Strategien zur Synthese von Abyssomicin C Derivaten

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard–Karls–Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2008

vorgelegt von

Stephan Kinast

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die finanzielle und moralische Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung.

Dietmar, Friedel, Sabine
und Gretel

Heute kann ich nur lachen über Zeiten, in denen ich mich über ein Hindernis quälte,
um dann festzustellen, dass es einen ganz einfachen Weg gegeben hätte.

Robert Franklin Leslie

Tag der mündlichen Prüfung:	09. Juli 2008
Dekan:	Prof. Dr. Lars Wesemann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Ziegler

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht.

Publikationen

J.–P. Rath, M. Eipert, S. Kinast, M. E. Maier, *Synlett* **2005**, *2*, 314–318.

J.–P. Rath, S. Kinast, M. E. Maier, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3089–3092.

Die vorliegende Arbeit wurde von Februar 2004 bis Januar 2008 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard–Karls–Universität Tübingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin E. Maier für die interessante und sehr herausfordernde Aufgabenstellung sowie die hervorragende Betreuung während der Promotion.

Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei allen Kollegen des gesamten Arbeitskreises bedanke ich mich für die Unterstützung während der Promotion. An dieser Stelle möchte ich besonders meinen Kollegen Sven Müller, Christine Wintterle, Timo Mayer, Julia Jägel, Hartmut Röhm, Max Wohland, Jochen Neumaier und Philippe Rath für die sehr gute Zusammenarbeit und die zahlreichen, abendlichen Diskussionen danken. Für ihre Unterstützung und Bereitstellung von Chemikalien danke ich Maria Munari. Besonderer Dank gilt Olga Strassheim und Claudia Braun für die Synthese wichtiger Zwischenstufen. Philippe Rath gebührt mein Dank für seine hervorragenden Arbeiten zur Kernstruktur von Abyssomicin C.

Bei Prof. Dr. Roderich Süssmuth und Heiko Schadt bedanke ich mich für die biologischen Untersuchungen der synthetisierten Abyssomicin C Analoga. Graeme Nicholson danke ich für die Messung der FT-ICR-Massenspektren und viele hilfreiche Diskussionen. Für die sehr gute Kooperation und die vielen Hilfestellungen mit Rat und Tat in Sachen HPLC danke ich Eberhardt Braun, Walter Schaal und Andreas Petri. Ich danke ebenfalls Paul Schuler für die 600 MHz NMR–Messungen.

Ich danke auch allen Mitarbeitern des AK Albert und AK Ziegler, die über den Laboralltag hinaus immer für Unterhaltung gesorgt haben.

Mein weiterer Dank gilt meinen Semesterkollegen für die sehr gute Stimmung während des Studiums.

Für die herzliche Aufnahme und die Unterstützung im AK Black an der UNSW, Sydney, danke ich Karin, Neil, Norbert, Joanne, Jason, Tutik und vor allem Prof. David St. Clair Black.

Zu guter Letzt gilt Pedie mein herzlichster Dank.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Aufgabenstellung 7

3 Theoretische Grundlagen 8
3.1 Absolute Konfiguration von Abyssomicin C 8
3.2 Biochemischer Hintergrund 10
3.2.1 Wirkspektrum der Antibiotika 10
3.2.2 Wirkspektrum der Antifolate 10
3.2.3 Spezifischer Wirkmechanismus von Abyssomicin C 12
3.3 Polyketidbiosynthese 14
3.4 Darstellung literaturbekannter spiroverknüpfter Tetronsäure–Makrolide 15
3.4.1 Darstellung von Tetronolid nach Yoshii 16
3.4.2 Darstellung von Chlorothricolid nach Roush 19
3.5 Schlüsselreaktionen und deren Mechanismen 21
3.5.1 Diels–Alder–Reaktion 21
3.5.2 Takai-Olefinierung 24
3.5.3 Nozaki–Hiyama–Kishi Reaktion 25
3.6 Publizierte Synthesen über Abyssomicin C 29
3.6.1 Totalsynthese nach Sorensen *et al*. 29
3.6.2 Synthesen nach Snider *et al*. 31
3.6.3 Totalsynthese nach Nicolaou *et al*. 33

4 Ergebnisse und Diskussion 35
4.1 Aufbau von Abyssomicin C 35
4.2 Darstellung der Kernstruktur von Abyssomicin C 37
4.2.1 Synthese spiroanellierter Tetronsäuren als Testsysteme 37
4.2.2 Synthese der funktionalisierten Kernstruktur von Abyssomicin C 39
4.3 Aldoladditionen an der Abyssomicin C Kernstruktur 42
4.3.1 Testreaktionen mit Elektrophilen 42
4.3.2 Testreaktionen mit verschiedenen Aldehyden 44
4.3.2.1 4–(2–Methyl–[1.3]dithian–2–yl)–butyraldehyd 46
4.3.2.2 5,5–Dimethoxy–pentanal 48
4.3.2.3 Hex–5–enal 48
4.3.2.4 5–(*tert*–Butyl–dimethyl–silanyloxy)–pentanal 49
4.3.2.5 5–Benzyloxy–hexanal 50
4.4 Cyclisierung über eine intramolekulare Aldolkondensation 52
4.5 Cyclisierung über eine intramolekulare Nozaki–Reaktion 54
4.5.1 Testreaktionen zur Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion 54
4.5.1.1 Takai–Reaktion 55
4.5.1.2 Wittig–Reaktion 56
4.5.1.3 Optimierte Takai–Reaktion 57
4.5.1.4 Nozaki–Reaktion 58
4.5.2 Ringschluss via Schutzgruppenstrategie 1 59

4.5.3 Ringschluss via Schutzgruppenstrategie 2 ... 61
4.5.3.1 Takai–Reaktion und Nozaki–Ringschluss ... 62
4.5.3.2 Entschützung des TBS–Ethers ... 65
4.5.3.3 Schutzgruppenwechsel von TBS zu TES ... 67
4.5.3.4 Entschützung des TES–Ethers ... 68
4.6 Biologische Untersuchungen an Normethylabyssomicin C Analoga ... 70
4.7 Zusammenfassung und Ausblick ... 72

5 Experimenteller Teil ... 79
5.1 Arbeitsvorschriften ... 79
5.1.1 Arbeitstechniken ... 79
5.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel ... 79
5.1.3 Säulenchromatographie und Dünnschichtchromatographie (DC) ... 79
5.1.4 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ... 80
5.1.5 Schmelzpunktbestimmung ... 80
5.1.6 IR–Analytik ... 80
5.1.7 NMR–Analytik ... 81
5.1.8 Massenspektrometrie ... 81
5.1.9 Nomenklatur neuer Verbindungen ... 82
5.2 Synthesevorschriften ... 82
5.2.1 Allgemeine Synthesen ... 82
5.2.1.1 Darstellung von LDA–Lösung ... 82
5.2.1.2 Hydrierung von Benzylethern ... 82
5.2.1.3 PCC–Oxidation an Alkoholen ... 83
5.2.1.4 Aldoladdition der silylethergeschützten Kernstruktur von Abyssomicin C mit einem Aldehyd ... 83
5.2.2 Synthesen der Verbindungen 78 – 163 ... 84

6 Anhang ... 154
6.1 NMR–Spektren ausgewählter Verbindungen ... 154

7 Literaturverzeichnis ... i

Abkürzungen

abs.	absolutiert
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
ADC	4–Amino–4–Deoxychorismat
aq	wässrig
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
p–ABA	*para*–Aminobenzoesäure
t–AmONa	Natrium–*tert*–Amylalkoholat
Bn	Benzyl
br	breit (NMR)
Bu	Butyl
n–BuLi	*n*–Butyllithium
c	Konzentration
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
Cys 263	Cystein 263
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschicht–Chromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3–Dichlor–5,6–dicyano–1,4–benzochinon
de	Diastereomeren–Überschuß
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran

DMF	*N*,*N*–Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMP	Dess–Martin–Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	trans (entgegen)
ee	Enantiomeren–Überschuß
EI	Elektronenstoß–Ionisation
equiv	molare Äquivalente
EtOAc	Ethylacetat
FT–IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
ges.	gesättigt
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
halbges.	halbgesättigt
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
IR	Infrarot
IUPAC	international union of pure and applied chemistry
J	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel / Laufmittel
m	Multiplett (NMR)
mp	Schmelzpunkt
Me	Methyl
min	Minute
MOM	Methoxymethylen
m/z	Masse zu Ladungs-Verhältnis (MS)
ν	Wellenzahlen (IR)
NMR	Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

OMPV	Domino Oppenauer–Oxidation und Meerwein–Ponndorf–Verley–Reduktion
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PG	Schutzgruppe
PTSA	*p*-Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
red.	reduziert
R_f	Retentionsfaktor (DC)
smr.	zurückgewonnene Ausgangssubstanz
RT	Raumtemperatur (ca. 23 °C)
s	Singulett (NMR)
S	Lösungsmittel
Schmp	Schmelzpunkt
SET	Single–Elektron–Transfer
Sdp	Siedepunkt
smr	zurückisoliertes Edukt
t	Triplett (NMR)
TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluorotrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	*tert*–Butyldimethylsilyl
TBHP	*tert*–Butylhydroperoxid
THF	Tetrahydrofolat
THF	Tetrahydrofuran
TfO	Trifluormethansulfonat
Triflat	Trifluormethansulfonat
Ts	*p*–Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
Z	cis (zusammen)

1 Einleitung

Im Jahre 1928 entdeckte der britische Bakteriologe Alexander Fleming zufällig die wachstumshemmende Wirkung der Schimmelpilzkultur *Penicillinum notatum* auf Staphylokokken.[1] Der von Florey und Chain in Oxford isolierte Wirkstoff Penicillin G (Benzylpenicillin) aus Flemings Experiment stellte sich als sehr potentes Antibiotikum heraus. Bis dato war Pyocyanase in der klinschen Anwendung, ein Präparat, das von Emmerich und Löw aus *B. pyocyaneus* isoliert wurde und aus einem Gemisch von ungesättigten Fettsäuren und Lipase bestand. Nachteil dieses ersten ‘Antibiotikums‘ im klinischen Einsatz war seine geringe Wirkintensität und hohe Toxizität. Freudenreich hatte 1888 die Hemmung von Cholera– und Typhuserregern mit Pyocyanase nachgewiesen.

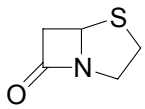
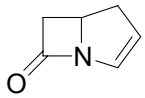
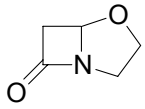
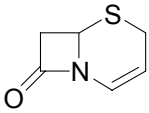
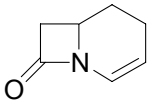
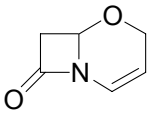
Während des zweiten Weltkriegs wurde die Produktionsmenge und -reinheit von Penicillin im industriellen Maßstab so gesteigert, dass schon 1944 sieben Millionen Patienten behandelt werden konnten. Für diese weltweit wichtige Entdeckung erhielten die Forscher Fleming, Florey und Chain 1945 den Nobelpreis für Medizin. Ein Vorteil ihres Präparats neben der antiinfektiven Wirkung und der guten Verträglichkeit war die verhältnismäßig geringe erforderliche Dosis des Medikaments. Seither wurden bis heute nahezu 10000 Antibiotika aus Pflanzen, Pilzen und Bakterien, insbesondere den Actinomyceten, isoliert. Die Antibiotika sind hinsichtlich ihrer biologischer Wirkung und chemischer Struktur sehr heterogen. Die ursprüngliche Definition der Antibiotika nach Waksman als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, die in niedrigen Konzentrationen ausschließlich das Wachstum anderer Mikroorganismen inhibieren, auf den Produzenten aber keine Wirkung haben, gilt als überholt und ist heute ein sehr breit gefaßter Begriff.[2] Antibiotika finden in der Tieraufzucht als Ergotropika ebenso Verwendung wie als Kanzerostatika, Zytostatika, Herbizide, Insektizide, Pestizide usw.

Zu pathogenen Erregern von Infektionskrankheiten zählen vor allem Bakterien (Prokaryonten), aber auch Eukaryonten wie Pilze, Hefen und Algen. Gram-positive Prokaryonten besitzen eine Zellwand aus Murein, die bei Gram-negativen Prokaryonten von einer weiteren äußeren Membran umgeben ist. Zu den Gram-positiven Gattungen gehören Enterokokken, Staphylokokken und Streptokokken die häufig Erreger schwerer in Kliniken erworbener Infektionskrankheiten sind. Die Einteilung in Gram-positiv und Gram–negativ geht auf den Forscher Gram zurück, der bei Zellen ohne äußerer Membran eine Anfärbung mit Kristallviolett und Pararosanilin beobachtete. Die Färbung ist ein Hinweis auf die allgemein leichtere Penetrierung der Zellwand bei Gram–positiven Bakterien im Vergleich zu Gram-negativen durch Medikamente. Diese Einteilung geht oft einher mit einer Einteilung der Antibiotika in Wirkstoffe mit einerseits breitbandiger (breitspektraler) Wirkung gegen eine Vielzahl von Bakterien und andererseits mit schmalbandiger (schmalspektraler) Wirkung gegen eine Auswahl an Gram-positiven oder –negativen Erregern. Einige Penicilline, wie auch die Tetracycline, Sulfonamide oder Cephalosporine werden den klassischen Breitspektrenantibiotika zugeordnet, welche sowohl gegen Gram-negative als auch Gram-positive Mikroorganismen wirksam sind. Tetracycline und die Sulfonamide verursachen eine temporäre Wachstumshemmung, die nach Absetzen des Medikaments wieder aufgehoben wird (bakteriostatisch). Andere Antibiotika sind bakterizid (letal), so dass weniger als 0.01% der Keime eine Therapie überleben.

Durch den kurzen Lebenszyklus und die starke Vermehrung treten bei Bakterien Genmutationen vergleichsweise häufig auf. Befindet sich zufällig eine neue, gegenüber einem Antibiotikum resistente Mutante in einer Bakterienkultur kann sie sich ungehindert weiter vermehren, so dass unter Antibiotikaselektionsdruck die Kultur auf das resistente Bakterium selektiert wird. Dadurch werden Resistenzentwicklungen gefördert. Besonders gefährlich für Menschen sind Infektionen mit Methicillin–resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), deren Penicillin–Bindeprotein gegen dieses Antibiotikum unempfindlich ist. Da Staphylokokken zur Hautflora gehören und die Nasennebenhöhlen das größte Keimreservoir bilden, können sich die Erreger leicht weiter verbreiten. Um solch lebensbedrohlichen Infektionen Herr zu werden kommen die Notfallantibiotika Vancomycin oder Teicoplanin, sogenannte Glycopeptidantibiotika, zum Einsatz. Erste beobachtete Resistenzen gegen diese Präparate zeigen deutlich die Notwendigkeit intensiver Antibiotikaforschung. Die Entwicklung und Anwendung neuer Antibiotika ist unabdingbar.

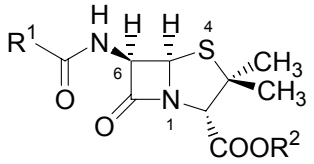
Mit dem 20 ten Jahrhundert und der fortschreitenden Entwicklung der organisch–präparativen Chemie gelang die Darstellung von Naturstoffanaloga. Die Naturstoffe selbst dienten hierbei als Leitstruktur für die weitere Entwicklung. *β*–Lactam–Antibiotika, zu denen auch die Penicilline gehören, werden z. B. in sieben Untergruppen unterteilt, die alle ein *β*–Lactam–Grundgerüst aufweisen.

Tabelle 1. Untergruppen der *β*–Lactam–Antibiotika

Struktur	Gruppenbezeichnung	Vertreter
	Penam	Penicilline
	Carbapenem	Thienamyciene
	Oxapenam	Clavulansäuren
	Cephem	Cephalosporine
	Carbacephem	Carbacepheme
	Oxacephem	Oxacepheme
	Monocyclische β–Lactame	Monobactame

Alle Penicilline sind Derivate der 6–Aminopenicillansäure (**1**).

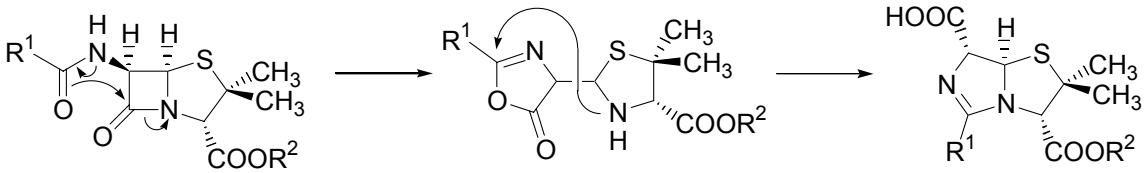
Abbildung 1. Substitutionsmuster der Penicilline



1

Der medizinische Vorteil bei der Anwendung von Penicillinen liegt in praktisch nicht vorhandenen toxischen Nebenwirkungen. Benzylpenicilline (R^1 = Bn) sind säurelabil und werden bei oraler Gabe durch die Magensäure zu inaktiven Penillsäuren (**4**) umgelagert.[3] Sie müssen daher injiziert werden.

Abbildung 2. Umlagerung von Penillicinen zu Penillsäuren



2 **3** **4**

Durch Variation von R^1 kann die Umlagerung unterdrückt werden oder das Medikament vor der Penicillinase (einer *β*–Lactamase) penicillinresistenter Erreger geschützt werden. Penicillase–stabile Derivate besitzen dafür nur ein zehntel bis ein hundertstel der Aktivität von Penicillin G. Die Einführung lipophiler Seitenketten an R^2 führen zu einer Erweiterung des Wirkspektrums auf Gram–negative Bakterien.

Am Beispiel des Penicillins wird deutlich, dass durch chemische Veränderungen des Naturstoffs die pharmakologischen Eigenschaften positiv beeinflusst werden können und so

eine Fülle neuer Therapeutika dargestellt werden kann. Daher steht der Chemiker in der modernen organischen Synthese nicht nur vor der Herausforderung, durch Totalsynthesen den Naturstoff in größeren Menge verfügbar zu machen, sondern auch die Synthese so flexibel wie möglich zu gestalten um ohne großen synthetischen Aufwand molekulare Variationen etablieren zu können. Bei neuen Antibiotika steht ebenfalls die Evaluierung von Struktur–Wirkungs–Beziehung auf der Agenda, um die Optimierung des Naturstoffs zielgerichtet verfolgen zu können. Im besten Fall führen alle Erkenntnisse zu neuen wirksameren Medikamenten in der Zukunft.

Eine neu entdeckte antibiotisch aktive Substanz stammt aus der Gruppe der Abyssomicine. Diese wurden aus dem Actinomycetenstamm *Verrucosispora AB–18–023* in der japanischen Tiefsee isoliert nach ihrer Herkunft Abyssomicin B, –C und –D benannt.[4,5] Bei Untersuchungen von H.–P. Fiedler *et al*. auf antibiotische Aktivität lag die minimale Hemmkonzentration (MIC) von Abyssomicin C gegen MRSA–Erreger sowie einem multiresistenten und Vancomycin-resistenten *S. aureus* Stamm bei 4 µg/ml respektive 13 µg/ml. Im Agardiffusionstest konnte als Wirkort die Hemmung der *p*–ABA–Biosynthese zwischen Chorismat und *p*–ABA nachgewiesen werden. *p*–ABA stellt ein essentielles Zwischenprodukt für die Tetrahydrofolatbiosynthese dar, somit ist Abyssomicin C der Gruppe der Antifolate zuzuordnen. Bis dato adressierte kein bekanntes Antibiotikum die *p*–ABA–Biosynthese. Abyssomicin C könnte ein neues Reserveantibiotikum in der Zukunft sein.

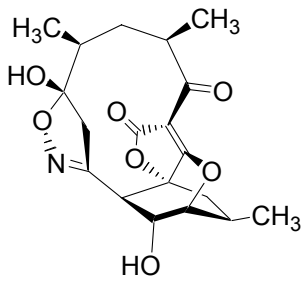
Süssmuth *et al*. gelang durch Röntgenstrukturanalyse und NMR Interpretation die komplette Charakterisierung der neuen Verbindungen. 2007 wurden zwei weitere Analoga, Abyssomicin G und –H, aus *Verrucosispora* isoliert.[6] Sattler *et al.* konnte Abyssomicin E als Metabolit aus *Streptomyces sp. (HKI0381)* nachweisen.[7] Der Stamm wurde von einer Erdprobe aus dem Senegal (Ile de Paradis) isoliert.

Es handelt sich bei den Abyssomicinen um einen funktionalisierten Oxabicyclo[2.2.2]octanring, der über eine spiroverknüpfte Tetronsäure anelliert ist. C10 und C2 sind über einen weiteren Ring verbunden. Er besteht bei Abyssomicin C aus einem 2,4 Dimethylpentandicarbonylat und einem Michael–System. Das Michael–System ist nur in

Abyssomicin C vorhanden, während die Analoga an dieser Stelle ein maskiertes Michaelsystem oder gar keins besitzen.

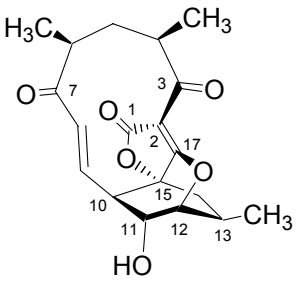
Abbildung 3. Abyssomicin B, C, D, E, G und H

Abyssomicin B



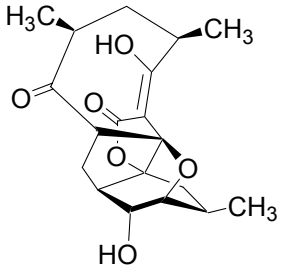
5

Abyssomicin C



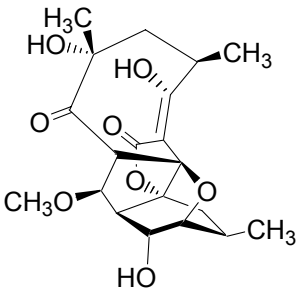
6

Abyssomicin D



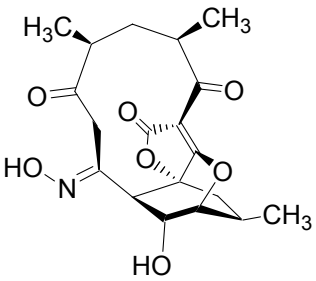
7

Abyssomicin E



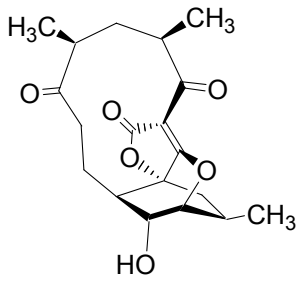
8

Abyssomicin G



9

Abyssomicin H



10

2 Aufgabenstellung

Das neue von Fiedler *et al*. isolierte und von Süssmuth charakterisierte Abyssomicin C hat letale Wirkung auf mulitresistente Bakterienkulturen gezeigt. Es inhibiert die *p*–ABA–Biosynthese und eröffnet ein neues Einsatzgebiet von Antibiotika. Abyssomicin C besteht trotz seines verhältnismäßig geringen Molekulargewichts aus einem Vierfachcyclus. Das Grundgerüst ist ein Oxabicyclo[2.2.2]octanring, der über eine spiroverknüpfte Tetronsäure anelliert ist. Im vierten Ringsystem ist ein Michaelsystem exprimiert.

Eine Totalsynthese dieses herausfordernden neuen Antibiotikums sollte in dieser Dissertation erarbeitet werden. In Zusammenarbeit mit Jean–Phillippe Rath sollte der hochfunktionalisierte Tetronatgrundkörper entwickelt werden um später den Weg zur Totalsynthese von Abyssomicin C abzuschließen. Durch Synthese von Abyssomicin C Analoga könnten anschließend in biologischen Studien genauere Erkenntnisse über Struktur–Wirkmechanismen erlangt werden.

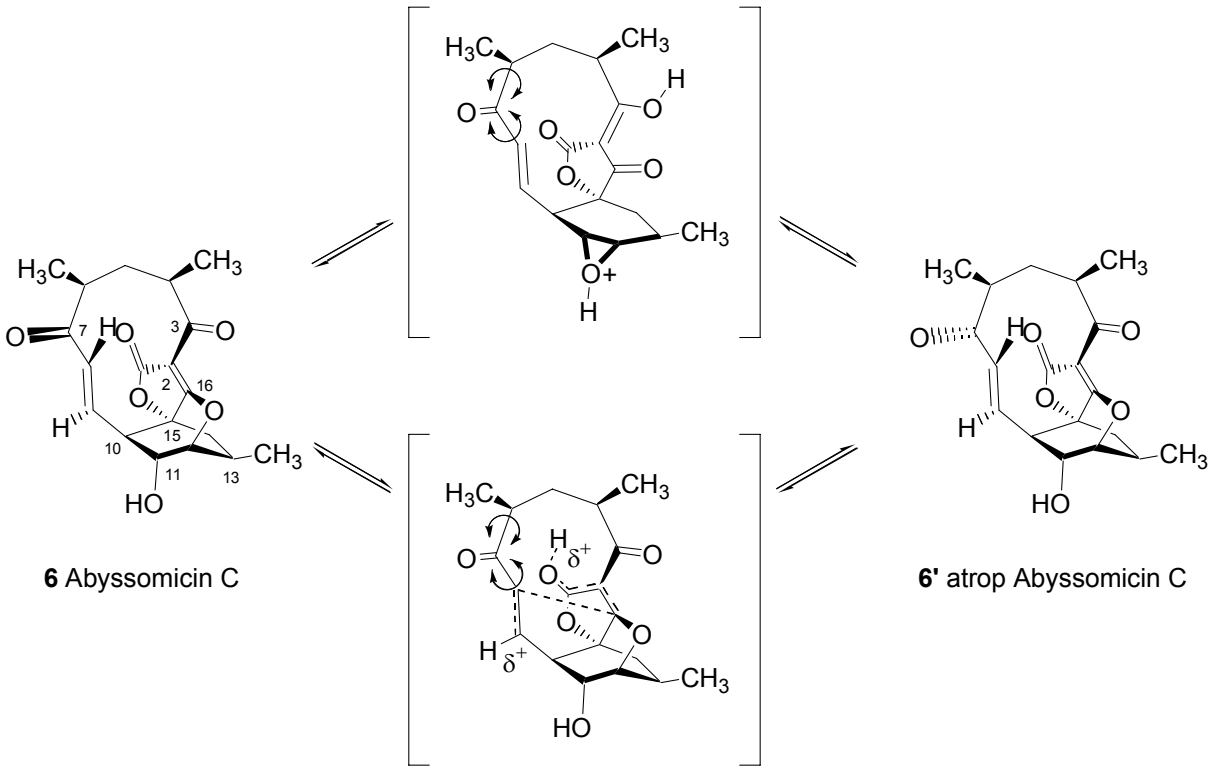
Spirotetronate sind seit längerem in der Antibiotikaforschung bekannt. Die strukturelle Verwandtschaft von Abyssomicin C zu tetrocarcinartigen Antibiotika wie A88696 und anderen Makroliden läßt eine Biosynthese der Spirotetronsäure mit einer abschließenden transannularen Epoxidöffnung durch die Tetronsäure vermuten. Daher könnte die entsprechende Retrosynthese für die Kernstruktur Erfolg versprechend sein. Daher bestand die erste Aufgabe in einer diastereo– oder besser noch enantioselektiven Darstellung der Spirotetronsäure um in einer transannularen Epoxidöffnung den voll funktionalisierten Grundkörper von Abyssomicin C zu erhalten. Durch eine zu erarbeitende Schutzgruppenstrategie sollte im zweiten Teil der Arbeit die Synthese des vierten Rings mit installiertem Michaelsystem abgeschlossen werden. Durch seine Vielzahl von Ringsystemen, quartären Kohlenstoffen und Stereozentren stellt Abyssomicin C auch chemisch ein herausforderndes und lohnendes Syntheseziel dar.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Absolute Konfiguration von Abyssomicin C

Bei der späteren Totalsynthese entdeckte Nicolaou *et al*. ein interessantes Detail über die absolute Konfiguration von Abyssomicin C. Nach vollendeter Totalsynthese stimmten die gemessenen NMR–Daten nicht exakt mit denen des Naturstoffs überein, dennoch wurde eindeutig eine Verbindung mit einer dem Naturstoff entsprechender Konstitution dargestellt. Nach 24 h in $CDCl_3$ stellte sich eine Mischung aus dem synthetisierten Molekül und dem bekannten Abyssomicin C im Verhältnis 1 : 2 ein. Eine Röntgenstrukturanalyse belegte, daß es sich um ein neues Atropisomeres von Abyssomicin C handelt.[89] Markant sind unterschiedliche Torsionswinkel im Michaelsystem. Im Naturstoff besteht zwischen O=C7–C8=C9 ein Dihedralwinkel von 144.8° und im Atropomeren einer von 26.4°. Das führt zu einer eher transoiden Anordnung des Michaelsystems in Abyssomicin C und einer cisoiden Anordung in atrop Abyssomicin C. Es wird von Nicolaou zum einen ein säurekatalysierter Übergangszustand postuliert, in dem das Tetronsäure–Enonsystem protoniert wird und in Folge sich die transannulare Etherbrücke des Oxabicyclo[2.2.2]octanrings durch Epoxidbildung öffnet. Im so flexiblen Übergangssystem könnte sich die cisoide und transoide Epimerisierung einstellen. Ebenfalls denkbar ist die direkte säurekatalysierte Aktivierung des Tetronats zu einer Übergangsstruktur ähnlich der des Abyssomicin D. Dabei wird das Michaelsystem aufgebrochen und es resultiert eine Epimerisierungsmöglichkeit für das Carbonyl an C7. Thermisch sind Abyssomicin C und sein atropes Isomer nicht ineinander überführbar.

Abbildung 4. Isomerisierung von Abyssomicin C zu atrop Abyssomicin C



6 Abyssomicin C

6' atrop Abyssomicin C

Das gespanntere Michaelsystem liegt in atrop Abyssomicin C vor. Dieses Ergebnis geht einher mit einer erhöhten Bioaktivität. Die minimale Hemmkonzentration beträgt 3.5 µg/ml im Vergleich zu Abyssomicin C von 5.2 µg/ml. Es zeigte sich, dass auch der isolierte Naturstoffextrakt von Fiedler *et al*. beide Atropomere als Mischung enthält.[14]

3.2 Biochemischer Hintergrund

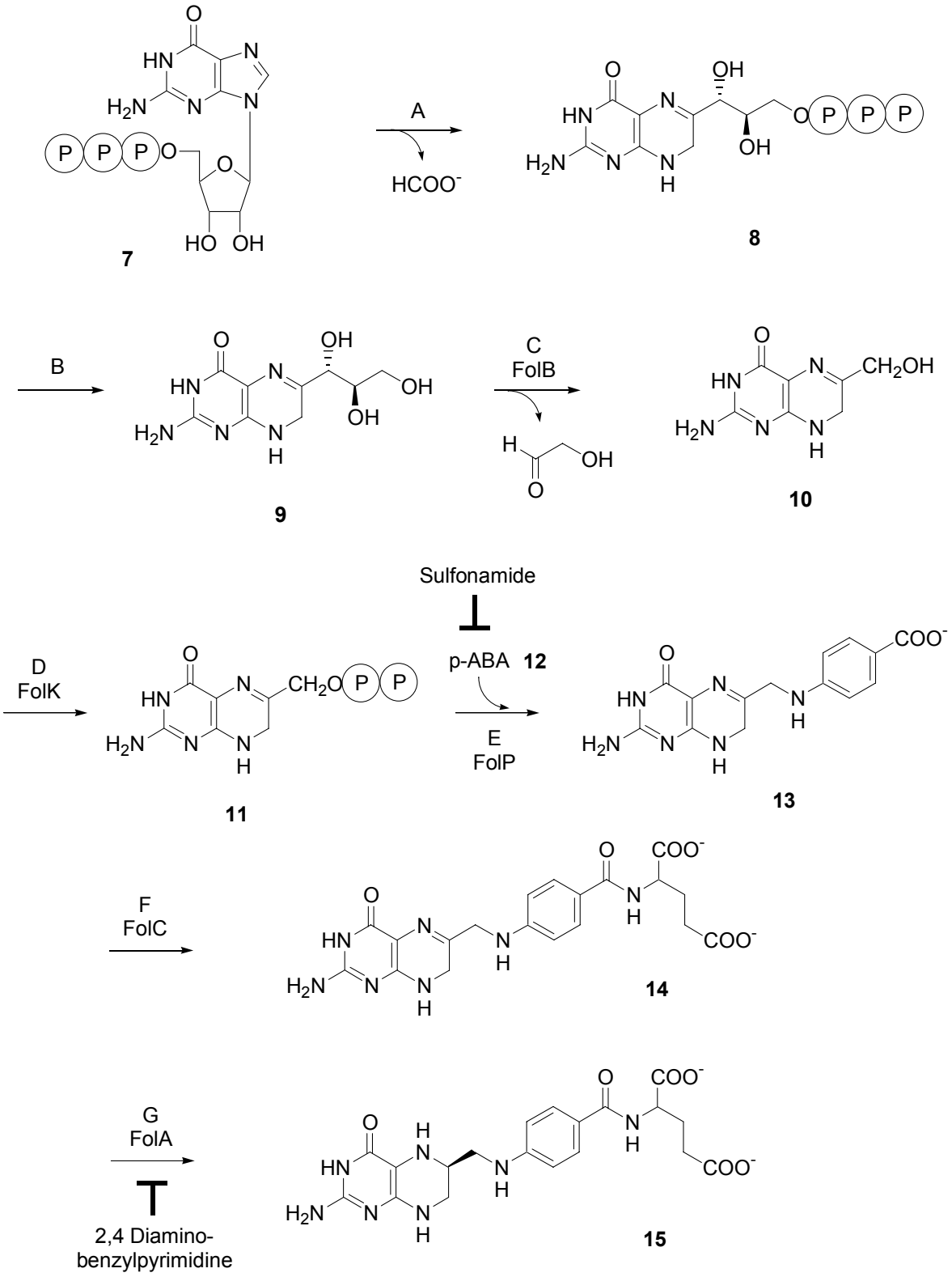
3.2.1 Wirkspektrum der Antibiotika

Die Anwendung von Antibiotika darf keine unmittelbar toxische Wirkung auf Tiere oder Menschen haben. Daher greifen Antibiotika bei Zellsystemen der Einzeller ein, die bei Säugetieren nicht vorhanden sind oder eine andere Funktionalität aufweisen. *β*–Lactam–Antibiotika inhibieren z. B. die Zellwandsynthese von Bakterien durch irreversible Hemmung einer Transpeptidase. Das Bakterium baut eine defekte Zellwand auf, lysiert in der Folge und stirbt. Das in der Einleitung erwähnte Glycopeptidantibiotikum Vancomycin adressiert ebenfalls die Zellwandbiosynthese. Als weitere Targets für Antibiotika in Bakterien sind die DNA–Faltung (durch Gyrasehemmer, z. B. Norfloxacin) und die Proteinsynthese über Ribosomveränderung (durch Makrolidantibiotika, z. B. Erythromycin) bekannt. 2,4 Diamino–benzylpyrimidine (z.B. Trimethoprim) und die Gruppe der Sulfonamide (z.B. Sulfadiazin) inhibieren die Tetrahydrofolatbiosynthese.

3.2.2 Wirkspektrum der Antifolate

Die Biosynthese von Tetrahydrofolat ist im Detail untersucht worden.[10] Im ersten Schritt A wandelt die GTP Cyclohydrolase I GTP (**7**) in Dihydroneopterintriphosphat (**8**) um. Dabei wird unter Ameisensäureabspaltung ein 7,8-Dihydropteridin–Derivat synthetisiert. Nach erfolgter Triphosphatabspaltung B wird in einem Aldol–Retro–Aldol–Prozess C durch die Dihydroneopterin Aldolase FolB Hydroxyacetaldehyd aus der Seitenkette abgespaltet. Der primäre Alkohol (**10**) wird von FolK in D als Diphosophat aktiviert und anschließend in E von FolP durch p–ABA substituiert. Im Schritt F und G wird die Synthese durch die Enzyme FolC und FolA zu 6–(S) Tetrahydrofolat abgeschlossen (**15**).

Abbildung 5. Biosynthese von Tetrahydrofolat

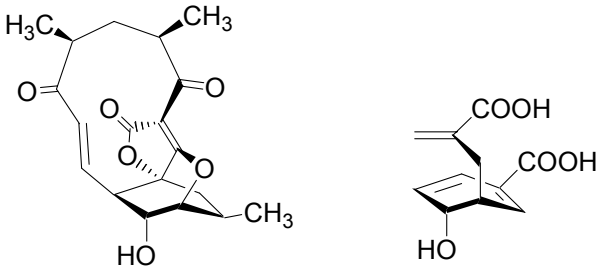


Sulfonamide wirken in der Tetrahydrofolatbiosynthese als Antimetabolite, indem sie kompetitiv *p*–ABA (**12**) am Enzym FolP verdrängen. Sie müssen in hohen Dosen verabreicht werden um eine bakteriostatische Wirkung zu erzielen. 2,4–Diamino–benzylpyrimidine hemmen die Dihydrofolsäurereduktase FolA. Die THF–Biosynthese ist beim Menschen und Säugetieren nicht vorhanden, sie müssen die erforderliche Menge THF als Vitamin über die Nahrung aufnehmen. Aus diesem Grund sind für neue Antifolate geringe Nebenwirkungen zu erwarten. Antifolate sind somit ein viel versprechendes molekulares Target für neue Antibiotika.

3.2.3 Spezifischer Wirkmechanismus von Abyssomicin C

Von den neuen Substanzen ist nur bei Abyssomicin C ein Michael–System vorhanden, während die Analoga an dieser Stelle ein maskiertes Michael–System oder gar keins besitzen. Daher wird das Michael–System als essentielle Funktionalität für die antibiotische Wirkung von Abyssomicin C verantwortlich gemacht. Auffällig ist die strukturelle Ähnlichkeit des Oxabicyclotetronats mit Chorismat in wässriger Lösung.[11] Abyssomicin C kann die Chorismatbindungstasche belegen.

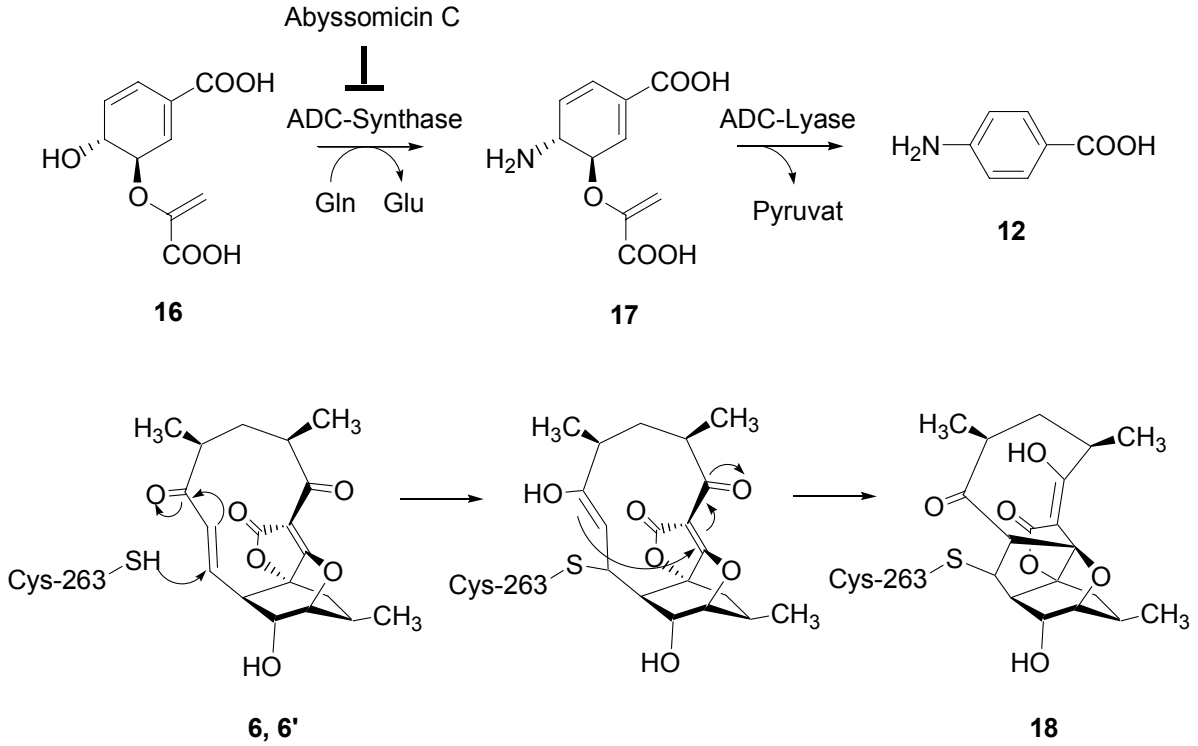
Abbildung 6. Abyssomicin C und Chorismat in wässriger Lösung



6 **16**

Im Organismus wird Choristmat (**16**) über die ADC–Synthase zu 4–Amino–4–Deoxychorismat (ADC, **17**) umgewandelt und von ADC–Lyase unter Abspaltung von Pyruvat zu *p*–ABA (**12**) umgesetzt.[12,13] Daher untersuchte R. D. Süssmuth die Wirkung von Abyssomicin C auf die ADC–Synthase. Diese besteht aus zwei Unterenzymeinheiten PabA und PabB. PabA fungiert als Glutamin–Amidotransferase während PabB unter Erhalt der Stereokonfiguration die Substitution des Chorismat 4–OH durch eine Aminogruppe katalysiert. Bei den Versuchen konnte eine kovalente Bindung vom SH des Cysteins 263 aus PabB an das Michael–System in Abyssomicin C bewiesen werden. Dabei kommt es zu einer Domino–Michael–Additon, was in Folge das Kohlenstoffskelett von Abyssomicin D ergibt (**18**).[14]

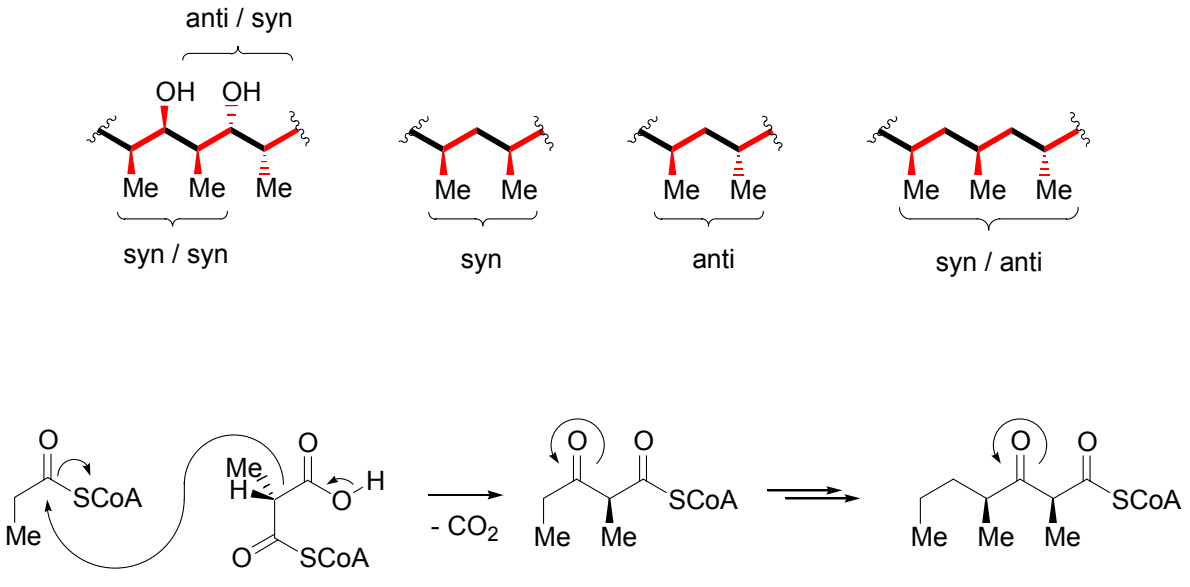
Abbildung 7. Biosynthese von *p*–ABA und Domino–Michael–Addition getriggert durch Cys–263 von Pab B an Abyssomicin C.



3.3 Polyketidbiosynthese

Ein für die Natur bewährtes Konzept zum Aufbau organischer Stoffe stellt die so genannte Polyketidbiosynthese dar.[15,16] Das dabei immer wiederkehrende Strukturelement in den Molekülen besteht aus einer gesättigten Kohlenstoffkette, auf der im Falle von Propionatmotiven alternierend funktionelle Methyl– und Hydroxylgruppen angeordnet sind. Diese funktionellen Gruppen sind in den Naturstoffen stereospezifisch *syn* oder *anti* zueinander angeordnet.[17] Die Natur baut die Ketten aus Methylmalonyl–Coenzym–A Einheiten auf, die in einer claisen–artigen Reaktion verknüpft werden. Dabei fungieren die Edukte als Elektrophil wie auch als Nucleophil. Anders als in der Biosynthese werden diese Motive in der Regel über stereokontrollierte Aldolreaktionen etabliert und in der Totalsynthese für entsprechende Naturstoffe häufig angewendet.[18] Die Natur entwickelte darüber hinaus als Variante Deoxypropionatbausteine für ihre Synthese. Formal wird hierbei die Hydroxygruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt. Diese Ketten werden ebenfalls über den Propionyl–Coenzym–A Syntheseweg aufgebaut. Nach jeder Kettenverlängerung wird das Carbonyl komplett reduziert.

Abbildung 8. Propionat– und Deoxypropionatmotive in Naturstoffen, Biosynthese von Deoxypropionat

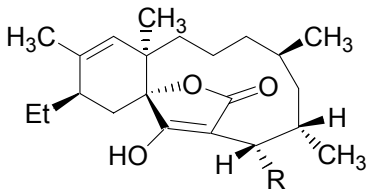


Deoxypropionateinheiten treten meist bei Naturstoffen als einzelne Strukturelemente wie z. B. bei Zaragozicsäure oder dem Venturicidin–Aglycon auf.[19,20] Dieser Baustein findet sich auch in Abyssomicin C in der Seitenkette wieder. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Abyssomicin C über eine Polyketidbiosynthese aufgebaut wird.

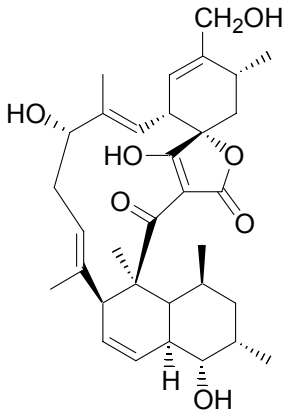
3.4 Darstellung literaturbekannter spiroverknüpfter Tetronsäure–Makrolide

Bei retrosynthetischer Öffnung der transannularen Etherbrücke bei Abyssomicin C fällt die Verwandtschaft zu spiroverknüpften Tetronsäuremakroliden wie A88696C (**19**), A88696F (**20**) Kijanolid (**21**), Tetronolid (**22**) und Chlorothricolid (**23**) auf. Diese wurden bereits durch mehrere Arbeitsgruppen synthetisch hergestellt. Stellvertretend soll hier die Synthese von Chlorothricolid und Tetronolid besprochen werden, denn beide Totalsynthesen führen in letzter Konsequenz zu Modellverbindungen für die Synthese von Abyssomcin C. Die Frage nach der Synthese der transannularen Etherbrücke wird hier nicht beantwortet werden können, dennoch kann die Stereochemie zu ähnlichen Spirotetronsäuren studiert werden.

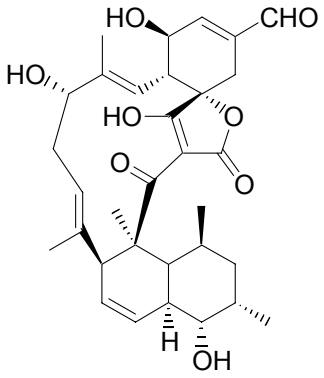
Abbildung 9. A88696C, A88696F, Kijanolid, Tetronolid und Chlorothricolid



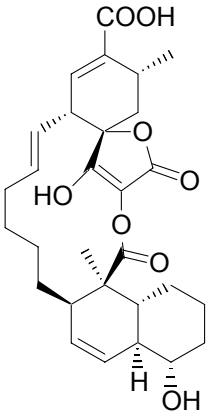
R = H, A88696 C **19**
R = OH, A88696 F **20**



Kijanolid **21**



Tetronolid **22**



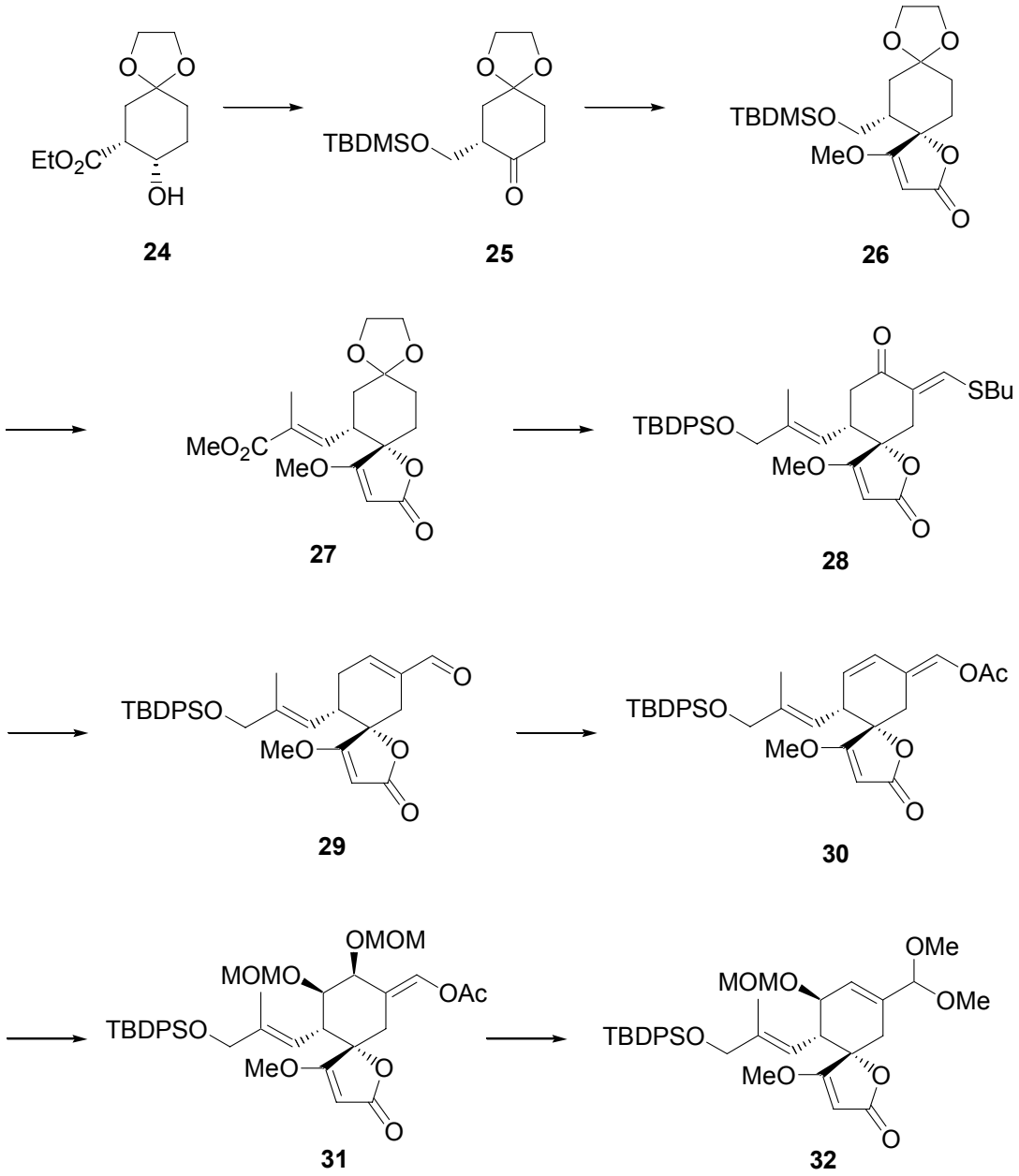
Chlorothricolid **23**

3.4.1 Darstellung von Tetronolid nach Yoshii

Yoshii publizierte die Totalsynthese von Tetronolid, dem Aglykon von Tetrocarcin.[21,22] Das Molekül besteht bei retrosynthetischer Analyse aus zwei Molekülfragmenten, einem Spirotetronsäurederivat (**32**) und einem Octalinbaustein (**33**). Beide Bausteine werden über eine intermolekulare Aldolkondensation und eine intramolekulare *ω*–Sulfonsäure–Aldehyd–Addition zum Produkt umgesetzt.

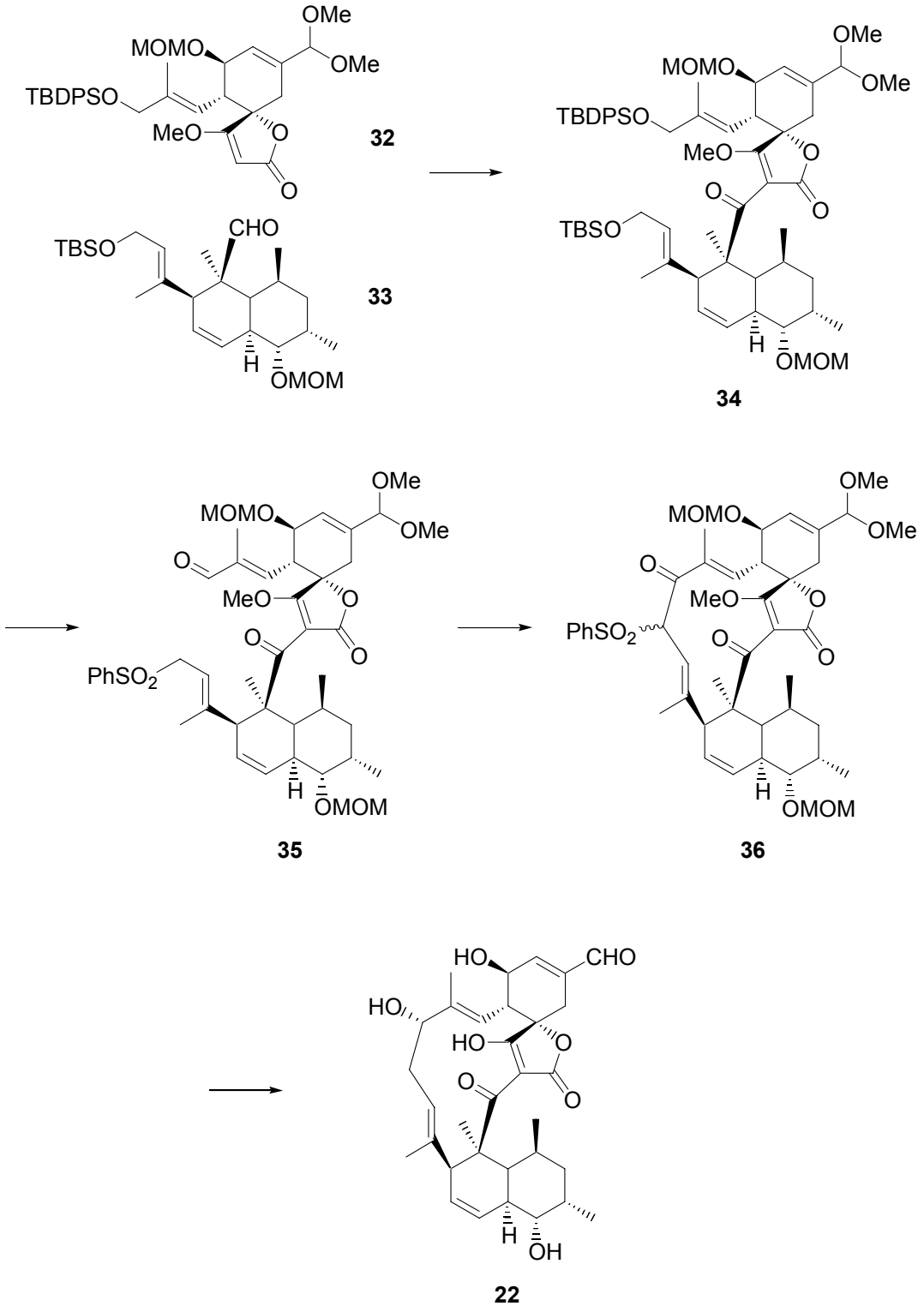
Yoshii schlägt für das Tetronsäurefragment die Spiroanellierung eines optisch reinen Cyclohexanonderivats nach der Methode von Schmidt vor. Dazu wird der Ester der Seitenkette des enantiomerenrein hergestellten Cyclohexanols (**24**) zum Alkohol reduziert und darauf folgend selektiv mit TBDMS geschützt. Der sekundäre Alkohol wird zum Keton oxidiert und anschließend nach Schmidt mit lithiiertem *trans*–*β*–Methoxy–Acrylsäureethylester und $CeCl_3$ zum Tetronat (**25**) anelliert. In einer dreistufigen Synthesesequenz wird der primäre Alkohl desilyliert, oxidiert und nach Wittig zum Acrylat (**27**) umgesetzt. Der Ester wird reduziert und der primäre Alkohol TBDPS geschützt. Nachfolgend wird das Acetal entschützt und in sechs Stufen die Strukturelemente von Tetrocarcin am Cyclohexylring etabliert. Dazu wird nach der Einführung einer Butylthio–

Abbildung 10. Darstellung des Tetronsäurefragments **32** bei der Totalsynthese von Tetronolid nach Yoshii



Methin–Einheit para zur Seitenkette der α,β–ungesättigte Aldehyd (**29**) dargestellt. Dieser wird mit TMSCl enolisiert und mit Ac_2O zum Dienylessigester (**30**) umgesetzt. Die Cyclohexendoppelbindung wird dihydroxyliert und die Alkohole werden MOM geschützt.

Abbildung 11. Darstellung von Tetronolid nach Yoshii



Durch Rühren in MeOH und K_2CO_3 entsteht über eine *β*–Eliminierung ein *α*,*β*–ungesättigter Aldehyd. Abschließend wird dieser für die weitere Synthese zum Dimethylactetal (**32**) geschützt. Bei dieser Darstellung steuern die Tetronsäure und die Seitenkette die Selektivität der Einführung der neuen funktionellen Gruppe enantioselektiv zum richtigen Produkt.

Das *trans*–Octalinderivat (**33**) synthetisiert Yoshii in einer mehrstufigen Synthesesequenz ausgehend von N–Propionyloxazolidinon über einen linearen Baustein mit abschließender stereoselektiven intramolekularen Diels–Alder–Reaktion. Die Kupplung beider Bausteine gelingt über eine Aldolreaktion durch Lithiierung des Tetronats mit *t*–BuLi und Reaktion des Anions mit dem Aldehyd des Octalins. Nachfolgende Oxidation des Alkohols ergibt die Verbindung (**34**). Nach sechs weiteren Schutzgruppenmanipulationen und einer Oxidation cyclisiert Yoshii das *ω*–Sulfonsäure–Aldehyd–Derivat (**35**) mit *t*–AmONa. Der Alkohol wird oxidiert und die Sulfonsäure reduktiv entfernt. Enantioselektive Reduktion des Ketons mit L–Selectrid und Entschützung der Tetronsäure durch Rühren in LiCl/DMSO ergibt Tetronolid (**22**).

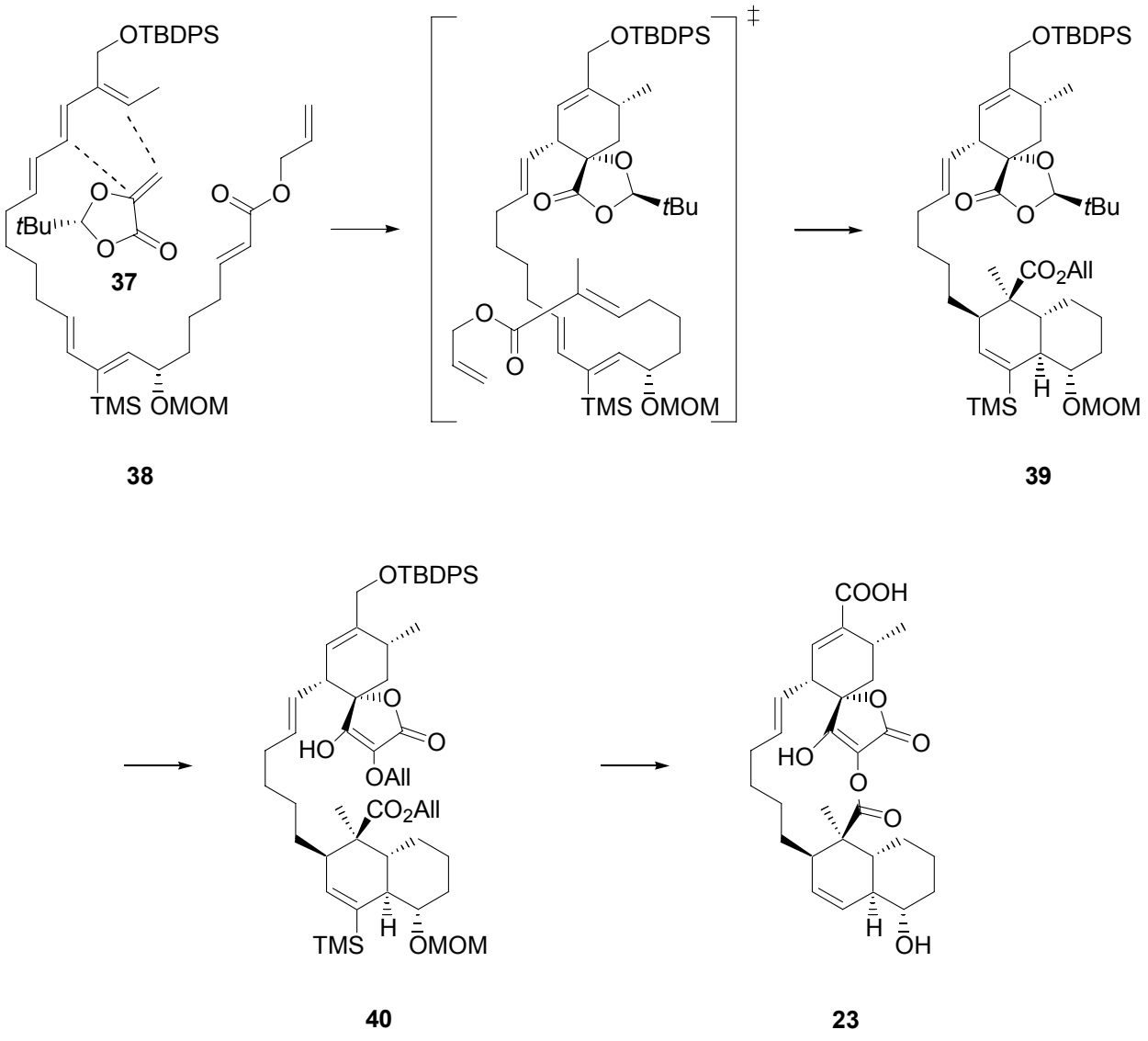
3.4.2 Darstellung von Chlorothricolid nach Roush

Roush und Sciotti haben in ihren Arbeiten zur Totalsynthese von Chlorothricolid mutig auf eine Domino intra– und intermolekulare Diels–Alder–Reaktion gesetzt.[23] Dabei reagiert eines der beiden Diene im C–22 Baustein (**38**) bei 120 °C Reaktionstemperatur in Toluol mit dem zugsetzten Dienophil (**37**) in einer exo–Diels–Alder–Reaktion zu einem pentasubstituierten Cyclohexenring. Simultan wird über eine zweite intramolekulare Diels–Alder–Reaktion das Decalinsystem (**39**) von Chlorothricolid aufgebaut.

Beeindruckend ist, dass bei dieser Reaktionskaskade theoretisch 96 Isomere entstehen könnten, wenn alle möglichen regio– und stereoisomeren Produkte berücksichtigt werden. Mit einem Schritt entstehen 7 der 8 Stereozentren des Moleküls in einer Gesamtausbeute von 55%. Die Tetronsäureeinheit wird durch basische Öffnung des Lactons in MeOH zum α–Hydroxysäureester, der Veresterung des Alkohols mit Allyloxyessigsäure und anschließender

Dieckmann Esterkondensation erreicht. Weitere Schutzgruppenmanipulationen führen zur erfolgreichen Totalsynthese von Chlorothricolid (**23**).

Abbildung 12. Darstellung von Chlorothricolid nach Roush



3.5 Schlüsselreaktionen und deren Mechanismen

3.5.1 Diels–Alder–Reaktion

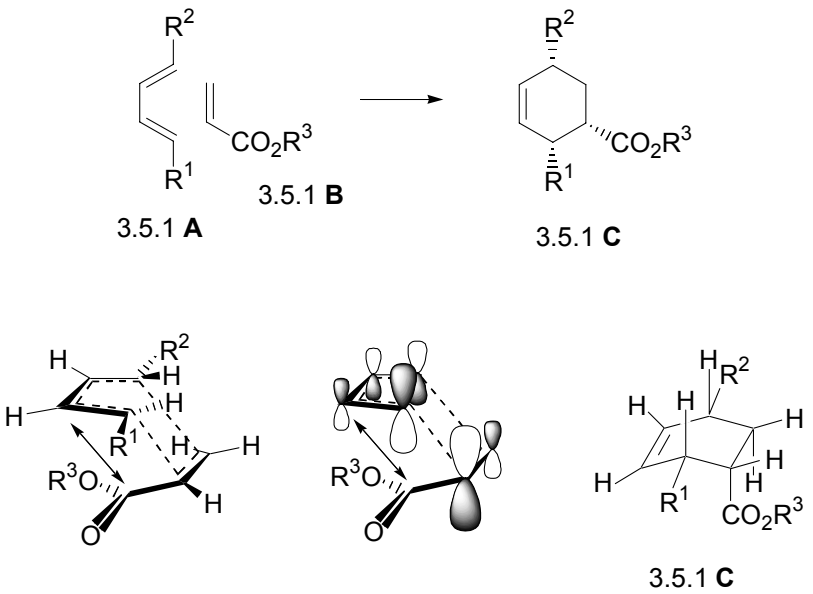
Die Totalsynthese von Chlorothricolid zeigt deutlich, dass entsprechende Bausteine auf die Diels–Alder–Reaktion als Schlüsselreaktion zurückgeführt werden können. Daher ist es sinnvoll, die Diels–Alder–Reaktion näher zu beleuchten.

Die 1928 von Diels und Alder beschriebene [2+4] Cycloaddition am Beispiel von Cyclopentadien und Quinon gehört heute mit zu den am häufigsten in der organischen Synthese angewendeten Reaktionen.[24,25] Für ihre bahnbrechende Arbeit erhielten die zwei Forscher 1950 den Nobel Preis für Chemie, wenngleich bis zu diesem Zeitpunkt die Diels–Alder–Reaktion nur in wenigen Totalsynthesen wie Cantharidin ihre Verwendung fand.[26] Der Durchbruch wurde wenige Jahre später durch die Totalsynthese von Cholesterol und Cortison durch R. B. Woodward eingeleitet.[27]

Die Diels–Alder–Reaktion erlaubt den Aufbau komplexer Ringsysteme aus einem Dien und einem Dienophil. Dabei ist die Reaktion bezüglich der Komponenten stereospezifisch. *Cis–cis* bzw. *trans–trans* 1,4–substituierte Diene ergeben die cis Anordnung der Substituenten im Produkt, während das *cis–trans*–Isomere eine *trans*–Anordnung zur Folge hat. Diese Diastereoselektivität ergibt sich aus der Annäherung der beiden Reaktionspartner. Damit das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils optimal wechselwirken kann, nähert sich das Dienophil von unterhalb oder oberhalb in der s–*cis*–Konformation des Diens. Enthält das Dien einen Elektronendonor und das Dienophil einen Elektronenakzeptor bildet sich vorzugsweise das *ortho*–Produkt, da in dieser Stellung bei der Annäherung die maximale Überlappung der HOMO und LUMO Orbitale gegeben ist. Die Reaktion zu diesem Produkt ist kinetisch kontrolliert. Bei Acryl– oder *trans*–Crotonsäurederivaten liegt zudem eine hohe Selektivität zu *endo*–Addukten vor. Dabei wechselwirkt die Carbonyldoppelbindung mit dem Dien in optimaler Weise, wenn das Caboxylat im Übergangszustand *endo* steht. Es ist bis

heute nicht einwandfrei geklärt, ob es sich bei diesem Sachverhalt um einen rein sterischen oder elektronischen Effekt handelt.

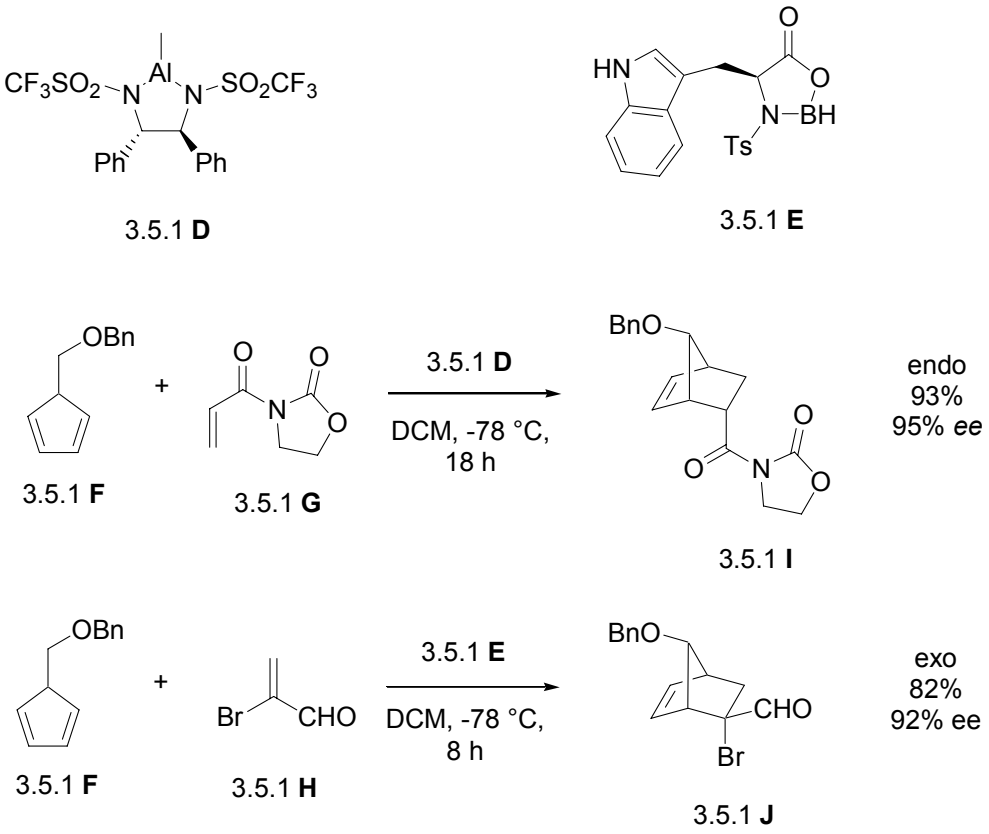
Abbildung 13. Schematische Darstellung der Diels–Alder–Reaktion von Dienen mit Acrylaten [28]



Wie oben bei der Totalsynthese von Chlorothricolid durch Scotti und Roush gezeigt, gilt diese Regel nicht streng genommen für alle Acrylate.

Durch Zusatz von Lewis–Säuren wie $AlCl_3$ oder $SnCl_4$ wird das LUMO des Dienophils noch energieärmer und die Reaktion daher beschleunigt. Die Diels–Alder–Reaktion ist eine diastereoselektive pericyclische Reaktion. Beim Einsatz chiraler Lewissäuren kann sie asymmetrisch verlaufen, da die Annäherung des Diens an das vom chiralen Ligand komplexierte Dienophil entweder von der Ober – oder Unterseite sterisch stärker behindert wird.[29] In Abb 13 sind zwei Beispiele für chirale Lewis–Säuren gezeigt, die bei gleichem Dienophil je nach Lewissäure das *endo* bzw. *exo*–Produkt ergeben.[30]

Abbildung 14. Chirale Lewissäuren für enantioselektive Diels–Alder–Reaktionen nach Corey

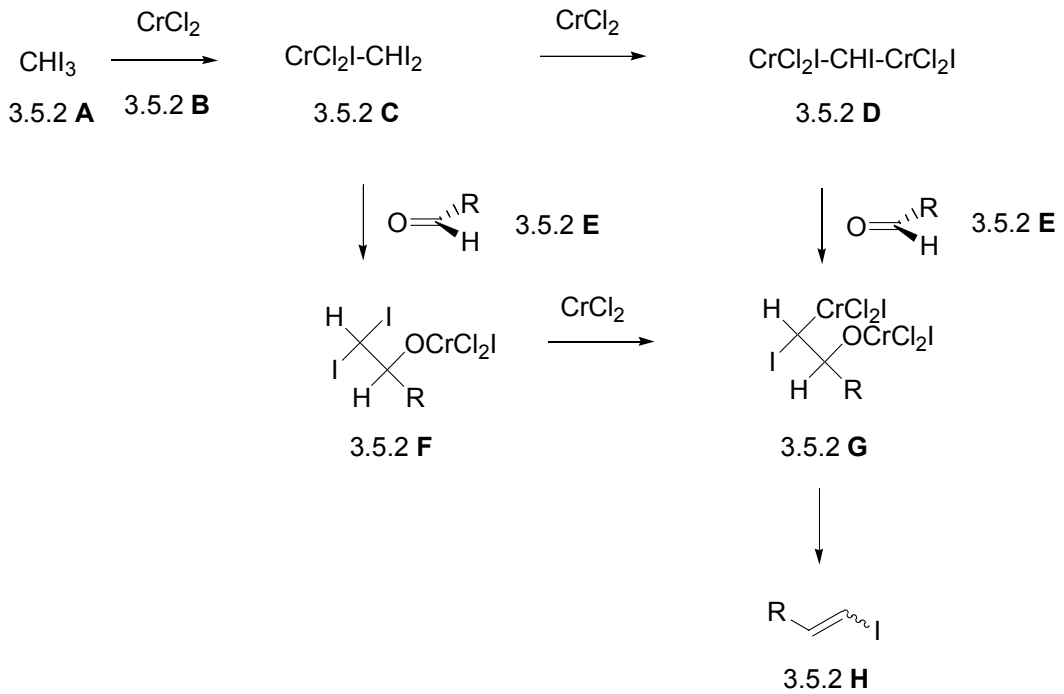


Durch Komplexierung beider Edukte mit chiralen Verbindungen oder bei intramolekularen Diels–Alder–Reaktionen durch die Substrate selbst wird Regio– und Stereokontrolle ausgeübt. So gelingt die Umsetztung von Acrylsäuremethylester mit *trans–trans* Hexadienol durch einen Komplex aus beiden Edukten mit (R)–BINOL, MeMgBr und Me_2Zn mit hoher Enantioselektivität zu einem Produkt.[31] Interessanterweise läßt sich der *trans–trans* Hexadienylacrylsäureester nicht zum Lacton umsetzen.[32] Als Beispiel für substratkontrollierte Diels–Alder–Reaktionen kann die oben genannte Synthese von Roush und Sciotti zu Chlorothricolid dienen. Die Universalität der Diels–Alder–Reaktion zeigt sich in der Anwendung bei Hetero–Diels–Alder–Reaktionen. Als Gleichgewichtsreaktion ergibt sich durch die Retro–Diels–Alderreaktion eine Fülle weiterer Anwendungen in der organischen Synthese, die hier aber nicht näher behandelt werden sollen.

3.5.2 Takai-Olefinierung

Bei der Takai–Olefinierung handelt es sich um die Umsetzung von Aldehyden mit Haloform (Iodoform 3.5.2 **A**) und Chromdichlorid zu Vinyliodiden mit hoher *E*–Selektivität.[33] Somit ist die Reaktion eine interessante Alternative im Portfolio der C1–Bausteine. Alkenyliodide finden meist als elektrophile Grundbausteine für die Stille und Suzuki–Kupplung Verwendung. Die Kombination der Takai–Olefinierung mit der Nozaki–Kupplung führt zu Allylalkoholen, die durch Oxidation in Michael–Systeme überführt werden können. Vinylchloride oder –bromide können ebenfalls über diese Methode dargestellt werden, sind allerdings wegen geringerer Reaktivität im Vergleich zur homologen Iodverbindung synthetisch uninteressanter. Die Reaktion mit Bromoform ergibt zudem erhebliche Mischungen aus Vinylchlorid und Vinylbromid, da mit $CrCl_2$ als Nebenreaktion eine Finkelsteinreaktion auftreten kann. Takai *et al*. postuliert einen Mechanismus über die Addition entweder eines Chromdihalocarbenoids (3.5.2 **C**) oder einer Carbodianion–Spezies (3.5.2 **D**) an den Aldehyd mit anschließender Elimination zum Vinyliodid (3.5.2 **H**).

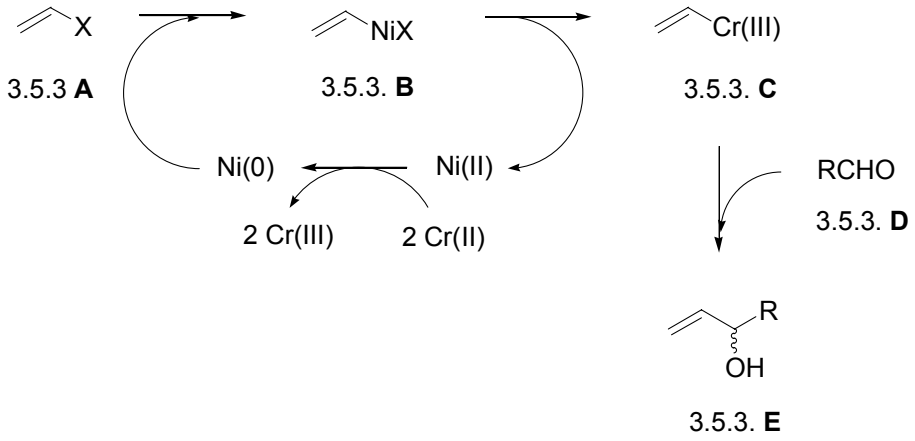
Abbildung 15. Schematische Darstellung der Takai–Olefinierung



3.5.3 Nozaki–Hiyama–Kishi Reaktion

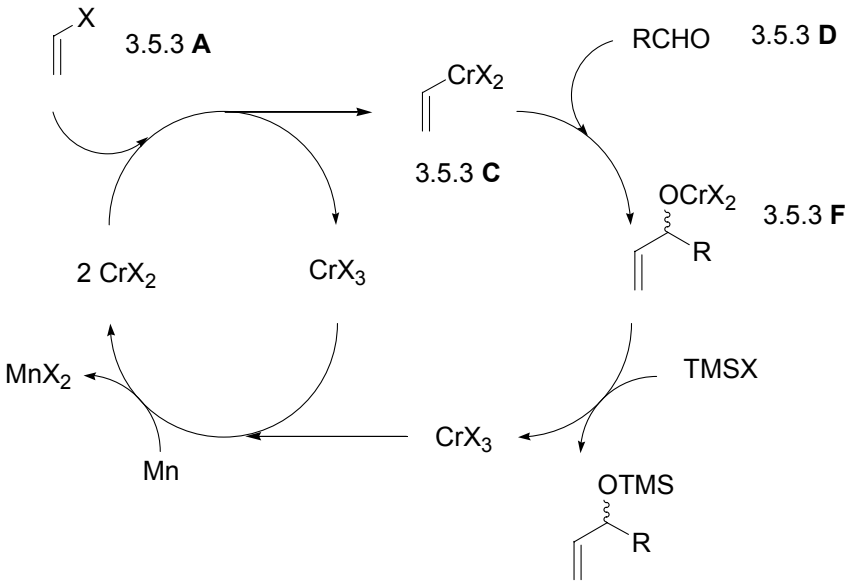
Die Nozaki-Hiyama-Kishi Reaktion beschreibt die Cr(II) vermittelte Umsetzung eines Aryl–, Propagyl–, Alkinyl–, Allyl– oder Vinylhalogenids mit Aldehyden.[34,35,36] Als Halogenide kommen wegen besserer Ausbeuten Iodide in Frage, dennoch kann die Reaktion auch mit Brom– oder Triflatanaloga durchgeführt werden. Bei Vinyliodiden wird $NiCl_2$ als Katalysator verwendet. Das Nickel wird in situ zu Ni(0) von Chrom reduziert, insertiert oxidativ in die Kohlenstoff–Halogenbindung und wird durch Transmetallierung gegen Chrom(II) ausgetauscht.[37]

Abbildung 16. Schematische Darstellung der Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion



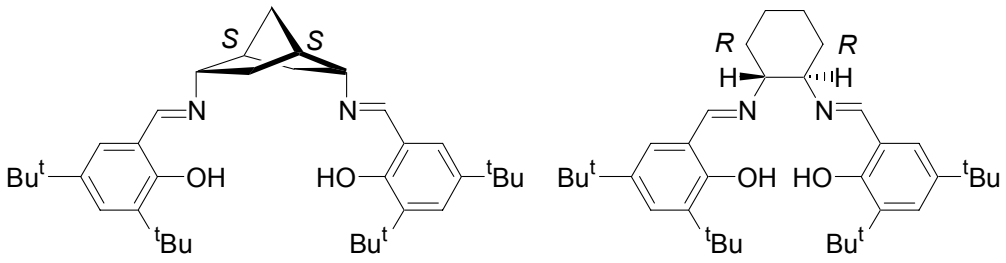
Fürstner *et al*. hat für die Nozaki-Hiyama-Kishi–Reaktion eine Variante entwickelt, bei der das Chrom(III)–alkoholat mit TMSX (X = Halogen) zu freiem CrX_3 und einem TMS–geschützten Allylalkohol umgesetzt wird.[38] Das CrX_3 wird über eine Redoxreaktion mit elementarem Mn zu CrX_2 recycelt. Zur Aktivierung des Prozesses kann $NiCl_2$ zugesetzt werden.

Abbildung 17. Schematische Darstellung der Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion in der Fürstner–Variante

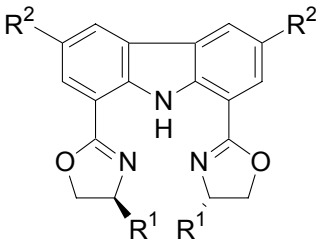


Mehrere Arbeitsgruppen haben auf diesem Gebiet der Nozaki-Hiyama-Kishi–Reaktion eine Vielzahl an chiralen Chromliganden veröffentlicht, die eine stereoselektive Addition des Chromorganyls mit hohem *ee* an den Aldehyd erlauben. Zu den Metallliganden gehören die Salene und Prolin–Oxazoline.[39,40]

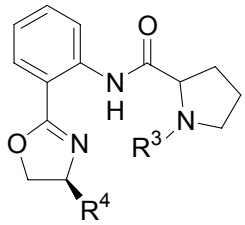
Abbildung 18. Chirale Metallliganden für asymmetrische Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktionen



3.5.3 **H** 3.5.3 **I**



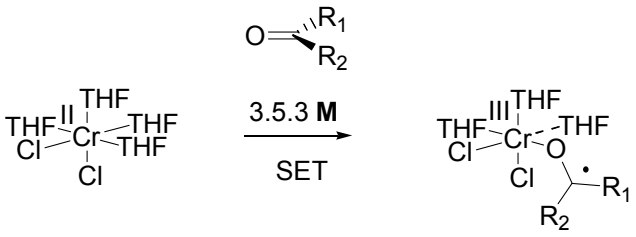
3.5.3 **J**



3.5.3 **K**

Bei der Hiyama–Nozaki–Allylierung wird von starken Hinweisen auf einen radikalischen Mechanismus berichtet.[41] Dabei bildet sich im primären Reaktionsschritt durch einen Single–Elektron–Transfer (SET) mit einem Keton oder Aldehyd ein Cr(III)–Ketylradikal (3.5.3 **N**).[42]

Abbildung 19. Ketylradikalbildung bei der Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion durch einen SET



3.5.3 **L**

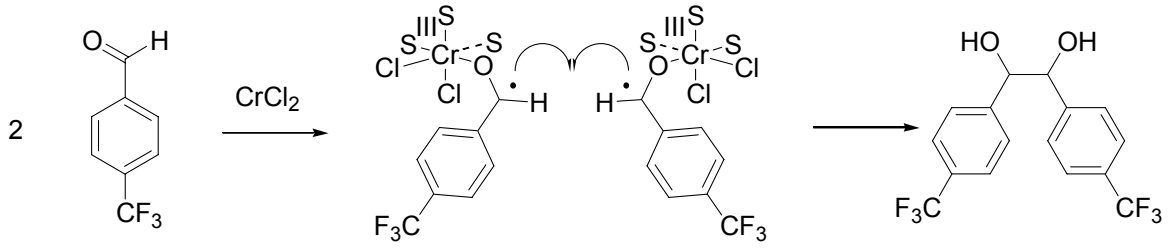
3.5.3 **M**

SET

3.5.3 **N**

Wichtig in diesem Zusammenhang ist das entsprechende Redoxpotential des organischen Moleküls. Aromatische oder *α*, *β* ungesättigte Aldehyde besitzen energieärmere C–O π^*–Orbitale und reagieren daher leichter über einen SET als elektronenreiche aliphatische Aldehyde. Von Wessjohann *et al*. werden bei der Kupplung von Isopropyliodid mit elektronenarmen aromatischen Aldehyden wie z.B. 4–CF_3–Benzaldehyd Pinakolderivate als Hauptprodukte bis 61% erhalten.[43] Bei aliphatischen Aldehyden wird die Dimerisierung mit $CrCl_2$ nicht beobachtet.

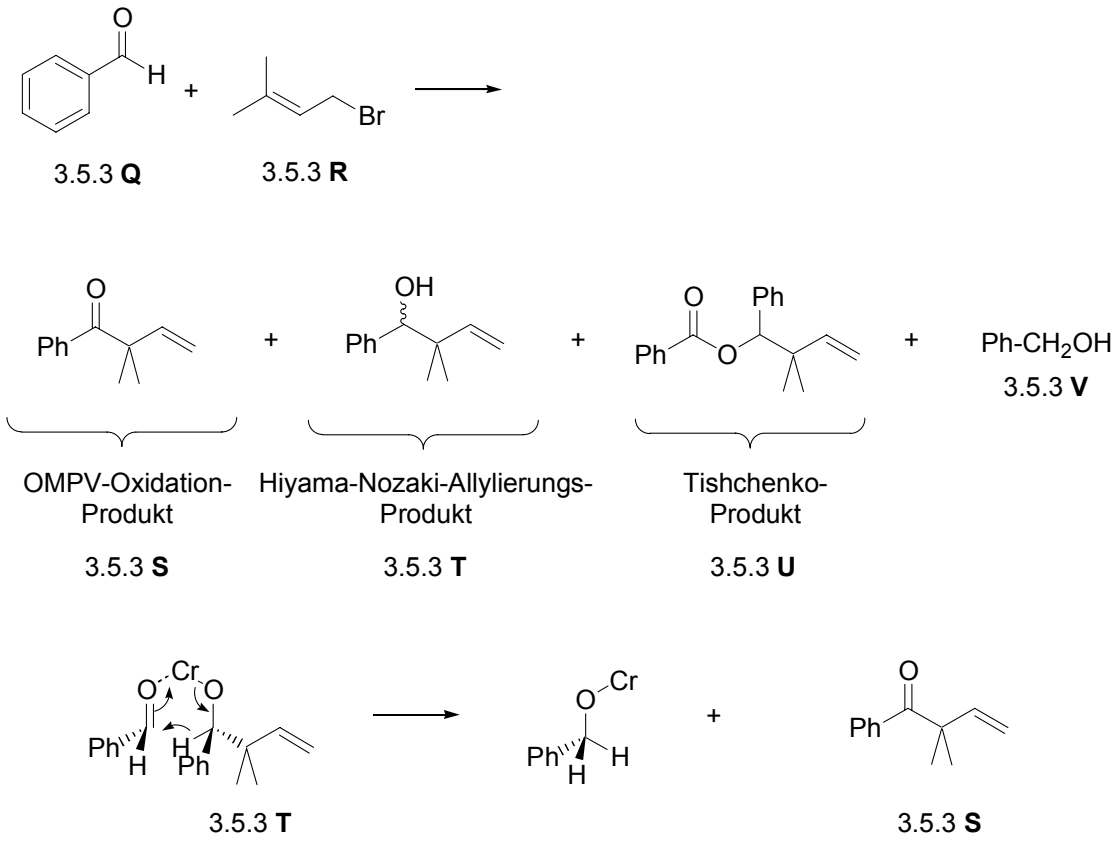
Abbildung 20. Bildung von Pinakolderivaten als Nebenprodukte bei der Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion



3.5.3 **O** 3.5.3 **P**

Als weitere Nebenreaktion kann bei der Nozaki-Hiyama-Kishi–Reaktion eine gekoppelte Oppenauer–Oxidation und Meerwein–Ponndorf–Verley–Reduktion (OMPV) auftreten.[44]

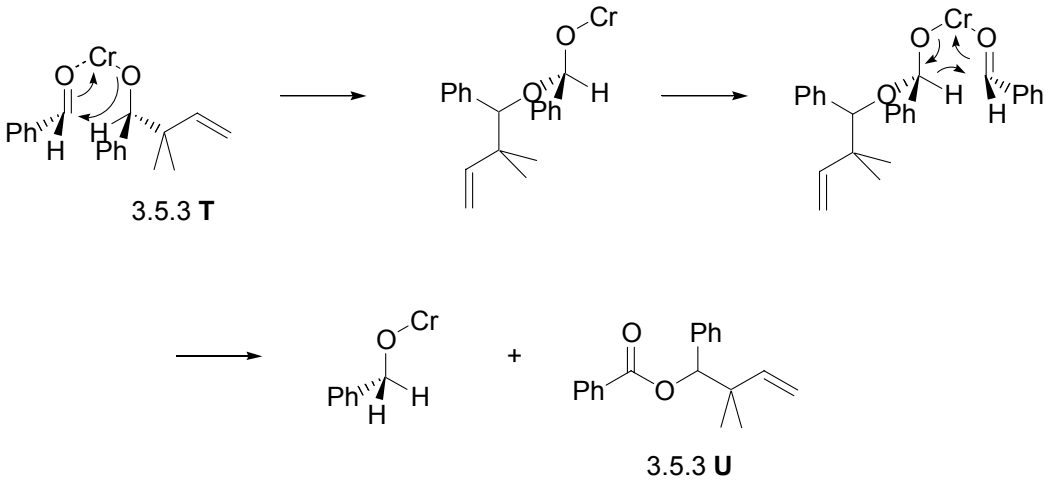
Abbildung 21. Bildung von Nebenprodukten bei der Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion



3.5.3 **Q** 3.5.3 **R**

3.5.3 **S** 3.5.3 **T** 3.5.3 **U** 3.5.3 **V**

3.5.3 **T** 3.5.3 **S**



3.5.3 **T**

3.5.3 **U**

Dabei wird das Produkt durch eine OMPV von Benzaldehyd oxidiert, welches selbst zum Benzylalkohol reduziert wird. Formal findet ein Hydridübertrag vom Produkt der Nozaki–Allylierung auf Benzaldehyd statt. In kleineren Mengen entsteht durch eine Tishchenko–Reaktion Benzylalkohol und der Ester (3.5.3 **U**).

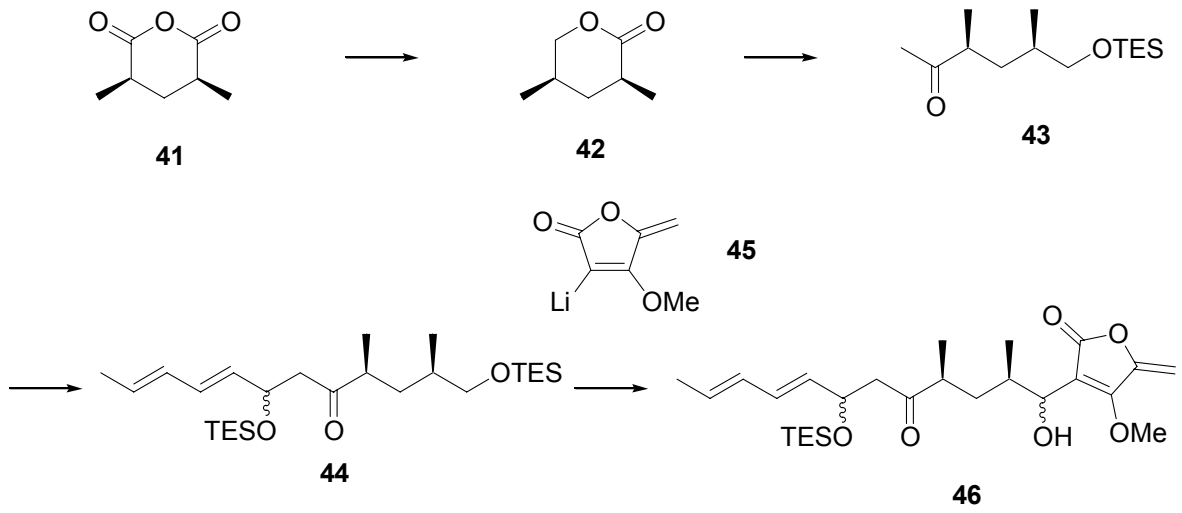
3.6 Publizierte Synthesen über Abyssomicin C [45]

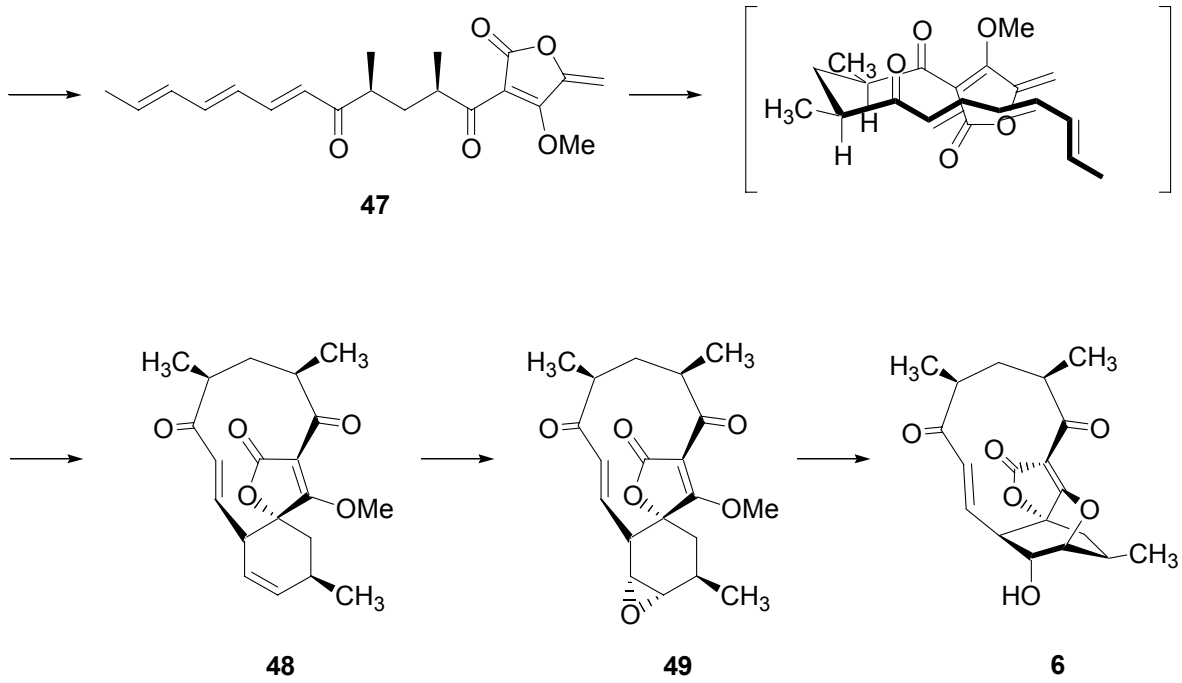
3.6.1 Totalsynthese nach Sorensen *et al.*

Sorensen schlägt eine lineare Synthesesequenz zu Abyssomicin C vor.[46] Sie entspricht den Überlegungen zur Biosynthese von Abyssomicin C und tetrocarcinartigen Antibiotika wie A88696C (**19**) durch Polyketidsynthese. Dabei stehen die entscheidenden Reaktionen zum Aufbau des Ringskeletts wie intramolekulare Diels–Alder–Reaktion, stereoselektive Epoxidierung sowie die transanullare Tetronatbildung am Ende der Synthese. Die Limitation der Synthese besteht außerdem in einer eingeschränkten Variabilität für neue Strukturanaloga.

Anhydrid (**41**) wird durch Methanol geöffnet und mittels Säurekatalyse der entsprechende Diester synthetisiert. Durch enzymatische Desymmetrisierung und Reduktion der entstehenden freien Säure mit $LiBH_4$ wird Lacton (**42**) erhalten. Das Lacton wird mit MeLi und TESCl zum offenkettigen TES–geschützten Methylketon (**43**) umgesetzt. Dieses wird ohne Verlust der Stereoinformation beider Methylgruppen enolisiert und mit all *trans*–Hexadienal gekuppelt. Auf der anderen terminalen Seite des Moleküls (**44**) wird der primäre Alkohol entschützt, über eine Swern–Reaktion zum Aldehyd oxidiert und mit dem lithiierten Tetronat (**45**) umgesetzt. Das erhaltene Produkt (**46**) wird oxidiert und mit Scandiumtriflat als Lewis–säure der TES–Ether entschützt sowie Wasser eliminiert. Der Trien–Precursor (**47**) geht bei 100 °C in Toluol und entsprechender Faltung des langkettigen Kohlenstoffrückgrads eine intramolekulare Diel–Alder–Reaktion zum tricyclischen Tetronsäureester (**48**) ein. Abschließend wird die Cyclohexendoppelbindung mit DMDO stereoselektiv epoxidiert, der Tetronsäureester entschützt und das Epoxid durch die freie Tetronsäure transannular zu Abyssomicin C (**6**) cyclisiert.

Abbildung 22. Totalsynthese von Abyssomicin C nach Sorensen *et al.*

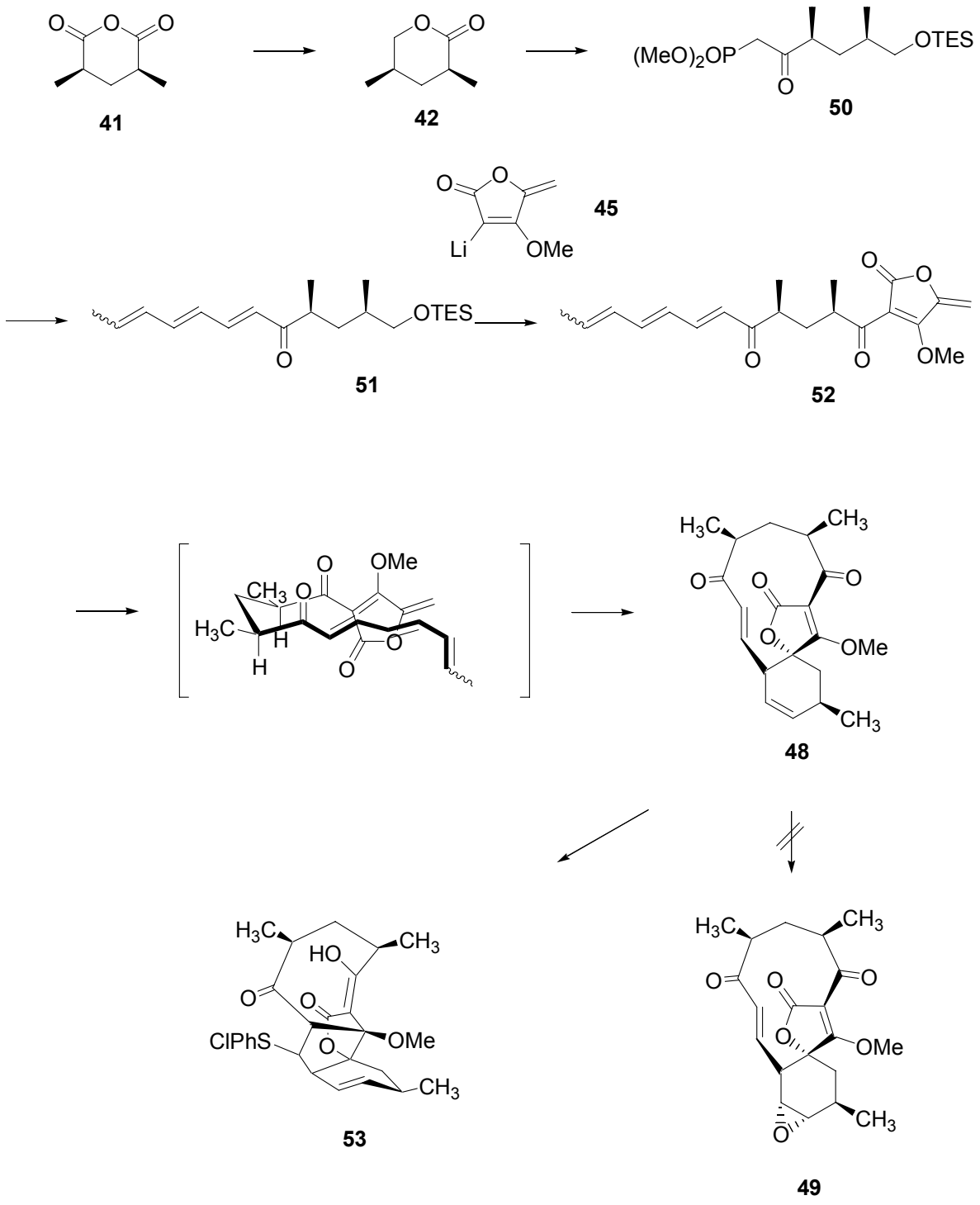




3.6.2 Synthesen nach Snider *et al.*

Über eine ähnliche Syntheseroute gelang B. B. Snider unabhängig von Sorensen die Darstellung derselben Tetronsäure (**48**).[47] Das bei Sorensens Totalsynthese verwendete Lacton (**41**) kommt ebenfalls bei Snyder zum Einsatz und wird zum TES geschützten Ketophosphonat (**50**) umgesetzt. Durch eine Wittig–Reaktion mit 2,4–Hexadienal wird das Trien (**51**) erhalten, welches am Alkohol entschützt, oxidiert und mit dem lithiiertem Tetronat (**45**) umgesetzt wird. Durch Erhitzen auf 40 °C in $CHCl_3$ wird unter Katalyse von Hydrochinon Tetronsäure (**48**) dargestellt. Dabei reagiert lediglich das terminale *E,E* Dien aufgrund erhöhter Reaktivität im Vergleich zum isomeren *E,Z*–Dien. Alle Versuche der stereoselektiven Epoxiderung mißlangen und ergaben eine Mischung von Produkten, bei denen die Enondoppelbindung reagiert hatte. Aus dieser Erkenntnis heraus wurde die Maskierung der Enondoppelbindung über einen Phenylthioether untersucht. Das *p*–Chlorphenylthiol reagiert allerdings in einer intramolekularen Domino–Michael–Addition an die Tetronsäure und bildet ein Kohlenstoffskelett (**53**) ähnlich dem von Abyssomicin D.

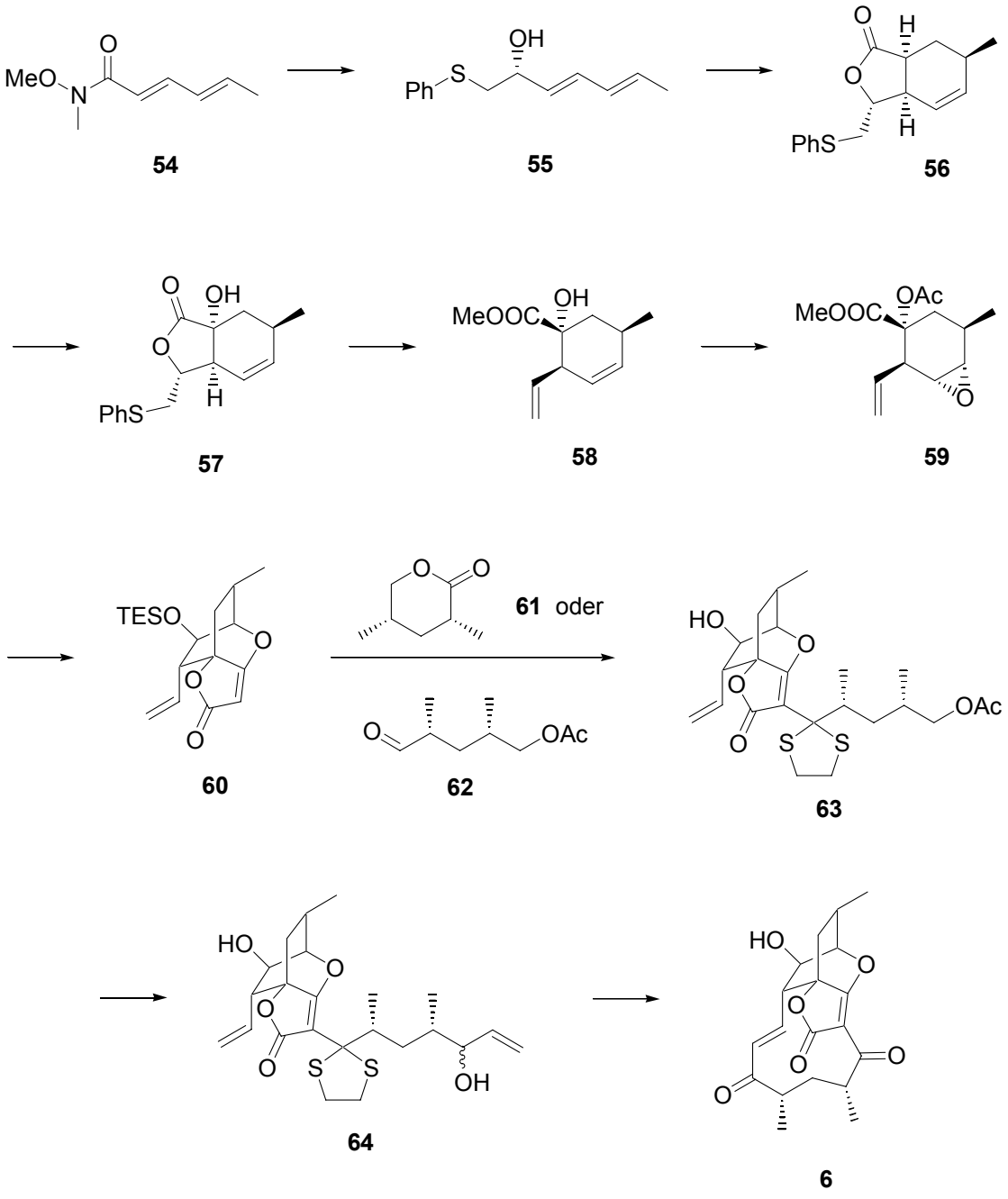
Abbildung 23. Synthesen nach Snider *et al.* zur Totalsynthese von Abyssomicin C



3.6.3 Totalsynthese nach Nicolaou *et al*.

Der Aufbau des Grundkörpers von Abyssomicin C von Nicolaou *et al*. ist nahezu identisch zu der in dieser Arbeit später vorgestellten Strategie.[8] Nicolaou nutzt ebenfalls als Schlüsselreaktion eine intermolekulare, enantioselektive Diels–Alder–Reaktion zum Aufbau der voll funktionalisierten Kernstruktur. Ausgehend von Weinrebamid (**54**) wird der durch (*R*)–CBS und Catecholboran enantiomerenrein hergestellte Alkohol (**55**) mit MeMgBr sowie 2-Pyrrolidin-1-yl-phenol kompelexiert und mit Acrylsäureethylester enatioselektiv zum Lacton (**56**) umgesetzt. Über Lithium–Enolatbildung und Quenchen mit O_2 unter reduktiven Bedingungen wird das entsprechende α–Hydroxylacton erhalten, welches anschließend durch Lithium unter radikalischen Bedingungen Phenylsulfid eliminiert und das Lacton zur α–Hydroxysäure öffnet. Die Säure wird methyliert die Ringdoppelbindung stereoselektiv mittels $VO(OEt)_3$ und *t*–BuOOH epoxidiert. Anschließend wird der Alkohol acetyliert und durch Dieckmann–Esterkondensation mit LiHMDS die Kernstruktur (**60**) zugänglich gemacht. Der Alkohol an C–12 wird TES–geschützt, das Tetronat mit *t*–BuLi lithiert und die Seitenkette eingeführt. Als Seitenkette wird wie bei Sorensens Synthese der duch enzymatische Desymmetrisierung erhältliche Aldehyd (**62**) genutzt. Nachfolgende DMP–Oxidation und Schützung des Ketons als Thioacetal ergibt Molekül (**63**). Alternativ kann das Tetronat mit dem Lacton (**61**) acyliert und geschützt werden. Bei der lewissäurekatalysierten Thioacetylschützung wird der TES–Ether an C–12 entfernt und die Synthese bis zu Abyssomicin C mit dem freien Alkohol durchgeführt. Durch Entschützung und Oxidation des primären Alkohols der Seitenkette und Grignardaddition von Vinylmagnesiumchlorid wird eine terminale Doppelbindung etabliert. Über Metathese, Oxidation und globale Entschützung sind Abyssomicin C (**6**) und das beschriebene atrop–Abyssomicin C (**6'**) zugänglich.

Abbildung 24. Totalsynthese von Abyssomicin C nach Nicolaou *et al.*



4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Aufbau von Abyssomicin C

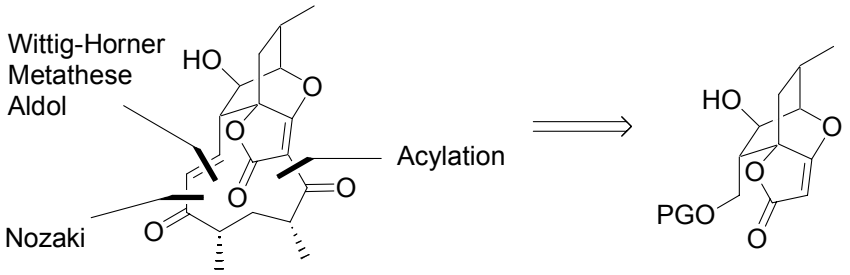
Abyssomicin C besteht aus außergewöhnlich vielen Ringsystemen, quartären Kohlenstoffen und Stereozentren. Es handelt sich um ein funktionalisiertes Oxabicyclo[2.2.2]octan–ringsystem, welches eine spiroverknüpfte Tetronsäure enthält. Ein weiteres Ringsystem besteht aus einem 2,4–Dimethylpentandicarbonylat und einem Michael–System. Verglichen mit anderen literaturbekannten Tetronaten wie Chlorothricolid (**23**) führt eine formale Retrosynthese über die Öffnung des Tetronsäureethers und einer Retro–Diels–Alder–Reaktion zu einem linearen Molekül. Dieses Molekül ist vermutlich ein Biosyntheseprecursor, denn sein Rückgrad kann wie beschrieben durch Polyketidsynthese wie bei verwandten Makroliden aufgebaut werden.

Diesen retrosynthetischen Ansatz haben in ihren veröffentlichten Arbeiten Sorensen und Snider verfolgt. Der Aufbau des C–22 Grundkörpers und die anschließende Diels–Alder–Reaktion sowie der finale transannulare Ringschluss gelang aber lediglich Sorensen. Dabei ist die Reaktionsabfolge zwar wahrscheinlich ähnlich der Biosynthese und deshalb Erfolg versprechend, dennoch offenbaren sich auch einige Schwierigkeiten. Die kritischen synthetischen Stufen liegen am Ende der Synthese. Es ist somit unmöglich die finalen Reaktionen an Testsystemen zu evaluieren. Ebenso wird bei einer linearen Synthese die Substanzmenge am Ende ein limitierender Faktor für Optimierungsversuche sein. Nach erfolgreichem Abschluss der Totalsynthese lassen sich durch eine lineare Synthesesequenz nur bedingt Analoga für biologische Untersuchungen darstellen.

Aus diesen genannten Gründen heraus wurde eine alternative Syntheseroute beschritten. Bei retrosynthetischer Analyse von Abyssomicin C wird durch Acylierung am Tetronat und verschiedene Ringschlussreaktionen wie Wittig–Horner, Aldolkondensation, Metathese oder

Nozaki–Cyclisierung die voll funktionalisierte Abyssomicin C Kernstruktur erhalten. Die von Yosshi bei der Synthese von Kijanolid verwendete Variante eines Sulfonats scheidet wegen der durch die Methylgruppen entstehenden Stereozententren in der Abyssomicin–Seitenkette aus. Um mit der Kernstruktur einen möglichst universellen Precursor **R1** zu haben, wurde an C–7 ein primärer benzylgeschützter Alkohol gewählt.[48] Durch Hydrierung und anschließende Oxidation ist der entstehende Aldehyd eine geeignete funktionelle Gruppe für die genannten Ringschlussverfahren.

Abbildung 25. Retrosynthese von Abyssomicin C zur Abyssomicin C Kernstruktur



6 **R1**

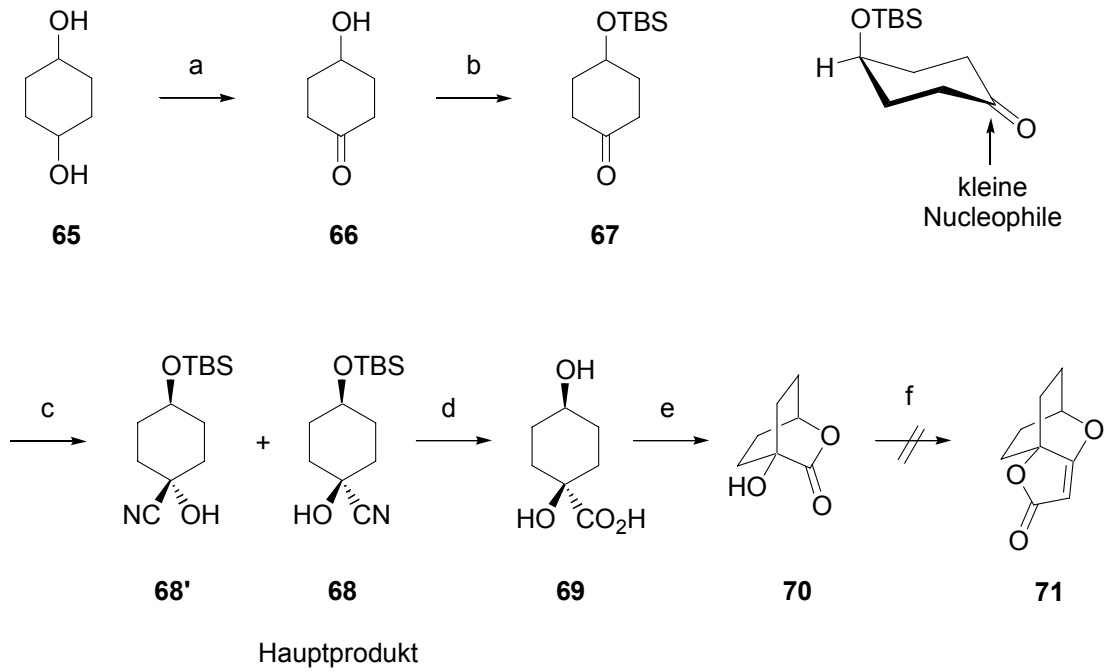
Da die Synthesen der voll funktionalisierten Kernstruktur und der Testsysteme zum Tricyclus von Abyssomicin C im Rahmen der Dissertation von Phillippe Rath eingehend behandelt wurden, wird in dieser Arbeit auf eine ausführliche Präsentation aller synthetischen Problemstellungen verzichtet und nur kurz die letztendlich erfolgreichen Darstellungen geschildert.

4.2 Darstellung der Kernstruktur von Abyssomicin C

4.2.1 Synthese spiroanellierter Tetronsäuren als Testsysteme

Ein derartiger Oxabicyclo[2.2.2]octanring mit integrierter Spirotetronsäure war bis dato nicht literaturbekannt. Somit galt es primär zu beweisen, dass solche Strukturen synthetisch zugänglich sind. Studien sollten die Möglichkeiten aufzeigen, wie eine transanullare Etherbrücke zwischen Tetronsäure und dem Cyclohexanring installiert werden kann.

Abbildung 26. Testreaktionen zur Synthese eines sprioanellierten Tetronats



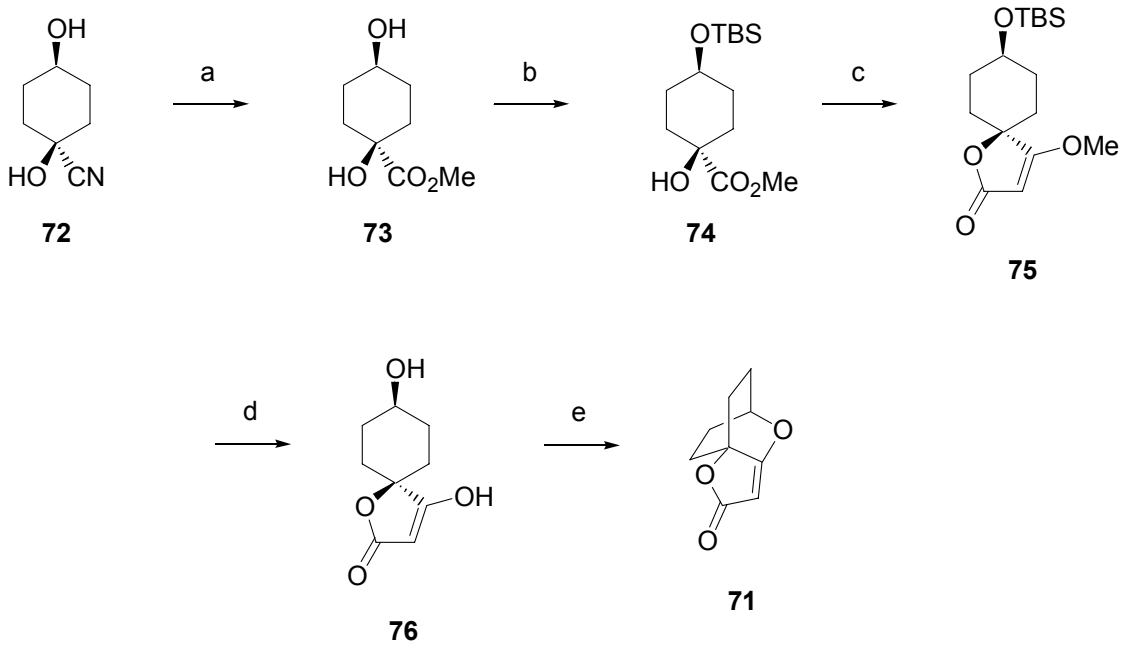
(a) $KBrO_4$, CAN, CH_3CN/MeOH, 50 °C, 30 min, 79%; (b) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM 99%; (c) 1. Me_3SiCN, ZnI_2, DCM, 5H, RT; 2. 1 N HCl, 12 h, RT, 67%, *cis*/*trans* 5/1; (d) HCl (konz.), 110 °C, 2.5 h, 81%; (e) DEAD, Ph_3P, THF, RT, 53%; (f) *p*–TsOH (kat.), Ph_3P=C=C=O, Toluol, 16 h Rückfluß.

Möglich wäre eine intramolekulare Mitsunobu–Reaktion. Daher wurde ausgehend von

Cyclohexandiol chemoselektiv einer der sekundären Alkohole mit CAN und $NaBrO_4$ oxidiert und der zweite Alkohol mit TBSCl zu (**67**) silyliert. Durch die Schutzgruppe wird der Silylether in eine axiale Position am Ring gezwungen, wodurch das Keton stereoselektiv von kleinen Nucleophilen wie dem Nitrilanion axial angegriffen wird.[49] Das entstandene Cyanhydrin wurde mit konz. HCl zur Dihydroxycarbonsäure hydrolysiert. Unter Mitsunobu–Bedingungen mit DEAD cyclisierte die Verbindung zum Oxabicyclo[2.2.2]octanring (**70**).[50] Die anschließende Umsetzung mit Triphenylphosphinketenylid ergab allerdings nicht die gewünschte Tetronsäure (**71**).[51]

Daher wurde das entsprechende Methyltetronat (**75**) vor der Cyclisierung synthetisiert. Der Hydroxysäureester (**74**) wurde mit dem Ketenylid zur Tetronsäure umgesetzt und in halbkonzentrierter HCl zum vinylogen Carbonat (**76**) hydrolysiert.

Abbildung 27. Synthese eines sprioanellierten Tetronats



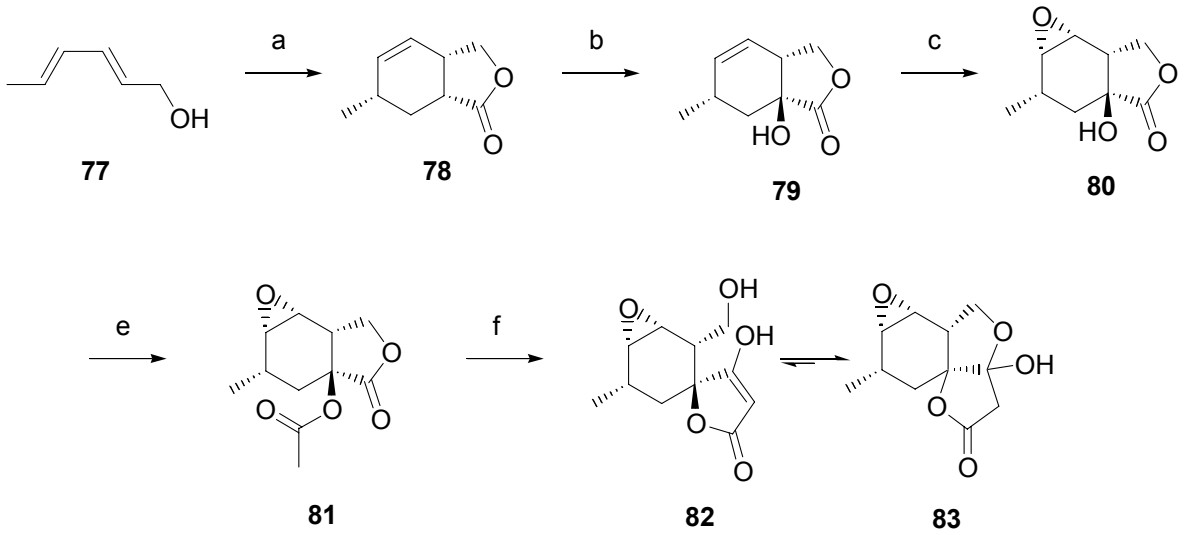
(a) HCl (konz.), MeOH, 70%; (b) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, 95%; (c) *p*–TsOH (kat.), $Ph_3P=C=C=O$, THF, 12h Rückfluß, 72%; (d) 5 N HCl, 60 °C, 86%; (e) DEAD, Ph_3P, THF, RT, 48 h, 57%.

Durch eine intramolekulare Mitsunobu–Reaktion wurde das Tetronat (**71**) erhalten. Alternativ konnte der Tetronsäuremethylester (**75**) durch Addition von Lithiumpropinsäureethylester an das Keton (**67**) und anschließende Michaeladdition von MeONa in MeOH dargestellt werden.[52] Nachdem die Synthese des Grundkörpers über die transanullare Mitsunobu–Reaktion gelang, galt es nun die funktionalisierte Kernstruktur über eine transanullare Epoxidöffnung zu untersuchen.

4.2.2 Synthese der funktionalisierten Kernstruktur von Abyssomicin C

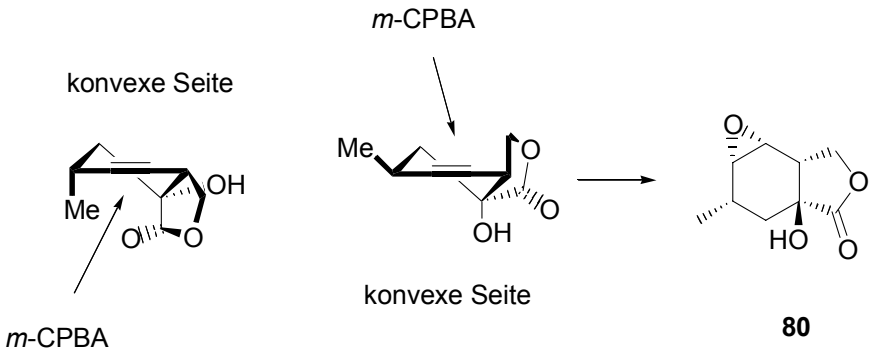
Die Kernstruktur von Abyssomicin C wurde ausgehend von dem literaturbekannten Lacton **78** dargestellt.[32] Dieses wurde aus *trans*, *trans*–2,4–Hexadienol durch Komplexierung mit MeMgBr und Acrylsäureethylester in einer Diels–Alder–Reaktion synthetisiert. Die enantioselektive Variante dieser diastereoselektiven Synthese war bis dato nicht beschrieben worden. In zukünftigen Projekten zur Totalsynthese von Abyssomicin C könnte die mittlerweile von Ward *et al.* veröffentlichte und im theoretischen Teil beschriebene enantiomerenreine Darstellung verwendet werden.[31] Im nächsten Schritt wurde das Lacton (**78**) nach der Corey–Methode durch LDA in das entsprechende Lithiumenolat überführt und mit Sauerstoff zum Hydroperoxid umgesetzt.[53] Das Peroxid wurde in situ von $(EtO)_3P$ zum *α*–Hydroxylacton (**79**) reduziert. Aufgrund seiner wannenähnlichen Struktur sollte die Doppelbindung stereoselektiv mit *m*–CPBA von der konvexen Seite und somit *syn* zum Alkohol zu **85** epoxidiert werden. Unerwarteter Weise erfolgte die Umsetzung mit *m*–CPBA die Epoxidierung stereoselektiv *anti* zum Alkohol zu **80**. Der ursprünglichen Synthesestrategie weiter folgend wurde der tertiäre Alkohol acetalisiert. Durch intramolekulare Claisenkondensation sollte die Tetronsäure (**82**) erhalten werden. Allerdings wurde nicht die gewünschte Tetronsäure isoliert, sondern eine durch intramolekulare Michael–Additon entstehende tautomere Halbacetalform (**83**). Dieses Ergebnis wurde bei ähnlichen Studien zu Tetronsäuren von Yoshii bei Tetronolid und Page bei Tetronothiodin nicht beobachtet.[54,55]

Abbildung 28a. Testreaktionen zur Synthese der funktionalisierten Kernstruktur von Abyssomicin C



(a) MeMgBr, Ethylacrylat, Toluol, RT, 48 h, 89%; (b) 1. LDA, THF, –78 °C, 2. $P(OEt)_3$, O_2, –78 °C bis –10 °C, 94%; (c) *m*–CPBA, DCM, RT, 4 h, 71%; (d) Ac_2O, Et_3N, DMAP, RT, 87%; (e) LDA oder KHMDS, THF, –78 °C, 87%.

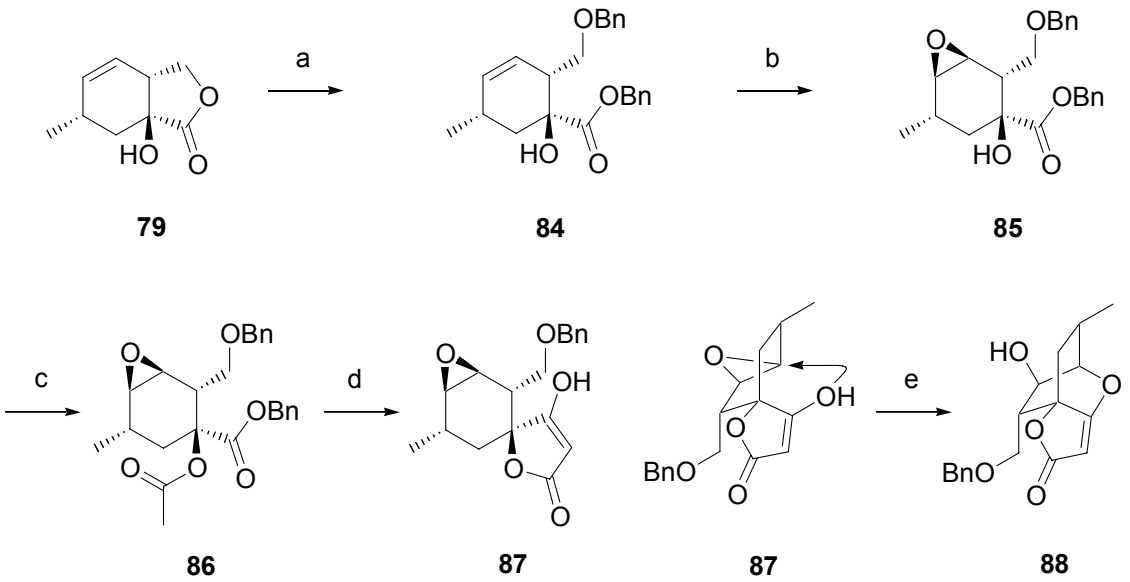
Abbildung 28b. Nicht erwarteter Angriff von *m*–CPBA auf der konkaven Seite von Lacton **79**



Um die Problematik der Halbacetalbildung zu umgehen, wurde das Lacton in einem zusätzlichen Schritt nach der Hydroxylierung durch basische Öffnung in Toluol und KOH mit Benzylbromid zum Benzylester (**84**) umgesetzt und der primäre Alkohol in situ zum Benzylether geschützt. Die Reaktion wird am Wasserabscheider durchgeführt. Um

Polymerbildung zu verhindern sind insbesondere bei dieser Reaktion reine Chemikalien zu verwenden. Anschließend wurde eine stereokontrollierte Epoxidierung durch Komplexierung des tertiären Alkohols mit $VO(acac)_2$ in Anwesenheit von TBHP angewendet.[56] Sie führte zum erhofften Epoxid (**85**), welches *syn* zum tertiären Alkohol steht. Nun verlief die Dieckmann–Esterkondensation glatt zur Tetronsäure (**87**). Die durch Säulenchromatographie aufgereinigte Säure lagerte spontan in zwei Tagen in einer Suspension aus Kieselgel, PE und EtOAc durch Kieselgelkatalyse in einer transannulare Epoxidöffnung zur Kernstruktur (**88**) von Abyssomicin C um.[57] Mittels dieser relativ kurzen Synthesesequenz kann bei optimaler Ausbeute in jeder Stufe aus 14.7 g, 150 mmol Hexadienol (**77**) der geschützte Tricyclus **89** in einer Gesamtausbeute von 17.4 g, 41 mmol, 27% erhalten werden. Die Laborpraxis ergab eine etwas geringere Ausbeute von 12.0 g, 28 mmol 18%. Georgiadis *et al.* publizierte einen varianten Diels–Alder–Ansatz mit *trans, trans*–2,4–Hexadienol und 2–Acetoxy–Acrolein zur Synthese der Abyssomicin C Kernstruktur.[58]

Abbildung 29. Darstellung der Kernstruktur von Abyssomicin C



(a) BnBr, KOH, Toluol, 48 h, 120 °C, 89%; (b) $VO(acac)_2$, TBHP, DCM, 12 h, RT, 71%; (c) Ac_2O, DMAP, Et_3N, RT, 83%; (d) 1. LDA, THF, –78 °C, 2. 1 N HCl; (e) SiO_2, RT, 12 h, 61%.

Durch Schützung des sekundären Alkohols mit TBSCl und NaH stand ein Synthon für die weitere Synthese bereit.

4.3 Aldoladditionen an der Abyssomicin C Kernstruktur

4.3.1 Testreaktionen mit Elektrophilen

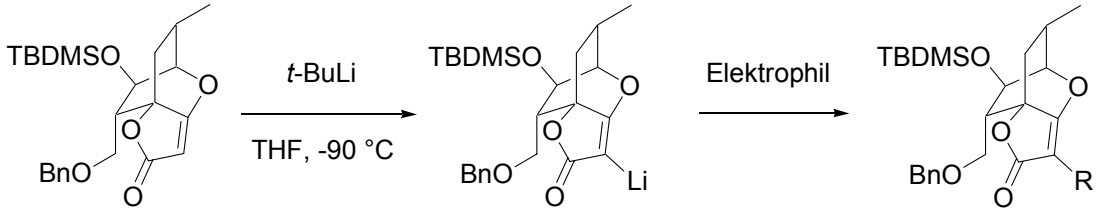
In der Literatur ist die Funktionalisierung von Tetronaten über Aldoladditionen mit *t*–BuLi und Aldehyden bekannte Chemie. Diese Reaktionen sind bei Yoshii´s Tetronolidsynthese ebenso zum Einsatz gekommen wie bei den Totalsynthesen von Abyssomicin C bei Sorensen, Snider und Nicolaou. Dennoch sind derartige Umsetzungen nicht trivial, denn zum Teil wird von mangelhaften Ausbeuten um nur 35% berichtet.

Erste Testreihen mit *iso*–Butyraldehyd zur Einführung von Seitenketten ergaben, daß *n*–BuLi bei –80 °C nicht zur gewünschten Lithiierung ausreicht. Die Ansätze zersetzten sich bei steigender Temperatur ab –40 °C ohne nennenswerte Produktausbeute. Unter Verwendung von *t*–BuLi als Base bei –90 °C konnte die Reaktion mit Iod oder *iso*–Butyraldehyd erfolgreich durchgeführt werden. Somit stellte sich die Frage, ob die Aldolreaktion des Tetronats nach Deprotonierung mit *t*–BuLi auch als Ringschlussreaktion mit einer beliebigen Seitenkette mit terminalem Aldehyd geeignet ist. Dazu wurden der Butyraldehyd und das Tetronat zusammen bei –90 °C mit *t*–BuLi umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte der Tricyclus fast komplett reisoliert werden. Mit diesem Resultat scheidet eine finale Cyclisierung am Tetronat zum Abyssomicin–C Analogon aus, da offensichtlich der Aldehyd als erstes enolisiert wird und die gewünschte Aldoladdition nicht stattfindet.

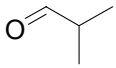
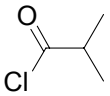
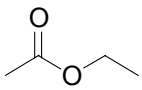
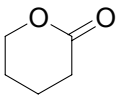
In einer weiteren Studie wurden strukturell einfache Ester, Lactone und Anhydride als Komponenten für die Kupplung an das Tetronat der Kernstruktur evaluiert. Entgegen der

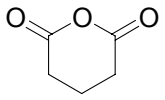
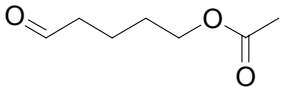
veröffentlichten Beispiele von Nicolaou konnte keine Acylierung beobachtet werden. Interessanterweise wurde erneut der Tricyclus reisoliert. Diese Beobachtungen legen nahe, dass mit *t*–BuLi das Tetronat zwar lithiiert wird, es seinerseits aber nicht als Nucleophil reagiert sondern vermutlich als Base die zugesetzten Ester und Lactone enolisiert. Dazu muss das lithiierte Tetronat einen höheren pK_b als die entsprechenden pK_a-Werte der eingesetzten Ester und Lactone besitzen, was aber in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden konnte. Es kann vermutet werden, daß eine Mesomerie im starren Tetronsäureskelett zu einem „Allen–Enolat" sterisch nicht möglich ist und somit eine unstabilisierte Kohlenstoff–Lithium Bindung zur erhöhten Reaktivität führt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Aldolreaktionen an der Kernstruktur von Abyssomicin C



89 **90**

Elektrophil		Ergebnis
	**91**	69% Ausbeute **92**
I_2	**93**	61% Ausbeute **94**
	**95**	Keine Produkt identifizierbar
	**96**	Tricyclus komplett reisoliert
	**97**	Tricyclus komplett reisoliert

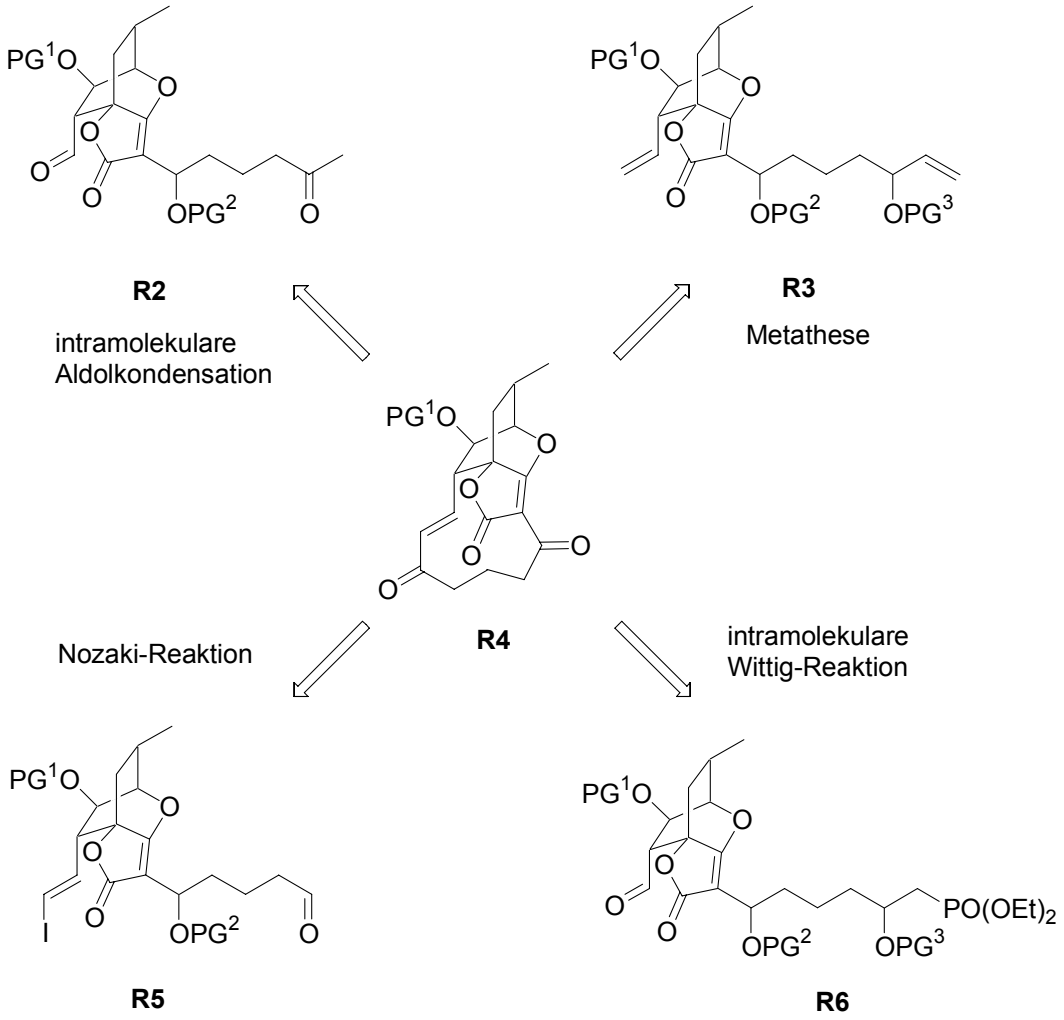
	**98**	Tricyclus komplett reisoliert
	**99**	Tricyclus zu 86% reisoliert

Um im fortgeschrittenen Stadium die genannten Ringschlussreaktionen wie Wittig–Horner, Aldolkondensation, Metathese oder Nozaki in Angriff nehmen zu können, bedurfte es der Wahl eines in der Seitenkette funktionalisierten Aldehyds, der trotzdem basenunempfindlich ist. Es bieten sich als funktionelle Gruppen Ether, silylierte Alkohole, Acetale und Doppelbindungen an. Das Iodid (**94**) konnte nicht mit frisch aktiviertem Mg zum Grignard–Reagenz umgesetzt werden oder mit $CrCl_2$ unter Nozaki Bedingungen metalliert werden.

4.3.2 Testreaktionen mit verschiedenen Aldehyden

Da die Synthese der Kernstruktur nur diastereoselektiv aber nicht enantioselektiv entwickelt wurde, sollte in der weiteren Forschungsarbeit zu Abyssomicin C die Seitenkette als Normethylderivat eingeführt werden um Diastereomerenbildung zu vermeiden. In Betracht auf die Totalsynthese von Abyssomicin C sollten keine Reaktionen verwendet werden, die zur Epimerisierung der Methylgruppen führen könnten. Die Retrosynthese von Normethyl–Abyssomicin C führt unter diesen Gesichtspunkten zu verschiedenen Modellverbindungen.

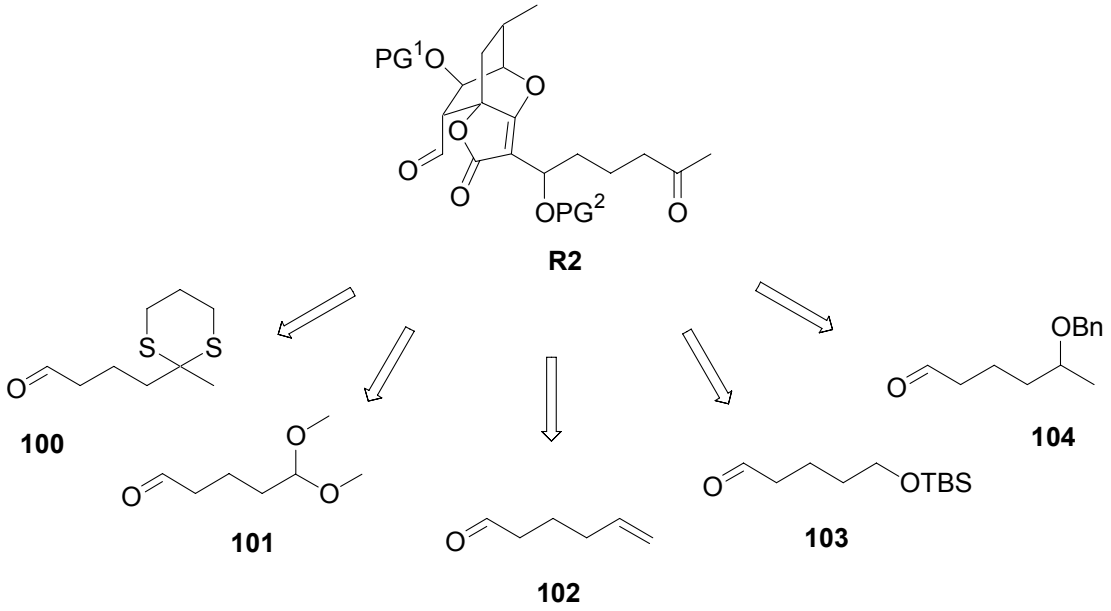
Abbildung 30. Definition wichtiger Zwischenprodukten bei der Retrosthese von Abyssomicin C



Die intramolekulare Aldolkondensation stellt sich in diesem Zusammenhang als kürzeste Synthesesequenz zu einem Ringschluss dar. Der Vorteil liegt in der verhältnismäßig einfachen Schutzgruppenstrategie. Wenn die Etablierung einer Seitenkette gelänge, die an C5 einen als Benzylether geschützten Alkohol enthält, dann ließen sich in einem Schritt Aldolprodukt beide Benzylether entfernen, anschließend parallel die drei Alkohole zum Aldehyd, Keton bzw. Methylketon oxidieren und das Edukt für die Cyclisierung stünde in wenigen Schritten zur Verfügung. Als alternative Seitenkette könnte auch ein als Thioacetal geschütztes Hexanal–5–on (**100**) dienen.[59] Ferner soll die Verwendung von 5,5–Dimethoxy–

pentanal (**101**) getestet werden.[60] Zum einen ließe sich mit dieser Seitenkette nach Entschützung des Acetals über eine Verlängerung durch eine Grignardreaktion mit MeMgBr die intramolekulare Aldoladdition weiter verfolgen, zum zweiten wäre im Falle des Scheiterns dieser Strategie die Synthese hin zu einer Metathese über die Grignardaddition von Vinylmagnesiumbromid offen. Als weitere Möglichkeit soll Hex–5–enal (**102**) und 5–OTBS–Pentanal (**103**) an die Kernstruktur addiert werden.[61] An den vier Testsystemen lässt sich die Schutzgruppenstrategie für zukünftige Reaktionen testen.

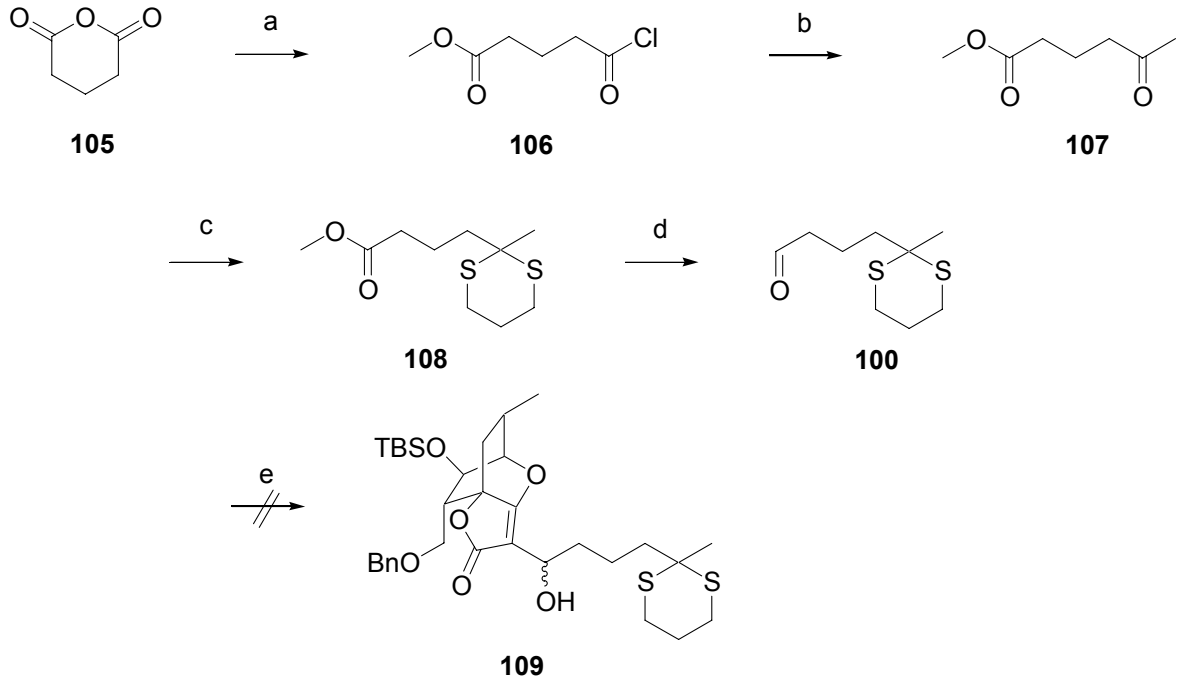
Abbildung 31. Definition von Seitenketten nach retrosynthetischer Analyse für eine intramolekulare Aldoladdition



4.3.2.1 4–(2–Methyl–[1.3]dithian–2–yl)–butyraldehyd

Die Synthese von thioacetalgeschütztem Hexanal–5–on (**100**) wurde ausgehend von Glutarsäureanhydrid (**105**) über eine dreistufige Synthese zu Hexan–5–on–säuremethylester (**107**) realisiert.

Abbildung 32. Synthese von 4-(2-Methyl-[1.3]dithian-2-yl)-butyraldehyde und Aldolreaktion mit der Abyssomicin C Kernstruktur



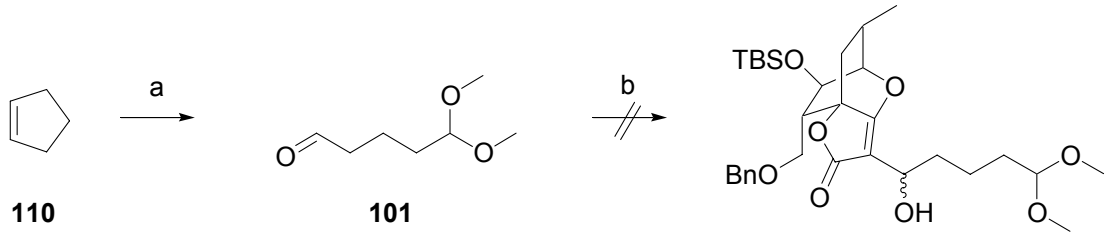
(a) 1. MeOH, KHMDS, 0 °C, 2. $SOCl_2$, 0 °C; (b) 1. CH_2N_2, Et_2O, 2. HBr (konz.), 0 °C, 30% über 3 Stufen; (c) 1,3–Propandithiol, $BF_3 \cdot Et_2O$; (d) 1. $LiAlH_4$, THF, 2. Swern–Ox., 58% über 3 Stufen, (e) **89**, *t*–BuLi, THF, –90 °C.

Das Anhydrid wurde unter basischen Bedingungen mit MeOH zum Monoester geöffnet, die freie Säure extrahiert und mit $SOCl_2$ ins Säurechlorid (**106**) überführt. Dieses wurde mit Diazomethan umgesetzt und die erhaltene Diazoniumverbindung mit HBr (konz.) in 30% Ausbeute zu Hexan–5–on–säuremethylester (**107**) umgesetzt.[62] Das Keton wurde mit $BF_3 \cdot Et_2O$ und 1,3–Propandithiol zum Thioacetal geschützt und durch eine Reduktions – Oxidationssequenz mit DiBAL–H und einer Swern–Reaktion zum Aldehyd (**100**) umgesetzt (58% Ausbeute über 3 Stufen).[63,64] Die anschließende Aldolreaktion mit dem Spirotetronat unter den selben Bedingungen wie bei der *iso*–Butyraldehyd–Addition gelang nicht.

4.3.2.2 5,5–Dimethoxy–pentanal

Die Synthese von literaturbekanntem 5,5-Dimethoxy-pentanal (**101**) durch Ozonolyse von Cyclopenten in alkalisch methanolischer Lösung und reduktiven Bedingungen mit Dimethylsulfid gelang in sehr schlechter Ausbeute von 7%.[60] Die anschließende Aldolkondenstation mit dem lithiierten Tetronat nach dem *iso*–Butyraldehyd–Protokoll ergab nicht das gewünschte Produkt. Es wurde statt dessen ein Großteil des Tetronat reisoliert. Somit schieden auch Acetale als zukünftige Schutzgruppen für Aldehyd– oder Ketofunktionen an der Seitenkette aus.

Abbildung 33. Synthese von 5,5-Dimethoxy-pentanal und Aldolreaktion mit der Abyssomicin C Kernstruktur



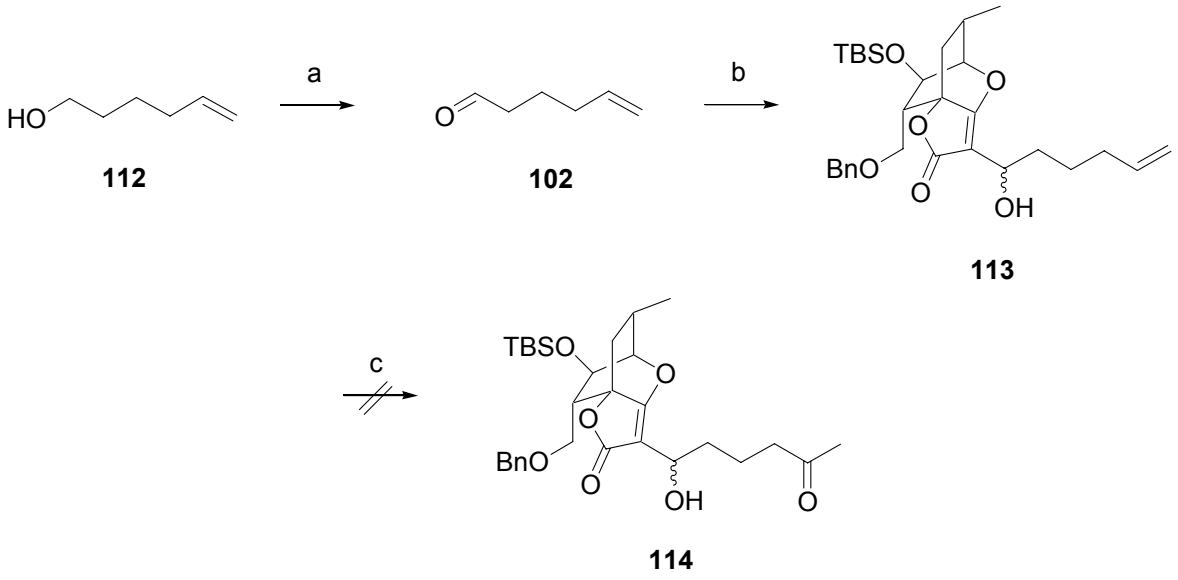
110 **101** **111**

(a) O_3, MeOH, Me_2S, –78 °C, 7%; (b) **89**, *t*–BuLi, THF, –90 °C.

4.3.2.3 Hex–5–enal

Die Aldoladdition mit Hex–5–enal (**102**) und der Kernstruktur gelang im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen mit 52% Ausbeute (42% der Kernstruktur wurde reisoliert). Die Seitenkette wurde aus dem entsprechenden 5–Hexen–1–ol (**112**) durch PCC–Oxidation in 74% Ausbeute synthetisiert.[65] Die weitere Funktionalisierung der Doppelbindung über Wacker–Oxidation zum gewünschten Keton war nicht erfolgreich.[66]

Abbildung 34. Synthese von Hex-5-enal und Aldolreaktion mit der Abyssomicin C Kernstruktur



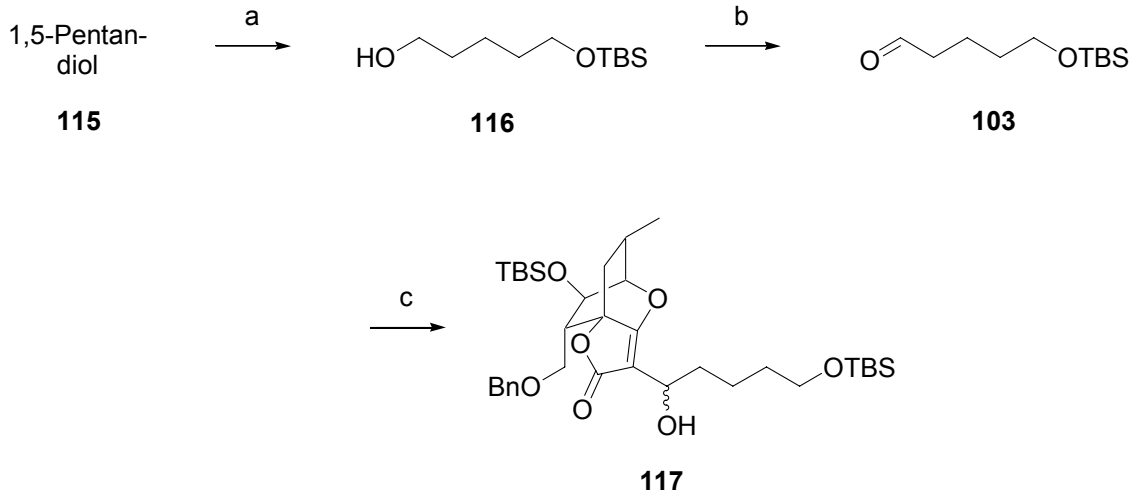
112 **102** **113** **114**

(a) PCC, DCM, RT, 74%; (b) **89**, *t*–BuLi, THF, –90 °C, 52%, smr 42%; (c) $PdCl_2$, $CuCl_2$, O_2, DMF, H_2O.

4.3.2.4 5–(tert–Butyl–dimethyl–silanyloxy)–pentanal

Der Aldehyd wurde aus 1,5–Pentandiol hergestellt. Das Diol (**115**) wurde im Überschuß eingesetzt und mit NaH in THF monodeprotoniert. Anschließend wurde das Alkoholat mit TBDMSCl umgesetzt. Als Nebenprodukt wurden geringe Mengen disilylierter Alkohol erhalten. Das Produkt ist sehr volatil und muss daher behutsam bei 40 °C am Vakuum bis minimal 400 mbar vom Lösungsmittel befreit werden. Dasselbe gilt insbesondere für den entsprechenden Aldehyd (**103**), der über eine PCC–Oxidation dargestellt wird. Geringe Spuren an Lösungsmittelverunreinigungen im Aldehyd wurden bei der Kupplung mit dem Tricyclus in Kauf genommen und führten zu keiner verschlechterten Ausbeute.

Abbildung 35. Synthese von 5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentanal und Aldolreaktion mit der Abyssomicin C Kernstruktur



115 **116** **103** **117**

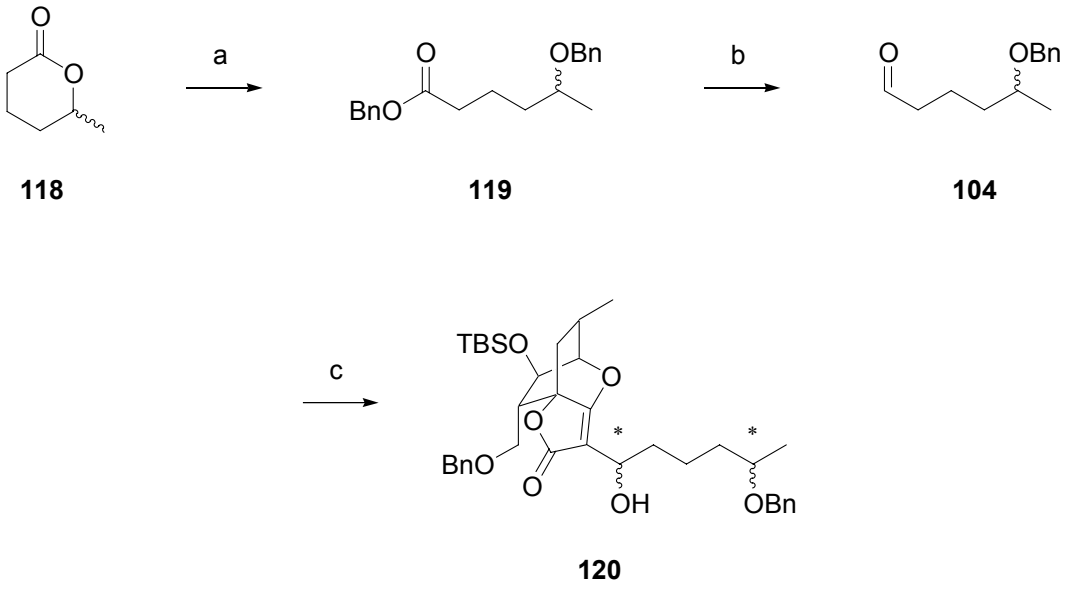
(a) TBSCl, NaH, THF, RT 68%; (b) PCC, DCM, RT, 81%; (c) **89**, *t*–BuLi, THF, –90 °C, 65%.

Die Kupplung mit dem lithiierten Tetronat (**90**) nach optimierter Methode ergab reproduzierbar das Carbinol (**117**) in 65% Ausbeute als Diastereomerenmischung im Verhältnis 1.2 : 1. Offensichtlich führt die Aldoladdition zu trennbaren Diastereomeren, denn das Verhältnis von 1.2 : 1 wurde auch bei *iso*–Butyraldehyd und späteren Aldoladditionen mit 5–Benzyloxy–hexanal festgestellt.

4.3.2.5 5–Benzyloxy–hexanal

Der zweite Aldehyd für die Aldoladdition ließ sich über die Lactonöffnung von *δ*–Hexanolacton in Toluol und KOH mit Benzylbromid darstellen. Dabei wird zunächst der Benzylester (**119**) in isoliert. Dieser wird in einer Reduktions–Oxidationssequenz durch $LiAlH_4$ und PCC unter Standardbedingungen zum Aldehyd (**104**) umgesetzt. Die nachfolgende Kupplung mit dem Tetronat führte in akzeptabler Ausbeute von 35% zum gewünschten Produkt (**120**).

Abbildung 36. Synthese von 5-Benzyloxy-hexanal und Aldolreaktion mit der Abyssomicin C Kernstruktur



118 **119** **104**

120

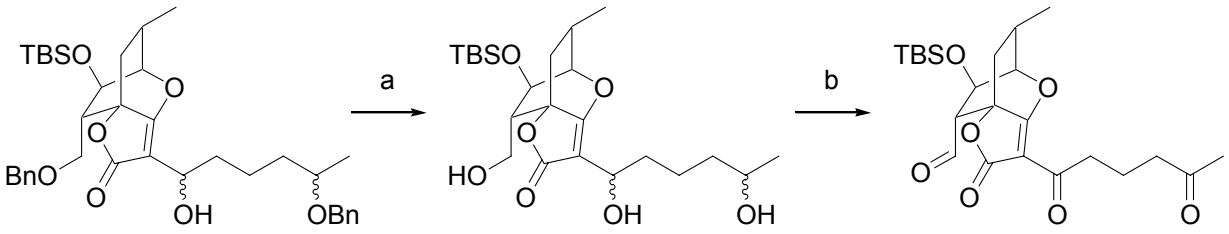
(a) KOH, BnBr, Toluol, 120 °C, 48 h, 32%; (b) 1. $LiAlH_4$, THF, Rückfluß, 1 h; 2. PCC, DCM, RT, 74%; (c) **89**, *t*–BuLi, THF, –90 °C, 35%.

Mit zwei zusätzlichen Chiralitätszentren im Molekül ergaben sich vier Diastereomere. Diese konnten in jeweils zwei Diastereomerenmischungen säulenchromatographisch im Verhältnis 1.2 : 1 getrennt werden. Jede Diastereomerenmischung bestand ihrerseits aus einem 50 : 50 Gemisch von Diastereomeren. Die Analytik der einzelnen Produktgemische gestaltete sich entsprechend schwierig. Eine eindeutige Zuordnung aller NMR–Signale im 13–C Spektrum zu einem bestimmten Diastereomer konnte nicht vorgenommen werden, es werden daher Doppelpeaks benannt.

4.4 Cyclisierung über eine intramolekulare Aldolkondensation

Um die Diastereomere nach der Aldoladdition zu umgehen, wurde eine möglichst frühzeitige Oxidation der Alkoholfunktionen in der Synthese favorisiert. Entsprechend wurden die Benzylether in H_2–Atmosphäre und Pd/C hydriert um das entstehende Triol (**121**) nachfolgend zu oxidieren. Als einzig reaktiver Katalysator erwies sich bei der Hydrierung oxidiertes Palladium auf Aktivkohle der Firma Merck. Andere Katalysatoren versagten bei der Entschützung des Benzylethers am Tetronat. Anschließende PCC–Oxidation ergab den Diketoaldehyd (**122**).

Abbildung 37. Synthese des Ketals **122**



120 **121** **122**

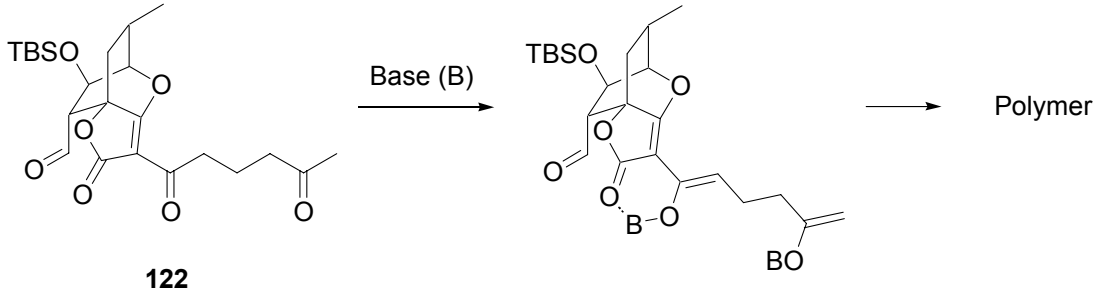
(a) H_2, Pd/C, THF, RT, 12 h, 74%; (b) PCC, DCM, 38%.

Die Verbindung **122** weist erstaunliche chromatographische Eigenschaften auf. Sie „schmiert“ zwischen einem R_f von 0.15 bis 0.47 (SiO_2, Et_2O). Es kann vermutet werden, dass der Aldehyd auf der Kieselgeloberflächen auch als Hydrat vorliegt. Durch zweidimensionale DC wurde bewiesen, dass es sich um eine Substanz handelt. Diese Beobachtung wiederholte sich bei allen Aldehyden diesen Typs. Aus diesem Grund empfiehlt sich ausschließlich eine PCC–Oxidation, da die entstehenden Aldehyde nicht von den Eduktalkoholen abgetrennt werden können. Daher ist eine komplette Umsetzung vor der Aufarbeitung unumgänglich, die bei der PCC–Oxidation durch DC–Kontrolle leicht sichergestellt werden kann. Bei der Swern–Oxidation kann die Vollständigkeit der Reaktion erst nach der wäßriger Aufarbeitung überprüft werden. Nach angewendeter DMP–Oxidation musste das Produkt mehrfach gesäult

werden, was zu Ausbeuteverlusten führte.[67]

Die anschließende basen– und säurekatalysierte Aldolreaktion führte zu keiner cyclisierten Verbindung.[68] Selbst bei extremer Verdünnung polymerisierte das Keton (**122**) rasch unter basischen Bedingungen mit LDA, NaH oder KHMDS oder zersetzte sich langsam unter Säurekatalyse von CSA oder *p*–TSA. Es muss davon ausgegangen werden, dass bei der beabsichtigten Enolisierung des Methylketons in erster Linie das Acylketon reagiert und ein durch Konjugation stabilisiertes Enolat bildet. Die daraus resultierende sp^2–Hybridisierung führt zu einer linearen Ausrichtung der Seitenkette weg vom Aldehyd. Somit ist eine Polymerisierung im Vergleich zum Ringschluss wahrscheinlicher.

Abbildung 38. Cyclisierungsversuche über eine intramolekulare Aldoladdition

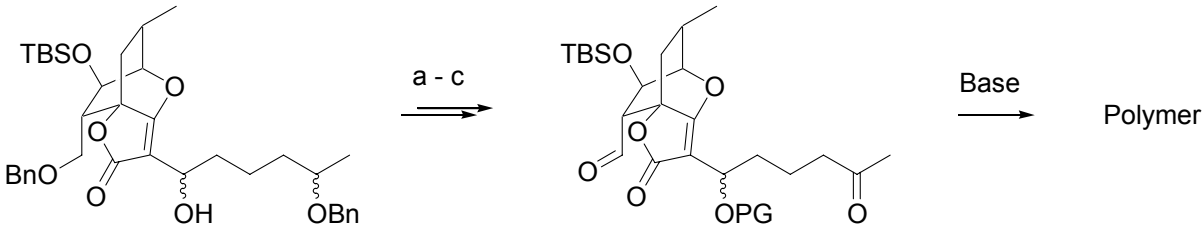


122

Dennoch rechtfertigt sich dieser Ringschlussversuch durch die wenigen synthetischen Stufen.

Um eine Enolisierung des Acylketons zu verhindern wurde das Acylcarbinol (**120**) mit TBSCl silyliert und die oben genannte Synthesesequenz zum Aldehyd wiederholt. Dennoch wurde kein positives Resultat erreicht, sondern die Verbindung polymerisierte erneut. Um eine erhöhte Flexibilität in der Seitenkettenausrichtung zu erzielen wurde der Alkohol (**120**) mit MeI zum Methylether (**124**) geschützt. Auch bei diesem Beispiel konnte nach Hydrierung und Oxidation keine intramolekulare Aldoladdition beobachtet werden. Bei keinem Ringschlussversuch konnte ein Dimerisationsprodukt isoliert werden.

Abbildung 39. Cyclisierungsversuche über eine intramolekulare Aldoladdition



120

(a) TBSCl, NaH, THF, RT, 5 h, 98% (**123**), (MeI, 92%, **124**); (b) H_2, Pd/C, THF, 12 h, RT, 91% (**125**), (PG = Me, 64%, **126**); (c) PCC; DCM, RT, 6 h, 76% (**127**), (PG = Me, 32%, **128**).

Die intramolekulare Aldolkondensation scheint für die Ringschlussreaktionen nicht geeignet zu sein. Ob entrophische oder enthalpische Effekte im Übergangszustand für dieses Ergebnis verantwortlich sind kann nur spekuliert werden.

4.5 Cyclisierung über eine intramolekulare Nozaki–Reaktion

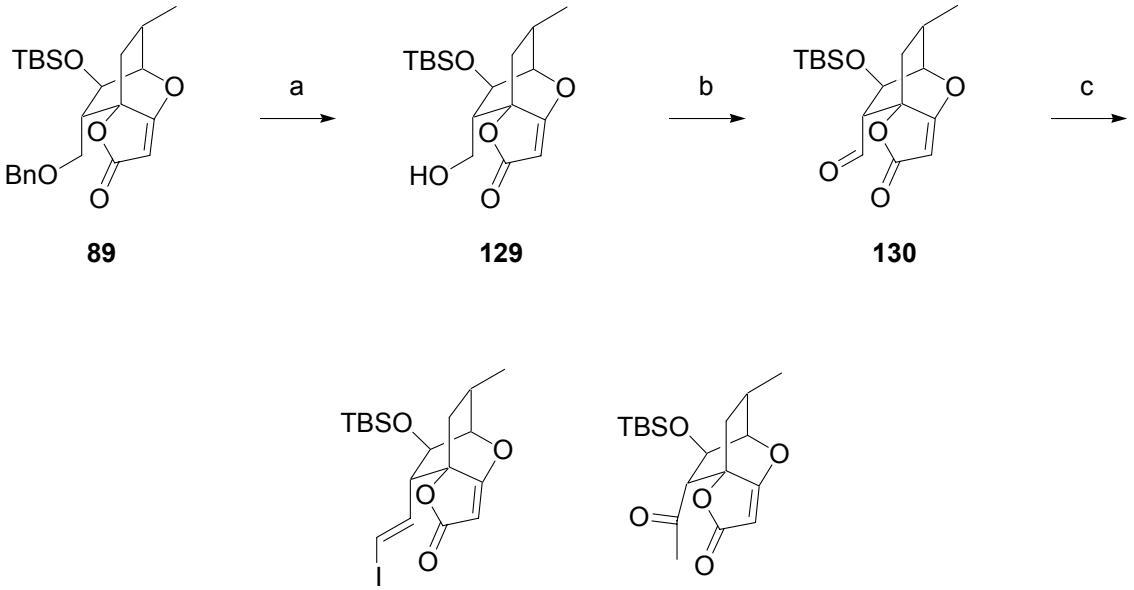
4.5.1 Testreaktionen zur Nozaki–Hiyama–Kishi–Reaktion

Die intramolekulare Aldoladdition scheidet somit für die weitere Syntheseplanung aus. Da Nicolaou et al. die Totalsynthese von Abyssomicin C über einen Metatheseansatz zu diesem Zeitpunkt veröffentlicht hat wurde in dieser Arbeit die Darstellung in Richtung Metathese nicht weiter forciert sondern die alternative Nozaki–Cyclisierung näher untersucht.

4.5.1.1 Takai–Reaktion

Um die Synthesestrategie über eine Nozaki–Cyclisierung zu erproben, wurde am Spirotetronat (**89**) der Benzylether abhydriert und der primäre Alkohol nach der Standardmethode mit PCC oxidiert. Nach Takai *et al.* wurde zur Darstellung des Vinyliodids (**131**) der Aldehyd mit Iodoform und $CrCl_2$ in THF umgesetzt. Erste Versuche wurden mit $CrCl_3 \cdot 6\ H_2O$ durchgeführt, welches am HV bei 150 °C getrocknet wurde und anschließend nach der Augémethode mit frisch aktiviertem Zn in THF zu $CrCl_2$ reduziert wurde.[69]

Abbildung 40. Takai-Reaktion am Testsystem



89 **129** **130** **131** **132**

(a) H_2, Pd/C, THF, RT, 12 h, 90%; (b) PCC, DCM, RT, 6 h, 86%; (c) CHI_3, $CrCl_2$, THF, RT, 12 h.

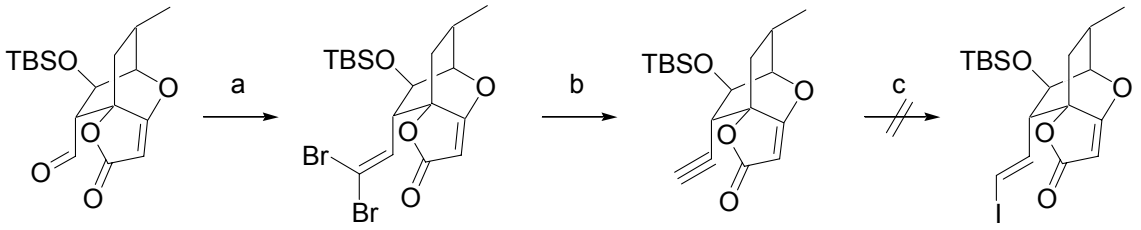
Wegen der einfacheren Reaktionsdurchführung wurde später das in situ hergestellte $CrCl_2$ durch gekauftes $CrCl_2$ ersetzt. Der hellgrüne Feststoff wurde in THF suspendiert und mit dem

Aldehyd (**130**) und Iodoform umgesetzt. Bei ersten Versuchen bei RT wurde zum Teil ausschließlich ein nicht zu erwartendes Nebenprodukt (NP **132**) isoliert. Es handelte sich um ein Methylketon an der Position des Aldehyds. Das erhoffte Vinyliodidprodukt (**131**) wurde lediglich mit << 1% Ausbeute erhalten.

4.5.1.2 Wittig–Reaktion

Dieses zunächst ernüchternde Resultat rückte eine neue Strategie zum Vinyliodid über die Einführung einer Dreifachbindung in den Blickpunkt. Die wohl prominenteste Methode besteht in der Umsetzung des Aldehyds (**130**) mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz.[70] Diese Wittig–Variante nutzt ein Diazoniumphosphonat und ergibt in einer Stufe die Dreifachbindung. Sie war allerdings nicht erfolgreich. Somit wurde eine zweistufige Alternative über die Etablierung eines Vinyldibromids getestet, welches durch Eliminierung von HBr und reduktive Dehalogenierung in die Dreifachbindung überführt werden sollte. Die Verwendung von CBr_4 unter reduktiv basischen Bedingungen mit frisch aktiviertem Zn–Pulver, Pyridin und der in situ Generierung eines Phophorylids mit aus MeOH umkristallisiertem PPh_3 ergab nicht das gewünschte Produkt (**133**).[71] Erfolgreich war allerdings nach mehreren Optimierungen eine ähnliche Reaktion mit $CHBr_3$, PPh_3 und *t*–BuOK in Toluol mit 94% Ausbeute.[72] Durch MeMgBr konnte das Dibromid (**133**) mit 96% Ausbeute in das Acetylid (**134**) überführt werden.[73,74] Trotz korrekter Massenbestimmung in der HPLC–MS ergab sich bei der NMR–Analytik ein unerwartetes Problem. Im ^{13}C Spektrum der Substanz fehlt der terminale Acetylidkohlenstoff. Er ist weder im ^{13}C, im DEPT noch über eine zweidimensionale Methode wie HSQC zu identifizieren. Dabei ist im ^{1}H–NMR Spektrum das Acetylid–H bei 2.2 ppm im zu erwartenden Bereich. Eine Erklärung für diesen Sachverhalt könnte eine sehr lange Relaxionszeit T_1 sein. Am Acetylid wurde die Hydroborierung mit anschließender Umsetzung mit I_2 zum Vinyliodid (**131**) evaluiert.[75] Nach mehreren Testreihen konnte kein positives Ergebnis erzielt werden und dieser Syntheseweg wurde deswegen aufgegeben.

Abbildung 41. Wittig-Reaktion am Testsystem



130 **133** **134** **131**

(a) Ph_3P, $CHBr_3$, *t*–BuOK, Toluol, –20 °C bis 65 °C, 5 h, 94%; (b) MeMgBr, THF, –78 °C bis 0 °C; (c) Catecholboran, Cy_2BH (kat.), I_2, THF, RT.

4.5.1.3 Optimierte Takai–Reaktion

Somit wurde die Takai–Reaktion als einzige Option weiter optimiert. Bei erhöhter Temperatur konnte ein weitaus besseres Ausbeuteverhältnis von bis zu 9:1 Produkt (**131**) zu Nebenprodukt (NP **132)** erzielt werden. Es stellte sich bei späteren Versuchen heraus, daß die Nebenproduktmenge nicht gesteuert werden kann. Eine chemische Erklärung, die für die Entstehung des Methylketons spricht, kann nicht postuliert werden. In der Literatur sind solche Produkte nicht beschrieben worden. Weitaus problematischer war die Tatsache, dass die Takai–Reaktion nicht reproduzierbare Ausbeuten erbrachte. Bei vielen Reaktionsversuchen mit unterschiedlicher Reaktionsführung lag die effektive Ausbeute unter 20%. Festzuhalten bleibt ferner, dass die Reaktion wenn überhaupt lediglich bei kleinen Ansätzen bis 0.5 mmol erfolgreich über 80% Ausbeute verlief. Bei mehreren Versuchen wurde das komplette Produkt und Edukt bei der Aufarbeitung nach einer ersten Filtrationssäule durch Iodentwicklung zerstört. Wässrige Aufarbeitung der Reaktionsmischung erbrachte keine Verbesserung. Die Iodentwicklung war nicht vorhersagbar oder vermeidbar, da eine Ursache nicht festgestellt werden konnte. Es kann vermutet werden, dass entstehendes $CrCl_2I$ in einer Disproportionierungsreaktion zu I_2 und $CrCl_2$ neigt. Entsprechende Zerfallsreaktionen wurden durch Messungen des I_2–Dampfdrucks über festem $CrCl_2I$ bei hohen Temperaturen veröffentlicht. $CrCl_2I$ wird durch Einwirken von

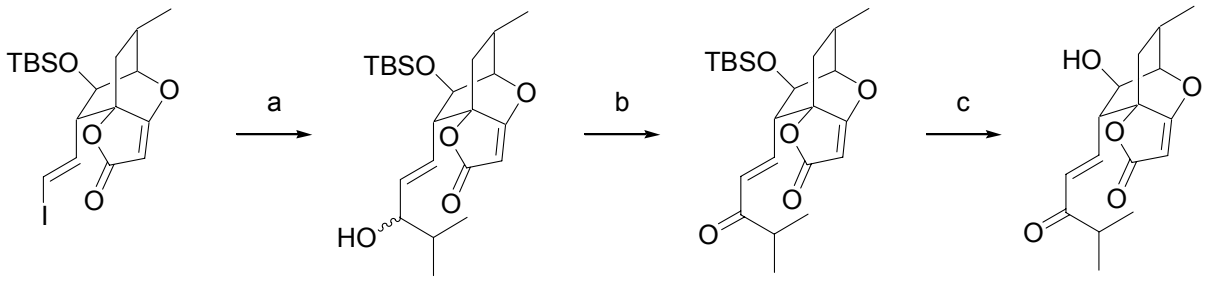
I_2 auf $CrCl_2$ erhalten.[76]

Desweiteren entsteht in geringen Mengen ein zweites Nebenprodukt, das den gleichen R_f wie das Vinyliodid besitzt und am Tricyclus eine vinylische Doppelbindung aufweist. Es kann auf der Stufe der Nozaki–Reaktion erfolgreich säulenchromatographisch abgetrennt werden. Das Nebenprodukt wird dabei mit umgesetzt, beeinflusst die Reaktionen aber nicht. Durch die erhöhte Reaktionstemperatur von 50 °C wird dieses Nebenprodukt ebenfalls deutlich reduziert. Eine chemisch nachvollziehbare Begründung zu diesem Nebenprodukt kann nicht erbracht werden. Das in der Literatur beschriebene Nebenprodukt des Vinylchlorids wurde bei keiner Reaktion beobachtet.

4.5.1.4 Nozaki–Reaktion

Das Vinyliodid des Testmoleküls (**131**) konnte glatt mit *iso*–Butyraldehyd in einer Nozaki–Reaktion umgesetzt werden. Dabei entstehen wieder zwei Diastereomere, die nur aufwändig säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Daher wurde darauf verzichtet und die Diastereomerenmischung zum Michael–System oxidiert. Die Entschützung des Silylethers konnte in Acetonitril / H_2O mit Pyridin·HF bei RT erreicht werden.[77] Die erhaltenen acyclischen Verbindungen **136** und **137** wurde auf ihre antibiotische Wirkung hin untersucht.

Abbildung 42. Optimierte Takai-Reaktion und anschließende Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion am Testsystem



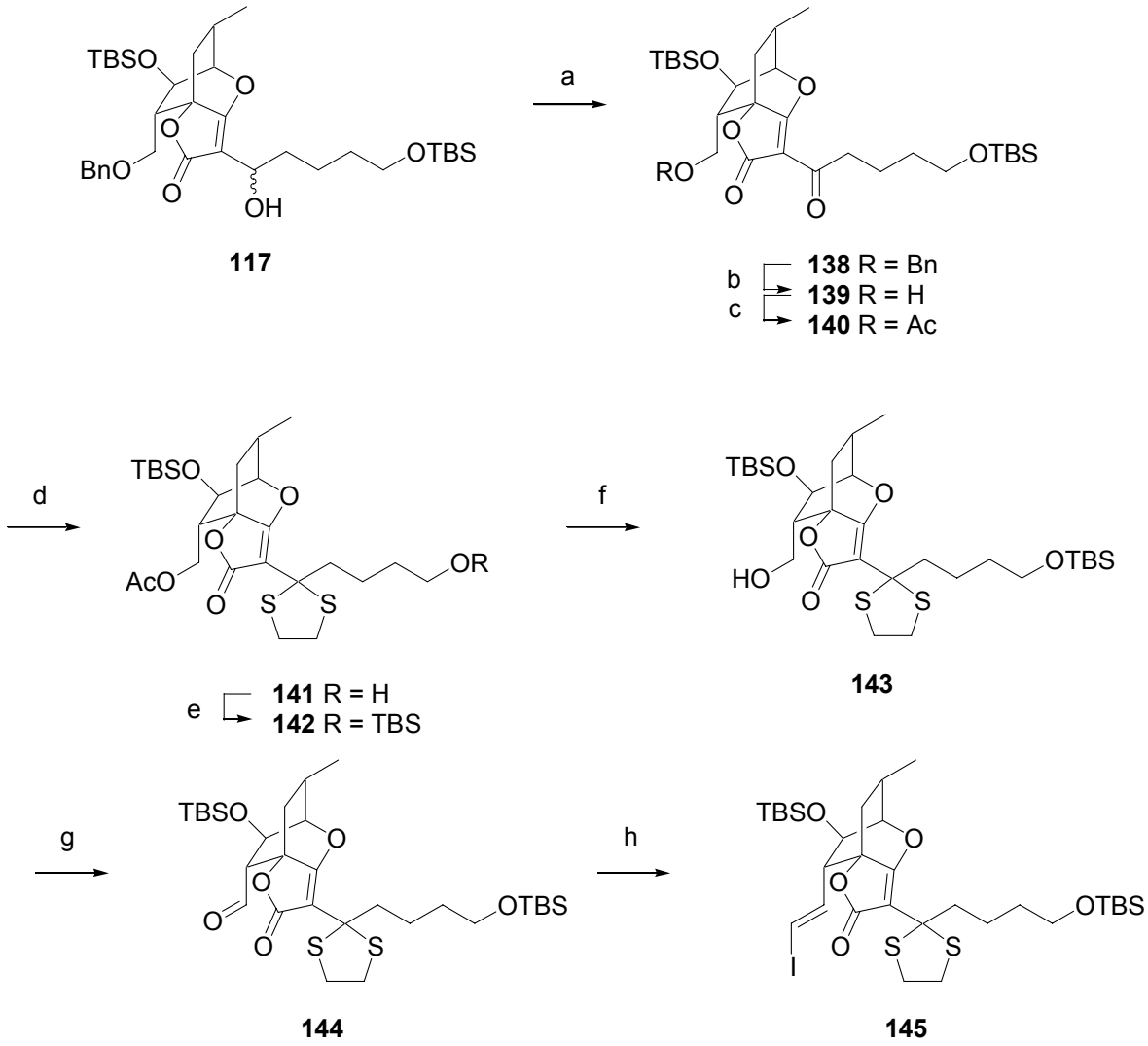
131 **135** **136** **137**

(a) $CrCl_2$, $NiCl_2$, *iso*–Butyraldehyd, DMF, RT, 30 min, 81%; (b) PCC, DCM, 6 h, 76%; (c) Pyridin·HF, DCM, H_2O (kat.), RT, 48 h, quant.

4.5.2 Ringschluss via Schutzgruppenstrategie 1

Mit diesen Ergebnissen konnte nun die Installation der Seitenkette in Angriff genommen werden. Um die aufwändige Diastereomerentrennung zu umgehen, sollten die bei der Acylierung entstehenden Alkohole zum Keton oxidiert werden und das Keton entsprechend der Veröffentlichung von Nicolaou zum Thioacetal geschützt werden. Um für die Nozaki–Cyclisierung den gewünschten Aldehyd in der Seitenkette zu erhalten sollte ein TBDMS–geschützter Alkohol zum Einsatz kommen, der selektiv desilyliert werden kann und somit für eine Oxidation bereit steht. Als geeignetes Seitenkettensystem kam 5–(Silanoxy)–pentanal (**103**) in Frage.

Abbildung 43. Synthese des Bausteins für eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion über Schutzgruppenstrategie 1



(a) PCC, DCM, RT, 3 h, 67%; (b) H_2, Pd/C, THF, RT, 18 h, 92%; (c) Ac_2O, Et_3N, DMAP, 0 °C, 1 h, 94%; (d) Ethandithiol, $BF_3 \cdot Et_2O$, 0 °C, 15 min, 76%; (e) TBDMSOTf, DMAP, DCM, –30 °C, 45 min, 96%; (f) MeOH, K_2CO_3, RT, 15 min, 96%; (g) PCC, DCM, RT, 2 h, 47%; (h) CHI_3, $CrCl_2$, THF, 50 °C, 3 h, 19%.

Die Oxidation des sekundären Alkohols (**117**) führte zum Keton (**138**). Die Entschützung des Benzylethers musste vor der Einführung des hydrieranfälligen Thioacetals erfolgen. Daher wurde der Benzylether auf dieser Stufe hydriert, der Alkohol mit Ac_2O unter basischen Bedingungen verestert und anschließend das Keton durch $BF_3 \cdot Et_2O$ Katalyse mit Ethandithiol

als Thioacetal (**141**) geschützt. Durch die Säurekatalyse wurde selektiv der primäre TBDMS–Ether entfernt und separat in einem eigenen Schritt mit TBDMSOTf wieder reinstalliert.[78] Das Acetat wurde hydrolysiert, der primäre Alkohol mit PCC oxidiert und in einer Takai–Reaktion zum Vinylidod (**145**) umgesetzt.

Die beiden letzten Stufen sind Chrom vermittelte Reaktionen, die aus den geschilderten Gründen nicht umgangen werden können. Dabei stellte sich heraus, dass der weiche Schwefel mit Chrom zu Komplexierung neigt und zu erheblich verschlechterten Ausbeuten führt. Im Falle der Oxidation liegt die Ausbeute bei 47% und bei der Takai–Reaktion bei mageren 19%. Damit wird das Edukt in zwei Schritten auf unter 10% dezimiert. Die zu erwartende Gesamtausbeute ist nicht akzeptabel da auch die angestrebte Nozaki–Cyclisierung eine erneute Reaktion mit $CrCl_2$ darstellt.

4.5.3 Ringschluss via Schutzgruppenstrategie 2

Um dennoch die Takai / Nozaki–Variante erfolgreich zum Abschluss zu bringen, musste die Trennung der Diastereomeren nach der Aldoladdition in Kauf genommen werden. Die Alkohole sollten durch geeignete Schutzgruppenwahl bis zur Nozaki–Cyclisierung geschützt bleiben. Diese Herausforderung musste genauer untersucht werden, denn zwischenzeitlich mussten vier orthogonale Schutzgruppen für die Synthese ermittelt werden. Bisher hatten sich der Benzylether und der TBS Ether am Tetronat durchaus bewährt. Die Entschützung des Seitenkettensilylethers gelang selbst mit starken Lewissäuren wie $BF_3 \cdot Et_2O$ ebenfalls selektiv. Gesucht war daher eine Schutzgruppe, die hydrierunempfindlich ist, die Entschützung des Seitenkettensilylethers erlaubt, aber einfacher zu entfernen ist als der TBS–Ether der Kernstruktur. Letzterer ist, wie oben gezeigt, mit Fluorierungsreagenzien zu spalten. Dieses Überlegungen führten zu einer Testreihe von Schützungs– und Entschützungreaktionen auf der Stufe des Carbinols (**117**). Evaluiert wurden Methylether, TBS–Ether, TBDPS–Ether sowie MOM–Ether. Alle vier Schutzgruppen genügen den oben genannten Anforderungen, wobei der Methylether in diesem Fall eine zu stabile Schutzgruppe darstellen könnte und wenn möglich durch einen MOM–Ether substituiert werden sollte. Acetate könnten als

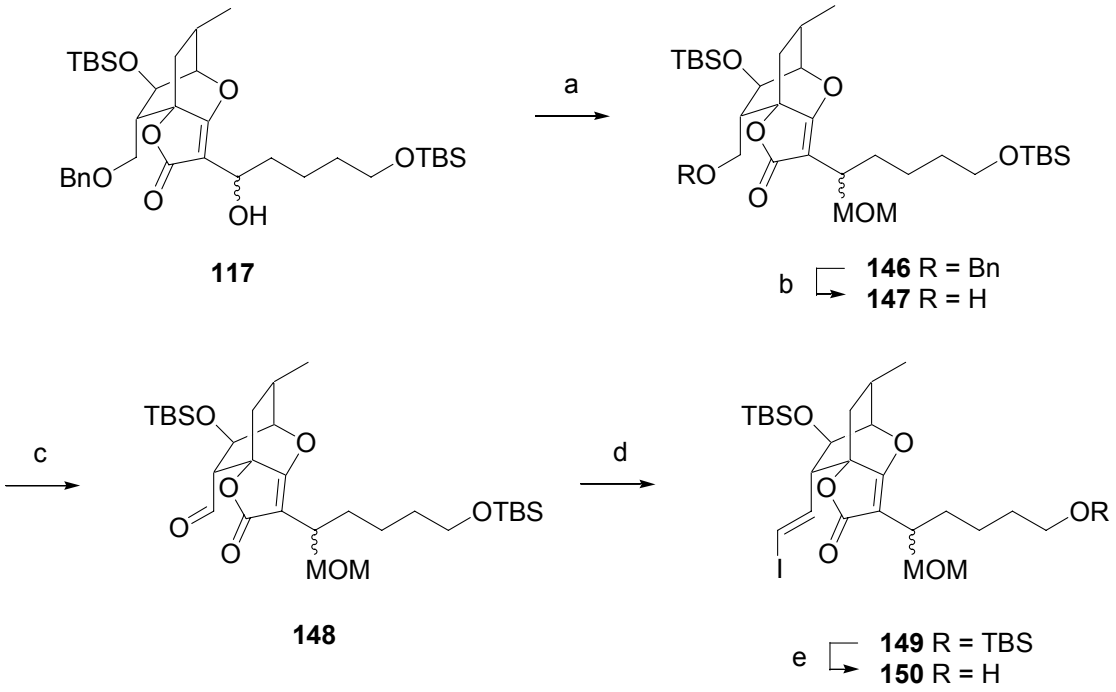
Elektrophile auf der Stufe der Takai–Reaktion Probleme bereiten und sollten daher vorerst nicht bedacht werden.
Methylether und TBS–Ether sind bereits eingehend in vorherigen Studien untersucht worden. Sie eignen sich auf jeden Fall bis zur Nozaki–Cyclisierung. Ein TBDPS–Ether konnte unter basischen Bedingungen mit TBDPSCl aus dem Carbinol gebildet werden. Die selektive Entschützung des primären TBS–Ethers gelang in mäßigen Ausbeuten in HCl saurer, methanolischer Lösung. Die MOM–Schützung des sekundären Alkohols erbrachte mit MOMBr und KHMDS als Base gute Ausbeuten. Die Schützung mit MOMCl und anderen Basen gelang nicht. MOM–Ether, wie nicht anders zu erwarten, stellten sich als stabiler als die Silylether bei der Entschützung des primären Alkohols der Seitenkette heraus. Die anschließende selektive Entschützung konnte mit $AlCl_3$, NaI in Acetonitril und CH_2Cl_2 bewerkstelligt werden.[79] Zusätzlich erlaubt ein MOM–Ether wegen seiner Größe eine höhere Flexibilität in der Beweglichkeit der Seitenkette. Aus diesen Gründen heraus wurde die Installation des MOM–Ethers den anderen Schutzgruppen bevorzugt.

4.5.3.1 Takai–Reaktion und Nozaki–Ringschluss

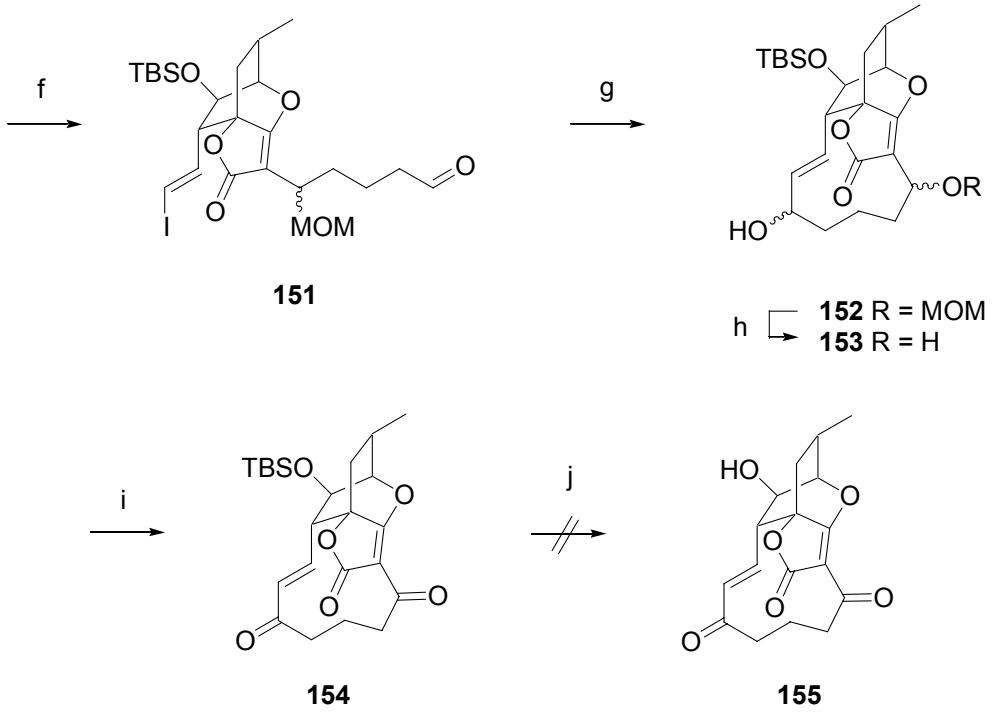
MOMBr ist wegen seiner Toxizität nicht mehr käuflich zu erwerben. Es wurde nach der Methode von Berliner *et al*. aus Essigsäurebromid und DMM unter Zinkbromidkatalyse hergestellt und zweifach destilliert.[80] Nach der Schützung des Acylalkohols (**117**) wurde nach der beschriebenen Standardmethode der Benzylether entfernt, das Produkt mit PCC oxidiert und nach Takai zum Vinyliodid (**149**) umgesetzt. Die oben beschriebene Problematik der Iodbildung verhinderte auf dieser Stufe die Synthese größerer Produktmengen. Testansätze unter 0.5 mmol gelangen in guter Ausbeute mit wenig Verlust durch gebildete Nebenprodukte. Größere Mengen um 10 mmol dagegen gingen komplett verloren. Es konnten weder Edukt noch Produkt isoliert werden. Somit stellt die Takai–Reaktion ein gewisses Risiko bei einer zukünftigen Totalsynthese dar. Die Ausbeuten im experimentellen Teil beziehen sich auf die erfolgreich verlaufenen Reaktionen.
Nach der Takai–Reaktion wurde der primäre TBS–Ether in HCl saurer methanolischer Lösung gespalten und der Alkohol zum Aldehyd (**151**) oxidiert. Der nachfolgende Nozaki–

Ringschluss in DMF, $CrCl_2$ und katalytischer Menge $NiCl_2$ erfolgte reproduzierbar 70% Ausbeute. Dazu wurde der Aldehyd langsam zur Reaktionslösung zugetropft, um Polymerisation zu vermeiden. Bei dieser Reaktion wurde keine Iodentwicklung beobachtet. Der Grund könnte in den kleinen Ansätzen liegen, denn es wurden nicht mehr als 0.5 mmol für eine Cyclisierung eingesetzt. Abschließend wurde der MOM–Ether (**152**) unter Lewissäureeinfluß von $AlCl_3$ und NaI in einer Mischung aus Acetonitril zu CH_2Cl_2 1 : 2 entfernt. Der Dialkohol (**154**) wurde nach mit DMP zum TBS–geschützten Normethylabyssomcin C oxidiert.[81]

Abbildung 44. Synthese und Ringschluss via Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion mittels Schutzgruppenstrategie 2



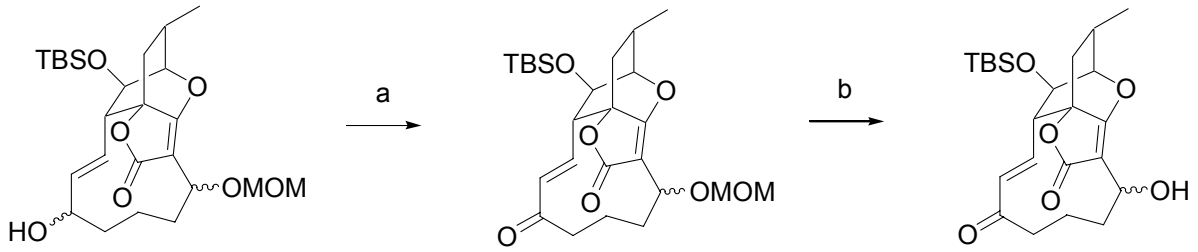
117 **148**



(a) MOMBr, KHMDS, THF, –40 °C bis –10 °C, 94%; (b) H_2, Pd/C, THF, 18 h, 93%; (c) PCC, DCM, RT, 6 h, 74%; (d) CHI_3, $CrCl_2$, THF, 50 °C, 3 h, 89%; (e) MeOH, HCl (1 N, kat.), RT, 5 min, 83%; (f) PCC, DCM, RT, 3 h, 83%; (g) $CrCl_2$, $NiCl_2$ (kat.), DMF, RT, 1 h, 72%; (h) $AlCl_3$, NaI, DCM, CH_3CN, 0 °C, 5 min, 82%; (i) DMP, DCM, 1 h, RT, 88%; (j) verschiedene Methoden.

Alternativ kann nach der Nozaki–Cyclisierung die Oxidation des Allylalkohols (**152**) zum Michael–System erfolgen und darauf folgend die Entschützung des MOM–Ethers. Dieser Umweg führte allerdings zu leichten Ausbeuteverlusten, da eine zusätzliche Stufe von Nöten war und sich das Michaelsystem durch den Lewissäureeinfluss bei der Entschützung zersetzte. Dennoch konnten so zwei weitere Normethylabyssomicin C–Analoga (**156** und **157**) für die Testung zur Verfügung gestellt werden.

Abbildung 45. Synthese von Abyssomicin C Analoga



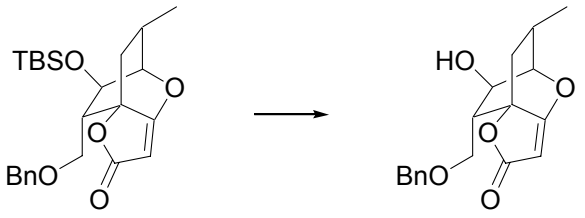
152 **156** **157**

(a) PCC, DCM, RT, 6 h, 89%; (b) $AlCl_3$, NaI, DCM, CH_3CN, 0 °C, 5 min, 47%.

4.5.3.2 Entschützung des TBS–Ethers

Die vermeintlich einfachste Entschützung zum freien Normethyl–Abyssomicin C stellte sich als große Hürde in dieser Synthese heraus. Erste Testversuche scheiterten und führten zur völligen Zerstörung des Edukts. Daher wurde eine Reihe von Testreaktionen am Benzyl– und TBS–geschützten Spirotetronat unter DC–Kontrolle durchgeführt. Die Reaktionen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3. Testreaktion zur Entschützung des TBS-Ethers an der Abyssomicin C Kernstruktur

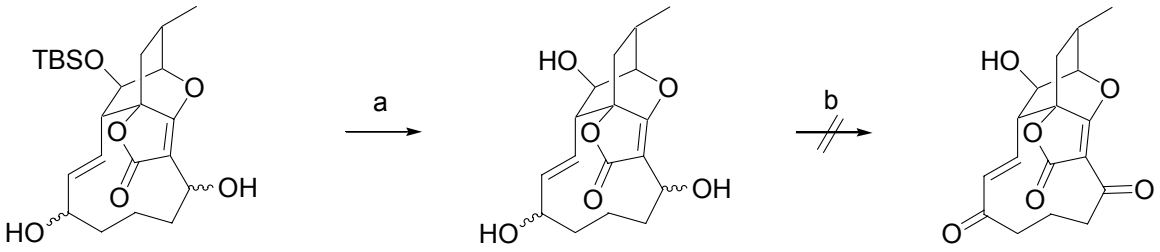


89 **88**

Reagenz	LM	Reaktions–bedingungen	Ergebnis
TBAF[82]	THF	RT, < 10 min	100%
TBAF / AcOH, 1:1[83]	THF	RT, 3 Tage	≈ 50%
TASF[84]	THF	RT, < 10 min	100%
TASF	DMF	RT, < 15 min	100%
CsF[85]	CH_3CN	RT, nach 12 h	≈ 50%
CsF	DMF	RT, < 15 min	100%
Pyr·HF[86]	Et_3N	0 °C, nach 10 min	≈ 20%
Pyr·HF	THF	–80 °C bis –10 °C	keine Reaktion
Pyr·HF	THF	ab 0 °C	sehr langsam
Pyr·HF	THF	RT, 1 h	≈ 20%
Pyr·HF	CH_3CN / H_2O	RT, 24 h	100%

Es erscheint eindeutig, dass der sekundäre TBS–Ether am Tetronat nach Standardmethoden entschützt werden kann. Werden die am Testsystem erfolgreichen Entschützungen auf das Normethyl–Abyssomicin C übertragen, ergibt sich ein anderes Bild. Fast alle Versuche scheiterten und ergaben nach DC–Kontrolle ein zersetztes Produkt. Lediglich Pyridin·HF in THF und TBAF / AcOH (1/1) in THF ergaben Anhaltspunkte für ein neu entstandenes Produkt. Dennoch war in keinem Fall ein Produkt in der HPLC–MS nachweisbar. Nach kurzer Zeit waren die neuen Produkte zersetzt. Aus diesen Gründen wurde eine neue Schutzgruppe für das Spirotetronat diskutiert. Die einfachste Variante war Nicolaou's Synthese von Abyssomicin C entsprechend den Kernalkohol für die weitere Synthese OH frei zu lassen. Nach der Nozaki–Cyclisierung wurde deshalb das Molekül **152** MOM und in einer zweiten Stufe mit TBAF auch TBS entschützt. Die TBS–Entschützung verlief in schlechter Ausbeute von 20% zum Triol (**158**). Die anschließende chemoselektive Oxidation nach Swern, PCC oder DMP lieferte nicht das gewünschte Produkt sondern führte letztendlich zur Zersetzung. Zwischenstufen der Oxidation konnten nicht isoliert werden.

Abbildung 46. Versuch der Synthese von Normethyl-Abyssomicin C über ein Triol



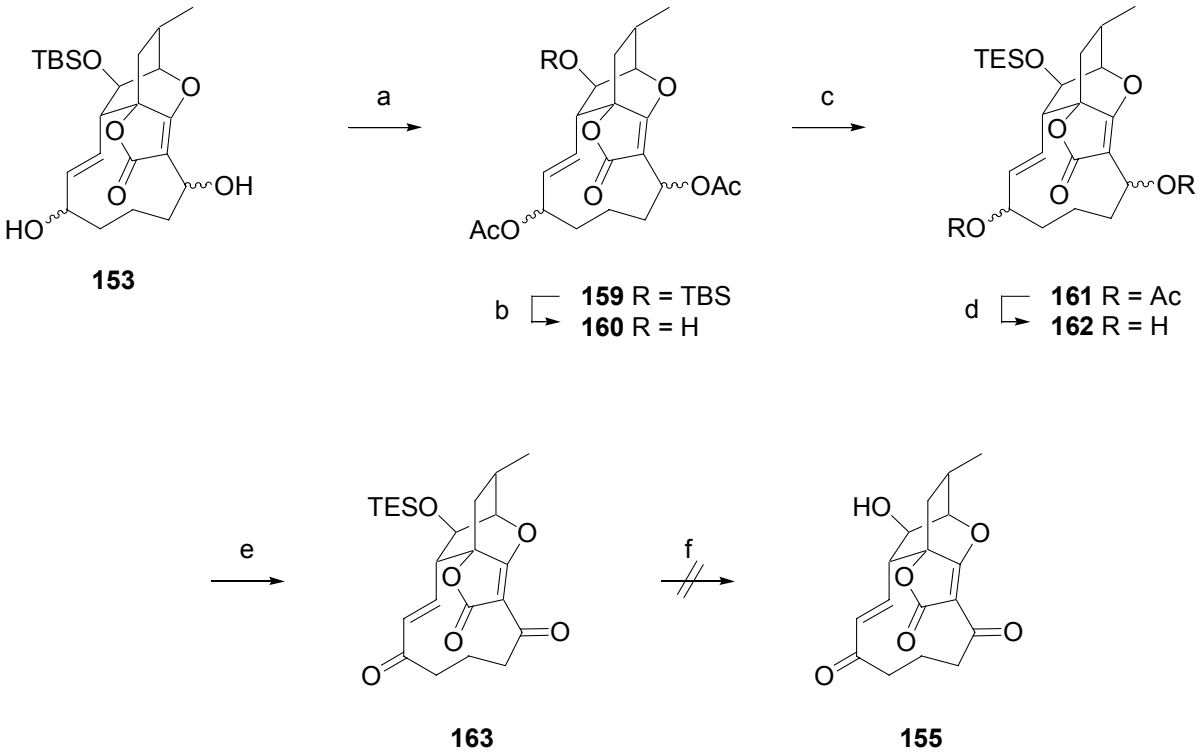
153 **158** **155**

(a) TBAF, THF, 0 °C, 30 min, 76%; (b) Swern, PCC-Oxidation, DMP-Oxidation.

4.5.3.3 Schutzgruppenwechsel von TBS zu TES

Damit nicht die komplette Schutzgruppenstrategie obsolet wurde sollte der Ersatz des TBS–Ethers durch einen TES–Ether untersucht werden. TES–Ether sind um den Faktor 1000 säurelabiler als TBS–Ether, daher könnte eine Entschützung unter sauren Bedingungen Erfolg versprechend sein.[87] Um die Substitution vom TBS– zum TES–Ether vornehmen zu können wurde Dialkohol (**153**) mit Ac_2O unter basischen Bedingungen verestert und nach Standardmethodik der TBS–Ether mit TBAF entschützt.[88] Der sekundäre Alkohol (**160**) wurde mit TESOTf wieder silyliert und die Acetate mit EtOH und kat. KHMDS in THF in 75% Ausbeute entschützt. Die Oxidation des Dialkohols (**162**) erfolgte analog der oben genannten Methode.

Abbildung 47. Schutzgruppenwechsel vom TBS-Ether an der Abyssomicin C Kernstrukutr zum TES-Ether



(a) Ac_2O, DMAP, THF, RT, 1 h, 93%; (b) TBAF, THF, 0 °C, 30 min, 79%; (c) TESOTf, Et_3N, DCM, 0 °C, 2 h, 94%; (d) EtOH, KHMDS, -10 °C, 1 h, 75%; (e) PCC, DCM, 6 h, RT, 73%; (f) siehe Tabelle 4.

4.5.3.4 Entschützung des TES–Ethers

Die TES–Entschützungen wurden erneut erprobt und um säurekatalysierte Methoden erweitert. Dennoch ergab sich kein positives Resultat. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4. Entschützungsversuche am TES-geschützten Normethyl-Abyssomicin C

Reagenz	LM	Reaktions–bedingungen	Ergebnis
MeOH	MeOH	RT, 12 h	keine Reaktion
K_2CO_3	MeOH	RT, 12 h	Zersetzung
PPTS	MeOH	RT, 4 h	Zersetzung
AcOH	THF	RT, 12 h	keine Reaktion
PTSA	THF	RT, 12 h	keine Reaktion
TFA	THF	–40 °C bis RT	Produkt isolierbar spätere Zersetzung
TBAF	THF / AcOH	RT, 6 h	keine Reaktion
TBAF	THF	–80 °C bis –60 °C	Produkt isolierbar spätere Zersetzung
Pyr·HF	THF	–80 °C bis –60 °C	Produkt isolierbar spätere Zersetzung

Offensichtlich ist Normethyl–Abyssomicin C im Vergleich zu seinem natürlichen Analogon ein nicht stabiles Molekül. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die TBS–Entschützungen auch mit TBAF funktioniert hatten, aber das Produkt bei der Aufarbeitung nicht stabil ist. Daher wurden Anstrengungen unternommen, die Reaktionen in der Kälte durchzuführen und zu quenchen.

Dafür ist es sinnvoll, sich die Enschützungsmechanismen von TBAF zu vergegenwärtigen. Bei der Entschützung mit TBAF substituiert ein Fluoridion am Silicium den geschützten Alkohol. Dementsprechend wird vor der Aufarbeitung ein Tributylammoniumalkoholat erhalten, welches zum freien Alkohol hydrolysiert wird. TBAF ist zudem in organisch aprotischen Lösungsmitteln eine Base, die ein Michael–System angreifen kann. Fürstner *et al*. löste das Problem nach dem Scheitern von Standardmethoden zur Entschützung von

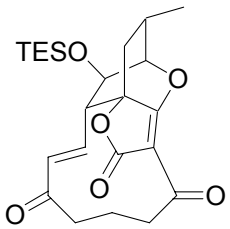
silylierten Alkoholen bei der Totalsynthese von Cruentaren A durch den Zusatz von Essigsäure. Dadurch wird die Basizität und Reaktivität von TBAF in THF erheblich reduziert, dennoch gelang die Entschützung. Dieser Ansatz brachte in diesem Fall keinen Erfolg.

Bei der Entschützung des TES–Normethylabyssomicin C mit TBAF ab –80 °C und DC–Kontrolle um –60 °C wurde kein Edukt mehr detektiert. Um restliches TBAF zu quenchen wurde monoTBS geschütztes Glycol im Überschuß und anschließend, um das Alkoholat zu protonieren, *p*–TSA zugesetzt. Mit dieser Methode konnte sehr wenig Substanzmenge eines sehr polaren Produktes nach säulenchromatographischer Aufarbeitung isoliert werden, welches nach sofortiger NMR–Analyse dem gewünschten Produkt entsprechen könnte. Hochauflösungsmassenanalytik bestätigte den Befund eines Moleküls mit der Produktsummenformel $C_{17}H_{18}O_6$. Bei der Messung wurden im gesamten Massenbereich viele Nebenprodukte detektiert. Erneute Aufreinigungsversuche scheiterten, es konnte kein Produkt mehr isoliert werden. Die Umsetzung des TES–geschützten Moleküls mit TFA ergab nach DC–Analytik dasselbe Produkt wie bei der zuvor beschriebenen TBAF Entschützung. Es wurde säulenchromatographisch eine Menge von 2.4 mg eines farblosen Feststoffs isoliert. Sofortige NMR–Analytik ergab lediglich zersetztes Produkt. Erneute Aufarbeitung der NMR–Lösung war nicht möglich, es konnten nur noch Mengen kleiner 50 µg isoliert werden. Gleiches gilt auch für die Entschützung des TES–Ethers mit Pyridin·HF bei –80 °C und quenchen der Reaktion bei –60 °C mit einem Überschuß an $CaCO_3$ (Beispielspektren der Pyridin·HF–Entschützung siehe Anhang).

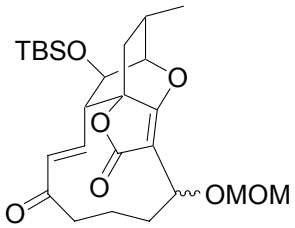
4.6 Biologische Untersuchungen an Normethylabyssomicin C Analoga

Folgende hergestellte Substanzen wurden auf ihre biologische Wirkung in einem Hemmtest untersucht. IC_{50} Werte konnten wegen zu geringer Substanzmenge nicht ermittelt werden.

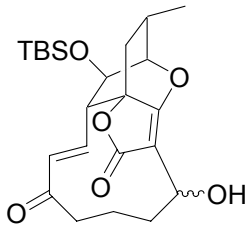
Abbildung 48. Auf antibiotische Aktivität getestete Verbindungen



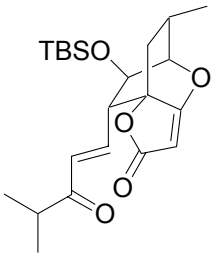
163



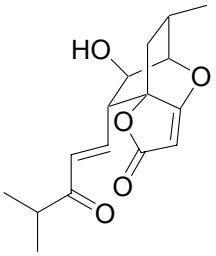
156



157



136



137

Bei den Untersuchungen wurde festgestellt, dass die acyclischen Verbindungen **136** und **137** keine Aktivität aufweisen. Somit scheint für die biologische Aktivität das gespannte Michael–System in dem Seitenring von Nöten zu sein. Diese Ergebnisse werden auch bei Untersuchungen von acyclischen Verbindungen bei Nicolaou *et al*. bestätigt.[89] Die Substanzen **163**, **156** und **157** zeigen trotz der fehlenden Methylgruppen in der Seitenkette und der vorhandenen Silylether im Vergleich zum Naturstoff antibiotische Aktivität. Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Carbonylgruppe am Tetronat nicht für die antibiotische Wirkung verantwortlich ist, denn auch die reduzierten Formen als Alkohol und MOM-Ether sind aktiv. Interessanterweise bindet **157** nicht an PabB. Es bleibt offen, ob für die antibiotische Wirkung von **157** eine reversible Bindung an Pab B stattfindet. Die als Silylether geschützten Verbindungen bilden wegen ihres lipophileren Charakters im Vergleich zum Naturstoff einen geringeren Hemmhof aus, was aber auf die schlechtere Diffusion im Agar zurückzuführen sein könnte.[90]

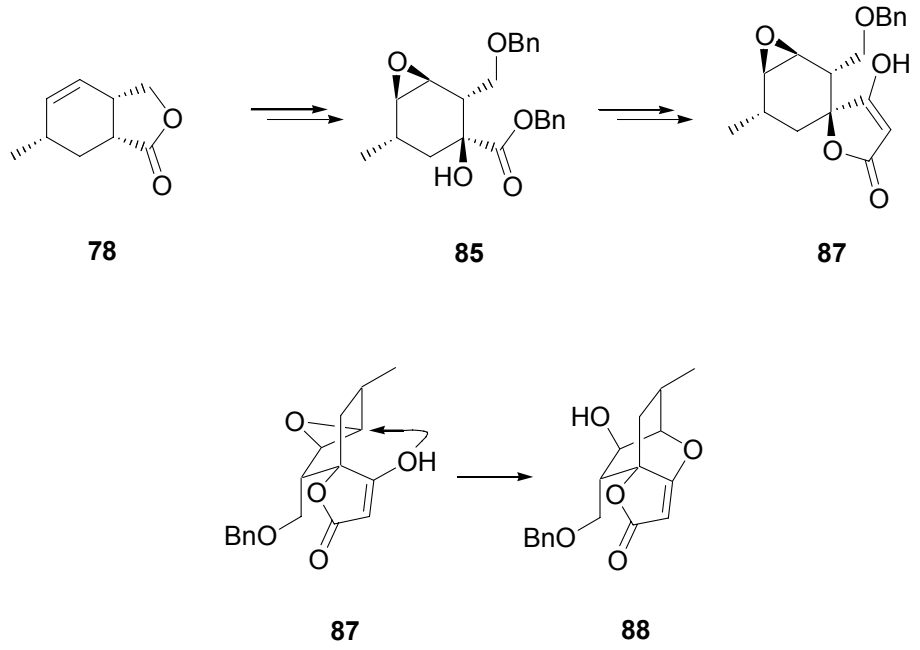
4.7 Zusammenfassung und Ausblick

Das von H.–P. Fiedler *et al.* isolierte und von R. Süssmuth *et al.* charakterisierte Abyssomicin C ist die einzig antibiotisch aktive Substanz aus der Familie der Abyssomicine.[4,5] Diese Verbindungsklasse wird in der Natur über eine Polyketidbiosynthese aufgebaut. Es handelt sich bei Abyssomicin C um eine Spirotetronsäure, die über eine transannulare Etherbrücke ein [2.2.2] Oxabicyclooctan–Ringsystem aufbaut. Im Gegensatz zu den anderen Vertretern der Abyssomicine ist bei Abyssomicin C in einem weiteren Ringsystem ein Michael–System integriert, das für die biologische Wirkung verantwortlich ist. Durch sterische Effekte ergeben sich für das Carbonyl im Michael–System zwei stabile Orientierungen, die zu zwei isolierbaren Atropomeren Abyssomicin C und atrop Abyssomicin C führt. Bis heute sind zwei Totalsynthesen von Sorensen *et al.* und Nicolaou *et al.* veröffentlicht worden.[46,8]

Durch strukturelle Ähnlichkeit mit Chorismat in wässriger Lösung besetzt Abyssomicin C die Chorismat-Bindungstasche in der ADC–Lyase Untereinheit PabB und blockiert diese durch eine Michael-Reaktion mit dem Cystein 263. Damit wird die von Chorismat ausgehende Biosynthese von *p*–ABA inhibiert. *p*–ABA stellt eine essentielle Zwischenverbindung für die Biosynthese von Tetrahydrofolsäure (THF) dar. Als neues Antibiotikum ist Abyssomicin C somit ein interessantes Syntheseziel.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte nun eine neue Syntheseroute zu Normethyl–Abyssomicin C Derivaten realisiert werden. In Zusammenarbeit mit Jean–Philippe Rath wurde dazu ein Zugang zur Abyssomicin C Kernstruktur entwickelt, welcher auch in modifizierter Form bei der Totalsynthese von Nicolaou *et al*. verwendet wurde.[48] In einer eleganten Reaktionssequenz wurde über eine Diels–Alder–Reaktion das Lacton (**78**) dargestellt, welches nach α–Hydroxylierung, Lactonöffnung und stereoselektiver Epoxidierung Verbindung **85** ergibt. Der freie tertiäre Alkohol wurde acetyliert und über eine Dieckmann-Esterkondensation in die Tetronsäure **87** überführt. Durch Säurekatalyse lagerte diese transannular zur Kernstruktur **88** von Abyssomicin C um.

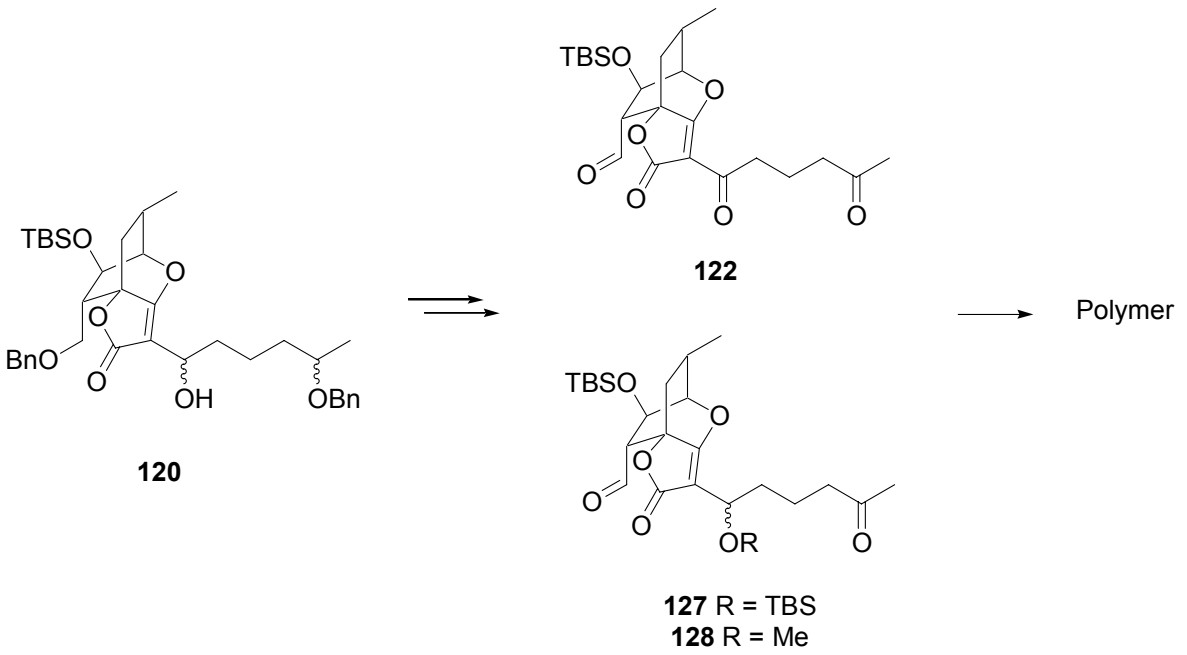
Abbildung 49. Synthese der funktionalisierten Kernstruktur **88**



Nach Schützung der Kernstruktur zum TBS–Ether **89** wurde mit *iso*–Butyraldehyd als strukturell einfachem Aldehyd die Aldoladdition am Tetronat optimiert. Nachfolgend konnten die Aldehyde Hex–5–enal (**102**), 5–TBSO–pentanal (**103**) und 5–Benzyloxy-pentanal (**104**) als geeignete Seitenketten für eine abschließende Aldolkondensation, Metathese oder Noyori–Ringschluss eingeführt werden.

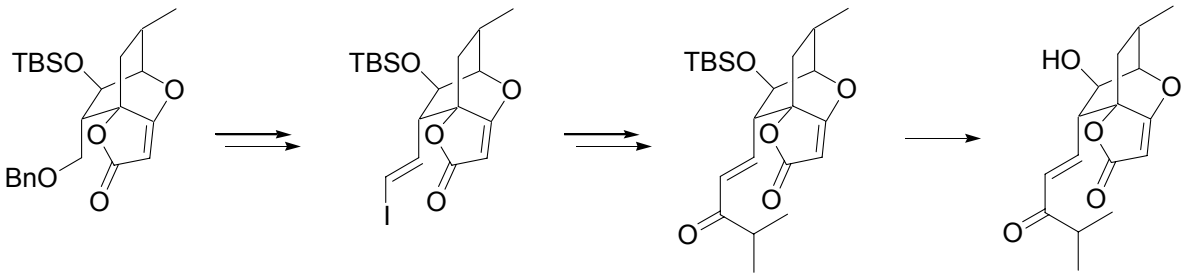
Ausgehend von Carbinol **120** wurde durch reduktives Hydrieren der Benzylether und durch Oxidation der freien Alkohole das Ketal **122** hergestellt, welches durch eine intramolekulare Aldolkondensation nicht zum Abyssomicin C Ringsystem umgewandelt werden konnte. Die Schutzgruppenvariation zu den Ketalen **127** und **128** führte unter selben Bedingungen ebenfalls zur Polymerisierung der Verbindungen.

Abbildung 50. Cyclisierungsversuche über eine intramolekulare Aldoladdition



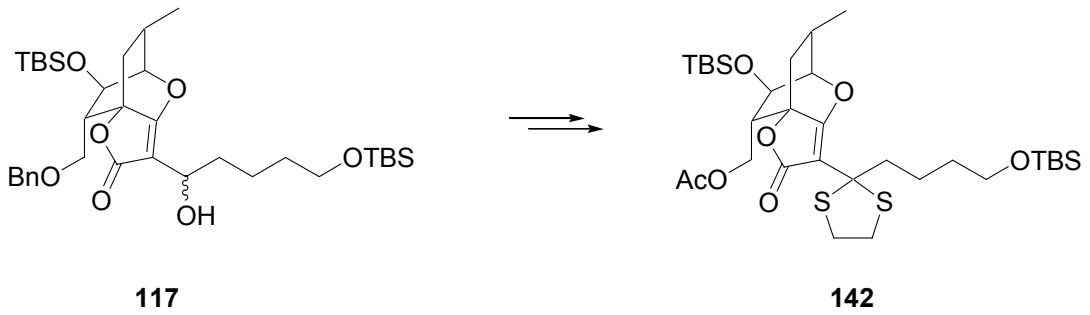
Da zwischenzeitlich von Nicolaou *et al.* die Totalsynthese von Abyssomicin C über einen Metatheseansatz gelungen war wurde der alternative Noyori–Hiyama–Kishi–Ringschluss untersucht. Die Takai– und die Nozaki–Reaktion wurden am Tetronat **89** getestet. In drei Stufen wurde das Vinyliodid **131** dargestellt, mit *iso*–Butyraldehyd umgesetzt und der Alkohol zum Michael-System **136** oxidiert. Die Entschützung des TBS–Ethers gelang glatt zu Alkohol **137**.

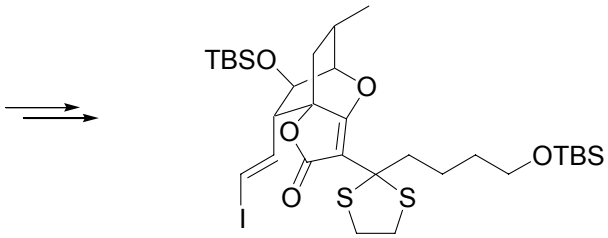
Abbildung 51. Takai– und Nozaki-Reaktion am Testsystem



Um bei der Synthese Diastereomere zu vermeiden wurde nach der Aldoladdition des Aldehyds **103** das Carbinol **117** zum Keton oxidiert. Nicolaous Strategie folgend wurde aus dem Carbonyl in fünf Stufen das Thioacetal **142** hergestellt. Nach Entschützung des Acetats und PCC–Oxidation des primären Alkohols wurde eine Takai–Reaktion zum Vinyliodid **145** durchgeführt. Da die chromvermittelten Reaktionen sehr schlechte Ausbeuten lieferten wurde der Syntheseweg mit diesem Substrat aufgegeben.

Abbildung 52. Vorstufen zur Nozaki–Cyclisierung über Schutzgruppenstrategie 1

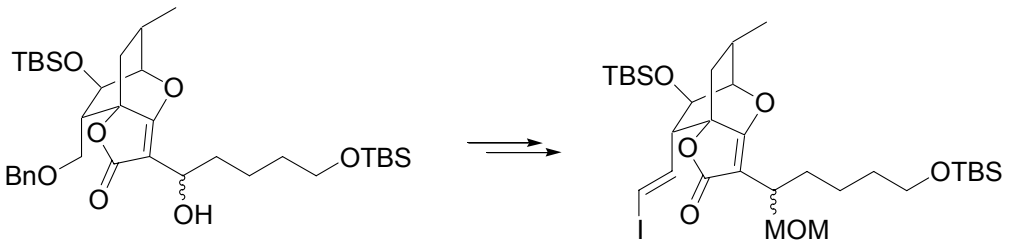




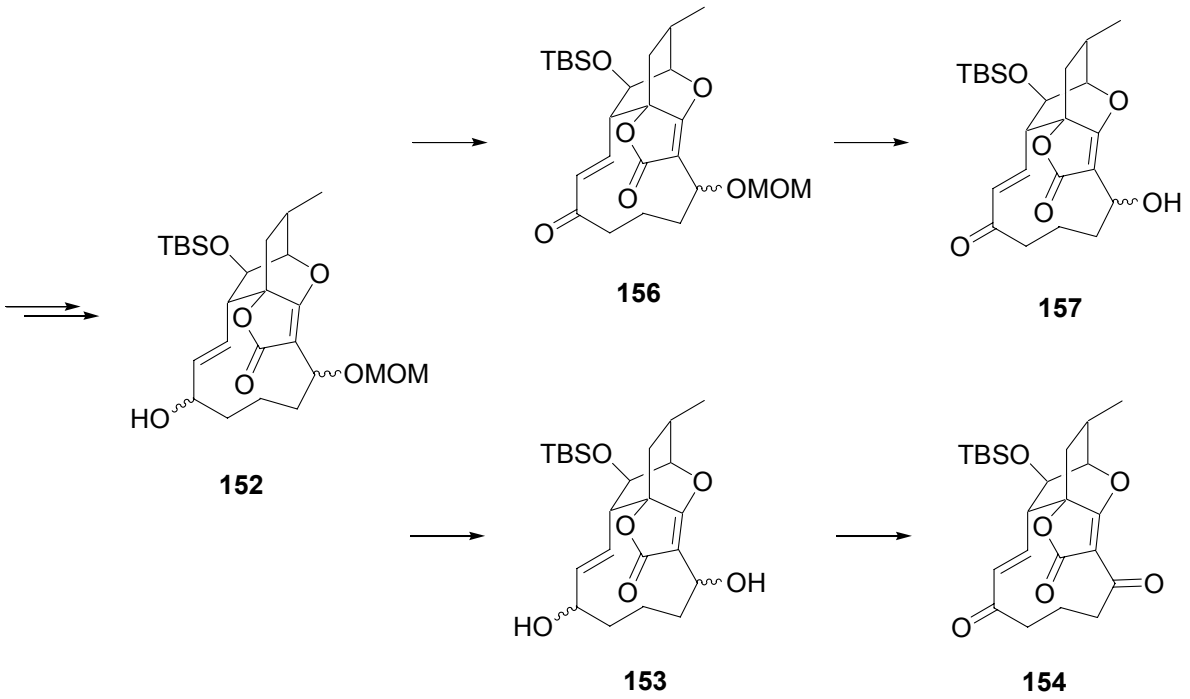
145

Alternativ wurden die Diastereomere des Carbinols **117** getrennt und einzeln in den folgenden Synthesen eingesetzt. Der Alkohol wurde mit MOMBr geschützt, der Benzylether reduktiv entfernt und der freie Alkohol in einer PCC–Oxidation zum Aldehyd umgesetzt. Mittels einer Takai–Reaktion wurde aus dem Aldehyd das Vinyliodid **149** dargestellt. Bei Reaktionsansätzen über 0.5 mmol wurde bei dieser Reaktion das komplette Edukt durch Iodentwicklung zerstört. Kleinere Ansätze lieferten gute Ausbeuten und als Nebenprodukt das Methylketon **NP 149**. Anschließend wurde der primäre TBS–Ether zum Alkohol entschützt, oxidiert und die beiden Seitenketten unter Nozaki–Bedingungen mit $CrCl_2$ zum Allylalkohol **152** cyclisiert. Nachfolgende Oxidationen oder Entschützungen der MOM–Ether lieferten die entsprechenden Analoga **153**, **154**, **156** und **157**.

Abbildung 53. Nozaki–Cyclisierung über Schutzgruppenstrategie 2

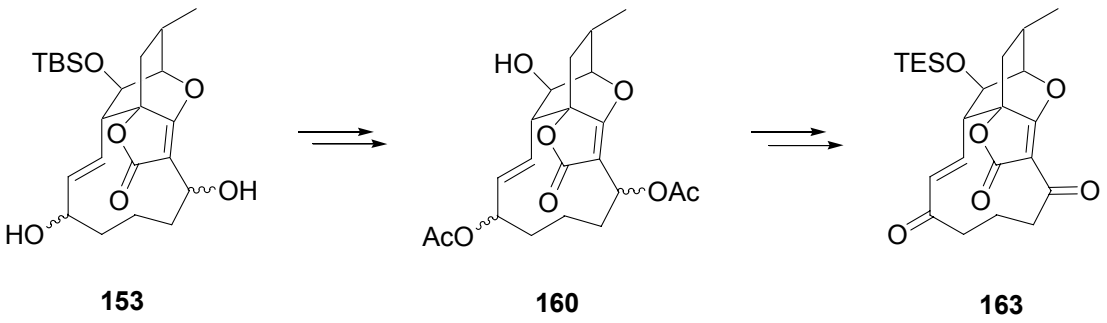


117 **149**



Unerwarteter Weise konnten selbst nach erfolgreich durchgeführten Testversuchen am Tricyclus **89** bei den Verbindungen, bei denen das Michael–System bereits installiert war, die finalen TBS-Ether nicht entschützt werden. Daher wurde der TBS–Ether auf der Stufe des als Acetat geschützten Dialkohols zu Verbindung **160** entfernt und durch einen TES–Ether ersetzt. Die Entschützung der Acetate und Oxidation der Alkohole lieferte das Abyssomicin Analogon **163**, welches ebenfalls nicht vollständig entschützt werden konnte.

Abbildung 54. Schutzgruppenwechsel vom TBS-Ether zum TES-Ether



Es besteht daher die begründete Annahme, dass das entschützte Normethyl–Abyssomicin C unter Standardbedingungen nicht stabil ist und sich zersetzt. Dieses Ergebnis wird durch NMR und Massenanalytik gestützt. Die fünf Verbindungen **136**, **137**, **156**, **157** und **163** wurden auf ihre antibiotische Wirkung untersucht. Dabei zeigen lediglich die cyclischen Michael–Systeme antibiotische Aktivität. Der Alkohol **157** adressiert nicht wie Abyssomicin C PabB. Nähere Untersuchungen stehen zu diesem Sachverhalt noch aus.

Zukünftig sollte bei Anwendung einer enantioselektiven Diels–Alder–Reaktion zur Darstellung des Lactons **78** mit der beschriebenen Methodik die enantioselektive Synthese von Abyssomicin C möglich sein. Die entsprechend methylierte Seitenkette wurde bereits von Hartmut Röhm in der Diplomarbeit entwickelt und steht zur Verfügung.[91]

5 Experimenteller Teil

5.1 Arbeitsvorschriften

5.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nichtwässrigen Lösungsmitteln wurden unter Luft– und Feuchtigkeits–ausschluss durchgeführt. Dazu wurden alle Glasgeräte in einem Trockenschrank bei 70 °C getrocknet und die Reaktionsgefäße mit Hilfe einer Ölpumpe RV 5 der Firma EDWARDS evakuiert und anschließend mit Argon der Reinheit 4.8 geflutet. Flüssigkeiten wurden mit Spritzen durch Septen zugegeben. Feststoffzugabe erfolgte im Argon–Gegenstrom.

5.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Sämtliche Feinchemikalien wurden von den Firmen ACROS, ALDRICHCHEMIE, FLUKA, LANCASTER und MERCK bezogen. Sie wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Die benötigten Lösungsmittel wurden direkt verwendet oder vor Gebrauch destilliert und nach gängigen Methoden absolutiert. Als Petrolether wurde PE 40/60 eingesetzt.

5.1.3 Säulenchromatographie und Dünnschichtchromatographie (DC)

Die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen wurde mit Hilfe von Kieselgel (40–63 µm Korngröße) der Firmen MACHEREY & NAGEL und MERCK unter 0.1 bis 0.5 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt. Die zur Kontrolle eingesetzte Dünnschicht–

chromatographie erfolgte auf Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma MACHEREY & NAGEL. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht mit 254 nm Wellenlänge und durch Entwicklung mit Permanganat– oder Molybdat–Lösung. Die Permanganat–Lösung wurde aus 2.5 g Kaliumpermanganat, 12.5 g Kaliumcarbonat und 250 ml Wasser hergestellt. Die Molybdat–Lösung bestand aus 20 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)sulfat und 400 ml 10%iger Schwefelsäure.

5.1.4 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Analytische HPLC-MS-Trennungen erfolgten auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem Massenspektrometer 1100 Series der Firma AGILENT gekoppelt war. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C18 HD, 5 µm, 70*3 mm ID) der Firma MACHEREY NAGEL unter Verwendung von 5 mM wässriger Natriumchlorid–Lsg. und Acetonitril durchgeführt. Gradient ACN : H_2O = 20 – 80 – 80 – 99 – 99; Fluß = 0 – 10 – 15 – 17 – 20 min; 25 °C

5.1.5 Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte an einem B-540 Schmelzpunktsapparat der Firma BÜCHI.

5.1.6 IR–Analytik

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein FT-IR-430-Spektrometer der Firma JASCO eingesetzt. Flüssigkeiten wurden im Transmissions-Verfahren zwischen Kaliumbromidplatten untersucht. Die Messung der Feststoffe erfolgte als Kaliumbromid/Substanz-Pulvermischung

unter Reflexion.

5.1.7 NMR–Analytik

Die Durchführung der NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte an einem AVANCE 400–Spektrometer der Firma BRUKER mit 400 MHz Aufnahmefrequivuenz für die Protonenspektren und 100 MHz bei der ^{13}C–NMR–Spektroskopie. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform oder DMSO verwendet. Chemische Verschiebungen δ sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten *J* in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalform bzw. -multiplizität dienen die Abkürzungen br (breit), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett) und m (Multiplett) bzw. eine Kombination davon (bspw. ddt für Dublett von Dublett von Triplett); Sämtliche ^{13}C-NMR-Spektren wurden ^{1}H–breitbandentkoppelt aufgenommen. Zur Ermittlung der Multiplizitäten wurden DEPT–135– oder HSQC–Messungen aufgenommen. Die Zuordnung der Protonen– und Kohlenstoff–Signale wurde durch HSQC– und H,H–COSY–Aufnahmen verifiziert.

5.1.8 Massenspektrometrie

Sämtliche Elektronenstoß–Ionisations–(EI)–Massenspektren wurden an einem TSQ–70 Triple-Stage–Quadrupol–Massenspektrometer mit 70 eV Beschleunigungsspannung der Firma FINNIGAN-MAT aufgenommen. Hochaufgelöste (EI)-Spektren und Feld–Desorptions–(FD)–Massenspektren wurden an einem AMD-modifizierten 711 A–Gerät der Firma FINNIGAN–MAT aufgenommen. Empfindlichere Substanzen wurden per hochaufgelöster FT–ICR–Spektrometrie mit Elektronenspray-Ionisierung an einem Daltonic APEX 2–Gerät der Firma BRUKER untersucht. Alle Signale sind als Masse zu Ladungs–Verhältnis (m/z) angegeben und spiegeln die Intensität relativ zum Basispeak (100%) wider.

5.1.9 Nomenklatur neuer Verbindungen

Im Gegensatz zur Benennung der Verbindungen wurde die Numerierung der Strukturen nicht generell nach IUPAC–Regeln durchgeführt. Dies kommt einer übersichtlicheren NMR–Auswertung zugute. Nach der Aldoladdition einer Seitenkette an das Tetronat **89** werden die entstehenden Diastereomere getrennt, jeweils mit Diastereomer 1 oder 2 benannt und in nachfolgenden Synthesen separat eingesetzt. Ergeben bei diesen Synthesen mit den Diastereomeren 1 oder 2 weitere Stereozentren, werden diese 1. oder 2. Diastereomerenmischung genannt.

5.2 Synthesevorschriften

5.2.1 Allgemeine Synthesen

5.2.1.1 Darstellung von LDA–Lösung

Darstellung von LDA: Eine Lösung aus DIPA (1.55 mL, 11 mmol) und THF (33 mL) wird bei –78 °C langsam mit einer Lösung von *n*–BuLi (2.5 M in Hexan, 4.1 mL, 10 mmol) versetzt. Die Mischung wird für 30 min bei –78 °C gerührt.

5.2.1.2 Hydrierung von Benzylethern

Der Benzylether (1 equiv) wird in THF (abs., 1 mL/mmol) aufgenommen und mit Pd/C (5 w%, Pd/C der Firma Merck, „Pd/C oxidische Form“) versetzt. Die Suspension wird zwei Mal

kurz (bis das THF zu sieden beginnt) evakuiert und über einen H_2–Ballon die Atmosphäre durch H_2 ersetzt. Die Mischung wird bei RT unter leichtem H_2–Ballonüberdruck für 18 h stark gerührt. Die Reaktionsmischung wird über eine kurze Kieselgelsäule (2 cm) mit Et_2O oder bei sehr polaren Produkten mit Et_2O/EtOAc, 1/1 filtriert. Die Lösungsmittel werden am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

5.2.1.3 PCC–Oxidation an Alkoholen [65]

Der Eduktalkohol (1 equiv) wird in CH_2Cl_2 (abs., 10 mL/mmol) mit PCC (frisch getrocknet am HV, 100 °C, 20 min, 1.5 equiv) für 3 h bei primären und 6 h bei sekundären Alkoholen bei RT gerührt. Die Mischung wird mit Et_2O/PE, 1/1 (10 mL/mmol) versetzt und die Suspension über eine Filtrationssäule (SiO_2, Et_2O) gereinigt. Die erhaltene Lösung wird am Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

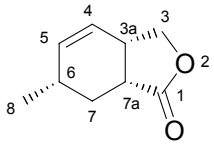
5.2.1.4 Aldoladdition der silylethergeschützten Kernstruktur von Abyssomicin C mit einem Aldehyd

Der Tricyclus **89** (1 equiv) wird in THF (25 mL/mmol) aufgenommen und bei –90 °C langsam mit *t*–BuLi (1.7 M in Pentan, 1.0 equiv) versetzt. Die Lösung färbt sich kurzzeitig grün und entfärbt sich zu einem leichten Gelb. Nach 20 min wird der Aldehyd (1.5 equiv) bei –80 °C langsam zugetropft. Die Mischung wird im Kältebad ohne weitere Kühlung gerührt bis die Temperatur nach 1.5 h –30 °C erreicht hat. Die Reaktionsmischung wird mit EtOH (1 mL) versetzt und das Kältebad entfernt. Anschließend wird die Lösung mit H_2O (5 mL/mmol) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit Et_2O (3 × 5 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt und als 2 Diastereomere erhalten.
Die getrennten diastereomeren Carbinole wurden in allen darauf folgenden Synthesen nicht wieder vereinigt sondern stets separat umgesetzt. Lediglich bei der Oxidation der

Alkohlfunktion zum Keton wurde die Diastereomerenmischung eingesetzt.
Für die Synthese der Moleküle zur Darstellung sprioanellierter Tetronate siehe [52].

5.2.2 Synthesen der Verbindungen 78 – 163

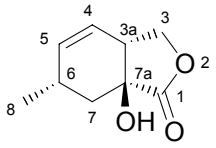
6-Methyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-3H-isobenzofuran-1-on 78 [32]



Eine Lösung von 2,4–Hexadien–1–ol **77** (25.0 g, 255 mmol) in Toluol (500 mL) wird langsam bei 0 °C mit MeMgBr (3 M in Et_2O, 2 equiv, 170 mL, 510 mmol) versetzt anschließend Ethylacrylat (2 equiv, 55.5 mL, 510 mmol) und 1–Pentanol (1 equiv, 27.8 mL, 255 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 2 Tage bei RT gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Die erhaltene Mischung wird über eine Filtrationssäule (SiO_2, Et_2O) von den Magnesiumsalzen befreit. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/EtOAc, 4/1) wird Lacton **78** als farbloses Öl erhalten (34.7 g, 228 mmol, 89%) erhalten.

bp 78 °C/0.2 mbar; $\mathbf{R_f}$ = 0.72 (SiO_2, *n*–Hex/EtOAc, 1:1); **IR (film)**: ν_{max} = 3012, 2958, 1774, 1458, 1176, 1011, 741 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10–H), 1.35 (td, *J* = 12.4, 9.6 Hz, 1H, 7a–H), 2.02 (ddd, *J* = 13.0, 5.2, 5.1 Hz, 1H, 7b–H), 2.22–2.28 (m, 1H, 6–H), 2.68 (ddd, *J* = 11.9, 8.1, 5.1 Hz, 1H, 3a–H), 3.02–3.08 (m, 1H, 7a–H), 3.90 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, 3a'–H), 4.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, 3b'–H), 5.54–5.58 (m, 1H, 4–H), 5.74 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 5–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1 (C–8), 28.7 (C–7), 28.9 (C–6), 35.0 (C–7a), 38.1 (C–3a), 71.9 (C–3), 122.5 (C–4), 136.4 (C–5), 179.3 (C–1) ppm; **FTICR** (ESI) für $[C_9H_{12}O_2 + Na]^+$: ber. 175.07295, gef. 175.07295;

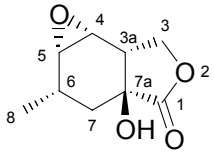
7a-Hydroxy-6-methyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-3H-isobenzofuran-1-on 79



Bei –78 °C wird zu einer LDA–Lösung (0.3 M in THF, 1.1 equiv, 99.0 mL, 29.7 mmol) das Lacton **78** (4.11 g, 27.0 mmol) und anschließend HMPT (1 equiv, 4.95 mL, 27.0 mmol) zugetropft. Nach 15 min wird die rötliche Mischung mit $P(OEt)_3$ (2 equiv, 9.40 mL, 54.0 mmol) versetzt. Bei –78 °C wird O_2 durch die Reaktionsmischung geleitet bis sie sich zu einem leichten Gelb entfärbt hat. Anschließend wird die Mischung langsam bis 0 °C erwärmt und noch 10 min O_2 durchgeleitet. Die Reaktionslösung wird 15 min bei dieser Temperatur mit Schutzgas gespült und anschließend mit Salzsäure (1 M, 100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit Et_2O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EtOAc, 4:1) wird Alkohol **79** (4.28 g, 25.4 mmol, 94%) als farblose Kristalle erhalten.

mp 78 °C; $\mathbf{R_f}$ = 0.64 (SiO_2, Et_2O); **IR** (KBr): ν_{max} = 3401, 2950, 2865, 1758, 1338, 1114, 1025, 736 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 8–H), 1.31 (dd, *J* = 13.6, 11.3 Hz, 1H, 7a–H), 1.87 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H, 7b–H), 2.47–2.61 (m, 1H, 6–H), 2.91–3.01 (m, 1H, 3a–H), 3.03 (s, 1H, OH), 3.75 (dd, *J* = 10.3, 9.1 Hz, 1H, 3a'–H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, 3b'–H), 5.50–5.62 (m, 1H, 4–H), 5.78 (dd, *J* = 10.1, 1.0 Hz, 1H, 5–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.5 (C–8), 25.5 (C–6), 35.6 (C–7), 41.8 (C–3a), 70.4 (C–3), 72.5 (C–7a), 120.6 (C–4), 136.1 (C–5), 179.5 (C–1) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 169.0 (100) $[M + H]^+$, 153.9 (66), 107.0 (48); **HRMS** (FAB, 50°C) für $[C_9H_{13}O_3 + H]^+$: ber. 169.086456; gef. 168.08664.

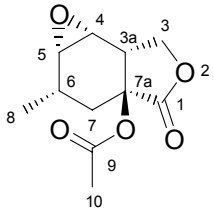
3a-Hydroxy-2-methyl-hexahydro-1,5-dioxa-cyclopropa[e]inden-4-on 80



Eine Lösung des Alkohols **79** (800 mg, 4.76 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) wird bei 0 °C mit *m*–CPBA (70%, 2.1 equiv, 1.76 g, 10.19 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei RT für 4 h gerührt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und zweifach säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1:1) aufgereinigt. Das Epoxid **80** (622 mg, 3.38 mmol, 71%) wird als weißes wachsartiges Produkt erhalten.

mp 76 – 81 °C; $\mathbf{R_f}$ = 0.32 (SiO_2, Et_2O); **IR** (KBr): ν_{max} = 3367, 2931, 1766, 1438, 1222, 1022, 806, 570 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8–H), 1.35 (dd, *J* = 13.8, 11.8 Hz, 1H, 7a–H), 1.45–1.53 (m, 1H, 7b–H), 2.30–2.45 (m, 1H, 6–H), 2.86–2.96 (m, 1H, 3a–H), 3.21–3.28 (m, 2H, 4–H, 5–H), 4.19 (dd, *J* = 10.4, 9.1 Hz, 1H, 3a'–H), 4.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, 3b'–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (C–8), 23.9 (C–6), 32.3 (C–7), 40.0 (C–3a), 49.1 (C–4), 57.3 (C–5), 66.8 (C–3), 71.5 (C–7a), 179.2 (C–1) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 185.1 (43) $[M + H]^+$, 183.1 (100), 155.1 (61), 137.1 (72); **HRMS** (FAB, 50°C) für $[C_9H_{13}O_4 + H]^+$: ber. 185.081366, gef. 185.07656.

Essigsäure 2-methyl-4-oxo-hexahydro-1,5-dioxa-cyclopropa[e]inden-3a-yl ester 81

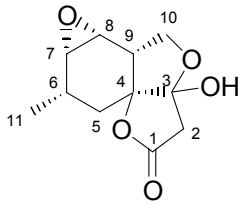


Bei RT wird das Epoxid **80** (600 mg, 3.26 mmol) in Et_3N (1.5 mL) mit Ac_2O (1.1 equiv, 0.34

mL, 3.59 mmol) und DMAP (0.2 equiv, 80 mg, 0.65 mmol) versetzt. Die Reaktion wird für 20 min gerührt und mit Salzsäure (1 M, 5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **81** wird als farbloser Feststoff (640 mg, 2.83 mmol, 87%) erhalten.

mp 126 – 130 °C; $\mathbf{R_f}$ = 0.42 (SiO_2, Et_2O); **IR** (KBr): ν_{max} = 2973, 2927, 1778, 1743, 1446, 1369, 1238, 1029, 459 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 8–H), 1.35 (dd, *J* = 14.2, 12.1 Hz, 1H, 7a–H), 1.64 (dd, *J* = 14.2, 2.0 Hz, 1H, 7b–H), 2.04 (s, 3H, 10–H), 2.22–2.35 (m, 1H, 6–H), 3.14 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, 5–H), 3.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 4–H), 3.30–3.39 (m, 1H, 3a–H), 4.17 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, 3a'–H), 4.62 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, 3b'–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (C–8), 20.7 (C–10), 24.2 (C–6), 30.5 (C–7), 35.8 (C–3a), 49.2 (C–5), 56.9 (C–4), 66.4 (C–3), 75.7 (C–7a), 169.6 (C–9), 173.8 (C–1) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 227.1 (100) $[M + H]^+$, 167.1 (78), 137.1 (62); **HRMS** (FAB, 50 °C) für $[C_{11}H_{15}O_5 + H]^+$: ber. 227.091926, gef. 227.09661.

8-Methyl-5-methylenoctahydro-3a*H*-furo[3,2-*c*]oxireno[*g*][2]benzofuran-3a-ol 83

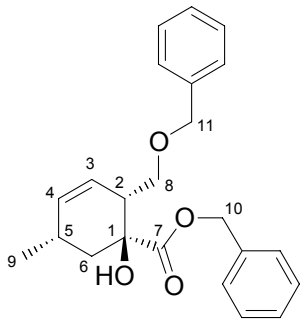


Bei –78 °C wird zu einer LDA–Lösung (0.3 M in THF, 2 equiv, 10.5 mL, 3.14 mmol) langsam eine Lösung von Epoxid **81** (360 mg, 1.57 mmol) in THF (25 mL) zugetropft. Die Reaktion wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit Salzsäure (1 M, 10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit Et_2O (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt.

Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 1:1) wird das Halbacetal **83** (289 mg, 1.28 mmol, 81%) als farbloser Feststoff erhalten.

mp 118 – 125 °C; $\mathbf{R_f}$ = 0.36 (SiO_2, *n*–Hex/EtOAc, 1:1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3359, 2977, 2938, 1778, 1427, 1211, 991, 644, 447 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 11–H), 1.54 (dd, *J* = 14.7, 4.8 Hz, 1H, 5a–H), 1.84 (dd, *J* = 14.8, 11.8 Hz, 1H, 5b–H), 2.26–2.39 (m, 1H, 6–H), 2.73–2.80 (m, 1H, 8–H), 2.81 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, 2a–H), 2.97 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H, 2b–H), 3.15–3.28 (m, 2H, 4H, 7–H), 3.54 (s, 1H, OH), 3.97 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, 10a–H), 4.24 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, 10b–H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.0 (C–11), 25.7 (C–6), 30.7 (C–5), 41.7 (C–2), 44.2 (C–9), 50.7 (C–8), 56.9 (C–7), 68.4 (C–10), 92.3 (C–4), 108.0 (C–3), 172.1 (C–1) ppm; **MS** (EI, 250 °C/90 °C, 70 eV) *m/z* (%): 226.0 (18) $[M]^+$, 166.9 (98), 139 (100), 121.0 (27); **HRMS** (EI) für $[C_{11}H_{14}O_5 + H]^+$: ber. 226.084101, gef. 226.08137.

2-Benzyloxymethyl-1-hydroxy-5-methyl-cyclohex-3-ensäure benzylester 84

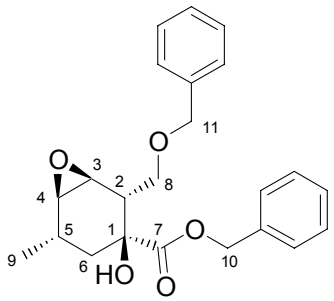


Eine Suspension aus Lacton **79** (4.0 g, 23.8 mmol), KOH (4 equiv, 5.34 g, 95.2 mmol) und BnBr (3 equiv, 8.48 mL, 71.4 mmol) in Toluol (50 mL) wird am Wasserabscheider für 48 h bei 120 °C refluxiert. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt und mit kalter Salzsäure (1 M, 50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 4:1)

aufgereinigt um den Ester **84** (7.80 g, 21.3 mmol, 89%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

mp 63 °C; $\mathbf{R_f}$ = 0.46 (SiO_2, *n*–Hex/EtOAc, 4:1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3463, 2958, 2873, 1704, 1272, 1091, 744, 547 cm^{-1}; ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 9–H), 1.55–1.65 (m, 1H, 6a–H), 1.84 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H, 6b–H), 2.33–2.43 (m, 1H, 5–H), 2.44–2.52 (m, 1H, 2–H), 2.96 (s, 1 O*H*), 3.25 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, 8a–H), 3.28–3.35 (m, 1H, 8b–H), 4.23–4.31 (m, 2H, 11–H), 4.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, 10a–H), 4.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, 10b–H), 5.39–5.45 (m, 1H, 3–H), 5.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 4–H), 7.14–7.29 (m, 10H, arom. *H*) ppm; ^{13}**C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.8 (C–9), 27.2 (C–5), 34.9 (C–6), 47.1 (C–2), 67.3 (C–10), 71.2 (C–8), 72.8 (C–11), 74.4 (C–1), 122.9 (C–3), 127.5(C–Ph), 127.6 (C–Ph), 128.1(C–Ph), 128.3(C–Ph), 128.3(C–Ph), 128.5 (C–Ph), 135.0 (C–4), 135.4 (C–Ph), 138.0 (C–Ph), 175.3 (C–7) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 409.2 (100) $[M + H]^+$, 367.1 (82), 181.0 (40), 153.9 (100), 135.9 (82); **HRMS** (FAB, 50 °C) für $[C_{23}H_{27}O_4 + H]^+$: ber. 367.190916, gef. 367.19684.

2-Benzyloxymethyl-3-hydroxy-5-methyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-säure benzylester 85 [56]

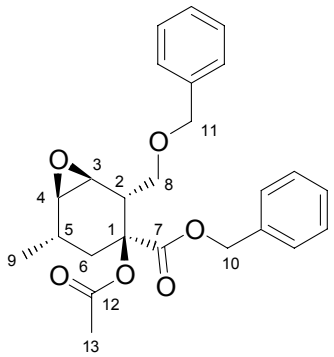


Bei 0 °C wird eine Lösung des Alkohols **84** (9.0 g, 24.6 mmol) in CH_2Cl_2 (125 mL) mit $VO(acac)_2$ (0.03 equiv, 195 mg, 0.74 mmol) und langsam mit einer Lösung von *t*–BuOOH (5.5 M in nonane, 1.1 equiv, 4.91 mL, 27.0 mmol) versetzt. Die Reaktionssuspension wird für 20 h bei RT gerührt und anschließend mit $NaHCO_3$ (aq, ges., 50 mL) und NaCl (aq, ges., 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum

werden die Lösungsmittel entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/EtOAc, 4:1) wird Epoxid **85** (6.69 g, 17.5 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.21 (SiO_2, *n*–Hex/EtOAc, 4:1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3460, 2962, 2877, 1736, 1454, 1227, 1106, 744 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 9–H), 1.62 (dd, *J* = 14.2, 10.4 Hz, 1H, 6a–H), 1.99 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H, 6b–H), 2.32–2.45 (m, 1H, 5–H), 2.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 2–H), 3.04 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 4–H), 3.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, 8–H), 3.42–3.47 (m, 1H, 3–H), 4.28 (s, 1H, O*H*), 4.28–4.37 (m, 2H, 11–H), 5.09 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, 10a–H), 5.17 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, 10b–H); 7.22–7.43 (m, 10H, arom. *H*) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.2 (C–9), 25.8 (C–5), 35.4 (C–6), 42.2 (C–2), 57.1 (C–3), 57.4 (C–4), 66.9 (C–10), 68.3 (C–8), 73.3 (C–7), 75.4 (C–1), 126.9 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 127.8 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.5 (C–Ph), 135.5 (C–Ph), 137.5 (C–Ph), 172.3 (C–7) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 383.1 (2) $[M + H]^+$, 291.2 (5), 203.2 (8), 181.1 (100); **HRMS** (FAB, 50 °C) für $[C_{23}H_{26}O_5 + H]^+$: ber. 382.178002, gef. 382.18052.

3-Acetoxy-2-benzyloxymethyl-5-methyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylic acid benzylester 86

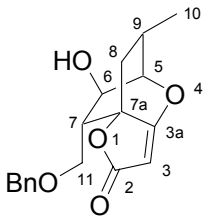


Bei RT wird der Alkohol **85** (5.20 g, 13.6 mmol) in Et_3N (6.25 mL) mit Ac_2O (1.1 equiv, 1.41 mL, 15.0 mmol) und DMAP (0.2 equiv, 333 mg, 2.72 mmol) versetzt. Die Reaktion wird für 20 min gerührt, mit Wasser (25 mL) versetzt und die Mischung mit Salzsäure (1 M) neutralisiert versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 30 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **86** wird als farbloses Öl (4.82 g, 11.4 mmol, 83%) erhalten.

R_f = 0.25 (SiO_2, *n*–Hex/EtOAc, 4:1); **IR** (film): ν_{max} = 2966, 2877, 1739, 1454, 1369, 1246, 1114, 744 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 9–H), 1.70 (dd, *J* = 14.4, 12.4 Hz, 1H, 6a–H), 1.90–2.03 (m, 1H, 5–H), 2.06 (s, 3H, 13–H), 2.49 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H, 6b–H), 2.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, 2–H), 2.92 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 3–H), 3.27 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 4–H), 3.33–3.47 (m, 2H, 8–H), 4.31 (s, 2H, 11–H), 4.99–5.12 (m, 2H, 10–H), 7.23–7.39 (m, 10H, arom. *H*) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.6 (C–9), 21.0 (C–13), 26.0 (C–5), 32.0 (C–6), 41.2 (C–2), 55.1 (C–4), 55.9 (C–3), 67.0 (C–10), 67.9 (C–8), 73.2 (C–11), 81.1 (C–1), 127.5 (C–Ph), 127.7 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 135.3 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 170.1 (C–7), 170.6 (C–12) ppm; **FTICR** (ESI) für $[C_{25}H_{28}O_6 + Na]^+$: ber. 447.17781, gef. 447.17790.

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-hydroxy-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 88 [57]

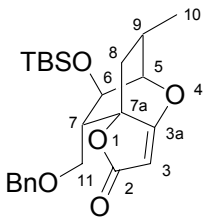


Bei –78 °C wird zu LDA–Lösung (0.3 M in THF, 2 equiv, 48.0 mL 14.4 mmol) langsam eine Lösung von Epoxid **86** (3.06 g, 7.20 mmol) in THF (20 mL) zugetropft. Die Reaktion wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit Salzsäure (1 M, 50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit EtOAc (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung über eine Filtrationssäule (SiO_2, 5 cm, PE/Et_2O, 1:1) wird als Zwischenprodukt die Tetronsäure **87** als Lösung in PE und Et_2O erhalten. Die Mischung wird am Vakuum auf 150 mL eingeengt und mit 100 cm^3 Kieselgel versetzt. Die Suspension wird für 12 h bei RT gerührt, filtriert und restliches Produkt mit EtOAc eluiert. Das Rohprodukt in den vereinigten organischen Phasen wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1:1) zum farblos kristallinen Tetronat **88** (1.42 g, 4.48 mmol, 62%) aufgereinigt.

mp 114 °C; $\mathbf{R_f}$ (Tetronsäure **87**) = 0.05–0.26 (SiO_2, Et_2O); $\mathbf{R_f}$ = 0.46 (SiO_2, Et_2O); **IR** (KBr): ν_{max} = 3425, 3039, 2981, 2885, 1720, 1631, 1400, 1065, 903, 609 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 10–H), 1.12–1.15 (m, 1H, 8a–H), 2.28 (dt, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H, 7–H), 2.56–2.68 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, O*H*), 3.24 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, 11a–H), 3.70 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H, 11b–H), 4.11 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H, 6–H), 4.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 5–H), 4.47 (s, 2H, PhCH_2), 4.93 (s, 1H, 3–H), 7.26–7.39 (m, 5H, arom. *H*) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.0 (C–10), 25.3 (C–9), 38.6 (C–8), 47.0 (C–7), 67.9 (C–11), 70.7 (Ph*C*H_2), 73.6 (C–6), 78.2 (C–7a), 81.9 (C–5), 84.9 (C–3), 127.6, 127.9, 128.5 (benzyl–*C*H), 137.5 (benzyl–*C*), 173.2 (C–2), 182.0 (C–3a) ppm; **FTICR** (ESI) für $[C_{18}H_{20}O_5 + Na]^+$: ber. 339.12029, gef. 339.11999.

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 89

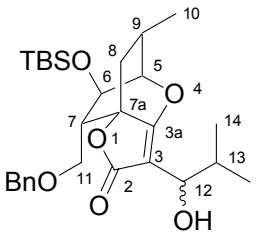


Bei 0 °C wird reines NaH (2 equiv, 6.3 mmol, 150 mg) in THF (abs., 50 mL) suspendiert und

mit dem Alkohol **88** (3.2 mmol, 1.0 g) und 18–Krone–6–Ether (1 equiv, 3.2 mmol, 830 mg) versetzt. Nach 5 min rühren wird TBSCl (1.3 equiv, 4.1 mmol, 620 mg) zugegeben und die Mischung bei RT für 30 min gerührt. Die Reaktion wird mit H_2O (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, die Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 4/1) aufgereinigt. Das Produkt **89** wird als farbloses Öl (1.4 g, 3.2 mmol, quant.) erhalten.

R_f = 0.28 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 4/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.02 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 9–H), 1.12 (dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H, 8a–H), 2.11–2.16 (m, 1H, 7–H), 2.52–2.66 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, 11a–H), 3.50 (dd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 1H, 11b–H), 4.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.19 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.36 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhCH_aH$_b$), 4.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhC$H_a$$H_b$), 4.88 (s, 1H, 3–H), 7.28 (m, 5H, arom. *H*) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.1 (C–10), 25.3 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 38.8 (C–8), 47.8 (C–7), 66.6 (C–11), 69.0 (Ph*C*H_2), 73.5 (C–6), 78.2 (C–7a), 82.4 (C–5), 84.7 (C–3), 127.7, 127.80, 128.3 (benzyl–*C*H), 137.7 (benzyl–*C*), 173.5 (C–2), 182.6 (C–3a) ppm;

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 92



Der Tricyclus **89** (45 mg, 0.1 mmol) wird analog der oben genannten Aldoladdition mit *iso*–Butyraldehyd umgesetzt. Das Produkt **92** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung

(SiO_2, PE/Et_2O, 4/1) als farbloses Öl (36 mg, 72 µmol, 72%, smr 28%) erhalten.

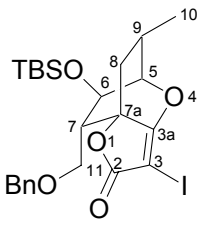
1. Diastereomer

R_f = 0.40 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1);

2. Diastereomer

R_f = 0.30 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.01 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.03 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.82–0.86 (m, 12H, $SiC(CH_3)_3$, 14–H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 15–H), 1.05–1.11 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.93–2.05 (m, 1H, 13–H), 2.14 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, 7–H), 2.54–2.66 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 3.39 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H, 11a–H), 3.46 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H, 11b–H), 4.05–4.11 (m, 2H, 5–H, 12–H), 4.17 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.35 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, $PhCH_aH_b$), 4.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, $PhCH_aH_b$), 7.29 (m, 5H, arom. *H*) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.8 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 17.8 ($SiC(CH_3)_3$), 18.1 (C–14), 18.6 (C–10) 19.2 (C–15), 25.3 (C–9), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 33.4 (C–13), 39.1 (C–8), 47.9 (C–7), 66.4 (C–11), 69.0 ($PhCH_2$), 70.8 (C–12), 73.5 (C–6), 77.2 (C–7a), 82.5 (C–5), 98.0 (C–3), 127.8, 128.0, 128.4 (benzyl–CH), 137.6 (benzyl–C), 173.7 (C–2), 176.2 (C–3a) ppm;

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-iodo-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 94

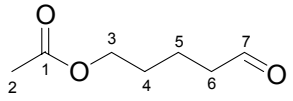


Das Tetronat **89** (92 mg, 0.21 mmol) wird in THF (abs., 3 mL) gelöst und bei –90 °C mit *t*–BuLi (1.7 M in Pentan, 1 equiv, 0.21 mmol, 126 µL) versetzt. Die Mischung wird innerhalb von 30 min auf –80 °C erwärmt und I_2 (1.1 equiv, 0.24 mmol, 60 mg) zugegeben. Die

Reaktionslösung wird innerhalb von 2 h auf –30 °C erwärmt, mit $Na_2S_2O_3$ (aq, halbges., 2 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 5/1) aufgereinigt. Das Produkt **94** wird als farbloses Öl (46 mg, 83 µmol, 39%, smr 56 mg, 61%) erhalten.

R_f = 0.62 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3502, 2954, 2930, 2881, 2857, 1761, 1656, 1090, 839 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.05 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09–1.17 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 2.07–2.13 (m, 1H, 7–H), 2.55 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, 8b–H), 2.60–2.72 (m, 1H, 9–H), 3.48 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, 11–H), 4.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5–H), 4.27 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.28–4.45 (m, 2H, PhCH_2), 7.21–7.37 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.0 (C–10), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 25.6 (C–9), 38.7 (C–8), 42.5 (C–3), 48.6 (C–7), 66.0 (C–11), 68.7 (C–6), 73.6 (Ph*C*H_2), 80.4 (7a), 83.4 (5), 127.7 (C–Ph), 127.9 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.4 (C–Ph), 170.1 (C–2), 183.8 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{24}H_{33}IO_5Si + Na]^+$: ber. 579.10342, gef. 579.10314;

5-Acetoxy-pentanal 99

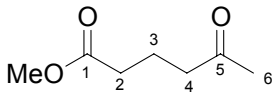


Analog der beschriebenen PCC–Oxidation wird der monoacyliertes 1,5–Pentadienol (1.0 g, 6.2 mmol) oxidiert um das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 2/1) als farbloses Öl (610 mg, 3.9 mmol, 61%) zu erhalten. Die Produktlösung wird am Vakuum bei 40 °C bis minimal 400 mbar eingeengt. Durch Coevapurieren mit Et_2O (2 × 2 mL) wird der Aldehyd **99** von restlichem PE befreit.

R_f = 0.27 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ =1.55–1.77 (m, 4H, 4–H,

5–H), 2.02 (s, 3H, 2–H), 2.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 6–H), 4.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, 3–H), 9.75 (s, 1H, 7–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.5 (C–5), 20.9 (C–2), 27.9 (C–4), 43.3 (C–6), 63.8 (C–3), 171.1 (C–1), 201.9 (C–2) ppm;

Methyl 5-oxohexanoat 107

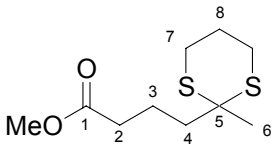


Glutarsäureanhydrid **105** (2.0 g, 17.5 mmol) wird in DCM (30 mL) und MeOH (abs., 1.1 equiv, 19.3 mmol, 780 µL) gelöst und mit DMAP (kat.) versetzt. Die Mischung wird 2 h am Rückfluß erhitzt, mit Salzsäure (1 N, 50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtiert und am Vakuum die Lösungsmittel entfernt. Das Zwischenprodukt (2.45 g, 16.8 mmol, 96%, farbloses Öl, $\mathbf{R_f}$ = 0.64 (SiO_2, Et_2O) wird auf 0 °C gekühlt und sehr langsam mit $SOCl_2$ (1.5 equiv, 26.0 mmol, 1.9 mL) versetzt. Die Mischung wird 2 h gerührt, entstandenes HCl und SO_2 mit Schutzgas verblasen und überschüssiges $SOCl_2$ am Vakuum in einer Kühlfalle kondensiert. Gleichzeitig wird eine Diazomethanlösung in Et_2O hergestellt. Dazu wird N–Methylnitrosoharnstoff (1.1equiv, 19.3 mmol, 2.0 g) unter Eiskühlung in kleinen Aliquoten zu einem auf 0 °C temperiertes Zweiphasensystem aus Et_2O (20 mL) und wässriger KOH (40w%, 10 mL) gegeben. Durch stetiges und vorsichtiges Schwenken werden beide Phasen leicht durchmischt. 15 min nach vollständiger Zugabe wird die wässrige Phase abgetrennt und die etherische Diazomethanlösung über KOH für 2 h im Kühlschrank getrocknet. Vor dem Einsatz wird die Diazomethanlösung von der entstandenen wässrigen Phase und restlichem KOH dekantiert. Das Säurechlorid (**106**) wird in THF (abs., 10 mL) aufgenommen und bei 0 °C langsam zu der Diazomethanlösung zugetropft. Nach 15 min rühren bei 0 °C wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit HI (aq, 57%, 5 mL) versetzt. Nach der Gasentwicklung wird die schwarzbraune Mischung mit NaS_2O_3 (aq, 25 w%, 25 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtiert und am Vakuum die Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt

wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/2) aufgereinigt und das Methylketon **107** als farbloses Öl (540 mg, 3.7 mmol, 30%) erhalten.

R_f = 0.18 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 3/2); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.79–1.88 (m, 2H, 3–H), 2.09 (s, 3H, 6–H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 4–H), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2–H), 3.61 (s, 3H, OCH_3) ppm; **^{13}C NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 (C–3), 29.8 (C–6), 32.9 (C–2), 42.3 (C–4), 51.5 (O*C*H_3), 173.5 (C–1), 207.9 (C–5) ppm;

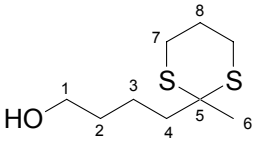
Methyl 4-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)butanoat 108



Der Ketoester **107** (500 mg, 3.5 mmol) wird in THF (abs., 30 mL) gelöst und bei 0 °C mit 1,3–Propandithiol (1.5 equiv, 5.2 mmol, 0.52 mL) und BF_3·Et_2O (250 µL) versetzt. Die Mischung wird 2 h bei RT gerührt, mit NH_4Cl (aq, halbges.) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1) aufgereinigt und der Ester **108** als farbloses Öl (708 mg, 3.0 mmol, 87%) erhalten.

R_f = 0.53 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.57 (s, 3H, 6–H), 1.73–1.83 (m, 2H, 3–H), 1.85–2.01 (m, 4H, 4–H, 8–H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2–H), 2.74–2.90 (m, 4H, 7–H), 3.65 (s, 3H, OCH_3) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.2 (C–3), 25.1 (C–8), 26.4 (C–7), 27.6 (C–6), 33.8 (C–2), 40.5 (C–4), 48.7 (C–5), 51.5 (O*C*H_3), 173.7 (C–1) ppm;

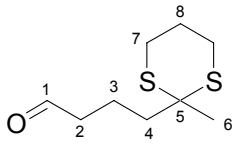
4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)butan-1-ol 108'



Der Ester (710 mg, 3.0 mmol) wird in DCM (abs., 30 mL) und bei –78 °C mit DIBAL–H (1 M in Toluol, 3 equiv, 9.0 mL, 9.0 mmol) versetzt und 12 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wird mit MeOH (2 mL) versetzt und mit NH_4Cl (aq, halbges., 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum die Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O 1/1) zu einem farblosen Öl (604 mg, 2.9 mmol, 97%) aufgereinigt.

R_f = 0.12 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46–1.63 (m, 7H, 2–H, 3–H, 6–H), 1.86–2.00 (m, 4H, 4–H, 8–H), 2.77–2.88 (m, 4H, 7–H), 3.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.8 (C–3), 25.3 (C–8), 26.5 (C–2), 27.7 (C–6), 32.7 (C–2), 41.4 (C–4), 49.1 (C–5), 62.6 (C–1) ppm;

4-(2-Methyl-1,3-dithian-2-yl)butanal 100 [64]

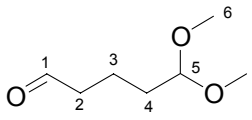


Oxalylchlorid (1.25 equiv, 3.5 mmol, 0.3 mL) wird in DCM (abs., 30 mL) gelöst und bei –60 °C mit DMSO (2.5 equiv, 6.9 mmol, 0.5 mL) versetzt. Die Mischung wird 10 min bei –60 °C gerührt. Der aus **108** synthetisierte Alkohol wird in DCM (5 mL) gelöst und langsam zur Reaktionsmischung zugetropft. Nach 30 min bei –60 °C wird die Mischung mit Et_3N (5 equiv, 13.8 mmol, 1.9 mL) versetzt und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Die

Reaktionslösung wird mit NH_4Cl (aq., ges., 20 mL) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et_2O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum bei 40 °C bis minimal 400 mbar die Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 2/1) zu einem leicht gelben Öl **100** (390 mg, 1.9 mmol, 69%) aufgereinigt.

R_f = 0.40 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.58 (s, 3H, 6–H), 1.75–1.84 (m, 2H, 3–H), 1.89–1.98 (m, 4H, 4–H, 8–H), 2.47 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H, 2–H), 2.71–2.89 (m, 4H, 7–H), 9.76 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.4 (C–3), 25.1 (C–8), 26.4 (C–7), 27.6 (C–6), 40.6 (C–4), 43.6 (C–2), 48.8 (C–5), 201.9 (C–1) ppm;

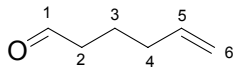
5,5-Dimethoxypentanal 101 [60]



Durch eine Lösung von Cyclopenten (7.0 mL, 142 mmol), MeOH (50 mL), CH_2Cl_2 (250 mL) und Sudan III (1w% in MeOH, 3 Tropfen) wird bei –78 °C für 2 h O_3 geleitet bis die Lösung gelb wird. Die Reaktionsmischung wird mit *p*–TsOH (1.22 g) versetzt und innerhalb 1 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von $NaHCO_3$ (frisch getrocknet, HV, 150 °C, 20 min, 2.15 g) und Me_2S (2 equiv, 12 mL) wird die Mischung 12 h gerührt. Die Mischung wird am Vakuum auf 150 mL eingeengt, mit H_2O (75 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erneut mit H_2O (75 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) aufgereinigt. Das Produkt **101** wird als farbloses Öl (1.34 g, 9.2 mmol, 6.5%) erhalten.

R_f = 0.25 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56–1.72 (m, 4H, 3–H, 4–H), 2.45 (td, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H, 2–H), 3.29 (s, 6H, 6–H), 4.33 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, 5–H), 9.74 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.2 (C–3), 31.7 (C–4), 43.4 (C–2), 52.8 (C–6), 104.1 (C–5), 202.2 (C–1) ppm;

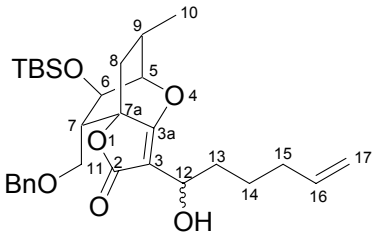
Hex-5-enal 102



Analog der beschriebenen PCC–Oxidation wird Hex–5–enol (0.5 g, 5 mmol) oxidiert um das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) als farbloses Öl (370 mg, 3.7 mmol, 74%) zu erhalten. Die Produktlösung wird am Vakuum bei 40 °C bis minimal 400 mbar eingeengt. Durch Coevapurieren mit Et_2O (2 × 2 mL) wird der Aldehyd **102** von restlichem PE befreit.

R_f = 0.63 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.72 (dt, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2H, 3–H), 2.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, 4–H), 2.43 (td, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 2H, 2–H), 4.96–5.05 (m, 2H, 6–H), 5.69–5.82 (m, 1H, 5–H), 9.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.1 (C–3), 32.9 (C–4), 43.1 (C–2), 115.5 (C–6), 137.5 (C–5), 202.5 (C–1) ppm;

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(1-hydroxyhex-5-enyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 113



Der Tricyclus **89** (90 mg, 0.21 mmol) wird analog der oben genannten Aldoladdition mit Aldehyd **102** umgesetzt. Das Produkt **113** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, PE/Et_2O, 4/1 → PE/Et_2O, 2/1 → PE/Et_2O, 1/1) als farbloses Öl (beide Diastereomere zusammen 57 mg, 0.11 mmol, 52%, smr 42%) erhalten.

1. Diastereomer

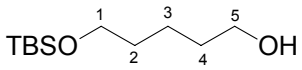
R_f = 0.29 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.05–1.11 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.30–1.54 (m, 2H, 4–H), 1.57–1.80 (m, 2H, 3–H), 2.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, 15–H), 2.10 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H, 7–H), 2.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 2.51–2.65 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, 11–H), 4.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H), 4.19–4.23 (m, 1H, 6–H), 4.31–4.44 (m, 3H, 12–H, PhCH_2), 4.89–5.01 (m, 2H, 17–H), 5.70–5.82 (m, 1H, 16–H), 7.24–7.36 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 17.7 (SiC(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 24.7 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(CH_3)$_3$), 33.4 (C–15), 35.1 (C–13), 38.9 (C–8), 47.9 (C–7), 65.1 (C–12), 66.4 (C–11), 68.8 (C–6), 73.5 (Ph–CH_2), 76.8 (C–7a), 82.4 (C–5), 98.8 (C–3), 114.5 (C–17), 128.0 (C–Ph), 128.1 (C–Ph), 128.5 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 138.6 (C–16), 173.5 (C–2), 176.5 (C–3a) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.20 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.04 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.04–1.12 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.29–1.53 (m, 2H, 4–H), 1.63–1.80 (m, 2H, 3–H), 2.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 15–H), 2.12 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, 7–H), 2.51–2.66 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.45 (ddd, *J* = 18.6, 9.6, 4.4

Hz, 2H, 11–H), 4.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.20 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.30–4.46 (m, 3H, 12–H, PhCH_2), 4.92 (dd, *J* = 10.1, 0.8 Hz, 1H, 17a–H), 4.98 (dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H, 17b–H) 5.71–5.84 (m, 1H, 16–H), 7.21–7.35 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 17.8 (SiC(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 24.8 (C–14), 25.3 (C–9), 25.6 (SiC(CH_3)$_3$), 33.4 (C–15), 34.7 (C–13), 38.9 (C–8), 48.0 (C–7), 65.1 (C–12), 66.4 (C–11), 68.8 (C–6), 73.5 (Ph–CH_2), 76.9 (C–7a), 82.4 (C–5), 98.6 (C–3), 114.5 (C–17), 127.8 (C–Ph), 127.9 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 138.6 (C–17), 173.6 (C–2), 176.1 (C–3a) ppm;

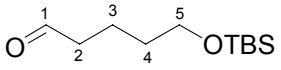
5-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentan-1-ol 116



NaH (0.9 equiv, 43 mmol, 1.0 g) wird in THF (abs., 150 mL) suspendiert und mit 1,5–Pentandiol (5.0g, 48 mmol) versetzt. Die Mischung wird 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird TBSCl (0.9 equiv, 6.5 g, 43 mmol) zugegeben und die Reaktion bei RT 3 h gerührt. Die Suspension wird mit NaCl (aq, halbges., 30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und am Vakuum (bei 40 °C bis minimal 400 mbar) eingeengt. Die Rohmischung aus Produkt / Edukt / THF wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/2) gereinigt. Die Produktfraktionen werden am Vakuum (bei 40 °C bis minimal 400 mbar) vom Lösungsmittel befreit. Der Alkohol **116** wird als farbloses Öl (7.1 g, 32.5 mmol, 68%) erhalten.

R_f = 0.33 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.34–1.44 (m, 2H, 3–H), 1.49–1.62 (m, 4H, 2–H, 4–H), 3.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 5–H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(CH_3)$_2$), 18.6 (SiC(CH_3)$_3$), 22.0 (C–3), 25.9 (SiC(CH_3)$_3$), 32.5 (C–2, C–4), 62.9 (C–1), 63.1 (C–5) ppm.

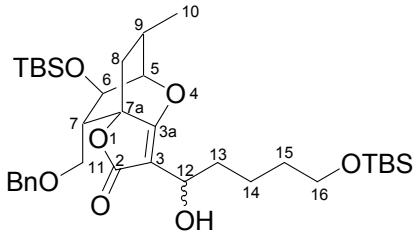
5-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanal 103



Der Alkohol **116** (8.7 g, 39.9 mmol) wird mit PCC analog der oben genannten Methode oxidiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 2/1) aufgereinigt und die Produktfraktionen am Vakuum (bei 40 °C bis minimal 400 mbar) vom Lösungsmittel befreit. Der Aldehyd **103** wird als farbloses Öl (7.0 g, 32.3 mmol, 81%) erhalten.

R_f = 0.71 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.49–1.58 (m, 2H, 3–H), 1.63–1.73 (m, 2H, 4–H), 2.44 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 2H, 2–H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 5–H), 9.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.4 (Si(*C*H_3)$_2$), 18.3 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.6 (C–3), 25.9 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.1 (C–4), 43.6 (C–2), 62.6 (C–5), 202.7 (C–1) ppm.

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-hydroxypentyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 117



Der Tricyclus **89** (4.6 g, 10.8 mmol) wird analog der oben genannten Aldoladdition mit Aldehyd **103** umgesetzt. Das Produkt **117** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, PE/Et_2O, 4/1 → PE/Et_2O, 2/1 → PE/Et_2O, 1/1) als farbloses Öl (beide Diastereomere zusammen 4.48 g, 6.9 mmol, 65%) erhalten.

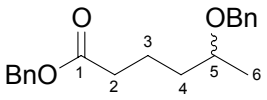
1. Diastereomer

R_f = 0.26 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3467, 2951, 2933, 2887, 2858, 1755, 1684, 1097, 839 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.02–0.06 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.05–1.11 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.21–1.35 (m, 1H, 14a–H), 1.36–1.45 (m, 1H, 14b–H), 1.45–1.55 (m, 2H, 15–H), 1.57–1.68 (m, 1H, 13a–H), 1.68–1.79 (m, 1H, 13b–H), 1.87 (bs, 1H, OH), 2.10 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H, 7–H), 2.51–2.65 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, 11–H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 16–H), 4.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H), 4.18–4.23 (m, 1H, 6–H), 4.31–4.44 (m, 3H, 12–H, PhCH_2), 7.23–7.36 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.4 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 21.8 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.6 (C–15), 35.3 (C–13), 38.9 (C–8), 48.0 (C–7), 63.2 (C–16), 65.2 (C–12), 66.4 (C–11), 68.8 (C–6), 73.6 (Ph*C*H_2), 76.8 (C–7a), 82.4 (C–5), 98.9 (C–3), 128.0 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.5 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 173.4 (C–2), 176.4 (C–3a) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.19 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3473, 2951, 2933, 2887, 2858, 1753, 1685, 1095, 839 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.02–0.06 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.88 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.06–1.12 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.23–1.35 (m, 1H, 14a–H), 1.35–1.46 (m, 1H, 14b–H), 1.47–1.56 (m, 2H, 15–H), 1.63–1.80 (m, 2H, 13–H), 2.12 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, 7–H), 2.51–2.66 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.38–3.50 (m, 2H, 11–H), 3.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 16–H), 4.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H), 4.20 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, 6–H), 4.30–4.44 (m, 3H, 12–H, PhCH_2), 7.22–7.35 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.8 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.4 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 21.9 (C–14), 25.3 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.6 (C–15), 35.0 (C–13), 38.9 (C–8), 48.0 (C–7), 63.2 (C–16), 65.2 (C–12), 66.4 (C–11), 68.9 (C–6), 73.5 (Ph*C*H_2), 76.9 (C–7a), 82.3 (C–5), 98.7 (C–3), 127.8 (C–Ph), 127.9 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 173.6 (C–2), 176.0 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für [$C_{35}H_{58}O_7Si_2$ + Na]$^+$: ber. 669.36133, gef. 669.36118.

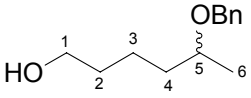
Benzyl 5-(benzyloxy)hexanoat 119



δ–Hexanolacton (5.2 g, 45.6 mmol) wird in Toluol (abs., 60 mL) aufgenommen und mit KOH (4 equiv, 182 mmol, 10.2 g) und BnBr (3 equiv, 137 mmol, 16.3 mL) versetzt. Die Suspension wird bei am Wasserabscheider bei 120 °C 2 Tage gerührt. Die Mischung wird auf RT abgekühlt und mit Salzsäure (aq, 1 N, 100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Vakuum die Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 4/1) aufgereinigt um den Ester **119** als farbloses Öl (4.62 g, 14.8 mmol, 32%) zu erhalten.

R_f = 0.32 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 4/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 6–H), 1.34–1.45 (m, 1H, 4a–H), 1.47–1.77 (m, 3H, 3–H, 4b–H), 2.25–2.31 (m, 2H, 2–H), 3.39–3.49 (m, 1H, 5–H), 4.35 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhCH_a), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, PhCH_b), 5.03 (s, 2H, Ph–CH_2), 7.13–7.31 (m, 10H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 (C–6), 21.0 (C–3), 34.2 (C–2), 36.0 (C–4), 66.1 (Ph*C*H_2), 70.3 (Ph*C*H_2), 74.3 (C–5), 127.4 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 128.2 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.5 (C–Ph), 136.1 (C–Ph), 138.9 (C–Ph), 173.4 (C–1) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 90.8 (100) $[M + H]^+$, 313.0 (4), 180.9 (16);

5-(Benzyloxy)hexan-1-ol 119'

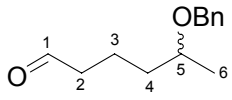


$LiAlH_4$ (zerstoßene Tabletten, 3 equiv, 19.2 mmol, 730 mg) wird in THF (abs., 50 mL) suspendiert und die Mischung mit Ester **119** (2.0 g, 6.4 mmol) versetzt. Die

Reaktionsmischung wird für 1 h bei 65 °C gerührt und bei RT mit EtOH (3 mL) versetzt. Die Mischung wird mit Salzsäure (aq, 1 N, 50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) wird der Alkohol als farbloses Öl (1.15 g, 5.5 mmol, 86%) erhalten.

R_f = 0.12 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 6–H), 1.33–1.68 (m, 6H, 2–H, 3–H, 4–H), 3.47–3.56 (m, 1H, 5–H), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1–H), 4.44 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PhCH_a), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PhCH_b), 7.23–7.37 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.5 (C–6), 21.7 (C–3), 32.7 (C–2), 36.4 (C–4), 62.8 (C–1), 70.3 (Ph*C*H_2), 74.7 (C–5), 127.4 (C–Ph), 127. 6 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 139.0 (C–Ph) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 91.1 (100) $[M + H]^+$, 209.1 (26);

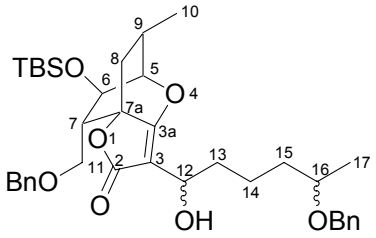
5-(Benzyloxy)hexanal 104



Analog der beschriebenen PCC–Oxidation wird der aus **119** synthetisierte Alkohol (0.5 g, 2.4 mmol) oxidiert um das Produkt **104** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 4/1) als farbloses Öl (430 mg, 2.1 mmol, 86%) zu erhalten.

R_f = 0.21 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 4/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 6–H), 1.36–1.77 (m, 4H, 3–H, 4–H), 2.31–2.38 (m, 2H, 2–H), 3.41–3.50 (m, 1H, 5–H), 4.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PhCH_a), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, PhCH_b), 7.16–7.29 (m, 5H, arom–H), 9.67 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, 1–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (C–4), 19.5 (C–6), 36.0 (C–3), 43.8 (C–2), 70.3 (Ph–*C*H_2), 74.3 (C–5), 127.5 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 138.8 (C–Ph), 202.6 (C–1) ppm; **MS** (FAB, 50 °C) *m/z* (%): 91.1 (100) $[M + H]^+$, 207.1 (6), 107.0 (23);

3-[5-(Benzyloxy)-1-hydroxyhexyl]-7-[(benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 120



Der Tricyclus **89** (265 mg, 0.62 mmol) wird analog der oben genannten Aldolreaktion mit Aldehyd **104** umgesetzt. Das Produkt **120** wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, PE/Et_2O, 4/1 → PE/Et_2O, 2/1 → PE/Et_2O, 1/1) als farbloses Öl (136 mg, 0.21 mmol, 35%) erhalten.

1. Diastereomerenmischung

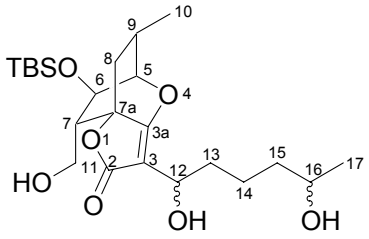
R_f = 0.14 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.03–1.10 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 17–H), 1.30–1.79 (m, 6H, 13–H, 14–H, 15–H), 2.10 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H, 7–H), 2.50–2.64 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.43–3.54 (m, 3H, 11–H, 16–H), 4.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.19–4.23 (m, 1H, 6–H), 4.30–4.46 (m, 4H, 12–H, PhCH_2, PhCH_aH$_b$), 4.49–4.56 (m, 1H, PhCH$_a$$H_b$), 7.22–7.36 (m, 10H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 19.5 / 19.6 (C–17), 21.4 / 21.5 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 35.6 / 35.6 (C–13), 36.2 / 36.4 (C–15), 38.9 (C–8), 47.9 (C–7), 65.1 / 65.2 (C–12), 66.4 (C–11), 68.8 (C–6), 70.2 / 70.3 (Ph*C*H$_2$), 73.5 (Ph*C*H$_2$), 74.7 / 74.8 (C–16), 76.8 (C–7a), 82.4 (C–5), 98.8 / 98.9 (C–3), 127.3 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 127.9 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.5 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 139.1 (C–Ph), 173.5 (C–2), 176.4 (C–3a) ppm;

2. Diastereomerenmischung

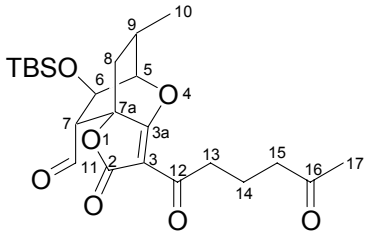
R_f = 0.09 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.03–1.10 (m, 4H,

8a–H, 10–H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 17–H), 1.30–1.79 (m, 6H, 13–H, 14–H, 15–H), 2.10 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H, 7–H), 2.50–2.64 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.43–3.54 (m, 3H, 11–H, 16–H), 4.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.19–4.23 (m, 1H, 6–H), 4.29–4.36 (m, 2H, 12–H, PhCH_aH_b), 4.39–4.47 (m, 2H, PhCH_aH_b, PhCH_cH_d), 4.50–4.58 (m, 1H, PhCH_cH_d), 7.22–7.36 (m, 10H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 17.8 (SiC(CH_3)$_3$) , 19.2 (C–10), 19.6 (C–17), 21.5 / 21.7 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(CH_3)$_3$), 35.2 / 35.3 (C–13), 36.3 / 36.4 (C–15), 38.9 (C–8), 48.0 (C–7), 65.2 / 65.2 (C–12), 66.4 (C–11), 68.8 (C–6), 70.3 (PhCH$_2$), 73.5 (PhCH$_2$), 74.8 / 74.8 (C–16), 76.9 (C–7a), 82.3 (C–5), 98.7 (C–3), 127.3 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 127.8 (C–Ph), 127.9 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 139.1 (C–Ph), 173.6 (C–2), 176.0 (C–3a) ppm;

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(1,5-dihydroxyhexyl)-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 121



6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-2-oxo-3-(5-oxohexanoyl)-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd 122



Benzylether **120** (20 mg, 31 µmol) wird entsprechend der oben genannten Vorschrift in MeOH hydriert. Die Lösungsmittel werden am Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt

121 analog der beschriebenen PCC–Oxidation oxidiert (DC–Reaktionskontrolle) um das Produkt **122** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, Et_2O) als farbloses Öl (4 mg, 8.9 μmol, 28%) zu erhalten.

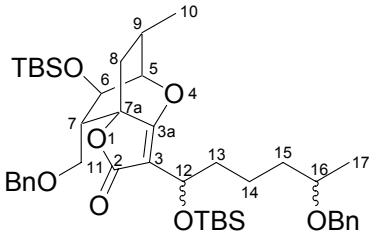
Trialkohol **121** 1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.11 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.10 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.05–1.13 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.15–1.18 (m, 3H, 17–H), 1.33–1.57 (m, 4H, 14–H, 15–H), 1.69–1.92 (m, 2H, 13–H), 2.04–2.10 (m, 1H, 7–H), 2.54–2.68 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H, 11a–H), 3.65–3.72 (m, 1H, 11b–H), 3.74–3.84 (m, 1H, 16–H), 4.09–4.15 (m, 2H, 5–H, 6–H), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 12–H) ppm;

Produkt **122** 1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.15 – 0.47 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.21 (dd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H, 8a–H), 1.83–1.93 (m, 2H, 14–H), 2.12 (s, 3H, 17–H), 2.47–2.53 (m, 2H, 15–H), 2.67–2.85 (m, 4H, 8b–H, 9–H, 13–H), 3.10 (dd, *J* = 4.4, 0.9 Hz, 1H, 7–H), 4.45 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H), 4.55–4.60 (m, 1H, 6–H), 9.69 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.9 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.3 (Si*C*(CH_3)$_3$), 17.7 (C–14), 19.0 (C–10), 25.0 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H_3)$_3$), 29.9 (C–17), 37.7 (C–8), 40.5 (C–15), 42.5 (C–13), 57.8 (C–7), 65.4 (C–6), 76.4 (C–7a), 83.8 (C–5), 99.4 (C–3), 168.0 (C–3a), 184.8 (C–2), 193.0 (C–12), 196.9 (C–11), 208.5 (C–16) ppm;

3-(5-(Benzyloxy)-1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}hexyl)-7-[(benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 123



Der Alkohol **120** (50 mg, 78 µmol) wird in THF (abs., 2 mL) aufgenommen und bei RT mit reinem NaH (3 equiv, 0.24 mmol, 6 mg) versetzt und für 30 min gerührt. Nach Zugabe von TBSCl (1.5 equiv, 0.12 mmol, 18 mg) wird die Reaktionsmischung für 5 h gerührt. Die Reaktion wird mit EtOH (0.25 mL) versetzt und 20 min gerührt. Die Mischung wird mit NaCl (aq, halbges., 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, die Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1) aufgereinigt. Das Produkt **123** wird als farbloses Öl (58 mg, 78 µmol, 98%) erhalten.

1. Diastereomerenmischung

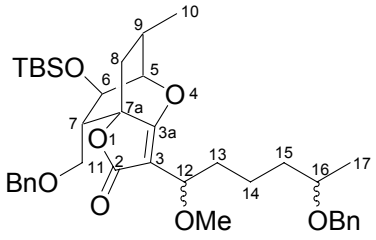
R_f = 0.71 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.02 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.04 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.90 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.03–1.10 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.18 (dd, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 3H, 17–H), 1.26–1.67 (m, 5H, 13a–H, 14–H, 15–H), 1.77–1.89 (m, 1H, 13b–H), 2.20–2.27 (m, 1H, 7–H), 2.52–2.68 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.21–3.29 (m, 1H, 16–H), 3.45–3.55 (m, 2H, 11–H), 4.06–4.13 (m, 2H, 5–H, 6–H), 4.37–4.49 (m, 4H, PhCH_2, PhCH_aH$_b$, 12–H), 4.52–4.59 (m, 1H, PhCH$_a$$H_b$), 7.23–4.41 (m, 10H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –5.0 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), –4.8 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.8 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.2 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.1 (C–10), 19.6 / 19.6 (C–17), 21.7 (C–14), 25.1 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 25.8 (SiC(*C*H_3)$_3$), 36.3 / 36.3 (C–15), 36.4 / 36.5 (C–13), 38.7 (C–8), 47.6 (C–7), 65.5 / 65.6 (C–12), 67.4 (C–11), 70.0 (Ph*C*H_2), 70.2 / 70.3 (C–6), 73.5 (Ph*C*H_2), 74.8 / 74.8 (C–16), 76.4 (C–7a), 82.2 (C–5), 100.4

/ 100.5 (C–3), 127.3 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 127.8 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.7 (C–Ph), 139.1 (C–Ph), 172.2 (C–2), 176.2 / 176.2 (C–3a) ppm;

2. Diastereomerenmischung

R_f = 0.66 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.06–0.07 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.81 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.03 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H, 8a–H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10–H), 1.13 (dd, *J* = 6.1, 2.0 Hz, 3H, 17–H), 1.27–1.57 (m, 5H, 13a–H, 14–H, 15–H), 1.60–1.71 (m, 1H, 13b–H), 2.07–2.13 (m, 1H, 7–H), 2.48–2.63 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.28–3.34 (m, 1H, 11a–H), 3.38–3.48 (m, 2H, 11b–H, 16–H), 4.05–4.09 (m, 1H, 5–H), 4.10–4.15 (m, 1H, 6–H), 4.26–4.53 (m, 5H, PhCH_2, PhCH_2, 12–H), 7.18–7.32 (m, 10H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –5.0 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), –4.8 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.5 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.2 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.1 (C–10), 19.6 / 19.6 (C–17), 22.0 / 22.1 (C–14), 25.0 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 25.9 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 36.3 / 36.4 (C–15), 36.8 (C–13), 38.7 (C–8), 47.8 (C–7), 66.0 / 66.1 (C–12), 66.5 / 66.6 (C–11), 69.2 (C–6), 70.2 / 70.2 (Ph*C*H$_2$), 73.4 (Ph*C*H$_2$), 74.8 / 74.9 (C–16), 76.4 (C–7a), 82.2 (C–5), 100.6 (C–3), 127.3 (C–Ph), 127.5 (C–Ph), 127.7 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 128.3 (C–Ph), 137.6 (C–Ph), 139.1 (C–Ph), 172.7 (C–2), 176.9 (C–3a) ppm;

3-[5-(Benzyloxy)-1-methoxyhexyl]-7-[(benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 124



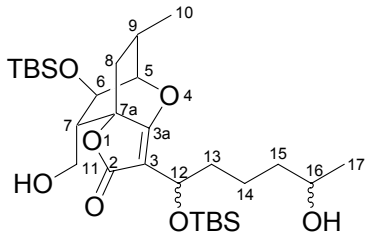
Der Alkohol **120** (73 mg, 0.11 mmol) wird in THF (abs., 10 mL) aufgenommen, bei RT mit

NaH (2.5 equiv, 0.29 mmol, 7 mg) versetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wird MeI (2 equiv, 0.23 mmol, 14 µmol) zugetropft und die Reaktionsmischung für 4 h gerührt. Die Reaktion wird mit EtOH (0.5 mL) versetzt und 20 min gerührt. Die Mischung wird mit NaCl (aq, halbges., 5 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1) aufgereinigt, um den Methylether **124** (Diastereomerengemisch, 69 mg, 0.11 mmol, 92%) als farbloses Öl zu erhalten.

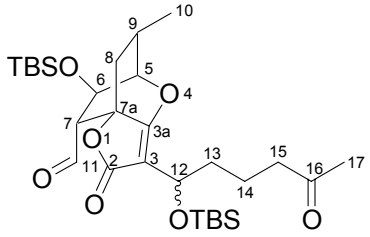
1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.50 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.04 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –0.00 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.81 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.98–1.05 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.13 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 3H, 17–H), 1.26–1.69 (m, 5H, 13a–H, 14–H, 15–H), 1.73–1.85 (m, 1H, 13b–H), 2.09–1.16 (m, 1H, 7–H), 2.50–2.63 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.09 (s, 3H, OCH_3) 3.34–3.40 (m, 1H, 11a–H), 3.40–3.50 (m, 2H, 11b–H, 16–H), 3.89–3.96 (m, 1H, 12–H), 4.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.16 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.34–4.44 (m, 3H, $PhCH_2$, $PhCH_a$), 4.46–4.53 (m, 1H, $PhCH_b$), 7.18–7.35 (m, 10H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.8 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 17.7 ($SiC(CH_3)_3$), 19.2 (C–10), 19.5 / 19.6 (C–17), 21.6 / 21.6 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 33.8 / 33.8 (C–15), 36.2 / 36.4 (C–13), 39.3 (C–8), 47.8 (C–7), 56.6 (OCH_3), 66.4 ($PhCH_2$), 69.0 (C–6), 70.1 / 70.2 (C–11), 73.5 ($PhCH_2$), 73.9 / 73.9 (C–12), 74.6 / 74.8 (C–12), 76.6 (C–7a), 82.3 (C–5), 97.1 / 97.1 (C–3), 127.3 (C–Ph), 127.5 (C–Ph), 127.6 (C–Ph), 127.8 (C–Ph), 128.1 (C–Ph), 128.2 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.5 (C–Ph), 139.1 (C–Ph), 173.1 (C–2), 177.9 / 177.9 (C–3a) ppm;

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-hydroxyhexyl)-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 125



6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(1-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-5-oxohexyl)-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd 127



Der Benzylether **123** (29 mg, 40 µmol) wird entsprechend der oben genannten Vorschrift hydriert. Die Lösungsmittel werden am Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt **125** analog der beschriebenen PCC–Oxidation oxidiert um das Produkt **127** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, Et_2O) als farbloses Öl (15 mg, 26 µmol, 69%) zu erhalten.

Dialkohol **125** 2. Diastereomerenmischung

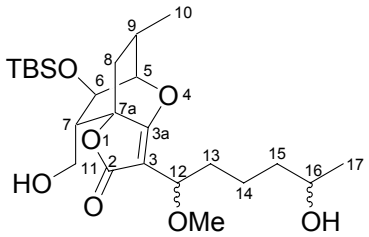
R_f = 0.74 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.06 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.08 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.10 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.87 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.87 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.00–1.13 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.15 (dd, *J* = 6.2, 2.2 Hz, 3H, 17–H), 1.32–1.48 (m, 3H, 14–H, 15a–H), 1.60–1.80 (m, 2H, 13–H), 1.80–1.88 (m, 1H, 15b–H), 2.07–2.14 (m, 1H, 7–H), 2.53–2.56 (m, 2H, 8a–H, 9–H), 3.49–3.56 (m, 1H, 11a–H), 3.57–3.64 (m, 1H, 11b–H), 3.70–3.81 (m, 2H, 16–H), 3.96–4.02 (m, 1H, 6–H), 4.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, 12–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.8 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.7

(Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.6 / –4.6 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), 17.7 (SiC(CH$_3$)$_3$), 18.2 (SiC(CH$_3$)$_3$), 19.1 (C–10), 21.3 / 21.5 (C–14), 23.4 / 23.5 (C–17), 25.1 (C–9), 25.6 (SiC(CH$_3$)$_3$), 25.8 (SiC(CH$_3$)$_3$), 36.6 / 36.8 (C–13), 38.7 (C–15), 38.8 (C–8), 49.5 (C–7), 59.6 (C–11), 65.9 / 66.1 (C–16), 67.8 / 67.9 (C–6), 68.6 (C–12), 77.4 / 77.5 (C–7a), 82.4 / 82.4 (C–5), 100.6 / 100.7 (C–3), 172.7 (C–2), 177.2 / 177.3 (C–3a) ppm;

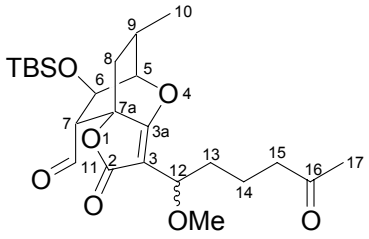
Produkt **127** 2. Diastereomer

R$_f$ = 0.00 – 0.39 (SiO$_2$, *n*–Hex/Et$_2$O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl$_3$): δ = –0.01 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.02 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.05 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.08 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.10–1.15 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.45–1.74 (m, 4H, 13–H, 14–H), 2.12 (s, 3H, 17–H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 15–H), 2.56–2.67 (m, 1H, 9–H), 2.71 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, 8b–H), 3.01 (dd, *J* = 4.3, 1.0 Hz, 1H, 7–H), 4.17 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 5–H), 4.39 (dd, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 1H, 12–H), 4.59 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6–H), 9.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, 11–H) ppm;

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-hydroxy-1-methoxyhexyl)-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 126



6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(1-methoxy-5-oxohexyl)-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd 128



Der Benzylether **124** (69 mg, 0.11 mmol) wird entsprechend der oben genannten Vorschrift hydriert und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, Et_2O). Das farblose Zwischenprodukt **126** (32 mg, 68 µmol, 64%) wird analog der beschriebenen PCC–Oxidation oxidiert (DC–Reaktionskontrolle) um den Ketoaldehyd **128** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 2/3) als farbloses Öl (10 mg, 22 µmol, 20% über 2 Stufen) zu erhalten.

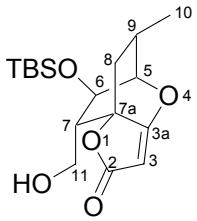
Dialkohol **126** 1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.29 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.07 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.10 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 17–H), 1.14–1.21 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.28–1.51 (m, 4H, 14–H, 15–H), 1.71–2.00 (m, 2H, 13–H), 2.10–2.17 (m, 1H, 7–H), 2.58–2.66 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.54–3.67 (m, 2H, 11–H), 3.71–3.83 (m, 1H, 16–H), 3.96–4.04 (m, 2H, 6–H, 12–H), 4.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H) ppm;

Produkt **128** 1. Diastereomer

R_f = 0.22–0.61 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.06 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 10–H), 1.18 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, 8a–H), 1.50–1.84 (m, 4H, 13–H, 14–H), 2.10 (s, 3H, 17–H), 2.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 15–H), 2.57–2.69 (m, 1H, 9–H), 2.74 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, 8b–H), 3.07 (dd, *J* = 4.3, 0.8 Hz, 1H, 7–H), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (dd, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H, 12–H), 4.18–4.23 (m, 1H, 5–H), 4.59 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6–H), 9.69–9.73 (m, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –5.0 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.1 (C–10), 19.8 (C–14), 25.1 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H_3)$_3$), 29.9 (C–17), 33.0 (C–8), 38.3 (C–13), 43.2 (C–15), 56.7 (O*C*H_3), 68.3 (C–7), 65.1 (C–6), 73.6 (C–12), 77.0 (C–7a), 81.8 (C–5), 98.1 (C–3), 171.3 (C–2), 175.8 (C–3a), 197.8 (C–11), 208.5 (C–16) ppm;

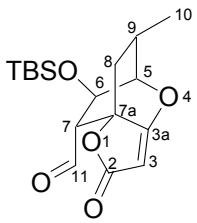
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 129



Der Benzylether **89** (380 mg, 0.88 mmol) wird entsprechend der oben genannten Hydrierung zum freien Alkohol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) wird der Alkohol **129** als farbloser Feststoff (270 mg, 0.79 mmol, 90%) erhalten.

R_f = 0.20 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.07 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.09 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, 10–H), 1.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 8a–H), 2.07 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, OH), 2.14 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H, 7–H), 2.54–2.67 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, 11–H), 3.92 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 5–H), 4.95 (s, 1H, 3–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.0 (C–10), 25.2 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H_3)$_3$), 38.6 (C–8), 49.5 (C–7), 60.1 (C–11), 68.9 (C–6), 79.3 (C–7a), 82.6 (C–5), 85.2 (C–3), 173.1 (C–2), 182.3 (C–3a) ppm;

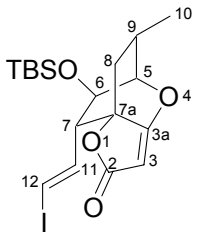
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd 130



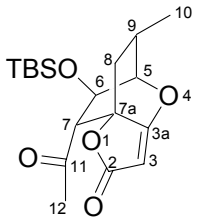
Der Alkohol **129** (280 mg, 0.82 mmol) wird analog der oben genannten Vorschrift mit PCC oxidiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 3/2) wird der Aldehyd **130** als farbloser Feststoff (240 mg, 0.71 mmol, 86%) erhalten.

R_f = 0.22 – 0.41 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.07 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.21 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H, 8a–H), 2.56–2.68 (m, 1H, 9–H), 2.72 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, 8b–H), 3.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 7–H), 4.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5–H), 4.58 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.96 (s, 1H, 3–H), 9.68 (s, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.9 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.0 (C–10), 25.1 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 38.1 (C–8), 58.2 (C–7), 65.1 (C–6), 78.2 (C–7a), 81.9 (C–5), 86.0 (C–3), 171.6 (C–2), 180.2 (C–7a), 197.6 (C–11) ppm; **FT–ICR** (ESI) für [$C_{17}H_{26}O_5Si$ + CH_3OH + Na]$^+$: ber. 393.17039, gef. 393.17068;

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 131 [33]



7-Acetyl-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on NP 132



Gekauftes $CrCl_2$ (6 equiv, 0.62 mmol, 76 mg) wird in frisch destilliertem THF (abs., 2 mL) suspendiert und der in THF (abs., 1 mL) gelöste Aldehyd **130** (35 mg, 0.10 mmol) zugetropft. Anschließend wird die Suspension mit CHI_3 (2 equiv, 0.21 mmol, 81 mg) versetzt und die Mischung 1 Woche bei 55 °C gerührt. Die Reaktionssuspension wird mit H_2O (5 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (4 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 4/1) wird das Vinyliodid **131** (32 mg, 69 μmol, 67%) und als Nebenprodukt das Methylketon **132** (5 mg, 14 μmol, 14%) erhalten.

Produkt **131**

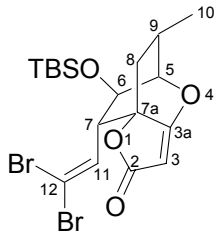
R_f = 0.57 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 10–H), 1.15–1.25 (m, 1H, 8a–H), 2.47–2.67 (m, 3H, 7–H, 8b–H, 9–H), 3.86 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, 6–H), 4.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 5–H), 5.02 (s, 1H, 3–H), 6.08 (dd, *J* = 14.4, 9.9 Hz, 1H, 11), 6.32 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 12–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.4 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.8 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.0 (C–10), 25.0 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 37.4 (C–8), 54.8 (C–7), 72.3 (C–6), 77.8 (C–7a), 80.7 (C–12), 82.1 (C–5), 86.6 (C–3), 139.9 (C–10), 172.3 (C–2), 180.1 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{18}H_{27}IO_4Si + H]^+$: ber. 463.07961, gef. 463.07934;

Nebenprodukt **132**

R_f = 0.50 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.01 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz,

3H, 10–H), 1.19 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H, 8a–H), 2.29 (s, 3H, 12–H), 2.53–2.72 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.16 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, 7–H), 4.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 5–H), 4.49 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6–H), 4.93 (s, 1H, 3–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.9 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 17.7 ($SiC(CH_3)_3$), 19.0 (C–10), 25.4 (C–9), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 33.0 (C–12), 38.4 (C–8), 59.8 (C–7), 68.1 (C–6), 78.1 (C–7a), 81.8 (C–5), 85.7 (C–3), 172.0 (C–2), 180.3 (C–3a), 204.8 (C–11) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{18}H_{28}O_5Si + Na]^+$: ber. 375.15982, gef. 375.16004;

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-(2,2-dibromovinyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 133 [72]

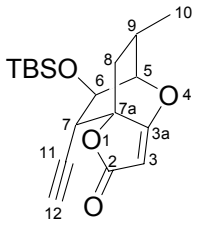


$CHBr_3$ (6 equiv, 1.1 mmol, 93 µL) und PPh_3 (frisch aus MeOH umkristallisiert, 4 equiv, 0.71 mmol, 186 mg) werden in Toluol (abs., 2.0 mL) bei –20 °C mit *t*–BuOK (4 equiv, 0.71 mmol, 80 mg) versetzt und 30 min gerührt. Die schwarzbraune Suspension wird mit dem Aldehyd **130** (60 mg, 0.18 mmol) versetzt und die Mischung 5 h bei 65 °C gerührt. Die Mischung wird mit H_2O (5 mL) versetzt, mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1 → 2/1) gereinigt um das Dibromid **133** als farbloses Öl (82 mg, 0.17 mmol, 94%) zu erhalten.

R_f = 0.47 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.07 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.11 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 10–H), 1.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 8a–H), 2.58–2.69 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.99 (dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H, 7–H), 3.86 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H), 5.02 (s, 1H, 3–

H), 5.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.9 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 17.8 ($SiC(CH_3)_3$), 19.1 (C–10), 25.0 (C–9), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 37.4 (C–8), 52.4 (C–7), 72.4 (C–6), 77.7 (C–7a), 82.1 (C–5), 86.5 (C–3), 94.7 (C–12), 132.9 (C–11), 172.2 (C–2), 180.1 (C–3a) ppm;

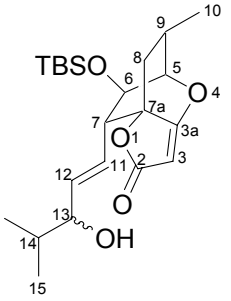
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-ethynyl-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 134 [73]



Das Dibromid **133** (72 mg, 0.15 mmol) wird in THF (abs., 2 mL) gelöst und bei –95 °C mit MeMgBr (3 M in Et_2O, 2.5 equiv, 0.36 mmol, 120 µL) versetzt. Die Reaktionslösung wird innerhalb 1 h auf 0 °C erwärmt und mit MeOH (0.3 mL) und anschließend H_2O (0.3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1) aufgereinigt. Das Produkt **134** wird als farbloser Feststoff (47 mg, 0.14 mmol, 96%) erhalten.

R_f = 0.52 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.11 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.16 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10–H), 1.26 (dd, *J* = 12.3, 3.7 Hz, 1H, 8a–H), 2.21–2.24 (m, 1H, 12–H), 2.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, 8b–H), 2.55–2.69 (m, 1H, 9–H), 2.82–2.87 (m, 1H, 7–H), 4.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.18 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, 6–H), 5.07 (s, 1H, 3–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.2 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.5 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 17.8 ($SiC(CH_3)_3$), 19.0 (C–10), 24.9 (C–9), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 36.1 (C–8), 42.2 (C–7), 73.7 (C–6), 78.9 (C–7a), 81.6 (C–5), 86.9 (C–3), 172.6 (C–2), 179.2 (C–3a) ppm;

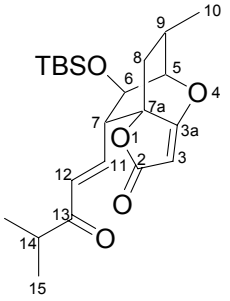
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-[(1*E*)-3-hydroxy-4-methylpent-1-enyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 135 [37]



Das Vinyliodid **131** (18 mg, 39 µmol) wird mit gekauftem $CrCl_2$ (6 equiv, 0.23 mmol, 29 mg) in frisch absolutiertem DMF (1.5 mL) aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird mit *iso*–Butyraldehyd (2 equiv, 78 µmol, 7 µL) und einer Spatelspitze $NiCl_2$ (kat.) versetzt. Die Suspension wird 30 min bei RT gerührt, mit Salzsäure (aq, 1 N, 1 mL) versetzt, mit NaCl gesättigt und mit Et_2O extrahiert (5 × 3 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzsäure (aq, 1 N, 3 mL) gewaschen und die wässrige Phase erneut mit Et_2O (3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) gereinigt und der Alkohol **135** als farbloser Feststoff (13 mg, 32 µmol, 81%) erhalten.

R_f = 0.29 und 0.26 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02–0.09 (m, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.83–0.92 (m, 15H, SiC(CH_3)$_3$, 15–H, 15'–H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.18–1.25 (m, 1H, 8a–H), 1.61–1.74 (m, 1H, 14–H), 2.49–2.69 (m, 3H, 7–H, 8b–H, 9–H), 3.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 13–H), 3.91 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, 6–H), 4.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H), 4.98 (s, 1H, 3–H), 5.17–5.29 (m, 1H, 11–H), 5.66 (dd, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1H, 12–H) ppm; Hauptdiastereomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.3 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.6 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 17.9 (C–15), 18.1 (C–15'), 19.0 (C–10), 25.1 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 33.8 (C–14), 37.3 (C–8), 51.4 (C–7), 72.8 (C–6), 77.2 (C–13), 78.6 (C–7a), 82.2 (C–5), 86.4 (C–3), 125.7 (C–11), 137.8 (C–12), 172.8 (C–2), 180.6 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{22}H_{36}O_5Si + Na]^+$: ber. 431.22242, gef. 431.22265;

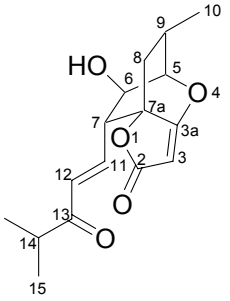
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-7-[(1*E*)-4-methyl-3-oxopent-1-enyl]-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 136



Der Alkohol **135** (29 mg, 71 µmol) wird mit PCC nach der oben genannten Methode oxidiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 2/1) um das Produkt **136** als farbloses Öl (22 mg, 54 µmol, 76%) zu erhalten.

R_f = 0.38 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3446, 2959, 2931, 2880, 2858, 1774, 1652, 1075, 733 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.03 (s, 3H, $Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 0.86 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 15–H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.20–1.25 (m, 1H, 8a–H), 2.54–2.68 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.68–2.79 (m, 2H, 7–H, 14–H), 3.93 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.11–4.14 (m, *J* = 3.8 Hz, 1H, 3–H), 5.01 (s, 1H, 3–H), 6.25 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 12–H), 6.29–6.37 (m, 1H, 12–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), –4.4 ($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 17.7 ($SiC(CH_3)_3$), 18.0 (C–15), 18.2 (C–15'), 19.0 (C–10), 25.1 (C–9), 25.5 ($SiC(CH_3)_3$), 37.5 (C–8), 38.9 (C–14), 51.5 (C–7), 72.3 (C–6), 78.3 (C–7a), 82.0 (C–5), 86.7 (C–3), 132.4 (C–11), 139.0 (C–12), 172.2 (C–2), 180.0 (C–3a), 202.5 (C–13) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{22}H_{34}O_5Si + Na]^+$: ber. 429.20677, gef. 429.20650;

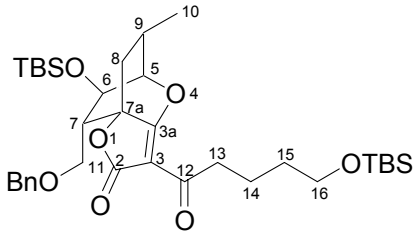
6-Hydroxy-9-methyl-7-[(1*E*)-4-methyl-3-oxopent-1-enyl]-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 137 [77]



Der Silylether **136** (8 mg, 20 µmol) wird in CH_3CN (1.5 mL) und H_2O (250 µL) gelöst, mit Pyridin HF (100 µL) versetzt und bei RT für 48 h gerührt. Die Reaktionslösung wird bei 0 °C mit $CaCO_3$ (200 mg) versetzt. Die Suspension wird über eine Kieselgelsäule (SiO_2, 2 cm, Et_2O) filtriert und das Filtrat am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O) aufgereinigt um den Alkohol **137** (6 mg, 20 µmol, 100%) als farblosen Feststoff zu erhalten.

R_f = 0.39 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05–1.10 (m, 6H, 15–H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.25 (dd, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H, 8a–H), 2.57–2.74 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.74–2.84 (m, 2H, 7–H, 14–H), 2.99–3.05 (m, 1H, OH), 4.02–4.08 (m, 1H, 6–H), 4.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 5.03 (s, 1H, 3–H), 6.27–6.42 (m, 2H, 11–H, 12–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (C–15), 18.3 (C–15'), 19.0 (C–10), 25.0 (C–9), 37.6 (C–8), 38.7 (C–14), 50.3 (C–7), 71.7 (C–6), 78.4 (C–7a), 81.8 (C–5), 86.6 (C–3), 132.4 (C–12), 139.4 (C–11), 172.4 (C–2), 180.3 (C–3a), 203.6 (C–13) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{22}H_{34}O_5Si + Na]^+$: ber. 429.20677, gef. 429.20650;

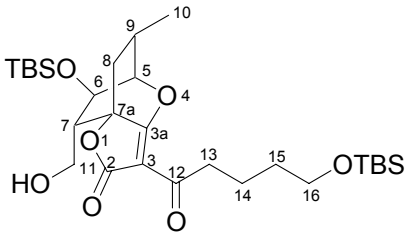
7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanoyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 138



Der Alkohol **117** (160 mg, 0.25 mmol) wird mit PCC analog der oben genannten Methode oxidiert Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 4/1 → 2/1) um Keton **138** als farbloses Öl (107 mg, 0.17 mmol, 67%) zu erhalten.

R_f = 0.47 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 2935, 2862, 1763, 1685, 1620, 1099, 837 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.02–0.06 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.06–1.14 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.43–159 (m, 4H, 14–H, 15–H), 2.07–2.13 (m, 1H, 7–H), 2.52–2.73 (m, 4H, 8b–H, 9–H, 13–H), 3.43–3.50 (m, 1H, 11a–H), 3.52–3.61 (m, 3H, 11b–H, 16–H), 4.26–4.33 (m, 2H, 6–H, PhCH_aH$_b$), 4.37 (m, 2H, 5–H, PhCH$_a$$H_b$), 7.12–7.31 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H$_3$)$_2$), –4.8 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.8 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.1 (C–10), 19.7 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 32.3 (C–15), 38.6 (C–8), 41.1 (C–13), 48.1 (C–7), 63.1 (C–16), 65.7 (C–11), 68.2 (C–6), 73.4 (Ph*C*H$_2$), 76.1 (C–7a), 84.2 (C–5), 98.5 (C–3), 127.5 (C–Ph), 127.7 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.3 (C–Ph), 169.7 (C–2), 188.1 (C–3a), 193.9 (C–12) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{35}H_{56}O_7Si_2 + Na]^+$: ber. 667.34568, gef. 667.34473;

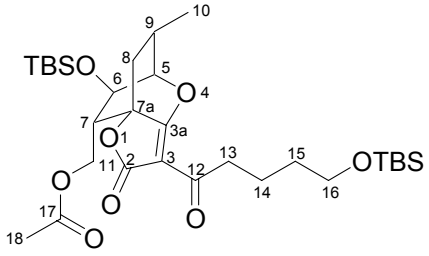
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanoyl)-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 139



Der Benzylether **138** (105 mg, 0.16 mmol) wird analog der oben genannten Vorschrift hydriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) um Alkohol **139** als farblos kristallinen Feststoff (83 mg, 0.15 mmol, 92%) zu erhalten.

R_f = 0.16 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3496, 2955, 2930, 2885, 2857, 1766, 1099, 837 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.07–0.11 (m, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.84 – 089 (m, 18H, SiC(CH_3)$_3$), 1.08–1.16 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.48–1.58 (m, 2H, 15–H), 1.59–1.71 (m, 2H, 14–H), 2.08–2.17 (m, 1H, 7–H), 2.59–2.80 (m, 3H, 8b–H, 9–H, 13a–H), 2.81–2.93 (m, 1H, 13b–H), 3.53–3.63 (m, 3H, 11a–H, 16–H), 3.66–3.75 (m, 1H, 11b–H), 4.11–4.18 (m, 1H, 6–H), 4.36–4.41 (m, 1H, 5–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –4.8 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.1 (C–10), 20.1 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 25.9 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.1 (C–15), 38.3 (C–8), 41.3 (C–13), 49.5 (C–7), 59.1 (C–11), 63.1 (C–16), 68.0 (C–6), 76.9 (C–7a), 84.4 (C–5), 98.8 (C–3), 169.5 (C–2), 187.7 (C–3a), 194.1 (C–12) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{28}H_{50}O_7Si_2 + Na]^+$: ber. 577.29863, gef. 577.29867;

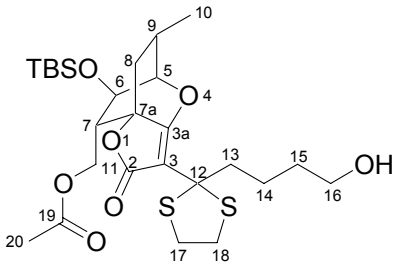
[6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanoyl)-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-yl]methyl acetat 140



Der Alkohol **139** (80 mg, 0.14 mmol) wird in Et_3N (150 µL) aufgenommen und bei 0 °C mit DMAP (1.5 equiv, 0.22 mmol, 26 mg) und Ac_2O (5 equiv, 7.2 mmol, 68 µL) versetzt. Die Mischung wird bei RT für 1 h gerührt. Die orange/lila Suspension wird bei 0 °C mit H_2O (1 mL) versetzt und mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 2/1) aufgereinigt um den Ester **140** als farbloses Öl (81 mg, 0.14 mmol, 94%) zu erhalten.

R_f = 0.34 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3465, 2955, 2930, 2889, 2858, 1766, 1619, 1101, 838 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.10 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84–0.90 (m, 18H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09–1.17 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.49–1.60 (m, 2H, 15–H), 1.61–1.71 (m, 2H, 14–H), 1.92 (s, 3H, 18–H), 2.23–2.30 (m, 1H, 7–H), 2.61–2.75 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 13–H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 16–H), 3.97–4.06 (m, 2H, 6–H, 11a–H), 4.17–4.25 (m, 1H, 11b–H), 4.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 5–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H$_3$)$_2$), –4.8 (Si(*C*H$_3$)$_2$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.0 (C–10), 19.9 (C–14), 20.5 (C–18), 25.1 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 25.9 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 32.3 (C–15), 38.3 (C–8), 41.2 (C–13), 46.9 (C–7), 60.5 (C–11), 62.9 (C–16), 68.7 (C–6), 76.1 (C–7a), 84.0 (C–5), 99.1 (C–3), 169.1 (C–2), 170.2 (C–17), 187.1 (C–3a), 194.2 (C–12) ppm;

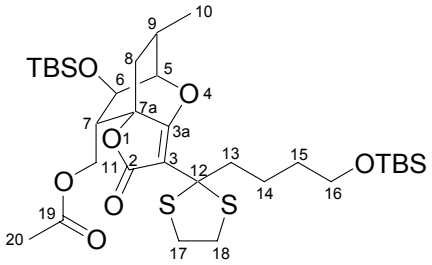
{6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-hydroxybutyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-yl}methyl acetat 141



Das Keton **140** (63 mg, 1.1 mmol) wird in CH_2Cl_2 (abs., 1.5 mL) gelöst und bei 0 °C mit $BF_3{\cdot}Et_2O$ (8 equiv, 8.5 mmol, 0.10 mL) und Ethandithiol (8 equiv, 8.5 mmol, 71 µL) versetzt. Nach 15 min wird die Reaktion mit NaCl (aq, halbges., 1 mL) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et_2O (5 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1 → 1/2 → 1/9 → Et_2O) aufgereinigt. Das Thioacetal **141** wird als farbloser Feststoff (45 mg, 81 µmol, 76%) erhalten.

R_f = 0.49 (SiO_2, Et_2O); **IR** (KBr): ν_{max} = 3495, 2951, 2930, 2880, 2859, 1746, 1662, 1095, 839 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.11 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.88 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.07–1.16 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.43–1.54 (m, 2H, 14–H), 1.55–1.63 (m, 2H, 15–H), 1.67 (s, 1H, OH), 2.06 (s, 3H, 20–H), 2.20–2.33 (m, 2H, 7–H, 13a–H), 2.38–2.50 (m, 1H, 13b–H), 2.53–2.68 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.29–3.43 (m, 4H, 17–H, 18–H), 3.58–3.68 (m, 2H, 16–H), 3.85 (dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 1H, 11a–H), 3.94 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.10–4.21 (m, 2H, 5–H, 11b–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.7 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.1 (C–10), 21.0 (C–20), 24.3 (C–14), 25.0 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.4 (C–15), 38.5 (C–8), 39.6 (C–17), 39.9 (C–18), 42.7 (C–13), 46.7 (C–7), 61.8 (C–11), 62.3 (C–16), 64.7 (C–12), 69.2 (C–6), 76.1 (C–7a), 82.0 (C–5), 102.2 (C–3), 170.5 (C–2), 170.9 (C–19), 172.6 (C–3a) ppm;

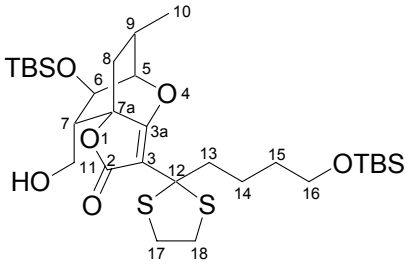
{6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-yl}methyl acetat 142 [78]



Der Alkohol **141** (45 mg, 81 µmol) wird in CH_2Cl_2 (abs., 2 mL) bei –30 °C mit TBDMSOTf (2 equiv, 0.16 mmol, 37 µL) und DMAP (2 equiv, 0.16 mmol, 20 mg) versetzt und für 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOH (0.2 mL) versetzt, auf RT erwärmt und mit NaCl (aq, halbges., 1 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1 → 2/1) aufgereinigt. Das Produkt **142** wird als farbloser Feststoff (52 mg, 77 µmol, 96%) erhalten.

R_f = 0.49 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 2950, 2930, 2894, 2857, 1748, 1097, 838 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.11 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.84–0.90 (m, 18H, SiC(CH_3)$_3$), 1.08–1.13 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.39–1.60 (m, 4H, 14–H, 15–H), 2.05 (s, 3H, 20–H), 2.22–2.40 (m, 3H, 7–H, 13–H), 2.54–2.61 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.28–3.36 (m, 2H, 17–H), 3.36–3.42 (m, 2H, 18–H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 16–H), 3.88 (dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, 1H, 11a–H), 3.96 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.14–4.21 (m, 2H, 11b–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H$_3$)$_2$), –4.8 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.7 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.2 (C–10), 21.0 (C–20), 24.2 (C–14), 25.1 (C–19), 25.5 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 32.7 (C–15), 38.8 (C–8), 39.8 (C–17), 40.0 (C–18), 43.1 (C–13), 46.9 (C–7), 61.3 (C–11), 63.0 (C–16), 64.8 (C–12), 69.1 (C–6), 75.9 (C–7a), 82.0 (C–5), 102.1 (C–3), 170.5 (C–2), 170.6 (C–19), 172.4 (C–3a) ppm;

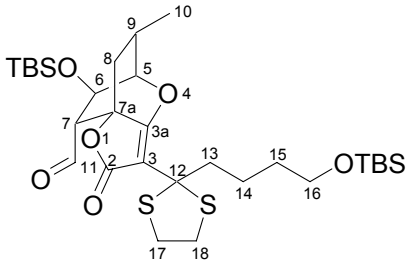
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 143



Der Ester **142** (52 mg, 77 µmol) wird in MeOH (2 mL) gelöst, mit K_2CO_3 (6 equiv, 0.46 mmol, 64 mg) versetzt und bei RT für 15 min gerührt. Die Mischung wird direkt ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) gereinigt, um den Alkohol **143** als farblosen Feststoff (47 mg, 74 µmol, 96%) zu erhalten.

R_f = 0.41 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 3482, 2953, 2930, 2885, 2857, 1754, 1664, 1099, 837 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.03–0.12 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.80–0.91 (m, 18H, SiC(CH_3)$_3$), 1.04–1.15 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.36–1.57 (m, 4H, 14–H, 15–H), 1.89–1.96 (m, 1H, OH), 2.01–2.09 (m, 1H, 7–H), 2.23–2.33 (m, 1H, 13a–H), 2.33–2.46 (m, 1H, 13b–H), 2.50–2.67 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.27–3.42 (m, 4H, 17–H, 18–H), 3.49–3.60 (m, 3H, 11a–H, 16–H), 3.61–3.69 (m, 1H, 11b–H), 4.10 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, 6–H), 4.13–4.18 (m, 1H, 5–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(CH_3)$_2$), –4.8 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 17.7 (SiC(CH_3)$_3$), 18.4 (SiC(CH_3)$_3$), 19.3 (C–11), 24.3 (C–14), 25.0 (C–9), 25.6 (SiC(CH_3)$_3$), 26.0 (SiC(CH_3)$_3$), 32.6 (C–15), 38.6 (C–8), 39.6 (C–17), 39.8 (C–18), 42.4 (C–13), 49.9 (C–7), 59.4 (C–10), 63.0 (C–16), 65.0 (C–12), 68.0 (C–6), 76.7 (C–7a), 82.2 (C–5), 101.6 (C–3), 170.9 (C–2), 173.5 (C–3a) ppm;

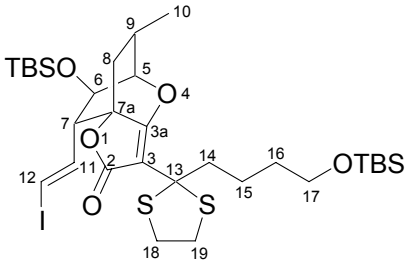
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd 144



Der Alkohol **143** (330 mg, 0.52 mmol) wird mit PCC nach der oben genannten Vorschrift oxidiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 3/2) um den Aldehyd **144** als farbloses Öl (154 mg, 0.25 mmol, 47%) zu erhalten.

R_f = 0.12 – 0.63 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **IR** (KBr): ν_{max} = 2954, 2931, 2886, 2858, 1765, 1666, 1095, 837 cm^{-1}; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01–0.08 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.16 (dd, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 1H, 8a–H), 1.31–1.44 (m, 2H, 14–H), 1.47–1.57 (m, 2H, 15–H), 2.19–3.39 (m, 2H, 13–H), 2.56–2.74 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 2.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 7–H), 3.32 (s, 4H, 18–H, 17–H), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 16–H), 4.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 5–H), 4.58 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6–H), 9.65 (s, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.9 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 24.3 (C–14), 24.9 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.7 (C–15), 38.2 (C–8), 39.5 (C–17), 39.6 (C–18), 41.9 (C–13), 58.4 (C–7), 63.0 (C–16), 64.7 (C–12), 64.9 (C–6), 76.3 (C–7a), 81.5 (C–5), 103.2 (C–3), 169.6 (C–2), 171.2 (C–3a), 197.7 (C–11) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{30}H_{52}O_6Si_2 + CH_3OH + Na]^+$: ber. 683.28982, gef. 683.28930;

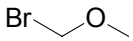
6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 145 [33]



Gekauftes $CrCl_2$ (6 equiv, 0.57 mmol, 71 mg) wird in frisch destilliertem THF (abs., 2 mL) suspendiert und der in THF (abs., 1 mL) gelöste Aldehyd **144** (60 mg, 96 µmmol) zugetropft. Anschließend wird die Suspension mit CHI_3 (2 equiv, 0.2 mmol, 75 mg) versetzt und die Mischung 3 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionssuspension wird über eine Kieselgelsäule (SiO_2, PE/Et_2O, 1/3) filtriert und das leicht gelbe Filtrat am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 4/1) wird das Vinyliodid **145** als farbloses Öl (14 mg, 19 µmmol, 19%) erhalten.

R_f = 0.64 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.06 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.15 (dd, *J* = 12.0, 3.4 Hz, 1H, 8a–H), 1.36–1.49 (m, 2H, 15–H), 1.50–1.62 (m, 2H, 16–H), 2.22–2.32 (m, 1H, 14a–H), 2.39–2.48 (m, 1H, 14b–H), 2.48–2.67 (m, 3H, 7–H, 8b–H, 9–H), 3.31–3.42 (m, 4H, 18–H, 19–H), 3.58–3.64 (m, 2H, 17–H), 3.91 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, 6–H), 4.17 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H, 5–H), 6.06 (dd, *J* = 14.5, 9.5 Hz, 1H, 11–H), 6.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 12–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.2 (Si(*C*H_3)$_2$), –4.9 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.4 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.4 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 24.5 (C–15), 24.8 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.8 (C–16), 37.3 (C–8), 39.6 (C–18), 39.8 (C–19), 42.4 (C–14), 54.9 (C–7), 63.1 (C–17), 64.8 (C–13), 71.7 (C–6), 75.8 (C–7a), 80.4 (C–12), 81.8 (C–5), 103.7 (C–12), 140.2 (C–11), 170.2 (C–2), 171.1 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{31}H_{53}IO_5Si_2 + Na]^+$: ber. 775.18098, gef. 775.18118;

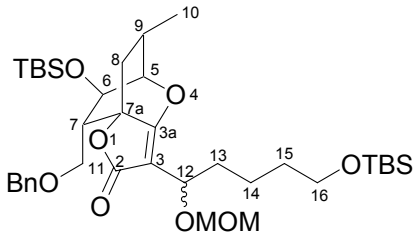
Methoxymethylenbromid [80]



Frisch getrocknetes $ZnBr_2$ (HV, 160 °C, 15 min, Spatelspitze) wird in DMM (1.2 equiv, 240 mmol, 21.2 mL) gelöst und bei 0 °C langsam mit AcBr (14.9 mL, 200 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird im Wasserbad auf RT erwärmt und für 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung zweifach fraktioniert destilliert. Bei der ersten Destillation wird als 3. Fraktion eine Mischung von MOMBr und Essigsäuremethylester bei einer Ölbadtemperatur von 110 °C zwischen 80 °C und 86 °C gesammelt. Reines MOMBr wird als farbloses Öl (23 g, 15 mL, 185 mmol, 93%) bei der erneuten Destillation der Mischung ab 82 °C erhalten.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.47 (s, 3H, OC*H*$_3$), 5.65 (s, 2H, OC*H*$_2$) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ =58.8 (O*C*H$_3$), 78.2 (O*C*H$_2$) ppm.

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 146



Der Alkohol **117** (2.36 g, 3.6 mmol) wird in THF (abs., 150 mL) aufgenommen und bei –80 °C mit KHMDS (1.2 equiv, 4.4 mmol, 0.87 g) versetzt. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 1 h auf –40 °C erwärmt und mit MOMBr (1.5 equiv, 5.5 mmol, 0.44 mL) versetzt. Die gelbliche Mischung wird innerhalb 1 h auf –10 °C erwärmt und mit H_2O (20 mL)

versetzt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit Et_2O (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 3/1) aufgereinigt und der MOM–Ether **146** (2.34 g, 3.4 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

1. Diastereomer

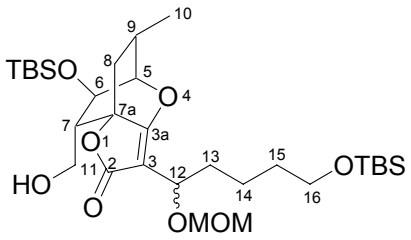
R_f = 0.54 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.06 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), –0.01 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.00 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.81 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.02–1.09 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.29–1.36 (m, 1H, 14a–H), 1.40–1.55 (m, 3H, 14b–H, 15–H), 1.56–1.68 (m, 1H, 13a–H), 1.82–1.95 (m, 1H, 13b–H), 2.07–2.15 (m, 1H, 7–H), 2.50–2.64 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.30 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.31–3.44 (m, 2H, 11–H), 3.55 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 16–H), 4.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.16 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.30–4.56 (m, 5H, 12–H, PhCH_2, MOM–CH_2), 7.19–7.33 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H$_3$)$_2$), –5.0 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.8 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.4 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.2 (C–10), 22.3 (C–14), 25.3 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 32.6 (C–15), 33.4 (C–13), 39.2 (C–8), 47.9 (C–7), 55.6 (MOM–*C*H$_3$), 63.2 (C–16), 66.3 (C–11), 68.6 (C–12), 69.0 (C–6), 73.4 (Ph*C*H$_2$), 76.5 (C–7a), 82.4 (C–5), 94.5 (MOM–*C*H$_2$), 97.2 (C–3), 127.8 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 137.5 (C–Ph), 172.6 (C–2), 178.0 (C–3a) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.48 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.03 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.00–0.03 (m, 9H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$, Si(CH$_3$)$_2$), 0.83 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.02–1.09 (m, 4H, 10–H, 8a–H), 1.22–1.35 (m, 1H, 14a–H), 1.38–1.53 (m, 3H, 14b–H, 15–H), 1.55–1.67 (m, 1H, 13a–H), 1.72–1.85 (m, 1H, 13b–H), 2.10 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, 7–H), 2.51–2.65 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.34 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.36–3.45 (m, 2H, 11–H), 3.50–3.61 (m, 2H, 16–H), 4.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.15–4.21 (m, 1H, 6–H), 4.30–4.43 (m, 3H, 12–H, PhCH_2), 4.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM–CH_aH$_b$), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, MOM–CH$_a$$H_b$), 7.20–7.34 (m, 5H, arom–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H$_3$)$_2$), –4.9 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.8 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.2 (C–10), 22.3 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 25.9 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 32.5

(C–15), 33.3 (C–13), 39.3 (C–8), 47.9 (C–7), 55.6 (MOM–*C*H_3), 63.2 (C–16), 66.3 (C–11), 68.7 (C–6), 68.9 (C–12), 73.4 (Ph*C*H_2), 76.4 (C–7a), 82.4 (C–5), 94.2 (MOM–*C*H_2), 96.9 (C–3), 127.8 (C–Ph), 128.0 (C–Ph), 128.4 (C–Ph), 137.5 (C–Ph), 172.5 (C–2), 178.1 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{37}H_{62}O_8Si_2 + Na]^+$: ber. 713.38754, gef. 713.38772.

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 147



Der Benzylether **146** (2.34 g, 3.4 mmol) wird analog der oben beschriebenen Hydrierung entschützt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) um den Alkohol **147** als farbloses Öl (1.89 g, 3.15 mmol, 93%) zu erhalten.

1. Diastereomer

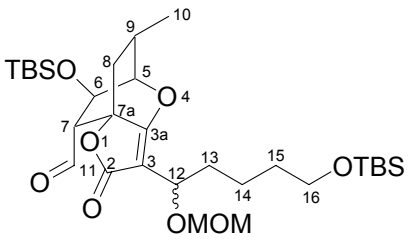
R_f = 0.23 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.07 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.10 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.05–1.12 (m, 4H, 8a–H, 10–H), 1.23–1.59 (m, 4H, 14–H, 15–H), 1.73–1.85 (m, 1H, 13a–H), 1.87–1.99 (m, 1H, 13b–H), 2.06–2.11 (m, 1H, 7–H), 2.29 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 1H, OH), 2.53–2.67 (m, 2H, 8a–H, 9–H), 3.32 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.50–3.61 (m, 3H, 11a–H, 16–H), 3.62–3.72 (m, 1H, 11b–H), 4.10–4.17 (m, 2H, 5–H, 6–H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 12–H), 4.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, MOM–CH_aH$_b$), 4.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, MOM–C$H_a$$H_b$) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –4.8 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.4 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.2 (C–10), 22.3 (C–14), 25.2 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.5 (C–15), 33.0 (C–13), 38.8 (C–8), 49.8 (C–7), 55.4

(MOM–*C*H_3), 59.1 (C–11), 63.1 (C–16), 68.0 (C–6), 70.0 (C–12), 77.0 (C–7a), 82.5 (C–5), 95.5 (MOM–*C*H_2), 97.7 (C–3), 172.4 (C–2), 178.0 (C–3a) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.21 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.08 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.10 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(CH_3)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.01–1.09 (m, 4H, 8a–H,10–H), 1.25–1.57 (m, 4H, 14–H, 15–H), 1.75–1.94 (m, 2H, 13–H), 2.00–2.07 (m, 1H, 7–H), 2.53–2.68 (m, 3H, OH, 8–H, 9–H), 3.37 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.48–3.61 (m, 3H, 11a–H, 16–H), 3.65–3.75 (m, 1H, 11b–H), 4.11 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 5–H), 4.19 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, 6–H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 12–H), 4.57–4.65 (m, 2H, MOM–CH_2) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H$_3$)$_2$), –4.8 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.7 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.2 (C–10), 22.0 (C–14), 25.3 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 25.9 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 32.4 (C–15), 33.2 (C–8), 39.2 (C–13), 49.8 (C–7), 56.0 (MOM–*C*H$_3$), 58.7 (C–11), 63.0 (C–16), 67.8 (C–6), 70.3 (C–12), 77.0 (C–7a), 82.5 (C–5), 95.4 (MOM–*C*H$_2$), 97.2 (C–3), 171.7 (C–2), 178.0 (C–3a) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{30}H_{56}O_8Si_2 + Na]^+$: ber. 623.34059, gef. 623.33985.

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd 148



Der Alkohol **147** (1.89 g, 3.15 mmol) wird mit PCC analog der oben genannten Methode zum Aldehyd oxidiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 3/2) und der Aldehyd **148** als farbloses Öl (1.4 g, 2.3 mmol, 74%) erhalten.

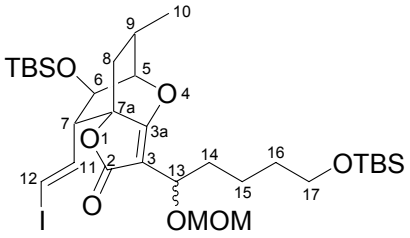
1. Diastereomer

R_f = 0.05 – 0.50 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.01–0.09 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10–H), 1.15 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, 8a–H), 1.23–1.36 (m, 1H, 14a–H), 1.37–1.47 (m, 1H, 14b–H), 1.48–1.56 (m, 2H, 15–H), 1.65–1.77 (m, 1H, 13a–H), 1.81–1.94 (m, 1H, 13b–H), 2.57–2.77 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.01–3.06 (m, 1H, 7–H), 3.33 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 16–H), 4.17–4.21 (m, 1H, 5–H), 4.34 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H, 12–H), 4.54–4.59 (m, 3H, 6–H, MOM–CH_2), 9.67–9.70 (m, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.9 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.3 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.0 (C–10), 22.1 (C–14), 25.1 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.5 (C–15), 33.3 (C–13), 38.3 (C–8), 55.7 (C–7), 58.3 (MOM–*C*H_3), 63.1 (C–16), 65.2 (C–6), 68.7 (C–12), 77.2 (C–7a), 81.8 (C–5), 94.9 (MOM–*C*H_2), 98.9 (C–3), 170.9 (C–2), 175.6 (C–3a), 197.7 (C–11) ppm;

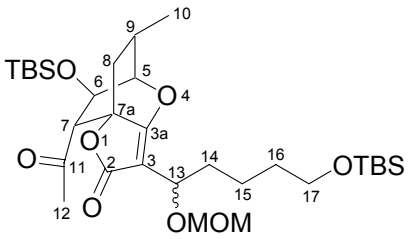
2. Diastereomer

R_f = 0.05–0.40 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01–0.06 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10–H), 1.15 (dd, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H, 8a–H), 1.23–1.36 (m, 1H, 14a–H), 1.37–1.48 (m, 1H, 14b–H), 1.49–1.59 (m, 2H, 15–H), 1.66–1.77 (m, 1H, 13a–H), 1.79–1.90 (m, 1H, 13b–H), 2.57–2.77 (m, 2H, 8a–H, 9–H), 3.00–3.06 (m, 1H, 7–H), 3.35 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 16–H), 4.16–4.22 (m, 1H, 5–H), 4.36 (dd, *J* = 7.7, 6.4 Hz, 1H, 12–H), 4.52–4.63 (m, 3H, 6–H, MOM–CH_2), 9.68 (s, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(*C*H_3)$_2$), –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.9 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.4 (Si*C*(CH_3)$_3$), 19.1 (C–10), 22.1 (C–14), 25.1 (C–9), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.5 (C–15), 33.3 (C–13), 38.3 (C–8), 55.7 (C–7), 58.3 (MOM–*C*H_3), 63.1 (C–16), 65.1 (C–6), 68.6 (C–12), 77.2 (C–7a), 81.8 (C–5), 94.5 (MOM–*C*H_2), 98.7 (C–3), 170.8 (C–2), 175.6 (C–3a), 197.7 (C–11) ppm; **FT–ICR** (ESI) für [$C_{30}H_{54}O_8Si_2$ +CH_3OH + Na]$^+$: ber. 653.35116, gef. 653.35107.

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 149 [33]



7-acetyl-6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on NP 149



Gekauftes $CrCl_2$ (6 equiv, 3.0 mmol, 366 mg) wird in frisch destilliertem THF (abs., 5 mL) suspendiert und der in THF (abs., 1 mL) gelöste Aldehyd **148** (300 mg, 0.50 mmol) zugetropft. Anschließend wird die Suspension mit CHI_3 (2 equiv, 1.0 mmol, 394 mg) versetzt und die Mischung 3 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionssuspension wird über eine Kieselgelsäule (PE/Et_2O, 1/3) filtriert und das leicht gelbe Filtrat am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 7/3) wird das Vinyliodid **149** als farbloses Öl (322 mg, 0.45 mmol, 89%) und als Nebenprodukt das Methylketon (25 mg, 0.04 mmol, 7%) erhalten.

Produkt **149** 1. Diastereomer

R_f = 0.58 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01–0.06 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.14 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H, 8a–H), 1.26–1.38 (m, 1H, 15a–H), 1.38–1.50 (m, 1H, 15b–H),

1.50–1.62 (m, 2H, 16–H), 1.74–1.86 (m, 1H, 14a–H), 1.87–1.99 (m, 1H, 14b–H), 2.49–2.63 (m, 3H, 7–H, 8a–H, 9–H), 3.37 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 17–H), 3.90 (t, J = 3.7 Hz, 1H, 6–H), 4.11–4.17 (m, 1H, 5–H), 4.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H, 13–H), 4.59–4.67 (m, 2H, MOM–CH_2), 6.07 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1H, 12–H), 6.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 11–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(CH$_3$)$_2$), –4.9 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.4 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), 17.8 (SiC(CH$_3$)$_3$), 18.4 (SiC(CH$_3$)$_3$), 19.1 (C–10), 22.3 (C–15), 25.0 (C–9), 25.6 (SiC(CH$_3$)$_3$), 26.0 (SiC(CH$_3$)$_3$), 32.6 (C–16), 33.1 (C–14), 37.4 (C–8), 54.8 (C–7), 55.7 (MOM–CH$_3$), 63.1 (C–17), 69.0 (C–13), 72.0 (C–6), 76.2 (C–7a), 80.6 (C–12), 82.0 (C–5), 95.2 (MOM–CH$_2$), 99.6 (C–3), 140.2 (C–11), 171.6 (C–2), 175.7 (C–3a) ppm;

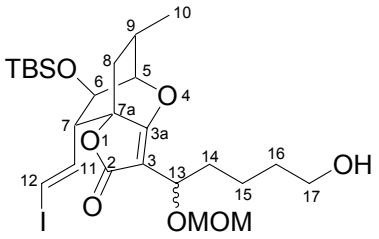
Produkt **149** 2. Diastereomer

R$_f$ = 0.63 (SiO$_2$, *n*–Hex/Et$_2$O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01–0.07 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.85–0.89 (m, 18H, SiC(CH_3)$_3$), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 10–H), 1.13 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H, 8a–H), 1.28–1.51 (m, 2H, 15–H), 1.51–1.61 (m, 2H, 16–H), 1.72–1.94 (m, 2H, 14–H), 2.50–2.66 (m, 3H, 7–H, 8b–H, 9–H), 3.35–3.40 (m, 3H, MOM–CH_3), 3.54–3.66 (m, 2H, 17–H), 3.84–3.94 (m, 1H, 6–H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.41 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 13-H), 4.55–4.70 (m, 2H, MOM–CH_2), 6.02–6.14 (m, 1H, 12–H), 6.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 11–H) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{31}H_{55}IO_7Si_2 + Na]^+$: ber. 745.24232, gef. 745.24223.

NP 149 1. Diastereomer

R$_f$ = 0.41 (SiO$_2$, *n*–Hex/Et$_2$O, 1/1); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.05–0.03 (m, 12H, Si(CH_3)$_2$), 0.84 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 8a–H), 1.27–1.57 (m, 4H, 15–H, 16–H), 1.64–1.75 (m, 1H, 14a–H), 1.81–1.93 (m, 1H, 14b–H), 2.25 (s, 3H, 12–H), 2.52–2.70 (m, 2H, 8b–H, 9–H), 3.14 (d, J = 4.3 Hz, 1H, 7–H), 3.34 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 17–H), 4.11–4.15 (m, 1H, 5–H), 4.35 (dd, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H, 13–H), 4.43 (t, J = 3.9 Hz, 1H, 6–H), 4.54–4.66 (m, 2H, MOM–CH_2) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (Si(CH$_3$)$_2$), –5.1 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –5.0 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), 17.7 (SiC(CH$_3$)$_3$), 18.3 (SiC(CH$_3$)$_3$), 19.1 (C–10), 22.1 (C–15), 25.3 (C–9), 25.5 (SiC(CH$_3$)$_3$), 25.9 (SiC(CH$_3$)$_3$), 32.6 (C–16), 33.0 (C–12), 33.4 (C–14), 38.5 (C–8), 55.6 (MOM–CH$_3$), 59.7 (C–7), 63.1 (C–17), 68.2 (C–13), 68.2 (C–6), 76.5 (C–7a), 81.6 (C–5), 94.5 (MOM–CH$_2$), 98.3 (C–3), 171.2 (C–2), 175.6 (C–3a), 204.6 (C–11) ppm.

6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-hydroxy-1-(methoxymethoxy)pentyl]-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on 150



Das Vinyliodid **149** (285 mg, 0.39 mmol) wird in MeOH (3 mL) gelöst und bei RT unter rühren mit 6 Tropfen Salzsäure (aq, 1 N) versetzt. Nach 5 min wird die Reaktionslösung mit Et_2O (5 mL) verdünnt und mit H_2O (3 mL) versetzt. Die Mischung wird mit NaCl gesättigt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1/4 → Et_2O) gereinigt. Der Alkohol **150** wird als farbloses Öl (200 mg, 0.33 mmol, 83%) erhalten.

1. Diastereomer

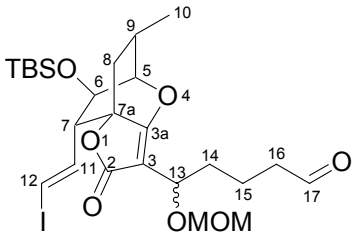
R_f = 0.48 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.14 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H, 8a–H), 1.28–1.64 (m, 4H, 15–H, 16–H), 1.77–1.97 (m, 2H, 14–H), 2.48–2.64 (m, 3H, 7–H, 8b–H, 9–H), 3.35 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.58–3.67 (m, 2H, 17–H), 3.89 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, 6–H), 4.13 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 5–H), 4.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 13–H), 4.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, MOM–CH_2), 6.06 (dd, *J* = 14.4, 9.6 Hz, 1H, 11–H), 6.29 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 12–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.4 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 19.0 (C–10), 22.0 (C–15), 24.9 (C–9), 25.5 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.3 (C–16), 32.8 (C–14), 37.3 (C–8), 54.7 (C–7), 55.7 (MOM–*C*H_3), 62.6 (C–17), 68.9 (C–13), 71.9 (C–6), 76.2 (C–7a), 80.6 (C–12), 82.0 (C–5), 95.2 (MOM–*C*H_2), 99.3 (C–3), 140.1 (C–11), 171.6 (C–2), 175.8 (C–3a) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.40 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03–0.07 (m, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87

(s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.14 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H, 8a–H), 1.22–1.31 (m, 1H, OH), 1.34–1.53 (m, 2H, 15–H), 1.57–1.68 (m, 2H, 16–H), 1.75–7.95 (m, 2H, 14–H), 2.51–2.65 (m, 3H, 7–H, 8b–H, 9–H), 3.36–3.41 (m, 3H, MOM–CH_3), 3.60–3.70 (m, 2H, 17–H), 3.86–3.95 (m, 1H, 6–H), 4.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 5–H), 4.40–4.46 (m, 1H, 13–H), 4.57–4.68 (m, 2H, MOM–CH_2), 6.04–6.15 (m, 1H, 11–H), 6.31 (d, J = 14.7 Hz, 1H, 12–H) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{25}H_{41}IO_7Si + Na]^+$: ber. 631.15584, gef. 631.15519.

5-{6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-3-yl}-5-(methoxymethoxy)pentanal 151



Der Alkohol **150** (170 mg, 0.28 mmol) wird mit PCC analog der oben genannten Methode zum Aldehyd oxidiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 1/9) und der Aldehyd **151** als farbloses Öl (140 mg, 0.23 mmol, 83%) erhalten.

1. Diastereomer

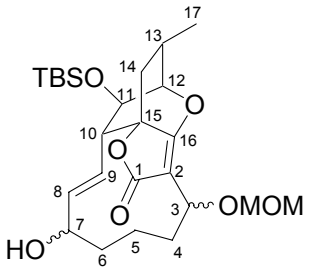
R_f = 0.71 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 10–H), 1.15 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H, 8a–H), 1.54–1.88 (m, 3H, 14a–H, 15–H), 1.89–2.03 (m, 1H, 14b–H), 2.43–2.70 (m, 5H, 7–H, 8b–H, 9–H, 16–H), 3.37 (s, 3H, MOM–CH_3), 3.90 (t, J = 3.7 Hz, 1H, 6–H), 4.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 5–H), 4.39 (dd, J = 7.5, 6.2 Hz, 1H, 13–H), 4.55–4.68 (m, 2H, MOM–CH_2), 6.07 (dd, J = 14.5, 9.5 Hz, 1H, 11–H), 6.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H, 12–H), 9.74–9.79 (m, 1H, 17–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –4.9 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.4 (Si(CH$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), 17.7 (SiC(CH$_3$)$_3$), 18.4 (C–15), 19.1 (C–10), 25.0 (C–9), 25.5 (SiC(CH$_3$)$_3$), 32.6 (C–14), 37.3 (C–8), 43.4 (C–16), 54.7 (C–7), 55.8 (MOM–CH$_3$), 68.6 (C–13), 71.9 (C–6), 76.3 (C–7a), 80.7 (C–12), 82.2 (C–

5), 95.2 (MOM–*C*H_2), 99.0 (C–3), 140.0 (C–11), 171.5 (C–2), 176.0 (C–3a), 202.1 (C–17) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.78 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02–0.08 (m, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10–H), 1.12–1.19 (m, 1H, 8a–H), 1.59–1.71 (m, 1H, 15a–H), 1.72–1.83 (m, 2H, 14a–H, 15b–H), 1.84–1.97 (m, 1H, 14b–H), 2.46–2.69 (m, 5H, 7–H, 8b–H, 9–H, 16–H), 3.35–3.41 (m, 3H, MOM–CH_3), 3.91–3.96 (m, 1H, 6–H), 4.12–4.16 (m, 1H, 5–H), 4.38 4.46 (m, 1H, 13–H), 4.56–4.68 (m, 2H, MOM–CH_2), 6.04–6.15 (m, 1H, 11–H), 6.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, 12–H), 9.75–9.79 (m, 1H, 17–H) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{25}H_{39}IO_7Si + CH_3OH + Na]^+$: ber. 661.16641, gef. 661.16723.

11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-8-hydroxy-4-(methoxymethoxy)-13-methyl-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2-on 152 [37]



Gekauftes $CrCl_2$ (10 equiv, 2.2 mmol, 274 mg) wird in frisch absolutiertem DMF (3 mL) aufgenommen und mit einer Spatelspitze $NiCl_2$ versetzt. Der Aldehyd **151** (135 mg, 0.22 mmol) wird in DMF (4 mL) gelöst und innerhalb von 30 min zugetropft. Die Suspension wird 30 min bei RT gerührt, mit Salzsäure (aq, 1 N, 10 mL) versetzt, mit NaCl gesättigt und mit Et_2O extrahiert (5 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzsäure (aq, 1 N, 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase erneut mit Et_2O (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am

Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, PE/Et_2O, 1/4) gereinigt und der Alkohol **152** als weißer Feststoff (77 mg, 0.16 mmol, 72%) erhalten.

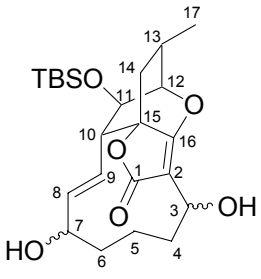
1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.48 (SiO_2, Et_2O) und **R_f** = 0.45 (SiO_2, Et_2O); Doppelspot da erneut Diastereomerenbildung, Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02–0.08 (m, 6H, Si Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.92–1.04 (m, 1H, 5a–H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 17–H), 1.22–1.56 (m, 4H, OH, 14a–H, 5b–H, 6a–H), 1.72–1.89 (m, 2H, 6b–H, 4a–H), 2.03–2.18 (m, 1H, 4b–H), 2.50–2.60 (m, 1H, 14b–H), 2.62–1.73 (m, 1H, 13–H), 2.74–2.80 (m, 1H, 10–H), 3.33 (s, 3H, MOM–CH_3), 4.22–4.31 (m, 3H, 7–H, 11–H, 12–H), 4.35–4.45 (m, 1H, 3–H), 4.56–4.62 (m, 2H, MOM–CH_2), 5.64 (dd, *J* = 16.6, 3.4 Hz, 1H, 8–H), 5.75–5.88 (m, 1H, 9–H) ppm; Hauptisomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.6 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 16.4 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 17.8 (C–5), 18.6 (C–17), 25.3 (C–13), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 31.4 (C–4), 34.1 (C–6), 35.3 (C–14), 49.0 (C–10), 55.4 (C–19), 67.6 (C–3), 69.5 (C–11), 69.7 (C–7), 79.2 (C–15), 81.9 (C–12), 94.3 (C–18), 98.9 (C–2), 122.7 (C–9), 137.2 (C–8), 171.7 (C–1), 177.2 (C–16) ppm;

2. Diastereomerenmischung

R_f = 0.46 (SiO_2, Et_2O) und **R_f** = 0.42 (SiO_2, Et_2O); Doppelspot da erneut Diastereomerenbildung, Diastereomer mit R_f = 0.46 (SiO_2, Et_2O): **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.01–0.07 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.91–1.00 (m, 1H, 5a–H), 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.33 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 1H, 14a–H), 1.38–1.53 (m, 3H, 4a–H, 5b–H, 6a–H), 1.81–1.92 (m, 1H, 4b–H), 2.01–2.13 (m, 1H, 6b–H), 2.57 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, 14b–H), 2.63–2.73 (m, 1H, 13–H), 2.77–2.82 (m, 1H, 10–H), 3.35 (s, 3H, MOM–CH_3), 4.27 (dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz, 1H, 7–H), 4.30–4.33 (m, 1H, 12–H), 4.36–4.41 (m, 1H, 11–H), 4.46–4.52 (m, 1H, 3–H), 4.60 (dd, *J* = 32.5, 6.44 Hz, 2H, MOM–CH_2), 5.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 8–H), 5.79 (ddd, *J* = 16.4, 5.8, 2.0 Hz, 1H, 9–H) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{25}H_{40}O_7Si + Na]^+$: ber. 503.24355, gef. 503.24325.

11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4,8-dihydroxy-13-methyl-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2-on 153 [77]



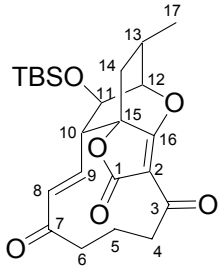
Eine Lösung des Alkohols **152** (60 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (abs., 2 mL) und CH_3CN (HPLC–grade, 0.5 mL) wird bei 0 °C mit NaI (35 mg) und anschließend $AlCl_3$ (35 mg) versetzt. Nach 5 min Rühren bei 0 °C wird die Reaktion mit H_2O (1 mL) versetzt, mit NaCl gesättigt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl (aq, ges., 1 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das gelbe Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch zweifache säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, Et_2O und SiO_2, PE/Et_2O, 1/4 → Et_2O) wird das Diol **153** als farbloser Feststoff erhalten. Zurück isoliertes Startmaterial wird erneut umgesetzt und so eine Gesamtausbeute von 49 mg (0.11 mmol, 82%) erzielt.

1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.35 (SiO_2, Et_2O) und **R_f** = 0.34 (SiO_2, Et_2O); Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.22–1.38 (m, 4H, 4a–H, 5–H, 14a–H), 1.54–1.65 (m, 2H, 6a–H, C–7OH), 1.66–1.78 (m, 1H, 6b–H), 2.01–2.14 (m, 1H, 4b–H), 2.50–2.60 (m, 1H, 14b–H), 2.61–2.73 (m, 1H, 13–H), 2.76–2.82 (m, 1H, 10–H), 3.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 3–OH), 4.23 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H, 12–H), 4.32 (dd, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H, 11–H), 4.39–4.47 (m, 1H, 7–H), 4.57–4.65 (m, 1H, 3–H), 5.53 (dd, *J* = 16.4, 2.0 Hz, 1H, 8–H), 5.81 (ddd, *J* = 16.5, 5.8, 1.8 Hz, 1H, 9–H) ppm; Hauptisomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.6 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 14.2 (C–5), 17.8 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.6 (C–17), 25.1 (C–13), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 34.8 (C–14), 37.3 (C–6), 38.1 (C–4), 49.3 (C–10), 65.7 (C–3), 68.2 (C–11), 70.1 (C–7), 79.4 (C–15), 82.1 (C–12), 100.8 (C–2), 122.7 (C–9), 135.0 (C–8), 172.8 (C–1), 174.3 (C–16) ppm;

FT–ICR (ESI) für $[C_{23}H_{36}O_6Si + Na]^+$: ber. 459.21734, gef. 459.21727.

11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-13-methyl-6,7,11,12,13,14-hexahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,4,8(5*H*,10a*H*)-trion 154

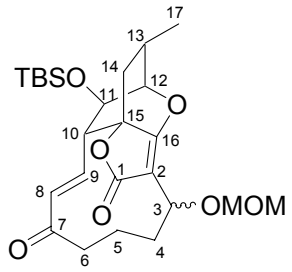


Der Alkohol **153** (8 mg, 18 µmol) wird mit DMP (5 equiv, 9,2 µmol, 39 mg) in CH_2Cl_2 (abs., 3 mL) gelöst und 1 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit H_2O (1 mL) und $Na_2S_2O_3$ (40 mg) versetzt, mit Et_2O (3 mL) versetzt und für 10 min stark gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et_2O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 3/7) wird das Produkt **154** als farbloser Feststoff (7 mg, 16 µmol, 88%) erhalten.

mp 196 °C; $\mathbf{R_f}$ = 0.68 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3H, Si(C*H*$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), 0.03 (s, 3H, Si(CH$_3$)$_a$(C*H*$_3$)$_b$), 0.87 (s, 9H, SiC(C*H*$_3$)$_3$), 1.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.50 (dd, *J* = 12.6, 2.8 Hz, 1H, 14a–H), 1.73–1.86 (m, 1H, 5a–H), 2.08–2.21 (m, 1H, 5b–H), 2.21–2.30 (m, 1H, 6a–H), 2.35–2.51 (m, 2H, 4a–H, 6b–H), 2.65 (dd, *J* = 12.5, 11.0 Hz, 1H, 14b–H), 2.72–2.84 (m, 1H, 13–H), 2.99 (dd, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 1H, 10–H), 3.22 (dt, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H, 4b–H), 4.10 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H, 11–H), 4.54 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H, 12–H), 5.84 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 8–H), 6.38 (dd, *J* = 16.7, 6.8 Hz, 1H, 9–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.7 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.8 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.7 (C–17), 20.3 (C–5), 24.9 (C–13), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 33.4 (C–14), 38.5 (C–6), 42.6 (C–4), 50.6 (C–10), 69.9 (C–11), 79.8 (C–15), 83.5 (C–12), 105.2 (C–2), 134.8 (C–

8), 136.1 (C–9), 168.9 (C–1), 183.1 (C–16), 194.4 (C–3), 201.0 (C–7) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{23}H_{32}O_6Si + Na]^+$: ber. 455.18604, gef. 455.18599.

11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-(methoxymethoxy)-13-methyl-4,5,6,7,11,12,13,14-octahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,8(10a*H*)-dion 156



Der Alkohol **152** (34 mg, 0.07 mmol) wird mit PCC analog der oben genannten Methode zum Enon **156** oxidiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO_2, PE/Et_2O, 1/3) und das Produkt als farbloses Öl (30 mg, 0.63 µmmol, 89%) erhalten.

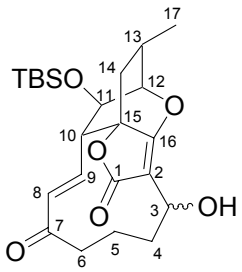
1. Diastereomer

R_f = 0.51 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.04 (s, 3H, Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), 0.86 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.34 (dd, *J* = 12.4, 2.27 Hz, 1H, 14a–H), 1.43–1.57 (m, 1H, 5a–H), 1.61–1.73 (m, 1H, 4a–H), 1.91–2.07 (m, 2H, 4b–H, 5b–H), 2.25–2.35 (m, 1H, 6a–H), 2.41–2.50 (m, 1H, 6b–H), 2.55–2.64 (m, 1H, 14b–H), 2.64–2.74 (m, 1H, 13–H), 2.94 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 10–H), 3.33 (s, 3H, MOM–CH_3), 4.26–4.31 (m, 2H, 11–H, 12–H), 4.33 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H, 17–H), 4.57 (s, 2H, MOM–CH_2), 6.32 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 8–H), 6.46–6.53 (m, 1H, 9–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7 (Si(CH_3)$_a$(*C*H_3)$_b$), 17.7 (Si*C*(CH_3)$_3$), 18.6 (C–17), 20.1 (C–5), 25.2 (C–13), 25.6 (SiC(*C*H_3)$_3$), 32.3 (C–14), 34.9 (C–4), 43.5 (C–6), 50.2 (C–10), 55.5 (MOM–*C*H_3), 68.0 (C–3), 68.4 (C–11), 78.4 (C–15), 81.7 (C–12), 94.4 (MOM–*C*H_2), 100.9 (C–2), 130.8 (C–8), 137.5 (C–9), 169.9 (C–1), 174.5 (C–16), 200.0 (C–7) ppm;

2. Diastereomer

R_f = 0.67 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.09 (d, *J* = 7.07 Hz, 3H, 17–H), 1.35 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H, 14a–H), 1.46–1.58 (m, 1H, 5a–H), 1.59–1.71 (m, 1H, 4a–H), 1.86–2.09 (m, 2H, 4b–H, 5b–H), 2.28–2.37 (m, 1H, 6a–H), 2.39–2.48 (m, 1H, 6b–H), 2.61 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, 14b–H), 2.65–2.77 (m, 1H, 13–H), 2.94 (dd, *J* = 5.8, 1.8 Hz, 1H, 10–H), 3.36 (s, 3H, MOM–CH_3), 4.29–4.36 (m, 2H, 11–H, 12–H), 4.48 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, 3–H), 4.58–4.67 (m, 2H, MOM–CH_2), 6.34 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, 8–H), 6.44–6.52 (m, 1H, 9–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.0 (Si(*C*H$_3$)$_a$(CH$_3$)$_b$), –4.7 (Si(CH$_3$)$_a$(*C*H$_3$)$_b$), 17.8 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 18.4 (C–17), 18.6 (C–5), 25.0 (C–13), 25.6 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 33.6 (C–14), 35.1 (C–4), 43.6 (C–6), 50.3 (C–10), 55.6 (MOM–*C*H$_3$), 68.5 (C–3), 69.3 (C–11), 79.1 (C–15), 81.7 (C–12), 94.3 (MOM–*C*H$_2$), 101.7 (C–2), 131.9 (C–8), 137.6 (C–9), 171.7 (C–1), 174.0 (C–16), 200.9 (C–7) ppm; **FT–ICR** (ESI) für [$C_{25}H_{38}O_7Si$ + Na]$^+$: ber. 501.22790, gef. 501.22812.

11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-hydroxy-13-methyl-4,5,6,7,11,12,13,14-octahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,8(10a*H*)-dion 157 [79]



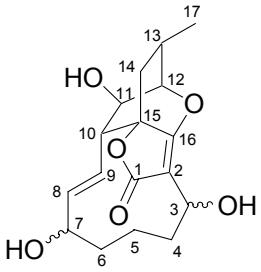
Der MOM–Ether **156** (14 mg, 29 µmol) wird in CH_3CN (HPLC–grade, 0.5 mL) und CH_2Cl_2 (abs., 2 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaI (Spatelspitze) und $AlCl_3$ (Spatelspitze) versetzt. Die Mischung wird 5 min gerührt, mit H_2O (1 mL) versetzt und mit NaCl gesättigt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et_2O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Der Alkohol **157** wird durch säulenchromatographische Aufreinigung

(SiO_2, PE/Et_2O, 1/4) als amorpher Feststoff (6 mg, 14 µmol, 47%) erhalten.

1. Diastereomer

R_f = 0.49 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.88 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 17–H), 1.38 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H, 14a–H), 1.46–1.62 (m, 2H, 4a–H, 5a–H), 1.81–2.01 (m, 2H, 4b–H, 5b–H), 2.24–2.34 (m, 1H, 6a–H), 2.41–2.50 (m, 1H, 6b–H), 2.56–2.65 (m, 1H, 14b–H), 2.66–2.77 (m, 1H, 13–H), 2.95 (dd, *J* = 5.4, 1.1 Hz, 1H, 10–H), 3.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OH), 4.28–4.34 (m, 2H, 11–H, 12–H), 4.35–4.42 (m, 1H, 3–H), 6.33 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, 8–H), 6.45–6.54 (m, 1H, 9–H) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{23}H_{34}O_6Si + Na]^+$: ber. 457.20169, gef. 457.20172.

4,8,11-trihydroxy-13-methyl-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethanediylylidene)-1-benzoxacyclododecin-2-on 158

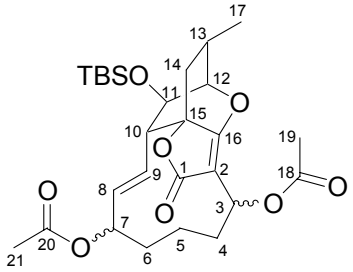


Der TBS–Ehter **153** (20 mg, 46 µmol) wird in THF (2 mL) gelöst und bei 0 °C mit TBAF (1.25 eqiv, 57 µmol, 15 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 10 min bei RT gerührt, mit H_2O (1 mL) versetzt und die Mischung mit NaCl ausgesalzen. Die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (4 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, EtOAc) wird der Trialkohol **158** als farbloser Feststoff (3 mg, 9 µmol, 20%) erhalten.

R_f = 0.30 (SiO_2, EtOAc). Signale in den NMR Spektren sind nicht eindeutig zu interpretieren

(siehe Anhang ^{1}H–NMR).

4-(Acetyloxy)-11-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-13-methyl-2-oxo-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-8-yl acetat 159



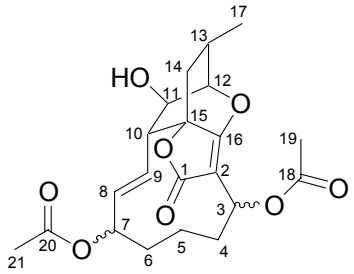
Eine Lösung des Dialkohols **153** (187 mg, 0.43 mmol) in THF (abs., 10 mL) wird bei 0 °C mit Ac_2O (4 equiv, 1.7 mmol, 162 µl) und DMAP (1 equiv, 0.43 mmol, 52 mg) versetzt. Nach 1 h rühren bei RT wird mit H_2O (3 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) wird das Diacetat **159** als farbloser amorpher Feststoff (208 mg, 0.40 mmol, 93%) erhalten.

1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.29 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1) und **R_f** = 0.26 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.00–0.05 (m, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.85 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 0.89–0.99 (m, 1H, 5a–H), 1.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.30 (dd, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 1H, 14a–H), 1.35–1.60 (m, 2H, 5b–H, 6a–H), 1.71–1.89 (m, 2H, 4a–H, 6b–H), 1.96–2.04 (m, 6H, 19–H, 21–H), 2.04–2.21 (m, 1H, 4b–H), 2.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, 14b–H), 2.56–2.69 (m, 1H, 13–H), 2.69–2.74 (m, 1H, 10–H), 4.26–4.35 (m, 2H, 11–H, 12–H), 5.04–5.16 (m, 1H, 7–H), 5.27–5.37 (m, 1H, 3–H), 5.58–5.75 (m, 2H, 8–H, 9–H) ppm;
Hauptisomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.1 (Si(CH_3)$_a$(CH_3)$_b$), –4.7

($Si(CH_3)_a(CH_3)_b$), 16.4 (C–5), 17.7 ($SiC(CH_3)_3$), 18.3 (C–17), 21.0 (C–21), 21.1 (C–19), 25.3 (C–13), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 29.9 (C–4), 34.9 (C–14), 35.4 (C–6), 49.0 (C–10), 65.7 (C–3), 68.7 (C–11), 71.0 (C–7), 79.4 (C–15), 82.1 (C–12), 97.9 (C–2), 124.1 (C–8), 132.8 (C–9), 169.9 (C–20), 170.4 (C–18), 171.5 (C–1), 177.0 (C–16) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{27}H_{40}O_8Si + Na]^+$: ber. 543.23847, gef. 543.23918.

4-(Acetyloxy)-11-hydroxy-13-methyl-2-oxo-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-8-yl acetat 160 [82]



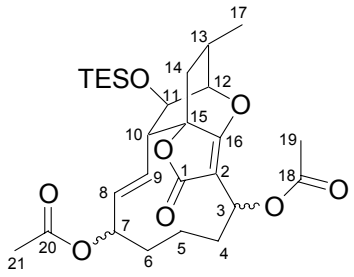
Eine Lösung des Diesters **159** (207 mg, 0.40 mmol) in THF (abs., 10 mL) wird bei 0 °C mit TBAF (2 equiv, 0.8 mmol, 250 mg) versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird mit NH_4Cl (aq , halbges., 3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, Et_2O) wird der Alkohol **160** als farbloser amorpher Feststoff (127 mg, 0.31 mmol, 79%) erhalten.

1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.32 (SiO_2, Et_2O) und **R_f** = 0.27 (SiO_2, Et_2O); Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87–1.00 (m, 1H, 5a–H), 1.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 17–H), 1.31 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H, 14a–H), 1.35–1.62 (m, 2H, 5b–H, 6a–H), 1.76–1.89 (m, 2H, 4a–H, 6b–H), 2.00–2.04 (m, 6H, 19–H, 21–H), 2.05–2.19 (m, 1H, 4b–H), 2.51–2.61 (m, 1H, 14b–H), 2.65–2.76 (m, 1H, 13–H), 2.87–2.96 (m, 1H, OH), 2.79–2.86 (m, 1H, 10–H), 4.39–4.46 (m, 1H,

11–H), 4.47–4.51 (m, 1H, 12–H), 5.03–5.11 (m, 1H, 7–H), 5.27–5.37 (m, 1H, 3–H), 5.61–5.75 (m, 2H, 8–H, 9–H) ppm; Hauptisomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (C–5), 18.2 (C–17), 21.1 (C–21), 21.1 (C–19), 25.1 (C–13), 29.9 (C–4), 34.8 (C–14), 35.6 (C–6), 48.2 (C–10), 65.7 (C–3), 67.8 (C–11), 71.2 (C–7), 79.6 (C–15), 81.9 (C–12), 97.9 (C–2), 124.1 (C–8), 133.0 (C–9), 170.3 (C–20), 170.5 (C–18), 171.7 (C–1), 177.2 (C–16) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{21}H_{26}O_8 + Na]^+$: ber. 429.15199, gef. 429.15181.

4-(Acetyloxy)-13-methyl-2-oxo-11-[(triethylsilyl)oxy]-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-8-yl acetat 161



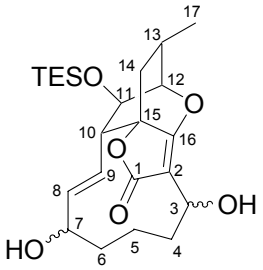
Eine Lösung des Alkohols **160** (127 mg, 0.31 mmol) in CH_2Cl_2 (abs., 10 mL) wird bei –40 °C mit Et_3N (4 equiv, 1.3 mmol, 175 µl) und TESOTf (1.2 equiv., 0.38 mmol, 85 µl) versetzt. Die Reaktionsmischung wird innerhalb von 2 h auf 0 °C erwärmt und mit H_2O (3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit Et_2O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1) wird der TES–Ether **161** als farbloses Öl (153 mg, 0.29 mmol, 94%) erhalten.

1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.28 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1) und **R_f** = 0.23 (SiO_2, *n*–Hex/Et_2O, 1/1); Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.55 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0.86–0.98 (m, 10H, $Si(CH_2CH_3)_3$, 5a–H), 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.28 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H, 14a–H), 1.35–1.60 (m, 2H, 5b–H, 6a–H), 1.73–1.88 (m, 2H, 4a–H,

6b–H), 2.00 (s, 3H, 21–H), 2.01 (s, 3H, 19–H), 2.04–2.17 (m, 1H, 4b–H), 2.52 (t, J = 11.6 Hz, 1H, 14b–H), 2.61–2.70 (m, 1H, 13–H), 2.70–2.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 10–H), 4.26–4.33 (m, 2H, 11–H, 12–H), 5.04–5.14 (m, 1H, 7), 5.26–5.36 (m, 1H, 3–H), 5.43–5.76 (m, 2H, 8–H, 9–H) ppm; Hauptisomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.5 ($Si(CH_2CH_3)_3$), 6.6 ($Si(CH_2CH_3)_3$), 16.4 (C–5), 18.3 (C–17), 21.0 (C–21), 21.1 (C–19), 25.2 (C–13), 29.9 (C–4), 34.9 (C–14), 35.4 (C–6), 49.0 (C–10), 65.7 (C–3), 68.5 (C–11), 71.0 (C–7), 79.4 (C–15), 82.2 (C–12), 97.9 (C–2), 124.1 (C–8), 132.8 (C–9), 169.8 (C–20), 170.3 (C–18), 171.5 (C–1), 177.0 (C–16) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{27}H_{40}O_8Si + Na]^+$: ber. 543.23847, gef. 543.23853.

4,8-Dihydroxy-13-methyl-11-[(triethylsilyl)oxy]-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2-on 162



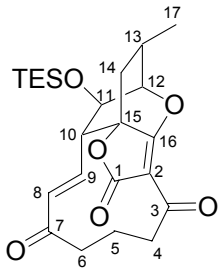
Eine Lösung des Diesters **161** (16 mg, 31 µmol) in THF (abs., 1 mL) wird bei –20 °C mit EtOH (5 Tropfen) und KHMDS (2.2 equiv., 68 µmol, 14 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird im Kühlbad innerhalb 1 h auf –10 °C erwärmt und mit H_2O (0.5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und mit Et_2O (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Rohprodukt am Vakuum auf Kieselgel aufgezogen. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, Et_2O) wird der Dialkohol **162** als farblos amorpher Feststoff (10 mg, 23 µmol, 75%) erhalten.

1. Diastereomerenmischung

R_f = 0.35 (SiO_2, Et_2O) und **R_f** = 0.34 (SiO_2, Et_2O); Diastereomerenmischung **^{1}H NMR** (400

MHz, $CDCl_3$): δ = 0.51–0.61 (m, 6H, Si(C*H*$_2$CH$_3$)$_3$), 0.87–0.95 (m, 9H, Si(CH$_2$C*H*$_3$)$_3$), 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.20–1.44 (m, 4H, 4a–H, 5–H, 14a–H), 1.52–1.63 (m, 1H, 6a–H), 1.66–1.77 (m, 1H, 6b–H), 1.84 (bs, 1H, C–7OH), 1.99–2.13 (m, 1H, 4b–H), 2.50–2.60 (m, 1H, 14b–H), 2.63–2.76 (m, 1H, 13–H), 2.77–2.81 (m, 1H, 10–H), 3.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, C–3OH), 4.20–4.26 (m, 1H, 12–H), 4.28–4.33 (m, 1H, 11–H), 4.36–4.45 (m, 1H, 7–H), 4.51–4.63 (m, 1H, 3–H), 5.51 (dd, *J* = 16.4, 1.5 Hz, 1H, 8–H), 5.80 (ddd, *J* = 16.4, 5.8, 1.8 Hz, 1H, 9–H) ppm; Hauptisomer **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.5 (Si(*C*H$_2$CH$_3$)$_3$), 6.6 (Si(CH$_2$*C*H$_3$)$_3$), 14.2 (C–5), 18.5 (C–17), 25.0 (C–13), 34.7 (C–14), 37.2 (C–6), 38.1 (C–4), 49.2 (C–10), 65.7 (C–3), 68.0 (C–11), 70.0 (C–7), 79.4 (C–15), 82.2 (C–12), 100.7 (C–2), 122.7 (C–9), 134.9 (C–8), 172.9 (C–1), 174.4 (C–16) ppm; **FT–ICR** (ESI) für [$C_{23}H_{36}O_6Si$ + Na]$^+$: ber. 459.21734, gef. 459.21700.

13-Methyl-11-[(triethylsilyl)oxy]-6,7,11,12,13,14-hexahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,4,8(5*H*,10a*H*)-trion 163



Der Dialkohol **162** (18 mg, 41 µmol) wird nach der oben genannten Methode mit PCC oxidiert. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (SiO_2, PE/Et_2O, 1/1 → Et_2O) wird das Enon **163** als weißer, kristalliner Feststoff (13 mg, 30 µmol, 73%) erhalten.

mp 165 °C; **R$_f$** = 0.73 (SiO_2, Et_2O); **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.55 (q, *J* = 8.2 Hz, 6H, Si(C*H*$_2$CH$_3$)$_3$), 0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH$_2$C*H*$_3$)$_3$), 1.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 17–H), 1.49 (dd, *J* = 12.6, 2.8 Hz, 1H, 14a–H), 1.73–1.86 (m, 1H, 5a–H), 2.08–2.20 (m, 1H, 5b–H), 2.21–2.29 (m, 1H, 6a–H), 2.35–2.49 (m, 2H, 6b–H, 4a–H), 2.62–2.70 (m, 1H, 14a–H), 2.75 –2.86

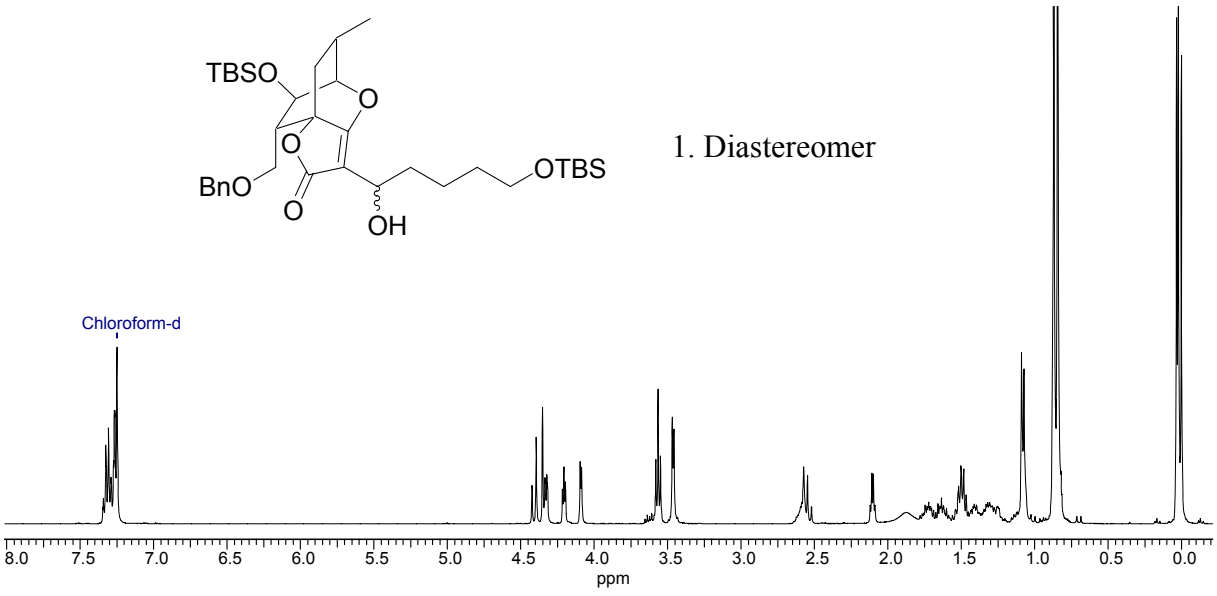
(m, 1H, 13–H), 3.00 (dd, *J* = 6.7, 2.40 Hz, 1H, 10–H), 3.22 (dt, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H, 4b–H), 4.09 (dd, *J* = 4.3, 2.5 Hz, 1H, 11–H), 4.55 (dd, *J* = 4.4, 1.4 Hz, 1H, 12–H), 5.83 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 8–H), 6.38 (dd, *J* = 16.7, 6.8 Hz, 1H, 9–H) ppm; **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.4 ($Si(\mathit{C}H_2CH_3)_3$), 6.6 ($Si(CH_2\mathit{C}H_3)_3$), 18.6 (C–17), 20.3 (C–5), 24.8 (C–13), 33.3 (C–14), 38.6 (C–6), 42.6 (C–4), 50.5 (C–10), 69.7 (C–11), 79.8 (C–15), 83.6 (C–12), 105.2 (C–2), 134.7 (C–8), 136.1 (C–9), 168.9 (C–1), 183.2 (C–16), 194.4 (C–3), 201.0 (C–7) ppm; **FT–ICR** (ESI) für $[C_{23}H_{32}O_6Si + Na]^+$: ber. 445.18604, gef. 445.18607.

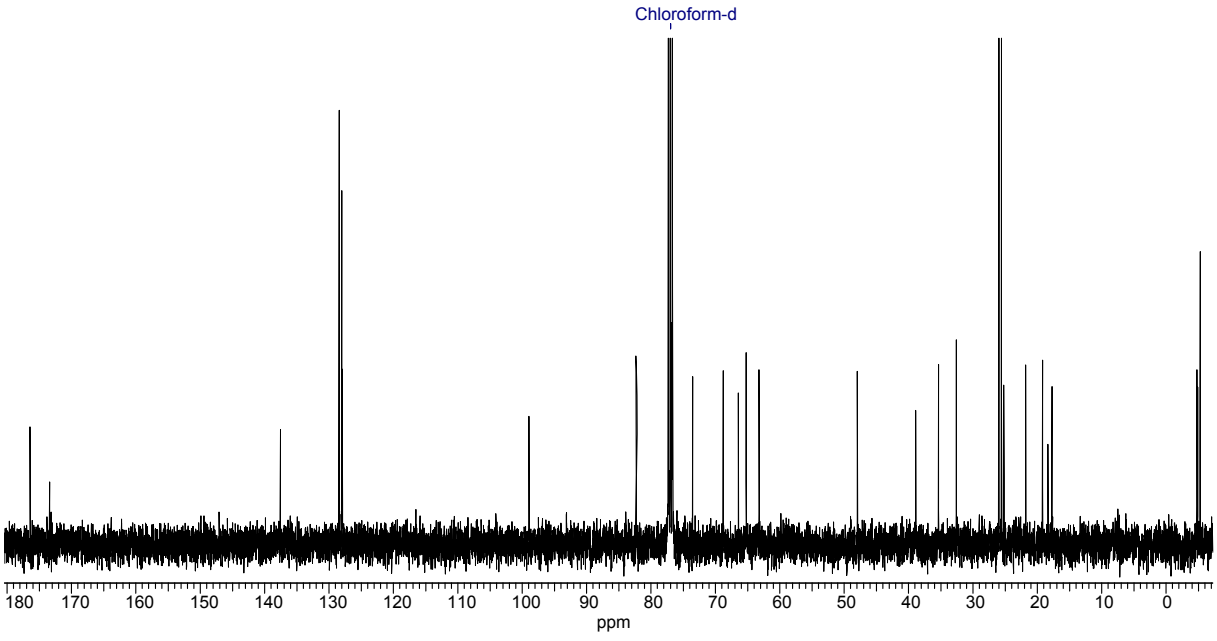
6 Anhang

6.1 NMR–Spektren ausgewählter Verbindungen

7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-hydroxypentyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

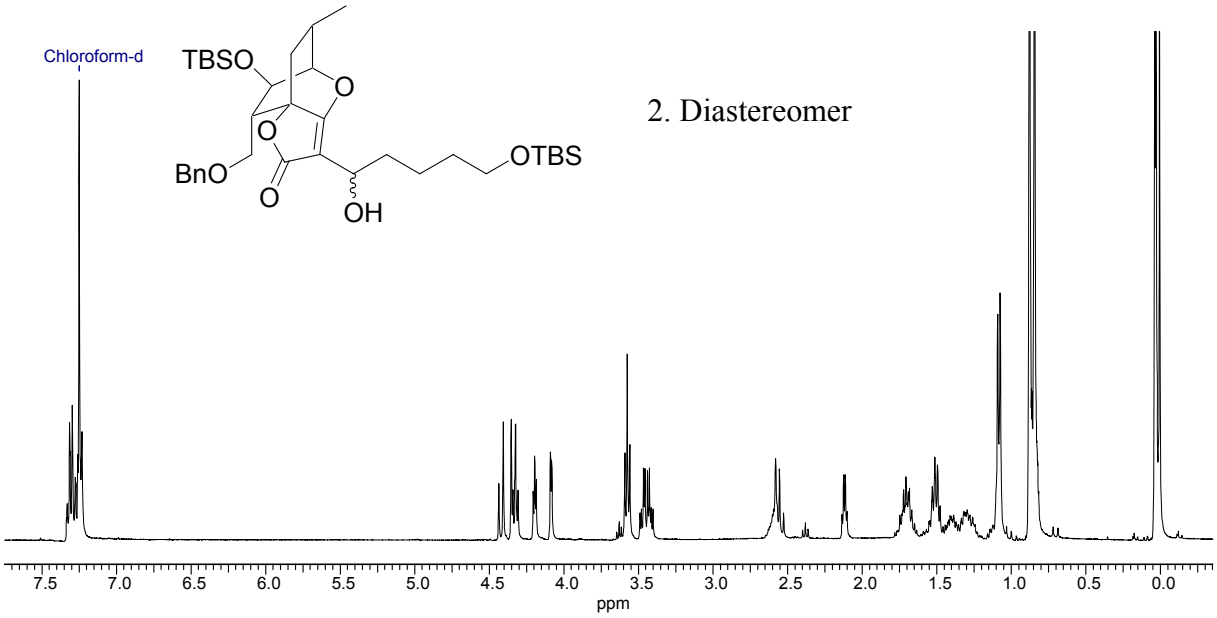
117

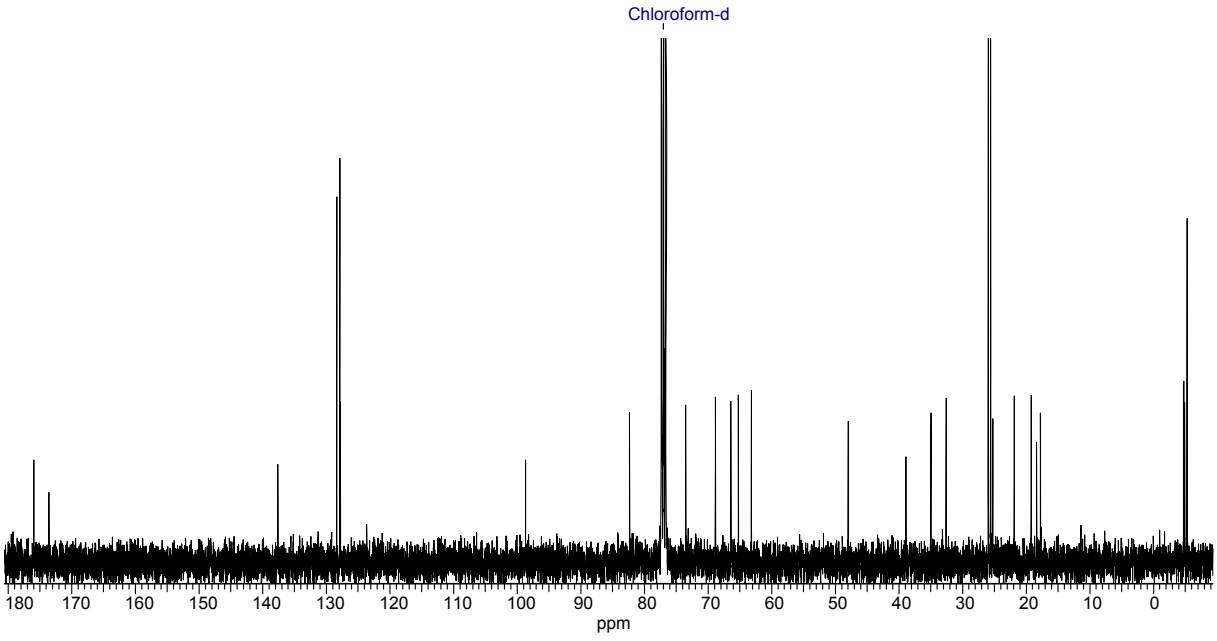




7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-hydroxypentyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

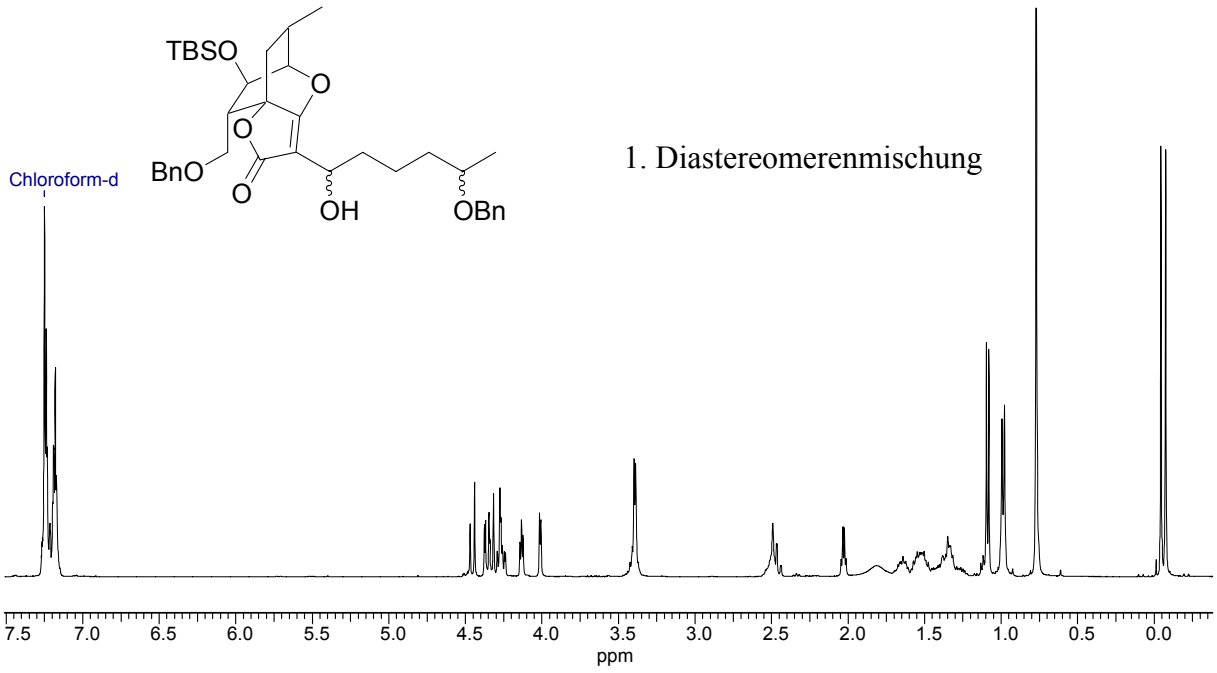
117

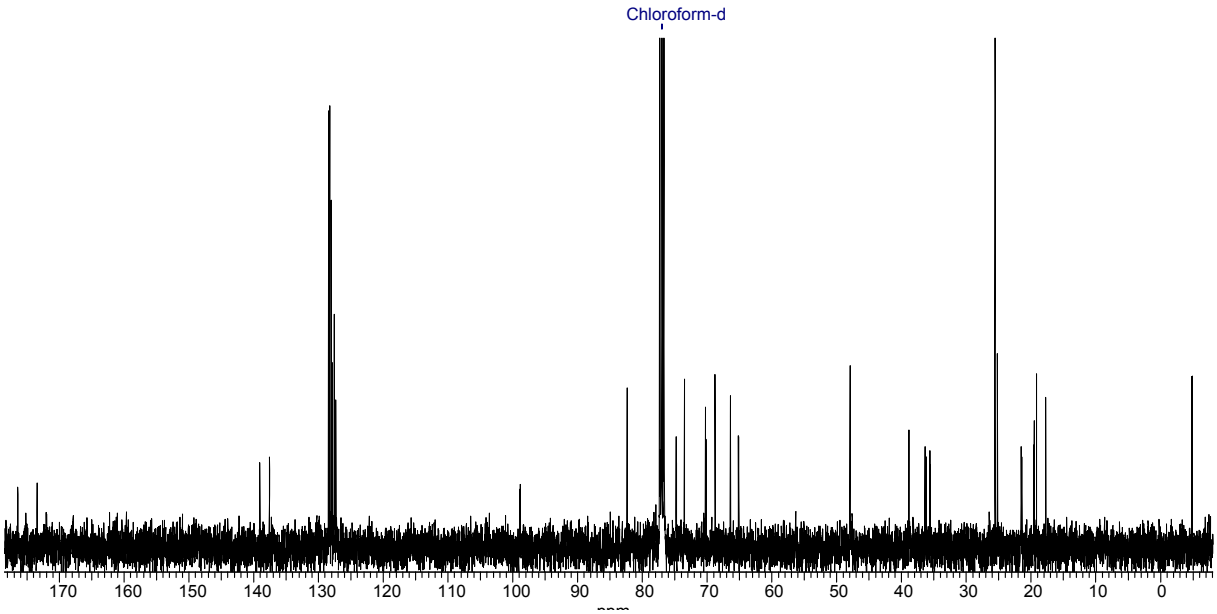




3-[5-(Benzyloxy)-1-hydroxyhexyl]-7-[(benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

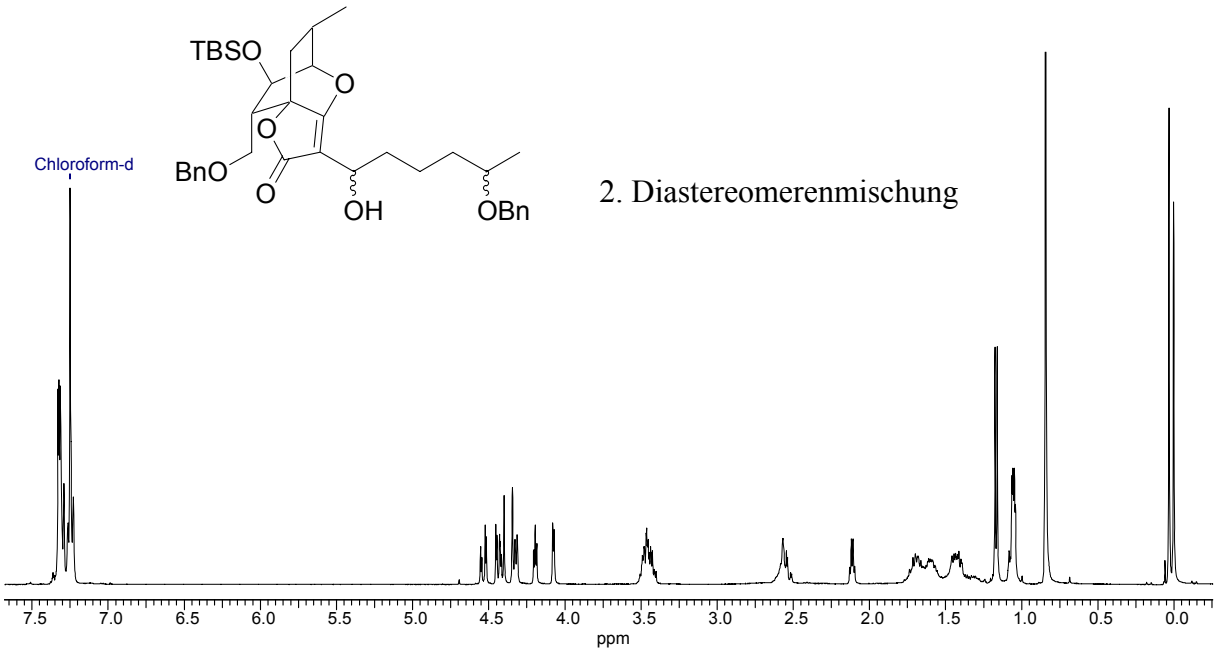
120

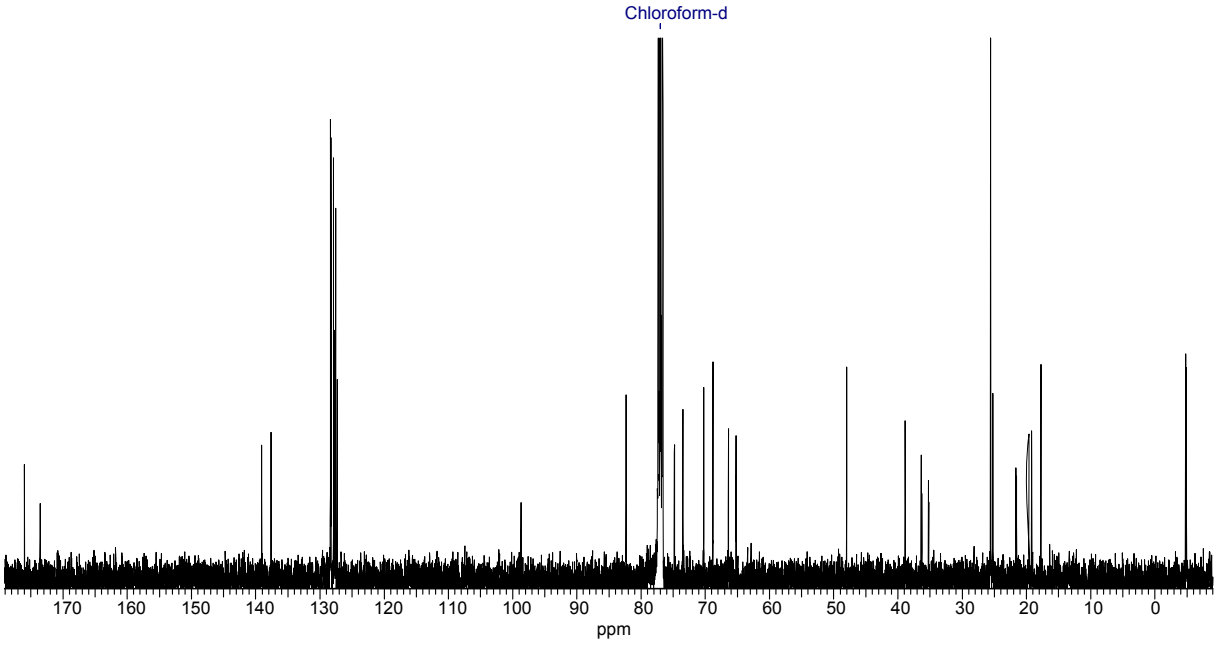




3-[5-(Benzyloxy)-1-hydroxyhexyl]-7-[(benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

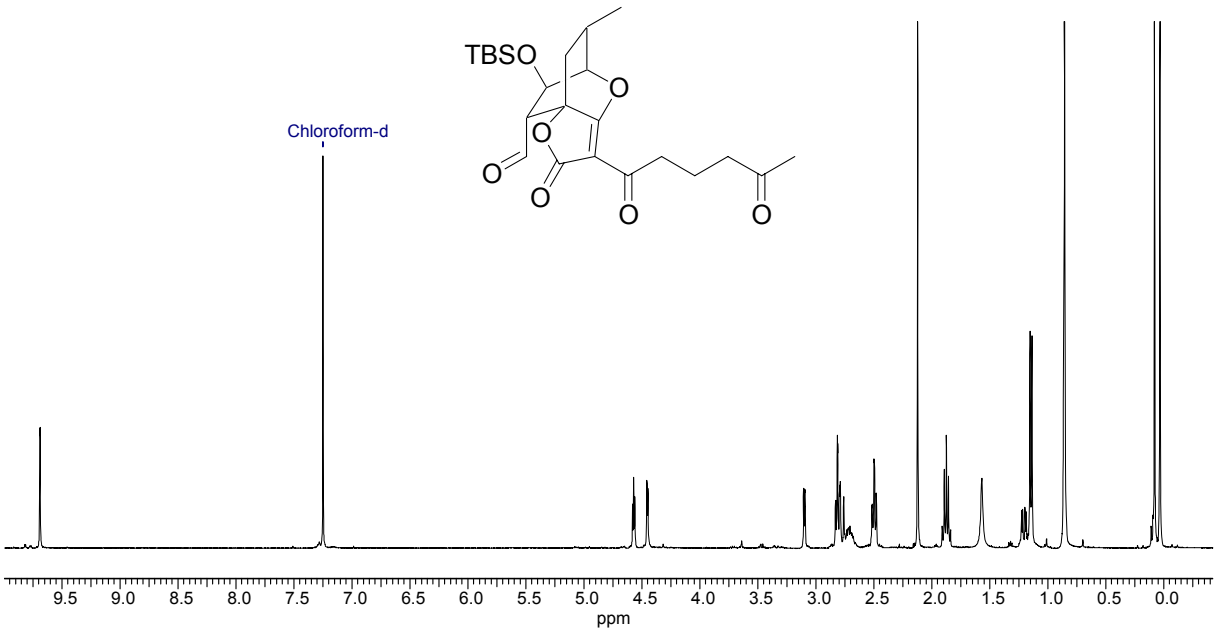
120

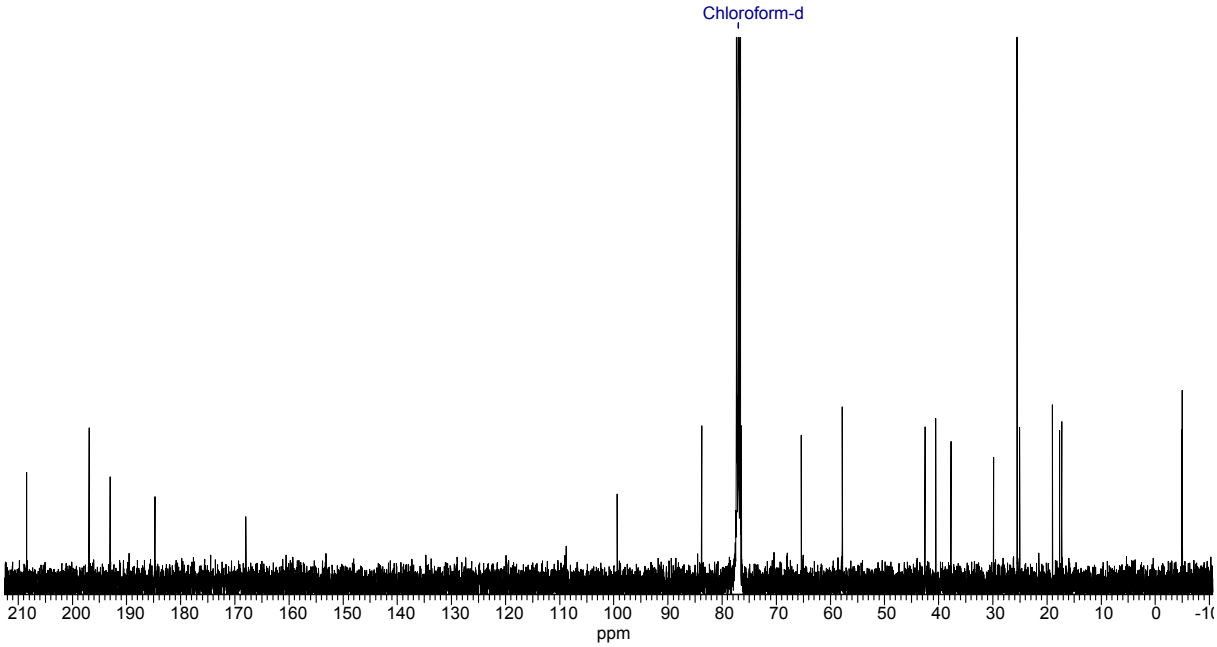




6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-2-oxo-3-(5-oxohexanoyl)-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd

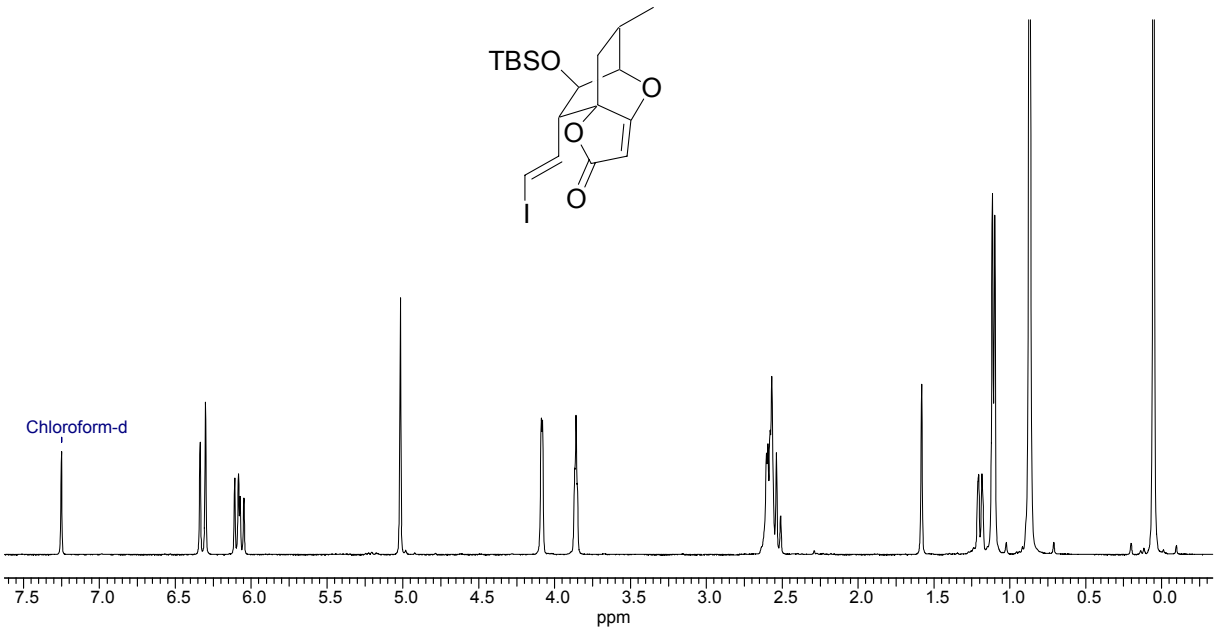
122

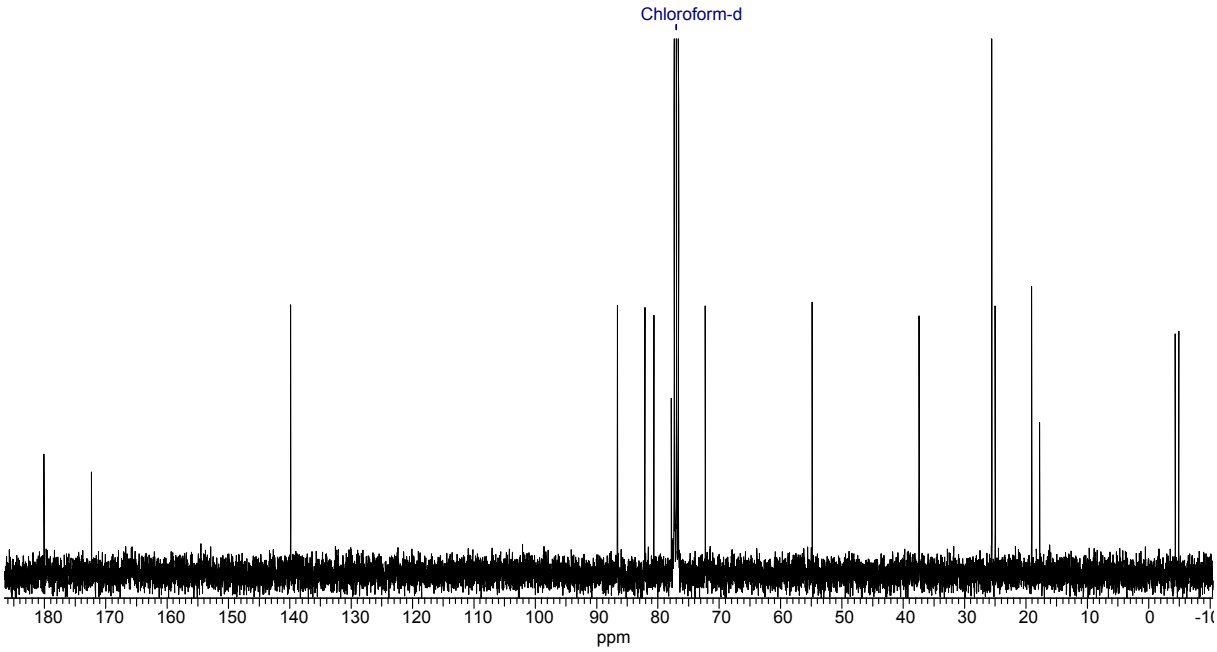




6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

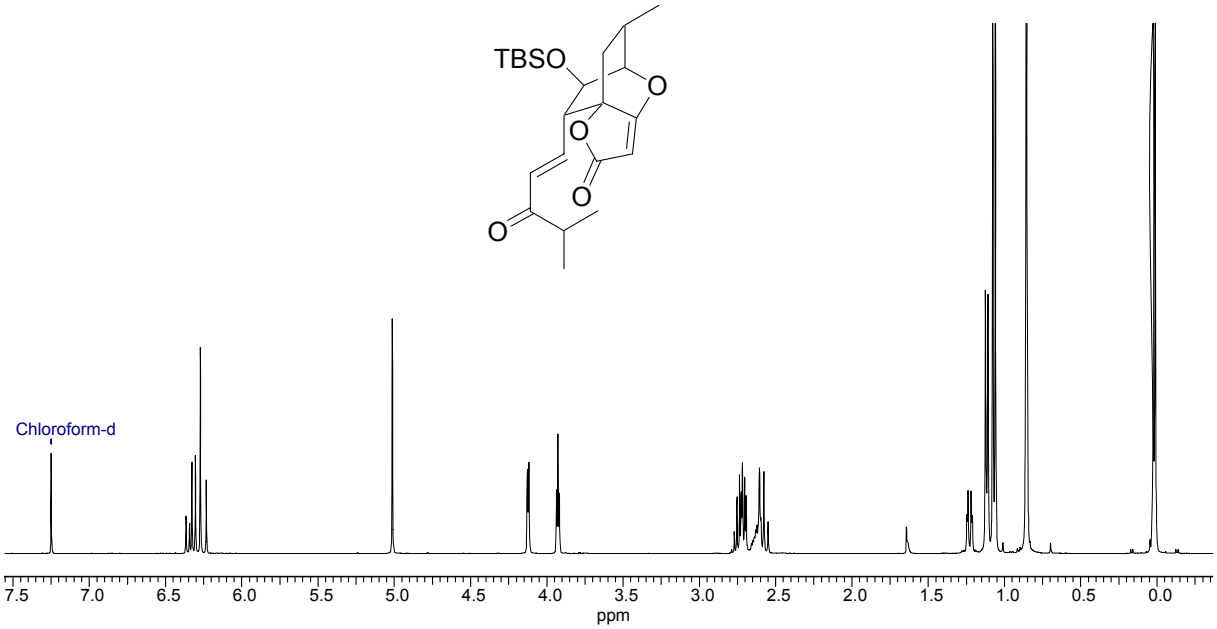
131

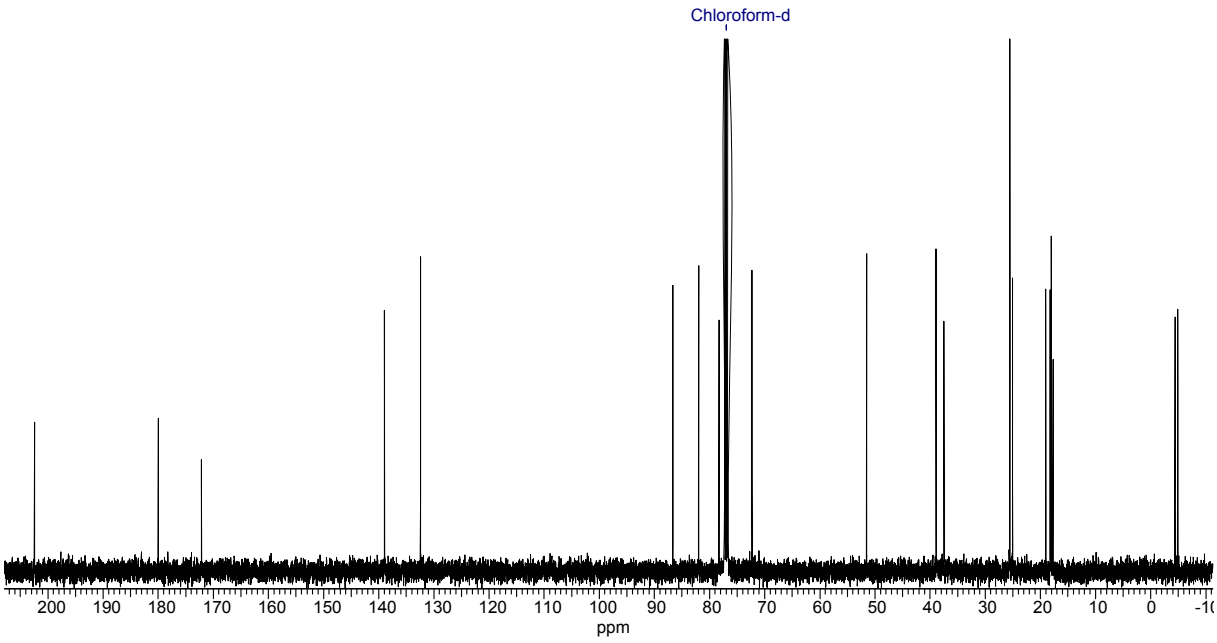




6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-9-methyl-7-[(1*E*)-4-methyl-3-oxopent-1-enyl]-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

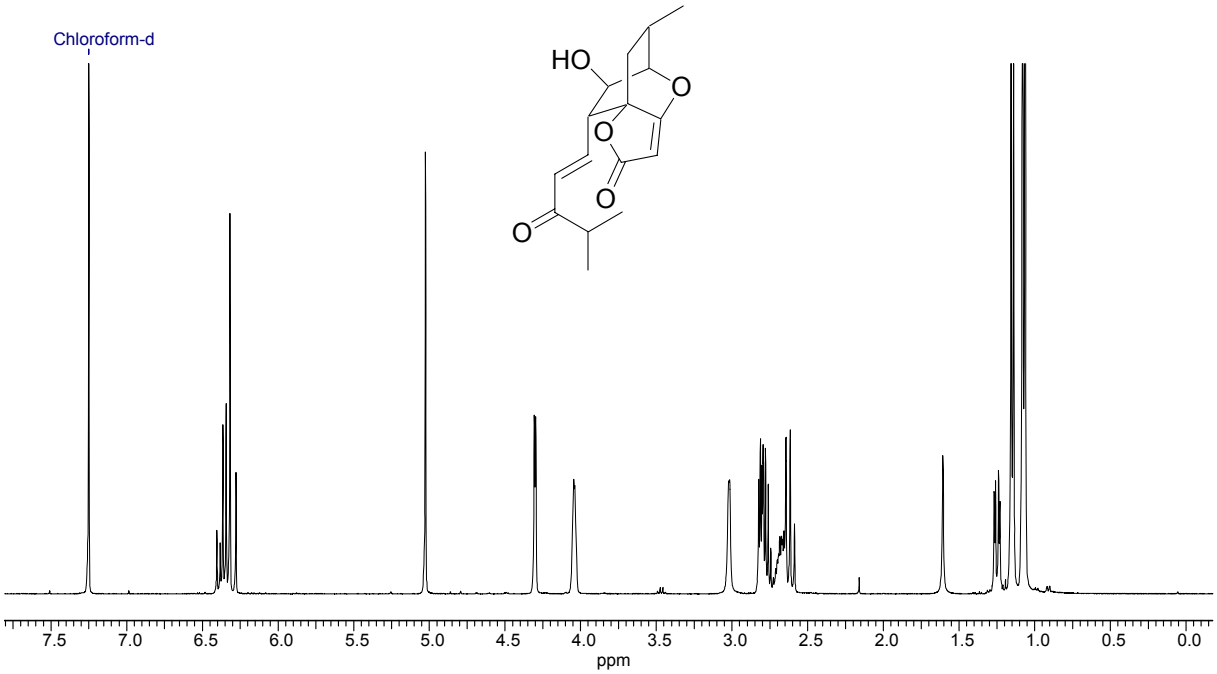
136

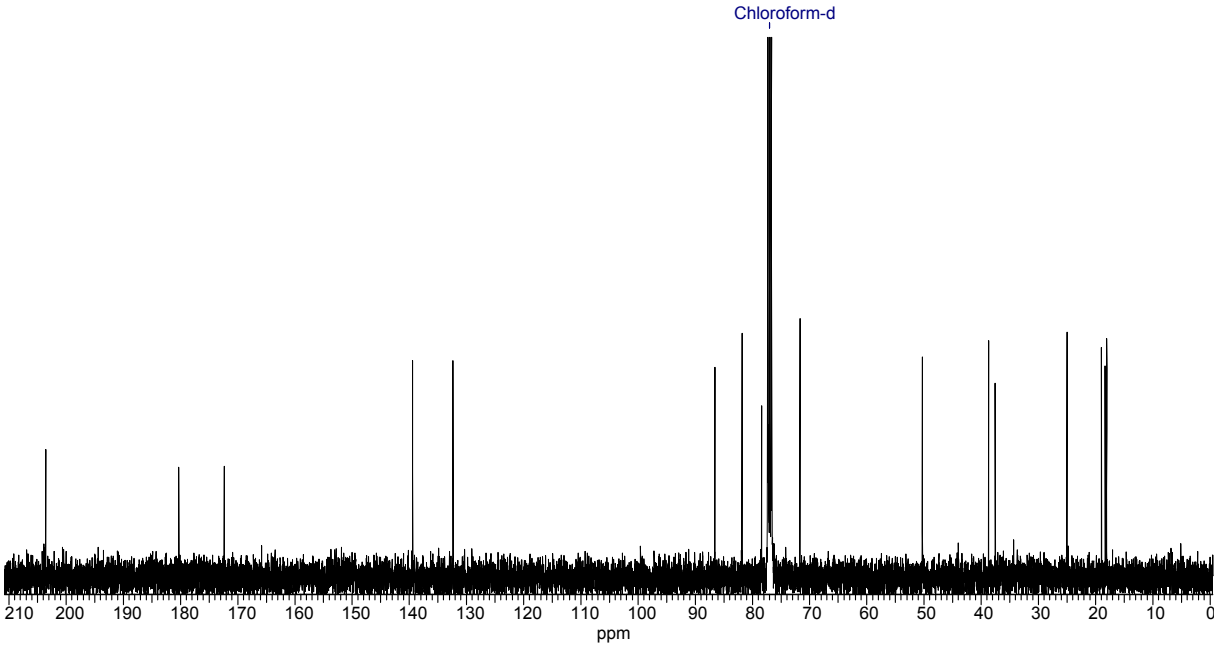




6-Hydroxy-9-methyl-7-[(1*E*)-4-methyl-3-oxopent-1-enyl]-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

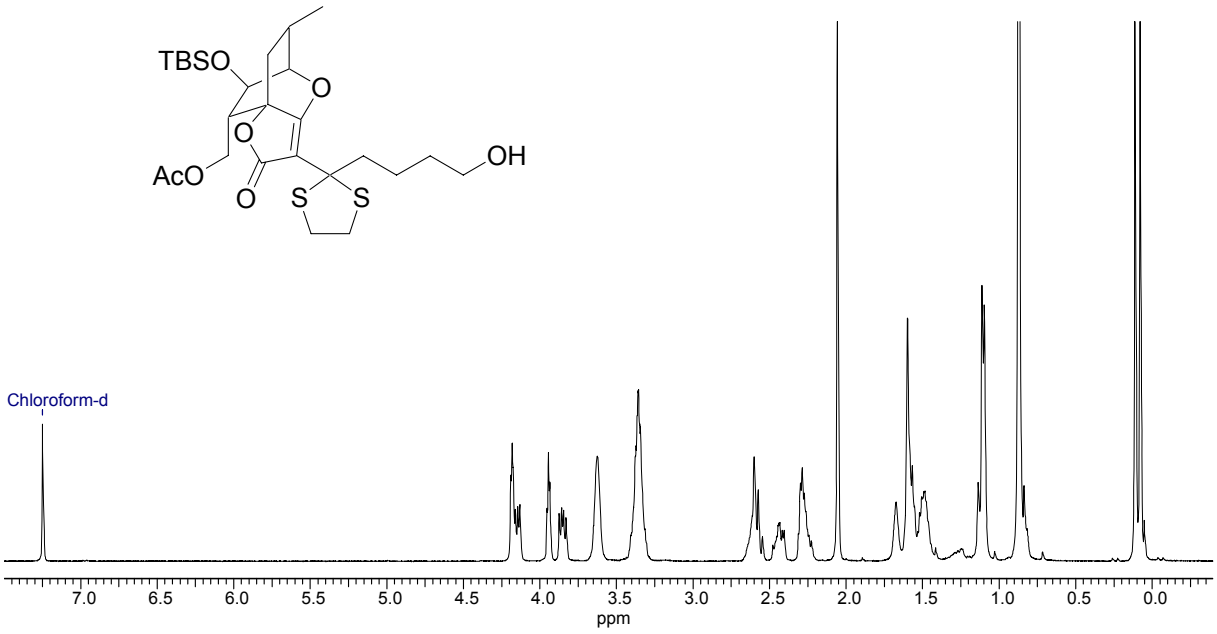
137

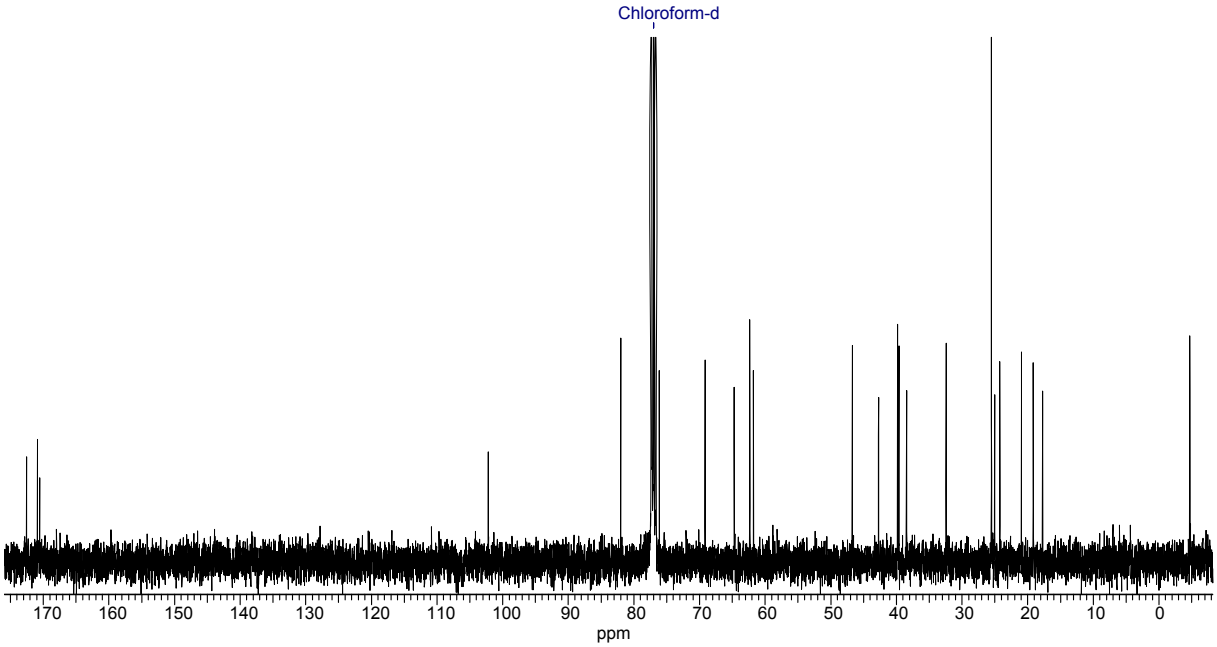




{6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-hydroxybutyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-yl}methyl acetat

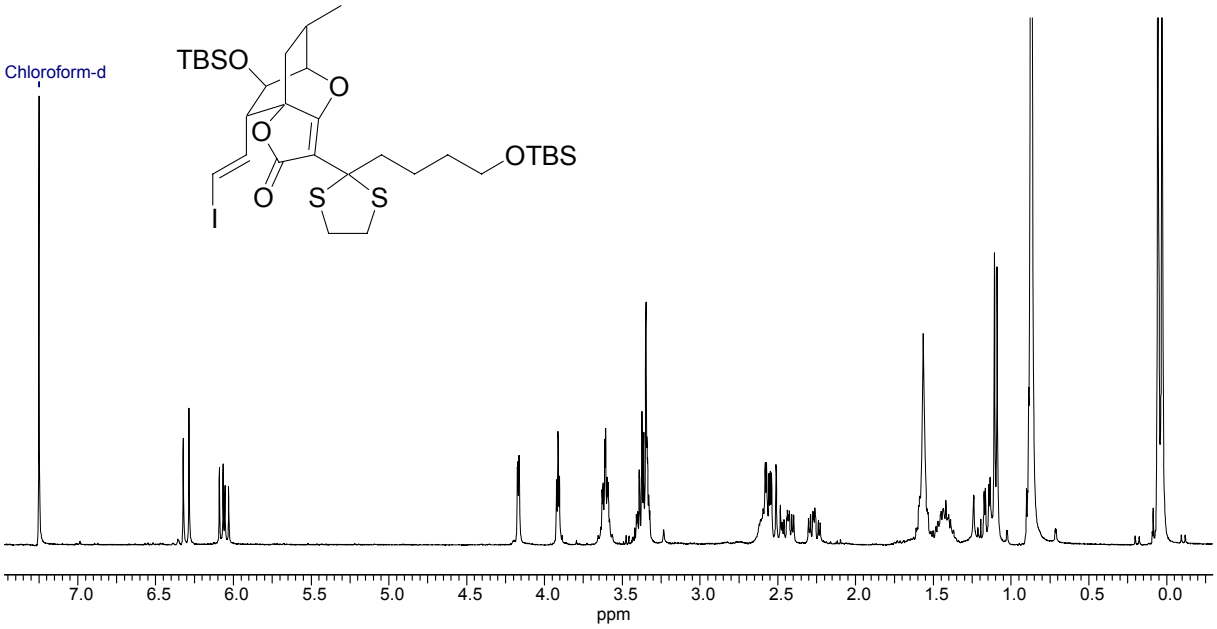
141

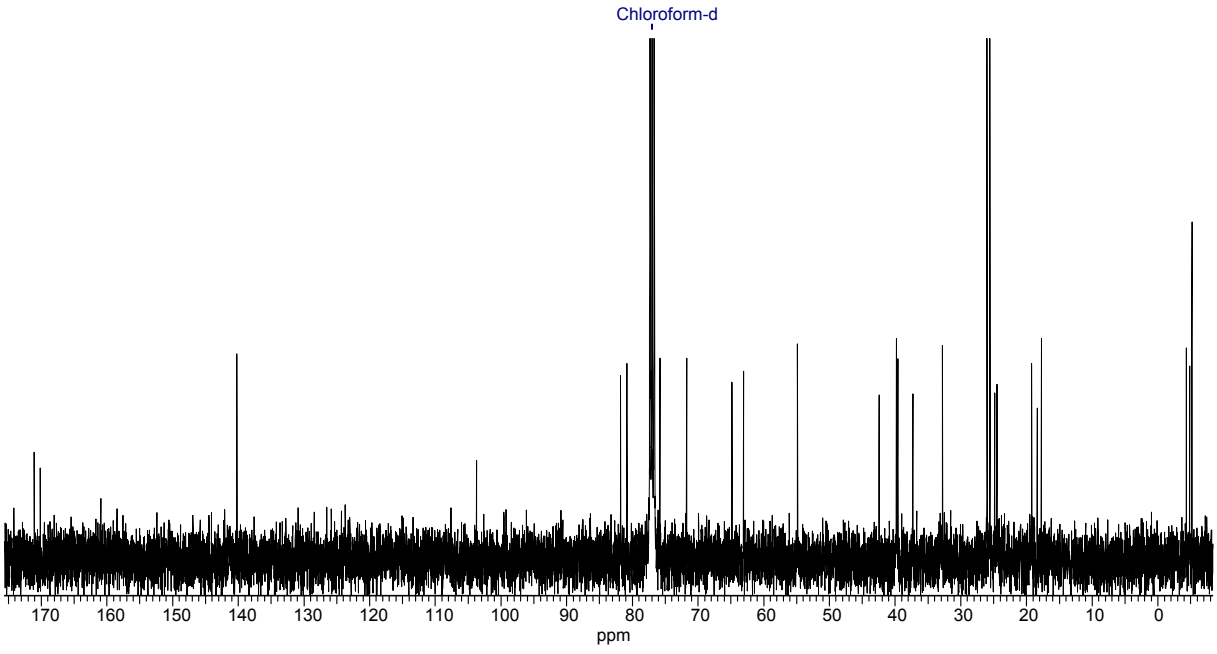




6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[2-(4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}butyl)-1,3-dithiolan-2-yl]-7-[(*E*)-2-iodovinyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

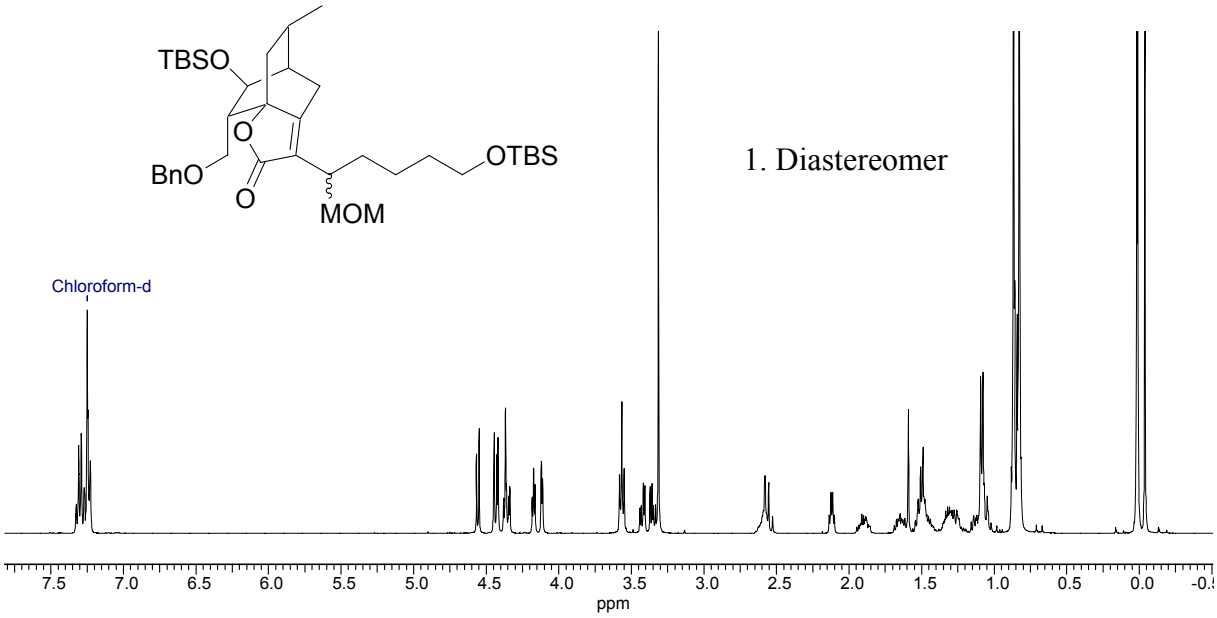
145

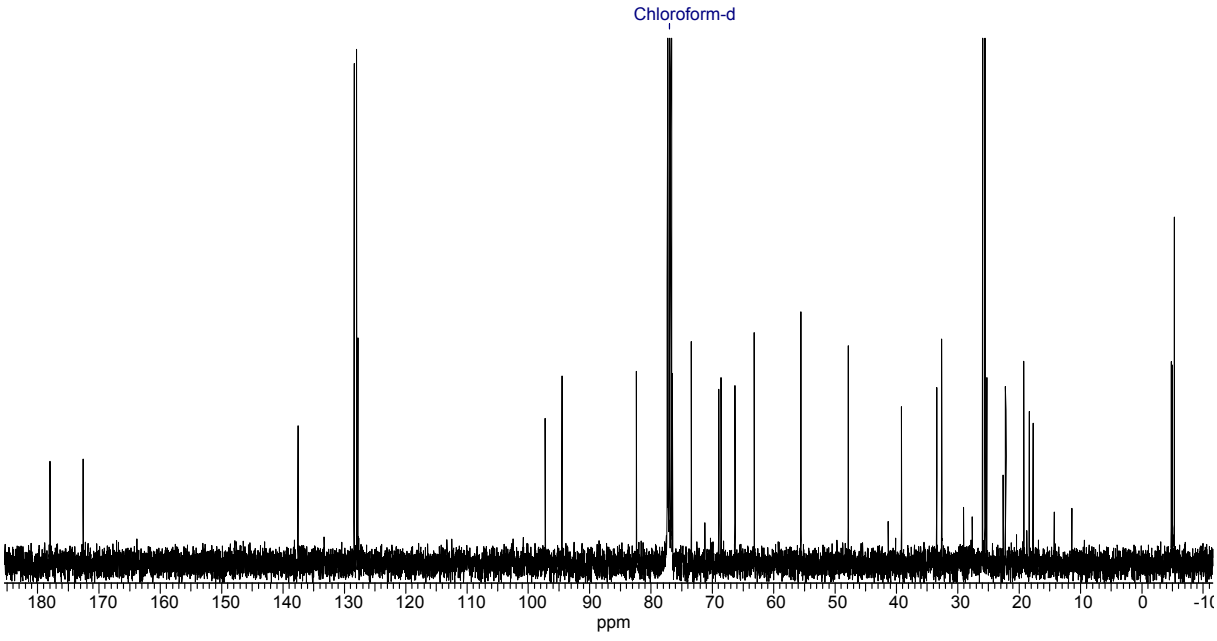




7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

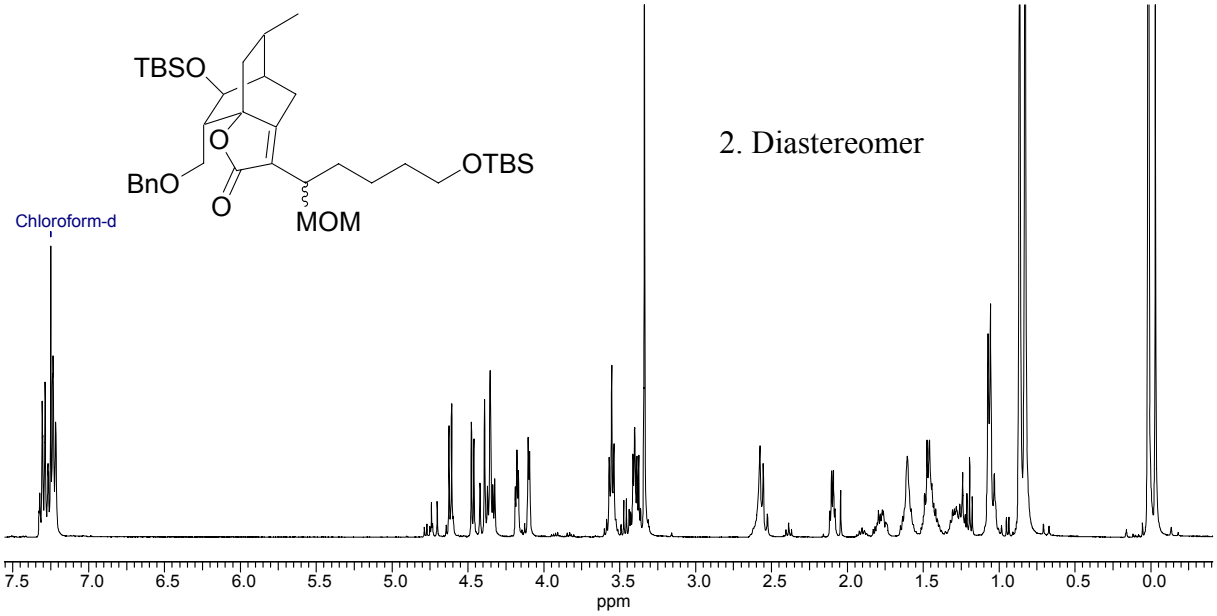
146

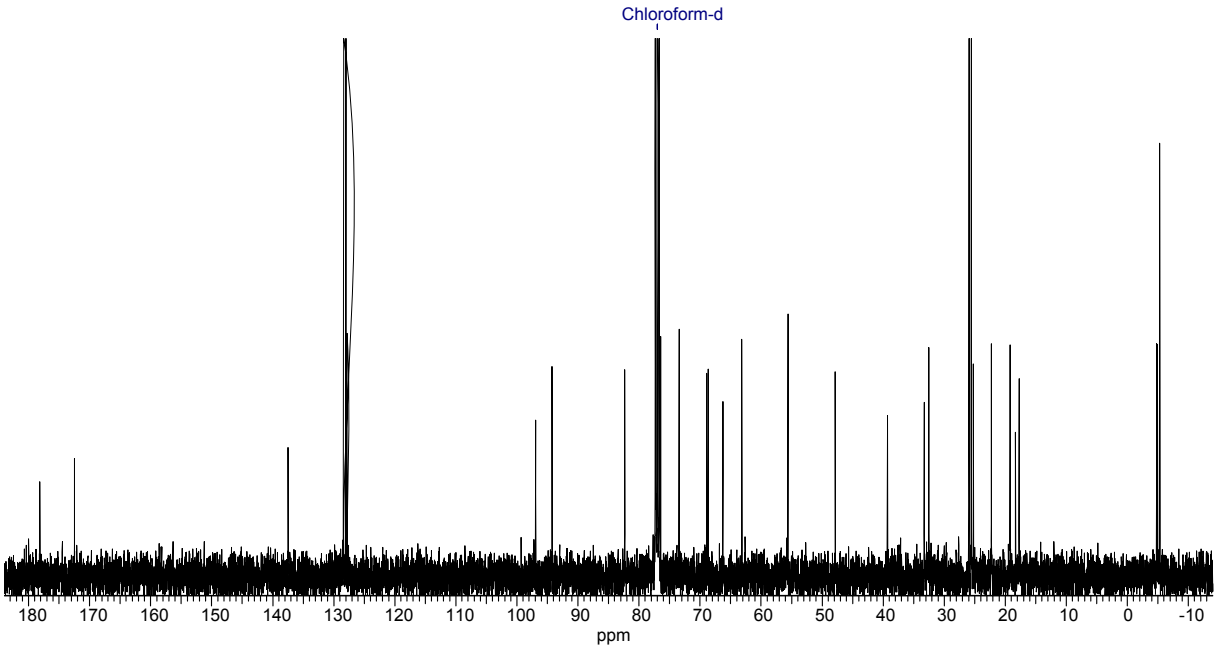




7-[(Benzyloxy)methyl]-6-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on

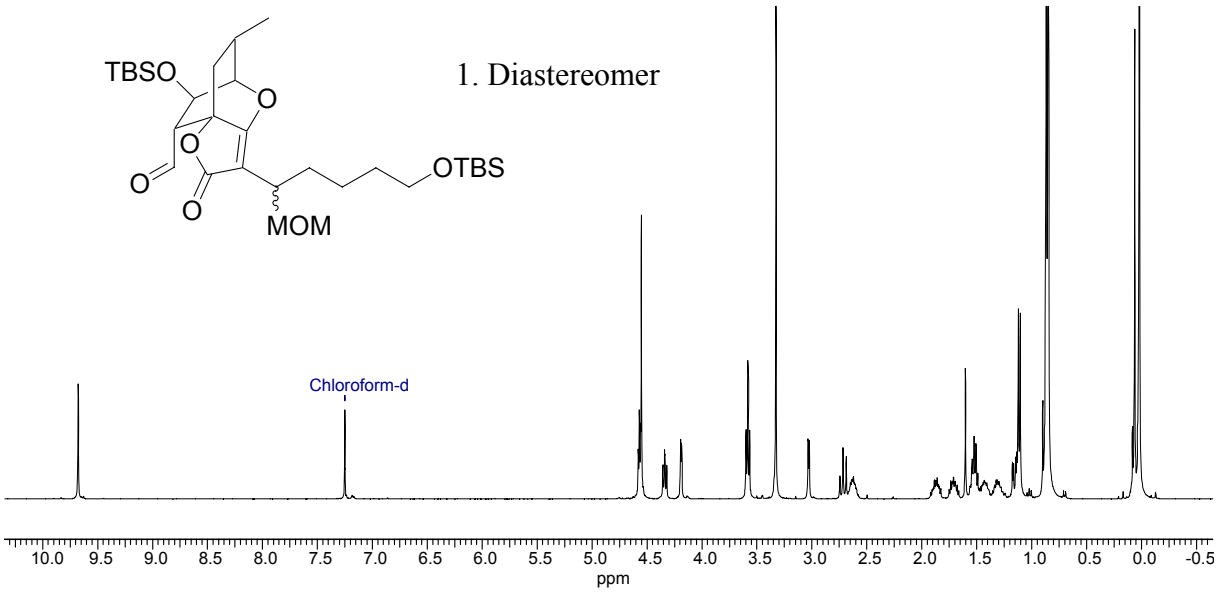
146

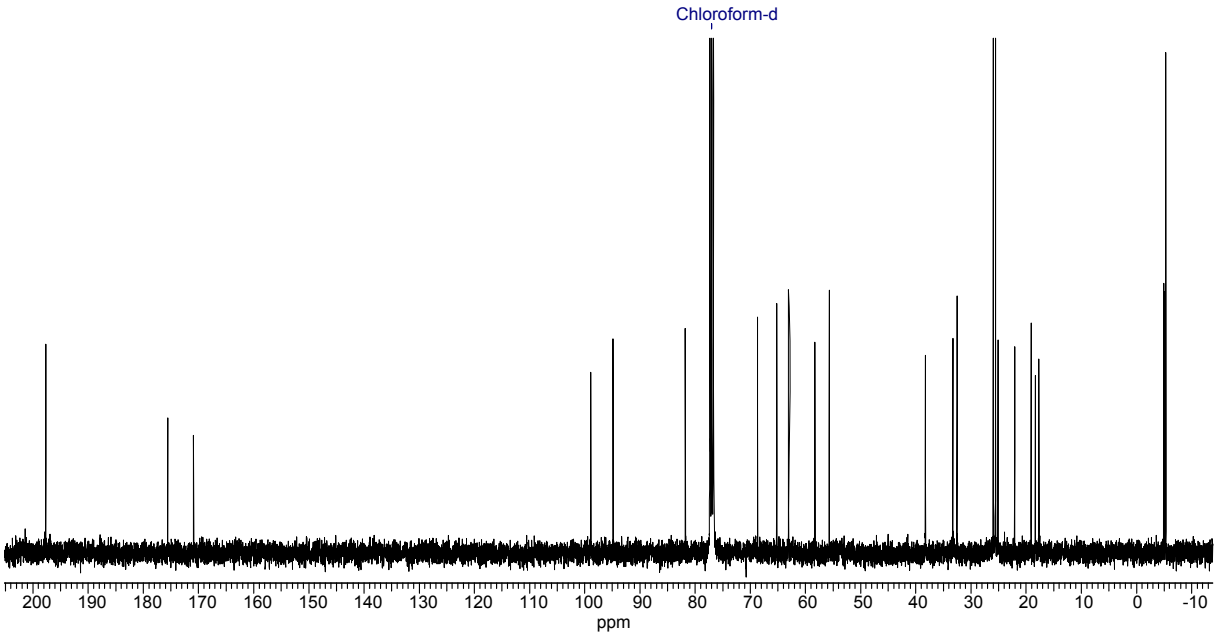




6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd

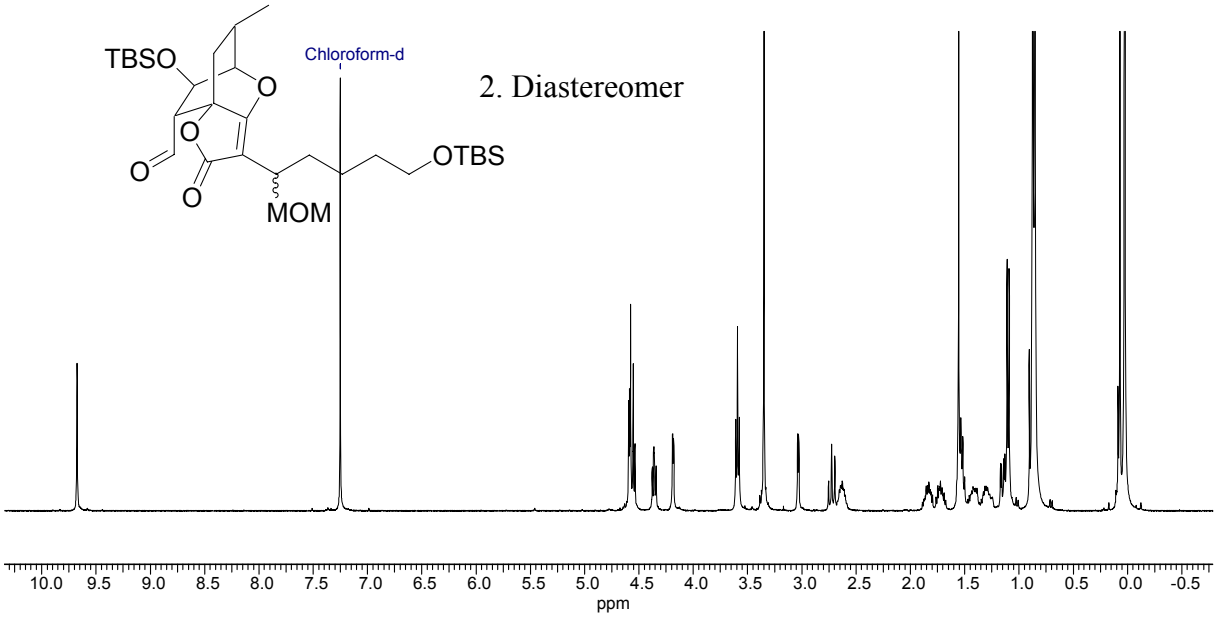
148

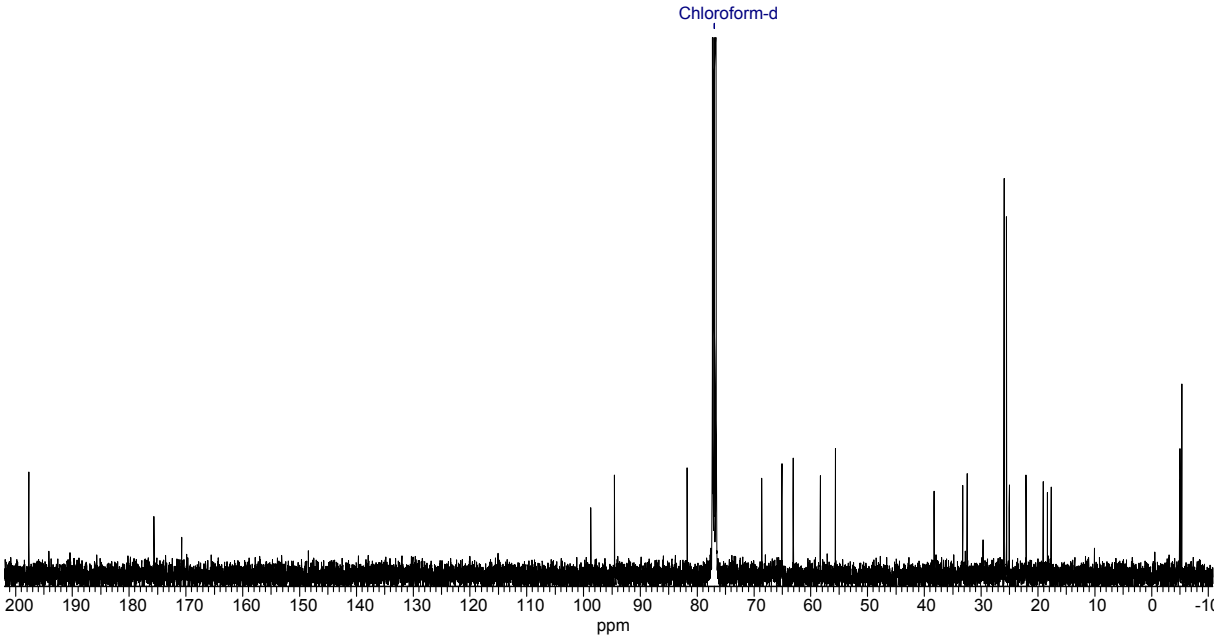




6-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-[5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(methoxymethoxy)pentyl]-9-methyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-7-carbaldehyd

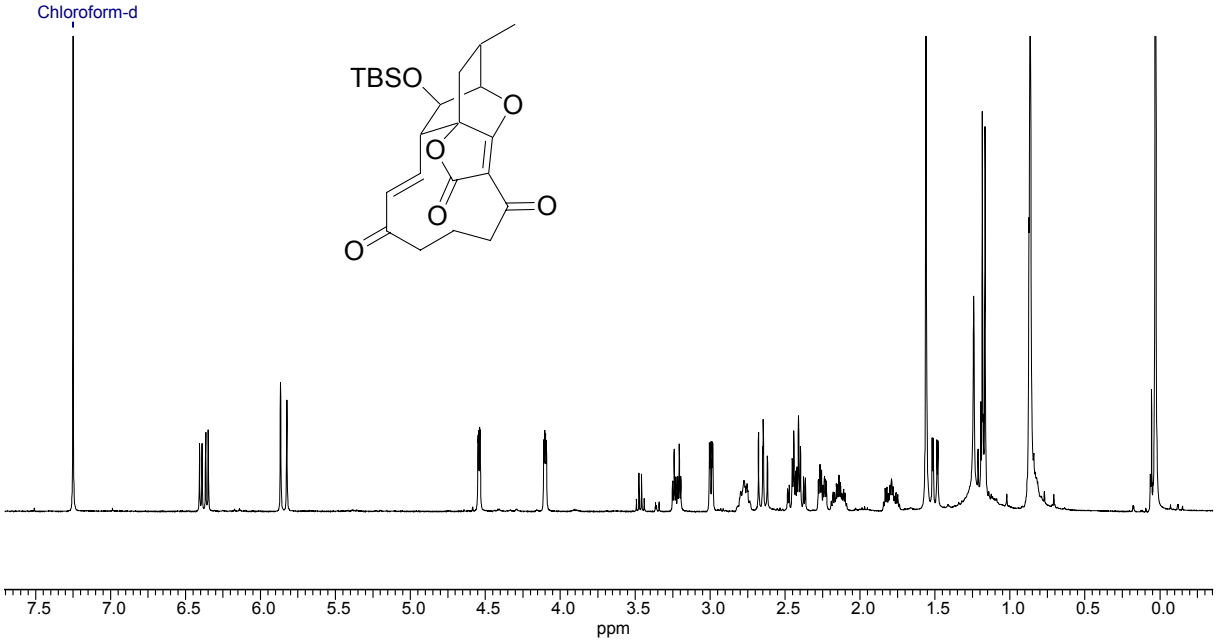
148

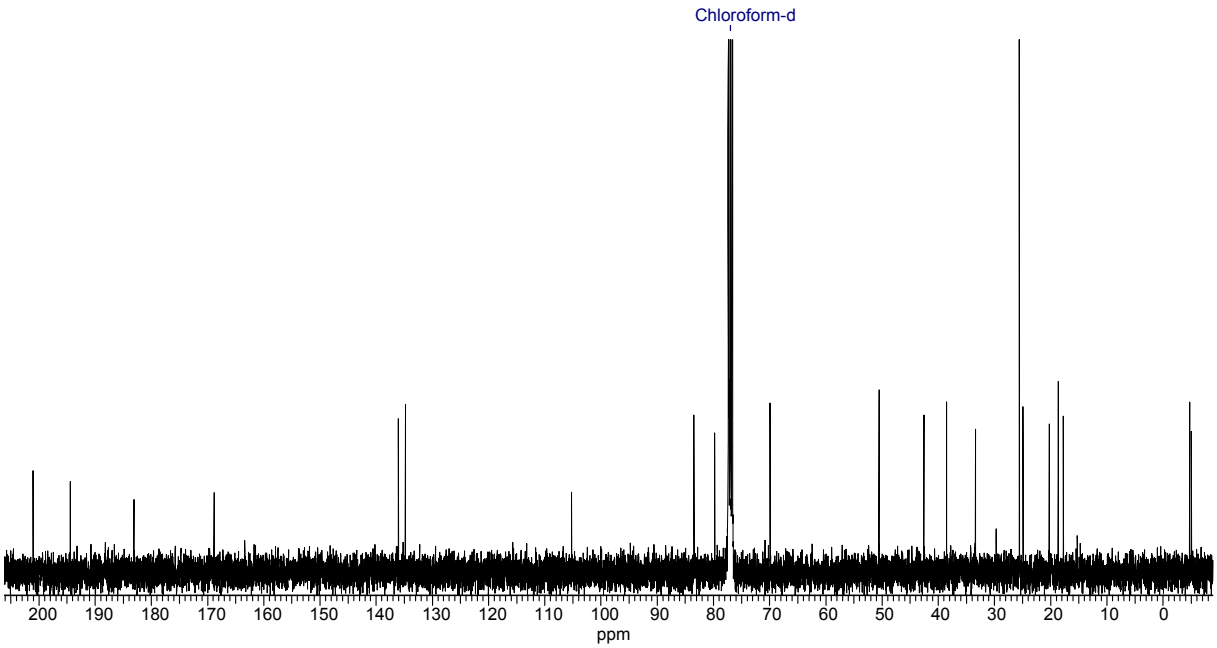




11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-13-methyl-6,7,11,12,13,14-hexahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,4,8(5*H*,10a*H*)-trion

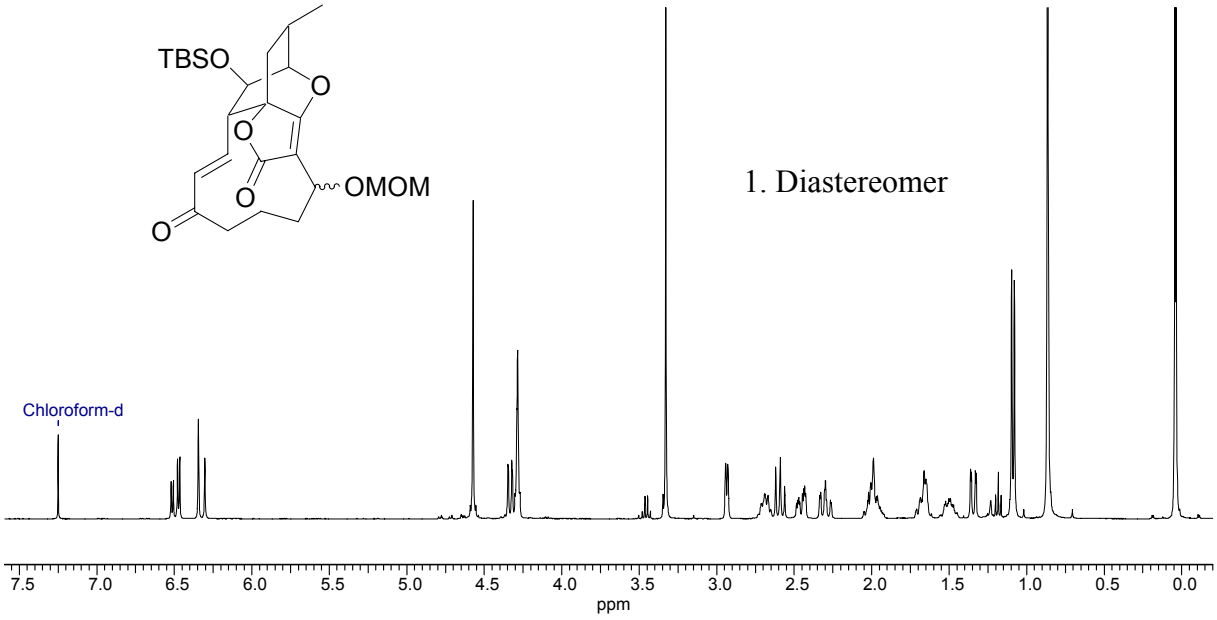
154

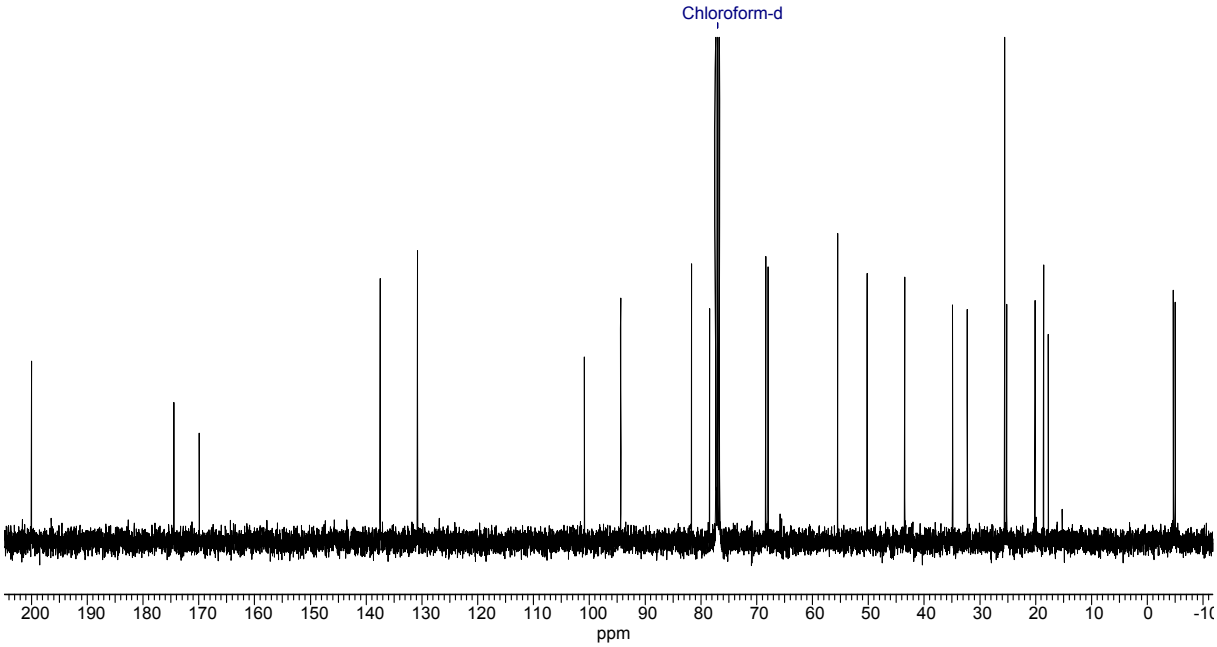




11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-(methoxymethoxy)-13-methyl-4,5,6,7,11,12,13,14-octahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,8(10a*H*)-dion

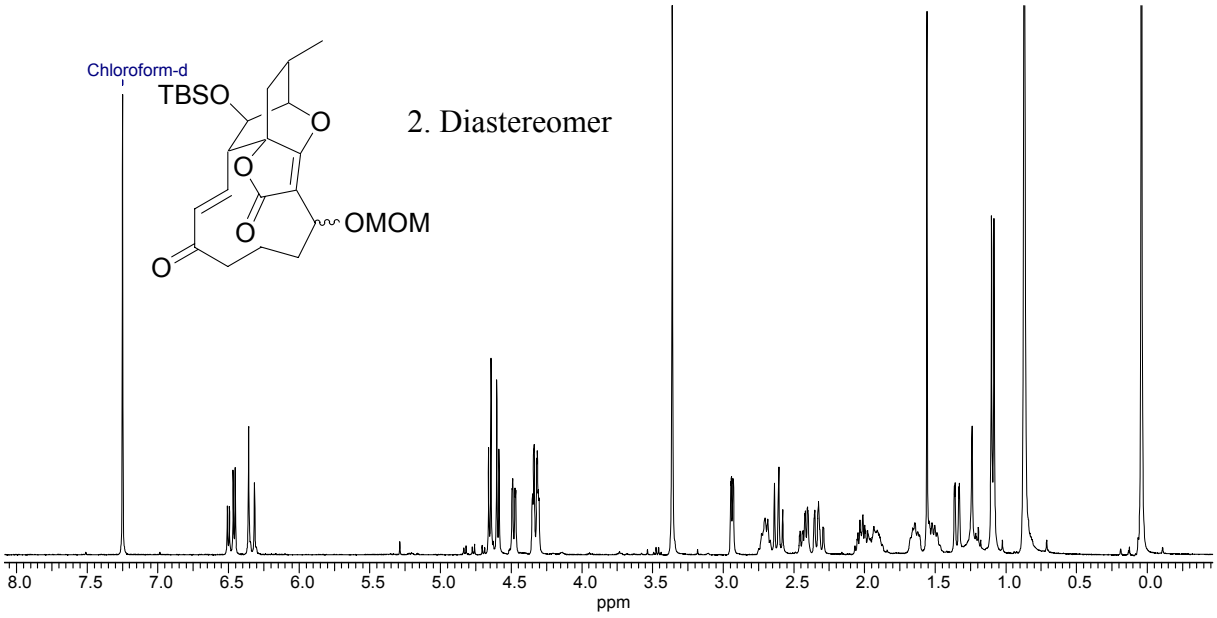
156

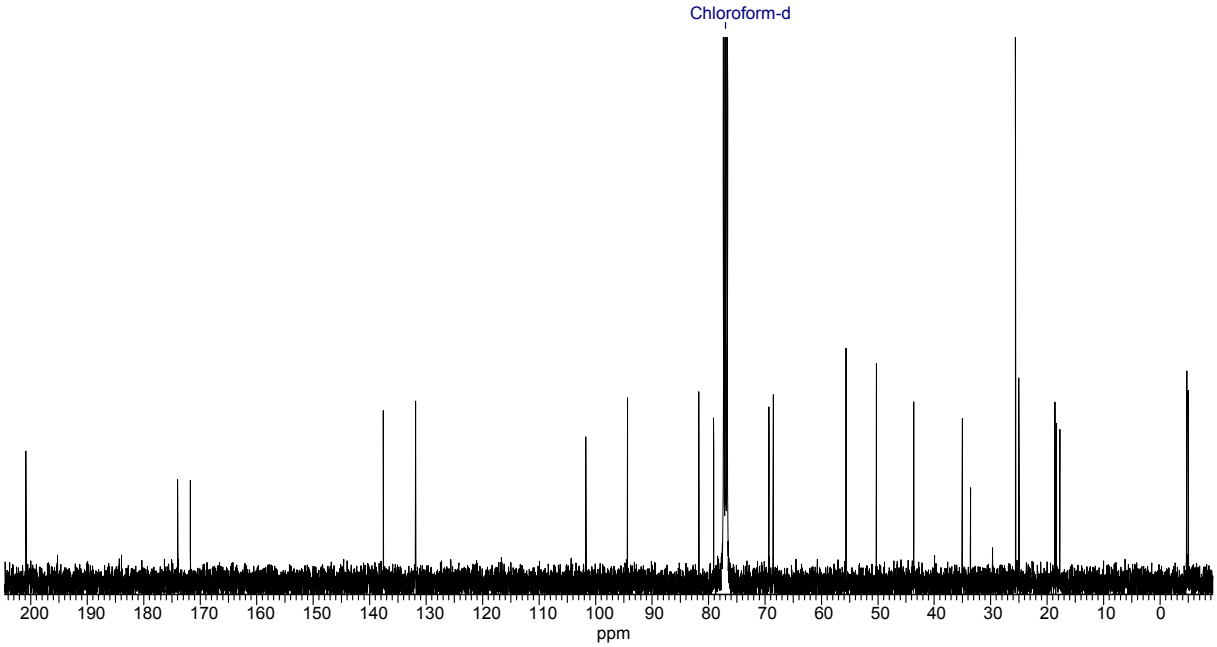




11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-(methoxymethoxy)-13-methyl-4,5,6,7,11,12,13,14-octahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,8(10a*H*)-dion

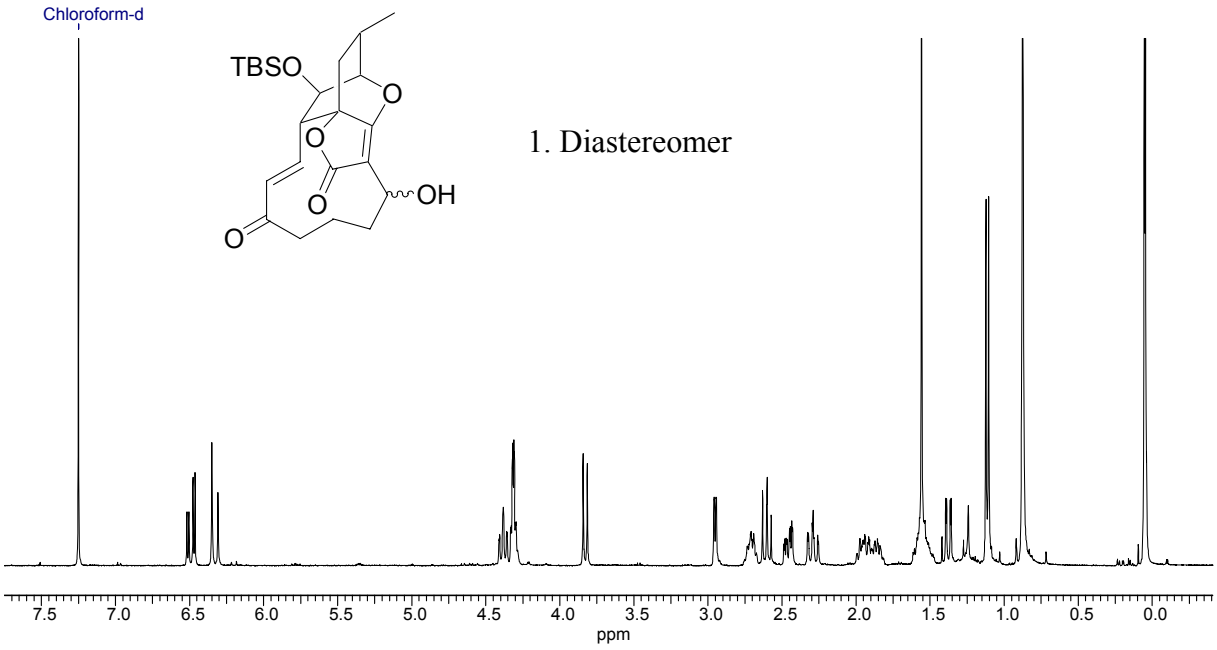
156





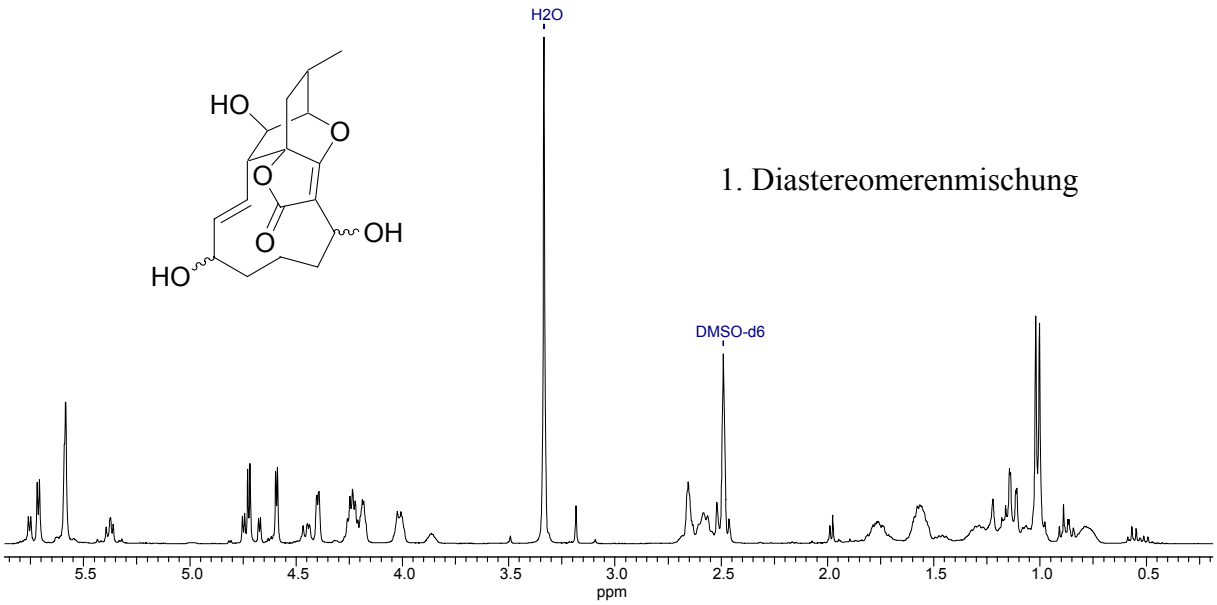
11-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-hydroxy-13-methyl-4,5,6,7,11,12,13,14-octahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,8(10a*H*)-dion

157



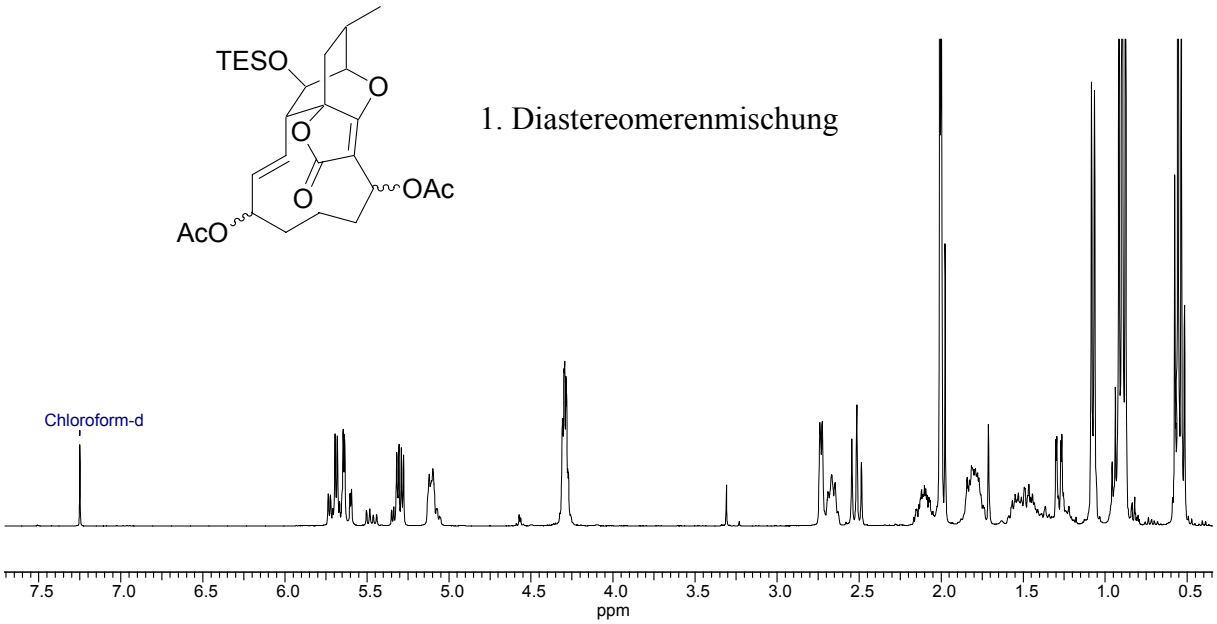
4,8,11-trihydroxy-13-methyl-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethanediylylidene)-1-benzoxacyclododecin-2-on

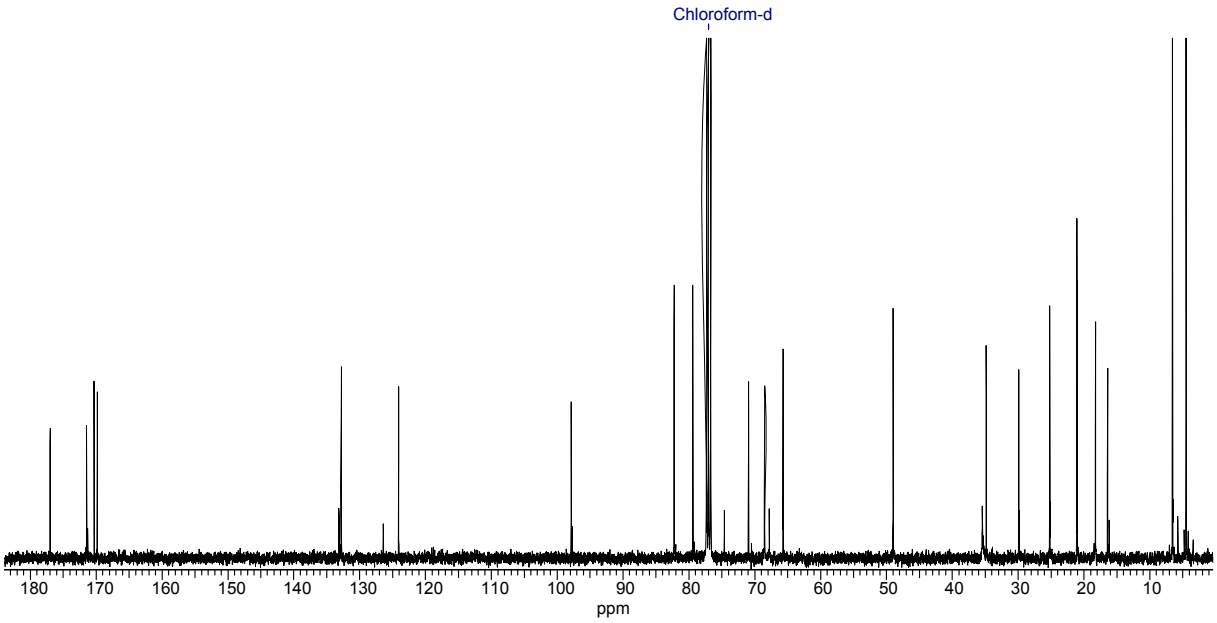
158



4-(Acetyloxy)-13-methyl-2-oxo-11-[(triethylsilyl)oxy]-4,5,6,7,8,10a,11,12,13,14-decahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-8-yl acetat

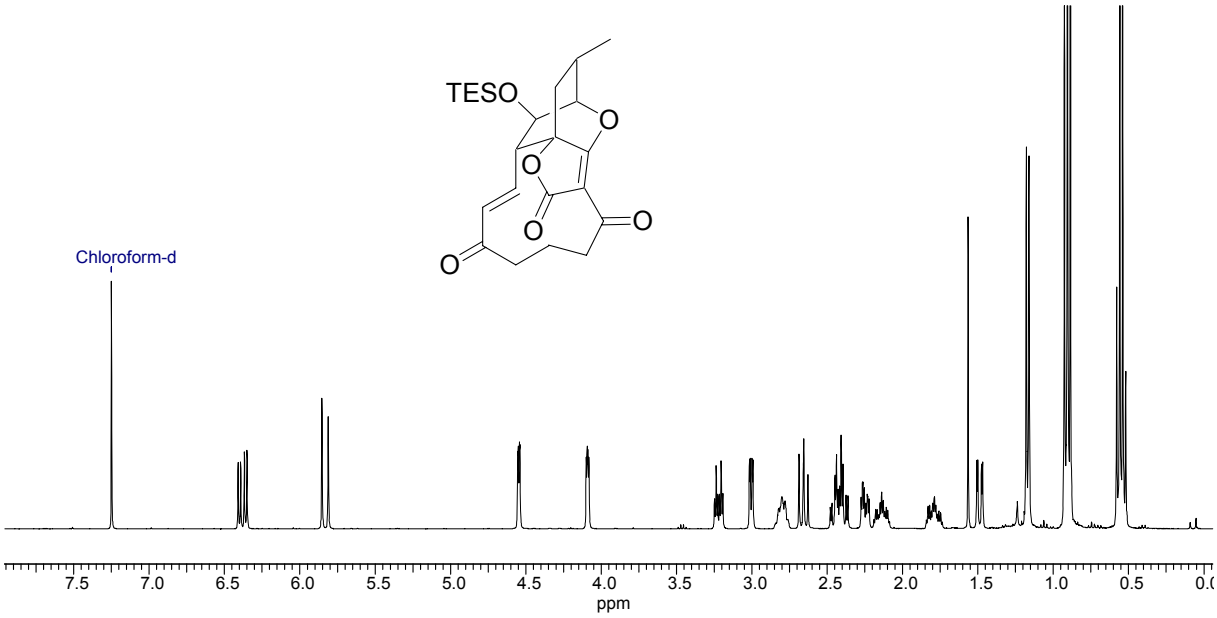
161

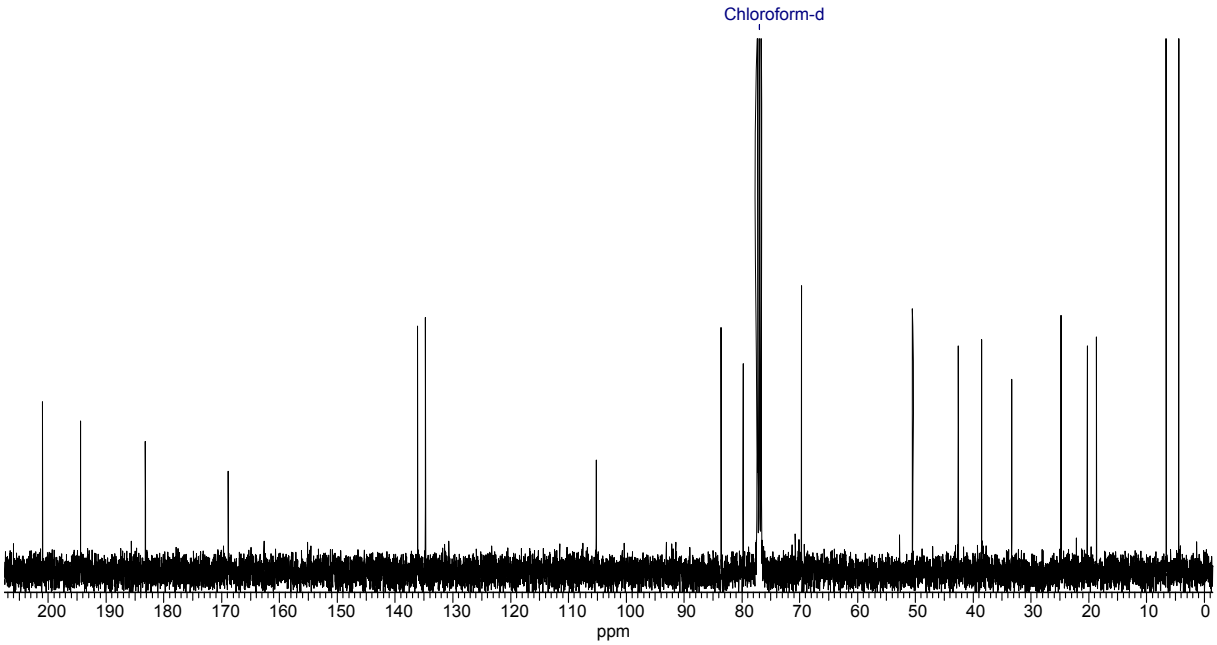




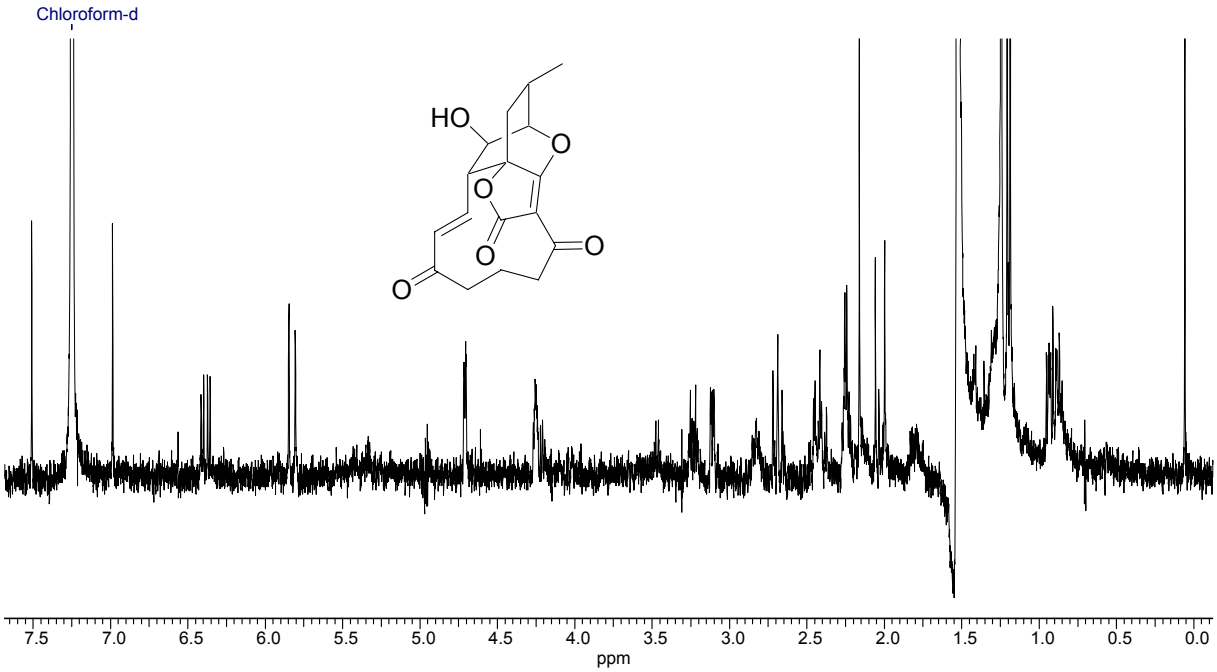
13-Methyl-11-[(triethylsilyl)oxy]-6,7,11,12,13,14-hexahydro-12,14a,3-(epoxymethandiylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,4,8(5*H*,10a*H*)-trion

163

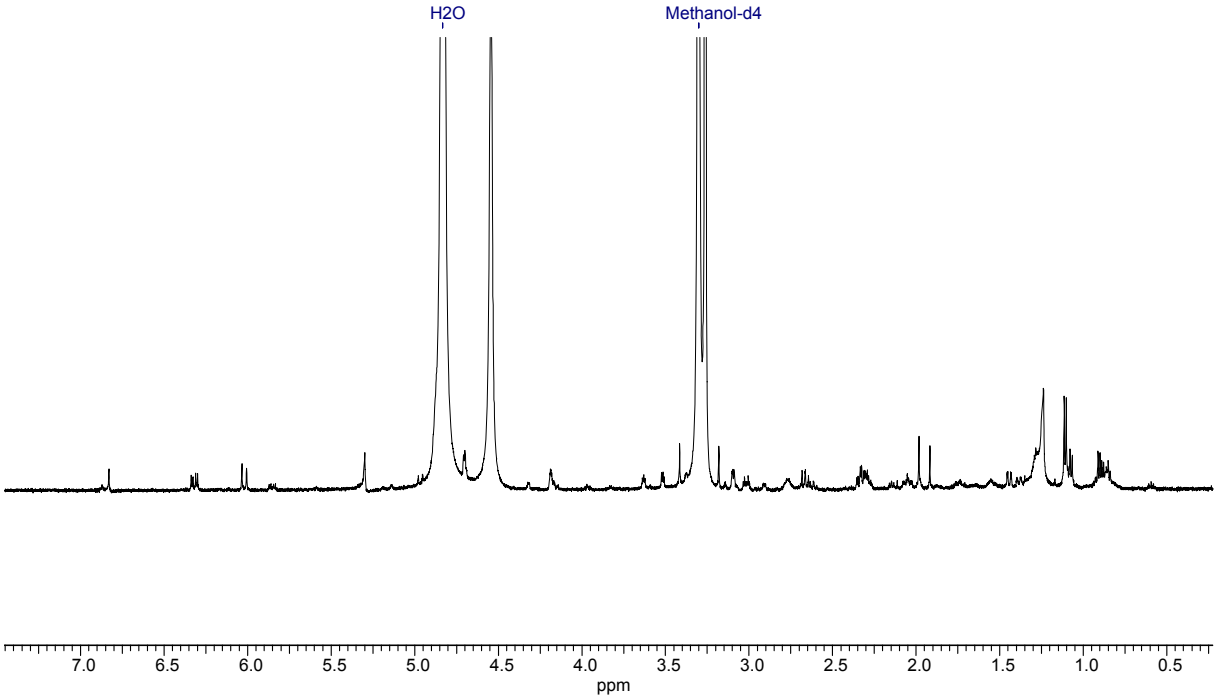




Spektren von zersetztem
11-hydroxy-13-methyl-6,7,11,12,13,14-hexahydro-12,14a,3-(epoxymethanediylyliden)-1-benzoxacyclododecin-2,4,8(5*H*,10a*H*)-trion
155



^{1}H NMR (600 MHz, MeOD–d4):



7 Literaturverzeichnis

[1] A. Fleming, *Brit. J. Experimental Pathol*. **1929**, *10***,** 226.

[2] S. A. Waksman, H. A. Lechevalier, *Sience* **1949**, *109*, 305–307.

[3] M. A. Schwartz, *J. Pharm. Sci*. **1965**, *54*, 472–473.

[4] B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zähner, H.-P. Fiedler, R. D. Süssmuth, *Angew. Chem*. **2004**, 116, 2628–2630; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 2574–2576.

[5] J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zähner, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süssmuth, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot*. **2004**, *57*, 271–279.

[6] S. Keller, G. Nicholson, C. Drahl, E. J. Sorensen, H.-P. Fiedler, R. D. Süssmuth, *J. Antibiot*. **2007**, *60*, 391–394.

[7] X.-M. Niu, S.-H. Li, H. Görls, D. Schollmeyer, M. Hilliger, S. Grabley, I. Sattler, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2437–2440.

[8] K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3256–3260; *Angew. Chem*. **2006**, *118*, 3334–3338.

[9] K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 429–440.

[10] V. Illarionova, W. Eisenreich, M. Fischer, C. Haußmann, W. Römisch, G. Richter, A. Bacher, *J. Biol. Chem.* **2002**, 28841–28847.

[11] S. D. Copley, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 5008–5013.

[12] V. K. Viswanathan, J. M. Green, B. P. Nichols, *J. Bacteriol*. **1995**, *177*, 5918–5923;
B. P. Nichols, A. M. Seibold, S. Z. Doktor, *J. Biol. Chem*. **1989**, *264*, 8597–8601;
Q. Z. Ye, J. Liu, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 9391–9395.

[13] C. T. Walsh, J. Liu, F. Rusnak, M. Sakaitani, *Chem. Rev*. **1990**, *90*, 1105–1129.

[14] S. Keller, H. S. Schadt, I. Ortel, R. D. Süssmuth, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 8284–8286; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8433–8435.

[15] C. Khosla, *Chem. Rev*. **1997,** *97*, 2577–2590.

[16] S. Hanessian, S. Giroux, V. Mascitti, *Synthesis* **2006**, *7*, 1057–1076.

[17] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2000**, *39*, 2054–2070; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2134–2150.

[18] B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 7506–7525; *Angew. Chem*. **2006**, *118*, 7668–7687.

[19] J. M. Dawson, J. E. Farthing, P. S. Mashall, R. F. Middleton, M. J. O'Neill, A. Shuttleworth, C. Stylli, R. M. Tait, P. M. Taylor, H. G. Widlman, A. D. Buss, D. Langley, M. V. Hayes, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 639.

[20] A. Rhodes, K. H. Fantes, B. Boothroyd, M. P. McGonagle, R. Crosse, *Nature* **1961**, *192*, 952–954.
M. Brufani, L. Cellai, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2329–2346.

[21] K. Matsuda, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 221–223.

[22] K. Takeda, E. Kawanishi, H. Nakamura, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4925–4928.

[23] W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 6457–6458.
W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 7411–7419.

[24] O. Diels K. Alder, *Liebigs Ann. Chem*. **1928**, *460*, 98–122.

[25] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 1668–1698; *Angew. Chem*. **2002**, *114*, 1742–1773.

[26] G. Stork, E. E. Van Tamalen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, *73*, 4501.
G. Stork, E. E. Van Tamalen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc*. **1953**, *75*, 384–392.

[27] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 4223–4251.

[28] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* **2004**, Spektrum, Heidelberg, 3rd Ed., Kap. 15.

[29] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 5493–5495.

[30] E. J. Corey, T.-P. Loh, T. D. Roper, M. D. Azimioara, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290–8292.

[31] D. E. Ward, M. S. Souweha, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3533–3536.

[32] D. E. Ward, M. S. Abaee, *Org. Lett*. **2000**, *2*, 3937–3940.

[33] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.

[34] K. Takai, K. Nitta, O. Fujimura, K. Utimoto, *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 4732–4734.

[35] A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999,** *99*, 991-1045.

[36] K. M. Smith, *Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1023–1031.

[37] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.

[38] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118,* 12349–12357.

[39] A. Berkessel, D. Menche, C. A. Sklorz, M. Schröder, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 1032–1035; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1062–1065.

[40] G. C. Hargaden, H. Muller-Bunz, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 4235–4243.

[41] K. Takai, N. Matsukawa, A. Takahashi, T. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 152-155; *Angew. Chem*. **1989**, *1/2*, 160–163.

[42] J. Mulzer, A. R. Strecker, L. Kattner, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8867–8870.

[43] L. A. Wessjohann, G. Schmidt, H. S. Schrekker, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2134–2142.

[44] H. S. Schrekker, M. W. G. de Bolster, R. V. A. Orru, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 1975–1981.

[45] R. Peters, D. F. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5736–5739; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5866–5869.

[46] C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 6533–6537; *Angew. Chem*. **2005**, *117*, 6691–6695.

[47] B. B. Snider, Y. Zou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939–4941.

[48] J.–P. Rath, *Dissertation* **2005**.

[49] Y. Nagao, M. Goto, M. Ochiai, *Chem. Lett.* **1990**, 1507–1510.

[50] O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 4235–4238;
D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335–656.

[51] R. Schobert, S. Siegfried, G. Gordon, M. Nieuwenhuyzen, S. Allenmark, *Eur. J. Org. Chem*. **2001**, 1951–1958.

[52] J.–P. Rath, M. Eipert, S. Kinast, M. E. Maier, *Synlett* **2005**, *2*, 314–318.

[53] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909.

[54] K. Takeda, Y. Shibata, Y. Sagawa, M. Urahata, K. Funaki, K. Hori, H. Sasahara, E. Yoshii, *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 4673–4681.

[55] P. C. B. Page, H. Vahedi, K. J. Batchelor, S. J. Hindley, M. Edgar, P. Beswick, *Synlett* **2003**, *7*, 1022–1024.

[56] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.

[57] J.-P. Rath, S. Kinast, M. E. Maier, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3089–3092.

[58] A. L. Zografos, A. Yiotakis, D. Georgiadis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4515–4518.

[59] M. Schultz, H. Waldmann, W. Vogt, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 31867–868.

[60] R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1990**, *7*, 168–172.

[61] L. L. Adams, F. A. Luzzio, *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 5387–5390.

[62] R. B. Boers, P. Gast, A. J. Hoff, H. J. M. de Groot, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem*. **2002**, 189–202.

[63] M. Bauer, M. E. Maier, *Org. Lett*. **2002**, *4*, 2205–2208.

[64] M. Marx, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem*. **1984**, *39*, 788–793.
K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.

[65] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647–2650.

[66] W. G. Lloyd, B. J. Luberoff, *J. Org. Chem*. **1969**, *34*, 3949–3952.
J. Tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.* **1990,** *Coll. Vol. VII*, 137–141; *Org. Synth.* **1984**, *62*, 9–13.

[67] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 7277–7287.

[68] J. E. Baldwin, M. J. Lusch, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939–2947.

[69] J. Augé, V. Boucard, R. Gil, N. Lubin-Germain, J. Picard, J. Uziel, *Synth. Commun*. **2003**, *33*, 3733–3739.

[70] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, *24*, 4266–4268.

[71] M. F. Jacobsen, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2473–2476.

[72] M. C. McIntosh, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 5010–5012.

[73] N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, M. Nakano, H. Mori, S. Katsumura, *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 7949–7959.

[74] S. R. Pulley, B. Czakó, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *28*, 5511–5514.

[75] K. Shirakawa, A. Arase, M. Hoshi, *Synthesis* **2004**, 1814–1820.

[76] L. L. Handy, N. W. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2050–2052.

[77] A. Fürstner, M. Bindl, J. Ludovic, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 9275–9278; *Angew. Chem*. **2007**, *48*, 9435–9438.

[78] X. Franck, B. Figadere, A. Cavé, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 711–714.

[79] E. D. Moher, P. A. Grieco, J. L. Collins, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 3789–3790.

[80] M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 9618–9621.

[81] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 7277–7287.

[82] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 6190–6191.

[83] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, 1031–1069.

[84] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 6436–6437.

[85] P. F. Cirillo, J. S. Panek, *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 6071–6073.

[86] K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453–461.

[87] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* **1999**, Wiley, New York, 3rd Ed., Kap. 2.

[88] G. Stork, T. Takahashi, I. Kawamoto, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 8272–8273.

[89] K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 429–440.

[90] H. Schadt, R. Süssmuth, *unveröffentlichte Ergebnisse* **2008**.

[91] H. Röhm, *Diplomarbeit* **2004**;
E. Prusov, H. Röhm, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025–1028.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

K. Albert, D. St. C. Black, H. Eckstein, G. Drews, H. -P. Fiedler, G. Gauglitz, G. Häfelinger, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, M. E. Maier, H.-J. Meyer, U. Nagel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pommer, P. Ruth, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, B. Speiser, J. Strähle, R. Süssmuth, U. Weimar, L. Wesemann, K.-P. Zeller, Th. Ziegler.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephan Kinast
Geburtsdatum	02. November 1977
Geburtsort	Hannover
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung / Wehrdienst

Sept. 84 – Juli 88	Bischof Ulrich Grundschule, Illertissen
Sept. 88 – Juni 97	Kolleg der Schulbrüder, Illertissen
27. Juni 97	Allgemeine Hochschulreife
Juli 97 – April 98	Wehrdienst in Germersheim und Lager Lechfeld

Hochschulbildung

April 98 – Nov. 03	Studium der Chemie, Universität Tübingen
20. März 00	Vordiplom
Juni 03 – Nov. 03	Anfertigung der Diplomarbeit bei Prof. Dr. Roderich Süssmuth "Darstellung von *p*-Hydroxyphenylglycin-Vorläufermolekülen zur Partialsynthese von Vancomycin-Ringsystemen"
24. Nov. 03	Diplom
Febr. 04 – Juli 08	Anfertigung der vorliegenden Doktorarbeit bei Prof. Dr. Martin E. Maier
09. Juli 08	Öffentliche Promotionsprüfung