3) unterworfen.

Ausbeute: 10.5 mg (17.8 μmol), 41%(2 Stufen), farbloses Öl

Summenformel: C₃₄H₅₈O₆Si (590.40)

¹H-NMR

(400 MHz, CD₂Cl₂, mit TMS)

δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.88 (dd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H, H-12), 4.54 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.49 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.25-4.16 (m, 1H, H-7), 4.15 (dd, ²J=12.1 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H, H-13_a), 4.11 (dd, ²J=12.1 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H, H-13_b), 4.08 (d, ³J=7.6 Hz, 1H, H-4), 3.73-3.62 (m, 2H, H-3/-9), 3.66 (s, 2H, H-1), 3.57 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 2.50 (dd, ²J=13.3 Hz, ³J=5.7 Hz, 1H, H-6_a), 2.34 (dd, ²J=13.3 Hz, ³J=9.2 Hz, 1H, H-6_b), 2.02 (d, ³J=5.3 Hz, 1H, OH), 1.59 (ddd, ²J=14.1 Hz, ³J=10.2 Hz, ³J=2.8 Hz, 1H, H-8_a), 1.38 (ddd, ²J=14.1 Hz, ³J=9.0 Hz, ³J=1.6 Hz, 1H, H-8_b), 1.32 (s, 6H, O₂C(CH₃)₂), 1.19 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.05/1.06 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), Zuordnung durch H,H-COSY.

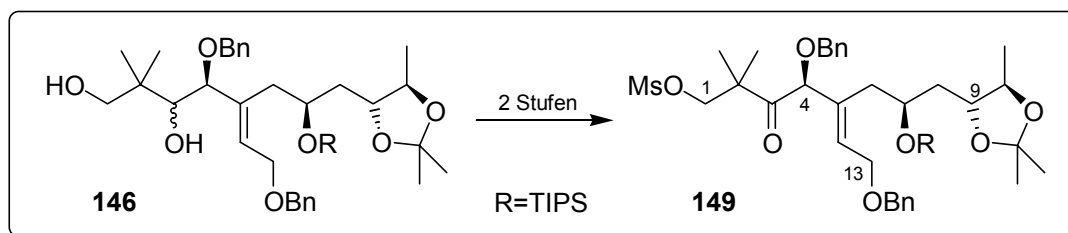
IR

3444 (bw), 2931 (m), 2892 (m), 2865 (m), 1496 (w), 1463 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1240 (m), 1176 (m), 1088 (s), 1062 (s), 1012 (m), 998 (m), 926 (w), 883 (m), 844 (w), 745 (m), 698 (m), 679 (m).

ESI-MS

C₃₄H₅₉O₆Si = M⁺+H ber.: 591.4081 gef.: 591.4067

Darstellung von Methansulfonsäure-4-benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-3-oxo-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octyl-ester **149**



Stufe 1, Mesylatbildung: Eine Lösung von 295 mg (0.422 mmol, 1 eq) der diastereomeren Diole **146** in 8.4 ml DCM wird auf 0°C gekühlt. Nacheinander werden 235 µl (1.69 mmol, 4.0 eq) Triethylamin, 5mg (0.04 mmol, 0.1 eq) DMAP und 65 µl (0.84 mmol, 2.0 eq) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Der Reaktionsverlauf kann weder mittels DC- (identische R_f -Werte) noch über GC-Analytik (Zersetzung) verfolgt werden. Nachdem für 1.5 h bei rt gerührt wurde erfolgt die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und Verdünnung durch Zugabe von MTB-Ether und H₂O. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:2) unterworfen und nach Konzentration sofort in der zweiten Stufe eingesetzt.

Stufe 2, Oxidation: 537 mg (1.27 mmol, 3.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 6.4 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen des in Stufe 1 hergestellten Mesylats, gelöst in 2 ml DCM, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1h auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:2). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole getrennt eingesetzt. Das entstandene Keton ist begrenzt lagerfähig und sollte spätestens wenige Tage nach der Darstellung umgesetzt werden.

Ausbeute: 306 mg (0.395 mmol), 94%(2 Stufen), farbloses, viskoses Öl

Summenformel: C₄₂H₆₆O₉SSi (774.42)

Daten für das Hydroxymesylat (1. Stufe, Nebendiastereomer):

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.46-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.99 (t, ³J=6.4 Hz, 1H, H-12), 4.59 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.58 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.52 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.30-4.23 (m, 1H, H-7), 4.22 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.20 (d, ²J=9.3 Hz, 1H, H-1_a), 4.18 (d, ²J=6.4 Hz, 2H, H-13), 3.97 (bs, 1H, H-4), 3.95 (d, ²J=9.3 Hz, 1H, H-1_b), 3.81-3.74 (m, 1H, H-9), 3.55 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.32 (bd, ³J=7.4 Hz, 1H, H-3), 2.94 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.48-2.39 (m, 1H, H-6_a), 2.44 (d, ³J=7.4 Hz, 1H, OH), 2.16 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=4.2 Hz, 1H, H-6_b), 1.68 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.4 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-8_a), 1.41 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=9.8 Hz, ³J=1.1 Hz, 1H, H-8_b), 1.34/1.23 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.07 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.95/0.88 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

Daten für das Ketomesylat (2. Stufe):

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +24.5^\circ$ (c=1, CHCl₃)

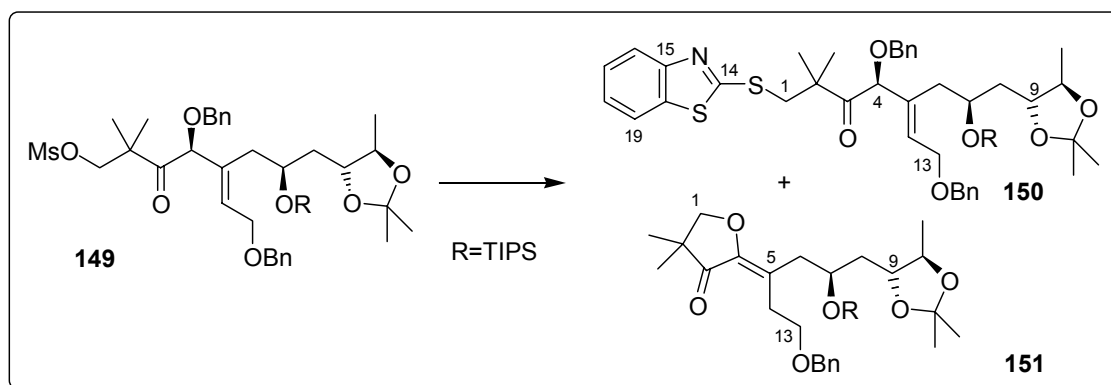
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, mit TMS)
 δ 7.44-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.95-5.89 (m, 1H, H-12), 4.62 (s, 1H, H-4), 4.56-4.50 (m, 2H, CH₂-Ar), 4.49 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.38 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.23-4.15 (m, 1H, H-7), 4.21 (s, 2H, H-1), 4.19 (dd, ²J=12.6 Hz, ³J=6.4 Hz, 1H, H-13_a), 4.14 (dd, ²J=12.6 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-13_b), 3.72 (ddd, ³J=10.3 Hz, ³J=8.5 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-9), 3.51 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 2.92 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.38 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=9.3 Hz, 1H, H-6_a), 2.37-2.31 (m, 1H, H-6_b), 1.61 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.3 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-8_a), 1.35 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=9.7 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-8_b), 1.31/1.23 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.25 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.14 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, mit TMS)
 δ 208.35 (4°, C-3), 138.81/137.74 (4°, Ar-C), 134.19 (4°, C-5), 131.00 (3°, C-12), 128.83/128.73/128.60/128.12 (3°, o-/m-Ar-C), 128.32/128.00 (3°, p-Ar-C), 108.06 (4°, O₂C(CH₃)₂), 85.31 (3°, C-4), 79.03 (3°, C-9), 77.23 (3°, C-10), 75.56 (2°, C-1), 72.89 (2°, CH₂-Ar), 72.11 (2°, CH₂-Ar), 69.07 (3°, C-7), 67.10 (2°, C-13), 48.45 (4°, C-2), 39.76 (2°, C-8), 39.04 (2°, C-6), 37.27 (1°, SO₂CH₃), 27.60/27.41 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.05/21.77 (1°, C(CH₃)₂), 18.47 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.11 (1°, C-11), 13.22 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 3031 (w), 2941 (m), 2866 (m), 1713 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1359 (s), 1240 (w), 1176 (s), 1089 (s), 1028 (w), 959 (s), 926 (w), 882 (m), 821 (w), 740 (m), 698 (m), 678 (m).

ESI-MS C₄₂H₆₆O₉SSi Na = M⁺+Na ber.: 797.4095 gef.: 797.4102

Darstellung von 1-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-3-on **150**



Eine Lösung von 254 mg (0.328 mmol, 1 eq) des Mesylats **149** in 1.3 ml DMF wird mit 620 mg (3.28 mmol, 10 eq) 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz³²⁴ versetzt. Nach Auflösung des Feststoffs erfolgt die Zugabe von 6.5 μ l (0.033 mmol, 0.1 eq) 15-Krone-5 und die Reaktionsmischung wird auf 65°C erhitzt. Nachdem für 18 h bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird die erkaltete Lösung mit DCM verdünnt und zweimal mit 2N NaOH-Lsg.

³²⁴ Darstellung: Zu einer Suspension aus 1 eq Natriumhydrid in THF wird bei 0°C 1 eq 2-Mercaptobenzothiazol gegeben. Nachdem innerhalb von 0.5 h auf RT erwärmt wurde erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels und der resultierende Feststoff wird 2 d im Hochvakuum getrocknet.

ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:10 \rightarrow 1:7 (P)) unterworfen. Bei Durchführung der Reaktion unter konzentrierteren Bedingungen erfolgt zusätzlich die Bildung des cyclischen Ethers **151**.

Ausbeute: 191 mg (0.226 mmol, 69%), gelbliches Öl
Summenformel: $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Si}$ (845.42)

Daten für das Keton 150:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.4^\circ$ (c=1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.81 (d, $^3\text{J}=8.0$ Hz, 1H, H-16/-19), 7.71 (d, $^3\text{J}=7.9$ Hz, 1H, H-16/-19), 7.41-7.21 (m, 12H, H-17/-18/Ar-H), 6.00 (dd, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^3\text{J}=6.2$ Hz, 1H, H-12), 4.65 (s, 1H, H-4), 4.55 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.54 (d, $^2\text{J}=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.49 (d, $^2\text{J}=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.41 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.23-4.13 (m, 1H, H-7), 4.20 (dd, $^2\text{J}=12.8$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 1H, H-13_a), 4.15 (dd, $^2\text{J}=12.8$ Hz, $^3\text{J}=6.2$ Hz, 1H, H-13_b), 3.79 (d, $^2\text{J}=13.0$ Hz, 1H, H-1_a), 3.74 (ddd, $^3\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=1.8$ Hz, 1H, H-9), 3.69 (d, $^2\text{J}=13.0$ Hz, 1H, H-1_b), 3.51 (dq, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=6.0$ Hz, 1H, H-10), 2.43-2.34 (m, 2H, H-6), 1.62 (ddd, $^2\text{J}=13.8$ Hz, $^3\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=2.2$ Hz, 1H, H-8_a), 1.35-1.31 (m, 1H, H-8_b), 1.34 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32/1.25 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (d, $^3\text{J}=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.06 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 209.10 (4° , C-3), 167.45 (4° , C-14), 153.02 (4° , C-15), 138.12/137.21 (4° , Ar-C), 135.33/134.19 (4° , C-5/-20), 130.45 (3° , C-12), 128.40/128.38/128.20/127.69 (3° , o-/m-Ar-C), 127.89/127.65 (3° , p-Ar-C), 125.95/124.16 (3° , C-17/-18), 121.39/120.92 (3° , C-16/-19), 107.72 (4° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 84.70 (3° , C-4), 78.58 (3° , C-9), 76.85 (3° , C-10), 72.38 (2° , CH_2 -Ar), 71.61 (2° , CH_2 -Ar), 68.46 (3° , C-7), 66.61 (2° , C-13), 49.47 (4° , C-2), 41.99 (2° , C-1), 39.33 (2° , C-8), 38.48 (2° , C-6), 27.42/27.18 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.24/24.00 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.26 (1° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 16.86 (1° , C-11), 12.78 (3° , $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch HMQC.

IR 2941 (m), 2891 (m), 2865 (m), 1710 (m), 1497 (w), 1456 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1309 (w), 1238 (m), 1174 (w), 1089 (s), 1028 (w), 994 (s), 924 (w), 882 (m), 844 (w), 754 (m), 698 (m), 678 (m).

ESI-MS $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Si} = \text{M}^+ + \text{H}$ ber.: 846.4257 gef.: 846.4266

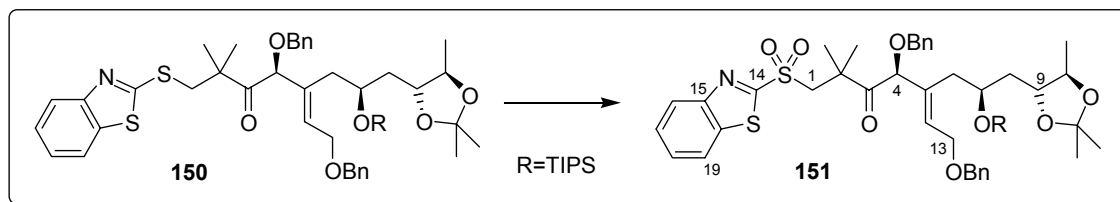
Daten für den cyclischen Ether 151:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , mit TMS)
 δ 7.36-7.23 (m, 5H, Ar-H), 4.51 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.36-4.27 (m, 1H, H-7), 3.99 (s, 2H, H-1), 3.79-3.71 (m, 1H, H-9), 3.64-3.48 (m, 2H, H-13), 3.58 (dq, $^3\text{J}=8.4$ Hz, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 1H, H-10), 2.96-2.84 (m, 2H, H-12), 2.58 (dd, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=5.0$ Hz, 1H, H-6_a), 2.46 (dd, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=9.2$ Hz, 1H, H-6_b), 1.53-1.47 (m, 2H, H-8), 1.32/1.31 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 3H, H-11), 1.13 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.08 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$).

IR 2963 (m), 2941 (m), 2866 (m), 1726 (m), 1633 (m), 1496 (w), 1462 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1270 (w), 1240 (m), 1172 (w), 1141 (m), 1091 (s), 1061 (s), 999 (s), 968 (m), 923 (w), 882 (m), 844 (w), 746 (m), 697 (m), 678 (m).

ESI-MS $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 611.3744 gef.: 611.3755

Darstellung von 1-(Benzothiazol-2-sulfonyl)-4-benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-3-on **151**



91 mg (0.107 mmol, 1 eq) Sulfid **150** werden in 1 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 13 mg (0.011 mmol, 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 70 μl (0.54 mmol, 5.0 eq) H_2O_2 (30%ige Lösung) wird zugetropft. Es wird langsam auf rt erwärmt und 7 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und einmaliges Waschen mit H_2O . Nach viermaliger Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 80 mg (0.091 mmol, 85%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{NO}_8\text{S}_2\text{Si}$ (877.41)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21^\circ$ ($c=0.5$, CHCl_3)

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

δ 8.19-8.12 (m, 1H, H-16/-19), 8.02-7.99 (m, 1H, H-16/-19), 7.66-7.53 (m, 2H, H-17/-18), 7.42-7.20 (m, 10H, Ar-H), 6.00 (dd, $^3J=6.3$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-12), 4.78 (s, 1H, H-4), 4.59 (d, $^2J=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.56 (d, $^2J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.50 (d, $^2J=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.48 (d, $^2J=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.26-4.13 (m, 1H, H-7), 4.23 (d, $^2J=14.4$ Hz, 1H, H-1_a), 4.20 (dd, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-13_a), 4.16 (dd, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-13_b), 3.92 (d, $^2J=14.4$ Hz, 1H, H-1_b), 3.74 (ddd, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=1.4$ Hz, 1H, H-9), 3.50 (dq, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-10), 2.49-2.42 (m, 1H, H-6_a), 2.36 (dd, $^2J=13.6$ Hz, $^3J=10.1$ Hz, 1H, H-6_b), 1.64 (ddd, $^2J=13.8$ Hz, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, 1H, H-8_a), 1.46/1.44 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (ddd, $^2J=13.8$ Hz, $^3J=9.7$ Hz, $^3J=1.4$ Hz, 1H, H-8_b), 1.32/1.23 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.06 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch H,H-COSY.

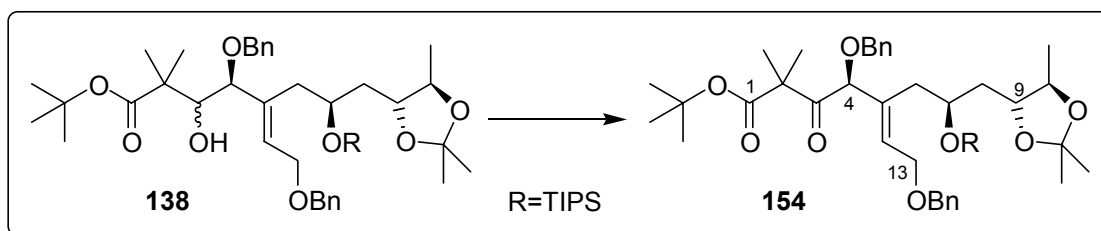
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 206.89 (4°, C-3), 167.68 (4°, C-14), 152.51 (4°, C-15), 138.17/137.31/136.71 (4°, C-20/Ar-C), 134.54 (4°, C-5), 129.98 (3°, C-12), 128.39/128.19/127.73 (3°, o-/m-Ar-C), 127.92/127.86 (3°, p-Ar-C), 127.66/127.56 (3°, C-17/-18), 125.40/122.32 (3°, C-16/-19), 107.71 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.26 (3°, C-4), 78.61 (3°, C-9), 76.86 (3°, C-10), 72.35 (2°, CH_2 -Ar), 71.83 (2°, CH_2 -Ar), 68.41 (3°, C-7), 66.57 (2°, C-13), 62.94 (2°, C-1), 47.51 (4°, C-2), 39.34 (2°, C-8), 38.52 (2°, C-6), 27.41/27.17 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.10/24.91 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.26 (1°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 16.86 (1°, C-11), 12.75 (3°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch HMQC.

IR 2941 (m), 2865 (m), 1713 (m), 1497 (w), 1456 (m), 1424 (w), 1378 (m), 1368 (m), 1329 (s), 1238 (m), 1173 (w), 1150 (s), 1087 (s), 1026 (m), 1012 (m), 923 (w), 882 (m), 851 (w), 760 (m), 743 (m), 731 (m), 698 (m), 678 (m).

ESI-MS $\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{NO}_8\text{S}_2\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 900.3975 gef.: 900.3955

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-3-oxo-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octansäure-tert.-butyl ester **154**



110 mg (0.26 mmol, 2.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 1 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 100 mg (0.13 mmol, 1 eq) der diastereomeren Alkohole **138**, gelöst in 0.3 ml DCM, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10).

Ausbeute: 93.5 mg (0.122 mmol, 94%), farbloses Öl

Summenformel: C₄₅H₇₀O₈Si (766.48)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +16.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

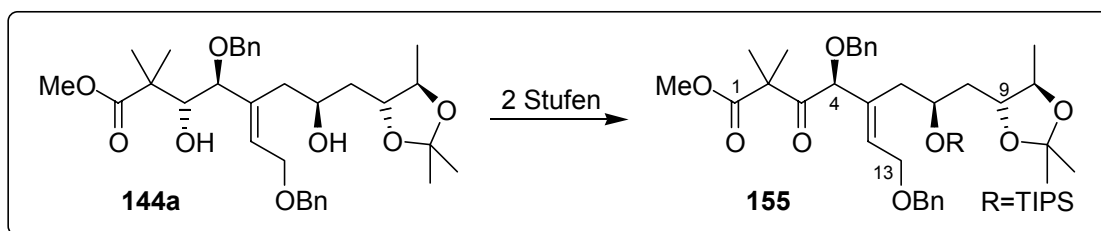
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.41-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.93 (t, ³J=6.4 Hz, 1H, H-12), 4.56 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.53-4.45 (m, 2H, CH₂-Ar), 4.49 (s, 1H, H-4), 4.39 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.25-4.15 (m, 1H, H-7), 4.17 (d, ³J=6.4 Hz, 2H, H-13), 3.78-3.70 (m, 1H, H-9), 3.46 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 2.65 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=3.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.38 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, H-6_b), 1.57 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.4 Hz, ³J=1.4 Hz, 1H, H-8_a), 1.43-1.36 (m, 1H, H-8_b), 1.38/1.26 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32/1.25 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.14 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.05 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 205.97 (4°, C-3), 172.12 (4°, C-1), 138.16/136.97 (4°, Ar-C), 135.40 (4°, C-5), 128.36/128.23 (3°, m-Ar-C), 128.21 (3°, C-12), 127.82/127.72 (3°, o-Ar-C), 127.68/127.63 (3°, p-Ar-C), 107.66 (4°, O₂C(CH₃)₂), 84.92 (3°, C-4), 81.02 (4°, C(CH₃)₃), 78.54 (3°, C-9), 76.79 (3°, C-10), 72.17 (2°, CH₂-Ar), 71.61 (2°, CH₂-Ar), 67.97 (3°, C-7), 66.40 (2°, C-13), 54.56 (4°, C-2), 39.29 (2°, C-8), 39.21 (2°, C-6), 27.83 (1°, C(CH₃)₃), 27.47/27.16 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.44/21.96 (1°, C(CH₃)₂), 18.20 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.80 (1°, C-11), 12.74 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 2970 (m), 2940 (m), 2892 (m), 2866 (m), 1743 (w), 1713 (s), 1587 (w), 1498 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1367 (m), 1245 (m), 1143 (s), 1089 (s), 1028 (m), 1012 (m), 924 (w), 882 (m), 847 (m), 737 (m), 746 (s), 697 (m), 677 (m).

ESI-MS C₄₅H₇₀O₈SiNa = M⁺+Na ber.: 789.4738 gef.: 789.4709

Darstellung von 4,7-Bis-benzyloxy-2,2-dimethyl-3-oxo-5-[2-triisopropylsilyloxy-3-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-propyl]-hept-5-enon-säure-methylester **155**



1. Stufe, Silylschützung: 0.679 g (1.19 mmol, 1 eq) des Diols **144a** werden in 12 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0°C nacheinander 0.42 ml (3.57 mmol, 3.0 eq) 2,6-Lutidin und dann 0.48 ml (1.79 mmol, 1.5 eq) Tri-*iso*-propylsilyltriflat langsam zugetropft. Nachdem für 2 h bei 0°C gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Es wird einmal mit 1N HCl gewaschen und die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:5). Es werden 0.761 g (1.05 mmol, 88%) des TIPS-Ethers als farbloses Öl isoliert.

2. Stufe, Oxidation: 190 mg (0.44 mmol, 2.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 3.4 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 170 mg (0.22 mmol, 1 eq) des hergestellten Silylethers, gelöst in 1 ml DCM, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:5). Es werden 150 mg (0.208 mmol, 93%) des Ketons **155** als farbloses Öl isoliert.

Spektroskopische Daten für den Alkohol (1. Stufe):

Summenformel: C₄₂H₆₆O₈Si (726.45)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +11.6^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.38-7.19 (m, 10H, Ar-H), 5.88 (dd, ³J=7.7 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-12), 4.59 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.51 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.31 (d, ²J=10.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.29-4.21 (m, 1H, H-7), 4.24 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=7.7 Hz, 1H, H-13_a), 4.14 (d, ²J=10.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.07 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-13_b), 3.94 (dd, ³J=9.7 Hz, ³J=7.1 Hz, 1H, H-3), 3.81-3.73 (m, 1H, H-9), 3.73 (d, ³J=9.7 Hz, 1H, H-4), 3.59 (bd, ³J=7.1 Hz, 1H, OH), 3.54 (dq, ³J=8.8 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (dd, ²J=13.0 Hz, ³J=4.9 Hz, 1H, H-6_a), 2.29-2.20 (m, 1H, H-6_b), 1.74 (dd, ²J=13.9 Hz, ³J=10.9 Hz, 1H, H-8_a), 1.39-1.28 (m, 1H, H-8_b), 1.33 (s, 6H, O₂C(CH₃)₂), 1.20/1.14 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 176.86 (4°, C-1), 138.20/137.85/137.13 (4°, C-5/Ar-C), 132.55 (3°, C-12), 128.53/128.39 (3°, *m*-Ar-C), 127.96/127.67 (3°, *o*-Ar-C), 127.66/127.43 (3°, *p*-Ar-C), 107.89 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.07 (3°, C-4), 79.51 (3°, C-9), 77.20 (3°, C-10), 74.63 (3°, C-3), 72.43 (2°, CH_2 -Ar), 70.56 (2°, CH_2 -Ar), 69.29 (3°, C-7), 66.65 (2°, C-13), 51.02 (1°, OCH_3), 45.68 (4°, C-2), 37.66 (2°, C-8), 35.83 (2°, C-6), 27.11/27.11 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.32/17.29 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.20 (1°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 16.50 (1°, C-11), 12.65 (3°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch HMQC.

IR 3479 (bw), 2943 (m), 2891 (m), 2866 (m), 1733 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1369 (m), 1306 (w), 1245 (m), 1175 (w), 1131 (m), 1085 (s), 1069 (s), 1029 (m), 1011 (m), 996 (m), 922 (m), 882 (m), 844 (w), 801 (w), 744 (m), 697 (m), 677 (m).

ESI-MS $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 749.4425 gef.: 749.4429

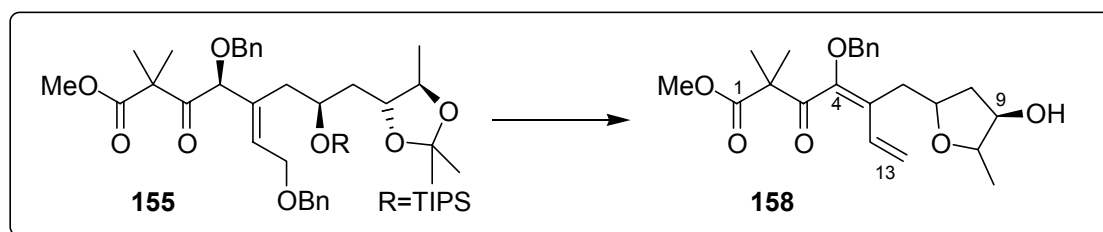
Spektroskopische Daten für das Keton 155 (2. Stufe):

Summenformel: $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Si}$ (724.44)

IR 3443 (m), 2892 (m), 2866 (m), 1733 (w), 1717 (s), 1497 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1367 (m), 1243 (m), 1148 (m), 1090 (s), 1028 (m), 1012 (m), 924 (w), 882 (m), 846 (w), 802 (w), 736 (m), 698 (m), 677 (m).

ESI-MS $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 747.4268 gef.: 747.4261

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(4-hydroxy-5-methyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-hepta-4,6-dienon-säure-methyl-ester 158



74 mg (0.116 mmol, 1 eq) Silylether **155** werden in 1.2 ml THF gelöst und mit 0.23 ml HF•Pyridin-Komplex (70%ige Lösung in Pyridin) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 50°C erwärmt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether/ H_2O . Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:2).

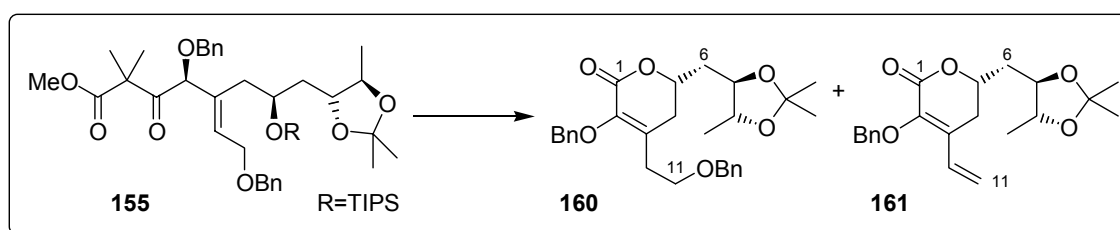
Ausbeute: 8.2 mg (20.4 μmol , 18%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (402.20)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.43-7.22 (m, 5H, Ar-H), 6.87 (dd, $^3\text{J}=17.7$ Hz, $^3\text{J}=10.9$ Hz, 1H, H-12), 5.27 (dd, $^3\text{J}=17.7$ Hz, $^2\text{J}=1.0$ Hz, 1H, H-13_a), 5.16 (dd, $^3\text{J}=10.9$ Hz, $^2\text{J}=1.0$ Hz, 1H, H-13_b), 4.92 (d, $^2\text{J}=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.65 (d, $^2\text{J}=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.55-4.47 (m, 1H, H-7), 3.84 (ddd, $^3\text{J}=12.3$ Hz, $^3\text{J}=5.8$ Hz, $^3\text{J}=3.5$ Hz, 1H, H-9), 3.70-3.62 (m, 1H, H-10), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (dd, $^2\text{J}=17.2$ Hz, $^3\text{J}=7.4$ Hz, 1H, H-6_a), 2.23 (d, $^2\text{J}=17.2$ Hz, 1H, H-6_b), 2.09-1.99 (m, 1H, H-8_a), 1.39 (ddd, $^2\text{J}=13.3$ Hz, $^3\text{J}=3.5$ Hz, $^3\text{J}=1.3$ Hz, 1H, H-8_b), 1.32/1.30 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

IR	3524 (bw), 2930 (m), 1726 (s), 1646 (w), 1498 (w), 1455 (m), 1435 (w), 1384 (w), 1321 (w), 1271 (m), 1173 (m), 1150 (m), 1113 (s), 1083 (s), 1025 (s), 998 (m), 909 (m), 875 (w), 769 (w), 734 (m), 698 (s).		
MS	370 (M^+ -MeOH, 4), 297 (4), 251 (5), 240 (40), 225 (55), 165 (9), 147 (10), 139 (15), 129 (22), 122 (16), 105 (48), 101 (29), 91 (100), 83 (28), 77 (31), 69 (15), 57 (13).		
HR-MS	$C_{22}H_{26}O_5 = M^+$ -MeOH	ber.: 370.1780	gef.: 370.1780
ESI-MS	$C_{23}H_{30}O_6Na = M^+$ +Na	ber.: 425.1940	gef.: 425.1939

*Darstellung von 3-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyl)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-pyran-2-on **160***



50.9 mg (70.3 μ mol, 1.0 eq) Silylether **155** werden in 0.5 ml THF gelöst und mit 10 μ l Wasser versetzt. Nach Zutropfen von 211 μ l (0.211 mmol, 3.0 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) wird 4 h bei rt gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht und mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte (MTB:PE = 1:5 \rightarrow 1:2). Neben dem Lacton **160** werden 11.8 mg (32.9 μ mol, 47%, farbloses Öl) Dien **161** isoliert.

Ausbeute: 7.9 mg (16.9 μ mol, 24%), farbloses Öl

Summenformel: $C_{28}H_{34}O_6$ (466.24)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.41-7.24 (m, 10H, Ar-H), 5.05 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.83 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.38-4.49 (m, 1H, H-5), 4.44 (d, $^2J=12.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.41 (d, $^2J=12.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 3.80 (ddd, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, 1H, H-7), 3.68 (dq, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-8), 3.49-3.37 (m, 2H, H-11), 2.54-2.36 (m, 4H, H-4/-10), 1.92 (ddd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=9.1$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, 1H, H-6_a), 1.62 (ddd, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, 1H, H-6_b), 1.40/1.37 (s, 2x3H, $O_2C(CH_3)_2$), 1.27 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-9), Zuordnung durch H,H-COSY.

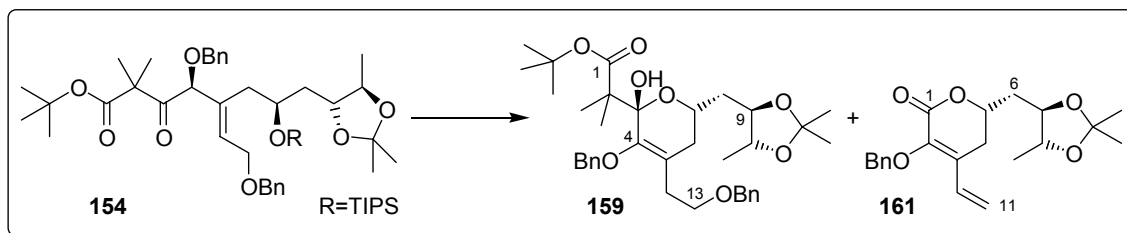
IR 2982 (m), 2931 (m), 2864 (m), 1720 (s), 1652 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1378 (m), 1368 (m), 1308 (w), 1238 (m), 1154 (s), 1087 (s), 1029 (m), 997 (m), 930 (m), 870 (w), 839 (w), 780 (w), 733 (m), 697 (s).

MS (200°C) 466 (M^+ , 6), 451 (19), 375 (14), 361 (5), 317 (9), 290 (6), 269 (10), 244 (6), 212 (11), 181 (21), 149 (7), 127 (7), 115 (9), 91 (100), 83 (6), 65 (7).

HR-MS $C_{28}H_{34}O_6 = M^+$ ber.: 466.2355 gef.: 466.2354

ESI-MS $C_{28}H_{34}O_6Na = M^+$ +Na ber.: 489.2253 gef.: 489.2246

*Darstellung von 3-Benzyloxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-4-vinyl-5,6-dihydro-pyran-2-on **161***



Variante A: 49.9 mg (65.1 μmol , 1.0 eq) Silylether **154** werden in 0.65 ml THF gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 85 μl (85 μmol , 1.3 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) wird 1.5 h bei 0°C gerührt, bevor weitere 85 μl TBAF-Lsg. zugetropft werden. Nach insgesamt 2.5 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht und mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte (MTB:PE = 1:5). Es werden 3.4 mg (5.6 μmol , 9%, farbloses Öl) Lactol **159** und 12.5 mg (34.9 μmol , 54%, farblose Flüssigkeit) Lacton **161** isoliert.

Variante B: 42 mg (54.8 μmol , 1.0 eq) Silylether **154** werden in 1.1 ml DMF gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 244 μl (110 μmol , 2.0 eq) TASF-Lsg. (0.45 M in DMF) wird 24 h bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht und mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:5). Es werden 9.6 mg (26.8 μmol , 49%, farblose Flüssigkeit) Lacton **161** isoliert.

Summenformel: Lactol **159**: $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_8$ (610.35)
Lacton **161**: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (358.18)

*Spektroskopische Daten für das Lactol **159**:*

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.42-7.21 (m, 10H, Ar-H), 5.40 (bs, 1H, OH), 5.16 (d, $^2J=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.58 (d, $^2J=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.44 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.25-4.18 (m, 1H, H-7), 3.73-3.64 (m, 2H, H-9/-10), 3.51 (dt, $^2J=9.3$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, 1H, H-13_a), 3.40 (dt, $^2J=9.3$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, 1H, H-13_b), 2.56 (dt, $^2J=13.6$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, 1H, H-12_a), 2.31 (dt, $^2J=13.6$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, 1H, H-12_b), 2.08 (dd, $^2J=16.6$ Hz, $^3J=11.0$ Hz, 1H, H-6_{ax}), 1.99 (dd, $^2J=16.6$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 1.67-1.57 (m, 2H, H-8), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41/1.38 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40/1.13 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, $^3J=5.6$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 176.99 (4°, C-1), 148.45 (4°, C-4), 138.41/138.21 (4°, Ar-C), 128.31/128.27 (3°, *m*-Ar-C), 127.89/127.58 (3°, *o*-Ar-C), 127.52/127.47 (3°, *p*-Ar-C), 123.61 (4°, C-5), 107.75 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 99.82 (4°, C-3), 81.20 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.74/76.92 (3°, C-9/-10), 75.53 (2°, CH_2 -Ar), 72.69 (2°, CH_2 -Ar), 68.25 (2°, C-13), 65.35 (3°, C-7), 50.66 (4°, C-2), 37.98 (2°, C-8), 35.07 (2°, C-6), 29.99 (2°, C-12), 28.03 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.35/27.32 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22.76/20.88 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.12 (1°, C-11), Zuordnung durch HMBC, HSQC.

IR 3407 (bw), 2980 (m), 2932 (m), 2870 (m), 1742 (m), 1690 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1367 (m), 1297 (m), 1245 (m), 1217 (m), 1130 (s), 1091 (s), 1074 (s), 1000 (m), 930 (w), 847 (m), 733 (m), 697 (m).

ESI-MS $C_{36}H_{50}O_8Na = M^+ + Na$ ber.: 633.3403 gef.: 633.3395

Spektroskopische Daten für das Lacton 161:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 7.46-7.23 (m, 5H, Ar-H), 6.93 (dd, $^3J=17.7$ Hz, $^3J=10.9$ Hz, 1H, H-10), 5.44 (d, $^3J=17.7$ Hz, 1H, H-11_a), 5.39 (d, $^3J=10.9$ Hz, 1H, H-11_b), 5.14 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.94 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.57 (dddd, $^3J=11.7$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.83 (ddd, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, 1H, H-7), 3.70 (dq, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-8), 2.61 (dd, $^2J=17.1$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.48 (dd, $^2J=17.1$ Hz, $^3J=11.7$ Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.98 (ddd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, 1H, H-6_a), 1.70 (ddd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=10.0$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H, H-6_b), 1.41/1.37 (s, 2x3H, $O_2C(CH_3)_2$), 1.28 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, mit TMS)
 δ 162.19 (4°, C-1), 139.58 (4°, Ar-C), 136.59/134.29 (4°, C-2/-3), 129.88 (3°, C-10), 128.68/128.48 (3°, *o,m*-Ar-C), 128.28 (3°, *p*-Ar-C), 119.91 (2°, C-11), 108.33 (4°, $O_2C(CH_3)_2$), 78.03 (3°, C-7), 77.20 (3°, C-8), 74.46 (3°, C-5), 74.43 (2°, CH_2 -Ar), 37.91 (2°, C-6), 29.24 (2°, C-4), 27.36/27.27 (1°, $O_2C(CH_3)_2$), 17.13 (1°, C-9), Zuordnung durch HMQC.

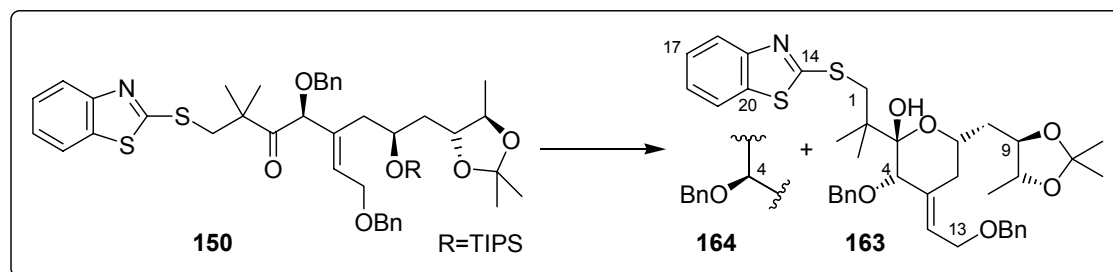
IR 2980 (m), 2932 (w), 2885 (w), 1703 (s), 1625 (w), 1593 (w), 1455 (w), 1378 (m), 1368 (m), 1323 (w), 1238 (m), 1217 (m), 1163 (s), 1121 (m), 1090 (s), 1039 (m), 999 (m), 965 (m), 932 (m), 871 (m), 842 (m), 757 (w), 729 (m), 698 (m).

MS (120°C) 358 (M^+ , 2), 343 (M^+ , - CH_3 , 7), 300 (3), 267 (4), 209 (6), 183 (2), 135 (3), 115 (4), 91 (100), 81 (3).

HR-MS $C_{21}H_{26}O_5 = M^+$ ber.: 358.1780 gef.: 358.1780

ESI-MS $C_{21}H_{26}O_5Na = M^+ + Na$ ber.: 381.1678 gef.: 381.1688

*Darstellung von 2-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol **163***



19.8 mg (23.4 μ mol, 1 eq) Silylether **150** werden in 0.25 ml THF und 10 μ l H_2O gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 70 μ l (70 μ mol, 3.0 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) wird langsam auf rt erwärmt. Nach 1 h werden 70 μ l (70 μ mol, 3.0 eq) und nach 2, 3, 4 und 5 h jeweils weitere 23 μ l (23 μ mol, 1.0 eq) TBAF-Lsg. zugetropft. Nachdem insgesamt 6 h gerührt wurde, wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht und mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die

vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte (MTB:PE = 1:3). Neben dem Hauptprodukt werden 2.0 mg (2.9 μmol , 12%) des C-4 epimerisierten Lactols **164** als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 10.7 mg (15.5 μmol), 66%, farbloses Öl
Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{S}_2$ (689.28)

Spektroskopische Daten für das Lactol 163:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.0^\circ$ (c=1, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.78 (d, $^3\text{J}=7.9$ Hz, 1H, H-16/-19), 7.68 (d, $^3\text{J}=7.5$ Hz, 1H, H-16/-19), 7.40-7.20 (m, 12H, H-17/-18/Ar-H), 5.75 (ddd, $^3\text{J}=6.7$ Hz, $^3\text{J}=6.5$ Hz, $^4\text{J}=1.6$ Hz, 1H, H-12), 4.57 (d, $^2\text{J}=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.52 (d, $^2\text{J}=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.518 (d, $^2\text{J}=11.7$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.42 (bs, 1H, OH), 4.27 (d, $^2\text{J}=11.7$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.18 (dd, $^2\text{J}=12.2$ Hz, $^3\text{J}=6.7$ Hz, 1H, H-13_a), 4.13 (dd, $^2\text{J}=12.2$ Hz, $^3\text{J}=6.5$ Hz, 1H, H-13_b), 3.94 (d, $^2\text{J}=13.7$ Hz, 1H, H-1_a), 3.83-3.73 (m, 1H, H-7), 3.72 (s, 1H, H-4), 3.51 (dq, $^3\text{J}=8.4$ Hz, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 1H, H-10), 3.49-3.41 (m, 1H, H-9), 3.39 (d, $^2\text{J}=13.7$ Hz, 1H, H-1_b), 2.36 (dd, $^2\text{J}=13.2$ Hz, $^3\text{J}=2.1$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.12-2.01 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.62-1.53 (m, 2H, H-8), 1.31/1.24 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.28/1.15 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (d, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 170.37 (4°, C-14), 152.68 (4°, C-15), 138.17/137.80 (4°, Ar-C), 136.10/134.74 (4°, C-5/-20), 128.43/128.30 (3°, *m*-Ar-C), 128.07/127.79 (3°, *o*-Ar-C), 127.69/127.57 (3°, *p*-Ar-C), 126.85 (3°, C-12), 126.03/124.02 (3°, C-17/-18), 120.91/120.86 (3°, C-16/-19), 107.79 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 99.73 (4°, C-3), 82.11 (3°, C-4), 78.98 (3°, C-9), 76.86 (3°, C-10), 72.03 (2°, CH_2 -Ar), 69.54 (2°, CH_2 -Ar), 68.28 (3°, C-7), 65.09 (2°, C-13), 43.59 (4°, C-2), 42.97 (2°, C-1), 38.77 (2°, C-8), 30.75 (2°, C-6), 27.20/27.18 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 22.88/22.60 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.09 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3459 (bw), 3029 (w), 2980 (m), 2871 (m), 1715 (w), 1496 (w), 1455 (m), 1427 (m), 1379 (m), 1368 (m), 1309 (w), 1238 (m), 1216 (m), 1170 (w), 1087 (s), 1048 (s), 1027 (s), 991 (s), 931 (w), 860 (w), 752 (s), 697 (s).

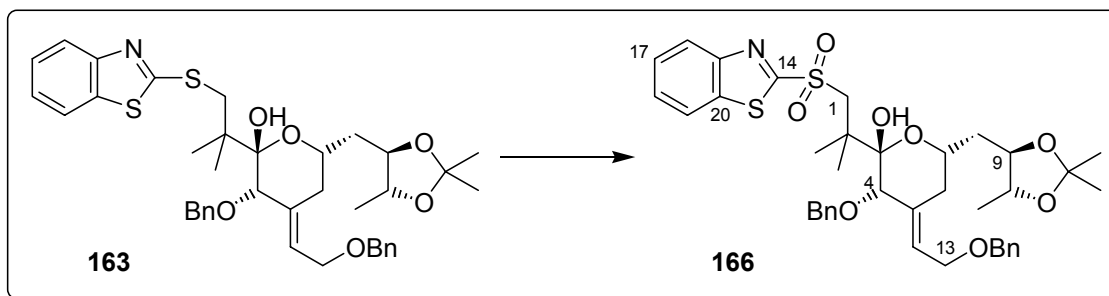
ESI-MS $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 712.2743 gef.: 712.2743

Spektroskopische Daten für das C-4 epimerisierte Lactol 164:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.80 (d, $^3\text{J}=8.2$ Hz, 1H, H-16/-19), 7.70 (d, $^3\text{J}=7.7$ Hz, 1H, H-16/-19), 7.43-7.19 (m, 12H, H-17/-18/Ar-H), 5.90 (t, $^3\text{J}=6.3$ Hz, 1H, H-12), 4.68 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.55 (s, 1H, OH), 4.52 (d, $^2\text{J}=11.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.48 (d, $^2\text{J}=11.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.46 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.15-4.04 (m, 1H, H-7), 4.12 (d, $^3\text{J}=6.3$ Hz, 2H, H-13), 4.03 (s, 1H, H-4), 3.80-3.68 (m, 2H, H-9/-10), 3.62 (d, $^2\text{J}=12.8$ Hz, 1H, H-1_a), 3.57 (d, $^2\text{J}=12.8$ Hz, 1H, H-1_b), 2.49-2.40 (m, 1H, H-6_{eq}), 2.07 (dd, $^2\text{J}=14.8$ Hz, $^3\text{J}=10.4$ Hz, 1H, H-6_{ax}), 1.73 (ddd, $^2\text{J}=14.3$ Hz, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=3.0$ Hz, 1H, H-8_a), 1.65 (ddd, $^2\text{J}=14.3$ Hz, $^3\text{J}=7.9$ Hz, $^3\text{J}=4.0$ Hz, 1H, H-8_b), 1.38/1.29/1.10/1.17 (s, 4x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, $^3\text{J}=5.6$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

ESI-MS $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 712.2743 gef.: 712.2764

Darstellung von 2-[2-(Benzothiazol-2-sulfonyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol **166**



32.5 mg (47.1 μmol , 1 eq) Sulfid **163** werden in 0.5 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 5.8 mg (4.71 μmol , 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 31 μl (0.236 mmol, 5.0 eq) H_2O_2 (30%ige Lösung) wird zugetropft. Es wird langsam auf rt erwärmt, dabei scheidet sich nach ca. 20 min ein weißer Feststoff (Sulfoxid + Sulfon) ab, welcher durch Zugaben von THF, Aceton und H_2O nicht wieder in Lösung gebracht werden kann. Nach 6 sowie 24 h erfolgt die Zugabe von jeweils 5.8 mg (4.71 μmol , 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 31 μl (0.236 mmol, 5.0 eq) H_2O_2 . Nachdem insgesamt 2 d bei rt gerührt wurde, erfolgt Verdünnung durch Zugabe von DCM/ H_2O . Die wässrige Phase wird viermal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, konzentriert und die Rohprodukte (Mischung aus Sulfoxid und Sulfon) erneut in die Reaktion eingesetzt. Um eine Niederschlagbildung zu vermeiden wird die Reaktion diesmal in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 0.5 ml Ethanol und 0.25 ml THF durchgeführt. Nach der Zugabe der Ammoniummolybdat-Lsg. kommt es jedoch erneut zur Abscheidung eines weißen Feststoffs. Nachdem 1 d bei rt gerührt wurde, erfolgt die Aufarbeitung wie oben beschrieben. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographische Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 20.6 mg (28.6 μmol , 61%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{S}_2$ (721.72)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.2^\circ$ (c=0.5, CHCl_3)

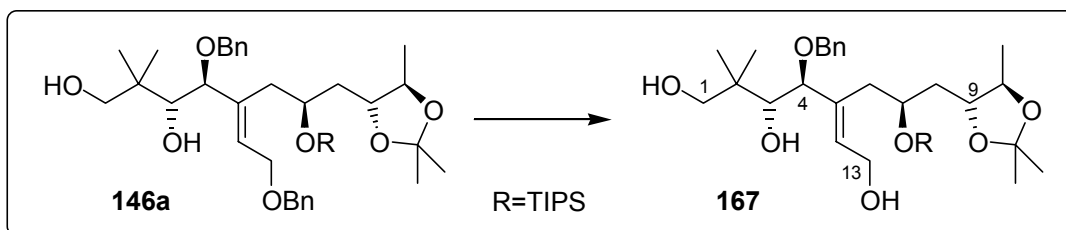
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 8.17-8.12 (m, 1H, H-16/-19), 8.01-7.95 (m, 1H, H-16/-19), 7.64-7.54 (m, 2H, H-17/-18), 7.39-7.18 (m, 10H, Ar-H), 5.75 (ddd, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, $^4\text{J}=1.4$ Hz, 1H, H-12), 4.54 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.43 (d, $^2\text{J}=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.43 (d, $^2\text{J}=14.6$ Hz, 1H, H-1_a), 4.23 (d, $^2\text{J}=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.15 (dd, $^2\text{J}=12.8$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 1H, H-13_a), 4.11 (dd, $^2\text{J}=12.8$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 1H, H-13_b), 3.99-3.90 (m, 1H, H-7), 3.80 (d, $^2\text{J}=14.6$ Hz, 1H, H-1_b), 3.74 (ddd, $^3\text{J}=9.8$ Hz, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=2.1$ Hz, 1H, H-9), 3.71 (s, 1H, H-4), 3.66 (dq, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 1H, H-10), 2.90 (bs, 1H, OH), 2.31 (dd, $^2\text{J}=13.3$ Hz, $^3\text{J}=2.5$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.08-1.98 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.74 (ddd, $^2\text{J}=13.9$ Hz, $^3\text{J}=9.5$ Hz, $^3\text{J}=2.1$ Hz, 1H, H-8_a), 1.56 (ddd, $^2\text{J}=13.9$ Hz, $^3\text{J}=9.8$ Hz, $^3\text{J}=3.4$ Hz, 1H, H-8_b), 1.41 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36/1.34 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (d, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 3H, H-11), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 168.43 (4°, C-14), 152.70 (4°, C-15), 137.96/137.10/136.87 (4°, C-20/Ar-C), 135.20 (4°, C-5), 128.46/128.40/128.30/127.76 (3°, o-/m-Ar-C), 127.82 (3°, C-12), 127.78/127.73/127.69 (3°, C-17/-18/p-Ar-C), 127.37 (3°, C-17/-18), 125.42/122.25 (3°, C-16/-19), 107.96 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 98.85 (4°, C-3), 81.58 (3°, C-4), 78.52 (3°, C-9), 77.20 (3°, C-10), 72.30 (2°, CH_2 -Ar), 69.72 (2°, CH_2 -Ar), 68.13 (3°, C-7), 65.04 (2°, C-13), 61.45 (2°, C-1), 43.50 (4°, C-2), 38.33 (2°, C-8), 30.59 (2°, C-6), 27.27/27.21 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.44/21.22 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.05 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3522 (bw), 2984 (m), 2935 (w), 1733 (w), 1717 (w), 1497 (w), 1473 (m), 1456 (m), 1371 (m), 1321 (m), 1237 (w), 1215 (w), 1145 (m), 1083 (s), 1046 (s), 1027 (s), 998 (s), 908 (m), 883 (w), 852 (m), 725 (s), 692 (m), 668 (m).

ESI-MS $C_{39}H_{47}NO_8S_2Na = M^+ + Na$ ber.: 774.2641 gef.: 774.2630

Darstellung von 4-Benzyloxy-2,2-dimethyl-5-[2-triisopropylsilanyloxy-3-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-propyl]-hept-5-en-1,3,7-triol **167**



Zu einer Lösung von 41.3 mg (59.1 μmol , 1 eq) Dibenzylether **146a** in 0.6 ml Ethanol werden nacheinander 28 μl (0.30 mmol, 5 eq) 1,3-Cyclohexadien und 11.8 mg (11.8 μmol , 0.2 eq) Palladium auf Aktivkohle (10%ig, 1 mmol Pd/g) gegeben. Nach 4, 7, 22 und 30 h rühren bei rt werden jeweils 56 μl (0.60 mmol, 10 eq) 1,3-Cyclohexadien zugetropft. Nach insgesamt 2 d wird über Celite abfiltriert und der Rückstand wird mit DCM gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 2:1).

Ausbeute: 17.9 mg (29.4 μmol , 50%), farbloses, viskoses Öl

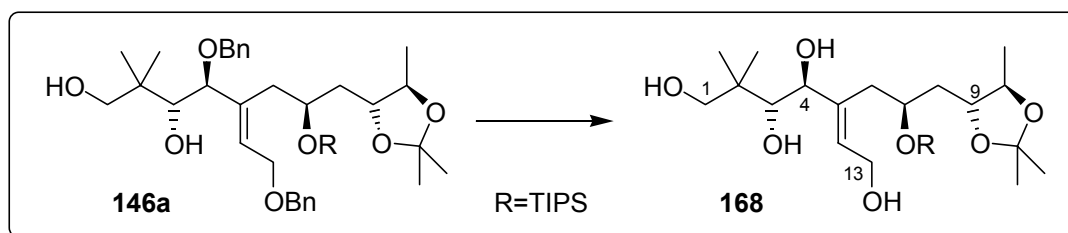
Summenformel: $C_{34}H_{60}O_7Si$ (608.41)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.38-7.22 (m, 5H, Ar-H), 5.82 (dd, $^3J=7.5$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, 1H, H-12), 4.40 (dd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=7.5$ Hz, 1H, H-13_a), 4.40 (d, $^2J=10.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.29 (d, $^2J=10.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.22 (dd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, 1H, H-13_b), 4.23-4.13 (m, 1H, H-7), 3.91 (d, $^3J=8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.82-3.75 (m, 1H, H-9), 3.66 (bs, 1H, OH), 3.61-3.53 (m, 1H, H-3), 3.59 (dq, $^3J=8.8$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-10), 3.48 (d, $^2J=11.9$ Hz, 1H, H-1_a), 3.30 (d, $^2J=11.9$ Hz, 1H, H-1_b), 2.88 (bs, 1H, OH), 2.53 (dd, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, 1H, H-6_a), 2.39-2.28 (m, 1H, H-6_b), 1.74 (dd, $^2J=13.8$ Hz, $^3J=10.8$ Hz, 1H, H-8_a), 1.42 (ddd, $^2J=13.8$ Hz, $^3J=9.7$ Hz, $^3J=1.4$ Hz, 1H, H-8_b), 1.34/1.33 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.04/0.88 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch H,H-COSY.

IR 3364 (bw), 2930 (m), 2891 (m), 2866 (m), 1497 (w), 1462 (m), 1379 (m), 1368 (m), 1235 (m), 1173 (w), 1085 (s), 1057 (s), 1010 (s), 922 (m), 882 (m), 844 (w), 800 (w), 743 (m), 698 (w), 677 (m).

ESI-MS $C_{34}H_{60}O_7SiNa = M^+ + Na$ ber.: 631.4006 gef.: 631.4008

Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-[2-triisopropylsilanyloxy-3-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-propyl]-hept-5-en-1,3,4,7-tetraol **168**



Darstellung der LDBB-Lösung: 48 mg (6.92 mmol) Lithium, welches vor der Einwaage von der Hydroxidschicht befreit wurde, werden mit PE gewaschen, kurz in Methanol getaucht (Oberfläche wird metallisch glänzend), mit Diethylether gewaschen und sofort in 1 ml THF gegeben. Zu dieser Suspension werden 1.4 g (5.5 mmol) Di-*tert.*-butylbiphenyl, gelöst in 2.5 ml THF, zugegeben. Nachdem für 15 min intensiv gerührt wurde, verfärbt sich die Suspension dunkelgrün und es wird mit 2 ml THF verdünnt. Sollte nach ca. 30 min noch keine Grünfärbung zu erkennen sein, kann das Lithium mit der Pinzette zusammengedrückt werden, um eine bessere Auflösung zu erzielen. Es wird 6 h bei rt gerührt, so dass nach nahezu vollständiger Auflösung eine 1 M Lsg. vorliegt.

Eine Lösung von 50.5 mg (72.3 μmol , 1 eq) Dibenzylether **146a** in 0.2 ml THF wird auf -78°C abgekühlt und insgesamt werden 1.45 ml (1.45 mmol, 20 eq) der frisch präparierten LDBB-Lsg. zugegeben. Die Reaktion wird bei -78°C gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC-Analytik kontrolliert. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. wird auf rt erwärmt und mit $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ verdünnt. Die wässrige Phase wird viermal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), konzentriert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB_{pur}). Neben dem Hauptprodukt werden 5.1 mg (8.38 μmol , 12%, farbloses, viskoses Öl) Triol **167** isoliert.

Ausbeute: 19.9 mg (38.4 μmol , 53%), farbloses, viskoses Öl

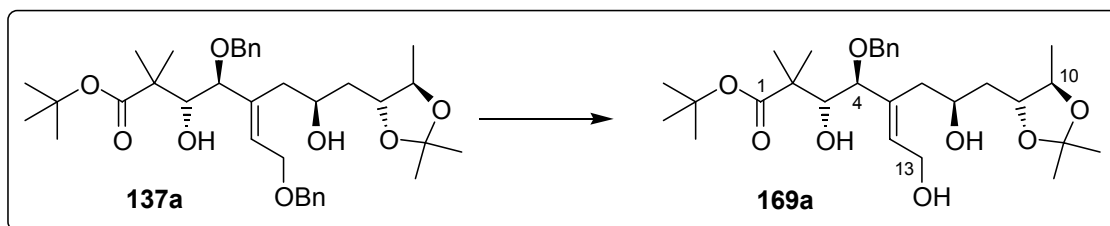
Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}$ (518.36)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 5.80 (dd, $^3\text{J}=7.8$ Hz, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 1H, H-12), 4.28 (dd, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=7.8$ Hz, 1H, H-13_a), 4.29-4.19 (m, 1H, H-7), 4.16 (dd, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=5.9$ Hz, 1H, H-13_b), 4.07 (d, $^3\text{J}=8.8$ Hz, 1H, H-4), 3.79-3.71 (m, 1H, H-9), 3.61 (dq, $^3\text{J}=8.8$ Hz, $^3\text{J}=6.0$ Hz, 1H, H-10), 3.49 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, H-1_a), 3.41 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, H-1_b), 3.39 (d, $^3\text{J}=8.8$ Hz, 1H, H-3), 2.96 (bs, 1H, OH), 2.80 (bs, 1H, OH), 2.66 (dd, $^2\text{J}=13.7$ Hz, $^3\text{J}=4.4$ Hz, 1H, H-6_a), 2.39 (dd, $^2\text{J}=13.7$ Hz, $^3\text{J}=9.2$ Hz, 1H, H-6_b), 1.83 (bs, 1H, OH), 1.67 (ddd, $^2\text{J}=14.2$ Hz, $^3\text{J}=10.4$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, 1H, H-8_a), 1.48 (ddd, $^2\text{J}=14.2$ Hz, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=1.4$ Hz, 1H, H-8_b), 1.37/1.36 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, $^3\text{J}=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.11 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1.01/0.94 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), Zuordnung durch H,H-COSY.

IR 3333 (bm), 2930 (m), 2866 (m), 1463 (m), 1380 (m), 1368 (m), 1234 (m), 1202 (w), 1173 (w), 1085 (s), 1062 (s), 1031 (s), 1011 (s), 922 (w), 882 (m), 846 (w), 800 (w), 743 (m), 677 (m).

ESI-MS $\text{C}_{27}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 541.3537 gef.: 541.3536

Darstellung von 4-Benzyloxy-3,7-dihydroxy-5-(2-hydroxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-säure-tert.-butyl-ester **169**



Darstellung der LDBB-Lösung: 48 mg (6.92 mmol) Lithium, welches vor der Einwaage von der Hydroxidschicht befreit wurde, werden mit PE gewaschen, kurz in Methanol getaucht (Oberfläche wird metallisch glänzend), mit Diethylether gewaschen und sofort in 1 ml THF gegeben. Zu dieser Suspension werden 1.4 g (5.5 mmol) Di-*tert.*-butylbiphenyl, gelöst in 2.5 ml THF, zugegeben. Nachdem für 15 min intensiv gerührt wurde, verfärbt sich die Suspension dunkelgrün und es wird mit 2 ml THF verdünnt. Sollte nach ca. 30 min noch keine Grünfärbung zu erkennen sein, kann das Lithium mit der Pinzette zusammengedrückt werden, um eine bessere Auflösung zu erzielen. Es wird 6 h bei rt gerührt, so dass nach nahezu vollständiger Auflösung eine 1 M Lsg. vorliegt.

Eine Lösung von 73.4 mg (0.12 mmol, 1 eq) Dibenzylether **137a** in 1.2 ml THF wird auf -78°C abgekühlt und 1.45 ml (1.45 mmol, 20 eq) der frisch präparierten LDBB-Lsg. werden langsam zugegeben. Die Reaktion wird bei -78°C gerührt und der Reaktionsverlauf durch DC-Analytik kontrolliert. Nach 1h erfolgt die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg., es wird auf rt erwärmt und mit $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ verdünnt. Die wässrige Phase wird viermal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), konzentriert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB_{pur}).

Ausbeute: 34.2 mg (65.5 μmol , 55%), farbloses, viskoses Öl

Summenformel: $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (522.32)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.9^{\circ}$ ($c=1$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 7.37-7.21 (m, 5H, Ar-*H*), 6.00-5.93 (m, 1H, H-12), 4.45 (d, $^2J=11.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.27 (d, $^2J=11.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.25 (dd, $^2J=12.4$ Hz, $^3J=7.9$ Hz, 1H, H-13_a), 4.08-3.99 (m, 1H, H-7), 4.07 (dd, $^2J=12.4$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, 1H, H-13_b), 3.89 (d, $^3J=8.7$ Hz, 1H, H-3), 3.77 (ddd, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H, H-9), 3.69 (dq, $^3J=8.7$ Hz, $^3J=5.9$ Hz, 1H, H-10), 3.69 (d, $^3J=8.7$ Hz, 1H, H-4), 3.12 (bs, 1H, OH), 2.50 (dd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=10.7$ Hz, 1H, H-6_a), 2.22 (dd, $^2J=14.2$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, 1H, H-6_b), 1.87 (bs, 1H, OH), 1.81 (ddd, $^2J=14.5$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, 1H, H-8_a), 1.63 (ddd, $^2J=14.5$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, 1H, H-8_b), 1.38/1.34 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (d, $^3J=5.9$ Hz, 3H, H-11), 1.19/1.15 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$

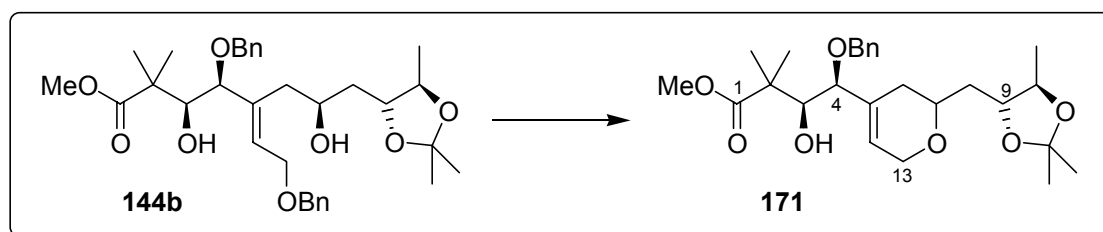
(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 176.37 (4° , C-1), 137.67/137.61 (4° , C-5/Ar-C), 133.94 (3° , C-12), 128.49/128.18 (3° , *o*-/*m*-Ar-C), 127.64 (3° , *p*-Ar-C), 108.10 (4° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.82 (3° , C-4), 80.20 (4° , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.88 (3° , C-9), 75.79 (3° , C-10), 74.91 (3° , C-3), 70.48 (2° , CH_2 -Ar), 67.46 (3° , C-7), 58.08 (2° , C-13), 46.26 (4° , C-2), 38.25 (2° , C-8), 35.19 (2° , C-6), 27.94 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.19/27.08 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.14/20.53 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 16.94 (1° , C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3390 (bw), 2978 (w), 2932 (w), 2873 (w), 1725 (m), 1706 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1379 (m), 1367 (m), 1308 (w), 1245 (m), 1221 (m), 1134 (s), 1056 (s), 996 (s), 932 (w), 852 (m), 753 (m), 798 (m).

ESI-MS $C_{29}H_{46}O_8Na = M^+ + Na$ ber.: 545.3090 gef.: 545.3080

Darstellung von 4-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-[2-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl]-butyr-säure-methyl-ester **171**



Zu einer Lösung von 329 mg (0.577 mmol, 1 eq) Dibenzylether **144b** in 5.8 ml Ethanol und 2.9 ml Cyclohexen werden 66 mg (0.13 mmol, 0.23 eq) Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20%ig, 2 mmol Pd/g) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1.5 h rückflusiert, nach Abkühlung über Celite abfiltriert und der Rückstand mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 58 mg (0.125 mmol, 22%), farbloses Öl

Summenformel: $C_{26}H_{38}O_7$ (462.26)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ$ (c=0.5, $CHCl_3$)

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

δ 7.39-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.82 (d, J=2.1 Hz, 1H, H-12), 4.37 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.30-4.21 (m, 2H, H-13), 4.18 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 3.93 (d, $^3J=8.6$ Hz, 1H, H-3), 3.82-3.63 (m, 3H, H-7/-9/-10), 3.65 (d, $^3J=8.6$ Hz, 1H, H-4), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.21 (bd, $^2J=16.8$ Hz, 1H, H-6_a), 2.08-1.95 (m, 1H, H-6_b), 1.77-1.62 (m, 2H, H-8), 1.42/1.39 (s, 2x3H, $O_2C(CH_3)_2$), 1.27 (d, $^3J=5.8$ Hz, 3H, H-11), 1.24/1.16 (s, 2x3H, $C(CH_3)_2$), Zuordnung durch H,H -COSY.

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

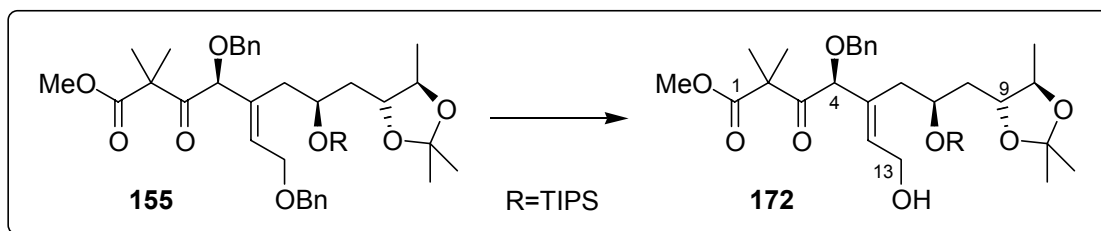
δ 177.15 (4°, C-1), 137.60 (4°, Ar-C), 133.30 (4°, C-5), 128.28/128.20 (3°, o,m-Ar-C), 127.86 (3°, C-12), 127.66 (3°, p-Ar-C), 107.94 (4°, $O_2C(CH_3)_2$), 83.81 (3°, C-4), 79.09 (3°, C-9), 77.07 (3°, C-10), 74.08 (3°, C-3), 70.91 (3°, C-7), 70.48 (2°, CH_2 -Ar), 65.18 (2°, C-13), 51.42 (1°, OCH_3), 45.27 (4°, C-2), 38.61 (2°, C-8), 29.31 (2°, C-6), 27.36/27.24 (1°, $O_2C(CH_3)_2$), 23.75/18.51 (1°, $C(CH_3)_2$), 17.14 (1°, C-11), Zuordnung durch HMQC.

IR 3480 (bw), 2982 (m), 2933 (m), 2874 (w), 1725 (m), 1498 (w), 1454 (m), 1378 (m), 1369 (m), 1240 (m), 1192 (w), 1172 (m), 1127 (m), 1085 (s), 1066 (s), 995 (m), 930 (w), 869 (m), 813 (w), 736 (m), 699 (m).

MS 462 (M^+ , 3), 346 (6), 239 (6), 224 (9), 197 (24), 181 (9), 179 (5), 175 (5), 131 (12), 123 (11), 115 (12), 105 (9), 101 (7), 91 (100), 83 (12), 71 (5), 57 (10).

ESI-MS $C_{26}H_{38}O_7Na = M^+ + Na$ ber.: 485.2515 gef.: 485.2526

Darstellung von 4-Benzoyloxy-5-(2-hydroxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-3-oxo-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octanon-säure-methyl-ester **172**



Zu einer Lösung von 334 mg (0.46 mmol, 1 eq) Dibenzylether **155** in 4.6 ml Ethanol und 2.3 ml Cyclohexen werden 67 mg (0.13 mmol, 0.3 eq) Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20%ig, 2 mmol Pd(OH)₂/g) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1.5 h rückflusiert, nach Abkühlung über Celite abfiltriert und der Rückstand mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 258 mg (0.407 mmol, 88%), farbloses Öl

Summenformel: C₃₅H₅₈O₈Si (634.39)

Drehwert [α]_D²⁰ = +22.7° (c=1, CHCl₃)

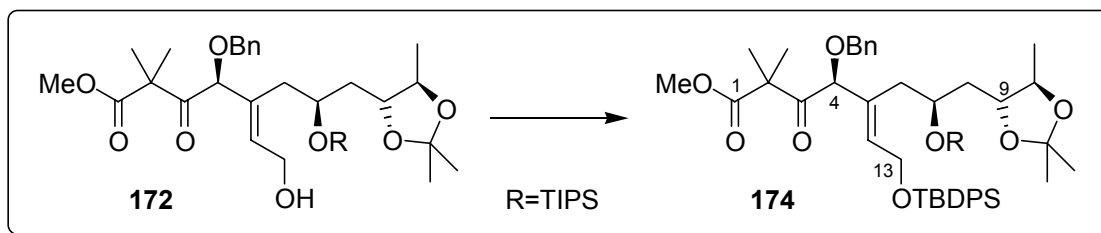
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.39-7.24 (m, 5H, Ar-H), 5.92-5.85 (m, 1H, H-12), 4.55 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.46 (s, 1H, H-4), 4.39 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.32 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=7.9 Hz, 1H, H-13_a), 4.30-4.21 (m, 1H, H-7), 4.16 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-13_b), 3.75-3.67 (m, 1H, H-9), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (dq, ³J=8.7 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 2.66 (dd, ²J=14.0 Hz, ³J=4.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.26 (dd, ²J=14.0 Hz, ³J=10.5 Hz, 1H, H-6_b), 2.10 (bs, 1H, OH), 1.54 (ddd, ²J=13.9 Hz, ³J=10.4 Hz, ³J=1.6 Hz, 1H, H-8_a), 1.38-1.27 (m, 1H, H-8_b), 1.43/1.32 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.32/1.28 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.09 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.06 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 205.96 (4°, C-3), 173.70 (4°, C-1), 136.91 (4°, Ar-C), 134.32 (4°, C-5), 131.66 (3°, C-12), 128.34 (3°, *m*-Ar-C), 127.73 (3°, *p*-Ar-C), 127.28 (3°, *o*-Ar-C), 107.75 (4°, O₂C(CH₃)₂), 86.73 (3°, C-4), 78.73 (3°, C-9), 76.70 (3°, C-10), 71.65 (2°, CH₂-Ar), 68.45 (3°, C-7), 59.27 (2°, C-13), 53.51 (4°, C-2), 51.87 (1°, OCH₃), 39.03 (2°, C-8), 38.15 (2°, C-6), 27.30/27.13 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.71/21.90 (1°, C(CH₃)₂), 18.18 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.62 (1°, C-11), 12.72 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 3467 (bw), 2942 (m), 2892 (m), 2866 (m), 1752 (m), 1715 (s), 1499 (w), 1457 (m), 1380 (m), 1368 (m), 1242 (m), 1196 (w), 1149 (m), 1089 (s), 1057 (s), 1010 (m), 923 (m), 882 (m), 846 (w), 801 (w), 744 (m), 698 (w), 677 (m).

ESI-MS C₃₅H₅₈O₈SiNa = M⁺+Na ber.: 657.3799 gef.: 657.3773

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-[2-(*tert.*-butyl-diphenyl-silyloxy)-ethyliden]-2,2-dimethyl-3-oxo-7-tri-*iso*-propylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octanon-säure-methyl-ester **174**



Zu einer Lösung von 42.8 mg (67.5 μmol , 1 eq) Dibenzylether **172** in 0.7 ml DCM werden nacheinander 6 mg (87.7 μmol , 1.3 eq) Imidazol und 21 μl (81 μmol , 1.2 eq) TBDPSCI gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei rt gerührt und dann durch Zugabe von Wasser gequenchet. Nach Verdünnung mit MTB-Ether wird mit 1N HCl gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. Gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE= 1:5).

Ausbeute: 58.2 mg (66.7 μmol , 99%), farbloses Öl
Summenformel: $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Si}_2$ (872.51)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.8^\circ$ (c=1, CHCl_3)

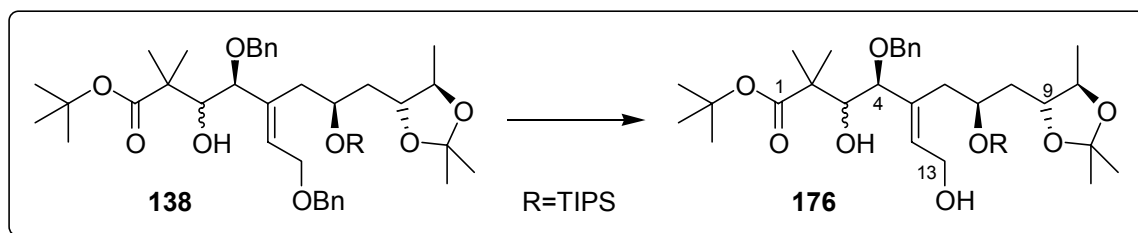
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.69-7.61 (m, 4H, *o*-Ar- H_{TPS}), 7.45-7.26 (m, 11H, Ar- H), 5.91 (t, $^3J=6.1$ Hz, 1H, H-12), 4.53 (d, $^2J=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.43 (s, 1H, H-4), 4.33 (d, $^3J=6.1$ Hz, 2H, H-13), 4.30 (d, $^2J=11.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.19-4.08 (m, 1H, H-7), 3.74-3.65 (m, 1H, H-9), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (dq, $^3J=8.6$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-10), 2.53 (dd, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=3.8$ Hz, 1H, H-6_a), 2.19 (dd, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=10.8$ Hz, 1H, H-6_b), 1.54-1.45 (m, 1H, H-8_a), 1.29-1.19 (m, 1H, H-8_b), 1.39/1.30 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.29/1.22 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.10 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.03 (s, 9H, $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 205.57 (4°, C-3), 173.73 (4°, C-1), 137.05 (4°, Ar- C_{Bn}), 135.48/135.46 (3°, *o*-Ar- C_{TPS}), 135.20 (4°, C-5), 133.58/133.53 (4°, Ar- C_{TPS}), 132.64 (3°, C-12), 129.67/129.62 (3°, *p*-Ar- C_{TPS}), 128.32 (3°, *m*-Ar- C_{Bn}), 127.74 (3°, *p*-Ar- C_{Bn}), 127.69 (3°, *m*-Ar- C_{TPS}), 127.67 (3°, *o*-Ar- C_{Bn}), 107.58 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.02 (3°, C-4), 78.47 (3°, C-9), 76.71 (3°, C-10), 71.58 (2°, CH_2 -Ar), 67.85 (3°, C-7), 60.88 (2°, C-13), 53.52 (4°, C-2), 51.77 (1°, OCH_3), 39.10 (2°, C-8), 38.65 (2°, C-6), 27.41/27.12 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.72 (1°, $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.75/21.80 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.13 (4°, $\text{SiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.18 (1°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 16.72 (1°, C-11), 12.67 (3°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch HMQC.

IR 2942 (m), 2892 (m), 2865 (m), 1752 (m), 1720 (m), 1497 (w), 1472 (m), 1429 (m), 1381 (m), 1368 (m), 1243 (m), 1147 (m), 1087 (s), 1008 (m), 998 (m), 921 (w), 879 (w), 844 (w), 820 (m), 796 (w), 735 (m), 696 (s), 668 (m).

ESI-MS $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 895.4976 gef.: 895.4971

Darstellung von 4-Benzyloxy-3-hydroxy-5-(2-hydroxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octan-säure-tert.-butyl-ester **176**



Zu einer Lösung von 1.936 g (2.52 mmol, 1 eq) der diastereomeren Dibenzylether **138** in 25 ml Ethanol und 12.5 ml Cyclohexan werden 630 mg (1.26 mmol, 0.5 eq) Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20%ig, 2 mmol Pd(OH)₂/g) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 4 h rückflusiert, nach Abkühlung über Celite abfiltriert und der Rückstand mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole **176** getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 1.477 g (2.18 mmol, 86%), farbloses Öl

Summenformel: C₃₈H₆₆O₈Si (678.45)

Daten für das Hauptdiastereomer 176a:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.4^{\circ}$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.33-7.18 (m, 5H, Ar-H), 5.81 (dd, ³J=7.9 Hz, ³J=5.5 Hz, 1H, H-12), 4.38 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.33 (dd, ²J=12.9 Hz, ³J=7.9 Hz, 1H, H-13_a), 4.31-4.20 (m, 1H, H-7), 4.27 (d, ²J=11.7 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.13 (dd, ²J=12.9 Hz, ³J=5.5 Hz, 1H, H-13_b), 3.84 (dd, ³J=9.1 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-3), 3.81-3.73 (m, 1H, H-9), 3.74 (d, ³J=9.1 Hz, 1H, H-4), 3.53 (dq, ³J=8.8 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.23 (bs, 1H, OH), 2.60 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=4.7 Hz, 1H, H-6_a), 2.28 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=11.1 Hz, 1H, H-6_b), 1.81-1.66 (m, 2H, H-8_a/OH), 1.42-1.33 (m, 1H, H-8_b), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34/1.30 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.17/1.11 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 175.95 (4°, C-1), 137.96 (4°, Ar-C), 137.37 (4°, C-5), 132.98 (3°, C-12), 128.34/128.02 (3°, o,m-Ar-C), 127.43 (3°, p-Ar-C), 107.89 (4°, O₂C(CH₃)₂), 85.56 (3°, C-4), 79.79 (4°, C(CH₃)₃), 79.12 (3°, C-9), 76.71 (3°, C-10), 75.54 (3°, C-3), 70.60 (2°, CH₂-Ar), 69.19 (3°, C-7), 59.44 (2°, C-13), 46.85 (4°, C-2), 38.28 (2°, C-8), 36.65 (2°, C-6), 27.94 (1°, C(CH₃)₃), 27.18/27.11 (1°, O₂C(CH₃)₂), 23.07/20.00 (1°, C(CH₃)₂), 18.23 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.57 (1°, C-11), 12.70 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR

3501 (bw), 2942 (m), 2868 (m), 1733 (m), 1497 (w), 1472 (m), 1457 (m), 1381 (m), 1368 (m), 1307 (w), 1245 (m), 1130 (m), 1060 (s), 997 (s), 913 (m), 879 (m), 845 (m), 798 (w), 738 (m), 696 (w), 673 (w).

ESI-MS

C₃₈H₆₆O₈SiNa = M⁺+Na ber.: 701.4425 gef.: 701.4420

Daten für das Nebendiastereomer **176b**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +44.4^\circ$ (c=1, CHCl₃)

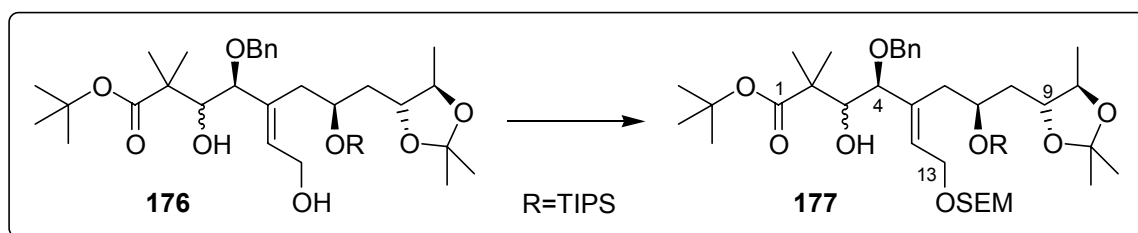
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.39-7.20 (m, 5H, Ar-H), 5.97-5.90 (m, 1H, H-12), 4.54 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.37 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=7.7 Hz, 1H, H-13_a), 4.30-4.21 (m, 1H, H-7), 4.24 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.21-4.12 (m, 1H, H-13_b), 3.87 (bs, 1H, H-4), 3.83-3.75 (m, 1H, H-9), 3.58 (dq, ³J=8.7 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.52 (dd, ³J=9.6 Hz, ³J=1.6 Hz, 1H, H-3), 3.39 (d, ³J=9.6 Hz, 1H, OH), 2.46 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.5 Hz, 1H, H-6_a), 2.25 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=4.5 Hz, 1H, H-6_b), 2.02 (bs, 1H, OH), 1.67 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.4 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-8_a), 1.47-1.39 (m, 1H, H-8_b), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35/1.27 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.16/1.05 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 175.91 (4°, C-1), 137.40 (4°, Ar-C), 135.31 (4°, C-5), 129.12 (3°, C-12), 128.57/128.25 (3°, o,m-Ar-C), 127.80 (3°, p-Ar-C), 107.82 (4°, O₂C(CH₃)₂), 80.69 (4°, C(CH₃)₃), 78.91 (3°, C-4), 78.69 (3°, C-9), 76.89 (3°, C-10), 76.53 (3°, C-3), 70.77 (2°, CH₂-Ar), 68.73 (3°, C-7), 59.39 (2°, C-13), 46.31 (4°, C-2), 39.27 (2°, C-8), 37.99 (2°, C-6), 27.91 (1°, C(CH₃)₃), 27.36/27.16 (1°, O₂C(CH₃)₂), 23.60/21.35 (1°, C(CH₃)₂), 18.23 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.81 (1°, C-11), 12.82 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch HMQC.

IR 3306 (bw), 2967 (w), 2937 (m), 2866 (m), 1715 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1381 (w), 1367 (m), 1278 (w), 1244 (m), 1151 (m), 1132 (m), 1093 (s), 1057 (s), 1003 (s), 921 (w), 881 (m), 850 (m), 765 (w), 701 (m), 675 (m).

ESI-MS C₃₈H₆₆O₈SiNa = M⁺+Na ber.: 701.4425 gef.: 701.4455

Darstellung von 4-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-octan-säure-tert.-butyl-ester **177**



1.278 g (1.884 mmol, 1 eq) der diastereomeren Diole **176** werden in 18 ml DCM gelöst und mit 1.32 ml (7.53 mmol, 4.0 eq) Diisopropylethylamin versetzt. Nachdem die Lösung mittels eines Eisbads auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe von 667 μ l (3.77 mmol, 2.0 eq) SEMCl (Rauchentwicklung). Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 0°C gerührt, bevor mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet wird. Nach Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O werden die Phasen getrennt und es erfolgt eine dreimalige Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether. Die Vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:10 \rightarrow 1:5(P)) unterworfen. Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole **176** getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 1.453 g (1.797 mmol, 95%), farbloses Öl
Summenformel: C₄₄H₈₀O₉Si₂ (808.53)

Daten für das Hauptdiastereomer 177a:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +20.4^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.34-7.19 (m, 5H, Ar-H), 5.81 (dd, ³J=8.1 Hz, ³J=4.8 Hz, 1H, H-12), 4.71 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.38 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.31 (dd, ²J=12.5 Hz, ³J=8.1 Hz, 1H, H-13_a), 4.30-4.20 (m, 1H, H-7), 4.21 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.11 (dd, ²J=12.5 Hz, ³J=4.8 Hz, 1H, H-13_b), 3.87 (dd, ³J=9.2 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H, H-3), 3.83-3.74 (m, 1H, H-9), 3.76 (d, ³J=9.2 Hz, 1H, H-4), 3.69-3.62 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.58 (dq, ³J=8.7 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.24 (bs, 1H, OH), 2.61 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=4.6 Hz, 1H, H-6_a), 2.35-2.26 (m, 1H, H-6_b), 1.75 (dd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=10.8 Hz, H-8_a), 1.44-1.34 (m, 1H, H-8_b), 1.34/1.29 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.21 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.16/1.08 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.00-0.93 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 175.78 (4°, C-1), 137.98 (4°, C-5), 137.89 (4°, Ar-C), 130.93 (3°, C-12), 128.52 (3°, m-Ar-C), 127.98 (3°, o-Ar-C), 127.38 (3°, p-Ar-C), 107.87 (4°, O₂C(CH₃)₂), 94.28 (2°, OCH₂O_{SEM}), 85.17 (3°, C-4), 79.55 (4°, C(CH₃)₃), 79.23 (3°, C-9), 76.72 (3°, C-10), 75.51 (3°, C-3), 70.41 (2°, CH₂-Ar), 69.18 (3°, C-7), 65.23 (2°, OCH₂R_{SEM}), 64.07 (2°, C-13), 46.92 (4°, C-2), 38.25 (2°, C-8), 36.72 (2°, C-6), 27.92 (1°, C(CH₃)₃), 27.19/27.12 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.91/19.83 (1°, C(CH₃)₂), 18.23 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.14 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 16.64 (1°, C-11), 12.68 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.39 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3491 (bw), 2943 (m), 2891 (m), 2867 (m), 1725 (m), 1498 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1367 (m), 1307 (w), 1248 (m), 1154 (w), 1131 (m), 1088 (s), 1056 (s), 1012 (m), 922 (m), 882 (m), 855 (s), 835 (s), 747 (m), 697 (m), 677 (m).

ESI-MS C₄₄H₈₀O₉Si₂Na = M⁺+Na ber.: 831.5239 gef.: 831.5255

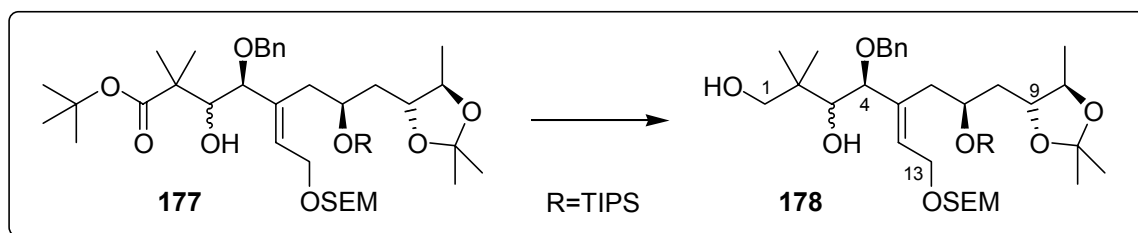
Daten für das Nebendiastereomer 177b:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.39-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.94-5.87 (m, 1H, H-12), 4.71 (d, ²J=6.7 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}), 4.69 (d, ²J=6.7 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}), 4.54 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.31-4.16 (m, 2H, H-7/-13_a), 4.29 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-13_b), 4.20 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 3.90 (bs, 1H, H-4), 3.84-3.77 (m, 1H, H-9), 3.67-3.60 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.60 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.50 (bd, ³J=9.0 Hz, 1H, H-3), 3.32 (d, ³J=9.7 Hz, 1H, OH), 2.46 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, H-6_a), 2.21 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=4.3 Hz, 1H, H-6_b), 1.70 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.5 Hz, ³J=1.4 Hz, 1H, H-8_a), 1.48-1.38 (m, 1H, H-8_b), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34/1.25 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.22 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.15/1.04 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.98-0.91 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.02 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 175.98 (4°, C-1), 137.46 (4°, Ar-C), 135.86 (4°, C-5), 128.73/128.19 (3°, o,m-Ar-C), 127.74 (3°, p-Ar-C), 126.68 (3°, C-12), 107.77 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 94.11 (2°, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 80.57 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.62 (3°, C-9), 78.36 (3°, C-4), 76.90 (3°, C-10), 76.46 (3°, C-3), 70.72 (2°, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 68.49 (3°, C-7), 65.20 (2°, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 63.96 (2°, C-13), 46.38 (4°, C-2), 39.37 (2°, C-8), 38.17 (2°, C-6), 27.90 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.42/27.17 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.79/21.31 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.24 (1°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.14 (2°, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 16.90 (1°, C-11), 12.81 (3°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), -1.39 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.
IR	3551 (bw), 2943 (m), 2891 (m), 2867 (m), 1714 (m), 1498 (w), 1456 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1247 (m), 1175 (w), 1136 (m), 1092 (s), 1057 (s), 923 (m), 882 (m), 854 (s), 835 (s), 749 (m), 696 (w), 677 (m).
ESI-MS	$\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{O}_9\text{Si}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 831.5239 gef.: 831.5236

Darstellung von 4-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-octan-1,3-diol **178**



Zu einer Suspension aus 341 mg (8.98 mmol, 4.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 1.816 g (2.246 mmol, 1 eq) der diastereomeren Ester **177** in 7 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1h auf rt erwärmt und weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird wieder auf 0°C gekühlt, es werden 7.0 g festes Natriumfluorid zugegeben und die Reaktion wird vorsichtig durch Zutropfen einer Lösung aus 10.8 ml THF und 2.7 ml H_2O gequencht (anfangs heftige Gasentwicklung). Es wird 30 min bei 0°C gerührt, die zunächst graue Suspension entfärbt sich während dieser Zeit und es setzt sich ein weißer Feststoff am Boden des Kolbens ab. Der Niederschlag wird über Celite abfiltriert und gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2). Zur Charakterisierung werden die diastereomeren Alkohole getrennt eingesetzt.

Ausbeute: 1.563 g (2.117 mmol, 94%), farbloses Öl
Summenformel: $\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{O}_8\text{Si}_2$ (738.49)

Daten für das Hauptdiastereomer 178a:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.9^\circ$ (c=1, CHCl_3)

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.82 (dd, ³ J=8.4 Hz, ³ J=4.6 Hz, 1H, H-12), 4.73 (s, 2H, OCH ₂ O _{SEM}), 4.40 (d, ² J=10.8 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.35 (dd, ² J=12.6 Hz, ³ J=8.4 Hz, 1H, H-13 _a), 4.27 (d, ² J=10.8 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.22-4.11 (m, 1H, H-7), 4.14 (dd, ² J=12.6 Hz, ³ J=4.6 Hz, 1H, H-13 _b), 3.93 (d, ³ J=8.9 Hz, 1H, H-4), 3.83-3.75 (m, 1H, H-9), 3.70-3.62 (m, 2H, OCH ₂ R _{SEM}), 3.60 (dq, ³ J=8.8 Hz, ³ J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.54 (dd, ³ J=8.9 Hz, ³ J=6.6 Hz, 1H, H-3), 3.50 (dd, ² J=11.5 Hz, ³ J=4.9 Hz, 1H, H-1 _a), 3.28 (dd, ² J=11.5 Hz, ³ J=9.1 Hz, 1H, H-1 _b), 2.88 (dd, ³ J=9.1 Hz, ³ J=4.9 Hz, 1H, OH), 2.53 (dd, ² J=13.2 Hz, ³ J=3.9 Hz, 1H, H-6 _a), 2.43-2.33 (m, 1H, H-6 _b), 1.73 (dd, 1H, ² J=13.8 Hz, ³ J=10.9 Hz, H-8 _a), 1.41 (ddd, ² J=13.8 Hz, ³ J=9.9 Hz, ³ J=1.1 Hz, 1H, H-8 _b), 1.33 (s, 6H, O ₂ C(CH ₃) ₂), 1.22 (d, ³ J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.03 (s, 21H, Si(CH(CH ₃) ₂) ₃), 1.03/0.87 (s, 2x3H, C(CH ₃) ₂), 1.00-0.94 (m, 2H, RCH ₂ TMS _{SEM}), 0.03 (s, 9H, TMS _{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ ~137.6 (4°, C-5), 137.07 (4°, Ar-C), 131.02 (3°, C-12), 128.40/128.27 (3°, <i>o,m</i> -Ar-C), 127.92 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 107.95 (4°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 94.50 (2°, OCH ₂ O _{SEM}), ~85.2 (3°, C-4), 79.30 (3°, C-9), 76.68 (3°, C-10), ~75.7 (3°, C-3), 70.98 (2°, C-1), 70.82 (2°, CH ₂ -Ar), 68.89 (3°, C-7), 65.37 (2°, OCH ₂ R _{SEM}), 64.15 (2°, C-13), 39.98 (4°, C-2), 38.09 (2°, C-8), ~36.4 (2°, C-6), 27.17/27.10 (1°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 22.88/19.66 (1°, C(CH ₃) ₂), 18.15 (1°, Si(CH(CH ₃) ₂) ₃), 18.14 (2°, RCH ₂ TMS _{SEM}), 16.57 (1°, C-11), 12.69 (3°, Si(CH(CH ₃) ₂) ₃), -1.40 (1°, TMS _{SEM}), Zuordnung durch HMQC. Die Kohlenstoffatome C-3/-4/-5/-6 geben keine definierten Signale, da mehrere Konformere nebeneinander vorliegen.
IR	3477 (bw), 2945 (m), 2867 (m), 1498 (w), 1463 (m), 1380 (m), 1370 (m), 1307 (w), 1248 (m), 1175 (w), 1154 (w), 1090 (s), 1055 (s), 923 (m), 882 (m), 860 (m), 836 (m), 800 (w), 746 (m), 698 (m), 678 (m).
ESI-MS	C ₄₀ H ₇₄ O ₈ Si ₂ Na = M ⁺ +Na ber.: 761.4820 gef.: 761.4807

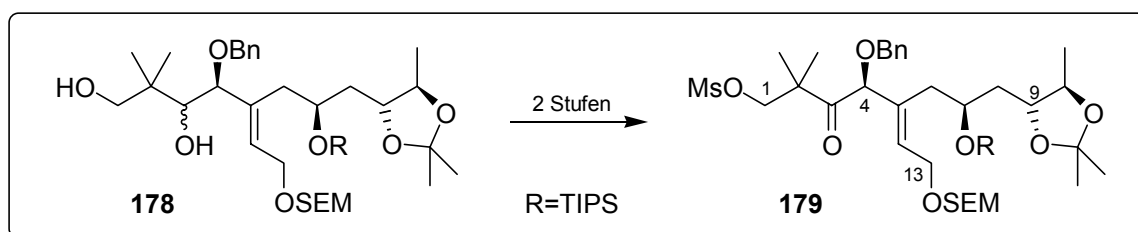
Daten für das Nebendiastereomer 178b:

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.41-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.99-5.91 (m, 1H, H-12), 4.71 (d, ² J=6.9 Hz, 1H, OCH ₂ O _{SEM}), 4.69 (d, ² J=6.9 Hz, 1H, OCH ₂ O _{SEM}), 4.59 (d, ² J=11.3 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.34-4.24 (m, 1H, H-7), 4.29 (dd, ² J=12.5 Hz, ³ J=7.4 Hz, 1H, H-13 _a), 4.24 (d, ² J=11.3 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.19 (dd, ² J=12.5 Hz, ³ J=5.9 Hz, 1H, H-13 _b), 3.98 (bs, 1H, H-4), 3.85-3.77 (m, 1H, H-9), 3.68-3.58 (m, 3H, H-10/OCH ₂ R _{SEM}), 3.42 (s, 2H, H-1), 3.35 (s, 1H, H-3), 3.02 (bs, 1H, OH), 2.79 (bs, 1H, OH), 2.49 (dd, ² J=13.4 Hz, ³ J=10.8 Hz, 1H, H-6 _a), 2.19 (dd, ² J=13.4 Hz, ³ J=3.8 Hz, 1H, H-6 _b), 1.67 (ddd, ² J=13.7 Hz, ³ J=10.4 Hz, ³ J=1.3 Hz, 1H, H-8 _a), 1.46 (ddd, ² J=13.7 Hz, ³ J=9.9 Hz, ³ J=1.0 Hz, 1H, H-8 _b), 1.34/1.24 (s, 2x3H, O ₂ C(CH ₃) ₂), 1.23 (d, ³ J=5.9 Hz, 3H, H-11), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH ₃) ₂) ₃), 0.98-0.91 (m, 2H, RCH ₂ TMS _{SEM}), 0.88/0.87 (s, 2x3H, C(CH ₃) ₂), 0.02 (s, 9H, TMS _{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 137.07 (4°, Ar-C), 136.72 (4°, C-5), 128.63/128.43 (3°, <i>o,m</i> -Ar-C), 128.05 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 126.77 (3°, C-12), 107.85 (4°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 94.41 (2°, OCH ₂ O _{SEM}), 78.64 (3°, C-9), 78.20 (3°, C-4), 77.77 (3°, C-3), 76.90 (3°, C-10), 71.55 (2°, C-1), 70.79 (2°, CH ₂ -Ar), 68.47 (3°, C-7), 65.37 (2°, OCH ₂ R _{SEM}), 64.04 (2°, C-13), 39.37 (2°, C-8), 39.12 (4°, C-2), 38.21 (2°, C-6), 27.42/27.17 (1°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 23.48/20.00 (1°, C(CH ₃) ₂), 18.22 (1°, Si(CH(CH ₃) ₂) ₃), 18.10 (2°, RCH ₂ TMS _{SEM}), 16.87 (1°, C-11), 12.82 (3°, Si(CH(CH ₃) ₂) ₃), -1.41 (1°, TMS _{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3445 (bw), 2944 (m), 2866 (m), 1498 (w), 1463 (m), 1379 (m), 1368 (m), 1308 (w), 1247 (m), 1175 (w), 1092 (s), 1056 (s), 922 (m), 882 (m), 859 (s), 835 (s), 802 (w), 745 (m), 696 (w), 678 (m).

ESI-MS $C_{40}H_{74}O_8Si_2Na = M^+ + Na$ ber.: 761.4820 gef.: 761.4835

Darstellung von Methansulfonsäure 4-benzyloxy-2,2-dimethyl-3-oxo-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-[2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-octyl-ester 179



1. *Stufe, Mesylatbildung:* Eine Lösung von 501 mg (0.679 mmol, 1 eq) der diastereomeren Diole **178** in 13.6 ml DCM wird auf 0°C gekühlt. Nacheinander werden 379 μ l (2.72 mmol, 4.0 eq) Triethylamin, 8 mg (0.07 mmol, 0.1 eq) DMAP und 105 μ l (1.358 mmol, 2.0 eq) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Der Reaktionsverlauf kann weder mittels DC- (identische R_f -Werte) noch über GC-Analytik (Zersetzung) verfolgt werden. Nachdem für 1.5 h bei rt gerührt wurde erfolgt die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lsg. und Verdünnung durch Zugabe von MTB-Ether und H₂O. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:2) unterworfen und nach Konzentration sofort in der zweiten Stufe eingesetzt.

2. *Stufe, Oxidation:* 846 mg (2.04 mmol, 3.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 13.6 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen des in Stufe 1 hergestellten Mesylats, gelöst in 2 ml DCM, wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:2). Das entstandene Keton ist begrenzt lagerfähig und sollte spätestens wenige Tage nach der Darstellung umgesetzt werden.

Ausbeute: 516 mg (0.634 mmol, 93%), farbloses, viskoses Öl

Summenformel: C₄₁H₇₄O₁₀SSi₂ (814.45)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +20.7^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.42-7.27 (m, 5H, Ar-H), 5.91-5.84 (m, 1H, H-12), 4.67 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.57 (s, 1H, H-4), 4.54 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.39 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.26 (dd, ²J=12.9 Hz, ³J=6.7 Hz, 1H, H-13_a), 4.23-4.14 (m, 1H, H-7), 4.23 (d, ²J=9.2 Hz, 1H, H-1_a), 4.19 (d, ²J=9.2 Hz, 1H, H-1_b), 4.18 (dd, ²J=12.9 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-13_b), 3.80-3.72 (m, 1H, H-9), 3.65-3.59 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.57 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-10), 2.95 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.40 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=9.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.36 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=5.1 Hz, 1H, H-6_b), 1.62 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.3 Hz, ³J=2.1 Hz, 1H, H-8_a), 1.44-1.33 (m, 1H, H-8_b), 1.34/1.27 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.24/1.23 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.20 (d, ³J=5.9 Hz, 3H, H-11), 1.06 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.97-0.91 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.02 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

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

δ 207.83 (4°, C-3), 136.99 (4°, Ar-C), 133.65 (4°, C-5), 130.21 (3°, C-12), 128.47/128.23 (3°, *o*-/*m*-Ar-C), 128.02 (3°, *p*-Ar-C), 107.75 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 94.21 (2°, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 84.62 (3°, C-4), 78.56 (3°, C-9), 76.85 (3°, C-10), 75.13 (2°, C-1), 71.70 (2°, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 68.43 (3°, C-7), 65.26 (2°, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 63.78 (2°, C-13), 48.05 (4°, C-2), 39.29 (2°, C-8), 38.58 (2°, C-6), 36.91 (1°, SO_2CH_3), 27.42/27.18 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.79/21.46 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.21 (1°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18.11 (2°, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 16.98 (1°, C-11), 12.75 (3°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), -1.41 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR

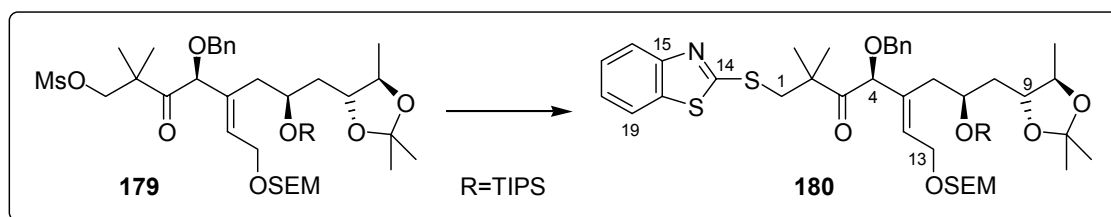
2944 (m), 2892 (m), 2867 (m), 1713 (m), 1498 (w), 1463 (m), 1360 (s), 1247 (m), 1177 (s), 1092 (s), 1056 (s), 960 (s), 882 (m), 859 (s), 835 (s), 750 (m), 698 (w), 678 (m).

ESI-MS $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{O}_{10}\text{SSi}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$

ber.: 837.4439

gef.: 837.4442

Darstellung von 1-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-triisopropyl-silanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-octan-3-on
180



Eine Lösung von 489 mg (0.6 mmol, 1 eq) des Mesylats **179** in 4.8 ml DMF wird mit 1.14 g (6.0 mmol, 10 eq) 2-Mercaptobenzothiazol-Natriumsalz³²⁴ versetzt. Nach Auflösung des Feststoffs erfolgt die Zugabe von 12 μl (0.06 mmol, 0.1 eq) 15-Krone-5 und die Reaktionsmischung wird auf 65°C erhitzt. Nachdem für 20 h bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird die erkaltete Lösung mit DCM verdünnt und zweimal mit 2N NaOH-Lsg. ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:10) unterworfen.

Ausbeute: 419 mg (0.473 mmol, 79%), gelbliches Öl

Summenformel: $\text{C}_{47}\text{H}_{75}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Si}_2$ (885.45)

Drehwert

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.4^\circ$ (c=1, CHCl_3)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.82 (ddd, ³J=8.1 Hz, ⁴J=1.1 Hz, ⁵J=0.6 Hz, 1H, H-16/-19), 7.73 (ddd, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.3 Hz, ⁵J=0.6 Hz, 1H, H-16/-19), 7.43-7.22 (m, 7H, H-17/-18/Ar-H), 5.96-5.88 (m, 1H, H-12), 4.67 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.63 (s, 1H, H-4), 4.53 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.41 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.27 (dd, ²J=13.8 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H, H-13_a), 4.23-4.15 (m, 1H, H-7), 4.19 (dd, ²J=13.8 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-13_b), 3.82-3.73 (m, 1H, H-9), 3.79 (d, ²J=13.0 Hz, 1H, H-1_a), 3.67 (d, ²J=13.0 Hz, 1H, H-1_b), 3.65-3.57 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.57 (dq, ³J=8.4 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 2.41 (d, ³J=7.6 Hz, 2H, H-6), 1.64 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.3 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-8_a), 1.40 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=1.7 Hz, 1H, H-8_b), 1.36/1.27 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.33/1.32 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.20 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.07 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.97-0.89 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.01 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 209.02 (4°, C-3), 167.44 (4°, C-14), 153.00 (4°, C-15), 137.19 (4°, Ar-C), 135.31/133.99 (4°, C-5/-20), 130.20 (3°, C-12), 128.39/128.21 (3°, o-/m-Ar-C), 127.88 (3°, p-Ar-C), 125.94/124.15 (3°, C-17/-18), 121.37/120.91 (3°, C-16/-19), 107.73 (4°, O₂C(CH₃)₂), 94.18 (2°, OCH₂O_{SEM}), 84.54 (3°, C-4), 78.57 (3°, C-9), 76.86 (3°, C-10), 71.60 (2°, CH₂-Ar), 68.39 (3°, C-7), 65.23 (2°, OCH₂R_{SEM}), 63.85 (2°, C-13), 49.39 (4°, C-2), 41.93 (2°, C-1), 39.28 (2°, C-8), 38.56 (2°, C-6), 27.43/27.19 (1°, O₂C(CH₃)₂), 24.20/23.95 (1°, C(CH₃)₂), 18.25 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.11 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 16.90 (1°, C-11), 12.76 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.40 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

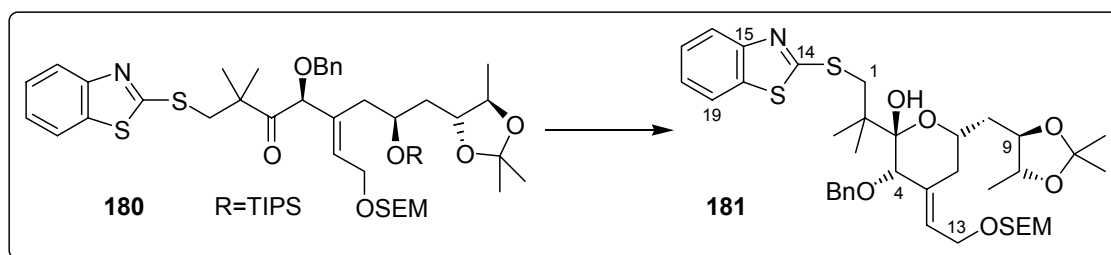
IR

2942 (m), 2865 (m), 1710 (m), 1497 (w), 1458 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1309 (w), 1246 (m), 1174 (w), 1091 (s), 1056 (s), 993 (s), 922 (w), 881 (m), 858 (s), 843 (s), 754 (s), 727 (m), 697 (m), 676 (m).

ESI-MS

C₄₇H₇₆NO₇S₂Si₂ = M⁺ + H ber.: 886.4602 gef.: 886.4599

*Darstellung von 2-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-3-benzyloxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-4-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-tetrahydropyran-2-ol **181***



Variante A (TBAF/HOAc): Anfertigung einer TBAF/AcOH-Stammlösung: Zu 10 ml (10 mmol, 1 eq) TBAF-Lsg. (1 M in THF) werden 577 µl (10 mmol, 1 eq) Eisessig gegeben und gerührt. Diese Mischung (1:1) ist über einige Tage ohne Verlust an Reaktivität bei rt lagerfähig. 268 mg (0.303 mmol, 1 eq) Silylether **180** werden in 3 ml THF gelöst und mit 6 ml (6 mmol, 20 eq) der TBAF/AcOH-Stammlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 7 d bei rt gerührt und anschließend mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Nach Waschen mit ges. NaHCO₃-Lsg. wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:3) unterworfen. Es werden 162 mg (0.222 mmol, 73%) des Lactols **181** als farbloses Öl isoliert.

Variante B (TBAF/H₂O): 99.6 mg (0.112 mmol, 1 eq) Silylether **180** werden in 1.1 ml THF und 22 μ l H₂O gelöst. Nach Zutropfen von 169 μ l (0.169 μ mol, 1.5 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) wird bei rt gerührt. Nach 2½h und 4½h werden jeweils 56 μ l (56 μ mol, 0.5 eq) und nach 5½h und 6½h h weitere 28 μ l (28 μ mol, 0.5 eq) TBAF-Lsg. zugetropft. Nachdem insgesamt 8 h gerührt wurde, wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gequencht und mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte (MTB:PE = 1:5 (NP's) → 1:3 (P)). Neben 44.9 mg (61.6 μ mol, 55%, farbloses Öl) des Lactols **181** werden 12.2 mg (16.7 μ mol, 15%, farbloses Öl) des C4 epimerisierten Lactols und 8.0 mg (12.8 μ mol, 12%, farbloses Öl) eines Diens isoliert.

Daten für das Lactol 181:

Summenformel: C₃₈H₅₅NO₇S₂Si (729.32)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -24.4^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.82-7.79 (m, 1H, H-16/-19), 7.70-7.67 (m, 1H, H-16/-19), 7.40-7.22 (m, 7H, H-17/-18/Ar-H), 5.73-5.68 (m, 1H, H-12), 4.73 (d, 1H, ²J=6.8 Hz, OCH₂O_{SEM}), 4.70 (d, 1H, ²J=6.8 Hz, OCH₂O_{SEM}), 4.51 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.29 (bs, 1H, OH), 4.26 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.25 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=7.2 Hz, 1H, H-13_a), 4.19 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H, H-13_b), 3.92 (d, ²J=13.7 Hz, 1H, H-1_a), 3.85-3.77 (m, 1H, H-7), 3.72 (s, 1H, H-4), 3.68-3.61 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.56-3.51 (m, 2H, H-9/-10), 3.44 (d, ²J=13.7 Hz, 1H, H-1_b), 2.42 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.14-2.05 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.65-1.57 (m, 2H, H-8), 1.32/1.27 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.268/1.15 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.19 (d, ³J=5.6 Hz, 3H, H-11), 0.98-0.93 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 170.34 (4°, C-14), 152.75 (4°, C-15), 137.19 (4°, Ar-C), 135.86/134.77 (4°, C-5/-20), 128.30/128.09 (3°, o-/m-Ar-C), 127.58 (3°, p-Ar-C), 126.83 (3°, C-12), 126.00/124.00 (3°, C-17/-18), 120.97/120.84 (3°, C-16/-19), 107.81 (4°, O₂C(CH₃)₂), 99.69 (4°, C-3), 94.10 (2°, OCH₂O_{SEM}), 82.13 (3°, C-4), 78.94 (3°, C-9), 76.88 (3°, C-10), 69.54 (2°, CH₂-Ar), 68.21 (3°, C-7), 65.29 (2°, OCH₂R_{SEM}), 62.57 (2°, C-13), 43.56 (4°, C-2), 42.92 (2°, C-1), 38.85 (2°, C-8), 30.70 (2°, C-6), 27.22/26.96 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.75/22.56 (1°, C(CH₃)₂), 18.14 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 17.15 (1°, C-11), -1.39 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3476 (bw), 2950 (m), 2932 (m), 2876 (m), 1497 (w), 1456 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1369 (m), 1309 (w), 1246 (m), 1171 (w), 1088 (s), 1052 (s), 1026 (s), 991 (s), 932 (m), 857 (s), 833 (s), 786 (w), 754 (s), 727 (m), 698 (m).

ESI-MS C₃₈H₅₅NO₇S₂SiNa = M⁺ + Na ber.: 752.3087 gef.: 752.3084

Daten für das C4-epimerisierte Lactol:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)
 δ 7.84-7.78 (m, 1H, H-16/-19), 7.74-7.68 (m, 1H, H-16/-19), 7.46-7.21 (m, 7H, H-17/-18/Ar-H), 5.80-5.69 (m, 1H, H-12), 4.66 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.60 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.38 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.29-4.05 (m, 3H, H-7/-13), 4.03 (s, 1H, H-4), 3.81-3.55 (m, 4H, H-9/-10/-OCH₂R_{SEM}), 3.59 (s, 2H, H-1), 2.58-2.44 (m, 1H, H-6_{eq}), 2.11 (dd, ²J=13.5 Hz, ³J=11.1 Hz, 1H, H-6_{ax}), 1.80-1.65 (m, 2H, H-8), 1.39 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.30 (d, ³J=5.6 Hz, 3H, H-11), 1.09/1.07 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 0.99-0.88 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.01 (s, 9H, TMS_{SEM}).

IR 3480 (bw), 2932 (m), 2876 (m), 1497 (w), 1456 (m), 1428 (m), 1377 (m), 1368 (m), 1309 (w), 1246 (m), 1172 (w), 1088 (s), 1052 (s), 1028 (s), 993 (s), 931 (m), 858 (m), 834 (s), 755 (s), 727 (m), 698 (m).

ESI-MS C₃₈H₅₅NO₇S₂SiNa = M⁺ + Na ber.: 752.3087 gef.: 752.3066

Daten für das Dien:

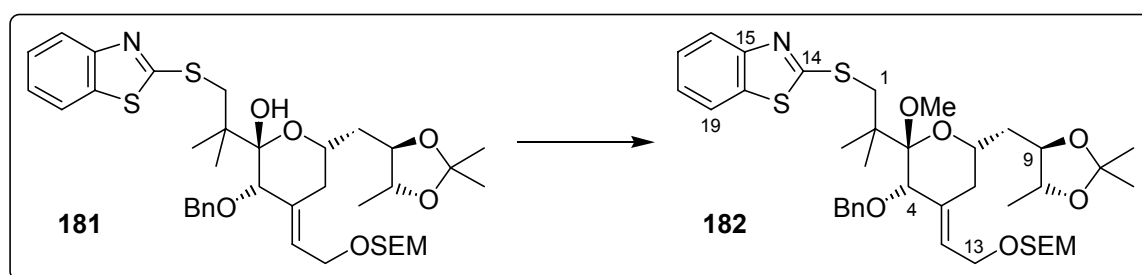
Summenformel: C₃₂H₃₉NO₅S₂ (581.23)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)
 δ 7.84-7.78 (m, 1H, H-16/-19), 7.73-7.67 (m, 1H, H-16/-19), 7.45-7.21 (m, 7H, H-17/-18/Ar-H), 6.85 (dd, ³J=17.7 Hz, ³J=10.9 Hz, 1H, H-12), 5.23-5.05 (m, 2H, H-13), 5.14 (d, ²J=11.1 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.62 (d, ²J=11.1 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.28-4.13 (m, 1H, H-7), 3.82-3.64 (m, 2H, H-9/-10), 3.73 (d, ²J=13.0 Hz, 1H, H-1_a), 3.58 (d, ²J=13.0 Hz, 1H, H-1_b), 3.21 (bs, 1H, OH), 2.36 (dd, ²J=16.3 Hz, ³J=2.9 Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.06 (dd, ²J=16.3 Hz, ³J=11.0 Hz, H-6_{ax}), 1.79-1.68 (m, 2H, H-8), 1.37 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.26/1.16 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J=5.8 Hz, 3H, H-11).

IR 3461 (bw), 2977 (m), 2933 (m), 2878 (m), 1683 (w), 1497 (w), 1456 (m), 1427 (s), 1379 (m), 1368 (m), 1309 (w), 1238 (m), 1170 (m), 1079 (s), 955 (s), 904 (m), 866 (m), 837 (m), 756 (s), 726 (s), 697 (m).

ESI-MS C₃₂H₃₉NO₅S₂Na = M⁺ + Na ber.: 604.2167 gef.: 604.2170

Darstellung von 2-(2-(3-Benzoyloxy-2-methoxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-4-[2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-tetrahydro-pyran-2-yl)-2-methylpropylsulfanyl)-benzothiazol **182**



48 mg (65.8 μmol, 1 eq) Lactol **181** werden in 0.66 ml DMF gelöst und mit 21 μl (0.33 mmol, 5 eq) Methyljodid versetzt. Es wird mittels eines Kryostaten auf -40°C abgekühlt und 4 mg (99 μmol, 1.5 eq) Natriumhydrid (60 %ige Suspension) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei -40°C gerührt, bevor weitere 2.6 mg (66 μmol, 1.0 eq) Natriumhydrid zugefügt werden. Nach insgesamt 6 h erfolgt Abbruch der Reaktion durch quenchen mit ges. NH₄Cl-Lsg.

bei -40°C . Das Gemisch wird mit MTB-Ether und H_2O verdünnt und mit 1N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:5) unterworfen.

Ausbeute: 39.3 mg (52.9 μmol , 80%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_7\text{S}_2\text{Si}$ (743.33)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.0^{\circ}$ (c=0.5, EtOH)

 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 7.80-7.76 (m, 1H, H-16/-19), 7.70-7.67 (m, 1H, H-16/-19), 7.43-7.19 (m, 7H, H-17/-18/Ar-H), 5.70-5.65 (m, 1H, H-12), 4.71 (d, 1H, $^2\text{J}=6.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 4.69 (d, 1H, $^2\text{J}=6.8$ Hz, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 4.50 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.28 (d, $^2\text{J}=11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.24 (dd, $^2\text{J}=12.1$ Hz, $^3\text{J}=6.9$ Hz, 1H, H-13_a), 4.16 (dd, $^2\text{J}=12.1$ Hz, $^3\text{J}=7.0$ Hz, 1H, H-13_b), 4.06 (ddd, $^3\text{J}=10.2$ Hz, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=1.8$ Hz, 1H, H-9), 3.95-3.87 (m, 1H, H-7), 3.86 (d, $^2\text{J}=12.7$ Hz, 1H, H-1_a), 3.80 (d, $^2\text{J}=12.7$ Hz, 1H, H-1_b), 3.77 (s, 1H, H-4), 3.72 (dq, $^3\text{J}=8.5$ Hz, $^3\text{J}=6.0$ Hz, 1H, H-10), 3.67-3.62 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.41 (dd, $^2\text{J}=13.3$ Hz, $^3\text{J}=2.6$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.23-2.15 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.91 (ddd, $^2\text{J}=13.8$ Hz, $^3\text{J}=10.2$ Hz, $^3\text{J}=1.8$ Hz, 1H, H-8_a), 1.64 (ddd, $^2\text{J}=13.8$ Hz, $^3\text{J}=10.2$ Hz, $^3\text{J}=2.6$ Hz, 1H, H-8_b), 1.39/1.38 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (d, $^3\text{J}=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.22/1.18 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.99-0.93 (m, 2H, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY. In CDCl_3 erfolgt Zersetzung, alternativ kann in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ gemessen werden.

 $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 170.07 (4° , C-14), 153.40 (4° , C-15), 137.78 (4° , Ar-C), 135.26/135.06 (4° , C-5/-20), 128.29/127.95 (3° , o-/m-Ar-C), 127.52 (3° , p-Ar-C), 125.78/123.74 (3° , C-17/-18), 125.30 (3° , C-12), 121.26/120.72 (3° , C-16/-19), 107.77 (4° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 103.18 (4° , C-3), 93.73 (2° , $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 81.85 (3° , C-4), 78.31 (3° , C-9), 77.05 (3° , C-10), 69.97 (3° , C-7), 69.85 (2° , $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 65.21 (2° , $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 62.31 (2° , C-13), 51.94 (1° , OCH_3), 45.63 (4° , C-2), 43.17 (2° , C-1), 38.58 (2° , C-8), 30.29 (2° , C-6), 27.37/27.21 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.80/23.12 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.15 (2° , $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 17.20 (1° , C-11), -1.38 (1° , TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR

2950 (m), 2880 (m), 1727 (w), 1497 (w), 1456 (m), 1427 (m), 1378 (m), 1368 (m), 1308 (w), 1245 (m), 1170 (w), 1091 (s), 1053 (s), 1026 (s), 992 (s), 930 (m), 858 (s), 834 (s), 790 (w), 754 (s), 727 (m), 698 (m).

ESI-MS

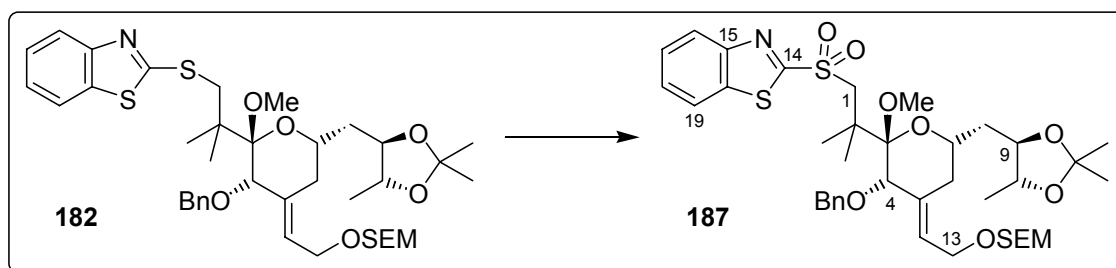
$\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NO}_7\text{S}_2\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 766.3243 gef.: 766.3231

Daten für das C3 epimerisierte Methylacetal **183**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.80-7.76 (m, 1H, H-16/-19), 7.74-7.70 (m, 1H, H-16/-19), 7.45-7.20 (m, 7H, H-17/-18/Ar-H), 5.76-5.70 (m, 1H, H-12), 4.72 (d, ²J=11.3 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.69 (d, 1H, ²J=6.8 Hz, OCH₂O_{SEM}), 4.67 (d, 1H, ²J=6.8 Hz, OCH₂O_{SEM}), 4.51 (d, ²J=11.2 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.24 (dd, ²J=12.2 Hz, ³J=8.0 Hz, 1H, H-13_a), 4.17 (s, 1H, H-4), 4.14 (dd, ²J=12.2 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-13_b), 3.95-3.87 (m, 2H, H-7/-9), 3.74 (d, ²J=12.7 Hz, 1H, H-1_a), 3.69 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=6.1 Hz, 1H, H-10), 3.66-3.60 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.55 (d, ²J=12.7 Hz, 1H, H-1_b), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (dd, ²J=13.7 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-6_{eq}), 1.95-1.87 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.79 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.4 Hz, ³J=1.8 Hz, 1H, H-8_a), 1.64 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.6 Hz, ³J=2.8 Hz, 1H, H-8_b), 1.39/1.34 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.30 (d, ³J=6.1 Hz, 3H, H-11), 1.25/1.23 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 0.97-0.92 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.02 (s, 9H, TMS_{SEM}).

ESI-MS C₃₉H₅₇NO₇S₂SiNa = M⁺ + Na ber.: 766.3243 gef.: 766.3258

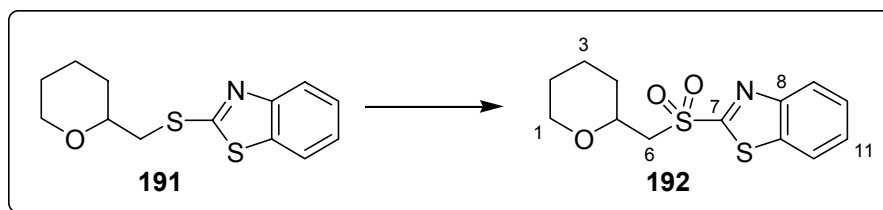
2-(2-{3-Benzoyloxy-2-methoxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-4-[2-(2-trimethylsilyanyl-ethoxymethoxy)-ethylidene]-tetrahydro-pyran-2-yl}-2-methyl-propane-1-sulfonyl)-benzothiazole **187**



27.2 mg (36.6 μmol, 1 eq) Sulfid **182** werden in 0.7 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 4.3 mg (3.66 μmol, 0.1 eq) Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O in 21 μl (0.18 mmol, 5.0 eq) H₂O₂ (30%ige Lösung) wird zugetropft. Es wird langsam auf rt erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 1 d werden weitere 4.3 mg (3.66 μmol, 0.1 eq) Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O in 21 μl (0.18 mmol, 5.0 eq) H₂O₂ (30%ige Lösung) zugegeben und es wird für weitere 18 h gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und einmaliges Waschen mit H₂O. Nach viermaliger Extraktion der wässrigen Phase mit DCM werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 20.7 mg (26.7 μmol, 73%), farbloses Öl
Summenformel: C₃₉H₅₇NO₉S₂Si (775.32)

¹H-NMR	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO, mit TMS) δ 8.38-8.34 (m, 1H, H-16/-19), 8.21-8.17 (m, 1H, H-16/-19), 7.79-7.71 (m, 2H, H-17/-18), 7.29-7.19 (m, 5H, Ar-H), 5.68 (t, ³ J=6.8 Hz, 1H, H-12), 4.65 (d, ² J=6.8 Hz, 1H, OCH ₂ O _{SEM}), 4.62 (d, 1H, ² J=6.8 Hz, OCH ₂ O _{SEM}), 4.35 (d, ² J=10.9 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.34 (d, ² J=14.8 Hz, 1H, H-1 _a), 4.30 (d, ² J=10.9 Hz, 1H, CH ₂ -Ar), 4.16 (d, ³ J=6.8 Hz, 2H, H-13), 3.93 (bs, 1H, H-4), 3.89 (d, ² J=14.8 Hz, 1H, H-1 _b), 3.88-3.78 (m, 2H, H-7/-9), 3.66 (dq, ³ J=8.3 Hz, ³ J=5.9 Hz, 1H, H-10), 3.63-3.54 (m, 2H, OCH ₂ R _{SEM}), 3.34 (s, 3H, OCH ₃), 2.50-2.44 (m, 1H, H-6 _{eq}), 2.04-1.94 (m, 1H, H-6 _{ax}), 1.78 (ddd, ² J=13.8 Hz, ³ J=9.6 Hz, ³ J=2.0 Hz, 1H, H-8 _a), 1.63 (ddd, ² J=13.8 Hz, ³ J=9.9 Hz, ³ J=3.0 Hz, 1H, H-8 _b), 1.34/1.33 (s, 2x3H, C(CH ₃) ₂), 1.30/1.26 (s, 2x3H, O ₂ C(CH ₃) ₂), 1.21 (d, ³ J=5.9 Hz, 3H, H-11), 0.94-0.88 (m, 2H, RCH ₂ TMS _{SEM}), 0.03 (s, 9H, TMS _{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY. In CDCl ₃ erfolgt Zersetzung.
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 169.38 (4°, C-14), 152.97 (4°, C-15), 138.35/137.03/135.13 (4°, C-5/-20/Ar-C), 129.08/128.63 (3°, <i>o</i> / <i>m</i> -Ar-C), 129.00/128.79/128.34 (3°, C-17/-18/ <i>p</i> -Ar-C), 126.37 (3°, C-12), 125.67/124.38 (3°, C-16/-19), 107.94 (4°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 102.80 (4°, C-3), 93.88 (2°, OCH ₂ O _{SEM}), 81.23 (3°, C-4), 78.82 (3°, C-9), 77.15 (3°, C-10), 70.56 (2°, CH ₂ -Ar), 70.25 (3°, C-7), 65.20 (2°, OCH ₂ R _{SEM}), 62.54/62.27 (2°, C-1/-13), 52.72 (1°, OCH ₃), 45.69 (4°, C-2), 38.50 (2°, C-8), 30.29 (2°, C-6), 28.04/27.95 (1°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 23.44/22.50 (1°, C(CH ₃) ₂), 18.45 (2°, RCH ₂ TMS _{SEM}), 17.72 (1°, C-11), -0.43 (1°, TMS _{SEM}), Zuordnung durch HMQC.
IR	2931 (m), 2888 (m), 1730 (w), 1497 (w), 1474 (m), 1456 (w), 1426 (w), 1378 (m), 1369 (m), 1324 (m), 1247 (m), 1170 (w), 1146 (m), 1091 (s), 1054 (s), 1026 (s), 1001 (s), 930 (m), 856 (s), 834 (s), 760 (s), 730 (m), 697 (m), 665 (m).
ESI-MS	C ₃₉ H ₅₇ NO ₉ S ₂ SiNa = M ⁺ + Na ber.: 798.3142 gef.: 798.3115

Darstellung von 2-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethanesulfonyl)-benzothiazol **192**

292 mg (1.10 mmol, 1.0 eq) Sulfid **191** werden in 11 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 136 mg (0.11 mmol, 0.1 eq) $\text{Mo}_7\text{O}_{24}(\text{NH}_4)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 587 μl (5.18 mmol, 4.7 eq) H_2O_2 (30%ige Lösung) wird zugetropft. Nach 5 min entsteht ein gelblich-weißer Niederschlag. Es wird langsam auf rt erwärmt und 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und einmaliges Waschen mit H_2O . Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 277 mg (0.93 mmol, 85%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ (297.05)

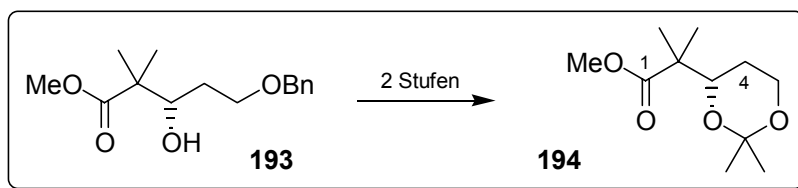
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 8.25-8.20 (m, 1H, H-9/-12), 8.03-7.98 (m, 1H, H-9/-12), 7.66-7.55 (m, 2H, H-10/-11), 4.01 (dddd, $^3\text{J}=10.8$ Hz, $^3\text{J}=8.7$ Hz, $^3\text{J}=3.2$ Hz, $^3\text{J}=2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.80 (dd, $^2\text{J}=14.6$ Hz, $^3\text{J}=8.7$ Hz, 1H, H-6_a), 3.70-3.63 (m, 1H, H-1_a), 3.48 (dd, $^2\text{J}=14.6$ Hz, $^3\text{J}=3.2$ Hz, 1H, H-6_b), 3.37-3.29 (m, 1H, H-1_b), 1.88-1.80 (m, 1H, H-3_a), 1.73-1.64 (m, 1H, H-4_a), 1.59-1.34 (m, 4H, H-2/-3_b/-4_b), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 166.78 (4°, C-7), 152.58 (4°, C-8), 136.97 (4°, C-13), 127.79/127.39 (3°, C-10/-11), 125.47/122.22 (3°, C-9/-12), 72.07 (3°, C-5), 68.20 (2°, C-1), 60.56 (2°, C-6), 31.08 (2°, C-4), 25.00 (2°, C-2), 22.92 (2°, C-3), Zuordnung durch HMQC.

IR 3065 (w), 2970 (w), 2935 (m), 2885 (w), 1553 (w), 1467 (m), 1438 (w), 1384 (w), 1312 (s), 1280 (m), 1259 (m), 1204 (w), 1171 (w), 1144 (s), 1124 (w), 1080 (s), 1051 (m), 1042 (s), 1022 (m), 978 (w), 924 (m), 852 (m), 756 (s), 724 (s), 692 (m).

MS (130°C) 297 (M^+ , 3), 242 (6), 233 (21), 215 (8), 204 (70), 191 (81), 176 (76), 162 (60), 149 (84), 135 (100), 121 (8), 108 (39), 98 (100), 90 (27), 85 (40), 77 (8), 70 (21), 67 (25).

HR-MS $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 = \text{M}^+$ ber.: 297.0493 gef.: 297.0494

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionsäure-methylester **194**

Stufe 1: Zu einer Lösung von 2.0 g (7.51 mmol, 1 eq) Benzylether **193** in 75 ml Ethanol werden 377 mg (0.377 mmol, 0.05 eq) Palladium auf Aktivkohle (10%ig, 1 mmol Pd/g) gegeben. Nach rühren für 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre wird über Celite abfiltriert und der Rückstand gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt (1.264 g, 7.08 mmol, 94%, farbloses Öl) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 2: 1.264 g (7.08 mmol, 1 eq) des in Stufe 1 hergestellten Diols werden in 70 ml DCM gelöst. Zu dieser Lösung werden bei rt nacheinander 2.61 ml (21.23 mmol, 3.0 eq) 2,2-Dimethoxypropan und 178 mg (0.71 mmol, 0.1 eq) PPTS gegeben. Nachdem für 3 h gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und H₂O. Die organische Phase wird einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phase werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:10) unterworfen. Man erhält 1.212 g (5.6 mmol, 79%) Acetonid **194** als farblose, leichtflüchtige Flüssigkeit.

Daten für das Diol (1. Stufe):

Summenformel: C₈H₁₆O₄ (176.04)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 3.93 (dd, ³J=9.4 Hz, ³J=3.4 Hz, 1H, H-3), 3.90-3.81 (m, 2H, H-5), 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 3.26-2.58 (bs, 1H, OH), 1.70-1.56 (m, 2H, H-4), 1.20/1.19 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 178.11 (4°, C-1), 76.38 (3°, C-3), 61.77 (2°, C-5), 51.99 (1°, -OCH₃), 46.93 (4°, C-2), 32.91 (2°, C-4), 22.01/20.05 (1°, C(CH₃)₂).

IR 3369 (bm), 2951 (m), 2882 (w), 1713 (s), 1469 (m), 1435 (m), 1390 (w), 1368 (w), 1269 (m), 1139 (m), 1137 (s), 1075 (s), 1051 (s), 1031 (m), 969 (m), 913 (w), 865 (m), 833 (w), 770 (w), 683 (w).

*Daten für das Acetonid **194** (2. Stufe):*

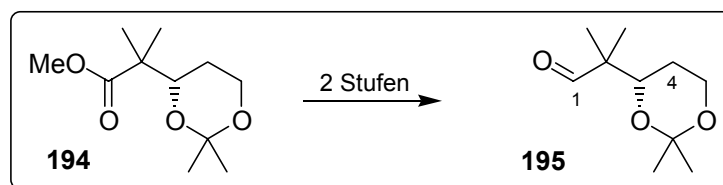
Summenformel: C₁₁H₂₀O₄ (216.14)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -9.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 4.11 (dd, ³J=11.8 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H, H-3), 3.97 (ddd, ²J=11.7 Hz, ³J=11.8 Hz, ³J=2.8 Hz, 1H, H-5_{ax}), 3.87 (ddd, ²J=11.7 Hz, ³J=5.5 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-5_{eq}), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 1.69 (dddd, ²J=12.7 Hz, ³J=11.8 Hz, ³J=11.8 Hz, ³J=5.5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 1.43/1.35 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.34-1.28 (m, 1H, H-4_{eq}), 1.19/1.13 (s, 2x3H, C(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 176.93 (4° , C-1), 98.49 (4° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 73.22 (3° , C-3), 59.95 (2° , C-5), 51.68 (1° , $-\text{OCH}_3$), 46.18 (4° , C-2), 29.70 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.37 (2° , C-4), 20.45/20.02/19.09 (1° , CH_3).
IR	2990 (m), 2950 (w), 2873 (w), 1731 (s), 1469 (m), 1434 (w), 1380 (m), 1371 (m), 1273 (m), 1247 (m), 1222 (m), 1195 (s), 1140 (s), 1103 (s), 1056 (w), 1013 (w), 971 (m), 951 (w), 877 (w), 854 (s), 804 (w), 767 (w).

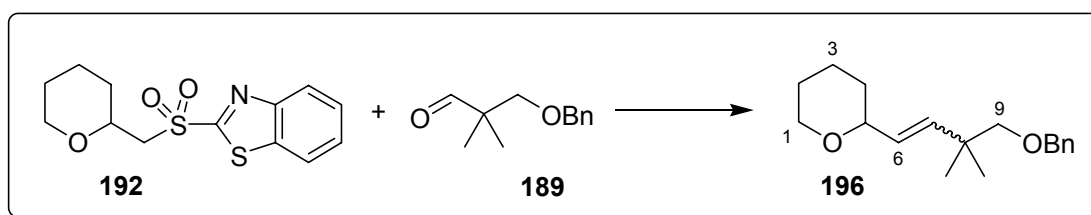
Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd **195**



1. Stufe: Zu einer Suspension aus 383 mg (10.1 mmol, 3.0 eq) Lithiumaluminiumhydrid in 28 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 727 mg (3.37 mmol, 1 eq) Ester **194** in 6 ml THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden bei 0°C 7.7 g festes Natriumfluorid zugegeben und die Reaktion wird vorsichtig durch Zutropfen einer Lösung aus 12 ml THF und 3 ml H_2O gequencht (anfangs heftige Gasentwicklung). Nach 15 min wird das Kühlbad entfernt und weitere 45 min bei rt gerührt. Die zunächst graue Suspension entfärbt sich während dieser Zeit und es setzt sich ein weißer Feststoff am Boden des Kolbens ab. Der Niederschlag wird über Celite abfiltriert und gründlich mit MTB-Ether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen (MTB:PE = 1:2). Es werden 601 mg (3.19 mmol, 95%) des korrespondierenden Alkohols als farblose Flüssigkeit erhalten.

2. Stufe: 898 mg (2.12 mmol, 2.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 8 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 199 mg (1.06 mmol, 1 eq) des in Stufe 1 hergestellten Alkohols, gelöst in 2 ml DCM, wird die Reaktionsmischung 1h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H_2O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10). Es werden 159 mg (0.854 mmol, 80%) Aldehyd **195** als farblose, leichtflüchtige Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 9.57 (s, 1H, H-1), 4.03 (ddd, $^2\text{J}=11.8$ Hz, $^3\text{J}=11.7$ Hz, $^3\text{J}=2.9$ Hz, 1H, H- 5_{ax}), 4.02 (dd, $^3\text{J}=11.8$ Hz, $^3\text{J}=2.6$ Hz, 1H, H-3), 3.91 (ddd, $^2\text{J}=11.8$ Hz, $^3\text{J}=5.8$ Hz, $^3\text{J}=2.0$ Hz, 1H, H- 5_{eq}), 1.73 (dddd, $^2\text{J}=12.9$ Hz, $^3\text{J}=11.8$ Hz, $^3\text{J}=11.7$ Hz, $^3\text{J}=5.8$ Hz, 1H, H- 4_{ax}), 1.55-1.41 (m, 1H, H- 4_{eq}), 1.43/1.34 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.06/1.02 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).
IR	2969 (m), 2939 (w), 2870 (w), 1725 (s), 1467 (w), 1380 (m), 1371 (m), 1272 (m), 1227 (m), 1197 (s), 1158 (m), 1105 (s), 1095 (s), 1057 (w), 1019 (w), 969 (s), 947 (m), 915 (w), 881 (w), 852 (s), 787 (m), 759 (w).

Darstellung von 2-(4-Benzyloxy-3,3-dimethyl-but-1-enyl)-tetrahydro-pyran **196**

66.5 mg (0.224 mmol, 1.0 eq) Sulfon **192** und 51.6 mg (0.269 mmol, 1.2 eq) Aldehyd **189** werden in 1.1 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 134 μl (0.27 mmol, 1.2 eq) NaHMDS (2 M Lsg. in THF) hinzugegeben. Im Anschluss wird die tiefgelbe Lösung innerhalb von 5 h auf rt gebracht. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet und mit MTB/ H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:20). Die beiden Olefine ($E:Z = 9:1$, $^1\text{H-NMR}$) lassen sich dabei nicht trennen.

Ausbeute: 38.8 mg (0.142 mmol, 57 %), farblose Flüssigkeit

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (274.19)

Daten für das E-Produkt, aus dem Mischspektrum ermittelt:

 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 7.44-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 5.72 (dd, $^3J = 16.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, H-7), 5.49-5.41 (m, 1 H, H-6), 4.50 (s, 1 H, OCH_2Ar), 4.04-3.93 (m, 1 H, H-1_a), 3.78-3.72 (m, 1 H, H-5), 3.51-3.37 (m, 1 H, H-1_b), 3.18 (s, 2 H, H-9), 1.87-1.76 (m, 1 H, H-2_a), 1.64-1.28 (m, 5 H, H-2_b/ -3 / -4), 1.05 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

138.87 (4° , Ar-C), 138.60 (3° , C-6), 131.13 (3° , C-7), 128.18 (3° , m -Ar-C), 127.32 (3° , p -Ar-C), 127.27 (3° , o -Ar-C), 79.27 (2° , OCH_2Ar), 78.45 (3° , C-5), 73.14 (2° , C-9), 68.31 (2° , C-1), 37.17 (4° , C-8), 32.23 (2° , C-2), 25.83 (2° , C-4), 24.50/24.40 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.40 (2° , C-3).

Daten für das Z-Produkt, aus dem Mischspektrum ermittelt:

 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

7.44-7.22 (m, 5 H, Ar-H), 5.49-5.41 (m, 1 H, H-7), 5.29 (dd, $^3J = 12.3$ Hz, 1 H, H-6), 4.53 (s, 1 H, OCH_2Ar), 4.26-4.19 (m, 1 H, H-5), 4.04-3.93 (m, 1 H, H-1_a), 3.51-3.37 (m, 1 H, H-1_b), 3.25/3.21 (d, $^2J = 8.7$ Hz, 2 H, H-9), 1.87-1.76 (m, 1 H, H-2_a), 1.64-1.28 (m, 5 H, H-2_b/ -3 / -4), 1.17/1.05 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

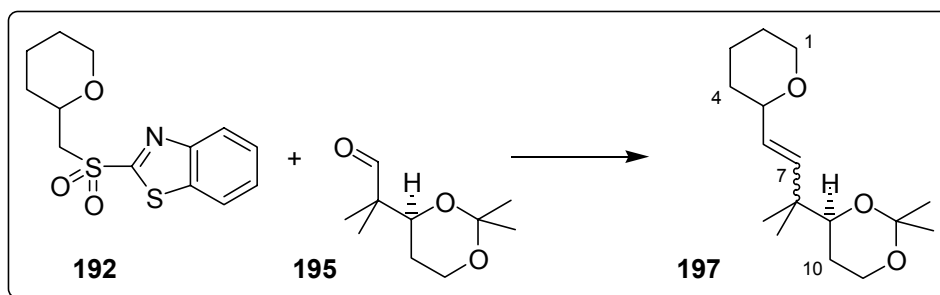
138.70 (4° , Ar-C), 137.91 (3° , C-6), 128.45 (3° , C-7), 128.21 (3° , m -Ar-C), 127.41 (3° , p -Ar-C), 127.25 (3° , o -Ar-C), 79.70 (2° , OCH_2Ar), 74.35 (3° , C-5), 73.24 (2° , C-9), 68.03 (2° , C-1), 37.99 (4° , C-8), 32.41 (2° , C-2), 25.69 (2° , C-4), 26.23/26.13 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.32 (2° , C-3).

IR

3066 (w), 2999 (s), 2939 (s), 2851 (s), 1602 (w), 1454 (m), 1362 (m), 1230 (m), 1081 (s), 1049 (m), 1033 (m), 976 (m).

MS (rt)

275 (M^+ , 10), 188 (8), 153 (38), 135 (11), 111 (50), 97 (14), 93 (11), 91 (100), 85 (42), 82 (29), 69 (27).

Darstellung von 4-[1,1-Dimethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yl)-allyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan **197**

73.9 mg (0.249 mmol, 1.0 eq) Sulfon **192** und 55.6 mg (0.299 mmol, 1.2 eq) Aldehyd **195** werden in 2.5 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 137 μl (0.274 mmol, 1.1 eq) NaHMDS (2 M Lsg. in THF) hinzugegeben. Im Anschluss wird die tiefgelbe Lösung innerhalb von 2 h auf rt gebracht und weitere 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet und mit MTB/ H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10). Die Olefine ($E:Z = 8.5:1$, $^1\text{H-NMR}$) lassen sich dabei nicht trennen.

Ausbeute: 36.3 mg (0.135 mmol), 54%, farblose Flüssigkeit

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (268.20)

Daten für die E-Produkte, aus dem Mischspektrum ermittelt:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 5.72 (dd, $^3J=16.1$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, 1H, H-7_{Diastereomer A}), 5.71 (dd, $^3J=16.0$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, 1H, H-7_{Diastereomer B}), 5.44 (dd, $^3J=16.0$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-6_B), 5.43 (dd, $^3J=16.1$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, 1H, H-6_A), 4.05-3.98 (m, 2H, H-1_{A/B}), 3.95-3.86 (m, 2H, H-11_{a A/B}), 3.85-3.74 (m, 4H, H-11_{b A/B}-5_{A/B}), 3.55-3.45 (m, 4H, H-1_{A/B}-9_{A/B}), 1.89-1.28 (m, 16H, H-2_{A/B}-3_{A/B}-4_{A/B}-10_{A/B}), 1.37/1.41 (s, 2x6H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _{A/B}), 1.00 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _A), 0.99 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _{A/B}), 0.98 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _B), Zuordnung durch H,H-COSY.

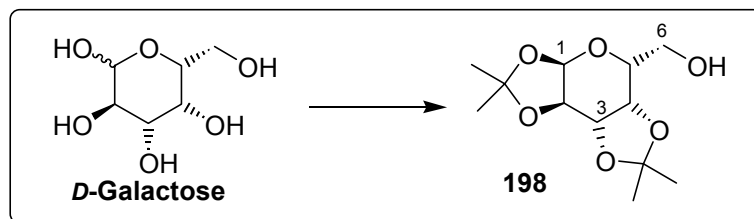
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 138.08 (3° , C-7_{A/B}), 129.62/129.60 (3° , C-6_{A/B}), 98.60/98.59 (4° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _{A/B}), 79.07/79.05 (3° , C-5_{A/B}), 75.81/75.78 (3° , C-9_{A/B}), 68.73/68.71 (2° , C-1_{A/B}), 60.53 (2° , C-11_{A/B}), 39.47/39.44 (4° , C-8_{A/B}), 32.88/32.82 (2° , C-2_{A/B}), 30.22 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _{A/B}), 26.37/26.27 /26.267/23.82 (2° , C-3_{A/B}-4_{A/B}-10_{A/B}), 24.01/23.77/23.09/22.88 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _{A/B}), 19.54 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ _{A/B}), Zuordnung durch HMQC.

IR 2989 (m), 2934 (m), 2857 (m), 1462 (w), 1440 (w), 1378 (m), 1368 (m), 1271 (m), 1231 (w), 1195 (s), 1175 (m), 1160 (m), 1099 (s), 1085 (s), 1052 (m), 1036 (m), 971 (s), 948 (w), 899 (w), 886 (w), 856 (s), 786 (w), 760 (m).

MS 253 (M^+ -Me, 9), 193 (5), 154 (15), 137 (11), 115 (100), 95 (15), 85 (20), 73 (19), 69 (14), 59 (61), 43 (39).

HR-MS $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3 = \text{M}^+$ -Me ber.: 253.1804 gef.: 253.1804

Darstellung von (2,2,7,7-Tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]-dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-yl)-methanol **198**



In 150 ml Aceton werden 3.52 g (19.54 mmol, 1 eq) *D*-Galactose gegeben (keine vollständige Auflösung) und bei rt werden 300 mg (1.18 mmol, 0.06 eq) Iod hinzugefügt. Nachdem für 18 h bei rt gerührt wurde (Auflösung des Feststoffs), erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether. Es wird mit halbkonzentrierter Natriumthiosulfat-Lsg. ausgeschüttelt und die wässrige Phase dreimal mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:1).

Ausbeute: 3.78 g (14.53 mmol, 74%), farbloses, viskoses Öl

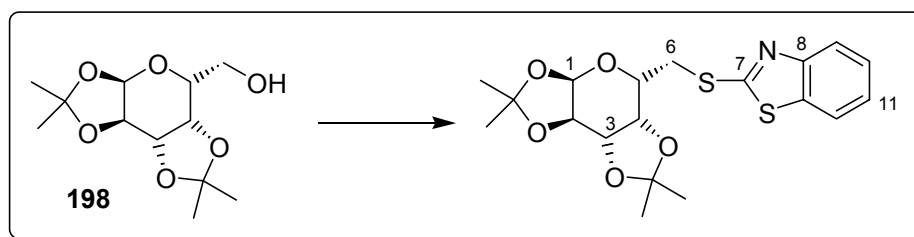
Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (260.13)

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)

δ 5.57 (d, $^3J=5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.62 (dd, $^3J=7.9$ Hz, $^3J=2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.34 (dd, $^3J=5.0$ Hz, $^3J=2.4$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (dd, $^3J=7.9$ Hz, $^3J=1.8$ Hz, 1H, H-4), 3.91-3.70 (m, 3H, H-5/-6), 2.30 (bs, 1H, OH), 1.54/1.46 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Darstellung von 2-(2,2,7,7-Tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethylsulfanyl)-benzothiazol



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 2.33 g (8.88 mmol, 1.45 eq) Triphenylphosphin in 14 ml THF werden 1.75 ml (8.88 mmol, 1.45 eq) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft. Es fällt sofort ein voluminöser, gelblich-weißer Niederschlag aus. Nachdem 15 min bei 0°C gerührt wurde, erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung aus 1.59 g (6.12 mmol, 1.0 eq) Alkohol **198** und 1.48 g (8.88 mmol, 1.45 eq) 2-Mercaptobenzothiazol in 6.5 ml THF. Es wird innerhalb von 1 h auf rt erwärmt und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und es wird nacheinander mit H_2O , 2N NaOH-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether und Trocknung der vereinigten organischen über Na_2SO_4 wird die Lösung auf ca. 5ml eingengt. Durch Zugabe von Petrolether entsteht ein Niederschlag (Triphenylphosphinoxid + Hydrazinderivat), welcher über Celite abgenutscht und gründlich mit Petrolether und zum Schluss mit wenig MTB-Ether gewaschen wird. Nach Abtrennung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10).

Ausbeute: 2.06 g (5.04 mmol, 82%), farbloses Öl
Summenformel: C₁₉H₂₃NO₅S₂ (409.10)

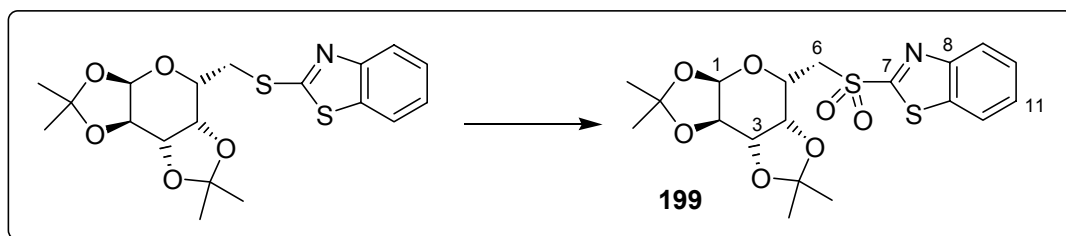
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.82 (ddd, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.3 Hz, ⁵J=0.6 Hz, 1H, H-9/-12), 7.74 (ddd, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.3 Hz, ⁵J=0.6 Hz, 1H, H-9/-12), 7.39 (ddd, ³J=8.2 Hz, ³J=7.3 Hz, ⁴J=1.3 Hz, 1H, H-10/-11), 7.27 (ddd, ³J=8.0 Hz, ³J=7.3 Hz, ⁴J=1.3 Hz, 1H, H-10/-11), 5.56 (d, ³J=5.0 Hz, 1H, H-1), 4.64 (dd, ³J=7.9 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-3), 4.43 (dd, ³J=7.9 Hz, ³J=1.8 Hz, 1H, H-4), 4.36-4.30 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, ³J=5.0 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-2), 3.58-3.54 (m, 2H, H-6), 1.49/1.37/1.35/1.29 (s, 4x3H, CH₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 166.39 (4°, C-7), 153.20 (4°, C-8), 135.32 (4°, C-13), 125.91/124.16 (3°, C-10/-11), 121.44/120.91 (3°, C-9/-12), 109.49/108.87 (4°, O₂C(CH₃)₂), 96.61 (3°, C-1), 71.62 (3°, C-4), 70.94 (3°, C-3), 70.63 (3°, C-2), 66.27 (3°, C-5), 33.15 (2°, C-6), 25.97/25.81/25.01/24.44 (1°, O₂C(CH₃)₂), Zuordnung durch HMQC.

IR 2984 (w), 2929 (w), 1457 (m), 1428 (m), 1327 (m), 1308 (w), 1252 (m), 1209 (s), 1164 (m), 1101 (w), 1064 (s), 1038 (m), 994 (s), 915 (m), 900 (m), 880 (w), 860 (w), 754 (s), 726 (m), 672 (w).

ESI-MS C₁₉H₂₄NO₅S₂ = M⁺+H ber.: 410.1096 gef.: 410.1111

Darstellung von 2-(2,2,7,7-Tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethanesulfonyl)-benzothiazol 199



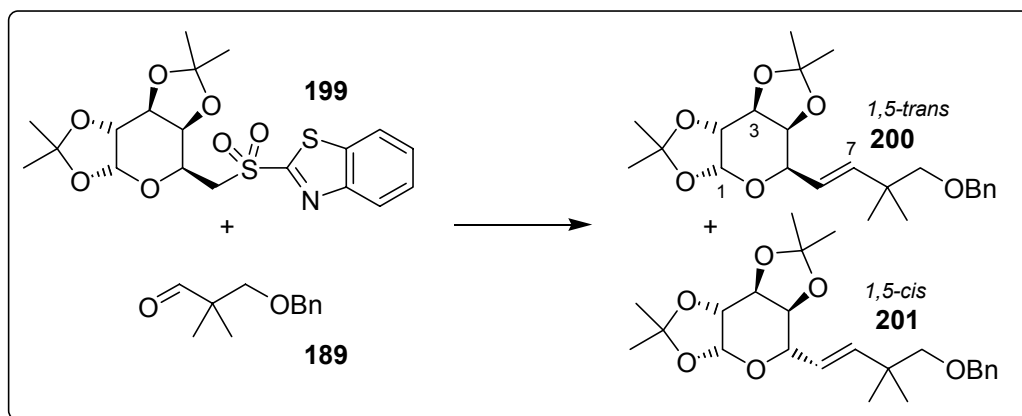
1.65 g (4.02 mmol, 1.0 eq) Sulfid werden in 35 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 496 mg (0.40 mmol, 0.1 eq) Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O in 2.28 ml (20.1 mmol, 5.0 eq) H₂O₂ (30%ige Lösung) wird zugegeben. Nach 1 h entsteht ein gelblich-weißer Niederschlag (Sulfon). Es wird langsam auf rt erwärmt und 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und einmaliges Waschen mit H₂O. Nach viermaliger Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 1.57 g (3.56 mmol, 89%), farbloses Öl
Summenformel: C₁₉H₂₃NO₇S₂ (441.09)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 8.23-8.17 (m, 1H, H-9/-12), 8.04-7.98 (m, 1H, H-9/-12), 7.66-7.34 (m, 2H, H-10/-11), 5.30 (d, ³J=4.9 Hz, 1H, H-1), 4.63 (dd, ³J=7.8 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-3), 4.53 (ddd, ³J=7.8 Hz, ³J=4.4 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-5), 4.28 (dd, ³J=7.8 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-4), 4.27 (dd, ³J=4.9 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-2), 3.95 (dd, ²J=15.0 Hz, ³J=7.8 Hz, 1H, H-6_a), 3.77 (dd, ³J=15.0 Hz, ³J=4.4 Hz, 1H, H-6_b), 1.50/1.39/1.294/1.291 (s, 4x3H, CH₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 166.41 (4°, C-7), 152.63 (4°, C-8), 137.02 (4°, C-13), 127.80/127.40 (3°, C-10/-11), 125.40/122.27 (3°, C-9/-12), 109.81/109.23 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 96.07 (3°, C-1), 72.07 (3°, C-4), 70.69 (3°, C-3), 70.13 (3°, C-2), 63.32 (3°, C-5), 55.77 (2°, C-6), 25.84/25.83/24.94/24.38 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), Zuordnung durch HMQC.
IR	2987 (w), 2925 (w), 1738 (w), 1477 (m), 1427 (w), 1380 (m), 1325 (s), 1263 (m), 1242 (s), 1210 (s), 1147 (s), 1105 (m), 1082 (m), 1065 (s), 1035 (s), 1005 (s), 970 (w), 920 (w), 893 (m), 861 (m), 848 (m), 780 (s), 756 (s), 736 (w), 689 (m).
ESI-MS	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}_2 = \text{M}^+ + \text{H}$ ber.: 442.0994 gef.: 442.1007

Darstellung von 5-(4-Benzyloxy-3,3-dimethyl-but-1-enyl)-2,2,7,7-tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran **200**



305 mg (0.691 mmol, 1.0 eq) Sulfon **199** werden in 6 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 380 μl (0.76 mmol, 1.1 eq) NaHMDS (2 M Lsg. in THF) hinzugegeben, wodurch eine orange-farbige Reaktionsmischung entsteht. Nachdem für 15 min bei -78°C gerührt wurde ist die Lösung intensiv rot gefärbt und es erfolgt die langsame Zugabe von 160 mg (0.83 mmol, 1.2 eq) Aldehyd **189** in 2 ml THF. Im Anschluss wird innerhalb von 4 h auf rt erwärmt und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet und mit MTB/ H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:15 (1,5-cis) \rightarrow 1:10 (1,5-trans)), die diastereomeren Produkte lassen sich dabei trennen.

<i>Ausbeute:</i>	<i>1,5-cis-Produkt:</i>	31.3 mg (74.8 μmol , 11%), farbloses Öl
	<i>1,5-trans-Produkt:</i>	54.8 mg (131 μmol , 19 %), farbloses Öl
<i>Summenformel:</i>		$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (418.24)

Daten für das 1,5-cis-Produkt **201**:

$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 7.36-7.20 (m, 5H, Ar-H), 5.68 (dd, $^3\text{J}=15.9$ Hz, $^4\text{J}=1.2$ Hz, 1H, H-7), 5.49 (dd, $^3\text{J}=15.9$ Hz, $^3\text{J}=5.6$ Hz, 1H, H-6), 5.28 (d, $^3\text{J}=2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.54-4.49 (m, 1H, H-3), 4.52 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.24 (bd, $^3\text{J}=1.9$ Hz, 1H, H-2), 3.91 (dd, $^3\text{J}=9.7$ Hz, $^3\text{J}=5.3$ Hz, 1H, H-4), 3.68 (ddd, $^3\text{J}=9.7$ Hz, $^3\text{J}=5.6$ Hz, $^4\text{J}=1.0$ Hz, 1H, H-5), 3.21 (s, 2H, H-9), 1.54/1.47/1.39/1.36 (s, 4x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.07/1.06 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), Zuordnung durch H,H-COSY.
------------------------------------	--

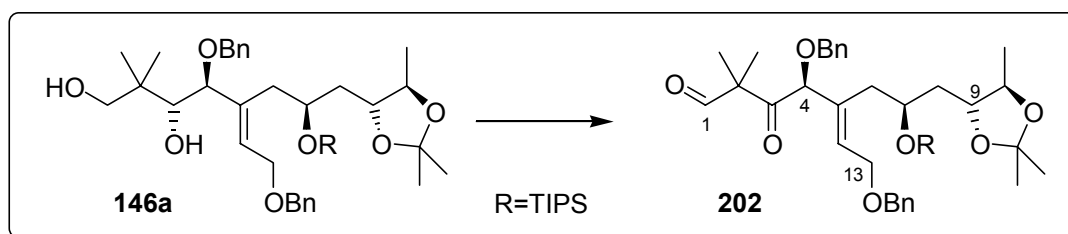
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 140.79 (3°, C-7), 138.91 (4°, Ar-C), 128.21 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.31 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 127.28 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 123.35 (3°, C-6), 110.75/108.70 (4°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 96.89 (3°, C-1), 79.25 (2°, C-9), 75.84 (3°, C-2), 74.49 (3°, C-3), 74.00 (3°, C-4), 73.42 (3°, C-5), 73.22 (2°, CH ₂ -Ar), 37.52 (4°, C-8), 28.04/28.00/25.95/25.79 (1°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 24.39/24.31 (1°, C(CH ₃) ₂), Zuordnung durch HMQC.
IR	2984 (w), 2934 (w), 1454 (w), 1381 (m), 1370 (m), 1316 (w), 1218 (m), 1163 (m), 1124 (w), 1092 (s), 1062 (s), 1035 (s), 997 (m), 971 (m), 918 (w), 862 (m), 843 (w), 795 (w), 760 (m), 697 (m).
ESI-MS	C ₂₄ H ₃₄ O ₆ Na = M ⁺ +Na ber.: 441.2253 gef.: 441.2267

Daten für das 1,5-*trans*-Produkt **200**:

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 7.38-7.21 (m, 5H, Ar-H), 5.83 (dd, ³ J=15.9 Hz, ⁴ J=0.8 Hz, 1H, H-7), 5.61 (dd, ³ J=15.9 Hz, ³ J=7.4 Hz, 1H, H-6), 5.56 (d, ³ J=5.0 Hz, 1H, H-1), 4.58 (dd, ³ J=7.8 Hz, ³ J=2.3 Hz, 1H, H-3), 4.51 (s, 2H, CH ₂ -Ar), 4.29 (dd, ³ J=5.0 Hz, ³ J=2.3 Hz, 1H, H-2), 4.23 (bd, ³ J=7.4 Hz, 1H, H-5), 4.15 (dd, ³ J=7.8 Hz, ³ J=1.8 Hz, 1H, H-4), 3.21 (s, 2H, H-9), 1.55/1.46/1.34 (s, 4x3H, O ₂ C(CH ₃) ₂), 1.08 (s, 6H, C(CH ₃) ₂), Zuordnung durch H,H-COSY.
--------------------------	---

¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ , mit TMS) δ 142.09 (3°, C-7), 138.91 (4°, Ar-C), 128.20 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 127.31 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 127.26 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 122.82 (3°, C-6), 109.30/108.32 (4°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 96.50 (3°, C-1), 79.19 (2°, C-9), 73.69 (3°, C-4), 73.16 (2°, CH ₂ -Ar), 70.86 (3°, C-3), 70.42 (3°, C-2), 69.58 (3°, C-5), 37.58 (4°, C-8), 26.18/26.00/24.93/24.41 (1°, O ₂ C(CH ₃) ₂), 24.36/24.27 (1°, C(CH ₃) ₂), Zuordnung durch HMQC.
IR	2979 (w), 2934 (w), 2903 (w), 1454 (w), 1380 (m), 1372 (m), 1305 (w), 1254 (m), 1209 (m), 1166 (m), 1095 (s), 1066 (s), 1030 (m), 994 (s), 973 (m), 918 (w), 897 (m), 862 (w), 805 (w), 736 (m), 698 (m).
ESI-MS	C ₂₄ H ₃₄ O ₆ Na = M ⁺ +Na ber.: 441.2253 gef.: 441.2232

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-3-oxo-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octanal **202**



113 mg (0.266 mmol, 3.5 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 0.5 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 53 mg (75.9 μ mol, 1 eq) Diol **146a** (C₃-OH-Hauptepimer), gelöst in 0.3 ml DCM, wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0°C und weitere 2 h bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10).

Ausbeute: 39.6 mg (57 μmol , 75%), farbloses Öl
Summenformel: $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}$ (694.43)

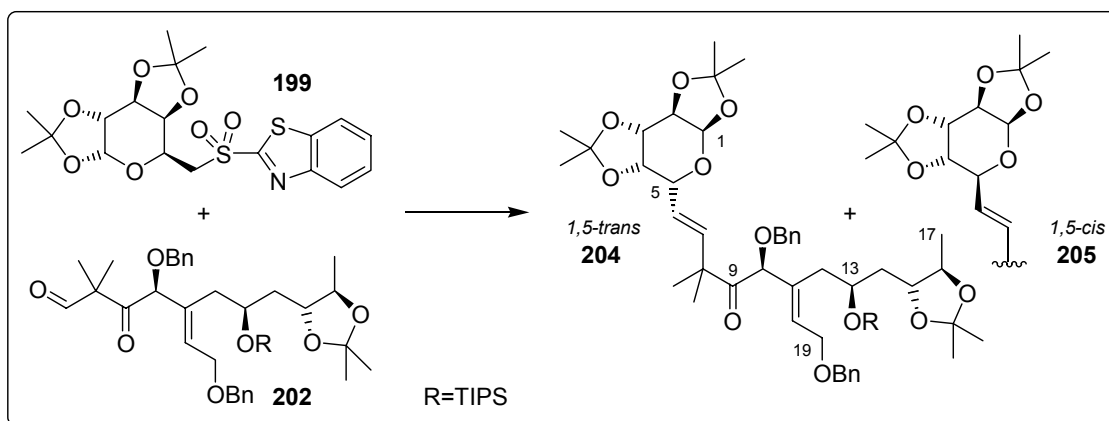
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 9.53 (s, 1H, H-1), 7.42-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.95 (t, $^3J=6.2$ Hz, 1H, H-12), 4.57 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.55 (d, $^2J=11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.50 (d, $^2J=11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.34 (s, 1H, H-4), 4.25 (d, $^2J=11.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.22-4.12 (m, 1H, H-7), 4.16 (d, $^3J=6.2$ Hz, 2H, H-13), 3.78-3.70 (m, 1H, H-9), 3.51 (dq, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-10), 2.50 (dd, $^2J=13.6$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, 1H, H-6_a), 2.35 (dd, $^2J=13.6$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, 1H, H-6_b), 1.57 (ddd, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=1.6$ Hz, 1H, H-8_a), 1.37-1.27 (m, 1H, H-8_b), 1.33/1.25 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32/1.19 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.16 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.06 (s, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 205.89 (4°, C-3), 198.81 (3°, C-1), 138.07/136.33 (4°, Ar-C), 134.15 (4°, C-5), 128.69 (3°, C-12), 128.50/128.47/128.41/127.72 (3°, *o,m*-Ar-C), 128.16/127.70 (3°, *p*-Ar-C), 107.74 (4°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 83.75 (3°, C-4), 78.54 (3°, C-9), 76.80 (3°, C-10), 72.36 (2°, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 71.76 (2°, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 68.02 (3°, C-7), 66.39 (2°, C-13), 58.51 (4°, C-2), 39.25 (2°, C-8), 38.40 (2°, C-6), 27.41/27.17 (1°, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20.10/19.98 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.20 (1°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 16.82 (1°, C-11), 12.72 (3°, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$), Zuordnung durch HMQC.

IR 2941 (m), 2891 (w), 2865 (m), 1728 (w), 1706 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1238 (m), 1173 (w), 1088 (s), 1028 (m), 1012 (m), 998 (m), 922 (m), 882 (m), 846 (w), 801 (w), 738 (m), 698 (m).

ESI-MS $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{SiNa} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 717.4163 gef.: 717.4131

Darstellung von 5-Benzyloxy-6-(2-benzyloxy-ethyliden)-3,3-dimethyl-1-(2,2,7,7-tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-yl)-8-triisopropyl-silanyloxy-9-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-non-1-en-4-on 204



39.6 mg (57 μmol , 1 eq) Aldehyd **202** und 30.2 mg (68.4 μmol , 1.2 eq) Sulfon **199** werden in 0.6 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 34 μl (68.4 μmol , 1.2 eq) NaHMDS (2 M Lsg. in THF) hinzugegeben, wodurch eine gelbe Reaktionsmischung entsteht. Im Anschluss wird innerhalb von 3 h auf 0°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet und mit MTB/ H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10 (Keton **207**) \rightarrow 1:5 (1,5-*cis*) \rightarrow 1:2 (1,5-*trans*)). Neben den Julia-Produkten werden noch 13% des Ketons **207** isoliert.

Ausbeute: 1,5-cis-Produkt: 2.5 mg (2.72 μ mol, 5%), farbloses Öl
 1,5-trans-Produkt: 9 mg (9.78 μ mol, 17%), farbloses Öl
 Summenformel: C₅₃H₈₀O₁₁Si (920.55)

Daten für das 1,5-cis-Produkt 205:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.39-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.97 (dd, ³J=15.9 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, H-7), 5.92-5.88 (m, 1H, H-18), 5.59 (dd, ³J=15.9 Hz, ³J=5.5 Hz, 1H, H-6), 5.24 (d, ³J=2.5 Hz, 1H, H-1), 4.64 (s, 1H, H-10), 4.53 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.486 (dd, ³J=5.4 Hz, ³J=1.0 Hz, 1H, H-3), 4.484 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.37 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.19 (dd, ³J=2.5 Hz, ³J=1.0 Hz, 1H, H-2), 4.18-4.05 (m, 3H, H-13/-19), 3.86 (dd, ³J=9.7 Hz, ³J=5.4 Hz, 1H, H-4), 3.73-3.67 (m, 1H, H-15), 3.66 (ddd, ³J=9.7 Hz, ³J=5.5 Hz, ⁴J=1.4 Hz, 1H, H-5), 3.47 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-16), 2.40 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=4.8 Hz, 1H, H-12_a), 2.28 (dd, ²J=13.6 Hz, ³J=9.8 Hz, 1H, H-12_b), 1.61-1.54 (m, 1H, H-14_a), 1.52/1.39/1.38/1.31/1.30/1.27/1.26/1.25 (s, 8x3H, CH₃), 1.36-1.26 (m, 1H, H-14_b), 1.14 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-17), 1.05 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

ESI-MS C₅₃H₈₀O₁₁SiNa = M⁺ + Na ber.: 943.5368 gef.: 943.5340

Daten für das 1,5-trans-Produkt 204:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.41-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.98 (dd, ³J=15.9 Hz, ⁴J=1.0 Hz, 1H, H-7), 5.92-5.83 (m, 1H, H-18), 5.67 (dd, ³J=15.9 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-6), 5.53 (d, ³J=5.1 Hz, 1H, H-1), 4.63 (s, 1H, H-10), 4.54 (dd, ³J=7.9 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-3), 4.53 (d, ²J=12.3 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.48 (d, ²J=12.3 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.43 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.39 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.28 (dd, ³J=5.1 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-2), 4.24 (bd, ³J=6.9 Hz, 1H, H-5), 4.19-4.04 (m, 4H, H-4/-13/-19), 3.73-3.66 (m, 1H, H-15), 3.47 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-16), 2.41 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=4.6 Hz, 1H, H-12_a), 2.27 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=9.8 Hz, 1H, H-12_b), 1.60-1.51 (m, 1H, H-14_a), 1.47/1.42 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.35-1.25 (m, 1H, H-14_b), 1.32/1.31/1.283/1.279/1.27/1.26 (s, 6x3H, CH₃), 1.14 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-17), 1.05 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

ESI-MS C₅₃H₈₀O₁₁SiNa = M⁺ + Na ber.: 943.5368 gef.: 943.5333

Daten für das Keton 207:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.41-7.22 (m, 10H, Ar-H), 6.07 (t, ³J=6.4 Hz, 1H, H-12), 4.58 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.55 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.49 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.39 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.29 (s, 1H, H-4), 4.19-4.10 (m, 1H, H-7), 4.16 (d, ³J=6.4 Hz, 2H, H-13), 3.74 (ddd, ³J=10.3 Hz, ³J=8.5 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-9), 3.54 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.17 (septett, ³J=6.9 Hz, 1H, H-2), 2.36 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=4.8 Hz, 1H, H-6_a), 2.30 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=9.8 Hz, 1H, H-6_b), 1.57 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.3 Hz, ³J=2.1 Hz, 1H, H-8_a), 1.33 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=9.8 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-8_b), 1.33/1.29 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.06-1.01 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.05 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 211.82 (4°, C-3), 138.10/137.54 (4°, Ar-C), 134.67 (4°, C-5), 128.42/128.40 (3°, *m*-Ar-C), 128.08 (3°, C-12), 127.91/127.69 (3°, *o*-Ar-C), 127.81/127.71 (3°, *p*-Ar-C), 107.74 (4°, O₂C(CH₃)₂), 85.72 (3°, C-4), 78.51 (3°, C-9), 76.84 (3°, C-10), 72.37 (2°, CH₂-Ar), 71.08 (2°, CH₂-Ar), 68.26 (3°, C-7), 66.53 (2°, C-13), 39.36 (2°, C-8), 37.97 (2°, C-6), 34.85 (3°, C-2), 27.43/27.19 (1°, O₂C(CH₃)₂), 19.21/18.85 (1°, CH(CH₃)₂), 18.20 (1°, Si(CH₃)₃), 16.89 (1°, C-11), 12.71 (3°, Si(CH₃)₂), Zuordnung durch HMQC und HMBC.

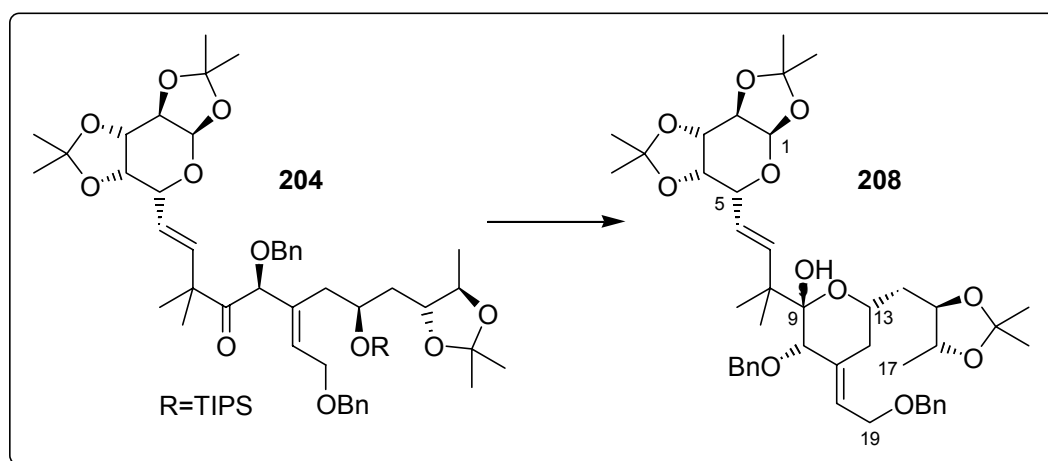
IR

2941 (m), 2866 (m), 1713 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1239 (m), 1174 (w), 1088 (s), 1028 (m), 1013 (m), 924 (m), 822 (m), 848 (w), 800 (w), 737 (m), 697 (m), 678 (m).

ESI-MS

C₄₀H₆₂O₆SiNa = M⁺+Na ber.: 689.4213 gef.: 689.4241

Darstellung von 3-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-2-[1,1-dimethyl-3-(2,2,7,7-tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-yl)-allyl]-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol **208**



7.1 mg (7.71 μmol, 1 eq) Silylether **204** werden in 0.1 ml THF gelöst und mit einem Tropfen H₂O versetzt. 77 μl (77 μmol, 10 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) werden zugetropft und die Reaktion wird bei rt gerührt. Nach 2.5 h erfolgt die Zugabe von 77 μl (77 μmol, 10 eq) TBAF-Lsg. und nach 5.5 h werden nochmals 39 μl (39 μmol, 5 eq) TBAF-Lsg. zugetropft. Nachdem für insgesamt 7h gerührt wurde, wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gequenchet und mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:1).

Ausbeute: 2.7 mg (3.53 μmol, 46%), farbloses Öl

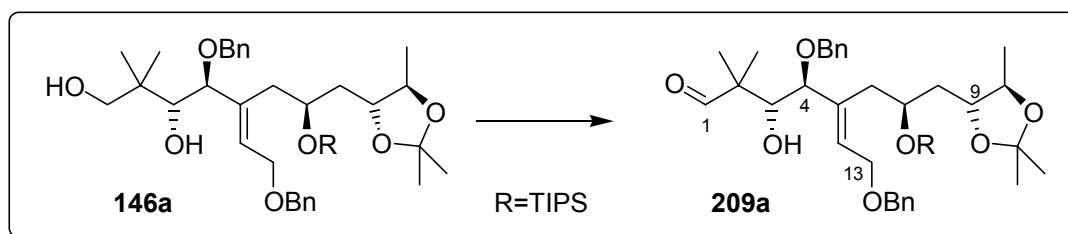
Summenformel: C₄₄H₆₀O₁₁ (764.41)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.42-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.87 (dd, ³J=16.3 Hz, ⁴J=0.8 Hz, 1H, H-7), 5.71-5.64 (m, 1H, H-18), 5.65 (dd, ³J=16.3 Hz, ³J=6.7 Hz, 1H, H-6), 5.54 (d, ³J=5.0 Hz, 1H, H-1), 4.56 (dd, ³J=7.9 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-3), 4.54 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.47 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.31-4.25 (m, 1H, H-5), 4.29 (dd, ³J=5.0 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-2), 4.25 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.17 (dd, ²J=12.4 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H, H-19_a), 4.14-4.07 (m, 1H, H-19_b), 4.11 (dd, ³J=7.9 Hz, ³J=2.2 Hz, 1H, H-4), 4.03-3.95 (m, 1H, H-13), 3.76-3.63 (m, 2H, H-15/-16), 3.66 (s, 1H, H-10), 2.30 (dd, ²J=13.4 Hz, ³J=2.5 Hz, 1H, H-12_{aq}), 2.12-2.03 (m, 1H, H-12_{ax}), 1.77 (ddd, ²J=14.3 Hz, ³J=9.8 Hz, ³J=2.1 Hz, 1H, H-14_a), 1.62-1.50 (m, 1H, H-14_b), 1.53/1.41/1.38/1.37/1.33/1.30/1.27/1.11 (s, 8x3H, CH₃), 1.25 (d, ³J=5.5 Hz, 3H, H-17).

ESI-MSC₄₄H₆₀O₁₁Na = M⁺+Na ber.: 787.4033 gef.: 787.4039

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-octanal **209a**



Zu einer Lösung aus 41.2 mg (59 μmol, 1 eq) des Diols **146a** in 0.6 ml DCM werden nacheinander 10.4 mg (88 μmol, 1.5 eq) 4-Methylmorpholin-*N*-oxid und 30 mg 4 Å Molekularsieb gegeben. Die Suspension wird auf 0°C gekühlt und mit 4.2 mg (11.8 μmol, 0.2 eq) Tetra-*n*-propylammonium-perruthenat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0°C gerührt und anschließend das Lösungsmittel abgedampft. Nach Verdünnung mit MTB/PE (1:5) wird über Celite abgenutscht, der Rückstand mit MTB/PE (1:5) gewaschen und das Filtrat konzentriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (MTB:PE = 1:5). Neben dem Hydroxyaldehyd **209a** werden 8.5 mg (12.2 μmol, 21%) Ketoaldehyd **202** als farbloses Öl isoliert.

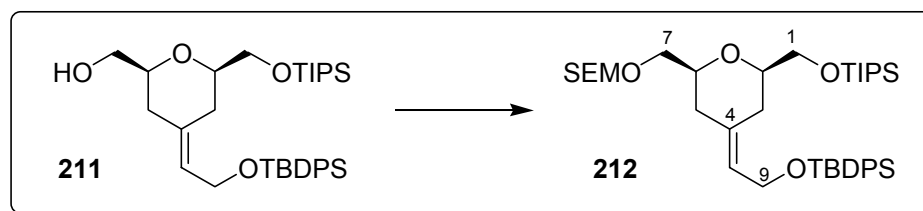
Ausbeute: 23.3 mg (33.5 μmol, 57%), farbloses Öl

Summenformel: C₄₁H₆₄O₇Si (696.44)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 9.38 (s, 1H, H-1), 7.39-7.20 (m, 10H, Ar-H), 5.72 (dd, ³J=7.5 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-12), 4.59 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.52 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.27 (d, ²J=11.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.26-4.18 (m, 1H, H-7), 4.23 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=7.5 Hz, 1H, H-13_a), 4.18 (d, ²J=11.0 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.07 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-13_b), 3.79 (dd, ³J=9.7 Hz, ³J=6.9 Hz, 1H, H-3), 3.79-3.72 (m, 1H, H-3), 3.68 (d, ³J=9.7 Hz, 1H, H-4), 3.61 (bs, 1H, OH), 3.53 (dq, ³J=8.7 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-10), 2.50 (dd, ²J=12.9 Hz, ³J=4.4 Hz, 1H, H-6_a), 2.30-2.20 (m, 1H, H-6_b), 1.67 (dd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, H-8_a), 1.38-1.31 (m, 1H, H-8_b), 1.35/1.34 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J=5.9 Hz, 3H, H-11), 1.08/1.01 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.02 (s, 21H, Si(CH₃)₃).

Darstellung von 4-[2-(*tert.*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyliden]-2-triisopropyl-silanyloxymethyl-6-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-tetrahydro-pyran **212**



281 mg (0.483 mmol, 1 eq) des Alkohols **211** werden in 4.8 ml DCM gelöst und mit 422 μl (2.41 mmol, 5.0 eq) Diisopropylethylamin versetzt. Nachdem die Lösung mittels eines Eisbads auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe von 214 μl (1.21 mmol, 2.5 eq) SEMCl. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren innerhalb von 1.5 h auf rt erwärmt, bevor mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gequenchet wird. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (PE \rightarrow MTB:PE = 1:20 (P)).

Ausbeute: 321 mg (0.451 mmol, 93%), farbloses Öl

Summenformel: C₄₀H₆₈O₅Si₃ (712.44)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.2^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.71-7.64 (m, 4H, *o*-Ar-H), 7.44-7.32 (m, 6H, *m,p*-Ar-H), 5.47 (t, ³J=6.4 Hz, 1H, H-8), 4.70 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.26 (d, ³J=6.4 Hz, 2H, H-9), 3.79 (dd, ²J=9.8 Hz, ³J=4.8 Hz, 1H, H-1_a), 3.68-3.58 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.57-3.49 (m, 3H, H-6/-7), 3.55 (dd, ²J=9.8 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H, H-1_b), 3.28 (dddd, ³J=11.3 Hz, ³J=6.6 Hz, ³J=4.8 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-2), 2.49 (bd, ²J=13.7 Hz, 1H, H-3_a), 2.15-1.98 (m, 2H, H-5), 1.67-1.56 (m, 1H, H-3_b), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.01 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.98-0.91 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.02 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 135.65 (4°, C-4), 135.57 (3°, *o*-Ar-C), 134.01/134.00 (4°, Ar-C), 129.53 (3°, *p*-Ar-C), 127.60/127.59 (3°, *m*-Ar-C), 123.54 (3°, C-8), 95.16 (2°, OCH₂O_{SEM}), 78.18 (3°, C-2), 77.31 (3°, C-6), 70.77 (2°, C-7), 66.55 (2°, C-1), 65.07 (2°, OCH₂R_{SEM}), 60.13 (2°, C-9), 38.54 (2°, C-5), 31.86 (2°, C-3), 26.88 (1°, C(CH₃)₃), 19.18 (4°, C(CH₃)₃), 18.13 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 17.94 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 11.95 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.39 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

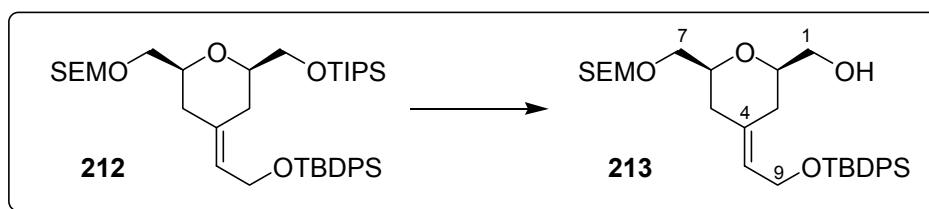
IR

2942 (m), 2890 (m), 2864 (m), 1673 (w), 1590 (w), 1463 (m), 1428 (m), 1362 (w), 1248 (m), 1176 (w), 1106 (s), 1056 (s), 1036 (s), 997 (m), 938 (w), 881 (m), 858 (m), 834 (s), 782 (m), 739 (m), 700 (s).

ESI-MS

C₄₀H₆₈O₅Si₃Na = M⁺+Na ber.: 735.4272 gef.: 735.4289

Darstellung von [4-[2-(*tert.*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyliden]-6-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxymethyl)-tetrahydro-pyran-2-yl]-methanol **213**



222 mg (0.312 mmol, 1 eq) Silylether **212** werden in 3.1 ml THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Nach langsamen Zutropfen von 328 μl (0.328 mmol, 1.05 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) wird innerhalb von 1 h auf -5°C erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird wieder auf -20°C gekühlt und dann mit weiteren 234 μl (0.234 mmol, 0.75 eq) TBAF-Lsg. versetzt. Nachdem innerhalb 1 h auf -5°C erwärmt wurde, wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht und mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:2).

Ausbeute: 136 mg (0.244 mmol, 78%), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$ (556.30)

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.4^{\circ}$ (c=1, CHCl_3)

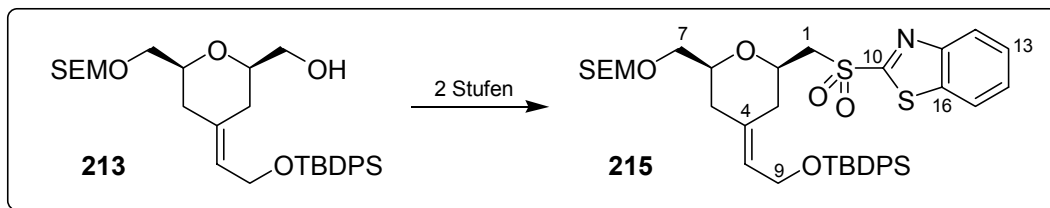
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.71-7.65 (m, 4H, *o*-Ar-H), 7.46-7.35 (m, 6H, *m,p*-Ar-H), 5.52-5.46 (m, 1H, H-8), 4.71 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 4.24 (dd, $^2\text{J}=12.6$ Hz, $^3\text{J}=6.8$ Hz, 1H, H-9_a), 4.20 (dd, $^2\text{J}=12.6$ Hz, $^3\text{J}=6.3$ Hz, 1H, H-9_b), 3.67-3.59 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 3.60-3.51 (m, 4H, H-1_a/-6/-7), 3.47 (dd, $^2\text{J}=11.5$ Hz, $^3\text{J}=6.4$ Hz, 1H, H-1_b), 3.31-3.23 (m, 1H, H-2), 2.29 (bs, 1H, OH) 2.17-1.98 (m, 3H, H-3_a/-5), 1.73-1.63 (m, 1H, H-3_b), 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98-0.90 (m, 2H, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 135.57/135.55 (3°, *o*-Ar-C), 135.00 (4°, C-4), 133.81/133.78 (4°, Ar-C), 129.60/129.59 (3°, *p*-Ar-C), 127.61/127.59 (3°, *m*-Ar-C), 123.94 (3°, C-8), 95.10 (2°, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 77.76 (3°, C-2), 77.20 (3°, C-6), 70.60 (2°, C-7), 65.74 (2°, C-1), 65.16 (2°, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 59.89 (2°, C-9), 38.08 (2°, C-5), 30.38 (2°, C-3), 26.79 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.10 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.06 (2°, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), -1.43 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3469 (bw), 2952 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1673 (w), 1589 (w), 1472 (w), 1428 (m), 1361 (w), 1248 (m), 1175 (w), 1107 (s), 1029 (s), 938 (m), 920 (w), 858 (m), 834 (s), 824 (s), 782 (w), 740 (m), 701 (s).

ESI-MS $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na} = \text{M}^+ + \text{Na}$ ber.: 579.2938 gef.: 579.2934

Darstellung von 2-[4-[2-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyliden]-6-(2-trimethyl-silanyl-ethoxymethoxymethyl)-tetrahydro-pyran-2-ylmethanesulfonyl]-benzothiazol **215**



1. Stufe, Mitsunobu-Reaktion: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 143 mg (0.564 mmol, 1.5 eq) Triphenylphosphin in 1.4 ml THF werden 107 µl (0.546 mmol, 1.5 eq) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft. Es fällt sofort ein voluminöser, gelblich-weißer Niederschlag aus. Nachdem 15 min bei 0°C gerührt wurde erfolgt die langsame Zugabe einer Lösung aus 202 mg (0.364 mmol, 1 eq) Alkohol **213** und 91 mg (0.564 mmol, 1.5 eq) 2-Mercaptobenzothiazol in 1 ml THF. Es wird innerhalb von 1 h auf rt erwärmt und weitere 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und es wird nacheinander mit H₂O, 2N NaOH-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit MTB-Ether und Trocknung der vereinigten organischen über Na₂SO₄ wird die Lösung auf ca. 5 ml eingengt. Durch Zugabe von Petrolether entsteht ein Niederschlag (Triphenylphosphinoxid + Hydrazinderivat), welcher über Celite abgenutscht wird und gründlich mit Petrolether und zum Schluss mit wenig MTB-Ether gewaschen wird. Nach Abtrennung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10). Es werden 219 mg (0.31 mmol, 85%) Sulfid **214** als gelbes Öl isoliert.

2. Stufe, Oxidation: 214 mg (0.304 mmol, 1 eq) Sulfid **214** werden in 3 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 38 mg (0.03 mmol, 0.1 eq) Mo₇O₂₄(NH₄)₆•4H₂O in 172 µl (1.5 mmol, 5.0 eq) H₂O₂ (30%ige Lösung) wird zugetropft. Es wird langsam auf rt erwärmt. Nach 30 min fällt ein gelblich-weißer Niederschlag bestehend aus Sulfon und Sulfoxid aus, welcher nach Zugabe von 1 ml THF wieder in Lösung geht. Nachdem für insgesamt 6 h gerührt wurde, erfolgt Verdünnung mit MTB-Ether und einmaliges Waschen mit H₂O. Die wässrige Phase wird viermal mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden die über Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:5). Es werden 182 mg (0.247 mmol, 81%) Sulfon **215** als weißer Feststoff isoliert.

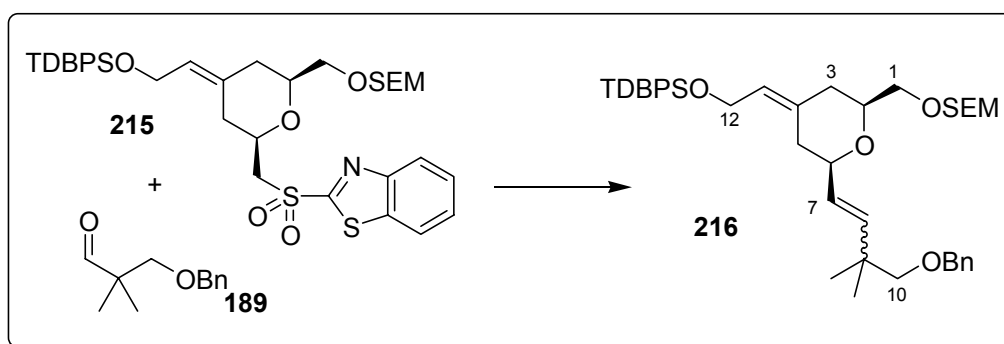
Summenformel: C₃₈H₅₁NO₆S₂Si₂ (737.27)

Drehwert [α]_D²⁰ = +45.8° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 8.22-8.16 (m, 1H, H-12/-15), 8.00-7.94 (m, 1H, H-12/-15), 7.71-7.63 (m, 4H, *o*-Ar-H), 7.64-7.52 (m, 2H, H-13/-14), 7.49-7.34 (m, 6H, *m,p*-Ar-H), 5.47 (dd, ³J=6.5 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H, H-8), 4.24 (d, ²J=6.8 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}), 4.22 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=6.3 Hz, 1H, H-9_a), 4.17 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H, H-9_b), 4.05 (d, ²J=6.8 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}), 3.90-3.77 (m, 2H, H-1_a/-2), 3.47-3.26 (m, 4H, 1_b/-6/-OCH₂R_{SEM}), 3.03 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=4.5 Hz, 1H, H-7_a), 2.90 (dd, ²J=10.4 Hz, ³J=4.5 Hz, 1H, H-7_b), 2.22 (bd, ²J=12.2 Hz, 1H, H-3_a), 2.04-1.92 (m, 2H, H-5), 1.71-1.62 (m, 1H, H-3_b), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87-0.81 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.00 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3 , mit TMS) δ 166.55 (4°, C-10), 152.68 (4°, C-11), 136.93 (4°, C-4), 135.61/135.58 (3°, <i>o</i> -Ar-C), 133.72/133.69 (4°, Ar-C), 133.47 (4°, C-16), 129.76/129.67 (3°, <i>p</i> -Ar-C), 127.81/127.43 (3°, C-13/-14), 127.72/127.68 (3°, <i>m</i> -Ar-C), 125.51/122.14 (3°, C-12/-15), 124.98 (3°, C-8), 94.70 (2°, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 77.06 (3°, C-6), 72.06 (3°, C-2), 69.49 (2°, C-7), 64.91 (2°, $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 60.03 (2°, C-1), 59.77 (2°, C-9), 37.24 (2°, C-5), 33.53 (2°, C-3), 26.81 (1°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.11 (4°, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.00 (2°, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), -1.41 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.
IR	2953 (w), 2922 (w), 2857 (w), 1474 (w), 1427 (w), 1361 (w), 1314 (s), 1278 (w), 1249 (m), 1192 (w), 1147 (s), 1132 (m), 1106 (s), 1053 (s), 1027 (s), 937 (m), 918 (w), 853 (m), 831 (s), 789 (w), 766 (m), 740 (m), 731 (m), 700 (s).
ESI-MS	$\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Si}_2\text{Na} = \text{M}^+\text{Na}$ ber.: 760.2594 gef.: 760.2612

Darstellung von 2-(4-Benzyloxy-3,3-dimethyl-but-1-enyl)-4-[2-(tert.-butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyliden]-6-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxymethyl)-tetrahydro-pyran **216**



17.6 mg (91.7 μmol , 1 eq) Aldehyd **189** und 67.6 mg (91.7 μmol , 1 eq) Sulfon **215** werden in 0.9 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung werden 46 μl (91.7 μmol , 1.0 eq) NaHMDS (2M Lsg. in THF) hinzugegeben, wodurch eine gelbe Reaktionsmischung entsteht. Im Anschluss wird innerhalb von 3 h auf -10°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet und mit MTB/ H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (MTB:PE = 1:10), die isomeren Olefine (*E*:*Z* = 70:30, $^1\text{H-NMR}$) lassen sich dabei nicht trennen.

Ausbeute: 28.6 mg (40 μmol , 44%), farbloses Öl
Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}_2$ (714.41)

Die Spektroskopischen Daten wurden aus dem *E/Z*-Mischspektrum ermittelt:

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.2^\circ$ (c=1, CHCl_3)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.75-7.62 (m, 8H, *o*-Ar-*H*_{TPS}), 7.46-7.21 (m, 22H, Ar-*H*), 5.62 (dd, ³J=15.9 Hz, ⁴J=1.0 Hz, 1H, H-8_E), 5.50-5.44 (m, 2H, H-11), 5.45 (dd, ³J=15.9 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-7_E), 5.44 (dd, ³J=12.4 Hz, ⁴J=1.0 Hz, 1H, H-8_Z), 5.31 (dd, ³J=12.4 Hz, ³J=8.5 Hz, 1H, H-7_Z), 4.71 (s, 2H, OCH₂O_{SEM-E}), 4.69 (s, 2H, OCH₂O_{SEM-Z}), 4.50 (s, 2H, CH₂-Ar_E), 4.46 (s, 2H, CH₂-Ar_Z), 4.30-4.18 (m, 4H, H-12), 4.17-4.11 (m, 1H, H-6_Z), 3.68-3.47 (m, 11H, H-1/-2/-6_E/-OCH₂O_{SEM}), 3.16 (s, 4H, H-10), 2.35-2.22 (m, 2H, H-5_a), 2.16-2.00 (m, 4H, H-3), 1.75-1.64 (m, 2H, H-5_b), 1.07/1.05 (s, 2x3H, C(CH₃)_{2-Z}), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)_{3-E}), 1.039 (s, 9H, C(CH₃)_{3-Z}), 1.029/1.025 (s, 2x3H, C(CH₃)_{2-E}), 0.98-0.91 (m, 4H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.03 (s, 18H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 138.91 (3°, C-8_E), 138.86 (3°, C-8_Z), 138.69 (4°, Ar-C_{Bn}), 135.69 (4°, C-4_E), 135.61/135.59 (3°, *o*-Ar-C_{TPS-E}), 135.57/135.56 (3°, *o*-Ar-C_{TPS-Z}), 135.53 (4°, C-4_Z), 133.90/133.87/133.82 (4°, Ar-C_{TPS}), 130.14 (3°, C-7_Z), 129.58 (3°, *p*-Ar-C_{TPS}), 128.22 (3°, *m*-Ar-C_{Bn}), 127.77 (3°, C-7_E), 127.63 (3°, *m*-Ar-C_{TPS}), 127.32 (3°, *p*-Ar-C_{Bn}), 127.31 (3°, *o*-Ar-C_{Bn}), 123.63 (3°, C-11_Z), 123.48 (3°, C-11_E), 95.08 (2°, OCH₂O_{SEM}), 79.76 (2°, C-10_Z), 79.18 (2°, C-10_E), 78.36/77.08 (3°, C-2_E/-6_E), 76.95 (3°, C-2_Z), 74.23 (3°, C-6_Z), 73.22 (2°, CH₂-Ar_Z), 73.19 (2°, CH₂-Ar_E), 70.63 (2°, C-1_E), 70.58 (2°, C-1_Z), 65.10 (2°, OCH₂R_{SEM-Z}), 65.05 (2°, OCH₂R_{SEM-E}), 60.02 (2°, C-12_Z), 60.00 (2°, C-12_E), 38.19 (4°, C-9_Z), 38.11 (2°, C-3_E), 38.08 (2°, C-3_Z), 37.30 (4°, C-9_E), 35.54 (2°, C-5_Z), 35.25 (2°, C-5_E), 26.38 (1°, C(CH₃)₃), 25.99/25.94 (1°, C(CH₃)_{2-Z}), 24.47/24.42 (1°, C(CH₃)_{2-E}), 19.15 (4°, C(CH₃)_{3-Z}), 19.14 (4°, C(CH₃)_{3-E}), 18.09 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), -1.38 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

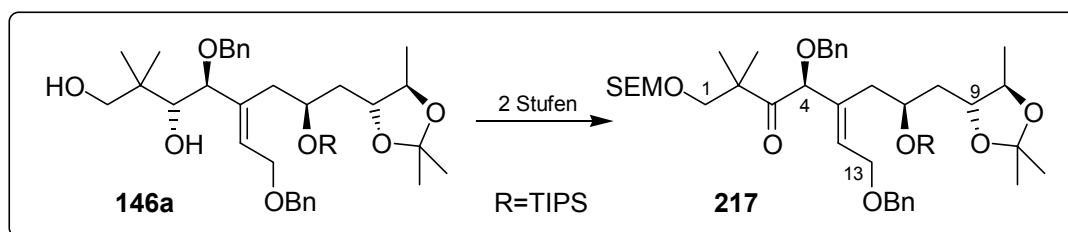
IR

2953 (w), 2930 (w), 2857 (w), 1472 (w), 1428 (w), 1360 (w), 1248 (m), 1159 (w), 1105 (s), 1053 (s), 1030 (s), 972 (m), 938 (m), 920 (w), 858 (m), 834 (s), 781 (w), 738 (m), 699 (s).

ESI-MS

C₃₄H₆₂O₅Si₂Na = M⁺+Na ber.: 737.4034 gef.: 737.4022

Darstellung von 4-Benzyloxy-5-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethoxy)-octan-3-on **217**



1. Stufe, SEM-Schützung: 100 mg (0.143 mmol, 1 eq) des Diols **146a** werden in 0.7 ml DCM gelöst und mit 75 µl (0.43 mmol, 3.0 eq) Diisopropylethylamin versetzt. Nachdem die Lösung mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe von 38 µl (0.215 mmol, 1.5 eq) SEMCl (Rauchentwicklung). Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 0°C gerührt, bevor mit MTB-Ether verdünnt und mit H₂O gequenchet wird. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (PE → MTB:PE = 1:5 (P)) werden 97.4 mg (0.118 mmol, 82%) SEM-Ether als farbloses Öl isoliert.

2. Stufe, Oxidation: 138 mg (0.325 mmol, 2.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 2.2 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 135 mg (0.163 mmol, 1 eq) des in Stufe 1 hergestellten SEM-Ethers, gelöst in 1 ml DCM, wird die Reaktionsmischung 2 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:10). Es werden 122 mg (0.148 mmol, 91%, farbloses Öl) Keton **217** isoliert.

Summenformel: C₄₇H₇₈O₈Si₂ (826.52)

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +42.8^\circ$ (c=1, CHCl₃)

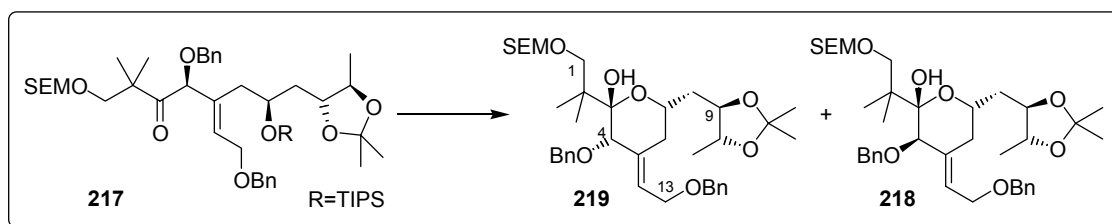
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, mit TMS)
 δ 7.41-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.89 (dd, ³J=6.4 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-12), 4.68 (s, 1H, H-4), 4.57 (d, ²J=10.2 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}), 4.55 (d, ²J=10.2 Hz, 1H, OCH₂O_{SEM}), 4.54 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.49 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.47 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.42 (d, ²J=11.6 Hz, 1H, CH₂-Ar), 4.20-4.09 (m, 1H, H-7), 4.18 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=6.4 Hz, 1H, H-13_a), 4.12 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=6.2 Hz, 1H, H-13_b), 3.76-3.68 (m, 1H, H-9), 3.61-3.49 (m, 4H, H-1/OCH₂R_{SEM}), 3.50 (dq, ³J=8.5 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 2.34 (d, ³J=7.5 Hz, 2H, H-6), 1.67 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=10.2 Hz, ³J=2.4 Hz, 1H, H-8_a), 1.31 (ddd, ²J=13.7 Hz, ³J=9.7 Hz, ³J=1.5 Hz, 1H, H-8_b), 1.33/1.25 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.18/1.17 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.15 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.05 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.94-0.87 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.00 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, mit TMS)
 δ 209.97 (4°, C-3), 138.18/137.62 (4°, Ar-C), 134.33 (4°, C-5), 130.70 (3°, C-12), 128.37/128.29 (3°, m-Ar-C), 128.12/127.66 (3°, o-Ar-C), 127.71/127.63 (3°, p-Ar-C), 107.67 (4°, O₂C(CH₃)₂), 94.95 (2°, OCH₂O_{SEM}), 84.82 (3°, C-4), 78.56 (3°, C-9), 76.86 (3°, C-10), 74.95 (2°, C-1), 72.32 (2°, CH₂-Ar), 71.47 (2°, CH₂-Ar), 68.62 (3°, C-7), 66.62 (2°, C-13), 64.98 (2°, OCH₂R_{SEM}), 48.43 (4°, C-2), 39.34 (2°, C-8), 38.86 (2°, C-6), 27.40/27.29 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.48/22.32 (1°, C(CH₃)₂), 18.24 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.06 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 16.88 (1°, C-11), 12.77 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.43 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3031 (w), 2943 (m), 2865 (m), 1713 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1378 (m), 1367 (m), 1247 (m), 1175 (w), 1089 (s), 1057 (s), 922 (m), 882 (m), 859 (m), 834 (s), 735 (m), 697 (m), 678 (m).

ESI-MS C₄₇H₇₈O₈Si₂Na = M⁺+Na ber.: 849.5133 gef.: 849.5098

Darstellung von 3-Benzyloxy-4-(2-benzyloxy-ethyliden)-2-[1,1-dimethyl-2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyl]-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-2-ol **219**



Variante A: 32.7 mg (39.6 μmol , 1.0 eq) Silylether **217** werden in 0.4 ml THF gelöst, mit 2 Tropfen H_2O versetzt und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 475 μl (475 μmol , 12 eq) TBAF-Lsg. (1.0 M in THF) wird langsam auf rt erwärmt. Nachdem 2.5 h gerührt wurde, wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet und mit MTB-Ether und H_2O verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte (MTB:PE = 1:5). Es werden 17.1 mg (25.5 μmol , 64%) der untrennbaren, diastereomeren Produkte (Lactol **219**:C4-epimerisiertes Lactol **218** = 4.8:1, $^1\text{H-NMR}$) als farbloses Öl isoliert.

Variante B: 21.3 mg (25.8 μmol , 1 eq) Silylether **217** werden in 0.3 ml THF gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 52 μl HF/Pyridin-Komplex (70%ige Lösung in Pyridin) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf rt erwärmt. Zur Aufarbeitung erfolgt Verdünnung durch MTB-Ether/ H_2O und Extraktion mit ges. NaHCO_3 -Lsg. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (MTB:PE = 1:1). Es werden 4.3 mg (6.4 μmol , 25%, farbloses Öl) epimerenreines Lactol **219** isoliert.

Summenformel: $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{Si}$ (670.39)

Spektroskopische Daten für das Lactol **219**:

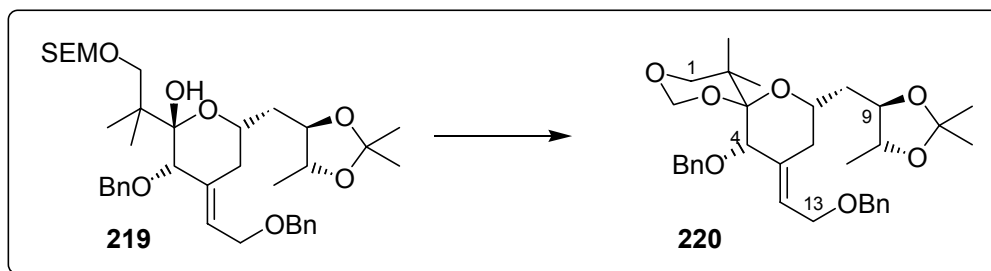
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.41-7.22 (m, 10H, Ar-H), 5.69-5.62 (m, 1H, H-12), 5.23 (s, 1H, OH), 4.62-4.57 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 4.53 (s, 2H, CH_2 -Ar), 4.51 (d, $^2\text{J}=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.24 (d, $^2\text{J}=11.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ar), 4.18 (dd, $^2\text{J}=12.2$ Hz, $^3\text{J}=7.2$ Hz, 1H, H-13_a), 4.15-4.07 (m, 1H, H-7), 4.13 (dd, $^2\text{J}=12.2$ Hz, $^3\text{J}=6.1$ Hz, 1H, H-13_b), 3.82 (d, $^2\text{J}=9.4$ Hz, 1H, H-1_a), 3.75-3.47 (m, 4H, H-9/-10/- $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 3.68 (s, 1H, H-4), 3.22 (d, $^2\text{J}=9.4$ Hz, 1H, H-1_b), 2.30 (dd, $^2\text{J}=13.4$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.10-2.01 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.76 (ddd, $^2\text{J}=13.9$ Hz, $^3\text{J}=9.5$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, 1H, H-8_a), 1.60 (ddd, $^2\text{J}=13.9$ Hz, $^3\text{J}=8.8$ Hz, $^3\text{J}=3.4$ Hz, 1H, H-8_b), 1.38/1.35 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, $^3\text{J}=5.4$ Hz, 3H, H-11), 1.09/1.05 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.93-0.80 (m, 2H, $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 0.00 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 138.36/138.07 (4° , Ar-C), 136.29 (4° , C-5), 128.37/128.27/128.24/127.79 (3° , o,m-Ar-C), 127.58/127.50 (3° , p-Ar-C), 125.72 (3° , C-12), 107.74 (4° , C-3), 100.15 (4° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 94.69 (2° , $\text{OCH}_2\text{O}_{\text{SEM}}$), 81.72 (3° , C-4), 79.17/76.96 (3° , C-9/-10), 75.95 (2° , C-1), 71.83 (2° , CH_2 -Ar), 69.13 (2° , CH_2 -Ar), 67.12 (3° , C-7), 65.40/65.15 (2° , C-13/- $\text{OCH}_2\text{R}_{\text{SEM}}$), 41.89 (4° , C-2), 38.87 (2° , C-8), 30.95 (2° , C-6), 27.35/27.31 (1° , $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 21.81/20.31 (1° , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.95 (2° , $\text{RCH}_2\text{TMS}_{\text{SEM}}$), 17.22 (1° , C-11), -1.44 (1° , TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR 3427 (bw), 2931 (m), 2873 (m), 1714 (w), 1497 (w), 1454 (w), 1377 (m), 1368 (m), 1247 (m), 1218 (w), 1171 (w), 1091 (s), 1052 (s), 1028 (s), 932 (m), 917 (m), 859 (s), 834 (s), 736 (m), 697 (s).

ESI-MS $C_{38}H_{58}O_8SiNa = M^+ + Na$ ber.: 693.3799 gef.: 693.3795

Darstellung von 11-Benzyloxy-10-(2-benzyloxy-ethyliden)-2,2-dimethyl-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-1,3,7-trioxo-spiro[5.5]undecan **220**



Zu einer Lösung von 13 mg (19.4 μmol , 1 eq) Lactol **219** in 0.2 ml DCM werden nacheinander 100 mg 4Å Molekularsieb, 7 μl (58 μmol , 3.0 eq) 2,2-Dimethoxypropan und 5 μl (39 μmol , 2.0 eq) Methoxytrimethylsilan gegeben. Die Suspension wird auf -78°C gekühlt und mit 4 μl (22 μmol , 1.1 eq) Trimethylsilyltriflat versetzt. Die leicht rosa-farbige Reaktionsmischung wird 3 h bei -78°C gerührt, bevor durch Zugabe von 2 Tropfen Triethylamin gequencht wird (Entfärbung). Nachdem die Mischung auf rt erwärmt wurde, wird über Celite abgenutscht und das Filtrat am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:5).

Ausbeute: 5.3 mg (10.1 μmol , 52%), farbloses Öl

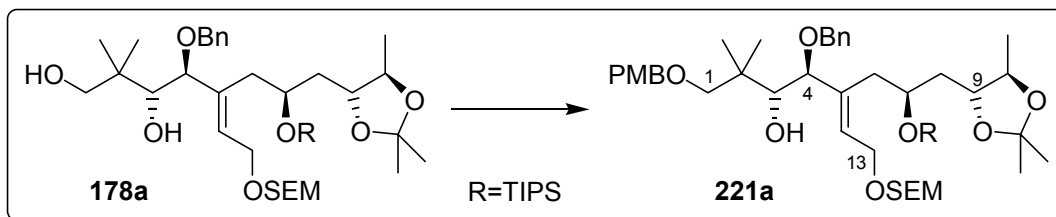
Summenformel: $C_{33}H_{44}O_7$ (552.31)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , mit TMS)
 δ 7.42-7.23 (m, 10H, Ar-H), 5.71-5.65 (m, 1H, H-12), 4.90 (d, $^2J=5.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.71 (d, $^2J=5.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.50 (d, $^2J=11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.24 (d, $^2J=11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.17 (dd, $^2J=12.3$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, 1H, H-13_a), 4.09 (ddd, $^2J=12.3$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, $^5J=1.0$ Hz, 1H, H-13_b), 3.92-3.82 (m, 2H, H-7/-9), 3.74 (d, $^2J=11.0$ Hz, 1H, H-1_a), 3.67 (dq, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, 1H, H-10), 3.66 (s, 1H, H-4), 3.21 (d, $^2J=11.0$ Hz, 1H, H-1_b), 2.28 (dd, $^2J=13.3$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.15-2.06 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.80 (ddd, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=10.7$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, 1H, H-8_a), 1.55 (ddd, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, 1H, H-8_b), 1.39/1.38 (s, 2x3H, $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (d, $^3J=6.0$ Hz, 3H, H-11), 1.14/1.01 (s, 2x3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), Zuordnung durch H,H-COSY.

IR 2981 (m), 2864 (m), 1726 (w), 1497 (w), 1454 (m), 1378 (m), 1368 (m), 1235 (m), 1203 (w), 1178 (w), 1154 (m), 1095 (s), 1072 (s), 1027 (m), 999 (s), 985 (s), 962 (m), 949 (m), 913 (m), 863 (w), 839 (w), 736 (m), 697 (s).

ESI-MS $C_{33}H_{44}O_7Na = M^+ + Na$ ber.: 575.2985 gef.: 575.2970

Darstellung von 4-Benzyloxy-1-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-7-triisopropylsilyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-[2-(2-trimethylsilylanylethoxymethoxy)-ethyliden]-octan-3-ol **221a**



Zu einer Suspension aus 9.8 mg (0.246 mmol, 2.2 eq) Natriumhydrid (60%ige Suspension) in 0.2 ml THF wird unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung von 82.5 mg (0.111 mmol, 1 eq) des Diols **178a** in 0.3 ml THF zugetropft. Nach einer halben Stunde bei 0°C werden nacheinander 4.1 mg (11.1 µmol, 0.1 eq) Tetrabutylammoniumiodid und 17 µl (0.122 mmol, 1.1 eq) *p*-Methoxybenzylchlorid zugefügt. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1 h auf rt erwärmt und weitere 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit MTB-Ether verdünnt und vorsichtig mit H₂O gequenchet. Nach weiterem Verdünnen mit MTB-Ether wird nacheinander mit 1N HCl, H₂O und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (MTB:PE = 1:7), die regioisomeren Produkte (**221a**:**222a** = 5.7:1, ¹H-NMR) lassen sich dabei nicht trennen.

Ausbeute: 85 mg (0.099 mmol, 89%), farbloses Öl

Summenformel: C₄₈H₈₂O₉Si₂ (858.55)

Daten für den sekundären Alkohol 221a, aus dem Mischspektrum ermittelt:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -0.6^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.35-7.22 (m, 5H, Bn-H), 7.22-7.16 (m, 2H, *o*-PMB-H), 6.87-6.82 (m, 2H, *m*-PMB-H), 5.79 (dd, ³J=8.1 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-12), 4.72 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.40 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-PMP), 4.38 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.36 (d, ²J=11.9 Hz, 1H, CH₂-PMP), 4.32 (dd, ²J=12.5 Hz, ³J=8.1 Hz, 1H, H-13_a), 4.26-4.16 (m, 1H, H-7), 4.19 (d, ²J=11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.13 (dd, ²J=12.5 Hz, ³J=5.0 Hz, 1H, H-13_b), 3.87 (d, ³J=8.6 Hz, 1H, H-4), 3.82-3.75 (m, 1H, H-9), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.86-3.62 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.61-3.53 (m, 1H, H-10), 3.57 (dd, ³J=8.6 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-3), 3.48 (d, ³J=6.0 Hz, 1H, OH), 3.29 (d, ²J=8.8 Hz, 1H, H-1_a), 3.24 (d, ²J=8.8 Hz, 1H, H-1_b), 2.56 (dd, ²J=13.2 Hz, ³J=4.1 Hz, 1H, H-6_a), 2.38-2.28 (m, 1H, H-6_b), 1.73 (dd, ²J=13.3 Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, H-8_a), 1.40-1.32 (m, 1H, H-8_b), 1.30/1.28 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.20 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.03 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.00-0.93 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.98/0.97 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 0.02 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 158.99 (4°, PMB-C), ~138.7 (4°, C-5), 138.36 (4°, Bn-C), 130.72 (4°, PMB-C), ~129.7 (3°, C-12), 128.90 (3°, *o*-PMB-C), 128.06/127.58 (3°, *o,m*-Bn-C), 127.21 (3°, *p*-Bn-C), 113.65 (3°, *m*-PMB-C), 107.73 (4°, O₂C(CH₃)₂), 94.31 (2°, OCH₂O_{SEM}), ~85.2 (3°, C-4), 79.10 (3°, C-9), 78.39 (2°, C-1), 76.75 (3°, C-10), ~75.8 (3°, C-3), 72.92 (2°, CH₂-PMP), 70.07 (2°, CH₂-Ph), 68.87 (3°, C-7), 65.21 (2°, OCH₂R_{SEM}), 64.12 (2°, C-13), 55.23 (1°, -OCH₃), 39.44 (4°, C-2), 38.37 (2°, C-8), ~37.1 (2°, C-6), 27.27/27.12 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.55/20.68 (1°, C(CH₃)₂), 18.23 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.20 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 16.70 (1°, C-11), 12.69 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.39 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC. Die Kohlenstoffatome C-3/-4/-5/-6/-12 geben keine definierten Signale, da mehrere Konformere nebeneinander vorliegen.

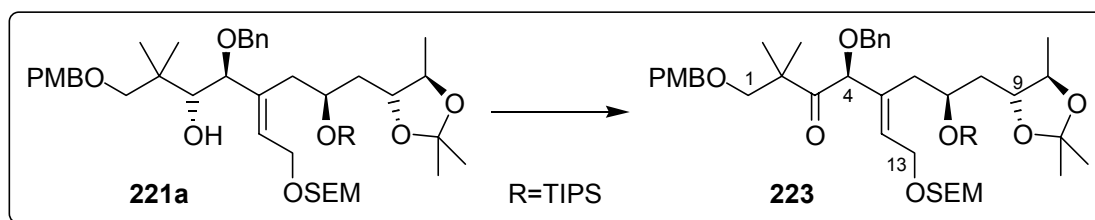
IR

3493 (bw), 2944 (m), 2892 (m), 2866 (m), 1613 (w), 1514 (w), 1464 (w), 1379 (m), 1369 (m), 1302 (w), 1247 (s), 1174 (w), 1089 (s), 1057 (s), 1039 (s), 923 (m), 882 (m), 859 (m), 835 (m), 747 (m), 697 (m), 678 (m).

ESI-MS

C₄₈H₈₂O₉Si₂Na = M⁺+Na ber.: 881.5395 gef.: 881.5401

Darstellung von 4-Benzyloxy-1-(4-methoxy-benzyloxy)-2,2-dimethyl-7-triisopropyl-silanyloxy-8-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-[2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-octan-3-on **223**



48.9 mg (0.115 mmol, 2.0 eq) Dess-Martin-Reagenz werden in 0.3 ml DCM suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Zutropfen von 49.5 mg (57.6 μmol, 1.0 eq) der diastereomeren Alkohole **221a/222a** (5.7:1) gelöst in 2 ml DCM, wird die Reaktionsmischung 1h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt die Zugabe von 2N NaOH-Lsg. Es wird 15 min gerührt (Entfärbung der organischen Phase), bevor Verdünnung durch MTB-Ether und H₂O erfolgt. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. über Na₂SO₄ getrocknet. Schließlich erfolgt die Abtrennung des Lösungsmittels im Vakuum und eine säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte (MTB:PE = 1:7). Die regioisomeren Produkte **223** und **210a** lassen sich nicht trennen.

Ausbeute: 46.1 mg (53.8 μmol, 93%), farbloses Öl

Summenformel: C₄₈H₈₀O₉Si₂ (856.53)

Daten für das Keton 223, aus dem Mischspektrum ermittelt:

Drehwert [α]_D²⁰ = +39.7° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 7.36-7.25 (m, 5H, Bn-H), 7.22-7.18 (m, 2H, *o*-PMB-H), 6.88-6.82 (m, 2H, *m*-PMB-H), 5.82-5.77 (m, 1H, H-12), 4.71 (s, 1H, H-4), 4.67 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.39/4.38 (s, 2x2H, CH₂-PMP/CH₂-Ph), 4.25 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=6.5 Hz, 1H, H-13_a), 4.25-4.15 (m, 1H, H-7), 4.16 (dd, ²J=12.8 Hz, ³J=5.9 Hz, 1H, H-13_b), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.80-3.73 (m, 1H, H-9), 3.66-3.60 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.57 (dq, ³J=8.6 Hz, ³J=6.0 Hz, 1H, H-10), 3.53 (d, ²J=8.6 Hz, 1H, H-1_a), 3.38 (d, ²J=8.6 Hz, 1H, H-1_b), 2.50-2.35 (m, 2H, H-6), 1.66 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=2.3 Hz, 1H, H-8_a), 1.41-1.33 (m, 1H, H-8_b), 1.36/1.28 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.21 (d, ³J=6.0 Hz, 3H, H-11), 1.20/1.16 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.98-0.93 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.04 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 210.46 (4°, C-3), 159.10 (4°, PMB-C), 137.79 (4°, Bn-C), 134.25 (4°, C-5), 130.76 (3°, C-12), 130.29 (4°, PMB-C), 129.09 (3°, *o*-PMB-C), 128.20/128.01 (3°, *o,m*-Bn-C), 127.53 (3°, *p*-Bn-C), 113.70 (3°, *m*-PMB-C), 107.69 (4°, O₂C(CH₃)₂), 94.15 (2°, OCH₂O_{SEM}), 85.13 (3°, C-4), 78.53 (3°, C-9), 77.39 (2°, C-1), 76.86 (3°, C-10), 72.92 (2°, CH₂-PMP), 71.46 (2°, CH₂-Ph), 68.60 (3°, C-7), 65.18 (2°, OCH₂R_{SEM}), 63.86 (2°, C-13), 55.21 (1°, -OCH₃), 48.56 (4°, C-2), 39.30 (2°, C-8), 39.11 (2°, C-6), 27.39/27.20 (1°, O₂C(CH₃)₂), 22.46/22.40 (1°, C(CH₃)₂), 18.24 (1°, Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.11 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 16.92 (1°, C-11), 12.76 (3°, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.40 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

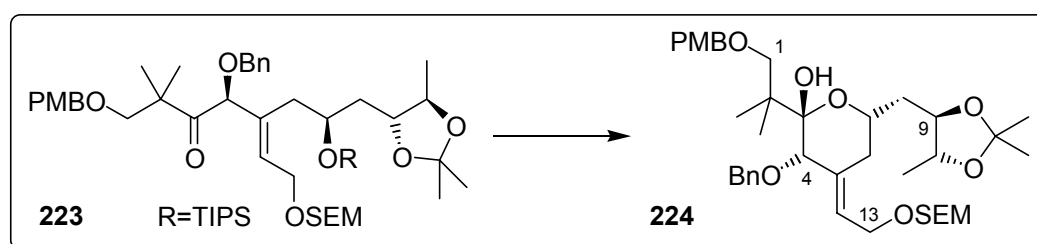
IR

2943 (m), 2892 (m), 2866 (m), 1713 (m), 1613 (w), 1514 (m), 1463 (m), 1378 (m), 1368 (m), 1302 (w), 1246 (s), 1174 (w), 1090 (s), 1055 (s), 1036 (s), 922 (m), 882 (m), 858 (m), 834 (s), 748 (m), 697 (m), 677 (m).

ESI-MS

C₄₈H₈₀O₉Si₂Na = M⁺+Na ber.: 879.5239 gef.: 879.5214

*Darstellung von 3-Benzyloxy-2-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-4-[2-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethoxy)-ethyliden]-tetrahydro-pyran-2-ol **224***



64.7 mg (75.5 μmol, 1 eq) Silylether **223** (verunreinigt durch den Aldehyd **210a**) werden in 0.75 ml THF gelöst und mit 1.5 ml (1.5 mmol, 20 eq) TBAF/AcOH-Stammlösung (1:1, Anfertigung siehe **187**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 9 d bei rt gerührt und anschließend mit MTB-Ether und H₂O verdünnt. Nach Waschen mit ges. NaHCO₃-Lsg. wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung (MTB:PE = 1:5 (P) → 1:2 (Aldehyd)) unterworfen. Neben 33.6 mg (47.9 μmol, 63%, farbloses Öl) des Lactols **224** werden noch 4.8 mg (6.9 μmol, 9%, farbloses Öl) des silylentschützten Aldehyds **210a** isoliert.

Summenformel: C₃₉H₆₀O₉Si (700.40)

Spektroskopische Daten für das Lactol **224**:

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +12.0^\circ$ (c=0.5, CHCl₃)

¹H-NMR

(200 MHz, CDCl₃)

δ 7.31-7.19 (m, 5H, Bn-H), 7.18-7.09 (m, 2H, *o*-PMB-H), 6.83-6.74 (m, 2H, *m*-PMB-H), 5.75 (s, 1H, OH), 5.59-5.49 (m, 1H, H-12), 4.65 (s, 2H, OCH₂O_{SEM}), 4.45 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.39 (d, ²J=11.3 Hz, 1H, CH₂-PMP), 4.23 (d, ²J=11.3 Hz, 1H, CH₂-PMP), 4.23-4.03 (m, 3H, H-7/-13), 4.16 (d, ²J=11.8 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.81 (d, ²J=8.8 Hz, 1H, H-1_a), 3.76-3.64 (m, 2H, H-9/-10), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.64-3.53 (m, 2H, OCH₂R_{SEM}), 3.60 (s, 1H, H-4), 3.00 (d, ²J=8.8 Hz, 1H, H-1_b), 2.33 (dd, ²J=13.3 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-6_{eq}), 2.12-1.95 (m, 1H, H-6_{ax}), 1.74 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=9.4 Hz, ³J=2.6 Hz, 1H, H-8_a), 1.58 (ddd, ²J=13.8 Hz, ³J=8.5 Hz, ³J=3.5 Hz, 1H, H-8_b), 1.33/1.32 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.22 (d, ³J=6.6 Hz, 3H, H-11), 1.02/0.99 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 0.95-0.85 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.03 (s, 9H, TMS_{SEM}), Zuordnung durch H,H-COSY.

¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 159.31 (4°, PMB-C), 138.10 (4°, Bn-C), 136.39 (4°, C-5), 129.38 (4°, PMB-C), 129.31 (3°, *o*-PMB-C), 128.33/128.20 (3°, *o,m*-Bn-C), 127.47 (3°, *p*-Bn-C), 125.17 (3°, C-12), 113.80 (3°, *m*-PMB-C), 107.74 (4°, O₂C(CH₃)₂), 100.24 (4°, C-3), 93.84 (2°, OCH₂O_{SEM}), 81.55 (3°, C-4), 79.21 (3°, C-9), 78.97 (2°, C-1), 77.03 (3°, C-10), 73.32 (2°, CH₂-PMP), 69.05 (2°, CH₂-Ph), 66.89 (3°, C-7), 65.14 (2°, OCH₂R_{SEM}), 62.44 (2°, C-13), 55.25 (1°, -OCH₃), 41.95 (4°, C-2), 38.89 (2°, C-8), 30.92 (2°, C-6), 27.43/27.31 (1°, O₂C(CH₃)₂), 21.92/20.44 (1°, C(CH₃)₂), 18.15 (2°, RCH₂TMS_{SEM}), 17.28 (1°, C-11), -1.39 (1°, TMS_{SEM}), Zuordnung durch HMQC.

IR

3385 (bw), 2930 (m), 2870 (m), 1613 (w), 1514 (m), 1455 (w), 1378 (w), 1368 (w), 1302 (w), 1247 (s), 1173 (m), 1089 (s), 1036 (s), 1001 (s), 932 (m), 858 (m), 833 (s), 752 (m), 736 (w), 699 (m).

ESI-MS

C₃₉H₆₀O₉SiNa = M⁺+Na ber.: 723.3904 gef.: 723.3928

Spektroskopische Daten für den silylentschützten Aldehyd **210a**:**¹H-NMR**

(400 MHz, CDCl₃, mit TMS)

δ 9.42 (s, 1H, H-1), 7.35-7.24 (m, 5H, Bn-H), 7.24-7.16 (m, 2H, *o*-PMB-H), 6.87-6.80 (m, 2H, *m*-PMB-H), 6.04-5.99 (m, 1H, H-12), 4.72 (d, 1H, ²J=6.9 Hz, OCH₂O_{SEM}), 4.70 (d, 1H, ²J=6.9 Hz, OCH₂O_{SEM}), 4.49 (d, ²J=11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.48 (d, ²J=10.3 Hz, 1H, CH₂-PMP), 4.38 (d, ²J=10.3 Hz, 1H, CH₂-PMP), 4.27 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=7.0 Hz, 1H, H-13_a), 4.22 (d, ²J=11.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.20 (dd, ²J=12.3 Hz, ³J=6.6 Hz, 1H, H-13_b), 3.97-3.89 (m, 1H, H-7), 3.82 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, H-3/-4), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.72 (d, ³J=8.9 Hz, 1H, H-3/-4), 3.70-3.59 (m, 4H, H-9/-10/-OCH₂R_{SEM}), 2.94 (bs, 1H, OH), 2.43 (dd, ²J=13.8 Hz, ³J=3.9 Hz, 1H, H-6_a), 2.36 (dd, ²J=13.8 Hz, ³J=9.1 Hz, 1H, H-6_b), 1.70-1.57 (m, 2H, H-8), 1.36/1.32 (s, 2x3H, O₂C(CH₃)₂), 1.18 (d, ³J=5.5 Hz, 3H, H-11), 1.11/1.05 (s, 2x3H, C(CH₃)₂), 0.98-0.93 (m, 2H, RCH₂TMS_{SEM}), 0.01 (s, 9H, TMS_{SEM}).

IR

3480 (bw), 2981 (w), 2933 (m), 2875 (m), 1721 (m), 1613 (w), 1514 (m), 1456 (w), 1378 (w), 1302 (w), 1247 (s), 1173 (m), 1088 (s), 1056 (s), 1031 (s), 932 (w), 858 (m), 834 (s), 754 (m), 736 (w), 698 (m).

ESI-MS

C₃₉H₆₀O₉SiNa = M⁺+Na ber.: 723.3904 gef.: 723.3914

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	René Smits
Geburtsdatum	02.03.1974
Geburtsort	Großburgwedel
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch/niederländisch

Schulbildung

1980-1984	Grundschule Uden (Niederlande)
1984-1985	Grundschule Burgdorf
1985-1987	Orientierungsstufe Burgdorf
1987-1994	Gymnasium Burgdorf
Juni 1994	Allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 1994	Immatrikulation an der Universität Hannover, Chemie (Diplom),
September 1996	Vordiplomprüfung
Oktober 1998 – April 1999	Studienaufhalt an der University of Cambridge, Großbritannien; Mitarbeiter von Prof. S. V. Ley; <i>Synthesis of a Benzofuran Library using Polymer Supported Reagents</i>
Februar 2000	Hauptdiplomprüfung
März 2000 – August 2000	Diplomarbeit bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc. am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; <i>Diastereoselektive Darstellung des C1-C9-Fragments der Auriside</i>

Promotion

Oktober 2000- Juni 2004	Anfertigung der vorliegenden Dissertation bei Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc. am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; <i>Stereoselektive Synthese der Südhälfte von Bryostatin I und Studien zu dessen Kupplung mit der Nördlichen Hemisphäre</i>
Seit Oktober 2000	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

Zusatzqualifikationen

April 1997	Kursus zur Einführung in die Toxikologie für Chemiker
Februar 2001	Kursus der allgemeinen und systematischen Pharmakologie an der Medizinischen Hochschule Hannover

Wissenschaftliche Publikationen

- “Three step synthesis of an array of substituted benzofurans using polymer-supported reagents“
Ley, S. V.; Habermann, J.; Smits, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 2421-2423.

- “Clean synthesis of α -bromo ketones and their utilisation in the synthesis of 2-alkoxy-2,3-dihydro-2-aryl-1,4-benzodioxanes, 2-amino-4-aryl-1,3-thiazoles and piperidino-2-amino-1,3-thiazoles using polymer-supported reagents“
Ley, S. V.; Habermann, J.; Scicinsky, J. J.; Scott, J. S.; Smits, R.; Thomas, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2425-2427.

- “Structural and stereochemical diversity from (\pm)-2,2-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one – application to the synthesis of polyketide segments of natural products“
Vakalopoulos, A.; Smits, R.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1538-1545.

- “Studies on the asymmetric dihydroxylation of advanced Bryostatin C-ring segments”
Seidel, M. C.; Smits, R.; Stark, C. B. W.; Gaertzen, O.; Frackenpohl, J.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **2004**, 1391.

Posterbeiträge

- “Towards the total synthesis of the Bryostatin 1“
Smits, R.; Seidel, M. C.; Lampe, T.; Stark, C. B. W.; Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R., Posterbeitrag anlässlich der “3rd European Conference on Marine Natural Products“ München, 15. – 20. September 2002