

Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes der Sorangicine und Studien zur Konstruktion des *E,Z,Z*-Triensystems

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr.rer.nat.)

von Diplom Biochemiker Lars Michaelis

geb. am 19.07.1979 in Bremen

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Promotionskommission: Prof. Dr. Franziska Scheffler (Vorsitzende)

Prof. Dr. Dieter Schinzer (Gutachter)

Prof. Dr. Udo Nubbemeyer (Gutachter)

Jun.-Prof. Dr. Edgar Haak (Gutachter)

eingereicht am: 05.07.2011

Promotionskolloquium am: 07.11.2011

Die experimentellen Arbeiten zu dieser Dissertation wurden von März 2006 bis Januar 2011 am Institut für Chemie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. D. Schinzer danke ich für das interessante Thema, die stete, freundliche Unterstützung und die gewährte Freiheit bei der Bearbeitung.

Herrn Junior- Prof. Dr. Edgar Haak danke ich für seine Diskussionsbereitschaft und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Frau I. Sauer und Frau Dr. L. Hilfert danke ich für die Aufnahme der NMR- und IR-Spektren, Frau Dr. S. Busse für das Anfertigen der Massen-Spektren und Herrn C. G. Hrib für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Auch gedankt sei allen F-Praktikanten, die im Laufe der Jahre einzelne Präparate für mich angefertigt haben, sowie Deborah Subissati, die im Anschluss an Ihre Promotion die Arbeitsgruppe besucht hat.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe, Kumeneger Belayneh, Zahid Iqbal, Meta Adityawarman, Nadja Dimitrova, Mario Walter und Norman Kaulfuß danke ich für die vielen interessanten Gespräche fachlicher und privater Natur, die den Laboralltag auflockerten.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Biologische Quelle, Wirkung und Struktur	1
1.2 Wirkungsmechanismus und Struktur-Wirkungsbeziehungen	3
1.3 Biosynthese und Gewinnung von Sorangicin A aus <i>Sorangium cellulosum</i>	5
1.4 Totalsynthese von Sorangicin A - Stand der Forschung	6
1.4.1 Totalsynthese nach Amos B. Smith III et al.	6
1.4.1.1 Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes	10
1.4.1.2 Synthese des Tetrahydropyranfragmentes	13
1.4.1.3 Synthese des Dihydropyranfragmentes	16
1.4.2 Teilsynthese Dioxabicyclooctanfragmentes durch Crimmins et al.	19
1.4.3 Teilsynthese des Dioxabicyclooctanfragmentes durch Yadav et al.	21
1.4.4 Synthese der Dihydropyranuntereinheit nach Lee et al.	23
1.4.5 Synthese von Sorangicin A nach Schinzer et al. - Stand der Forschung	25
1.4.5.1 Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes und des Tetrahydropyran- fragmentes	25
1.4.5.2 Synthese des Dihydropyranfragmentes	28
2. AUFGABENSTELLUNG	31
3. THEORETISCHER TEIL	32
3.1 Aufbau des <i>E,Z,Z</i> -Triensystems	32
3.2 Synthese des Dioxabicyclooctanfragments	41
3.2.1 Versuch der Synthese des Tetrahydropyrankerns des Dioxabicyclooctanfragmentes durch Hetero-Diels-Alder Reaktion	48
3.2.2 Versuch der Synthese des Tetrahydropyrankerns des Dioxabicyclooctanfragmentes durch intramolekulare Hetero-Michael-Reaktion	51
3.2.3 Synthese des Tetrahydropyrankerns des Dioxabicyclooctanfragmentes durch Diekmann-Kondensation	56
3.2.4 Ringschluß zum Dioxabicyclooctanfragment	63
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	71
4.1 Zusammenfassung	71
4.2 Ausblick	72
5. EXPERIMENTELLER TEIL	73

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken	73
5.2 Beschreibung der Versuche	75
5.2.1 Versuche zu Kapitel 3.1	75
5.2.2 Versuche zu Kapitel 3.2.1	80
5.2.3 Versuche zu Kapitel 3.2.2	82
5.2.4 Versuche zu Kapitel 3.2.3	92
5.2.5 Versuche zu Kapitel 3.2.4	98
5.3 Röntgenstrukturdaten	107
6. LITERATURVERZEICHNIS	111

Abkürzungsverzeichnis

AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
BAIB	Bis(acetyl)iodbenzol
Bn	Benzyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzochinon
<i>de</i>	diastereomeric excess
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DET	Diethyltartrat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodan
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)- pyrimidinone
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	diastereomeric ratio
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- carbodiimid
HDA	Hetero-Diels-Alder
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HRMS	high resolution mass spectrometry
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot

KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
LS	Lewisäure
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
MOM	Methoxymethyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
MS	Massenspektrometrie
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridin- <i>p</i> -Toluolsulfonat
RNA-P	RNA-Polymerase
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>t</i> -Buli	<i>tert</i> -Butyllithium
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
<i>p</i> -Ts	<i>p</i> -Tosyl

TPAP

Triflat, Tf

Trisyl

Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat

Trifluormethansulfonat

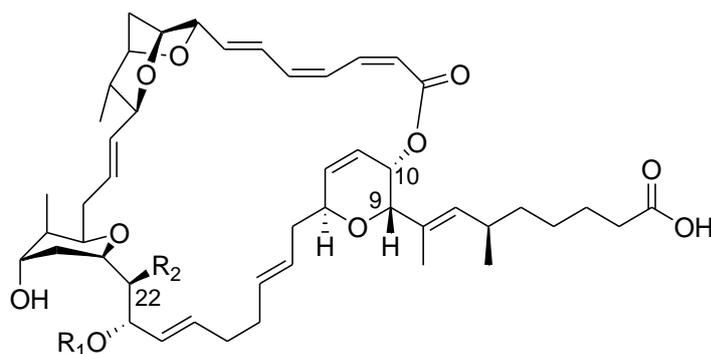
Triisopropylbenzolsulfonyl

1. Einleitung

1.1 Biologische Quelle, Wirkung und Struktur

Myxobakterien¹, insbesondere diverse *Sorangium cellulosum* Stämme, haben sich als reichhaltige Quelle biologisch aktiver Leitstrukturen erwiesen. So wurden z.B. die cytotoxischen Spirangiene² aus und Epothilone³ aus So ce90. isoliert.

1985 fanden Höfle et. al an der damaligen GBF, heute Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, im Rahmen eines Screeningprogrammes im Stamm So ce12 die Sorangicine⁴.



1	$R_1 = H, R_2 = OH$	Sorangicin A
2	$R_1 = H, R_2 = H$	Sorangicin B
3	$R_1 = \beta\text{-D-Glucopyranosyl}, R_2 = H \text{ oder } OH$	Sorangioside

Abb. 1: Struktur der Sorangicine

Sorangicin A zeigte mit minimalen Hemmkonzentrationen von 3-30 $\mu\text{g/ml}$ gegen Gram-negative und 0,004-0,1 $\mu\text{g/ml}$ gegen grampositive Bakterien eine starke antibiotische Aktivität. Die 2-5 fache Dosis der minimalen Hemmkonzentration wirkte bakterizid. Das schließt auch langsam wachsende, intrazelluläre und Methicillin oder polyresistente Vertreter wie Mycobakterien, Staphylococcen, Pseudomonaden, Enterococcen und Neisseria mit ein, während eukaryotische Zellen komplett resistent sind.⁵ Darüber hinaus entfaltet **1** eine hemmende Wirkung auf verschiedene Tumorzelllinien ($IC_{50} = 15\text{-}25 \mu\text{g/ml}$) und die reverse Transkriptase des "Maloney Murine Leukemia Virus" ($IC_{50} = 7 \mu\text{g/ml}$) sowie transplantierte "human lung carcinoma in nu/nu mice" (10 mg/kg b.i.d.).⁶

Die Strukturaufklärung⁶ erfolgte zunächst hauptsächlich mittels intensiver NMR-Studien und über massenspektroskopische Verfahren. Nach Optimierung von Stamm und Medium konnten ausreichende Mengen für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Die so gewonnenen Informationen zur Konstitution und Konfiguration sind in der entsprechenden Strukturformel für **1** in Abbildung 1 zusammengefasst. Für die biologische Aktivität ebenfalls von Interesse, sind Konformation und Beweglichkeit in Lösung.

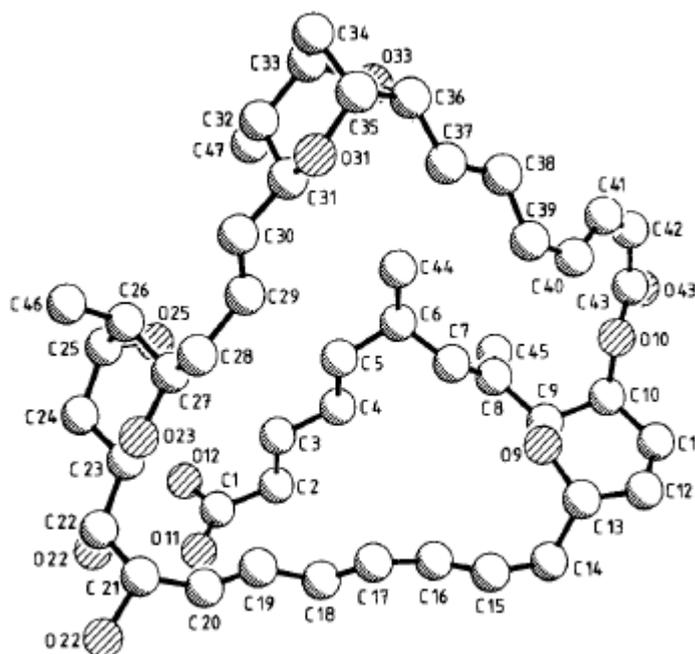


Abb. 2: Pluto-Darstellung der Röntgenstruktur von **1**⁶

Im Kristall liegen die Pyranringe in Sessel- der Furanring im Bicyclus in Briefumschlagform vor. Die Position der Seitenkette, über dem Makrozyklus wird durch die Wasserstoffbrücke zwischen O11 und O22, als auch über die Bindung an den Dehydropyranring fixiert. Dieser ist sehr unbeweglich in den Makrozyklus eingebunden.

In Lösung stimmt die Konformation im Wesentlichen mit der Kristallstruktur überein, da diese durch die eher unflexiblen Bestandteile, wie die Trieneinheit, andere Doppelbindungen und die Ethernisse bestimmt wird. In Lösung wird aber ein Wassermolekül in die Wasserstoffbrücke zwischen O11 und O22 eingelagert. Somit sind alle hydrophilen Gruppen, wie die Hydroxylgruppen als auch die Carboxylgruppe und auch die Ethersauerstoffatome der Pyrane im Wesentlichen auf eine Seite des Moleküls ausgerichtet. Das verleiht **1** ausgeprägte amphiphile Eigenschaften.

Spin-Inversion-Recovery-Experimente lieferten Erkenntnisse zur Beweglichkeit einzelner Molekülteile in Lösung (DMSO). Am beweglichsten ist demnach, wie zu erwarten war, die Seitenkette, mit einem Maximum bei C3. Im Lactonring zeigt der Bereich C15-C20 die höchste Flexibilität.

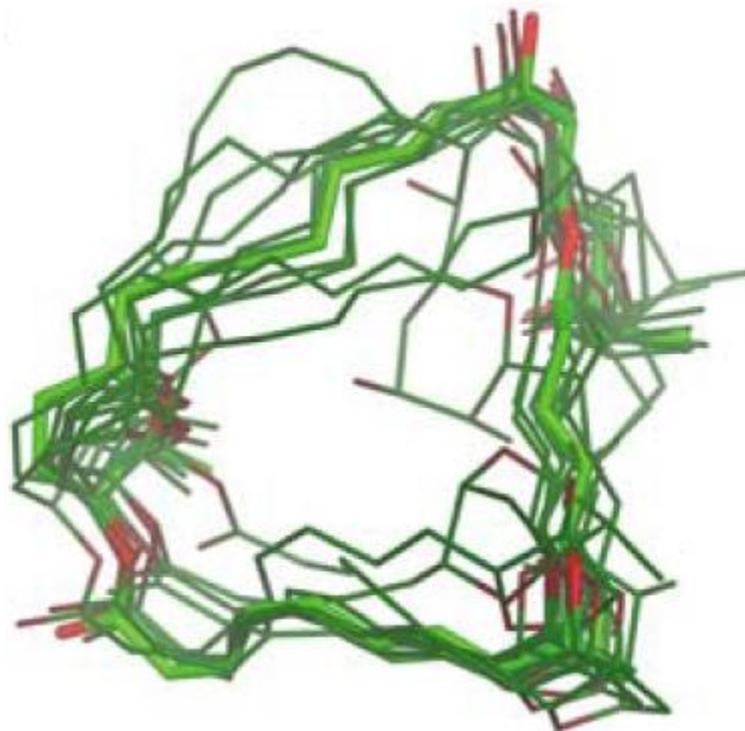


Abb. 3: Grafische Darstellung der Ergebnisse von Moleküldynamiksimulationen zur konformativen Flexibilität⁷

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Moleküldynamiksimulationen zur konformativen Flexibilität von **1** von Campbell et al..⁷

1.2 Wirkungsmechanismus und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Sorangicin bindet in der selben Tasche wie das zur Therapie zugelassene Antibiotikum Rifampicin, in der β -Untereinheit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Anders als Rifampicin verhindert es aber nicht die Fortsetzung der Transkription, sondern deren Initiation.^{4,7}

Für Bestimmung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sind die Wechselwirkungen von **1** mit der RNAP in der Bindungstasche von Interesse. Die vergleichende Studie von Campbell et

al.⁷ zur Empfindlichkeit einer Reihe von *Thermus aquaticus* (*Taq*) und *Escherichia coli* (*Ec*) Mutanten gegenüber Sorangicin A und Rifampicin, sowie die Derivatisierungsexperimente von Höfle et al.^{6,9} geben einen Einblick in diese Zusammenhänge. Für eine wirksame Interaktion mit **1** kommen nur die entsprechenden Aminosäuren mit einem maximalen Abstand von 4 Å in Betracht. So existieren demnach Wasserstoffbrückenbindungen (Abb. 4) der beiden Diolsauerstoffe zu Arginin (R409) und zu nur O5 (Abb. 4 Bezifferung) durch einen weiteren Argininrest (R405). Und in der Tat zeigten sich Mutanten deren R409 durch Histidin oder Leucin, nicht aber durch Cystein ersetzt waren, resistent gegenüber Sorangicin A.

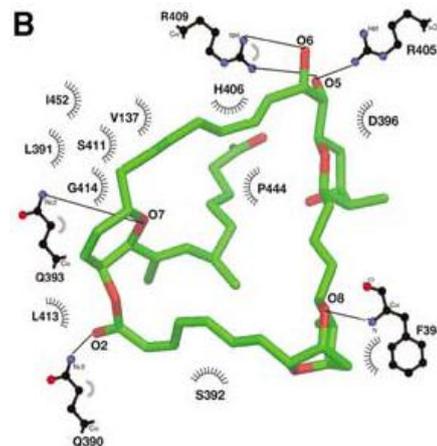


Abb. 4: Links: Kristallstruktur⁸ des Holoenzym von RNAP von *T. thermophilus* gebunden an den σ -Faktor. Untereinheiten: β , graugrün; β' , weiss (β' 163-452, türkis; β' Zn-Finger, grün); α I, blau; α II, orange; σ , violett; ω , rot. 2x Mg^{2+} , rot als Kugel; 2x Zn^{2+} , blau als Kugel Rechts: Bindung von Sorangicin A an die *Taq*-RNA-Polymerase⁷

R405 Mutanten fanden sich nicht unter den resistenten Mutanten. Dieses ist nicht weiter überraschend, da dem, gegenüber Sorangicin A, teilweise wirksameren Sorangicin B⁴ die betreffende Hydroxylgruppe fehlt. Schützt man das Diol als Acetonid oder acetyliert bzw. formyliert beide Hydroxylgruppen, büßt **1** seine Wirkung nahezu vollständig ein. Formylierung, Acetylierung, Methylierung oder Mesylierung der 25-OH-Gruppe (Abb. 2) dagegen, verstärkt die Aktivität von **1** gegen *S. aureus* und *E. coli*. Werden größere Reste eingeführt vermindert sich aber die Wirkung von **1**. Eine enorme Steigerung der Aktivität gegen die oben genannten Organismen erzielten Höfle et al. im Vergleich zu **1** durch die Eliminierung der 25-OH-Gruppe oder deren Oxidation zum Keton. Diese Derivate hemmen die RNA-Polymerase schlechter als **1**. Wahrscheinlich werden diese aber besser von den

Zielorganismen aufgenommen und überkompensieren so ihre schlechtere Affinität zum eigentlichen Target. Die Carboxylgruppe spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Veresterungen oder die Bildung verschiedener Amide verschlechterte im Allgemeinen die Wirkung der Derivate im Vergleich zu Sorangicin A. Lediglich die N-Methoxy- und N-Methoxy-N-methylamidderivate zeigten eine deutlich erhöhte Aktivität gegenüber *S. aureus*, aber nicht gegenüber *E. coli*. Eine weitere wichtige Wasserstoffbrücke über einen Glutaminrest (Q393) wird zum Ethersauerstoff im Dehydropyranring ausgebildet. Ein Austausch gegen Arginin führt gegenüber **1** zur Resistenz. Wohl auch, aufgrund nun verstärkter sterischer Hinderung und der Einführung eines positiv geladenen Guanidiniumrestes in einen grundsätzlich eher hydrophoben Bereich des Moleküls. Die Carbonylgruppe des Makrolactons und der Pyransauerstoff des Bicyclus bilden je eine weitere Wasserstoffbrücke zu einem Glutamin-(Q390) und einem Phenylalaninrest (F394) aus. Resistente Mutanten mit Punktmutationen an diesen Positionen wurden in dieser Studie nicht gefunden. Sowohl für die Bindung mit Sorangicin A als auch mit Rifampicin von grosser Bedeutung ist H406. Mit **1** geht dieser Histidinrest wichtige van der Waal'sche Wechselwirkungen im Bereich C20-C18 (Abb. 2 Bezifferung) ein. Hinzu kommt, dass dieser Bereich noch relativ wenig beweglich ist und daher empfindlich auf sterische Veränderungen in der Umgebung reagieren sollte. Eine Substitution von H406 gegen Prolin, Glutamin oder Tyrosin führt zu starker Resistenz gegen beide Antibiotika. Ab C18 bis zum Dehydropyranring zeigt sich **1** vergleichsweise unempfindlich. Während Rifampicin bei Punktmutationen bezüglich Serin 411, Alanin 412, Leucin 413, Glycin 414 und Isoleucin 452 seine Wirkung verliert, bleibt **1** aktiv oder die Zielorganismen weisen nur eine schwache Resistenz auf. In diesem Bereich weist **1** die höchste Beweglichkeit auf innerhalb des Makrolidringes auf, wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erläutert. Der Naphtolring des Rifampicins an dieser Stelle ist kaum in der Lage seine Konformation anzupassen, daher blockieren sterisch anspruchsvolle Substituenten der RNA-Polymerase in diesem Bereich dessen Bindung.

1.3 Biosynthese und Gewinnung von Sorangicin A aus *S. coelicolor*

Durch Verfütterungsexperimente mit ^{13}C -markiertem Acetat, Natriumhydrogencarbonat und Methionin konnten Höfle et al.¹⁰ die Biogenese von **1** näher aufklären. Demnach wird Sorangicin A durch lineare Kondensation von 20 Acetateinheiten aufgebaut. Das Starter -

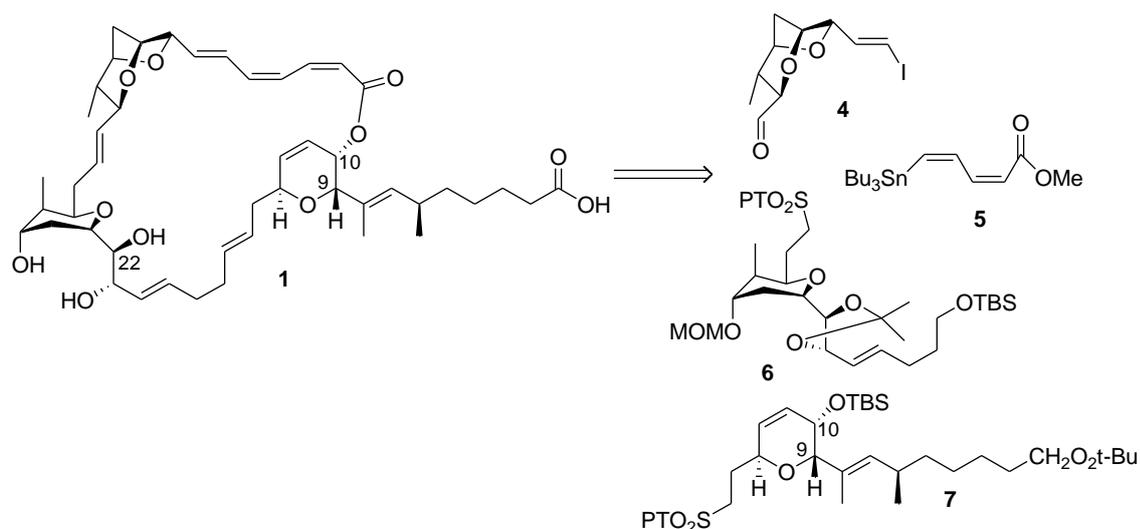
Malonyl-CoA wird in das Produkt mit eingebaut und stellt die C1- Carboxylgruppe in **1**. Alle Methylgruppen stammen aus dem Methionin.

Für die Gewinnung von Sorangicin A ist die Fermentation derzeit das ökonomischste Verfahren⁶, zumal es von So ce12 direkt an das Medium abgegeben wird und so ohne Zellaufschluss einer direkten Extraktion zugänglich ist. Allerdings können auf diese Weise keine Strukturanaloga erzeugt werden. Hier wären semisynthetische oder ggf. totalsynthetische Ansätze erforderlich. Zur Isolierung von Sorangicin A wurden zunächst die Zellen aus der Kulturlösung abzentrifugiert und der Fermenterüberstand mit 1-1,5 Vol.-% XAD-1180-Adsorberharz extrahiert. Ein Großteil der polaren Begleitprodukte konnte durch Waschen mit 60% Methanol entfernt werden. Nach Säure-Base Extraktion mit Ammoniak-Ether und anschließender azeotroper Trocknung mit Toluol, wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Kieselgel gerührt. So vorgereinigt, konnte die Masse des enthaltenen Sorangicin As durch Kristallisation aus Ethylacetat erhalten werden. Chromatographie der Mutterlauge lieferte weiteres Sorangicin A. Aus 650 l Fermenterüberstand konnten so insgesamt 19,9 g Sorangicin A gewonnen werden. Eine Menge, dessen Gewinnung durch Synthese beim heutigen Stand der organischen Synthesetechnik weitaus größeren Zeit-, Kosten-, Material- und Entwicklungsaufwand erfordern würde.

1.4 Totalsynthese von Sorangicin A - Stand der Forschung

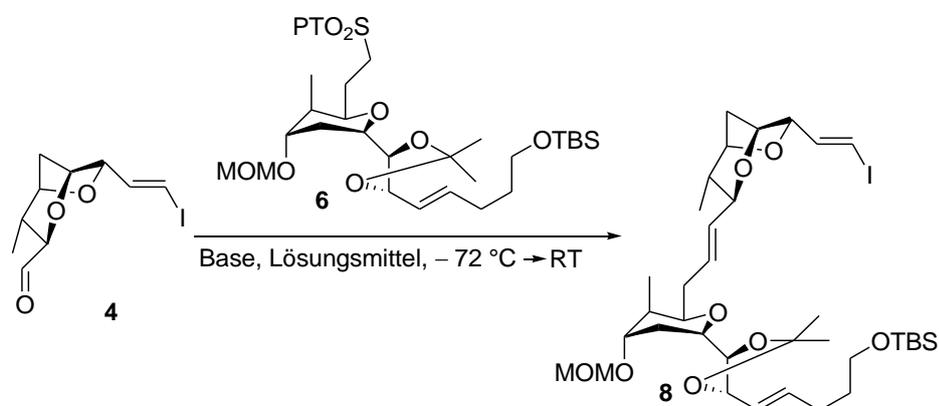
1.4.1 Totalsynthese nach Amos B. Smith III et al.

Die erste Totalsynthese für **1** wurde 2009 von der Gruppe um Amos B. Smith III. veröffentlicht¹¹ (Schema 1). Ihre Retrosynthetische Analyse sah die Zerlegung von **1** in vier Fragmente vor. Das Dioxabicyclooctanfragment **4** sollte über eine Julia-Kocienski Olefinierung mit dem Tetrahydropyran **6** verknüpft werden (Schema 2), und dieses über eine weitere Julia-Kocienski Olefinierung mit dem Dihydropyranfragment **7**. Für den Aufbau des Triensystems wurde eine Stille-Kupplung zwischen **4** und dem *Z,Z*-Dien **5** geplant. Eine geeignete Makro-lactonisierung sollte den Ring schließen.



Schema 1: Retrosynthetische Analyse von **1** nach Amos B. Smith III et al.

Die hier gezeigten Beispiele von Julia-Kocienski Olefinierungen zeigen die hohe Substratabhängigkeit dieser Reaktion in der Praxis, in Bezug auf Stereoselektivität und Ausbeute. So lieferte die Kupplung von **4** mit **6** mit Lithiumbasen das gewünschte Produkt

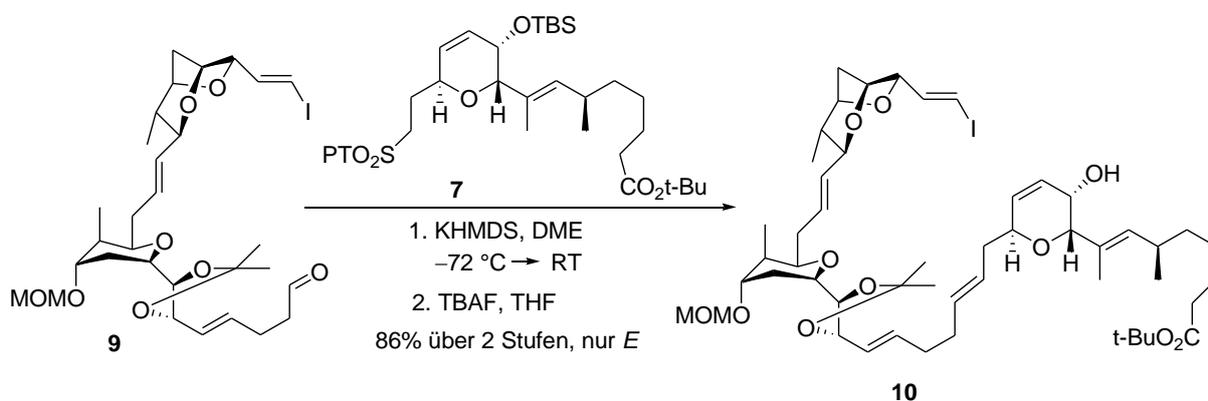


Schema 2: 1. Julia-Kocienski Olefinierung zur Kupplung von **4** und **6**.

Tabelle 1: 1. Julia-Kocienski Olefinierung zur Kupplung von **4** und **6**.

Base	Lösungsmittel	Ausbeute	<i>E/Z</i> -Verhältnis	Zurückgew. Sulfon	Zurückgew. Aldehyd
LiHMDS	DMF/HMPA (3:1)	24%	Nur <i>E</i>	63%	36%
NaHMDS	DME/HMPA (3:1)	40%	3,6:1	39%	23%
KHMDS	DME	54%	2:1	0%	0%

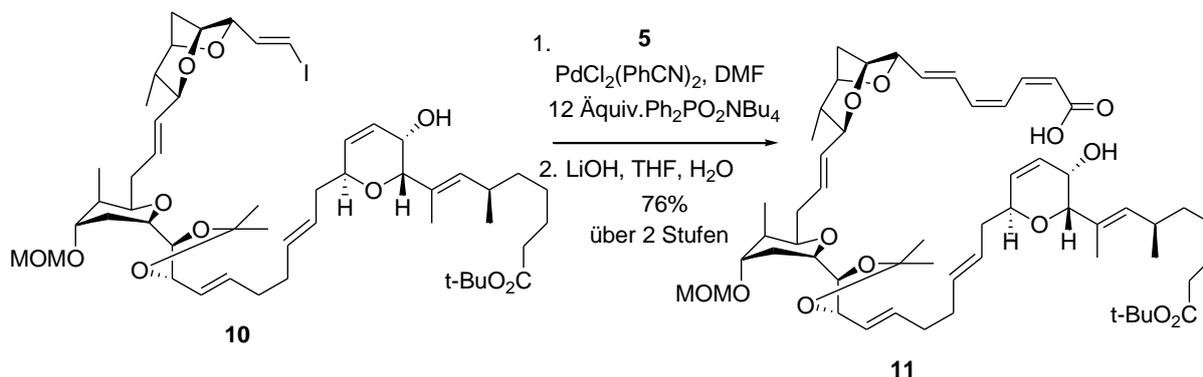
ausschließlich in der gewünschten *E*-Konfiguration, aber mit *t*-Buli in maximal 39 % Ausbeute. KHMDS in DME erbrachte 54 % Ausbeute aber nur eine geringe Selektivität von 2:1 für das *E*-Isomer. Mit NaHMDS in DMF/HMPA wurde eine gegenüber KHMDS verbesserte Selektivität von 3,6:1 bei leicht verschlechterter Ausbeute erzielt. Es zeigt sich hier also ein klarer Trend zu höherer Selektivität mit zunehmend engerer Koordination durch das Gegenion, von Kalium bis Lithium, auch wenn die verwendeten stark aprotisch-polaren Lösungsmittel einen hohen Grad an Ionenpaartrennung verursachen sollten.



Schema 3: 2. Julia-Kocienski Olefinierung zur Kupplung von **9** und **7**

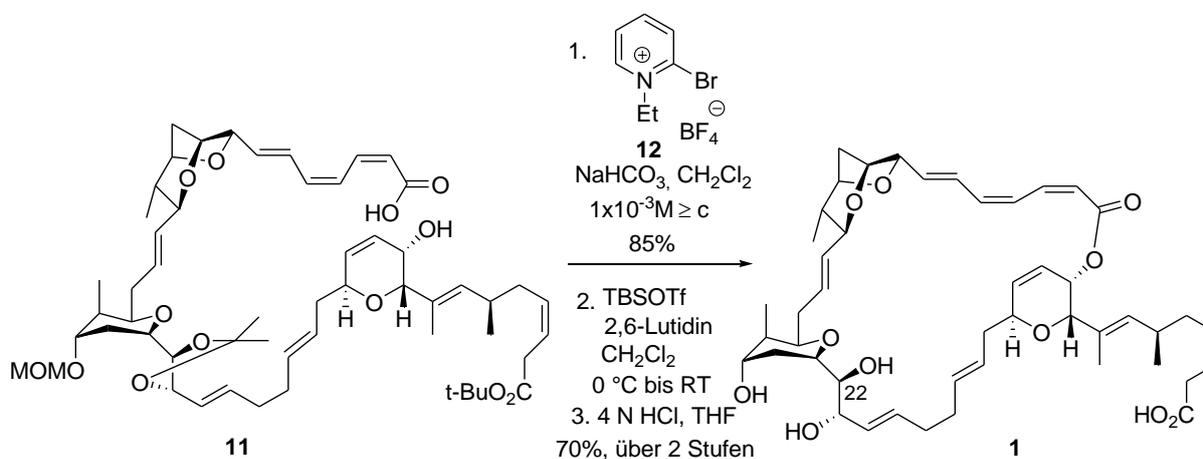
Nach Überführung von **8** in **9**, konnte die Gruppe die zweite Julia-Kocienski Olefinierung zur Kupplung mit dem Dihydropyranfragment **7** durchführen (Schema 3). Dabei lieferte mit KHMDS in DME, im Gegensatz zur vorhergehenden Reaktion gleichen Typs, das am schwächsten koordinierende Kation in der Reihe Li, Na, K das beste Resultat, in Bezug auf Ausbeute und Stereoselektivität. Nach Desilylierung mit TBAF in THF wurde **10** in 86 % Ausbeute und ausschließlich als das gewünschte *E*-Isomer erhalten. Ursprünglich planten Smith et al. die Umsetzung mit **9** als Sulfon und **7** als Aldehyd. In dieser Anordnung wurden aber ausgesprochen schlechte Ausbeuten von etwa 30% für KHMDS in DME als auch für LiHMDS in DMF/HMPA erzielt, wobei letzteres interessanterweise nur ein 1:1 Gemisch der beiden Stereoisomeren ergab.

Der nächste entscheidende Schritt war nun der Aufbau der isomerisierungsempfindlichen *E,Z,Z*-Trienstruktur. Dazu setzte man **10** mit dem bekannten Stannan **5** in einer Stille-Reaktion um und erhielt den entsprechenden Trienester (Schema 4). Es zeigte sich, dass die freigesetzten Tributylzinnverbindungen das Trien isomerisierten. Dieser Effekt konnte durch den Zusatz von 12 Äquivalenten $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{NBu}_4$ unterdrückt werden.



Schema 4: Aufbau der Trieneinheit

Nach Hydrolyse des Esters zur Carbonsäure stand mit **11** das Ausgangsmaterial für eine Makrolactonisierung zur Verfügung (Schema 5). Die Makrolactonisierung selbst konnte zunächst erfolgreich mit der modifizierten Form der Yamaguchi Bedingungen nach Yonemitsu¹² oder einer nach Evans modifizierten Form der Mukaiyama-Methode¹³ durchgeführt werden. Allerdings wurden in beiden Fällen Produkte mit isomeren Trienuntereinheiten gebildet, die sich nur schwer vom Hauptprodukt trennen ließen. Als Ursache vermutete die Gruppe eine reversible Michael-Addition von DMAP unter Yamaguchi oder Iodid unter Mukaiyama Bindungen an das jeweils aktivierte Triensystem. Das Mukaiyama Reagenz **12** weist mit Tetrafluoroborat ein nichtnucleophiles Gegenion auf und senkte so den Anteil der Isomere auf unter 4%. Mit TBS-Triflat wurde die MOM-Schutzgruppe entfernt, sowie der *tert*-Butylester in den entsprechenden Silylester überführt. Durch Behandlung des Rohproduktes mit wässriger Salzsäure konnte Sorangicin A freigesetzt werden.

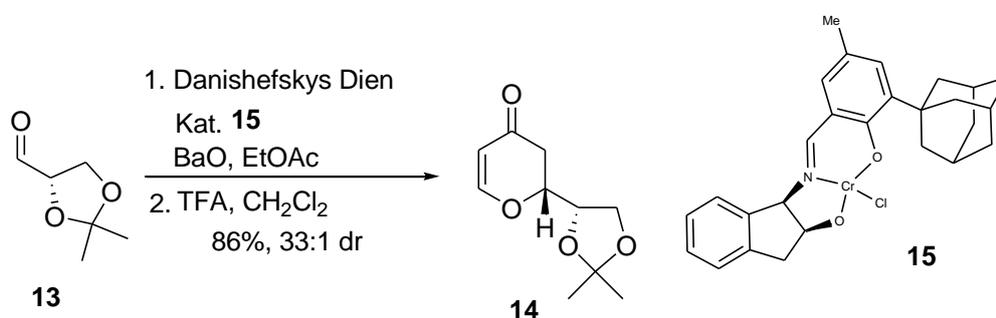


Schema 5: Abschluss der Totalsynthese

1.4.1.1 Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes **4**

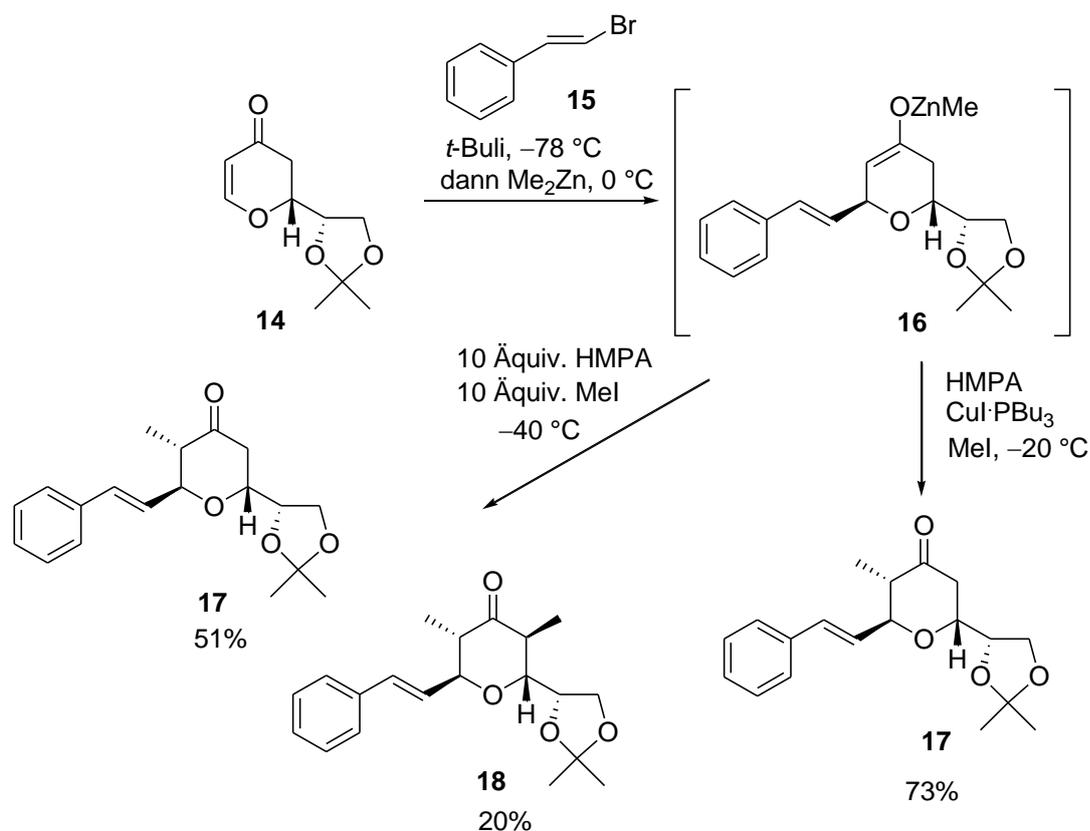
Die Arbeitsgruppe um Amos B. Smith III hatte bereits 2004 eine erste Synthese für **4** publiziert¹⁴, diese war aber mit 1,5% Ausbeute über 15 Stufen nicht sehr produktiv. Daher wurde eine neue Route entwickelt¹⁵, die signifikant kürzer und effizienter ist. Hier soll nur die letztlich in der Totalsynthese verwendete vorgestellt werden.

Zunächst wurde mittels einer literaturbekannten asymmetrischen Hetero-Diels-Alder Reaktion nach Jacobsen¹⁶ der Pyranring, in Form eines 2,3-Dihydropyranons, aufgebaut.



Schema 6: Asymmetrische Hetero-Diels-Alder Reaktion nach Jacobsen

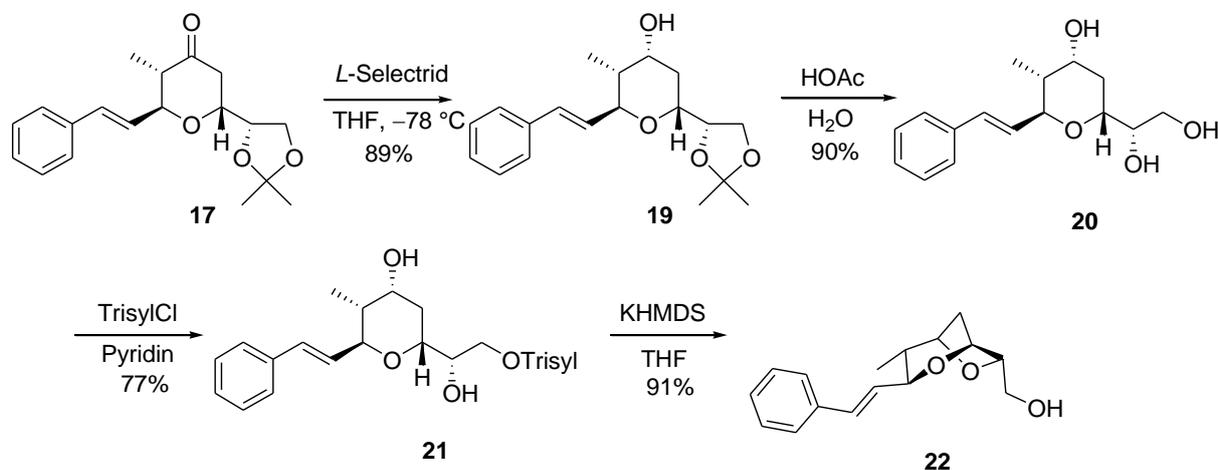
Der Einfluss des Aldehyds **13** auf Stereochemie des Produktes ist hier sehr stark und kann im Mismatched Fall nicht wirksam durch den Katalysator **15** überschrieben werden. In der Tat beobachteten Danishefsky et al., dass die gleiche Reaktion mit Zinkchlorid in Benzol¹⁷ das Produkt **14** als einziges Stereoisomer in 72% Ausbeute liefert, in Übereinstimmung mit dem Cram-Modell. Die Einführung der noch fehlenden Substituenten am Pyran erfolgte durch eine konjugierte Addition in einer Eintopfreaktion (Schema 7).



Schema 7: Einführung des Styrenrestes und der Methylgruppe über eine konjugierte Addition

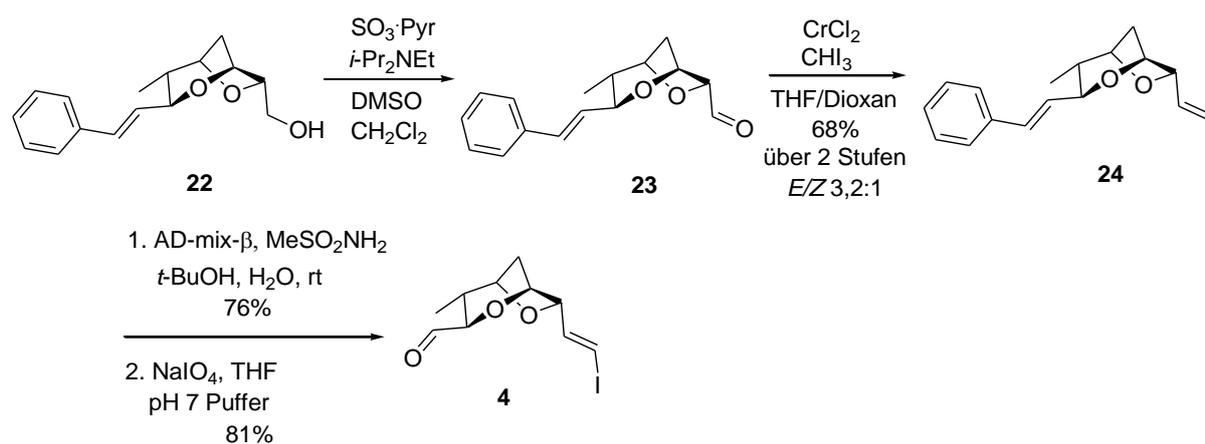
Der Styrenrest wird dabei durch die Abschirmung der Unterseite durch das Acetonid in die äquatoriale Position dirigiert, während dieser anschließend die Stereochemie der Methylgruppe kontrolliert. Statt auf ein klassisches Cuprat zurückzugreifen, wählten Amos B. Smith III et al. ein Zinkat, welches sie *in-situ*, nach Lithierung mit *t*-Buli, aus dem käuflichen Bromid **15** und Dimethylzink gewannen. Dieses addierte in einer 1,4-Addition glatt an **14**. Generell stellt die mangelnde Reaktivität der intermediären Enolate bei derartigen Reaktionen eine große Herausforderung dar und ist der Grund warum *in-situ* Alkylierungen nach konjugierten Additionen meist nur mit vergleichsweise reaktiven Alkylierungsmitteln, wie Methyljodid oder Allylhalogeniden, erfolgreich sind. Nach Zusatz von 10 Äquivalenten HMPA zur Reaktionslösung gelang bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ die Alkylierung des Zinkenolats mit 10 Äquivalenten Methyljodid. Allerdings isolierte man **17** nur in 51% Ausbeute neben 20% des Bisalkylierungsproduktes **18**. Als Ursache wurde eine Deprotonierung von **17** durch das Enolat angenommen, welches dann wiederholt alkyliert wird. Später stellte sich heraus, dass eine Transmetallierung des Zinkenolats mit Kupferiodid-Tributylphosphin-Komplex diesen Effekt unterdrückt. Diese Einbuße an Reaktivität ging aber mit einer Verlängerung der

Reaktionszeit auf 2 Tage einher, welche aber letztlich zu einer signifikanten Erhöhung der Ausbeute auf 73% führte.



Schema 8: Synthese des Furanringes des Dioxabicyclooctanfragmentes

17 wurde nun mit *L*-Selectrid zum axialen Alkohol **19** reduziert, das Acetonid mit wässriger Essigsäure zum Diol entschützt und der primäre Alkohol regioselektiv mit Trisylchlorid sulfoniert. Durch Behandlung mit KHMDS ließ sich nun eine Kaskadenreaktion aus Epoxidbildung, gefolgt von dessen intramolekularer Öffnung zum gewünschtem Tetrahydrofuran **22** einleiten.



Schema 9: Abschluss der Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes **4**

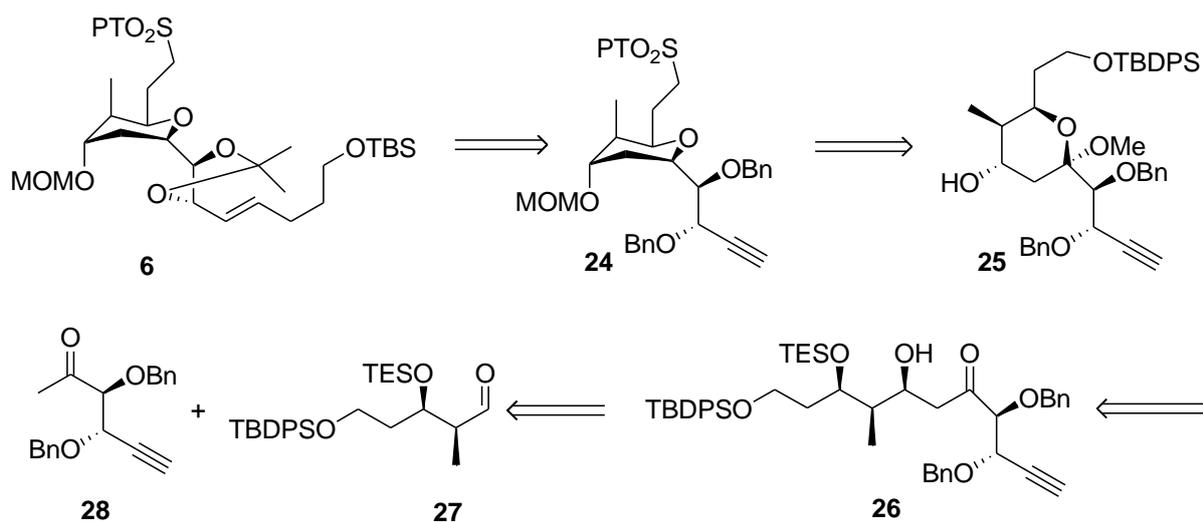
Nach Oxidation von **22** zum empfindlichen Aldehyd **23** unter Parikh-Doering Bedingungen, sollte eine Takai Olefinierung das benötigte *E*-Iodolefin **24** aufbauen. Die Selektivität war

mit *E/Z* 3,2:1, offenbar substratbedingt, relativ schlecht für eine derartige Reaktion. Die Verwendung einer THF/Dioxan Mischung erwies sich als notwendig für das Scale-Up. Die unterschiedliche Elektronendichte der beiden Alkene ließ sich zur selektiven Sharpless-Dihydroxylierung des elektronenreicheren Styrenrestes ausnutzen. Die oxidative Spaltung des entstandenen Diols mit Natriumperiodat lieferte das benötigte Fragment **4**.

1.4.1.2 Synthese des Tetrahydropyranfragmentes **6**

Das Fragment **6**¹⁸ wurde zunächst auf das Alkin **24** zurückgeführt, das eine spätere Kupplung mit der benötigten Alkylkette zur Anbindung des Fragmentes **7** ermöglichen würde. Dieses ließe sich durch Reduktion des Acetals **25** gewinnen, welches die Methoxyacetalform des Aldolproduktes **26**, aus **28** und **27** darstellt (Schema 10).

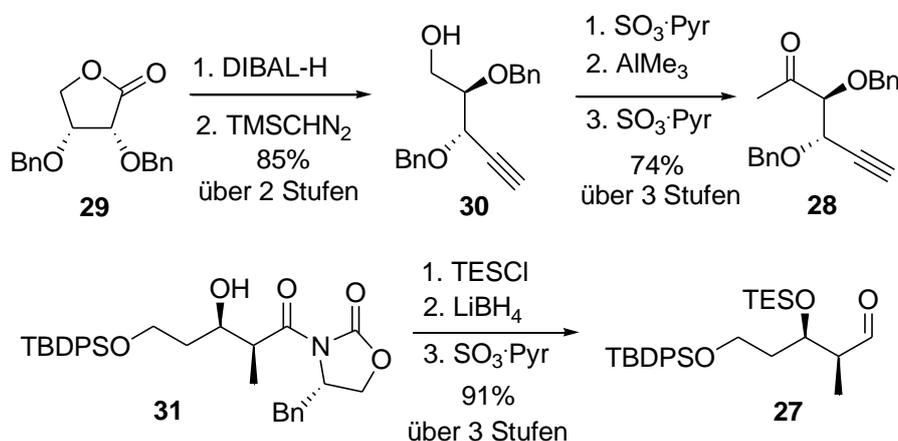
Das benötigte Keton **28** ließ sich aus dem literaturbekanntem Lacton **29**¹⁹ in 5 Stufen herstellen (Schema 11). Dazu wurde dieses zum Lactol reduziert und dieses mittels Trimethylsilyldiazomethan zum Alkin **30** umgesetzt. Ein sehr teures Verfahren für eine so frühe Stufe. Eine Oxidation-Methyladdition-Oxidation-Sequenz ergab das benötigte Keton **28**. Aldehyd **27** ist das Produkt einer Evans Aldoladdition, nach reduktiver Entfernung des



Schema 10: Retrosynthese des Tetrahydropyranfragmentes **6**

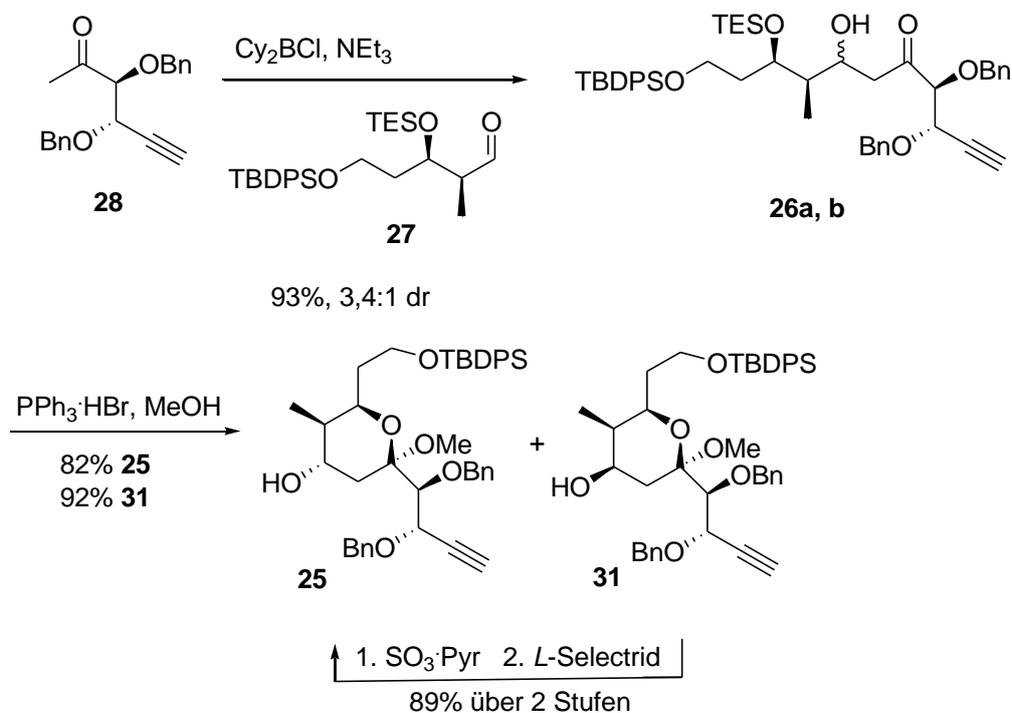
Auxiliars und Oxidation zum Aldehyd. Mit diesen beiden Verbindungen konnte jetzt die geplante Aldolreaktion durchgeführt werden. Diese verlief relativ unselektiv, 3,4:1 zugunsten

des gewünschten *syn*-Isomers, aber mit hoher Ausbeute. Die Isomere wurden getrennt und jeweils PPh_3HBr in Methanol ausgesetzt. Dabei erfolgte jeweils eine Entschützung des TES-geschützten Alkohols und eine Cyclisierung zu den Acetalen **25** und **31**.



Schema 11: Synthese des Ketons **28** und des Aldehyds **27**

Das aus dem Antiisomer der Aldolreaktion entstandene Acetal **31** wies notwendigerweise eine nicht korrekt konfigurierte Hydroxylgruppe am C-25 auf. Durch Oxidation zum Keton und stereoselektiver Reduktion mit *L*-Selektрид konnte **31** aber in sehr guter Ausbeute in **25**

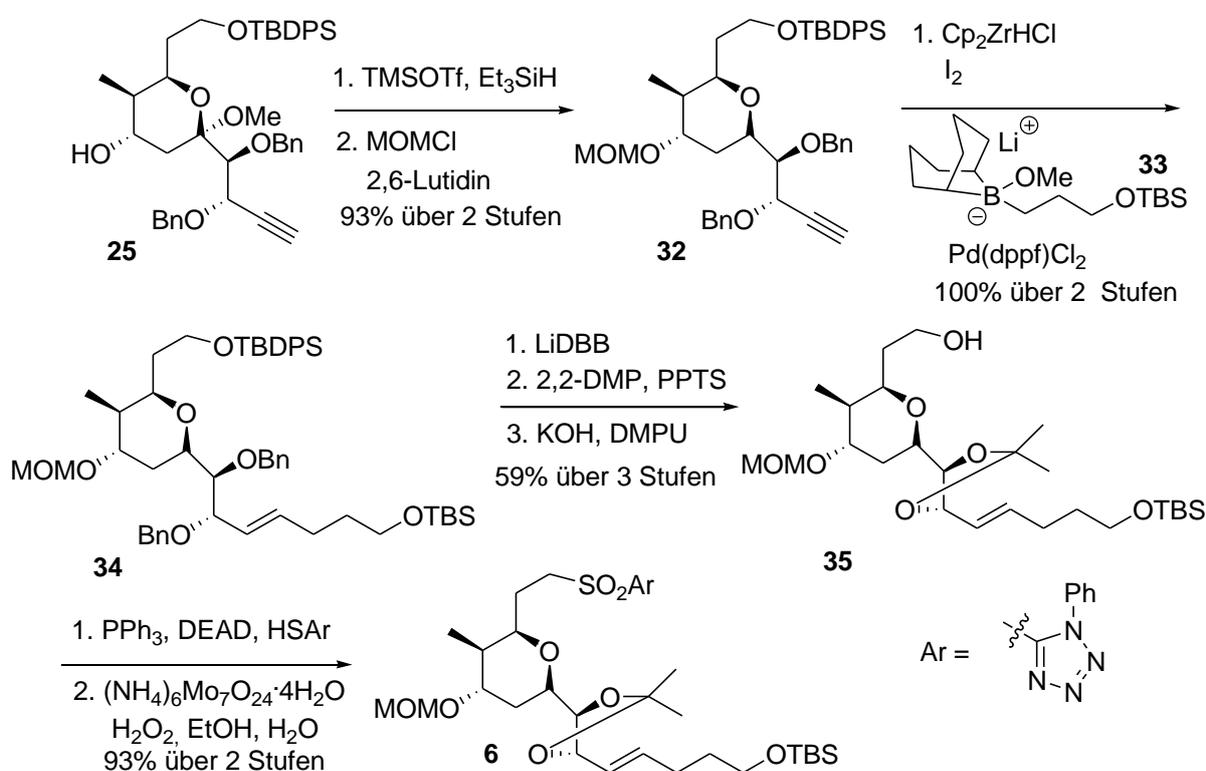


Schema 12: Synthese der Acetale **25** und **31**

überführt werden. Diese war nur aufgrund der axialen Methoxygruppe möglich, die die Unterseite wirksam abschirmte und so den Einfluss der axialen Methylgruppe übersteuerte. An demselben System¹⁸ ohne axiale Methoxygruppe war eine stereoselektive Reduktion zum axialen Alkohol nicht möglich.

Acetal **25** wurde nun mit Trimethylsilyltriflat und Triethylsilan zum 2,6-*cis*-Tetrahydropyran **32** reduziert. Bemerkenswerterweise ist diese über ein intermediäres Oxoniumion verlaufende Reaktion stereospezifisch. Nach Schützung der freien Hydroxylgruppe als MOM-Ether, konnte die Kupplung mit der benötigten Alkylkette erfolgen. Dazu wurde das Alkin **32** zunächst hydrozirconiert und mit Iod in das entsprechende *E*-Iodolefin überführt. Die darauf folgende Suzuki-Kupplung mit Boran **33** gelang in quantitativer Ausbeute.

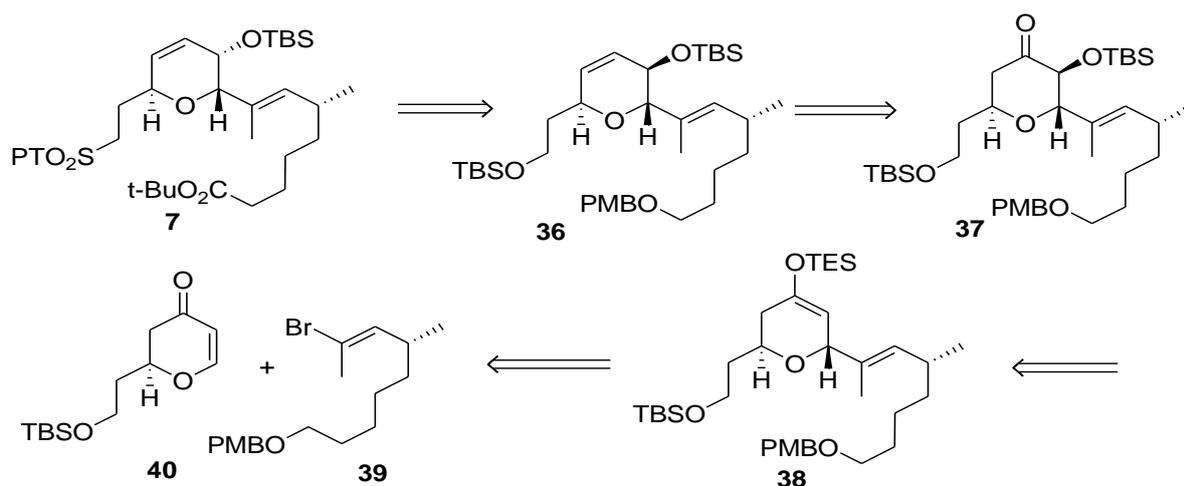
Pyran **34** wurde am Diol entschützt und in das korrespondierende Acetonid überführt. Nach selektiver Entschützung der primären TBDPS Gruppe neben einer primären TBS-Gruppe unter basischen Bedingungen, konnte das gewünschte Sulfon **6**, nach Mitsunobu-Veretherung, durch Oxidation des entsprechenden Thioethers gewonnen werden.



Schema 13: Abschluss der Synthese des Tetrahydropyranfragmentes **6**

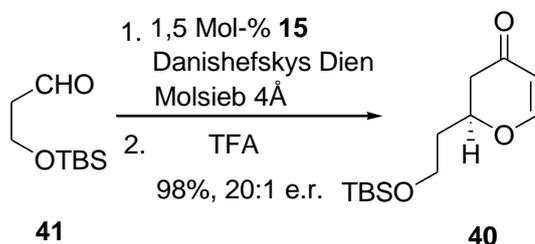
1.4.1.3 Synthese des Dihydropyranfragmentes 7

Dihydropyranfragment **7** wurde zunächst mit *R*-Konfiguration an C-10 in **1** geplant und erstmals 2005 auch so veröffentlicht¹⁸, da Höfle et al. diese Konfiguration fälschlicherweise so 1989 publizierten.⁶ Auch unsere eigene Gruppe synthetisierte ein ähnliches Fragment erstmals 2004 mit dieser falschen Konfiguration.²⁰



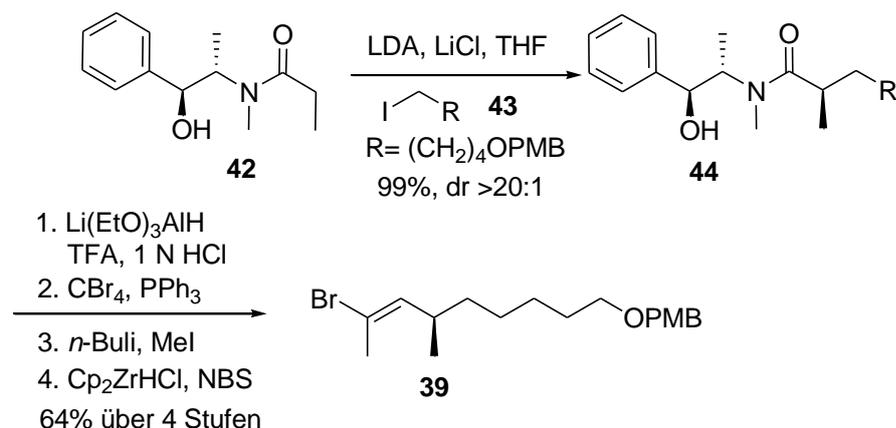
Schema 14: Retrosynthetische Analyse von **7**

Nach Korrespondenz mit Dr. R. Jansen bestätigte dieser aber den Publikationsfehler, so dass vor Abschluss der Totalsynthese eine Korrektur der Konfiguration an C-10 (in **1**) erforderlich wurde. Dihydropyran **36** ließ sich auf das α -Hydroxypyranon **37** zurückführen, welches aus dem Silylenolether **38**, dem Produkt einer 1,4-Addition von **39** an Dihydropyranon **40**, gewonnen werden kann.



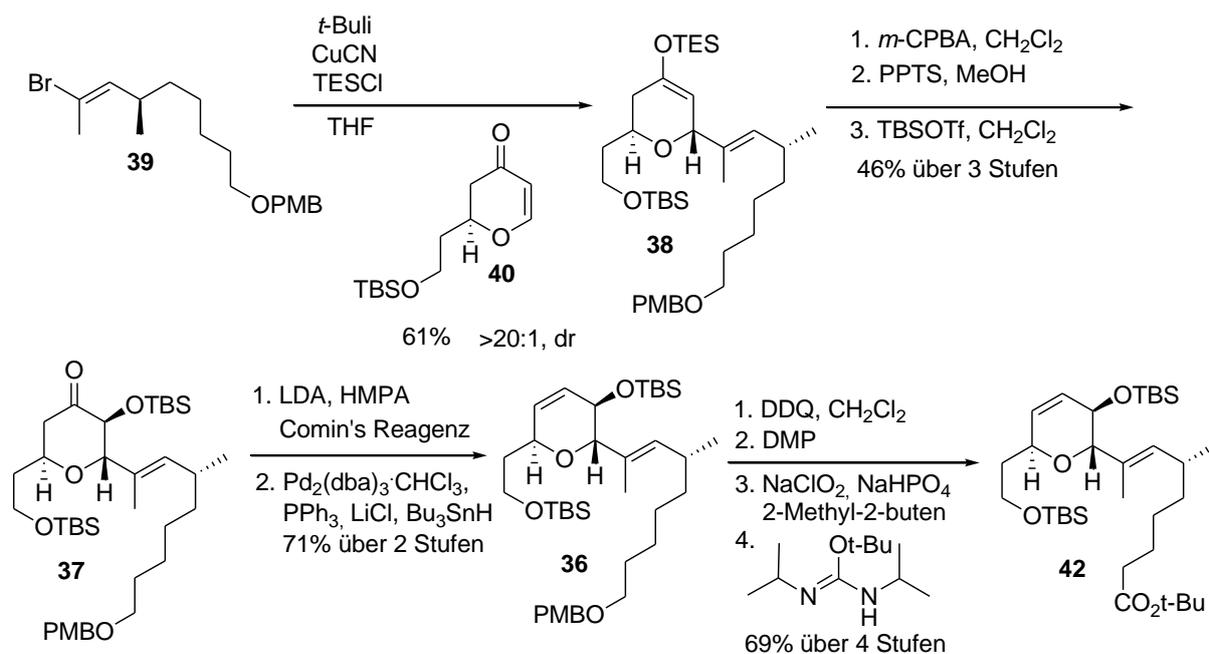
Schema 15: Synthese von Dehydropyranon **40**

Das bekannte Dihydropyranon **40**²¹ wurde durch eine Hetero-Diels-Alder nach Jacobsen²² enantioselektiv aus dem Aldehyd **41** und Danishefskys Dien dargestellt.



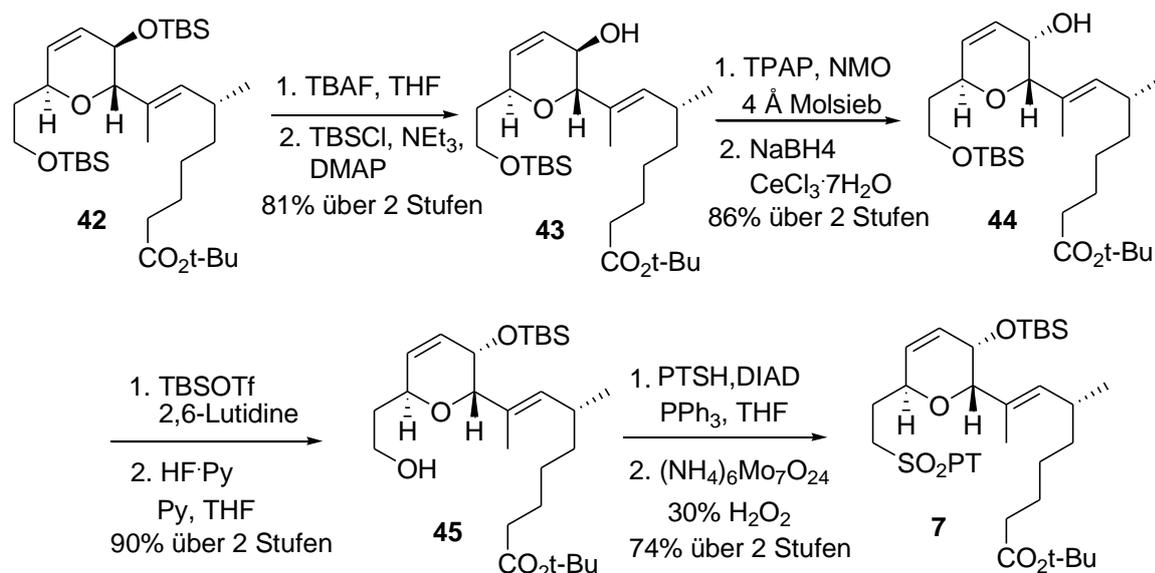
Schema 16: Synthese von Bromid **39**

Das Stereozentrum in der Seitenkette **39** konnte mittels einer Myers Alkylierung²³ mit Iodid **43** erzeugt werden. Die reduktive Entfernung des Auxiliars lieferte den entsprechenden Aldehyd der nach dem Corey-Fuchs-Verfahren²⁴ zum lithiierten Alkin umgesetzt und *in-situ* mit Methyljodid abgefangen wurde. Regioselektive Hydrozirkonierung des entstandenen Alkins mit Schwartz' Reagenz und Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid ergaben das Bromid **39**. Dieses wurde mit *t*-Buli lithiiert und mit 0,5 Äquivalenten Kupfercyanid zum Lipschutz-Cuprat transmetalliert. Eine 1,4-Addition an Dihydropyranon **40** und Abfangen des Enolats als TES-Enolether lieferte hochstereoselektiv das gewünschte *trans*-Additionsprodukt **38**.



Schema 17: Synthese des Dihydropyrans **42**

Allerdings ist dieser Zugang aufgrund der benötigten 2 Äquivalente Schwarz Reagenz pro Äquivalent **40** und der eher mäßigen Ausbeute von 61 % für diesen Schritt, auf einer frühen Stufe, auch sehr kostspielig, bedenkt man die Gesamtlänge der Sequenz zu **7**. Nach Rubottomoxidation²⁵ wurde der resultierende TES-Ether in den TBS-Ether **37** überführt.



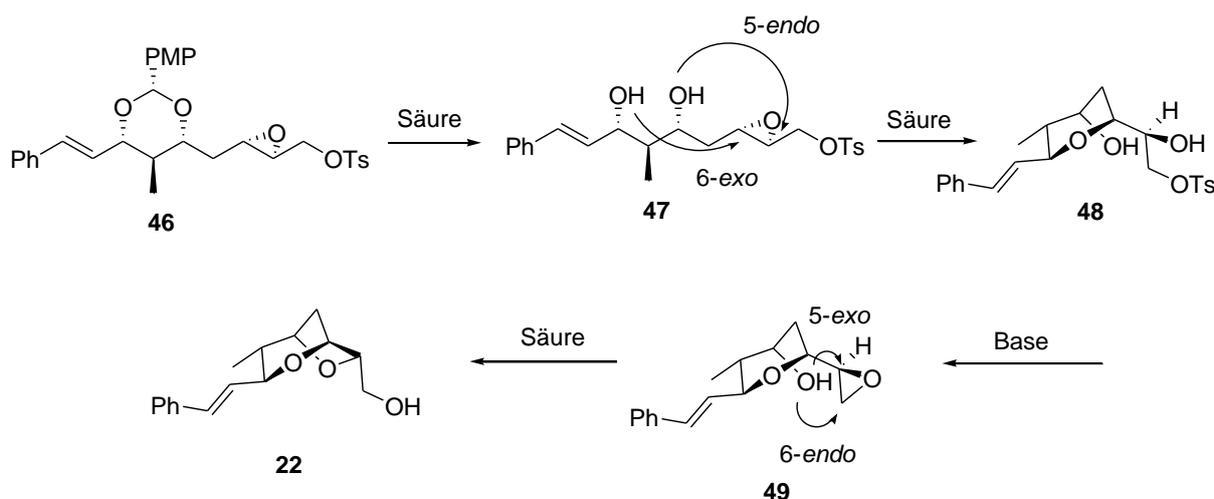
Schema 18: Abschluss der Synthese von **7**

Mit Comins²⁶ Reagenz konnte das kinetische Enolat von **37** in das entsprechende Enoltriflat überführt werden. Eine Palladium(0) katalysierte reduktive Entfernung der Triflat-Gruppe lieferte Dihydropyran **36**. Dieses wurde mit Standardverfahren zum *tert*-Butylester **42** oxidiert.

Zur Komplettierung der Synthese waren jetzt noch die Konfiguration an C10 zu korrigieren und die PT-Sulfonylgruppe einzuführen (Schema 18). Über eine Entfernung beider Silylschutzgruppen und selektiver Silylierung des primären Alkohols wurde die Hydroxylgruppe an C10 freigelegt. Eine Oxidations-Reduktionssequenz ergab den korrekt konfigurierten äquatorialen Alkohol **44**. Dabei schirmte die axial stehende Seitenkette die Unterseite wirksam ab, so dass nur ein Angriff von der entgegengesetzten Seite durch das Natriumborhydrid auf das Keton möglich war. Nach erneuter Silylierung des sekundären Alkohols und selektiver Entschützung des primären, wurde über eine Mitsunobureaktion mit dem entsprechenden Thiol und anschließender Oxidation die PT-Sulfonylgruppe installiert.

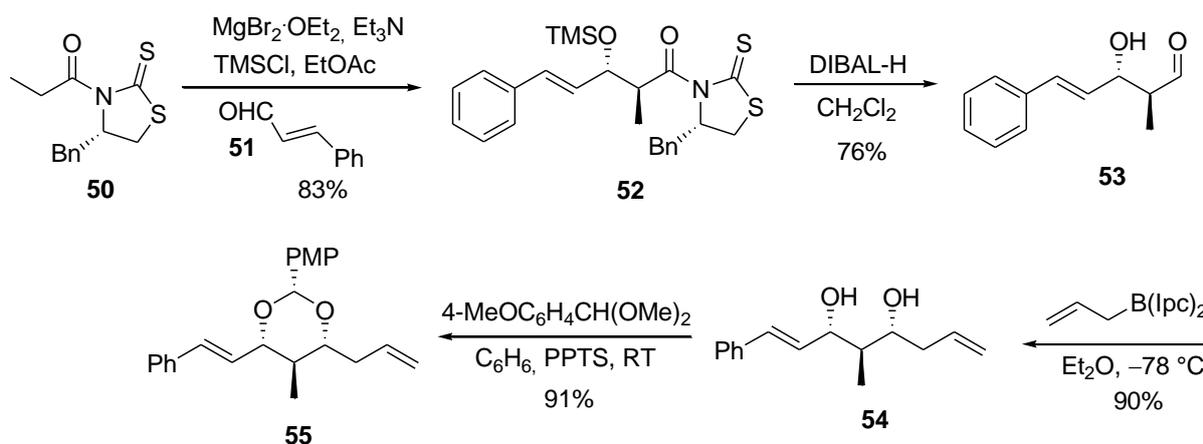
1.4.2 Teilsynthese Dioxabicyclooctanfragmentes durch Crimmins et al.

Im Jahr 2006 veröffentlichten²⁷ Crimmins und Haley ihre Lösung zur Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes **22**. Dieses entsprach genau dem Produkt des Ansatzes von Smith et. al wobei letztere aber Jahre später publizierten. Ihr Ansatz sah zwei intramolekulare Epoxidöffnungen durch Alkohole vor, um sowohl den Pyranring als auch das Furan aufzubauen.



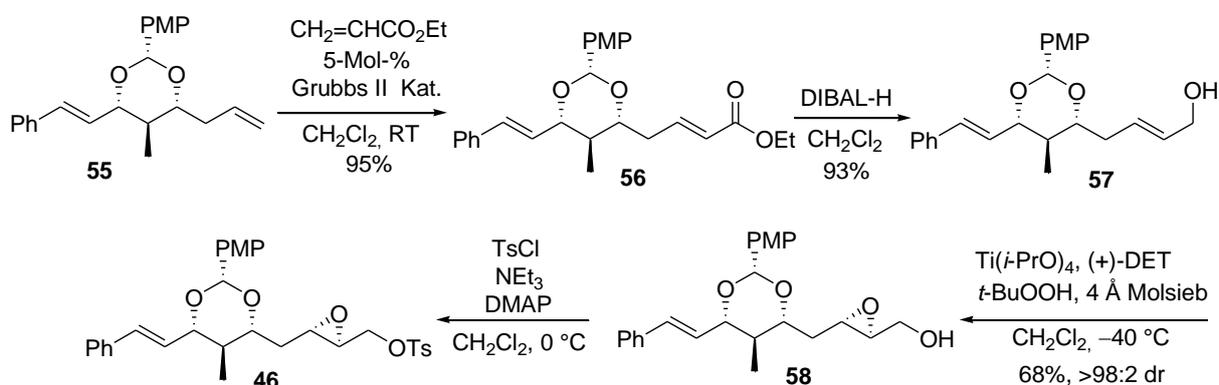
Schema 19: Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes durch zwei intramolekulare Epoxidöffnungen

Ausgehend von Acetal **46** sollte unter sauren Bedingungen zunächst das Acetal entschützt und dann eine säurekatalysierte intramolekulare Epoxidöffnung zum Pyran **48** erfolgen. Dabei wurde erwartet, dass der 6-*exo* Angriff gegenüber dem 5-*endo* Angriff der anderen Hydroxylgruppe bevorzugt erfolgen würde. Sowohl aus geometrischen Gründen (Baldwin-Regeln²⁸), als auch aufgrund der elektronenziehenden Tosylgruppe, die einen entsprechenden Übergangszustand eines 5-*endo* Angriffs aufgrund der räumlichen Nähe deutlich stärker destabilisieren würde. Mittels Base sollte anschließend ein weiteres Epoxid gebildet werden. Eine erneute säurekatalysierte 5-*exo* Epoxidöffnung, ebenfalls aus geometrischen Gründen, gegenüber einer denkbaren 6-*endo* Epoxidöffnung, bevorzugt, sollte den Tetrahydrofuranring aufbauen.



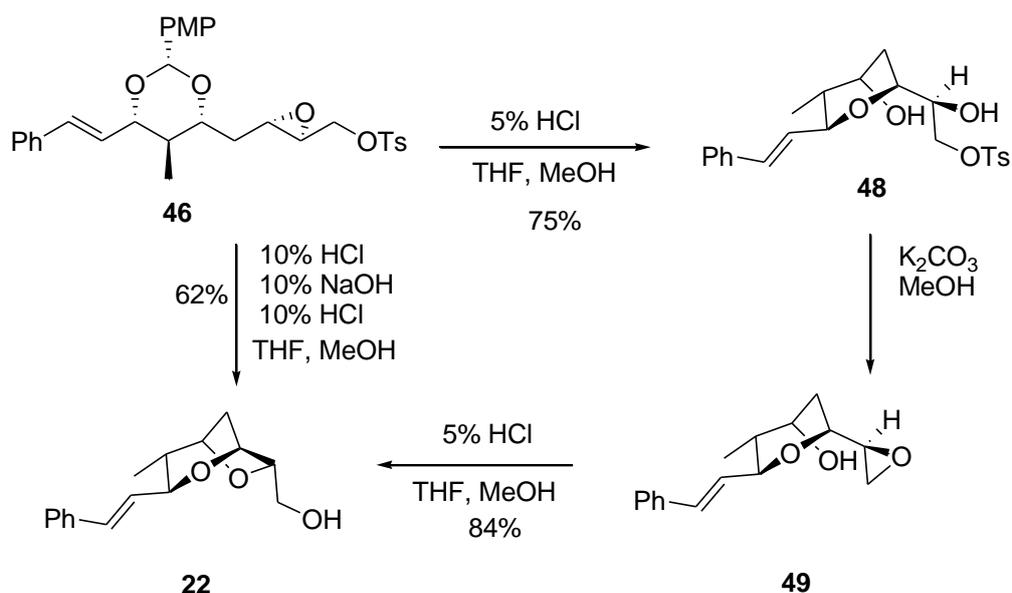
Schema 20: Synthese des Cyclisierungsvorläufers **46**, Teil 1

Die Synthese von **46** beginnt mit einer magnesiumkatalysierten Evans *anti*-Aldolreaktion²⁹. Da hier ein Thiazolidinthionauxiliar Verwendung findet, kann das TMS-geschützte Aldolprodukt **52** direkt mit DIBAL-H zum Aldehyd **53** reduziert werden.



Schema 21: Synthese des Cyclisierungsvorläufers **46**, Teil 2

Dieser wurde stereoselektiv mittels einer Allylierung nach Brown³⁰ zum Diol **54** umgesetzt und anschließend als Acetal geschützt. Das terminale Olefin konnte nun mit einer Kreuzmetathese³¹ unter Verwendung des Grubbs II Katalysators und 20 Äquivalenten Ethylacrylat zum Allylester **56** verlängert werden. Das vorangegangene Schützen als PMP-Acetal half hierbei eine konkurrierende Ringschlussmetathese zu unterdrücken. Nach Reduktion zum Allylalkohol **57**, lieferte eine Sharpless-Epoxidierung³², gefolgt von einer Tosylierung des Alkohols, das benötigte Epoxid **46**.

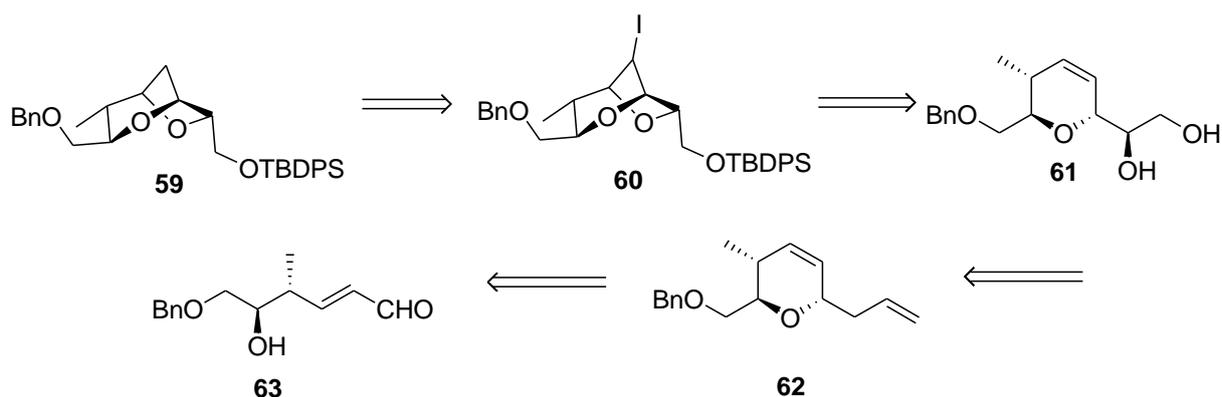


Schema 22: Cyclisierung von **46** zum Dioxabicyclooctanefragment **22**

Bei Behandlung mit 5% HCl in THF/Methanol wurde das Diol entfernt und reagierte wie geplant unter intramolekularer Epoxidöffnung zum 6-*exo* Produkt **48**. Durch Kaliumcarbonat in Methanol reagierte **48** sehr sehr rasch zum Epoxid **49**. Das Epoxid war gegenüber säulenchromatographischer Reinigung instabil und wurde daher ohne Reinigung erneut mit 5% HCl in THF/Methanol zum 5-*exo*-Produkt **22** umgesetzt. Später konnte die Reaktionsfolge in einer Eintopfsequenz zusammengefasst werden. Durch Ansäuern von **46** in THF/Methanol mit 10% HCl entstand **48**, das nach Einstellung eines basischen pH-Wertes mit 10% NaOH das Epoxid **49** bildete, was nach erneutem Ansäuern mit 10% HCl in nahezu der gleichen Gesamtausbeute, wie die schrittweise Vorgehensweise **22** bildete.

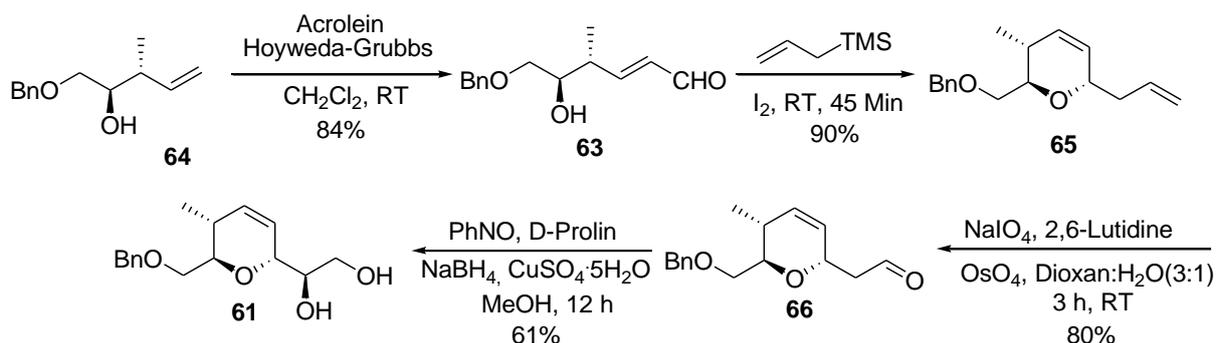
1.4.3 Teilsynthese des Dioxabicyclooctanefragmentes durch Yadav et al.

Als Anwendung ihrer entwickelten Variante der Prins-Reaktion zur Darstellung von 3,4-Dihydropyranen berichteten Yadav et al. von einer Synthese des Dioxabicyclooctanefragmentes.³³



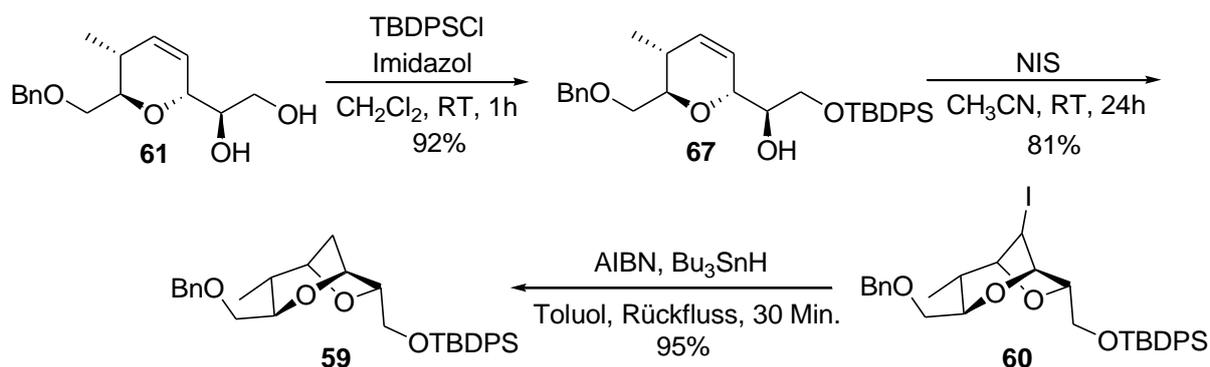
Schema 23: Retrosynthese des Dioxabicyclooctanfragmentes nach Yadav et al.

Der Bicyclus **59** wurde auf das Iodid **60** zurückgeführt, das sich durch Iod Veretherung aus dem Diol **61** gewinnen ließ. Das Dihydropyran **62** war durch eine Variante der Prins-Reaktion erhältlich.



Schema 24: Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes nach Yadav et al., Teil 1

Der literaturbekannte³⁴ Allylkohol **64** wurde durch Kreuzmetathese zum Aldehyd **63** verlängert. Dieser konnte mit Iod und Allyltrimethylsilan zunächst über das Halbacetal in das entsprechende Carboxoniumion umgesetzt werden, das mit einem weiterem Äquivalent Allyltrimethylsilan zum *trans*-Dihydropyran **65** reagiert. Diese Reaktion weist also mechanistisch eine Verwandtschaft zur Prins-Reaktion als auch zur Carbo-Ferrier Umlagerung auf. Nach selektiver oxidativer Spaltung des terminalen Alkens mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zum Aldehyd **66** konnte dieser asymmetrisch α -hydroxyliert und *in-situ* mit Natriumborhydrid zum Diol reduziert werden.³⁵

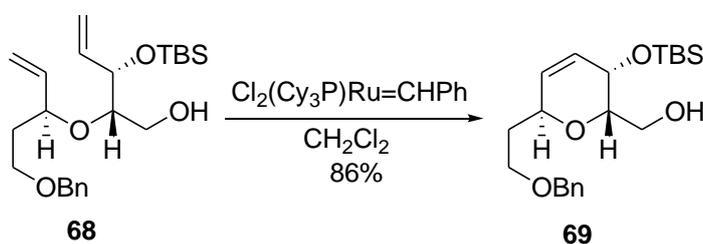


Schema 25: Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes nach Yadav et al., Teil 2

Die primäre Hydroxylgruppe von Diol **61** wurde regioselektiv silyliert und anschließend durch eine Iod-Etherifizierung in einer *5-endo-dig* Zyklisierung der Furanring geschlossen. Nach einer radikalischen Dehalogenierung lag das gewünschte Dioxabicyclooctanfragment **59** vor.

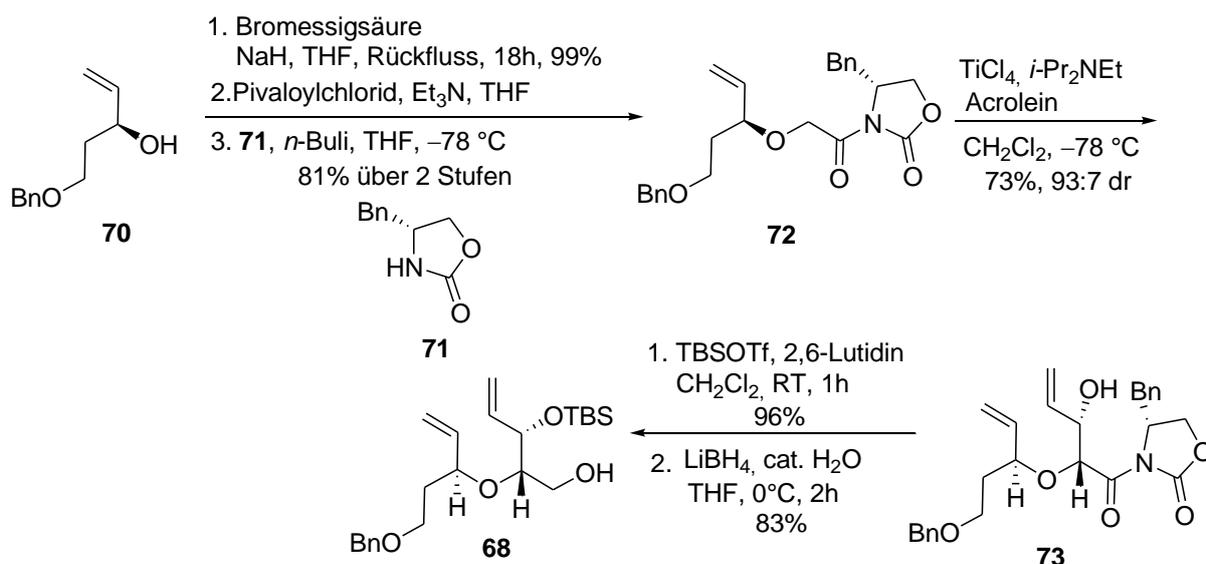
1.4.4 Synthese der Dihydropyranuntereinheit nach Lee et al.

Eine Teilsynthese der Dihydropyranuntereinheit **69** mit einer Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt wurde von Lee und Park realisiert.³⁶ Der Metathesevorläufer **68** wurde auf zwei Wegen dargestellt.



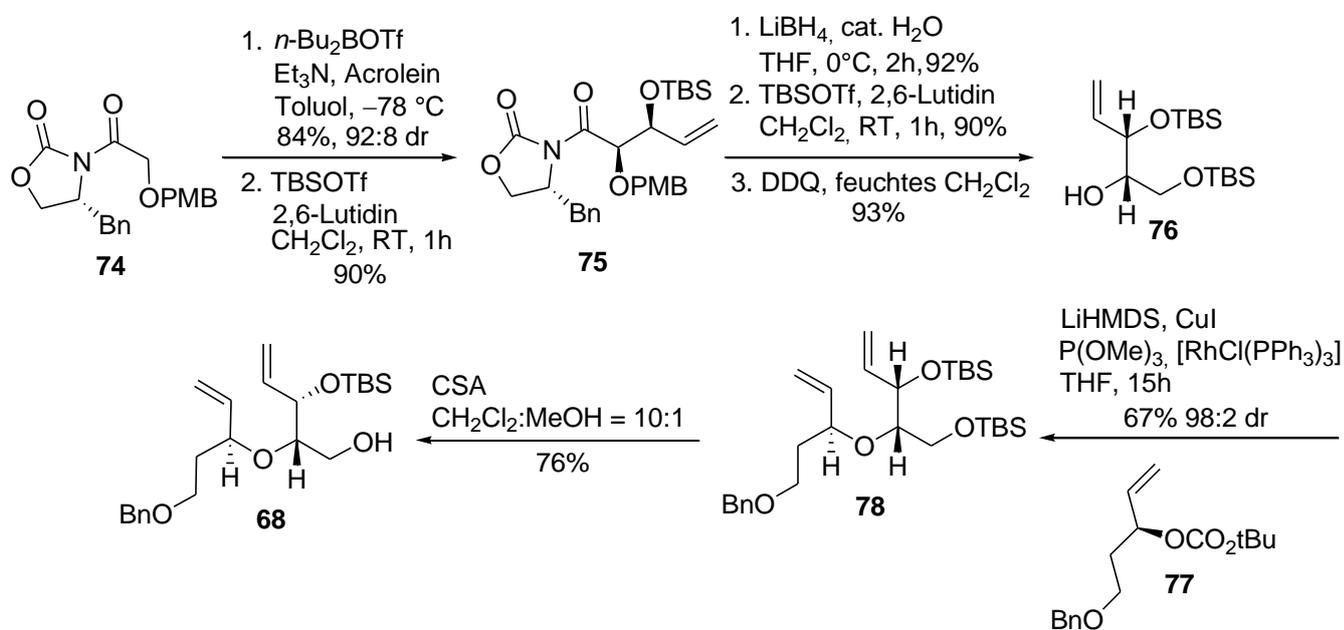
Schema 26: Ringschlussmetathese zum Dihydropyran **69**

Nach Veretherung des Allylalkohols **70** mit Bromessigsäure und der Aktivierung der Carboxylgruppe als Anhydrid konnte deprotoniertes Evans-Auxiliar **71** mit diesem acyliert werden. Eine *syn*-Aldolreaktion³⁷ mit Acrolein ergab Alkohol **73**, aus welchem nach Silylierung und reduktiver Entfernung des Auxiliars mit Lithiumborhydrid der gewünschte Alkohol **68** erhalten wurde.



Schema 27: Synthese des Metathesevorläufers **68**, Route 1

Die zweite Route beginnt mit einer *syn*-Aldolreaktion. Nach Silylierung des Aldolproduktes wurde das Auxiliar mit Lithiumborhydrid reaktiv entfernt, und der entstandene primäre Alkohol ebenfalls silyliert. Die PMB-Schutzgruppe konnte mit DDQ und Wasser

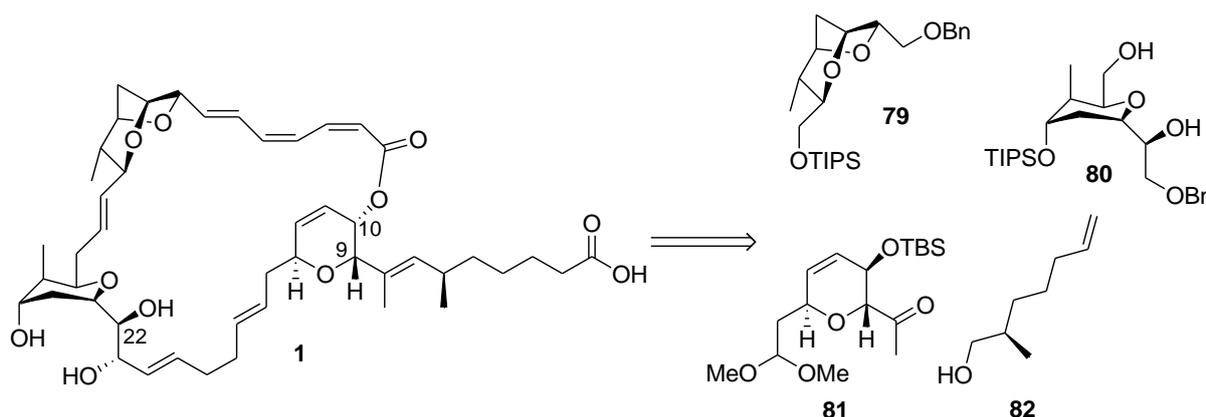


Schema 28: Synthese des Metathesevorläufers **68**, Route 2

entfernt und der entstandene Alkohol mit dem Boc geschütztem Allylalkohol **77** verethert³⁸ werden. Nach regioselektiver Desilylierung des primären Alkohols lag **68** vor.

1.4.5 Synthese von Sorangicin A nach Schinzer et al. - Stand der Forschung

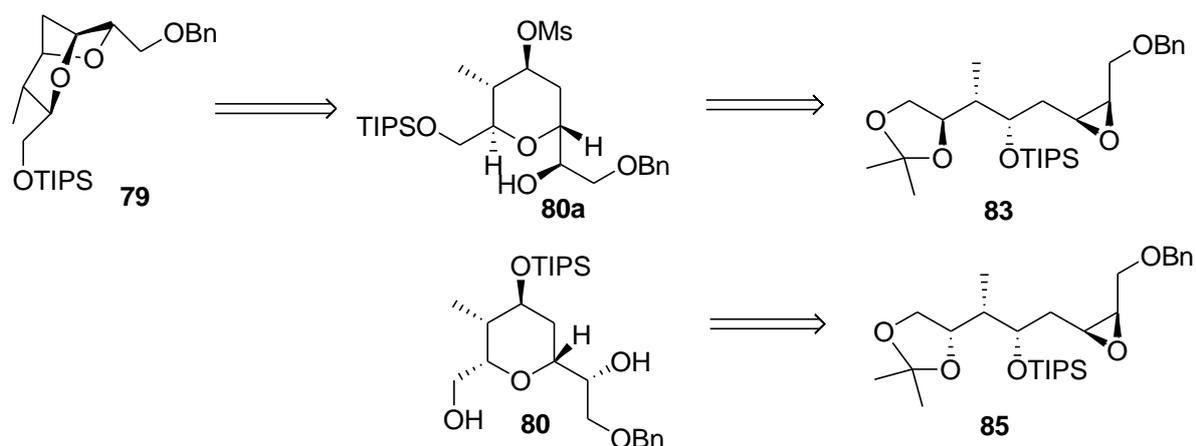
Die Retrosynthese unserer eigenen Gruppe orientierte sich ähnlich der von Smith et al. an den drei Pyranfragmenten. Diese sollten zunächst synthetisiert und anschließend verknüpft werden. Die erfolgreiche Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes **79** und des Tetrahydropyranfragmentes **80** durch Claudia Schulz und des Dihydropyranfragmentes **81** und der dazugehörigen Seitenkette **82** durch Olga Krug, gelangen bis 2004.²⁰ Anders als z.B. bei Smith et al. aber, lagen keine direkt verknüpfbaren Verbindungen vor (Schema 29), noch eine Strategie zum entgeltigen Abschluss der Synthese. Es sind also jeweils noch weitere Stufen, bzw. das Ausarbeiten einer finalen Schutzgruppen- und Ringschlussstrategie, auch zum Aufbau der *E,Z,Z*-Trienstruktur, erforderlich. Auch weisen alle diese Routen jeweils spezielle, hauptsächlich bei der experimentellen Umsetzung aufgetretene Probleme auf, die eine Überarbeitung notwendig machten.



Schema 29: Retrosynthetische Analyse von Sorangicin nach Schinzer et al.

1.4.5.1 Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes und des Tetrahydropyranfragmentes

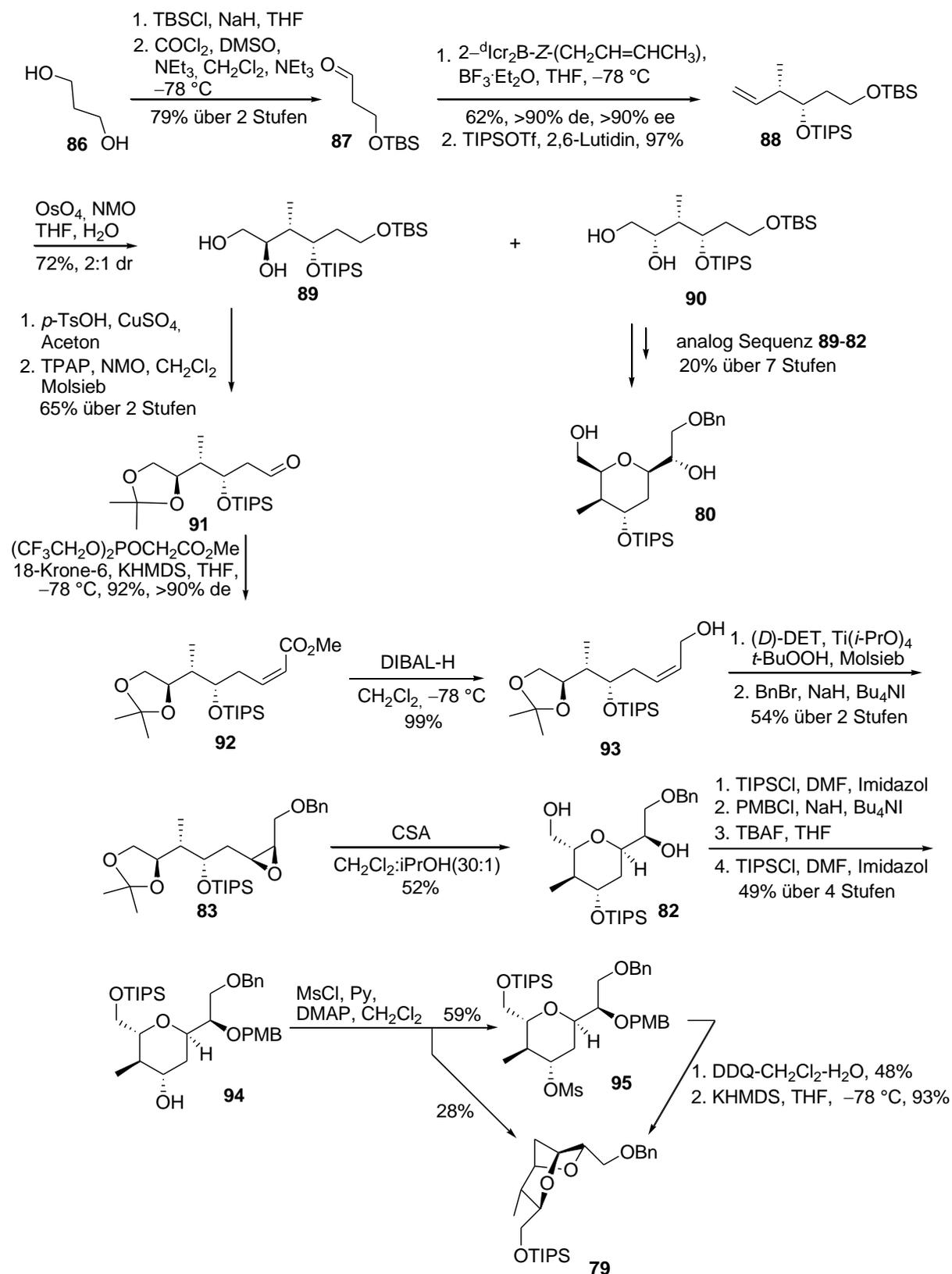
Das Dioxabicyclooctanfragment **79** lässt sich durch eine intramolekulare S_N2 -Reaktion aus dem 2,6-*trans*-Tetrahydropyran **80a** gewinnen, das sich nur in der Konfiguration eines Stereozentrums von dem 2,6-*cis*-Tetrahydropyranfragment **80**, unterscheidet (Schema 30). Beide sind durch eine intramolekulare 6-*exo*-Epoxidöffnung, die gegenüber einer möglichen 7-*exo* oder 7-*endo* Epoxidöffnung stark bevorzugt ist, aus den Epoxiden **83** oder **85** zugänglich.



Schema 30: Retrosynthese des Tetrahydropyran- und des Dioxabicyclooctanefragmentes

Die Synthese der Epoxide **83** und **85** geht von Propandiol **86** aus (Schema 31). Aus diesem ist nach Monosilylierung³⁹ und Swern-Oxidation⁴⁰ der Aldehyd **87** zugänglich. Dieser wurde nach der Methode von Brown⁴¹ *syn*-crotylboriert und der entstandene Alkohol silyliert.⁴² Eine Dihydroxylierung des Olefins **88** mit Osmiumtetroxid lieferte das entsprechende Diol in 72% Ausbeute, im Verhältnis 2:1 zugunsten des Diastereomers **89**. Eine Sharpless-Dihydroxylierung⁴³ mit AD-Mix- α oder - β ergab keine höhere Stereoselektivität. **89** wurde nun mit Aceton und Toluolsulfonsäure zum Acetonid umgesetzt, wobei gleichzeitig die Desilylierung des primären Alkohols erfolgte. Nach Oxidation zum Aldehyd mit TPAP/NMO⁴⁴, ergab eine Still-Gennari-Olefinierung⁴⁵ den *Z*-Allylester **92**. Reduktion mit DIBAL-H führte zum Allylalkohol **93**, der in einer Sharpless-Epoxidierung⁴⁶ stereoselektiv zum entsprechenden Epoxid umgesetzt wurde. Der primäre Alkohol wurde als Benzylether **83** geschützt und anschließend mit CSA in Dichlormethan/Isopropanol, in einer Tandem Acetonid-Alkoholyse-Epoxid-Öffnung zum Tetrahydropyran **82** cyclisiert. Nach regioselektiver Silylierung des primären Alkohols und PMB-Veretherung der sekundären Hydroxylgruppe, wurde global desilyliert und erneut selektiv der primäre Alkohol als TIPS-Ether geschützt. Gemäß der ursprünglichen Planung wurde **94** unter Standardbedingungen mesyliert um die erforderliche Abgangsgruppe zu installieren. Dabei entstand bereits das Dioxabicyclooctanefragment **79**, neben dem erwarteten Mesylat **95**. Nach Entfernung der PMB-Gruppe cyclisierte **95** unter Zusatz von KHMDS bei -78 °C.

Die Gesamtausbeute beträgt 1% über 19 Stufen.



Scheme 31: Synthese des Tetrahydropyran- und des Dioxabicyclooctanfragments

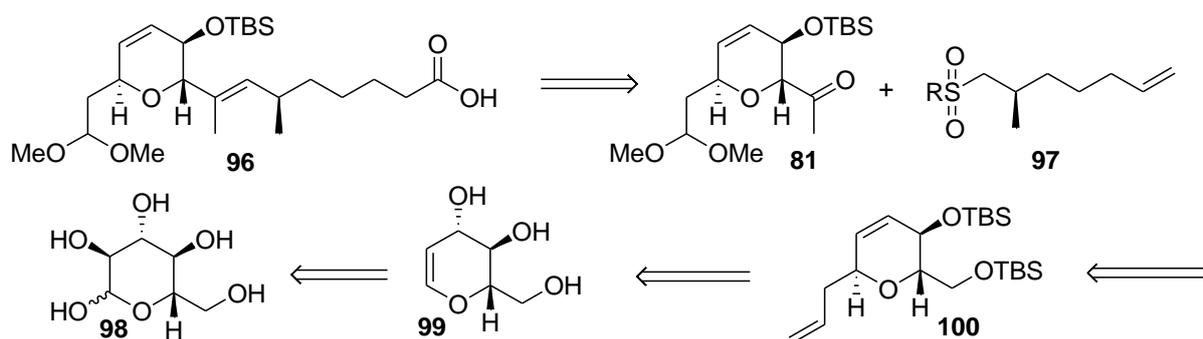
Zur Synthese von Tetrahydropyran **80** wurde die Sequenz **89-82** auf Diol **90** angewandt und dieses in 20% Gesamtausbeute über diese 7 Stufen erhalten.

Insgesamt beträgt die Ausbeute für **80** 2,3%.

1.4.5.2 Synthese des Dihydropyranfragmentes

Wie Smith et al., siehe Kapitel 1.4.1.3, plante unsere Gruppe zunächst mit der falsch publizierten Struktur von **1**.

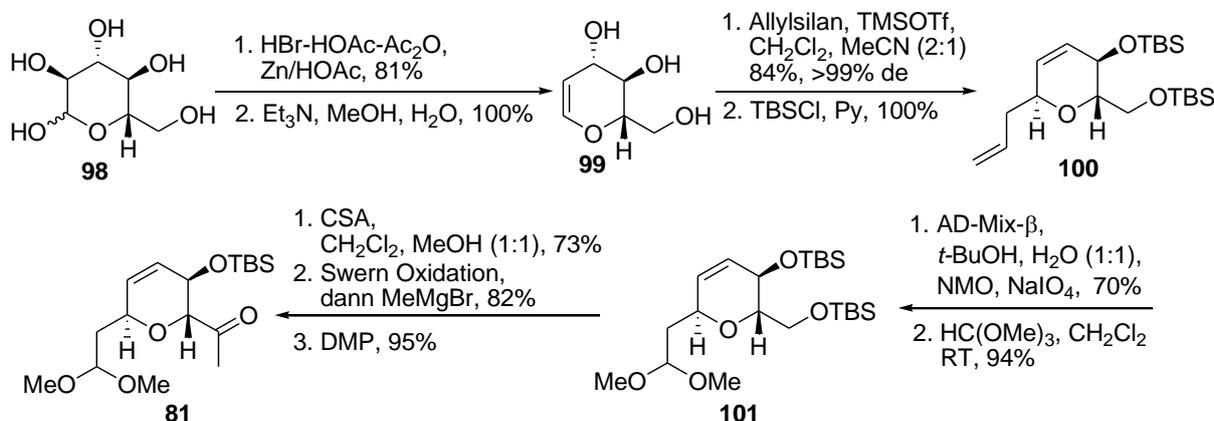
Die retrosynthetische Analyse sah zunächst einen separaten Aufbau der Seitenkette vor, die später an den Dihydropyranen über eine Olefinierungsreaktion, wie eine Julia-Kocienski-Olefinierung gekuppelt werden sollte. Das benötigte 2,6-*trans*-substituierte Dihydropyran sollte durch eine Carbo-Ferrier-Umlagerung an *L*-Glucal **99** gewonnen werden, welches aus *L*-Glucose zugänglich ist.



Schema 32: Retrosynthese Dihydropyranfragment

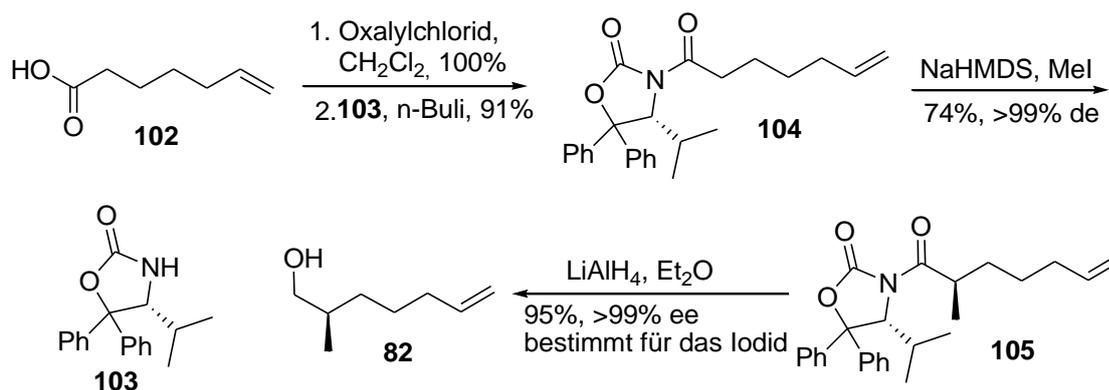
Dazu wurde *L*-Glucose in einem Eintopfverfahren⁴⁷ zunächst acetyliert, die Acetylgruppe an C1 gegen Brom ausgetauscht und mit Zink reduktiv eliminiert (Schema 11). Nach Deacetylierung, wurde die benötigte 2,6-*trans* Konfiguration mit einer literaturbekannten Carbo-Ferrier-Umlagerung⁴⁸ installiert und global silyliert. Eine regioselektive Dihydroxylierung mit AD-Mix- β ⁴⁹ ermöglichte die selektive Spaltung des terminalen Olefins **100** zum Aldehyd mit Natriumperiodat. Dieser wurde zur späteren Verwendung als Acetal geschützt. Nach regioselektiver Desilylierung des primären Alkohols mit CSA, wurde dieser mit einer Swern-Oxidation zum Aldehyd oxidiert und sofort *in-situ* mit Methylmagnesiumbromid zum sekundärem Alkohol umgesetzt. Das war notwendig, da der Aldehyd stark zur

Epimerisierung neigte. Der sekundäre Alkohol wurde mit Dess-Martin-Periodan zum gewünschten Keton **81** oxidiert.



Schema 33: Synthese des Dihydropyranokerns des Dihydropyranfragmentes

Die Synthese der Seitenkette begann mit der käuflichen 6-Heptensäure **102**, mit der nach Umwandlung in das Säurechlorid, das Seebach-Auxiliar⁵⁰ **103** acyliert werden konnte. Die nachfolgende Evans-Alkylierung führte die Methylgruppe hoch diastereoselektiv, >99% de ein. Das Seebach-Auxiliar ist dem klassischen Evans-Auxiliar hier überlegen⁵¹, wie nach Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse, nach reduktiver Entfernung des Auxiliars, für die entsprechenden Iodide deutlich wurde. Mit dem Evans-Auxiliar erhält man den Alkohol **82** demnach nur mit 92% ee, während das Seebach-Auxiliar hier >99% ee liefert.

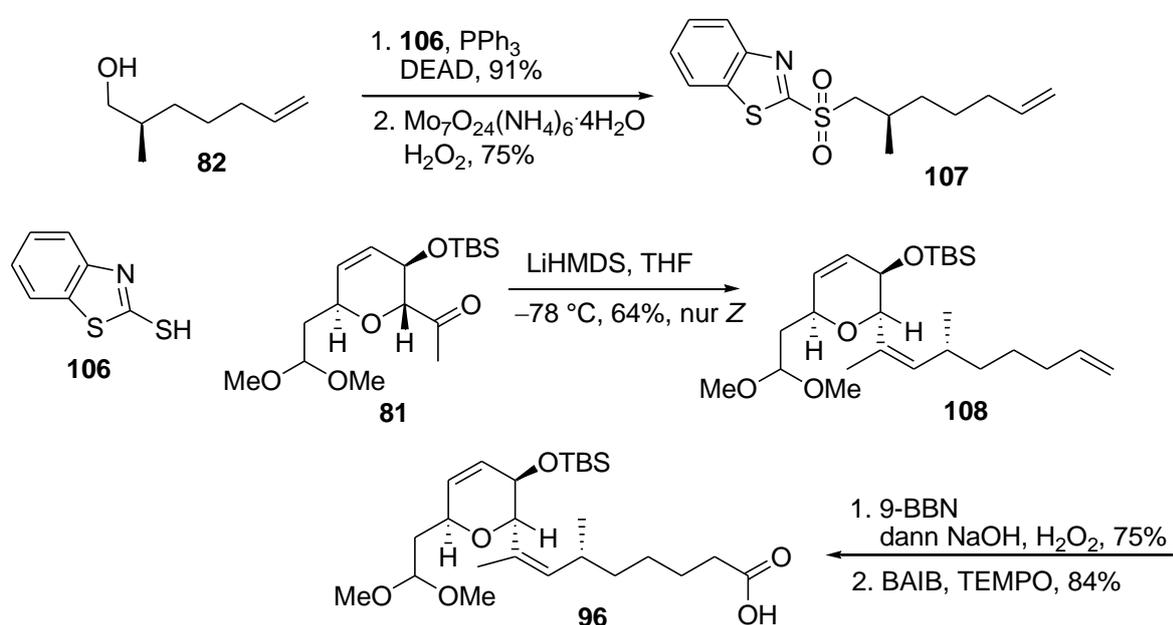


Schema 34: Darstellung des Alkohols **82**

Zunächst wurde der Alkohol **82** über das Iodid in das entsprechende Triphenyl- und Tributylphosphoniumsalz und das Phosphonat überführt, um entweder eine Wittig oder eine Wittig-Horner-Reaktion zur Einführung der Seitenkette einsetzen zu können. Allerdings erwies sich das Keton **81** als zu reaktionsträge für diese Umsetzungen.⁵¹

Daher sollte jetzt eine Julia⁵²- bzw. Julia-Kocienski-Olefinierung⁵³ die gewünschte Kupplung ermöglichen. Dazu wurde die Hydroxylgruppe von **82** über eine Mitsunobu-Reaktion⁵⁴ durch 2-Sulfanylbenzothiazol **106** oder 1-Phenyl-1H-tetrazol-thiol substituiert. Die nachfolgende Oxidation zum Sulfon gelang aber nur bei ersterem, so dass nur eine Julia-Olefinierung probiert werden konnte.

Diese gelang mit LiHMDS in THF in 64% Ausbeute, lieferte aber nur das *Z*-Isomer. Mit NaHMDS, KHMDS in THF oder DME entstand ebenfalls nur das *Z*-Isomer, aber in schlechteren Ausbeuten.



Schema 35: Abschluss der Synthese von Dihydropyranfragment **96**

Die Hydroborierung⁵⁵ der terminalen Doppelbindung mit oxidativer Aufarbeitung und die nachfolgende Oxidation⁵⁶ des Alkohols zur Carbonsäure schließt die Synthese des Dihydropyranfragmentes **96** formal ab.

Die Gesamtausbeute ist, mit 10% über 12 Stufen für die Synthese von **96**, durchaus als gut zu bezeichnen. Allerdings bleiben noch eine Reihe von Problemen offen, die eine direkte Verwendung von **96** in der Totalsynthese von Sorangicin A ausschließen. Grundsätzlich müssen die Bedingungen für die Julia-Olefinierungen geändert werden, um selektiv das *E*-Olefin zu erzeugen. Unbedingt zu korrigieren ist auch die Konfiguration der Hydroxylgruppe, welches mindestens zwei weitere Stufen erfordert. Auch ist eine geeignete Schutzgruppe für die Carbonsäure zu identifizieren oder deren Darstellung aus dem terminalen Olefin zu einem

späteren Zeitpunkt vorzunehmen. Darüber hinaus ist die Route verhältnismäßig kostspielig, durch die Verwendung von *L*-Glucose als Ausgangsmaterial.

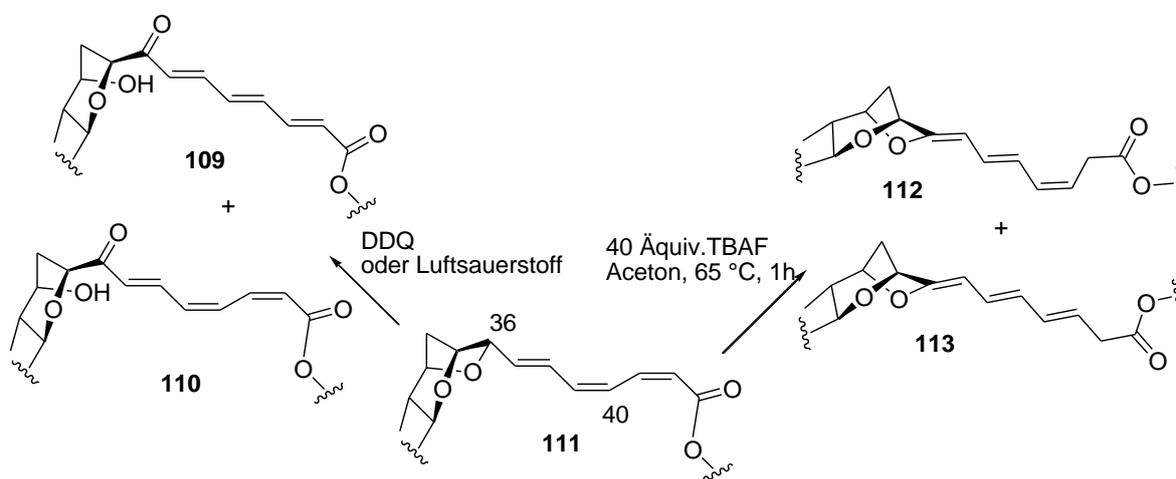
2. Aufgabenstellung

Aufbauend auf den bisher fertig gestellten Fragmenten, wie im Kapitel 1.35 beschrieben, sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst die *E,Z,Z*-Trienstruktur konstruiert werden. Diese ist aber nicht unabhängig von dem Dioxabicyclooctanfragment **79** synthetisierbar. Das Fragment **79** lag aber zum Beginn der Arbeit nicht in ausreichender Menge vor, da von Claudia Schulz lediglich geringe Mengen zur Struktursicherung und Charakterisierung hergestellt wurden. Das bedeutete zum einen, dass ein Scale-up der bekannten Route zumindest für die Endstufen noch nicht erprobt war, zum anderen aber, dass zunächst die benötigte größere Menge **79** nachsynthetisiert werden musste. Da die bekannte Route nur 1% Gesamtausbeute über 19 Synthesestufen lieferte und im Endprodukt **79** 57% der Gesamtmasse in Form von Schutzgruppen vorliegt, wäre ein umfangreicheres Scale-up aber unumgänglich gewesen. Kalkuliert man optimistisch eine Arbeitsleistung von ca. 2,5 Stufen, inklusive Aufarbeitung, pro Woche, so würde es mindestens ca. 2 Monate dauern um **79** herzustellen, bei geringer realer Ausbeute. Es ist auch zu berücksichtigen, dass längerfristig mehr Material für eventuelle spätere Optimierungen, wie z.B. die Kupplung mit dem Tetrahydropyranfragment **80**, die Makrocyclisierung oder die finale Entschützung zu **1** benötigt wird. Die Synthese von **79** wäre hier also ein Flaschenhals. Ich habe mich daher relativ früh entschieden, die Aufgabenstellung zu erweitern. Es sollte zunächst eine deutlich produktivere Route, zur Gewinnung ausreichender Mengen, hinsichtlich der realen Gesamtausbeute und des benötigten Zeitaufwandes, zu dem Dioxabicyclooctanfragment entwickelt werden.

3.Theoretischer Teil

3.1 Aufbau des *E,Z,Z*-Triensystems

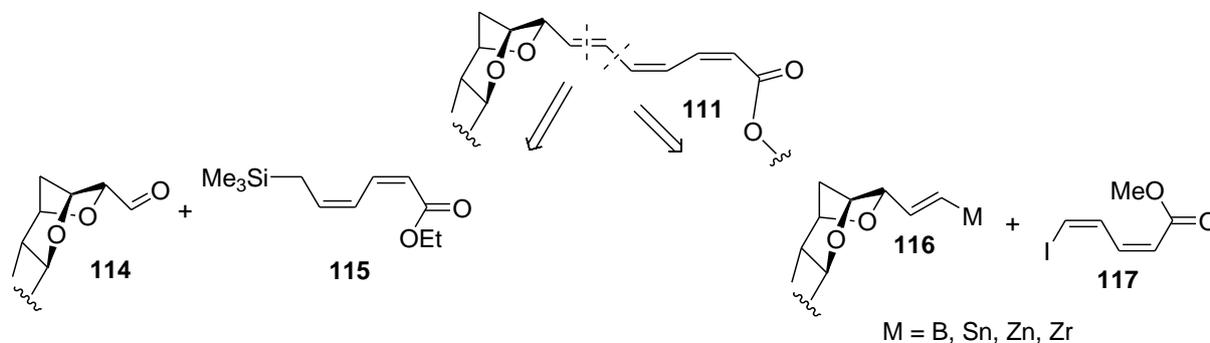
Auf Grund von Experimenten mit isoliertem Sorangicin A durch Höfle et al.⁹, gilt die Trienstruktur als chemisch labilster Teil des Sorangicin A Moleküls. So erweist sich das Trien in Verbindung mit dem Dioxabicyclooctanfragment als empfindlich gegenüber Luftsauerstoff und DDQ. Auch eine gewisse Empfindlichkeit gegenüber TBAF ist zu beobachten, allerdings sind die Bedingungen des betreffenden Experiments nicht mit den viel milderen Bedingungen einer Desilylierung vergleichbar. Eine späte Entschützung mit TBAF könnte also durchaus erfolgreich sein. Generell zeigen diese Versuche die Neigung des Triens **111** zum thermodynamisch stabileren *E,E,E*-Triensystem zu isomerisieren. Diese Eigenschaft führte auch bei einer Stille-Kupplung durch Smith et al. siehe Kapitel 1.31, zu Schwierigkeiten. Zusätzlich aktiviert die Esterfunktion, vermittelt durch das konjugierte Trien, C36 für eine radikalisch-oxidative Öffnung des Dioxabicyclooctansystems oder eine Eliminierung.



Schema 36: Derivatisierungsexperimente an **1** durch Höfle et al.

Es ist also sinnvoll, das Trien möglichst spät im Laufe der Totalsynthese in das Molekül einzuführen. Zwei Strategien zur Konstruktion des *E,Z,Z*-Triensystems erschienen sinnvoll: Zum einen eine Olefinierung, wie die Peterson-Olefinierung, unter Bildung der *E*-konfigurierten

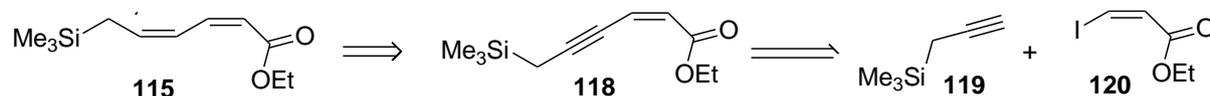
Doppelbindung oder eine übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktion zwischen einem geeigneten metallsubstituierten *E*-Olefin **116** und dem literaturbekannten Iodid⁵⁷ **117**.



Schema 37: Retrosynthese *E,Z,Z*-Triensystem

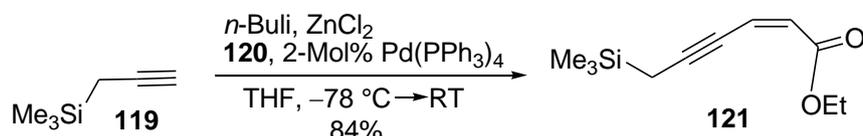
Zunächst wurde, der Olefinierungsstrategie folgend, die Synthese des *Z,Z*-Diens **115** in Angriff genommen.

115 sollte durch *Z*-selektive Hydrierung mit Lindlar-Katalysator aus **118** zugänglich sein, das wiederum durch eine Negishi-Kupplung aus dem käuflichen Propargylsilan **119** und **120** dargestellt werden kann. Das (*Z*)-Ethyl- bzw. Methyl-3-iodacrylat **120** ist sowohl käuflich erhältlich als auch bequem in einer Stufe aus Methyl- oder Ethylpropiolat herstellbar.⁵⁸



Schema 38: Retrosynthetische Analyse von Dien **115**

Anhand einer Vorschrift von Fürstner et al.⁵⁹ zur Kupplung von **120** mit einem anderen Alkin, konnte Propargylsilan **119** nach Lithiierung und Transmetallierung mit ZnCl_2 in einer Negishi-Kupplung mit **120** in guter Ausbeute zu **121** umgesetzt werden.



Schema 39: Negishi-Kupplung von **119** mit **120**

Die Reaktion war mit gekauftem **120** gut reproduzierbar, gelang aber später nicht mit selbst synthetisiertem **120**, obwohl dieses im NMR-Spektrum keinerlei Verunreinigungen aufwies. Möglicherweise verhinderten Wasserspuren eine erfolgreiche Umsetzung.

Die Reduktion zum Dien **115** gelang nicht. Eine Lindlar-Reduktion⁶⁰ hydriert aufgrund des in seiner Reaktivität herabgesetzten Katalysators selektiv in einer *syn*-Hydrierung Alkine selektiv zu *Z*-Alkenen. Im vorliegenden Fall konnte in keinem Fall ein Umsatz beobachtet

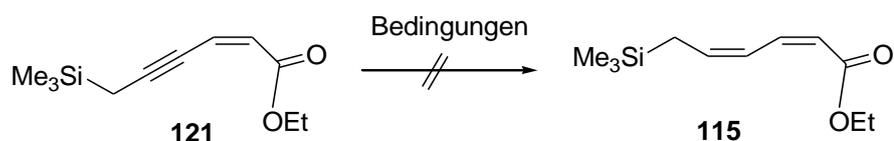


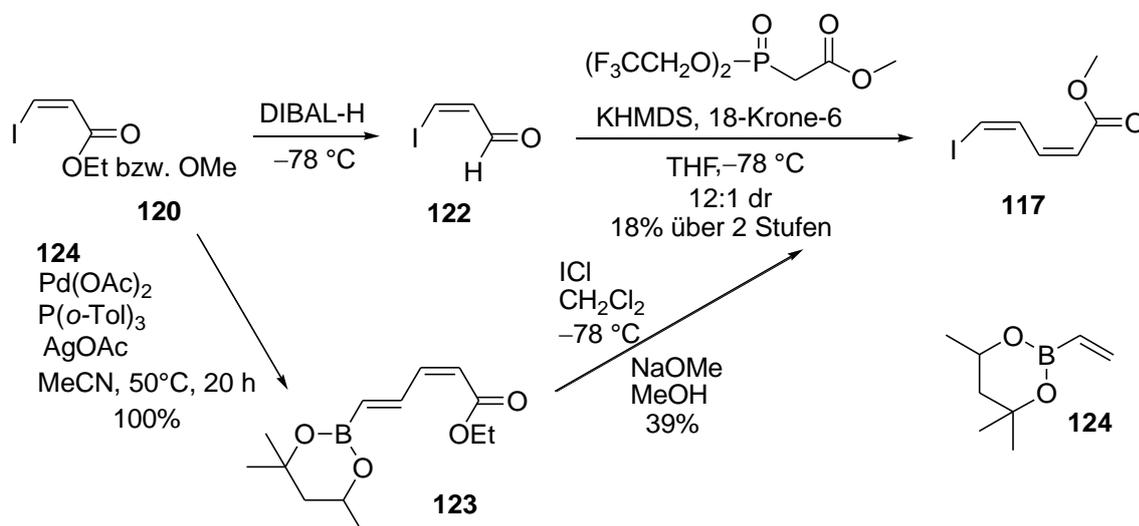
Tabelle 1: Versuche zur Hydrierung von **121** zum *Z,Z*-Dien **115**

Nr.	Bedingungen	Ergebnis
1.	H ₂ (1atm), 3-Mol% Lindlar Katalysator, 8-Mol% Chinolin, Dichlormethan	Kein Umsatz,
2.	H ₂ (1atm), 3-Mol% Lindlar Katalysator, 8-Mol% Chinolin, Methanol	Kein Umsatz
2.	H ₂ (1atm), Pd/ Ba ₂ SO ₄ , Chinolin, Methanol	Produkt ist nicht 115 , nach NMR
3.	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O, NaBH ₄ , Ethylendiamin, Ethanol	Reduktion des Alkins, aber auch Verlust der Silylgruppe

werden. Eine Hydrierung mit Palladium/Bariumsulfat/Chinolin⁶¹ ergab ebenfalls nicht das gewünschte Produkt, obwohl ein Umsatz registriert wurde. Ein alternatives Verfahren⁶² mit Nickelacetat /Natriumborhydrid /Ethylendiamin führte zur Hydrierung des Alkins aber unter gleichzeitigem Verlust der Silylgruppe.

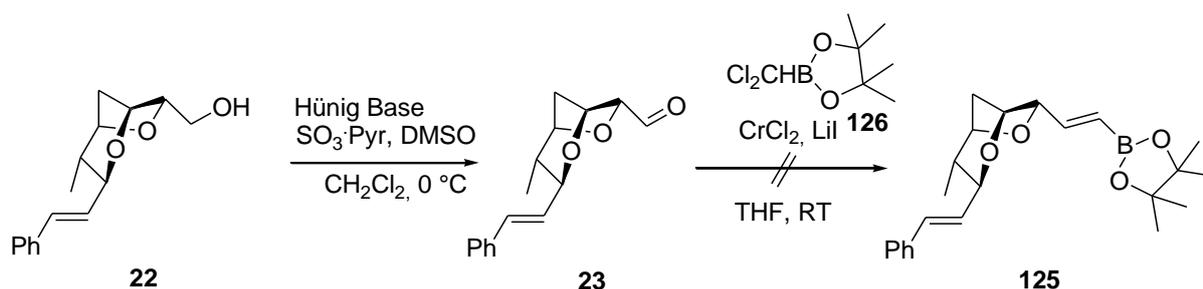
Da die Synthese von **115** nicht gelang, wurde als nächstes die Synthese von **117** durchgeführt um dieses dann mittels einer Palladium katalysierten Kupplungsreaktion an ein geeignetes *E*-Olefin **116** zu koppeln. Für die Synthese von **117** gibt es zwei literaturbekannte Routen.^{64,65}

Zum einen kann (*Z*)-Ethyl- oder Methyl-3-iodacrylat **120** mit DIBAL-H zum entsprechenden Aldehyd⁶³ reduziert und anschließend in einer Still-Gennari Olefinierung^{45,64} zu **117** umgesetzt werden.



Schema 40: Literaturbekannte Synthesen des *Z,Z*-Diens **117**

In einer anderen Variante⁶⁵ wird aus **120** in einer Heck-Reaktion mit Vinylboran **124** zunächst *Z,E*-Dienylboran **123** gewonnen. Der hierfür verwendete sterisch anspruchsvolle Phosphinligand und Silberacetat als Base stellen sicher, dass nicht das entsprechende Dimer aus **120** gebildet wird. **123** lässt sich dann mit Iodmonochlorid, gefolgt von Natriummethoxid, stereoselektiv zu **117** iodinieren⁶⁵.



Schema 41: Fehlgeschlagene Synthese des Vinylborans **126**

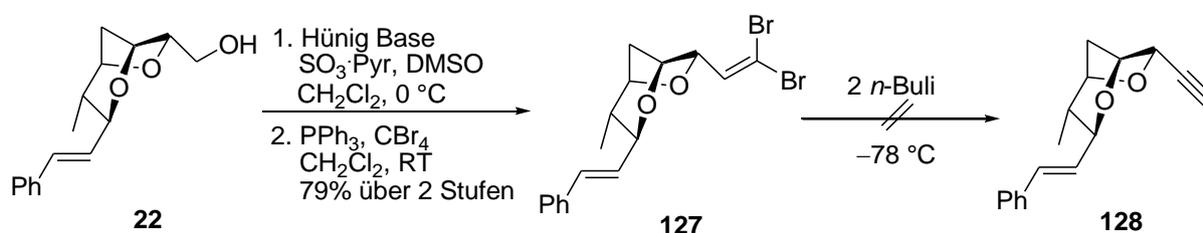
Als erstes wurde nun eine Suzuki-Reaktion zur Kupplung von **116** mit **117** in Auge gefasst. Dazu sollte ausgehend von **22** (siehe Kapitel 3.23), nach bekannter (siehe Kapitel 1.311) Parikh-Döring Oxidation zum labilen Aldehyd **23**, Vinylboran **125** über eine modifizierte

Takai-Reaktion⁶⁶ erzeugt werden (Schema 41). Diese Variante versprach einen schnellen Aufbau des benötigten funktionalisierten Olefins, bei höherer *E*-Selektivität als bei der klassischen Reaktion mit Iodoform.

Leider schlug dieser bequeme Weg fehl, es konnten nur Zersetzungserscheinungen, entweder des Aldehyds oder des entstandenen Produktes beobachtet werden.

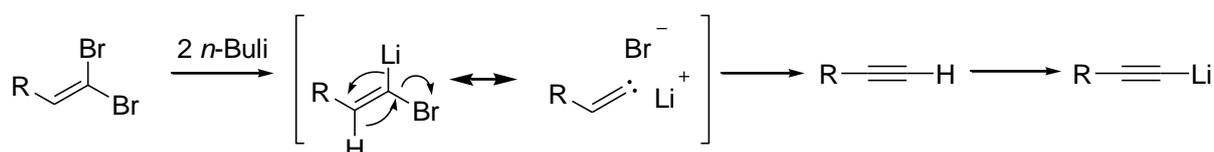
Funktionalisierte *E*-Olefine können auch durch Hydrometallierungen aus terminalen Alkinen erzeugt werden. Man erhält, da diese Prozesse in der Regel *syn*-Additionen sind, hervorragende *E*-Selektivitäten. So sind z.B. Hydroborierungen⁶⁷, Hydrozirkonierungen⁶⁸ und Hydrosilylierungen⁶⁹ terminaler Alkine bekannt. Zudem können diese Hydrometallierungsprodukte, in-situ, in Palladium katalysierten Kreuzkupplungen weiter umgesetzt werden.

Es war also zunächst ein geeignetes terminales Alkin darzustellen. Ausgehend von Aldehyd **23** bieten sich als robustste, erprobte Verfahren grundsätzlich das Seyferth-Gilbert Reagenz⁷⁰ bzw. dessen Modifikation nach Bestmann und Ohira an⁷¹, sowie die zweistufige Corey-Fuchs Sequenz²⁴.



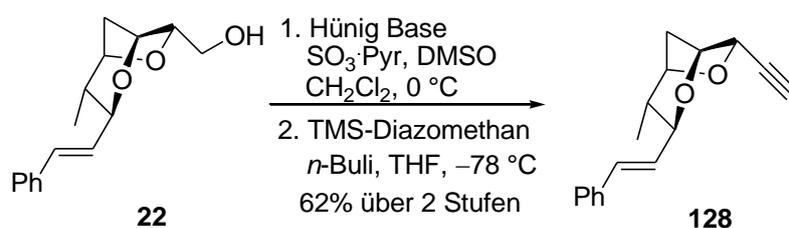
Schema 42: Versuchte Darstellung des terminalen Alkins **128** über eine Corey-Fuchs Reaktion

Da der Aldehyd recht basenempfindlich ist und die ersten Verfahren nicht zu einer schnellen Abreaktion von **23** führen, sollten auch die milderen, aber basischen, Bedingungen der Ohira-Bestmann Modifikation zumindest eine hohe Epimerisierungsgefahr beinhalten, zumal der entsprechende Ester sehr leicht epimerisierte (siehe Kapitel 3.2.3). Das Corey-Fuchs Verfahren kommt im ersten Schritt, einer Wittig-Reaktion, ohne basische Bedingungen aus. Tatsächlich gelang die Synthese des Dibromolefins **127** problemlos.



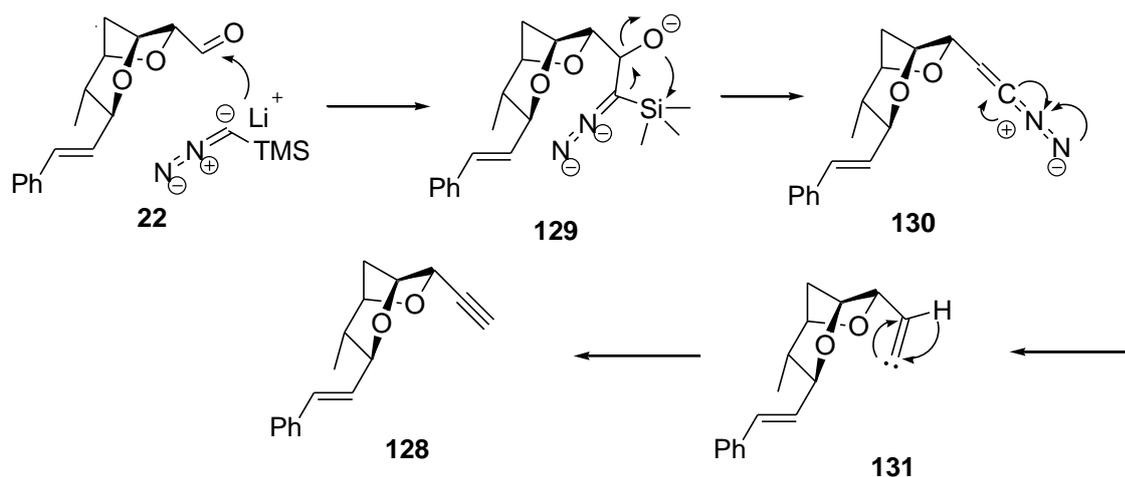
Schema 43: Mechanismus der Umlagerung eines Dibromolefins in ein Alkin⁷²

Die Umlagerung mit *n*-Buli zum Alkin hingegen war nur teilweise erfolgreich. Es wurde ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten, das aber auch das Alkin enthielt. Eine Erhöhung der Temperatur auf 0 °C, oder Raumtemperatur, führte zur Zersetzung des Eduktes. Alternativen zu *n*-Buli, wie Ethylmagnesiumbromid, LDA oder Lithiumdiethylamid verbesserten die Resultate nicht.



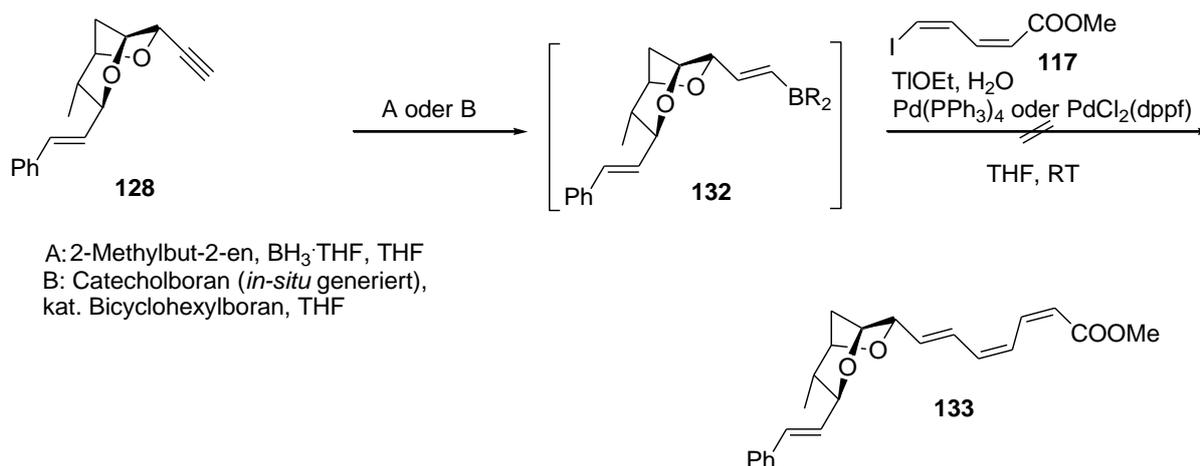
Schema 44: Darstellung von **128** durch eine Colvin-Umlagerung.

Eine dritte Möglichkeit, aus Aldehyden terminale Alkine herzustellen stellt die Reaktion mit lithiiertem TMS-Diazomethan und anschließender Colvin-Umlagerung dar.⁷³ Vorteil hier ist, dass man den Aldehyd sofort bei tiefer Temperatur irreversibel mit einem starken Nucleophil umsetzt und so eine mögliche Epimerisierung nahezu unmöglich macht.



Schema 45: Möglicher Mechanismus der Bildung von **128** nach TMS-Diazomethanaddition und Colvin-Umlagerung.

Nach der Addition an den Aldehyd läuft wahrscheinlich bei Erhöhung der Temperatur zunächst eine Peterson-Olefinierung ab. Dann wird Stickstoff eliminiert und ein Vinylcarben **131** gebildet. Dieses stabilisiert sich durch eine 1,2-Wanderung des Wasserstoffatoms unter Ausbildung des terminalen Alkins. Auf diesem Wege gelang die Synthese von **128** problemlos.

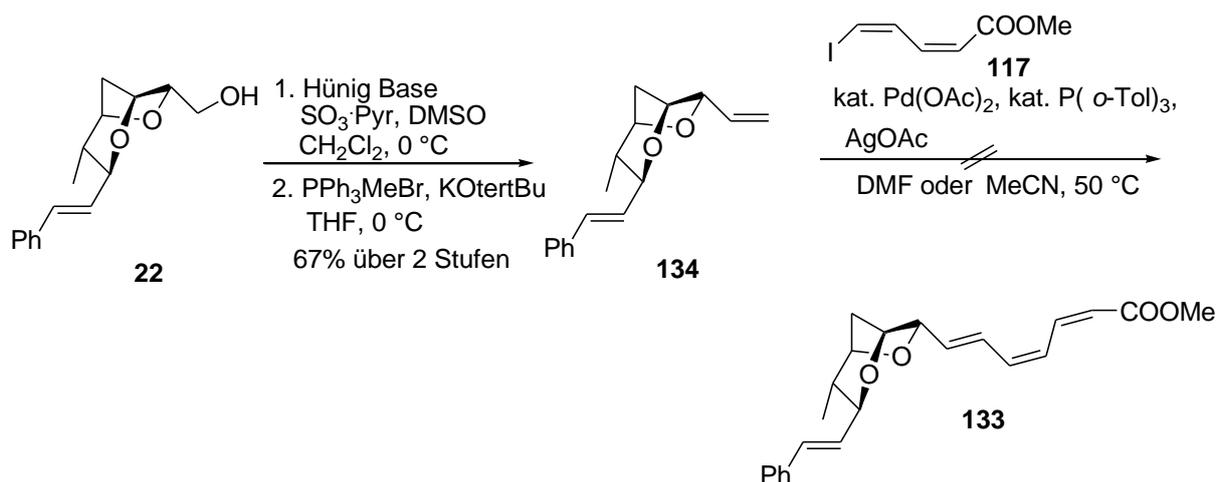


Schema 46: Versuchte *in-situ* Hydroborierung von **128** und anschließende Suzuki-Kupplung mit **117**

Das Alkin sollte jetzt im Eintopfverfahren zunächst hydroboriert und dann über eine Suzuki-Kupplung zum Trien **133** umgesetzt werden. Die Hydroborierung wurde sowohl mit Disiamylboran^{67b} als auch mit Catecholboran^{67a} durchgeführt und gelang in beiden Fällen, da am Ende, nach wässriger Aufarbeitung und Protodeborierung, jeweils das entsprechende Alken, von **128** isoliert wurde. Die Kupplung wurde mit Thalliummethoxid als Base, in THF/Wasser, mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ versucht. Thalliumbasen⁷⁴ haben aufgrund ihrer hohen Affinität zu Halogeniden in Suzuki-Reaktionen zu einer besonders starken Beschleunigung und zu schnellen Umsätzen bei Raumtemperatur geführt. Leider konnte in keinem Fall das gewünschte Kupplungsprodukt **133** isoliert werden.

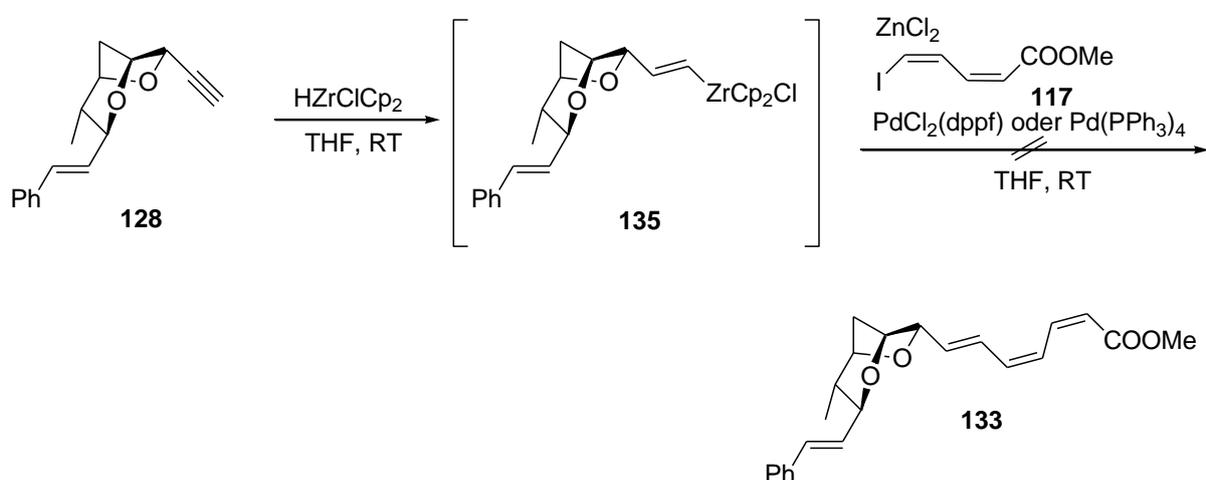
Anstatt weitere Bedingungen für die Suzuki-Reaktion zu untersuchen, wurden angesichts geringer Materialmengen an **22** andere Methoden getestet. Die Kupplung von **117** mit **124** in einer Heck-Reaktion wurde von Whiting et al.⁶⁵ unter denselben Bedingungen realisiert, mit denen auch schon die Synthese von **123** gelang (Schema 47). Daher schien es erfolgsversprechend diese auf die Synthese von **133** anzuwenden. Das benötigte Olefin **134**

ließ sich leicht über eine Wittig Olefinierung aus dem entsprechenden Aldehyd herstellen. Leider war unter diesen Bedingungen kaum ein Umsatz zu verzeichnen, sowohl in Acetonitril als auch in DMF.



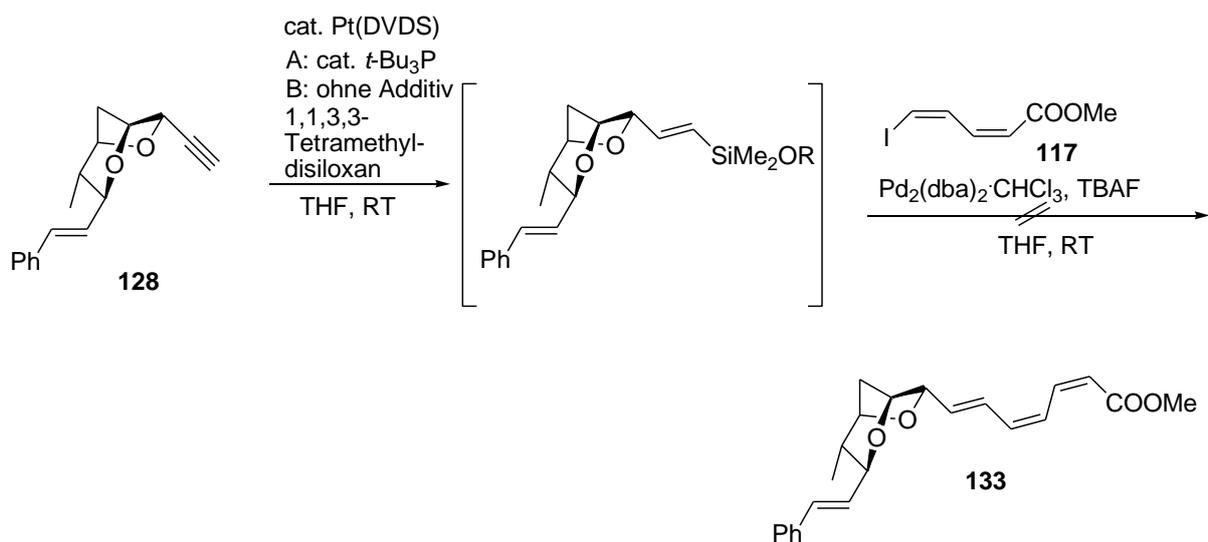
Schema 47: Versuchte Heck-Kupplung von **134** mit **117**

Schwartz' Reagenz hat sich für die Hydrozirconierung⁶⁸ terminalen Alkinen bewährt. Diese lässt sich chemoselektiv auch neben Alkenen durchführen und ist damit für den vorliegenden Fall potentiell gut geeignet. Nach einigen Versuchen gelang die Addition von Schwartz' Reagenz an das Alkin **128**, aber es konnte nur das Olefin **134** isoliert werden, was zumindest die erfolgreiche Addition belegt. Der zweite Kupplungsschritt gelang, nach Transmetallierung mit Zinkchlorid, folglich nicht. Möglicherweise liegt die Erklärung in eingeschleppter Feuchtigkeit durch das Iodid **117**.



Schema 48: Versuchte Negishi-Kupplung von **128** mit **117**

Als letzte Variante wurde eine Hydrosilylierung mit nachfolgender Hiyama-Kupplung getestet. Nach einem von Denmark et. al entwickelten Eintopfverfahren⁶⁹ wurde zunächst versucht, das Alkin **128** mit *t*-Bu₃P-Pt(DVDS) als Katalysator und 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxan zu hydrosilylieren. Es zeigte sich hier allerdings kaum Umsatz. Eine Ursache könnte eine mögliche unbeabsichtigte Überladung des Katalysators durch den Phosphorliganden sein, da in dem sehr kleinen Masstab, in dem gearbeitet wurde, eine exakte Dosierung nur sehr schwer möglich war. Ausgehend von dieser Hypothese wurde daher in einem zweiten Versuch der unmodifizierte Katalysator benutzt. Und tatsächlich reagierte das Alkin **128** jetzt, aber zu einer Vielzahl von Produkten. Der zweite Palladium katalysierte Kupplungsschritt mit **117**, nach Aktivierung mit TBAF war dementsprechend in beiden Fällen nicht erfolgreich.



Schema 49: Versuchte Hydrosilylierung von **128** und Hiyama-Kupplung

Der Fehlschlag der Kupplungsreaktion in allen Fällen ist zunächst einmal überraschend, da es grundsätzlich möglich sein sollte, eine Kreuzkupplung durchzuführen. Zwar ist eine Kupplung mit einem *Z*-Iodid gegenüber einem *E*-Iodid weniger begünstigt und langsamer, aber ein komplettes Ausbleiben der Reaktion sollte nicht vorkommen. Da alle getesteten Verfahren nur vergleichsweise oberflächlich untersucht werden konnten, besteht die Aussicht eines Erfolges, in der Suche einer geeigneten Kombination von Palladium-Katalysator, Base und Temperatur.

3.2 Synthese des Dioxabicyclooctanfragments

Wie bereits ausgeführt, wurde ein praktikabler Zugang zu dem Dioxabicyclooctanfragment bald ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

Um einen solchen zu entwickeln, lohnt sich zunächst ein genauerer Blick auf die bereits vorhandene Route des Arbeitskreises. Besonders nachteilig ist die hohe Anzahl von Stufen, im Verhältnis zur geringen Gesamtausbeute und eine damit einhergehende große Anzahl von zeitaufwendigen chromatographischen Trennungen. Hier fällt jeweils der Arbeitsgang der Trennung selbst und die Abtrennung der erforderlichen Lösungsmittelmengen beim Scale-up im Labormaßstab an. Eine Ursache für die nötigen 19 Stufen ist die Vielzahl von unproduktiven Schutzgruppenmanipulationen (10 von 19), die aufgrund der vielen, parallel vorhandenen, Hydroxylgruppen erforderlich waren. Hinzu kommen drei reine Veränderungen des Oxidationszustandes, die keinen Zugewinn an Komplexität bedeuten. Die Gesamtausbeute wird vor allem durch die unselektive Dihydroxylierung (48% Ausbeute) und die recht umständlichen Schutzgruppenmanipulationen, vor der zweiten Cyclisierung, zum Aufbau des Tetrahydrofuranrings, negativ beeinflusst. Insgesamt ist die Durchschnittsausbeute von ca. 71% pro Stufe zu gering für die Länge der Route.

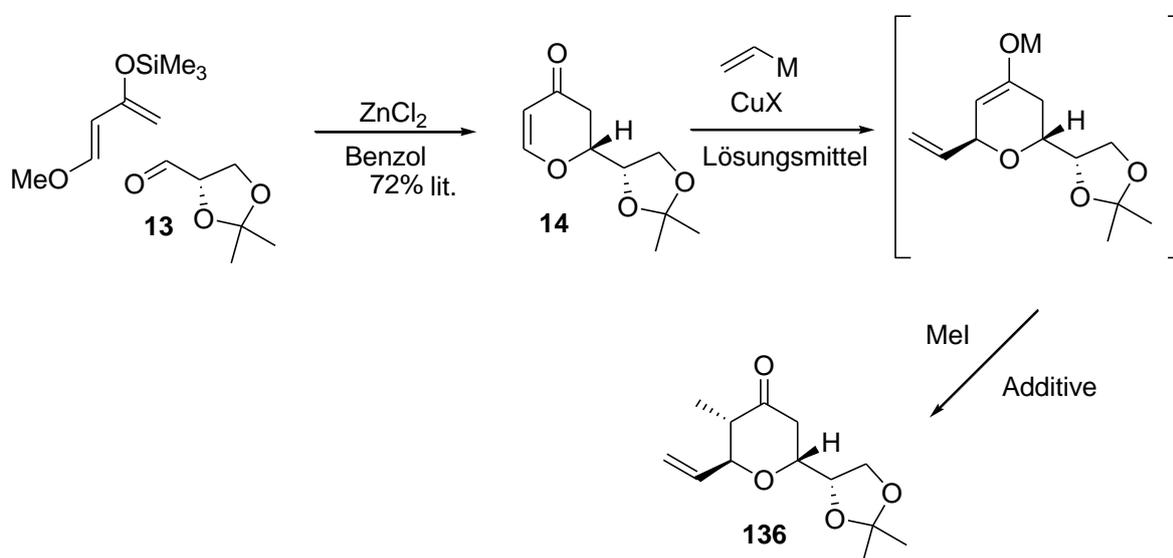
Ein erfolgversprechender Ansatz zu einer Optimierung der Synthese erschien mir also, zunächst die Anzahl der vorhandenen Hydroxylgruppen zu reduzieren, bzw. nacheinander in geeigneter Form einzuführen.

3.2.1 Versuch der Synthese des Tetrahydropyrankerns des Dioxabicyclooctanfragmentes durch Hetero-Diels-Alder Reaktion

Eine Möglichkeit die Anzahl der freien Hydroxylgruppen zu verringern, ist den Pyranring schneller und direkter aufzubauen. Die Hetero-Diels-Alder Reaktion^{16,17,75} bietet einen stereoselektiven Zugang zu Dihydropyranonen aber auch zu Tetrahydropyranonen. So lassen sich z.B. mit Jacobsens Katalysator^{75c} Tetrahydropyranone stereoselektiv aufbauen und in einem Schritt die absolute bzw. relative Konfiguration von bis zu drei Stereozentren kontrollieren. Leider verlaufen asymmetrische Hetero-Diels-Alder Reaktionen mit Danishefky-Dienen, mit den bekannten, praktikablen Katalysatorsystemen in der Regel

mechanistisch, real oder formal, endo-selektiv. Bei mehreren Substituenten im Tetrahydropyranon entstehen daher, mit üblicherweise *E,Z* konfigurierten Danishefsky-Dienen, die all-*cis* Produkte. Es ist also hier nur möglich, maximal einen Substituenten über eine HDA-Reaktion einzuführen.

Unabhängig von der später publizierten Route von Smith et al, siehe Kapitel 3.111, identifizierte ich das literaturbekannte^{16,17a} HDA-Produkt aus Danishefskys Dien^{17b} und dem chiralen Aldehyd **13**^{17c} als geeigneten möglichen Vorläufer zur Konstruktion des Zielfragmentes. Die restlichen Substituenten könnten dann über eine Cuprat vermittelte



Schema 50: Hetero-Diels-Alder Reaktion und versuchte Addition eines Cuprates mit anschließender *in-situ* Methylierung des Enolates

1,4-Addition⁷⁶ und *in-situ* trans-Methylierung⁷⁷, bezüglich des zuvor addierten Restes, des gebildeten Enolats hinzugefügt werden. Derartige 1,4-Additionen verlaufen, bedingt durch den sterisch anspruchsvollen, komplexen Übergangszustand^{76c}, in der Regel hoch *trans*-selektiv, bezüglich dem Substituenten in 2-Position. Schwieriger ist der zweite Schritt, da das Enolat meist erst durch geeignete Reaktionsbedingungen, wie das Hinzufügen stark polaraprotischer Lösungsmittel ausreichend reaktiv gegenüber dem Elektrophil wird.

Es zeigte sich, dass die 1,4-Addition mit Vinylmagnesiumchlorid und einer katalytischen Menge Kupferiodid (Nr. 1,3, Tabelle 2)^{76d}, oder einem Higher-Order-Cuprat^{76f} (Nr.4, Tabelle 2), durchführbar war. In keinem Fall konnte die anschließende Methylierung, auch unter

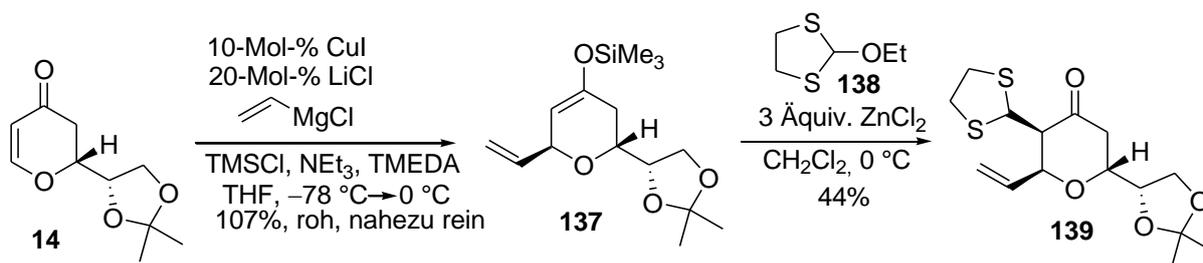
Zusatz deaggregierender Lösungsmittel und Additive wie TMEDA, NMP und DME, erreicht werden. Auf HMPA als wirksames aprotisch-polares Lösungsmittel wurde mit Rücksichtnahme auf seine carcinogenen Eigenschaften und der frühen Stufe seines Einsatzes und daraus resultierenden größeren Einsatzmengen verzichtet.

Tabelle 2: Versuche zur 1,4-Addition und *in-situ* Methylierung

Nr.	1,4-Addition	Methylierung	Ergebnis
1.	1,7 Äquiv. VinylMgCl, 10-Mol-% CuI, THF, 2,5 h $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	10 Äquiv. MeI, 8 Äquiv. TMEDA, 1h $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 18h	1,4-Addition: Erfolgreich Methylierung: Kein Umsatz
2. ^{76e}	1,1 Äquiv. VinylMgCl, 30-Mol-% MnCl ₂ , 4-Mol-%-CuCl, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$		1,4-Addition: Kaum Umsatz
3.	1,2 Äquiv. VinylMgCl, 10-Mol-% CuI, 20-Mol-% LiCl, THF, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$	16 Äquiv. NMP, 6 Äquiv. MeI, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 18h	1,4-Addition: Erfolgreich Methylierung: Kein Umsatz
4.	2,2 Äquiv. VinylSnBu ₃ , 4,28 Äquiv. MeLi, 2 Äquiv. CuCN,	DME, NMP, 10 Äquiv. MeI	1,4-Addition: Erfolgreich Methylierung: Komplexe Mischung

Aufgrund dieser Fehlschläge wurde nun versucht, das Enolat als Trimethylsilylenolether abzufangen und an diesen anschließend, Lewis-Säure-katalysiert, stereoselektiv, Thioacetal

zu addieren⁷⁸. Eine reduktive Desulfurierung mit Raney-Nickel⁷⁹ würde dann die Methylgruppe freisetzen. Die Darstellung des Trimethylsilylenolethers ließ sich unter optimierten Bedingungen in sehr guter Rohausbeute, nur leicht verunreinigt, von ca. 107%, bewerkstelligen. Der Zusatz von Triethylamin und TMEDA war für eine vollständige Silylierung des 1,4-Additionsproduktes erforderlich. Neben der Funktion als Silylierungsreagenz, katalysiert Trimethylsilylchlorid auch die Addition des Cuprates an das Dihydropyranon **14**.

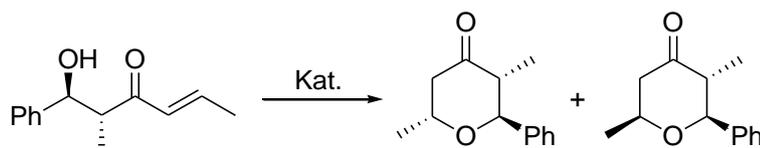


Schema 51: Synthese des Silylenolethers **137** und Umsatz zum Thioacetal **139**

Die Addition des Thioacetals gelang unter Verwendung von Zinkchlorid als Lewisäure bei 0 °C in Dichlormethan. Allerdings wird offenbar der axiale Angriff durch das Thioacetal bevorzugt, da nur das entsprechende *cis*-Additionsprodukt **139** in 44% Ausbeute isoliert werden konnte. Andere Lewisäuren wie Scandiumtriflat, CoCl_2 , oder ZnI_2 erbrachten keine Verbesserung.

3.2.2 Versuch der Synthese des Tetrahydropyrankerns des Dioxabicyclo-octanfragmentes durch intramolekulare Hetero-Michael-Reaktion

Gouverneur et. al haben gezeigt, dass β -Hydroxyenone über eine intramolekulare Hetero-Michael-Reaktionen zu Tetrahydropyranonen cyclisiert werden können⁸⁰. Dabei ergeben anti-konfigurierte β -Hydroxyenone das benötigte 2,6-*trans*-Tetrahydropyran, während *syn*-konfigurierte β -Hydroxyenone 2,6-*cis*-Tetrahydropyrane ergaben.

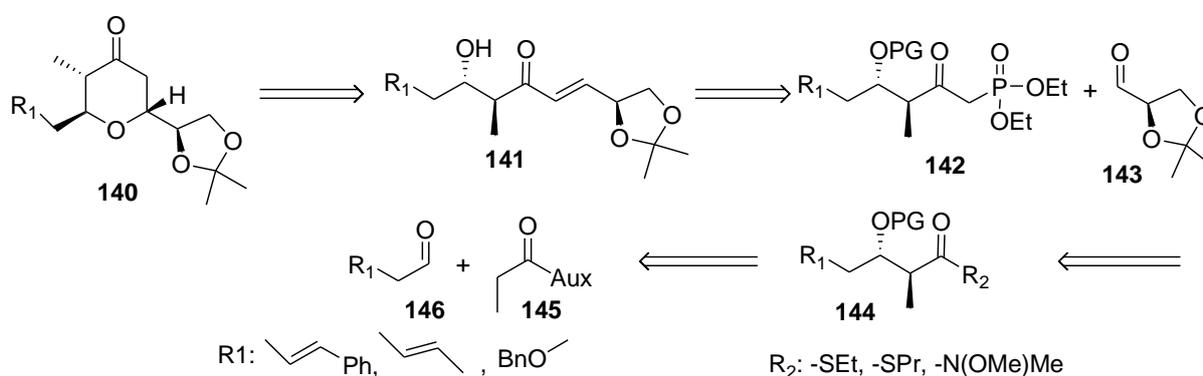


Kat.: Amberlyst 15: 84% 93:7 dr, $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$: 70% 96:4 dr, $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$: 75% 97:3 dr

Schema 52: Intramolekulare Hetero-Michael-Reaktionen an β -Hydroxyenonen

Amberlyst 15, Aluminiumperchlorat und $[Pd(MeCN)_4](BF_4)_2$ haben sich als brauchbare Katalysatoren erwiesen.

Basierend auf diesen Ergebnissen plante ich Acetal **141** zum Tetrahydropyran **140** zu cyclisieren. Das Acetal sollte durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zwischen dem Phosphonat **142** und dem literaturbekannten Aldehyd **143**⁸⁸ konstruiert werden. Das Phosphonat kann durch eine Corey-Kwiatkowski-Reaktion aus dem entsprechenden Thioester oder Weinrebamid des *anti*-Aldolproduktes **144** gewonnen werden.

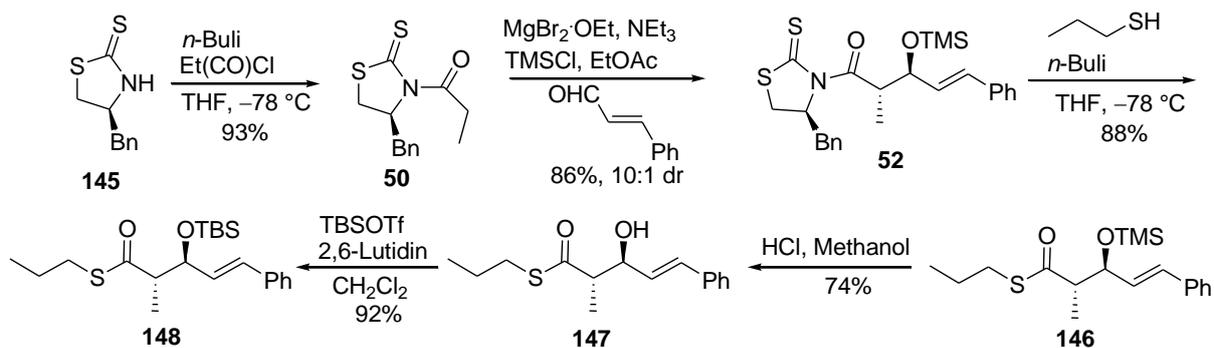


Schema 53: Geplante Synthese von Tetrahydropyran **140** über eine intramolekulare Hetero-Michael Reaktion

Auxilliargestützte Aldol-Additionen nach Evans und deren Variationen nach Crimmins, sind eine etablierte Methode zur diastereoselektiven Synthese von *syn*-Aldolprodukten⁸¹. Weitaus weniger oft Verwendung finden *anti*-Aldol-Additionen. 2001 gelang es der Gruppe um Evans ihre Methode, ausgehend von den bewährten chiralen *N*-Acyloxazolidonen und *N*-Acylothiazolidinthionen, auf *anti*-Aldolreaktionen auszudehnen^{82,29}. Statt analog zu den *syn*-Aldolreaktionen die entsprechenden, theoretisch erforderlichen, *E*-Enolate quantitativ zu erzeugen, werden nur substöchiometrische Mengen des *Z*-Enolats über eine Soft-Enolization mit 10-Mol-% $MgCl_2$ oder $MgBr_2 \cdot OEt_2$ und Triethylamin gebildet. Es bildet sich ein Gleichgewicht aus Aldol- und Retroaldolreaktion. Das *anti*-Aldolprodukt wird mit $TMSCl$ abgefangen und aus dem Gleichgewicht entfernt. Es bilden sich keine Zimmermann-Traxler-, sondern wahrscheinlich eher bootartige 5-6 gliedrige Übergangszustände aus. So dass aus *Z*-Enolaten, *anti*-Aldolprodukte entstehen können. Diese Bedingungen sind sehr viel robuster und billiger, als die der *syn*-Aldolreaktionen, außerdem, aufgrund des umweltfreundlicheren Lösungsmittels Ethylacetat und der Ausführung bei Raumtemperatur, einem Scale-up zugänglicher. Wobei letzteres im Labormaßstab unerheblich ist. *N*-Acylothiazolidinthione

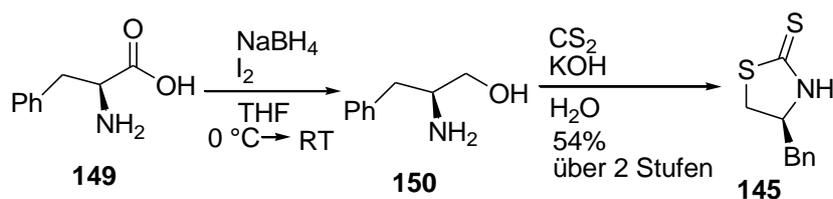
ergeben das Evans-*anti*-, während *N*-Acyloxazolidone das *Non*-Evans *anti*-Aldolprodukt erzeugen.

Von Nachteil ist die geringere Stereoselektivität und die Beschränkung auf nicht enolisierbare Aldehyde.



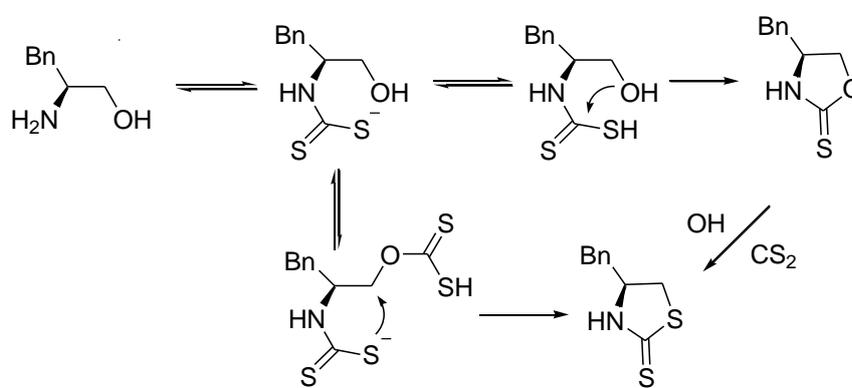
Schema 54: Synthese von Thioester **148**

Es ist hier am ökonomischsten vom (*S*)-4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thion auszugehen, da dieses aus günstigem *L*-Phenylalanin gewonnen wird. Das Auxiliar ist mit einem derzeitigen Preis von 260-270€/5g zu teuer für den direkten Einkauf. Die Synthese dagegen ist in 2 Stufen und auch im 100g Maßstab, bequem und vergleichsweise kostengünstig, ohne chromatographische Reinigungsschritte, möglich. Einziger nachteiliger Aspekt ist hier die Freisetzung größerer Mengen Schwefelwasserstoff. Zunächst wird Phenylalanin, mittels, *in-situ* erzeugtem, Diboran, zu Phenylalaninol reduziert⁸³. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie sehr sicher und sehr kostengünstig im Multigrammaßstab durchführbar ist. Abweichend von der Literaturvorschrift konnte hier nach Ende der Iodzugabe auf mehrstündiges Erhitzen verzichtet und ohne Nachteil einfach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt werden. Das angefallene, rohe, kristalline Phenylalaninol wurde dann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.



Schema 55: Synthese von (*S*)-4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thion

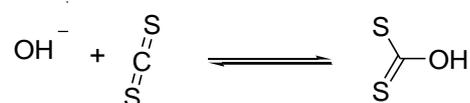
Bei der nachfolgenden Cyclisierung mit Schwefelkohlenstoff in Kalilauge nach Le Corre⁸⁴ erfolgt zunächst die Addition von Schwefelkohlenstoff an die Aminogruppe. Nun kann unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff eine Cyclisierung zum (*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-thion erfolgen. Oder ein zweites Molekül Schwefelkohlenstoff wird an die Hydroxylgruppe gebunden und die so gebildete Abgangsgruppe ermöglicht die Cyclisierung über ein Schwefelatom zum (*S*)-4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thion. Nach längerer Reaktionszeit in basischem und schwefelkohlenstoffhaltigem Millieu wird auch das zum (*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-thion in (*S*)-4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thion umgewandelt.



Schema 56: Mechanismus der Bildung von von (*S*)-4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thion

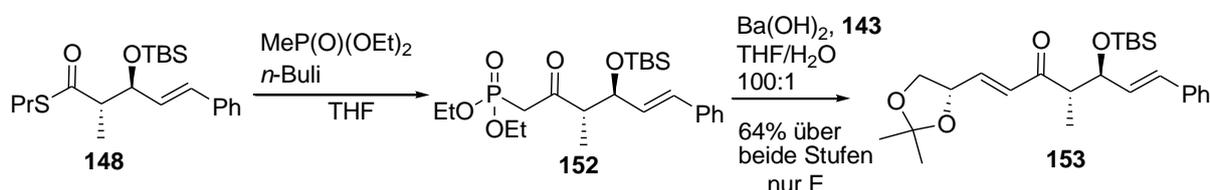
Wie ein anfangs misslungener Scale-up Versuch zeigte, ist das Verhältnis von Base/Schwefelkohlenstoff für den Fortgang der Reaktion entscheidend. Dieses sollte niemals signifikant kleiner 1 sein. Bei kleineren Ansätzen zuvor, war es aufgrund der geringeren Konzentration der Reaktionslösung in dieser Hinsicht nie zu Problemen gekommen. Bei der Überführung in den 86g-Maßstab und der damit einhergehenden Konzentrationserhöhung verschob sich dieses deutlich unter 1. Die Folge war, dass nach 16 h Reaktionszeit ein Gemisch der beiden Cyclisierungsprodukte vorlag. Dieses blieb auch nach einem weiteren Tag so bestehen.

Weitere Zugaben von Kaliumhydroxid und Schwefelkohlenstoff lösten das Problem nicht. Unter der Annahme eines Gleichgewichtes



wurde der Schwefelkohlenstoff über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Innerhalb weniger Stunden war das (*S*)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-thion nicht mehr nachweisbar. Eine Neutralisation der Reaktionslösung mit Salzsäure erleichterte die Extraktion des mäßig sauren (*S*)-4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thion und erhöhte die Ausbeute im Vergleich zu früheren Ansätzen auf etwa 61% für diesen Schritt.

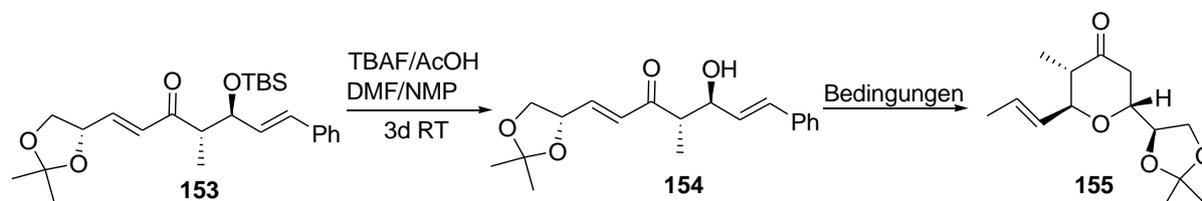
Nach Acylierung des Auxiliars mit Propionylchlorid und *n*-Butyllithium⁸⁷ war die eingangs beschriebene, literaturbekannte Aldolreaktion problemlos reproduzierbar. Da zunächst geplant war, die bereits vorhandene Trimethylsilylschutzgruppe weiterzuverwenden, wurde das TMS-geschützte Aldolprodukt²⁷ in 86% Ausbeute isoliert. Das Auxiliar konnte mit Lithiumthiopropylat⁸⁵ glatt abgespalten werden. Die TMS-Gruppe erwies sich letztlich als zu instabil für die nachfolgenden Stufen. Daher wurde sie zunächst mit HCl in Methanol entfernt und dann unter Standardbedingungen⁸⁶ durch TBS ersetzt (Schema 54). Thioester sind leichter als gewöhnliche Ester substituierbar, da Schwefel deutlich schlechter zur Ausbildung von p_π , p_π -Doppelbindungen befähigt ist als Sauerstoff. Der Thioester ließ sich nun durch Substitution mit lithiiertem Diethylmethylphosphonat⁸⁷ zum Aufbau des benötigten Phosphonates nutzen.



Schema 57: Corey-Kwiatkowski-Reaktion und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Synthese von **153**

Für die nachfolgende Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Aldehyd **143**⁸⁸ erwiesen sich Patersons Bedingungen⁸⁹ als geeignet. Dazu wird aktiviertes, d.h. von Kristallwasser befreites, Bariumhydroxid in THF mit dem Phosphonat zu dem entsprechenden Säure-Base Komplex umgesetzt und anschließend mit dem Aldehyd und etwas Wasser zur Reaktion gebracht. Diese Bedingungen eignen sich besonders für basenlabile und epimerisierungsempfindliche Substrate. In diesem Fall wurde das ungereinigte Phosphonat direkt umgesetzt und 64% Ausbeute über zwei Stufen erzielt, wobei nur das E-Isomer isoliert wurde. Die Schutzgruppe musste jetzt entfernt werden. Wie erwartet, führte reines, basisches TBAF zur Zersetzung. Hier sind z.B. Retroaldolreaktionen zu erwarten. Also kommen nur neutrale bis schwach saure oder basische Bedingungen in Betracht. Pyridin gepuffertes HF-

Pyridin⁹⁰ entschützte nach DC wie gewünscht, aber das Pyridin überlagerte das Produkt und etwas Acetalöffnung trat wohl als Nebenreaktion auf.



Schema 58: Entschützung von **153** und versuchte Cyclisierung

Triethylamin/HF Triethylamin⁹¹ erwies sich ebenfalls als erfolgreich, aber letztlich waren 3,7 Äquivalente Essigsäure gepuffertes TBAF in DMF/NMP die optimale Kombination. Die hier beschriebenen Versuche zur Entschützung und Cyclisierung beruhen nur auf DC-Ergebnissen und nicht auf NMR Daten. Die Entschützung verlief aber „Spot-to-Spot“. Nach der Entschützung wurde das Rohprodukt ohne weitere Reinigung direkt in der Cyclisierung eingesetzt.

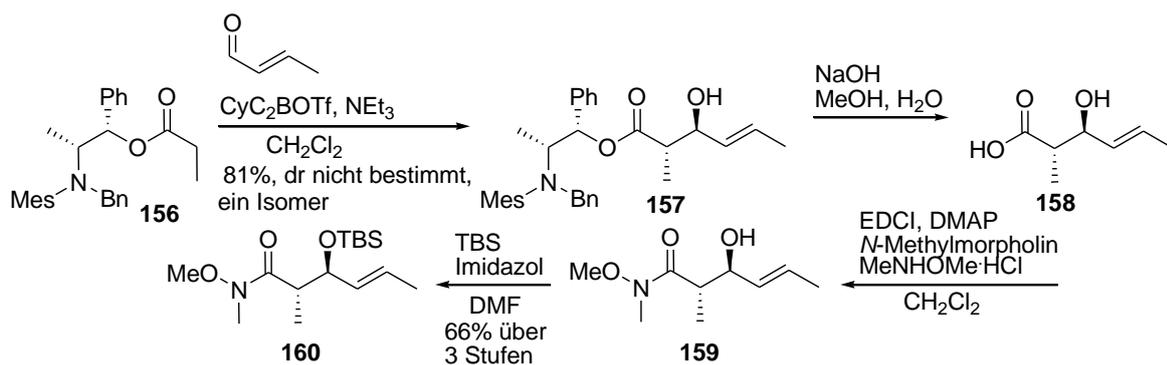
Tabelle 3: Versuchte Cyclisierung von **154** zu **155**

Nr.	Bedingungen	Ergebnis
1	5-Mol-% Sc(OTf) ₃ , CH ₂ Cl ₂	2 Produkte: vermutlich Retroaldolreaktion
2	5-Mol-% [Pd(CH ₃ CN) ₄]BF ₄ , CH ₂ Cl ₂	Vermutlich Retroaldolreaktion
3	Kat. Al(ClO ₄) ₃ ·9H ₂ O, Acetonitril	Vermutlich Öffnung des Acetals
4	Amberlyst 15, CH ₂ Cl ₂	Zersetzung

In keinem Fall konnte eine Hetero-Michael-Cyclisierung erreicht werden. Mit Scandiumtriflat und $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ traten vermutlich Retroaldolreaktionen auf, mit $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ erfolgte wahrscheinlich eine Öffnung des Acetals und mit Amberlyst 15 schlicht eine Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Nach diesen Resultaten wurde vermutet, dass der Styrenrest möglicherweise die Retroaldolspaltung unterstützt, daher sollte dieser durch einen Propenylrest ersetzt werden.

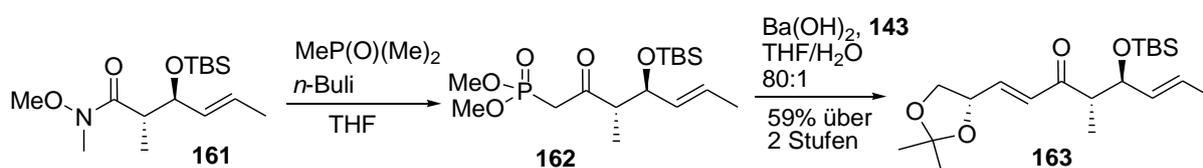
Dafür wurde die *anti*-Aldolreaktion von Abiko-Masamune⁹² eingesetzt. Als Auxiliar wird hier modifiziertes Norephedrin eingesetzt. Nach Acylierung mit Propionylchlorid erfolgt also eine Aldolreaktion zwischen einem Ester und einem Aldehyd. Die Reaktion verläuft über einen klassischen Zimmermann-Traxler Mechanismus, daher ist für die Bildung von *anti*-Aldolprodukten die Erzeugung von *E*-Enolaten erforderlich. Die Enolatkonfiguration wird sowohl durch den Ester als auch durch die Wahl der Reagenzien beeinflusst. Der sterisch anspruchsvolle Esterrest, in Kombination mit Dicyclohexylbortriflat und Triethylamin liefert *E*-Enolate. Die literaturbekannte⁹² Reaktion von Ester **156** mit Crotonaldehyd ergab das *Anti*-Aldolprodukt in 81% Ausbeute. Sehr unpraktisch hierbei war die umständliche Abtrennung des anfallenden Cyclohexanols. Dieses wurde am Hochvakuum am Rotationsverdampfer bei bis zu 80° C über mehrere Tage entfernt, bis im NMR-Spektrum kein Cyclohexanol mehr nachweisbar war.



Schema 59: Abiko-Masamune-*anti*-Aldolreaktion und Folgestufen zur Synthese von **160**

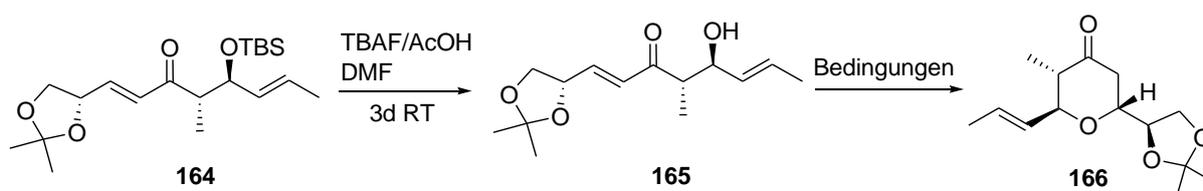
Das genaue Diastereomerenverhältnis *anti/syn* wurde nicht bestimmt, da die Reaktion, wie bereits erwähnt, literaturbekannt ist. In der Literatur ist für diese Reaktion ein Wert von 98:2

angegeben. Zur Synthese des Ketophosphonates wurde das Auxiliar über eine Verseifung entfernt und die entstandene Carbonsäure mit EDCI in das Weinrebamid überführt⁹³. Das Auxiliar kann zurückgewonnen werden. Das Weinrebamid wurde anschließend als TBS-Ether geschützt.⁹⁴ Wie Thioester, sind Weinreb-Amide⁹⁵ exzellente Edukte für nucleophile Substitutionen. Letztere sind grundsätzlich sogar vorteilhafter, da Überadditionen, mechanismusbedingt, nicht möglich sind. In diesem Fall wurde das Weinrebamid aus Kostengründen mit Dimethylmethylphosphonat umgesetzt. Das Horner-Wadsworth-Emmons Produkt⁸⁹ wurde in 59% Ausbeute über beide Stufen erhalten.



Schema 60: Corey-Kwiatkowski-Reaktion und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Synthese von **163**

Nach Entschützung unter den bewährten Bedingungen, wobei NMP nicht erforderlich war, wurde erneut versucht eine Hetero-Michael-Cyclisierung zu initiieren. Auch die hier wiedergegebenen Ergebnisse für Entschützung und Cyclisierung basieren nicht auf NMR-Daten.



Schema 61: Entschützung von **164** und versuchte Cyclisierung

Die Dünnschichtchromatographien waren hier aber sehr eindeutig. Versuche einer Cyclisierung mit Scandiumtriflat und $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ endeten sehr wahrscheinlich mit einer Retroaldolreaktion, da ein sehr UV-aktives Hauptprodukt entstand, was auf einen Erhalt des Enonsystems hindeutet. Aluminiumperchloratnonahydrat führte zunächst zu einer schnellen Öffnung des Acetals, dann zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

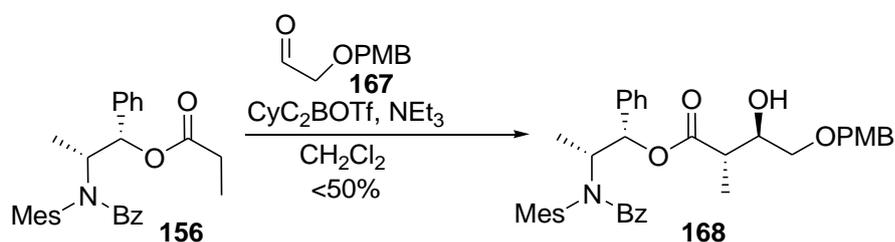
Neben sauren und Lewis-sauren Reagenzien sollte theoretisch auch eine basische Michael-Addition möglich sein, falls diese schneller als die Retroaldolreaktion abläuft. Nach Behandlung mit KHMDS schien nach dem entsprechenden NMR-Spektrum auch das gewünschte Produkt gebildet worden zu sein. Allerdings ließ sich dieses nicht sauber

isolieren und die Reaktion in ein brauchbares Verfahren umsetzen.

Tabelle 4: Versuchte Cyclisierung von **164** zu **166**

Nr.	Bedingungen	Ergebnis
1	5-Mol-% Sc(OTf) ₃ , CH ₂ Cl ₂	Zersetzung, UV-aktives Hauptprodukt
2	5-Mol-% [Pd(CH ₃ CN) ₄]BF ₄ , CH ₂ Cl ₂	Vermutlich Retroaldolreaktion, da stark UV-aktives Hauptprodukt, was für ein Erhalt des Enonsystems spricht.
3	Kat. Al(ClO ₄) ₃ ·9H ₂ O, Acetonitril	Vermutlich Öffnung des Acetals, später Zersetzung
4	KHMDS, THF	Nach NMR etwas gewünschtes Produkt, mit Nebenprodukt

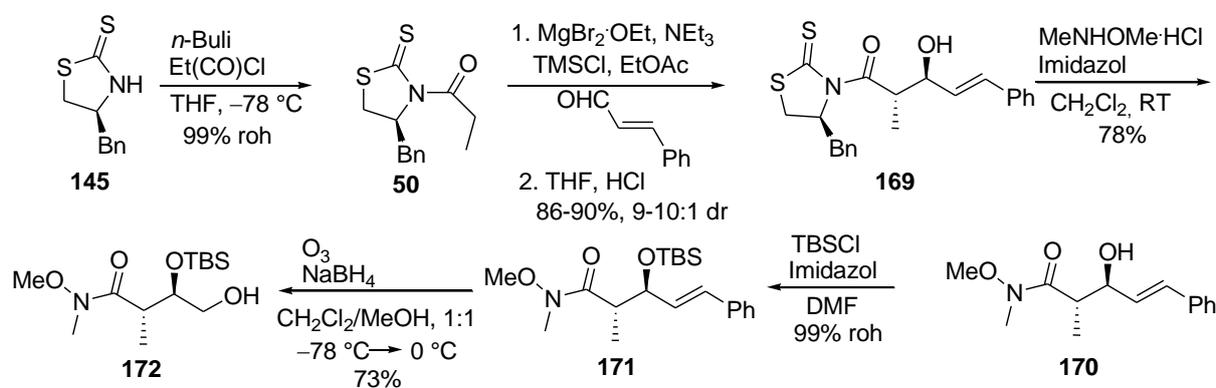
Da auch Aldolprodukt **165** nicht cyclisierbar war, wurde versucht den Propenylrest durch einen Alkylrest zu ersetzen, in der Hoffnung, dass dieser die Retroaldolreaktion noch weniger unterstützt. In der Literatur⁸⁰ wurden Aldolprodukte mit Alkylrest erfolgreich cyclisiert. Die bereits angewandte *anti*-Aldolreaktion nach Abiko-Masamune mit dem literaturbekannten Aldehyd⁹⁶ **167** sollte hier das benötigte *anti*-Aldolprodukt liefern. Zwar konnte das gewünschte Produkt auf diesem Wege erhalten werden, aber in der Regel nur in Ausbeuten unter 50%.



Schema 62: Abiko-Masamune-Antialdolreaktion mit Aldehyd **167**

Die Ursache für diese Probleme könnte beim Aldehyd liegen. Es gelang nie größere Mengen **167** in guter Qualität zu gewinnen. Im NMR-Spektrum war stets eine Verunreinigung zu erkennen. Der Aldehyd schien sich bei der chromatographischen Reinigung teilweise zu zersetzen.

Bedingt durch diese Probleme, wurde dieser Ansatz aufgegeben und zunächst der literaturbekannte Alkohol **172**⁸⁶ synthetisiert. Nach Schützen des Alkohols als Benzylether könnte der benötigte Cyclisierungsvorläufer **175** nach der bereits etablierten Sequenz erhalten werden. Das bereits beschriebene TMS-geschützte Aldolprodukt wurde nach einem literaturbekannten Verfahren mit HCl in THF entschützt²⁹. In der vorrangegangenen Aldolreaktion konnte das acylierte Auxiliar auch ohne vorherige Aufreinigung durch Kristallisation eingesetzt werden. Das erhöhte zum einen die Ausbeute, zum anderen vereinfachte und beschleunigte es die Sequenz im Multigrammaßstab.

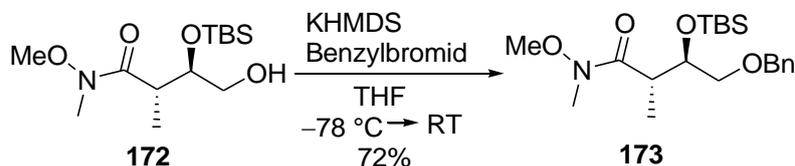


Schema 63: Synthese von Alkohol **172**

Ein Vorteil der Thiazolidinthionauxiliare ist ihre, im Vergleich zu den klassischen Oxazolidonauxiliaren, leichte Abspaltbarkeit durch eine Reihe von Reagenzien^{81b}. So lassen sich die entsprechenden Aldolprodukte direkt z.B. mit DIBAL-H zu Aldehyden, mit Alkoholen zu Estern und Aminen zu Amiden umsetzen. Das schutzgruppenfreie Aldolprodukt **169** ließ sich so in einer literaturbekannten Reaktion unter milden Bedingungen in das Weinreb-Amid **170** umwandeln⁸⁶. Dieses wurde als TBS-Ether geschützt und ozonolytisch, nach reduktiver Aufarbeitung mit Natriumborhydrid, in einer literaturbekannten Reaktion⁸⁶, in den Alkohol **172** gespalten. Hierbei erwies sich das Quenchen bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ als essentiell für den Erfolg des Verfahrens.

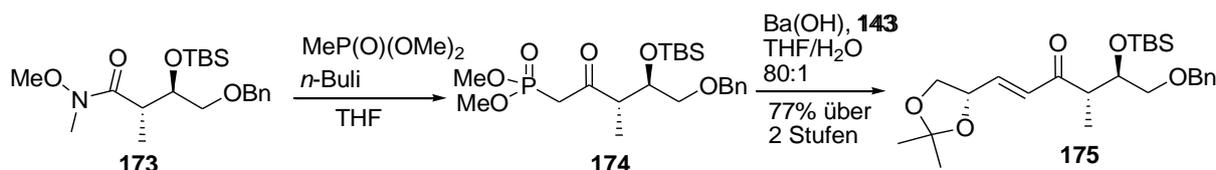
Das nachfolgende Schützen als Benzylether erwies sich nicht als so unproblematisch wie erwartet. Standardverfahren, wie die Einführung der Schutzgruppe als Imidat^{97a}, mit Silberoxid /Benzylbromid^{97b} oder auch mit Natriumhydrid, TBAI, Benzylbromid in DMF^{97c} litten unter schlechtem Umsatz und der Bildung von Nebenprodukten. Letztlich lieferte das

Zutropfen von KHMDS zu einer Lösung von **172** und Benzylbromid in THF das gewünschte Produkt in akzeptabler Ausbeute.



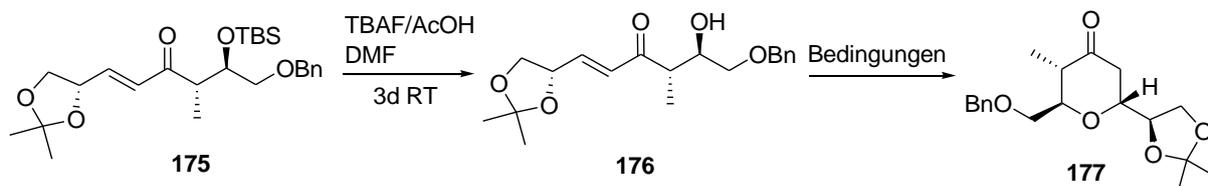
Schema 64: Einführung der Benzylschutzgruppe in Alkohol **172**

Analog den bisher beschriebenen Sequenzen, wurde das Weinreb-Amid nun über eine Corey-Kwiatkowski-Reaktion⁸⁹ in das Phosphonat **174** überführt und ohne weitere Reinigung in einer HWE-Reaktion zu Enon **175** umgesetzt. Die Ausbeute fiel in diesem Fall, mit 77% über 2 Stufen, deutlich höher aus, als bei den 2 vorangegangenen Sequenzen.



Schema 65: Corey-Kwiatkowski-Reaktion und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Synthese von **175**

Die TBS-Gruppe wurde nun entfernt und erneut versucht eine Hetero-Michael-Reaktion durchzuführen.



Schema 66: Entschützung von **175** und versuchte Cyclisierung

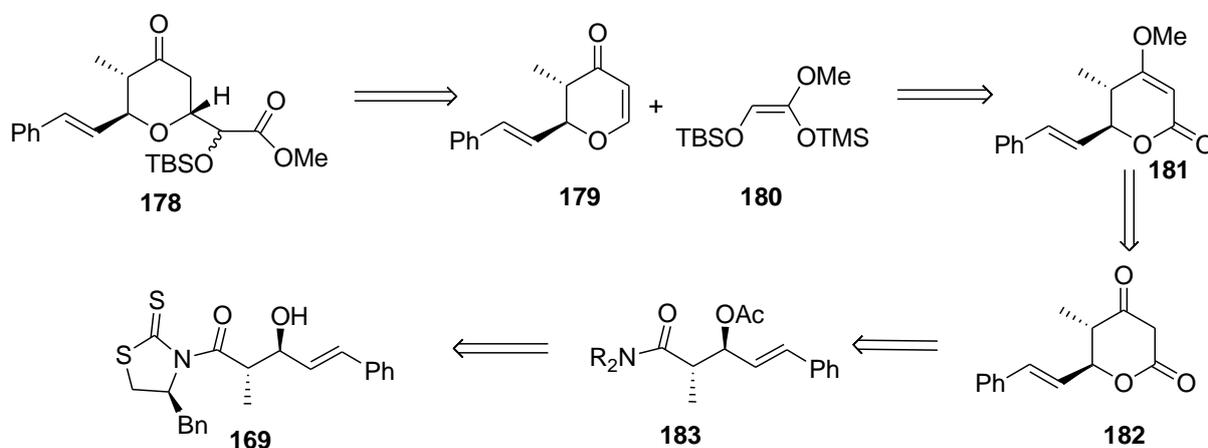
Auch in diesem Fall war einer Cyclisierung kein Erfolg beschieden. Amberlyst 15 und Scandiumtriflat führten beide zu retroaldolartiger Spaltung, während mit $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ nur sehr langsamer bis kein Umsatz zu beobachten war. Aluminiumperchloratnonahydrat und KHMDS bewirkten beide nur eine Zersetzung des Startmaterials (Tabelle 5).

Tabelle 5: Versuchte Cyclisierung von **176** zu **177**

Nr.	Bedingungen	Ergebnis
1	Amberlyst 15, CH ₂ Cl ₂	2 Produkte beide UV(+), retroaldolartige Spaltung nach NMR
2	5-Mol-% [Pd(CH ₃ CN) ₄]BF ₄ , CH ₂ Cl ₂	Langsamer bis kein Umsatz
3	Kat. Al(ClO ₄) ₃ ·9H ₂ O, Acetonitril	Zersetzung
4	KHMDS, THF	Zersetzung
	5-Mol-% Sc(OTf) ₃ , CH ₂ Cl ₂	Analog Amberlyst 15

3.2.3 Synthese des Tetrahydropyrankerns des Dioxabicyclooctan-fragmentes durch Diekmann-Kondensation

Nach dem endgültigen Scheitern der Hetero-Michael-Reaktion und der Möglichkeit das benötigte Tetrahydropyranon, mit allen korrekt konfigurierten Substituenten, in einem Cyclisierungsschritt aufzubauen, überdachte ich die anfangs erprobte Strategie neu. Diese war ja grundsätzlich, bis auf die Installation der Methylgruppe, erfolgreich gewesen und lieferte ein *2,6-trans*-konfiguriertes Tetrahydropyranon. Daher erschien es sinnvoll, die problematische Methylierung zu umgehen und statt dessen den Substituenten in 6-Position über eine 1,4-Addition nachträglich einzuführen. Diese Strategie erforderte zunächst einen



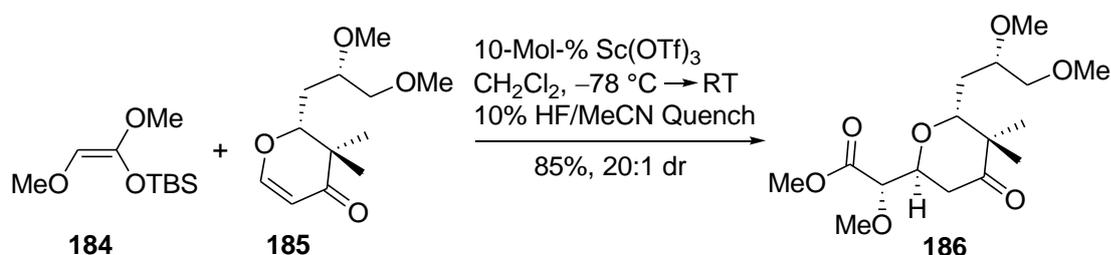
Schema 67: Retrosynthetische Analyse zur Synthese von **178**

Zugang zu Dihydropyranon **179**. Wie bereits ausgeführt, kommt die naheliegendste Synthese, über eine asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion⁷⁵ nicht in Betracht, da es keine praktikablen Katalysatoren für die Synthese von *trans*-substituierten Dihydropyranonen gibt. Dagegen lassen sich aus Aldolprodukten oder Evans-Aldolprodukten nach Acylierung durch eine Diekmann-Kondensation Ketolactone gewinnen⁹⁸, die nach Methylierung, zu den entsprechenden Dihydropyranonen reduziert werden können. In diesem Fall wäre ein *anti*-Aldolprodukt erforderlich um die gewünschte Konfiguration im Dihydropyran zu erhalten.

Das bereits synthetisierte Evans-*anti*-Aldolprodukt **169** kann diese Funktion erfüllen und stellt einen robusten Zugang dar. Für die Einführung der benötigten oxygenierten Seitenkette in **178** ist eine 1,4-Addition von Vinylmagnesiumbromid mit anschließender asymmetrischer Sharpless-Dihydroxylierung eher weniger hilfreich, da es möglicherweise schwierig ist, letztere regioselektiv zu bewerkstelligen. Eine Alternative stellt eine Mukaiyama-Michael-

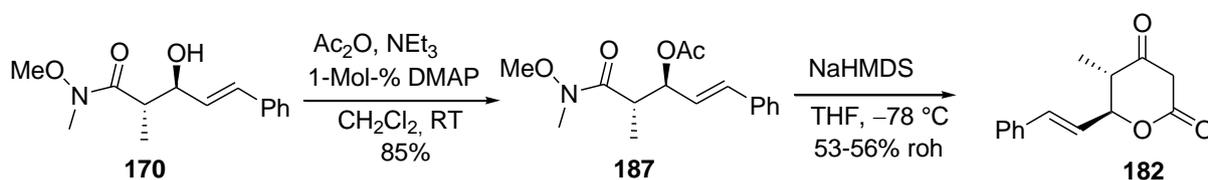
Addition⁹⁹ dar. Es ist bekannt, dass Silylketale Lewis-Säure-katalysiert *trans*-selektiv an Dihydropyranone addieren. Darüber hinaus haben Jewett und Rawal^{99a} im Rahmen einer Totalsynthese von Pederin gezeigt, dass eine Mukaiyama-Michael-Addition auch das zusätzliche Stereozentrum in einer so eingeführten Seitenkette stereoselektiv generieren kann.

In diesem Beispiel gelang die Addition hochdiastereoselektiv und in guter Ausbeute. Das von Jewett und Rawal verwendete Ketal **184** ist aber für die geplante Synthese nicht geeignet, da die Methoxygruppe nur sehr schwer in den später benötigten Alkohol überführbar ist. Daher wurde die Methoxygruppe durch eine TBS-geschützte Hydroxylgruppe und das TBS-Ketal durch ein TMS-Ketal ersetzt, um den intermediären Silylenolether selektiv entschützen zu können.



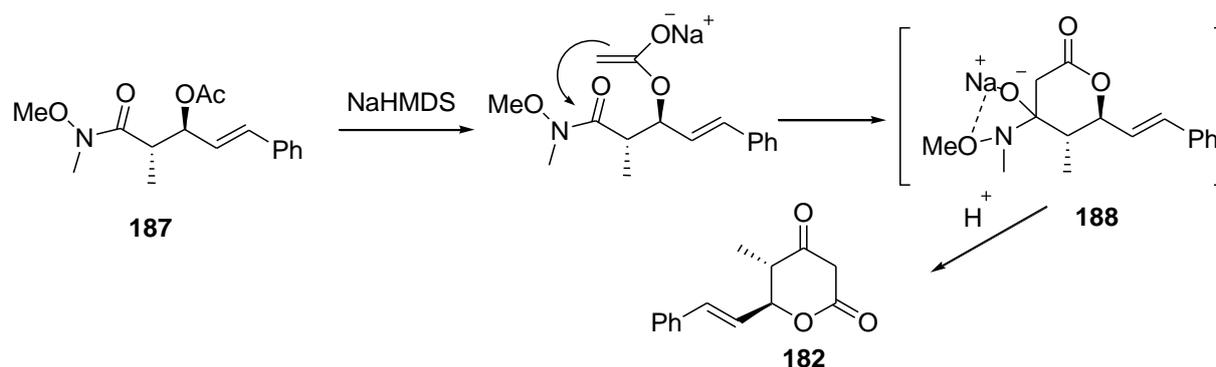
Schema 68: Mukaiyama-Michael Reaktion nach Jewett und Rawal

Erste Versuche zur Synthese des Ketolactons gingen von Weinreb-Amid **170** aus, da dieses noch, aufgrund der vorangegangenen Versuche, zur Verfügung stand und mit einem Weinrebamid weniger Nebenreaktionen erwartet wurden. Die Acetylierung der Hydroxylgruppe gelang unter Standardbedingungen in guter Ausbeute.



Schema 69: Acetylierung von **170** und Cyclisierung zu Ketolacton **182**

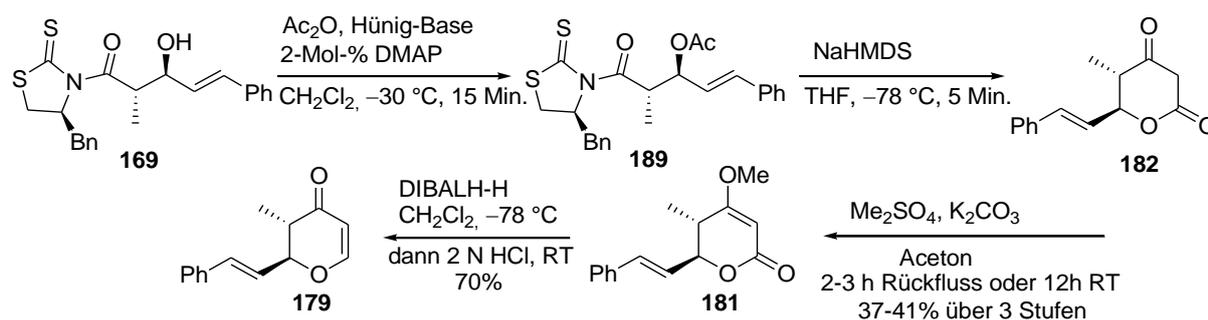
Durch Behandlung mit NaHMDS bei -78 °C entstand rasch das gewünschte Ketolacton in mittlerer Ausbeute (ungereinigt). Dieses wurde nicht weiter gereinigt, sondern aufgrund seiner Acidität bei niedrigem pH-Wert extrahiert. Auf eine chromatographische Aufreinigung wurde verzichtet.



Schema 70: Mechanismus der Cyclisierung von **170**

Mechanistisch ist die Verwendung eines Amids von Vorteil, da so der Ester aufgrund seiner höheren CH-Acidität bevorzugt deprotoniert wird. Nebenreaktionen vor der Cyclisierung, wie eine Epimerisierung der Methylgruppe oder eine mögliche Eliminierung von Acetat werden so vermieden. Das erzeugte Esterenolat kann in einer Diekmann-artigen Reaktion intramolekular das Weinreb-Amid angreifen und wird vermutlich zunächst das, bei tiefer Temperatur stabile, Zwischenprodukt **188** ausbilden. Bei saurer Aufarbeitung wird $\text{NH}(\text{Me})\text{MeO}$ eliminiert und es entsteht Ketolacton **182**.

Um die Sequenz zum Ketolacton zu verkürzen und Substanzverluste bei der Synthese des Weinreb-Amids zu vermeiden, wurde versucht die Diekmann-Reaktion direkt am acylierten Aldolprodukt durchzuführen (Schema 71). Auch wenn diese Reaktion an Oxazolidon-auxiliaren bekannt ist^{98a,b}, kann durchaus auch bei verwandten Auxiliaren ein Angriff des Enolats auf das Auxiliar dominieren^{98c} und ein 11-gliedriger Ring entstehen. Bei 4-Benzyl-1,3-thiazolidin-2-thionen sind, in der Literatur, Diekmann-Cyclisierungen bisher nicht beschrieben worden. Zunächst war also das Aldolprodukt **163** zu acetylieren. Auch hier gab es zum relevanten Zeitpunkt keine Literaturbeispiele. Standard-Acetylierungsbedingungen mit Acetanhydrid, Triethylamin und DMAP¹⁰⁰ erwiesen sich als nicht optimal, es entstanden einige Nebenprodukte. Ein kurzes Basenscreening mit 2,6-Lutidin, *N*-Methylmorpholin und Hünig-Base zeigte, dass letztere nach dünnschichtchromatographischer Analyse den glattesten Umsatz lieferte. Ein Absenken der Temperatur auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ schien das Resultat noch leicht zu verbessern. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung direkt cyclisiert, eine genaue Ausbeute an dieser Stelle nicht bestimmt. Insbesondere beim Scale-Up auf Multigramm Mengen $>30\text{g}$ beschleunigte die eingesparte chromatographische Reinigung an dieser Stelle den Materialdurchsatz erheblich. So konnten Acetylierung, Cyclisierung und Ansatz der Methylierung zur Reaktion über Nacht an einem Arbeitstag durchgeführt werden.

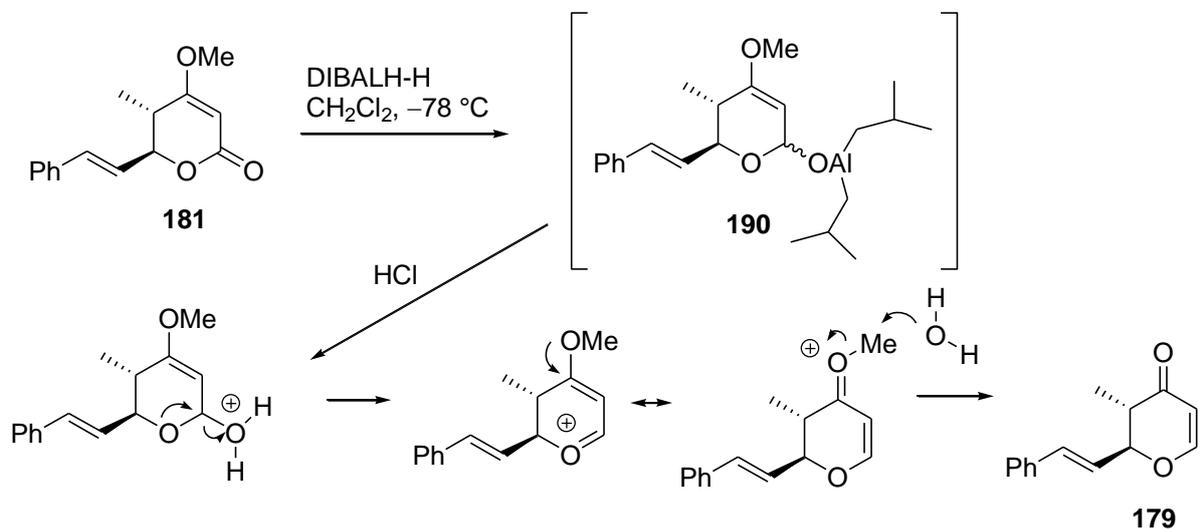


Schema 71: Synthese von Dihydropyranon **179**

Bei der anschließenden Cyclisierung erwies sich die Verwendung von NaHMDS als Base und THF als Lösungsmittel als optimale Kombination. Hier war der Umsatz mit etwa 2 Äquivalenten Base sofort nach Beendigung der Zugabe der Base komplett. Während Lithiumbasen wie LHMSD und LDA nur minimalen Umsatz zeigten. Selbst nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht war kein Fortschreiten der Reaktion zu verzeichnen. Nur nach Zugabe von NMP und Rühren über Nacht bei Raumtemperatur war mit LHMSD ein Umsatz zu beobachten. Das gebildete Produkt ließ sich im Säuren extrahieren und mit Dimethylsulfat methylieren, war aber dünnschichtchromatographisch nicht identisch mit dem gewünschtem Produkt. KHMDS in THF zeigte, wie NaHMDS, ebenfalls einen sehr schnellen Umsatz, lieferte nach dünnschichtchromatographischer Analyse aber ein nicht näher bestimmtes anderes Produkt.

Zur Aufarbeitung der Reaktion wurde der pH-Wert der Lösung zunächst mit 1 N HCl/Methanol abgesenkt und anschließend mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung extrahiert. Das war entscheidend, um eine Trennung von Ketolacton und Auxilliar gewährleisten zu können. Eine Extraktion mit 1 N Natronlauge extrahierte sowohl Ketolacton, als auch das leicht acide Auxilliar. Nach erneutem Ansäuern des Extrakts konnte das rohe Ketolacton erhalten werden. Aufgrund der Keto-Enoltautomerie des Ketolactons ist eine chromatographische Reinigung auf dieser Stufe unpraktisch. Deshalb wurde das ungereinigte Ketolacton direkt mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat methyliert. Arbeitstechnisch vorteilhaft war eine Methylierung über Nacht bei Raumtemperatur, obwohl die Reaktionszeit bei leichtem Rückfluss in Aceton auf 2-3 Stunden verkürzbar war. Der Methylenolether **181** konnte nun in 70% Ausbeute mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Dihydropyranon reduziert werden¹⁰¹. Mechanistisch, addiert sich zunächst ein Molekül DIBAL-H an das Lacton. Nach Zugabe von Salzsäure entsteht aus dem zuvor gebildeten Intermediat ein Lactol, das sofort protoniert und wahrscheinlich unter Abgabe eines Wassermoleküls in ein Oxoniumion

umgewandelt wird. Dieses stabilisiert sich unter Auflösung des Methylenolethers zum Dihydropyran.



Schema 72: Möglicher Mechanismus für die Bildung von **179**

Dihydropyran **179** neigt stark zur Kristallisation und bildet nach Umkristallisation nadelförmige Kristalle in guter Qualität. So war eine Struktursicherung durch eine Röntgenstrukturanalyse leicht möglich.

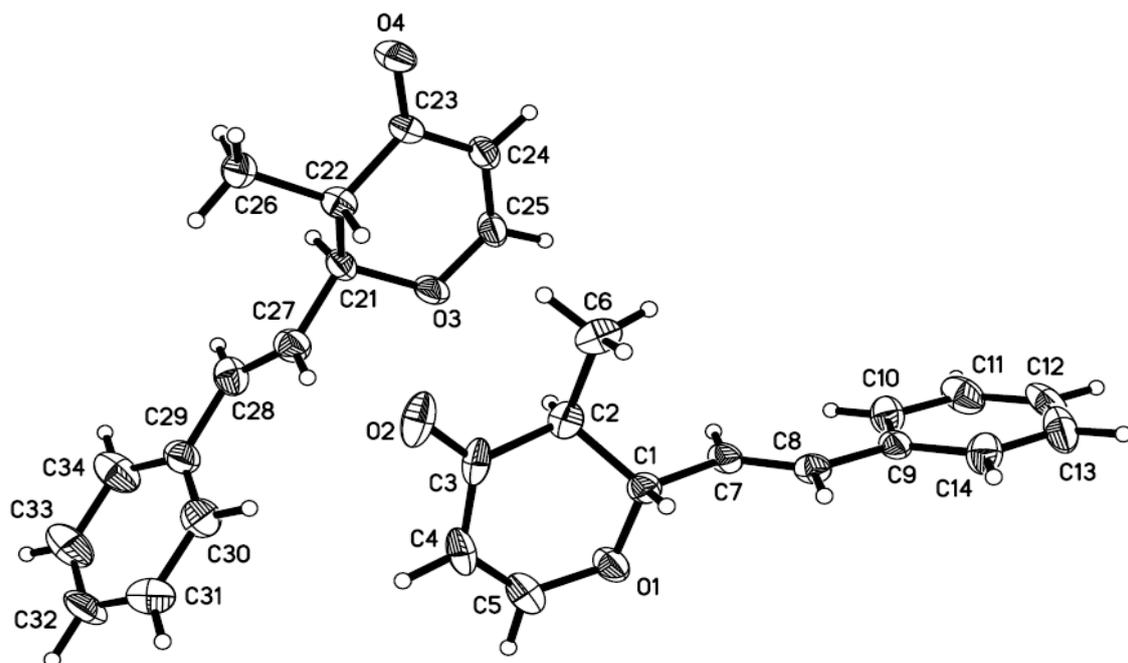
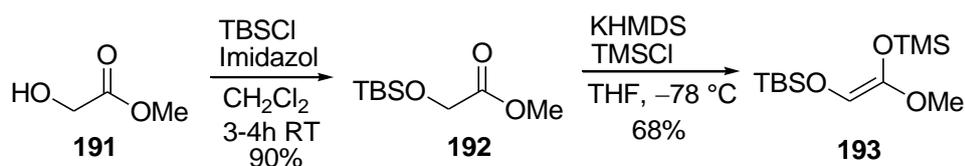


Abb. 5: Röntgenstruktur von **179**.

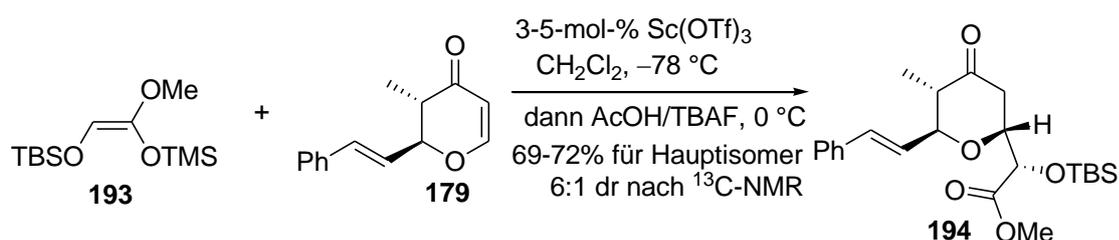
Da das benötigte Dihydropyran jetzt praktikabel zugänglich war, konnte die Synthese des benötigten Ketals begonnen werden. Dieses war literaturbekannt und sehr einfach in 2 Stufen aus Methylglykolat zu synthetisieren. TBS geschütztes Methylglykolat konnte nach einer Vorschrift von Denmark et al.^{102a} Z-selektiv mit KHMDS und TMSCl zum TMS-Ketal **193** umgesetzt werden. Ein alternatives Verfahren mit Lithium,^{102b} als enger koordinierendes Gegenion, erfordert den Zusatz von deaggregierenden Zusätzen, wie HMPA.



Schema 73: Synthese von Silylketal **193**

Die Literatursausbeute von 86% für die Ketalsynthese konnte zunächst nicht reproduziert werden. Es gelang aber, die anfänglichen Ausbeuten von 30-40%, durch eine modifizierte Aufarbeitung, auf 68% zu steigern.

Der nächste Schritt war nun, die Mukaiyama-Michael-Reaktion zu etablieren. Dazu wurde zu einer Mischung des Dihydropyranons **179** und 5-mol-% Scandiumtriflat bei -78 °C das Ketal gegeben. Dieser Versuch verlief zunächst enttäuschend, da die Reaktion nur teilweise umsetzte und auch bei Erhöhung der Temperatur und Rühren über Nacht Nebenprodukte bildete. Erst sehr langsames Zutropfen einer verdünnten Lösung des Ketals in Dichlormethan



Schema 74: Mukaiyama-Michael Reaktion zur Synthese von **194**

zu einer Lösung des Dihydropyranons und des Katalysators ergab einen nahezu vollständigen Umsatz, zunächst zu einem Diastereomerenmisch der entsprechenden Silylenolether. Im Multigrammaßstab reichte diese Vorgehensweise nicht aus, um einen vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials zu erzielen.

Dieses war aber erforderlich, da Dihydropyranon **179** und Tetrahydropyranon **194** einen praktisch identischen R_f -Wert aufwiesen und so eine chromatographische Trennung nicht möglich war. Die Zugabe einer weiteren, nicht näher quantifizierten Menge, des unverdünnten Silylketals, bis dünnschichtchromatographisch praktisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war, löste dieses Problem.

Ein ^{13}C -NMR-Spektrum des ungereinigten Silylenolethergemisches zeigte ein Diastereomerenverhältnis von etwa 6:1. Quenchen mit Essigsäure-gepuffertem TBAF, bei 0 °C, wandelte regioselektiv die intermediären Silylenolether in die entsprechenden Tetrahydropyranone um. Das Hauptisomer **194** war chromatographisch leicht von den Unterschussisomeren zu trennen und fiel als Feststoff an, was eine Aufklärung der absoluten Konfiguration über eine Röntgenstrukturanalyse ermöglicht.

Das zunächst chromatographisch einheitliche Unterschussisomer dagegen, wurde als gelbes Öl isoliert und sein NMR-Spektrum deutete auf das Vorhandensein von mehr als einer Substanz hin. Vermutlich liegt ein Diastereomeregemisch vor.

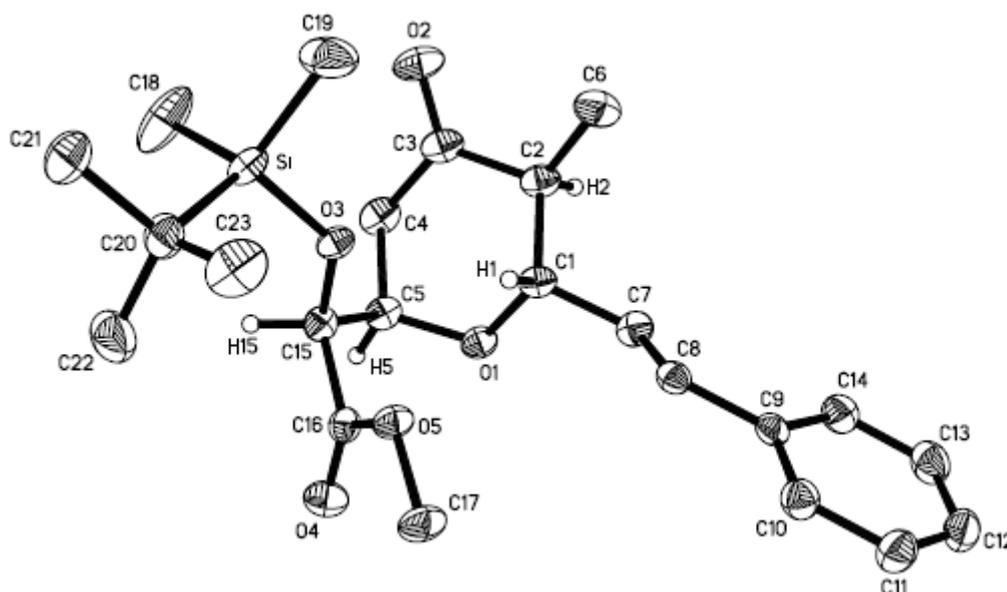
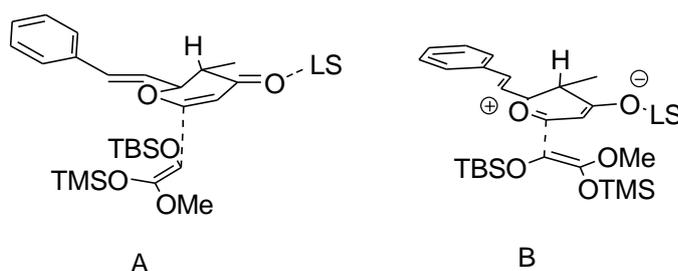


Abb. 6: Röntgenstruktur von **194**

Für die Bildung von Isomer **194** sind nur die zwei Übergangszustände A und B denkbar, denn nur diese Ausrichtungen des Ketals können zur gefundenen Konfiguration führen.

Übergangszustand A geht von einem Angriff, von unten, auf das Lewis-Säure-aktivierte Enon aus. In Übergangszustand B wird ein Oxoniumion ausgebildet, das dann ebenfalls von unten angegriffen wird. In beiden Fällen sollte sich das Silylketal axial und *anti*-periplanar zur angegriffenen Doppelbindung ausrichten, da so eine größtmögliche Überlappung der jeweils senkrecht zur Doppelbindungsebene stehenden, beteiligten Orbitale möglich wird. Gegen Übergangszustand A spricht die eher ungünstige, aber notwendige Platzierung der TBS-Gruppe unter das Pyranon um **194** bilden zu können.

In Übergangszustand B kann diese günstiger platziert werden, was zunächst für diesen spricht. Allerdings haben Versuche von Norman Kaulfuss, im Rahmen seiner Diplomarbeit^{99d}, im Arbeitskreis Schinzer, Allylsilan Lewis-Säure-katalysiert an Pyranone zu addieren, gezeigt, dass dieses nicht ohne weiteres möglich ist, auch unter Verwendung von Scandiumtriflat. Unter Bedingungen von denen bekannt ist, dass Oxoniumionen erzeugt werden, addiert Allylsilan aber sehr bereitwillig an Pyrane. Z. B. in einer Carbo-Ferrier Reaktion. Daher ist es sehr unwahrscheinlich, dass hier wirklich Oxoniumionen ausgebildet werden. Allerdings könnte die entsprechende Sauerstoff-Kohlenstoffbindung in A starken Doppelbindungscharakter haben und somit keine vollständige Anordnung der TBS-Gruppe unter den Ring erforderlich sein.

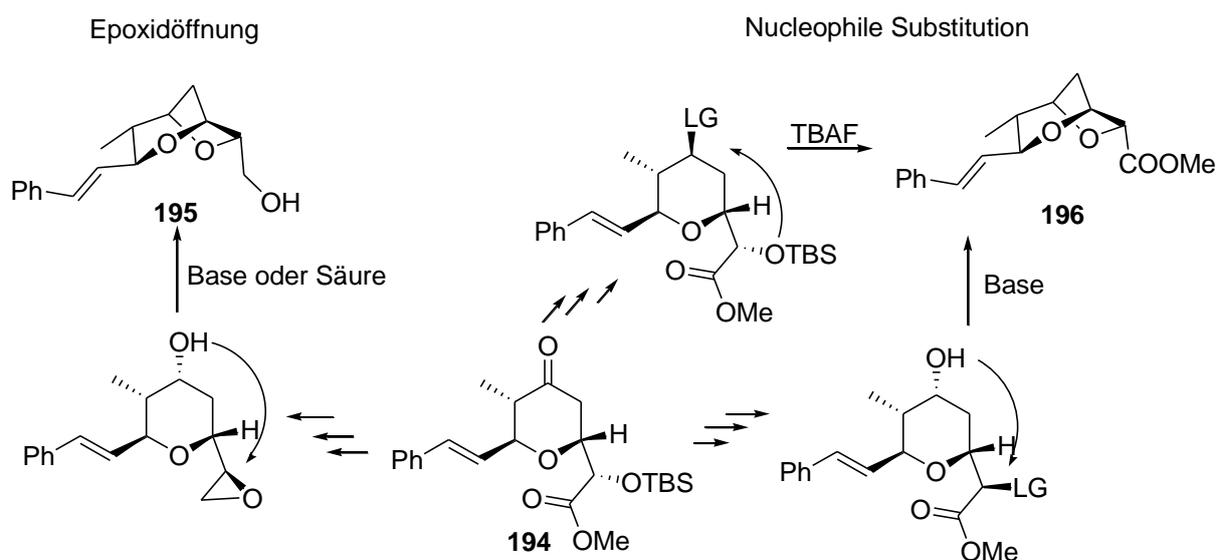


Schema 75: Mögliche Übergangszustände zur Bildung von **194**

3.2.4 Ringschluß zum Dioxabicyclooctanfragment

Ausgehend von Tetrahydropyranon **194** muss jetzt der Ringschluß zum Furan durchgeführt werden. Dafür kommen grundsätzlich 3 Strategien in Betracht (Schema 76). Da die Konfiguration des Stereozentrums in der Seitenkette bereits der im späteren Furan benötigten entspricht, könnte dieser Umstand, nach Überführung der Carbonylfunktion in eine geeignete, äquatorial stehende Abgangsgruppe, durch eine nucleophile Substitution durch die

TBS-geschützte Hydroxylgruppe ausgenutzt werden. Einem nucleophilen Angriff über eine zum axialen Alkohol reduzierte Carbonylgruppe, müsste eine Inversion der Konfiguration des Stereozentrums in der Seitenkette vorangehen. Das kann entweder durch eine zweite, vorhergehende nucleophile Substitution an dieser Stelle, durch ein geeignetes externes Nucleophil mit Abgangsgruppenqualität geschehen oder durch eine Epoxidbildung über die zum Alkohol reduzierte Estergruppe.

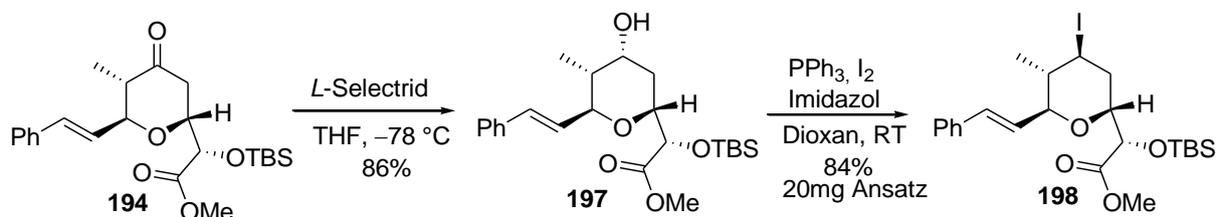


Schema 76: Mögliche Ringschlußstrategien zur Synthese von **195** oder **196**

Zuerst wurde versucht die Carbonylgruppe durch eine geeignete äquatoriale Abgangsgruppe zu ersetzen. Die naheliegendste Strategie wäre zunächst zum äquatorialen Alkohol zu reduzieren und anschließend zu Sulfonieren. Eine stereoselektive Reduktion zum äquatorialen Alkohol ist aber aufgrund der axialen Stellung der Seitenkette schwierig, da alle gängigen stereoselektiven Reduktionsmittel in der Regel stark auf sterische Hinderung ansprechen, bzw. auf ein solches Verhalten optimiert sind.

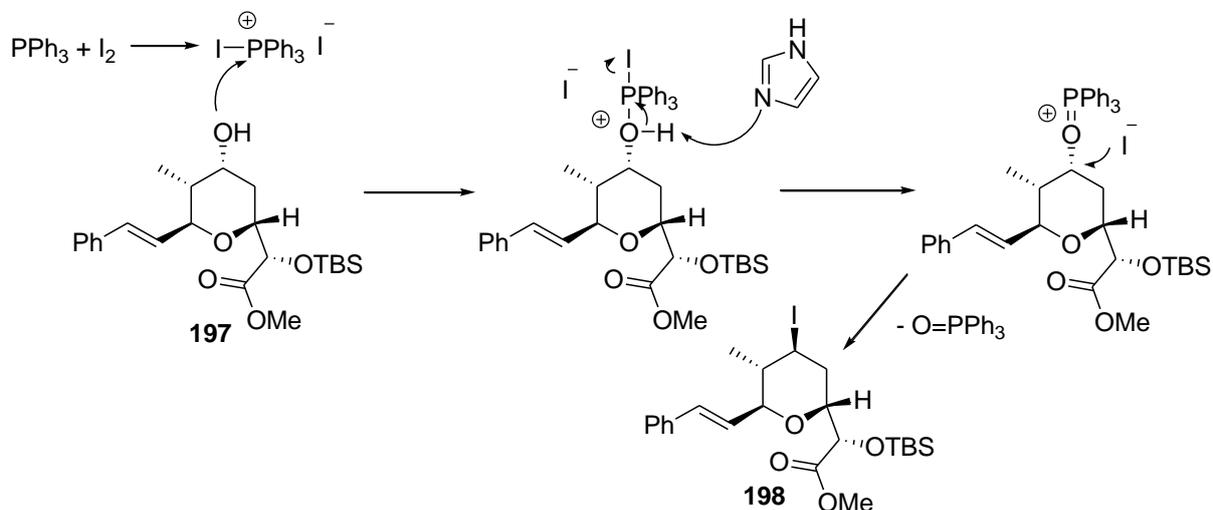
Es ist also an diesem System eine äquatoriale Annäherung des Reduktionsmittels zu erwarten und damit bevorzugt eine Reduktion zum axialen Alkohol. Zudem haben Smith *et al.* an einem ähnlichem System, mit *L*-Selectrid, selektiv genau diesen erhalten. Daher wurde versucht nach Reduktion der Carbonylgruppe zum axialen Alkohol, diesen unter Inversion in ein Iodid zu überführen. Das schien zunächst mit dem bekannten Triphenylphosphin, Iod, Imidazolsystem¹⁰³ in kleinem Maßstab (20 mg) zu gelingen (Schema 77). Allerdings bildete

sich beim Scale-up immer ein, nicht näher charakterisiertes, Nebenprodukt, das sich aufgrund seines nahezu identischen R_f -Wertes nicht vom Hauptprodukt trennen ließ.



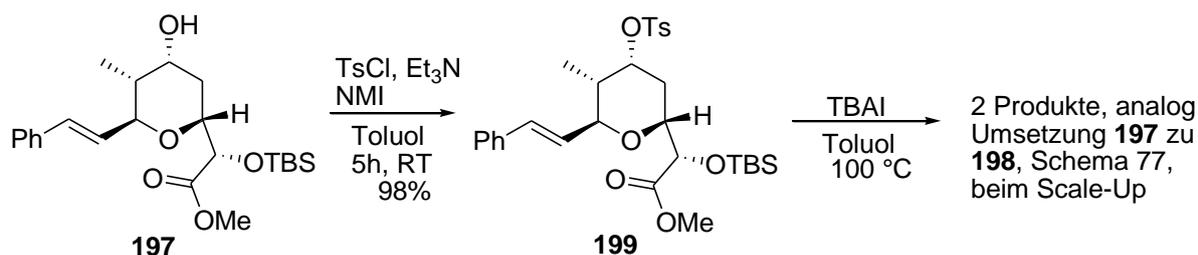
Schema 77: Reduktion von **194** und Iodierung von **197**

Mechanistisch bildet sich zunächst aus Triphenylphosphin und Iod ein sehr reaktives Salz, in dem das nun elektronenarme Phosphoratom wahrscheinlich nucleophil von einem Alkohol angegriffen werden kann. Nach Deprotonierung des so aktivierten Alkohols durch Imidazol wird dieser so in eine sehr reaktive Abgangsgruppe konvertiert. In einer S_N2 -Reaktion substituiert nun ein Iodidion netto den Alkohol, während Triphenylphosphinoxid freigesetzt wird.



Schema 78: Mechanismus der Iodierung eines Alkohols mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod

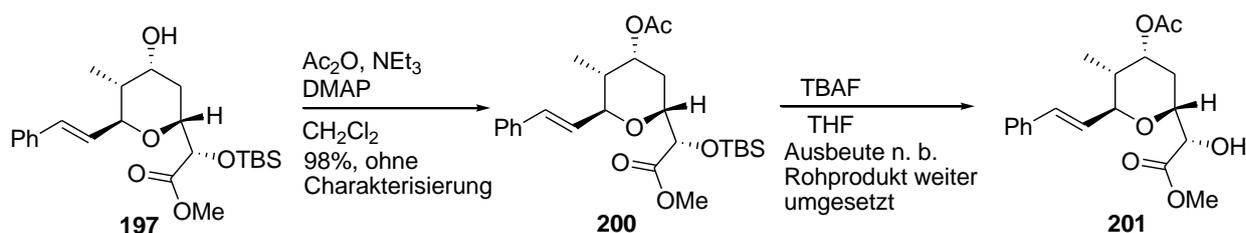
Die versuchte nachfolgende Entschützung der Mischung mit TBAF und gleichzeitiger Cyclisierung der Mischung, analog Schema 76, führte zu zwei weiteren Produkten mit nur minimal unterschiedlichem R_f -Wert. Da die Probleme bei der Substitution der Hydroxylgruppe zu liegen schienen, wurde eine Alternative zur Darstellung des Iodids gesucht.



Schema 79: Tosylierung von Alkohol **197** und Nucleophile Substitution durch Iodid

Dazu wurde Alkohol **197** mit TsCl, Triethylamin und NMI in Toluol tosyliert¹⁰⁴. Unter diesen Bedingungen bildet Tosylchlorid ein hoch reaktives Intermediat mit NMI, das auch weniger reaktive axiale Alkohole vergleichsweise schnell zu Tosylaten umsetzt. Tosylat **199** ist bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ haltbar, bei RT tritt nach längerer Zeit Zersetzung zu einem schwarzem Harz ein. Erhitzen über 8h in Toluol mit TBAI im Überschuss bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte, nach dünnschichtchromatographischer Analyse, zu demselben Ergebnis wie beim PPh₃, Iod, Imidazol -System. Es entstanden die identischen zwei Produkte, mit sehr ähnlichen R_F-Werten. Mit Tetrabutylammoniumacetat statt TBAI entstehen ebenfalls zwei chromatographisch sehr ähnliche Produkte. Der Versuch den Alkohol **197** zu triflieren, und damit eine noch bessere Abgangsgruppe zu schaffen, scheiterte und führte zu Zersetzung. Es scheint also bei den Substitutionsreaktionen ein generelles Problem vorzuliegen, das diese erschwert, unabhängig vom Nucleophil oder der Abgangsgruppe.

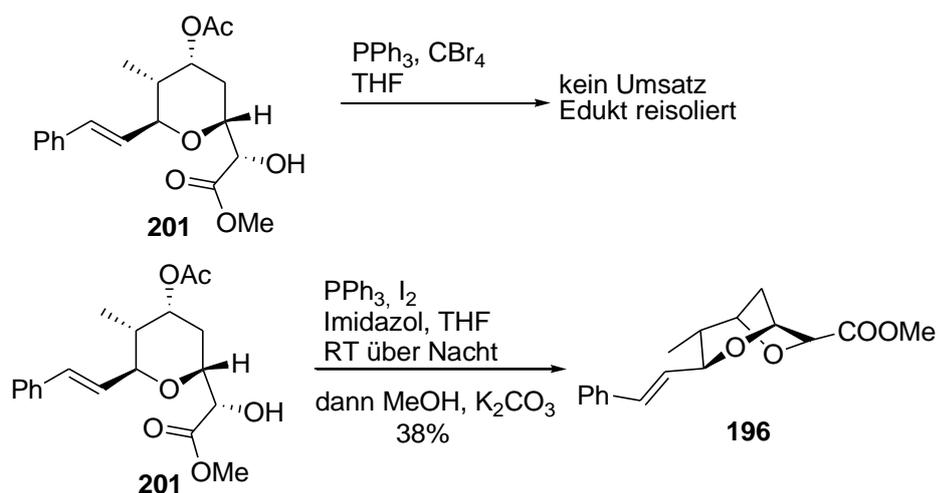
Daher wurde untersucht ob, wie eingangs angesprochen, ein Ringschluss über die axiale Hydroxylgruppe möglich ist. Dazu muss aber die noch TBS-geschützte Hydroxylgruppe regioselektiv unter Inversion in eine Abgangsgruppe überführt werden, damit beim Ringschluss die korrekte Konfiguration erhalten wird. Die benachbarte Esterfunktion sollte die Elektrophilie an dieser Stelle zusätzlich erhöhen, was eine nucleophile Substitution beschleunigt. Der axiale Alkohol wurde zunächst durch Acetylierung geschützt. Eine Acetatgruppe bietet hier mehrere Vorteile, sie kann leicht eingeführt und unter basischen Bedingungen entfernt werden, was einen zusätzlichen Entschüttungsschritt einspart. Sie ist außerdem nicht zu groß, um die erste nucleophile Substitution der anderen Hydroxylgruppe nicht unnötig weiter zu erschweren. Nach Entschüttung mit TBAF lag der benötigte Alkohol



Schema 80: Synthese von **201**

201 vor. In dieser Sequenz wurden die Produkte nicht spektroskopisch abgesichert, um Zeit zu sparen, da es sich um zuverlässige Reaktionen handelt und zunächst die Funktionsfähigkeit der Cyclisierung untersucht werden sollte.

Die Bromierung unter Inversion der freien Hydroxylgruppe in **201** mit PPh_3 und CBr_4 ¹⁰⁵ gelang nicht, es wurde nur das Edukt reisoliert. Dieses wurde mit dem reaktiveren PPh_3 , Iod, Imidazolsystem in THF bei RT über Nacht erfolgreich zum entsprechendem Iodid umgesetzt. Diese Reaktionslösung wurde mit Methanol bis zu einem THF/Methanol- Verhältnis von 1:1 aufgefüllt. Nach Zugabe von 10 Äquivalenten Kaliumcarbonat setzte das intermediär gebildete Iodid innerhalb weniger Stunden zum Cyclisierungsprodukt **196** um. NMR-Spektroskopische Untersuchungen, insbesondere NOE-Experimente, zeigten aber, dass

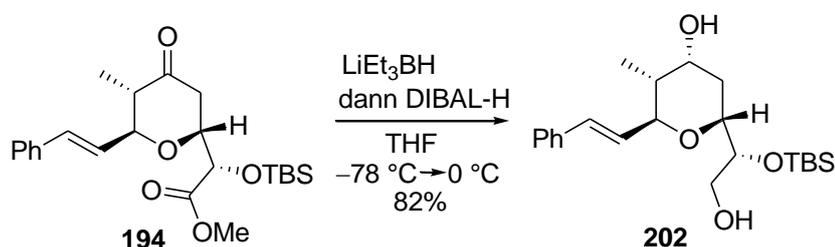


Schema 81: Synthese von **196**

das neu entstandene Stereozentrum nicht die erwartete Konfiguration besaß, sondern das Epimer **196** vorlag. Es wurde nur dieses als einziges Produkt isoliert. Lässt man das

entsprechende Tosylat unter den gleichen Bedingungen cyclisieren, erhält man, wie erwartet, die identische Verbindung. Die Erklärung ist wahrscheinlich in einer schnellen Epimerisierung zu suchen, die aufgrund der benachbarten Estergruppierung, nach der Cyclisierung, eintreten kann. Offenbar ist das isolierte Isomer thermodynamisch deutlich stabiler als das benötigte Produkt.

Diesem Problem kann durch Reduktion des Esters zum Alkohol begegnet werden. Diese sollte im Eintopfverfahren zusammen mit der stereoselektiven Reduktion der Carbonylgruppe

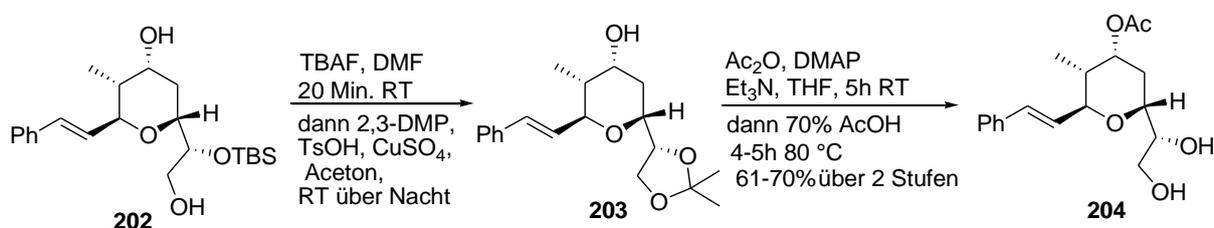


Schema 82: Reduktion von **194** zu Diol **202**

möglich sein. Superhydrid¹⁰⁶ reduziert wie Lithiumaluminiumhydrid sowohl Carbonyl- als auch Esterfunktionen, ist aber aufgrund der Ethylgruppen sterisch anspruchsvoller und damit eher in der Lage, stereoselektive Reduktionen durchzuführen. Und tatsächlich reduzierte ein Überschuss Superhydrid **194** stereoselektiv zum gewünschten Diol **202**. Allerdings wurde dabei ein nichtabtrennbares Nebenprodukt gebildet. Reduziert man nur die Carbonylgruppe mit einem Äquivalent Superhydrid bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und die Estergruppe durch nachträgliches Hinzufügen von 3 Äquivalenten DIBAL-H, erhält man das benötigte Diol **202** in 82% Ausbeute, in einem Topf, nach chromatographischer Reinigung in analysenreiner Form. Das Diastereomerenverhältnis wurde nicht bestimmt. Es wird aber auch das andere Isomer gebildet. Dieses lässt sich mit hoher Sicherheit aus vergleichenden dünnschichtchromatographischen Analysen ableiten. So ergibt z.B. dieselbe Reduktion nur mit DIBAL-H etwa gleichintensive Spots für beide Isomere.

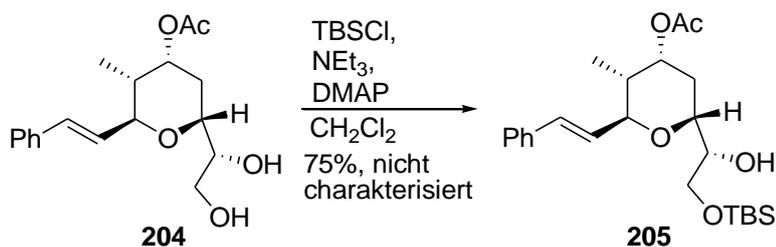
Um nun analog dem vorherigen Versuch die benötigte Abgangsgruppe unter Inversion in die Seitenkette einbringen zu können, muss zunächst die axiale und die terminale Hydroxylgruppe geschützt und die sekundäre entschützt werden. Mit einer sehr voluminösen Schutzgruppe wie der Tritylgruppe ließe sich zwar die terminale Hydroxylgruppe selektiv schützen, aber die sekundäre würde sterisch stark gehindert werden und eine Iodinierung

erschweren. Daher ist es zweckmässig die TBS-Gruppe zuerst zu entfernen und dann mittels einer Silylgruppe selektiv die terminale Hydroxylgruppe zu schützen. Zur Darstellung von Diol **204** wurde zunächst die TBS-Gruppe entfernt und das Diol, des resultierenden Triols, als Acetonid geschützt. Diese beiden Reaktionen konnten im Eintopfverfahren durchgeführt werden. Das Rohprodukt wurde dann in THF unter Standardbedingungen acetyliert und anschließend durch Zusatz von 70% Essigsäure, bei 80 °C, zum Diol **204** umgesetzt. Auf diese Weise konnten die theoretischen 4 Stufen auf 2 Eintopfreaktionen reduziert, die Anzahl der chromatographischen Trennungen auf eine beschränkt und der Arbeitsaufwand auf etwa 1,5 Tage begrenzt werden.



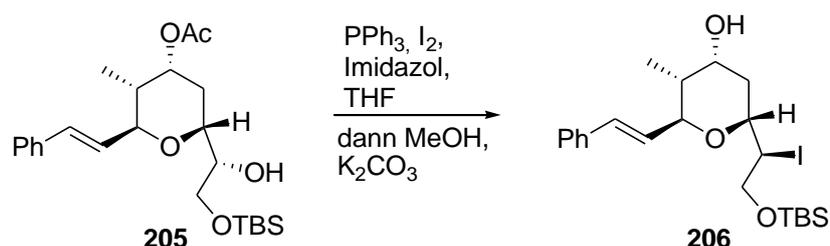
Schema 83: Synthese von Diol **204** über zwei Eintopfreaktionen

Die primäre Hydroxylgruppe wurde selektiv silyliert¹⁰⁷, die Reaktion litt aber unter schlechtem Umsatz, so dass nur vergleichsweise mäßige 75% Ausbeute erreicht wurden. Wobei die Struktur des Produktes aber nicht spektroskopisch gesichert wurde.



Schema 84: Regioselektive Silylierung von **204** mit TBSCl

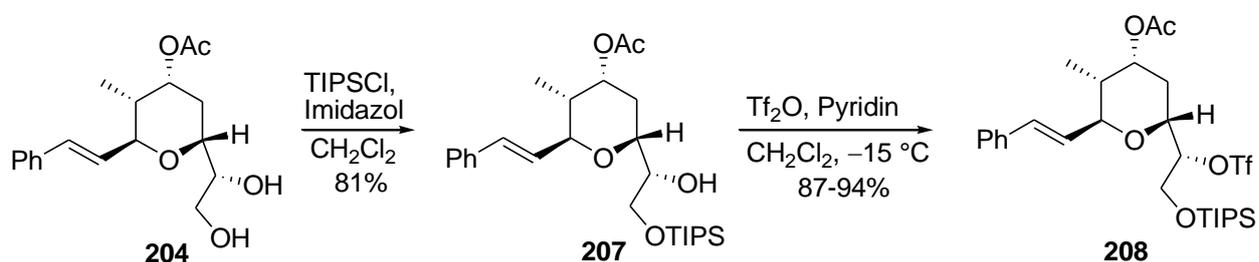
Die Iodinierung verlief, wie erwartet, recht langsam und war nach 2 Tagen nicht komplett. Und auch eine Erhöhung der Temperatur auf 60-70 °C für einige Stunden verbesserte den Umsatz nicht weiter. Zusatz von Methanol und 10 Äquiv. K₂CO₃ führten zur Deacetylierung, aber nach NMR-spektroskopischer Analyse nicht zum gewünschten Ringschluss. Das gebildete Iodid ist offenbar ohne die benachbarte Estergruppe deutlich weniger reaktiv.



Schema 85: Iodierung von **205**

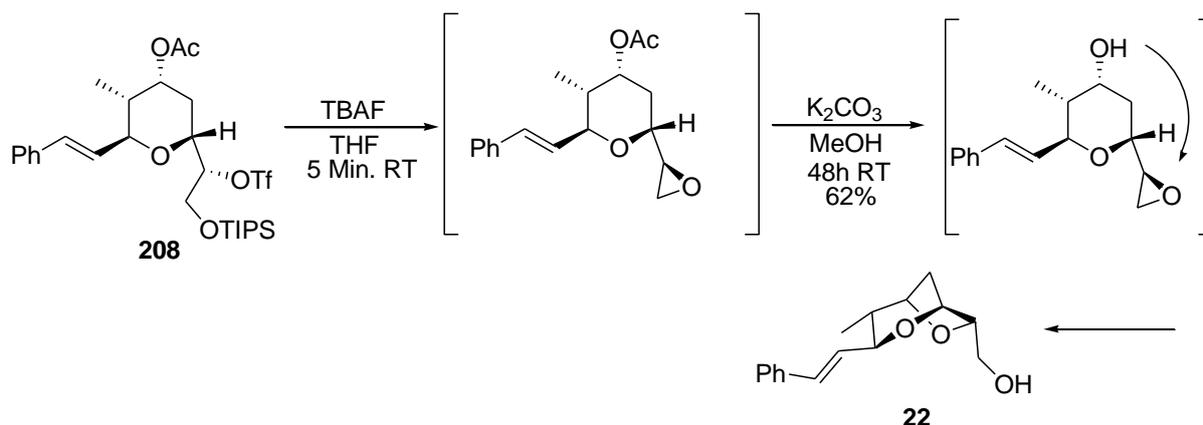
Daher wurde nun versucht ein Epoxid zu bilden, über das dann der Ringschluss möglich wird. In diesem Fall ist eine Epoxidbildung über die primäre Hydroxylgruppe erforderlich, um ein korrekt konfiguriertes Epoxid zu erhalten. Daher wurde zunächst die terminale Hydroxylgruppe in **204** mit TIPSCl und Imidazol silyliert und anschließend die sekundäre unter Standardbedingungen trifliert¹⁰⁸. Unter diesen Silylierungsbedingungen wurde ein deutlich besserer Umsatz erzielt, die größere sterische Hinderung der TIPS-Gruppe ermöglicht eine hohe Selektivität für die primäre Hydroxylgruppe. TBSCl unter diesen Bedingungen erwies sich als zu unselektiv.

Die Epoxidbildung und die Entschützung können jetzt in einem Schritt durchgeführt werden. Setzt man etwa ein Äquivalent TBAF zu, bildet sich das Epoxid innerhalb kurzer Zeit bei Raumtemperatur (Schema 87). Anfänglich wurde statt eines Triflats ein Tosylat eingesetzt. Dieses hatte den Nachteil, das zwar die Entschützung der Silylgruppe schnell, die Bildung des Epoxids aber viel langsamer ablief. Dieses war dünnschichtchromatographisch leicht zu beobachten.



Schema 86: Regioselektive Silylierung von **204** und Triflierung

Nach der Bildung des Epoxids in THF, wurde Methanol bis zu einem Verhältnis von 1:1 zugegeben und 10 Äquivalente Kaliumcarbonat. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wurde



Schema 87: Abschluss der Synthese von **22**

direkt der Bicyclus **22** isoliert, ein Ansäuern wie bei dem Verfahren von Crimmins et. al war nicht erforderlich. Nach den Baldwinregeln ist dieser 5-*exo*-tet-Prozess, gegenüber der ebenfalls denkbaren 6-*endo*-tet-Reaktion, stark bevorzugt. Die spektroskopischen Daten von **206** sind mit denen von Crimmins und Smith identisch^{15,27}.

4. Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Die Ziele dieser Arbeit waren zum einen, das Triensystem der Sorangicine aufzubauen und zum anderen, als notwendige Voraussetzung, eine effizientere Synthese des Dioxabicyclooctanfragmentes zu entwickeln.

Das zweite Ziel ist, nach Scheitern einer Hetero-Diels-Alder und einer Hetero-Michael-Strategie, letztlich erreicht worden.

Ausgehend von dem bequem und kostengünstig, in größerem Maßstab zugänglichen, literaturbekanntem Evans-*anti*-Aldolprodukt **169**, konnte nach Acetylisierung der Hydroxylgruppe, durch Umsatz mit NaHMDS das Ketolacton **182** erhalten werden. Die Auswahl von Natrium als Gegenion war hier entscheidend, da sowohl Lithium als auch Kalium nur Spuren des gewünschten Ketolactons lieferten. Nach Umwandlung desselben in den entsprechenden Methylenolether, konnte dieser mit DIBAL-H zum Dihydropyranon **179** reduziert werden. Die Einführung der benötigten oxygenierten Seitenkette und die Etablierung von zwei weiteren Stereozentren gelang über eine Mukaiyama-Michael-

Reaktion. Das Hauptisomer **194** wurde in 72% Ausbeute isoliert und sein absolute Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig gesichert. Durch die kombinierte Anwendung von Lithiumtriethylborhydrid und DIBAL-H wurde in einem Topf⁶ **194** stereoselektiv zum Diol **202** reduziert, da Lithiumtriethylborhydrid alleine, hier nur unbrauchbare Ergebnisse lieferte. Nach Entschützung von **202** mit TBAF und Schützung des Diols als Acetonid in „einem Topf“ und Acetylierung gefolgt von saurer Hydrolyse des Acetonids in einer weiteren Eintopfreaktion wurde Diol **204** erhalten. Die primäre Hydroxylgruppe konnte nun mit TIPSCl regioselektiv silyliert und die verbliebene sekundäre, trifliert werden. Die Behandlung von Triflat **208** mit TBAF führte dann rasch zur Entschützung der primären Hydroxylgruppe und zur Bildung eines Epoxids, das durch Zusatz von Methanol und Kaliumcarbonat in einer Eintopfreaktion zum Dioxabicyclooctanfragment **195** cyclisierte. Ausgehend von Auxiliar **145** konnte Dioxabicyclooctanfragment **195** in 14 Stufen in 4,7% Gesamtausbeute, bei 8 chromatographischen Reinigungsschritten, synthetisiert werden. Das ist eine deutliche Verbesserung gegenüber der ursprünglichen Route unserer eigenen Arbeitsgruppe und liefert, da die einzelnen Reaktionen auch im Multigramm-Maßstab durchführbar sind, die benötigten Mengen des Bicyclus in überschaubarer Zeit. Das erleichtert die späteren Untersuchungen zum Aufbau des Triensystems und die Kupplung mit dem benachbarten Tetrahydropyranfragment.

Das erste Ziel, der Aufbau der Trieneinheit, konnte nicht realisiert werden.

Zwar konnte Dioxabicyclooctanfragment **195** erfolgreich in das benötigte Olefin **134** und das Alkin **128** überführt werden, aber die geplante Heck-Reaktion bzw. die untersuchten Kupplungsreaktionen, insbesondere eine Suzuki-, Negishi- und eine Hiyamakupplung mit dem literaturbekannten Dienyliodid **117**, nach Hydrometallierung, waren sämtlich, bisher, nicht erfolgreich.

4.2 Ausblick

Die Kupplungen von **128** mit **117** sollten mit mehr Material intensiver studiert werden, da die verbliebene Zeit, im Rahmen dieser Arbeit, nur eine vergleichsweise oberflächliche Untersuchung ermöglichte. Das Potential der Heck Reaktion ist wahrscheinlich weitestgehend erschöpft, da Dien **117** mit anderen Liganden am Palladium auch zur Dimerisierung neigt. Aber die Suzuki-, die Negishi- oder die Hiyamakupplung sollten bei richtiger Wahl der Bedingungen eine erfolgreiche Synthese des Triensystems realisieren können. Wäre diese mit

128 geschafft, handelt es sich aber nur um eine Modellreaktion. Zunächst müsste die Doppelbindung mittels Ozonolyse zum Aldehyd gespalten werden. Das ist chemoselektiv prinzipiell neben dem Alkin möglich. Mittels Takai-Reaktion könnte jetzt ein Iodolefin oder ein entsprechendes Boran installiert werden um eine Palladium katalysierte Kupplung mit dem benachbarten Tetrahydropyranfragment vorzunehmen. Es müsste hier eine sp^3 - sp^2 Kupplung zum Einsatz kommen, von denen es nur wenige Literaturbeispiele gibt. Die Arbeitsgruppe um Fu hat eine Methode für sp^3 - sp^3 und sp^2 - sp^3 Suzuki-Kupplungen entwickelt¹⁰⁹. Die Einführung von Metallen wie Zink oder Bor, nach Metallierung, in β -Stellung zu Sauerstoffsubstituenten ist nicht möglich, da in diesem Fall Eliminierung eintritt und mit Ringöffnung des Tetrahydropyrans gerechnet werden muss. Allerdings könnte in α -Stellung zum Pyransauerstoff, durch Eliminierung ein Olefin geschaffen werden. Eine Hydroborierung desselben sollte, bedingt durch die benachbarte axiale Methylgruppe, bevorzugt von der Unterseite erfolgen und so unter Installation des benötigten Borans das ursprüngliche Stereozentrum wieder herstellen. Diese Strategie ist literaturbekannt¹¹⁰. So wäre eine sp^3 - sp^2 Suzuki-Kpplung möglich, die wesentlich besser etabliert ist.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Stickstoffatmosphäre, in zuvor, im Ölpumpenvakuum, mit Heißluftföhn, ausgeheizten Apparaturen durchgeführt.

Die Zugabe von flüssigen Reagenzien und Lösungen erfolgte mit handelsüblichen Kunststoffinjektionsspritzen durch ein Septum oder im Stickstoff-Gegenstrom.

Luftempfindliche Feststoffe wurden ggf. in einer LABmaster 130 Glove-box der Firma M. Braun GmbH unter Stickstoff 5.0, nach Einschleusen der getrockneten und mit Stickstoff befüllten Apparatur abgefüllt.

Erworbene **Feinchemikalien** wurden in der Regel ohne weitere Reinigung eingesetzt. Für die Durchführung von Reaktionen kamen in der Regel nur getrocknete, absolute **Lösungsmittel** zum Einsatz. Im Falle von Tetrahydrofuran und Diethylether wurden diese selbst, unter Stickstoffatmosphäre, über Natrium, im Falle von Dichlormethan über Calciumhydrid, absolutiert und vor Gebrauch destilliert. Alle anderen verwendeten Lösungsmittel wurden in getrockner

Form über Molsieb oder ggf. in Reagenzqualität erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Zur **säulenchromatographischen Reinigung** der Produkte wurde Kieselgel 60 der Firma Fluka, Korngröße 0,004 bis 0,0063 mm verwendet. Die Chromatographie wurde ggf. mit leichtem Überdruck, ca. 0,2-0,4 bar beschleunigt. Die angegebenen Lösungsmittelmischungen sind Volumenverhältnisse.

Für die **Dünnschichtchromatographie**, zu analytischen Zwecken, sind DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey & Nagel verwendet worden. Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm, Anfärben mit Vanillin- oder KMnO₄-Reagenz und anschließendes Erwärmen mit dem Heißluftföhn, ermöglichte die Detektion der aufgetrennten Substanzen.

Vanillin Reagenz: 8.6 g Vanillin werden in 200 ml Ethanol gelöst und langsam 2.5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben.

Kaliumpermanganat Reagenz: 3 g KMnO₄ und 20 g Kaliumcarbonat werden in 300 ml Wasser gelöst und 5 ml 5% Natronlauge zugegeben.

Ein Bruker DPX400- und ein Bruker Avance600-Spektrometer dienen zur Aufnahme der **¹H-** und **¹³C-NMR-Spektren**. Die Spektren wurden jeweils mit den, ausnahmslos in CDCl₃, gelösten Substanzen, mit Tetramethylsilan (0.00 ppm bzw. 77.01 ppm) als internen Standard aufgenommen. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplet, dq = Dublett von Quartett, br = breites Signal

Massenspektren wurden mit einem Finnigan SSQ 7000-Massenspektrometer aufgenommen. Es kam die Elektronenstoßionisation (EI) und die B-Scan-Methode zum Einsatz. Die relativen Intensitäten sind in (%) bezogen auf den Basispeak (100%) angegeben.

MS-Hochauflösungen (HRMS) wurden mit einem Finnigan MAT 95-Massenspektrometer nach Elektronenstoßionisation (EI) im E-Scan Verfahren gemessen.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer FT-IR-2000-Spektrometer aufgenommen. Feste Proben wurden als KBr-Pressling bzw. Flüssigkeiten als dünner Film auf KBr-Scheiben vermessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] angegeben. Die relative Intensität der Banden ist wie folgt abgekürzt:

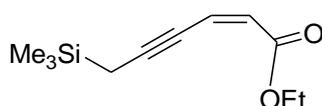
w = schwach, m = mittel, s = stark, br = breites Signal

Die **spezifischen Drehwerte** wurden mit einem Perkin-Elmer 341-Polarimeter bestimmt und sind angegeben in [$10^2 \cdot \text{deg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$] bei 20 °C und in einer Konzentration c in [g/100ml]

5.2 Beschreibung der Versuche

5.2.1 Versuche zu Kapitel 3.1

Darstellung von (Z)-Ethyl-6(trimethylsilyl)hex-2-en-4-inoat **121**



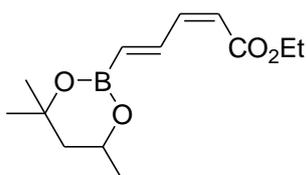
Zu einer Lösung von 0,122 g (1 mmol) Trimethylpropargylsilan in 2 ml THF wurden, bei -78 °C, 0,404 ml (2,5 M; 1,01 mmol) einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach einer Stunde wurden bei -50 °C 0,157 g (1,15 mmol) Zinkchlorid in 2ml THF zugespritzt. Nach 1,5 h wurden bei Raumtemperatur, gelöst in 2 ml THF, 0,191 g (0,9 mmol) (Z)-Ethyl-iodacrylat und 21 mg (2-Mol-%, 1,6 μmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zugegeben. Nach 3,5 h wurde das Produkt **121** (0,159 g, 0,756 mmol, 84%), ohne weitere Aufarbeitung, direkt flashchromatographisch mit Pentan/Ether 8:1 aus der Reaktionslösung als gelbes Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.12-6.16 (dt, $^3\text{J} = 11.4$ Hz, $^5\text{J} = 3$ Hz, 1H), 5.97-5.94 (d, $^3\text{J} = 11.6$ Hz, 1H), 4.18-4.23 (q, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, 2H), 1.77-1.78 (d, $^5\text{J} = 2.9$ Hz, 2H), 1.27-1.31 (t, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, 3H), 0.14 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 165.02, 126.03, 124.56, 103.45, 60.03, 14.27, 9.29, -1.95

MS (EI): m/z (%) = 210 (88, M^+), 182 (21), 181 (21), 167 (33), 165 (29), 92 (72), 75 (21), 73 (100)

Darstellung von (2Z,4E)-Ethyl-5-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)penta-2,4-dienoat **123**



Eine Lösung von 1 g (5,99 mmol) Silberacetat, 62 mg (0,276 mmol) Palladiumacetat und 172 mg (0,564 mmol) wurde zweimal mit der freeze-pump-thaw Methode entgast, dann 1,1 ml

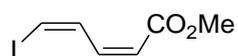
(8 mmol) **124** zugespritzt und erneut einmal entgast. Nach 24 h Rührens bei 50 °C wurde mit Diethylether verdünnt, durch Celite gefiltert und mit 5% HCl, Wasser und Brine gewaschen. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand flashchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:9) gereinigt. Es wurden 1,477 g (109 %) eines gelben Öles erhalten. Das Produkt war schwierig aufzureinigen und enthielt nach Dünnschichtchromatographie noch Verunreinigungen. Allerdings waren im NMR-Spektrum nur geringe Verunreinigungen zu erkennen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.97-8.04 (dd, ³J = 17.53 Hz, ³J = 11.2 Hz, 1H), 6.52-6.58 (t, ³J = 11.3 Hz, 3H), 5.77-5.81 (d, ³J = 17.52 Hz, 1H), 5.66-5.69 (d, ³J = 11.38 Hz, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 1.74-1.78 (dd, ³J = 13.94 Hz, ³J = 2.88 Hz, 1H), 1.44-1.5 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.25 (d, ³J = 6.19, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.28, 146.99, 141.09, 118.57, 70.94, 64.81, 51.1, 45.97, 31.02, 27.99, 23

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Darstellung von (2Z,4Z)-Methyl-5-iodopenta-2,4-dienoat **117**



Methode A: Zu einer Lösung von 0,452 g (2 mmol) (Z)-Ethyl-3-iodacrylat in 4,6 ml Dichlormethan, wurde, bei -78 °C, 2,2 ml (1 M, 2,2 mmol) einer Lösung von DIBALH-H in Hexan getropft, so dass die Temperatur -75 °C nicht überstieg. Nach 15 Min. wurde bei dieser Temperatur mit 1 ml Methanol gequencht und anschließend 5 ml einer 20%-Lösung von Kalium-Natrium-Tartrat in Wasser zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt, 5 ml Diethylether zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch Celite gefiltert, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand, gelöst in 5 ml THF, bei -78 °C, zu einer Lösung von, zuvor 5 Min. bei -78 °C, mit 4 ml (0,5 M, 2mmol) einer Lösung von KHMDS in Toluol deprotoniertem 0,636 g (2 mmol) Essigsäure[bis(2,2,2-trifluorethoxy)phosphinyl]-methylester und 2,64 g (10 mmol) 18-Krone-6 in 35 ml THF getropft. Nach 30 Min. bei -78 °C wurde mit 5 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung gequencht und mit Diethylether verdünnt. Es wurde 20 ml gesättigter Kochsalzlösung hinzugegeben und nach Phasentrennung, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die verei-

nigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (0-10% Diethylether/Hexan) wurden 85 mg (0,357 mmol, 18% über 2 Stufen) des Produktes **117** als gelbes Öl, als Mischung der Diastereomeren (95:5) erhalten.

Methode B: Zu 385 mg (1,46 mmol) einer Lösung von **123** in 10 ml Dichlormethan, wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1,9 ml (1 M, 1,9 mmol) einer Lösung von Iodmonochlorid in Dichlormethan getropft. Nach 4h bei dieser Temperatur wurde 3,8 ml (0,5 M, 1,9 mmol) einer Lösung von Natriummethoxid in Methanol zugetropft und das Kühlbad entfernt. Nach 2h wurde mit Ether verdünnt, mit 5% Natriummetabisulfidlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum wurde der Rückstand flashchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:9) gereinigt und 136 mg (0,571 mmol, 39%) **117** als Mischung von Diastereomeren (96:4 dr) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.99\text{-}8.04$ (ddd, $^3\text{J} = 10.49\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 7.76\text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1.14\text{ Hz}$, 1H), $6.84\text{-}6.87$ (dt, $^3\text{J} = 7.74\text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1.26\text{ Hz}$, 1H), $6.7\text{-}6.76$ (m, 1H), $5.88\text{-}5.92$ (dt, $^3\text{J} = 11.42\text{ Hz}$, $^4\text{J} = 1.29\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166.21, 142.97, 134.59, 121.23, 93.95, 51.49$

Darstellung von (3*S*,5*S*,6*S*)-6-Ethynyl-2-methyl-3-styryl-4,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octane **128**



0,304 g (1,17 mmol) **22**, 0,61 ml (3,59 mmol) DIPEA und 0,43 ml DMSO wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,365 g (2,29 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex zugegeben. Nach 2h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde mit Diethylether verdünnt, mit Wasser, 1 M KHSO_4 , Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml THF gelöst und langsam bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung, von 1,386 mmol (0,693 ml, 2 M in Hexan), zuvor 30 Min. bei dieser Temperatur mit 1,352 mmol (0,845 ml, 1,6 M in Hexan) *n*-Buli deprotoniertem Trimethylsilyldiazomethan in 10 ml THF getropft. Es wurde 30 Min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 Min. bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit gesättigter

Ammoniumchloridlösung gequenchet, die Phasen getrennt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Diethylether/Pentan 1:1) wurden 0,186 g (0,731 mmol, 62% über 2 Stufen) **128** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.43\text{-}7.45$ (d, $^3\text{J} = 7.32$ Hz, 2H), $7.33\text{-}7.37$ (t, $^3\text{J} = 7.46$ Hz, 2H), $7.26\text{-}7.31$ (m, 1H), $6.68\text{-}6.72$ (d, $^3\text{J} = 15.82$ Hz, 1H), $6.18\text{-}6.23$ (dd, $^3\text{J} = 15.82$ Hz $^3\text{J} = 7.52$ Hz, 1H), $4.7\text{-}4.71$ (t, $^3\text{J} = 2.51$ Hz, 1H), $4.62\text{-}4.66$ (dd, $^3\text{J} = 9.29$ Hz, $^3\text{J} = 7.86$ Hz, 1H), $4.54\text{-}4.55$ (q, $^3\text{J} = 2.22$ Hz, 1H), $4.36\text{-}4.37$ (m, 1H), $2.71\text{-}2.72$ (d, $^4\text{J} = 2.32$ Hz, 1H), $2.03\text{-}2.07$ (m, 2H), $1.55\text{-}1.63$ (m, 2H), $1\text{-}1.01$ (d, $^3\text{J} = 6.77$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 136.66, 132.74, 128.47, 128.43, 127.66, 126.54, 80.19, 78.78, 78.74, 76.52, 76.13, 71.04, 41.18, 38.49, 14.96$

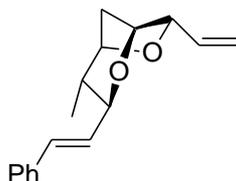
IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu} = 3430$ (s), 3287 (s), 2961 (s), 2898 (s), 2048 (m), 1630 (m), 1456 (s), 1449 (s), 1380 (m), 1363 (s), 1293 (s), 1215 (s), 1169 (s), 1147 (s), 1114 (s), 1086 (s), 1074 (s), 1052 (s), 1003 (s), 965 (s), 902 (s), 892 (s), 743 (s), 698 (s), 686 (s), 634 (s), 583 (m), 505 (m), 427 (w)

MS (EI): m/z (%) = 254.1 (14, M^+), 239.1 (7), 225.1 (6), 211.1 (10), 197.1 (9), 186.2 (50), 171.1 (64), 156.2 (38), 141.1 (37), 131.1 (71), 129.1 (83), 115.1 (75), 104.1 (50), 91.1 (100), 77.1 (42), 65.1 (33), 55 (20)

HRMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$; M: berechnet: 254.1307, gefunden: 254.1307

$[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (c = 0,16 in CHCl_3)

Darstellung von (3S,5S,6S)-2-Methyl-3-styryl-6-vinyl-4,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octane **134**



0,1 g (0,38 mmol) **22**, 0,2 ml (1,18 mmol) DIPEA und 0,14 ml DMSO wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C 0,12 g (0,75 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex zugegeben. Nach 2h bei 0°C wurde mit Diethylether verdünnt, mit Wasser, 1 M KHSO_4 , Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann, in 2,5 ml THF gelöst, bei 0 °C, zu einer Mischung aus 0,325 g (0,91 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 0,07 g (0,62 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 2 ml THF gegeben, die zuvor 1h bei Raumtemperatur gerührt wurden. Nach 2,5 h wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:9) wurden 65 mg (0,25 mmol, 67% über 2 Stufen) **134** als farbloser Feststoff erhalten.

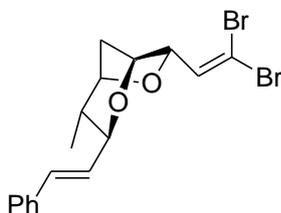
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36-7.38 (m, 2H), 7.2-7.31 (m, überlagerte Signale, 3H), 6.53-6.57 (d, ³J = 15.81 Hz, 1H), 6.16-6.24 (ddd, ³J = 17.29 Hz, ³J = 10.72 Hz, ³J = 4.76 Hz, 1H), 6.08-6.14 (dd, ³J = 15.82 Hz, ³J = 7.56 Hz, 1H), 5.51-5.57 (dt, ³J = 17.28 Hz, ²J = 1.76, 1H), 5.34-5.37 (dt, ³J = 10.71 Hz, ²J = 1.77 Hz, 1H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.32-4.34 (d, ³J = 6.45 Hz, 1H), 4.2-4.24 (m, 1H), 2.04-2.1 (ddd, ³J = 11.6 Hz, ³J = 6.49 Hz, ³J = 2.68 Hz, 1H), 1.95-1.98 (dd, ³J = 11.61 Hz, ³J = 1.33 Hz, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 0.95-0.96 (d, ³J = 6.75 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137, 133.37, 132.31, 129.08, 128.46, 127.6, 126.5, 117.69, 82.56, 79.35, 78.77, 76.29, 41.51, 38.95, 15.03

MS (EI): m/z (%) = 256.1 (32, M⁺), 227.1 (23), 171.1 (28), 156.1 (100), 143.1 (31), 129.1 (70), 104 (52), 91 (76), 77 (27), 67 (20), 55 (26)

HRMS: C₁₇H₂₀O₂; M: berechnet: 256.1463, gefunden: 256.1463

Darstellung von (3*S*,5*S*,6*S*)-6-(2,2-Dibromovinyl)-2-methyl-3-styryl-4,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane **127**



0,2 g (0,76 mmol) **22**, 0,4 ml (2,36 mmol) DIPEA und 0,28 ml DMSO wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C 0,24 g (1,5 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin Komplex zugegeben. Nach 2h bei 0 °C wurde mit Diethylether verdünnt, mit Wasser, 1 M KHSO₄, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet

und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde, gelöst in 2 ml Dichlormethan, bei 0 °C, zu einer Lösung von 0,82 g (3.13 mmol) Triphenylphosphin und 0,518 g (1,56 mmol) Tetrabrommethan gegeben, die zuvor 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 45 Min. wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung wurden 0,25 g (0,6 mmol, 79% über 2 Stufen) **127** als bräunlicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39-7.41 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.88-6.9 (d, ³J = 6.87 Hz, 1H), 6.61-6.65 (d, ³J = 15.83 Hz, 1H), 6.11-6.17 (dd, ³J = 15.82 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 1H), 0.94-0.96 (d, ³J = 6.74 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 136.5, 133.84, 132.64, 128.51, 127.77, 126.54, 94, 81.65, 79.68, 79.5, 75.33, 41.53, 38.64, 15.11

IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu}$ = 3436 (w, br), 2964 (m), 2895 (w), 1607 (w), 1493 (w), 1449 (w), 1352 (w), 1311 (w), 1217 (m), 1142 (s), 1106 (w), 1069 (s), 1045 (s), 966 (s), 921 (m), 884 (s), 811 (w), 744 (s), 692 (s), 538 (w)

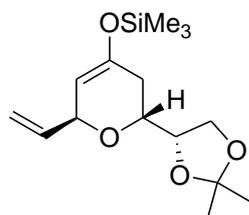
MS (EI): m/z (%) = 413.9 (12), 411.9 (5, M⁺), 370.9 (8), 333 (5), 253.1 (6), 212.8 (6), 182.1 (6), 160.1 (30), 156.1 (100), 131 (62), 115 (30), 91 (50)

HRMS: C₁₇H₁₈Br₂O₂; M: berechnet: 411.9674, gefunden: 411.9674

Schmelzpunkt: 138-142°C (Zersetzung)

5.2.2 Versuche zu Kapitel 3.2.1

Darstellung von (2*R*,6*S*)-3,6-Dihydro-2-((*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-vinyl-2H-pyran-4-yloxy)trimethylsilan **137**

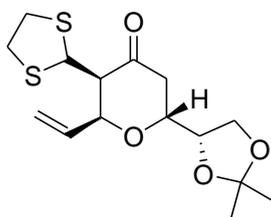


40 mg (10-Mol-%, 0,2 mmol), Kupferiodid und 16 mg (20-Mol-%, 0,4 mmol) Lithiumchlorid wurden in THF vorgelegt und bei Raumtemperatur bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Nach Kühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 4,62 g (8 mmol) einer 15%-Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in THF zugespritzt. Anschließend eine Mischung von 0,44 g (2 mmol) **14** und 1 ml (8 mmol) Trimethylsilylchlorid, gelöst in 2ml THF. Nach einer 1h und 15 Min. wurden bei dieser Temperatur 0,3 ml (2 mmol) TMEDA und 0,28 ml (2 mmol) Triethylamin zugesetzt. Nach 30 Min. wurde die Temperatur auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht und noch weitere 2h und 15 Min. gerührt und auf Eiswasser gegossen. Nach Extraktion mit Ethylacetat wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Pentan aufgenommen und gefiltert. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt (0,641 g, 2,14 mmol, 107%) als gelbes Öl erhalten. Aufgrund der Säureempfindlichkeit des Produktes wurde keine flashchromatographische Reinigung vorgenommen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.85\text{-}5.94$ (ddd, $^3\text{J} = 17.09$, $^3\text{J} = 9.39$ Hz, $^3\text{J} = 5.06$ Hz, 1H), $5.16\text{-}5.23$ (m, 2H), $4.83\text{-}4.85$ (m, 1H), $4.7\text{-}4.75$ (m, 1H), $4.01\text{-}4.1$ (m, 2H), $3.83\text{-}3.86$ (m, 1H), $3.60\text{-}3.65$ (m, 1H), $2.16\text{-}2.24$ (m, 1H), $2.03\text{-}2.08$ (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.22 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 148.50$, 137.72 , 117.36 , 109.41 , 103.11 , 77.64 , 72.78 , 69.64 , 67.15 , 32.39 , 26.65 , 25.19 , 0.24

Darstellung von (2S,3R,6R)-3-(1,3-Dithiolan-2-yl)-tetrahydro-6-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-vinylpyran-4-on 139



0,1 g (0,335 mmol) **137** und 27 mg (0,201 mmol) Zinkchlorid wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 2 ml Dichlormethan vorgelegt und 60 mg (0,402 mmol) **138** zugegeben. Aufgrund geringen Umsatzes, nach dünnschichtchromatographischer Analyse, wurden nach 1h und 10 Min.

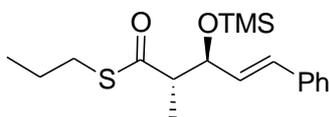
weitere 0,108 g (0,804 mmol) Zinkchlorid hinzugefügt. Nach 2h und 15 Min. wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 4:1), des so gewonnenen Rohproduktes, wurden 49 mg (0,148 mmol, 44%) **139** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.8-5.88 (ddd, ³J = 17.63 Hz, ³J = 11 Hz, ³J = 4.55 Hz, 1H), 5.35-5.38 (dd, ³J = 10.93 Hz, ⁴J = 1.45 Hz, 1H), 5.24-5.29 (dd, ³J = 17.66 Hz, ⁴J = 1.675 Hz, 1H), 4.97-5 (d, ³J = 10.23 Hz, 1H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.15-3.32 (m, 4H), 2.65-2.68 (d, ³J = 10.25 Hz, 1H), 2.44-2.48 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 205.22, 134.90, 120.42, 109.81, 78.51, 77.68, 72.93, 66.76, 62.14, 52.37, 42.13, 38.66, 38.05, 26.50, 24.94

5.2.3 Versuche zu Kapitel 3.2.2

Darstellung von (*E*,2*S*,3*S*)-*S*-propyl-3-trimethylsilanyloxy-2-methyl-5-phenylpent-4-enthioat **146**



Zu einer Lösung von 5,7 ml (68 mmol) 1-Propanthiol in 120 ml THF wurden , bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20,9 ml (1,6 M, 33,4 mmol) einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft und anschließend die Temperatur auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht. Nach 15 Min. wurden 8,081 g (17 mmol) **52** gelöst in 60 ml THF langsam zugespritzt. Nach 1h bei dieser Temperatur wurde mit 600 ml einer 1:1 Mischung von Ethylacetat und Pentan verdünnt. Nach Waschen dieser Lösung mit 2 mal 300 ml einer 0,5 M Natronlauge und 300 ml gesättigter Kochsalzlösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Eine flashchromatographische Reinigung (Dichlormethan/Ether/Pentan 3:3:94 + 0,05% (v/v) Triethylamin) des Rückstandes lieferte 5,059 g (15 mmol, 88%) **146** als gelbes Öl.

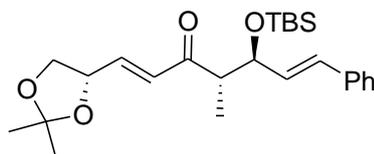
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.3-7.38 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.51-6.55 (d, ³J = 15.87 Hz, 1H), 6.07-6.12 (dd, ³J = 15.87 Hz, ³J = 7.42 Hz, 1H), 4.44-4.47 ("t", ³J = 7.61 Hz,

1H), 2.77-2.97 (m, 3H), 1.57-1.67 (sxt, $^3J = 7.22$ Hz, 2H), 1.08-1.09 (d, $^3J = 7$ Hz, 3H), 0.96-1.0 (t, $^3J = 7.35$ Hz, 3H), 0.09 (s, 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 202.25, 136.57, 131.73, 129.84, 128.58, 127.72, 126.49, 75.93, 55.45, 30.70, 22.95, 14.14, 13.35, 0.15$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3356$ (w), 3083 (w), 3061 (w), 3027 (w), 2964 (s), 2934(m), 2875 (m), 1688 (s), 1494 (m), 1452 (m), 1374 (w), 1358 (w), 1250 (s), 1066 (s), 966 (s), 882 (s), 842 (s), 748 (s), 692 (s), 534 (w), 454 (w)

Darstellung von (1E,4S,5S,6E)-5-tert-Butyldimethylsilanyloxy-4-methyl-1-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7-phenylhepta-1,6-dien-3-on 153

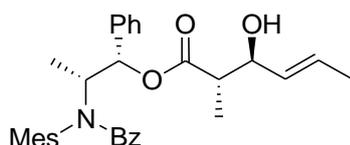


Zu einer Lösung von 2,95 ml (22,25 mmol) Diethylmethylphosphonat in 50 ml Diethylether wurden, bei -78 °C, 12,64 ml (1,6 M, 20,23 mmol) einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 1h, bei dieser Temperatur, wurden 2,107 g (5,56 mmol) **148**, in 20 ml Diethylether langsam zugetropft. Dann wurde die Reaktionslösung mit Eisessig, bei -78° C, annähernd neutralisiert und auf halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat, wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum, wurde das Rohprodukt in 10 ml THF gelöst und 0,716 g aktiviertes, d.h. vom Kristallwasser weitestgehend befreites, Bariumhydroxid zugegeben. Nach 25 Min. Rühren bei Raumtemperatur, wurde zu der hellgelben Suspension 0,864 g (5 mmol) **143** und 0,2 ml Wasser, gelöst in 10 ml THF gespritzt. Nach 25 Min. kräftigen Rührens wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum und flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:14) des Rückstandes, wurden 1,544 g (3,58 mmol, 64% über 2 Stufen) **153** als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.31\text{-}7.39$ (m, 4H), $7.24\text{-}7.27$ (m, 1H), $6.74\text{-}6.79$ (dd, $^3\text{J} = 15.69$ Hz, $^3\text{J} = 5.67$ Hz, 1H), $6.46\text{-}6.54$ (m, 2H), $6.05\text{-}6.11$ (dd, $^3\text{J} = 7.73$ Hz, $^3\text{J} = 15.91$ Hz, 1H), $4.66\text{-}4.71$ (ddd, $^3\text{J} = 1.28$ Hz, $^3\text{J} = 6.48$ Hz, 1H), $4.4\text{-}4.44$ (t, $^3\text{J} = 8.13$ Hz, 1H), $4.17\text{-}4.2$ (dd, $^3\text{J} = 8.22$ Hz, $^3\text{J} = 6.59$ Hz, 1H), $3.65\text{-}3.69$ (dd, $^3\text{J} = 8.17$ Hz, $^3\text{J} = 7.36$ Hz, 1H), $2.97\text{-}3.03$ (m, 1H), 1.55 (s, br, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), $0.98\text{-}1$ (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.0062 (s, 3H), -0.0076 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 202.68, 142.07, 136.57, 131.74, 130.64, 130.54, 128.61, 127.74, 126.49, 110.16, 76.86, 75.29, 68.85, 50.84, 26.48, 25.8, 13.47, -3.96, -5$

Darstellung von (*E,2S,3S*)-(1*S,2R*)-2-(*N*-mesitylbenzamido)-1-phenylpropyl-3-hydroxy-2-methylhex-4-enoat **157**



4 g (9,3 mmol) **156** und 2,81 ml (20,06 mmol) Triethylamin wurden in 45 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dann wurden langsam 18,3 ml (18,3 mmol) einer Lösung von Dicyclohexylbortriflat in Hexan zugetropft. Nach 2 h wurde 0,83 ml (10,03 mmol) Crotonaldehyd zugespritzt und 1,5 h bei -78 °C bis -65 °C gerührt. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur wurden 40 ml pH 7 Phosphatpuffers, 130 ml Methanol und langsam 17 ml 30%-Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand, nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum, flashchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:5) gereinigt. Es wurden 4,35 g eines farblosen Öls erhalten. Dieses wies im NMR-Spektrum neben dem gewünschten Produkt noch signifikante Mengen von Cyclohexanol auf. Durch Erwärmen auf $75\text{-}80$ °C am Hochvakuum, am Rotationsverdampfer, konnte dieses entfernt und 3,752 g (7,5 mmol, 81%) **157** als farbloser Feststoff erhalten werden.

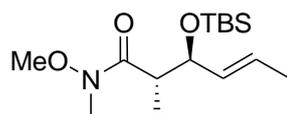
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.3\text{-}7.4$ (m, 2H), $7.16\text{-}7.26$ (m, 6H), 6.88 (s, 2H), $6.83\text{-}6.85$ (m, 2H), $5.81\text{-}5.82$ (d, $^3\text{J} = 4.05$ Hz, 1H), $5.67\text{-}5.75$ (dq, $^3\text{J} = 6.5$ Hz, $^3\text{J} = 15.24$ Hz, 1H), 5.4-

5.46 (ddd, $^3J = 15.27$ Hz, $^3J = 7.54$ Hz, $^4J = 1.62$ Hz, 1H), 4.78-4.82 (d, $^3J = 16.85$ Hz, 1H), 4.55-4.59 (d, $^3J = 16.58$ Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.5 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.68-1.71 (dd, $^3J = 6.45$ Hz, $^4J = 1.32$ Hz), 1.15-1.17 (d, $^3J = 7$ Hz, 3H), 1.06-1.08 (d, $^3J = 7.72$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 174.31, 142.54, 140.27, 138.66, 138.24, 133.46, 132.11, 130.99, 129.42, 128.38, 128.31, 127.89, 127.63, 127.11, 125.87, 78.24, 74.8, 56.79, 48.25, 45.7, 22.91, 20.87, 17.72, 14.04, 13.37$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Darstellung von (*E,2S,3S*)-3-*tert*-Butyldimethylsilanyloxy-*N*-methoxy-*N,2*-dimethylhex-4-enamid **160**



Zu einer Lösung von 3,124 g (5,68 mmol) **157** in 37 ml Methanol wurde eine Lösung von 1,36 g Natriumhydroxid in 13,6 ml Wasser gegeben und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 100 ml Ether verdünnt und dreimal mit 50 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Als Rückstand wurden 2,178 g (5,83 mmol) des Auxiliars zurückgewonnen. Die wässrige Phase wurde mit 37%-iger Salzsäure auf pH 2-3 eingestellt, 3 mal mit 100 ml Ether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels bei 200 mbar und 40 °C wurden 0,9 g der entsprechenden Carbonsäure als Rohprodukt erhalten.

Dieses wurde in 25 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,75 ml (6,816 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Bei 0 °C wurden 0,665 g (6,816 mmol) *N,O*-dimethylhydroxylaminhydrochlorid und in drei Portionen, im Abstand von 15 Min. 1,31 g (6,816 mmol) EDCI-Hydrochlorid zugegeben. Nach 1 h 40 min. bei 0 °C wurden 10 ml 1 M Salzsäure zugegeben und einige Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wurden 0,889 g des rohen Weinrebamids **159** erhalten.

Dieses wurde in 9,36 ml DMF gelöst und bei 0 °C 1,16 g (17,04 mmol) Imidazol, dann, nachdem dieses sich gelöst hatte, 1,28 g (8,52 mmol) TBSCl zugesetzt. Nach 18 h Rührens bei Raumtemperatur wurden 10 ml Methanol zugesetzt und mit Diethylether auf 100 ml verdünnt. Nach dreimaligen Waschens mit Wasser wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Flashchromatographische Reinigung (Ether/Pentan 1:3) des Rückstandes lieferte 1,134 g (3,76 mmol, 66% über 3 Stufen) **160** als Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.57-5.62 (dq, ³J = 15.3 Hz, ³J = 6.48 Hz, 1H), 5.3-5.36 (ddd, ³J = 15.3 Hz, ³J = 8.24 Hz, ⁴J = 1.56 Hz, 1H), (4.16-4.21 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.9-3 (br, 1H), 1.68-1.71 (dd, ³J = 6.46 Hz ⁴J = 1.54 Hz, 3H), 0.93-0.95 (d, ³J = 7 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)

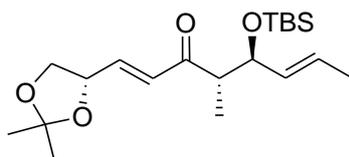
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 176.14, 132.64, 127.99, 76.5, 61.3, 41.69, 31.82, 25.7, 17.97, 17.57, 13.97, -3.96, -5

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3437 (w), 2959 (s), 2936 (s), 2894 (s), 2858 (s), 2822 (w), 1664 (s), 1472 (s), 1463 (s), 1417 (s), 1387 (s), 1361 (m), 1299 (w), 1255 (s), 1180 (m), 1089 (s), 1072 (s), 1052 (s), 1037 (s), 996 (s), 968 (s), 931 (m), 893 (m), 859 (s), 837 (s), 802 (m), 778 (s), 731 (w), 667 (w), 617 (w), 502 (w), 455 (w)

MS (EI): m/z (%) = 301.3 (M⁺, 0.1), 286.2 (3), 244.2 (100), 185.2 (37), 142.1 (27), 115.1 (16), 89.1 (36), 73.1 (44), 68.1 (15), 59.1 (6)

HRMS: C₁₅H₃₁NO₃Si; M: berechnet: 301.2073, gefunden: 301.2080

Darstellung von (1E,4S,5S,6E)-5-tert-Butyldimethylsilanyloxy-4-methyl-1-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)octa-1,6-dien-3-on 163



2,34 ml (21,88 mmol) Dimethylmethylphosphonat wurden in 40 ml THF vorgelegt, und bei -78 °C 9 ml (1,6 M, 14,42 mmol) einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach 30 Min. wurden langsam 1,449 g (4,81 mmol) **160**, gelöst in 5 ml THF zugegeben. Weitere

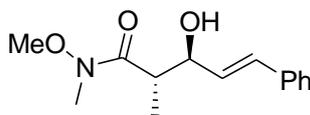
15 Min. später wurde bei derselben Temperatur mit 0,95 ml Eisessig gequench und nach 15 Min. und Entfernung des Kühlbades 100 ml Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt.

Die so erhaltenen 1,912 g des rohen Phosphonates **162**, wurden in 15 ml THF vorgelegt und 0,816 g aktiviertes, d.h. von Kristallwasser weitestgehend befreites, Bariumhydroxid hinzugefügt. Nach 40 Min. wurden, in 15 ml THF gelöst, 0,673 g (5,046 mmol) **143** zusammen mit 0,37 ml Wasser zugetropft. Nach 1 h konnte dünnschichtchromatographisch kein kompletter Umsatz festgestellt werden. Es wurde ein zweiter Rührmagnet hinzugefügt und die trübe Suspension kräftig gerührt, was zu einem sofortigen, vollständigem, Umsatz führte. Es wurde mit 150 ml Diethylether verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen. Anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Diethylether/Pentan 1:10) des Rückstandes wurden 1,050 g (2,85 mmol, 59% über 2 Stufen) **163** als Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.69-6.74 (dd, ³J = 15.69 Hz, ³J = 5.72 Hz, 1H), 6.42-6.46 (dd, ³J = 15.7 Hz, ⁴J = 1.33 Hz, 1H), 5.55-5.61 (ddd, ³J = 15.29 Hz, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 0.5 Hz, 1H), 5.28-5.34 (ddd, ³J = 15.3 Hz, ³J = 8.06 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 4.63-4.68 (ddd, ³J = 9.76 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 3.63-3.67 (dd, ³J = 8.38 Hz, ³J = 7.37 Hz, 1H), 2.82-2.9 (dq, ³J = 8.65 Hz, ³J = 7 Hz, 1H), 1.68-1.7 (dd, ³J = 6.47 Hz, ⁴J = 1.55 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 0.91-0.93 (d, ³J = 7 Hz, 3H), 0.78 (s, 9H), -0.042 (s, 3H), -0.045 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 203.09, 141.7, 132.43, 130.64, 128.10, 110.1, 75.3, 68.85, 50.72, 26.47, 25.78, 18.04, 17.57, 13.43, -3.99, -4

Darstellung von (*E*,2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-5-phenylpent-4-enamid **170**



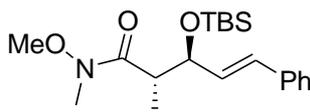
Eine Lösung von 9,425 g (23,8 mmol) **169**, 3,46 g (35,64 mmol) *N,O*-dimethylhydroxylaminhydrochlorid und 6,47 g (95,08 mmol) Imidazol in 150 ml Dichlormethan wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum, wurden, nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:1), 4,643 g (18,623 mmol, 78%) **170** erhalten. Zusätzlich wurden nach Chromatographie und Kristallisation aus Dichlormethan und Pentan, in zwei Crops, im "Solvent-Antisolventverfahren", 3,825 g (18,27 mmol, 77 %) Auxiliar zurückgewonnen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.21-7.39 (m, 5H), 6.63-6.67 (d, ³J = 15.88 Hz, 1H), 6.20-6.26 (dd, ³J = 15.88 Hz, ³J = 6.66 Hz, 1H), 4.35-4.4 (q, ³J = 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.08-3.15 (m, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.24-1.26 (d, ³J = 7,08 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 136.67, 131.47, 130.28, 128.53, 127.64, 126.51, 75.04, 61.61, 40.73, 31.87, 14.83

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Darstellung von (*E,2S,3S*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-5-phenylpent-4-enamid **171**

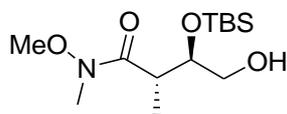


4,643 g (18,6 mmol) **170**, 2,57 g (22,32 mmol) TBSCl, 1,27 g (33,48 mmol) Imidazol wurden in 18,6 ml DMF gelöst und über Nacht gerührt. Da am nächsten Tag dünnschichtchromatographisch kein kompletter Umsatz zu verzeichnen war, wurden weitere 1,55 g (40,92 mmol) Imidazol und 1,75 g (14,88 mmol) TBSCl, sowie eine Spatelspitze DMAP hinzugefügt. Nach Rühren über Nacht wurden 5 ml Methanol zugegeben, 2 h gerührt und mit 100 ml Diethylether verdünnt. Es wurde dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Vakuum entfernt. Es wurden 6,698 g (18,42 mmol, 99%) **171** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.24\text{-}7.4$ (m, 5H), 6.52-6.56 (d, $^3\text{J} = 15.91$ Hz, 1H), 6.08-6.14 (dd, $^3\text{J} = 15.91$ Hz, $^3\text{J} = 7.93$ Hz, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.1-3.15 (m, 1H), 1-1.02 (d, 6.99 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 176$, 136.78, 131.77, 130.98, 128.55, 127.58, 126.45, 76.4, 61.43, 42, 32, 25.74, 18.02, 13.98, -3.59, -4.17

Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-*tert*-Butyldimethylsilanyloxy-4-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylbutanamide **172**

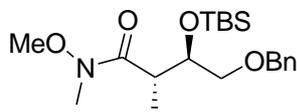


In eine Lösung von 1,862 g (5,12 mmol) **171**, in einer Mischung von je 12,5 ml Methanol und Dichlormethan wurde, bei -78 °C, ein Ozon-Sauerstoffgemisch, bis zur beginnenden Blaufärbung, eingeleitet. Nach Entfernen von überschüssigem Ozon, durch Einleiten von Stickstoff, wurden 590 mg (15,6 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und nach 45 Min. das Kühlbad gegen ein 0 °C-Bad ersetzt. Nach 30 Min. bei dieser Temperatur zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse noch keinen vollständigen Umsatz zum Alkohol **171**, daher wurden in Abständen nicht quantifizierte kleine Mengen an Natriumborhydrid nachgegeben, bis dieser Komplet war. Es wurde bei 0 °C (!) mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench, die Lösungsmittel am Vakuum entfernt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Eine flashchromatographische Reinigung (Diethylether/Pentan 1:1) des Rückstandes ergab 1,098 g (3,77 mmol, 73%) **172**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.97\text{-}4$ (dt, $^3\text{J} = 8.34$ Hz, $^3\text{J} = 3,3$ Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.07-1.09 (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-4-(benzyloxy)-3-*tert*-Butyldimethylsilanyloxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylbutanamide **173**



Zu einer Lösung von 1,069 g (3,7 mmol) **172** und 1,32 ml (11,1 mmol) Benzylbromid in 10 ml THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10,73 ml (0,5 M, 5,36 mmol) einer Lösung von KHMDS in Toluol zugetropft. Nach 30 Min. wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nach weiteren 45 Min. auf Raumtemperatur. Da der Umsatz zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig war, wurden weitere 2,6 ml KHMDS in Toluol zugegeben und gerührt, bis dünnschichtchromatographisch ein vollständiger Umsatz zu verzeichnen war. Es wurde mit Ether verdünnt und Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach Flashchromatographie (Ether/Pentan 1:1) wurden 1,005 g (2,63 mmol, 71%) **173** als Öl erhalten.

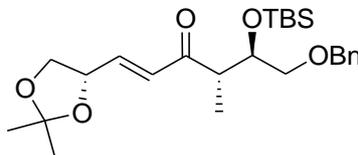
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.23\text{--}7.30$ (m, 5H), 4.64-4.67 (d, $^3\text{J} = 11.29$ Hz, 1H), 4.49-4.52 (d, $^3\text{J} = 11.27$ Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.67-3.88 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.3-3.4 (br, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.09-1.1 (d, $^3\text{J} = 6.95$ Hz, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.06(s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 176.10, 139.07, 128.02, 127.67, 127.2, 82.41, 73.01, 62.65, 61.32, 36.94, 31.91, 25.81, 18.21, 13.67$

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3469$ (w), 3064 (w), 3064 (m), 3031 (m), 2885 (s), 1948 (w), 1660 (s), 1463 (s), 1361 (s), 1253 (s), 1174 (s), 1066 (s), 994 (s), 902 (s), 836 (s), 736 (s), 698 (s), 672 (m), 608 (w), 559 (w), 439 (m)

MS (EI): m/z (%) = 381.3 (M^+ , <1), 324.2 (40), 321 (40), 287.2 (3), 232.2 (6), 218.2 (12), 173.1 (3), 143.1 (5), 117.1 (18), 91.1 (100), 73.1 (15), 59.1 (2)

HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$; M: berechnet: 381.2335, gefunden: 381.2344

Darstellung von (E,4S,5R)-6-(Benzyloxy)-5-tert-butyltrimethylsilyloxy-4-methyl-1-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hex-1-en-3-on 175

Zu einer Lösung von 1,03 ml (9,69 mmol) Dimethylmethylphosphonat in 10 ml THF wurden, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4,54 ml (1,6 M, 7,26 mmol) einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 1 h wurden 0,923 g (2,42 mmol) **173** gelöst in 5 ml THF zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde mit Eisessig neutralisiert, das Kühlbad entfernt und Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt.

Das Rohprodukt wurde zusammen mit 0,554 g "aktiviertem" Bariumhydroxid 30 Min. bei Raumtemperatur in 10 ml THF gerührt und dann 0,37 (2,84 mmol) **143**, zusammen mit 0,25 ml Wasser, gelöst in 10 ml THF zugespritzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht, mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Diethylether/Pentan 1:3) wurden 0,835 g (1,86 mmol, 77% über 2 Stufen) **175** als klares Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.24\text{-}7.31$ (m, 5), $6.71\text{-}6.77$ (dd, $^3\text{J} = 15.64$ Hz, $^3\text{J} = 5.71$ Hz, 1H), $6.44\text{-}6.48$ (dd, $^3\text{J} = 15.66$ Hz, $^3\text{J} = 1.12$ Hz, 1H), $4.62\text{-}4.68$ (m, 2H), $4.47\text{-}4.49$ (m, 1H), $4.11\text{-}4.15$ (d, $^3\text{J} = 8.15$ Hz, $^3\text{J} = 6.57$ Hz, 1H), $3.79\text{-}3.83$ (dd, $^3\text{J} = 10.45$ Hz, $^3\text{J} = 2.81$ Hz, 1H), $3.68\text{-}3.75$ (m, 2H), $3.58\text{-}3.62$ (m, 1H), $3.13\text{-}3.2$ (qui, $^3\text{J} = 7.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), $1.09\text{-}1.10$ (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 202.03$, 141.99 , 138.51 , 129.96 , 128.17 , 127.73 , 127.44 , 110.09 , 81.93 , 75.24 , 72.77 , 68.82 , 62.81 , 46.08 , 26.45 , 25.88 , 25.79 , 12.83

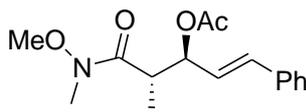
MS (EI): m/z (%) = 448.3 (M^+ , 2), 391.3 (2), 321.3 (6), 283.2 (8), 265.2 (2), 244.2 (6), 241 (6), 225.2 (10), 185.2 (9), 149.1 (7), 127.1 (11), 117.1 (31), 91.1 (100), 73.1 (13), 69.1 (5)

HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{Si}$; M: berechnet: 448.2645, gefunden: 448.2658

$[\alpha]_D^{20} = +17.33^\circ$ (c = 4,8 in CHCl_3)

5.2.4 Versuche zu Kapitel 3.2.3

Darstellung von (*E*,3*S*,4*S*)-4-(*N*-methoxy-*N*-methylcarbamoyl)-1-phenylpent-1-en-3-ylacetat **187**



Eine Lösung von 3,5 g (14,03 mmol) **170**, 6,65 ml (70,15 mmol) Acetanhydrid, 8,75 ml (63,16 mmol) Triethylamin und 17 mg (0,14 mmol, 1-Mol-%) DMAP in 50 ml Dichlormethan wurden 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 40 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:1) wurden 3,483 g (11,95 mmol, 85%) **187** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.41\text{-}7.44$ (m, 2H), $7.32\text{-}7.36$ (m, 2H), $7.26\text{-}7.3$ (m, 1H), $6.74\text{-}6.78$ (d, $^3J = 15.87$ Hz, 1H), $6.09\text{-}6.15$ (dd, $^3J = 15.87$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz, 1H), $5.59\text{-}5.63$

("t", $^3J = 8.72$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), $3.3\text{-}3.4$ (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), $1.14\text{-}1.16$ (d, $^3J = 7.04$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 204.36$, 169.44 , 136.11 , 135.09 , 128.54 , 128.07 , 126.67 , 125.01 , 76.2 , 61.52 , 39.32 , 33 , 21.19 , 13.71

IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu} = 3456$ (w), 2939 (w), 1737 (s), 1657 (s), 1578 (w), 1455 (m), 1423 (m), 1387 (m), 1373 (m), 1334 (m), 1233 (s), 1176 (m), 1119 (w), 1074 (m), 1042 (m), 1019 (s), 990 (s), 968 (s), 909 (w), 752 (m), 694 (m), 651 (w), 446 (w)

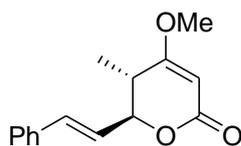
MS (EI): m/z (%) = 291.1 (M^+ , 28), 249.1 (18), 248.1 (78), 232.1 (5), 218.1 (18), 202.1 (18), 189.1 (42), 171.1 (64), 160.1 (9), 144.1 (26), 143.1 (100), 133 (79), 131.1 (45), 128.1 (35), 115.1 (23), 103 (13), 77 (11), 61 (26)

HRMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$; M: berechnet: 291.1471, gefunden: 291.1472

Schmelzpunkt: 53-54°C

$[\alpha]_D^{20} = +39^\circ (c = 0,3 \text{ in } \text{CHCl}_3)$

Darstellung von (5*S*,6*S*)-5,6-Dihydro-4-methoxy-5-methyl-6-styrylpyran-2-on **181**



Zu einer Lösung von 22,61 g (108 mmol) **145** in 140 ml THF, wurden bei -78°C 70 ml (1,6 M, 113,4 mmol) einer Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan getropft und 30 Min. gerührt. Dann wurden 11,2 ml (129,6 mmol) Propionylchlorid zugetropft und nach 20 Min. die Temperatur auf 0°C erhöht. Nach weiteren 30 Min. wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitergerührt bis dünnschichtchromatographisch ein vollständiger Umsatz zu verzeichnen war. Anmerkung: In späteren Ansätzen hatte es sich bewährt, insbesondere bei Ansätzen dieser Größenordnung, nach Deprotonierung bei -78°C , das Propionylchlorid bei 0°C zuzutropfen, da auf diese Weise immer eine homogene Lösung des Lithiumsalzes vorlag. Es wurde halbgesättigte Kaliumcarbonatlösung zugegeben und die Phasen durchmischt. Dann wurde das THF am Vakuum entfernt, der Rückstand dreimal mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel erneut unter Benutzung eines 1l Rundkolbens, am Vakuum entfernt. Es wurden 28,292 g (107 mmol, 99% roh) eines gelben Feststoffes erhalten.

Dieser wurde direkt in dem 1l Rundkolben in 220 ml Ethylacetat gelöst, und mit 14,6 ml (116,6 mmol) Cinnamaldehyd, 2,74 g (10,6 mmol) Magnesiumbromid-Diethyletherat, 30 ml (212 mmol) Triethylamin und 20,51 ml (159 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach 36 h Rühren bei Raumtemperatur wurde direkt durch Flashgel filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Vakuum eingeeengt und in 500 ml THF aufgelöst. Nach Zugabe von 100 ml 1 N Salzsäure und 1 h bei Raumtemperatur wurde mit Diethylether verdünnt und Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je einmal mit gesättigter Natriumhydrogen- und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum und flashchromatographischer

Reinigung (Diethylether/Dichlormethan/Pentan 1:1:3) wurden 37,8 g des leicht verunreinigten Produktes als Öl erhalten.

Dieses wurde in 400 ml Dichlormethan gelöst, 9,48 ml (100,29 mmol) Acetanhydrid zugegeben und auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Es wurden 17,05 ml (100,28 mmol) Hünig Base und 0,223 g (1,82 mmol, 2-Mol-%) DMAP und dann, nach 20 Min., 150 ml 1N Salzsäure zugegeben. Nach Durchmischung und anschließender Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum wurde der Rückstand in 360 ml THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 100 ml (2 M, 200 mmol) einer Lösung von NaHMDS in THF zugespritzt. Unmittelbar nach Ende der Zugabe erwies sich das Edukt als komplett umgesetzt und es wurden 440 ml einer 1:1-Mischung von 1 N HCl und Methanol zugesetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und mit weiterer 1 N HCl der pH-Wert auf 5-6 eingestellt. Die so erhaltene Lösung wurde nun 4-5 mal mit gesättigter Natriumcarbonatlösung extrahiert und der Extrakt anschließend mit 37%-Salzsäure auf einen pH-Wert von 1-2 gebracht. Das jetzt schon teilweise ausgefallene Produkt wurde mit Dichlormethan aufgenommen bzw. weiteres extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuums wurde der zurückbleibende gelbe Feststoff in 250 ml Aceton aufgenommen und 15,12 g (109,4 mmol) Kaliumcarbonat und 8,64 ml (91,16 mmol) Dimethylsulfat hinzugefügt. Nach 3 h Erhitzens bei leichtem Rückfluss oder alternativ nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht, wurde mit Diethylether verdünnt und Wasser zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:2) wurden 9,638 g (39,45 mmol, 37% über 4 Stufen) **181** als weiß-gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.26\text{-}7.32$ (m, 5H), $6.69\text{-}6.73$ (d, $^3\text{J} = 15.89$ Hz, 1H), $6.2\text{-}6.26$ (dd, $^3\text{J} = 15.9$ Hz, $^3\text{J} = 7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), $4.69\text{-}4.72$ (dd, $^3\text{J} = 7.7$ Hz, $^3\text{J} = 7.22$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), $2.59\text{-}2.66$ (qui, $^3\text{J} = 7.15$ Hz, 1H), $1.24\text{-}1.26$ (d, $^3\text{J} = 7.07$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 175.28, 166.22, 135.68, 134.46, 128.58, 128.26, 126.65, 125.17, 89.63, 81.98, 56.15, 37.02, 13.79$

IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu} = 3419$ (m, br), 3093 (w), 2930 (w), 1703 (s), 1612 (w), 1460 (m), 1378 (m), 1361 (m), 1238 (s), 1122 (m), 1023 (m), 975 (m), 751 (w)

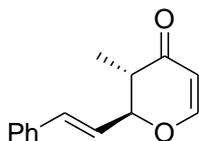
MS (EI): m/z (%) = 244 (M^+ , 35), 238 (2), 216.1 (24), 206.1 (15), 201 (8), 185.1 (7), 149 (47), 129.1 (9), 112.1 (100), 104.1 (7), 91.1 (36), 83.1(18), 77(11), 54 (10)

HRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$; M: berechnet: 244.1099, gefunden: 244.1098

Schmelzpunkt: 112°C

$[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ (c = 0,025 in CHCl_3)

Darstellung von (2*S*,3*S*)-2,3-Dihydro-3-methyl-2-styrylpyran-4-on **179**



9,638 g (39,45 mmol) **181** wurden in 200 ml Dichlormethan gelöst und bei -78°C 43,39 ml (1 M, 43,39 mmol) einer Lösung von DIBAL-H in Hexan zugetropft. 40 Min. nach Ende des Zutropfens wurden weitere 2 ml der DIBAL-H Lösung zugetropft, da nach dünnschichtchromatographischer Analyse das Startmaterial noch nicht komplett verbraucht war. Nach 5 Min. wurden 300 ml 2 N Salzsäure zugegeben, das Kühlbad entfernt und 30 Min. stark, unter guter Durchmischung der Phasen, gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen wurden diese über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ether/Pentan 1:2, das Produkt neigt mit diesem Gemisch stark zur Kristallisation, es ermöglicht aber die beste Trennung) wurden 5,912 g (27,59 mmol, 70%) **179** als gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.26-7.37$ (m, 6H), 6.72-6.76 (d, $^3\text{J} = 15.86$ Hz, 1H), 6.25-6.31 (dd, $^3\text{J} = 15.86$ Hz, $^3\text{J} = 7.83$ Hz, 1H), 5.44-5.46 (d, $^3\text{J} = 5.96$ Hz, 1H), 4.62-4.67 (dd, $^3\text{J} = 12.20$ Hz, $^3\text{J} = 7.84$ Hz, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 1.13-1.15 (d, $^3\text{J} = 7$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 194.4, 162.18, 135.07, 128.69, 128.53, 126.77, 124.76, 106.43, 85.34, 44.17, 10.66$

IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu} = 3430$ (w, br), 2973 (w), 1656 (s), 1598 (s), 1493 (w), 1453 (w), 1409 (w), 1377 (w), 1296 (w), 1253 (m), 1189 (m), 1122 (m), 1051 (m), 1023 (m), 979 (w), 892 (w), 843 (w), 809 (w), 749 (w), 693 (w), 501 (w), 463 (w)

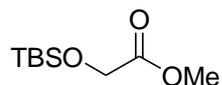
MS (EI): m/z (%) = 214.2 (M^+ , 25), 171.2 (2), 144.2 (53), 129.1 (100), 115.1 (16), 96.1 (19), 91.1 (9), 77.1 (6), 51 (3)

HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$; M: berechnet: 214.0994, gefunden: 214.0993

Schmelzpunkt: 85°C

$[\alpha]_D^{20} = -189^\circ$ (c = 0,17 in CHCl_3)

Darstellung von Methyl-2-*tert*-butyldimethylsilanyloxyacetat 192

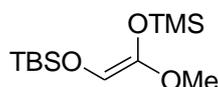


5 g (55,5 mmol) Methylglycolat und 9,075 g (133,2 mmol) Imidazol in 100 ml Dichlormethan wurden mit 10,04 g (66,6 mmol) TBSCl versetzt. Nach 3-4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Vakuum (40 °C, bis 192 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch (Diethylether/Pentan 1:19) gereinigt und 10,18 g (49,82 mmol, 90%) als farblose, klare, Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4.23$ (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 172.1, 61.63, 51.66, 25.68, 18.35$

Die Spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

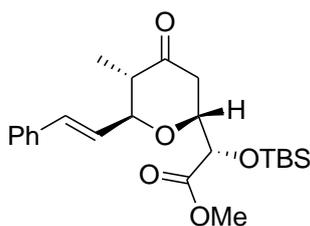
Darstellung von (4Z)-4-Methoxy-2,2,7,7,8,8-hexamethyl-3,6-dioxa-2,7-disilanon-4-en 193

Zu einer Lösung von 6,48 g (32,48 mmol) KHMDS in 120 ml THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 6 g (29,53 mmol) **192** gespritzt. Nach 1 h wurden 4,12 ml (32,23 mmol) Trimethylsilylchlorid zugespritzt. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde noch 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt und dann halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und Pentan zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum, wurde der Rückstand am Hochvakuum destilliert, wobei 5,57 g (20,14 mmol, 68%) des Produktes bei $63\text{-}65\text{ }^{\circ}\text{C}$ als farblose, klare Flüssigkeit überdestillierten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.51$ (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (s, 9H), 0.1 (s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 149.93$, 106.17, 56.41, 25.83, 18.38, 0.31, -5.28

Die Spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Darstellung von (S)-Methyl-2-((2R,5S,6S)-tetrahydro-5-methyl-4-oxo-6-styryl-2H-pyran-2-yl)-2-tert-butylidimethylsilanyloxyacetat 194

Zu einer Lösung von 0,5 g (2,33 mmol) **179** und 0,03 g (0,06 mmol, 3-Mol-%) Scandium(III)triflat in 10 ml Dichlormethan wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von 0,942 g (3,51 mmol) **193** in 20 ml Dichlormethan sehr langsam, tropfenweise zugegeben. Anschließend war ein nahezu vollständiger Umsatz des Startmaterials zu verzeichnen und es wurde 0,333 ml (5. 5,82 mmol) Eisessig zugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach Zugabe von 3,51 ml (1 M, 3,51 mmol) einer Lösung von TBAF in THF, wurde noch etwa 10 Min, weitergerührt, mit etwas Dichlormethan verdünnt und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben.

Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum und flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:5) des Rückstandes, wurden 0,701 g (1,67 mmol, 72%) **194** als farbloses Öl erhalten, das bei Raumtemperatur zu einem farblosen Feststoff kristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.27-7.35 (m, 5H), 6.57-6.61 (d, ³J = 15.88 Hz, 1H), 6.09-6.15 (dd, ³J = 15.88 Hz, ³J = 7.16 Hz, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.64-4.67 (m, 1H), 4.36-4.37 (d, 3.31 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.61-2.67 (dd, ²J = 15.24 Hz, ³J = 6.86 Hz, 1H), 2.54-2.59 (dd, ²J = 15.25 Hz, ³J = 3.79 Hz, 1H), 2.38-2.46 (dq, ³J = 7.6 Hz, 6.91 Hz, 1H), 1.10-1.12 (d, ³J = 6.81 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.1 (s, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 206.63, 171.37, 136.39, 133.57, 128.54, 127.97, 127.93, 126.63, 79.82, 74.76, 52.12, 48.68, 41.02, 25.8, 18.28, 10.92

IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu}$ = 3439. (s, br), 3028 (w), 2953 (s), 2884 (s), 2040 (w, br), 1761 (s), 1719 (s), 1631 (m), 1496 (w), 1463 (m), 1365 (m), 1282 (s), 1258 (s), 1174 (s), 1123 (s), 1097 (s), 968 (s), 930 (m), 839 (s), 783 (s), 693 (m), 673 (w), 601 (w), 530 (m), 460 (w)

MS (EI): m/z (%) = 418.4 (M⁺, 14), 361.3 (86), 333.3 (7), 301.3 (6), 259.2 (3), 229.2 (72), 189.2 (73), 171.2 (48), 144.2 (46), 129.1 (100), 115.1 (34), 89.1 (58), 73.1 (38), 59.1 (13)

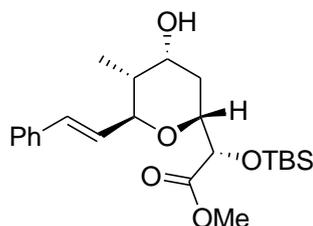
HRMS: C₂₃H₃₄O₅Si; M: berechnet:418.2176, gefunden: 418.2173

Schmelzpunkt: 69-73°C

$[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c = 0,28 in CHCl₃)

5.2.5 Versuche zu Kapitel 3.2.4

Darstellung von (S)-Methyl 2-((2R,4R,5R,6S)-tetrahydro-4-hydroxy-5-methyl-6-styryl-2H-pyran-2-yl)-2-tert-butylidimethylsilanyloxyacetate 197



Zu einer Lösung von 50 mg (0,119 mmol) **194** in 1ml THF wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,191 ml (1M, 0,191 mmol) einer Lösung von *L*-Selectrid in THF gegeben. Nach 6 h wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench und mit Diethylether verdünnt. Bei Raumtemperatur 0,2 ml (30%-Lösung) Wasserstoffperoxidlösung zugegeben, Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum und flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:4) des Rückstandes, wurde 43 mg (0,102 mmol, 86%) **197** als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.29\text{-}7.38$ (m, 4H), $7.22\text{-}7.26$ (m, 1H), $6.53\text{-}6.57$ (dd, $^3\text{J} = 16.25$ Hz, $^3\text{J} = 1.74$ Hz, 1H), $6.12\text{-}6.17$ (dd, $^3\text{J} = 16.24$ Hz, $^3\text{J} = 4.68$ Hz, 1H), $4.45\text{-}4.48$ (m, 1H), $4.32\text{-}4.33$ (d, $^3\text{J} = 3.92$ Hz, 1H), $4.14\text{-}4.18$ (m, 1H), $4.03\text{-}4.1$ (m, 1H), 3.78 (s, 3H), $1.99\text{-}2.04$ (m, 2H), $1.86\text{-}1.94$ (m, 1H), $1.66\text{-}1.71$ (m, 1H), $1.1\text{-}1.11$ (d, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 172.48, 136.78, 131.88, 128.56, 128.49, 127.59, 126.30, 77.05, 74.94, 72.15, 66.7, 52.05, 38.38, 31.5, 25.76, 18.4, 11.84$

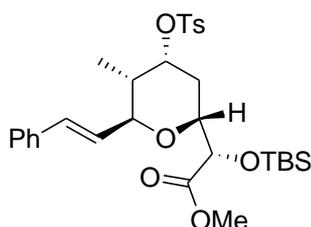
MS (EI): m/z (%) = 420.4 (M^+ , 1), 363.3 (21), 345.3 (22), 331.3 (69), 285.2 (5), 253.2 (7), 219.2 (33), 199.2 (100), 173.2 (23), 159.1 (46), 155.2 (100), 145.2 (91), 131.1 (56), 91.1 (46), 75.1 (73), 59.1 (17)

HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$; M: berechnet: 420.2332 gefunden: 420.2337

Schmelzpunkt: $111\text{-}114\text{ }^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = -13^{\circ}$ ($c = 0,025$ in CHCl_3)

Darstellung von (2*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*S*)-(methoxycarbonyl)(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)methyl)-Tetrahydro-3-methyl-2-styryl-2H-pyran-4-yl-4-methylbenzolsulfonat **199**



Eine Lösung von 0,160 mg (0,376 mmol) **197**, 0,088 ml (1,12 mmol) NMI, 0,14 ml (1,12 mmol) Triethylamin in 2 ml Toluol wurden mit 0,108 g (1,12 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach 5 h Rührens bei Raumtemperatur wurde Wasser zugegeben und mit Diethylether verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:5) gereinigt. Es wurden 0,215 g (0,374 mmol, 99%) **199** als farbloses Öl erhalten, das über Nacht kristallisiert. Das Produkt zersetzt sich, bei Lagerung bei Raumtemperatur, nach einiger Zeit zu einem schwarzem Harz, während es bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ stabil ist.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 7.79\text{-}7.81$ (d, $^3\text{J} = 8.31$ Hz, 2H), $7.31\text{-}7.37$ (m, 6H), $7.27\text{-}7.29$ (m, 1H), $6.39\text{-}6.42$ (dd, $^3\text{J} = 16.15$ Hz, $^4\text{J} = 2.19$ Hz, 1H), $5.97\text{-}6$ Hz (dd, $^3\text{J} = 16.5$ Hz, $^3\text{J} = 3.56$ Hz, 1H), $4.84\text{-}4.88$ (dt, $^3\text{J} = 11.88$ Hz, $^3\text{J} = 4.78$ Hz, 1H), $4.46\text{-}4.48$ (m, 1H), $4.118\text{-}4.122$ (d, $^3\text{J} = 2.95$ Hz, 1H), $4.07\text{-}4.1$ (d"t", $^3\text{J} = 11.68$ Hz, $^3\text{J} = 2.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), $2.16\text{-}2.2$ (m, 1H), $2.08\text{-}2.14$ (q, $^3\text{J} = 11.94$ Hz, 1H), $1.48\text{-}1.51$ (ddd, $^3\text{J} = 12.31$ Hz, $^3\text{J} = 4.01$ Hz, $^3\text{J} = 2.71$ Hz, 1H), $1.14\text{-}1.16$ (d, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 171.83$, 144.76 , 136.28 , 134.25 , 132.31 , 129.88 , 128.62 , 127.92 , 127.67 , 127.49 , 126.3 , 78.1 , 77.93 , 74.31 , 71.67 , 52.1 , 35.76 , 28.34 , 25.69 , 21.62 , 18.33 , 11.44 , -5 , -4.98

MS (EI): m/z (%) = 574.2 (M^+ , $<1\%$), 345.2 (100), 327.1 (10), 285.1 (23), 253.1 (11), 229.1 (37), 213.1 (34), 199.1 (31), 157.1 (57), 147.1 (26), 91.1 (53), 89 (30)

HRMS: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$; M: berechnet: 574.2421 gefunden: 574.2422

$[\alpha]_D^{20} = -38^{\circ}$ ($c = 0,27$ in CHCl_3)

Darstellung von (3*S*,5*S*,6*R*)-Methyl-2-methyl-3-styryl-4,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane-6-carboxylat **196**

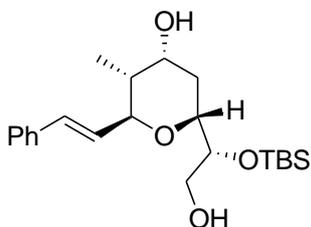


Nach 30 Min., wurde zu einer Lösung von 64 mg (0.249 mmol) Iod, 86 mg (0,332 mmol) Triphenylphosphin und 23 mg (0,338 mmol) Imidazol in 1 ml THF, 20 mg (0,083 mmol) **201** in 2 ml THF zugetropft. Nach Rühren über Nacht, wurden 3 ml Methanol und 0,115 g (0,83 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Nach 4 h wurde mit 0,1 N Salzsäure der pH-Wert auf ca. 7 eingestellt, mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 1:2) wurden 9 mg (0,031 mmol, 37%) **196** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 7.38-7.39 (m, 2H), 7.3-7.32 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.62-6.65 (d, ³J = 15.8 Hz, 1H), 6.1-6.15 (dd, ³J = 15.8, ³J = 7.53 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 4.47-4.48 (d, ³J = 5.51 Hz, 1H), 3.97-4 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.91-1.92 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 1H), 0.95-0.96 (d, ³J = 6.77 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ = 171.33, 136.41, 133.18, 128.56, 127.85, 127.76, 126.6, 80.7, 79.79, 79.68, 79.12, 78.94, 78.36, 52.45, 41.34, 36.36, 14.88

Darstellung von (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-Tetrahydro-6-((*R*)-2-hydroxy-1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl)-3-methyl-2-styryl-2H-pyran-4-ol **202**



1,662 g (3,97 mmol) **194** wurden in 20 ml THF gelöst und bei -78 °C, 4,17 ml (1M, 4,17 mmol) einer Lösung von Lithiumtriethylborhydrid in THF langsam zugetropft. Nach 45 Min. wurden 11,91 ml (1 M, 11,91 mmol) einer Lösung von DIBAL-H in Hexan zugetropft. Nach 30 Min. wurde die Temperatur auf 0 °C erhöht und weitere 45 Min. gerührt. Dann wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequencht, eine Kalium/Natrium-Tartratlösung zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum, ergab eine flashchromatographische Reinigung (Diethylether/Pentan 4:1) des Rückstandes, 1,282 g (3,26 mmol, 82%) **202** als farbloses Öl bzw. farbloses Harz.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33\text{-}7.4$ (m, 4H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.58-6.62 (dd, $^3\text{J} = 16.25$ Hz, $^4\text{J} = 1.69$ Hz, 1H), 6.21-6.27 (dd, $^3\text{J} = 16.25$ Hz, $^3\text{J} = 4.93$ Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.05-4.1 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 2H), 3.72-3.76 (dd, $^3\text{J} = 11.13$ Hz, $^3\text{J} = 5.11$ Hz, 1H), 3.63-3.67 (dd, $^3\text{J} = 11.15$ Hz, $^3\text{J} = 4.32$ Hz, 1H), 2.04-2.1 (ddd, $^3\text{J} = 14.12$ Hz, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $^3\text{J} = 3.48$ Hz, 1H), 1.8-2 (breit, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.11-1.12 (d, $^3\text{J} = 6.96$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 136.65$, 131.97, 128.61, 128.51, 127.71, 126.33, 77.69, 73.67, 72.53, 66.89, 63.97, 38.32, 30.85, 25.88, 18.17, 11.76, -4.44, -4.74

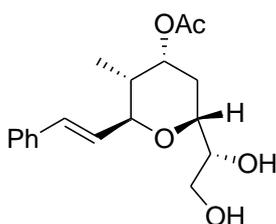
IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu} = 3854$ (w), 3382 (s), 3029 (m), 2928 (s), 2368 (w), 1945 (w), 1634 (w), 1471 (s), 1372 (s), 1252 (s), 1123 (s), 1074 (s), 968 (s), 925 (m), 832 (s), 782 (s), 707 (m), 569 (w), 536 (w), 459 (w)

MS (EI): m/z (%) = 392 (M^+ , 2), 335 (7), 317 (6), 299 (4), 199 (4), 191 (17), 173 (100), 145 (55), 117 (71), 105 (57), 91 (19), 75 (74), 59 (6)

HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$; M: berechnet: 392.2383 gefunden: 392.2381

$[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (c = 0,035 in CHCl_3)

Darstellung von (2S,3R,4R,6R)-Tetrahydro-6-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-3-methyl-2-styryl-2H-pyran-4-ylacetat 204



0,473 g (1,17 mmol) **202** wurden in 7 ml DMF gelöst und 1,75 ml (1 M, 1,75 mmol) einer Lösung von TBAF in THF zugegeben. Nach 30 Min. Rührens, bei Raumtemperatur, wurden 0,676 g (3,55 mmol) Toluolsulfonsäuremonohydrat, 3,5 ml Aceton, 2,93 ml (23,77 mmol) 2,2-DMP und 1,51 g (9,46 mmol) wasserfreies Kupfersulfat zugegeben und über Nacht gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung langsam in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Diethylether verdünnt. Nach Abfiltrieren des

ungelösten Kupfersulfates, wurden die Phasen getrennt und die organische Phase einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum wurde der Rückstand in 1,5 ml THF aufgenommen, 0,22 ml (2,3 mmol) Acetanhydrid, 0,28 ml (2,05 mmol) Triethylamin, 10 mg (0,08 mmol) DMAP, zugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,2 ml Methanol und weiteren 30 Min., wurde 15 ml 70% Essigsäure hinzugefügt und 5 h auf 80 °C erwärmt. Dann wurde die Reaktionslösung am Vakuum eingengt und einmal mit Toluol azetrop von Wasser und Essigsäureresten befreit. Nach flashchromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Pentan 2:1) des Rückstandes, wurden 0,276 g (0,86 mmol, 73%) **204** als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32-7.34 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.17-7.2 (m, 1H), 6.57-6.61 (dd, ³J = 16.25 Hz, ⁴J = 1.24 Hz, 1H), 6.16-6.21 (dd, ³J = 16.23 Hz, ³J = 5.25 Hz, 1H), 5.11-5.16 (dt, ³J = 9.95 Hz, ³J = 4.75 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.66-1.71 (dt, ³J = 13.07 Hz, ³J = 4.11 Hz, 1H), 1.03-1.04 (d, ³J = 6.96 Hz, 3H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.39, 136.26, 133.12, 128.62, 128, 127.57, 126.53, 77.76, 72.93, 71.46, 69.27, 63.76, 35.33, 28.23, 21.19, 12.31

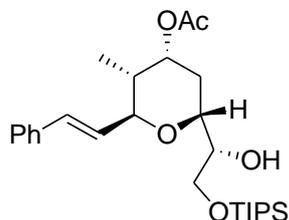
IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu}$ = 3443 (s), 3082 (w), 2939 (s), 2882 (s), 1732 (s), 1662 (m), 1600 (w), 1577 (w), 1545 (m), 1496 (m), 1448 (s), 1372 (s), 1239 (s), 1105 (s), 1034 (s), 988 (s), 878 (m), 761 (m), 695 (s), 565 (m), 521 (w), 485 (m)

MS (EI): m/z (%) = 320.1 (M⁺, 22), 261.1 (40), 260.1 (64), 229.1 (8), 211.1 (26), 199.1 (42), 181.1 (31), 160.1 (27), 157.1 (36), 133.1 (59), 129.1 (100), 115 (58), 91 (69), 77 (18), 61 (30)

HRMS: C₂₂H₃₆O₄Si; M: berechnet: 320.1624 gefunden: 320.1624

[α]_D²⁰ = -51.1° (c = 0,65 in CHCl₃)

Darstellung von (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-Tetrahydro-6-((*R*)-1-hydroxy-2-triisopropylsilyloxyethyl)-3-methyl-2-styryl-2*H*-pyran-4-ylacetat **207**



0,235 g (0,734 mmol) **204** und 0,101 g (1,47 mmol) Imidazol, in 3,5 ml Dichlormethan gelöst, wurden mit 0,2 ml (0,954 mmol) Triisopropylsilylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Ammoniumchlorid zugesetzt und nach Phasentrennung, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Nach trocknen der vereinigen organischen Phasen über Natriumsulfat, wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Es wurde 0,291 g (0,61 mmol, 83%) **207** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.37-7.39 (m, 2H), 7.29-7.33 (t, ³J = 7.47 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.64-6.68 (dd, ³J = 16.29 Hz, ³J = 1.23 Hz, 1H), 6.25-6.31 Hz (dd, ³J = 16.27 Hz, ³J = 5.08 Hz, 1H), 5.2-5.25 (dt, ³J = 10.35 Hz, ³J = 4.58 Hz, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 3.94-3.99 (dt, ³J = 10.38 Hz, ³J = 4.28 Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 2.51-2.69 (br, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 1H), 1.71-1.76 (dt, ³J = 12.9 Hz, ³J = 3.98 Hz, 1H), 1.11-1.12 (d, ³J = 6.96 Hz, 3H), 1-1.15 (überlagernde Signale, 21H)

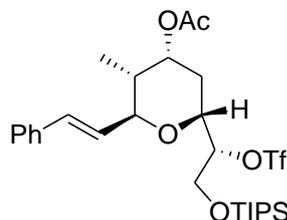
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.42, 136.52, 132.72, 128.5, 128.1, 127.78, 126.52, 77.93, 73.48, 69.99, 69.71, 63.95, 35.24, 28.30, 21.23, 17.94, 12.3, 11.88

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3475 (m), 2942 (s), 2866 (s), 2725 (w), 1740 (s), 1496 (m), 1463 (s), 1449 (s), 1383 (s), 1367 (s), 1333 (m), 1241 (s), 1109 (s), 1061 (s), 1034 (s), 1015 (s), 992 (s), 971 (s), 917 (m), 883 (s), 803 (m), 758 (m), 714 (m), 690 (s), 660 (s), 561 (w)

MS (EI): m/z (%) = 476.2 (M⁺, 2), 433.1 (3), 417.1 (4), 373.1 (74), 355.1 (100), 329.1 (2), 229.1 (6), 225.1 (8), 207.1 (20), 199.1 (36), 173.1 (78), 131.1 (76), 103 (26), 75 (18), 61 (7)

HRMS: C₂₂H₃₆O₄Si; M: berechnet: 476.2958 gefunden: 476.2954

[α]_D²⁰ = -46°(c = 0,95 in CHCl₃)

Darstellung von (2*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-Tetrahydro-6-((*R*)-2-triisopropylsilyloxy-1-trifluormethansulfonyl)-3-methyl-2-styryl-2H-pyran-4-ylacetat **208**

Zu einer Lösung von 0,256 g (0,537 mmol) **207** und 0,13 ml (1,611 mmol) Pyridin in 5 ml Dichlormethan wurde bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,13 ml (0,752 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gespritzt. Nach 15-20 Min. war der Umsatz komplett und die Reaktionslösung wurde mit 1 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen des Lösungsmittels noch einmal in Toluol gelöst und dieses erneut am Vakuum entfernt. Das letzte Trocknen mit Toluol wurde in späteren, größeren Ansätzen unterlassen, da, bei längerem vollständigen Entfernen des Lösungsmittels, Zersetzungserscheinungen auftraten. Es wurden ohne weitere Reinigung 0,298 g des Produktes erhalten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde neben dem Produkt noch Toluol gefunden. Rechnerisch um dieses bereinigt, erhält man 0,286 g (0,47 mmol, 87%) **208**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): $\delta = 7.38\text{-}7.39$ (m, 2H), $7.3\text{-}7.33$ (m, 2H), $7.24\text{-}7.26$ (m, 2H, Phenyl und Toluol), $7.17\text{-}7.18$ (m, 3H, Toluol), $6.68\text{-}6.71$ (dd, $^3\text{J} = 16.22\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 1.47\text{ Hz}$, 1H), $6.16\text{-}6.2$ (dd, $^3\text{J} = 16.21\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 5.3\text{ Hz}$, 1H), $5.2\text{-}5.23$ (m, 1H), $5.02\text{-}5.05$ (m, 1H), $4.43\text{-}4.45$ (m, 1H), $4.27\text{-}4.3$ (q, $^3\text{J} = 6.35\text{ Hz}$, 1H), $4.09\text{-}4.11$ (dd, $^3\text{J} = 11.67\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 3.83\text{ Hz}$, 1H), $3.93\text{-}3.95$ (dd, $^3\text{J} = 11.65\text{ Hz}$, $^3\text{J} = 4.68\text{ Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H, Toluol), $2.18\text{-}2.22$ (m, 1H), 2.1 (s, 3H), $1.88\text{-}1.9$ (m, 2H), $1.0\text{-}1.11$ (m, überlagerte signale, 24H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): $\delta = 170.19$, 136.45 , 133.49 , 129.03 , 128.52 , 128.214 , 127.87 , 127.12 , 126.56 , 125.288 , 90.02 , 69.35 , 68.45 , 62 , 35.67 , 28.42 , 21.18 , 17.59 , 17.56 , 12.48 , 12.79

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440$ (m), 3084 (m), 2945 (s), 2893 (s), 2868 (s), 1742 (s), 1600 (w), 1578 (w), 1496 (m), 1463 (s), 1411 (s), 1241 (s), 1145 (s), 1072 (s), 1030 (s), 970 (s), 922 (s), 883 (s), 775 (s), 760 (s), 691 (s), 666 (s), 639 (s), 514 (m), 463 (m)

MS (EI): m/z (%) = 608.2 (M^+ , 8), 565.2 (4), 524 (6), 505.2 (52), 487.2 (4), 433.1 (6), 399.3 (13), 355.2 (100), 263 (25), 225.1 (23), 207.1 (33), 169.1 (48), 131.1 (72), 75 (35)

HRMS: $C_{28}H_{43}F_3O_7SSi$; M: berechnet:608.2451 gefunden: 608.2449

Darstellung von ((3*S*,5*S*,6*S*)-2-Methyl-3-styryl-4,7-dioxa-bicyclo[3.2.1]octan-6-yl)methanol **22**



3,291 g (5,41 mmol) **208** wurden in 40 ml THF gelöst und 6,5 ml (1 M, 6,5 mmol) einer Lösung von TBAF in THF zugespritzt. Nach 15 Min. Rühren bei Raumtemperatur, wurde 40 ml Methanol und dann 7,5 g (54,27 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Nach zwei Tagen wurde Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand, nach Entfernung des Lösungsmittels am Vakuum, flashchromatographisch (Ethylacetat/Pentan 1:1) gereingt. Es wurden 0,866 g (3,33 mmol, 62%) **22** als farbloser Feststoff erhalten.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.32-7.33 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.56-6.6 (d, 3J = 15.8 Hz, 1H), 6.09-6.15 (dd, 3J = 15.8 Hz, 3J = 7.54 Hz, 1H), 4.44-4.46 (m, 1H), 4.31-4.33 (d, 3J = 6.63 Hz, 1H), 4.04-4.1 (m, 3H), 3.93-3.98 (m, 1H), 2.05-2.1 (ddd, 2J = 11.74 Hz, 3J = 6.65 Hz, 3J = 2.73 Hz, 1H), 1.93-1.96 (dd, 2J = 11.73 Hz, 3J = 1.54 Hz, 1H), 1.5-1.57 (dq, 3J = 9.12 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1H), 1.24-1.28 (t, 3J = 7.16 Hz, <1H), 0.94-0.95 (d, 3J = 6.75 Hz, 3H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 136.44, 132.1, 128.99, 128.5, 127.74, 126.51, 82.93, 79.77, 78.96, 74.4, 60.87, 41.64, 38.76, 15.23

IR (KBr-Pressl.): $\tilde{\nu}$ = 3247 (m), 2976 (m), 2934 (m), 2888 (m), 1740 (w), 1496 (w), 1449 (m), 1371 (w), 1360 (w), 1239 (m), 1143 (s), 1078 (m), 1061 (s), 1037 (s), 962 (s), 929 (w), 746 (m), 693 (m), 544 (w)

MS (EI): m/z (%) = 260.1 (M^+ , 100), 245.1 (17), 211.1 (42), 160.1 (32), 131.1 (78), 115.1 (36), 104.1 (64), 91.1 (49), 69.1 (25), 55 (14)

HRMS: C₁₆H₂₀O₃; M: berechnet: 260.1412 gefunden: 260.1412

$[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (c = 1,0 in CH₂Cl₂)

5.3 Röntgenstrukturdaten

(2*S*,3*S*)-2,3-Dihydro-3-methyl-2-styrylpyran-4-on 179

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Identification code	ip79	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₄ O ₂	
Formula weight	214.25	
Temperature	133(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 10.527(2) Å	α = 90°
	b = 9.5732(19) Å	β = 91.04(3)°
	c = 11.573(2) Å	γ = 90°
Volume	1166.1(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.220 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.081 mm ⁻¹	
F(000)	456	
Crystal size	0.42 x 0.37 x 0.17 mm ³	
Theta range for data collection	1.93 to 26.37°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 12, -10 ≤ k ≤ 11, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	6235	
Independent reflections	2496 [R(int) = 0.1213]	
Completeness to theta = 26.00°	98.6 %	
Absorption correction	None	
Max. and min. transmission	0.9864 and 0.9670	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2496 / 283 / 291	
Goodness-of-fit on F ²	1.115	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0661, wR2 = 0.1625	
R indices (all data)	R1 = 0.0805, wR2 = 0.1712	
Largest diff. peak and hole	0.360 and -0.237 e.Å ⁻³	

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [°].

O(1)-C(5)	1.345(5)	C(1)-C(7)	1.489(5)
O(1)-C(1)	1.472(5)	C(1)-C(2)	1.531(5)
O(2)-C(3)	1.213(5)	C(2)-C(6)	

C(2)-C(3)	1.528(6)	C(29)-C(34)	1.361(7)
C(3)-C(4)	1.440(7)	C(29)-C(30)	1.379(8)
C(4)-C(5)	1.323(6)	C(30)-C(31)	1.404(8)
C(7)-C(8)	1.317(6)	C(31)-C(32)	1.377(9)
C(8)-C(9)	1.485(5)	C(32)-C(33)	1.355(8)
C(9)-C(10)	1.379(6)	C(33)-C(34)	1.381(7)
C(9)-C(14)	1.390(6)	C(11)-C(12)-C(13)	120.1(4)
C(10)-C(11)	1.405(6)	C(12)-C(13)-C(14)	120.3(5)
C(11)-C(12)	1.361(7)	C(13)-C(14)-C(9)	120.3(4)
C(12)-C(13)	1.370(8)	C(25)-O(3)-C(21)	115.3(3)
C(13)-C(14)	1.386(7)	O(3)-C(21)-C(27)	105.1(3)
C(5)-O(1)-C(1)	116.1(3)	O(3)-C(21)-C(22)	112.8(3)
O(1)-C(1)-C(7)	105.1(3)	C(27)-C(21)-C(22)	112.4(4)
O(1)-C(1)-C(2)	110.8(3)	C(21)-C(22)-C(26)	111.6(3)
C(7)-C(1)-C(2)	114.3(3)	C(21)-C(22)-C(23)	110.8(3)
C(6)-C(2)-C(3)	112.5(3)	C(26)-C(22)-C(23)	112.2(3)
C(6)-C(2)-C(1)	111.4(3)	O(4)-C(23)-C(24)	124.0(4)
C(3)-C(2)-C(1)	109.9(4)	O(4)-C(23)-C(22)	121.1(4)
O(2)-C(3)-C(4)	123.2(4)	C(24)-C(23)-C(22)	114.7(3)
O(2)-C(3)-C(2)	122.4(5)	C(25)-C(24)-C(23)	121.7(4)
C(4)-C(3)-C(2)	114.3(3)	C(24)-C(25)-O(3)	125.8(4)
C(5)-C(4)-C(3)	121.7(4)	C(28)-C(27)-C(21)	124.9(4)
C(4)-C(5)-O(1)	125.5(5)	C(27)-C(28)-C(29)	125.5(4)
C(8)-C(7)-C(1)	122.5(4)	C(34)-C(29)-C(30)	119.3(5)
C(7)-C(8)-C(9)	127.8(4)	C(34)-C(29)-C(28)	116.9(5)
O(3)-C(25)	1.341(5)	C(33)-C(32)-C(31)	120.4(5)
O(3)-C(21)	1.454(5)	C(32)-C(33)-C(34)	120.6(5)
O(4)-C(23)	1.217(5)	C(29)-C(34)-C(33)	120.6(5)
C(21)-C(27)	1.496(6)	C(10)-C(9)-C(14)	119.1(4)
C(21)-C(22)	1.521(6)	C(10)-C(9)-C(8)	122.4(4)
C(22)-C(26)	1.523(5)	C(14)-C(9)-C(8)	118.4(4)
C(22)-C(23)	1.527(5)	C(9)-C(10)-C(11)	119.8(4)
C(23)-C(24)	1.435(5)	C(12)-C(11)-C(10)	120.4(5)
C(24)-C(25)	1.332(6)	C(30)-C(29)-C(28)	123.8(4)
C(27)-C(28)	1.307(6)	C(29)-C(30)-C(31)	120.3(5)
C(28)-C(29)	1.494(6)	C(32)-C(31)-C(30)	

(S)-Methyl-2-((2R,5S,6S)-tetrahydro-5-methyl-4-oxo-6-styryl-2H-pyran-2-yl)-2-tert-butyltrimethylsilyloxyacetat 194

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Identification code	ip105		
Empirical formula	C ₂₃ H ₃₄ O ₅ Si		
Formula weight	418.59		
Temperature	133(2) K		
Wavelength	0.71073 Å		
Crystal system	Orthorhombic		
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		
Unit cell dimensions	a = 9.4108(19) Å	α = 90°	
	b = 10.733(2) Å	β = 90°	
	c = 23.591(5) Å	γ = 90°	
Volume	2382.9(8) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.167 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.127 mm ⁻¹		
F(000)	904		
Crystal size	0.40 x 0.23 x 0.15 mm ³		
Theta range for data collection	2.08 to 28.28°		
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -31 ≤ l ≤ 31		
Reflections collected	25565		
Independent reflections	5912 [R(int) = 0.0650]		
Completeness to theta = 28.00°	100.0 %		
Absorption correction	None		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	5912 / 0 / 269		
Goodness-of-fit on F ²	1.127		
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0511, wR2 = 0.0873		
R indices (all data)	R1 = 0.0621, wR2 = 0.0904		
Absolute structure parameter	-0.06(12)		
Largest diff. peak and hole	0.229 and -0.240 e.Å ⁻³		

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [°].

Si-O(3)	1.6622(13)	O(2)-C(3)	1.212(2)
Si-C(19)	1.850(3)	O(3)-C(15)	1.408(2)
Si-C(18)	1.861(3)	O(4)-C(16)	1.200(2)
Si-C(20)	1.886(2)	O(5)-C(16)	1.331(2)
O(1)-C(5)	1.426(2)	O(5)-C(17)	1.448(2)
O(1)-C(1)	1.449(2)	C(1)-C(7)	1.489(3)
C(1)-C(2)	1.535(3)	C(9)-C(14)	1.396(3)

C(2)-C(3)	1.514(3)	C(10)-C(11)	1.381(3)
C(2)-C(6)	1.524(3)	C(11)-C(12)	1.383(3)
C(3)-C(4)	1.503(3)	C(12)-C(13)	1.384(3)
C(4)-C(5)	1.525(3)	C(13)-C(14)	1.379(3)
C(5)-C(15)	1.535(3)	C(15)-C(16)	1.526(3)
C(7)-C(8)	1.325(3)	C(20)-C(23)	1.527(3)
C(8)-C(9)	1.473(3)	C(20)-C(22)	1.528(3)
C(9)-C(10)	1.394(3)	C(20)-C(21)	1.544(3)
O(3)-Si-C(19)	102.70(10)	C(7)-C(8)-C(9)	127.23(18)
O(3)-Si-C(18)	109.05(10)	C(10)-C(9)-C(14)	117.98(19)
C(19)-Si-C(18)	110.94(15)	C(10)-C(9)-C(8)	119.61(18)
O(3)-Si-C(20)	111.58(9)	C(14)-C(9)-C(8)	122.41(18)
C(19)-Si-C(20)	111.57(11)	C(11)-C(10)-C(9)	121.2(2)
C(18)-Si-C(20)	110.72(13)	C(10)-C(11)-C(12)	119.8(2)
C(5)-O(1)-C(1)	114.85(14)	C(11)-C(12)-C(13)	119.9(2)
C(15)-O(3)-Si	129.32(12)	C(14)-C(13)-C(12)	120.0(2)
C(16)-O(5)-C(17)	115.40(16)	C(13)-C(14)-C(9)	121.0(2)
O(1)-C(1)-C(7)	105.34(14)	O(3)-C(15)-C(16)	113.50(15)
O(1)-C(1)-C(2)	110.43(15)	O(3)-C(15)-C(5)	110.96(15)
C(7)-C(1)-C(2)	112.91(17)	C(16)-C(15)-C(5)	106.96(15)
C(3)-C(2)-C(6)	112.07(17)	O(4)-C(16)-O(5)	125.00(19)
C(3)-C(2)-C(1)	111.53(17)	O(4)-C(16)-C(15)	121.95(17)
C(6)-C(2)-C(1)	111.43(16)	O(5)-C(16)-C(15)	113.02(15)
O(2)-C(3)-C(4)	122.0(2)	C(23)-C(20)-C(22)	109.3(2)
O(2)-C(3)-C(2)	122.2(2)	C(23)-C(20)-C(21)	108.57(19)
C(4)-C(3)-C(2)	115.61(17)	C(22)-C(20)-C(21)	108.38(19)
C(3)-C(4)-C(5)	113.05(16)	C(23)-C(20)-Si	110.22(16)
O(1)-C(5)-C(4)	110.88(17)	C(22)-C(20)-Si	111.56(16)
O(1)-C(5)-C(15)	112.21(15)	C(21)-C(20)-Si	108.71(17)
C(4)-C(5)-C(15)	112.49(16)	C(8)-C(7)-C(1)	123.08(18)

6. Literaturverzeichnis

1. Grabley, S.; Thiericke, R.; (eds). *Drug Discovery from Nature*, Springer, Berlin, 149 (1999)
2. a) Niggemann, J.; Bedorf, N.; Floerke, U.; Steinmetz, H.; Gerth, K.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *23*, 5013-5018 b) Paterson, I.; Findlay, A. D.; Noti, C. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 594
3. a) Höfle, G.; Bedorf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671
4. a) Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 7
b) Jansen, R.; Wray, V.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6031
5. Jansen, R.; Schummer, D.; Irschik, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 975
6. Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Schomburg, D.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 111
7. Campbell, E. A.; Pavlova, O.; Zenkin, N.; Leon, F.; Irschik, H.; Jansen, R.; Severinov, K.; Darst, S. A. *EMBO J.* **2005**, *24*, 674
8. Vassilyeva, D. G.; Borukhov, S.; Yokoyama, S. http://www.spring8.or.jp/pdf/en/res_fro/01-02/014-016.pdf
9. Schummer, D.; Irschik, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 293
10. Jansen, R.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Wray, V.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 309
11. Smith, A. B. III; Dong, S.; Brenneman, J. B.; Fox, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12109
12. a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989. b) Hikota, M.; Sakurai, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367
13. a) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49. (b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531
14. Smith, A. B. III; Fox, R. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1477
15. Smith, A. B. III; Dong, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1099
16. Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795
17. a) Danishefsky, S.; Kobayashi, S.; Kerwin, J. F., Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1981
b) Danishefsky, S.; Kerwin, J. F., Jr.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358
c) Quaedflieg, P. Y.; Leonard, M.; Commen, F. A. M.; Vijn, R. J.; Boxtel Van Danniël, A. F. J. Pat. US2007073068 (A1)
18. Smith, A. B. III; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3099
19. Marshall, J. A.; Seletsky, J. A.; Boris, M.; Luke, G. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3413
20. Schinzer, D.; Schulz, C.; Krug, O. *Synlett* **2004**, *15*, 2689
21. Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998

22. a) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398 b) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059
23. Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496
24. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769
25. RuBottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *49*, 4319
26. Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299
27. Crimmins, M. T.; Haley, M. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4223
28. Baldwin, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734
29. Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127
30. Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401
31. Chatterjee, A. K.; Choi, T.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360
32. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, Y. S.; Masamune, H.; Sharpless, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765
33. Mohapatra, D. K.; Das, P. P.; Pattanayak, M. R.; Yadav, J. S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2072
34. a) Paquette, L. A.; Zuev, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5115 b) Posp_sil, J.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5933
35. a) Zhong, G.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1637 b) Lu, M.; Zhu, D.; Hou, Y.; Tan, B.; Zhong, G. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10341 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10187
36. Park, H. S.; Lee, H. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29* (9), 1661
37. Crimmins, M. T.; She, J. *Synlett* **2004**, *8*, 1371
38. Evans, P. A.; Leahy, D. K.; Andrews, W. J.; Uruguchi, D. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 4788-4791
39. McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388
40. Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165
41. a) Brown, H. C.; Randad, R. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4457 b) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919 c) Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293
42. Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330
43. a) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278 b) Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483
44. a) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13 b) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Mardsen, S. P. *Synthesis* **1994**, 639
45. Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *21*, 4405
46. a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765 b) Rossiter, B. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3707 c) Gao, L.; Murai, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4349
47. Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955
48. a) Danishefsky, S.; Kerwin, J. F. Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3803 b) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5673 c) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307
49. a) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11106 b) Wipf, P.; Uto, Y.; Yoshimura, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1670
50. Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093

51. Krug, O. Dissertation **2004**, 24
52. Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175
53. Blakemore, P.R.; Cole, W.J.; Kocienski, P.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26
54. Smith, N.D.; Kocienski, P.; Street, S.D.A. *Synthesis* **1996**, 652
55. Wipf, P.; Uto, Y.; Yoshimura, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1670
56. a) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293 b) Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4475
57. a) Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2525 b)
58. Larsson, R.; Olov, S.; Johansson, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 657
59. Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O. R.; Gaetano, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5286
60. van Laren, M. J.; Elsevier, C. J. *Angew. Chem.* **1999**, 111(24), 3926
61. Gentric, L.; Issam, H.; Louis, R. *Org. Lett.* **2003**, 5(7), 1139
62. Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Org. Chem.* **1973**, 38(12), 2226
63. Marek, I.; Meyer, C. Normant, J. F. *Org. Synth.* **1997**, 74, 194
64. Waterson, A. G.; Kruger, A. W.; Myers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(26), 4305
65. Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2525
66. Takai, K.; Shinomiya, N.; Kaihara, H.; Yoshida, N.; Moriwake, T. *Synlett* **1995**, 9, 963
67. a) Shirakawa, K.; Arase, A.; Hoshi, M.; *Synthesis* **2004**, 11, 1814 b) Kobayashi, Y.; Shimazaki, T.; Taguchi, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5324
68. Huang, Z.; Qian, M.; Babinski, D. J.; Negishi, E. *Organometallics* **2005**, 24(4), 475
69. a) Denmark, S. E.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2001**, 3(7), 1073 b) Montenegro, J.; Bergueiro, J.; Saa, C.; Lopez, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 141
70. Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1837
71. a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561 b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522 c) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 1, 59
72. Brückner, R. *Reaktionsmechanismen* **2003**, 2. Auflage, Spektrum Akad. Verlag
73. Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 151
74. a) Uenishi, J.-I.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4756 b) Frank, S. A.; Chen, C.; Kunz, R. K.; Schnaderbeck, M. J.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, 2(7), 2691
75. a) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3702 b) Gao, Q.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1951 c) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 16, 2549 d) Schaus, S. E.; Branalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403 e) Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3793 f) Paterson, I.; Tudge, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6833
76. a) Kocienski, P.; Narquizian, R.; Raubo, P.; Smith, C.; Farrugia, L. J.; Muir, K.; Boyle, F. T. *Perkin I* **2000**, 15, 2357 b) Ohmori, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2004**, 77(5), 875 c) John, M.; Auel, C.; Behrens, C.; Marsch, M.; Harms, K.; Bosold, F.; Gschwind, R. M.; Rajamohanan, P. R.; Boche, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6(16), 3060 d) Reetz, M. T.; Kindler, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, C5 e) Cahiez, G.; Alami, M.; *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 3541 f) Wender, P. A.; Hedge, Sayee G.; Hubbard, Robert. D; Zhang, Lei. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(48), 4956
77. a) Taylor, R. J. K., *Synthesis* **1985**, 4, 364 b) Gardiner, J. M.; Mills, R.; Fessard, T.; *Tetrahedron Lett* **2004**, 45(6), 1215 c) Witschel, M. C.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **1997**, 107

78. a)Hatanaka, K.; Tanimoto, S.; Sugimoto, T.; Okano, M. *Tetrahedron Lett* **1981**, 22(34), 3243 b)Meulemanns, T. M.; Stork, G. A.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Tetrahedron Lett* **1998**, 39, 6565
79. Snyder, S. A.; Corey, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(3), 740
80. a)Reiter, M.; Turner, H.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12(27), 7190
81. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127 b)Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894 c)Crimmins, M. T.; She, J.; *Synlett* **2004**, 8, 1371
82. Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(3), 392
83. McKennon, M. J.; Myers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58(13), 3568
84. Delauny, D.; Toupet, Loiec; le Corre, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60(20), 6604
85. Evans, D. A.; Trenkle, W. C.; Zhang, J.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2005**, 7(15), 3335
86. Yadav, J. S.; Chetia, L. *Org. Lett.* **2007**, 9(22), 4587
87. Hulme, A. N.; Howells, G. E.; Garnet, E.; Walker, R. H.; *Synlett* **1998**, 8, 828
88. Schmidt, C. R.; Bryant, J. D.; *Org. Synth.* **1995**, 72
89. Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B. *Synlett* **1993**, 10, 774
90. Nicolaou, K. C.; Webber, S. E. *Synthesis* **1986**, 453
91. Pirrung, M. C.; Shuey, S. W.; Lever, D. C.; Fallon, L. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1345
92. Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586
93. Ciampini, Marisa; Perlmutter, P.; Watson, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18(2), 243
94. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190
95. Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, 23, 3707
96. Ghilagaber, S.; Hunter, W. N.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5(1), 97
97. a)Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568 b) Van Hijfte, L.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3940 c)Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3535
98. a)Vanderwal, C.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. *Org. Lett.* **1999**, 1(4), 645 b)Hinterding, K.; Singhanat, S.; Oberer, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(48), 8463 c)Brandlänge, S.; Leijonmarck, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3025
99. a)Jewett, J. C.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2007**, 46(34), 6502 b)Smith, A. B., III; Razler, T. M.; Ciavarri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T. *Org. Lett.* **2005**, 7(20), 4399 c)Yamashita, Y.; Saito, S.; Ishitani, H.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3793 und zitierte Quellen (27) und (28) d) Diplomarbeit, Norman Kaulfuß
100. Reagenzkombination ohne spezifische Quelle verwendet. Standardbedingungen.
101. a)Kocienski, P.; Narquizian, R.; Raubo, P.; Smith, C.; Farrugia, L. J.; Muir, K.; Boyle, F. T. *Perkin 1* **2000**, 15, 2357 b)Willson, T.; Kocienski, P.; Jarowicki, K.; Isaac, K.; Hitchcock, P. M.; Faller, A.; Campbell, S. F. *Tetrahedron* **1990**, 46(5), 1767
102. a)Denmark, S. E.; Chung, W. *J. Org. Chem.* **2008**, 73(12), 4582 b)Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, 50(10), 3099
103. Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978
104. Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10(11), 2131
105. Welsch, T.; Tran, H.-A.; Witulski, B. *Org. Lett.* **2010**, 12(24), 5644
106. Sofiyev, V.; Navarro, G.; Trauner, D. *Org. Lett* **2008**, 10(1), 149
107. Kinzy, W.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 407
108. Walvoort, M. T. C.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Cordee, J. D. C.; van der Marel, G. A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(23), 7990

-
109. a) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099 b) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662
110. Campbell, A. D.; Paterson, D. E.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Chem. Comm.* **1999**, 1599