

**Asymmetrische Synthese von Vorläufern
des C-Fragmentes
von Bryostatin 1**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

Zur Erlangung des Grades

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

genehmigte Dissertation

VON

**Diplom Chemiker Marc Schinner
geboren am 14.11.1968
in Hameln**

Referent: Prof. H.M.R. Hoffmann, PhD, DSc
Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer
Tag der Promotion: 08.02.1999

Abstract

Schinner, Marc

Asymmetrische Synthese von Vorläufern des C-Fragmentes von Bryostatin 1

In der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese enantiomerenreiner Vorläufer des Bryostatin-1-C-Fragmentes untersucht. Als Startmaterial dienten dabei durch [4+3]-Cycloaddition dargestellte 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one mit variablen Alkoxy substituenten α -ständig zur Ketofunktion. Erste Versuche zur Etablierung der geplanten Synthese wurden mit dem leicht zugänglichen 2 α -Methoxy-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on unternommen. In einer Sequenz aus Wadsworth-Horner-Emmons-Reaktion zum Aufbau der α - β -ungesättigten exocyclischen Estereinheit des C-Fragmentes unter gleichzeitigem Schutz der Ketofunktion mit nachfolgendem oxidativen Abbau des bicyclischen Systems durch Hydroborierung, PCC-Oxidation, Baeyer-Villiger-Umlagerung und Methanolyse des so dargestellten Lactons wurde in guter Ausbeute ein Baustein erhalten, der die im C-Fragment vorkommenden Funktionalitäten beinhaltet.

Im nächsten Schritt wurden die so gewonnenen Ergebnisse auf den analogen 2 α -(1-Phenylethoxy)-bicyclus, der enantiomerenrein dargestellt werden kann, übertragen. Hierbei zeigte sich infolge des sterisch anspruchsvollen α -Substituenten eine hervorragende *E*-Selektivität der Wadsworth-Horner-Emmons-Olefinierung (100%) bei sehr guten chemischen Ausbeuten (100% BORSM). Zur Gewinnung enantiomerenreinen Materials wurde der Bicyclus mit IPC-Boran asymmetrisch hydroboriert. NMR-Shiftmessungen zeigten Enantiomerenüberschüsse >90% bei ebenfalls guten chemischen Ausbeuten. Im folgenden wurden an dem so erhaltenen Modell Untersuchungen zur Lactonspaltung und Möglichkeiten zur Differenzierung der aus der Sequenz resultierenden Ester untersucht.

Parallel zu diesen Versuchen wurde mit dem zum axialen Alkohol reduzierten und als Benzylether geschützten 2 α -Methoxybicyclus eine alternative Route erprobt, die Probleme bei der Chemodifferenzierung der o.g. Ester ausschließen sollte. Asymmetrische Hydroborierung mit nachfolgendem bekannten oxidativen Abbau lieferte die bicyclischen Lactone, die sowohl über die bereits etablierte saure Methanolyse als auch basisch mit Kaliumcarbonat in Methanol in die korrespondierenden Ester überführt werden konnten. DIBAH-Reduktion zum Aldehyd und anschließende Takay-Reaktion etablierte mit hoher *trans*-Selektivität die C(25)-C(26)-Doppelbindung. In einem letztem Schritt wurde diese Doppelbindung asymmetrisch dihydroxyliert.

Die aus der Lactonspaltung hervorgegangenen Lactole konnten mit TPAP zu den Lactone oxidiert werden, an denen durch Addition von Isobuttersäureethylester die Kettenverlängerung des Bausteins um C(17)-C(18) gelang.

Die mit diesem Modell gewonnenen Ergebnisse wurden anschließend erfolgreich auf die Sequenz mit dem 2 α -(1-Phenylethoxy)-bicyclus übertragen.

Abstract

Schinner, Marc

Asymmetric Synthesis of Precursors of the C-Fragment of Bryostatin 1

This thesis focuses on the generation of enantiopure precursors of the C-fragment of bryostatin 1. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones with variable alkoxy substituents, obtained via [4+3]-cycloaddition, were used as starting material. The first envisioned route started from 2 α -Methoxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. A highly functionalised and differentiated THP derivative has been afforded by a sequence of a HWE reaction to establish the exocyclic unsaturated ester group and to protect the ketone group followed by an oxidative degradation of the bicyclic system with hydroboration, PCC-oxidation, Baeyer-Villiger-rearrangement and methanolysis.

The second route started from 2 α -(1-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. Due to the steric hindrance of the α -substituent the HWE reaction proceeded with excellent regioselectivity and high chemical yield. The subsequent asymmetric hydroboration with chiral diisopinocampheylborane and the aforementioned oxidative cleavage led to enantiopure compounds. The enantiomeric excess was determined after separation by chromatography to be higher than 90% (n.m.r. shift). With these enantiopure derivatives, studies concerning the methanolysis of the resulting lactones and differentiation of the ester groups were conducted.

In a different approach the bicyclic ketone was reduced and the resulting alcohol protected. Thus the mentioned problems according to the chemodifferentiation of the esters could be avoided. The known reaction sequence afforded the bicyclic lactones which could be cleaved either via acidic or alkaline methanolysis. DIBALH reduction of the ester and subsequent Takay reaction were used to establish the C(25)-C(26) double bond with excellent *trans*-selectivity. In the following step the latter compound was dihydroxylated under Sharpless-conditions.

The lactols (hemiacetals) were oxidized with TPAP to yield the corresponding lactones. Addition of isobutyric ethylester introduced in a final step the C(17)-C(18) side chain of the C-fragment.

Key words: bryostatin, C-fragment, [4+3]-cycloaddition

Schlüsselworte: Bryostatin, C-Fragment, [4+3]-Cycloaddition

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1995 bis Dezember 1998 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, angefertigt.

Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc, möchte ich für die interessante Themenstellung und die stets hilfsbereite und freundliche Betreuung während dieser Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. H. Meyer danke ich für bewegende Diskussionen schwerwiegender Probleme und die Übernahme des Korreferats.

Vielen Dank an Frau E. Mettig für die unbürokratische Zusammenarbeit und Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich für die gute Zusammenarbeit und den Spaß während dieser Arbeit danken, besonders meinen ehemaligen Laborkollegen aus R.213 Jochen Weiß und Ingo „*Super*“ Rose (mögen die Ü-Eier niemals ausgehen) sowie den Mitstreitern aus dem „home of the happy“ Tilman „*a smile, a song and a refill*“ Hollberg, Iris „*Inge*“ Gerstenberger und Jens „6995“ Pohlmann (was sind schon 2 kg saure Zungen). Oliver „*das Nest*“ Gaertzen, „*Panik*“ Peter Schäfer und Jens „*GC-Man*“ Holzgrefe sei für die uneingeschränkte Freiheit im Labor während der Endphase gedankt; die Dusche wird hoffentlich nicht ungenutzt bleiben. Für die gewissenhafte Korrektur und anregende Diskussion der vorliegenden Arbeit gilt mein Dank Peter Schäfer, Ingo Rose und Jochen Weiß.

Weiterhin geht mein Dank an die noch nicht genannten Mitglieder der Bryostatingruppe Christian Stark, Alex Vakalopoluos und Ulrike Eggert sowie nochmals an Ulrike Eggert und Henning Reuter für viele „entspannende“ Stunden bei der Beseitigung von Hard- und Softwarepannen.

Dr. E. Hofer und den Mitarbeitern der Spektroskopie danke ich für ihre Geduld und unermüdliche Meßtätigkeit sowie Herrn D. Herre für die Ausführung diverser Sonderanfertigungen.

Meinen F-Praktikanten Matthias Arndt, Constanze Brocke, Volker Rahn und Doris Kremzow sowie Tessa Early danke ich für ihre Mitarbeit und die notwendige Grundversorgung mit Kuchen.

Hieng Kim danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit an den GC's und dem AK Willner für die freundliche Leihgabe des Kryostaten.

Dank auch an H.M., D.H., O.G., D.H. und P.S. für einen unvergeßlichen Samstag.

Besonders sei meinen Freunden P.H., J.W., M.G., P.S., F.P.-D., I.S., L.K., A.G., B.J., A.B., T.E., M.K., C.G., U.H., A.M., V.S., S.S., K.W. gedankt, die mich nicht nur in der Endphase mit allen Launen ertragen haben und auf die ich mich immer völlig verlassen konnte.

Last but not least danke ich meiner Familie!

Hiermit versichere ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Hannover, im Januar 1999

Inhaltsverzeichnis

I Danksagung

II Inhaltsverzeichnis

III Abkürzungsverzeichnis

IV Vorbemerkungen

1 EINLEITUNG	1
1.1 Wirkstoffreservoir Meer	1
2 BRYOZOEN UND BRYOSTATIN	3
2.1 Bryozoen	3
2.2 Struktur der Bryostatine	4
2.3 Isolierung und Verfügbarkeit	6
3 PROTEINKINASEN, TUMORE UND DIE BIOLOGISCHE AKTIVITÄT VON BRYOSTATIN	8
3.1 Proteinkinase C	8
3.2 Die biologische Aktivität von Bryostatin 1	11
3.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen	13
3.4 Perspektiven	14
4 RETROSYNTHESE UND SYNTHESEWEGE	15
4.1 Retrosynthetische Überlegungen	15
4.2 Das C-Fragment nach Wender	17
4.3 Das C-Fragment nach Evans	20
5 OXABICYCLEN	24
5.1 Asymmetrische Cycloadditionen	25
5.2 Ein vielseitiger Baustein	27
5.3 Bryostatinfragmente aus Oxabicyclen	30
5.3.1 Asymmetrische Darstellung des B-Fragmentes der Bryostatine	30
5.3.2 Asymmetrische Darstellung des A-Fragmentes der Bryostatine	31
5.4 Wege zum C-Fragment aus Oxabicyclen	34
6 AUFGABENSTELLUNG	37
7 UNTERSUCHUNGEN ZUR FRÜHEN ETABLIERUNG DER DOPPELBINDUNG AN C(21)	37
7.1 Die Auswahl des Modellsystems	37
7.1.1 Überlegungen zur Chemoselektivität	37
7.1.2 Untersuchungen zur Stereoselektiven HWE-Reaktion	39
7.1.3 Überprüfung der Chemoselektivität	40
7.2 Übertragung der Ergebnisse auf das phenylethoxysubstituierte Modell	42
7.2.1 Asymmetrische Differenzierung	43

7.2.2 Die Öffnung des Lactons	47
7.2.3 Weitere Versuche zur Differenzierung der Ester	49
7.2.4 Bilanz der Versuche zur frühen Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an C(21) und Folgereaktionen	51
8 DER REDUZIERTER BICYCLOALKOHOL ALS MODELLSYSTEM	52
8.1 Benzylethergeschützte 3-Hydroxybicyclen	52
8.1.1 Überlegungen zum Schutz der <i>pro</i> -21-Position	52
8.1.2 Vorversuche mit 8-Oxa-2-(1-phenylethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol	52
8.2 Versuche mit dem Methoxybicyclus	54
8.2.1 Darstellung der bicyclischen Lactone	54
8.3 Vorversuche mit dem ungewünschten Regioisomer	56
8.3.1 Die Etablierung der Doppelbindung C(25)-C(26)	56
8.3.2 Der Aufbau des C(19)-Zentrums	61
8.4 Das gewünschte Regioisomer als Modellsystem	63
8.4.1 Darstellung des Lactons	63
8.4.2 Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung	65
8.4.3 Entschützung der C(21) Position	67
8.4.4 Oxidation zum Lacton	67
8.4.5 Zwischenbilanz	67
8.5 Übertragung der Ergebnisse auf das 1-Phenylethoxysystem	68
8.5.1 Darstellung des bicyclischen Lactons	68
8.5.2 Lactonöffnung und Darstellung der Doppelbindung C(25)-C(26)	69
8.5.3 Versuche zur Acetalspaltung	71
9 WEITERE TESTSYSTEME UND VORBEREITENDE SCHRITTE	72
9.1 Darstellung der C(20)-Seitenkette	72
9.2 Versuche zur Etablierung der Sulfongruppe an C(17)	72
10 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	74
10.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	74
10.2 Ausblick	75
11 EXPERIMENTELLER TEIL	78
11.1 Allgemeine Bemerkungen	78
11.2 Verbindungen aus Abschnitt 7.1	80
11.3 Verbindungen aus Abschnitt 7.2	89
11.4 Verbindungen aus Abschnitt 8.1	101
11.5 Verbindungen aus Abschnitt 8.2	106
11.6 Verbindungen aus Abschnitt 8.3	112
11.7 Verbindungen aus Abschnitt 8.4	120
11.8 Verbindungen aus Abschnitt 8.5	131
11.9 Verbindungen aus Abschnitt 8.5	146
V Lebenslauf	

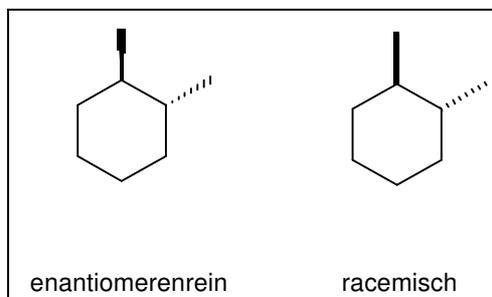
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Akronyme

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
APT	attached proton test
Bn	Benzyl
BTAF	Benzyltrimethylammoniumfluorid
^t Bu	tertiär-Butyl
CH	Cyclohexan
CHCl ₃	Chloroform
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag
DAG	Diacylglycerol
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDO	Dimethyldioxiran
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
eq	Äquivalente
Et ₃ N	Triethylamin
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HCl	Salzsäure
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
kd	kilo Dalton
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LTA	Bleitetraacetat
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
M	molar
m-CPBA	m-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mes	Mesylat
MesCl	Mesylchlorid
min	Minute
ml	Milliliter
MS	Massenspektroskopie
MTB	Methyl- <i>tertiär</i> -butylether
n	normal
NIS	N-Iodsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid

OAc	Acetat
PCR	Polymerasechainreaktion
PE	Petrolether (Sdp. 40-60°C)
Ph	Phenyl
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PMA	Phorbol-12-myristat-13-acetat
PPTSA	Pyridiniumparatoluolsulfonsäure
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
PTSA	Paratoluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropyl
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Tetramethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen folgt den Konventionen nach H.Maehr.¹ Verstärkte oder unterbrochene Linien werden zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration verwendet. Verstärkte oder unterbrochene Keile geben die absolute Konfiguration von Stereozentren wieder.



Die Zentren in Fragmenten, die zum Aufbau von Bryostatin dienen, werden in dieser Arbeit entsprechend ihrer Position in dieser Verbindung nummeriert und nicht den IUPAC-Regeln folgend

¹ H. J. Maehr, *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114.

1 Einleitung

1.1 Wirkstoffreservoir Meer

In den letzten Jahrzehnten sind im Bereich der Grundlagenforschung und Therapie neoplastischer Erkrankungen große Fortschritte erzielt worden. Für viele dieser Erkrankungen fehlen jedoch noch immer effektive zellulär-orientierte Therapiemöglichkeiten. Die Pharmaforschung ist daher gefordert, neue Wirkstoffe mit besseren Eigenschaften zur Verfügung zu stellen. Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen sind dabei aus Invertebraten isolierte marine Naturstoffe in den letzten 30 Jahren als eine der Hauptentwicklungsrichtungen neben der Kombinatorik und der Genterapie in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Bereits 1957 wurden Untersuchungen aufgenommen, amphibische Giftstoffe auf eine potentielle antineoplastische Wirksamkeit zu testen.² Trotz beobachteter *in vitro* Wirkung der getesteten Substanzen wurden die Arbeiten aufgrund eines mangelnden therapeutischen Erfolges nicht fortgesetzt.³ In den Jahren 1965/66 wurden dann in einem breit angelegten Programm marine Invertebraten als mögliche Ressourcen für wirksame Heilmittel gegen cancerogene Erkrankungen getestet.⁴ Diese Tiere erschienen besonders interessant, da sie in nahezu unveränderter Form seit 3.6 Milliarden Jahren existieren und die biosynthetische Evolution über einen so langen Zeitraum ausgesprochen wirksame chemische Protektive hervorgebracht haben sollte. Die postulierte Notwendigkeit zu einer chemischen intrazellulären Kontrolle ergibt sich hierbei aus dem Umstand, daß die erwähnten Organismen kein T-lymphozytäres System zum immunologischen Schutz besitzen. Die in einem solchen Kontrollsystem zur Verwendung kommenden Substanzen könnten eine entscheidende Rolle in der Entdeckung wirksamer Krebstherapeutika für den Menschen spielen. Abseits dieser Spekulationen bleibt als Faktum bestehen, daß neoplastische Krankheitsformen sowohl bei marinen als auch bei terrestrischen Invertebraten praktisch unbekannt sind.

Bis 1968 zeichnete sich als Ergebnis dieser Untersuchungen ab, daß ca. 10% der marinen Invertebraten und Vertebraten aus exploratorischen Sammlungen eine gewisse Aktivität gegen einige Zelllinien des U.S. National Cancer Institute (NCI) [P338⁵ lymphatische Leukämie (Maus) und Walker-Carzinom 256 (Ratte)] aufwiesen. Als Konsequenz dieser vielversprechenden Ergebnisse wurden in den folgenden Jahren eine Reihe von hochwirksamen Substanzen⁶ wie Brevetoxin B, Bryostatin 1 (**1**), Didemnin B, Dehydrodidemnin B, Discodermolid (**2**), Dolastatin-11 (**4**), Ecteinascidin-729, Ecteinascidin-743, Halichondrin, Palytoxin, Spongistatin (**3**), Swinholid A u.a. isoliert, von denen sechs 1994 in präklinische Studien - finanziert vom NCI - gingen. Während Didemnin aufgrund seiner hohen Kardiotoxizität wieder aus den Untersuchungen genommen

² Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Aoyagi, R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Rudloe, J. J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 985-994, und darin zitierte Literatur.

³ Kamano, Y.; Pettit, G. R. *Experimentia* **1972**, *28*, 768; Kamano, Y.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2632.

⁴ Pettit, G. R. *et al. Nature* **1970**, *227*, 962.

⁵ Für weitere Informationen zu diesem Test s. Abschnitt 3.1.

⁶ Für eine Übersicht siehe: Yasumoto, T.; Satake, M. *Chimia* **1998**, *52*, 63-68, und darin zitierte Literatur; Faulkner, D. J.; Bewley, C. A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2280-2297; Lindel, T. *Nachr. chem. Tech. Lab.* **1998**, *46*, 1175-1177.

wurde, befinden sich Dolastatin in Phase I und Bryostatın 1, Ecteinascidin-743, Dehydrodidemnin B und Halichondrin B in Phase II der klinischen Studien als Antitumormittel.⁷ Ein Ende dieser Entwicklung ist derzeit noch nicht in Sicht. Die neuesten Ergebnisse und Trends dieser Tests können im Internet auf der Seite des NCI eingesehen werden.⁸

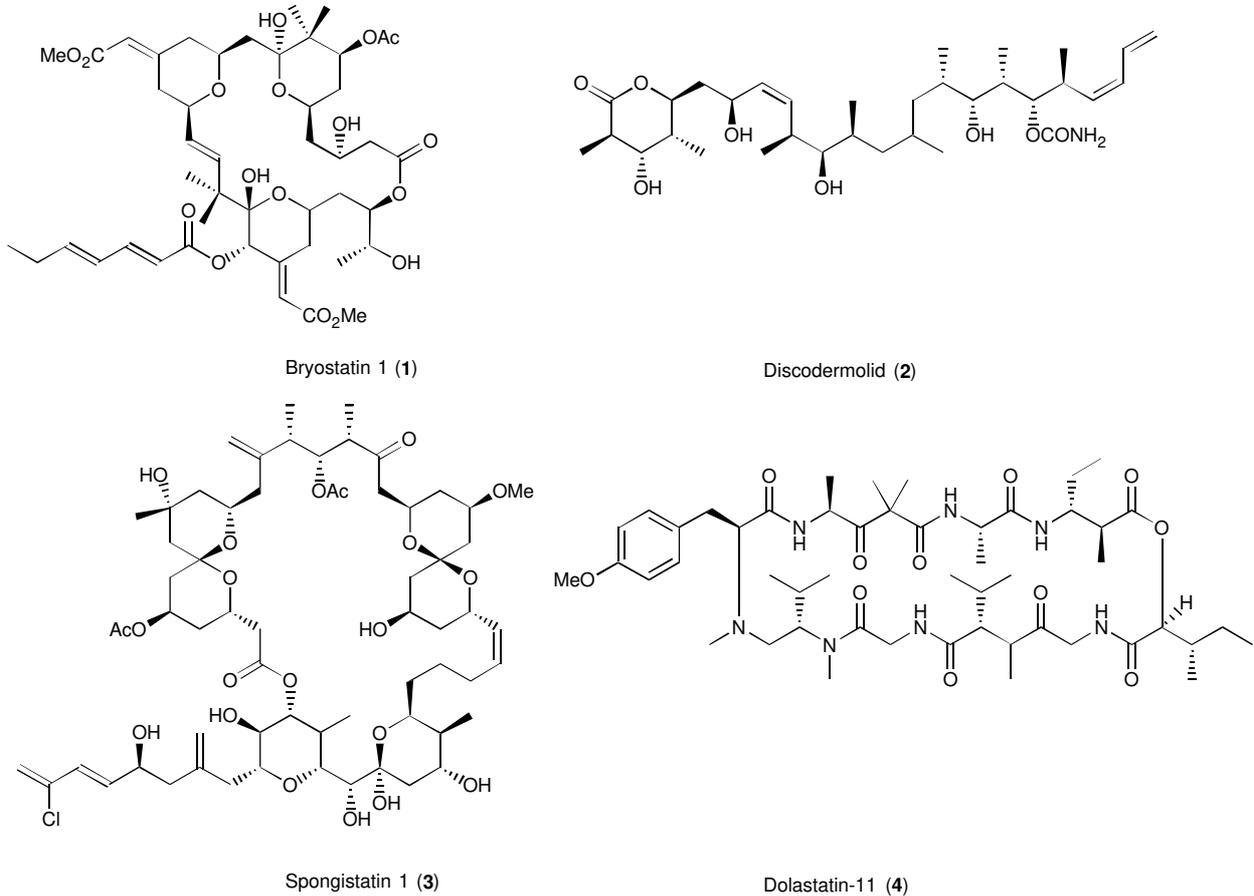


Abb. 1.1-1: Überblick über einige marine Naturstoffe

⁷ Für Informationen über die Ergebnisse der Phase I-Studien s.: Pettit, G. R. *et al. J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 56-62, und darin zitierte Literatur.

⁸ Internetadresse des NCI: cancernet.nci.nih.gov/prot/protsrch.shtml

2 Bryozoen und Bryostatin

2.1 Bryozoen

Das oben angesprochene Bryostatin 1 wird aus marinen Organismen, den Bryozoen, isoliert. Sie sind weitgehend unerforscht, obwohl es mehr als 5000 lebende und ein Vielfaches fossiler Spezies gibt.⁹ Bryozoen sind Moostierchen, die in Kolonien von einigen wenigen bis zu Millionen von Individuen auf nahezu allen geeigneten festen

marinen Oberflächen leben. Während der Großteil im seichten Wasser zu finden ist, treten einige Spezies bis zu einer Tiefe von 8200 m auf.¹⁰ Außergewöhnlich für koloniale Organismen ist, daß einige der sonst ortsfesten Bryozoen die Fähigkeit besitzen, ihren Standort zu verändern. Ihre Hauptnahrung bilden Mikroorganismen wie Diatomeren oder einzellige Algen, die sie mit vorstehenden, cilienbesetzten Tentakeln (*lophophore*) fangen. Bryozoen wiederum gehören zur Beute von Seeigeln und Fischen und stehen mit Schwämmen und Algen in Konkurrenz um Siedlungsplätze. Infolge ihres Erscheinungsbildes werden diese Strudler gemeinhin als „sea-mats“ oder „falsche Korallen“ bezeichnet, die in

der Größe ihrer Kolonien von Millimetern bis Metern variieren. Das einzelne Individuum (*Zooid*), das eine abgeschlossene Einheit (*Zooecium*) bildet, mißt kaum mehr als einen Millimeter. In den meisten Kolonien koexistieren verschiedene Typen von Zooiden, die sich auf bestimmte Aufgaben innerhalb der Kolonie spezialisiert haben. Infolge der aus diesem Synergismus resultierenden Abhängigkeit entspricht das Verhalten der Kolonie eher dem eines einzelnen Organismus.

Vor der Entdeckung der biologischen Aktivität der Bryostatine im Jahre 1968 durch Pettit⁴ wurden Bryozoen lediglich als störender Bewuchs wahrgenommen. Über 125 Spezies sind dafür bekannt, daß sie auf Schiffsböden (z. B. *Bugula Neritina* Linnaeus) wachsen. Ebenso wuchern sie auf Pylonen, Piers und Docks. Einige Süßwasserspezies bilden große, geleeartige Kolonien, die Wassereinflüsse verstopfen und so zu erheblichen Störungen der industriellen und privaten Wasserversorgung führen können.

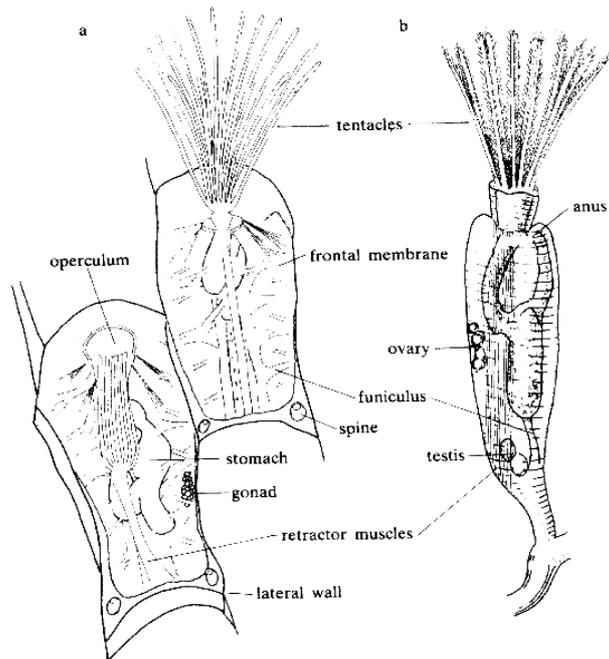


Abb. 2.1-1 Aufbau des Zooids

⁹ Für Umfangreiche Informationen zum Thema Bryozoen, siehe „Bryozoa-Homepage“: petrala.civgeo.rmit.edu.au/bryozoa/bryozoa.html.

¹⁰ *Animals Without backbones*; Buchsbaum, R.; Buchsbaum, M.; Pearse, V. *University of Chicago Press, Chicago 1987, Third Edition.*

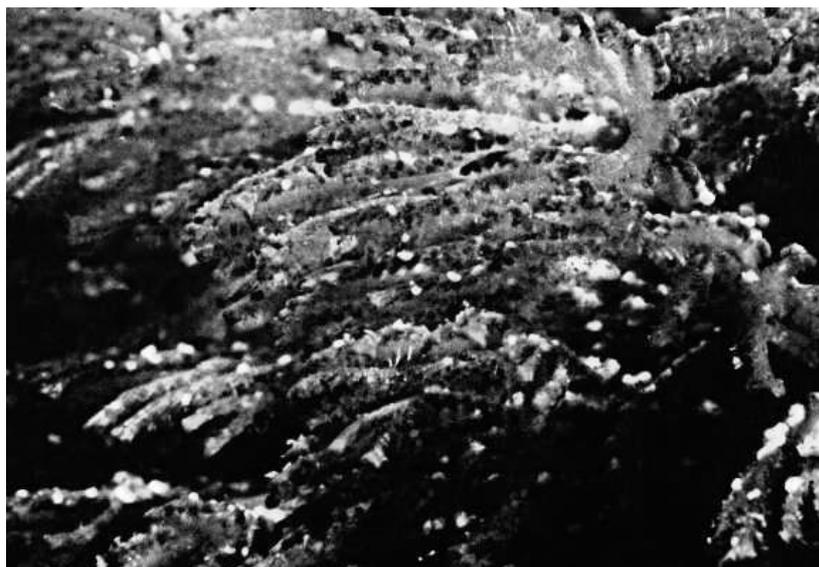


Abb. 2.1-2 Bryozoenkolonie (*B. dentata*)

Für Naturwissenschaftler und Mediziner andererseits stellen die Bryozoen ein faszinierendes Arbeitsgebiet und Wirkstoffpotential dar. Aus der Vielfalt der aus marinen Organismen isolierten Verbindungen hat Bryostatin 1 besondere Aufmerksamkeit erlangt. Es wurde aus den Bryozoen *Bugula Neritina* und *Amathia convulata* sowie aus dem Schwamm *Lissodendoryx isodictalis* isoliert und 1982 erstmals von Pettit charakterisiert.¹¹ Die herausragenden cytostatischen und antineoplastischen Eigenschaften der Bryostatine sorgten dafür, daß Bryostatin 1 sich heute in Phase II der klinischen Erprobung befindet.¹² Weiterhin wurde festgestellt, daß Bryostatin 1 Organismen vor einer normalerweise tödlichen Strahlendosis schützt und neue immunstimulierende Wirkungen durch die Beeinflussung der Produktion von Interleukinen und Interferonen aufweist.¹³

2.2 Struktur der Bryostatine

Die für die Isolierung und Charakterisierung der Bryostatine benötigten Bryozoenproben wurden sowohl im Golf von Mexiko als auch an der ostpazifischen Küste Amerikas entnommen. Im Laufe der Jahre konnten von Pettit 18 Vertreter dieser Substanzklasse isoliert und größtenteils auch charakterisiert werden (Strukturen s. Abb. 2.2-2).¹⁴

Das allen Bryostatinen zugrunde liegende Bryopyrangrundgerüst **5** (Abb. 2.2-1) ist ein 20-gliedriges (innerer Ring), bzw. 26-gliedriges (äußerer Ring) hochoxygeniertes Macrolid, das bio-

¹¹ Pettit, G. R. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846; eine Übersicht zur Isolierung und Charakterisierung der Bryostatine, die alle auf Pettit zurückgehen, findet sich in: Pettit, G. R. *The Chemist* **1989**, 11-21, und darin zitierte Literatur.

¹² Pettit, G. R. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1991**, *57*, 153, und darin zitierte Referenzen.

¹³ Wender, P. A. *et al.* *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 539-546.

¹⁴ Die Bryostatine 8 sowie A und B wurden nicht aus *Bugula neritina* isoliert, sondern aus *Amathia convulata* (Bryostatin 8) bzw. *Lissodendoryx Isodictyalis* (Bryostatin A und B). Da sowohl in den Kolonien von *A. Convulata* als auch *L. Isodictyalis* Vertreter von *B. neritina* zu finden sind, wird vermutet, daß diese Verbindungen Metabolite von aus *B. neritina* aufgenommenen Bryostatinen sind.

synthetisch auf eine Polyacetatstruktur zurückzuführen ist. Es ist aus je drei 2-6-*cis*-verknüpften Tetrahydropyraneinheiten aufgebaut.

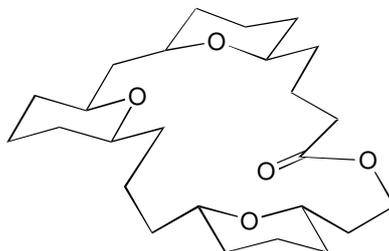


Abb. 2.2-1 Bryopyran-Grundgerüst (5)

Weitere strukturelle Gemeinsamkeiten der THP-Einheiten, deren Sauerstoffatome in den Macrocyclus weisen, sind ihre Sesselkonformation, eine alläquatoriale Anordnung der Substituenten, sowie ein Substituent in der 4-Position, der sich auf eine Carbonylfunktion zurückführen lässt. Zwei der drei THP-Einheiten tragen in Position 2 eine Hydroxylgruppe, sie sind somit cyclische Halbacetale oder Lactole. Elf stereogene Zentren (12 im Bryostatin 3), eine endocyclische und zwei exocyclische, dreifachsubstituierte *trans*-Doppelbindungen und sechs zu differenzierende Hydroxylgruppen stellen hohe Ansprüche an eine Totalsynthese.

Als einzige Ausnahme sei hier noch das Bryostatin 3 erwähnt, dessen Positionen 21 und 22 über ein 5-Ring-Lacton verbunden sind und dessen Zentrum an Position 20 sowohl R- als auch S-konfiguriert sein kann.

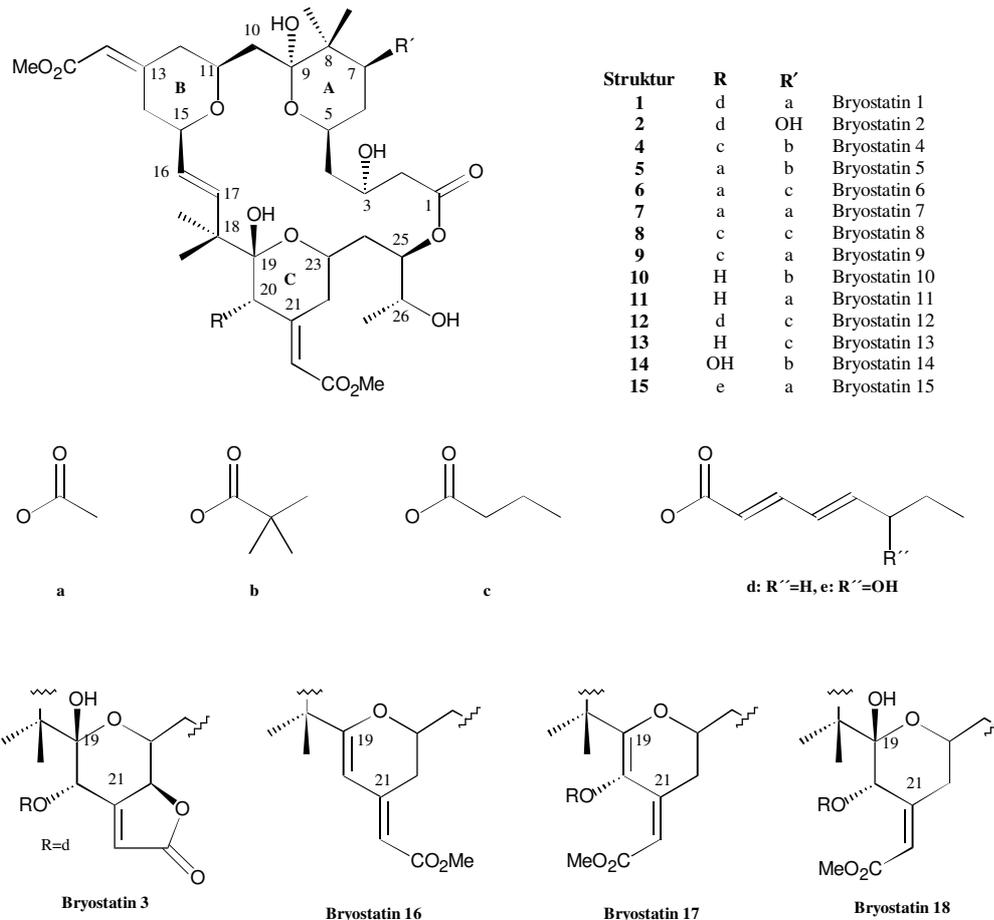


Abb. 2.2-2 Die Bryostatine 1-18

2.3 Isolierung und Verfügbarkeit

In krassem Gegensatz zu dem Interesse der Naturwissenschaftler an Bryostatin 1 im besonderem und an marinen Naturstoffen im allgemeinen steht die Verfügbarkeit dieser Substanzen. Aus 12.7 t Biomasse konnten über einen Zeitraum von 30 Monaten in aufwendigen Extraktionsverfahren 18 g Bryostatin 1 gewonnen werden, das entspricht einer Ausbeute von ca. 10^{-4} %.¹⁵ In besserer Ausbeute konnte bisher lediglich Bryostatin 10 mit 10^{-3} % isoliert werden,¹⁶ alle anderen Vertreter dieser Klasse sind in ca. 10^{-8} % zu erhalten. Die Folge aus den nur begrenzt zur Verfügung stehenden Mengen dieser Verbindungen ist ein Preis von derzeit 1175 DM für die geringste erhältliche Einheit von 100 μ g Bryostatin 1 (Firma ALEXIS).¹⁷ Verbesserte Extraktionsverfahren und Aufreinigung haben die Ausbeuten zwar erhöht, doch die benötigte Menge von immerhin 10 t Biomasse für 1 g Bryostatin 1 zeigen die natürlichen ökonomischen und ökologischen Grenzen dieses Verfahrens auf.

¹⁵ Koleck, M. P. *et al. J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1265.

¹⁶ Pettit, G. R. *et al. Tetrahedron* **1996**, 52, 2369.

¹⁷ Dissertation Ingo Rose, Universität Hannover, **1997**.

Einen Ausweg aus dieser Ressourcenknappheit könnte die marine Biotechnologie liefern. Die US-Regierung stellte bis 1992 über einen Zeitraum von sieben Jahren 44 Mill. Dollar für diesbezügliche Forschung zur Verfügung. 1992 wurden weitere 25 Mill. Dollar investiert und 1994 wurde mit ca. 60 Mill. Dollar gerechnet.¹⁸ Ebenso ist die Industrie auf den hier verborgenen potentiellen Markt und das aus marinen Organismen zugängliche Wirkstoffreservoir aufmerksam geworden. So erweiterte der Chemiekonzern Pfizer zur Erschließung dieses Potentials sein Naturstoffprogramm um eine Zusammenarbeit mit dem „Maryland Biotechnology Institute's Center of Marine Biotechnology (COMB)“ und dem „Marine Biological Laboratory (MBL)“. Speziell für die Gewinnung von Bryostatin 1 wurde die Firma CalBioMarine Technologies, Carlsbad (USA) gegründet, die sich mit der oben angesprochenen Kultivierung befaßt, mit ihren Arbeiten aber immer noch am Anfang steht. Für die aquakulturelle Produktion wird eine Kombination aus einem speziellen Seewasser-Recycling-System und einer ergänzenden Nährstoffversorgung der Zucht genutzt. Durch die Aufzucht der *Bugula*-Kolonie aus Larven, die keinerlei detektierbare Bryostatine enthielten, konnte die *de novo* Synthese dieser Verbindungen bewiesen werden. Der Wirkstoffgehalt in den durch Zucht gewonnenen Bryozoen ist mit dem aus frisch gesammelten Material vergleichbar. Mit dieser aufwendigen Aufzucht konnte weiterhin der Beweis erbracht werden, daß die isolierten Bryostatine tatsächlich Sekundärmetabolite von Bryozoen sind und nicht wie bei einigen in Schwämmen und Algen gefundenen Wirkstoffen aus Bakterien oder Mikroorganismen stammen, die in der Kolonie symbiotisch leben.

Die Firma ChromaXome hingegen nutzt einen völlig anderen Ansatz zur technischen Produktion von Naturstoffen, die „kombinatorische Biologie“, die wiederum auf ein „Trial and Error“-Verfahren zurückgreift. Hierbei werden enzymatisch aufgebrochene DNA-Stränge vieler verschiedener Spezies gepoolt und zusammen in ein industrielles Expressionssystem wie *E. coli* oder Hefe transferiert. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß auch aus kleinen Mengen zur Verfügung stehender Biomasse eine hinreichende Menge DNA für Tests isoliert werden kann. Sollte bei diesem System per Zufall auch nur ein positives Ergebnis für eine auf diese Weise exprimierte biologisch aktive Verbindung registriert werden, steht der großtechnischen Produktion dieses Wirkstoffs nichts mehr im Weg. Da mittels PCR (Polymerase-Chain-Reaction) DNA auch aus Kleinstmengen produziert werden kann, ist die Ernte großer Mengen Rohmaterials nicht mehr erforderlich. Diese Technologie kann die Natur sogar noch übertreffen, indem sie „unnatürliche Naturstoffe“ liefert - organische Verbindungen produziert von Enzymkombinationen diverser Quellen -, die in dieser Zusammensetzung in der Natur niemals auftreten würden. Einen bedingten Erfolg dieses Verfahrens zeigte ein Versuch mit 40 Proben,¹⁹ der vier biologisch aktive DNA-Segmente auswies. Daß sich diese Investitionen trotzdem lohnen, zeigt die Liste der „Top 25“ Medikamente der Arzneimittelbranche, von denen die Hälfte im Jahr 1994 naturstoffverwandten Leads entstammten.²⁰

¹⁸ Attaway, D. H.; Grimes, D. J. *Journal of Marine Biotechnology* **1995**, 2, 5-7.

¹⁹ Alle Proben hatten eine auffällige Färbung, die die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler weckte, da „Farbe“ auch „chemische Aktivität“ bedeutet.

²⁰ *SCRIP World Pharmaceutical News* **1995**, 2035, 19.

Totalsynthetisch hergestelltes Bryostatin wird dennoch wohl niemals für den Pharmamarkt zur Verfügung stehen. Trotz großer Anstrengungen, die die Synthese zahlreicher Bryostatin-Fragmente²¹ hervorbrachten und in zwei Totalsynthesen zu Bryostatin 7²² (Masamune) und Bryostatin 2²³ (Evans) gipfelten, stellen sie keine ökonomisch vertretbare Alternative dar. So ist die längste Sequenz in Masamunes Ansatz mit 42 linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von $5 \times 10^{-3} \%$ genauso wenig industriell anwendbar wie die Synthese von Evans mit 31 linearen Stufen und einer 30x höheren Ausbeute mit 0.15 % (0.08 % für den B-Ring als Ausgangspunkt bei gleicher Stufenzahl).

Dennoch können die in diesen Arbeiten gewonnenen Erkenntnisse dazu genutzt werden, vereinfachte Systeme darzustellen, die eine ähnliche oder verbesserte biologische Aktivität wie die Bryostatine aufweisen. Untersuchungen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten,²⁴ daß Bryostatin 1 im wesentlichen drei „hot spots“ aufweist (s. Abschnitt 3.3), die für die Erkennung am regulatorischen Zentrum von Proteinkinase C (PKC) notwendig sind.²⁵ Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse gelang es Wender²⁶ kürzlich, mehrere Modellverbindungen herzustellen, die exzellente Testergebnisse aufwiesen.

Diese Ergebnisse geben Anlaß zu der Hoffnung, auch ohne aufwendige totalsynthetische Arbeiten hervorragende Wirkstoffe entwickeln zu können, deren Produktion den ökonomisch vertretbaren Rahmen nicht sprengt und das ökologische System entlastet. Des weiteren rechtfertigen sie Anstrengungen auf dem Gebiet der Synthese von Fragmenten der Bryostatine, da mit ihnen eine große Anzahl von Verbindungen für Screeningverfahren verfügbar werden.

3 Proteinkinasen, Tumore und die biologische Aktivität von Bryostatin

3.1 Proteinkinase C

Enzyme, die andere Enzyme phosphorylieren und dadurch aktivieren, werden Proteinkinasen genannt.²⁷ Sie sind für die Erforschung von cancerogenen Erkrankungen von besonderem Interesse,

²¹ Synthetische Studien zu Bryostatinen: Paterson, I. Norcross, R. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114; Hale, K. J. *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359-1362, und darin zitierte Literatur sowie: Hoffmann, R. W.; Stiasny, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4595-4598; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6515-6518; Kalesse, M.; Eh, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1767-1770; Hoffmann, H. M. R.; Lampe, T. F. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 1931; Vandewalle, M.; De Brabander, J. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 715-718; Vandewalle, M.; De Brabander, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1721-1724.

²² Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.

²³ Evans, D. A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526.

²⁴ Rando, R. R. *et al. Tetrahedron* **1997**, *53*, 10041-51.

²⁵ Für den Zusammenhang zwischen Bryostatin 1 und PKC s. Abschnitt 3.1

²⁶ Wender, P. A. *et al., Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 539-546.

²⁷ Für weitergehende Informationen über Proteinkinase und ihr Einfluß auf den Stoffwechsel siehe: Nishizuka, Y., *Science* **1992**, *258*, 607-614; *Biochemistry*; Stryer, L.; W. H. Freeman and Company / New York **1988**, *Third Edition*; *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.; Spektrum Akademischer

da sie eine entscheidende Rolle in der Cancerogenese spielen.^{28, 29, 30} Des weiteren steuern Proteinkinasen Stoffwechselprozesse in der Zelle, wie z. B. die Glycogenproduktion, Zellteilung und -proliferation.

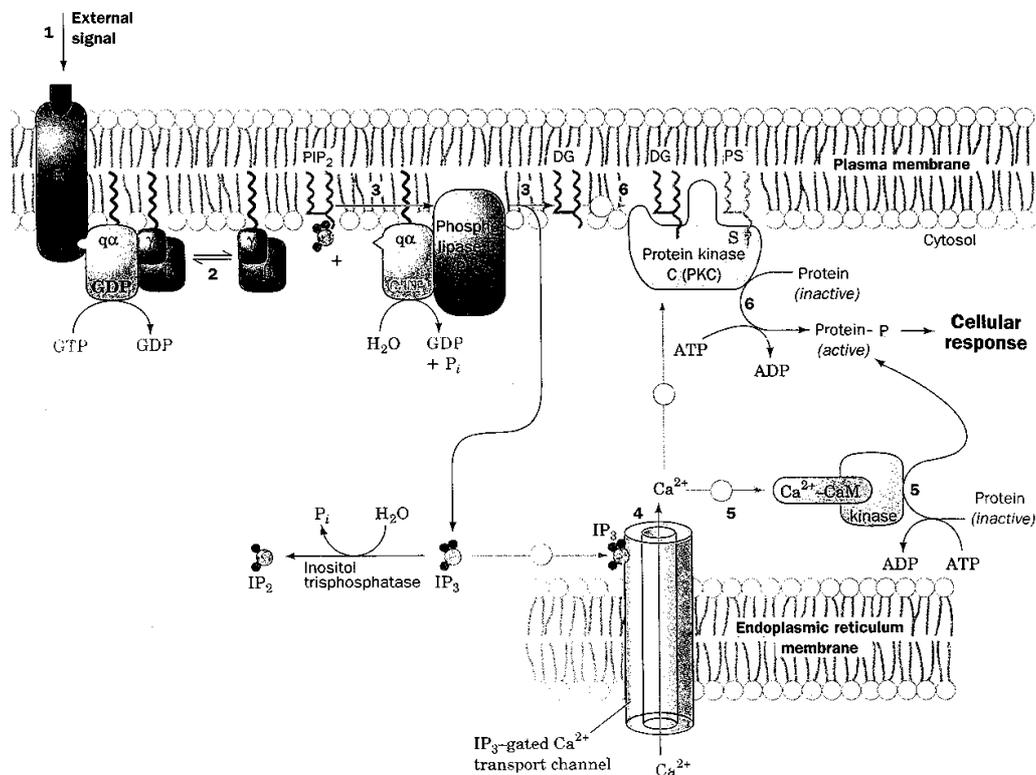


Abb. 3.1-1 Aktivierungsmechanismus der PKC³¹

Ein Beispiel für diese Klasse von Verbindungen ist die Proteinkinase C (PKC), von der mittlerweile mindestens 11 Isozyme isoliert worden sind.²⁶ Dieses 77-kd Enzym phosphoryliert Serin- und Threoninreste in diversen Zielproteinen, die wesentlich an der Reproduktion der Zelle beteiligt sind und durch spezifische Phosphatasen wieder deaktiviert werden können.

Zur Aktivierung dieser Prozesse in der Zelle ist ein externes Signal erforderlich (s. Abb. 3.1-1).³² Der Rezeptor in der Zellwand wird durch einen von außen an ihn koppelnden Agonisten aktiviert, woraufhin sich die α -Einheit eines G-Proteins vom Rezeptor löst und die membranständige Phospholipase C (PLC) stimuliert. Diese wiederum spaltet ein spezielles Membran-Phospholipid ab, das Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (PIP_2), und setzt so zwei *second messenger*, Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) frei, die mittelbar und unmittelbar auf PKC einwirken. Das wasserlösliche IP_3 diffundiert in das Zytosol, wo es aus dem Endoplasmatischen

Verlag / Heidelberg-Berlin-Oxford 1996, 6. Auflage; *Biochemistry*; Voet, D.; Voet, J. G.; John Wiley & Sons, New York 1995.

²⁸ siehe „Biologische Aktivität“, S. 8.

²⁹ Blumberg, P. M. *et al. Cancer Res.* 1998, 58, 1423-1428.

³⁰ Busu, A. *Molecular Pharmacology* 1998, 53, 105-111.

³¹ *Biochemistry*; Voet, D.; Voet, J. G.; John Wiley & Sons, New York 1995.

³² Für weitere Informationen über intrazelluläre Signaltransduktion in Verbindung mit PKC s.: Nishizuka, Y. *Science* 1992, 258, 607-614.

Reticulum (ER) Ca^{2+} -Ionen freisetzt. Diese aktivieren zusammen mit dem in der Membran verbliebenen DAG und einem weiteren Membranlipid, Phosphatidylserin (PS), die PKC. Hierbei ist jedoch anzumerken, daß der wesentliche Faktor DAG ist, das durch seine Bindung an die regulatorische Einheit dessen Inhibierung des Enzyms durch eine *allosterische Aktivierung* aufhebt. Durch die Phosphorylierung weiterer Kinasen, die wiederum andere Kinasen aktivieren, wird das eingehende Signal verstärkt und gelangt schließlich in den Zellkern, wo es die Proliferation und Zellteilung reguliert.

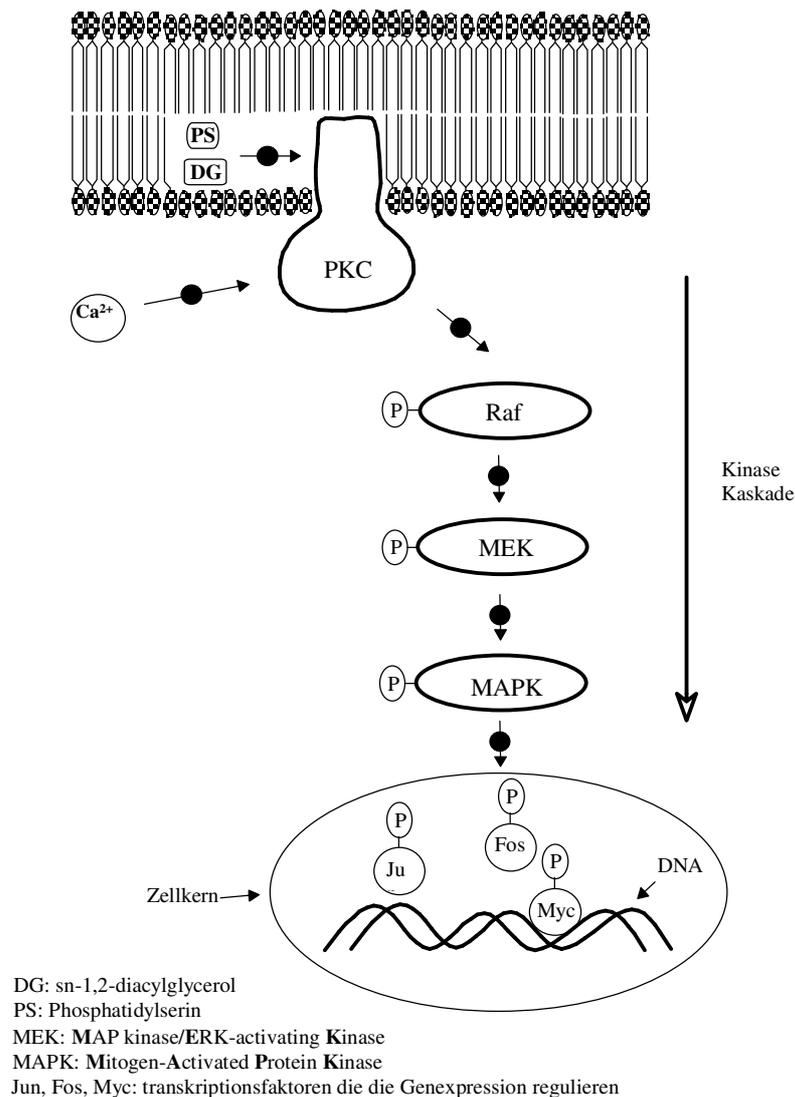


Abb. 3.1-2 PKC-Kinase-Kaskade³¹

Da PKC am Anfang einer Kinase Kaskade steht (s. Abb. 3.1-2), die letztlich bestimmte Transkriptionsfaktoren im Zellkern aktiviert, ist es für die Regulation der Genaktivität bei einer Fehlsteuerung von entscheidender Bedeutung, bereits hier einzugreifen.

3.2 Die biologische Aktivität von Bryostatin 1

In ersten systematischen Screeningverfahren des NCI wurde für Bryostatin 1 eine antineoplastische Aktivität am P₃₈₈ *in vivo* Screeningsystem für lymphatische Leukämie (Maus) festgestellt. Der Zweck dieses Essays ist es, die Konzentration einer Probe zu bestimmen, bei der das Wachstum der P₃₈₈-Leukämie-Zellen um 50 % vermindert wird. Diese Konzentration wird als IC₅₀-Wert bezeichnet und ist ein Standard im Vergleich für die Wirksamkeit von Verbindungen. Zu seiner Ermittlung wird die Verdünnungsreihe (8 x zweifache Verdünnung) der zu testenden Substanz zu einem Nährmedium gegeben, das die Leukämiezellen enthält. In jeden Assay-Lauf, in dem die Zellen für drei Tage bei 35°C inkubiert werden, sind Medium, Solvent, Zellen und Positivkontrolle eingeschlossen. Um die Anzahl der nach dieser Zeit verbliebenen aktiven Tumorzellen zu bestimmen, wird zu den einzelnen Proben MTT (6) (gelb) gegeben,³³ das nach vierstündiger Inkubation von den intakten Zellen zu dem violetten Formazan-Derivat (7) reduziert wird (s. Abb. 3.2-1). Die Menge des so gebildeten Farbstoffs korreliert mit der Anzahl der verbliebenen Krebszellen. Über eine photometrische Messung wird die Konzentration des Farbstoffes ermittelt und der IC₅₀-Wert über die Auftragung der Absorption bei 540 nm gegen die erhaltenen Werte bestimmt.

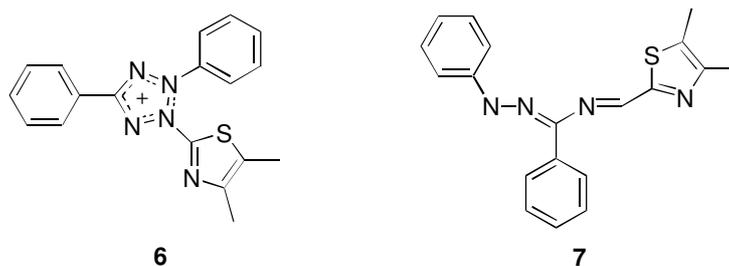


Abb. 3.2-1: Strukturen der Chromophoren

Für Bryostatin 1 wurde bei weiteren Untersuchungen ebenfalls eine Wirksamkeit gegen Ovarialcarzinome und B16-Melanom-Lungenmetastasen festgestellt.³⁴ Ursache für diese erstaunlichen antineoplastischen Eigenschaften der Bryostatine ist ihre Wechselwirkung mit der für die Zellteilung und Proliferation verantwortlichen PKC und somit ihr direkter Eingriff in die Signaltransduktion innerhalb der Zelle.³⁵ Unter Berücksichtigung, daß einer der stärksten bisher bekannten Tumorpromotoren, PMA (Phorbol-12-myristat-13-acetat), das gleiche Target hat, scheint diese Eigenschaft ein Widerspruch in sich zu sein. Tumorpromotoren sind Substanzen, die eine maligne Transformation von Zellen zwar nicht initiieren, den durch den Initiator ausgelösten Prozeß aber vorantreiben können. So entwickeln z. B. Mäuse nach unterschwelliger Gabe³⁶ von dem effektiven Cancerogen 7,12-Dimethylbenzanthracen zahlreiche Tumore, wenn anschließend, auch mit großem zeitlichen Abstand, PMA appliziert wird.

³³ 3-(4,5-Dimethyl-thiazol)-2-yl-2,5-diphenyl-tetrazolium-bromid.

³⁴ Für eine genauere Beschreibung aller durchgeführten Tests siehe: Pettit, G. R. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 2271-2281.

³⁵ Eine ausführliche Betrachtung der biochemischen Vorgänge findet sich in: Grant, S. *Frontiers in Bioscience* **1997**, 2, 232-241, und darin zitierter Literatur.

³⁶ Unterschwellige Gabe bedeutet, daß die Dosis so gering ist, daß innerhalb der normalen Lebenserwartung keine Tumoren mehr ausgebildet werden.

PMA, Bryostatin 1 und DAG (Diacylglycerol), letzteres als natürliches Substrat, binden unter Aktivierung des Enzyms an PKC und induzieren die Translokation der Enzyme aus dem Zytosol zur Zellwand oder in den Kern. Im Gegensatz zur Wirkung von DAG ist die Aktivierung durch Phorbolster persistent, da sie bedeutend langsamer abgebaut werden. Durch die intrazelluläre Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen werden sowohl die Effekte von Bryostatin 1 als auch von PMA synergistisch verstärkt. Trotz dieser Übereinstimmungen entwickelt Bryostatin ein dem PMA entgegengesetztes Wirkungsspektrum.³⁷ So blockiert es z. B. bestimmte phorbolassozierte Aktionen wie die Tumorpromotion und die Induktion der Leukämiezeldifferenzierung.

Als Ursache dieser einzigartigen Wirkung könnten zum einen charakteristische Aktivierungsmuster von PKC-Isozymen oder ihrer Translokation in den Zellkern in Betracht gezogen werden. Alternativ zu diesen Hypothesen könnte die *down*-Regulierung von PKC für die biologische Aktivität verantwortlich sein,³⁸ da die Gabe von Bryostatin eine rapide Abnahme der PKC-Konzentration in Säugerzellen nach sich zieht. Die bryostatininduzierte PKC-Aktivierung kann also nur kurzlebig sein, bevor das Enzym über Ubiquinisation und proteasomalen Abbau unter Recycling des Ubiquitins³⁹ aus dem Zellstoffwechsel entfernt wird.

In jüngster Zeit hat sich ein anderes Anwendungsgebiet für Bryostatin 1 eröffnet, die Modulation der künstlich herbeigeführten Apoptose⁴⁰ (*drug-induced apoptosis*). Hierbei werden „klassische“ Therapeutika mit Substanzen kombiniert, die die Schwelle der Zelle zur Apoptose herabsetzen. Studien haben gezeigt, daß Bryostatin 1 als Modulator in Kombination mit *ara-C* dessen ausgezeichnete Wirkung verstärkt.³⁵ *ara-C*, ein Desoxycytidin-Analogon, ist eines der effektivsten Mittel zur Behandlung akuter humaner Leukämie. Seine cytotoxische Wirkung beruht zum einen auf seiner Metabolisierung zu *ara-CTP*, einen Polymerasehemmer, zum anderen auf seinem Einbau in die DNA und die so herbeigeführte Apoptose. Bryostatin 1 wirkt bei diesem Prozeß als Promotor,⁴¹ indem es über die *PKC-down*-Regulierung deren antagonistische Wirkung zum programmierten Zelltod unterdrückt. Die Unterbrechung der Signaltransduktion über PKC hat für die Wirkung von *ara-C* doppelte Bedeutung, da bei der Umwandlung von *ara-CTP* in *ara-CDP* der PKC-Aktivator DAG generiert und so die Wirksamkeit des Medikaments herabgesetzt wird.

³⁷ Grant, S. *Differentiation* **1998**, 63, 33-42.

³⁸ Smith, J.B. *Am. J. Physiol.* **1996**, 40, 304-311.

³⁹ Ubiquitine sind Signalstoffe, die durch Ihre Addition an Proteine diese für den Abbau durch Proteasen kennzeichnen.

⁴⁰ Apoptose: Programmierter Zelltod. s. *Allgemeine und Spezielle Pathologie*; Hees. H.; Sinowatz, S. Deutscher Ärzteverlag / Köln **1996**, 3. Auflage, S. 92.

⁴¹ Wie PMA promovierend für Cancerogene wirkt, so ist Bryostatin 1 hier Promotor für *ara-C*, die beiden Prozesse haben jedoch entgegengesetzte Wirkung.

3.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Im vorhergehenden Kapitel wurde ausführlich über PKC, ihre (Des-)Aktivierung und ihre Rolle im Zellstoffwechsel berichtet. Offen bleibt hierbei die Frage, wie es möglich ist, daß auf den ersten Blick so unterschiedliche Verbindungen wie DAG (**11**), Bryostatin 1 (**1**), PMA (**8**), Teleocidin B-1 (**12**), Ingenol-3-O-tetradodecanoat (**9**) und Debromoaplysiatoxin (DAT) (**10**) (s. Abb. 3.3-1) in der Lage sind, an dieses Enzym zu binden und seine Aktivität (z.T. in Kombination mit anderen Faktoren wie Ca^{2+} -Ionen oder Phospholipase A_2) zu regulieren.⁴²

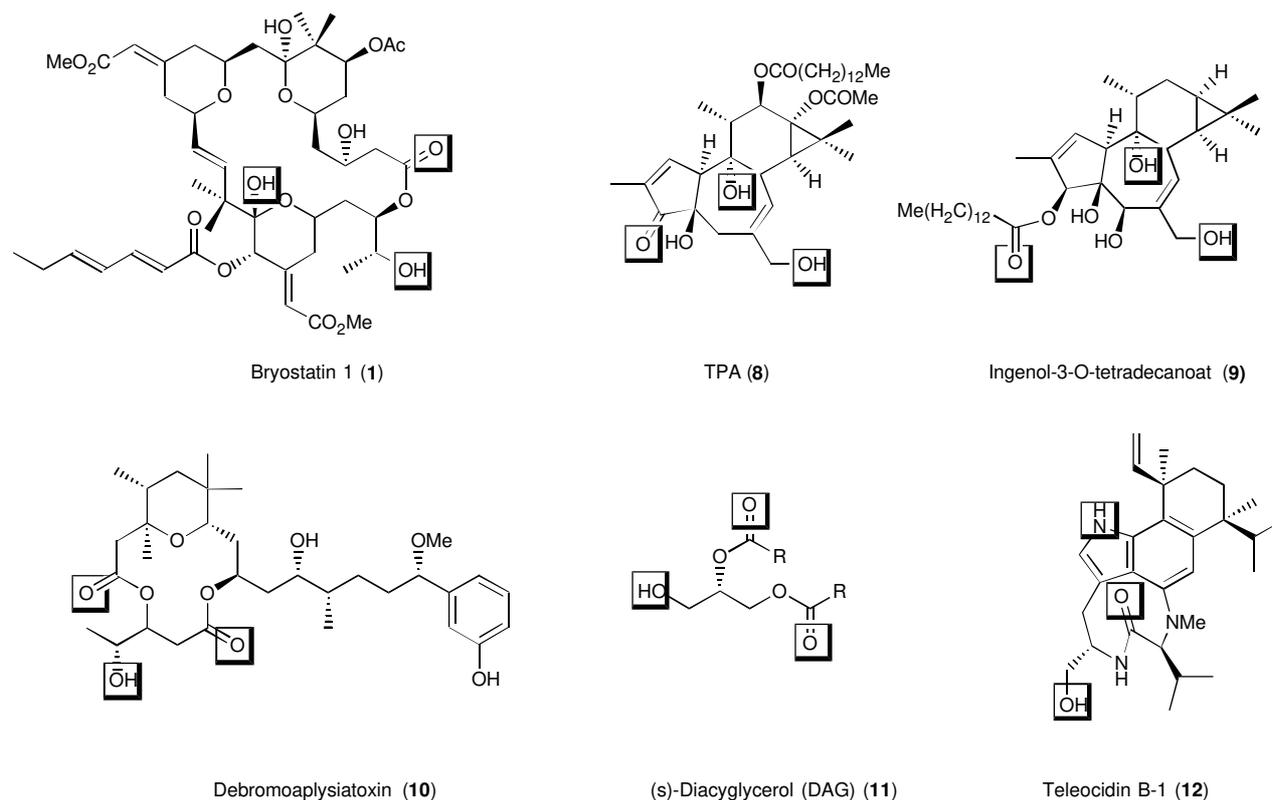


Abb. 3.3-1: PKC-Aktivatoren

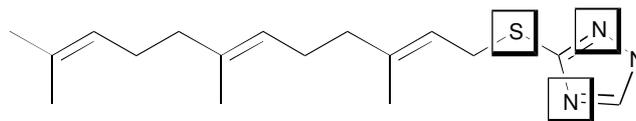
Eine Erklärung für dieses Phänomen besteht in der Annahme, daß die wirksame pharmakophore Gruppe ein in all diesen Verbindungen vorkommendes gemeinsames Strukturmerkmal ist. Dieses Modell wurde erstmals 1988 von Wender⁴³ vorgestellt. Auf der Basis der bekannten exogenen PKC-Aktivatoren Bryostatin 1 und PMA sowie des endogenen DAG konnten die essentiellen Strukturelemente - drei Heteroatome in definierter räumlicher Anordnung -, die für eine Wechselwirkung mit der Regulatordomäne des Enzyms verantwortlich sind, identifiziert werden. Hierzu wurden sowohl computergestützte Strukturanalysen als auch bekannte Struktur-Aktivitäts-Daten genutzt. Die betreffenden Zentren der Verbindungen sind in Abb. 3.3-1 hervorgehoben.

Eine Erhärtung der vermuteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen lieferten in jüngerer Zeit Untersuchungen über minimale Anforderungen für PKC-Aktivatoren, die an der gleichen Bindungsstelle

⁴² Rando, R. R. *et al. Tetrahedron* **1997**, *53*, 10041-51.

⁴³ Wender, P. A. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA* **1988**, *85*, 7197-7201.

wie DAG andocken.^{42, 44} Im Zuge dieser Arbeiten wurde auch eine völlig neue Klasse von strukturell ungewöhnlichen Aktivatoren gefunden, S-Farnesyl-Thiotriazol **13** und dessen Derivate.⁴²



FTT (13)

Abb. 3.3-2 S-Farnesyl-Thiotriazol

Weiterhin bestätigten kristallographische Aufnahmen eines an die Regulatordomäne gebundenen Phorbolesters dieses Modell.⁴⁵ Sie zeigen auch, daß der hydrophobe Rest des Esters aus der Enzymoberfläche hervorsteht und so über Interaktionen mit der Zellmembran die PKC zusätzlich verankert. Die für die Aktivität von Bryostatin 1 verantwortlichen Untereinheiten sind demnach die Hydroxylgruppen an C (19) und C (26) sowie die Carbonylfunktion an C (1), der verankernde hydrophobe Rest, die Nordhälfte des Moleküls.

Wie gut diese Hypothese zur Struktur des Pharmakophors tatsächlich ist, haben die jüngsten Arbeiten von Wender gezeigt.⁴⁶ Die von ihm dargestellten Modellsysteme, in denen die Ringe A und B des Bryostatins durch einen stark vereinfachten Tether ersetzt worden sind, wiesen bei biologischen Tests eine den Bryostatinen 1-10 analoge und im Vergleich zu den Bryostatinen 17 und 18 sogar höhere biologische Aktivität auf.

3.4 Perspektiven

In Anbetracht der bisherigen Erfolge der aus marinen Naturstoffen gewonnenen Wirkstoffe, deren Entwicklung erst am Anfang steht, kann man davon ausgehen, daß in den nächsten zehn Jahren weitere potentielle Kandidaten gefunden werden. Leistungsfähigere Synthesemethoden, seien sie chemischer oder biotechnologischer Natur, könnten dann den Zugang zu ihrer medizinischen Anwendung ermöglichen. Die Gewinnung von Polyketiden und Erythromycinen über gentechnisch veränderte Polyketidasen ist ein Beispiel für die Möglichkeiten, die diese innovativen Technologien aufzeigen.⁴⁷ Zwei Vertreter dieser neuen Verbindungen sind die Epothilone,⁴⁸ für die kürzlich unabhängig voneinander drei Totalsynthesen vorgestellt worden sind sowie das Ratjadon,⁴⁹ an dessen Synthese derzeit gearbeitet wird. Ihre Verfügbarkeit ist allerdings derzeit durch ihre fermentative Darstellung⁵⁰ gesichert, die die Isolierung von 1-2 g Naturstoff aus 100 l Kulturlösung

⁴⁴ Wender, P. A. *et al. Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 539-546.

⁴⁵ Blumberg, P. M. *et al. Cell* **1995**, *85*, 3688.

⁴⁶ Wender, P. A. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, 6624-6629.

⁴⁷ Rück-Braun, K. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, *46*, 739-742.

⁴⁸ a) Wessjohann, L. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 739-742. b) Schinzer, D. *et al. Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543-544; Nicolaou, K. C. *et al. Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187; Nicolaou, K. C. *et al. Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170-172; Nicolaou, K. C. *et al. Angew. Chem.* **1997**, *109*, 539-540; Danyshefsky, S. J. *et al. Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775-777; Danyshefsky, S. J. *et al. Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2178-2180.

⁴⁹ Schummer, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 685; Schummer, D.; Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; *J. Antibiotics* **1995**, *49*, 685.

⁵⁰ Höfle, G. *et al. Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673.

ermöglicht. Durch kombinatorische Verfahren ist es weiterhin möglich, diese Wirkstoffe zu optimieren oder im Falle von Resistenzentwicklung neue Medikamente zur Verfügung zu stellen.⁵¹ Im Fall der Bryostatine haben die Forschungen der letzten Jahre gezeigt, daß nicht nur die Teil- und Totalsynthesen optimiert werden, sondern auch die gezielte Synthese vereinfachter Derivate mit ausgezeichneter biologischer Wirkung möglich ist. Inwiefern diese Verbindungen im großen Maßstab hergestellt und für klinische Tests zur Verfügung gestellt werden können, bzw. wie weit die Leitstruktur noch vereinfacht werden kann, wird die Zukunft zeigen.

4 Retrosynthese und Synthesewege

Seit 1988 sind eine Reihe von Arbeiten zur Darstellung von Bryostatin-Fragmenten bis hin zur Totalsynthese von Bryostatin 7 von Masamune 1991 und Bryostatin 2 von Evans 1998 veröffentlicht worden.²¹ Der lange Zeitraum zwischen der Veröffentlichung der beiden Totalsynthesen und die große Anzahl der in der Zwischenzeit publizierten Teilsynthesen zeigen, daß die Darstellung von Verbindungen der Bryostatinfamilie trotz großen wissenschaftlichen Interesses erhebliche Schwierigkeiten in sich birgt. Einen Überblick über die bisher geleistete Arbeit und die dargestellten Fragmente liefern das Review zur Totalsynthese von bioactiven Macroliden von Paterson und Norcross,⁵² die Diplomarbeit von J. M. Weiß⁵³ sowie für neuere Publikationen die Dissertationen von I. Rose und J. M. Weiß.⁵⁴ Eine Betrachtung aller dort genannten Synthesewege würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Vielmehr sollen hier die Synthese der Bryostatinanaloge von Wender und die Totalsynthese von Evans unter besonderer Berücksichtigung ihrer Lösungen zur Darstellung des C-Fragmentes vorgestellt und evaluiert werden, da sie eine Reihe völlig neuer und unkonventioneller Ansätze liefern.

4.1 Retrosynthetische Überlegungen

Bei der retrosynthetischen Zerlegung von Verbindungen des Bryostatin-Typs bietet sich eine Spaltung in drei Tetrahydropyraneinheiten an (Ringe **A**, **B**, **C**; Abb. 4.1-1). Als Verknüpfungsstelle ergibt sich für die Ringe **A** und **B** die Bindung zwischen C(10) und C(11), bzw. zwischen C(9) und C(10). Die Ringe **A** und **C** sind von C(1) nach C(25) über das Lacton der Säure an C(1) mit dem Alkohol an C(25) verbunden. Die Doppelbindung zwischen C(16) und C(17) bildet die logische Schnittstelle der Ringe **B** und **C**.

⁵¹ Auf dem Symposium des Springer-Verlages „The Impact of Organic Synthesis on Drug Discovery“ (Heidelberg, 6.-8. September 1998) stellte K. C. Nicolaou eine auf kombinatorischer Basis erstellte Bibliothek von über 100 vollständig charakterisierten Derivaten des Sarcodyctins vor, die zudem Aussagen über die Aktivität der synthetisierten Verbindungen anhand von Struktur-Wirkungs-Beziehungen erlaubten und so wichtige Hinweise für ihren Wirkmechanismus liefern können. Mit diesem Wissen wiederum ist eine weitere Optimierung der Struktur möglich.

⁵² Paterson, I. Norcross, R. D.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041-2114.

⁵³ Diplomarbeit J. M. Weiß, Universität Hannover, **1994**.

⁵⁴ Dissertation I. Rose, Universität Hannover, **1997**; Dissertation J. M. Weiß, Universität Hannover, **1997**.

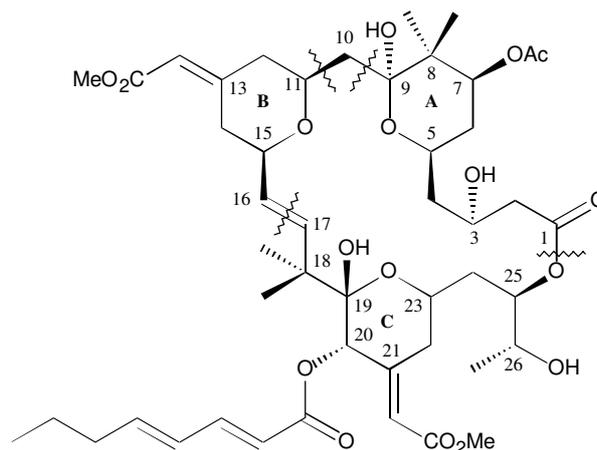


Abb. 4.1-1 Verknüpfungspunkte der Bryostatin-Fragmente

Wege zum Aufbau der durch diese Zerlegung erhaltenen Fragmente oder analoger Strukturen finden sich in der o.g. Literatur.

Eine andere Möglichkeit zur retrosynthetischen Betrachtung des Grundgerüsts liefert Evans.⁵⁵ Er leitet das Oxidationsmuster des Bryostatinrückgrates von einer Polyacetatstruktur ab, wie sie in der Secosäure **14** (Abb. 4.1-2) zu sehen ist. Die ungesättigten Ester an C(13) und C(21) sind auf Carbonylfunktionen als synthetisches Äquivalent im Gerüst reduziert.

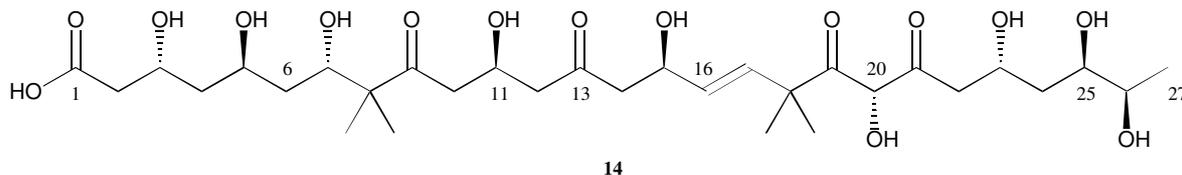
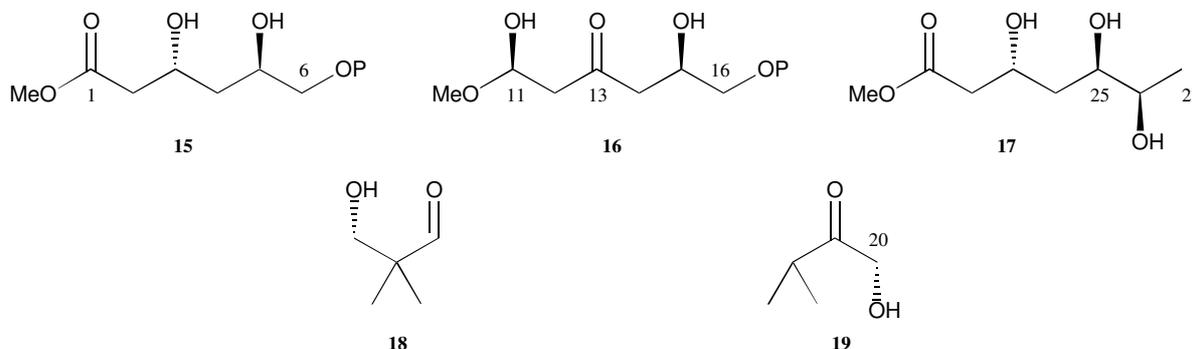


Abb. 4.1-2: Polyacetatstruktur des Bryostatingerüsts nach Evans

Die Reduktion des Ketons an C(13) und Spaltung der Kette in synthetisch sinnvolle Untereinheiten zeigt, daß die Fragmente C(1)-C(6) und C(11)-C(16) auf denselben Triolester zurückgeführt werden können, während die C(21)-C(27)-Einheit aus dem um ein C-Atom höheren Homologen erhalten werden kann. Evans hat für die drei hier gezeigten 1,3-anti-Diole (**15**, **16**, **17**; Abb. 4.1-3) eine sehr einfache und allgemein auf Polyketide anwendbare Synthese vorgestellt. Die Darstellung von **17** ist aufgrund des zusätzlichen Stereozentrums etwas aufwendiger.



⁵⁵ Evans, D. A. *et al. J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741.

Abb. 4.1-3: Zerlegung des Polyacetatgerüsts

4.2 Das C-Fragment nach Wender

Wie in Abschnitt 3.3 dargestellt wurde, ist die pharmakophore Gruppe der Bryostatine in Ring C lokalisiert, während die nördliche Hälfte als lipophiler Anker dient. Ausgehend von dieser Annahme setzt Wender bei der geplanten Synthese pharmakologisch aktiver Bryostatinanaloga⁵⁶ auf ein Modell **20**, dessen südlicher Teil bis auf die Seitenkette an C(20) dem C(16)-C(26)-Fragment des Bryostatin 1 entspricht (Abb. 4.2-1). Der Nordteil wird durch einen Spacer ersetzt, der die geforderten sterischen Ansprüche erfüllt, hinsichtlich seiner chemischen Komplexität aber stark vereinfacht ist.

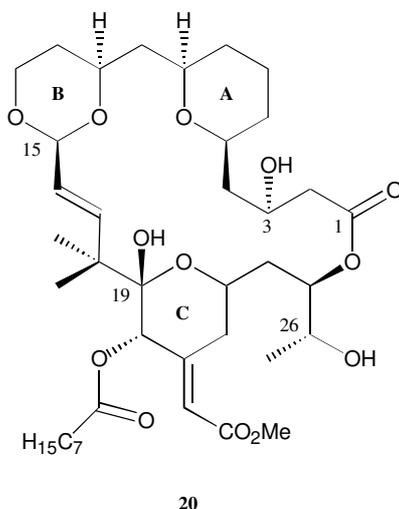


Abb. 4.2-1 Bryostatinanalogon nach Wender

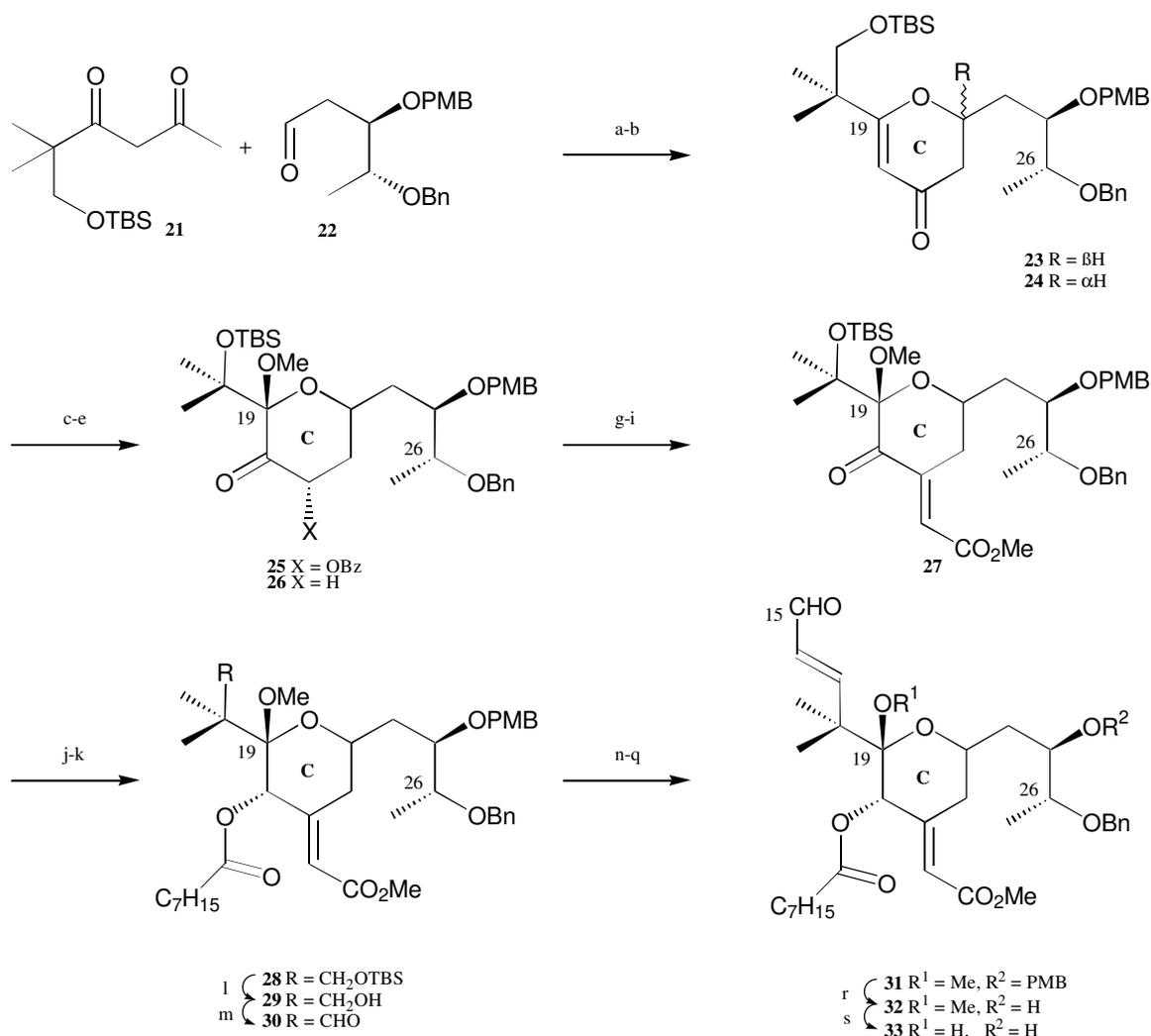
Das Pyrangerüst des C-Fragments wird durch eine Aldolreaktion des Diketons **21** mit Aldehyd **22** und anschließendem bevorzugtem 6-*exo-tet*-Ringschluß aufgebaut (s. Abb. 4.2-2). Unter den vorliegenden sauren Bedingungen bildet sich unter Wasserabspaltung aus dem Hemiacetal Enolether **23/24** ($\alpha/\beta \approx 1:1$). Das β -Anomer trägt in „maskierter“ Form bereits alle Funktionalitäten des C-Rings. Der Verlust von 50 % der Substanzmenge auf dieser Stufe ist zwar nicht elegant, aber zu einem so frühen Zeitpunkt unter Berücksichtigung der wohlfeilen Startmaterialien für die Effizienz der Synthese nicht gravierend. Luche-Reduktion des konjugierten Ketons **24** ermöglicht im nächsten Schritt die Epoxidierung des resultierenden Glycols; durch Öffnung des Epoxids mit dem der Reaktion zugesetztem Methanol wird ein gemischtes Methoxyacetal erhalten. Die selektive Benzoylierung der Hydroxyfunktion an C(21) und Dess-Martin-Oxidation des Alkohols an C(20) zum Keton führen zu Benzoat **25**, das durch SmI₂-Reduktion selektiv desoxygeniert wird.

Die Einführung der exocyclischen Doppelbindung an C(21) über eine Aldolreaktion erscheint ungewöhnlich, hat aber gegenüber der HWE-Reaktion⁵⁷ den Vorteil, daß sie mit einer

⁵⁶ Wender, P. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4534-4535.

⁵⁷ vgl. Hale, K. J. *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1359-1362.

ausgezeichneten *E*-Selektivität verläuft. Eine weitere Luche-Reduktion des Ketons an C(20) zum axialen Alkohol und Veresterung desselben ergeben Verbindung **28**. Die Homologisierung um zwei C-Atome an C(17) unter Darstellung der *trans*-Doppelbindung erfolgt in fünf Stufen über Entschützen des TBS-Ethers, Dess-Martin-Oxidation und Allylborierung mit anschließender Umsetzung zum Acetat. Dihydroxylierung des terminalen Olefins mittels Osmiumtetroxid und die Spaltung des resultierenden Glycols durch Bleitetraacetat liefern Baustein **31**, der für die anstehende Lactonisierung mit DDQ an C(25) geschützt wird. Die Freisetzung des Hemiacetals erfolgt über Hydrolyse mit wäßriger HF.



(a) **21**, 2 eq LDA, THF, -78 °C, 1h, dann **22**, -78 °C, 30 min, 98%. (b) kat. pTsoH, Toluol, rt, **23** (41%), **24** (49%). (c) **23**, NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, -20 °C. (d) m-CPBA, NaHCO₃, 2:1 DCM/MeOH, 71%, zwei Stufen. (e) PhCOCl, DMAP, DCM, -10 °C; Dess-Martin Periodinan, rt, 90%. (f) SmI₂, THF, MeOH, -78 °C, 95%. (g) LDA, OHCCO₂Me, THF, -78 °C, 90% BORSM. (h) ClSO₂Me, Et₃N, DCM, -10 °C. (i) DBU, THF, rt, 78%, zwei Stufen. (j) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, -20 °C. (k) C₇H₁₅CO₂H, 2,4,6-Trichlorbenzoylchloride, Et₃N, Toluol, rt, 93%, zwei Stufen. (l) HF/Pyridine, THF, rt. (m) Dess-Martin Periodinan, rt, 86%, zwei Stufen. (n) Allyl-BE_t Et₂O, -10 °C. (o) Ac₂O, DMAP, DCM, 95%, zwei Stufen. (p) kat OsO₄, NMO, THF/H₂O. (q) Pb(OAc)₄, Et₃N, PhH; DBU, rt, 80%, zwei Stufen. (r) DDQ, DCM, H₂O, 79%. (s) HF, CH₃CN, H₂O, rt, 95%.

Abb. 4.2-2 C-Ring-Synthese nach Wender

Wender hat mit dieser Synthese einen Weg aufgezeigt, der es ihm ermöglicht, Verbindung **33** im Grammaßstab darzustellen. Er benötigt hierbei zum Aufbau von 6 Stereozentren (inkl. einer definiert konfigurierten Doppelbindung) 24 lineare Schritte (die Ausgangsverbindungen **21** und **22** werden in 4 bzw. 5 Stufen dargestellt.). Mit vier Stufen pro stereogenem Zentrum und einer Gesamtausbeute von 9 % über die letzten 19 Stufen ist Wenders Synthese der von Masamune überlegen. Er brauchte für den Aufbau eines entsprechenden Fragmentes 30 Stufen bei einer Ausbeute von 0,6 %.

4.3 Das C-Fragment nach Evans

Anders als bei Wender, dessen Ziel es war, bioaktive Derivate zu synthetisieren, stand bei Evans die Totalsynthese von Bryostatin 2 im Vordergrund.⁵⁸ Bei einer Spaltung des Moleküls in die drei o.g. Fragmente (Abb. 4.1-1) entfällt die von Wender bereits eingeführte Doppelbindung C(16)-C(17), die erst im Zuge der Fragmentverknüpfungen über eine Julia-Reaktion gebildet werden sollte. Der kupplungsfähige Vorläufer trägt an C(16) eine Sulfongruppe. Als Folge dieser notwendigen Modifikation in der Syntheseplanung war Verbindung **38** als C-Ringvorläufer nicht mehr akzeptabel, da bei der Fragmentverknüpfung die ungesättigten Ester an C(13) und C(21) aufgrund ihrer Acidität Nebenreaktionen (Protonentransfer) eingehen. Die Umstrukturierung des Synthesplans (Abb. 4.3-1) unter Berücksichtigung der von den Funktionalitäten vorgegebenen akzeptablen Reaktionsbedingungen führte zu einem *reduzierten* Baustein (**37**), der dem Intermediat **24** (Abb. 4.2-2) von Wender stark ähnelt. Weiterhin sind in dem unten gezeigten Syntheschema die schon bekannten acyclischen Vorläufer der Ringe A und B mit den 1,3-*anti*-Diol-Strukturen zu sehen, durch deren Verwendung ein konvergenter Aufbau von Bryostatin möglich wird.

⁵⁸ Evans, D. A. *et al.* *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2526.

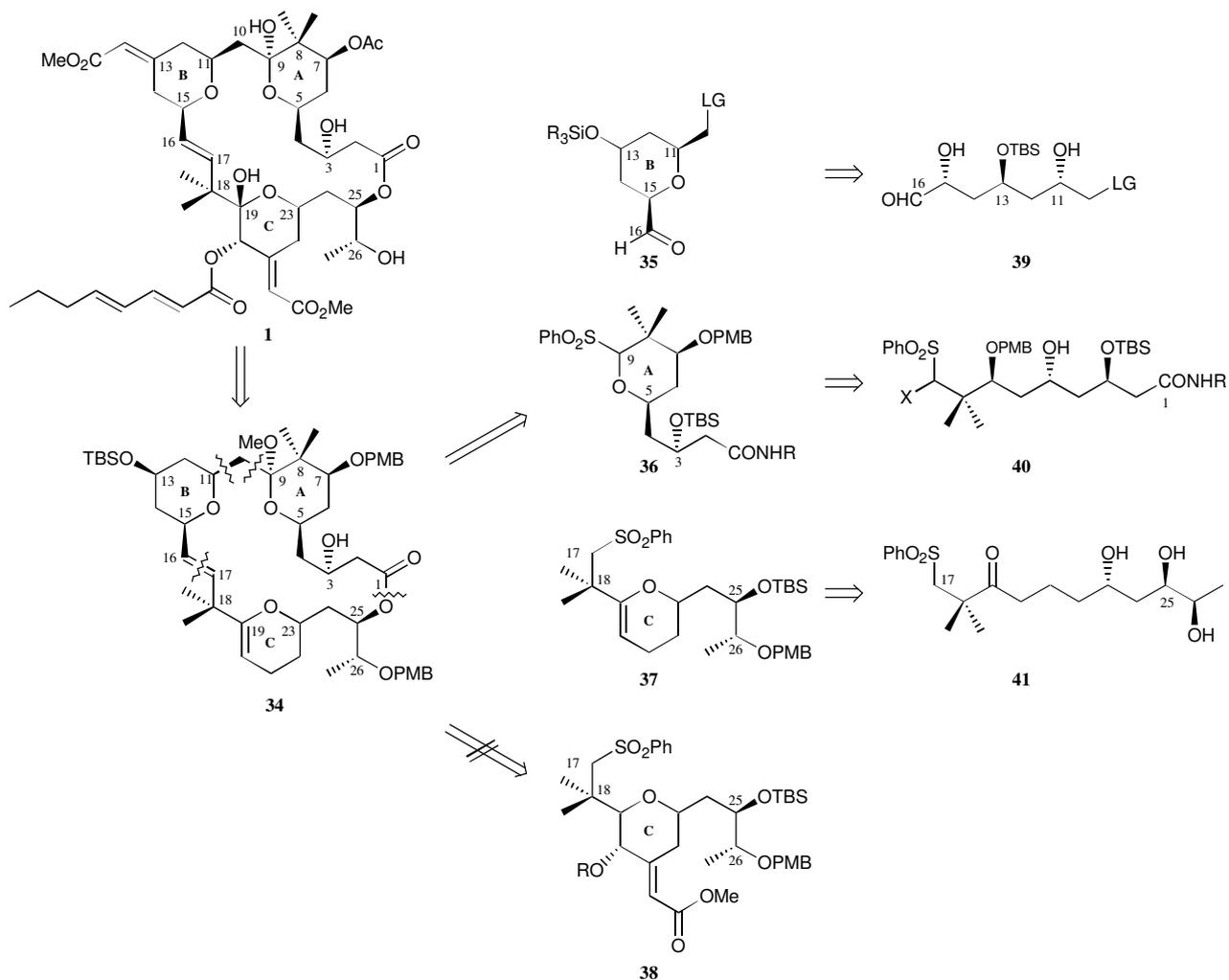
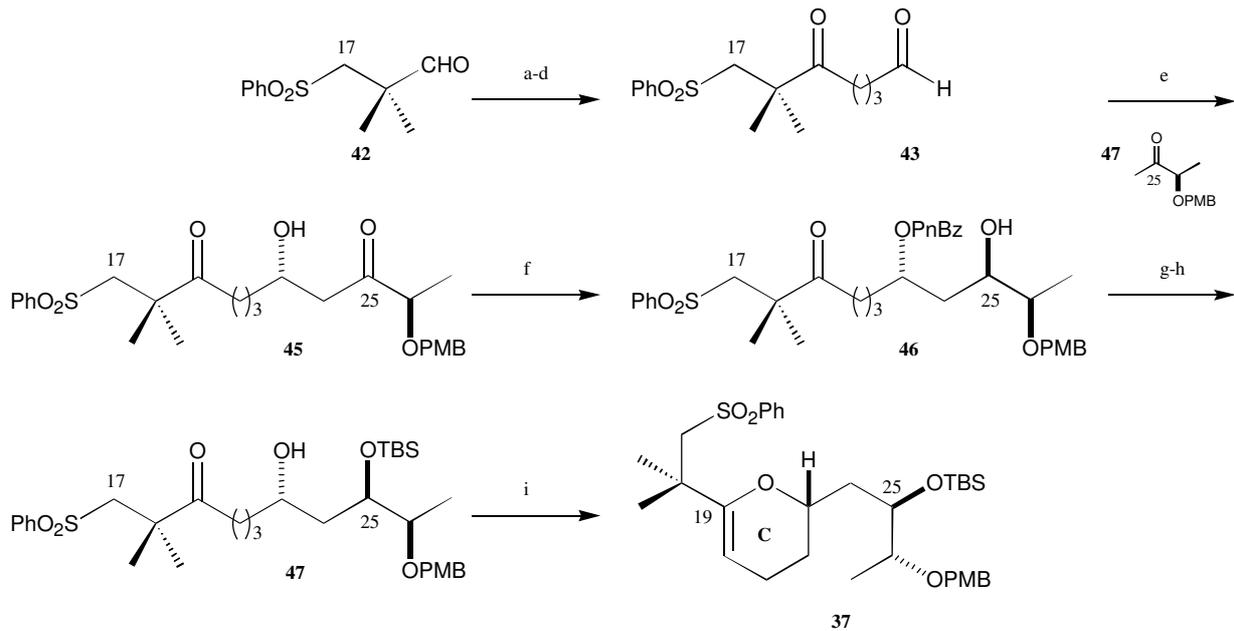


Abb. 4.3-1 Retrosynthese nach Evans

Durch die starke Vereinfachung des C-Synthons ergab sich die synthetische Notwendigkeit, erst nach Aufbau des hochfunktionalisierten Grundgerüsts sowohl die Doppelbindung C(19)-C(20) zu modifizieren als auch an C(21) den exocyclischen ungesättigten Ester zu etablieren. Im Hinblick auf das bereits vorhandene komplexe Bryostatingerüst ist dieses eine ausgesprochen schwierige, doch wie in Abb. 4.3-3 zu sehen, elegant und mit Mut zum Risiko gelöste Aufgabe.

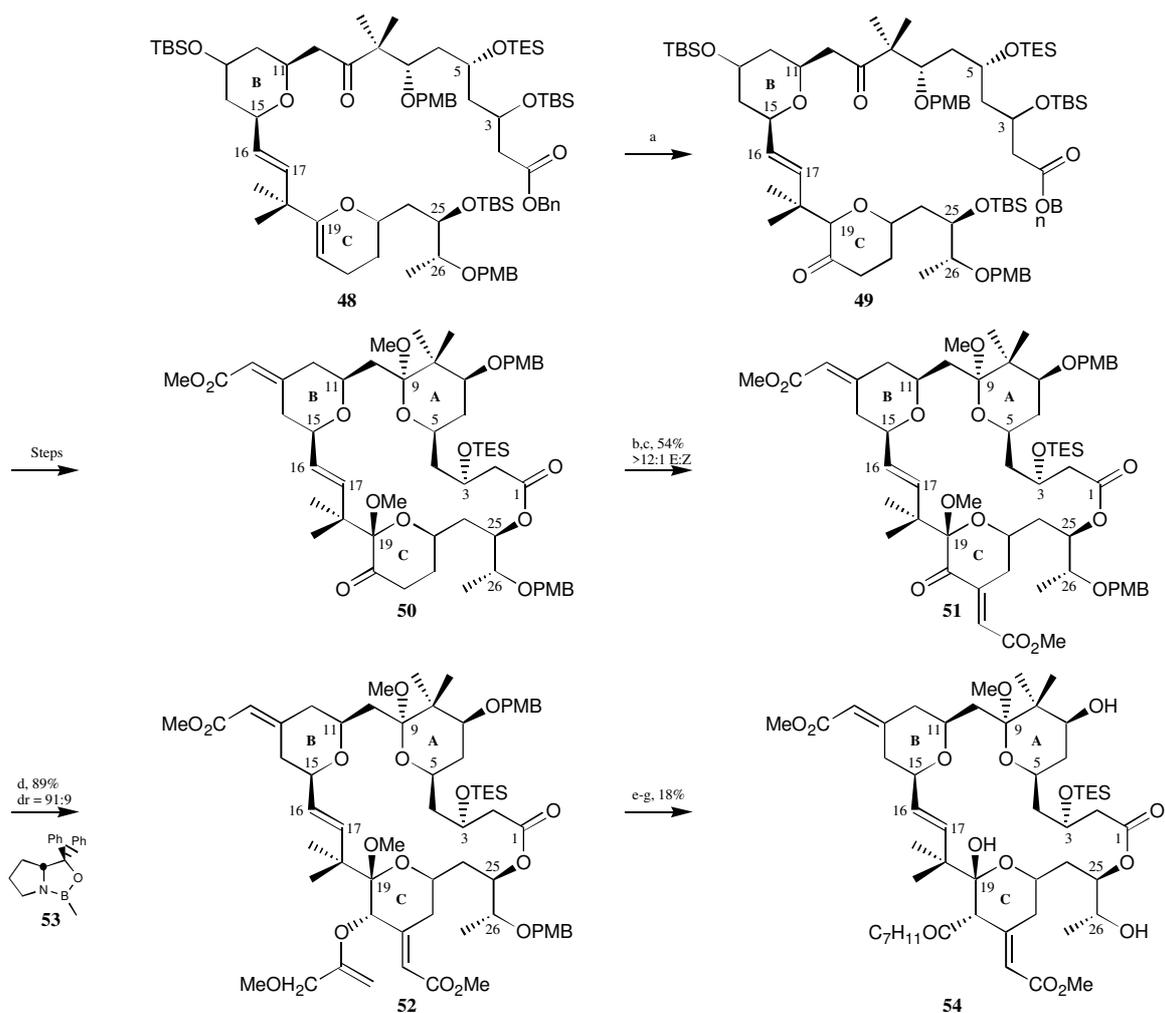
Der Aufbau des C-Precursors **37** (Abb. 4.3-2) gelang Evans über neun Stufen mit 42 % Ausbeute. Hierzu wird Aldehyd **42** zunächst durch Addition von 5-Brommagnesium-1-penten mit nachfolgender Swern-Oxidation, Dihydroxylierung und Periodatspaltung zum Ketoaldehyd **43** homologisiert. Die Aldolreaktion von **43** mit Keton **44** unter Verwendung chiraler Boreolate nach Paterson und Brown ergibt nach Schützen des Alkohols an C(23) und Samariumreduktion (Tishenko-Reduktion) das differenzierte Diol **46**. Dihydropyran **37** kann nach Umschützen und Säure katalysiertem Ringschluß erhalten werden.



- (a) $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2$, 1:1 $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$, 0-23 °C. (b) $(\text{COCl})_2$, DMS, Et_3N , -78 \rightarrow -50 °C. (c) 2 mol% $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2 mol% Chinuclidin, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1. (d) NaIO_4 , NaHCO_3 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 2:2:1. (e) **47**, (-)DIPCl, Et_3N , DCM, -78 °C, dann **43**, -70 °C. (f) 20 mol% SmI_2 , $p\text{-NO}_2\text{PhCHO}$, THF, 0 °C. (g) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, -15 °C. (h) LiOH , $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2:2:1. (i) 5 mol% CSA, PhH, 80 °C

Abb. 4.3-2 Synthese des C(17)-C(27) Synthons nach Evans

Nach der Kupplung der Fragmente erfolgt der weitere Aufbau des C-Ringes (Abb. 4.3-3) durch Epoxidierung des Enolethers **48**, *in situ* Öffnung mit Methanol und anschließender Equilibrierung des Ketals mit Chloressigsäure. Die Einführung des exocyclischen Esters an C(21) geschieht analog zur Synthese von Wender. Allerdings wird in diesem Fall aufgrund des Esters an C(1) selektiv mit KHMDS deprotoniert. Die anschließende Reduktion des Ketons **51** an C(20) gestaltet sich im Gegensatz zu seinem monocyclischen Analogon schwierig, kann aber mit dem CBS-Reagenz unter Verwendung von BH_3 -Dimethylsulfidkomplex als Protonendonator mit guter Ausbeute und Diastereoselektivität gelöst werden. Veresterung des Alkohols und Entschützen des Methylacetals **52** an C(19) stellen sowohl den C-Ring als auch Bryostatin 2 fertig.



(a) i. *m*-CPBA, MeOH, -20 °C; ii. ClCH₂CO₂, MeOH, 0 °C; iii. Dess-Martin-Periodinan, Pyridin, DCM. (b) KHMDS, THF, -78 °C, dann OHCCO₂Me, -78 °C. (c) Et₃NSO₂NCO₂Me, PhH. (d) **53**, BH₃/DMS, DCM, dann MeOH, dann MeOAc₂O, Pyridin, DMAP. (e) i. PPTS, 3:1 THF/H₂O; ii. Na₂CO₃, MeOH; iii. *p*-TsoH, 4:1 MeCN/H₂O. (f) *E,E*-2,4-Octadiensäure, DIC, DMAP, DCM. (g) DDQ, 8:1:1 DCM/*t*-BuOH/pH 7-Puffer.

Abb. 4.3-3 Funktionalisierung des C-Rings

Ein direkter Vergleich beider Synthesen ist hier weder möglich noch aufgrund der unterschiedlichen Zielsetzung sinnvoll. Dennoch bleibt festzustellen, daß in beiden Arbeiten die späte Funktionalisierung des C-Rings mit derselben erfolgreichen Methodik durchgeführt wird. Die Etablierung wichtiger struktureller Merkmale zu einem so späten Zeitpunkt der Synthese ist ungewöhnlich, aufgrund der zu erwartenden Schwierigkeiten mit weiter fortgeschrittenen kupplungsfähigen Vorläufern beim Aufbau des Macrocyclus unter den z. T. robusten Reaktionsbedingungen jedoch eine effektive und effiziente Alternative.

5 Oxabicyclen

Mit dem Begriff Cycloaddition ist unweigerlich die Diels-Alder-Reaktion assoziiert, die in der Organischen Chemie eine etablierte Methode ist, um bicyclische Verbindungen und sechsgliedrige Ringe in einer pericyclischen Reaktion darzustellen. Bedingt durch die Arbeiten von Ford über die Generierung reaktiver intermediärer Oxyallylkationen hat seit den siebziger Jahren neben der Diels-Alder-Reaktion die zu ihr iso- π -elektronische [4+3]-Cycloaddition, die von Hoffmann,⁵⁹ Noyori⁶⁰ und Föhlisch⁶¹ eingehend untersucht wurde, an Bedeutung gewonnen. Sie bietet einen einfachen und atomökonomischen Weg zur Darstellung carbo- und heterocyclischer siebengliedriger Ringe, deren direkte Darstellung über lange Zeit ein Problem in der organischen Synthese war. Wie bei der [4+2]-Cycloaddition findet ein breites Spektrum an Reaktanden sowohl zur *in situ*-Generierung von elektrophilen ($2\pi/3C$)-Oxyallylkationen als auch von nucleophilen ($4\pi/4C$)-Komponenten wie Cyclopentadien, Fulven, Furan und Pyrrol Anwendung. Neben den hier genannten cyclischen Dienen eignen sich auch ihre acyclischen Analoga, wobei ihre Reaktivität mit ihrer Präferenz zur *cis*-Konfiguration erwartungsgemäß ansteigt. Betrachtet man die Vielfalt der so erhältlichen Additionsprodukte, so ist es erstaunlich, daß bis jetzt noch kein Ansatz zur konvergenten Synthese von Bryostatinen, bzw. pharmakologisch interessanten Derivaten von substituierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen ausgeht. Nach Hoffmann⁵⁹ können diese Oxabicyclen in einer [4+3]-Cycloaddition aus Furanen und verschiedenen polyhalogenierten Ketonen (**56**) als Oxyallylprecursor dargestellt werden. Durch Wahl der Edukte und der Reaktionsbedingungen können Substituenten sowohl an den Brückenköpfen als auch α -ständig zur Carbonylfunktion etabliert werden. Ein meist konzertierter Reaktionsverlauf macht hierbei die Kontrolle der relativen Stereochemie und bei unsymmetrisch substituierten Reaktanden auch eine regioselektive Lenkung möglich. Außer dem hier angesprochenen Darstellungsverfahren existieren weitere Varianten wie die von Föhlisch⁶¹ und Albizati,⁶² bei denen die benötigten Oxyallylkationen aus α -Chlorketonen (**57**) oder Silylenolethern (**58**) generiert werden. Einen schematischen Überblick über die hier angesprochenen Reaktionen gibt Abb. 4.3-4.

⁵⁹ a) Hoffmann, H. M. R. *Ang. Chem.* **1972**, *11*, 324. b) Hoffmann, H. M. R.; Clemens, K. E.; Smithers, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940. c) Hoffmann, H. M. R. *Ang. Chem.* **1973**, *85*, 877. d) Hoffmann, H. M. R. *Ang. Chem.* **1984**, *96*, 29.

⁶⁰ a) Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163. b) Takaya, H.; Makino, S.; Hayakawa, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *101*, 1786. c) Noyori, R.; Makino, S.; Baba, Y.; Hayakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1049. d) Noyori, R.; Souchi, T.; Hayakawa, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2681. e) Takaya, H.; Makino, S.; Hayakawa, Y.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1765. f) Hayakawa, T.; Hayakawa, Y.; Makino, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1778.

⁶¹ a) Herter, R.; Föhlisch, B. *Synthesis* **1982**, 976. b) Föhlisch, B.; Herrscher, I. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2580.

⁶² Albizati, K. F.; Murray, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.

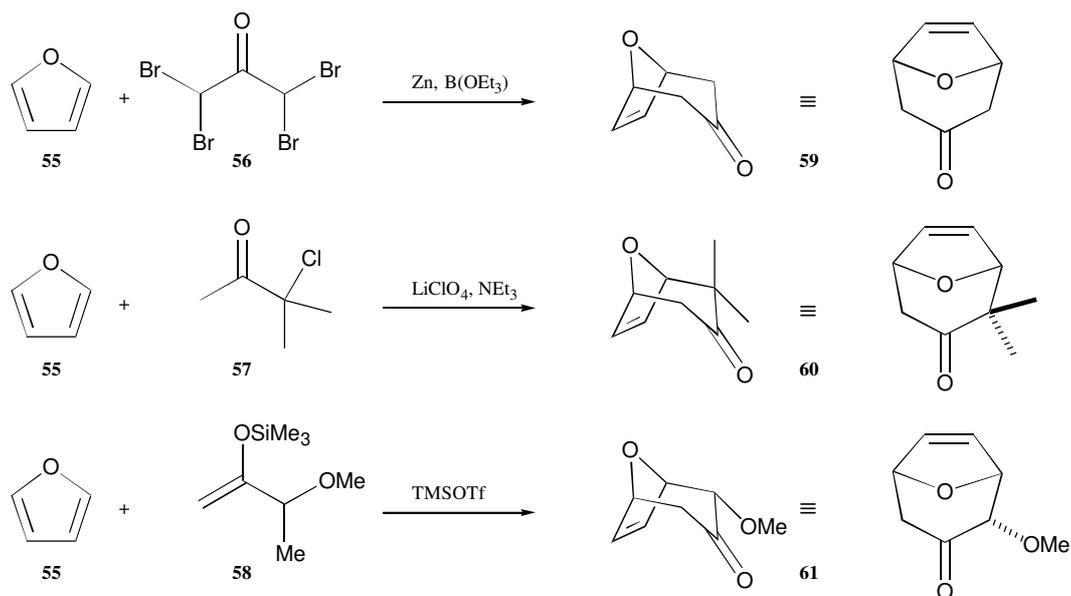


Abb. 4.3-4 Methoden zur Darstellung von 8-Oxa[3.2.1]bicyclooctan-3-onen

5.1 Asymmetrische Cycloadditionen

In den letzten Jahren gab es verschiedene Versuche, enantiomerenangereicherte sauerstoffverbrückte siebengliedrige Ringe darzustellen.^{63, 64} Neuere Untersuchungen von H.M.R. Hoffmann und C.B.W. Stark zeigen, daß auch α zur Carbonylfunktion substituierte 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one enantiomerenrein dargestellt werden können (Abb. 5.1-1).⁶⁵

⁶³ Köver, A.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6831; Hoffmann, H. M. R.; Wagner, D.; Wartchow, R. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2131.

⁶⁴ Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930; Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *ibid.* **1996**, *118*, 10774; Walters, M. A.; Arcand, H. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478; Harmata, M.; Jones, D. E. *ibid.* **1997**, *62*, 1578; Kende, A. S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3353.

⁶⁵ Stark, C.B.W.; Eggert, U.; Hoffmann, H.M.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1266-1268.

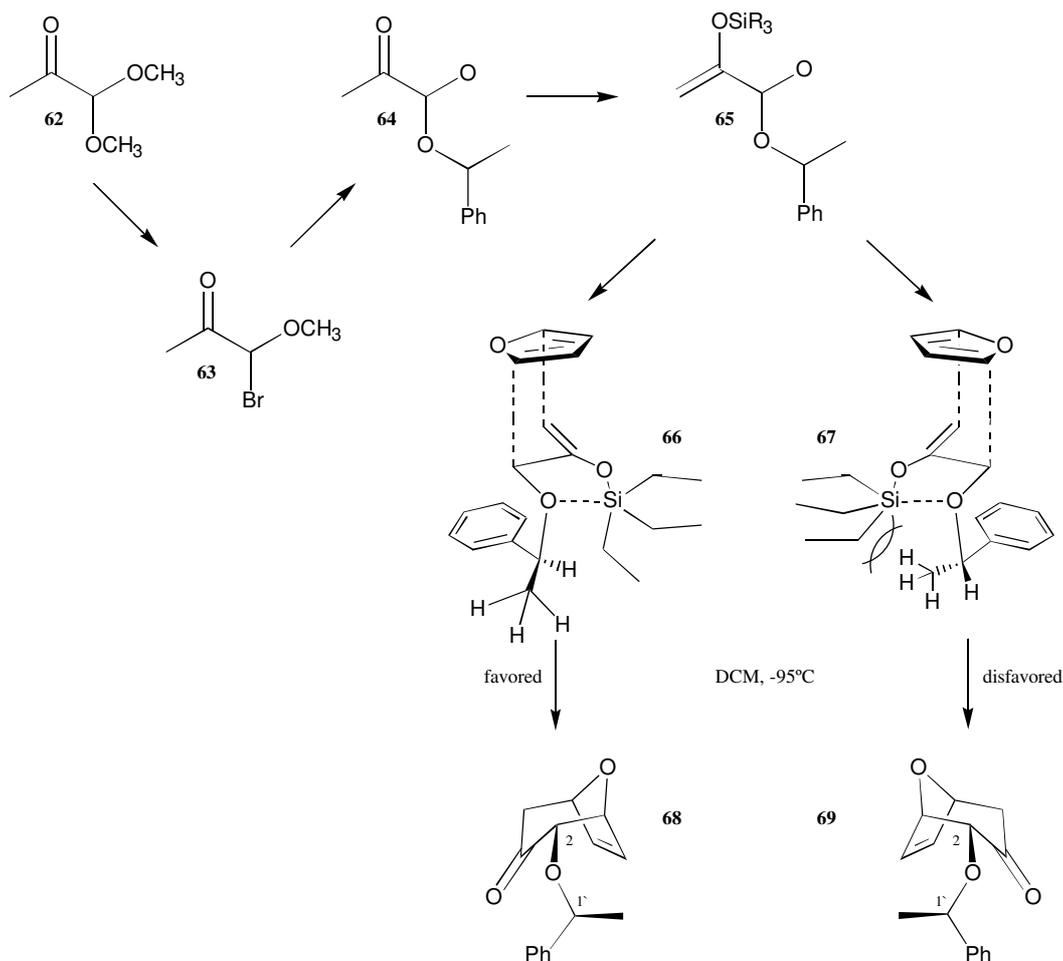


Abb. 5.1-1: Übergangszustände in der asymmetrischen Cycloaddition

Als chirales Auxiliar, das über die Acetalfunktion des Silylenoethers **65** eingebracht wird, hat sich 1-Phenylethanol als Mittel der Wahl erwiesen, da beide Enantiomere in reiner Form zugänglich sind und es sich im Verlauf einer nachfolgenden Synthese als leicht abspaltbare Schutzgruppe eignet. Aufgrund der hohen Neigung von 1-Phenylethanol, Ether zu bilden und unter S_N1 -Bedingungen wie langen Reaktionszeiten im sauren Milieu oder Erwärmung zu racemisieren, muß die Darstellung des Acetals unter basischen Bedingungen erfolgen. In einer S_N2 -Reaktion wird der mit *n*-Butyllithium deprotonierte Alkohol mit dem α -Bromether **63** zu Acetal **64** umgesetzt. Nach Darstellung des korrespondierenden Silylenoethers⁶⁶ bildet sich lewissäurekatalysiert während der Reaktion Oxyallylkation **66**, dessen eine π -Seite wahrscheinlich durch den Phenylring des Substituenten abgeschirmt wird, wodurch die in der Reaktion beobachtete Diastereoselektivität zu erklären ist. Im Übergangszustand ist das Kation zwischen das 4π - und das 6π -System geschichtet und der Ethersauerstoff des chiralen Auxiliars interagiert mit dem Siliciumatom. Für beide in Abb. 5.1-1 gezeigten Übergangszustände ist das Kation strukturell identisch aber konformer unterschiedlich, so daß beim bevorzugten Reaktionspfad die C1'-Methylgruppe in der am wenigsten gehinderten Position plaziert wird. Nach der Abtrennung des Unterschußdiastereomeren ist enan-

⁶⁶ Für die Reaktion hat sich der TES-Enolether bewährt, da er im Gegensatz zum TMS-Enolether säulenchromatographisch gereinigt werden kann.

tiomerenreines 2-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**68**) in dieser einfachen Reaktionssequenz mit guten chemischen Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen zugänglich.

5.2 Ein vielseitiger Baustein

Die Vielseitigkeit der möglichen chemischen Manipulationen am bicyclischen System macht diese Verbindungsklasse zu einem sehr flexiblen synthetischen Baustein. Neben Reaktionen an der Carbonylfunktion (Reduktion, Olefinierung) können α -ständig zu ihr auch diastereo- bzw. enantioselektiv Substituenten etabliert werden.⁶⁷ Die Etherbrücke bietet die Option einer Lewis-säure katalysierten Öffnung zum Siebenring, während die Doppelbindung über eine oxidative Spaltung, Halogenierung oder (enantioselektive) Hydrometallierung funktionalisiert werden kann. Das folgende Schema (Abb. 5.2-1) zeigt das synthetische Potential dieser Verbindungen.

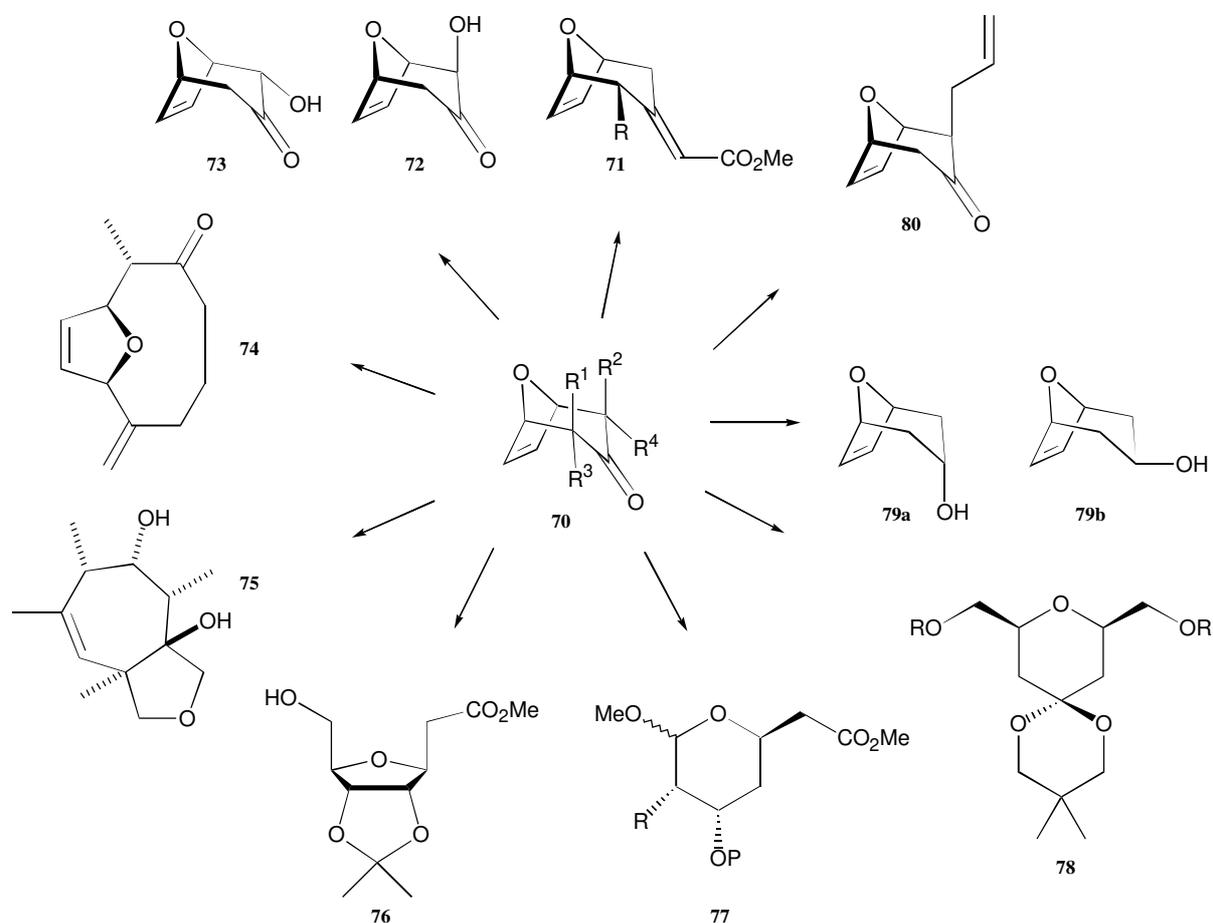


Abb. 5.2-1 Synthetisches Potential der Oxabicyclen

In ihrer vielseitigen Anwendung zeigt sich der breite synthetische Nutzen von Oxabicyclen bei der Darstellung verschiedener Synthons in der Naturstoffsynthese. 1984 veröffentlichte Noyori die stereokontrollierte Darstellung von C-Glycosiden ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**59**).⁶⁸ Der von Noyori gewählte Weg zur Funktionalisierung des Bausteins führt über die

⁶⁷ a) Dissertation M. Nowakowski, Universität Hannover, **1995**. b) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1001-1004.

⁶⁸ Noyori, R.; Sato, T.; Hayakawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2515-2525.

Dihydroxylierung der Doppelbindung, Baeyer-Villiger-Oxidation und Öffnung zum Fünfring zu Secoester **76**, der nach Resolution u.a. in die Naturstoffe Pseudouridin **83** und Showdomycin **84** überführt werden kann.

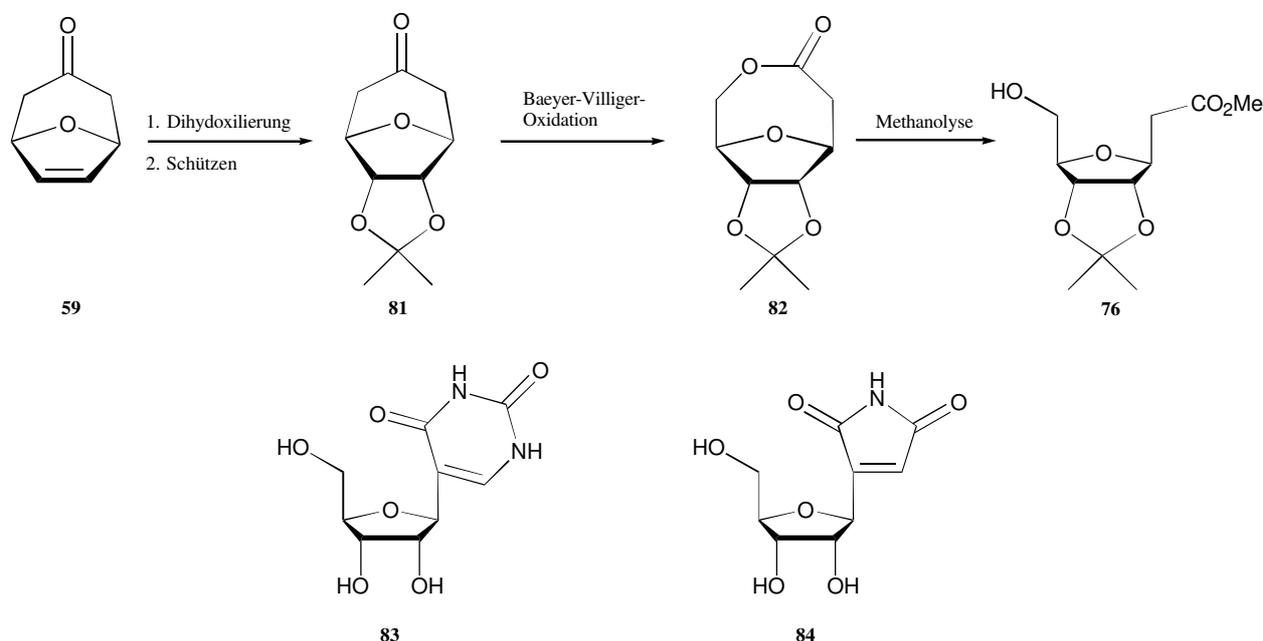


Abb. 5.2-2 Öffnung zum Fünfring-Glycosidbaustein

Ein anderes Beispiel für die Anwendung substituierter Oxabicyclen gibt Lautens in seiner Arbeit über die Synthese von Bicyclo[5.3.0]decenen.⁶⁹ Dieses 5-Ring-7-Ring-System findet sich als zentraler Baustein in vielen Naturstoffen wie Phorbolestern, Daphnan oder Grayanotoxin. Lautens vollzieht hier die Ringöffnung über einen intramolekularen nucleophilen Angriff, wobei er das Anion aus dem über den Bicyclus etablierten Alkoxyether erzeugt. Ein Beispiel ist in Abb. 5.2-3 wiedergegeben.

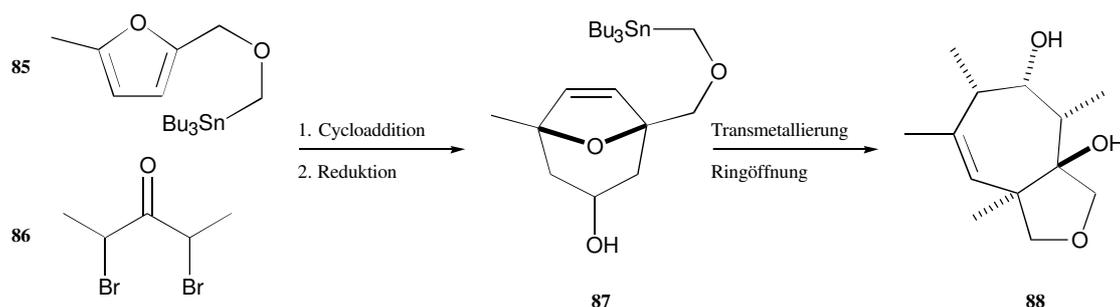


Abb. 5.2-3 Darstellung von Bicyclo[5.3.0]decenen

In der Literatur finden sich weitere Beispiele für die Verwendung von Oxabicyclen. So nutzte Noyori die schon erwähnte Spaltung der Etherbrücke, um einen schnellen Zugang zur Klasse der Tropone zu erhalten,⁷⁰ während Ansell im molaren Maßstab den unsubstituierten Stammoxabicyclus darstellte, um aus ihm über eine β -selektive Alkylierung ein Thromboxananalogon zu

⁶⁹ Lautens, M.; Kumanovic, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1954-1964.

⁷⁰ Noyori, R.; Hayakawa, T.; Hayakawa, Y.; Makino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1778.

synthetisieren.⁷¹ Auch die Klasse der Dictyoxetane wird über diesen Baustein zugänglich,⁷² genauso wie die Tetrahydropyraneinheit des schon erwähnten Ratjadons über asymmetrische Synthese.⁷³

Bei der Betrachtung der Bryopyranstruktur (Kap.2.2) wurde bereits auf den nahezu identischen Aufbau der Untereinheiten verwiesen. Ein Vergleich der Anordnung der Substituenten mit derjenigen am zentralen Sechsring der Oxabicyclen wirft die Frage auf, warum diese nicht bereits eher in der Synthese von Bryostatatin oder zum Aufbau von Tetrahydropyraneinheiten eingesetzt worden sind. Die strukturelle Ähnlichkeit ist nicht zu übersehen. Durch einen oxidativen Teilabbau und Öffnung zum Sechsring erhält man Tetrahydropyrane (**90**) mit 2,6-*cis*-ständigen Substituenten. Optional können sowohl in Position 4 als auch in Position 3 oder 5 weitere funktionelle Gruppen vorhanden sein.

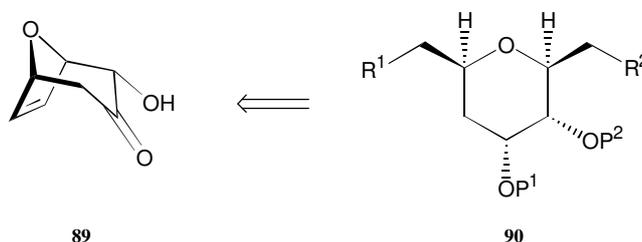


Abb. 5.2-4: Rückführung einer THP-Einheit auf einen Oxabicyclus

Zerlegt man das Bryostatingerüst wie schon gezeigt in die drei Tetrahydropyraneinheiten, so lassen sich diese auf die drei in Abb. 5.2-5 gezeigten Bicyclen zurückführen.

⁷¹ Ansell, M. F.; Mason, J. S.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1984**, 1061.

⁷² Reinecke, J.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368; Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259-8262.

⁷³ a) Diplomarbeit P. Schäfer, Universität Hannover, **1997**. b) Unveröffentlichte Ergebnisse, P. Schäfer, Universität Hannover.

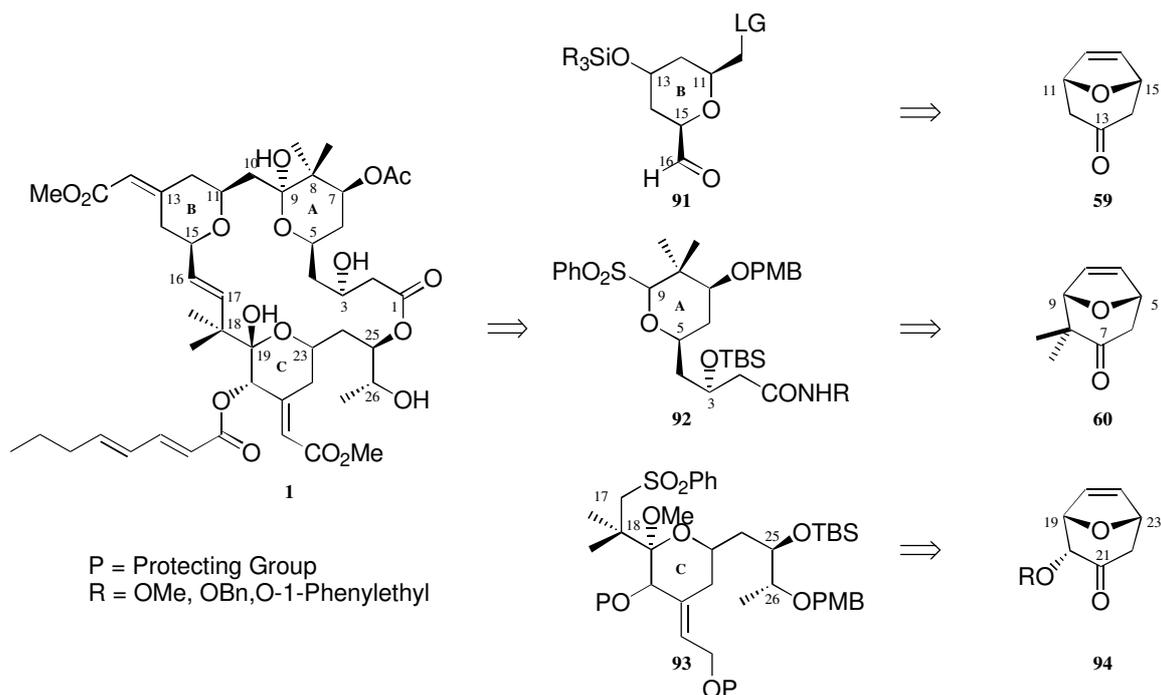


Abb. 5.2-5 Rückführung der Bryostatinstruktur auf bicyclische Bausteine

5.3 Bryostatinfragmente aus Oxabicyclen

In der Arbeitsgruppe von H. M. R. Hoffmann wurden die oben genannten Ideen zur Darstellung von Bryostatinfragmenten aus diesen leicht zugänglichen bicyclischen Strukturen aufgegriffen und sowohl für die Synthese des A- als auch des B-Rings von Bryostatin erfolgreich umgesetzt.

5.3.1 Asymmetrische Darstellung des B-Fragmentes der Bryostatine

Bereits 1996 gelang Hoffmann und Lampe die B-Ring-Synthese ausgehend von unsubstituiertem Stammbicyclus **59** (Abb. 5.3-1).⁷⁴

⁷⁴ Lampe, T.F.J.; Hoffmann, H.M.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7695-7698.

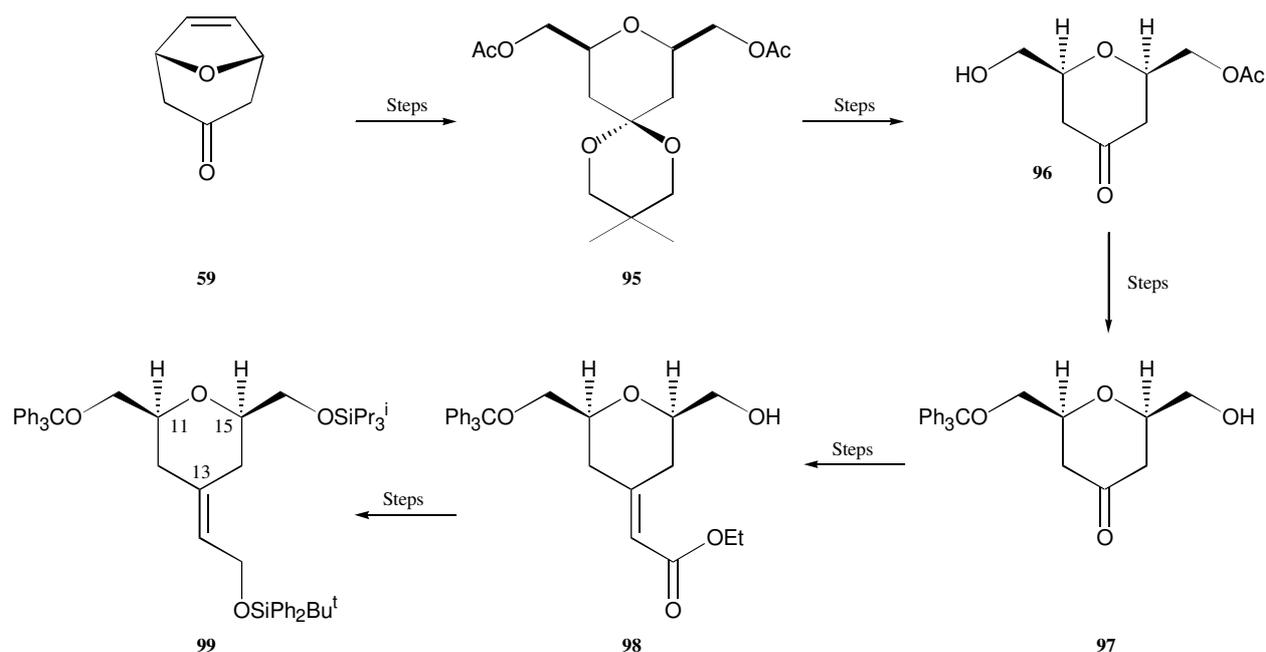


Abb. 5.3-1 Darstellung des B-Fragmentes nach Hoffmann und Lampe

Aus Mesobicyclus **59** wird nach Schützen der Ketofunktion über die oxidative Spaltung der Doppelbindung Ketal **95** erhalten, das sich enzymatisch desymmetrisieren läßt. Nach Umschützen und Deketalisierung zu Keton **96** kann an Position 13 über eine selektive Wadsworth-Horner-Emmons-Olefinierung (HWE-Reaktion) der exocyclische ungesättigte Ester **98** mit guter Diastereoselektivität etabliert werden. Durch Reduktion desselben und anschließende Silylschätzung wird nach nochmaliger Manipulation der Schutzgruppen das B-Ring-Fragment **99** erhalten. Besonders hervorzuheben sind bei diesem Syntheseweg zum einen die durch Lipase PS vermittelte selektive Hydrolyse des Diesters **95**, die in sehr guter Ausbeute (88 %) und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (> 95 %) verläuft. Zum anderen ist die *E*-Selektivität der HWE-Reaktion bemerkenswert, die sowohl durch die fein abgestimmten Reaktionsbedingungen⁷⁵ (Lösemittel/Temperatur) als auch durch den sterisch anspruchsvollen Tritylsubstituenten bedingt wird. Durch den sterischen Anspruch dieser Schutzgruppe wird der Aufbau der exocyclischen, trisubstituierten Doppelbindung über eine 1,5-Induktion stereoselektiv gelenkt, so daß das gewünschte *E*-Isomer mit einem Überschuß von ca 9:1 bei 72 % Ausbeute erhalten wird.

Insgesamt wurde der vollständig funktionalisierte Baustein ausgehend von Mesobicyclus **59** in zwölf Stufen (vier Stufen pro Stereozentrum) mit 15 % Gesamtausbeute asymmetrisch dargestellt.

5.3.2 Asymmetrische Darstellung des A-Fragmentes der Bryostatine

Auch das A-Fragment konnte 1997 von Hoffmann und Weiß mit dem Dimethylbicyclus **60** als Ausgangsverbindung erfolgreich synthetisiert werden.⁷⁶

⁷⁵ Dissertation T. F. J. Lampe, Universität Hannover, 1996.

⁷⁶ Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3913-3920.

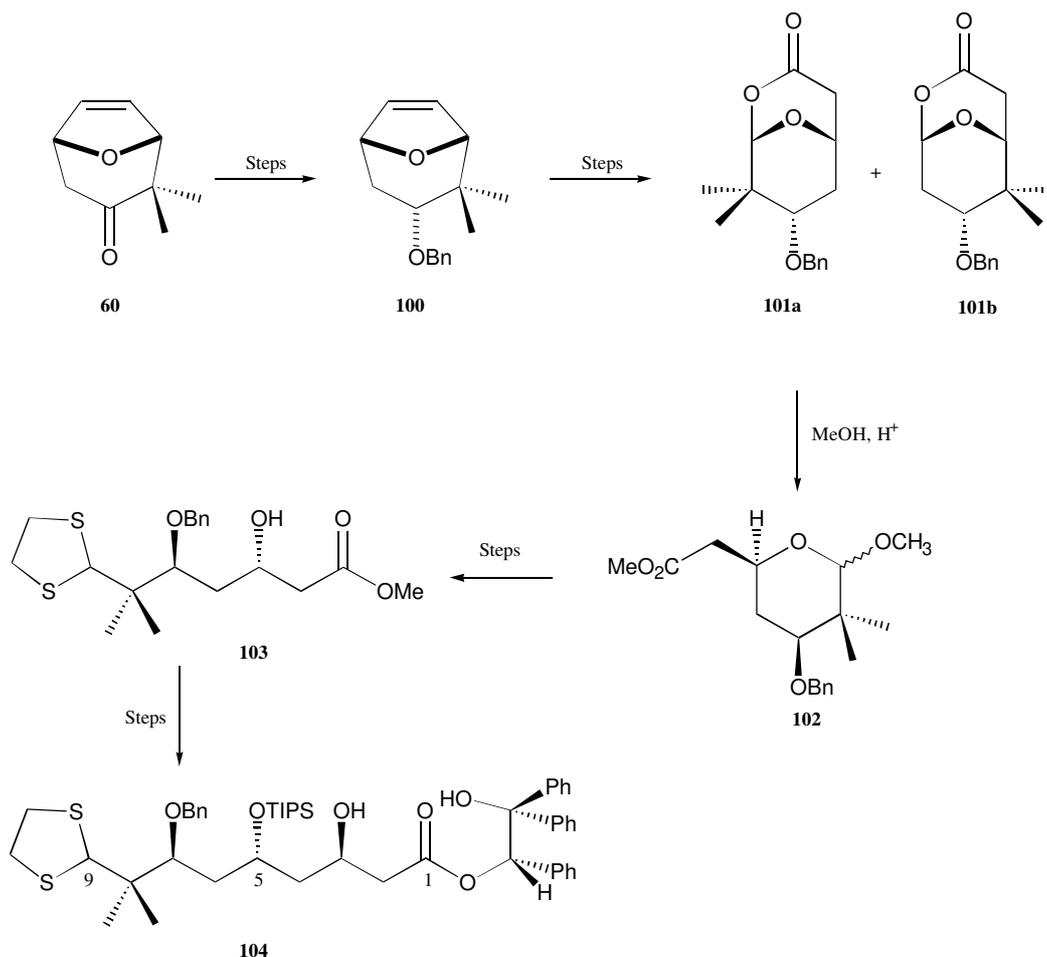


Abb. 5.3-2: Darstellung des A-Fragmentes nach Hoffmann und Weiß

Selektive Reduktion des Ketons mit *L*-Selectride zum axialen Alkohol und anschließende Schützung liefert Benzylether **100**. Die Racematspaltung erfolgt bei dieser Synthese nicht wie bei der Desymmetrisierung von Ring B über enzymatische Verfahren, sondern über eine asymmetrische Hydroborierung nach Brown⁷⁷ mit $(\text{Ipc})_2\text{-Boran}$. PCC-Oxidation der Alkohole zu den Ketonen und Baeyer-Villiger-Umlagerung ermöglichen die säulenchromatographische Trennung der enantiomerenreinen Lactone **101a** und **101b**. Nach Öffnung des Lactons **101a** mittels saurer Methanolyse kann der entstandene Acetalester **102** mit BF_3 -Etherat und 1,2-Ethandithiol in das offenkettige Thioacetal **103** überführt werden. Die Kettenverlängerung mittels enantioselektiver Aldolreaktion nach Braun⁷⁸ führt zum acyclischen Baustein **104** für das A-Fragment.

Anders als beim B-Fragment müssen bei der hier beschriebenen Syntheseroute 50 % der Substanz auf der Lactonstufe nach der Racematspaltung verworfen werden. Da alle bis dahin verwendeten Edukte wohlfeil und die Ausbeuten der vorhergehenden Stufen hoch waren, läßt sich der Substanzverlust unter dem Aspekt der Generierung einer enantiomerenreinen Verbindung mit drei Stereozentren in nur fünf Stufen mehr als rechtfertigen. Auch das für die chirale Information verantwortliche Reagenz, $(\text{Ipc})_2\text{-Boran}$, wird aus preiswertem α -Pinen und BH_3 dargestellt, wobei

⁷⁷ Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2049.

⁷⁸ Braun, M.; Gräf, S.; Herzog, S. *Org. Synth.* **1993**, *72*, 32; *ibid.*, S. 38

etwaige Verunreinigungen bei der Kristallisation abgetrennt werden und die optische Reinheit steigt.

Ein weiterer Vorteil dieser Route ist ihre hohe synthetische Flexibilität, die es ermöglicht, sämtliche Stereozentren im Syntheseverlauf zu invertieren, was im Hinblick auf pharmakologische Untersuchungen von großem Interesse ist. Kritisch anzumerken bleibt, daß der letzte Schritt dieser Synthese, die asymmetrische Aldolreaktion, noch einer Optimierung bedarf, da die erzielte Diastereoselektivität mit 5,3:1 noch gering ist.

Die Darstellung des Fragments **104** gelang ausgehend von Bicyclus **60** über 11 Stufen (< 4 pro Stereozentrum) in einer Gesamtausbeute von 21 %.

Das synthetische Potential der Oxabicyclen erlaubt es, eine alternative Route⁷⁵ für das A-Fragment über den schon bekannten Mesobicyclus **59** einzuschlagen. Die Verlängerung der Kette erfolgt hier dann nicht unter Einführung von C(1) und C(2) sondern C(8) und C(9) (Abb. 5.3-3).

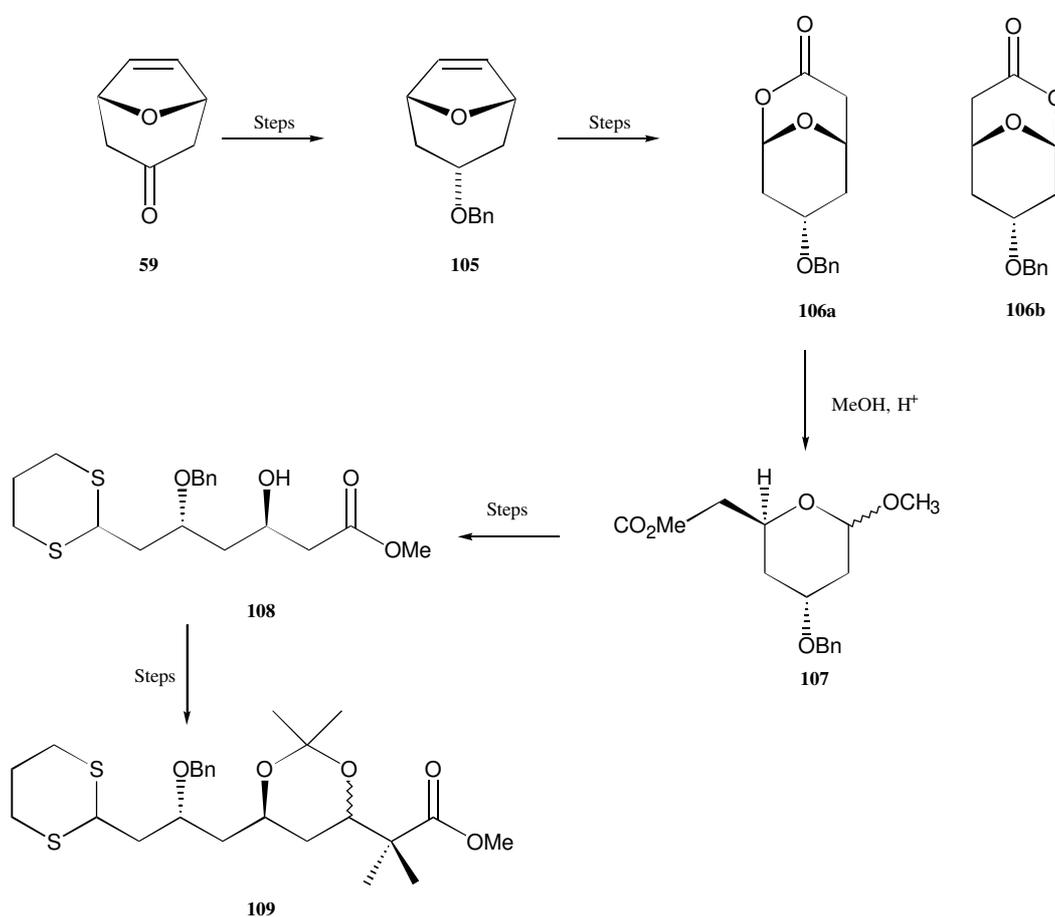


Abb. 5.3-3: Darstellung des A-Fragmentes aus dem Stammbicyclus

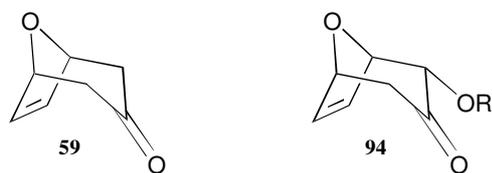
Thioacetal **109** kann analog zur oben besprochenen Route aus Benzylether **105** dargestellt werden. Allerdings muß auch hier die chelatkontrollierte Mukaiyama-Aldolreaktion noch optimiert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nicht nur die hier vorgestellten Oxabicyclen die Ausgangsverbindungen für die flexible und effiziente Synthese von A- und B-Ring-Vorläufern,

sondern auch für eine Reihe weiterer substituierter Tetrahydropyrane darstellen. Die Optimierung der vorgestellten Synthesesequenzen durch O. Gaertzen und A. Vakalopoulos stellt die koppelungsfähigen Fragmente im Multigramm-Maßstab zur Verfügung.⁷⁹

5.4 Wege zum C-Fragment aus Oxabicyclen

Wie im vorangegangenen Abschnitt gezeigt, existieren leistungsfähige Synthesesequenzen zur konvergenten Darstellung der Nordhälfte des Bryostatins aus Oxabicyclen. Für die komplexer aufgebaute C(17)-C(27)-Einheit ergaben sich aus den hohen Anforderungen synthetische Probleme, die in weiten Bereichen gelöst werden konnten. Der vollständige Aufbau des Systems jedoch steht noch aus. Erste Arbeiten zur Darstellung des C-Fragments aus oxabicyclischen Vorläufern wurden von Ingo Rose geleistet.¹⁷ Als Startmaterial boten sich hierbei sowohl die Stammverbindung **59** als auch ein α -substituierter Bicyclus **94** an, die beide im 200 mmol-Maßstab zugänglich sind.



R = OMe, OBn, 1-Phenylethoxy

Abb. 5.4-1: Bicyclische Bausteine für das C-Fragment

Die Synthesestrategien zur Darstellung des C-Fragments sind bei beiden Bausteinen in weiten Bereichen konvergent und unterscheiden sich lediglich in den ersten Stufen bis zur Desymmetrisierung bzw. Racematspaltung. In der folgenden Abbildung wird kurz die Abfolge der einzelnen Stufen skizziert.

⁷⁹ Dissertationen von O. Gaertzen und A. Vakalopoulos, Universität Hannover, in Vorbereitung.

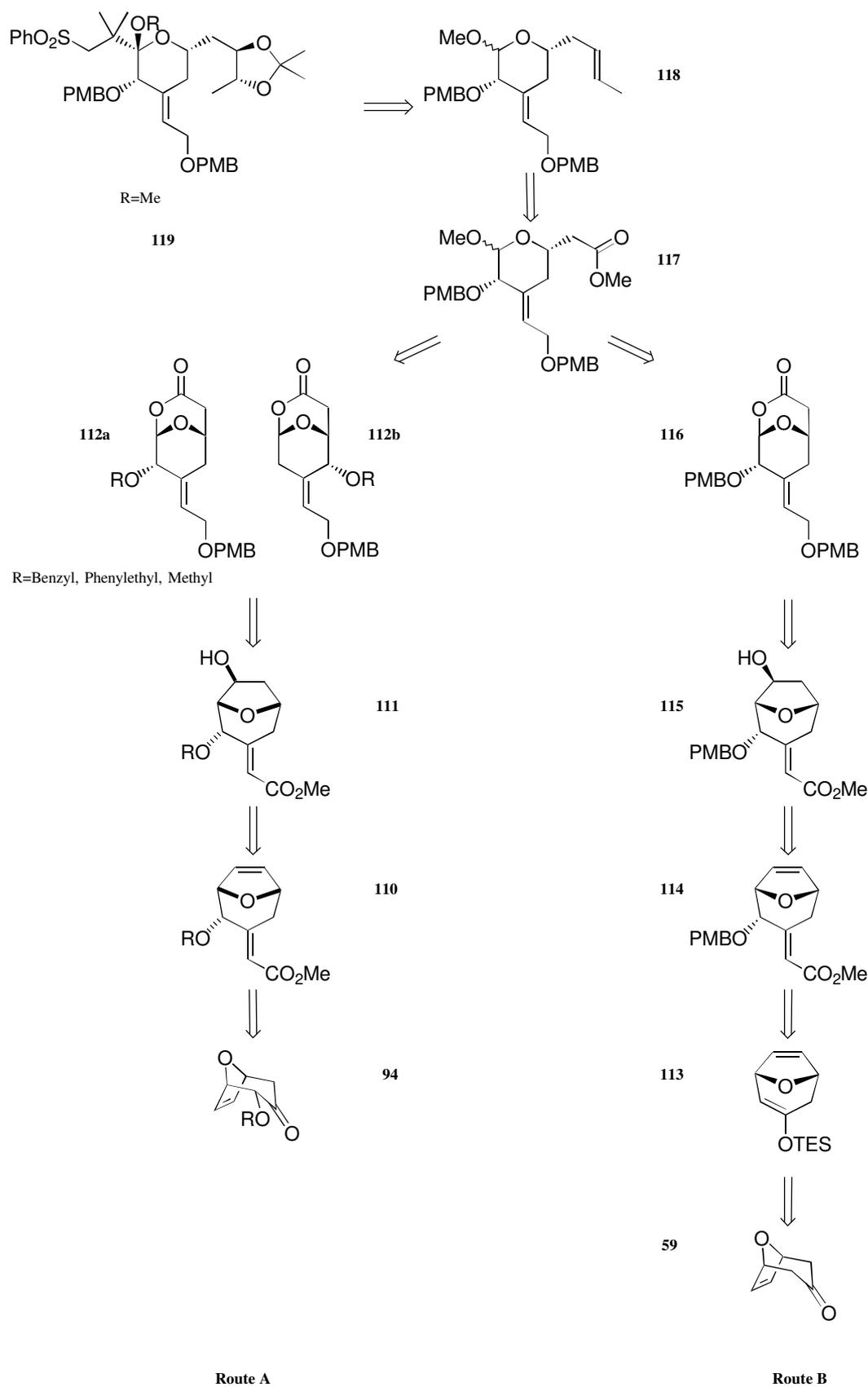


Abb. 5.4-2: Retrosynthetische Zerlegung des C-Bausteines nach I. Rose

Betrachtet man den Syntheseweg ausgehend von der Mesovorbereitung **59**, so liegt der Vorteil dieser Route **B** auf der Hand. Aufgrund der konsequenten asymmetrischen Darstellung ist eine

Racematspaltung durch asymmetrische Hydroborierung zu Alkohol **115** (vgl. Synthese des A-Fragmentes S.31), die unweigerlich zu einem Substanzverlust von 50% bei der säulenchromatographischen Trennung der Lactone **112a** und **112b** führt, nicht notwendig. Die Effizienz der enantioselektiven Deprotonierung mit chiralen Lithiumamidbasen nach Simpkins und Koga,^{80, 81} die Pionierarbeiten auf diesem Gebiet leisteten, wurde bereits von M. Nowakowski⁸² bei der Synthese der C(18)-C(24)-Tetrahydropyraneinheit von Lasonolid A gezeigt. Ein Enantiomerenüberschuß von 91% bei guten Ausbeuten bestätigen die einfache Anwendbarkeit und Übertragbarkeit des Verfahrens.

Bei der Verwendung von racemischen Bicyclen wie **94** muß auf der Route A ein Materialverlust von 50% durch die notwendige Racematspaltung auf der Lactonstufe akzeptiert werden. Andererseits werden drei Reaktionsschritte zur Etablierung des α -Alkoxy substituenten überflüssig, so daß der Verlust bei realistischer Betrachtung geringer ist. Weiterhin ist das Startmaterial einfacher zugänglich (vgl. Abb. 4.3-4) und im Hinblick auf den ökologischen Aspekt einer Synthese ohne große Mengen an Brom und Schwermetallen darzustellen.⁸³ Im Hinblick auf eine Strategie zum vollständigen Aufbau des C-Ringes ist allerdings zu berücksichtigen, daß sich der methoxysubstituierte Bicyclus zwar als Modell eignet, für eine Totalsynthese aber nicht in Frage kommt, da sich der Methylether an der *pro*-20-Position nicht spalten läßt.

Wie aus der Darstellung (Abb. 5.4-2) ersichtlich, verlaufen beide Sequenzen ab der Hydroborierung analog. Nach der Trennung der Lactone **112a** und **112b**, die als Schlüsselverbindungen in dieser Synthese angesehen werden können, werden enantiomerenreine Verbindungen umgesetzt.

Mit der asymmetrischen Darstellung von Bicyclus **68** (s. S. 25), die C. Stark⁶⁵ im Arbeitskreis von H.M.R. Hoffmann parallel zu den hier beschriebenen Versuchen entwickelte, ist es möglich, auch Route A vollständig asymmetrisch zu gestalten und so den Nachteil dieses Syntheseplanes auszuschalten.

⁸⁰ Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 88.

⁸¹ Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 543.

⁸² Dissertation M. Nowakowski, Universität Hannover, **1995**.

⁸³ Die Darstellung des Mesobicyclus **59** erfolgt aus Tetrabromaceton, das durch die Bromierung von Aceton dargestellt wird. Sowohl in der Cycloaddition als auch bei der reduktiven Debromierung des Primärproduktes fallen große Mengen an Zinkabfällen an.

6 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war zunächst die Etablierung und weitere Ausarbeitung einer in den Rahmen der angestrebten Totalsynthese eingebetteten Synthesesequenz des C(17)-C(27)-Segmentes von Bryostatin 1. Hierbei wurde an die Ergebnisse der Diplomarbeit und vorangegangener Arbeiten zur Darstellung enantiomerenreiner Analoga des C-Fragmentes von Bryostatin 1 angeknüpft. Mit 8-Oxa-2-methoxy-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on als leicht zugänglicher Ausgangsverbindung stand ein Modell zur Verfügung, an dem nach oxidativer Funktionalisierung und Abbau des bicyclischen Systems Untersuchungen zur Etablierung der Doppelbindung C(25)-C(26) und ihre nachfolgende Dihydroxylierung durchgeführt werden sollten. Weiterhin sollte anhand dieser Verbindung überprüft werden, ob sich die in der Diplomarbeit⁸⁴ erhaltenen Ergebnisse zur Kupplung von Esterenolaten an Lactone auch auf weiter fortgeschrittene, höher funktionalisierte Systeme übertragen lassen.

Im folgenden stand eine Überprüfung verschiedener Syntheserouten mit 8-Oxa-2-(1-phenylethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on an, das sich aufgrund der oben beschriebenen enantioselektiven Darstellungsmöglichkeit für eine vollständig asymmetrische Synthese ohne Racematspaltung eignet. Schwerpunkte lagen dabei in Untersuchungen über einen geeigneten Zeitpunkt zur Einführung der Doppelbindung an C(21) sowie Strategien zur Öffnung des bicyclischen Lactons.

An einem vereinfachten Modellsystem waren Untersuchungen zur Einführung der Sulfonfunktion an der C(17)-Position des Bryostatingerüsts (Abb. 5.2-5) geplant, die im Hinblick auf die angestrebte Fragment-Kopplung durch eine modifizierte Julia-Reaktion unerlässlich sind.

7 Untersuchungen zur frühen Etablierung der Doppelbindung an C(21)

7.1 Die Auswahl des Modellsystems

7.1.1 Überlegungen zur Chemoselektivität

Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht über die geplanten Syntheseschritte mit dem aus der HWE-Reaktion hervorgehenden Ester.

⁸⁴ Diplomarbeit M. Schinner, Universität Hannover, 1995.

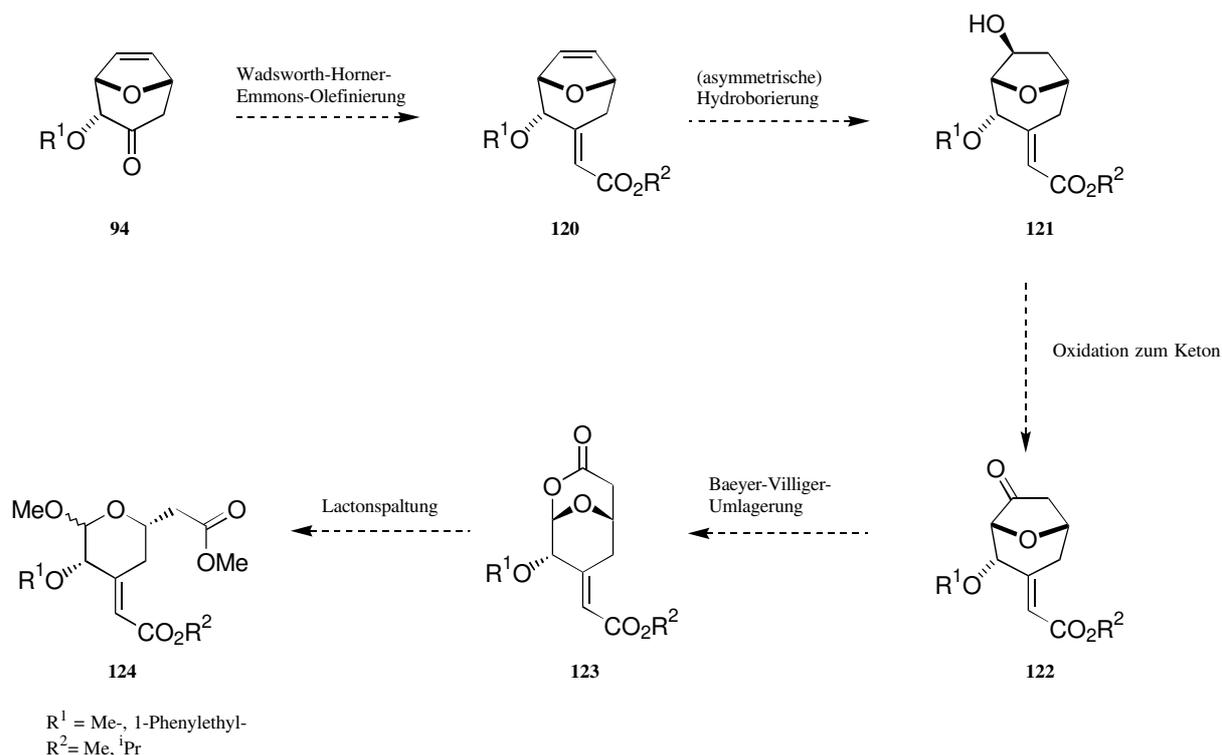


Abb. 7.1-1: Geplante Stufen mit dem α,β -ungesättigtem Ester an C(21)

Die Etablierung der exocyclischen Doppelbindung im C-Fragment in der ersten Stufe gemäß der von I. Rose vorgeschlagenen Reaktionssequenz birgt im weiteren Verlauf der Synthese einige Chemoselektivitäts- und Reaktivitätsprobleme (s. Abb. 7.1-2), da auf diese Weise ein Baustein mit zwei olefinischen Doppelbindungen generiert wird.

Ebenso stellt sich die Frage nach dem Zeitpunkt der Reduktion des neu generierten α,β -ungesättigten Esters, die im Zuge der geplanten Verknüpfung von C(16) und C(17) mittels einer modifizierten Julia-Reaktion unumgänglich ist (vgl. Evans *et al.*²³). Für eine Erhaltung des Esters spricht hierbei, daß die elektronenarme konjugierte Doppelbindung an C(21) im Vergleich zu der im Allylkohol oder zu der olefinischen Doppelbindung im Bicyclus, die formal einen Allylether darstellt, deaktiviert ist. Bei der asymmetrischen Hydroborierung sind daher keine Chemoselektivitätsprobleme mit diesem System zu erwarten ebenso wenig bei der folgenden Baeyer-Villiger-Oxidation, in der selektiv die Carbonylverbindung von der gepufferten *m*CPBA angegriffen werden sollte. Den Vorteilen dieser „Schutzgruppe“ stehen die durch sie entstehenden Differenzierungsprobleme von Lacton *vs* Ester (Verbindung **123**) oder - nach der Methanolyse des Lactons - von Methylester *vs* α - β -ungesättigten Ester (Verbindung **124**) gegenüber. Weiterhin ist unklar, welche Probleme die Acidifizierung durch den Oxysubstituenten an der 20-Position des C-Ringes, der vinylog zur neu etablierten Carbonylfunktion steht, mit sich bringt. Eine Destabilisierung der Stereochemie an dieser Position sowie die Isomerisierung der *exo*-cyclischen Doppelbindung in den Ring sind nicht auszuschließen.

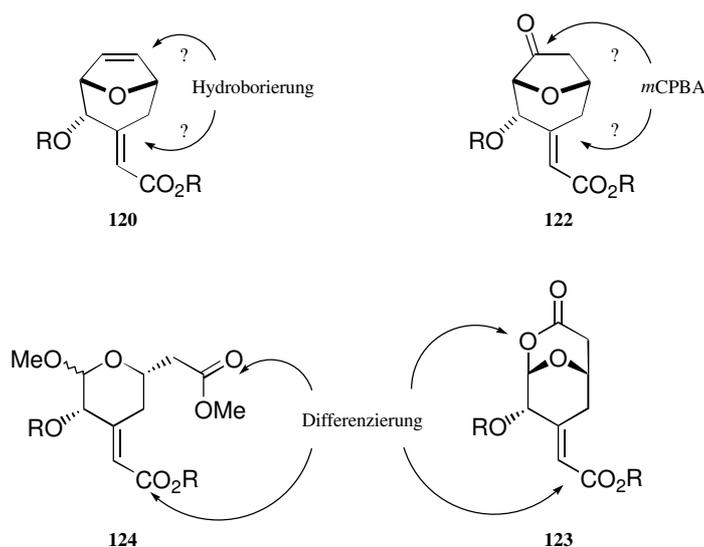


Abb. 7.1-2: Probleme der Chemodifferenzierung

7.1.2 Untersuchungen zur Stereoselektiven HWE-Reaktion

Der erste Schritt im Rahmen dieser Überlegungen war eine Verbesserung der Selektivität der HWE-Reaktion, da die bisherigen Ergebnisse mit einem Überschuß von maximal 2.5:1 (*E*:*Z*) unbefriedigend waren.¹⁷ Ausführliche Untersuchungen zur Optimierung eines ähnlichen synthetischen Problems im B-Fragment wurden von T. Lampe vorgenommen. Mögliche Ansatzpunkte zur Optimierung dieser Reaktion boten dabei neben der Wahl der Reaktionsbedingungen wie Lösungsmittel, Temperatur und Base auch die Variation des Horner-Reagenzes. Während im B-Fragment die Substituenten über eine 1,5-Induktion die Selektivität der Reaktion beeinflussten, ist beim C-Baustein auch eine Veränderung des Oxy substituenten im Bicyclus α zur Carbonylposition denkbar, der mit zunehmendem sterischen Anspruch die Reaktion lenkt.

Eine Veränderung der Reaktionsbedingungen mit Triethylphosphonoacetat brachte nicht das gewünschte Ergebnis. Unter Normaldruck entstand z.T. sogar das *Z*-Isomer im Überschuß. Nebenprodukt **125** mit der in den Ring isomerisierten Doppelbindung wurde analog zu den von I. Rose bekannten Ergebnissen erhalten, wobei dessen Anteil mit der Erhöhung der Reaktions-temperatur anstieg. Auch die Verwendung von 1-(Diethylphosphinat)-essigsäureisopropylester verbesserte die Selektivität nicht, da offensichtlich die Methoxygruppe in α -Position als dirigierender Substituent keinen ausreichenden sterischen Anspruch hat. Eine Bestätigung dieser Annahme lieferte die Durchführung der HWE Reaktion am benzyloxysubstituierten Bicyclus von U. Eggert⁸⁵ sowie eine weitere Verbesserung der Selektivität beim Phenylethoxy substituenten. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse gibt Tab. 1.

⁸⁵ Unveröffentlichte Ergebnisse U. Eggert, Universität Hannover.

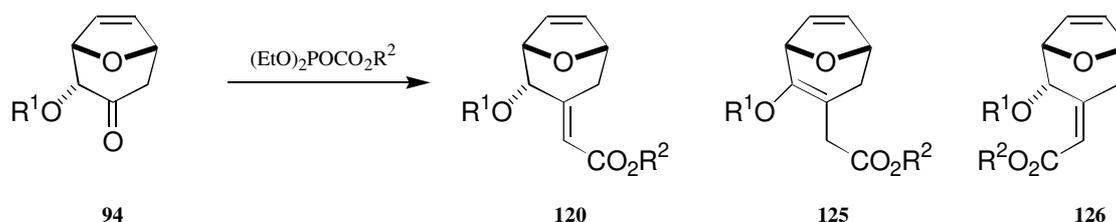


Abb. 7.1-3: Versuche zur HWE-Reaktion

R ¹	R ²	T	Base	% 120	% 126
Me	Et	RT	NaH	32*	36*
Me	Et	90°C	NaH	18	24
Me	iPr	-20°C	NaH	32	52
Me	iPr	RT	NaH	29	41
Me	iPr	65°C	NaH	25	28
Me	iPr	65°C	BuLi	23	29
	iPr	RT	NaH	98*	-

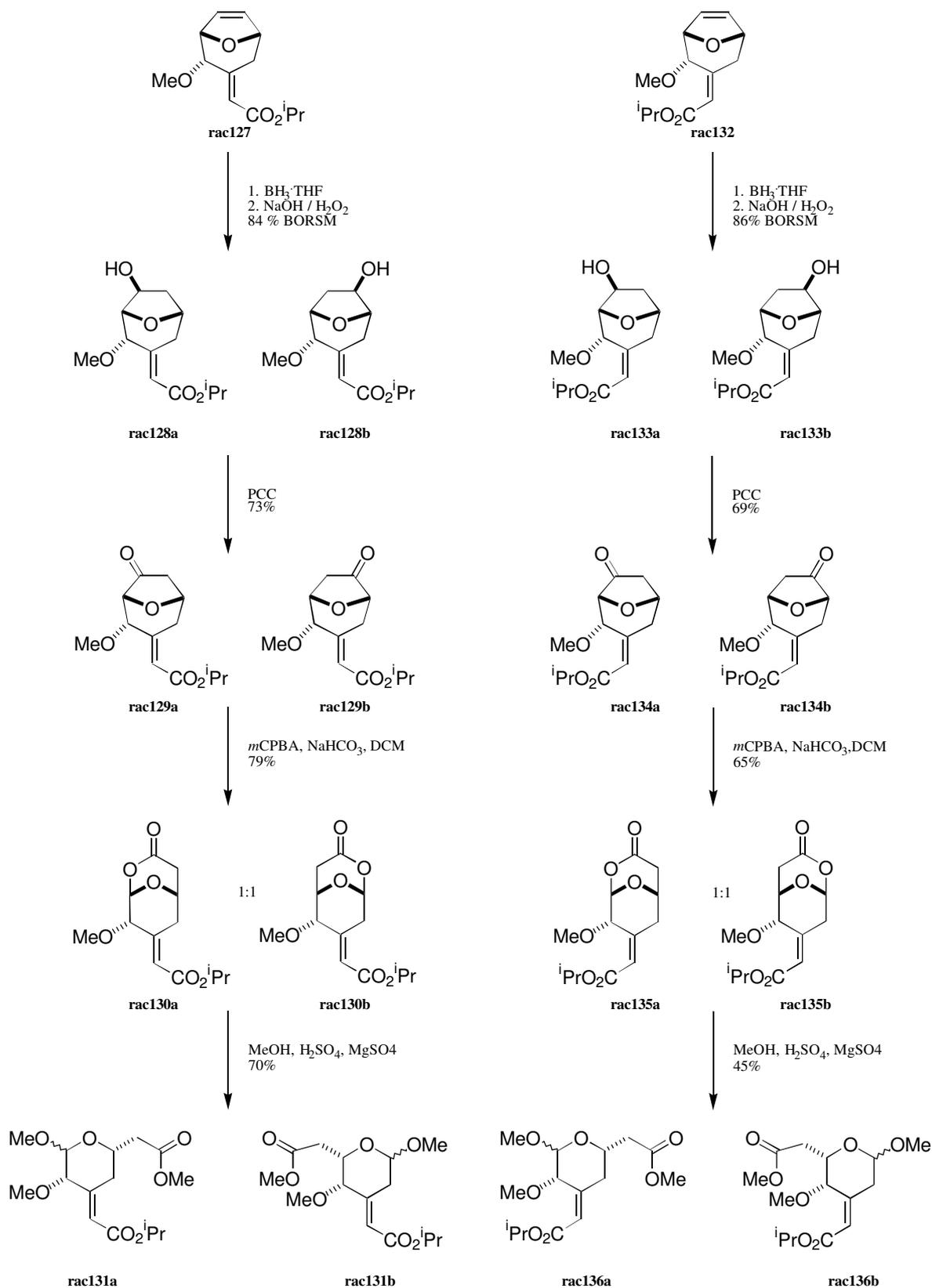
* BORSM

Tab. 1: Ergebnisse der Versuche zur HWE-Reaktion

Da sowohl mit dem Benzyloxy- als auch mit dem 1-Phenylethoxysubstituenten ausgezeichnete chemische Ausbeuten und Selektivitäten erzielt werden konnten, wurden weitere Versuche zur Optimierung am methoxysubstituierten System nicht unternommen. Ein Vorteil der so etablierten „Schutzgruppen“ bestand darin, daß sie sich zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese reaktiv durch Hydrierung oder im Fall des 1-Phenylethoxyethers auch oxidativ mit DDQ entfernen lassen. Neben der Einführung eines sterisch anspruchsvolleren Substituenten im Bicyclus hätte bei schlechteren Ergebnissen weiterhin die Möglichkeit bestanden, eine Lenkung der Stereochemie der Reaktion synergistisch durch die Verwendung eines sterisch anspruchsvolleren Wittigreagenzes wie z.B. 1-(Diethylphosphinat)-essigsäureisopropylester zu verstärken.

7.1.3 Überprüfung der Chemoselektivität

Die in den Optimierungsversuchen erhaltenen Methoxybicyclusderivate wurden im folgenden dazu verwandt, die oben angestellten Überlegungen in Hinblick auf die Chemoselektivität der Hydrobrierung und Baeyer-Villiger-Oxidation zu überprüfen. Um Erfahrungen mit diesen Verbindungen zu sammeln, wurden sowohl die *E*- als auch die *Z*-Verbindung umgesetzt.



Bei den geöffneten Verbindungen betrug das Verhältnis von α : β -Isomer \sim 2:1 (bestimmt durch GC).

Abb. 7.1-4: Synthesesequenz mit exocyclischer Doppelbindung an C(21)

Wie in Abb. 7.1-4 im Überblick gezeigt, läßt sich die Hydroborierung mit guten Ausbeuten und einer ausgezeichneten Selektivität durchführen. Infolge der Abschirmung der Unterseite des

Substrates durch seine konkave Konformation entstehen bei der Reduktion exklusiv die *exo*-Alkohole **137** und **138** (Abb. 7.1-5). Die Verwendung eines sterisch gehinderten Borans, wie z.B. (Ipc)₂-Boran, sollte den Angriff auf die ungehinderte allylische Doppelbindung im Substrat im Gegensatz zum elektronenarmen Michaelakzeptor zusätzlich begünstigen.

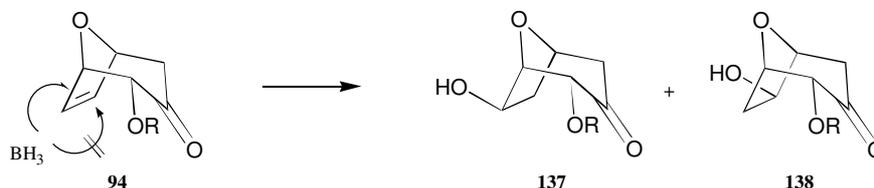


Abb. 7.1-5: Sterische Abschirmung der Unterseite des Bicyclus

Auch die Umlagerung der Ketone **rac129a,b** und **rac134a,b** mit *m*CPBA zu den korrespondierenden Lactonen verlief mit zufriedenstellenden Ausbeuten, ein Angriff auf die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters wurde nicht beobachtet. Im Gegensatz zur analogen Sequenz mit dem exocyclischen Allylether⁸⁵ ließen sich die entstehenden Regioisomere weder auf der Alkohol- noch auf der Keton- oder Lactonstufe gut voneinander trennen. Aufwendige Trennverfahren wurden nicht herangezogen, da lediglich die Durchführbarkeit der geplanten Reaktionen an diesem Modellsystem gezeigt werden sollte und konnte. Die Öffnung des Lactons verlief für beide Verbindungsklassen nur mit mäßigen Ausbeuten, was darauf zurückzuführen ist, daß neben der Trägheit der Verbindungen unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen auch eine Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung in den Ring hinein erfolgt. Weitere Versuche mit diesem Modell wurden nicht durchgeführt, es konnte aber gezeigt werden, daß der in der ersten Stufe eingeführte α,β -ungesättigte Ester den chemischen Anforderungen bis hin zur Öffnung des Lactons genügt und die späte Konvertierung zum geschützten Allylalkohol eine Alternative in der Syntheseroute bietet, sofern eine Chemodifferenzierung des Diesters erfolgen kann. Die bisherigen Versuche hierzu unter verschiedenen Bedingungen und mit unterschiedlichen Reagenzien schlugen an diesem System jedoch fehl.⁸⁶

7.2 Übertragung der Ergebnisse auf das phenylethoxysubstituierte Modell

Nachdem im vorhergehenden Kapitel gezeigt worden war, daß der Ester in der C(21)-Position bis hin zur Lactonstufe als Schutzgruppe geeignet ist, stand nun die Verifizierung dieser Ergebnisse für den 1-Phenylethoxy geschützten bicyclischen Baustein aus. Anhand dieser Verbindung sollte dann im weiteren Verlauf die Differenzierung der aus der Lactonöffnung hervorgehenden Ester untersucht werden.

⁸⁶ Im Rahmen der Differenzierungsversuche wurden folgende Methoden erprobt:

1. DIBAH, -78°C in a) DCM, b) Toluol
2. DIBAH, BuLi, -78°C, THF
3. Natriumborhydrid, MeOH, THF, a) 0°C, b) RT
4. DMF, LiI, a) 120°C, b) 150°C

Bei den hier vorgenommenen Reaktionen wurde entweder kein oder nur sehr geringer Umsatz oder aber die Umsetzung zum Diol beobachtet.

7.2.1 Asymmetrische Differenzierung

Für die geplante asymmetrischen Synthese ist es notwendig, die aus der nicht stereoselektiven Cycloaddition hervorgehenden enantiomeren Bicyclen zu differenzieren. Im Rahmen der geplanten Sequenz von Hydroborierung, Oxidation zum Keton und Baeyer-Villiger-Umlagerung bestehen dazu verschiedene Ansatzpunkte. Bei letztgenannten Reaktionen ist bekannt, daß sie mit einer sehr guter Regioselektivität ablaufen, die durch die Wanderungstendenz der zum Keton α -ständigen Reste bestimmt wird. Werden statt der üblicherweise verwendeten Persäuren Monooxygenasen in Verbindung mit Sauerstoff und NADPH⁸⁷ als Oxidationsmittel eingesetzt, so kann auf dem enzymatischen Weg eine hohe Enantioselektivität erreicht werden. Beispiele mit Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-7-onen wie **139** haben sowohl gute chemische als auch optische Ausbeuten ergeben.⁸⁸

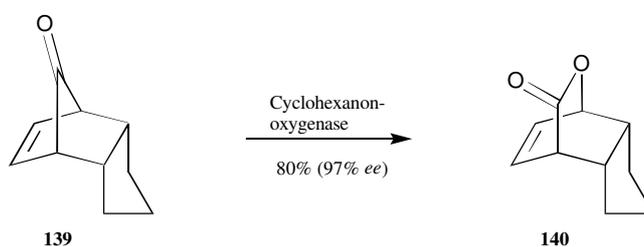


Abb. 7.2-1: Asymmetrische enzymatische Baeyer-Villiger-Umlagerung

Ein anderer Weg der Racematspaltung auf der Ketonstufe ist die stereoselektive Reduktion mit Diisopinocampheylchlorboran nach Brown *et al.*,⁸⁹ die es ermöglicht, das unerwünschte Isomer als Alkohol säulenchromatographisch abzutrennen, während das gewünschte Isomer als Keton zurückbleibt. Bei den Untersuchungen über die Anwendungsbreite des Reagenzes konnte auch die Übertragbarkeit auf Bicycloketone wie **rac141** gezeigt werden,⁹⁰ wie sie in Abb. 7.2-2 wiedergegeben ist. S. Pierau konnte diese Methodik ebenfalls auf A-Ring-Vorläufer mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten bei allerdings noch mäßiger Ausbeute anwenden.⁹¹

⁸⁷ Für eine ausführliche Beschreibung der enzymatischen Baeyer-Villiger-Oxidation durch flavinabhängige Monooxygenasen s.: Walsh, T; Jack Chen, Y. C. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 342-352.

⁸⁸ Taschner, M. J.; Peddada, L. *J. Chem Soc. Chem Commun.* **1992**, 1384-1385.

⁸⁹ a) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3394. b) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539.

⁹⁰ Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Chen, G.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 88.

⁹¹ Dissertation S. Pierau, Universität Hannover, **1997**.

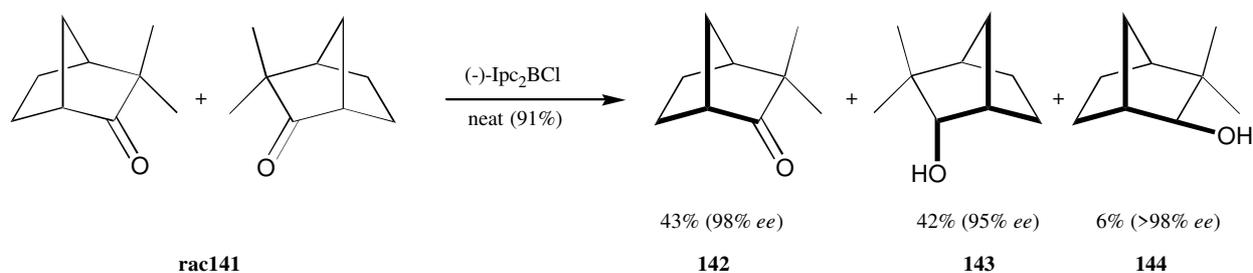


Abb. 7.2-2: Stereoselektive Reduktionen mit $(-)\text{-Ipc}_2\text{BCl}$

Im Zuge einer ökonomischen Alternative wäre es wünschenswert, die Racematspaltung auf einer möglichst frühen Stufe der Synthese zu vollziehen, so daß sich die Ansatzgröße und die Menge der benötigten Chemikalien auf ein Minimum reduziert. Die asymmetrische Hydroborierung mit chiralen Boranen erfüllt diese Anforderungen. Eine Darstellung dieser Reagenzien erfolgt aus α -Pinen und $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$, wobei je nach eingesetzter Menge an Pinen IpcBH_2 , das bei *trans*-disubstituierten Olefinen beste Enantiomerenüberschüsse liefert oder Ipc_2BH , das optimale Ergebnisse bei der Reaktion mit *cis*-disubstituierten Olefinen erlaubt, entsteht. Aufgrund seiner geringeren sterischen Hinderung reagiert IpcBH_2 schneller mit Doppelbindungen als Ipc_2BH und beide Reagenzien führen zu entgegengesetzt konfigurierten Alkoholen. Bei der Darstellung des für die geplante Sequenz notwendigen Ipc_2BH ist es daher notwendig, die Bildung des Monoadduktes durch den stöchiometrischen Einsatz der Edukte zu unterdrücken oder das Monoaddukt zu entfernen. Ein Vorteil der *in situ* Generierung von optisch reinem Diisopinocampheylboran ($ee > 98\%$) ist die Möglichkeit, auch optisch weniger reines Pinen einzusetzen, da das gewünschte Reagenz in THF schwerlöslich ist und sich sowohl vom Monoaddukt als auch von seinem Enantiomer durch fraktionierte Kristallisation reinigen läßt.

Brown *et al.* zeigten bereits 1986, daß sich auch bicyclische Systeme mit diesem Reagenz umsetzen lassen.⁹² 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalin konnte in guter Ausbeute (80%, 100% ee) zum korrespondierenden Alkohol oxidiert werden (Abb. 7.2-3). Die Hydroborierung von 8-Oxa-3-benzyloxy-bicyclo[3.2.1]oct-6-en (**59**) wurde erstmals von einer indischen Arbeitsgruppe im Zuge der asymmetrischen Synthese eines Rifamycin-S-Bausteines mit ebenfalls gutem Erfolg (96%, 100% ee) durchgeführt, wobei die experimentellen Daten sehr allgemein gehalten waren.⁹³

⁹² Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2049.

⁹³ Yadav, J. S.; Rao, C. S.; Chandrasekhar, S.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7717.

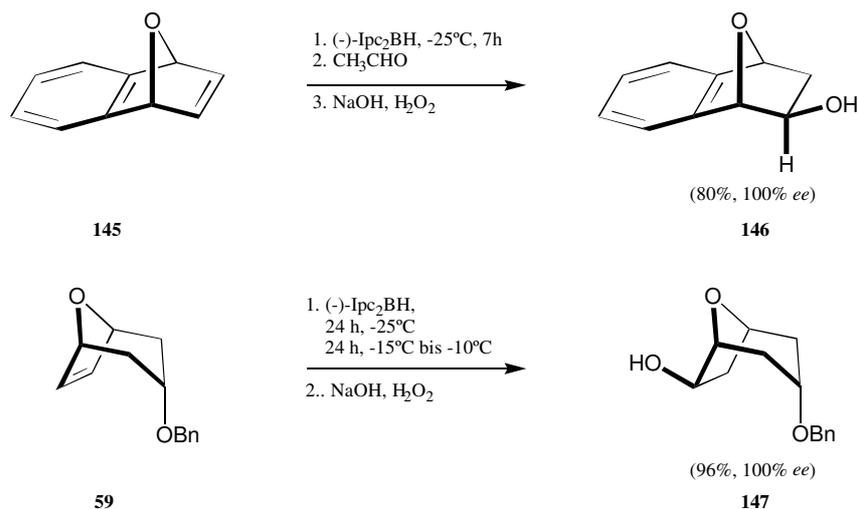


Abb. 7.2-3: Asymmetrische Hydroborierung von Bicyclen

Da diese Methodik auch mit guten Ergebnissen auf racemische 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on-Derivate von J. Weiß (Abb. 5.3-2) und J. Treu angewandt worden ist,⁹⁴ wurden die Ergebnisse auf das hier vorhandene System übertragen. In Abb. 7.2-4 ist die Reaktionssequenz dargestellt.

⁹⁴ Dissertation J. M. Weiß, Universität Hannover, 1997; Dissertation J. Treu, Universität Hannover, 1996.

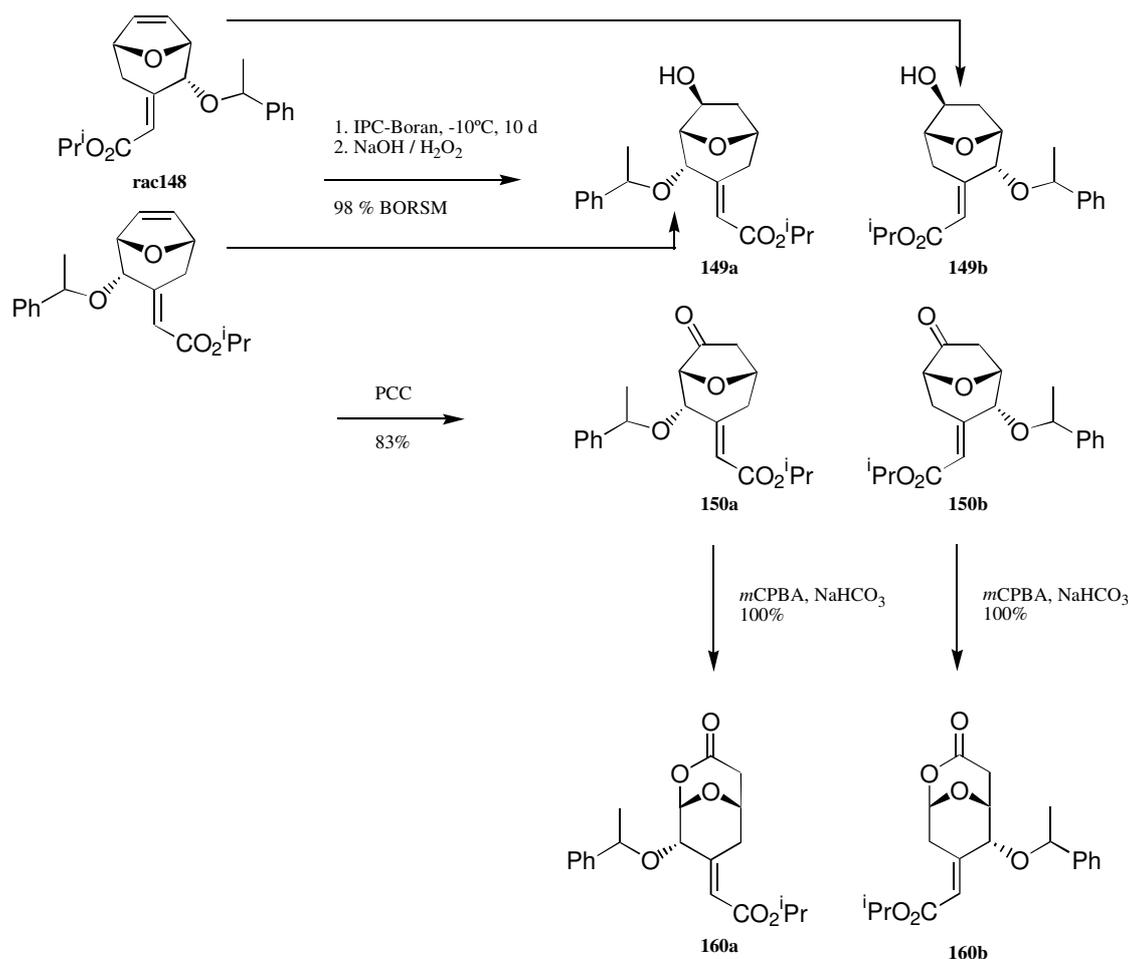


Abb. 7.2-4: Oxidationssequenz mit dem Phenylethoxybicyclus

Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs des Reagenzes verlief die asymmetrische Hydroborierung mit (Ipc)₂-Boran wie erwartet mit ausgezeichneter Selektivität bezogen auf die in Bicyclus **rac148** vorhandenen Doppelbindungen. Auch die Enantioselektivität, die erst auf der Ketonstufe nach der Trennung der regioisomeren Verbindungen bestimmt werden konnte, war mit einer optischen Ausbeute von >95% *ee* für Lacton **160a** sehr gut. Die Oxidation der Ketone **150a** und **150b** mit gepufferter *m*CPBA lieferte in quantitativer Ausbeute die korrespondierenden Lactone mit einer Gesamtausbeute von 80% über 4 Stufen, bzw. 40% des gewünscht konfigurierten Isomers. In Anbetracht der bis hierher verwandten wohlfeilen Reagentien und der Generierung einer enantiomerenreinen Verbindung mit 4 Stereozentren und einer definiert konfigurierten Doppelbindung ist der Verlust der Hälfte der Substanz ein vertretbares Opfer, zumal das „Abfallprodukt“ ebenfalls enantiomerenrein ist und Verbindungen dieser Art nach der Lactonöffnung in der Synthese von C-Glycosiden Anwendung finden.⁹⁵ Auch im Licht der in Abschnitt 4.2 angesprochenen Synthese biologisch aktiver Bryostatinderivate nach Wender⁵⁶ könnten diese unnatürlichen Derivate von Interesse sein.

⁹⁵ Unveröffentlichte Ergebnisse O. Gaertzen, A. Misske, Universität Hannover, Dissertation in Vorbereitung.

7.2.2 Die Öffnung des Lactons

Auf der Stufe des Lactons stellte sich die Frage, welche Alternativen es zu der sehr robusten Lactonöffnung mit Methanol und Schwefelsäure als Katalysator unter Rückfluß gab. Aus den Arbeiten von I. Rose und U. Eggert^{17, 85} sowie aus den Erfahrungen mit dem Methoxymodellsystem war bekannt, daß die exocyclische Doppelbindung unter sauren Bedingungen sehr leicht in den Ring isomerisiert. Mit wechselnden Anteilen wurde bei der Reaktion auch dieses Nebenprodukt erhalten. Weiterhin entstand an der *pro*-19-Position ein gemischtes Acetal, das sich durch eine ausgezeichnete Stabilität auswies und sich seinerseits auch wieder nur unter drastischen sauren Bedingungen hydrolysieren ließ. Ein weiterer Grund für die Modifikation dieses Verfahrens im Zuge der Synthesesequenz ist, daß sich so eventuell die Möglichkeit bietet, die Differenzierung der Ester zu vereinfachen oder überflüssig zu machen.

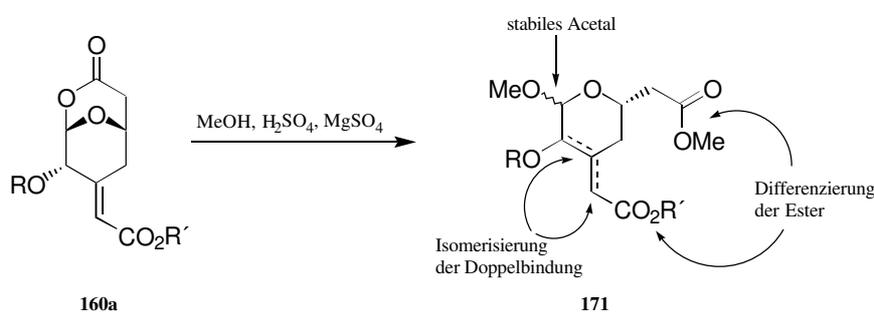


Abb. 7.2-5: Probleme bei der sauren Acetalspaltung

Erste Versuche, Methanol durch Benzylalkohol zu ersetzen, brachten keine überzeugenden Ergebnisse und wurden wieder verworfen. In der Literatur finden sich eine Reihe weiterer Beispiele zur Spaltung von Acetalen. Allgemein gilt hierbei, daß Acetale mit einer Lewisäure und einem entsprechenden Nucleophil zum Abfang der reaktiven Zwischenstufe umgesetzt werden. Die Anwendbarkeit dieser Reaktionen findet in der oben angesprochenen Sensitivität gegenüber sauren Medien ihre Beschränkung, so daß lediglich milde Reaktionsbedingungen in Betracht kommen. Durch die hohe Sauerstoffdichte im Molekül gibt es für Lewisäuren verschiedene Angriffspunkte (s. Abb. 7.2-6), so daß entgegen der eben geforderten milden Reaktionsbedingungen katalytische Mengen an Säure nicht ausreichen, sondern eine mindestens equimolare Zugabe notwendig ist.

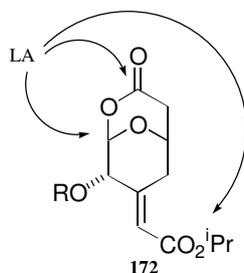
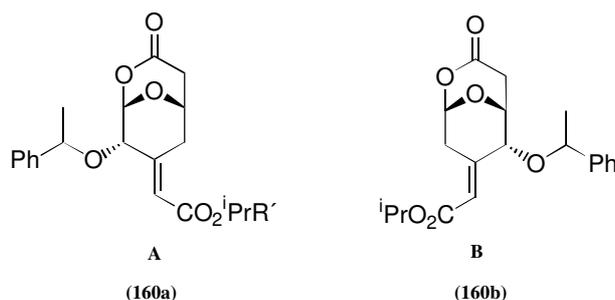


Abb. 7.2-6: Mögliche Angriffspunkte für Lewisäuren bei der Acetalöffnung

Zunächst wurden systematisch verschiedene Reaktionsbedingungen zur säurekatalysierten Lactonöffnung untersucht. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick.



Nr.	Lacton	Nucleophil	Kat	Bedingungen	Ergebnis
1	A	BnOH	H ₂ SO ₄	80°C, 24 h	Produkt nicht isolierbar
2	A	MeOH	H ₂ SO ₄	80°C, 2 h, MgSO ₄	Umsatz, ein Spot
3	A	MeOH	H ₂ SO ₄	80°C, 2 h	Umsatz, mehrere Spots
3	A	MeOH	PPTS	RF, 24 h	kein Umsatz
4	A	TMSEtOH	Amberlyst	RT, DCM	kein Umsatz
5	A	TMSEtOH	Amberlyst	RF, 24 h, Toluol	kein Umsatz
6	A	TMSEtOH	H ₂ SO ₄	RF, 4 h, Toluol	Zersetzung
7	A	TMSEtOH	PPTS	RF, 72 h, Toluol	Umsatz
8	A	TMSEtOH	PPTS	65°C, 24 h, Toluol	Umsatz
9	A	MeOH	K ₂ CO ₃	RT, 1 h	vollständiger Umsatz
10	B	MeOH	H ₂ SO ₄	RF, 48 h	Umsatz
11	B	PhSH	BF ₃ ·Et ₂ O	0°C->RT, 12h, DCM	Umsatz
12	B	TMSEtOH	BF ₃ ·Et ₂ O	0°C, 4 h, DCM	kein Umsatz
13	B	TMSEtOH	BF ₃ ·Et ₂ O	RT, 12 h, DCM	Zersetzung
14	B	TMSEtOH	PPTS	RF, 24 h, DME	kein Umsatz
15	B	TMSEtOH	PPTS	RF, 24 h, Toluol	Zersetzung
16	B	TMSEtOH	PPTS	65°C, 48 h, Toluol	Umsatz

Tab. 2

Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, reagierten sowohl Lacton **160a** als auch Lacton **160b** ausgesprochen empfindlich auf Änderungen der Reaktionsbedingungen. Die bereits erprobte Öffnung mit Methanol / H₂SO₄ funktioniert zwar auch hier, liefert aber auch das Isomer mit endocyclischer Doppelbindung als Nebenprodukt. Die Umstellung des Lösungsmittels und Nucleophils auf Benzylalkohol zeigte zwar, daß das Edukt abreagierte, die Isolierung der Reaktionsprodukte gestaltete sich jedoch schwierig, so daß auch mit dieser Modifikation keine geeignete Alternative zur Verfügung stand. Vielversprechender erschien zunächst die Öffnung des Acetals mit Bortrifluorid-Etherat, da schon nach kurzer Zeit vollständiger Umsatz festzustellen war. Aus dem resultierenden Rohprodukt ließ sich aber keine Verbindung rein isolieren; das Edukt hatte sich zersetzt. Eindeutig charakterisierbare Produkte konnten schließlich aus der Reaktion mit PPTS und TMS-Ethanol in Toluol (Reaktionen 7,8,16) erhalten werden. Die Reproduzierbarkeit dieser Reaktion warf jedoch unerwartete Schwierigkeiten auf.

Nachdem alle bisher getesteten Verfahren eine sauerkatalysierte Öffnung des Acetals voraussetzen, wurde versucht unter Änderung des Reaktionsmechanismus das Lacton an der Carbonylfunktion zu spalten. Im Gegensatz zu der zwar auch erfolgreichen aber nur schwer reproduzierbaren Öffnung mit Trimethylsilylethanol gelang die basische Methanolyse des Lactons **160a** in guter Ausbeute (66%). Die beiden Anomere des Lactols **173** wurden in einem Verhältnis von $\alpha:\beta = 3:1$ erhalten. Durch die einfachen Reaktionsbedingungen, die kurze Reaktionsdauer von 30 min und die gute Reproduzierbarkeit ist diese Methode der Lactonöffnung für den Einsatz im Rahmen der Totalsynthese hervorragend geeignet, so daß weitere Versuche zur Lactonspaltung eingestellt werden konnten.

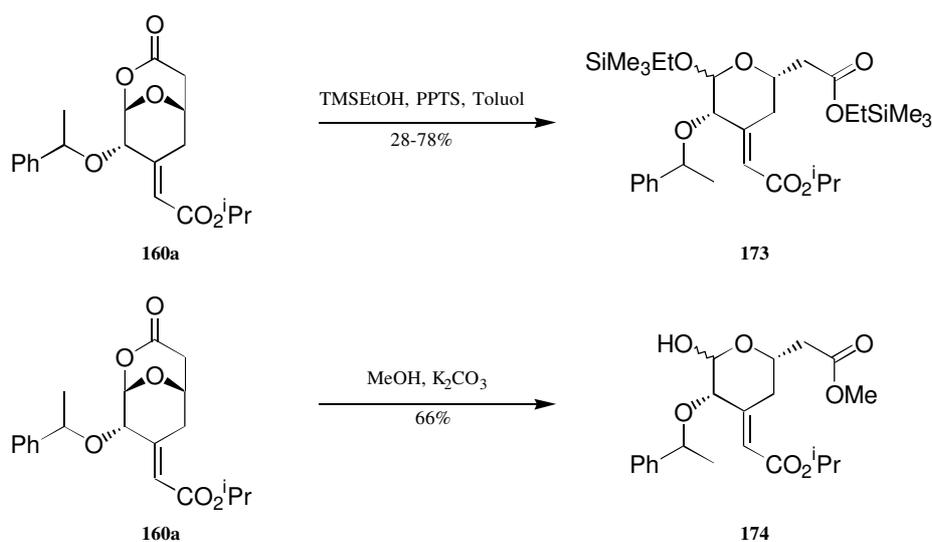


Abb. 7.2-7: Alternative Methoden zur Acetalspaltung

7.2.3 Weitere Versuche zur Differenzierung der Ester

Nachdem ein Weg etabliert worden war, das Lacton mit guter Ausbeute und Selektivität zu öffnen, konnten weitere Versuche zur Differenzierung der Ester in Angriff genommen werden. Lactol **174** wurde hierzu zunächst mit Triethylsilylchlorid als gemischtes Acetal geschützt. Neben dem Schutz der Hydroxyfunktion wird mit dieser Maßnahme auch die Neigung zur Ring-Ketten-Tautomerie von Lactonen unterbunden. Die Öffnung des Ringes würde nach der Reduktion des Esters einen chemoselektiv nicht differenzierbaren Dialdehyd ergeben.

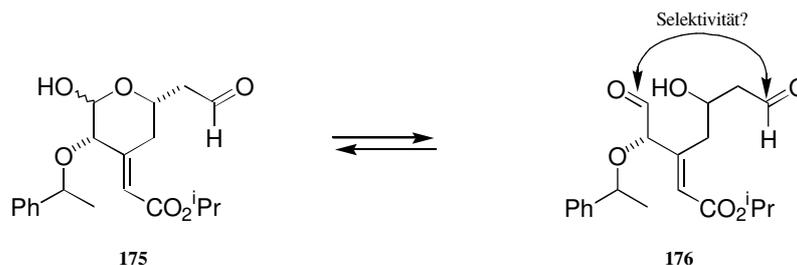


Abb. 7.2-8: Ring-Ketten-Tautomerie des Lactols

Die nachfolgende Reduktion des reaktiveren und sterisch weniger gehinderten primären Methyl-esters mit DIBAH bei -85°C lieferte den Aldehyd **178** in 33 % Ausbeute. Eine enzymatische Lösung des Problems wurde ebenfalls in Betracht gezogen. Versuche zur Esterhydrolyse mit Lipase PS (Amano) und PPL zeigten jedoch nach 24 h keinen Umsatz, so daß eine weitere Elaborierung der Reaktionen wenig erfolgversprechend erschien.

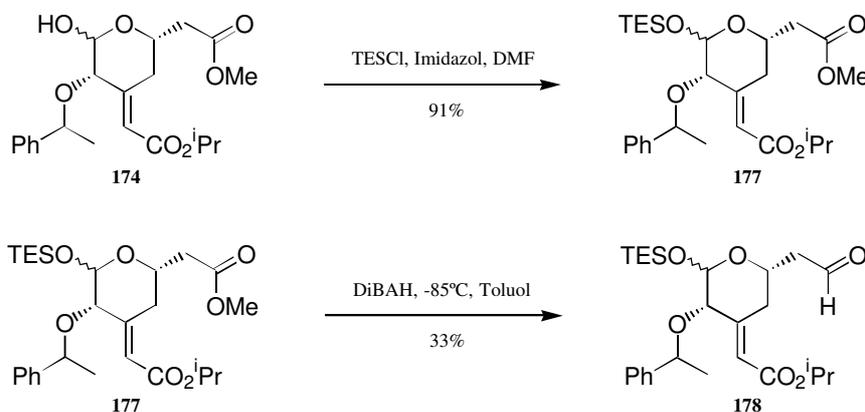


Abb. 7.2-9: Selektive Reduktion des Methyl-esters

Weitere Versuche zur Optimierung dieser Stufe wurden hier eingestellt, da Arbeiten von U. Eggert und C. Stark⁹⁶ an einem analogen System zur Oxidation von Lactol **179** zu Lacton **180** darauf hindeuteten, daß auch bei dieser Reaktion bevorzugt die Verbindung mit endocyclischer Doppelbindung entstand. Modelingversuche ergaben in Übereinstimmung mit den hier gefundenen Ergebnissen eine deutlich geringere Gesamtenergie für Verbindungen mit endocyclischer Doppelbindung. Wie aus Abb. 7.2-10 ersichtlich beträgt die Energiedifferenz für die Allylether 2 kJ/mol, für den ungesättigten Ester steigt sie auf sogar auf 5.8 kJ/mol.

⁹⁶ Unveröffentlichte Ergebnisse U. Eggert und C. Stark, Universität Hannover.

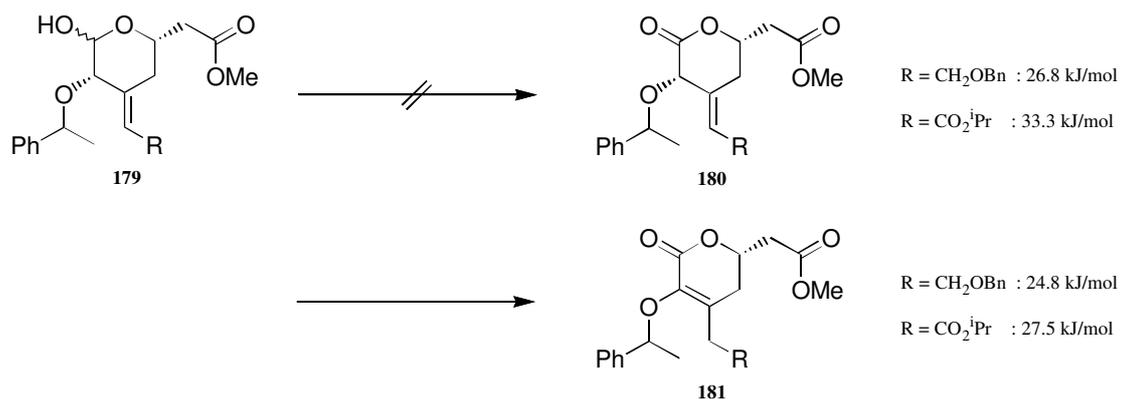


Abb. 7.2-10: Oxidation des Lactols

7.2.4 Bilanz der Versuche zur frühen Etablierung der exocyclischen Doppelbindung an C(21) und Folgereaktionen

Die in diesem Kapitel erörterten Ansätze und Versuche zeigen, daß es möglich ist, den in der HWE-Reaktion eingeführten ungesättigten Ester als Schutzgruppe bis hin zum geöffneten Lacton zu verwenden. Eine Differenzierung des Methyl- und des Isopropylesters ist danach, wenn auch in mäßigen Ausbeuten, durch die Reduktion mit DIBAH bei tiefer Temperatur ($< -85^\circ\text{C}$) möglich. Versuche zur selektiven Modifikation einer dieser funktionellen Gruppen mit anderen Reduktionsmitteln oder durch chemische oder enzymatische Esterspaltung waren nicht erfolgreich. Eine mögliche Ursache für die Reaktionsträgheit des Diesters könnte die hohe Sauerstoffdichte im Molekül sein, durch die Reagenzien komplexiert und deaktiviert werden.

8 Der reduzierte Bicycloalkohol als Modellsystem

8.1 Benzylethergeschützte 3-Hydroxybicyclen

8.1.1 Überlegungen zum Schutz der *pro*-21-Position

Aufgrund der im letzten Kapitel gewonnenen Erkenntnisse wurde schon frühzeitig nach Alternativen zum Schutz der Ketofunktion an der *pro*-21-Position gesucht. Eine denkbare Lösung wäre dabei die Umwandlung des Ketons **rac68** in das cyclische Acetal **182** (Abb. 8.1-1), wie es in der Synthese des B-Fragmentes nach T. Lampe (s. Abb. 5.3-1) angewandt wurde. Bereits bei den Versuchen am unsubstituierten Stammbicyclus traten erhebliche Probleme bei der Umacetalisierung auf, die nur durch das Entfernen des Acetons unter vermindertem Druck aus der Reaktionsmischung und der damit verbundenen Verschiebung des chemischen Gleichgewichts gelöst werden konnten. Die Anwendbarkeit auf einen sterisch anspruchsvolleren Bicyclus erschien damit fraglich. Weiterhin war die Stabilität dieser Schutzgruppe in den folgenden, z. T. im sauren Milieu ablaufenden Schritten nicht bekannt.

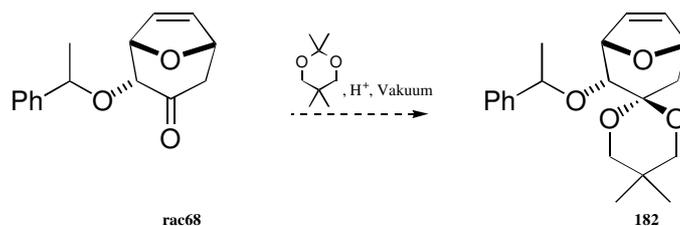


Abb. 8.1-1: Acetalgeschützter Bicyclus

Aufbauend auf diesen Überlegungen erschien es am einfachsten, das Keton **rac68** mit L-Selektid[®] zum axialen Alkohol zu reduzieren und als stabilen und selektiv leicht abspaltbaren Benzylether **rac183** zu schützen. Mit den aus den HWE-Reaktionen gewonnenen Erkenntnissen könnte die Etablierung der exocyclischen Doppelbindung dann nach Reoxidation des Alkohols an C(21) zum Keton erfolgen. Mit der 1-Phenylethoxy-Gruppe α zur Carbonylfunktion sollte eine gute Stereoselektivität auf dieser Stufe gewährleistet werden können.

8.1.2 Vorversuche mit 8-Oxa-2-(1-phenylethoxy)-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol

Die folgende Übersicht zeigt kurz die am 1-Phenylethoxy-Bicyclus unternommenen Reaktionen.

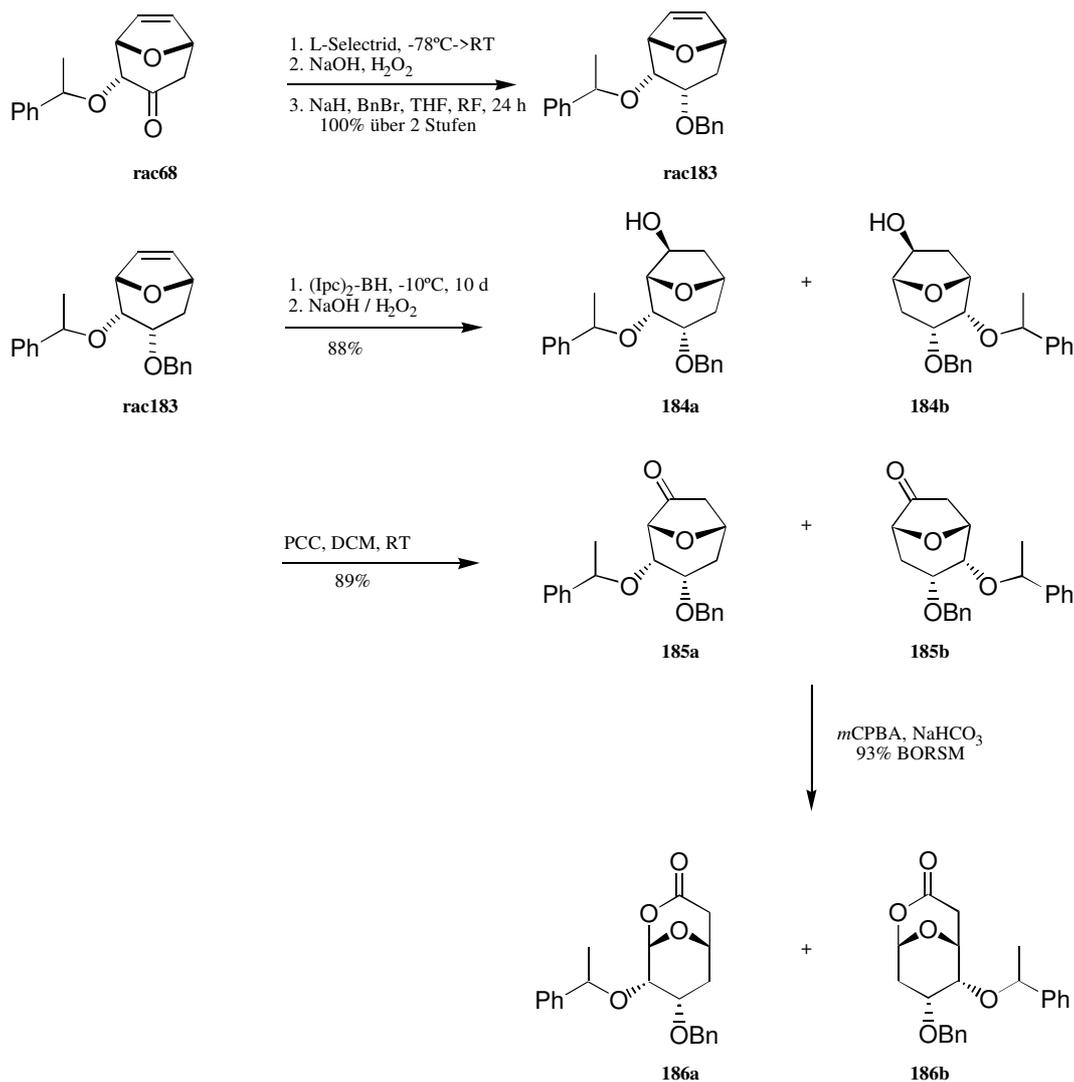


Abb. 8.1-2: Synthesesequenz mit dem benzylgeschützten Phenylethoxybicyclus

Wie aus Abb. 8.1-2 ersichtlich, werden die Lactone **186a** und **186b** in einer guten Ausbeute von 73 % über fünf Stufen erhalten. Die Verwendung einer Benzyloxyfunktion als Schutzgruppe neben dem 1-Phenylethyl-Ether mag mit Hinblick auf die notwendige Differenzierung beider Funktionen nicht zweckmäßig erscheinen. Im Gegensatz zur Benzylschutzgruppe läßt sich der Phenylethylether aber, wie von C.B.W. Stark gezeigt, leicht oxidativ mit DDQ abspalten.⁹⁷ Anders als bei den bisher bekannten Derivaten ließen sich die Produkte der Racematspaltung bei dieser Route weder auf der Alkohol- noch auf der Keton- oder Lactonstufe gut trennen. Da mit dieser Sequenz lediglich die generelle Anwendbarkeit der Synthesesequenz getestet werden sollte, wurde auf aufwendige chromatographische Trennoperationen verzichtet und mit dem Gemisch beider Verbindungen gearbeitet. Die bis zu diesem Zeitpunkt bewährte saure Öffnung von Lacton **186a/b** lieferte die Ester **187a/b** nur in bescheidener Ausbeute (15 %).

⁹⁷ Diplomarbeit C. Stark, Universität Hannover, 1996.

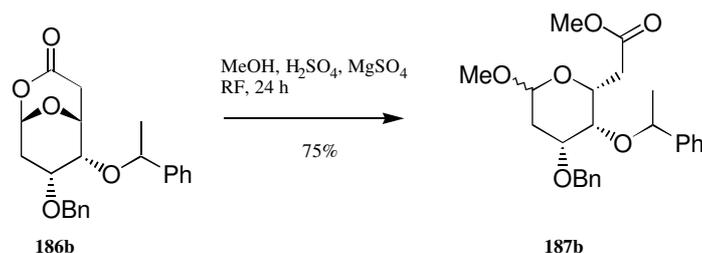


Abb. 8.1-3: Saure Methanolyse der Lactone

Die Versuche mit diesem System wurden auf dieser Stufe eingestellt, da sowohl die Separation der aus der asymmetrischen Hydroborierung hervorgegangenen Stereoisomeren als auch die Spaltung des Lactons mit den bis zu diesem Zeitpunkt bekannten Mitteln erhebliche Probleme bereiteten.⁹⁸

8.2 Versuche mit dem Methoxybicyclus

8.2.1 Darstellung der bicyclischen Lactone

Parallel zu den im letzten Abschnitt durchgeführten Reaktionen wurde die Sequenz ebenfalls auf den schon bekannten Methoxybicyclus übertragen. Der Methylether an Position 20 hat den Nachteil, daß eine Umfunktionalisierung an diesem Zentrum nur noch sehr schwer möglich ist.⁵⁴ Jedoch zeichnet sich diese Schutzgruppe durch ihre hervorragende Stabilität aus und ist daher als unempfindliches Modell zur Erarbeitung einer funktionsfähigen Synthese ideal. Ausgehend vom racemischen Bicyclus **rac188** (Abb. 8.2-1) wurde nach selektiver Reduktion mit L-Selektrid[®] der axiale Alkohol **rac189a** erhalten und als Benzylether **rac189** geschützt. Die nachfolgende Hydroborierung verlief sowohl mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -Komplex als auch mit $(\text{Ipc})_2\text{-Boran}$ in ausgezeichneten chemischen Ausbeuten und im letzteren Fall auch mit guten Diastereomerenüberschüssen. Über die Oxidation der Alkohole **rac190a/b** wurden die Ketone **rac191a/b** in einer Gesamtausbeute von 65 % erhalten.

⁹⁸ Die basische Lactonspaltung war zum Zeitpunkt der Versuche noch nicht erprobt.

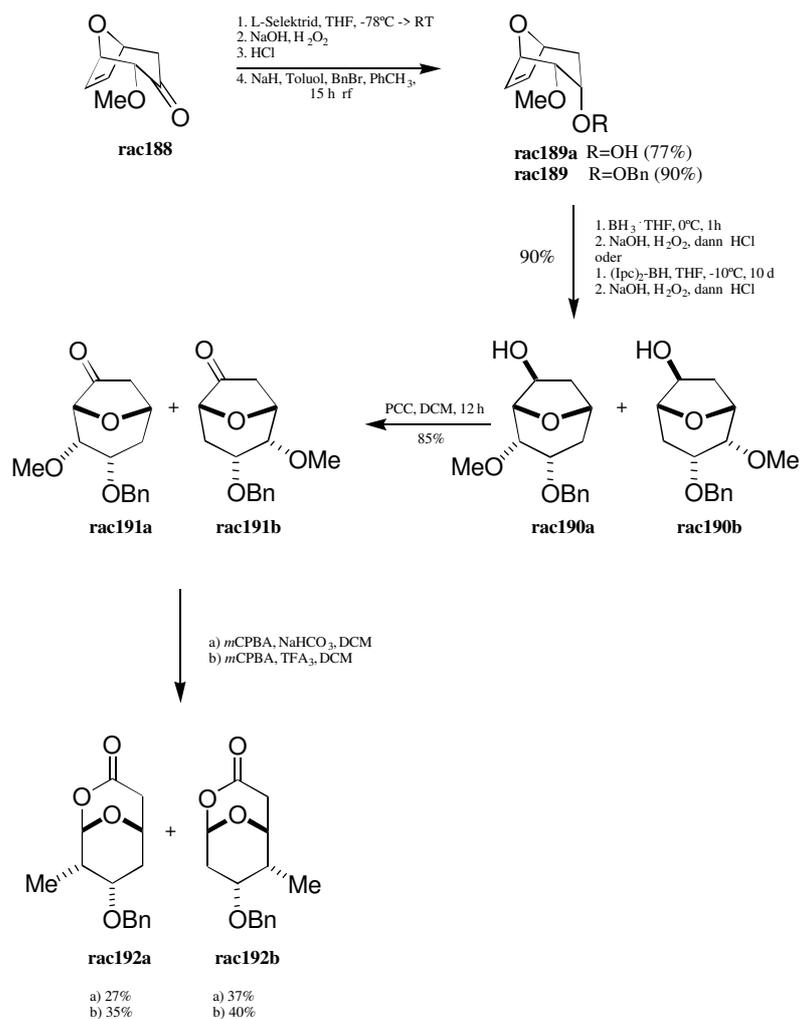
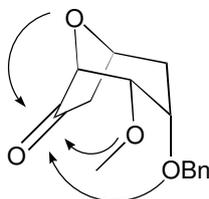


Abb. 8.2-1: Reaktionssequenz mit dem Methoxybicyclus

Die Umlagerung der Ketone in einer Baeyer-Villiger-Reaktion zu den korrespondierenden Lactonen **rac192a/b** zeigte deutliche Unterschiede in der Reaktivität beider Verbindungen, was sich mit unterschiedlicher Ausprägung auch bei anderen Modellverbindungen beobachten ließ. Während per DC und GC der nahezu vollständige Umsatz von Keton **rac191b** schon nach 4-5 h festgestellt werden konnte, benötigte Keton **rac191a** 2-3 Tage, ohne dabei vollständig abzureagieren. Im Extremfall könnte mit dieser Reaktion eine kinetische Spaltung durchgeführt und so die z.T. aufwendige chromatographische Trennung der beiden Regioisomere umgangen werden. Unglücklicherweise reagierte die gewünschte Verbindung **rac191a** langsamer, so daß die Ausbeuten gering waren, wenn auch das Edukt rückgewonnen werden konnte. Bessere Ergebnisse mit noch immer sehr langen Reaktionszeiten brachte die Umstellung der Reaktionsbedingungen von Hydrogencarbonatpuffer auf den Zusatz von Trifluoressigsäure. Nach 14-24 h war der Umsatz zwar vollständig, die Gesamtausbeuten mit 75 % jedoch nicht zufriedenstellend. Eine weitere Einschränkung, die sich aus der Änderung des pH-Wertes durch die modifizierten Bedingungen ergab, war die Verwendung säurelabiler Schutzgruppen bei weiter elaborierten Systemen auf dieser Stufe, da diese abgespalten würden. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Ketone wäre, daß das für den Übergangszustand postulierte Carbokation durch die räumliche Nähe der beiden Ethersauerstoffatome in Keton **rac191a**

deaktiviert würde. Eine andere wäre der erschwerte nucleophile Angriff des Peroxids infolge der hohen Elektronendichte in der Umgebung des elektrophilen Zentrums bedingt durch die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome, was mit dem erschwerten Angriff unter basischen Reaktionsbedingungen korreliert.



193

Abb. 8.2-2: Abschirmung der Carbonylfunktion durch benachbarte Sauerstoffatome

8.3 Vorversuche mit dem ungewünschten Regioisomer

Da die regioisomere Verbindung einfacher zugänglich war, wurden zunächst die folgenden Reaktionsschritte mit ihr getestet. Die sauerkatalysierte Öffnung des Lactons **rac192b** ergab Ester **rac193b** in 75 % Ausbeute.

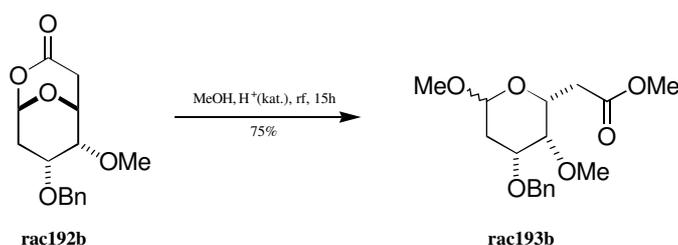


Abb. 8.3-1: Methanolyse des Lactons

8.3.1 Die Etablierung der Doppelbindung C(25)-C(26)

Bei der Suche nach einer Möglichkeit, die *trans*-Doppelbindung C(25)-C(26) in chemisch guten Ausbeuten stereoselektiv unter Addition eines C-2-Bausteines darzustellen, wäre es ideal, wenn der aus der Öffnung erhaltene Ester **rac193b** ohne weitere Modifikation umgesetzt werden könnte. Warren *et al.*⁹⁹ haben bei ihren Untersuchungen über die Anwendung stereokontrollierter Wittig-Horner-Reaktionen¹⁰⁰ in Pheromonsynthesen gezeigt, daß auch ein Methylester als geeignete Carbonylkomponente fungieren kann.

⁹⁹ Buss, D. A.; Greeves, N.; Mason, R.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1987**, 2569-2577.

¹⁰⁰ Für einen Review über die Stereokontrolle durch Verwendung der Diphenylphosphorylgruppe s.: Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261-291.

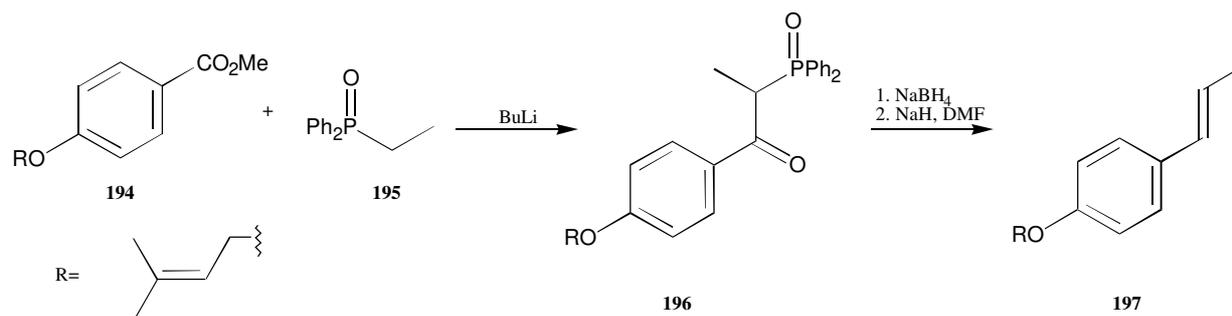


Abb. 8.3-2: Acylierung von Phosphinoxiden

Keton **196** ist durch Acylierung des lithiierten Phosphinoyls leicht zugänglich (Abb. 8.3-2). Während die Addition des lithiierten Horner-Wittigreagenzes an Aldehyde *erythro*-selektiv ist und *Z*-Alkene generiert, ist die Reduktion des korrespondierenden Diphenylphosphinoketones *threo*-selektiv und führt nach Eliminierung des Diphenyldioxidanions zu *E*-Alkenen. Eine Übertragung dieser Reaktionssequenz zur Etablierung der Doppelbindung an Ester **rac193b** gelang jedoch nicht, da sich das Phosphinoxid auch unter drastischen Bedingungen nicht acylieren ließ (Abb. 8.3-8).

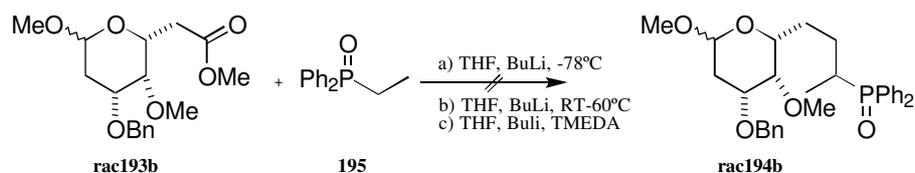


Abb. 8.3-3: Versuch zur Generierung der C(25)-C(26)-Doppelbindung nach Warren

Da die Esterfunktion nur eine ungenügende Reaktivität aufwies, bot sich ein Wechsel der Carbonylkomponente an. Die Reduktion des Esters **rac193b** zum sehr viel reaktiveren Aldehyd sollte den nucleophilen Angriff des Ylides deutlich vereinfachen. Während mit einer Lösung von DIBAH in Hexan in DCM bei -78°C eine direkte Reduktion zu Aldehyd **rac196b** mißlang und der Umweg über den Alkohol **rac195b** mit anschließender PCC-Oxidation in Kauf genommen werden mußte, ließ sich die Reaktion in Toluol in einem Temperaturbereich von -80 bis -90°C (Ausbeute 95 %) selektiv ausführen (Abb. 8.3-4).

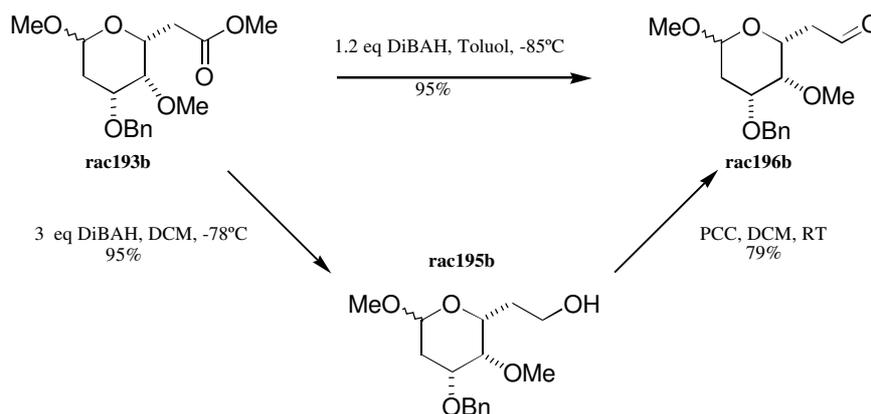


Abb. 8.3-4: Reduktion des Esters zum Aldehyd

Ausgehend von dem so dargestellten Aldehyd wäre eine weitere Methode zur selektiven Generierung von *trans*-Doppelbindungen eine Modifikation der oben vorgestellten Wittig-Horner-Reaktion, in der die Ylide aus Esterphosphonaten generiert werden (Abb. 8.3-5). Neben einer höheren Reaktivität dieser Reagenzien durch die elektronenziehende Estergruppe stabilisiert diese das Ylid und beeinflusst so die Stereochemie der Reaktion. Im Gegensatz zur Wittigolefinierung mit Phosphoryliden wird bevorzugt das *E*-Isomer gebildet. Der in der Reaktion entstehende Phosphatester ist wasserlöslich und gegenüber dem schwerlöslichen Triphenylphosphinoxid leicht abtrennbar. Trotz der mit dieser Variante erreichbaren guten Stereokontrolle ist diese Reaktion für das bestehende Syntheseproblem aus atomökonomischer Sicht nicht die optimale Lösung, da hier in jedem Fall zum korrespondierenden Ester übersynthetisiert und anschließend reduziert werden müßte.

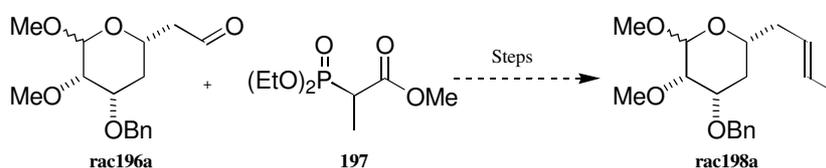


Abb. 8.3-5: Darstellung der Doppelbindung in einer HWE-Reaktion

Einen möglichen Ausweg aus dem Interessenkonflikt zwischen ökonomischer und selektiver Synthese boten Untersuchungen von Maryanoff *et al.* zur Abhängigkeit der Stereochemie der Wittigreaktion von der Konzentration und dem Lithiumsalzeffekt.¹⁰¹ Es wurde gezeigt, daß eine ganze Reihe von Faktoren wie Temperatur, Lösemittel und die Wahl des Ylids das Verhältnis von (*E/Z*)-Olefin beeinflussen. Nichtstabilisierte Phosphorylide reagieren im allgemeinen zu *Z*-Olefinen, in Gegenwart von Lithiumionen jedoch entsteht relativ zu „salzfreien“ Bedingungen mehr *E*-Olefin, wenn auch nicht als Hauptprodukt. Schlosser und Christmann haben gezeigt, daß dieser Effekt auf eine Beeinflussung des C-C-Bindungsschrittes durch das Lithiumsalz zurückzuführen ist, das die Bildung von mehr *threo*-Betain (*trans*-Oxaphosphetan **201** Abb. 8.3-6) induziert.¹⁰² Weiterhin wird angenommen, daß Lithiumsalze Wittig-Intermediate stabilisieren und eine größere Reversibilität verbunden mit einer thermodynamischen Kontrolle erlauben. Dieser

¹⁰¹ Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D. Jr.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3303-3308.

¹⁰² Schlosser, M.; Christmann, D. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1.

Effekt tritt allerdings nur in apolaren Solventien auf, da in einem polaren Solvens die Lithiumionen effektiv solvatisiert werden.

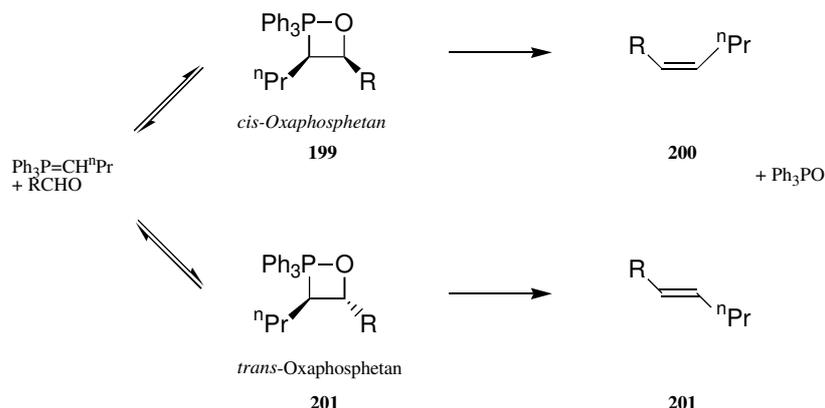


Abb. 8.3-6: Übergangszustände und resultierende Stereochemie der Wittigolefinierung

Ausgehend von diesen Annahmen konnten Maryanoff *et al.* am Beispiel von Benzaldehyd und Hexanal zeigen, daß bei starker Verdünnung mit Toluol als Solvent und LiHMDS als Base das für eine Wittigolefinierung zu erwartende *E/Z*-Verhältnis auf bis zu 85:15 umgekehrt werden kann.

Anhand von Aldehyd **rac196b** sollte im nächsten Schritt überprüft werden, ob diese Ergebnisse auch auf komplexere Systeme übertragbar waren. Unter den für die Bildung des *E*-Olefins optimalen Bedingungen unter Modifikation der Base wurde Aldehyd **rac196b** mit *in situ* generiertem $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_3$ umgesetzt (

Abb. 8.3-7).

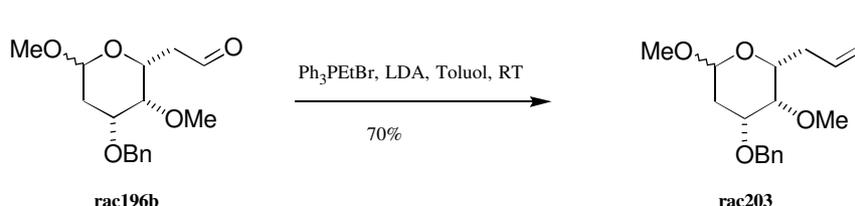


Abb. 8.3-7: Wittigolefinierung am Modellsystem

Nach Auswertung der spektroskopischen Daten wurde festgestellt, daß selektiv mit guter Ausbeute (70%) trotz der gewählten Bedingungen das *Z*-Olefin **rac203** entstanden war.¹⁰³ Dieses Ergebnis wurde im weiteren Verlauf der Synthese bestätigt, da sich das Acetonid **rac205** nach Dihydroxylierung nur sehr schlecht darstellen ließ (Abb. 8.3-8).

¹⁰³ Die ^1H -Kopplung der olefinischen Protonen betrug 11 Hz.

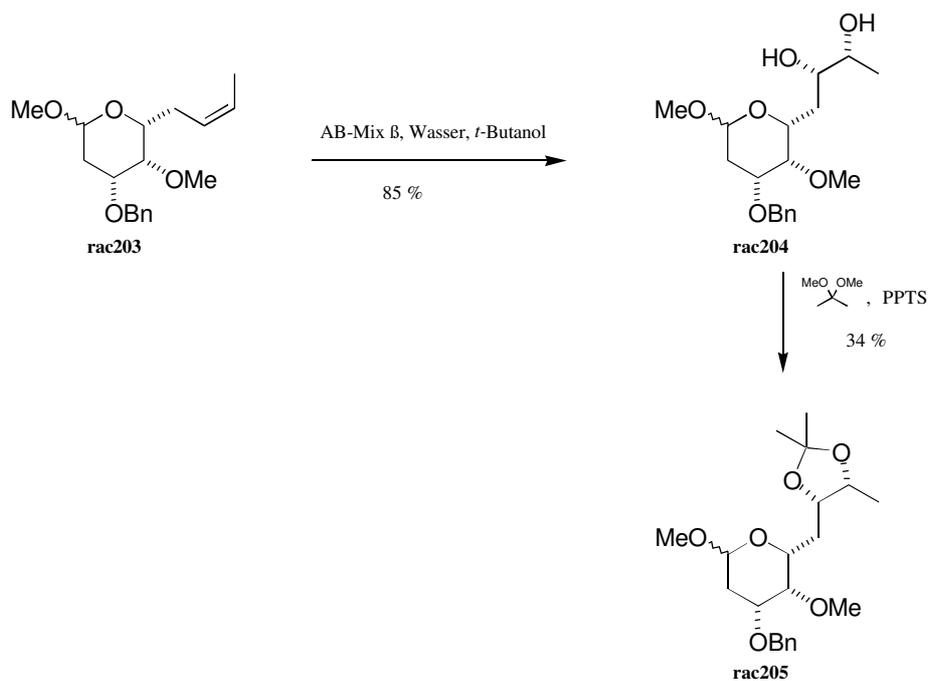


Abb. 8.3-8: Dihydroxylierung des *cis*-Olefin

Eine auf dieses Syntheseproblem maßgeschneiderte Lösung bot letztlich die Takai-Reaktion¹⁰⁴, eine *E*-selektive Olefinierung mit *gem*-Dichromreagenzien, die den nichtstabilisierten Phosphorylierten überlegen sind.¹⁰⁵ Das Dichromreagenz **206** wird bei dieser Variante *in situ* durch Reduktion von 1,1-Diodethan mit trockenem CrCl₂ erzeugt (Abb. 8.3-9, Weg **a**). 1,1-Dichromethan **206** reagiert dann glatt mit Aldehyd **212** unter Eliminierung aus der β-Oxymetall-substituierten Verbindung **207** in excellenten Ausbeuten zum Ethylidenprodukt. Im Falle anderer Diiodalkane kann die Reduktionskraft des Chrom(II) signifikant durch Zugabe von Donorliganden wie TMEDA oder DMF gesteigert werden, so daß auch hier gute chemische Ausbeuten erzielt werden.

Weg **b** (Abb. 8.3-9) zeigt einen alternativen Reaktionsmechanismus, bei dem ein (α-Haloalkyl)-chromreagenz **209** den Aldehyd **212** angreift. Im zweiten Schritt findet dann eine chrominduzierte Eliminierung statt. Gegen diese Hypothese sprechen jedoch mehrere Gründe, wie z. B., daß keinerlei Hydrolyseprodukte der Verbindungen **209** und **210** gefunden wurden, daß ebenfalls keine Cyclopropanderivate, wie sie aus der elektrophilen Addition von Chromcarbenoiden an Doppelbindungen zu erwarten wären, nachgewiesen werden konnten und daß die Deoxygenierung von *trans*- und *cis*-2-Butenoxiden mit Cr(II)-Komplexen 2-Buten mit *E/Z*-Verhältnissen von 55/45 liefert. Diese Ergebnisse legen nahe, daß der letzte Schritt in **b** keine stereospezifische Reaktion ist, da eine *single-electron* Reduktion von **210** die gleichen Intermediate ergeben würde.

¹⁰⁴ Arbeiten von U. Eggert und P. Schäfer hatten gute Ergebnisse an verwandten Systemen erzielt.

¹⁰⁵ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-952.

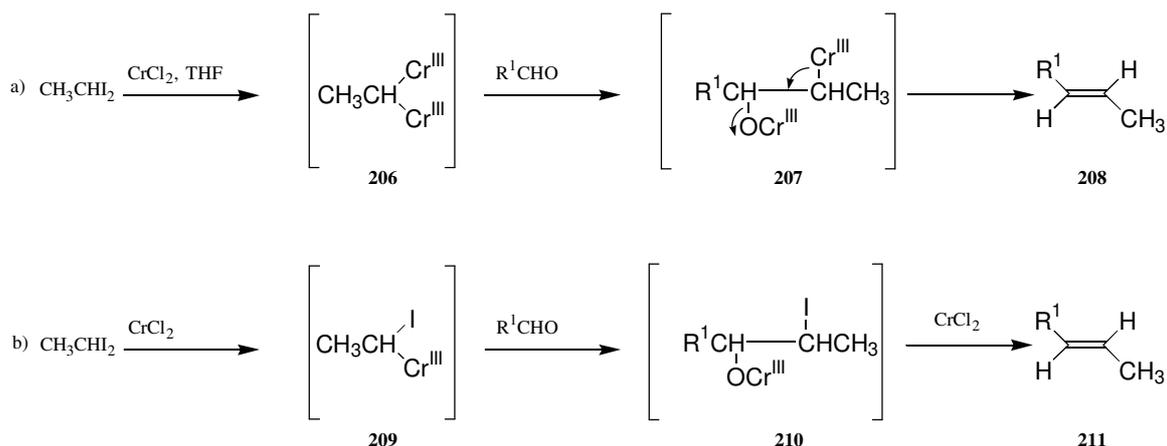
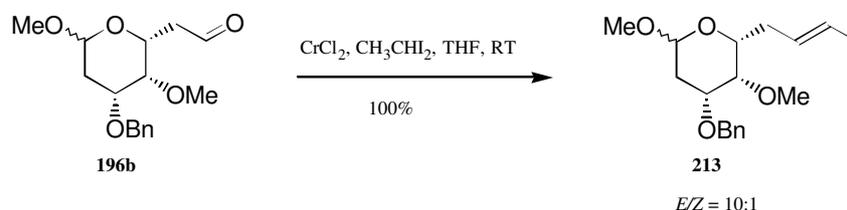


Abb. 8.3-9: Schematischer Ablauf der Takai-Reaktion

Angewandt auf das vorliegende Modellsystem **196b**¹⁰⁶ lieferte die Reaktion Alken **213** in quantitativer Ausbeute mit einem E/Z-Verhältnis von 10:1.

Abb. 8.3-10: Etablierung der *trans*-Doppelbindung mit der Takai-Reaktion

Während die Reaktion aus chemischer Sicht ideal verläuft und keine Wünsche offen läßt, so ist sie ökologisch betrachtet bedenklich, da 8 Äquivalente Chromchlorid eingesetzt werden, was bei größeren Ansätzen zu einer erheblichen Menge an Schwermetallabfällen führt. In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, daß sich die Menge des eingesetzten Chroms auf 6 eq reduzieren läßt, ohne die Reaktion negativ zu beeinflussen. An einer weiteren Optimierung wird noch gearbeitet.¹⁰⁷

8.3.2 Der Aufbau des C(19)-Zentrums

Nachdem der Aufbau der Doppelbindung an C(25)-C(26) mit der Takai-Reaktion gelungen war, stand die Öffnung des gemischten Acetals an C(19) an. Hierzu wurde zunächst auf eine an ähnlichen Systemen erfolgreich angewandte Methode zurückgegriffen, die sauerkatalysierte Spaltung mit Essigsäure und Wasser in THF.¹⁰⁸ Halbacetal **214** wurde nach einwöchiger Reaktion in 90%iger Ausbeute erhalten.

¹⁰⁶ Der hier verwandte Aldehyd ist enantiomerenrein. Seine Darstellung erfolgte analog zu der oben beschriebenen Route, lediglich die Hydroborierung wurde mit der schon auf S.43 vorgestellten asymmetrischen Hydroborierung durchgeführt. Die chemische Ausbeute dieser Reaktion liegt bei 81 %.

¹⁰⁷ Dissertation O. Gaertzen, Universität Hannover, in Vorbereitung.

¹⁰⁸ Die Reaktion wurde sowohl bei der A-Ring-Synthese von J. Weiss (s.o.) als auch bei den Arbeiten von R. Dunkel (Universität Hannover, Dissertation in Vorbereitung, unveröffentlichte Ergebnisse) erfolgreich angewandt.

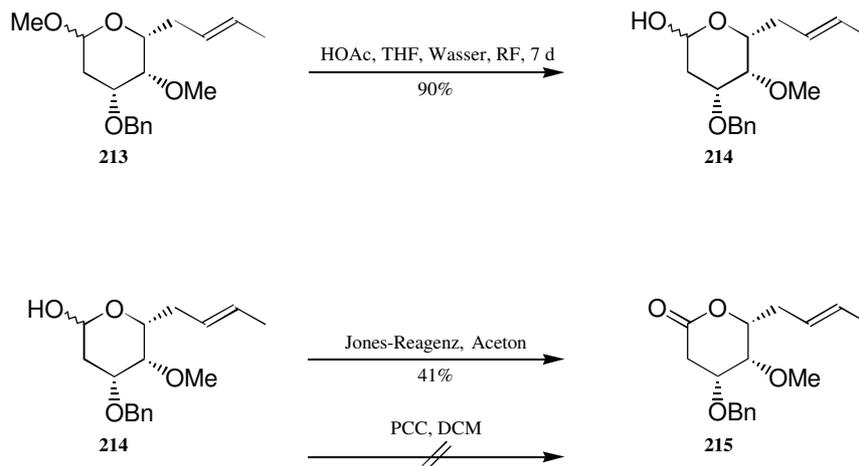


Abb. 8.3-11: Öffnung des Acetals und Oxidation zum Lacton

Bei der folgenden Oxidation zeigte sich Lactol **214** ausgesprochen reaktionsträge, wobei eine Umsetzung mit PCC nicht gelang. Drastischere Bedingungen wie die Jones-Oxidation hingegen führten zur teilweisen Zersetzung. Dennoch konnte das Lacton **215** in 41 % Ausbeute isoliert werden.

Aufbauend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit⁸⁴ (Abb. 8.3-12) kann im nächsten Schritt die Addition des Isobuttersäureesters an das Carbonyl **215** erfolgen.

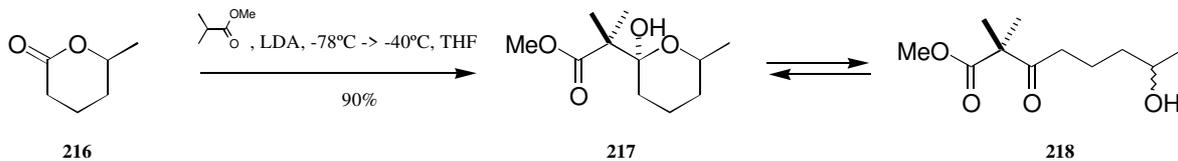


Abb. 8.3-12: Addition von Isobuttersäuremethylester an Lactone

Unerwarteterweise entstand bei der Reaktion lediglich das geöffnete Tautomer, während aufgrund der großen Anzahl von Substituenten am Ring eine gewisse Stabilisierung der geschlossenen Konformation erwartet worden war. Der Versuch, den Ring wieder zu schließen und das Halbacetal gleichzeitig zu methylieren, gelang nicht.

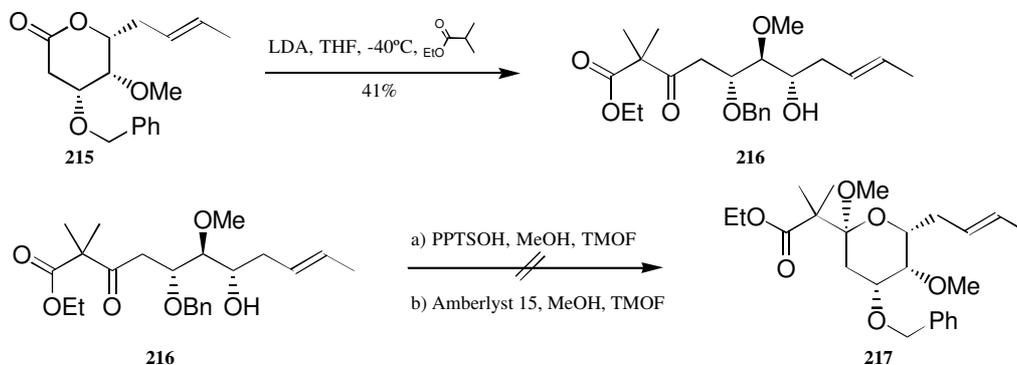


Abb. 8.3-13: Addition von Isobuttersäuremethylester an das Lacton

Im vorangegangenen Kapitel konnte mit dem „falschen“ Regioisomer eine Reaktionssequenz zum Aufbau eines vollfunktionalisierten C-Ring-Analogons **216** etabliert werden. Im nächsten Ab-

schnitt sollen die anhand dieses Modells gewonnenen Erkenntnisse auf das „richtige“ Stereoisomer übertragen werden.

8.4 Das gewünschte Regioisomer als Modellsystem

8.4.1 Darstellung des Lactons

Nach der oben beschriebenen Sequenz wird das Lacton **218**, die Schlüsselverbindung der Synthese, aus dem Methoxybicyclus **rac188** dargestellt. Wie schon bei der Baeyer-Villiger-Oxidation zeigte sich wahrscheinlich infolge des β -Sauerstoffeffekts auch bei der sauerkatalysierten Öffnung des Lactons eine deutlich verminderte Reaktivität. Die Reaktionszeit steigt im Vergleich zu Keton **rac191b** von 15 h auf eine Woche bei z.T. immer noch unvollständigem Umsatz. Die gleiche Beobachtung ließ sich bei der Hydrolyse des glycosidischen Acetals **222** zu Halbacetal **223** machen. Nach 5d unter Rückfluß war kein Umsatz zu erkennen. Bei späteren Versuchen erwies sich die schon auf den Baustein **170a** (Abb. 7.2-7) angewandte basische Methanolyse als die bessere Alternative, die glatt in 75 % Ausbeute Lactol **224** (Abb. 8.4-2) ergab. Durch die hieraus resultierende frei wählbare Schutzgruppe entfielen dann auch die Schwierigkeiten bei der Acetalspaltung. Abb. 8.4-1 zeigt die Umsetzung nach der schon beschriebenen Reaktionssequenz des Methoxyderivates.

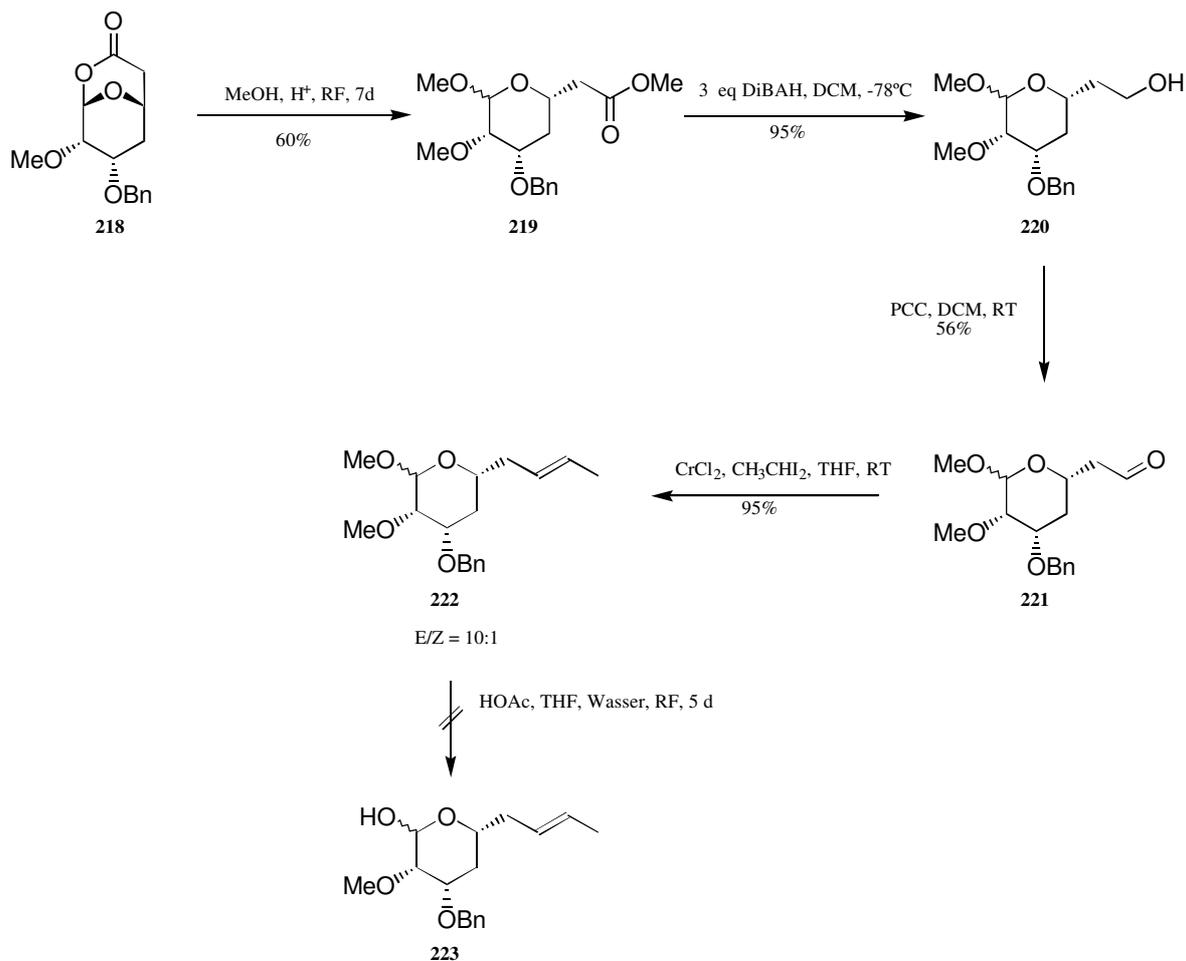


Abb. 8.4-1: Reaktionssequenz mit richtigem Stereoisomer

Neben der etablierten Methode, Acetale in HOAc, THF und Wasser unter Rückfluß zu hydrolysieren, wurde auch die direkte Oxidation zum Keton unter Jones-Bedingungen versucht. Nach einer Dauer von 2 Wochen zeigten sich aber hier weder Umsatz noch Zersetzung, was für die außergewöhnliche Stabilität dieses Acetals (**222**) spricht.

Die weitere Route für das aus der basischen Lactonspaltung gewonnene Halbacetal **224** wird in Abb. 8.4-2 dargestellt. Lactol **224** wurde als TBDMS-Ether geschützt und bei tiefer Temperatur direkt in guter Ausbeute (98 %) zu Aldehyd **226** reduziert. Die Takai-Reaktion verlief wie nach den Vorversuchen zu erwarten mit guter Ausbeute und Selektivität (96 %, $E/Z = 10:1$). Im Gegensatz zum Methoxyacetal **222** ließ sich das silylgeschützte Lactol **227** mit TBAF problemlos und selektiv entschützen. Die Oxidation zum Lacton **229** gelang sauber mit TPAP.¹⁰⁹ Additionsversuche an das Lacton unter Mukaiyama-Bedingungen mit Isobuttersäuremethylester-trimethylsilylketenacetal und BF_3 -Etherat oder TIPS-Triflat zeigten entweder keinen Umsatz bei tiefen Temperaturen oder führten zur Zersetzung.

¹⁰⁹ a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625. b) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichemica Acta* **1990**, 23, 13.

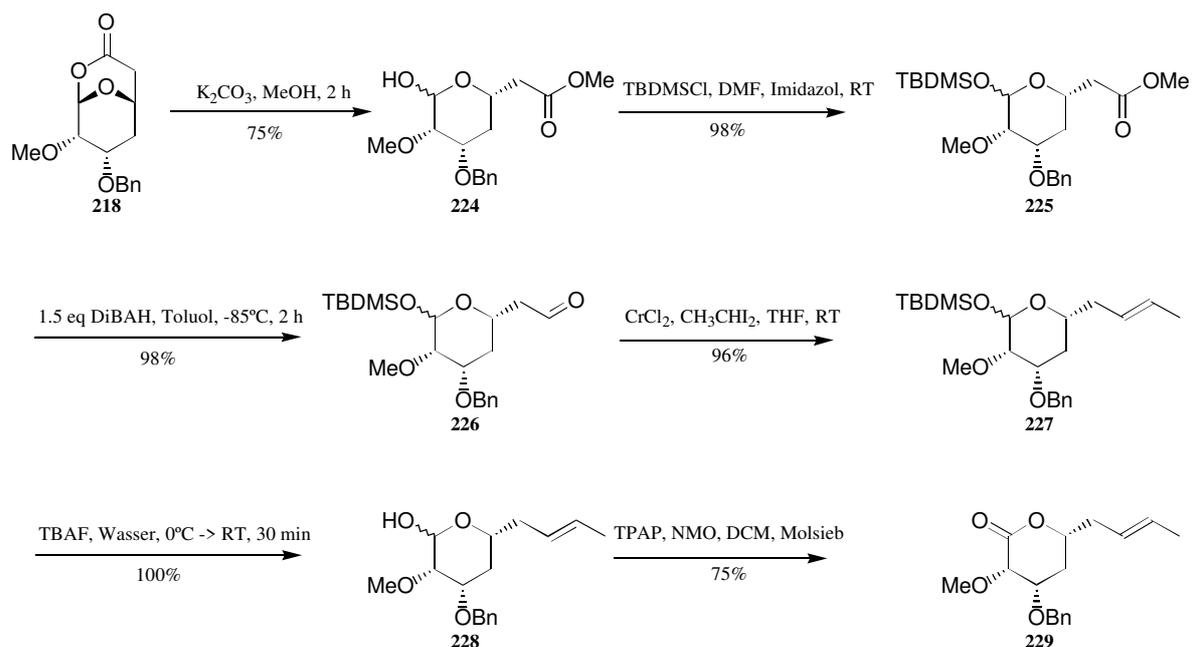


Abb. 8.4-2: Route über die basische Acetalspaltung

8.4.2 Versuche zur asymmetrischen Dihydroxylierung

Mit dem Takai-Produkt **227** hat man in diesem Fall ein Modellsystem an der Hand, daß die Möglichkeit bietet, die asymmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung C(25)-C(26) zu untersuchen. Die Einstellung der Stereochemie der beiden Hydroxyfunktionen an diesem Fragment (Abb. 8.4-3), allerdings auf einer sehr viel früheren Stufe, haben Hale *et al.* bereits 1995 gezeigt.⁵⁷ Die Funktionalisierung der Doppelbindung erfolgte in dieser Arbeit mit dem von Sharpless entwickelten AD-Mix β .¹¹⁰ Angaben über die Stereoselektivität der Dihydroxylierung wurden jedoch nicht gemacht. Die Übertragung auf das Modellsystem lieferte Diol **228a/b** in guter chemischer Ausbeute (99 %). Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses nach Umsetzung in das korrespondierende Acetonid **229a/b**, das auch im Rahmen einer weiteren Synthese als Schutzgruppe dienen kann, zeigte im GC lediglich einen Überschuß von 2.5:1. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur und Verlängerung der Reaktionszeit ergab nur eine geringfügige Verbesserung dieses Ergebnisses (s. Tab. 3).

¹¹⁰ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

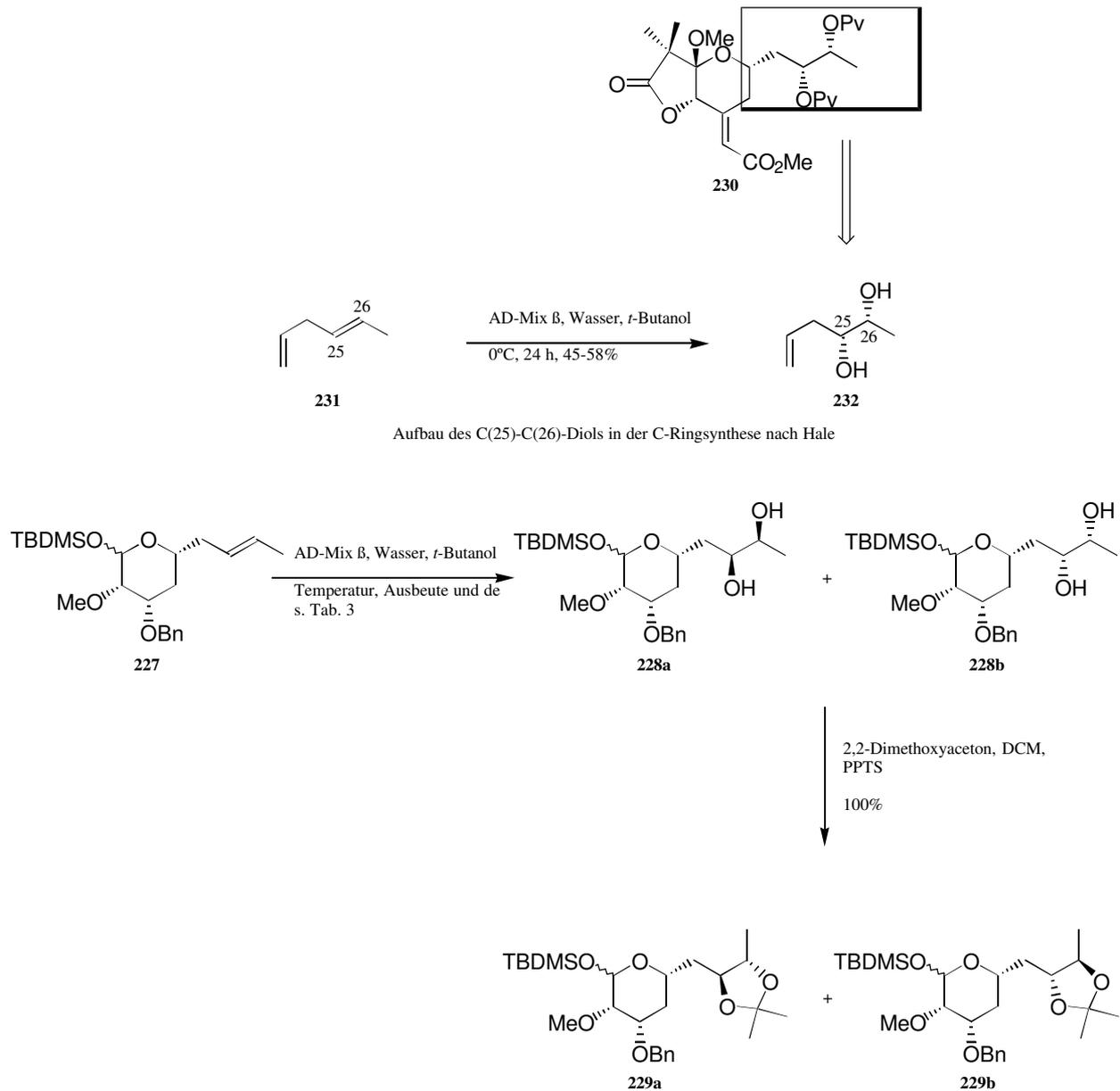


Abb. 8.4-3: Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless

Temperatur	Reaktionsdauer	Ausbeute %	Diastereomerenverhältnis
0°C-RT	7 h, 15 h	99	2.5:1
0°C	48 h	98	3.5:1
-3°C	7 d	95	3.5:1

Tab. 3: Dihydroxylierungsversuche

Aufgrund der limitierenden Bedingungen des Solventsystems (*t*-Butanol/Wasser), das bei tieferer Temperatur ausfror, wurden weitere Optimierungsversuche nicht unternommen. Sollte bei weiter fortgeschrittenen Modellen mit einem höheren sterischen Anspruch die Selektivität der Reaktion nicht zu steigern sein, bleibt die Alternative, die in der AD-Reaktion eingesetzten Liganden zu modifizieren.

8.4.3 Entschützung der C(21) Position

Im Hinblick auf die Verwendung der Benzylschutzgruppe in der geplanten Synthese des C-Fragmentes wurde als nächstes die Entschützung mit dem im vorherigen Abschnitt erhaltenen Acetonid **229a/b** untersucht. Die Spaltung von Benzylethern durch Hydrieren ist ein etabliertes Verfahren, wurde in diesem Fall aber nicht angewandt. Da Umstellungen in der Syntheseplanung sowohl die exocyclische Doppelbindung an C(21) als auch die zwischen C(25)-C(26) im Molekül mit sich bringen können, wurde auf ein Verfahren zurückgegriffen, das diese funktionellen Gruppen im Molekül toleriert. Benzylether **229a/b** (Abb. 8.4-4) wurde bei -78°C mit LDBB umgesetzt und Alkohol **230a/b** in 36 % Ausbeute erhalten. Das LDBB ließ sich nur schwer herstellen,¹¹¹ so daß die nur mäßige Ausbeute in Kauf genommen wurde. Auf dieser Stufe sollte lediglich gezeigt werden, daß diese Methodik zur Entschützung von Benzylethern prinzipiell geeignet ist. Eine Verbesserung des Ergebnisses sollte möglich sein, wenn die Darstellung des Reagenzes unter wasserfreien Bedingungen erfolgt.

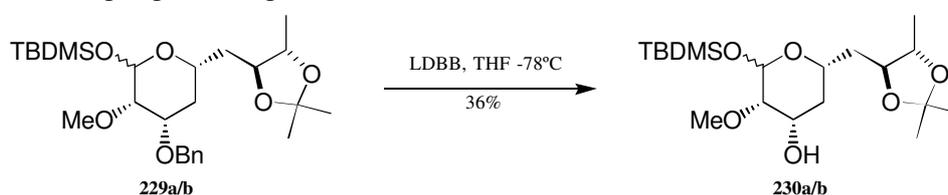


Abb. 8.4-4: Entschützen des Benzylethers mit LDBB

8.4.4 Oxidation zum Lacton

An diesem Modellsystem wurde weiterhin die Oxidation zum Lacton nach Desilylierung getestet. Sowohl die schon erprobte Entschützung mit TBAF als auch die Oxidation mit TPAP zu Lacton **232** ließen sich auch auf dieses System übertragen.

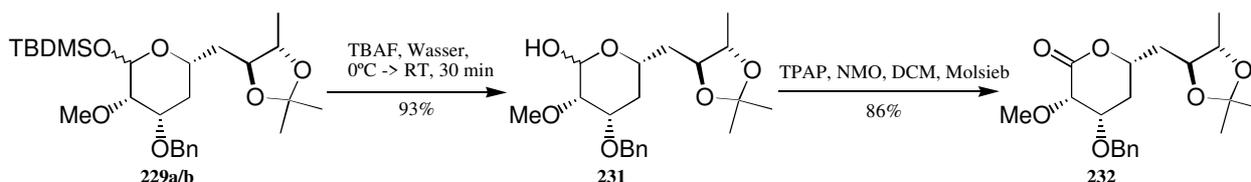


Abb. 8.4-5: Oxidation des Acetonids zum Lacton

8.4.5 Zwischenbilanz

Die Ergebnisse der Versuche mit den aus dem Methoxybicyclus hervorgegangenen Modellsystem haben eine Reaktionssequenz ergeben, die viele der anfänglichen Probleme wie die Öffnung des Lactons, die Reduktion des Esters an *pro*-C(25), die stereoselektive Etablierung der Doppelbindung C(25)-C(26) sowie die Entschützung zum Lactol und dessen Oxidation zum Lacton gelöst hat. Unbefriedigend ist noch die nur geringe Diastereoselektivität der Sharpless-AD-Reaktion, die wie schon erwähnt mit sterisch anspruchsvolleren Systemen bessere Ausbeuten erzielen sollte. Die

¹¹¹ Die Reaktion wurde an einem Tag mit hoher Luftfeuchtigkeit durchgeführt, so daß Probleme bei der Darstellung des Reagenzes auftraten, ähnlich wie sie von der Darstellung von SmI_2 bekannt sind.

nächste Stufe ist daher wieder der Übergang zu dem für die eigentliche Synthese geplanten phenylethoxy-substituierten Bicyclus **rac68**.

8.5 Übertragung der Ergebnisse auf das 1-Phenylethoxysystem

8.5.1 Darstellung des bicyclischen Lactons

Ausgangspunkt für die folgende Sequenz war der schon in 8.1.2 genutzte Bicyclus **rac68**, der anders als bei den vorhergehenden Sequenzen nicht als Benzylether, sondern aufbauend auf den Ergebnissen von U. Eggert⁸⁵ als Acetat geschützt wurde. Die Darstellung des Lactons **237** erfolgte analog zu den oben beschriebenen Routen. Während auch bei diesem System wieder eine leicht verminderte Reaktivität des gewünschten Regioisomers bei der Baeyer-Villiger Umlagerung festgestellt werden konnte, reagierte das Acetat ausgesprochen empfindlich auf die sauren Reaktionsbedingungen bei der PCC-Oxidation, so daß in einem Fall der entschützte Alkohol als Nebenprodukt in nicht unerheblicher Menge (0-15 %) isoliert werden konnte.

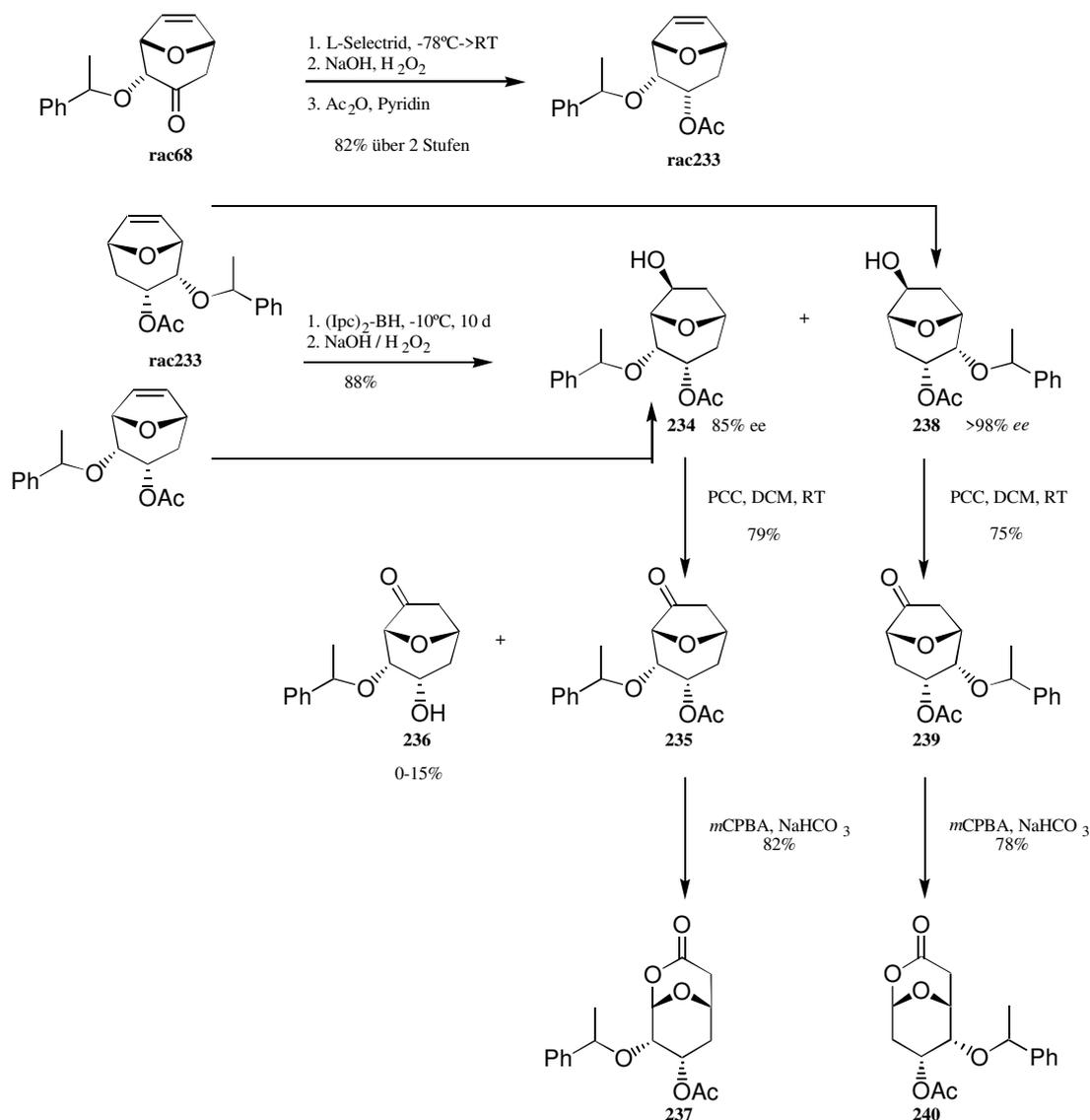


Abb. 8.5-1: Darstellung des acetatgeschützten Lactons

8.5.2 Lactonöffnung und Darstellung der Doppelbindung C(25)-C(26)

Die an den Modellsystemen erprobte Lactonöffnung mit Kaliumcarbonat in Methanol setzte Bedingungen voraus, unter denen auch die Acetatschutzgruppe an C(21) abgespalten wird. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit, auf dieser Stufe eine Umschüttung vorzunehmen, welche hinsichtlich der Reduktion des Esters im nächsten Schritt ohnehin notwendig geworden wäre. Das Problem einer Differenzierung zwischen Lactol und Alkohol tritt bei der Verwendung von TBDMS-Ethern als Schutzgruppe nicht auf, da sich beide Positionen selektiv entweder mit TBAF oder mit 1 N Salzsäure entschützen lassen (s. Abb. 8.5-2).⁸⁵

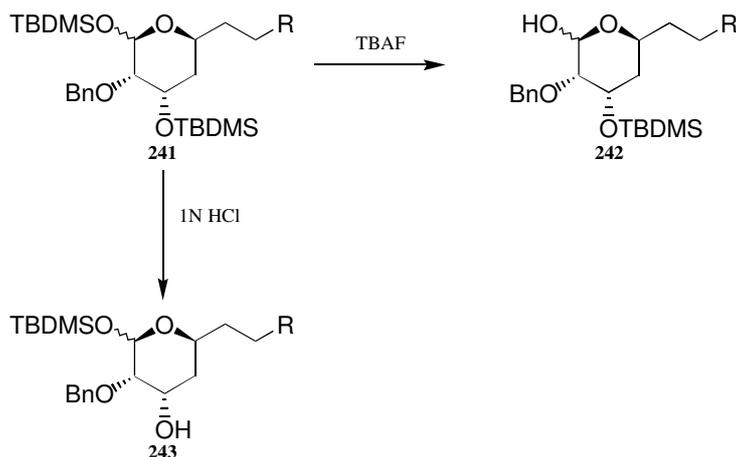


Abb. 8.5-2: Selektive Entschützung der Silylgruppen

Entgegen den Erwartungen konnte bei der Öffnung von Lacton **237** das Methylacetal **244** als Hauptprodukt und Lactol **246** nur als Nebenprodukt in 0-35 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 8.5-3).

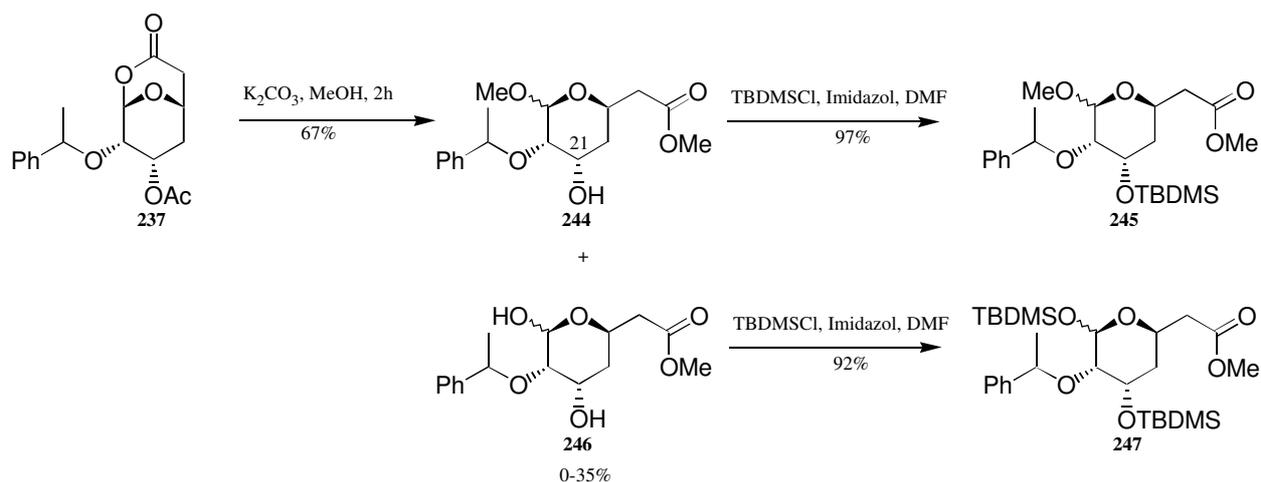


Abb. 8.5-3: Öffnung des Lactons und Silylschützung des Alkohls

Der sekundäre Alkohol **244** wurde an C(21) als TBDMS-Ether geschützt. Nachfolgende selektive Reduktion des Esters **247** zu Aldehyd **248** und Takai-Reaktion lieferten Alken **249** in einer Ausbeute von 22 % ausgehend vom Bicyclus **rac68**. Die Hoffnung, infolge der größeren Substituenten in diesem System auch eine bessere Diastereoselektivität in der AD-Reaktion erreichen zu können, bestätigte sich nicht. Auch dieses System ergab maximal einen Überschuss von 3.5:1.¹¹² Eine Optimierung dieses Verhältnisses ist damit zunächst nur durch die Variation der chiralen Liganden des AD-Reagenzes möglich und wurde nicht weiter erprobt.

¹¹² Bestimmt durch GC nach Darstellung der Acetonide.

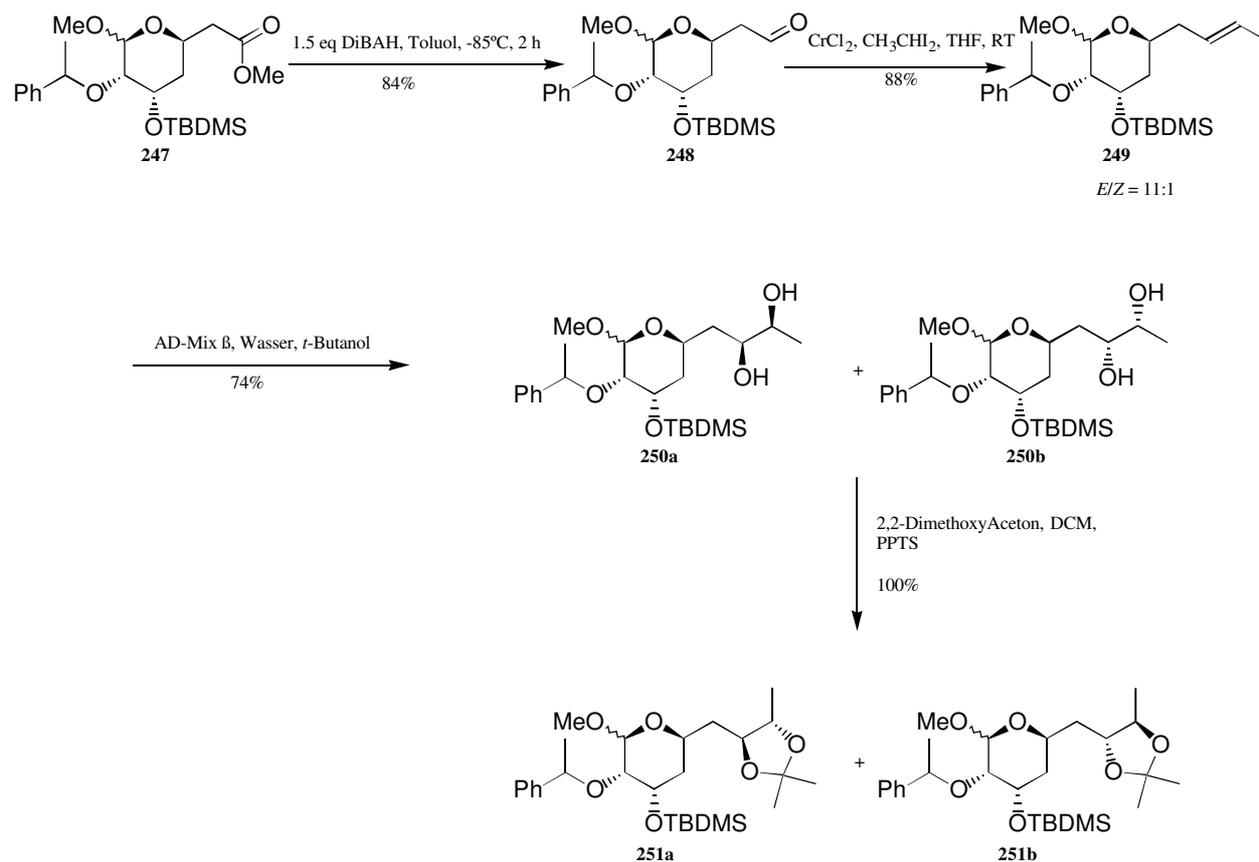


Abb. 8.5-4: Takai-Reaktion und Dihydroxylierung

8.5.3 Versuche zur Acetalspaltung

Die Acetalspaltung zum Lactol als Vorstufe zur anschließenden Generierung des Lactons warf unerwartete Schwierigkeiten auf. Mit den bewährten Bedingungen HOAc/THF/Wasser wurde nach einer Woche unter Rückfluß lediglich der entschützte Alkohol **252** (Abb. 8.5-5) isoliert. Versuche, das Acetal mit Lewisäure unter Erhalt der Silylschutzgruppe zu öffnen, zeigten entweder keinen Umsatz oder Zersetzung des Eduktes. Auch die Erprobung einer direkten Oxidation¹¹³ des Methoxyacetals mit BF₃·Et₂O und *m*CPBA brachte keinen Erfolg (Zusammenfassung s. Tab. 4). Eine praktikable Lösung dieses Problems sollte daher eher auf der Stufe der Lactonöffnung (Abb. 8.5-3) unter modifizierten Bedingungen zum Halbacetal mit anschließender Umschüttung als durch weitere Versuche auf dieser Stufe zu finden sein.

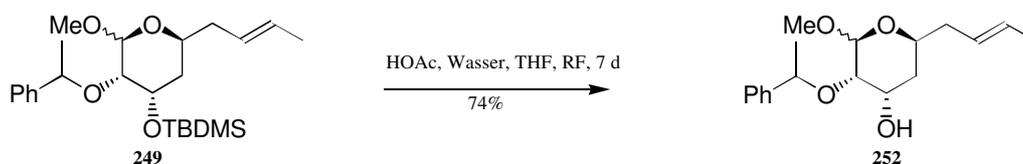


Abb. 8.5-5: Versuche zur Acetalspaltung

¹¹³ Mukai, C.; Hirai, S.; Kim, I. J.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5389-5392.

Lewisäure	Bedingungen	Ergebnis
BF ₃ -Etherat	DCM, 0°, 6 h	kein Umsatz
BF ₃ -Etherat	DCM, 0°->RT, 6 h	Entschützung C(21)
TMS-Triflat	DCM, -78°C°, 10 min	Zersetzung
BF ₃ -Etherat	DCM, 0°, <i>m</i> CPBA, 2 h	kein Umsatz
BF ₃ -Etherat	DCM, 0°->RT, <i>m</i> CPBA, 2 h	Zersetzung

Tab. 4: Versuche zur Acetalspaltung

9 Weitere Testsysteme und vorbereitende Schritte

9.1 Darstellung der C(20)-Seitenkette

Im Hinblick auf die angestrebte Totalsynthese wurde die Seitenkette an C(20) des Bryostatins 1 in einer zweistufigen Synthese dargestellt. Die Darstellung des doppelt ungesättigten Systems erfolgte aus 2-*trans*-Hexenaldehyd (**253**) und 1-(Diethylphosphinat)-essigsäureisopropylester (**254**) in einer HWE-Reaktion. Ester **255** wurde in 85 %iger Ausbeute und vollständiger *trans*-Selektivität erhalten. Die Verseifung des Esters ergab die freie Säure **256** (60% Ausbeute).

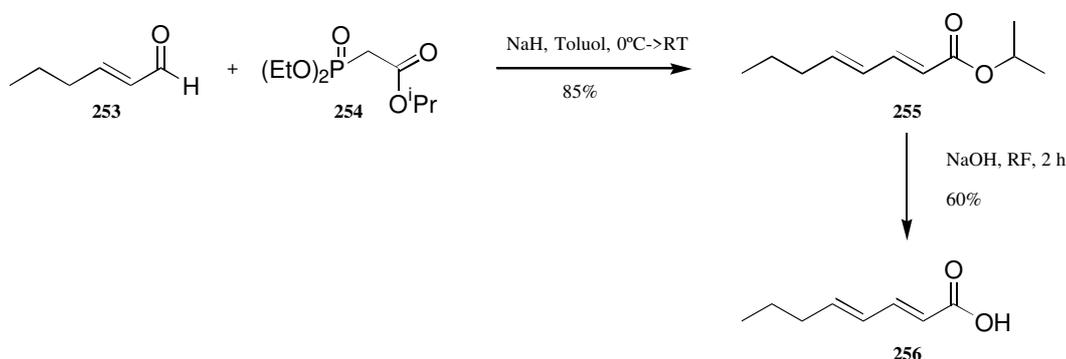


Abb. 9.1-1: Darstellung der C(20)-Seitenkette

9.2 Versuche zur Etablierung der Sulfongruppe an C(17)

An einem in 6 Stufen aus Cyclopentanone erhaltenen Modellsystem (Abb. 9.2-1) wurden Versuche zur Einführung der für die geplante Julia-Olefinierung essentiellen Sulfongruppe erprobt.

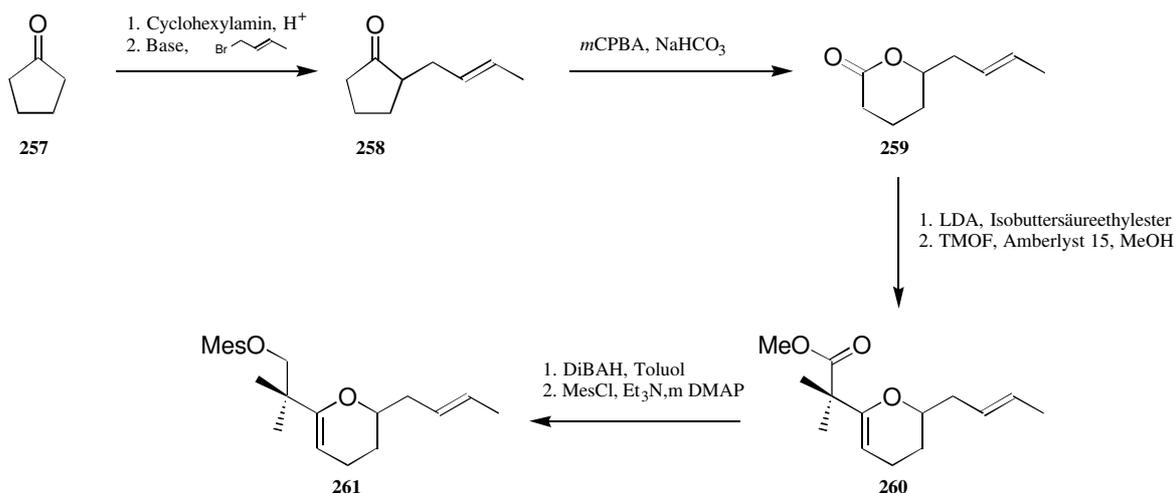


Abb. 9.2-1: Darstellung des Modellsystems

Sowohl die Addition eines Sulfonats als auch eines Sulfons wurden unter verschiedenen Bedingungen (s. Tabelle 5) erprobt. Die besten Ergebnisse wurden schließlich mit CsF in DMF (Toluol) erhalten. Hierbei setzte sich jedoch nicht nur das Sulfon, sondern auch der Enolether zu einem nicht charakterisiertem Produkt um.

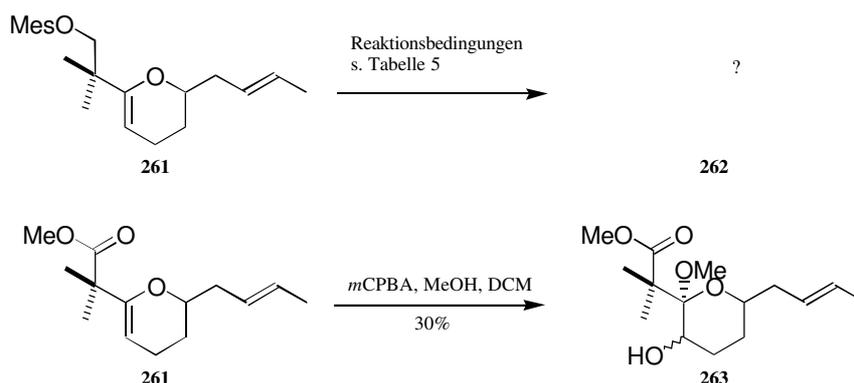


Abb. 9.2-2: Versuche am Modellsystem

Nucleophil	Bedingungen	Ergebnis
MePhSO ₂ Na	DMF, TBAI, 120°C, 12 h	Umsatz
MePhSO ₂ Na	DMF, TBAI, CsF, 80°C, 12 h	keine Reaktion
MePhSO ₂ Na	Toluol, TBAI, 100°C, 12 h	keine Reaktion
MePhSNa	THF, 60°C, 18 h	keine Reaktion
MePhSNa	DMF, CsF, 40°C, 4 h	vollständiger Umsatz

Tab. 5: Versuche zur Substitution des Mesylats

Das hier vorgestellte Modellsystem bietet ferner die Möglichkeit über die Epoxidierung des Enolethers **261** und *in situ* Öffnung des Epoxids mit Methanol das geschützte Acetal **263** darzu-

stellen. Diese einfach darzustellende Verbindung¹¹⁴ eröffnet den leichten Zugang zu einer Reihe von C-Ringderivaten, die für pharmakologische Test mit vereinfachten Systemen von Interesse sind.

10 Zusammenfassung und Ausblick

10.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit diente zur Ausarbeitung einer Sequenz zur Darstellung enantiomerenreiner C-Ring-Analoga und Vorläufer von Bryostatine 1 unter Verwendung oxabicyclischer [3.2.1]-Systeme.

Von besonderem Interesse waren dabei Studien zur stereoselektiven Einführung der exocyclischen Doppelbindung an Position (21). Es konnte sowohl mit dem α -methoxysubstituierten Bicyclus **rac188** als auch dem α -phenylethoxysubstituierten Bicyclus **rac68** als Modellsystem gezeigt werden, daß die frühe und dauerhafte Etablierung einer Doppelbindung an der Position C(25)-C(26) des Bryostatine-C-Rings möglich ist. Dieses mittels einer HWE-Reaktion einführbare Strukturelement ist mit den Folgegeschritten kompatibel und macht die Einführung einer Schutzgruppe überflüssig. Vielmehr dient der ungesättigte Ester selbst als höchst geeignete Schutzgruppe der Ketofunktion. Mit dem 1-Phenylethoxysubstituenten, der die Möglichkeit zur asymmetrischen Darstellung des Bicyclus bietet, konnte eine vollständige *E*-Selektivität der HWE-Reaktion erreicht werden. In einer Ausbeute von 80 % über 4 Stufen konnten die Lactone erhalten werden. Jedoch ergaben sich nach der Spaltung erhebliche Probleme bei der Chemodifferenzierung des vorliegenden Diesters, die nur unbefriedigend gelöst werden konnten. Weiterhin deuteten aus anderen Untersuchungen erhaltene Ergebnisse bereits an, daß bei den geplanten Folgereaktionen eine große Tendenz besteht, daß die exocyclische Doppelbindung in den Ring isomerisiert.

Es wurde daher alternativ eine zweite Route mit benzylgeschützten bicyclischen Alkoholen (**rac 183**, **rac 189**) als Startmaterial angegangen. Für beide Modellsysteme wurden in einer asymmetrischen Synthese die korrespondierenden Lactone (**186a/b** und **192a,b**) dargestellt. Das Methoxysystem zeigte in dieser Sequenz jedoch deutliche Vorteile, da die Trennung der Produkte nach der Racematspaltung hier problemlos möglich war, während das zweite Modell diese mit vertretbaren Mitteln nicht zuließ. Bei den Versuchen zur Spaltung der Lactone lieferte die basische Methanolyse gute Ergebnisse. Nach Reduktion der resultierenden Ester konnte die Doppelbindung C(25)-C(26) mit sehr guten chemischen Ausbeuten und guter Diastereoselektivität (*E:Z* = 10:1) mittels der Takai-Reaktion etabliert werden.

Die Dihydroxylierung nach Sharpless, die Hale in seiner C-Ring-Synthese angewandt hat, generierte das Diol **228a** zwar in guter chemischer, jedoch in unbefriedigender optischer Ausbeute. Durch eine Absenkung der Reaktionstemperatur konnte nur eine minimale Verbesserung des Ergebnisses erreicht werden. Optimierungsversuche mit veränderten Modellsystemen oder einer

¹¹⁴ Eine stereoselektive Addition in der ersten Stufe bietet die Option zur asymmetrischen Darstellung des Modells.

Variation der im AD-Reagenz eingesetzten Liganden sollten hier folgen. Weiterhin konnte an diesem Modellsystem gezeigt werden, daß die Addition von Esterenolaten, wie sie in der Diplomarbeit an einfachen Modellen durchgeführt wurde, auch auf komplexere Systeme übertragen werden kann. An dieser Stelle bleibt festzuhalten, daß trotz noch bestehender Schwachpunkte eine bereits vielversprechende erste Route zur THP-Einheit des C-Fragmentes von Bryostain 1 gefunden wurde.

Im nächsten Schritt wurde, angepaßt an die angestrebte Totalsynthese, statt des Benzylethers eine Acetatschutzgruppe verwandt, die aufgrund ihrer leichteren Abspaltbarkeit und Differenzierung gegenüber der 1-Phenylethoxygruppe Vorteile mit sich bringen sollte. Die asymmetrische Darstellung der Lactone gelang in guter Ausbeute und optischer Reinheit (**237** [85 % *ee*] bzw. **240** [> 98 % *ee*]). Bei der basischen Methanolyse entstand unerwarteterweise das gemischte Acetal **244** und nicht Lactol **246**, dessen Öffnung im weiteren Verlauf nicht mehr gelang. Auch an diesem System wurde nach der direkten Reduktion des Esters zum Aldehyd die Doppelbindung durch die Takai-Reaktion mit gutem Ergebnis eingeführt. Die schon erwähnte schlechte Diastereoselektivität der AD-Reaktion konnte trotz höheren sterischen Anspruchs nicht verbessert werden.

Die Einführung der Sulfonylfunktion an C(17) wurde an einem Modellsystem untersucht. Hierbei stellte sich heraus, daß zur Etablierung dieser für die Julia-Olefinierung unerläßlichen Gruppe drastische Reaktionsbedingungen notwendig sind. Die Anwendung dieser Methoden bei fortgeschrittenen, höher funktionalisierten Systemen ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen, so daß hier nach Alternativen gesucht werden muß.

10.2 Ausblick

Aufbauend auf den bis hierher erzielten Ergebnissen stünde in der nächsten Phase die Darstellung eines vollständig funktionalisierten, korrekt konfigurierten C-Ring-Bausteines an. Hierzu ist zunächst eine Modifizierung der Reaktionsbedingungen bei der Lactonöffnung erforderlich, so daß nicht das gemischte Acetal **244** sondern Lactol **246** erhalten wird. Eine spätere Differenzierung von Lactol und Alkohol an C(21) ist wie oben beschrieben möglich. Nach erfolgter Takai-Reaktion müßte selektiv zum Lactol entschützt und anschließend mit TPAP zum Lacton **265** (Abb. 10.2-3) oxidiert werden. Die Addition des Esterenolates liefert dann ein Halbacetal bzw. das Tautomer, die sauerkatalysiert mit TMOF und Montmorillonit 10[®] in das geschlossene Methoxyhalbacetal **266** überführt werden könnten. Arbeiten von U. Eggert haben gezeigt, daß nach Reduktion des Esters **246** zum Alkohol und anschließender Darstellung des Mesylats selektiv der Fünfringether **267**, begünstigt durch den geminalen Dialkyleffekt, gebildet wird. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen von Hale, der das korrespondierende Lacton (Abb. 8.4-3) erhielt, und mit eigenen Vorversuchen an vereinfachten Systemen überein. Der Ester sollte daher direkt zu Aldehyd **268** reduziert und als Dithioacetal **269** geschützt werden. Die Oxidation der Sulfide zu den Sulfonen erfolgte parallel mit der AD-Reaktion.¹¹⁵ Nach Schützen des Diols als Acetonid **270** kann dann in einer reduktiven Eliminierung mit SmI₂ selektiv eine Sulfonylgruppe entfernt

werden.¹¹⁶ Mit Sulfon **271** wäre ein kopplungsfähiger Baustein erhalten, der ggf. zuvor noch an C(21) geschützt, oxidiert und in einer HWE-Reaktion in den entsprechenden α,β -ungesättigten Ester **272** transformiert werden könnte.

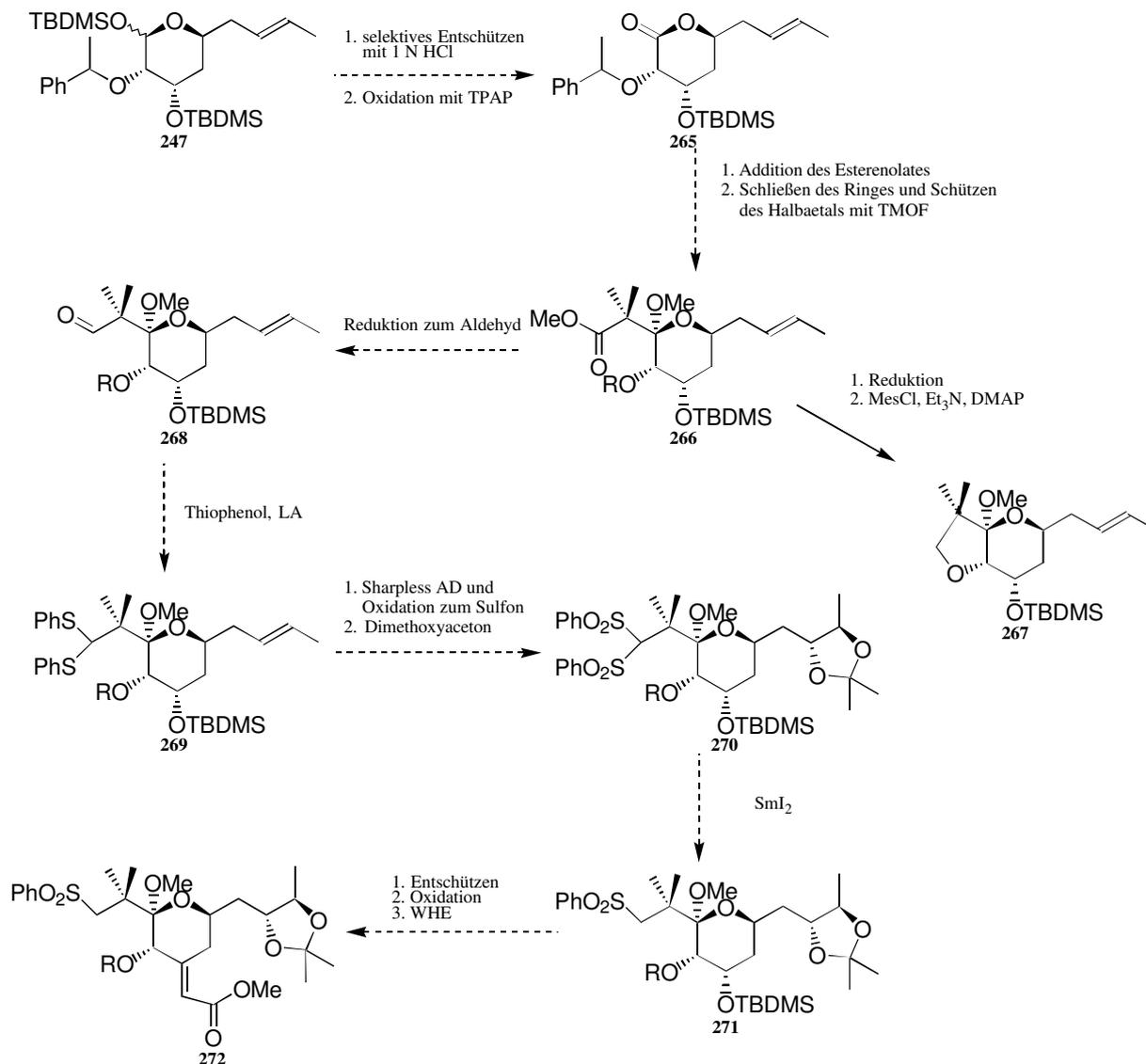


Abb. 10.2-3: Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse haben verschiedene asymmetrische Synthesewege zu Derivaten des Bryostatin 1 C-Rings gezeigt. Für die Position (21) ergeben sich somit verschiedene Optionen eines geeigneten Zeitpunktes zur Etablierung der exocyclischen Doppelbindung, eine Verbesserung der prinzipiell möglichen Chemodifferenzierung der nach der Lactonöffnung entstehenden Ester steht hier aber noch aus. Durch die Einführung des 1-Phenylethoxy substituenten hat sich sowohl die Möglichkeit der asymmetrischen Synthese des Bicyclus ergeben als auch die Darstellung eines ausbaufähigen Modellsystems, das über die in Abb. 10.2-3 erörterten Modifikationen und Folgeschritte geeignet ist, ein kopplungsfähiges C-Fragment aufzubauen. Die Verwendung beider enantiomerenrein darstellbarer Bicyclen bzw.

¹¹⁵ Evans, D. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7001-7031.

der Produkte der Racematspaltung eröffnet Synthesewege zu optisch sauberen C-Glycosidbausteinen sowie natürlichen und unnatürlichen Desoxyzuckern wie z. B. KDO.

¹¹⁶ vgl. hierzu Dissertation J. Pohlmann, Universität Hannover, **1997**.

11 Experimenteller Teil

11.1 Allgemeine Bemerkungen

^1H -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern WP 200, AM 200 und AM 400 der Firma Bruker gemessen. Als innerer Standard diente, soweit nicht anders angegeben, Tetramethylsilan. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform verwendet. Die Meßfrequenz ist jeweils angegeben. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm, die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt definiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, six = Sextett, s = Septett, m = Multipllett, br = breit.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den o. g. Geräten bei 50.32 MHz bzw. 100.6 mit Tetramethylsilan als innerem Standard gemessen. Als Lösungsmittel wurde, sofern nicht anders angegeben, Deuteriochloroform eingesetzt. Es wurden APT- und DEPT-Spektren aufgenommen. Bei Angabe von APT-Signalen werden CH- und CH_3 -Gruppen entsprechend mit (-) gekennzeichnet, die übrigen mit (+).

Infrarotspektren (IR) wurden entweder in CHCl_3 mit dem Elektrophotometer 580, als KBr-Preßling oder als Kapillarfilm mit dem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Die Bandenlagen sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben, die Angabe der Signalintensitäten erfolgt nach: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

Massenspektren wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder einem Autospec der Firma VG aufgenommen. Bei Spektren des MAT 312 ist jeweils die Meßtemperatur angegeben, das Ionisierungspotential liegt bei 70 eV. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben.

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

Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 bei Raumtemperatur nach Standardverfahren ermittelt. Es wurde monochromatisch auf der Na-D-Linie (589 nm) gemessen.

Kugelrohrdestillationen erfolgten mit einem Büchi GKR 50-Kugelrohrföfen. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

Gaschromatogramme wurden mit einem HP 5890-II oder mit einem HP 6890 durchgeführt. Beide Geräte sind mit Flammenionisationsdetektoren ausgestattet und als Trägergas diente Stickstoff.

Säulenchromatographie wurde bei leichtem Überdruck mit Flashgel der Firma Baker, Partikelgröße 60-200 μm durchgeführt.

Die analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte mit Kieselgelkarten 60 F₂₅₄ der Firma Merck. Als Anfärbereagenz wurde Vanillin-Tauchreagenz und Cer-Reagenz verwendet.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach gängigen Vorschriften¹¹⁷ getrocknet und über Molsieben, CaH₂ oder Na gelagert worden. THF wurde über Na/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

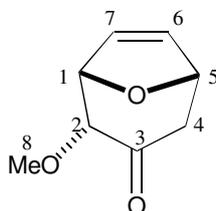
Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt, wenn die Reaktionsbedingungen nicht die Anwesenheit von Wasser beinhalteten. Bei allen Versuchen wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

Atomlagen wurden willkürlich und nicht den IUPAC-Regeln entsprechend numeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

¹¹⁷ D.D.Perin; W.L.F.Armarego: Purification of Laboratory Chemicals, 3. Ausgabe, Pergamon Press (1988).

11.2 Verbindungen aus Abschnitt 7.1

11.2.1.1 2-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-on **rac61**



In einem 500 ml Einhalskolben werden 18 g (94.7 mmol) 3,3-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxypropen in 200 ml DCM vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird auf -90°C bis -110°C abgekühlt, und nacheinander 8 ml (110.7 mmol) Furan und 3.3 ml (17 mmol) TMSOTf zugegeben. Die Reaktion wird bei dieser Temperatur solange gerührt, bis sich per DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisen läßt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 120 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei tiefer Temperatur gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 7.8 g (50.6 mmol) 53 % eines gelben hochviskosen Öls.

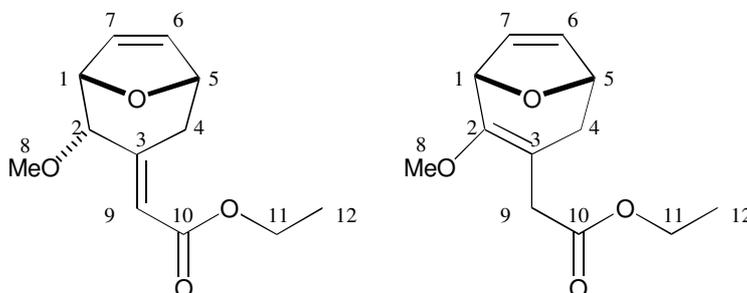
Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ [$M=154.16$ g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 2.34 (d, $J=15.7$, 1H, H 4äq), 2.76 (dd, $J=15.3/5$, 1H, H 4ax), 3.57 (s, 3H, H 8), 3.97 (d, $J=5$, 1H, H 2), 5.01 (m, 2H, H 1, H 5), 6.29 (ddd, $J=15.4/6/1.5$, 2H, H 6, H 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 45.33 (C 4), 59.07 (C 8), 77.83 (C 5) 78.71 (C 1), 86.36 (C 2), 130.94 (C 6), 134.27 (C 7), 203.98 (C 3).

IR (CHCl_3): 824, 848, 884, 912, 960, 1008, 1044, 1116, 1172, 1228, 1284, 1336, 1408, 1444, 1464, 1724, 2832, 2932, 2968, 3000.

11.2.1.2 *e*-(2-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-6-en-3-yliden)-
essigsäureethylester **120**, *e*-(2-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-2,6-dien-
3-yl)-essigsäureethylester **125**



In einem ausgeheizten Kolben werden 234 mg (9.7 mmol) von Paraffin befreites NaH in 19 ml Toluol vorgelegt. Zu der Suspension werden langsam unter Eiskühlung 2.2 g (9.7 mmol) Triethylphosphonoacetat in 9 ml Toluol gegeben. Nach 30 min ist eine klare, gelbliche Lösung entstanden, zu der 500 mg (3,2 mmol) Keton **rac61** in 3 ml Toluol hinzugefügt werden. Der Fortschritt der Reaktion wird durch DC-Kontrolle verfolgt. Bei vollständigem Umsatz wird mit Wasser gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, das Waschwasser einmal reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: E-Verbindung: 167 mg (0.74 mmol) 28 % borsm

Z-Verbindung: 150 mg (0.67 mmol) 25 % borsm

Summenformel: C₁₂H₁₆O₄ [M=224,25 g/mol]

Daten zu ***e*-120**:

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.26 (t, J=3, 3H, H 12), 2.41 (dm, J=16, 1H, H 4ax), 3.53 (s, 3H, H 8), 3.66 (d, J=16, 1H, H 4äq), 3.95 (m, 1H, H 2), 4.12 (q, J=7, 1H, H 11), 4.81 (d, br, J=4, 1H, H 5), 4.90 (dd, J=4/2, 1H, H 1), 6.12 (m, 1H, H 9), 6.16 (dd, J=5/2, 1H, H 6), 6.21 (dd, J=5/2, 1H, H 7).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 14.13 (C 12), 31.23 (C 4), 58.56 (C 8), 59.67 (C 11), 78.78 (C 2), 80.36 (C 5), 80.39 (C 1), 117.15 (C 9), 129.83 (C 6), 133.98 (C 7), 154.82 (C 3), 166.69 (C 11).

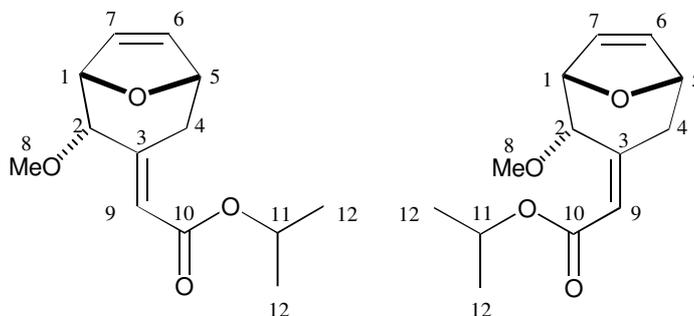
IR (CHCl₃): 896, 972, 1052, 1108, 1132, 1172, 1196, 1288, 1304, 1340, 1372, 1444, 1648, 1708, 2832, 2904, 2936, 2984.

Daten zu ***e*-125**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.24 (t, $J=7$, 3H, H 12), 1.72 (d, $J=17$, 1H, H 4ax), 2.65 (dd, $J=17/6$, 1H, H äq), 2.99 (dd, $J=14/5$, 2H, H 9), 3.59 (s, 3H, H 8), 4.10 (q, $J=7$, 1H, H 11), 4.81 (d, br, $J=4$, 1H, H 5), 4.83 (s, 1H, H 5), 4.88 (dd, $J=6/2$, 1H, H 1), 6.05 (dd, $J=6/2$, 1H, H 6), 6.54 (dd, $J=5/2$, 1H, H 6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 14.24 (C 12), 29.02 (C 9), 34.43 (C 4), 57.58 (C 8), 60.44 (C 11), 74.89 (C 5), 77.90 (C 1), 105.04 (C 3), 128.55 (C 6), 136.11 (C 7), 154.96 (C 2), 171.42 (C 11).

11.2.1.3 *e*-(2-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-6-en-3-yliden)-essigsäureisopropylester **rac127**, *z*-(2-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-6-en-3-yliden)-essigsäureisopropylester **rac132**



In einem ausgeheizten Kolben werden 3.7 g (155 mmol) von Paraffin befreites NaH in 500 ml Toluol vorgelegt. Zu der Suspension werden langsam unter Eiskühlung 37,1 g (155 mmol) Diethylisopropylphosphonoacetat in 150 ml Toluol gegeben. Nach 30 min ist eine klare, gelbliche Lösung entstanden, zu der 8 g (51.9 mmol) Keton **rac61** in 50 ml Toluol hinzugefügt werden. Der Fortschritt der Reaktion wird durch DC-Kontrolle verfolgt. Nach 18 h bei RT wird die Reaktion mit Wasser gequencht, die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{Et}_2\text{O/PE}$) gereinigt.

Ausbeute: *E*-Verbindung: 2.92 g (12.3 mmol) 24 %

Z-Verbindung: 6.72 g (28.2 mmol) 54.3 %

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [$M=223,28$ g/mol]

Daten zu **rac127**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.23 (dd, $J=6/2$, 6H, H 12), 2.41 (dm, $J=16$, 1H, H 4ax), 3.53 (s, 3H, H 8), 3.66 (d, $J=16$, 1H, H 4äq), 3.95 (m, 1H, H 2), 4.82 (d, $J=4$, 1H, H 5), 4.90 (dd, $J=4/2$, 1H, H 1), 5.0 (sep, $J=6$, 1H, H 11), 6.10 (m, 1H, H 9), 6.16 (dd, $J=6/2$, 1H, H 6), 6.21 (dd, $J=6/2$, 1H, H 6).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.90 + 21.91 (C 12), 31.08 (C 4), 58.63 (C 8), 66.83 (C 11), 78.43 (C 2), 78.77 (C 5), 80.28 (C 1), 117.64 (C 9), 129.82 (C 6), 134.04 (C 7), 154.40 (C 3), 166.20 (C 11).

IR (CHCl₃): 840, 892, 952, 980, 1016, 1052, 1104, 1132, 1172, 1236, 1288, 1304, 1340, 1372, 1428, 1464, 1648, 1704, 2832, 2936, 2980.

MS: 238 (M⁺, 4), 221(2), 196 (12), 178 (17), 164 (13), 151 (15), 135 (14), 128 (63), 111 (19), 107 (10), 96 (100).

Daten zu **rac132**:

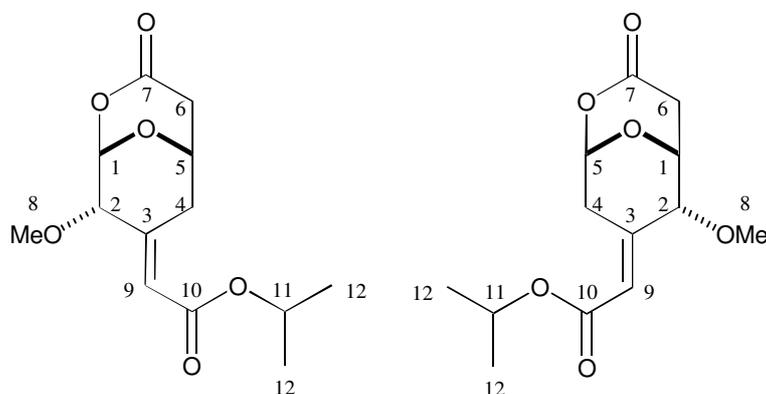
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.26 (m, J=6, 6H, H 12), 2.10 (dd, J=16/1, 1H, H 4ax), 2.63 (dm, J=16, 1H, H 4äq), 3.40 (s, 3H, H 8), 4.17 (m, 1H, H 2), 4.78 (d, J=5, 1H, H 5), 4.87 (m, 1H, H 1), 4.99 (sep, J=6, 1H, H 11), 5.66 (m, 1H, H 9), 6.22 (dd, J=6/2, 1H, H 6), 6.26 (dd, J=6/2, 1H, H 6).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.66 + 21.73 (C 12), 34.69 (C 4), 57.77 (C 8), 67.52 (C 11), 76.68 (C 2), 78.11 (C 5), 78.46 (C 1), 122.18 (C 9), 130.89 (C 6), 133.24 (C 7), 143.24 (C 3), 167.21 (C 11).

IR (CHCl₃): 828, 848, 880, 908, 948, 1060, 1108, 1144, 1180, 1236, 1324, 1340, 1372, 1424, 1452, 1660, 1712, 2828, 2904, 2940, 2980.

MS: 238 (M⁺, 3), 196 (6), 178 (7), 170 (9), 164 (4), 151 (17), 135 (6), 128 (70), 111 (15), 107 (6), 96 (100).

11.2.1.4 z-(8-Methoxy-3-oxo-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]non-7-yliden)-essigsäureisopropylester **rac130a**, z-(6-Methoxy-3-oxo-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]non-7-yliden)-essigsäureisopropylester **rac130b**



1. Hydroborierung:

In einem ausgeheizten Zweihalskolben werden 8.2 ml (8.2 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in 45 ml THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden langsam 2.92 g (12.3 mmol) Bicyclus **rac127** in THF gelöst zugespritzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird zuerst sehr vorsichtig mit 12.3 ml (24.6 mmol) 2 M NaOH-Lsg. und dann unter Eiskühlung mit 2.5 ml (24.6 mmol) H_2O_2 (30 %ig) gequench und 1 h gerührt, bevor man mit 24.6 ml (24.6 mmol) 1 M HCl neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 2.63 g (10.3 mmol) 84 % eines farblosen Öls, **rac128a**, **rac128b**.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ [M=256,29 g/mol]

IR (CHCl_3): 412, 420, 448, 672, 732, 748, 788, 808, 832, 888, 908, 924, 960, 984, 1052, 1072, 1104, 1140, 1180, 1220, 1244, 1268, 1312, 1356, 1372, 1444, 1652, 1708, 2832, 2940, 2980, 3080, 3428.

2. PCC-Oxidation:

Im Reaktionskolben werden 2.5 g (9.8 mmol) Alcohol **rac128a**, **rac128b** in 100 ml DCM gelöst und bei 0°C 7.3 g (14.6 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 1.58 g (6.2 mmol) 64 % eines farblosen Öls, **rac129a**, **rac129b**.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$ [M=254,28 g/mol]

3. Baeyer-Villiger-Oxidation:

In 80 ml Chloroform werden 1.8 g (7.1 mmol) Keton **rac129a**, **rac129b** gelöst. Anschließend werden 1.5 g (17.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 3.2 g (13.0 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: Lacton **rac130a**, **rac130b** 1.5 g (6.6 mmol) 79 %

Summenformel: C₁₃H₁₈O₆ [M=270,28 g/mol]

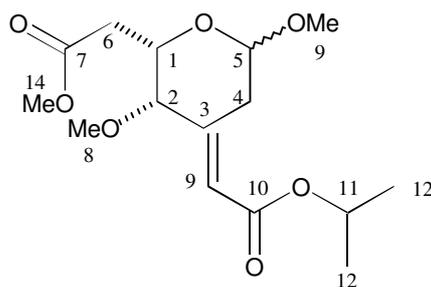
Angegeben werden die Daten von **rac130a**, das sich in geringer Menge rein isolieren ließ:

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.26 (dd, J=6/2, 6H, H 12), 2.45 (dm, J=16, 1H, H 4ax), 2.65 (dd, J=18/1, 1H, H 6endo), 2.79 (dd, J=18/7, 1H, H 6), 3.49 (s, 3H, H 8), 4.09 (dm, J=5, 1H, H 2), 4.36 (dd, J=16/2, 1H, H 4äq), 4.56 (dd, J=8/5, 1H, H 1), 5.03 (sep, J=6, 1H, H 11), 5.77 (m, 1H, H 5), 6.18 (m, 1H, H 9).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.62 (C 12), 28.48 (C 4), 34.92 (C 6), 58.18 (C 8), 67.54 (C 11), 69.89 (C 1), 78.70 (C 2), 97.47 (C 5), 119.15 (C 9), 145.51 (C 3), 164.65 (C 7), 164.65 (C 11).

IR (CHCl₃): 812, 852, 896, 968, 1008, 1040, 1104, 1228, 1284, 1316, 1368, 1436, 1464, 1664, 1708, 1748, 2840, 2872, 2936, 2984.

11.2.1.5 (2,3-Dimethoxy-6-methoxycarbonylmethyl-tetrahydro-pyran-4-yliden)-essigsäureisopropylester **rac131b**



97 mg (0.35 mmol) Lacton **rac130b** werden mit 6 µl (0.1 mmol) Schwefelsäure und 1 g MgSO₄ in 5 ml Methanol 15 h rückflussiert. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

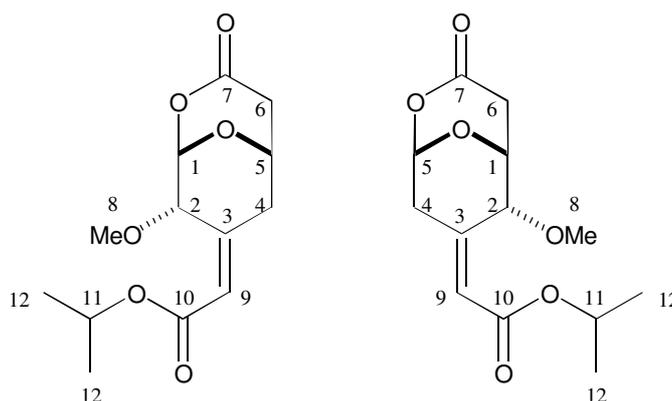
Ausbeute: 80 mg (0.25 mmol) 70 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₁₅H₂₄O₇ [M=316.36 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.27 (d, $J=6$, 6H, H 12), 2.40 (m, 1H, H 4ax), 2.51 (dm, $J=16$, 1H, H 4äq), 2.62 (dd, $J=16/5$, 1H, H 6endo), 2.80 (dd, $J=18/9$, 1H, H 6exo), 3.25 (s, 3H, H 9), 3.35 (s, 3H, H 8), 3.70 (s, 3H, H 14), 3.79 (d, $J=16$, 1H, H 2), 4.36 (m, 1H, H 1), 4.85 (d, $J=4$, 1H, H 5), 5.06 (sep, $J=6$, 1H, H 11), 5.87 (m, 1H, H 9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.89 + 21.90 (C 12), 30.04 (C 4), 40.30 (C 6), 51.70 (C 14), 55.06 (C 9), 56.40 (C 8), 67.60 (C 11), 69.27 (C 1), 81.22 (C 2), 98.79 (C 5), 120.63 (C 9), 149.92 (C 3), 165.11 (C 11), 171.58 (C 7).

11.2.1.6 z-(8-Methoxy-3-oxo-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]non-7-yliden)-essigsäureisopropylester **rac135a**, z-(6-Methoxy-3-oxo-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]non-7-yliden)-essigsäureisopropylester **rac135b**



1. Hydroborierung:

In einem ausgeheizten Zweihalskolben werden 15.5 ml (15.5 mmol) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ in 100 ml THF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden langsam 6.72 g (28.2 mmol) Bicyclus **rac132** in THF gelöst zugespritzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionlösung wird zuerst sehr vorsichtig mit 23.3 ml (46 mmol) 2 M NaOH-Lsg. und dann unter Eiskühlung mit 5.3 ml (46 mmol) H_2O_2 (30 %ig) gequench und 1 h gerührt, bevor man mit 46.5 ml (46 mmol) 1 M HCl neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 6.20 g (24.2 mmol) 86 % eines farblosen Öls, **rac133a**, **rac133b**.

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ [$M=256,29$ g/mol]

2. PCC-Oxidation

Im Reaktionskolben werden 1.54 g (6.0 mmol) Alcohol **rac133a**, **rac133b** in 50 ml DCM gelöst und bei 0°C 4.5 g (9.0 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünn-

schichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 1.05 g (4.1 mmol) 69 % eines farblosen Öls, **rac134a**, **rac134b**.

Summenformel: C₁₃H₁₈O₅ [M=254,28 g/mol]

IR (CHCl₃): 444, 684, 836, 904, 928, 984, 1016, 1048, 1108, 1144, 1180, 1232, 1336, 1372, 1424, 1456, 1668, 1720, 1760, 2832, 2936, 2980, 3276, 3372, 3392, 3428, 3464, 3500.

MS: 254 (M⁺, 25), 212 (57), 195 (72), 180 (19), 168 (27), 153 (55), 140 (36), 138 (49), 126 (99), 124 (100), 110 (51), 96 (43).

In 80 ml Chloroform werden 2.0 g (7.8 mmol) Keton **rac134a**, **rac134b** gelöst. Anschließend werden 1.5 g (17.8 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 8.0 g (32.5 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: Lacton **rac135a**, **rac135b** 1.4 g (5.0 mmol) 79 %.

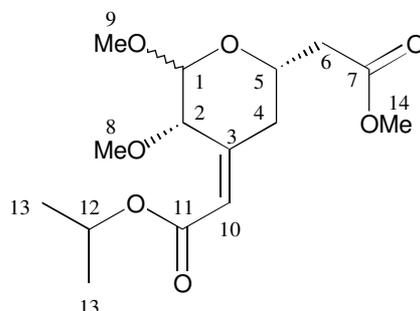
Summenformel: C₁₃H₁₈O₆ [M=270,28 g/mol]

Angegeben werden die Daten von **rac135a**, das sich in geringer Menge rein isolieren ließ:

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.28 (dd, J=6/5, 6H, H 12), 2.32 (dd, J=16/1, 1H, H 4ax), 2.44 (d, J=18, 1H, H 6endo), 2.83 (dd, J=14/6, 1H, H 4äq), 3.02 (ddd, J=18/8/1, 1H, H 6), 3.45 (s, 3H, H 8), 4.11 (m, 1H, H 2), 4.54 (m, 1H, H 1), 5.00 (sep, J=6, 1H, H 11), 5.76 (d, J=3, 1H, H 5), 5.93 (m, 1H, H 9).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.57 + 21.71 (C 12), 34.57 (C 4), 39.52 (C 6), 58.61 (C 8), 68.39 (C 11), 68.41 (C 1), 80.45 (C 2), 96.69 (C 5), 122.90 (C 9), 133.90 (C 3), 164.54 (C 7), 164.54 (C 11).

11.2.1.7 (2,3-Dimethoxy-6-methoxycarbonylmethyl-tetrahydro-pyran-4-yliden)essigsäureisopropylester **rac136b**



330 mg (1.2 mmol) Lacton **rac135b** werden mit 20 μ l (0.3 mmol) Schwefelsäure und 5 g MgSO_4 in 17 ml Methanol 15 h rückfließiert. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequenchet und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 172 mg (0.54 mmol) 45 % eines farblosen Öls.

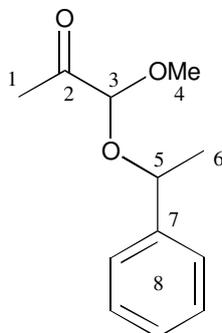
Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7$ [M=316.36 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.27 (dd, $J=6/2$, 6H, H 12), 2.07 (dd, $J=13/2$, 1H, H 4ax), 2.48 (dd, $J=16/5$, 1H, H 6endo), 2.55 (dm, $J=13$, 1H, H 4äq), 2.67 (dd, $J=16/8$, 1H, H 6exo), 3.34 (s, 3H, H 9), 3.38 (s, 3H, H 8), 3.70 (s, 3H, H 14), 4.27 (m, 1H, H 1), 4.77 (d, $J=1$, 1H, H 2), 5.05 (sep, $J=6$, 1H, H 11), 5.13 (s, 1H, H 5), 5.95 (m, 1H, H 9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.87 + 21.90 (C 12), 37.14 (C 4), 40.28 (C 6), 51.69 (C 14), 54.94 (C 9), 56.37 (C 8), 66.51 (C 11), 67.59 (C 1), 72.24 (C 2), 100.75 (C 5), 121.49 (C 9), 150.48 (C 3), 165.10 (C 11), 171.12 (C 7).

11.3 Verbindungen aus Abschnitt 7.2

11.3.1.1 1-Methoxy-1-(1-phenyl-ethoxy)-propan-2-on



In einem 1 l Kolben mit Tropftrichter und Wasserabscheider werden 500 ml Cyclohexan, 180 ml (1,5 mol) 1,1-Dimethoxy-2-propanon und 4 g (21 mmol) p-TsOH·H₂O vorgelegt und bis zum Rückfuß ohne Rühren erhitzt. Über einen Zeitraum von 90 min werden langsam 60 g (0.5 mol) 1-Phenylethanol zugegeben und nach beendeter Zugabe noch 2 h rückflussiert, bis sich die berechnete Menge Methanol abgeschieden hat. Nachdem die Reaktionslösung auf RT abgekühlt ist, entfernt man das überschüssige Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt den Rückstand zunächst durch Säulenchromatographie (MTB/CH). Das noch leicht verunreinigte Produkt wird schließlich einer Vakuumdestillation unterzogen (Sdp.: ~100°C / 0.05 Torr).

Ausbeute: 63 g (301 mmol) 61 % einer klaren farblosen Flüssigkeit.

Summenformel: C₁₂H₁₆O₃ [M=208.25 g/mol g/mol]

Angegeben sind nur die Daten eines Diastereomers (aus Mischspektren):

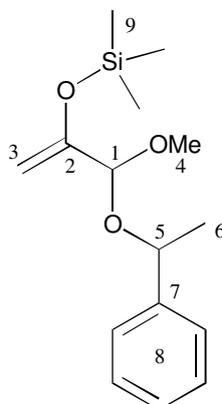
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.52 (d, J=6.5, 3H, H 6), 2.18 (s, 3H, H 1), 3.24 (s, 3H, H 4), 4.38 (s, 1H, H 3), 4.65 (q, J=6.5, 1H, H 5), 7.25-7.36 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 23.75 (C 1), 24.89 (C 6), 53.88 (C 4), 75.28 (C 5), 100.82 (C 3), 126.52 + 127.84 + 128.40 (Ar), 142.48 (Ar), 204.21 (C 2).

IR (CHCl₃): 548, 880, 916, 872, 1028, 1060, 1104, 1120, 1164, 1196, 1224, 1284, 1304, 1356, 1376, 1420, 1452, 1482, 1728, 2836, 2932, 2980, 3064, 3084.

MS: kein M⁺, 161 (2), 108 (1), 106 (100).

11.3.1.2 3-Methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-2 trimethylsiloxy-propen

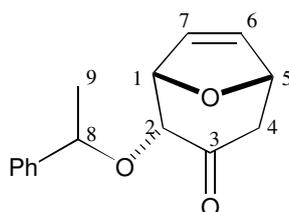


In einem 500 ml Dreihalskolben werden 63 g (302 mmol) 1-Methoxy-1-(1-phenylethoxy)-propan-2-on in 62 ml DMF vorgelegt und 86 ml (685 mmol) TMSCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 75 °C erwärmt und 118 ml (850 mmol) Triethylamin über 1.5 h aus einem Perfuser zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 18 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 83 g (296 mmol) 98% einer braunen Öls.

Summenformel: C₁₅H₂₄O₃Si [M=280.43 g/mol]

11.3.1.3 2-(1-Phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-6-en-3-on **rac68**



In einem 500 ml Einhalskolben werden 46 g (164 mmol) [1-(1-Methoxy-2-trimethylsilyloxyallyloxy)ethyl]benzol in 200 ml DCM vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird auf -90°C bis -110°C abgekühlt, und nacheinander 12 ml (166 mmol) Furan und 3.3 ml (17 mmol) TMSOTf zugegeben. Die Reaktion wird bei dieser Temperatur solange gerührt, bis sich per DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisen läßt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei tiefer Temperatur gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt. Das Produkt kann durch Umkristallisieren noch weiter aufgereinigt werden.

Ausbeute: 17,4 g (71 mmol) 43 % gelblich-weißer Feststoff.

+ 27% zweites Diastereomerenpaar + 10% Methoxybicyclus.

Summenformel: C₁₅H₁₆O₃ [M=224.29 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.50 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.34 (dd, J=15.4/0.6, 1H, H 4äq), 2.65 (dd, J=15.4/5, 1H, H 4ax), 4.07 (d, J=5, 1H, H 2), 4.76 (q, J=13, 1H, H 8), 4.97 (dt, J=4.9/1.3, 1H, H 5), 5.06 (dd, J=4.8/1.6, 1H, H 1), 6.30 (dd, J=4.5/1.6, 1H, H 7), 6.38 (dd, J=6/1.4, 1H, H 6), 7.26 - 7.42 (m, Ar)

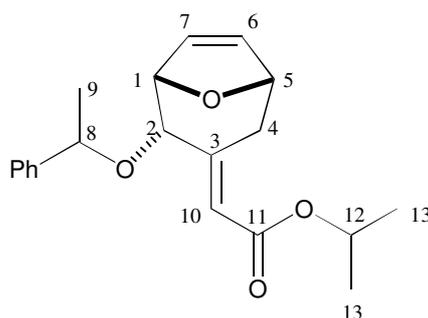
¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 23.63 (C 9), 45.66 (C 4), 77.33 (C 8) 78.24 (C 5), 78.84 (C 2), 82.63 (C 1), 126.27 + 127.72 + 128.43 (Ar), 131.72 (C 7), 134.58 (C 6), 142.46 (Ar), 202.87 (C 3).

IR (CHCl₃): 1000, 1028, 1044, 1096, 1144, 1176, 1232, 1280, 1336, 1376, 1408, 1452, 1728, 2872, 2932, 2980, 3000, 3064.

MS: 244 (M⁺, 8), 215 (20), 176 (5), 161 (1), 140 (27), 121 (3), 112 (5), 105 (100), 97 (3), 82 (15), 69 (7).

HR-MS: berechnet: 244.109945
 gemessen: 244.109024

11.3.1.4 e-[2-(1-Phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-yliden]- essigsäureisopropylester **rac148**



In einem ausgeheizten Kolben werden 4.7 g (198 mmol) NaH in 300 ml Toluol vorgelegt. Zu der Suspension werden langsam 47,3 g (198 mmol) Diethyl-2-phosphonoessigsäureisopropylester in 200 ml Toluol gegeben. Nach 30 min ist eine klare, gelbliche Lösung entstanden, zu der 21 g (86 mmol) Keton **rac68** in 250 ml Toluol hinzugefügt werden. Der Fortschritt der Reaktion wird durch DC-Kontrolle verfolgt. Nach 36 h bei 60°C wird die Reaktion mit Wasser gequencht, die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten or-

ganischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 22.8 g (188 mmol) 80 %, weißer Feststoff

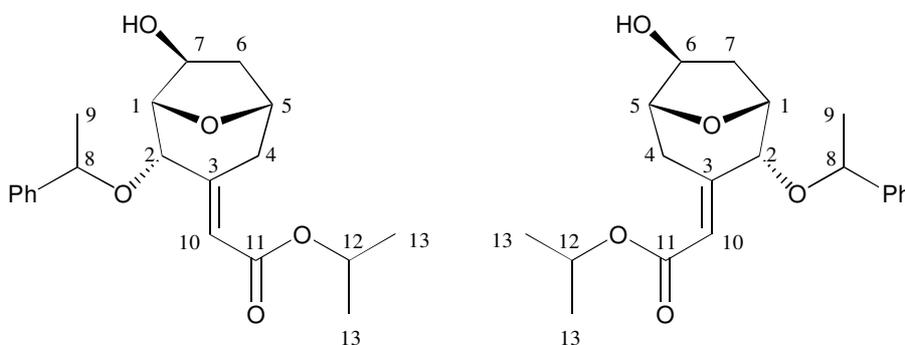
Summenformel: C₂₀H₂₄O₄ [M=328.40 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.26 (dd, J=12/7, 6H, H 13), 1.53 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.38 (d, J=16, 1H, H 4äq), 3.65 (d, J=16, 1H, H 4ax), 4.07 (d, J=4, 1H, H 2), 4.33 (dd, J=4/2, 1H, H 5), 4.55 (q, J=6, 1H, H 8), 4.73 (d, J=4, 1H, H 1), 5.03 (septett, J=6, 1H, H 12), 6.15 (m, 3H, H 6,H 7, H 10), 7.26 - 7.40 (m, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.94 (C 13), 23.87 (C 9), 31.40 (C 4), 66.98 (C 12), 77.98 (C 5), 78.65 (C 1), 79.50 (C 8), 80.16 (C 2), 117.61 (C 10), 126.29 + 127.99 + 128.62 (Ar), 130.15 (C 6), 133.74 (C 7), 143.85 (Ar), 155.42 (C 3), 166.37 (C 11).

IR (CHCl₃): 1048, 1108, 1136, 1172, 1344, 1612, 1648, 1700, 2980, 3008, 3088, 3388.

11.3.1.5 *e*-[7-Hydroxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-octan-3-yliden]-essigsäureisopropylester **149a**, *e*-[6-Hydroxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-octan-3-yliden]-essigsäureisopropylester **149b**.



In einem ausgeheizten Zweihalsspitzkolben werden zu einer Lösung von 24.2 ml (152 mmol) (+)- α -Pinen in 18 ml THF langsam unter starkem Rühren und Wasserkühlung 5.8 ml (61 mmol) BH₃:DMS-Lsg. gegeben. Sofort nach Beendigung der Zugabe wird der Rührer abgestellt und es kristallisiert über Nacht IPC-Boran aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird die Reaktion zwei Stunden auf 0°C abgekühlt. Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt, die Kristalle zerkleinert und zweimal mit eiskaltem Ether gewaschen. Der zurückgebliebene Feststoff wird an der Vakuumpumpe getrocknet. Bei -78°C werden dann 16 g (49 mmol) Bicyclus **rac148** in 25 ml THF langsam zugegeben und die Reaktion auf -10°C erwärmt. Nach 8-12 d bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle) wird die Reaktion mit 18 ml (54 mmol) 3N NaOH sehr langsam gequenchet. Anschließend werden unter Eiskühlung vorsichtig 15 ml (139 mmol) 30%ige H₂O₂-Lsg. zugegeben, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit

MTB-Ether (Peroxide!) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB) gereinigt.

Ausbeute: 11.8 g (34.6 mmol) 71% (90% BORSM), farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ [$M=346.42$ g/mol]

Exemplarisch werden hier die spektroskopischen Daten von Alkohol **149b** genannt, der sich in geringer Menge rein isolieren ließ.

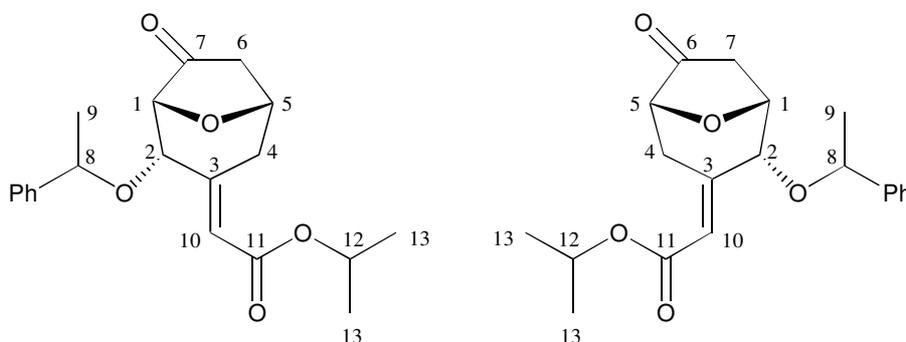
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.29 (dd, $J=6/3.5$, 6H, H 13), 1.51 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.75 (dd, $J=14/7.5$, 1H, H 4äq), 1.89 (s, br, 1H, OH), 2.02 (dd, $J=14/7.5$ 1H, H 4ax), 2.17 (d, $J=15$, 1H, H 7 endo), 3.60 (dd, $J=15/2$, 1H, H 7 exo), 3.88 (m, 2H, H 2, H 6), 4.28 (dd, $J=4/2$, 1H, H 5), 4.53 (q, $J=6.5$, 1H, H 8), 4.53 (m, 1H, H 1), 5.05 (septett, $J=6$, 1H, H 12), 6.15 (m, 1H, H 10), 7.26 - 7.39 (m, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.84 (C 13), 23.97 (C 9), 35.06 (C 4), 40.49 (C 6), 67.23 (C 12), 71.63 (C 5), 76.17 (C 7), 76.66 (C 2), 78.52 (C 8), 85.68 (C 1), 115.15 (C 10), 126.17 + 127.93 + 128.58 (Ar), 143.72 (Ar), 153.87 (C 3), 166.19 (C 11).

IR (CHCl_3): 892, 968, 1012, 1064, 1100, 1140, 1180, 1240, 1280, 1304, 1352, 1372, 1448, 1492, 1652, 1700, 2880, 2936, 2980, 3064, 3388, 3428, 3460, 3596.

MS: 346 (M^+ , 3.90), 312 (2), 287 (3), 272 (2), 260 (2), 243 (8), 242 (38), 241 (50), 224 (7), 200(25), 199 (100), 183 (22), 181 (91), 171 (4).

11.3.1.6 *e*-[7-oxo-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-octan-3-yliden]-essigsäureisopropylester **150a**, *e*-[6-oxo-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-octan-3-yliden]-essigsäureisopropylester**150b**



Im Reaktionskolben werden 15.8 g (45 mmol) Alkohol **149a,b** in 550 ml DCM gelöst und bei 0°C 34 g (68 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: Keton **150a**: 4.6 g (13.3 mmol) 30 %, farbloses Öl

Keton **150b**: 6.0 g (17.6 mmol) 39 %, farbloses Öl

Mischfraktion: 2.2 g (6.4 mmol) 14 % Total: 83%

Summenformel: $C_{20}H_{24}O_5$ [M=344.40 g/mol]

Keton 150a:

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.27 (d, J=6, 6H, H 13), 1.55 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.12 (d, J=18, 1H, H 6 endo), 2.50 (m, 2H, H 4äq, H 6 exo), 3.77 (d, J=5, 1H, H 5), 3.95 (d, J=15, 1H, H 4ax), 4.02 (d, J=3, 1H, H 2), 4.54 (q, J=6.5, 1H, H 8), 4.72 (m, 1H, H 1), 5.03 (septett, J=6, 1H, H 10), 6.20 (t, J=2, 1H, H 8), 7.26 - 7.42 (m, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.79, 21.81 (C 13), 23.72 (C 9), 34.20 (C 4), 41.21 (C 6), 67.41 (C 12), 73.31 (C 5), 76.63 (C 8), 79.03 (C 2), 79.27 (C 1), 117.13 (C 10), 126.40 + 128.03 + 128.56 (Ar), 142.95 (Ar), 151.25 (C 3), 165.86 (C 11), 210.35 (C 7).

IR (CHCl_3): 556, 872, 908, 1000, 1044, 1100, 1132, 1180, 1192, 1228, 1280, 1304, 1324, 101348, 1372, 1400, 1452, 1652, 1704, 1760, 2880, 2932, 2980.

MS: kein M^+ , 240 (2), 198 (1), 120 (2), 119 (2), 105 (9), 87 (11), 85 (65), 83 (100).

Keton 150b:

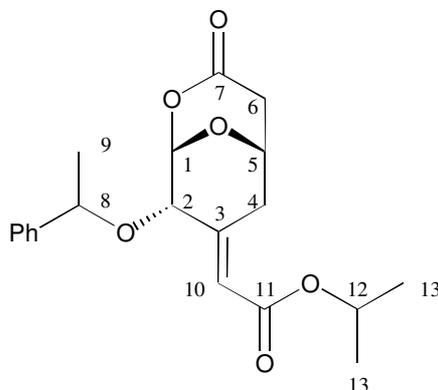
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.27 (d, J=6, 6H, H 13), 1.51 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.35 (m, 3H, H 4äq, H 7), 3.89 (dd, J=15/1, 1H, H 4ax), 4.05 (d, J=5, 1H, H 1), 4.18 (d, J=5, 1H, H 2), 4.33 (m, 1H, H 5), 4.49 (q, J=6.5, 1H, H 8), 5.04 (septett, J=6, 1H, H 10), 6.62 (t, J=2 1H, H 8), 7.28 - 7.40 (m, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.83 (C 13), 23.91 (C 9), 31.77 (C 4), 37.40 (C 7), 67.53 (C 12), 76.09 (C 5), 76.64 (C 8), 77.40 (C 2), 79.05 (C 1), 117.40 (C 10), 126.14 + 128.06 + 128.64 (Ar), 143.34 (Ar), 151.00 (C 3), 165.34 (C 11), 212.60 (C 6).

IR (CHCl_3): 836, 844, 904, 924, 944, 960, 1000, 1044, 1100, 1156, 1172, 1204, 1252, 1296, 1340, 1372, 1400, 1424, 1452, 1492, 1652, 1708, 1764, 2876, 2932, 2980, 3028, 3064.

MS: 344 (M^+ , 0.79), 285 (2), 240 (5), 239 (18), 222 (1), 197 (28), 179 (26), 151 (15), 120 (11), 105 (100), 79 (14), 77 (40).

11.3.1.7 *e*-[3-Oxo-8-(1-phenyl-ethoxy)-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]-non-7-yliden]-essigsäureisopropylester **160a**



In 180 ml Chloroform werden 4.3 g (12.5 mmol) Keton **150a** gelöst. Anschließend werden 2.3 g (27.3 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 5.1 g (20.6 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 4.48 g (12.4 mmol) 100%, farbloses Öl

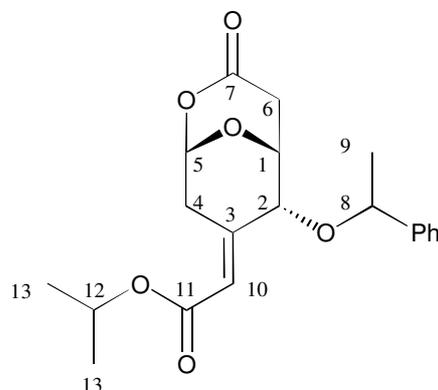
Summenformel: C₂₀H₂₄O₆ [M=360.40 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.33 (d, J=6, 6H, H 13), 1.56 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.40 (dt, J=15, 1H, H 4äq), 2.72 (ddd, J=18/7/1, 1H, H 6 endo), 2.81 (dd, J=18/1, 1H, H 6 exo), 4.15 (m, 1H, H 4ax), 4.15 (m, 1H, H 2), 4.36 (dd, J=15/2, 1H, H 5), 4.59 (q, J=6.5, 1H, H 8), 5.10 (septett, J=6, 1H, H 10), 5.71 (m, 1H, H 1), 6.62 (t, J=2 1H, H 8), 7.30 - 7.43 (m, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.76, 21.77 (C 13), 23.96 (C 9), 28.81 (C 4), 35.25 (C 6), 67.78 (C 12), 71.11 (C 5), 75.46 (C 2), 78.54 (C 8), 95.53 (C 1), 119.36 (C 10), 126.07 + 128.22 + 128.72 (Ar), 142.74 (Ar), 146.47 (C 3), 164.89 (C 11), 165.23 (C 7).

IR (CHCl₃): 565, 839, 856, 889, 911, 939, 955, 976, 1008, 1034, 1106, 1122, 1146, 1180, 1231, 1246, 1282, 1310, 1355, 1375, 1387, 1451, 1494, 1663, 1708, 1746, 2852, 2928, 2982.

11.3.1.8 e-[3-Oxo-6-(1-phenyl-ethoxy)-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]-non-7-yliden]-essigsäureisopropylester **160b**



In 200 ml Chloroform werden 5.6 g (16.3 mmol) Keton **150b** gelöst. Anschließend werden 3.0 g (35.7 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 6.6 g (26.8 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 5.81 g (16.0 mmol) 98%, weißer Feststoff

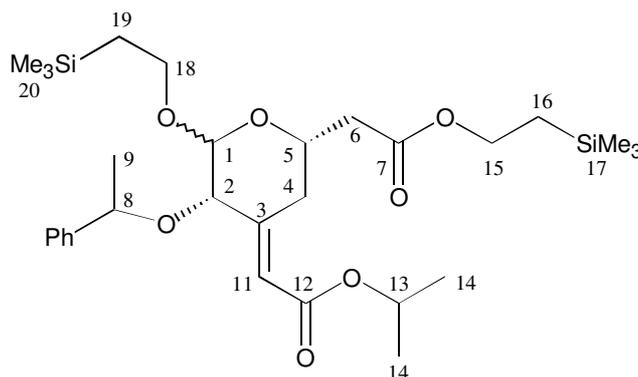
Summenformel: C₂₀H₂₄O₆ [M=360.40 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.29 (dd, J=6/2, 6H, H 13), 1.55 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.46 (dd, J=14/5, 1H, H 4äq), 2.48 (d, J=18, 1H, H 6 endo), 2.89 (ddd, J=18/8/1, 1H, H 6 exo), 3.99 (t, J=2, 1H, H 2), 4.05 (dd, J=14/1.5, 1H, H 4ax), 4.46 (m, 1H, H 1), 4.52 (q, J=6.5, 1H, H 8), 5.05 (septett, J=6, 1H, H 10), 5.36 (d, J=3, 1H, H 1), 6.29 (s, 1H, H 8), 7.29 - 7.38 (m, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 21.77, 21.78 (C 13), 24.15 (C 9), 33.89 (C 4), 34.17 (C 6), 67.79 (C 12), 69.12 (C 1), 77.89 (C 2), 78.81 (C 8), 99.31 (C 1), 119.29 (C 10), 126.30 + 128.16 + 128.71 (Ar), 142.81 (Ar), 146.95 (C 3), 165.25 (C 7), 165.39 (C 11).

IR (CHCl₃): 860, 900, 1020, 1076, 1100, 1168, 1228, 1264, 1368, 1424, 1448, 1472, 1576, 1596, 1652, 1684, 1720, 1768, 2856, 2872, 2932, 2984, 3040, 3072, 3172, 3348, 3364, 3388.

11.3.1.9 [6-(2-Trimethylsilyl)-ethoxy-4-isopropoxycarbonylmethylen-5-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]essigsäure-2-trimethylsilylester **173**



350 mg (0.98 mmol) Lacton **160a** und 35 mg PPTS werden in 0.4 ml Trimethylsilylethanol gelöst und bei 24 h auf 65°C im Bombenrohr erhitzt. Die Reaktion wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gequench und mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 439 mg (0.76 mmol) 78% einer farblosen Flüssigkeit.

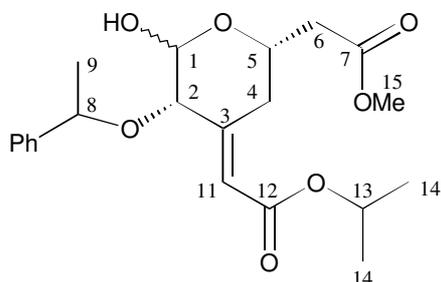
Summenformel: C₂₅H₃₈O₇Si [M=478.65 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 0.01 + 0.08 (s, 9H, H 17, H 20), 0.90 (m, J=3, 2H, H 19), 0.99 (m, J=7, 2H, H 16), 1.31 + 1.35 (d, J=6, 6H, H 14), 1.48 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.44 (dd, J=16/5, 1H, H 4), 2.65 (s, 1H, H 4), 2.72 (ddd, J=14/4/2, 1H, H 6), 2.84 (dd, J=16/8, 1H, H 6), 3.38 (s, 1H, H 3), 3.49 (m, 1H, H 5), 3.80 (m, 2H, H 18), 4.12 (m, 2H, H 15), 4.30 (ddd, J=17/5/3, 1H, H 2), 4.40 (q, J=6.5, 1H, H 8), 5.01 (d, J=3, 1H, H 1), 5.10 (septett, J=6, 1H, H 13), 5.70 (d, J=2, 1H, H 11), 7.21 - 7.38 (m, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): -1.57 + -1.27 (C 17, C 20), 17.31 + 17.45 (C 16, C 19), 21.87 + 21.89 (C 14), 24.31 (C 9), 30.59 (C 4), 36.46 (C 6), 62.62 (C 18), 64.65 (C 15), 67.45 (C 13), 68.64 (C 5), 74.31 (C 2), 76.05 (C 8), 97.14 (C 1), 120.12 (C 11), 126.69 + 127.78 + 128.55 (Ar), 142.60 (Ar), 150.81 (C 3), 165.30 (C 7), 171.02 (C 12).

IR (CHCl₃): 540, 608, 632, 648, 836, 86, 90, 940, 988, 1064, 1084, 1108, 1164, 1252, 1384, 1452, 1492, 1600, 1660, 1708, 2900, 2932, 2956, 2980, 3084, 3400, 3408, 3432, 3464, 3532, 3592, 3688.

11.3.1.10 [2-Hydroxy-6-methoxycarbonylmethyl-3-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-4-yliden]essigsäureisopropylester **174**



253 mg (0.7 mmol) Lacton **160a** werden in 10 ml Methanol gelöst und bei RT mit 30 mg (0.2 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Nach ca. 20 min färbt sich die Reaktionslösung gelb. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird mit 3 ml konz. NH_4Cl -Lösung gequenchet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt. Man erhält Halbacetal **174**.

Ausbeute: 182 mg (0.5 mmol) 66%, gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7$ [$M=392.44$ g/mol]

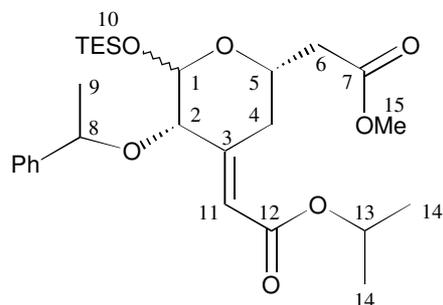
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.27 + 1.30 (d, $J=6$, 6H, H 14), 1.43 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 2.45 - 2.88 (m, 4H, H 4, H 6), 3.57 (s, 3H, H 15), 3.73 (m, 1H, H 5), 4.40 (m, 2H, H 2, H 8), 5.07 (septett, $J=6$, 1H, H 13), 5.43 (s, 1H, H 1), 5.75 (d, $J=2$ 1H, H 11), 7.21 - 7.38 (m, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.71, 21.74 (C 14), 24.11 (C 9), 30.76 (C 4), 35.68 (C 6), 51.49 (C 15), 67.59 (C 13), 68.81 (C 5), 74.39 (C 2), 75.10 (C 8), 92.25 (C 1), 120.53 (C 11), 126.54 + 127.74 + 128.47 (Ar), 142.28 (Ar), 150.35 (C 3), 165.28 (C 7), 171.39 (C 12).

IR (CHCl_3): 896, 948, 1028, 1080, 1104, 1156, 1176, 1228, 1280, 1312, 1376, 1436, 1492, 1660, 1708, 1736, 2852, 2928, 2980, 3592.

MS: kein M^+ , 291 (4), 270 (2), 254 (2), 229 (2), 211 (4), 185 (19), 156 (2), 143 (24), 139 (4), 125 (18), 121 (1), 111 (2), 106 (12), 105 (100), 84 (49).

11.3.1.11 [6-Methoxycarbonylmethyl-3-(1-phenyl-ethoxy)-2-triethylsiloxy-tetrahydro-pyran-4-yliden]essigsäureisopropylester **177**



500 mg (1.27 mmol) Lactol **174** werden in 1 ml DMF gelöst und 15 h bei 50°C mit 290 mg (1.93 mmol) TBDMSCl und 220 mg (3.23 mmol) Imidazol gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Ether aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 590 mg (1.16 mmol) 92 % eines gelben Öls.

Summenformel: C₂₇H₄₂O₇Si [M=506.71 g/mol]

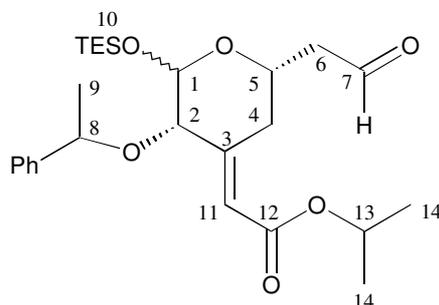
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 0.59 (m, 6H, H 10 CH₂), 0.94 (m, 9H, H 10 CH₃), 1.26 + 1.30 (d, J=6, 6H, H 14), 1.43 (d, J=6.5, 3H, H 9), 2.45 - 2.95 (m, 4H, H 4, H 6), 3.57 (s, 3H, H 15), 3.81 (m, 1H, H 5), 4.37 (m, 2H, H 2, H 8), 5.07 (septett, J=6, 1H, H 13), 5.37 (s, 1H, H 1), 5.73 (d, J=2 1H, H 11), 7.23 - 7.34 (m, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 4.41 (C 10, CH₂), 6.54 (C 10, CH₃), 21.81, 21.87 (C 14), 24.24 (C 9), 33.09 (C 4), 36.03 (C 6), 51.48 (C 15), 67.41 (C 13), 69.44 (C 5), 74.48 (C 2), 76.00 (C 8), 92.36 (C 1), 120.35 (C 11), 126.68 + 127.77 + 128.52 (Ar), 142.53 (Ar), 150.79 (C 3), 165.42 (C 7), 171.27 (C 12).

IR (CHCl₃): 864, 908, 956, 972, 1004, 1036, 1072, 1108, 1156, 1176, 1244, 1284, 1336, 1376, 1412, 1436, 1456, 1492, 1660, 1708, 1732, 2876, 1912, 2956.

MS: 507 (M⁺, 1.4), 478 (4), 405 (3), 356 (11), 299 (20), 257 (15), 226 (8), 211 (7), 184 (12), 168 (2), 125 (6), 105 (100), 87 (7).

11.3.1.12 [6-(2-Oxo-ethyl)-3-(1-phenyl-ethoxy)-2-triethylsiloxy-tetrahydro-pyran-4-yliden]essigsäureisopropylester **178**



Zu 50 mg (0.1 mmol) Ester **177** in 1 ml Toluol werden bei -90°C langsam 0.1 ml DiBAH (1,1 M in Toluol) (0.11 mmol) gegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Man läßt 1 h rühren und quencht die Reaktion bei tiefer Temperatur mit 2 ml ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lsg. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt direkt in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 15 mg (0.03 mmol) 33 % eines gelben Öls.

Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$ [$M=476.68$ g/mol]

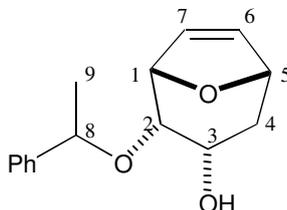
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.57 (m, 6H, H 10 CH_2), 0.90 (m, 9H, H 10 CH_3), 1.26 + 1.30 (d, $J=6$, 6H, H 14), 1.43 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 2.30 - 2.48 (m, 1H, H 4 ax), 2.69 - 2.77 (m, 1H, H 4 äq), 2.85 - 2.94 (m, 1H, H 6), 3.05 - 3.11 (m, 1H, H 6), 3.67 (m, 1H, H 5), 4.37 (m, 2H, H 2, H 8), 5.06 (septett, $J=6$, 1H, H 13), 5.40 (d, $J=2$, 1H, H 1), 5.71 (d, $J=2$ 1H, H 11), 7.21 - 7.38 (m, Ar). 9.72 (dd, $J=3/1.5$, 1H, H 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 4.57 (C 10, CH_2), 6.53 (C 10, CH_3), 21.82, 21.87 (C 14), 24.11 (C 9), 33.04 (C 4), 44.99 (C 6), 67.49 (C 13), 68.29 (C 5), 74.72 (C 2), 76.35 (C 8), 92.45 (C 1), 120.61 (C 11), 126.74 + 127.95 + 128.64 (Ar), 142.21 (Ar), 150.34 (C 3), 165.33 (C 12), 200.94 (C 7).

IR (CHCl_3): 550, 598, 832, 1005, 1039, 1107, 1155, 1243, 1265, 1375, 1421, 1454, 1493, 1660, 1709, 2877, 2935, 2958, 2980.

11.4 Verbindungen aus Abschnitt 8.1

11.4.1.1 2-(1-Phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-6-en-3-ol



8 g (32.7 mmol) BC **rac68** werden in 60 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. 53 ml (53 mmol) L-Selectrid werden mittels Perfusor über einen Zeitraum von 60 min zugegeben. Es wird 1 h gerührt, auf RT erwärmt und mit 105 ml 10%iger NaOH-Lsg. gequenchet. Unter Eiskühlung werden 25 ml H_2O_2 -Lsg. (33%) zugegeben, 1 h bei RT gerührt und mit 29 ml konz. HCl angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 7.8 g (32.0 mmol) 98 % eines weißen Feststoffs.

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ [M=246.30 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.43 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.72 (d, $J=15$, 1H, H 4äq), 2.00 (ddd, $J=15/5/4$, 1H, H 4ax), 3.52 (dd, $J=5/4$, 1H, H 3), 4.20 (td, $J=5/1$, 1H, H 5), 4.26 (dt, $J=4/1.4$, 1H, H 2), 4.57 (dd, $J=4/1$, 1H, H 1), 4.64 (q, $J=6$, 1H, H 8), 6.26 (dd, $J=8/1.5$, 1H, H 6), 6.28 (dd, $J=8/1.5$, 1H, H 6), 7.24 - 7.38 (m, 5H, Ar).

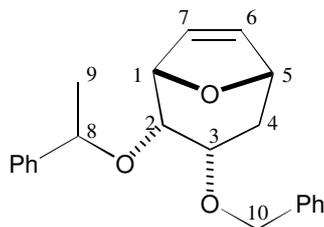
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 24.55 (C 9), 34.47 (C 4), 66.22 (C 3) 74.39 (C 2) 77.64 (C 8), 79.69 (C 5), 80.37 (C 1), 127.42 + 128.91 + 129.64 (Ar), 132.84 (C 6), 136.89 (C 7), 145.01 (Ar).

IR (CHCl_3): 1028,1056, 1084, 1192, 1236, 1284, 1300, 1352, 1376, 1424, 1452, 1492, 2888, 2924, 2952, 2976, 3000, 3064, 3084, 3548.

MS: 246 (M^+ , 1), 175 (1), 157 (1), 141(34), 123 (7), 105 (67), 91 (4), 82 (100), 70 (5).

HR-MS: berechnet: 246.12559
 gemessen: 246.124664

11.4.1.2 3-Benzyloxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-oct-6-en **rac183**



2.75 g (66 mmol) NaH (60% in Paraffin) in 80 ml THF und 8.0 g (32.5 mmol) bicyclischer Alkohol werden 1 h rückflusiert. Anschließend gibt man langsam 5.9 ml (49.5 mmol) Benzylbromid hinzu und kocht weitere 15 h unter Rückfluß. Die Reaktion wird mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 10.9 g (32.4 mmol) 100% eines weißen Feststoffs.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$ [M=336.43 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.47 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.69 (d, J=15, 1H, H 4äq), 1.87 (ddd, J=15/5/4, 1H, H 4ax), 3.61 (td, J=5/1, 1H, H 5), 3.64 (dd, J=5/4, 1H, H 3), 4.48 + 4.61 (d, J=12, 2H, H 10), 4.62 (m, 2H, H 2, H 8), 4.73 (t, J=2, 1H, H 1), 6.30 (dd, J=6/2, 1H, H 6), 6.50 (dd, J=6/2, 1H, H 6), 7.23 - 7.35 (m, 10H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 24.37 (C 9), 32.19 (C 4), 72.82 (C 10) 74.21 (C 3) 74.82 (C 2), 76.56 (C 5), 77.94 (C 1, C 8), 126.17 + 127.10 + 127.46 + 127.52 + 128.11 + 128.30 (Ar), 132.21 (C 6), 134.97 (C 7), 139.33 + 143.85 (Ar).

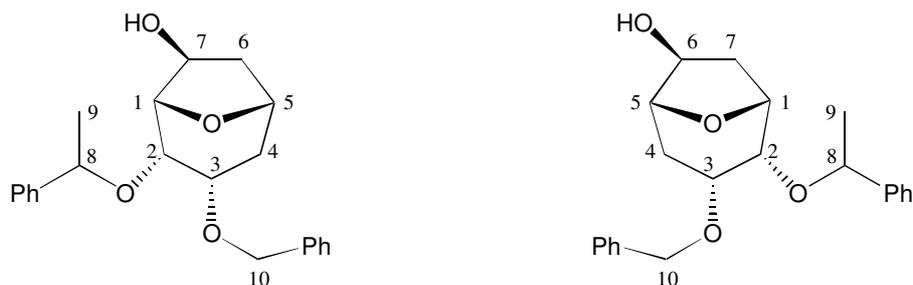
IR (CHCl_3): 515, 545, 559, 879, 900, 913, 929, 971, 996, 1027, 1067, 1095, 1175, 1247, 1281, 1320, 1348, 1401, 1424, 1453, 1494, 1602, 1717, 1811, 1879, 1851, 2877, 2950, 2998, 3065, 3086, 3671.

11.4.1.3 [3-benzyloxy-4-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on

185a, [3-benzyloxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-on

185b

- Asymmetrische Hydroborierung zu den Alkoholen [3-benzyloxy-4-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol **184a** und [3-benzyloxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-ol **184b**:

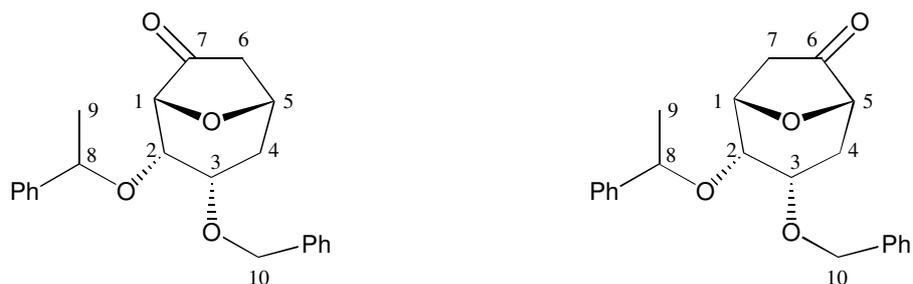


In einem ausgeheizten Zweihalsspitzkolben werden zu einer Lösung von 14.8 ml (93 mmol) (+)- α -Pinen in 11 ml THF langsam unter starkem Rühren und Wasserkühlung 3.5 ml (37 mmol) BH_3DMS -Lsg. gegeben. Sofort nach Beendigung der Zugabe wird der Rührer abgestellt und es kristallisiert über Nacht IPC-Boran aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird die Reaktion zwei Stunden auf 0°C abgekühlt. Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt, die Kristalle zerkleinert und zweimal mit eiskaltem Ether gewaschen. Der zurückgebliebene Feststoff wird an der Vakuumpumpe getrocknet. Bei -78°C werden dann 10 g (30 mmol) Bicyclus **rac183** in 5 ml THF langsam zugegeben und die Reaktion auf -10°C erwärmt. Nach 8-12 d bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle) wird die Reaktion mit 11 ml (33 mmol) 3N NaOH sehr langsam gequenchet. Anschließend werden unter Eiskühlung vorsichtig 9.2 ml (85 mmol) 30%ige H_2O_2 -Lsg. zugegeben, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit MTB-Ether (Peroxide!) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB) gereinigt.

Ausbeute: 9.23 g (26.2 mmol) 88%

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [M=354.44 g/mol]

2. Oxidation zu den korrespondierenden Ketonen:



Im Reaktionskolben werden 9.0 g (25.4 mmol) Alcohol **184a,b** in 300 ml DCM gelöst und bei 0°C 18.8 g (37.6 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: Keton **185a + 185b**: 8.0 g (22.7 mmol) 89 % eines weißen Feststoffs.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ [M=352.43 g/mol]

Die spektroskopischen Daten wurden aus Mischspektren erhalten.

Keton 185a:

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.51 (d, J=6.4, 3H, H 9), 1.87 (dt, J=15/2, 1H, H 4äq), 2.00 (dt, J=15/4, 1H, H 4ax), 2.49 (dd, J=17/8, 1H, H 6 endo), 2.80 (d, J=17, 1H, H 6 exo), 3.62 (t, J=4, 1H, H 5), 3.76 (s, 1H, H 3), 4.08 (d, J=3, 1H, H 1), 4.55 + 4.95 (d, J=12, 2H, H 10), 4.58 (m, 1H, H 2), 4.69 (q, J=6.4, 1H, H 8), 7.23 - 7.36 (m, 10H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 24.58 (C 9), 34.99 (C 4), 42.50 (C 6), 73.47 (C 10), 73.55 (C 3), 74.70 (C 2), 74.81 (C 5), 76.51 (C 1), 78.30 (C 8), 126.13 + 127.21 + 127.36 + 127.68 + 128.14 + 128.48 (Ar), 138.88 + 143.31 (Ar), 211.77 (C 7).

IR (CHCl₃): 518, 559, 586, 847, 900, 943, 1028, 1069, 1096, 1113, 1160, 1238, 1265, 1304, 1356, 1372, 1402, 1426, 1453, 1494, 1602, 1722, 1760, 2889, 2928, 2978, 3065.

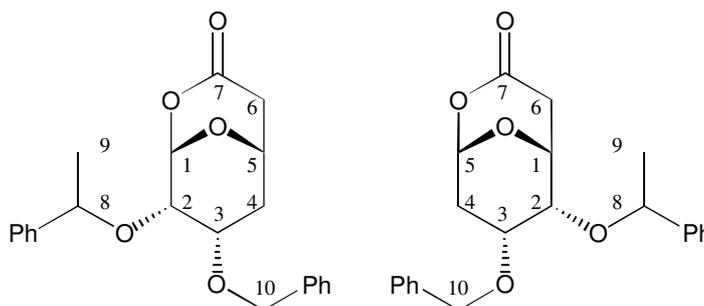
Keton 185b:

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.51 (d, J=6.4, 3H, H 9), 1.76 (dt, J=15/4, 1H, H 4äq), 2.11 (d, J=15, 1H, H 4ax), 2.49 (dd, J=17/8, 1H, H 7 endo), 3.13 (d, J=17, 1H, H 6 exo), 3.66 (m, 2H, H 1, H 2), 3.88 (s, 1H, H 3), 4.36 + 4.57 (d, J=12, 2H, H 10), 4.58 (m, 1H, H 5), 4.69 (q, J=6.4, 1H, H 8), 7.23 - 7.36 (m, 10H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 24.21 (C 9), 32.71 (C 4), 39.27 (C 6), 71.54 (C 3), 73.43 (C 10), 73.79 (C 2), 74.77 (C 5), 76.68 (C 1), 78.30 (C 8), 126.11 + 127.23 + 127.31 + 127.57 + 128.10 + 128.34 (Ar), 138.19 + 143.60 (Ar), 213.87 (C 7).

IR (CHCl₃): 518, 559, 586, 847, 900, 943, 1028, 1069, 1096, 1113, 1160, 1238, 1265, 1304, 1356, 1372, 1402, 1426, 1453, 1494, 1602, 1722, 1760, 2889, 2928, 2978, 3065.

11.4.1.4 7-Benzoyloxy-8-(1-phenyl-ethoxy)-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]-nonan-3-on
186a, 7-Benzoyloxy-8-(1-phenyl-ethoxy)-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]-nonan-3-
on 186b



In 360 ml Chloroform werden 8.0 g (22.7 mmol) Keton **185a,b** gelöst. Anschließend werden 4.6 g (54.6 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 10.2 g (41.2 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: Edukt **185a,b**: 1.8 g (5.1 mmol) 22 %

Lacton **186a**: 1.0 g (2.8 mmol) 13 %

186a und **186b**: 4.78 g (12.9 mmol) 57 % Total: 88.6 % (BORSM)

Summenformel: C₂₂H₂₄O₅ [M=368.42 g/mol]

Anmerkung: In M83 wurde das rückgewonnene Keton eingesetzt und man konnte in nur schlechter Ausbeute ein Produkt erhalten.

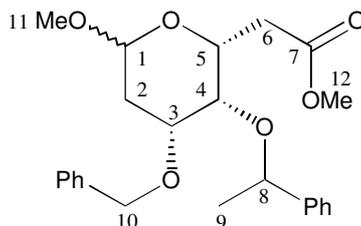
Angegeben sind die spektroskopischen Daten von **186b**, **186a** ließ sich nicht rein isolieren.

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.52 (d, J=6.4, 3H, H 9), 1.93 (m, 2H, H 4), 2.60 (d, J=18, 1H, H 6 endo), 2.91 (ddd, J=18/8/1, 1H, H 6 exo), 3.40 (t, J=3, 1H, H 2), 3.80 (s, 1H, H 3), 4.30 (m, 1H, H 1), 4.66 (q, J=6.4, 1H, H 8), 4.66 + 4.85 (d, J=12, 2H, H 10), 5.75 (m, 1H, H 5), 7.23 - 7.36 (m, 10H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 24.48 (C 9), 34.17 (C 4), 35.73 (C 6), 65.89 (C 3), 72.63 (C 5), 72.98 (C 10), 74.20 (C 2), 76.68 (C 8), 96.14 (C 1), 126.24 + 127.40 + 127.83 + 127.87 + 128.16 + 128.54 (Ar), 138.29 + 142.89 (Ar), 165.80 (C 7).

IR (CHCl₃): 844, 900, 940, 960, 1028, 1068, 1092, 1192, 1240, 1268, 1304, 1320, 1356, 1380, 1424, 1452, 1492, 1600, 1756, 2892, 2928, 2980, 3064, 3072, 3552.

11.4.1.5 (4-Benzyloxy-3,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester **187b**



222 mg (0.60 mmol) Lacton und eine 0.01 ml konz. Schwefelsäure werden in 8 ml Methanol gelöst und mit 280 mg MgSO₄ 2 h rückflusiert. Die Reaktion wird mit NaHCO₃-Lsg. gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat ge-

trocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 186 mg (0.45 mmol) 75 %

Summenformel: C₂₄H₃₀O₆ [M=414.49 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.41 (d, J=6.5, 2H, H 9), 1.88 (dd, J=12.5/4, 1 H, H 2äq), 2.10 (td, J=12.5/4, 1 H, H 2ax), 2.65 (dd, J=16/5, 1H, H 6), 2.86 (dd, J=16/8, 1H, H 6), 3.31 (s, 3H, H 11), 3.72 (s, 3H, H 12), 3.83 (s, 1H, H 3), 3.86 (m, 1H, H 4), 4.21 (m, 1H, H 5), 4.30 + 4.39 (d, J=12, 2H, H 9), 4.81 (d, J=3, 1H, H 1), 4.84 (q, J=6.5, 1H, H 8), 7.13 - 7.37 (m, 10H, Ar).

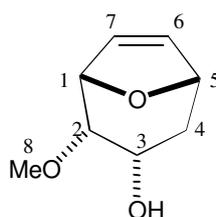
¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 22.36 (C 9), 30.55 (C 2), 36.77 (C 6), 51.67 (C 12), 54.83 (C 11), 67.65 (C 5), 70.10 (C 10), 72.98 (C 3), 74.47 (C 4), 77.59 (C 8), 98.85 (C 1), 126.34 + 126.94 + 127.12 + 127.28 + 127.96 + 128.20 (Ar), 138.52 + 144.26 (Ar), 171.88 (C 7).

IR (CHCl₃): 540, 864, 892, 928, 964, 1044, 1072, 1120, 1152, 1172, 1236, 1256, 1300, 1356, 1436, 1492, 1604, 1732, 2836, 2928, 2952, 2976, 3000, 3064, 3088.

MS: 414 (M⁺, 0.54), 382 (2), 367 (1), 292 (2), 277 (2), 258 (2), 247 (2), 220 (2), 186 (4), 171 (18), 153 (14), 121 (8), 105 (100), 91 (86).

11.5 Verbindungen aus Abschnitt 8.2

11.5.1.1 2-Methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ol **rac189a**



11.9 g (77.3 mmol) BC **rac61** werden in 58 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. 95 ml (95 mmol) L-Selectrid[®] werden mittels Perfusor über einen Zeitraum von 80 min zugegeben. Es wird 1 h gerührt, auf RT erwärmt und mit 187 g 10%iger NaOH-Lsg. gequencht. Unter Eiskühlung werden 48 ml H₂O₂-Lsg. (33%) zugegeben, 1 h bei RT gerührt und mit 51 ml konz. HCl angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 12.6 g (73.3 mmol) 95 % eines klaren viskosen Öls.

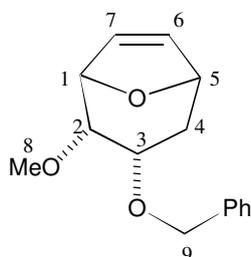
Summenformel: C₈H₁₂O₄ [M=172.18 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.84 (d, J=15, 1H, H 4äq), 2.11 (ddd, J=15/4/1, 1H, H 4ax), 2.45 (s, br, OH), 3.47 (s, 3H, H 8), 3.59 (dd, J=5/2, 1H, H 3), 4.20-4.30 (m, 1H, H 2), 4.72 (m, 2H, H 1, H 5), 6.2 (dd, J=6/2, 1H, H 6), 6.38 (dd, J=6/2, 1H, H 7).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 32.91 (C 4), 57.02 (C 8), 64.98 (C 3), 76.56 (C 2), 77.97 (C 5), 78.34 (C 1), 131.61 (C 6), 136.64 (C 7).

IR (CHCl₃): 880, 988, 1056, 1192, 1284, 1324, 1352, 1392, 1424, 1712, 2952, 3000, 3552.

11.5.1.2 3-Benzyloxy-2-methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]-oct-6-en **rac189**



2.2 g (54.6 mmol) NaH (60% in Paraffin) in 30 ml THF und 4.4 g (27.3 mmol) Alkohol **rac189a** werden 1 h rückflussiert. Anschließend gibt man langsam 6.5 ml (54.6 mmol) Benzylbromid hinzu und kocht weitere 15 h unter Rückfluß. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lsg. gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 6.3 g (25.7 mmol) 90% eines gelben Öls.

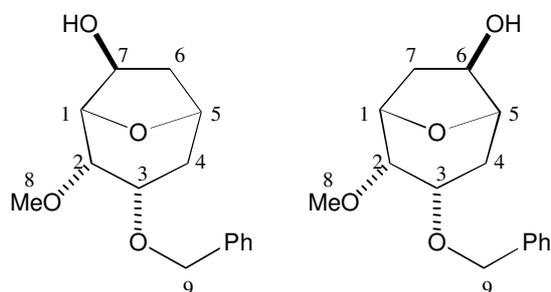
Summenformel: C₁₅H₁₈O₃ [M=246.30 g/mol]

H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.72 (d, J=15, 1H, H 4 äq), 1.97 (dm, J=15, 1H, H 4 ax), 3.36 (s, 3H, H 8), 3.60 (dd, J=5/2, 1H, H 3), 3.94 (m, 1H, H 2), 4.52 (dd, J=12/2, 2H, H 9), 4.66 (m, 2H, H 1, H 5), 6.27 (dd, J=6/2, 1H, H 7), 6.37 (dd, J=6/2, 1H, H 6), 7.18 - 7.38 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 30.93 (C 4), 57.01 (C 8), 72.27 (C 9), 72.75 (C 3), 78.11 (C 2) 78.30 (C 5), 78.49 (C 1), 127.27+ 127.43 + 128.17 (Ar), 132.11(C 6), 134.98(C 7), 138.96 (Ar).

IR (CHCl₃): 884, 908, 964, 1028, 1068, 1112, 1196, 1348, 1452, 1496, 2828, 2868, 2952, 3000.

MS: 246 (M⁺, 2.3), 155 (5), 138 (18), 123 (9), 105 (21), 91 (100), 81 (37), 78 (24), 71 (22).

11.5.1.3 3-Benzoyloxy-4-methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]-octan-6-ol **190a**3-Benzoyloxy-2-methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]-octan-6-ol **190b**

Hydroborierung mit BH_3 :

Im Reaktionskolben werden 6.3 g (25.6 mmol) Bicyclus **rac189** in 50 ml THF gelöst und bei 0°C langsam 3.5 ml (38.4 mmol) $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ zugegeben. Die Reaktion wird auf RT gebracht und 1 h gerührt. Anschließend wird sehr langsam mit 69 g 10%ige NaOH (172.8 mmol) und unter Eiskühlung mit 18 ml 33%iger H_2O_2 (180 mmol) aufgearbeitet. Nach einer Stunde wird die Reaktion mit 20 ml konz. HCl angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 6.07 g (23 mmol) 90%

Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ [M=264.32 g/mol]

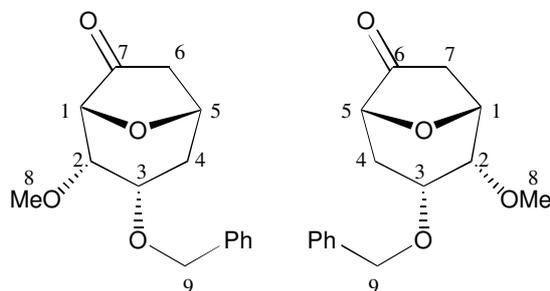
Hydroborierung mit $\text{Ipc}_2\text{-Boran}$:

In einem ausgeheizten Zweihalsspitzkolben werden zu einer Lösung von 18.5 ml (116 mmol) (+)- α -Pinen in 15 ml THF langsam unter starkem Rühren und Wasserkühlung 4.4 ml (46 mmol) $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ -Lsg. gegeben. Sofort nach Beendigung der Zugabe wird der Rührer abgestellt und es kristallisiert über Nacht IPC-Boran aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird die Reaktion zwei Stunden auf 0°C abgekühlt. Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt, die Kristalle zerkleinert und zweimal mit eiskaltem Ether gewaschen. Der zurückgebliebene Feststoff wird an der Vakuumpumpe getrocknet. Bei -78°C werden dann 5.5 g (22 mmol) Benzylether **rac189** in 10 ml THF langsam zugegeben und die Reaktion auf -10°C erwärmt. Nach 8-12 d bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle) wird die Reaktion mit 5.5 ml (mmol) 3N NaOH sehr langsam gequenchet. Anschließend werden unter Eiskühlung vorsichtig 4.6 ml (42 mmol) 30%ige H_2O_2 -Lsg. zugegeben, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die Phasen werden mit 100 ml Wasser verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige wird Phase mit MTB-Ether (Peroxide!) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB) gereinigt.

Ausbeute: 5.2 g (19.7 mmol) 88 % eines gelben viskosen Öls.

Auf eine Charakterisierung der Produkte wurde auf dieser Stufe verzichtet, da eine Trennung erst auf der Lacton- oder Ketonstufe möglich ist.

11.5.1.4 3-Benzyloxy-4-methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]octan-6-on **191a** 3-Benzyloxy-2-methoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]octan-6-on **191b**



Im Reaktionskolben werden 5.8 g (22.1 mmol) Alcohol **189a** in 100 ml DCM gelöst und bei 0°C 17.3 g (34.5 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 4.93 g (18.8 mmol) 85% eines farblosen Öls.

Summenformel: C₁₅H₁₈O₄ [M=262.30 g/mol]

Angegeben sind die spektroskopischen Daten des Mischspektrums, ein säulenchromatographische Trennung der Lactone war nur schwer möglich.

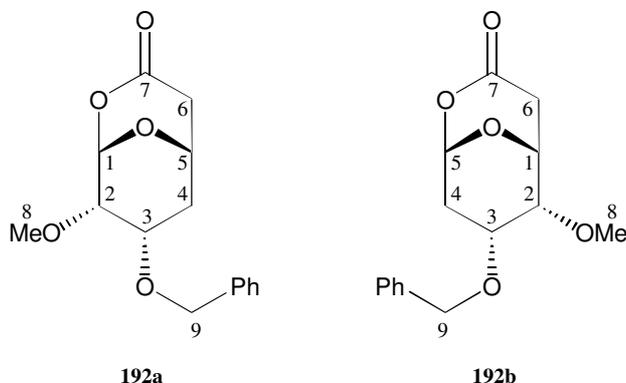
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 2.00 (dt, J=15/2, 1H, H 4 äq), 2.13 (ddt, J=15/4/1, 1H, H 4 ax), 2.51 (dd, J=17/8, 1H, H 6 endo), 2.77 (d, J=17, 1H, H 6 exo), 3.40 (s, 3H, H 8), 3.62 (t, J=4, 1H, H 3), 4.06 (m, 2H, H 5, H 2), 4.52 (d, J=12, 2H, H 9), 4.66 (dd, J=4.4/4, 1H, H 1), 4.79 (d, J=12, 1H, H 9), 7.24 - 7.33 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 34.07 (C 4), 42.41 (C 6), 57.13 (C 8), 72.93 (C 9), 73.12 (C 5) 73.49 (C 3), 74.86 (C 2), 82.12 (C 1), 127.09+ 127.21 + 128.14 (Ar), 138.40 (Ar), 211.61 (C 7).

IR (CHCl₃): 844, 888, 944, 992, 1036, 1068, 1120, 1164, 1196, 1268, 1328, 1364, 1400, 1428, 1452, 1496, 1720, 1760, 2832, 2872, 2928, 2976, 3000, 3064.

MS: 262(M⁺, 3.94), 219 (1), 209 (4), 180 (13), 171 (16), 159 (3), 139 (4), 127 (5), 111 (6), 105 (11), 91 (100).

11.5.1.5 7-Benzyloxy-8-methoxy-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on **192a**
7-Benzyloxy-6-methoxy-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan-3-on **192b**



In 200 ml Chloroform werden 4.9 g (18.8 mmol) Keton **191a,b** gelöst. Anschließend werden 3.8 g (47 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 8.0 g (28.2 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 12 g 20%iger NaOH gequenchet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: **192a**: 1.8 g (6.6 mmol) 35 % eines farblosen zähen Öls.

192b: 2.4 g (8.5 mmol) 40 % eines farblosen zähen Öls.

Gesamt: 75 %

Summenformel: C₁₅H₁₈O₅ [M=278.30 g/mol]

Die Daten wurden aus den durch asymmetrische Hydroborierung erhaltenen enantiomerenreinen Verbindungen erhalten.

Lacton **192a**:

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 2.07 (m, 2 H, H 4), 2.59 (d, J=17, 1H, H 6 endo), 2.93 (ddd, J=17/8/1, 1H, H 6 exo), 3.39 (t, J=3, 1H, H 3), 3.43 (s, 3H, H 8), 4.13 (dd, J=2/0.7, 1H, H 2), 4.38 (m, 1H, H 5), 4.62 (d, J=12, 1H, H 9), 4.78 (d, J=12, 2H, H 9), 5.72 (dd, J=3/1, 1H, H 1), 7.25 - 7.34 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 33.15 (C 4), 35.62 (C 6), 56.89 (C 8), 65.89 (C 5), 70.48 (C 3), 72.66 (C 9), 78.16 (C 2), 96.10 (C 1), 127.55 + 127.87 + 128.22 (Ar), 137.80 (Ar), 165.28 (C 7).

IR (CHCl₃): 1000, 1032, 1056, 1072, 1108, 1124, 1128, 1268, 1320, 1356, 1392, 1432, 1452, 1752, 2828, 2888, 2928, 2956, 3000.

MS: 278 (M^+ , 0.3), 260 (2), 246 (16), 228 (4), 215 (3), 202 (3), 189 (5), 174 (2), 157 (10), 140 (7), 135 (7), 115 (12), 91 (100), 81 (18).

HR-MS: berechnet: 278.115424
gemessen: 278.115784

Lacton **192b**:

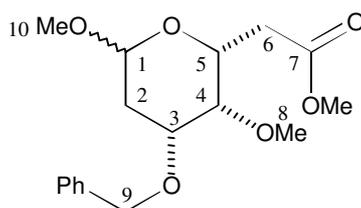
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.79 (dt, $J=15/3$, 1 H, H 4äq), 2.48 (ddd, $J=15/3/1.5$, 1 H, H 4ax), 2.76 (ddd, $J=17/8/0.5$, 1H, H 6 endo), 3.01 (d, $J=18$, 1H, H 6 exo), 3.34 (s, 3H, H 8), 3.56 (dd, $J=4/3$, 1H, H 3), 4.10 (m, 1H, H 2), 4.37 (dd, $J=8/5$, 1H, H 1), 4.51 (d, $J=12$, 1H, H 9), 4.69 (d, $J=12$, 1H, H 9), 5.66 (dd, $J=2/1$, 1H, H 5), 7.25 - 7.34 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 30.74 (C 4), 31.98 (C 6), 56.20 (C 8), 67.23 (C 1), 69.41 (C 3), 71.13 (C 9), 76.42 (C 2), 95.97 (C 1), 127.57 + 127.81 + 128.22 (Ar), 137.33 (Ar), 165.81 (C 7).

IR (CHCl_3): 892, 948, 976, 1000, 1032, 1056, 1072, 1108, 1132, 1232, 1264, 1320, 1356, 1392, 1432, 1452, 1496, 1752, 2828, 2884, 2928, 2956, 2984, 3000.

MS: 260 (M^+ -18, 2), 246 (11), 228 (4), 215 (3), 202 (3), 189 (4), 174 (2), 157 (10), 140 (7), 135 (7), 116 (12), 92 (100), 81 (18).

11.5.1.6 (4-Benzyloxy-3,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester rac193b



1000 mg (3.3 mmol) Lacton und eine 0.01 ml konz. Schwefelsäure werden in 36 ml Methanol gelöst und mit 4.3 g MgSO_4 15 h rückflusiert. Die Reaktion wird mit NaHCO_3 -Lsg. gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 870 mg (2.7 mmol) 75 % eines farblosen, viskosen Öls.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$ [$M=324.37$ g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.95 (dd, J=13/5, m, 1 H, H 2äq), 2.08 (td, J=13/4, 1H, H 2ax), 2.53 (dd, J=16/5, 1H, H 6), 2.77 (dd, J=16/8, 1H, H 6), 3.32 (s, 3H, H 8), 3.49 (s, 1H, H 3), 3.60 (s, 3H, H 11), 3.69 (s, 3H, H 10), 3.91 (ddd, J=12/5/2, 1H, H 4), 4.14 (dd, J=8/5, 1H, H 5), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.81 (d, J=3, 1H, H 1), 7.26 - 7.35 (m, 5H, Ar).

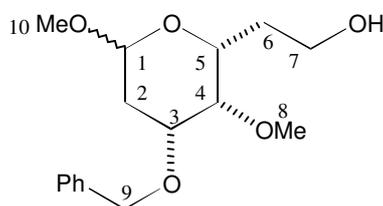
¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 30.46 (C 2), 36.20 (C 6), 51.55 (C 10), 54.77 (C 11), 61.04 (C 8), 67.18 (C 5), 70.36 (C 9), 74.51 (C 3), 77.05 (C 4), 98.74 (C 1), 127.21 + 127.46 + 128.30 (Ar), 138.35 (Ar), 171.66 (C 7).

IR (CHCl₃): 892, 928, 992, 1044, 1068, 1120, 1148, 1176, 1228, 1260, 1312, 1356, 1436, 1732, 2836, 2932, 2952, 3000.

MS: kein M⁺, 306 (1), 293 (5), 292 (4), 260 (6), 243 (11), 226 (15), 201 (13), 186 (23), 171 (27), 156 (53), 135 (78), 121 (26), 105 (34), 91 (100).

11.6 Verbindungen aus Abschnitt 8.3

11.6.1.1 2-(4-Benzyloxy-3,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol **rac195b**



Zu 546 mg (1.8 mmol) Ester in 15 ml DCM werden bei -78°C langsam 5.2 ml (5.2 mmol) DiBAH (1 M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Man läßt 1 h rühren und quencht die Reaktion bei tiefer Temperatur mit 23 ml ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lsg. Nach dem Erwärmen auf RT gibt man 21 ml EtOAc hinzu und läßt 30 min rühren. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt Säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt

Ausbeute: 522 mg (1.8 mmol) 95%

Summenformel: C₁₆H₂₄O₅ [M=296.36 g/mol]

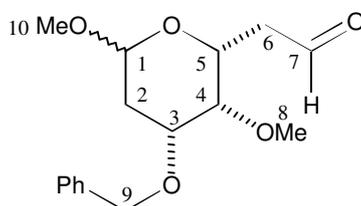
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.68 (m, 1 H, H 2äq), 1.96 (dd, J=13/5, 1 H, H 6), 2.11 (m, 2H, H 2ax + H 6), 2.55 (s b, OH), 3.31 (s, 3H, H 8), 3.41 (s, 1H, H 3), 3.62 (s, 3H, H 10), 3.78 (t, J=6, 2H, H 7), 3.87 (m, 2H, H 4 + H 5), 4.59 (s, 2H, H 9), 4.84 (d, J=3, 1H, H 1), 7.25 - 7.35 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 30.55 (C 2), 33.76 (C 6), 54.61 (C 10), 60.17 (C 7), 61.04 (C 8), 69.12 (C 5), 70.19 (C 9), 74.45 (C 3), 77.88 (C 4), 98.73 (C 1), 127.16 + 127.41 + 128.25 (Ar), 138.26 (Ar).

IR (CHCl_3): 440, 644, 696, 736, 784, 804, 844, 892, 924, 1000, 1056, 1112, 1160, 1204, 1228, 1300, 1356, 1452, 1496, 1604, 1736, 2836, 2896, 2908, 2932, 3028, 3060, 3088, 3492.

MS: kein M^+ , 277 (2), 265 (4), 247 (1), 232 (1), 193 (1), 185 (1), 164 (43), 157 (5), 135 (29), 108 (2), 91 (100).

11.6.1.2 (4-Benzyloxy-3,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetaldehyd **rac196b**



Im Reaktionskolben werden 444 mg (1.5 mmol) Alcohol **rac195b** in 10 ml DCM gelöst und bei 0°C 1.25 g (2.5 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (1.2 mmol) 79% eines klaren farblosen Öls.

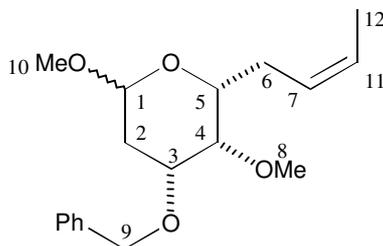
Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$ [$M=294.34$ g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.97 (ddt, $J=13/5/1$, 1 H, H 2äq), 2.09 (td, $J=13/4$, 1 H, H 2ax), 2.60 (ddd, $J=17/5/1$, 1H, H 6), 2.84 (ddd, $J=17/7/2$, 1H, H 6), 3.32 (s, 3H, H 8), 3.46 (s, 1H, H 3), 3.57 (s, 3H, H 10), 3.92 (ddd, $J=12/5/1.5$, 1H, H 5), 4.19 (dd, $J=7/5$, 1H, H 4), 4.60 (d, $J=1$, 2H, H 9), 4.84 (d, $J=3$, 1H, H 1), 7.25 - 7.35 (m, 5H, Ar), 9.83 (m, 1H, H 7) 9.83 (dd, $J=2/1$, 1H, H 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 30.50 (C 2), 45.40 (C 6), 55.01 (C 10), 60.94 (C 8), 66.20 (C 5), 70.44 (C 9), 74.34 (C 3), 77.44 (C 4), 99.01 (C 1), 127.27 + 127.57 + 128.39 (Ar), 138.34 (Ar), 200.48 (C 7).

IR (CHCl_3): 828, 892, 936, 988, 1048, 1072, 1092, 1124, 1152, 1184, 1236, 1304, 1356, 1452, 1496, 1604, 1724, 1808, 2732, 2836, 2908, 2928, 3000, 3064, 3088.

11.6.1.3 4-Benzyloxy-2-but-2-enyl-3,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran **rac203**



Im Reaktionskolben werden in 10 ml Toluol 0.025 ml (0.19 mmol) HDA und 0.12 ml Buli (1.6 M in Hexan) vorgelegt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 55 mg (0.19 mmol) Triphenylethylphosphoniumbromid und 50 mg (0.17 mmol) Aldehyd **rac196b** versetzt. Nach 20 min wird mit Wasser gequench, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (0.12 mmol) 70 % eines klaren Öls.

Summenformel: C₁₈H₂₆O₄ [M=306.40 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.67 (d, J=7, 3H, H 12), 1.95 (ddt, J=13/5/1, 1H, H 2äq), 2.14 (dd, J=13/4, 1H, H 2ax), 2.43 (m, 2H, H 6), 3.30 (s, 3H, H 8), 3.47 (s, 1H, H 3), 3.62 (m, 1H, H 4), 3.62 (s, 3H, H 10), 3.85 (ddd, J=12/5/2.5, 1H, H 5), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.84 (d, J=3, 1H, H 1), 5.41 (m, 1H, H 7), 5.57 (dq, J=11/7/1, 1H, H 11), 7.25 - 7.38 (m, 5H, Ar).

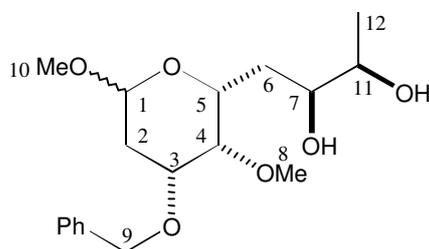
¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 13.03 (C 12), 28.73 (C 2), 30.81 (C 6), 54.74 (C 10), 61.06 (C 8), 70.34 (C 9), 70.54 (C 5), 75.18 (C 3), 76.56 (C 4), 98.87 (C 1), 125.91 (C 7), 123.37 (C 11), 127.29 + 127.52 + 128.41 (Ar), 138.57 (Ar).

IR (CHCl₃): 996, 1060, 1100, 1124, 1152, 1192, 1264, 1356, 85, 1452, 1496, 1600, 1636, 1656, 1712, 1752, 2252, 2836, 2856, 2928, 3000, 3064, 3088, 3428.

MS: 306 (M⁺, 1), 288 (5), 275(2), 251 (34), 219 (15), 190 (26), 177 (29), 164 (55), 151 (21), 136 (95), 112 (42), 111 (44), 97 (41), 91 (100).

HR-MS: berechnet: 306.1831105
 gemessen: 306.1831709

11.6.1.4 1-(4-Benzyloxy-3,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-butan-2,3-diol **rac204**



In einer Mischung aus je 0.8 ml Wasser und *t*-Butanol werden 224 mg AD-mix β und 26 mg (0.16 mmol) Benzolsulfonamid gelöst. Bei 0°C werden 50 mg (0.16 mmol) Olefin **rac203** zugegeben und 7,5 h gerührt, bevor mit 224 mg (1.8 mmol) Na₂SO₃ gequenchet und auf RT erwärmt wird. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

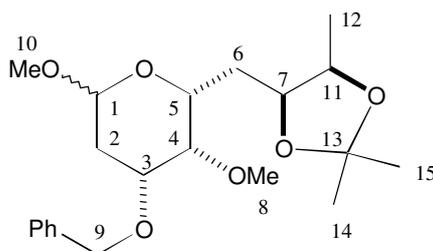
Ausbeute: 47 mg (0.14 mmol) 85 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₁₈H₂₈O₆ [M=340.41 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.22 (m, 3H, H 12), 1.90-2.15 (m, 4H, H 2, H 6), 3.32 (s, 3H, H 8), 3.50 (q, J=7, 1H, H 11), 3.62 (s, 3H, H 10), 3.84 - 3.99 (m, 4H, H 3, H 4, H 7, H 11), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.84 (d, J=3, 1H, H 1), 7.26 - 7.36 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 20.60 (C 12), 30.62 (C 2), 33.06 (C 6), 54.59 (C 10), 60.97 (C 8), 66.94 (C 5), 70.21 (C 9), 70.81 + 71.25 (C 7, C 11), 74.66 (C 3), 78.54 (C 4), 98.67 (C 1), 127.21 + 127.42 + 128.26 (Ar), 138.31 (Ar).

11.6.1.5 4-Benzyloxy-3,6-dimethoxy-2-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)tetrahydropyran **rac205**



In 5 ml DCM werden 120 mg (0.35 mmol) Diol **rac204** gelöst und 12 h mit 0.25 ml (2 mmol) 2,2-Dimethoxyacetone und 5 mg (0.02 mmol) PPTS gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-

Lsg. gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

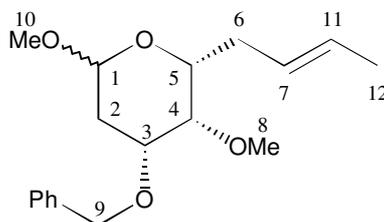
Ausbeute: 46 mg (0.12 mmol) 34 % eines klaren Öls.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ [M=380.48 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.16 (d, $J=6.5$, 3H, H 12), 1.31 + 1.45 (s, 6H, H 14, H 15), 1.85-2.15 (m, 4H, H 2, H 6), 3.32 (s, 3H, H 8), 3.43 (s, 1H, H 3), 3.62 (s, 3H, H 10), 3.89 (m, 2H, H 4, H 5), 4.25 (m, 1H, H 11), 4.35 (m, 1H, H 7), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.85 (s, 1H, H 1), 7.28 - 7.38 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 15.91 (C 12), 25.71 + 28.59 (C 14, C 15), 30.78 (C 2), 31.85 (C 6), 54.57 (C 10), 61.14 (C 8), 67.34 (C 5), 70.31 (C 9), 73.69 + 74.23 (C 7, C 11), 74.78 (C 3), 78.44 (C 4), 98.67 (C 1), 107.28 (C 13), 127.27 + 127.51 + 128.36 (Ar), 138.46 (Ar).

11.6.1.6 4-Benzyloxy-2-but-(trans)-2-enyl-2,3-dimethoxy-tetrahydro-pyran **213**



570 mg (4.6 mmol) CrCl_2 werden in einem Kolben im Vakuum von Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff belüftet. Der Feststoff wird mit 6 ml THF aufgeschlämmt und 170 mg (0.58 mmol) Aldehyd in 5 ml THF zugegeben. Die Suspension wird tropfenweise mit 323 mg (1.12 mmol) 1,1-Diiodethan versetzt. Nach 15 h zeigt eine Farbänderung von grün nach dunkelbraun das Ende der Reaktion an, was per Dünnschichtchromatographie bestätigt wird. Die Reaktion wird mit Wasser gequench, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 177 mg (0.58 mmol) 100%

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [M=306.40 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.68 (d, $J=7$, 3H, H 12), 1.94 (dd, $J=13/5$, 1 H, H 2äq), 2.11 (td, $J=13/4$, 1 H, H 2ax), 2.33 (m, 2H, H 6), 3.29 (s, 3H, H 8), 3.46 (s, 1H, H 3), 3.57 (t, $J=8$, 1H, H 4), 3.61 (s, 3H, H 10), 3.83 (ddd, $J=12/5/1.5$, 1H, H 5), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.83 (d, $J=3$, 1H, H 1), 5.43 (m, 1H, H 7), 5.57 (dt, $J=15/6.5$, 1H, H 11), 7.25 - 7.35 (m, 5H, Ar).

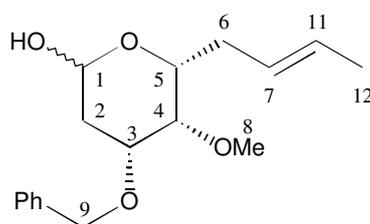
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 18.01 (C 12), 30.76 (C 2), 34.85 (C 6), 54.66 (C 10), 60.96 (C 8), 70.30 (C 9), 70.73 (C 5), 75.09 (C 3), 76.59 (C 4), 98.80 (C 1), 126.86 (C 7), 127.95 (C 11), 127.24 + 127.45 + 128.33 (Ar), 138.56 (Ar).

IR (CHCl_3): 880, 904, 928, 968, 988, 1056, 1108, 1124, 1152, 1184, 1208, 1260, 1304, 1356, 1452, 1496, 2832, 2896, 2940, 3024, 3064, 3088, 3356, 3372, 3404, 3436, 3468.

MS: 306 (M^+ , 0.5), 288 (1), 275(1), 251 (8), 177 (3), 164 (16), 151 (2), 135 (27), 112 (8), 111 (8), 97 (6), 91 (100).

11.6.1.7 4-Benzyloxy-2-but-(trans)-2-enyl-3-methoxy-6-hydroxy-tetrahydro-pyran

214



180 mg (0.58 mmol) Acetal **213** werden 7 d in einer Mischung aus je 2.75 ml Wasser und THF sowie 4.3 ml Eisessig rückflusiert. Die Reaktion wird mit wäßriger ges. Natriumcarbonatlösung gequench und mit Na_2CO_3 bis $\text{pH}=7$ neutralisiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 155 mg (0.53 mmol) 90 %

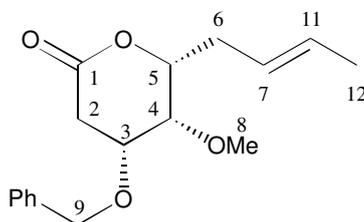
Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$ [$M=292.37$ g/mol]

spektroskopische Daten für das α -Anomer (aus Mischspektren):

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.68 (dd, $J=6/1$, 3H, H 12), 1.97 (ddt, $J=13/5/1$, 1H, H 2), 2.12 (td, $J=13/4$, 1H, H 2), 2.33 (m, 2H, H 6), 2.74 (s, br, OH), 3.49 (s, 1H, H 3), 3.62 (s, 3H, H 8), 3.87 (t, $J=7$, 1H, H 4), 3.92 (ddd, $J=12/5/2$, 1H, H 5), 4.62 (s, 2H, H 9), 5.40 (m, $J=15$, 2H, H 7, H 1), 5.56 (dq, $J=15/6.5$, 1H, H 11), 7.26 - 7.36 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 18.05 (C 12), 30.72 (C 2), 34.45 (C 6), 60.94 (C 8), 70.38 (C 9), 71.03 (C 5), 74.62 (C 3), 76.48 (C 4), 92.58 (C 1), 126.71 (C 11), 128.17 (C 7), 127.41 + 127.50 + 128.36 (Ar), 138.50 (Ar).

11.6.1.8 4-Benzyloxy-2-but-(trans)-2-enyl-3-methoxy-tetrahydro-pyran-6-on **215**



150 mg (0.51 mmol) Lactol **214** werden in 2 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit Jones-Reagenz titriert, bis keine Grünfärbung mehr eintritt. Nach Dünnschichtkontrolle wird die Reaktion mit Isopropanol gequenchet und mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert. Die wäßrige Phase wird mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 61 mg (0.21 mmol) 41 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₁₇H₂₂O₄ [M=290.35 g/mol]

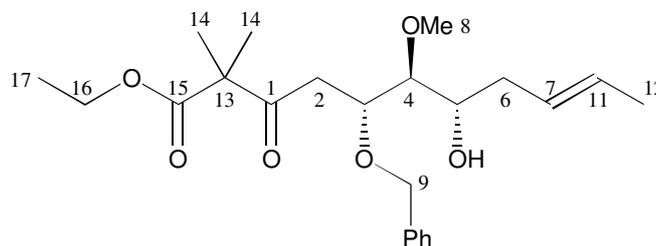
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.69 (dd, J=6/1, 3H, H 12), 2.49 (m, 2H, H 6), 2.86 (d, J=9, 2H, H 2), 3.62 (s, 3H, H 8), 3.69 (m, 1H, H 3), 3.83 (md, J=2, 1H, H 4), 4.07 (md, J=1.5, 1H, H 5), 4.61 (d, J=4, 2H, H 9), 5.39 (m, J=15, 1H, H 7), 5.61 (dq, J=15/6.5, 1H, H 11), 7.25 - 7.37 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 17.99 (C 12), 32.53 (C 2), 34.22 (C 6), 60.75 (C 8), 70.69 (C 9), 73.56 (C 5), 74.97 (C 3), 80.03 (C 4), 124.82 (C 11), 129.62 (C 7), 127.41 + 127.92 + 128.51 (Ar), 137.36 (Ar), 169.58 (C 1).

IR (CHCl₃): 912, 968, 996, 176, 1152, 1228, 1308, 1328, 1360, 1452, 1496, 1732, 2856, 2916, 3000, 3064.

MS: 290 (M⁺, 1.3), 273 (1), 260 (1), 211 (1), 199 (3), 181 (4), 179 (6), 135 (12), 125 (7), 111 (100), 105 (13).

11.6.1.9 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3-methoxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)tetrahydropyran **216**



Bei -78°C werden in einem 25 ml Zweihalskolben 0.08 ml (0.6 mmol) Diisopropylamin in 0.3 ml abs. THF vorgelegt, 0.4 ml (0.6 mmol) n-Butyllithium (1,6 n in Hexan) mittels einer trockenen Spritze zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend tropft man langsam 0,06 ml (0.6 mmol) trockenen Isobuttersäuremethylester hinzu. Nach 1 h werden 70 mg (0.34 mmol) Lacton **215** in 0.3 ml THF zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 3 h auf 1 ml ges. Ammoniumchloridlösung gegeben, auf RT erwärmt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird fünfmal mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Man trocknet über MgSO_4 , filtriert durch Watte und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc / PE 1:10).

Ausbeute: 40 mg (0.14 mmol) 41 % eines farblosen Öls.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6$ [M=392.49 g/mol]

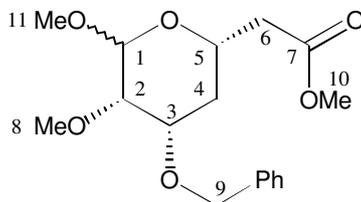
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.23 (t, $J=7$, 3H, H 17) 1.40 (s, 6H, H 14), 1.68 (dd, $J=6/1$, 3H, H 12), 2.07 (m, 2H, H 6), 2.25 (m, 2H, H 2), 2.54 (s, br, OH), 3.32 (s, 3H, H 8), 3.54 (m, 1H, H 4), 3.64 (m, 1H, H 3), 4.18 (m, 1H, H 5), 4.17 (dq, $J=7,2$, 2H, H16), 4.69 (s, 2H, H 9), 5.49 (m, 2H, H 7, H 11), 7.26 - 7.38 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 13.99 (C 17), 17.99 (C 12), 21.65 + 21.67 (C 14), 35.74 (C 6, C 2), 54.50 (C 13), 57.51 (C 8), 61.36 (C 16), 65.28 (C 9), 72.95 (C 5), 83.58 (C 3, C 4), 126.19 (C 11), 127.56 (C 7), 126.92 + 126.95 + 128.50 (Ar), 143.23 (Ar), 173.61 (C 15), 195.90 (C 1).

11.7 Verbindungen aus Abschnitt 8.4

11.7.1.1 (4-Benzyloxy-5,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester

219



400 mg (1.44 mmol) Lacton und 0.01 ml konz. Schwefelsäure werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 800 mg MgSO_4 15 h rückflusiert. Die Reaktion wird mit NaHCO_3 -Lsg. gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 280 mg (0.86 mmol) 60 % eines klaren Öls.

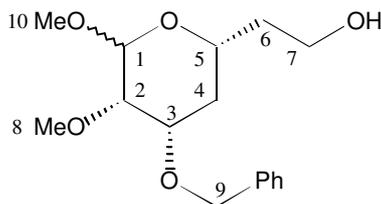
Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$ [$M=324.37$ g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.80 (m, 2 H, H 4), 2.44 (dd, $J=15.5/4$, 1H, H 6), 2.65 (dd, $J=15.5/9$, 1H, H 6), 3.36 (s, 3H, H 8), 3.46 (t, $J=2$, 1H, H 3), 3.52 (s, 3H, H 11), 3.69 (s, 3H, H 10), 3.84 (m, 1H, H 2), 4.16 (m, 1H, H 5), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.77 (d, $J=1.5$, 1H, H 1), 7.26 - 7.35 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 31.85 (C 4), 40.20 (C 6), 51.58 (C 10), 54.73 (C 11), 59.25 (C 8), 65.03 (C 5), 70.30 (C 9), 73.50 (C 3), 75.88 (C 4), 99.23 (C 1), 127.43 + 127.52 + 128.34 (Ar), 138.43 (Ar), 171.50 (C 7).

IR (CHCl_3): 824, 848, 880, 896, 952, 1028, 1076, 1104, 1144, 1168, 1228, 1268, 1300, 1328, 1372, 1444, 1736, 2840, 2932, 3000.

MS: kein M^+ , 306 (1), 292 (4), 261 (4), 244 (9), 229 (5), 193 (23), 187 (20), 185 (14), 164 (40), 151 (32), 135 (78), 130 (34), 109 (26), 91 (100).

11.7.1.2 2-(4-Benzyloxy-5,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-ethanol 220

Zu 250 mg (0.78 mmol) Ester in 8 ml DCM werden bei -78°C langsam 3 ml (3.0 mmol) DiBAH (1 M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Man läßt 1 h rühren und quencht die Reaktion bei tiefer Temperatur mit 8 ml ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lsg. Nach dem Erwärmen auf RT gibt man 21 ml EtOAc hinzu und läßt 30 min rühren. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt Säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt

Ausbeute: 217 mg (0.73 mmol) 95 % eines farblosen, viskosen Öls.

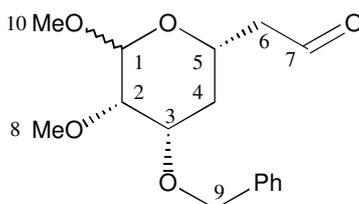
Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$ [M=296.36 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.23 (m, 1 H, H 4äq), 1.71 (m, 1 H, H 6), 1.86 (m, 2H, H 4ax + H 6), 3.35 (s, 3H, H 8), 3.47 (s, 1H, H 3), 3.53 (s, 3H, H 10), 3.75-3.93 (m, 4H, H 2, H 5, H 7), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.79 (d, $J=1.5$, 1H, H 1), 7.26 - 7.37 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 32.36 (C 4), 37.48 (C 6), 54.73 (C 10), 59.37 (C 8), 60.78 (C 7), 67.94 (C 5), 70.33 (C 9), 73.55 (C 3), 76.04 (C 2), 99.44 (C 1), 127.41 + 127.51 + 128.34 (Ar), 138.46 (Ar).

IR (CHCl_3): 876, 960, 1028, 1060, 1112, 1180, 1312, 1360, 1452, 1496, 1604, 1724, 2736, 2832, 2928, 3028, 3060, 3088, 3460.

MS: kein M^+ , 262 (2), 233 (2), 190 (2), 188 (2), 177 (2), 164 (34), 157 (4), 155 (7), 151 (27), 135 (100), 126 (26), 102 (11)

11.7.1.3 (4-Benzyloxy-5,6-dimethoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetaldehyd 221

Im Reaktionskolben werden 200 mg (0.68 mmol) Alcohol **220** in 10 ml DCM gelöst und bei 0°C 670 mg (1.4 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünn-schicht-chromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 111 mg (0.38 mmol) 56 % eines farblosen Öls.

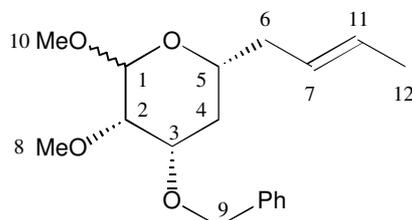
Summenformel: C₁₆H₂₂O₅ [M=294.34 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.76 (m, 1 H, H 4äq), 1.85 (q, J=12, 1 H, H 4ax), 2.47 (ddd, J=17/4/1, 1H, H 6), 2.77 (ddd, J=17/7/2, 1H, H 6), 3.35 (s, 3H, H 8), 3.47 (s, 1H, H 3), 3.52 (s, 3H, H 10), 3.84 (ddd, J=12/5/3, 1H, H 5), 4.23 (m, 1H, H 2), 4.60 (s, 2H, H 9), 4.76 (d, J=1.5, 1H, H 1), 7.25 - 7.35 (m, 5H, Ar), 9.79 (m, 1H, H 7).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 31.88 (C 4), 48.70 (C 6), 54.86 (C 10), 59.24 (C 8), 63.50 (C 5), 70.20 (C 9), 73.20 (C 3), 75.72 (C 2), 99.30 (C 1), 127.34 + 127.47 + 128.26 (Ar), 138.24 (Ar), 200.34 (C 7).

IR (CHCl₃): 844, 876, 962, 1028, 1060, 1117, 1276, 1315, 1361, 1452, 1496, 1602, 1715, 2360, 2399, 2835, 2932, 2999, 3513, 3682.

11.7.1.4 4-Benzyloxy-6-but-(trans)-2-enyl-2,3-dimethoxy-tetrahydro-pyran **222**



335 mg (2.7 mmol) CrCl₂ werden in einem Kolben im Vakuum von Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff belüftet. Der Feststoff wird mit 3 ml THF aufgeschlämmt und 100 mg (0.34 mmol) Aldehyd in 3 ml THF zugegeben. Die Suspension wird tropfenweise mit 190 mg (0.66 mmol) 1,1-Diiodethan versetzt. Nach 15 h zeigt eine Farbänderung von grün nach dunkelbraun das Ende der Reaktion an, was per Dünnschichtchromatographie bestätigt wird. Die Reaktion wird mit Wasser gequench, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 99 mg (0.32 mmol) 95 % einer grün-gelben Flüssigkeit.

Summenformel: C₁₈H₂₆O₄ [M=306.40 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.65 (dd, J=6/1, 3H, H 12), 1.74 (m, 2 H, H 4), 2.15 (m, 1H, H 6), 2.31 (m, 1H, H 6), 3.32 (s, 3H, H 8), 3.45 (m, 1H, H 3), 3.52 (s, 3H, H 10), 3.60 (m,

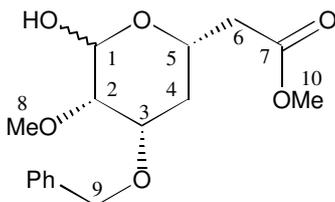
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3): 3.78 (m, 1H, H 2), 4.59 (s, 2H, H 9), 4.78 (d, $J=1.6$, 1H, H 1), 5.40-5.55 (m, 2H, H 7 + H 11), 7.26 - 7.34 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 17.91 (C 12), 31.89 (C 4), 38.64 (C 6), 54.52 (C 10), 59.20 (C 8), 68.52 (C 5), 70.12 (C 9), 73.91 (C 3), 76.09 (C 2), 99.33 (C 1), 126.80 (C 7), 127.39 (C 7), 127.37 + 127.49 + 128.25 (Ar), 138.56 (Ar).

IR (CHCl_3): 872, 968, 1060, 1120, 1176, 1228, 1288, 1316, 1360, 1452, 1496, 2832, 2932, 3000.

MS: 275(M^+ -31, 1), 252 (6), 243 (2), 219 (8), 191 (10), 175 (10), 164 (50), 151 (31), 135 (100), 113 (32), 111 (10).

11.7.1.5 (4-Benzyloxy-6-hydroxy-5-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-essigsäuremethylester **224**



900 mg (3.4 mmol) Lacton werden in 40 ml Methanol gelöst und bei RT mit 130 mg (0.86 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Nach ca. 20 min färbt sich die Reaktionslösung gelb. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird mit 60 ml konz. NH_4Cl -Lösung gequench und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt. Man erhält Lactol **224** mit einem Verhältnis von α - : β -Anomer von 2.5:1. Ausbeute: 750 mg (2.4 mmol) 75 % eines gelben Öls.

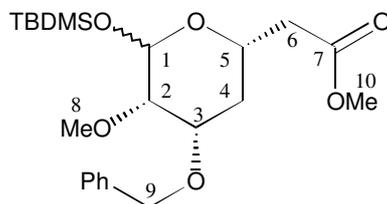
Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$ [$M=310.43$ g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (200 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.80(m, 2H, H 4), 2.15(s b, 1H, OH), 2.55 (m, 2H, H 6), 3.52 (s, 3H, H 10), 3.67 (s, 3H, H 8), 3.68 (s, 1H, H 3), 3.93 (dt, $J=6,3$, 1H, H 2), 4.38 (m, 1H, H 5), 4.61 (s, 2H, H 9), 5.28 (s, 1H, H 1), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 Mhz, CDCl_3): 31.93 (C 4), 40.18 (C 6), 51.66 (C 10), 59.23 (C 8), 65.13 (C 5), 70.29 (C 9), 73.08 (C 3), 76.01 (C 2), 92.97 (C 1), 127.44 + 127.69 + 128.30 (Ar), 138.35 (Ar), 171.83 (C 7).

11.7.1.6 (4-Benzyloxy-6-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-5-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetaldehyd **226**

1. Schützen des Lactols als TBDMS-Ether:

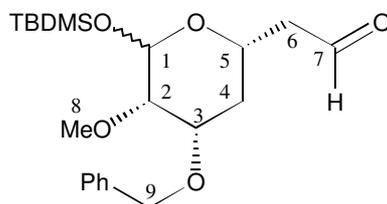


700 mg (2.25 mmol) Lactol **224** werden in 4.5 ml DMF gelöst und 15 h mit 407 mg (2,7 mmol) TBDMSCl und 192 mg (2.8 mmol) Imidazol bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Ether aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 936 mg (2.20 mmol) 98 % eines blaßgelben Öls.

Summenformel: C₂₂H₃₆O₆Si [M=424.60 g/mol]

2. Reduktion zum Aldehyd:



Zu 800 mg (2 mmol) Ester **225** in 20 ml Toluol werden bei -90°C langsam 3 ml DiBAH (1,1 M in Toluol) (3.3 mmol) zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Man läßt 1 h rühren und quencht die Reaktion bei tiefer Temperatur mit 15 ml ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lsg. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt direkt in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 773 mg (1.96 mmol) 98 % eines farbloses Öl

Summenformel: C₂₁H₃₄O₅Si [M=394.58 g/mol]

spektroskopische Daten für das α-Anomer (aus Mischspektren):

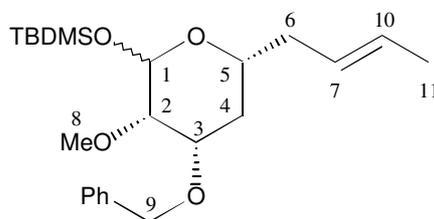
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.76(m, 2H, H 4), 2.49 (ddd, J=17/4/1.5, 1H, H 6), 2.55 (ddd, J=17/8/2, 1H, H 6), 3.47 (s, 1H, H 3), 3.67

(s, 3H, H 8), 3.84 (m, 1H, H 2), 4.59 (m, 1H, H 5), 4.62 (s, 2H, H 9), 5.18 (s, 1H, H 1), 7.26 - 7.36 (m, 5H, Ar), 9.79 (t, J=1.5, 1H, H 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.69 + -3.96 (MeSiMe), 17.92 (SiCR_3), 25.68 (SiCCH_3), 31.37 (C 4), 48.53 (C 6), 61.70 (C 8), 67.41 (C 5), 70.05 (C 9), 75.60 (C 3), 78.15 (C 2), 96.64 (C 1), 127.48 + 127.64 + 128.41 (Ar), 138.13 (Ar), 200.33 (C 7).

IR (CHCl_3): 839, 938, 1005, 1077, 1151, 1175, 1230, 1255, 1326, 1361, 1390, 1463, 1471, 1496, 1603, 1725, 2735, 2858, 2897, 2930, 2955, 2999, 3503, 3689.

11.7.1.7 4-Benzyloxy-6-but-(trans)-2-enyl-2-(tertbutyl-dimethyl-siloxy)-3-methoxy-tetrahydro-pyran **227**



2 g (16 mmol) CrCl_2 werden in einem Kolben im Vakuum von Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff belüftet. Der Feststoff wird mit 20 ml THF aufgeschlämmt und 750 mg (1.9 mmol) Aldehyd in 20 ml THF zugegeben. Die Suspension wird tropfenweise mit 1,15 g (3.9 mmol) 1,1-Diodethan versetzt. Nach 15 h zeigt eine Farbänderung von grün nach dunkelbraun das Ende der Reaktion an, was per Dünnschichtchromatographie bestätigt wird. Die Reaktion wird mit Wasser gequench, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 738 mg (1.82 mmol) 96 % einer gelb-grünen Flüssigkeit.

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ [M=406.36 g/mol]

spektroskopische Daten für das α -Anomer (aus Mischspektren):

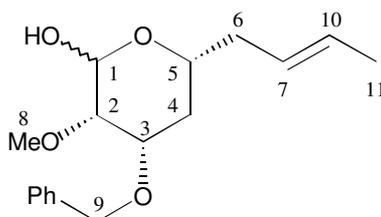
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.64 (d, J=3, 3H, H 11), 1.67 (m, 2H, H 4), 2.20 (m, 2H, H 6), 3.44 (s, 1H, H 3), 3.67 (s, 3H, H 8), 3.84 (m, 1H, H 2), 4.60 (d, J=4, 1H, H 5), 4.61 (s, 2H, H 9), 5.20 (d, J=2, 1H, H 1), 5.46 (m, 2H, H 7, H 10), 7.26 - 7.37 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.66 + -3.86 (MeSiMe), 17.90 (C 11), 17.90 (SiCR_3), 25.57 (SiCCH_3), 31.55 (C 4), 38.47 (C 6), 61.68 (C 8), 70.16 (C 9), 72.67 (C 5), 76.13 (C 3), 78.37 (C 2), 96.81 (C 1), 127.27 (C 10), 127.33 (C 7), 127.47 + 127.65 + 128.38 (Ar), 138.47 (Ar).

IR (CHCl₃): 839, 939, 969, 1005, 1084, 1173, 1230, 1264, 1362, 1454, 1496, 1602, 2305, 2857, 2930, 2955, 2999, 3602, 3689.

11.7.1.8 4-Benzyloxy-6-but-(trans)-2-enyl-2-hydroxy-3-methoxy-tetrahydro-pyran

228



500 mg (1.2 mmol) Silylether **227** werden in 3 ml THF gelöst und bei 0°C mit 730 mg (3.4 mmol) TBAF versetzt. Nach 5 min wird auf RT erwärmt und weitere 30 min. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (1.2 mmol) 100 % eines farblosen Öls.

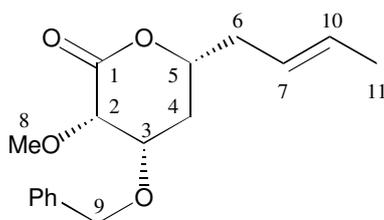
Summenformel: C₁₇H₂₄O₄ [M=292.37 g/mol]

spektroskopische Daten für das α -Anomer (aus Mischspektren):

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.65 (d, J=6, 3H, H 11), 1.77 (m, 2H, H 4), 2.20 (m, 2H, H 6), 3.50 (m, 1H, H 3), 3.68 (s, 3H, H 8), 3.87 (m, 2H, H 2, H 5), 4.61 (s, 2H, H 9), 5.32 (s, 1H, H 1), 5.46 (m, 2H, H 7, H 10), 7.25 - 7.37 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 18.00 (C 11), 31.99 (C 4), 38.84 (C 6), 59.37 (C 8), 70.25 (C 9), 72.20 (C 5), 76.24 (C 3), 77.92 (C 2), 93.91 (C 1), 126.27 (C 10), 127.29 (C 7), 127.47 + 127.68 + 128.32 (Ar), 138.55 (Ar).

11.7.1.9 4-Benzyloxy-6-but-(trans)-2-enyl-3-methoxy-tetrahydro-pyran-2-on **229**



300 mg (1.0 mmol) Lactol **231** werden in 25 ml DCM gelöst und 180 mg (1.0 mmol) NMO, 30 mg TPAP und 100 mg gepulvertes Molsieb unter Rühren zugegeben. Nach 12 h bei RT wird

die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 218 mg (0.75 mmol) 75 % eines farblosen Öls.

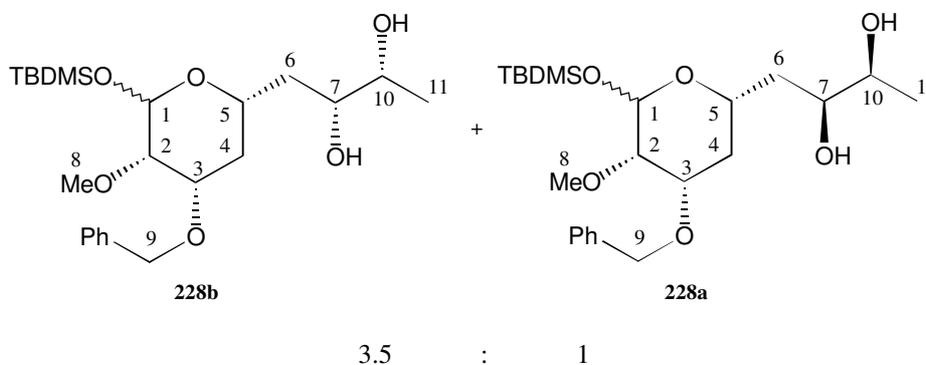
Summenformel: $C_{17}H_{22}O_4$ [$M=290.35$ g/mol]

1H -NMR (400 Mhz, $CDCl_3$ mit TMS): 1.66 (dd, $J=6/1$, =6, 3H, H 11), 1.90 (ddd, $J=15/11/3$, 1H, H 4), 2.26 (m, 2H, H 4, H 6), 2.41 (m, 1H, H 6), 3.56 (s, 3H, H 8), 3.97 (d, $J=3$, 1H, H 2), 4.14 (dt, $J=8/3$, 1H, H 3), 4.23 (m, 1H, H 5), 4.62 (d, $J=12$, 1H, H 9), 4.77 (d, $J=12$, 1H, H 9), 5.41 (dtd, $J=15/7/1.5$, 1H, H 7), 5.55 (dq, $J=15/6$, 1H, H 10), 7.24 - 7.35 (m, 5H, Ar).

^{13}C -NMR (100 Mhz, $CDCl_3$): 17.89 (C 11), 33.99 (C 4), 38.46 (C 6), 58.87 (C 8), 71.99 (C 9), 72.16 (C 5), 74.89 (C 3), 79.02 (C 2), 124.61 (C 10), 127.51 (C 7), 127.57 + 127.59 + 128.24 (Ar), 138.00 (Ar), 169.66 (C 1).

IR ($CHCl_3$): 548, 597, 909, 969, 1028, 1065, 1094, 1140, 1184, 1297, 1359, 1381, 1454, 1496, 1762, 2934, 2999.

11.7.1.10 1-[4-Benzyloxy-5-methoxy-6-(tert.-butyldimethylsiloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-butan-2,3-diol **228a,b**



In einer Mischung aus je 2.5 ml Wasser und *t*-Butanol werden 700 mg AD-mix β und 50 mg (0.5 mmol) Methansulfonamid gelöst. Bei 0°C werden 200 mg (0.5 mmol) Olefin **227** zugegeben und 48 h gerührt, bevor mit 750 mg (6 mmol) Na_2SO_3 gequencht und auf RT erwärmt wird. Die wäßrige Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg (0.48 mmol) 95 %

Summenformel: $C_{23}H_{40}O_6Si$ [$M=440.65$ g/mol]

spektroskopische Daten für das α -Anomer von **228 b** (aus Mischspektren):

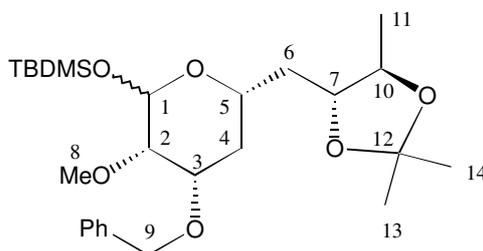
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.15 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (d, $J=6$, 3H, H 11), 1.55-1.95 (m, 4H, H 4, H 6), 3.47 (s, 1H, H 3), 3.48 (m, 1H, H 2), 3.65 (m, 2H, H 7, H 10), 3.69 (s, 3H, H 8), 3.90 (m, 1H, H 5), 4.63 (s, 2H, H 9), 5.20 (s, 1H, H 1), 7.27 - 7.39 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.61 + -3.93 (MeSiMe), 17.94 (SiCR_3), 19.47 (C 11), 25.68 (SiCCH_3), 31.79 (C 4), 38.39 (C 6), 61.77 (C 8), 69.03 (C 5), 70.01 (C 9), 71.05 (C 7), 72.56 (C 10), 75.90 (C 3), 78.47 (C 2), 96.65 (C 1), 127.50 + 127.65 + 128.41 (Ar), 138.24 (Ar).

IR (CHCl_3): 836, 932, 1004, 10582, 1076, 1152, 1256, 1360, 1380, 1452, 1496, 1600, 1712, 1756, 2856, 2896, 2928, 2856, 3028, 3064, 3520, 3560.

MS: kein M^+ , 396 (1), 384 (1), 291 (1), 277 (1), 275 (1), 267 (3), 254 (3), 251 (21), 225 (1), 201 (5), 188 (1), 172 (4), 164 (18), 155 (7), 135 (25), 127 (3), 116 (3), 101 (10), 91 (100).

11.7.1.11 4-Benzyloxy-3-methoxy-2-(tert.-butyl-dimethyl-siloxy)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)tetrahydropyran **229a,b**



In 1 ml DCM werden 180 mg (0.4 mmol) Diol **228a,b** gelöst und 5 h mit 0.5 ml (4 mmol) 2,2-Dimethoxyaceton und 10 mg (0.04 mmol) PPTS gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 195 mg (0.4 mmol) 100 %

Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ [$M=480.71$ g/mol]

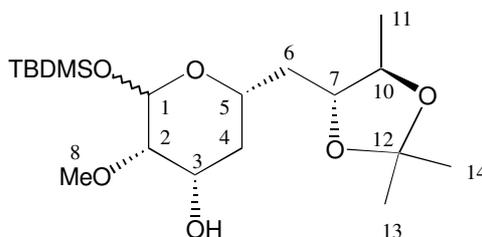
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.15 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (d, $J=6$, 3H, H 11), 1.36 + 1.38 (s, 6H, H 13, H 14), 1.65-1.92 (m, 4H, H 4, H 6), 3.47 (s, 1H, H 3), 3.48 (m, 1H, H 2), 3.65 (m, 2H, H 7, H 10), 3.70 (s, 3H, H 8), 3.86 (m, 1H, H 5), 4.62 (s, 2H, H 9), 5.20 (s, 1H, H 1), 7.27 - 7.39 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.72 + -3.87 (MeSiMe), 16.97 (C 11), 17.94 (SiCR_3), 25.72 (SiCCH_3), 27.21 + 27.37 (C 13, C 14), 32.22 (C 4), 37.47 (C 6), 61.83 (C 8), 68.95 (C 5), 69.90 (C 9), 75.67 (C 3), 76.68 (C 10), 78.20 (C 7), 78.54 (C 2), 96.60 (C 1), 107.61 (C 12), 127.47 + 127.60 + 128.37 (Ar), 138.23 (Ar).

IR (CHCl_3): 836, 932, 968, 1012, 1088, 1168, 1236, 1252, 1328, 1380, 1452, 2856, 2896, 2928, 2956, 2988.

MS: 481 (M^+ , 0.26), 465 (2), 423(2), 365 (5), 317 (1), 278 (2), 255 (10), 251 (20), 202 (10), 186 (4), 165 (18), 157 (2), 115 (15), 105 (11), 91 (100).

11.7.1.12 3-methoxy-2-(tert.-butyl-dimethyl-siloxy)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)-tetrahydropyran-4ol **230a,b**



Im Reaktionskolben werden zu 17 mg (2.9 mmol) Lithium in 1,3 ml abs. THF 640 mg (2.4) mmol DTBB gegeben und 6 h gerührt, bis sich alles Metall unter Grünfärbung gelöst hat. Bei -78°C werden dann langsam 150 mg (0.3 mmol) Benzylether **229a,b** zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird bei tiefer Temperatur mit wenig NH_4Cl -Lsg. gequenchet, auf RT erwärmt und die Reaktion mit MgSO_4 getrocknet. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 42 mg (0.11 mmol) 36 %

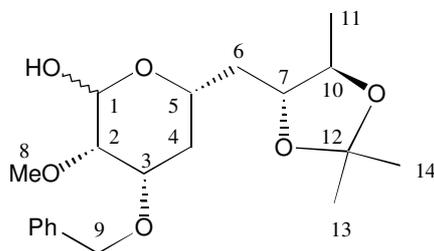
Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$ [M=390.59 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (200 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.17 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (d, $J=6$, 3H, H 11), 1.39 + 1.40 (s, 6H, H 13, H 14), 1.23-1.60 (m, 2H, H 6), 1.69-1.86 (m, 2H, H 4), 3.22 (s, 1H, H 3), 3.39 (d, $J=3$, 1H, H 2), 3.50 - 3.90 (m, 3H, H 5, H 7, H 10), 3.72 (s, 3H, H 8), 3.86 (m, 1H, H 5), 4.69 (s, 1H, H 1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 Mhz, CDCl_3): -5.76 + -3.89 (MeSiMe), 16.99 (C 11), 17.95 (SiCR_3), 25.72 (SiCCH_3), 27.27 + 27.33 (C 13, C 14), 36.07 (C 4), 37.49 (C 6), 62.38 (C 8), 68.31 (C 3), 68.76 (C 5), 76.92 (C 2), 78.20 (C 7), 80.63 (C 10), 96.97 (C 1), 107.75 (C 12).

IR (CHCl_3): 816, 836, 908, 932, 984, 1008, 1036, 1068, 1176, 1236, 1252, 1332, 1380, 1460, 1600, 2856, 2896, 2932, 2956, 2988, 3068, 3428, 3444, 3564, 3680.

11.7.1.13 2-Hydroxy-4-benzyloxy-3-methoxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)tetrahydropyran **231**



50 mg (0.1 mmol) Acetonid **229a,b** werden in 0.5 ml THF gelöst und bei 0°C mit 67 mg (0.3 mmol) TBAF versetzt. Nach 5 min wird auf RT erwärmt und weitere 30 min. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

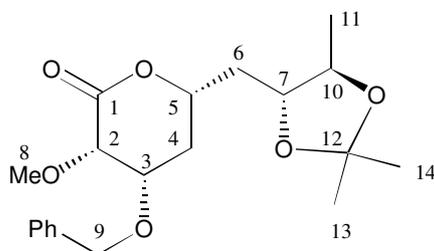
Ausbeute: 34 mg (0.09 mmol) 93 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₂₀H₃₀O₆ [M=366.54 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.25 (d, J=6, 3H, H 11), 1.38 + 1.40 (s, 6H, H 13, H 14), 1.34-1.64 (m, 2H, H 6), 1.69-1.86 (m, 2H, H 4), 3.47 - 3.87 (m, 3H, H 3, H 7, H 10), 3.57 (s, 3H, H 8), 3.93 (m, 1H, H 2), 4.14 (m, 1H, H 5), 4.62 (m, 2H, H 9), 5.31 (d, J=2,1H, H 1), 7.27 - 7.39 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 17.19 (C 11), 27.15 + 27.39 (C 13, C 14), 33.13 (C 4), 38.88 (C 6), 59.63 (C 8), 65.51 (C 5), 70.25 (C 9), 73.26 (C 3), 76.32 (C 10), 77.03 (C 7), 78.62 (C 2), 93.26 (C 1), 108.01 (C 12), 127.46 + 127.53 + 128.34 (Ar), 138.45 (Ar).

11.7.1.14 4-benzyloxy-3-methoxy-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)tetrahydropyran-2-on **232**



30 mg (0.08 mmol) Lactol **231** werden in 3 ml DCM gelöst und 18 mg (0.1 mmol) NMO, 5 mg TPAP und 50 mg gepulvertes Molsieb unter Rühren zugegeben. Nach 12 h bei RT wird die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (0.07 mmol) 86 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₂₀H₂₈O₆ [M=364.43 g/mol]

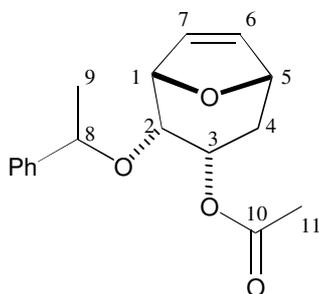
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.25 (d, J=6, 3H, H 11), 1.36 + 1.39 (s, 6H, H 13, H 14), 1.62 (ddd, J=14/10/3, 1H, H 4 äq), 1.90 (m, 2H, H 6), 2.32 (ddd, J=14/12/5, 1H, H 4 ax), 3.58 (s, 3H, H 8), 3.67 (dd, J=8/6, 1H, H 7), 3.82 (m, 1H, H 10), 4.02 (d, J=3, 1H, H 2), 4.18 (dt, J=8/3, 1H, H 3), 4.48 (m, 1H, H 5), 4.63 + 4.81 (d, J=17, 2H, H 9), 7.24 - 7.35 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 17.02 (C 11), 27.21 + 27.29 (C 13, C 14), 35.58 (C 4), 38.70 (C 6), 59.04 (C 8), 72.16 (C 3), 72.20 (C 5), 72.31 (C 9), 76.90 (C 10), 77.80 (C 7), 79.33 (C 2), 108.23 (C 12), 127.62 + 127.67 + 128.30 (Ar), 137.98 (Ar), 169.61 (C 1).

IR (CHCl₃): 832, 864, 932, 1004, 1060, 1092, 1136, 1184, 1228, 1296, 1380, 1452, 1496, 1764, 2840, 2872, 2932, 2988.

11.8 Verbindungen aus Abschnitt 8.5

11.8.1.1 3-Acetoxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1.]oct-6-en **rac233**



20 g (81 mmol) Alkohol werden in 60 ml DCM gelöst. Anschließend gibt man unter Wasserkühlung 500 mg (4 mmol) DMAP, 11,2 ml (12.4 g, 158 mmol) Acetylchlorid und -zu der spontan einsetzenden Reaktion- 23,7 ml (170 mmol) Et₃N langsam hinzu. Nach 1,5 h ist dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen. Die Reaktionsmischung wird auf 200 ml eiskalte ges. NH₄Cl-Lsg gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 19.6 g (68 mmol) 84 %, farbloses Öl

Summenformel: C₁₅H₁₈O₃ [M=288.34 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.29 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.61 (d, J=15, 1H, H 4äq), 2.08 (s, 3H, H 11), 2.27 (ddd, J=15/5/4, 1H, H 4ax), 3.58 (dd, J=5/4, 1H, H 3), 4.32 (d, J=4, 1H,

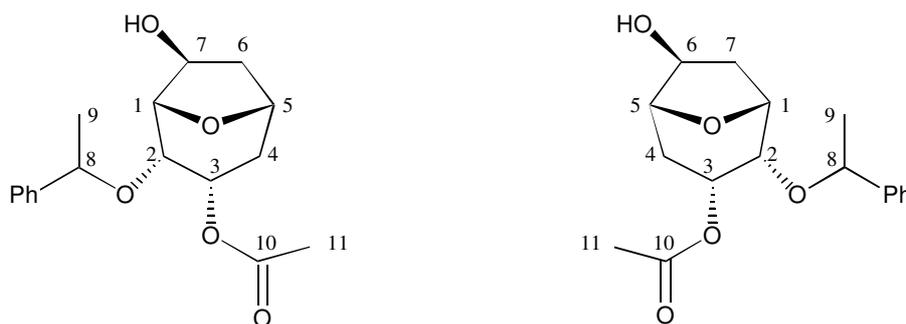
H 5), 4.45 (q, J=6, 1H, H 8), 4.61 (d, J=4, 1H, H 2), 5.48 (dt, J=5/1, 1H, H 1), 6.23 (dd, J=6/1.4, 1H, H 6), 6.34 (ddd, J=6/1.7/0.5, 1H, H 7), 7.24 - 7.35 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.19 (C 11), 24.18 (C 9), 31.85 (C 4), 66.18 (C 3) 71.90 (C 2), 76.64 (C 8), 77.72 (C 5), 79.41 (C 1), 126.25 + 127.68 + 128.47 (Ar), 132.16 (C 6), 134.45 (C 7), 143.69 (Ar), 170.45 (C 10).

IR (CHCl_3): 888, 912, 1032, 1100, 1256, 1316, 1376, 1452, 1492, 1728, 2928, 2956, 2980, 3000.

MS: 183 (M^+ -105, 27), 161 (9), 147 (14), 140 (9), 123 (73), 105 (100), 95 (11), 87 (34).

11.8.1.2 Essigsäure 7-hydroxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester **234**, Essigsäure 6-hydroxy-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester **238**



In einem ausgeheizten Zweihalsspitzkolben werden zu einer Lösung von 33.5 ml (210 mmol) (+)- α -Pinen in 25 ml THF langsam unter starkem Rühren und Wasserkühlung 8 ml (84 mmol) BH_3 :DMS-Lsg. gegeben. Sofort nach Beendigung der Zugabe wird der Rührer abgestellt und es kristallisiert über Nacht IPC-Boran aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird die Reaktion zwei Stunden auf 0°C abgekühlt. Die überstehende Flüssigkeit wird entfernt, die Kristalle zerkleinert und zweimal mit eiskaltem Ether gewaschen. Der zurückgebliebene Feststoff wird an der Vakuumpumpe getrocknet. Bei -78°C werden dann 11.5 g (40 mmol) Acetat **rac233** in 30 ml THF langsam zugegeben und die Reaktion auf -10°C erwärmt. Nach 8-12 d bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle) wird die Reaktion mit 25 ml (75 mmol) 3N NaOH sehr langsam gequenchet. Anschließend werden unter Eiskühlung vorsichtig 21 ml (192 mmol) 30%ige H_2O_2 -Lsg. zugegeben, auf RT erwärmt und 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit MTB-Ether (Peroxide!) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB) gereinigt.

Ausbeute: Alkohol **234**: 5.3 g (17.3 mmol) 43 % eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: Alkohol **239**: 5.5 g (17.9 mmol) 45 % eines weißen Feststoffs.

gesamt: 88 %

Summenformel: $C_{17}H_{22}O_5$ [M=306.35 g/mol]

Alkohol **234**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.30 (d, J=6.4, 3H, H 9), 1.68 (ddt, J=14/8/1, 1H, H 6 endo), 1.78 (d, J=15, 1H, H 4äq), 1.96 (dt, J=15/5, 1H, H 4ax), 2.14 (s, 3H, H 11), 2.27 (s b, 1H, OH), 3.00 (dd, J=14/7, 1H, H 6 exo), 3.35 (t, J=4, 1H, H 3), 4.05 (d, J=4, 1H, H 2), 4.14 (dd, J=8/4, 1H, H 5), 4.49 (q, J=6.4, 1H, H 8), 4.56 (d, J=7, 1H, H 7), 5.43 (t, J=4, 1H, H 1), 7.24 - 7.35 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.13 (C 11), 24.20 (C 9), 32.51 (C 4), 37.87 (C 6), 65.94 (C 3) 71.40 (C 2), 75.13 (C 7), 76.00 (C 8), 76.69 (C 5), 82.04 (C 1), 126.17 + 127.71 + 128.49 (Ar), 143.44 (Ar), 170.03 (C 10).

IR (CHCl_3): 888, 904, 1028, 1052, 1096, 1252, 1304, 1372, 1424, 1448, 1492, 1736, 2892, 2982, 2976, 3000, 3600.

MS: 306 (M^+ , 4), 246 (1), 214 (2), 202 (27), 183 (2), 141 (21), 123 (23), 115 (9), 105 (100), 95 (6), 81 (24).

Alkohol **239**:

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.32 (d, J=6.4, 3H, H 9), 1.63 (d, J=15, 1H, H 4äq), 1.80 (ddt, J=13/8/1, 1H, H 7 endo), 1.96 (dt, J=15/4, 1H, H 4ax), 2.15 (s, 3H, H 11), 2.67 (dd, J=13/7, 1H, H 6 exo), 3.39 (t, J=4, 1H, H 3), 3.83 (d, J=4, 1H, H 2), 4.42 (dd, J=8/4, 1H, H 1), 4.51 (q, J=6.4, 1H, H 8), 4.87 (s b, 1H, H 6), 5.43 (t, J=4, 1H, H 5), 7.25 - 7.36 (m, 5H, Ar).

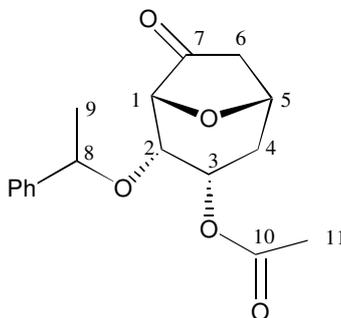
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 21.13 (C 11), 24.24 (C 9), 32.53 (C 4), 41.03 (C 7), 63.13 (C 3) 71.36 (C 2), 72.04 (C 1), 74.20 (C 7), 76.13 (C 8), 84.57 (C 5), 126.22 + 127.75 + 128.52 (Ar), 143.44 (Ar), 170.03 (C 10).

IR (CHCl_3): 884, 952, 1056, 1096, 1248, 1304, 1372, 1424, 1448, 1492, 1736, 2892, 2928, 2964, 3000, 3600.

MS: 306 (M^+ , 8), 246 (2), 201 (46), 181 (3), 156 (3), 141 (19), 123 (23), 113 (8), 105 (100), 95 (9), 81 (15).

11.8.1.3 Essigsäure 7-oxo-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester

235



Im Reaktionskolben werden 5.7 g (17.3 mmol) Alcohol **234** in 150 ml DCM gelöst und bei 0°C 14 g (28 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 4.2 g (13.7 mmol) 79 % eines weißen Feststoffs.

Summenformel: C₁₇H₂₀O₅ [M=304.34 g/mol]

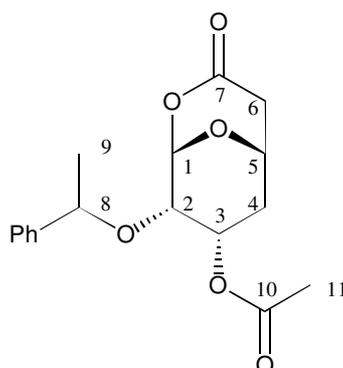
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.32 (d, J=6.4, 3H, H 9), 1.96 (dt, J=15/2, 1H, H 4äq), 2.02 (dt, J=15/4, 1H, H 4ax), 2.07 (s, 3H, H 11), 2.50 (ddt, J=18/8/1, 1H, H 6 endo), 2.90 (d, J=18, 1H, H 6 exo), 3.63 (td, J=4/1, 1H, H 3), 3.90 (dd, J=3/2, 1H, H 2), 4.38 (dd, J=8/4, 1H, H 5), 4.54 (q, J=6.4, 1H, H 8), 5.52 (s, 1H, H 1), 7.28 - 7.37 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 20.86 (C 11), 24.15 (C 9), 32.90 (C 4), 38.92 (C 6), 65.79 (C 3), 70.46 (C 2), 74.60 (C 5), 75.43 (C 1), 76.11 (C 8), 126.14 + 127.87 + 128.58 (Ar), 143.07 (Ar), 169.61 (C 10), 213.84 (C 7).

IR (CHCl₃): 892, 944, 1024, 1040, 1056, 1108, 1152, 1240, 1304, 1320, 1372, 1404, 1420, 1452, 1482, 1600, 1740, 1760, 2892, 2928, 2980, 3040, 3064, 3084, 3246, 3444, 3464, 3500, 3596, 3684.

MS: 304 (M⁺, 16), 262 (3), 244 (3), 199 (15), 191 (3), 181 (2), 157 (31), 148 (3), 140 (4), 139 (35), 121 (7), 105 (100), 97 (12).

11.8.1.4 Essigsäure 3-oxo-8-(1-phenyl-ethoxy)-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]non-7-yl ester **237**



In 160 ml Chloroform werden 4.2 g (13.9 mmol) Keton **235** gelöst. Anschließend werden 1.6 g (14 mmol) Trifluoressigsäure und 5.6 g (22.7 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 3.6 g (11.3 mmol) 82 % eines weißen Feststoffs.

Summenformel: C₁₇H₂₀O₆ [M=320.34 g/mol]

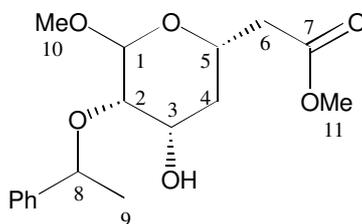
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.34 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.98 (dt, J=15/3.5, 1H, H 4äq), 2.12 (s, 3H, H 11), 2.29 (dt, J=15/2, 1H, H 4ax), 2.79 (dd, J=18/8, 1H, H 6 endo), 2.98 (d, J=18, 1H, H 6 exo), 3.58 (dd, J=5/3.5, 1H, H 3), 4.07 (dd, J=8/5, 1H, H 5), 4.62 (q, J=6.4, 1H, H 8), 5.62 (m, 2H, H 1 + H 2), 7.26 - 7.38 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 20.85 (C 11), 24.08 (C 9), 30.38 (C 4), 33.63 (C 6), 64.01 (C 3), 67.58 (C 2), 69.40 (C 5), 75.79 (C 8), 95.61 (C 1), 126.05 + 127.99 + 128.63 (Ar), 142.59 (Ar), 166.16 (C 7), 169.83 (C 10).

IR (CHCl₃): 888, 912, 968, 1000, 1032, 1064, 1100, 1132, 1236, 1272, 1308, 1380, 1424, 1452, 1492, 1744, 2932, 2980, 3040.

MS: 320 (M⁺, 2), 306 (6), 273 (2), 260 (1), 215 (3), 200 (3), 198 (2), 173 (5), 155 (4), 140 (12), 121 (7), 112 (9), 105 (100), 94 (2), 85 (9).

11.8.1.5 [4-Hydroxy-6-methoxy-5-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]essigsäuremethylester **244**



3.6 g (11.3 mmol) Lacton werden in 120 ml Methanol gelöst und bei RT mit 1200 mg (8.6 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Nach ca. 20 min färbt sich die Reaktionslösung gelb. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird mit 300 ml konz. NH_4Cl -Lösung gequench und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 2.5 g (7.5 mmol) 67 % eines gelben Öls.

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$ [M=324.37 g/mol]

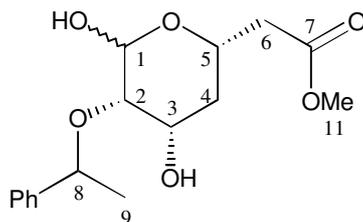
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.48 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.96 (ddt, $J=13/5/1$, 1H, H 4äq), 2.12 (m, 2H, H 4ax + H 6 endo), 2.57 (dd, $J=16/8$, 1H, H 6 exo), 3.45 (s, 3H, H 10), 3.50 (s, 1H, H 3), 3.53 (s, 3H, H 11), 3.60 (s, 1H, OH), 3.75 (ddd, $J=12/5/2$, 1H, H 5), 4.23 (dd, $J=8/5$, 1H, H 2), 4.89 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 5.43 (d, $J=3$, 1H, H 1), 7.28 - 7.36 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 23.66 (C 9), 30.28 (C 4), 36.32 (C 6), 51.48 (C 11), 56.41 (C 10), 67.36 (C 3), 70.76 (C 2), 76.73 (C 5), 77.96 (C 8), 92.41 (C 1), 127.26 + 127.66 + 128.31 (Ar), 143.34 (Ar), 171.89 (C 7).

IR (CHCl_3): 880, 944, 972, 1024, 1080, 1148, 1176, 1228, 1260, 1308, 1380, 1404, 1436, 1492, 1600, 1732, 2832, 2932, 2980, 3000, 3064, 3592, 3680.

MS: 324 (M^+ , 2), 306 (2), 291 (1), 191 (1), 187 (3), 168 (4), 154 (7), 126 (5), 115 (7), 105 (100), 97 (1), 87 (15).

Nebenprodukt: [4,6-Dihydroxy-5-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]essigsäuremethylester **246**



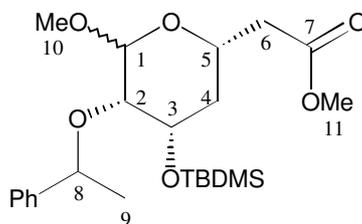
Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$ [M=310.34 g/mol]

Ausbeute : 0-35 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.53 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.89 (dd, $J=12/5$, 1H, H 4äq), 1.96 (dd, $J=17/5$, 1H, H 6), 1.06 (m, 1H, H 4ax), 2.47 (dd, $J=17/9$, 1H, H 6), 3.53 (s, 3H, H 10), 3.57 (s, 1H, H 3), 4.24 (m, 2H, H 2, H 5), 4.81 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 5.37 (d, $J=2$, 1H, H 1), 7.26 - 7.37 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 23.38 (C 9), 33.89 (C 4), 36.20 (C 6), 51.57 (C 11), 66.60 (C 3), 67.00 (C 2), 75.00 (C 5), 79.25 (C 8), 92.05 (C 1), 127.10 + 127.82 + 128.40 (Ar), 142.93 (Ar), 172.05 (C 7).

11.8.1.6 [6-Methoxy-5-(1-phenyl-ethoxy)-4-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-essigsäuremethylester **245**



2.3 g (7.1 mmol) Acetal **245** werden in 5 ml DMF gelöst und 15 h mit 4.2 g (28.0 mmol) TBDMSCl und 3.3 g (48 mmol) Imidazol bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Ether aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 3.0 g (6.9 mmol) 97 % eines gelben Öls.

Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$ [$M=438.63$ g/mol]

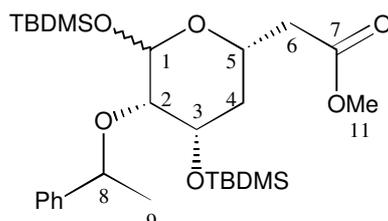
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.09 (d, $J=10$, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.98 (m, 2H, H 4), 2.12 (dd, $J=16/5$, 1H, H 6 endo), 2.65 (dd, $J=16/8$, 1H, H 6 exo), 3.30 (ddd, $J=12/5/3$, 1H, H 5), 3.43 (s, 3H, H 10), 3.47 (m, 1H, H 2), 3.53 (s, 3H, H 11), 3.58 (ddd, $J=8/5/1$, 1H, H 3), 4.69 (dd, $J=9/3$, 1H, H 1), 4.88 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 7.24 - 7.36 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.23 + -4.17 (MeSiMe), 18.08 (SiCR_3), 23.72 (C 9), 25.79 (SiCCH_3), 34.50 (C 4), 36.52 (C 6), 51.37 (C 11), 56.51 (C 10), 69.49 (C 3), 71.50 (C 2), 78.00 (C 8), 80.70 (C 5), 95.52 (C 1), 127.28 + 127.55 + 128.24 (Ar), 143.57 (Ar), 171.78 (C 7).

IR (CHCl_3): 840, 908, 940, 976, 1004, 1020, 1068, 1148, 1176, 1196, 1256, 13004, 1360, 1388, 1436, 1472, 1492, 1732, 2856, 2884, 2982, 2952, 3672.

MS: 306 ($M^+ -132$, 1), 278 (3), 276 (1), 259 (5), 227 (1), 201 (1), 177 (2), 153 (14), 129 (2), 105 (100), 89 (3), 74 (8).

11.8.1.7 [5-(1-phenyl-ethoxy)-4,6-bis-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-tetrahydropyran-2-yl]-essigsäuremethylester **247**



500 mg (1.61 mmol) Lactol **246** werden in 1 ml DMF gelöst und 15 h mit 970 mg (6.44 mmol) TBDMSCl und 759 mg (11.04 mmol) Imidazol bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Ether aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit MTB extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 798 mg (1.48 mmol) 92 % eines gelben Öls.

Summenformel: $C_{28}H_{50}O_6Si_2$ [$M=538.87$ g/mol]

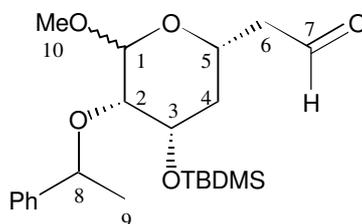
1H -NMR (400 Mhz, $CDCl_3$ mit TMS): 0.09 (d, $J=10$, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.48 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.98 (m, 2H, H 4), 2.12 (dd, $J=16/5$, 1H, H 6 endo), 2.65 (dd, $J=16/8$, 1H, H 6 exo), 3.30 (ddd, $J=12/5/3$, 1H, H 5), 3.43 (s, 3H, H 10), 3.47 (m, 1H, H 2), 3.53 (s, 3H, H 11), 3.58 (ddd, $J=8/5/1$, 1H, H 3), 4.69 (dd, $J=9/3$, 1H, H 1), 4.88 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 7.24 - 7.36 (m, 5H, Ar).

^{13}C -NMR (100 Mhz, $CDCl_3$): -5.23 + -4.17 (MeSiMe), 18.08 ($SiCR_3$), 23.72 (C 9), 25.79 ($SiCCH_3$), 34.50 (C 4), 36.52 (C 6), 51.37 (C 11), 56.51 (C 10), 69.49 (C 3), 71.50 (C 2), 78.00 (C 8), 80.70 (C 5), 95.52 (C 1), 127.28 + 127.55 + 128.24 (Ar), 143.57 (Ar), 171.78 (C 7).

IR ($CHCl_3$): 840, 908, 940, 976, 1004, 1020, 1068, 1148, 1176, 1196, 1256, 13004, 1360, 1388, 1436, 1472, 1492, 1732, 2856, 2884, 2982, 2952, 3672.

MS: 306 ($M^+ -132$, 1), 278 (3), 276 (1), 259 (5), 227 (1), 201 (1), 177 (2), 153 (14), 129 (2), 105 (100), 89 (3), 74 (8).

11.8.1.8 [6-Methoxy-5-(1-phenyl-ethoxy)-4-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-acetaldehyd **248**



Zu 3.0 g (6.8 mmol) Ester **247** in 50 ml Toluol werden bei -90°C langsam 10.2 ml DiBAH (1,1 M in Toluol) (11.2 mmol) zugegeben. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie. Man läßt 1 h rühren und quencht die Reaktion bei tiefer Temperatur mit 40 ml ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lsg. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 2.3 g (5.7 mmol) 84 % eines farblosen Öls.

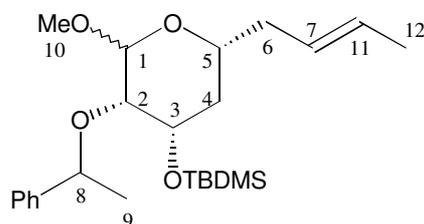
Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$ [M=408.61 g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.10 (d, $J=8$, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 2.00 (m, 2H, H 4), 2.23 (ddd, $J=18/5/1$, 1H, H 6 endo), 2.65 (ddd, $J=18/7/2$, 1H, H 6 exo), 3.31 (m, 1H, H 5), 3.43 (m, 4H, H 10 + H 2), 3.64 (m, 1H, H 3), 4.71 (m, 1H, H 1), 4.86 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 7.24 - 7.36 (m, 5H, Ar), 9.44 (t, $J=1.5$, 1H, H 7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.08 + -4.08 (MeSiMe), 18.09 (SiCR_3), 23.44 (C 9), 25.76 (SiCCH_3), 34.50 (C 4), 45.35 (C 6), 56.55 (C 10), 69.80 (C 3), 69.95 (C 2), 78.25 (C 8), 80.45 (C 5), 95.60 (C 1), 127.41 + 127.78 + 128.31 (Ar), 143.31 (Ar), 200.64 (C 7).

IR (CHCl_3): 840, 912, 936, 980, 1020, 1064, 1100, 1148, 1172, 1228, 1256, 1304, 1324, 1388, 1452, 1472, 1492, 1720, 2736, 2856, 2884, 2932, 2952.

11.8.1.9 6-But-2-enyl-2-methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-4-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-tetrahydro-pyran **249**



4.5 g (36 mmol) CrCl_2 werden in einem Kolben im Vakuum von Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff belüftet. Der Feststoff wird mit 50 ml THF aufgeschlämmt und 2.5 g (6.1 mmol) Aldehyd in 50 ml THF zugegeben. Die Suspension wird tropfenweise mit 3.4 g (12 mmol) 1,1-Diodethan versetzt. Nach 15 h zeigt eine Farbänderung von grün nach dunkelbraun das Ende der Reaktion an, was per Dünnschichtchromatographie bestätigt wird. Die Reaktion wird mit Wasser gequenchet, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 2.3 g (5.4 mmol) 88 % einer gelb-grünen Flüssigkeit.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ [$M=420.66$ g/mol]

Das Verhältnis von *E/Z* wurde per GC mit 11:1 bestimmt.

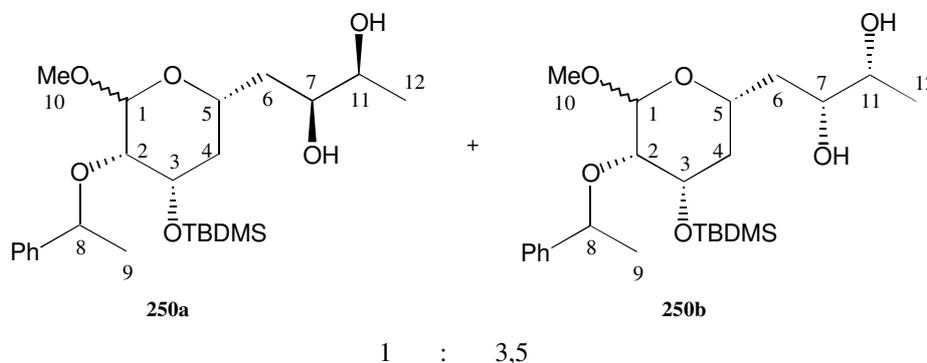
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.12 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.53 (dd, $J=6.4/1$, 3H, H 12), 1.90-2.10 (m, 2H, H 4), 2.18-2.37 (m, 2H, H 6), 3.23 (ddd, $J=12/6.5/2$, 1H, H 5), 3.41 (m, 1H, H 2), 3.43 (m, 3H, H 10), 3.56 (m b, 1H, H 3), 4.66 (dd, $J=9/2$, 1H, H 1), 4.91 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 5.16 (ddt, $J=12/8/1$, 1H, H 7), 5.24 (dd, $J=14/6.5$, 1H, H 11), 7.24 - 7.38 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): -5.05 + -4.05 (MeSiMe), 17.88 (SiCR_3), 18.20 (C 12), 24.05 (C 9), 25.86 (SiCCH_3), 34.64 (C 4), 34.86 (C 6), 56.46 (C 10), 69.76 (C 3), 75.52 (C 2), 77.79 (C 8), 81.74 (C 5), 95.59 (C 1), 126.89 (C 11), 127.37 (C 7), 127.38 + 127.62 + 128.13 (Ar), 144.06 (Ar).

IR (CHCl_3): 840, 904, 940, 968, 1020, 1080, 1104, 1148, 1264, 1304, 1324, 1376, 1452, 1492, 2856, 2896, 2928, 3000, 3064, 3444, 3592, 3672.

MS: 420 (M^+ , 0.3), 363 (1), 331 (1), 315 (1), 289 (1), 259 (1), 263 (1), 259 (5), 227 (3), 201 (2), 178 (5), 15 (7), 143 (2), 105 (100).

11.8.1.10 1-[4-tert.-butyldimethylsiloxy)-5-methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-butan-2,3-diol **250a,b**



In einer Mischung aus je 1.7 ml Wasser und *t*-Butanol werden 500 mg AD-mix β und 35 mg (0.35 mmol) Methansulfonamid gelöst. Bei -10°C werden 150 mg (0.35 mmol) Olefin **249** zugegeben langsam bis auf -3°C erwärmt und 7 d gerührt, bevor mit 535 mg (4.2 mmol) Na_2SO_3 gequenchet und auf RT erwärmt wird. Die wäßrige Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 118 mg (0.26 mmol) 74 % eines farblosen Öls. **250a** : **250b** = 1 : 3.5.¹¹⁸

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$ [M=454.67 g/mol]

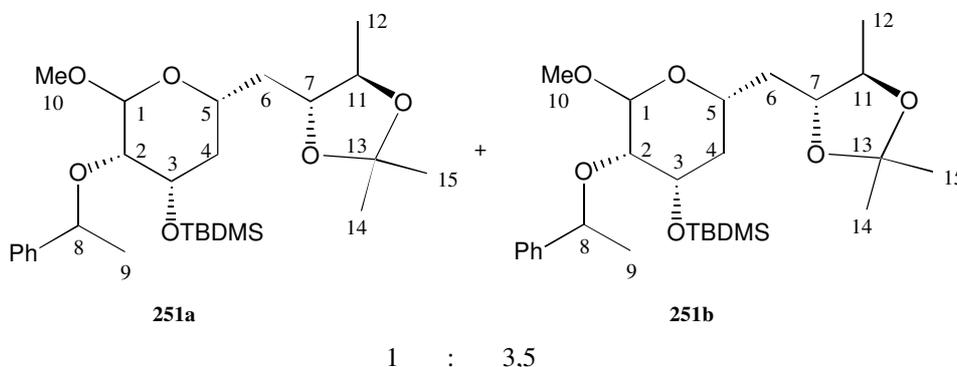
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.13 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.12 (d, J=6, 3H, H 12), 1.50 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.88-2.11 (m, 4H, H 4, H 6), 3.28 (m, 1H, H 5), 3.34 - 3.48 (m, 4H, H 2, H 3, H 7, H 11), 3.43 (s, 3H, H 10), 4.73 (ddd, J=18/9/2.5, 1H, H 1), 4.84 (q, J=6.5 1H, H 8), 7.24 - 7.38 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl_3): -5.10 + -4.07 (MeSiMe), 18.11 (SiCR_3), 19.18 (C 12), 23.69 (C 9), 25.77 (SiCCH_3), 34.80 (C 4), 35.38 (C 6), 56.48 (C 10), 71.20 + 71.22 (C 2, C 3), 72.79 + 74.86 (C 7, C 11), 78.34 (C 8), 80.63 (C 5), 95.51 (C 1), 127.44 + 127.63 + 128.11 (Ar), 143.72 (Ar).

IR (CHCl_3): 550, 837, 909, 931, 973, 1005, 1024, 1080, 1123, 1256, 1300, 1372, 1454, 1493, 1602, 2857, 2930, 2999, 3576.

¹¹⁸ Die Bestimmung erfolgte durch GC nach Darstellung der Acetonide, eine säulenchromatographische Trennung war nicht möglich.

11.8.1.11 [2-methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-4-(tert.-butyl-dimethyl-siloxy)-6-(2,2,5-trimethyl-[1,3]-dioxolan-4-ylmethyl)]tetrahydropyran **251a,b**



In 0.5 ml DCM werden 60 mg (0.13 mmol) Diol **250a,b** gelöst und 5 h mit 0.25 ml (2 mmol) 2,2-Dimethoxyaceton und 5 mg (0.02 mmol) PPTS gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequench und die wäßrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

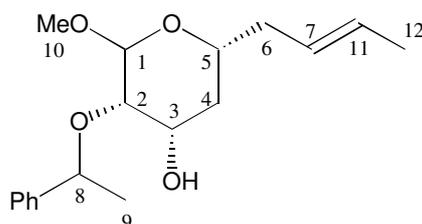
Ausbeute: 64 mg (0.13 mmol) 100 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₂₇H₄₆O₆Si [M=494.74 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 0.15 (m, 6H, Si(CH₃)₂), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.22 (d, J=6, 3H, H 12), 1.29 + 1.33 (s, 6H, H 14, H 15), 1.50 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.89-2.08 (m, 4H, H 4, H 6), 3.28 (m, 1H, H 5), 3.20 - 3.48 (m, 3H, H 2, H 3, H 7), 3.43 (s, 3H, H 10), 3.70 (m, 1H, H 11), 4.71 (m, 1H, H 1), 4.86 (q, J=6.5 1H, H 8), 7.25 - 7.38 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): -5.11 + -4.06 (MeSiMe), 17.00 (C 12), 18.11 (SiCR₃), 23.79 (C 9), 25.89 (SiCCH₃), 27.21 + 27.23 (C 14, C 15), 34.73 (C 4), 34.92 (C 6), 56.49 (C 10), 71.12 (C 3), 71.45 (C 2), 77.00 (C 11), 78.31 (C 8), 78.54 (C 7), 80.75 (C 5), 95.54 (C 1), 107.58 (C 13), 127.43 + 127.60 + 128.07 (Ar), 143.87 (Ar).

11.8.1.12 6-But-2-enyl-4-hydroxy-2-methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran **252**



100 mg (0.24 mmol) Acetal **249** werden mit 0.3 ml THF, 1.2 ml Wasser und 2 ml Essigsäure 3 d auf 50°C erhitzt. Die Reaktion wird mit Na₂CO₃ neutralisiert, mit etwas Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

Ausbeute: 54 mg (0.18 mmol) 74 % eines farblosen Öls.

Summenformel: C₁₈H₂₆O₄ [M=306.40 g/mol]

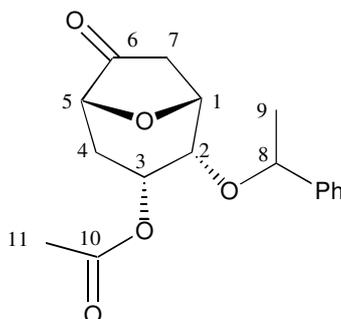
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.50 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.47-1.51 (m, 3H, H 12), 1.86-1.97 (m, 2H, H 4), 2.13-2.22 (m, 2H, H 6), 2.78 (s b, 1H, OH), 3.43 (s, 3H, H 10), 3.55 (m b, 1H, H 2), 3.64-3.70 (m, 2H, H 3 + H5), 4.90 (q, J=6.5, 1H, H 8), 4.87-4.93 (m, 1H, H 7), 5.11-5.17 (ddt, J=15/6.4/1, 1H, H 11), 5.34 (d, J=3 1H, H 1), 7.24 - 7.38 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 17.92 (C 12), 23.93 (C 9), 30.50 (C 4), 34.55 (C 6), 56.34 (C 10), 70.79 (C 3), 71.45 (C 2), 77.37 (C 5), 77.84 (C 5), 92.54 (C 1), 126.95 (C 11), 127.26 (C 7), 127.38 + 127.56 + 128.22 (Ar), 143.83 (Ar).

MS: 306 (M⁺ -132, 1), 255 (3), 233 (1), 202 (3), 186 (3), 173 (10), 160 (16), 133 (3), 105 (44), 86 (62), 84 (100).

11.8.1.13 Essigsäure 6-oxo-2-(1-phenyl-ethoxy)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester

239



Im Reaktionskolben werden 5.5 g (18.9 mmol) Alcohol **238** in 300 ml DCM gelöst und bei 0°C 13.5 g (27.0 mmol) PCC auf Kieselgel (2 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 h wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EtOAc/PE) gereinigt.

Ausbeute: 4.2 g (13.9 mmol) 75 % eines weißen Feststoffs.

Summenformel: C₁₇H₂₀O₅ [M=304.34 g/mol]

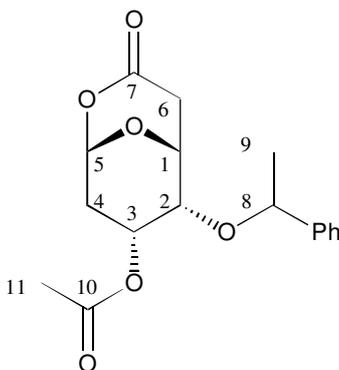
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.33 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.87 (d, J=15, 1H, H 4äq), 2.08 (s, 3H, H 11), 2.26 (dtd, J=15/4/1, 1H, H 4ax), 2.57 (dd, J=17/8, 1H, H 7 endo), 2.68 (d, J=17,

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3): 3.52 (m, 1H, H 3), 3.69 (d, $J=4$, 1H, H 2), 4.52 (q, $J=6.5$, 1H, H 8), 4.65 (dd, $J=8/4$, 1H, H 1), 5.59 (s, 1H, H 5), 7.25 - 7.36 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 20.81 (C 11), 23.98 (C 9), 33.72 (C 4), 42.12 (C 6), 66.56 (C 3), 72.83 (C 2), 73.82 (C 1), 76.10 (C 5), 76.62 (C 8), 126.25 + 127.77 + 128.49 (Ar), 143.03 (Ar), 169.70 (C 10), 211.25 (C 7).

IR (CHCl_3): 510, 556, 822, 890, 931, 945, 994, 1034, 1099, 1134, 1164, 1238, 1281, 1327, 1375, 1403, 1426, 1452, 1492, 1741, 1761, 2891, 2930, 2981.

11.8.1.14 Essigsäure 3-oxo-6-(1-phenyl-ethoxy)-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]non-7-yl ester **240**



In 160 ml Chloroform werden 4.2 g (13.9 mmol) Keton **239** gelöst. Anschließend werden 1.6 g (14 mmol) Trifluoressigsäure und 5.6 g (22.7 mmol) *m*CPBA zugegeben und 24 h unter Lichtabschluß gerührt. Die Reaktion wird mit 20%iger NaOH gequencht. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Chloroform reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (EtOAc/CH) gereinigt.

Ausbeute: 3.5 g (10.8 mmol) 78 % eines weißen Feststoffs.

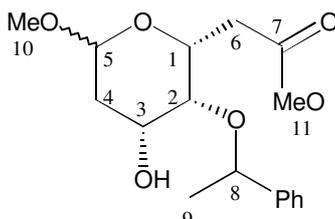
Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$ [$M=320.34$ g/mol]

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.36 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.94 (ddd, $J=15/3/1$, 1H, H 4äq), 2.13 (s, 3H, H 11), 2.25 (dt, $J=15/4$, 1H, H 4ax), 2.54 (d, $J=18$, 1H, H 6 endo), 2.98 (ddd, $J=18/8/1$, 1H, H 6 exo), 3.37 (m, 1H, H 3), 4.39 (dd, $J=8/5$, 1H, H 1), 4.61 (q, $J=6.5$, 1H, H 8), 5.34 (dd, $J=3/1$, 1H, H 2), 5.67 (d, $J=3$, 1H, H 5), 7.27 - 7.38 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 20.90 (C 11), 24.04 (C 9), 32.77 (C 4), 35.26 (C 6), 64.12 (C 3), 65.29 (C 2), 71.00 (C 1), 76.40 (C 8), 97.22 (C 5), 126.25 + 127.92 + 128.60 (Ar), 142.75 (Ar), 165.71 (C 7), 169.87 (C 10).

IR (CHCl₃): 886, 938, 954, 976, 1009, 1034, 1075, 1105, 1122, 1145, 1179, 1246, 1309, 1375, 1426, 1453, 1493, 1585, 1600, 1736, 2875, 2931, 2979, 3412, 3528, 3604, 3680.

11.8.1.15 [4-Hydroxy-6-methoxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]essigsäuremethylester



2.2 g (6.9 mmol) Lacton werden in 75 ml Methanol gelöst und bei RT mit 730 mg (5.2 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Nach ca. 20 min färbt sich die Reaktionslösung gelb. DC-Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird mit 180 ml konz. NH₄Cl-Lösung gequenchet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch (MTB/CH) gereinigt.

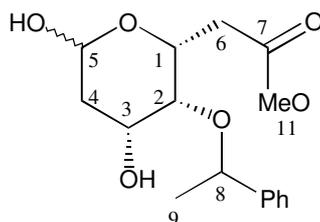
Ausbeute: 1.4 g (4.3 mmol) 62% eines gelben Öls.

Summenformel: C₁₇H₂₄O₆ [M=324.37 g/mol]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.49 (d, J=6.5, 3H, H 9), 1.66 (q, J=12, 1H, H 4_{äq}), 1.76 (ddd, J=12/5/2, 1H, H 4_{ax}), 2.44 (dd, J=16/4, 1H, 6), 2.62 (dd, J=16/9, 1H, H 6), 3.18 (s, 3H, H 10), 3.51 (d, J=2, 1H, H 3), 3.67 (s, 3H, H 11), 3.96 (dm, J=12, 1H, H 2), 4.12 (m, 1H, H 1), 4.35 (s, 1H, H 5), 4.62 (q, J=6.5 1H, H 8), 7.24 - 7.37 (m, 5H, Ar).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 23.21 (C 9), 35.13 (C 4), 40.11 (C 6), 51.51 (C 11), 54.47 (C 10), 64.30 (C 3), 65.43 (C 2), 75.05 (C 1), 78.99 (C 8), 99.61 (C 5), 126.14 + 127.50 + 128.27 (Ar), 143.41 (Ar), 171.37 (C 7).

Nebenprodukt: [4,6-Dihydroxy-3-(1-phenyl-ethoxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]essigsäuremethylester



Summenformel: C₁₆H₂₂O₆ [M=310.34 g/mol]

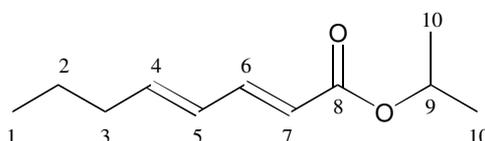
Ausbeute: 0-35 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 1.47 (d, $J=6.5$, 3H, H 9), 1.70 (m, 2H, H 4), 2.42 (dd, $J=16/4$, 1H, 6), 2.60 (dd, $J=16/9$, 1H, H 6), 3.54 (dd, $J=3/1.5$, 1H, H 3), 3.64 (s, 3H, H 11), 3.97 (s, b, 1H, OH), 4.04 (m, 1H, H 2), 4.32 (m, 1H, H 1), 4.62 (q, $J=6.5$ 1H, H 8), 4.87 (s, 1H, H 5), 7.22 - 7.36 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 23.36 (C 9), 35.11 (C 4), 40.05 (C 6), 51.69 (C 11), 64.25 (C 3), 65.13 (C 2), 75.23 (C 1), 78.99 (C 8), 93.30 (C 1), 126.17 + 127.47 + 128.28 (Ar), 143.58 (Ar), 171.97 (C 7).

11.9 Verbindungen aus Abschnitt 8.5

11.9.1.1 Oct-2,4-dien-säureisopropylester



In einem ausgeheizten Kolben werden 330 mg (14.5 mmol) von Parrafin befreites NaH in 100 ml Toluol vorgelegt. Zu der Suspension werden langsam unter Eiskühlung 3.3 g (14.5 mmol) 1-(Diethylphosphinat)-essigsäureisopropylester in 30 ml Toluol gegeben. Nach 30 min ist eine klare, gelbliche Lösung entstanden, zu der 1000 mg (10.2 mmol) Aldehyd **253** in 30 ml Toluol hinzugefügt werden. Der Fortschritt der Reaktion wird durch DC-Kontrolle verfolgt. Bei vollständigem Umsatz wird mit Wasser gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, das Waschwasser einmal reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{Et}_2\text{O/PE}$) gereinigt.

Ausbeute: 1.58 g (8.67 mmol) 85% eines gelben hochviskosen Öls.

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [$M=182.26$ g/mol]

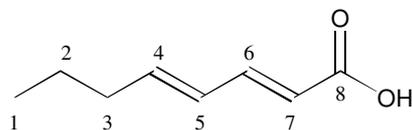
$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3 mit TMS): 0.92 (t, $J=7$, 3H, H 1), 1.26 (d, $J=6$, 6H, H 10), 1.45 (m, $J=7/6$, 2H, H 2), 2.14 (m, $J=7$, 2H, H 3), 5.07 (sep, $J=6$, 1H, H 9), 5.76 (d, $J=15$, 1H, H 3), 6.14 (m, $J=6$, 2H, H 5, H 7), 7.24 (m, $J=15$, 1H, H 6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 Mhz, CDCl_3): 13.51 (C 1), 21.80 (C 10), 21.85 (C 2), 34.89 (C 3), 67.20 (C 9), 119.70 (C 7), 128.49 (C 5), 144.01 (C 4), 144.63 (C 6), 166.66 (C 8).

IR (CHCl_3): 864, 908, 1000, 1040, 1108, 1144, 1184, 1248, 1268, 1300, 1360, 1464, 1616, 1640, 1700, 2872, 2932, 2964, 2980.

MS: 182 (M^+ , 27.11), 168 (2), 140 (32), 123 (46), 97 (100).

11.9.1.2 Oct-2,4-dien-säure



500 mg (2.7 mmol) Ester werden mit 10 ml 3N NaOH rückflusiert, bis nach Dünnschichtkontrolle kein Edukt mehr nachweisbar ist. Die Reaktion wird mit konz. Ammoniumchlorid-Lsg. gequencht, mit HCl neutralisiert und mit MTB aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Et₂O/PE) gereinigt.

Ausbeute: 230 mg (1.6 mmol) 60% eines farblosen, stark riechenden Öls.

Summenformel: C₈H₁₂O₂ [M=140.18 g/mol]

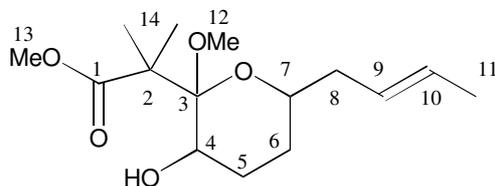
¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 0.93 (t, J=7, 3H, H 1), 1.46 (m, J=7, 2H, H 2), 2.17 (m, J=7, 2H, H 3), 5.79 (d, J=15, 1H, H 3), 6.19 (m, 2H, H 5, H 7), 7.36 (m, J=15/10, 1H, H 6).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 13.62 (C 1), 21.82 (C 2), 35.03 (C 3), 118.31 (C 7), 128.37 (C 5), 145.97 (C 4), 147.51 (C 6), 172.98 (C 8).

IR (CHCl₃): 868, 896, 948, 1000, 1040, 1116, 1152, 1264, 1304, 1416, 1456, 1616, 1636, 1688, 2360, 2568, 2672, 2736, 2872, 2932, 2964, 3012.

MS: 140 (M^+ , 65.13), 125 (4), 111 (7), 97 (100).

11.9.1.3 2-(6-but-2-enyl-3-hydroxy-2-methoxy-tetrahydro-pyran 2-yl)-2-methylpropionsäuremethylester 263



45 mg (0.18 mmol) Enolether werden in einer Mischung aus 0.4 ml DCM und 0.4 ml MeOH gelöst und 35 mg (0.36 mmol) NaHCO₃ zugegeben. Anschließend werde 40 mg (0.20 mmol) *m*CPBA zugesetzt und die Reaktion dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird mit 1 ml 2N NaOH gequench, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und Säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (0.08 mmol) 43 % eines farblosen Flüssigkeit.

C₁₅H₂₆O₅ [286.36]

¹H-NMR (400 Mhz, CDCl₃ mit TMS): 1.22 (s, 6H, H 14), 1.44 (m, 2H, H 6), 1.66 (d, J=6, 3H, H 11), 1.88 (m, 2H, H 5), 2.15 (m, 2H, H 8), 3.31 (s, 3H, H 12), 3.52 (m, 1H, H 4), 3.93 (s, 3H, H 13), 4.21 (m, 1H, H 7), 5.48 (m, 2H, H 9, H 10).

¹³C-NMR (100 Mhz, CDCl₃): 17.93 + 18.21 (C 14), 19.72 (C 11), 22.58 (C 6), 23.49 (C 5), 38.68 (C 8), 48.23 (C 2), 49.28 (C 12), 52.36 (C 13), 70.59 (C 4), 73.10 (C 7), 101.36 (C 3), 129.66 (C 10), 132.92 (C 9), 165.85 (C 1).

Lebenslauf

Name Marc Schinner
Wohnort Kokenstraße 6, 30159 Hannover
Geburtstag und -ort 14. November 1968 in Hameln
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig

Schulbildung

1975 - 1979 Grundschule Halle
1979 - 1981 Orientierungsstufe Bodenwerder
1981 - 1988 Albert-Einstein-Gymnasium Hameln
05/1988 Allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

10/1988 - 12/1989 Grundausbildung in Pinneberg, Dienst in der Flugbetriebsstaffel Faßberg

Studium

10/1989 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Studienfach Chemie (Diplom)
04/1992 Diplomvorprüfung
11/1994 Diplomhauptprüfung
12/1994 - 06/1995 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. H.M.R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Titel: „Versuche zur Verknüpfung der C₁₉-C₂₄- und C₁₀-C₁₆-Fragmente von Bryostatin 1 anhand von Modellsystemen“

Promotion

07/1995 - 12/1998 Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Leitung von Prof. H.M.R. Hoffmann, PhD, DSc, am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover

Wenn die Existenz eines Tatbestandes oder eines Vorgangs eine geraume Zeit in Anspruch genommen hat, macht sich die Erkenntnis breit, daß das eintretende und mit Interesse erwartete Ergebnis allgemein begrüßt wird, weil es mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit geeignet ist, die Hervorbringung einer positiven Meinung darüber zu bewerkstelligen.

W. Herzog