

**Stereoselektive Darstellung von  
oxa- und dioxatricyclischen Substrukturen  
des Dictyoxetans**

Vom Fachbereich Chemie  
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Jens Wittenberg**  
**geboren am 21. Oktober 1965**  
**in Höxter**

**1998**

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

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 05.02.1998

# Abstract

Wittenberg, Jens

## Stereoselektive Darstellung von oxa- und dioxatricyclischen Substrukturen des Dictyoxetans

Schlagworte: Naturstoffsynthese, Oxetane, pharmakologische Aktivität

Im Hinblick auf eine Totalsynthese des Dictyoxetans wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Schwerpunkte gesetzt. Zum einen wurde nach neuen und effizienteren Wegen zur Darstellung der dioxatricyclischen Substruktur des Dictyoxetans gesucht. Zum anderen wurden Studien unternommen, die ausgehend von einem Benzyloxymethyl-substituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on auf den Aufbau des tricyclischen Kohlenstoffgerüsts des Dictyoxetans ausgerichtet waren.

Es konnten zwei neue Wege zu funktionalisierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen entwickelt werden. Beide führten über eine intramolekulare Epoxidöffnung zu tricyclischen Hydroxyoxetanen. Ausgangspunkt der ersten Route war die [4+3]-Cycloaddition zwischen dem Silylenolether des 1,1-Bisbenzyloxypropanons und 2,5-Dimethylfuran. Dadurch gelang die Darstellung eines unsubstituierten Hydroxyoxetans in neun Stufen mit einer Ausbeute von 18 %. Die Synthese eines methoxysubstituierten Analogons bedurfte lediglich sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 33 %.

Ausgehend vom 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on ergab sich ein alternativer Zugang zum methoxysubstituierten Hydroxyoxetan (9 Stufen, 13 % Ausbeute). Im ersten Schritt erfolgte dabei die Desymmetrisierung des 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ons durch die Bildung des korrespondierenden Triethylsilylenolethers. Mit Hilfe eines chiralen Lithiumamids konnte dieser in einer Enantiomerenreinheit von 80 % e.e. dargestellt werden.

Die weitere Derivatisierung des methoxysubstituierten Hydroxyoxetans ergab ein tricyclisches Keton und einen tricyclischen Homoallylalkohol. Alle vier Oxetane zeigten im *in-vitro*-Test mit der Tumorzelllinie HMO2 (Magenadenokarzinom) eine cytostatische Wirkung, die mit der des 5-Fluoruracils vergleichbar ist.

Bei den Studien zum Aufbau des carbotricyclischen Grundgerüsts des Dictyoxetans gelang in einer Samariumdiodid-induzierten Cyclisierung die *trans*-Anellierung des Carbosechtrings an das oxabicyclische Kerngerüst. Dazu wurden ausgehend von einem [4+3]-Cycloadditionsprodukt zehn Stufen bei einer Gesamtausbeute von 31 % benötigt.

Als Schlüsselschritt zu einer Totalsynthese des Dictyoxetans wurde die Darstellung eines oxabicyclischen 1,3-Cyclopentandion-Derivats betrachtet. Ausgehend von einem [4+3]-Cycloadditionsprodukt gelang die Darstellung der Vorstufe, einem  $\gamma$ -Ketoester, in 11 Stufen mit einer Ausbeute von 26 %. Die spektroskopischen Daten wiesen bei ersten Versuchen zur basen-katalysierten Cyclisierung auf die Entstehung des oxabicyclischen 1,3-Cyclopentandions hin.

# Abstract

Wittenberg, Jens

## Stereoselective synthesis of oxa- and dioxatricyclic frameworks of dictyoxetane

Keywords: natural produkt synthesis, oxetanes, pharmacological activity

With a view to the total synthesis of dictyoxetane, the aim of the present work was divided in two parts. First, to look for new and more efficient routes for the construction of the dioxatricyclic core structure of dictyoxetane. Second, to study the preparation of the tricyclic carbon framework of dictyoxetane, starting from a benzyloxymethyl substituted 8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one.

Two new entries to functionalized 6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]-nonanes were investigated. Both led to tricyclic hydroxy oxetanes via an intramolecular epoxide opening. Starting point of the first route was the [4+3]-cycloaddition of the silyl enol ether of 1,1-bisbenzyloxy propanone and 2,5-dimethylfuran. Further transformations yielded an unsubstituted hydroxy oxetane in 9 steps and 18 % yield overall. A methoxy substituted analogue was synthesized in only 7 steps and an overall yield of 33 %.

Starting from 8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one an alternative approach towards the methoxy substituted hydroxy oxetane was developed (9 steps, 13 % overall yield). In the first step, desymmetrisation of the 8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one was carried out by the preparation of the triethyl silyl enol ether. Using a chiral lithium amide this compound could be prepared with 80 % enantiomeric excess.

Further derivatisation of the methoxy substituted hydroxy oxetane gave a tricyclic ketone and a tricyclic homoallyl alcohol. All four oxetanes showed a cytostatic *in-vitro*-activity against the cell line HMO2 (human gastric carcinoma), comparable to that of 5-fluorouracil.

During the studies towards the construction of the carbotricyclic framework of dictyoxetane, the *trans*-annulation of the six-membered carbon ring onto the oxabicyclic core structure succeeded via a samarium diiodide induced cyclization reaction. Starting from a [4+3]-cyclisation product ten steps were needed (31 % overall yield).

The preparation of an oxabicyclic 1,3-cyclopentandione was regarded as the key step in the synthesis of dictyoxetane. Beginning with a [4+3]-cyclization product, the precursor, a  $\gamma$ -ketoester, was prepared in 11 steps with 26 % overall yield. The spectroscopic data of the first base-catalysed cyclisation experiments point to the formation of the desired oxabicyclic 1,3-cyclopentandione.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1994 bis Dezember 1997 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Für die Themenstellung und die freundliche Unterstützung während dieser Arbeit sowie für das Vertrauen und die Förderung während meines gesamten Studiums möchte ich Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, herzlichst danken.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. H. Meyer für seine stete Diskussionsbereitschaft und die Übernahme des Korreferats.

Frau E. Mettig danke ich für die immer freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Beil vom Institut für Allgemeine Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover für die Durchführung der pharmakologischen Tests.

Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover möchte ich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen danken.

Für die finanzielle Unterstützung bin ich dem Graduiertenkolleg „Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation“ zu Dank verpflichtet.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Freundin Kerstin Beyer, Andrea Misske, Christian Stark und meinem Vater bedanken.

Ein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Spektroskopieabteilung für ihr Engagement und ihre Mühen besonders bei den zahlreichen Shift- und NOE-Messungen. Herrn Dr. E. Hofer danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Spektrendiskussion.

Dagmar Hupe, Georg Rennemann und Nadine Schwarzmann möchte ich für Ihre engagierte Mitarbeit im Rahmen ihrer F-Praktika danken. Besonderer Dank gilt Oliver Götz für seine Arbeiten zu den Kapiteln I.7.3 und I.7.4 im Rahmen des Schwerpunktpraktikums.

Bedanken möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises für die freundschaftliche und kooperative Atmosphäre, besonders bei den Laborkollegen Dr. Florian Röhr, Dr. Christopher Sabater, Dr. Ulrike Wischmeyer, Katrin Michaelis, Claudia Schulz, Wilfried Braje und Jens Frackenpohl.

Für Ihre stete Unterstützung während meiner Ausbildung und der Promotion danke ich besonders herzlich meinen Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

|            |  |    |
|------------|--|----|
| <b>I</b>   | <b>Theoretischer Teil</b> .....  | 1  |
| <b>I.1</b> | <b>Einleitung</b> .....  | 1  |
| <b>I.2</b> | <b>Dictyoxetan - Ein Strukturverwandter der Dolabellane</b> .....  | 4  |
| I.2.1      | Biosynthese des Dictyoxetans.....  | 5  |
| <b>I.3</b> | <b>Literatursynthesen zur Darstellung von substituierten und unsubstituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen</b> .....                           | 8  |
| I.3.1      | Die Arbeiten von Reinecke und Hoffmann.....  | 8  |
| I.3.2      | Die Arbeiten von Heathcock <i>et al.</i> .....   | 12 |
| I.3.3      | Vergleich der bisherigen Synthesen.....  | 15 |
| <b>I.4</b> | <b>Aufgabenstellung</b> .....  | 16 |
| <b>I.5</b> | <b>Neue Wege zu funktionalisierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen</b> .....  | 17 |
| I.5.1      | Silylenolether aus $\alpha,\alpha$ -Dialkoxyketonen in der [4+3]-Cycloaddition .....   | 17 |
| I.5.1.1    | Eine erste Synthesestrategie.....  | 18 |
| I.5.1.2    | Umstellung der Synthesestrategie.....  | 23 |
| I.5.1.3    | Darstellung eines an C-3 desoxygenierten tricyclischen Oxetans .....   | 28 |
| I.5.1.4    | Weitere Transformationen am tricyclische Oxetan <b>77</b> .....  | 30 |
| I.5.2      | Eine zweite Route zu den tricyclischen Oxetanen.....   | 31 |
| I.5.2.1    | Strategische Überlegungen .....  | 31 |
| I.5.2.2    | Die Synthesesequenz.....   | 33 |
| I.5.3      | Fazit .....  | 36 |
| <b>I.6</b> | <b><i>In-vitro</i>-Tests zur Charakterisierung der cytostatischen/cytotoxischen Wirkung funktionalisierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonane</b> ... | 38 |
| I.6.1      | Fazit .....  | 40 |
| <b>I.7</b> | <b>Studien zur enantioselektiven Darstellung von 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen</b> .....  | 41 |
| I.7.1      | Diastereo- und enantioselektive [4+3]-Cycloadditionen .....  | 41 |
| I.7.2      | Die enantioselektive Deprotonierung des bicyclischen <i>meso</i> -Ketons <b>11</b> ...   | 43 |
| I.7.3      | Die Einführung von Chiralität in die Synthesesequenz von Reinecke und Hoffmann .....   | 45 |
| I.7.3.1    | Die asymmetrische Hydroborierung von ungesättigten bicyclischen <i>meso</i> -Verbindungen .....  | 46 |
| I.7.3.2    | Die kinetische Racematspaltung von Ketonen mit DIP-Chlorid .....   | 50 |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| I.7.4      | Bestimmung der Enantiomerenreinheiten.....   | 52        |
| I.7.5      | Fazit .....  | 55        |
| <b>I.8</b> | <b>Studien zur Totalsynthese des Dictyoxetan.....</b>  | <b>56</b> |
| I.8.1      | Allgemeine Überlegungen zur Synthesestrategie .....  | 56        |
| I.8.2      | Das erste retrosynthetische Konzept, die Routen A und B .....  | 58        |
| I.8.2.1    | Route A .....  | 58        |
| I.8.2.2    | Route B .....  | 60        |
| I.8.2.2.1  | Route B.1: Epoxidöffnung mit 1,3-Cyclopentadion .....  | 61        |
| I.8.2.2.2  | Route B.2: Pinakol-Umlagerung von 2-(1-Alkoxyalkyl)-2-trimethylsilyloxycyclobutanonen zu 2-Alkyl-1,3-cyclopentandionen .....                           | 62        |
| I.8.2.2.3  | Route B.3: Intramolekulare Cyclisierung von $\gamma$ -Ketoestern zu 2-alkylierten 1,3-Cyclopentadionen .....   | 63        |
| I.8.3      | Route C, eine zweite Synthesestrategie .....   | 65        |
| I.8.4      | Ein geeigneter oxabicyclischer Grundbaustein <b>140</b> .....  | 68        |
| I.8.5      | Ergebnisse und Diskussion .....  | 71        |
| I.8.5.1    | Überprüfung der Synthesestrategien A.1, B.1 und B.2 anhand von Modellverbindungen .....  | 71        |
| I.8.5.1.1  | Versuche zur Öffnung von Epoxiden .....  | 71        |
| I.8.5.1.2  | Darstellung und Versuche zur Pinakolumlagerung von 2-(1-Alkylsulfonyloxyalkyl)-2-trimethylsilyloxycyclobutanonen zu 2-Alkyl-1,3-cyclopentandionen..... | 72        |
| I.8.5.2    | Synthetische Studien zu den Routen B.3 und C .....   | 74        |
| I.8.5.2.1  | Darstellung des oxabicyclischen Dibenzoylketons <b>205</b> .....   | 74        |
| I.8.5.2.2  | Einführung einer C <sub>3</sub> -Einheit und Versuche zur Differenzierung der beiden Benzylgruppen.....  | 76        |
| I.8.5.2.3  | Fazit .....  | 79        |
| I.8.5.2.4  | Darstellung eines bicyclischen 3-Triisopropylsilyloxy-8-benzyloxyketons.....   | 80        |
| I.8.5.2.5  | Einführung und Funktionalisierung der C <sub>3</sub> -Komponente .....   | 84        |
| I.8.5.2.6  | Versuche zur Substitution der Alkoholfunktion an C-8 .....   | 86        |
| I.8.5.2.7  | Ringschluß zwischen C-8 und C-11 durch eine SmI <sub>2</sub> -induzierte Pinakolkupplung .....   | 89        |
| I.8.5.2.8  | Zwischenbilanz .....   | 91        |
| I.8.5.2.9  | Desoxygenierung der freien Alkoholfunktionen im tricyclischen Diol <b>251</b> .....  | 92        |
| I.8.5.2.10 | Die regioselektive Einführung einer Alkoholschutzgruppe im tricyclischen Diol <b>251</b> .....   | 93        |
| I.8.5.2.11 | Darstellung eines bicyclischen 1,3-Cyclopentandions als Cyclisierungsvorläufers für das carbocyclische Grundgerüst (Route B.3).....                    | 94        |
| I.8.5.2.12 | Fazit .....  | 100       |

|              |   |            |
|--------------|---|------------|
| <b>I.9</b>   | <b>Zusammenfassung - Fazit und Ausblick .....</b> | <b>101</b> |
| I.9.1        | Zusammenfassung .....                             | 101        |
| I.9.2        | Fazit und Ausblick .....                          | 104        |
| <b>II</b>    | <b>Experimenteller Teil.....</b>                  | <b>108</b> |
| <b>II.1</b>  | <b>Allgemeine Bemerkungen .....</b>               | <b>108</b> |
| <b>II.2</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.5.1.1 .....</b>          | <b>110</b> |
| <b>II.3</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.5.1.2 .....</b>          | <b>117</b> |
| <b>II.4</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.5.1.3 .....</b>          | <b>126</b> |
| <b>II.5</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.5.1.4 .....</b>          | <b>131</b> |
| <b>II.6</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.5.2.2 .....</b>          | <b>133</b> |
| <b>II.7</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.7.2 .....</b>            | <b>143</b> |
| <b>II.8</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.7.3.1 .....</b>          | <b>144</b> |
| <b>II.9</b>  | <b>Versuche zu Kapitel I.7.3.2 .....</b>          | <b>148</b> |
| <b>II.10</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.7.4 .....</b>            | <b>149</b> |
| <b>II.11</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.1.1 .....</b>        | <b>153</b> |
| <b>II.12</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.1.2 .....</b>        | <b>154</b> |
| <b>II.13</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.1 .....</b>        | <b>159</b> |
| <b>II.14</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.2 .....</b>        | <b>164</b> |
| <b>II.15</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.4 .....</b>        | <b>173</b> |
| <b>II.16</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.5 .....</b>        | <b>176</b> |
| <b>II.17</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.6 .....</b>        | <b>183</b> |
| <b>II.18</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.7 .....</b>        | <b>186</b> |
| <b>II.19</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.9 .....</b>        | <b>191</b> |
| <b>II.20</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.10 .....</b>       | <b>194</b> |
| <b>II.21</b> | <b>Versuche zu Kapitel I.8.5.2.11 .....</b>       | <b>195</b> |
| <b>III</b>   | <b>Röntgenstrukturen.....</b>                     | <b>204</b> |



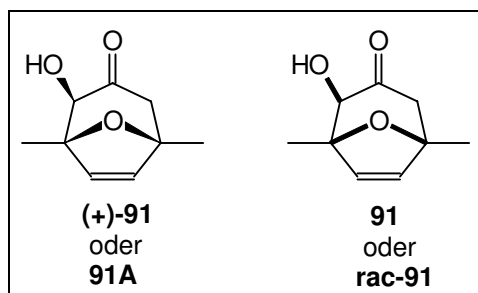
## Abkürzungsverzeichnis

|                 |  |
|-----------------|--|
| Ac              | Acetyl                                     |
| AIBN            | $\alpha,\alpha'$ -Azobisisobutyronitril    |
| Ar              | Aryl                                       |
| 9-BBN           | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan                  |
| ber.            | berechnet                                  |
| Bn              | Benzyl                                     |
| Bu              | Butyl                                      |
| <i>m</i> -CPBA  | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure           |
| CSA             | Camphersulfonsäure                         |
| d               | Tag(e)                                     |
| DBU             | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en          |
| DC              | Dünnschichtchromatographie                 |
| DCM             | Dichlormethan                              |
| DDO             | Dimethyldioxiran                           |
| DEAD            | Azodicarbonsäurediethylester               |
| DIBALH          | Diisobutylaluminiumhydrid                  |
| DIP-Cl          | <i>B</i> -Chlordiisopinocampheylboran      |
| DMF             | <i>N,N</i> -Dimethylformamid               |
| DMPU            | <i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff     |
| DMS             | Dimethylsulfid                             |
| DMSO            | Dimethylsulfoxid                           |
| e.e.            | Enantiomerenüberschuß                      |
| eq              | Equivalent(e)                              |
| Et              | Ethyl                                      |
| FAB             | Fast Atom Bombardment                      |
| GC              | Gaschromatographie                         |
| gef.            | gefunden                                   |
| h               | Stunde                                     |
| HR-MS           | High Resolution Mass Spectroscopy          |
| Hz              | Hertz                                      |
| Ipc             | Isopinocampheyl                            |
| IR              | Infrarotspektroskopie                      |
| kap. Film       | kapillarer Film                            |
| LDA             | Lithiumdiisopropylamid                     |
| <i>m</i>        | <i>meta</i>                                |
| M               | molar                                      |
| MBTAI           | <i>p</i> -Methoxybenzyltrichloroacetimidat |
| Me              | Methyl                                     |
| min             | Minute(n)                                  |
| MM <sup>+</sup> | Molekular Mechanics                        |
| MS              | Massenspektroskopie                        |
| Ms              | Methansulfonyl                             |
| N               | normal                                     |
| NIS             | <i>N</i> -Iodsuccinimid                    |
| NMO             | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid  |
| NMR             | Kernresonanzspektroskopie                  |
| NOE             | Nuclear Overhauser Effect                  |

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| <i>o</i>        | <i>ortho</i>                         |
| <i>p</i>        | <i>para</i>                          |
| PCC             | Pyridiniumchlorochromat              |
| PE              | Petrolether                          |
| Ph              | Phenyl                               |
| PMB             | <i>p</i> -Methoxybenzyl              |
| <sup>i</sup> Pr | <i>iso</i> -Propyl                   |
| Ts              | Tosyl                                |
| <i>p</i> -TsOH  | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure       |
| RT              | Raumtemperatur                       |
| Smp.            | Schmelzpunkt                         |
| TBDMS           | <i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl   |
| TEMPO           | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy |
| TES             | Triethylsilyl                        |
| Tf              | Trifluormethansulfonyl               |
| TFA             | Trifluoressigsäure                   |
| TIPS            | Triisopropylsilyl                    |
| THF             | Tetrahydrofuran                      |
| TMEDA           | N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin   |
| TMS             | Trimethylsilyl                       |
| TPAP            | Tetrapropylammoniumperruthenat       |

### Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen folgt der Konvention nach H. Maehr (H. Maehr, *J. Chem. Ed.*, **1985**, 62, 114). Verstärkte oder unterbrochene Linien werden zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration verwendet. Verstärkte oder unterbrochene Keile geben die absolute Konfiguration von Stereozentren wieder.



Racemische Verbindungen werden im allgemeinen mit einfachen Zahlen gekennzeichnet. Um Verwechslungen vorzubeugen werden in Kapitel I.7 Racemate mit dem Präfix „rac-“ versehen. Nicht-racemische Verbindungen werden entweder durch die Angabe ihres Drehsinns oder durch den Zusatz eines großen Buchstabens kenntlich gemacht.

# I Theoretischer Teil

## I.1 Einleitung

Die Suche nach neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen ist ein zentrales Leitmotiv der modernen Organischen Chemie. Marine Organismen sind dabei eine schier unerschöpfliche Quelle immer neuer Substanzklassen mit einer Reihe von biologischen Eigenschaften wie Cytotoxizität, Neurotoxizität, oder auch antiviraler und antifungaler Aktivität.<sup>1</sup> Ihre strukturelle Vielfalt und Größe reicht von einfachen Mono- oder Sesquiterpenen über aromatische Systeme, Makrolide, Cyclopeptide und steroidale Glycoside bis hin zu hochannelierten Polyethern (Abb. 1 und Abb. 2).<sup>2</sup> Das in Abb. 2 abgebildete Maitotoxin<sup>3</sup> ist, abgesehen von biopolymeren Strukturen, mit seiner Masse von 3422 g/mol der größte aller bisher isolierten Naturstoffe.<sup>4</sup>

Aus medizinischer Sicht liegt immer ein besonderes Augenmerk auf Verbindungen, die als potentielle Antikrebsmittel verwendbar scheinen. Substanzen mit cytotoxischen bzw. cytostatischen Eigenschaften rücken damit in den Mittelpunkt des Interesses. So gelten die Spongistatine derzeit bei *in-vitro*-Tests als die potentesten das Zellwachstum hemmenden Substanzen bei einer Reihe von besonders chemoresistenten Krebszelllinien.<sup>5</sup> Eine weitere Klasse mariner Makrolide, die Bryostatine, befinden sich derzeit in der Klinischen Phase II hinsichtlich ihrer Eignung als Krebstherapeutika.<sup>6</sup>

Das Beispiel der Bryostatine zeigt aber auch die Schwierigkeiten, die auftreten können, wenn die pharmakologische Potenz mariner Naturstoffe genutzt werden soll. Die meisten dieser Substanzen sind nur in geringen Ausbeuten aus dem biologischen Rohmaterial isolierbar. So können aus 12.7 t des Schwammtierchens *Bugula neritina* lediglich 18 g ( $10^{-4}$  %) Bryostatin 1 gewonnen werden. Bei anderen Verbindungen liegen die Ausbeuten noch um Zehnerpotenzen unter diesem Wert. Eine wirtschaftliche Gewinnung ausreichender Substanzmengen ist unter diesen Umständen derzeit nicht absehbar, zumal die Kultivierung der Organismen oft erhebliche Schwierigkeiten bereitet.

Aber auch die Totalsynthese bietet bei solch komplexen Strukturen wie die der Bryostatine keinen Ausweg. Die Synthesen benötigen zu viele Stufen, um eine wirtschaftliche Alternative darzustellen. Die einzige bisher veröffentlichte Totalsynthese eines Bryostatins

---

<sup>1</sup> R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2041

<sup>2</sup> a) eine ganze Reihe von Übersichtsartikeln sind hierzu erschienen in: *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1671; b) P. Wipf, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2115

<sup>3</sup> T. Yasumoto, R. Bagnis, J. P. Vernoux, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **1976**, 42, 359

<sup>4</sup> T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1897-1909

<sup>5</sup> G. R. Pettitt, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, E. Hamel, R. Bai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1605 und darin zitierte Literatur

<sup>6</sup> G. R. Pettitt, *Fortschritte (Prog. Chem. Org. Nat. Prod.)*, **1991**, 57, 153

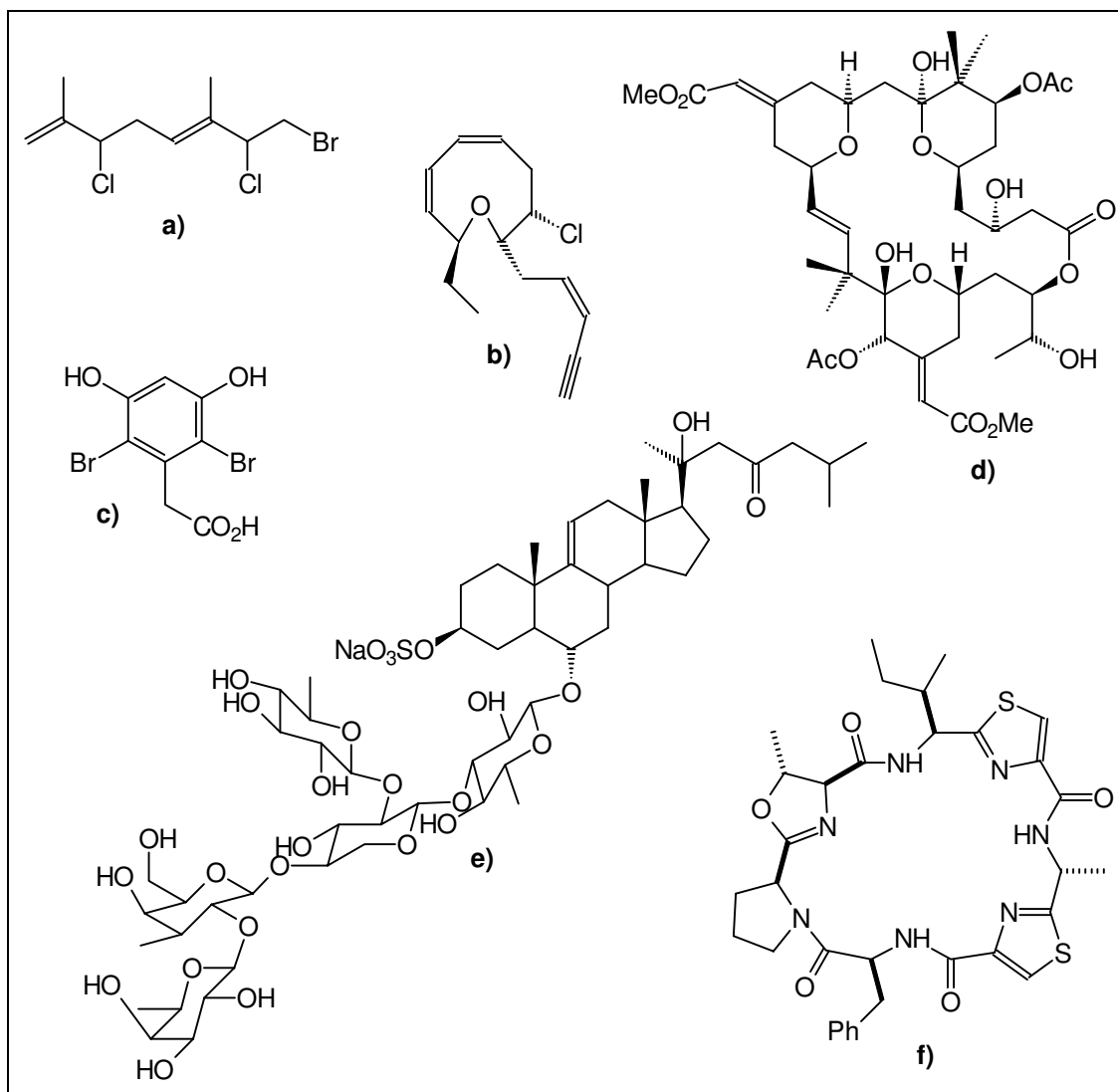


Abb. 1: Beispiele für die Strukturvielfalt mariner Naturstoffe; a) 1-Brom-2,6-dichlor-3,7-dimethylocta-3,7-dien, isoliert aus der Rotalge *Plocamium angustum*<sup>7</sup> b) Brasilenyne, isoliert aus dem Weichtier *Aplysia brasiliana*<sup>8</sup> c) 2,6-Dibrom-3,5-dihydroxyphenyllessigsäure, isoliert aus der Rotalge *Halopitys incurvus*<sup>9</sup> d) Bryostatins 7 isoliert aus dem Schwammtierchen *Bugula neritina*<sup>10</sup> e) Thornasterosid A, isoliert aus Seesternen<sup>11</sup> f) Ulicyclamid, isoliert aus dem Manteltierchen *Lissoclinum patella*<sup>12</sup>

<sup>7</sup> R. W. Dunlop, P. T. Murphy, R. J. Wells, *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 2735

<sup>8</sup> R. B. Kinnel, R. K. Dieter, J. Meinwald, D. Van Engen, J. Clardy, T. Eisner, M. O. Stallard, W. Fenical, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1979**, 76, 3576

<sup>9</sup> G. De Nanteuil, P. Mastagli, *Phytochemistry*, **1981**, 20, 1750

<sup>10</sup> G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, M. Tozawa, *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 1204

<sup>11</sup> M. V. D'Auria, L. Minale, R. Riccio, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1839

<sup>12</sup> a) C. M. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5688, b) J. M. Wasylyk, J. E. Biskupiak, C. E. Costello, C. E. Ireland, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4445

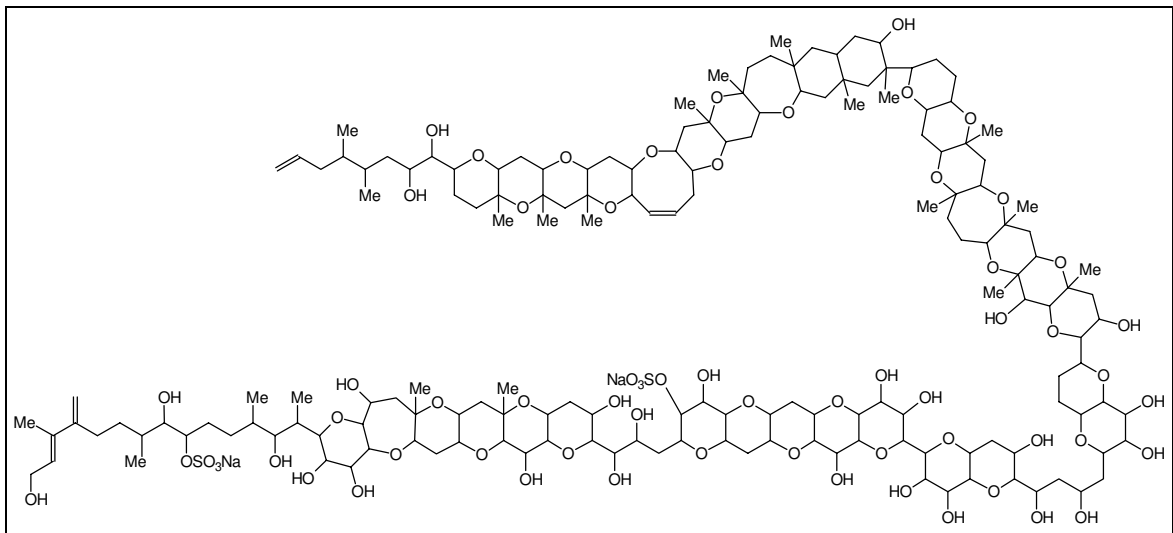


Abb. 2: Struktur des Maitotoxins, isoliert aus *Gambierdiscus toxicus*

(Bryostatin 7) besteht aus insgesamt 80 Stufen.<sup>13</sup> Durch die Synthesen können jedoch Derivate und Substrukturen bereitgestellt werden, die zur Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen von größter Wichtigkeit sind. Manchmal bietet sich auch die Möglichkeit der semisynthetischen Gewinnung. Obwohl kein mariner Naturstoff, so sei an dieser Stelle die Herstellung von Taxol aus dem in größeren Mengen verfügbaren 10-Desacetylbaccatin III als Beispiel genannt.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Writenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7407

<sup>14</sup> K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 38

## I.2 Dictyoxetan - Ein Strukturverwandter der Dolabellane

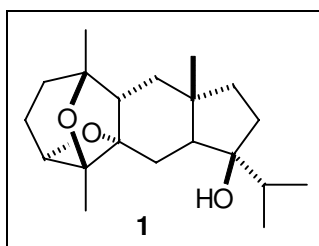


Abb. 3: Struktur des Dictyoxetans

Eine weitaus weniger bekannte Verbindung als die im vorherigen Kapitel angesprochenen Substanzen ist das Diterpen Dictyoxetan.<sup>15</sup> Es entstammt einer dem Indischen Ozean entnommenen Probe der Braunalge *Dictyota dichotoma* und konnte in einer Ausbeute von  $0.7 \times 10^{-3} \%$  aus dieser isoliert werden.<sup>16</sup> Seine Struktur (Abb. 3) wurde 1985 veröffentlicht und weist ein neuartiges tricyclisches Kohlenstoffgrundgerüst auf. Von besonderem Interesse ist aber die bisher einzigartige Verknüpfung von Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran- und Oxetanring, die sich durch die beiden Sauerstoffbrücken in dem Carbosiebenring ergibt. Nicht bekannt ist bisher die absolute Konfiguration.

Die Diterpene, die bisher aus Algen des Typs *Dictyota dichotoma* isoliert wurden, lassen sich drei Hauptstrukturtypen zuordnen (Abb. 4): dem erweiterten Sesquiterpen-Typ, dem Xenican-Typ, und dem Dolabellan-Typ.<sup>17</sup> Verknüpft man im Dolabellan-Typ die Kohlenstoffzentren C-3 und C-9 sowie C-11 und C-14, so erhält man das Kohlenstoffgrundgerüst des Dictyoxetans.

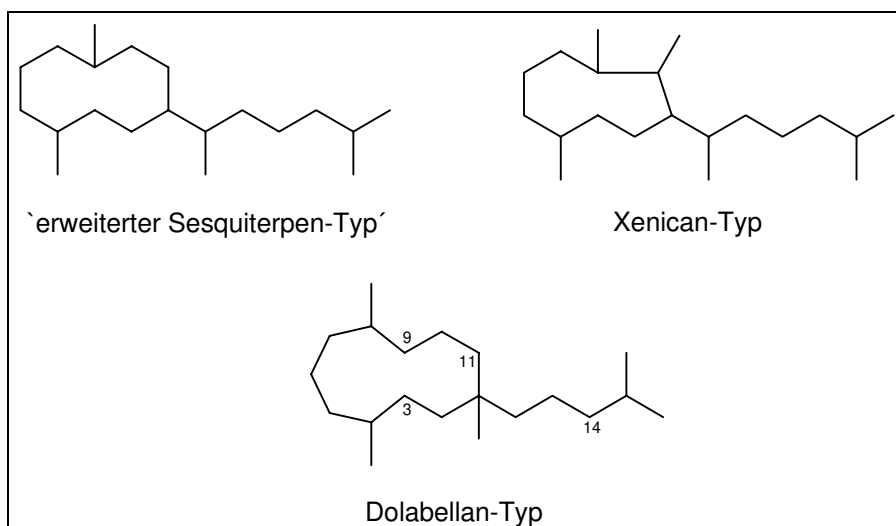


Abb. 4: Hauptstrukturtypen der in der Braunalge *Dictyota dichotoma* gefundenen Diterpene

<sup>15</sup> K. C. Pullaiah, R. K. Suprapaneni, C. B. Rao, K. F. Albizati, B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, He Cunngheng, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3666

<sup>16</sup> K. C. Pullaiah, R. K. Suprapaneni, C. B. Rao, K. F. Albizati, B. W. Sullivan, D. J. Faulkner, He Cunngheng, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2736

<sup>17</sup> G. M. König, A. D. Wright, O. Sticher, *Phytochemistry*, **1991**, *30*, 3679

### I.2.1 Biosynthese des Dictyoxetans

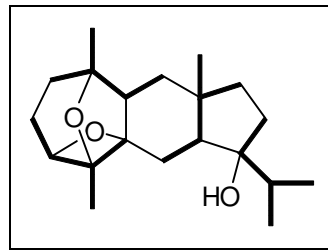


Abb. 5: Isopreneinheiten in der Struktur des Dictyoxetans

Der formale Grundkörper aller Terpene ist das Isopren. Abb. 5 zeigt die einzelnen Isopreneinheiten im Dictyoxetan. Die funktionalisierten Isopreneinheiten, die die Natur für den Aufbau der Terpene braucht, sind das Isopentenylidiphosphat und das Dimethylallylpyrophosphat.<sup>18</sup> Sie wiederum entstehen aus Acetyl-CoA (Abb. 6).

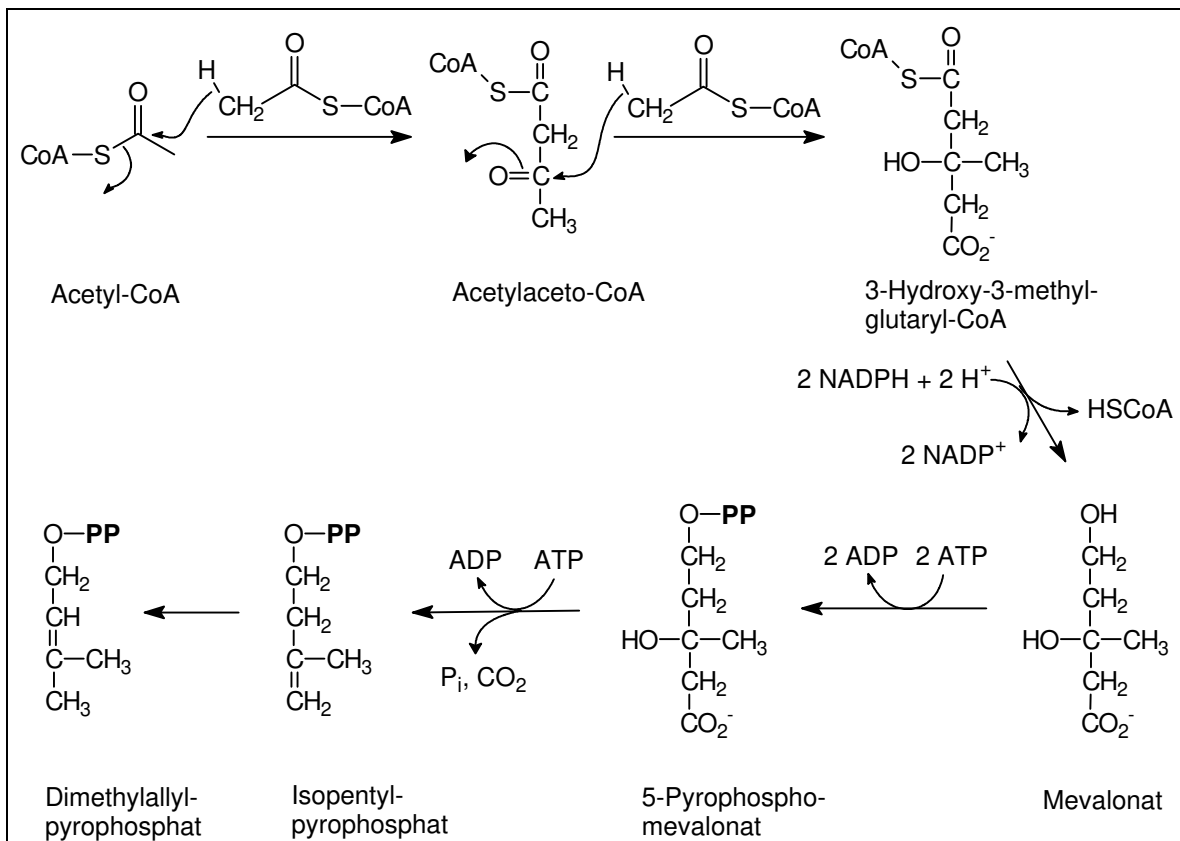


Abb. 6: Biosynthese der Isopreneinheiten

In einer biochemischen Variante der Claisen-Ester-Kondensation wird zunächst aus zwei Molekülen Acetyl-CoA das Acetylaceto-CoA gebildet. Die Addition eines weiteren Moleküls Acetyl-CoA ergibt dann das 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, welches durch Reduktion mit NADPH und H<sup>+</sup> in das Mevalonat übergeht. Durch die Umsetzung mit ATP

<sup>18</sup> a) P. Karlson, *Biochemie*, 14. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1994 b) L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, 1996

und anschließender Decarboxylierung erhält man das Isopentylpyrophosphat. Die Isomerisierung der Doppelbindung führt schließlich zum Dimethylallylpyrophosphat.

Die weitere Synthese der Terpene zeigt Abb. 7. Das Dimethylallylpyrophosphat kann unter Verlust des Diphosphatrestes in ein allyl-stabilisiertes Carbokation übergehen. Der Angriff eines Isopentenylpyrophosphats auf den weniger gehinderten Terminus des Allylkations ergibt das Geranylpyrophosphat. Dieses kann wiederum unter Verlust des Diphosphatrestes ein Allylkation bilden, welches durch ein zweites Molekül Isopentenylpyrophosphat abgefangen wird. Es entsteht das Farnesylpyrophosphat. Ein weiteres Durchlaufen der Reaktionssequenz führt schließlich zum Geranylgeraniolpyrophosphat. Geranyl-, Farnesyl- und Geranylgeraniolpyrophosphat bilden die Basis für die Entstehung der Mono-, Sesqui- und Diterpene.

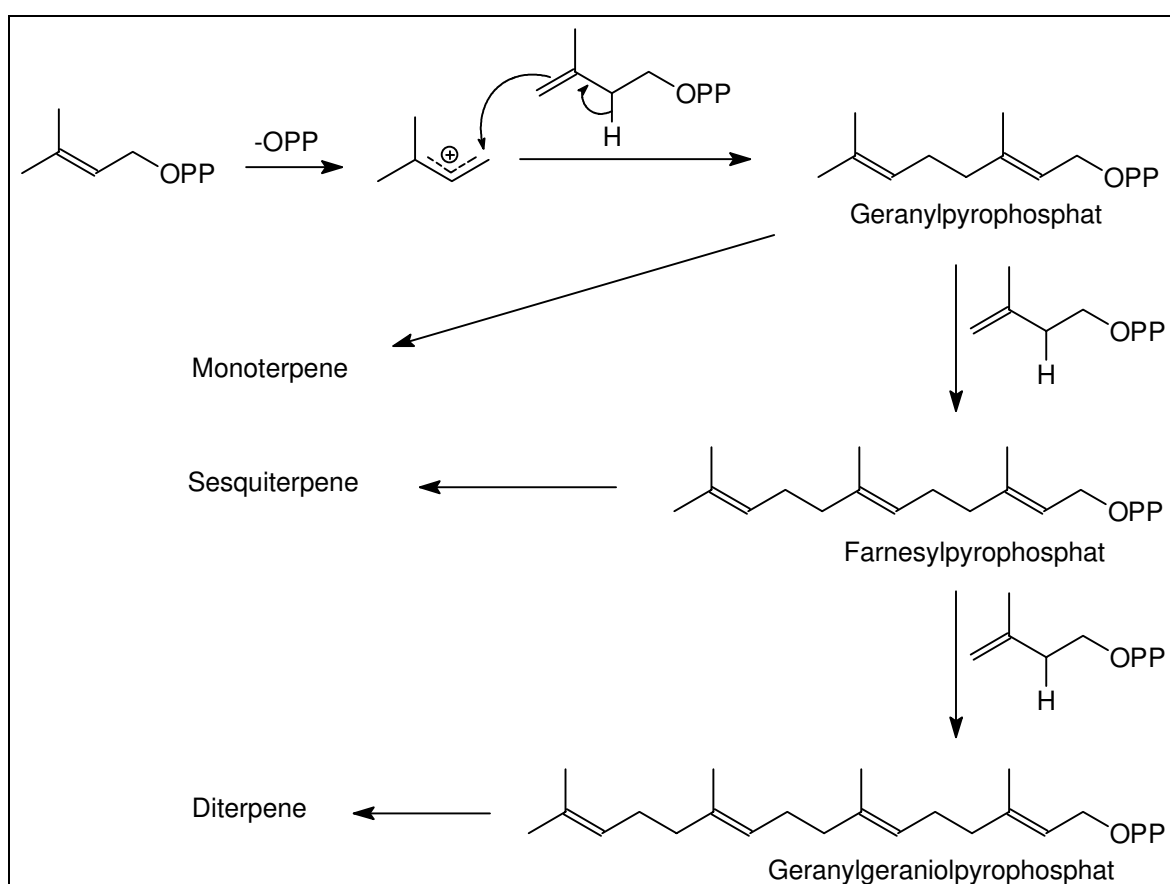


Abb. 7: Biosynthese von Geranyl-, Farnesyl- und Geranylgeraniolpyrophosphat

Ein weiterer Vertreter aus der Klasse der Dolabellane, der ebenfalls aus *Dictyota dichotoma* isoliert wurde, ist das ungesättigte bicyclische Hydroxyketon **2**.<sup>16</sup> Reinecke und Hoffmann haben diesen Metaboliten als einen Vorläufer in der Biogenese des Dictyoxetans vorgeschlagen und einen möglichen Mechanismus für die Transformation postuliert (Abb. 8).<sup>19</sup> Ausgehend von Verbindung **2** erfolgt zunächst der Ringschluß zum tricyclischen System über eine säurekatalysierte transannulare Addition an die Carbonylgruppe. Die

<sup>19</sup> J. Reinecke, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.*, **1995**, *1*, 368



diastereoselektive Epoxidierung der verbliebenen Doppelbindung ergibt das tricyclische Trihydroxyepoxid **4**. Der Angriff der benachbarten Alkoholfunktion am tertiären Kohlenstoffatom des Epoxids (3-*exo-tet*-Reaktion) führt zur Inversion des reaktiven Zentrums und ermöglicht die Bildung des Tetrahydrofuranrings in einer 5-*exo-tet*-Reaktion. Anschließend ist die Bildung des Oxetanrings durch eine intramolekulare Substitutionsreaktion möglich.

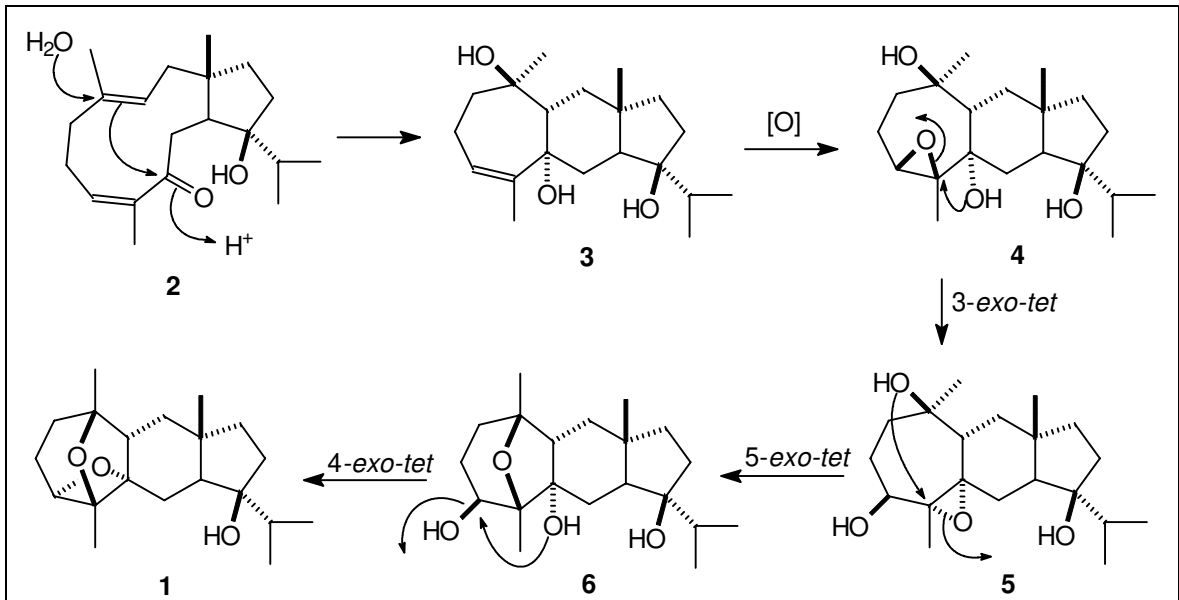


Abb. 8: Mögliche Biosynthese des Dictyoxetans aus einem Dolabellan-Vorläufer nach Reinecke und Hoffmann

### I.3 Literatursynthesen zur Darstellung von substituierten und unsubstituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen

Die ersten Studien zur Darstellung des Dictyoxetans beschäftigten sich mit der Synthese der tricyclischen Substruktur **7**, dem 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan (Abb. 9).

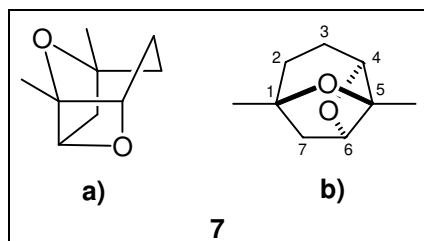


Abb. 9: Struktur des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonans; a) Seitenblick b) Aufsicht; die angegebene Numerierung weicht von der Numerierung zur Namensgebung ab und soll für alle strategischen Überlegungen der Kapitel I.3 - I.7 gültig sein

Zwei Synthesestrategien zu ihrer Darstellung sind bisher veröffentlicht worden. Die erste Publikation erfolgte 1995 von Reinecke und Hoffmann.<sup>19</sup> Als Teil der Doktorarbeit von J. Reinecke<sup>20</sup> bildete sie die Grundlage, auf der die vorliegende Arbeit aufbaute. Heathcock *et al.*<sup>21</sup> veröffentlichten Ende 1996 eine alternative Route zum 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan und weitere, darüber hinausgehende Studien. Letztere sind im Hinblick auf eine Totalsynthese beachtenswert.

#### I.3.1 Die Arbeiten von Reinecke und Hoffmann<sup>19,20</sup>

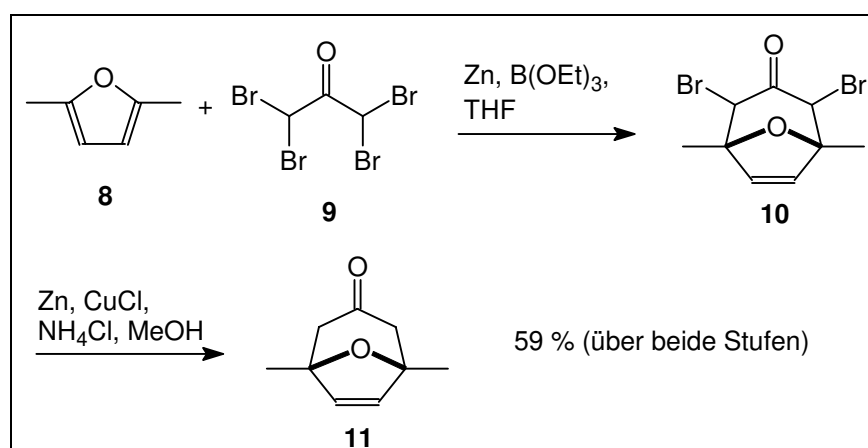


Abb. 10: [4+3]-Cycloaddition zur Darstellung des 1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ons nach Reinecke und Hoffmann

<sup>20</sup> J. Reinecke, Dissertation, Universität Hannover, 1994

<sup>21</sup> K. A. Marshall, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 9135

Der Schlüsselschritt zur Darstellung der dioxatricyclischen Grundstruktur des Dictyoxetans ist die [4+3]-Cycloaddition zwischen Tetrabromaceton und 2,5-Dimethylfuran (Abb. 10).<sup>22</sup> Mit dieser von Hoffmann<sup>23</sup> entwickelten und von Noyori<sup>24</sup> variierten Reaktion ist ein schneller Zugang zum einfach sauerstoffüberbrückten Carbosiebenring möglich. Die notwendigen neun Kohlenstoffatome und ein Ethersauerstoff des Zielmoleküls sind damit im ersten Schritt in der korrekten Konnektivität etabliert.

Vergleichbar ist die [4+3]-Cycloaddition mit der Diels-Alder-Reaktion. Beide sind iso- $\pi$ -elektronisch zueinander, da jeweils eine  $2\pi$ - und eine  $4\pi$ -Komponente miteinander reagieren. Der Unterschied liegt in der Natur der  $2\pi$ -Komponente: bei der Diels-Alder-Reaktion handelt es sich um ein neutrales Alken, während bei der [4+3]-Cycloaddition *in situ* ein Allylkation generiert wird (siehe dazu auch Kap. I.5.1).

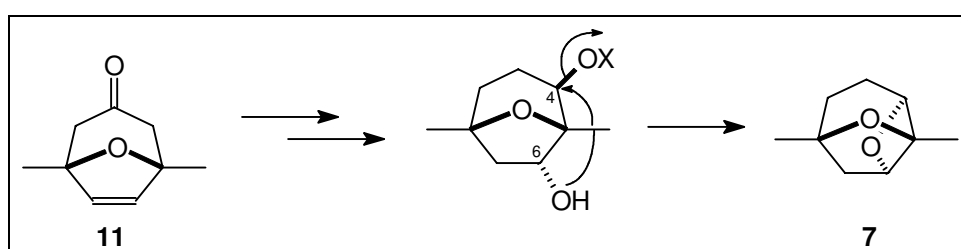


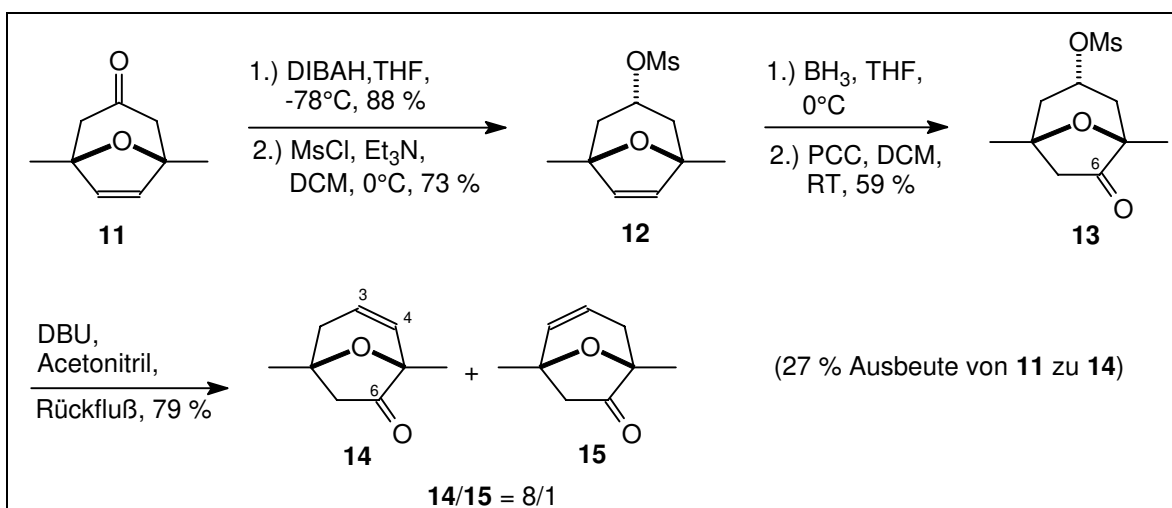
Abb. 11: Synthesekonzept zur Darstellung von 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan **7** nach Reinecke und Hoffmann

Die Bildung des Oxetans sollte nun mittels einer intramolekularen Substitution einer axialen Fluchtgruppe an C-4 durch eine *endo*-ständige Alkoholfunktion an C-6 erfolgen (Abb. 11). Ausgehend vom *meso*-Keton **11** waren dazu weitere Funktionalisierungen an C-6 und C-4 notwendig.

<sup>22</sup> a) H. M. R. Hoffmann, M. N. Iqbal, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 50, 4487 b) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1972**, 84, 305

<sup>23</sup> H. M. R. Hoffmann, K. E. Clemens, R. H. Smithers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3940

<sup>24</sup> H. Takaya, S. Makino, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 1766

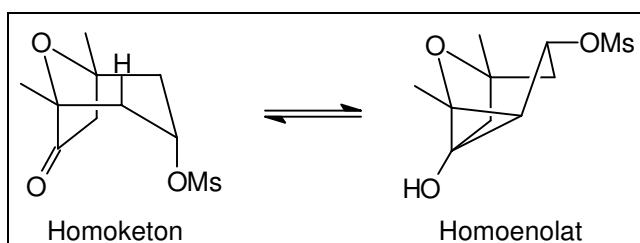


**Abb. 12: Regioselektive Darstellung des bicyclischen ungesättigten Ketons 14 nach Reinecke und Hoffmann**

An der C<sub>2</sub>-Brücke erfolgte dies anhand einer Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz vom ungesättigten Mesylat **12** zum Ketomesylat **13** (Abb. 12). Da es sich bei dem ungesättigten Mesylat **12** ebenfalls um eine *meso*-Verbindung handelt, waren Regioselektivitätsprobleme bei der Hydroborierung ausgeschaltet. Interessant war dabei, daß die Mesylgruppe trotz der sauren Oxidationsbedingungen nicht abgespalten wurde.

Durch die anschließende Eliminierung des Mesylats unter Generierung der Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 wurde die Transponierung der Funktionalität von C-3 auf C-4 eingeleitet. Besondere Beachtung verdient hier die bevorzugte Bildung des ungesättigten Ketons **14** gegenüber dem regioisomeren ungesättigten Keton **15**.

Entscheidend hierfür ist das Vorhandensein der Carbonylgruppe an C-6: sie bewirkt eine Acidifizierung des axialen Wasserstoffatoms an C-4, und zwar sowohl durch ihren elektronenziehenden  $\sigma$ -Effekt als auch durch Homokonjugation (Abb. 13). Bei einer Umwandlung der Ketofunktion in ein Ketal oder eine Alkoholfunktion muß folglich mit einer drastischen Verschlechterung der Regioselektivität gerechnet werden.



**Abb. 13: Homoketon-Homoenolat-Gleichgewicht im bicyclischen Keton 14 nach J. Reinecke**

Zur Synthese des Cyclisierungsvorläufers **19** wurden noch sechs weitere Schritte benötigt (Abb. 14). Ausgehend vom 2,5-Dimethylfuran bedurfte es damit zu seiner Herstellung elf Stufen bei einer Gesamtausbeute von 14 %. Entschützung an C-7 und Cyclisierung

erfolgten anschließend durch Umsatz mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF in einem Schritt. Die Ausbeute lag bei 39 %. Bei dem tricyclischen Oxetan **7** handelt es sich allerdings um eine sehr leicht flüchtige Substanz, so daß das Ergebnis bei der Darstellung höher substituierter Analoga vermutlich besser ausfällt (siehe dazu auch Kap. I.3.2).

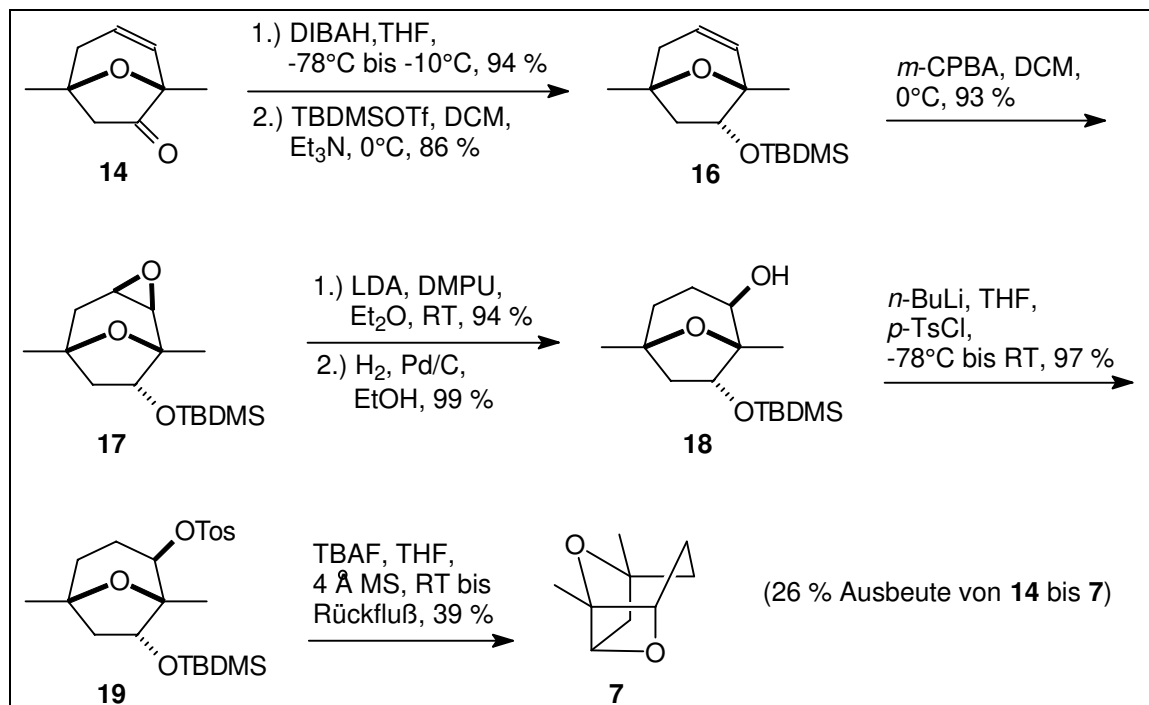


Abb. 14: Darstellung von 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan nach Reinecke und Hoffmann

Eine kürzere Route zum tricyclischen Oxetan führte über eine intramolekulare Epoxidöffnung (Abb. 15).

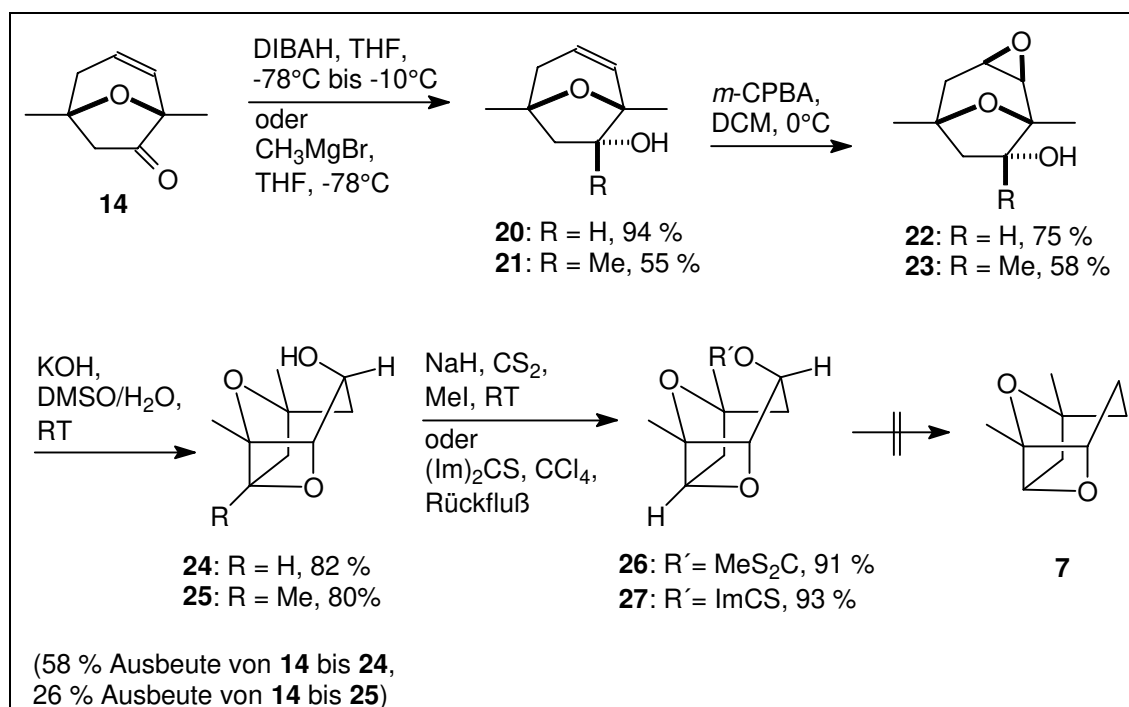


Abb. 15: Darstellung von tricyclischen Hydroxyoxetanen nach Reinecke und Hoffmann

Dazu wurde zunächst die Ketofunktion in Verbindung **14** wieder zum Alkohol reduziert und anschließend die Doppelbindung mit *m*-CPBA zum Epoxid oxidiert. Die intramolekulare Epoxidöffnung mit KOH in einem DMSO-Wasser-Gemisch ergab dann das tricyclische Hydroxyoxetan **24**. Bisher ist es allerdings noch nicht gelungen, diese Verbindung zu desoxygenieren. Versuche zur Desoxygenierung nach Barton-McCombie führten sowohl bei der Umsetzung des Dithiocarbonats **26** als auch des Thiocarbamats **27** mit Triphenyl- bzw. Tributylzinnhydrid zu komplexen Produktgemischen.

Als Grund dafür werden Fragmentierungsreaktionen angenommen, die zu einer Abnahme der Ringspannung durch das Aufbrechen des Oxetanringes und zur Bildung eines sauerstoffstabilisierten tertiären Radikals führen (Abb. 16).

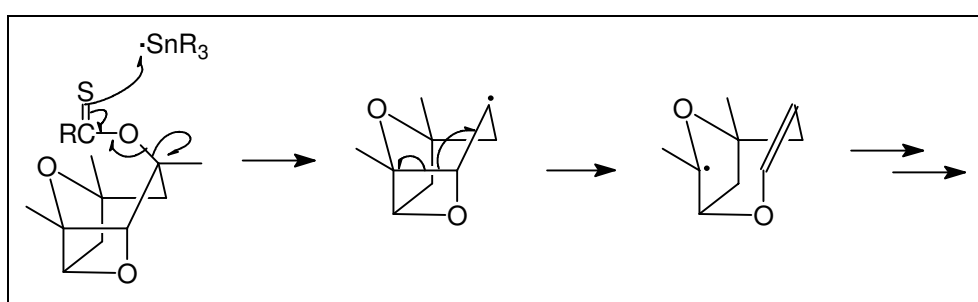


Abb. 16: Spannungsabbau durch Fragmentierung nach Reinecke und Hoffmann

Ebenso wichtig für weitere Arbeiten ist, daß sich die Cyclisierung des Hydroxyepoxids **22** zum Hydroxyoxetan **24** nicht nur base-, sondern auch säurekatalysiert durchführen ließ (Abb. 17). Bei der Umsetzung mit 10 mol-%  $\text{BF}_3$ -Etherat in DCM bildete sich das Zielmolekül in 29 % Ausbeute. Daneben hatte sich allerdings durch den Angriff der Alkoholfunktion an C-3 auch der Fünfring gebildet (17 % Ausbeute).

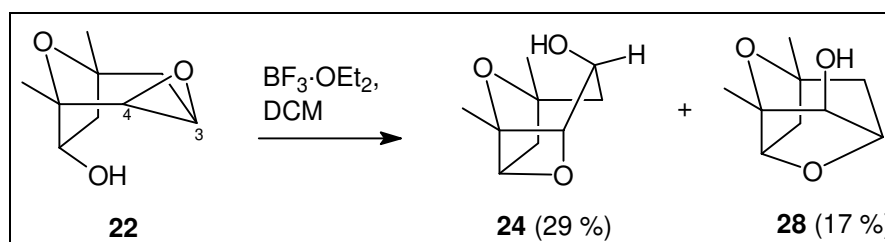


Abb. 17: Biomimetische Cyclisierung zum tricyclischen Oxetan nach Reinecke und Hoffmann

### I.3.2 Die Arbeiten von Heathcock *et al.*<sup>21</sup>

Zum Aufbau des 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüsts wandten Heathcock *et al.* die dipolare Cycloaddition eines 3-Oxidopyrylium Salzes mit einem Alken an. Ausgangsmaterialien für diese Reaktion waren das ungesättigte Ketohalbacetal **30** und Acrylnitril, wobei ersteres in zwei Stufen mit guten Ausbeuten aus 5-Methylfurfural **29** hergestellt wurde. Hauptprodukt der Reaktion war in 38 % Ausbeute das ungesättigte Ketonitril **31**.

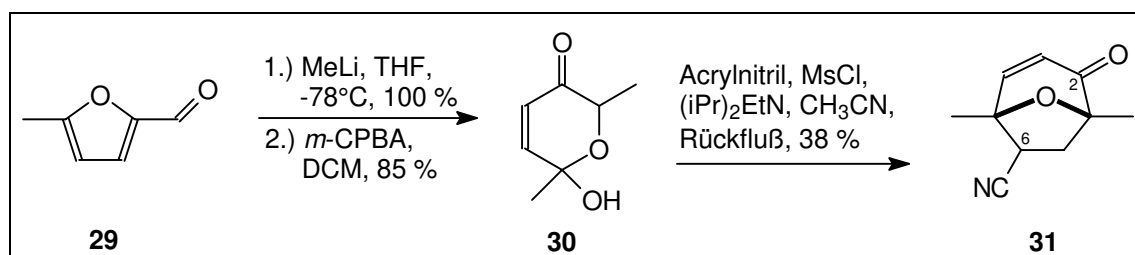


Abb. 18: Darstellung eines funktionalisierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]nonans nach Heathcock *et al.*

Nach der Etablierung einer *endo*-ständigen Mesylatgruppe an C-2 und einer ebenfalls *endo*-ständigen Alkoholfunktion an C-6 scheiterten die Bemühungen, das tricyclische Oxetan über eine intramolekulare allylische  $S_N$ -Reaktion zu generieren. Deshalb mußte entweder an der  $C_2$ -Brücke von C-6 auf C-7 oder an der  $C_3$ -Brücke von C-2 auf C-4 ein Funktionalitätsshift stattfinden.

Zur Darstellung des unsubstituierten tricyclischen Oxetans geschah dies mit Hilfe der Wharton-Enon-Transposition (Abb. 19). Dazu wurde das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **31** zunächst mit *tert.*-Butylhydroperoxid epoxidiert. Anschließend wurde die Ketofunktion mit Hydrazin zum Epoxyhydrazon umgesetzt, welches *in situ* durch Zusatz von Essigsäure zum ungesättigten Alkohol **32** hydrolysiert wurde. Die Gesamtausbeute über beide Stufen lag bei 12 %. Standardumsetzungen führten schließlich zum Cyclisierungsvorläufer **34**. Der Ringschluß wurde in Anlehnung an die Cyclisierungsmethode von Reinecke und Hoffmann mit Natriumhydrid in THF unter Rückfluß ausgeführt, wobei ein unsauberes Produkt entstand, dessen spektroskopische Daten auf das Vorhandensein des gewünschten Produkts schließen ließen.

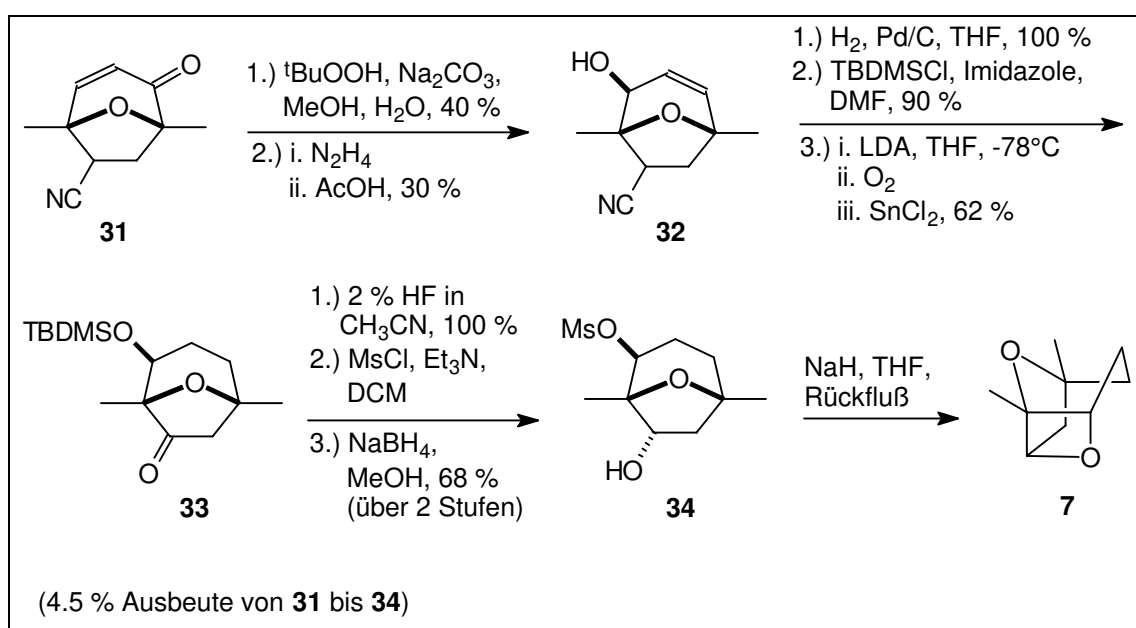


Abb. 19: Darstellung des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonans nach Heathcock *et al.*

Daß sich mit der gewählten Cyclisierungsmethode tatsächlich der Oxetanring generieren ließ, konnten Heathcock *et al.* an einem anderen Beispiel zeigen (Abb. 20). Dazu

synthetisierten sie das bicyclische Hydroxymesylat **37**, welches den gleichen Reaktionsbedingungen wie Verbindung **34** unterworfen wurde. Diesmal konnte das gewünschte Oxetan **38** in 88 % Ausbeute generiert werden.

Der Cyclisierungsvorläufer **37** ließ sich, ausgehend vom ungesättigten Ketonitril **31**, in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18 % darstellen. Der Funktionalitätsshift erfolgte diesmal nicht an der C<sub>3</sub>-, sondern an der C<sub>2</sub>-Brücke. Dabei wurde die Methylengruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Ketofunktion im benzylgeschützten Hydroxyketon **35** mit Diacetoxyiodobenzol in methanolischer KOH-Lösung zu einer zweiten Carbonylgruppe oxidiert. Gleichzeitig wurde die ursprüngliche Ketofunktion in das Dimethoxyacetal umgewandelt. Für spätere Additionen an das tricyclische Oxetan waren damit ideale Voraussetzungen geschaffen.

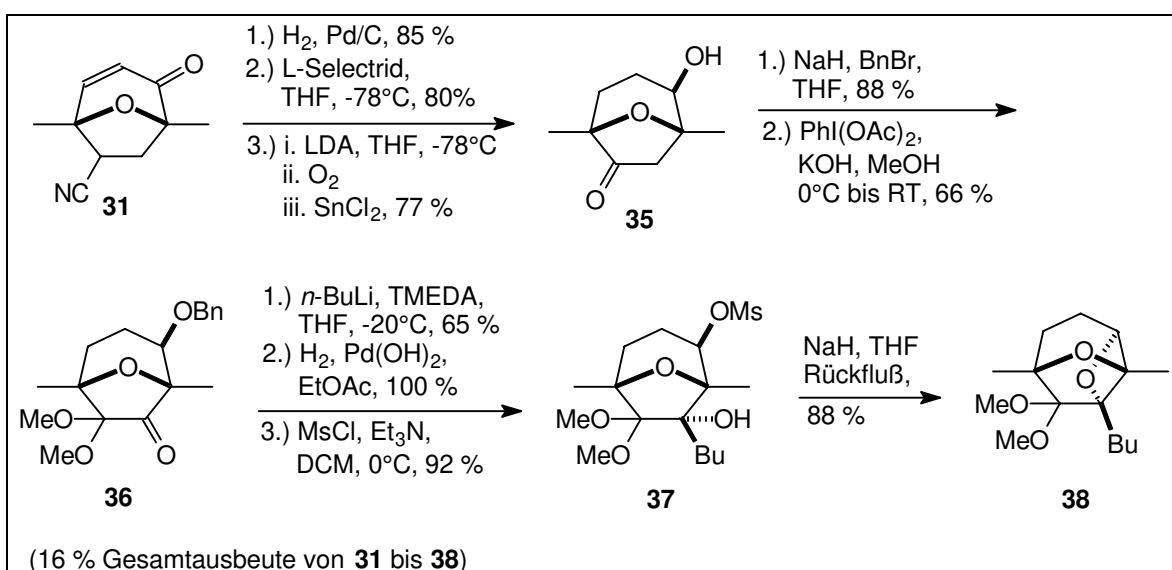


Abb. 20: Darstellung eines funktionalisierten tricyclischen Oxetans **38** nach Heathcock *et al.*

Abb. 21 zeigt die weitere Umsetzung des funktionalisierten tricyclischen Oxetans **38** zur 6,7-*trans*-dialkylierten Verbindung **41**. Die Entschützung der Ketofunktion erfolgte innerhalb von zwei Tagen bei Raumtemperatur mit einem 1:1:1-Gemisch von Trifluoressigsäure, Wasser und Chloroform in 92 % Ausbeute. Genauso erfolgreich war die Umsetzung des Ketons zum exocyclischen Olefin **40** mit Methylentriphenylphosphoran in THF unter Rückfluß. Sowohl im wäßrig-sauren als auch im nucleophil-basischen Medium erwies sich der Oxetanring damit als äußerst stabil. Die Hydrierung der Doppelbindung zum *trans*-substituierten Oxetan **41** gelang schließlich mit Diimid.



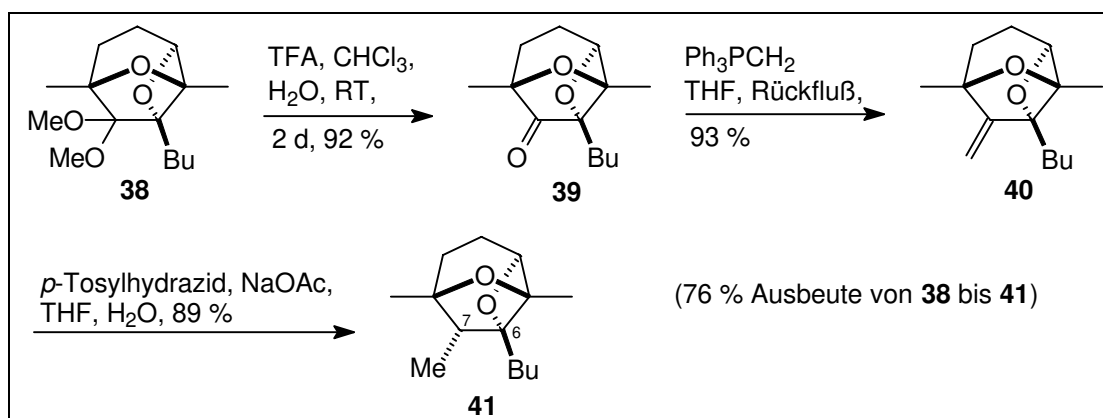


Abb. 21: Darstellung eines 6,7-*trans*-dialkylierten tricyclischen Oxetans **41** nach Heathcock *et al.*

### I.3.3 Vergleich der bisherigen Synthesen

Den kürzesten Weg zu einem tricyclischen Oxetan in guter Ausbeute (acht Stufen, 12 % Ausbeute) hatten Reinecke und Hoffmann beschritten. Solange jedoch keine Methode für die Desoxygenierung der Alkoholfunktion in Verbindung **24** gefunden worden ist, ist diese Route hinsichtlich einer Totalsynthese des Dictyoxetans nicht anwendbar. Beide Arbeitsgruppen hatten Schwierigkeiten bei der Isolierung des Stammtricyclus, dem 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan. Vergleicht man daher die Synthesen der CyclisierungsVorläufer miteinander, so beinhaltet die Darstellung nach Reinecke und Hoffmann zwar eine Stufe mehr (11 *versus* 10), ist aber in ihrer Ausbeute deutlich effizienter als die von Heathcock *et al.* (14 % *versus* 1.5 %). Letzterer hat jedoch mit der Synthese des 6,7-*trans*-dialkylierten tricyclischen Oxetans **41** das bisher am weitesten fortgeschrittene Modell im Hinblick auf eine Totalsynthese des Dictyoxetans vorgestellt. Es sind zwei Alkylsubstituenten eingeführt worden, die in ihrer stereochemischen Anordnung zueinander den Verhältnissen im Dictyoxetan entsprechen. Die Darstellung des funktionalisierten tricyclischen Oxetans **38** gelang in 12 Stufen mit einer Ausbeute von 5 %, die weitere Umsetzung zu Verbindung **41** benötigte drei Stufen (76 % Ausbeute). Größtes Manko bei Heathcock *et al.* ist die schlechte Ausbeute der Cycloaddition. Sie liegt jedoch sehr weit am Anfang der Synthese. Die Funktionalitätstransposition, die bei der Synthese des tricyclischen Oxetans **7** noch als wenig elegant angesehen werden mußte, entpuppte sich bei der Darstellung des funktionalisierten tricyclischen Oxetans **38** als ideal zur weiteren Umsetzung in Richtung Dictyoxetan.

## I.4 Aufgabenstellung

Ausgehend von der Synthese des 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonans nach Reinecke und Hoffmann sollten Strategien zur Totalsynthese des Dictyoxetans entwickelt werden. Darüber hinaus sollten alternative Routen zu substituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen untersucht werden. Vier Aspekte spielten dabei eine Rolle:

- 1) ein einfacherer Zugang zu substituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen
- 2) die Erschließung alternativer Syntheserouten für die Totalsynthese des Dictyoxetans
- 3) die enantioselektive Synthese von substituierten oder unsubstituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen
- 4) die Untersuchung von substituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen hinsichtlich ihres pharmakologischen Potentials

## I.5 Neue Wege zu funktionalisierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen

### I.5.1 Silylenolether aus $\alpha,\alpha$ -Dialkoxyketonen in der [4+3]-Cycloaddition

1990 veröffentlichten Albizati *et al.* eine alternative Methode der [4+3]-Cycloaddition (Abb. 22).<sup>25,26</sup> Die Generierung der Oxyallylkationen erfolgte dabei aus den Silylenolethern von  $\alpha,\alpha$ -Dialkoxyketonen. Als  $4\pi$ -Komponenten dienten ihnen Cyclopentadien, Furan, 2-Methylfuran und auch 2,5-Dimethylfuran.

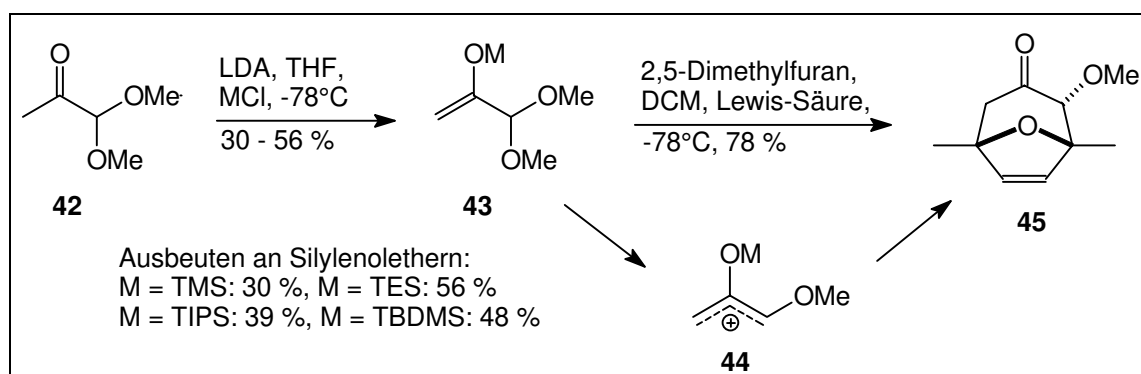


Abb. 22: [4+3]-Cycloaddition nach Albizati *et al.*

Die Ausbeute an den jeweiligen Silylenolethern richtete sich nach dem verwendeten Trialkylsilylchlorid. Die besten Ergebnisse wurden mit Triethylsilylchlorid erzielt. Hier scheint das ideale Mittel zwischen der Stabilität des zu bildenden Enolethers und dem sterischen Anspruch der Silylgruppe zu liegen. Die Ausbeuten an Additionsprodukt sind dagegen unabhängig vom eingesetzten Silylenolether. Sie betragen im Falle des 2,5-Dimethylfurans 78 %. Als Lewis-Säuren können im stöchiometrischen Verhältnis TMSOTf, SnBr<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SbCl<sub>5</sub>, BCl<sub>3</sub> sowie Ph<sub>3</sub>C<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> eingesetzt werden. Bei TMSOTf reichen auch schon eine katalytische Menge von 2.5 mol-%, um die Reaktion zu induzieren.

Als Mechanismus wurde durch lewis-saure Abstraktion einer Methoxygruppe zunächst die Bildung des Oxyallylkations **44** postuliert. Die Addition an die  $4\pi$ -Komponente führte bei Verwendung von Furanderivaten in allen Fällen zur ausschließlichen Bildung des äquatorialen (*endo*-)Methylethers. In der Literatur werden mehrere Mechanismen für die [4+3]-Cycloaddition diskutiert.<sup>27</sup> Die ausschließliche Entstehung des Cycloaddukts **45** spricht für eine konzertierte Bindungsbildung über einen kompakten Übergangszustand (Abb. 23).

<sup>25</sup> D. H. Murray, K.F. Albizati, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 29, 4109

<sup>26</sup> siehe auch: H. M. R. Hoffmann, J. Matthei, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 3837

<sup>27</sup> H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 29

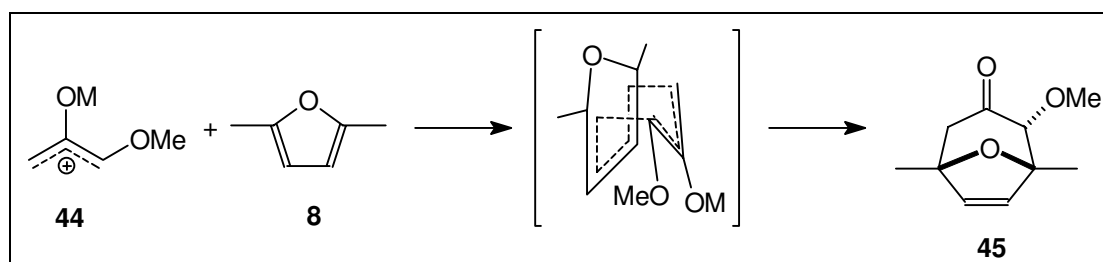


Abb. 23: Kompakter Übergangszustand der [4+3]-Cycloaddition (konzertierte Bindungsbildung)

### I.5.1.1 Eine erste Synthesestrategie

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde eine extrem kurze Synthese des tricyclischen Oxetans konzipiert. Sie ist in Abb. 24 skizziert. Nach der Epoxidierung der Doppelbindung im Cycloadditionsprodukt und der Entschützung der Alkoholfunktion sollte eine Cyclisierung zum tricyclischen Oxetan möglich sein.

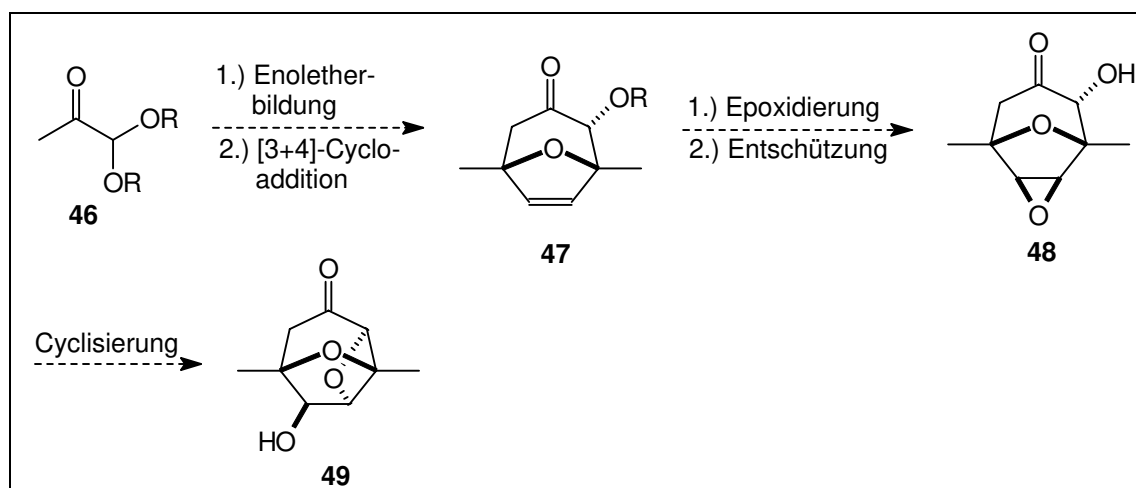


Abb. 24: Strategie zur Darstellung funktionalisierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonane

Über das Acetal **46** sollte eine Ethergruppierung in **47** eingeführt werden, die sich später in guten Ausbeuten zum Alkohol **48** umsetzen lassen müsste. Ein vergleichbares Problem ergab sich zeitgleich bei der Synthese des C-Ringes von Bryostatin.<sup>28</sup> Hier gelang es nicht, die über die [4+3]-Cycloaddition eingeführte Methoxygruppe zum freien Alkohol **51** zu entschützen (Abb. 25). Alternative Acetale des Brenztraubenaldehyds, die einen einfacher zu spaltenden Ether ergeben könnten, waren nicht literaturbekannt.<sup>29</sup> Die direkte Darstellung des ungeschützten Hydroxyketons **51** in einer [4+3]-Cycloaddition aus dem Trimethylsilylenolether **53** des Brenztraubenaldehyds und Furan<sup>30</sup> (Abb. 25) konnte nicht nachvollzogen werden.<sup>28</sup>

<sup>28</sup> I. C. Rose, Dissertation, Universität Hannover, 1996

<sup>29</sup> Beilstein-Online-Suche

<sup>30</sup> T. Sasaki, Y. Ishibashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 1693

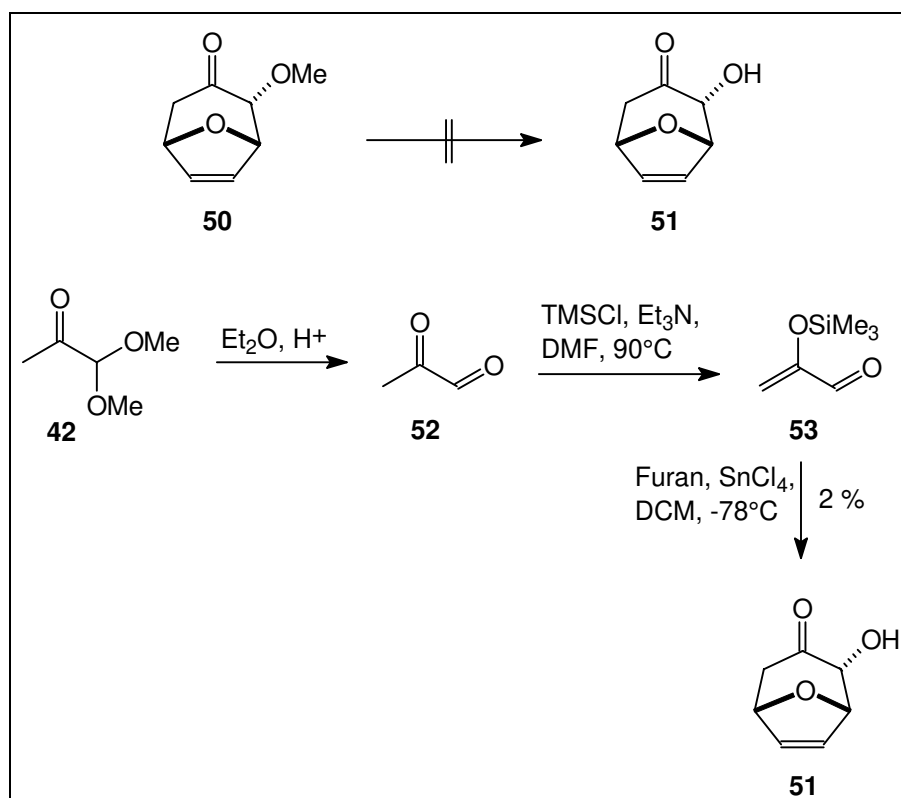


Abb. 25: Gescheiterte Lösungsansätze zur Darstellung des bicyclischen Hydroxyketons **51** nach I. C. Rose

Eine stabile aber selektiv und in guten Ausbeuten entfernbare Schutzgruppe für Alkohole ist die Benzylgruppe. In Abwandlung einer Vorschrift von Gupta zur Darstellung von Dialkoxyacetalen des Brenztraubenaldehyds,<sup>31</sup> gelang die Darstellung des gewünschten 1,1-Bisbenzyloxypropanons **55** in 29 % Ausbeute (Abb. 26). Dazu wurden 1,3-Dihydroxypropanon **54** und Benzylalkohol in Gegenwart von Amberlyst 15 in einem „sealed tube“ 4.5 h bei  $\sim 110^\circ\text{C}$  gerührt. Bessere Ausbeuten (70 %) lieferte später die Umacetalisierung des 1,1-Dimethoxypropanons **42** mit Benzylalkohol.<sup>32</sup>

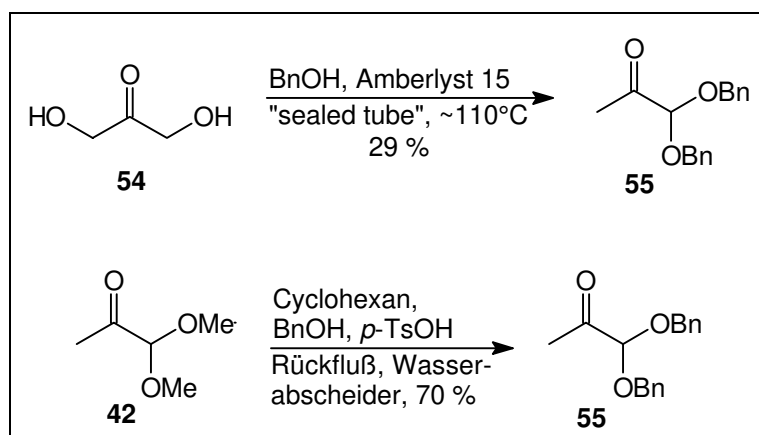


Abb. 26: Zwei Methoden zur Darstellung des 1,1-Bisbenzyloxypropanons

<sup>31</sup> S. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2642

<sup>32</sup> U. Eggert, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover

Die [4+3]-Cycloaddition wurde im folgenden auf zwei Wegen durchgeführt (Abb. 27). Zum einen wurde der Trimethylsilylenolether **56** hergestellt und als Rohprodukt in die Cycloaddition eingesetzt, zum anderen wurde der Triethylsilylenolether **57** synthetisiert und nach säulenchromatographischer Reinigung mit 2,5-Dimethylfuran zum bicyclischen Keton **58** umgesetzt. Die Gesamtausbeute betrug im ersten Fall 53 %, während es im zweiten Fall nur 36 % waren. Legt man den hier erzielten Ergebnissen die Aussage von Albizati *et al.*<sup>25</sup> zugrunde, wonach die Ausbeute an Cycloadditionsprodukt unabhängig von der Art der Silylschutzgruppe ist, so kann für die Bildung des Trimethylsilylenolethers **56** eine Ausbeute von 64 % angenommen werden. Ziel muß es daher sein, durch Variation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute der Silylenolether zu erhöhen. Möglich wäre die Bildung des Enolats in Gegenwart des Trialkylsilylchlorids, so daß es sofort nach seiner Generierung abgefangen wird (*internal-quick*-Methode).

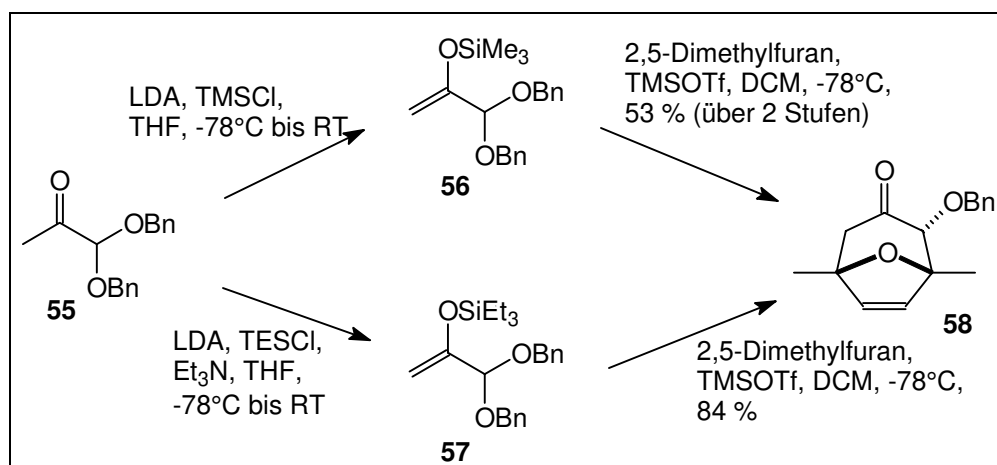


Abb. 27: Darstellung eines benzylgeschützten bicyclischen  $\alpha$ -Hydroxyketons

NOE-Experimente zur Untermauerung der postulierten relativen Konfiguration an C-2 im Additionsprodukt **58** zeigten einen schwachen NOE-Effekt von 3 % zwischen H-2 und H-4ax (Abb. 28).

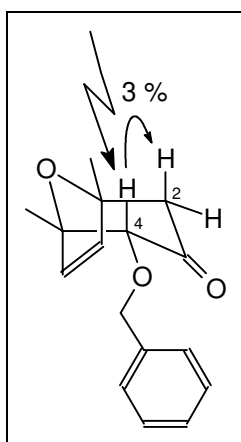


Abb. 28: NOE-Effekt zwischen H-2 und H-4 in Verbindung **58**

Nach der Darstellung von Verbindung **58** mußte nun die verbliebene Doppelbindung epoxidiert werden. Aus Arbeiten zur Synthese des A-Ringes von Bryostatin 1 war bekannt, daß sich unter Standardbedingungen (*m*-CPBA, DCM, RT) das ungesättigte Keton **59** in guter Ausbeute in das Epoxid **60** überführen ließ (Abb. 29).<sup>33</sup>

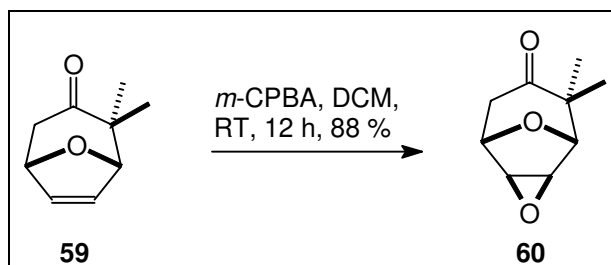


Abb. 29: Epoxidierung eines bicyclischen Ketons nach J. M. Weiß

Die gleichen Bedingungen führten bei Verbindung **58** nur in 51 % Ausbeute zum gewünschten Produkt **61** (Abb. 30). Daneben wurde als Ergebnis einer zusätzlich auftretenden Baeyer-Villiger-Oxidation Verbindung **62** (29 %) isoliert. Ein nicht epoxidiertes Baeyer-Villiger-Produkt konnte nicht nachgewiesen werden. Ursache für die Bildung des Esters unter den gegebenen Bedingungen sollte der zusätzliche Elektronenzug auf das Carbonylkohlenstoffatom durch den  $\sigma$ -Effekt der Etherfunktion an C-4 sein.

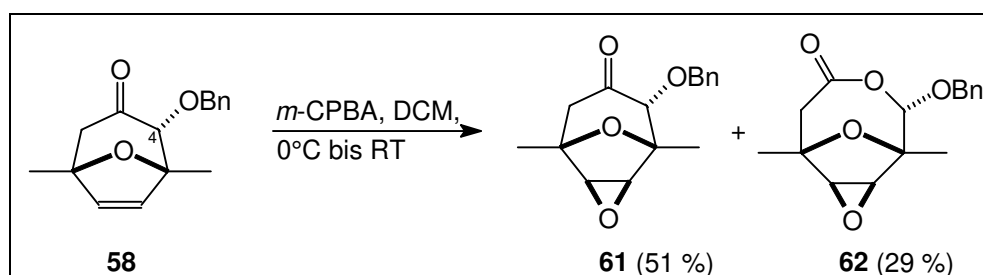


Abb. 30: Epoxidierung des oxabicyclischen  $\alpha$ -Methoxyketons **58**

Optimierungsversuche zur selektiven Darstellung von Verbindung **61** wurden nicht durchgeführt, da zunächst genug Material vorhanden war, um in der Synthese zum tricyclischen Oxetan **49** voranzuschreiten. Die Entschützung der Alkoholfunktion zum bicyclischen Alkohol **48** gelang dabei in guten Ausbeuten (Abb. 31), wobei unter einem Wasserstoffdruck von 3 bar die Ausbeute geringfügig besser war als unter Normaldruck. Essentiell für die Reaktion war das Vorhandensein eines Protonendonors, wie z. B. Essigsäure, ohne den kein Umsatz zu beobachten war.

<sup>33</sup> J. M. Weiß, Diplomarbeit, Universität Hannover, 1994

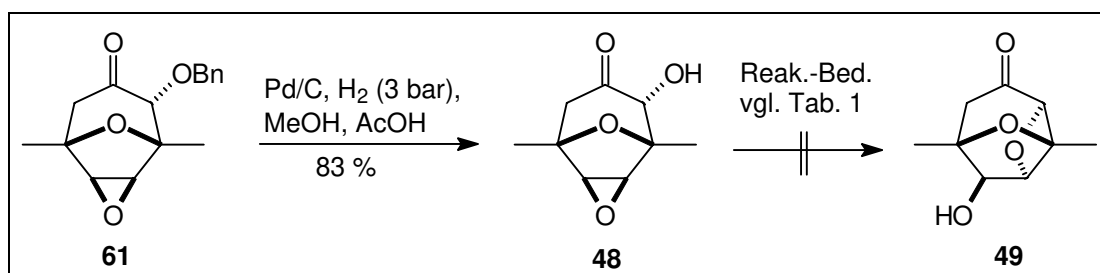


Abb. 31: Versuche zur Darstellung des dioxatricyclischen Hydroxyketons 49

Die anschließenden Cyclisierungsversuche scheiterten sowohl unter Base- als auch unter Säurekatalyse. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

|    | Reaktionsbedingungen  | Beobachtung  |
|----|---|--|
| 1) | KO <sup>t</sup> Bu, THF, RT <sup>34</sup>                             | Zersetzung   |
| 2) | KOH, DMSO, H <sub>2</sub> O, RT <sup>35</sup>                         | Zersetzung   |
| 3) | DCM, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , RT                              | Zersetzung   |
| 4) | DCM, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , 0°C → Rückfluß <sup>35</sup> | keine Umsatz bei 0°C und RT; unter Rückfluß Bildung eines multiplen Produktgemisches |

Tab. 1: Cyclisierungsversuche zur Darstellung des dioxatricyclischen Hydroxyketons 49

Bei Zusatz von Base trat in allen drei Fällen das gleiche ein: die Reaktionslösung wurde innerhalb einer Minute orange bis rotbraun und per DC war statt des Edukts nur noch ein schwacher Baseline-Spot zu sehen. Unter BF<sub>3</sub>-Etherat-Katalyse war bei 0°C und RT kein Umsatz zu erkennen, während unter Rückfluß allmählich ein multiples Produktgemisch entstand. Die daraus erhaltenen Spektren ergaben keinen Hinweis auf das Entstehen eines Oxetanringes. Bedenkt man, daß α-Hydroxycarbonylverbindungen unter sauren Bedingungen reversibel 1,2-Endiole bilden,<sup>36</sup> wird das Scheitern dieser Reaktion verständlich (Abb. 32). Die beiden beteiligten Kohlenstoffzentren verlieren sowohl die Information über ihre Stereochemie als auch über ihren Oxidationszustand. Zudem kann die Endiol-Struktur bei Verwendung von Lewis-Säuren aufgrund von chelatisierenden Effekten am Metallatom eingefroren werden.

<sup>34</sup> R. A. Holton, R. M. Kennedy, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 40, 4455

<sup>35</sup> J. Reinecke, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.*, **1995**, 1, 368

<sup>36</sup> J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th. Ed., **1992**, John Wiley & Sons, Inc., New York und hierin zitierte Referenzen



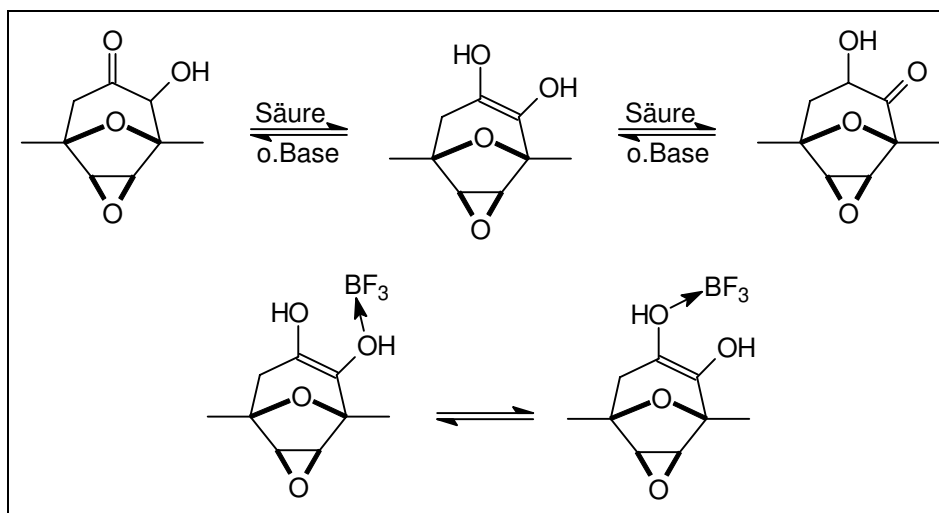


Abb. 32: Endiol-Bildung bei  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen

Über die Mechanismen, die zur Zersetzung des Hydroxyketons **48** in Gegenwart von Basen geführt haben, können nur Vermutungen angestellt werden. Zumindest ist auch unter basischen Bedingungen eine Endiol-Bildung möglich, inter- und intramolekulare Reaktionen könnten folgen.

### I.5.1.2 Umstellung der Synthesestrategie

Da die Carbonylgruppe für das Scheitern der Cyclisierungsversuche verantwortlich gemacht wurde, mußte diese umfunktionalisiert bzw. entfernt werden. Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid<sup>37</sup> ergab den axialen Alkohol **63** in 94 % Ausbeute (Abb. 33). Ziel war es, über die geplante Route eine möglichst breite Palette verschieden funktionalisierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonane zugänglich zu machen. Deshalb wurde zunächst nach einer geeigneten Schutzgruppe für die Alkoholfunktion gesucht.

Trialkylsilylether haben sich sowohl wegen der milden Synthese-, als auch der milden und selektiven Spaltungsbedingungen, als wohlfeile Schutzgruppen in der organischen Synthese etabliert.<sup>38</sup> Zudem verlaufen beide Transformationen in der Regel in sehr hohen Ausbeuten. Die Stabilität der Trialkylsilylether besonders gegenüber Säuren kann durch die Wahl der Alkylsubstituenten variiert werden.

<sup>37</sup> E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 617

<sup>38</sup> zu Fragen der Schutzgruppenchemie siehe: T. W. Green, P. W. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Ausgabe, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1991**

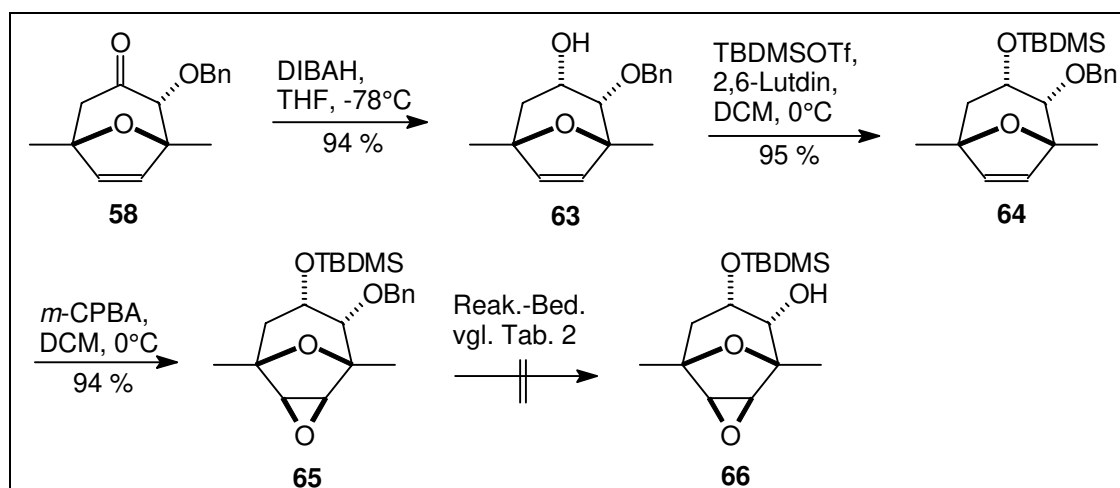


Abb. 33: Synthesesequenz zur Darstellung eines Hydroxyepoxids als Cyclisierungsvorläufer für die Bildung von dioxatricyclischen Verbindungen

Tatsächlich gelang die Einführung der TBDMS-Gruppe in 95 % Ausbeute.<sup>39</sup> Ähnlich gut (94 % Ausbeute) verlief die anschließende Epoxidierung der Doppelbindung zum bicyclischen Epoxid **65**. Nicht möglich war jedoch die Entschützung des Benzylethers zum Epoxyalkohol **66**. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

|    | <b>Reaktionsbedingungen</b>   | <b>Beobachtungen</b>  |
|----|---|---|
| 1) | THF/HOAc = 10/1, Pd/C, H <sub>2</sub> (Normaldruck)                   | minimaler Umsatz  |
| 2) | THF/HOAc = 10/1, Pd/C, H <sub>2</sub> (3.2 bar), 2 d                  | wenig Umsatz, desilyliertes Produkt, keine Epoxidsignale im <sup>1</sup> H-NMR  |
| 3) | RaNi, EtOH, H <sub>2</sub> (Normaldruck) <sup>40,41</sup>             | kein Umsatz   |
| 4) | RaNi, EtOH, H <sub>2</sub> (3.4 bar)                                  | kein Umsatz   |
| 5) | i) O <sub>3</sub> , DCM, 0°C, ii) NaOMe, MeOH, RT <sup>42</sup>       | zwei Spots (60 %), Benzylgruppe entfernt, TBDMS-Gruppe vorhanden, im <sup>1</sup> H-NMR weder Epoxid- noch Oxetan-Signale |
| 6) | NaOAc/HOAc-Puffer in MeOH (pH = 4), Pd/C, H <sub>2</sub> (3.5 bar)    | kein Umsatz   |
| 7) | Cyclohexen, EtOH, Pd(OH) <sub>2</sub> /C, 3 d, Rückfluß <sup>43</sup> | 24 % Edukt, 53 % desilyliertes Produkt, keine Epoxidsignale im <sup>1</sup> H-NMR   |

Tab. 2.: Debenzylierungsversuche zur Darstellung des Epoxyalkohols **66**

<sup>39</sup> E. W. Colvin, *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1988**

<sup>40</sup> Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5397

<sup>41</sup> Organikum, 16. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1986**, 655

<sup>42</sup> P. Angibeaud, J. Defaye, A. Gadelle, J.-P. Utille, *Synthesis*, **1985**, 1123

<sup>43</sup> S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse, *Synthesis*, **1981**, 396

Um eine Abspaltung des TBDMS-Ethers unter sauren Bedingungen zu vermeiden, wurde zunächst das starke Nucleophil MeOH als Lösungsmittel gegen THF ausgetauscht. Das führte dazu, daß nur sehr wenig Umsatz zu beobachten war. Das isolierte Produktgemisch war zudem desilyliert und nicht debenzyliert worden. Die Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ließen darauf schließen, daß es sich bei den isolierten Substanzen um ein Gemisch der beiden tricyclischen Alkohole **67** und **68** (Abb. 34) im Verhältnis von etwa 1/6 handelte. Ein ähnliches Ergebnis ergab der Versuch der Debenzilylierung über einen katalytischen Wasserstofftransfer. Hier lag das Verhältnis der beiden Isomeren bei 1/15. IR (deutliche OH-Bande) und niederaufgelöstes MS-Spektrum ( $M^+ = 276$ ) untermauerten hier die Analyse.

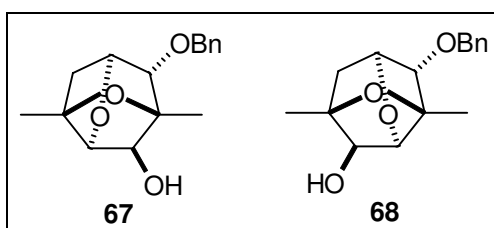


Abb. 34: Produkte der Debenzilyierungsversuche 2 und 7 aus Tab. 2

Zunächst nicht zu erklären waren die Ergebnisse aus dem Versuch der ozonolytischen Debenzilylierung. Zwar wurde die Benzylgruppe entfernt und die TBDMS-Gruppe blieb erhalten, aber aufgrund der übrigen Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum handelte es sich bei den beiden isolierten Verbindungen weder um Epoxide, noch um Oxetane. Die Lösung des Problems ergab sich erst später, als die unerwartete Wanderung einer TBDMS-Gruppe in einem monogeschützten *cis*-1,2-Diol unter stark basischen Bedingungen beobachtet wurde (siehe Kapitel I.5.2.2). Das ließ darauf schließen, daß sich auch hier zunächst ein Gleichgewicht zwischen den beiden Alkoxyanionen **69** und **70** ausbildet (Abb. 35). Dieses wird dadurch gestört, daß beide Alkoxyanionen über eine intramolekulare Epoxidöffnung zu den Fünfringethern **71** und **72** bzw. zum Oxetan **73** weiterreagieren können. Die Bildung der Fünfringether ist dabei sowohl thermodynamisch als auch kinetisch begünstigt, so daß nur diese Verbindungen isoliert wurden.

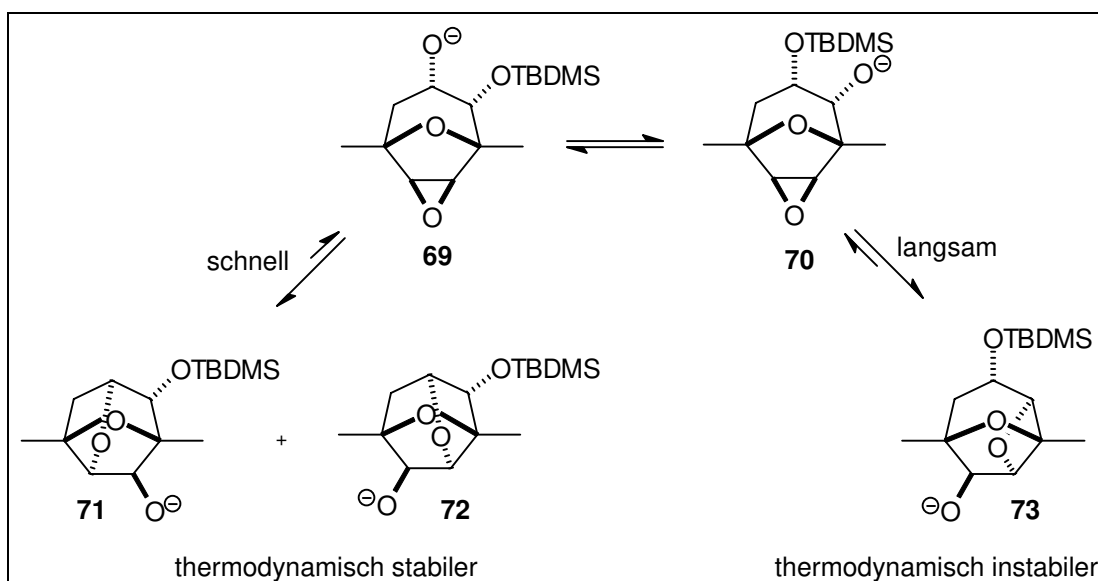


Abb. 35: Schutzgruppenwanderung als Ursache für die Bildung der dioxatricyclischen Verbindungen 71 und 72

Wie aus Tab. 2 zu entnehmen ist, war bei den übrigen Versuchen zur selektiven Debenzylierung weder mit Raney-Nickel, noch mit Pd/C in MeOH unter schwach sauren Bedingungen ein Umsatz festzustellen. Deshalb wurde im folgenden nach einer alternativen Schutzgruppe für die Alkoholfunktion an C-3 gesucht.

Eine der stabilsten Schutzgruppen für Alkohole ist der Methylether, der zudem leicht einföhrbar ist und keine Wanderungstendenz zeigt. Als problematisch könnte sich allerdings später die Rückgewinnung des freien Alkohols erweisen, die oft nur unter recht drastischen Reaktionsbedingungen abläuft. Um zunächst einmal die allgemeine Synthesestrategie zu prüfen, schien er unter den gegebenen Voraussetzungen allerdings bestens geeignet zu sein.

Tatsächlich konnte der bicyclische ungesättigte Alkohol **63** quantitativ unter Standardbedingungen<sup>44</sup> zum ungesättigten bicyclischen Methylether **74** umgesetzt werden (Abb. 36). Auch die nachfolgenden Stufen verliefen in guten bis sehr guten Ausbeuten: zunächst erfolgte die Epoxidierung der Doppelbindung, anschließend wurde die Benzylgruppe reaktiv entfernt.

<sup>44</sup> T. K. Jones, R. A. Reamer, R. Desmond, S. G. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2998

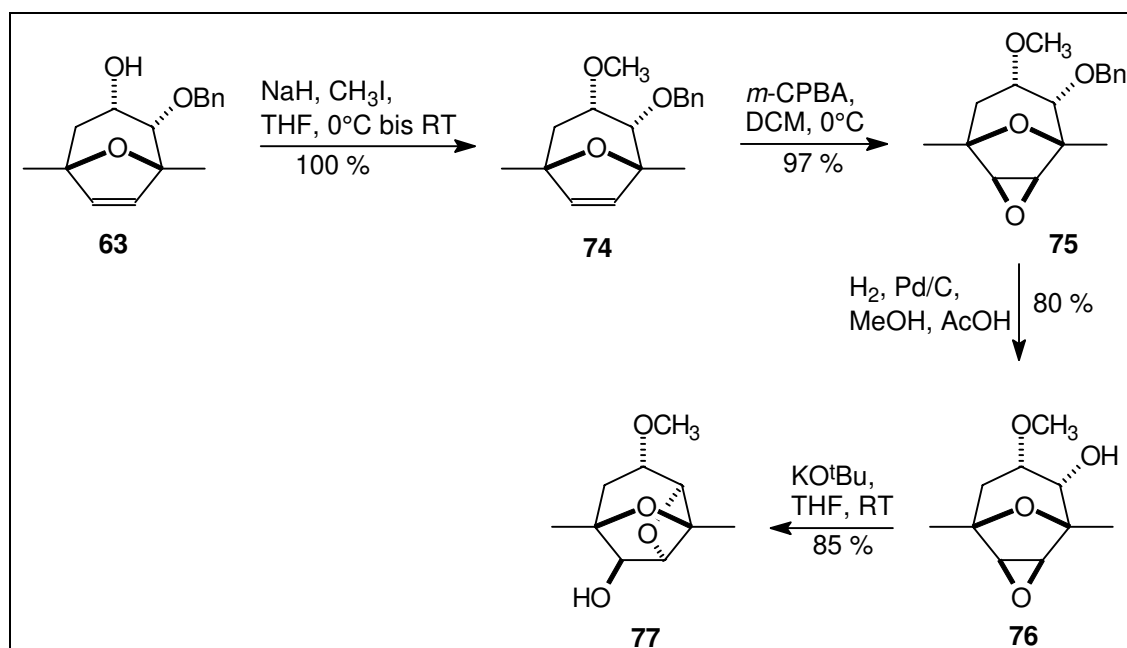


Abb. 36: Synthesesequenz zur erfolgreichen Darstellung eines tricyclischen Oxetans

Die Cyclisierung zum Oxetan wurde unter verschiedenen Bedingungen ausprobiert.  $\text{BF}_3$ -Etherat in DCM ergab dabei zwei Produkte mit einer Massenausbeute von zusammen 50 %. Die Protonen-Spektren zeigten in beiden Fällen den Verlust des Methylethers an. Auch die Epoxidsignale waren verschwunden, während auf eine Oxetanbildung keine eindeutigen Hinweise zu finden waren. Vielmehr deuten die Spektren auf eine Fünfringbildung hin (Abb. 37), wie sie schon bei den Debenzylierungsversuchen von Verbindung **65** diskutiert wurde.

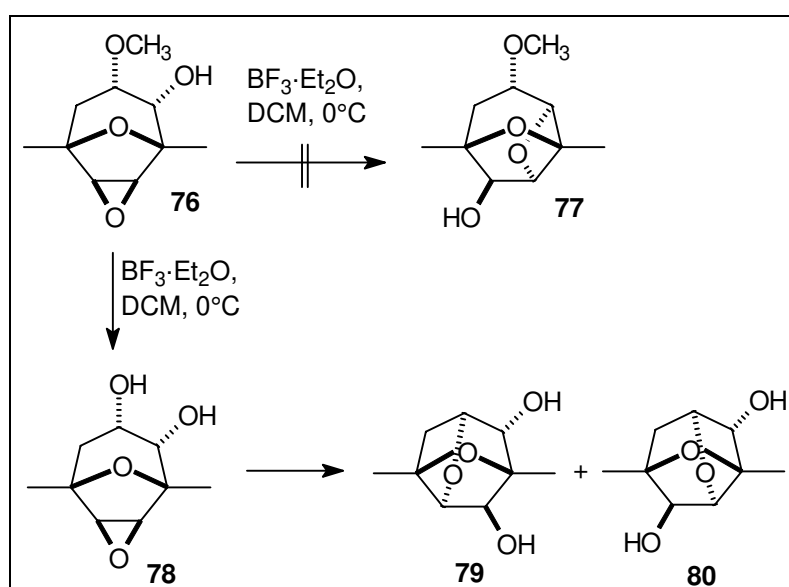


Abb. 37: Umsatz des Hydroxyepoxids 76 mit  $\text{BF}_3$ -Etherat

Natriumhydrid in THF bei Raumtemperatur (64 h) führte erstmalig in immerhin 35 % Ausbeute zum gewünschten Produkt **77**. Gute Ausbeuten (85 %) konnten mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  in THF innerhalb von 16 h bei Raumtemperatur erzielt werden (Abb. 36).

## I.5.1.3 Darstellung eines an C-3 desoxygenierten tricyclischen Oxetans

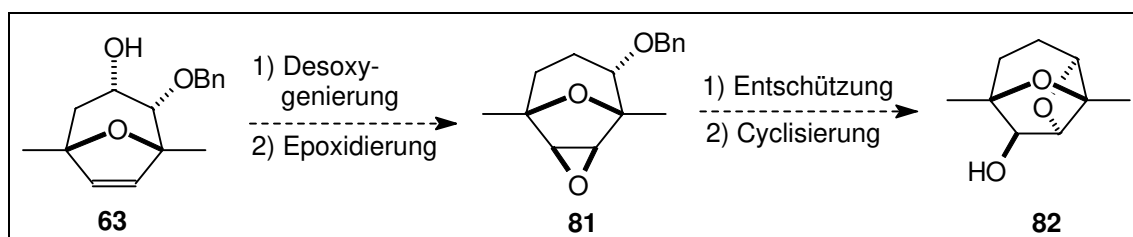


Abb. 38: Strategie zur Darstellung eines an C-3 desoxygenierten tricyclischen Oxetans

Nach der erfolgreichen Synthese des tricyclischen Oxetans **77** sollte auch die an C-3 desoxygenierte analoge Verbindung hergestellt werden. Im Dictyoxetan ist an dieser Position ebenfalls eine nicht funktionalisierte CH<sub>2</sub>-Gruppe zu finden. Der günstigste Zeitpunkt für diese Operation schien nach der Reduktion der Carbonylgruppe an C-3 gegeben zu sein (Abb. 38), da eine Desoxygenierung an C-3 nach Bildung des Oxetanringes nicht mehr möglich ist (Kapitel I.3.1, Abb. 15 und Abb. 16). Als etablierte Methode bot sich die Bildung des *S*-Methyldithiocarbonats mit anschließender reduktiver Eliminierung nach Barton-McCombie an.<sup>45</sup> Diese Methode war schon von J. Reinecke an einem ähnlichen System mit Erfolg benutzt worden (Abb. 39).<sup>46</sup>

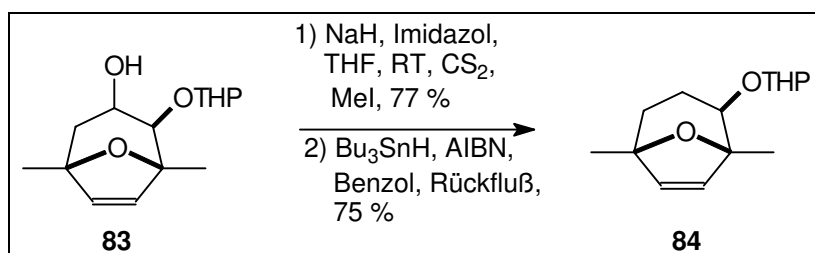


Abb. 39: Desoxygenierung eines bicyclischen Alkohols nach J. Reinecke

Angewandt auf das vorliegende Problem konnte tatsächlich der desoxygenierte Oxabicyclus **86** in einer Ausbeute von 71 % über beide Stufen dargestellt werden (Abb. 40). Die weitere Umsetzung dieser Verbindung (Epoxidierung und Debenzylierung) ergab den Epoxyalkohol **87**. Die Ausbeuten für beide Stufen betragen jeweils 85 %.

<sup>45</sup> D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 1575

<sup>46</sup> J. Reinecke, Dissertation, Universität Hannover, **1994**

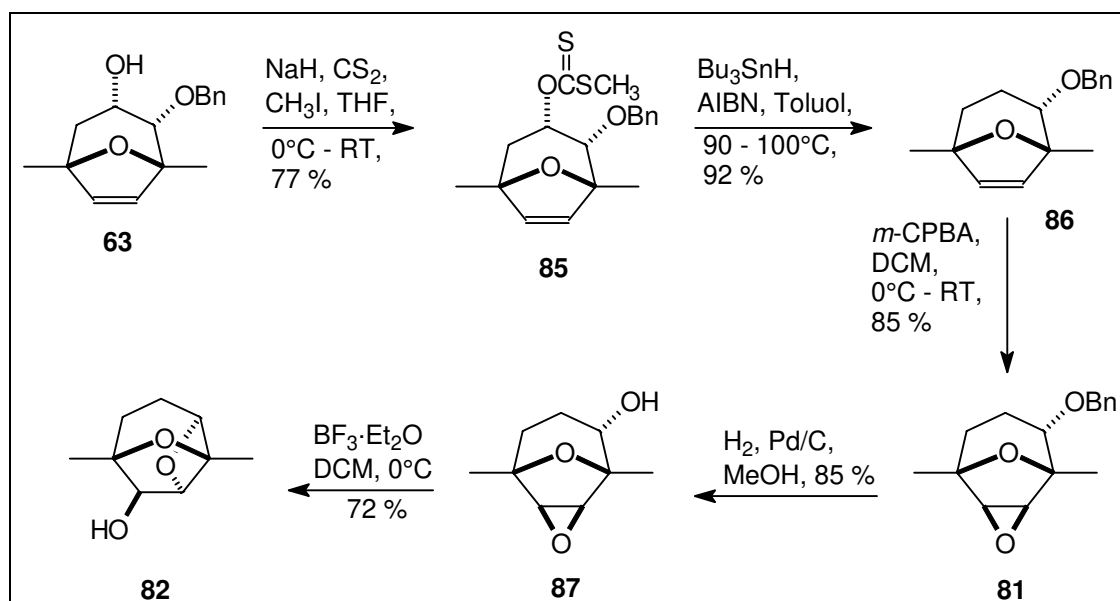


Abb. 40: Darstellung eines an C-3 desoxygenierten tricyclischen Oxetans

Die Cyclisierung zum Oxetan **82** wurde unter verschiedenen Bedingungen ausprobiert. Eine säulenchromatographische Trennung von Edukt und Produkt war nicht möglich, da beide ein identisches Laufverhalten zeigten. Tab. 3 faßt die Ergebnisse zusammen.

|    | Reaktionsbedingungen  | Gesamtausbeute<br>(Produkt + Edukt) | Produkt/Edukt-Verteilung <sup>47</sup>             |
|----|---|-------------------------------------|--|
| 1) | KO <sup>t</sup> Bu (1.3 eq), THF, RT, 4 d   | 83 %                                | 14/83 ( <sup>1</sup> H-NMR)                        |
| 2) | NaH (5.2 eq), THF, 0°C→RT, 18 h   | kein Umsatz                         |  |
| 3) | NaH (1.4 eq), THF, Rückfluß, 90 h   | 52 %                                | 29/71( <sup>1</sup> H-NMR)<br>n. 18 h: 15/72 (GC)  |
| 4) | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.1 eq, nach 4 d weiter<br>0.1 eq), DCM, 9 d       | 61 %,                               | 88/12 ( <sup>1</sup> H-NMR)<br>n. 4 d: 52/43 (GC)  |
| 5) | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.5 eq, nach 18.5 h<br>weitere 0.6 eq), DCM, 23 h, | 80 %,                               | 93/7 ( <sup>1</sup> H-NMR),<br>n. 18 h: 76/22 (GC) |
| 6) | BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.1 eq), DCM, 7 h                                  | 75 %                                | 96/4 ( <sup>1</sup> H-NMR)                         |

Tab. 3: Cyclisierungsversuche zur Darstellung des tricyclischen Oxetans **82**

Versuche zur basisch induzierten Cyclisierung führten nur zu einem geringen Umsatz. Mit Natriumhydrid in THF nach 90 h Rückfluß wurde lediglich eine Produkt/Edukt-Verteilung von 29/71 (<sup>1</sup>H-NMR) bei einer Ausbeute von zusammen 52 % erhalten. Um zu einer schnellen und hohen Umsetzung zu kommen, mußten mindestens äquimolare Mengen BF<sub>3</sub>-Etherat eingesetzt werden. Aber auch unter diesen Bedingungen wurde kein reines Produkt erhalten. Im besten Fall waren bei einer isolierten Ausbeute von 75 % im Produktgemisch noch 4 % Edukt vorhanden.

<sup>47</sup> Eine Reaktionskontrolle über GC war eingeschränkt möglich. Durch Peak-Überlagerung im GC gab es teilweise signifikante Unterschiede zwischen GC und <sup>1</sup>H-NMR bestimmter Ausbeute.

Bei beiden Cyclisierungsreaktionen, sowohl zum Oxetan **77** als auch zu Verbindung **82**, handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. MM<sup>+</sup>-Berechnungen<sup>48</sup> zeigen, daß in beiden Fällen die Struktur des Oxetans sehr viel energieärmer ist als die des Epoxids (Abb. 41). Dennoch scheint die Triebkraft für die Cyclisierung zu **77** größer zu sein, da sie schon mit Kalium-*tert.*-butylat induzierbar ist. Bevor die Oxetanbildung stattfinden kann, muß in beiden Edukten der Sechsering aus der Sesselform in die energiereichere Bootkonformation übergehen. Dadurch wird die freie OH-Funktion in die axiale Stellung und damit in die ideale Position für den Angriff auf das Epoxid gebracht. Gleichzeitig dreht sich im Hydroxyepoxid **76** die axiale Methoxygruppe in die energetisch günstigere äquatoriale Position (**76a**). Dieser Energie gewinnende Effekt tritt bei Verbindung **87** nicht auf. Deshalb sollten bei letzterer die relativen Energieinhalte von Boot- und Sesselkonformation weiter auseinanderliegen. Vergleicht man die aus MM<sup>+</sup>-Berechnungen erhaltene Energiedifferenz  $\Delta E$  zwischen den Konformeren **76** und **76a** mit dem  $\Delta E$ -Wert der an C-3 unsubstituierten Spezies, so ergibt sich jedoch nur ein geringer Unterschied ( $\Delta\Delta E = 0.450$ ).

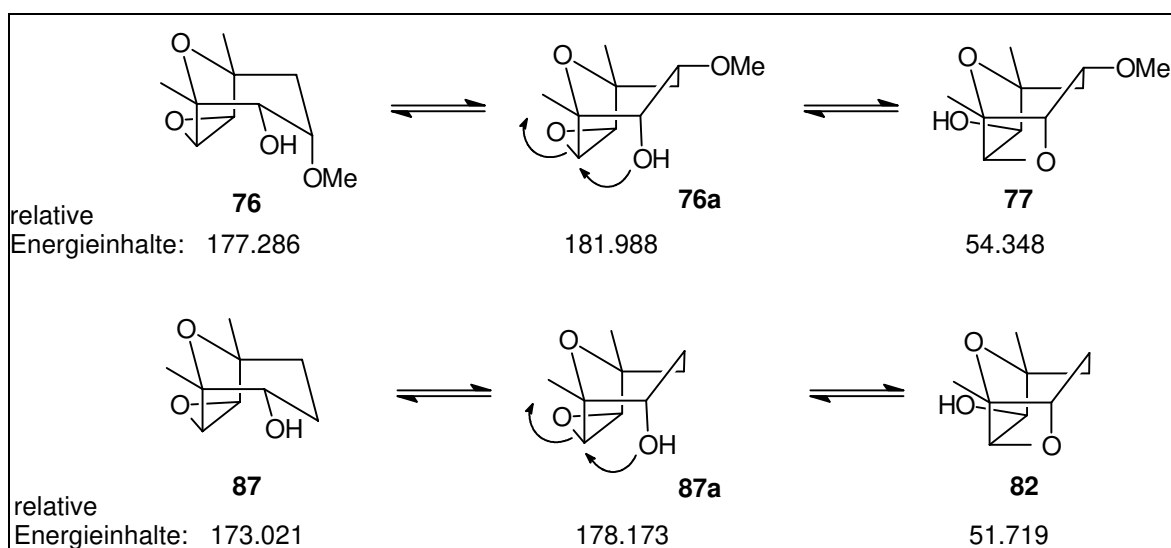


Abb. 41: Cyclisierung der Hydroxyepoxide **76** und **87** zu den Hydroxyoxetanen **77** und **82**;  
Mechanismus und relative Energiewerte

#### I.5.1.4 Weitere Transformationen am tricyclische Oxetan **77**

Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war, funktionalisierte Derivate des tricyclischen Grundgerüsts **7** darzustellen und sie hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirksamkeit untersuchen zu lassen.

Die weitere Verknüpfung von **77** mit anderen Bausteinen sollte am einfachsten über eine Ketofunktion an C-7 laufen. Heathcock *et al.* hatten schon gezeigt, daß eine Wittig-Reaktion an dieser Position in Gegenwart des Oxetanringes möglich ist. Noch etwas

<sup>48</sup> Hyper-Chem™, Release 3



drastischer sind die Bedingungen bei einer Grignard-Reaktion. Deshalb sollte nach der Oxidation der Alkoholfunktion das entstandene Keton mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt werden. Die somit eingeführte Doppelbindung ist wiederum ein guter Ausgangspunkt für weitere Transformationen, um neue Strukturen darzustellen und die Kompatibilität in bezug auf den Oxetanring zu evaluieren.

Die Swern-Oxidation<sup>49</sup> von Alkohol **77** ergab das gewünschte tricyclische Keton **88** in 78 % Ausbeute (Abb. 42). Alternativ dazu wurde eine PCC-Oxidation<sup>50</sup> durchgeführt (2.2 eq PCC in DCM bei RT), die aber auch nach 5 d noch keinen vollständigen Umsatz zeigte.<sup>51</sup>

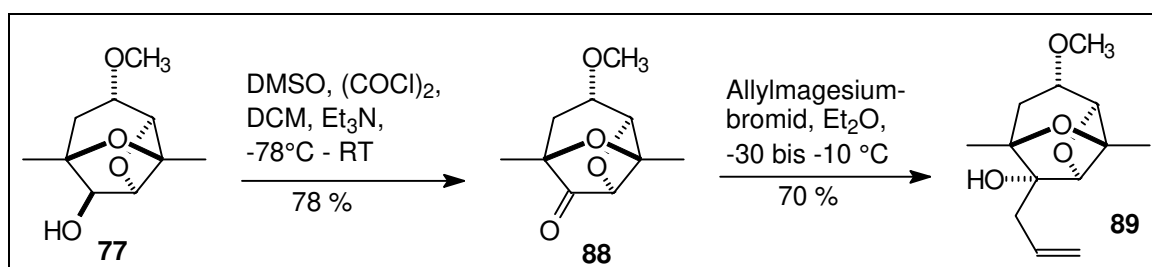


Abb. 42: Weitere Umsetzung des tricyclischen Alkohols **77** zum tricyclischen Keton **88** und zum Homoallylalkohol **89**

Die weitere Reaktion des Ketons mit Allylmagnesiumbromid<sup>52</sup> ergab den tricyclischen Homoallylalkohol **89** in 70 % Ausbeute (Abb. 42).

Damit waren vier tricyclische Oxetane hergestellt worden, die zunächst hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität untersucht werden konnten.

## I.5.2 Eine zweite Route zu den tricyclischen Oxetanen

### I.5.2.1 Strategische Überlegungen

Ausgangspunkt aller synthetischen Überlegungen zur Darstellung der tricyclischen Oxetane war für J. Reinecke das bicyclische Keton **11**.<sup>35,46</sup> Alternativ zu den in Kapitel I.3.1 erläuterten Arbeiten hatte er die Idee verfolgt, die Hydroxyfunktion an C-4 durch die Oxidation des Trimethylsilylenolethers **90** einzuführen. Die Reaktion lieferte ihm tatsächlich den gewünschten axialen Alkohol **91** (Abb. 43). Unbefriedigende Ausbeuten

<sup>49</sup> K. Shishido, K. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5704

<sup>50</sup> E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647

<sup>51</sup> Bemerkenswert war, daß das Keton auf der DC einen kleineren  $R_f$ -Wert zeigte als das Edukt. Diese Beobachtung deckt sich mit den hygroskopischen Eigenschaften des Ketons. Die Verbindung zerfloß langsam beim Stehenlassen an der Luft, ohne dabei jedoch in nennenswerter Weise das Dihydroxyacetal an der Carbonylfunktion zu bilden (<sup>13</sup>C-NMR).

<sup>52</sup> T. J. Woltering, Dissertation, Universität Hannover, **1995**

und Regiosektivitätsprobleme bei der Funktionalisierung der C<sub>2</sub>-Brücke ließen ihn jedoch von dieser Route wieder abrücken.

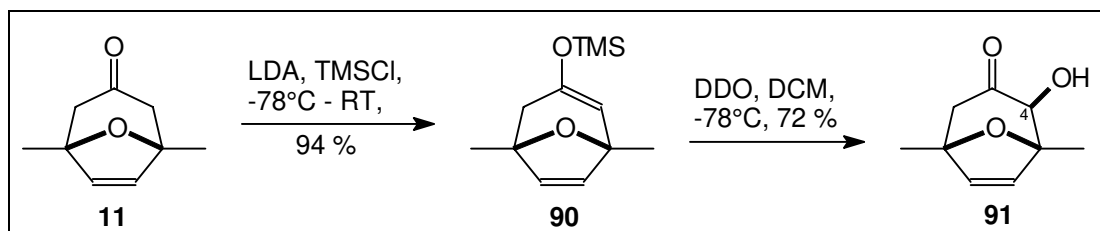


Abb. 43: Darstellung des bicyclischen Hydroxyketons **91** nach J. Reinecke

Als *meso*-Verbindung ist das bicyclische Keton besonders hinsichtlich einer asymmetrischen Synthese der tricyclischen Oxetane interessant. Tatsächlich konnten Simpkins *et al.* andere 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one mit Hilfe chiraler Lithiumamidbasen bei guten Enantiomerenüberschüssen in die entsprechenden Trimethylsilylenolether überführen (siehe dazu Kapitel I.7.2). Insofern lag der Gedanke nahe, das in Kapitel I.5.1 verfolgte Synthesekonzept mit der Darstellung des  $\alpha$ -Hydroxyketons **91** zu verknüpfen. Das bedingte eine nachfolgende Inversion der Alkoholfunktion an C-4 (Abb. 44).

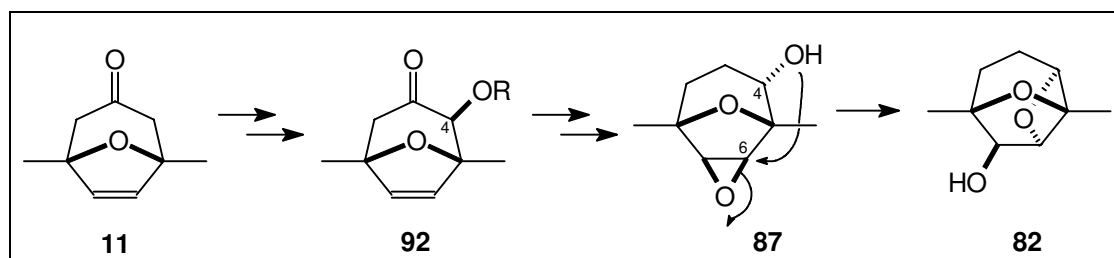


Abb. 44: Synthesekonzept zur Darstellung des tricyclischen Alkohols **82** über das bicyclische *meso*-Keton **11**

Eine gängige Methode hierfür ist die Mitsunobu-Reaktion.<sup>53</sup> Zwei Gründe sprachen jedoch gegen ihren Einsatz: zum einen handelt es sich bei der Mitsunobu-Reaktion um eine S<sub>N</sub>2-Reaktion und bei Verbindung **91** um einen neopentylartigen Alkohol, zum anderen mußte hinsichtlich der weiteren Transformationen mit Chemoselektivitätsproblemen durch die eingeführte Esterfunktion gerechnet werden. Spätere Untersuchungen haben gezeigt, daß selbst die Etablierung der sehr schlanken Azidgruppe unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>54</sup> an der C-4-Position im  $\alpha$ -Hydroxyketon **91** nicht möglich ist.

<sup>53</sup> O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1

<sup>54</sup> H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 2100

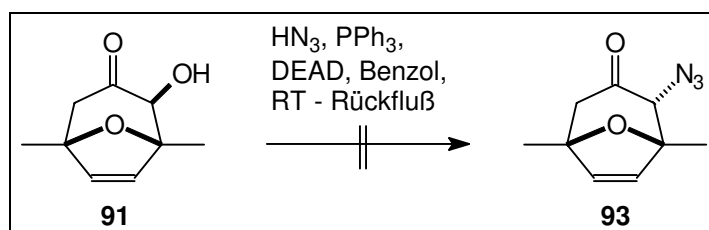


Abb. 45: Versuch zur Einführung einer Azidfunktion an C-4 über eine Mitsunobu-Reaktion

Eine einfachere Methode hatte sich bei einem ähnlichen Problem zur Darstellung des C-Rings von Bryostatatin bewährt. Dabei konnte die Epimerisierung in guten Ausbeuten durch mehrtägiges Rühren der axialen  $\alpha$ -Hydroxyketon-Derivate **94** in DBU zu den äquatorialen Verbindungen **95** herbeigeführt werden (Abb. 46).<sup>28</sup> Da es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, muß das Zielmolekül die thermodynamisch stabilere Verbindung sein. Für die Darstellung cyclischer  $\alpha$ -Hydroxyketone mit äquatorialen Substituenten aus dem jeweiligen axial substituierten Epimer sollte das in der Regel der Fall sein.

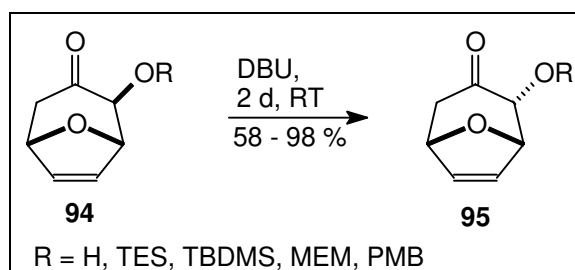


Abb. 46: Epimerisierung axialer  $\alpha$ -Hydroxyketon-Derivate nach I. C. Rose

### I.5.2.2 Die Synthesesequenz

Ausgehend vom ungesättigten bicyclischen Keton **11** wurde zunächst anstelle des sehr empfindlichen Trimethylsilylenolethers **90** der wesentlich stabilere Triethylsilylenolether **96** dargestellt (Abb. 47). Die Ausbeute fiel hier zwar etwas geringer aus (86 versus 94 %), dafür ergab dann aber die Umsetzung mit Dimethyldioxiran<sup>55</sup> einen höheren Prozentsatz an  $\alpha$ -Hydroxyketon **91** (83 versus 72 %).

Problematisch schien im folgenden die basische Einführung verschiedener Alkohol-Schutzgruppen zu sein, besonders bei Verwendung starker Basen wie NaH (hier sei auf die Cyclisierungsversuche zur Darstellung des tricyclischen Oxetans **49** aus dem  $\alpha$ -Hydroxyketon **48**, Kapitel I.5.1.1, verwiesen). Umsetzung mit TBDMSCl und Imidazol in DMF<sup>39</sup> bei RT ergab den bicyclischen TBDMS-Ether **97** aber in nahezu quantitativer Ausbeute. Alternativ wurde an dieser Stelle auch die Einführung der *p*-Methoxybenzylgruppe unter

<sup>55</sup> zur Darstellung des Dimethyldioxiran siehe: W. Adam, J. Bialas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 2377

sauren Bedingungen getestet.<sup>56</sup> Die Ergebnisse unter verschiedenen Reaktionsbedingungen gibt Tab. 4 wieder. Die beste Ausbeute ergab sich mit 2 eq *p*-Methoxytrichloroacetimidat<sup>57</sup> und 0.2 eq Camphersulfonsäure in DCM in einem „sealed tube“ bei 85°C. Die DC zeigte nach 24 h noch Restmengen an Edukt. Da die Reaktionslösung fast schwarz geworden war, wurde die Reaktionstemperatur etwas reduziert und geringe Mengen DCM nachgegeben. Ein verbesserter Umsatz war nach weiteren 18 h allerdings nicht zu erkennen.

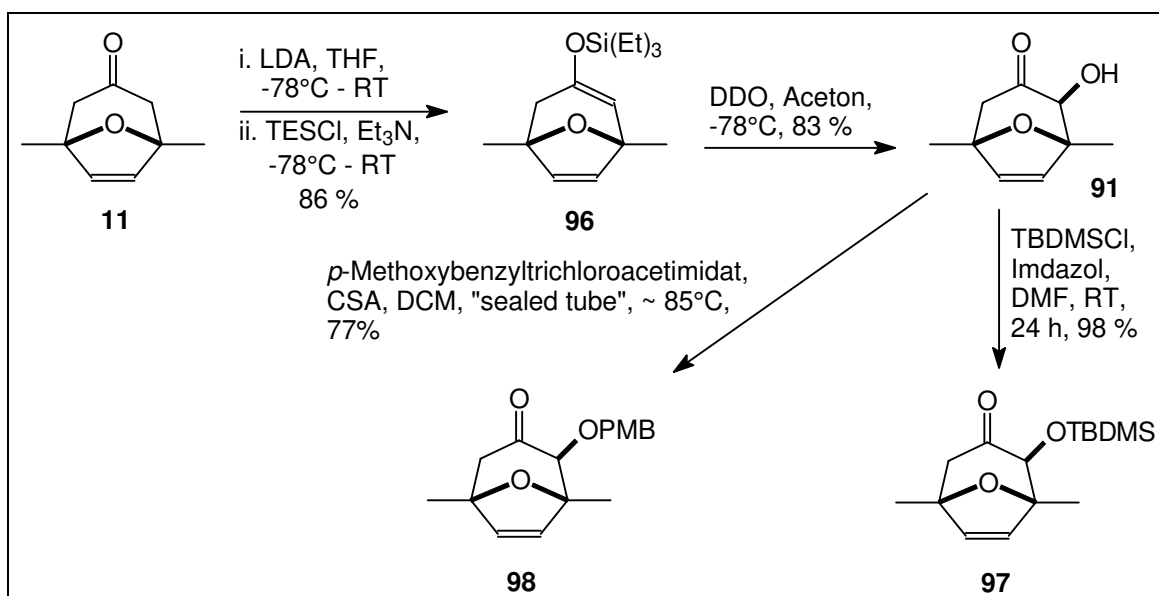


Abb. 47: Reaktionssequenz zur Darstellung OH-geschützter bicyclischer Hydroxyketone

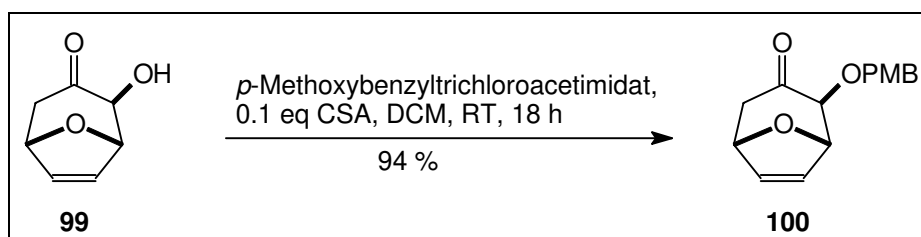
|   | Reaktionsbedingungen  | Ausbeute    |
|---|---|-------------|
| 1 | <i>p</i> -MBTAI (2 eq), CSA (0.1 eq), DCM, RT, 1 d  | kein Umsatz |
| 2 | <i>p</i> -MBTAI (2 eq), CSA·H <sub>2</sub> O (~0.2 eq), DCM, „sealed tube“, 55°C, 2 d   | 21 %        |
| 3 | <i>p</i> -MBTAI (2 eq), CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (0.01 eq), Et <sub>2</sub> O, RT, 1 d, dann „sealed tube“, 40 - 50°C, 3 d | kein Umsatz |
| 4 | <i>p</i> -MBTAI (2 eq), CSA (0.2 eq), DCM, „sealed tube“, 85°C, 24 h, dann „sealed tube“, 60 - 65°C, 18 h                           | 77 %        |

Tab. 4: Versuchsbedingungen zur Darstellung des bicyclischen PMB-Ethers 98

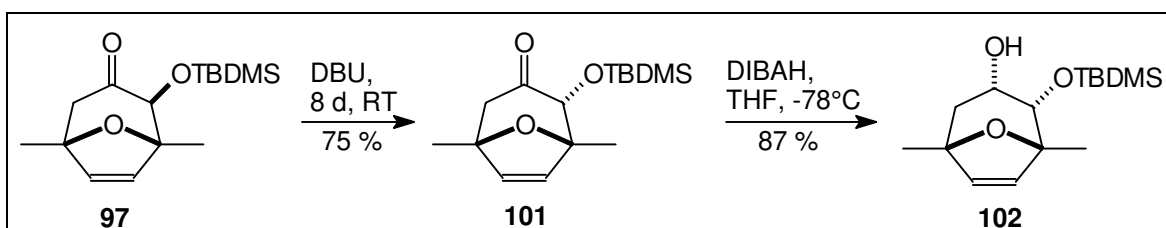
Die Einführung der PMB-Gruppe in Verbindung **99** zeigt anschaulich den Reaktivitätsabfall an der C-2- und C-4-Position durch die Methylgruppen an den Brückenköpfen. Das ansonsten analoge bicyclische Hydroxyketon ergab unter sehr viel mildereren Bedingungen den gewünschten PMB-Ether **100** in 94 % Ausbeute (Abb. 48).<sup>28</sup>

<sup>56</sup> N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4139

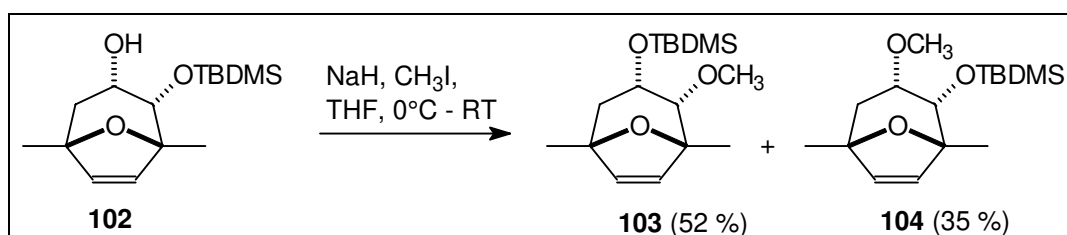
<sup>57</sup> zur Darstellung des *p*-Methoxybenzyltrichloroacetimidats siehe: H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 2247

Abb. 48: Darstellung des bicyclischen PMB-Ethers **100** nach I. C. Rose

Die folgenden Stufen wurden nur mit dem TBDMS-Ether **97** als Ausgangsmaterial durchgeführt. Die Epimerisierung ergab dabei nach acht Tagen zu 75 % den äquatorialen bicyclischen TBDMS-Ether **101** (Reaktionskontrolle über  $^1\text{H-NMR}$ ). Das Edukt war nicht mehr vorhanden. Die anschließende Reduktion mit  $\text{DIBAH}^{37}$  ergab 87 % des axialen Alkohols **102**.

Abb. 49: Epimerisierung und Reduktion zur Darstellung des bicyclischen axialen Alkohols **102**

Im nächsten Schritt sollte auch die neu eingeführte Alkoholfunktion mit einer Schutzgruppe versehen werden. Die Umsetzung mit Natriumhydrid und Methyljodid<sup>44</sup> in THF führte jedoch überraschenderweise zu der Bildung von zwei isomeren Verbindungen. Die spektroskopische Auswertung ergab, daß als Folge einer Wanderung der TBDMS-Gruppe neben dem Zielmolekül **104** die Verbindung **103** als Hauptprodukt gebildet wurde.

Abb. 50: Methylierungsversuch am bicyclischen Alkohol **102**

Eine Reaktionsoptimierung wurde zunächst nicht durchgeführt, da die Menge an ungesättigtem bicyclischen Diether **104** ausreichte, um die letzten beiden Stufen zum Cyclisierungsvorläufer **76** durchzuführen. Da sterisch begünstigte intramolekulare Prozesse generell schneller ablaufen als intermolekulare, ist eine Optimierung in diesem Fall auch nicht ganz einfach. Eine Temperaturerhöhung sollte zumindest eine Annäherung an ein 1/1-Verhältnis der beiden Isomeren bringen. Möglicherweise könnte aber auch die Deprotonierung in Gegenwart einer höheren Konzentration Methyljodid (*internal quench*) eine Verschiebung des Produktverhältnisses zu Verbindung **104** bewirken.

Alternativ könnten andere Methoden zur Einführung des Methylethers oder die Wahl einer anderen Schutzgruppe in Betracht gezogen werden. Drei Aspekte gibt es dabei zu bedenken:

- 1) die Reaktionsbedingungen dürfen nicht zu stark sauer sein, da dadurch die TBDMS-Gruppe abgespalten werden kann
- 2) die Reaktion darf nicht unter Bildung eines freien Alkoxyanions ablaufen, da dadurch wieder die Wanderung der TBDMS-Gruppe möglich wird
- 3) die neu einzuführende Schutzgruppe selbst darf keine Wanderungstendenz besitzen, da unter den Cyclisierungsbedingungen zum Oxetan mit Kalium-*tert.*-butylat an C-4 ein Alkoxyanion generiert wird

Am besten geeignet sollten Alkylierungsmittel sein, bei denen die elektrophile Kraft so groß ist, daß die Reaktion auch ohne vorhergehende Deprotonierung an der Alkoholfunktion abläuft. Die Verwendung von Methyltriflat in Gegenwart einer schwächeren sterisch anspruchsvollen Base (z. B. 2,6-Lutidin) zur Neutralisation der freiwerdenden Säure scheint hier empfehlenswert zu sein.<sup>58</sup>

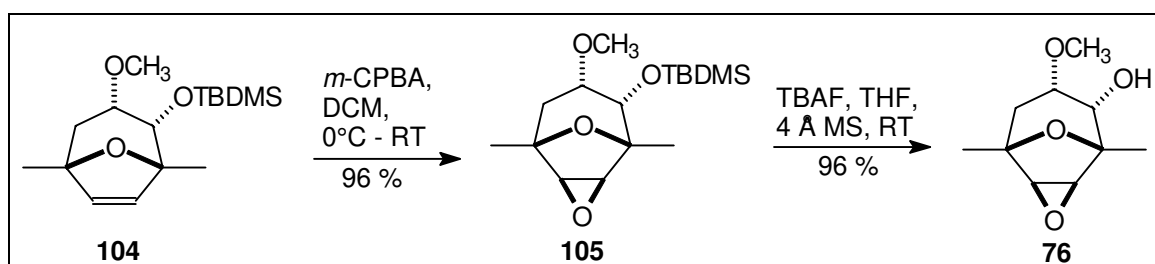


Abb. 51: Alternative Darstellung des bicyclischen Cyclisierungsvorläufers 76

Die beiden übrigen Stufen in der Synthesesequenz zum Cyclisierungsvorläufer **76**, die Epoxidierung der Doppelbindung und Entschützung der Alkoholfunktion an C-4, lieferten mit 96 bzw. 85 % wieder gute bis sehr gute Ausbeuten. Die Entschützung<sup>59</sup> wurde dabei so ausgeführt, daß zunächst eine wasserfreie TBAF-Lösung zusätzlich 18 h über gepulverten 4 Å Molekularsieben gelagert wurde, bevor dann das Substrat zu der Lösung zugegeben wurde. Ziel war es festzustellen, ob das durch die Entschützung freigewordene Alkoxidion in der Lage ist, das Epoxid intramolekular zu öffnen. Auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Tagen wurde kein Cyclisierungsprodukt beobachtet. Es wurde ausschließlich in einer Ausbeute von 86 % das Hydroxyepoxid **76** erhalten. Die Cyclisierung zum Dioxatricyclus wurde deshalb entsprechend Kapitel I.5.1.2 (Abb. 36) durchgeführt.

### I.5.3 Fazit

Ausgehend von 1,1-Bisbenzyloxypropanon **55** konnte in einer siebenstufigen Synthese das tricyclische Oxetan **77** dargestellt werden (Abb. 36). Die Gesamtausbeute betrug 33 %.

<sup>58</sup> J. Arnap, J. Lönnngren, *Acta. Chem. Scand. Ser. B*, **1978**, 32, 465

<sup>59</sup> E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6190

Optimierungsarbeit muß besonders bei der Darstellung der Trialkylsilylenolether **56** bzw. **57** geleistet werden. Die Ausbeuten der übrigen Stufen können mit jeweils 80 - 100 % als sehr gut bezeichnet werden. Die Synthese des an C-3 desoxygenierten Analogons **82** bedurfte zweier Stufen mehr und lieferte das gewünschte Produkt in 18 %iger Ausbeute.

Ferner konnte gezeigt werden, daß eine Darstellung des tricyclischen Oxetans **77** auch über das bicyclische *meso*-Keton **11** möglich ist. Bei dieser, ausgehend von Verbindung **11**, neunstufigen Synthese ist vor allem eine Optimierung der Schutzgruppenstrategie notwendig. Aufgrund ihrer Wanderungstendenz bereitete die TBDMS-Gruppe an C-4 Schwierigkeiten bei der Etablierung der Methylgruppe an C-3. Die Einführung der *p*-Methoxybenzylgruppe an C-4 lieferte zwar eine im Vergleich zur TBDMS-Gruppe schlechtere Ausbeute, sie sollte jedoch geeignet sein, die aufgetretenen Schwierigkeiten zu umgehen. Generell kann auch die Einführung der Benzylschutzgruppe über das entsprechende Trichloroacetimidat erwogen werden. Die Ausbeuten der übrigen Stufen lagen auch hier mit 75 bis 96 % in einem guten bis sehr guten Rahmen.

Die Darstellung des tertiären tricyclischen Homoallylalkohols **89** untermauerte die Stabilität des Oxetanringes in dem tricyclischen System.

## I.6 *In-vitro*-Tests zur Charakterisierung der cytotostatischen/cytotoxischen Wirkung funktionalisierter 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonane

Da es sich bei den 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen um eine Substanzklasse mit einem völlig neuen Strukturtyp handelt, besteht ein berechtigtes Interesse an der Evaluierung ihrer pharmakologischen Wirkung. Da die Bekämpfung der Krebserkrankungen zu den großen medizinischen Herausforderungen unserer Zeit gehört, wurden die vier Verbindungen **77**, **82**, **88**, und **89** zunächst hinsichtlich ihrer cytotostatischen und cytotoxischen Eigenschaften untersucht.<sup>60</sup> Als Testsystem diente die Tumorzelllinie HMO2 (Magenadenokarzinom), wobei die Untersuchungen gemäß den NCI-Richtlinien durchgeführt wurden. Die Bestimmung der Zellzahl erfolgte photometrisch (Proteinbestimmung mit Sulforhodamin). Ein Extinktionswert von 1 entspricht dabei etwa 800 000 Zellen. Die Substanzen wurden nach 24 h in vier verschiedenen Konzentrationen zu den gezüchteten Zellen gegeben. Die Aufnahme der Meßergebnisse fand nach insgesamt 72 h statt. Tab. 5 zeigt die gemittelten Werte aus je drei Messungen. In Abb. 53 sind diese Werte graphisch aufgetragen.

| Substanz\Konzentration | 1 µM  | 10 µM | 50 µM | 100 µM |
|------------------------|-------|-------|-------|--------|
| <b>77</b>              | 0.786 | 0.566 | 0.132 | 0.070  |
| <b>82</b>              | 0.910 | 0.537 | 0.103 | 0.071  |
| <b>88</b>              | 0.430 | 0.236 | 0.146 | 0.060  |
| <b>89</b>              | 0.525 | 0.427 | 0.119 | 0.057  |

Tab. 5: Ergebnis der Extinktionsmessungen nach 72 h (48 h nach Substanzzugabe)<sup>61</sup>; gemittelte Werte aus drei Messungen; Extinktion nach 24 h: 0.106; Extinktion nach 72 h (Blindwert): 1.105, Zelllinie: HMO2 (Magenadenokarzinom)

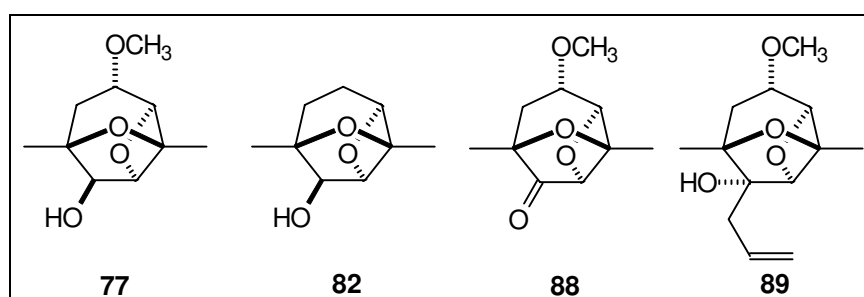


Abb. 52: Die Testsubstanzen

<sup>60</sup> Durchführung der pharmakologischen Tests: Prof. W. Beil, Institut für Allgemeine Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>61</sup> der Einfluß des Nährmediums auf die Meßwerte ist nicht berücksichtigt worden, da dieser aufgrund des Umsatzes als variabel angesehen werden muß. Der Extinktions-Blindwert des reinen Nährmediums lag bei 0.039



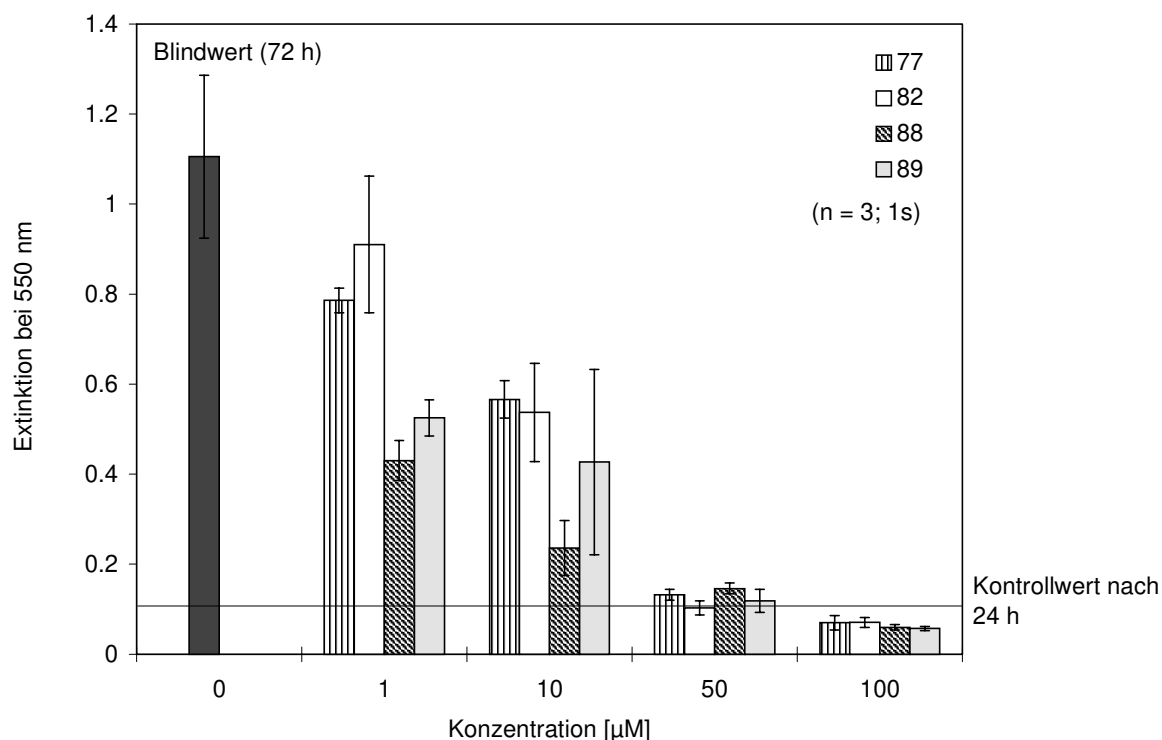


Abb. 53: Graphische Auftragung der Ergebnisse aus Tab. 5

Alle Substanzen zeigen eine cytostatische Wirkung. Diese liegt im Bereich von 5-Fluoruracil. Als wirkstärkste Substanz hat sich das tricyclische Keton **88** erwiesen. Bei einer Konzentration von 1 µM bewirkt sie eine Hemmung des Zellwachstums um 68 %. Trägt man die Werte in einem Punktdiagramm auf, so kann man daraus in etwa die Konzentrationen ermitteln, bei denen

- eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums (GI<sub>50</sub>-Wert),
- eine vollständige Hemmung des Zellwachstums (TGI-Wert),
- eine halbmaximale cytotoxische Wirkung (LC<sub>50</sub>)

auftritt. Tab. 6 gibt diese Werte für die getesteten Verbindungen an.

| Substanz  | GI <sub>50</sub> [µM] | TGI [µM] | LC <sub>50</sub> [µM] |
|-----------|-----------------------|----------|-----------------------|
| <b>77</b> | 3                     | 57       | > 100                 |
| <b>82</b> | 4                     | 50       | > 100                 |
| <b>88</b> | < 1                   | 72       | > 100                 |
| <b>89</b> | < 1                   | 54       | > 100                 |

Tab. 6: Substratkonzentrationen bei denen eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums (GI<sub>50</sub>), eine vollständige Hemmung des Zellwachstums (TGI) und eine halbmaximale cytotoxische Wirkung (LC<sub>50</sub>) auftritt

Die  $GI_{50}$ -Werte für die Substanzen **88** und **89** lassen sich aus den gegebenen Daten nicht errechnen, da sie außerhalb des Meßbereichs liegen. Hier sind weitere Tests erforderlich. Das gleiche gilt für die Bestimmung aller  $LC_{50}$ -Werte. Allerdings liegen die Zellzahlen bei Zugabe der Verbindungen **88** und **89** in einer Konzentration von 100  $\mu$ M nach 72 h schon sehr dicht an der Marke von 50 % ihres Ausgangswertes nach 24 h Wachstum. Damit befinden sich TGI-Wert und  $LC_{50}$ -Wert bei diesen beiden Substanzen sehr dicht beieinander. Bei Substanzen, die für die Krebstherapie von Interesse sind, sollten diese beiden Werte dagegen möglichst weit auseinander liegen. Dadurch können bei einer Behandlung, die auf eine effektive cytostatische Wirkung bei den Krebszellen abzielt, Nebenwirkungen verringert werden, die durch das Absterben nicht entarteter Zellen auftreten.

### I.6.1 Fazit

Die vorliegende Messung sollte zunächst nur die Frage klären, ob überhaupt ein cytostatischer und cytotoxischer Effekt der synthetisierten Substanzen festzustellen ist. Die Ergebnisse zeigen, daß eine Wirkung im  $\mu$ molaren Bereich auftritt. Auch wenn diese noch nicht so hoch ist, wie bei einigen anderen Naturstoffen und ihren Derivaten, so sollte dies trotzdem zum Anlaß genommen werden, die vorhandenen Verbindungen weiteren Untersuchungen zu unterziehen und gezielt neue Substanzen für pharmakologische Tests darzustellen. Der entscheidende Vorteil dieser Substanzklasse ist ihre gute Verfügbarkeit durch eine kurze und effiziente Synthese.

Für die weitere Derivatisierung bietet sich zunächst eine Inversion der Konfiguration an C-7 in den *exo*-Alkoholen **77** und **82** an. Dadurch kann abgeklärt werden, ob die *endo*-Stellung der OH-Gruppe in dem Homoallylalkohol **89** für die größere Aktivität dieser Substanz verantwortlich ist. Die Ketofunktion im Oxetan **88** bietet sich allgemein als ein idealer Ansatzpunkt für die Darstellung höherer Analoga an, wie z. B. Verbindung **89**. Eine Entschützung an C-3 könnte mit  $BF_3$ -Etherat möglich sein (siehe Kapitel I.5.1.2). Diese gäbe Raum für weitere Transformationen an diesem Zentrum.

## I.7 Studien zur enantioselektiven Darstellung von 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen

In der vorliegenden Arbeit sind in Kapitel 1.5 zwei neue Wege zu funktionalisierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen beschrieben worden. Prinzipiell ist es natürlich von großem Interesse die Produkte dieser Synthesen auch enantiomenrein zu erhalten. Dieses Interesse ist umso größer, wenn die Verbindungen eine pharmakologische Aktivität zeigen. Üblicherweise wird ein bestimmter biologischer Effekt nur durch einen der beiden optischen Antipoden bewirkt, während der andere wirkungslos bleibt oder im ungünstigeren Fall antagonistisch wirkt. Betrachtet man das gesamte Wirkungsspektrum einer Substanz, so wird dies durch eine hohe Enantiomerenreinheit im allgemeinen deutlich reduziert. Das bedeutet aus medizinischer Sicht eine Verringerung der Nebenwirkungen.

### I.7.1 Diastereo- und enantioselektive [4+3]-Cycloadditionen

Aufgrund der steigenden Bedeutung der [4+3]-Cycloaddition in der Naturstoffsynthese<sup>62</sup> nehmen zur Zeit die Anstrengungen zur Entwicklung einer enantio- bzw. diastereoselektiven Reaktionsführung deutlich zu. Tendenziell wird dabei versucht, nach Einfügen eines enantiomerenreinen Auxiliars an die 2 $\pi$ -<sup>63,64</sup> oder an die 4 $\pi$ -Komponente<sup>65</sup> bevorzugt eines von mehreren diastereomeren Cycloadditionsprodukten zu bilden. Nach Trennung der Diastereomere und Abspaltung des chiralen Auxiliars erhält man das enantiomerenreine Produkt. Ein anderer Ansatzpunkt, der von Davies *et al.*<sup>64</sup> verfolgt wurde, ist die chirale Katalyse mit optisch aktiven Rhodiumkatalysatoren. Dabei sind bisher Enantiomerenreinheiten von 80 % e.e. erreicht worden.

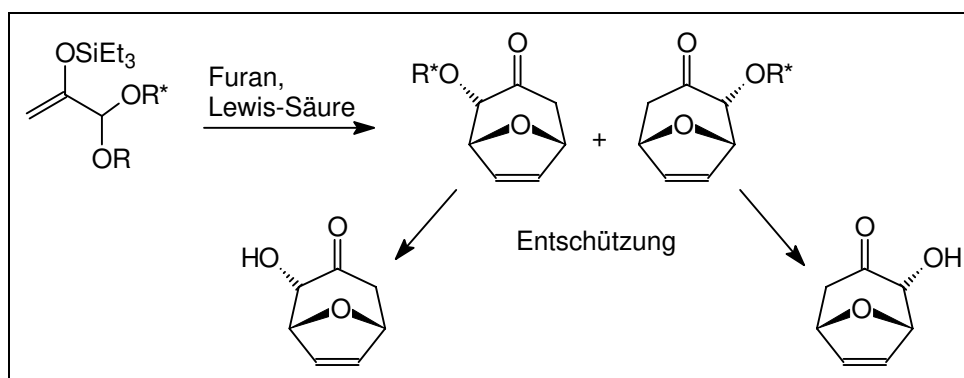


Abb. 54: Konzept zur Darstellung von enantiomerenreinen bicyclischen Hydroxyketonen nach Hoffmann, Pierau und Stark

<sup>62</sup> a) M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1001; b) M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4331 c) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1931; d) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7695; e) J. S. Yadav, C. S. Rao, S. Chandrasekhar, A. V. R. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7717; f) J. Mann, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4611

<sup>63</sup> A. S. Kende, He Huang, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3353

<sup>64</sup> H. M. L. Davies, G. Ahmed, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10774

<sup>65</sup> M. Lautens, R. Aspiotis, J. Colucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10930

Auch im Arbeitskreis von Prof. H. M. R. Hoffmann wird derzeit die enantioselektive [4+3]-Cycloaddition intensiv bearbeitet. Auf Basis der Cycloadditionsvariante von Albizati *et al.*<sup>66</sup> wird hier der Weg über die Einführung eines chiralen Alkoxyliganden R\* in die 2 $\pi$ -Komponente beschrieben (Abb. 54).

Die Verwendung von 2,5-Dimethylfuran<sup>67</sup> anstelle von Furan<sup>68</sup> als 4 $\pi$ -Komponente hat in dem bisher untersuchten Fall jedoch zu einem deutlichen Rückgang der Diastereoselektivität geführt (Abb. 55). Hoffnung auf eine Verbesserung dieses Ergebnisses besteht in der Verwendung von enantiomerenreinem 1-( $\beta$ )-Naphthylethylalkohol anstelle von 1-Phenylethylalkohol als chiralem Liganden. Bei einer etwas schlechteren chemischen Ausbeute wurden hier, mit Furan als 4 $\pi$ -Komponente, 100 % Diastereoselektivität erzielt (Abb. 55).<sup>67</sup>

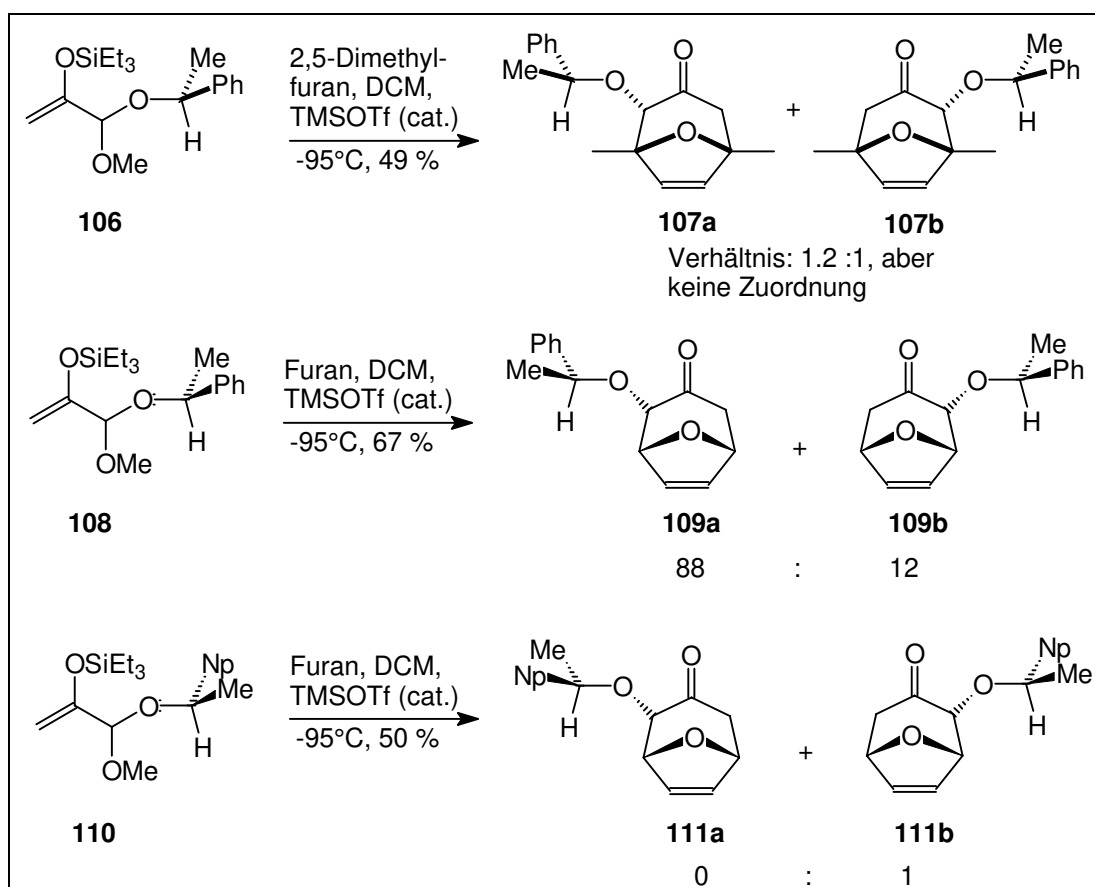


Abb. 55: Ergebnisse diastereoselektiver [4+3]-Cycloadditionen nach Hoffmann, Pierau und Stark

Untersuchungen, bei denen auch 2,5-Dimethylfuran mit dem gemischten Acetal **110** umgesetzt wird, sind derzeit in Vorbereitung.<sup>69</sup>

<sup>66</sup> D. H. Murray, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 29, 4109

<sup>67</sup> Sabine Pierau, Dissertation, Universität Hannover, **1997**

<sup>68</sup> C. Stark, U. Eggert, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, zur Veröffentlichung angenommen, **1997**

<sup>69</sup> H. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover, **1997**

### I.7.2 Die enantioselective Deprotonierung des bicyclischen *meso*-Ketons **11**

Seit Anfang der achtziger Jahre findet die Verwendung chiraler Lithiumamide in der enantioselectiven Synthese ein immer größeres Anwendungsgebiet.<sup>70</sup> Interessante Beiträge, besonders hinsichtlich der Deprotonierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-onen, sind dabei von N. S. Simpkins erschienen.<sup>71</sup> Wie in Abb. 56 dargestellt, gelang ihm z. B. die Darstellung des TMS-Enolethers **113** in guten Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten.

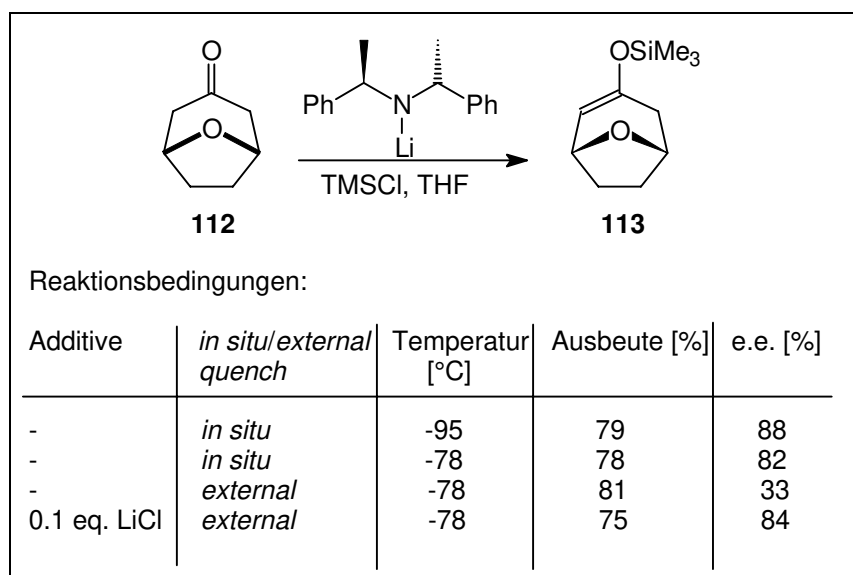


Abb. 56: Asymmetrische Darstellung eines bicyclischen Trialkylsilylenolethers nach Simpkins *et al.*

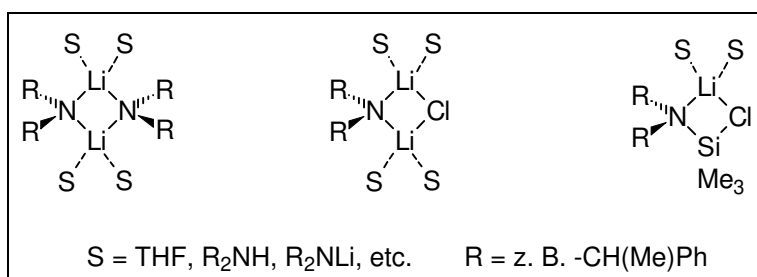
Zwei Methoden wurden dabei von Simpkins *et al.* angewandt, die *in-situ-quench*-Methode und die *external-quench*-Methode. Bei der *in-situ-quench*-Methode wird das Trialkylsilylchlorid schon vor der Zugabe des Substrats zur Base gegeben, so daß das gebildete Enolat sofort nach seiner Bildung zum Trialkylsilylenolether abreagieren kann. Bei der *external-quench*-Methode hingegen erfolgt die Zugabe des Trialkylsilylchlorids erst nach der Bildung des Enolats. Eine hohe Enantioselectivität wird bei letzterer nur durch Zusatz von Lithiumchlorid erhalten.

Eine genaue Erklärung für diesen Befund kann man zur Zeit noch nicht geben. Man weiß aber, daß in solchen Reaktionssystemen die Lithiumverbindungen in Form von Aggregaten vorliegen, in denen die Lithiumatome tetraedrisch koordiniert sind.<sup>72</sup> Je nach Reaktionsführung bilden sich unterschiedliche Aggregate (Abb. 57) aus, die die Höhe der Enantioselectivität beeinflussen.

<sup>70</sup> P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 1

<sup>71</sup> a) B. J. Bunn, P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 207 b) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 533

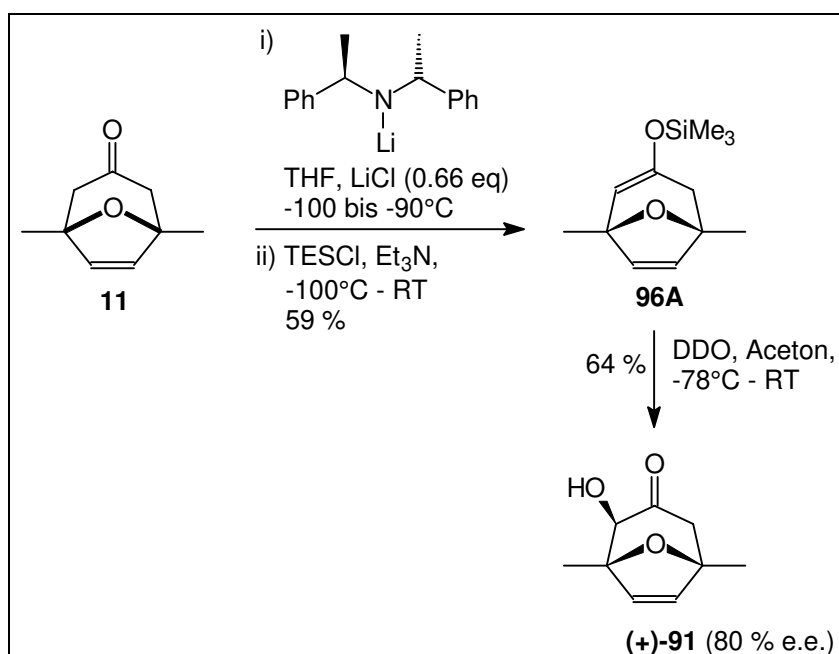
<sup>72</sup> D. Seebach, *Angew. Chem.*, **1988**, 100, 1664



**Abb. 57: Chirale Amidaggregate mit tetraedrisch koordinierten Lithiumatomen**

Anhand der Daten von Simpkins *et al.* wurde der Schluß gezogen, daß die besten Ergebnisse mit der *external-ench*-Methode unter Zusatz von Lithiumchlorid bei möglichst tiefen Temperaturen (-95°C) zu erzielen sein sollten. Die Wahl dieser Reaktionsbedingungen hatte schon bei Studien zur enantioselektiven Darstellung des C-Ringes von Bryostatine an einem ähnlichen System zu einem hohen Enantiomerenüberschuß (91 % e.e.) bei guter Ausbeute (77 %) geführt.<sup>73,74</sup>

Tatsächlich gelang die Bildung des Triethylsilylenolethers **96A** aus dem bicyclischen Keton **11** in 59 % Ausbeute und einer Enantiomerenreinheit von 80 % e.e.. Letztere wurde anhand des  $\alpha$ -Hydroxyketons (+)-**91** bestimmt, das durch weitere Umsetzung von Verbindung **96A** mit DDO gewonnen wurde.



**Abb. 58: Asymmetrische Synthese des bicyclischen Hydroxyketons (+)-91**<sup>75</sup>

<sup>73</sup> I. C. Rose, Dissertation, Universität Hannover, 1997

<sup>74</sup> zum Abfang eines asymmetrischen bicyclischen Lithiumenolats unter C-C-Verknüpfung siehe: a) M. Nowakowski, Dissertation, Universität Hannover, 1996 b) M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1001

<sup>75</sup> Die dargestellte Konfiguration steht in Korrelation mit den Ergebnissen von Simpkins *et al.*<sup>71</sup>

Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorgenommen. Das Ergebnis zeigt aber, daß auf dem vorgestellten Syntheseweg die Darstellung von funktionalisierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen hoher Enantiomerenreinheit möglich ist.

### I.7.3 Die Einführung von Chiralität in die Synthesesequenz von Reinecke und Hoffmann

Schon früh wurden Versuche unternommen auch die Darstellung des tricyclischen Oxetans **7** nach Reinecke und Hoffmann<sup>19</sup> enantiomerenrein zu gestalten. In dieser Synthese (siehe Kapitel I.3.1) gab es prinzipiell drei Schritte, die für eine enantioselektive Umsetzung geeignet schienen:

- 1) die Hydroborierung des ungesättigten Mesylats **12** mit chiralen Hydroborierungsreagenzien<sup>76</sup> (Abb. 59)

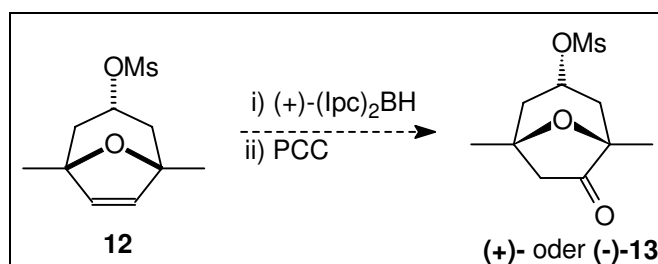


Abb. 59: Enantioselektive Hydroborierung von Olefinen

- 2) die Reduktion des ungesättigten Ketons **14** mit chiralem DIP-Chlorid<sup>77</sup> (Abb. 60)

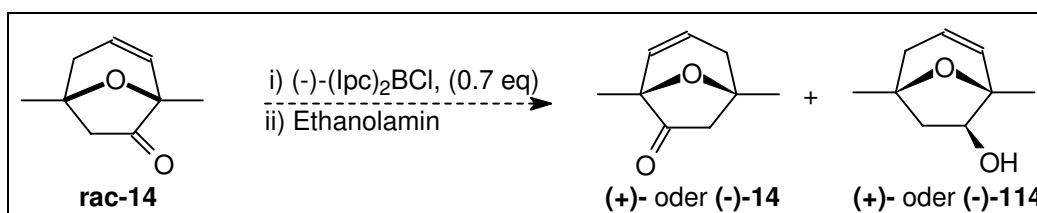


Abb. 60: Kinetische Racematspaltung durch enantioselektive Reduktion von Ketonen

<sup>76</sup> H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *47*, 5065

<sup>77</sup> a) P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 88 b) P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 95

3) die Deprotonierung des Epoxids **17** mit chiralen Lithiumamiden<sup>78</sup> (Abb. 61)

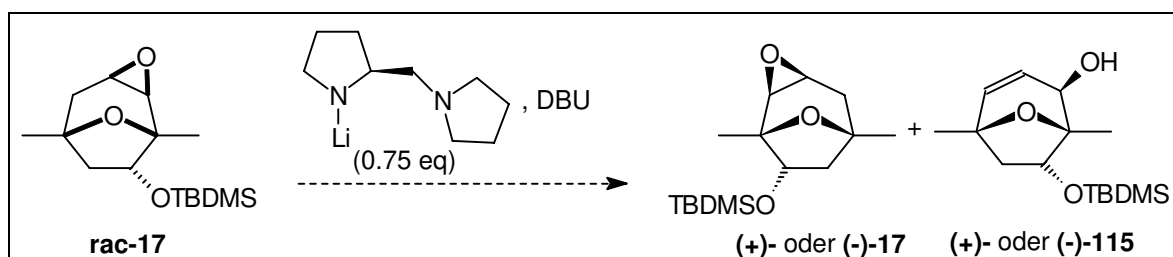


Abb. 61: Kinetische Racematspaltung durch enantioselektive Deprotonierung von Epoxiden

Von allen drei Möglichkeiten erschien Punkt 1) als die ideale Lösung, da es sich bei dem ungesättigten Mesylat **12** um eine *meso*-Verbindung handelt. Dadurch war hier die Chance gegeben, das bicyclische Keton **13** ohne Verlust durch Racematspaltung enantiomerenrein darzustellen.

Die beiden übrigen Methoden schlossen von vornherein einen 50 %igen Verlust an Material ein, da es sich bei ihnen um eine kinetische Racematspaltung handelt. Aufgrund dieser Tatsache sollte eine solche Einführung von Chiralität zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in einer ökonomischen Synthese erfolgen.

### I.7.3.1 Die asymmetrische Hydroborierung von ungesättigten bicyclischen *meso*-Verbindungen

Der Einsatz chiraler Organoborane in der Synthese zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen findet seit der Entdeckung des Diisopinocampheylborans Anfang der 60er Jahre<sup>79</sup> ein immer größeres Anwendungsgebiet.<sup>80</sup> Dabei ist das  $\alpha$ -Pinen die bei weitem wichtigste Quelle zur Darstellung optisch aktiver Borreagenzien.

Die asymmetrische Hydroborierung führt bei Verwendung prochiraler, sterisch wenig gehinderter *cis*-Alkene im allgemeinen zu guten Ausbeuten bei hohen Enantiomerenüberschüssen.<sup>76</sup> Auch gespannte heterocyclische Verbindungen liefern dabei ausgezeichnete Ergebnisse.<sup>81</sup> Abb. 62 zeigt zwei Beispiele.

<sup>78</sup> M. Asami, N. Kanemaki, *Tetrahedron. Lett.*, **1989**, 30, 2125

<sup>79</sup> H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 486

<sup>80</sup> H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Pure & Appl. Chem.*, **1994**, 66, 201

<sup>81</sup> H. C. Brown, J. V. N. V. Prasad, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2049



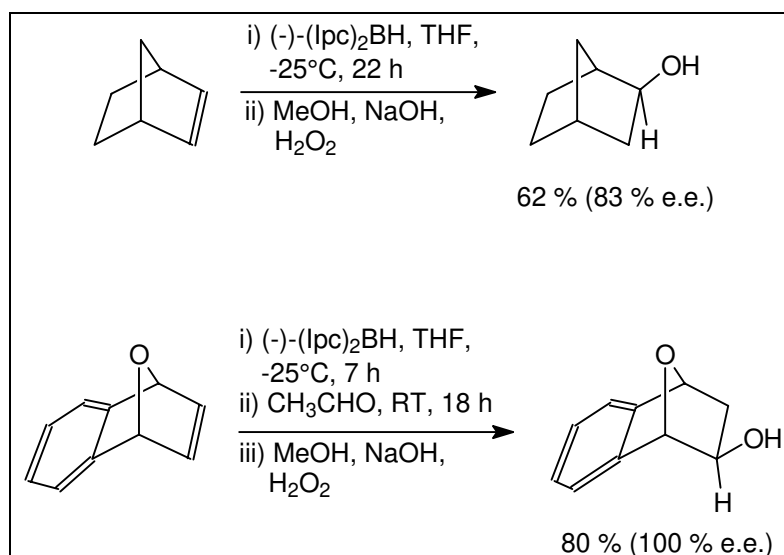


Abb. 62: Asymmetrische Hydroborierung bicyclischer Verbindungen nach Brown *et al.*

Im Falle des ungesättigten Mesylats **12** war die Reaktion jedoch wenig erfolgreich. Es konnte bei einer Ausbeute von 68 % nur ein Enantiomerenüberschuß von 8 % erhalten werden.<sup>82</sup>

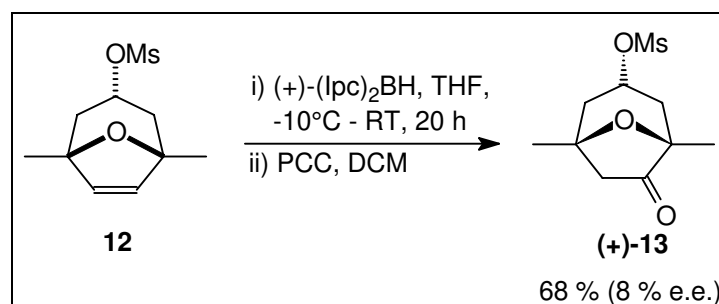


Abb. 63: Versuch zur asymmetrischen Synthese des bicyclischen Ketomesylats (+)-13

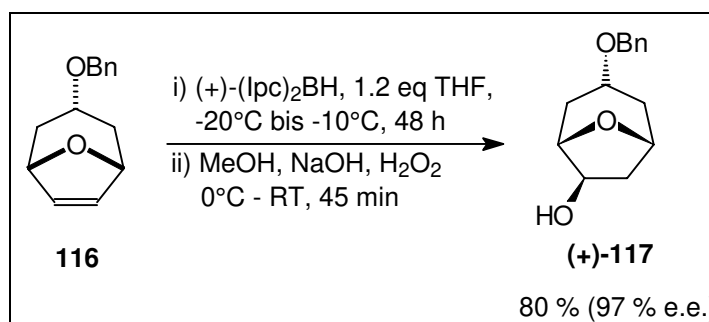
Niedrigere Temperaturen führten beim Mesylat **12** zu keiner Umsetzung. Zum einen werden für diesen Effekt die beiden Methylgruppen an den Brückenköpfen verantwortlich gemacht, zum anderen bestand die Schwierigkeit, daß das kristalline Mesylat in THF nur sehr mäßig löslich und damit eine hohe Konzentration der Reaktanden nicht möglich war.

Gute Ergebnisse konnten jedoch kurze Zeit später bei Arbeiten zur enantioselektiven Synthese des B-Fragment von Bryostatin erzielt werden.<sup>83,84</sup>

<sup>82</sup> zur Darstellung des Diisopinocampheylborans: K. Smith in *Organometallics in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**

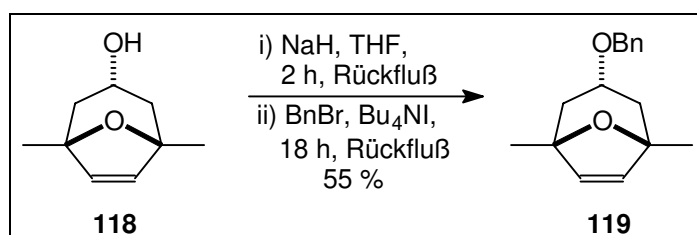
<sup>83</sup> a) T. Lampe, Dissertation, Universität Hannover, **1996** b) T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1931; c) J. S. Yadav, C. S. Rao, S. Chandrasekhar, A. V. R. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7717

<sup>84</sup> zur Darstellung des Diisopinocampheylborans: I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, C. Schumann, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4663



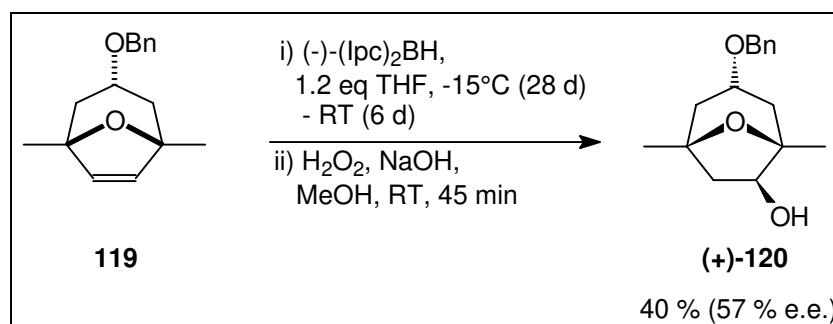
**Abb. 64: Asymmetrische Synthese des bicyclischen Alkohols (+)-117 nach T. Lampe**

Bei der Umsetzung des bicyclischen Alkens **116** mit (+)-Diisopinocampheylboran zum nahezu enantiomerenreinen Alkohol **(+)-117** hat sich neben einer niedrigen Temperatur eine hohe Konzentration der Reaktanden als essentiell für das Erreichen hoher Enantiomerenüberschüsse erwiesen. Entsprechend sollte auch bei Verbindung **12** die Mesylgruppe gegen eine Benzylgruppe ausgetauscht werden. Dazu wurde der ungesättigte Alkohol **118** unter Standardbedingungen zum Benzylether **119** umgesetzt. Da für die weitere Synthese des tricyclischen Oxetans auf der vorgegebenen Route die Benzylgruppe anschließend wieder entfernt und gegen eine Mesylgruppe ausgetauscht werden muß, bedeutet diese Operation eine Verlängerung der Synthese um zwei Stufen.



**Abb. 65: Darstellung des ungesättigten bicyclischen Benzylethers 119**

Tatsächlich konnte mit dem ungesättigten Benzylether **119** bei der Umsetzung mit (-)-(Ipc)<sub>2</sub>BH zum Alkohol **120** bei einer Ausbeute von 40 % immerhin ein Enantiomerenüberschuß von 57 % erreicht werden.



**Abb. 66: Versuch zur asymmetrischen Synthese des bicyclischen Alkohols (+)-120<sup>85</sup>**

Durch den Austausch der Mesyl- gegen die Benzylgruppe erhöhte sich zwar die Löslichkeit des Substrats deutlich. Eine merkliche Reaktion trat jedoch auch hier erst bei Raumtemperatur ein. Ein Versuchsansatz der 17 Tage bei 0°C belassen wurde, ergab lediglich eine Ausbeute von 4 %. Problematisch blieben die Methylgruppen an den Brückenköpfen. Je nach dem, von welcher Seite der Angriff des Borans erfolgt, ragt eine der beiden Methylgruppen in die bicyclische Struktur eines der beiden Isopinocampheylreste am Boratom hinein. Unter diesem Aspekt ist es fraglich, ob die Reaktion überhaupt als einfache Addition von Diisopinocampheylboran an den Bicyclus abläuft. Schon Mitte der sechziger Jahre sind von Brown *et al.* verschiedene Mechanismen zur Hydroborierung von sterisch gehinderten *trans*- und *cis*-Olefinen mit Diisopinocampheylboran diskutiert worden, die die Bildung von Triisopinocampheylboran unter Eliminierung eines Mols  $\alpha$ -Pinen einschließen (Abb. 67).<sup>86</sup>

Das Triisopinocampheylboran kann mit einem Mol Olefin zum Komplex **121** reagieren. Je nach sterischem Anspruch des Olefins kann an diesen Komplex ein weiteres Mol Olefin addieren, oder aber es wird zuvor ein zweites Mol  $\alpha$ -Pinen abgespalten. Geschwindigkeitsbestimmend bei diesen Reaktionen ist jeweils die Eliminierung des  $\alpha$ -Pinsens. Dadurch werden die Umsetzungen merklich langsamer. Außerdem liegen in den Reaktionsgemischen mindestens zwei verschiedene Hydroborierungsreagenzien vor, wobei die Diastereoselektivität beim Hydroborierungsschritt nicht unbedingt in die gleiche Richtung weisen muß. Ebenso kann aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs der Komplexe **121**, **122** und **123** im Vergleich zum Diisopinocampheylboran die Diastereoselektivität jedes einzelnen Schritts sinken. Schließlich muß auch das Vorhandensein verschiedener Wasserstoffatome in den Komplexen berücksichtigt werden.

<sup>85</sup> Die dargestellte Konfiguration steht in Korrelation mit den Ergebnissen von T. Lampe

<sup>86</sup> H. C. Brown, N. R. Ayyangar, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1071

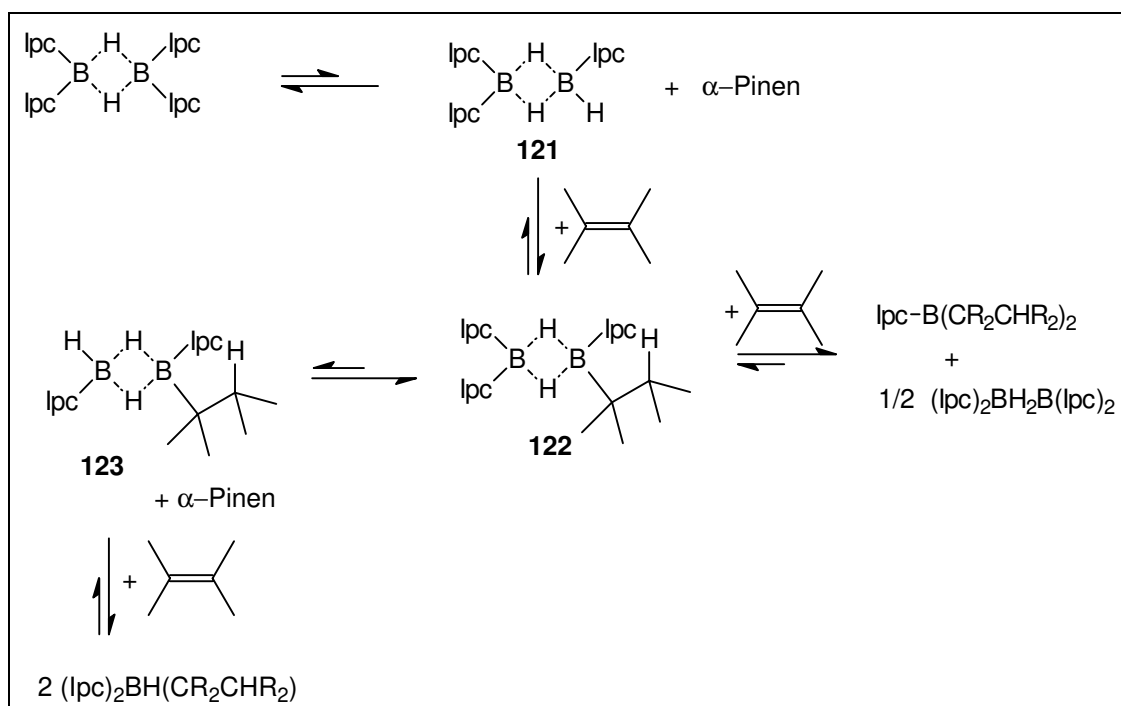


Abb. 67: Mechanistische Betrachtung der Hydroborierung sterisch gehinderter *cis*- und *trans*-Olefine nach Brown *et al.*

Tatsächlich waren die Hydroborierungsprodukte, bei deren Bildung die vorgeschlagenen Mechanismen vermutet wurden, bei Brown *et al.* von deutlich geringerer Enantiomerenreinheit. Nach welchem Mechanismus eine Reaktion tatsächlich abgelaufen ist, sollte anhand der Menge des freigesetzten  $\alpha$ -Pinen zu erkennen sein:

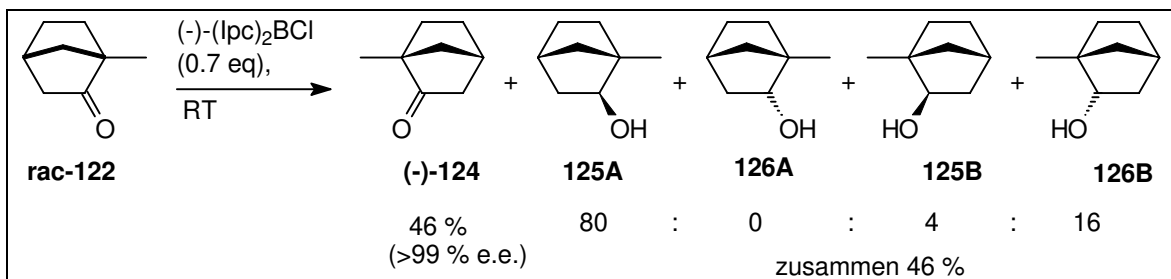
- sterisch wenig gehinderte Olefine: während der Reaktion wird kein  $\alpha$ -Pinen frei
- sterisch gehinderte Olefine: pro Mol Hydroborierungsprodukt wird ein halbes Mol  $\alpha$ -Pinen frei
- sterisch stark gehinderte Olefine: pro Mol Hydroborierungsprodukt wird ein Mol  $\alpha$ -Pinen frei

Sowohl bei der Hydroborierung des ungesättigten Mesylats **12**, als auch bei der Hydroborierung des ungesättigten Benzylethers **119** ist die Bildung von  $\alpha$ -Pinen beobachtet worden, das im zweiten Fall auch isoliert wurde. Dabei handelte es sich um 25 mol-% bezogen auf das entstandene Produkt. Das Ergebnis zeigt, daß die Hydroborierungen der Verbindungen **12** und **119** zumindest teilweise über die Bildung des Triisopinocampheylborans verlaufen sind und daß damit auch die geringeren Enantioselektivitäten zu erklären sind.

### I.7.3.2 Die kinetische Racematspaltung von Ketonen mit DIP-Chlorid

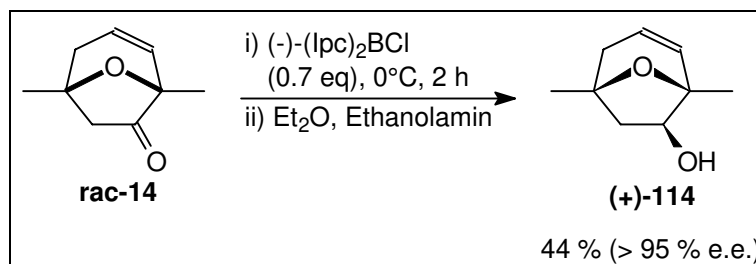
1996 veröffentlichten Brown *et al.* die asymmetrische Reduktion von racemischen 1-Methylnorcamphor **rac-124** mit (-)-B-Chlordiisopinocampheylboran (Abb. 68).<sup>77</sup> Bei

einem Unterschuß an chiralem Reduktionsmittel von 0.7 eq konnten sie das Edukt in einer Enantiomerenreinheit von > 99 % e.e. bei einer Ausbeute von 46 % wiedergewinnen. Daneben wurden die drei Alkohole **125A**, **125B** und **126B** in einer Gesamtausbeute von ebenfalls 46 % gewonnen.



**Abb. 68:** Kinetische Racematspaltung von Methylnorcamphor **124** mit (-)-B-Chlordiisopinocampheylboran nach Brown *et al.*

Bei der Umsetzung von 0.7 eq (-)-DIP-Chlorid mit dem ungesättigten bicyclischen Keton **rac-14** konnte das Edukt allerdings nicht mehr reisoliert werden. Dafür wurde in 44 % Ausbeute der *exo*-Alkohol (+)-**114** erhalten (Abb. 69). Bei der Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch Shiftmessungen konnte nur ein Enantiomer nachgewiesen werden (siehe dazu auch das folgende Kapitel).



**Abb. 69:** Enantiomerenreine Darstellung des bicyclischen *exo*-Alkohols (+)-**114**

Die Bildung des *exo*-Alkohols ist in sofern ungewöhnlich, als das auf herkömmlichem Wege selbst unter verschärften Reaktionsbedingungen ( $\text{LiAlH}_4$ , THF, Rückfluß) ausschließlich der *endo*-Alkohol gebildet wird. Das Resultat steht aber in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Brown *et al.*. Zur Erklärung dieses Sachverhaltes wurden von diesen die Übergangszustände bei der asymmetrischen Reduktion hinsichtlich ihrer sterischen Hinderung untersucht. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten der beiden Systeme lassen sich ihre Schlußfolgerungen ohne Abstriche auf das hier vorliegende Ergebnis übertragen.

Die Abb. 70 zeigt die vier Übergangszustände, die, ausgehend von den beiden enantiomeren Ketonen **14A** und **14B**, zu den vier möglichen isomeren Alkoholen (+)-**114**, (-)-**114**, (+)-**20** und (-)-**20** führen sollten.

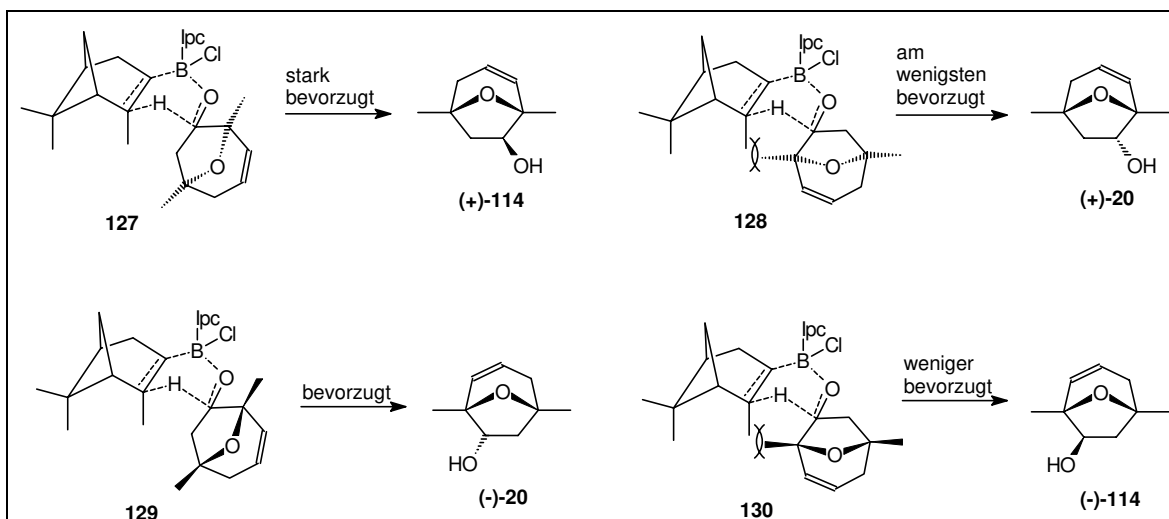


Abb. 70: Übergangszustände bei der Umsetzung des ungesättigten bicyclischen Ketons rac-14 mit (-)-B-Chlordiisopinocampheylboran

Aufgrund der Interaktion zwischen den Methylbrückenköpfen der Substrate und den  $\beta$ -Methylgruppen im Boran sind die Übergangszustände **128** und **130** deutlich energiereicher als die Übergangszustände **127** und **129**. Daß der Energieunterschied zwischen den Übergangszuständen **127** und **130** groß sein muß, spiegelt die Tatsache wider, daß im Produkt kein *exo*-Alkohol (-)-**114** nachweisbar war. Für die Beobachtung, daß kein *endo*-Alkohol **20** und kein nicht umgesetztes Keton **14** isoliert werden konnten, gibt es zur Zeit keine befriedigende Erklärung. In diesem Zusammenhang sei aber auf die mäßigen Ausbeuten und die Beobachtungen bei der Umsetzung des *endo*-Alkohols **20** zum bicyclischen Methylether **133** bzw. **133A** verwiesen (siehe folgendes Kapitel I.7.4, Abb. 75).

#### I.7.4 Bestimmung der Enantiomerenreinheiten

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheiten erfolgte generell über  $^1\text{H-NMR}$ -Shiftmessungen. Dazu mußte das zu bestimmende Produkt auch in racemischer Form vorliegen, da nur so zu erkennen ist, ob eine Aufspaltung der Signale der beiden Enantiomeren mit Hilfe des chiralen Reagenz überhaupt möglich ist. Eine gute Voraussetzung für eine erfolgreiche Shiftmessung ist die Gegenwart von freistehenden Singulett-Signalen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Das bzw. die dazu gehörenden Wasserstoffatome sollten in der Nähe des chiralen Zentrums zu finden sein (Proximitätsregel). Dies macht gelegentlich die Derivatisierung des zu untersuchenden Produktes notwendig.

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit des Triethylsilyl ethers **96A** erfolgte wie schon erwähnt (Kapitel I.7.2) über das Hydroxyketon (+)-**91** (Abb. 58). Racemisches Hydroxyketon **91** war aufgrund der Versuche zu Kapitel I.5.2 vorhanden.

Bei der enantioselektiven Hydroborierung mit anschließender PCC-Oxidation des ungesättigten Mesylats **12** konnte direkt das Ketomesylat (+)-**13** vermessen werden. Die Darstellung des racemischen Ketomesylats **rac-13** erfolgte entsprechend den Vorschriften von Reinecke und Hoffmann.<sup>19</sup>

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit des bicyclischen Alkohols (+)-**120** erfolgte über den Methylether (+)-**131**. Die Umsetzung des Alkohols mit Natriumhydrid und Methyljodid in THF ergab 73 % des gewünschten Produkts (Abb. 71).

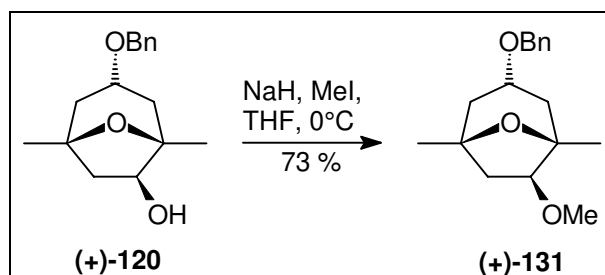


Abb. 71: Darstellung des optisch aktiven bicyclischen Methylethers (+)-**131**

Eine racemische Probe des bicyclischen Alkohols **120** wurde durch Hydroborierung des ungesättigten bicyclischen Benzylethers **119** mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ -Komplex und anschließender Aufarbeitung mit alkalischer  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung gewonnen (Abb. 72). Die Umsetzung zum Methylether **rac-131** erfolgte analog der oben genannten Methode.

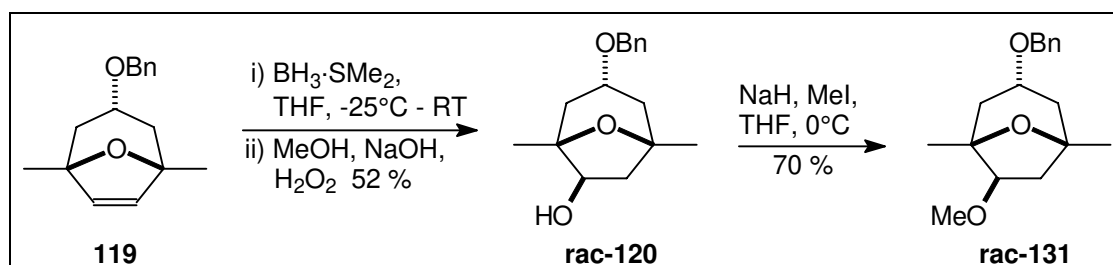


Abb. 72: Darstellung des racemischen Methylethers **rac-131**

Die Darstellung eines racemischen *exo*-Alkohols **rac-114** unter Standardbedingungen war nicht möglich. Reduktionsversuche am ungesättigten Keton **rac-14** mit Diisobutylaluminiumhydrid (Abb. 75) oder Lithiumaluminiumhydrid (Abb. 73) führten, wie schon erwähnt, selbst unter Erhitzen ausschließlich zum *endo*-Alkohol **rac-20**.

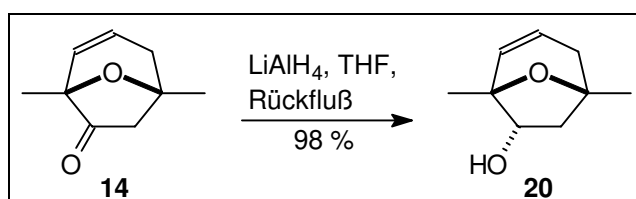


Abb. 73: Darstellung des ungesättigten *endo*-Alkohols **20**

Inversionsversuche vom *endo*-Alkohol **rac-20** zum *exo*-Carbonsäureester **rac-132** unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>87</sup> ergaben keine Umsetzung (Abb. 74).

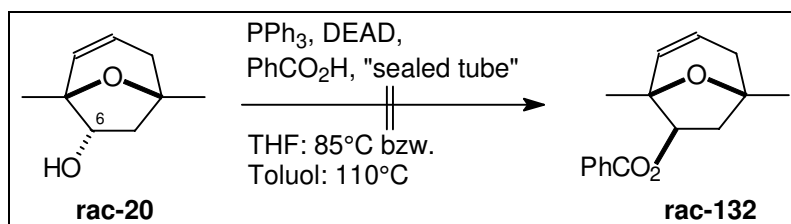


Abb. 74: Versuche zur Inversion der OH-Funktion an C-6 unter Mitsunobu-Bedingungen

Deshalb wurde der *exo*-Alkohol **(+)-114** wieder zum Keton **20A** oxidiert, was unter Swern-Bedingungen in 55 % (68 %<sup>88</sup>) Ausbeute gelang (Abb. 75).<sup>89</sup>

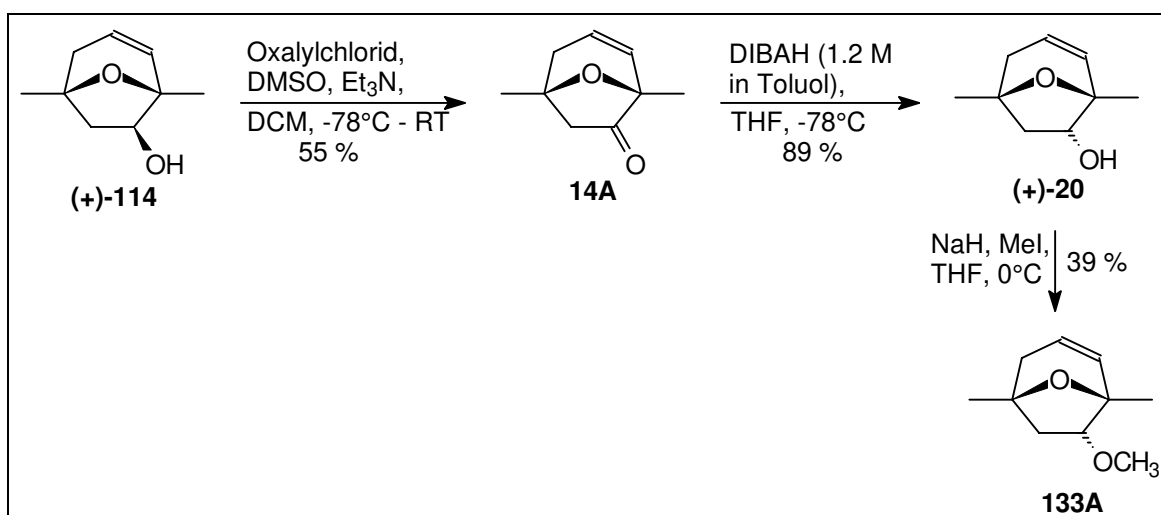


Abb. 75: Darstellung des enantiomerenreinen ungesättigten bicyclischen *endo*-Methylethers **133A**

Die Reduktion des asymmetrischen Ketons **14A** ergab dann zu 89 % den *endo*-Alkohol **(+)-20**. Mäßige Ausbeuten ergaben die Methylierungsversuche zum *endo*-Methylether **133**. Bei Einsatz des racemischen Materials **rac-20** wurden 22 %, bei Verwendung der optisch aktiven Verbindung **(+)-20** 39 % Produkt isoliert. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß sich während der Reaktion ein stark UV-aktiver Baseline-Spot bildete, der auf eine mögliche Fragmentierung hindeutet.

<sup>87</sup> R. S. Subramanian, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2201

<sup>88</sup> basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial

<sup>89</sup> Ein Versuch zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit auf dieser Stufe wäre durchaus möglich gewesen, aufgrund von Meßzeit-Engpässen und den zu Beginn des Kapitels genannten Gründen wurde aber die Bestimmung über den *endo*-Methylether **132A** vorgezogen



### I.7.5 Fazit

Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten, die über die asymmetrische Hydroborierung der ungesättigten bicyclischen *meso*-Verbindungen **12** und **119** erreicht wurden, können noch nicht befriedigen. Mit der asymmetrischen Reduktion des ungesättigten bicyclischen Ketons **14** zum *exo*-Alkohol (+)-**114** konnte jedoch eine Methode etabliert werden, die es ermöglicht, das tricyclische Oxetan **7** auf der Route von Reinecke und Hoffmann in einer hohen Enantiomerenreinheit darzustellen. Allerdings muß aufgrund der *exo*-Stellung der OH-Funktion an C-6 in Verbindung (+)-**114** eine Inversion zum *endo*-Alkohol vorgenommen werden. Dadurch verlängert sich die Synthesesequenz um zwei Stufen.

Aufgrund dieses Erfolges und der Tatsache, daß die Deprotonierung des Epoxids **rac-17** sehr weit am Ende der Synthese liegt (vgl. Abb. 14), wurde auf eine Untersuchung der enantioselektiven Variante dieser Reaktion verzichtet.

Zur Darstellung optisch aktiver funktionalisierter tricyclischer Oxetane bieten sich auf den in Kapitel I.5 vorgestellten Routen alternative Methoden an. Am elegantesten wäre es, wenn die Einführung von Chiralität direkt über die diastereoselektive [4+3]-Cycloaddition gelingen würde. Dies ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen.<sup>69</sup> Eine andere Möglichkeit bietet die enantioselektive Deprotonierung am bicyclischen *meso*-Keton **11**. Die erreichte Enantiomerenreinheit von 80 % e.e. bei nur einem Probeversuch ist beachtlich und sollte durchaus noch zu verbessern sein.

## I.8 Studien zur Totalsynthese des Dictyoxetan

### I.8.1 Allgemeine Überlegungen zur Synthesestrategie

Unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse von Reinecke und Hoffmann<sup>19,20</sup> galt es, eine genaue retrosynthetische Analyse des Dictyoxetans zu erstellen. Die Ergebnisse von Heathcock *et al.*<sup>21</sup> und die Resultate aus Kapitel I.5 waren zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht bekannt und konnten somit in diese Überlegungen nicht mit einfließen. Welche Konsequenzen aus ihnen zu ziehen sind, wird im abschließenden Kapitel I.9.2 „Fazit und Ausblick“ erörtert werden. Abb. 76 zeigt die Numerierung der Kohlenstoffatome im Dictyoxetan, die die Grundlage für alle strategischen Überlegungen in den folgenden Kapiteln bildet.

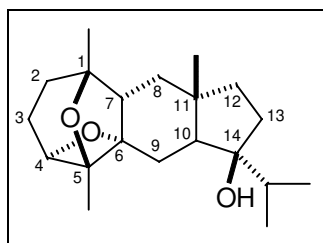


Abb. 76: Numerierung des tricyclischen Kohlenstoffgrundgerüsts im Dictyoxetan als Basis für alle strategischen Überlegungen der folgenden Kapitel

Die letzten Operationen, die in einer Totalsynthese des Dictyoxetans vorgenommen werden sollten, kristallisierten sich sehr schnell heraus (Abb. 77).

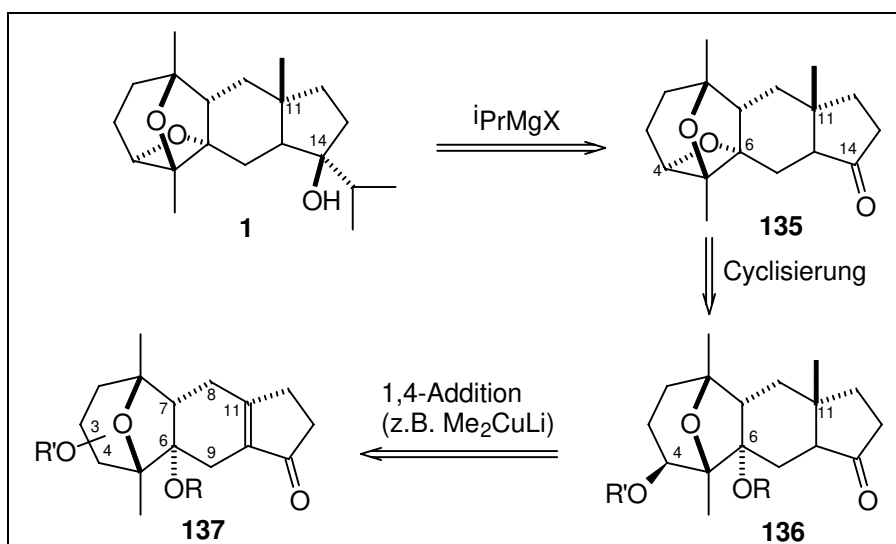


Abb. 77: Die letzten Schritte zum Dictyoxetan

Als letzter Schritt war die Einführung des Isopropylrestes an C-14 über eine Grignard-Reaktion unter Bildung des tertiären Alkohols geplant. Die anguläre Methylgruppe an C-11 sollte dabei den Angriff der Isopropylgruppe an die Unterseite des Moleküls lenken. Davor sollte die Cyclisierung zum Oxetan erfolgen. Aufgrund der im allgemeinen hohen

Reaktivität von Oxetanringen war diese Operation zu einem möglichst späten Zeitpunkt in der Synthese vorgesehen. Ausgehend von einem ungesättigten tetracyclischen Keton **137** sollte die Methylgruppe an C-11 durch eine 1,4-Addition etabliert werden. Sterische Einflüsse durch die Ethergruppe an C-6 sollten dabei den Oberseitenangriff bevorzugen. Zu welchem Zeitpunkt die Transformationen zur richtigen Positionierung der Fluchtgruppe an C-4 einfließen sollten, wurde zunächst offen gelassen. Die Basis für die Transformationen bildete die Darstellung des tricyclischen Oxetans **7** nach Reinecke und Hoffmann (Kap. I.3.1). Je nach Wahl der Methode zum Aufbau des tetracyclischen Systems könnte sich die Transposition zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt als günstig erweisen.

Damit reduzierte sich die retrosynthetische Analyse auf die Darstellung eines tetracyclischen Ketons **137**.

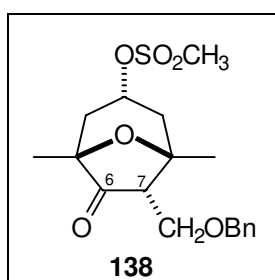


Abb. 78: Bicyclisches Ketomesylat **138** nach J. Reinecke<sup>20</sup>  
(zur Darstellung siehe Kapitel I.8.4)

In ersten Versuchen zur Totalsynthese des Dictyoxetans war J. Reinecke die diastereoselektive Darstellung des bicyclischen Ketomesylats **138** gelungen. Die Stellung der Benzyloxymethyl-Seitenkette in dieser Verbindung entspricht der relativen Konfiguration an C-7 im Naturstoff. Daraus folgt ein retrosynthetischer Bindungsbruch zwischen C-8 und C-11 im tetracyclischen Keton **137**. Additionsreaktionen an die Ketofunktion an C-6 sollten aus sterischen Gründen immer unter Bildung des *endo*-Alkohols verlaufen, so daß damit auch an diesem Zentrum die Einführung der richtigen relativen Stereochemie keine Probleme bereiten sollte. Darauf aufbauend wurden zwei retrosynthetische Strategien zur Generierung eines tetracyclischen Ketons **137** entworfen. Das erste Konzept war darauf ausgelegt, zunächst ein Äquivalent für den Cyclopentenonring über C-9 an C-6 zu kuppeln (Abb. 76). Anschließend sollte der Ringschluß zwischen C-8 und C-11 zur Darstellung des Tetracyclus erfolgen. Die zweite Strategie sah die schrittweise Anellierung des Sechs- und des Fünfringes an das oxabicyclische Kerngerüst vor.

## I.8.2 Das erste retrosynthetische Konzept, die Routen A und B

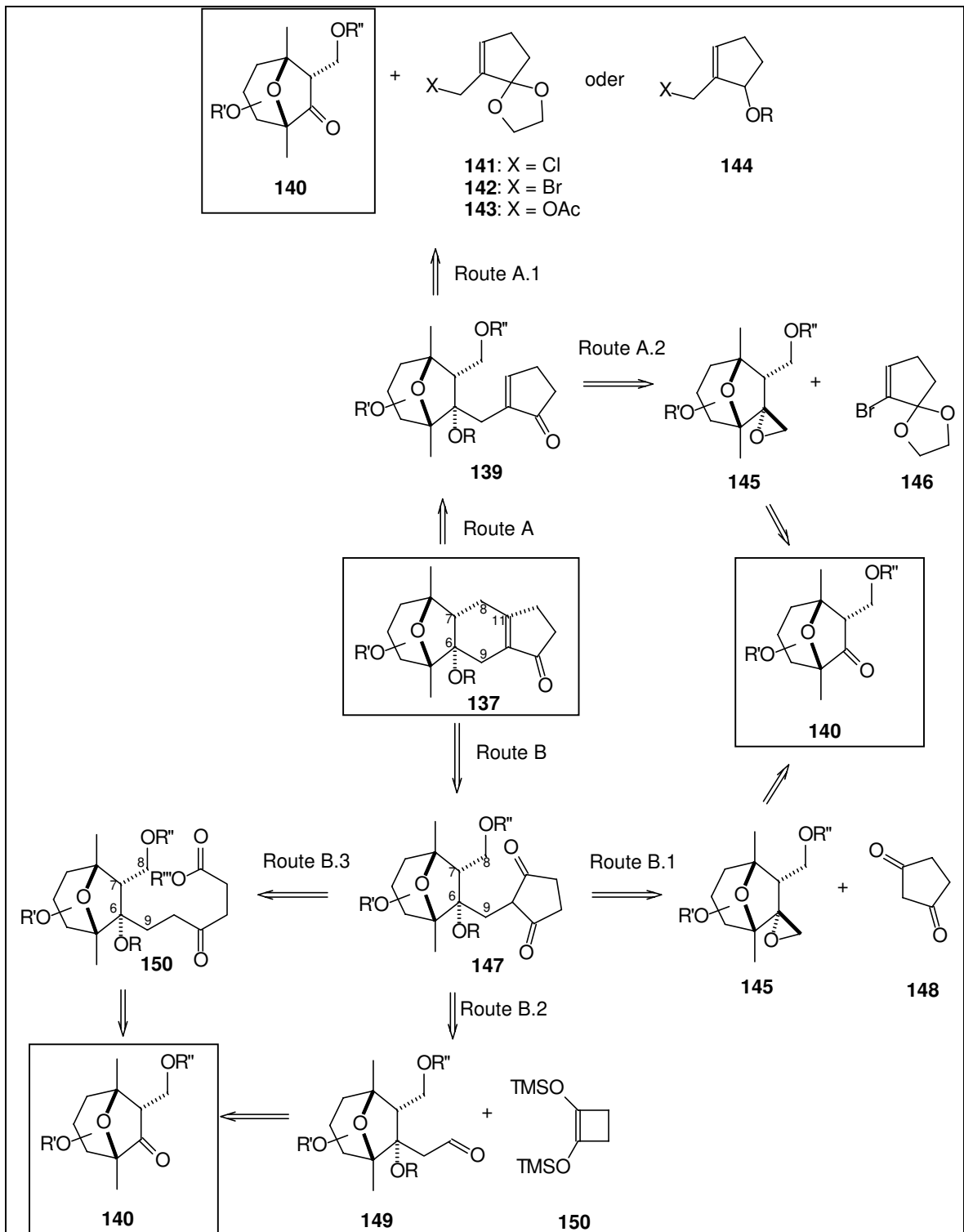


Abb. 79: Ein erstes retrosynthetisches Konzept

## I.8.2.1 Route A

Ausgehend von einem tetracyclischen Keton **137** sind in Abb. 79 zwei retrosynthetische Wege aufgezeichnet. Zunächst soll die Route A über ein bicyclisches Cyclopentenon **139**

diskutiert werden. Für eine Bindungsbildung zwischen C-8 und der  $\beta$ -Position des Cyclopentenons unter Beibehaltung der Doppelbindung gibt es wenig Literaturbeispiele. 1986 berichteten Kozikowski *et al.* über die  $\beta$ -Alkylierung von cyclischen Enonen durch eine Phosphonosilylierung mit anschließender Wittigreaktion (Abb. 80).<sup>90</sup> Ob sich diese Methode auch intramolekular anwenden läßt, müßte zunächst an Modellsystemen getestet werden. Schwierigkeiten könnte dabei der gleichzeitige Aufbau der reaktiven Zentren bereiten.

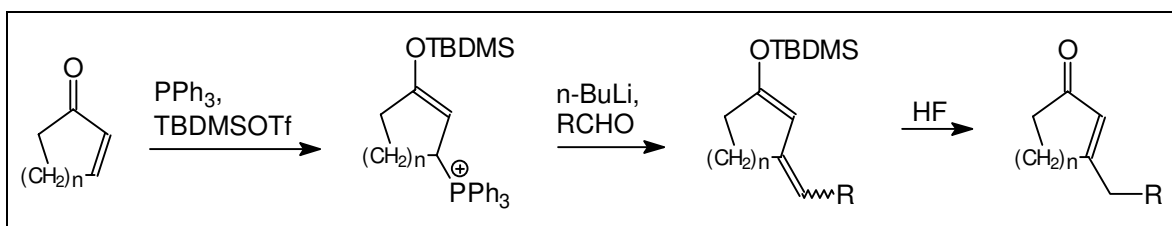


Abb. 80: Intermolekulare Phosphonosilylierung mit anschließender Wittig-Reaktion zur  $\beta$ -Alkylierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Enone nach Kozikowski *et al.*

Einfacher schien die Cyclisierung über die Ketofunktion des Cyclopentenons zu sein, z. B. durch eine McMurry-<sup>91</sup> oder Wittig-Reaktion<sup>92</sup> (Abb. 81). Dies hätte allerdings den Nachteil, daß anschließend die Differenzierung der beiden Doppelbindungen in einem tetracyclischen Dien **154** Schwierigkeiten machen könnte.

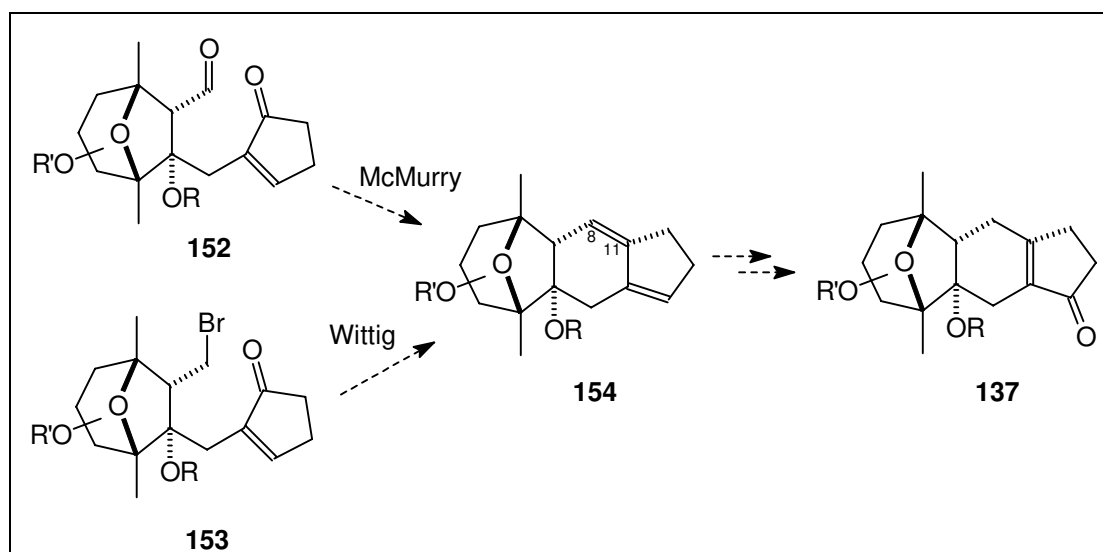


Abb. 81: Mögliche Darstellung eines tetracyclischen Diens **152** als Zwischenstufe zur Synthese eines ungesättigten tetracyclischen Ketons **135**

Frühere Arbeiten<sup>93</sup> hatten gezeigt, daß es sich bei den Allylhalogeniden **141** und **142** um instabile Verbindungen handelt. Die Kupplung des Acetats **143** an Carbonylverbindungen

<sup>90</sup> A. P. Kozikowski, S. H. Jung, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3227

<sup>91</sup> J. E. McMurry, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1513

<sup>92</sup> J. K. Crandall, H. S. Magaha, M. A. Henderson, R. K. Widener, G. A. Tharp, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5372

<sup>93</sup> Jens Wittenberg, Diplomarbeit, Universität Hannover, **1994**

in einer Samariumdiodid-induzierten Addition unter Palladium-Katalyse<sup>94</sup> hatte sich ebenfalls als nicht möglich erwiesen. Die Darstellung von Allylhalogeniden des Typs **144** benötigt ausgehend vom Cyclopentenon sieben Stufen.<sup>95,96</sup> Eine Addition an Carbonylverbindungen in Gegenwart von aktiviertem Barium<sup>97</sup> sollte ohne Allylumkehr möglich sein. Anschließend müßte jedoch die Alkoholfunktion wieder entschützt und oxidiert werden. Der Weg erschien deshalb zu langwierig, zumal auch die Darstellung des tetracyclischen Ketons **137** aus dem bicyclischen Cyclopentenon augenscheinliche Probleme aufwies. Nur zwei Stufen sind es jedoch von Cyclopentenon zum vinylichen Bromid **146**,<sup>95</sup> einer Zwischenstufe zur Synthese des Acetats **143**.<sup>93</sup> Dabei wurde aus dem vinylichen Bromid **146** mit *n*-BuLi zunächst *in situ* die entsprechende Vinylolithiumverbindung **156** dargestellt, welche durch Umsatz mit Formaldehyd hydroxymethyliert wurde.

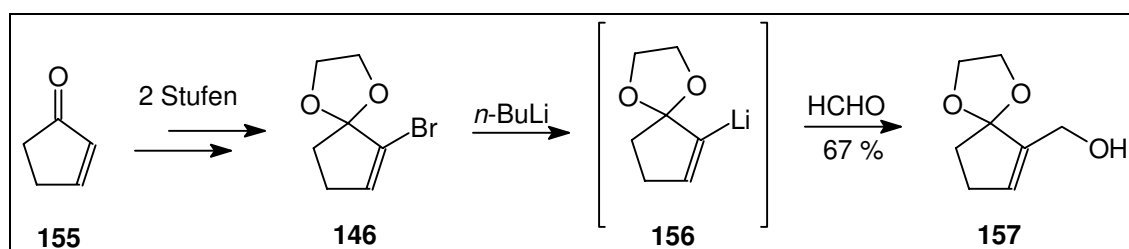


Abb. 82: Darstellung und Abfang der Vinylolithiumverbindung **156**

Für die Darstellung eines bicyclischen Cyclopentenons **139** war es nun von Interesse, ob sich mit der Vinylolithiumverbindung **156** auch Epoxide des Typs **145** regioselektiv öffnen ließen. Die diastereoselektive Darstellung eines Epoxids **145** aus einem oxabicyclischen Keton **140** mit Hilfe von Schwefelyliden<sup>98</sup> sollte ohne Probleme möglich sein.

### I.8.2.2 Route B

Route B in Abb. 79 zeigt die retrosynthetische Darstellung des tetracyclischen Ketons **137** über ein bicyclisches 1,3-Cyclopentandion **147**. Viele Reaktionen sind denkbar, die eine Verknüpfung der beiden Zentren C-11 und C-8 ergeben sollten (Abb. 83). Wittig-<sup>92</sup> oder McMurry-Reaktion,<sup>91,99</sup> sowie  $\text{SmI}_2$ -<sup>100</sup> oder  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ -induzierte<sup>101</sup> Cyclisierungen sind dabei sicherlich die wichtigsten.

<sup>94</sup> T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1195

<sup>95</sup> zur Synthese des 2-Hydroxymethyl-2-cyclopentenons siehe: A. B. Smith III, S. J. Branca, M. A. Guaciaro, P. M. Wovkulich, A. Korn, *Organic Syntheses*, **1983**, 61, 56

<sup>96</sup> ausgehend von 2-Hydroxymethyl-2-cyclopentenon sind noch drei Stufen zur Darstellung von Allylhalogeniden des Typs **144** notwendig: 1) Halogenierung, 2) Reduktion der Carbonylfunktion, 3) Schützung der Alkoholfunktion

<sup>97</sup> A. Yanagisawa, K. Yasue, H. Yamamoto, *Organic Syntheses*, **1996**, 74, 178

<sup>98</sup> E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353

<sup>99</sup> Y.-J. Wu, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4369

<sup>100</sup> G. A. Molander, *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 29

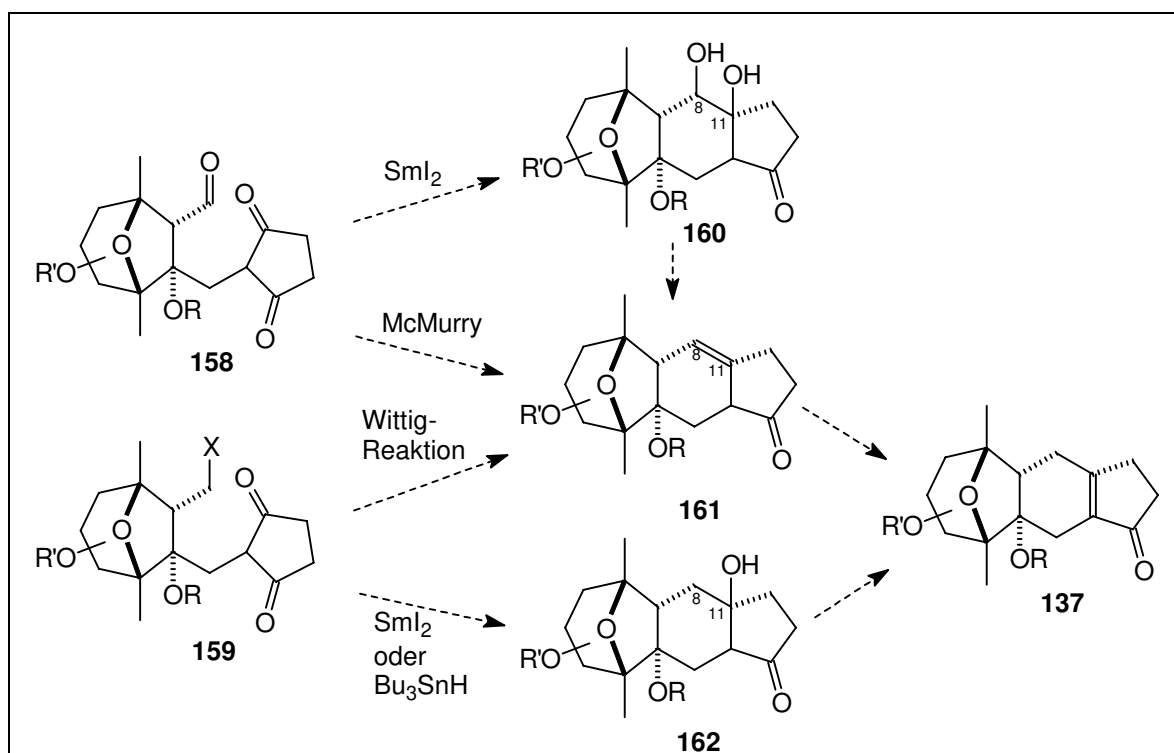


Abb. 83: Mögliche intramolekulare Verknüpfungsreaktionen zur Darstellung des tricyclischen Kohlenstoffgrundgerüsts des Dictyoxetans

Sehr viel schwieriger schien die Darstellung des Cyclopentandions **159** zu sein. Die überwiegende Zahl an Methoden zur Darstellung von 2-Alkyl-1,3-Cyclopentandionen beinhalten Säure- bzw. Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen in Zusammenhang mit hohen Temperaturen.<sup>102</sup> Unter diesen Bedingungen war nicht zu erwarten, daß der tertiäre Alkohol oder Ether an C-6 stabil bleiben würde. Außerdem war zu befürchten, daß sich auch das oxabicyclische System langsam zersetzen würde. Das reduzierte die Möglichkeiten zur Darstellung eines bicyclischen Cyclopentandions **147** auf drei Methoden, die im folgenden näher besprochen werden.

#### I.8.2.2.1 Route B.1: Epoxidöffnung mit 1,3-Cyclopentandion

Setzt man den retrosynthetischen Schnitt zwischen C-9 und C-10 (Route B.1, Abb. 79), so kommt man wiederum zu einem bicyclischen Epoxid **145** und zum 1,3-Cyclopentandion. 1,3-Cyclopentandion ist käuflich und die Darstellung eines Epoxids **145** sollte, wie schon angesprochen, keine Probleme bereiten. Weg B.1 versprach somit eine konvergente und sehr kurze Synthese zu einem bicyclischen 1,3-Cyclopentandion **147** zu sein. Alkylierungsreaktionen mit Alkylhalogeniden an 1,3-Cyclopentandion verlaufen jedoch in der Regel bevorzugt unter Bildung des *O*-alkylierten Produkts. Lediglich bei der

<sup>101</sup> a) R. Walton, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5791; b) R. Tsang, J. K. Dickson Jr., Helen Pak, R. Walton, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3484

<sup>102</sup> ein guter Übersichtsartikel zur Darstellung von 2-alkylierten 1,3-Cyclopentandionen ist erschienen von: H. Schick, I. Eichhorn, *Synthesis*, **1989**, 477

Verwendung von Allyl- oder Benzylhalogeniden konnten bisher mittelmäßige Ausbeuten an 2-substituierten 1,3-Cyclopentandionen gewonnen werden.<sup>102</sup> Die Verwendung eines Epoxids als Elektrophil sollte aufgrund des harten Charakters der Kohlenstoffatome die Tendenz zur Bildung des *O*-alkylierten Produkts noch unterstützen.

### I.8.2.2 Route B.2: Pinakol-Umlagerung von 2-(1-Alkoxyalkyl)-2-trimethylsilyloxycyclobutanonen zu 2-Alkyl-1,3-Cyclopentandionen

Eine interessante und mittlerweile in der Naturstoffsynthese<sup>103,104</sup> etablierte Methode zur Darstellung von 2-substituierten 1,3-Cyclopentandionen ist Ende der 70er Jahre von Kuwajima *et al.*<sup>105</sup> entwickelt worden (Abb. 84).

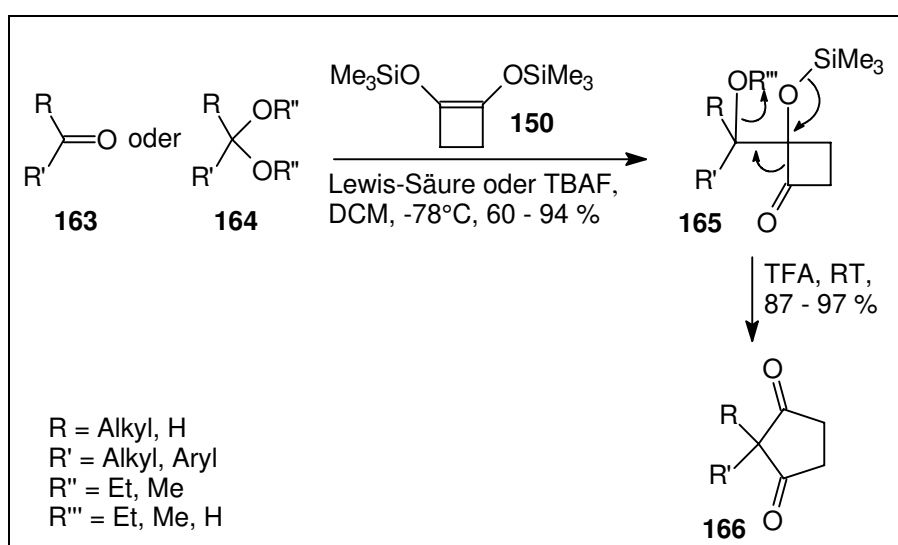


Abb. 84: Darstellung von 2-substituierten 1,3-Cyclopentandionen nach Kuwajima *et al.*

In einer Lewis-Säure- oder Fluorid-katalysierten Aldolreaktion wird zunächst bei tiefer Temperatur ( $-78^\circ\text{C}$ ) 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobuten **150** an eine Carbonylverbindung **163** oder an ein Acetal **164** addiert. Umsetzung des Aldol-Produkts **165** mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur ergibt das 2-substituierte 1,3-Cyclopentandion **166**. Dabei verläßt die protonierte Fluchtgruppe  $-\text{OR}'''$  unter Bildung eines Carbokations das Molekül. Der Elektronendruck der Trimethylsilyloxygruppe bewirkt anschließend die Wanderung des Acylanions an die freie Valenz des Carbokations. Diese Pinakol-Umlagerung kann auch durch andere Säuren bzw. Lewis-Säuren initiiert werden. Außer

<sup>103</sup> a) Y.-J. Wu, Y.-Y. Zhu, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 104; b) D. J. Burnell, Y.-J. Wu, *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 804; c) D. J. Burnell, Y.-J. Wu, *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 816; d) K. A. Parker, K. A. Koziski, G. Breault, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2181; e) W. Oppolzer, R. D. Wylie, *Helv. Chem. Acta*, **1980**, 63, 1199

<sup>104</sup> W. Oppolzer, R. D. Wylie, *Helv. Chem. Acta*, **1980**, 63, 1199

<sup>105</sup> a) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 961; b) J. Shimada, K. Hashimoto, B. H. Kim, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1759



Trifluoressigsäure haben sich BF<sub>3</sub>-Etherat<sup>106</sup> und *p*-Toluolsulfonsäure in rückflussierendem Benzol<sup>104</sup> bewährt. Die Verwendung von Trifluoressigsäure hat den Vorteil, daß die Säure nach der Reaktion relativ einfach im Vakuum abgezogen werden kann. BF<sub>3</sub>-Etherat bietet die Möglichkeit, beide Schritte der Reaktionssequenz in einem *one-pot*-Verfahren durchzuführen.

Die Halbwertszeiten bei der Pinakolumlagerung sind stark abhängig von der Art der eingesetzten Carbonylverbindung.<sup>105</sup> Die Additionsprodukte aus Ketonen oder ihrer Acetale lagern sich sehr viel schneller um als die Additionsprodukte aus freien oder acetalgeschützten Aldehyden. Da im erstem Fall durch den Austritt von OR''' ein tertiäres, im zweiten Fall ein sekundäres Carbokation erzeugt wird, ist dies ein deutlicher Hinweis darauf, daß die Bildung des Carbokations der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Pinakolumlagerung ist.

Der Umsatz eines bicyclischen Aldehyds **149** mit 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobuten **150** (Abb. 79) bedeutet nun, daß bei der Pinakolumlagerung ein sekundäres Carbokation in Gegenwart eines tertiären Ethers gebildet werden muß. Dies kann nur dann zum Erfolg führen, wenn die Fluchtgruppenqualität von OR''' (Abb. 84) deutlich verbessert wird, z. B. durch die Bildung eines Sulfonsäureesters.

### I.8.2.2.3 Route B.3: Intramolekulare Cyclisierung von $\gamma$ -Ketoestern zu 2-alkylierten 1,3-Cyclopentandionen

Von den Möglichkeiten zur Darstellung eines bicyclischen 1,3-Cyclopentandions **147** schien die basenkatalysierte Cyclisierung eines  $\gamma$ -Ketoesters<sup>107</sup> am vielversprechendsten zu sein. Retrosynthetisch betrachtet mußte dazu zunächst entschieden werden, ob der Aufbau des  $\gamma$ -Ketoesters ausgehend vom oxabicyclischen Kerngerüst **140** konvergent (Einführung einer C<sub>6</sub>-Einheit) oder linear (schrittweises Einbringen zweier C<sub>3</sub>-Bausteine) erfolgen sollte. Ein geeignetes C<sub>6</sub>-Synthon wäre jedoch hochfunktionalisiert, was sowohl bei der Darstellung als auch bei der Kupplung mit dem Fragment **140** zu Problemen führen könnte. Eine lineare Synthese hatte zudem den Vorteil, daß gleichzeitig eine zweite Strategie zur schrittweisen Anellierung des Sechs- und des Fünfringes verfolgt werden konnte (Kap. I.8.3).

Abb. 85 zeigt das daraufhin aufgestellte retrosynthetische Konzept. In Syntheserichtung sollte an dem oxabicyclischen System **140** z. B. über eine Grignard-Reaktion die erste C<sub>3</sub>-

<sup>106</sup> a) Y.-J. Wu, D. J. Burnell, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4369; b) B. Pandey, U. R. Khire, N. R. Ayyangar, *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 2741; c) S. C. Roy, S. Adhikari, *Ind. J. Chem.*, **1990**, 29B, 976; d) Y.-J. Wu, D. W. Strickland, T. J. Jenkins, P.-Y. Liu, D. J. Burnell, *Can. J. Chem.*, **1993**, 71, 1311 e) T. J. Jenkins, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1485

<sup>107</sup> a) U. Hengartner, V. Chu, *Org. Synthesis*, **1978**, 58, 83, b) L. Novak, G. Baan, J. Marosfalvi, C. Szantay, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 487; c) L. Novak, G. Baan, J. Marosfalvi, C. Szantay, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2939

Einheit eingeführt werden. Der Terminus dieser Einheit mußte so beschaffen sein, daß er die einfache Transformation zu einer Funktionalität erlaubt, die formal einem umgepolten Aldehyd **166** entspricht. In einer Michael-Addition an einen Acrylsäureester **167** sollte dann die Darstellung des  $\gamma$ -Ketoesters **151** möglich sein.

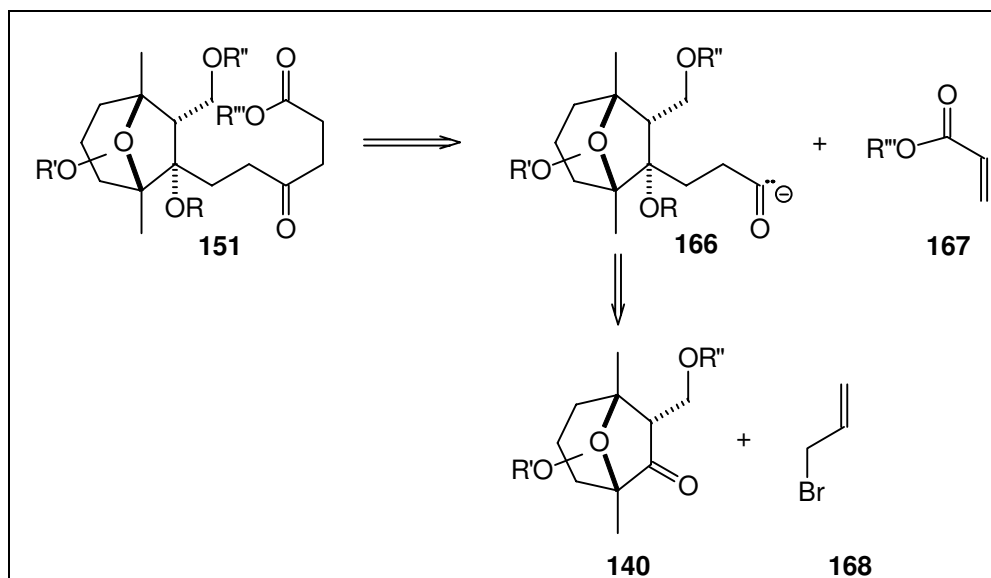


Abb. 85: Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung eines bicyclischen  $\gamma$ -Ketoesters **151** aus einem bicyclischen Keton **140**

Für die Michael-Addition wurden zunächst mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen:

1) 1,4-Addition von 2-Lithium-1,3-dithianen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester<sup>108</sup>

Für diese Reaktion gibt es bisher nur wenige Beispiele. Dabei handelt es sich überwiegend um die Addition von 2-Lithium-1,3-dithianderivaten aromatischer Aldehyde an But-2-enolide (Abb. 86).

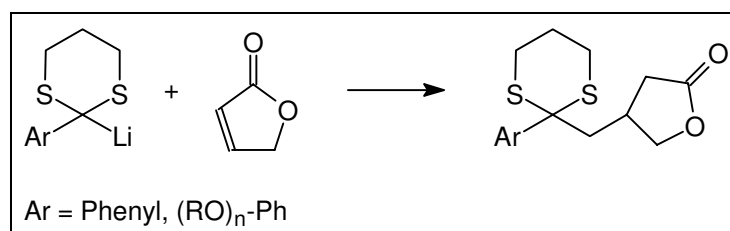


Abb. 86: 1,4-Addition aromatischer 2-Lithium-1,3-dithiane an But-2-enolide

<sup>108</sup> a) P.C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 7643; b) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis*, **1977**, 357

- 2) Addition von Aldehyden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester unter Thiazoliumsalzkatalyse<sup>109</sup>

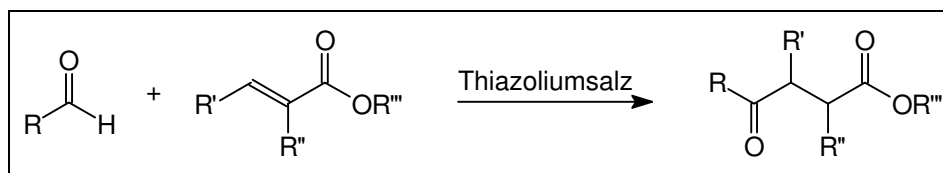


Abb. 87: 1,4-Addition umgepolter Aldehyde an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester durch Thiazoliumsalzkatalyse nach Stetter

Die Addition von aliphatischen Aldehyden an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester unter Thiazoliumsalzkatalyse führte besonders bei der Verwendung von Acrylsäureestern bisher nur zu sehr mäßigen Ausbeuten.

- 3) Addition von aliphatischen Nitroverbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester<sup>110</sup>

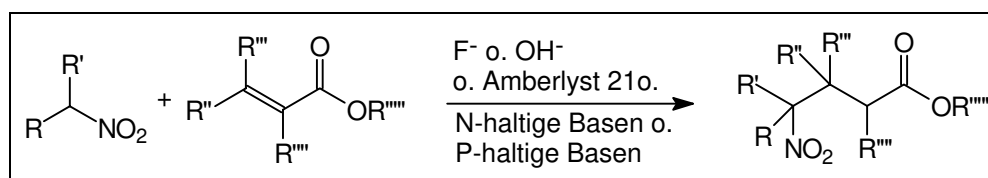


Abb. 88: 1,4-Addition organischer Nitroverbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester

Die Addition von Nitroverbindungen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureester stellt besonders beim Einsatz von Acrylsäureestern keine Schwierigkeit dar. Nicht unproblematisch ist jedoch die anvisierte Verwendung von primären Nitroverbindungen, da hier aufgrund der zwei aciden Protonen die Gefahr der doppelten Addition besteht.

Primäre Nitroverbindungen lassen sich aber gut aus den entsprechenden Alkylhalogeniden darstellen.<sup>111</sup> Ebenso gibt es viele Methoden, aus primären und sekundären Nitroverbindungen die entsprechenden Carbonylverbindungen zu generieren.<sup>112</sup>

### I.8.3 Route C, eine zweite Synthesestrategie

Ein alternatives Konzept sah die schrittweise Anellierung des Sechs- und des Fünfringes zum Aufbau des carbocyclischen Grundgerüsts vor. Abb. 89 zeigt die retrosynthetische Analyse ausgehend vom tetracyclischen ungesättigten Keton **137**.

<sup>109</sup> a) H. Stetter, *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 695; b) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 2890

<sup>110</sup> für einen guten Überblick siehe: Houben-Weyl, *Methoden der Organische Chemie*, Bd. E16d, Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1992**, 198

<sup>111</sup> N. Kornblum, *Org. React.*, **1962**, 12, 101

<sup>112</sup> für einen guten Überblick siehe: Houben Weyl, *Methoden der Organische Chemie*, Bd. E14b, Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1990**, 857

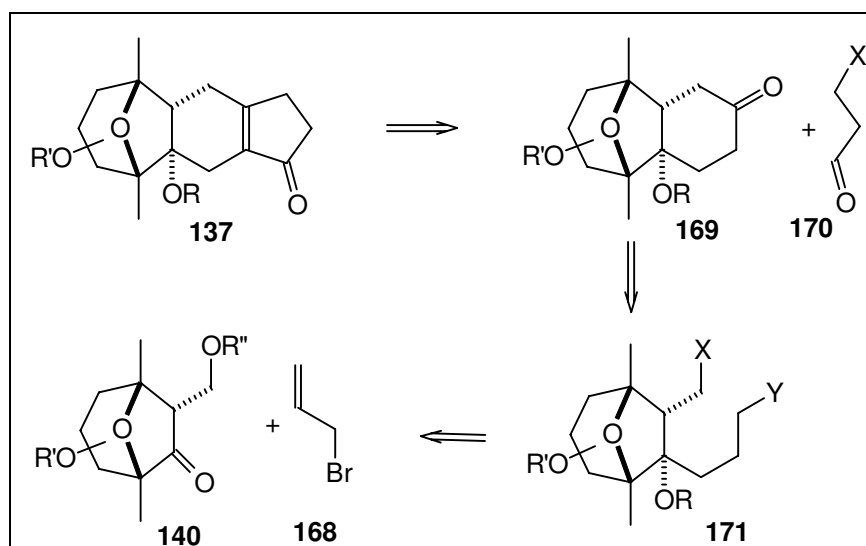


Abb. 89: Retrosynthetischer Ansatz zur schrittweisen Anellierung des Sechs- und Fünfrings an das oxabicyclische System

Eine gebräuchliche Methode zur Anellierung von Cyclopentenonen ist die Nazarov-Cyclisierung.<sup>113</sup> Die Reaktion bedarf jedoch der Säure- bzw. Lewis-Säure-Katalyse bei Temperaturen, die im allgemeinen deutlich über 0°C liegen. Schon deshalb kam ihre Anwendung hier nicht in Frage. Mit Hilfe einer sterisch stark gehinderten Base wurde jedoch eine regioselektive Aldolreaktion an C-10 eines tricyclischen Ketons **169** für möglich gehalten (Abb. 90). Eine Einführung von Brom oder Iod an C-12 einer Verbindung **172** würde eine radikalische Cyclisierung<sup>100,101</sup> unter Bildung einer Alkoholfunktion an C-11 möglich machen. Eine katalytische Ringschlußmetathese<sup>114</sup> nach vorheriger Bildung eines tricyclischen Diens **174** würde sich hier jedoch als interessante Alternative anbieten.

<sup>113</sup> C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis*, **1983**, 430

<sup>114</sup> H. G. Schmalz, *Angw. Chem.*, **1995**, 107, 1981

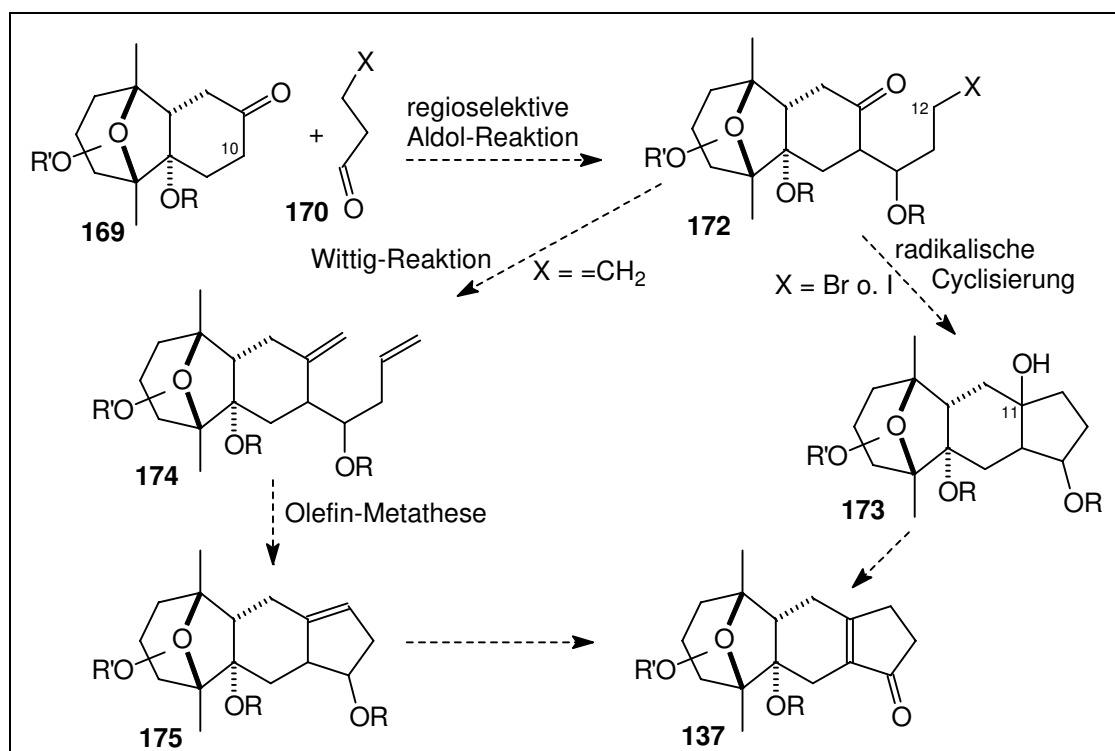


Abb. 90: Zwei Möglichkeiten zur Anellierung des Fünfrings

Für die Cyclisierung zum Sechsring (Generierung des tricyclischen Ketons **169**) standen mehrere Möglichkeiten zur Wahl (Abb. 91). Hier kamen im Prinzip die gleichen Reaktionen in Frage, die auch in der Route B des ersten retrosynthetischen Ansatzes zur Bindungsbildung zwischen C-8 und C-11 vorgesehen waren. Insofern handelte es sich bei den Verbindungen des Typs **171** (Abb. 89) gleichzeitig um Modellsysteme für die Darstellung eines tetracyclischen Ketons **137** aus einem bicyclischen 1,3-Cyclopentandion **147** (Abb. 79).

Für die Generierung eines tricyclischen Ketons **169** wurde die Samariumdiodid-<sup>100</sup> bzw. die Tributylzinnhydrid-<sup>101</sup>induzierte Additionsreaktion eines Alkylhalogenids oder Alkylsulfonsäureesters an eine Carbonylgruppe favorisiert. Diese Route würde die richtige Funktionalisierung des Sechsrings an C-11 mit sich bringen. Zu der Verwendung von Samariumdiodid ist einschränkend zu sagen, daß die Addition von Alkylhalogeniden oder Sulfonsäureestern allgemein nur bei Ketonen als Kupplungspartner problemlos funktioniert. Die intermolekulare Addition an Aldehyd macht in sofern Schwierigkeiten, als zwischen gebildetem sekundärem Samariumalkoxid und Aldehyd eine Meerwein-Ponndorf-Reaktion einsetzen kann. Dabei wird schon gebildeter Alkohol zum Keton oxidiert und noch nicht umgesetzter Aldehyd zum Alkohol reduziert. Durch den Einsatz von Cyclopentadienylsamarium (Cp<sub>2</sub>Sm) kann dieses Problem umgangen werden.<sup>115</sup>

Ebenso ins Auge gefaßt wurde eine intramolekulare Wittig-Reaktion,<sup>92</sup> wobei die Funktionalisierung an den beiden Zentren C-8 und C-11 theoretisch austauschbar ist. Die

<sup>115</sup> J. L. Namy, J. Collin, J. Zhang, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 81

Bildung der Carbonylfunktion an C-8 hat jedoch den Nachteil, daß aufgrund der stark basischen Reaktionsbedingungen bei der Wittig-Reaktion eine Epimerisierung an C-7 möglich ist. Eine anschließende regioselektive Hydroborierung-Oxidation an der Doppelbindung in Verbindung **180** sollte auch in diesem Fall die richtige Funktionalisierung des Sechsrings ermöglichen.

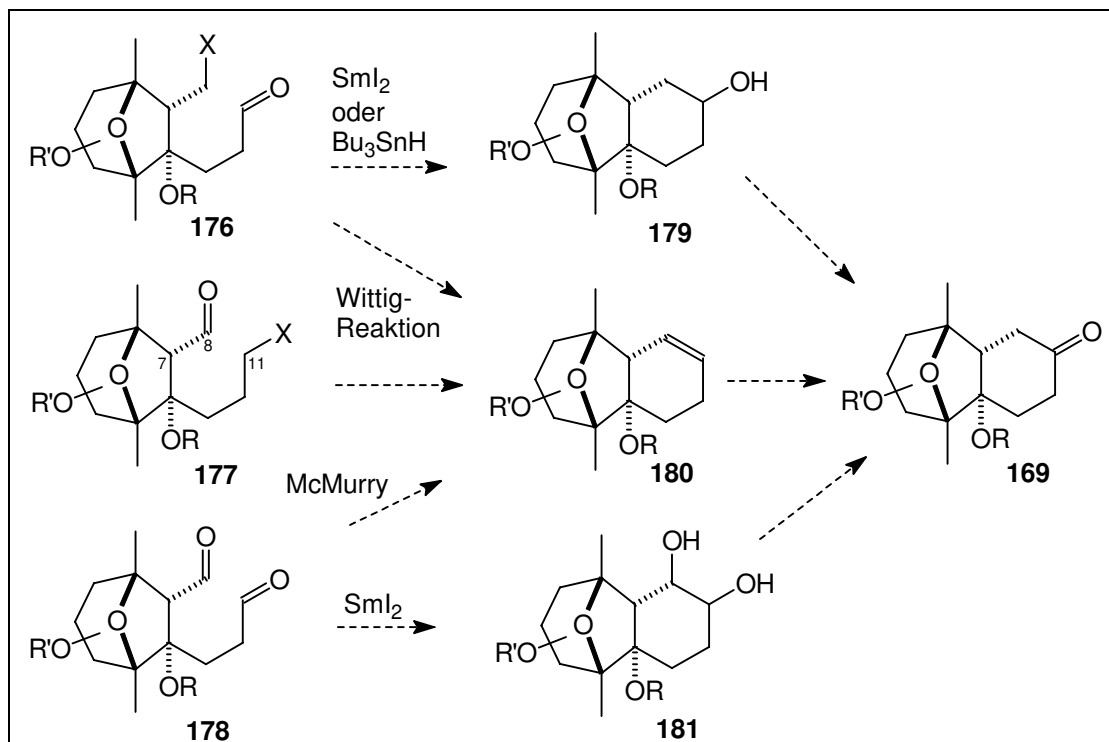


Abb. 91: Mögliche Ringschlußreaktionen zur Anellierung des Sechsrings

Das gleiche Ergebnis wie die Wittig-Reaktion würde auch durch eine McMurry-Reaktion<sup>91</sup> erhalten werden (Abb. 91). Eine  $\text{SmI}_2$ -induzierte Kupplung<sup>100</sup> zweier Carbonylgruppen würde hingegen ein Diol **181** geben. Die zusätzliche Sauerstofffunktionalität an C-7 müßte hier zu einem gegebenen Zeitpunkt reduktiv entfernt werden.

Die Einführung der  $\text{C}_3$ -Komponente an das oxabicyclisches System **140** (Abb. 89) sollte über eine Grignard-Reaktion erfolgen. Allylmagnesiumbromid **168** erschien aufgrund der chemischen Variabilität der Doppelbindung als geeignetes Reagenz.

#### I.8.4 Ein geeigneter oxabicyclischer Grundbaustein **140**

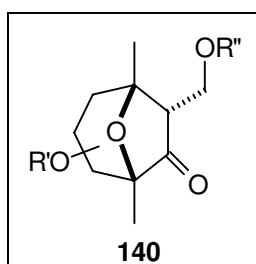


Abb. 92: Die allgemeine Formel für den oxabicyclischen Grundbaustein **140**

Abb. 92 zeigt noch einmal die allgemeine Formel für den oxabicyclischen Grundbaustein **140**, auf den alle retrosynthetischen Überlegungen zurückgeführt wurden. Ausgangspunkt war die Synthese des bicyclischen Ketomesylats **138** nach J. Reinecke (Abb. 93).<sup>20</sup>

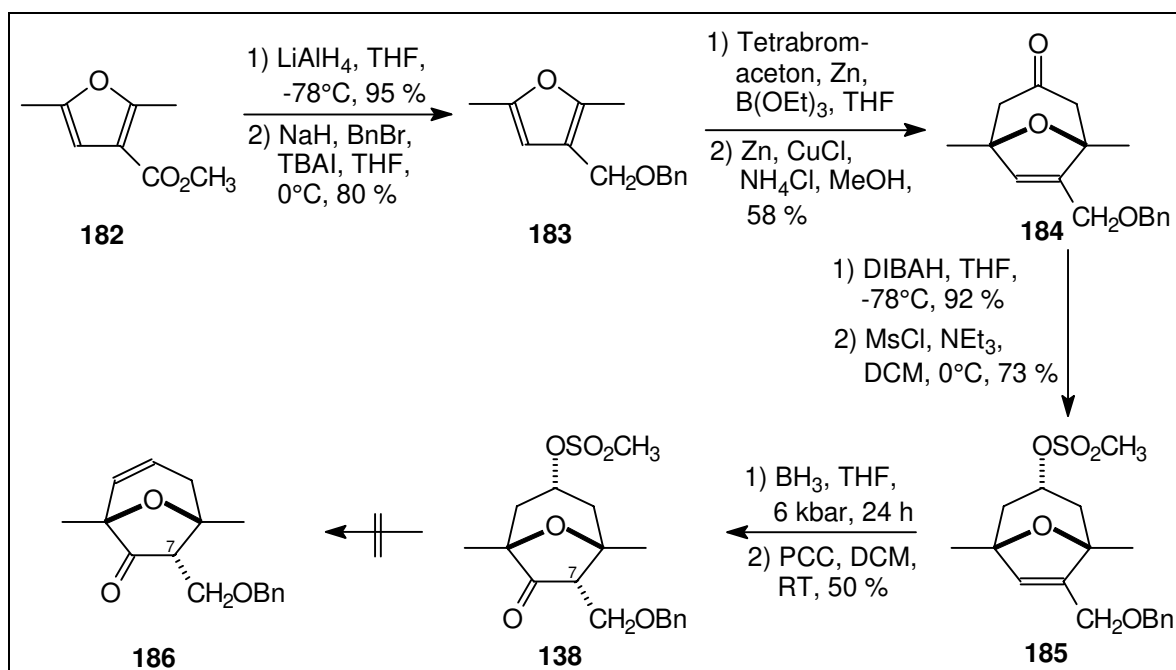


Abb. 93: Synthesesequenz zur Darstellung des bicyclischen Ketons **138** nach J. Reinecke

Das Ketomesylat **138** war aufgrund der empfindlichen Mesylatfunktion für die Umsetzungen, die sich nach den retrosynthetischen Überlegungen ergaben, nicht geeignet. Bedingt möglich wäre die Verwendung des ungesättigten Ketons **186** gewesen. Die direkte Darstellung aus dem Ketomesylat **138** ist aufgrund gleichzeitiger Eliminierung von Benzylalkohol unter Bildung einer exocyclischen Doppelbindung nicht möglich.<sup>20</sup> Der Grund ist der 1,3-Abstand zwischen Carbonylfunktion und der geschützten Alkoholfunktion an C-8. Dadurch steht das acideste Proton in  $\alpha$ -Stellung zur Benzyloxygruppe. Eine Acetalisierung der Carbonylfunktion (Abb. 94) unter neutralen Bedingungen<sup>116,117</sup> sollte das Problem aber umgehen. Die Eliminierung an C-3 sollte anschließend die beiden ungesättigten Acetale **188** und **189** generieren. Aufgrund des elektronenziehenden  $\sigma$ -Effekts durch die Acetalgruppe ist eine bevorzugte Bildung von Verbindung **188** zu erwarten, wenn auch nicht so deutlich wie bei Darstellung von Verbindung **14** (Kapitel I.3.1, Abb. 12 u. 13). Die Entschützung der Carbonylfunktion sollte dann das ungesättigte Keton **186** ergeben.

<sup>116</sup> W. Kantlehner, H. D. Gutbrod, P. Gross, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 690

<sup>117</sup> Da durch die Synthese von Verbindung **138** durch Oxidation mit PCC (Abb. 93) schon eine gewisse Säurebeständigkeit der Mesylatgruppe unter Beweis gestellt wurde, müssen säurekatalysierte Reaktionen nicht völlig ausgeschlossen werden

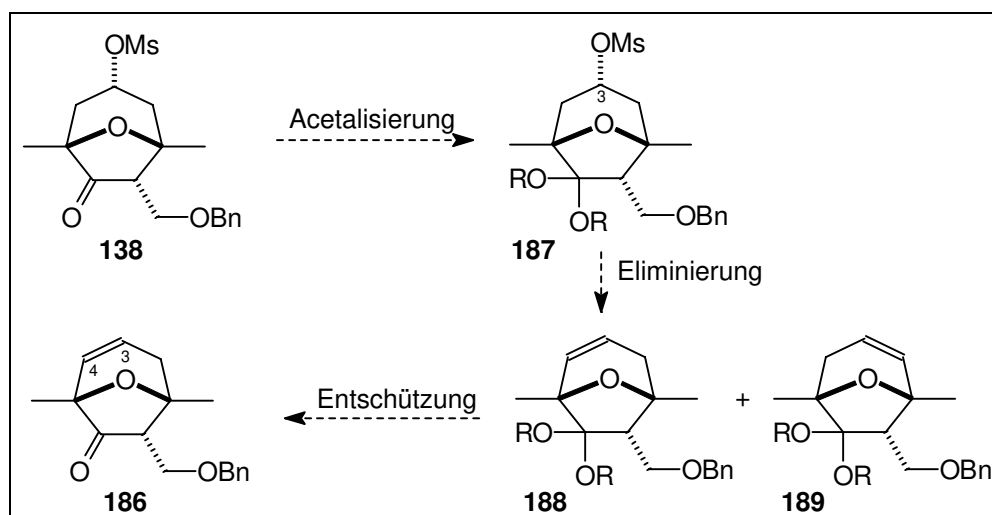


Abb. 94: Mögliche Sequenz zur Darstellung des ungesättigten bicyclischen Ketons 186

Die Doppelbindung wäre jedoch nicht mit allen anvisierten Transformationen kompatibel gewesen, so daß die weiteren Schritte zur Etablierung der axialen OH-Funktion an C-4 in jedes Synthesekonzept sorgsam hätten eingepaßt werden müssen. Dies hätte unnötige Komplikationen für die Studien zum Aufbau des tetracyclischen Systems bedeutet.

Einfacher war es deshalb, die Alkoholfunktion an C-3 mit einer stabilen Schutzgruppe<sup>118</sup> zu versehen. Diese mußte sich neben den allgemeinen Kriterien der leichten Etablierbarkeit und der selektiven Methoden zur Abspaltung durch eine hohe Stabilität gegenüber Basen und mäßige bis gute Stabilität gegenüber Säuren (nicht schlechter als die der zu bildenden tertiären Alkoholfunktion an C-6) auszeichnen.

Von einer Verwendung der Alkyl- und Alkoxymethylether als Schutzgruppen wurde aufgrund der stark sauren Abspaltungsbedingungen abgesehen. Alkylthiomethylether sind zwar sehr selektiv zu entfernen ( $\text{HgCl}_2$ ), dafür aber nicht ganz einfach einzuführen, in Gegenwart einiger organischer Basen nur bedingt stabil und wirken als Katalysatorgifte bei Hydrierungen.

Die größeren Trialkylsilylether sind zwar gegenüber Säuren empfindlich, erfüllen aber alle Anforderungen, die durch die obigen Kriterien gestellt wurden. Mit der Wahl des Triisopropylsilylethers sollte für den vorliegenden Fall das Optimum zwischen Stabilität und leichter Darstellung gewählt sein.

Als noch stabilere, ebenso leicht einzuführende und selektiv abspaltbare Schutzgruppe hat sich die Benzylgruppe erwiesen. Allerdings ist sie schon als Schutzgruppe an der C-8-Position vorgesehen. Eine Unterscheidung der beiden Gruppen könnte jedoch möglich sein, da es sich an C-8 um einen primären und an C-3 um einen sekundären Alkohol handelt. Für die ersten Versuche schien sie deshalb sehr gut geeignet zu sein.

<sup>118</sup> zu Fragen der Schutzgruppenchemie siehe: T. W. Green, P. W. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Ausgabe, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991



## I.8.5 Ergebnisse und Diskussion

### I.8.5.1 Überprüfung der Synthesestrategien A.1, B.1 und B.2 anhand von Modellverbindungen

#### I.8.5.1.1 Versuche zur Öffnung von Epoxiden

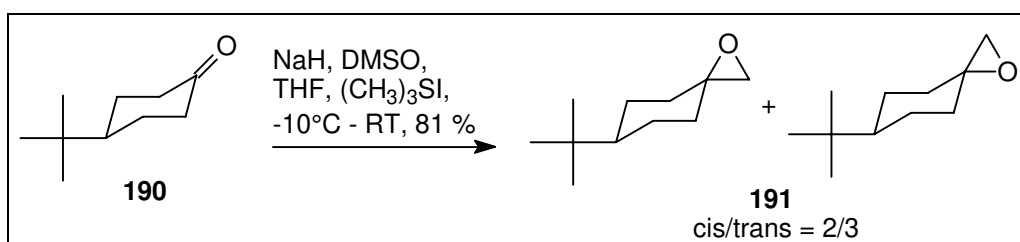


Abb. 95: Darstellung von Modellepoxiden

Als Modells substanz für das Epoxid **145** (Abb. ) wurde Verbindung **191** gewählt, die nach einer Methode von Corey *et al.*<sup>98,119</sup> leicht aus *tert.*-Butylcyclohexanon hergestellt werden konnte. Dabei bildeten sich die *cis*- und *trans*-Verbindung bei einer Gesamtausbeute von 81 % in einem Verhältnis von 2/3.

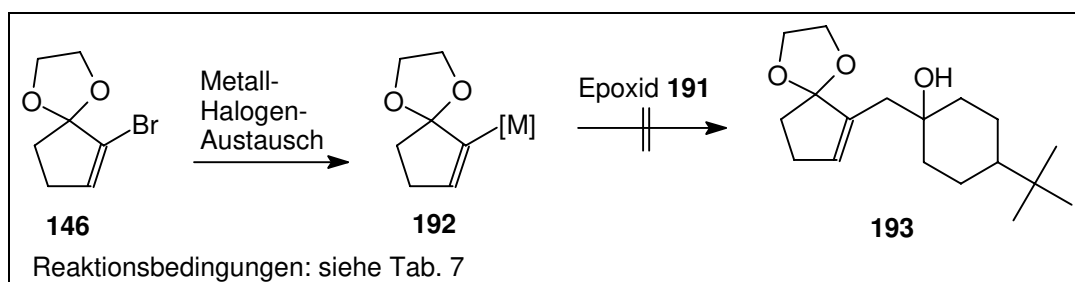


Abb. 96: Darstellung und Versuche zur Epoxidöffnung mit Vinylmetallverbindungen **192**

| Reaktionsbedingungen |  |
|----------------------|--|
| 1)                   | i) <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C ii) Epoxid, 0°C  |
| 2)                   | i) <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C ii) 2 eq BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, Epoxid, -78°C <sup>121</sup>                                  |
| 3)                   | i) <i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, -78°C ii) MgBr <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, RT iii) Epoxid, RT <sup>122</sup>                 |
| 4)                   | i) <i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, -78°C ii) MgBr <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, -78°C → RT iii) Epoxid, RT                        |
| 5)                   | i) <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C ii) 0.5 eq CuCN, -78°C iii) 1.6 eq BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 0.5 eq Epoxid, -78°C <sup>120</sup> |
| 6)                   | i) <i>n</i> -BuLi, THF, -78°C ii) 0.17 eq CuI, -78°C iii) Epoxid, -78°C → RT <sup>123</sup>  |

Tab. 7: Versuche zur Epoxidöffnung mit dem Vinylhalogenid **146**

<sup>119</sup> E. Borredon, M. Delmas, A. Gaset, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1877

<sup>120</sup> A. Brandes, Dissertation, Universität Hannover, **1994**

Die Darstellung des Vinylbromids erfolgte analog der Vorschrift von A. B. Smith III. *et al.*<sup>95</sup> Wie schon erwähnt, gelang die Umsetzung des Vinylbromids mit monomerem Formaldehyd nach vorhergehendem Metall-Halogen-Austausch (*n*-BuLi) in 67 % Ausbeute. Da der elektrophile Charakter von Epoxiden jedoch sehr viel geringer ist als von Formaldehyd, wurde erwartet, daß die Reaktion durch Wahl einer höheren Temperatur oder Zusatz einer Lewis-Säure beschleunigt werden mußte. Obwohl Epoxidöffnungen mit Metall-Vinylverbindungen durchaus bekannt sind,<sup>121,122,123</sup> führte keine der in Tab. 7 angegebenen Reaktionsbedingungen zu der Bildung eines Kupplungsprodukts.

Wie schon erwartet, führten basenkatalysierte Versuche zur Öffnung des Epoxids **191** mit 1,3-Cyclopentandion nur zur Bildung des *O*-Alkylierungsprodukts **194**.

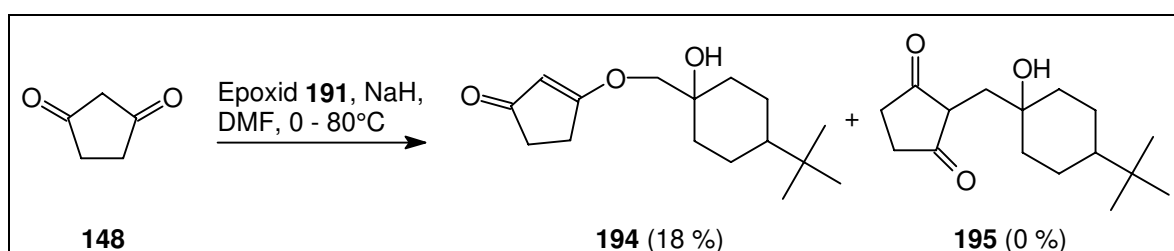


Abb. 97: Basische Epoxidöffnung mit 1,3-Cyclopentandion

#### I.8.5.1.2 Darstellung und Versuche zur Pinakolumlagerung von 2-(1-Alkylsulfonyloxyalkyl)-2-trimethylsilyloxycyclobutanonen zu 2-Alkyl-1,3-cyclopentandionen

Auch die Pinakolumlagerung von 2-(1-Alkylsulfonyloxyalkyl)-2-trimethylsilyloxycyclobutanonen zu 2-Alkyl-1,3-cyclopentandionen sollte zunächst an einem Modell getestet werden. Entscheidend für die Wahl der Modellverbindung war, daß sich im 1,3-Abstand von der Aldehydfunktion eine tertiäre geschützte Alkoholfunktion befinden mußte. Anstelle des bicyclischen Aldehyds **149** wurde deshalb der monocyclische Aldehyd **199** dargestellt. Abb. 98 zeigt den Syntheseweg.

<sup>121</sup> M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3693

<sup>122</sup> B. F. Fraser-Reid, L. Magdzinski, B. F. Molino, D. R. Mootoo, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4495

<sup>123</sup> a) T. M. Wilson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Isaac, A. Faller, S. F. Campbell, J. Bordner, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1757; b) E. Vedejs, W. H. Dent, III, D. M. Gapinski, C. K. McClure, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5437

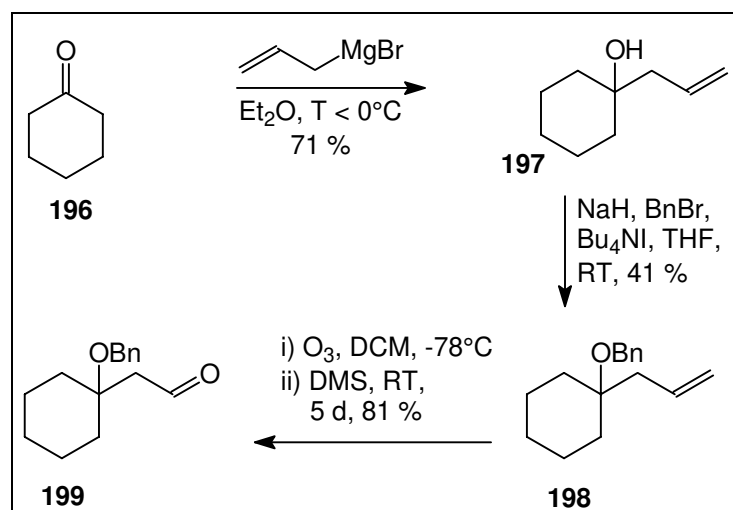


Abb. 98: Darstellung der Modellverbindung 199

Die Umsetzung des Aldehyds **199** mit 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobuten **150** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  ergab die beiden Cyclobutenon-Derivate **200** und **201** in guter Ausbeute. Der Versuch zur Bildung des Mesylates **202** unter Standardbedingungen<sup>124</sup> ergab jedoch nur das desilylierte Produkt **201**.

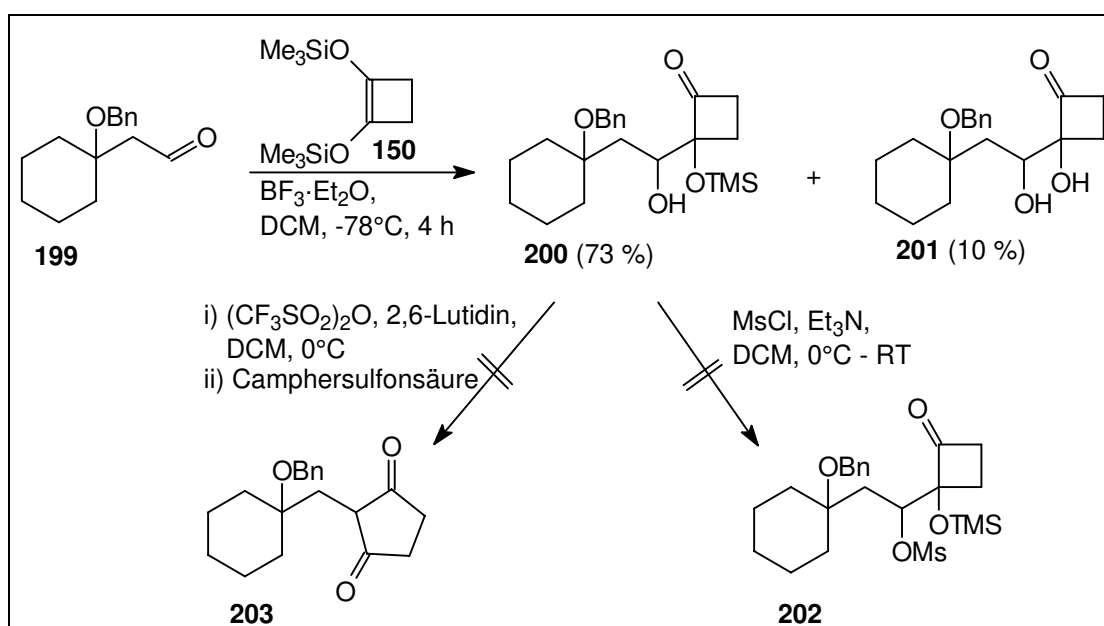


Abb. 99: Versuche zur Darstellung und Pinacol-Umlagerung von 2-(1-Alkylsulfonyloxyalkyl)-2-trimethylsilyloxycyclobutanonen zu 2-Alkyl-1,3-cyclopentandionen

Reaktiver als Mesylate und über das entsprechende Anhydrid leicht einzuführen, sind die Triflate.<sup>125</sup> Anstrengungen zur Isolierung dieser reaktiven Spezies wurden nicht unternommen. Statt dessen wurde versucht, das Triflat *in situ* zum 1,3-Cyclopentandion **203** umzulagern. Bei der Umsetzung des Cyclobutenons **200** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2,6-Lutidin in Methylenchlorid deuteten

<sup>124</sup> R. K. Crossland, K. L. Servis, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3195

<sup>125</sup> P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis*, 1982, 85

Reaktionskontrollen zwar auf die Bildung des Triflats hin, nach Zusatz von Camphersulfonsäure konnte jedoch kein Hinweis auf die Umlagerung zum gewünschten Produkt gefunden werden.

### I.8.5.2 Synthetische Studien zu den Routen B.3 und C

In den folgenden Kapiteln werden die Experimente zu den retrosynthetischen Konzepten B.3 und C beschrieben. Beide Routen verlaufen zunächst parallel. Aus Gründen der besseren Übersicht werden anschließend zunächst die Ergebnisse zu Strategie C besprochen und danach die Resultate zu Route B.3.

#### I.8.5.2.1 Darstellung des oxabicyclischen Dibenzylxyketons 205

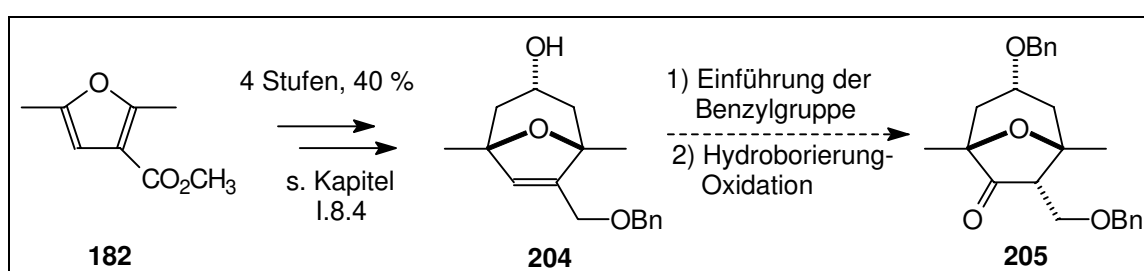


Abb. 100: Die Darstellung des oxatricyclischen Dibenzylxyketons 205 als erstes Syntheseziel

Aufgrund der retrosynthetischen Überlegungen in den Kapiteln I.8.1 bis I.8.4, war das erste Ziel die Darstellung des oxatricyclischen Dibenzylxyketons **205** analog zur Synthese des Ketomesylats **138**. Betrachtet man die bisherige Synthesesequenz (Kapitel 1.8.4, Abb. 93), so fallen zwei Dinge störend auf: zum einen die Hochdruckbedingungen zur Hydroborierung des ungesättigten Mesylats **185**, wodurch das „scale up“ der Umsetzung sehr begrenzt war, und zum anderen die Verwendung von 10 eq Pyridiniumchlorochromat zur Oxidation des Hydroborierungsprodukts. Um letzteres zu vermeiden, wurde beschlossen, die Oxidation des Borans auf traditionellem Wege zum Alkohol durchzuführen. Die Oxidation zum Keton sollte dann in einem separaten Schritt erfolgen. Zur Umgehung der Hochdruckbedingungen bot sich an, die Reaktion in einem „sealed tube“ unter Erhitzen durchzuführen.

Die Darstellung des Dibenzylethers **206** ausgehend vom bicyclischen Alkohol **204** konnte in einer Ausbeute von 74 % realisiert werden (Abb. 101).

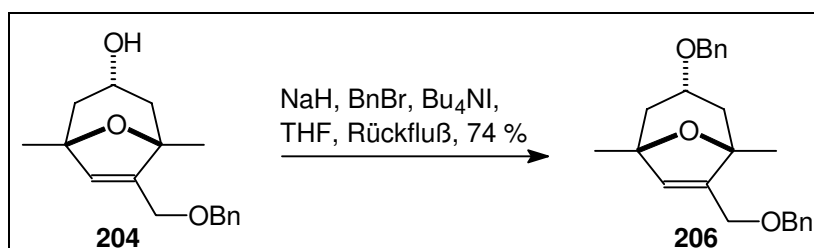


Abb. 101: Darstellung des Dibenzylethers 206

Die Reaktionsbedingungen, die zur Hydroborierung des Dibenzylethers **206** erprobt wurden, sind in Tab. 8 aufgeführt. Dabei stellte sich auch in diesem Fall heraus, daß die besten Ausbeuten mit der Hochdruckmethode zu erzielen waren.

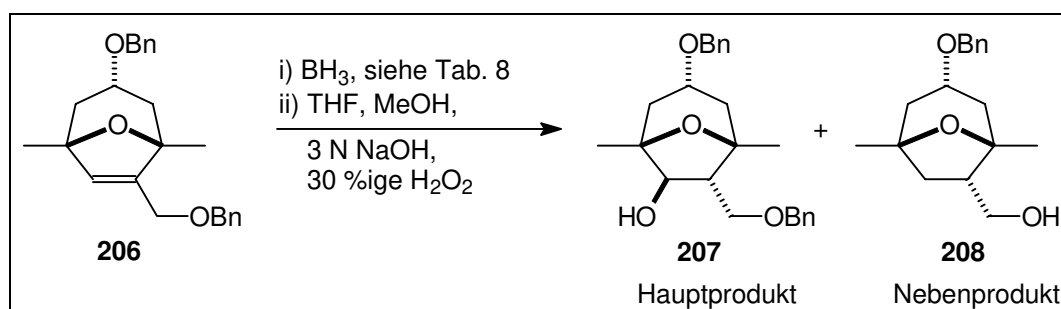


Abb. 102: Hydroborierung-Oxidation des bicyclischen Alkens **206** zum Alkohol **207**

|    | Reaktionsbedingungen  | molares Verhältnis<br>207/208 ( $^1\text{H-NMR}$ ) <sup>126</sup> | Ausbeute<br>207 [%] + 208 [%] |
|----|---|---|-------------------------------|
| 1) | $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , „sealed tube“, 1 d, 75 °C                      | 1.7/1   | 46 + 27                       |
| 2) | $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , „sealed tube“, 3 d, 50 - 70 °C               | 2.7/1   | 53 + 20                       |
| 3) | $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , „sealed tube“, 6 h RT → 2 h<br>45 °C → 16 h RT | 1.7/1   | 40 + 24                       |
| 4) | $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , 1 d, 6 kbar                                    | 2.3/1   | 70 + 30                       |

Tab. 8: Reaktionsbedingungen zur Darstellung des bicyclischen Alkohols **207**

Die Isolierung des gewünschten Alkohols in reiner Form gelang nicht. Stets war in einem molaren Anteil von ca. 27 bis 37 % ein über Kieselgel chromatographisch nicht abtrennbares Nebenprodukt vorhanden. Die Spektren und Gaschromatogramme ließen vermuten, daß es sich dabei um einen bicyclischen Alkohol mit einer geringeren Masse handelte. Die Analyse der Produkte aus der nachfolgenden PCC-Oxidation zeigte dann, daß es sich bei dem unbekanntem Produkt um Verbindung **208** drehen mußte. Sie entsteht vermutlich dadurch, daß sich das elektrophile Bor zu dem sterisch stärker gehindertem, aber elektronenreicheren C-7-Atom orientiert (Abb. 103).  $\beta$ -Hydrideliminierungen aus Boranen sind bekannt. Diese würde im vorliegenden Fall zum Enolether führen. Eine reduktive Spaltung würde den Alkohol **208** ergeben. Näher liegt allerdings die Vermutung, daß das Bor das Molekül unter Mitnahme des Benzyloxyrestes und Bildung des Alkens **210** verläßt. Die Hydroborierung der entstandenen Doppelbindung an ihrem Terminus und die sich anschließende oxidative Aufarbeitung würden dann zum beobachteten Produkt führen (Abb. 103).

<sup>126</sup> Die Ermittlung der molaren Verhältnisse basiert auf 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$ -Daten. Es wurden die Integrale der Methylgruppen an den Brückenköpfen ausgemessen und in Relation zueinander gesetzt.

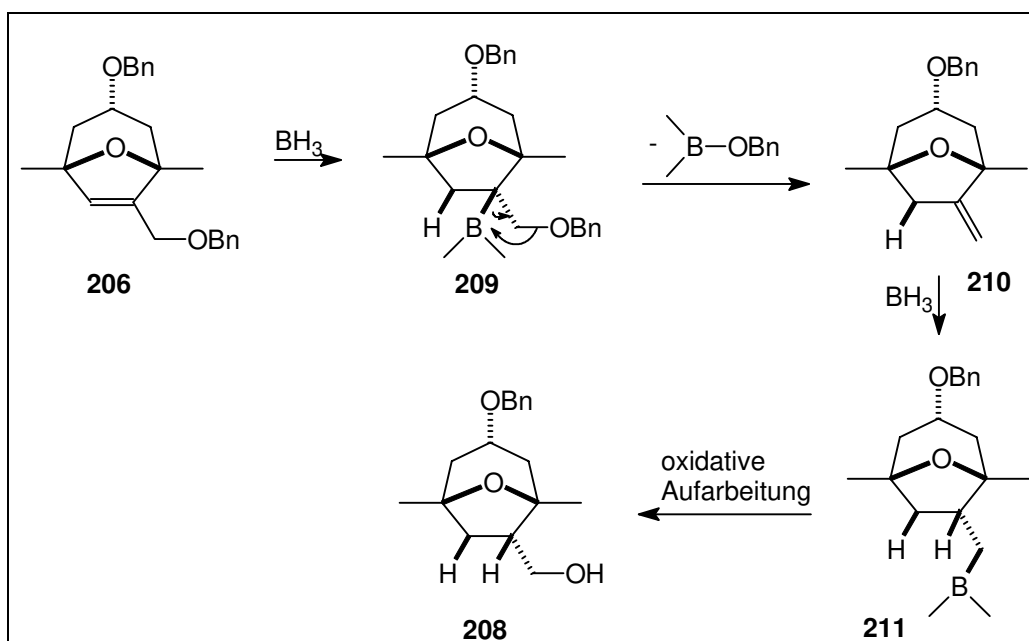


Abb. 103: Bildung des bicyclischen Alkohols **208** durch Hydroborierung-Oxidation des Alkens **210**

Die Oxidation des Alkoholgemisches ergab in 90 % Ausbeute (bezogen auf Verbindung **207**) das bicyclische Keton **212**. Daneben konnte auch der Aldehyd **213** isoliert werden (Abb. 104). Das erste Ziel, die Darstellung eines für die weiteren Synthesen geeigneten oxabicyclischen Bausteins, war damit erreicht.

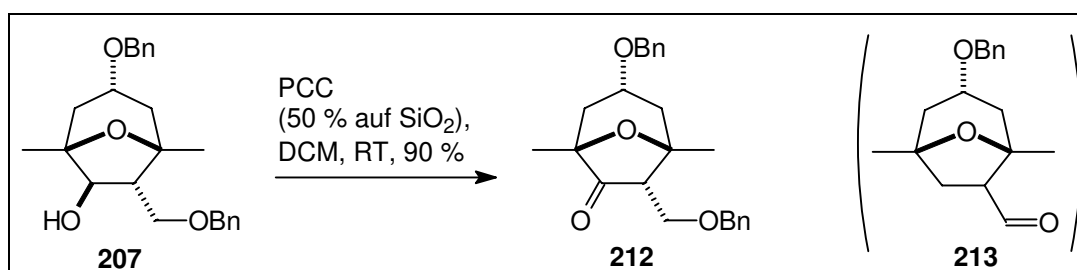


Abb. 104: Oxidation des bicyclischen Alkohols **207** mit Pyridiniumchlorochromat

### I.8.5.2.2 Einführung einer $\text{C}_3$ -Einheit und Versuche zur Differenzierung der beiden Benzylgruppen

Die Einführung der ersten  $\text{C}_3$ -Einheit gelang durch die Umsetzung des Ketons **212** mit Allylmagnesiumbromid (Abb. 105).<sup>52</sup> Dabei wurde ausschließlich das gewünschte Diastereomer **214** erhalten.

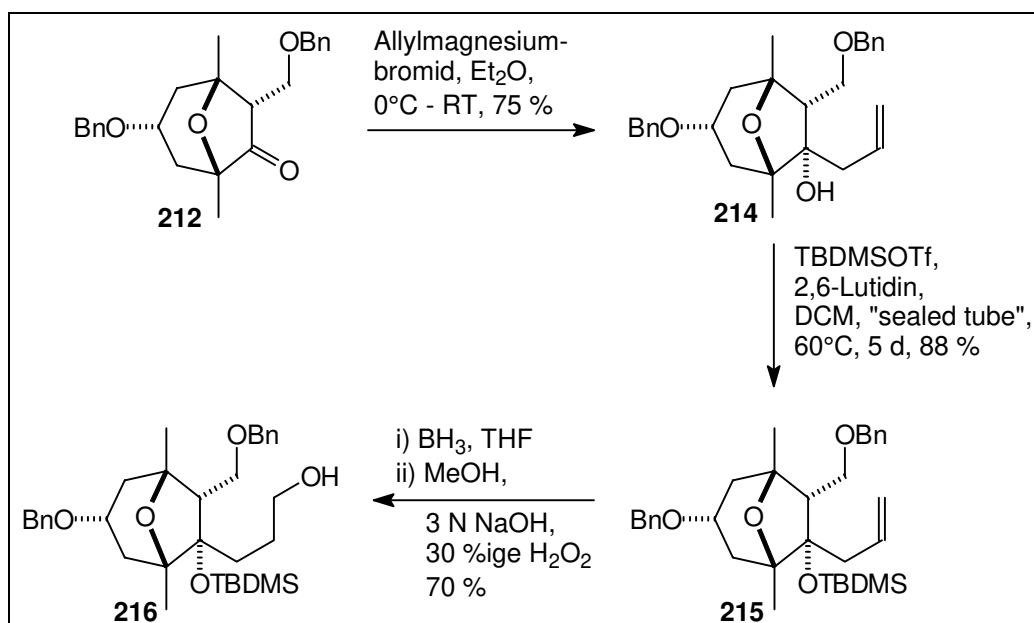


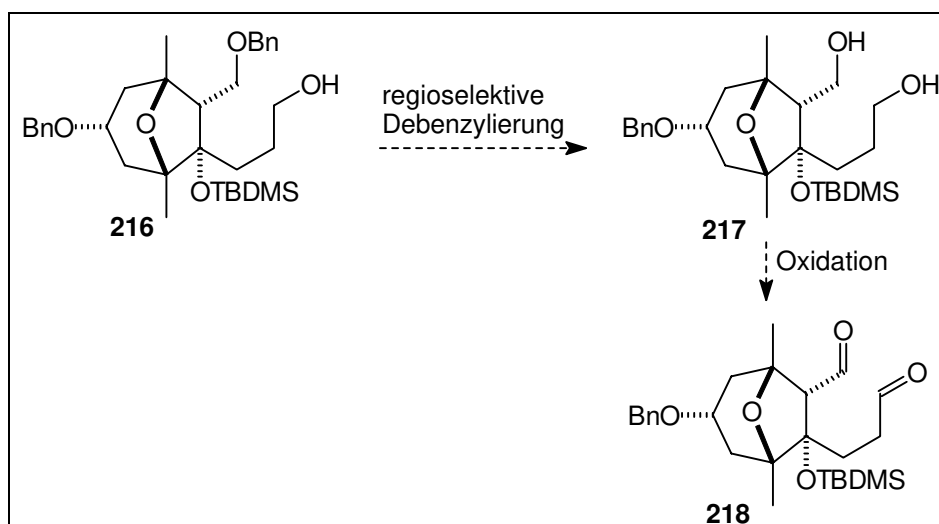
Abb. 105: Reaktionssequenz zur Darstellung des bicyclischen Alkohols **216**

Für den weiteren Verlauf der Reaktionssequenz war es nun erforderlich, auch die Alkoholfunktion an C-6 mit einer Schutzgruppe zu versehen. Durch die damit verbundene räumliche Abschottung sollte zudem die Säureempfindlichkeit des entstehenden Ethers drastisch gesenkt werden. Auch hier galten die in Kapitel I.8.4 aufgestellten Kriterien. Die Wahl fiel deshalb auf die TBDMS-Gruppe, da die Einführung der TIPS-Gruppe unter den sterischen Gegebenheiten für nicht mehr möglich gehalten wurde.

Bei der Umsetzung des tertiären Alkohols **214** mit TBDMS-Triflat und 2,6-Lutidin in DCM bei 0°C war nur eine minimale Produktbildung zu beobachten. Das gleiche galt auch für die Umsetzung mit TBDMS-Triflat, Imidazol und 4-DMAP in DMF bei 90°C. Wurde der Alkohol jedoch 5 d mit TBDMS-Triflat und 2,6-Lutidin in DCM in einem „sealed tube“ bei einer Temperatur von 60°C gerührt, konnte anschließend der TBDMS-Ether **215** in 88 % Ausbeute isoliert werden.<sup>127</sup>

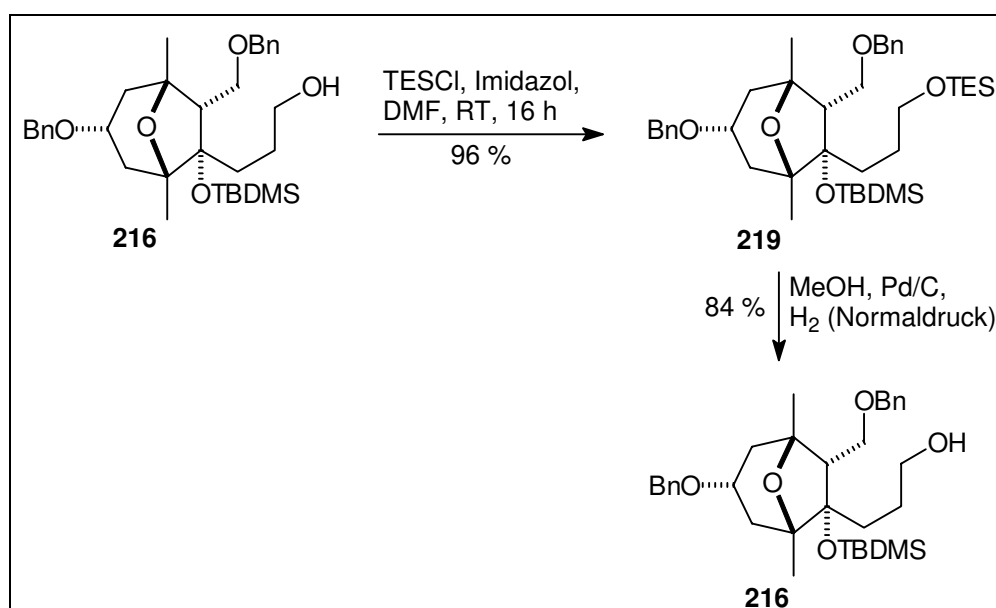
Entsprechend den allgemeinen Überlegungen in Kapitel I.8.2.2.3 und I.8.3 mußte die Doppelbindung in Verbindung **215** für einen intramolekularen Ringschluß oder die Addition einer zweiten C<sub>3</sub>-Einheit am Terminus C-11 funktionalisiert werden. Dies sollte wieder über eine Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung geschehen. Tatsächlich konnte unter Verwendung des Boran-THF-Komplexes als Hydroborierungsreagenz der terminale Alkohol **216** in einer Ausbeute von 70 % generiert werden.

<sup>127</sup> Es mag zur Diskussion gestellt sein, ob die Reaktionsführung in einem „sealed tube“ unbedingt notwendig gewesen ist, oder ob nicht eventuell auch alleiniges Erhitzen der Reaktion unter Rückfluß zum Erfolg geführt hätte. Von erheblichem praktischen Nutzen dieser Methode ist jedoch, daß bei dieser hochkonzentrierten Reaktion ein gänzlich Verflüchtigen des Lösungsmittels vermieden wurde.



**Abb. 106: Regioselektive Debenzylierung an C-8 und Oxidation zur Darstellung eines ersten Cyclisierungsvorläufers 218**

Mit der Synthese von Verbindung **216** schien jetzt der richtige Zeitpunkt gekommen zu sein, die selektive Abspaltung der Benzylschutzgruppe an C-8 zu testen. Das Diol **217** hätte danach zum Dialdehyd **218** als einem potentiellen Cyclisierungsvorläufer zur Generierung des Sechsrings umgesetzt werden können. Aus praktischen Erwägungen sollte als Testsystem für die Debenzylierung zunächst ein auch an C-11 geschützter Alkohol dienen.



**Abb. 107: Darstellung und Debenzylierungsversuch am bicyclischen Polyether 219**

Als Schutzgruppe wurde als erstes die Triethylsilylgruppe vorgesehen. Ihre Einführung gelang durch Umsatz des Alkohols **216** mit Triethylsilylchlorid und Imidazol in DMF mit 96 % Ausbeute. Unter den Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse erwies sich der Triethylsilylether **219** jedoch als nicht stabil. In 84 % Ausbeute wurde der Alkohol **216** zurückgewonnen.



Keine Schwierigkeiten in dieser Hinsicht machte der Triisopropylsilylether **220**. Seine Darstellung gelang in 84 % Ausbeute mit TIPS-Triflat und 2,6-Lutidin in DCM bei 0°C. Die anschließende Hydrogenolyse mit Pd/C als Katalysator und THF als Lösungsmittel ergab überraschenderweise eine bevorzugte Debenzylierung an C-3 statt an C-8. Das bicyclische Diol **222** wurde dabei in 40 % und der Alkohol **221**<sup>128</sup> in 45 % Ausbeute isoliert.

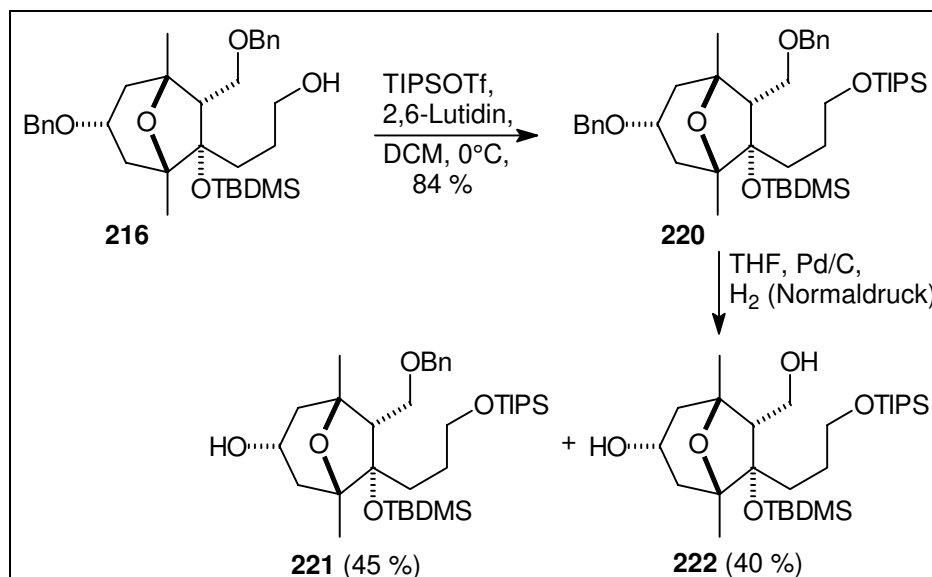


Abb. 108: Darstellung und Debenzylierung am bicyclischen Polyether **220**

### I.8.5.2.3 Fazit

Ausgehend vom Alkohol **204** gelang in guter Ausbeute (drei Stufen, 47 %) die Darstellung eines oxabicyclischen Ketons **212**, mit dem die ersten Versuche zum Aufbau des Sechs- und des Fünfrings durchgeführt werden konnten. Die Addition einer C<sub>3</sub>-Einheit an C-6 führte zur diastereoselektiven Darstellung eines 6,7-*trans*-dialkylierten Oxabicyclo[3.2.1]-octans. Die relative Stereochemie an den Kohlenstoffzentren C-1, C-5, C-6 und C-7 entspricht den konfigurativen Gegebenheiten im Dictyoxetan. Die beiden Alkylgruppen sind so funktionalisiert, daß die Generierung des anellierten Sechsrings möglich ist.

Der Versuch der regioselektiven Debenzylierung an dem Polyether **220** führte unter den gewählten Reaktionsbedingungen zu einem Gemisch aus Monoalkohol **221** und Diol **222**. Durch deutlich kürzere bzw. längere Reaktionszeiten sollte eine selektive Darstellung einer der beiden Verbindungen möglich sein. Aufgrund der bevorzugten Entschützung an der C-3-Position erschien jedoch ein Wechsel im Schutzgruppenkonzept als die bessere Option.

<sup>128</sup> Die spektroskopische Lokalisierung der Benzylgruppe gelang aufgrund des Tieffeld-Shifts, den eine Benzyloxygruppe im Vergleich zu einer freien OH-Funktion auf das direkt daran gebundene Kohlenstoffatom im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bewirkt.

Außer der in den nächsten Kapiteln verfolgten Strategie, wurde auch ein Austausch der Benzylgruppe an C-8 gegen eine *p*-Methoxybenzylgruppe in Erwägung gezogen. Diese läßt sich mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon (DDQ) selektiv in Gegenwart sowohl eines Benzyl- als auch eines TBDMS-Ethers abspalten. Als problematisch wurde jedoch der Zeitpunkt für ihre Einführung angesehen, da Zweifel darüber bestanden, ob sie unter den reduktiven Bedingungen der Debromierung nach der [4+3]-Cycloaddition stabil sein würde.

#### I.8.5.2.4 Darstellung eines bicyclischen 3-Triisopropylsilyloxy-8-benzyloxyketons

Als Alternative für die Benzylschutzgruppe an C-3 war in Kapitel I.8.4 die Triisopropylsilylgruppe diskutiert worden. Die Umsetzung des bicyclischen Alkohols **204** mit Triisopropylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in DCM ergab quantitativ den Triisopropylsilylether **223**.

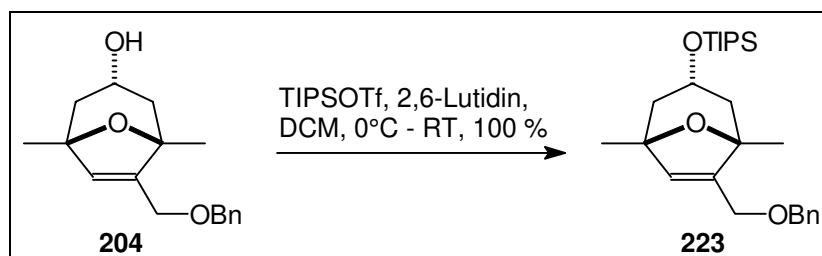


Abb. 109: Darstellung des bicyclischen Triisopropylsilylethers **223**

Die Hydroborierung führte auch beim ungesättigten Dibenzylether **206** (Kapitel I.8.5.2.1) nur unter Hochdruckbedingungen zu einer guten Ausbeute. Deshalb wurden an dieser Stelle noch einmal eine Reihe von Versuchen unternommen, um die Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung zum bicyclischen Alkohol **224** unter weniger drastischen Bedingungen in den Griff zu bekommen. Die Versuche sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

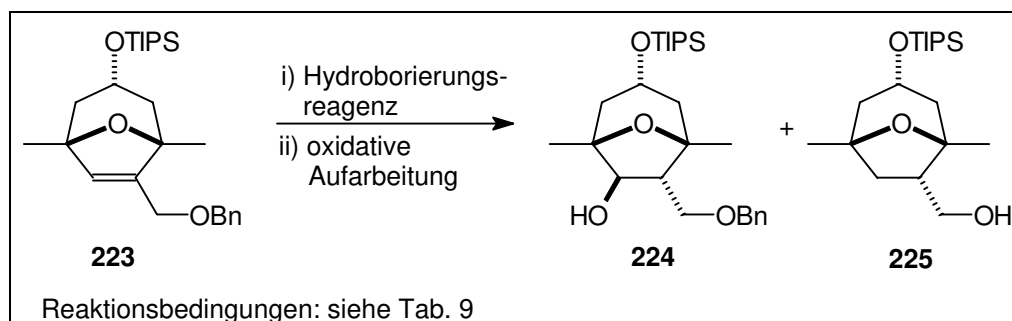


Abb. 110: Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung zur Darstellung des bicyclischen Alkohols **224**

|                   | <b>Reaktionsbedingungen</b>  | <b>molares Verhältnis<br/>224/225 (<sup>1</sup>H-NMR)<sup>129</sup></b> | <b>Ausbeuten 224 [%]<br/>+ 225 [%]<sup>130</sup></b> |
|-------------------|--|---|--|
| 1) <sup>131</sup> | 1.7 eq BH <sub>3</sub> ·THF, „sealed tube“, 16 h, ~65°C                            | 2/1   | 52 + 26  |
| 2) <sup>131</sup> | 1.7 eq BH <sub>3</sub> ·THF, 40 h, RT  | 1.7/1   | 35 + 20  |
| 3) <sup>131</sup> | 1.8 eq BH <sub>3</sub> ·THF, 6 kbar, 1 d, RT                                       | 2.7/1   | 71 + 26  |
| 4) <sup>132</sup> | 2.0 eq Catecholboran, 0.2 eq N,N-Dimethylacetamid, DCM, 3.5 h, RT                  | 4.0/1   | 44 + 11  |
| 5) <sup>132</sup> | 2.0 eq Catecholboran, 0.2 eq N,N-Dimethylacetamid, DCM, „sealed tube“, 3.5 h, 55°C | 3.4/1   | 72 + 21  |
| 6) <sup>132</sup> | 2.0 eq Catecholboran, 0.3 eq N,N-Dimethylacetamid, DCM, 22 h, RT                   | 3.8/1   | 72 + 19  |
| 7) <sup>132</sup> | 1.5 eq Catecholboran, 0.3 eq N,N-Dimethylacetamid, DCM, 24 h, RT                   | 4.3/1   | 48 + 11  |
| 8) <sup>132</sup> | 2.0 eq Catecholboran, 0.3 eq N,N-Dimethylacetamid, DCM, 6 h 50°C → 12 h, RT        | 4.0/1   | 68 + 17  |
| 9) <sup>132</sup> | 2.0 eq Catecholboran, 0.3 eq N,N-Dimethylacetamid, DCM, 48 h, RT                   | 3.5/1   | 78 + 22  |

**Tab. 9: Reaktionsbedingungen zur Hydroborierung des bicyclischen Alkens 223**

Bei den Versuchen 4 - 9 wurde eine neue katalytische Methode mit Catecholboran als Hydroborierungsreagens angewandt. Catecholboran ist im Vergleich zum Boran-THF-Komplex oder 9-BBN ein sehr viel weniger reaktives Reagenz gegenüber Olefinen. In den letzten zehn Jahren gab es jedoch intensive Bemühungen, die Reaktivität des Catecholborans durch den Zusatz einer Übergangsmetallverbindung zu erhöhen.<sup>133</sup> Das Interesse lag dabei besonders auf der enantioselektiven Darstellung des entstehenden Alkohols durch Verwendung optisch aktiver Liganden am Metallatom.

Garrett und Fu präsentierten nun ein Verfahren, bei dem durch Zusatz von katalytischen Mengen N,N-Dimethylacetamid die Hydroborierung von di-, tri- und tetrasubstituierten Olefinen mit Catecholboran bei RT innerhalb weniger Stunden in guten bis sehr guten

<sup>129</sup> Die Ermittlung der molaren Verhältnisse basiert überwiegend auf 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Daten. Es wurden die Integrale der Methylgruppen an den Brückenköpfen ausgemessen und in Relation zueinander gesetzt

<sup>130</sup> Bei unvollständigem Umsatz konnte in der Regel das Edukt wiedergewonnen werden.

<sup>131</sup> Aufarbeitung: MeOH, 3 N NaOH, 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 3,5 h, 55°C

<sup>132</sup> Aufarbeitung: THF, EtOH, 2 N NaOH, 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 4 h, RT

<sup>133</sup> a) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1179 und darin zitiert Literatur b) K. Burgess, A. A. van der Donk, M. J. Ohlmeyer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 613; c) D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6671; d) D. A. Evans, G. C. Fu, *ibid.*, 6679

Ausbeuten möglich ist.<sup>134</sup> Aber auch bei dieser Methode bildete sich stets ein Gemisch der beiden chromatographisch nicht trennbaren Verbindungen **224** und **225** (Abb. 110).

Die Versuche 4 - 9 zeigten, daß die Verwendung von Catecholboran aufgrund seines sterischen Anspruchs eine signifikante Verbesserung in der Selektivität der Reaktion hin zum gewünschten Produkt bewirkt.

Überraschend waren die Ergebnisse der drei Hydroborierungsversuche mit dem Boran-THF-Komplex. Die Reaktion mit den mildesten Bedingungen lieferte die schlechteste Selektivität. Als plausible Erklärung dafür bietet sich die Annahme eines dynamischen Gleichgewichts von Hydroborierung und  $\beta$ -Hydrideliminierung, d. h. zwischen dem sekundärem Boran **226**, dem Alken **223** und dem tertiärem Boran **227** an (Abb. 111). Die Umwandlung des tertiären Borans **227** in das terminale Alken **228** hingegen ist vermutlich irreversibel. Dadurch verschiebt sich das Produktverhältnis mit der Zeit immer mehr zum terminalen Hydroborierungsprodukt **229**, das wiederum mit dem terminalen Alken **228** in einem dynamischen Gleichgewicht steht. Je kürzer die Reaktionszeit, desto höher ist folglich der Anteil an dem kinetisch favorisierten Boran **226** bzw. dem Alkohol **224** (vgl. Versuch 1 und 2). Auch unter den Bedingungen von Versuch 3 haben wir eine recht lange Reaktionszeit vorliegen, trotzdem war hier der Anteil an dem sekundären Alkohol **224** am größten. Unter dem hohen Druck von 6 kbar sollte in diesem Fall die  $\beta$ -Hydrideliminierung als Rückreaktion und volumenexpansivem Schritt stark zurückgedrängt werden. Das bewirkt, daß eine Verschiebung des Gleichgewichts aus der initialen Produktverteilung zwischen sekundärem Boran **226** und tertiärem Boran **227** sehr viel langsamer vor sich geht.

---

<sup>134</sup> C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3224

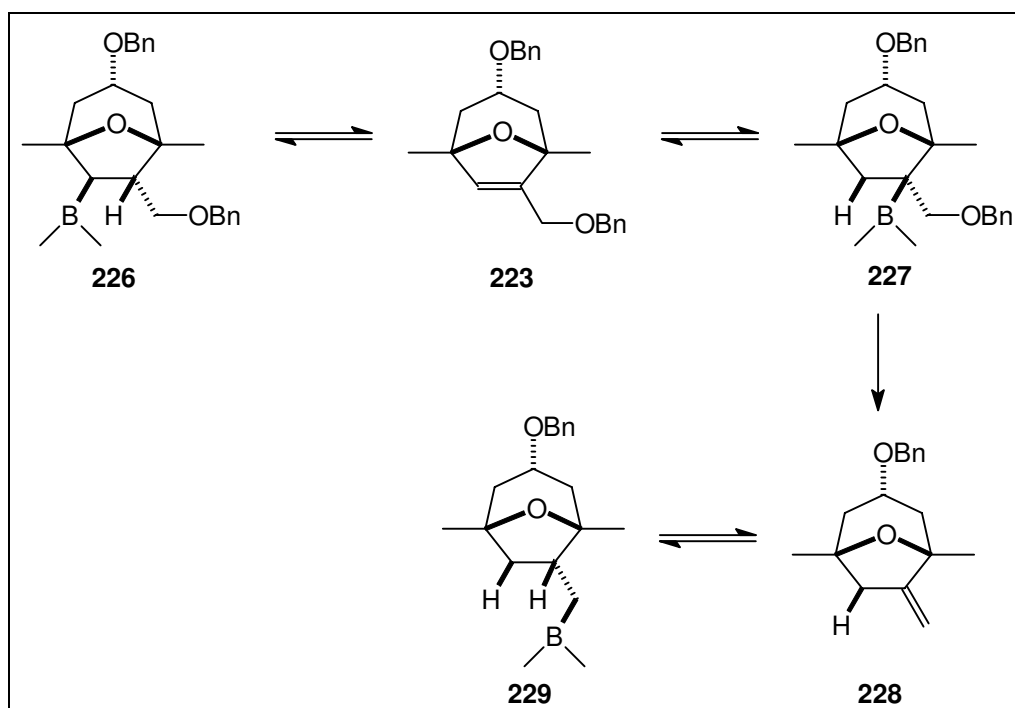


Abb. 111: Verschiebung der Produktverteilung bei der Hydroborierung des bicyclischen Alkens **223**

Bei der Betrachtung der Versuche mit Catecholboran fällt zunächst einmal auf, daß die Verringerung der Äquivalente an Hydroborierungsreagenz von 2 auf 1.5 eine deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkte. In diesem Zusammenhang sei auch auf den Verbrauch an Hydroborierungsreagenz hingewiesen, der durch die Abspaltung der Benzyloxygruppe eintritt (Boran **227** → Alken **228**, Abb. 111).

Insgesamt lagen die Produkt/Nebenprodukt-Verhältnisse alle in einem ähnlichen Rahmen. Die schlechtesten Resultate in dieser Beziehung zeigten Versuch 5 und 9 (Tab. 9). Bei Versuch 5 sollte dies eine Folge der drastischeren Reaktionsbedingungen sein, wodurch eine erhöhte Bildung des kinetisch ungünstigeren Borans **227** von Beginn an zu erwarten war. Bei Versuch 9 wurde die Reaktionszeit im Vergleich zu Versuch 6 auf das Doppelte verlängert. Dadurch nahm auch hier der relative Anteil an Alkohol **225** zu. Dennoch konnte unter den Bedingungen von Versuch 9 die beste Ausbeute erzielt werden.

Auch die Oxidation zum bicyclischen Keton **230** wurde in mehreren Varianten durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß sowohl PCC-<sup>135</sup>, Swern-<sup>136</sup> und TPAP-Oxidation<sup>137</sup> gute Ausbeuten von 80 - 86 % liefern. Keton **230** und Aldehyd **231** konnten aber auch auf dieser Stufe nicht getrennt werden.<sup>138</sup>

<sup>135</sup> E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647

<sup>136</sup> K. Shishido, K. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5704

<sup>137</sup> W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc.*, **1987**, 1625

<sup>138</sup> Eine prozentuale Bestimmung der beiden Komponenten, die nur über <sup>1</sup>H-NMR erfolgen konnte, wurde nicht in allen Fällen durchgeführt. Anhand von exemplarischen Beispielen wurde aber festgestellt, daß die molaren Anteile in etwa denen der beiden Komponenten im Eduktgemisch entsprachen.

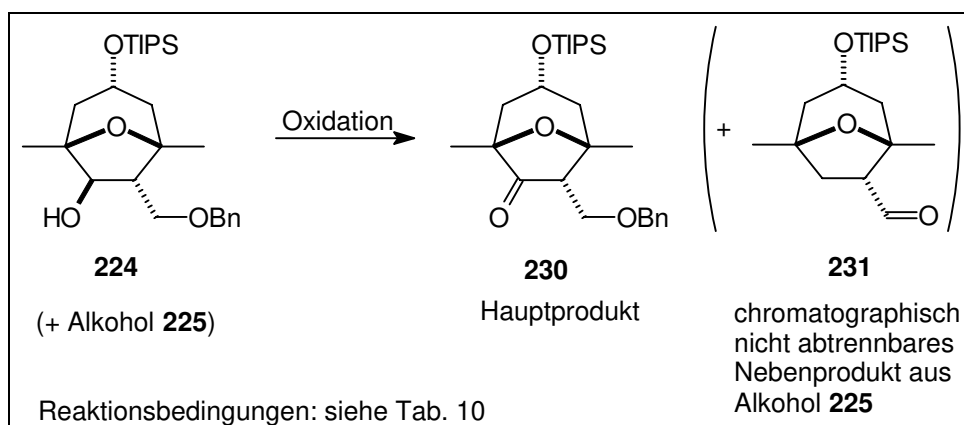


Abb. 112: Oxidation des bicyclischen Alkohols **224** zum bicyclischen Keton **230**

|    | Reaktionsbedingungen  | Ausbeute    |
|----|---|-------------|
| 1) | AcHN-TEMPO, <i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O, DCM, RT <sup>139</sup>               | kein Umsatz |
| 2) | PCC, NaOAc, DCM, RT <sup>140</sup>  | kein Umsatz |
| 3) | Pyridin·SO <sub>3</sub> -Komplex, DMSO, Et <sub>3</sub> N, DCM, RT <sup>141</sup> | kein Umsatz |
| 4) | CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , Aceton, RT <sup>142</sup>     | 62 %        |
| 5) | PCC, DCM, 0°C <sup>135</sup>  | 80 %        |
| 6) | TPAP (cat.), NMO, DCM, 4 Å MS, RT <sup>137</sup>                                  | 80 %        |
| 7) | (COCl) <sub>2</sub> , DMSO, Et <sub>3</sub> N, DCM, -78°C - RT <sup>136</sup>     | 86 %        |

Tab. 10: Reaktionsbedingungen zur Oxidation des bicyclischen Alkohols **224**

### I.8.5.2.5 Einführung und Funktionalisierung der C<sub>3</sub>-Komponente

Zur Einführung der C<sub>3</sub>-Komponente wurde an dieser Stelle wieder eine Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid<sup>52</sup> durchgeführt. Die Reaktion ergab den gewünschten Homoallylalkohol **232** in einer Ausbeute von 63 % über drei Stufen ausgehend vom bicyclischen Alken **223**. Daneben konnte auch der Homoallylalkohol **233** isoliert und charakterisiert werden.

<sup>139</sup> Z. Ma, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6110

<sup>140</sup> A. P. Kozikowski, T. R. Nieduzak, T. Konoike, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5167

<sup>141</sup> Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1252

<sup>142</sup> C. Djerassi, P. A. Hart, E. J. Warawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 78

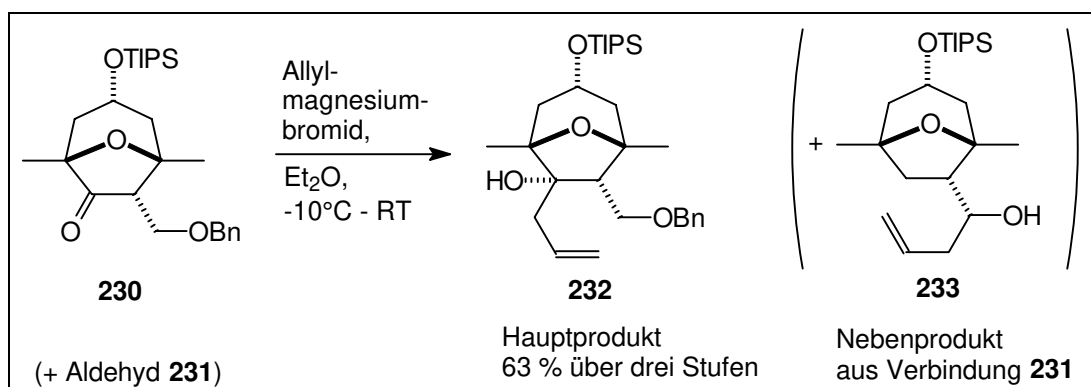


Abb. 113: Grignard-Reaktion zur Darstellung des bicyclischen Homoallylalkohols **232**

Die Schützung des tertiären Alkohols war schon im Vorfeld als mögliche Schwierigkeit erkannt worden, da die Triisopropylsilyloxygruppe an C-3 einen erheblichen Raumbedarf erfordert. Tatsächlich war es nicht möglich, die TBDMS-Gruppe unter den Bedingungen wie bei Verbindung **214** (*tert.*-Butyldimethylsilyltriflat, 2,6-Lutidin, DCM, 5 d, 70 - 75°C, „sealed tube“) an der C-6-Position einzuführen.

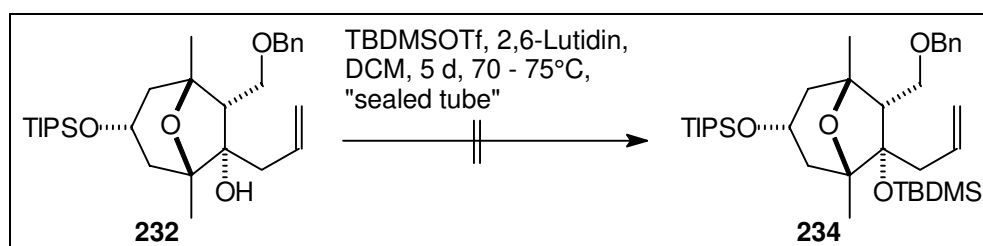


Abb. 114: Versuch zur Einführung der *tert.*-Butyldimethylsilylgruppe an C-6

Die Abspaltung der Schutzgruppe an C-6 sollte nach dem zugrundeliegenden Synthesekonzept eine der letzten Operationen bei der Darstellung des Dictyoxetans sein. Für die nachfolgenden Untersuchungen zum Aufbau des carbocyclischen Grundgerüsts war es deshalb nur wichtig, daß die Schutzgruppe an C-6 unter den gleichen Bedingungen stabil sein sollte, wie alle anderen bisher eingeführten Ethergruppen auch. Daher wurde an dieser Stelle auf den Methylether als Schutzgruppe für die Alkoholfunktion an C-6 zurückgegriffen.

Die Darstellung des Methylethers **235** gelang in 97 % Ausbeute. Durch die Hydroborierung der Doppelbindung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung wurden 88 % des gewünschten bicyclischen Alkohols **236** erhalten.

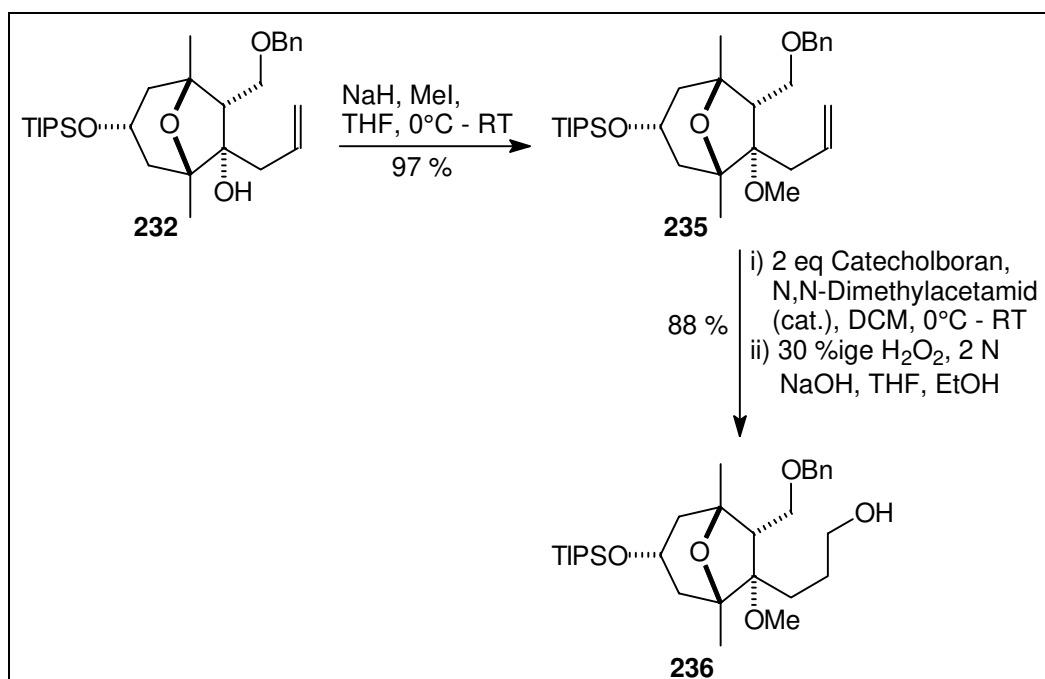


Abb. 115: Darstellung des bicyclischen Alkohols 236

#### I.8.5.2.6 Versuche zur Substitution der Alkoholfunktion an C-8

Entsprechend den Ausführungen in Kapitel I.8.3 (Abb. 91) sollte nun versucht werden, an C-11 eine Carbonylfunktion und an C-8 eine gute Fluchtgruppe zu etablieren. Dabei wurde die Bildung des Iodids, Bromids, Phosphoniumylids oder eines Sulfonsäureesters anvisiert.

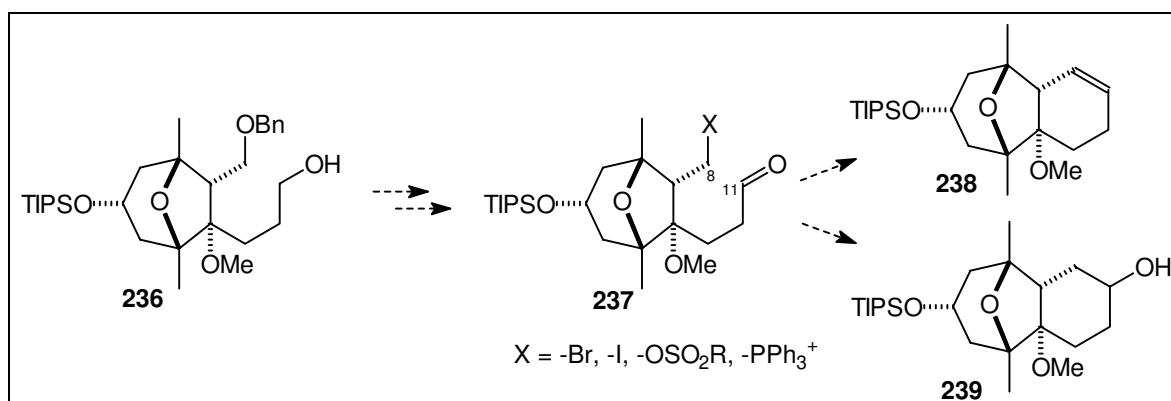


Abb. 116: Synthesestrategie

Die Etablierung eines Halogenids oder Sulfonsäureesters an C-8 in Gegenwart der Alkoholfunktion an C-11 hätte an dieser Position die Einführung einer weiteren Schutzgruppe notwendig gemacht. Deshalb wurde beschlossen, zuerst die Aldehydfunktion an C-11 einzuführen. Dadurch bestand die Gefahr, daß sich bei der anschließenden Freisetzung der Alkoholfunktion an C-8 das Lactol bilden könnte. Da es sich dabei aber um die Bildung eines Siebenringes gehandelt hätte, wurde diese Möglichkeit als ungünstig eingestuft.



Die Oxidation der Alkoholfunktion an C-11 ergab bei Verwendung des TEMPO-Reagenzes<sup>139</sup> eine Ausbeute von 70 % des bicyclischen Aldehyds **240** (Abb. 117). Auch die Verwendung von NMO mit katalytischen Mengen TPAP<sup>137</sup> führte zu einem ähnlichen Ergebnis (65 %).

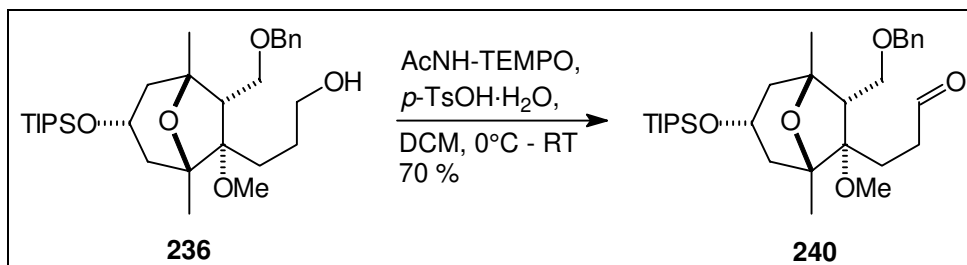


Abb. 117: Oxidation des bicyclischen Alkohols **236** mit dem AcNH-TEMPO-Reagenz

Eine interessante Beobachtung wurde bei der katalytischen Hydrogenolyse mit Pd/C zur Abspaltung der Benzylgruppe an C-8 gemacht (Abb. 118). Während bei einer Konzentration des Benzylethers **240** von 0.016 mol/l in Methanol 88 % des gewünschten Hydroxyaldehyds **241** erhalten wurden, ergab eine etwa zehnfache Konzentration des Edukts 71 % des Hydroxyacetals **242** und nur 15 % Hydroxyaldehyd. Entscheidend für die Bildung des Acetals **242** wird die nicht näher definierte Konzentration des Pd/C gewesen sein. Bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel kam es neben der Debenzylierung auch zu einer Reduktion der Aldehydfunktion an C-11.

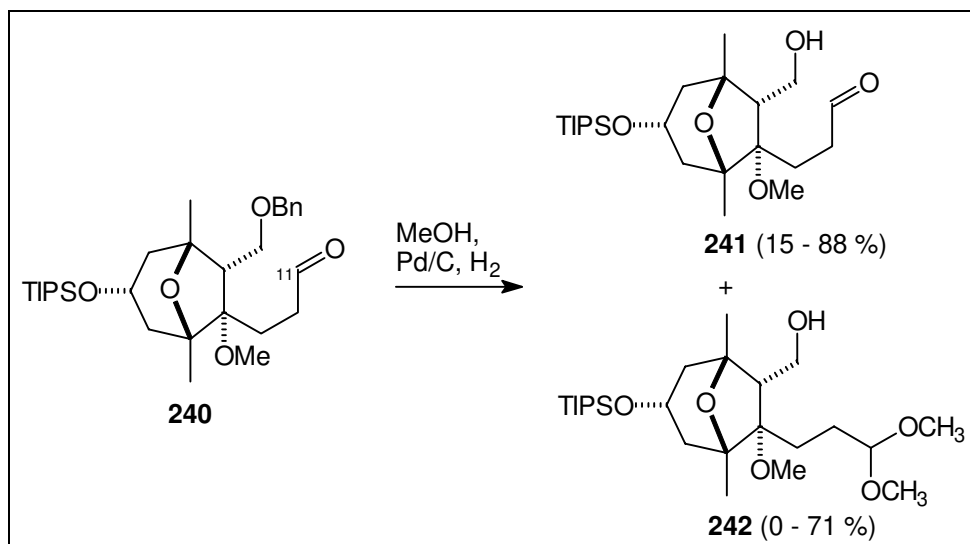


Abb. 118: Die katalytische Hydrogenolyse des bicyclischen Benzylethers **240**; die Produktverteilung war abhängig von der Konzentration des Edukts

Die Versuche, die zur Substitution der Alkoholfunktion an C-8 durch ein Halogenid unternommen wurden, scheiterten. Abb. 119 und Tab. 11 fassen die Ergebnisse zusammen.

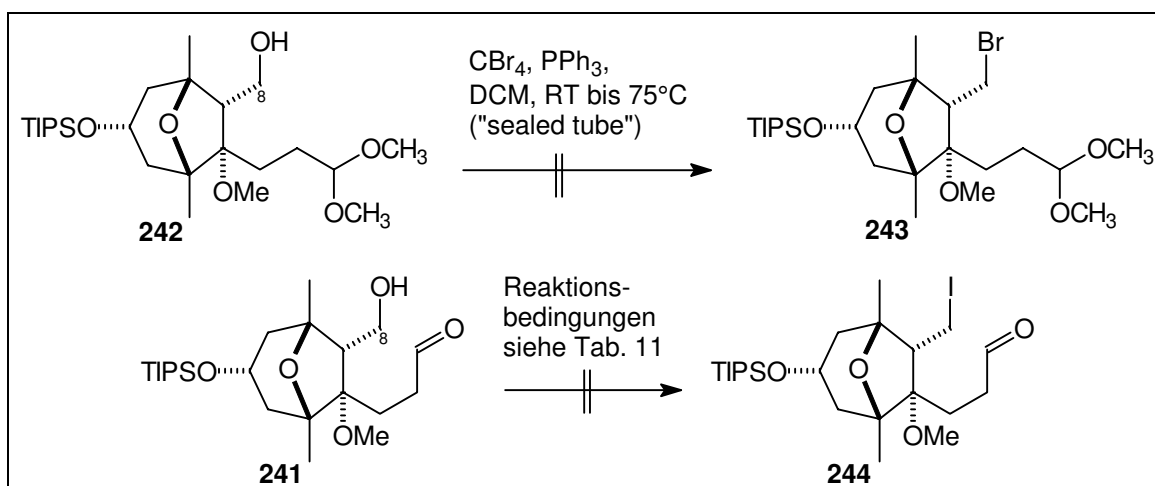


Abb. 119: Versuche zur Substitution der Alkoholfunktion an C-8

| Versuchsbedingungen zur Iodierung von 241 |  |
|---|--|
| 1)  | PPh <sub>3</sub> , I <sub>2</sub> , Pyridin, DCM, 0°C - Rückfluß                                 |
| 2)  | PPh <sub>3</sub> , NIS, THF, RT - Rückfluß <sup>143</sup>  |
| 3)  | A) MsCl, Et <sub>3</sub> N, DCM, 0°C <sup>124</sup> B) NaI, Aceton, RT - Rückfluß <sup>144</sup> |

Tab. 11: Versuchsbedingungen zur Substitution der Alkoholfunktion an C-8 in 241

Bei dem Versuch zur Mesylierung des Alkohols zeigte die DC die Bildung eines neuen Produktes an. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der isolierten Substanz war jedoch sehr unsauber und ließ nicht zweifelsfrei auf die Bildung des Mesylates schließen. Das Produkt wurde trotzdem weiter unter Finkelstein-Bedingungen mit NaI umgesetzt, wobei keine Reaktion zum gewünschten Iodid zu beobachten war.

Bei der Reaktion des Hydroxyaldehyds **241** mit Tosylchlorid und Triethylamin in DCM<sup>124</sup> wurde ebenfalls keine Umsatz beobachtet (Abb. 120). Bei einem Versuch zur Einführung des Tosylats in das Hydroxyacetal **242** unter vorhergehender Deprotonierung der Alkoholfunktion mit *n*-BuLi bei -78°C wurde zwar die Bildung eines neuen Produktes beobachtet, die gewünschte Verbindung **246** konnte jedoch nicht isoliert werden.

<sup>143</sup> A. K. Bose, B. Lal, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 40, 3937

<sup>144</sup> J. J. Gajewski, J. L. Jimenez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 468

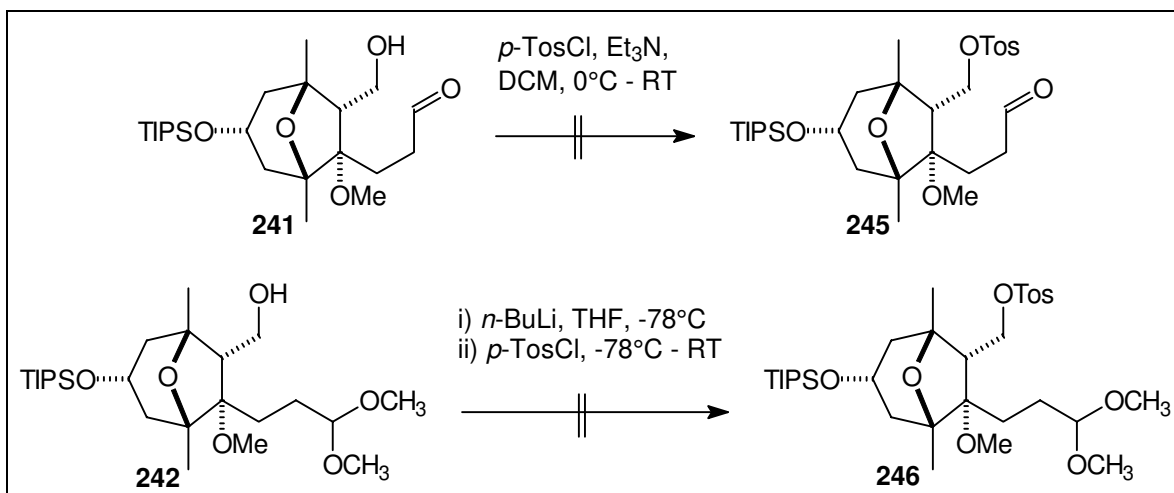


Abb. 120: Versuche zur Einführung der Tosylatgruppe an C-8

Der Grund für das Scheitern der Substitutionsreaktionen ist die Abschirmung des Hohlraumes unterhalb der Sauerstoffbrücke im Bicyclus. Dieser Effekt wird verstärkt durch die Triisopropylsilyloxygruppe an C-3 und die Methoxygruppe an C-6. Bei einer Annäherung des Triphenylphosphins an die Alkoholfunktion an C-8 wird sich diese so ausrichten, daß für das Triphenylphosphin der größtmögliche Freiraum vorhanden ist. Das bedeutet, daß der Rückseitenangriff des Halogenids aus dem Hohlraum heraus stattfinden muß (Abb. 121). Selbst bei einem völlig unsubstituierten bicyclischen System muß mit einem Scheitern dieser Reaktion gerechnet werden.

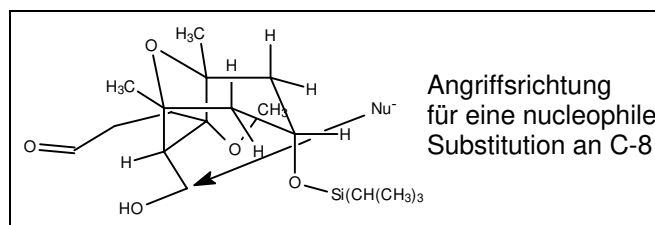


Abb. 121: Angriffsrichtung für eine nucleophile Substitution an C-8

Insofern ist es bemerkenswert, daß sich das Tosylat **246** nicht isolieren ließ.<sup>145</sup>

#### I.8.5.2.7 Ringschluß zwischen C-8 und C-11 durch eine SmI<sub>2</sub>-induzierte Pinakolkupplung

Eine weitere vielversprechende Option war, analog zu den Überlegungen in Kapitel I.8.3 die Etablierung einer Carbonylfunktion an C-8. An C-11 sollte nun ebenfalls eine Carbonylfunktion eingeführt werden. Aus praktischen Erwägungen wurde zunächst der Ringschluß über eine Samariumdiodid-induzierte Pinakolkupplung anvisiert.

<sup>145</sup> Tatsächlich weisen die Spektren auf das Vorhandensein der Tosylatgruppe im Hauptprodukt hin. Es fehlen jedoch für das Kohlenstoffgerüst von **246** im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ein CH- und zwei CH<sub>2</sub>-Signale.

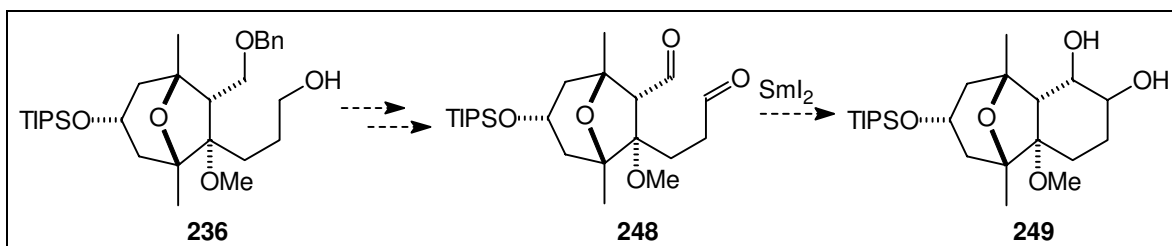


Abb. 122: Synthesestrategie; Samariumdiodid-induzierte Pinakolkupplung

Zur Darstellung des Dialdehyds **248** als Cyclisierungsvorläufer wurde zunächst der Hydroxybenzylether **236** unter Standardbedingungen zum bicyclischen Diol **247** gespalten (Abb. 123). Anschließend erfolgte in guten Ausbeuten (70 - 88 %) mit NMO und katalytischen Mengen TPAP die Oxidation zum Dialdehyd **248**.<sup>137</sup>

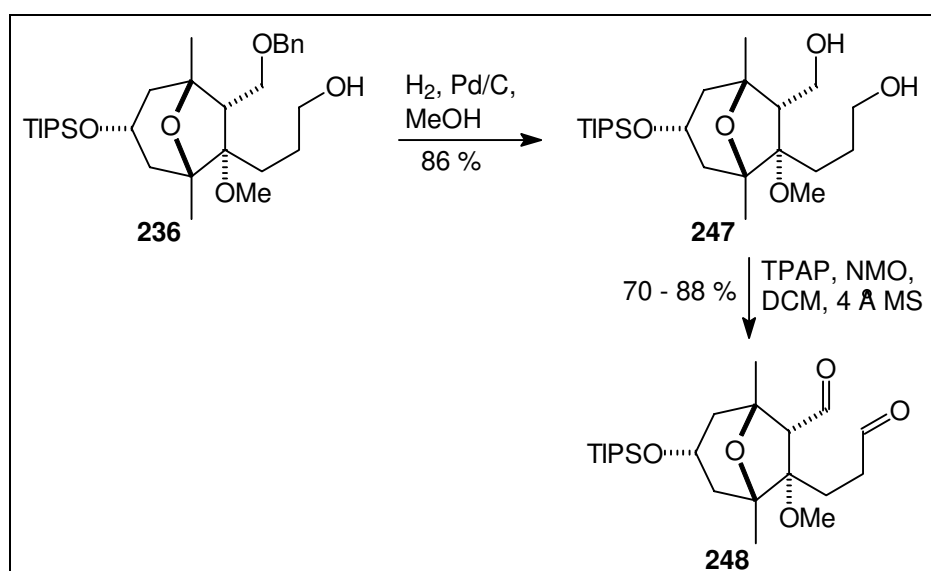


Abb. 123: Darstellung des Cyclisierungsvorläufers 248

Die anschließende Cyclisierung mit  $\text{SmI}_2$  in THF<sup>146,147</sup> bei RT ergab zwei Epimere.

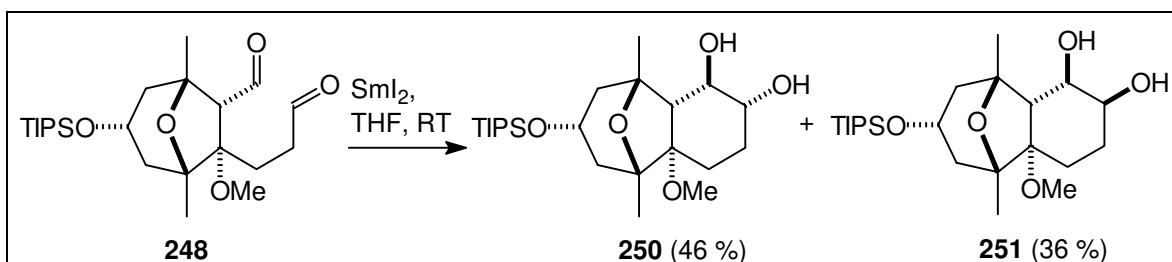


Abb. 124: Cyclisierung des bicyclischen Dialdehyds 248 zu den tricyclischen Diolen 250 und 251

Die beste erzielte Gesamtausbeute lag bei 82 % (Abb. 124). Die Ausbeuten am polareren Diol **250** waren jedoch sehr unterschiedlich und lagen zwischen 20 und 46 %. Konstantere

<sup>146</sup> P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693

<sup>147</sup> a) J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1125; b) J. L. Chiara, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2969

Ausbeuten von 35 - 38 %<sup>148</sup> wurden bei Verbindung **251** erzielt. Der Zusatz von 2 eq *tert.*-Butanol bewirkte keine Verbesserung des Ergebnisses.

Die Struktur des tricyclischen Diols **250** konnte durch die Aufnahme einer Röntgenstruktur bewiesen werden. Sie ist in Abb. 125 wiedergegeben.

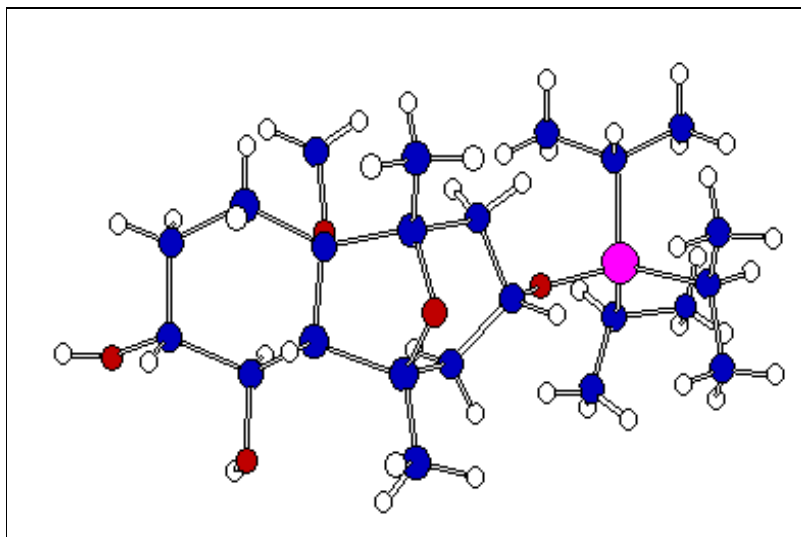


Abb. 125: Röntgenstruktur des tricyclischen Diols **250**

Sie zeigt deutlich, daß die Anellierung des Sechsrings an den Oxabicyclus *trans*-ständig erfolgt ist: die Methoxygruppe an C-6 steht *endo* und das Wasserstoffatom an C-7 *exo* zum ursprünglichen oxabicyclischen System. Die beiden Alkoholfunktionen an C-8 und C-11 sind ebenfalls *trans*-ständig angeordnet und haben beide äquatoriale Positionen eingenommen. Interessant ist die Beobachtung, daß sich auch die *endo*-Triisopropylsilyloxygruppe an C-3 in der äquatorialen Position befindet. Dadurch erhält der Tetrahydropyranring eine Bootkonformation.

Die Züchtung von Einkristallen des Diols **251** gelang nicht. Die spektroskopischen Daten deuteten aber auf die postulierte relative Konfiguration hin, die später an einem Folgeprodukt bewiesen werden konnte (siehe dazu Kapitel I.8.5.2.10).

#### I.8.5.2.8 Zwischenbilanz

Für die Route C der retrosynthetischen Konzepte ist mit der Samariumdiodid-induzierten Pinakolkupplung eine effektive Methode zur Anellierung des Sechsrings an das oxabicyclische System gefunden worden. Die Methode sollte sich ohne weiteres auch auf die Bildung eines tetracyclischen Systems (Route B) übertragen lassen. Im folgenden wurden noch erste Versuche zur richtigen Funktionalisierung des tricyclischen Diols

<sup>148</sup> basierend auf GC-Analyse; das Produkt enthielt etwa 15 % chromatographisch nicht abtrennbare Verunreinigungen, darunter auch ein drittes isomeres Diol

gemacht, das Hauptinteresse lag jedoch jetzt auf der Darstellung eines bicyclischen 1,3-Cyclopentandions **147** (Route B.3).

### I.8.5.2.9 Desoxygenierung der freien Alkoholfunktionen im tricyclischen Diol **251**

Eine mögliche Zwischenstufe auf dem Weg zum tricyclischen Keton war das Alken **252**. Seine Darstellung aus den Diolen **250** und **251** sollte über eine Desoxygenierung nach Barton-McCombie<sup>149</sup> möglich sein. In der Kohlenhydratchemie ist diese Methode schon erfolgreich zur Desoxygenierung vicinaler Alkoholfunktionen unter Bildung einer *cis*-Doppelbindung angewandt worden.<sup>150</sup>

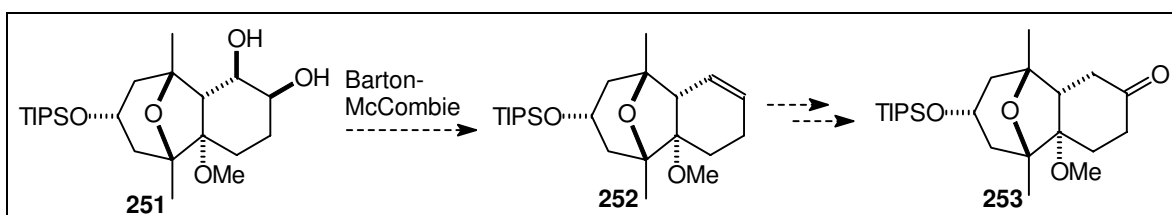


Abb. 126: Synthesestrategie; das Alken **252** als Zwischenstufe auf dem Weg zum tricyclischen Keton **253**

Dazu wurde das tricyclische Diol **251** zunächst mit Natriumhydrid, Schwefelkohlenstoff und Methyljodid zum Bisdithiocarbonat **254** umgesetzt (Abb. 127). Die Ausbeute lag bei 35 %. Möglicherweise waren hier die Reaktionsbedingungen zu drastisch gewählt. Niedrigere Temperaturen evtl. unter Zusatz von Imidazol könnten eine deutliche Verbesserung bringen. Auch die Ausbeute im zweiten Schritt, die Umsetzung des Bisdithiocarbonats **254** mit Tributylzinnhydrid zur Darstellung des Alkens **252** ist mit 39 % noch verbesserungswürdig.

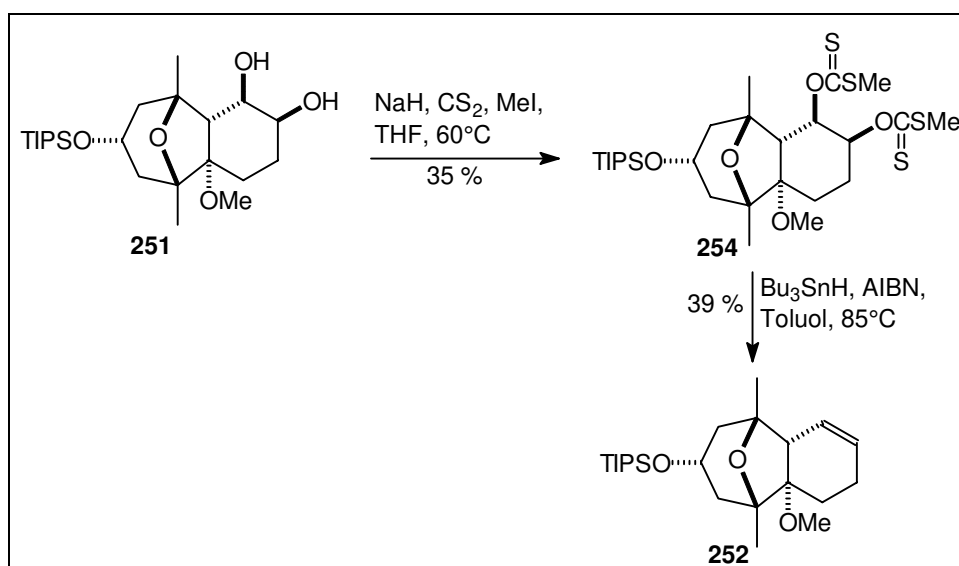


Abb. 127: Desoxygenierung zur Darstellung des tricyclischen Alkens **252**

<sup>149</sup> D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 1575

<sup>150</sup> A. G. M. Barrett, D. R. R. Barton, R. Bielski, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Chem Comm.*, **1977**, 866

Auch wenn die Ausbeuten noch nicht zufriedenstellend sind, so konnte anhand der Ergebnisse doch gezeigt werden, daß die Darstellung des tricyclischen Alkens **252** auf dem anvisierten Weg möglich ist.

#### I.8.5.2.10 Die regioselektive Einführung einer Alkoholschutzgruppe im tricyclischen Diol **251**

Von prinzipiellem Interesse war es, ob sich eine der beiden Alkoholfunktionen in den tricyclischen Diolen **250** und **251** selektiv mit einer Schutzgruppe versehen ließ. Dadurch würden sich Alternativen für eine gezielte Oxidation der C-11-Position ergeben.

Die selektive Einführung einer Schutzgruppe an C-11 in Verbindung **250** sollte aufgrund der sterischen Gegebenheiten eigentlich möglich sein. Beide OH-Gruppen stehen äquatorial, wobei die Position an C-8 wegen der Nähe zum sauerstoffüberbrückten Bicyclus schwerer zugänglich sein sollte. In Verbindung **251** hingegen ist die Bevorzugung der Position C-11 weniger eindeutig, da die OH-Funktion in der axialen Position liegt.

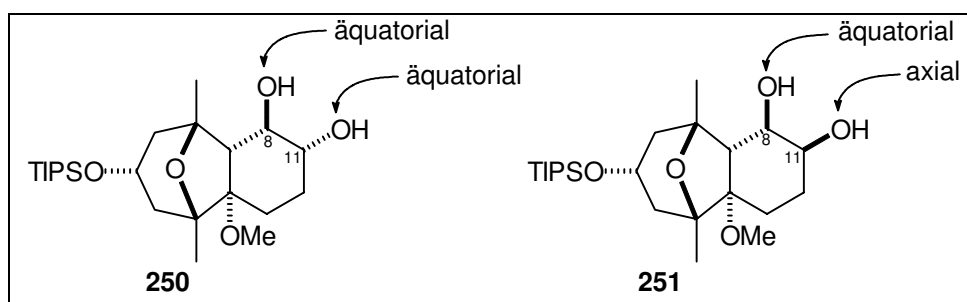


Abb. 128: Zur selektiven Einführung von Schutzgruppen in den Diolen **250** und **251**

Eine gezielte Schützung an einer der beiden Positionen in Verbindung **251** sollte nur unter Verwendung sterisch anspruchsvoller Schutzgruppen möglich sein. Deshalb wurden die TBDMS- und die Pivaloylgruppe ausgewählt.

Die Einführung der Pivaloylgruppe scheiterte. Unter Erhitzen auf 90°C mit Pivaloylchlorid, Pyridin und katalytischen Mengen 4-DMAP<sup>151</sup> war nur die langsame Bildung eines komplexen Produktgemischs zu beobachten.

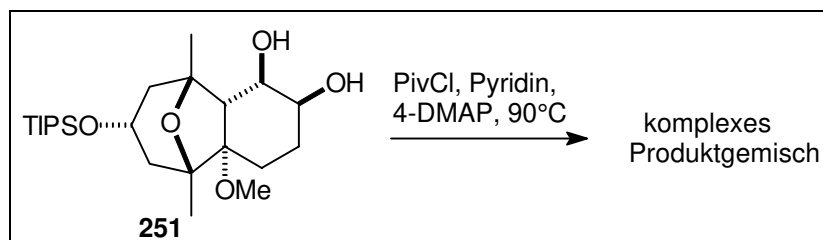


Abb. 129: Versuch zur regioselektiven Einführung eines Pivalylesters in das tricyclische Diol **251**

<sup>151</sup> M. J. Robins, S. D. Hawrelak, T. Kanai, J.-M. Siefert, R. Mengel, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1317

Auch die Reaktion des Diols **251** mit TBDMSCl und Imidazol in DMF<sup>39</sup> führte selbst bei 90°C nicht zur Bildung eines der möglichen Produkte. Einen sehr raschen Umsatz ergab hingegen die Reaktion mit TBDMS-Triflat und 2,6-Lutidin in DCM.<sup>39</sup> Um eine regioselektive Einführung des TBDMS-Ethers zu gewährleisten, wurde die Reaktion bei -78°C angesetzt und langsam auf -40°C erwärmt. Es konnten 44 % des tricyclischen TBDMS-Ethers **255** isoliert werden.

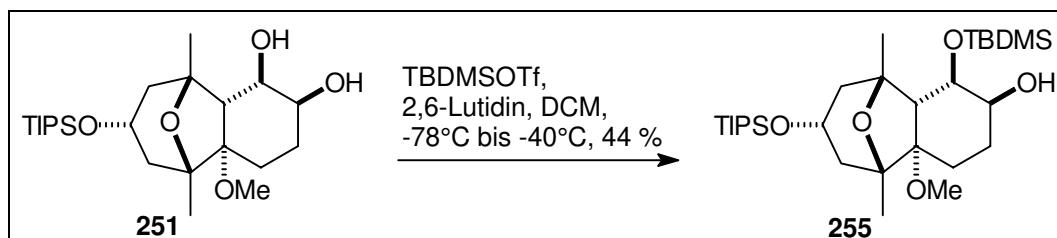


Abb. 130: Regioselektive Einführung eines TBDMS-Ethers in das tricyclische Diol **251**

Die Struktur des tricyclischen TBDMS-Ethers **255** wurde durch H/D-Austausch sowie Entkopplungs- und NOE-Experimente zweifelsfrei nachgewiesen. Da das Proton an C-7 als einziges ein Duplett im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bildet, war eine eindeutige Zuordnung möglich.

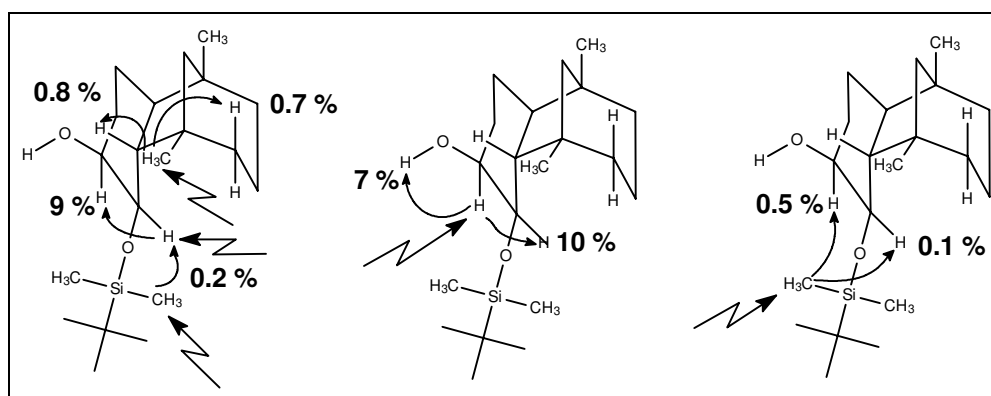


Abb. 131: Die wichtigsten NOE-Effekte durch Einstrahlexperimente am TBDMS-Ether **255**<sup>152</sup>; die CH<sub>3</sub>O-Gruppe an C-6 und die TIPSO-Gruppe an C-3 sind aus Gründen der Übersicht nicht eingezeichnet

#### I.8.5.2.11 Darstellung eines bicyclischen 1,3-Cyclopentandions als Cyclisierungsvorläufers für das carbocyclische Grundgerüst (Route B.3)

Abb. 132 gibt die einzelnen Schritte in Syntheserichtung wieder, die nach den retrosynthetischen Betrachtungen in Kapitel I.8.2.2.3 zur Darstellung des bicyclischen 1,3-Cyclopentandions **258** geplant waren.

<sup>152</sup> beim Einstrahlen auf H-10 treten weitere NOE-Effekte auf, die auf Wechselwirkungen mit anderen Protonen des Sechsrings beruhen. Diese konnten nicht genau zugeordnet werden.



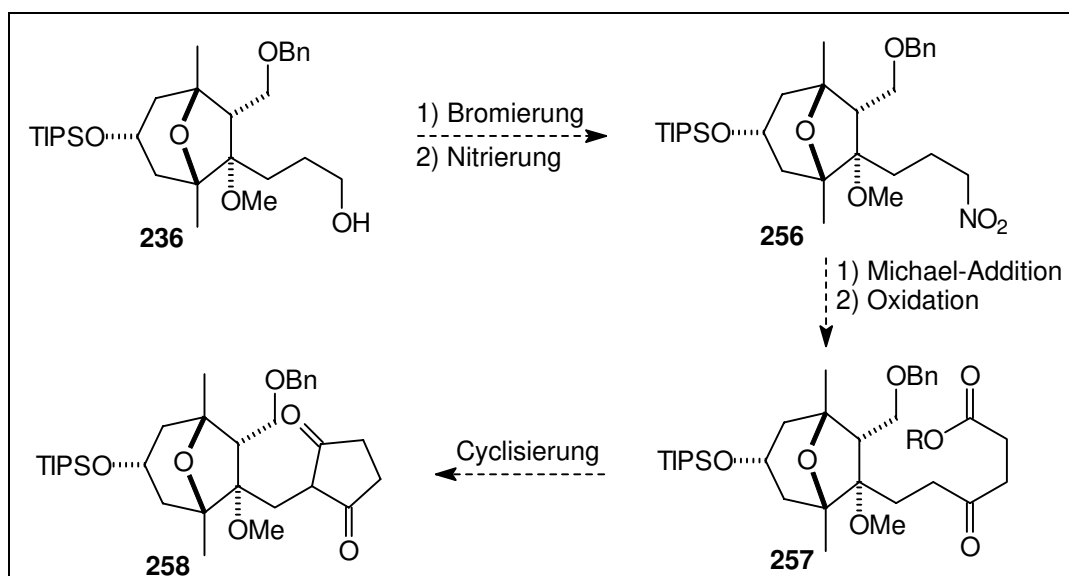


Abb. 132: Geplante Synthesesequenz zur Darstellung des bicyclischen 1,3-Cyclopentandions 258

Die Darstellung des Bromids **259** aus dem bicyclischen Alkohol **236** gelang mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in DCM<sup>153</sup> in 95 % Ausbeute (Abb. 133). Die Umsetzung mit Natriumnitrit in DMF ergab anschließend die bicyclische Nitroverbindung **256** in 59 % Ausbeute.<sup>111</sup> Als Nebenreaktion tritt bei dieser Methode die Bildung des Nitritesters **260** auf, der bei der wäßrigen Aufarbeitung wieder zum bicyclischen Alkohol **236** hydrolysiert wird. Im allgemeinen kann diese Nebenreaktion bei primären Alkylhalogeniden durch die Verwendung von Silbernitrit als Nitrierungsreagenz vermieden werden.<sup>154</sup> Im vorliegenden Fall konnte damit die Nitroverbindung jedoch nicht erhalten werden.

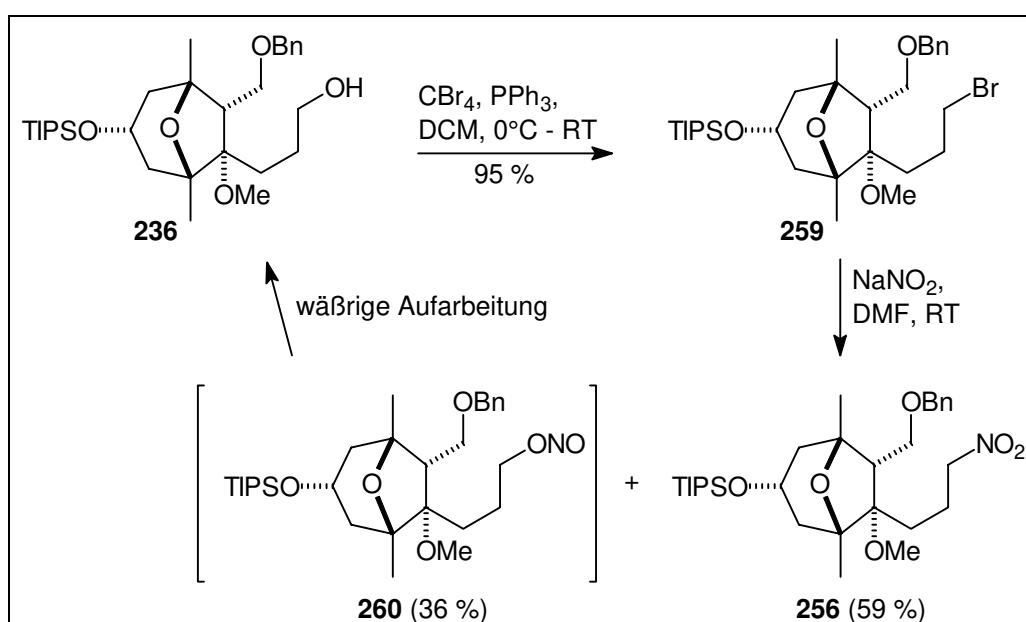
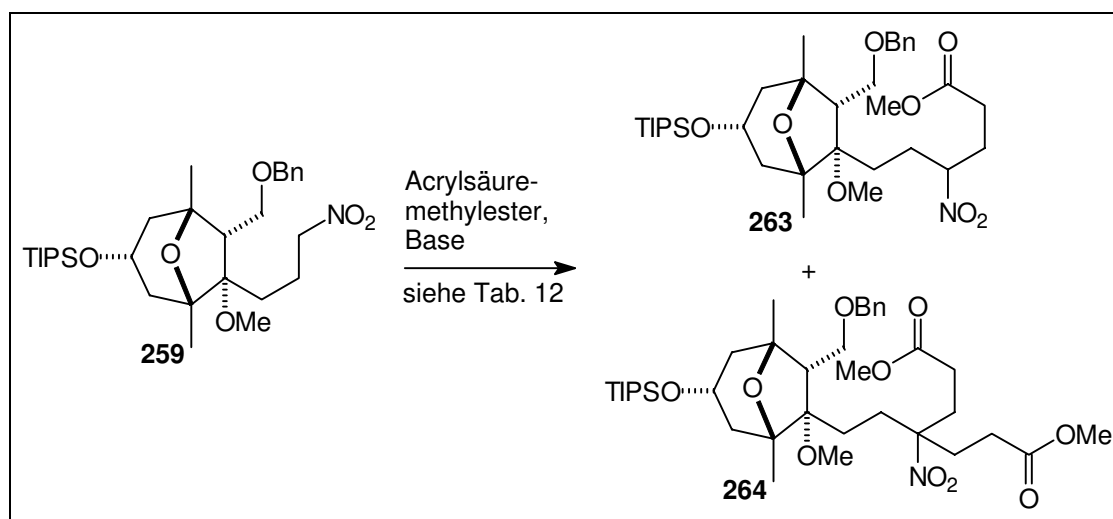


Abb. 133: Darstellung der bicyclischen Nitroverbindung 256

<sup>153</sup> M. Falorni, L. Lardicci, G. Giacomelli, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5291

<sup>154</sup> N. Kornblum, H. E. Ungnade, *Org. Syntheses*, **1958**, 38, 75



Abb. 135: Darstellung des  $\gamma$ -Nitrocarbonsäuremethylesters **263**

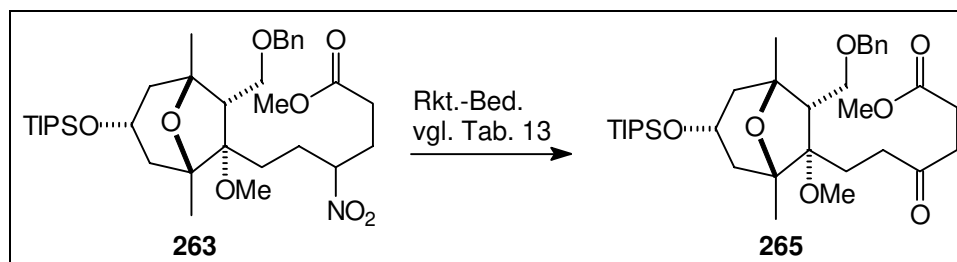
|    | Reaktionsbedingungen   | Edukt/Produkt/Diädukt              |
|----|--|------------------------------------|
| 1) | Et <sub>3</sub> N (1 eq), Acrylsäuremethylester (1 eq), CH <sub>3</sub> CN, RT | kein Umsatz                        |
| 2) | Reaktion 1) → + DBU (0.46 eq), -5 °C   | 27 %/ 48 %/ nicht isoliert         |
| 3) | DBU (0.40 eq), Acrylsäuremethylester (1 eq), CH <sub>3</sub> CN, -10°C - 0°C   | 11 %/ 47 %/ 29 %                   |
| 4) | Amberlyst A-21, Acrylsäuremethylester (0.9 eq), CH <sub>3</sub> CN, RT         | kein Umsatz                        |
| 5) | DBU (1 eq), Acrylsäuremethylester (0.8 eq), CH <sub>3</sub> CN, DCM, -10°C     | 26 %/ (64 %) <sup>158</sup> / 12 % |

Tab. 12: Reaktionsbedingungen zur Darstellung des bicyclischen  $\gamma$ -Nitrocarbonsäuremethylesters **263** aus der bicyclischen Nitroverbindung **259**

Für die Transformation der Nitroverbindung **263** in das bicyclische Keton **265** kam die klassische Nef-Reaktion<sup>159</sup> aufgrund der stark sauren Reaktionsbedingungen nicht in Frage. Die Reaktion mußte vielmehr im neutralen oder basischen Medium ablaufen. Von den verschiedenen Möglichkeiten wurde hier die oxidative Spaltung des korrespondierenden Nitronats durch Kaliumpermanganat<sup>160,162</sup> bzw. Ozon<sup>161</sup> aufgegriffen.

<sup>158</sup> Zähes Öl, daß sich nur schwer im Ölpumpenvakuum trocknen ließ; aufgrund der Menge an eingesetztem Ester wäre nur eine Ausbeute von max. 56 % möglich; die Ausbeute muß deshalb in Korrelation mit der Ausbeute der folgenden Stufe gesehen werden.

<sup>159</sup> a) Pinnick, *Org. React.*, **1990**, 38, 655 J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 280, 264

Abb. 136: Darstellung des  $\gamma$ -Ketocarbonsäuremethylesters 265;

|    | Reaktionsbedingungen   | Ausbeute            |
|----|--|---------------------|
| 1) | i) KOH (1 eq), MeOH ii) $\text{KMnO}_4$ (0.66 eq), $\text{MgSO}_4$ , $\text{H}_2\text{O}$ <sup>160</sup> | 19 %                |
| 2) | i) NaOMe (1.1 eq), MeOH, 0°C ii) $\text{O}_3$ iii) DMS <sup>161</sup>                                    | 29 % (35 % Edukt)   |
| 3) | $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (2.5 eq), Benzol, RT - Rückfluß <sup>162</sup>                              | 53 %                |
| 4) | i) NaOMe (2 eq), MeOH, 0°C ii) $\text{KMnO}_4/\text{SiO}_2$ (1.2 eq), 0°C - RT                           | 73 % <sup>164</sup> |

Tab. 13: Reaktionsbedingungen und Ausbeuten bei der Darstellung des  $\gamma$ -Ketocarbonsäuremethylesters 265

Die Spaltung des durch Umsatz mit methanolischer KOH-Lösung gebildeten Nitronats mit Kaliumpermanganat unter Literaturbedingungen erwies sich jedoch als wenig effizient (Reaktion 1, Tab. 13). Probleme bereitete hier vor allem die Aufarbeitung der Reaktion aufgrund des ausgefallenen Braunsteins. Auch die ozonolytische Spaltung des Nitronats führte nur zu einer geringfügig verbesserten Ausbeute (Reaktion 2, Tab. 13). Bessere Ergebnisse wurden dann schon mit einer Variante von Clark *et al.*<sup>162</sup> erreicht, bei der auf Kieselgel aufgezogenes  $\text{KMnO}_4$ <sup>163</sup> in rückflussierendem Benzol die Spaltung der Nitroverbindung bewirkte (Reaktion 3, Tab. 13). Zur Aufarbeitung wurde über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert. Die besten Ausbeuten ergab eine Kombination der Methoden aus Versuch 2 und 3. Dabei wurde durch Zusatz von Natriummethanolat zuerst das Nitronat gebildet und dann die Spaltung mit  $\text{KMnO}_4$  auf Kieselgel vollzogen (Reaktion 4, Tab. 13). Diese Variante lieferte das Keton in 73 % Ausbeute.<sup>164</sup>

Die Cyclisierung von  $\gamma$ -Ketoestern wird üblicherweise durch Erhitzen in Toluol oder Xylol in Gegenwart eines Alkalimetall-Alkoholats oder Hydrids ausgeführt.<sup>165</sup> Mehrere Versuche wurden dazu durchgeführt, in reiner Form konnte das gewünschte Produkt bisher nicht isoliert werden (Abb. 137 und Tab. 14).

<sup>160</sup> a) K. Steliou, M.-A. Poupart, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4971 b) R. Ballini, M. Petrini, V. Polzonetti, *Synthesis*, **1992**, 355

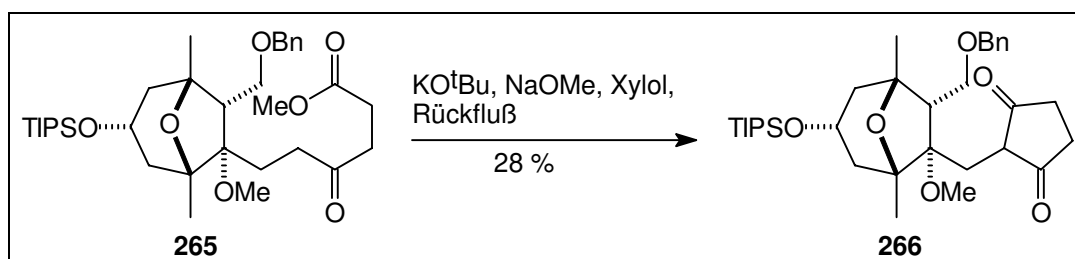
<sup>161</sup> a) J. E. McMurry, J. Melton, *Org. Syntheses*, **1977**, 56, 36

<sup>162</sup> J. H. Clark, D. G. Corck, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1982**, 635

<sup>163</sup> S. L. Regen, C. Koteel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3837

<sup>164</sup> Die tatsächliche Ausbeute ist vermutlich höher, da das Edukt noch Lösungsmittel enthielt

<sup>165</sup> a) U. Hengartner, V. Chu, *Org. Synthesis*, **1978**, 58, 83, b) L. Novak, G. Baan, J. Marosfalvi, C. Szantay, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 487; c) L. Novak, G. Baan, J. Marosfalvi, C. Szantay, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2939

Abb. 137: Darstellung des bicyclischen 1,3-Cyclopentandions **266**<sup>166</sup>

|    | <i>Reaktionsbedingungen</i>                           | <i>Bemerkungen</i>  |
|----|---|---|
| 1) | KO <sup>t</sup> Bu (nicht sublimiert), Benzol,        | 56 % Verseifung zur Säure   |
| 2) | NaOMe, 4 Å Ms, Benzol                                 | kein Umsatz   |
| 3) | NaOMe, 4 Å Ms, Xylol                                  | keine Umsatz  |
| 4) | Reaktion 3) → + KO <sup>t</sup> Bu (nicht sublimiert) | sofort Umsatz, 28 % 1,3-Cyclopentandion <b>266</b> <sup>166</sup> , 29 % Verseifungsprodukt |
| 5) | KO <sup>t</sup> Bu (sublimiert), Xylol                | kein Umsatz   |
| 6) | Reaktion 5) → + NaOMe                                 | sofort Umsatz, 1,3-Cyclopentandion <b>266</b> konnte jedoch nicht isoliert werden           |

Tab. 14: Reaktionsbedingungen zur Darstellung des bicyclischen 1,3-Cyclopentandions **266**; alle Reaktionen wurden unter Rückfluß am Wasserabscheider durchgeführt, die Zugabe des Eduktes erfolgte bei Siedehitze

Bei einem der beiden isolierten Produkte aus Versuch 4 deuten die spektroskopischen Daten sehr stark auf das 1,3-Cyclopentandion-Derivat **266** hin: 1) Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum enthält alle Signale, die der Enol-Form von Verbindung **266** entsprechen würden, ebenso das <sup>1</sup>H-NMR. Beide Spektren sind jedoch verunreinigt. 2) Im niederaufgelöstem FAB-MS sind deutlich die Signale 574 = M<sup>+</sup>+2 (10 % vom Basepeak) und 596 = M<sup>+</sup>+ Na+1 (23 % vom Basepeak) vorhanden.<sup>167</sup>

Wichtig bei dieser Reaktion ist, daß extrem trocken gearbeitet wird. Besonders in Gegenwart von KO<sup>t</sup>Bu wird aus jedem Molekül Wasser sofort ein Hydroxid-Ion, das die Esterfunktion verseift. Eine Cyclisierung an diesem Molekül kann dann nicht mehr stattfinden. Deshalb ist es ratsam nur frisch sublimiertes KO<sup>t</sup>Bu in der Reaktion einzusetzen.

Weitere Versuche zur Darstellung des bicyclischen 1,3-Cyclopentandions stehen noch aus. In der Literatur wird von einer Verbesserung der Ausbeute durch den Zusatz von Dimethylsulfoxid berichtet. Auch die Verwendung von Natriumhydrid ist noch nicht untersucht worden.

<sup>166</sup> die Ausbeute bezieht sich auf das isolierte Produkt; der darin enthaltene Anteil an Nebenprodukt kann nicht quantifiziert werden.

<sup>167</sup> Aufgrund der großen Anzahl von Sauerstoff-Funktionalitäten im Molekül ist die Anlagerung von zwei Kationen nicht ungewöhnlich

**I.8.5.2.12 Fazit**

Auf dem Weg zu einer Totalsynthese des Dictyoxetans sind mehrere entscheidende Schritte gelungen. Zum einen konnte eine Anellierung des Sechsrings an das oxabicyclische System mit der richtigen relativen Stereochemie an C-6 und C-7 erfolgreich durchgeföhrt werden. Durch die Reduktion der beiden Alkoholfunktionen im tricyclischen Diol **251** zum tricyclischen Alken **252** konnte die Eignung der Cyclisierungsmethode für eine Totalsynthese des Dictyoxetans unter Beweis gestellt werden. Die Ausbeute bei der Desoxygenierung muß allerdings noch deutlich verbessert werden.

Die Darstellung des bicyclischen 1,3-Cyclopentandions **266** stellt aus derzeitiger Sicht einen Schlüsselsschritt zur Totalsynthese des Dictyoxetans dar und ist damit wegweisend für weitere Arbeiten an diesem Projekt.

## I.9 Zusammenfassung - Fazit und Ausblick

### I.9.1 Zusammenfassung

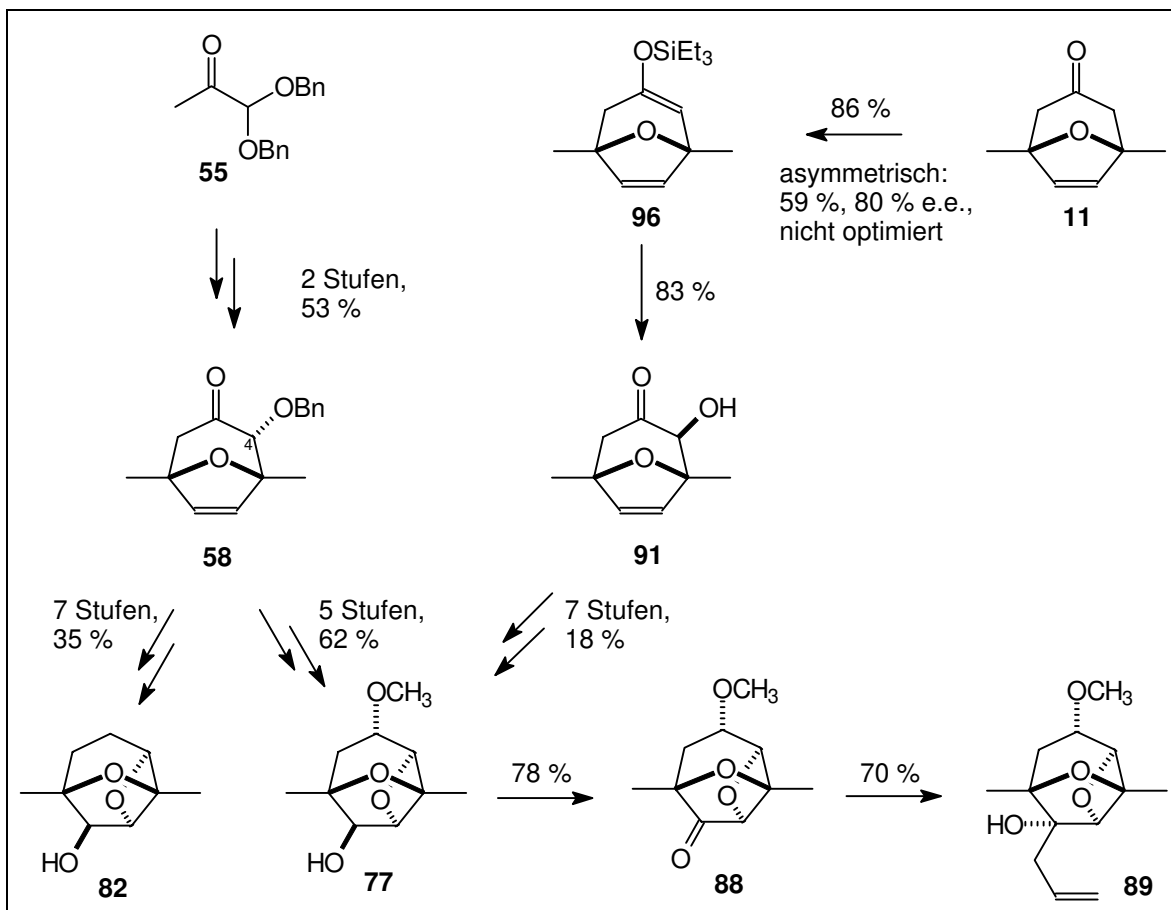


Abb. 138: Zusammenfassung: Zwei effiziente Wege zu funktionalisierten tricyclischen Oxetanen

Mit Hilfe der [4+3]-Cycloaddition zwischen dem 1,1-Bisbenzyloxypropanon **55** und 2,5-Dimethylfuran konnte eine sehr kurze und effiziente Route zur Synthese von funktionalisierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonanen entwickelt werden (Abb. 138). Ausgehend von Verbindung **55** wurde in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 33 % das tricyclische Hydroxyoxetan **77** dargestellt. Die Synthese des analogen, an C-3 desoxygenierten Hydroxyoxetans **82** gelang in neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18 %. Weitere Umsetzung des tricyclischen Hydroxyoxetans **77** führte zu den tricyclischen Oxetanen **88** und **89**. Wegweisend für die Synthese war die Darstellung und Verwendung des 1,1-Bisbenzyloxypropanon **55** als Quelle für die  $2\pi$ -Komponente in der Cycloaddition. Dadurch konnte erstmals eine selektiv abspaltbare Alkoholschutzgruppe an der C-4-Position im oxabicyclischen System eingeführt werden, eine Grundlage nicht nur für einen Teil der vorliegenden Arbeit (vgl. dazu auch Kapitel I.7.1 zur diastereoselektiven [4+3]-Cycloaddition).

Alternativ dazu wurde eine zweite Route zum tricyclischen Hydroxyoxetan **77** erarbeitet. Ausgangspunkt war das bicyclische *meso*-Keton **11**, das über eine [4+3]-Cycloaddition von Tetrabromaceton mit 2,5-Dimethylfuran zugänglich ist. Die weitere Umsetzung zum tricyclischen Hydroxyoxetan **77** erforderte neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13 %. Eine Optimierung der Schutzgruppenchemie sollte hier die Ausbeute noch erheblich verbessern. Die Umsetzung des bicyclischen Ketons **11** zum Triethylsilylenolether **96A** mit Hilfe eines chiralen Lithiumamids gelang in einem ersten Versuch mit einer Ausbeute von 59 % und einem Enantiomerenüberschuß von 80 %. Dadurch konnte gezeigt werden, daß über diese Route die Darstellung von tricyclischen Oxetanen in hoher Enantiomerenreinheit möglich ist.

Auch für die bisher nur racemische Synthese von 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan **7** nach Reinecke und Hoffmann<sup>19</sup> konnte eine Möglichkeit gefunden werden, diese Verbindung enantiomerenrein zu erhalten. Ergab die Umsetzung des Benzylethers **119** mit Diisopinocampheylboran schon eine Enantiomerenreinheit von 57 % e.e. bei einer Ausbeute von 40 %, so konnte bei der kinetischen Racematspaltung des bicyclischen Ketons **rac-14** mit (-)-DIP-Chlorid der *exo*-Alkohol (+)-**114** enantiomerenrein<sup>168</sup> gewonnen werden. Die Ausbeute betrug dabei 44 %.

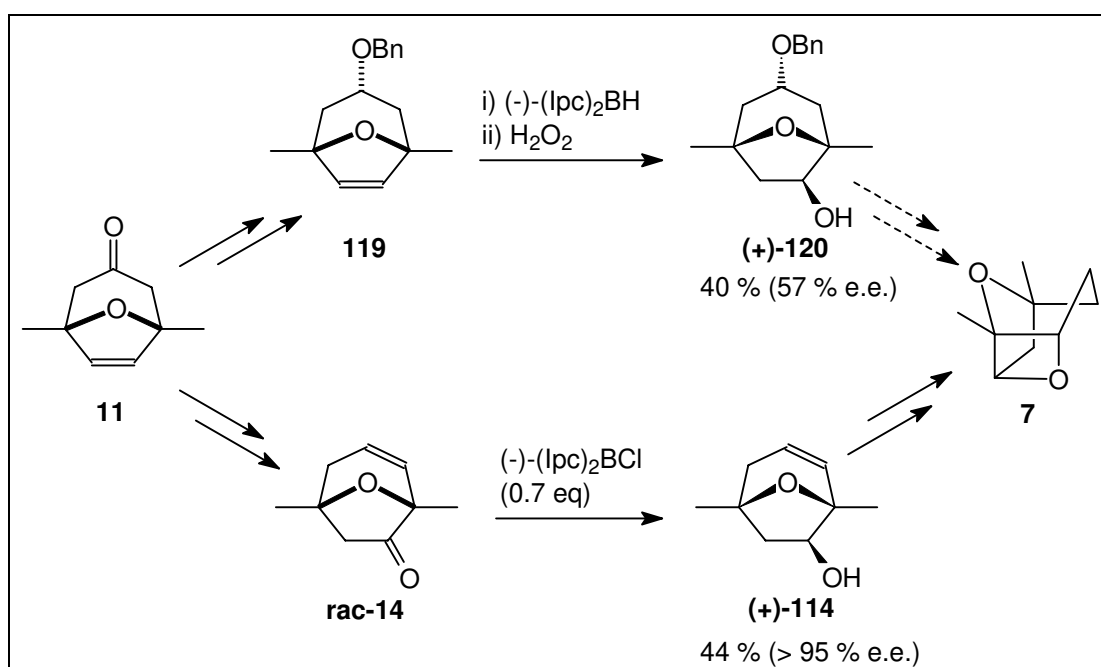


Abb. 139: Versuche zur enantiomerenreinen Darstellung von 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan **7** auf der Route nach Reinecke und Hoffmann

Die Generierung enantiomerenreiner tricyclischer Oxetane hat sich umso wichtiger erwiesen, als das pharmakologische Potential dieser neuen Verbindungsklasse offenbar wurde. Die Verbindungen **77**, **82**, **88** und **89** (Abb. 138) zeigten alle im *in-vitro*-Test mit

<sup>168</sup> <sup>1</sup>H-NMR- Shiftmessung



der Krebszelllinie HMO2 (Magenadenokarzinom) eine cytostatische Wirkung, die mit der des 5-Fluoruracils vergleichbar ist.<sup>60</sup>

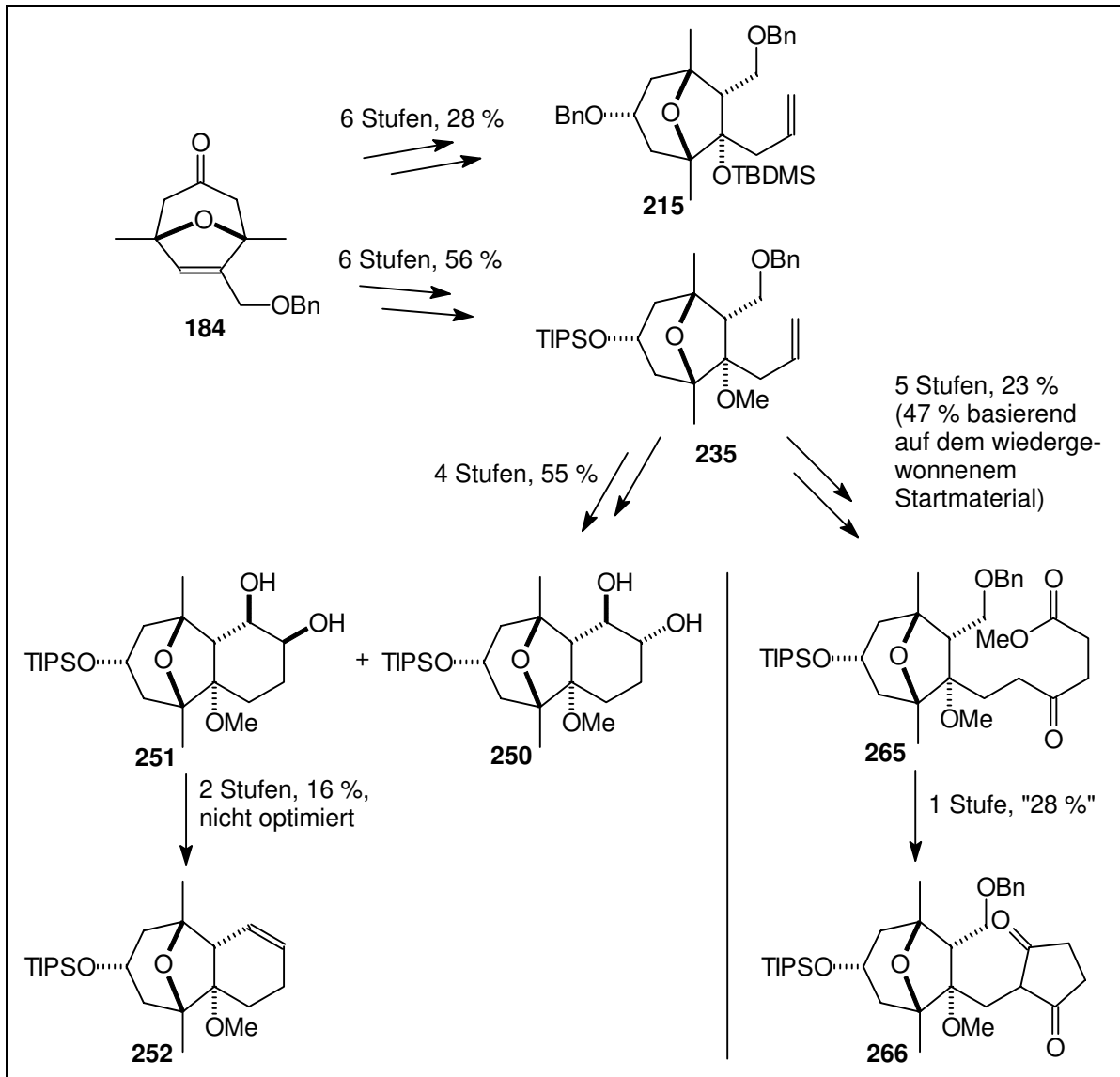


Abb. 140: Zusammenfassung: Ergebnisse der synthetischen Studien zur Totalsynthese des Dictyoxetans

Auch auf dem Weg zu einer Totalsynthese des Dictyoxetans wurden wichtige Ergebnisse erzielt (Abb. 140). Die Darstellung eines bicyclischen 1,3-Cyclopentandions wie Verbindung **266** ist nach der zugrundeliegenden retrosynthetischen Analyse der Schlüsselschritt zum Aufbau des carbotricyclischen Grundgerüsts des Dictyoxetans. Die Synthese des Cyclisierungsvorläufers **265** gelang über 11 Stufen in einer Ausbeute von 26 %<sup>169</sup> ausgehend vom bicyclischen Keton **184**. Schon der  $\gamma$ -Ketoester **265** enthält alle Kohlenstoffatome, die für den Aufbau des carbotricyclischen Grundgerüsts des Dictyoxetans notwendig sind.

<sup>169</sup> Basierend auf dem zurückgewonnenen Startmaterial

Unter Verfolgung eines zweiten retrosynthetischen Ansatzes konnten die beiden isomeren tricyclischen Diole **250** und **251** dargestellt werden. Ausgehend vom bicyclischen Keton **184** lag die Ausbeute bei 31 % über 10 Stufen. Gleichzeitig diente die Darstellung der Diole **250** und **251** als Modellreaktion für die weiteren Transformationen am bicyclischen 1,3-Cyclopentandion **266**. Der Ringschluß ergab die im Vergleich zum Naturstoff richtige relative Stereochemie an den Zentren C-1, C-5, C-6 und C-7. Die Desoxygenierung des Diols **251** ergab das tricyclische Alken **252** in noch nicht optimierter Ausbeute von 16 %.

Die Einführung des Methylethers an C-6 ist aufgrund seiner Stabilität für alle Untersuchungen hinsichtlich eines Aufbaus des cyclischen Kohlenstoffgerüsts des Dictyoxetans eine gute Lösung. Für eine Totalsynthese ist er jedoch nicht geeignet. Mit der Darstellung des bicyclischen TBDMS-Ethers **215** (Abb. 140) konnte gezeigt werden, daß eine flexible Schutzgruppenstrategie möglich ist. Eine Abstimmung auf das spätere Gesamtkonzept sollte daher keine Probleme bereiten.

## I.9.2 Fazit und Ausblick

Mit der Darstellung der Alkohole **77** und **82** ausgehend von 1,1-Bisbenzyloxypropanon **55** (Abb. 138) ist der im Vergleich zu Reinecke und Hoffmann<sup>19</sup> (siehe Kapitel I.3.1) bzw. Heathcock *et al.*<sup>21</sup> (siehe Kapitel I.3.2) bisher effizienteste Weg zur pharmakologisch interessanten Klasse der substituierten 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonane gefunden worden. Auch wenn die bisher ermittelte Aktivität dieser Verbindungen noch nicht die Werte einiger anderer mariner Naturstoffe bzw. deren Abkömmlinge erreicht, so sollte ihre gute Verfügbarkeit Anlaß genug sein, intensiv der weiteren Untersuchung ihrer pharmakologischen Potenz nachzugehen. Einige konkrete Vorschläge für die Darstellung weitere Verbindungen zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen sind schon im Kapitel I.6.1 gemacht worden.

Im Mittelpunkt zukünftiger Studien sollte auch die Frage stehen, inwieweit sich die neuen Synthesewege in eine mögliche Totalsynthese des Dictyoxetans einarbeiten lassen.

Als größtes Problem bei allen Versuchen und Überlegungen zur Totalsynthese des Dictyoxetans hat sich die frühzeitige Etablierung der tertiären Alkoholfunktion an C-6 erwiesen. Unter den derzeitigen Vorzeichen, d. h. Aufbau des Dictyoxetans ausgehend von einem 8-Oxabicyclo[3.2.1]octan-Derivat, besteht auch keine Möglichkeit, diesen Umstand zu umgehen. Alle bisherigen Studien haben jedoch gezeigt, daß der Oxetanring sehr viel stabiler ist, als allgemein angenommen wurde. Insofern liegt die Idee nahe, den Oxetanring als intramolekulare Schutzgruppe zu verwenden. Eine Öffnung des Oxetanringes unter sauren Bedingungen sollte zwar möglich sein, aber reversibel verlaufen. In diesem Zusammenhang sei auf die unter Säurekatalyse im wasserhaltigem Medium verlaufende Umsetzung des tricyclischen Acetals **38** zum tricyclischen Keton **39** (Kapitel I.3.2, Abb. 21) nach Heathcock *et al.*<sup>21</sup> verwiesen.

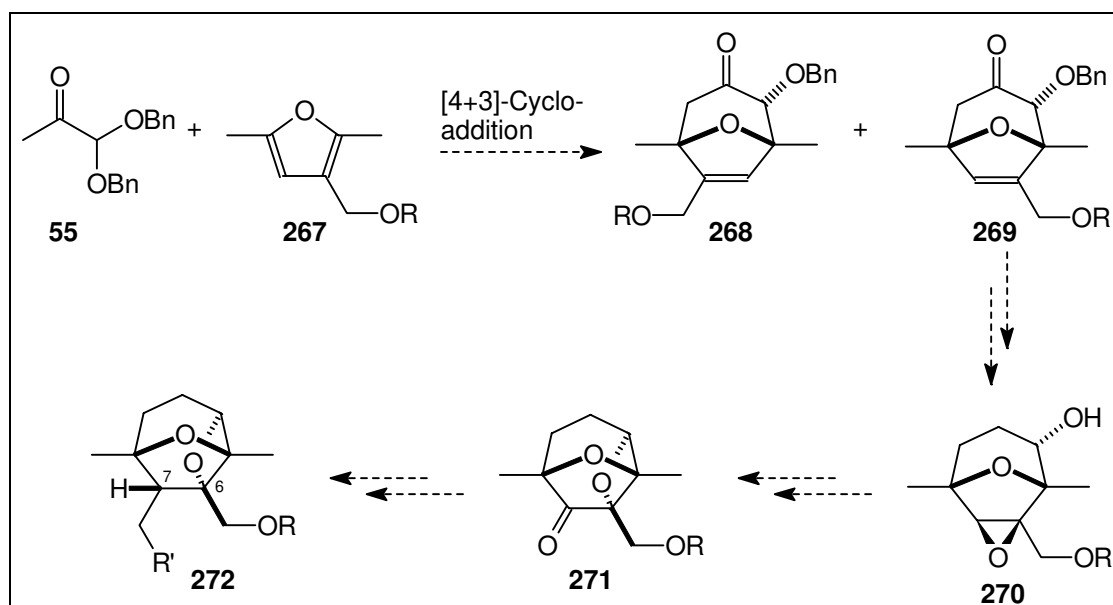


Abb. 141: [4+3]-Cycloaddition von 1,1-Bisbenzyloxypropanon mit 3-substituierten 2,5-Dimethylfuranen als Ausgangspunkt zur Darstellung von 6,7-dialkylierten tricyclischen Oxetanen

Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Furanderivate für die [4+3]-Cycloaddition ist eine direkte Einbeziehung der vorgestellten Synthesewege zur Darstellung der tricyclischen Oxetane auf die bisher verfolgten Strategien zur Totalsynthese des Dictyoxetans nicht möglich. Abb. 141 zeigt den möglichen Weg zu einem tricyclischen Oxetan **272**, dessen Substitutionsmuster an C-6 und C-7 sich insofern von den bisherigen Strategien unterscheidet, als die funktionalisierte C<sub>1</sub>-Einheit an C-6 und nicht an C-7 gekuppelt ist. Dies könnte ein interessanter Ansatzpunkt für alternative Wege zur Naturstoffsynthese sein. Eingehende Untersuchungen sind hier besonders hinsichtlich der Regioselektivität in der [4+3]-Cycloaddition bei Verwendung eines unsymmetrisch substituierten Furans als 4π-Komponente notwendig.<sup>170</sup> Die weiteren Umsetzungen zu den Verbindungen **270** und **271** sollten analog den in dieser Arbeit vorgestellten Transformationen verlaufen. Wie die Einführung eines *endo*-ständigen Substituenten an C-7 verlaufen könnte, ist von Heathcock *et al.*<sup>21</sup> vorgestellt worden. Alternativen dazu, z. B. eine Grignard-Reaktion mit anschließender Eliminierung und Hydrierung, sind denkbar. Auch wenn die Verbindungen **271** und **272** den tricyclischen Oxetanen **39** und **41** (siehe Kapitel I.3.2, Abb. 21) von Heathcock *et al.*<sup>21</sup> sehr ähnlich sehen, so ist ihr Vorteil eben in der Anwesenheit des funktionalisierten C<sub>1</sub>-Bausteins anstelle des nicht funktionalisierten Butylrestes an C-6 zu sehen.

Einen Ansatzpunkt, wie eine frühe Etablierung des Oxetanringes in die retrosynthetischen Überlegungen zur Totalsynthese des Dictyoxetans eingebaut werden kann, zeigt Abb. 142.

<sup>170</sup> die [4+3]-Cycloaddition von α,α-Dialkoxypropanonen mit unsymmetrisch substituierten Furanderivaen ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen, siehe dazu a) C. Stark, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover, 1997; b) H. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse, Universität Hannover, 1997

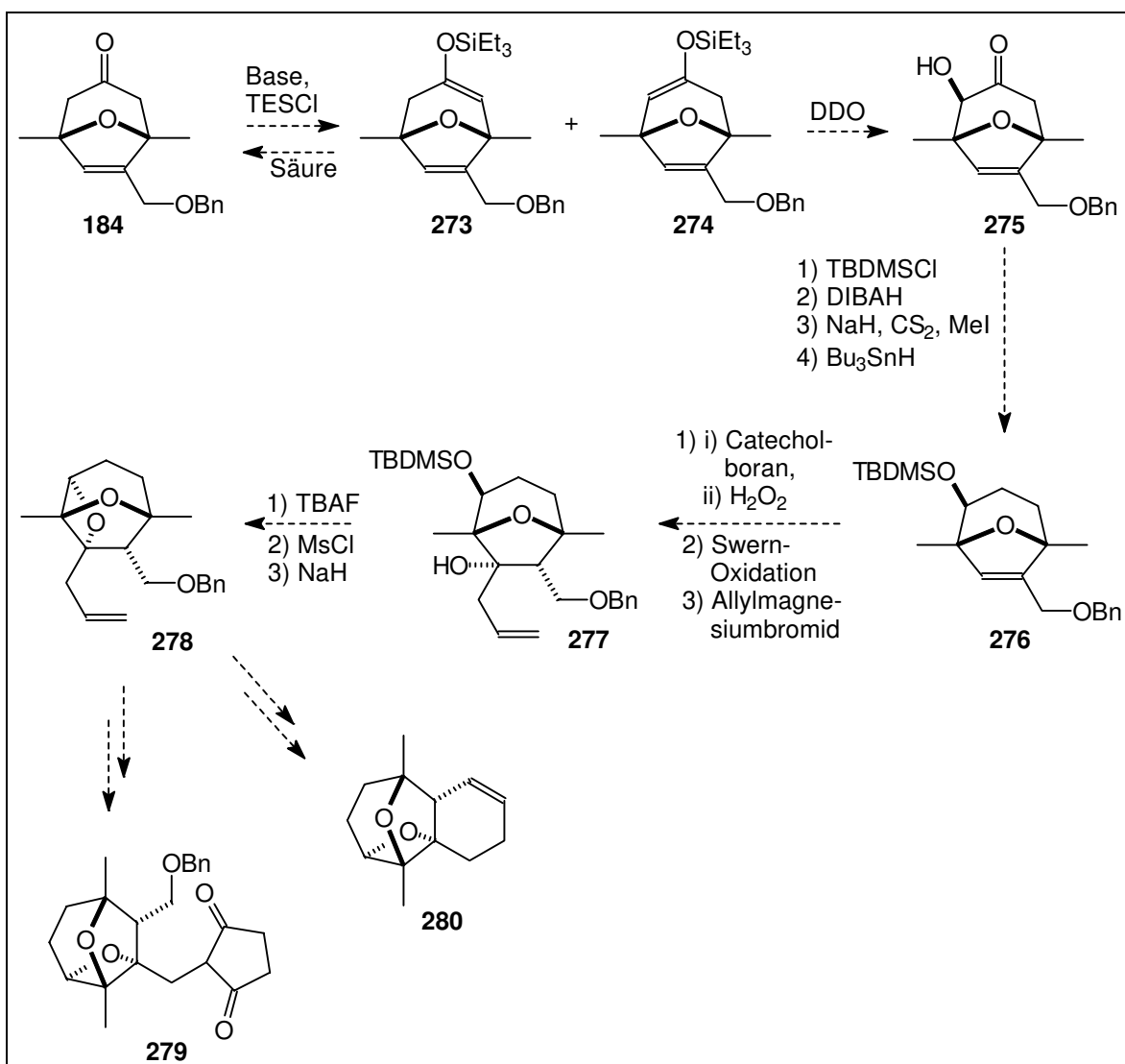


Abb. 142: Eine frühe Oxetanbildung in der Strategie zur Totalsynthese des Dictyoxetans

Dabei sollte ausgehend vom bicyclischen Keton **184** zunächst die Darstellung der Trimethylsilylenoether **273** und **274** erfolgen. Hierbei wird in etwa ein Verhältnis von 1:1 erwartet. Sind die beiden Regioisomeren **273** und **274** auf dieser Stufe trennbar, so kann Verbindung **273** durch Hydrolyse zum tricyclischen Keton **184** zurückgeführt werden. Für eine enantioselektive Reaktionsführung würde sich bei der Darstellung des Triethylsilylenoethers die Möglichkeit zu einer kinetischen Racematspaltung ergeben. Nach der Oxidation mit DDO zum bicyclischen  $\alpha$ -Hydroxyketon **275** müßte an C-4 eine Schutzgruppe eingeführt werden. Danach würde die Reduktion der Ketofunktion an C-3 zum *endo*-Alkohol mit anschließender Desoxygenierung nach Barton-McCombie erfolgen. Da die Sauerstoff-Funktionalitäten an C-3 und C-4 in der Sesselform der bicyclischen Verbindung *anti* zu einander stehen, sollte selbst bei Verwendung einer Silylschutzgruppe an C-4 keine Wanderungsgefahr bei Bildung des *S*-Methyldithiocarbonats bestehen. Das bicyclische Alken **276** wäre gut vorbereitet für eine Sequenz aus Hydroborierung, Oxidation und Allylgrignard-Reaktion. Die Entschützung des Silylethers an der C-4-Position, die selektive Mesylierung der sekundären Alkoholfunktion (vgl. Heathcock

*et al.*<sup>21</sup> Kapitel I.3.2, Abb. 20) und die abschließende Umsetzung mit Natriumhydrid in THF unter Rückfluß, sollten dann das tricyclische Oxetan **278** ergeben. Dieses entspricht den Homoallylethern **215** und **235** (Abb. 140). Alle weiteren Syntheseschritte, die zu den Verbindungen **252** und **266** (Abb. 140) geführt haben, können somit auf ihre Kompatibilität hinsichtlich des Oxetanringes überprüft werden.

Vorrangiges Ziel sollte es jedoch bleiben, auf der vorgezeichneten und bisher erfolgreich beschrittenen Route über das bicyclische 1,3-Cyclopentandion **266**, den Aufbau des carbotricyclischen Grundgerüsts des Dictyoxetans zu vollenden. Einer Totalsynthese des Naturstoffs sollte danach nichts mehr im Wege stehen.

## II Experimenteller Teil

### II.1 Allgemeine Bemerkungen

**NMR-Spektren** wurden mit den Spektrometern WP 200 SY und AM 400 der Firma Bruker gemessen. Die Meßfrequenz, das Lösungsmittel und die Verwendung eines internen Standards sind angegeben. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der  $\delta$ -Skala angegeben. Zur Charakterisierung der Signalmultiplizitäten gelten die Kürzel: s = Singulett, d = Duplett, tr = Triplett, q = Quartett, qt = Quintett, m = Multipllett, br = verbreitertes Signal sowie deren Kombinationen. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz, die Integrationsverhältnisse durch Benennung der ihnen entsprechenden Anzahl von Wasserstoffatomen angegeben.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sind entweder nach dem DEPT- oder nach dem APT-Verfahren aufgenommen worden. Bei APT-Spektren werden CH- und  $\text{CH}_3$ -Gruppen mit „-“ und C- und  $\text{CH}_2$ -Gruppen mit „+“ gekennzeichnet.

**Infrarotspektren** wurden mit einem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin Elmer als Kapillarfilm, KBr-Preßling oder Lösung in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Die Bandenlagen sind als Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben, die Angabe der relativen Intensität erfolgt mit den Abkürzungen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, b = breit.

**Massenspektren (MS, MS-FAB, HR-MS)** wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder einem Autospec der Firma VG aufgenommen. Bei dem MAT 312 ist jeweils die Meßtemperatur angegeben, das Ionisierungspotential liegt bei 70 eV. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben.

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

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

**Gaschromatographische Untersuchungen** wurden an einem HP 5890 II-Gaschromatograph der Firma Hewlett-Packard mit Kapillarsäule und Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Als Trägergas diente Stickstoff, die Integration der Signale erfolgte mit einem HP 3896 Integrator.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden auf Silica-beschichteten Aluminium-Fertigfolien 60 F<sub>254</sub> der Firma E. Merck verwendet.

**Säulenchromatographie** wurde bei schwachem Überdruck mit Kieselgel der Firma T. J. Baker, Korngröße 60 - 200  $\mu\text{m}$ , durchgeführt.

**Ozonolysen** wurden mit dem Laborozonisorator der Firma Sander bei einer Spannung von 6 kV ausgeführt.

**Lösungsmittel** wurden nur destilliert eingesetzt. Absolute Lösungsmittel sind nach gängigen Vorschriften hergestellt und über Molsieben oder Natrium aufbewahrt worden. Wenn Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dichlormethan absolutiert zu verwenden waren, wurden sie direkt vor Gebrauch unter Inertgasatmosphäre über Natrium, Natrium/Benzophenon oder Calciumhydrid destilliert.

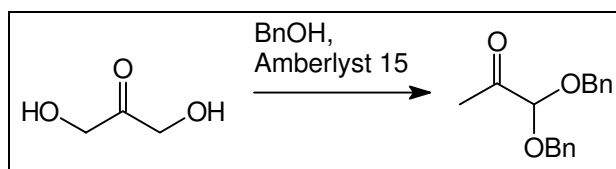
Alle **Reaktionen**, deren Durchführung nicht die Anwesenheit von Wasser beinhaltet, wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt. Angegebene Temperaturen sind, wenn nicht anders erwähnt, externe Badtemperaturen.

Die **Numerierung der Kohlenstoffatome** zur Zuordnung der Signale folgt aus Gründen der Übersicht nicht den IUPAC-Regeln und kann deshalb von der Bezifferung im Rahmen der Nomenklatur abweichen. Wenn Atome in Ringen eindeutig einer bestimmten Stellung zugeordnet werden konnten, so wurde dies entsprechend mit ax (axial), äq (äquatorial), *exo* oder *endo* gekennzeichnet.

## II.2 Versuche zu Kapitel I.5.1.1

### II.2.1 1,1-Bisbenzyloxypropanon - 55

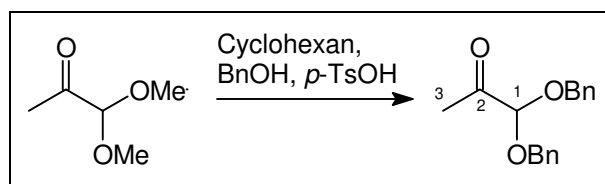
a) Darstellung aus 1,3-Dihydroxyacetone



1 g (11.1 mmol) Dihydroxyacetone, 3.5 ml (33.8 mmol) Benzylalkohol und 0.1 g Amberlyst 15 werden 4.5 h in einem „sealed tube“ bei einer Ölbadtemperatur von  $\sim 110^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktion über eine Fritte filtriert, wobei außer dem Katalysator ein weißer unlöslicher Feststoff zurückbleibt. Der Rückstand wird mit DCM gewaschen, das Filtrat mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase anschließend mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils einmal mit wenig gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (108 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 862 mg (3.18 mmol), klare, schwach gelbliche Flüssigkeit, 29 %  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (270.32)

b) Darstellung aus 1,1-Dimethoxypropanon



12 ml (98.8 mmol) 1,1-Dimethoxypropanon, 22 ml (213 mmol) Benzylalkohol, 980 mg (5.15 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 50 ml Cyclohexan werden 2 h am Wasserabscheider erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und MTB-Ether versetzt. Die wäßrige Phase wird noch 2x mit MTB-Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden jeweils 1x mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die anschließende Säule (300 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch) ergab zwei Fraktionen unterschiedlicher Reinheit.

**Ausbeute:** Fraktion 1: 12.2 g (GC: 93 %, 42 mmol, 42 %)  
 Fraktion 2: 9.9 g (GC: 75 %, 27 mmol, 28 %)  
 Gesamtausbeute: 70 %



**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.43-7.26 (m, 10 H, Ar-H); 4.74 (s, 1 H, H-1); 4.69 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph); 2.56 (s, 3 H, H-3)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

203.75 (+, C-2); 136.92 (+, Ar-C); 128.51 (-, Ar-C); 128.05 (-, Ar-C); 100.94 (-, C-1); 69.27 (+, -OCH<sub>2</sub>Ph); 25.01 (-, C-3)

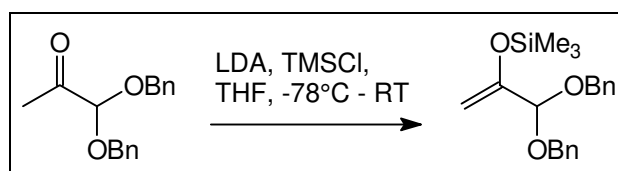
**IR** (kap. Film): 3089 w; 3065 m; 3033 m; 2875 m; 1731 vs; 1498 m; 1455 s; 1354 s; 1111 vs; 1054 vs; 1027 vs; 738 vs; 699 vs

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 228 (9.8); 227 (28.5, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CO); 182 (27.8); 181 (43.4); 164 (13.6); 135 (9.7); 108 (18.9); 107 (25.1); 105 (14.3); 93 (12.1); 92 (46.7); 91 (100)

**MS-FAB:** 271 (9, M<sup>+</sup>+1); 259 (17); 244 (16); 227 (11); 181 (100)

**HR-MS:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> = M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O      gef.: 227.107208      ber.: 227.107205

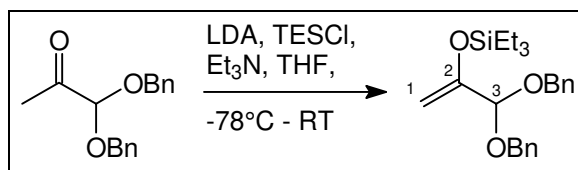
## II.2.2 3,3-Bisbenzyloxy-2-trimethylsilyloxypropen - 57



3.6 ml (27.5 mmol) Diisopropylamin werden in 28 ml THF vorgelegt und bei -5 bis 0°C innerhalb von 45 min mit 17.5 ml (28 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan versetzt. Es wird eine Stunde nachgerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Innerhalb von 45 min werden dann 5.43 g (20.1 mmol) des Acetals **55** in 28 ml THF zugetropft und eine weitere Stunde bei -78°C nachgerührt. Es erfolgt die Zugabe von 4 ml TMSCl. Nach einer Stunde bei -78°C wird langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung rührt eine Stunde bei RT und wird dann mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird 4x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird aufgrund seiner Säureempfindlichkeit ohne weitere Reinigung in die folgende Stufe eingesetzt.

**Ausbeute:** 7.56 g (max. 20 mmol), gelbes Öl  
C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (342.51)

## II.2.3 3,3-Bisbenzyloxy-2-triethylsilyloxypropen - 56



3.6 ml (27.5 mmol) Diisopropylamin werden in 26 ml THF vorgelegt und bei -5 bis 0°C innerhalb von 20 min mit 18 ml (28.8 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan versetzt. Es wird 1.2 h nachgerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Innerhalb von 30 min werden dann 5.52 g (GC: 93 %, 19.0 mmol) des Acetals **55** in 26 ml THF zugetropft und eine Stunde bei -78°C nachgerührt. Es folgt die Zugabe von 6.8 ml (40.5 mmol) TESCl und nach 40 min die Zugabe von 13.6 ml (102 mmol) Triethylamin. Nach einer Stunde bei -78°C wird die Kühlung entfernt und die Reaktion noch 3 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wird über eine Fritte mit Kieselgel filtriert, einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (245 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 3.37 g (8.76 mmol), gelbe Flüssigkeit, 46 %  
C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (384.59)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ohne TMS):

7.40-7.23 (m, 10 H, Ar-H); 4.94 (s, 1 H, H-3); 4.75 (br s, 1 H, H-1E); 4.68 (d, 2 H, <sup>2</sup>*J* = 12 Hz, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.60 (d, 2 H, <sup>2</sup>*J* = 12 Hz, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.43 (d, 1 H; *J* = 1 Hz, H-3Z); 1.00 (tr, <sup>3</sup>*J* = 8 Hz, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.74 (q, 6 H, <sup>3</sup>*J* = 8 Hz, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ohne TMS):

153.73 (C, C-2); 138.12 (C, Ar-C); 128.27 (CH, *m*-Ar-C); 127.76 (CH, *o*-Ar-C); 127.46 (CH, *p*-Ar-C); 99.09 (CH<sub>2</sub>, C-1); 92.23 (CH, C-3); 67.89 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 6.62 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4.82 (CH<sub>2</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

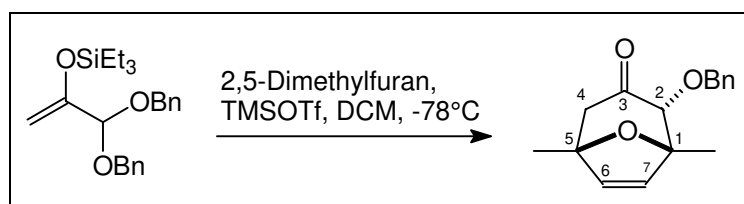
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2956 s; 2912 m; 2857 s; 1640 m; 1456 m; 1256 s; 1112 s; 1056 vs; 1024 vs

**MS** (RT): 279 (9.2); 249 (4.2); 248 (2.7); 193 (3.7); 187 (6.4); 181 (6.5); 159 (14.3); 157 (12.7); 115 (16.7); 91 (100)

**MS-FAB:** 407 (11, M<sup>+</sup>+23); 385 (2, M<sup>+</sup>+1); 357 (6); 315 (7); 278 (34); 247 (22); 221 (39); 181 (71); 157 (58); 145 (43); 115 (100)

II.2.4 2 $\alpha$ -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - 58

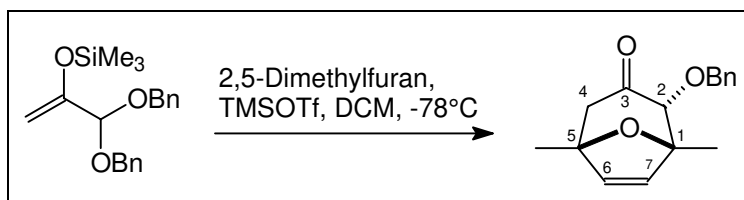
a) aus 3,3-Bisbenzyloxy-2-triethylsilyloxypropen - 57



3.30 g (8.58 mmol) Enolether **57**, 1.4 ml (13.2 mmol) 2,5-Dimethylfuran und 12 ml DCM werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 0.230 ml (1.27 mmol) TMSOTf versetzt. Es wird 2.5 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erwärmt und mit 30 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (125 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 1.86 g (7.18 mmol), 84 %

b) aus 3,3-Bisbenzyloxy-2-trimethylsilyloxypropen - 56



4.024 g (max. 10.75 mmol) Enolether **56**, 2.5 ml (23.5 mmol) 2,5-Dimethylfuran und 17 ml DCM werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 0.3 ml (1.66 mmol) TMSOTf versetzt. Es wird 3 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung kurz nach Entfernen des Kühlbades mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (230 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 1.48 g (5.73 mmol), farbloser Feststoff, 53 % (über zwei Stufen)  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (258.32)

**Smp.:** 79 -  $80^{\circ}\text{C}$

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.41-7.29 (m, 5 H, Ar-H); 6.06 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 6.00 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6); 5.03 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.81 (s, 1 H, H-2); 2.63 (d, <sup>2</sup>J = 15 Hz, 1 H, H-4ax); 2.44 (dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, J ≤ 0.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.48 (s, 6 H, 2x -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

206.22 (+, C-3); 137.62 (+, Ar-C); 137.12/134.79 (-, C-6 u. C-7); 128.33 (-, Ar-C); 127.89 (-, Ar-C); 87.43 (-, C-2); 86.74/84.79 (+, C-1 u. C-5); 74.35 (+, -OCH<sub>2</sub>Ph); 51.71 (+, C-4); 23.05/20.50 (-, 2x -CH<sub>3</sub>)

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

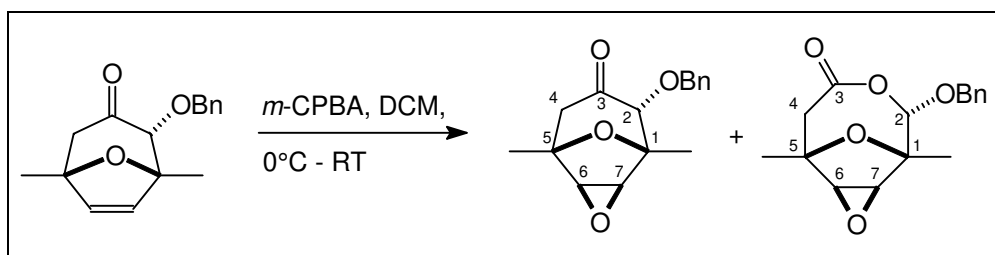
**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 167 (34.7, M<sup>+</sup>-Bn); 152 (29.8); 139 (14.0); 109 (19.4); 97 (20.0); 95 (15.2); 92 (11.8); 91 (100)

**MS-FAB:** 259 (100, M<sup>+</sup>+1); 258 (15, M<sup>+</sup>) 167 (64); 152 (59)

**HR-MS:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> gef.: 167.070541 ber.: 167.070819

**NOE:** eingestrahlt bei 3.81 ppm (H-2): 2.9 % bei 2.63 ppm (H-4ax)  
6.2 % bei 4.58 ppm (-OCH<sub>2</sub>Ph)

**II.2.5 6-Benzyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-7-on - 61 und 6-Benzyloxy-1,5-dimethyl-3,7,9-trioxatricyclo[4.3.1.0<sup>2,4</sup>]decan-8-on - 62**



Zu einer Lösung von 955 mg (3.70 mmol) des Ketons **58** in 5.5 ml DCM werden bei 0°C 1.16 g (3.82 - 5.76 mmol) *m*-CPBA (57 - 86 %) gegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und für 15 h gerührt. Da per DC neben zwei Produktpots noch Edukt zu sehen ist, werden noch weitere 200 mg (0.66 - 1.00 mmol) *m*-CPBA nachgegeben und für weitere 12 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung

gewaschen, und die wäßrigen Phasen 4x werden mit DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Die beiden Produkte werden säulenchromatographisch getrennt (80 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

Fraktion 1:

**Ausbeute:** 517 mg (1.88 mmol), klares farbloses Öl, 51 %  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (274.31)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.50-7.27 (m, 5 H, Ar-H); 5.07 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 5.03 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.70 (s, 1 H, H-2); 3.59 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.32 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.64 (dd, <sup>2</sup>J = 16 Hz, <sup>3</sup>J ≤ 0.5 Hz, 1 H, H-4ax); 2.50 (d, <sup>2</sup>J = 16 Hz, 1 H, H-4eq); 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.40 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

205.75 (+, C-3); 137.18 (+, Ar-C); 128.43/128.40 (-, *m*- u. *o*-Ar-C); 128.11 (-, *p*-Ar-C); 84.47 (-, C-2); 80.36/78.03 (+, C-1 u. C-5); 74.56 (+, -OCH<sub>2</sub>Ph); 57.35/55.91 (-, C-6 u. C-7); 50.52 (+, C-4); 19.62/17.26 (-, 2x -CH<sub>3</sub>);

**IR** (kap. Film): 3064 w; 3032 w; 2980 m; 2935 m; 2874 m; 1727 vs; 1455 m; 1376 m; 1231 m; 1209 m; 1176 m; 1123 s

**MS** (80°C): 275 (1.6, M<sup>+</sup>+1); 274 (8.7, M<sup>+</sup>); 184 (5.1); 183 (50.8, M<sup>+</sup>-Bn); 125 (20.7); 113 (12.1); 92 (11.8); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> gef.: 274.120453 ber.: 274.120509

Fraktion 2:

**Ausbeute:** 309 mg (1.06 mmol), klares farbloses Öl, 29 %  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (290.31)

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.43-7.28 (m, 5 H, Ar-H); 5.24 (s, 1 H, H-2); 4.98 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.63 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.79 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.61 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.97 (dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, 1 H, H-4ax); 2.89 (d, <sup>2</sup>J = 17 Hz, 1 H, H-4eq); 1.36 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

168.74 (+, C-3); 133.80 (+, Ar-C); 128.58/128.32/128.27 (-, *o*-, *m*-, *p*-Ar-C); 105.85 (-, C-2); 82.08 (+, C-1); 76.78 (+, C-5); 71.31 (+,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 58.55/57.29 (-, C-6 u. C-7); 47.50 (+, C-4); 21.29/17.31 (-, 2x  $-\text{CH}_3$ )

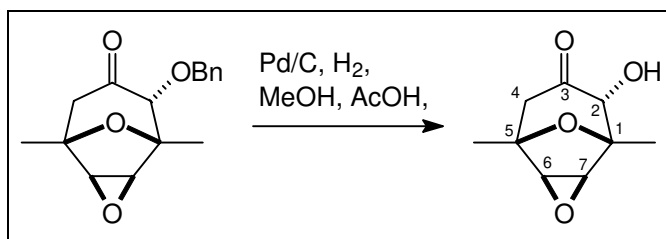
**IR** (kap.Film): 3065 w; 3033 w; 2982 m; 2937 m; 2881 w; 1729 vs; 1455 m; 1377 m; 1354 m; 1284 m; 1227 s; 1201 s; 1131 vs; 995 vs

**MS** (80°C): kein  $\text{M}^+$ ; 183 (9.2,  $\text{M}^+-\text{OBn}$ ); 125 (13.9); 111 (21.7); 97 (9.3); 93 (11.5); 91 (100)

**MS-FAB:** 291 (22,  $\text{M}^++1$ ); 290 (4,  $\text{M}^+$ ); 176 (29); 154 (100); 136 (90)

**HR-MS:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5 = \text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$       gef.: 183.065231      ber.: 183.065734

## II.2.6 6-Hydroxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-7-on - 48



273 mg (0.995 mmol) geschütztes Hydroxyketon **61**, 10 ml MeOH, 0.5 ml AcOH und eine Spatelspitze Pd/C werden über Nacht unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Abtrennung des Pd/C wird anschließend über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Die Säule wird gut mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gespült und die vereinigten organischen Phasen am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (15 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1/1).

**Ausbeute:** 118 mg (0.64 mmol), weißer Feststoff, 64 %  
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$  (184.19)

**Smp.:** 108 - 109°C

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

3.96 (s, 1 H, H-2); 3.74 (br s, 1 H, -OH) 3.55 (d, 1 H,  $^3J = 3$  Hz, H-7); 3.33 (d,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-6); 2.75 (dd,  $^2J = 16$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1 H, H-4ax); 2.59 (d,  $^2J = 16$  Hz, 1 H, H-4eq); 1.54 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.45 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

206.96 (+, C-3); 78.50 (-, C-2); 80.59/78.50 (+, C-1 u. C-5); 57.06/55.56 (-, C-6 u. C-7); 48.62 (+, C-4); 19.77/17.12 (-, 2x  $-\text{CH}_3$ )

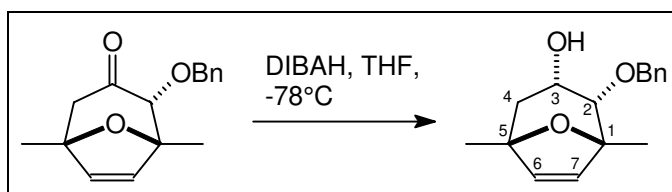
**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3480 s; 3053 m; 3034 w; 2984 m; 2941 m; 2888 w; 1713 vs; 1444 m; 1394 m; 1381 m; 1369 m; 1322 m; 1271 m; 1229 s; 1175 s; 1079 vs

**MS** (RT): 185 (3.5,  $\text{M}^+ + 1$ ); 184 (6.1,  $\text{M}^+$ ); 168 (3.5); 167 (3.7,  $\text{M}^+ - \text{OH}$ ); 155 (5.9); 141 (5.4); 137 (5.6); 124 (100); 111 (84.8); 96 (53.6); 95 (56.5)

**HR-MS:**  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$  gef.: 184.073685 ber.: 184.073559

## II.3 Versuche zu Kapitel I.5.1.2

### II.3.1 2 $\alpha$ -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol - 63



1.80 g (6.97 mmol) ungesättigtes Keton **58**, gelöst in 7 ml THF, werden bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 7 ml (8.4 mmol) DIBALH-Lösung (1.2 M in Toluol) versetzt und 9 h nachgerührt. Da per DC noch Edukt zu sehen ist, werden weitere 3.5 ml DIBALH-Lösung (1.2 M in Toluol) zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit MTB-Ether und 2 N HCl versetzt, die wässrige Phase 4x mit DCM extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, einrotiert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1.78 g (GC: 95.7 %, 6.54 mmol), weißer Feststoff, 94 %  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (260.33)

**Smp.:** 65 - 66 $^\circ\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS)

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

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

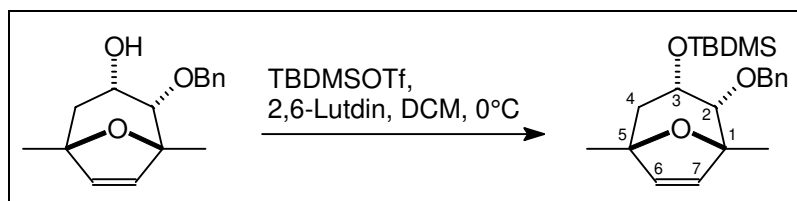
139.45/134.72 (-, C-6 u. C-7); 137.46 (+, Ar-C); 128.45 (-, Ar-C);  
128.02 (-, Ar-C); 84.99/84.14 (+, C-1 u. C-5); 79.26 (-, C-2); 71.79 (+,  
-OCH<sub>2</sub>Ph); 54.60 (-, C-3); 39.93 (+, C-4); 23.88/21.24 (-, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (KBr): 3532 m; 3037 w; 2983 m; 2916 m; 2850 m; 1454 w; 1389 m; 1354 m;  
1186 m; 1114 s; 1051 m

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

**HR-MS:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> gef.: 260.141663 ber.: 260.141245

### II.3.2 2 $\alpha$ -Benzyloxy-3 $\alpha$ -*tert.*-butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en - 64



598 mg (2.30 mmol) ungesättigter Alkohol **63** in 2.3 ml DCM werden bei 0°C mit 0.54 ml (4.64 mmol) 2,6-Lutidin und anschließend langsam mit 0.8 ml TBDMSOTf versetzt und 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung werden 5 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und die wäßrige Phase noch 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O = 17/1).

**Ausbeute:** 0.817 g (2.18 mmol), schwach beigefarbener Feststoff, 95 %  
C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si (374.59)

**Smp:** ~RT

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.38-7.22 (m, 5 H, Ar-H); 6.03 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-7); 5.90 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-6); 4.70 (d,  $^2J = 12$  Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.41 (d,  $^2J = 12$  Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.33 (dtr,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-3); 3.38 (d, 1 H,  $^3J = 4.5$  Hz, H-2); 1.95 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1 H, H-4ax); 1.76



(dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-4eq); 1.37 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.89 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.02 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.01 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.35 (+, Ar-C); 137.25/135.43 (-, C-6 u. C-7); 128.16/127.75 (-, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.44 (-, *p*-Ar-C); 85.78/83.82 (+, C-1 u. C-5); 80.53 (-, C-2); 71.42 (+, -OCH<sub>2</sub>Ph); 65.80 (-, C-3); 42.39 (+, C-4); 25.74 (-, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 24.03/21.48 (-, 2x -CH<sub>3</sub>); 17.98 (+, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4.36/4.88 (-, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

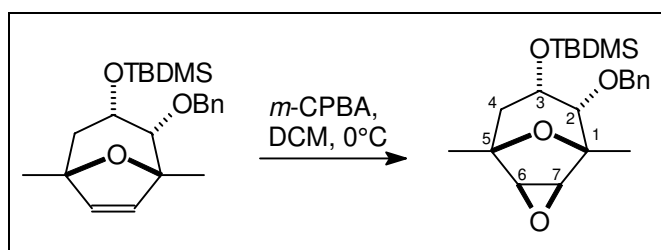
IR (CHCl<sub>3</sub>): 3000 m; 2952 m; 2928 s; 2884 m; 2856 m; 1452 m; 1376 m; 1252 m; 1172 s; 1076 s

MS (RT): kein M<sup>+</sup>; 318 (4.3); 317 (17.5, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu); 225 (7.8); 211 (19.4); 129 (11.7); 109 (70.6); 96 (10.5); 91 (100)

MS-FAB: 375 (5, M<sup>+</sup>+1); 317 (17, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu); 211 (10)

HR-MS: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si = M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu      gef.: 317.157595      ber.: 317.157298

### II.3.3 6 $\alpha$ -Benzyloxy-7 $\alpha$ -*tert*-butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan - 65



Zu einer Lösung von 546 mg (0.816 mmol) des ungesättigten geschützten Diols **64** in 5 ml DCM werden bei 0°C 446 mg (1.46 - 1.68 mmol) *m*-CPBA (57 - 86 %) gegeben und 1 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, die wäßrigen Phasen 3x mit DCM reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen jeweils 1x mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (30 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 538 mg (1.38 mmol), weißer Feststoff, 94 %  
 $C_{22}H_{34}O_4Si$  (390.59)

**Smp.:** 64°C

**$^1H$ -NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):

7.39-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.68 (d,  $^2J = 12$  Hz, 1 H,  $-OCH_2Ph$ ); 4.23 (d,  $^2J = 12$  Hz, 1 H,  $-OCH_2Ph$ ); 4.23 (dtr,  $^3J = 4$  Hz,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-3); 3.62 (d,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-7); 3.39 (d,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-6); 3.30 (d,  $^3J = 4$  Hz, 1 H, H-2); 1.94 (dd,  $^2J = 15$  Hz,  $^3J = 4$  Hz, 1 H, H-4ax); 1.80 (dd,  $^2J = 15$  Hz,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-4eq); 1.35 (s, 3 H,  $-CH_3$ ); 1.30 (s, 3 H,  $-CH_3$ ); 0.87 (s, 9 H,  $-SiC(CH_3)_3$ ); 0.05 (s, 3 H,  $-SiCH_3$ ); 0.02 (s, 3 H,  $-SiCH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):

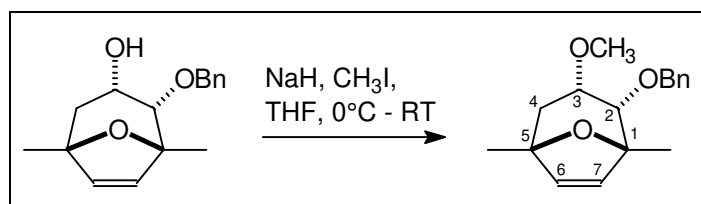
137.73 (+, Ar-C); 128.20/127.76 (-, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.62 (-, *p*-Ar-C); 80.38 (-, C-2); 79.73/77.27 (+, C-1 u. C-5); 71.92 (+,  $-OCH_2Ph$ ); 65.60 (-, C-3); 58.67/57.52 (-, C-6 u. C-7); 42.61 (+, C-4); 25.68 (-,  $-SiC(CH_3)_3$ ); 19.91 (-,  $-CH_3$ ); 17.93 (+,  $-SiC(CH_3)_3$ ); 17.37 (-,  $-CH_3$ ); -4.58/-5.08 (-,  $-Si(CH_3)_2$ )

**IR** ( $CHCl_3$ ): 3008 m; 2952 s; 2928 s; 2884 m; 2856 s; 1456 m; 1376 m; 1252 s; 1096 s; 1072 s; 948 s; 836 s

**MS** (80°C): kein  $M^+$ ; 333 (17.5,  $M^+ - tBu$ ); 241 (2.4); 225 (3.3); 213 (2.0); 207 (3.5); 143 (2.2); 125 (13.1); 97 (17.2); 91 (100)

**MS-FAB:** 391 (100,  $M^+ + 1$ ); 283 (15)

**HR-MS:**  $C_{18}H_{25}O_4Si = M^+ - tBu$       gef.: 333.152344      ber.: 333.152213

II.3.4 2 $\alpha$ -Benzyloxy-3 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en - 74

Zu einer Suspension von 224 mg (5.60 mmol) NaH (60 % Suspension in Öl) werden bei 0°C 778 mg (GC: 96 %, 2.86 mmol) Alkohol **63** in einem Schwung zugegeben. Es wird 30 min bei 0°C nachgerührt, und anschließend werden 300  $\mu$ l (4.82 mmol) Methyljodid zugegeben. Die Reaktion wird noch 2 h bei 0°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung werden 10 ml gesättigte Thiosulfatlösung und 30 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase 4x mit MTB-Ether extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (30 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 755 mg (GC 100 %, 2.75 mmol), schwach gelbliche Flüssigkeit, 100 %  
C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (274.35)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.38-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.07 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 6.00 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6); 4.68 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.46 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.65 (dtr, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 1 H, H-3); 3.47 (d, 1 H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, H-2); 3.28 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 1.94 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 1 H, H-4eq); 1.77 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.39 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

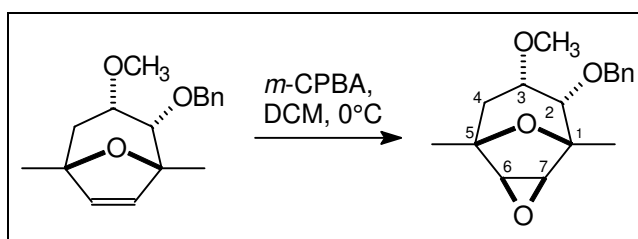
138.39 (C, Ar-C); 137.89/135.37 (CH, C-6 u. C-7); 128.53/128.26 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.93 (CH, *p*-Ar-C); 85.69/84.10 (C, C-1 u. C-5); 79.89 (CH, C-2); 75.32 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 71.54 (CH, C-3); 58.09 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 36.65 (CH<sub>2</sub>, C-4); 23.88/21.24 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3000 s; 2928 m; 2872 m; 1452 m; 1376 m; 1352 m; 1240 m; 1168 m; 1092 vs

**MS** (RT): 275 (2.5, M<sup>+</sup>+1); 215 (2,3); 183 (3,9); 168 (11,1); 151 (6,1); 137 (32,4); 109 (76,3); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> gef.: 274.157532 ber.: 274.156895

### II.3.5 6 $\alpha$ -Benzyloxy-7 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan - 75



Zu einer Lösung von 1.075 g (3.92 mmol) des ungesättigten geschützten Diols **74** in 12 ml DCM werden bei 0°C 1.12 mg (~5 mmol) *m*-CPBA (70 - 75 %) gegeben. Die Lösung wird 1.5 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung 3x mit 5 %iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, die wäßrigen Phasen 3x mit DCM reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (40 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 1.125 g (GC: 98 %, 3.81 mmol), weißer Feststoff, 97 %  
C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (290.35)

**Smp.:** 64°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.38-7.28 (m, 5 H, Ar-H); 4.66 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.48 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.62 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.59 (dtr, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-3); 3.39-3.37 (m, 4 H, H-2 u. -OCH<sub>3</sub>); 3.34 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.01 (dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.74 (dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.38 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.01 (C, Ar-C); 128.66/128.27 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.15 (CH, *p*-Ar-C); 79.70/77.49 (C, C-1 u. C-5); 79.66 (CH, C-2); 74.37 (CH, C-3); 71.56 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 58.39/57.49 (CH, C-6 u. C-7); 58.08 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 37.06 (CH<sub>2</sub>, C-4); 20.23/17.61 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

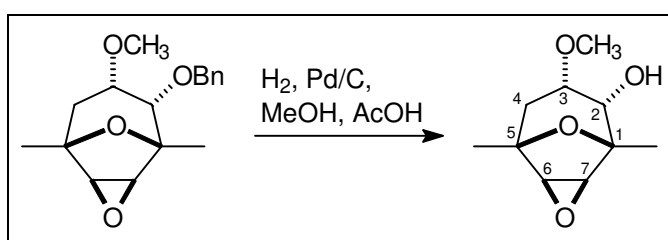
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3000 m; 2932 m; 2876 m; 1608 br w; 1452 m; 1376 m; 1228 m; 1116 s; 1096 s

**MS (90°C):** kein  $M^+$ ; 258 (2.1,  $M^+ - CH_3OH$ ); 182 (1.0); 167 (2.8); 164 (3.3); 144 (5.1); 143 (65.4); 135 (17.2); 101 (21.9); 91 (100)

**MS-FAB:** 291 (100,  $M^+ + 1$ ); 290 (5,  $M^+$ ); 199 (11); 183 (42); 164 (13); 143 (46); 125 (47)

**HR-MS:**  $C_{17}H_{22}O_4$  gef.: 290.152039 ber.: 290.151809

### II.3.6 7 $\alpha$ -Methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-6 $\alpha$ -ol - 76



512 mg (GC: 98.4 %, 1.735 mmol) des Epoxids **75**, 12 ml MeOH, 0.25 ml AcOH und eine Spatelspitze Pd/C werden 30 min bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Abtrennung des Pd/C wird über eine kurze Säule filtriert, mit einem MeOH/MTB-Ether-Gemisch nachgespült und einrotiert. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und 3x mit 5 %iger  $Na_2CO_3$ -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit DCM reextrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (16 g Kieselgel,  $Et_2O$ ).

**Ausbeute:** 278 mg (1.39 mmol), weißer Feststoff, 80 %  
 $C_{10}H_{16}O_3$  (200.23)

**Smp.:** 119°C

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):

3.58 (ddd,  $^3J = 4$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, H-3); 3.52 (dd, 1 H,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-2); 3.44 (d,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-7); 3.39 (s, 3 H,  $-OCH_3$ ); 3.27 (d,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-6); 2.97 (d,  $^3J = 9.5$  Hz, 1 H,  $-OH$ ); 2.06 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, H-4eq); 1.81 (dd,  $^2J = 15.5$  Hz,  $^3J = 4$  Hz, 1 H, H-4ax); 1.41 (s, 3 H,  $-CH_3$ ); 1.32 (s, 3 H,  $-CH_3$ )

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

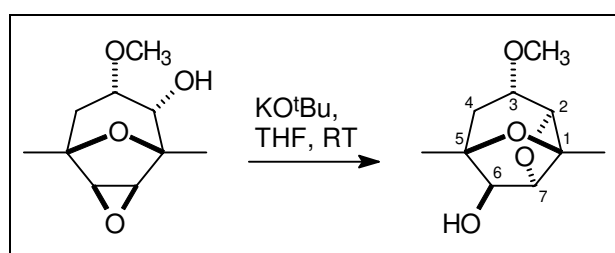
79.93/77.00 (C, C-1 u. C-5); 76.42 (CH, C-2); 72.27 (CH, C-3); 58.17/56.75 (CH, C-6 u. C-7); 57.89 ( $CH_3$ ,  $-OCH_3$ ); 36.20 ( $CH_2$ , C-4); 20.22/17.25 ( $CH_3$ , 2x  $-CH_3$ )

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3460 vs; 2968 m; 2888 m; 2823 w; 1456 m; 1388 m; 1368 m; 1120 m; 1092 vs;

**MS** (RT): 200 (1.4, M<sup>+</sup>); 168 (3.7); 144 (6.3); 143 (70.0); 125 (4.4); 111 (3.4); 101 (36.9); 95 (11.3); 85 (15.9); 83 (12.9); 74 (100)

**HR-MS:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> gef.: 200.104202 ber.: 200.104859

### II.3.7 4 $\alpha$ -Methoxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-9 $\beta$ -ol - 77



116 mg (GC: 99 %, 0.574 mmol) Epoxyalkohol **76** und 80 mg (0.713 mmol) KO<sup>t</sup>Bu in 10 ml THF werden 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden ca. 5 ml Wasser und DCM zugesetzt, die wäßrige Phase abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (9 g Kieselgel, MTB-Ether).

**Ausbeute:** 99 mg (GC: 99 %, 0.490 mmol), farblose Flüssigkeit, 85 %  
C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (200.23)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.69 (d, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2); 4.56 (s, 1 H, H-7); 3.91 (br d, 1 H, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6); 3.48 (dtr, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, 1 H, H-3); 3.31 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.30 (ddd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J ≤ 0.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.83 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 1 H, H-4ax); 1.60 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.43 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

94.06 (CH, C-2); 84.95 (CH, C-7); 83.54/81.20 (C, C-1 u. C-5); 80.61 (CH, C-6); 75.28 (CH, C-3); 56.09 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 34.83 (CH<sub>2</sub>, C-4); 21.73/19.24 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3616 w; 3580 w; 2976 m; 2936 s; 1448 m; 1392 m; 1376 m; 1096 vs; 996 s

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

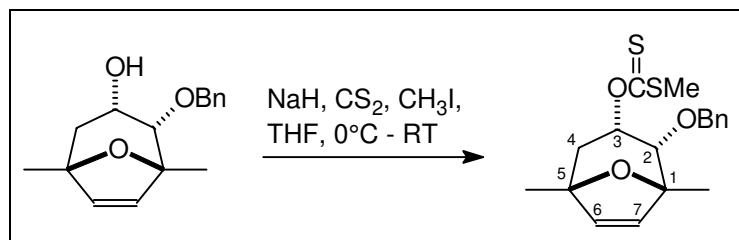
**HR-MS:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> gef.: 200.104599 ber.: 200.104859

**NOE:**

|   |  |
|---|--|
| eingestrahlt bei 4.69 ppm (H-2):                  | 5.8 % bei 3.48 ppm (H-3)                   |
| eingestrahlt bei 4.56 ppm (H-7):                  | 3.5 % bei 3.91 ppm (H-6)                   |
|   | 3.8 % bei 2.10 ppm (-OH)                   |
| eingestrahlt bei 3.91 ppm (H-6):                  | 4.6 % bei 4.56 ppm (H-7)                   |
|   | 5.4 % bei 2.10 ppm (-OH)                   |
|   | 6.8 % bei 1.83 ppm (H-4 <sub>exo</sub> )   |
| eingestrahlt bei 3.48 ppm (H-3):                  | 6.5 % bei 4.69 ppm (H-2)                   |
|   | 5.3 % bei 3.30 ppm (-OCH <sub>3</sub> )    |
|   | 7.1 % bei 2.30 ppm (H-4 <sub>endo</sub> )  |
| eingestrahlt bei 3.31 ppm (-OCH <sub>3</sub> ):   | 0.5 % bei 4.69 ppm (H-2)                   |
|   | 0.9 % bei 3.48 ppm (H-3)                   |
|   | 0.2 % bei 2.30 ppm (H-4 <sub>exo</sub> )   |
| eingestrahlt bei 2.30 ppm (H-4 <sub>exo</sub> ):  | 9.0 % bei 3.48 ppm (H-3)                   |
|   | 26.2 % bei 1.83 ppm (H-4 <sub>endo</sub> ) |
| eingestrahlt bei 1.83 ppm (H-4 <sub>endo</sub> ): | 9.6 % bei 3.91 ppm (H-6)                   |
|   | 20.2 % bei 2.30 ppm (H-4 <sub>exo</sub> )  |
| eingestrahlt bei 1.60 ppm (1-CH <sub>3</sub> ):   | 1.2 % bei 4.69 ppm (H-2)                   |
|   | 0.8 % bei 4.56 ppm (H-7)                   |
|   | 0.4 % bei 3.48 ppm (H-3)                   |
|   | 0.2 % bei 2.10 ppm (-OH)                   |
| eingestrahlt bei 1.43 ppm (5-CH <sub>3</sub> ):   | 0.6 % bei 3.91 ppm (H-6)                   |
|   | 1.0 % bei 2.30 ppm (H-4 <sub>exo</sub> )   |
|   | 0.8 % bei 2.10 ppm (-OH)                   |

## II.4 Versuche zu Kapitel I.5.1.3

### II.4.1 (2 $\alpha$ -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en- $\alpha$ -yl)dithiocarbonsäureester-S-methylester - 85



127 mg (3.17 mmol) NaH (60 %ige Suspension in Öl) in 4 ml THF werden bei 0°C mit 516 mg (1.98 mmol) des ungesättigten Alkohols **63** in 4 ml THF versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden 360  $\mu$ l (5.98 mmol) CS<sub>2</sub> zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird weitere 4 h gerührt. Es werden 220  $\mu$ l (3.53 mmol) CH<sub>3</sub>I zugesetzt, und die Reaktion wird für weitere 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung werden Wasser und MTB-Ether zugesetzt und die wäßrige Phase 5x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Vakuumrotationsverdampfer einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (27 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 536 mg (1.53 mmol), gelbes Öl, 77 %  
C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (350.49)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.35-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.21 (dtr, <sup>3</sup>J = 5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-3); 6.12 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 5.99 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6); 4.53 (d, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.32 (d, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.61 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-2); 2.50 (s, 3 H, -SCH<sub>3</sub>); 2.09 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 2.01 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

214.87 (C; -OCS<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 137.48/135.39 (CH, C-6 u. C-7); 128.37/128.12 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.86 (CH, *p*-Ar-C); 85.44/83.72 (C, C-1 u. C-5); 78.26 (CH, C-2); 76.04 (CH, C-3); 71.69 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 38.32 (CH<sub>2</sub>, C-4); 23.49/20.96 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.31 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3400 br w; 3000 m; 2976 m; 2932 m; 1604 w; 1452 m; 1376 m; 1352 m; 1264 s; 1244 s; 1200 s; 1180 vs; 1160 s; 1100 s; 1064 vs

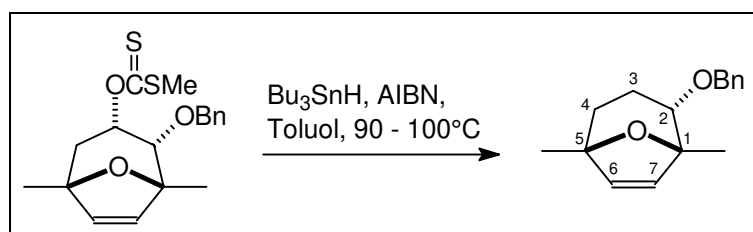


**MS** (100°C): kein M<sup>+</sup>; 244 (1.9); 243 (9.7, M<sup>+</sup>-COS<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 187 (3.3); 167 (1.7); 147 (24.5); 137 (5.4); 109 (4.0); 96 (17.6); 91 (100)

**MS-FAB:** 351 (16, M<sup>+</sup>+1); 350 (6, M<sup>+</sup>); 243 (45); 187 (16); 147 (100); 136 (33)

**HR-MS:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> gef.: 350.100281 ber.: 350.101038

#### II.4.2 2α-Benzoyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en - 86



467 mg (1.33 mmol) des Dithiocarbonats **85**, 750 µl (2.79 mmol) Bu<sub>3</sub>SnH und eine Spatelspitze AIBN werden in 12 ml Toluol 2 h auf 90 - 100°C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wird das Toluol am Vakuumrotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (38 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 308 mg (GC: 97 %, 1.22 mmol), klare farblose Flüssigkeit, 92 %  
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (244.33)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 5.97 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 5.88 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6); 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.45 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.27 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, H-2); 2.03-1.97 (m, 1 H, H-3); 1.60-1.38 (m, 3 H, H-3 u. H-4); 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.71 (C, Ar-C); 134.87/132.08 (CH, C-6 u. C-7); 128.26/127.61 (CH, *o*- u. *m*-Ar-C); 127.48 (CH, *p*-Ar-C); 86.49/84.78 (C, C-1 u. C-5); 76.95 (CH, C-2); 71.13 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 30.63/25.15 (CH<sub>2</sub>, C-3 u. C-4); 23.67/21.17 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

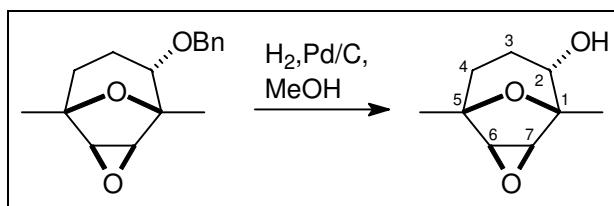
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3000 s, 2972 s; 2932 s; 2868 m; 1452 s; 1376 m; 1348 s; 1180 m; 1096 vs; 1072 vs



**MS (RT):** 260 (0.7, M<sup>+</sup>); 231 (0.6); 190 (0.9); 169 (4.0, M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>); 154 (8.7); 151 (8.0); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> gef.: 260.141815 ber.: 260.141245

#### II.4.4 1,5-Dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-6-ol - 87



161 mg (0.618 mmol) bicyclisches Epoxids **81** und eine Spatelspitze Pd/C in 3 ml MeOH werden 16 h unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Nach 2 bzw. 14 h Reaktionszeit wird jeweils noch eine weitere Spatelspitze Pd/C zugesetzt. Zur Abtrennung des Pd/C wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, die Säule gut mit Et<sub>2</sub>O/MeOH gespült und die vereinigten organischen Phasen einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (15 g Kieselgel, Et<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 90 mg (0.526 mmol), weißer Feststoff (langsam im Eisfach auskristallisiert), 85 %  
C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (170.211)

**Smp.:** 87°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

3.62 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-2); 3.60 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-7); 3.36 (d, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-6); 2.02 (br s, 1 H, -OH); 1.95-1.88 (m, 1 H, H-3); 1.78-1.59 (m, 3 H, H-3 u. H-4); 1.38 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

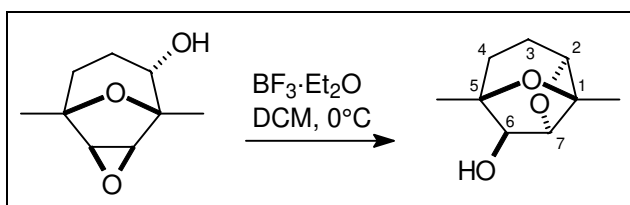
79.16/77.09 (C, C-1 u. C-5); 71.35 (CH, C-2); 56.83/55.18 (CH, C-6 u. C-7); 32.76/27.71 (CH<sub>2</sub>, C-3 u. C-4); 19.90/17.09 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3440 vs; 2972 m; 2932 m; 1452 m; 1372 m; 1112 m; 1064 s; 948 s; 868 s

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

**HR-MS:** C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> gef.: 170.094986 ber.: 170.094294

#### II.4.5 6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-9β-ol - 82



Zu einer Lösung von 20 mg (0.118 mmol) des Hydroxyepoxids **87** in 2 ml DCM werden bei 0°C 30 µl (0.245 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O getropft und 7 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (8 g Kieselgel, Et<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 15 mg (0.088 mmol), schwach gelbe Flüssigkeit, 75 %  
C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (170.20)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.58-4.55 (m, 1H, H-2); 4.54 (s, 1 H, H-7); 3.86 (br s, 1 H, H-6), 1.95-1.65 (m, 5 H, H-3, H-4 u. -OH); 1.55 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.40 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

93.90 (CH, C-2); 86.45 (CH, C-7); 83.90/80.90 (C, C-1 u. C-5); 81.02 (CH, C-6); 27.96/23.41 (CH<sub>2</sub>, C-3 u. C-4); 21.84/19.23 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

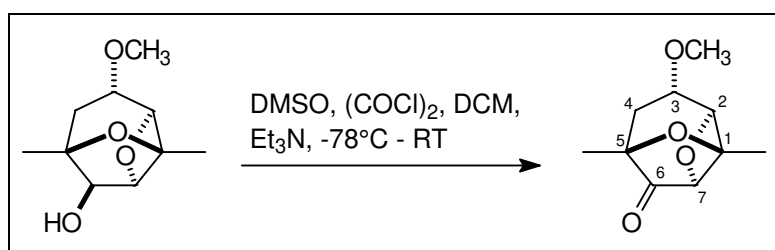
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3616 w; 3580 w; 3008 s; 2936 s; 1452 m; 1380 m; 1232 m; 1140 m; 1044 m; 996 s; 972 s

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

**HR-MS:** C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> gef.: 170.094208 ber.: 170.094294

## II.5 Versuche zu Kapitel I.5.1.4

### II.5.1 4 $\alpha$ -Methoxy-6,8-Dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-9-on



Zu einer Lösung von 100  $\mu$ l (1.15 mmol) Oxalylchlorid in 4 ml DCM werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  160  $\mu$ l (2.24 mmol) DMSO zugegeben. Anschließend werden 160 mg (0.799 mmol) des tricyclischen Alkohols **77** in 2.2 ml DCM zugetropft und 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach werden 780  $\mu$ l (5.60 mmol) Triethylamin zugesetzt, und die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und 1.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (18 g Kieselgel, EtOAc).

**Ausbeute:** 124 mg (0.625 mmol), gelber Feststoff, zerfließt an der Luft, 78 %  
 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$  (198.21)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

5.02 (d,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-2); 4.37 (s, 1 H, H-7); 3.68 (dtr,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-3); 3.35 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.34 (dd,  $^3J = 14$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, 1 H, H-4); 1.90 (dd,  $^3J = 14$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, 1 H, H-4); 1.63 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.41 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

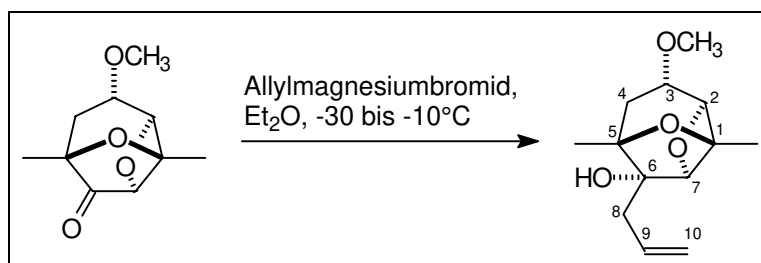
207.92 (C, C-6); 86.65/83.93 (CH, C-2 u. C-7); 80.10/78.37 (C, C-1 u. C-5); 74.08 (CH, C-3); 56.16 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 33.94 (CH<sub>2</sub>, C-4); 20.85/18.82 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3384 br s; 2980 m; 2936 s; 1768 m; 1600 w; 1448 m; 1392 m; 1376 m; 1176 vs; 1100 vs; 1088 vs; 1012 vs; 988 s

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

HR-MS:  $C_{10}H_{14}O_4$  gef.: 198.088303 ber.: 198.089209

II.5.2 9-Allyl-4 $\alpha$ -methoxy-6,8-dimethyl-2,7-dioxatricyclo[4.2.1.0<sup>3,8</sup>]nonan-9 $\alpha$ -ol - 89



39 mg (0.196 mmol) des tricyclischen Ketons **88** werden in 0.9 ml Et<sub>2</sub>O vorgelegt und bei -30°C mit 0.4 ml (0.400 mmol) einer Allylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in Et<sub>2</sub>O) versetzt. Sofort fällt ein weißer Niederschlag aus. Es wird noch 30 min nachgerührt und die Reaktionslösung anschließend mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (7 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 33 mg (0.137 mmol), klare gelbe Flüssigkeit, 70 %  
 $C_{13}H_{20}O_4$  (240.29)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

5.92-5.81 (m, 1 H, H-9); 5.12 (br d, <sup>3</sup>J = 10 Hz, 1 H, H-10E); 5.05 (ddd, <sup>3</sup>J = 17 Hz, J = 3 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-10Z); 4.83 (d, <sup>3</sup>J = 2 Hz, 1 H, H-2); 4.39 (s, 1 H, H-7); 3.48 (dtr, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, 1 H, H-3); 3.35 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 3.19 (br s, 1 H, -OH); 2.52 (ddtr, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-8); 2.25 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-4 o. H-8); 2.10 (m, 2 H, H-4 u./o. H-8); 1.51 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

133.75 (CH, C-9); 118.26 (CH<sub>2</sub>, C-10); 90.43/85.97 (CH, C-2 u. C-7); 83.30/78.89/78.40 (C, C-1, C-5 u. C-6); 74.80 (CH, C-3); 56.09 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 37.02 (CH<sub>2</sub>, C-4); 32.20 (CH<sub>2</sub>, C-8); 22.31/19.07 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3532 w; 3008 m; 2976 m; 1444 m; 1392 m; 1380 m; 1352 m; 1196 m; 1140 m; 1092 vs; 988 m; 924 m

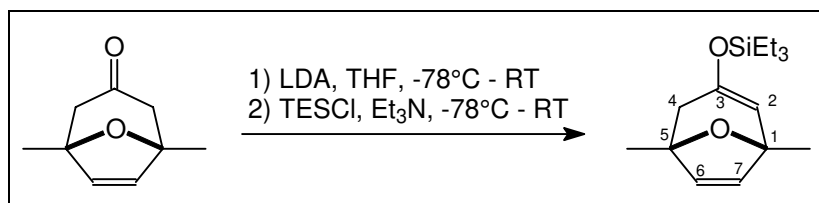
**MS (RT):** kein  $M^+$ ; 200 (11.8); 199 (100,  $M^+ - C_3H_5$ ); 179 (3.6); 167 (12.4); 141 (87.3); 125 (15.7); 113 (63.6); 110 (57.3); 101 (60.7); 95 (25.6); 87 (27.1)

**MS-FAB:** 263 (42,  $M^+ + 23$ ); 241 (17,  $M^+ + 1$ ); 223 (16); 207 (25); 199 (34); 154 (55); 147 (42); 141 (67); 136 (74); 109 (100)

**HR-MS:**  $C_{10}H_{15}O_4$  gef.: 240.135345 ber.: 240.136159

## II.6 Versuche zu Kapitel I.5.2.2

### II.6.1 3-Triethylsilyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien - 96



3.5 ml (26.7 mmol) Diisopropylamin in 27 ml THF werden bei  $-10$  bis  $-5^\circ\text{C}$  mit 16 ml (25.6 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) versetzt. Es wird 1 h bei gleicher Temperatur nachgerührt. Dann werden bei  $-78^\circ\text{C}$  2.84 g (18.7 mmol) des bicyclischen ungesättigten Ketons **11** in 19 ml THF zugesetzt. Es wird 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt und die Reaktion anschließend kurz auf RT erwärmt. Es wird wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt und eine Mischung aus 6.4 ml (38.1 mmol) TESCl und 10.2 ml (76.2 mmol)  $\text{Et}_3\text{N}$  zugegeben. Die Reaktion wird eine weitere Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  und noch 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 20/1).

**Ausbeute:** 2 Fraktionen (gelbe Flüssigkeiten) unterschiedlicher Reinheit:

1. Fraktion: 1.28 g (GC: 45 %), 10 %

2. Fraktion: 3.92 g (GC: 97 %), 76 %

$C_{15}H_{26}O_2Si$  (266.45)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

6.15 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-6); 5.61 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-7); 5.11 (tr,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2); 2.27 (dd,  $^2J = 17$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, H-4); 1.76 (dd,  $^2J = 17$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, H-4); 1.44 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.42 (s, 3 H,

-CH<sub>3</sub>); 0.94 (tr, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 9 H, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.63 (q, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 6 H, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

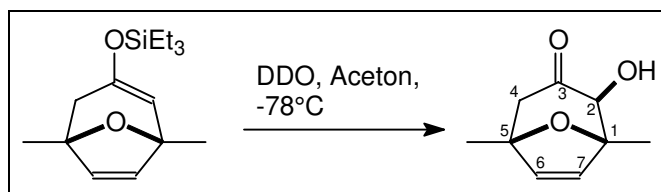
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

150.12 (C, C-3); 141.50/130.56 (CH, C-6 u. C-7); 111.41 (CH, C-2); 83.34/82.44 (C, C-1 u. C-5); 39.66 (CH<sub>2</sub>, C-4); 24.88/22.87 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 7.23 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 5.61 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3060 w; 2956 s; 2876 s; 1640 s; 1456 m; 1412 m; 1372 m; 1344 s; 1320 m; 1284 s; 1228 m; 1176 s; 1156 m; 1128 s; 860 vs

MS (RT): 266 (1.5, M<sup>+</sup>); 251 (1.1); 237 (4.3); 223 (100); 193 (19.9); 165 (41.7); 137 (14.9); 115 (30.8) 103 (10.6); 91 (12.6); 87 (81)

## II.6.2 2β-Hydroxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - 91



Zu einer Mischung aus 96 ml Aceton, 127 ml Wasser und 29 g NaHCO<sub>3</sub> werden bei 0 - 5°C in 3 minütigem Abstand 5 Portionen Caroot (insgesamt 60 g, 98 mmol) zugegeben. Anschließend wird ein Wasserstrahlvakuum angelegt. Das übergehende Aceton/DDO-Gemisch wird mit Hilfe eines Kühlfingers (-78°C) in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Vorlage aufgefangen. Zu der so gewonnenen Lösung werden bei -78°C 970 mg (3.64 mmol) des ungesättigten Silylenolethers **96** in 3 ml Aceton zugetropft und 45 min nachgerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (60 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 509 mg (3.02 mmol), beiger Feststoff, 83 %  
C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (168.08)

**Smp:** 98 - 99°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.12 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1H, H-6 oder H-7); 5.93 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6 o. H-7); 3.58 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-2 o. -OH); 3.52 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-2



o. -OH); 2.82 (d,  $^2J = 16$  Hz, 1 H, H-4); 2.33 (d,  $^2J = 16$  Hz, 1 H, H-4);  
1.50 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.49 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

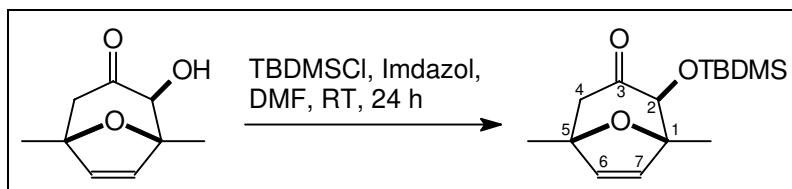
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

206.19 (C, C-3); 139.37/133.55 (CH, C-6 u. C-7); 86.41/84.28 (C, C-1 u.  
C-5); 75.95 (CH, C-4); 22.84/18.13 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (KBr): 3364 vs; 2972 m; 2900 w; 1716 vs; 1416 w; 1332 m; 1048 s; 860 s

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>, 110 (1.1); 109 (3.3); 96 (100); 81 (14.5)

### II.6.3 2 $\beta$ -*tert.*-Butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - 97



Zu einer Lösung von 4.0 g (23.8 mmol) ungesättigtem Hydroxyketon **91** und 4.05 g (59.5 mmol) Imidazol in 10 ml DMF werden bei RT 4.6 g (30.5 mmol) TBDMSCl gegeben und 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O und Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgetrennt und 4x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 6.61 g (23.4 mmol), weißer Feststoff, 98 %  
C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si (282.45)

**Smp.:** 65°C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.7 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-6 o. H-7); 5.86 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-6 o. H-7);  
3.46 (s, 1 H, H-2); 2.77 (d,  $^2J = 15.5$  Hz, 1 H, H-4); 2.26 (dd,  $^2J = 15.5$   
Hz,  $^4J = 1$  Hz, 1 H, H-4); 1.48 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.88  
(s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.10 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.03 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

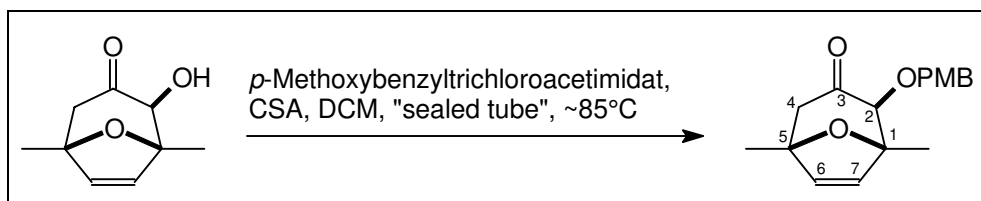
205.69 (C, C-3); 139.90/133.87 (CH, C-6 u. C-7); 86.81/84.00 (C, C-1 u. C-5); 76.53 (CH, C-2); 49.44 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 25.74 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 23.08/18.64 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ ); 18.29 (C,  $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); -4.96/-5.08 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ )

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 2956 s; 2928 s; 2896 m; 2856 m; 1716 vs; 1468 m; 1376 m; 1340 s; 1256 s; 1080 vs; 844 vs; 772 s

**MS** (RT): 239 (1.3); 225 (22.3,  $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$ ); 171 (6.3); 130 (11.5); 129 (100)

**HR-MS:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Si} = \text{M}^+ - ^t\text{Bu}$       gef.: 225.094696      ber. 225.094698

#### II.6.4      1,5-Dimethyl-2 $\beta$ -(4-methoxybenzyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - 98



42.4 mg (0.252 mmol) Hydroxyketon **91**, 153 mg (0.541 mmol)  $p$ -Methoxybenzyltrichloroacetimidat, 11.5 mg (0.050 mmol) Camphersulfonsäure und 0.5 ml DCM werden in ein „sealed tube“ gefüllt und 24 h bei  $\sim 85^\circ\text{C}$  Ölbadtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (8 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 56 mg (0.194 mmol), gelbe Flüssigkeit, 77 %  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (288.34)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.29 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2 H, Ar-H); 6.87 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2 H, Ar-H); 6.09 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-7), 5.81 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1H, H-6); 4.69 (d,  $^2J = 12$  Hz, 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4.35 (d,  $^2J = 12$  Hz, 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 3.80 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3.16 (s, 1 H, H-2); 2.84 (d,  $^2J = 15.5$  Hz, 1 H, H-4), 2.31 (d,  $^2J = 15.5$  Hz, 1 H, H-4); 1.48 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.38 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

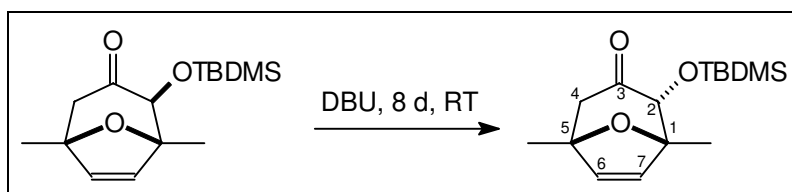
204.95 (C, C-3); 159.37 (C, Ar-C); 140.03/133.70 (CH, C-6 u. C-7);  
130.22 (CH, Ar-C); 129.13 (C, Ar-C); 113.65 (CH, Ar-C); 85.95/84.15  
(C, C-1 u. C-5); 79.93 (CH, C-2); 71.78 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{PhOCH}_3$ ); 55.17  
( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ); 49.45 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 22.89/18.52 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ )

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3000 m; 2980 m; 2936 m; 2932 m; 1712 s; 1612 m; 1512 vs; 1456 m;  
1376 m; 1336 m; 1304 m; 1248 vs; 1172 m; 1056 m; 1036 m

**MS** (RT): 288 (13.8,  $\text{M}^+$ ); 260 (27.1); 259 (100); 248 (15.1); 246 (23.9); 210 (10.4);  
192 (17.7); 191 (47.6)

**HR-MS:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$  gef.: 288.135986 ber.: 288.136159

### II.6.5 $2\alpha$ -*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - 101



6.6 g (23.4 mmol) des ungesättigten bicyclischen Ketons **97** werden 8 Tage in 26 ml DBU bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung ohne weitere Aufarbeitung gesäult (300 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 4.98 g (17.6 mmol), farblose Flüssigkeit, 75 %  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$  (282.45)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

6.00 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-7), 5.97 (d,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-6), 3.99 (s, 1 H, H-2); 2.58 (d,  $^2J = 15.5$  Hz, 1 H, H-4), 2.40 (d,  $^2J = 15.5$  Hz, 1 H, H-4);  
1.52 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.46 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 0.90 (s, 9 H,  $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 0.13  
(s, 3 H,  $-\text{SiCH}_3$ ); 0.03 (s, 3 H,  $-\text{SiCH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

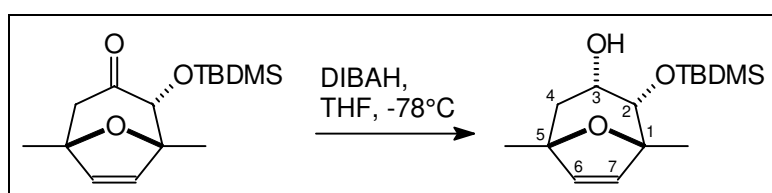
205.45 (C, C-3); 136.95/135.01 (CH, C-6 u. C-7); 87.43/84.73 (C, C-1 u. C-5);  
83.13 (CH, C-2); 51.35 ( $\text{CH}_2$ , C-4); 25.81 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ );  
23.05/20.81 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ ); 18.44 (C,  $-\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); -4.17/-5.56 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ )

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2956 m; 2932 m; 2856 m; 1724 s; 1380 m; 1340 m; 1256 m; 1128 vs; 948 m; 864 s; 836 vs

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 225 (2.7, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu); 171 (4.0); 129 (100); 115 (2.7); 109 (1.4); 101 (3.4); 96 (5.3)

**HR-MS:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Si = M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu      gef.: 225.094284      ber.: 225.094698

### II.6.6 2 $\alpha$ -*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol - 102



Zu einer Lösung von 1.51 g (5.35 mmol) des bicyclischen Ketons **101** in 5 ml THF werden bei -78°C innerhalb von ~10 min 5.5 ml DIBALH (1.2 M in Toluol) zugetropft. Nach 2 h wird das Kühlbad entfernt und 45 min weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O versetzt und solange mit einer gesättigten Na/K-Tartrat-Lösung gewaschen, bis die organische Phase keine Trübung mehr zeigt. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden 4x mit Et<sub>2</sub>O reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (72 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 1.35 g (GC: 87 %, 4.63 mmol), schwach gelbliche Flüssigkeit, 87 %  
C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si (284.47)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.03 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7), 5.95 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6), 4.02-3.99 (m, 1 H, H-3); 3.67 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-2); 2.61 (br s, 1 H, -OH); 1.92-1.91 (m, 2 H, H-4); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.92 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.13 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.09 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139.06/134.33 (CH, C-6 u. C-7); 85.53/84.18 (C, C-1 u. C-5); 73.67 (CH, C-2); 67.37 (CH, C-3); 39.64 (CH<sub>2</sub>, C-4); 25.71 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 23.94/21.52 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 17.95 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.59/-4.87 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)



**Gesamtausbeute:** 997 mg, 3.34 mmol, 88 %

Die Fraktionen 2 und 3 werden ein zweites Mal gesäult (50 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch), wobei 263 mg der Verbindung B in 90 %iger Reinheit (+10 % Verbindung A) erhalten werden konnten (Fraktion 5).

Verbindung **103**, farblose Flüssigkeit, (Fraktion 1):



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.04 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7), 5.87 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6), 4.27 (dtr, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-3); 3.36 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 3.11 (d, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-2); 1.93 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.73 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-4eq); 1.38 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.86 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.01 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); -0.01 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

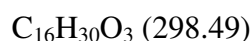
137.38/135.17 (CH, C-6 u. C-7); 85.74/83.86 (C, C-1 u. C-5), 83.59 (CH, C-2); 65.54 (CH, C-3); 58.18 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 42.44 (CH<sub>2</sub>, C-4); 25.75 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 24.06/21.31 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.05 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.72/-4.84 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR** (kap. Film): 2952 s; 2928 s; 2856 s; 1472 w; 1376 m; 1352 w; 1252 m; 1172 s; 1112 s; 1076 s; 1000 m; 944 m; 868 m; 826 s; 772 m

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 267 (1.2); 243 (1.1); 242 (3.6); 241 (17.4, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu); 240 (81.7); 223 (14.4); 209 (7.9); 191 (9.0); 183 (3.1); 165 (10.8); 145 (8.7); 135 (6.6); 131 (9.6); 116 (10.3); 109 (100); 89 (37.1)

**HR-MS:** C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si = M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu      gef.: 241.124954      ber.: 241.125998

Verbindung **104**, farblose Flüssigkeit, (Fraktion 5):



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.03 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-7); 5.94 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (d, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-2); 3.48 (dtr, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H-3); 3.24 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 1.93 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 1 H, H-4eq); 1.81 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.91 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.08 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.06 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

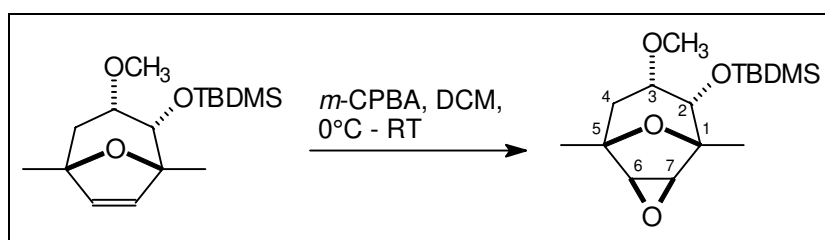
137.45/135.39 (CH, C-6 u. C-7); 86.21/83.76 (C, C-1 u. C-5);  
78.48/75.14 (CH, C-2 u. C-3); 57.94 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ); 37.21 ( $\text{CH}_2$ , C-4);  
25.84 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 23.96/21.43 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ ); 18.11 (C,  
 $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); -4.12/-4.91 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ )

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 2992 s; 2956 s; 2928 vs; 2884 m; 2856 s; 1472 m; 1460 m; 1376 m;  
1360 m; 1252 s; 1168 s; 1128 s; 1104 vs; 1012 m; 940 m; 888 m; 868 s;  
836 vs

**MS** (RT): kein  $\text{M}^+$ ; 267 (1.1); 266 (1.1); 251 (1.1); 241 (29.1,  $\text{M}^+ \text{-}^t\text{Bu}$ ); 223 (13.0);  
209 (58.1); 183 (19.1); 165 (30.1); 145 (37.9); 131 (22.9); 116 (22.1);  
109 (100); 89 (88.5)

**HR-MS:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Si} = \text{M}^+ \text{-}^t\text{Bu}$       gef.: 241.124969      ber.: 241.125998

### II.6.8      6 $\alpha$ -Benzyloxy-7 $\alpha$ -*tert.*-butyldimethylsilyloxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan - 105



Zu einer Lösung von 233.7 mg (0.783 mmol) des digeschützten ungesättigten bicyclischen Diols **104** (GC: 90 %) in 3 ml DCM werden bei 0°C 271 mg (1.138 mmol) *m*-CPBA (70 - 75 %ig) zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei RT gerührt, mit DCM verdünnt und 3x mit 5 %iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen werden 3x mit DCM reextrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (20 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 236 mg (GC: 90 %, 0.750 mmol), wachsartiger weißer Feststoff, 96 %  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$  (314.49)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

3.61 (d,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-2); 3.56 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 1 H, H-7); 3.40 (dtr,  $^3J = 1.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1 H, H-3); 3.32 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3.31 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 1 H, H-6), 1.98 (dd,  $^2J = 15$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, H-4eq); 1.78

(dd,  $^2J = 15$  Hz,  $^3J = 4$  Hz, 1 H, H-4ax); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.29 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.92 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.07 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.06 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

137.45/135.39 (CH, C-6 u. C-7); 86.21/83.76 (C, C-1 u. C-5),  
78.48/75.14 (CH, C-2 u. C-3); 57.94 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 37.21 (CH<sub>2</sub>, C-4);  
25.84 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 23.96/21.43 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.11 (C,  
-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -4.12/-4.91 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

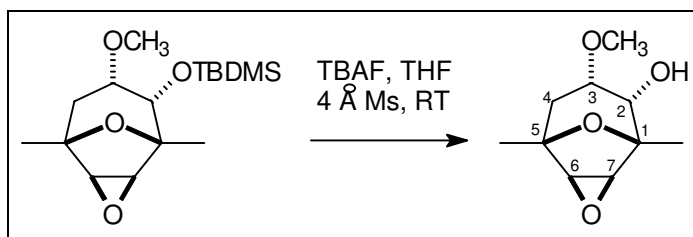
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3000 m; 2956 m; 2932 s; 2884 m; 2856 m; 1452 m; 1376 m; 1256 m;  
1160 m; 1128 s; 1108 vs; 948 m; 880 vs; 840 s

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 259 (2.8); 258 (9.2); 257 (49.7, M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu); 239 (2.2); 225 (25.4);  
197 (16.5); 188 (10.2); 183 (15.0); 165 (12.1); 143 (32.3); 131 (80.7);  
125 (27.0); 116 (29.7); 109 (21.6); 101 (24.0); 97 (21.7); 89 (100)

**MS-FAB:** 337 (36, M<sup>+</sup>+Na); 315 (100, M<sup>+</sup>+1); 314 (7, M<sup>+</sup>); 257 (65); 241 (19); 183  
(36); 171 (21); 143 (21); 131 (25); 125 (27); 109 (55)

**HR-MS:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>Si = M<sup>+</sup>-<sup>t</sup>Bu      gef.: 257.120422      ber.: 257.120913

### II.6.9 7 $\alpha$ -Methoxy-1,5-dimethyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-6 $\alpha$ -ol - 76



Zu einer Suspension von gepulverten 4 Å Molekularsieben in 12 ml THF werden 0.61 ml einer 1 M TBAF-Lösung in THF gegeben und für 18 h gerührt. Anschließend werden 93.4 mg (GC: 90 %, 0.267 mmol) des Epoxids **105** in 2 ml THF zugegeben und weitere 5 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O und Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgetrennt und mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel, Et<sub>2</sub>O).

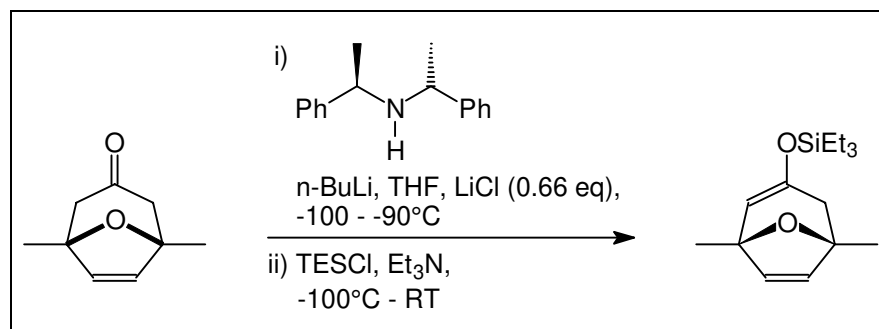
**Ausbeute:** 51 mg (0.257 mmol), 96 %



**Spektroskopische Daten:** siehe Kapitel II.3.6

## II.7 Versuche zu Kapitel I.7.2

### II.7.1 3-Triethylsilyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien - 96A

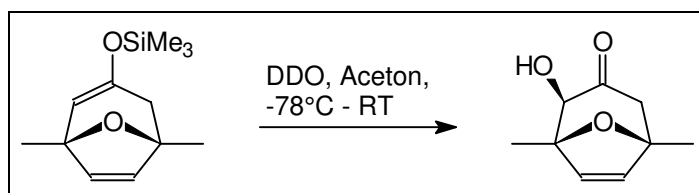


Zu einer Lösung von 32 mg (0.755 mmol) LiCl und 300 mg (1.33 mmol) (-)-Bis[(S)-1-phenylethyl]amin in 1.1 ml THF werden innerhalb von 20 min 0.80 ml (1.28 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) zugetropft. Es wird 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt, anschließend das Kühlbad entfernt und die Reaktion auf  $+10^\circ\text{C}$  erwärmt. Danach wird auf etwa  $-95^\circ\text{C}$  abgekühlt ( $\text{N}_2/\text{CO}_2/\text{MeOH}$ ) und das bicyclische Keton **11** in 0.4 ml THF zugetropft. Es wird 10 min nachgerührt und eine Mischung aus 300  $\mu\text{l}$  (1.55 mmol) TESCl und 460  $\mu\text{l}$  Triethylamin innerhalb von 10 min zugetropft. Anschließend wird die Reaktion im Kühlbad langsam auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und 4x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 20/1).

**Ausbeute:** 180 mg (GC: 99.3 %, 0.683 mmol), 59 %  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$  (266.43)

**Spektroskopische Daten:** siehe Kapitel II.6.1

## II.7.2 2 $\beta$ -Hydroxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on - (+)-91



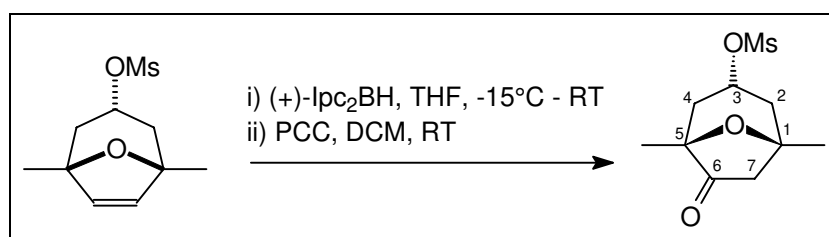
Zu einer Mischung aus 19 ml Aceton, 25 ml Wasser und 5.8 g  $\text{NaHCO}_3$  werden bei 0 - 5°C in 3 minütigem Abstand 5 Portionen Caroot (insgesamt 12 g, 19.5 mmol) zugegeben. Anschließend wird ein Wasserstrahlvakuum angelegt und das übergehende Aceton/DDO-Gemisch mit Hilfe eines Kühlfingers (-78°C) in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Vorlage aufgefangen. Zu der so gewonnenen Lösung werden bei -78°C 180 mg (3.64 mmol) des ungesättigten Silylenolethers **96A** in 3 ml Aceton zugetropft. Eine DC-Kontrolle nach 45 min zeigte vollständigen Umsatz. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und einrotiert. Anschließend wird Toluol zugesetzt und Wasserreste azeotrop entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (19 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 72 mg (0.428 mmol), weißer Feststoff, 64 %  
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Si}$  (168.19),  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +71.6^\circ$ ,  $c = 1$ , DCM,  
 Enantiomerenüberschuß: 80 % (<sup>1</sup>H-NMR mit (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub>)

**Spektroskopische Daten:** siehe Kapitel II.6.2

## II.8 Versuche zu Kapitel I.7.3.1

### II.8.1 (1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on-3 $\alpha$ -yl)-methansulfonsäureester - (+)-13



Zu einer Lösung von 1.0 ml (10 mmol)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  in 3 ml THF werden bei 0°C innerhalb von einer 1 h 3.18 ml (20.03 mmol) (-)- $\alpha$ -Pinen zugetropft. Es wird 4 h bei 0°C nachgerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. THF und überschüssiges  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$

werden abdestilliert, wobei der Reaktionskolben weiterhin bei 0°C gehalten wird. Es werden 0.48 ml (3.02 mmol)  $\alpha$ -Pinen und 3.6 ml THF zugefügt und die Suspension 3 d im Kühlschrank bei 5°C stehen gelassen. Anschließend wird der farblose Überstand mit einer Spritze abgenommen, 15 ml frisches THF zugesetzt und auf -10°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird innerhalb von 15 min 1.40 g (6.03 mmol) ungesättigtes Mesylat **12** in 15 ml THF zugetropft und über Nacht bei 0°C bis RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wird unter Vakuum eingeeengt und anschließend in 21 ml DCM aufgenommen. Innerhalb von 1.5 h wird sie zu einer Suspension von 34.9 g (81 mmol) PCC (50 % auf Kieselgel) in 71 ml DCM zugegeben (Wasserkühlung) und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Suspension wird über Kieselgel filtriert und der Rückstand gut mit MTB-Ether gespült. Das Filtrat wird einrotiert und säulenchromatographisch gereinigt (240 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 1.013 g (4.08 mmol), weißer Feststoff, 68 %  
 $[\alpha]_D^{24} = +1.5^\circ$ ,  $c = 1.6$ , DCM, Enantiomerenüberschuß:  
 8 % (<sup>1</sup>H-NMR mit (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub>)  
 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S (248.29)

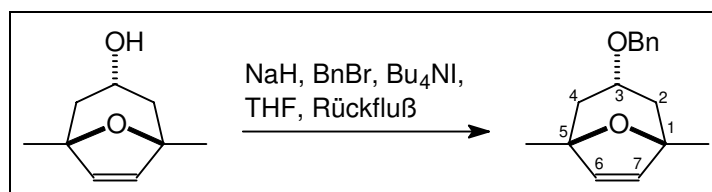
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

5.14-5.20 (m, 1 H, H-3); 2.98 (s, 3 H, -OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.86 (d, <sup>2</sup>J = 18 Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>); 2.32 (dd, <sup>2</sup>J = 18 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>); 1.87-2.22 (m, 4 H, H-2 u. H-4); 1.48 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.29 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**IR** (KBr): 3023 w; 2979 m; 2937 m; 1752 vs; 1348 vs; 1176 vs; 1165 vs; 1142 m; 1107 m; 967 m; 926 s; 910 vs; 861 m; 529 s

**MS** (RT): 248 (4.1, M<sup>+</sup>); 220 (5.2); 153 (17.5); 124 (100); 109 (56.0); 95 (45.2); 82 (60.3); 81 (55.8)

### II.8.2 3 $\alpha$ -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en - 119



Zu einer Suspension von 1.47 g (36.7 mmol) NaH (55 - 65 % in Öl) in 36 ml THF werden bei RT langsam 4.5 g (29.2 mmol) ungesättigter bicyclischer Alkohol **118** in 22 ml getropft und für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden nacheinander eine Lösung von 0.11 g (0.298 mmol) Tetrabutylammoniumiodid in 2 ml THF und 4.33 ml (36.5 mmol)

Benzylbromid zugegeben und weitere 18 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 6x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O = 9/1).

**Ausbeute:** 3.9 g (16.0 mmol), weißer Feststoff, 55 %  
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (244.33)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.34-7.21 (m, 5 H, Ar-H); 5.97 (s, 2 H, H-6 u. H-7); 3.80-3.75 (m, 1 H, H-3); 1.85 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, 2 H, H-2 u. H-4); 1.80 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 2 H, H-2 u. H-4); 1.36 (s, 6 H, 2x -CH<sub>3</sub>)

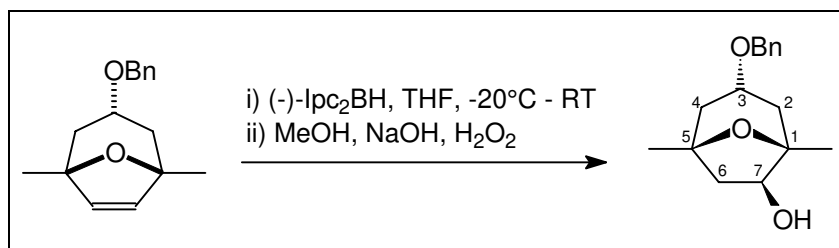
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139.07 (C, Ar-C); 136.69 (CH, C-6 u. C-7); 128.20 (CH, *m*-Ar-C); 127.18 (CH, *p*-Ar-C); 127.07 (CH, *o*-Ar-C); 83.38 (C, C-1 u. C-5); 72.50 (CH, C-3); 70.10 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 37.63 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 24.35 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3004 vs; 2972 s; 2928 s; 2868 m; 1452 m; 1376 s; 1184 vs; 1088 vs; 1064 vs; 860 s

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 153 (M<sup>+</sup>-Bn, 64.8); 138 (34.5); 111 (55.6); 96 (50.5); 91 (100); 77 (49.9); 65 (50.8)

### II.8.3 3α-Benzoyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6β-ol - (+)-120



Zu einer Lösung von 2.31 ml (14.5 mmol) in 1.75 ml THF werden unter Wasserkühlung langsam 0.55 ml (5.5 mmol) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> zugetropft. Es wird noch 5 min nachgerührt und anschließend die Lösung für 20 h stehen gelassen. Dabei kristallisierte das (-)-Ipc<sub>2</sub>BH als weißer Feststoff aus. Die Kristallisation wird durch 2 h Eiskühlung vervollständigt. Nach Abziehen der überstehenden Lösung mit einer Spritze werden die Kristalle zerstoßen und

mit 2.3 ml eisgekühltem Et<sub>2</sub>O gewaschen. Die Kristalle werden kurz im Wasserstrahlvakuum und anschließend an der Ölpumpe getrocknet. Das so gewonnene (-)-Ipc<sub>2</sub>BH wird mit einer Lösung von 1.07 g (4.39 mmol) des Benzylethers **116** in 0.5 ml THF versetzt und für 3 h bei -20°C und 28 d bei -15°C stehen gelassen und anschließend für 6 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden bei 0°C nacheinander 0.6 ml MeOH, 2.13 ml 3 N NaOH und 1.76 ml 33 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugesetzt und 45 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 17 ml Wasser und 40 ml Et<sub>2</sub>O versetzt, die wäßrige Phase abgetrennt und noch 4x mit je 40 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Vakuum rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel, Et<sub>2</sub>O/PE = 1/3).

**Ausbeute:** 0.46 g (1.75 mmol), schwach gelbliches Öl, 40 %  
[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +5.4°, c = 1.03, DCM,  
C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (262.34)  
0.33 g (1.35 mmol), 31 % zurückgewonnenes Edukt

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.37-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 4.52-4.46 (m, 1 H, H-6); 4.46 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.79-3.75 (m, 1 H, H-3); 2.98 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-7); 1.95 (dtr, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2äq o. H-4äq); 1.85 (dtr, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2äq oder H-4äq); 1.74 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4ax); 1.64 (ddd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2ax); 1.46 (dtr, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, <sup>4</sup>J = 2 Hz, 1 H, H-7ax); 1.35 (s, 6 H, -CH<sub>3</sub>); 1.35 (s, 6 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.64 (C, Ar-C); 128.36 (CH, *m*-Ar-C); 127.39 (CH, *p*-Ar-C); 127.04 (CH, *o*-Ar-C); 82.78/78.22 (C, C-1 u. C-5); 77.69 (CH, C-6); 72.55 (CH, C-3); 70.50 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 49.12 (CH<sub>2</sub>, C-7); 39.52/39.46 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 27.42/21.45 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

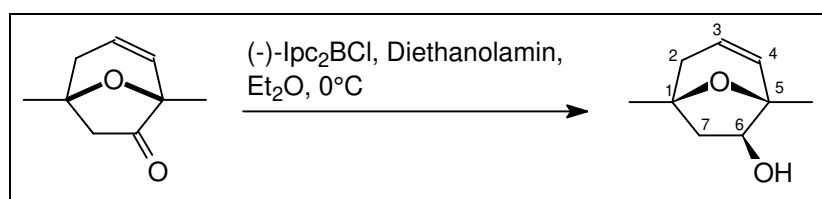
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3608 m; 3000 s; 2972 s; 2932 s; 2872 m; 1452 m; 1380 m; 1232 m; 1136 s; 1112 s; 1068 vs; 1040 s

**MS** (RT): 262 (M<sup>+</sup>, 2.6); 177 (7.3); 154 (6.2); 153 (5.9); 136 (5.5); 126 (5.9); 125 (5.5); 113 (5.8); 109 (11.8); 107 (10.2); 95 (40.0); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>                      gef.: 262.151764                      ber.: 262.156895

## II.9 Versuche zu Kapitel I.7.3.2

### II.9.1 1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6 $\beta$ -ol - (+)-114



929 mg (6.10 mmol) ungesättigtes Keton **rac-14** werden bei 0°C mit 1.5 g (4.68 mmol) (-)-DIP-Chlorid versetzt und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend werden 8 ml Et<sub>2</sub>O und 0.7 g (6.66 mmol) Diethanolamin zugesetzt und weitere 2 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch über eine Glasfritte abgesaugt, der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und das Filtrat am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (60 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 415 g (2.69 mmol), weißer Feststoff, 44 %

$[\alpha]_D^{24} = +90.81^\circ$ ,  $c = 0.93$ , DCM

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154.20)

**Smp.:** 63°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

5.74 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-4); 5.68 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1 H, H-3); 4.02 (br d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-6); 2.36 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>); 2.31 (dq, <sup>2</sup>J = 18 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2<sub>exo</sub>); 1.78 (dq, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2<sub>endo</sub>); 1.67 (dtr, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 1 Hz, <sup>4</sup>J = 1 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>); 1.43 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

133.03/125.45 (CH, C-3 u. C-4); 82.43 (C, C-5); 79.51 (CH, C-6); 78.42 (C, C-1); 48.96 (CH<sub>2</sub>, C-7); 39.28 (CH<sub>2</sub>, C-2); 27.33/18.44 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

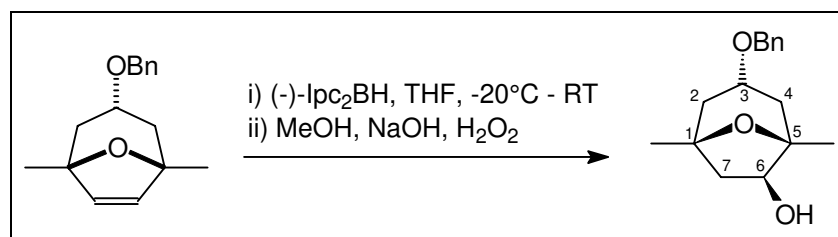
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3584 m; 3236 m; 3000 s; 2972 vs; 2932 s; 1444 s; 1384 s; 1344 m; 1252 m; 1228 s; 1108 s; 1080 s; 1036 vs; 944 m; 856 s

**MS** (RT): 154 (M<sup>+</sup>, 10.2); 136 (85.2); 126 (47.3); 121 (84.6); 111 (85.3); 109 (100); 108 (54.3); 95 (99.9); 93 (91.2); 84 (53.4)

HR-MS:  $C_9H_{14}O_2$  gef.: 154.099365 ber.: 154.099380

## II.10 Versuche zu Kapitel I.7.4

### II.10.1 3 $\alpha$ -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6 $\beta$ -ol - rac-120

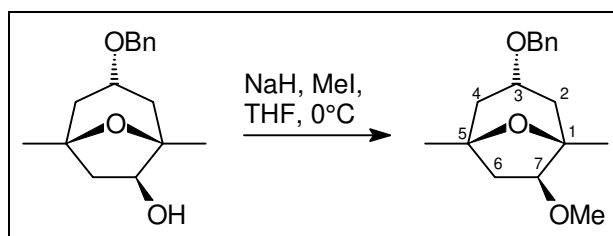


Zu 0.43 ml (0.86 mmol) einer 2 N  $BH_3 \cdot SME_2$ -Lösung in THF werden bei  $-25^\circ C$  eine Lösung von 200 mg (0.819 mmol) Benzylether **119** in 0.5 ml THF getropft. Es wird 3 h bei  $-20^\circ C$  und über Nacht bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung werden bei  $0^\circ C$  nacheinander 0.12 ml MeOH, 0.4 ml 3 N NaOH und 0.35 ml 33 %ige  $H_2O_2$  zugesetzt und 45 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 ml Wasser verdünnt und 5x mit je 8 ml  $Et_2O$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit wenig Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel,  $Et_2O$ ).

**Ausbeute:** 118 mg (0.450 mmol), 52 %

**Spektroskopische Daten:** siehe Kapitel II.8.3, Verbindung (+)-120

### II.10.2 3 $\alpha$ -Benzyloxy-6 $\beta$ -methoxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - (+)-131



71 mg (1.78 mmol) NaH (55 - 65 % in Öl) werden 4x mit jeweils 1 ml THF gewaschen und anschließend mit 0.5 ml frischem THF versetzt. Die Suspension wird auf  $0^\circ C$  abgekühlt und mit 241 mg (0.919 mmol) bicyclischem Alkohol (+)-**120** versetzt. Es wird 30 min bei gleicher Temperatur nachgerührt und anschließend 0.1 ml (1.61 mmol) MeI

zutropft. Nach 4 h bei 0°C wird die Reaktion abgebrochen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 3 ml gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung, 10 ml Wasser und MTB-Ether versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und noch 3x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (13 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 186 mg (0.701 mmol), fast farbloses Öl, 73 %  
[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +30.04°, c = 1.3, DCM, Enantiomerenüberschuß: 57 %  
(<sup>1</sup>H-NMR mit (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub>)  
C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (276.37)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.39-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 4.48 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.04 (dd, <sup>3</sup>J = 7 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-6) 3.78-3.74 (m, 1 H, H-3); 3.25 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.74 (dd, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7 Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>); 1.95 (dtr, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-4<sub>eq</sub>); 1.85 (dtr, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2<sub>eq</sub>); 1.71 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-4<sub>ax</sub>); 1.65 (ddd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2<sub>ax</sub>); 1.55 (ddd, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>); 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139.10 (C, Ar-C); 128.98 (CH, *m*-Ar-C); 127.98 (CH, *p*-Ar-C); 127.63 (CH, *o*-Ar-C); 86.96 (CH, C-6); 83.08/78.92 (C, C-1 u. C-5); 73.24 (CH, C-3); 71.02 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 57.35 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 45.95 (CH<sub>2</sub>, C-7); 40.74/40.22 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 28.00/21.90 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

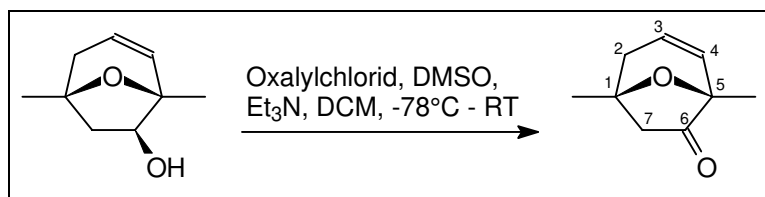
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2968 s; 2932 s; 2872 m; 1452 m; 1376 m; 1168 m; 1132 m; 1100 vs; 1064 s; 996 m

**MS** (RT): 276 (3.3, M<sup>+</sup>); 244 (4.0); 185 (5.2); 168 (12.9); 153 (10.3); 138 (9.3); 110 (41.7); 95 (70.1); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>                      gef.: 276.172028                      ber.: 276.172545



## II.10.3 1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-on - 14A



100  $\mu\text{l}$  (1.15 mmol) Oxalylchlorid werden in 3 ml DCM vorgelegt und nacheinander bei  $-78^\circ\text{C}$  mit 170  $\mu\text{l}$  (240 mmol) DMSO und einer Lösung von 156 mg (1.012 mmol) des ungesättigten Alkohols (+)-**114** in 1 ml DCM versetzt. Nach 15 min bei  $-78^\circ\text{C}$  werden 850  $\mu\text{l}$  (6.10 mmol) Triethylamin zugetropft. Es wird noch 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  und noch 1.5 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (16 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 84 mg (0.552 mmol), klare Flüssigkeit, 55 %  
 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$  (152.19)  
 zurückgewonnenes Edukt: 30 mg (0.194 mmol), 19 %

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

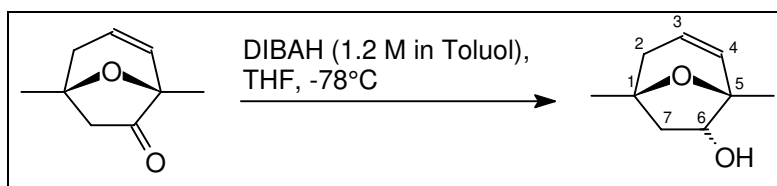
5.96 (ddd,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 4$  Hz,  $^3J = 2$  Hz, 1 H, H-3); 5.65 (ddd,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 2$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 1 H, H-4), 2.54 (d,  $^2J = 18$  Hz, 1 H, H-7endo); 2.48 (ddtr, 1 H,  $^2J = 18$  Hz,  $^3J = 2$  Hz,  $^3J = 2$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 1 H, H-2exo); 2.34 (dd,  $^2J = 18$  Hz,  $^4J = 1$  Hz, 1 H, H-7exo); 2.00 (ddd,  $^2J = 18$  Hz,  $^3J = 4$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 1 H, H-2endo); 1.48 (s, 3 H, - $\text{CH}_3$ ); 1.42 (s, 3 H, - $\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

209.64 (C, C-6); 129.12/129.00 (CH, C-3 u. C-4); 80.25/75.48 (C, C-1 u. C-5); 47.40 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 37.52 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 27.04/17.29 ( $\text{CH}_3$ , 2x - $\text{CH}_3$ )

**IR** (kap. Film): 2979 s; 2933 m; 2899 m; 1757 vs; 1385 s; 1103 vs; 850 s; 680 s

**MS** (RT): 152 ( $\text{M}^+$ , 14.1); 124 (27.9); 109 (74.2); 95 (24.7); 83 (100); 80 (16.0); 79 (27.2); 67 (11.9)

II.10.4 1,5-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6 $\alpha$ -ol - (+)-20

Zu einer Lösung von 84 mg (0.552 mmol) des bicyclischen ungesättigten Ketons **14A** in 2 ml THF werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  0.55 ml (0.660 mmol) DIBAH-Lösung (1.2 M in Toluol) getropft. Es wird für insgesamt 5 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  weiter gerührt. Währenddessen wird noch 2x jeweils 0.25 ml (0.30 mmol) DIBAH-Lösung zugegeben. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser, 2 N HCl und  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (8 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 70 mg (0.493 mmol), 89 %  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +124.43^{\circ}$ ,  $c = 1.0$ , DCM  
 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$  (154.20)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

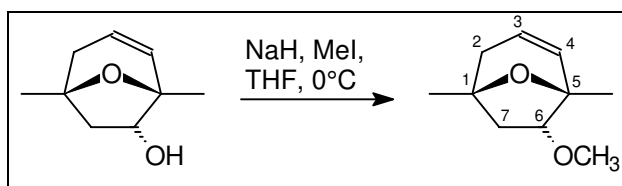
5.92 (ddd,  $^3J = 10$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1 H, H-3); 5.81 (dtr,  $^3J = 10$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 1 H, H-4); 4.05 (dd,  $^3J = 10$  Hz,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-6); 2.37 (dq,  $^2J = 17.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2 $_{\text{exo}}$ ); 2.24 (ddd,  $^2J = 13$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-7 $_{\text{exo}}$ ); 1.93 (ddd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 1 H, H-7 $_{\text{endo}}$ ); 1.62 (dd,  $^2J = 13$  Hz,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-2 $_{\text{endo}}$ ); 1.37 (s, 3 H, - $\text{CH}_3$ ); 1.33 (s, 3 H, - $\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

131.84/127.42 (CH, C-3 u. C-4); 83.44 (CH, C-6); 79.74/77.57 (C, C-1 u. C-5); 46.46 ( $\text{CH}_2$ , C-7); 40.59 ( $\text{CH}_2$ , C-2); 27.36/21.34 ( $\text{CH}_3$ , 2x - $\text{CH}_3$ )

**IR** (kap. Film): 3431 br vs; 3036 m; 2971 vs; 2930 s; 2895 s; 1449 s; 1374 s; 1276 s; 1250 s; 1153 s; 1068 vs; 1020 m; 856 s; 799 m

**MS** (RT): 154 (1.5,  $\text{M}^+$ ); 152 (0.6); 140 (0.7); 136 (26.2); 126 (12.0); 121 (28.4); 109 (76.1); 91 (100)

II.10.5 6 $\alpha$ -Methoxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en - 133A

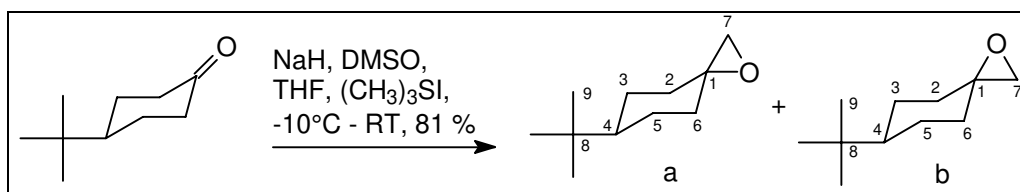
36 mg (0.90 mmol) NaH werden 4x mit jeweils 0.4 ml THF gewaschen, auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von 50 mg (0.324 mmol) des ungesättigten bicyclischen Alkohols (+)-**20** in 1.2 ml THF versetzt. Anschließend werden 85  $\mu$ l (1.371 mmol) Methyljodid zugegeben und 1.5 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 2 ml gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (8 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 21 mg (0.125 mmol), 39 %  
 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (168.23)  
 Enantiomerenüberschuß: > 95 % (<sup>1</sup>H-NMR mit (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

5.86-5.75 (m, 2 H, H-3 u. H-4); 4.69 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-6);  
 3.35 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.36 (br d, <sup>2</sup>J = 17 Hz, 1 H, H-2<sub>endo</sub>); 2.13 (ddd,  
<sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>); 1.97-1.85 (m, 1 H, H-2<sub>exo</sub>);  
 1.73 (dd, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>); 1.39 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>);  
 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

## II.11 Versuche zu Kapitel I.8.5.1.1

II.11.1 6-*tert.*-Butyl-1-oxaspiro[2.5]octan

Zu einer Mischung aus 4.79 g (32.9 mmol) NaH (50 %ige Dispersion in Öl), 10 ml DMSO und 15 ml THF werden bei -10°C 6.68 g (32.7 mmol) Trimethylsulfoniumiodid gegeben.

Es wird 2 h bei gleicher Temperatur nachgerührt und anschließend bei 0°C eine Lösung von 4.79 g (31.0 mmol) 4-*tert.*-Butylcyclohexanon in 15 ml DMSO und 8 ml THF zugegeben. Es wird 48 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und PE versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit PE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2x mit Wasser gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (118 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 4.22 g (25.1 mmol), klare Flüssigkeit, 81 %  
C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O (168.27)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

2.63 (s, 2 H, H-7b); 2.59 (s, 2 H, H-7a); 1.43-1.03 (m, 9 + 9 H, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b, H-6b, H-6b); 0.89 (s, 9 H + 9 H, H-9a, H-9b)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

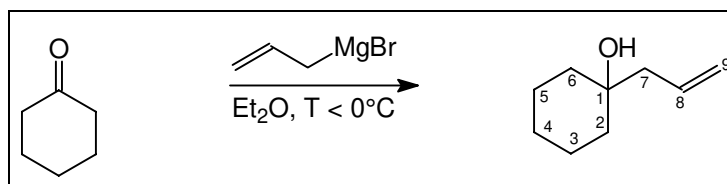
59.77 (C, C-1a); 58.26 (C, C-1b); 55.00 (CH<sub>2</sub>, C-7a); 53.74 (CH<sub>2</sub>, C-7b); 47.16 (CH, C-4a); 47.15 (CH, C-4b); 33.89 (CH<sub>2</sub>, C-2a u. C-6a); 33.37 (CH<sub>2</sub>, C-2b u. C-6b); 27.65 (CH<sub>3</sub>, C-9a); 27.55 (CH<sub>3</sub>, C-9b); 26.56 (CH<sub>2</sub>, C-3a u. C-5a); 24.81 (CH<sub>2</sub>, C-3b u. C-5b)

**IR** (kap. Film): 2947 vs; 2864 s; 1482 m; 1470 m; 1446 m; 1394 m; 1366 m; 1221 m; 1101 m; 916 m; 898 m

**MS** (RT): 168 (2.2, M<sup>+</sup>); 153 (52.3); 111 (46.7); 84 (100); 79 (52.1)

## II.12 Versuche zu Kapitel I.8.5.1.2

### II.12.1 1-Allylcyclohexanol - 197



Eine Mischung aus 7 g (288 mmol) Mg, 26 ml Et<sub>2</sub>O und einer Spatelspitze HgCl<sub>2</sub> wird 30 min bei RT gerührt. Es werden weitere 68 ml Et<sub>2</sub>O zugesetzt und danach langsam so viel Allylbromid zugegeben, bis die Reaktion einsetzt. Die weitere Zugabe des

Allylbromids (insgesamt 21 ml, 243 mmol) erfolgt innerhalb von 1 h unter Eis/Kochsalzkühlung bei  $T \leq 2^\circ\text{C}$ . Es wird 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  nachgerührt, 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  zugesetzt und anschließend innerhalb von 1.5 h 23 ml (222 mmol) Cyclohexanon **196** in 60 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  bei  $0^\circ\text{C}$  zugetropft. Über Nacht wird bei 0 bis  $20^\circ\text{C}$  nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit 2 N HCl bis zum pH-Wert von 1 angesäuert. Anschließend wird 4x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird im Kugelrohr im Vakuum (Ölpumpe,  $85^\circ\text{C}$ ) destilliert.

**Ausbeute:** Es wurden zwei Fraktionen unterschiedlicher Reinheit aufgefangen:  
 Fraktion 1: 5.30 g (GC: 85 %, 32 mmol), 15 %  
 Fraktion 2: 18.57 g (GC: 94 %, 125 mmol), 56 %  
 Gesamtausbeute: 71 %, farblose Flüssigkeit  
 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$  (144.22)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

6.00-5.79 (m, 1 H, H-8); 5.19-5.03 (m, 2 H, H-9); 2.22 (dtr,  $^3J = 8$  Hz,  $^4J = 1$  Hz, 2 H, H-7); 1.79-1.13 (m, 10 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6)

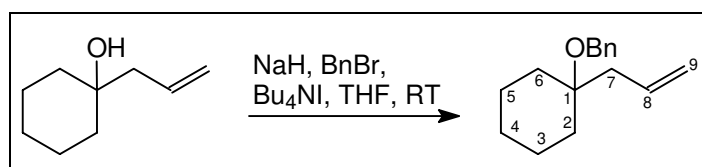
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

133.87 (-, C-8); 118.48 (+, C-9); 70.97 (+, C-1); 46.78 (+, C-7); 37.37 (+, C-2, C-6); 25.80 (+, C-4); 22.19 (+, C-3, C-5)

**IR** (kap. Film): 3412 br m; 2932 vs; 2856 m; 1448 m; 972 m; 908 m

**MS** (RT): kein  $\text{M}^+$ ; 122 (2.5,  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ); 107 (2.4); 99 (96.0); 81 (100)

## II.12.2 (1-Allylcyclohexyloxy)-benzol - 198



Zu einer Lösung von 8.00 g (GC: 94 %, 53.7 mmol) des Homoallylalkohols **197** in 100 ml THF werden bei RT 2.51 g (62.8 mmol) NaH (55 - 65 %ige Dispersion in Öl) gegeben. Es wird 1 h nachgerührt und anschließend 8.2 ml (69.0 mmol) Benzylbromid und 2.10 g (5.70 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugesetzt. Es wird 2 d nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit

gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (400 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** Es wurden zwei Hauptfraktionen isoliert:  
 Fraktion 1: 5.34 g (Produkt, GC: 95 %, 22.0 mmol),  
 farblose Flüssigkeit, 41 %  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$  (230.35)  
 Fraktion 2: 4.40 g (Edukt, GC: 99 %, 31.3 mmol), 58 %

Fraktion 1 (Verbindung **198**):

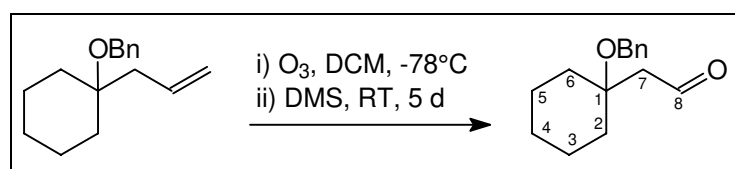
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.45-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 6.00-5.79 (m, 1 H, H-8); 5.15-5.00 (m, 2 H, H-9); 4.40 (s, 2 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 2.34 (dd, 2 H,  $^3J = 8 \text{ Hz}$ ,  $^4J < 1 \text{ Hz}$ , 2 H, H-7); 1.91-1.09 (m, 10 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6)

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ ): 3055 w; 3020 w; 2932 vs; 2860 m; 1640 w; 1450 m; 1090 m; 1065 m; 734 m; 696 m

**MS** (RT): kein  $\text{M}^+$ ; 190 (1.2); 189 (7.2); 105 (3.0); 92 (11.5); 91 (100); 81 (5.1); 76 (5.1); 65 (7.4)

### II.12.3 (1-Benzyloxycyclohexyl)-acetaldehyd - 199



Durch eine Lösung von 1.04 g (GC: 95 %, 4.3 mmol) Benzylether **198** in 10 ml DCM wird bei  $-78^\circ\text{C}$  bis zur Blaufärbung Ozon geleitet. Anschließend wird bis zur Entfärbung mit Sauerstoff gespült und danach 1.6 ml (21.9 mmol) DMS zugesetzt. Die Reaktion wird auf RT erwärmt und für 5 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (45 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 853 mg (GC: 96 %, 3.5 mmol), 81 %  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (232.32)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

9.85 (tr,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-8); 7.58-7.15 (m, 5 H, Ar-H); 4.44 (s, 2 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 2.57 (d,  $^3J = 3$  Hz, 2 H, H-7); 2.04-1.11 (m, 10 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6)

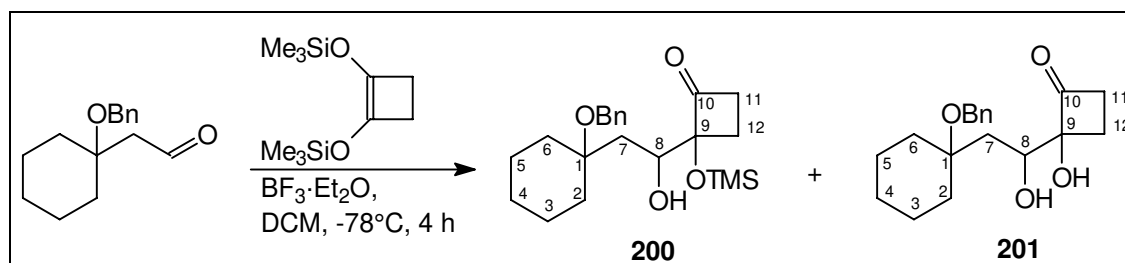
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

202.26 (-, C-8); 138.75 (+, Ar-C); 128.32/127.39/127.34 (-, *o*-, *m*-, *p*-Ar-C); 75.45 (+, C-1); 62.90 (+,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 50.41 (+, C-7); 35.14 (+, C-2, C-6); 25.40 (+, C-4); 21.74 (+, C-3, C-5)

**IR** (kap. Film): 2940 s; 2841 m; 1722 vs; 1451 m; 1395 m; 1149 m; 1088 m; 1062 m; 1028 m; 733 m; 696 m

**MS** (110°C): 2.32 (1.6,  $\text{M}^+$ ); 189 (10.0); 144 (11.5); 126 (38.4); 108 (37.1); 91 (100); 79 (40.4)

**II.12.4 [2-(1-Benzyloxycyclohexyl)-1-hydroxyethyl]-2-trimethylsilyloxycyclobutanon - 200 und 2-[2-(1-Benzyloxycyclohexyl)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxycyclobutanon - 201**



Zu einer Lösung von 738 mg (3.02 mmol) des Aldehyds **199** in 24 ml DCM werden bei  $-78^\circ\text{C}$  370  $\mu\text{l}$  (3.01 mmol)  $\text{BF}_3$ -Etherat gegeben. Anschließend werden 770  $\mu\text{l}$  (3.0 mmol) 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)cyclobuten innerhalb von 25 min zugetropft. Es wird 2.5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei  $-78^\circ\text{C}$  mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (60 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch), wobei zwei Produkte isoliert wurden.

Fraktion 1 (Verbindung **200**):

**Ausbeute:** 856 mg (2.19 mmol), farbloses Öl, 73 %  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$  (390.59)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.35-7.22 (m, 5 H, Ar-H); 4.39 (s, 2 H; -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.02 (d, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 1 H, -OH); 4.01-3.95 (m, 1 H, H-8); 2.82 (ddd, <sup>2</sup>J = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 1 H, H-11 o. H-12); 2.62 (ddd, <sup>2</sup>J = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-11 o. H-12); 2.42 (dtr, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-11 o. H-12); 1.98 (dtr, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-11 o. H-12); 1.99-1.25 (m, 12 H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

212.41 (C, C-10); 139.13 (C, Ar-C); 128.80 (CH, *m*-Ar-C); 128.24 (CH, *o*-Ar-C); 128.91 (CH, *p*-Ar-C); 94.74 (C, C-9); 78.49 (C, C-1); 72.11 (CH, C-8); 63.02 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 41.22 (CH<sub>2</sub>, C-11); 35.31/35.25 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-6); 33.98/26.16 (CH<sub>2</sub>, C-7 u. C-12); 25.96 (CH<sub>2</sub>, C-4); 22.81/22.76 (CH<sub>2</sub>, C-3 u. C-5); 1.69 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (kap. Film): 3430 br m; 2932 vs; 2858 m; 1787 vs; 1453 m; 1252 vs; 1180 s; 1108 s; 1067 s; 868 s; 845 vs

**MS** (120°C): kein M<sup>+</sup>; 309 (1.8, M<sup>+</sup>-Bn); 282 (5.6); 267 (4.5); 226 (30.3); 209 (20.6); 197 (30.2); 189 (32.9); 158 (41.9); 143 (39.2); 142 (39.9); 129 (34.4); 91 (199)

Fraktion 2 (Verbindung **201**): zwei Diastereomere a + b

**Ausbeute:** 92 mg (0.289 mmol), farbloses Öl, 10 %  
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (318.41)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.35-7.22 (m, 5 H, Ar-H); 4.47-4.38 (m, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.18 (br d, 1 H, -OH); 4.11-4.05 (m, 1 H, H-8); 2.94-2.63 (m, 2 H, H-11 u./o. H-12); 2.38 (dtr, <sup>2</sup>J = 11 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-11 o. H-12); 2.14 (dtr, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-11 o. H-12); 1.99-1.84 (m, 2 H, H-7); 1.99-1.25 (m, 10 H, H-2, H-3, H-4, H-5 u. H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

210.94 (C, C-10a); 210.57 (C, C-10b); 139.00 (C, Ar-Ca); 138.85 (C, Ar-Cb); 128.84 (CH, *m*-Ar-Ca+b); 128.16 (CH, *o*-Ar-Cb); 128.10 (CH, *o*-Ar-Cb); 127.98 (CH, *p*-Ar-Ca+b); 93.81 (C, C-9a); 93.49 (C, C-9b); 78.46 (C, C-1a); 78.29 (C, C-1b); 69.99 (CH, C-8b); 69.95 (CH, C-8a); 63.12 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph(a)); 63.09 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph(b)); 41.54 (CH<sub>2</sub>, C-11a); 41.06 (CH<sub>2</sub>, C-11b); 35.65/35.16/35.10/34.64/34.09/33.97 (CH<sub>2</sub>, C-



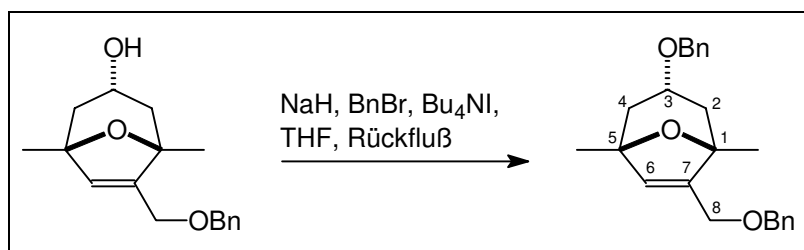
2a+b, C-6a+b, C-7a+b); 26.04/26.02/24.63/24.00/22.74/22.70 (CH<sub>2</sub>, C-3a+b, C-4a+b, C-5a+b)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3532 br m; 3442 br m; 3012 m; 2936 vs; 2860 m; 1784 vs; 1448 m; 1264 s; 1192 s; 1144s; 1096 s

**MS** (140°C): kein M<sup>+</sup>; 254 (1.5); 233 (6.0); 209 (5.7); 194 (10.6); 189 (28.6); 182 (28.4); 164 (28.2); 136 (29.8); 91 (100)

## II.13 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.1

### II.13.1 3 $\alpha$ -Benzyloxy-6-(benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en - 206



Zu einer Suspension von 1.01 g (25.2 mmol) NaH (60 % in Öl) in 25 ml THF wird zügig eine Lösung von 5.48 g (20.0 mmol) des bicyclischen Alkohols **204** in 15 ml THF zugetropft und 2 h auf Rückfluß erhitzt. Anschließend werden bei RT 74 mg (0.200 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 3.0 ml (25.2 mmol) Benzylbromid zugegeben. Es wird weitere 20 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (230 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 5.41 g (14.8 mmol), wachsartiger Feststoff, 74 %  
C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> (368.48)

**Smp.:** 49°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.33-7.18 (m, 10 H, Ar-H); 5.85 (br s, 1 H, H-6); 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.41 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.37 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.13 (dd, <sup>2</sup>J =

13.5 Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-8); 4.04 (dd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^4J = 2$  Hz, 1 H, H-8); 3.81-3.77 (m, 1 H, H-3); 1.90 (d,  $^2J = 14.5$  Hz, 1H, H-2 o. H-4); 1.79 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 2 H, H-2 o. H-4); 1.74 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.36 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

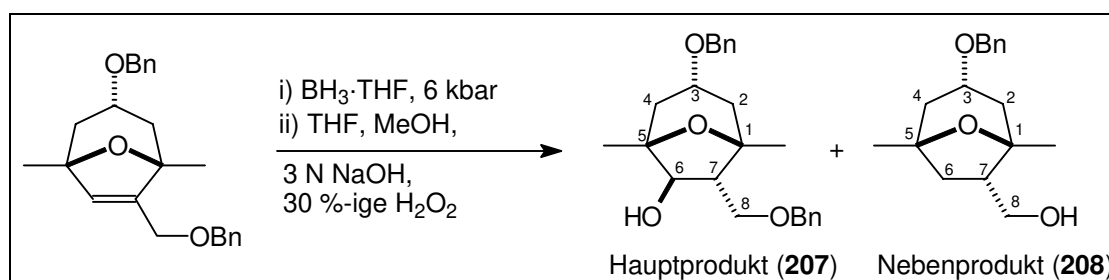
144.89 (C, C-7); 139.15 (C, Ar-C); 138.50 (C, Ar-C); 132.68 (CH, C-6); 128.27/128.21 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.45 (CH, *o*-Ar-C); 127.38/127.15 (CH, *p*-Ar-C); 127.05 (CH, *o*-Ar-C); 83.57/82.07 (C, C-1 u. C-5); 72.74 (CH, C-3); 72.32/70.30 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 66.43 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 36.76/ 36.67 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 24.40/23.31 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (KBr): 3060 w; 3028 w; 2972 m; 2916 m; 2864 m; 1496 m; 1452 m; 1372 m; 1352 m; 1184 m; 1124 s; 1096 s; 1068 s; 944 m; 868 m; 740 s; 696 s

**MS** (70°C): 364 (1.8, M<sup>+</sup>); 306 (3.0); 273 (34.7); 257 (4.7); 243 (11.4); 215 (20.5); 186 (13.2); 167 (12.3); 149 (45.2); 109 (63.0); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> gef.: 364.202637 ber.: 364.203845

**II.13.2 3α-Benzoyloxy-7α-(benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6β-ol- 207 und (3α-Benzoyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6α-yl)-methanol - 208**



Eine Mischung aus 1.80 g (4.94 mmol) des ungesättigten bicyclischen Dibenzylethers **206** und 7.5 ml BH<sub>3</sub>·THF (1 M Lösung in THF) werden in einen Reaktionsschlauch aus Teflon gegeben. Dieser wird gasdicht verschlossen und 1 d einem Druck von 6 kbar ausgesetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml THF in einen Dreihalskolben mit Thermometer, Rückflußkühler und Magnetrührer überführt und nacheinander mit 5 ml MeOH und 3.4 ml 3 N NaOH versetzt. Es werden bei T ≤ 40°C 3.8 ml 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zugetropft und 3.5 h bei ~55°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser, etwas NaCl und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

je 1x mit 10 %iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen (die wäßrigen Phasen werden jeweils 2x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  reextrahiert), über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel,  $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 20/1$ ).

Das isolierte Produkt besteht aus einem Haupt- und einem Nebenprodukt im molaren Verhältnis von  $\sim 2.3/1$  (Verbindungen **207** und **208**). Das entspricht einem Massenverhältnis von 76/24. Per GC-Analyse wird ein Verhältnis von 81/19 gefunden. Die GC-Werte sind aber nur wenig aussagekräftig, da sie teilweise erheblich von den durch das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ermittelten Werten abweichen. Im folgenden sind die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten für beide Verbindungen getrennt aufgeführt, wobei die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten aufgrund von Signalüberlagerungen nur ungenau bestimmt werden konnten.

**Ausbeute:** 1.781 g (Verbindung **207**: NMR:  $\sim 76\%$ , 3.54 mmol), 72 %  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4$  (382.49)  
Verbindung **208**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$  (276.37)

**$^1\text{H}$ -NMR** (Hauptprodukt, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.38-7.23 (m, 10 H, Ar-H); 4.55-3.65 (m, 8 H, H-3, H-6, H-8, u.  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 2.30-1.58 (m, 5 H, H-2, H-4 u. H-7); 1.36 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.27 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ )

**$^1\text{H}$ -NMR** (Nebenprodukt, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.38-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.55-3.65 (m, 5 H, H-3, H-8,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 2.30-1.58 (m, 7 H, H-2, H-4, H-6 u. H-7); 1.32 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.31 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Hauptprodukt, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

138.56/138.35 (C, 2x Ar-C); 128.30 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.54 (CH, *o*-Ar-C); 127.46/127.41 (CH, 2x *p*-Ar-C); 127.19 (CH, *o*-Ar-C); 80.88/78.94 (C, C-1 u. C-5); 79.28 (CH, C-6); 73.03 ( $\text{CH}_2$ , C-8); 71.79 (CH, C-3); 70.24/69.57 ( $\text{CH}_2$ , 2x  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 51.75 (CH, C-7); 40.08/35.66 ( $\text{CH}_2$ , C-2 u. C-4); 27.58/21.41 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (Nebenprodukt, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

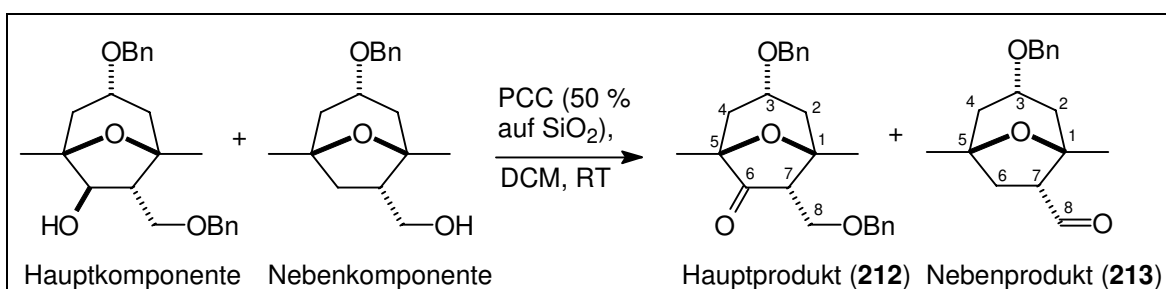
138.19 (C, Ar-C); 128.38 (CH, *m*-Ar-C); 127.51 (CH, *p*-Ar-C); 127.32 (CH, *o*-Ar-C); 80.32/77.80 (C, C-1 u. C-5); 72.32 (CH, C-3); 70.53 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 62.15 ( $\text{CH}_2$ , C-8); 61.55 (CH, C-7); 40.86/37.78/36.71 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-4 u. C-6); 27.80/27.37 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ )

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3608 w; 3412 w; 3000 m; 2976 m; 2932 m; 2872 m; 1452 m; 1376 m; 1228 m; 1172 m; 1156 m; 1092 s; 1064 s; 1028 m

**MS** (80°C): 291 (1.1, M<sup>+</sup>-Bn); 276 (13.9); 219 (11.9); 192 (27.7); 185 (27.4); 170 (30.9); 157 (57.1); 153 (23.6); 139 (28.2); 127 (29.9); 107 (34.1); 91 (100); 82 (39.4)

**HR-MS:** C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> gef.: 382.214539 ber.: 382.214410

**II.13.3 3 $\alpha$ -Benzyloxy-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on - 212 und 3 $\alpha$ -Benzyloxy-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6 $\alpha$ -carbaldehyd - 213**



Zu einer Suspension aus 6.40 g (14.8 mmol) PCC (50 % auf Kieselgel) in 50 ml DCM werden bei 0°C 3.10 g (NMR: ~77 %, 6.24 mmol) des bicyclischen Alkohols **207** (verunreinigt mit dem bicyclischen Alkohol **208**) in 14 ml DCM zugetropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und 24 h nachgerührt. Es wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, die gut mit Et<sub>2</sub>O gespült wird. Das Filtrat wird einrotiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (180 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

Fraktion 1 (Verbindung **212**):

**Ausbeute:** 2.16 g (5.67 mmol), 90 %  
C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (380.48)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.14 (m, 10 H, Ar-H); 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.33 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.29 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.08 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.81-3.71 (m, 2 H, H-8); 3.70-3.66 (m, 1 H, H-3); 2.67 (br dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-7); 2.00 (dtr, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.89 (dtr, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.75 (ddd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.66 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.51 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.29 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

214.80 (C, C-6); 138.22/137.67 (C, 2x Ar-C); 128.85/128.18 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.67 (CH, *o*-Ar-C); 127.47 (CH, *o*- u. *p*-Ar-C); 127.37 (CH, *p*-Ar-C); 79.74/79.60 (C, C-1 u. C-5); 72.83 (CH<sub>2</sub>, C-8); 70.86 (CH, C-3); 69.61/68.22 (CH<sub>2</sub>, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 59.55 (CH, C-7); 37.30/36.04 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 27.52/21.13 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3000 m; 2976 m; 2932 m; 2868 m; 1756 vs; 1452 m; 1364 m; 1264 m; 1176 m; 1136 m; 1092 s; 1064 s

**MS** (60°C): 380 (0.5, M<sup>+</sup>); 289 (1.8); 217 (1.5); 211 (1.1); 183 (5.5); 168 (12.2); 122 (55.0); 105 (79.7); 91 (100); 77 (61.7)

Fraktion 2: Verbindung **213**  
C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (274.35)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

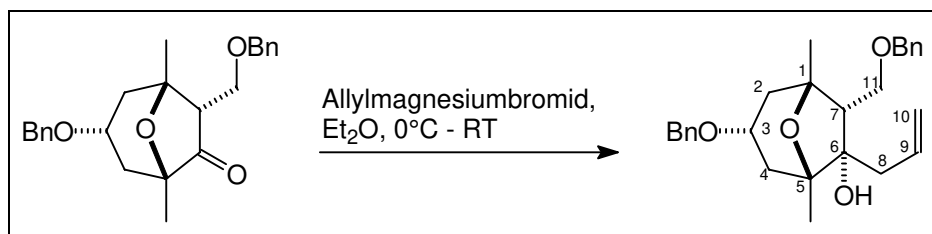
7.40-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 4.43 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.31 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.72-3.68 (m, 1 H, H-3); 2.90-1.45 (m, 7 H, H-2, H-4, H-6 u. H-7); 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

177.50 (C, C-8); 138.39 (C, Ar-C); 128.18 (CH, *m*-Ar-C); 127.23 (CH, *p*-Ar-C); 127.10 (CH, *o*-Ar-C); 79.59/78.24 (C, C-1 u. C-5); 72.14 (CH, C-3); 70.21 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 53.20 (CH, C-7); 41.23/38.65/35.54 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4 u. C-6); 27.67/27.33 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>)

## II.14 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.2

### II.14.1 6 $\beta$ -Allyl-3 $\alpha$ -benzyloxy-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6 $\alpha$ -ol - 214



Eine Mischung aus 442 mg (18.2 mmol) Mg, 1.7 ml Et<sub>2</sub>O und einer Spatelspitze HgCl<sub>2</sub> werden 30 min bei RT gerührt. Es werden weitere 4.7 ml Et<sub>2</sub>O zugesetzt und danach langsam so viel Allylbromid zugegeben, bis die Reaktion anspringt. Die weitere Zugabe des Allylbromids (insgesamt 1.3 ml, 15 mmol) erfolgt unter Eis/Kochsalzkühlung in einem Temperaturintervall von -2 bis 5°C. Es wird 2 h bei 0°C nachgerührt und anschließend innerhalb von 15 min bei 3 bis 5°C das bicyclische Keton **212** zugetropft. Es wird über Nacht bei 0 bis 20°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und MTB-Ether versetzt. Um den milchig-weißen Niederschlag aufzulösen, wird wenig 2 N HCl zugesetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (75 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 1.320 g (3.12 mmol), schwach gelbliches Öl, 79 %  
 C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (422.56)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.37-7.15 (m, 10 H, Ar-H); 6.06-5.94 (m, 1 H, H-9); 5.16 (br d, <sup>3</sup>J = 17.5 Hz, 1 H, H-10); 5.11 (br d, <sup>3</sup>J = 10 Hz, 1 H, H-10); 4.80 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, -OH); 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.35 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.32 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.26 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.70 (tr, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-3); 3.61 (tr, J = 10.5 Hz, 1 H, H-11); 3.54 (dd, <sup>2</sup>J = 10 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-8); 2.37 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-8); 2.21 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-7); 2.20-2.13 (m, 1 H, H-8); 2.11 (d, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.99 (d, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.73 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.67 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.38 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.21 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

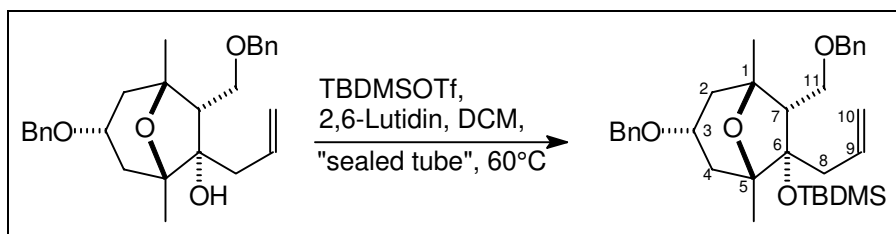
138.85/136.78 (C, 2x Ar-C); 134.40 (CH, C-9); 128.56/128.35 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.95 (CH, *o*-Ar-C); 127.70 (CH, *p*-Ar-C); 127.52 (CH, *o*-Ar-C); 127.46 (CH, *p*-Ar-C); 117.86 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 82.74/80.99/79.42 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.12 ( $\text{CH}_2$ , C-11); 71.18 (CH, C-3); 70.55/68.65 ( $\text{CH}_2$ , 2x  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 54.97 (CH, C-7); 45.51/38/85/34.92 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-4 u. C-8); 28.91/22.76 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ )

**IR** (kap. Film): 3416 s; 3064 w; 3028 w; 2968 m; 2928 m; 2878 m; 1452 m; 1372 m; 1168 s; 1080 vs; 1064 vs; 736 s; 696 s

**MS** (90°C): 422 (4.8,  $\text{M}^+$ ); 381 (10.4); 331 (10.7); 315 (36.2); 301 (30.2); 273 (33.4); 239 (34.1); 223 (56.6); 219 (53.3); 207 (42.3); 193 (73.7); 167 (56.7); 137 (100); 135 (90.5)

**HR-MS:**  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4$  gef.: 422.244873 ber.: 422.245710

#### II.14.2 6 $\beta$ -Allyl-3 $\alpha$ -benzyloxy-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - 215



In ein mit Argon gespültes „sealed tube“ werden nacheinander 1.27 g (3.02 mmol) ungesättigter bicyclischer Alkohol **214**, 3.2 ml DCM, 700  $\mu\text{l}$  (6.01 mmol) 2,6-Lutidin und 900  $\mu\text{l}$  (3.92 mmol) TBDMSOTf gegeben. Das ganze wird verschlossen und für 5 d bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 3x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 1.42 g (2.63 mmol), schwach gelbes Öl, 88 %  
 $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$  (536.82)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.37-7.24 (m, 10 H, Ar-H); 5.95-5.84 (m, 1 H, H-9); 5.18 (br dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-10); 5.12 (br dd, <sup>3</sup>J = 17 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-10); 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.46 (2x d, 2x <sup>2</sup>J = 12 Hz, 2x 1 H, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.78-3.68 (m, 1 H, H-3); 3.61-3.50 (m, 2 H, H-11); 2.45 (dd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-8); 2.36-2.28 (m, 2 H, H-7 u. H-8); 2.09 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.99 (ddd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8 Hz, <sup>2</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.76 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.68 (ddd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.87 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.12 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.09 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139.01/138.49 (C, 2x Ar-C); 134.50 (CH, C-9); 128.28/128.23 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.53/127.47/127.37 (CH, 2x *o*-Ar-C, 2x *p*-Ar-C); 118.70 (CH<sub>2</sub>, C-10); 84.50/81.61/80.09 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.09 (CH<sub>2</sub>, C-11); 70.87 (CH, C-3); 70.20 (CH<sub>2</sub>, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 53.96 (CH, C-7); 43.74 (CH<sub>2</sub>, C-8); 36.32/36.28 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 30.72 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 26.15 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.19 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 19.03 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -1.39/-1.68 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

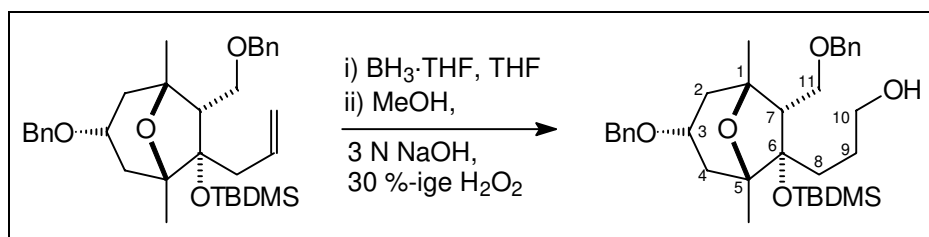
**IR** (kap. Film): 3064 w; 3028 w; 2952 s; 2928 s; 2884 m; 2856 s; 1452 m; 1368 m; 1256 s; 1108 vs; 836 s; 772 s; 732 m; 696 s

**MS** (RT): kein M<sup>+</sup>; 445 (1.3, M<sup>+</sup>-Bn); 444 (1.3); 428 (2.4); 415 (6.0); 345 (2.6); 336 (3.2); 328 (3.1); 306 (4.8); 281 (3.3); 265 (3.1); 239 (9.0); 225 (7.4); 189 (10.1); 179 (7.8); 147 (43.9); 91 (100); 73 (41.2)

**MS-FAB**: 559 (3, M<sup>+</sup>+Na); 429 (15); 307 (15); 237 (23); 211 (20); 179 (24); 147 (81)

**HR-MS**: C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si                      gef.: 536.329834                      ber.: 536.332189



**II.14.3 [3 $\alpha$ -Benzyloxy-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-propan-1-ol - 216**


Zu einer Lösung von 1.59 g (2.97 mmol) der ungesättigten bicyclischen Verbindung **215** in 3.5 ml THF werden bei 0°C 3.2 ml (3.2 mmol) BH<sub>3</sub>·THF (1 M in THF) zugetropft. Die Lösung wird 4 h nachgerührt, wobei sie auf RT erwärmt wird. Aufgrund nicht vollständiger Umsetzung werden weitere 0.8 ml (0.8 mmol) und nach 2 h nochmals 1.2 ml (1.2 mmol) BH<sub>3</sub>·THF-Lösung zugesetzt. Die Reaktion wird über Nacht nachgerührt. Es werden anschließend nacheinander 1.1 ml MeOH, 2.2 ml 3 N NaOH und danach bei T ≤ 40°C 2.5 ml 30 %ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugegeben. Es wird 3.5 h bei 55°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und MTB-Ether versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und 4x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit wenig gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (70 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 1.15 g (2.07 mmol), klare farblose Kristalle, 70 %  
C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si (554.84)

**Smp.:** ~RT

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.38-7.23 (m, 10 H, Ar-H); 4.51 (2x d, 2x <sup>2</sup>J = 12 Hz, 2x 1 H, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.46 (2x d, 2x <sup>2</sup>J = 12 Hz, 2x 1 H, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.77-3.54 (m, 5 H, H-3, H-10, H-11); 2.21 (dd, <sup>3</sup>J = 10 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-7); 2.06 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.99 (ddd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>2</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.77-1.49 (m, 6 H, H-2 u./o. H-4, H-8, H-9); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.24 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.87 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.12 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.07 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139.03/138.43 (C, 2x Ar-C); 128.28/128.25 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.53/127.51 (CH, 2x *o*-Ar-C); 127.42/127.37 (CH, 2x *p*-Ar-C); 85.01/81.71/79.81 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.25 (CH<sub>2</sub>, C-11); 70.88 (CH, C-3); 70.42/

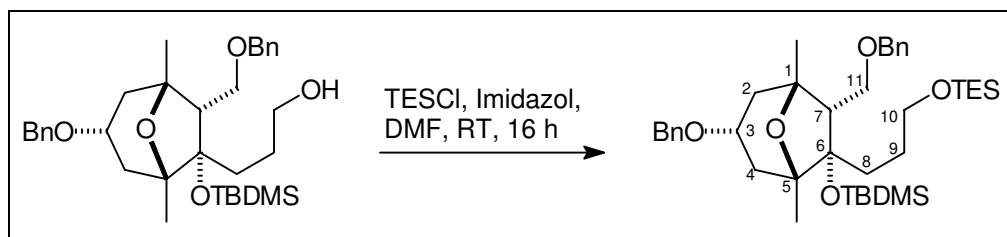
70.22 (CH<sub>2</sub>, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.27 (CH<sub>2</sub>, C-10); 55.04 (CH, C-7); 36.52/36.18 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 35.03 (CH<sub>3</sub>, C-8 o. C-9); 31.26 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 27.21 (CH<sub>2</sub>, C-8 o. C-9); 26.21 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.36 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 19.12 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -1.36/-1.87 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3624 w; 3424 w; 3000 m; 2956 m; 2928 m; 2860 m; 1600 w; 1452 m; 1360 m; 1256 m; 1192 m; 1112 vs; 1072 vs; 1028 m; 836 m

**MS** (190°C): kein M<sup>+</sup>; 497 (1.1); 433 (2.9); 389 (13.0); 347 (3.1); 331 (5.2); 325 (6.1); 314 (17.1); 301 (100); 244 (22.8); 224 (39); 219 (14.0); 215 (25.7); 208 (31.7); 201 (47.1); 195 (47.5); 193 (82.0); 111 (87.6)

**MS-FAB**: 577 (15, M<sup>+</sup>+Na); 555 (6, M<sup>+</sup>+1); 315 (26); 301 (61); 239 (27); 201 (100); 181 (41); 147 (53)

**II.14.4 3 $\alpha$ -Benzyloxy-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ -(3-triethylsilyloxypropyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - 219**



Zu einer Mischung aus 1.09 g (1.97 mmol) bicyclischem Alkohol **216**, 360 mg (5.28 mmol) Imidazol und 2.5 ml DMF werden 400  $\mu$ l (2.38 mmol) TESCl gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 1.20 g (1.87 mol), weißer klebriger Feststoff, 96 %  
C<sub>39</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>Si (669.10)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.23 (m, 10 H, Ar-H); 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.51 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.47 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.46 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.77-3.52 (m, 5 H, H-3, H-10, H-11); 2.24 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 2.07 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J =

11 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.99 (ddd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^2J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.75 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.72-1.47 (m, 5 H, H-2 o. H-4, H-8, H-9); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 0.96 (tr, 9 H,  $^3J = 8$  Hz, 6 H, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.86 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.60 (q,  $^3J = 8$  Hz, 6 H, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.12 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.07 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

139.07/138.53 (C, 2x Ar-C); 128.28/128.23 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.53/127.47 (CH, 2x *o*-Ar-C); 127.36 (CH, 2x *p*-Ar-C); 85.02/81.75/79.83 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.18 (CH<sub>2</sub>, C-11); 70.98 (CH, C-3); 70.49/70.22 (CH<sub>2</sub>, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.05 (CH<sub>2</sub>, C-10); 54.81 (CH, C-7); 36.51/36.21 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 35.25 (CH<sub>3</sub>, C-8 o. C-9); 31.22 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 27.28 (CH<sub>2</sub>, C-8 o. C-9); 26.23 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.32 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 19.12 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.79 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4.41 (CH<sub>2</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); -1.37/-1.89 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

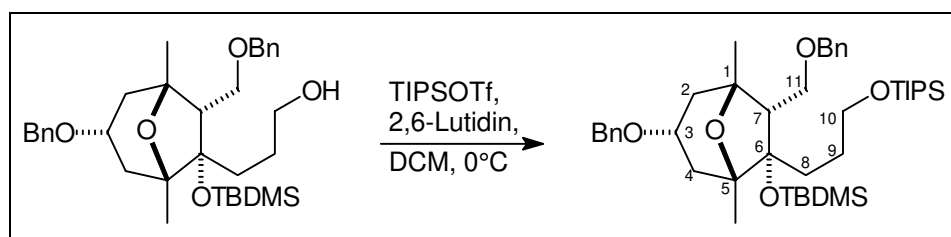
IR (CHCl<sub>3</sub>): 3000 m; 2956 vs; 2932 s; 2876 s; 1604 br w; 1452 m; 1360 m; 1256 m; 1096 vs; 1028 m; 1004 m; 836 m

MS (160°C): kein M<sup>+</sup>; 578 (1.1); 577 (1.8, M<sup>+</sup>-Bn); 560 (6.3); 549 (17.6); 548 (47.3); 547 (100); 439 (20.9); 416 (34); 357 (19.4); 329 (35.6); 323 (20.5); 309 (28.1); 307 (27.6); 225 (37.2); 185 (30.3); 147 (26.7); 115 (38.1)

MS-FAB: 548 (13); 547 (36); 329 (17); 225 (22); 171 (36); 115 (100)

HR-MS: C<sub>39</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> gef.: 668.430786 ber.: 668.429233

#### II.14.5 3α-Benzoyloxy-7α-(benzyloxymethyl)-6α-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-6β-(3-triisopropylsilyloxypropyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - 220



Zu einer Mischung aus 331 mg (0.597 mmol) des bicyclischen Alkohols **216**, 0.7 ml DCM und 140  $\mu$ l (1.199 mmol) 2,6-Lutidin werden bei 0°C 240  $\mu$ l (0.893 mmol) TIPSOTf getropft. Es wird 1 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit

gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O = 20/1).

**Ausbeute:** 357 mg (0.502 mmol), schwach gelbliche Flüssigkeit, 84 %  
C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>5</sub>Si (711.18)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.37-7.23 (m, 10 H, Ar-H); 4.52 (2x d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 2x 1 H, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.47 (2x d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 2x 1 H, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.78-3.54 (m, 5 H, H-3, H-10, H-11); 2.25 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 2.08 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 2.00 (ddd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>2</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.75 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.73-1.55 (m, 5 H, H-2 o. H-4, H-8, H-9); 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.24 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.15-1.01 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 0.87 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.12 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.07 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> in TMS):

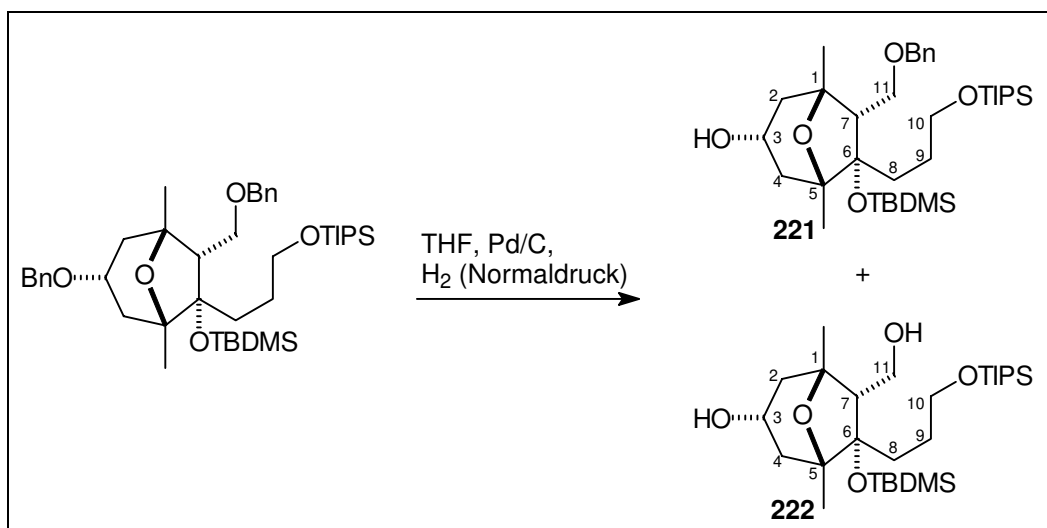
139.07/138.52 (C, 2x Ar-C); 128.28/128.23 (CH, 2x *m*-Ar-C); 127.53/127.47 (CH, 2x *o*-Ar-C); 127.37/127.35 (CH, 2x *p*-Ar-C); 85.01/81.80/79.83 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.17 (CH<sub>2</sub>, C-11); 70.98 (CH, C-3); 70.49/70.22 (CH<sub>2</sub>, 2x -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.67 (CH<sub>2</sub>, C-10); 54.82 (CH, C-7); 36.55/36.24 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 35.54 (CH<sub>3</sub>, C-8 o. C-9); 31.14 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 27.50 (CH<sub>2</sub>, C-8 o. C-9); 26.22 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.32 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 19.12 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18.04 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 11.97 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); -1.36/-1.83 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3000 m; 2944 vs; 2892 s; 2864 vs; 1460 m; 1360 m; 1256 m; 1108 vs; 1072 s; 880 m; 836 m

**MS** (150°C): 711 (1.4, M<sup>+</sup>+1); 603 (3.6); 590 (100); 455 (10.0); 415 (19.4); 365 (9.7); 329 (21.5); 309 (13.6); 307 (15.4); 282 (14.4); 268 (12.0); 225 (22.3); 181 (27.3); 157 (25.6); 115 (28.9)

**HR-MS:** C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>                      gef.: 710.474487                      ber.: 710.476183

**II.14.6** 7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ -(3-triethylsilyloxypropyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol - **221** und 7 $\alpha$ -(Hydroxymethyl)-6 $\alpha$ -(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-6 $\beta$ -(3-triethylsilyloxypropyl)-1,5-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol - **222**



Eine Mischung aus 332 mg (0.467 mmol) der bicyclischen Verbindung **220**, 10 ml THF und einer Spatelspitze Pd/C wird 30 h bei RT unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und gut mit Et<sub>2</sub>O nachgespült. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (30 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch), wobei zwei Produkte isoliert werden.

Fraktion 1 (Verbindung **221**):

**Ausbeute:** 131 mg (0.211 mmol), klares farbloses Öl, 45 %  
C<sub>35</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (621.06)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.38-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.54 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.48 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 3.94-3.64 (m, 5 H, H-3, H-10 u. H-11); 2.32 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-7); 2.05 (br d, <sup>2</sup>J = 15 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.94-1.63 (m, 7 H, H-2, H-4, H-8 u. H-9); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.15-1.02 (m, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 0.89 (s, 9 H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.21 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.19 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.41 (C, Ar-C); 128.23 (CH, *m*-Ar-C); 127.52 (CH, *o*-Ar-C); 127.39 (CH, *p*-Ar-C); 87.57/82.98/79.36 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.10 (CH<sub>2</sub>, C-11); 69.12 (CH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.40 (CH<sub>2</sub>, C-10); 63.08 (CH, C-3); 55.58 (CH, C-7); 41.78/39.97/37.01 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4 u. C-8 o. C-9); 28.72

(CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 27.64 (CH<sub>2</sub>, C-8 o. C-9); 26.32 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.60 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 19.20 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18.01 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 11.88 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); -0.73/-1.32 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3440 br w; 3000 m; 2944 vs; 2892 m; 2864 vs; 1464 m; 1380 m; 1256 m; 1100 s; 1032 m; 836 m

**MS** (160°C): kein M<sup>+</sup>; 500 (2.3); 445 (4.5); 380 (4.3); 367 (22.6); 309 (5.6); 193 (39.3); 135 (16.0); 91 (100); 73 (50.5)

**MS-FAB**: 644 (18, M<sup>+</sup>+Na); 622 (11, M<sup>+</sup>+1); 489 (29); 445 (19); 381 (30); 367 (96); 315 (100); 115 (95)

Fraktion 2 (Verbindung **222**):

**Ausbeute**: 99 mg (0.186 mmol), weißer Feststoff, 40 %  
C<sub>28</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (530.93)

**Smp.:** 103°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS):

4.04-3.68 (m, 5 H, H-3, H-10, H-11); 2.24 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-7); 2.07 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2 Hz, 1H, H-2 o. H-4); 2.01-1.65 (m, 7 H, H-2, H-4, H-8, H-9); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.28 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.15-1.03 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 0.94 (s, 9 H, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.26 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>); 0.21 (s, 3 H, -SiCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

87.72/82.92/79.04 (C, C-1, C-5 u. C-6); 63.35 (CH<sub>2</sub>, C-11); 63.15 (CH, C-3); 61.41 (CH<sub>2</sub>, C-10); 57.54 (CH, C-7); 41.64/39.88/37.12 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4 u. C-8 o. C-9); 28.94 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 27.78 (CH<sub>2</sub>, C-8 o. C-9); 26.35 (CH<sub>3</sub>, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22.60 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 19.20 (C, -SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 18.01 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 11.89 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); -0.73/-1.20 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

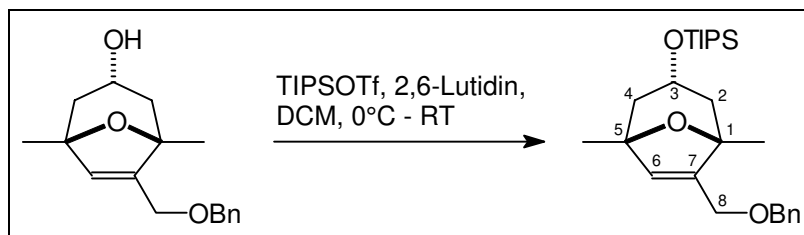
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3624 w; 3440 br w; 3000 m; 2892 m; 2864 vs; 1464 m; 1380 m; 1256 m; 1100 s; 1032 m; 100 m; 836 s

**MS** (130°C): kein M<sup>+</sup>; 528 (3.4); 526 (5.4); 499 (6.3); 455 (6.2); 447 (47.8); 445 (47.3); 367 (41.2); 355 (29.2); 325 (18.9); 262 (18.5); 207 (18.9); 193 (70.9); 189 (26.7); 159 (25.3); 147 (26.6); 136 (48.8); 73 (100)

**MS-FAB:** 553 (15,  $M^+ + Na$ ); 531 (13,  $M^+ + 1$ ); 499 (7); 339 (50); 367 (32); 355 (22); 225 (100)

## II.15 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.4

### II.15.1 6-(Benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en - 223



Zu einer Lösung von 880 mg (3.21 mmol) bicyclischer Alkohol **204** und 800  $\mu$ l (6.88 mmol) 2,6-Lutidin in 4 ml DCM werden bei 0°C langsam 1.10 ml (4.1 mmol) TIPSOTf zugetropft. Es wird über Nacht nachgerührt, wobei die Reaktionslösung von 0°C auf RT erwärmt wird. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit DCM und  $NaHCO_3$  versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und 3x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel, PE/ $Et_2O$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 1.46 g (GC: 97 %, 3.2 mmol), weißer Feststoff, 100 %  
 $C_{26}H_{42}O_3Si$  (430.70)

**Smp.:** 38°C

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):

7.35-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 5.82 (br s, 1 H, H-6); 4.59 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1 H,  $-OCH_2Ph$ ); 4.43 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1 H,  $-OCH_2Ph$ ); 4.20 (br tr,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, H-3) 4.09 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 2 H, H-8); 1.82 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, H-2ax o. H-4ax); 1.79 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, H-2ax o. H-4ax); 1.71 (br d,  $^2J = 14$  Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.58 (br d,  $^2J = 14$  Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.35 (s, 3 H,  $-CH_3$ ); 1.34 (s, 3 H,  $-CH_3$ ); 1.00 (s, 21 H,  $-Si(CH_2(CH_3)_2)_3$ )

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

144.60 (C, C-7); 138.63 (C, Ar-C); 133.98 (CH, C-6); 128.57 (CH, *m*-Ar-C); 127.99 (CH, *o*-Ar-C); 127.76 (CH, *p*-Ar-C); 84.00/82.24 (C, C-1 u.

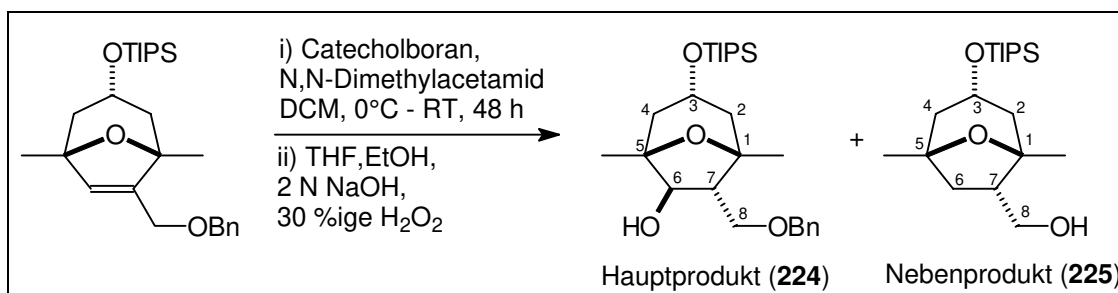
C-5); 72.66/67.21 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 65.91 (CH, C-3); 41.13/40.85 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 24.81/23.98 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.35 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.33 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2960 s; 2940 s; 2888 m; 2864 s; 2840 m; 1464 m; 1376 m; 1348 m; 1184 m; 1168 m; 1052 vs; 940 m; 850 m; 748 m; 720 m; 688 m

**MS** (80°C): 430 (1.6, M<sup>+</sup>); 387 (9.4); 281 (8.4); 279 (8.3); 252 (19.3); 215 (9.4); 149 (27.8); 131 (12.0); 109 (12.5); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si gef.: 430.290924 ber.: 430.290324

**II.15.2 6α-(Benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-3α-(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6β-ol - 224 und (1,5-Dimethyl-3α-(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6α-yl)-methanol - 225**



Zu einer Lösung von 1 g (GC: 99 %, 2.30 mmol) des bicyclischen Alkens **223** in 1.5 ml DCM werden nacheinander bei 0°C 70 µl (0.75 mmol) N,N-Dimethylacetamid und 550 µl (5.16 mmol) Catecholboran getropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 48 h nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung wieder auf 0°C abgekühlt und nacheinander mit 4.5 ml eines 1/1-Gemisches von EtOH und THF, 4,5 ml 2 N NaOH und 4.5 ml 30 %iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt. Das Eisbad wird entfernt und es wird 4 h bei RT nachgerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 5x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3x mit 1 N NaOH gewaschen und die wäßrigen Phasen mit MTB-Ether 3x reextrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel, Laufmittel: PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

Das isolierte Produkt besteht hauptsächlich aus einem chromatographisch nicht trennbarem Haupt- und Nebenprodukt im molaren Verhältnis von ~3.5/1. Im folgenden sind die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten für beide Verbindungen getrennt aufgeführt, wobei die <sup>1</sup>H-NMR-



Daten für die Unterschlußkomponente aufgrund von Signalüberlagerungen nur ungenau zu ermitteln waren.

**Ausbeute:** 981 mg, farbloses Öl

**Hauptprodukt:** C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>Si (448.71)

**Nebenprodukt:** C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si (342.59)

**<sup>1</sup>H-NMR** (Hauptprodukt, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.24 (m; 5 H, Ar-H); 4.56 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.55 (d, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, -OH); 4.47 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.17-4.12 (m, 1 H, H-3); 3.98 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-8); 3.88 (dd, <sup>3</sup>J = 9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-8); 2.12 (dtr, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-7); 2.00-1.60 (m, 4 H, H-2 u. H-4); 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06-1.02 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (Hauptprodukt, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.55 (C, Ar-C); 128.26 (CH, *m*-Ar-C); 127.38 (CH, *p*-Ar-C); 127.30 (CH, *o*-Ar-C); 80.03/78.89 (C, C-1 u. C-5); 79.08 (CH, C-6); 72.99/70.21 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 64.99 (CH, C-3); 61.43 (CH, C-7), 44.25/39.59 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 27.58/21.43 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.11/18.09 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 11.98 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (Nebenprodukt, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.21-4.17 (m, 1 H, H-3); 4.00-3.86 (m, 2 H, H-8); 2.33 (dd, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 1 H); 2.22-2.15 (m, 1 H); 2.00-1.60 (m, 5 H); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.30 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.09-1.08 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (Nebenprodukt, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

80.30/77.72 (C, C-1 u. C-5); 64.99 (CH, C-3); 62.60 (CH<sub>2</sub>, C-8); 51.64 (CH, C-7); 45.28/40.19 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 27.83/27.37 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.05/18.03 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.02 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3604 w; 3008 m; 2944 vs; 2892 m; 2868 m; 1452 m; 1380 m; 1156 m; 1124 m; 1096 m; 1028 s; 880 m

**MS** (160°C): kein M<sup>+</sup>; 405 (4.3, M<sup>+</sup>-iPr); 313 (6.3); 298 (23.3); 297 (100); 267 (22.2); 227 (38.4); 199 (21.5); 173 (18.2); 157 (19.6); 131 (25.9)

**MS-FAB:** 471 (26, M<sup>+</sup>+23); 449 (15, M<sup>+</sup>+1); 431 (27); 341 (22); 297 (63); 199 (38); 157 (92); 115 (100)

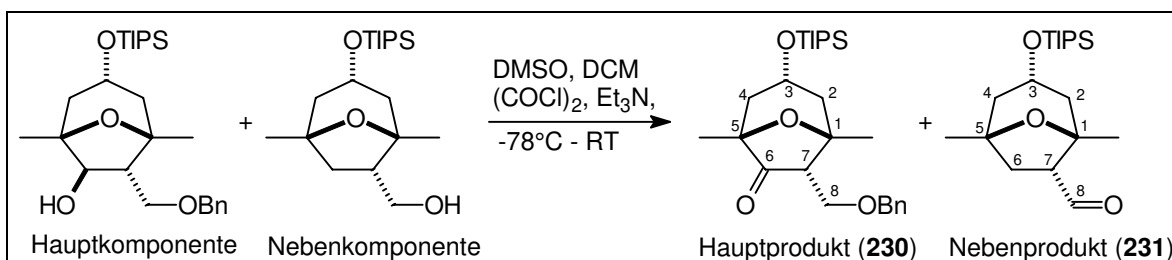
HR-MS: C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>Si

gef.: 448.300568

ber.: 448.300889

## II.16 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.5

### II.16.1 6 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6-on - 230 und 1,5-Dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6 $\alpha$ -carbaldehyd - 231



Zu einer Lösung von 209  $\mu$ l (2.40 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml DCM werden bei -78°C 340  $\mu$ l (4.79 mmol) DMSO und anschließend eine Lösung von 829 mg Eduktgemisch (molares Verhältnis ~3.5/1) zugetropft. Es wird 2 h bei -78°C nachgerührt und danach 1.4 ml (10.04 mmol) Triethylamin zugegeben. Es wird eine weitere Stunde bei -78°C gerührt und die Reaktion dann auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (40 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

Das isolierte Produkt besteht aus einem chromatographisch nicht trennbaren Haupt- und Nebenprodukt im molaren Verhältnis von ~3.4/1. Im folgenden sind die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten für beide Verbindungen getrennt aufgeführt, wobei die <sup>1</sup>H-NMR-Daten für die Unterschlußkomponente aufgrund von Signalüberlagerungen nur ungenau zu ermitteln waren.

**Ausbeute:** 711 mg, farbloses Öl

**Hauptprodukt:** C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si (446.70)

**Nebenprodukt:** C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si (340.57)

**<sup>1</sup>H-NMR** (Hauptprodukt, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.44 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.15-4.11 (m, 1 H, H-3); 3.90 (d, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 2 H, H-8); 2.67 (br tr, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-7); 1.90 (dtr, <sup>2</sup>J = 15 Hz, J ≤ 1 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.82 (ddd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, J = 1 Hz, 1 H,

H-2 o. H-4); 1.79 (dtr,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 4$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.73 (dtr,  $^2J = 14$  Hz,  $J \leq 1$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.52 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.27 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.02-0.91 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (Hauptprodukt, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

214.08 (C, C-6); 138.33 (C, Ar-C); 128.28 (CH, *m*-Ar-C); 127.45 (CH, *p*-Ar-C); 127.34 (CH, *o*-Ar-C); 79.64/79.41 (C, C-1 u. C-5); 72.95/68.75 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 64.69 (CH, C-3); 59.37 (CH, C-7), 42.57/38.82 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 27.71/21.29 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 17.95/17.92 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 11.98 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (Nebenprodukt, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

9.88 (d,  $^3J = 1$  Hz, 1 H, H-8); 4.21-4.17 (m; 1 H, H-3); 2.88 (dd,  $^2J = 12$  Hz,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-7); 2.04-1.70 (m, 6 H, H-2, H-4, H-6); 1.42 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.07 (br s, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (Nebenprodukt, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

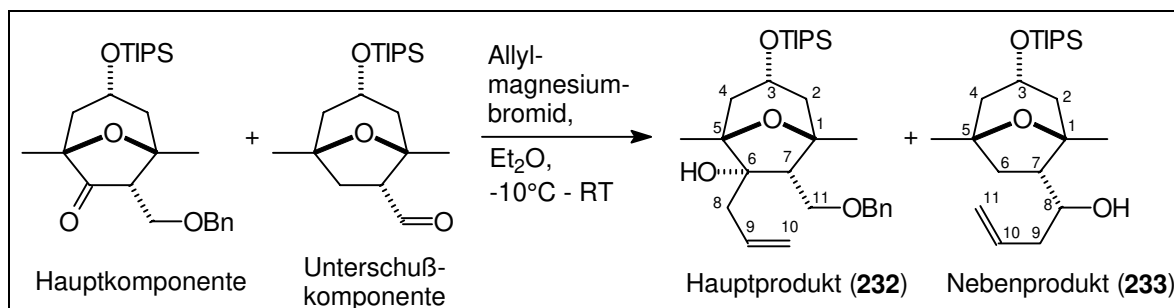
203.34 (C, C-8); 79.95/78.92 (C, C-1 u. C-5); 65.59 (CH, C-3); 60.07 (CH, C-7); 44.56/40.08/37.07 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4 u. C-6); 27.60/27.49 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.05/17.97 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.02 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2944 vs; 2892 m; 2868 vs; 1756 s; 1712 w; 1460 m; 1380 m; 1364 m; 1264 m; 1180 m; 1136 m; 1096 m; 1076m; 1036 s; 884 m

**MS** (60°C): 403 (6.2, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr); 297 (25.7); 295 (51.3); 269 (21.3); 239 (45.7); 199 (25.3); 149 (25.0); 131 (19.4); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si                      gef.: 446.283539                      ber.: 446.285239

**II.16.2** 6 $\beta$ -Allyl-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6 $\alpha$ -ol - **232** und 1-[1,5-Dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\alpha$ -yl]-but-3-en-1-ol - **233**



Zu einer Lösung von 517 mg des Produktgemisches aus **230** und **231** in 10 ml Et<sub>2</sub>O werden bei -10°C innerhalb von 5 min 3.5 ml Allylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in Et<sub>2</sub>O) getropft. Es wird 1 h im Temperaturbereich von -10 bis 0°C und 3 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser, wenig 2 N HCl und Et<sub>2</sub>O versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils 1x mit wenig gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (40 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch), wobei zwei Produkte isoliert werden.

Fraktion 1 (Verbindung **232**):

**Ausbeute:** 439 mg (0.898 mmol), weißer Feststoff  
C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si (488.78)

**Gesamtausbeute über drei Stufen** (bezogen auf Verbindung **204**): 63 %

**Smp.:** 68 - 73°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.37-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 6.08-5.95 (m, 1 H, H-9); 5.15 (br d, <sup>3</sup>J(E) = 17 Hz, 1 H, H-10); 5.08 (br d, <sup>3</sup>J(Z) = 10 Hz, 1 H, H-10); 4.92 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, -OH); 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.44 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.19 (tr, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-3); 3.84 (tr, J = 10 Hz, 1 H, H-11); 3.62 (dd, <sup>2</sup>J = 10 Hz, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 1 H, H-11); 2.40 (br dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-8); 2.19 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4 Hz, 1 H, H-7); 2.18-2.10 (m, 1 H, H-8); 2.06 (d, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.98 (d, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.85 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-2ax o. H-4ax); 1.81 (dd, <sup>2</sup>J = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H,

H-2ax o. H-4ax); 1.37 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.21 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.09 1.04 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.90 (C, Ar-C); 134.47 (C, C-9); 128.23 (CH, *m*-Ar-C); 127.27 (CH, *o*-Ar-C); 127.15 (CH, *p*-Ar-C); 117.59 (CH<sub>2</sub>, C-10); 82.95/80.92/79.40 (C, C-1, C-5 u. C-6); 72.99/69.37 (CH<sub>2</sub>, C-11 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 65.14 (CH, C-3); 55.03 (CH, C-7); 45.32 (CH<sub>2</sub>, C-8); 41.96/39.40 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 28.75/22.73 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 17.99/17.97 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 11.91 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3364 br m; 3000 s; 2944 vs; 2868 vs; 1452 m; 1376 m; 1168 s; 1132 m; 1068 s; 1012 s; 933 vs; 880 m

**MS** (110°C): 488 (0.5, M<sup>+</sup>); 445 (3.4); 337 (4.0); 297 (3.9); 193 (10.5); 134 (11.3); 91 (100); 75 (13.1)

**MS-FAB:** 489 (74, M<sup>+</sup>+1); 445 (13); 381 (12); 337 (15); 297 (26); 243 (35); 193 (46); 110 (100)

**HR-MS:** C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si                      gef.: 488.332611                      ber.: 488.332189

Fraktion 2 (Verbindung **233**):

**Ausbeute:** 67 mg  
C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si (382.65)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

5.87-5.73 (m, 1 H, H-10); 5.20-5.13 (m, 2 H, H-11); 4.34-4.27 (m, 1 H, H-8); 4.20 (tr, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-3); 2.41-1.63 (m, 9 H, H-2, H-4, H-6, H-7, H-9); 1.39 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.28 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.08 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

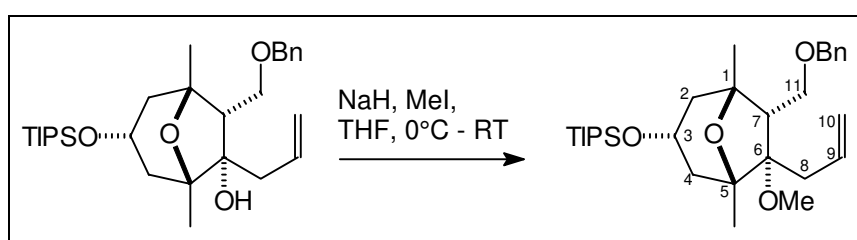
134.32 (CH, C-10); 119.02 (CH<sub>2</sub>, C-11); 81.77/77.07 (C, C-1 u. C-5); 70.79 (CH, C-8); 65.43 (CH, C-3); 54.40 (CH, C-7); 45.58/42.05/40.09/38.50 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4, C-6 u. C-9); 28.46/27.91 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.11/18.10 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.06 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (kap. Film): 3448 m; 2940 vs; 2868 vs; 1460 m; 1416 m; 1036 s; 980 m; 880 m

**MS (RT):** kein  $M^+$ ; 342 (1.7); 341 (8.4); 340 (7.7); 339 (27.7,  $M^+ - iPr$ ); 321 (21.6); 217 (12.7); 199 (20.5); 191 (88.5); 173 (24.7); 149 (33.7); 133 (100); 131 (65); 105 (53.5); 75 (70.7)

**MS-FAB:** 405 (8,  $M^+ + Na$ ); 383 (57,  $M^+ + 1$ ); 339 (51); 321 (21); 281 (14); 243 (18); 191 (100); 157 (70); 133 (92)

### II.16.3 6 $\beta$ -Allyl-7 $\alpha$ -(benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - 235



188 mg (4.70 mmol) NaH (60 %ige Suspension in Öl) werden vorgelegt und 4x mit jeweils 1.8 ml THF gewaschen. Es wird auf 0°C abgekühlt und 738 mg (1.51 mmol) des bicyclischen Alkohols **232** in 2.5 ml THF langsam zugegeben. Anschließend werden 450  $\mu$ l (7.23 mmol) Methyljodid zugetropft und 18 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 15 ml gesättigter  $Na_2S_2O_3$ -Lösung, Wasser und  $Et_2O$  versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit  $Et_2O$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (58 g Kieselgel, PE/ $Et_2O$  = 16/1).

**Ausbeute:** 737 mg (1.46 mmol), weißer Feststoff, 97 %  
 $C_{30}H_{50}O_4Si$  (502.81)

**Smp.:** 63°C

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$  mit TMS):

7.37-7.22 (m, 5 H, Ar-H); 5.91-5.79 (m, 1 H, H-9); 5.21-5.13 (m, 2 H, H-10); 4.48 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1 H,  $-OCH_2Ph$ ); 4.44 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1 H,  $-OCH_2Ph$ ); 4.15-4.06 (m, 1 H, H-3); 3.75 (tr,  $J = 10.5$  Hz, 1 H, H-11); 3.55 (dd,  $^2J = 10$  Hz,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-11); 3.12 (s, 3 H,  $-OCH_3$ ); 2.81 (dd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-8); 2.24 (dd,  $^3J = 11$  Hz,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-7); 2.06-1.98 (m, 2 H, H-8 u. H-2ax o. H-4ax); 1.89 (ddd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.73 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 7$  Hz, 1 H, H-2ax o. H-4ax); 1.72 (ddd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J =$

6.5 Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.35 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.95 (C, Ar-C); 133.57 (C, C-9); 128.19 (CH, *m*-Ar-C); 127.27 (CH, *o*-, *p*-Ar-C); 118.25 (CH<sub>2</sub>, C-10); 84.72/81.50/79.76 (C, C-1, C-5 u. C-6); 72.96/69.32 (CH<sub>2</sub>, C-11 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 65.05 (CH, C-3); 55.77 (CH, C-7); 50.25 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.75/38.99/37.46 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4, C-8); 30.88/27.72 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.11/18.10 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.21 (CH, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

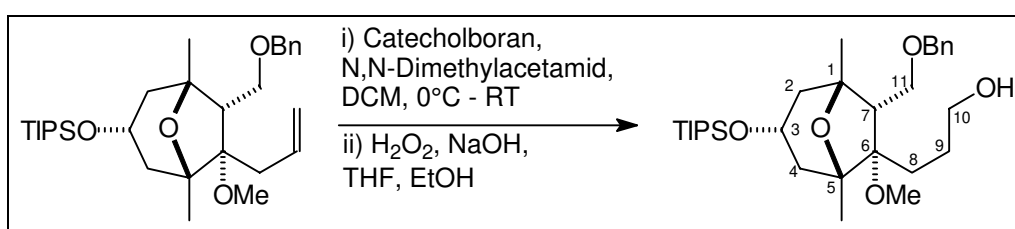
IR (KBr): 2940 s; 2864 m; 1460 m; 1368 m; 1160 m; 1140 m; 1092 vs; 924 m; 880 m; 832 m; 740 m; 688 m

MS (130°C): kein M<sup>+</sup>; 461 (1.6); 460 (1.8); 459 (5.0, M<sup>+</sup>-iPr); 427 (2.9); 381 (10.0); 351 (6.8); 322 (5.5); 243 (31.3); 207 (32.6); 201 (20.9); 199 (10.1); 157 (20.5); 145 (10.8); 131 (10.8); 115 (13.8); 105 (10.6); 91 (100)

MS-FAB: 503 (21, M<sup>+</sup>+1); 459 (13); 381 (22); 243 (86); 207 (47); 157 (100)

HR-MS: C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>Si gef.: 502.348450 ber.: 502.347839

#### II.16.4 [7α-(Benzyloxymethyl)-6α-methoxy-1,5-dimethyl-3α-(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6β-yl]-propan-1-ol - 236



Zu einer Lösung von 8.2 g (16.3 mmol) des bicyclischen Alkens **235** in 11 ml DCM werden bei 0°C 200 µl (2.15 mmol) N,N-Dimethylacetamid und danach 3.6 ml (33.8 mmol) Catecholboran zugesetzt. Das Kühlbad wird entfernt und 24 h bei RT nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung wieder auf 0°C abgekühlt und nacheinander mit 32 ml eines 1/1-Gemisches von EtOH und THF, 33 ml 2 N NaOH und 33 ml 30 %iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt. Das Eisbad wird entfernt und noch 4 h bei RT nachgerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und noch 5x mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden 5x mit 1 N NaOH gewaschen und die wäßrigen Phasen mit Et<sub>2</sub>O 3x reextrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und

einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (230 g Kieselgel, Laufmittel: PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 7.47 g (14.3 mmol), weißer Feststoff, 88 %  
C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Si (520.82)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.51-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.47 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.14-4.06 (m, 1 H, H-3); 3.76 (tr, *J* = 10.5 Hz, 1 H, H-11); 3.71-3.65 (m, 2 H, H-10); 3.62 (dd, <sup>2</sup>*J* = 10 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 1 H, H-11); 3.07 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.13 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5 Hz, 1 H, H-7); 2.10-2.03 (m, 1 H, H-8 o. H-9); 2.02 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1 H, H-2ax o. H-4ax); 1.88 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, H-2eq o. H-4eq); 1.75-1.50 (m, 5 H, H-8, H-9, H-2ax o. H-4ax, H-2 eq o. H-4eq); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.87 (C, Ar-C); 128.22 (CH, *m*-Ar-C); 127.31 (CH, *o*-Ar-C); 127.29 (CH, *p*-Ar-C); 84.87/81.71/79.59 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.16/69.53 (CH<sub>2</sub>, C-11 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 64.02 (CH, C-3); 63.29 (CH<sub>2</sub>, C-10); 56.70 (CH, C-7); 50.16 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.76/39.17 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 30.94 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 29.22/26.25 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-9); 25.86 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 18.11/18.09 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.23 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3624 w; 3416 br w; 3000 m; 2944 s; 2864 s; 1604 w; 1452 m; 1372 m; 1096 vs; 880 m

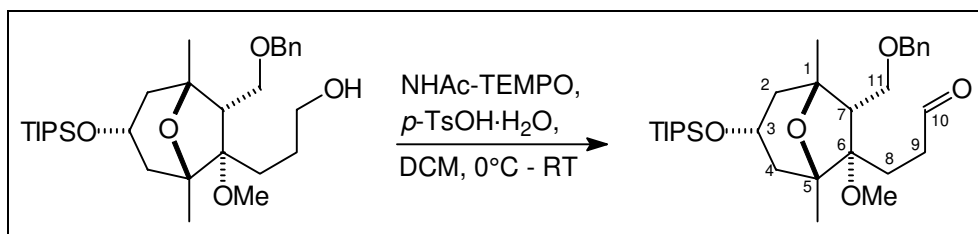
**MS** (150°C): kein M<sup>+</sup>; 489 (1.6); 446 (2.3); 445 (6.7, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr-OH); 381 (5.2); 367 (21.6); 309 (5.6); 244 (44.1); 201 (26.1); 193 (52.1); 157 (25.1); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>Si                      gef.: 520.360168                      ber.: 520.358404



## II.17 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.6

### II.17.1 [7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-propionaldehyd - 240



Zu einer Lösung von 569 mg (2.668 mmol) Tempo-Reagenz in 3.4 ml DCM werden bei 0°C 503 mg (2.644 mmol) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O gegeben. Es wird eine 30 min bei 0°C nachgerührt und anschließend bei gleicher Temperatur innerhalb von 20 min 596 mg (1.144 mmol) des bicyclischen Alkohols **236** in 3.7 ml DCM zugetropft. Es wird noch 2.5 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 2x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (49 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 415 mg (0.800 mmol), 70 %  
C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>18</sub>Si (518.80)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

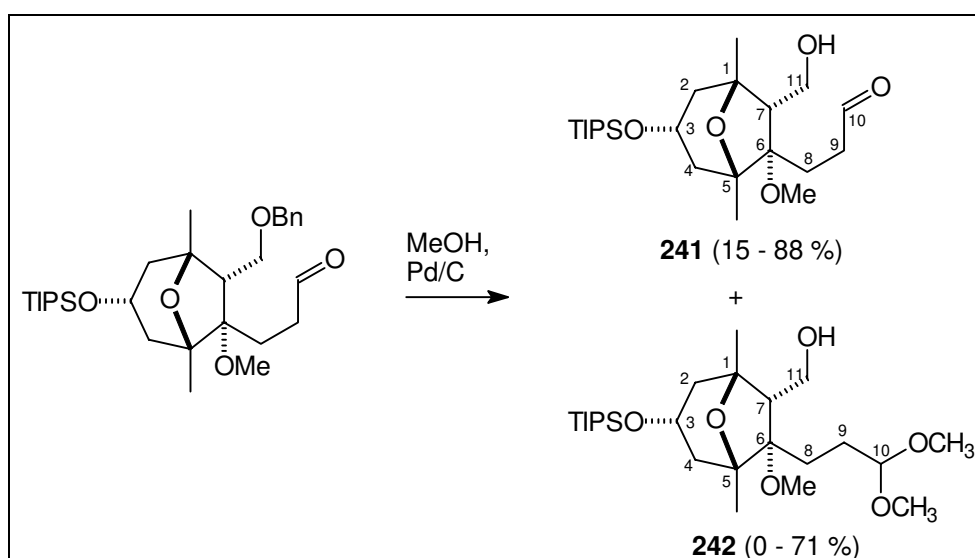
9.83 (br tr, <sup>3</sup>*J* = 1 Hz, 1 H, H-10); 7.36-7.24 (m, 5 H, Ar-H); 4.48 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.09 (qt, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H, H-3); 3.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H-11); 3.06 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.71-2.61 (m, 1 H, H-9); 2.54 (m, 1 H, H-9); 2.36 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 15 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5 Hz, 1 H, H-8); 2.00 (tr, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 1 H, H-7); 2.00 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.87 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.74 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.62 (dd, <sup>2</sup>*J* = 14 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.65-1.55 (m, 1 H, H-8); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

202.30 (CH, C-10); 138.73 (C, Ar-C); 128.27 (CH, *m*-Ar-C); 127.39 (CH, *p*-Ar-C); 127.34 (CH, *o*-Ar-C); 84.42/81.79/79.31 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.19/69.03 (CH<sub>2</sub>, C-11 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.84 (CH, C-3); 57.16 (CH, C-7); 50.30 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.92/39.28 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 38.27 (CH<sub>2</sub>,

C-9); 30.70/25.80 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 25.01 (CH<sub>2</sub>, C-8); 18.09/18.08 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.21 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**II.17.2** [7 $\alpha$ -(Hydroxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-propionaldehyd - **241** und [7 $\beta$ -(3,3-Dimethoxypropyl-7 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\alpha$ -yl]-methanol - **242**



Vorschrift 1 (Darstellung des Hydroxyaldehyds **241**):

201 mg (0.387 mmol) bicyclischer Benzylether **240**, 25 ml MeOH und eine Spatelspitze Pd/C werden 45 min unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die DC zeigt keinen Umsatz, deshalb wird eine weitere Spatelspitze Pd/C nachgegeben. Auch nach weiteren 45 min wird kein Umsatz detektiert. Aus diesem Grund wird eine dritte Portion Pd/C zugegeben, und per DC zeigt sich die Bildung des gewünschten Produktes. Es wird noch 2 h bis zur vollständigen Umsetzung nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird über eine kurze Säule filtriert, wobei mit einem Et<sub>2</sub>O/MeOH-Gemisch gut nachgespült wird. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (15 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 146 mg (0.341 mmol), weißer Feststoff, 88 %  
C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si

**Smp.:** 70°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

9.89 (br tr, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 1 H, H-10); 4.14-4.06 (m, 2 H, H-3 u. H-11); 3.40 (dd, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-11); 3.16 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.80 (ddd,

$^2J = 18$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1 H, H-9); 2.49 (dddd,  $^2J = 18$  Hz,  $^3J = 11$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-9); 2.36 (ddd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-8); 2.10 (dd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 9$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.98 (dd,  $^3J = 5$  Hz, 1 H, H-7); 1.87 (ddd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.77 (ddd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.65 (ddd,  $^2J = 14.5$  Hz,  $^3J = 11$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1 H, H-8); 1.46 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 7$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.37 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.23 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

202.00 (CH, C-10); 85.55/81.55/78.01 (C, C-1, C-5 u. C-6); 63.66 (CH, C-3); 61.72 (CH<sub>2</sub>, C-11); 58.52 (CH, C-7); 50.59 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 40.27/39.92/39.28 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4 u. C-9); 30.27/25.56 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 24.30 (CH<sub>2</sub>, C-8); 18.04/18.03 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.17 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3008 m; 2944 vs; 2892 m; 2864 m; 1720 m; 1464 m; 1376 m; 1092 vs

**MS** (130°C): kein M<sup>+</sup>; 397 (12.7); 385 (17.6, M<sup>+</sup>-iPr); 353 (28.1); 243 (62.1); 223 (69.0); 157 (70.7); 145 (100); 131 (59.5); 119 (83.4)

**HR-MS:** C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si                      gef.: 428.295288                      ber.: 428.295803

Vorschrift 2 (bevorzugte Bildung des Hydroxyacetals **242**):

194 mg (0.374 mmol) bicyclischer Benzylether **240**, 2 ml MeOH und eine Spatelspitze Pd/C werden 45 min unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Anschließend zeigte die DC vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird über eine kurze Säule filtriert, wobei mit einem Et<sub>2</sub>O/MeOH-Gemisch gut nachgepült wird. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch gereinigt (15 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

Fraktion 1 (Verbindung **242**):

**Ausbeute:** 125 mg (0.264 mmol), weißer Feststoff, 71 %  
C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Si

**Smp.:** 68°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.40 (tr,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, H-10); 4.14-4.00 (m 2 H, H-3 u. H-11); 3.46-3.36 (m, 1 H, H-11); 3.35 (s, 3 H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.34 (s, 3 H,

-CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 3.17 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.37-1.46 (m, 9 H, H-2, H-4, H-7, H-8 u. H-9); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.29 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

104.87 (CH, C-10); 85.66/81.55/78.03 (C, C-1, C-5 u. C-6); 63.81 (CH, C-3); 61.89 (CH<sub>2</sub>, C-11); 58.25 (CH, C-7); 50.39 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 40.24/38.38 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4); 30.39 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 26.83/26.18 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-9); 25.64 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 18.04/18.03 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.18 (CH, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3516 w; 3000 m; 2944 vs; 2892 m; 2864 vs; 1620 w; 1600 w; 1464 m; 1376 m; 1128 s; 1092 vs; 1056 s; 956 m; 880 m

MS (140°C): kein M<sup>+</sup>; 444 (13.8); 443 (43.4); 411 (9.6); 367 (23.8); 335 (14.9); 269 (17.9); 243 (73.3); 237 (45.2); 201 (59.8); 157 (71.1); 145 (77.9); 75 (100)

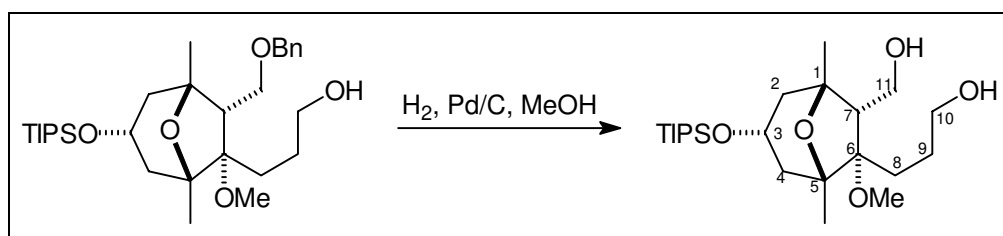
MS-FAB: 497 (12, M<sup>+</sup>+Na); 475 (3, M<sup>+</sup>+1); 457 (15); 443 (45); 411 (91); 243 (48); 199 (39); 157 (100); 145 (84); 115 (67)

Fraktion 2 (Verbindung **241**):

Ausbeute: 25 mg (0.057 mmol), 15 %

## II.18 Versuch zu Kapitel I.8.5.2.7

### II.18.1 [7α-(Hydroxymethyl)-6α-methoxy-1,5-dimethyl-3α-(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6β-yl]-propan-1-ol - **247**



1.603 g (3.08 mmol) des bicyclischen Alkohols **236** und 30 ml MeOH werden mit einer Spatelspate Pd/C versetzt und für 3 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) gerührt. Es wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, wobei die Säule anschließend gut mit einem Et<sub>2</sub>O/MeOH-Gemisch gespült wird. Das Filtrat wird am Vakuumrotations-

verdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (70 g Kieselgel, Et<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 1.136 mg (2.637 mmol), weißer Feststoff, 86 %  
C<sub>22</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si (430.70)

**Smp.:** 148°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.02-4.01 (m, 2 H, H-3 u. H-11); 3.74-3.63 (m, 2 H, H-10); 3.44-3.36 (m, 1 H, H-11); 3.17 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.46 (br s, 1 H, -OH); 2.15-2.05 (m, 3 H, H-7, H-2ax o. H-4ax, H-8 o. H-9); 1.88-1.76 (m, 3 H, H-2eq o. H-4eq, u. H-8 o. H-9); 1.73 (ddd, 1 H, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, H-2eq o. H-4eq); 1.56-1.43 (m, 1 H, H-8 o. H-9) 1.48 (dd, 1 H, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 7 Hz, H-2ax o. H-4ax); 1.32 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.27 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.04 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

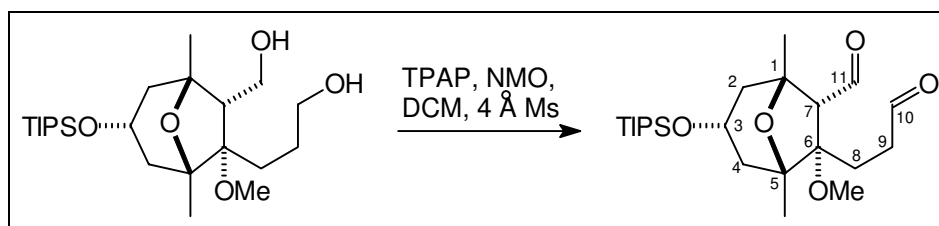
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

85.76/81.61/78.05 (C, C-1, C-5 u. C-6); 63.79 (CH, C-3); 63.07/61.86 (CH<sub>2</sub>, C-10 u. C-11); 58.23 (CH, C-7); 50.39 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 40.25/38.44 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 30.35 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 28.55/26.25 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-9); 25.62 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 18.04/18.03 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.18 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3420 br m; 2944 s; 2864 s; 1464 m; 1372 m; 1092 s; 1068 m; 1048 m

**MS** (140°C): kein M<sup>+</sup>; 399 (1.1); 398 (1.4); 387 (3.5, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr); 367 (27.1); 355 (30.5); 337 (20.6); 309 (11.3); 243 (82.9); 207 (30.9); 201 (69.6); 193 (100); 157 (87.4); 119 (94.4)

**HR-MS:** C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>Si                      gef.: 430.311615                      ber.: 430.311453

**II.18.2 7 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-7 $\beta$ -(3-oxopropyl)-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-6 $\alpha$ -carbaldehyd - 248**


Eine Mischung aus 300 mg (0.679 mmol) bicyclischem Diol **247**, 285 mg (2.433 mmol) NMO, 7 ml DCM und einer Spatelspitze gepulverter Molekularsieve wird 30 min bei RT gerührt und anschließend mit 24.5 mg (0.0697 mmol) TPAP versetzt. Die Reaktion wird für eine halbe Stunde nachgerührt, wobei sie eine intensiv grüne Farbe annimmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 100 ml DCM verdünnt und anschließend nacheinander mit je 20 ml gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und gesättigter CuSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird einer schnellen säulenchromatographischen Reinigung unterworfen (15 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch). Während der Reinigung des Produktes wird dieses weitgehend unter Stickstoffatmosphäre gehandhabt.

**Anmerkung:**

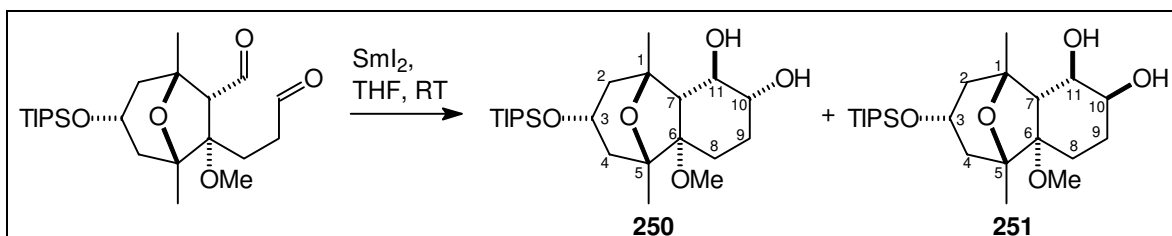
Die DC zeigte, daß in den Produktfraktionen neben der gewünschten Substanz (R<sub>F</sub>-Wert mit Säulenlaufmittel: 0.30) in geringem Maße eine zweite sehr viel polarere Verbindung vorhanden war (R<sub>F</sub>-Wert mit Säulenlaufmittel: 0.05).

**Ausbeute:** 262 mg (0.613 mmol), beiger Feststoff, 88 %  
C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si (426.66)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):**

204.24/201.35 (C, C-10 u. C-11); 86.12/82.62/77.86 (C, C-1, C-5 u. C-6); 66.63 (CH, C-3); 63.53 (CH, C-7); 50.42 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 40.77/40.65/37.85 (CH<sub>2</sub>, C-2, C-4 u. C-9); 29.47/25.39 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 25.37 (CH<sub>2</sub>, C-8); 18.01/17.97 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.06 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**II.18.3** 1,8-Dimethyl-7 $\alpha$ -methoxy-10 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-(5 $\beta$ )-12-oxatricyclo[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodecan-3 $\beta$ ,4 $\alpha$ -diol **250** und 1,8-Dimethyl-7 $\alpha$ -methoxy-10 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-(5 $\beta$ )-12-oxatricyclo[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodecan-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol - **251**



168 mg (1.12 mmol) Samarium und 258 mg (0.915 mmol) Diiodethan werden mit 8.5 ml THF versetzt und 2 h bei RT gerührt. Zu der intensiv blauen Lösung wird bei RT innerhalb von 75 min eine Lösung von 75 mg (0.176 mmol) des bicyclischen Dialdehyds **248** in 17 ml THF getropft und noch 30 min nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, festem NaCl und EtOAc versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 8x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je 1x mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, wobei die wäßrigen Phasen anschließend jeweils 2x reextrahiert werden. Es wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (15 g Kieselgel, Et<sub>2</sub>O → Et<sub>2</sub>O/MeOH = 30/1), wobei zwei Produkte isoliert werden.

Fraktion 1 (Verbindung **251**, die Spektren lassen auf das Vorhandensein eines weiteren isomeren Diols als Verunreinigung schließen):

**Ausbeute:** 31 mg (GC: 85 %, 0.062 mmol), weißer Schaum, 36 %  
C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si (428.68)

**Smp:** 130°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.30 (dd, <sup>3</sup>J = 12 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, H-11); 4.28 (m, 1 H, H-3); 4.01 (q, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-10); 3.11 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.26-1.38 (m, 9 H, H-2, H-4, H-7, H-8 u. H-9); 1.36 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.05 (s, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

88.00/82.60/77.81 (C, C-1, C-5 u. C-6); 69.92/69.22 (CH, C-10, C-11); 63.79 (CH, C-3); 57.46 (CH, C-7); 51.13 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 43.20/36.71 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 29.92 (CH<sub>2</sub>, C-9); 27.84/25.70 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 25.38

(CH<sub>2</sub>, C-8); 18.08 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.26 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 3628 w; 3560 w; 2944 vs; 2892 m; 2864 s; 1464 m; 1376 m; 1236 m; 1140 m; 1096 m; 1064 vs; 880 m

**MS** (120°C): 428 (1.4, M<sup>+</sup>); 411 (4.0); 410 (11.9); 385 (20.5); 367 (22.8); 353 (16.7); 349 (20.0); 335 (17.0); 243 (14.7); 241 (11.1); 223 (28.9); 205 (67.5); 199 (41.3); 187 (27.3); 167 (59.7); 163 (56.0); 145 (100)

**MS-FAB**: 451 (57, M<sup>+</sup>+23); 429 (15, M<sup>+</sup>+1); 397 (40); 243 (34); 223 (31); 205 (46); 199 (61); 167 (73); 157 (92); 145 (100); 115 (87)

**HR-MS**: C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si                      gef.: 428.293518                      ber.: 428.295803

Fraktion 2 (Verbindung **250**):

**Ausbeute**: 35 mg (0.082 mmol), weißer Feststoff, 46 %  
C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si (428.68)

**Smp.**: 162°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

4.27-4.18 (m, 1 H, H-3); 4.08 (dd, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-11); 3.54-3.47 (m, 1 H, H-10); 3.14 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.21 (dd, J = 12.5 Hz, J = 10.5 Hz, 1 H, H-8 o. H-9); 2.14-1.99 (m, 3 H, H-2 o. H-4, H-7 u. H-8 o. H-9); 1.91 (dd, 1 H, <sup>2</sup>J = 13 Hz, <sup>3</sup>J = 7 Hz, H-2 o. H-4); 1.74 (dd, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.71-1.39 (m, 3 H, H-2 o. H-4, H-8 o. H-9); 1.36 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.12 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.05 (s, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

87.74/82.29/77.47 (C, C-1, C-5 u. C-6); 77.38/73.10 (CH, C-10 u. C-11); 65.16 (CH, C-3); 62.93 (CH, C-7); 50.58 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 43.09/36.73 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 31.02 (CH<sub>2</sub>, C-9); 28.55 (CH<sub>2</sub>, C-8); 27.78/25.71 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.07 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.26 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 36.16 w; 3588 w; 2944 vs; 2864 s; 1464m; 1376 m; 1140 m; 1084 s; 1064 s; 908 m



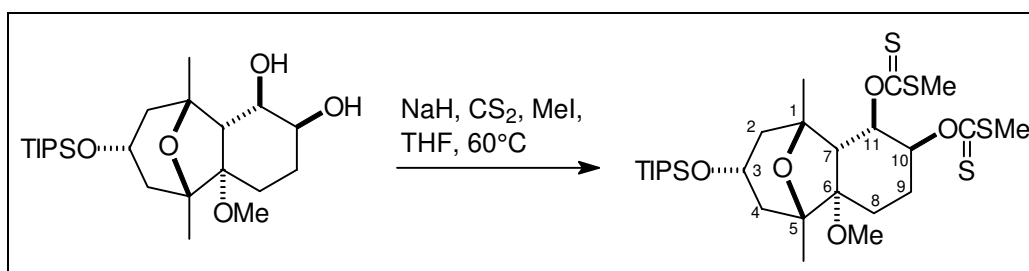
**MS** (150°C): kein M<sup>+</sup>; 411 (1.8); 386 (4.0); 367 (6.2); 353 (5.3); 349 (3.9); 335 (9.5); 243 (7.0); 223 (21.3); 205 (45.7); 200 (31.0); 187 (23.5); 167 (31.9); 163 (49.4); 145 (100);

**MS-FAB:** 467 (20, M<sup>+</sup>+39); 451 (67, M<sup>+</sup>+Na); 429 (18, M<sup>+</sup>+1); 397 (30); 243 (26); 223 (28); 205 (49); 200 (45); 157 (72); 145 (100); 115 (70)

**HR-MS:** C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si                      gef.: 428.295166                      ber.: 428.295803

## II.19 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.9

### II.19.1 [7α-Methoxy-1,8-dimethyl-3β-methylsulfanylthiocarboxyoxo-10α-(triisopropylsilyloxy)-12-oxatricyclo[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodec-4β-yl]dithiocarbonsäureester-S-methylester - 254



Zu einer Lösung von 74 mg (0.173 mmol) des tricyclischen Alkohols **251** in 1 ml THF werden bei 0°C 20 mg (0.5 mmol) NaH (60 % in Öl) gegeben und anschließend auf 60°C erhitzt. Nach 2.5 h bei dieser Temperatur werden 100 µl (1.66 mmol) CS<sub>2</sub> und nach weiteren 2.5 h bei 60°C 100 µl (1.61 mmol) CH<sub>3</sub>I zugesetzt. Es wird eine weitere Stunde bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser, etwas NaCl und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (11 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

Das isolierte Produkt besteht hauptsächlich aus einem chromatographisch nicht trennbaren Haupt- und Nebenprodukt im molaren Verhältnis von ~3.8/1. Im folgenden sind die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten für beide Verbindungen getrennt aufgeführt. Bei dem Nebenprodukt handelt es sich um ein Diastereomer zu Verbindung **254**.

**Ausbeute:** 37 mg (0.0607 mmol), gelbes Öl, 35 %  
C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>S<sub>4</sub>Si (609.00)

**<sup>1</sup>H-NMR** (Hauptprodukt, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.47 (dd, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1 H, H-11); 6.36 (q, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1 H, H-10); 4.25-4.14 (m, 1 H, H-3); 3.19 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.57 (s, 3 H, -SCH<sub>3</sub>); 2.49 (s, 3 H, -SCH<sub>3</sub>); 2.30 (d, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, 1 H, H-7); 2.43-1.52 (m, 8 H, H-2, H-4, H-8 u. H-9); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.29 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.04 (s, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (Hauptprodukt, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

214.98/214.43 (C, 2x -OCS<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 88.27/82.93/77.76 (C, C-1, C-5 u. C-6); 79.39/77.94 (CH, C-10 u. C-11); 64.96 (CH, C-3); 57.74 (CH, C-7); 51.50 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 43.16/36.74 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 27.99/26.04 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-9); 27.52/25.59 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.93/18.62 (CH<sub>3</sub>, 2x -SCH<sub>3</sub>); 18.08 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.25 (CH, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (Nebenprodukt, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

6.74 (dd, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 1 H, H-11); 5.91-5.82 (m, 1 H, H-10); 4.25-4.14 (m, 1 H, H-3); 3.22 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.51 (s, 3 H, -SCH<sub>3</sub>); 2.50 (s, 3 H, -SCH<sub>3</sub>); 2.43-1.52 (m, 9 H, H-2, H-4, H-7, H-8 u. H-9); 1.27 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.21 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.04 (s, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

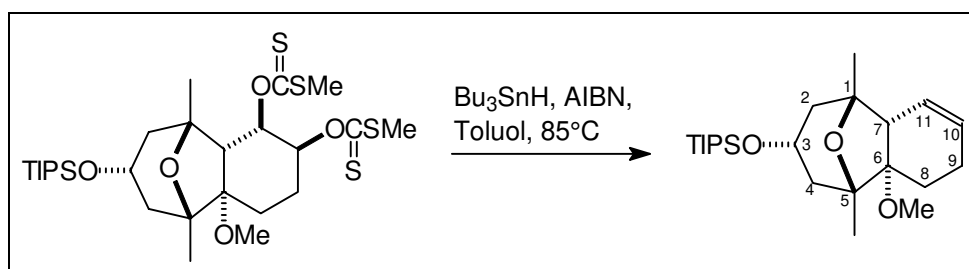
**<sup>13</sup>C-NMR** (Nebenprodukt, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

215.49/214.79 (C, 2x -OCS<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 87.93/82.48/77.42 (C, C-1, C-5 u. C-6); 83.67/80.98 (CH, C-10 u. C-11); 64.93 (CH, C-3); 61.74 (CH, C-7); 50.96 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 43.02/37.31 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 28.13/26.89 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-9); 27.12/25.68 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.89/18.80 (CH<sub>3</sub>, 2x -SCH<sub>3</sub>); 18.08 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.28 (CH, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>) 2944 m; 2892 w; 2864 m; 1464 w; 1376 w; 1232 m; 1068 vs

**MS** (90°C): kein M<sup>+</sup>; 567 (10.7); 565 (31.8, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr); 502 (14.7); 457 (46.8); 453 (23.6); 437 (15.6); 425 (23.3); 405 (17.2); 393 (75.1); 377 (20.1); 361 (21.5); 349 (100); 335 (90); 327 (66.7)

**HR-MS:** C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>S<sub>4</sub>Si                      gef.: 608.216675                      ber.: 608.215391

**II.19.2 7 $\alpha$ -Methoxy-1,8-dimethyl-10 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-12-oxatricyclo-[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodec-3-en - 252**


Zu einer Lösung von 32 mg (0.0525 mmol) des tricyclischen Bisdithioesters **254** in 2 ml Toluol wird bei RT etwas AIBN und 80  $\mu$ l Tributylzinnhydrid gegeben. Die Lösung wird für 30 min auf  $\sim 85^\circ\text{C}$  Ölbadtemperatur aufgeheizt, wobei die gelbe Färbung der Lösung verschwindet. Per DC wurde vollständiger Umsatz zu drei Produkten detektiert. Nach Abkühlen auf RT wird das Toluol am Rotationsverdampfer abrotiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (9 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 8 mg (0.0203 mmol), 39 %  
 C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si (394.67)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

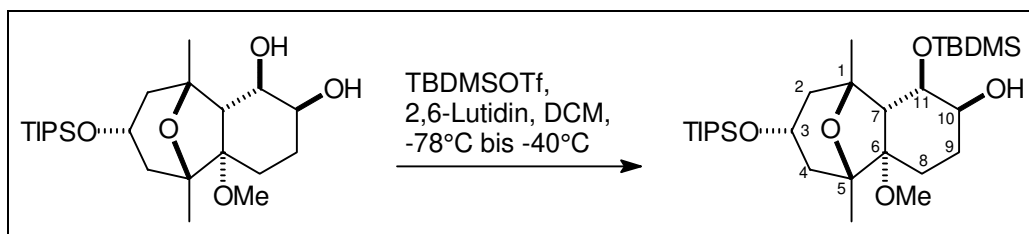
5.82-5.76 (m, 1 H, H-10 o. H-11); 5.69-5.63 (m, 1 H, H-10 o. H-11);  
 4.30-4.19 (m, 1 H, H-3); 3.26 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.41- 1.53 (m, 9 H, H-2,  
 H-4, H-7, H-8 u. H-9); 1.30 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.28 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.03 (s,  
 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

129.07/122.71 (CH, C-10 u. C-11); 85.74/83.47/77.20 (C, C-1, C-5 u. C-  
 6); 65.25 (CH, C-3); 59.98 (CH, C-7); 52.38 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 43.24/36.74  
 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 28.91/26.83 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-9); 26.12/25.61 (CH<sub>3</sub>, 2x  
 -CH<sub>3</sub>); 18.08 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.24 (CH, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

## II.20 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.10

### II.20.1 3 $\beta$ -(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-7 $\alpha$ -methoxy-1,8-dimethyl-10 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-12-oxatricyclo[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodecan-4 $\beta$ -ol - 255



Zu einer Lösung von 36 mg (0.0840 mmol) des tricyclischen Diols **251** in 0.4 ml DCM werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  30  $\mu\text{l}$  (0.258 mmol) 2,6-Lutidin und 30  $\mu\text{l}$  (0.131 mmol) TBDMS-Triflat getropft. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 1 h auf  $-40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und DCM versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (8 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Gemisch).

**Ausbeute:** 20 mg (0.0338 mmol), klares Öl, 44 %  
 $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}_2$  (542.94)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

4.32 (dd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1 H, H-11); 4.26-4.16 (m, 1 H, H-3); 3.88 (q,  $^3J = 3$  Hz, 1 H, H-10); 3.11 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ); 2.71 (d,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H,  $-\text{OH}$ ); 2.12 (dd,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 11$  Hz, 1 H, H-2 $_{\text{endo}}$ ); 2.06 (dd,  $^2J = 13$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, 1 H, H-4 $_{\text{exo}}$ ); 2.03-1.96 (m, 1 H, H-8 o. H-9); 1.89 (dd,  $^2J = 13$  Hz,  $^3J = 7$  Hz, 1 H, H-4 $_{\text{endo}}$ ); 1.89 (d,  $^3J = 12$  Hz, 1 H, H-7); 1.85-1.79 (m, 1 H, H-8 o. H-9); 1.74 (m, 1 H, H-8 o. H-9); 1.67 (dd,  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 8$  Hz, 1 H, H-2 $_{\text{exo}}$ ); 1.59 (dtr,  $^2J = 15$  Hz,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-8); 1.30 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.25 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.06 (s, 21 H,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ); 0.92 (s, 9H,  $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 0.12 (s, 3 H,  $-\text{SiCH}_3$ ); 0.10 (s, 3 H,  $-\text{SiCH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

88.17/82.23/77.64 (C, C-1, C-5 u. C-6); 71.24/69.25 (CH, C-10 u. C-11); 65.29 (CH, C-3); 57.15 (CH, C-7); 51.07 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ); 43.04/37.31 ( $\text{CH}_2$ , C-2 u. C-4); 28.78/25.41 ( $\text{CH}_2$ , C-8 u. C-9); 27.91/25.79 ( $\text{CH}_3$ , 2x  $-\text{CH}_3$ ); 25.79 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ); 18.08 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ); 17.88 (C,

-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 12.29 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); -4.50/-4.60 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2932 vs; 2892 m; 2864 s; 1464 m; 1376 m; 1256 m; 1064 vs; 836 s

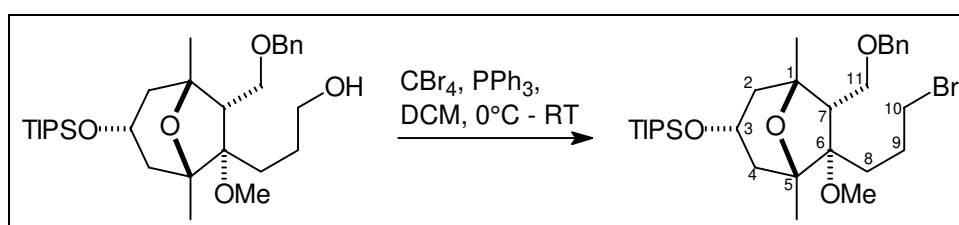
**MS** (120°C): kein M<sup>+</sup>; 524 (2.2); 499 (5.6, M<sup>+</sup>-iPr); 481 (12.2); 467 (11.9); 410 (8.3); 393 (10.5); 367 (11.4); 337 (11.8); 319 (14.5); 280 (16.0); 267 (24.9); 243 (18.4); 219 (35.2); 205 (38.7); 199 (47.3); 187 (25.8); 175 (29.3); 157 (32.0); 145 (67.3); 73 (100)

**NOE:**

|  |  |
|--|--|
| eingestrahlt bei 4.32 ppm (H-11):                | 8.7 % bei 3.88 ppm (H-10);               |
| eingestrahlt bei 3.88 ppm (H-10):                | 10.4 % bei 4.32 ppm (H-11)               |
|  | 7.0 % bei 2.69 ppm (-OH)                 |
|  | 2.1 % bei 2.02 - 1.96 ppm                |
|  | 8.1 % bei 1.75 - 1.55 ppm                |
| eingestrahlt bei 1.30 ppm (1-CH <sub>3</sub> ):  | 0.8 % bei 1.88 ppm (d, H-7)              |
|  | 0.7 % bei 1.64 ppm (dd)                  |
| eingestrahlt bei 1.25 ppm (5-CH <sub>3</sub> ):  | 0.3 % bei 3.11 ppm (6-OCH <sub>3</sub> ) |
|  | 7.0 % bei 2.05 ppm (dd)                  |
|  | 0.2 % bei 1.85 - 1.79 ppm                |
|  | 0.5 % bei 1.59 ppm (dtr)                 |
| eingestrahlt bei 0.12 ppm (Si-CH <sub>3</sub> ): | 0.1 % bei 4.32 ppm (H-11)                |
|  | 0.5 % bei 3.88 ppm (H-10)                |
| eingestrahlt bei 0.10 ppm (Si-CH <sub>3</sub> ): | 0.2 % bei 4.32 ppm (H-11)                |

## II.21 Versuche zu Kapitel I.8.5.2.11

### II.21.1 7α-(Benzyloxymethyl)-6β-(3-bromopropyl)-6α-methoxy-1,5-dimethyl-3α-(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - 259



Zu einer Lösung von 682 mg (1.31 mmol) des bicyclischen Alkohols **236** und 619 mg (1.87 mmol) CBr<sub>4</sub> in 1.3 ml DCM wird bei 0°C langsam eine Lösung von 415 mg (1.58 mmol) PPh<sub>3</sub> in 1 ml DCM zugegeben. Die Reaktion wird noch 4 h bei 0°C bis RT

gerührt. Zur Aufarbeitung wird am Vakuumrotationsverdampfer ein Teil des Lösungsmittels abgezogen, der Rückstand mit PE verdünnt und direkt auf eine Säule aufgetragen (25 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 728 mg (1.25 mmol), farblose Flüssigkeit, 95 %  
C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>4</sub>BrSi (583.72)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.47 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.14-4.05 (qt, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1 H, H-3); 3.73 (tr, J = 10 Hz, 1 H, H-11); 3.60 (dd, <sup>2</sup>J = 10 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1 H, H-11); 3.52-3.39 (m, 2 H, H-10); 3.08 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.20-1.60 (m, 9 H, H-2, H-4, H-7, H-8 u. H-9); 1.34 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

138.78 (C, Ar-C); 128.24 (CH, *m*-Ar-C); 127.31 (CH, *p*-Ar-C); 127.27 (CH, *o*-Ar-C); 84.63/81.67/79.53 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.13/69.27 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.92 (CH, C-3); 56.93 (CH, C-7); 50.22 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.76/39.14 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 34.52/31.74 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. C-10); 30.86 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 26.41 (CH<sub>2</sub>, C-9); 25.84 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 18.10/18.09 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.20 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

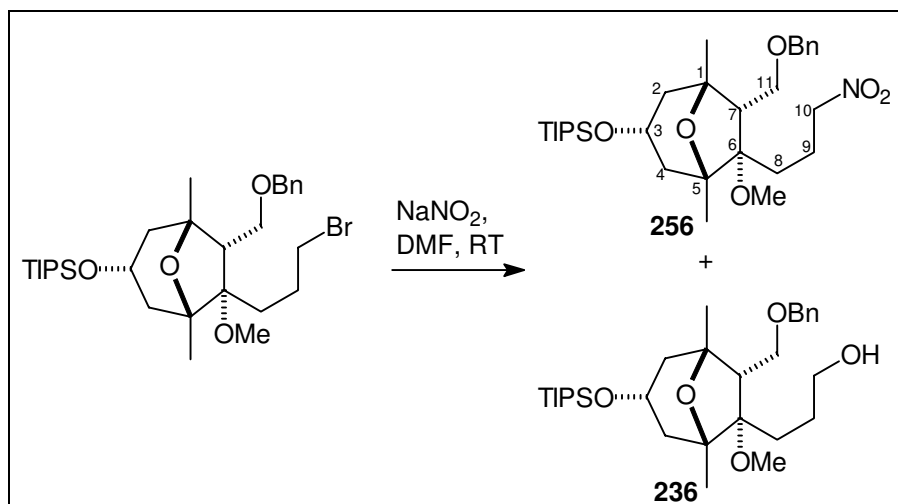
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2944 s; 2864 s; 2360 w; 2340 w; 1652 w; 1600 w; 1452 m; 1372 m; 1140 m; 1100 vs

**MS** (110°C): kein M<sup>+</sup>; 542 (0.6); 541 (1.6, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr); 540 (0.6); 539 (1.5, M<sup>+</sup>-<sup>i</sup>Pr); 508 (1.4); 507 (1.4); 462 (5.6); 461 (5.8); 289 (20.0); 287 (20.4); 243 (34.2); 201 (20.2); 199 (10.2); 157 (17.8); 115 (11.5); 91 (100)

**MS-FAB:** 585 (11, M<sup>+</sup>+1); 583 (14, M<sup>+</sup>+1); 477 (10); 475 (10); 463 (15); 461(13); 289 (26); 287 (26); 243 (96); 199 (41); 157 (100); 115 (70)

**HR-MS:** C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>4</sub>BrSi                      gef.: 582.273376                      ber.: 582.274000

**II.21.2** 7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\beta$ -(3-nitropropyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan - **256** und 3-[7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-propan-1-ol - **236**



Zu 670 mg (7.89 mmol)  $\text{NaNO}_2$  wird bei RT eine Lösung von 2.63 g (4.51 mmol) bicyclischem Bromid **259** in 8 ml DMF gegeben und für 6 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit  $\text{Et}_2\text{O}$  und Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgetrennt und mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (120 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Mischungen mit wachsender Polarität).

Fraktion 1 (Verbindung **256**):

**Ausbeute:** 1.46 g (2.65 mmol), weißer Feststoff (kristallisiert nur sehr langsam im Eisfach), 59 %  
 $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_6\text{NSi}$  (549.82)

**Smp.:** 71°C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.36-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.48 (s, 2 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4.48-4.35 (m, 1 H, H-10); 4.09 (qt,  $^3J = 7$  Hz, 1 H, H-3); 3.70 (tr,  $^3J = 10$  Hz, 1 H, H-11); 3.66 (dd,  $^2J = 10$  Hz,  $^3J = 6$  Hz, 1 H, H-11); 3.08 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ); 2.20-2.05 (m, 5 H, H-7, H-8 u. H-9); 2.00 (dd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 8$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.88 (br dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.73 (ddd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.65 (dd,  $^2J = 14$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.33 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.28 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.06 (m, 21 H,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

138.65 (C, Ar-C); 128.24 (CH, *m*-Ar-C); 127.36 (CH, *p*-Ar-C); 127.33 (CH, *o*-Ar-C); 84.48/81.69/79.46 (C, C-1, C-5 u. C-6); 75.80 ( $\text{CH}_2$ , C-10); 73.17/68.99 ( $\text{CH}_2$ , C-8 u.  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 63.77 (CH, C-3); 56.98 (CH, C-7); 50.25 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ); 39.83/39.16 ( $\text{CH}_2$ , C-2, C-4); 30.86 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ); 29.74 ( $\text{CH}_2$ , C-8); 25.74 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ); 21.20 ( $\text{CH}_2$ , C-9); 18.07/18.06 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$ ); 12.20 (CH,  $-\text{Si}(\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)_3$ )

**IR** (kap. Film): 2940 s; 2864 s; 1552 s; 1460 m; 1372 m; 1128 m; 1092 s

**MS** (140°C): 506 (1.4,  $\text{M}^+ - \text{iPr}$ ); 398 (2.4); 371 (2.9); 366 (2.0); 254 (27.4); 243 (15.2); 201 (11.3); 199 (7.6); 157 (13.2); 115 (9.5); 91 (100)

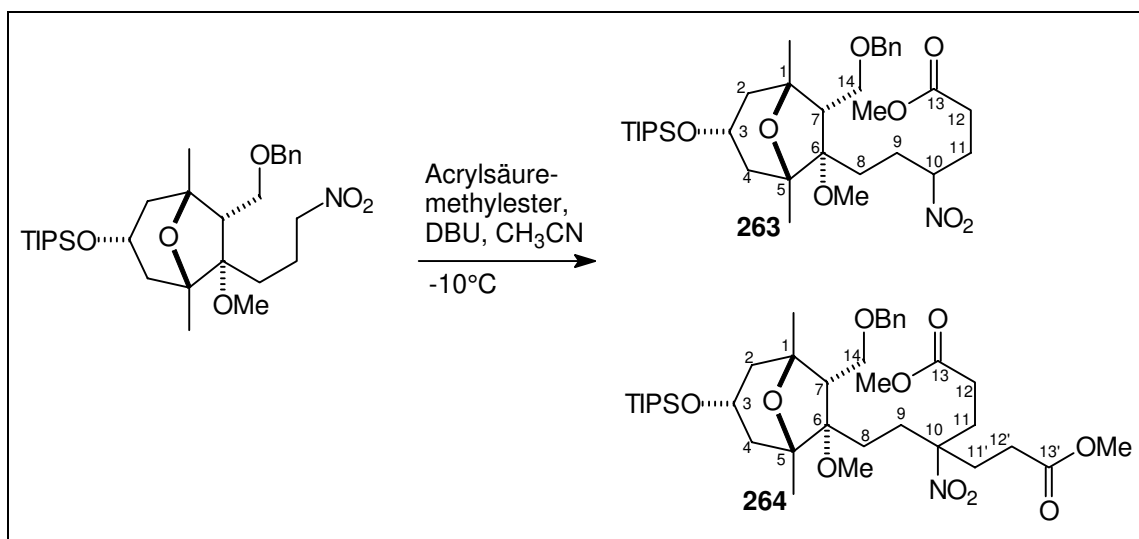
**MS-FAB**: 572 (10,  $\text{M}^+ + \text{Na}$ ); 550 (17,  $\text{M}^+ + 1$ ); 442 (15); 370 (13); 254 (66); 199 (41); 157 (100); 115 (87)

**HR-MS**:  $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{Si}$  gef.: 549.348816 ber.: 549.348567

Fraktion 2:

**Ausbeute**: 837 mg (1.61 mmol), 36 %, die spektroskopischen Daten stimmen mit den des bicyclischen Alkohols **236** überein (siehe Kapitel II.16.4)

**II.21.3** [7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-4-nitrohexansäuremethylester - **263** und 4-{2-[7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-ethyl}-4-nitroheptandisäuredimethylester - **264**





1.35 g (2.46 mmol) der bicyclischen Nitroverbindung **259** wird in 1.7 ml Acetonitril gelöst und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dabei fällt das Edukt aus der Lösung aus. Es bildet sich eine milchig-weiße Emulsion. Weder durch Erhöhung der Temperatur auf RT noch durch Zugabe von weiteren 6 ml Acetonitril und 1 ml DCM kann das Edukt wieder in Lösung gebracht werden. Es werden bei  $-10^{\circ}\text{C}$  380  $\mu\text{l}$  (2.43 mmol) DBU zugegeben, wobei die Farbe der Suspension von weiß zu grau umschlägt. Anschließend werden 160  $\mu\text{l}$  (1.79 mmol) Acrylsäuremethylester zugegeben. Die Suspension löst sich danach langsam auf. Es wird noch 1 h bei  $-10^{\circ}\text{C}$  nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit  $\text{Et}_2\text{O}$ , gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und wenigen Tropfen 2 N HCl versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (136 g Kieselgel, PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ -Mischungen mit wachsender Polarität).

Fraktion 1: Edukt

**Ausbeute:** 354 mg (0.644 mmol); 26 %

Fraktion 2 (Verbindung **263**, zwei Diastereomere, epimer an C-10):

**Ausbeute:** 1.00 g (1.58 mmol), gelbe Flüssigkeit, 64 % (88 % bezogen auf den eingesetzten Acrylsäuremethylester)

$\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_8\text{NSi}$  (635.91)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

7.37-7.24 (m, 2x 5 H, Ar-H); 4.62-4.49 (m, 2x 1 H, H-10); 4.48 (s, 2x 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4.47 (s, 2x 1 H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4.08 (br qt,  $^3J = 7$  Hz, 2x 1 H, H-3); 3.69 (s, 2x 3 H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.69-3.62 (m, 2x 2 H, H-14); 3.06 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3.04 (s, 3 H,  $-\text{OCH}_3$ ); 2.44-1.58 (m, 2x 13 H, H-2, H-4, H-7, H-8, H-9, H-11 u. H-12); 1.33 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.31 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.27 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.26 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ); 1.06 (m, 2x 21 H,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mit TMS):

172.31/172.20 (C, C-13); 138.76/138.68 (C, Ar-C); 128.26/128.24 (CH, *m*-Ar-C); 127.42/127.32 (CH, *o*-Ar-C); 127.41/127.33 (CH, *p*-Ar-C); 88.37/87.88 (CH, C-10); 84.47/84.20/81.75/81.56/79.32/79.23 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.21/73.03/68.88 ( $\text{CH}_2$ , C-8 u.  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 63.79/63.72 (CH, C-3); 57.40/56.74 (CH, C-7); 51.84 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 50.26/50.18 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ); 39.90/39.86/39.26/39.16 ( $\text{CH}_2$ , C-2 u. C-4); 30.67/30.64 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ); 29.93/29.88/29.46/29.13/28.75/28.71/27.56/27.47 ( $\text{CH}_2$ , C-8, C-9, C-11 u. C-12); 25.84/25.72 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ); 18.08/18.07 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ ); 12.19 (CH,  $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ )

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2944 s; 2892 m; 2864 s; 1736 s; 1552 vs; 1444 m; 1372 m; 1200 s; 1128 s; 1096 s

**MS** (160°C): kein M<sup>+</sup>; 594 (1.2); 592 (1.9); 514 (1.8); 484 (2.4); 456 (4.1); 340 (27.8); 243 (23.4); 201 (12.8); 157 (16.2); 91 (100)

**HR-MS:** C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>8</sub>Si                      gef.: 635.384583                      ber.: 635.385347

Fraktion 3 (Verbindung **264**):

**Ausbeute:** 215 mg (0.300 mmol), schwach gelbes Öl, 12 %  
C<sub>38</sub>H<sub>63</sub>O<sub>10</sub>NSi (722.00)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.36-7.23 (m, 5 H, Ar-H); 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.47 (d, <sup>2</sup>J = 12 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.48-4.35 (m, 1 H, H-10); 4.07 (qt, <sup>3</sup>J = 7 Hz, 1 H, H-3); 3.69 (s, 3 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.68 (s, 3 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.70-3.59 (m, 1 H, H-14); 3.04 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.36-1.75 (m, 15 H, H-2, H-4, H-7, H-8, H-9, H-11, H-11', H-12, H-12'); 1.72 (ddd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.61 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.31 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.26 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

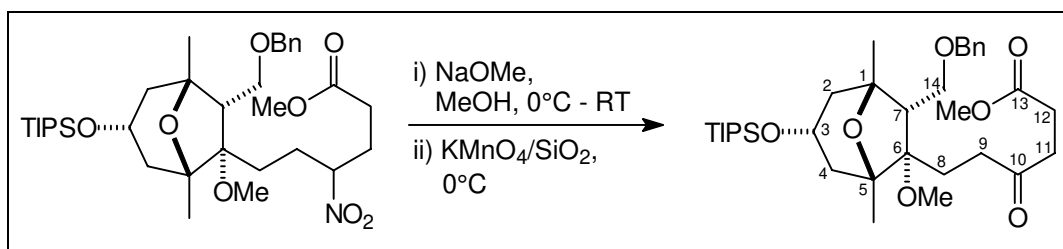
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

172.26/172.23 (C, C-13 u. C-13'); 138.69 (C, Ar-C); 128.25 (CH, *m*-Ar-C); 127.41 (CH, *o*-Ar-C); 127.38 (CH, *p*-Ar-C); 92.61 (C, C-10); 84.34/81.74/79.19 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.11/68.73 (CH<sub>2</sub>, C-8 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.71 (CH, C-3); 57.37 (CH, C-7); 51.94/51.90 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 50.20 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.88/39.14 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 30.67 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 30.94/29.87/29.24/28.67/28.55/26.57 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-9, C-11, C-11', C-12 u. C-12'); 25.74 (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>); 18.06/18.05 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.18 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2944 s; 2864 s; 1736 vs; 1540 vs; 1452 m; 1376 m; 1196 m; 1176 m; 1092 s

**MS** (140°C): kein M<sup>+</sup>; 565 (10.5); 501 (82.9); 457 (2.9); 393 (4.7); 349 (4.1); 317 (7.1); 295 (7.9); 243 (12.7); 221 (87.8); 187 (54.1); 161 (29.9); 159 (28.9); 157 (26.6); 145 (90.7); 91 (100); 84 (71.0)

**MS-FAB:** 744 (9, M<sup>+</sup>+Na); 722 (6, M<sup>+</sup>+1); 614 (5); 542 (5); 426 (9); 283 (11); 281 (10); 243 (51); 199 (41); 157 (100); 115 (63)

**II.21.4 [7 $\alpha$ -(Benzyloxymethyl)-6 $\alpha$ -methoxy-1,5-dimethyl-3 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6 $\beta$ -yl]-4-oxohexansäuremethylester - 265**


Zu einer Lösung von 497 mg (0.821 mmol) der bicyclischen Nitroverbindung **263** in 3 ml MeOH werden bei 0°C 4 ml (1.66 mmol) NaOMe-Lösung (0.414 M in MeOH) langsam zutropft. Es wird 30 min bei RT nachgerührt, anschließend wieder auf 0°C abgekühlt und 2 g (1 mmol) KMnO<sub>4</sub> auf Kieselgel (0.5 mmol/g SiO<sub>2</sub>) in einer Portion zugegeben. Es wird eine 1 h nachgerührt und die Reaktionsmischung anschließend über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Es wird gut mit MTB-Ether nachgespült, das Eluat am Vakuumrotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (40 g Kieselgel, PE/Et<sub>2</sub>O-Gemisch).

**Ausbeute:** 363 mg (0.600 mmol), weißer Feststoff, 73 %

C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>O<sub>7</sub>Si (604.89)

**Smp.:** 59°C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

7.38-7.25 (m, 5 H, Ar-H); 4.49 (s, 2 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.09 (qt, <sup>3</sup>J = 7 Hz, 1 H, H-3); 3.68 (s, 3 H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.71-3.62 (m, 2 H, H-14); 3.05 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.77-2.42 (m, 6 H, H-9, H-11 u. H-12); 2.30 (ddd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 11 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1 H, H-10); 2.03-1.96 (m, 1 H, H-2 o. H-4); 2.00 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 1 H, H-7); 1.86 (br dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.73 (ddd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>2</sup>J ≤ 1 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.61 (dd, <sup>2</sup>J = 14 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1 H, H-2 o. H-4); 1.55 (ddd, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1 H, H-10); 1.33 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.06 (m, 21 H, -Si(CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

209.06 (C, C-10), 173.25 (C, C-13); 138.77 (C, Ar-C); 128.28 (CH, *m*-Ar-C); 127.41 (CH, *o*-Ar-C); 127.40 (CH, *p*-Ar-C); 84.40/81.78/79.22 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.17/69.08 (CH<sub>2</sub>, C-14 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.86 (CH, C-3); 57.13 (CH, C-7); 51.76 (CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 50.32 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.95/39.29 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 37.29/36.57 (CH<sub>2</sub>, C-9 u. C-11);



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

unsauber, teilweise sind Signale überlagert

8.94 (br s); 7.42-7.26 (m, 5 H, Ar-H); 4.44 (d, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.41 (d, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1 H, -OCH<sub>2</sub>Ph); 4.19-4.04 (m, 1 H, H-3); 3.85 (dd, <sup>2</sup>J = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, H-14); 3.70-3.58 (m, 1 H, H-14); 3.36 (s, 3 H, -OCH<sub>3</sub>); 2.70-1.50 (m, 11 H, H-2, H-4, H-7, H-8, H-11 u. H-12); 1.38 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.37 (s, 3 H, -CH<sub>3</sub>); 1.07 (m, 21 H, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS):

206.74 (C, C-10), 185.80 (C, C-13); 138.19 (C, Ar-C); 128.30 (CH, *m*-Ar-C); 127.59 (CH, *o*-Ar-C); 127.51 (CH, *p*-Ar-C); 112.34 (C, C-9); 87.84/80.89/80.02 (C, C-1, C-5 u. C-6); 73.20/68.33 (CH<sub>2</sub>, C-14 u. -OCH<sub>2</sub>Ph); 63.88 (CH, C-3); 55.67 (CH, C-7); 51.45 (CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>); 39.90/38.65 (CH<sub>2</sub>, C-2 u. C-4); 33.49/30.97/26.92/25.86 (CH<sub>2</sub>, C-8, C-9, C-11 u. C-12); 30.97/24.83 (CH<sub>3</sub>, 2x -CH<sub>3</sub>); 18.01 (CH<sub>3</sub>, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 12.21 (CH, -Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

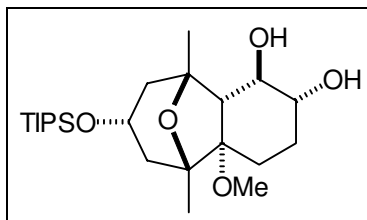
**IR** (CHCl<sub>3</sub>): 2532 w; 3396 w; 3000 m; 2944 s; 2864 m; 1720 w; 1688 w; 1620 m; 1452 m; 1380 m; 1316 m; 1088 vs

**MS** (190°C): kein M<sup>+</sup>; 497 (1.7); 461 (4.5); 451 (4.3); 389 (5.2); 295 (10.7); 277 (13.3); 259 (19.7); 243 (25.1); 217 (19.8); 199 (15.7); 167 (31.3); 111 (35.0); 91 (100)

**MS-FAB**: 596 (23, M<sup>+</sup>+Na+1); 574 (10, M<sup>+</sup>+2); 505 (13); 461 (13); 387 (10); 327 (35); 281 (57); 243 (63); 207 (100)

### III Röntgenstrukturdaten

#### 1,8-Dimethyl-7 $\alpha$ -methoxy-10 $\alpha$ -(triisopropylsilyloxy)-(5 $\beta$ )-12-oxatricyclo-[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]-dodecan-3 $\beta$ ,4 $\alpha$ -diol 250



#### Kristalldaten:

|  |   |           |            |
|--|---|-----------|------------|
| Summenformel                           | C <sub>23</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> Si |           |            |
| Molmasse [g/mol]                       | 428.68  |           |            |
| Kristallsystem                         | monoklin  |           |            |
| Raumgruppe                             | P 21/a  | (No. 14)  |            |
| a, b, c [Å]                            | 13.114 (2)  | 8.768 (3) | 22.333 (6) |
| $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ [deg]    | 90  | 101.62(3) | 90         |
| V [Å <sup>3</sup> ]                    | 2515.3 (12)                                       |           |            |
| Z                                      | 4   |           |            |
| D (obs), D (Calv) [g/cm <sup>3</sup> ] | 0.000   | 1.132     |            |
| F(000) [Elektronen]                    | 944   |           |            |
| Mu (MoKa) [cm <sup>-1</sup> ]          | 1.2   |           |            |
| Kristall                               | farblose Plättchen (001)                          |           |            |
| Größe [mm]                             | 0.81 x 0.41 x 0.08                                |           |            |

#### Meßbedingungen:

|                 |      |         |
|-----------------|------|---------|
| Temperatur [K]  | 300  |         |
| Bestrahlung [Å] | MoKa | 0.71073 |

Zusätzlich sind verfügbar:

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter der nicht-Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotrope thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Geburtsdatum und -ort 21.10.1965 in Höxter  
Familienstand ledig  
Eltern Gerhard Wittenberg und Rita Wittenberg, geb. Tilly

## Schulbildung

1972 - 1976 Katholische Grundschule, Holzminden  
1976 - 1985 Gymnasium an der Wilhelmstraße, Holzminden  
06.1985 Allgemeine Hochschulreife

## Wehrdienst

10.1985 - 10.1986

## Berufsausbildung, Berufstätigkeit

10.1986 - 01.1989 Ausbildung zum Chemielaboranten bei der Firma Dragoco, Gerberding & Co. GmbH, Holzminden  
01.1989 - 09.1989 Beschäftigung als Chemielaborant in der Riechstoff-Forschung bei der Firma Dragoco

## Hochschulstudium

10.1989 Immatrikulation an der Universität Hannover,  
Studiengang: Chemie-Diplom  
04.1991 Diplom-Chemiker-Vorprüfung  
10.1992 - 03.1993 Studienaufenthalt im Rahmen des ERASMUS-Programms am Department of Organic Chemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine, London bei Dr. D. Craig  
Projekt: *Template-directed intramolecular C-Glycosidation*  
02.1994 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung  
02. - 09.1994 Diplomarbeit bei Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
Thema: *Funktionalisierte 2-Methyl-2-cyclopentenone als interessanter Baustein zur Synthese des Dictyoxetans*

## Promotion

10.1994 - 12.1997 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter der Leitung von Herrn Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover  
12.1994 - 02.1996 Doktorandenstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Graduiertenkollegs „*Chemische und technische Grundlagen der Naturstofftransformation*“