

**Untersuchung von Formyl-Dianion-Äquivalenten  
durch eine Brook-Umlagerung zum  
Aufbau von Cyclopentan-Derivaten**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

Zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**  
– **Dr. rer. nat.** –  
genehmigte Dissertation

von  
Dipl.-Chem. Silke Luiken  
Geboren am 20.02.1978 in Hannover

**2009**

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfeleistung herangezogenen Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 20.11.2008

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. H. Duddeck

Tag der Promotion: 21.01.2009

# Zusammenfassung

## Untersuchung von Formyl-Dianion-Äquivalenten durch eine BROOK-Umlagerung zum Aufbau von Cyclopentan-Derivaten

Stichworte: Formyl-Dianion-Äquivalent – BROOK-Umlagerung – Prostaglandin – Bissilylketon – Kaskadenreaktion

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Verwendung von silylierten Formyl-Dianion-Äquivalenten zum Aufbau eines hochsubstituierten Cyclopentan-Grundgerüsts vom Prostantyp untersucht. Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei die Synthese der Prostaglandine. Als zentraler Baustein für eine derartige Synthese wurde zunächst ein Epoxytosylat aus der Di-aceton-D-glucose synthetisiert. Anschließend wurde durch eine Kaskadenreaktion die Cyclopentan-Einheit aufgebaut. Den Schlüsselschritt stellt dabei die BROOK-Umlagerung an einem silylierten Dianion-Äquivalent, in Form eines Silyldithioacetals dar. Ausgehend von dieser Cyclopentan-Verbindung wurden C-C-Verknüpfungsreaktionen zur Einführung der Prostan-Seitenketten untersucht. Dabei gelang es durch eine JOHNSON-Umlagerung die für die  $\alpha$ -Seitenkette relevante C-C-Bindung zu installieren. Ebenso wurde die Kettenverlängerung der  $\omega$ -Seitenkette durch eine WITTIG-Olefinierung erreicht.

Basierend auf einem Polymer-gebundenen Iodat-(I)-Komplex wurde des Weiteren eine Festphasen-Strategie zur Entschützung der Thioacetal-Einheit entwickelt. Dieses Konzept umfasst neben der Demaskierung durch das immobilisierte Iodat-(I)-Reagenz ein „Scavenging“-Protokoll, mit dem die weiteren Nebenprodukte abgetrennt werden können. Es handelt sich dabei um die erste Methode zur Dithian-Entschützung und Reinigung, die komplett auf funktionalisierten Polymeren basiert.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde das Bis(dimethylphenylsilyl)keton auf seine Anwendbarkeit als Formyl-Dianion-Äquivalent untersucht. Es galt, konzeptionell zu untersuchen, mit welchen Nucleophilen das Bissilylketon unter BROOK-Umlagerung reagiert. Mit Hilfe der analytischen Daten der Bissilylketone konnten geeignete Reaktionsbedingungen ermittelt werden und es konnte gezeigt werden, dass das Konzept der BROOK-Umlagerung auf die Bissilylketone anwendbar ist. Die Silylwanderung konnte mit Nucleophilen, wie Phenyl, Thiolat, Azid und Cyanid erfolgreich initiiert werden. Damit ebnete diese Untersuchung die Möglichkeit, Bissilylketone als neue Formyl-Dianion-Äquivalente zu etablieren.

# Abstract

## Studies on Formyl-Dianion-Equivalents by BROOK rearrangement for the construction of Cyclopentane-Derivatives

Keywords: formyl-dianion-equivalent – BROOK rearrangement – prostaglandines – bissilyl ketone – cascade reactionen

The power of silylated formyl-dianion-equivalents for the construction of highly substituted cyclopentanes was investigated. In particular prostanes, with the main focus on prostaglandins, have been studied. As central building-block an epoxytosylate was synthesized from di-acetone-D-glucose prior to construction of the cyclopentane core utilizing a cascade reaction. Key step in this cascade sequence was the BROOK rearrangement of a silylthioacetal as silylated formyl-dianion-equivalent. With this cyclopentane-derivative in hand C-C-coupling reactions were investigated to install the prostane side chains. Fortunately, the crucial bond for the  $\alpha$ -side chain was successfully created by a JOHNSON rearrangement. The  $\omega$ -side chain elongation was achieved by WITTIG olefination.

Furthermore, a deprotection protocol for the thioacetal-unit was developed by a solid phase-strategy based on a polymer-bound iodate-(I)-complex. Apart from the deprotection, a scavenging-protocol was developed. This methodology for thioacetal cleavage and purification is the first example, completely operating with solid supported agents.

In the second part of this thesis, bis(dimethylphenylsilyl) ketone was examined in BROOK rearrangements regarding its applicability as formyl-dianion-equivalent. Therefore, nucleophiles inducing BROOK rearrangements of bis(dimethylphenylsilyl) ketone were of special interest. The analytical background of bissilylketones was useful to find suitable reaction conditions. After various attempts, BROOK rearrangement of bis(dimethylphenylsilyl) ketone was finally shown to be successful. The silylmigration was effectively initiated by nucleophiles such as phenyl anion, thiolate, azide and cyanide.

## Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die herausfordernde Aufgabenstellung, sowie die große Freiheit bei der Gestaltung und Durchführung der Projekte.

Herrn Prof. Dr. H. Duddeck möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken, aber auch für die hilfreiche Unterstützung bei der analytischen und elektronischen Ergründung der Bissilylketone.

Herrn Dr. Gerald Dräger danke ich für die Vermessung der problematischen Massenproben.

Den Mitstreitern des „Pink-projects“ Monika Vogt und Antonella Migliorini danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Diskussionen.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Monika Vogt, Florian Taft, Martin Bock, Jens (Florian) Wegner, Kirsten Harmrolfs und Richard Dehn.

Vielen Dank an alle Aktiven, die mich in meinem Einzellabor besucht, bzw. für eine schöne Zeit im Kaffeeraum oder auf der Treppe gesorgt haben: Kirsten Harmrolfs, Martin Bock, Florian Taft, Richard Dehn, Nadin Schläger, Simone Eichner, Jens Wegner, Monika Vogt, Andreas Kipke, Thomas Schmidt und all den Anderen.

Auch möchte ich der alten Belegschaft danken, sowohl für die hilfreichen Diskussionen, aber auch für die entspannenden Gespräche: Axel Meyer, Torsten Busch, Christof Kujat, Marco Brünjes, Benjamin Oelze, Thomas Jöge, Patrick Bröker (Frühstückslieferant) und Eike Kunst.

Ein weiterer Dank geht an die Festangestellten: Bei Kristina Struckmeier und Monika Griese möchte ich mich bedanken für die „Word-Tipps“, die Verarbeitung der Wolle und die gute Atmosphäre. Vielen Dank an Herrn Dr. Edgar Hofer für den Versuch ein <sup>17</sup>O-NMR zu vermessen, Monika Rettstadt und Dagmar Körtje für den reibungslosen NMR-Service, Christine Bartetzko für die EA und Rainer Nöthel für die ESIs.

Ein herzlicher Dank geht an Benjamin Oelze für die Übernahme des „Gegenpols“.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren finanzielle und fürsorgliche Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und vor allem, weil ich ohne sie nicht so weit gekommen wäre.

# Inhaltsverzeichnis

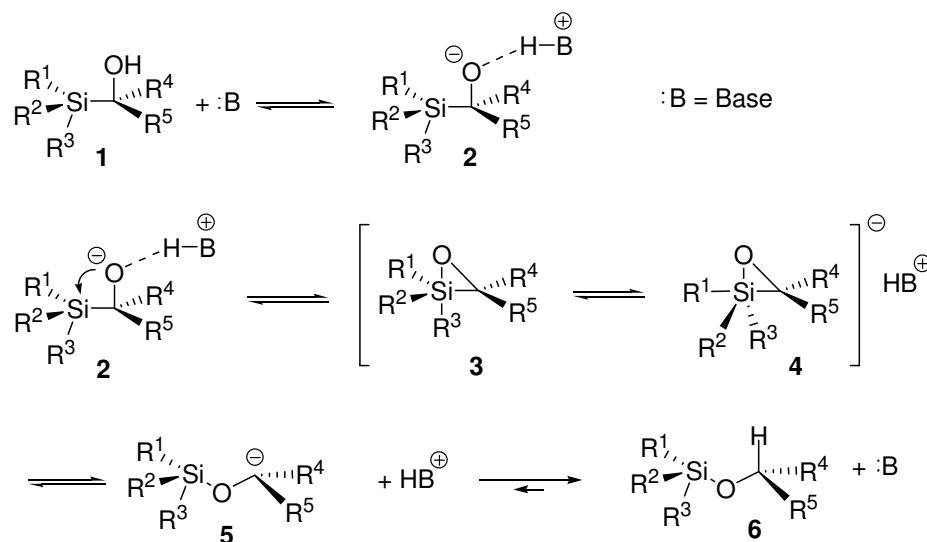
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	BROOK-Umlagerung	1
1.1.1	Gleichgewichtsbeeinflussende Parameter	2
1.1.2	Substratpalette für BROOK-Umlagerungen	3
1.1.3	Umgepolte Carbonyleinheiten – Formyl-Anion- und Dianion-Äquivalente	4
1.1.4	Acylsilane	6
1.1.5	Radikalische BROOK-Umlagerung	7
1.1.6	Aza-BROOK-Umlagerung	9
1.1.7	Weitere BROOK-Umlagerungen	9
1.2	Bissilylketone	13
1.2.1	Darstellungsmethoden der Bissilylketone	13
1.2.2	Reaktionsverhalten der Bissilylketone	16
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung und Zielsetzung</b>	<b>19</b>
2.1	Prostaglandin-Synthese	19
2.2	Bissilylketone als Formyl-Dianion-Äquivalente	20
<b>3</b>	<b>Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Prostane	22
3.1.1	Allgemeines zu Prostanen	22
3.1.2	Synthese der Prostane	25
3.2	Ursprüngliche Retrosynthese	28
3.2.1	Synthese des Epoxytosylats	28
3.2.2	Synthesepotenzial von Epoxytosylat 53	32
3.2.3	Acetonid-Entschützung	35
3.2.4	Einführung der $\omega$ -Seitenkette	38
3.2.5	Reduktion des Halbacetals	44
3.3	Zweite Retrosynthese	45
3.3.1	Oxidative Spaltung	46
3.3.2	Sigmatrope Umlagerungen	48
3.3.3	1,4-Addition	53

3.4	Dritte Retrosynthese	56
3.5	Vierte Retrosynthese	59
3.5.1	Hydrolyse der Dithian-Schutzgruppe	61
3.5.2	Anwendung des Festphasen-basierenden Hydrolyse-Protokolls	67
3.6	Kurzzusammenfassung der Prostan-Synthese	71
3.7	Eigenschaften der Bissilylketone	73
3.7.1	Spektroskopische Besonderheiten der Acylsilane und Bissilylketone	73
3.7.2	BROOK-Umlagerungen der Bissilylketone	78
3.7.3	Umsetzung von Bissilylketon 58 mit C-Nucleophilen	80
3.7.4	Umsetzung von Bissilylketon 58 mit Heteroatomen	82
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>86</b>
4.1	Zusammenfassung der Prostan-Synthese	86
4.2	Ausblick	88
4.3	Zusammenfassung des Bissilylketon-Projekts	89
4.4	Ausblick zum Bissilylketon-Projekts	90
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>92</b>
5.1	Allgemeine Hinweise	92
5.1.1	Säulenchromatographie	92
5.1.2	Dünnschichtchromatographie	92
5.1.3	NMR-Spektroskopie	92
5.1.4	Nummerierung der Strukturen	93
5.1.5	Massenspektren	93
5.1.6	Drehwerte	93
5.1.7	Lösungsmittel und Reagenzien	93
5.1.8	Molecular Modeling	93
5.1.9	Dichte-Funktional-Berechnung	94
5.2	Darstellung der Verbindungen	95
5.2.1	Reagenzien	145
<b>6</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>148</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>150</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 BROOK-Umlagerungen

Ende der fünfziger Jahre des 20. Jahrhunderts rückte die Chemie der Organosiliziumverbindungen in das Interesse der Forschung. 1958 entdeckte A. G. BROOK die Silylwanderung von einem Kohlenstoffzentrum zu einem benachbarten Sauerstoffatom,<sup>1</sup> welche einige Parallelen zur damals bekannten WITTIG-Umlagerung zeigt und deshalb zunächst als Anti-WITTIG-Typ oder Silyl-WITTIG-Umlagerung beschrieben wurde.<sup>2</sup> Aufgrund ihres Potenzials wurde sie nachfolgend jedoch als BROOK-Umlagerung bezeichnet. Bei der ursprünglichen BROOK-Umlagerung handelt es sich um eine anionische [1,2]-(C→O) Silylwanderung, wobei der Begriff im Laufe der Jahre weiter ausgedehnt wurde und heute für [1,n]-Silylwanderungen verwendet wird.<sup>3</sup> Bei der BROOK-Umlagerung handelt es sich um ein Gleichgewicht zwischen einem Oxyanion und einem Carbanion. Die Gleichgewichtslage wird von sterischen und elektronischen Effekten beeinflusst.



**Schema 1:** BROOK-Umlagerung.

<sup>1</sup> a) A. G. Brook *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1886-1889; b) A. G. Brook, C. M. Warner, M. E. McGriskin *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 981-983; c) A. G. Brook, N. V. Schwartz *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2435-2439; d) A. G. Brook, B. Iachia *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 827-831.

<sup>2</sup> R. West, R. Lowe, H. F. Stewart, A. Wright *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 282-283.

<sup>3</sup> W. H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065-84.



Die Triebkraft für die Silylwanderung vom Kohlenstoff zum Sauerstoff ist der Gewinn an Bindungsenergie ( $\text{Me}_3\text{Si-O-Me}$  530 kJ/mol,  $\text{Me}_3\text{Si-Me}$  360 kJ/mol).<sup>4</sup> Die Umlagerung vom Silylalkohol zum Silylether erfolgt nach einem intramolekularen anionischen Mechanismus (Schema 1).<sup>5</sup> Zunächst wird der Silylalkohol **1** basenkatalysiert zum Alkoholat **2** deprotoniert, wobei sich ein hypervalenter pentakoordinierter Siliziumübergangszustand **3** ausbildet, der in einem Pseudorotationsgleichgewicht mit dem Rotationsisomer **4** steht. Daraus geht das Carbanion **5** hervor, welches durch Protonierung Silylether **6** bildet. Aus dem pentakoordinierten Übergangszustand resultiert eine große negative Aktivierungsentropie, da die freie Drehbarkeit des Systems unterbunden wird. Weitere mechanistische Studien bezüglich der Stereochemie haben ergeben, dass an einem asymmetrischen C-Atom eine Inversion erfolgt, wohingegen die absolute Konfiguration am Siliziumatom erhalten bleibt.<sup>6</sup>

### 1.1.1 Gleichgewichtsbeeinflussende Parameter

Durch Variation der Reaktionsbedingungen kann die Lage des Gleichgewichts beeinflusst werden.<sup>3</sup> Die wichtigsten Parameter sind:

- Konzentration der Base
- Wahl des Gegenions
- Chelatisierung
- Temperatur
- Vorhandensein stabilisierender bzw. destabilisierender Reste im Molekül

Wird eine Base in stöchiometrischen Mengen zugesetzt, entscheidet die Stabilität des jeweiligen Carbanions bzw. Alkoholats über die Lage des Gleichgewichts, während unter katalytischen Bedingungen das Gleichgewicht durch die relative Stabilität der neutralen Komponenten bestimmt wird.<sup>5</sup> Durch Ionenwechselwirkungen kann ebenfalls die Gleichgewichtslage der Umlagerung beeinflusst werden. Das starke Ionenpaar, welches sich

---

<sup>4</sup> E. A. V. Ebsworth *Organometallic Compounds of the Group IV Elements*, Dekker, New York, **1968**.

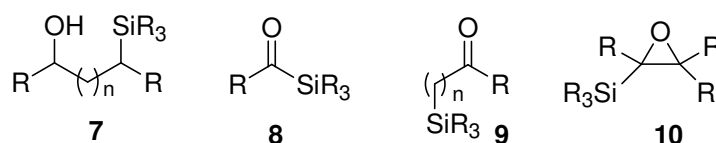
<sup>5</sup> E. W. Colvin *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworth, London **1980**.

<sup>6</sup> A. G. Brook *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77-84.

bei Deprotonierung mit einer Lithiumbase zwischen dem Lithiumion und dem Alkoxidion ausbildet, wirkt der BROOK-Umlagerung entgegen, da durch die starke Wechselwirkung die negative Ladung am Sauerstoff stabilisiert wird.<sup>3</sup> Die Koordination mit weicheren Kationen wie Natrium und Kalium ist dagegen schwächer, wodurch das Gleichgewicht zugunsten der Silylwanderung verschoben wird. Geeignete Lösungsmittel sind vor allem THF und DMF. Durch chelatisierende, aprotische Additive, wie Kronenether, DME, HMPA und DMPU wird das Alkoholat ebenfalls destabilisiert und die Umlagerung zum Carbanion begünstigt. Ein weiterer entscheidender Parameter liegt in den Eigenschaften der Substituenten.<sup>7</sup> Während Phenyl- und Allylreste die negative Ladung des Carbanions stabilisieren und die Umlagerung beschleunigen, verlangsamen destabilisierende Reste wie Alkylketten die Reaktion so stark, dass sie für synthetische Zwecke nicht genutzt werden können. Ist neben der Silylgruppe ein weiterer sterisch anspruchsvoller Rest im Molekül vorhanden, wird die Umlagerung ebenfalls begünstigt, da die Silylgruppe auf das sterisch weniger gehinderte Sauerstoffatom ausweichen kann.

### 1.1.2 Substratpalette für BROOK-Umlagerungen

Generell sind BROOK-Umlagerungen bei Silylalkoholen **7**, Acylsilanen **8** bzw. silylierten Carbonylverbindungen **9** und Silyloxiranen **10** möglich (Abbildung 1).<sup>8</sup> Zur Initiierung der Silylwanderung ist eine Deprotonierung bzw. ein nucleophiler Angriff zur Bildung eines Alkoholats erforderlich.

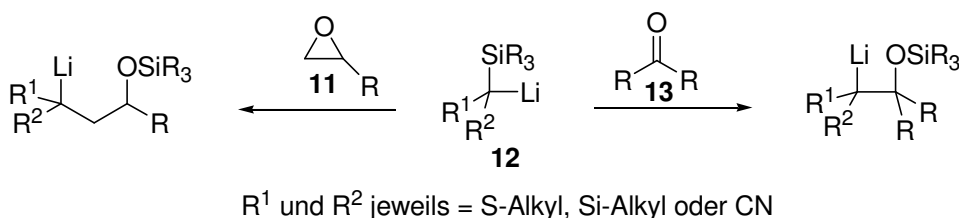


**Abbildung 1:** Zur BROOK-Umlagerung befähigte Substanzen.

<sup>7</sup> a) A. G. Brook, A. R. Bassindale *Rearrangements in Ground and Excited States* Academic Press: New York, **1980**; b) J. Enda, I. Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5495-5501; c) A. X. Huang, Z. Xiong, E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9999-10003; d) K. Takeda, J. Nakatani, H. Nakamura, K. Sako, E. Yoshii, K. Yamaguchi *Synlett* **1993**, 841-843.

<sup>8</sup> P. Jankowski, P. Raubo, J. Wicha *Synlett* **1994**, 985-992.

Epoxid **11** und Carbonylverbindung **13** können ebenfalls eine BROOK-Umlagerung eingehen, wenn sie mit dem silylierten Baustein **12** umgesetzt werden (Schema 2).<sup>8,9,10</sup>



**Schema 2:** BROOK-Umlagerung mit C1-Baustein **12**.

Für die synthetische Anwendung des BROOK-Konzepts sind vor allem die Acylsilane **8** und der C1-Baustein **12** von Bedeutung. Bei beiden Strukturelementen handelt es sich um umgepolte Carbonylverbindungen.

### 1.1.3 Umgepolte Carbonyleinheiten – Formyl-Anion- und Dianion-Äquivalente

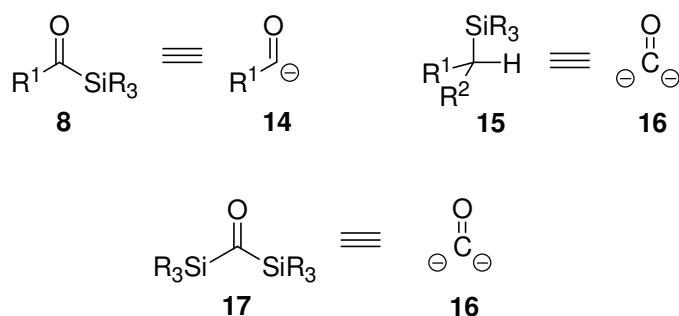
Die Acylsilane wurden 1968 erstmalig isoliert und besitzen ein interessantes chemisches Verhalten.<sup>11</sup> Sie können als Formyl-Anion **14** in der Synthese eingesetzt werden (Abbildung 2). Verbindung **15** kann als Formyl-Dianion-Äquivalent **16** fungieren.<sup>12</sup> Voraussetzung dafür ist, dass im Reaktionsverlauf der  $\alpha$ -Silyl-substituierte Baustein **15** eine BROOK-Umlagerung eingehen kann. Die Eigenschaften der Acylsilane können durch Einführung einer weiteren Silylgruppe zur Generierung eines neuen Dianion-Äquivalents **16** genutzt werden.

<sup>9</sup> a) I. Fleming, C. D. Floyd *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 969-976; b) E. Schaumann, C. Friese *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7033-7036; c) A. B. Smith III, C. M. Adams *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 365-377.

<sup>10</sup> a) P. J. Kocienski *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1559-1562; b) D. J. Ager *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 1131-1136.

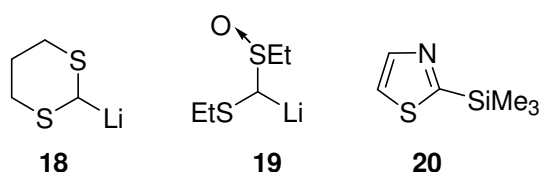
<sup>11</sup> a) P. C. B. Page, S. S. Klair, S. Rosenthal *Chem. Soc. Rev.* **1990**, 19, 147-195; b) P. C. B. Page, M. J. McKenzie *Science of Synthesis*; Thieme: Stuttgart, **2001**, 513-526 und J. M. Aizpurua, C. Palomo, 543-567; c) A. Ricci, A. Degl'Innocenti *Synthesis* **1989**, 647-660.

<sup>12</sup> a) E. Schaumann, A. Kirschning *Synlett* **2007**, 177-190; b) A. Kirschning, C. Kujat, S. Luiken, E. Schaumann *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2387-2400.



**Abbildung 2:** Silylverbindungen als Formyl-Anion- bzw. -Dianion-Äquivalent.

Der Vorteil der Bissilylketone **17** besteht in der Entwicklung eines Dianion-Äquivalents, bei welchem die Carbonylfunktion frei vorliegt. Bei den bisher bekannten umgepolten Bausteinen, wie dem lithiierten Thioacetal **18**,<sup>13</sup> dem lithiierten Sulfoxid **19**<sup>14</sup> und lithiierten oder silylierten Thiazolen **20**,<sup>15</sup> ist die Carbonyleinheit maskiert und muss nach erfolgter Umsetzung in einem zusätzlichen Schritt freigesetzt werden (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Klassische Formyl-Anion-Äquivalente.

Die Entwicklung neuer Formyl-Dianion-Äquivalente ist von großem Interesse, weil derartige Bausteine in der Natur- und Wirkstoffsynthese vielfältig eingesetzt werden können. In Schema 3 ist die Reaktion eines Formyl-Anion **14** und eines Formyl-Dianion-Äquivalents **16** mit Elektrophilen skizziert.



**Schema 3:** Allgemeines Reaktionsverhalten von Formyl-Anion- **14** und Formyl-Dianion-Äquivalent **16**.

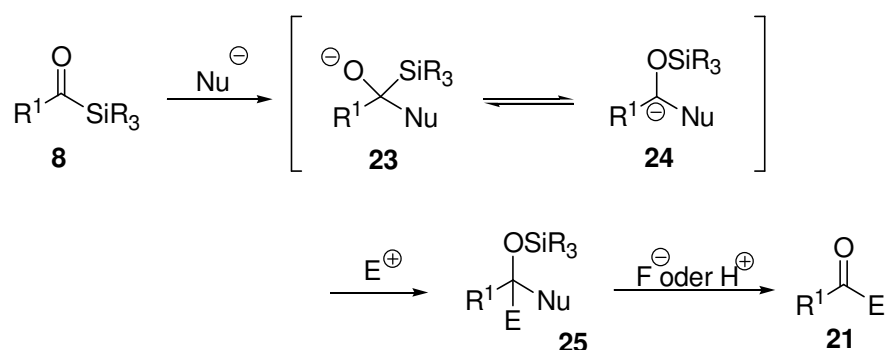
<sup>13</sup> D. Seebach *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239-336.

<sup>14</sup> J. E. Richman, J. L. Herrmann, R. H. Schlessinger *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3267-3270.

<sup>15</sup> A. Dondoni, A. Marra *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2557-2599.

### 1.1.4 Acylsilane

In vielerlei Hinsicht verhalten sich die Acylsilane **8**<sup>11</sup> wie Ketone, allerdings existiert ein bedeutender Unterschied. Beide Substanzklassen werden durch ein Nucleophil am Carbonylkohlenstoff angegriffen; bei den Acylsilanen stellt sich allerdings aufgrund der [1,2]-BROOK-Umlagerung ein Gleichgewicht zwischen Alkoholat **23** und Carbanion **24** ein (Schema 4).



**Schema 4:** BROOK-Umlagerung bei Acylsilanen **8**.

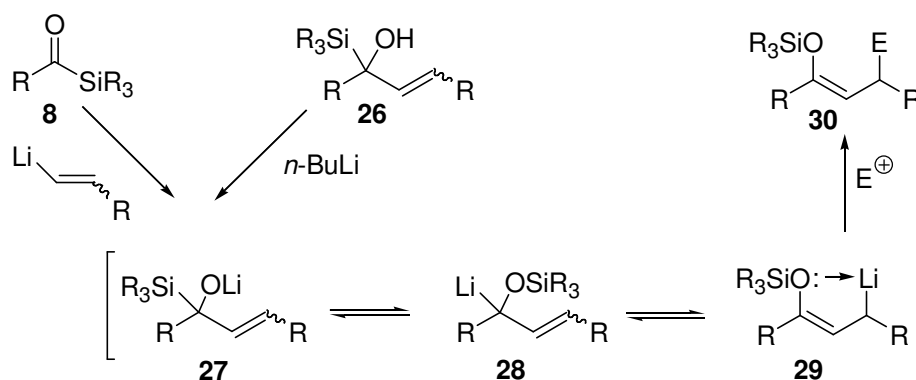
Durch die (C→O)-Silylwanderung wird ein Carbanion in Abwesenheit einer Base gebildet. Die Zugabe eines geeigneten Elektrophils führt zur Bildung des Silylethers **25**. Besitzt das Nucleophil einen ausreichenden Fluchtgruppencharakter kann durch die Spaltung des Silylethers **25** die korrespondierende Carbonylverbindung **21** erhalten werden. Entsprechend der Umpolungsstrategie ist das ursprüngliche Elektrophil nun direkt an den Carbonylkohlenstoff gebunden.

Allgemein wird die [1,2]-Silylwanderung für die regio- und stereospezifische Bildung von Silylenolethern genutzt. Wie in Schema 5 gezeigt ist, haben KUWAJIMA<sup>16</sup> und REICH<sup>17</sup> unabhängig voneinander den Zugang zu Z-Silylenolether **30** anhand unterschiedlicher Strategien beschrieben. Durch die Umsetzung des Acylsilans **8** mit Vinylolithium oder durch Umsetzung des α-Silylalkohols **26** mit *n*-BuLi wird zunächst ein Lithiumalkoholat **27**

<sup>16</sup> a) I. Kuwajima, M. Kato, A. Mori *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2745-2748; b) J. Enda, T. Matsutani, I. Kuwajima *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5307-5310; c) M. Kato, A. Mori, H. Oshino, J. Enda, K. Kobayashi, I. Kuwajima *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1773-1778.

<sup>17</sup> a) H. J. Reich, R. E. Olson, M. C. Clark *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1423-1424; b) H. J. Reich, R. C. Holtan, C. Bolm *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5609-5617.

gebildet, welches eine BROOK-Umlagerung zu Silylethers **28** eingeht. Das resultierende Z-vorkoordinierter Intermediat **29** ermöglicht die Alkylierung in  $\gamma$ -Position.



**Schema 5:** [1,2]-BROOK-Umlagerung.

Das Beispiel der Acylsilane verdeutlicht den synthetischen Nutzen der BROOK-Umlagerung,<sup>11</sup> da Silylenolether wichtige Ausgangsverbindungen für Transformationen wie MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen, Alkylierungen etc. sind.<sup>18</sup> Der einfachste Weg zur Erzeugung eines Silylenolethers liegt in der klassischen Enolisierung eines Aldehyds bzw. Ketons und der nachfolgenden Silylierung. Bei annähernd symmetrischen Ketonen ist weder durch kinetische noch durch thermodynamische Kontrolle eine selektive Enolisierung möglich. Mittels der BROOK-Strategie ist die regiospezifische Synthese von derartigen Silylenolethern möglich.<sup>5,19</sup>

### 1.1.5 Radikalische BROOK-Umlagerungen

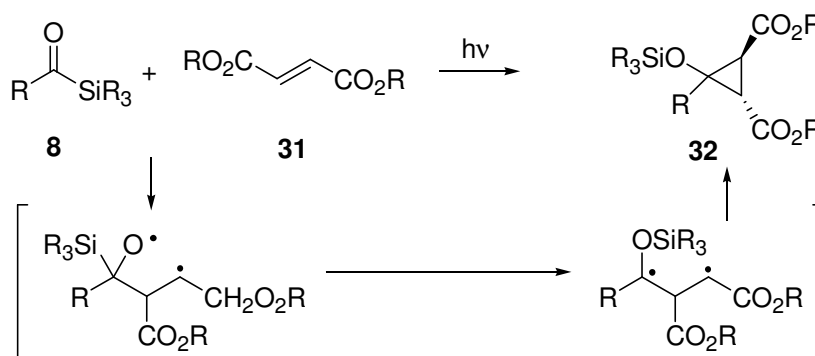
Ein radikalischer Mechanismus der [1,2]-BROOK-Umlagerung wurde erstmalig 1981 vorgeschlagen, nachdem es DALTON<sup>20</sup> gelang durch photochemische Induktion Acylsilan **8** mit dem elektronenarmen Olefin **31** zu Cyclopropan **32** umzusetzen (Schema 6). Der

<sup>18</sup> C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65-75.

<sup>19</sup> E. J. Corey, S. Lin, G. Luo *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5771-5774.

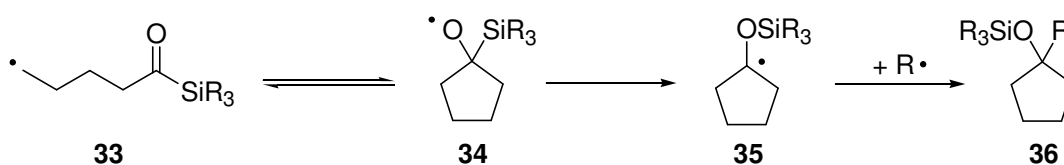
<sup>20</sup> J. C. Dalton, R. A. Bourque *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 699-700.

postulierte radikalische Weg wurde durch ESR-Spektroskopie und *ab initio* Kalkulationen belegt.<sup>21</sup>



**Schema 6:** Radikalische BROOK-Umlagerung mit anschließender Zyklisierung.<sup>20</sup>

Im Allgemeinen zeigen der anionische und der radikalische Weg viele Gemeinsamkeiten. Der Unterschied besteht darin, dass keine Retro-Radikal-BROOK-Reaktionen ablaufen können. Dieses Phänomen ist außerordentlich interessant, da es für radikalische Zyklisierungsreaktionen genutzt werden kann. TSAI<sup>22</sup> konnte durch die Verwendung von Acylsilan **33** den Aufbau von Carbacyclen **36** erreichen, da die [1,2]-Silylwanderung irreversibel verläuft (Schema 7). Mit einem Pentanal-Radikal ist dieser Ringschluss aufgrund der erfolgenden Rückreaktion nicht erreichbar.



**Schema 7:** Reversible Radikal Zyklisierung mit irreversibler Silylwanderung.

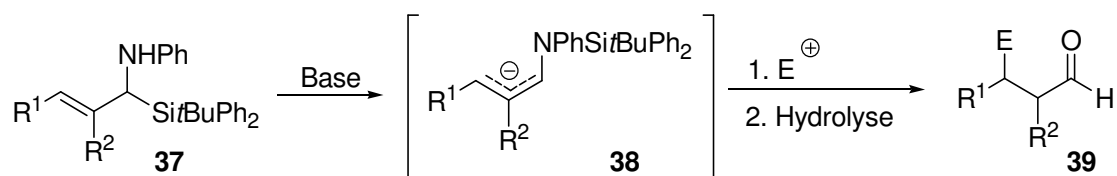
Während die radikalische [1,2]-Silylwanderung sehr rasch abläuft, sind Umlagerungen über größere Abstände langsamer, so dass Eliminierungen oder  $\beta$ -Fragmentierungen als Konkurrenzreaktionen auftreten können und dadurch die Anwendbarkeit beschränken.

<sup>21</sup> a) J. M. Harris, J. C. Walton, B. Maillard, S. Grelier, J. P. Picard *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 2119-2123; b) C.H. Schiesser, M. L. Styles *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2335-2340.

<sup>22</sup> a) Y. M. Tsai, C. D. Cherng *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3515-3518; b) Y. M. Tsai, K. H. Tang, W. T. Jiaang *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1303-1306.

### 1.1.6 Aza-BROOK-Umlagerungen

Nachdem die BROOK-Umlagerung ihren synthetischen Nutzen in einer Vielzahl von Reaktionen bewiesen hat, wuchs das Interesse diese Umlagerungsstrategie auf Stickstoffverbindungen zu übertragen. Dieser Transfer ist nur bedingt möglich, da die Bindungsstärke der N-Si-Bindung (Si-C, 306 kJ/mol; Si-N, 335 kJ/mol; Si-O, 444 kJ/mol)<sup>23</sup> wesentlich geringer als die der korrespondierenden O-Si-Bindung ist. Aus diesem Grund sind nur Spezialfälle der Aza-BROOK- bzw. Retro-Aza-BROOK-Umlagerung bekannt. Neben dem thermodynamischen Aspekt mangelt es an Darstellungsmethoden der erforderlichen  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -silylierten Amine. Die Synthese des  $\beta$ -substituierten Aldehyds **39** ist über eine Aza-BROOK-Umlagerung möglich (Schema 8). Das  $\beta$ -Silylamin **37** wird am Stickstoff deprotoniert, woraufhin eine (C $\rightarrow$ N)-Silylwanderung erfolgt. Das generierte Anion **38** kann durch diverse Elektrophile abgefangen werden und nach Hydrolyse wird Aldehyd **39** erhalten.<sup>24</sup>



**Schema 8:** Aza-BROOK-Umlagerung des ( $\alpha$ -Silylallyl)amins **37**.

### 1.1.7 Weitere BROOK-Umlagerungen

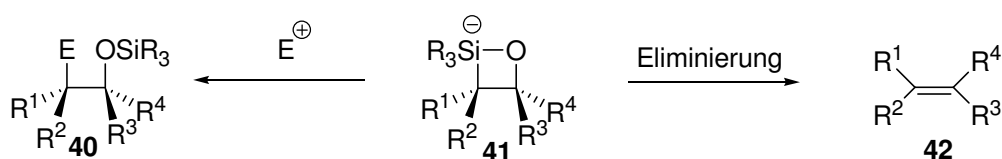
Die Anwendbarkeit der [1,3]-BROOK-Umlagerung ist im Vergleich zur [1,2]- und [1,4]-Silylwanderung begrenzt,<sup>25</sup> da eine große Konkurrenz zur PETERSON-Eliminierung besteht (Schema 9). Das viergliedrige Intermediat **41** kann umlagern und mit verschiedenen Elektrophilen zum Silylether **40** reagieren oder durch Eliminierung Olefin **42** bilden.

<sup>23</sup> A. F. Holleman, E. Wiberg *Lehrbuch der Anorganischen Chemie* **1995**, 101. Auflage.

<sup>24</sup> T. Honda, M. Mori *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1196-1197.

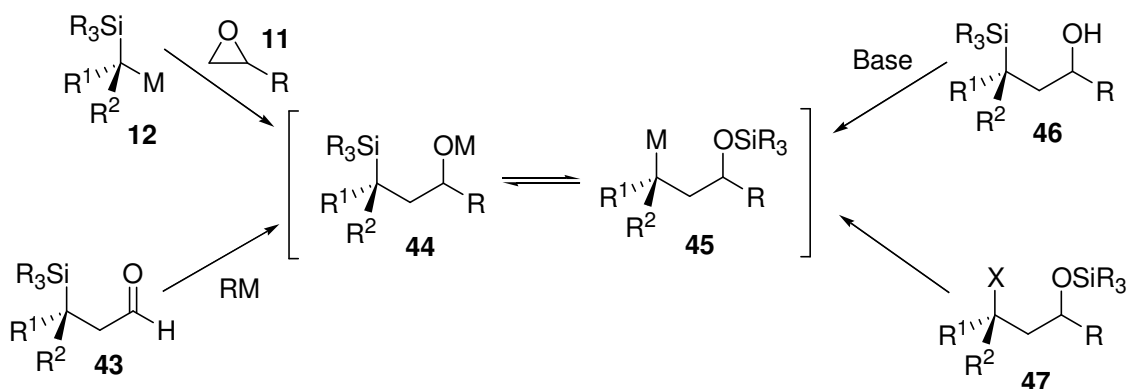
<sup>25</sup> D. J. Ager *Org. React.* **1990**, *38*, 1-223.





**Schema 9:** Konkurrenz zwischen BROOK-Umlagerung und PETERSON-Olefinierung.<sup>3</sup>

Bei [1,4]-BROOK-Umlagerungen handelt es sich um synthetisch sehr wertvolle Transformationen. Die unterschiedlichen Möglichkeiten sind in Schema 10 skizziert. Der Reaktion des C1-Bausteins **12** mit Epoxid **11** ist dabei die größte Bedeutung zuzuschreiben,<sup>26</sup> da es sich bei dieser Umsetzung um das zuvor in Schema 2 diskutierte Formyl-Dianion-Konzept handelt.



**Schema 10:** [1,4]-BROOK-Umlagerungen.

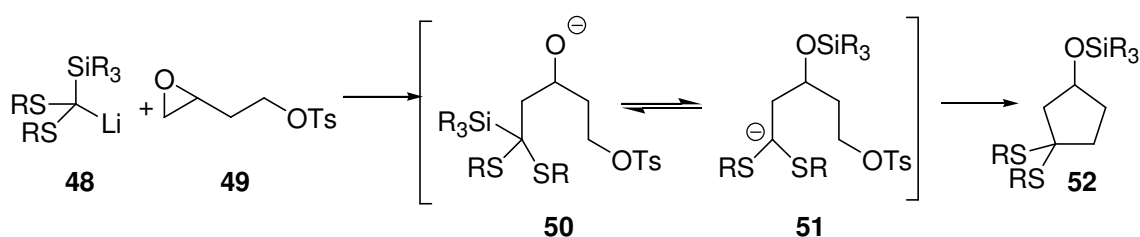
Das Dianion-Äquivalent **12** greift Epoxid **11** nucleophil unter Epoxidöffnung an, wodurch die BROOK-Umlagerung induziert wird und sich das Gleichgewicht zwischen Verbindung **44** und **45** einstellt (Schema 10). Ein weiteres Beispiel für die [1,4]-BROOK-Umlagerung ist  $\beta$ -Ketosilan **43**, welches durch Umsetzung mit einem Metallorganyl die Umlagerung eingeht. Bei  $\gamma$ -Silylalkohol **46** wird die Silylwanderung durch die Deprotonierung des Silylalkohols **46** ausgelöst. Der Halogen-Metall-Austausch bei Verbindung **47** zeigt eine weitere Möglichkeit der [1,4]-Silylwanderung. Die Umlagerung erfolgt jedoch vom Silylether zum

<sup>26</sup> a) N. Bräuer, A. Kirschning, E. Schaumann *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2729-2732; b) A. B. Smith III, A. M. Boldi *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925-6926; c) A. B. Smith III, M. O. Duffey *Synlett* **2004**, 1363-1366; d) A. B. Smith III, M. Xian *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 66-67.

Silylalkohol ( $O \rightarrow C$ ), wobei es sich um eine Retro-BROOK-Umlagerung handelt.<sup>2,27</sup> Allgemein ist für die Induzierung einer Retro-BROOK-Umlagerung eine starke Base wie *t*-BuLi erforderlich, da entweder ein Proton abstrahiert oder ein Halogen-Metall-Austausch erfolgen muss. Aufgrund dieser Tatsache können Silylreste als Schutzgruppen in der Synthese komplexer organischer Moleküle eingesetzt werden, da sie erst unter stark basischen Bedingungen umlagern bzw. abgespalten werden.

BROOK-Umlagerungen können auch zum Aufbau von zyklischen Verbindungen genutzt werden. Für diese Kaskadenreaktionen eignen sich Biselektrophile wie Epoxytosylate, Bisepoxide, Epoxyaziridine und Vinylepoxide. Der Aufbau von Heterocyclen ist mit Bromalkylisocyanat möglich.<sup>12</sup>

Das große Potenzial einer solchen Zyklisierung sei an einem komplexeren Beispiel verdeutlicht (Schema 11).<sup>28</sup> Das Formyl-Dianion-Äquivalent **48** wird nach Deprotonierung<sup>29</sup> mittels einer Lithiumbase mit Epoxytosylat **49** umgesetzt. SCHAUMANN und KIRSCHNING entwickelten dieses Konzept der Kaskadenreaktion durch die Abstufung der Reaktivität zwischen Epoxid und Fluchtgruppe. So erfolgt der nucleophile Angriff chemo- und regioselektiv auf das Epoxid. Durch die Epoxidöffnung wird die [1,4]-BROOK-Umlagerung ausgelöst. Alkoholat **50** steht im Gleichgewicht mit Carbanion **51**. Die Fluchtgruppe wird durch den Aufbau einer neuen C-C-Verknüpfung substituiert, so dass als Produkt dieser Tandemreaktion Cyclopentan-Derivat **52** erhalten wird.



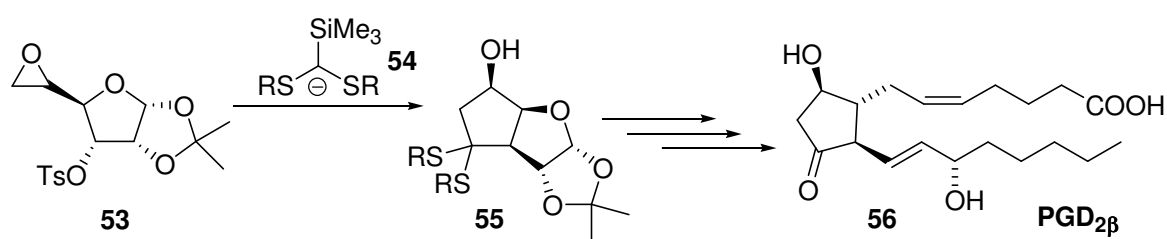
**Schema 11:** Aufbau eines Cyclopentans mittels einer [1,4] BROOK-Umlagerung induzierten Kaskade.

<sup>27</sup> a) J. L. Speier *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1003-1010; b) R. J. Linderman, A. Ghannam *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2392-2398; c) B. M. Comanita, S. Woo, A. G. Fallis *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5283-5286; d) S. H. Kleinfeld, E. Wegelius, D. Hoppe *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2413-2424.

<sup>28</sup> M.-R. Fischer, A. Kirschning, T. Michel, E. Schaumann *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 220-221; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 217-218.

<sup>29</sup> L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi *Synlett* **1994**, 511-512.

Durch Einführung zusätzlicher Substituenten an das Epoxytosylat und der Voraussetzung, dass eine geeignete Molekülgeometrie beibehalten wird, ist damit der Zugang zu diversen Fünfring-Systemen auf einem milden Weg eröffnet. Dieses Konzept kann auch für den Aufbau anderer Ringgrößen eingesetzt werden, beispielsweise für Cyclohexane aber auch Cycloheptane.<sup>30</sup> Viele Naturstoffe tragen Cyclopentan-Einheiten, so dass durch geeignete Modifizierung des Epoxids **53** z. B. Prostaglandin **56** hergestellt werden könnte (Schema 12).<sup>31,32</sup> Detaillierte Informationen zu dieser interessanten Tandemreaktion werden in Kapitel 3.2 besprochen.



**Schema 12:** Schematische Darstellung des Prostaglandins PGD<sub>2β</sub>.

<sup>30</sup> a) T. Michel, A. Kirschning, C. Beier, N. Bräuer, E. Schaumann, G. Adiwidjaja *Liebigs Ann.* **1996**, 1801-1810; b) N. Bräuer, T. Michel, E. Schaumann *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11481-11488; c) L. M. H. Leung, A. J. Boydell, V. Gibson, M. E. Light, B. Linclau *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5183-5186.

<sup>31</sup> T. Michel, Dissertation, Technische Universität Clausthal, Clausthal **1995**.

<sup>32</sup> N. Bräuer, Dissertation, Technische Universität Clausthal, Clausthal **1998**.

## 1.2 Bissilylketone

Bissilylketone **17** sind aufgrund ihrer Struktur vielversprechende Beispiele für Formyl-Dianion-Äquivalente. Obwohl sich bereits verschiedene Arbeitsgruppen mit der Synthese und den Anwendungsmöglichkeiten von Bissilylketonen beschäftigt haben, sind bis heute nur wenige Reaktionen dieser Substanzklasse bekannt. Dies liegt sowohl in der anspruchsvollen Synthese begründet, als auch an der nachfolgenden Reaktionsführung. Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, besitzt das Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** die für Bissilylketone charakteristisch intensive, rote bis pinke Farbe.



**Abbildung 4:** Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** in einer Schlenk-Fritte.

### 1.2.1 Darstellungsmethoden der Bissilylketone

1966 arbeitete BROOK als Erster an der Darstellung von Bissilylketonen. In Schema 13 ist die erste Synthese eines Bissilylketons vorgestellt.<sup>33</sup> Dabei wird Triphenylsilyllithium **60** mit Ethylformiat umgesetzt. Die Anwesenheit des Lithiumchlorids ist für die Synthese entscheidend, da es Nebenreaktionen unterbindet. Das Bis(triphenylsilyl)methylformiat **61** reagiert mit Methylmagnesiumiodid zum Carbinol **62**. Die Oxidation zum Bissilylketon **63** kann mit CrO<sub>3</sub> oder DCC durchgeführt werden. Mit dieser Synthesestrategie gelang es BROOK ebenfalls das Bis(diphenylmethylsilyl)keton zu erhalten. Aufgrund der starken Oxidationsempfindlichkeit konnte es allerdings nur über UV-Spektroskopie nachgewiesen werden.

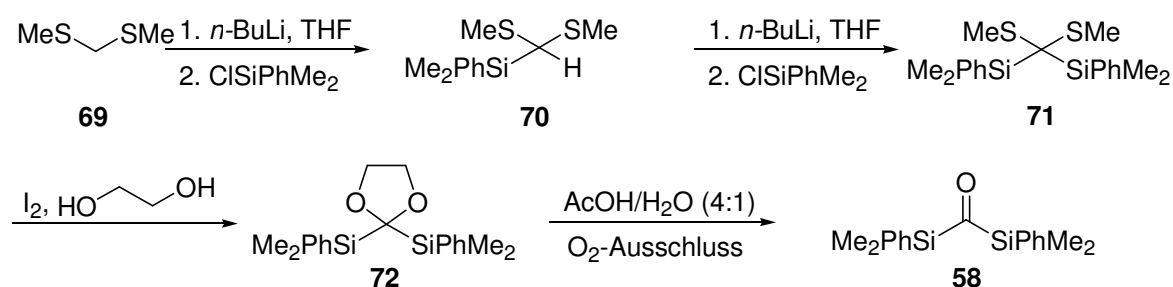
---

<sup>33</sup> a) A. G. Brook, G. J. D. Peddle *J. Organometal. Chem.* **1966**, 5, 106-107; b) A. G. Brook, P. F. Jones, G. J. D. Peddle *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 2119-2127.



Nebenprodukt.<sup>34</sup> In einer alternativen Strategie wurde trissilyliertes Methylthiomethan mit *m*-CPBA oxidiert, wobei es ebenfalls zur Bildung von Nebenprodukten kam.<sup>35</sup>

Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** konnte erstmals 1990 von NARASAKA *et al.* gewonnen werden (Schema 15).<sup>36</sup> Der Schlüsselschritt liegt in der Umschätzung zum *O,O*-Acetal. Die Ausgangsverbindung Bis(methylthio)methan **69** wird mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend in zwei Schritten zu Verbindung **71** silyliert. Bei dieser stufenweisen Silylierung handelt es sich um eine Modifizierung des NARASAKA-Protokolls. Es hat sich gezeigt, dass Nebenreaktionen unterbunden werden, wenn die Silylierung einzeln mit zwischenzeitlicher Reinigung von Verbindung **70** vorgenommen wird.<sup>37,38</sup> Diese Aufarbeitung hat den zusätzlichen Vorteil, dass auch die Synthese von unsymmetrischen Bissilylketonen möglich ist. Das bissilylierte Thioacetal **71** wird in Gegenwart von Iod zum Sauerstoffacetal **72** umacetalisiert. Durch diese zusätzliche Stufe ist kein oxidativer Schritt erforderlich und das Bissilylketon **58** wird ohne nennenswerte Nebenreaktionen erhalten.



**Schema 15:** Modifizierte Synthese des Bis(dimethylphenylsilyl)ketons **58**.

Diese jüngste Methode eignet sich sowohl zur Synthese von Acylsilanen, als auch für Bissilylketone (Schema 16).<sup>39</sup> Ausgehend von einem geminalen Dichlorid **74** wird durch einen Halogen-Metall-Austausch und nachfolgende Transmetallierung Cuprat **76** gebildet. Anschließend wird mit Sauerstoff in einer Ammoniumchlorid-Lösung oxidiert und die

<sup>34</sup> A. Ricci, M. Fiorenza, A. Degl'Innocenti, G. Seconi, P. Dembech, K. Witzgall, H. J. Bestmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1068-1069.

<sup>35</sup> A. Ricci, A. Degl'Innocenti, M. Ancillotti *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5985-5988.

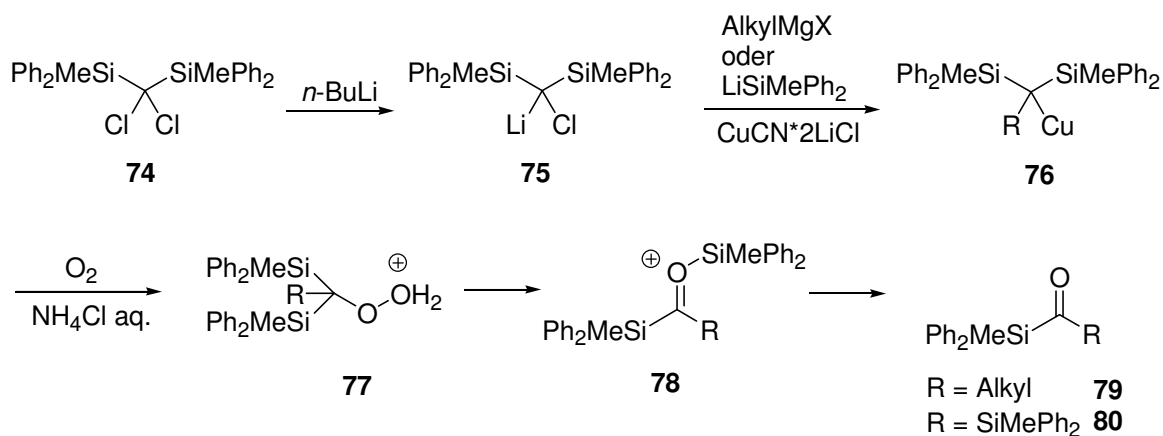
<sup>36</sup> K. Narasaka, N. Saito, Y. Hayashi, H. Ichida *Chem. Lett.* **1990**, 1411-1414.

<sup>37</sup> A. Migliorini, Dissertation, Sapienza Università di Roma, Rom **2006**.

<sup>38</sup> M. Vogt, Diplomarbeit, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover **2007**.

<sup>39</sup> A. Inoue, J. Kondo, H. Shinokubo, K. Oshima *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11109-11110.

Carbonylverbindung erhalten. Wird für diese Reaktion ein GRIGNARD-Reagenz verwendet, entsteht Acylsilan **79**. Durch Einsatz von Silyllithium wird entsprechend Bissilylketon **80** gebildet.



**Schema 16:** Synthese von Acylsilanen und Bissilylketonen mittels Oxidation mit Sauerstoff.

## 1.2.2 Reaktionsverhalten der Bissilylketone

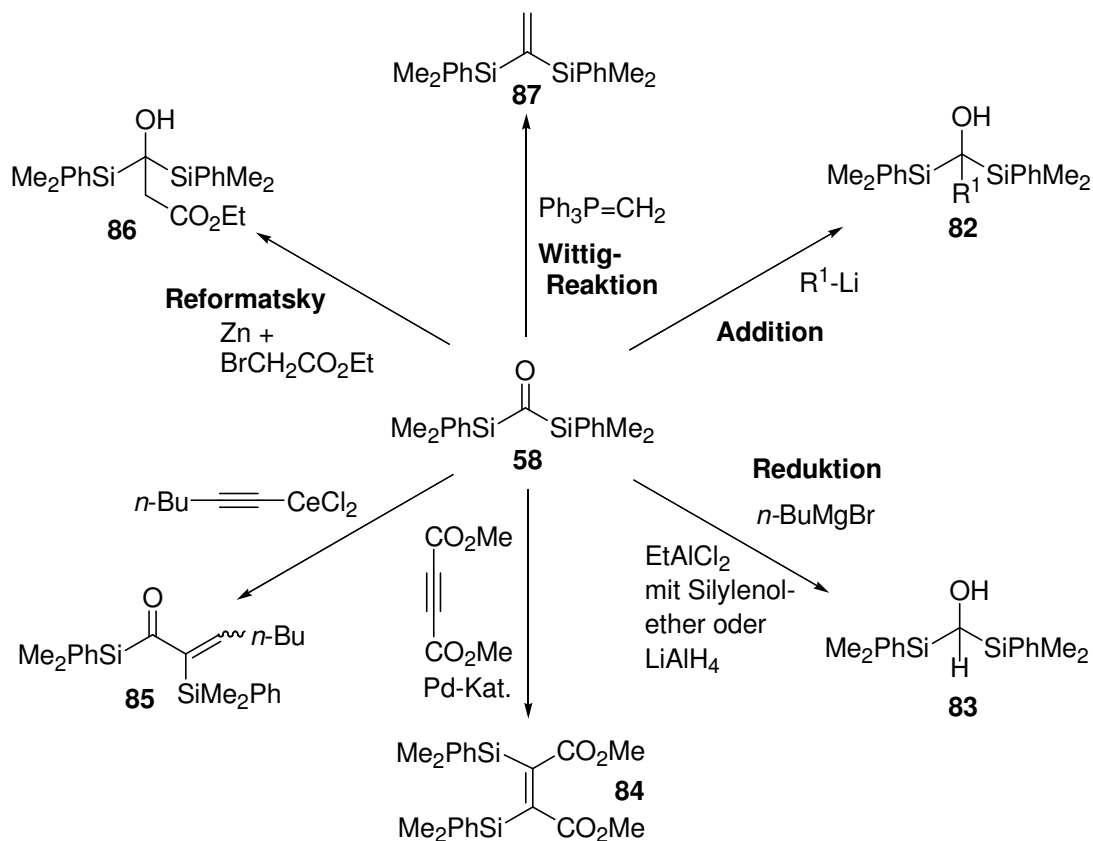
Das besondere chemische Verhalten der Bissilylketone zeigt sich in den Versuchsergebnissen mit Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58**<sup>36,40</sup> und Bis(trimethylsilyl)keton **67**.<sup>41</sup> Die unterschiedlichen Reaktionen, die mit dem Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** untersucht wurden, sind in Schema 17 vorgestellt.

Das Bissilylketon **58** reagiert mit MeLi bei -78 °C zum Additionsprodukt **82**, ebenso verhält sich Allyl-Lithium. Metallorganyle, die in  $\beta$ -Position ein  $\text{sp}^3$ -Zentrum besitzen, reduzieren das Bissilylketon **58** vermutlich in einer Art GRIGNARD-Reduktion zum Bissilylmethanol **83**. Mit *n*-Butylmagnesiumbromid wird ebenfalls Verbindung **83** generiert, während mit *n*-BuLi ein 1:1-Gemisch aus Additions- **82** und Reduktionsprodukt **83** entsteht. Mit einem Silylenolether und einer Lewis-Säure wird kein Aldol-Produkt gebildet, sondern wiederum Verbindung **83**. Mit  $\text{LiAlH}_4$  erfolgt die erwartete Reduktion zum Bissilylmethanol **83**. Eine Pd-katalysierte Kupplung eines elektronenarmen Alkins mit Verbindung **58** gibt *Z*-Olefin **84**. Die Reaktion mit einem Cer-Acetylid führt zum (C→C)-Umlagerungsprodukt **85**. Unter

<sup>40</sup> H. Sakurai, M. Yamane, M. Iwata, N. Saito, K. Narasaka *Chem. Lett.* **1996**, 841-842.

<sup>41</sup> M. Pan, T. Benneche *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1141-1143.

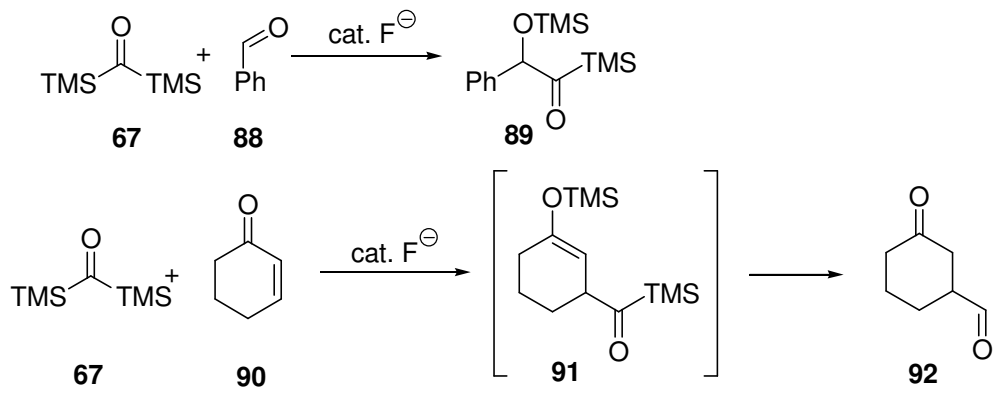
REFORMATSKY-Bedingungen addiert Ethylbromacetat an das Bissilylketon **58** und  $\beta$ -Hydroxyesters **86** wird gebildet. Mit einem Phosphor-Ylid setzt sich Bissilylketon **58** zum entsprechenden 1,1-Bissilylalken **87** um. Bei allen vorgestellten Reaktionen wurde keine BROOK-Umlagerung beobachtet.



**Schema 17:** Übersicht der Reaktionen mit Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58**.<sup>36,40</sup>

Die ersten Überlegungen Bis(trimethylsilyl)keton **67** als Formyl-Dianion-Äquivalent einzusetzen, basieren auf der Fluorid-Katalyse.<sup>34</sup> Durch Umsetzung von Bissilylketon **67** mit Benzaldehyd **88** unter Fluorid-Katalyse wird Acylsilan **89** gebildet (Schema 18). Bissilylketon **67** reagiert unter diesen Bedingungen mit Cyclohexanon **90** zu Verbindung **91**. Diese wird schon von Spuren an Feuchtigkeit zum Ketoaldehyd **92** hydrolysiert. Es ist herauszustellen, dass es sich bei dieser Reaktion um keine BROOK-Umlagerung handelt. Die Bedingungen in Schema 18 ähneln eher einer SAKURAI-Reaktion, wobei die Anionenerzeugung hier durch einen Fluorid-Angriff auf die Silylgruppe erfolgt.





**Schema 18:** Umsetzung der Bissilylketons und die Folgechemie.<sup>34</sup>

Das große synthetische Potenzial der Bissilylketone konnte bisher allerdings nicht synthetisch genutzt werden.

## 2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Formyl-Dianion-Äquivalente untersucht werden. Dabei stehen der C1-Baustein **93** und das Bissilylketon **58** im Mittelpunkt (Abbildung 5). Diese beiden Moleküle können BROOK-Umlagerungen eingehen. Es handelt sich in beiden Fällen um umgepolte Carbonyleinheiten.

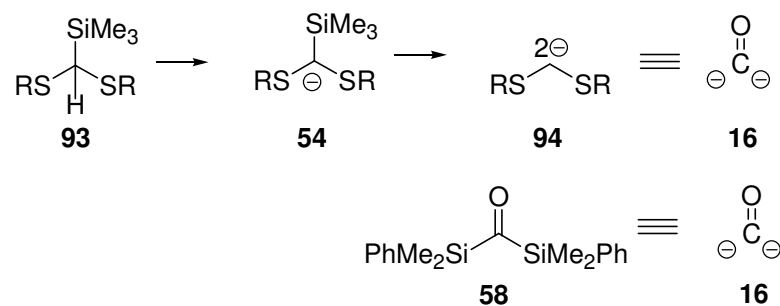
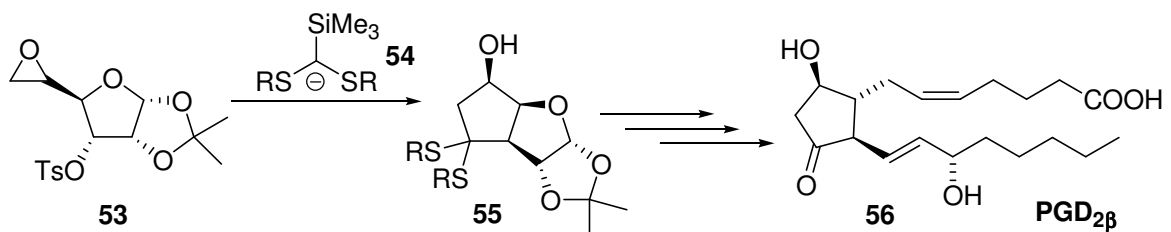


Abbildung 5: Formyl-Dianion-Äquivalente.

### 2.1 Prostaglandin-Synthese

Im Rahmen der anzufertigenden Dissertation ist geplant, hochsubstituierte Cyclopentane herzustellen, wie sie in Prostaglandinen oder ähnlichen Naturstoffklassen vorkommen. Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine formale [1+4]-Cycloaddition (Schema 19).

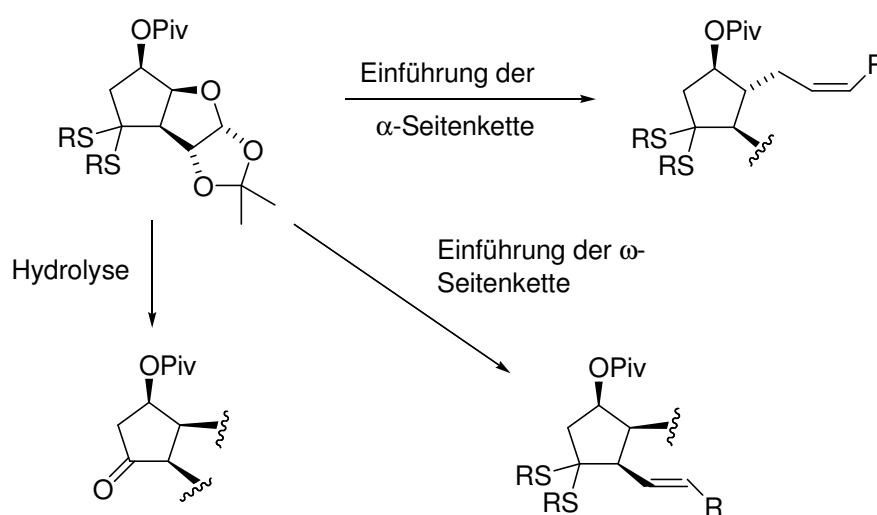


Schema 19: [1,4]-BROOK-Umlagerung induzierte Reaktionskaskade.

Als Ausgangsverbindungen dienen dabei das Epoxytosylat **53**, welches aus Di-aceton-D-glucose hergestellt wird und das deprotonierte Silylthioacetal **54**. Durch die [1,4]-BROOK-Umlagerung induzierte Reaktionskaskade wird das Cyclopentan-Grundgerüst **55** aufgebaut.

Das Konzept der Silizium-induzierten Tandemreaktion wurde von SCHAUMANN, später in Zusammenarbeit mit KIRSCHNING, entwickelt. Im Rahmen der Vorarbeiten<sup>31,32</sup> war es gelungen, die Schlüsselverbindung in Form des Epoxytosylats **53** herzustellen. Bei der weiteren Modifizierung dieser Verbindung konnten allerdings nur begrenzte Erfolge erreicht werden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Kaskadenreaktion weiter auszuarbeiten und auf ihre Anwendbarkeit zur Synthese des Prostaglandins **56** zu prüfen.

Dabei ergeben sich im Wesentlichen drei synthetische Herausforderungen (Schema 20). Zum einen soll eine Methode entwickelt werden, mit der es gelingt, das Thioacetal zu demaskieren. Des Weiteren soll durch eine C-C-Verknüpfung die Einführung der  $\alpha$ -Seitenkette ermöglicht werden. Als Drittes stellt sich die Aufgabe, eine Kettenverlängerung zum Aufbau der  $\omega$ -Seitenkette zu erreichen.

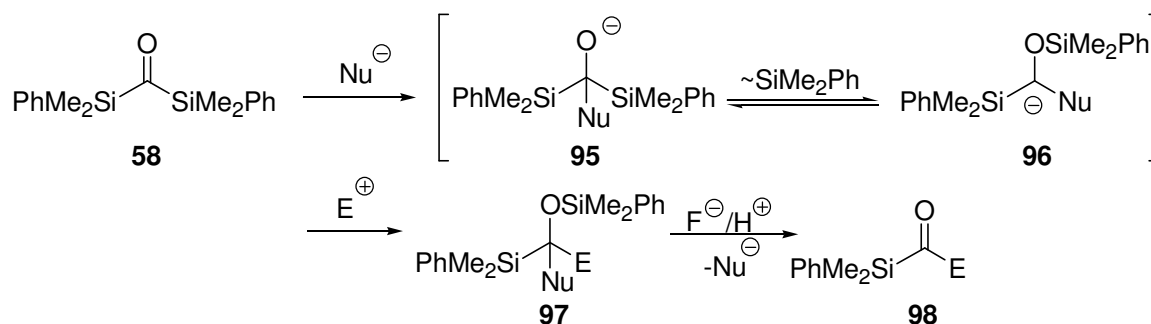


**Schema 20:** Schlüsselschritte der Prostaglandin-Synthese.

## 2.2 Bissilylketone als Formyl-Dianion-Äquivalente

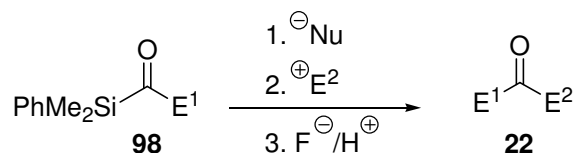
Neben der Totalsynthese von Prostaglandin **56** soll Bissilylketon **58** auf seine Anwendbarkeit als Dianion-Äquivalent untersucht werden. Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** kann durch seine formale Fähigkeit zur zweifachen BROOK-Umlagerung als Dianion-Äquivalent angesehen werden. Es gilt, konzeptionell zu untersuchen, mit welchen Nucleophilen das Bissilylketon **58** unter Umlagerung reagiert und welche Elektrophile zur weiteren Umsetzung geeignet sind.

Durch Addition eines geeigneten Nucleophils an die Carbonylgruppe **58** wird Alkoholat **95** gebildet (Schema 21). Die darauf folgende [1,2]-BROOK-Umlagerung generiert Anion **96**, welches mit einem Elektrophil zu Verbindung **97** reagiert. Verfügt das Nucleophil über einen ausreichenden Fluchtgruppencharakter kann durch die Spaltung des Silylethers Acylsilan **98** erhalten werden.



**Schema 21:** [1,2]-BROOK-Umlagerung des Bissilylketons **58**.

Nach Erreichen dieser ersten Umlagerungssequenz kann Acylsilan **98** erneut auf gleichem Wege zu Verbindung **22** reagieren.



**Schema 22:** Wiederholung der Umlagerungssequenz.

## 3 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

### 3.1 Prostane

Für die Prostane existiert keine allgemeingültige Definition. In dieser Arbeit wird der Begriff der Prostane für Carba-Fünfringe verwendet, bei denen es sich um Metabolite des Stoffwechsels der mehrfach ungesättigten Fettsäuren handelt. Neben den Prostaglandinen, die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehen, gehören dazu die Isoprostane, Neuroprostane und Phytprostane.

#### 3.1.1 Allgemeines zu Prostanen

Prostane werden durch einen oxidativen Metabolismus sowohl im menschlichen als auch tierischen Organismus aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren gebildet. In den frühen 1930er Jahren wurden die Prostaglandine im menschlichen Samen aufgespürt.<sup>42</sup> ULF VON EULER ging davon aus, dass diese Moleküle in der Prostata drüse gebildet werden und vergab danach den Namen.<sup>43</sup> Die biologische Wirkung der Prostaglandine wurde bereits früher erkannt, aber erst in den 1960er Jahren gelang es BERGSTRÖM in einer Pionierarbeit die Strukturen der verschiedenen Prostaglandine aufzuklären, wofür ihm später der Nobel-Preis verliehen wurde.<sup>44</sup>

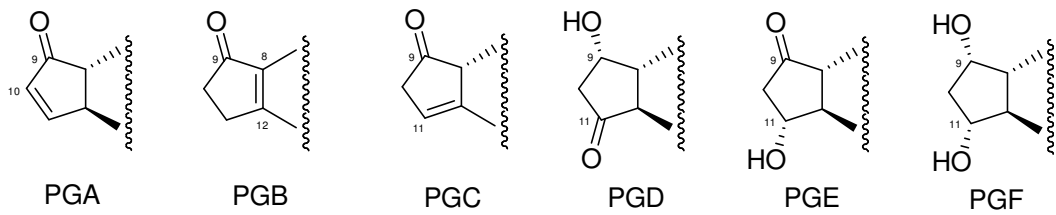
Das Grundgerüst aller Prostane besteht aus einer Cyclopentan-Einheit mit zwei Seitenketten, die mit  $\alpha$  und  $\omega$  bezeichnet werden. Die Prostane unterscheiden sich in der Kettenlänge und der Stereochemie der Verknüpfungen. Die Nomenklatur sei am Beispiel der Prostaglandine (PG) erklärt. Entsprechend dem vorhandenen Substitutionsmuster werden sie in die Serien A-F eingeteilt (Abbildung 6).

---

<sup>42</sup> a) R. Kurzrock, C. C. Lieb *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1930**, 28, 268-272; b) U. S. von Euler *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1934**, 175, 78-84.

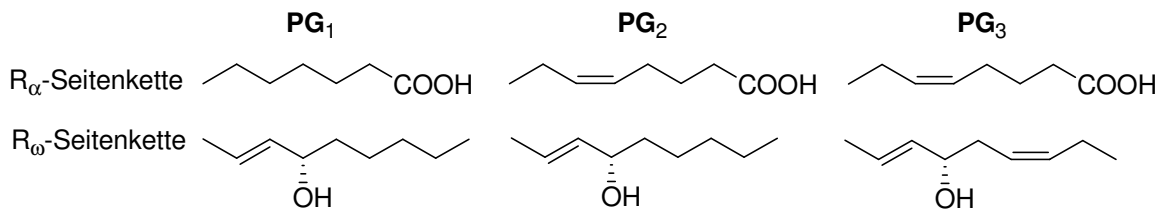
<sup>43</sup> D. Voet, J. G. Voet *Biochemistry*, John Wiley, New York **1995**.

<sup>44</sup> a) S. Bergström, J. Sjövall *Acta Chem. Scand.* **1957**, 11, 1086; b) S. Bergström, J. Sjövall *Acta Chem. Scand.* **1960**, 14, 1683-1700; c) S. Bergström, J. Sjövall *Acta Chem. Scand.* **1960**, 14, 1701-1705; d) S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall *Acta Chem. Scand.* **1962**, 16, 501-502; e) D. H. Nugteren, D. A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg, B. Samuelsson *Nature* **1966**, 212, 38-39.



**Abbildung 6:** Prostaglandin-Serien A-F.

Die natürlichen Seitenketten werden zusätzlich, entsprechend der Anzahl der vorhandenen Doppelbindungen, in  $PG_1$ ,  $PG_2$  und  $PG_3$  eingeteilt (Abbildung 7). Diese Benennung wird durch die Indices  $\alpha$  und  $\beta$  ergänzt. Sie geben an, ob die Hydroxygruppe an C-9 *cis* ( $\alpha$ ) oder *trans* ( $\beta$ ) zur  $\alpha$ -Seitenkette steht.



**Abbildung 7:** Prostaglandin-Seitenketten.

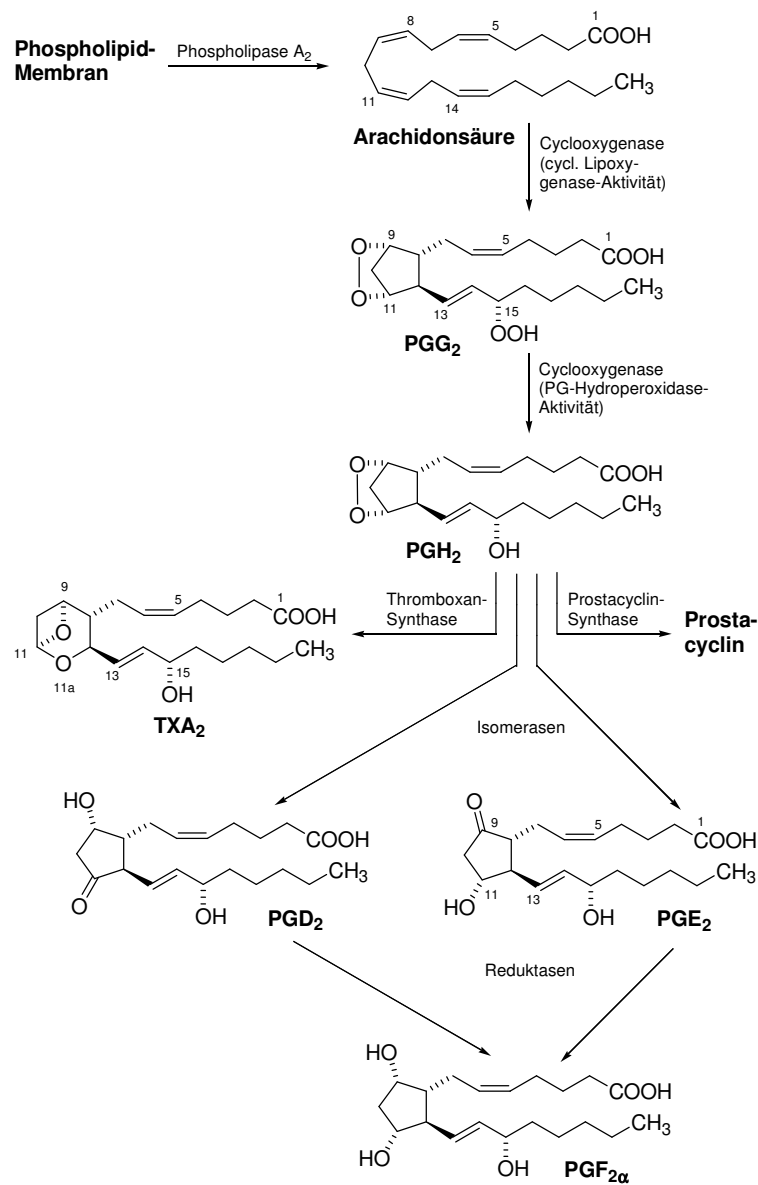
Prostane werden in fast allen Zellen gebildet, jedoch verstärkt in Samenvesikeln, Nieren und Lungengewebe. Sie werden wegen ihrer chemischen und biologischen Instabilität nicht wie Hormone über den Blutkreislauf transportiert, sondern wirken in sehr geringen Konzentrationen direkt an ihrem Entstehungsort. Sie sind lokale Mediatoren und werden bei Bedarf jeweils neu produziert. Prostane kommen nicht nur in menschlichen und tierischen Zellen vor, sondern auch in Pflanzen. Die Prostaglandine wurden lange Zeit für die wichtigsten Fettsäure-Metabolite gehalten. Bei oxidativem Stress werden jedoch in wesentlich größeren Mengen anderer Prostane, wie Iso-, Neuro- und Phytprostane gebildet.<sup>45</sup>

Die Wirkung der Prostane ist vom jeweiligen Gewebetyp abhängig. Die physiologische Wirkung ist vielseitig, so sind sie an Entzündungsreaktionen, Entstehung von Schmerz und Fieber, Blutgerinnung, an der Kontrolle über Fortpflanzungsfunktionen und der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus beteiligt. Die Auswirkungen können durch Eingreifen in die Prostaglandin-Biosynthese unterbunden werden. Durch Schmerzmittel wie Aspirin wird das

<sup>45</sup> U. Jahn, J.-M. Galano, T. Durand *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5978-6041.

Schlüsselenzym, die Cyclooxygenase, gehemmt. Des Weiteren werden Prostaglandine sowohl in der Humanmedizin (z.B. zur Behandlung von Grünem Star, zur Prävention von Magenschleimhautschäden, zur Auslösung von Wehen) als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt.

Die Biosynthese der Prostaglandine ist überall im Organismus möglich, weil die Vorstufe Arachidonsäure aus membranbildenden Phospholipasen hervorgeht (Schema 23). Aus den freigesetzten Endoperoxiden  $\text{PGG}_2$  und  $\text{PGH}_2$ , die bei der Arachidon-Kaskade aus der freigesetzten Arachidonsäure unter Einwirkung der Cyclooxygenase gebildet werden, können durch weitere enzymatische Reaktionen alle anderen Prostaglandin-Typen gebildet werden.



**Schema 23:** Biosynthese der Prostane.

### 3.1.2 Synthese der Prostaglandine

Die Vielfalt an Anwendungsmöglichkeiten macht die Prostaglandine zu einem wichtigen Synthesziel. Da die meisten Prostaglandine sehr instabil sind, ist die Entwicklung von modifizierten Strukturen, die eine vergleichbare Wirkung aufweisen, notwendig. Dies soll den Transport zum gewünschten Zielort gewährleisten.

Die bekannteste Prostaglandin-Totalsynthese wurde von COREY 1968 entwickelt.<sup>46</sup> In den ersten Arbeiten aus dieser Arbeitsgruppe erfolgte die Zyklisierung noch über eine Aldol-Reaktion.<sup>47</sup> Bereits ein Jahr später konnte COREY eine neue Synthese-Route veröffentlichen,<sup>46</sup> die konzeptionell unter den Gesichtspunkten:

- Kontrolle der Stereochemie
- Synthese aller Prostaglandine bzw. einer Vielzahl an Analoga
- Racematspaltung auf einer frühen Stufe

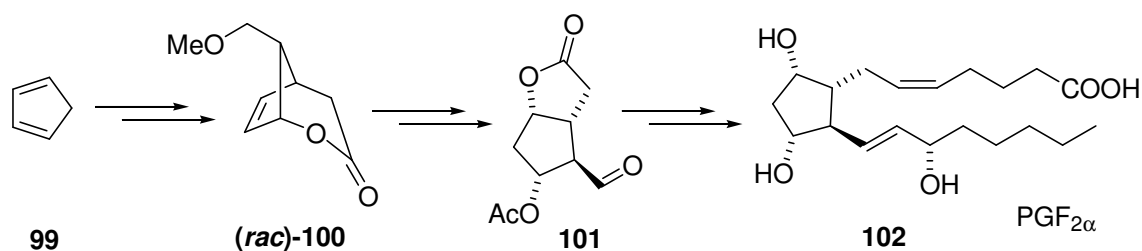
überarbeitet war (Schema 24). Ausgehend von Cyclopentadien **99** wird in vier Stufen das racemische DIELS-ALDER-Produkt **100** synthetisiert. Nach einer Racematspaltung mit (+)-Ephedrin und weiteren Transformationen wird die Schlüsselverbindung **101** erhalten, die als COREY-Lactonaldehyd Bekanntheit erlangt hat. Dieses Molekül ist von großer Bedeutung, da es sich um einen Vorläufer aller Prostaglandine **102** und ihrer Derivate handelt. Die beiden Seitenketten werden über WITTIG-Reaktionen eingeführt. Des Weiteren ist herauszustellen, dass diese Methode in einem 50 kg-Maßstab durchführbar ist.<sup>46</sup>

---

<sup>46</sup> G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Lehrbuch, Berlin **1992**, 557-572.

<sup>47</sup> a) E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245-3247; b) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3247-3248; c) E. J. Corey, I. Vlattas, K. Harding *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 535-536; d) E. J. Corey *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469-479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455-465; e) E. J. Corey, N.M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677.

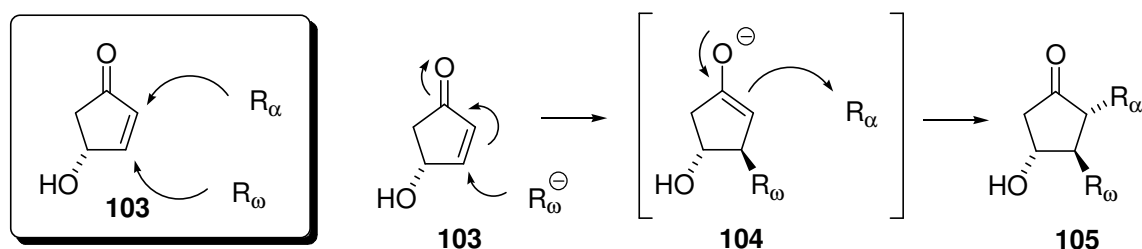




**Schema 24:** COREY-Synthese zur Generierung diverser Prostaglandin-Derivate.

Später konnte die Selektivität der DIELS-ALDER-Reaktion durch chirale Auxiliare und Katalysatoren gesteigert werden.<sup>46</sup>

Bei einem weiteren grundlegend anderen und neueren Konzept zur Prostaglandin-Synthese handelt es sich um eine Dreikomponenten-Kupplung als Eintopf-Verfahren (Schema 25). Ein Cuprat geht eine [1,4]-Addition am Cyclopentenon-Derivat **103** ein, wobei das erzeugte Enolat **104** wiederum einen Aldehyd zur Seitenketteneinführung angreifen kann. Das Cuprat stellt in diesem Fall die  $\omega$ - und der Aldehyd die  $\alpha$ -Seitenkette dar.<sup>48</sup>

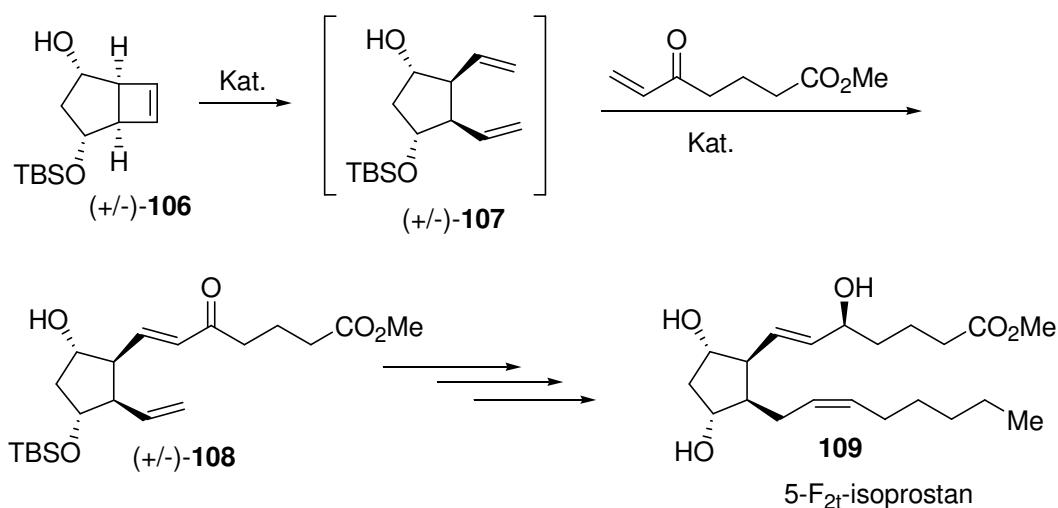


**Schema 25:** Dreikomponenten-Kupplung zur Prostaglandin-Synthese.

<sup>48</sup> a) M. Suzuki, H. Koyano, Y. Morita, R. Notori *Synlett* **1989**, 22-23; b) Y. Morita, M. Suzuki, R. Notori *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1785-1787; c) B. H. Lipshutz, M. R. Wood *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11689-11702; d) K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3666-3672; e) L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254; f) M. E. Jung, A. Kers, G. Subbanagounder, J. A. Berliner *Chem. Comm.* **2003**, 196-197.

Es gibt eine Vielzahl weiterer Synthesen zu Prostaglandinen,<sup>49</sup> auf die an dieser Stelle aber nicht weiter eingegangen wird. Stattdessen wird ein ausgewähltes Konzept vorgestellt.<sup>50</sup> Die in Schema 26 vorgestellte Metathese-Route ermöglicht den Zugang zu einem Prostan-Grundgerüst **108**, mit dem diverse 5-F<sub>2</sub>-Isoprostane darstellbar sind. Ausgehend von dem racemischen Bicyclus **106** ist es möglich, durch eine ringöffnende Kreuzmetathese (ROCM) das Prostan-Gerüst **107** darzustellen. Durch eine weitere Kreuzmetathese kann die Seitenkette in Verbindung **108** eingeführt werden. Nach der stereoselektiven Reduktion der Carbonylgruppe können die resultierenden Diastereomere getrennt werden.

Die Isoprostane sind an der *cis*-Verknüpfung der Seitenketten zu erkennen und hier exemplarisch anhand von Isoprostan **109** vorgestellt.



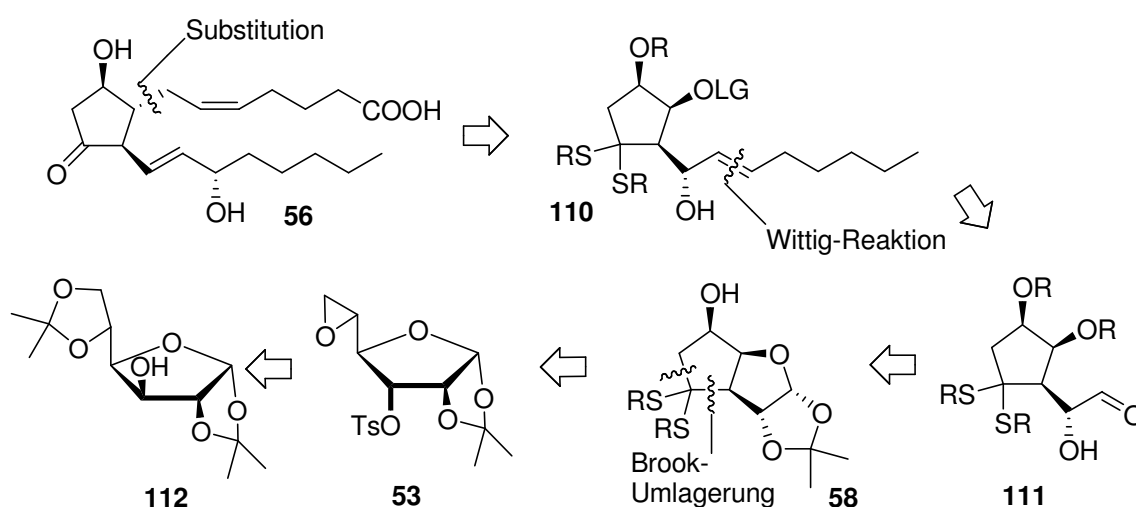
**Schema 26:** Metathese-Route zur Synthese von Isoprostanen.

<sup>49</sup> a) A. R. Rodriguez, M. Nomen, B. W. Spur, J.-J. Godfroid *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655-2662; b) A. R. Rodriguez, B. W. Spur *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43,4575-4579; c) S. H. Jacobo, *et. al. J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1370-1379; d) Z. Pudukulathan, *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11953-11961; e) T. Durand, A. Guy, J.-P. Vidal, J.-C. Rossi *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3615-3624; f) S. Kim, J. A. Lawson, D. Praticò, G. A. FitzGerald, J. Rokach *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2801-2805; g) M. Adiyaman, J. A. Lawson, G. A. FitzGerald, J. Rokach *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7039-7042; h) S. El Fangour, A. Guy, V. Despres, J.-P. Vidal, J.-C. Rossi, T. Durand *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2498-2503; i) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1753-1760; j) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori *Synlett* **1997**, 734-736; k) A. G. Cameron, A. T. Hewson *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 561-564.

<sup>50</sup> a) B. A. Pandya, M. L. Snapper *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3754-3758; b) H. Ito, T. Momose, M. Konishi, E. Yamada, K. Watanabe, K. Iguchi *Tetrahedron* **2006**, 62, 10425-10433.

## 3.2 Ursprüngliche Retrosynthese

Mit dem ersten retrosynthetischen Schnitt am Prostaglandin **56** sollte durch eine  $S_N2$ -Substitution der Fluchtgruppe (LG) in Verbindung **110** die  $\alpha$ -Seitenkette eingeführt werden (Schema 27). Der nächste Schnitt wäre an der olefinischen Doppelbindung vorzunehmen, die durch eine WITTIG- oder eine analoge Reaktion mit Aldehyd **111** aufgebaut werden könnte und anschließend noch isomerisiert werden müsste. Der in Verbindung **111** zu erkennende Aldehyd würde aus einem Halbacetal stammen, wie es als anomeres Zentrum bei Kohlenhydraten vorliegt. Zwei weitere Schnitte wären am Cyclopentan-Grundgerüst **58** vorzunehmen. Durch eine BROOK-Umlagerungssequenz könnte aus Epoxytosylat **53** das Cyclopentan-Grundgerüst aufgebaut werden. Verbindung **53** ist wiederum ein Derivat der kommerziell erhältlichen Di-Aceton-D-glucose **112**, das heißt das Ausgangsmaterial sollte aus dem „Chiralen Pool“ gewonnen werden. Die Retrosynthese wurde so geplant, dass die vorhandene Chiralität direkt genutzt werden würde.

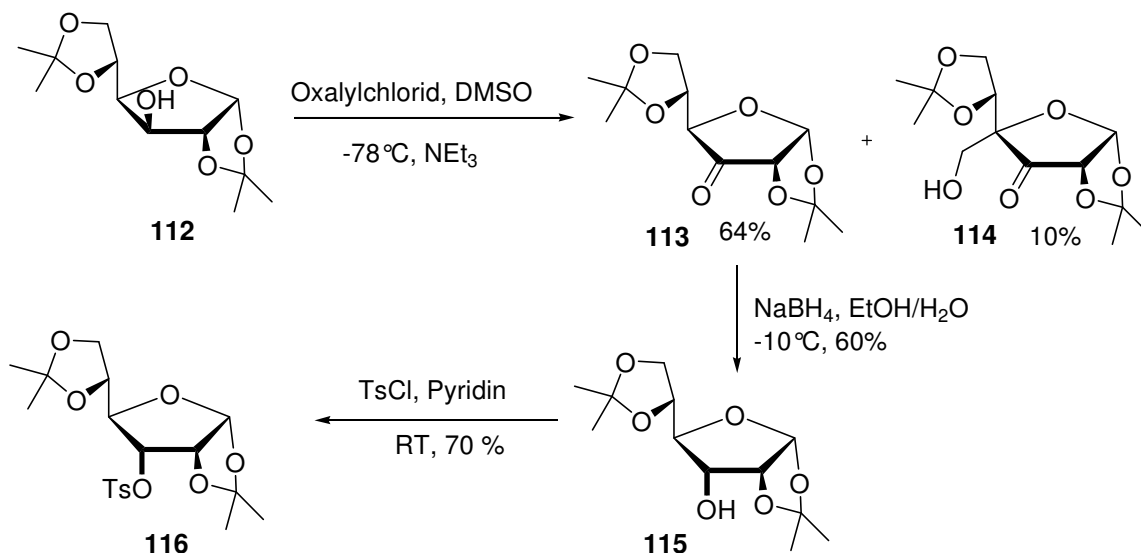


Schema 27: Retrosynthese des Prostaglandins **56**.

### 3.2.1 Synthese des Epoxytosylats

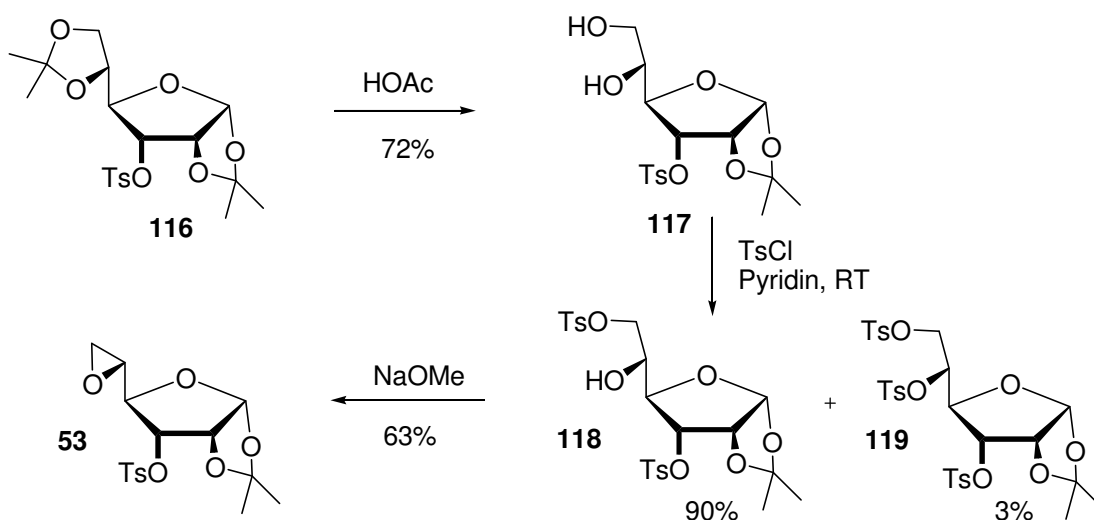
Zu Beginn musste die hochsubstituierte zentrale Verbindung in Form des Epoxytosylats **53** dargestellt werden. Di-Aceton-D-glucose **112** wurde durch eine SWERN-Reaktion zur Ulose

**113** oxidiert, mit Natriumborhydrid stereoselektiv zur Allofuranose **115** reduziert und anschließend zu Verbindung **116** tosyliert (Schema 28).<sup>31</sup>



**Schema 28:** Derivatisierung der Di-Aceton-D-glucose **112**.

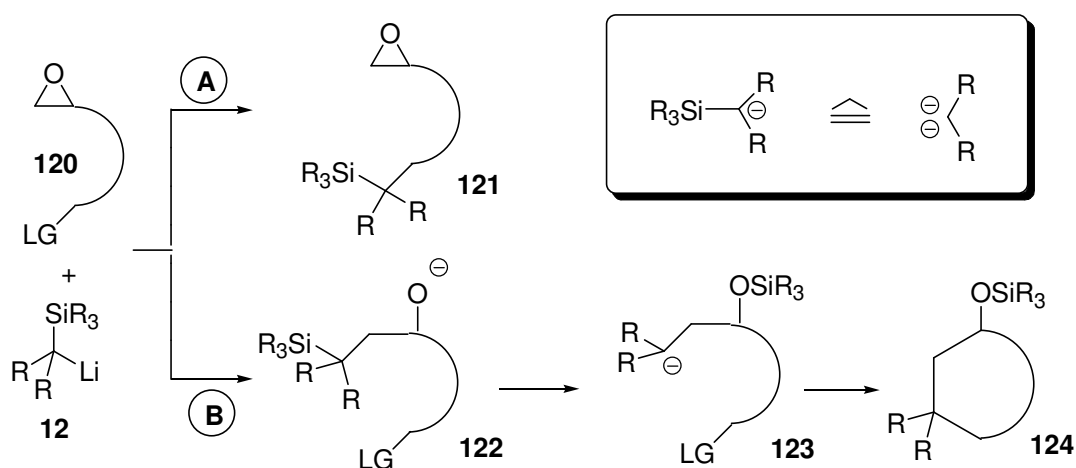
Bei der SWERN-Oxidation wurde neben der Ulose **113** das Nebenprodukt **114** isoliert. Eine mögliche Ursache dafür könnte eine unvollständige Umsetzung des Oxalylchlorids zu Beginn der Reaktion gewesen sein, so dass Formaldehyd gebildet wurde. Aufgrund der Ansatzgröße von 80 g könnte es zu entsprechenden Inhomogenitäten gekommen sein. Dieser Formaldehyd könnte von der enolisierten Ulose **113** angegriffen worden sein und so Nebenprodukt **114** gebildet haben.



**Schema 29:** Synthese des Epoxytosylats **53**.

Die beiden Acetonidgruppen in Verbindung **116** besitzen eine unterschiedliche Reaktivität. Somit war es möglich, das Acetonid an C5 und C6 selektiv mit Essigsäure zu spalten. Durch Tosylierung der primären Hydroxyfunktion in Verbindung **117** wurde das Vorläufermolekül **118** des Epoxids erhalten, dabei erfolgte eine geringfügige Nebenreaktion zur komplett tosylierten Verbindung **119**. Nach der Umsetzung mit Natriummethanolat wurde durch Cycloeliminierung das Epoxytosylat **53** erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 11 % über 6 Stufen. Das Schlüsselintermediat **53** trägt alle für einen Prostaglandin-Vorläufer relevanten stereochemischen Informationen.

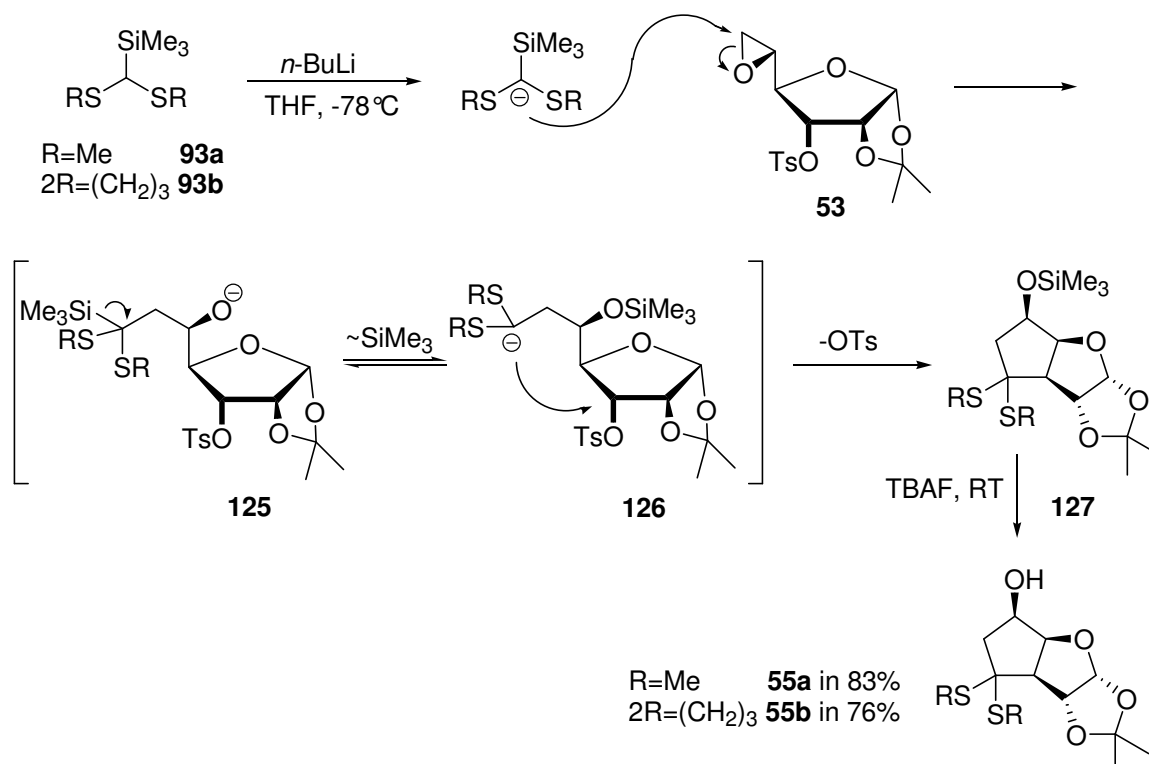
Der Schlüsselschritt der geplanten Prostaglandin-Synthese ist eine formale [1,4]-Cycloaddition, die durch eine BROOK-Umlagerung induziert wird. Das zugrunde liegende Konzept wird in Schema 30 vorgestellt. Als Ausgangsverbindung dient ein Epoxid **120**, das eine Fluchtgruppe trägt. Verfügt die Abgangsgruppe über eine höhere Reaktivität als das Epoxid (Weg A), findet lediglich eine Substitution zu **121** statt und der Ringschluss wird unterbunden. Erfolgt der Angriff am Epoxid, wird dieses zu Verbindung **122** geöffnet und die BROOK-Umlagerung induziert. Auf diesem Weg wird ein neues Anion **123** generiert, welches nun wiederum in einer Substitutionsreaktion den Ringschluss zu Verbindung **124** einget (Weg B).



**Schema 30:** Konzept der Reaktionskaskade.

Als dieses Konzept auf die Schlüsselverbindung **53** übertragen wurde, ergaben sich nach obigem Mechanismus folgende Ergebnisse (Schema 31). Die silylierten C1-Bausteine **93a** und **93b** wurden jeweils zu Beginn mit *n*-BuLi deprotoniert. Das entstandene Anion wurde durch den  $\alpha$ -Effekt des Siliziums und den des Schwefels stabilisiert. Nach der regioselektiven

Epoxidöffnung bildete sich Alkoholat **125**, welches im Gleichgewicht mit dem durch die Silylwanderung entstandenen Anion **126** steht. Das Gleichgewicht wird auf die Produktseite verschoben, in dem Intermediat **126** die Zyklisierung durch Substitution des Tosylats zu Verbindung **127** eingeht.



**Schema 31:** Kaskadenreaktion zum Aufbau des Cyclopentan-Grundgerüsts.

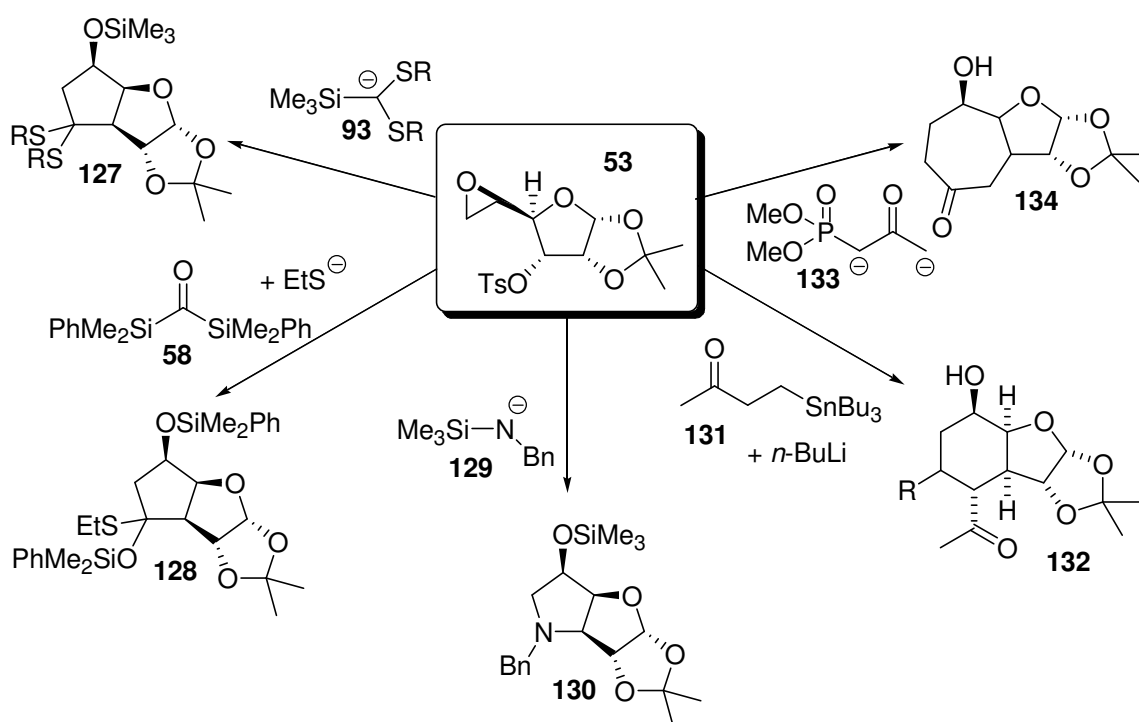
Herauszustellen sei an dieser Stelle, dass es sich bei der Substitutionsreaktion um einen Sonderfall in der Kohlenhydrat-Chemie handelt. Grundsätzlich sind Substitutionen am Pyranring nicht oder nur erschwert möglich. Durch die vielen Sauerstoffsubstituenten am Ring herrscht eine hohe Elektronendichte vor, wodurch der nucleophile Angriff durch elektronische Abstoßung erschwert wird. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine Ausnahme, da durch die vorliegende Stereochemie und den intramolekularen Reaktionsverlauf ein Angriff möglich ist.

Nach dem erfolgten Ringschluss zum Cyclopentan-Derivat **127** wurde durch Zugabe von TBAF der Silylether *in situ* zum freien Alkohol gespalten. Die entsprechenden Thioacetale wurden in guten Ausbeuten erhalten; Bismethylthioacetal **55a** in 83 % und Dithian **55b** in einer Ausbeute von 76 %. Ein weiterer Vorteil dieser Dominoreaktion ist der vollständige Chiralitätstransfer des eingesetzten Epoxids **53** auf das Cyclopentan-Derivat **127**.<sup>30</sup>

### 3.2.2 Das Synthesepotenzial von Epoxytosylat **53**

Aufgrund der erfolgreichen Kaskadenreaktion mit den Anionen **93a** und **93b** wurde im Folgenden versucht das Potenzial der Schlüsselverbindung **53** für den Einsatz mit weiteren Dianionen zu untersuchen. Unter Kaskadenreaktionen werden Abfolgen verstanden, bei denen ohne Isolierung der Zwischenstufen zwei oder mehr Bindungen, ohne Zugabe weiterer Reagenzien, gebildet oder gebrochen werden. Solche Reaktionen sind sehr (atom-)ökonomisch. Die Effizienz liegt in der Verringerung von Zeit- und Arbeitsaufwand, aber auch der Verringerung von Abfallprodukten.<sup>51</sup>

Da viele Natur- und Wirkstoffe aus unterschiedlichen Ringtypen aufgebaut sind, ist deren stereoselektive Synthese von Interesse. Ein effektiver Zugang zu Ringsystemen verschiedener Größe ist durch diverse Kaskadenreaktionen realisierbar.<sup>52</sup>

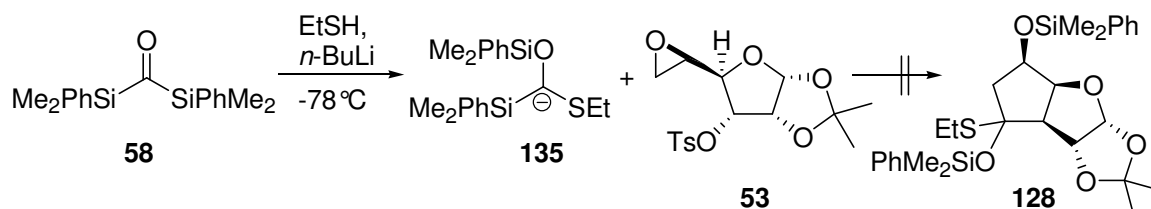


**Schema 32:** Mögliche Zyklisierungsreaktionen mit verschiedenen Dianion-Äquivalenten.

<sup>51</sup> a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger *Angew. Chem* **2006**, , 118, 7292-7344; b) L. F. Tietze *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

<sup>52</sup> E. J. Corey, G. Luo, L. S. Lin *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9927-9928.

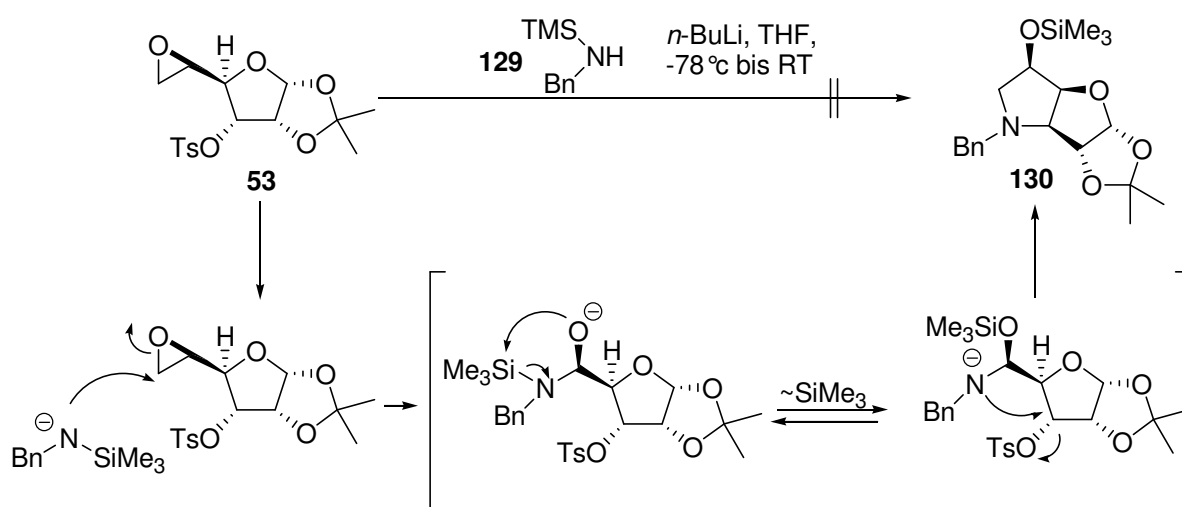
So wurde Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** als Dianion-Äquivalent erprobt. Dazu wurde Verbindung **58** mit Lithium-Ethanthiolat zu Anion **135** umgesetzt. Letzteres wurde mit dem Epoxytosylat **53** umgesetzt, woraufhin die Kaskadenreaktion unter Bildung von Verbindung **128** ablaufen sollte. Allerdings konnte lediglich das Substrat **53** reisoliert werden.



**Schema 33:** Kaskadenreaktion mit Bissilylketon **58**.

In Analogie zur bestehenden BROOK-Sequenz wurde die Übertragung der Methode auf eine (N→O)-Silylwanderung untersucht (Schema 34). Das grundlegende Problem bei einer solchen Reaktion liegt in der Konkurrenz der Basizität zur Nucleophilie der Stickstoffkomponente.

Amin **129** wurde nach Deprotonierung zu Epoxytosylat **53** gegeben. Es fand allerdings keine Umsetzung dem dargestellten Mechanismus entsprechend statt, da nach der wässrigen Aufarbeitung das Epoxytosylat **53** reisoliert werden konnte. Auch nach Verwendung eines Überschusses von Amin **129** und Erhöhung der Temperatur konnte kein Produkt **130** oder ein entsprechendes Intermediat isoliert werden.

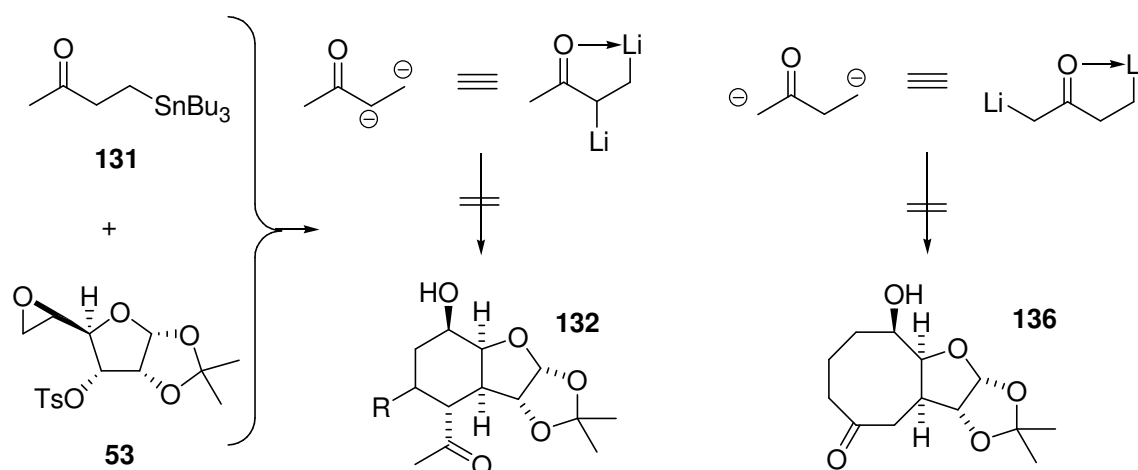


**Schema 34:** Mechanismus der (N→O)-Silylwanderung.



Um das Amin reaktiver und nach dem PEARSON-Konzept härter zu machen, müsste ein elektronenziehender Substituent eingeführt werden, der aber nicht die negative Ladung am Stickstoff durch Mesomeriestabilisierung verringert. Dieses Kriterium erfüllen Halogene; allerdings sind solche Verbindungen nicht stabil und insbesondere aus fluorierten Derivaten eliminiert leicht Fluorwasserstoff. Während sterisch anspruchsvolle Reste prinzipiell vorteilhaft für die BROOK-Umlagerung sind, steigern Alkylgruppen durch den induktiven Effekt die Basizität. Allerdings wird durch die gesteigerte Basizität die Nucleophilie herabgesetzt.

Parallel wurde eine weitere Idee verfolgt, die auf den Arbeiten von RYU<sup>53</sup> basiert. In diesem Fall wurde mit einem Dianion gearbeitet, welches auf das Stannan **131** zurückzuführen ist.<sup>54</sup> Das in Schema 35 gezeigte Konzept wurde im Folgenden erprobt, um über das Epoxytosylat **53** die Synthese von hochsubstituierten Cyclohexanen zu ermöglichen.



**Schema 35:** Dianion-Strategie nach RYU.

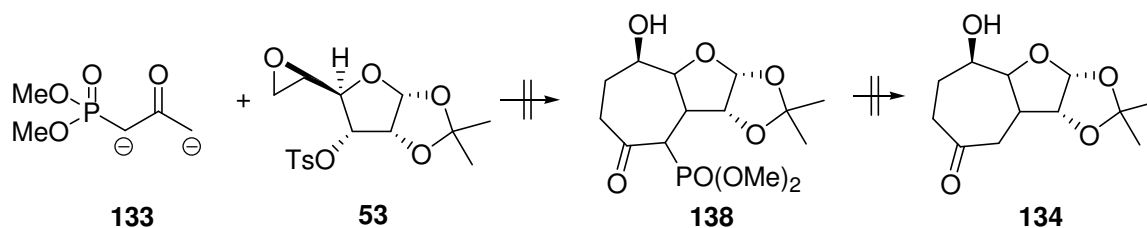
Wie RYU und seine Mitarbeiter zeigen konnten, ist das allylische Anion in  $\beta$ -Position reaktiver als das Enolat.<sup>53</sup> Weitere Untersuchungen ergaben, dass das weniger substituierte Enolat gebildet wird. Das bedeutet für den vorliegenden Fall, dass die Reaktion nicht zum gewünschten Cyclohexan-Derivat **132** verläuft, sondern ein Achtring **136** gebildet werden

<sup>53</sup> a) H. Nakahira, M. Ikebe, Y. Oku, N. Sonoda, T. Fukuyama, I. Ryu *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3383-3392; b) H. Nakahira, I. Ryu, M. Ikebe, Y. Oku, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, S. Murai *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 17-28; c) S.-Y. Yamato, G.-H. Yamamura, M. Komatsu, M. Arai, T. Fukuyama, I. Ryu *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2489-2491.

<sup>54</sup> E. Piers, H. E. Morton, J. M. Chong *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 78-87.

sollte (Schema 35). Bei der Umsetzung des Dianions mit Verbindung **53** konnte allerdings nur Zersetzung beobachtet werden.

Abschließend wurde der HWE-Baustein **133** näher untersucht (Schema 36).<sup>55</sup> Hier wurde bei der Umsetzung des Dianions **133** mit Epoxytosylat **53** keine Bildung des Cycloheptanons **138** oder des Hydrolyseprodukts **134** beobachtet.



**Schema 36:** Kaskadenreaktion mit Phosphonat **133**.

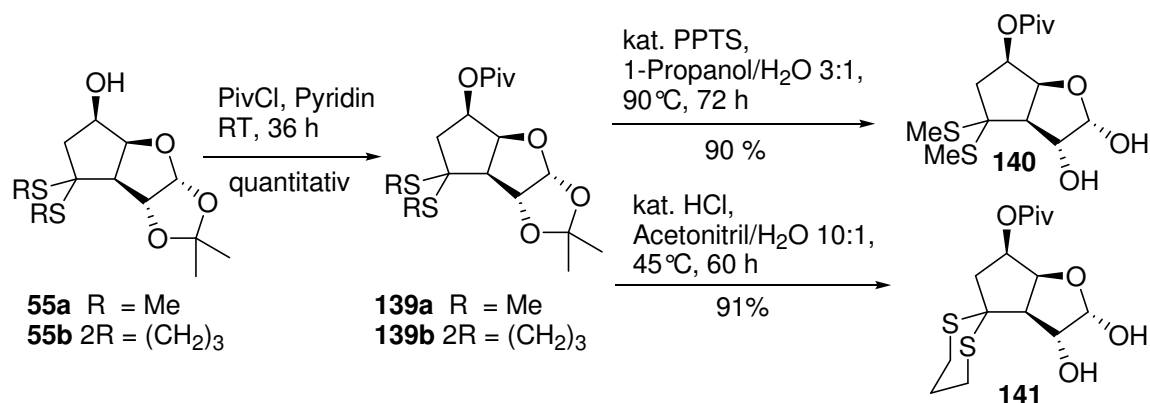
$\beta$ -Ketophosphonate können auch mit Epoxiden zu spirocyclischen Cyclopropanen kondensieren,<sup>56</sup> allerdings wurde diese Reaktion in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet.

### 3.2.3 Acetonid-Entschützung

Nach diesem Exkurs zur Erweiterung der Dianionenpalette für den untersuchten Typ von Kaskadenreaktionen wurde wieder zu der zentralen Themenstellung zurückgekehrt. Die Alkoholfunktion des Cyclisierungsprodukts **55** wurde als Pivaloat geschützt. Dieser Ester ist konvergent mit der geplanten Synthese. Aufgrund des sterischen Anspruchs dieser Schutzgruppe könnten substratkontrollierte Reaktionen möglich sein.

<sup>55</sup> R. Goswami *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5973-5974.

<sup>56</sup> T. E. Jacks, H. Nibbe, D. F. Wiemer *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4584-4588.



Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Resultat
konz. HCl	THF	0°C bis RT	50%
konz. HCl	MeOH	0°C bis RT	<50%
IRA-120	THF	RT	kein Umsatz
IRA-120	THF	Mikrowelle	Zersetzung
IRA-120	MeOH	RT bis 50°C	sehr langsam
IRA-120 + Glykol	MeOH	50°C	sehr langsam
Dowex 50	MeOH	50°C	sehr langsam
TFA	MeOH	RT	Zersetzung
TFA	THF	RT	Zersetzung
PTSA	MeOH	Rückfluss	kein Umsatz
BF <sub>3</sub>	MeOH	0°C	Zersetzung
PPTS	1-Propanol/Wasser	90°C	91%
BCl <sub>3</sub>	MeOH	RT	Zersetzung
TBAI + BF <sub>3</sub> Etherat	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	sehr langsam
CuCl <sup>*</sup> ·2H <sub>2</sub> O	MeOH/Wasser	Rückfluss	kein Umsatz

**Schema 37:** Acetonid-Entschützung.

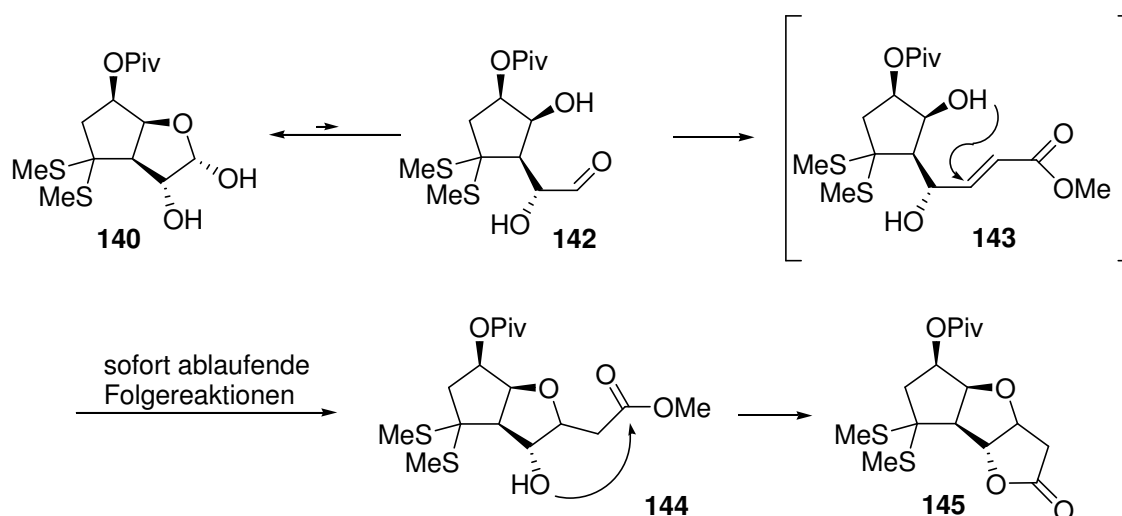
Nach der erfolgten Maskierung der OH-Funktion als Pivalinsäureester **139** konnte die Acetonidspaltung vorgenommen werden. Es war bekannt, dass Acetonid **139a** mit einem Gemisch aus THF und konz. Salzsäure nach 8 h bei Raumtemperatur das Diol **140** in einer Ausbeute von 50 % erhalten werden kann.<sup>31</sup> Durch weitere Optimierung sollte die Ausbeute gesteigert werden (Schema 37). Die Standardbedingungen wie Salzsäure, saure Polymere (IRA-120 und Dowex 50), PTSA und PPTS zeigten entweder keinen Umsatz oder führten zur beträchtlichen Zersetzung. Gleiches galt für Lewisäuren wie Kupferchlorid und Borhalogenide. Eine Vermutung dabei war, dass die Ursache nicht in der Säurestärke begründet liegt, sondern in der Gleichgewichtslage. Aus diesem Grund wurde ein Diol (Glykol) zugesetzt, damit dieses ein stabileres Acetal bildet und das Gleichgewicht im gewünschten Sinne beeinflusst. Dieser Ansatz führte allerdings auch zu keinem Erfolg.

Nach intensiven Optimierungen konnte die Ausbeute von Diol **140** auf 90 % gesteigert werden. Allerdings durfte die Reaktionsdauer von 3 Tagen nicht überschritten werden, da

sonst Zersetzung erfolgte. Bei der wässrigen Aufarbeitung musste das PPTS vollständig entfernt werden, da es sonst ebenfalls zu weiteren Zersetzungsreaktionen kam. Die Entschützung des Dithians **141** war deutlich weniger problematisch und verlief mit katalytischen Mengen Salzsäure in einer Ausbeute von 91 %.

### 3.2.4 Einführung der $\omega$ -Seitenkette

Zur Einführung der  $\omega$ -Seitenkette sollte das Halbacetal **140** in einer WITTIG- oder WITTIG analogen Reaktion umgesetzt werden (Schema 38). Aus Vorarbeiten war bekannt,<sup>31</sup> dass die Umsetzung zum Olefinierungsprodukt **143** eine große Herausforderung darstellt, da nur das Tetrahydrofuran-Derivat **144** und das Lacton **145** in mäßigen Ausbeuten isoliert werden konnten. Aufgrund der Bildung von **144** und **145** musste die WITTIG-Reaktion tatsächlich stattgefunden haben, aber wegen der Folgereaktionen konnte das Olefinierungsprodukt **143** nicht isoliert werden.



**Schema 38:** WITTIG-Reaktion und Folgereaktionen.

Grundsätzlich stellen sich bei dieser Transformation drei Probleme:

- Öffnung des Halbacetals
- Unterdrückung der 1,4-Addition
- Vermeidung der Lactonisierung

Halbacetal **140** verfügt über ein pseudo-anomeres Zentrum. In Chloroform lag diese Verbindung bei Raumtemperatur ausschließlich in Form des Halbacetals vor, was anhand des NMR-Spektrums zu erkennen war, da keine Signaldopplung oder ähnliches vorlag. Erst bei erhöhten Temperaturen wurde das Gleichgewicht in Richtung der offenkettigen Form verschoben, aus welcher die WITTIG-Reaktion stattfinden konnte. Die naheliegendste Lösung zur Überwindung dieser Probleme ist die Verwendung eines nicht-stabilisierten Phosphorylids bei erhöhten Temperaturen. Auf diesem Weg würde kein MICHAEL-System gebildet und es könnte keine Lactonisierung erfolgen. In der direkten Nachbarschaft des pseudo-anomeren Zentrums befindet sich allerdings eine weitere OH-Gruppe. Beide Alkoholeinheiten werden durch das basische Reagenz deprotoniert. Daraus resultiert eine elektrostatische Abstoßung des Reagenzes und die Öffnung des Halbacetals wird erschwert, bleibt aber in speziellen Fällen möglich.<sup>57</sup> Um diese elektrostatische Abstoßung zu unterbinden, wurde versucht an C-2 die OH-Funktion selektiv zu schützen.

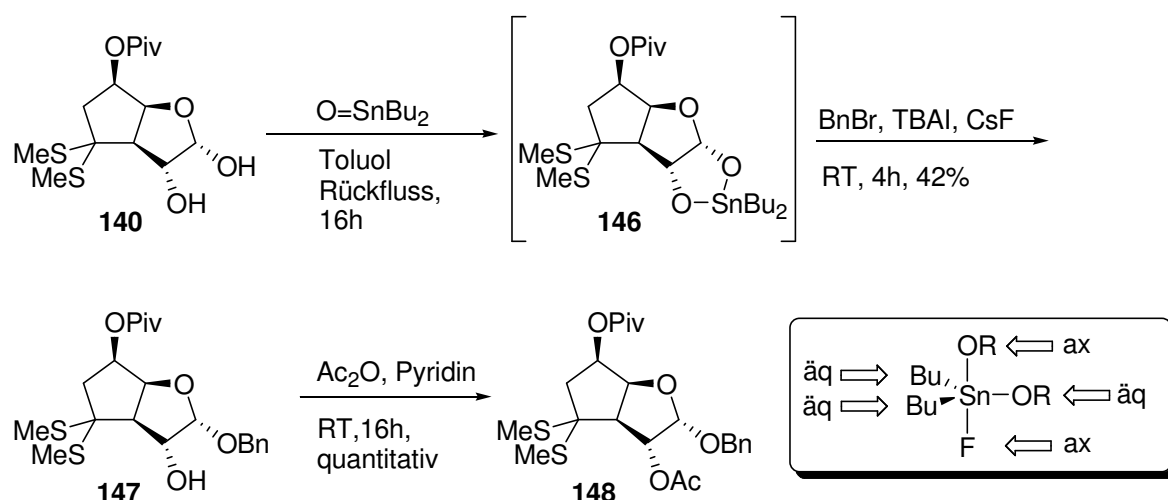
Mit diesem Ziel wurde die in der Kohlenhydrat-Chemie etablierte Methode der Stannyliden-Acetale angewandt (Schema 39).<sup>58</sup> Diese Strategie basiert auf der Bildung eines cyclischen Zinnacetals, bei dem in Reaktionen mit Elektrophilen in sehr guter Selektivität eine äquatoriale von einer axialen OH-Gruppe unterschieden werden kann. Allgemein wird davon ausgegangen, dass der reaktivere Alkohol im trigonalen bipyramidalen Zinnkomplex die axiale Position einnimmt (Schema 39). Da es sich bei der axialen Position im Zinnkomplex um die sterisch weniger gehinderte Position handelt, erfolgt der elektrophile Angriff an dieser Stelle.

Mit dieser etablierten Methode wurde Verbindung **140** in das Zinnacetal **146** überführt, welches *in situ* mit Benzylbromid in einer Ausbeute von 42% zu Alkohol **147** umgesetzt wurde. Die anschließende Acetat-Schätzung zu Verbindung **148** gelang in quantitativer Ausbeute.

---

<sup>57</sup> Y. Al-Abed, N. Naz, D. Mootoo, W. Voelter *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8641-8642.

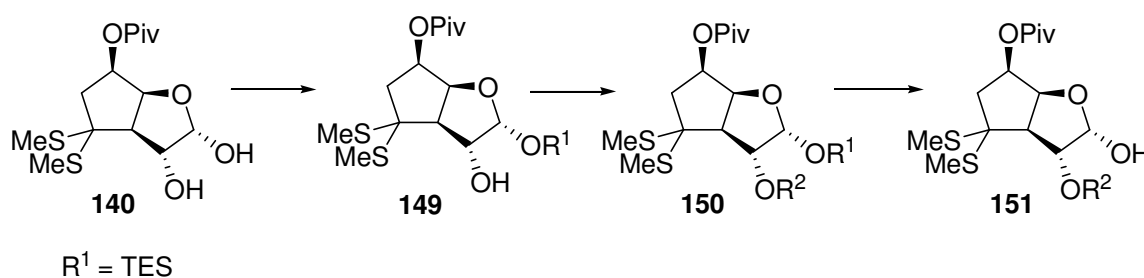
<sup>58</sup> a) D.-S. Wang, A.-L. Hsu, X. Song, C.-M. Chiou, C.-S. Chen *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5430-5437; b) A. Bernardi, D. Arosio, L. Manzoni, F. Micheli, A. Pasquarello, P. Senesi *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6209-6216; c) A. Bernardi, G. Boschin, A. Checchia, M. Lattanzio, L. Manzoni, D. Potenza, C. Scolastico *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1311-1317; d) S. David *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Ed.: S. Hanessian; Marcel Dekker: New York, **1997**, 69-83.



**Schema 39:** Selektive Schützung über den bipyramidalen Zinnkomplex.

Unter der Voraussetzung, dass dieses Konzept der cyclischen Zinnacetale auf das vorliegende Diol **140** angewendet werden kann, war davon auszugehen, dass es sich beim pseudo-anomeren Zentrum um die reaktivere OH-Gruppe handelt.

Weiterhin wurde versucht, mit äquimolaren Mengen Triethylsilyltriflat den Alkohol an C-1 selektiv in Verbindung **149** zu überführen (Schema 40).<sup>59</sup> Diese Maskierung des Alkohols verlief allerdings nicht selektiv, deshalb konnte die geplante Strategie, über Furane **149** und **150** den Alkohol **151** zu gewinnen, nicht genutzt werden.



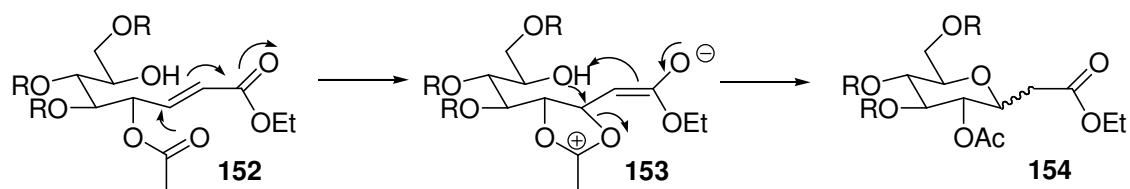
**Schema 40:** Schutzgruppenmodifizierung an **140**.

Als sich zeigte, dass die Schützung nicht selektiv oder nur mit moderaten Ausbeuten (Schema 39) verlief, wurde versucht, die Olefinierung ohne Maskierung des Alkohols durchzuführen. Zudem hat NICOTRA *et al.* gezeigt, dass die Acetat-Schutzgruppe über den Carboxylsauerstoff in die MICHAEL-Addition mit eingreifen kann.<sup>60</sup> Der postulierte

<sup>59</sup> K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791-3793.

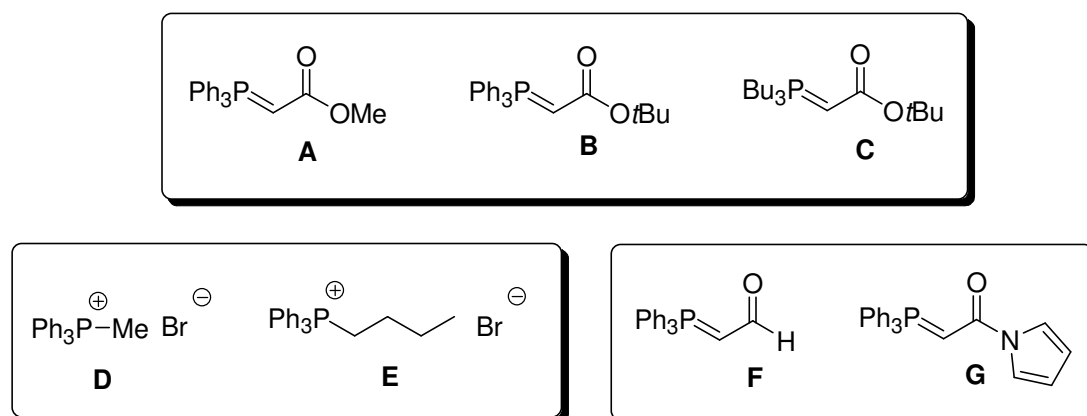
<sup>60</sup> F. Nicotra, F. Ronchetti, G. Russo *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5381-5382.

Mechanismus ist in Schema 41 dargestellt. Das MICHAEL-System **152** wird durch die Acetat-Schutzgruppe aktiviert. Dabei greift der Carboxylsauerstoff das MICHAEL-System an und es bildet sich das intermediäre Enolat **153**. Dieses wird durch den freien Alkohol protoniert und das resultierende Alkoholat schließt den Ring zu Verbindung **154**.



**Schema 41:** Aktivierung des MICHAEL-Systems durch ein Acetat.

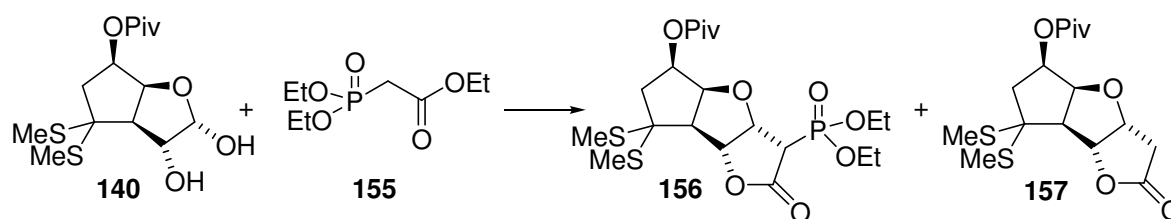
Zu Beginn der systematischen Untersuchung zur Olefinierung wurden einige grundsätzliche Überlegungen angestellt. Da ähnliche Substrate benutzt werden, um Furan-Derivate herzustellen,<sup>61</sup> wurde versucht Reaktionsbedingungen zu wählen, welche die Furan-Bildung nicht fördern. Es wurden unterschiedliche Parameter variiert: Lösungsmittel, Temperatur, unterschiedliche WITTIG-Reagenzien und weitere Additive (Abbildung 8). Das Halbacetal **140** ist verhältnismäßig polar, wohingegen das WITTIG-Produkt wesentlich unpolarer ist. Durch die geeignete Polarität des Lösungsmittels kann das Gleichgewicht auf die Produktseite geschoben werden.



**Abbildung 8:** Verwendete WITTIG-Bausteine.

<sup>61</sup> a) V. Popsavin, S. Grabež, M. Popsavin, I. Krstić, V. Kojić, G. Bogdanović, V. Divjaković *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9409-9413; b) K. R. C. Prakash, S. P. Rao *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1505-1510.

Des Weiteren ist die Lactonisierung an ähnlichen Systemen wie Verbindung **149** (Schema 38) mit Ylid **A** bekannt. Es ist allerdings auch beschrieben, dass diese Reaktion durch sterisch anspruchsvollere Ester, wie in Ylid **B** unterbunden werden kann.<sup>62</sup> Die Verwendung des Tributyl-substituierten Reagenzes **C** kann ebenso ein verändertes Reaktionsverhalten bewirken. Bei den alkylierten Bausteinen handelt es sich, im Vergleich zu den weit verbreiteten Triphenyl-Derivaten, um reaktivere Ylide (Abbildung 8). Aus diesem Grund wurde Ylid **C** ausgewählt. Neben diesen stabilisierten WITTIG-Reagenzien wurden die nicht-stabilisierten Phosphorylide **D** und **E** untersucht. Eine weitere Überlegung zielte dahin, stabilisierte WITTIG-Reagenzien zu wählen, die weniger reaktive MICHAEL-Systeme erzeugen. Dies trifft für das Aldehyd-funktionalisierte Ylid **F** und das Amid **G** zu. Von der Verwendung eines HWE-Bausteins wurde abgesehen, da bei der Umsetzung mit Phosphonat **155** Verbindung **156** und Lacton **157** gebildet wurden (Schema 42).<sup>31</sup>



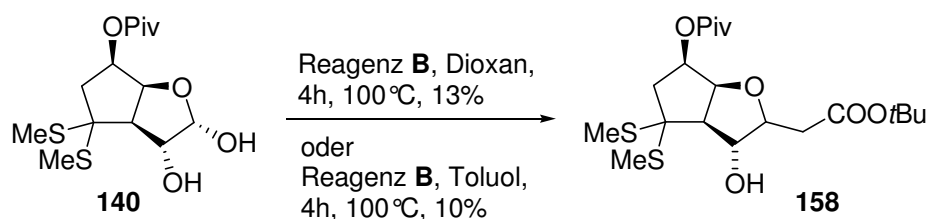
**Schema 42:** Nebenreaktionen der HORNER-WADSWORTH-EMMONS Olefinierung.

Die Einsetzbarkeit der beiden stabilisierten Wittig-Bausteine **A** und **B** wurde eingehend unter Variation unterschiedlicher Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan, THF, Acetonitril, Chloroform und Methanol untersucht (Tabelle 1). Außerdem wurde  $\text{CeCl}_3$  als Lewis-Säure zugesetzt, was allerdings keinerlei Einfluss zeigte. Gleiches gilt für die Verwendung von Benzoesäure.<sup>63</sup> Die Temperatur wurde ausgehend von  $0^\circ\text{C}$  bis Rückfluss erhöht. Es zeigte sich, dass unter Verwendung von Dioxan und Toluol das Furan-Derivat **158** gebildet wurde (Schema 43), während in den anderen Fällen kein Umsatz bzw. Zersetzung stattfand.

<sup>62</sup> C. J. Railton, D. L. J. Clive *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 69-77.

<sup>63</sup> J. G. Buchanan, A. R. Edgar, M. J. Power, P. D. Theaker *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 22-24.





**Schema 43:** WITTIG-Reaktion mit anschließender 1,4-Addition.

Reagenz	Additiv	Lösungsmittel	Reagenz	Additiv	Lösungsmittel
A	–	THF	B	–	Dioxan
A	–	Acetonitril	B	–	THF
A	–	Chloroform	B	–	Acetonitril
A	–	Toluol	B	–	Chloroform
A	CeCl <sub>3</sub>	THF	B	–	Toluol
A	CeCl <sub>3</sub>	MeOH	B	CeCl <sub>3</sub>	THF
A	CeCl <sub>3</sub>	Acetonitril	B	CeCl <sub>3</sub>	Acetonitril
A	CeCl <sub>3</sub>	Chloroform	B	CeCl <sub>3</sub>	Chloroform
A	CeCl <sub>3</sub>	Toluol	B	CeCl <sub>3</sub>	Toluol
			B	Benzoessäure	Toluol

**Tabelle 1:** Reaktionen mit Bausteinen **A** und **B**; Substrat: Dimethylthioacetal **140**.

Auch der Einsatz der beiden nicht-stabilisierten WITTIG-Reagenzien **D** und **E** führte sowohl in Toluol als auch in THF zu keinem gewünschten Produkt. Gleiches galt für eine REFORMATSKY ähnliche Reaktion mit Tributylphosphan, Bromessigsäuremethylester und Zink in Dioxan.<sup>64</sup>

Es ist zu vermuten, dass eine Ringöffnung von Verbindung **158** durch eine Retro-MICHAEL-Reaktion aufgrund der unterschiedlichen pK<sub>a</sub>-Werte möglich ist. Durch Zusatz von Base zu Verbindung **158** konnte allerdings kein durch  $\beta$ -Eliminierung erzeugtes Ringöffnungsprodukt erzeugt werden.

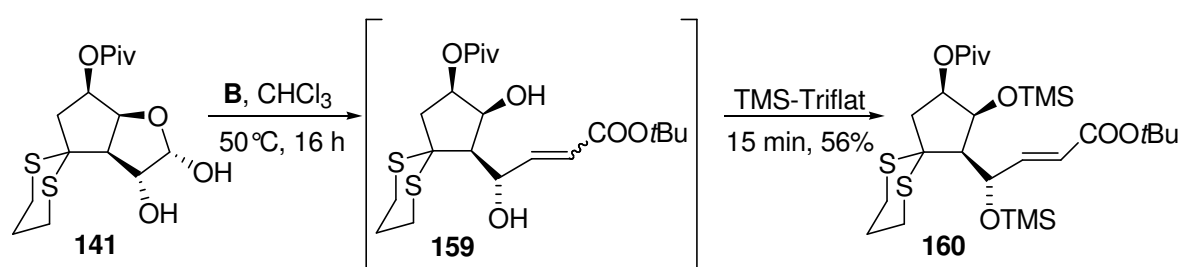
Da sich bereits in anderen Fällen gezeigt hatte, dass das Verhalten der Dithiane von dem der Dimethylthioacetale abweicht, wurden zusätzlich noch weitere Versuche mit dem Dithian **141** vorgenommen. Da unpolare Solventien die MICHAEL-Addition förderten, wurde auf polare Lösungsmittel zurückgegriffen.

<sup>64</sup> V. Le Mignot, C. Lièvre, C. Fréchou, G. Demailly *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 983-984.

Reagenz	Additiv	Lösungsmittel
B	–	CHCl <sub>3</sub>
B	–	Toluol
B	–	CDCl <sub>3</sub>
C	–	CDCl <sub>3</sub>
A	–	CDCl <sub>3</sub>
F	–	CDCl <sub>3</sub>
G	–	CDCl <sub>3</sub>

**Tabelle 2:** Reaktionen mit verschiedenen stabilisierten WITTIG-Reagenzien; Substrat: Dithian **141**.

Der Durchbruch konnte erzielt werden, als die Reaktion per NMR-Spektroskopie in CDCl<sub>3</sub> als Lösungsmittel verfolgt wurde. Bei Chloroform handelt es sich um ein gängiges Lösungsmittel für WITTIG-Reaktionen. Die Reaktionsführung in CDCl<sub>3</sub> zeigte, dass das WITTIG-Produkt gebildet wird, wobei ein hochkonzentriertes Reaktionsgemisch optimal war ( $c(\text{Dithian } \mathbf{141}) = 23 \text{ mmol/ml}$ ). Das Reaktionsgemisch konnte ohne Aufarbeitung direkt NMR-spektrometrisch untersucht werden. Offensichtlich reichen schon Säurespuren oder das Kieselgel der DC aus, damit das MICHAEL-System aktiviert wird und der Ringschluss stattfindet. Die NMR-spektrometrische Analyse belegte, dass sich ein 3:2 E/Z-Gemisch des WITTIG-Produkts **159** bildete, welches *in situ* mit TMS-Triflat in den TMS-Ether **160** umgesetzt wurde.



**Schema 44:** WITTIG-Reaktion.

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, die C-C-Verknüpfung über eine WITTIG-Reaktion mit einer Ausbeute von 56 % zu realisieren. Allerdings musste auf Reagenzien zurückgegriffen werden, die eine Differenzierung der im Molekül vorhandenen Funktionalitäten nicht zulassen. Die Differenzierung der beiden Ester war nicht möglich. Bei der Reduktion mit DIBAL erfolgte Zersetzung. Während der Aufarbeitung zeigte sich schon,

dass der Alkohol am Cyclopentan-Grundgerüst sehr leicht eliminiert. Des Weiteren war die selektive Entschützung der Silylether nicht möglich. Nachdem zwar das erzielte Ergebnis sehr erfreulich war, aber die Komplexität der Folgechemie problematisch, wurde der retrosynthetische Ansatz überdacht.

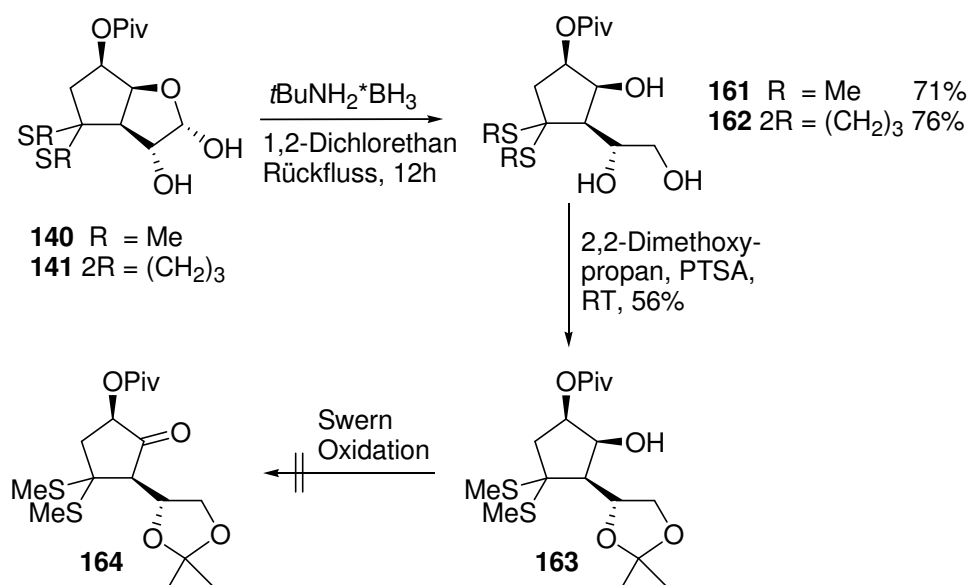
### 3.2.5 Reduktion des Halbacetals

Nachdem sich die Verwendung des Halbacetals zum Aufbau der  $\omega$ -Seitenkette als zu schwierig herausstellte, wurde zunächst das Halbacetal **140** reduziert (Schema 45). Die Reduktion mit dem  $t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$ -Komplex zum Triol **161** verlief in einer Ausbeute von 71 %. Unter gleichen Bedingungen konnte das Dithian-Analogon **162** in 76 % Ausbeute isoliert werden. Die Schützung<sup>65</sup> des Triols **161** zum Fünfring-Acetonid **164** verlief lediglich in einer Ausbeute von 56 % und unter Bildung von Nebenprodukten. Auch Versuche die Schützung mit Benzaldehyd vorzunehmen zeigten keinen Erfolg. Weiterhin kam erschwerend hinzu, dass Alkohol **163** nur geringe Stabilität gegenüber Spuren von Säure besitzt, da z. B. schon in  $\text{CDCl}_3$  Zersetzung erfolgte. Die Oxidation der freien OH-Funktion zum Keton war ebenfalls nicht möglich. Die SWERN-Oxidation wurde gewählt, damit als Konkurrenzreaktion keine Oxidation des Thioacetals abläuft.<sup>66</sup>

---

<sup>65</sup> a) S. V. Naidu, P. Kumar *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1035-1037; b) T. Ercegovic, G. Magnusson *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3378-3384; c) M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3252-3257.

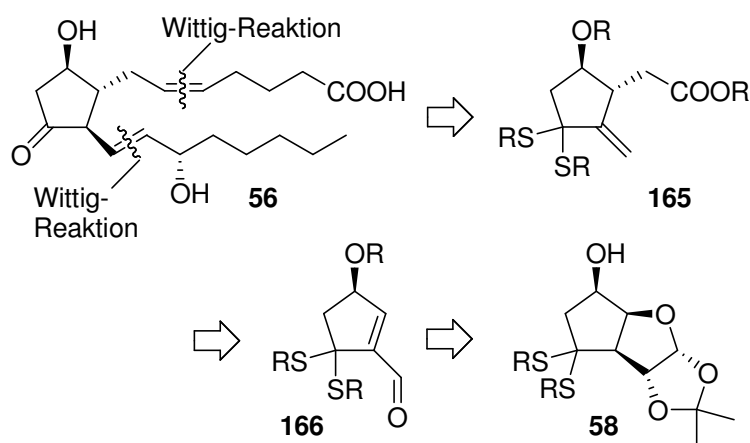
<sup>66</sup> a) T. T. Tidwell *Synthesis* **1990**, 857-870; b) A. Köhn, R. R. Schmidt *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1045-1054.



**Schema 45:** Reduktion des Halbacetals mit Folgechemie.

Aufgrund der Labilität des Acetonids **163** musste die Retrosynthese-Strategie grundlegend geändert werden.

### 3.3 Zweite Retrosynthese



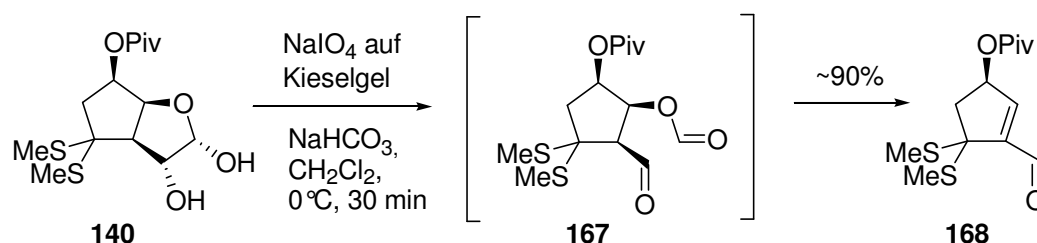
**Schema 46:** Überarbeitete Retrosynthese.

Bei der überarbeiteten Retrosynthese sollen die  $\alpha$ - und  $\omega$ -Seitenkette durch WITTIG-Reaktionen verlängert werden (Schema 46). Die C-C-Verknüpfungen zu Verbindung **165** könnte zuvor durch eine sigmatrope Umlagerung erreicht werden. Bei dem entsprechenden Vorläufer würde es sich um den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **166** handeln, der durch eine

Glykolspaltung mit anschließender  $\beta$ -Eliminierung aus der Schlüsselverbindung **58** hervorgehen könnte.

### 3.3.1 Oxidative Spaltung

Das Halbacetal **140** wurde mit Natriumperiodat einer oxidativen Spaltung unterzogen (Schema 47).<sup>67</sup> Dabei entstand *in situ* der Formiat-Aldehyd **167**, welcher unter den basischen Bedingungen eine  $\beta$ -Eliminierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **168** einging.<sup>68</sup> Bei dem Aldehyd handelte es sich aufgrund der Push-Pull-Situation um eine instabile Verbindung. Der Aldehyd wirkt elektronenziehend, wohingegen die Schwefelatome Elektronendichte liefern. Aufgrund dieser Labilität wurde auf Kieselgel immobilisiertes Natriumperiodat verwendet. Als das Halbacetal **140** komplett umgesetzt war, konnte der Feststoff zügig abfiltriert werden, so dass die Kontaktzeit zwischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd **168** und dem verbleibenden Reagenz möglichst gering war. Die Reaktion verlief in einer sehr guten Ausbeute von etwa 90 %.



**Schema 47:** Periodat-Spaltung mit anschließender  $\beta$ -Eliminierung.

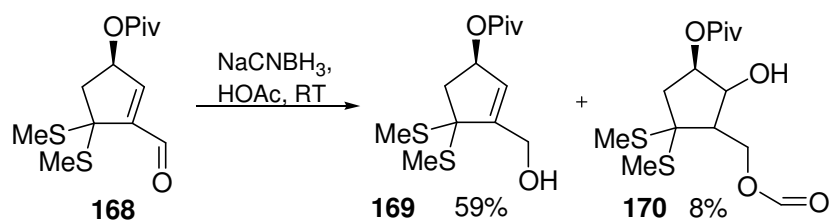
Der für die sigmatrope Umlagerung erforderliche Allylalkohol **169** wurde durch Reduktion von Aldehyd **168** gewonnen (Schema 48).<sup>69</sup> Bei der Umsetzung mit Natriumcyanoborhydrid kam es zur Bildung von Formiatester **170** als Nebenprodukt. Die für Borhydride typische Nebenreaktion in Form von 1,4-Addition erklärt den Alkohol in  $\beta$ -Position. Das Formiat

<sup>67</sup> a) F. Ciminale, R. Curci, M. Portacci, L. Troisi *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2463-2466; b) G. W. Fleet, T. K. M. Shing *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 835-837.

<sup>68</sup> K.-I. Tadano, A. Miyake, S. Ogawa *Tetrahedron* **1991**, 47, 7259-7270.

<sup>69</sup> J. D. Elliott, A. B. Kelson, N. Purcell, R. J. Stoodley *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2441-2449.

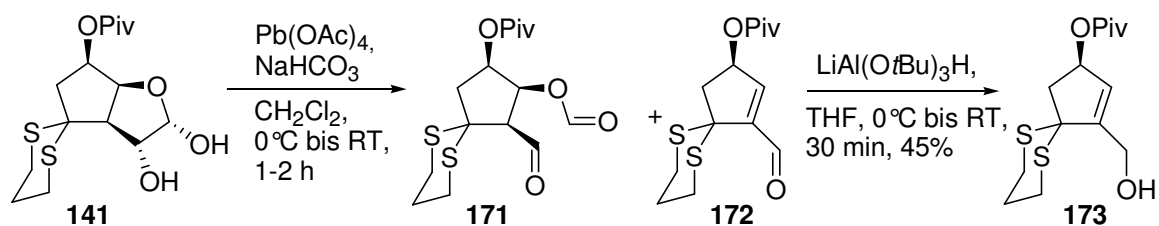
wird durch die Addition des Cyanids an den durch die Reduktion erzeugten Alkohol mit anschließender Hydrolyse gebildet.



**Schema 48:** Reduktion zum Allylalkohol **182**.

Weitere Optimierungen in unterschiedlichen Lösungsmitteln und mit Reduktionsmitteln wie Natriumborhydrid, auch unter LUCHÉ-Bedingungen sowie DIBAL lieferten keine verbesserten Ausbeuten. In *iso*-Propanol kommt es sogar zur Umlagerung des Schwefels in die  $\beta$ -Position des Aldehyds (Abschnitt 3.3.3).

Im Gegensatz zum Halbacetal **140** verlief die Glykolsplaltung des Dithian-Analogons **141** unter den ausgearbeiteten Bedingungen weniger erfolgreich. Bleitetraacetat stellte sich schließlich als Reagenz der Wahl heraus (Schema 49). Verbindungen **171** und **172** wurden allerdings nicht isoliert, sondern nur über die NMR-Spektren der Rohprodukte nachgewiesen.



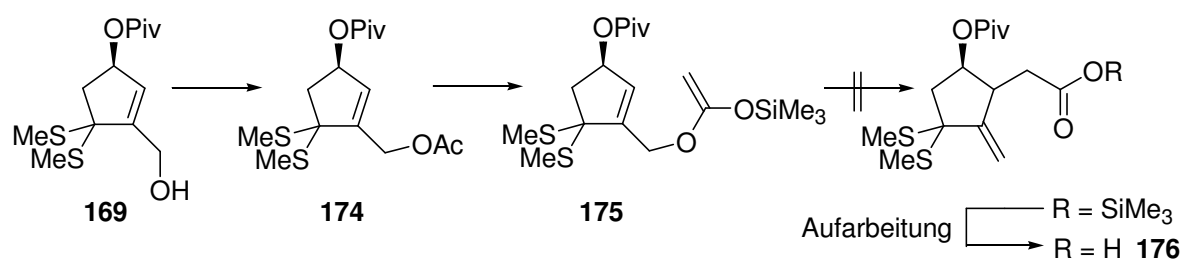
**Schema 49:** Oxidative Spaltung mit anschließender Reduktion.

Während die  $\beta$ -Eliminierung bei Verbindung **167** spontan und nahezu quantitativ verlief, war diese Reaktion bei Aldehyd **171** erschwert. Nach erfolgter Umsetzung wurde wässrig aufgearbeitet und das Gemisch weiterverwendet. Die  $\beta$ -Eliminierung erfolgte zusammen mit der Reduktion in einem „Topf“ unter Bildung des Allylalkohols **173**. Hierfür erwies sich modifiziertes Aluminiumhydrid in Form von  $\text{LiAl(O}t\text{Bu)}_3\text{H}$  als besonders geeignet.

### 3.3.2 Sigmatrope Umlagerungen

Mit dem Allylkol **173** sind prinzipiell diverse sigmatrope Umlagerungen möglich. Mit Hilfe dieser Umlagerung soll die C-C-Verknüpfung zur  $\alpha$ -Seitenkette am Cyclopentan bewerkstelligt werden. Für diese Aufgabenstellung bieten sich die CLAISEN-Umlagerung und ihre verschiedenen Varianten an. Es handelt sich dabei um [3,3]-sigmatrope Umlagerungen, durch die stereoselektiv Bindungen aufgebaut werden können. In der vorliegenden Arbeit wurden die IRELAND-, JOHNSON- und OVERMAN-Variante untersucht. Sie haben im Vergleich zur CLAISEN-Umlagerung den Vorteil, dass sie einfacher durchführbar sind.

Bei der IRELAND-Variante handelt es sich um eine sehr milde Methode, die über ein Silylketenacetal erfolgt (Schema 50).<sup>70</sup> Aufgrund der stark erhöhten Reaktivität des [3,3]-sigmatropen Systems läuft die IRELAND-Umlagerung meist schon bei Raumtemperatur ab. Für diese Umlagerung wurde der Allylkol **169** mit Essigsäureanhydrid zu Verbindung **174** verestert. Durch Deprotonierung des Allylestere **174** und anschließender Silylierung mit TMS-Chlorid wurde das für die Reaktion erforderliche *O*-Allyl-*O*-silylketenacetal **175** gebildet. Als Umlagerungsprodukt wird zunächst ein Silylester erhalten, der zur freien Säure **176** hydrolysiert. Im vorliegenden Fall wurde allerdings unter anderem die Eliminierung der Pivaloatgruppe beobachtet.

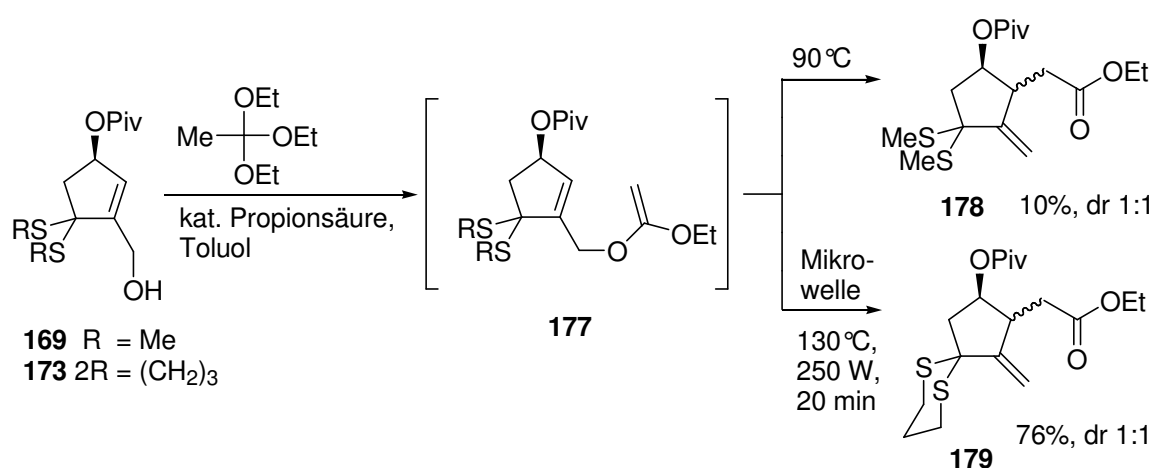


**Schema 50:** IRELAND-Umlagerung.

Eine weitere Variante ist die JOHNSON-Umlagerung, bei welcher der Allylkol **169** und das Dithian **173** unter Säurekatalyse mit einem Carbonsäureorthoester zu einem

<sup>70</sup> a) I. Paterson, A. N. Hulme *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7513-7516; b) K. Kon, K. Ito, S. Isoe *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3739-3742.

$\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonsäureester umgesetzt wurden (Schema 51).<sup>71</sup> Als Katalysator wurde, wie allgemein üblich, Propionsäure verwendet. Im ersten Schritt bildete sich der ortho-Ester, welcher unter Säurekatalyse EtOH eliminiert, wodurch Intermediat **177** entstand. Durch Erhitzen sollte das Gleichgewicht positiv in Richtung der Produkte beeinflusst werden. Allylalkohol **169** wurde unter Rückfluss erhitzt; aber die Reaktion verlief nicht vollständig. Die besten Ergebnisse konnten erzielt werden, indem die Reaktion bei 90 °C nach 10 h abgebrochen und das verbliebene Startmaterial reisoliert wurde, da andernfalls Zersetzungsreaktionen eintraten. Erstaunlicherweise enthielt das Produkt beide Diastereomere, obwohl es sich um einen intramolekularen Prozess handelt und somit der stereodirigierende Einfluss der benachbarten Piv-Gruppe zu erwarten war. Es konnten jeweils 5 % des entsprechenden Diastereomers **178** isoliert werden.

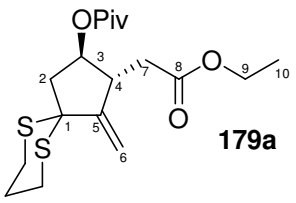


**Schema 51:** JOHNSON-Umlagerung.

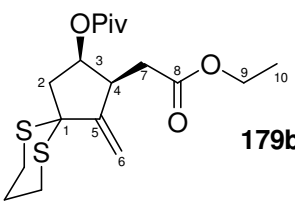
Durch Aufheizen in der Mikrowelle konnte Verbindung **173** vollständig umgesetzt werden. Mit dieser Methode war es möglich die Ausbeute von Methyliden **179** auf 76 % zu steigern, nicht aber das Diastereomerenverhältnis zu verändern.

<sup>71</sup> a) R. G. Salomon, S. Ghosh, M. G. Zagorski, M. Reitz *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 829-836; b) X. Ariza, N. Fernández, J. Garcia, M. López, L. Montserrat, J. Ortiz *Synthesis* **2004**, 128-134; c) M. E. Meza-Aviña *et. al. Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6521-6528; d) J. B. Scaglione, N. P. Rath, D. F. Covey *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1089-1092.





**179a**



**179b**

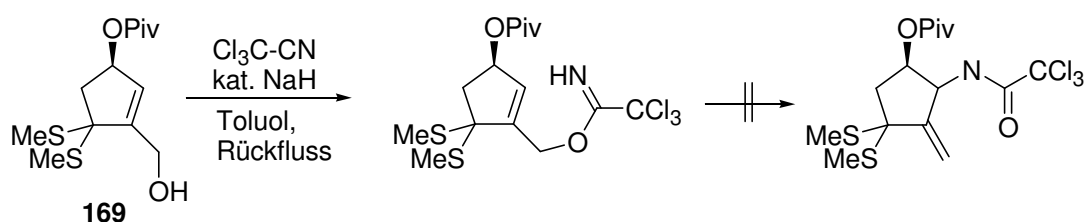
Eingestrahktes Signal	3	4	2	2'
NOE mit 6	0.2%	-	-	-
NOE mit 6'	-	1.4%	-	-
NOE mit 3	100%	3.6%	10.5%	-
NOE mit 4	3.8%	100%	-	6.3%
NOE mit 2	4.9%	-	100%	26.7%
NOE mit 2'	-	3.9%	32.0%	100%
NOE mit 7	3.8%	4.9%	-	-

Eingestrahktes Signal	3	4	2
NOE mit 6	0.6%	-	0.6%
NOE mit 6'	-	1.2%	-
NOE mit 3	100%	10.3%	6.1%
NOE mit 4	11.4%	100%	1.5%
NOE mit 2	5.9%	-	100%
NOE mit 7	-	4.6%	-

Abbildung 9: NOE-Kontakte der Diastereomere **179a** und **179b**.

Es gelang, die Diastereomere **179a** und **179b** zu trennen und über NOE-Experimente die relative Stereochemie zu ermitteln. Dabei erwies sich das Cyclopentan-System aufgrund seiner konformativen Flexibilität, im Gegensatz zu Cyclohexanen, als problematisch, da hier alle Nachbarprotonen NOE-Kontakte zeigten. Daher wurden die NOE-Kontakte zum besseren Vergleich integriert (Abbildung 9). Für ein Diastereomer ergab sich dabei ein relativ kleiner NOE-Kontakt für die Protonen an C-3 und C-4, wohingegen die entsprechenden Werte für das andere Diastereomer deutlich größer waren. Daraus wurde gefolgert, dass es sich bei der ersten Verbindung um das *anti*-Diastereomer **179a** und bei der zweiten um die *syn*-Verbindung **179b** handelt. Diese Interpretation konnte durch die weiteren NOE-Messdaten untermauert werden.

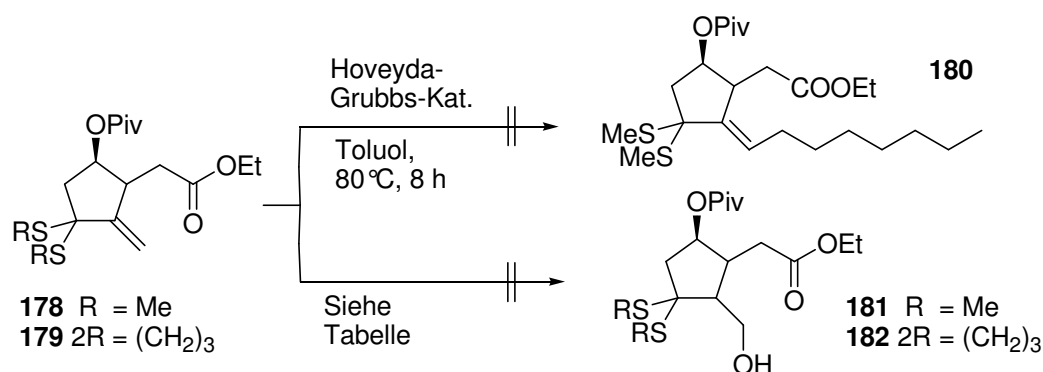
Die OVERMAN-Variante ist eine weitere sigmatrope Umlagerung, bei der als Produkt ein Allylamin erhalten wird (Schema 52). Diese Variante wurde gewählt, weil bei dieser Umlagerung eine C-N-Verknüpfung erfolgt, was eine erweiterte Folgechemie ermöglichen würde. Allerdings konnte hierbei nur Zersetzung beobachtet werden.



Schema 52: OVERMAN-Umlagerung.

Weitere sigmatrope Umlagerungen, wie ESCHENMOSER-, CARROLL- oder die ARNOLD-Umlagerung wurden nicht untersucht. Es war zu erwarten, dass höchstens eine Verbesserung der Ausbeute möglich wäre, nicht aber ein anderes Diastereomerenverhältnis resultieren würde, da offensichtlich kein Vorzugsdiastereomer existiert. Der Wert der nun realisierten Synthesesequenz ermisst sich daran, dass es sich um die erste Nutzung der sigmatropen Umlagerung zur Einführung der Seitenkette von Prostaglandinen handelt. Es ist auch wichtig zu betonen, dass es auf diesem Weg gelungen ist, die erforderlichen C-C-Verknüpfungen zur Anbringung der Seitenkette zu erreichen.

Mit Ester **178** in der Hand wurde versucht, an der exocyclische Doppelbindung eine Kreuzmetathese durchzuführen (Schema 53). Dazu wurde das Umlagerungsprodukt **178** mit 1-Octen und dem HOVEYDA-GRUBBS Katalysator der zweiten Generation umgesetzt. Es erfolgte allerdings keine Reaktion mit Verbindung **178**, sondern lediglich die Dimerisierung des Octens. Die exocyclische Doppelbindung scheint für eine Kreuzmetathese nicht ausreichend zugänglich zu sein. Alternativ sollte die Doppelbindung hydroboriert werden.<sup>72</sup> Die ersten Versuche mit Pinakolboran schlugen fehl. Deshalb wurde auf die reaktiveren Dialkyl-Borane zurückgegriffen.



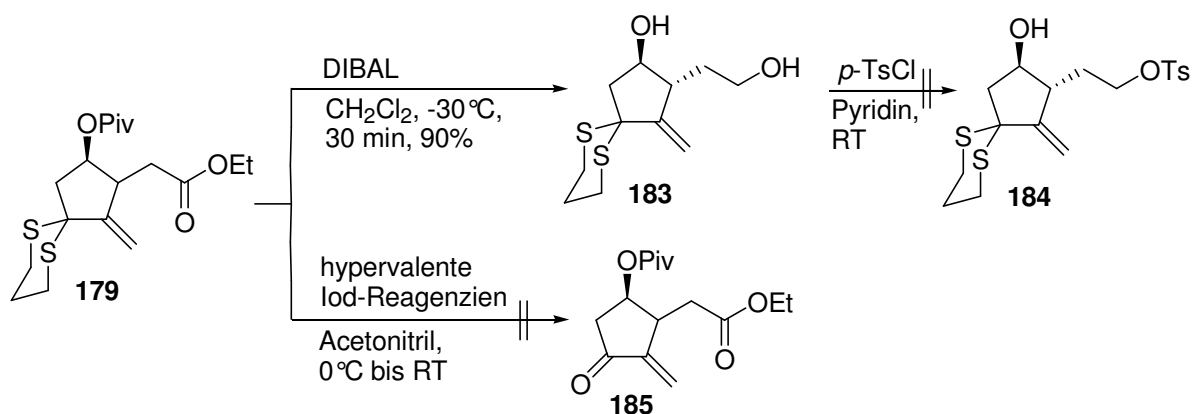
Substrat	Reagenz	Lösungsmittel	ox. Aufarbeitung
178	Pinakolboran	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
179	9-BBN	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
179	9-BBN	THF	Borax
179	BH <sub>3</sub> *SMe <sub>2</sub>	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
179	BH <sub>3</sub> *SMe <sub>2</sub>	THF	Borax
179	BH <sub>3</sub> *THF	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
179	BH <sub>3</sub> *THF	THF	Borax
179	NaBH <sub>4</sub> + I <sub>2</sub>	THF	NaOH/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
179	NaBH <sub>4</sub> + I <sub>2</sub>	THF	Borax

**Schema 53:** Umsetzung der Umlagerungsprodukte **178** und **179**.

<sup>72</sup> a) H. C. Brown, A. W. Moerikofer *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 2063-2065; b) G. Zweifel, H. C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 2066-2072; c) G. Zweifel, N. R. Ayangar, H. C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 2072-2075.

Obwohl in sehr ähnlichen Beispielen mit 9-BBN, Thexylboran und Boran Hydroborierungen erfolgreich realisiert wurden,<sup>73</sup> gelang die Umsetzung mit Methylen **179** nicht. Mit 9-BBN erfolgte keine Umsetzung. Boran reagierte erst nach Erwärmung auf Raumtemperatur, allerdings unter Zersetzung. Dieses Ergebnis ergab sich sowohl für den Boran-Dimethylsulfid-, den Boran-THF-Komplex, als auch für frisch hergestelltes Boran (NaBH<sub>4</sub> mit Iod in THF). Die oxidative Aufarbeitung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH erwies sich ebenfalls als Problem. Aus diesem Grund wurde eine mildere Aufarbeitung mit Borax erprobt,<sup>74</sup> allerdings ebenfalls ohne Erfolg.

Des Weiteren wurde die reduktive Freisetzung der Alkohole zu Diol **183** vorgenommen (Schema 54). Diese Reaktion verlief in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit DIBAL in einer Ausbeute von 90 %. Die Überführung des primären Alkohols in eine Fluchtgruppe gelang unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht.



**Schema 54:** Reduktive Entschützung zum Diol **183** und Dithian-Hydrolyse.

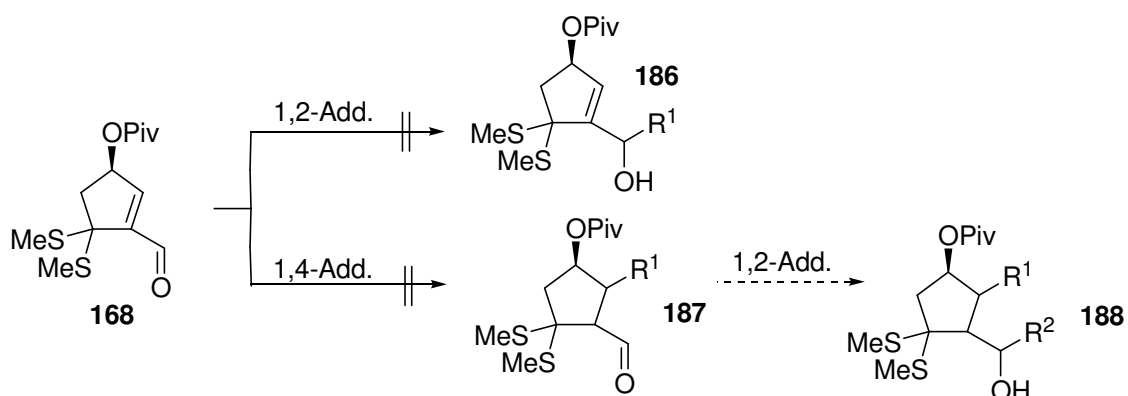
Zur Demaskierung des Dithians **179** wurden verschiedene hypervalente Iod-Reagenzien, in Form von Bis(trifluoracetoxyl)iodat-(I)-Polymer, Bis(trifluoracetoxyl)- und Bisacetoxyl-iodbenzol gewählt, allerdings konnte Enon **185** nicht isoliert werden. Detaillierte Beschreibungen zu den Bedingungen zur Dithian-Hydrolyse finden sich in Kapitel 3.5.1.

<sup>73</sup> a) Y. Torisawa, H. Okabe, M. Shibasaki, S. Ikegami *Chem. Lett.* **1984**, 1069-1072; b) M. Medarde, F. Tomé, J. L. López, E. Caballero, M. Boya, C. P. Melero, A. S. Feliciano *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8683-8686; c) Á. Rosenquist, I. Kvarnström, S. C. T. Svensson *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1779-82.

<sup>74</sup> B. M. Trost, D. R. Fandrick, T. Brodmann, D. T. Stiles *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6123-25.

### 3.3.3 1,4-Addition

Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **168** eignet sich in Hinblick auf die Prostaglandin-Synthese für die vielfach verwendeten 1,4-Additionen. Dabei wird von Cyclopentenon-Derivaten ausgegangen, an welche durch ein Cuprat die Seitenkette addiert wird (Schema 25). An dem vorliegenden MICHAEL-System sind selektiv 1,2- und 1,4-Additionen aber auch WITTIG-Reaktionen möglich. Auf diesem Weg könnten die  $\alpha$ - und die  $\omega$ - Seitenkette installiert werden (Schema 55).



**Schema 55:** Nucleophile Addition an Enal **168**.

Wie in Schema 55 gezeigt, war geplant an Aldehyd **168** eine 1,4- gefolgt von einer 1,2-Addition durchzuführen. Die erste Reaktion installiert die  $\alpha$ -Seitenkette, während der zweite Schritt die  $\omega$ -Seitenkette liefert. Es wurden verschiedene Bedingungen für die 1,4-Additionen erprobt (Tabelle 3).

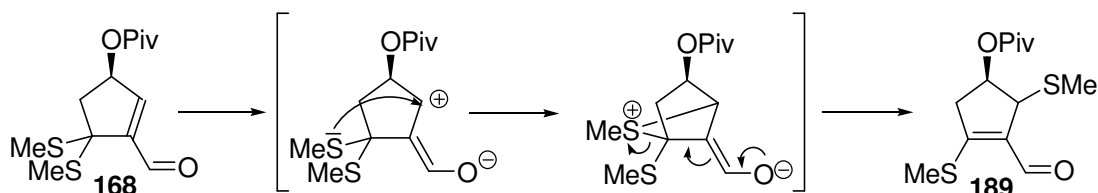
Enal **168** zersetzt sich unter den in Eintrag 1 beschriebenen Bedingungen, was in der bereits erwähnten Push-Pull-Situation begründet sein kann. Das im GILMAN-Cupraten enthaltene Kupfer besitzt nach dem HSAB-Prinzip einen weichen Charakter, ebenso wie der Schwefel des Thioacetals. Aus diesem Grund ist es möglich, dass das Kupfer mit dem Schwefel in Wechselwirkung tritt und zur Fragmentierung beiträgt. So wurde das Kupfer in katalytischen Mengen eingesetzt (Eintrag 2-4).<sup>75</sup> Eine GRIGNARD-Reaktion liefert das erwartete 1,2-Produkt **186** allerdings nur in Spuren (Eintrag 5).

<sup>75</sup> S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima *Tetrahedron* **1989**, *45*, 349-362.

Eintrag	Metallorganyl	Transmetal.	Additiv	Lewis-Säure	Lösungsmittel
1	MeLi	CuI	–	–	THF
2	EtMgBr	kat. CuBr*SMe <sub>2</sub>	HMPA	Me <sub>3</sub> SiCl	THF
3	VinylMgBr	kat. CuBr*SMe <sub>2</sub>	HMPA	TBSTf	THF
4	EtMgBr	kat. CuBr*SMe <sub>2</sub>	DBU	Me <sub>3</sub> SiCl	THF
5	VinylMgBr	–	–	–	THF

**Tabelle 3:** Parameter der 1,4-Addition an Verbindung **168**.

Unter diesen milderen Reaktionsbedingungen entstand ein Produktgemisch (Eintrag 2-4). Es gelang, die Hauptkomponente in Ausbeuten zwischen 10 bis 30 % zu isolieren und die Struktur aufzuklären. Dabei handelte es sich um den umgelagerten Aldehyd **189** (Schema 56). Diese Methylthio-Umlagerung war bereits als Nebenreaktion bei der Glykolspaltung mit Bleitetraacetat in einer Ausbeute von 25 % beschrieben.<sup>32</sup> Überlegungen zu diesem Reaktionsverhalten führten zu folgendem postulierten Mechanismus.<sup>76</sup> Bei der Methylthio-Gruppe handelt es sich um ein weiches Nucleophil, welches den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **168** intramolekular in der  $\beta$ -Position angreifen kann, wodurch sich ein viergliedriges Intermediat bildet, aus dem Aldehyd **189** hervorgeht.



**Schema 56:** Umlagerung des Aldehyds.

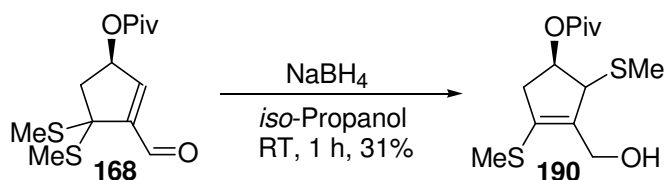
Alternativ zu den erwähnten Metallorganylen wurde versucht, Benzylamin und TMS-Benzylamin, welches zuvor mit *n*-BuLi deprotoniert wurde, an das Enal **168** zu addieren, was aber auch nicht zum Erfolg führte. Auch die geplante Addition eines Malonsäureesters führte zur Bildung des Nebenprodukts **189**.<sup>77</sup>

Nachdem 1,4-Additionen nicht gelangen, wurde eine WITTIG-Reaktion durchgeführt. Allerdings lieferte die Umsetzung des Aldehyds **168** mit Ethyltriphenylphosphoniumbromid den umgelagerten Aldehyd **189** in einer Ausbeute von 70 %. Bei der Reduktion des

<sup>76</sup> D. J. Fox, D. House, S. Warren *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2462-2482.

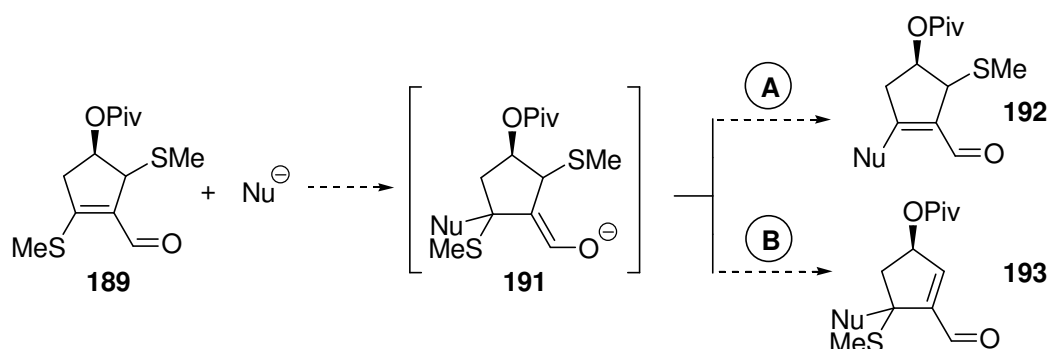
<sup>77</sup> J.-C. Barrière, J. Cléopax, S. D. Géro, M. Vuilhorgne *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1392-1408.

Aldehyds **168** mit Natriumborhydrid in *iso*-Propanol wurde der umgelagerte Allylalkohol **190** in einer Ausbeute von 31 % gebildet (Schema 57).



**Schema 57:** Umlagerung unter reduktiven Bedingungen.

Überlegungen, die Methylthio-Umlagerung für synthetische Zwecke zu nutzen, sind in Schema 58 zusammengefasst. Erfolgt an Enal **189** die 1,4-Addition eines Nucleophils, so wird das Intermediat **191** gebildet. Von dort aus sind zwei Eliminierungswege denkbar. Auf dem Weg A sollte der hochfunktionalisierte Aldehyd **192** gebildet werden, während auf dem alternativen Weg B der Aldehyd **193**, der über ein neu aufgebautes quartäres Zentrum verfügt, entstünde.



**Schema 58:** Nutzung der Methylthio-Umlagerung für weitere synthetische Anwendungen.

So wurde versucht, mit verschiedenen Lewis-Säuren wie auch mit HCl die Umlagerung von **168** zu Enal **189** auszulösen (Tabelle 4), was allerdings nicht gelang.

Reagenz	Solvent	Resultat
HCl (5%ig)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	kein Umsatz
MgBr <sub>2</sub> *OEt <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	kein Umsatz
Ni(OAc) <sub>2</sub> *4H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	kein Umsatz
AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung

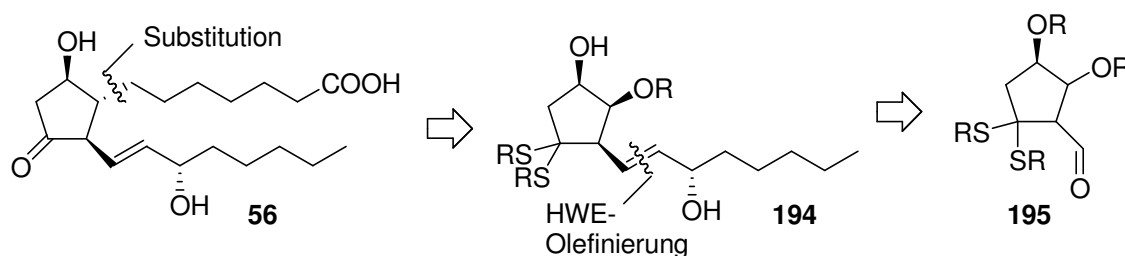
**Tabelle 4:** Versuche zur Initiierung der Umlagerung.

Da bekannt ist, dass der umgelagerte Aldehyd **189** mit einem nicht-stabilisierten WITTIG-Reagenz in guten Ausbeuten zugänglich ist, wurden keine weiteren Versuche unternommen. Es ist wahrscheinlich, dass die Umlagerung mit einer geeigneten Base ausgelöst werden kann. Allerdings stellte sich heraus, dass es sich bei Aldehyd **189** um ein labiles Molekül handelt, welches leicht die Eliminierung des Pivaloats einleitet.

Aufgrund des unerwarteten Verhaltens des  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Aldehyds **168**, wurde in einem neuen retrosynthetischen Ansatz die wanderungsfähige Methylthio-Gruppe durch ein Dithian ersetzt.

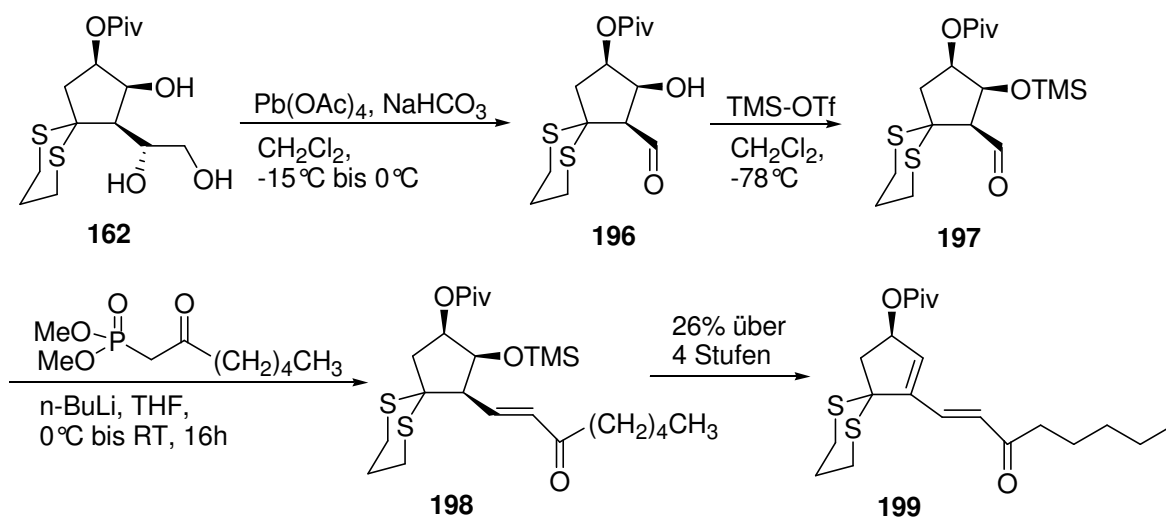
### 3.4 Dritte Retrosynthese

Der dritte retrosynthetische Ansatz ist dem ersten Syntheseansatz ähnlich (Schema 27). Der Aufbau der  $\alpha$ -Seitenkette soll ebenfalls über eine Substitution und die Einführung der  $\omega$ -Seitenkette über eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung erfolgen. Allerdings ist der Aldehyd **195** nun um ein Kohlenstoffatom verkürzt (Schema 59).



**Schema 59:** Dritter retrosynthetischer Ansatz.

Die Beobachtung, dass die Glykolspaltung nur bedingt zur Eliminierung der Ameisensäure führt (Schema 49), kann für eine weitere Synthesestrategie genutzt werden. Dazu wurde das Triol **162** mit Bleitetraacetat oxidativ zu dem Aldehyd **196** gespalten. Aufgrund der Labilität dieser Verbindung wurde sie direkt nach der wässrigen Aufarbeitung mit TMS-Triflat in den silylgeschützten Aldehyd **197** überführt. Anschließend wurde dieser per HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **198** umgesetzt, was aber nur in Spuren nachgewiesen werden konnte. Vielmehr wurde das Eliminierungsprodukt **199** in einer Ausbeute von 26 % isoliert.



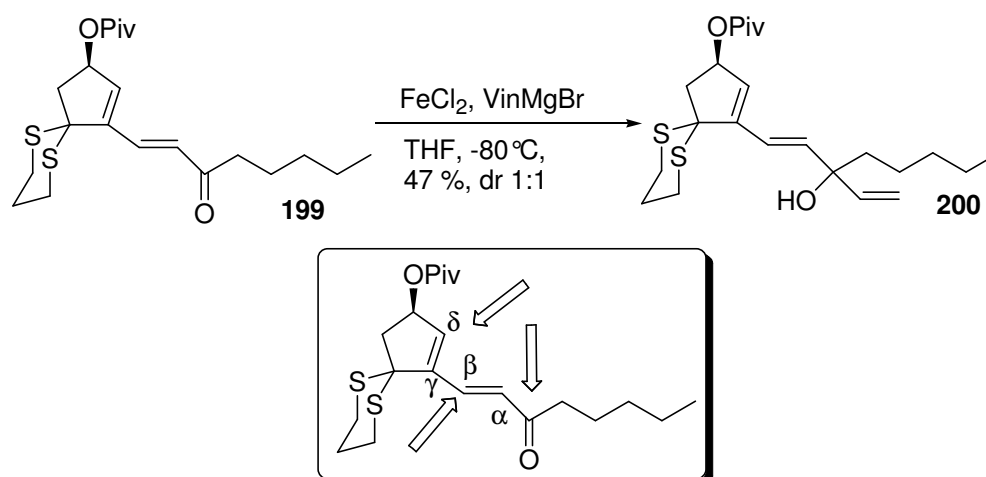
**Schema 60:** Einführung der  $\omega$ -Seitenkette.

Selbst durch die Überführung der OH-Gruppe in den TMS-Ether **197**, einer Schutzgruppe mit geringem Fluchtgruppencharakter, konnte die durch die *anti*-Anordnung von H und OTMS-Gruppe begünstigte Eliminierung nicht unterdrückt werden. Im Folgenden wurde mit dem Eliminierungsprodukt **199** weitergearbeitet.

Dieses sollte einer 1,6-Addition unterzogen werden. 1,6-Additionen sind bekannt; allerdings handelt es sich bei diesen Beispielen um sehr einfache Substrate.<sup>78</sup> Es sollte trotzdem versucht werden unter den beschriebenen Bedingungen eine 1,6-Addition zu erzielen (Schema 61). Die Konkurrenzsituation ist zusätzlich dargestellt. Bei der  $\delta$ -Position handelt es sich nicht nur um das Zentrum mit der geringsten Reaktivität, sondern es ist auch sterisch am stärksten abgeschirmt.

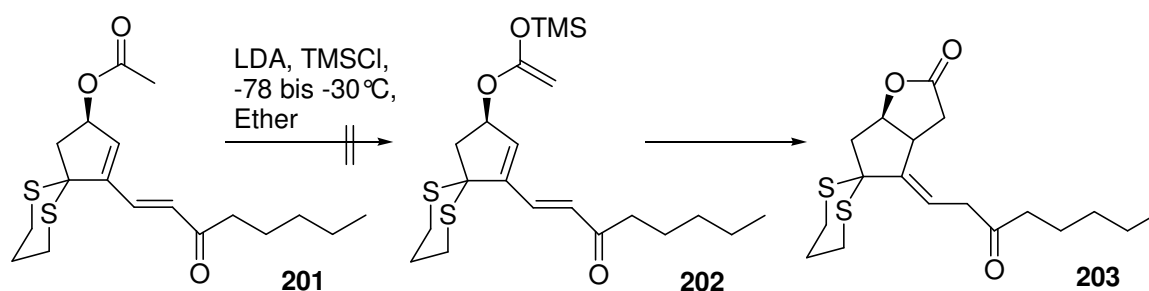
<sup>78</sup> a) K. Fukuhara, H. Urabe *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 603-606; b) T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5146-5166.





**Schema 61:** 1,2-Addition.

Statt der gewünschten 1,6-Addition wurde allerdings nur das 1,2-Additionsprodukt **200** als Diastereomergemisch in einer Ausbeute von 47 % isoliert (Schema 61). Eine weitere Möglichkeit einer 1,6-Addition ist die einer intramolekularen Variante. Dazu ist eine enolisierbare Schutzgruppe erforderlich (Schema 62). Deshalb wurde die Acetat-geschützte Verbindung **201** hergestellt. Durch Deprotonierung mit LDA und alternativ mit LiHMDS gefolgt von der Silylierung sollte das *O*-Silyl-ketenacetal **202**, hergestellt werden. Dieses könnte nach einer intramolekularen, vinylogenen Aldol-Reaktion Verbindung **203** oder ein entsprechendes Doppelbindungsisomer bilden.

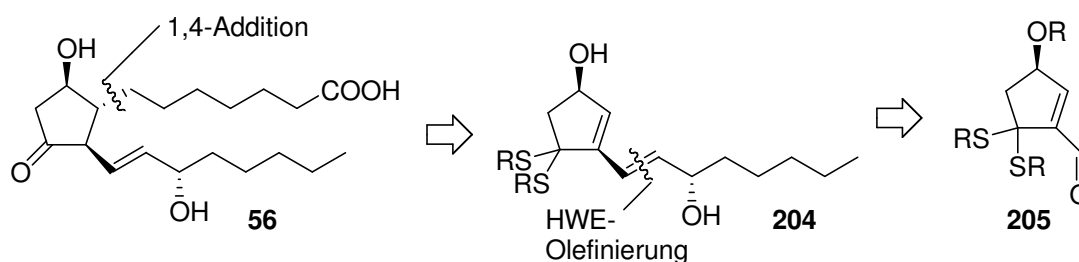


**Schema 62:** Intramolekulare MICHAEL-Addition.

Es konnte jedoch kein Produkt erhalten werden, da die  $\alpha$ -Position der Ketogruppe in der Seitenkette acider ist und die Enolisierung daher nicht an der Acetatgruppe stattfinden konnte.

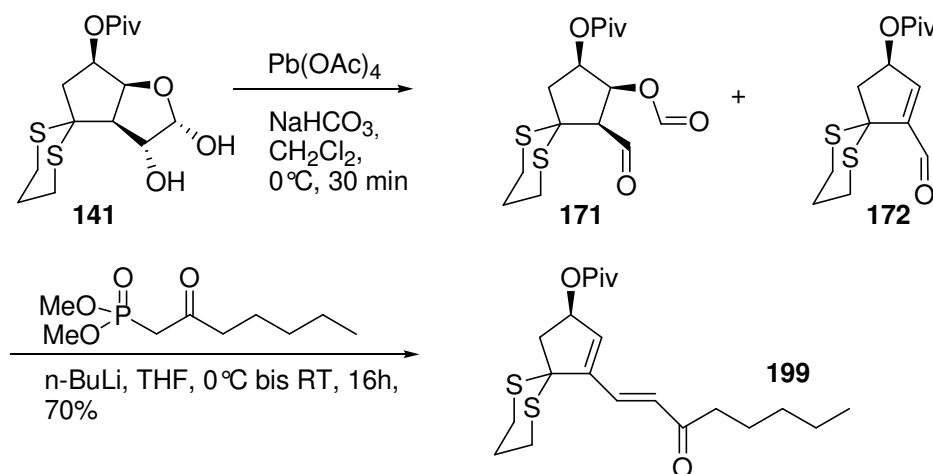
### 3.5 Vierte Retrosynthese

Die  $\alpha$ -Seitenkette könnte alternativ über eine 1,4-Addition in das Prostaglandin-Gerüst **56** eingeführt werden (Schema 63). Zuvor müsste das Thioacetal **204** hydrolysiert werden. Die  $\omega$ -Seitenkette würde dabei über eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung mit dem bereits bekannten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **205** eingeführt werden.



**Schema 63:** Retrosynthese.

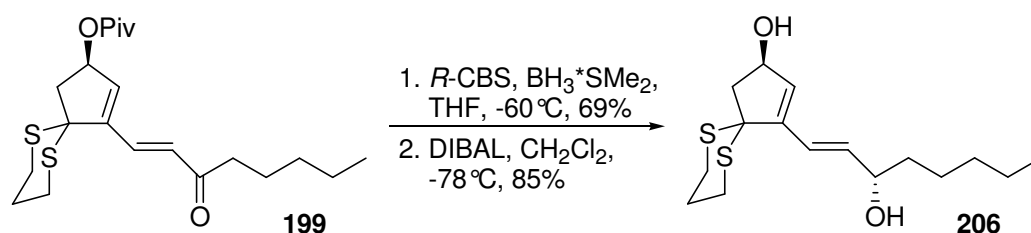
Die Erkenntnisse aus dem vorangegangenen Kapitel ausnutzend, wurde das Halbacetal **141** mit Bleitetraacetat oxidativ gespalten (Schema 64). Das entstandene Gemisch aus Aldehyd **171** und **172** wurde direkt mit einem Überschuss an Phosphonat umgesetzt.<sup>79</sup> Durch den Überschuss wurde die Eliminierung unterstützt, so dass das Enon **199** in einer sehr guten Ausbeute von 70 % isoliert werden konnte.



**Schema 64:** Einführung der  $\omega$ -Seitenkette.

<sup>79</sup> P. A. Grieco, C. S. Pogonowski *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3071-3072;

Durch eine CBS-Reduktion war es anschließend möglich, das zweifach ungesättigte Keton **199** stereoselektiv zu dem erwünschten Diastereomer **207** zu reduzieren (Schema 66).<sup>80</sup> Dabei zeigte sich, dass das Verhältnis von CBS-Reagenz zum Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1:4.2) entscheidend war. Anschließend wurde das Pivaloat reaktiv mit DIBAL in einer Ausbeute von 85 % abgespalten und Diol **206** erhalten (Schema 65).

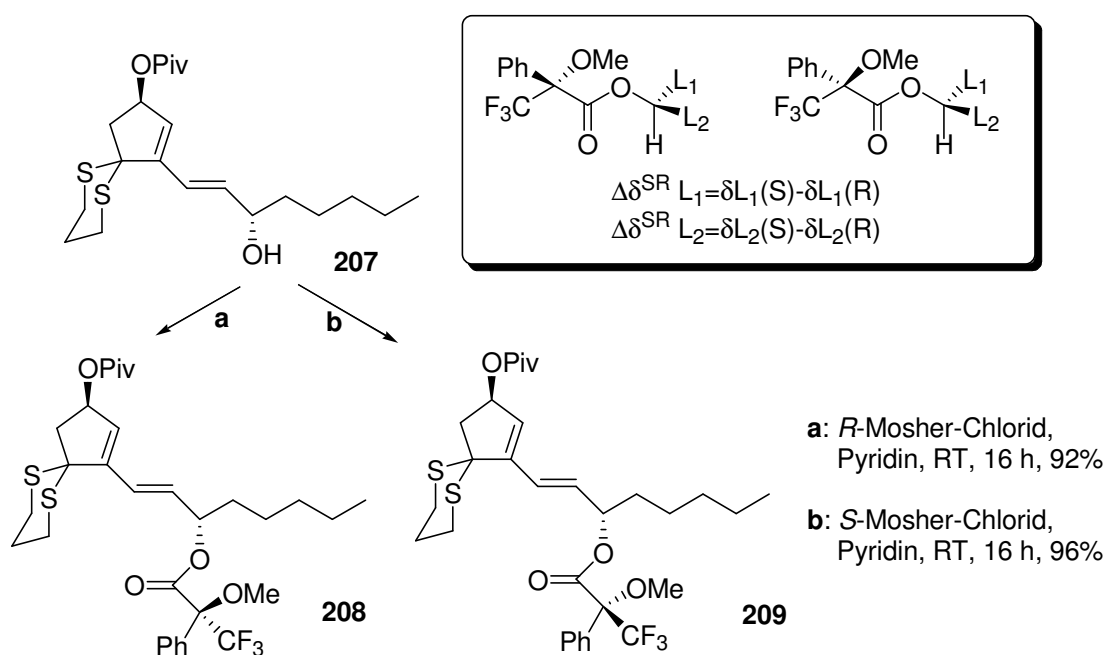


**Schema 65:** Stereoselektive Reduktion und Demaskierung der OH-Funktion.

Die Konfiguration des neuen stereogenen Zentrums wurde belegt, indem der sekundäre Alkohol **207** in die beiden diastereomeren MOSHER-Ester **208** und **209** überführt wurde. Anhand dieser  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethyl-phenylessigsäureester **208** und **209** ist es möglich, im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum über die chemische Verschiebungen, Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration zu ziehen.<sup>81</sup> Es wird jeweils eine Seite des Moleküls durch den Aromaten abgeschirmt, so dass es durch den Anisotropie-Effekt des Aromaten zu einer geringeren chemischen Verschiebung gegenüber dem anderen Ester kommt. Bei dieser Methode nach MOSHER handelt es sich um ein Verfahren, das in der Strukturaufklärung von Naturstoffen breite Anwendung findet.

<sup>80</sup> a) E. J. Corey, C. J. Helal *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118; b) V. L. Manthathi, D. Grée, R. Grée *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3825-3829.

<sup>81</sup> a) J. A. Dale, H. S. Mosher *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3732-3738; b) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.



**Schema 66:** MOSHER-Ester **208** und **209**.

### 3.5.1 Hydrolyse der Dithian-Schutzgruppe

Die Entschützung von Dithioacetalen stellt allgemein eine Herausforderung dar, weil die Bedingungen oftmals nicht hinreichend mild für synthetische Zwecke sind. Allerdings handelt es sich bei den Dithioacetalen um eine interessante und wichtige Schutzgruppen, da sie sowohl unter sauren als auch basischen Bedingungen stabil sind. Die große Zahl von Studien zur Entwicklung neuer Entschützungsmethoden zeigt, dass es sich bei der Dithian-Entschützung nicht um eine triviale Transformation handelt. Zur Freisetzung der Carbonylfunktion werden Reagenzien eingesetzt, die den Schwefel als Fluchtgruppe aktivieren und so die Hydrolyse erleichtern. Es sind folgende Reaktionstypen für die Entschützung von *S,S*-Acetalen bekannt:

- Übergangsmetall-induzierte Hydrolyse
- Oxidation des Schwefels
- Alkylierung des Schwefels

Neu entwickelte, mildere Reagenzien ermöglichen es heute, die Dithian-Hydrolyse in komplexeren Molekülen vorzunehmen. Eine milde und weit verbreitete Methode ist die Dithian-Entschützung nach STORK.<sup>82</sup> Sie verläuft unter oxidativen Bedingungen mit der hypervalenten Iodspezies Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol. Im Gegensatz zu früheren Methoden ist das Iod-(III)-Reagenz hinreichend mild, so dass es mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel ist. In Gegenwart von Estern, Nitrilen, sekundären Amiden, Alkoholen, Halogeniden und Alkinen ist die selektive Entschützung der Dithioacetale möglich. Sogar Thioester und Amine sind unter diesen Bedingungen stabil.

In Anlehnung an dieses Konzept wurde in der vorangegangenen Diplomarbeit<sup>83</sup> eine Festphasen-Strategie basierend auf hypervalentem Iod entwickelt. Dazu wurde das in der Arbeitsgruppe KIRSCHNING entwickelte Bis(trifluoracetoxy)iodat-(I)-Polymer **219** verwendet (Schema 68). Die hohe Elektrophilie bzw. Thiophilie<sup>84</sup> des Bis(trifluoracetoxy)iodat-(I)-Anions, wurde bereits bei der Aktivierung von Thioglycosiden genutzt.<sup>85</sup> Bei der im Folgenden beschriebenen Methode zur Dithian-Spaltung handelt es sich um das erste Festphasen-Verfahren überhaupt.<sup>86</sup>

Der Mechanismus der Dithian-Hydrolyse erfolgt, wie in Schema 67 beschrieben. Bei der Entschützung mit Bis(trifluoracetoxy)iodat-(I)-Anion **211** wird im ersten Schritt der Schwefel des Dithians **210** durch das Iodreagenz **211** aktiviert und Trifluoracetat abgespalten. Es bilden sich die Intermediate **212** und **213**. Durch Zugabe von Wasser wird die Carbonylverbindung **13** freigesetzt und das cyclische Disulfid **215** gebildet. Dieser Heterocyclus **215** wird durch ein weiteres Äquivalent des Bis(trifluoracetoxy)iodats **211** zum 1,2-Dithiolan-1,1-dioxid **216** oxidiert.

---

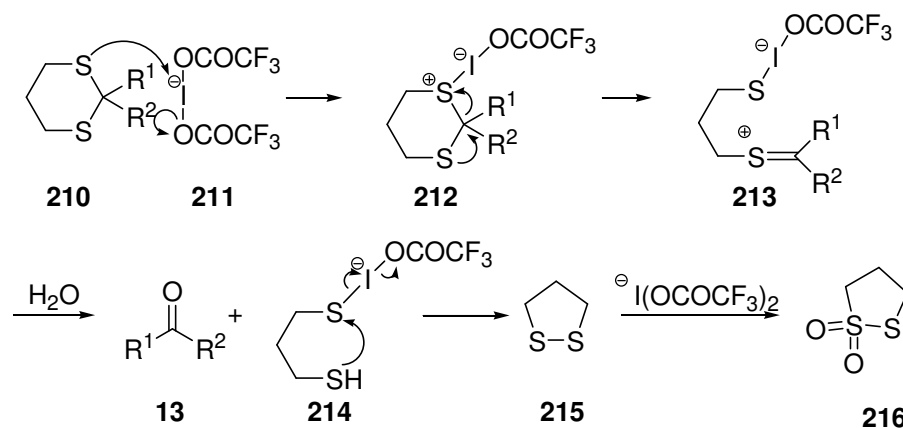
<sup>82</sup> G. Stork, K. Zhao *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287-290.

<sup>83</sup> S. Luiken, Diplomarbeit, Universität Hannover, Hannover, **2005**.

<sup>84</sup> a) A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8999-9002; b) H. Monenschein, G. Sourkouni, K. M. Schubothe, T. O'Hare, A. Kirschning *Org. Lett.* **1999**, 1, 2101-104.

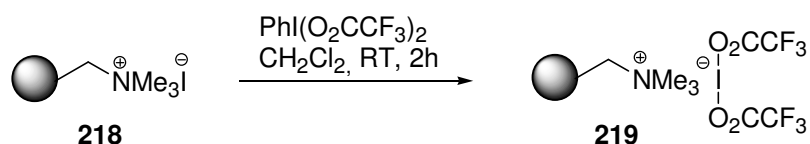
<sup>85</sup> a) J. Jaunzems, G. Sourkouni-Argirusi, M. Jesberger, A. Kirschning *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 637-639; b) J. Jaunzems, E. Hofer, M. Jesberger, G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1198-1202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1166-1170.

<sup>86</sup> a) S. Luiken, A. Kirschning *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2018-2020; b) S. Luiken, A. Kirschning *Synfacts* **2008**, 6, 660.



**Schema 67:** Mechanismus der Iodat-(I)-vermittelten Dithian-Hydrolyse.<sup>87</sup>

Als Reagenz wird das immobilisiertes Iodat-(I)-Anion **219** und zur Reinigung ein Scavenging-Protokoll genutzt.



**Schema 68:** Immobilisierung des Bis(trifluoressigsäure)iodat-(I)-Anions.

Das Bis(trifluoressigsäure)iodat-(III)-benzol wird durch einen Ligandentransfer immobilisiert, wobei das Bis(trifluoressigsäure)iodat-(I)-Harz **219** entsteht (Schema 68). Der große Vorteil bei dieser Methode ist, dass das anfallende Iodbenzol durch mehrmaliges Waschen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  einfach vom Harz abgetrennt werden kann.

Die Polymer-unterstützte Synthese hat gegenüber der traditionellen Lösungsschemie eine Vielzahl an Vorteilen. Während das Substrat und das Produkt in Lösung vorliegen, kann die immobilisierte Spezies durch Filtration und Waschen abgetrennt werden. Das Polymer-gebundene Reagenz kann im Überschuss eingesetzt werden, um das Reaktionsgleichgewicht zu quantitativem Umsatz zu verschieben (Prinzip von Le Chatelier-Braun). Des Weiteren kann das Reagenz regeneriert und erneut verwendet werden. Die Polymer-gebundenen Reagenzien können auch in kontinuierlichen Durchflussreaktoren angewendet werden. In

<sup>87</sup> F. F. Fleming, L. Funk, R. Altundas, Y. Tu *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6502-6504.

PASSflow Reaktoren (Polymer Assisted Solution-Phase Synthesis in flow through mode)<sup>88</sup> entfällt sogar der Arbeitsschritt der Filtration. Durch die Immobilisierung wird die Toxizität und Geruchsbildung niedermolekularer und somit flüchtiger Reagenzien vermindert. Generell muss bei der Arbeit mit Polymeren auf die Wahl des Lösungsmittels geachtet werden. Polystyrolharze quellen in Lösungsmitteln wie Acetonitril und THF auf, andererseits drücken inkompatible Lösungsmittel wie MeOH die Harze zusammen und machen sie für die Reaktion unzugänglich.<sup>89</sup>



**Schema 69:** Schematische Darstellung zur Scavenging-Methode.

Die Aufarbeitung von Rohprodukten kann in der organischen Synthese durch so genannte Scavenger erleichtert werden (Schema 69). Bei Scavengern handelt es sich um Polymere, die eine entsprechend chemisch funktionalisierte Oberfläche besitzen, an der die Verunreinigungen kovalent oder über ionische Wechselwirkungen immobilisiert werden.<sup>90</sup>

Das Festphasen-Konzept zur Dithian-Entschützung wurde anhand einfacher Moleküle wie Hydrozimaldehyd, Benzophenon, Piperonal und Cyclohexanon erarbeitet. Nachdem basierend auf diesem Hintergrund eine komplette Festphasen-Strategie entwickelt worden war, sollte diese Methode zunächst auf komplexere Moleküle, wie Kohlenhydrate, angewendet werden, um das Konzept auf seine Anwendbarkeit zu prüfen.

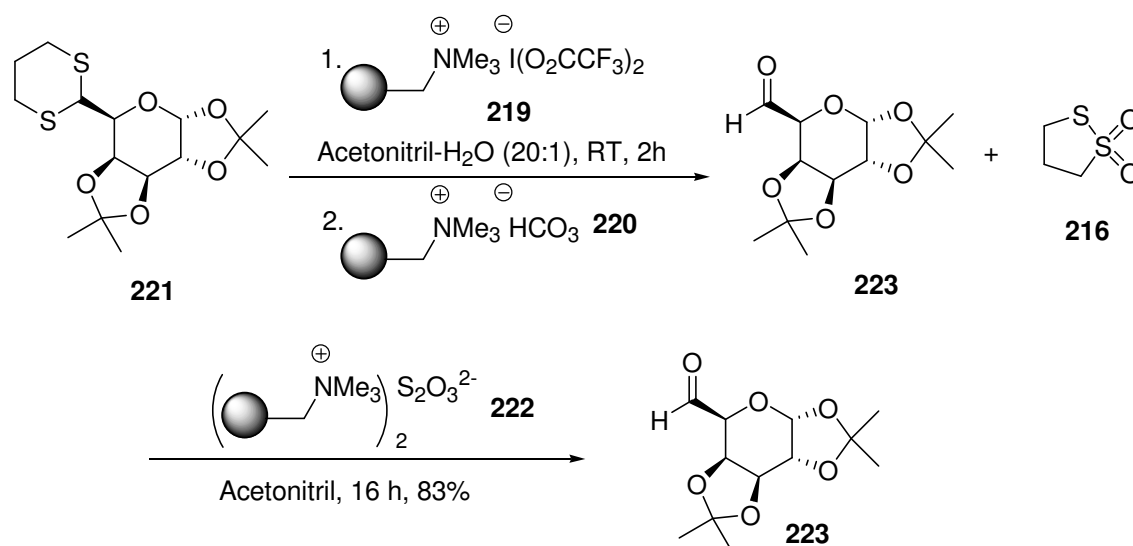
Wie in Schema 70 dargestellt ist, wurde Dithian **221** mit dem Polymer-gebundenen Iodreagenz **219** in Acetonitril bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h umgesetzt. Anschließend wurde das Harz abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Zur Entfernung der Trifluoressigsäure wurde Polymer-gebundenes Hydrogencarbonat **220** zugegeben, nach 30 min abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. In Lösung verblieben Aldehyd **223** und 1,2-Dithiolan-1,1-dioxid **216**. Zur Entfernung des Letzteren wurde immobilisiertes Thiosulfat

<sup>88</sup> a) A. Kirschning, C. Alwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3995-3998; b) W. Solodenko, U. Kunz, G. Jas, A. Kirschning *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1833-1835.

<sup>89</sup> M. J. Farrall, J. M. J. Fréchet *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877-3882.

<sup>90</sup> a) A. Kirschning, R. Wittenberg, H. Monenschein *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670-701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679; b) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195.

**222** zugegeben und für 16 h geschüttelt. Durch Anwendung der Polymer-Strategie gelang es Aldehyd **223** in einer guten Ausbeute von 83 % zu erhalten, wobei keine weitere Reinigung erforderlich war. Bei der Strategie, das 1,2-Dithiolan-1,1-dioxid **216** mit immobilisiertem Thiosulfat abzufangen, handelt es sich um eine neue Methode. Bisher war lediglich die Umsetzung mit Sulfid, Dithiolen und Tris(diethylamino)phosphan in Lösung bekannt.<sup>91</sup>



**Schema 70:** Festphasen-Strategie zur Entschützung von Dithian **221**.

Die Entschützung der Dithioacetal-Funktion stellt auch einen zentralen Schritt in der vorliegenden Prostaglandin-Synthese dar. Studien am Prostaglandin-Vorläufer **55a** haben gezeigt, dass die Hydrolyse des Dimethylthioacetals **55a** mit Schwierigkeiten verbunden ist (Schema 71).<sup>31</sup> Im Allgemeinen werden die acyclischen Thioacetale leichter gespalten als die cyclischen Dithiolane und Dithiane. Unter Standardbedingungen<sup>92</sup> mit Quecksilberchlorid und  $\text{CaCO}_3$  wurde nicht das gewünschte Keton freigesetzt, sondern durch Eliminierung entstand Thioenolether **224**. Die Verwendung von rotem Quecksilberoxid und  $\text{BF}_3$ -Etherat<sup>93</sup> lieferte ebenfalls Produkt **224**. Versuche zur Oxidation mit NBS und zur Alkylierung<sup>94</sup> verliefen ohne Erfolg.<sup>31</sup>

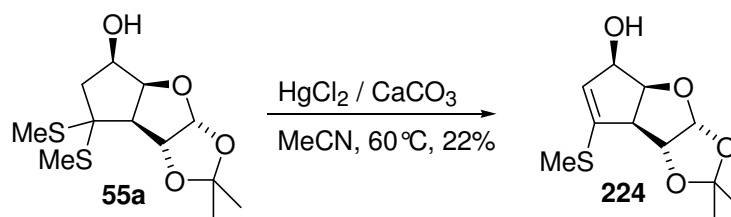
<sup>91</sup> a) J. D. Macke, L. Field *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 396-402; b) D. N. Harpp, J. G. Gleason *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1447-1450; c) D. N. Harpp, J. G. Gleason, D. K. Ash *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 322-326.

<sup>92</sup> a) E. J. Corey, B. W. Erickson *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560; b) D. Seebach *Synthesis* **1969**, 17-36.

<sup>93</sup> E. Vedejs, P. L. Fuchs *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 366-367.

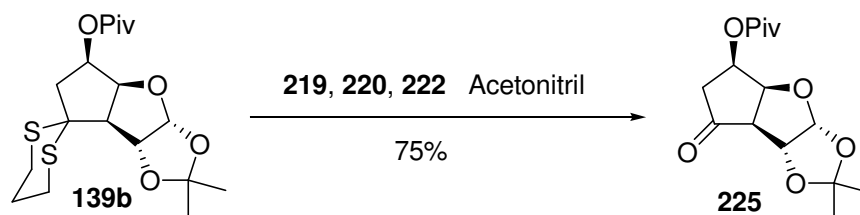
<sup>94</sup> B. M. Trost, M. Preckel, L. M. Leichter *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2224-2232.





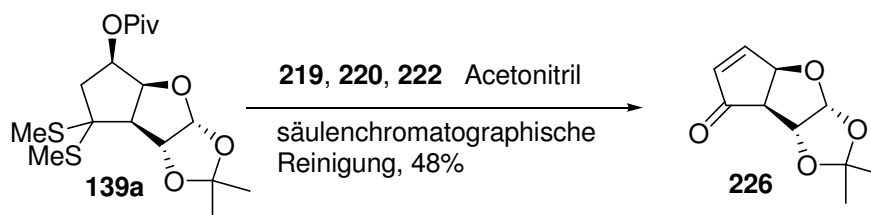
**Schema 71:** Eliminierung zum Thioenolether.

Basierend auf diesem Hintergrund wurde die entwickelte Festphasen-Strategie angewendet, mit der sowohl die Spaltung als auch die Reinigung erfolgreich bewerkstelligt werden konnte.<sup>86</sup> Dazu wurde Dithian **139b** mit dem beschriebenen Festphasen-Konzept in einer Ausbeute von 75 % zu Keton **225** entschützt (Schema 72). Hervorzuheben ist, dass das empfindliche Keton **225** nach der beschriebenen Prozedur ausreichend rein zur vollständigen Charakterisierung war. Durch die klassische Chemie in Lösung konnte dieses Ergebnis nicht erzielt werden, da es sich bei Keton **225** um eine labile Verbindung handelt, die leicht das Pivaloat eliminiert.



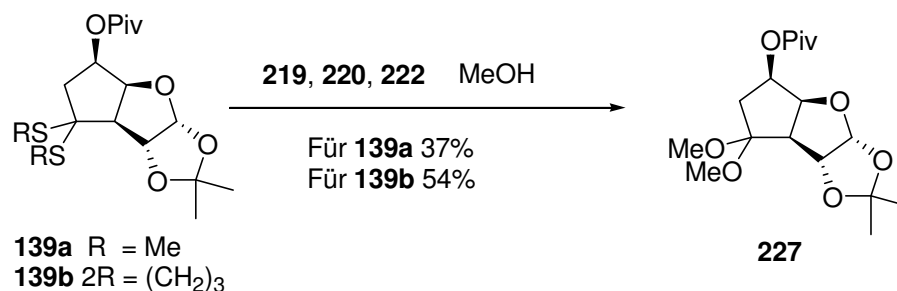
**Schema 72:** Festphasen-Strategie zur Entschützung von Dithian **139b**.

Da das Thioacetal **139a** nach der analogen Behandlung nicht ausreichend rein war, musste zusätzlich säulenchromatographisch gereinigt werden. Selbst nach Behandlung des Kieselgels mit Triethylamin konnte nur das Eliminierungsprodukt **226** in einer Ausbeute von 48 % isoliert werden (Schema 73).



**Schema 73:** Thioacetal-Spaltung und Eliminierung des Pivaloats.

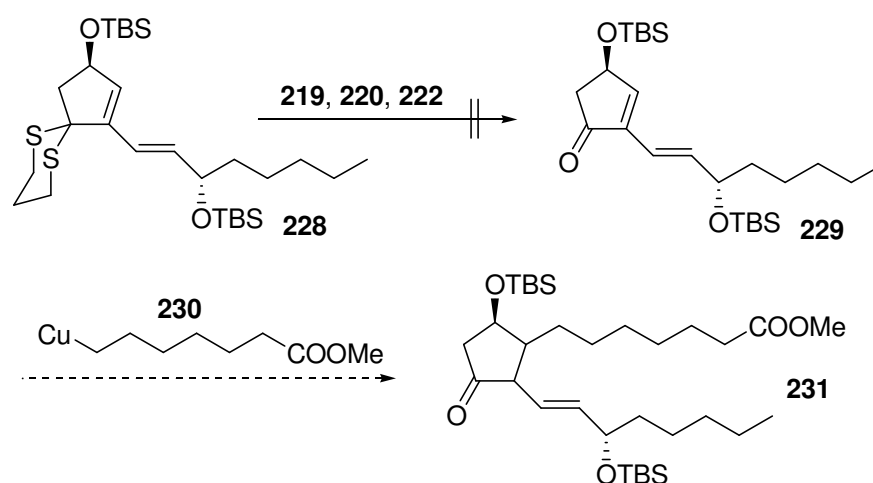
Wurde die gleiche Reaktion in Methanol anstatt von Acetonitril durchgeführt, konnte eine Umacetalisierung beobachtet werden (Schema 74). Für das Dimethylthioacetal **139a** ergab sich eine Ausbeute von 37 % und für das Dithian **139b** eine Ausbeute von 54 % des Dimethoxyacetals **227**.



**Schema 74:** Umacetalisierung.

### 3.5.2 Anwendung des Hydrolyse-Protokolls in der Prostaglandin-Synthese

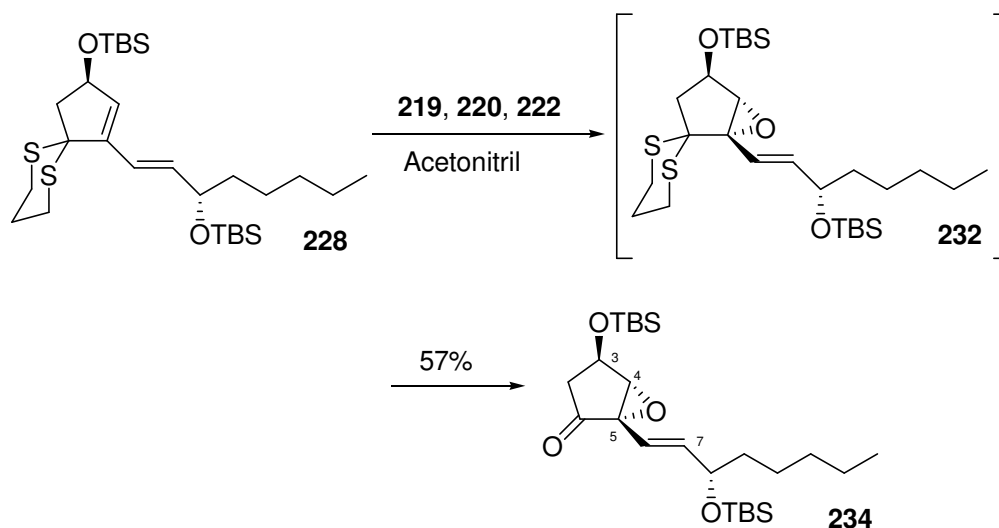
Nach diesen Vorarbeiten sollte die neue Methode auf Dien **228** übertragen werden (Schema 75). Unter Verwendung der Festphasen-gebundenen Reagenzien sollte sich das ungesättigte Keton **229** bilden, welches allerdings nicht isoliert werden konnte. Dieses Keton **229** sollte ursprünglich mit dem Cuprat **230** nach einer 1,4-Addition ins Prostan **231** überführt werden, wodurch die fehlende  $\alpha$ -Seitenkette eingeführt worden wäre.



**Schema 75:** Geplante Dithian-Hydrolyse mit nachfolgender 1,4-Addition.

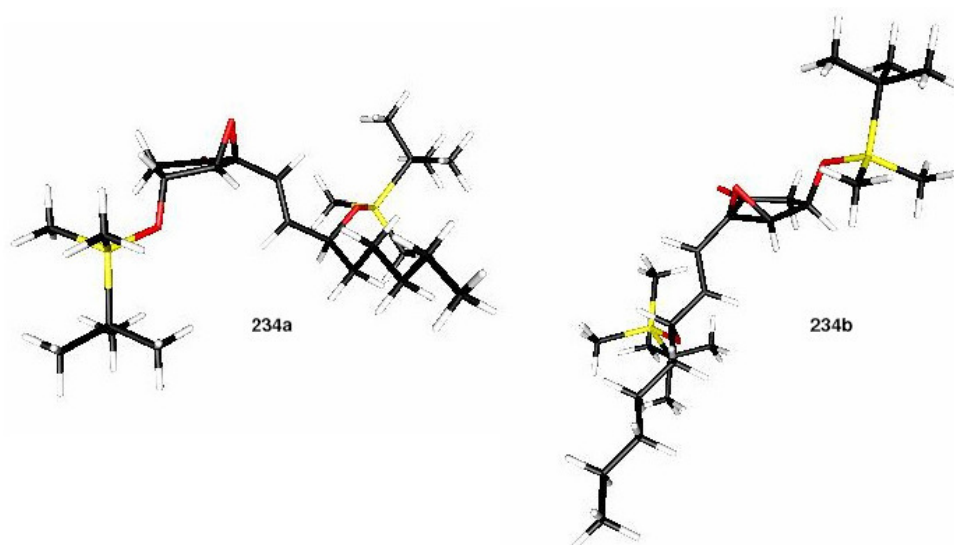
Statt der angestrebten Dithian-Hydrolyse erfolgte zusätzlich die Epoxidierung der internen Doppelbindung und Bildung von Epoxyketon **234** in einer isolierten Ausbeute von 57 %

(Schema 76). Bei der massenspektrometrischen Untersuchung des Reaktionsgemischs konnte auch Dithian **232** detektiert werden. Es wäre allerdings auch denkbar, dass die detektierte Masse auch zu einem Sulfoxid gehört. Dies wurde aber ausgeschlossen, da sonst nicht die überoxidierte Verbindung in Form des Epoxids **234** als Hauptprodukt gebildet worden wäre. So erscheint der in Schema 76 dargestellte Reaktionsablauf plausibel.



**Schema 76:** Dithian-Hydrolyse und Epoxidierung der Doppelbindung.

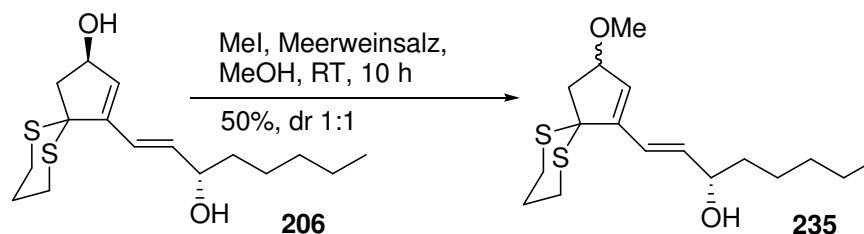
Die Stereochemie des Epoxids wurde mittels NOE-Kontakten verbunden mit Molekülmodellrechnungen aufgeklärt. Dabei handelte es sich um eine große Herausforderung, da es sich bei C-5 um ein quartäres Zentrum handelt (Schema 76). Außerdem blieb die generelle Schwierigkeit eines Fünfring-Systems bestehen, bei dem die räumliche Nähe der Substituenten sehr groß und die Konformation sehr flexibel ist, so dass die NOE-Kontakte kritisch betrachtet werden mussten. Deshalb wurden zusätzlich die NOE-Kontakte der TBS-Gruppe untersucht. Da in diesem Fall nur eine Verbindung isoliert wurde, war die Möglichkeit des Vergleichs der NOE-Kontakte beider Diastereomere wie bei Methyliden **179** (Abbildung 9) nicht gegeben. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis der NOE-Kontakte durch „Molecular-Modeling“ Studien weiter untermauert (Abbildung 10). Entscheidend ist der Diederwinkel zwischen C-3 und C-4 und die Korrelation mit der KARPLUS-Kurve. Epoxid **234a** besitzt einen Diederwinkel von  $84^\circ$ , was einer kleinen Kopplungskonstante entspricht. Dagegen verfügt Epoxid **234b** über einen Diederwinkel von  $16^\circ$ , woraus eine deutlich größere Kopplungskonstante resultiert.



**Abbildung 10:** Modeling Ergebnisse: Verbindung **234a** (links), Verbindung **234b** (rechts).

Versuche, das Epoxid durch einen nucleophilen Angriff selektiv zu öffnen, wurden unterlassen. Dazu müsste das Keton erneut maskiert oder aber reduziert werden. Weiterhin besteht die Konkurrenzsituation zwischen dem Epoxid an C-4 und der allylischen Position an C-7.

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, wurden Versuche zur Übergangsmetall-initiierten Hydrolyse unternommen; allerdings zersetzten sich die Dithiane **206** und **228** unter diesen Bedingungen. Auch die Säure-katalysierte Umacetalisierung lieferte nicht das gewünschte Produkt. Deshalb wurde die Alkylierung genauer untersucht. Bei einem großen Überschuss von Methyljodid und  $\text{CaCO}_3$  fand trotz langer Reaktionsdauer und Temperaturerhöhung keine Reaktion statt.



**Schema 77:** Methylierung der Alkohole **206**.

Durch Zugabe von Meerweinsalz wurde Methylether **235** in einer Ausbeute von 50 % gebildet (Schema 77). Das Meerweinsalz hat einen harten Charakter, ebenso wie der Sauerstoff, daher ist nach dem HSAB-Prinzip eine derartige Reaktion nicht völlig unerwartet.

Weiterhin kann die erfolgte Epimerisierung über einen vermutlich kationisch ablaufenden Mechanismus erklärt werden, da eine zusätzliche Ladungsstabilisierung durch die allylische Position vorhanden ist. Wie anhand von 2D-NMR-Spektren zu erkennen war, erfolgte nur die Methylierung des cyclischen Allylalkohols. Deshalb wird davon ausgegangen, dass diese Position reaktiver ist als der Allylalkohol in der Seitenkette.

#### Oxidative Bedingungen

Substrat	Reagenz	Lösungsmittel	Resultat
228	Periodsäure <sup>95</sup>	THF	Zersetzung
228	DDQ	Acetonitril	kein Umsatz
228	Pinnick	<i>t</i> BuOH/H <sub>2</sub> O	Zersetzung
206	PhI(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	Zersetzung
206	PhI(TFA) <sub>2</sub>	MeOH	Zersetzung
228	PhI(OAc) <sub>2</sub>	Acetonitril	Epoxid
228	PhI(TFA) <sub>2</sub>	Acetonitril	Epoxid
228	Polymer-Strategie	Acetonitril	Epoxid
228	PhI(TFA) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Wasser	Zersetzung
228	I <sub>2</sub> <sup>96</sup>	Acetonitril	Zersetzung

#### Übergangsmetalle

228	AgNO <sub>3</sub>	Acetonitril	Zersetzung
228	CuO/CuCl <sub>2</sub> <sup>97</sup>	DMF/Aceton	Zersetzung
206	AgNO <sub>3</sub>	MeOH	Zersetzung
206	HgCl <sub>2</sub> , CaCO <sub>3</sub>	Acetonitril	Zersetzung

#### Umacetalisierung

228	Benzaldehyd, HCl	Acetonitril	Zersetzung
228	HCl	Aceton	Zersetzung
206	Benzaldehyd, HCl	Acetonitril	Zersetzung
206	HCl	Aceton	Zersetzung

#### Alkylierung<sup>98</sup>

228	Mel, CaCO <sub>3</sub>	Acetonitril	kein Umsatz
206	Mel, CaCO <sub>3</sub>	Acetonitril	kein Umsatz
206	Mel, Meerweinsalz, CaCO <sub>3</sub>	Acetonitril	Methylierung
206	Mel, CaCO <sub>3</sub>	MeOH	kein Umsatz
206	Mel, Meerweinsalz, CaCO <sub>3</sub>	MeOH	Methylierung
206	Mel, Meerweinsalz, CaCO <sub>3</sub>	<i>iso</i> -Propanol	Zersetzung
206	Mel, Meerweinsalz, CaCO <sub>3</sub>	n-Butanol	Zersetzung

**Tabelle 5:** Versuche zur Dithian-Hydrolyse von **206** und **228**.

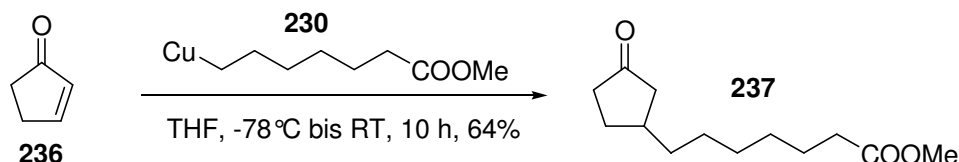
<sup>95</sup> X.-X. Shi, Q.-Q. Wu, X. Lu *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 461-464.

<sup>96</sup> K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. H. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X. J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 599-617.

<sup>97</sup> K. Narasaka, T. Sakashita, T. Mukaiyama *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3724.

<sup>98</sup> a) H. C. Kolb, S. V. Ley, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2763-2777; b) S. V. Ley, G. N. Maw, M. L. Trudell *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5521-5524; c) S. Cardani, A. Bernardi, L. Colombo, C. Gennai, C. Scolastico, I. Venturini *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5563-5572.

Nach der Dithian-Spaltung war eine 1,4-Addition zur Einführung der  $\alpha$ -Seitenkette geplant.<sup>99</sup> Während der Versuche zur Demaskierung des Ketons wurde die 1,4-Addition zunächst an einem einfachen Testsubstrat erprobt. Dazu wurde Gilman-Cuprat **230** mit Cyclopentenon **236** in THF umgesetzt und das Additionsprodukt **237** in einer Ausbeute von 64 % erhalten.

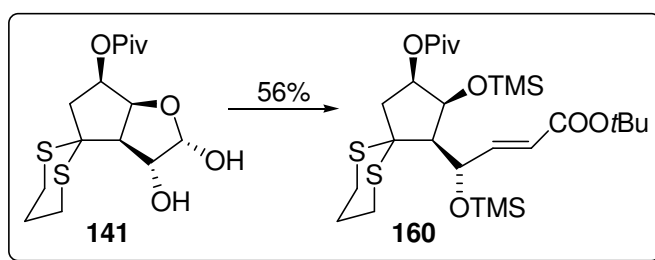


**Schema 78:** 1,4-Addition an Cyclopentenon **236**.

### 3.6 Kurzzusammenfassung der Prostan-Synthese

Zusammenfassend werden die erzielten Ergebnisse der verschiedenen retrosynthetischen Ansätze an dieser Stelle kurz zusammengefasst.

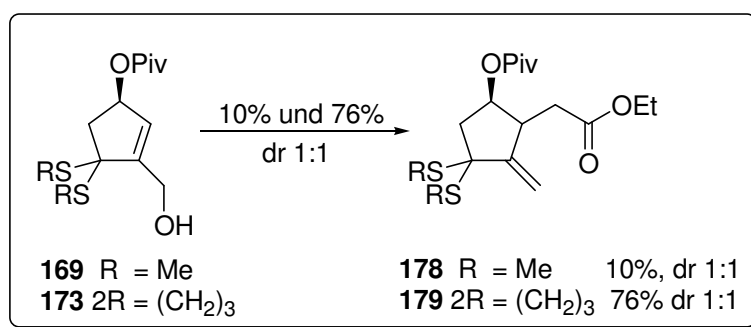
Zum einen gelang es, die Kettenverlängerung erfolgreich in einer WITTIG-Reaktion zu erzielen. Es konnten die bisher bekannten Zyklisierungen unterdrückt werden (Schema 79).



**Schema 79:** WITTIG-Reaktion.

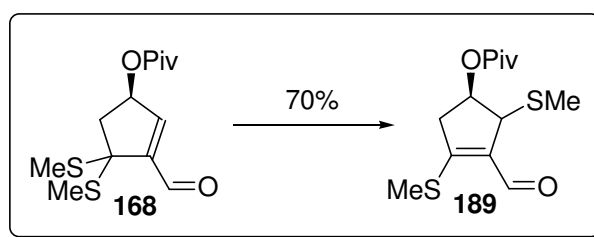
Des Weiteren gelang es, die C-C-Verknüpfung der  $\alpha$ -Seitenkette durch eine JOHNSON-Umlagerung zu realisieren (Schema 81).

<sup>99</sup> a) Y. Yoshida, Y. Sato, S. Okamoto, F. Sato *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 811-812; b) F. Langer, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel *Synlett* **1994**, 410-412; c) B. H. Lipshutz *Synthesis* **1987**, 325-341; d) P. von Zezschwitz *Synthesis* **2008**, 1809-1831.



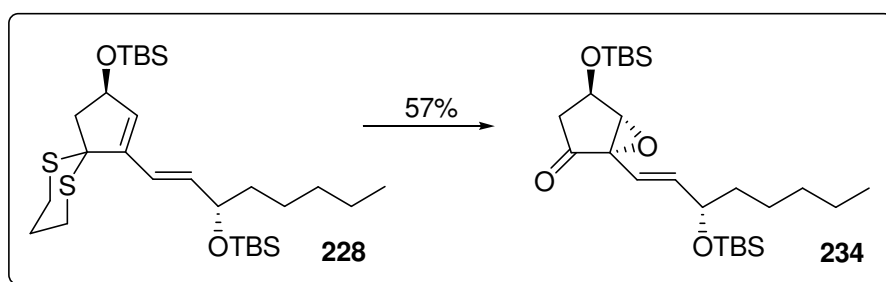
**Schema 80:** JOHNSON-Umlagerung.

Die bereits bekannte Methylthio-Umlagerung wurde bei weiteren Transformationen als Nebenprodukt beobachtet (Schema 81). Die alternative Verwendung einer Dithian-Schutzgruppe unterdrückte diese Wanderungstendenz.



**Schema 81:** Umlagerung des Bismethylthioacetals **168**.

Die Entwicklung einer schonenden Methode zur Dithian-Entschützung gelang anhand eines Festphasen-Protokolls. Allerdings wurde bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Dithianen die oxidative Nebenreaktion zu dem Oxiranring beobachtet (Schema 82).



**Schema 82:** Epoxidierung der Doppelbindung während der Dithian-Hydrolyse.

### 3.7 Eigenschaften der Bissilylketone

Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** soll bezüglich seines Potenzials als Formyl-Dianion-Äquivalent untersucht werden, da an dieser Carbonylgruppe prinzipiell eine doppelte Silylwanderung möglich ist, welche aber bislang nicht in der Literatur beschrieben wurde. Des Weiteren soll untersucht werden, worauf die außergewöhnliche Farbigkeit und Oxidationsempfindlichkeit dieser Substanzklasse basieren.

#### 3.7.1 Spektroskopische Besonderheiten der Acylsilane und Bissilylketone

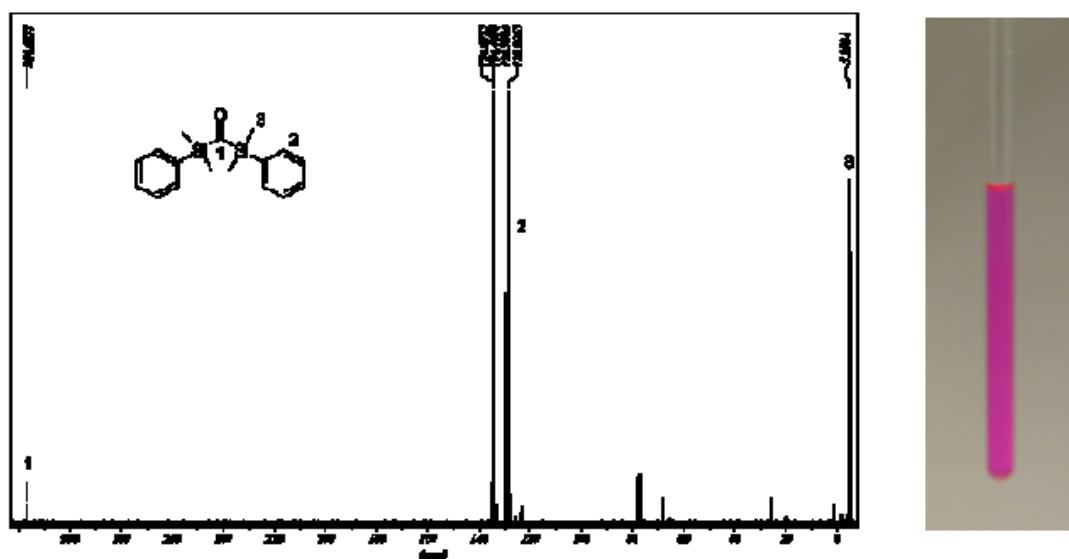
Acylsilane und Bissilylketone weisen auffällige spektroskopische Eigenschaften auf.<sup>100</sup> Ein wichtiger Punkt ist die Farbigkeit der Substanzen. Während die Acylsilane gelb bis rotviolett sind, werden die Bissilylketone als erdbeerrot<sup>101</sup> bis intensiv rot beschrieben. Die analogen Kohlenstoffverbindungen sind dagegen farblos. Bei der NMR-spektroskopischen Betrachtung werden weitere Besonderheiten deutlich (Abbildung 11). Während im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die chemischen Verschiebungen noch den Erwartungen entsprechen, zeigt der Carbonylkohlenstoff des Bis(dimethylphenylsilyl)ketons **58** im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine extrem starke paramagnetische Signalverschiebung zu  $\delta = 318$  ppm (zum Vergleich Hexamethylaceton  $\delta = 218$  ppm).

---

<sup>100</sup> F. Bernardi, L. Lunazzi, A. Ricci, G. Seconi, G. Tonachini *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3607-3610.

<sup>101</sup> H. J. Bestmann, W. Haas, K. Witzgall, A. Ricci, D. Lazzari, A. Degl'Innocenti, G. Seconi, P. Dembech *Liebigs Ann.* **1995**, 415-418.





**Abbildung 11:**  $^{13}\text{C}$ -Spektrum des Bis(dimethylphenylsilyl)ketons **58** in  $\text{CDCl}_3$  mit NMR-Röhrchen.

Diese paramagnetische Verschiebung ist ungewöhnlich, da Silylsubstituenten aufgrund ihrer geringen Elektronegativität eine diamagnetische Verschiebung bewirken müssten. Um dieses Phänomen erklären zu können, müssen die analytischen Daten im Zusammenhang diskutiert werden.

Im Vergleich zum  $^1\text{H}$ -NMR ist der Bereich der chemischen Verschiebung des  $^{13}\text{C}$ -NMR wesentlich größer. Die Kernabschirmung  $\sigma$  ergibt sich aus der Summe des diamagnetischen Beitrags  $\sigma_{\text{dia}}$ , paramagnetischen Beitrags  $\sigma_{\text{para}}$  und dem Nachbargruppeneffekte  $\sigma'$  (Formel 1). Der paramagnetische Beitrag  $\sigma_{\text{para}}$  ist an die Existenz von p-Elektronen gebunden und stark strukturabhängig (die Argumente gelten für neutrale Moleküle):

$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sum \sigma'$$

**Formel 1:** Summe der Abschirmungskonstante  $\sigma$ .

Der diamagnetische Beitrag  $\sigma_{\text{dia}}$  basiert auf den Elektronen der s-Orbitale und hängt nur geringfügig von der Struktur ab. Er ist der wichtigste Faktor für die chemische Verschiebung der Protonen. Die Nachbargruppeneffekte  $\sigma'$  sind im vorliegenden Fall recht ähnlich und können vernachlässigt werden. Für den paramagnetischen Abschirmungsbeitrag  $\sigma_{\text{para}}$  gilt die KARPLUS-POPLE-Gleichung:

$$\sigma_{para} = -konst. \frac{\Sigma Q}{r_{2p}^3 \cdot \Delta E}$$

**Formel 2:** KARPLUS-POPLE-Gleichung.

Wichtige Faktoren für  $\sigma_{para}$  sind der Radius der 2p-Orbitale  $r_{2p}$  und die durchschnittliche Anregungsenergie  $\Delta E$ . Diese Energie wird dominiert von der kleinsten Anregungsenergie, bei der es sich um die HOMO-LUMO-Anregung handelt. Wird diese Energie kleiner, tritt eine stärkere Entschirmung auf.<sup>102,103</sup>

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie kann die Elektronendichteverteilung im Molekül gut beurteilt werden. Tritt eine Entschirmung des Carbonylkohlenstoffatoms auf, muss aufgrund der Bindungspolarisation beim benachbarten Sauerstoff ein entgegengesetzter Effekt zu beobachten sein. Da aber bei den Acylsilanen und Bissilylketonen beide Werte eine Entschirmung zeigen, liegt die Begründung nicht in der Elektronendichteverteilung, sondern es muss hier über die mittlere Anregungsenergie  $\Delta E$  argumentiert werden.

Durch  $^{17}\text{O}$ -NMR-Messungen werden die bisherigen Argumente unterstützt, da Sauerstoff-Verschiebungen stärker strukturabhängig sind als die des Kohlenstoffatoms. BESTMANN *et al.* haben das  $^{17}\text{O}$ -NMR-Spektrum des Bis(trimethylsilyl)ketons **76** vermessen und erhielten den herausstechenden Wert von 956 ppm. Sie begründeten dies ebenfalls mit der Anregungsenergie der KARPLUS-POPLE-Gleichung. Dieser Wert ist mit Abstand die stärkste paramagnetische Verschiebung, die für einen an Kohlenstoff-gebundenes Sauerstoffatom bis dahin je gemessen wurde.<sup>104</sup> Im Fall der Acylsilane tritt eine Entschirmung von mehr als 100 ppm auf. Das Bis(trimethylsilyl)keton **76** ist im Vergleich zum Kohlenstoff-Analogen um 400 ppm entschirmt (Tabelle 6). Die bathochrome Verschiebung des  $n\pi^*$ -Übergangs nimmt von Hexamethylaceton über Trimethylsilyl-*t*-butylketon zum Bis(trimethylsilyl)keton durch Einführung der Silylsubstituenten zu. Analoges gilt für die bereits diskutierte Tieffeldverschiebung im NMR-Spektrum. Parallel dazu nehmen die IR-Frequenzen der Carbonylschwingungen und das erste Ionisierungspotenzial ab.

---

<sup>102</sup> a) Dichte-Funktional-Berechnung (B3LYP 6-31G\*) durchgeführt von H. Duddeck, Leibniz Universität Hannover, mit SPARTAN 06 version 1.1.0, Wavefunction Inc., Irvine, CA 92612; b) Y. Shao *et al. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 3172-3191.

<sup>103</sup> G. Barbarella, A. Bongini *Tetrahedron* **1989**, 45, 5137-5140.

<sup>104</sup> H. Dahn, P. Pechy, H. J. Bestmann *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1497-1498.

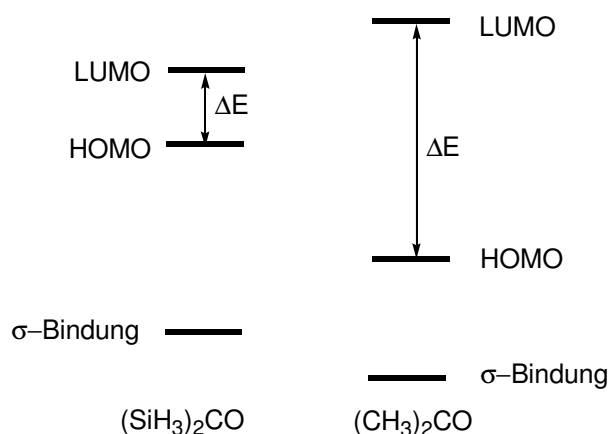
Die HOMO-LUMO-Anregungsenergie entspricht bei Carbonylverbindungen dem  $n\pi^*$ -Übergang, welcher wiederum dem Absorptionsmaximum  $\lambda_{\max}$  des UV/VIS-Spektrums, zuzuordnen ist. Die verstärkte bathochrome Verschiebung ist gleichbedeutend mit einer kleineren, mittleren Anregungsenergie, was sich vollständig mit den bisherigen Ergebnissen deckt.

Für das Bis(trimethylsilyl)keton **67** wurde ein erstes Ionisierungspotenzial von 7.6 eV mittels UV-Photonenspektroskopie (He- $K_{\alpha}$ ) ermittelt.<sup>101</sup> Bei der Photonenspektroskopie handelt es sich um die einzige experimentelle Methode, um die relative energetische Lage des HOMOs zu ermitteln. Je kleiner der gemessene Wert wird, desto weniger Energie wird benötigt, um ein Elektron aus seinem Orbital zu entfernen, was bedeutet, dass das HOMO angehoben ist. Neben diesem experimentellen Weg besteht die Möglichkeit, die Energien der Orbitale zu berechnen (Tabelle 6).

Substrat	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^{17}\text{O}$ (ppm)	$\lambda_{\max}$ (nm)	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	1. Ion. Pot. (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)
Aceton	206.8	571	279	1719	-	-	-
Acetophenon	199.8	549	316	1692	-	-	-
Hexamethylaceton	218.1	550	298	1695	9.0	-10.1	1.02
Acetyltrimethylsilan	247.8	692	372	1644	-	-	-
Trimethylsilyl- <i>t</i> -butylketon	249.5	659	367	1635	8.3	-9.4	0.83
Phenyltrimethylsilylketon	235.9	671	423	1616	-	-	-
Bis(trimethylsilyl)keton	318.1	956	533	1570	7.6	-8.75	0.51
Bis(dimethylphenylsilyl)keton	316.5	-	546	1557	-	-	-

**Tabelle 6:** Übersicht der analytischen Daten der Ketone, Acylsilane und Bissilylketone.

Die verhältnismäßig geringe Energie, die zur Anregung des signifikanten  $n\pi^*$ -Übergangs benötigt wird, entspricht einer kleinen HOMO-LUMO-Lücke. Aus Tabelle 6 geht hervor, dass entsprechend des diskutierten Trends die LUMO-Energie ( $\pi^*$ -Orbital) abgesenkt wird. Die Anhebung des HOMO-Niveaus ist wesentlich stärker und bedingt durch die Stabilisierung des n-Orbitals durch Wechselwirkung mit d- und/oder  $\sigma^*$ -Orbitalen der TMS-Gruppe.



**Abbildung 12:** Berechnetes MO-Schema vom theoretischen Bissilylketon und Aceton.<sup>105</sup>

Dieses MO-Schema lässt exemplarisch die relative Lage der Orbitale erkennen. Es zeigt, dass die HOMO-LUMO-Lücke des Bissilylketons drastisch kleiner gegenüber der des Acetons ist. Ebenfalls sind die starke Anhebung des HOMOs und die geringfügigere Absenkung des LUMOs des Bissilylketons erkennbar. Ein höheres HOMO bedeutet leichtere Oxidierbarkeit und ein abgesenktes LUMO leichtere Reduzierbarkeit.

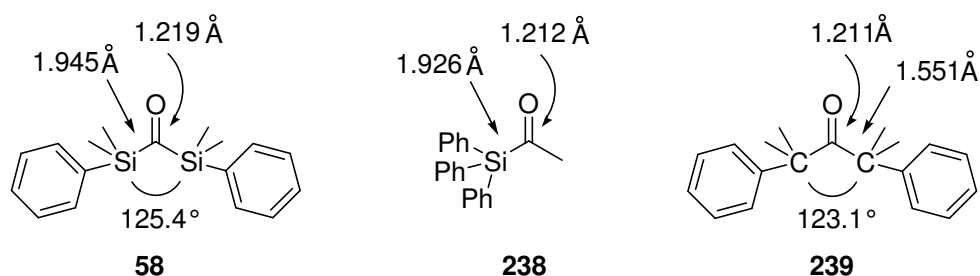
Ein weiterer Beweis für den signifikant kleineren HOMO-LUMO-Abstand ist das Redoxverhalten des Bis(dimethylphenylsilyl)ketons **58**. Sowohl die Oxidation, welche schon durch Luftsauerstoff erfolgt, als auch die Reduktion der Bissilylketons sind irreversibel.<sup>101</sup>

In Abbildung 13 sind die röntgenkristallographischen Daten des Bis(dimethylphenylsilyl)ketons **58** und die zweier anderer Carbonylverbindungen gezeigt. Die Bindungslänge der Carbonylgruppe von Verbindung **58** erfährt eine geringfügige Verlängerung; wesentlich auffälliger ist die starke Verlängerung der Si-CO-Bindungslänge beim Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58**. Während die Bindung im Bissilylketon **58** 1.945 Å beträgt, ist sie im Acetyltriphenylsilan **238**<sup>106</sup> bereits kürzer und im Vergleich zum Bis(dimethylphenyl)aceton **239**<sup>107</sup> mit 1.551 Å ist ein starker Unterschied zu erkennen.

<sup>105</sup> S. Chimichi, C. Mealli, *J. Mol. Struct.* **1992**, 271, 133-148.

<sup>106</sup> P. C. Chieh, J. Trotter *J. Chem. Soc. A* **1969**, 1778-1783.

<sup>107</sup> M. J. E. Resendiz, M. A. Garcia-Garibay *Org. Lett.* **2005**, 7, 371-374.



**Abbildung 13:** Übersicht über die Röntgenstrukturdaten ausgewählter Carbonylverbindungen.

Die Verringerung der IR-Frequenz der Bissilylketone liegt vermutlich darin begründet, dass ein starker induktiver  $\sigma$ -Effekt durch die niedrigere Elektronegativität des Siliziums ( $\chi$ -Wert: 1.74 nach ALLRED-ROCHOW) im Vergleich zum Kohlenstoff ( $\chi$ -Wert: 2.50) und die größere Masse des Siliziums zustande kommt. In Folge dessen wird die Carbonylbindung destabilisiert, wodurch sich die Absorptionsfrequenz der Carbonylgruppe verringert.

Zur weiteren Untersuchung der chemischen Eigenschaften wurde eine Dichte-Funktional-Berechnung (B3LYP, 6-31 G<sup>\*</sup>) durchgeführt.<sup>102</sup> Die elektrostatische Ladung des Carbonylkohlenstoffs im Bis(trimethylsilyl)keton wurde mit -0.005 berechnet und im Vergleich dazu +0.122 für Hexamethylacetone ermittelt. Diese Zahlen verdeutlichen, dass die Carbonyleinheit des Bissilylketons nicht positiv polarisiert ist und es sich auch aus diesem Grund um keine typische Carbonylgruppe handelt.

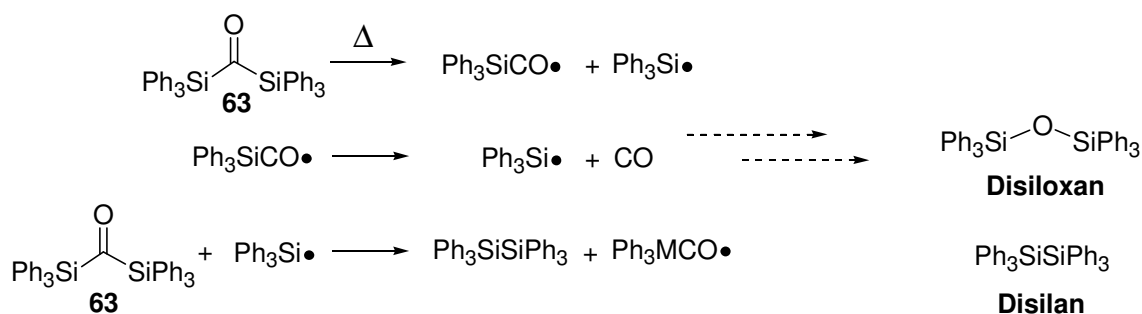
### 3.7.2 BROOK-Umlagerungen der Bissilylketone

Mit diesem analytischen Hintergrundwissen über die Bissilylketone wurden die Rahmenbedingungen für die BROOK-Umlagerung am Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58** systematisch untersucht. Von Bedeutung ist die Wahl des Nucleophils bzw. Elektrophils, des Gegenions bzw. Verwendung einer Lewisäure, des Lösungsmittels und der Temperatur. Die sterischen Effekte des Bissilylketons müssen bei der Wahl der Reagenzien bedacht werden. Zum einen darf das Nucleophil sterisch nicht zu anspruchsvoll sein, damit der Angriff erfolgen kann, zum anderen begünstigt ein sterisch anspruchsvoller Rest die BROOK-Umlagerung.<sup>7a,b</sup> Das Nucleophil sollte möglichst reaktiv sein und die Ladung des entstehenden Carbanions stabilisieren können. Dazu wurden Metallorganyle, Thiole und Amine untersucht. Letztere mussten zuvor durch Deprotonierung aktiviert werden, wobei auf die Wahl der eingesetzten Base geachtet werden musste. Auf den Einsatz von Lewisäuren wurde grundlegend verzichtet, da diese gegebenenfalls Redox-Reaktionen begünstigen und

die BROOK-Umlagerung erschweren können. Außerdem erschien die Aktivierung der Carbonylverbindung unnötig, da die Reaktionen mit geeigneten Nucleophilen stets schnell verliefen. Als Elektrophile wurden die gängigen Halogenorganyle gewählt, aber auch Aldehyde und Epoxide, welche eine erneute BROOK-Umlagerung bewirken können.

Weiterhin wurden die Lösungsmittelmengen variiert, um zu untersuchen, ob die inter- oder intramolekulare Reaktion durch die Konzentration beeinflusst wird. Auch die für BROOK-Umlagerungen gängigen Lösungsmittel THF, DMF und Toluol wurden in die systematischen Untersuchungen mit einbezogen, ebenso wie die Zusätze Kronether und HMPA. Dabei zeigte sich, dass THF für diesen Reaktionstyp am besten geeignet ist. Eine thermische Zersetzung der Verbindung kann ausgeschlossen werden, da das Bissilylketon **58** in THF über Nacht unbeschadet unter Rückfluss erhitzt werden kann.

Bei den Versuchen, das Bissilylketon **58** umzusetzen, wurde in manchen Fällen ausschließlich das Disiloxan isoliert.<sup>108</sup> Bereits BROOK hat 1968 bei der Arbeit mit Bis(triphenylsilyl)keton **63** herausgefunden, dass die durch Luftsauerstoff gebildeten Hauptprodukte das Disilan und das Disiloxan sind. Des Weiteren berichtet er, dass Bissilylketone hoch lichtempfindlich sind und stellte zur Begründung folgenden radikalischen Mechanismus auf:



**Schema 83:** Radikalischer Abbau von Bissilylketonen.

Diese auf Radikalischen basierende Erklärung kann lediglich phänomenologisch begründet werden. Es war nicht möglich einen vollständigen Mechanismus aufzustellen oder andere Nebenprodukte als das Disiloxan in der Reaktionsmischung nachzuweisen. Vermutlich wird das Disiloxan durch die Reaktion eines gebildeten Silylradikals mit dem verbleibenden Bissilylketon gebildet. Dazu können die Erkenntnisse aus Radikalstudien mit

<sup>108</sup> I. Fleming, R. S. Roberts, S. C. Smith *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1209-1214.

Bis(trimethylsilyl)quecksilber-Verbindungen<sup>109</sup> herangezogen werden, die zeigen, dass bei der Reaktion mit Ketonen als Hauptprodukt das Disiloxan entsteht, und die Bildung des Disilans nahezu komplett unterdrückt wird. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht vollständig auf die Bissilylketone übertragbar. Der Einfluss von UV-Strahlung wurde untersucht, indem das Bissilylketon **58** in unterschiedlichen Lösungsmitteln dem Tageslicht und einer 254 nm-Strahlungsquelle ausgesetzt wurde. Es konnte allerdings keine Veränderung beobachtet werden. Eine weitere grundlegende Überlegung bezog sich auf die Durchführung der Reaktionen in Glasgeräten. Es wurde überprüft, ob die freien OH-Funktionen der Glasoberfläche die Reaktionen des Bissilylketons beeinflussen, indem sowohl in Teflonkolben, als auch in vorbehandelten Kolben gearbeitet wurde. Als Vorbehandlung wurden Glaskolben für 20 h mit TBS-Triflat/Lutidin behandelt. Zusätzlich wurde geprüft, ob durch Umkristallisation aus *n*-Pentan eine weitere Reinigung des Bissilylketons **58** möglich ist, da auch Spuren von Verunreinigungen die Zersetzung fördern können.

### 3.7.3 Umsetzung von Bissilylketon **58** mit C- Nucleophilen<sup>110</sup>

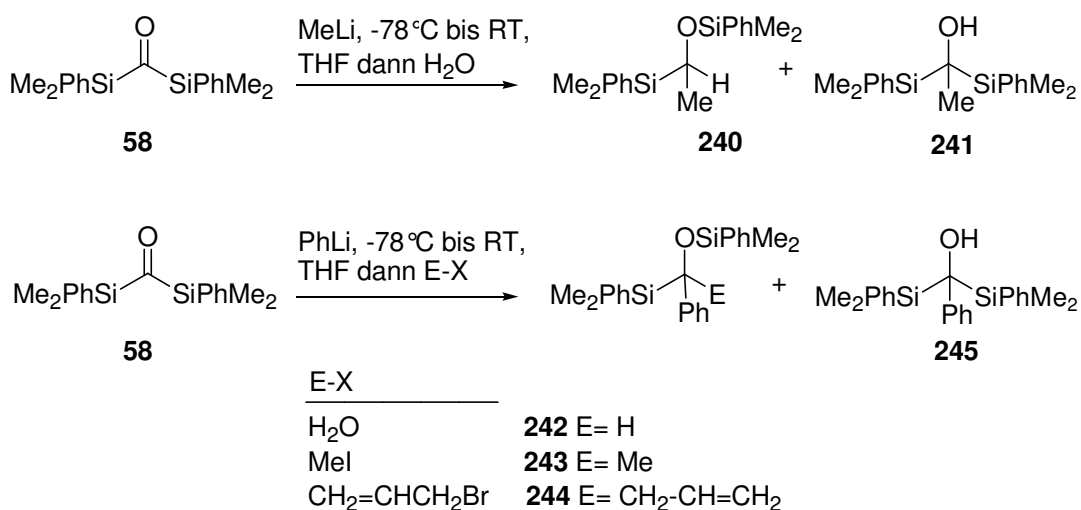
Das Bissilylketon **58** sollte mit geeigneten Nucleophilen umgesetzt werden, wobei nicht nur die Addition sondern die nachfolgende BROOK-Umlagerung angestrebt wurde. Zu Beginn wurden anlehnend an die bekannten Versuche Lithium-Organyle und GRIGNARD-Verbindungen verwendet.<sup>40,41</sup>

Zur grundlegenden Untersuchung der Reaktivität und der Umlagerungsbedingungen wurde mit MeLi gearbeitet (Schema 84). Dabei wurde davon ausgegangen, dass der sterische Anspruch der Silylsubstituenten ausreicht, um eine BROOK-Umlagerung auszulösen. Diese Versuche ergaben ein 2:1-Gemisch aus Umlagerungs- **240** und Additionsprodukt **241** in einer Ausbeute von 40 %. Dieses Ergebnis zeigte, dass die angestrebte Silylwanderung stattfand (Schema 84).

---

<sup>109</sup> a) A. G. Beaumont, R. W. Bott, C. Eaborn, R. A. Jackson *J. Organometal. Chem.* **1966**, 6, 671; b) A. G. Beaumont, C. Eaborn, R. A. Jackson *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1624-1627.

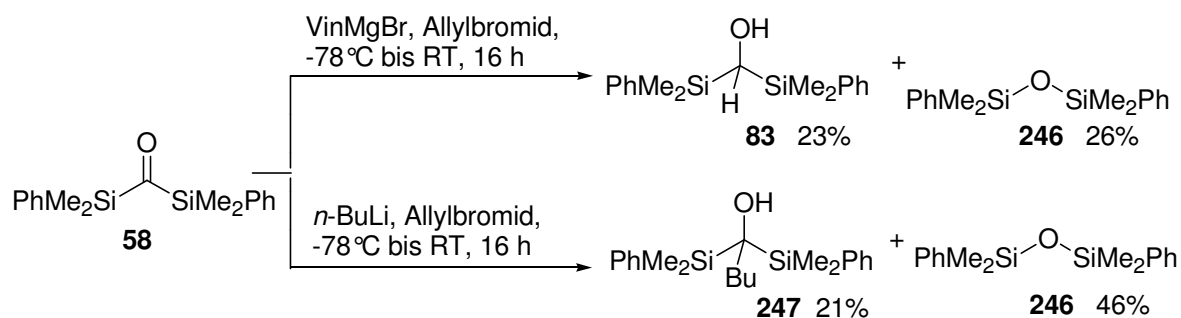
<sup>110</sup> Die Arbeiten mit den Lithiumorganylen wurden von Antonella Migliorini und Monika Vogt durchgeführt.



**Schema 84:** Reaktionen des Bissilylketons **58** mit C-Nucleophilen.

Zur Optimierung wurde als Nucleophil ein Organyl gewählt, welches in der Lage ist, das Carbanion zu stabilisieren. Mit PhLi konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Das Umlagerungsprodukt **242** konnte zusammen mit dem Additionsprodukt **245** nach der Hydrolyse mit Wasser als 2:1-Gemisch in einer Ausbeute von 85 % isoliert werden. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit konnte dieses Gemisch trotz verschiedener Bemühungen (Säulenchromatographie, RP-Säule, HPLC, Umkristallisieren und Kugelrohrdestillation) nicht getrennt werden. Zusätzlich wurde das intermediäre  $\alpha$ -Anion mit für  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen gut geeigneten Elektrophilen wie Methyljodid, Allylbromid oder Benzylbromid umgesetzt. Da C-Nucleophile selektiv nur mit Carbanionen und nicht mit Alkoholaten reagieren, konnte dadurch das Gleichgewicht im gewünschten Sinne beeinflusst werden. Hierbei erwies sich Allylbromid, welches Verbindung **244** lieferte als bestes Elektrophil, gefolgt von Methyljodid, mit dem Silylether **243** gebildet wurde. Der reine Silylether **244** wurde in einer Ausbeute von 22 % und Verbindung **243** in einem 1:1 Gemisch mit Additionsprodukt **245** in 20 % Ausbeute isoliert. Benzylbromid hingegen liefert das gewünschte Produkt nur in Spuren. Versuche das umgelagerte Intermediat mit Aldehyden wie Benzaldehyd und Anisaldehyd oder Epoxiden wie 1-Butenoxid und Epoxystyrol umzusetzen, verliefen erfolglos.





**Schema 85:** Nebenreaktionen in Form von Addition und GRIGNARD-Reduktion und Bildung von Disiloxan.

Neben der Einführung der unfunktionalisierten Organylgruppen wurde versucht, Bissilylketon **58** mit Vinyl-Lithium umzusetzen, welches ebenfalls in der Lage ist, die negative Ladung des Carbanions zu stabilisieren und mit welcher Folgechemie unter anderem in Form von Metathese möglich wäre. Wie in Schema 85 zu sehen ist, erfolgt unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid und optimierten Bedingungen die Reduktion zu Bissilylalkohol **83**. Der Bissilylalkohol **83** konnte in einer Ausbeute von 23 % und Siloxan **246** mit 26 % isoliert werden. Mit *n*-BuLi wurde Additionsprodukt **247** in einer Ausbeute von 21 % und Siloxan **246** mit 46 % gebildet.

Ein weiterer Ansatz, das Potenzial der Bissilylketone zu nutzen, besteht darin, als Nucleophil eine Acetylen-Verbindung einzusetzen, die nachfolgend synthetisch sehr vielseitig anwendbar wäre, z. B. in der so genannten „Click-Chemie“.<sup>111</sup> Trotz Anwendung der optimierten Bedingungen und weiterer Anstrengungen konnte nur Zersetzung beobachtet werden.<sup>38</sup>

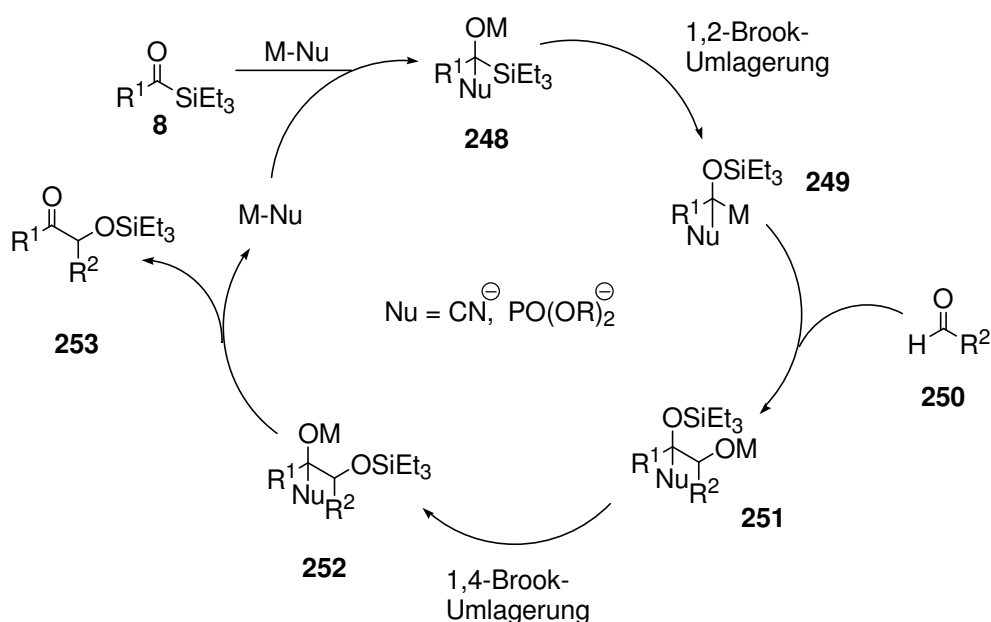
### 3.7.4 Umsetzung von Bissilylketon **58** mit Heteroatomen

Um das Reaktionsvermögen des Bissilylketons **58** weiter zu untersuchen, wurden diverse Heteroatom-Nucleophile eingesetzt. Bei geeigneter Reaktivität der Nucleophile sollte das Potenzial des Bissilylketons **58** als Formyl-Dianion-Äquivalent in Analogie zu dem Katalysezyklus von JOHNSON genutzt werden (Schema 86).<sup>112</sup> Bei diesem katalytischen

<sup>111</sup> H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

Prozess wirken Cyanid oder Phosphonat sowohl als Nucleophil als auch als Abgangsgruppe. Das Acylsilan **8** reagiert mit dem katalytisch eingesetzten Nucleophil, worauf eine [1,2]-BROOK-Umlagerung folgt und das gebildete Anion **249** den Aldehyd **250** angreift. Anschließend findet eine [1,4]-BROOK-Umlagerung zu Intermediat **252** statt, woraufhin das Nucleophil als Fluchtgruppe austritt und das  $\alpha$ -Hydroxyketon **253** erhalten wird.

In den ersten Versuchen, diesen Prozess auf das Bissilylketon **58** zu transferieren, wurde ebenfalls mit katalytischen Mengen der Nucleophile gearbeitet. Im Fall des Cyanids konnte kein Produkt und beim Phosphonat lediglich das Siloxan **246** isoliert werden. Aus diesem Grund wurde dazu übergegangen, das jeweilige Nucleophil äquimolar und später im Überschuss einzusetzen. Auch diese Veränderungen ergaben kein gewünschtes Produkt.



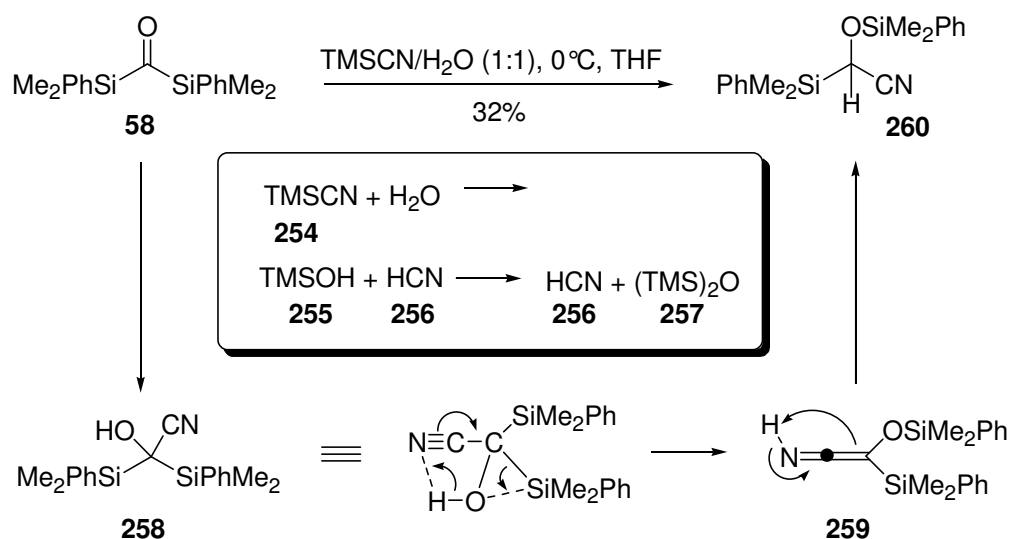
**Schema 86:** Katalysezyklus der Silyl-Benzoin-Reaktion.<sup>112</sup>

Nachdem auch der Einsatz von unterschiedlichen Kationen wie Lithium, Natrium, Kalium und Kupfer keine gewünschte Reaktion erbrachten, wurde in Analogie zu den Cyanhydrinen TMSCN addiert.<sup>113</sup> Die Addition von TMSCN **254** an Carbonylgruppen erfolgt im

<sup>112</sup> a) X. Linghu, J. S. Johnson *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2534-2536; b) X. Linghu, J. R. Potnick, J. S. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3070-3071; c) D. A. Nicewicz, C. M. Yates, J. S. Johnson *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2652-2655; d) X. Linghu, C. C. Bausch, J. S. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1833-1840.

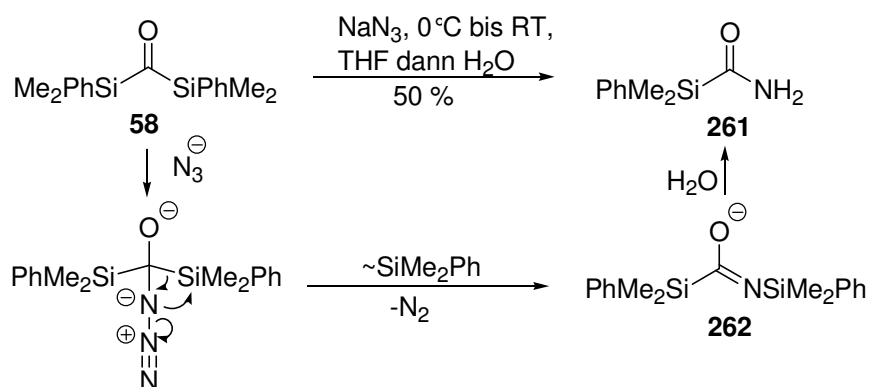
<sup>113</sup> a) P. G. Gassman, J. J. Talley *Tetrahedron Lett.* **1978**, *40*, 3773-3776; b) Y. Li, B. He, X. Feng, G. Zhang *Synlett* **2004**, 1598-1600; D. T. Mowry *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 189-283.

Allgemeinen erst bei erhöhten Temperaturen oder durch Katalyse mit Zinkiodid. Erstaunlicherweise fand unter trockenen Bedingungen keine Reaktion statt, sondern erst nach Zugabe von geringen Mengen Wasser. Durch Spuren von Wasser erfolgt zu Beginn vermutlich die Umsetzung zu Blausäure **256**, welche anschließend an die Carbonylfunktion unter Bildung von Intermediat **258** addiert (Schema 87). Bei der Addition von HCN an Carbonyle handelt es sich generell um eine Gleichgewichtsreaktion. Es ist daher denkbar (Kasten in Schema 87), dass die Bildung des Trimethylsilanols **255** und die daraus resultierende Reaktion zum inerten Bis(trimethyl)siloxan **257** schneller verläuft als die Addition des Cyanids an das Bissilylketon **58** und die daraus resultierende Aktivierung der Carbonylgruppe zum Alkoholat. Diese Interpretation deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen. Das Nitril **260** konnte mit einer Ausbeute von 32 % isoliert werden.



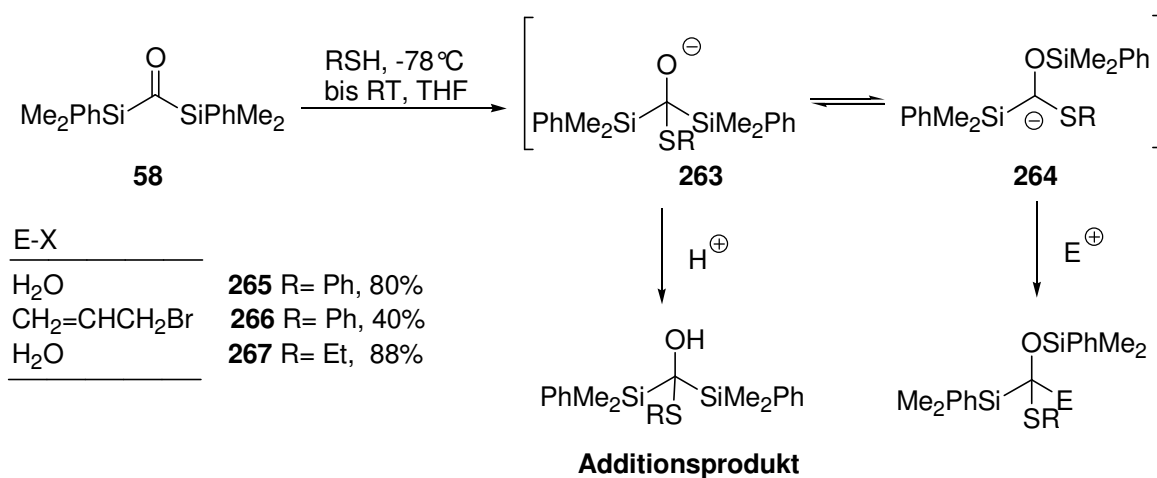
**Schema 87:** Reaktionen des Bissilylketons **58** mit Cyanid.

Das Bestreben, die Additions-Umlagerungs-Sequenz mit einem Azid als Nucleophil durchzuführen, ergab ebenfalls ein unerwartetes Ergebnis, da das Dimethylphenylsilylformamid **261** isoliert wurde. Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 88 gezeigt. Nach dem nucleophilen Angriff durch das Azid wird eine Aza-BROOK-Umlagerung ausgelöst, wobei Stickstoff abgespalten wird. Abschließend wird das labile Intermediat **262** zum Amid **261** hydrolysiert. Das Produkt **261** konnte in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden.



**Schema 88:** Reaktionen des Bissilylketons **58** mit Azid.

Als weitere Nucleophile eignen sich Thiolate. Sie zeigten ein mit den C-Nucleophilen vergleichbares Reaktionsverhalten. Unter optimierten Bedingungen ergab die Verwendung von Thiophenol mit anschließender Hydrolyse ein Gemisch aus Additions- und Umlagerungsprodukt **265** in einer Ausbeute von 80 %. Wurde das  $\alpha$ -Anion dagegen mit Allylbromid abgefangen, konnte das reine Produkt **266** in 40 % Ausbeute isoliert werden. Unter Verwendung von Thioethanol wurde der Silylether **267** in 88 % Ausbeute isoliert.

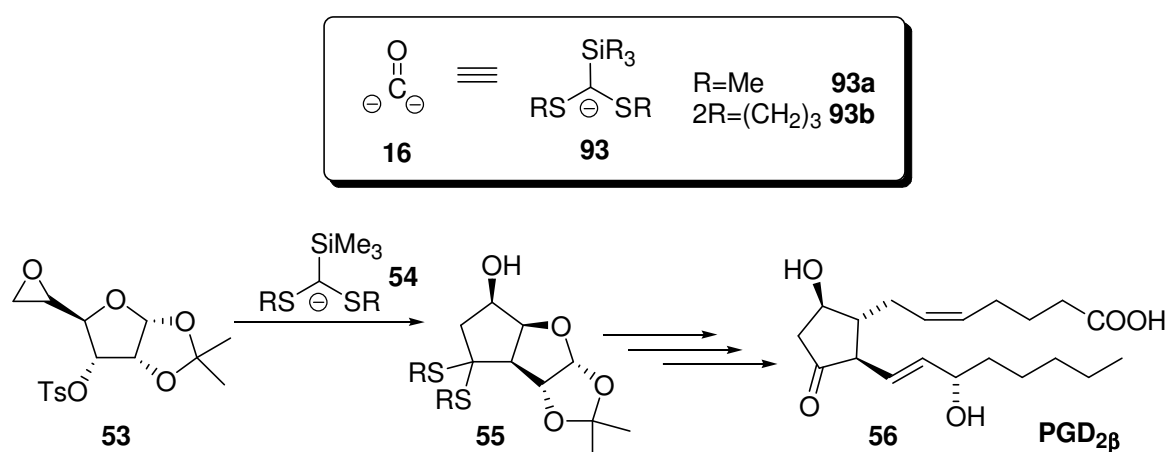


**Schema 89:** Reaktionen des Bissilylketons **58** mit S-Nucleophilen.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

### 4.1 Zusammenfassung der Prostan-Synthese

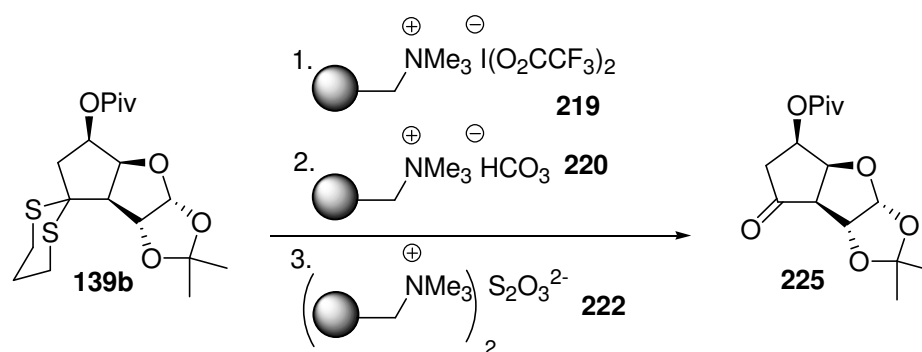
Ziel dieser Arbeit war es, das Formyl-Dianion-Äquivalent **93** in einer Tandemreaktion zum Aufbau hochsubstituierter Cyclopentan-Derivate einzusetzen. Eine Optimierung der Reaktionskaskade konnte durch die Verwendung des Dithian-Bausteins **93b** erzielt werden (Schema 90). Durch den Einsatz des Dithians gelang es weitere Syntheseeziele zu erreichen, die sich bei Verwendung des bekannten Bismethylthioacetals **93a** als schwer realisierbar erwiesen.



**Schema 90:** [1,4]-Brook-Umlagerung induzierte Reaktionskaskade.

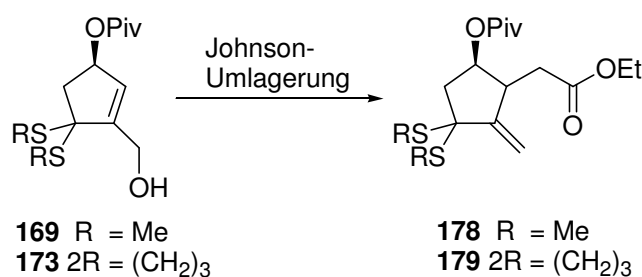
Die drei großen Herausforderungen dieser Synthese stellen die Demaskierung des Dithians (Schema 91), die C-C-Verknüpfung zum Aufbau der  $\alpha$ -Seitenkette (Schema 93) und die Verlängerung der  $\omega$ -Seitenkette dar (Schema 92); für alle wurden Lösungen gefunden.

Es gelang eine Festphasen-Strategie für die Dithian-Hydrolyse zu entwickeln, die auf einer durch Ionenaustausch immobilisierten hypervalenten Iodspezies basiert. Mit diesem schonenden Festphasen-Konzept konnte die eliminierungsanfällige Verbindung **225** isoliert werden. Bei dieser neuen entwickelten Methode handelt es sich um ein sehr viel versprechendes Konzept, da die Reaktion sehr schnell abläuft und auch für komplexere Moleküle eingesetzt werden kann.<sup>86</sup>



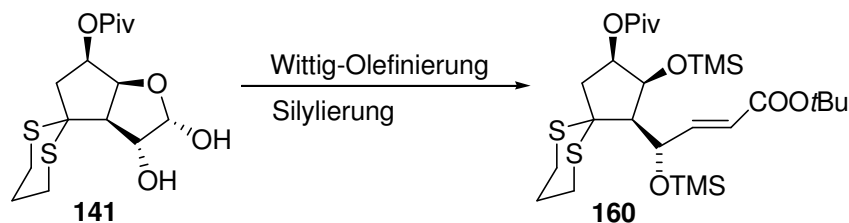
**Schema 91:** Festphasen-unterstützte Dithian-Hydrolyse.

Des Weiteren konnte die erste C-C-Verknüpfung für die Einführung der  $\alpha$ -Seitenkette durch eine JOHNSON-Umlagerung erreicht werden (Schema 92).



**Schema 92:** JOHNSON-Umlagerung.

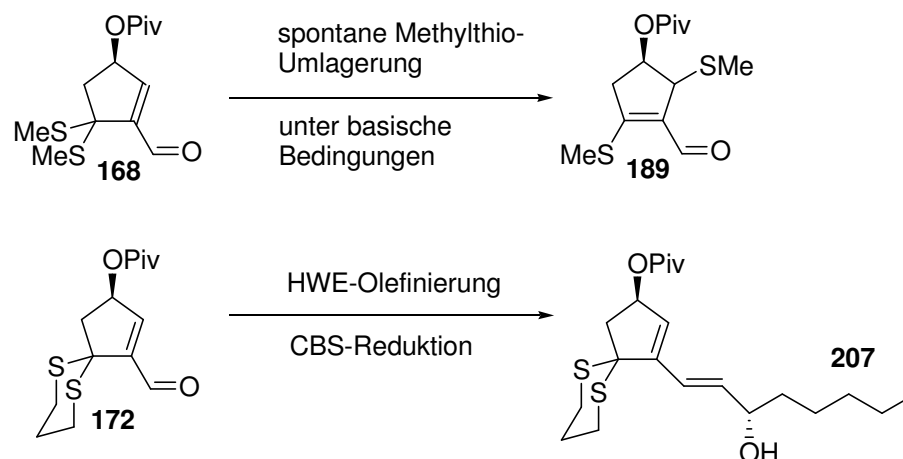
Die Kettenverlängerung der  $\omega$ -Seitenkette konnte erfolgreich mit Hilfe einer WITTIG-Olefinierung realisiert werden. Es gelang hier die bisher spontan erfolgende Zyklisierungs-Nebenreaktion zu unterdrücken (Schema 93).



**Schema 93:** WITTIG-Olefinierung.

Durch Verwendung des Dithian-Bausteins **93b** gelang es, die bereits bekannte Thio-Umlagerung von Aldehyd **168** zu Verbindung **189**, die unter diversen Bedingungen als Nebenreaktion abläuft, zu unterbinden (Schema 94). Ausgehend von dem Dithian-Analogon **172** ist es auf diesem Weg über eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion

mit anschließender stereoselektiver CBS-Reduktion gelungen, die komplette  $\omega$ -Seitenkette **207** fertig zu stellen.

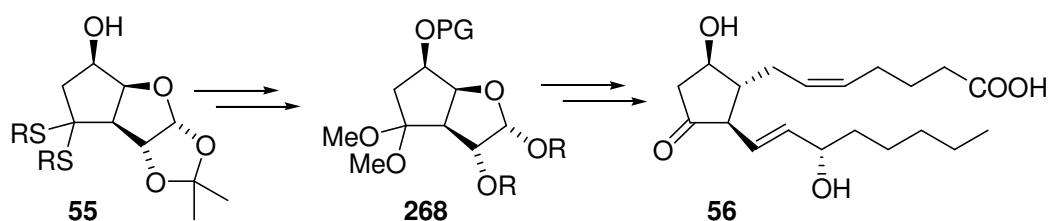


**Schema 94:** Umlagerung des Bismethylthioacetals **168**, Aufbau der kompletten  $\omega$ -Seitenkette.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Kaskadenreaktion optimiert wurde und deren Anwendbarkeit an einem komplexen Beispiel, in Form der Prostane, demonstriert werden konnte.

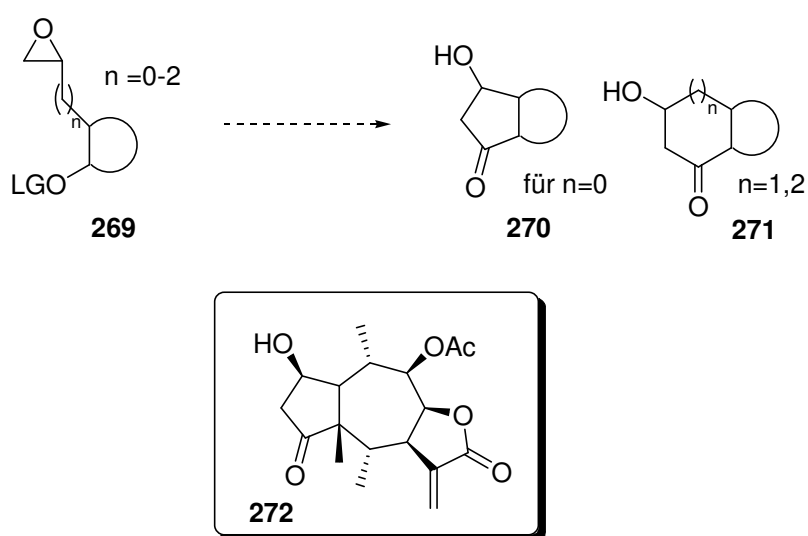
## 4.2 Ausblick

Basierend auf den in dieser Dissertation gewonnen Erkenntnissen sollte es nun möglich sein das Prostaglandin **56** zu synthetisieren. Bei dieser geringfügig modifizierten Synthesestrategie (Schema 95) spielt eine frühe Umacetalisierung zu Verbindung **268** eine Schlüsselrolle, wobei während der Erarbeitung der Festphasen-Strategie bereits gezeigt werden konnte, dass die Umacetalisierung möglich ist. Durch diesen zusätzlichen Schritt sollte die Freisetzung des Ketons unter milden Bedingungen möglich sein.



**Schema 95:** Modifizierte Synthesesequenz.

Bei der Dianion-Strategie handelt es sich um ein elegantes Konzept, welches in Zukunft weiter genutzt werden sollte. Die Synthese weiterer zyklischer Naturstoffe ist denkbar, wenn das Grundgerüst zuvor entsprechend modifiziert wird (Schema 96). Mit einem entsprechenden Baustein **269** sollte durch eine [1,4]-Brook-Umlagerung induzierte Tandemreaktion ein entsprechendes Cyclopentan-Derivat **270** oder ein Sechs- bzw. Siebenring-System **271** aufgebaut werden können. Ein möglicher Naturstoff für die Anwendung dieses Konzepts ist das Pseudoguaianolid **272**,<sup>114</sup> welches über den 1,3-Abstand der Ketofunktion zum Alkohol verfügt, der durch die Kaskadenreaktion erzeugt wird.



**Schema 96:** Weitere Anwendung der Reaktionskaskade.

### 4.3 Zusammenfassung des Bissilylketon-Projekts

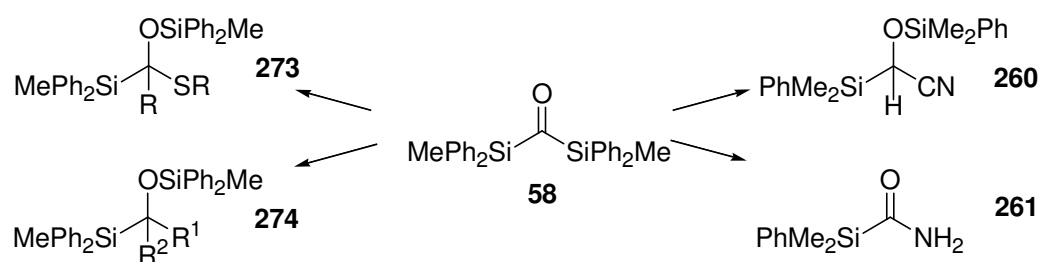
Neben der Untersuchung der Kaskadenreaktion bezüglich der Prostan-Synthese sollte das Bissilylketon **58** auf seine Anwendbarkeit als Dianion-Äquivalent untersucht werden. Es konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die angestrebte BROOK-Umlagerung mit dem Baustein **58** möglich ist.

Als entscheidender Parameter erwies sich die Fähigkeit der Nucleophile, die negative Ladung des erzeugten Carbanions stabilisieren zu können. Neben Methyllithium und Ethanthiol

<sup>114</sup> C. Zdero, F. Bohlmann, P. E. Boldt *Phytochem.* **1991**, *30*, 1585-1590.



konnten Phenyllithium und Thiophenol als vielversprechende Nucleophile identifiziert werden, da mit ihnen nicht nur die Protonierung des Carbanions, sondern auch die Alkylierung mit Allylbromid möglich war. Auf diesem Weg wurden die BROOK-Umlagerungsprodukte **273** und **274** erhalten (Schema 97).<sup>37,38</sup> Des Weiteren konnten auch Cyanid und Azid als Nucleophile verwendet werden, wobei mit TMS-CN Silylether **260** gebildet wurde. Die Reaktion von Bissilylketon **58** mit Natriumazid ergab Silylamid **261**.

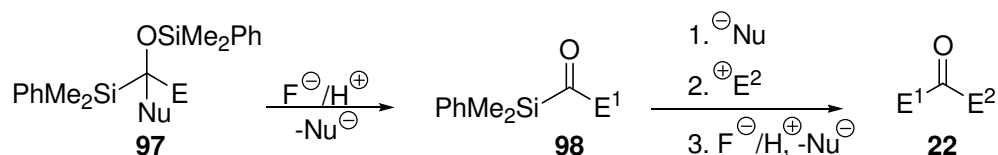


**Schema 97:** Erreichte Umlagerungen mit Bis(dimethylphenylsilyl)keton **58**.

Die während der Arbeit mit Bissilylketon **58** auftretenden Probleme in Form von Redox-Reaktionen konnten durch den analytischen bzw. theoretischen Hintergrund erklärt werden, was eine gezielte Variation der Reaktionsparameter ermöglichte.

#### 4.4 Ausblick zum Bissilylketon-Projekt

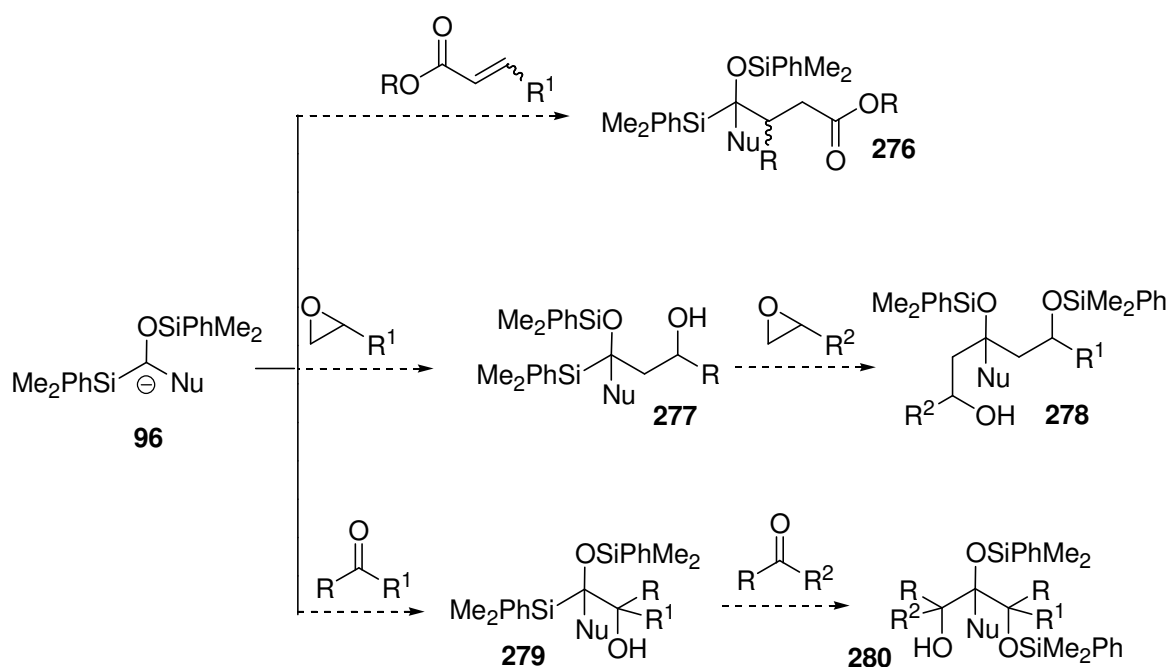
Bei den durch die BROOK-Umlagerung erzeugten Derivaten handelt es sich um Verbindungen, deren Entschützung nach dem FLEMING-Protokoll<sup>115</sup> möglich sein sollte (Schema 98). Dazu müsste durch eine Protonen- oder Fluoridquelle der Silylether **97** gespalten werden. Durch die theoretisch anschließende Eliminierung des Nucleophils würde das Acylsilan **98** erhalten werden, welches durch Wiederholung der Umlagerungssequenz in das Keton **22** umgesetzt werden könnte.



**Schema 98:** Entschützens- und Umlagerungssequenz zur Erzeugung von Keton **22**.

<sup>115</sup> I. Fleming, A. J. Lawrence, R. D. Richardson, D. S. Surry, M. C. West *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3349-3365.

Weiterhin ist es denkbar, dass das durch eine [1,2]-BROOK-Umlagerung erzeugte Anion **96** mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester in einer 1,4-Addition zu Verbindung **276** reagieren könnte (Schema 99). Die Umsetzung mit einem Epoxid würde Alkohol **277** erzeugen, der nach Deprotonierung eine erneute BROOK-Umlagerung in Form einer [1,4]-Silylwanderung eingehen könnte. Das dabei entstehende Anion könnte mit einem weiteren Epoxid zum maskierten Triol **278** reagieren. Eine analoge Sequenz ist mit Ketonen zum maskierten Triol **280** denkbar. Es ist zu betonen, dass auf diesem Weg mit Ketonen und Epoxiden unterschiedliche Funktionsgruppenabstände erzeugt werden können, wie an dem 1,3-Abstand in Verbindung **278** und dem 1,2-Abstand im maskierten Triol **280** zu erkennen ist.



**Schema 99:** Anwendungsmöglichkeiten des Formyl-Dianion-Konzepts.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien werden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen werden bei 80 °C getrocknet und mit Inertgas gespült. Zum Trocknen in der Aufarbeitung wird wasserfreies Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat verwendet. Bei wässrigen Lösungen handelt es sich um gesättigte Lösungen, sofern nicht anders angegeben.

#### 5.1.1 Säulenchromatographie

Säulenchromatographie wird mit Kieselgel der Firma Fluka (Korngröße 40-63 µm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Das verwendete Solvens ist jeweils angegeben.

#### 5.1.2 Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wird mit DC Aluminiumfolien Kieselgel 60 der Firma Merck durchgeführt. Die Indikation erfolgt mit Hilfe einer UV Lampe ( $\lambda = 254$  nm) und Kaliumpermanganat, Anisaldehyd, oder 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) Tauchreagenzien mit anschließender Wärmebehandlung.

#### 5.1.3 NMR-Spektroskopie

$^1\text{H}$ -NMR Spektren wurden an den Geräten DPX-200 DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal<sup>116</sup>. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm, die der Kopplungskonstante  $J$  in Hz. Für die Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, p = pseudo, br = breit.

$^{13}\text{C}$ -NMR Spektren werden an den Geräten DPX-200 DPX-400, AVANCE-400 und DRX-500 der Firma Bruker aufgenommen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Kalibriert wird auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal<sup>116</sup>. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in ppm. Für den Substitutionsgrad werden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär.

---

<sup>116</sup> H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

#### 5.1.4 Nummerierung der Strukturen

Die Nummerierung der Kohlenstoff- und Wasserstoffatome bei den NMR-Daten ist in der jeweiligen Struktur gekennzeichnet. Die Nummerierung der systematischen Substanznamen erfolgt entsprechend der Prioritäten.

#### 5.1.5 Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) werden mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Alternativ wird ein Micromass Q-TOF in Verbindung mit einer Waters Aquity Ultraperformance LC Anlage verwendet. Die Ionisierung erfolgt durch ESI oder APCI. Angegeben sind berechnete Masse und gefundene Masse.

#### 5.1.6 Drehwerte

Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Das Solvens ist jeweils angegeben. Die Drehwerte wurden bei 20 °C und einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium-D-Linie) bestimmt. Die verwendete Quarzglaszelle hatte eine Länge von 10 cm. Die Konzentrationen  $c$  ist in  $[\text{g} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}]$  und die Drehwerte  $\alpha$  in  $[\text{° ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}]$  angegeben.

#### 5.1.7 Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel werden entweder nach Standardvorschriften getrocknet und destilliert<sup>117</sup> oder es werden wasserfreie Lösungsmittel der Firmen Fluka oder Acros verwendet. Alle Reagenzien, deren Herstellung nicht angegeben ist, stammen von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, ABCR.

#### 5.1.8 Molecular Modeling

Molecular modeling Studien der möglichen Diastereomere von Epoxid **230** werden mit Hilfe von Macromodel (Version 7.5), dem MMFFs Kraftfeld in Verbindung mit dem „Born/Surface area“ (GB/SA) Chloroform Lösungsmittel Modell durchgeführt. Strukturen werden einer Minimierung unterzogen bevor durch Monte Carlo Suche (1000 Schritte) Konformere neuer lokaler Energien erzeugt werden.

---

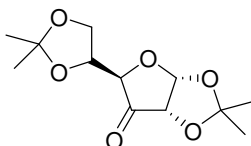
<sup>117</sup> W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth and Heinemann, Oxford 1996.

### **5.1.9 Dichte-Funktional-Berechnung**

Dichte-Funktional-Berechnungen (B3LYP 6-31G\*) werden mit Hilfe von SPARTAN 06 version 1.1.0, Wavefunction Inc., Irvine, CA 92612 durchgeführt.

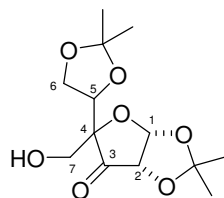
## 5.2 Darstellung der Verbindungen

### $\alpha$ -D-glucose-3-ulose **113**



Oxalylchlorid (40.5 ml, 0.47 mol, 3.0 Äq) wird in 200 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und unter Rühren auf  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Langsam wird abs. DMSO (67 ml, 0.94 mol, 6.0 Äq) zugegeben, so dass die Innentemperatur konstant bleibt. Bei tieferen Temperaturen werden die entstehenden Gase einkondensiert, was bei Erwärmung eine Explosionsgefahr darstellt. Wenn die Gasentwicklung nach der Zugabe beendet ist, wird auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  heruntergekühlt, die in 200 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (zur besseren Löslichkeit etwas DMSO zugeben) gelöste 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucose **112** (41.0 g, 0.16 mol, 1.0 Äq) tropfenweise zugegeben und für 2 h gerührt. Anschließend wird abs. Triethylamin (153 ml, 1.10 mol, 7.0 Äq) sehr langsam bei konstanter Temperatur von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen und mit EE extrahiert. Der Extrakt wird mit NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das resultierende gelbe Öl wird ohne Reinigung weiter eingesetzt.

### 5-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-dihydro-furo [2,3-*d*][1,3]dioxol-6-on **114**



Steigt die Temperatur bei der zuvor beschriebenen SWERN-Oxidation während der Terminierung mit Triethylamin zu stark an, kommt es zur Bildung des Nebenprodukts **114**. Da es sich bei der Substanz um ein Nebenprodukt handelt, wird die absolute Konfiguration an C-4 nicht bestimmt.

Ausbeute: 3.1 g, 10.8 mmol, 10 % weißer Feststoff.

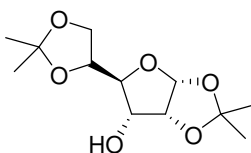
**Smp.** = 139 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.29 (PE/EE 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +89.4^\circ$  (c = 1.03, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 6.20 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.28 (dd, *J* = 7.4, 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.07 (dd, *J* = 8.9, 7.4 Hz, 1 H, 6-H), 4.02 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 1 H, 6-H'), 3.83 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.71 (dd, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1 H, 7-H'), 2.04 (bs, 1 H, OH), 1.54 (s, 3 H, Acetonid), 1.42 (s, 3 H, Acetonid), 1.40 (s, 3 H, Acetonid), 1.33 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 209.4 (q, C-3), 115.0 (q, Acetonid), 109.7 (q, Acetonid), 102.6 (t, C-1), 88.7 (q, C-4), 77.9 (t, C-2), 75.9 (t, C-5), 64.5 (s, C-6), 64.3 (s, C-7), 27.3 (p, Acetonid), 27.1 (p, Acetonid), 25.9 (p, Acetonid), 25.1 (p, Acetonid) ppm;

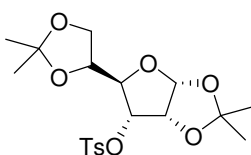
**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>Na [M+Na+Acetonitril]<sup>+</sup>: 352.1372, gefunden: 352.1377.

#### 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **115**



Die Ulose **113** (37.0 g, 143 mmol, 1.0 Äq) wird in 1.0 l eines Wasser/Ethanol Gemisches (7:3) gelöst. Bei -10 °C wird NaBH<sub>4</sub> (6.0 g, 157 mmol, 1.1 Äq) zugegeben und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Das entstandene gelbe Öl wird ohne Reinigung weiter eingesetzt.

#### 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-3-*O*-tosyloxy- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **116**



Die 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **115** (25.1 g, 97 mmol, 1.0 Äq) wird in 250 ml abs. Pyridin gelöst, mit *p*-Tosylchlorid (24.0 g, 126 mmol, 1.3 Äq) versetzt und für

72 h bei RT gerührt. In das Reaktionsgemisch werden 400 ml Eis gegeben; nachdem das Eis geschmolzen ist, wird der gebildete weiße Niederschlag abfiltriert. Die Pyridin-haltige wässrige Phase wird konzentriert, mehrmals mit Toluol aufgenommen und azeotrop eingengt. Das kristallisierende Rohprodukt wird aus Cyclohexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) umkristallisiert. Der Niederschlag der Filtration und die aus der Umkristallisation gewonnene Substanz werden vereinigt.

Ausbeute: 29.3 g, 70.7 mmol, 45 % über 3 Stufen, weißer Feststoff.

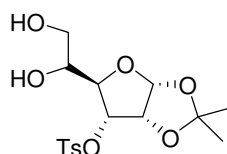
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.87 (d, *J* = 8.2, 2 H, Ts), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, Ts), 5.76 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 4.68-4.61 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.22-4.11 (m, 2 H, 5-H, 4-H), 3.93 (dd, *J* = 8.5, 6.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.78 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1 H, 6-H'), 2.45 (s, 3 H, Ts), 1.53 (s, 3 H, Acetonid), 1.32 (s, 3 H, Acetonid), 1.30 (s, 3 H, Acetonid), 1.28 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 145.2 (q, Ts), 133.2 (q, Ts), 129.6 (t, Ts), 128.3 (t, Ts), 113.6 (q, Acetonid), 109.9 (q, Acetonid), 103.8 (t, C-1), 78.0, 77.0, 76.5, 74.7, 65.2 (s, C-6), 26.7 (p, Acetonid), 26.6 (p, Acetonid), 26.1 (p, Acetonid), 25.1 (p, Acetonid), 21.7 (p, Ts) ppm;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>SN [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 432.1692, gefunden: 432.1690.

Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>31</sup>

### 1,2-*O*-Isopropyliden-3-tosyloxy- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **117**



Bei 45 °C wird die in 450 ml 50 %iger Essigsäure gelöste *allo*-Furanose **116** (29.3 g, 70.7 mmol, 1.0 Äq) für 14 h gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, die unter starkem Aufschäumen verläuft, wird der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert. Der Filterkuchen wird wiederholt mit CHCl<sub>3</sub> gewaschen und das Filtrat mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Das Rohprodukt wird aus *n*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) umkristallisiert. Diese Reinigung ist dringend erforderlich, da es im nächsten Syntheseschritt zur kompletten Tosylierung kommen kann.

Ausbeute: 21.1 g, 56.5 mmol, 72 % weißer Feststoff.

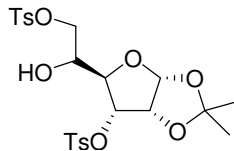


**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, Ts), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, Ts), 5.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.75 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.56 (dd, *J* = 4.2, 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.13 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.97-3.93 (m, 1 H, 5-H), 3.64-3.48 (m, 2 H, 6-H, 6-H'), 2.46 (s, 3 H, Ts), 2.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, OH), 1.88-1.81 (m, 1 H, OH), 1.53 (s, 3 H, Acetonid), 1.30 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>SN [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 392.1379, gefunden: 392.1369.

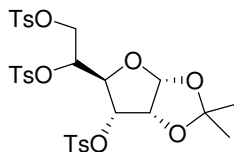
Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>31</sup>

### 1,2-*O*-Isopropyliden-3,6-di-*O*-tosyloxy- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **118**



Die Tosylierung des Diols **117** (21.1 g, 56.5 mmol, 1.0 Äq) wird mit *p*-Tosylchlorid (11.4 g, 59.3 mmol, 1.05 Äq) in 170 ml abs. Pyridin bei 0 °C vorgenommen. Nach 72 h wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

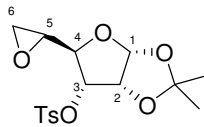
### 1,2-*O*-Isopropyliden-3,5,6-tri-*O*-tosyloxy- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **119**



Bei einem Überschuss an *p*-Tosylchlorid kommt es zu Bildung des Nebenproduktes **119**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.82-7.80 (m, 2 H, Ts), 7.72-7.69 (m, 4 H, Ts), 7.35-7.31 (m, 2 H, Ts), 5.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.83 (ddd, *J* = 7.0, 5.8, 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.57 (dd, *J* = 8.9, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.47 (dd, *J* = 4.2, 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.10 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.93 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.86 (dd, *J* = 10.9, 7.0 Hz, 1 H, 6-H'), 2.47 (s, 3 H, Ts), 2.46 (s, 3 H, Ts), 2.45 (s, 3 H, Ts), 1.41 (s, 3 H, Acetonid), 1.24 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>S<sub>3</sub>N [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 700.1556, gefunden: 700.1555.

5,6-Anhydro-1,2-*O*-isopropyliden-3-tosyloxy- $\alpha$ -D-*allo*-furanose **53**

Das Ditosylat **118** (26.9 g, 50.9 mmol, 1.0 Äq) wird in einem CHCl<sub>3</sub>/MeOH-Gemisch (1:1) gelöst und bei 0 °C mit Natriummethanolat (11.0 g, 204 mmol, 4.0 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf RT erwärmt und für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird erneut auf 0 °C abgekühlt und mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert. Es wird mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Zur Reinigung wird aus *n*-Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umkristallisiert.

Ausbeute: 10.9 g, 30.5 mmol, 39 % über 3 Stufen, weißer Feststoff

**Smp.** = 152 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.55 (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +90.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

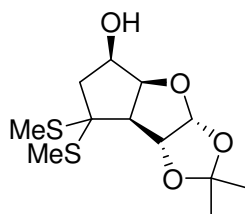
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta$  = 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ts), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ts), 5.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (dd, *J* = 4.5, 3.7 Hz, 1H, 2-H), 4.44 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.27 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1 H, 4-H), 3.12 (ddd, *J* = 4.4, 2.9, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 2.70 (dd, *J* = 4.6, 4.4 Hz, 1 H, 6-H), 2.59 (dd, *J* = 4.6, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 2.46 (s, 3 H, Ts), 1.52 (s, 3 H, Acetonid), 1.28 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta$  = 145.5 (q, Ts), 132.9 (q, Ts), 129.8 (t, Ts), 128.3 (t, Ts), 113.6 (q, Acetonid), 103.8 (t, C-1), 77.5 (q, C-4), 76.2 (t, C-2), 75.6 (t, C-3), 49.9 (t, C-5), 43.7 (s, C-6), 26.6 (p, Acetonid), 26.5 (p, Acetonid), 21.7 (p, Ts) ppm;

**HRMS (ESI)**: berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>SN [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 374.1273, gefunden: 374.1276;

**EA**: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>S (356.39) ber.: C 53.92, H 5.66; gef.: C 53.65, H 5.93.

Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>31</sup>

2,2-Dimethyl-7,7-dimethylthioacetal-hexahydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-ol **55a**

Unter Stickstoffatmosphäre wird das (Bis-methylsulfanyl-methyl)-trimethylsilan (4.40 g, 24.4 mmol, 1.4 Äq) in 75 ml abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird langsam *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 9.8 ml, 24.4 mmol, 1.4 Äq) zugegeben. Über einen Zeitraum von 2 h wird auf 0 °C erwärmt und für eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Die blassgelbe Lösung des Anions wird erneut auf -78 °C abgekühlt und das in 50 ml abs. THF gelöste Epoxyalkyl-*p*-tosylat **53** (6.21 g, 17.4 mmol, 1.0 Äq) wird mittels einer Spritzenpumpe langsam zugetropft. Sofort verfärbt sich das Reaktionsgemisch intensiv orange-gelb. Für 12 h wird bei 0 °C gerührt, in dieser Zeit erfolgt ein Farbumschlag ins Grüne. Anschließend wird weitere 3 h bei RT gerührt, die Farbe wechselt ins Orange, was ein Indiz für die komplette Umsetzung des Epoxids **53** ist. Der Ansatz wird erneut auf 0 °C abgekühlt, in kleinen Portionen wird TBAF (6.31 g, 20.0 mmol, 1.15 Äq) als Feststoff zugegeben, um den entstandenen Silylether zu spalten. Bei diesem Vorgang erfolgt spontane intensive Orangefärbung. Nach Erwärmen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether und Wasser versetzt und für weitere 30 min gerührt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die organische Phase jeweils einmal mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeeengt und die säulen-chromatographische Reinigung erfolgt mit PE/EE 5:1 zu 2:1.

Ausbeute: 4.23 g, 14.5 mmol, 83 % weißer Feststoff.

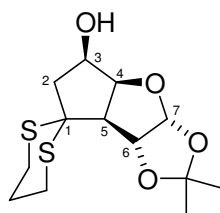
**Smp.** = 110 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.33 (PE/EE 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +46.7° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.80 (dd, *J* = 5.3, 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.42 (dddd, *J* = 10.6, 6.0, 4.7, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.72 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.32 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.29 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, OH), 2.10 (s, 3 H, SMe), 2.05 (s, 3 H, SMe), 1.71 (dd, *J* = 13.0, 10.6 Hz, 1 H, 2-H'), 1.52 (s, 3 H, Acetonid), 1.37 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 112.3 (q, Acetonid), 106.5 (t, C-7), 85.3 (t, C-6), 83.9 (t, C-4), 72.2 (t, C-3), 62.2 (q, C-1), 58.4 (t, C-5), 43.7 (s, C-2), 27.6 (p, Acetonid), 27.0 (p, Acetonid), 13.0 (p, SMe), 12.9 (p, SMe), ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 315.0701, gefunden: 315.0696.

Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>31</sup>

7,7-Dithian-hexahydrocyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-ol **55b**

Die Silizium-induzierte Reaktionskaskade erfolgt analog zu der oben aufgeführten Versuchsvorschrift. Die Reagenzien [1,3]Dithian-2-yl-trimethylsilan (1.35 ml, 7.30 mmol, 1.3 Äq) und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 2.7 ml, 6.7 mmol, 1.2 Äq) werden mit dem Epoxyalkyl-*p*-tosylat **53** (2.00 g, 5.61 mmol, 1.0 Äq) umgesetzt; nach Hydrolyse mit TBAF (2.0 g, 6.45 mmol, 1.15 Äq) wird Dithian **55b** erhalten.

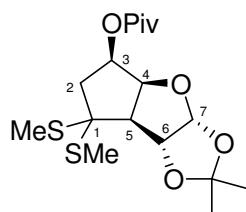
Ausbeute: 1.30 g, 4.26 mmol 76 % weißer Feststoff.

**Smp.** = 112 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.20 (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +24.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.83 (dd, *J* = 5.3, 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.39 (dddd, *J* = 10.6, 10.5, 6.1, 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.96-2.79 (m, 4H, Dithian), 2.52 (dd, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, OH), 2.12-1.95 (m, 2 H, Dithian), 1.85 (dd, *J* = 13.0, 10.5 Hz, 1 H, 2-H'), 1.53 (s, 3 H, Acetonid), 1.37 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 112.3 (q, Acetonid), 106.5 (t, C-7), 85.3 (t, C-6), 83.9 (t, C-4), 71.8 (t, C-3), 59.3 (t, C-5), 51.2 (q, C-1), 46.5 (s, C-2), 28.2 (s, Dithian), 28.0 (s, Dithian), 27.6 (p, Acetonid), 27.0 (p, Acetonid), 24.8 (s, Dithian) ppm;

**HRMS (ESI-LCT)**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na+Acetonitril]<sup>+</sup>: 368.0966, gefunden: 368.0965.

2,2-dimethyl-7,7-dimethylthioacetal-hexahydro-cyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl-pivalinsäureester **139a**

Bei 0 °C wird der in 40 ml abs. Pyridin gelöste Alkohol **55a** (5.12 g, 17.4 mmol, 1.0 Äq) mit Pivaloylchlorid (2.6 ml, 20.9 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Nach 16 h wird das Reaktionsgemisch konzentriert, mit EE aufgenommen, mit NaCl-Lösung extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 6.55 g, 17.4 mmol, quantitativ, weißer Feststoff.

**Smp.** = 98 °C, **R<sub>f</sub>** = 0.83 (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +51.2^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

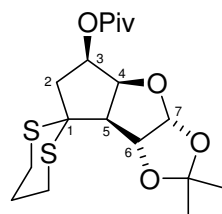
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, 7-H), 5.21 (ddd, *J* = 10.8, 6.4, 4.7 Hz, 1H, 3-H), 5.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.96 (dd, *J* = 5.3, 4.7 Hz, 1H, 4-H), 2.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.35 (dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.12 (s, 3 H, SMe), 2.07 (s, 3 H, SMe), 1.95 (dd, *J* = 12.9, 10.8 Hz, 1 H, 2-H'), 1.49 (s, 3 H, Acetonid), 1.34 (s, 3 H, Acetonid), 1.21 (s, 9 H, Piv) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 178.0 (q, Piv), 112.2 (q, Acetonid), 106.9 (t, C-7), 84.5 (t, C-6), 81.7 (t, C-4), 72.8 (t, C-3), 61.1 (q, C-1), 59.0 (t, C-5), 40.2 (s, C-2), 38.7 (q, Piv), 27.5 (p, Acetonid), 27.1 (p, Piv), 27.0 (p, Acetonid), 13.0 (s, SMe), 12.9 (s, SMe) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 376.1378, gefunden: 376.1376.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>31</sup>

7,7-Dithian-hexahydro-cyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl-pivalinsäureester **139b**



Die Veresterung erfolgt analog zu der oben aufgeführten Versuchsvorschrift. Der Alkohol **55b** (7.0 g, 23.0 mmol, 1.0 Äq) wird mit Pivaloylchlorid (3.4 ml, 27.6 mmol, 1.2 Äq) umgesetzt und der Ester **139b** erhalten.

Ausbeute: 8.93 g, 23.0 mmol, quantitativ, weißer Feststoff.

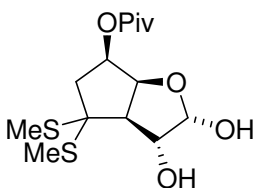
**Smp.** = 151 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.46 (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +50.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, 7-H), 5.15 (ddd, *J* = 10.9, 6.4, 4.8 Hz, 1H, 3-H), 5.04 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.00 (dd, *J* = 5.3, 4.8 Hz, 1H, 4-H), 3.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.00-2.80 (m, 4 H, Dithian), 2.57 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.09 (dd, *J* = 13.0, 10.9 Hz, 1 H, 2-H'), 2.08-1.95 (m, 2 H, Dithian), 1.52 (s, 3 H, Acetonid), 1.36 (s, 3 H, Acetonid), 1.21 (s, 9 H, Piv) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 178.0 (q, Piv), 112.3 (q, Acetonid), 106.9 (t, C-7), 84.7 (t, C-6), 81.7 (t, C-4), 72.6 (t, C-3), 59.9 (t, C-5), 51.0 (q, C-1), 42.9 (s, C-2), 38.7 (q, Piv), 28.2 (s, Dithian), 28.1 (s, Dithian), 27.6 (p, Acetonid), 27.1 (p, Piv), 27.0 (p, Acetonid), 24.8 (s, Dithian) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 388.1378 [M]<sup>+</sup>, gefunden: 388.1376.

2,3-Dihydroxy-4,4-dimethylthioacetal-hexahydro-cyclopenta[*b*]furan-6-yl-pivalinsäure-ester **140**



Das Acetonid **139a** (2.17 g, 5.76 mmol, 1.0 Äq) und PPTS (145.1 mg, 0.58 mmol, 0.1 Äq) werden in 160 ml einer Mischung aus 1-Propanol/Wasser (3:1) gegeben. Die Substanz löst sich erst beim Erwärmen komplett. Das Reaktionsgemisch wird auf 94 °C erhitzt und für 96 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf RT abgekühlt und einer komplexen wässrigen Aufarbeitung unterzogen, da es bei unvollständiger PPTS Abtrennung zu Zersetzungsprozessen kommt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml EE verdünnt und mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser, Phosphat-Puffer (pH 7) und NaCl-Lösung extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1.74 g, 5.18 mmol, 90 % farbloses, zähes Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (PE/EE 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +86.9^\circ$  (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 7-H), 5.19 (ddd, *J* = 10.2, 6.5, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.95 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.41 (ddd, *J* = 9.1, 6.6, 4.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.42 (bs, 1 H, 7-OH), 2.65 (dd, *J* = 6.6, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.49 (d,

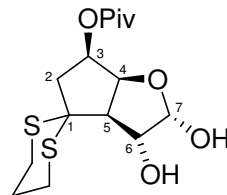
1 H,  $J = 9.1$  Hz, 6-OH), 2.36 (dd,  $J = 13.3, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H), 2.19 (s, 3 H, SMe), 2.08 (s, 3 H, SMe), 1.91 (dd,  $J = 13.3, 10.2$  Hz, 1 H, 2-H'), 1.19 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.1$  (q, Piv), 97.0 (t, C-7), 78.8 (t, C-4), 75.9 (t, C-6), 72.5 (t, C-3), 62.5 (q, C-1), 58.6 (t, C-5), 38.9 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 27.2 (p, Piv), 12.4 (s, SMe), 12.2 (s, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 359.0963, gefunden: 359.0972.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>31</sup>

### 2,3-Dihydroxy-4,4-dithian-hexahydro-cyclopenta[*b*]furan-6-yl-pivalinsäureester **141**



Zum in 120 ml Acetonitril gelösten Acetonid **139b** (3.5 g, 9.25 mmol, 1.0 Äq) werden 20 ml Wasser mit katalytischen Mengen Salzsäure (0.5 ml, 2 M, 1.0 mmol, 1.1 Äq) zugegeben. Anschließend wird für 60 h auf 45 °C erhitzt. Die Lösung wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) und NaCl-Lösung extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung PE/EE 4:1 zu 1:1 liefert das Diol **141**.

Ausbeute: 2.93 g, 8.42 mmol, 91 % hellgelbes Öl.

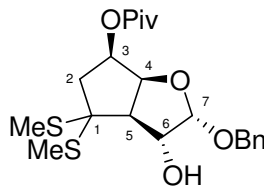
$R_f = 0.34$  (PE/EE 1:3);  $[\alpha]_D^{20} = +83.0^\circ$  ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.35$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H, 7-H), 5.11 (ddd,  $J = 10.4, 6.6, 6.4$  Hz, 1 H, 3-H), 4.98 (dd,  $J = 6.7, 6.4$  Hz, 1 H, 4-H), 4.23 (dd,  $J = 6.6, 4.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.54 (bs, 1 H, 7-OH), 3.29-3.25 (m, 1 H, Dithian), 3.24 (dd,  $J = 6.7, 6.6$  Hz, 1 H, 5-H), 3.04-2.96 (m, 1 H, Dithian), 2.86-2.80 (m, 1 H, Dithian), 2.74-2.68 (m, 1 H, Dithian), 2.60 (bs, 1 H, 6-OH), 2.44 (dd,  $J = 13.5, 6.6$  Hz, 1 H, 2-H), 2.15-2.08 (m, 1 H, Dithian), 2.04 (dd,  $J = 13.5, 10.4$  Hz, 1 H, 2-H') 1.99-1.89 (m, 1 H, Dithian), 1.19 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.1$  (q, Piv), 97.1 (t, C-7), 78.8 (t, C-4), 76.5 (t, C-6), 72.1 (t, C-3), 58.9 (t, C-5), 52.1 (q, C-1), 41.9 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 27.9 (s, Dithian), 27.7 (s, Dithian), 27.1 (p, Piv), 24.9 (s, Dithian) ppm;

**HRMS (ESI-LCT)**: berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{NaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ : 412.1228, gefunden: 412.1232.

2-Benzyloxy-3-hydroxy-4,4-dimethylthioacetal-hexahydro-cyclopenta[*b*]furan-6-yl-pivalinsäureester **150**



Diol **140** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq) wird in 20 ml Toluol gelöst, Dibutylzinnoxid (111 mg, 0.45 mmol, 3.0 Äq) zugegeben und für 16 h am Wasserabscheider refluxiert. Anschließend wird im Vakuum eingengt und in DMF aufgenommen. Bei  $-15$  °C wird CsF (22.8 mg, 0.150 mmol, 1.0 Äq), Benzylbromid (38  $\mu\text{l}$ , 0.15 mmol, 1.0 Äq) und TBAI (82.3 mg, 0.223 mmol, 1.5 Äq) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Lösung wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit Cyclohexan/EE 10:1.

Ausbeute: 26.7 mg, 63  $\mu\text{mol}$ , 42 % farbloses Öl

$R_f = 0.27$  (Cyclohexan/EE 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = +30.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.41$ -7.28 (m, 5 H, Bn), 5.24 (ddd,  $J = 10.4, 6.5, 6.3$  Hz, 1 H, 3-H), 5.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H, 7-H), 4.86 (dd,  $J = 6.6, 6.3$  Hz, 1 H, 4-H), 4.76 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H, Bn), 4.51 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H, Bn), 4.45 (ddd,  $J = 10.3, 6.9, 4.4$  Hz, 1 H, 6-H), 2.57 (dd,  $J = 6.9, 6.6$  Hz, 1 H, 5-H), 2.48 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, 6-OH), 2.32 (dd,  $J = 13.3, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H), 2.18 (s, 3 H, SMe), 2.07 (s, 3 H, SMe), 1.92 (dd,  $J = 13.3, 10.4$  Hz, 1 H, 2-H), 1.21 (s, 9 H, Piv) ppm;

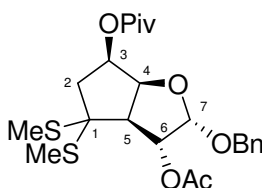
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.0$  (q, Piv), 137.1 (q, Bn), 128.5 (t, Bn), 128.2 (t, Bn), 127.9 (t, Bn), 101.1 (t, C-7), 78.7 (t, C-4), 76.1 (t, C-6), 72.3 (t, C-3), 69.1



(s, Bn), 62.8 (q, C-1), 59.2 (t, C-5), 38.6 (q, Piv), 38.5 (s, C-2), 27.2 (p, Piv), 12.3 (p, SMe), 12.2 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF):** berechnet für  $C_{21}H_{30}O_5NaS_2 [M+Na]^+$ : 449.1432, gefunden: 449.1432.

3-Acetoxy-2-benzyloxy-4,4-dimethylthioacetal-hexahydro-cyclopenta[*b*]furan-6-yl-pivalinsäureester **151**



Der Alkohol **150** (19.6 mg, 46  $\mu$ mol, 1.0  $\ddot{A}$ q) wird in 4 ml abs. Pyridin gelöst. Es wird bei RT Essigsäureanhydrid (9  $\mu$ l, 92  $\mu$ mol, 2.0  $\ddot{A}$ q) zugegeben und für 20 h gerührt. Im Folgenden wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und mit Phosphat-Puffer (pH 7) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, eingeengt und in EE aufgenommen. Diese Lösung wird mit  $CuSO_4$ - und  $NaCl$ -Lösung extrahiert, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute: 21.6 mg, quantitativ, farbloses Öl.

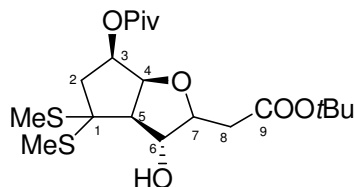
$R_f = 0.23$  (Cyclohexan/EE 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = +144.8^\circ$  (c = 0.5,  $CHCl_3$ );

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.38$ -7.20 (m, 5 H, Bn), 5.32 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H, 7-H), 5.25 (ddd,  $J = 10.4, 6.5, 6.4$  Hz, 1 H, 3-H), 5.03 (dd,  $J = 7.9, 4.3$  Hz, 1 H, 6-H), 4.86 (dd,  $J = 7.2, 6.4$  Hz, 1 H, 4-H), 4.68 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, Bn), 4.43 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H, Bn), 2.99 (dd,  $J = 7.9, 7.2$  Hz, 1 H, 5-H), 2.33 (dd,  $J = 13.3, 6.5$  Hz, 1H, 2-H), 2.08 (s, 3 H, Me), 2.07 (s, 3 H, Me), 2.06 (s, 3 H, Me), 1.97 (dd,  $J = 13.3, 10.4$  Hz, 1-H, 2-H), 1.21 (s, 9 H, Piv) ppm;

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CHCl_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.0$  (q, Piv), 170.1 (q, Ac) 137.5 (q, Bn), 128.3 (t, Bn), 127.8 (t, Bn), 127.7 (t, Bn), 100.1 (t, C-7), 77.3 (t, C-4), 76.8 (t, C-6), 72.2 (t, C-3), 69.3 (s, Bn), 62.6 (q, C-1), 54.8 (t, C-5), 38.7 (q, Piv), 38.5 (s, C-2), 27.2 (p, Piv), 20.6 (p, Ac) 12.3 (p, SMe), 12.1 (p, SMe) ppm;

**HRMS (EI):** berechnet für  $C_{23}H_{32}O_6S_2 [M]^+$ : 468.1640, gefunden: 468.1621.

2-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-3-hydroxy-4,4-dimethylthioacetal-hexahydro-cyclopenta[*b*]furan-6-yl pivalinsäureester **158**



Das Diol **140** (118.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq) und das WITTIG-Reagenz (*tert*-Butoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran (396.0 mg, 1.05 mmol, 3.0 Äq) werden in 5 ml abs. Dioxan gelöst und für 4 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf Kieselgel immobilisiert und säulenchromatographisch mit Toluol/MeOH 50:1 gereinigt.

Ausbeute: 19.3 mg; 40 µmol; 13 % farbloses Öl.

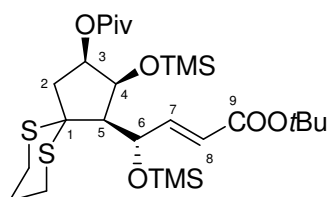
$R_f = 0.81$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +74.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.21$  (ddd,  $J = 10.0, 6.9, 6.7$  Hz, 1 H, 3-H), 4.86 (dd,  $J = 6.7, 6.5$  Hz, 1 H, 4-H), 4.69 (ddd,  $J = 5.5, 4.9, 2.7$  Hz, 1 H, 6-H), 4.18 (ddd,  $J = 8.9, 4.9, 4.8$  Hz, 1 H, 7-H), 2.79 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, OH), 2.72 (dd,  $J = 6.5, 2.7$  Hz, 1 H, 5-H), 2.66 (dd,  $J = 15.2, 8.9$  Hz, 1 H, 8-H), 2.55 (dd,  $J = 15.2, 4.8$  Hz, 1 H, 8-H'), 2.44 (dd,  $J = 13.6, 6.9$  Hz, 1 H, 2-H), 2.16 (s, 3 H, SMe), 2.06 (s, 3 H, SMe), 1.87 (dd,  $J = 13.6, 10.0$  Hz, 1 H, 2-H'), 1.45 (s, 9 H, *t*Bu), 1.20 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 177.8$  (q, Piv), 171.2 (C-9), 81.4 (q, *t*Bu), 79.9 (t, C-7), 79.2 (t, C-4), 76.2 (t, C-6), 73.3 (t, C-3), 62.4 (q, C-1), 61.8 (t, C-5), 40.8 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 36.1 (s, C-8), 28.0 (p, *t*Bu), 27.2 (p, Piv), 12.5 (p, SMe), 12.4 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-LCT)**: berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{NaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 457.1695, gefunden: 457.1697.

4-[2-trimethylsilyloxy-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-1-yl]-4-trimethylsilyloxy-but-2-en säure *tert*-butyl-3-pivalinsäureester **160**



Halbacetal **141** (260.9 mg, 0.75 mmol, 1.0 Äq) wird in 20 ml Chloroform gelöst, mit dem Wittig-Baustein (*tert*-Butoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (1.69 g, 4.49 mmol, 6.0 Äq) versetzt und für 16 h bei 50 °C gerührt. Dazu wird das Reaktionsgemisch auf -78 °C abgekühlt, Lutidin (1.7 ml, 15.0 mmol, 20 Äq) und TMS-Triflat (1.45 ml, 7.49 mmol, 10 Äq) zugetropft und für 15 min gerührt. Anschließend wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, mit NaCl-Lösung extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (PE:EE 20:1 mit 3 % Triethylamin).

Ausbeute: 247.6 mg, 0.42 mmol, 56 % weißer Feststoff.

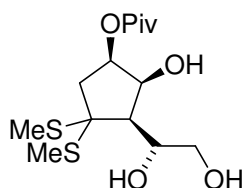
**Smp.** = 107 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.50 (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +31.2^\circ$  (c = 0.65, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 6.94 (dd, *J* = 15.6, 5.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.00 (dd, *J* = 15.6, 1.0 Hz, 1 H, 8-H), 4.91 (ddd, *J* = 10.9, 7.6, 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.75 (ddd, *J* = 8.6, 5.7, 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.25 (dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.16 (ddd, *J* = 14.4, 12.0, 2.7 Hz, 1 H, Dithian), 3.08 (dd, *J* = 12.3, 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.01 (ddd, *J* = 14.4, 12.0, 2.7 Hz, 1 H, Dithian), 2.80 (ddd, *J* = 14.2, 3.9, 3.9 Hz, 1 H, Dithian), 2.71 (ddd, *J* = 14.2, 3.9, 3.9 Hz, 1 H, Dithian), 2.65 (dd, *J* = 12.3, 10.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.10-2.03 (m, 1 H, Dithian), 1.97-1.86 (m, 1 H, Dithian), 1.91 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1 H, 5-H), 1.48 (s, 9 H, *t*Bu), 1.21 (s, 9 H, Piv), 0.21 (s, 9 H, TMS), 0.17 (s, 9 H, TMS) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 178.3 (q, Piv), 165.6 (q, C-9), 148.0 (t, C-7), 123.8 (t, C-8), 80.3 (q, *t*Bu), 74.7 (t, C-3/C-4), 74.6 (t, C-3/C-4), 69.4 (t, C-6), 61.4 (t, C-5), 53.3 (q, C-1), 46.6 (s, C-2), 38.8 (q, Piv), 30.1 (s, Dithian), 28.1 (p, *t*Bu), 27.8 (s, Dithian), 27.3 (p, Piv), 25.6 (s, Dithian), 1.0 (p, TMS), 0.7 (p, TMS) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 590.2587 gefunden: 590.2584.

3-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-2-hydroxy-4,4-dimethylthioacetal-cyclopentyl-pivalinsäureester **161**



Das Diol **140** (100.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq) wird in 5 ml abs. 1,2-Dichlorethan gelöst und mit *t*BuNH<sub>2</sub>\*BH<sub>3</sub> (103.4 mg, 1.19 mmol, 4.0 Äq) versetzt und für 12 h refluxiert. Das

Reaktionsgemisch wird auf 0 °C abgekühlt und mit verd. HCl auf pH 4 eingestellt, bis keine Gasentwicklung mehr erfolgt. Anschließend wird die organische Phase mit NaHCO<sub>3</sub>- und zweimal mit NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen werden noch zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch mit PE/EE 5:1 zu 1:1 gereinigt.

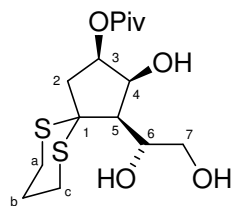
Ausbeute: 71.0 mg, 0.210 mmol, 71 % farbloses zähes Öl.

$R_f = 0.25$  (PE/EE 1:2);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 5.06$  (ddd,  $J = 8.0, 7.9, 4.6$  Hz, 1 H, 3-H), 4.37-4.31 (m, 1 H, 6-H), 4.25 (ddd,  $J = 8.9, 4.6, 4.4$  Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (dd, 11.3, 3.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.70 (ddd,  $J = 11.3, 4.8$  Hz, 1 H, 7-H'), 3.35 (bs, 1 H, C6-OH), 2.55 (dd,  $J = 14.4, 7.9$  Hz, 1 H, 2-H), 2.45 (bs, 1 H, OH), 2.38 (dd,  $J = 14.4, 8.0$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.38-2.32 (m, 1 H, 5-H), 2.28 (s, 3 H, SMe), 2.17 (s, 3 H, SMe), 1.22 (s, 9 H, Piv) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten überein.<sup>32</sup>

#### 4-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-3-hydroxy-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-2-yl-pivalinsäureester **162**



Das Triol **162** wird entsprechend der zuvor angegebenen Vorschrift hergestellt. Halbactal **141** (390 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äq) wird mit *t*BuNH<sub>2</sub>\*BH<sub>3</sub> (292 mg, 3.36 mmol, 3.0 Äq) reduziert.

Ausbeute: 298 mg, 0.85 mmol, 76 % farbloses, zähes Öl.

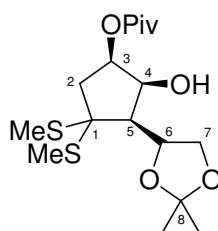
$R_f = 0.23$  (PE/EE 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +13.3^\circ$  (c = 1.0, MeOH);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 5.06$  (ddd,  $J = 8.7, 8.7, 3.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.46-4.41 (m, 1 H, 6-H), 4.36 (dd,  $J = 8.7, 4.3$  Hz, 1 H, 4-H), 3.90 (ddd, 11.3, 3.8, 3.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.70 (ddd,  $J = 11.3, 5.6, 5.6$  Hz, 1 H, 7-H'), 3.24-3.07 (m, 4 H, 6-OH, H-2, Dithian), 2.88-2.75 (m, 2 H Dithian, 1 H, H-2'), 2.41 (bs, 1 H, 7-OH), 2.22-2.14 (m, 3 H 4-OH, Dithian, H-5), 2.0-1.88 (m, 1 H, Dithian), 1.21 (s, 9 H, Piv) ppm;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 177.6$  (q, Piv), 74.1 (t, C-3), 73.0 (t, C-4), 68.8 (t, C-6), 64.7 (s, C-7), 56.7 (t, C-5), 53.7 (q, C-1), 47.2 (s, C-2), 38.8 (q, Piv), 30.0 (s, Dithian), 27.4 (s, Dithian), 27.1 (p, Piv), 25.4 (s, Dithian) ppm;

**HRMS (ESI-LCT)**: berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{NaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ : 414.1385, gefunden: 414.1386.

3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2-hydroxy-4,4-dimethylthioacetal-cyclopentyl-pivalinsäureester **163**



Das Triol **161** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq) wird in 3 ml Dimethoxypropan gelöst, mit PPTS (25.0 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq) versetzt und für 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether versetzt und mit  $\text{NaHCO}_3$  wässrig aufgearbeitet. Nach Trocknung und Einengung wird mit PE/EE (10:1) säulenchromatisch gereinigt, das Kieselgel wird mit Triethylamin behandelt.

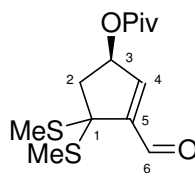
Ausbeute 14.8 mg 40  $\mu\text{mol}$ , 26 % farbloses Öl.

$R_f = 0.55$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +15.5^\circ$  ( $c = 0.41$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$  ppm):  $\delta = 5.04$  (ddd,  $J = 7.8, 7.5, 5.0$  Hz, 1 H, 3-H), 4.66 (ddd,  $J = 9.5, 7.9, 5.6$  Hz, 1 H, 6-H), 4.26 (dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 1 H, 7-H), 3.90 (ddd,  $J = 7.9, 5.1, 5.0$  Hz, 1 H, 4-H), 3.47 (dd,  $J = 8.0, 7.9$  Hz, 1 H, 7-H'), 2.38 (dd,  $J = 14.3, 7.8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.30 (dd,  $J = 14.3, 7.5$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, C4-OH), 2.03 (s, 3 H, SMe), 2.00 (dd,  $J = 9.5, 5.1$  Hz, 1 H, 5-H), 1.94 (s, 3 H, SMe), 1.41 (s, 3 H, Acetonid), 1.32 (s, 3 H, Acetonid), 1.16 (s, 9 H, Piv) ppm;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$  ppm):  $\delta = 176.9$  (q, Piv), 109.1 (q, Acetonid), 74.33 (t, C-4/6), 74.29 (t, C-4/6), 73.1 (t, C-3), 68.9 (s, C-7), 63.9 (q, C-1), 58.9 (t, C-5), 45.5 (s, C-2), 38.7 (q, Piv), 27, 2 (p, Piv), 27.1 (p, Acetonid), 26.0 (p, Acetonid), 14.1 (p, SMe), 13.1 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{NaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{Acetonitril}]^+$ : 442.1698, gefunden: 442.1689.

3-Formyl-4,4-dimethylthioacetal-cyclopent-2-enyl-pivalinsäureester **168**

Das bei 0 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöste Diol **140** (114.2 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq) wird mit NaHCO<sub>3</sub> (285.1 mg, 3.39 mmol, 10.0 Äq) und anschließend mit Natriumperiodat (43 %ig auf Kieselgel immobilisiert, 1.01 g, 2.03 mmol, 6.0 Äq), versetzt. Nach 20 min wird die Suspension langsam auf RT erwärmt. Nach 1 h wird das immobilisierte Reagenz abfiltriert und endotherm im Vakuum eingengt. Der entstandene α,β-ungesättigte Aldehyd **168** ist instabil und muss direkt weiter umgesetzt werden.

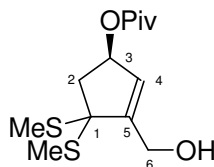
Ausbeute: 88.1 mg, 0.31 mmol, 90 % hellgelbes Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.79 (Cyclohexan/EE 2:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 7.16 ppm): δ = 9.57 (s, 1 H, 6-H), 6.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.52 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.74 (dd, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.21 (dd, *J* = 15.0, 4.9 Hz, 1 H, 2-H'), 1.84 (s, 3 H, SMe), 1.77 (s, 3 H, SMe), 1.09 (s, 9 H, Piv) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> = 128.0 ppm): δ = 187.6 (t, C-6), 177.1 (q, Piv), 148.6 (q, C-5), 142.4 (t, C-4), 75.2 (t, C-3), 62.6 (q, C-1), 47.4 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 27.1 (p, Piv), 13.9 (p, SMe), 13.5 (p, SMe) ppm;

**HRMS** (ESI und EI nicht möglich), berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 288.0854, Fragmentierung: 241 (M-SMe), 227, 185, 139, 111, 57.

3-Hydroxymethyl-4,4-dimethylthioacetal-cyclopent-2-enyl-pivalinsäureester **169**

Der α,β-ungesättigte Aldehyd **168** (86.5 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq) wird in 15 ml Eisessig gelöst und bei RT mit Natriumcyanoborhydrid (18.7 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Nach

30 min wird die Reaktion durch die Zugabe von verdünnter Salzsäure beendet. Die Reaktion wird durch jeweils einmaliges Waschen mit  $\text{NaHCO}_3$ -, Phosphat-Puffer (pH 7) und  $\text{NaCl}$ -Lösung aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung mit Cyclohexan/EE 10:1 gibt Allylalkohol **169**.

Ausbeute: 43.6 mg, 0.15 mmol, 51 % farbloses Öl.

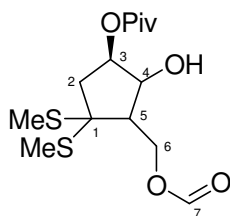
$R_f = 0.31$  (Cyclohexan/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +60.0^\circ$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 6.00$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 4-H), 5.61 (ddd,  $J = 7.7, 3.6, 1.6$  Hz, 1 H, 3-H), 4.38 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2 H, 6-H) 3.04 (dd,  $J = 15.6, 7.7$  Hz, 1 H, 2-H), 2.35 (dd,  $J = 15.6, 3.6$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.12 (s, 3 H, SMe), 2.10 (s, 3 H, SMe), 1.19 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.2$  (q, Piv), 149.3 (q, C-5), 127.6 (t, C-4), 75.7 (t, C-3), 64.8 (q, C-1), 59.3 (s, C-6), 46.3 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 27.1 (p, Piv), 14.0 (p, SMe), 13.6 (p, SMe) ppm;

**HRMS** (ESI und EI nicht möglich), berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$   $[\text{M}]^+$ : 290.1010, Fragmentierung: 243 (M-SMe), 188, 159, 141, 113, 67, 57.

### 3-Formyloxymethyl-2-hydroxy-4,4-dimethylthioacetal-cyclopentyl-pivalinsäureester **170**



Substanz **170** wird bei der zuvor beschriebenen Reduktion als Nebenprodukt erhalten.

Ausbeute: 8.1 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 8 % farbloses Öl.

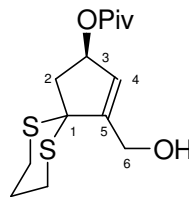
$R_f = 0.29$  (Cyclohexan/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 8.06$  (s, 1 H, 7-H), 5.13 (ddd,  $J = 7.8, 7.4, 4.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.60 (dd,  $J = 10.7, 9.0$  Hz, 1 H, 6-H), 4.48 (dd,  $J = 10.7, 5.0$  Hz, 1 H, 6-H'), 4.46 (d,  $J = 6.4, 4.9$  Hz, 1 H, 4-H), 2.57 (dd,  $J = 9.0, 5.0$  Hz, 1 H, 5-H), 2.54 (dd,  $J = 14.3, 7.8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.39 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H, OH), 2.32 (dd,  $J = 14.3, 7.4$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.14 (s, 3 H, SMe), 2.13 (s, 3 H, SMe), 1.22 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 177.8$  (q, Piv), 160.8 (t, C-7), 73.0 (t, C-3), 72.4 (t, C-4), 61.4 (q, C-1), 60.3 (s, C-6), 53.4 (t, C-5), 43.8 (s, C-2), 38.8 (q, Piv), 27.1 (p, Piv), 13.8 (p, SMe), 13.3 (p, SMe) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 336.1065, gefunden: 336.1064.

#### 4-Hydroxymethyl-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-3-en-2-yl-pivalinsäureester **173**



Halbacetal **141** (25.0 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq) wird in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, auf  $-15$  °C abgekühlt und mit Natriumhydrogencarbonat (66.3 mg, 0.789 mmol, 11 Äq) und Bleitetraacetat (57.3 mg, 0.13 mmol, 1.8 Äq) versetzt. Anschließend wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann für 10 min auf RT erwärmt. Durch Filtration über Kieselgur werden zügig die verbleibenden ungelösten Salze abfiltriert. Im Anschluss wird sofort mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, wobei eine tiefbraune Suspension entsteht. Die wässrige Phase wird schnellstens zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden daraufhin mit NaCl-Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Dieses wird in abs. THF gelöst und bei  $0$  °C mit Lithiumaluminotri-*tert.*-butoxyhydrid (64.1 mg, 0.25 mmol, 3.5 Äq) versetzt und dann für 30 min auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lösung gestoppt. Es wird für 4 h kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingeengt und das Produkt säulenchromatographisch mit PE/EE 30:1 zu 2:1 über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 9.8 mg, 32  $\mu\text{mol}$ , 45 % hellgelbes Öl.

$R_f = 0.24$  (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +66.7^\circ$  ( $c = 0.86$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.98$  (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, 4-H), 5.65 (ddd,  $J = 7.0, 4.6, 1.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H, 6-H) 3.36 (dd,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 1 H, 2-H), 3.16-3.02 (m, 2 H, Dithian), 2.88-2.81 (m, 2 H, Dithian) 2.56 (dd,  $J = 13.9,$

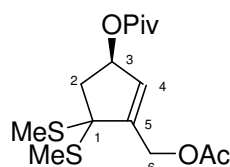


4.6 Hz, 1 H, 2-H'), 2.17-2.09 (m, 1 H, Dithian), 1.94 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1 H, OH), 1.91-1.83 (m, 1 H, Dithian), 1.19 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.4$  (q, Piv), 150.8 (q, C-5), 128.1 (t, C-4), 76.6 (t, C-3), 59.6 (s, C-6), 58.9 (q, C-1), 50.6 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 28.7 (s, Dithian), 27.9 (s, Dithian), 27.1 (p, Piv), 24.3 (s, Dithian) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$   $[\text{M}]^+$ : 302.1010, gefunden: 302.1011.

### 3-Acetoxymethyl-4,4-dimethylthioacetal-cyclopent-2-enyl-pivalinsäure ester **174**



Bei RT wird der in 2 ml Pyridin gelöste Allylkohol **169** (80.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq) vorgelegt, das Essigsäureanhydrid (0.13 ml, 1.38 mmol, 5.0 Äq) zugetropft und für 16 h gerührt. Im Folgenden wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und mit Phosphat-Puffer (pH 7) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, eingengt und in EE aufgenommen. Diese Lösung wird mit  $\text{CuSO}_4$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 86.9 mg, 0.26 mmol, 95 % gelbliches Öl.

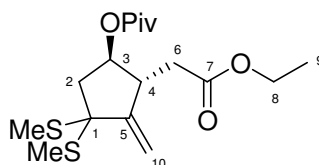
$R_f = 0.70$  (Cyclohexan/EE 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +40.3^\circ$  (c = 1.3,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.89$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 4-H), 5.58 (ddd,  $J = 7.8, 3.5, 1.6$  Hz, 1 H, 3-H), 4.80 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2 H, 6-H) 3.03 (dd,  $J = 15.7, 7.8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.35 (dd,  $J = 15.7, 3.5$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.12 (s, 3 H, Ac), 2.10 (s, 3 H, SMe), 2.08 (s, 3 H, SMe), 1.18 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.2$  (q, Piv), 170.4 (q, Ac), 145.4 (q, C-5), 127.6 (t, C-4), 75.7 (t, C-3), 64.7 (q, C-1), 60.1 (s, C-6), 46.0 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 27.1 (p, Piv), 20.9 (p, Ac) 13.9 (p, SMe), 13.5 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 355.1014, gefunden: 355.1011.

2-Ethoxycarbonylmethyl-3-methylen-4,4-dimethylthioacetal-cyclopentyl-pivalinsäureester **178a**



Der Allylalkohol **169** (280 mg, 0.96 mmol, 1.0 Äq) wird in Toluol vorgelegt, Ortho-essigsäure-triethylester (88  $\mu$ l, 4.83 mmol, 5.0 Äq) und eine katalytische Menge Propionsäure (8  $\mu$ l, 0.1 mmol, 0.1 Äq) werden zugegeben. Anschließend wird die Lösung für 20 h bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert und mit EE extrahiert. Die organische Phase wird mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung mit einem PE/EE-Gemisch 50:1 ergibt die beiden Diastereomere **178a** und **178b**.

**178a**: 17.5 mg, 49  $\mu$ mol, 5 % hellgelbes Öl.

**178b**: 18.7 mg, 52  $\mu$ mol, 5 % hellgelbes Öl.

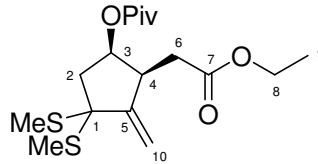
$R_f = 0.64$  (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -20.5^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 5.29$  (ddd,  $J = 5.8, 5.7, 2.3$  Hz, 1 H, 3-H) 5.13 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 10-H), 5.00 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 10-H'), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 8-H), 3.50-3.44 (m, 1 H, 4-H), 2.58 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2 H, 6-H), 2.47 (dd,  $J = 15.5, 5.8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd,  $J = 15.5, 2.3$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.02 (s, 3 H, SMe), 2.00 (s, 3 H, SMe), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 9-H), 1.17 (s, 9 H, Piv) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 177.6$  (q, Piv), 171.9 (q, C-7), 151.3 (q, C-5), 108.3 (s, C-10), 73.2 (t, C-3), 61.8 (q, C-1), 60.6 (s, C-8), 47.1 (s, C-2), 42.4 (t, C-4), 32.9 (C-6), 31.9 (q, Piv), 29.7 (s, C-9), 27.0 (p, Piv), 13.8 (p, SMe), 13.7 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 383.1327, gefunden: 383.1323.

2-Ethoxycarbonylmethyl-3-methylen-4,4-dimethylthioacetal-cyclopentyl-pivalinsäureester **178b**



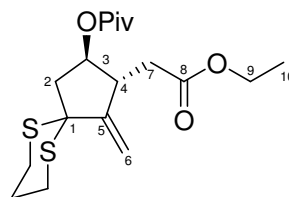
$R_f = 0.60$  (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -72.6^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.10$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 10-H), 5.08 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 10-H'), 5.06 (ddd,  $J = 7.0, 7.0, 6.3$  Hz, 1 H, 3-H), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 8-H), 3.24 (dt,  $J = 6.5, 6.3$  Hz, 1 H, 4-H), 2.74 (dd,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 1 H, 2-H), 2.67 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 6-H), 2.12 (dd,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.03 (s, 3 H, SMe), 1.99 (s, 3 H, SMe), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 9-H), 1.19 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.3$  (q, Piv), 171.8 (q, C-7), 150.0 (q, C-5), 109.5 (s, C-10), 76.3 (t, C-3), 62.5 (q, C-1), 60.6 (s, C-8), 45.8 (s, C-2), 45.3 (t, C-4), 38.6 (q, Piv), 29.7 (C-6), 27.1 (p, Piv), 14.2 (p, C-9), 13.5 (p, SMe), 13.1 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 383.1327, gefunden: 383.1337.

3-Ethoxycarbonylmethyl-4-methylen-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-2-yl Pivalinsäureester **179a**



Der Allylalkohol **173** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq) wird in Toluol vorgelegt, Ortho-essigsäure-triethylester (30  $\mu\text{l}$ , 1.65 mmol, 5.0 Äq) und eine katalytische Menge Propionsäure werden zugegeben. Anschließend wird die Lösung für 20 min bei 200 Watt auf  $130^\circ\text{C}$  in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Die

säulenchromatographische Reinigung mit einem PE/EE-Gemisch 50:1 ergibt die beiden Diastereomere **179a** und **179b**.

Ausbeute für Diastereomer **179a**: 48.3 mg 0.13 mmol, 38 % farbloses Öl.

Ausbeute für Diastereomer **179b**: 49.1 mg 0.13 mmol, 38 % farbloses Öl.

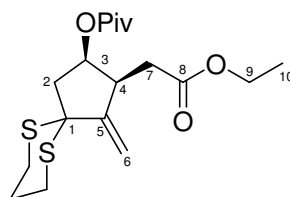
Eingestrahletes Signal	3	4	2	2'
NOE mit 6	0.2%	-	-	-
NOE mit 6'	-	1.4%	-	-
NOE mit 3	100%	3.6%	10.5%	-
NOE mit 4	3.8%	100%	-	6.3%
NOE mit 2	4.9%	-	100%	26.7%
NOE mit 2'	-	3.9%	32.0%	100%
NOE mit 7	3.8%	4.9%	-	-

$R_f = 0.49$  (Cyclohexan/EE 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = -17.4^\circ$  ( $c = 0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.62$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 6-H), 5.24 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 6-H'), 4.99 (ddd,  $J = 7.8, 7.7, 6.4$  Hz, 1 H, 3-H), 4.18-4.10 (m, 2 H, 9-H), 3.30-3.23 (m, 1 H, 4-H), 3.19 (dd,  $J = 13.2, 6.4$  Hz, 1 H, 2-H), 3.13-3.02 (m, 2 H, Dithian), 2.83-2.75 (m, 2 H, Dithian), 2.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 7-H), 2.29 (dd,  $J = 13.2, 7.8$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.17-2.10 (m, 1 H, Dithian), 2.00-1.88 (m, 1 H, Dithian), 1.26, (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 10-H), 1.19 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.3$  (q, Piv), 171.6 (q, C-8), 153.2 (q, C-5), 113.5 (s, C-6), 77.2 (t, C-3), 60.6 (s, C-9), 54.5 (q, C-1), 46.2 (s, C-2), 45.2 (t, C-4), 38.7 (q, Piv), 37.5 (s, C-7), 29.5 (s, Dithian), 28.9 (s, Dithian), 27.1 (p, Piv), 25.0 (s, Dithian), 14.2 (p, C-10) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 395.1327, gefunden: 395.1333.

3-Ethoxycarbonylmethyl-4-methylen-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-2-yl-pivalinsäureester **179b**

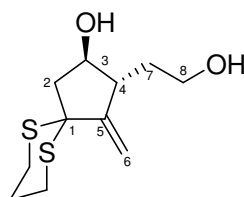
Eingestrahletes Signal	3	4	2
NOE mit 6	0.6%	-	0.6%
NOE mit 6'	-	1.2%	-
NOE mit 3	100%	10.3%	6.1%
NOE mit 4	11.4%	100%	1.5%
NOE mit 2	5.9%	-	100%
NOE mit 7	-	4.6%	-

$R_f = 0.45$  (Cyclohexan/EE 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = -36.7^\circ$  (c = 1.03,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.64$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 5.30 (dd,  $J = 9.4, 3.9$  Hz, 1 H, 3-H), 5.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 6-H'), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 9-H), 3.45-3.38 (m, 1 H, 4-H), 3.04 (pt,  $J = 13.0$  Hz, 2 H, Dithian), 2.85-2.74 (m, 4 H, Dithian, 2-H, 2-H'), 2.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 7-H), 2.18-2.09 (m, 1 H, Dithian), 2.01-1.88 (m, 1 H, Dithian), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 10-H), 1.16 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 177.8$  (q, Piv), 171.8 (q, C-8), 154.9 (q, C-5), 112.7 (s, C-6), 74.3 (t, C-3), 60.6 (s, C-9), 54.5 (q, C-1), 47.9 (s, C-2), 43.1 (t, C-4), 38.9 (q, Piv), 33.3 (s, C-7), 29.4 (s, Dithian), 29.2 (s, Dithian), 27.0 (p, Piv), 25.0 (s, Dithian), 14.2 (p, C-10) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 395.1327, gefunden: 395.1324.

3-(2-Hydroxyethyl)-4-methylen-6,10-dithia-spiro[4.5]decan-2-ol **183**

Diester **179** (30.0 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) wird unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt. Bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wird langsam DIBAL (1.3 M in Toluol, 0.30 ml, 0.39 mmol, 5.0  $\text{\AA}q$ ) zugetropft. Es wird auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und für weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Tartrat-Lösung wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Es wird für 4 h kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch mit PE/EE (5:1 zu 1:1) über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 15.5 mg, 63  $\mu\text{mol}$ , 81 % farbloses Öl.

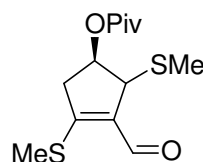
$R_f = 0.27$  (PE/EE 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +21.8^\circ$  ( $c = 1.08$ ,  $\text{CDCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.62$  (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, 6-H), 5.20 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, 6-H'), 4.21 (bs, 1 H, OH), 4.06 (ddd,  $J = 8.9, 8.3, 6.1$  Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (ddd,  $J = 10.9, 4.5, 4.4$  Hz, 2 H, 8-H), 3.78 (ddd,  $J = 10.4, 10.4, 3.1$  Hz, 2 H, 8-H'), 3.14-3.07 (m, 2 H, Dithian), 3.05 (dd,  $J = 12.8, 6.1$  Hz, 1 H, 2-H), 2.82-2.73 (m, 2 H, Dithian), 2.70 (bs, 1 H, OH), 2.62-2.55 (m, 4-H), 2.32 (dd,  $J = 12.8, 8.9$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.19-2.12 (m, 1 H, Dithian), 2.05-1.98 (m, 1 H, 7-H), 1.97-1.87 (m, 1 H, Dithian), 1.67-1.58 (m, 1 H, 7-H') ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 155.1$  (q, C-5), 113.0 (s, C-6), 75.3 (t, C-3), 62.0 (s, C-8), 54.6 (q, C-1), 50.9 (t, C-4), 48.3 (s, C-2), 35.4 (s, C-7), 29.7 (s, Dithian), 29.0 (s, Dithian), 25.1 (s, Dithian) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 247.0826, gefunden: 247.0827.

3-Formyl-2,4-bis-methylsulfanyl-cyclopent-3-enyl-pivalinsäureester **189**



Ethyltriphenylphosphoniumbromid (39.4 mg, 0.11 mmol, 2.0  $\text{\AA}q$ ) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in 10 ml abs. THF gegeben und langsam mit  $n\text{-BuLi}$  (42  $\mu\text{l}$ , 0.11 mmol, 2.5 M, 2.0  $\text{\AA}q$ ) versetzt. Nach 10 min wird der in Benzol gelöste  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyd **168** (20.0 mg, 0.05 mmol, 1.0  $\text{\AA}q$ ) zugegeben. Das Gemisch wird über einen Zeitraum von 16 h sehr langsam auf RT

erwärmt und mit Phosphat-Puffer (pH 7) beendet. Der Ansatz wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 14 mg, 0.04 mmol, 70 % braunes Öl.

$R_f = 0.49$  (PE/EE 2:1);

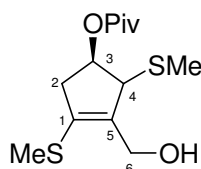
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 9.82$  (s, 1 H, 6-H), 5.25 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 3-H), 4.01 (s, 1 H, 4-H), 3.39 (dd,  $J = 18.9, 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 2.78 (d,  $J = 18.9$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.44 (s, 3 H, SMe), 2.23 (s, 3H, SMe), 1.18 (s, 9 H, Piv) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 185.7$  (t, C-6), 178.1 (q, Piv), 161.0 (q, C-1), 130.9 (q, C-5), 77.2 (t, C-3), 55.3 (t, C-4), 42.3 (s, C-2), 38.7 (q, Piv), 27.0 (p, Piv), 14.9 (p, SMe), 14.8 (p, SMe) ppm;

HRMS (ESI-QTOF): berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 311.0752, gefunden: 311.0765.

Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>32</sup>

### 3-Hydroxymethyl-2,4-dimethylthioacetal-cyclopent-3-enyl-pivalinsäureester **190**



Der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **168** (50.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq) wird in 10 ml *iso*-Propanol gelöst und bei -30 °C mit Natriumborhydrid (6.6 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq) versetzt. Nach 30 min wird die Reaktion durch die Zugabe von verdünnter Salzsäure abgebrochen. Die Aufarbeitung erfolgt durch jeweils einmaliges Waschen mit NaHCO<sub>3</sub>-, Phosphat-Puffer (pH 7) und NaCl-Lösung. Säulenchromatographische Reinigung mit Cyclohexan/EE 15:1 gibt den umgelagerten Allylalkohol **190**.

Ausbeute: 15.3 mg, 53  $\mu$ mol, 31 % gelbes Öl.

$R_f = 0.48$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$  (c = 0.6, CHCl<sub>3</sub>);

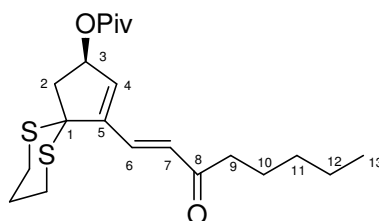
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 5.23$  (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H, 3-H), 4.38 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1 H, 6-H), 4.25 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1 H, 6-H'), 3.81 (bs, 4-H), 3.09 (dd,  $J = 17.4,$

6.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.51 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.26 (s, 3 H, SMe), 2.10 (s, 3H, SMe), 1.17 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.1$  (q, Piv), 134.5 (q, C-1/5), 134.1 (q, C-1/5), 77.8 (t, C-3), 58.1 (t, C-4), 58.0 (s, C-6), 41.5 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 27.0 (p, Piv), 14.5 (p, SMe), 13.5 (p, SMe) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 313.0908, gefunden: 313.0912.

#### 4-(3-Oxo-oct-1-enyl)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-3-en-2-yl-pivalinsäureester **199**



Das Halbacetal **141** (890 mg, 2.55 mmol, 1.0 Äq) wird in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, auf  $-15$  °C abgekühlt und mit Natriumhydrogencarbonat (2.360 g, 28.09 mmol, 11 Äq) sowie Bleitetraacetat (2.038 g, 4.597 mmol, 1.8 Äq) versetzt. Anschließend wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann für 10 min auf RT erwärmt. Durch Filtration über Kieselgur werden unmittelbar die verbleibenden ungelösten Salze abfiltriert und sofort im Anschluss mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, wobei eine tiefbraune Suspension entsteht. Die wässrige Phase wird schnellstens zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Es wird sofort weiter umgesetzt. Dazu wird in einem weiteren Kolben unter Schutzgas Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Parafinöl, 204.3 mg, 5.108 mmol, 2.0 Äq) vorgelegt und wiederholt mit jeweils 3 ml abs. *n*-Hexan gewaschen und in abs. THF suspendiert. Parallel dazu wird das Phosphonat (1.135 g, 5.108 mmol, 2.0 Äq) in abs. THF gelöst und bei RT unter Gasentwicklung in die NaH-Suspension getropft und für eine Stunde gerührt. Daraufhin wird die Lösung auf  $-35$  °C abgekühlt und das ebenfalls in abs. THF gelöste Rohprodukt wird langsam zugetropft. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 10 h gerührt. Es wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert und anschließend wird zweimal mit EE extrahiert, die vereinigten



organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit PE/EE (30:1 zu 5:1).

Ausbeute: 774.0 mg, 1.97 mmol, 77 % farbloses Öl.

$R_f = 0.37$  (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +79.6^\circ$  (c = 1.04, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>);

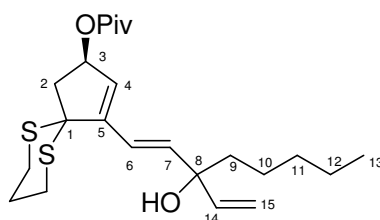
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.18 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.99 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.69 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.43 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.19-3.05 (m, 2 H, Dithian), 2.88-2.81 (m, 2 H, Dithian), 2.64 (dd, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1 H, 2-H'), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 9-H), 2.20-2.13 (m, 1 H, Dithian), 1.99-1.88 (m, 1 H, Dithian), 1.64 (m, 2 H, 10-H), 1.36-1.26 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 1.18 (s, 9 H, Piv), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 13-H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 200.6 (q, C-8), 178.3 (q, Piv), 146.2 (q, C-5), 135.1 (t, C-4), 133.1 (t, C-6), 131.4 (t, C-7), 76.4 (t, C-3), 58.8 (q, C-1), 50.2 (s, C-2), 41.0 (s, C-9), 38.6 (q, Piv), 31.4 (s, C-10/11/12), 28.8 (s, Dithian), 28.0 (s, Dithian), 27.0 (p, Piv), 24.4 (s, Dithian), 23.8 (s, C-10/11/12), 22.4 (s, C-10/11/12), 13.9 (p, C-13) ppm;

HRMS (ESI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>NaS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 419.1691, gefunden: 419.1695;

HRMS (EI): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 396.1793, gefunden: 396.1790.

4-(3-Hydroxy-3-vinyl-oct-1-enyl)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-3-en-2-yl-pivalinsäureester **200**



Zu einer stark gerührten Lösung aus doppelt ungesättigtem Keton **199** (13.3 mg, 0.034 mmol, 1.0 Äq) und Eisen-II-chlorid (1.3 mg, 10 µmol, 0.3 Äq) in abs. THF wird bei -80 °C unter Schutzgas Vinylmagnesiumbromid (0.7 M in THF, 62.3 µl, 44 µmol, 1.3 Äq) zugetropft. Das Reaktionsgemisch verfärbt sich unmittelbar bräunlich. Durch Zugabe von NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wird die Reaktion beendet. Es folgen Extraktion mit NaCl-Lösung, Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Entfernung des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung mit PE/EE 15:1.

Ausbeute: 6.7 mg, 0.016 mmol, 47.0 % gelbliches Öl; da es sich um ein Nebenprodukt handelt wurde ein Diastereomer charakterisiert, aber die Stereochemie an C-8 nicht untersucht.

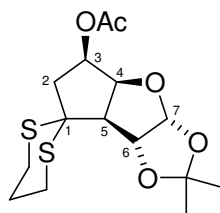
$R_f = 0.42$  (PE/EE 5:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 6.64$  (dd,  $J = 16.1, 2.0$  Hz, 1 H, 7-H), 6.31 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, 6-H), 5.97 (ddd,  $J = 17.3, 10.7, 2.0$  Hz, 1 H, 14-H), 5.94 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (ddd,  $J = 7.3, 4.5, 2.2$  Hz, 1 H, 3-H), 5.30 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1 H, 15-H), 5.14 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H, 15-H'), 3.40 (dd,  $J = 13.9, 7.3$  Hz, 1 H, 2-H), 3.20-3.04 (m, 2 H, Dithian), 2.88-2.78 (m, 2 H, Dithian), 2.62 (dd,  $J = 13.9, 4.5$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.19-2.10 (m, 1 H, Dithian), 1.98-1.88 (m, 1 H, Dithian), 1.63-1.52 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 1.35-1.29 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 1.19 (s, 9 H, Piv), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 13-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.5$  (q, Piv), 147.5 (q, C-5), 142.6 (t, C-14) 140.6 (t, C-7), 127.8 (t, C-4), 119.7 (t, C-6), 113.3 (s, C-15), 77.2 (q, C-8), 76.0 (t, C-3), 59.4 (q, C-1), 50.3 (s, C-2), 41.2 (s, C-9), 38.7 (q, Piv), 32.1 (s, C-10/11/12), 28.8 (s, Dithian), 28.1 (s, Dithian), 27.1 (p, Piv), 24.7 (s, C-10/11/12), 23.2 (s, Dithian), 22.6 (s, C-10/11/12), 14.0 (p, C-13) ppm;

**HRMS (APCI)**: berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$ : 459.1794  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ , gefunden: 459.1799  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

7,7-Dithian-hexahydro-cyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl-essigsäureester



Der Alkohol **55b** (1.05 g, 3.45 mmol, 1 Äq) wird in abs. Pyridin (8.6 ml, 2.5 ml/mmol) gelöst und bei RT mit Essigsäureanhydrid (1.46 ml, 15.52 mmol, 4.5 Äq) versetzt. Die Lösung wird für 32 h bei RT gerührt und anschließend der größte Teil des Pyridins destillativ entfernt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen und mit Phosphat-Puffer (pH 7) extrahiert. Anschließend wird gegen  $\text{Cu}_2\text{SO}_4$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum konzentriert.

Ausbeute: 1.11 g, 3.21 mmol, 93 % weißer Feststoff.

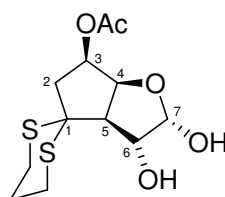
**Smp.** = 120 °C; **R<sub>f</sub>** = 0.37 (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +41.7^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 7-H), 5.23 (ddd, *J* = 11.4, 6.4, 4.6 Hz, 1H, 3-H), 5.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.98 (dd, *J* = 5.1, 4.6 Hz, 1H, 4-H), 3.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.99-2.82 (m, 4 H, Dithian), 2.61 (dd, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.16 (dd, *J* = 12.5, 11.4 Hz, 1 H, 2-H'), 2.10 (s, 3 H, Ac), 2.09-1.95 (m, 2 H, Dithian), 1.52 (s, 3 H, Acetonid), 1.35 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 170.4 (q, Ac), 112.2 (q, Acetonid), 106.9 (t, C-7), 84.6 (t, C-6), 82.0 (t, C-4), 72.7 (t, C-3), 59.8 (t, C-5), 50.7 (q, C-1), 42.8 (s, C-2), 28.3 (s, Dithian), 28.2 (s, Dithian), 27.5 (p, Acetonid), 26.9 (p, Acetonid), 24.7 (s, Dithian), 20.9 (p, Ac) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 346.0909, gefunden: 346.0908.

2,3-Dihydroxy-4,4-dithian-hexahydro-cyclopenta[*b*]furan-6-yl-essigsäureester



Das Acetonid (1.015 g, 2.93 mmol, 1 Äq) wird in 30 ml Acetonitril gelöst und mit 10 ml Wasser und einer katalytischen Mengen Salzsäure (150 µl, 2 M, 0.3 mmol, 0.1 Äq) versetzt. Anschließend wird für 60 h auf 45 °C erhitzt. Nach und nach wird dem Reaktionsgemisch immer wieder in Portionen von 3 Tropfen halbkonz. HCl zugeführt. Die Lösung wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung PE/EE 4:1 zu 1:1 ergibt das Diol. Ausbeute: 583 mg, 1.90 mmol, 65 % hellgelbes Öl.

Es können 173 mg, 0.50 mmol, 17.0 % Acetonid, reisoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (PE/EE 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +62.2^\circ$  (c = 0.84, CHCl<sub>3</sub>);

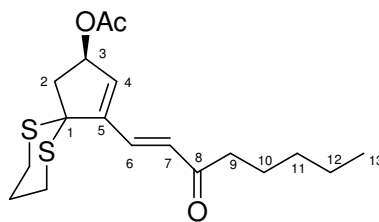
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.41 (dd, *J* = 4.0, 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 5.20 (ddd, *J* = 11.4, 6.5, 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.99 (dd, *J* = 6.7, 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.27 (ddd, *J* = 8.8, 6.7, 4.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, C7-OH), 3.28-3.22 (m, 1 H,

Dithian), 3.21 (dd,  $J = 6.7, 6.7$  Hz, 1 H, 5-H), 3.02-2.95 (m, 1 H, Dithian), 2.87-2.81 (m, 1 H, Dithian), 2.74-2.69 (m, 1 H, Dithian), 2.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, C6-OH), 2.44 (dd,  $J = 12.6, 6.5$  Hz, 1 H, 2-H), 2.15-2.10 (m, 1 H, Dithian), 2.08 (s, 3 H, Ac), 2.04 (dd,  $J = 12.6, 11.4$  Hz, 1 H, 2-H') 1.99-1.90 (m, 1 H, Dithian) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 170.5$  (q, Ac), 97.1 (t, C-7), 78.7 (t, C-4), 76.7 (t, C-6), 72.3 (t, C-3), 58.9 (t, C-5), 52.2 (q, C-1), 41.4 (s, C-2), 27.9 (s, Dithian), 27.6 (s, Dithian), 24.9 (s, Dithian), 20.7 (p, Ac) ppm;

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{NaS}_2$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{Acetonitril}]^+$ : 370.0759, gefunden: 370.0760.

#### 4-(3-Oxo-oct-1-enyl)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-3-en-2-yl-essigsäureester **201**



Halbacetal (288.7 mg, 0.94 mmol, 1.0 Äq) wird in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, auf  $-15$  °C abgekühlt und mit Natriumhydrogencarbonat (870.8 mg, 10.4 mmol, 11 Äq) und Bleitetraacetat (752.0 mg, 1.70 mmol, 1.8 Äq) versetzt. Anschließend wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann für 10 min auf RT erwärmt. Durch Filtration über Kieselgur werden unmittelbar die verbleibenden ungelösten Salze entfernt und im Anschluss wird sofort mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, wobei eine tiefbraune Suspension entsteht. Die wässrige Phase wird schnellstens zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden daraufhin mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird destillativ abgetrennt und der Rückstand im Vakuum getrocknet und sofort weiter umgesetzt. Dazu wird in einem weiteren Kolben unter Schutzgas Natriumhydrid (60 %ige Suspension in Parafinöl, 75.4 mg, 1.89 mmol, 2.0 Äq) vorgelegt und wiederholt mit jeweils 2 ml abs. *n*-Hexan gewaschen und in abs. THF suspendiert. Parallel dazu wird das Phosphonat **269** (418.8 mg, 1.89 mmol, 2.0 Äq) in abs. THF gelöst und bei RT unter Gasentwicklung in die NaH-Suspension getropft und für eine Stunde gerührt. Daraufhin wird die Lösung auf  $-35$  °C abgekühlt und das ebenfalls in abs. THF gelöste Rohprodukt langsam zugegeben. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 10 h gerührt. Es

wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert und anschließend wird zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit PE/EE (30:1 zu 5:1).

Ausbeute: 235.9 mg, 0.59 mmol, 63 % farbloses Öl.

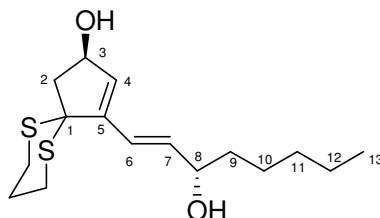
$R_f = 0.38$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +89.0^\circ$  ( $c = 1.03$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 7.18$  (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 7-H), 6.98 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 6-H), 6.30 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 4-H), 5.74 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 2.5$  Hz, 1 H, 3-H), 3.45 (dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz, 1 H, 2-H), 3.19-3.05 (m, 2 H, Dithian), 2.89-2.82 (m, 2 H, Dithian), 2.70 (dd,  $J = 14.0, 4.8$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.70 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H, 9-H), 2.21-2.14 (m, 1 H, Dithian), 2.07 (s, 3 H, Ac), 2.00-1.88 (m, 1 H, Dithian), 1.67-1.60 (m, 2 H, 10-H), 1.36-1.25 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 13-H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 200.6$  (q, C-8), 170.8 (q, Ac), 146.4 (q, C-5), 134.7 (t, C-4), 133.1 (t, C-6), 131.5 (t, C-7), 76.7 (t, C-3), 58.8 (q, C-1), 50.2 (s, C-2), 41.0 (s, C-9), 31.4 (s, C-10/11/12), 28.8 (s, Dithian), 28.1 (s, Dithian), 24.4 (s, Dithian), 23.8 (s, C-10/11/12), 22.5 (s, C-10/11/12), 21.1 (p, CH<sub>3</sub>), 13.9 (p, C-13) ppm;

HRMS (ESI-QTOF): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 377.1221, gefunden: 377.1223.

#### 4-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-3-en-2-ol **206**



Pivalylester **207** (196.0 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq) wird unter Stickstoffatmosphäre in 25 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt. Bei -78 °C wird langsam DIBAL (1.3 M in Toluol, 1.13 ml, 3.0 Äq) zuge tropft. Es wird auf -30 °C erwärmt und für weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Tartrat-Lösung wird das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Es wird für 4 h kräftig gerührt und anschließend die wässrige Phase dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingengt und das Produkt säulenchromatographisch mit PE/EE (5:1 zu 1:1) über Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 131.5 mg, 0.418 mmol, 85 % farbloses Öl.

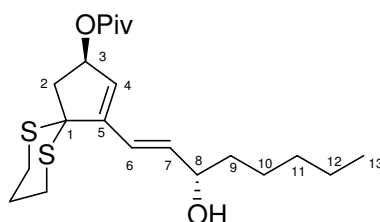
$R_f = 0.32$  (PE/EE 1:2);  $[\alpha]_D^{20} = +60.8^\circ$  ( $c = 0.62$ , MeOH);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 6.48$  (dd,  $J = 15.9, 6.5$  Hz, 1 H, 7-H), 6.25 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H, 6-H), 6.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 4-H), 4.77 (m, 1 H, 3-H), 4.21 (dd,  $J = 12.8, 6.5$  Hz, 1 H, 8-H), 3.22-3.07 (m, 2 H, Dithian), 3.00 (dd,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 1 H, 2-H), 2.88-2.79 (m, 2 H, Dithian), 2.86 (dd,  $J = 13.9, 2.6$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.20-2.13 (m, 2 H, Dithian, 3-OH), 1.95-1.83 (m, 1 H, Dithian), 1.77 (bs, 1 H, 8-OH), 1.64-1.51 (m, 2 H, 9-H), 1.46-1.28 (m, 6 H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 13-H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 146.1$  (q, C-5), 138.6 (t, C-7), 131.8 (t, C-4), 121.5 (t, C-6), 74.5 (t, C-3), 72.9 (t, C-8), 59.3 (q, C-1), 52.5 (s, C-2), 37.0 (s, C-9), 31.7 (s, C-10/11/12), 28.8 (s, Dithian), 28.1 (s, Dithian), 25.0 (s, C-10/11/12), 24.6 (s, Dithian), 22.6 (s, C-10/11/12), 14.0 (p, C-13) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 337.1272, gefunden: 337.1277.

#### 4-(3-Hydroxy-oct-1-enyl)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-3-en-2-yl-pivalinsäureester **207**



(*R*)-Methyl-CBS-oxazaborolidin (1.180 g, 4.26 mmol, 6.0 Äq) wird unter Schutzgasatmosphäre in 20 ml abs. THF gelöst und bei RT zu einer Lösung des Ketons **199** (281.1 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äq) in 5 ml abs. THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf  $-65^\circ\text{C}$  gekühlt und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1.06 ml, 17.49 mmol, 24.6 Äq) wird langsam über etwa 10 min zugetropft. Anschließend wird auf  $-40^\circ\text{C}$  erwärmt, nach 30 min ist die Reaktion beendet. Durch langsame Zugabe von MeOH wird hydrolysiert. Dann wird auf RT erwärmt, mit EE verdünnt und so lange mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, bis sowohl

die organische als auch die wässrige Phase klar bleiben. Anschließend wird noch einmal mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch mit PE/EE 50:1 zu 5:1 gereinigt.

Ausbeute: 196.0 mg, 0.49 mmol, 69 % farbloses Öl.

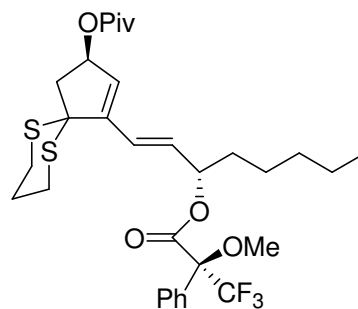
$R_f = 0.68$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +68.8^\circ$  ( $c = 0.96$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 6.51$  (dd,  $J = 15.7, 6.3$  Hz, 1 H, 7-H), 6.28 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1 H, 6-H), 5.97 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (ddd,  $J = 7.2, 4.6, 2.5$  Hz, 1 H, 3-H), 4.22 (dt,  $J = 6.4, 6.3$  Hz, 1 H, 8-H), 3.39 (dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1 H, 2-H), 3.19-3.05 (m, 2 H, Dithian), 2.87-2.80 (m, 2 H, Dithian), 2.61 (dd,  $J = 14.0, 4.6$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.18-2.11 (m, 1 H, Dithian), 1.96-1.85 (m, 1 H, Dithian), 1.63-1.52 (m, 4 H, 9-H, 10-H), 1.35-1.29 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 1.19 (s, 9 H, Piv), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 13-H) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 178.5$  (q, Piv), 147.3 (q, C-5), 138.9 (t, C-7), 127.7 (t, C-4), 121.4 (t, C-6), 76.8 (t, C-3), 72.8 (t, C-8), 59.4 (q, C-1), 50.2 (s, C-2), 38.6 (q, Piv), 37.0 (s, C-9), 31.7 (s, C-10/11/12), 28.8 (s, Dithian), 28.1 (s, Dithian), 27.1 (p, Piv), 25.0 (s, C-10/11/12), 24.6 (s, Dithian), 22.6 (s, C-10/11/12), 14.0 (p, C-13) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF):** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 421.1847, gefunden: 421.1860.

1-{2-[3-(2,2-Dimethyl-propionyloxy)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-1-en-1-yl]-vinyl}-hexyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäureester **208**



Allylalkohol **207** (4.3 mg, 11  $\mu$ mol, 1.0  $\text{\AA}$ q) wird in 3 ml abs. Pyridin gelöst und bei RT mit *R*-Mosher-Chlorid [(*R*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetylchlorid], 7.8  $\mu$ l, 43  $\mu$ mol,

4.0 Äq) umgesetzt. Die Lösung wird für 16 h bei RT gerührt und anschließend mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, mit EE extrahiert, zunächst über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dann im Vakuum getrocknet. Zur säulenchromatographischen Reinigung wird ein PE/EE 10:1-Gemisch verwendet.

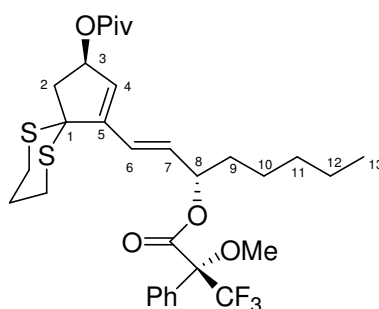
Ausbeute: 5.9 mg, 10 µmol, 92 % farbloses Öl.

$R_f = 0.44$  (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +14.9^\circ$  (c = 0.59, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 7.55-7.53 (m, 2 H, Ph), 7.40-7.36 (m, 3 H, Ph), 6.56 (dd, *J* = 16.0, 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (ddd, *J* = 7.4, 4.6, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.56 (dt, *J* = 13.1, 7.4 Hz, 1 H, 8-H), 3.57 (s, 3 H, OMe), 3.43 (dd, *J* = 14.0, 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.18-3.05 (m, 2 H, Dithian), 2.87-2.80 (m, 2 H, Dithian), 2.62 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1 H, 2-H'), 2.18-2.11 (m, 1 H, Dithian), 1.95-1.84 (m, 1 H, Dithian), 1.77-1.61 (m, 2 H, 9-H), 1.37-1.21 (m, 6 H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.19 (s, 9 H, Piv), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 13-H) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF):** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 637.2245, gefunden: 637.2259.

1-{2-[3-(2,2-Dimethyl-propionyloxy)-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-1-en-1-yl]-vinyl}-hexyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propionsäureester **209**



Allylkohol **207** (4.3 mg, 11 µmol, 1.0 Äq) wird in 3 ml abs. Pyridin gelöst und bei RT mit (*S*)-Mosher-Chlorid ([(*S*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetylchlorid], 7.8 µl, 43 µmol, 4.0 Äq) umgesetzt. Die Lösung wird für 16 h bei RT gerührt und anschließend wird mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, mit EE extrahiert, zunächst über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dann im



Vakuum getrocknet. Zur säulenchromatographischen Reinigung wird ein PE/EE 10:1-Gemisch verwendet.

Ausbeute: 5.5 mg, 9  $\mu$ mol, 96 % farbloses Öl.

$R_f = 0.44$  (PE/EE 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +61.1^\circ$  ( $c = 0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

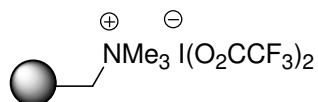
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.53$ -7.51 (m, 2 H, Ph), 7.40-7.36 (m, 3 H, Ph), 6.42 (dd,  $J = 16.2$ , 7.0 Hz, 1 H, 7-H), 6.29 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, 6-H), 5.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H, 4-H), 5.65 (ddd,  $J = 7.2$ , 4.7, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.53 (dt,  $J = 13.5$ , 7.0 Hz, 1 H, 8-H), 3.58 (s, 3 H, OMe), 3.39 (dd,  $J = 13.9$ , 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.17-3.03 (m, 2 H, Dithian), 2.87-2.77 (m, 2 H, Dithian), 2.60 (dd,  $J = 13.9$ , 4.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.17-2.10 (m, 1 H, Dithian), 1.94-1.82 (m, 1 H, Dithian), 1.82-1.67 (m, 2 H, 9-H), 1.43-1.22 (m, 6 H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.19 (s, 9 H, Piv), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 13-H) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{S}_2\text{F}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 637.2245, gefunden: 637.2261.

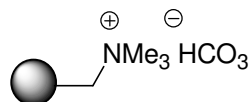
### Allgemeine Anleitung zur Thioacetal-Hydrolyse

Das Thioacetal (0.1 mmol, 1.0 Äq) wird in 3 ml 95 %igem Acetonitril gelöst, Bis(trifluoroacetoxy)iodat-(I)-Austauscherharz **219** (286 mg, 0.5 mmol, 5.0 Äq) zugegeben und geschüttelt. Nach Ablauf der Reaktion (0.5-2 h) wird das Polymer abfiltriert und fünfmal mit jeweils 2 ml Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird mit Polymer-gebundenem Hydrogencarbonat **220** (510 mg, 0.5 mmol, 5.0 Äq) versetzt und geschüttelt. Das Polymer wird nach 15 min abfiltriert und fünfmal mit jeweils 2 ml Acetonitril gewaschen. Schließlich wird die Lösung mit Polymer-gebundenem Thiosulfat **222** (543 mg, 0.5 mmol, 5.0 Äq) versetzt und für 16 h geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, ebenfalls fünfmal mit jeweils 2 ml Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wird die korrespondierende Carbonylverbindung erhalten, welche für die analytische Charakterisierung ausreichend rein ist.

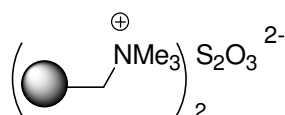
Alle Polymere werden vor Verwendung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Acetonitril,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Acetonitril gewaschen.

Bis(trifluoracetoxy)iodat-(I)-Austauscherharz **219**

Polymer-gebundenes Iodid (Amberlyst A-26, Iodid-Form) wird wiederholt mit abs. MeOH und abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Harz wird für 10 h im Vakuum getrocknet. Das trockene Harz A-26 (5.0 g, 14.5 mmol, 2.9 mmol/g, 1.0 Äq) wird in 50 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol (11.22 g, 26.0 mmol, 1.8 Äq) zugegeben. Die Suspension wird für 2 h unter Lichtausschluss geschüttelt. Anschließend wird das Polymer abfiltriert und 20 Mal mit kleinen Portionen abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und für 10 h im Vakuum getrocknet. Es werden 8.28 g des Bis(trifluoracetoxy)iodat-(I)-Austauscherharz **219** mit einer berechneten Beladung von 1.75 mmol/g erhalten.

Hydrogencarbonat-Austauscherharz **220**

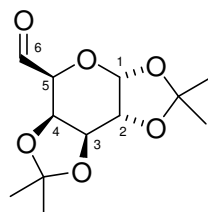
Amberlyst IRA 900 (5.0 g, 1 mmol/g, Chlorid-Form) wird in einen Büchner-Trichter gegeben und mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.0 M, 300 ml) gespült, bis im Filtrat kein Chlorid durch AgNO<sub>3</sub>-Zugabe mehr nachzuweisen ist. Das Harz wird jeweils zweimal mit MeOH, Aceton und Diethylether gewaschen. Nach sechsstündiger Trocknung im Hochvakuum werden 5.13 g des Hydrogencarbonat-Harzes **220**, mit einer berechneten Beladung von 0.98 mmol/g, erhalten.

Thiosulfat-Austauscherharz **222**

Amberlyst IRA 900 (5.0 g, 1 mmol/g, Chlorid-Form) wird in einen Büchner-Trichter gegeben und mit einer Natriumthiosulfat-Lösung (halbgesättigte Lösung, 300 ml) gespült, bis im Filtrat kein Chlorid durch AgNO<sub>3</sub>-Zugabe mehr nachzuweisen ist. Das Harz wird jeweils

zweimal mit MeOH, Aceton und Diethylether gewaschen. Nach sechsstündiger Trocknung im Hochvakuum werden 5.43 g des Thiosulfat-Harzes **222**, mit einer berechneten Beladung von 0.92 mmol/g, erhalten.

### 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-oxo- $\alpha$ -D-galacto-pyranose **223**



1,2:3,4-Di-*isopropyliden*- $\alpha$ -D-galactopyranose (500 mg, 1.9 mmol, 1.0 Äq) wird in 40 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und Dess-Martin-periodinan (816 mg, 1.9 mmol, 1.0 Äq) zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktion durch die Extraktion mit Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Anschließend wird säulenchromatographisch (PE/EE 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 415 mg, 1.6 mmol; 84 %, farbloses Öl.

$R_f = 0.61$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -77.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>);

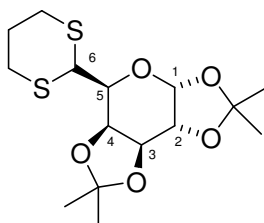
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 9.55$  (s, 1 H, 6-H), 5.60 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H, 1-H), 4.59 (dd,  $J = 7.8, 2.4$  Hz, 1 H, 3-H), 4.54 (dd,  $J = 7.8, 2.1$  Hz, 1 H, 4-H), 4.32 (dd,  $J = 5.0, 2.4$  Hz, 1 H, 2-H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 5-H), 1.44 (s, 3 H, Acetonid), 1.37 (s, 3 H, Acetonid), 1.28 (s, 3 H, Acetonid), 1.25 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 200.2$  (t, C-6), 110.0 (q, Acetonid), 109.1 (t, C-1), 96.2 (q, Acetonid), 73.2 (t, C-5), 71.7 (t, C-2), 70.4 (t, C-3), 70.3 (d, C-4), 25.9 (p, Acetonid), 25.7 (p, Acetonid), 24.7 (p, Acetonid), 24.2 (p, Acetonid) ppm;

HRMS (EI nicht möglich), berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 258.1103; Fragmentierung: 243 (M-Me), 199, 185, 141, 113, 100, 85, 71.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>118</sup>

<sup>118</sup> K. Kloth, M. Brünjes, E. Kunst, T. Jöge, F. Gallier, A. Adibekian, A. Kirschning *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1423-1434.

5-[1,3]Dithian-2-yl-2,2,7,7-tetramethyl-tetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*;4',5'-*d*]pyran **221**

Der in abs. Diethylether (100 ml) gelöste Magnesiumbromid Diethylether Komplex (4.50 g, 17.4 mmol, 1.2 Äq) wird vorgelegt und auf 0°C gekühlt. 1,3-Propanedithiol (2.2 ml, 21.8 mmol, 1.5 Äq) und in abs. Diethylether gelöster Aldehyde **223** (3.74 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq) werden nacheinander tropfenweise zugegeben. Für 1 h wird die Reaktionsmischung bei 0°C gerührt und anschließend auf RT erwärmt und für zusätzliche 3 h gerührt. Schließlich wird die Reaktion durch die Zugabe von Phosphat-Puffer (pH 7) beendet und die wässrige Phase wird dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in 150 ml eines Gemisches aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - *iso*-Propanol (1:1) aufgenommen, Polymer-gebundenes Borhydrid (100g, 1.02 mmol/g, 102 mmol, 7.0 Äq) wird zugegeben und für weitere 55 h geschüttelt. Nach Filtration und Aufkonzentration wird das Produkt durch Säulenchromatographie (PE/EE 10:1) gereinigt.

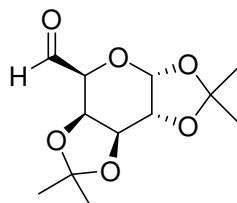
Ausbeute: 3.03 g, 8.7 mmol; 60 %, farbloses Öl.

$R_f = 0.79$  (PE/EE 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -58.0^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 5.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.63 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.52 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.32 (dd, *J* = 5.0, 2.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.29 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.93 (dd, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.90-2.77 (m, 4 H, Dithian), 2.13-2.05 (m, 1 H, Dithian), 1.99-1.89 (m, 1 H, Dithian), 1.57 (s, 3 H, Acetonid), 1.45 (s, 3 H, Acetonid), 1.35 (s, 3 H, Acetonid), 1.32 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 109.5 (q, Acetonid), 108.8 (q, Acetonid), 96.9 (t, C-1), 71.0 (t, C-3), 70.7 (t, C-2), 70.6 (t, C-4), 68.2 (t, C-5), 45.1 (t, C-6), 28.7 (s, Dithian), 28.0 (s, Dithian), 26.1 (p, Acetonid), 25.9 (p, Acetonid), 25.7 (s, Dithian), 24.8 (p, Acetonid), 24.5 (p, Acetonid) ppm;

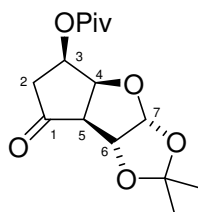
**HRMS (EI)**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 348.1065; gefunden: 348.1063.

1,2:3,4-Di-*O*-isopropylidene-6-oxo- $\alpha$ -D-galacto-pyranose **223**

Die Dithan-Spaltung wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Dithian **221** (30.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq) wird in einer Reaktionszeit von 0.5 h unter Einsatz der Polymere **219**, **220** und **222** (1:1:1, 10.0 Äq) zum korrespondierende Aldehyd **223** hydrolysiert.

Ausbeute: 18.5 mg, 0.07 mmol; 83% farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten sind bereits zuvor aufgelistet.

2,2-Dimethyl-7-oxo-hexahydro-cyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl-pivalinsäureester **225**

Die Dithan-Spaltung wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Dithian **139b** (20.0 mg, 51  $\mu$ mol, 1.0 Äq) wird in einer Reaktionszeit von 2 h unter Einsatz der Polymere **219**, **220** und **222** (1:1:1, 5.0 Äq) zum korrespondierenden Keton **225** hydrolysiert.

Ausbeute: 11.5 mg, 39  $\mu$ mol; 75 % farbloses Öl.

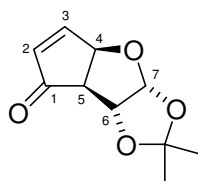
$R_f = 0.94$  (PE/EE 3:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$  ppm):  $\delta = 5.50$  (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, 7-H), 4.94 (dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz, 1 H, 3-H), 4.92 (dd,  $J = 3.2, 3.2$  Hz, 1 H, 4-H), 4.67 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, 6-H), 2.46-2.24 (m, 3 H, 2-H, 2-H' und 5-H), 1.32 (s, 3 H, Acetonid), 1.17 (s, 9 H, Piv), 1.10 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 128.0$  ppm):  $\delta = 208.8$  (q, C-1), 177.6 (q, Piv), 111.8 (q, Acetonid), 106.6 (t, C-7), 83.2 (t, C-6), 80.3 (t, C-3/4), 69.6 (t, C-3/4), 61.0 (t, C-5), 40.2 (s, C-2), 38.7 (q, Piv), 27.1 (p, Piv), 26.8 (p, Acetonid), 26.3 (s, Acetonid) ppm;

**HRMS** (ESI und EI nicht möglich), berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$   $[\text{M}]^+$ : 298.1416, Fragmentierung: 283 (M-Me), 199, 181, 167, 149, 139, 85, 57.

### 2,2-Dimethyl-3a,4a,7a,7b-tetrahydro-cyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-7-on **226**



Die Dithan-Spaltung wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Thioacetal **139a** (19.1 mg, 51  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq) wird in einer Reaktionszeit von 3 h unter Einsatz der Polymere **219**, **220** und **222** (1:1:1, 6.0 Äq) zum korrespondierenden Enon **226** umgesetzt. In diesem Fall ist eine zusätzliche säulenchromatographische Reinigung PE/EE 10:1 erforderlich.

Ausbeute: 4.8 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 48 % farbloses Öl.

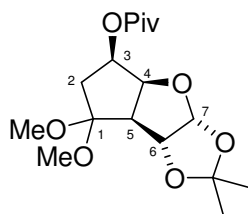
$R_f = 0.72$  (PE/EE 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$  ( $c = 0.43$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.63$  (dd,  $J = 5.7, 2.6$  Hz, 1 H, H-3), 6.21 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, H-2), 5.70 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, H-7), 5.48 (dd,  $J = 5.7, 2.6$  Hz, 1H, H-4), 4.72 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H, H-6), 3.16 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, H-5), 1.56 (s, 3 H, Acetonid), 1.36 (s, 3 H, Acetonid) ppm;

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 204.3$  (q, C-1), 161.3 (t, C-3), 135.1 (t, C-2), 113.2 (q, Acetonid), 106.6 (t, C-7), 82.4 (t, C-6), 81.4 (t, C-4), 54.8 (t, C-5), 27.9 (p, Acetonid), 27.0 (p, Acetonid) ppm;

**HRMS** (ESI und EI nicht möglich), berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 196.0736; Fragmentierung: 181 (M-Me), 139, 121, 82, 59.

7,7-dimethoxy-2,2-dimethyl-hexahydro-cyclopenta[4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl-pivalinsäureester **227**



Die Thioacetal-Spaltung wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Abweichend davon wird nicht in Acetonitril gearbeitet, sondern die Substanz wird mit 3 ml Methanol versetzt und zur besseren Löslichkeit werden einige Tropfen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Das Thioacetal **139a** (20.0 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq) wird in einer Reaktionszeit von 1.5 h unter Einsatz der Polymere **219**, **220** und **222** (1:1:1, 10.0 Äq) ins korrespondierende Dimethoxyacetal **227** umgewandelt. In diesem Fall ist eine zusätzliche säulenchromatographische Reinigung PE/EE 5:1 erforderlich.

Ausbeute: 6.8 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ; 37 % farbloses Öl.

Die Dithan-Spaltung erfolgt analog. Das Dithian **139b** (18.0 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq) wird in einer Reaktionszeit von 2 h unter Einsatz der Polymere **219**, **220** und **222** (1:1:1, 5.0 Äq) ins korrespondierende Dimethoxyacetal **227** umgewandelt. In diesem Fall ist eine zusätzliche säulenchromatographische Reinigung PE/EE 5:1 erforderlich.

Ausbeute: 8.6 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ; 54 % farbloses Öl.

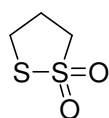
$R_f = 0.32$  (PE/EE 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = +39.5^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.80$  (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, 7-H), 4.92 (ddd,  $J = 10.8, 6.8, 4.2$  Hz, 1 H, 3-H), 4.89 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.87 (dd,  $J = 5.0, 4.2$  Hz, 1 H, 4-H), 3.23 (s, 3 H, OMe), 3.20 (s, 3 H, OMe), 2.79 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H, 5-H), 2.24 (dd,  $J = 12.5, 6.8$  Hz, 1 H, 2-H), 1.97 (dd,  $J = 12.5, 10.8$  Hz, 1 H, 2-H'), 1.50 (s, 3 H, Acetonid), 1.33 (s, 3 H, Acetonid), 1.21 (s, 9 H, Piv) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 178.1$  (q, Piv), 111.7 (q, Acetonid), 107.2 (t, C-7), 105.7 (q, C-1), 82.4 (t, C-6), 81.8 (t, C-4), 71.5 (t, C-3), 54.6 (t, C-5), 50.0 (p, OMe), 48.5 (p, OMe), 38.7 (q, Piv), 37.6 (s, C-2), 27.3 (p, Acetonid), 27.1 (p, Piv), 26.8 (p, Acetonid) ppm;

**HRMS (ESI)**: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{Acetonitril}]^+$ : 408.1998, gefunden: 408.2004.

### [1,2]-Dithiolan-1,1-dioxid **216**



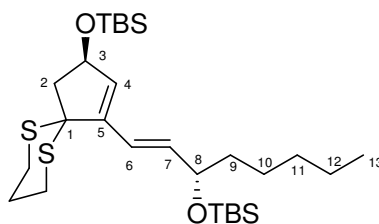
Entsprechend der allgemeinen Vorschrift entsteht [1,2]-Dithiolan-1,1-dioxid **216** als Nebenprodukt.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 3.73$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.43 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.62 (m, 2H), ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}]^+$ : 137.9809; gefunden: 137.9810.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>119</sup>

### 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-oct-1-enyl]-6,10-dithia-spiro[4.5]dec-1-en **228**



Bei  $-78$  °C wird unter Stickstoffatmosphäre das Diol **206** (104.4 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq) in 10 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. In die Lösung werden Lutidin (232  $\mu\text{l}$ , 1.99 mmol, 6.0 Äq) und TBS-Triflat (305  $\mu\text{l}$ , 1.33 mmol, 4.0 Äq) getropft. Nach 30 min wird Phosphat-Puffer (pH 7) zugegeben und auf RT erwärmt. Die organische Phase wird noch einmal mit NaCl-Lösung

<sup>119</sup> C. M. Sheu, C. S. Foote, C. L. Gu *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3015.3021.



gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit PE/EE 50:1 zu 30:1.

Ausbeute: 171.1 mg, 0.315 mmol, 95 % farbloses Öl.

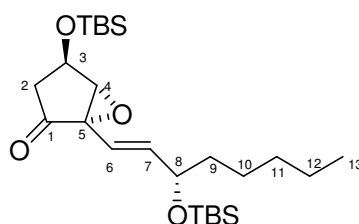
$R_f = 0.59$  (PE/EE 30:1);  $[\alpha]_D^{20} = +29.2^\circ$  ( $c = 0.87$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm):  $\delta = 6.34$  (dd,  $J = 16.0, 6.1$  Hz, 1 H, 7-H), 6.14 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H, 6-H), 5.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H, 4-H), 4.94 (ddd,  $J = 6.7, 6.3, 1.9$  Hz, 1 H, 3-H), 4.17 (pq,  $J = 6.1$  Hz, 1 H, 8-H), 3.32 (dd,  $J = 13.1, 6.7$  Hz, 1 H, 2-H), 3.20-3.01 (m, 2 H, Dithian), 2.85-2.77 (m, 2 H, Dithian), 2.40 (dd,  $J = 13.1, 6.3$  Hz, 1 H, 2-H'), 2.17-2.09 (m, 1 H, Dithian), 1.94-1.83 (m, 1 H, Dithian), 1.55-1.43 (m, 2 H, 9-H), 1.41-1.19 (m, 6 H, 10-H, 11-H, 12-H), 0.90 (s, 9 H, TBS), 0.90 (s, 9 H, TBS), 0.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H, 13-H), 0.09 (s, 3 H, TBS), 0.09 (s, 3 H, TBS), 0.06 (s, 6 H, 2 x TBS) ppm;

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm):  $\delta = 144.1$  (q, C-5), 138.3 (t, C-7), 132.1 (t, C-4), 120.9 (t, C-6), 75.0 (t, C-3), 73.5 (t, C-8), 59.5 (q, C-1), 53.0 (s, C-2), 38.2 (s, C-9), 31.8 (s, C-10/11/12), 29.3 (s, Dithian), 27.7 (s, Dithian), 26.0 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 24.9 (s, Dithian), 24.9 (s, C-10/11/12), 22.6 (s, C-10/11/12), 18.3 (q, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.0 (p, C-13), -4.2 (p, TBS), -4.6 (p, 2 x TBS), -4.8 (p, TBS), ppm;

HRMS (EI): berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 542.3104, gefunden: 542.3107.

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-oct-1-enyl]-6-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-on **234a**



Die Dithan-Spaltung wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Dithian **228** (11.1 mg, 20  $\mu$ mol, 1.0  $\text{\AA}$ q) wird in 4 ml Acetonitril gelöst und in einer Reaktionszeit von 2 h unter Einsatz der Polymere **219**, **220** und **222** (1:1:1, 5.0  $\text{\AA}$ q) umgesetzt. Es ist eine zusätzliche Reinigung erforderlich, welche säulenchromatographisch mit PE/EE (300:1 zu 50:1) erfolgt.

Ausbeute: 5.5 mg, 0.012 mmol, 57 % farbloses Öl.

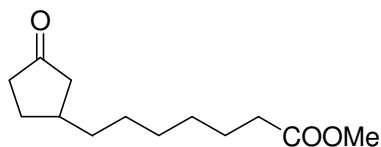
$R_f = 0.46$  (PE/EE 30:1);  $[\alpha]_D^{20} = -23.9^\circ$  ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$  ppm):  $\delta = 6.39$  (dd,  $J = 15.8, 6.2$  Hz, 1 H, 7-H), 6.12 (dd,  $J = 15.8, 1.4$  Hz, 1 H, 6-H), 4.13 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, 4-H), 4.13 (ddd,  $J = 7.9, 7.3, 1.4$  Hz, 1 H, 3-H), 3.55 (ddd,  $J = 7.8, 6.2, 1.4$  Hz, 1 H, 8-H), 2.36 (dd,  $J = 17.0, 7.3$  Hz, 1 H, 2-H), 2.02 (dd,  $J = 17.0, 7.9$  Hz, 1 H, 2-H'), 1.57-1.17 (m, 8 H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.04 (s, 9 H, TBS), 0.89 (s, 9 H, TBS), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 13-H), 0.17 (s, 3 H, TBS), 0.11 (s, 3 H, TBS), -0.05 (s, 3 H, TBS), -0.10 (s, 3 H, TBS) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$  ppm):  $\delta = 204.0$  (q, Keton), 140.2 (t, C-7), 117.4 (t, C-6), 72.7 (t, C-4), 68.9 (t, C-8), 66.7 (t, C-3), 64.1 (q, C-5), 40.8 (s, C-2), 38.3 (s, C-9), 32.1 (s, C-10/11/12), 26.1 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 25.1 (s, C-10/11/12), 22.9 (s, C-10/11/12), 18.4 (q, TBS), 18.1 (q, TBS), 14.2 (p, C-13), -4.1 (p, 2 x TBS), -4.7 (p, 2 x TBS) ppm;

**HRMS (APCI):** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ : 503.2780 gefunden: 503.2787.

#### 7-(3-Oxo-cyclopentyl)-heptansäuremethylester **237**



Für die Reaktion muss  $\text{Et}_2\text{BH}$  frisch hergestellt werden. Dazu wird unter Schutzgasatmosphäre  $\text{BEt}_3$  (1.0 M in Diethylether, 4.4 ml, 4.41 mmol, 2.0 Äq) vorgelegt. Die Reaktionslösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex (208  $\mu\text{l}$ , 2.203 mmol, 1.0 Äq) wird langsam zugetropft und gerührt. Der 6-Heptensäuremethylester (313.3 mg, 2.20 mmol, 1.0 Äq) wird in einem Schlenkkolben unter Stickstoff auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und dazu wird tropfenweise das frisch gebildete  $\text{Et}_2\text{BH}$  (2.203 mmol, 1.0 Äq) gegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum (0.1 mmHg,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min) entfernt. Das erhaltene Diethyl-Alkyl-Boran wird ohne Reinigung weiter eingesetzt. Das Organoboran (2.2 mmol, 1.0 Äq) wird in 4 ml abs. Ether gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  mit Diethylzink (1 M in Hexan, 4.4 ml, 4.4 mmol, 2.0 Äq) versetzt. Nach 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  wird der Überschuss an Diethylzink und das gebildete Triethylboran im Vakuum entfernt (0.1 mmHg,  $0^\circ\text{C}$ , 3 h). Das resultierende Öl wird mit abs. THF verdünnt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und eine  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ -Lösung wird zugetropft. Diese Doppelsalz-Lösung wird zuvor aus  $\text{CuCN}$  (197.0 mg, 2.2 mmol, 1.0 Äq) und  $\text{LiCl}$  (186.5 mg, 4.4 mmol, 2.0 Äq) in

abs. THF hergestellt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C erwärmt und sofort wieder auf -78°C abgekühlt. Cyclopentenon **236** (184 µl 2.203 mmol, 1.0 Äq) wird zugegeben und die Mischung auf RT erwärmt. Nach 10 h wird das Reaktionsgemisch mit Phosphat-Puffer (pH 7) hydrolysiert, anschließend zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung erfolgt mit PE/EE (50:1 zu 2:1).

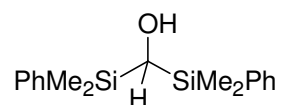
Ausbeute: 318.6 mg, 1.408 mmol, 64.0 % hellgelbes Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (PE/EE 2:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 3.67 (s, COOMe), 2.40-2.08 (m, 7 H), 1.82-1.25 (m, 12 H) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 220.0 (q, Keton), 174.2 (q, COOMe), 51.5 (p, Me), 45.3 (s), 38.5 (s), 37.2 (t, Seitenkettenverknüpfung), 35.6 (s), 34.06 (s), 29.56 (s), 29.3 (s), 29.0 (s), 27.7 (s), 24.9 (s) ppm;

**HRMS (ESI-QTOF)**: berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 227.1647, gefunden: 227.1646.

Bis(dimethylphenylsilyl)methanol **83**

Bissilylketon **58** (33.6 mg, 113  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}$ q) wird unter Schutzgas in 5 ml abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt.<sup>120</sup> Zur pinkfarbenen Lösung wird Vinyl-GRIGNARD (113  $\mu\text{l}$ , 113  $\mu\text{mol}$ , 1.0 M in THF, 1.0  $\text{\AA}$ q) getropft und es erfolgt ein sofortiger Farbumschlag auf Orange. Daraufhin wird 0.2 ml Allylbromid zugegeben, auf RT erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Phosphat-Puffer (pH 7) beendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit PE zu PE/EE 100:1. Siloxan **246**, welches als Nebenprodukt gebildet wird, kann abgetrennt und Silylalkohol **83** gewonnen werden.

Ausbeute: 8.4 mg, 29  $\mu\text{mol}$ , 25.7 % Disiloxan **246** (farbloses Öl).

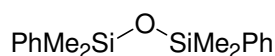
7.7 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 23 % Silylalkohol **83** (farbloses Öl).

$R_f = 0.33$  (PE/EE 10:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.55\text{--}7.53$  (m, 4 H, Ph),  $7.40\text{--}7.33$  (m, 6 H, Ph),  $3.49$  (s, 1 H, CH),  $1.54$  (bs, 1 H, OH),  $0.29$  (s, 6 H, SiMe),  $0.21$  (s, 6 H, SiMe) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 137.7$  (q, Ph),  $134.0$  (t, Ph),  $129.3$  (t, Ph),  $127.9$  (t, Ph),  $57.9$  (t, CH),  $-3.6$  (p, SiMe),  $-4.2$  (p, SiMe) ppm.

Substanz konnte massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-diphenyl-disiloxan **246**

$R_f = 0.69$  (PE/EE 10:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.59\text{--}7.57$  (m, 4 H, Ph),  $7.42\text{--}7.36$  (m, 6 H, Ph),  $0.37$  (s, 12 H, SiMe) ppm;

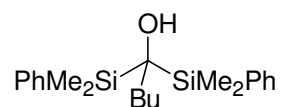
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 139.8$  (q, Ph),  $133.0$  (t, Ph),  $129.2$  (t, Ph),  $127.7$  (t, Ph),  $0.9$  (p, SiMe) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{OSi}_2$ :  $286.1209$  [M]<sup>+</sup>, gefunden:  $286.1208$ .

Die analytischen Daten stimmen mit den literaturbekannten Angaben überein.<sup>121</sup>

<sup>120</sup> Die benötigte Menge wurde von Dipl.-Chem. Monika Vogt zur Verfügung gestellt.

<sup>121</sup> I. Fleming, R. S. Roberts, S. C. Smith *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1209-1214.

1,1-Bis(dimethylphenylsilyl)-1-propanol **247**

Bissilylketon **58** (21.2 mg, 71  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) wird unter Schutzgas in 5 ml abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt.<sup>120</sup> Zur pinkfarbenen Lösung wird *n*-BuLi (44  $\mu\text{l}$ , 71  $\mu\text{mol}$ , 1.6 M in THF, 1.0  $\text{\AA}q$ ) getropft und es erfolgt ein sofortiger Farbumschlag auf gelb. Daraufhin wird 0.1 ml Allylbromid zugegeben, auf RT erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Phosphat-Puffer (pH 7) beendet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit PE zu PE/EE 100:1. Siloxan **246**, welches als Nebenprodukt gebildet wird, kann abgetrennt und Silylalkohol **247** gewonnen werden.

Ausbeute: 9.3 mg, 33  $\mu\text{mol}$ , 46.5 % Disiloxan **246** (farbloses Öl).

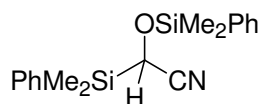
5.5 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 21.1 % Silylalkohol **247** (farbloses Öl).

$R_f = 0.42$  (PE/EE 10:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 7.54\text{--}7.52$  (m, 4 H, Ph),  $7.38\text{--}7.30$  (m, 6 H, Ph),  $1.67\text{--}1.63$  (m, 2 H, Bu),  $1.24\text{--}1.09$  (m, 4 H, Bu),  $0.82$  (bs, 1 H, OH),  $0.77$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, Bu),  $0.30$  (s, 6 H, SiMe),  $0.23$  (s, 6 H, SiMe) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm):  $\delta = 137.9$  (q, Ph),  $134.7$  (t, Ph),  $129.0$  (t, Ph),  $127.6$  (t, Ph),  $63.6$  (q, C-OH),  $37.2$  (s, Bu),  $27.4$  (s, Bu),  $23.6$  (s, Bu),  $13.8$  (p, Bu),  $-3.0$  (p, SiMe),  $-3.3$  (p, SiMe) ppm;

Substanz konnte massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(Dimethyl-phenyl-silanyl)-(dimethyl-phenyl-silanyloxy)-acetonitril **260**

Das Bissilylketon **58** (17.3 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) wird unter Schutzgas in abs. THF gelöst und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt.<sup>120</sup> Zu der Lösung wird Trimethylsilylcyanid (7  $\mu\text{l}$ , 58  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) und Wasser (6  $\mu\text{l}$ , 58  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, so dass sich die pinkfarbene Lösung komplett entfärbt. Anschließend wird direkt ohne weitere Aufarbeitung im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7.0 mg, 21.5  $\mu\text{mol}$ , 37 % farbloses Öl.

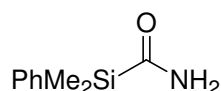
$R_f = 0.38$  (PE/EE 10:1); **IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 2279 \text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16 \text{ ppm}$ ):  $\delta = 7.43\text{-}7.41$  (m, 2 H, Ph),  $7.37\text{-}7.35$  (m, 2 H, Ph),  $7.22\text{-}7.12$  (m, 6 H, Ph),  $3.88$  (s, 1 H, CH),  $0.32$  (s, 3 H, SiMe),  $0.31$  (s, 3 H, SiMe),  $0.26$  (s, 3 H, SiMe),  $0.21$  (s, 3 H, SiMe) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 128.0 \text{ ppm}$ ):  $\delta = 136.1$  (q, Ph),  $133.9$  (t, Ph),  $133.9$  (t, Ph),  $133.6$  (q, Ph),  $133.3$  (t, Ph),  $130.4$  (t, Ph),  $130.3$  (t, Ph),  $129.6$  (t, Ph),  $120.0$  (q, CN),  $54.3$  (t, CH),  $-1.7$  (p, SiMe),  $-2.3$  (p, SiMe),  $-6.1$  (p, SiMe),  $-6.6$  (p, SiMe) ppm;

**HRMS (EI)**: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NOSi}_2$ :  $325.1318 [\text{M}]^+$ , gefunden:  $325.1317$ .

### Dimethylphenylsilylamid **261**



Bissilylketon **58** (22.5 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) wird unter Schutzgas in abs. THF gelöst und auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt.<sup>120</sup> In die Lösung wird Natriumazid (4.9 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird über 16 h auf RT erwärmt, so dass sich die pinkfarbene Lösung komplett entfärbt. Es wird mit 3 Tropfen Wasser hydrolysiert und weitere 30 min gerührt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit PE/EE (10:1 zu 2:1). Siloxan **246**, welches als Nebenprodukt gebildet wird, kann abgetrennt und das Silylamid **261** gewonnen werden.

Ausbeute: 2.4 mg, 8  $\mu\text{mol}$ , 11 % Disiloxan **246** (farbloses Öl).

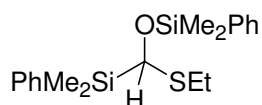
6.8 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 50 % Silylamid **261** (farbloses Öl).

$R_f = 0.12$  (PE/EE 10:1); **IR** (Golden Gate):  $\tilde{\nu} = 1654 \text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$ ):  $\delta = 7.63\text{-}7.61$  (m, 2 H, Ph),  $7.45\text{-}7.37$  (m, 3 H, Ph),  $6.61\text{-}5.51$  (bs, 2 H,  $\text{CONH}_2$ ),  $0.56$  (s, 6 H, SiMe) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0 \text{ ppm}$ ):  $\delta = 190.1$  (q,  $\text{CONH}_2$ ),  $134.0$  (t, Ph),  $133.0$  (q, Ph),  $130.2$  (t, Ph),  $128.1$  (t, Ph),  $-4.3$  (p,  $\text{SiMe}_2$ ) ppm;

Substanz konnte massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

Dimethylphenylsiloxy-dimethylphenylsilyl-ethylsulfid **267**

Das Bissilylketon **58** (40.0 mg, 134  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q$ ) wird unter Schutzgas in 5 ml abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt.<sup>120</sup> Separat wird Ethanthiol (10  $\mu\text{l}$ , 147  $\mu\text{mol}$ , 1.1  $\text{\AA}q$ ) mit 2 ml abs. THF verdünnt und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird *n*-BuLi (9  $\mu\text{l}$ , 141  $\mu\text{mol}$ , 1.6 M in THF, 1.05  $\text{\AA}q$ ) zugetropft. Die Ethanthiolat-Lösung wird langsam auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und tropfenweise zu der auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung des Bissilylketons **58** zugegeben. Das pinkfarbene Reaktionsgemisch entfärbt sich innerhalb von 10 min und wird über 16 h auf RT erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte säulenchromatographisch mit PE/EE 100:1 und einigen Tropfen Toluol. Die Säule wird zuvor mit 10 % Triethylamin in EE gespült und anschließend mit PE eluiert.

Ausbeute: 42.5 mg, 118  $\mu\text{mol}$ , 88 % farbloses Öl.

$R_f = 0.50$  (PE/EE 10:1);

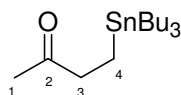
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$ ):  $\delta = 7.58\text{--}7.55$  (m, 2 H, Ph),  $7.48\text{--}7.46$  (m, 2 H, Ph),  $7.40\text{--}7.30$  (m, 6 H, Ph),  $4.73$  (s, 1 H, CH),  $2.36$  (m, 2 H, Et),  $1.02$  (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3 H, Et),  $0.39$  (s, 3 H, SiMe),  $0.36$  (s, 3 H, SiMe),  $0.32$  (s, 3 H, SiMe),  $0.26$  (s, 3 H, SiMe) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3 = 77.0\text{ ppm}$ ):  $\delta = 137.7$  (q, Ph),  $136.7$  (q, Ph),  $134.4$  (t, Ph),  $133.7$  (t, Ph),  $129.5$  (t, Ph),  $129.3$  (t, Ph),  $127.7$  (t, Ph),  $127.6$  (t, Ph),  $71.7$  (t, CH),  $26.1$  (s, Et),  $14.5$  (p, Et),  $-0.9$  (p, SiMe),  $-1.1$  (p, SiMe),  $-4.3$  (p, SiMe),  $-5.0$  (p, SiMe) ppm;

**HRMS** (EI): berechnet für:  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{OSSi}_2$  ging nicht, aber Fragment hochaufgelöst M-Me:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{OSSi}_2$  345.1163, gefunden 345.1165

## 5.2.1 Reagenzien

### 4-Tributylstannyl-butan-2-on **131**



Das Methylvinylketon wird vor Beginn der Reaktion destilliert. Dazu wird es auf 0 °C abgekühlt und zur Trocknung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und CaCl<sub>2</sub> versetzt. Nach 30 Min. werden die Salze abfiltriert und das Filtrat bei vermindertem Druck destilliert (62-68 °C / 400 mmHg). Zur LDA-Herstellung wird bei -30 °C *n*-Butyllithium (1.22 ml, 2.5 M in THF, 3.05 mmol, 1.1 Äq) in 20 ml abs. THF und Diisopropylamin (430 µl, 3.05 mmol, 1.1 Äq) getropft und für 40 min. gerührt. Anschließend wird auf -40 °C abgekühlt und das Tri-*n*-butylzinnhydrid (750 µl, 2.77 mmol, 1.0 Äq) zugegeben und für 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach der Präparation von Bu<sub>3</sub>SnLi in THF wird bei -20 °C PhSCu als Feststoff (478 mg, 2.77 mmol, 1.0 Äq) eingetragen. Es bildet sich eine rote Lösung des PhS(Bu<sub>3</sub>Sn)CuLi Cupratreagenzes. Bei gleicher Temperatur wird das Methylvinylketon (224 µl, 2.77 mmol, 1.0 Äq) zugetropft und langsam auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch mit PE/EE (100:1 zu 5:1).

Ausbeute: 210 mg, 0.581 mmol, 21 % farblose Flüssigkeit.

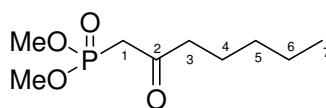
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 2.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 3-H), 2.14 (s, 3 H, 1-H), 1.51–1.25 (m, 14 H, Alkyl), 0.91–0.80 (m, 15 H, Alkyl) ppm;

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CDCl<sub>3</sub> = 77.0 ppm): δ = 210.6 (q, C-2), 41.0 (s, C-3), 29.2 (s, Alkyl), 29.1 (p, C-1), 27.4 (s, Alkyl), 13.7 (p, Alkyl), 9.0 (s, Alkyl), 2.0 (s, Alkyl) ppm,

**HRMS** (ESI und EI nicht möglich), berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>OSn [M]<sup>+</sup>: 362.1632, Fragmentierung: 305 (M-Bu), 249, 191, 177, 137, 121.



## (2-Oxo-heptyl)-phosphonsäuredimethylester

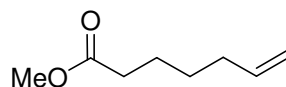


Unter Schutzgasatmosphäre wird Natriumhydrid (60%ige Suspension in Parafinöl, 2.46 g, 61.4 mmol, 1.02 Äq) vorgelegt und wiederholt mit jeweils 10 ml abs. *n*-Hexan gewaschen. Zu der verbleibenden weißen NaH-Suspension werden 150 ml abs. THF gegeben und im Anschluss langsam Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (10.0 g, 60.2 mmol, 1.0 Äq) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 1.5 h bei RT gerührt, damit sich selektiv das Monoanion in Form eines weißen Niederschlages bilden kann. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt, tropfenweise *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 25.8 ml, 64.4 mmol, 1.07 Äq) zugegeben und die resultierende Lösung für weitere 20 min gerührt. Durch die Zugabe von *n*-BuLi löst sich der Niederschlag sofort auf, so dass eine klare gelbliche Lösung vorliegt. Frisch destilliertes Butylbromid (7.8 ml, 72.2 mmol, 1.2 Äq) wird bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf RT erwärmt und für 15 h gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit 5%iger Salzsäure neutralisiert und mehrfach mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und säulenchromatographisch mit PE/EE (3:1 zu 1:2) gereinigt.

Ausbeute: 8.03 g, 36.1 mmol, 61% gelbes, dünnflüssiges Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> = 7.26 ppm): δ = 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 6 H, OMe), 3.08 (d, *J* = 22.7 Hz, 1-H), 2.60(t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 1.62-1.49 (m, 2 H, Alkyl), 1.39-1.19 (m, 4 H, Alkyl), 0.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 7-H) ppm.

## Hept-6-ensäuremethylester



6-Heptensäure (1.0 ml, 7.38 mmol, 1.0 Äq) wird in 6 ml Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Neutralisation mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung. Es wird zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase wird zweimal mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die Lösung wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingengt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1.050 g, 7.38 mmol, quantitativ, farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3 = 7.26$  ppm):  $\delta = 5.79$  (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 7.1$  Hz, 1 H, 6-H), 5.01 (dd,  $J = 17.1, 1.7$  Hz, 1 H, 7-H), 4.95 (dd,  $J = 10.3, 1.7$  Hz, 1 H, 7-H'), 3.67 (s, 3 H, OMe), 2.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H, 2-H), 2.07 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 5-H), 1.72-1.57 (m, 2 H, 3-H), 1.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 4-H) ppm.

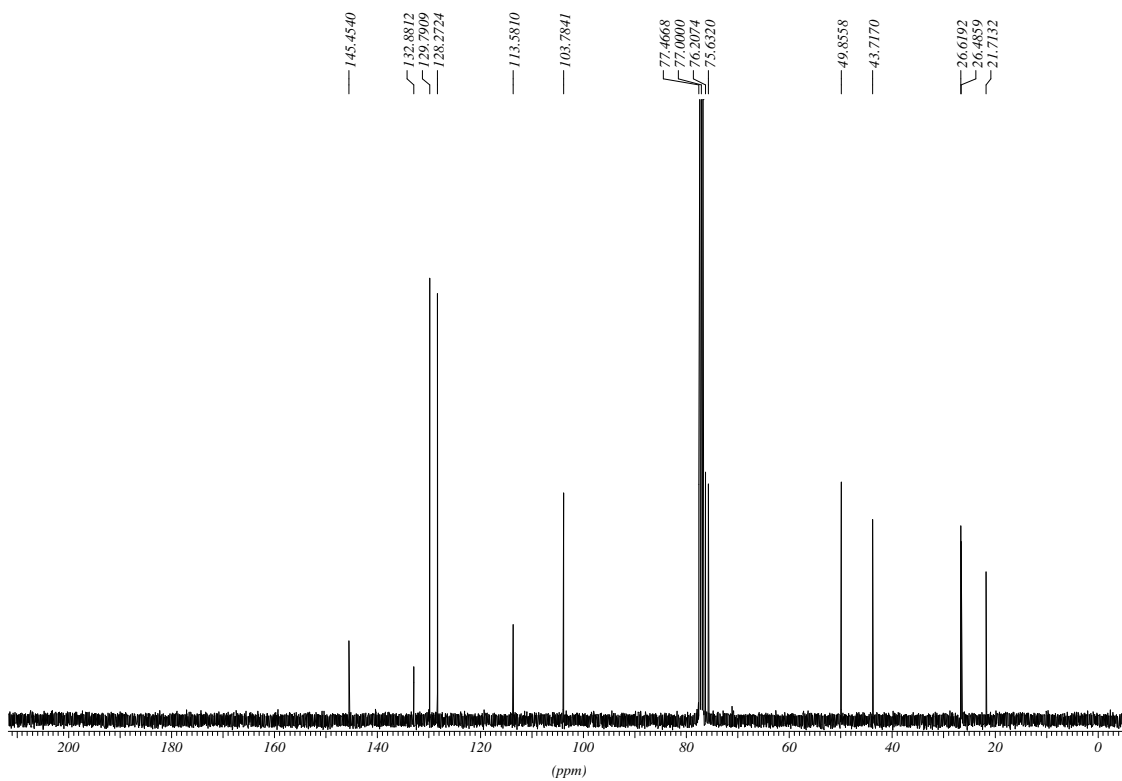
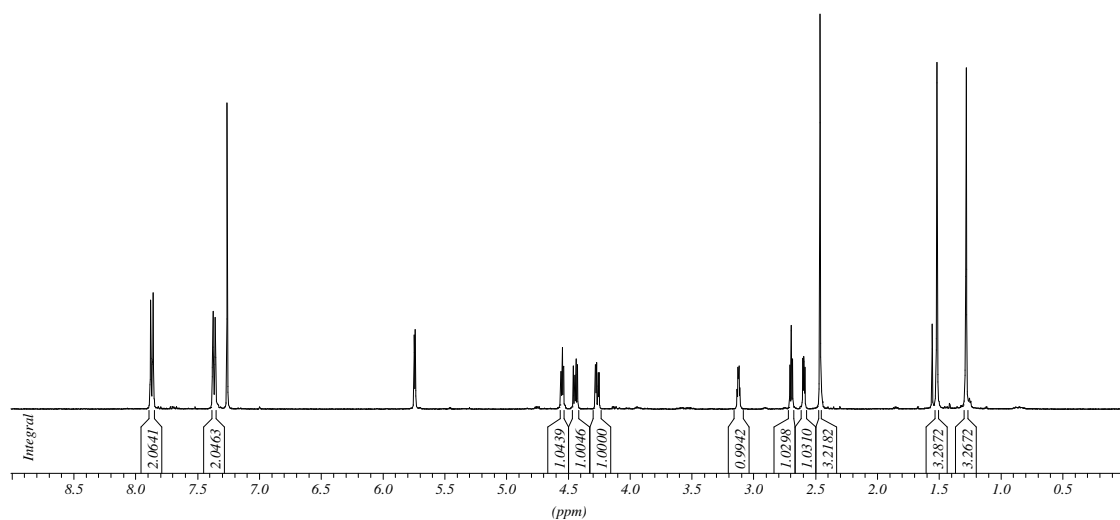
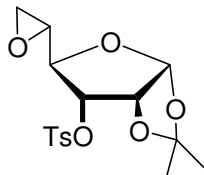
## 6 Abkürzungen

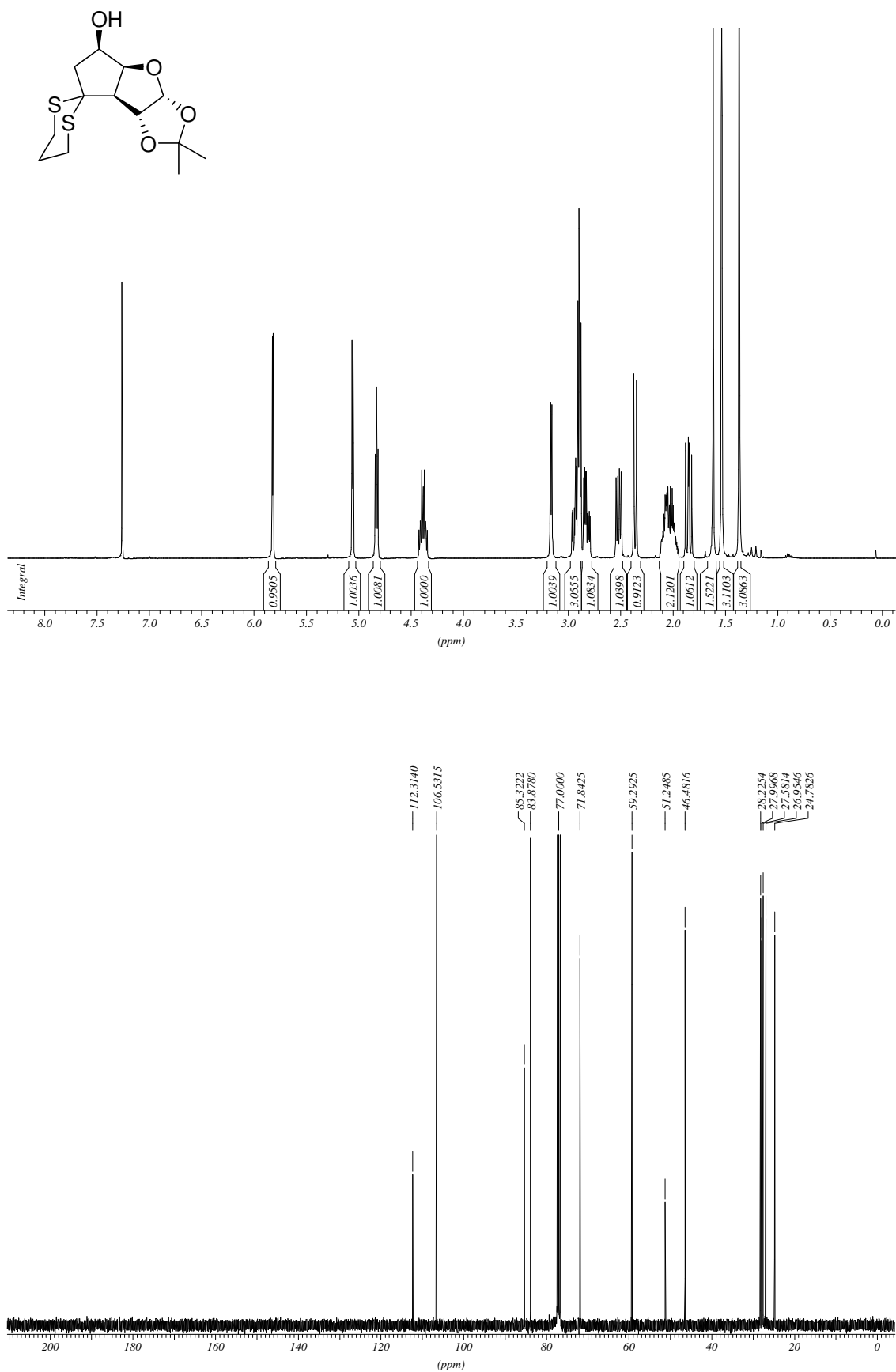
abs	absolut
Å	Angström
Alloc	Allyloxycarbonyl
Äq	Äquivalent
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
°C	Grad Celsius
cat.	katalytisch
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan (glyme)
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMPU	N, N'-Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
EE	Essigsäureethylester
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl
<i>E/Z</i>	entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration)
g	Gramm
h	Stunde
HMPA	Hexamethylphosphoramid (Hexamethylphosphortriamid)
HOMO	highest occupied molecular orbital
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IBX	o-Iodoxybenzoesäure

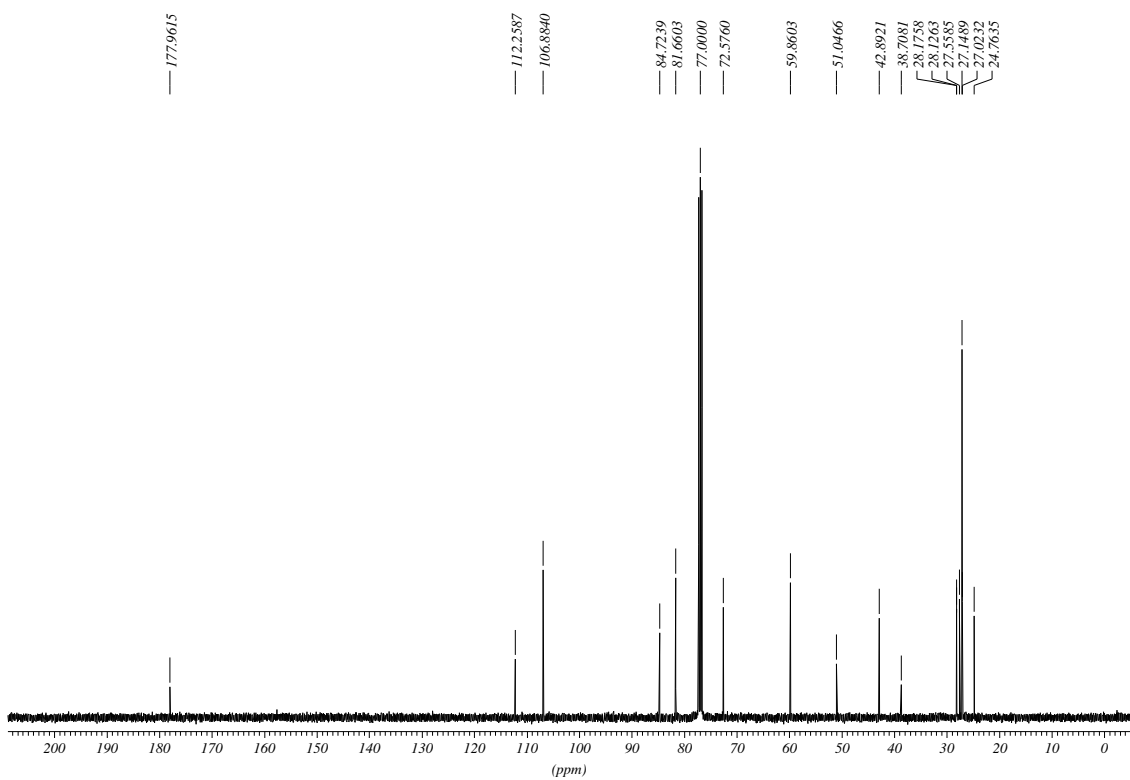
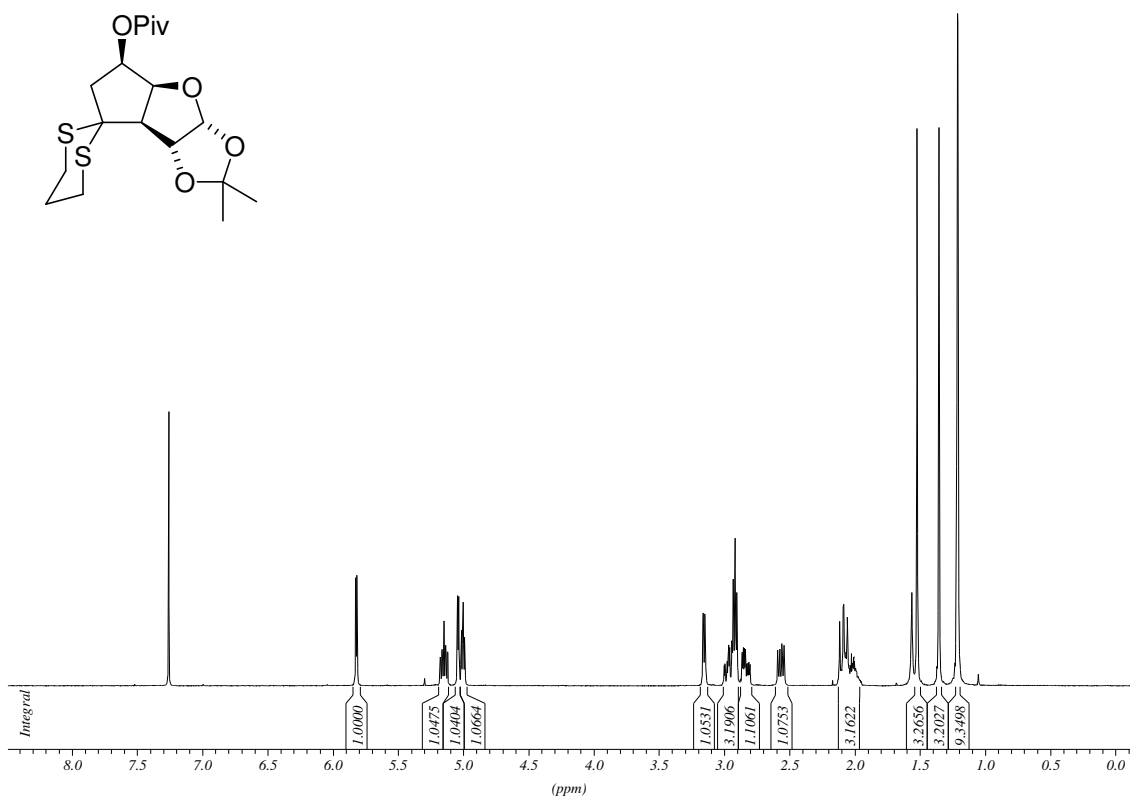
---

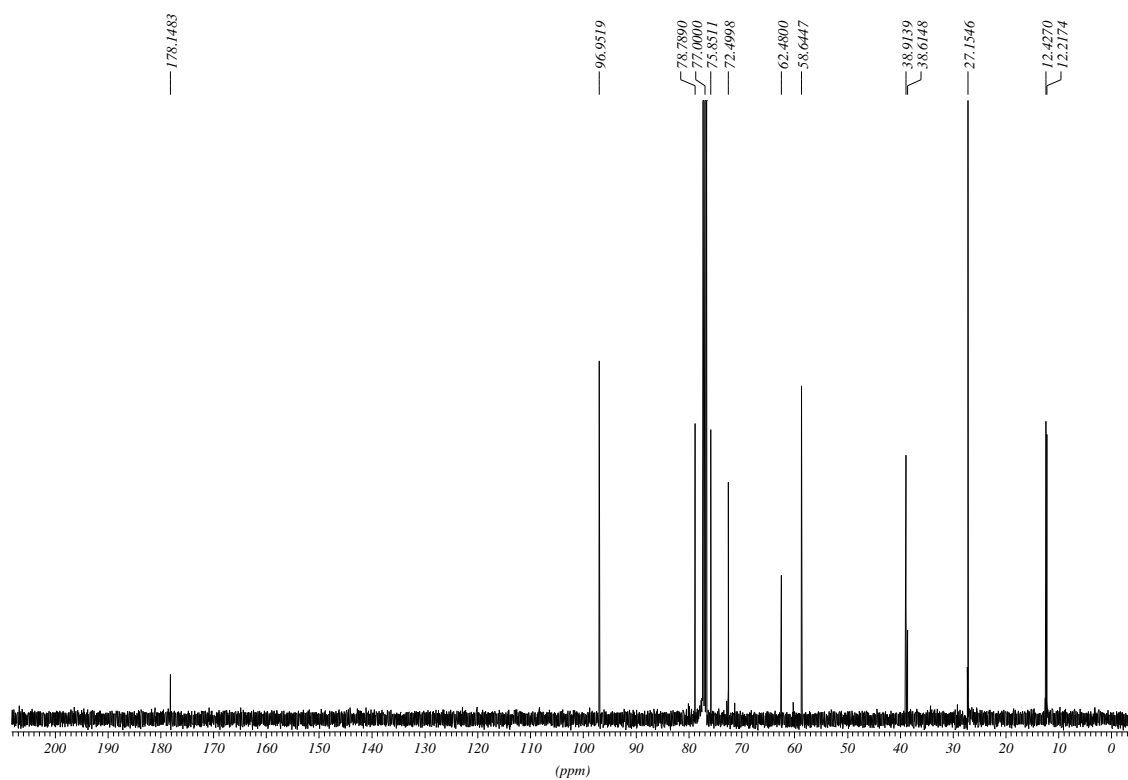
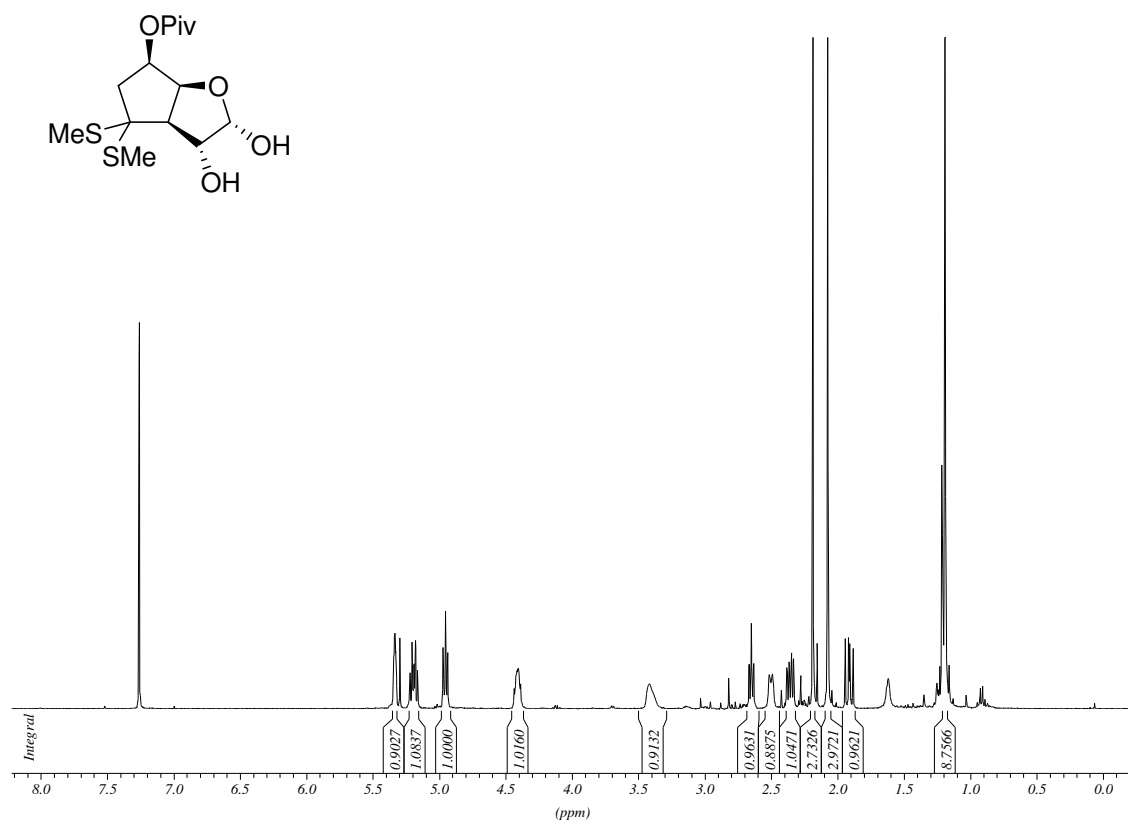
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kJ	Kilojoule
LG	Fluchtgruppe
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	Molar
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chloroperoxybenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear magnetic resonance
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PTFA	Pyridiniumtrifluoroacetat
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
R	organischer Rest
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl
<i>v</i>	Wellenzahl
Vin	Vinyl

## 7 Anhang

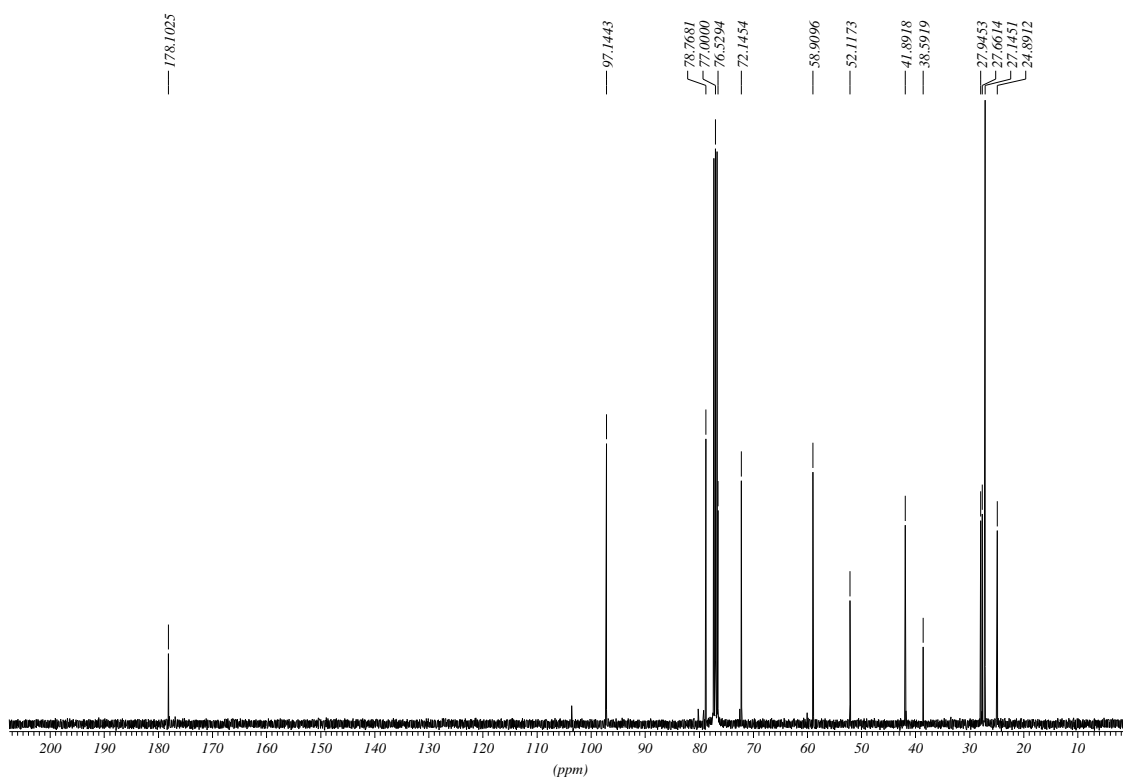
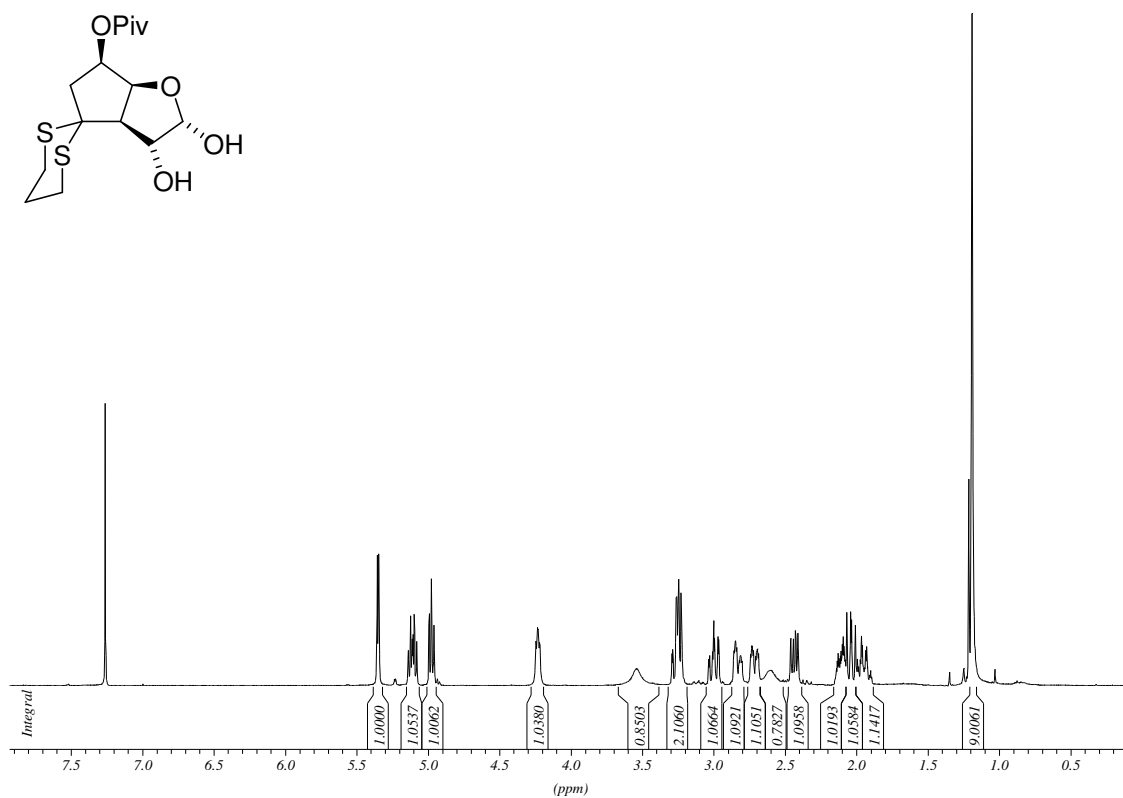
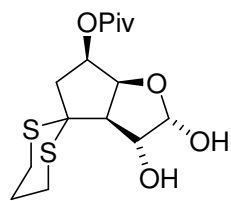


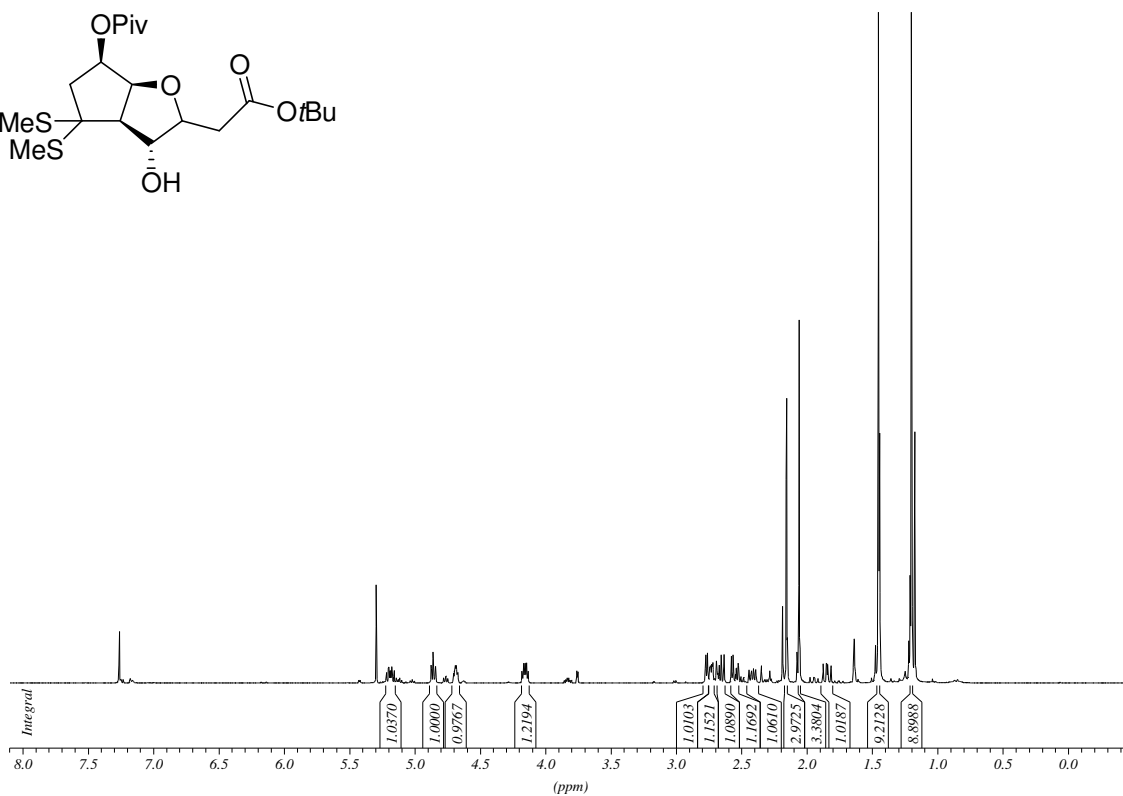
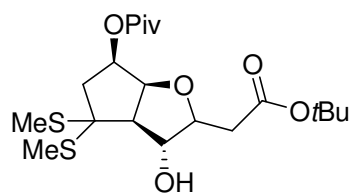










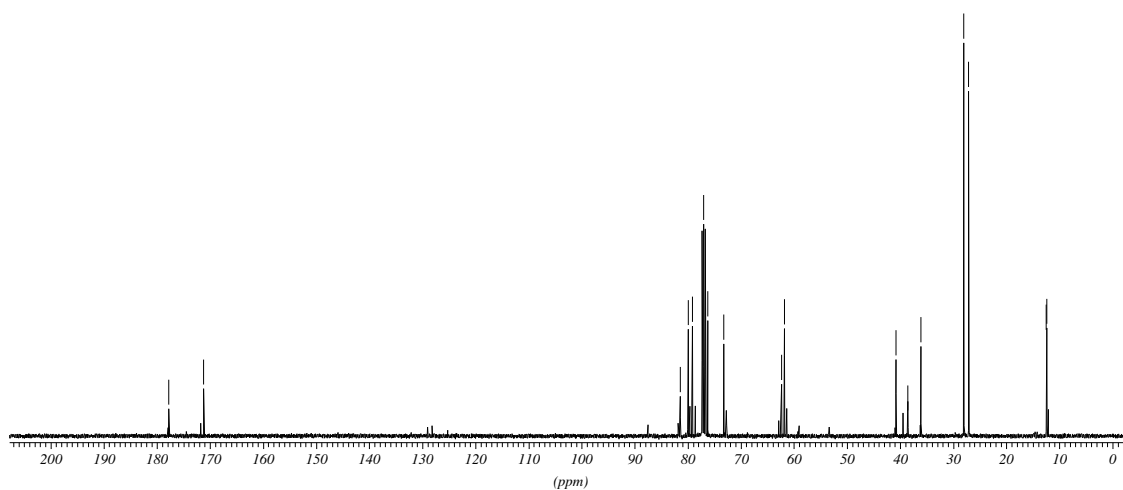


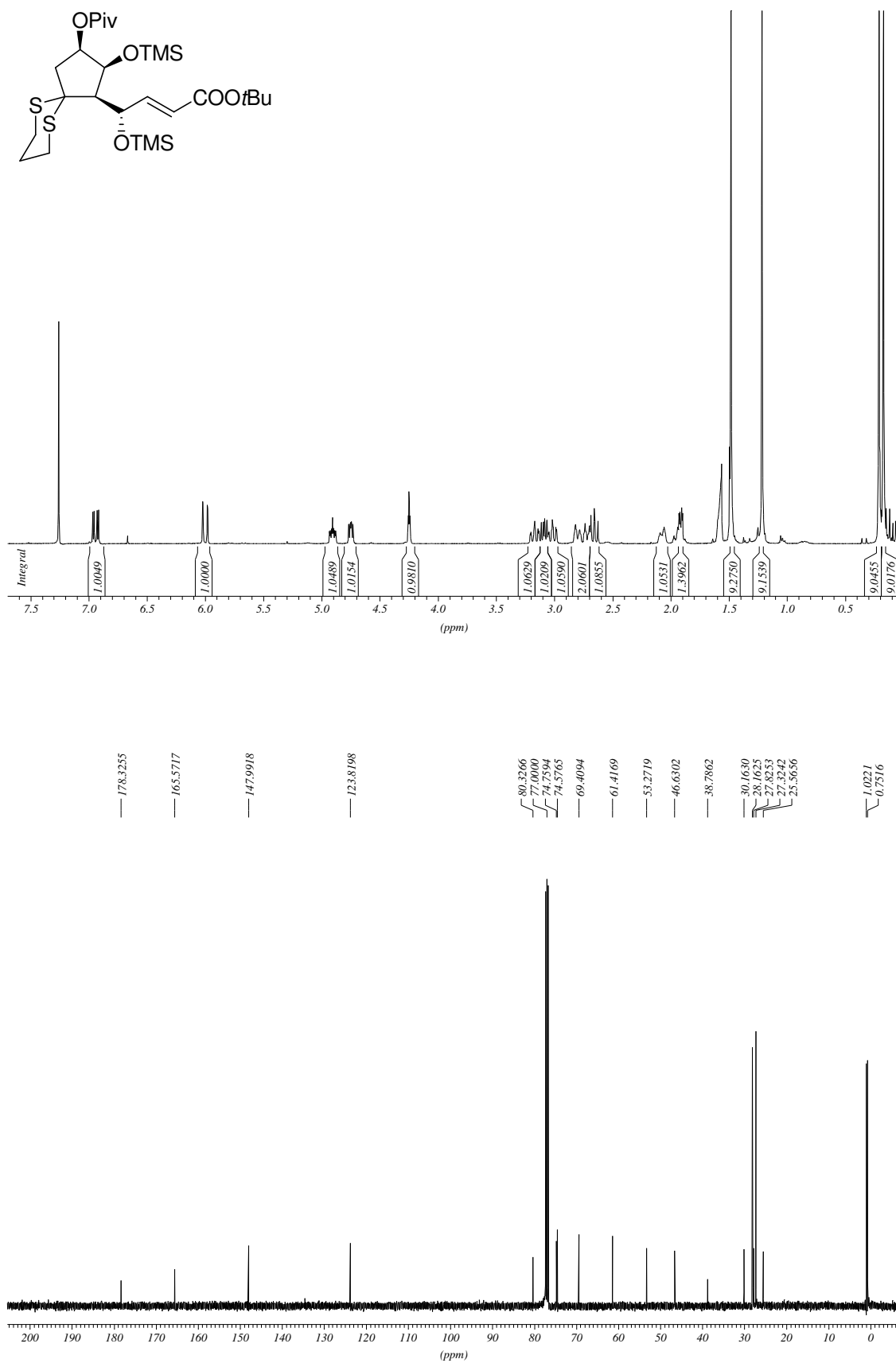
— 177.8034  
— 171.2093

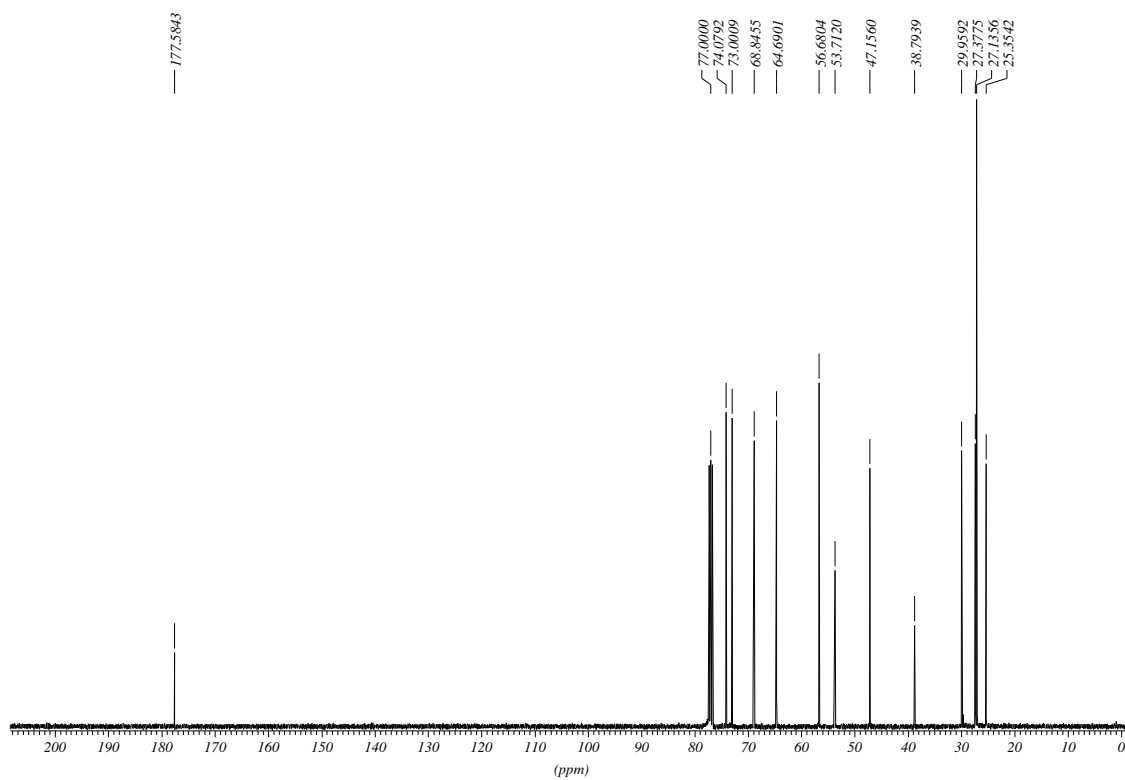
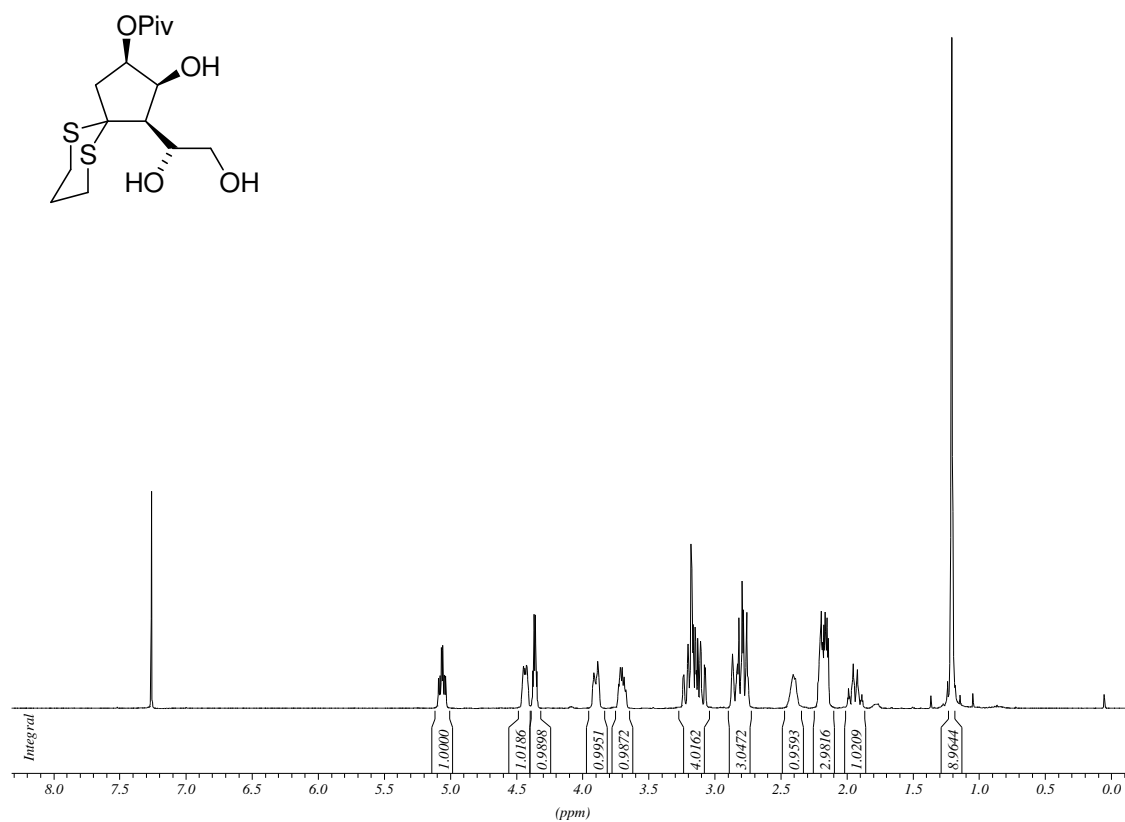
81.4450  
79.9436  
79.1911  
77.0000  
76.2493  
73.2638  
62.3619  
61.8361

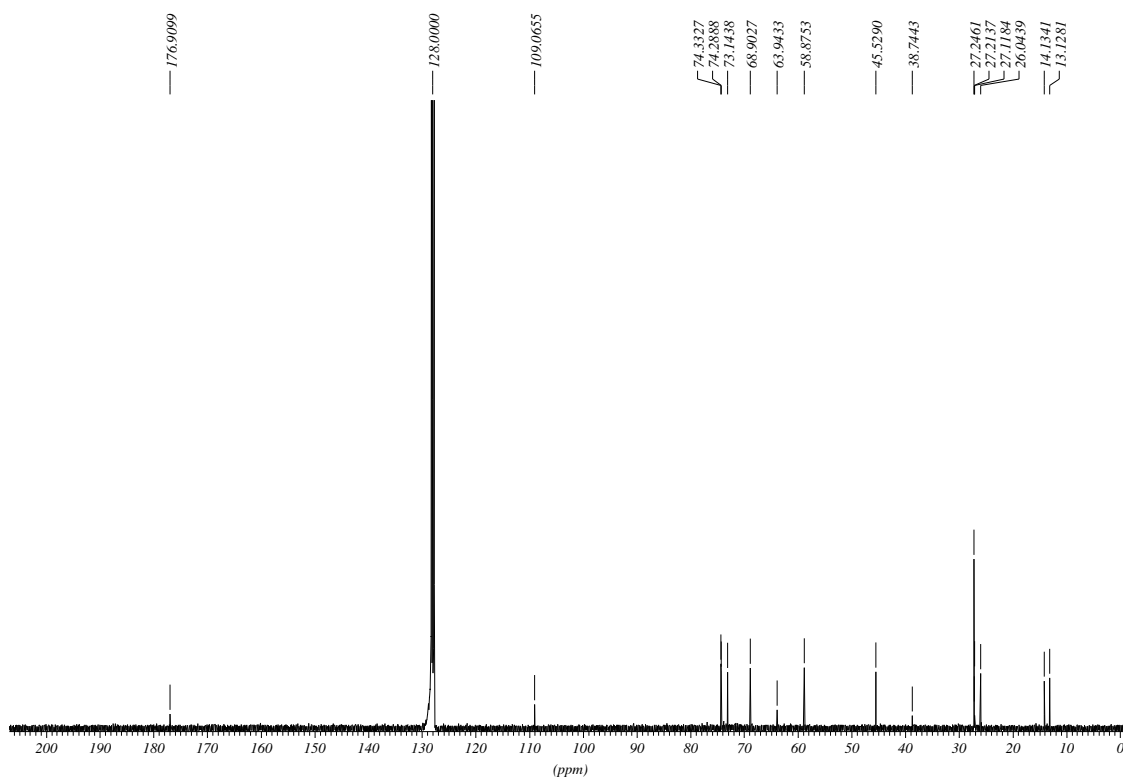
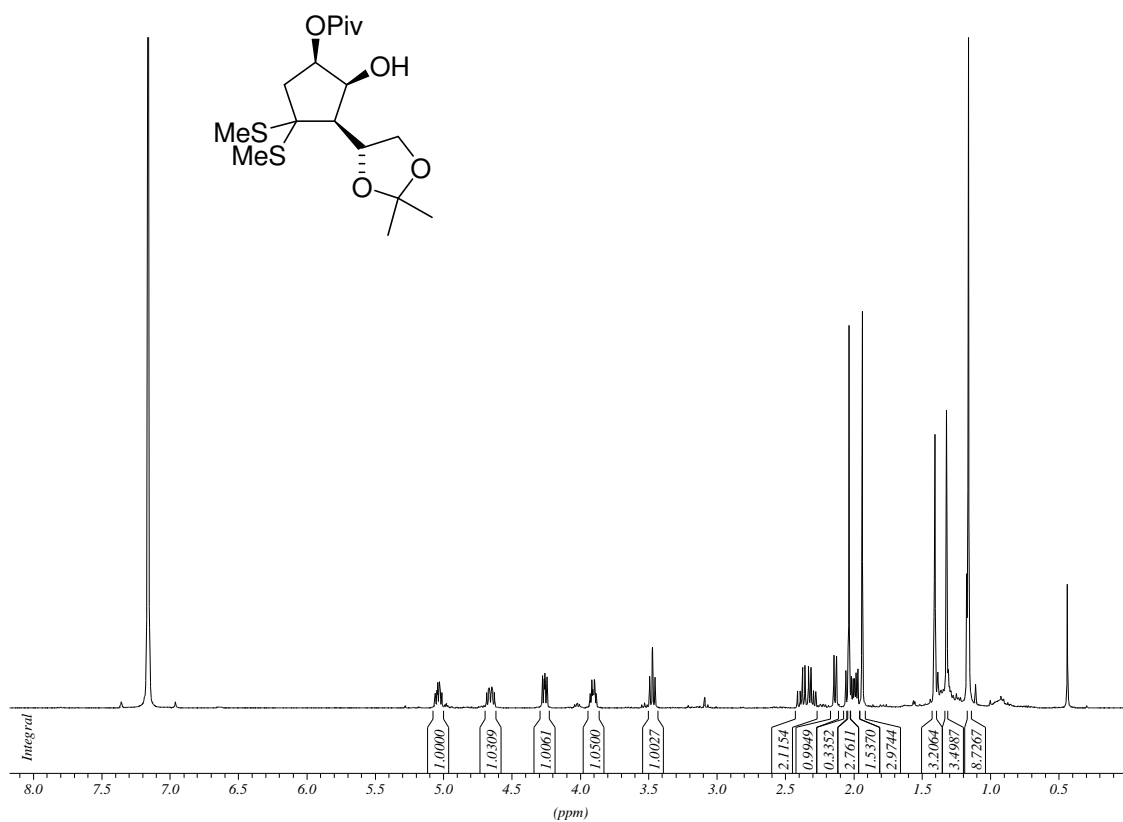
40.8977  
38.0786  
36.0712  
28.0234  
27.1546

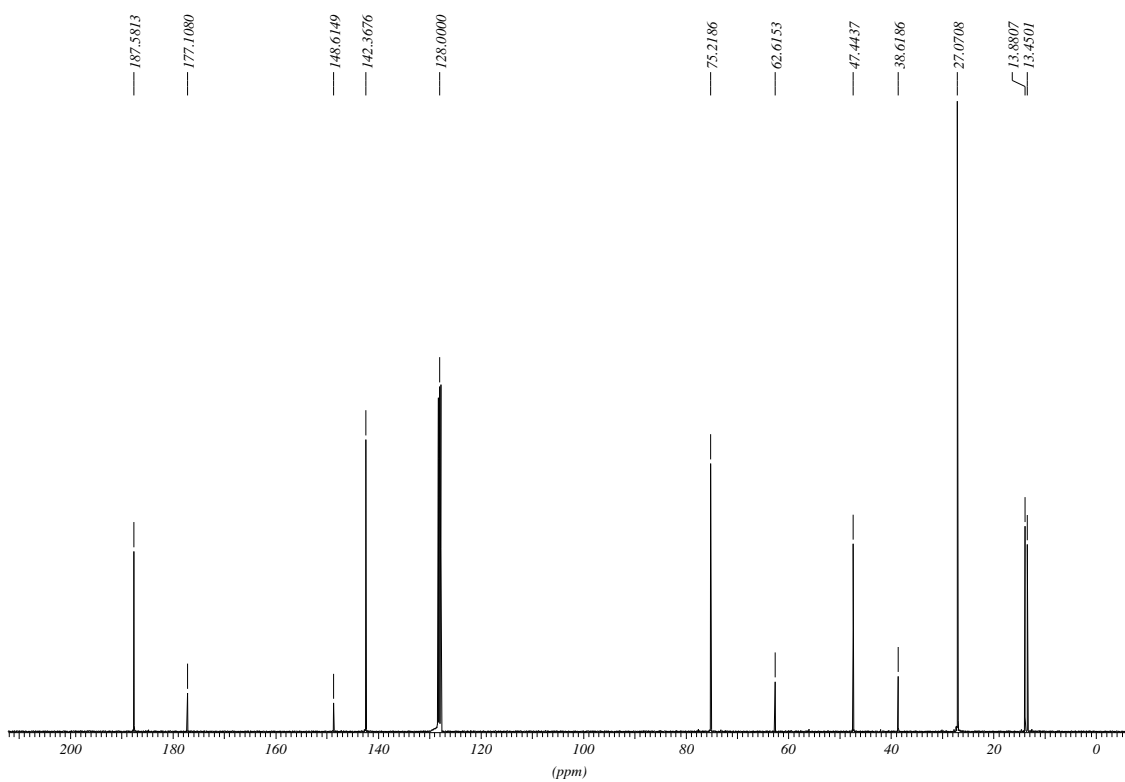
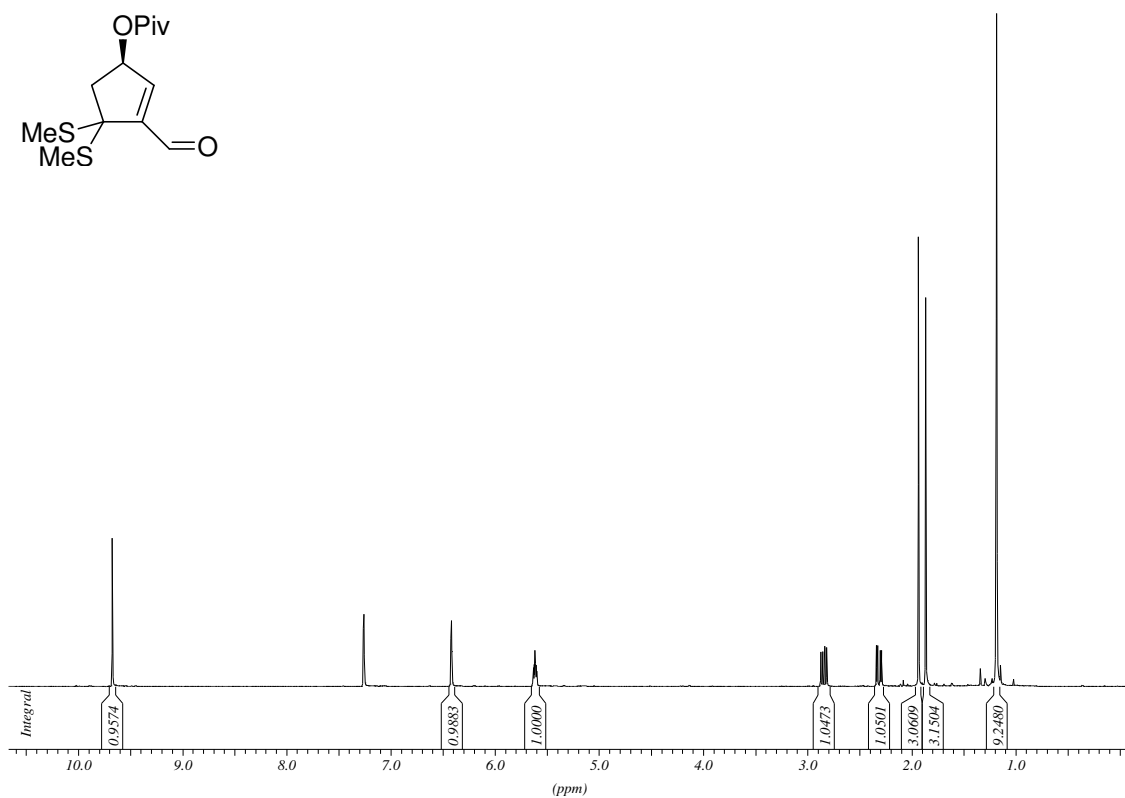
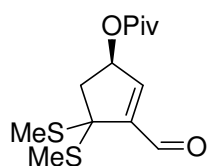
12.4746  
12.4479

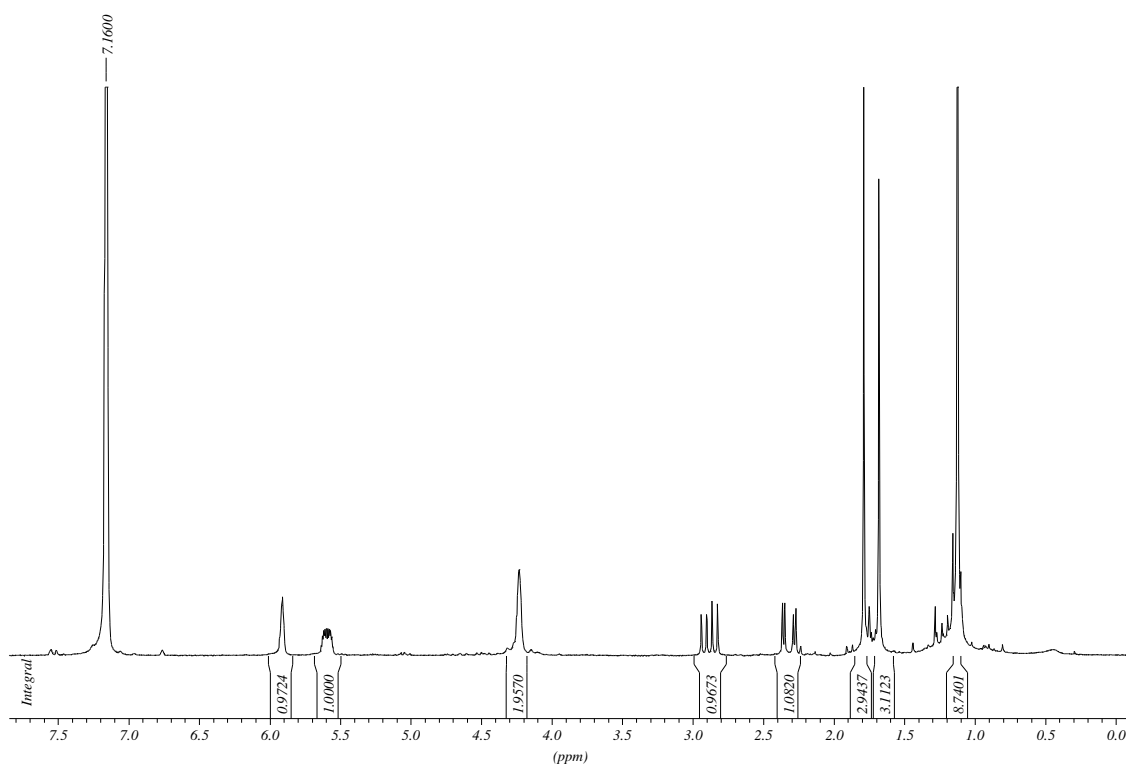
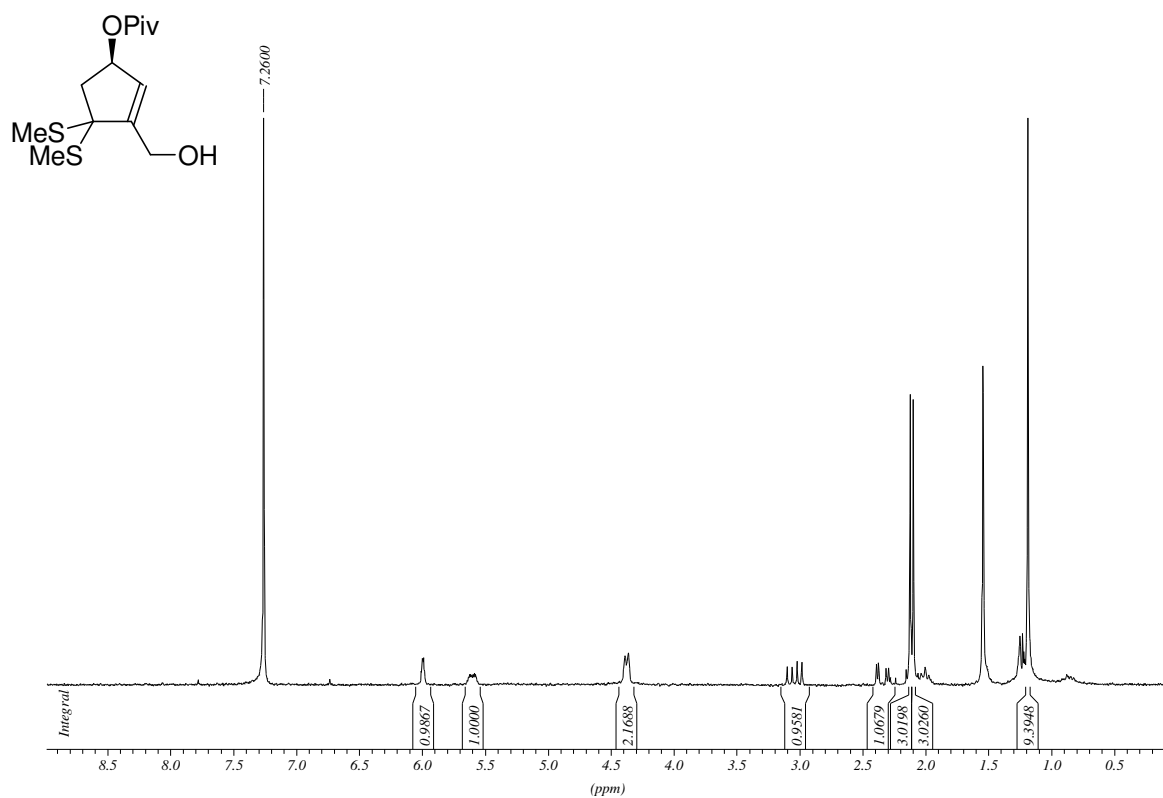


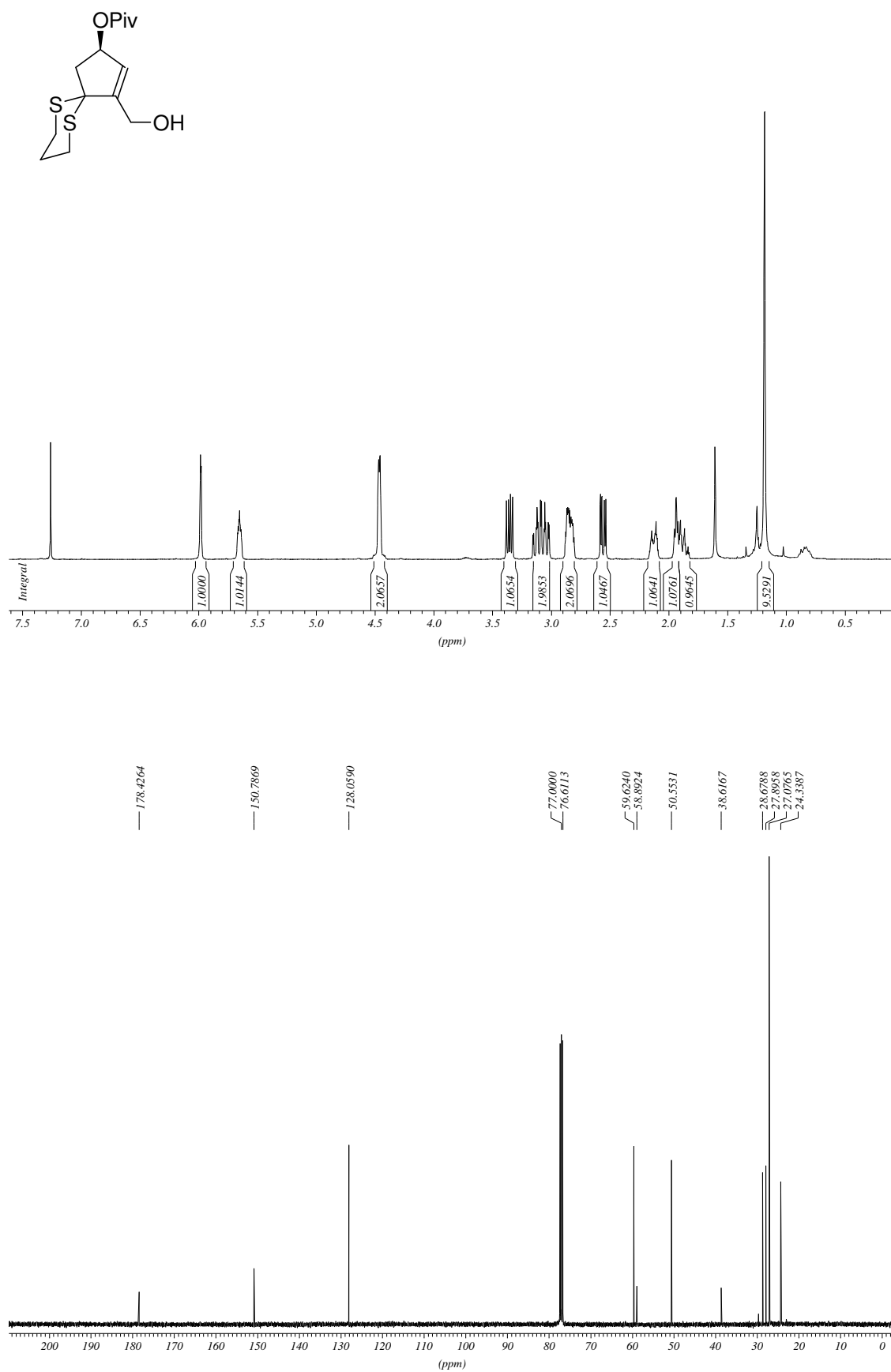




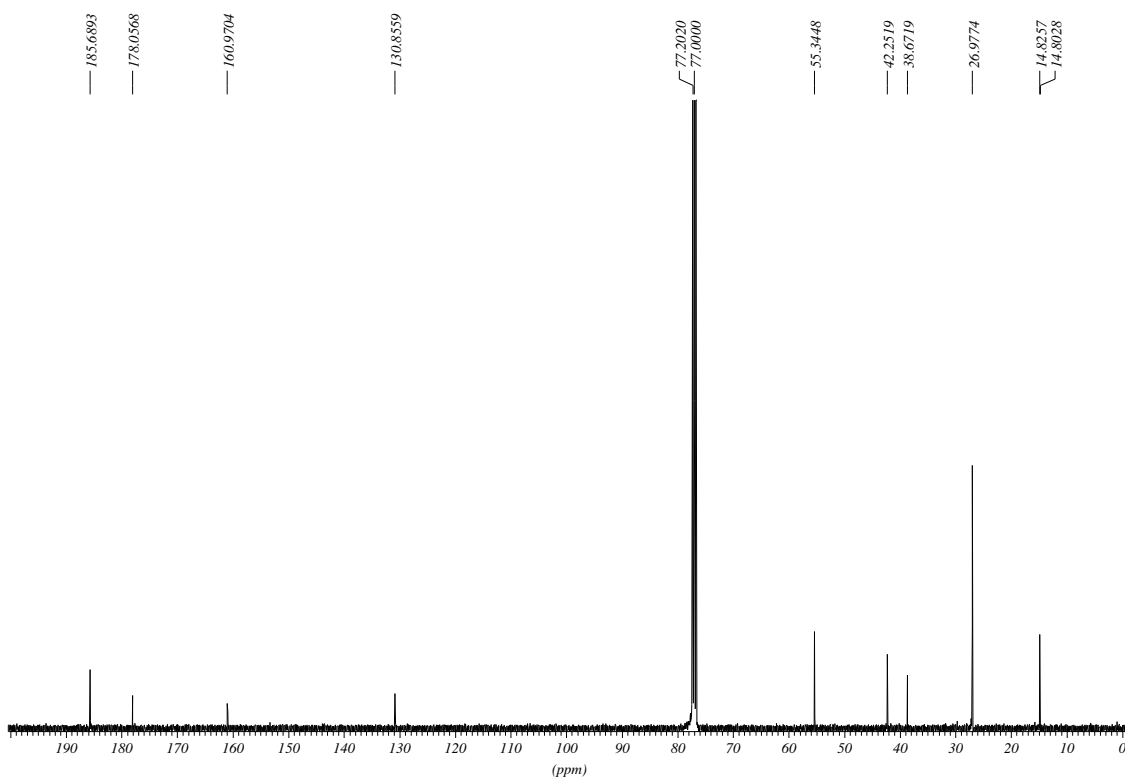
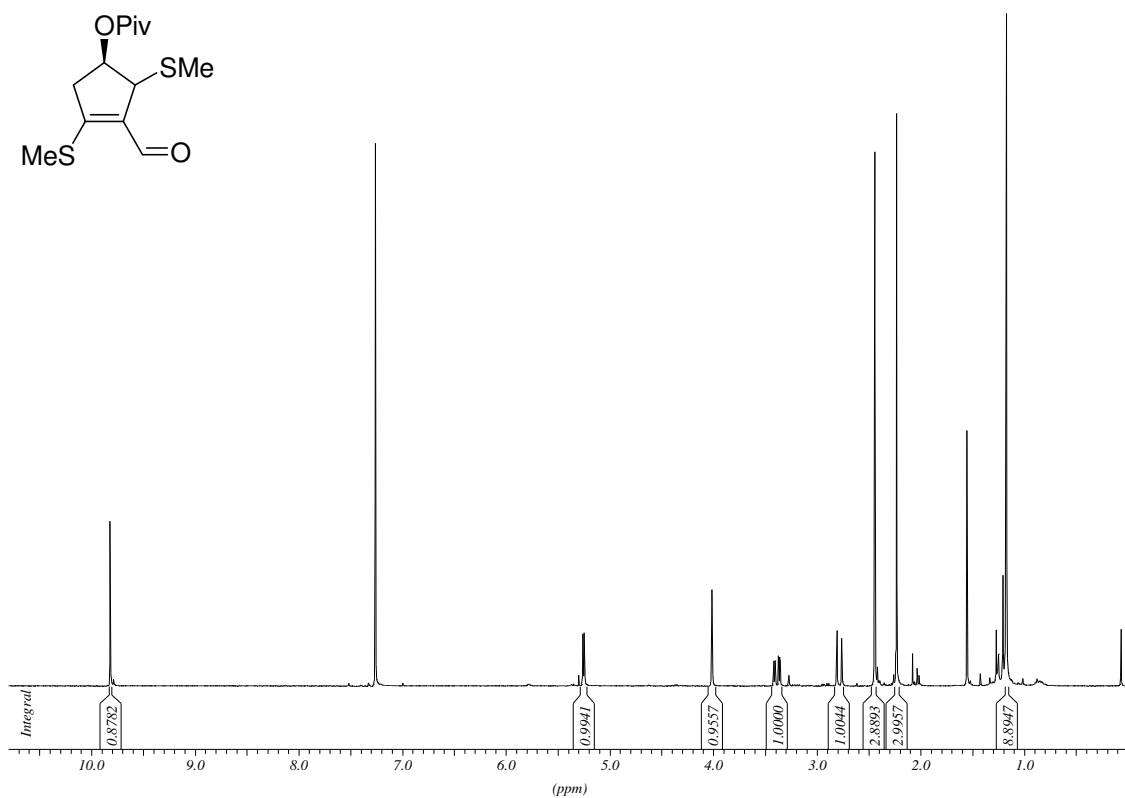
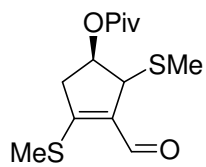


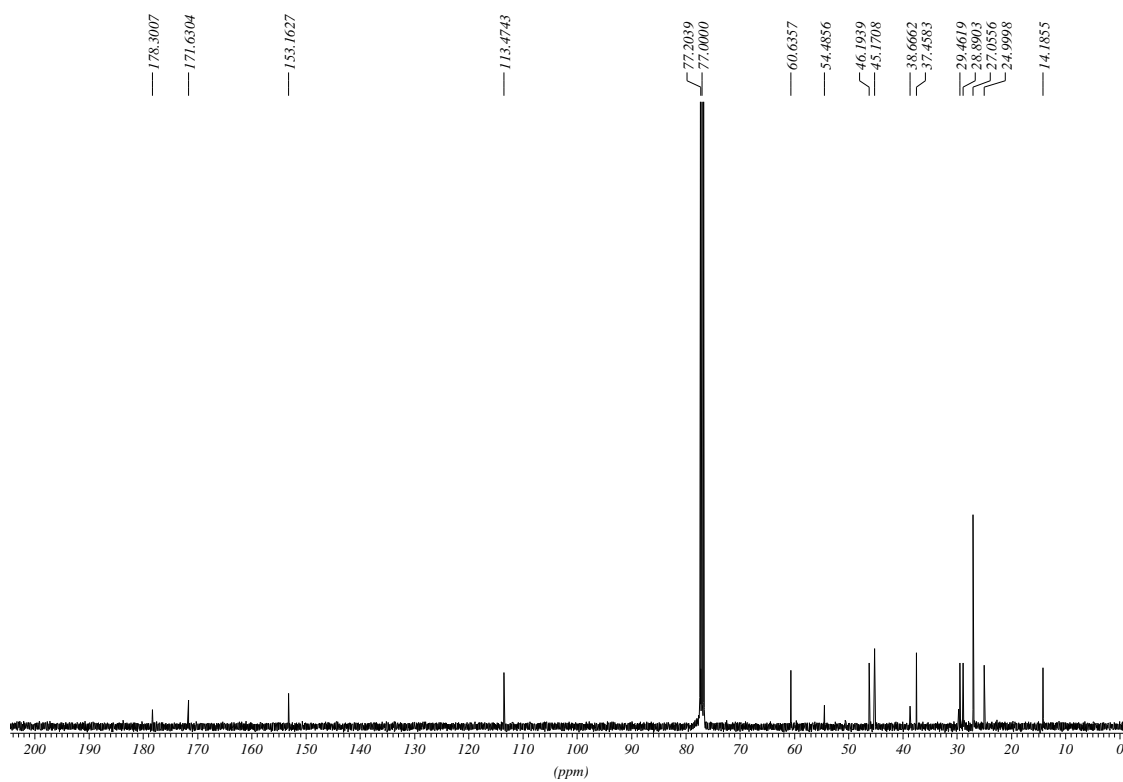
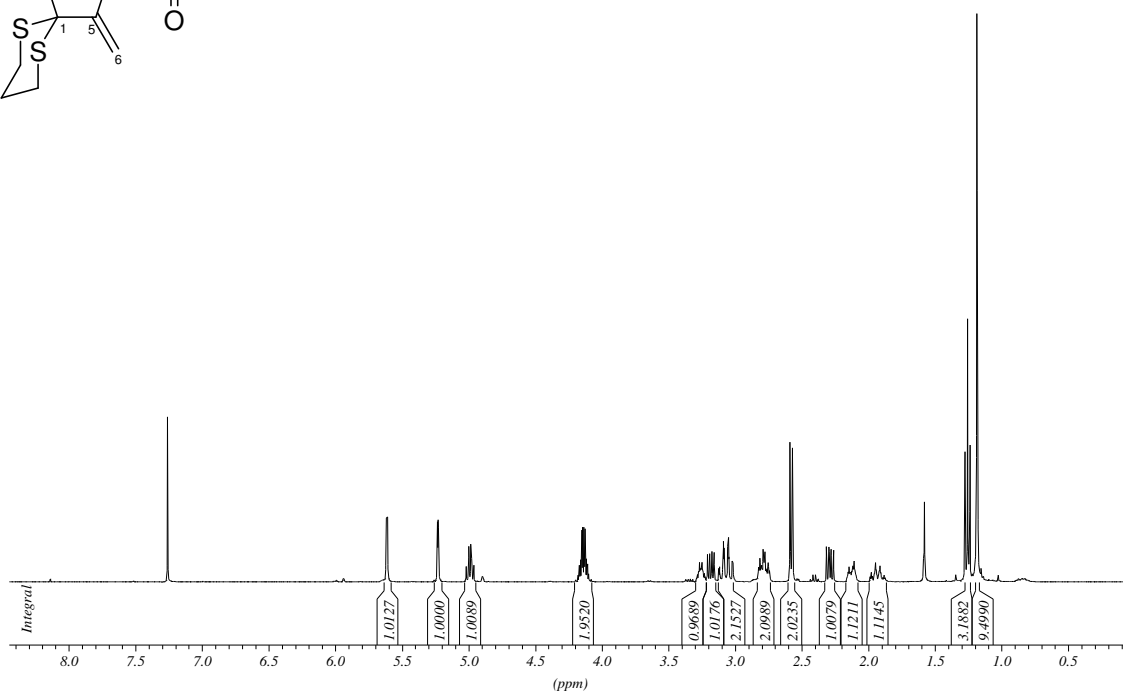
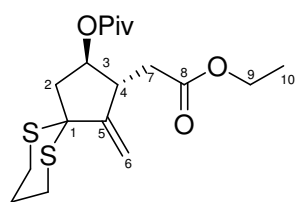


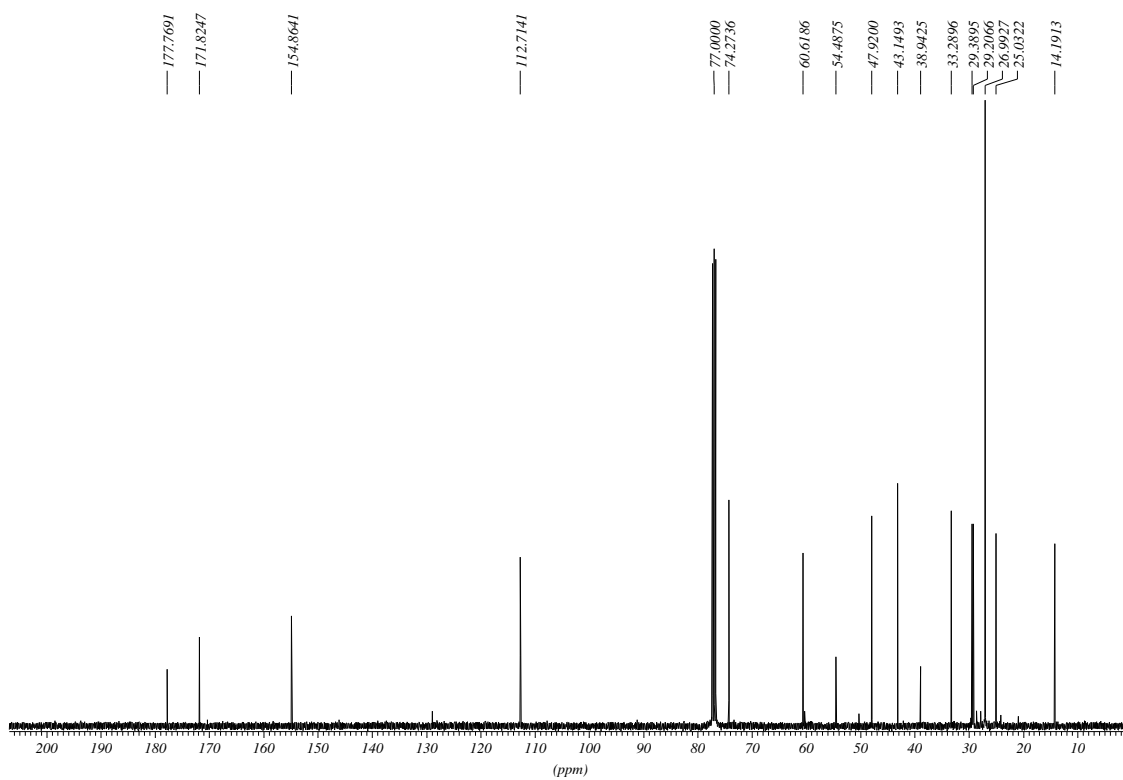
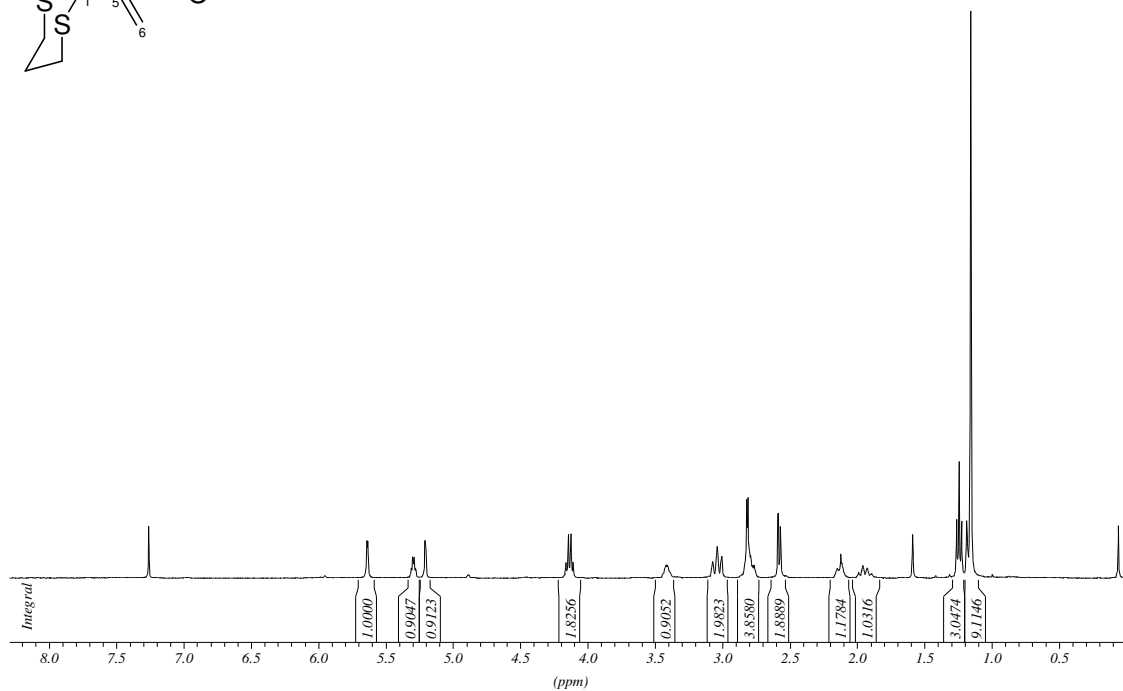
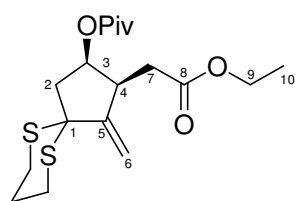


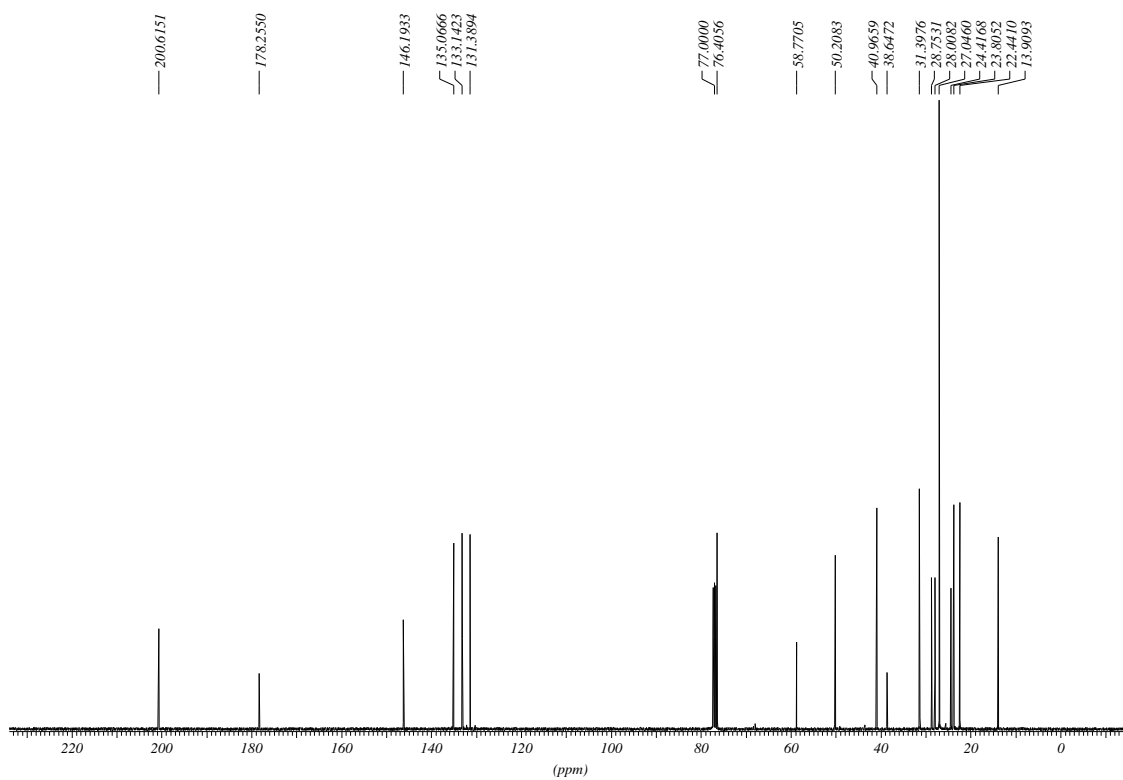
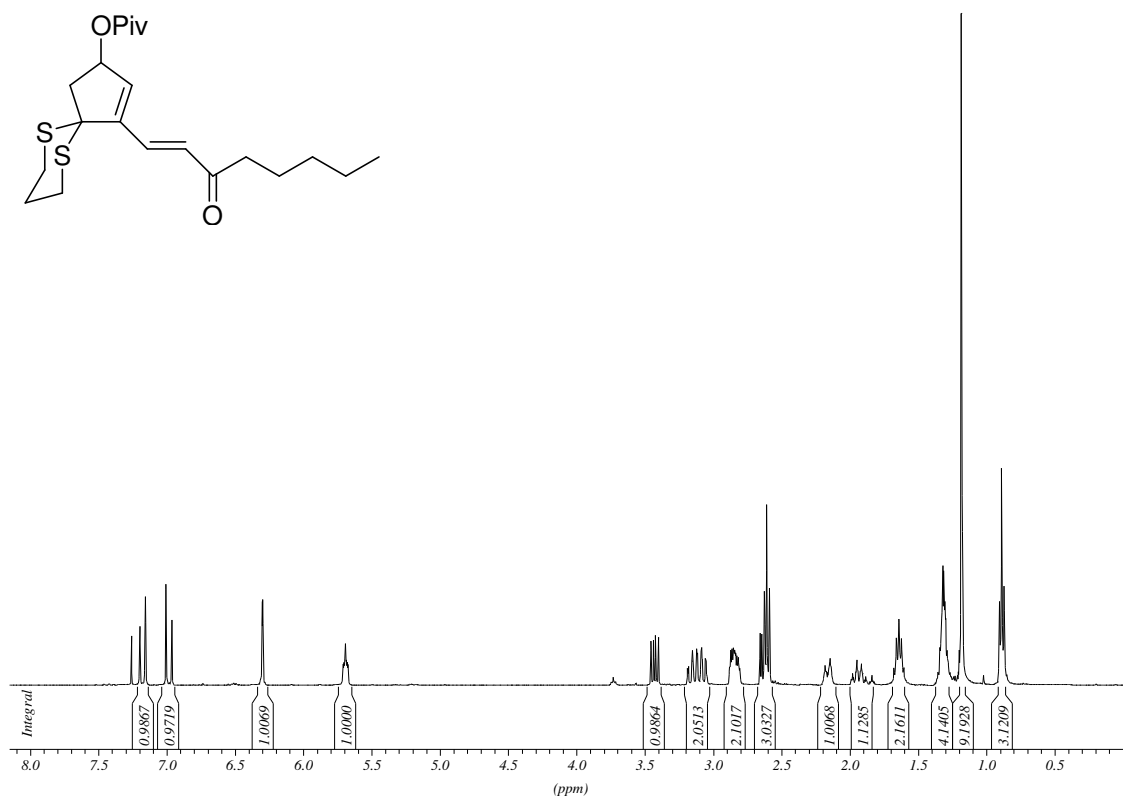
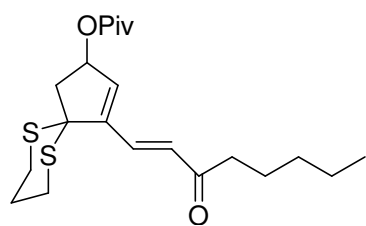


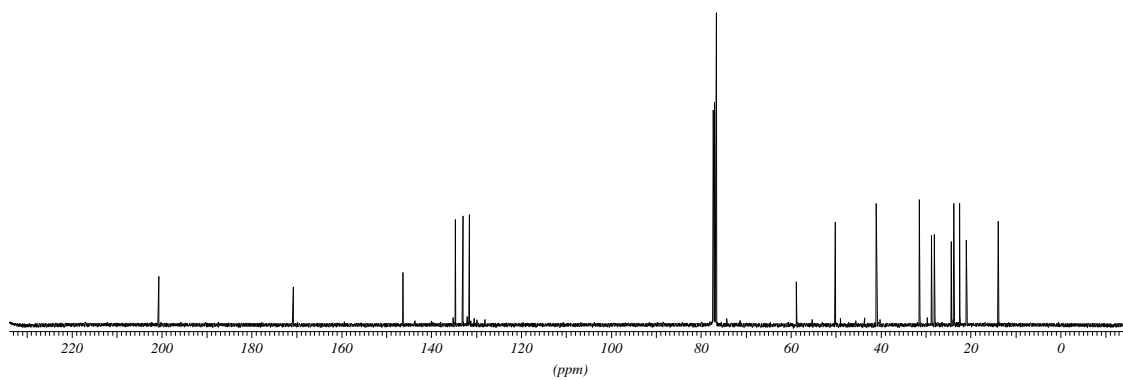
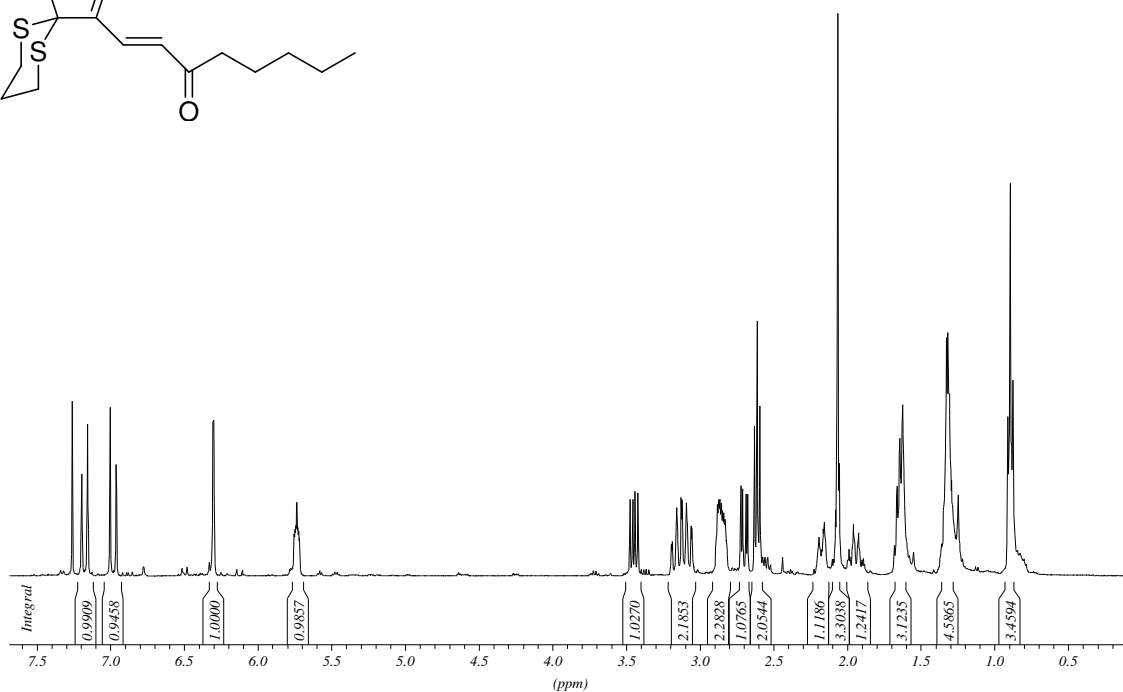
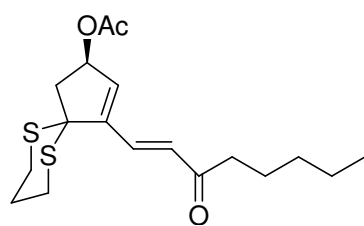


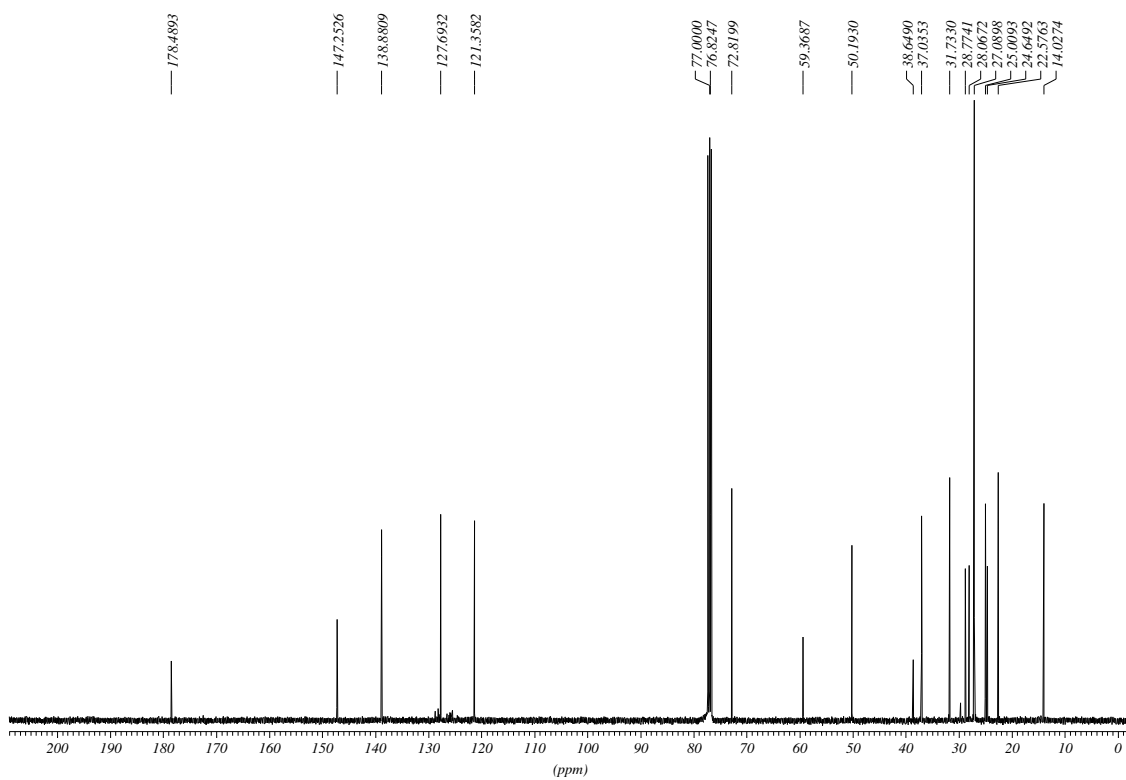
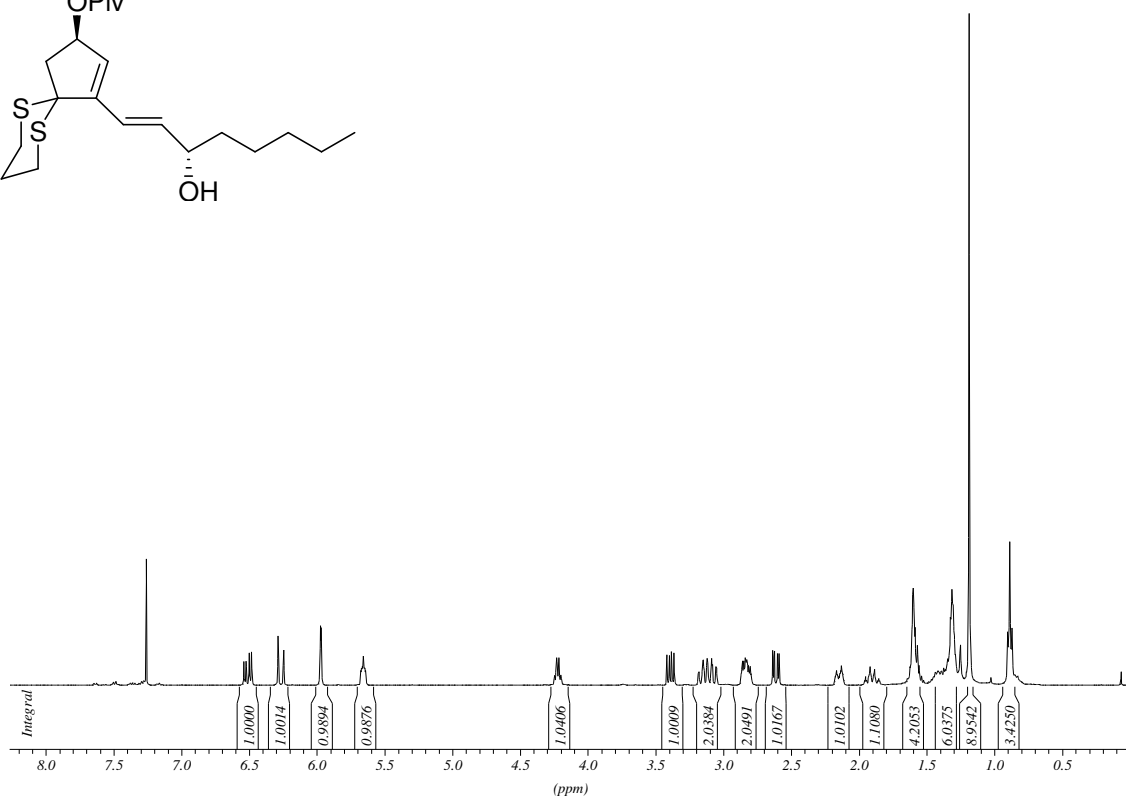
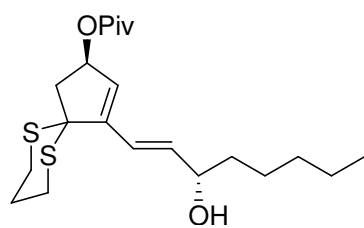


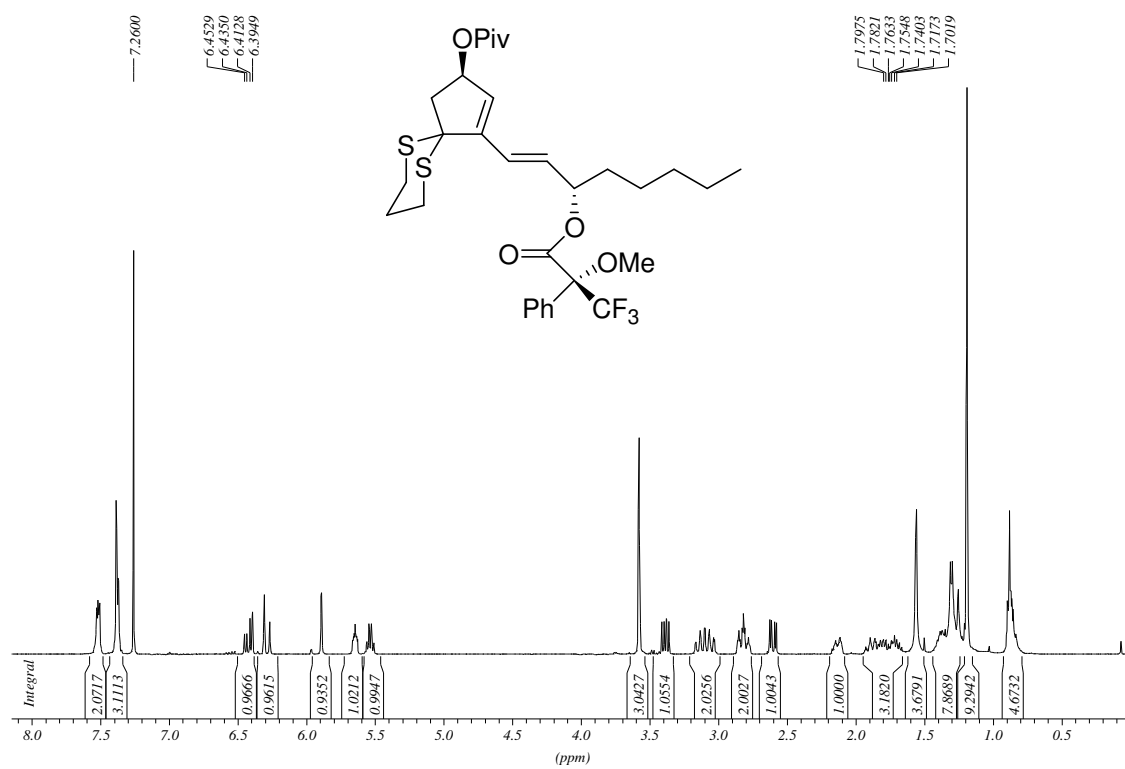
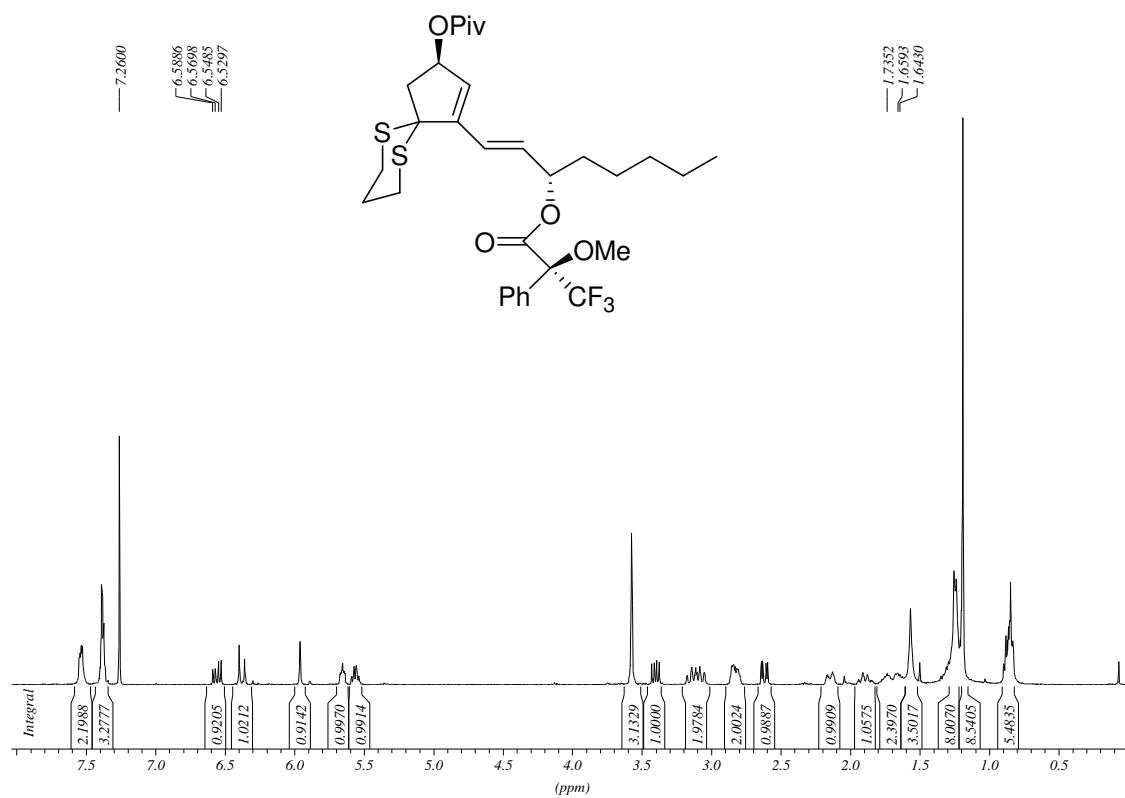


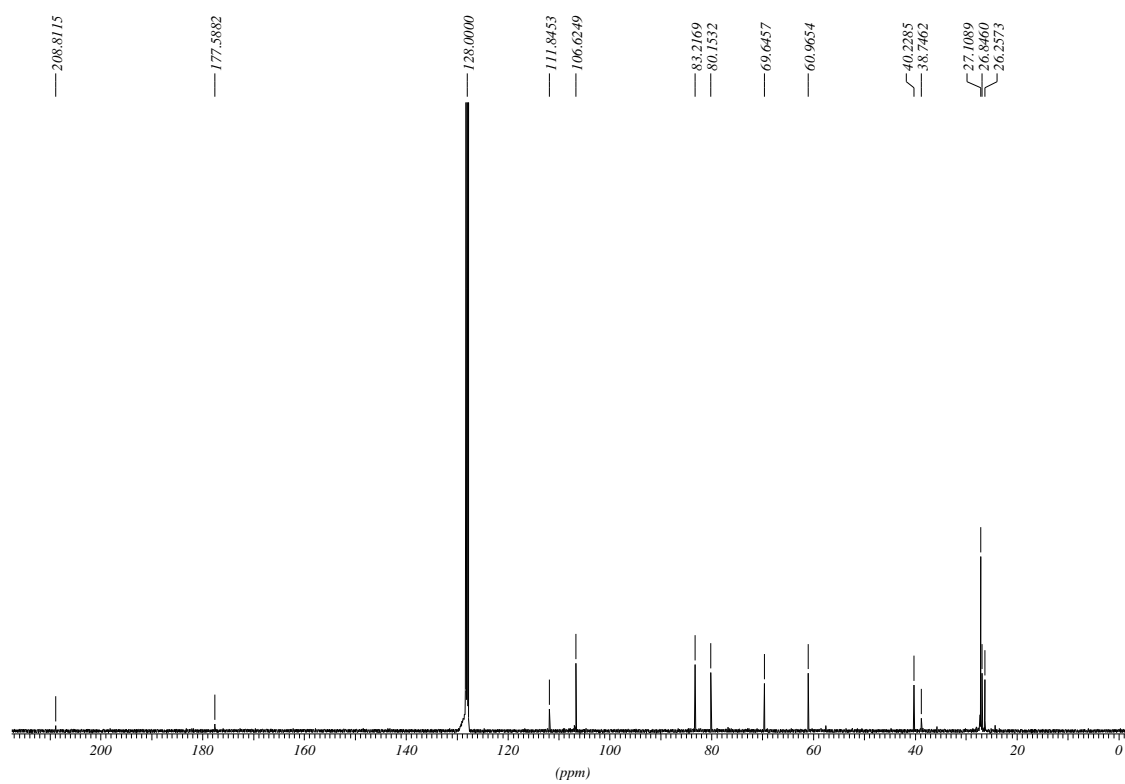
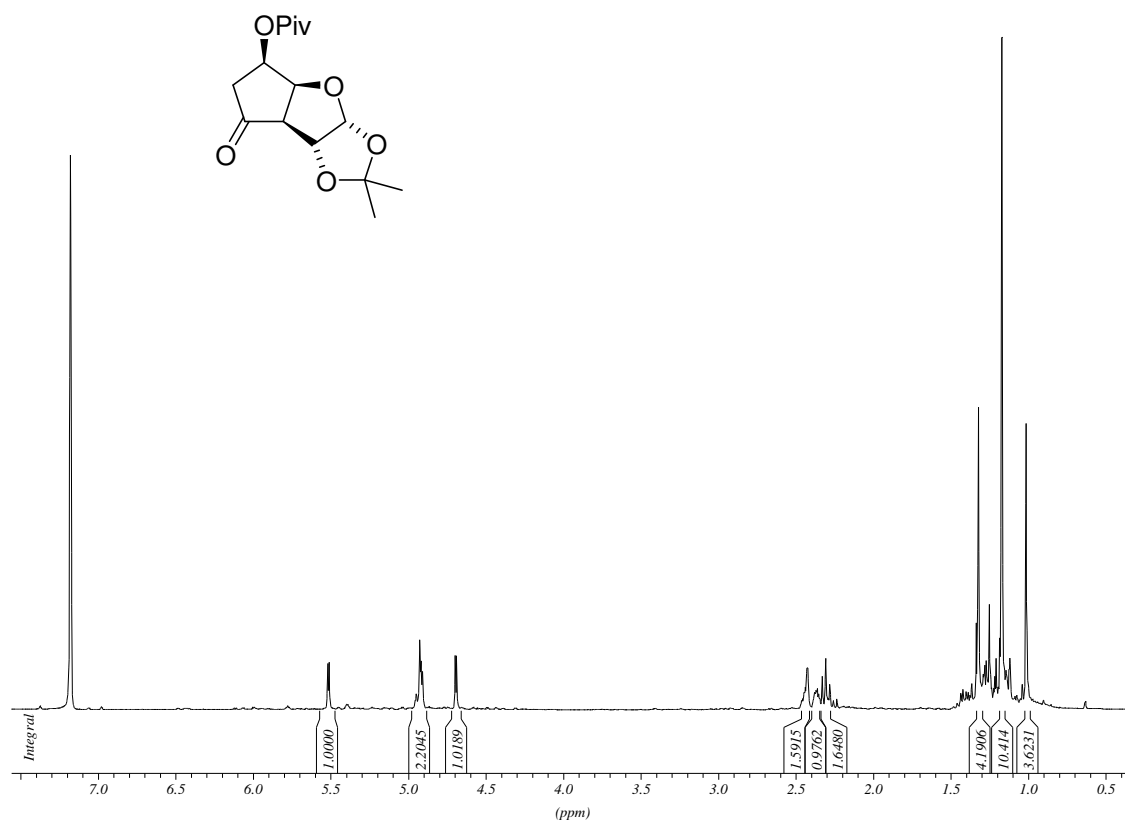




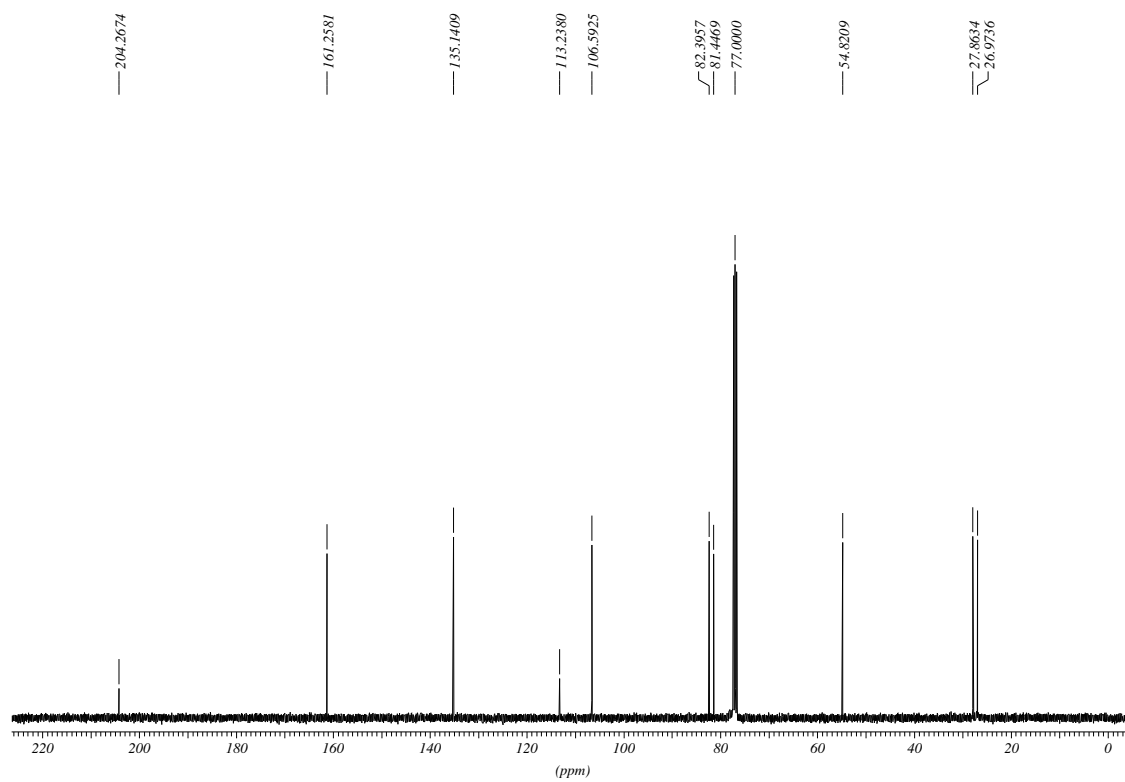
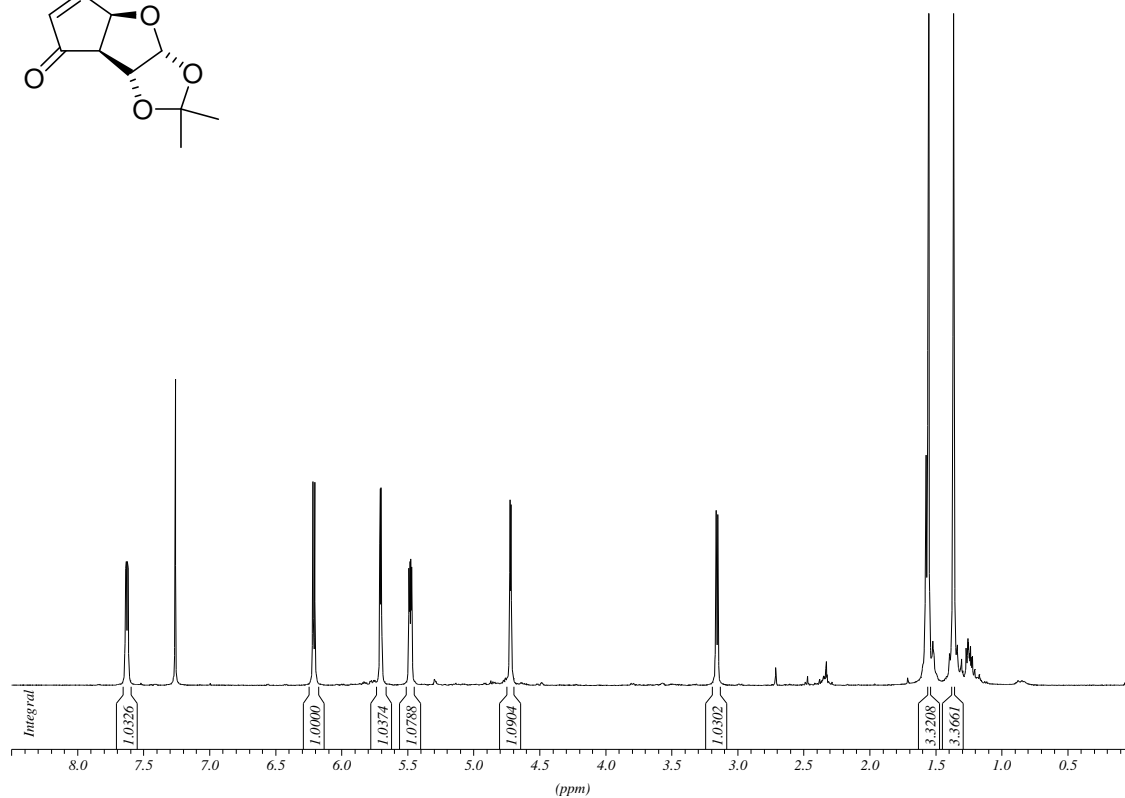
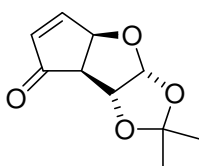


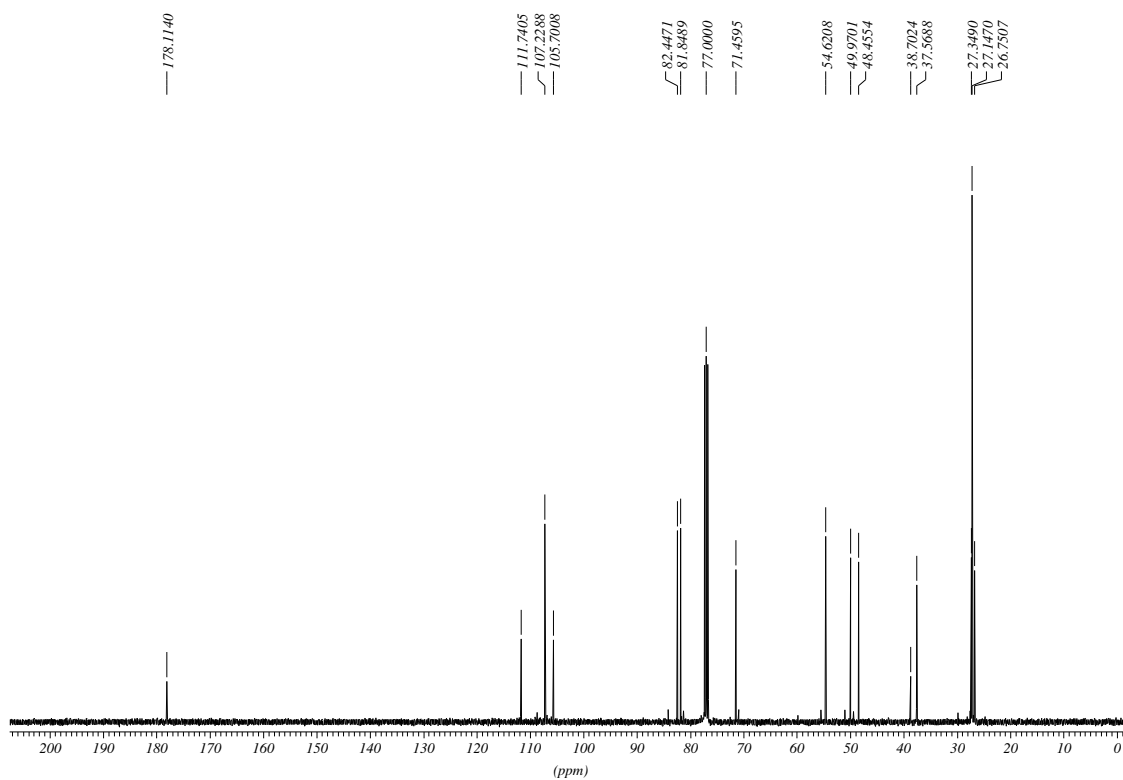
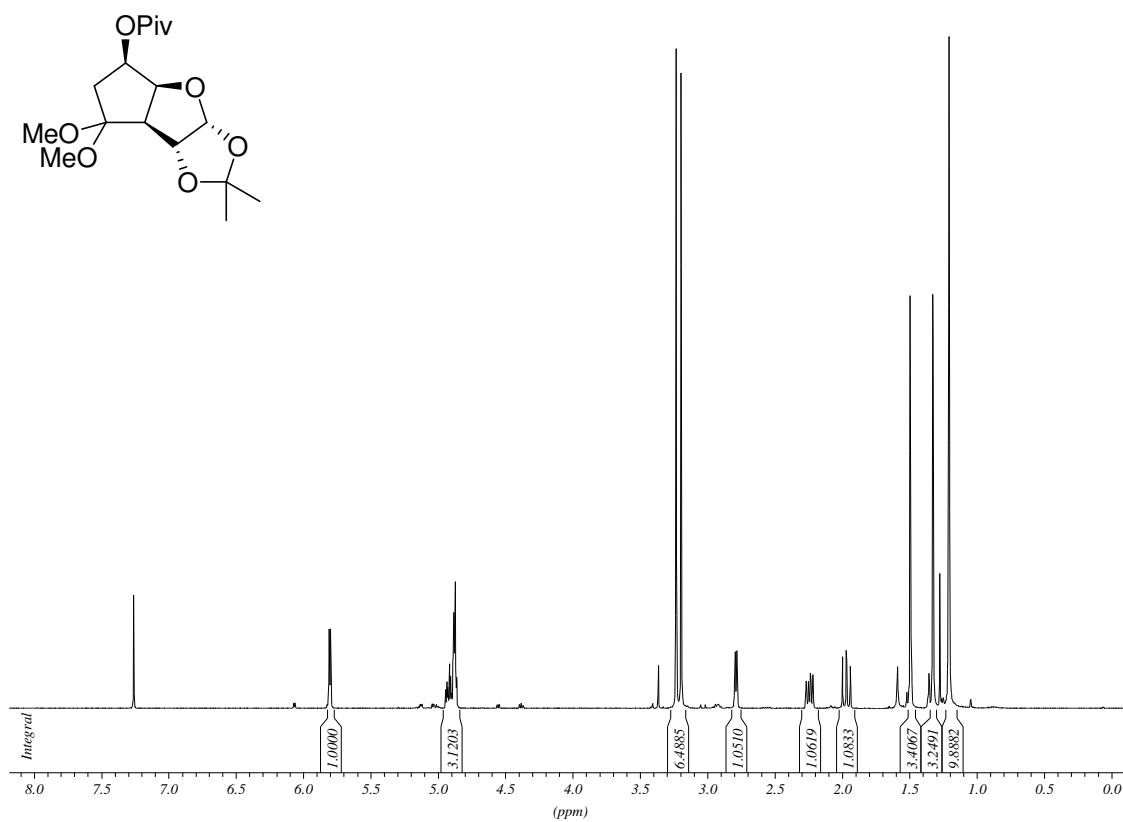


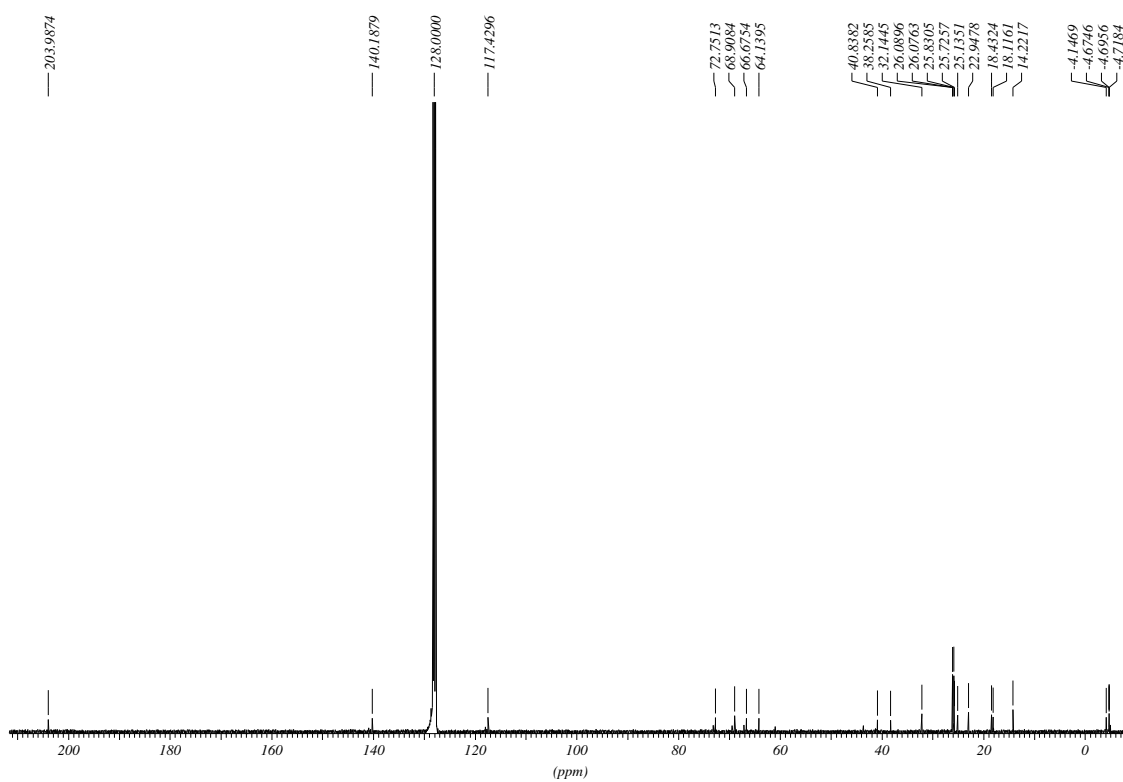
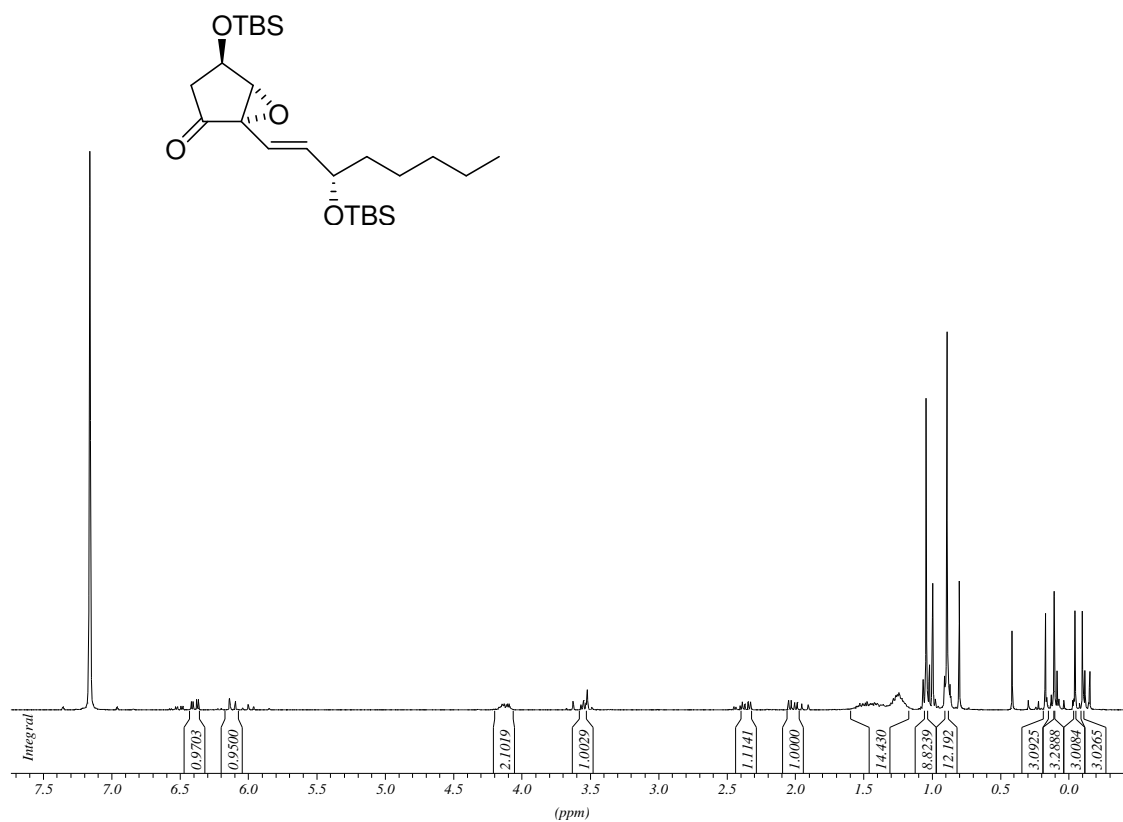


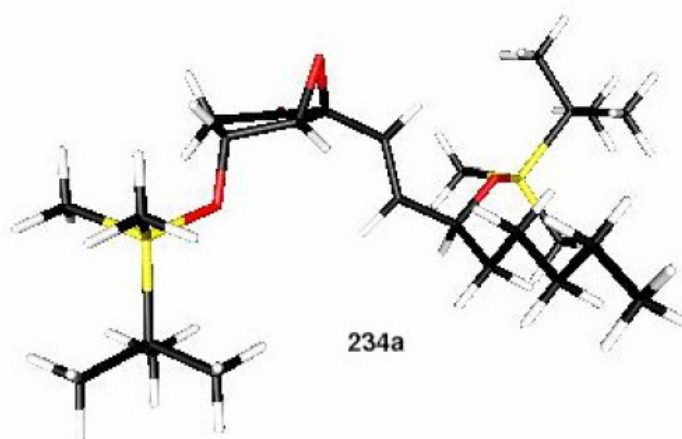












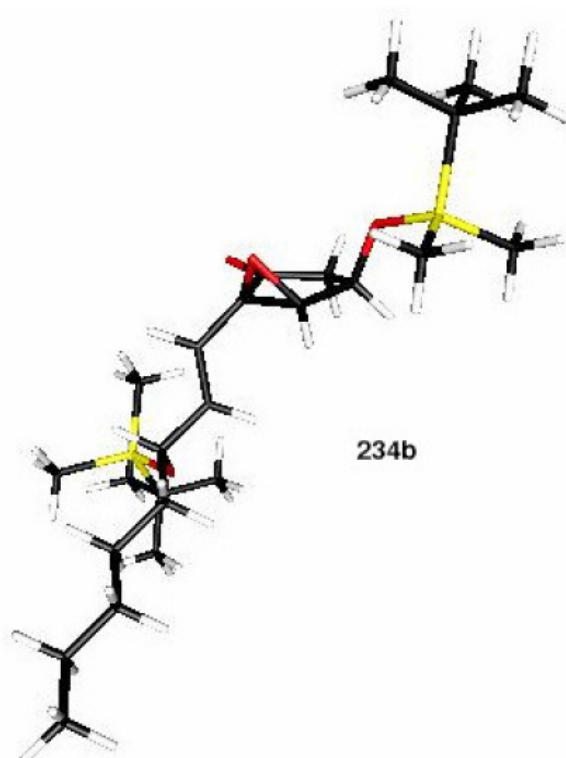
REMARK 1 PDB output from SCARECROW

REMARK 1 =====

ATOM	1	C1	C1	S	0	-5.058	4.587	1.571	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	-4.956	3.116	1.758	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	-5.407	2.465	0.489	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	-5.710	3.535	-0.517	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	-5.718	4.879	0.243	0.00	0.00
ATOM	6	O1	O1	S	0	-4.649	3.541	-1.475	0.00	0.00
ATOM	7	O2	O2	S	0	-4.725	5.421	2.401	0.00	0.00
ATOM	8	O3	O3	S	0	-6.221	2.428	1.664	0.00	0.00
ATOM	9	C6	C6	S	0	-3.801	2.586	2.483	0.00	0.00
ATOM	10	C7	C7	S	0	-2.550	2.444	2.008	0.00	0.00
ATOM	11	C8	C8	S	0	-1.358	1.895	2.761	0.00	0.00
ATOM	12	C9	C9	S	0	-0.768	0.660	2.053	0.00	0.00
ATOM	13	C10	C10	S	0	-1.713	-0.550	2.009	0.00	0.00
ATOM	14	C11	C11	S	0	-1.046	-1.746	1.324	0.00	0.00
ATOM	15	C12	C12	S	0	-1.985	-2.951	1.272	0.00	0.00
ATOM	16	O4	O4	S	0	-1.738	1.538	4.090	0.00	0.00
ATOM	17	C13	C13	S	0	-1.328	-4.141	0.591	0.00	0.00
ATOM	18	SI1	SI1	S	0	-5.001	3.693	-3.112	0.00	0.00
ATOM	19	C14	C14	S	0	-3.200	3.801	-4.141	0.00	0.00
ATOM	20	C15	C15	S	0	-5.931	2.200	-3.764	0.00	0.00
ATOM	21	C16	C16	S	0	-5.952	5.267	-3.479	0.00	0.00
ATOM	22	C17	C17	S	0	-3.479	3.959	-5.648	0.00	0.00
ATOM	23	C18	C18	S	0	-2.405	2.504	-3.884	0.00	0.00
ATOM	24	C19	C19	S	0	-2.404	5.015	-3.619	0.00	0.00
ATOM	25	SI2	SI2	S	0	-0.886	2.127	5.411	0.00	0.00
ATOM	26	C20	C20	S	0	-1.741	1.293	7.116	0.00	0.00
ATOM	27	C21	C21	S	0	0.916	1.610	5.380	0.00	0.00
ATOM	28	C22	C22	S	0	-1.031	3.990	5.568	0.00	0.00
ATOM	29	C23	C23	S	0	-0.997	1.804	8.365	0.00	0.00
ATOM	30	C24	C24	S	0	-3.226	1.708	7.174	0.00	0.00
ATOM	31	C25	C25	S	0	-1.629	-0.242	7.020	0.00	0.00
ATOM	32	H1	H1	S	0	-4.972	1.552	0.119	0.00	0.00
ATOM	33	H2	H2	S	0	-2.017	-4.991	0.565	0.00	0.00
ATOM	34	H3	H3	S	0	-0.425	-4.451	1.127	0.00	0.00
ATOM	35	H4	H4	S	0	-1.050	-3.898	-0.440	0.00	0.00
ATOM	36	H5	H5	S	0	-1.436	5.092	-4.126	0.00	0.00
ATOM	37	H6	H6	S	0	-2.209	4.935	-2.543	0.00	0.00
ATOM	38	H7	H7	S	0	-2.942	5.954	-3.791	0.00	0.00
ATOM	39	H8	H8	S	0	-1.435	2.535	-4.394	0.00	0.00
ATOM	40	H9	H9	S	0	-2.942	1.622	-4.250	0.00	0.00
ATOM	41	H10	H10	S	0	-2.212	2.356	-2.815	0.00	0.00

---

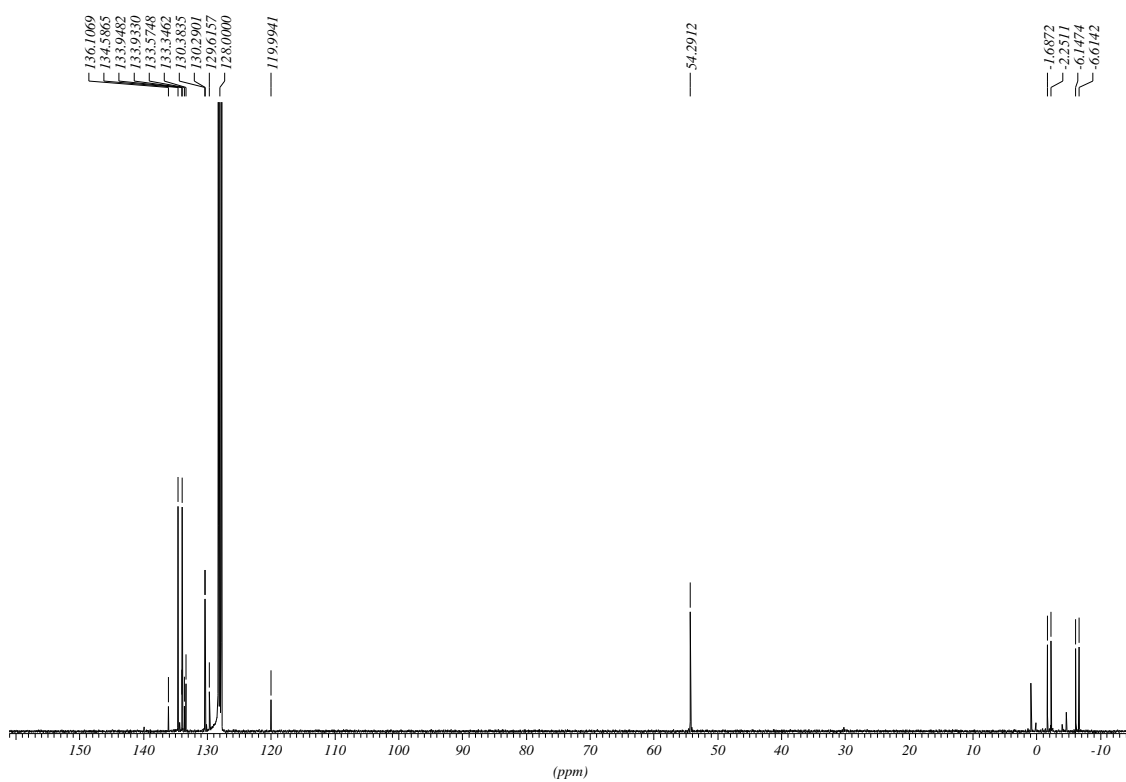
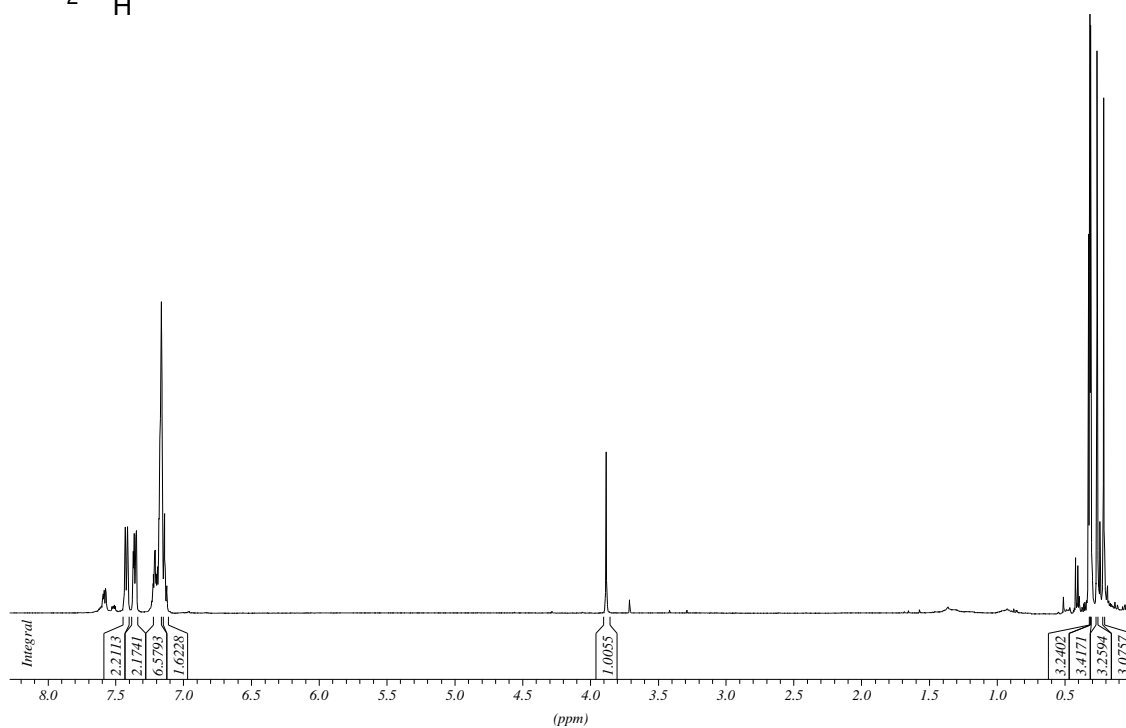
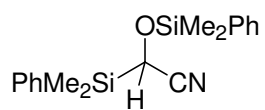
ATOM	42	H11	H11	S	0	-2.540	4.016	-6.212	0.00	0.00
ATOM	43	H12	H12	S	0	-4.045	4.872	-5.860	0.00	0.00
ATOM	44	H13	H13	S	0	-4.050	3.112	-6.044	0.00	0.00
ATOM	45	H14	H14	S	0	-6.136	5.372	-4.552	0.00	0.00
ATOM	46	H15	H15	S	0	-5.397	6.146	-3.138	0.00	0.00
ATOM	47	H16	H16	S	0	-6.920	5.259	-2.969	0.00	0.00
ATOM	48	H17	H17	S	0	-6.103	2.287	-4.841	0.00	0.00
ATOM	49	H18	H18	S	0	-6.904	2.109	-3.273	0.00	0.00
ATOM	50	H19	H19	S	0	-5.370	1.280	-3.577	0.00	0.00
ATOM	51	H20	H20	S	0	-2.901	-2.687	0.730	0.00	0.00
ATOM	52	H21	H21	S	0	-2.280	-3.237	2.289	0.00	0.00
ATOM	53	H22	H22	S	0	-0.131	-2.016	1.864	0.00	0.00
ATOM	54	H23	H23	S	0	-0.750	-1.467	0.305	0.00	0.00
ATOM	55	H24	H24	S	0	-2.630	-0.291	1.468	0.00	0.00
ATOM	56	H25	H25	S	0	-2.005	-0.833	3.027	0.00	0.00
ATOM	57	H26	H26	S	0	-2.091	-0.720	7.892	0.00	0.00
ATOM	58	H27	H27	S	0	-0.584	-0.569	6.980	0.00	0.00
ATOM	59	H28	H28	S	0	-2.133	-0.627	6.126	0.00	0.00
ATOM	60	H29	H29	S	0	-3.717	1.269	8.050	0.00	0.00
ATOM	61	H30	H30	S	0	-3.772	1.374	6.285	0.00	0.00
ATOM	62	H31	H31	S	0	-3.338	2.796	7.244	0.00	0.00
ATOM	63	H32	H32	S	0	-1.431	1.376	9.276	0.00	0.00
ATOM	64	H33	H33	S	0	-1.056	2.894	8.453	0.00	0.00
ATOM	65	H34	H34	S	0	0.063	1.528	8.344	0.00	0.00
ATOM	66	H35	H35	S	0	-2.080	4.295	5.623	0.00	0.00
ATOM	67	H36	H36	S	0	-0.579	4.485	4.703	0.00	0.00
ATOM	68	H37	H37	S	0	-0.521	4.348	6.467	0.00	0.00
ATOM	69	H38	H38	S	0	1.437	1.955	6.277	0.00	0.00
ATOM	70	H39	H39	S	0	1.422	2.038	4.509	0.00	0.00
ATOM	71	H40	H40	S	0	1.008	0.522	5.325	0.00	0.00
ATOM	72	H41	H41	S	0	0.145	0.359	2.582	0.00	0.00
ATOM	73	H42	H42	S	0	-0.470	0.929	1.032	0.00	0.00
ATOM	74	H43	H43	S	0	-0.594	2.685	2.759	0.00	0.00
ATOM	75	H44	H44	S	0	-2.343	2.755	0.985	0.00	0.00
ATOM	76	H45	H45	S	0	-4.009	2.284	3.508	0.00	0.00
ATOM	77	H46	H46	S	0	-6.687	3.346	-0.980	0.00	0.00
ATOM	78	H47	H47	S	0	-5.174	5.669	-0.282	0.00	0.00
ATOM	79	H48	H48	S	0	-6.746	5.196	0.449	0.00	0.00

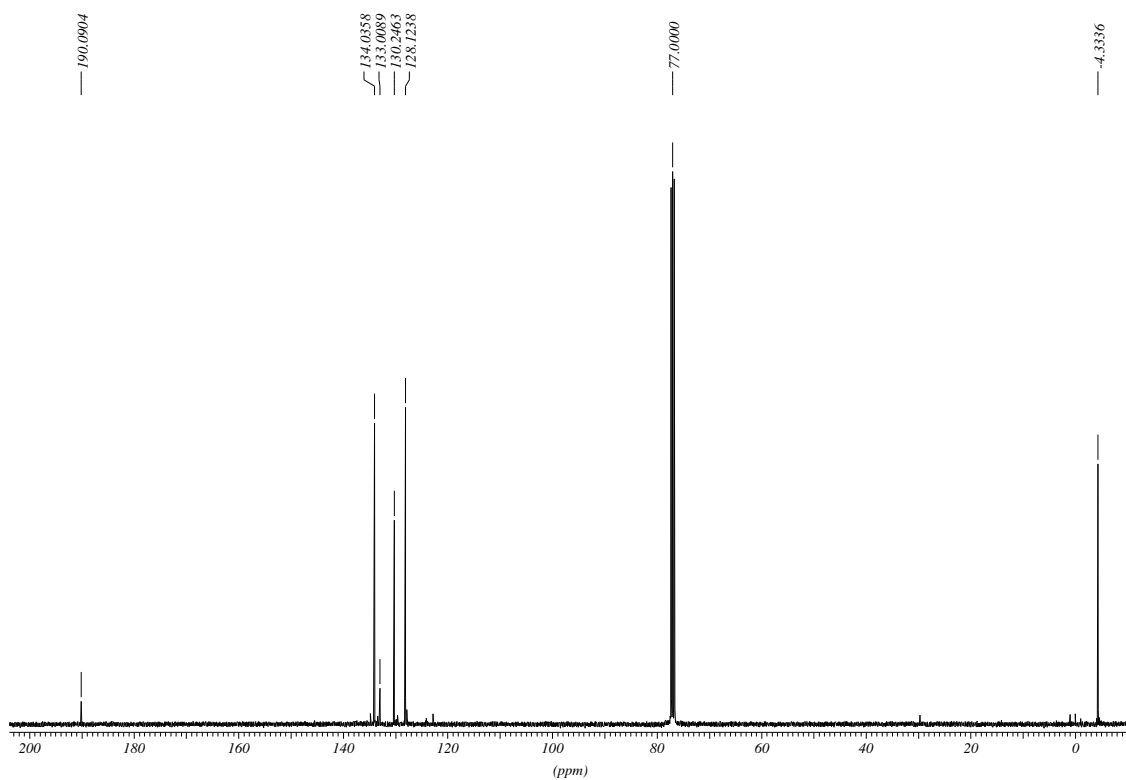
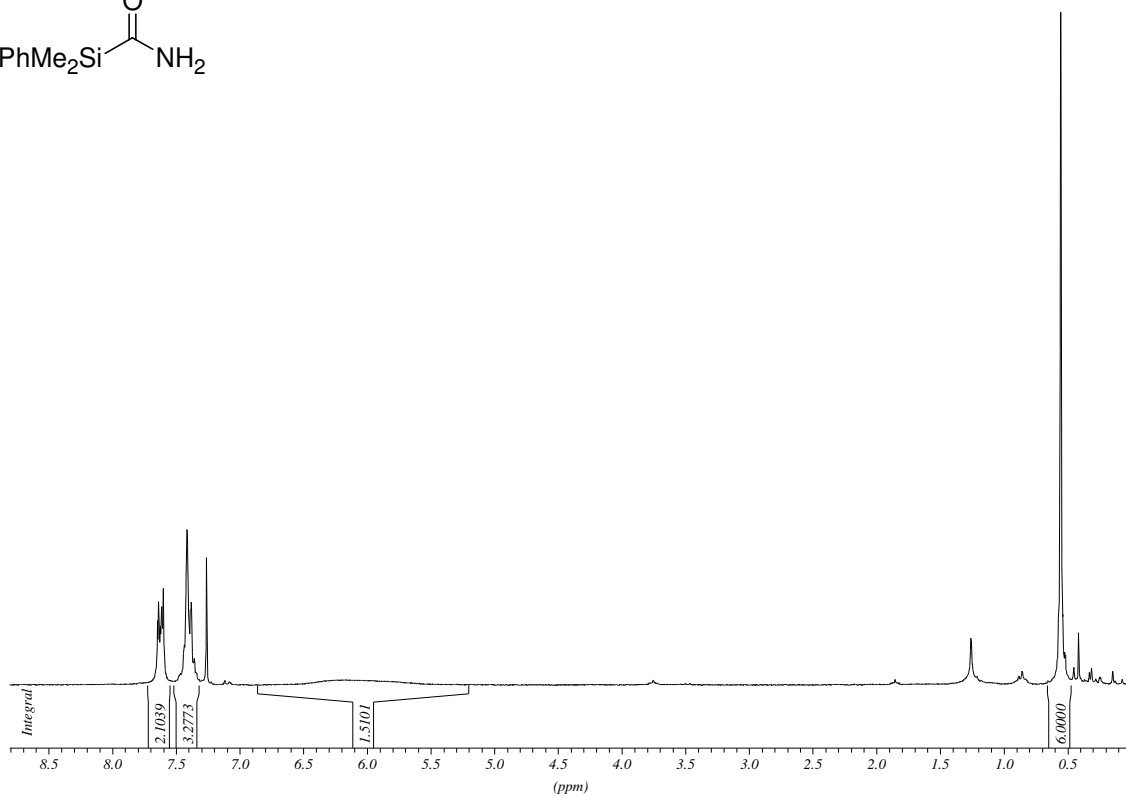
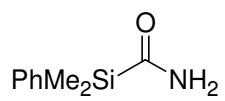


REMARK 1 PDB output from SCARECROW

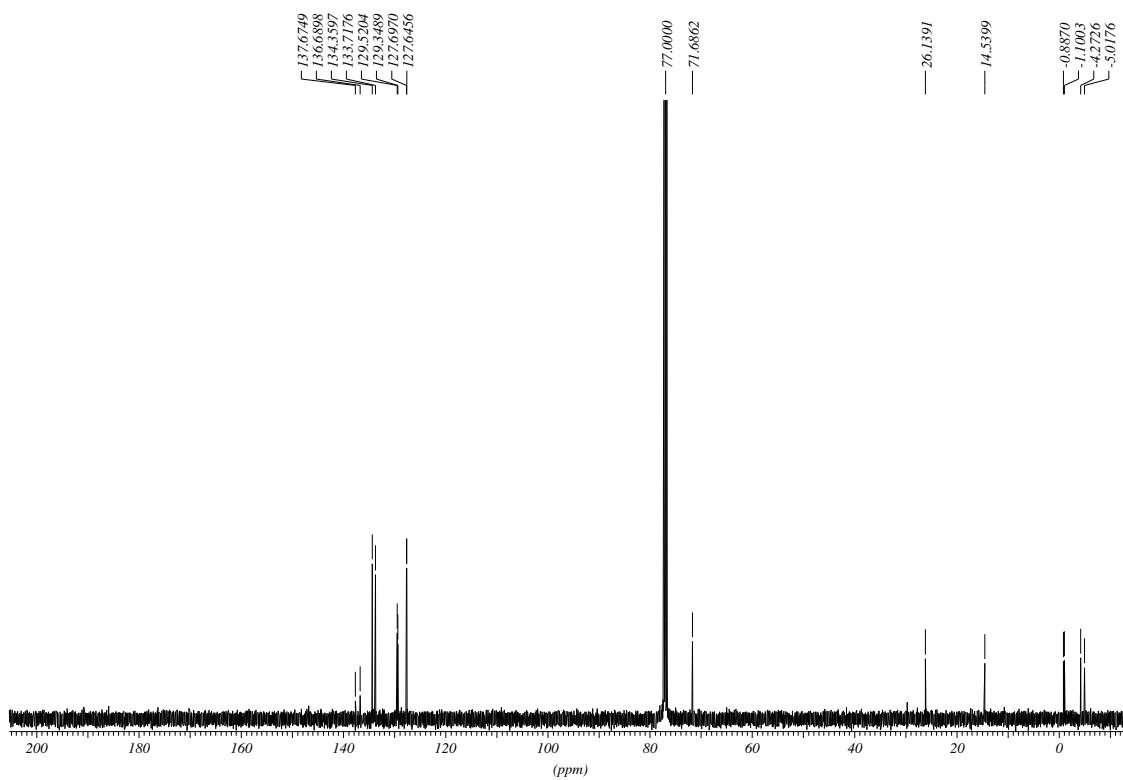
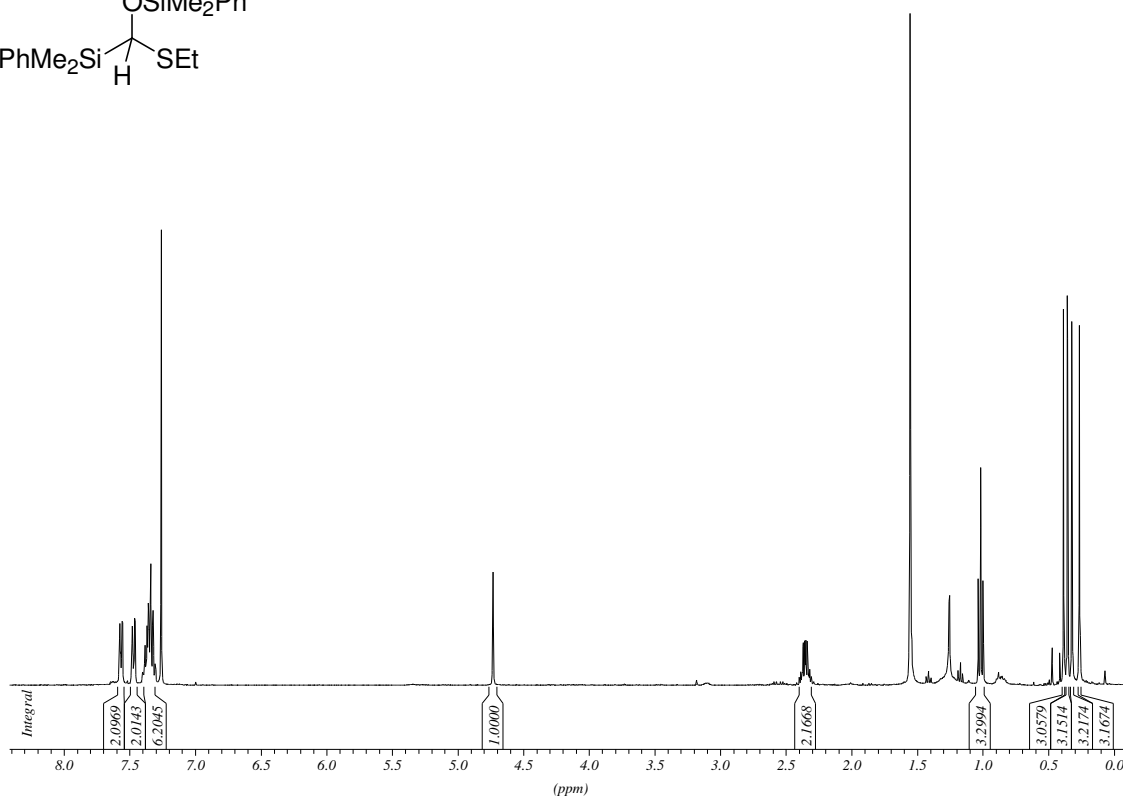
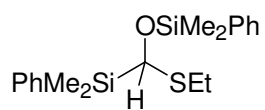
REMARK 1 =====

ATOM	1	C1	C1	S	0	4.333	1.691	1.308	0.00	0.00
ATOM	2	C2	C2	S	0	3.382	0.632	0.880	0.00	0.00
ATOM	3	C3	C3	S	0	2.419	1.268	-0.077	0.00	0.00
ATOM	4	C4	C4	S	0	2.767	2.723	-0.229	0.00	0.00
ATOM	5	C5	C5	S	0	3.811	3.037	0.865	0.00	0.00
ATOM	6	O1	O1	S	0	3.366	2.972	-1.502	0.00	0.00
ATOM	7	O2	O2	S	0	5.342	1.490	1.969	0.00	0.00
ATOM	8	O3	O3	S	0	3.402	0.323	-0.520	0.00	0.00
ATOM	9	C6	C6	S	0	2.911	-0.304	1.903	0.00	0.00
ATOM	10	C7	C7	S	0	1.894	-0.118	2.762	0.00	0.00
ATOM	11	C8	C8	S	0	1.480	-1.112	3.817	0.00	0.00
ATOM	12	C9	C9	S	0	0.047	-1.600	3.535	0.00	0.00
ATOM	13	C10	C10	S	0	-0.420	-2.645	4.555	0.00	0.00
ATOM	14	C11	C11	S	0	-1.826	-3.153	4.227	0.00	0.00
ATOM	15	C12	C12	S	0	-2.296	-4.188	5.249	0.00	0.00
ATOM	16	O4	O4	S	0	1.489	-0.427	5.069	0.00	0.00
ATOM	17	C13	C13	S	0	-3.693	-4.695	4.929	0.00	0.00
ATOM	18	SI1	SI1	S	0	2.420	3.376	-2.829	0.00	0.00
ATOM	19	C14	C14	S	0	3.688	3.514	-4.475	0.00	0.00
ATOM	20	C15	C15	S	0	1.137	2.066	-3.223	0.00	0.00
ATOM	21	C16	C16	S	0	1.597	5.049	-2.619	0.00	0.00
ATOM	22	C17	C17	S	0	4.383	2.151	-4.675	0.00	0.00
ATOM	23	C18	C18	S	0	4.743	4.604	-4.193	0.00	0.00
ATOM	24	C19	C19	S	0	2.867	3.880	-5.727	0.00	0.00
ATOM	25	SI2	SI2	S	0	2.732	-0.679	6.171	0.00	0.00
ATOM	26	C20	C20	S	0	2.312	0.480	7.852	0.00	0.00
ATOM	27	C21	C21	S	0	2.816	-2.465	6.742	0.00	0.00
ATOM	28	C22	C22	S	0	4.397	-0.125	5.514	0.00	0.00
ATOM	29	C23	C23	S	0	0.948	0.040	8.423	0.00	0.00
ATOM	30	C24	C24	S	0	3.419	0.278	8.904	0.00	0.00
ATOM	31	C25	C25	S	0	2.249	1.960	7.423	0.00	0.00
ATOM	32	H1	H1	S	0	1.375	1.006	-0.107	0.00	0.00









---

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Silke Verena Luiken
Geburtstag	20.02.1978
Geburtsort	Hannover
Familienstand	ledig

## Schulbildung

1984-1988	Albert-Schweitzer Schule Wunstorf
1988-1990	Orientierungstufe Süd Wunstorf
1990-1997	Hölty-Gymnasium Wunstorf

## Berufsausbildung

08/1997-06/2000	Ausbildung zur Chemielaborantin bei Solvay Pharmaceuticals
06/2000-09/2000	Arbeit als Chemielaborantin

## Studium

11/2000-06/2005	Grund- und Hauptstudium im Fach Chemie, Universität Hannover
06/2002	Vordiplom im Fach Chemie
12/2004	Diplomprüfung im Fach Chemie
12/2004-06/2005	Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Kirschning „Entwicklung von Festphasenstrategien zur Synthese von Sulfamiden und Sulfamaten sowie zur Entschützung von 1,3-Dithianen“
08/2005-01/2009	Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Kirschning

## Publikationen

1. *Small and versatile – Formyl anion and formyl dianion equivalents* A. Kirschning, C. Kujat, S. Luiken, E. Schaumann *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 15, 2387-2400.
2. *Polymer-Assisted Dithiane Hydrolysis with Minimum Workup* A. Kirschning, S. Luiken *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2018-2020.
3. *Dithiane Hydrolysis by a Polymer-Supported Iodate* A. Kirschning, S. Luiken *SYNFACTS* **2008**, 6, 660.
4. *Studies on the 1,2-Brook rearrangement of bissilylketones* A. Kirschning, S. Luiken, A. Migliorini, M. A. Loreto, M. Vogt *Synlett* **2009** in press.