

Synthese von Kohlenhydratbibliotheken und Entwicklung eines kurzen synthetischen Zugangs zu Sesquiterpenen der Picrotoxan–Familie

Von der Fakultät Chemie der Universität Stuttgart
zur Erlangung der Würde eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
genehmigte Abhandlung

vorgelegt von

Andreas Jelonek

aus Myslowitz

Hauptberichter: Prof. Dr. B. Plietker

Mitberichter: Prof. Dr. S. Laschat

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2011

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart
2011

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Bernd Plietker in der Zeit von Januar 2006 bis Oktober 2010 zunächst an der Universität Dortmund und später an der Universität Stuttgart.

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn *Prof. Dr. Bernd Plietker* für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, die guten Arbeitsbedingungen und vor allem für die unermüdliche Diskussionsbereitschaft danken. Seine stete Unterstützung und die zahlreichen intensiven und teilweise hitzigen Diskussionen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Frau *Prof. Dr. Sabine Laschat*, Universität Stuttgart, danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Vielen Dank allen Kollegen des Arbeitskreises für eine tolles Arbeitsklima.

Besonderer Dank gilt *Matthias Neisius* für eine wundervolle Zeit während unserer gemeinsamen Zeit in Stuttgart und für seine immerwährende Begeisterung für „coole Ideen“.

Katrin Möws, meiner steten Laborpartnerin aus Dortmunder Tagen und *Nicole Biber* meiner Abzugspartnerin aus Stuttgart, danke ich für ihre Geduld trotz meiner musikalischen Einlagen.

Bei *Daniel Weickmann* und *Nicole Biber* möchte ich mich für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit und bei Nicole zusätzlich für ihre Unterstützung bei dem „Kohlenhydrat-Projekt“ bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen Analytikabteilungen der Universität Dortmund und Universität Stuttgart bedanken. Insbesondere bin ich den NMR-Abteilungen für die Aufnahme vieler NMR-Spektren und den Massenspektroskopischen Abteilungen für die Messung unzähliger Massenspektren zu Dank verpflichtet.

Meiner Freundin *Jessica Pérez Gomes* möchte ich für ihre Geduld, die Durchsicht dieser Arbeit und ebenso wie meinen Eltern für die tolle Unterstützung danken.

Für Jessy

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	15
ZUSAMMENFASSUNG	17
ABSTRACT	20
 THEORETISCHER TEIL	
1 EINLEITUNG	24
1.1 Kohlenhydrate	24
1.2 Glykokonjugate	25
1.2.1 Glykoproteine	25
1.2.2 Glykolipide	26
1.2.3 Glykosylierte Naturstoffe	27
1.3 Naturstoff-Diversität über Glykovariation	28
1.3.1 Antibiotika	28
1.4 De-novo-Kohlenhydratsynthesen	29
1.4.1 Ansatz nach <i>MacMillan</i>	30
1.4.2 RCM-Ansatz nach <i>Wang</i>	31
1.5 Naturstoffe der Dendrobin/Picrotoxin-Familie	32
1.5.1 Dendrobine	33
1.5.1.1 Totalsynthese nach <i>Sha</i> (1997)	34
1.5.1.2 Totalsynthese nach <i>Cassayre</i> und <i>Zard</i> (1999)	34
1.5.2 Picrotoxane	35
1.5.2.1 Totalsynthese nach <i>Trost</i> (1999)	37
 2 PROBLEMSTELLUNG	 38
2.1 Synthesekonzept der Kohlenhydrat-Bibliothek	38
2.2 Synthesekonzept zum Aufbau des Picrotoxane-Grundgerüsts und erste Untersuchungen zur Totalsynthese von Dendrobiumane B 43	40
2.2.1 Retrosynthetische Überlegungen	41
 3 ENTWICKLUNG EINER MODULAREN KOHLENHYDRAT-SYNTHESE	 42

3.1	Synthesekonzept der Kohlenhydrat-Vorläufer	42
3.2	Rutheniumkatalysierte Oxidationen	43
3.2.1	Rutheniumkatalysierte Alkohol Oxidation	44
3.2.2	Rutheniumkatalysierte Dihydroxylierung	45
3.2.3	Rutheniumkatalysierte oxidative Fragmentierung	46
3.3	Variation des Bausteins A - Die Asparaginsäure-Route	47
3.3.1	Darstellung des Aminodiols 86	47
3.3.2	Darstellung des geschützten Aminodiols 88	48
3.3.3	Monoacylierung des geschützten Aminodiols 88	48
3.4	Variation des Bausteins A - Die Lacton-Route	49
3.4.1	Darstellung der geschützten Lactone	49
3.4.2	Öffnung der Lactone durch reduktive 1,2-Addition	52
3.4.2.1	Darstellung des Diols 111	52
3.4.2.2	Darstellung des Diols 116	54
3.4.2.3	Darstellung des Diols 117	55
3.4.2.4	Darstellung des Diols 118	55
3.4.2.5	Darstellung des Diols 125	56
3.4.3	Monoacylierung der Dirole	57
3.4.4	Benzylierungs-Deacylierungs-Sequenz der monoacylierten Verbindungen	58
3.4.5	Inversion der Allylalkohole	60
3.4.5.1	Inversion des Allylalkohols 112	60
3.4.5.2	Darstellung des Benzyl-geschützten Diols 142	61
3.4.5.3	Inversion des Allylalkohols 128	61
3.4.5.4	Benzylierung des Allylalkohols 145	62
3.4.5.5	Inversion des Allylalkohols 129	62
3.4.5.6	Benzylierung des Allylalkohols 148	63
3.5	Variation des Bausteins B	63
3.5.1	Darstellung des Allylbromids 150	64
3.5.2	Darstellung der halogenierten Cyclisierungsvorläufer 151 und 152	64
3.5.2.1	Deacylierung des Allylbromids 150	64
3.5.2.2	Darstellung des Allylchlorids 151	64
3.5.3	Darstellung des sulfonierten Cyclisierungsvorläufers 153	65
3.5.3.1	Darstellung des Allylsulfons 157	65

3.5.3.2	Deacylierung des Sulfons 157	65
3.5.4	Darstellung des aminierten Cyclisierungsvorläufers 154	66
3.5.4.1	Darstellung des Allylamins 160	66
3.5.4.2	Deacylierung des Allylamins 160	66
3.6	Synthese der Kohlenhydrat-Bibliothek	66
3.6.1	Kohlenhydrate über die oxidative Fragmentierung des Baustein A	68
3.6.1.1	Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte	70
3.6.2	Kohlenhydrate über die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung des Baustein A	72
3.6.2.1	Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte	75
3.6.3	Kohlenhydrate über die oxidative Fragmentierung des Baustein B	77
3.6.3.1	Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte	78
3.6.4	Kohlenhydrate über die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung des Baustein B	79
3.6.4.1	Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte	80
3.7	Zusammenfassung	81
4	UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON DENDROBIUMANE B	83
4.1	Synthese des α-Hydroxyketons 65	83
4.1.1	Die α -Phellandren-Route	83
4.1.1.1	Rutheniumkatalysierte Ketohydroxylierung	84
4.1.1.2	Darstellung des α -Hydroxyketons 65 via RuO ₄ -Oxidation	85
4.1.2	Die Carvon-Route	86
4.1.2.1	Darstellung des α -Hydroxyketons 65 via α -Oxidation	86
4.2	Darstellung des Bausteins 63	87
4.2.1	Untersuchungen zur direkten Synthese des Lactons 194	87
4.2.2	Versuche zur Darstellung des Lactons ausgehen vom α -Carbonat	89
4.2.3	γ -Funktionalisierung mittels einer radikalischen Bromierung	90
4.2.4	Darstellung des cyclischen Acetals 210	91
4.2.4.1	Darstellung des Acetals 211	91
4.2.4.2	Darstellung des Acetals 211 in einem Eintopf-Verfahren	93
4.2.4.3	Darstellung des cyclischen Acetals 210 ausgehen vom Acetal 211	93
4.3	Untersuchungen zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts	94
4.3.1	Sequentielle 1,4-Addition und Ringöffnung	94

4.3.1.1	Darstellung der Organometallspezies ausgehend von Vinyloxiran 216	94
4.3.1.2	Darstellung der Organometallspezies ausgehend von 4-Brom-1-buten	95
4.3.2	Darstellung des tricyclischen Systems in einem mehrstufigen Prozess	97
4.3.3	Aufbau des Grundgerüsts über eine 1,4-Addition und anschließende 5-exo-trig-Cyclisierung	99
4.3.3.1	Synthese TMS-Ethers 237	99
4.3.3.2	Synthese der α -Iod-Verbindung 238	100
4.3.3.3	Untersuchung der Cyclisierungsreaktion	101
4.4	Untersuchungen zur Darstellung von Dendrobiumane B 43	103
4.4.1	Untersuchungen zur Oxidation des Acetals 240 zum Lacton 241	103
4.4.2	Untersuchungen zur Substitution des primären Alkyljodids	104
4.4.3	Untersuchungen zur Reduktion des Ketons	104
4.4.4	Darstellung von 247	106
4.4.5	Darstellung des Acetat-geschützten 7- <i>epi</i> -Dendrobiumane B 248	106
4.4.6	Darstellung von 7- <i>epi</i> -Dendrobiumane B 249	107
4.4.7	Untersuchungen zur Inversion des Alkohols 248 über eine Mitsunobu-Reaktion	108
4.4.8	Untersuchungen zur Inversion des Alkohols über die nucleophile Substitution eines Sulfonats	109
4.5	Zusammenfassung	111
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	112
5.1	Synthese der Kohlenhydrat-Bibliothek	113
5.2	Synthese von 7-<i>epi</i>-Dendrobiumane B	117
EXPERIMENTELLER TEIL		
6	ALLGEMEINE ANGABEN	122
6.1	Analytik	122
6.2	Chromatographie	123
6.3	Reagenzien und Lösungsmittel	123

7	ENTWICKLUNG EINER MODULAREN KOHLENHYDRAT-SYNTHESE	125
7.1	Variation des Bausteins A	125
7.1.1	Die Asparaginsäure Route	125
7.1.1.1	Synthese von 2-Aminobutan-1,4-diol 86	125
7.1.1.2	Synthese von 2-(1,4-Dihydroxybutan-2-yl)isoindolin-1,3-dion 88	125
7.1.1.3	Monoacylierung von von 2-(1,4-Dihydroxybutan-2-yl) Isoindolin-1,3-dion 89	126
7.1.2	Die Lacton-Route	127
7.1.2.1	Synthese der Lactone 101, 104, 105	127
7.1.2.1.1	Synthese von 2-((<i>S</i>)-2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl) Essigsäure 99	127
7.1.2.1.2	Synthese von (<i>S</i>)-Dihydro-3-hydroxyfuran-2(3 <i>H</i>)-on 95	128
7.1.2.1.3	Synthese von (<i>S</i>)-3-amino-dihydrofuran-2(3 <i>H</i>)-on 97	129
7.1.2.1.4	Synthese von tert-butyl (<i>S</i>)-tetrahydro-2-oxofuran-3- ylcarbammat 104	129
7.1.2.1.5	Synthese von 4-Methyl-N-((<i>S</i>)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)- benzolsulfonamid 105	130
7.1.2.1.6	Synthese von (<i>S</i>)-3-Benzylloxymethoxy-dihydro-furan-2- on 101	131
7.1.2.2	Vinylierung der Lactone 96, 101, 104, 105, 119	132
7.1.2.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylierung der Lactone 96, 101, 104, 105, 119 (AAV I)	132
7.1.2.2.2	Synthese von tert-butyl (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1,4-dihydroxyhex-5-en-3- ylcarbammat 116	132
7.1.2.2.3	Synthese von N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)- but-3-enyl]-4-methyl-benzol sulfonamid 117	133
7.1.2.2.4	Synthesis of (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-Benzylloxymethoxy-hex-5-ene-1,4- diol 111	134
7.1.2.2.5	Synthese von (<i>S</i>)-1-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl- [1,3]dioxolan-4-yl)-prop-2-en-1-ol 118	134
7.1.2.2.6	Synthese von Hex-5-en-1,4-diol 125	135
7.1.2.3	Monoacylierung der Diole	136
7.1.2.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acylierung der Diole 111, 116-118, 125 (AAV2)	136

7.1.2.3.2	Synthese von (3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-hydroxy-3-(<i>tert</i> -butylcarbamido)hex-5-enyl-acetat 127	136
7.1.2.3.3	Synthese von (3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-hydroxy-3-(4-methylphenylsulfonamido)hex-5-enyl-acetat 128	137
7.1.2.3.4	Synthese von (3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-3-(Benzyloxymethoxy)-4-hydroxyhex-5-enyl acetate 112	138
7.1.2.3.5	Synthese von 2-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethyl acetate 113	139
7.1.2.3.6	Synthese von (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-2-ethoxy-4-hydroxy-3-methoxyhex-5-enylacetat 129	139
7.1.2.3.7	Synthese von 4-Hydroxyhex-5-enylacetat 130	140
7.1.2.4	Inversion der Allylalkohole 112, 128, 129	141
7.1.2.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation und Reduktion von Allylalkoholen mit NaBH ₄ (AAV3)	141
7.1.2.4.2	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Hydroxy-3-(tosylamino)hex-5-enylacetat 145	141
7.1.2.4.3	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-((benzyloxy)methoxy)-4-hydroxyhex-5-enylacetat 138	142
7.1.2.4.4	Synthese von ((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((<i>R</i>)-1-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylacetat 148	143
7.1.2.5	Darstellung der Benzylether 132-136, 142, 146, 149	144
7.1.2.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Benzylierung-Deacylierung (AAV4)	144
7.1.2.5.2	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(benzyloxy)-3-(tosylamino)hex-5-en-1-ol 134	145
7.1.2.5.3	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(benzyloxy)-3-(tosylamino)hex-5-en-1-ol 146	145
7.1.2.5.4	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-((benzyloxy)methoxy)-4-(benzyloxy)hex-5-en-1-ol 132	146
7.1.2.5.5	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-((benzyloxy)methoxy)-4-(benzyloxy)hex-5-en-1-ol 142	147
7.1.2.5.6	Synthese von ((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((<i>S</i>)-1-(benzyloxy)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol 135	148

7.1.2.5.7	Synthese von ((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((<i>R</i>)-1-(benzyloxy)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol 149	149
7.1.2.5.8	Synthese von 4-(benzyloxy)hex-5-en-1-ol 136	150
7.2	Variation des Bausteins B	150
7.2.1	Synthese von 4-Chlorohex-5-enylacetat 151	150
7.2.2	Synthese von 4-Bromohex-5-enylacetat 150	151
7.2.3	Synthese von 4-(Phenylsulfonyl)hex-5-enylacetat 157	152
7.2.4	Synthese von 4-(Phenylsulfonyl)hex-5-en-1-ol 153	153
7.2.5	Synthese von 2-(6-Hydroxyhex-1-en-3-yl)isoindolin-1,3-dion 154	153
7.3	Synthese der Kohlenhydratbibliothek	154
7.3.1	Oxidative Fragmentierung-Cyclisierung	154
7.3.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Fragmentierung-Cyclisierung (AAV5)	154
7.3.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acylierung (AAV6)	154
7.3.1.3	Synthese von 3-(Benzyloxy)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-ylacetat 162	155
7.3.1.4	Synthese von (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>N</i> -Tosylacetamido)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl-acetat 163	156
7.3.1.5	Synthese von (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-(Benzyloxy)-tetrahydro-4-(tosylamino)-2 <i>H</i> -pyran-2-yl-acetat 163	158
7.3.1.6	Synthese von (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl-acetat 164	159
7.3.1.7	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl-acetat 164	161
7.3.1.8	Synthese von (3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-7-(Benzyloxy)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3 <i>aH</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>c</i>]pyran-6-yl-acetat (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 165	163
7.3.1.9	Synthese von (3 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-7-(Benzyloxy)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3 <i>aH</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>c</i>]pyran-6-yl-acetat 165	163
7.3.1.10	Synthese von (3 <i>R</i> [*])-tetrahydro-3-(phenylsulfonyl)-2 <i>H</i> -pyran-2-yl-acetat 175	165
7.3.1.11	Synthese von (3 <i>R</i> [*])-Tetrahydro-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2 <i>H</i> -pyran-2-yl-acetat 174	166
7.3.2	Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	168

7.3.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung (AAV7)	168
7.3.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die pH-abhängige sequenzielle Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung (AAV8)	168
7.3.2.3	Synthese von (5 <i>R</i> *)-167	169
7.3.2.4	Synthese von (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-168	172
7.3.2.5	Synthese von (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-169	173
7.3.2.6	Synthese von (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-170	175
7.3.2.7	Synthese von (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-170	176
7.3.2.8	Synthese von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-171	178
7.3.2.9	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-171	179
7.3.2.10	Synthese von (5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-178	180
7.3.2.11	Synthese von (5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-177	182
8	UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON DENDROBIUMANE B	184
8.1	Synthese des α-Hydroxyketons 65	184
8.1.1	Die α -Phellandren-Route	184
8.1.1.1	Untersuchungen zur Synthese des α -Hydroxyketons 65 via RuO ₄ -Oxidation	184
8.1.1.2	Untersuchungen zur Synthese des Diols 188 via RuO ₄ -Oxidation	184
8.1.2	Die Carvon-Route	185
8.1.2.1	Synthese von (<i>S</i>)-Dihydrocarvon 36	185
8.1.2.2	Synthese von ((<i>R</i>)-3-isopropyl-6-methylcyclohexa-1,5-dienyloxy)trimethylsilane	186
8.1.2.3	Synthese von (5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enone	186
8.2	Darstellung des Bausteins 63	188
8.2.1	Untersuchungen zur direkten Synthese des Lactons 194	188
8.2.1.1	Synthese von (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8-Isopropyl-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-4,7-dion	188
8.2.1.2	Synthese des Silylenolethers 200	189
8.2.1.3	Synthese des Silylethers 201	189
8.2.2	Darstellung des Lactons ausgehend vom α -Carbonat	190

8.2.2.1	Synthese von Isobutyl (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-isopropyl-3-methyl-2-oxocyclohex-3-enyl-carbonat 204	190
8.2.3	γ -Funktionalisierung mittels einer radikalischen Bromierung	191
8.2.3.1	Synthese von (5 <i>S</i>)-4-Brom-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enon 208	191
8.2.4	Darstellung des cyclischen Acetals 210	192
8.2.4.1	Synthese von (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-Isopropyl-4-(dimethoxymethyl)-2-methylcyclohex-2-enon 211	192
8.2.4.2	Synthese von (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8-Isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo [3.2.1]oct-2-en-4-on 210	194
8.3	Untersuchungen zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts	195
8.3.1	Sequentielle 1,4-Addition und Ringöffnung	195
8.3.1.1	Synthese von 2-(2-Bromethyl)oxiran 224	195
8.3.1.2	Synthese von (6 <i>S</i>)-octahydro-3-(hydroxymethyl)-6-isopropyl-3a-methylinden-4-on 220 ausgehend von Vinyloxiran 216	195
8.3.1.3	Synthese von (6 <i>S</i>)-octahydro-3-(hydroxymethyl)-6-isopropyl-3a-methylinden-4-on 220 ausgehend von 2-(2-bromethyl)oxiran 224	196
8.3.2	Darstellung des tricyclischen Systems in einem mehrstufigen Prozess	197
8.3.2.1	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-2-(but-3-enyl)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on 230	197
8.3.2.2	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-2-(3,4-dibrombutyl)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on 232	198
8.3.2.3	Synthese von (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-2-(2-(oxiran-2-yl) ethyl)-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on 231	200
8.3.2.4	Synthese des Cyclisierten Bromids 234	200
8.3.2.5	Synthese Cyclisierten Alkohols 233	201
8.3.3	Aufbau des Grundgerüsts über eine 1,4-Addition und anschließende 5-exo-trig-cyclisierung	202
8.3.3.1	Synthese des TMS-Enolethers 237	203
8.3.3.2	Synthese von (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-2-(but-3-enyl)-3-iod-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on 238	203
8.3.3.3	Synthese des cyclisierten Iodids 240	204

8.4 Untersuchungen zur Darstellung von Dendrobiumane B	206
8.4.1 Untersuchungen zur Oxidation des Acetals 240 zum Lacton 241	206
8.4.1.1 Synthese des Lactons 241	206
8.4.2 Untersuchungen zur Substitution des primären Iodids	207
8.4.2.1 Synthese des Acetats 243	207
8.4.3 Untersuchungen zur Reduktion des Ketons	208
8.4.3.1 Synthese des Alkohols 244	208
8.4.4 Darstellung von <i>epi</i> -Dendrobiumane B 249	209
8.4.4.1 Synthese des Alkohols 247	209
8.4.4.2 Synthese des Acetat-geschützten <i>epi</i> -Dendrobiumane B 248	210
8.4.4.3 Synthese von 7- <i>epi</i> -Dendrobiumane B 249	211
8.4.5 Untersuchungen zur Inversion des Alkohols über eine Mitsunobu-Reaktion	212
8.4.5.1 Synthese des Alkohols 43	212
8.4.6 Untersuchungen zur Inversion des Alkohols über die nucleophile Substitution Sulfonsäure Esters	213
8.4.6.1 Untersuchungen zur Synthese des Sulfonsäure Esters 250	214
8.4.6.2 Untersuchungen zur Synthese des Sulfonsäure esters 251	215

ANHANG

9 RÖNTGENSTRUKTURANALYSE	220
9.1 Kristallstrukturdaten von 248	220
10 LITERATURVERZEICHNIS	229

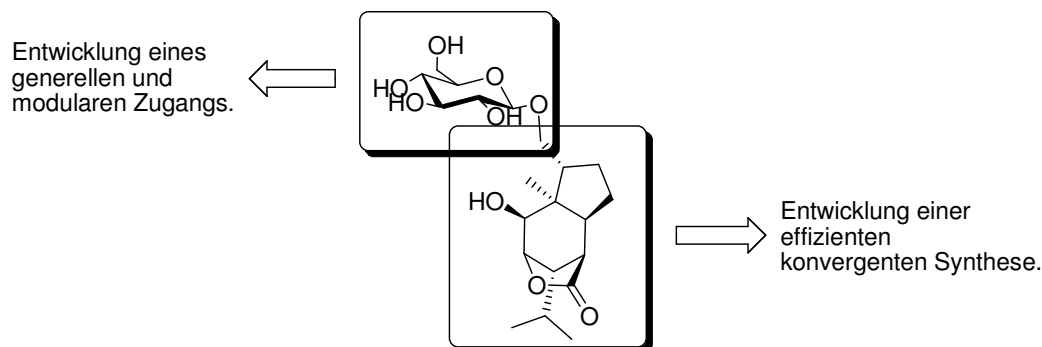
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
aq.	wässrige
Äquiv.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl
ax	axial
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
Bu	Butyl
d.h.	das heißt
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
dest.	destilliert
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodanan
dr	diastereomeric ratio, Diastereomerenverhältnis
ee	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronensprayionisation
etc.	et cetera
eV	Elektronenvolt
EWG	electron withdrawing group, elektronenziehende Gruppe
FG	funktionelle Gruppe
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
HPLC	High-performance liquid chromatography, Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	high resolution mass spectrometry, Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
i	<i>iso</i>
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie

<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
kat.	katalysiert(e)
konz.	konzentriert(e)
LC50	mittlere letale Konzentration
LDA	Lithiumdiisopropylamin
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperperpenzoesäure
Me	Methyl
Met / M	Metall
Ms	Methylsulfonyl
n. b.	nicht bestimmt
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)amid
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NIS	N-Iodsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance, Kern-Spin-Resonanz
NOE	Nuclear Overhauser Effekt
Nu	Nucleophil
Ph	Phenyl
Phthal	Phthaloyl
ppm	parts per million
R	Rest
RCM	ring-closing-metathesis (Ringschlußmetathese)
R _f	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
S _N	nucleophile Substitution
T	Temperatur
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
TEA	Triethylamin
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts / Tosyl	<i>p</i> -Toloylsulfonyl

ZUSAMMENFASSUNG

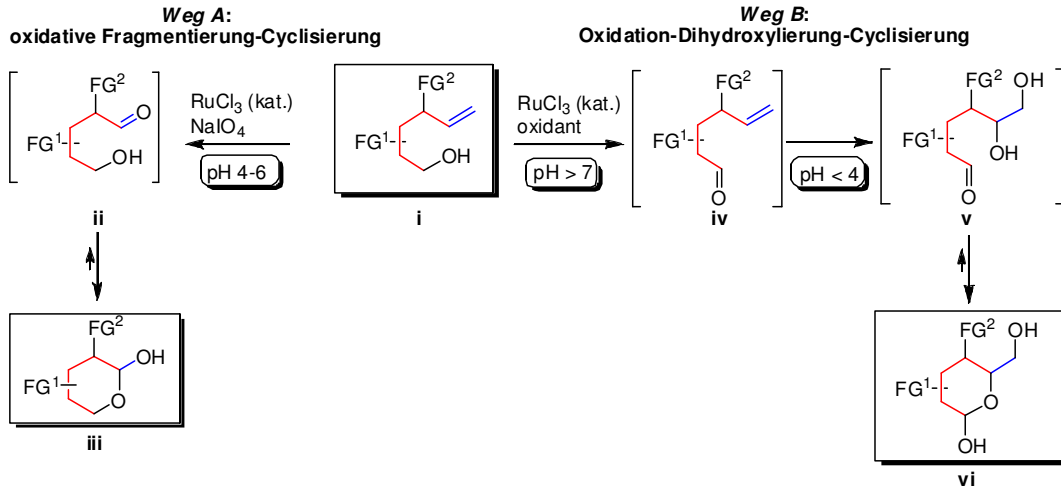
Ziel meiner Arbeit war es, einen kurzen synthetischen Zugang zu Glyko-Sesquiterpenen der Picrotoxan-Familie zu entwickeln. Da es nur wenige einfache Synthesen für Monosaccharide gibt, sollte für eine generelle Variationsmöglichkeit des Kohlenhydratkopfes zunächst ein kurzer, modularer und parallelisierbarer Zugang zu natürlichen sowie nicht natürlichen Monosacchariden entwickelt werden.



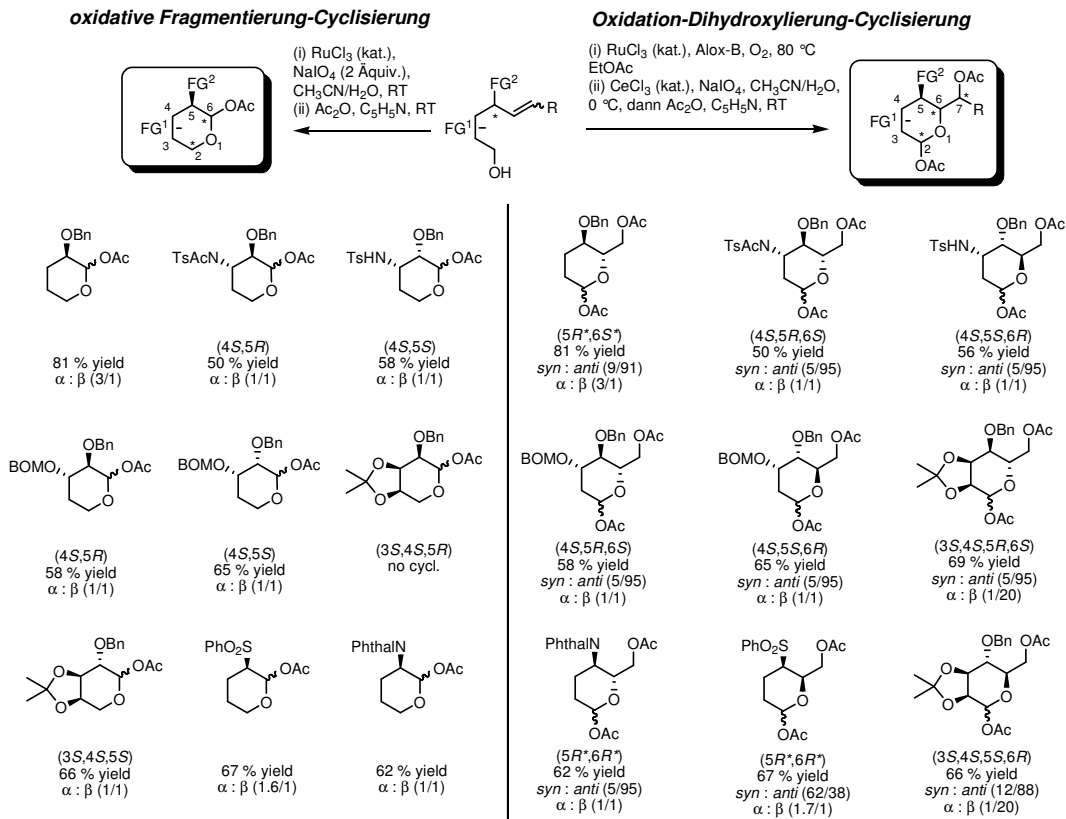
Bei der Synthese der Sesquiterpene wurde besonderes Augenmerk auf Effizienz und Nachhaltigkeit gelegt.

Kohlenhydrat-Bibliothek

Während meiner Promotion gelang mir die Entwicklung einer Synthesestrategie, welche die selektive und modulare Synthese von natürlichen sowie nicht-natürlichen Kohlenhydraten erlaubt. Die Synthese erfolgt dabei in maximal fünf Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen. Durch die sequentielle Einführung von Sauerstoff- oder Stickstoff-Funktionalitäten wird eine regioselektive Schützung der neu generierten funktionellen Gruppen möglich. Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierung. Dabei ermöglicht die pH-Abhängigkeit des Ru-Katalysators die Reaktionsführung über eine Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung oder eine oxidative Fragmentierung-Cyclisierung.

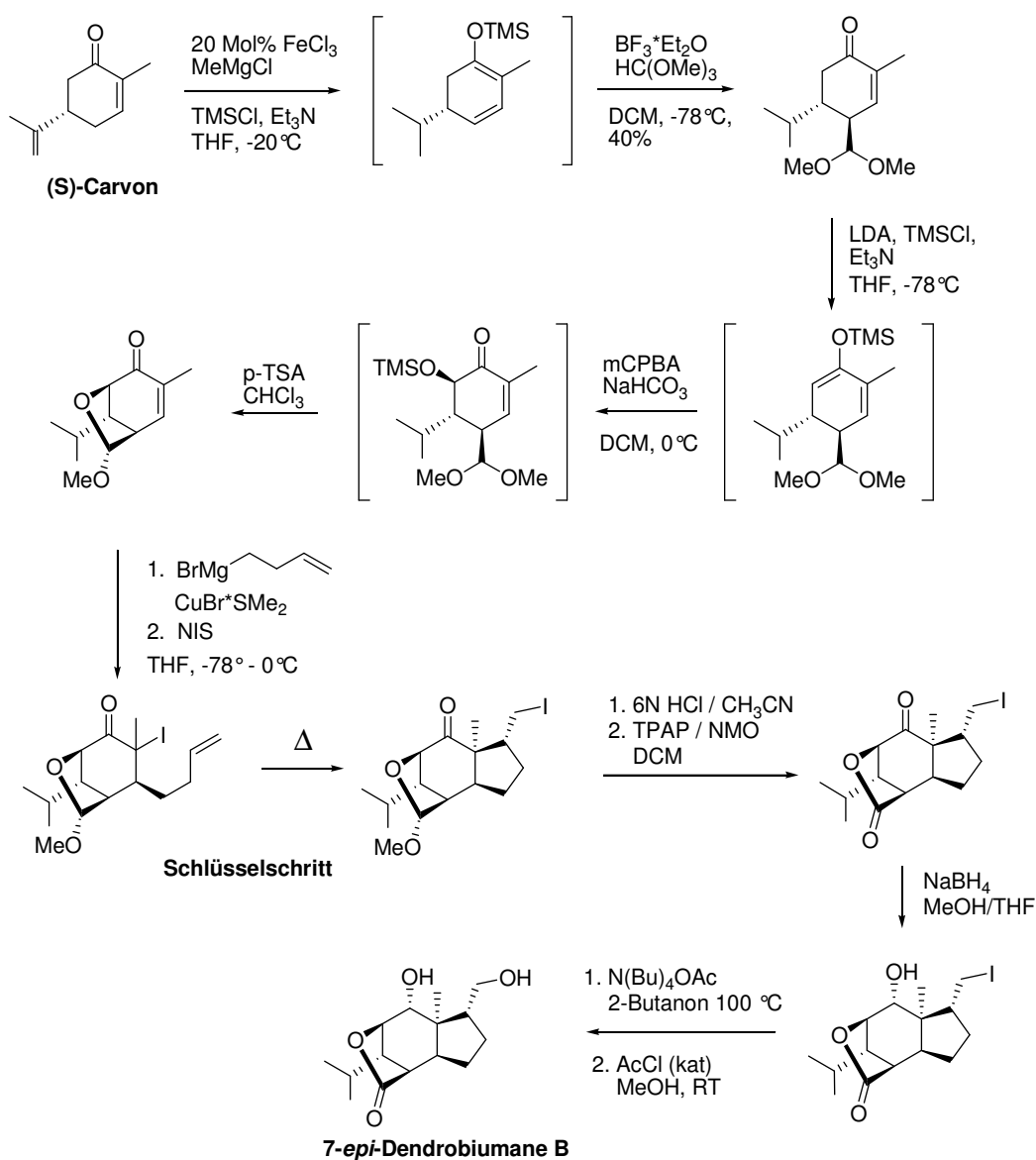


Die Anwendung dieser Synthesestrategie auf einige ausgewählte Beispiele führte zur Synthese einer Bibliothek hochsubstituierter neuer Kohlenhydrate. Bei diesen Kohlenhydraten ist jede funktionelle Gruppe orthogonal geschützt und steht so für weitere synthetische Operationen zur Verfügung.



Sesquiterpen-Synthese

Im Zuge der Sesquiterpen-Synthese gelang die Darstellung von 7-*epi*-Dendrobiumane B. Die Synthese erfolgte in 12 Stufen ausgehend von (S)-Carvon. Schlüsselschritt dieser Synthese war eine radikalische Cyclisierung, welche den Aufbau des bicyclischen Ringsystems erlaubte.

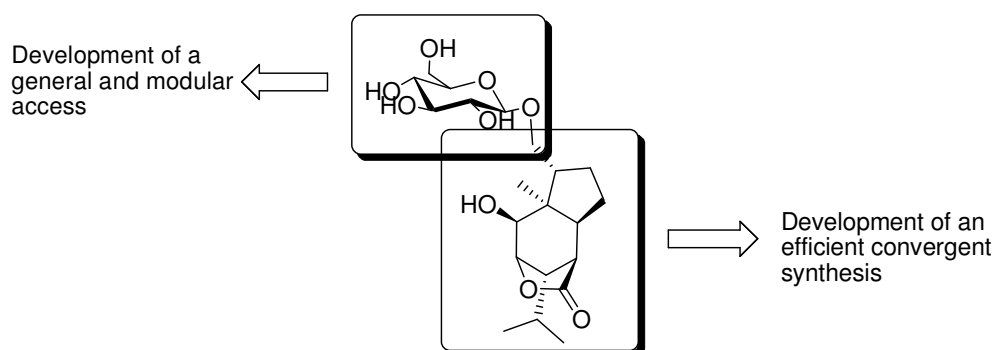


Die ausstehende Inversion der sekundären Hydroxyfunktion zur Totalsynthese des Dendrobiumane B ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

ABSTRACT

One goal of my work was the development of a short synthetic entrance to glyco sesquiterpenes of the picrotoxane family. Although some very efficient de novo carbohydrate syntheses are reported in the literature a broadly applicable, automatable, modular and parallel synthesis that allows for structural variations within the carbohydrate core itself has not been developed up to date.

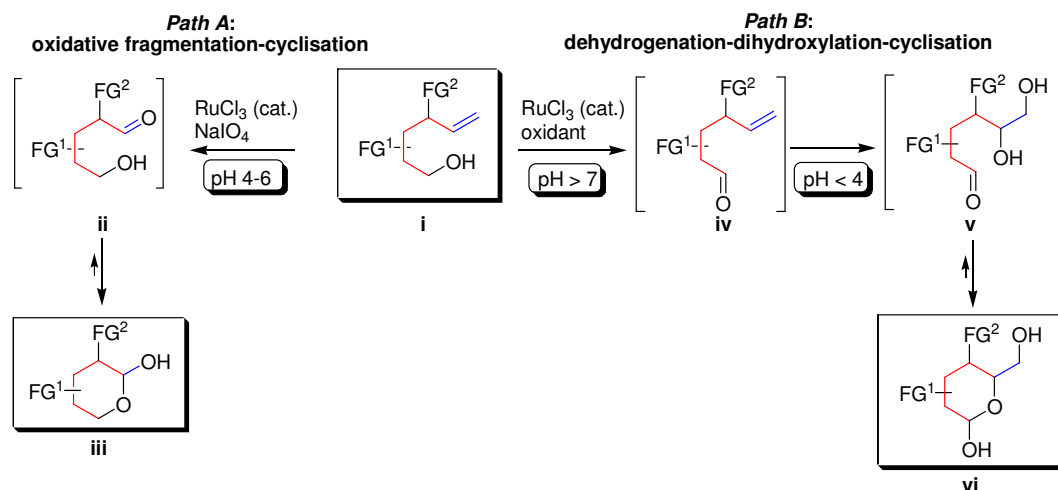
The first part of my Ph.D.-studies was the development of a potentially automatable, iterative approach toward structurally diverse orthogonally protected carbohydrates and analogues applying novel RuO₄-catalysed oxidative cyclisations as central key steps.



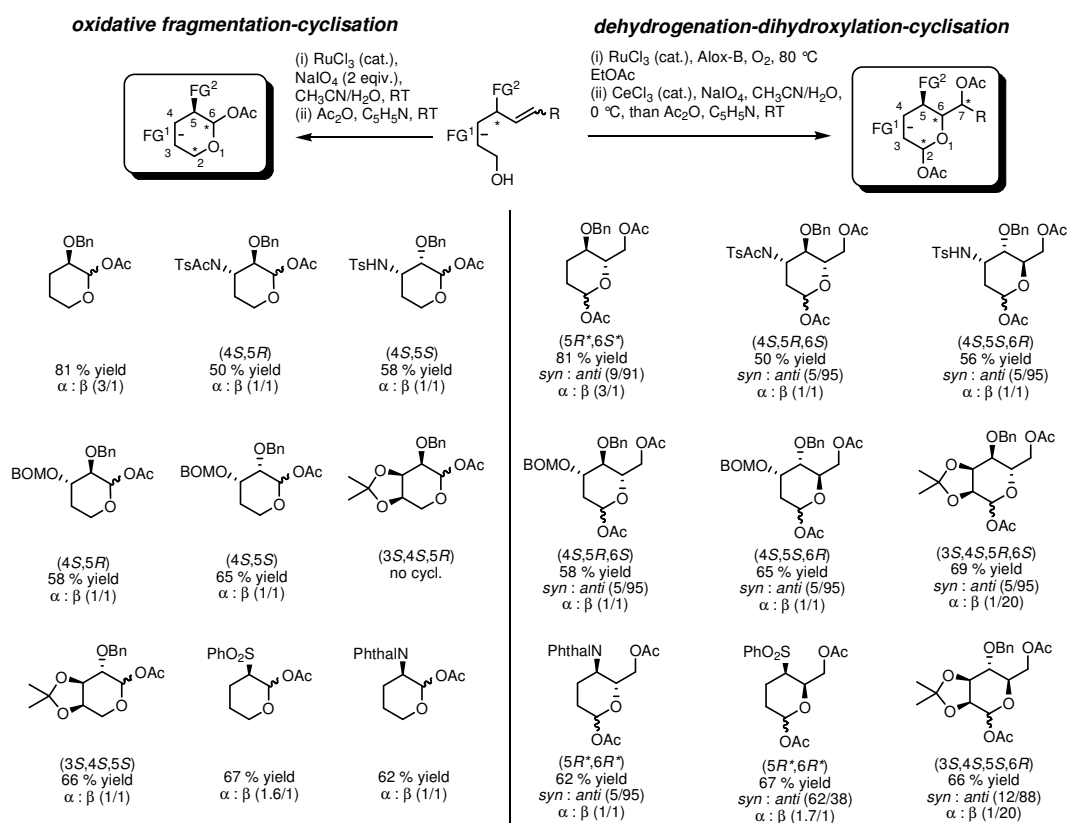
With the synthesis of the sesquiterpenes special attention was paid to efficiency and sustainability.

Carbohydrate library synthesis

During my Ph.D.-studies I developed a synthesis strategy, which permits a selective and modular synthesis of both natural and non-natural carbohydrates within five synthetic steps starting from commercially available chiral pool building blocks. Due to a sequential introduction of O- or N-functionalities, a regioselective protection of each new functional group was possible. The key step in the carbohydrate synthesis was a RuO₄-catalysed oxidative cyclisation via a pH-dependent dehydrogenation-dihydroxylation-cyclisation or an oxidative fragmentation-cyclisation.



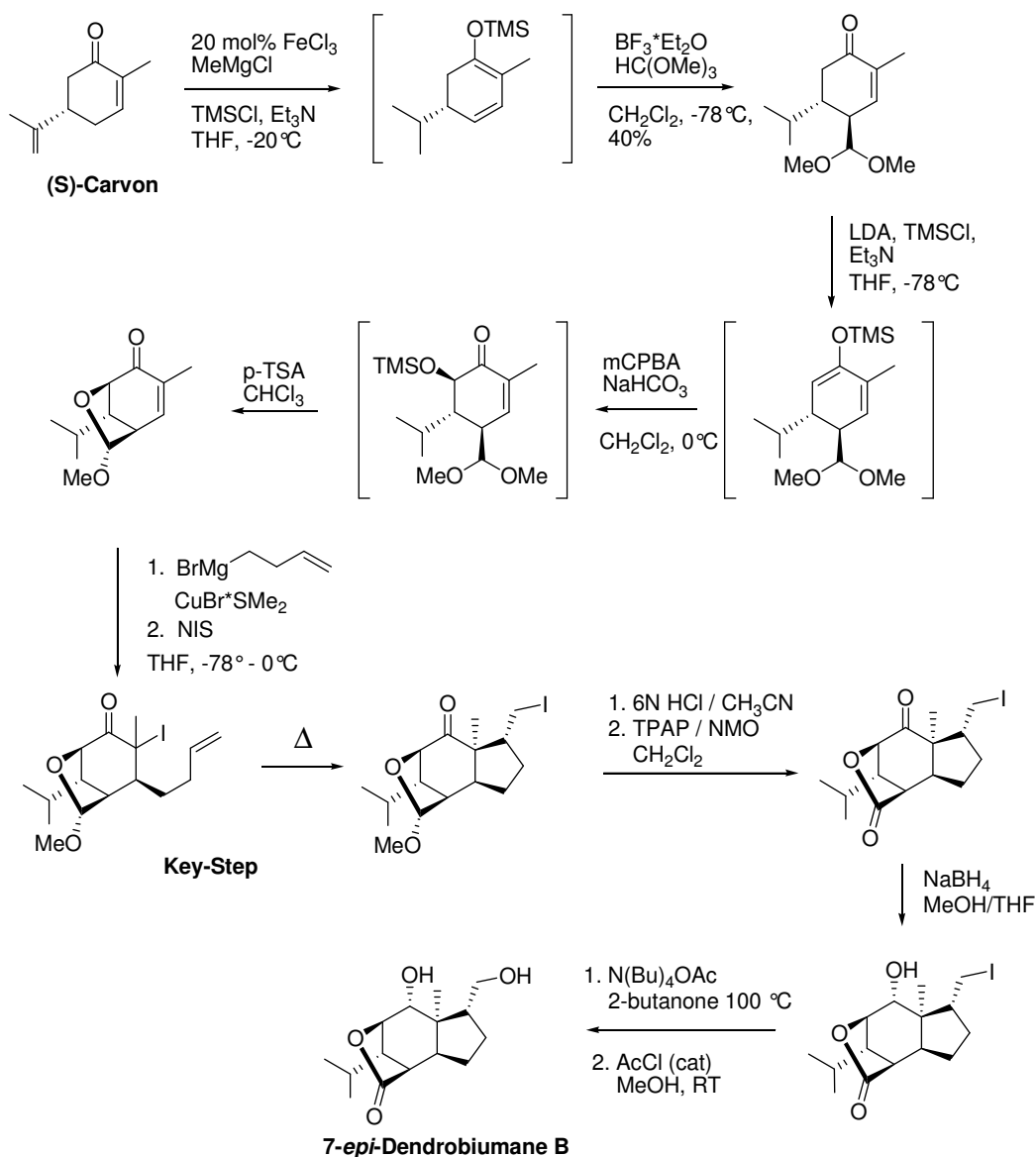
Applying this synthetic strategy to some selected examples led to the synthesis of a library of highly functionalised carbohydrates. These carbohydrates are orthogonally protected and each functional group is available for further synthetic operations.



Sesquiterpene synthesis

In the second part of my Ph.D.-studies I developed an access to the picrotoxane backbone and realised the synthesis of 7-*epi*-dendrobiumane B. The synthetic strategy allowed the synthesis of 7-*epi*-dendrobiumane B within twelve synthetic steps starting from (S)-Carvon.

The key step in the sesquiterpene synthesis was a radical cyclisation, leading to the tricyclic ring.



The pending inversion of the secondary hydroxyfunktion for the total synthesis of dendrobiumane B is subject of further investigations.

THEORETISCHER TEIL

1 EINLEITUNG

1.1 Kohlenhydrate

Kohlenhydrate gehören zusammen mit Proteinen, Nucleinsäuren und Lipiden zu einer der vier großen Klassen an Biomolekülen.^[1] Auf Grund ihrer wichtigen Funktion machen die Kohlenhydrate den Großteil der organischen Materie aus. Neben der Rolle als Energiespeicher und Strukturgerüst sind sie an diverse Proteine und Lipide gebunden.^[2] Dort spielen sie beispielsweise eine Schlüsselrolle bei der Zell-Zell-Interaktion und der Kommunikation der Zellen mit ihrer zellulären Umgebung (Abbildung 1.1).

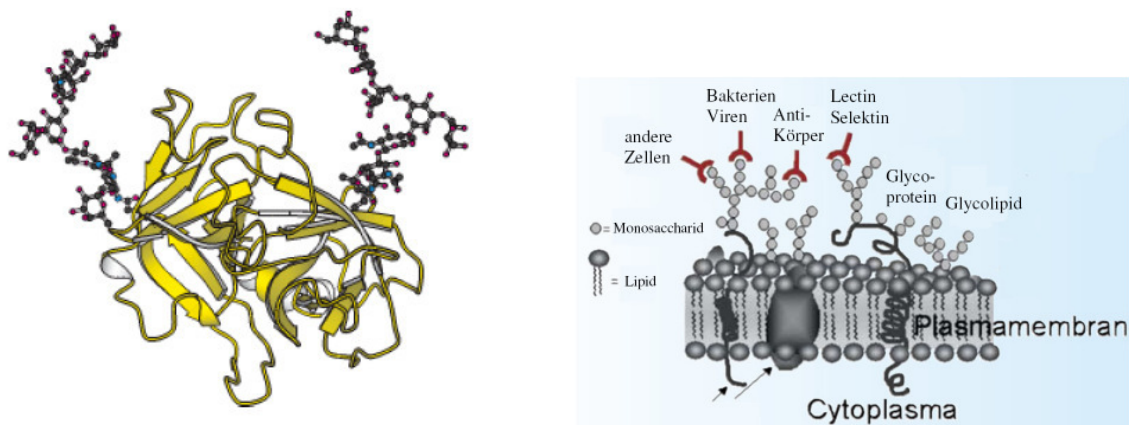


Abbildung 1.1 links: Glykoprotein^[2]; rechts: Funktion von Kohlenhydraten in biologischen Systemen^[3]

Die Schlüsselrolle dieser Substanzklasse ergibt sich aus ihrer strukturellen Diversität. Kohlenhydrate sind aus Monosacchariden aufgebaut, welche sich in Größe (Pentose **1** und Hexose **2**) und Konfiguration jedes Stereozentrums unterscheiden können (Abbildung 1.2).

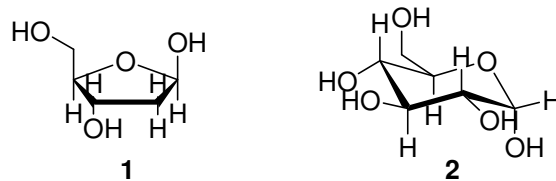


Abbildung 1.2 Desoxyribose **1** (Pentose) und Glucose **2** (Hexose)

Durch die Verknüpfung der Monosaccharide zu Oligosacchariden kann weitere Diversität erzeugt werden, wobei die Verknüpfung nicht auf lineare Ketten beschränkt ist.

Bei der Erforschung der Funktion von Proteinen und Nucleinsäuren kann auf parallelisierbare und automatisierbare Synthesen zurückgegriffen werden, die es erlauben, innerhalb kurzer Zeit größere Mengen definierter Moleküle herzustellen. Zur Darstellung von Oligosacchariden sind bisher nur einige wenige vergleichbare Synthesen bekannt.^[4] Auch

sind Sequenzierungen, wie sie für Nukleinsäuren und Proteine mittlerweile automatisiert sowie standardisiert in vielen molekularbiologischen Laboren durchgeführt werden, für Kohlenhydrate immer noch zeitintensiv und können nur von wenigen Fachleuten weltweit durchgeführt werden.^[5]

Der Grund für das Fehlen solcher Synthesen und Sequenzierungsmöglichkeiten liegt in den chemischen Eigenschaften der Kohlenhydrate. So führt die reversible Ringöffnung zu verschiedenen Ringgrößen und Anomerengemischen. Abgesehen von dieser strukturellen Flexibilität führt das Vorhandensein von sechs Hydroxy-Gruppen mit definierter Absolutkonfiguration zu Problemen hinsichtlich der chemoselektiven Transformationen. Dieser Punkt führte in der Vergangenheit zur Entwicklung einer ausgeklügelten Schutzgruppenstrategie, die eine Differenzierung zwischen den einzelnen Hydroxy-Gruppen erlaubt. Doch trotz dieser sehr gut ausgearbeiteten Methoden führt jede Schutzgruppenoperation zu einer Erhöhung der Stufenzahl und dementsprechend zu einem Effizienzverlust der gesamten Synthese.^[6]

Obwohl in der neueren Literatur einige sehr effiziente *de novo* Synthesen^[7,8] beschrieben sind, wurde eine breit anwendbare, modulare, parallelisierbare sowie automatisierbare Synthese bislang nicht entwickelt.

1.2 Glykokonjugate

Verbindungen mit einem Kohlenhydrat-Kopf werden als Glykokonjugate bezeichnet.^[9] Die bekanntesten Vertreter sind Glykoproteine und Glykolipide. Neben diesen beiden Vertretern gibt es aber auch eine Vielzahl weiterer glykosylierter Verbindungen wie Hormone, Alkaloide, Flavine, Steroide und Terpene.^[9]

1.2.1 Glykoproteine

Viele Proteine enthalten als prosthetische Gruppe kovalent gebundene Kohlenhydratanteile, die bis zu 99% ihres Molekular-Gewichtes ausmachen können.^[9] Dabei sind die Glykoproteine (Abbildung 1.3) nicht auf eine bestimmte Proteinklasse beschränkt, sondern finden sich in Proteinklassen unterschiedlichster Funktion wieder: in Strukturproteinen, Hormonen, Enzymen und vielen mehr. Deren Kohlenhydrat-Ketten können entweder gradkettig oder verzweigt sein und werden erst nach der Synthese der Polypeptid-Kette am Ribosom enzymatisch verknüpft.^[2] In eukaryontischen Zellen übernimmt das endoplasmatische Retikulum die Anheftung und Prozessierung der Oligosaccharid-

Seitenketten, bevor die Glykoproteine abgesondert oder in andere Zellkompartimente transportiert werden.

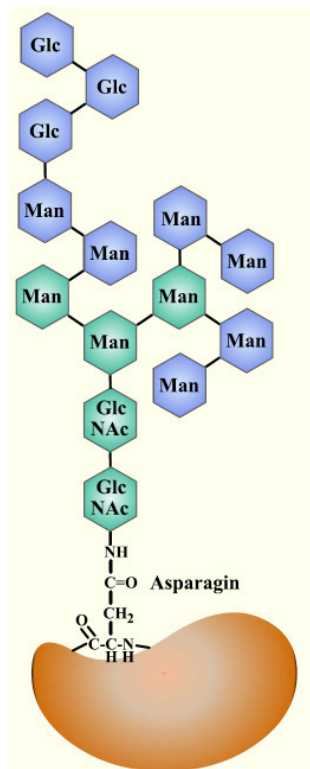


Abbildung 1.3 Schematische Darstellung eines Glykoproteins^[9]

Glykoproteine sind wichtige Bestandteile der Plasmamembran und sorgen unter anderem dafür, dass Zellen im Organismus bei Berührung mit anderen Zellen aufhören zu wachsen. Dies ist eine Eigenschaft, die z.B. Krebszellen fehlt.^[9] Die Kontakthemmung ist im Wesentlichen auf das spezifische Muster der Kohlenhydrate auf der Zelloberfläche zurückzuführen. Dieses Muster ist bei malignen Tumorzellen verändert.

Prothetische Kohlenhydrat-Gruppen von Membranproteinen dienen auch als antigene Erkennungsstellen und sorgen so beispielsweise für die Unverträglichkeit verschiedener Blutgruppen. Die Einteilung des AB0-Blutgruppensystems beruht auf den unterschiedlichen Sphingo-Glykolipiden auf der Oberfläche der Erythrocyten (A,- B- und H-Antigene). Diese Antigene unterscheiden sich nur in den Kohlenhydratresten am nicht reduzierten Ende.^[10]

Auch für die Erkennung bakterieller Oberflächen durch Antikörper sind die spezifischen Seitenketten der Bakterienzellwand wichtig. Bakterien, die wie beispielsweise Salmonellen ihre Seitenketten der Zellwandproteine ändern können, sind für das Immunsystem des Menschen schwer zu bekämpfen.^[10]

1.2.2 Glykolipide

Glykolipide sind wie Proteine Bestandteile jeder Zelle. Dabei handelt es sich um Verbindungen von Mono- oder Oligosacchariden mit Lipiden (Abbildung 1.4), die überwiegend als Membranbestandteile vorkommen und hoch spezifische Funktionen ausüben.^[8] Je nach der vorkommenden Lipidstruktur wird zwischen Sphingolipiden, Glyceroglykolipiden und Isoprenol-Glykolipiden unterschieden.

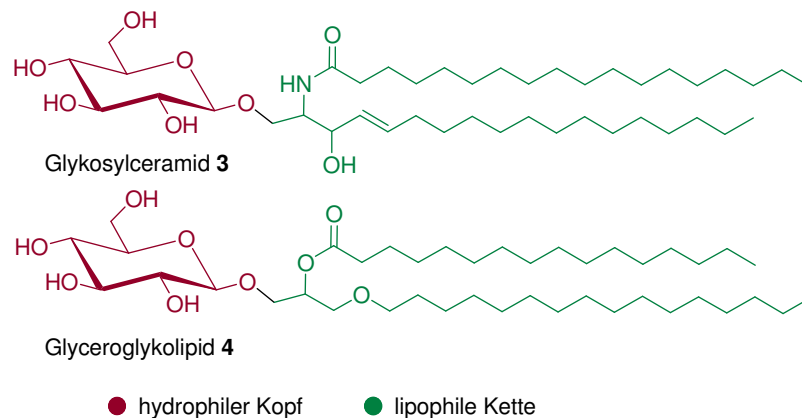


Abbildung 1.4 Verschiedene Glykolipide

Die Glykolipide ermöglichen durch ihre exponierte Stellung in der Zellmembran Bindungsstellen von Lectinen, Antikörpern, Toxinen, Bakterien und Viren. So ist die Anheftung an die Wirtsmembranen gefolgt von der Membranpenetration und Gewebeinvasion der Anfang einer Infektion. Bei diesem Prozess sind membrangebundene Oligosaccharide von besonderer Bedeutung.^[11,12]

Des Weiteren sind Glykolipide und Glykoproteine an der Zell-Zell-Erkennung sowie an der Kommunikation einer Zelle mit ihrer Umgebung beteiligt und haben daher eine enorme biologische Bedeutung.

1.2.3 Glykosylierte Naturstoffe

Viele Naturstoffe besitzen einen Kohlenhydrat-Rest, der nicht an Proteine oder Lipide gebunden ist. Alle diese Verbindungen haben gemeinsam, dass sie aus einem Aglykon und einer oder mehreren Saccharid-Einheiten zusammengesetzt sind. Diese Verbindungen weisen häufig Aktivitäten gegen eine Vielzahl von Mikroorganismen und Tumoren aus, weswegen sie eine signifikante Beachtung gefunden haben.

Einige sind niedermolekulare Verbindungen, deren Struktur und Aktivität noch vor der der Glykoproteine und Glykolipide erkannt wurde. So wurde zum Beispiel das β -Glykosid des Salicylalkohols **5** bereits Mitte des 19. Jahrhunderts als schmerzstillender Wirkstoff der

Weidenrinde identifiziert.^[9] Ein bekanntes synthetisches Analogon ist Acetylsalicylsäure (Aspirin) **6**, welches frei von den Nebenwirkungen des Naturstoffes ist (Abbildung 1.5).

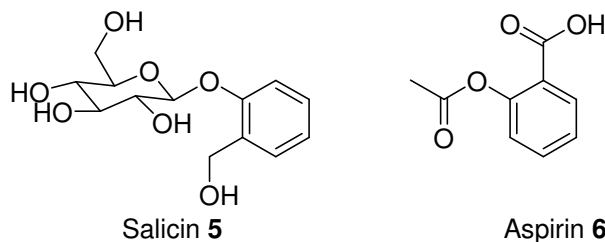


Abbildung 1.5 Ein bekanntes Glykosid und sein synthetisches Analogon

Mittlerweile hat eine Vielzahl glykosilierter Naturstoffe die klinische Anwendung erreicht. Die bekanntesten Beispiele finden sich unter den Antibiotika.

Makrolid-Antibiotika sind Glykoside mit einem Makrolacton-Aglykon, welches über den Polyketid-Biosyntheseweg gebildet wird.^[13,14] Der Lactonring enthält 12, 14, 16 oder 18 Kohlenstoffatome. Die Polyoxomakrolide, wie das klassische Antibiotikum Erythromycin **7** (Abbildung 1.6), werden von Mikroorganismen produziert und bilden eine klinisch sehr wichtige Gruppe von Polyketid-Antibiotika.

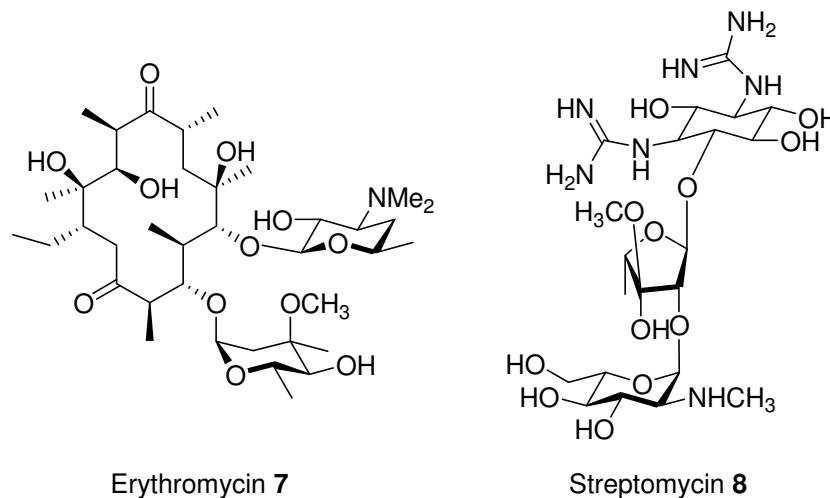


Abbildung 1.6 Erythromycin **7** als Beispiel für ein Makrolid-Antibiotikum und Streptomycin **8** als Beispiel für ein Aminoglykosid-Antibiotikum

Es sind mehr als 500 verschiedene Vertreter der Makrolid-Antibiotika bekannt. Eine klinische Anwendung finden Erythromycin **7**, Oleandomycin, Carbomycin, und Leucomycin.

Die Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika kann gewissermaßen mehr als „Oligosaccharid“ denn, als „Glykokonjugat“ bezeichnet werden. Sie werden bereits seit geraumer Zeit als effiziente Antibiotika benutzt. Streptomycin **8** (Abbildung 1.6), welches 1944 entdeckt wurde, war das erste Oligosaccharid mit pharmakologischer Relevanz.^[15]

Das Problem der aufkommenden Immunität der Bakterien gegen die klassischen Antibiotika führte zu einem wachsenden Interesse an neuen potenten Mitteln wie den Glykopeptid-Antibiotika. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist das Vancomycin **9**, welches bei Penicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Infektionen Verwendung findet (Abbildung 1.7). Vancomycin **9**, wie auch Teicoplanin werden oft als die letzte Verteidigungsmöglichkeit gegen resistente Bakterien bezeichnet, wobei sich bereits auch Vancomycin-resistente Linien entwickelt haben.^[16,17]

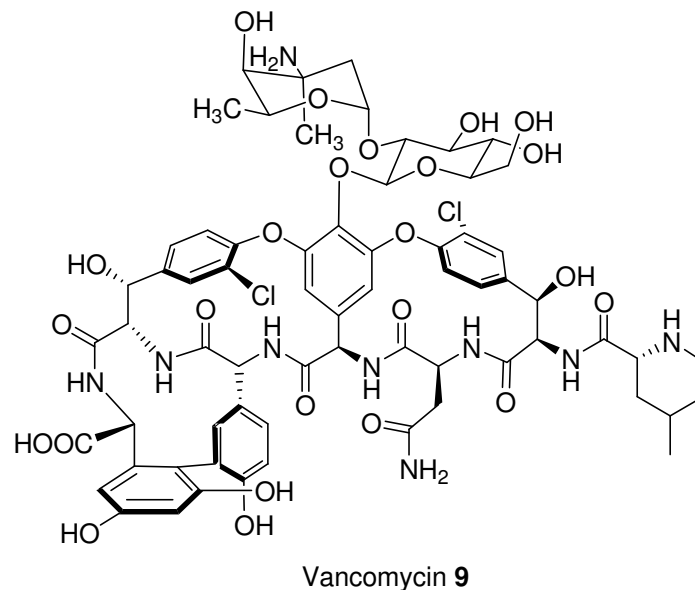


Abbildung 1.7 Vancomycin **9** als Beispiel für Glykopeptid-Antibiotika

1.3 Naturstoff-Diversität über Glykovariation

Wie im vorhergehenden Kapitel gezeigt, liefern glykosylierte Naturstoffe eine verlässliche Plattform für die Entwicklung hoch potenter Wirkstoffe. Da Kohlenhydrate einen großen Bereich im chemischen Raum abdecken können,^[18] ermöglichen gerade die an Naturstoffen angeknüpften Kohlenhydrate eine weitere Modifizierung der biologischen Eigenschaften. Die Ergebnisse solcher Modifikationen reichen von der Modulation der Pharmakologie und der Pharmakokinetik bis zur Bestimmung bestimmter Ausprägungen auf dem Gewebe-, dem zellularen- und/oder dem molekularen-level.^[19]

Diese Eigenschaften der Kohlenhydrat-Variation lassen sich anhand der Makrolid-Antibiotika zeigen.

1.3.1 Antibiotika

Die Wirkung von Makrolid-Antibiotika beruht auf der Inhibierung des 50S Ribosoms mittels einer spezifischen Bindung an die 23S Ribosom-Untereinheit.^[20] Generell inhibieren die 16-gliedrigen Ringe die Peptidyltransferase-Aktivität, während 14-gliedrige Ringe (z.B. Erythromycin) die Translokation der Peptidyl-tRNA inhibiert. Weiterhin konnte durch Untersuchungen der nicht glykosylierten Verbindung gezeigt werden, dass die peripheren Kohlenhydrate essentiell für die Bioaktivität der Makrolide sind.^[19]

Die Natur nutzt die Glykosylierung auch zur Veränderung molekularer Mechanismen. Im Speziellen führt das Hinzufügen eines weiteren Kohlenhydrates (*L*-Megasamin) an Erythromycin zum Megalomycin, welches ein potenter Inhibitor des Protein-Transports im Golgi-Apparat ist und dadurch Möglichkeiten zur Entwicklung neuartiger antiparasitärer und antiviraler Wirkstoffe bietet (Abbildung 1.8).^[19]

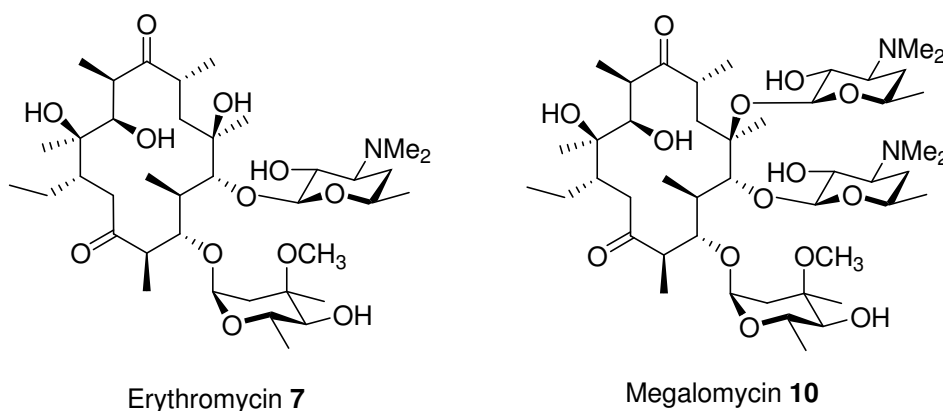


Abbildung 1.8 Wirkung der Glykosylierung am Beispiel eines Makrolid Antibiotikums

Obwohl die Glykosylierung von Naturstoffen ein breites Spektrum an neuen Wirkstoffen hervorbringen könnte, ist sie *bis dato* mit der Beschränkung, fehlender modularer und parallelisierbarer Kohlenhydratsynthesen, behaftet.

Erste erfolgreiche Ansätze zu einer breit anwendbaren Kohlenhydratsynthese konnten von *MacMillan*^[8b], *Wang*^[21] und *Enders*^[8a] gezeigt werden.

1.4 De-novo-Kohlenhydratsynthesen

1.4.1 Ansatz nach *MacMillan*

MacMillan beschrieb eine zweistufige prolinkatalysierte Kohlenhydratsynthese.^[8b] Der erste Schritt der Synthese ist eine α -Oxyaldehyd-Dimerisierung. Dabei wird ein geschützter α -Hydroxyacetaldehyd **11/14** mittels *L*-Prolin **12** enantioselektiv dimerisiert.

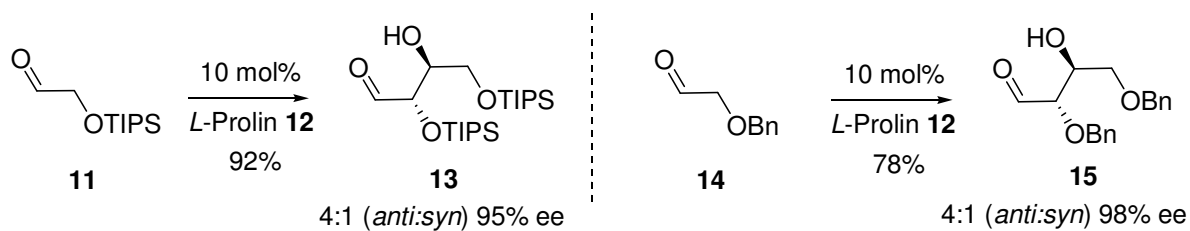


Abbildung 1.9 Prolinkatalysierte Dimerisierung von α -Oxyaldehyden

Im zweiten Schritt wird der so erhaltene Aldehyd **13** mit dem TMS-Enolat **16** in einer *Mukaiyama* Aldolreaktion umgesetzt. Die Cyclisierung zum Kohlenhydrat erfolgt spontan. Je nach Reaktionsbedingungen bilden sich dabei drei unterschiedliche Kohlenhydrate.

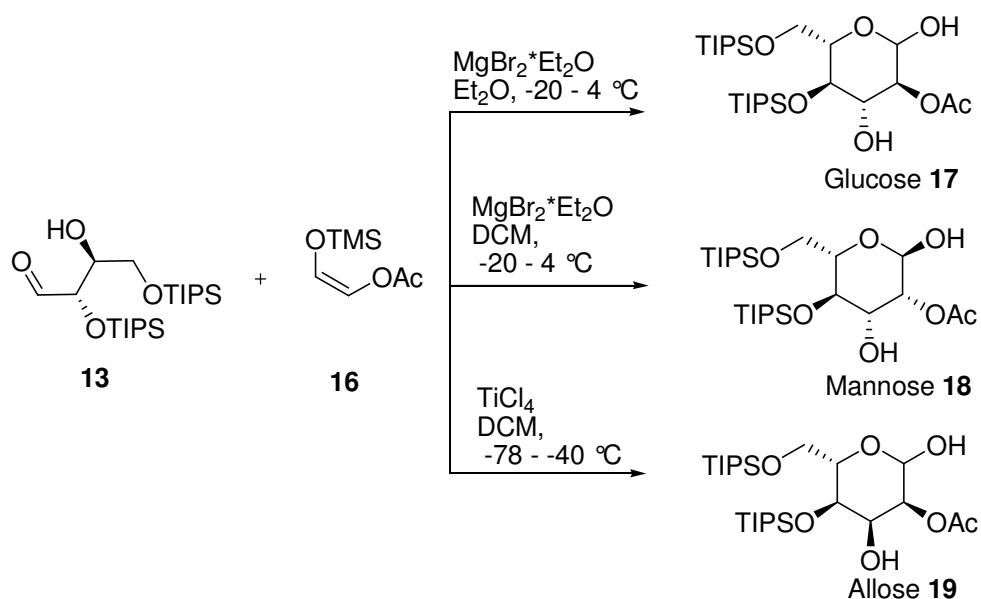


Abbildung 1.10 Kohlenhydratdarstellung über eine *Mukaiyama* Aldolreaktion

Die von *MacMillan* entwickelte Methode besticht durch ausgezeichnete Enantioselektivitäten und ihre Einfachheit. Neben den Hydroxy-Funktionen können an einigen Stellen auch Heterofunktionalitäten eingeführt werden.

Obwohl diese Methode einen Zugang zu einer Vielfalt von Kohlenhydraten liefert, ist sie doch mit einigen Nachteilen behaftet. So können auf Grund der Aldolreaktionen keine selektiv deoxygenierten Verbindungen dargestellt werden. Auch ist bei genauerer Betrachtung die Stufenanzahl nicht wirklich geklärt. So wird nicht auf die Synthese der Ausgangsmaterialien eingegangen, durch die sich die Stufenzahl für die Synthese auf vier bis fünf Stufen erhöht.

1.4.2 RCM-Ansatz nach Wang

Wang beschrieb eine Ringschlussmetathese-vermittelte Synthese von 2,6-Dideoxypyranosen.^[21] Bei dieser Methode werden zunächst Homoallylsäuren aus

Allylchloriden und Kohlenstoffdioxid dargestellt. Diese werden mit Allylalkoholen verestert und anschließend in einer Ringschlussmetathese zum δ -Lacton **21** umgesetzt. Eine AD-Mix vermittelte asymmetrische Dihydroxylierung und anschließende Reduktion mit $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ liefert die 2,6-Dideoxypyranosen in einer durchschnittlichen Ausbeute von 62% und einem durchschnittlichen Diastereomerenüberschuss von 72%. Der größte Nachteil dieser Methode ist die Limitierung auf Dideoxypyranosen.

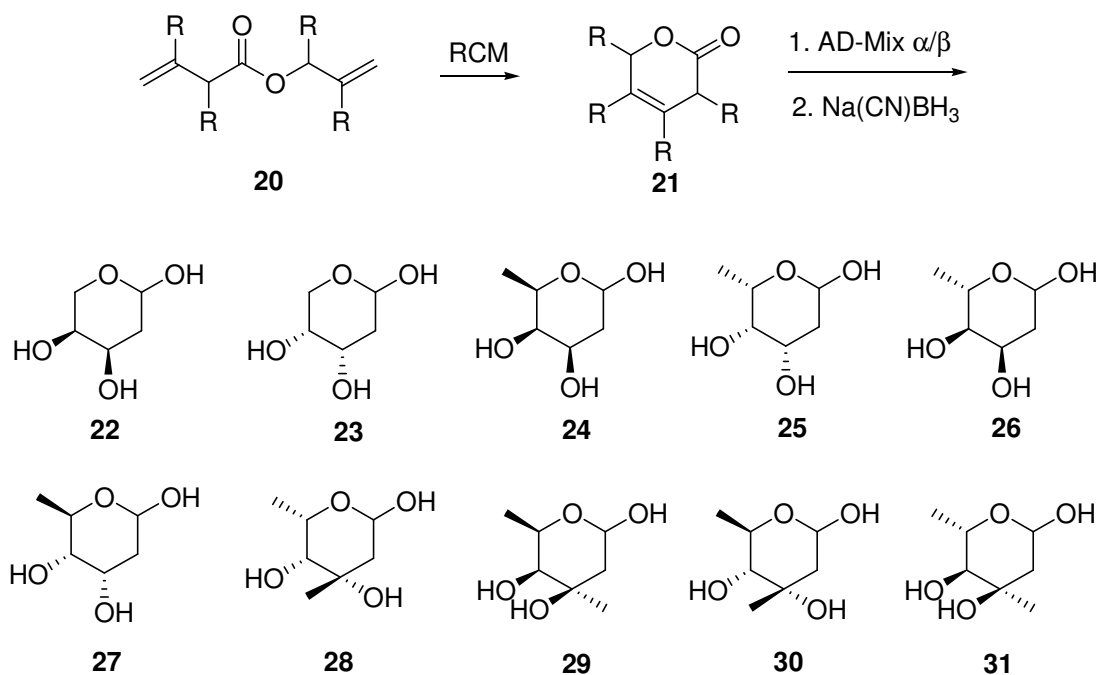


Abbildung 1.11 Ringschlussmetathese-vermittelte Synthese von 2,6-Dideoxypyranosen

1.5 Naturstoffe der Dendrobin/Picrotoxan-Familie

Die Gattung *Dendrobium* umfasst mehr als 1100 verschiedene Arten von Orchideen, die überall auf der Welt anzutreffen sind.^[22,23] In China existieren 74 Spezies, von denen viele in der Medizin verwendet werden. *Dendrobium nobile* Lindl ist eine der bekanntesten *Dendrobium* Pflanzen und ist Grundlage der traditionellen chinesischen Medizin „*Chin Shih Hu*“, die identisch mit dem in Japan genutzten Tonikum „*Sekkuko*“ ist. Daher wurde *Dendrobium nobile* Lindl 2005 in das chinesische Arzneibuch aufgenommen.^[24,25]

Bislang wurde das Spektrum der biologischen Aktivität noch nicht vollkommen aufgeklärt, so dass die Pflanzen immer noch Gegenstand laufender Untersuchungen sind. Neuere Ergebnisse mit wässrigen Extrakten aus dem Stamm sowie den Blüten konnten eine anti-Tumor und eine antimikrobiische Wirkung der Extrakte aufzeigen.^[26]

Auf Grund der bereits lange bekannten biologischen Wirkung der Pflanzen wurde bereits eine Reihe von Verbindungen isoliert. Das Spektrum umfasst Alkaloide, Biphenyle, Phenantrene, Sesquiterpene sowie Sesquiterpen-Glykoside, wobei einige dieser Verbindungen auch anti-Tumor, antimutagene, antioxidative und immunmodulierende Aktivität aufweisen.^[27]

Eine der interessantesten Verbindungen, die aus *Dendrobium* isoliert werden konnten, sind die Dendrobine und Picrotoxane. Dabei handelt es sich um hochfunktionalisiertem polycyclische Verbindungen. Obwohl sich in der Literatur keine einheitliche Nomenklatur durchgesetzt hat, werden im Weiteren die Alkaloide als Dendrobine und die Sesquiterpene als Picrotoxane bezeichnet.

1.5.1 Dendrobine

Nobilin **32** und Dendrobin **33** sind Alkaloide der Dendrobin-Familie (Abbildung 1.12).

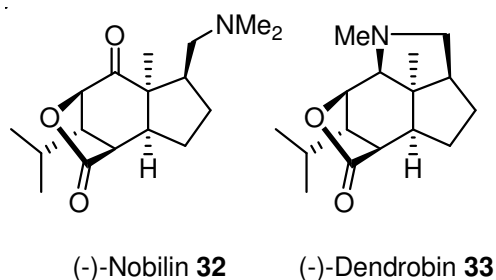


Abbildung 1.12 Alkaloide der Dendrobin-Familie

Sie können durch einfache Extraktion aus *Dendrobium* gewonnen werden und werden für einen Teil der biologischen Wirkung der Pflanze verantwortlich gemacht.^[24] Ihre biologische Aktivität ist dabei weit gefächert. Sie wirken analgetisch und antipyretisch (fiebersenkend) und werden zur Reduzierung der kardiatischen Tätigkeit und des Blutdrucks verwendet.

Fütterungsexperimente mit dem Ziel der Aufklärung der Biosynthese haben gezeigt, dass sich wahrscheinlich nahezu alle Vertreter dieser Naturstofffamilie auf die Mevalonsäure **34** zurückführen lassen (Abbildung 1.13). Als zentrales Intermediat wurde das Keton **35** identifiziert, von dem aus die Darstellung weiterer Alkaloide erfolgt.^[28] Allerdings sind weitergehende Untersuchungen zur Biosynthese dieser interessanten Naturstoffklasse bislang nicht veröffentlicht worden.

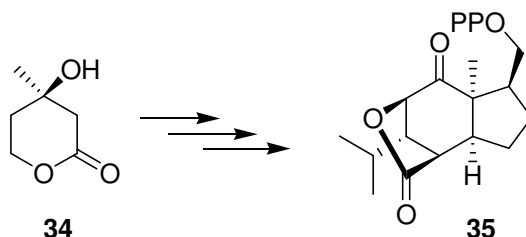


Abbildung 1.13 Postulierte biosynthetische Intermediate **34** und **35**

Dendrobine weisen ein stereochemisch komplexes Kohlenstoffgerüst auf, weshalb schon zu Beginn der achtziger Jahre racemische Totalsynthesen von Dendrobin **33** veröffentlicht wurden.^[29,30] Vier asymmetrische Totalsynthesen folgen^[31], wobei die jüngsten Arbeiten von *Sha* (1997) und *Cassayre* und *Zard* (1999) sind. Für Nobilin **32** existiert bis heute keine Totalsynthese.

1.5.1.1 Totalsynthese nach *Sha* (1997)^[31e]

Schlüsselschritt dieser, von enantiomerenreinem (*S*)-Carvonoaceton **36** ausgehenden 16-stufigen Synthese ist die zinnvermittelte α -Carbonylradikalzyklisierung des α -Iodketons **37**. Das Intermediat **38** wurde anschließend in weiteren neun Stufen in das gewünschte (-)-Dendrobin **33** überführt (Abbildung 1.14).

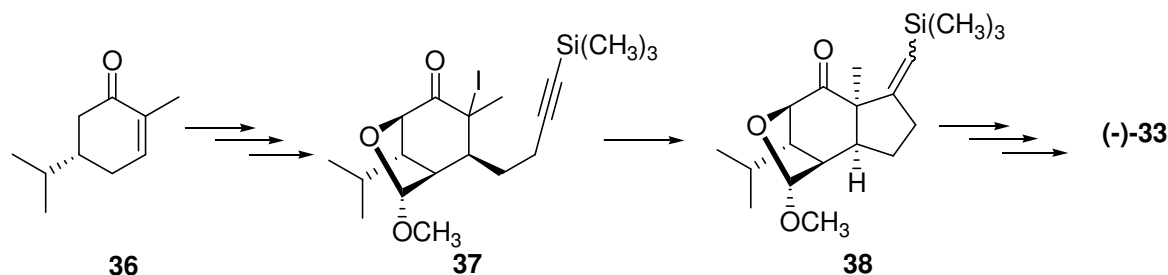


Abbildung 1.14 Schlüsselschritte der Totalsynthese von *Sha*

Hauptkritikpunkt dieser Synthese ist die Verwendung zinnhaltiger Reagenzien, die gerade im Hinblick auf eine mögliche Anwendung im therapeutischen Bereich bedenklich sind.

1.5.1.2 Totalsynthese nach *Cassayre* und *Zard* (1999)^[31f,g]

Diese asymmetrische Totalsynthese geht vom enantiomerenreinen (+)-*trans*-Verbenol **39** aus. Schlüsselschritte der Sequenz sind eine Radikal-Kaskade aus Cyclisierung und Fragmentierung eines Carbamylradikals zum Oxazolidinon **40**, in dem bereits zwei der im Sechsring vorhandenen späteren sechs Stereozentren generiert werden. Der Aufbau des trizyklischen Ketons **42** gelingt über eine stereoselektive, substratdirigierte Phauson-Khand-Reaktion. Weitere Stufen liefern letztendlich den gewünschten Naturstoff (Abbildung 1.15).

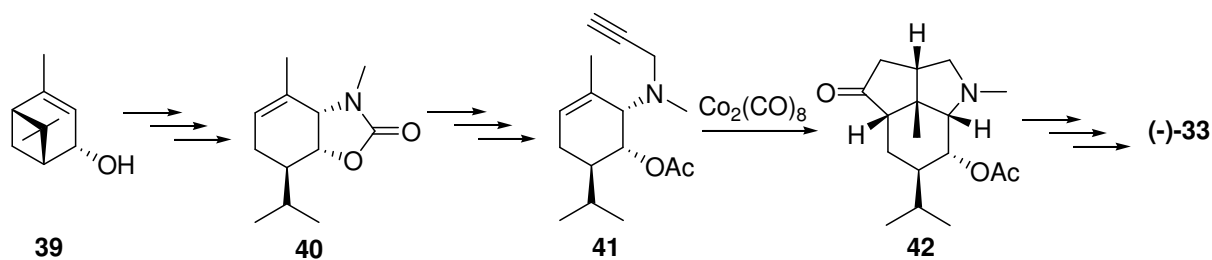


Abbildung 1.15 Schlüsselschritte der Totalsynthese von *Cassayre* und *Zard*

Problematisch an der Synthese ist die nicht eindeutige Stufenzahl. Während die Autoren eine 13-stufige Synthese berichten, zeigt eine Überprüfung der Einzelschritte, dass eine Stufenzahl von 18 Stufen realistischer ist. Des Weiteren ist auch hier die Verwendung giftiger schwermetallhaltiger Reagenzien in stöchiometrischen Mengen pharmakologisch bedenklich.

1.5.2 Picrotoxane

Bei der Familie der Picrotoxane handelt es sich um Sesquiterpene, die ebenfalls aus *Dendrobium nobile* Lindl isoliert werden konnten^[32,33,34]. Die bereits isolierten Sesquiterpene zeigen eine große strukturelle Vielfalt in ihrem Substitutionsmuster, wobei einige Verbindungen auch als Sesquiterpen-Glykoside vorlagen (Abbildung 1.16).

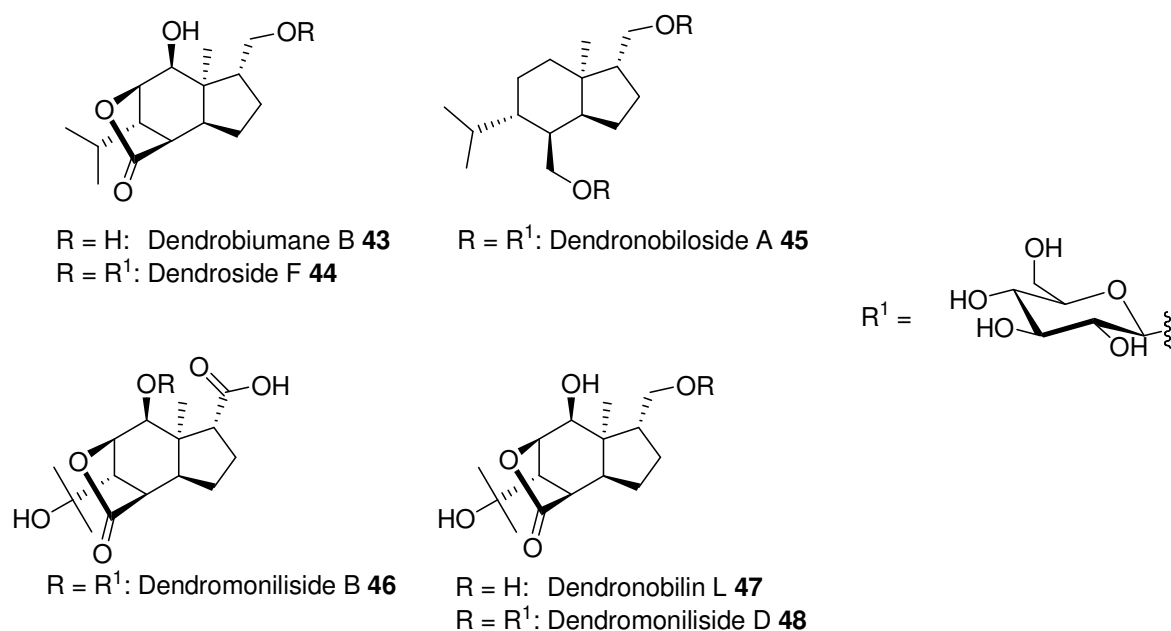


Abbildung 1.16 Verschiedene Substitutionsmuster der Picrotoxane^[32,33,34]

Obwohl sich das Substitutionsmuster stark unterscheidet, liegt allen Verbindungen ein gemeinsames Kohlenstoffgerüst zugrunde (Abbildung 1.17). Das Vorkommen von Sesquiterpenen des Picrotoxan-Typs ist nicht auf die Spezies *Dendrobium* beschränkt. Verbindungen dieses Typs konnten bereits aus einer Vielzahl von Pflanzen isoliert werden.^[35]

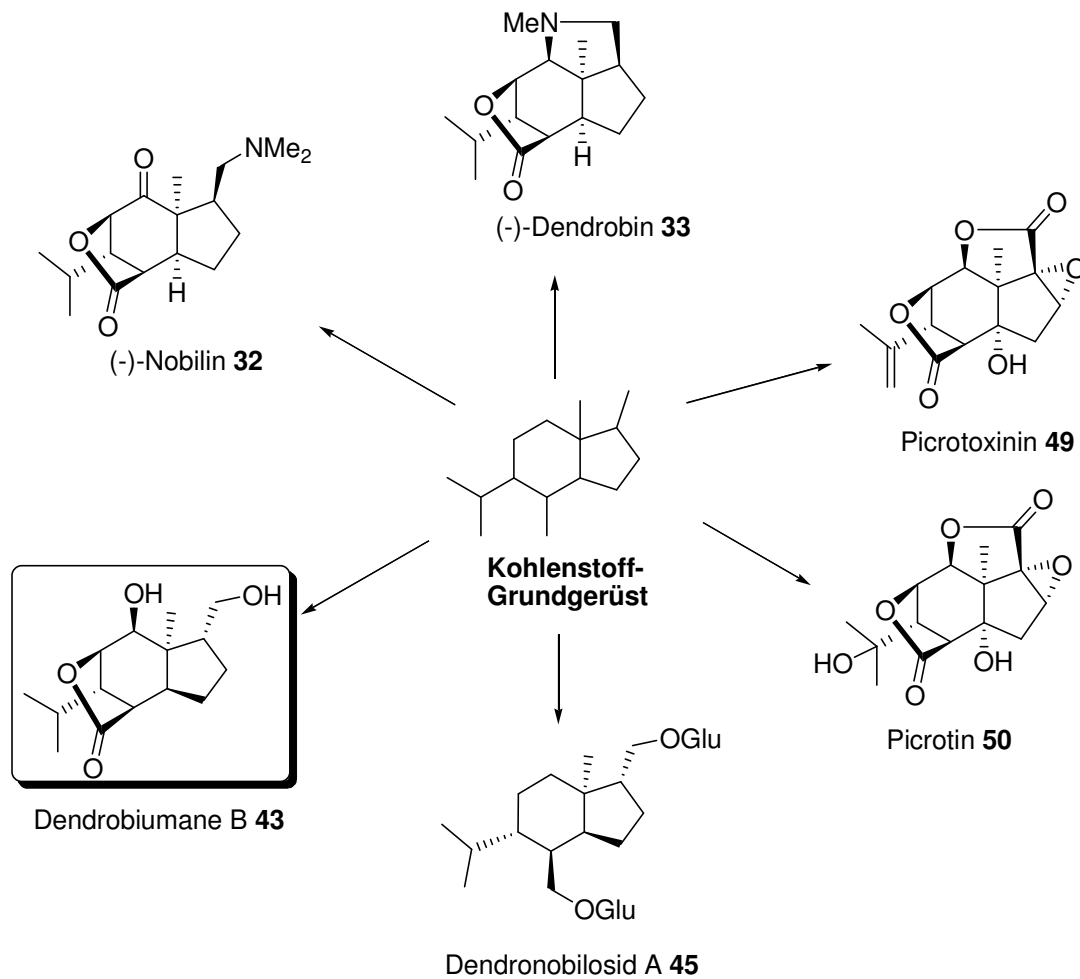


Abbildung 1.17 Gemeinsames Kohlenstoffgerüst der Picrotoxane

Die biologische Wirkung der Picrotoxane ist sehr unterschiedlich. So handelt es sich beispielsweise bei dem aus *Menispermum cocculus* isolierten Gift Picrotoxin^[36], um eine Mischung aus dem nicht toxischen Picrotin **50** und Picrotoxinin **49**,^[37] einem der stärksten bekannten Pflanzengifte ($LD_{50} = 3.0 \text{ mg/kg}$)^[38]. Über die Wirkung der aus *Dendrobium* isolierten Picrotoxane ist dagegen bislang nicht viel bekannt. So konnte mehreren Verbindungen in ersten *in vitro* Voruntersuchungen eine immunmodulierende Wirkung nachgewiesen werden.

Dendrosid F **44** und G stimulieren signifikant die Proliferation von B und T Lymphozyten bei Mäusen.^[32] Dendronobiloside A **45** stimuliert ebenfalls signifikant die Proliferation von B Lymphozyten, wohingegen Dendronobilosid B die Proliferation von T Lymphozyten inhibiert.^[34]

Da die Sesquiterpene wie die Alkaloide biologische Aktivität zeigen und über ein ebenso interessantes Kohlenstoffgrundgerüst verfügen, ist es umso erstaunlicher, dass zwar bis 1989 vier Arbeitsgruppen Totalsynthesen von Picrotoxanen realisieren konnten^[39], doch seit dieser

Zeit nur die Arbeitsgruppe von *Trost* (1999)^[40] eine Totalsynthese von Picrotoxanen veröffentlichen konnte. Eine Totalsynthese des aus *Dendrobium* isolierten Picrotoxan-Typs wurde dagegen bisher nicht beschrieben.

1.5.2.1 Totalsynthese nach *Trost* (1999)^[40]

Trost gelang ein Zugang zur Familie der Picrotoxane und die Synthesen von Picrotoxinin **49**, Picrotin **50** und Corianin **51** (Abbildung 1.18),^[40a] welche er später verbesserte^[40b].

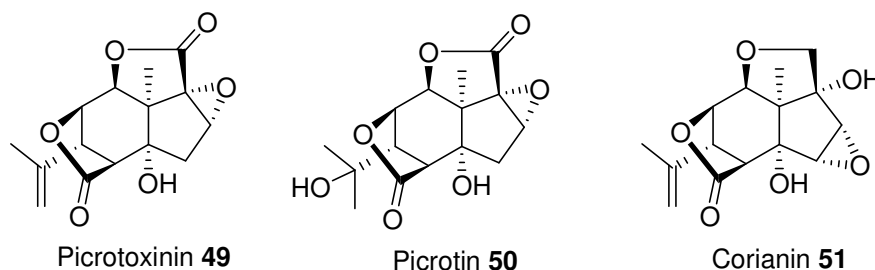


Abbildung 1.18 Drei bereits dargestellte Picrotoxane

Die Synthese geht aus von enantiomerenreinem *R*-Carvon **52**. Schlüsselschritt der Synthese ist eine palladiumkatalysierte Enin-Cycloisomerisierung.

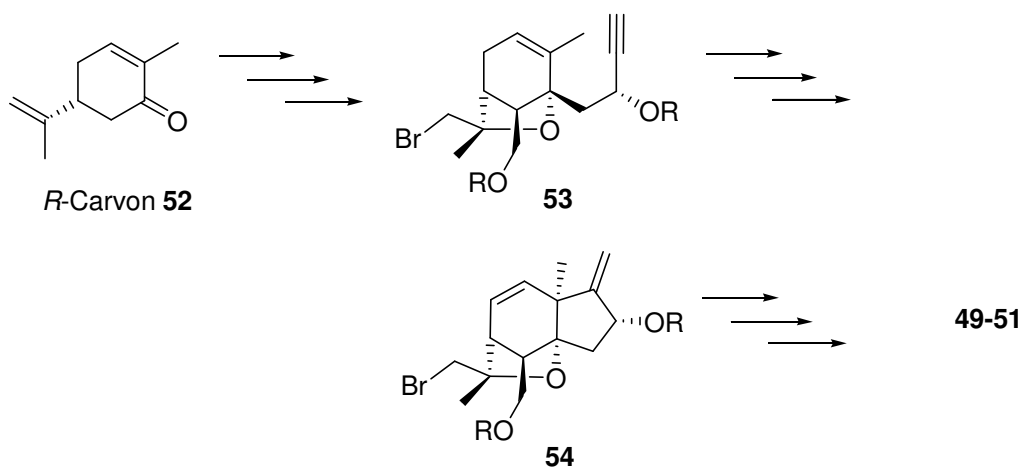


Abbildung 1.19 Totalsynthese nach *Trost*

Nachteil dieser Synthesen ist vor allem die hohe Stufenzahl. Die kürzeste Synthese ist die von Picrotoxinin **49** mit 27 Stufen.

2 PROBLEMSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen kurzen synthetischen Zugang zu Glyko-Sesquiterpenen der Picrotoxan-Familie zu entwickeln. Da bis heute nur wenige einfache Synthesen für Monosaccharide existieren, soll für eine generelle Variationsmöglichkeit des Kohlenhydratkopfes zunächst ein kurzer, modularer und parallelisierbarer Zugang zu natürlichen sowie nicht natürlichen Monosacchariden entwickelt werden (Abbildung 2.1).

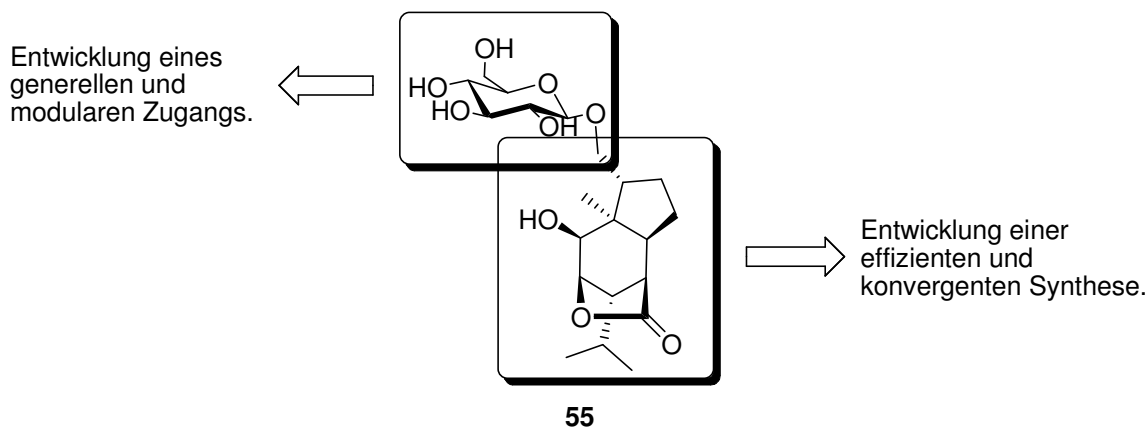


Abbildung 2.1 Teilgebiete der Arbeit

Um bei den synthetisierten Monosacchariden eine möglichst breite Anwendbarkeit zu gewährleisten, sollen die Hydroxy-Gruppen einzeln adressierbar sein, was eine orthogonale Schutzgruppenstrategie voraussetzt. Im Hinblick auf einen späteren Ausbau der Methode und eine mögliche Automatisierung sollen die einzelnen Syntheseschritte auf eine analoge Art und Weise durchführbar sein.

Bei der Synthese der Sesquiterpene soll besonderes Augenmerk auf Effizienz und Nachhaltigkeit gelegt werden. Dies beinhaltet,

- a) die Verwendung katalytischer Transformationen unter Nutzung nicht-toxischer und gut verfügbarer Katalysatoren
- b) Tandem- oder Dominoprozesse
- c) die Verwendung regio-, stereo- und chemoselektiver Methoden zur Minimierung von Schutzgruppenoperationen und der damit verbundenen Stufenzahl.

2.1 Synthesekonzept der Kohlenhydrat-Bibliothek

Aufbauend auf den Ergebnissen unseres Arbeitskreises zur rutheniumkatalysierten Oxidation soll ein Zugang zu einer breitanwendbaren Kohlenhydratsynthese erschlossen werden.

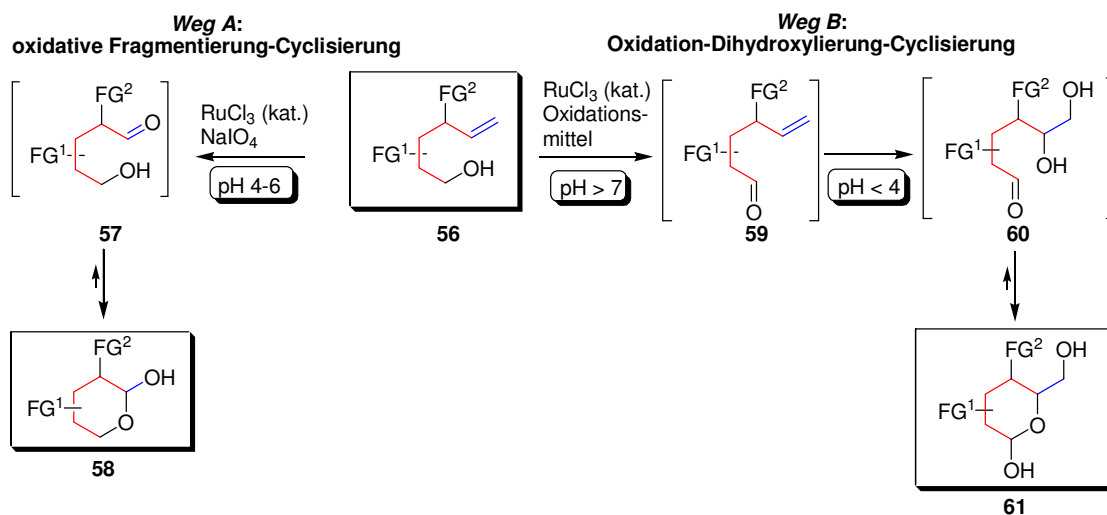


Abbildung 2.2: Unterschiedliche Chemoselektivität je nach Reaktionsbedingungen

Schlüsselschritt der Synthese soll eine rutheniumkatalysierte oxidative Cyclisierung sein. Um die Anwendungsbreite zu erhöhen, soll die pH-Wert-Abhängigkeit des Rutheniums dazu genutzt werden, im letzten Syntheseschritt die Möglichkeit zu eröffnen, je nach Wahl der Reaktionsbedingungen zu zwei verschiedenen Produkten zu gelangen.

Eine besondere Bedeutung genießt bei diesem Konzept die Synthese des Cyclisierungsvorläufers. Über eine möglichst modulare Synthese soll dabei ein Zugang zu einer Bibliothek möglicher Cyclisierungsvorläufer mit einem Maximum an struktureller Diversität ermöglicht werden.

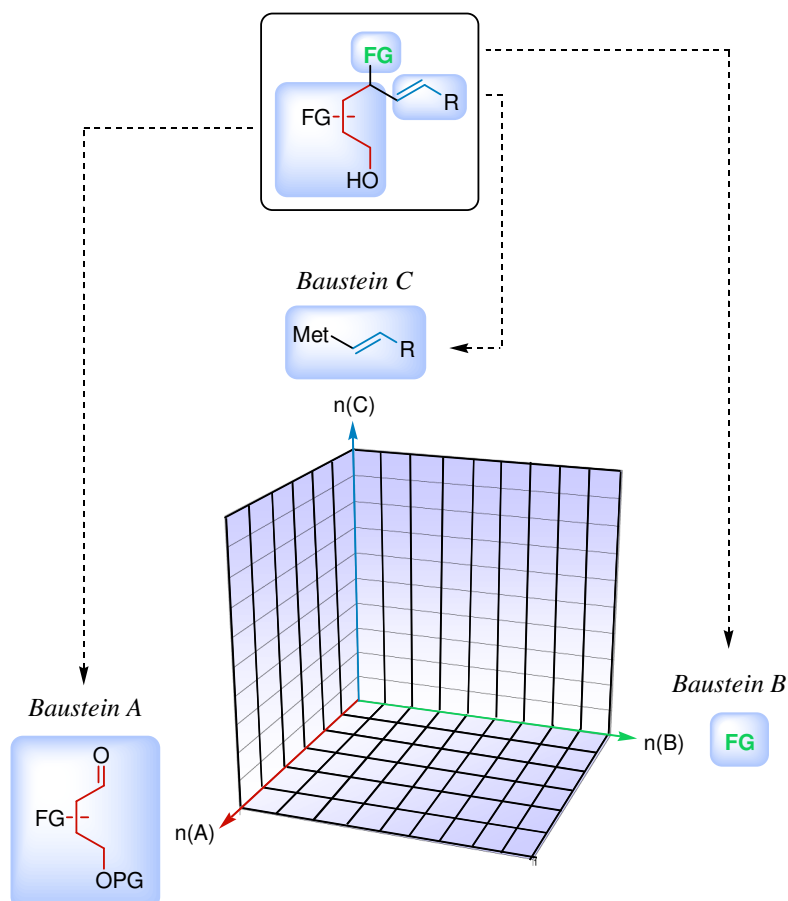


Abbildung 2.3: 3x3 Matrix einer Kohlenhydratbibliothek

Zum Aufbau der Bibliothek soll eine dreidimensionale Matrix potentieller Cyclisierungsvorläufer dienen. Diese setzt sich aus den drei Bausteinen A, B und C zusammen. Der Cyclisierungsvorläufer ist über eine Kombination des Bausteins A (Rückgrad des Kohlenhydrats) mit dem Baustein C (Vinylmetallspezies) und einer möglichen Transformation der funktionellen Gruppe (Baustein B) zugänglich. Durch die Permutation einzelner Bausteine untereinander erhält man $[n(A) \times n(B) \times c(C)]$ mögliche Cyclisierungsvorläufer.

Als wichtiger Eckpfeiler der Synthesestrategie soll die Auswahl der Reagenzien und Schutzgruppen auf eine parallele Reaktionsführung ausgelegt sein, um eine spätere Automatisierung zu ermöglichen.

2.2 Synthesekonzept zum Aufbau des PicROTOXANE-Grundgerüsts und erste Untersuchungen zur Totalsynthese von Dendrobiumane B 43

Obwohl bereits einige Synthesen sowohl von Alkaloiden als auch von Sesquiterpenen dieser Naturstoff-Familie beschrieben wurden^[29-31,39,40] zeichnen sich diese vor allem durch ihre hohe Stufenzahl und/oder die Verwendung toxischer Reagenzien aus. Weiterhin wurde den in

den letzten Jahren entdeckten Picrotoxane aus *Dendrobium Nobile* aus chemischer Sicht bisher noch keine Bedeutung geschenkt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll eine kurze Synthese von Dendrobiumane B **43** und damit auch ein Zugang zum Grundgerüst der Picrotoxane entwickelt werden.

Die wesentlichen Aspekte und Teilziele für die Entwicklung einer Synthese sind dabei der Aufbau des bicyclischen Grundgerüsts und die Kontrolle der Stereochemie der sechs neu gebildeten Stereozentren.

2.2.1 Retrosynthetische Überlegungen

Bei der retrosynthetischen Betrachtung zeigt sich, dass die Picrotoxane aus dem fortgeschrittenen Intermediat **62** darstellbar sein sollten. Dieses wiederum sollte durch eine sequenzielle 1,4-Addition und eine anschließende Cyclisierung eines Bausteins **64** an Cyclohexenon **63** zugänglich sein. Für den Baustein **64** könnte eine Epoxid-substituierten Organometall-Spezies **66** in Frage kommen.

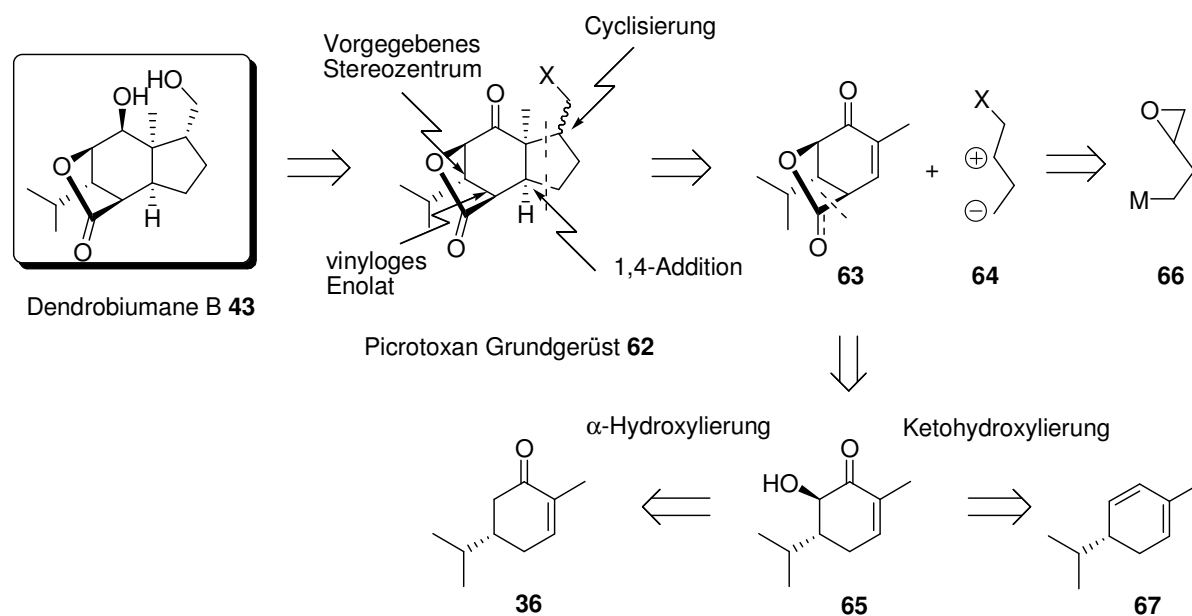


Abbildung 2.4: Retrosynthetische Überlegungen der Picrotoxansynthese

Die Retrosynthese des Cyclohexenons **63** geht auf kommerziell erhältliches enantiomerenreines α -Phellandren **67** bzw. (S)-Carvon **36** zurück. Basierend auf den bislang erarbeiteten Ergebnissen sollte die Ketohydroxylierung von **67** das gewünschte Produkt mit korrekter relativer Konfiguration der benachbarten Stereozentren liefern.

3 ENTWICKLUNG EINER MODULAREN KOHLENHYDRAT-SYNTHESE

3.1 Synthesekonzept der Kohlenhydrat-Vorläufer

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, sollte der Aufbau der Kohlenhydratbibliothek im Sinne einer dreidimensionalen Matrix erfolgen (Abbildung 3.1). Der Zugang zu den Bausteinen A, B und C sollte dazu in der Art entwickelt werden, dass eine spätere Permutation in der Art $[n(A) \times n(B) \times n(C)]$ ermöglicht wird. Dies setzt eine hoch modulare Synthesestrategie voraus.

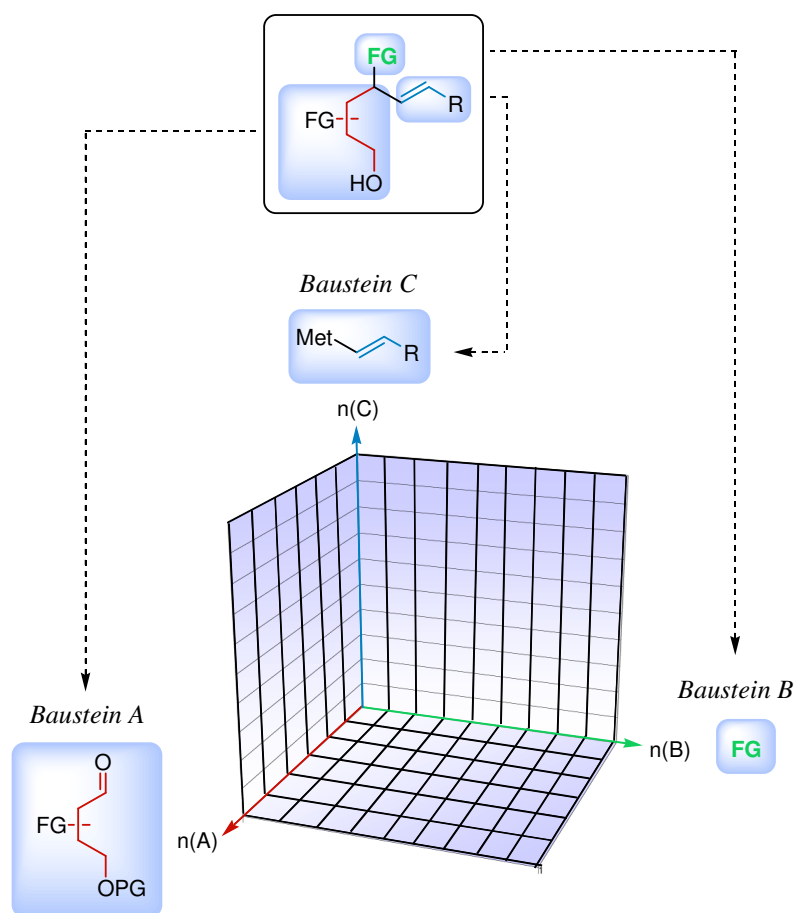


Abbildung 3.1: Dreidimensionale Matrix einer Kohlenhydratbibliothek

Um Hochdurchsatzscreenings durchzuführen oder Syntheseroboter einsetzen zu können, musste bei der Entwicklung der Synthese in besonderem Maße auf Parallelisierbarkeit und Automatisierbarkeit geachtet werden.

Auch wenn das Fehlen von breit anwendbaren Synthesen die Entwicklung einer solchen lohnenswert erscheinen lässt, so ist ihre spätere Verbreitung und praktische Anwendung nur

gewährleistet, wenn die Anzahl der synthetischen Stufen gering ist und wenn möglich die Nutzung exotischer Reagenzien und Katalysatoren vermieden wird.

Um unnötige synthetische Transformationen wie z.B. Schutzgruppenmanipulationen zu vermeiden, sollte jede Heterofunktionalität schrittweise eingeführt werden. Dies erlaubt die selektive und orthogonale Schützung jeder funktionellen Gruppe vor dem Einführen der nächsten. Mit Blick auf die Zielmoleküle erlaubt diese Art der Reaktionsführung die Darstellung orthogonal geschützter Kohlenhydrate, die selektiv für weitere Reaktionen entschützt werden könnten.

3.2 Rutheniumkatalysierte Oxidationen

Schlüsselschritt der zu entwickelnden Kohlenhydrat-Synthese war eine rutheniumkatalysierte Oxidation. Diese Stufe sollte dabei je nach Reaktionsbedingungen drei unterschiedliche Chemoselektivitäten ermöglichen. So sollte einerseits der Alkohol **56** zu einem Aldehyd **59** oxidiert und anschließend eine Doppelbindung in einem Eintopf-Verfahren zu Verbindung **61** dihydroxyliert werden, andererseits sollte die Doppelbindung einer oxidativen Spaltung unterzogen werden, was formal zum Produkt der Ozonolyse **57** führen würde (Abbildung 3.2). Beide Produkte sollten unter den Reaktionsbedingungen spontan zu den jeweiligen Kohlenhydraten **58** und **61** cyclisieren.

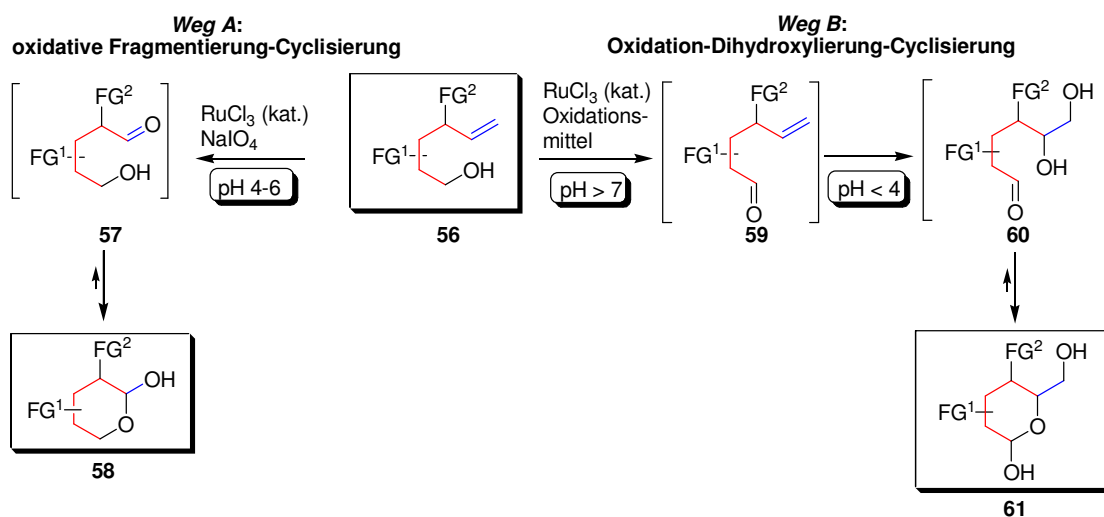


Abbildung 3.2 Unterschiedliche Chemoselektivität je nach Reaktionsbedingungen

Ruthenium ist in Verbindung mit verschiedenen Reoxidationsmitteln in der Lage, jede der gewünschten Einzeltransformationen durchzuführen.^[41] Die vielfältige Chemoselektivität liegt vor allem in der Natur des Rutheniums und seiner hohen Abhängigkeit von äußeren Einflüssen wie dem pH-Wert, der Temperatur, dem Lösungsmittel und dem Reoxidationsmittel. Diese vielfältige Reaktivität führt oft zu unselektiven Reaktionen, kann

jedoch durch die richtige Einstellung aller Reaktionsparameter verschieden oxidierte Produkte aus nur einem Ausgangssubstrat liefern.

Im Gegensatz zu den meisten anorganischen Oxidationsmitteln zeigt Ruthenium eine starke Abhängigkeit vom pH-Wert^[42], die den Wechsel zwischen den Oxidationsstufen und der Chemoselektivität durch eine einfache pH-Wert-Änderung erlaubt (Abbildung 3.3).

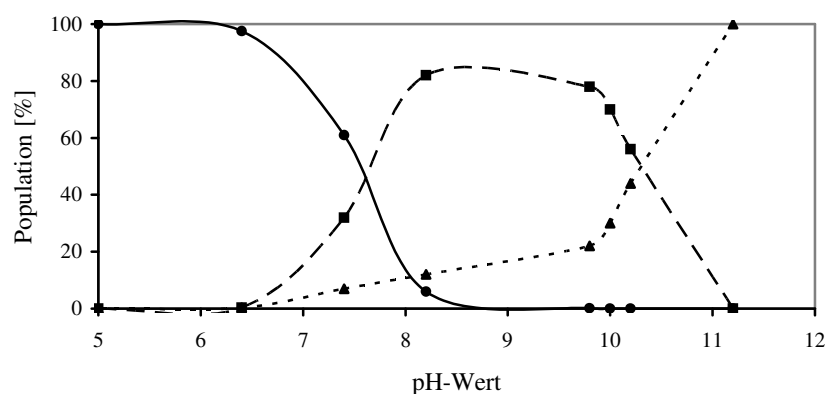


Abbildung 3.3 Verhältnis von RuO₄ (●) zu [RuO₄]⁻ (■) und trans-[Ru(OH)₂O₃]⁻ (▲) bei unterschiedlichen pH-Werten in Gegenwart von NaOCl^[42b]

Die pH-Wert-Abhängigkeit der verschiedenen Rutheniumspezies lässt sich anhand von Abbildung 3.4 verdeutlichen. Während bis zu einem pH-Wert von 7 überwiegend RuO₄ vorliegt, welches schnell Doppelbindungen oxidiert, liegt in einem pH-Wertbereich von 7 bis 10 überwiegend RuO₄⁻, welches Alkohole in Gegenwart von Doppelbindungen oxidiert.

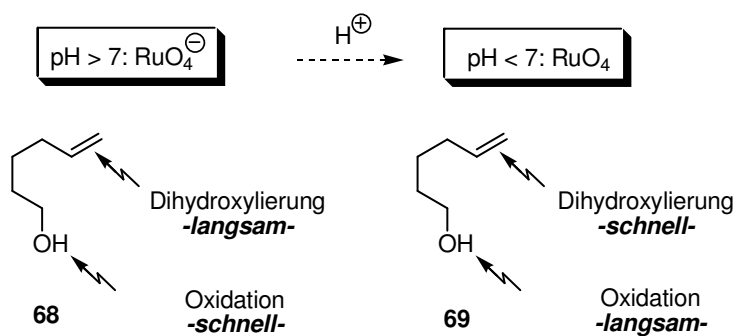


Abbildung 3.4 pH-Wert-Abhängigkeit der Chemoselektivität

3.2.1 Rutheniumkatalysierte Oxidation

Die rutheniumkatalysierte Darstellung von Aldehyden aus Alkoholen ist nicht zuletzt wegen dem etablierten TPAP/NMO Protokoll^[43] eine breit anwendbare Methode. Doch verlangt

dieses Protokoll den Ausschluss von Wasser, da Wasser zur Ausbildung des Aldehydhydrates führt, das dann zur Carbonsäure überoxidiert wird.

Ein interessantes Protokoll ist zurückzuführen auf die Darstellung von TPAP mittels Natriumbromat. So konnte *Behr*^[44] zeigen, dass die Oxidation des Alkohols mittels Natriumbromat und RuCl_3 auch im wässrigen Medium möglich ist. Aufbauend auf diesen Arbeiten waren die ersten Versuche in unserem Arbeitskreis zur Anwendung dieser Methode in der Kohlenhydratsynthese bereits erfolgreich.^[45]

3.2.2 Rutheniumkatalysierte Dihydroxylierung

Die Übergangsmetallkatalysierte Oxidation von C-C-Doppelbindungen (Abbildung 3.5) ist, nicht zuletzt durch die von *Sharpless* entwickelte OsO_4 -katalysierte Dihydroxylierung,^[46] eine der am häufigsten verwendeten Transformationen in der organischen Synthese.

Die zum OsO_4 analoge RuO_4 -katalysierte Dihydroxylierung wurde zum ersten Mal 1994 von *Shing*^[47] beschrieben. *Plietker* gelang es, die RuO_4 -katalysierte Dihydroxylierung entscheidend zu verbessern und die beim hochreaktiven RuO_4 auftretende Überoxidation sowie die Bildung von Spaltungsprodukten durch Zugabe katalytischer Mengen an Brönstedt- oder Lewis-Säuren zu reduzieren.^[48,49,50] Die Spaltungsprodukte werden vermutlich überwiegend über die schnelle electrocyclische Ringöffnung des Ruthenatesters gebildet. Der Einsatz von Säuren führt zu einer schnelleren Hydrolyse des Esters und unterbindet somit die Glykolspaltung.

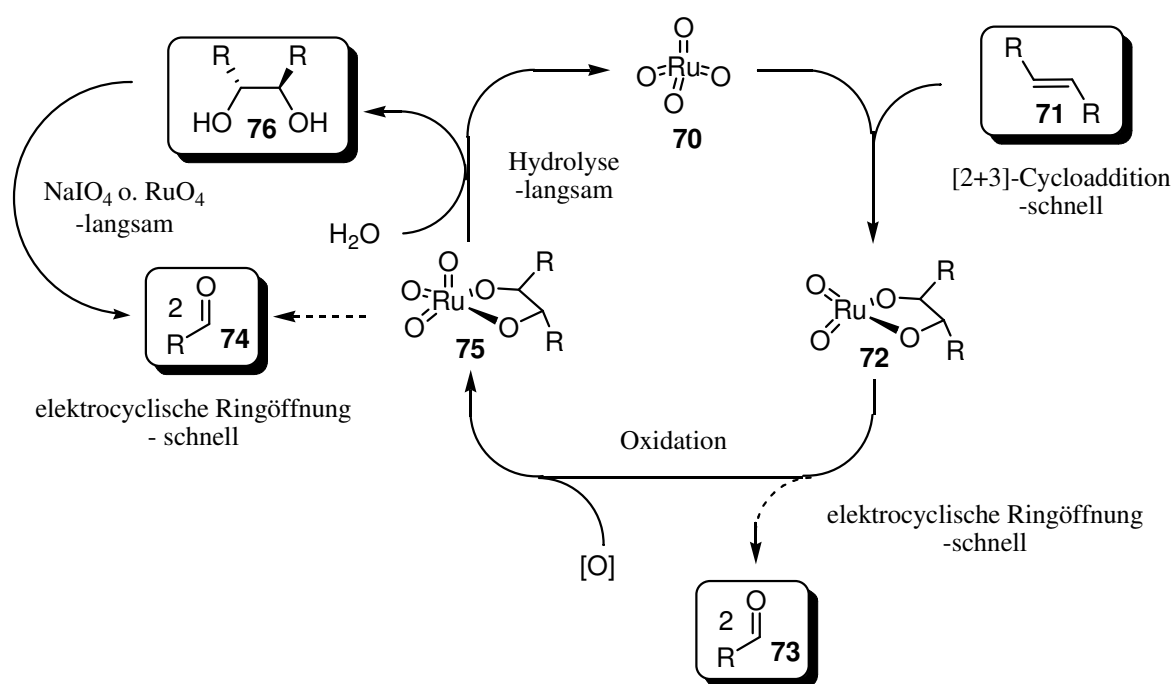


Abbildung 3.5: Mechanismus der Dihydroxylierung.

Die rutheniumkatalysierte Dihydroxylierung unter schwach sauren Reaktionsbedingungen konnte in meiner Diplomarbeit nach Optimierung der Reaktionsbedingungen genutzt werden, um eine bis *dato* nicht literaturbeschriebene Tandem-Dihydroxylierung-Spirocyclisierung zu ermöglichen.^[51]

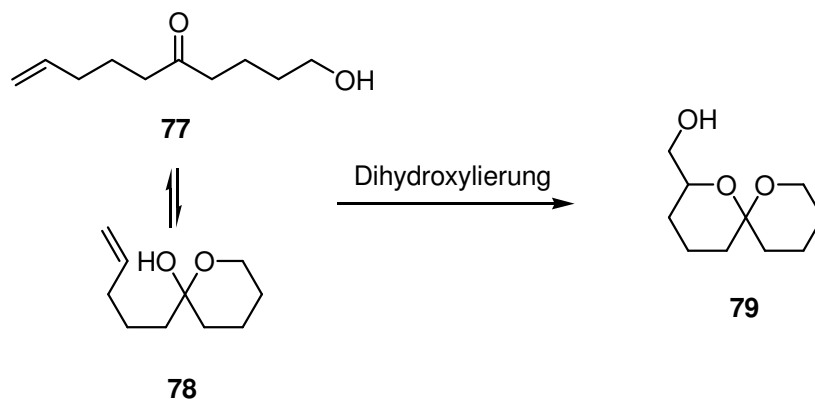


Abbildung 3.6: Oxidative Spiroketalbildung

Die aus der oxidativen Spirocyclisierung gewonnenen Erkenntnisse und Reaktionsbedingungen sollten in der Entwicklung der Kohlenhydratsynthese Verwendung finden.

3.2.3 Rutheniumkatalysierte oxidative Fragmentierung

Die rutheniumkatalysierte oxidative Fragmentierung^[52] stellt eine sinnvolle Alternative zur konventionellen Ozonolyse dar. Sie kommt ohne apparativen Aufwand aus und birgt keine Sicherheitsrisiken, da keine explosiven Zwischenstufen gebildet werden. Bei der Reaktion findet im ersten Schritt eine Dihydroxylierung der Doppelbindung und die Ausbildung des Ruthenatesters **72** statt (Abbildung 3.7). Im zweiten Schritt kommt es auf Grund der fehlenden hydrolysebeschleunigenden Wirkung der Säure zu einer Fragmentierung des Ruthenatesters.

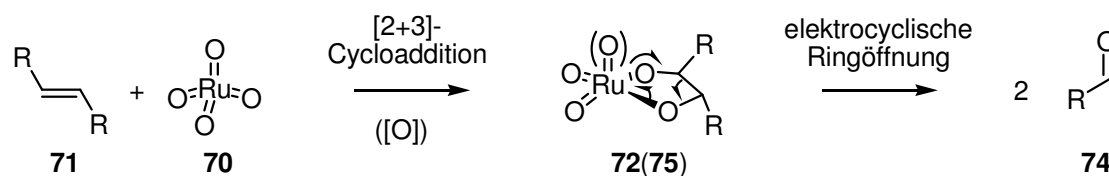


Abbildung 3.7: Mechanismus der oxidativen Fragmentierung

3.3 Variation des Bausteins A - Die Asparaginsäure-Route

Der Baustein A bildet das Rückgrad der späteren Kohlenhydrate und war somit zu Beginn der Synthese von besonderer Bedeutung. Als Ausgangsverbindungen sollten Bausteine aus dem *chiral pool* wie z.B. Äpfelsäure oder Aminosäuren dienen.

Die erste Retrosynthese-Strategie geht von Asparaginsäuredimethylester **84** aus und sollte innerhalb von vier Stufen den Aldehyd **81** (Baustein A) liefern.

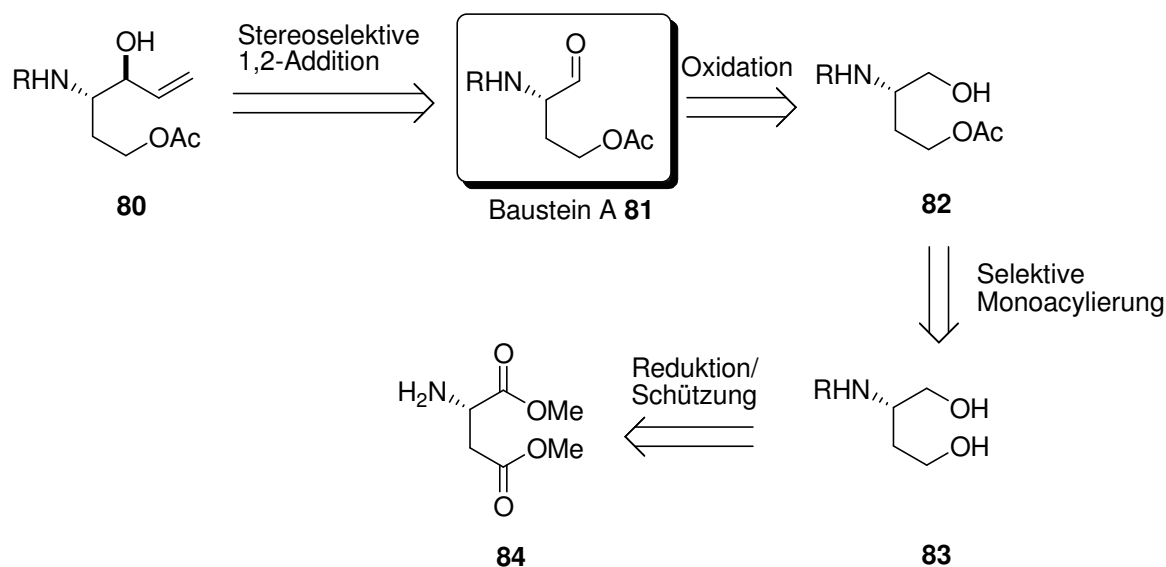


Abbildung 3.8: Retrosynthese der Asparaginsäureroute

Dieser sollte in einem weiteren Schritt mittels einer regioselektiven 1,2-Addition in den Cyclisierungsvorläufer **80** überführt werden.

3.3.1 Darstellung des Aminodiols **86**

Im ersten Schritt wurde Asparaginsäuredimethylester Hydrochlorid **85** nach einem modifizierten Protokoll von Wender^[53] zum Aminodiol **86** reduziert.

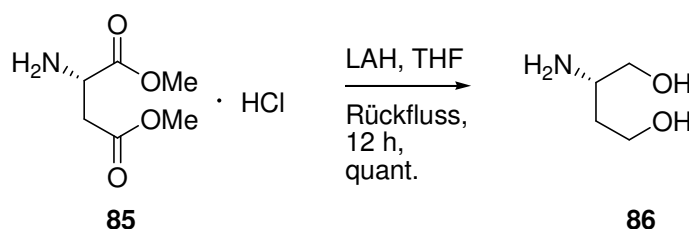


Abbildung 3.9: LAH-Reduktion von Asparaginsäuredimethylester

Die Reduktion mit LAH verlief vollständig, jedoch ist das Produkt der Reaktion sehr gut wasserlöslich, weshalb eine wässrige Aufarbeitung nicht in Frage kam. Wurde die Reaktion jedoch mit der Mindestmenge Wasser gestoppt, konnte das Produkt durch eine einfache

Filtration und anschließende Extraktion der Metallsalze mit *iso*-Propanol im Soxhlet-Extraktor in quantitativer Ausbeute isoliert werden.

3.3.2 Darstellung des geschützten Aminodiols **88**

Da das freie Amin bei der Acylierung der Alkohole auf Grund seiner hohen Nucleophilie stören würde, wurde es in ein Phthalimid überführt.

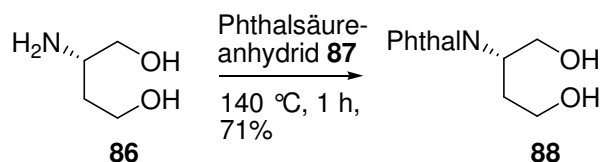
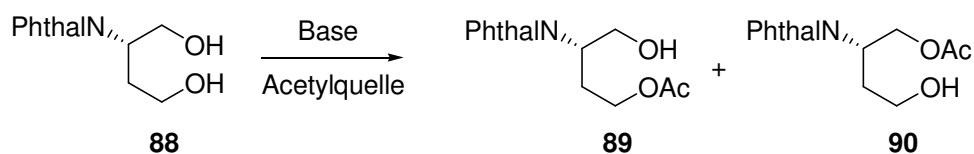


Abbildung 3.10: Einführung der Phthaloyl-Schutzgruppe

Die Einführung der Phthaloyl-Schutzgruppe gelang zunächst in verschiedenen Lösungsmitteln mit mäßigen Ausbeuten. Der Verzicht auf jegliches Lösungsmittel führte zu einem deutlich Anstieg der Ausbeute (71%).

3.3.3 Monoacylierung des geschützten Aminodiols **88**

Um die selektive Oxidation einer der beiden Hydroxy-Gruppen zum Aldehyd zu gewährleisten, sollte zunächst versucht werden, die beiden Gruppen durch selektive Monoacylierung zu differenzieren. Die Esterschutzgruppe wurde gewählt, weil sie sehr kostengünstig und unter basischen Bedingungen leicht wieder abspaltbar ist. Zur selektiven Acylierung einer der Hydroxy-Gruppen wurde untersucht, ob eine Differenzierung über eine Mono-Deprotonierung möglich ist.

Tabelle 3-1: Untersuchung zur Monoacylierung des Diols **88**

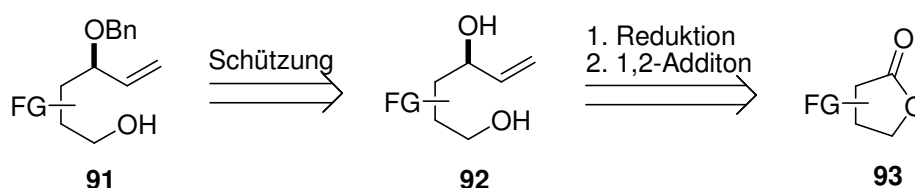
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit [h]	Selektivität 89:90
1	MeMgCl / AcCl; THF, -78°C	1	1:1
2	LDA / AcCl; THF, -78°C	1	1:1
3	NaH / AcCl; THF / 0°C	0.5	1:1
4	DIPEA / AcCl; THF, 0°C	1	1:1
5	DCC / DMAP / AcOH; DCM, RT	2	1:1
6	PPh ₃ / DEAD / AcOH; THF, RT	2	1:1 ^a

Ansatz: 1 mmol, 1.3 Äquiv. Base, 1.3 Äquiv. Acetylquelle., ^a neben den acylierten Produkten konnte auch ein hoher Anteil des zum Tetrahydrofuran cyclisierten Produktes gefunden werden.

Bei der Untersuchung einer Vielzahl verschiedener Basen und Reagenzien (Tabelle 3-1) konnte jedoch keinerlei Selektivität beobachtet werden. Demzufolge wurde im Weiteren die Differenzierung auf der Stufe der Carbonsäure untersucht.

3.4 Variation des Bausteins A - Die Lacton-Route

Bei dieser Retrosynthese-Strategie dient Lacton **93** als Ausgangsverbindung, da bei diesem bereits eine Differenzierung vorlag. Eine partielle Reduktion und anschließende 1,2-Addition sollte das Diol **92** liefern. Dieses sollte über eine entsprechende Benzylierung in den Cyclisierungsvorläufer **91** überführt werden.

**Abbildung 3.11:** Retrosynthese der Lacton-Route

Bei dieser Route werden die dem Baustein A entsprechenden Verbindungen nach der partiellen Reduktion nicht isoliert, sondern direkt in einer 1,2-Addition umgesetzt.^[54] Dadurch wird das Problem der Differenzierung zweier primärer Alkohole auf die Differenzierung eines primären und eines sekundären Allylalkohols verlagert.

3.4.1 Darstellung der geschützten Lactone

Als Startpunkt für den Aufbau einer Kohlenhydratbibliothek dienten vier kommerziell erhältliche Lactone (Abbildung 3.12). Dabei wurden, neben dem α,β -Dihydroxylacton auch das deoxigenierte α -Hydroxylacton und das bisdeoxigenierte Butyrolacton eingesetzt, um so einen Zugang zu deoxigenierten Kohlenhydraten zu ermöglichen. Zusätzlich wurde zur Demonstrierung der funktionellen Gruppen-Toleranz auch das α -Aminolacton eingesetzt.

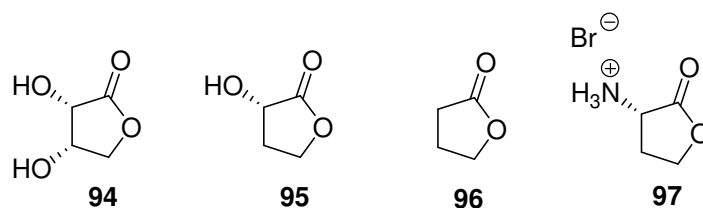


Abbildung 3.12: Die vier gewählten Lactone

Obwohl alle Lactone kommerziell erhältlich sind, konnten das α -Hydroxy- **95** und das α -Amino-Lacton **97** auch aus Äpfelsäure^[55] **98** (Abbildung 3.13) und Methionin^[56] **102** (Abbildung 3.14) synthetisiert werden. Die Synthesen dieser zwei Lactone waren auch in größerem Maßstab (bis zu 50 g) durchführbar.

Für die in der nächsten Synthesestufe geplante partielle Reduktion mussten die Alkohol- bzw. Amino-Funktionen zunächst geschützt werden. Hierzu wurde für das α -Hydroxyl-Butyrolacton **95** die BOM-Schutzgruppe als basenstabile Schutzgruppe gewählt. Die Einführung gelang nach einer Literaturvorschrift^[57] mittels BOMCl und DIPEA in DCM in 77% Ausbeute (Abbildung 3.13).

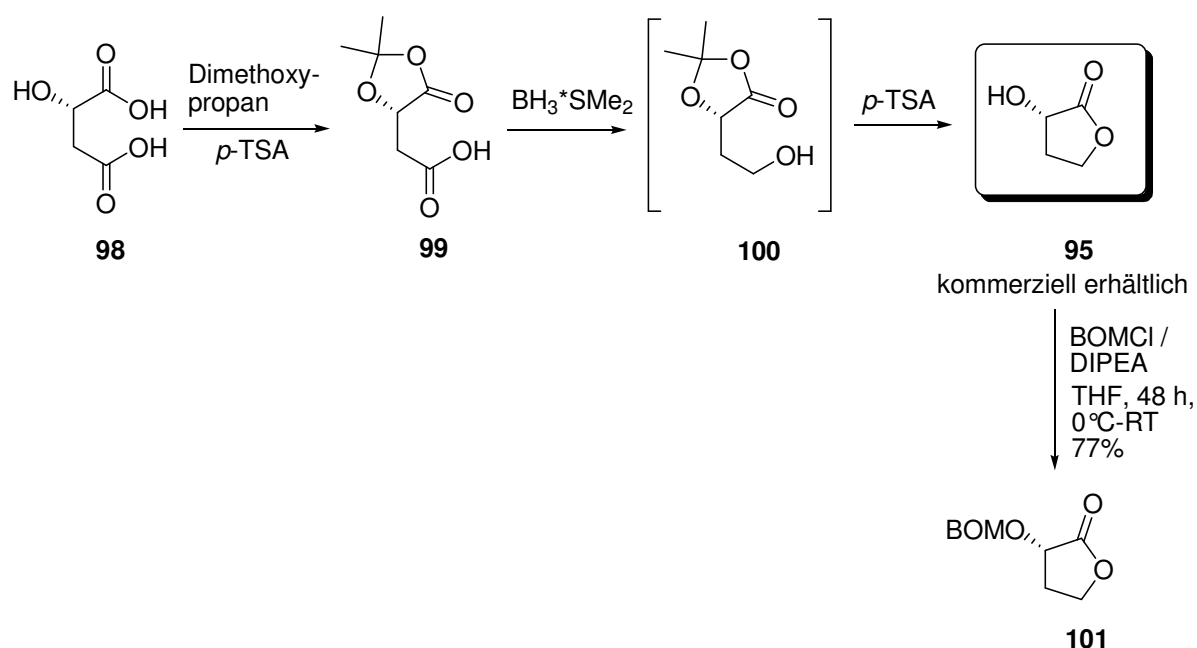


Abbildung 3.13: Darstellung des BOM-geschützten α -Hydroxyl-Butyrolactons **101** ausgehend von Äpfelsäure **98**

Wie das α -Hydroxy-Lacton **95** musste auch das α -Amino-Lacton-Hydrobromid **97** vor der partiellen Reduktion mit einer Schutzgruppe versehen werden (Abbildung 3.14). Hierzu wurde, als gängige und unter verschiedenen Bedingungen stabile Schutzgruppe die Boc-Schutzgruppe gewählt.^[58] Die Schützung gelang mit Boc_2O und Triethylamin in DCM mit einer Ausbeute von 75%. Da die Boc-Schutzgruppe gegen nucleophile Angriffe empfindlich ist, wurde als Alternative auch die Ts-Schutzgruppe eingeführt. Diese konnte unter denselben Bedingungen wie bei der Boc-Schutzgruppe mittels TsCl und Triethylamin in DCM bei 0 °C mit einer Ausbeute von 80% eingeführt werden.

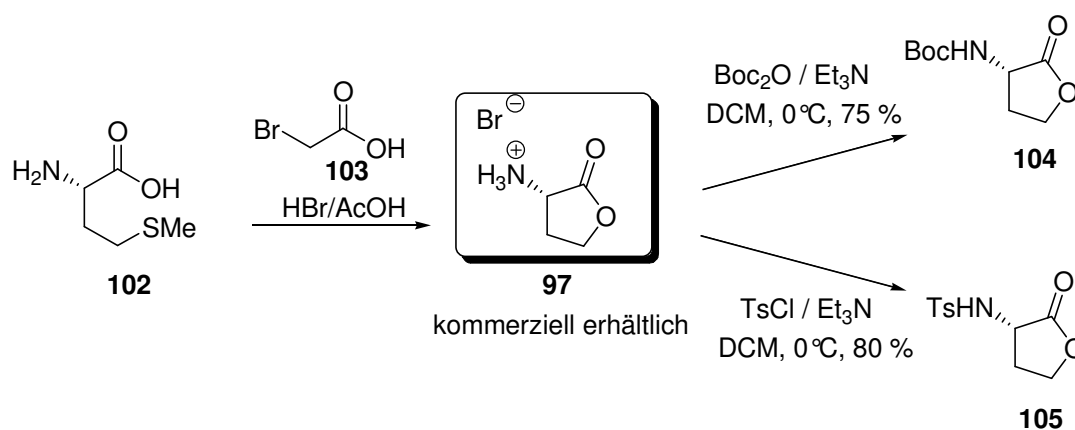


Abbildung 3.14: Darstellung der geschützten α -Amino-Butyrolactone **104** und **105** ausgehend von Methionin **102**

Für das Lacton **94** wurde die isopropyliden-Schutzgruppe verwendet, da das geschützte Lacton kommerziell erhältlich ist.

3.4.2 Öffnung der Lactone durch reduktive 1,2-Addition

Zur Darstellung der Allylalkohole wurde eine einstufige Variante gewählt. Das Lacton **93** sollte im ersten Schritt mit DIBAL-H reduziert und das intermediär gebildete Lactol **106** direkt mit Vinylmagnesiumbromid abgefangen werden (Abbildung 3.15).^[54]

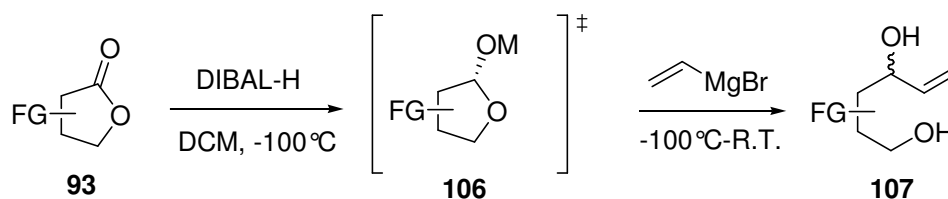


Abbildung 3.15: Öffnung der Lactone durch reduktive-1,2-Addition

Die Addition der Vinylspezies an den intermediär gebildeten Aldehyd **106** sollte dabei das Grundgerüst des Cyclisierungsvorläufers mit einem möglichst hohen Diastereomerenverhältnis liefern.

3.4.2.1 Darstellung des Diols **111**

Da es sich im ersten Schritt der Reaktionssequenz um eine DIBAL-H-Reduktion zum Lactol **102** handelte und bereits bekannt ist, dass das gebildete Halbacetal unter den gewählten Reaktionsbedingungen stabil ist, war eine Folgereaktion ausgehend von diesem Zwischenprodukt problematisch. Die Zugabe der Grignardverbindung ermöglichte eine Transmetallierung auf das weniger stabile Magnesium-Lactol, wobei ausgehend von diesem auch eine Öffnung des Lactols möglich war. Für den Fall des α -chiralen Aldehyds **103** ließ sich die Diastereoselektivität anhand der beiden geläufigsten Modelle, des Felkin-Anh- oder des Cram-Chelat-Modells vorhersagen.^[59] Da in diesem Fall sowohl von einer Koordination des Aluminiums als auch des Magnesiums ausgegangen werden konnte, verlief die Addition an den Aldehyd vermutlich über einen Cram-Chelat-Übergangszustand **104**. Im Cram-Chelat-Modell wird die Carbonylgruppe fest in ein Fünfring-Chelat eingebunden. Die Chelatisierung steigert die Reaktivität der Carbonylgruppe. Somit findet in diesem Fall die Reaktion bevorzugt aus dem chelatisierten Zustand statt. Der Angriff des Nucleophils erfolgt dabei entlang der Bürgi-Dunitz-Trajektorie von der dem größten Substituenten abgewandten Seite und führt zu einem Produkt, in dem sich die neu entstandene Hydroxyfunktion in *syn*-Stellung zu dem Substituenten in α -Stellung befindet (Abbildung 3.16).

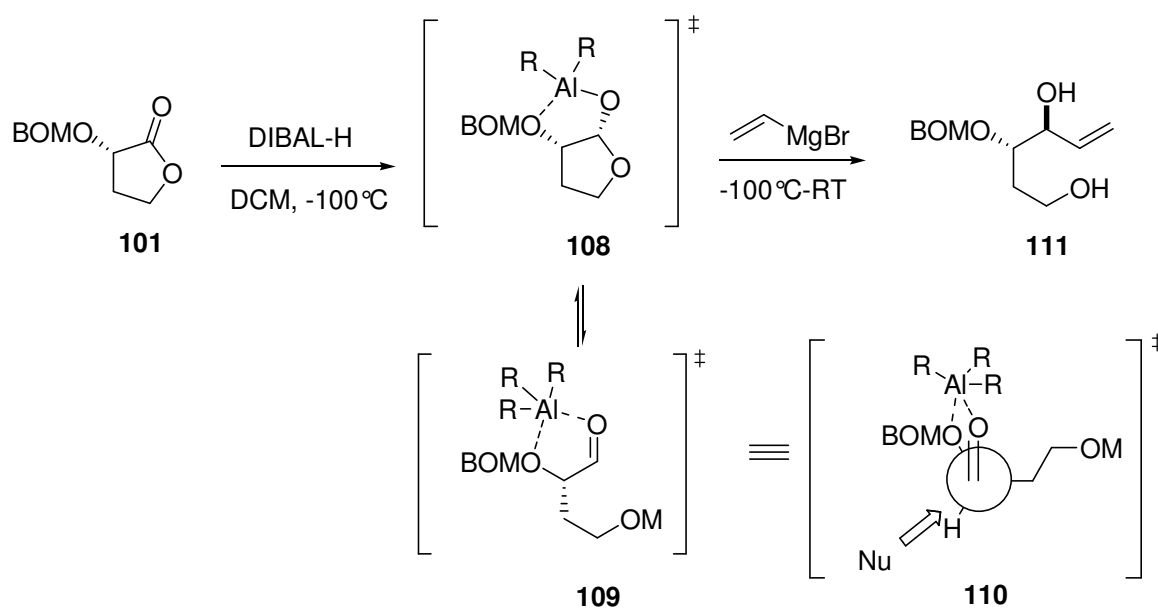


Abbildung 3.16: Reduktion des Lactons **101** und anschließende 1,2-Addition

Im ersten Schritt wurde das Lacton **101** bei -78°C mit DIBAL-H in DCM und anschließend mit Vinylmagnesiumbromid in THF umgesetzt. Der Allylkohol **111** war in moderaten Ausbeuten von 56 % über zwei Stufen sowie einem Diastereomerenverhältnis von *syn: anti* 3.3:1 zugänglich. Als Nebenprodukt konnte das zum Diol überreduzierte Lacton identifiziert werden. Durch das Herabsetzen der Reaktionstemperatur auf -100°C konnte die Überreduktion erfolgreich reduziert und die Ausbeute auf 70 % gesteigert werden.

Zur Erhöhung der Chelatisierung und folglich der Selektivität der Reaktion war es nötig, die Reaktion in einem nicht koordinierenden Lösungsmittel durchzuführen. Dazu wurde die Vinylmagnesiumbromid-Lösung, die in THF kommerziell erhältlich ist, unter vermindertem Druck eingengt und in DCM wieder aufgenommen. Durch die Verwendung von DCM konnte das Diastereomerenverhältnis auf *syn: anti* 5:1 bei einer Ausbeute von 69 % erhöht werden.

Um die für den stereochemischen Verlauf der Reaktion gemachten Annahmen zu belegen, sollte versucht werden, die Struktur des Allylkohols **112** über eine Derivatisierung aufzuklären.

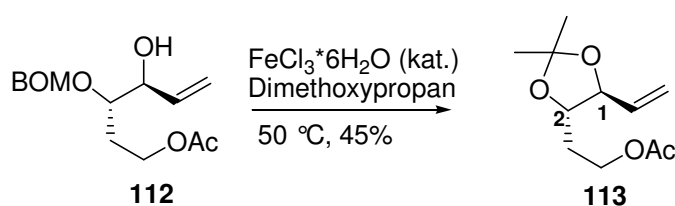


Abbildung 3.17: Derivatisierung des Allylkohols **112**

Mit der Überführung in ein Isopropylidenacetal **113** sollte die freie Drehbarkeit eingeschränkt werden, weshalb über die Kopplungskonstante direkte Rückschlüsse auf die Lage der beiden Wasserstoffe zueinander möglich sein sollten. Die Darstellung des Isopropylidenacetals **113** gelang mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Lewis-Säure in Dimethoxypropan in moderater Ausbeute von 45%. Für die Strukturaufklärung wurde die Kopplungskonstante zwischen H1 und H2 bestimmt. Die lag mit $J^3_{1,2} = 8.2 \text{ Hz}$ im Bereich einer *trans*-Kopplung. Als Vergleich konnten die Kopplungskonstanten der beiden Isopropylidenacetale **114** und **115**^[45] herangezogen werden.

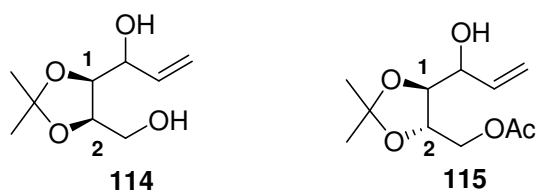


Abbildung 3.18: Isopropylidenacetale **114** und **115**

Bei der Verbindung **114** konnte dagegen eine *cis*-Kopplung von $J^3_{1,2} = 5.5 \text{ Hz}$ beobachtet werden, während für die Verbindung **115** eine *trans*-Kopplung von $J^3_{1,2} = 8.2 \text{ Hz}$ beobachtet werden konnte. Die bei der Verbindung **115** gemessene *trans*-Kopplung von $J^3_{1,2} = 8.2 \text{ Hz}$ entspricht genau der für das Derivat **113** bestimmten Kopplungskonstanten, so dass die Struktur anhand der Vergleichsverbindungen geklärt werden konnte.

3.4.2.2 Darstellung des Diols **116**

Das Lacton **104** wurde mit DIBAL-H bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ in DCM reduziert und das intermediär gebildete Lactol direkt mit Vinylmagnesiumbromid in THF abgefangen. Der Allylkohol **116** war in moderater Ausbeute von 55 % und mit einem Diastereomerenüberschuss von *syn: anti* 4.7:1 darstellbar.

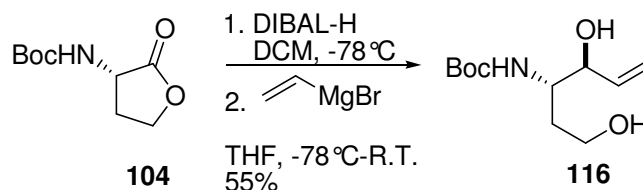


Abbildung 3.19: Reduktion des Lactons **104** und anschließende 1,2-Addition

Es sollten dieselben stereochemischen Überlegungen wie bei dem BOM-Lacton **101** (Kapitel 3.4.2.1) gelten, da die Amino-Funktion des Lacton **104** ebenfalls zu einer Chelatisierung befähigt sein sollte. Somit ist ebenfalls davon auszugehen, dass es sich um das „Cram-Chelat“-Produkt handelt.

3.4.2.3 Darstellung des Diols 117

Die Darstellung des Diols erfolgte ebenfalls über die Reduktion des Lactons mit DIBAL und anschließender 1,2-Addition. Das gewünschte Diol war in einer Ausbeute von 51% *syn: anti* 7.7:1 erhältlich.

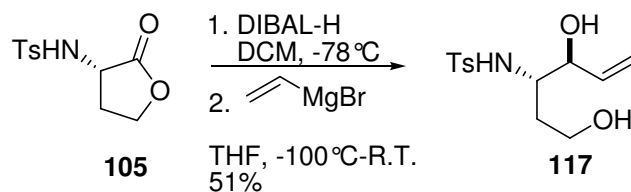


Abbildung 3.20: Reduktion des Lactons **105** und anschließende 1,2-Addition

Zur Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses wurde ebenfalls die Durchführung der Reaktion in DCM untersucht. Jedoch scheiterte dieser Ansatz, da das geschützte Lacton **105** in DCM relativ schwer löslich ist.

Bei dem Lacton **105** ist davon auszugehen, dass die Amino-Funktion ebenfalls zu einer Chelatisierung in der Lage sein sollte, so dass beim Ts-geschützten Lacton **105** dieselben stereochemischen Überlegungen wie bei dem BOM-Lacton **101** (Kapitel 3.4.2.1) zugrunde liegen sollten. Somit sollte es sich um das „Cram-Chelat“-Produkt handeln.

3.4.2.4 Darstellung des Diols 118

Auf Grund dessen, dass das Isopropyliden-geschützte Lacton **119** kommerziell erhältlich ist, war die Reduktion und anschließende 1,2-Addition der erste Schritt der Synthese. Die dafür ausgearbeitete allgemeine Arbeitsvorschrift konnte wie erwartet auch auf Dihydroxy-Lactone übertragen werden und lieferte das gewünschte Diol **118** in einer Ausbeute von 67% und einem Diastereomerenverhältnis von *anti: syn* 10.0:1.0.

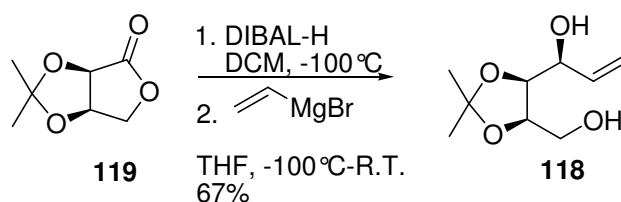


Abbildung 3.21: Reduktion des Lactons **119** und anschließende 1,2-Addition

Im Gegensatz zu den Verbindungen, die nur einen α -Substituenten vorweisen können, führte die Addition der Grignardverbindung an das Lactol jedoch zu einem *anti*-Produkt. Aus Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Addition von Nukleophilen an Glyceraldehyd **120** ist bekannt, dass durch das Sauerstoffatom in β -Position zum Aldehyd eine zur α -Chelatisierung konkurrierende β -Chelatisierung auftreten kann.^[60] Daher musste auch dieser

Aspekt bei der Analyse des stereochemischen Ausgangs der 1,2-Addition an den intermediär gebildeten Isopropyliden-geschützten α,β -Hydroxyaldehyd **124** berücksichtigt werden.

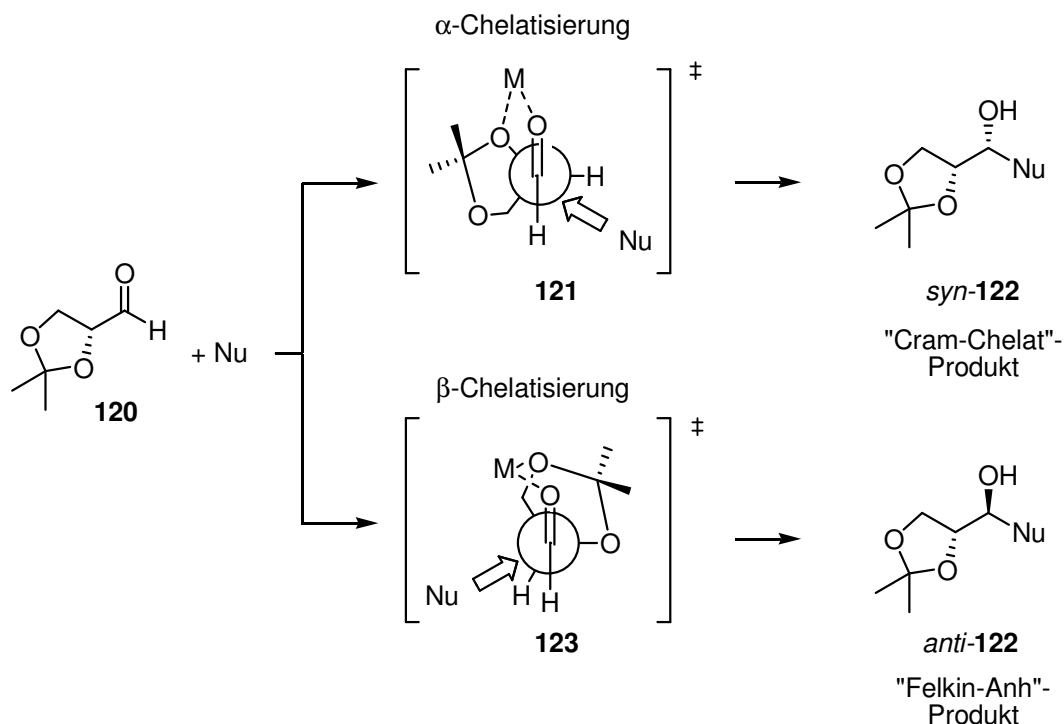


Abbildung 3.22: Übergangszustände der Addition von Nucleophilen an den chiralen Aldehyd **120**

Bei der Addition der Vinylmagnesium-Spezies ist, wie bei der Addition eines Nucleophils an den Glyceradehyd **120**, davon auszugehen, dass die β -Chelatisierung ausschlaggebend für den stereochemischen Verlauf der Reaktion ist.

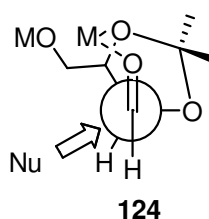


Abbildung 3.23: Übergangszustand der Addition von Vinylmagnesiumbromid an den Aldehyd **124**

Das über die β -Chelatisierung erhaltene Diastereomenverhältniss ist dabei mit 10.0:1.0 sogar deutlich höher als bei den zuvor untersuchten Verbindungen mit α -Chelatisierung.

3.4.2.5 Darstellung des Diols **125**

Die Synthese des Allylkohols **125** erfolgte analog zu den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen.

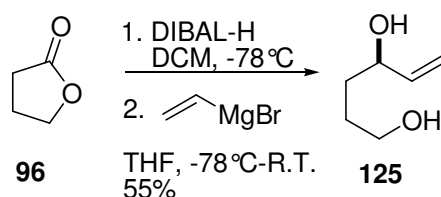


Abbildung 3.24: Darstellung des Allylalkohols **125**

Butyrolacton **96** wurde in einer partiellen Reduktion und anschließender 1,2-Addition mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt (Abbildung 3.24). Da die Ausgangsverbindung nicht chiral war, lieferte die Reaktion das gewünschte Diol **125** als Racemat in einer Ausbeute von 55%.

3.4.3 Monoacylierung der Diole

Aus früheren Arbeiten war bekannt, dass Benzylether unter den Dihydroxylierungsbedingungen stabil sind und zudem hohe Diastereomenüberschüsse liefern.^[45] Daher sollte der über die 1,2-Addition erhaltene Allylalkohol **107** als Benzylether geschützt werden.

Da die Benzylierung eines sekundären Alkohols neben einem primären sehr schwierig ist, wurde zunächst versucht, den primären Alkohol zu schützen. Aus Kostengründen und wegen der leichten Abspaltbarkeit unter basischen Bedingungen fiel die Wahl auf die Acetyl-Schutzgruppe. Die Untersuchung basierte zunächst darauf, durch den Einsatz von einem Äquivalent Metallbase eine Differenzierung über die Basizität zu ermöglichen. Als Modellsubstrat zur Untersuchung der Monoacylierung diente das BOM-geschützte Diol **111**.

Tabelle 3-2: Untersuchungen zur Monoacylierung des Diols **111**



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	Selektivität 112:126
1	MeMgCl/AcCl; -78°C	1	<50 ^a	1:1 ^b
2	LDA/AcCl; -78°C	1	<50 ^a	1:1 ^b
3	NaH/AcCl; 0°C	1	<50 ^a	1:1 ^b
4	DIPEA/AcCl; 0°C	2	72	>20:1 ^c

Ansatz: 1 mmol, THF, 1.3 Äquiv. Base, 1.3 Äquiv. Acetylquelle. ^a Auf Grund der hohen Zahl an Nebenprodukten wurde keine isolierte Ausbeute bestimmt. ^b Neben den beiden monoacylierten Produkten konnte auch ein hoher Anteil an diacyliertem Produkt beobachtet werden. ^c Als Nebenprodukt konnte zu einem kleinen Teil das diacylierte Produkt beobachtet werden.

Bei Einsatz der Metallbasen waren nur Gemische zugänglich, so dass versucht wurde, durch den Einsatz von Aminbasen über die sterische Zugänglichkeit zu differenzieren. Durch die Verwendung von DIPEA und Acetylchlorid in THF gelang es in guten Ausbeuten von 72%, den primären Alkohol selektiv zu acylieren (Tabelle 3-2). Als einziges Nebenprodukt konnte zu einem kleinen Teil die diacylierte Spezies beobachtet werden.

Nachdem eine Methode zur Monoacylierung ausgearbeitet war, galt es, diese auf die dargestellten Diole anzuwenden. Dazu wurden die Diole **116-118**, **125** mit Acetylchlorid und DIPEA in THF umgesetzt (Abbildung 3.25).

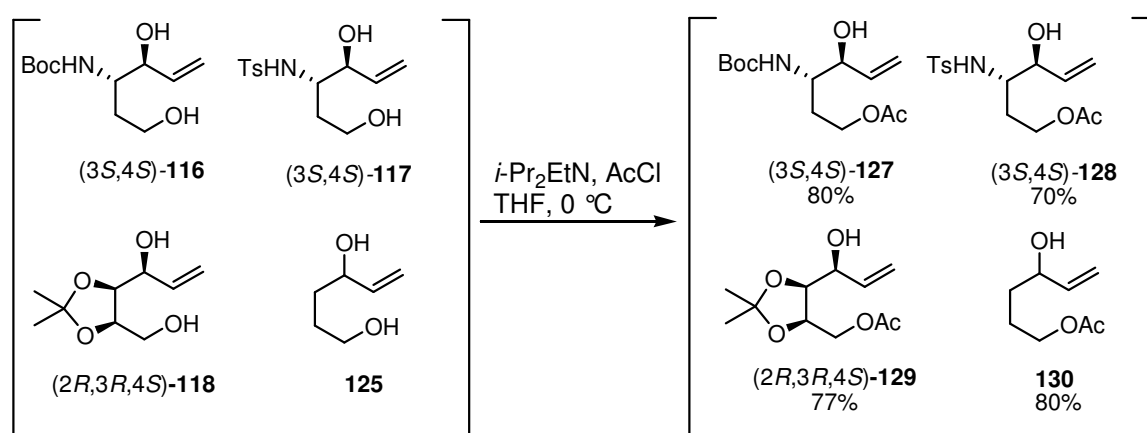


Abbildung 3.25: Monoacylierung der Diole **116-118**, **125**

Es gelang, die Methode erfolgreich auf die unterschiedlichen Diole zu übertragen. Erfreulicherweise spielte es dabei keine Rolle, welche Schutzgruppe verwendet wurde und ob es sich um eine deoxygenierte Verbindung handelte oder nicht.

3.4.4 Benzylierungs-Deacylierungs-Sequenz der monoacylierten Verbindungen

Die Darstellung der benzylierten Verbindung erfolgte zunächst mit Benzylbromid und einer Base. Wie zuvor bei der Monoacylierung sollte auch bei der Benzylierung die BOM-geschützte Verbindung als Modells substrat verwendet werden.

Bereits bei den ersten Voruntersuchungen stellte sich heraus, dass unter den basischen Bedingungen die Abspaltung der Acylschutzgruppe einsetzte. Da die geplante Benzylierung mittels Base und Benzylbromid nicht möglich war, wurde der Benzylether nach einem abgewandelten Literaturprotokoll^[61] mittels BnONHCCl₃ **131** / kat. Trifluormethansulfonsäure in Dioxan eingeführt.

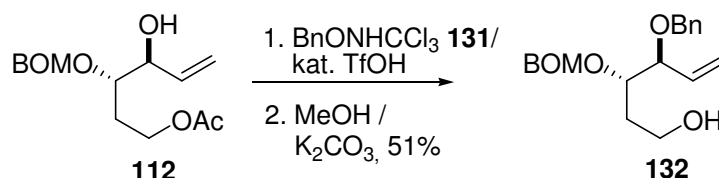


Abbildung 3.26: Benzylierung/Deacylierung des Allylalkohols **112**

Eine anschließende Zugabe von Methanol und K_2CO_3 führte zur Abspaltung der Acylschutzgruppe und liefert den gewünschten Zyklisierungsvorläufer **132** in einer Ausbeute von 51%. Der Ausbeuteverlust ist dabei vermutlich auf die Zersetzung der BOM-Schutzgruppe durch die Trifluormethansulfonsäure zurückzuführen.

Da es gelang, die Benzylierungs-Deacylierungs-Sequenz für die BOM-geschützte Verbindung zu entwickeln, galt es, diese Methode anschließend auf die monoacylierten Verbindungen **127-130** zu übertragen (Abbildung 3.27).

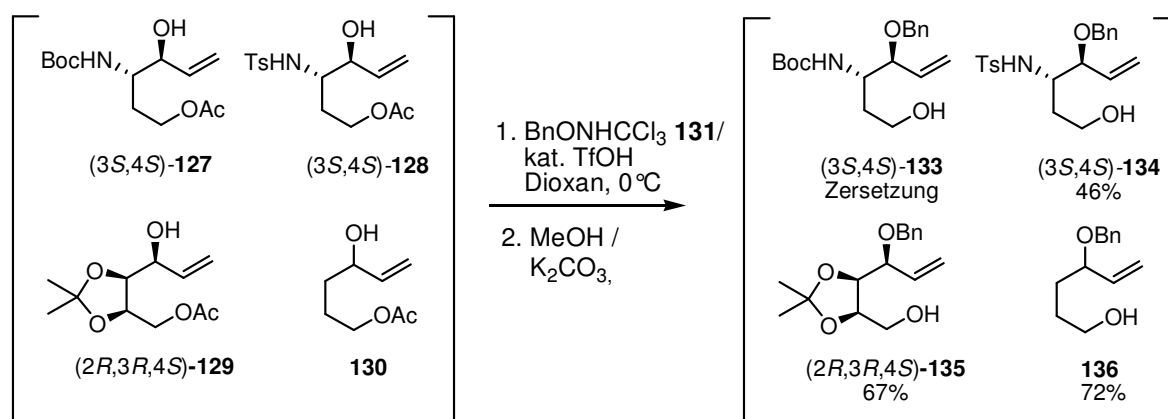


Abbildung 3.27: Benzylierung-Deacylierung der monoacylierten Verbindungen **127-130**

Die Übertragung der Benzylierung-Deacylierungs-Sequenz war sehr erfolgreich. Es gelang für alle Substrate bis auf die Boc- und Ts-geschützte Verbindungen, deutlich höhere Ausbeuten zu erzielen als für die Modellverbindung. Dies ist vermutlich auf die säurestabileren Schutzgruppen bzw. das Fehlen der funktionellen Gruppe zurückzuführen. Die geringe Ausbeute für die Ts-geschützte Verbindung kann an dieser Stelle nicht erklärt werden.

Bei der Boc-geschützten Verbindung **127** fand unter den ausgearbeiteten Benzylierungsbedingungen eine Zersetzung des Substrats statt, welche wahrscheinlich auf die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zurückzuführen ist. Da mit dem Ts-geschützten Amin vorsorglich eine Alternative existierte und die Reaktionsbedingungen für die Benzylierung unter dem Gesichtspunkt der Parallelisierbarkeit nicht verändert werden sollten, wurde das Boc-geschützte Amin an dieser Stelle nicht weiter verwendet.

3.4.5 Inversion der Allylkohole

Zur Erhöhung der Diversität sollte ein Zugang zu den Minderdiastereomeren der 1,2-Addition an die Lactole geschaffen werden. Dafür wurde versucht, den Allylkohol zu invertieren.

3.4.5.1 Inversion des Allylkohols **112**

Die Inversion des isolierten Hauptdiastereomers des Allylkohols **112** gelang über eine Mitsunobu-Reaktion^[62] mit Ameisensäure und anschließender selektiver Verseifung. Hierbei konnten die Reaktionsbedingungen mittels Na_2CO_3 und NaOH so eingestellt werden, dass der Ameisensäureester selektiv neben dem Acetat verseift werden konnte.

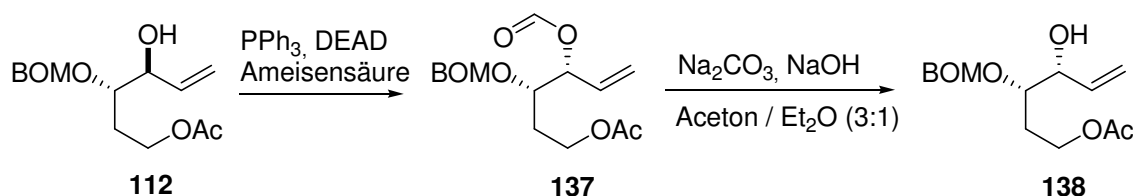


Abbildung 3.28: Inversion des Allylkohols **112** mittels Mitsunobu-Reaktion

Da diese Methode auf Grund der Aziridinbildung nicht für α -Aminoalkohole geeignet war, wurde sie aus Gründen der Parallelisierbarkeit nicht weiter verfolgt.

Eine weitere Möglichkeit zur Inversion bietet die selektive Reduktion von Ketonen. Dazu sollte der Allylkohol **112** in einer Oxidations-Reduktions-Sequenz selektiv invertiert werden. Da es sich bei dem über die Oxidation erhaltenen Keton um ein α -Hydroxyketon handelt, könnte der Angriff des Hydrids unter Chelatisierung (Cram-Chelat-Übergangszustand **140**) von der Re-Seite des dargestellten Ketons erfolgen und folglich das gewünschte *anti*-Produkt liefern (Abbildung 3.29).

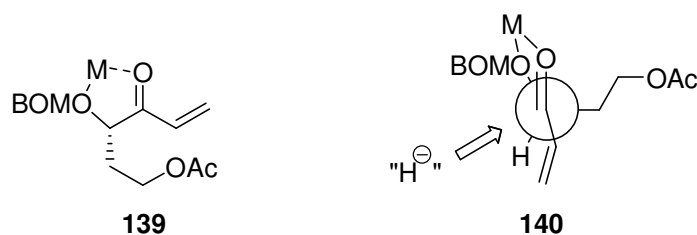


Abbildung 3.29: Cram-Chelat-Übergangszustand

Im ersten Schritt der Sequenz wurde der Allylkohol **112** mit Dess-Martin-Periodinan^[63] zum Keton **141** oxidiert. Die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte den gewünschten Alkohol **138** mit 65% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 2.4:1.

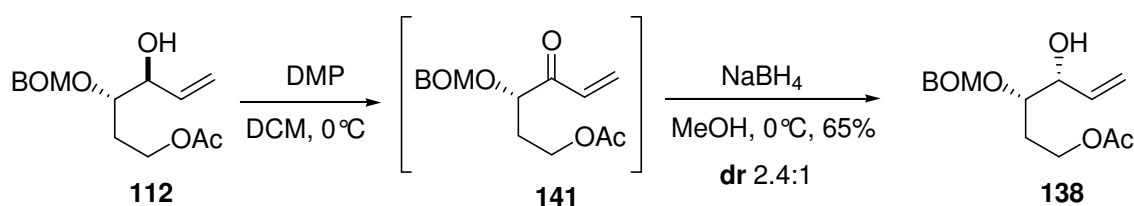


Abbildung 3.30: Inversion des Allylalkohols **112** mittels selektiver Reduktion

3.4.5.2 Darstellung des Benzyl-geschützten Diols **142**

Die anschließende Benzylierung/Deacylierung zur Darstellung des invertierten Zyklisierungsvorläufers **142** gelang, analog der für den epimeren Allylalkohol **112** beschriebenen Methode, mit einer Ausbeute von 48%.

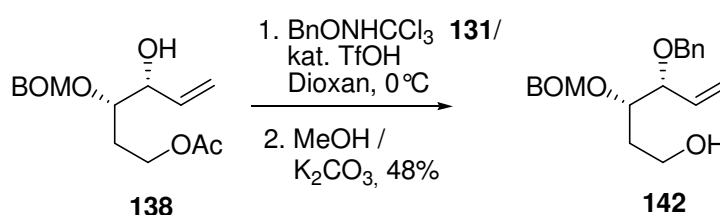


Abbildung 3.31: Benzylierung/Deacylierung des Allylalkohols **138**

3.4.5.3 Inversion des Allylalkohols **128**

Die Inversion des Allylalkohols **128** sollte wie beim BOM-geschützten Analogon über eine Mitsunobu-Reaktion mit Ameisensäure führen.

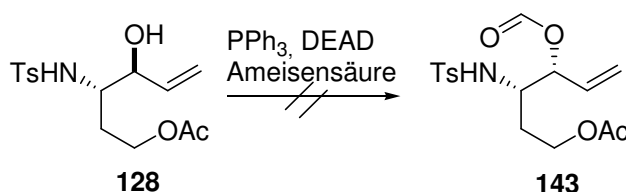


Abbildung 3.32: Inversion des Allylalkohols **128** mittels Mitsunobu-Reaktion

Jedoch zeigte sich bei den ersten Untersuchungen, dass es unter den ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen zur Aziridinbildung kam. Aus diesem Grund erfolgte die Inversion im Weiteren über die Reduktion eines Ketons. Dazu musste die bereits für das BOM-geschützte Analogon ausgearbeitete Vorschrift für die Oxidation-Reduktion Sequenz auf den Allylalkohol **128** übertragen werden.

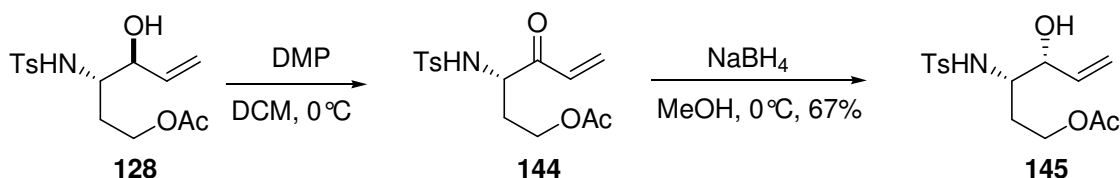


Abbildung 3.33: Inversion des Allylalkohols **128** mittels selektiver Reduktion

Die Oxidation des Alkohols und die anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid gelang mit einer Ausbeute über zwei Stufen von 67% ($dr = 2.8:1$).

3.4.5.4 Benzylierung des Allylalkohols **145**

Die Darstellung des invertierten Zyklisierungsvorläufers **146** gelang analog der für den epimeren Alkohol **128** beschriebenen Methode über eine Benzylierung und Deacylierung mit einer Ausbeute von 58%.

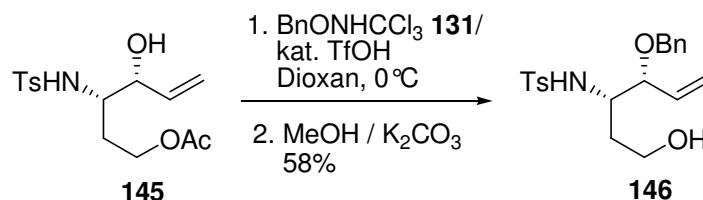


Abbildung 3.34: Benzylierung/Deacylierung des Allylalkohols **145**

3.4.5.5 Inversion des Allylalkohols **129**

Zur Generierung des *anti*-Produkts wurde bei der Inversion der α -Hydroxy- und α -Amino-Allylalkohole der Chelateffekt ausgenutzt. Da der Allylalkohol **129** bereits in einer *syn*-Konfiguration vorliegt, wird an dieser Stelle ein nicht koordinierendes sterisch anspruchsvolles Reduktionsmittel wie $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ benötigt.

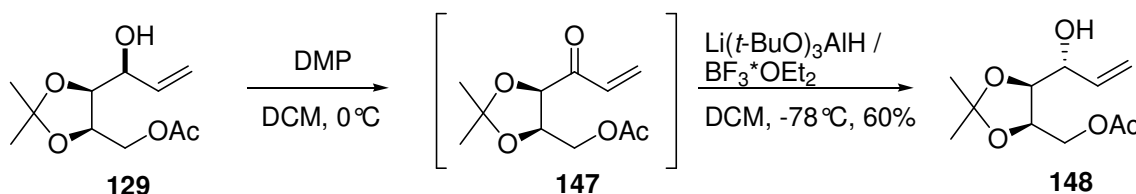


Abbildung 3.35: Inversion des Allylalkohols **129**

Die Oxidation des Allylalkohols **129** und anschließende Reduktion des Ketons **147** mit $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ lieferte zunächst das Produkt der konjugierten Reduktion. Die Zugabe von $\text{BF}_3^*\text{OEt}_2$ aktivierte die Carbonylgruppe und führte zur Bildung des Allylalkohols **148** als gewünschtes Isomer mit einer Ausbeute von 62% und einem Diastereomerenverhältnis von *anti: syn* 1.0:4.6.

3.4.5.6 Benzylierung des Allylkohols **148**

Die anschließende Benzylierung und Deacylierung des Allylkohols **148** erfolgte analog der oben beschriebenen Methode und liefert den benzylierten Cyclisierungspräcursor **149** mit 75% Ausbeute.

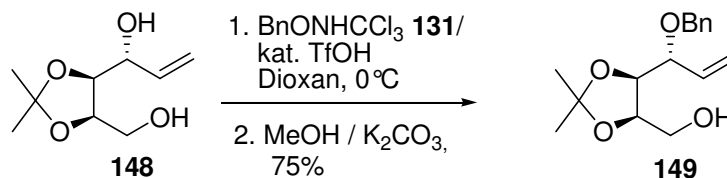


Abbildung 3.36: Benzylierung des Allylkohols **148**

3.5 Variation des Bausteins B

Die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Cyclisierungspräcursor verfügen alle über eine Allylkohol-Funktion, die über diverse Transformationen weitere Möglichkeiten zur Variation bietet. Unter den vielen möglichen Transformationen für Hydroxy-Gruppen wurde das Allylbromid des unfunctionalisierten Vorläufers als Ausgangsmaterial für die Variation des Baustein B gewählt. Halogene bieten einerseits den Zugang zu einer Fülle weiterer Produkte, die über eine nukleophile Substitution zugänglich sind. Andererseits könnte der biologische Einfluss der halogenierten Verbindungen selbst von großem Interesse sein. Zur Darlegung der Vielseitigkeit dieser Methode sollen neben den Halogenen auch Heteroatome wie Schwefel und Stickstoff eingeführt werden.

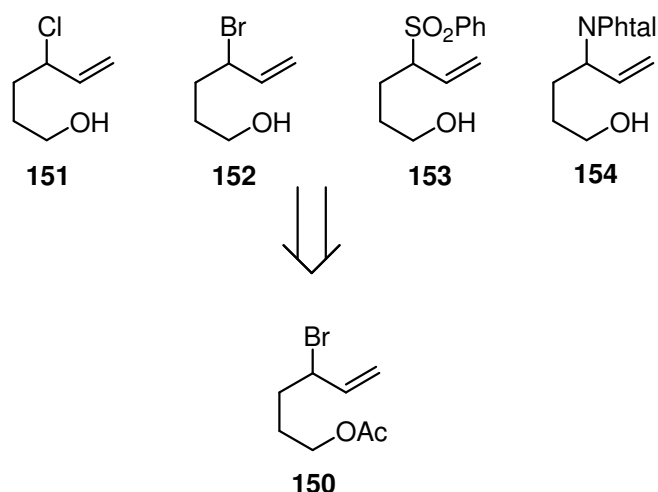


Abbildung 3.37: Variation des Bausteins B ausgehend vom Allylbromid **150**

3.5.1 Darstellung des Allylbromids 150

Die Darstellung des Allylbromids **150** sollte in Form einer Appel-Bromierung erfolgen. Dazu wurde der bereits bei der Variation des Baustein A dargestellte Allylalkohol **130** mit PPh_3 und Br_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in DCM umgesetzt (Abbildung 3.38).

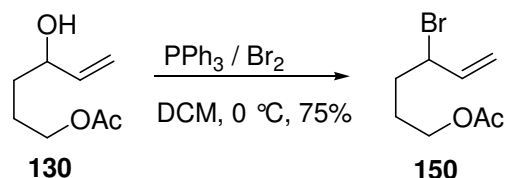


Abbildung 3.38: Darstellung des Allylbromids **150**

Die Reaktion lieferte das gewünschte Allylbromid **150** mit einer Ausbeute von 75%.

3.5.2 Darstellung der halogenierten Cyclisierungsvorläufer **151** und **152**

3.5.2.1 Deacylierung des Allylbromids **150**

Da das Allylbromid **150** selbst auch schon eine Variation des Bausteins B darstellt, wurde zunächst versucht, die Acylschutzgruppe abzuspalten, um den Cyclisierungsvorläufer **152** zu erhalten (Abbildung 3.39).

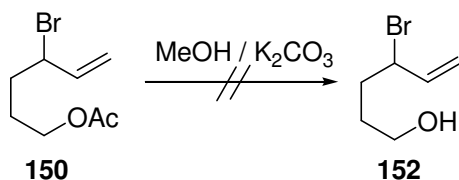


Abbildung 3.39: Deacylierung des Allylbromids **150**

Jedoch gelang die Abspaltung der Acylschutzgruppe auf der Stufe des Bromids nicht, da das gebildete Produkt nicht stabil war und sich beim Einengen bereits bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zersetzte.

3.5.2.2 Darstellung des Allylchlorids **151**

Auf Grund der zu hohen Reaktivität des Allylbromids sollte für die Synthese des Cyclisierungsvorläufers ein Allylchlorid eingesetzt werden. Das Allylchlorid **155** wurde über eine der Bromierung analoge Chlorierung in einer Ausbeute von 63% erhalten (Abbildung 3.40).

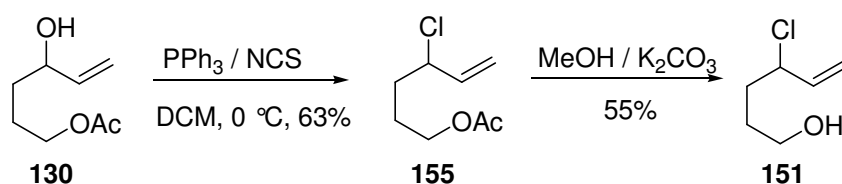


Abbildung 3.40: Darstellung des Allylchlorids **151**

Dabei wurde NCS anstelle von Cl_2 als besser handhabbare Halogenquelle eingesetzt. Die anschließende Deacylierung lieferte den gewünschten Cyclisierungsvorläufer mit einer Ausbeute von 55%

3.5.3 Darstellung des sulfonierten Cyclisierungsvorläufers 153

Die Einführung einer Schwefelgruppe sollte in Form eines Sulfons erfolgen, welches ausgehend vom Allylbromid **150** durch Substitution mit einem Sulfinsäuresalz **156** erhalten werden kann.

3.5.3.1 Darstellung des Allylsulfons 157

Die Substitution des Allylbromids **150** mit dem Natriumsalz der Phenylsulfonsäure **156** in DMF lieferte leider das lineare Produkt einer $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion **158** welches für die weitere Synthese nicht relevant war.

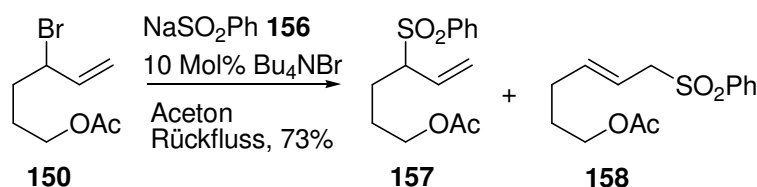


Abbildung 3.41: Darstellung des Allylsulfons **157**

Durch einen Lösungsmittelwechsel von DMF auf Aceton/ Bu_4NBr konnte diese Nebenreaktion unterdrückt werden, so dass das gewünschte Sulfon **157** in einer Ausbeute von 73% darstellbar war.

3.5.3.2 Deacylierung des Sulfons 157

Die Deacylierung des Allylsulfons **157** nach einem zur Deacylierung der benzylierten Cyclisierungsvorläufer analogem Weg mit Methanol und K_2CO_3 gelang nicht. Das basische Reaktions-Milieu führte zu einer Isomerisierung der Doppelbindung, so dass ein konjugiertes Vinylsulfon **159** erhalten wurde (Abbildung 3.42).

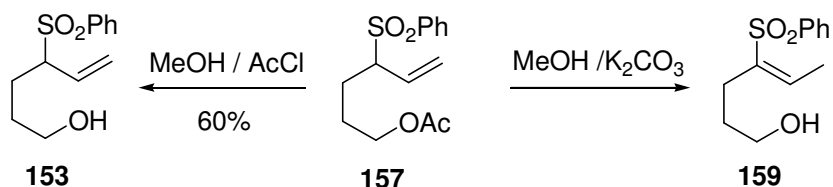


Abbildung 3.42: Deacylierung des Allylsulfons **157**

Demzufolge wurde eine Deacylierung unter sauren Bedingungen gewählt, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Dazu wurde das Allylsulfon **157** mit AcCl als HCl -Quelle in Methanol

umgesetzt. Durch den Wechsel des pH-Wert-Bereichs konnte der gewünschte Cyclisierungsvorläufer **153** mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden.

3.5.4 Darstellung des aminierten Cyclisierungsvorläufers **154**

Da eine Vielzahl von in der Natur vorliegenden Kohlenhydraten eine oder mehrere Amino-Funktionen enthalten, sollte die Möglichkeit der Einführung einer Amino-Funktion an dieser Stelle untersucht werden. Als Aminquelle sollte Phthalimid dienen, da dies neben der Stabilität auch zur klassischen Gabriel-Synthese analoge Folgereaktionen erlaubt.

3.5.4.1 Darstellung des Allylamins **160**

Aufbauend auf den Ergebnissen der Sulfonierung wurde die Reaktion analog durchgeführt und lieferte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 87%.

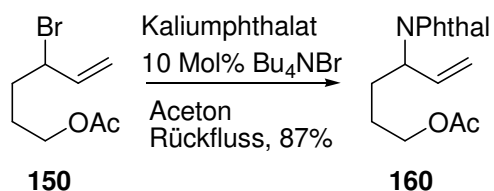


Abbildung 3.43: Darstellung des Allylamins **160**

3.5.4.2 Deacylierung des Allylamins **160**

Die Deacylierung des Allylamins **160** gelingt im Gegensatz zur Sulfonierung mit Methanol und K_2CO_3 .

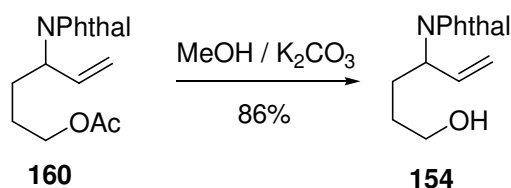


Abbildung 3.44: Deacylierung des Allylamins **160**

Der gewünschte Cyclisierungsvorläufer **154** konnte mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden.

3.6 Synthese der Kohlenhydrat-Bibliothek

Nach erfolgreicher Synthese einiger Cyclisierungsvorläufer galt es nun, den Aufbau einer Kohlenhydratbibliothek zu untersuchen. Dazu sollten die Cyclisierungsvorläufer sowohl durch eine oxidative Fragmentierung als auch unter einer Oxidation-Dihydroxylierung zu

geschützten Kohlenhydraten umgesetzt werden. Zur Stabilisierung der gebildeten Produkte und zur Unterbindung der Mutarotation sollten die Produkte anschließend acyliert werden.

Für die oxidative Fragmentierung (Weg A) wurde ein von *Young* entwickeltes und im Arbeitskreis *Plietker* modifiziertes Protokoll verwendet.^[45] Die Umsetzung der Cyclisierungsvorläufer **56** erfolgte mit NaIO₄ und RuCl₃ in einem Gemisch aus Acetonitril/Aceton/Wasser. Die so erhaltenen Kohlenhydrate **58** wurden mit Ac₂O und Pyridin acyliert.

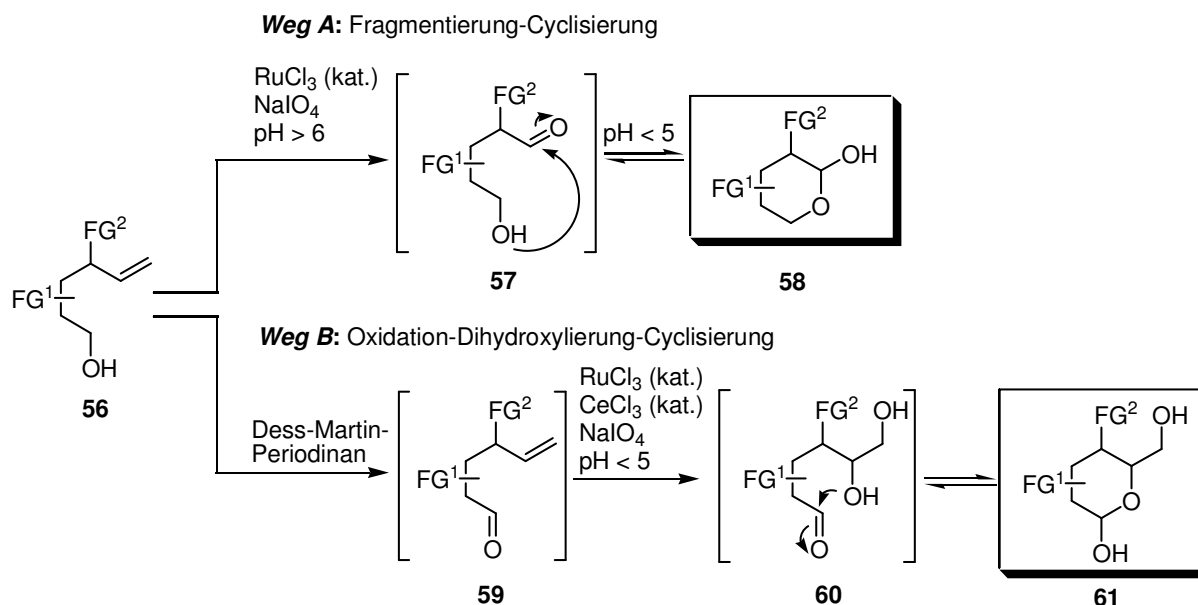


Abbildung 3.45: Synthese der Kohlenhydratbibliothek über eine Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung bzw. Fragmentierung-Cyclisierung

Für die Oxidation-Dihydroxylierung wurde der Alkohol **56** zunächst mit Dess-Martin-Periodinan in Dichlormethan zum Aldehyd **59** oxidiert. Die Dihydroxylierung des in den meisten Fällen nicht stabilen Aldehyds **59** erfolgte ohne weitere Aufreinigung direkt im Anschluss. Dazu wurde der Aldehyd bei 0°C zu einer Lösung aus NaIO₄, CeCl₃ (kat.) und RuCl₃ (kat.) in Acetonitril gegeben. Die anschließende Acylierung mit Ac₂O und Pyridin lieferte dann die Kohlenhydrate **61**.

Weiterhin konnte in unserem Arbeitskreis am Beispiel des bisdeoxygenierten Cyclisierungsvorläufers **136** gezeigt werden, dass diese Transformation auch über die eingangs erwähnte, rutheniumkatalysierte, sequenzielle Oxidation-Dihydroxylierung durchführbar ist.^[45] Obwohl diese Reaktion für den unfunktionalisierten Vorläufer hohe Ausbeuten lieferte, wurde sie auf Grund von Problemen mit den funktionalisierten Cyclisierungsvorläufern im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

3.6.1 Kohlenhydrate über die oxidative Fragmentierung des Baustein A

Die in Kapitel 0 dargestellten Cyclisierungsvorläufer konnten nach dem von *Young* abgewandelten Protokoll in einer oxidativen Fragmentierung zu den entsprechenden Kohlenhydraten umgesetzt werden (Abbildung 3.46). Die erhaltenen Produkte wurden zur Trennung und Charakterisierung acyliert.

Die Ergebnisse der oxidativen Fragmentierung der Vorläufer aus der Variation des Baustein A sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Die verschiedenen Isomere wurden mittels HPLC getrennt. Das Diastereomerenverhältnis wurde über die Integration der Peakflächen in den HPLC-Chromatogrammen ermittelt.

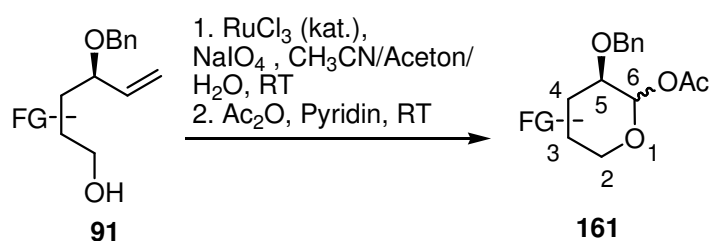


Abbildung 3.46: Oxidative Fragmentierung

Die Nummerierung der Produkte in Tabelle 3-3 erfolgte der Übersicht halber nicht nach IUPAC, sondern nach der systematischen Nummerierung aus Abbildung 3.46.

Tabelle 3-3: Produkte der oxidativen Fragmentierung
Produkte^[a]

Eintrag	Produkte ^[a]		Ausbeute ^[b] [%]
	α -Anomer	β -Anomer	
1	 (5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-162 50%	 (5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-162 50%	81
2	 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-163 60%	 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-163 40%	50
3	 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-163 50%	 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-163 50%	58
4	 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-164 47%	 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-164 53%	58
5	 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-164 63%	 (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-164 37%	65
6	 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-165 100%	 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-165	62
7	 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-165 50%	 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-165 50%	66

Variation des Bausteins A

[a] Die schwach gezeichneten Strukturen konnten nicht isoliert werden, sind aber aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt [b] Isolierte Ausbeute an Diastereomergemisch

3.6.1.1 Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte

Für die Strukturaufklärung der unfunktionalisierten 3,4-Desoxy-Zucker **162** konnten Literaturdaten herangezogen werden.^[64] Die Strukturaufklärung der anderen Cyclisierungsprodukte sollte anhand der Karplus-Kurve^[65] (Abbildung 3.47) über die Kopplungskonstanten erfolgen.

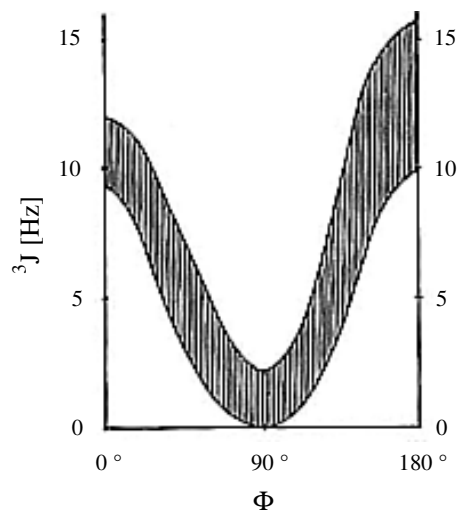


Abbildung 3.47: Karplus-Kurve^[65]

Dazu wurden die ermittelten Kopplungskonstanten mit denen aus einem geometrieoptimierten Modell (MM2 Kraftfeld) verglichen. Als Beispiel sind die geometrieoptimierten Strukturen der beiden Isomere des Benzyl-geschützten 3,4-Desoxy-Zuckers dargestellt (Abbildung 3.48).

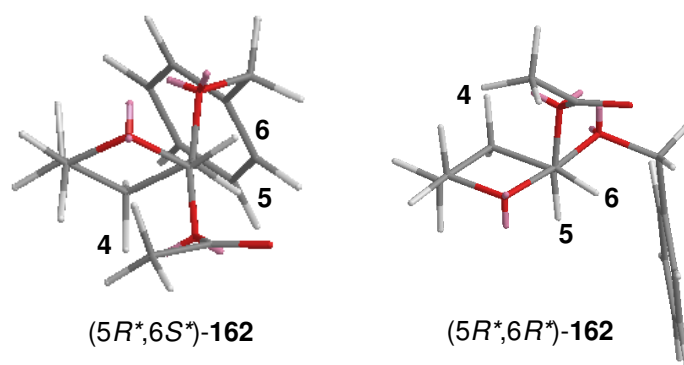


Abbildung 3.48: Geometrieoptimierte Konformere von *anti*-**162** und *syn*-**162**

Die für die Bestimmung der Konfiguration interessanten Kopplungskonstanten sind $J_{5,6}^3$ und $J_{4,5}^3$ (Abbildung 3.48). Dabei haben Wasserstoffe, die *axial-axial* (*anti*) zueinander stehen in der Regel eine charakteristische Kopplungskonstante von 8-11 Hz. Für *axial-äquatorial* (*syn*) und *äquatorial-äquatorial* Wasserstoffe werden meist deutlich niedrigere Kopplungskonstanten beobachtet. Wird demzufolge für ein Wasserstoffatom eine große Kopplungskonstante (8-11 Hz) beobachtet, ist davon auszugehen, dass es sich um ein axiales

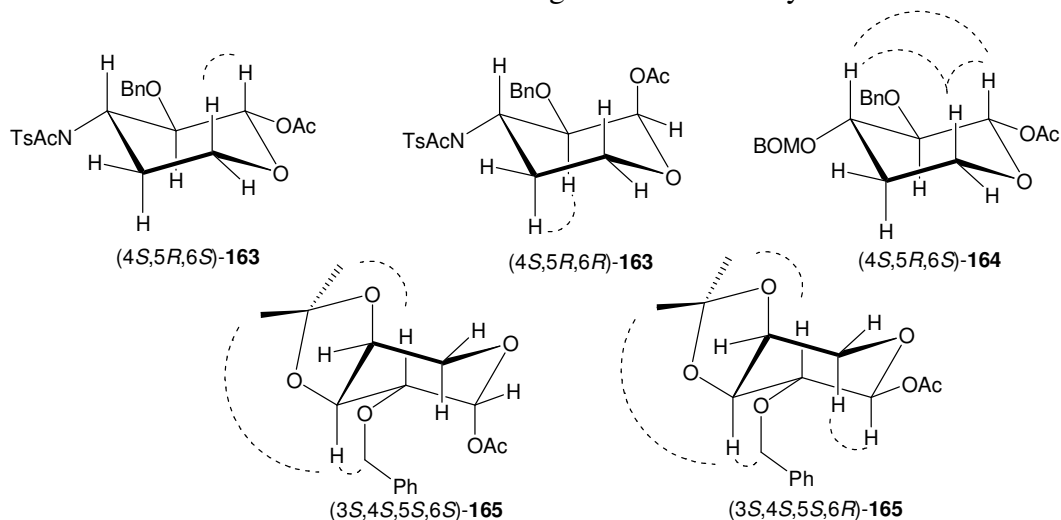
Wasserstoffatom handelt. Wird auf diese Weise die Lage eines Wasserstoffatoms geklärt, lässt sich die Lage der benachbarten Wasserstoffatome direkt an der Kopplungskonstante ablesen. In Tabelle 3-4 sind die Kopplungskonstanten der dargestellten Zucker zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Kohlenhydrate **162-165**

Stereoisomer	Kopplungs- konstante	Kopplungs- konstante	Diederwinkel	Diederwinkel
	$J_{5,6}^3$ [Hz]	$J_{4,5}^3$ [Hz]	H5/H6 [°]	H4/H5 [°]
(5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-162	4.0	6.0/3.5	~ 60 (65)	~ 45 / 65 (50 / 68)
(5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-162	3.0	10.0 /5.0	~ 70 (60)	~ 170 / 50 (175 / 55)
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-163	7.4	nicht bestimmbar	~ 135 (175)	-
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-163	3.3	10.7	~ 55 (55)	~ 175 (175)
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-163	2.5	2.5	~ 55 (57)	~ 55 (55)
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-163	3.2	4.4	~ 60 (70)	~ 50 (63)
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-164	7.3	7.3	~ 135 (175)	~ 135 (175)
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-164	3.4	9.2	~ 55 (55)	~ 175 (175)
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-164	2.7	2.7	~ 55 (55)	~ 55 (55)
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-164	3.7	3.3	~ 65 (70)	~ 60 (60)
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-165	6.7	3.0	~ 150 (175)	~ 50 (43)
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-165	3.5	7.4	60 (40)	135 (175)
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-165	7.3	7.0	135 (175)	135 (175)

Die Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder

Als zusätzlicher Beleg für die über die Kopplungskonstanten bestimmten Strukturen wurden NOE-Experimente durchgeführt. Hierfür wurden vor allem die NOE's 1,3-diaxialer Wasserstoffe herangezogen, da diese in Sechsringen sehr charakteristisch sind. Da die Signale der Wasserstoffe häufig überlagerten, werden nur Verbindungen, die einen eindeutigen NOE zeigten, im Folgenden beschrieben.

Tabelle 3-5: Beobachtete NOE-Signale der Kohlenhydrate **163-165**

Stereoisomer	NOE	NOE	NOE	NOE	NOE	NOE	NOE
	H2/4	H2/6	H4/6	H3/5	H4/Me	H5/Me ^a	H4/Bn ^b
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 163		+					
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)- 163		-		+			
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 164	+	+	+				
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 165		-			+	+	+
(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 165		+			+	+	+

Bei den mit „+“ gekennzeichneten Feldern handelt es sich um eindeutig zugeordnete NOE-Signale, bei den mit „-“ gekennzeichneten Feldern ist kein NOE-Signal beobachtbar gewesen. Alle anderen möglichen Signale waren nicht eindeutig. ^aMe bezieht sich auf eine der Methylgruppen der Isopropyliden-Schutzgruppe. ^bBn bezieht sich auf einen der beiden benzylichen Wasserstoffe.

3.6.2 Kohlenhydrate über die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung des Baustein A

Die in Kapitel 3.4 dargestellten Cyclisierungsvorläufer wurden nach dem in unserem Arbeitskreis ausgearbeiteten Protokoll in einer Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung zu den entsprechenden Kohlenhydraten umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurden wie die Fragmentierungsprodukte zur Trennung und Charakterisierung acyliert.

Die Ergebnisse der Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung der benzylierten Vorläufer aus der Variation des Baustein A sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst. Wie bei der oxidativen Fragmentierung wurden die verschiedenen Isomere mittels HPLC getrennt. Das Diastereomerenverhältnis wurde über die Integration der Peakflächen in den HPLC-Chromatogrammen ermittelt.

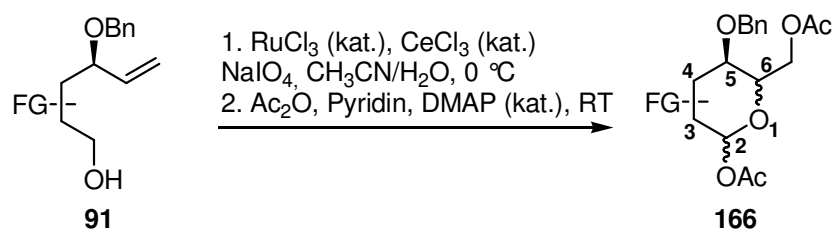


Abbildung 3.49: Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

Die Nummerierung der Produkte in Tabelle 3-6 erfolgte der Übersicht halber nicht nach IUPAC, sondern nach der systematischen Nummerierung aus Abbildung 3.49.

Tabelle 3-6: Produkte der Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung
anti-Produkte^[a] *syn*-Produkte^[a]

Eintrag	<i>anti</i> -Produkte ^[a]		<i>syn</i> -Produkte ^[a]		Ausbeute ^[b] [%]
	Struktur	Yield	Struktur	Yield	
1		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-167 23%		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-167 3%	81
		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-167 68%		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-167 6%	
2		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-168 58%		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-168	50
		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-168 42%		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-168	
3		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-169 50%		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-169	56
		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-169 50%		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-169	
4		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-170 30%		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-170	58
		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-170 70%		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-170	
5		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-170 50%		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-170	65
		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-170 50%		(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-170	
6		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-171 100%		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-171	69
		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-171		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-171	
7		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-171		(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-171 12%	66
		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-171 88%		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-171	

[a] Die schwach gezeichneten Strukturen konnten nicht isoliert werden, sind aber aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt [b] Isolierte Ausbeute an Diastereomergemisch

3.6.2.1 Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte

Die Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte erfolgte anhand der Karplus-Kurve^[65] über die Kopplungskonstanten. Bei isolierten Signalen sollte zur Bestätigung ebenfalls ein NOE-Experiment herangezogen werden. Die ermittelten Kopplungskonstanten wurden, wie bei den über die Fraktionierung erhaltenen Kohlenhydraten aus Kapitel 3.6.1, mit denen aus einem geometrieoptimierten Modell verglichen.

Tabelle 3-7: Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Kohlenhydrate **167-171**

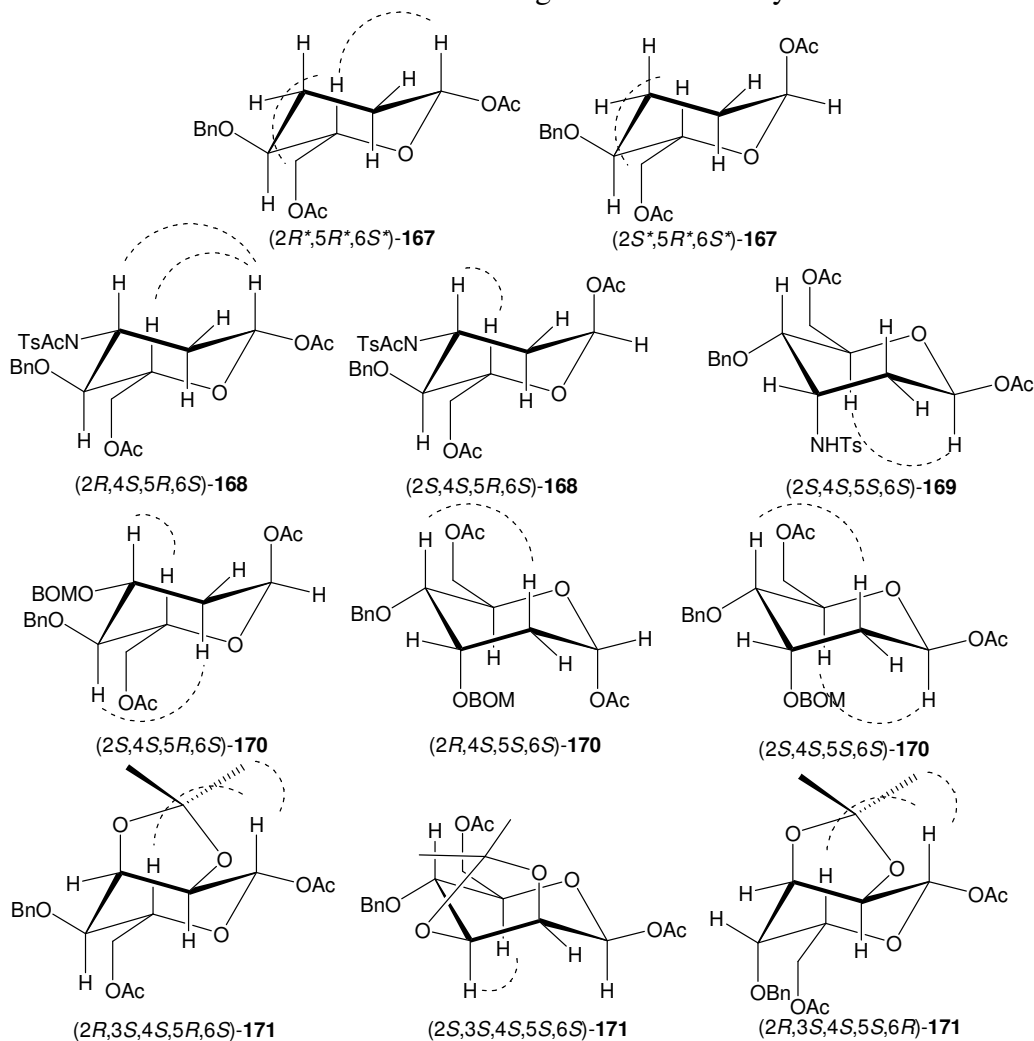
Stereoisomer	Kopplungskonstante $J^3_{4,5}$ [Hz]	Kopplungskonstante $J^3_{5,6}$ [Hz]	Kopplungskonstante $J^3_{2,3}$ [Hz]	Diederwinkel H4/H5 [°]	Diederwinkel H5/H6 [°]	Diederwinkel H2/H3 [°]
(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)- 167	8.5 /4.5	8.5	8.5 /2.5	~ 135 / 45 (175 / 55)	~ 135 (175)	~ 135 / 50 (175 / 55)
(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)- 167	10.0 /5.0	10.0	-	~ 170 / 50 (175 / 55)	~ 170 (175)	~ 90 / 90 (50 / 65)
(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)- 167	m	m	-	-	-	~ 90 / 90 (50 / 65)
(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)- 167	8.0 /4.5	8.0	9.2 /2.5	~ 35 / 55 (50 / 75)	~ 35 (60)	~ 170 / 50 (175 / 55)
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 168	9.5	9.5	9.8 /2.5	~ 170 (175)	~ 170 (175)	~ 170 / 50 (175 / 55)
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 168	9.7	9.7	2.5/-	~ 170 (175)	~ 170 (175)	~ 50 / 90 (50 / 65)
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 169	4.2	9.7	4.0/1.2	50 (55)	~ 170 (175)	~ 45 / 75 (50 / 65)
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 169	4.0	7.3	7.3 /2.6	50 (30)	~ 135 (155)	~ 25 / 50 (25 / 90)
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 170	9.2	9.2	9.5 /2.0	~ 170 (175)	~ 170 (175)	~ 170 / 50 (175 / 55)
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 170	9.4	9.4	-	~ 170 (175)	~ 170 (175)	~ 50 / 65 (90 / 90)
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 170	2.9	10.0	4.0	50 (55)	~ 170 (175)	~ 45 / 90 (50 / 65)
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 170	2.7	9.4	9.6 /2.1	50 (55)	~ 170 (175)	~ 170 / 50 (175 / 55)
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)- 171	3.5	10.0	5.0	50 (55)	~ 170 (175)	130 (150)

(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)- 171	6.8	10.0	-	140 (145)	170 (175)	90 (65)
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- 171	2.3	2.3	7.3	50 (70)	50 (60)	140 (150)

Die Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder

Auch bei den über die Oxidation-Dihydroxylierung erhaltenen Produkten wurde als zusätzlicher Beleg für die über die Kopplungskonstanten bestimmten Strukturen NOE-Experimente durchgeführt. Dazu wurden nach Möglichkeit auch die 1,3-diaxiale Wasserstoffe herangezogen. Da auch hier die Wasserstoffsignale häufig überlagerten, werden im Folgenden nur Verbindungen, die einen eindeutigen NOE zeigten aufgeführt.

Tabelle 3-8: Beobachtete NOE-Signale der Kohlenhydrate **167-171**



Stereoisomer	NOE	NOE	NOE	NOE	NOE	NOE
	H2/4	H2/6	H4/6	H3/5	H6/7	H2/Me ^a
(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-167			+		+	
(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-167			-		+	
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-168	+	+				
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-168			+			
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-169		+				
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-170	+	+				
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-170			+			
(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-170		+		+		
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-171		+				+
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-171			+			
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-171		+				+

Bei den mit „+“ gekennzeichneten Feldern handelt es sich um eindeutig zugeordnete NOE-Signale, bei den mit „-“ gekennzeichneten Feldern ist kein NOE-Signal beobachtbar gewesen. Alle anderen möglichen Signale waren nicht eindeutig. ^aMe bezieht sich auf eine der Methylgruppen der Isopropyliden-Schutzgruppe.

3.6.3 Kohlenhydrate über die oxidative Fragmentierung des Baustein B

Die in Kapitel 3.5 dargestellten Cyclisierungsvorläufer wurden wie bei der Variation des Bausteins A in einer oxidativen Fragmentierung zu den entsprechenden Kohlenhydraten umgesetzt. Auch diese Produkte wurden zur Trennung und Charakterisierung acyliert.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der oxidativen Fragmentierung der Vorläufer aus der Variation des Baustein B ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Wie bei den vorherigen Beispielen wurden die verschiedenen Isomere mittels HPLC getrennt. Das Diastereomerenverhältnis wurde ebenfalls über die Integration der Peakflächen in den HPLC-Chromatogrammen ermittelt.

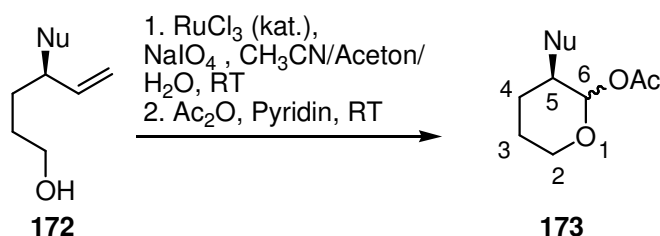
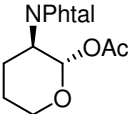
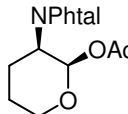
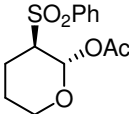
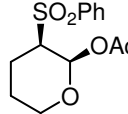


Abbildung 3.50: Oxidative Fragmentierung

Die Nummerierung der Produkte in Tabelle 3-9 erfolgte der Übersicht halber nicht nach IUPAC, sondern nach der systematischen Nummerierung aus Abbildung 3.50

Tabelle 3-9: Produkte der oxidativen Fragmentierung
Produkte

Eintrag	α -Anomer	β -Anomer	Ausbeute ^[a] [%]
1	 $(5R^*,6S^*)$ -174 89%	 $(5R^*,6R^*)$ -174 11%	60
2	 $(5R^*,6S^*)$ -175 39%	 $(5R^*,6R^*)$ -175 61%	62

[a] Isolierte Ausbeute an Diastereomergemisch

3.6.3.1 Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte

Analog der Cyclisierungsprodukte bei der Variation des Bausteins A sollte die Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte anhand der Karplus-Kurve^[65] über die Kopplungskonstanten erfolgen. Die ermittelten Kopplungskonstanten sollten wie bei den über die Fraktionierung erhaltenen Kohlenhydraten aus Kapitel 3.6.1 mit denen aus einem geometrieoptimierten Modell verglichen werden.

Tabelle 3-10: Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Kohlenhydrate **174-175**

Stereoisomer	Kopplungs- konstante	Kopplungs- konstante	Diederwinkel	Diederwinkel
	$J^3_{5,6}$ [Hz]	$J^3_{4,5}$ [Hz]	H5/H6 [°]	H4/H5 [°]
$(5R^*,6S^*)$ -174	8.9	8.9/4.6	~ 160 (175)	~ 160 / 50 (175 / 60)
$(5R^*,6R^*)$ -174	2.9	nicht bestimmbar	~ 65 (60)	-
$(5R^*,6S^*)$ -175	6.5	9.7/4.9	140 (175)	~ 165 / 50 (175 / 60)
$(5R^*,6R^*)$ -175	2.9	nicht bestimmbar	~ 65 (60)	-

Die Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder

3.6.4 Kohlenhydrate über die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung des Baustein B

Die in Kapitel 3.5 dargestellten Cyclisierungsvorläufer wurden wie bei der Variation des Bausteins A nach dem in unserem Arbeitskreis ausgearbeiteten Protokoll in einer Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung zu den entsprechenden Kohlenhydraten umgesetzt. Die erhaltenen Produkte wurden wie die Fragmentierungsprodukte zur Trennung und Charakterisierung acyliert.

Die Ergebnisse der Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung der Vorläufer aus der Variation des Baustein B sind in Tabelle 3-11 zusammengefasst. Die verschiedenen Isomere wurden mittels HPLC getrennt. Das Diastereomerenverhältnis wurde über die Integration der Peakflächen in den HPLC-Chromatogrammen ermittelt.

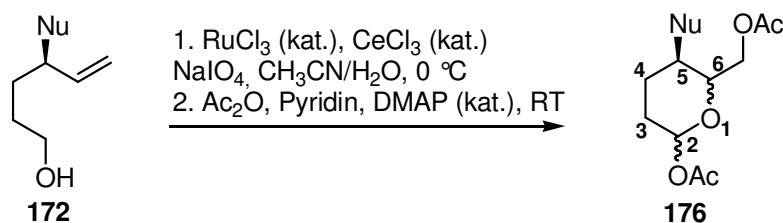


Abbildung 3.51: Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

Die Nummerierung der Produkte in Tabelle 3-11 erfolgte der Übersicht halber nicht nach IUPAC, sondern nach der systematischen Nummerierung aus Abbildung 3.51.

Tabelle 3-11: Produkte der Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

Eintrag	<i>anti</i> -Produkte		<i>syn</i> -Produkte ^[a]		Ausbeute ^[b] [%]
	Struktur	Bezeichnung	Struktur	Bezeichnung	
1		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-177		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-177	46%
		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-177		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-177	
		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-177		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-177	39%
		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-177		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-177	
2		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-178		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-178	18%
		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-178		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-178	
		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-178		(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-178	39%
		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-178		(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)-178	

[a] Die schwach gezeichneten Strukturen konnten nicht isoliert werden, sind aber aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt [b] Isolierte Ausbeute an Diastereomerenmischung

3.6.4.1 Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte

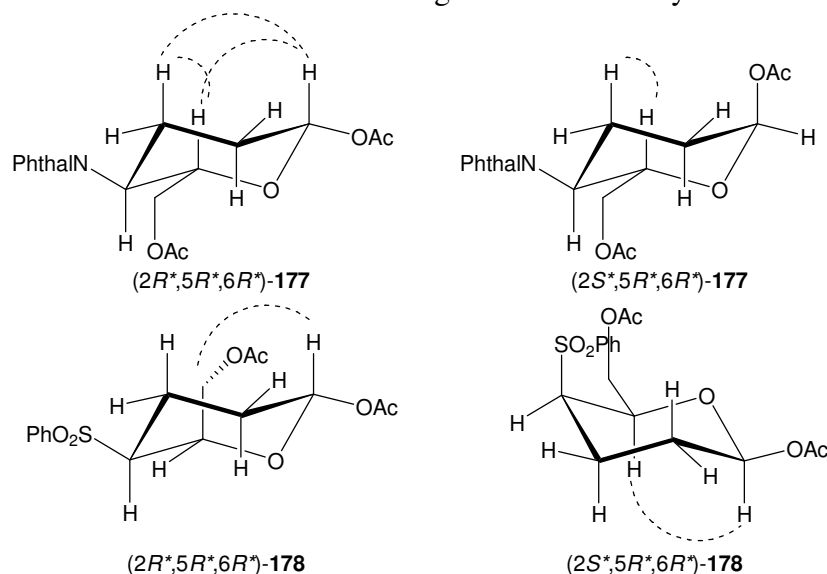
Die Strukturaufklärung der Cyclisierungsprodukte sollte anhand der Karplus-Kurve über die Kopplungskonstanten erfolgen. Bei isolierten Signalen sollte zur Bestätigung ebenfalls ein NOE-Experiment herangezogen werden. Die ermittelten Kopplungskonstanten sollten wie bei den über die Fraktionierung erhaltenen Kohlenhydrate aus Kapitel 3.6.1 mit denen aus einem geometrieoptimierten Modell verglichen werden.

Tabelle 3-12: Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Kohlenhydrate **177-178**

Stereoisomer	Kopplungskonstante	Kopplungskonstante	Kopplungskonstante	Diederwinkel	Diederwinkel	Diederwinkel
	$J_{4,5}^3$ [Hz]	$J_{5,6}^3$ [Hz]	$J_{2,3}^3$ [Hz]	H4/H5 [°]	H5/H6 [°]	H2/H3 [°]
(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)- 177	12.4 /4.5	10.3	10.0 /2.3	~ 180 / 50 (175 / 55)	~ 170 (175)	~ 170 / 50 (175 / 55)
(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)- 177	12.6 /4.2	10.3	-	~ 180 / 50 (175 / 55)	~ 170 (175)	~ 90 / 90 (50 / 65)
(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)- 178	12.0 /4.1	10.7	8.6 /2.3	~ 180 / 50 (175 / 55)	~ 170 (175)	~ 165 / 50 (175 / 55)
(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)- 178	10.8 /4.5	8.5	-	~ 170 / 50 (175 / 55)	~ 165 (175)	~ 90 / 90 (50 / 65)
(2 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)- 178	4.5/3.5	3.5	3.3/3.3	~ 50 / 60 (50 / 65)	~ 60 (55)	~ 60 / 60 (50 / 65)
(2 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>R</i> *)- 178	10.1 /4.2	4.5	3.4/3.4	~ 170 / 50 (175 / 55)	~ 50 (55)	~ 60 / 60 (50 / 65)

Die Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder

Auch bei der Variation des Baustein B wurde als zusätzlicher Beleg für die über die Kopplungskonstanten bestimmten Strukturen NOE-Experimente durchgeführt. Da auch für diese Produkte die Wasserstoffsignale häufig überlagerten, werden nur Verbindungen, die einen eindeutigen NOE zeigten, im Folgenden aufgeführt.

Tabelle 3-13: Beobachtete NOE-Signale der Kohlenhydrate **177-178**

Stereoisomer	NOE	NOE	NOE	NOE	NOE
	H2/4	H2/6	H4/6	H3/5	H2/7
<i>(2R*,5R*,6R*)-177</i>	+	+	+		
<i>(2S*,5R*,6R*)-177</i>			+		
<i>(2R*,5R*,6R*)-178^a</i>					+
<i>(2S*,5R*,6R*)-178^a</i>		+			

Bei den mit „+“ gekennzeichneten Feldern handelt es sich um eindeutig zugeordnete NOE-Signale, bei den mit „-“ gekennzeichneten Feldern ist kein NOE-Signal beobachtbar gewesen. Alle anderen möglichen Signale waren nicht eindeutig. ^aDie Ergebnisse widersprechen der anhand der Kopplungskonstante gemachten Annahmen können aber über eine schnelle Sesselinversion erklärt werden. So entsprechen die Kopplungskonstanten der einen Konformation während sich der NOE nur über die invertierte Konformation erklären lässt.

3.7 Zusammenfassung

Auf Grund des Fehlens breit anwendbarer Kohlenhydratsynthesen und im Hinblick einer späteren Anwendung in der Variation von Glykokonjugaten wurde eine selektive und modulare Synthese von natürlichen sowie nicht-natürlichen Kohlenhydraten entwickelt. Die Synthese erfolgt dabei in maximal fünf Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen. Durch die sequenzielle Einführung von Sauerstoff- oder Stickstoff-Funktionalitäten wurde eine regioselektive Schützung der neu generierten funktionellen Gruppen möglich. Der Schlüsselschritt dieser Synthese war eine RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierung. Dabei ermöglichte der Ru-Katalysator je nach Reaktionsbedingungen die Reaktionsführung über eine Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung oder eine oxidative Fragmentierung-Cyclisierung.

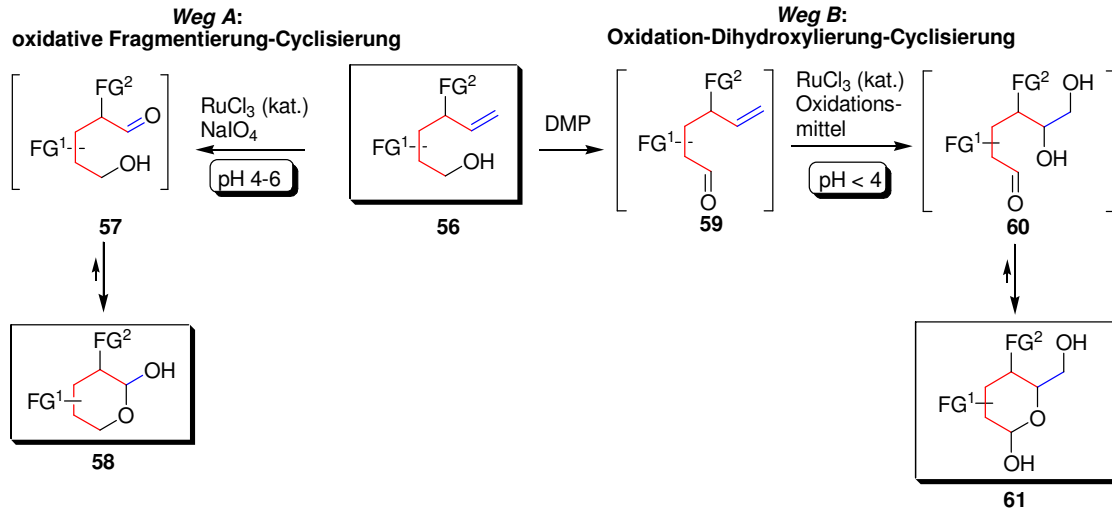


Abbildung 3.52: Kohlenhydrate über eine Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung oder eine oxidative Fragmentierung-Cyclisierung

Die Anwendung dieser Synthesestrategie auf einige ausgewählte Beispiele führte zur Synthese einer Bibliothek hochsubstituierter Kohlenhydrate. Bei diesen Kohlenhydraten ist jede funktionelle Gruppe orthogonal geschützt und steht so nach einer Entschützung für weitere synthetische Operationen zur Verfügung.

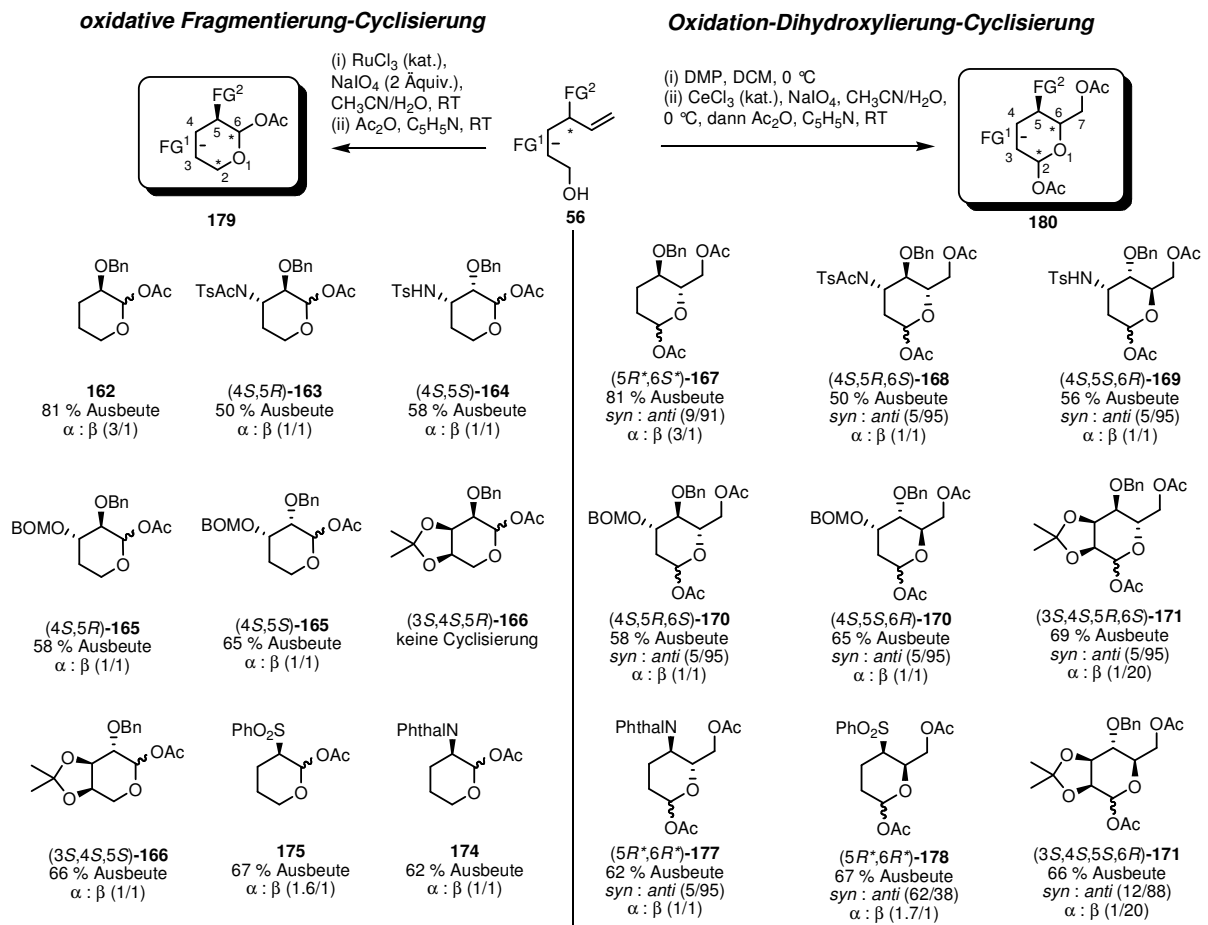


Abbildung 3.53: Dargestellte Kohlenhydratbibliothek

4 UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON DENDROBIUMANE B

Die Synthese sollte von Bausteinen aus dem *chiral pool* wie α -Phellandren oder (*S*)-Carvon ausgehen. Schlüsselintermediate auf dem Weg zum Picrotoxan-Grundgerüst **62** waren das α -Hydroxyketon **65** und der Sauerstoffhetrocyclus **63**. Schlüsselschritte dieser Strategie waren die Ketohydroxylierung von α -Phellandren und die 1,4-Addition-Cyclisierung zum bicyclischen Ringsystem des Picrotoxangrundgerüsts. Als Alternative zur Darstellung des α -Hydroxyketons über die bisher nicht beschriebenen Ketohydroxylierung von α -Phellandren könnte die bereits literaturbeschriebene Rubottomoxidation von Dihydrocarvon dienen. Für den Aufbau des bicyclischen Ringsystems sollten verschiedene Konzepte, darunter die sequenzielle 1,4-Addition und Epoxidöffnung und eine 1,4-Addition-5-exo-trig-Cyclisierung, untersucht werden.

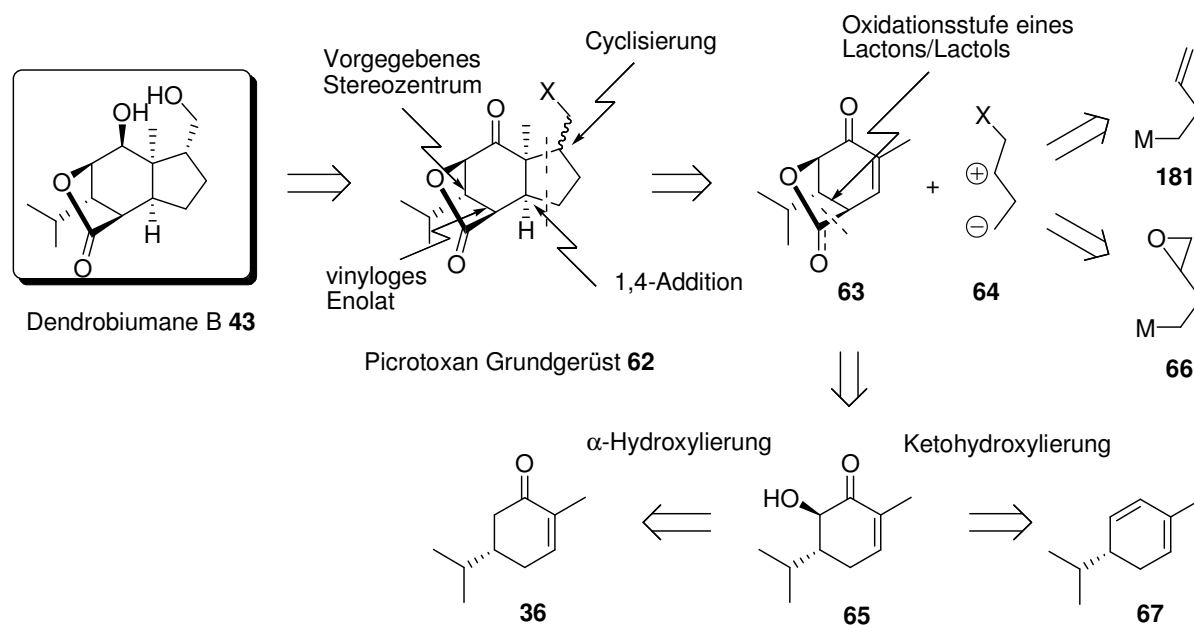


Abbildung 4.1: Retrosynthetische Überlegungen der Picrotoxansynthese

4.1 Synthese des α -Hydroxyketons **65**

4.1.1 Die α -Phellandren-Route

Schlüsselschritt der Retrosynthese der α -Phellandren-Route war die Ketohydroxylierung von α -Phellandren **67** zum α -Hydroxyketon **65**.

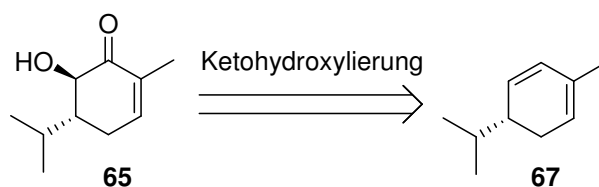


Abbildung 4.2: Ketohydroxylierung von α -Phellandren **67**

Auf Grund der kommerziellen Erhältlichkeit des α -Phellandren **67** in beiden enantiomeren Formen, sollte es einen optimalen Startpunkt für die stereoselektive Synthese der Picrotoxane bieten.

4.1.1.1 Rutheniumkatalysierte Ketohydroxylierung

Die Ketohydroxylierung ist eine von *Plietker* entwickelte Reaktion, die analog zur RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierung verläuft.^[66] Dabei wird der in der Dihydroxylierung gebildete Ruthenatester **75** mittels eines nukleophilen Oxidationsmittels, zum Beispiel Oxone®, zum α -Hydroxyketon **183** oxidiert, bevor die Abspaltung erfolgt (Abbildung 4.3).

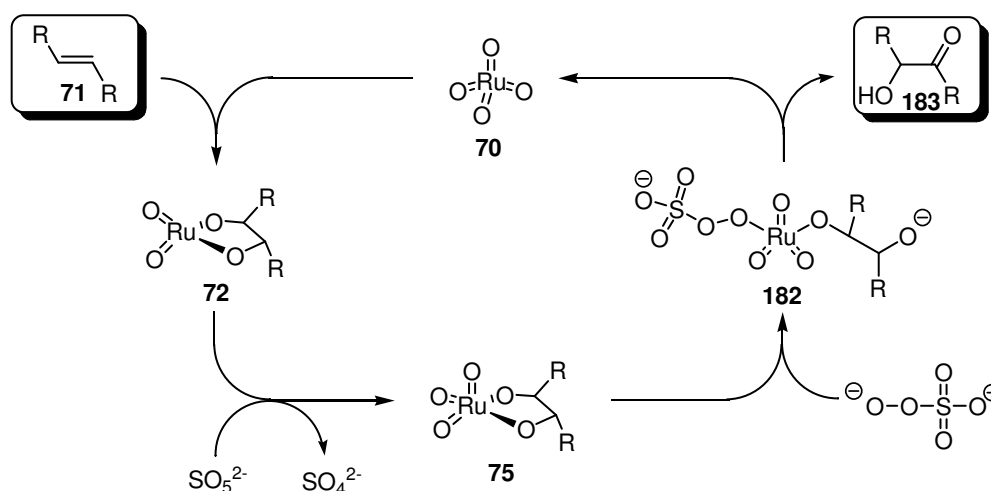


Abbildung 4.3: Mechanismus der Ketohydroxylierung

Untersuchungen zeigten, dass die Reaktivität vom Substitutionsgrad abhängt. Je höher das Alken substituiert ist, umso geringer ist die Reaktivität (Abbildung 4.4).^[67]

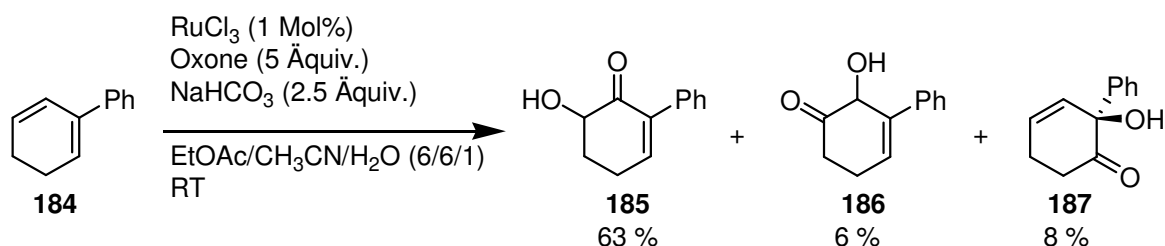


Abbildung 4.4: Reaktivität und Regioselektivität der Ketohydroxylierung di- und trisubstituierter Olefine

Der Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Regioselektivität der Reaktion hoch ist, wenn die beiden olefinischen Kohlenstoffe elektronisch deutlich unterschiedlich sind. In der Regel bildet sich die Hydroxylgruppe an dem elektronenärmeren der beiden Kohlenstoffe.

4.1.1.2 Darstellung des α -Hydroxyketons **65** via RuO_4 -katalysierter Oxidation

Die Darstellung des α -Hydroxyketons **65** sollte über eine Ketohydroxylierung^[66] erfolgen. Dazu wurde α -Phellandren **67** mit RuCl_3 und Oxone als Reoxidationsmittel umgesetzt (Abbildung 4.5). Leider zeigte sich bereits bei den ersten Untersuchungen, dass die Ketohydroxylierung von α -Phellandren **67** problematisch ist. So stoppte die Reaktion bereits nach einem Umsatz von weniger als 10% und lieferte ein komplexes Produktgemisch. Eines der Produkte schien den Katalysator zu inhibieren.

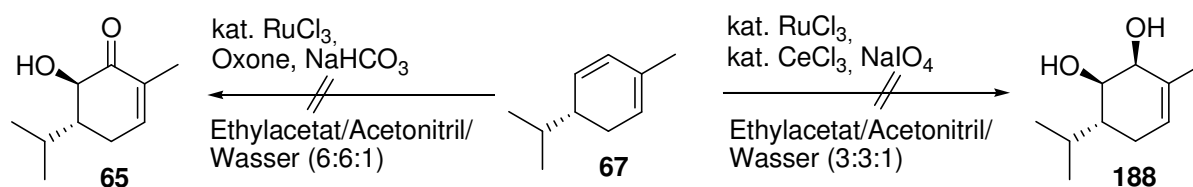


Abbildung 4.5: Ketohydroxylierung von α -Phellandren

Die Dihydroxylierung ist unter milden Bedingungen durchführbar. Aufgrund dessen wurde zunächst versucht, das Produkt der Dihydroxylierung zu erhalten. Da die Dihydroxylierung auch der erste Schritt der Ketohydroxylierung ist, könnten daraus auch Rückschlüsse auf die Probleme der Ketohydroxylierung geschlossen werden.

Für die Dihydroxylierung wurden von *Plietker* zwei Protokolle entwickelt. Diese unterscheiden vor allem in den verwendeten Säuren. Zum einen wurde mit Schwefelsäure^[48] eine Protonensäure verwendet, zum anderen ist die Reaktion auch mit CeCl_3 ^[50] als Lewisäure durchführbar. Die ersten Versuche zur Dihydroxylierung zeigten jedoch sowohl mit dem CeCl_3 -Protokoll als auch mit Schwefelsäure-Protokoll dieselben Ergebnisse wie die Ketohydroxylierung. Die Reaktion stoppte nach wenigen Sekunden. Bei der Untersuchung des Produktgemisches mittels NMR konnte ein mögliches Problem identifiziert werden. So konnten trotz eines Gesamtumsatzes von unter 10% die beiden Glykolspaltungsprodukte anhand ihrer charakteristischen Aldehydsignale als Hauptprodukte identifiziert werden (Abbildung 4.6).

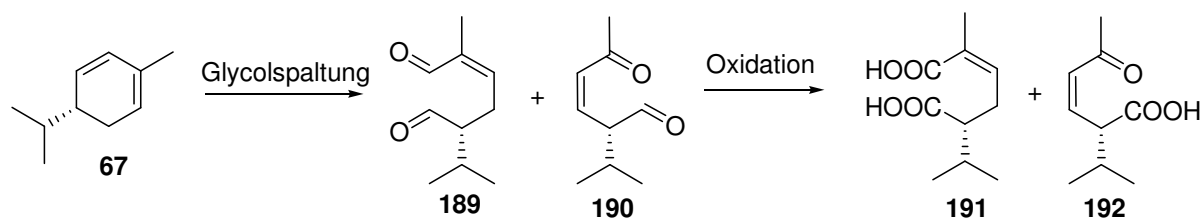


Abbildung 4.6: Glycolspaltung bei α -Phellandren **67**

Da bekannt ist, dass die über die Glycolspaltung gebildeten Carbonsäuren zu einer Inhibierung der Dihydroxylierung führen, ist hier der Hauptgrund für die geringen Umsätze zu suchen.

Auf Grund der hohen Fragmentierungstendenz bei der RuO_4 katalysierte Oxidation von α -Phellandren **67**, wurde dieser Ansatz bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt verworfen.

4.1.2 Die Carvon-Route

Eine Alternative, die Ketohydroxylierung zu umgehen, ergab sich aus der α -Hydroxylierung von Dihydrocarvon **36** (Abbildung 4.7).

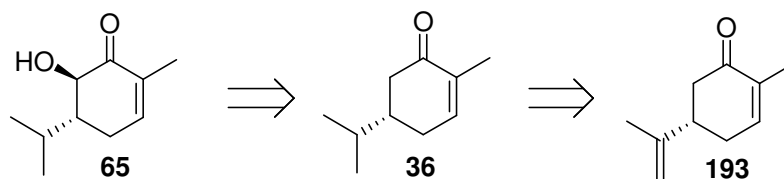


Abbildung 4.7: Retrosynthese des α -Hydroxyketons **65**

Da Dihydrocarvon **36** nicht kommerziell erhältlich ist, sollte diese Route mit nur einer Stufe mehr zu demselben α -Hydroxyketon **65** führen. Ein Vorteil dieser Route liegt darin, dass Carvon **193** in beiden enantiomeren Formen deutlich preiswerter als α -Phellandren **67** ist.

4.1.2.1 Darstellung des α -Hydroxyketons **65** via α -Oxidation

Für die Darstellung des α -Hydroxyketons **65** musste zunächst Carvon **193** zu Dihydrocarvon **36** reduziert werden. Die Reduktion gelang nach der Methode von Sorensen^[68] mit Wasserstoff und 0.2 Mol% PtO_2 ohne Lösungsmittel in einer Ausbeute von >90% und konnte ohne Probleme in einem 0.5 Mol Maßstab durchgeführt werden.

Die anschließende Rubottom-Oxidation gelang in Anlehnung an die Arbeit von Floreancig^[69] in einem zweistufigen Prozess über die Darstellung eines Silylenolethers mit LDA und TMSCl und anschließender Oxidation mit *m*-CPBA. Das gewünschte Produkt konnte in einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Das über NMR-Untersuchungen erhaltene Diastereomerenverhältnis mit *anti:syn* (1.5:1) war dagegen nicht zufriedenstellend.

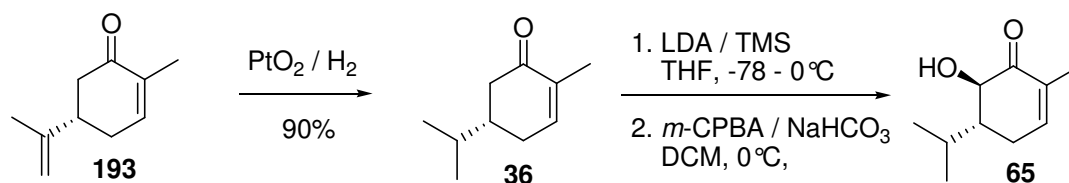


Abbildung 4.8: Darstellung des α -Hydroxyketons **65**

Zur Erhöhung der Ausbeute wurde versucht, das ungewünschte Isomer zu epimerisieren. Einer der Versuche beinhaltete die Deprotonierung mit DBU bei 60°C . Da bei diesen Reaktionsbedingungen eine vollständige Zersetzung des Ausgangsmaterials zu beobachten war, wurde die Thermostabilität des Edukts näher untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sich die beiden diastereomeren α -Hydroxyketone bei einer Temperatur oberhalb von 40°C zersetzen. Weiterhin führte auch die Lagerung bei Raumtemperatur zu einer Zersetzung des α -Hydroxyketons **65**. Da die Ketohydroxylierung von Olefinen bei erhöhter Temperatur abläuft, zeigten die gefundenen Eigenschaften einen weiteren Grund auf, die in Kapitel 0 aufgezeigte Synthesestrategie nicht weiter zu verfolgen.

4.2 Darstellung des Bausteins **63**

4.2.1 Untersuchungen zur direkten Synthese des Lactons **194**

Die Darstellung des Lactons **194** sollte nach Möglichkeit in einer einstufigen Reaktion erfolgen. Dazu sollte mittels einer Base zunächst über eine Dekonjugation das vinyloge Enolat **184** gebildet werden, welches anschließend mit einem Kohlen säurederivat abgefangen werden sollte. Das so gebildete Carbonsäurederivat **186** sollte im selben Schritt zum Lacton **64** cyclisieren (Abbildung 4.9).

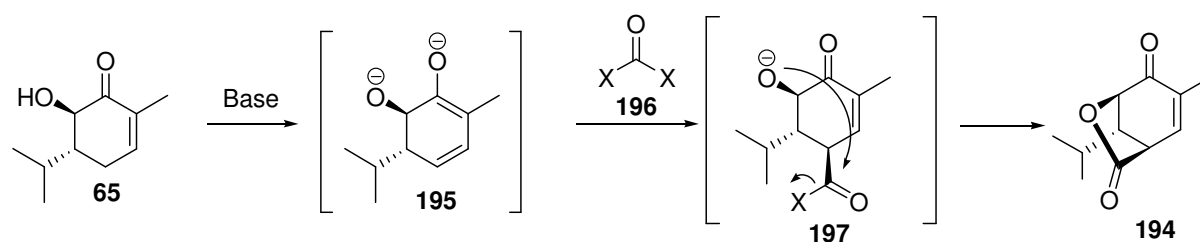


Abbildung 4.9: Darstellung des Lactons **194** ausgehen vom α -Hydroxyketon **65**

Der Generierung des Enolates kommt dabei besondere Aufmerksamkeit zugute. Dadurch, dass beim Enon **198** sowohl in der α -, als auch in der γ -Position Wasserstoffatome vorhanden sind, ergibt sich die Problematik der Differenzierung der beiden Positionen. Zusätzlich zu der Deprotonierungsproblematik kann ausgehend von einem vinylogenen Enolat γ -**199** sowohl eine α - als auch eine γ -Alkylierung erfolgen (Abbildung 4.10).

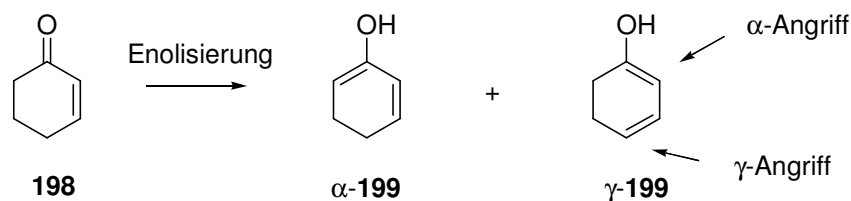
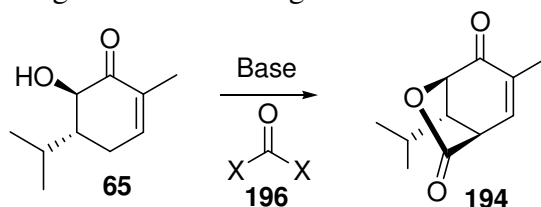


Abbildung 4.10: Problematik bei der Generierung von Enolaten

Obwohl sich beim α -Hydroxyketon **65** auch in der α -Position ein acides Wasserstoffatom befindet, sollte das sich bildende Alkoholat eine Deprotonierung an dieser Position erschweren. Die zur Deprotonierung und zum Abfangen genutzten Basen und Reagenzien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Untersuchungen zur Darstellung des Lactons **194** über ein vinyloges Enolat

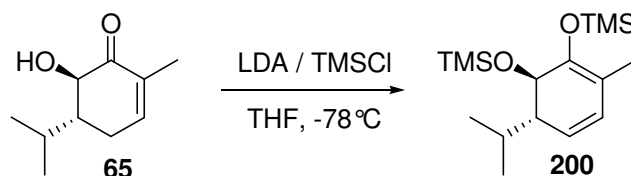


Base	Abfangreagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
LDA	Isobutylchlorformiat	THF	-78 – 0°C	-
LDA	Boc ₂ O	THF	-78 – 0°C	-
LDA	Carbonyldiimidazol	THF	-78 – 0°C	-
LDA	Ethylcyanoformiat	THF	-78 – 0°C	-
LDA	CO ₂	THF	-78 – 0°C	-
NaH	Diethylcarbonat	Toluol	0 – 80°C	-
TiCl ₄ /DIPEA	Boc ₂ O	DCM	-78 – 0°C	-

Ansatz: 1 mmol, 2,6 Äquiv. Base, 2,6 Äquiv. Abfangreagenz.

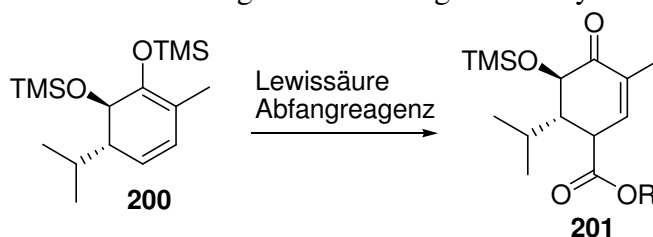
Mit keiner der Reaktionen gelang die Bildung des Lactons **194**. Entweder zeigte die Reaktion keinen Umsatz oder es kam bei Erhöhung der Temperatur zur Zersetzung. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass unter diesen Bedingungen die Deprotonierung des Ketons nicht möglich ist.

Zur Umgehung der bei der Deprotonierung auftretenden doppelten negativen Ladung im Intermediat **195** und zur Aktivierung der Carbonylgruppe wurde versucht, das Dianion als Silylenolether abzufangen (Abbildung 4.11).

Abbildung 4.11: Darstellung des Silylenolethers **200**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohgemisches konnte anhand der olefinischen Signale die Bildung des Enolethers **200** nachgewiesen werden. Da eine Reinigung auf Grund der Instabilität der Verbindung nicht möglich war, wurde das Rohgemisch direkt weiter umgesetzt.

Dazu wurde der Enolether **200** mit einer Lewissäure und einem Abfangreagenz umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Untersuchungen zum Abfangen des Silylenolethers **200**

Lewissäure	Abfangreagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Isobutylchlorformiat	DCM	$-78 - 0^\circ\text{C}$	-
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Boc_2O	DCM	$-78 - 0^\circ\text{C}$	-
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Carbonyldiimidazol	DCM	$-78 - 0^\circ\text{C}$	-
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	Boc_2O	DCM	$-78 - 0^\circ\text{C}$	-

Das gewünschte Produkt konnte bei keiner der Reaktionen isoliert werden. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass der Enolether **200** nur zu einem geringen Teil im eingesetzten Gemisch vorlag.

4.2.2 Versuche zur Darstellung des Lactons ausgehen vom α -Carbonat

Da die Deprotonierung und das anschließende Abfangen mit dem freien α -Hydroxyketon **65** nicht gelang, wurde versucht die Hydroxyfunktion zu schützen und gleichzeitig den benötigten C1-Baustein einzuführen. Die Bildung des Sechsrings sollte dann in einer intramolekularen aldolartigen Reaktion erfolgen.

Solche Cyclisierungen sind beispielsweise von *Molander*^[70] beschrieben worden. Jedoch ist eine Anwendung für vinyloge Enolate bislang nicht bekannt.

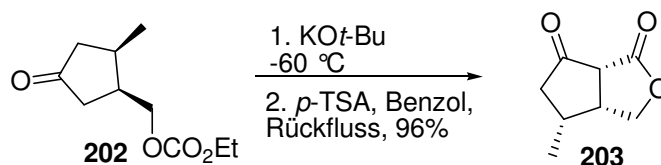


Abbildung 4.12: Cyclisierung eines Carbonates **202** nach *Molander*

Im ersten Schritt sollte zunächst aus dem α -Hydroxyketon **65** das Carbonat **204** dargestellt werden.

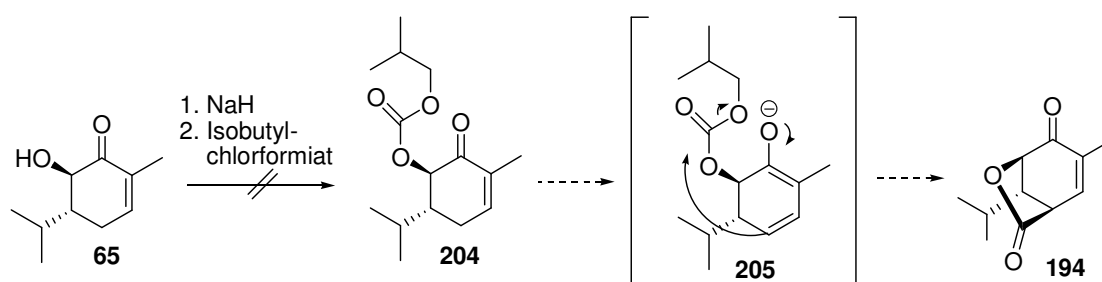


Abbildung 4.13: Darstellung des Lactons **194** in einer intramolekularen Reaktion

Doch sowohl die Umsetzung mit NaH und Isobutylchloroformiat als auch mit DMAP und Isobutylchloroformiat führte lediglich zu Zersetzungsprodukten. Da das gebildete Carbonat **204** unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

4.2.3 γ -Funktionalisierung mittels einer radikalischen Bromierung

Auf Grund dessen, dass die γ -Funktionalisierung ausgehend vom α -Hydroxyketon **65** nicht gelang, wurde versucht, die Synthesereihenfolge zu tauschen und zunächst eine γ -Funktionalisierung mit anschließender α -Oxidation durchzuführen. Die Deprotonierung mit einer starken Base kam auf Grund eines aciden α -Protons nicht in Frage so dass eine radikalische Variante gewählt wurde. Dabei sollte die Position α zur Doppelbindung bei einer Ein-Elektronen-Übertragung bevorzugt werden. In der Literatur ist eine ähnliche Reaktion bereits beschrieben (Abbildung 4.14)^[71].

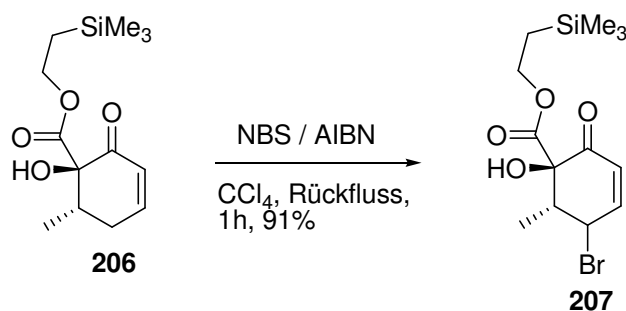


Abbildung 4.14: γ -Funktionalisierung mittels einer radikalischen Bromierung

Das über die Bromierung gebildete Produkt könnte dann im nächsten Schritt mit einem C1 Kohlenstoffnucleophil wie zum Beispiel Cyanid umgesetzt werden.

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[71] wurde zunächst versucht, Dihydrocarvon **36** zu bromieren. Die Synthese des Bromids **208** gelang nach der Literaturmethode in quantitativer Ausbeute.

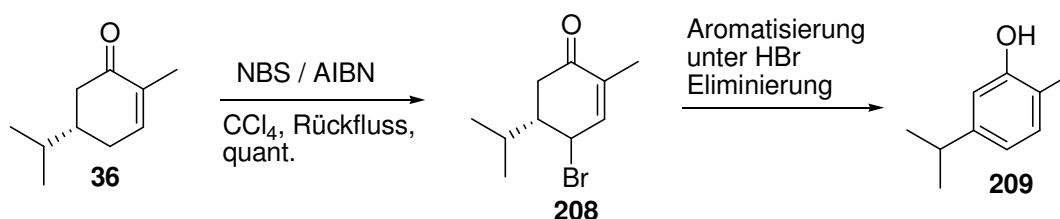


Abbildung 4.15: Darstellung des Bromids **208**

Obwohl die Synthese des Bromids **208** sehr gut gelang, war es nicht stabil und neigte zur spontanen und heftigen Zersetzung unter starker Wärmeentwicklung. Trotz dieser sehr heftigen Reaktion konnte im öligen Rückstand überwiegend das Produkt der Aromatisierung unter HBr-Eliminierung **209** nachgewiesen werden.

Da diese Reaktion auch in Lösung nach Zugabe ein Nucleophils oder eine Base auftrat, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

4.2.4 Darstellung des cyclischen Acetals **210**

4.2.4.1 Darstellung des Acetals **211**

Eine weitere Methode zur γ -Funktionalisierung war eine aus der Literatur als Kharrash-Reaktion^[72] bekannte Transformation. Bei dieser Reaktion wird FeCl₃ mit MeMgCl umgesetzt, wobei sich ein Fe(0) Komplex bildet, welcher vermutlich über einen radikalischen Mechanismus die γ -Position „deprotoniert“. Das so gebildete vinyloge Enolat wird anschließend mit TMSCl abgefangen. Trotz zahlreicher Untersuchungen^[73a-d] blieb der

genaue Ablauf bzw. die aktive Spezies der Reaktion unklar. Erst 2006 gelang es *Fürstner*^[74] die aktive Spezies als homoleptischen Eisen „Super-Ate“-Komplex der Formel $[(\text{Me}_4\text{Fe})(\text{MeLi})][\text{Li}(\text{OEt}_2)]_2$ zu identifizieren.

Da die Synthese eines fortgeschrittenen Intermediates unter Verwendung der Kharrash-Reaktion bereits beschrieben war,^[31e] wurde zunächst versucht, diese zu reproduzieren. Die Reaktion war mit Carvon und Dihydrocarvon mit zwischen 30-55% schwankenden Ausbeuten beschrieben,^[31e,75,76] jedoch gelang es nicht, die Ausbeute auf mehr als 40% zu steigern.

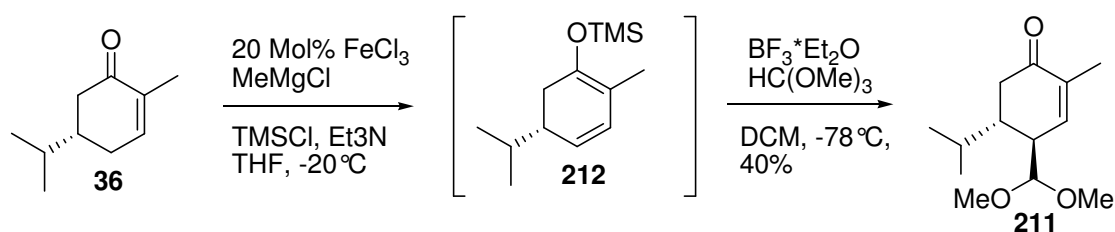
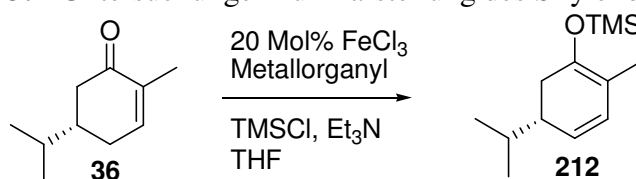


Abbildung 4.16: Darstellung des Acetals **211**

Die häufigste Nebenreaktion ist die Addition der Grignard-Verbindung an das Dihydrocarvon, so dass im weiteren versucht wurde, die Addition durch die Verwendung sterisch anspruchsvollerer Grignard-Verbindungen sowie anderer Metallorganyle zu unterdrücken.

Tabelle 4-3: Untersuchungen zur Darstellung des Silylenolethers **212**



Metallorganyl	Temperatur	Ausbeute [%]
<i>t</i> -BuMgCl	-20°C	35
<i>t</i> -BuMgCl	-78 – 0°C	30
PhMgCl	-20°C	20
Et ₂ Zn	-20°C	Kein Umsatz

Während verschiedene Grignard-Verbindungen kaum Einfluss auf die Reaktion hatten, zeigte die Reaktion mit Diethylzink keinen Umsatz.

4.2.4.2 Darstellung des Acetals **211** in einem Eintopf-Verfahren

Da bei der Darstellung des TMS-Ethers **212** vermutlich das Magnesiumenolat **213** durchlaufen wird, sollte die Möglichkeit des Abfangens des Enolats **213** mit Methylorthoformiat untersucht werden. Dies würde die Einführung der Silylgruppe ersparen und die Route um eine Stufe verkürzen.

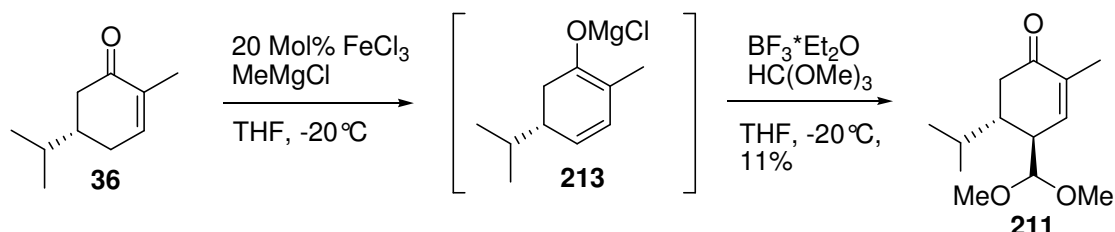


Abbildung 4.17: Eintopf-Synthese des Acetals **211**

Für die Eintopf-Synthese erfolgte, wie bei der Synthese des Silylenolethers **212**, zunächst die Bildung des Enolates **213**. Anschließend wurde direkt Methylorthoformiat zugegeben. Da die Reaktion nach Zugabe des Orthoformiats keinen Umsatz zeigte, wurde zur Aktivierung der Orthoformiats BF₃·OEt₂ als Lewisäure zugegeben. Nach der Zugabe der Lewissäure konnte zwar Umsatz zum Produkt beobachtet werden, jedoch war die isolierte Ausbeute mit 11% deutlich geringer als die über zwei Stufen. Obwohl die ersten Ergebnisse viel versprechend waren, wurde diese Reaktion aus Zeitgründen nicht weiter optimiert.

4.2.4.3 Darstellung des cyclischen Acetals **210** ausgehen vom Acetal **211**

Ausgehend vom Dimethylacetal **211** konnte das cyclische Acetal **210** in drei weiteren Stufen dargestellt werden. Dazu wurde zunächst über eine Deprotonierung mit LDA und anschließendes Abfangen mit TMSCl der Silylenolether **199** dargestellt. Dieser wurde mittels *m*-CPBA in einer Rubottom-Oxidation zum α -Hydroxysilylether **200** umgesetzt. Anschließendes Rühren mit *p*-TSA lieferte das gewünschte cyclische Acetal **201** in einer Ausbeute von 64%. Im Gegensatz zur Literaturvorschrift^[31e] konnte bei dieser Sequenz die Reinigung auf die letzte Stufe beschränkt werden.

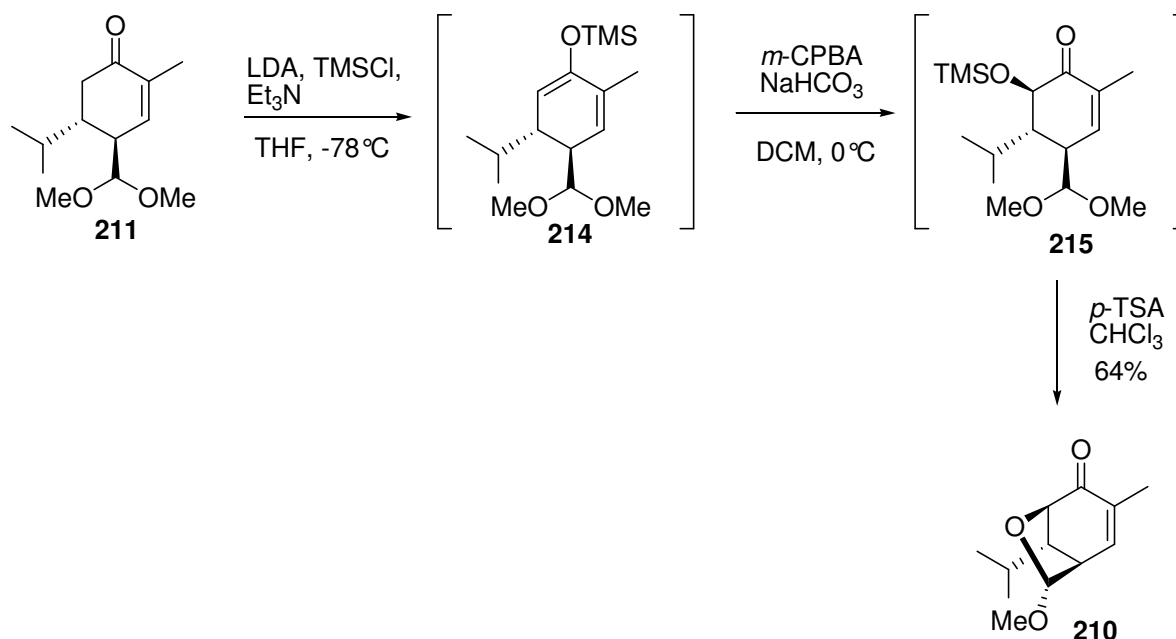


Abbildung 4.18: Darstellung des Acetals **210**

Da eine Synthese des Lactons **194** bis zu diesem Zeitpunkt nicht gelang, wurde für die weiteren Untersuchungen, wie den Aufbau des tricyclischen Ringsystems, aus Zeitgründen mit dem literaturbekannten Acetal **210** weitergearbeitet.

4.3 Untersuchungen zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts

4.3.1 Sequentielle 1,4-Addition und Ringöffnung

4.3.1.1 Darstellung der Organometallspezies ausgehend von Vinyloxiran **216**

Der Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts sollte über eine bisher nicht literaturbeschriebene sequentielle 1,4-Addition einer Epoxid-substituierten Organometall-Spezies **66** an das Cyclohexenon **210** und anschließender Ringöffnung erfolgen. Die Darstellung der Organometall-Spezies sollte dabei über eine Hydroborierung von Vinyloxiran **216** verlaufen. Die Organoborverbindung **217** sollte dann nach einem Protokoll von *Brown*^[77] in Gegenwart von Luftsauerstoff direkt 1,4-addieren oder weiter auf Zink^[78] bzw. Kupfer^[79] transmetalliert werden. Als Michaelakzeptor sollte zunächst Dihydrocarvon **36** dienen.

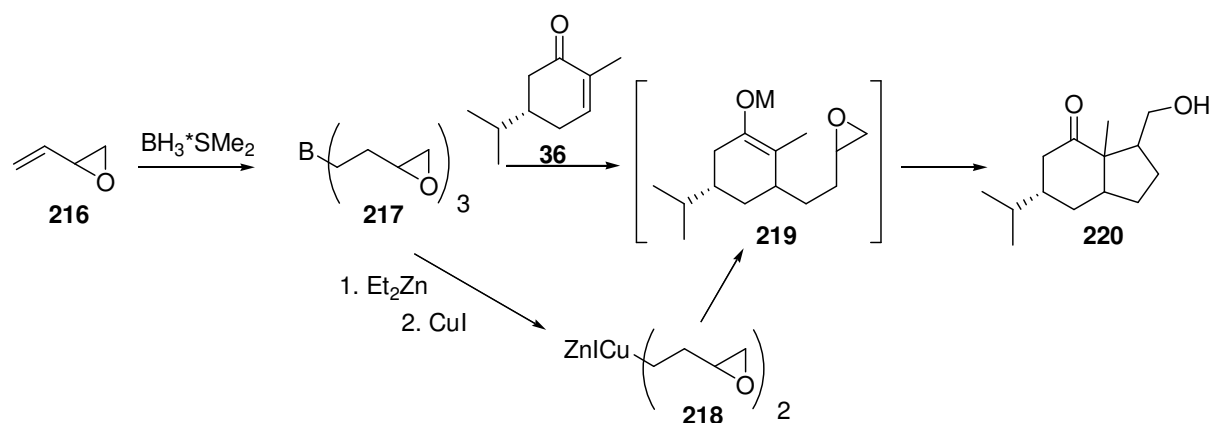


Abbildung 4.19: Darstellung des bicyclischen Systems **220** ausgehend von Vinyloxiran **216**

Die Umsetzung des Vinyloxirans **216** mit dem Boran ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ sowie Cy_2BH) lieferte nicht, wie erhofft, die hydroborierte Verbindung **217**. Zur Untersuchung der Reaktion wurde versucht, das gebildete Boran als Iodid abzufangen. Jedoch konnte auch 2-(2-Iodethyl)oxiran **221** nicht isoliert werden. Die Untersuchung des Rohgemisches der Reaktion zeigte allerdings eine interne Doppelbindung sowie eine CH_2OH Gruppe. Diese Signale lassen sich durch eine konjugierte Epoxidöffnung (Bildung von Crotylalkohol **222**) erklären.

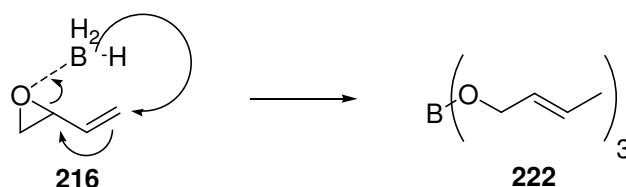


Abbildung 4.20: Nebenreaktion bei der Hydroborierung

Obwohl gezeigt werden konnte, dass Doppelbindungen in der Gegenwart von Epoxiden hydroboriert werden können^[80], gelingt dies bei konjugierten Epoxiden nicht.

4.3.1.2 Darstellung der Organometallspezies ausgehend von 4-Brom-1-buten

Zur Umgehung der konjugierten Reduktion des Vinyloxirans **216** wurde versucht, die Organometall-Spezies über eine Direktsynthese aus dem Halogenalkan zu erhalten. Der entsprechenden Vorläufer **224** ließ sich in einem Schritt aus 4-Brom-1-buten **223** und *m*-CPBA darstellen (Abbildung 4.21).^[81]

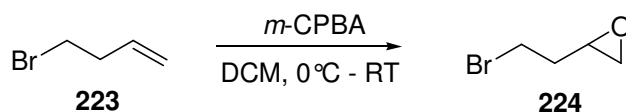


Abbildung 4.21: Epoxidierung von 4-Brom-1-buten **223**

Die ersten Versuche zur Metallierung über eine Direktsynthese mit Magnesium und Lithium sowie über eine Transmetallierung mit $t\text{BuLi}$ führten allerdings alle zur Zersetzung der Ausgangsverbindung.

Eine mildere Möglichkeit zur Darstellung von Organometallverbindungen stellte die Direktsynthese von Kupferorganyle dar. *Rieke* konnte bereits 1989 zeigen, dass Epoxide zumindest bei der Darstellung von Kupferorganyle toleriert werden (Abbildung 4.22).^[82]

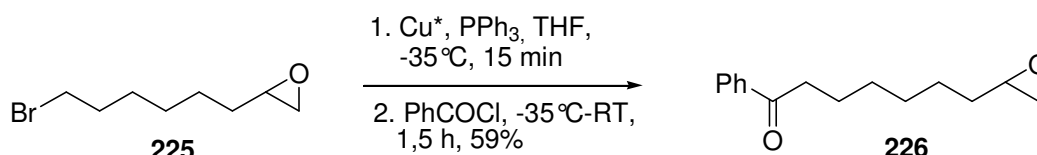


Abbildung 4.22: Darstellung von Kupferorganyle nach Rieke

Des Weiteren stellte er bei seinen Untersuchungen fest, dass der eingesetzte Ligand von entscheidender Bedeutung ist. Je stärker die Donor-Eigenschaften des Liganden sind, desto nucleophiler ist das Kupferorganyle. Während bei Einsatz von Alkylphosphinen ein hoher Homokupplungsanteil beobachtet werden kann, führt der Einsatz von Triphenylphosphin nicht zur Homokupplung. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Abstand des Epoxids zum Kupferorganyle. So entwickelte *Rieke* ebenfalls eine intramolekulare-Epoxidöffnung (Abbildung 4.23).^[82]

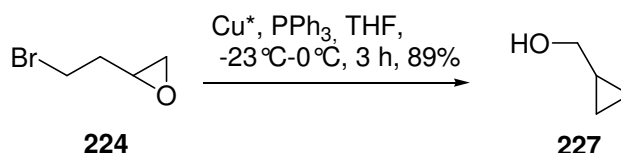


Abbildung 4.23: Epoxidöffnung nach Rieke

Da diese Reaktion aber erst um 0°C abläuft, sollte es möglich sein, dass intermediär gebildete Kupferorganyle weiter umzusetzen.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen, wurde der Darstellung der Kupferorganyle und dem direkten Einsatz in einer anschließenden 1,4-Addition an Dihydrocarvon **36** nachgegangen. Zur Unterdrückung der intramolekularen Reaktion, erfolgte die Darstellung des Kupferorganyles mit Triphenylphosphin als Ligand. Da die Reaktivität von Triphenylphosphinliganden für eine 1,4-Addition nicht ausreicht, wurde anschließend zusätzlich Tributylphosphin zugesetzt.

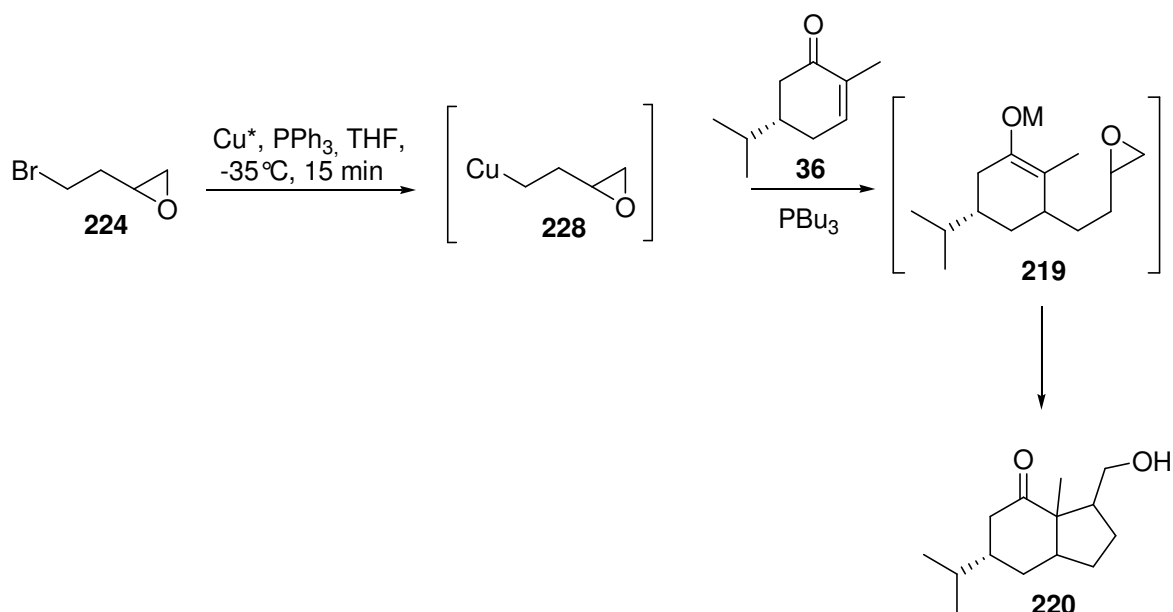


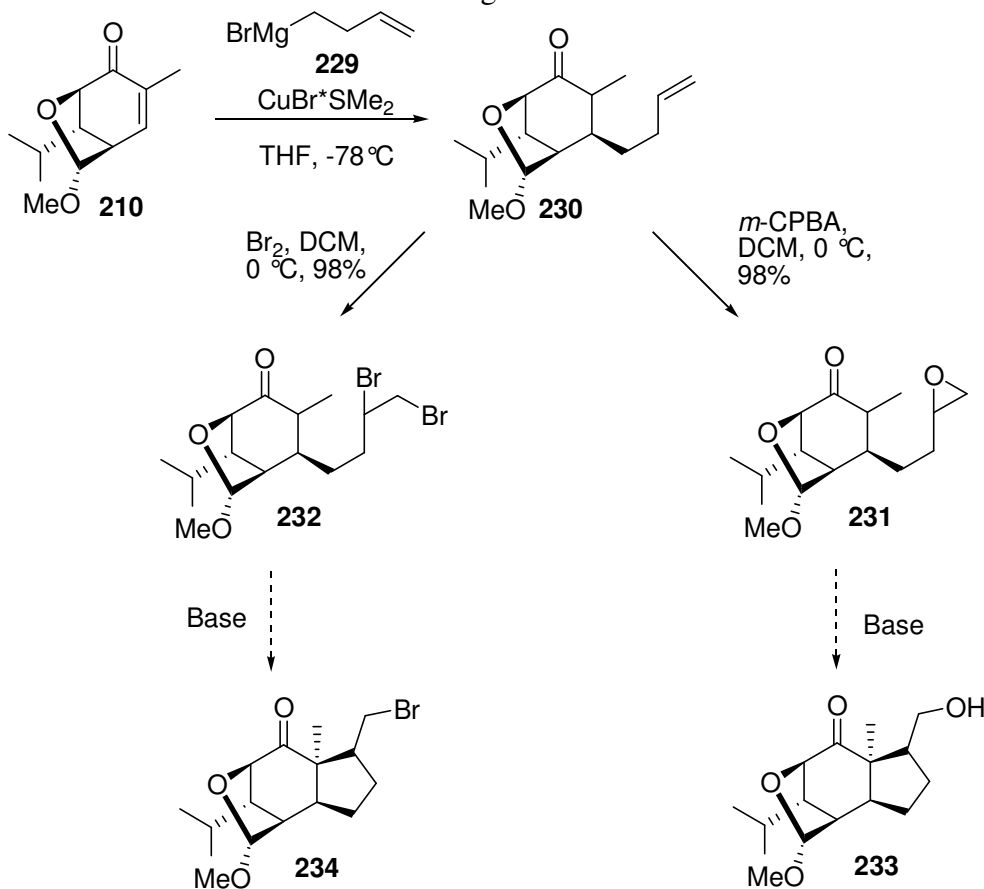
Abbildung 4.24: Darstellung des bicyclischen Systems **220** über eine Organo-Kupfer-Verbindung

Die Reaktion zeigte keinen Umsatz zum 1,4-Additionsprodukt. Es ist davon auszugehen, dass für den Fall eines Abstands von drei Kohlenstoff-Atomen die intramolekulare Epoxidöffnung auch bei tiefen Temperaturen bevorzugt abläuft.

4.3.2 Darstellung des tricyclischen Systems in einem mehrstufigen Prozess

Da die 1,4-Addition-Epoxidöffnung in einem einstufigen Prozess nicht gelang, war es Ziel, das Produkt über drei Stufen zu erhalten. Die Einführung des C4-Bausteins gelang über eine Cuprataddition von Butenylmagnesiumbromid **229** an das Acetal **210** und lieferte das gewünschte Produkt **230** diastereomerenrein in einer Ausbeute von 94%. Das gebildete Cupratadditionsprodukt **230** konnte anschließend epoxidiert^[81] bzw. bromiert^[83] werden. Die Produkte der Epoxidierung **231** und Bromierung **232** fielen jeweils als 1:1 Gemisch der beiden möglichen Diastereomere an und wurden als Gemisch direkt weiter umgesetzt.

Dazu sollten das Epoxid **231** sowie die Dibrom-Verbindung **232** zunächst mit einer Base enolisiert werden, um anschließend über eine spontane Epoxidöffnung bzw. Alkylierung das gewünschte Cyclisierungsprodukt zu liefern.

Tabelle 4-4: Untersuchungen zur Darstellung des bicyclischen Systems in einem zweistufigen Prozess

Eintrag	Ausgangsverbindung	Base	Lewissäure	Umsatz
1	Dibromid 232	LDA	-	Zersetzung
2	Dibromid 232	NaHMDS	-	Zersetzung
3	Epoxid 231	LDA	-	-
4	Epoxid 231	LDA	ZnCl ₂	-
5	Epoxid 231	NaHMDS	-	-
6	Epoxid 231	NaHMDS	ZnCl ₂	-
7	Epoxid 231	K _t -Amylat	-	-
8	Epoxid 231	K _t -Amylat	ZnCl ₂	-

Leider führte der Einsatz der beiden Basen im Fall des Dibromids zu Zersetzungsprodukten, während bei dem Epoxid mit drei verschiedenen starken Basen kein Umsatz beobachtet werden konnte. Auch der Einsatz von ZnCl₂ als Lewissäure zur Aktivierung des Epoxids führte nicht zu einer Verbesserung, weshalb dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

4.3.3 Aufbau des Grundgerüsts über eine 1,4-Addition und anschließende 5-exo-trig-Cyclisierung

Die bisherigen Versuche hatten alle zum Ziel, den Ringschluss über eine Enolatreaktion zu erreichen. Dabei wurde der Enolatakzeptor in einer vorgelagerten Reaktion aus einer Doppelbindung dargestellt. Da diese Methoden bisher nicht zum Erfolg geführt haben, sollte versucht werden, die Doppelbindung direkt anzugreifen. Möglichkeiten dazu bieten zum Beispiel übergangsmetallkatalysierte Reaktionen wie die Heck-Reaktion,^[84] sowie radikalische Reaktionen.^[85] Ein Vorteil dieser Reaktionsführung wäre der Verzicht auf die vorherige Transformation der Doppelbindung.

Reaktionen der α -Position einer Carbonylverbindung mit einer Doppelbindung wurden bereits 1985 von Ban^[86] beschrieben. So konnte gezeigt werden, dass nach der Umsetzung von α -Iod-Carbonylen mit Pd(0) die Carbopalladierung einer Doppelbindung mit anschließender reduktiver Eliminierung zum Alkyljodid möglich war.

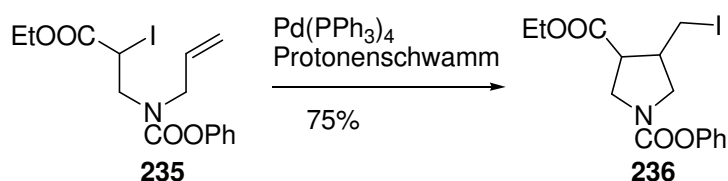


Abbildung 4.25: Palladiumkatalysierte 5-exo-trig-Cyclisierung

Zur Untersuchung dieser Reaktion musste zunächst die α -Iod-Verbindung synthetisiert werden. Der erste Ansatz dazu ging von der bereits dargestellten Verbindung **230** aus. Diese sollte zunächst in den Silylenolether **237** überführt und anschließend iodiert werden.

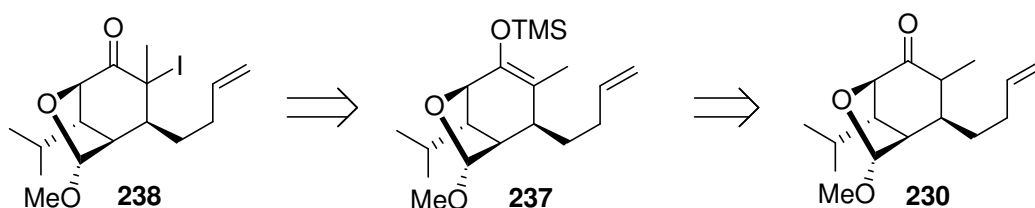


Abbildung 4.26: Retrosynthese des α -Iod-Ketons **238**

4.3.3.1 Synthese TMS-Ethers **237**

Die Darstellung des TMS-Ethers **237** gelang zwar über eine Deprotonierung mit LDA und Abfangen des Enolats **239** mit TMSCl, jedoch lieferte diese Reaktionsführung nur moderate Ausbeuten. Da die Cuprataddition an die α,β -ungesättigte Verbindung ebenfalls über das Enolat **239** verläuft, wurde versucht, es auf dieser Stufe abzufangen.

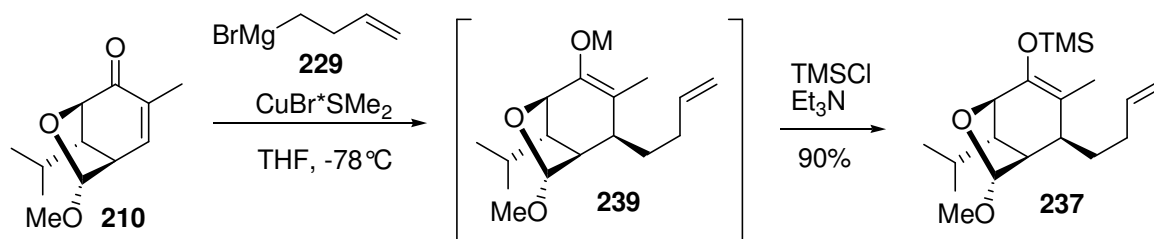


Abbildung 4.27: Darstellung des TMS-Ethers **237**

Diese Variation führte zu einer Steigerung der Ausbeute auf 90% und führte darüber hinaus zu einer Verringerung der synthetischen Stufen.

4.3.3.2 Synthese der α -Iod-Verbindung **238**

Für die Umsetzung eines Silyl-Enolethers zu einer α -Iod-Verbindung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.^[87] Die Umsetzung des Silyl-Enolethers mit NIS^[88] stellt eine der praktikabelsten und günstigsten Methoden dar, so dass diese als erstes untersucht werden sollte. Die Umsetzung des TMS-Enolethers **237** mit NIS in DCM bei RT lieferte die gewünschte Verbindung in 70% Ausbeute.

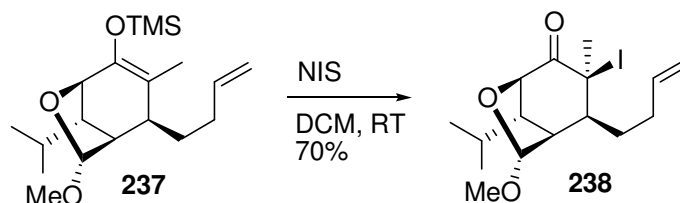


Abbildung 4.28: Darstellung des α -Iod-Ketons **238** ausgehend vom TMS-Ether **237**

Zur Verkürzung der Synthese, sollte das in der Cuprataddition gebildete Enolat **239** direkt ohne den Umweg über den Silylenolether **237** abgefangen werden. Dazu wurde nach dem Erwärmen der Cuprataddition auf -30°C NIS zugegeben. Nach der reduktiven Aufarbeitung mit ges. Na_2SO_3 -Lösung wurde die α -Iod-Verbindung **238** diastereomerenrein in einer Ausbeute von 85% erhalten. Die hohe Selektivität der Reaktion kann dadurch erklärt werden, dass die Unterseite des Moleküls von der axial stehenden Isopropyliden-Gruppe abgeschirmt wird, weshalb der Angriff des NIS nur von der Oberseite erfolgen kann.

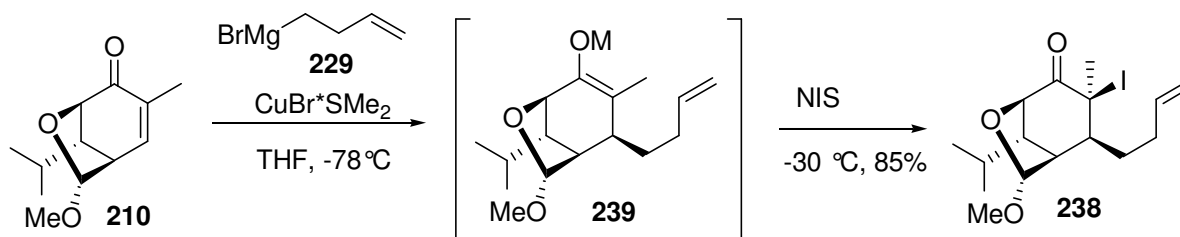


Abbildung 4.29: Eintopf-Darstellung des α -Iod-Ketons **225** ausgehend vom α,β -ungesättigten Keton **201**

Die Strukturaufklärung des iodierten Produkts **238** gelang über ein NOESY-NMR-Experiment. Für die Bestimmung der Stereozentren wurde der charakteristische NOE-Effekt zwischen H1 und H2 herangezogen. Zwei weitere NOE-Signale konnten zwischen H1 und H3 sowie zwischen H2 und H3 beobachtet werden.

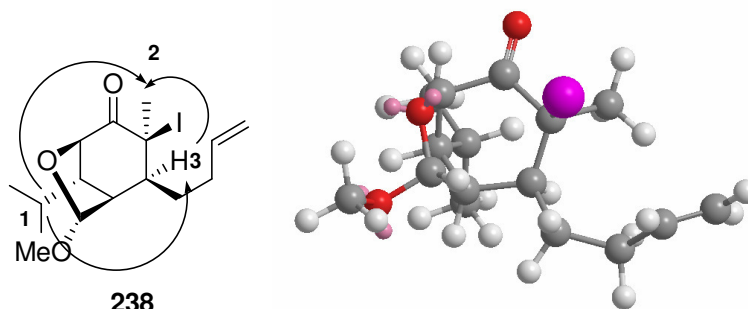


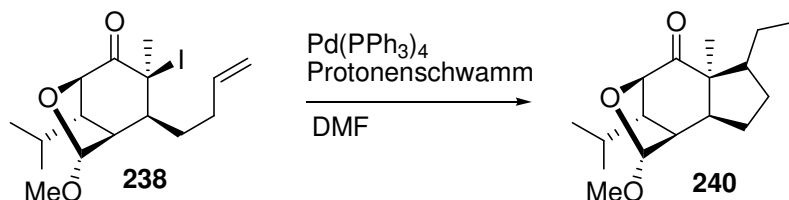
Abbildung 4.30: Strukturaufklärung des α -Iod-Ketons **238** mittels NOE

Das NOE-Experiment zeigte die räumliche Nähe von H1, H2 und H3 und bestätigte somit die vermutete Struktur.

4.3.3.3 Untersuchung der Cyclisierungsreaktion

Die ersten Versuche, die Methode von *Ban* zur Pd-katalysierten Cyclisierung zu adaptieren, schlugen fehl (Tabelle 4-5). Zunächst wurde die Reaktion bei den in der Literatur angegebenen Temperaturen von 20 bzw. 65°C durchgeführt. Hierbei war aber kein Umsatz zu beobachten. Erst die Erhöhung der Temperatur auf 80°C führte zur Bildung des gewünschten Produkts in einer Ausbeute von 30%.

Tabelle 4-5: Untersuchungen zum Aufbau des bicyclischen Systems **240** ausgehend vom α -Iod-Keton **238**



Eintrag	Katalysatorsystem	Temperatur	Ausbeute
1	1 Mol% Pd(PPh ₃) ₄ Protonenschwamm	RT	-
2	1 Mol% Pd(PPh ₃) ₄ Protonenschwamm	65°C	-

3	1 Mol% Pd(PPh ₃) ₄ Protonenschwamm	80°C	30%
4	Protonenschwamm	80°C	34%
5	-	80°C	62%
6	-	90°C	83%

Da 5-exo-trig-Cyclisierungen auch radikalisch verlaufen, wurde die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt. Die Tatsache, dass die unkatalysierte Reaktion eine bessere Ausbeute lieferte, lässt vermuten, dass es sich um eine radikalische Reaktion handeln könnte. Weitere Untersuchungen wie das Verzichten auf Protonenschwamm und die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90°C führten zu einer Optimierung der Ausbeute auf 83%. Zudem war stets nur ein Diastereomer zu beobachten.

Für eine weitere Optimierung der Reaktion sollte die Reaktionstemperatur durch den Einsatz eines Katalysators gesenkt werden. Aus der Literatur sind Cyclisierungen von α -Halo-Acetalen mit Eisen(II)chlorid bekannt.^[89] Diese Reaktionsbedingungen sollten auf das vorliegende System angewendet werden.

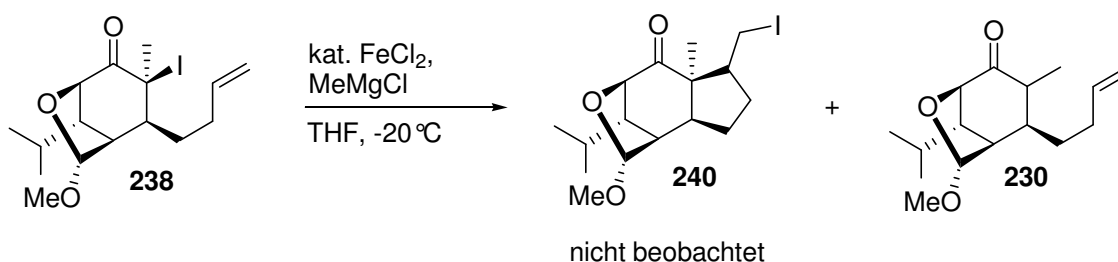


Abbildung 4.31: Untersuchungen zur Eisen-Katalysierten radikalischen Cyclisierung

Dazu wurde das α -Iod-Keton **238** mit FeCl_2 und MeMgCl bei -20°C umgesetzt. Die Reaktion zeigte bereits nach 2 min vollständigen Umsatz. Es konnte aber nur die dehalogenierte Verbindung **230** isoliert werden. Da die bisher nur für Acetale beschriebene eisenkatalysierte Reaktion nicht auf enolisierbare Ketone anwendbar ist, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Die Strukturaufklärung des Cyclisierungsprodukts gelang über ein NOESY-NMR-Experiment. Für die Bestimmung der Stereozentren wurde der charakteristische NOE-Effekt zwischen H1 und H3 herangezogen. Zwei weitere NOE-Effekte konnten zwischen H1 und H2 sowie zwischen H2 und H3 beobachtet werden.

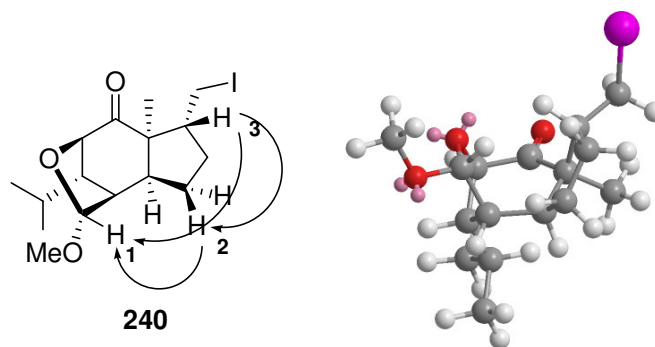


Abbildung 4.32: Strukturaufklärung des Cyclisierungsprodukts **240** mittels NOE

Diese NOE-Effekte sind in dieser Form nur zu beobachten, wenn der neu gebildete Brückenkopf cis-verknüpft ist und sich der Wasserstoff des neu gebildeten Fünfrings im „inneren“ des tricyclischen Ringsystems befindet.

4.4 Untersuchungen zur Darstellung von Dendrobiumane B 43

Nachdem die Synthese des tricyclischen Grundgerüsts erfolgreich durchführbar war, sollte nun die peripheren Transformationen wie die Oxidation des Acetals, die Reduktion der Keto-Gruppe und die Substitution des Iodids anhand von Modellstudien untersucht werden. Diese sollten dann in der Synthese von Dendrobiumane B **43** Verwendung finden.

4.4.1 Untersuchungen zur Oxidation des Acetals **240** zum Lacton **241**

Für die Oxidation eines Lactols zu einem Lacton ist eine Fülle von Reagenzien-Kombinationen wie Brom/Bariumcarbonat^[90] bzw. Reagenzien auf Chrombasis^[91] bekannt. Am häufigsten wurden allerdings Reagenzien auf Chrombasis verwendet. Da die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Chrom-Salzen auf Grund ihrer Toxizität zumindest bedenklich ist, sollte eine katalytische Alternative genutzt werden. Um das Halbacetal **242** zu oxidieren, musste dieses zunächst freigesetzt werden. Die Verbindung erwies sich dabei stabiler als zunächst vermutet. Die ersten Versuche mit 3 M HCl zeigten auch nach Reaktionszeiten von über 24 h keinen Umsatz. Erst die Verwendung von 6 M HCl in Acetonitril über einen Zeitraum von 12 h führte zu vollständigem Umsatz. Das so erhaltene Halbacetal **242** wurde anschließend direkt mittels TPAP/NMO^[92] zum gewünschten Lacton **241** umgesetzt. Die Ausbeute über zwei Stufen betrug dabei 71%.

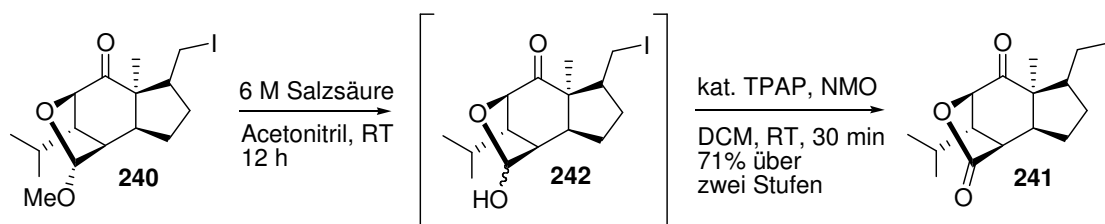


Abbildung 4.33: Oxidation des Acetals **240** zum Lacton **241**

4.4.2 Untersuchungen zur Substitution des primären Alkyliodids

Obwohl bei der nucleophilen Substitution von aliphatischen Iodiden mit Carboxylaten selbst bei Raumtemperatur sehr hohe Ausbeuten möglich sind,^[93] lieferte die Reaktion des Alkyliodids **240** mit Natriumacetat in DMF über mehrere Stunden bei 100 °C keinen Umsatz. Die Verwendung von Silbersalzen wie Ag₂O oder Silberacetat zur Aktivierung des Iodids führte ebenfalls zu keiner Verbesserung. Als Alternative wurde die Reaktionsführung in der Mikrowelle untersucht. Dazu wurde das Alkyliodid **240** mit Natriumacetat in Aceton bei 100 °C umgesetzt. Doch auch diese Variante zeigte keinen Umsatz. Da dies wahrscheinlich an der geringen Löslichkeit von Natriumacetat lag, wurde zur Erhöhung der Löslichkeit, anstelle von Natriumacetat Tetrabutylammoniumacetat eingesetzt. Die Reaktion mit Tetrabutylammoniumacetat zeigte bereits nach 30 min vollständigen Umsatz. Aus Gründen der besseren Handhabung wurde Aceton durch das höher siedende 2-Butanon ersetzt.

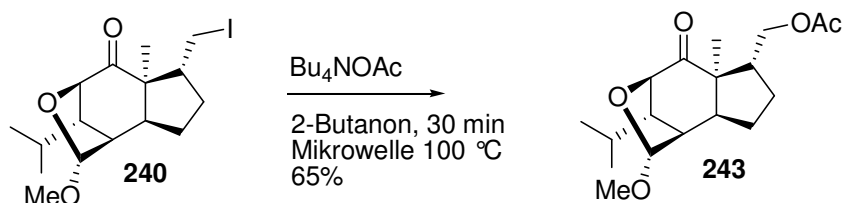


Abbildung 4.34: Untersuchungen zur Substitution des Alkyliodids **240**

Die Reaktion in 2-Butanon zeigte ebenfalls nach 30 min vollständigen Umsatz. Das gewünschte Produkt **243** konnte in einer Ausbeute von 65% isoliert werden.

4.4.3 Untersuchungen zur Reduktion des Ketons

Bei der Reduktion des Ketons kommt es vor allem auf die Diastereoselektivität an. Dabei sollte die Isopropyliden-Gruppe wie bei vielen anderen Reaktionen eine entscheidende Rolle spielen. Für die ersten Untersuchungen wurde auf Grund der Verfügbarkeit NaBH₄ gewählt. Die Reduktion mittels NaBH₄ in Methanol verlief ohne Probleme in einer Ausbeute von 72%

zum diastereomerenreinen Alkohol **244**. Dieser wies aber am neu generierten Stereozentrum nicht die im Naturstoff vorhandene Relativkonfiguration auf.

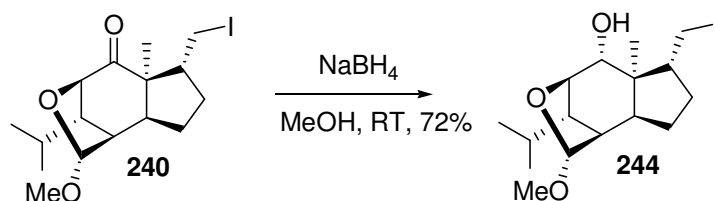


Abbildung 4.35: Reduktion des Ketons **240** zum Alkohol **244**

Auch die Verwendung alternativer Reduktionsmitteln wie BH_3 oder chelatisierenden Lewisäuren wie CeCl_3 und ZnCl_2 bewirkte keine Änderung. Dies war jedoch zu erwarten, da die Unterseite des Moleküls mit der axialen Isopropyl-Gruppe und der Methyl-Gruppe sehr stark abgeschirmt ist. Der Angriff des Hydrids konnte deshalb nur von der Oberseite erfolgen.

Eine Alternative zu den hydridbasierten Reduktionen bot die Reduktion mit einem Alkalimetall. Dabei wird je nach Substrat ein radikalischer bzw. anionischer Mechanismus durchlaufen. Der Verlauf der Reaktion über einen anionischen Mechanismus erlaubt eine Equilibrierung des Stereozentrums, welche zum thermodynamisch stabileren Produkt führt.

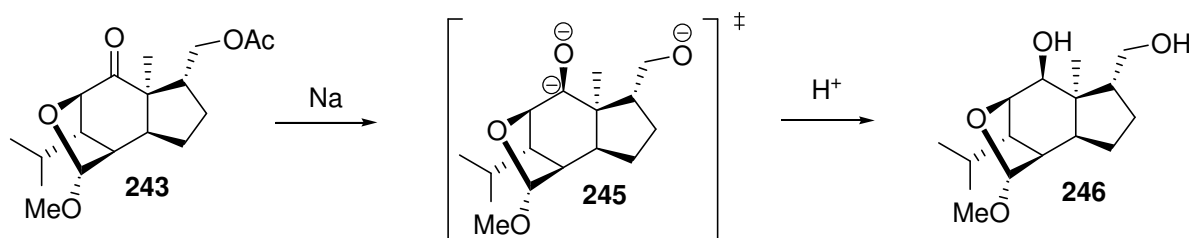


Abbildung 4.36: Reduktion des Ketons **243** über eine Ein-Elektronen-Übertragung

Auf Grund der Instabilität der Iodalkane unter den gewählten Reaktionsbedingungen, wurde die Untersuchung der Reduktion mit dem Acetat **243** durchgeführt. Die ersten Versuche erfolgten nach einer abgewandelten Literaturvorschrift^[94], bei der das Keton in *iso*-Propanol mit elementarem Natrium versetzt wurde. Da bis auf die Abspaltung des Acetats kein Umsatz zu beobachten war, wurde versucht, die Reaktion in THF durchzuführen. Jedoch war auch in THF kein Umsatz zum Alkohol zu beobachten. Ein Grund kann die laut Literatur^[95] erschwerte Reduktion für nicht enolisierbare Ketone sein. Da sich in α -Position zum Keton jedoch ein Brückenkopf befindet, ist eine Enolisierung nicht möglich. Zum anderen ist das Keton sterisch stark abgeschirmt, was die Reaktion ebenfalls behindert. Die Reduktion über eine Ein-Elektron-Übertragung ist zwar eine denkbare Möglichkeit, den Alkohol in der

gewünschten Konfiguration zu erhalten, konnte aber aus Zeitgründen in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden.

4.4.4 Darstellung von 247

Da eine selektive Reduktion des Ketons nicht gelang, sollte die Synthese zunächst mit dem Ziel das 7-*epi*-Dendrobiumane B darzustellen fortgeführt werden. Auf einer späten Stufe sollte die richtige Konfiguration des Alkohols dann über eine Inversion erhalten werden.

Die noch zur Darstellung des *epi*-Dendrobiumane B nötigen Stufen, wie die Oxidation des Acetals, die Substitution des Iodids und die Reduktion des Ketons wurden bereits an der Modellverbindung **240** untersucht, so dass noch die Reihenfolge der Transformationen zu klären war. Bei genauer Betrachtung der neu entstehenden funktionellen Gruppen kristallisierte sich eine Vorgehensweise heraus. Da die Behandlung mit 6 N HCl sowohl für die intramolekulare Brücke als auch für eine Acetat-Schutzgruppe problematisch war, erfolgte im ersten Schritt, wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben, die Oxidation des Acetals zum Lacton.

Die ersten Untersuchungen zur Substitution des Iodids auf der Stufe des Lactons **241** führten zur Zersetzung des Edukts, so dass das sehr basenlabile α -Hydroxyketon **241** zunächst zum Diol reduziert werden sollte.

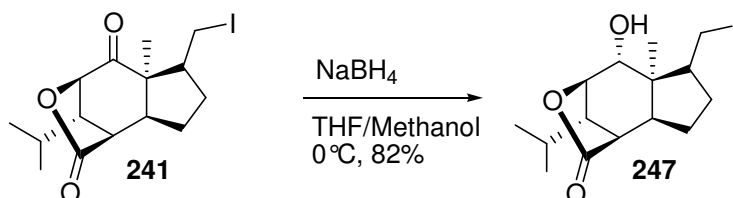


Abbildung 4.37: Reduktion des Ketons **241** zum Alkohol **247**

Die Reduktion gelang auch auf der Stufe des Lactons **241** in hohen Ausbeuten von 82% lieferte jedoch nur das ungewünschte Diastereomer **247**.

4.4.5 Darstellung des Acetat-geschützten 7-*epi*-Dendrobiumane B 248

Die Reaktionsbedingungen für die Substitution waren zwar auf der Stufe des α -Hydroxyketons **240** bereits ausgearbeitet worden, führten aber auf der Stufe des Lactons **240** zur Zersetzung der Ausgangsverbindung. Da die Zersetzung wahrscheinlich auf die Labilität des α -Hydroxyketons in Kombination mit dem Lacton zurückzuführen war, sollte die Substitution des Iodids ausgehend vom deutlich stabileren Diol **247** erfolgen.

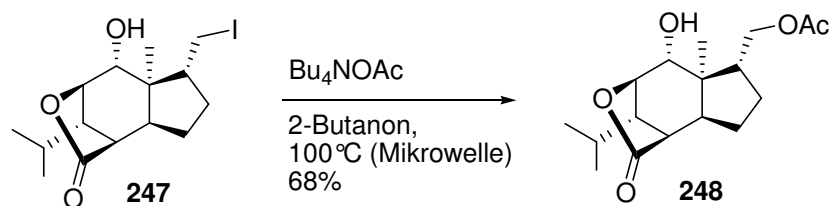


Abbildung 4.38: Darstellung des Acyl-geschützten Alkohols **248**

Die Umsetzung des Diols unter den in Kapitel 4.4.2 ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen lieferte das Acetat in einer Ausbeute von 68%. Auf dieser Stufe gelang ebenfalls die Kristallisation des Produktes.

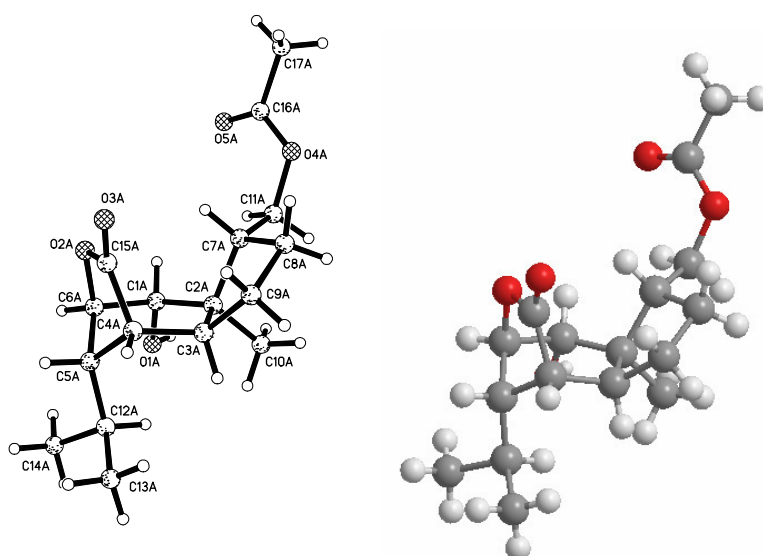


Abbildung 4.39: Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse des Acyl-geschützten Alkohols **248**

Über eine Röntgenstrukturanalyse konnten so alle bisher gemachten Annahmen über die Stereochemie des Produktes bestätigt werden.

4.4.6 Darstellung von 7-*epi*-Dendrobiumane B **249**

Zur Untersuchung der Entschützungsreaktion und nicht zuletzt als Referenz für spätere Inversionsversuche sollte *epi*-Dendrobiumane B **249** durch Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe dargestellt werden.

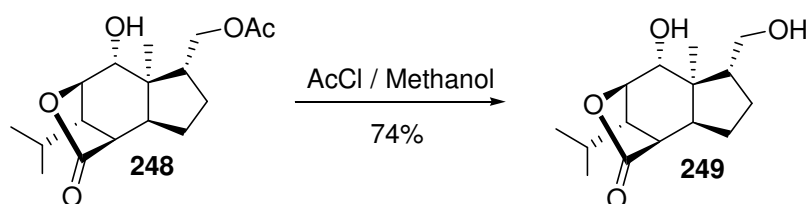


Abbildung 4.40: Entschützung des Acyl-geschützten Alkohols **248**

Unter den bei der Kohlenhydratsynthese ausgearbeiteten Standardbedingungen (K_2CO_3 /Methanol) kam es jedoch zur Zersetzung, wobei vermutlich das Lacton geöffnet wurde. Aus diesem Grund wurde wie bei der Synthese des Cyclisierungsvorläufers **60** die Entschützung mit Acetylchlorid in Methanol gewählt. Mittels dieser Methode gelang die Entschützung zum *epi*-Dendrobiumane B **249** mit einer Ausbeute von 74 %.

4.4.7 Untersuchungen zur Inversion des Alkohols **248** über eine Mitsunobu-Reaktion

Da die selektive Reduktion des Ketons nicht gelang, sollte der Alkohol mittels einer Mitsunobu-Reaktion invertiert werden. Als Ausgangsverbindung diente das acylgeschützte Lacton **248**. Da eine Abspaltung der Acyl-Schutzgruppe unumgänglich ist, führt die Inversion und direkte Abspaltung der Schutzgruppen an dieser Stelle zu keiner zusätzlichen Stufe.



Abbildung 4.41: Untersuchungen zur Inversion des Alkohols **248**

Ausgehend von der, für die Inversion der Cyclisierungsvorläufer, verwendeten Vorschrift wurde der Alkohol mit PPh_3 , DEAD und Ameisensäure in THF umgesetzt. Die Reaktion zeigte jedoch auch nach 24 Stunden keinen Umsatz. Eine Temperaturerhöhung auf 60 °C hatte ebenfalls keinen Einfluss.

Tabelle 4-6: Untersuchungen zur Inversion des Alkohols **248** mittels Mitsunobu-Reaktion

Eintrag	Phosphin	Nucleophil	Dialkylazodicarboxylat	Temperatur	Umsatz
1	PPh_3	Ameisensäure	DEAD	RT	-
2	PPh_3	Ameisensäure	DEAD	60 °C	-
3	PPh_3	Essigsäure	DEAD	RT	-
4	PPh_3	Essigsäure	DEAD	60 °C	-
5	PPh_3	Ameisensäure	DIAD	RT	-
6	PPh_3	Ameisensäure	DIAD	60 °C	-
7	PBu_3	Ameisensäure	DEAD	RT	-
8	PBu_3	Ameisensäure	DEAD	60 °C	-
7	PPh_3	Ameisensäure	DEAD	120 °C	30%

Um potentielle Fehlerquellen auszuschließen, wurde die Reaktion ebenfalls mit Essigsäure als Nucleophil durchgeführt. Auch die Verwendung von DIAD brachte keine Verbesserung. Eine Ursache für die fehlende Reaktivität ist vermutlich die sterische Abschirmung des sekundären Alkohols. Da die *iso*-Propylgruppe, wie in Abbildung 4.39 zu erkennen ist, axial steht und sich auf der anderen Seite eine Methylgruppe befindet, ist der Alkohol von beiden Seiten eingerahmt. Der Angriff des Phosphins ist folglich stark behindert. Zur Minimierung des sterischen Drucks wurde die Reaktion ebenfalls mit Tributylphosphin durchgeführt. Aber auch der Einsatz von Tributylphosphin hatte keinen Einfluss auf die Reaktivität. Des Weiteren wurde die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt. Da THF als Lösungsmittel beibehalten werden sollte, wurde die Reaktion auf Grund der leichten Handhabbarkeit von Drücken bis 20 bar in der Mikrowelle durchgeführt. Dabei zeigte die Reaktion nach 2 Stunden Reaktionszeit bei 120 °C einen Umsatz von ca. 30%. Nach der Abspaltung der Formyl- und Acetyl-Schutzgruppe mit AcCl in Methanol konnte jedoch nur das nichtgewünschte Isomer isoliert werden. Vermutlich kam es unter den Reaktionsbedingungen zu einer säurekatalysierten Veresterung und nicht zu der gewünschten Mitsunobu-Reaktion. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde der Versuch der Inversion über eine Mitsunobu-Reaktion eingestellt.

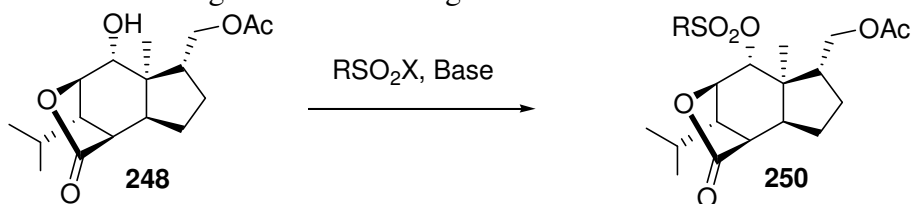
4.4.8 Untersuchungen zur Inversion des Alkohols über die nucleophile Substitution eines Sulfonats

Da Triphenylphosphin vermutlich sterisch zu anspruchsvoll war, um mit dem Alkohol eine gute Abgangsgruppe zu bilden, sollte versucht werden den Alkohol zunächst in ein Sulfonat zu überführen. Letzteres könnte anschließend mit einem O-Nucleophil umgesetzt werden.



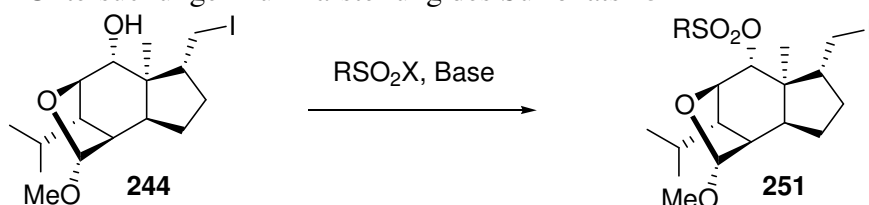
Abbildung 4.42: Inversion des sekundären Alkohols über die nucleophile Substitution eines Sulfonats

Zur Darstellung des Sulfonats **250** wurde der Alkohol **248** mit TsCl und DMAP in DCM umgesetzt. Allerdings kam es unter den Reaktionsbedingungen zur Zersetzung der Ausgangsverbindung. Auch der Einsatz anderer Basen und Sulfonsäure-Derivaten wie zum Beispiel der reaktiveren Ts₂O^[96] oder Tf₂O führte nicht zur Verbesserung der Reaktion.

Tabelle 4-7: Untersuchungen zur Darstellung des Sulfonats **250**

Eintrag	Sulfonsäure-Derivat	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Umsatz
1	TsCl	DMAP	DCM	RT	Zersetzung
2	TsCl	Pyridin	DCM	RT	Zersetzung
3	MsCl	Pyridin	DCM	RT	Zersetzung
4	TsCl	Methylimidazol	DCM	RT	Zersetzung
5	Ts ₂ O	Methylimidazol	DCM	RT	Zersetzung
6	TsCl	NaH	THF	0°C	Zersetzung
7	Tf ₂ O	DMAP	DCM	-78°C	kein Umsatz
8	Tf ₂ O	DMAP	DCM	-78 – 0°C	Zersetzung
9	Tf ₂ O	NaH	THF	-78 – 0°C	Zersetzung

Auf Grund der Instabilität des Lactons unter diesen Reaktionsbedingungen, sollte versucht werden, den Alkohol bereits auf der Stufe des Acetals zu invertieren. Dazu wurde das Acetal, analog dem Lacton, mit verschiedenen Sulfonsäure-Quellen und Basen umgesetzt.

Tabelle 4-8: Untersuchungen zur Darstellung des Sulfonats **251**

Eintrag	Sulfonsäure-Derivat	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Umsatz
1	TsCl	DMAP	DCM	RT	Kein Umsatz
2	TsCl	Pyridin	DCM	RT	Kein Umsatz
3	MsCl	Pyridin	DCM	RT	Kein Umsatz
4	TsCl	Methylimidazol	DCM	RT	Kein Umsatz
5	Ts ₂ O	Methylimidazol	DCM	RT	Kein Umsatz
6	TsCl	NaH	THF	0°C	Kein Umsatz
7	Tf ₂ O	DMAP	DCM	-78°C	kein Umsatz
8	Tf ₂ O	DMAP	DCM	-78 – 0°C	Zersetzung
9	Tf ₂ O	NaH	THF	-78 – 0°C	Zersetzung

Leider war es auch beim Acetal nicht möglich, den Alkohol mit den Sulfonsäuren zu verestern. Selbst in Toluol unter Rückfluss konnte kein Umsatz zum Produkt beobachtet werden. Dieses Ergebnis unterstreicht die bereits gemachte Vermutung, dass es sich in diesem Fall um einen sterisch stark abgeschirmten Alkohol handelt. Lediglich bei der Umsetzung mit dem Triflatanhydrid oder nach mehreren Stunden unter Rückfluss konnte Umsatz beobachtet werden. Leider konnten in diesen Fällen lediglich Zersetzungsprodukte isoliert werden.

4.5 Zusammenfassung

Im Zuge der Sesquiterpen-Synthese gelang die Darstellung von 7-*epi*-Dendrobiumane B **249**. Die Synthese erfolgte in 12 Stufen ausgehend von (*S*)-Carvon **193**. Schlüsselschritt dieser Synthese war eine radikalische Cyclisierung, welche den Aufbau des bicyclischen Ringsystems erlaubte.

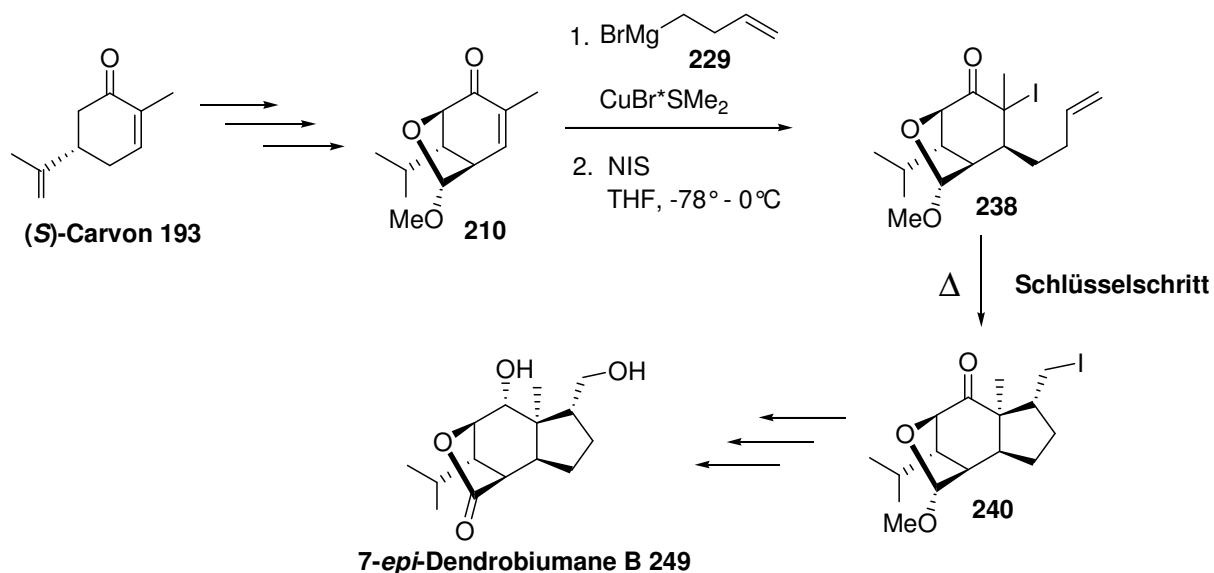


Abbildung 4.43: Synthese von 7-*epi*-Dendrobiumane B **249**

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Verbindungen mit einem Kohlenhydrat-Kopf werden als Glycokonjugate bezeichnet. Die bekanntesten Vertreter sind Glycoproteine und Glycolipide, welche zum Beispiel an vielen Erkennungsprozessen der Zelle beteiligt sind. Neben diesen beiden Vertretern gibt es eine Vielzahl weiterer glykosylierter Naturstoffe, bei denen es sich nicht um Proteine oder Lipide handelt. Viele sind niedermolekulare Verbindung mit beachtlicher biologischer Aktivität wie z.B. das Macrolid-Antibiotikum Erythromycin und die Glykopeptid-Antibiotika Vancomycin und Teicoplanin. Die Funktion der Kohlenhydrate ist nicht auf die Verbesserung der Bioverfügbarkeit beschränkt. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass durch Variation des Kohlenhydrat-Kopfes eine Veränderung der biologischen Wirkung möglich ist.

Ziel dieser Arbeit war es daher, einen kurzen synthetischen Zugang zu Glyko-Sesquiterpenen der Picrotoxan-Familie zu entwickeln. Unter dem Gesichtspunkt der bisher fehlenden, einfachen Synthesen für Monosaccharide wurde für eine generelle Variationsmöglichkeit des Kohlenhydratkopfes zunächst ein kurzer, modularer und parallelisierbarer Zugang zu natürlichen sowie nicht natürlichen Monosacchariden entwickelt.

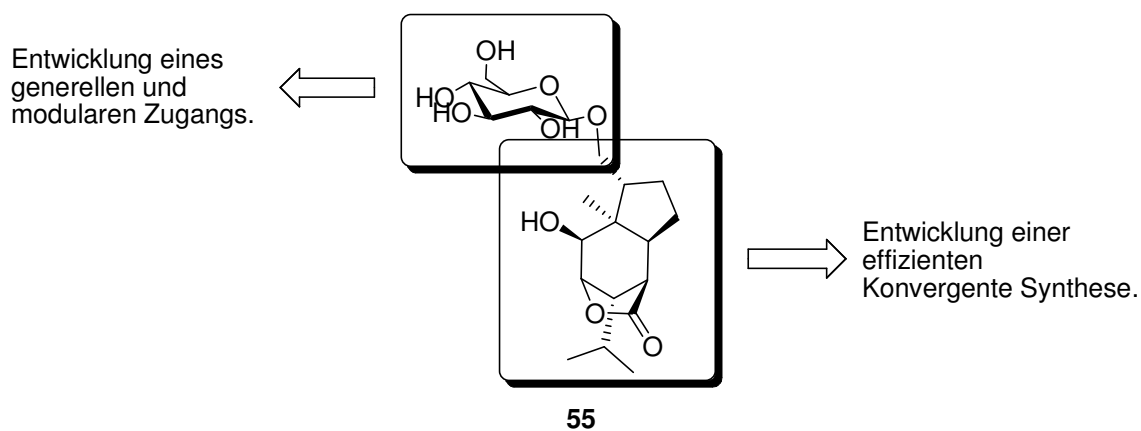


Abbildung 5.1 Teilgebiete der Arbeit

Der zweite Teil der Arbeit behandelte die konvergente Synthese von Sesquiterpenen der Picrotoxan-Familie.

Obwohl die Totalsynthese des Alkaloids Dendrobin und verschiedener Sesquiterpene des Picrotoxan-Typs aus anderen Pflanzen bereits beschrieben ist, sind diese Synthesen zumeist sehr stufenreich oder bedienen sich giftiger Schwermetallverbindungen. Eine Synthese der Sesquiterpene bzw. Sesquiterpen-Glykoside aus *Dendrobium nobile* Lindl ist bisher nicht beschrieben und war Gegenstand dieser Arbeit.

5.1 Synthese der Kohlenhydrat-Bibliothek

Im Hinblick einer späteren Anwendung in der Variation des Kohlenhydratkopfes von Glykokonjugaten wurde eine selektive und modulare Synthese von natürlichen sowie nicht-natürlichen Kohlenhydraten entwickelt. Der Schlüsselschritt dieser Synthese war eine RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierung. Dabei ermöglichte der Ru-Katalysator, je nach Reaktionsbedingungen, die Reaktionsführung über eine Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung oder eine oxidative Fragmentierung-Cyclisierung.

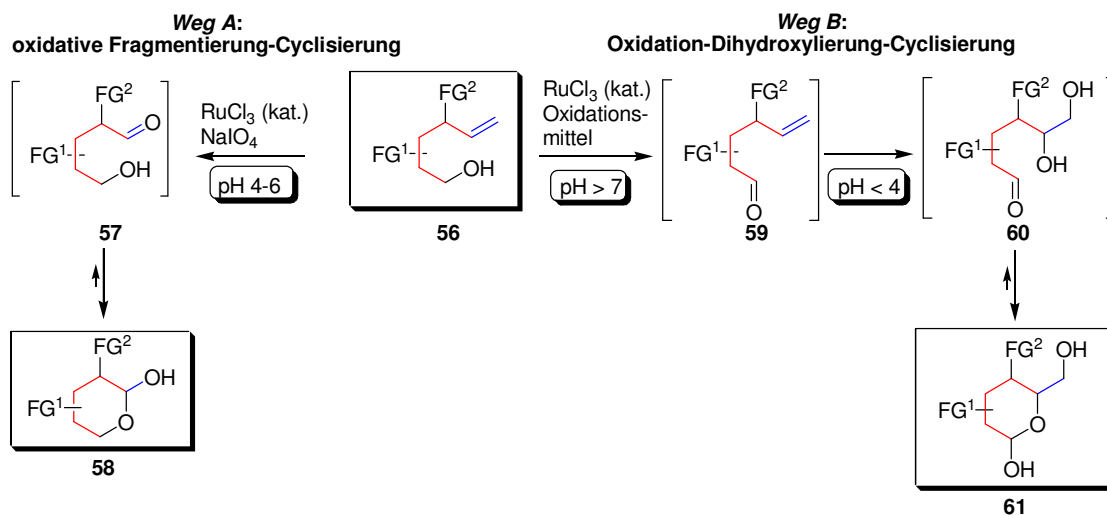


Abbildung 5.2: Kohlenhydrate über eine Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung oder eine oxidative Fragmentierung-Cyclisierung

Für die Synthese der Cyclisierungsvorläufer wurde eine modulare und parallelisierbare Synthesestrategie entwickelt. Eine besondere Bedeutung genoss dabei das Konzept der dreidimensionalen Matrix, bei dem ein Zugang zu einer Bibliothek möglicher Cyclisierungsvorläufer mit einem Maximum an struktureller Diversität ermöglicht wurde.

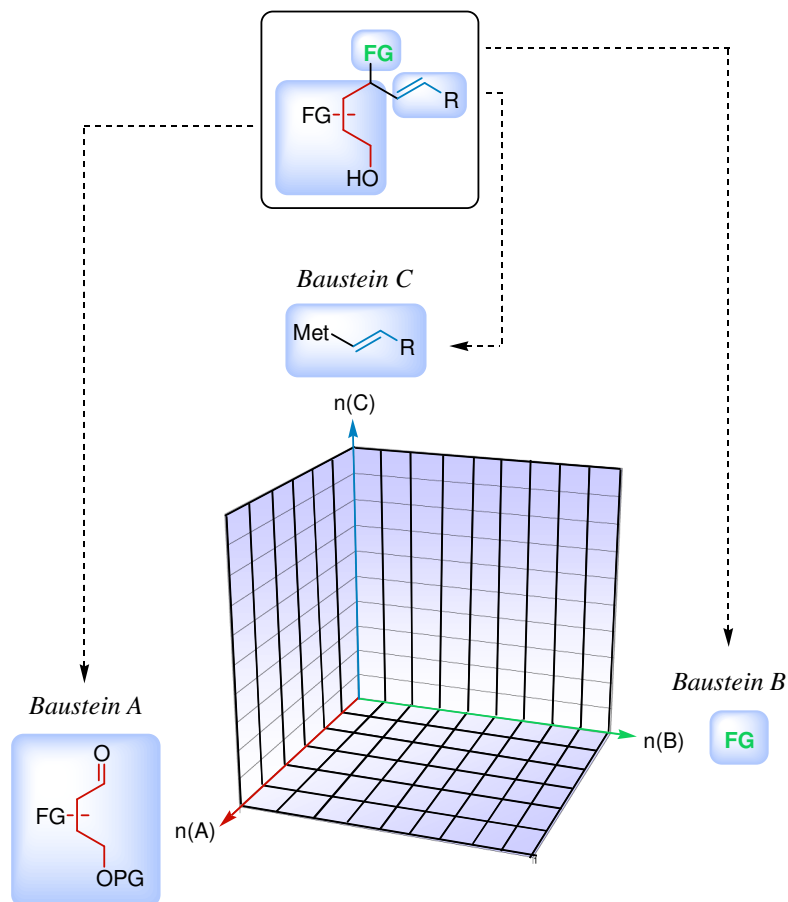


Abbildung 5.3: Dreidimensionale Matrix einer Kohlenhydratbibliothek

Die Matrix setzt sich zusammen aus den drei Bausteinen A, B und C. Der Cyclisierungsvorläufer wurde über eine Kombination des Bausteins A (Rückgrad des Kohlenhydrates) mit dem Baustein C (Vinylmetallspezies) und einer möglichen Transformation der funktionellen Gruppe (Baustein B) erhalten.

Die Synthese des Rückgrades (Baustein A) ging von vier verschieden-substituierten Lactonen aus, die in nur drei synthetischen Stufen zu den entsprechenden Cyclisierungsvorläufer umgesetzt werden konnten. Um eine parallele und automatisierbare Synthese zu ermöglichen, wurde eine Sequenz identischer Reaktionsschritte bestehend aus Reduktion, 1,2-Addition, und zwei Schutzgruppenoperationen entwickelt. Durch die sequenzielle Einführung von Sauerstoff- oder Stickstoff-Funktionalitäten wurde so eine regioselektive Schützung der neu generierten funktionellen Gruppen möglich.

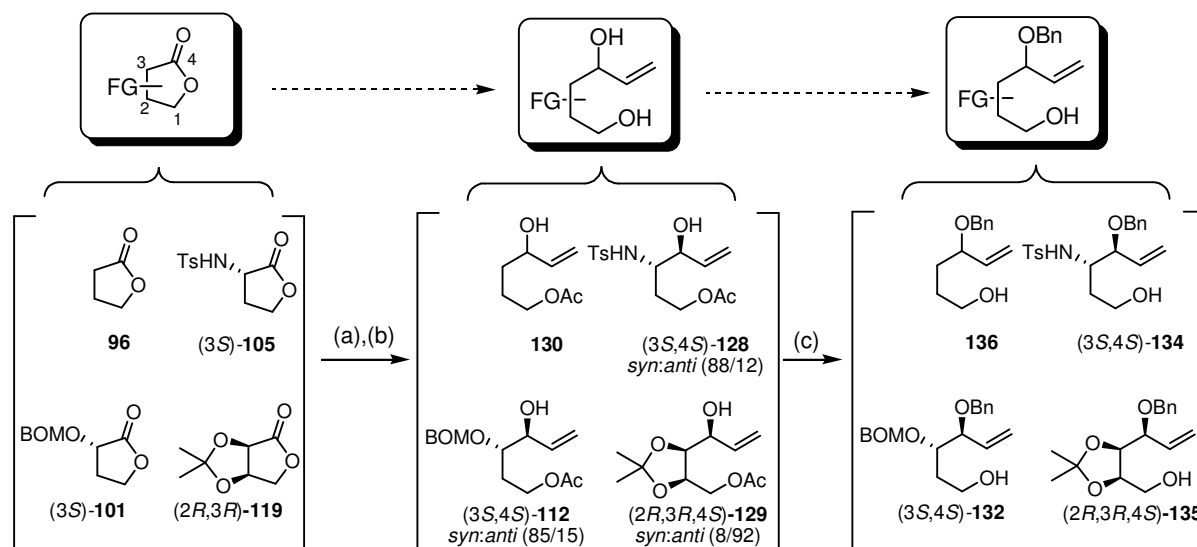


Abbildung 5.4: Darstellung der Cyclisierungsvorläufer: (a) DIBAL-H, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, dann: $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ – RT; (b) $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, AcCl, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) $\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, Dioxan, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, then: K_2CO_3 , MeOH, RT.

Zur Erzeugung weiterer Diversität, wurden über eine Oxidations-Reduktions-Sequenz die Minderdiastereomere der 1,2-Addition zugänglich gemacht.

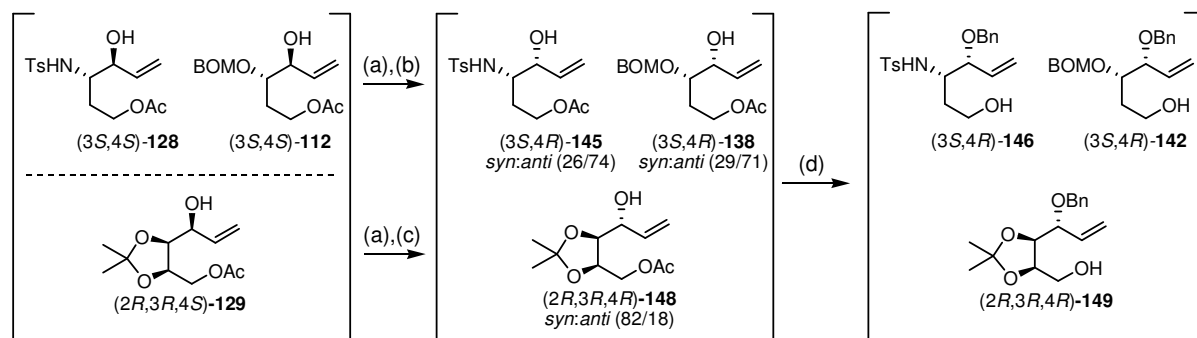


Abbildung 5.5: Darstellung der Cyclisierungsvorläufer: (a) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , RT; (b) NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) $\text{Li}[\text{Al}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{H}]$, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, CH_2Cl_2 ; (d) $\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, Dioxan, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann: K_2CO_3 , MeOH, RT.

Über die Substitution des Allylalkohols (Variation des Baustein B) konnten zusätzliche funktionelle Gruppen wie Amine und Schwefelverbindungen eingeführt werden. Dazu wurde der Allylalkohol in das entsprechende Bromid überführt, welches anschließend durch das gewünschte Nucleophil ersetzt wurde.

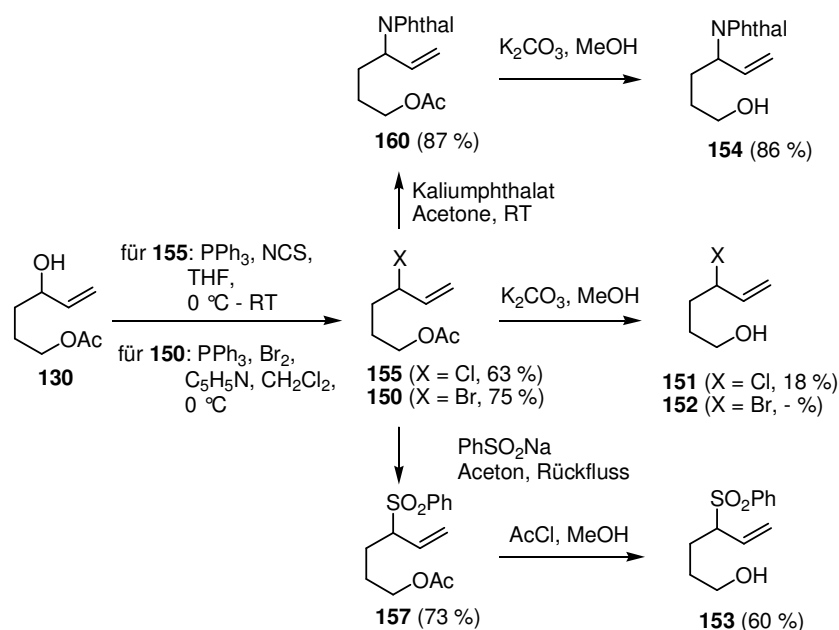


Abbildung 5.6: Darstellung der Cyclisierungsvorläufer aus der Variation der Baustein B

Die Anwendung der rutheniumkatalysierten oxidativen Fragmentierung-Cyclisierung und Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung auf die über die Variation der Bausteine A und B erhaltenen Cyclisierungsvorläufer führte zur Synthese einer Bibliothek hochsubstituierter Kohlenhydrate. Die Synthese der Kohlenhydrate gelang sowohl in guten Ausbeuten als auch mit guten Selektivitäten. In maximal fünf Stufen konnten demzufolge Kohlenhydrate dargestellt werden, bei denen jede funktionelle Gruppe orthogonal geschützt ist und so nach einer Entschützung für weitere synthetische Operationen zur Verfügung stehen könnte.

Obwohl über die in dieser Arbeit durchgeführte Variation der Bausteine A und B bereits eine beachtliche Anzahl an Kohlenhydraten synthetisiert werden konnte, bietet das ausgearbeitete Konzept allein durch eine Permutation der entwickelten Bausteine den Zugang zu einer viel größeren Zahl von neuen Kohlenhydraten. Zur Erweiterung der Bibliothek ist in zukünftigen Arbeiten neben der Permutation und der in dieser Arbeit nicht behandelten Variation des Baustein C, auch die Einführung neuer Ausgangsverbindungen denkbar. So sind weitere Lactone wie z.B. Pantholacton, β -Hydroxy- γ -butyrolacton und γ -Valerolacton auch enantiomerenrein erhältlich.

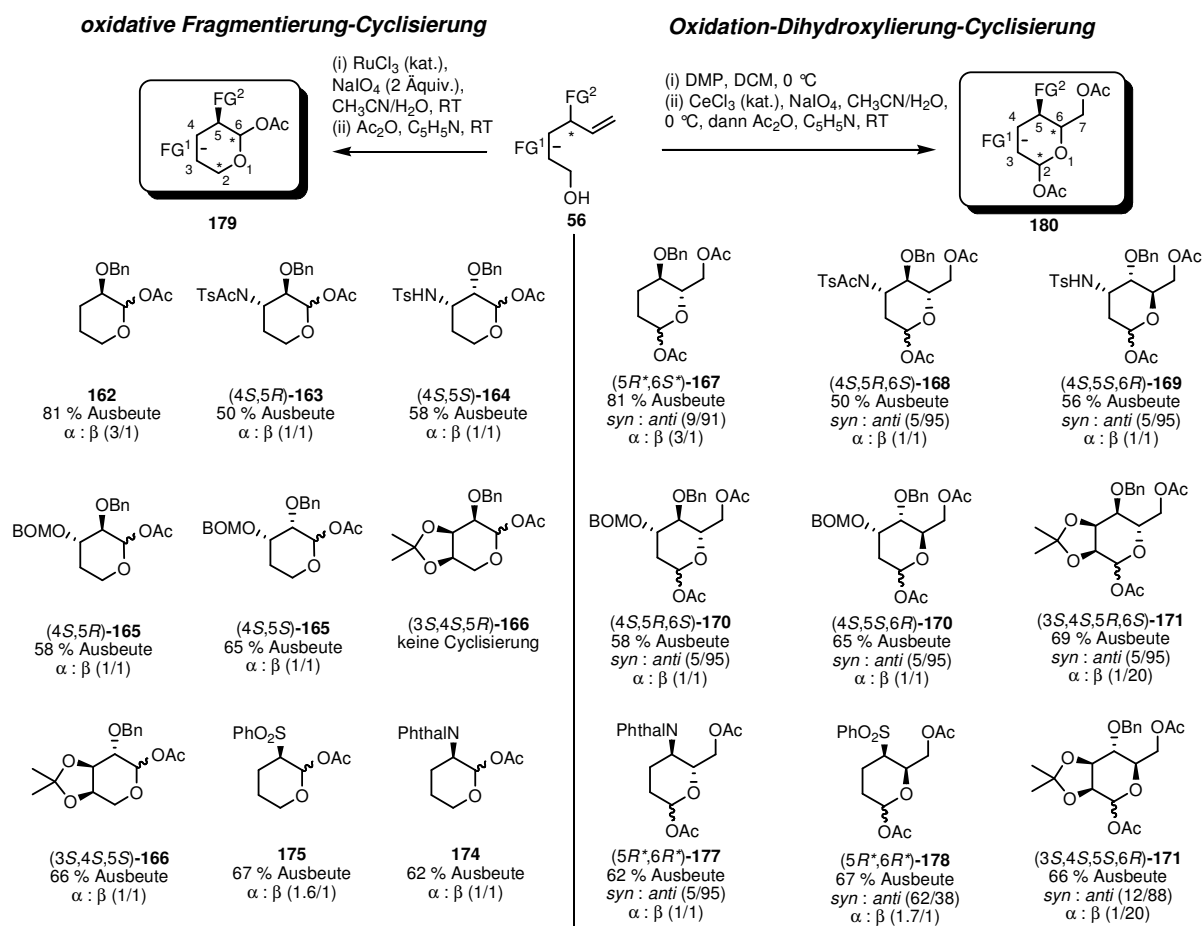


Abbildung 5.7: Dargestellte Kohlenhydratbibliothek

5.2 Synthese von 7-*epi*-Dendrobiumane B

In ersten Untersuchungen zur Synthese von Picrotoxanen wurde zunächst die Synthese des α -Hydroxyketons **65** über eine RuO₄-katalysierte Ketohydroxylierung von α -Phellandren **67** untersucht. Jedoch stellte sich heraus, dass α -Phellandren auf Grund seiner elektronenreichen Doppelbindungen sehr stark zur Fragmentierung neigt. Nachdem weitere Versuche, die Synthese über das α -Hydroxyketons **65** fortzusetzen, scheiterten, wurde zunächst das literaturbeschriebene Acetal **210** dargestellt.

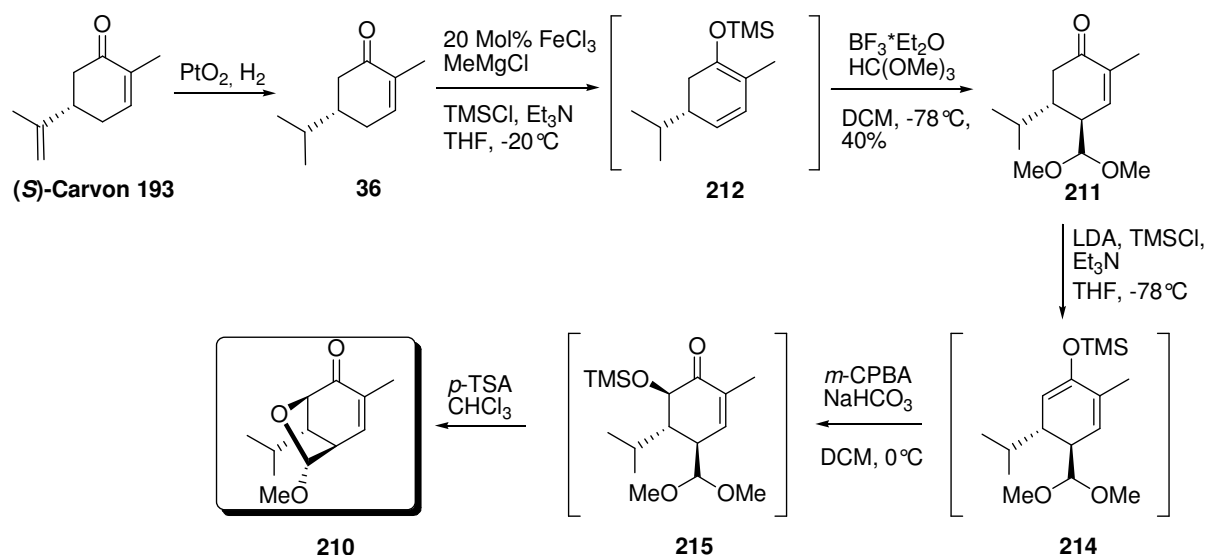


Abbildung 5.8: Darstellung des Acetals **210**

Ausgehend vom Acetal **210** wurden verschiedene Ansätze zum Aufbau des bicyclischen Systems untersucht. Die zunächst favorisierte „1,3-Cycloaddition“ einer epoxidierten metallorganischen Spezies scheiterte jedoch an der Instabilität der Epoxide unter den Reaktionsbedingungen. Da ein chiraler Baustein wie z.B. das Epoxid für eine diastereoselektive Reaktion enantiomerenrein sein müsste, galten die weiteren Überlegungen dem Umstellen der Syntheseroute auf einen nicht chiralen Baustein.

Es gelang im Rahmen dieser Arbeit, den Aufbau des bicyclischen Systems ausgehend vom α -Iod-Keton zu entwickeln. Die Reaktion führte dabei in guten Ausbeuten zu nur einem Diastereomer. Obwohl zunächst von einer palladiumkatalysierten Heck-artigen Reaktion ausgegangen wurde, stellte sich in weiteren Untersuchungen heraus, dass vermutlich ein radikalischer Mechanismus durchlaufen wird. Die Synthese des α -Iod-Ketons **238** gelang in nur einer Stufe ausgehend vom Acetal **210** in sehr hohen Ausbeuten. Es wurde nur das Diastereomer erhalten, bei dem sich das Iod und das Alken auf derselben Seite des Ringes befinden. Dies ist vor allem auf den sterischen Einfluss der Isopropyl-Gruppe zurückzuführen.

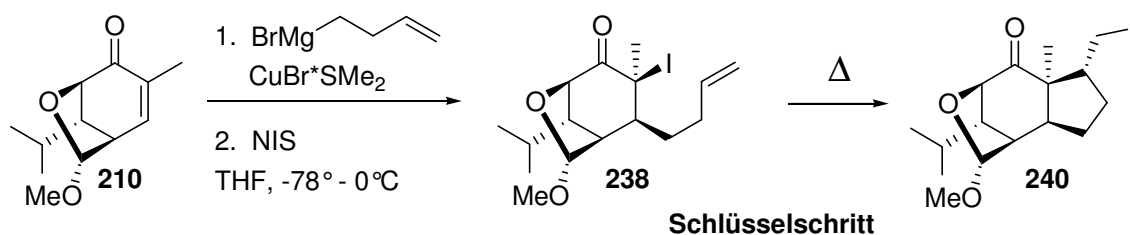


Abbildung 5.9: Darstellung des bicyclischen Systems ausgehend vom Acetal **210**

Obwohl solche radikalischen Reaktionen vielfach für Acetale und Carbonsäureester beschrieben wurden, sind derartige Cyclisierungen für freie Ketone bisher immer als problematisch bezeichnet worden. Sehr verwunderlich war auch, dass die Reaktion ausgehend von einem Substrat, bei dem die Acetalbrücke fehlte, nur zur Zersetzung der Ausgangsverbindung führte. Dies lässt darauf schließen, dass in diesem besonderen Fall die Rigidität des Systems dazu führt, dass die Substituenten in eine für die Cyclisierung optimale Lage vorkoordiniert werden und somit die Cyclisierung ermöglicht wird.

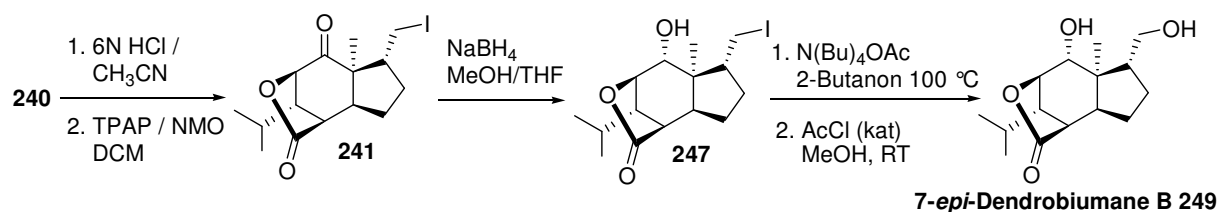


Abbildung 5.10: Darstellung von 7-*epi*-Dendrobiumane B 249

Durch die Entwicklung der Cyclisierungsreaktion war der Aufbau des Kohlenstoff-Grundgerüsts der PicROTOXANE beendet und die nachfolgenden Transformationen fanden nur noch an der Peripherie des Moleküls statt. Die Öffnung des Acetals mit wässriger Salzsäure und die anschließende Oxidation mit TPAP/NMO lieferten das Lacton **241** in guter Ausbeute. Anschließend wurde das Keton mittels einer NaBH₄-Reduktion zum Alkohol reduziert. Leider wurde der Alkohol auf Grund der starken sterischen Hinderung als nicht gewünschtes Diastereomer erhalten. Für die Inversion des Alkohols wurden der Einsatz der Mitsunobu-Reaktion und eine nucleophile Substitution eines Sulfonsäureesters untersucht. Bei den Untersuchungen zur Inversion des Alkohols stellte sich heraus, dass die Inversion des Alkohols bisher nicht möglich war und damit die geplante Synthese aus Zeitgründen auf das 7-*epi*-Dendrobiumane B beschränkt wurde. Über die Substitution des Iodids mittels Tetrabutylammoniumacetat und anschließende Abspaltung des Acetats gelang somit eine stufenarme Darstellung des nicht-natürlichen PicROTOXAN-Derivats 7-*epi*-Dendrobiumane B. Damit wurde in dieser Arbeit der Grundstein für den Aufbau des Grundgerüsts der PicROTOXANE entwickelt. Die Optimierung der Ausbeuten und die selektive Darstellung des sekundären Alkohols an C-7 sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

EXPERIMENTELLER TEIL

6 ALLGEMEINE ANGABEN

6.1 Analytik

Die NMR-SPEKTREN wurden an Spektrometern DPX 250, Avance 300, DRX 400, DRX 500 und Avance 500 der Firma Bruker aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich entweder auf Tetramethylsilan als externem Standard ($\delta = 0$ ppm) oder auf das Signal von Deutero-Chloroform (^1H : $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C : $\delta = 77.16$ ppm) als internem Standard. Bei der Angabe der NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), h (Heptett), m (Multiplett).

Für die Aufnahme der IR-SPEKTREN stand ein Spektrometer vom Typ Bruker IFS 66 sowie ein Vector 22 FT-IR Spektrometer zur Verfügung. Die Proben wurden entweder als Kaliumbromid-Pressling oder als Flüssigkeitsfilm zwischen Natriumchlorid-Platten vermessen. Die Messwerte sind in reziproken Wellenlängen (cm^{-1}) angegeben. Die Angaben zur Bandenintensität bedeuten:

b = breit, vs = sehr stark, s = stark, m = mittelstark, w = schwach.

Für die GC/MS-ANALYTIK wurden ein Trace 2000 GC mit Best PTV-Injektor mit Autosampler AS 2000 (Säule 30 m x 0,25 mm ID, Film: DB 5 MS (0,25 μm)) und ein Einfach-Quadrupolmassenspektrometer Finnigan Trace MS für die Massenspektrometrie-Kopplung (Thermo Finnigan, Egelsbach) oder ein Gaschromatograph der Firma Hewlett Packard 5890 Series II (Trärgas: He, Säule: HP-5MS, 30 m x 0.25 mm ID, Phasendicke 0.25 μm), gekoppelt an einen massenselektiven Detektor der Firma Finnigan Mat (Modell MAT 95) verwendet. Des Weiteren stand ein Gaschromatograph der Firma Agilent 6890 (Trärgas: He) an einen massenselektiven Detektor gekoppelt zur Verfügung. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden an einem Spektrometer des Typs micro-TOF-Q (ESI) der Firma Bruker, einem TSQ 7000 mit ESI 2-Quelle (Fa. Finnigan Mat) oder mit einem Spektrometer der Firma Jeol vom Typ JMS-SX-102A aufgenommen.

Die Bestimmung des ENATIOMERENÜBERSCHUSSES ÜBER GC wurde an den Geräten HRGC Mega 2 Series von Fisons Instruments und HRGC 5300 Mega Series von Carlo Erba instrumentazione durchgeführt.

Die KAPILLARGASCHROMATOGRAPHIE wurde an einem Focus GC der Firma Thermo Finnigan (Trägergas: H₂, Säule: DB1, 25 m Länge, 0.2 µm Phasendicke) durchgeführt. Zu vermessende Reinproben wurden mit Diethylether verdünnt, Reaktionsgemische wurden zuvor über eine kurze Kieselgelsäule (Laufmittel: Diethylether oder Ethylacetat) gereinigt. Die gaschromatographische Bestimmung des Reaktionsumsatzes bzw. der Regioisomerenverhältnisse erfolgte durch Integration der entsprechenden Signale. GCAusbeuten wurden bezüglich n-Dodecan als internem Standard bestimmt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät der Firma Stuart SMP10 gemessen und sind unkorrigiert. Die Drehwertbestimmungen erfolgten mit Hilfe eines Perkin Elmer 341 Polarimeters und wurden bei der Wellenlänge $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Na-D-Linie) aufgenommen.

6.2 Chromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (70 – 230 mesh) der Firma E. Merck durchgeführt. Für die analytische Dünnschichtchromatographie standen DC-Alufolien (Kieselgel 60, F254, Merck 5554) zur Verfügung.

Für Trennungen über semi-präparative HOCHLEISTUNGS-FLÜSSIGKEITS-CHROMATOGRAPHIE (HPLC) stand eine Pumpe K-501 und ein RI-Detektor K-2400 der Firma Knauer zur Verfügung, die verwendete Säulen waren vom Typ Nucleosil 100-10 20 mm x 250 mm und Eurospher 100-55 8 mm x 250 mm.

Die Trennung von Enantiomergemischen wurde mit einer analytischen HPLC der Firma Hewlett-Packard vom Typ 1050 (chiralen Säulen Chiracel OD bzw. Chiracel OD-H der Firma Daicel Chemical Industries Ltd) und der Firma Knauer HPLC (Smartline series) mit UV-Detektor 2600 (254 nm) und der chiralen Säule Chiralpak IA (0.46 cm x 25 cm) durchgeführt.

6.3 Reagenzien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien wurden bei den Firmen SIGMA-ALDRICH, FLUKA, ACROS, ALFA AESAR bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Lösungsmittel, mit Ausnahme von Diethylether, wurden vor ihrer Verwendung destilliert. Zur Absolutierung wurde Tetrahydrofuran sowie Methyl-tert-butylether (Indikator: Benzophenon) von Natrium

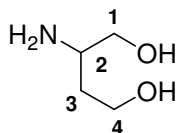
abdestilliert. Dichlormethan und Diethylether wurden über Calciumhydrid getrocknet, Methanol über Magnesium. Acetonitril wurde über Natriumhydrid und anschließend über Phosphorpentoxid getrocknet. Ethanol wurde über Natrium absolutiert. Alle Laufmittelzusammensetzungen stellen Volumenverhältnisse dar.

7 ENTWICKLUNG EINER MODULAREN KOHLENHYDRAT-SYNTHESE

7.1 Variation des Bausteins A

7.1.1 Die Asparaginsäure Route

7.1.1.1 Synthese von 2-Aminobutan-1,4-diol **86**^[97]



Lithiumaluminiumhydrid (4.32 g, 114 mmol) wird in abs. THF (120 ml) suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0°C eine Lösung von Asparaginsäuredimethylester Hydrochlorid **85** (9.2 g, 114 mmol) in THF (120 mmol) langsam zugetropft. Nach 2 h unter Rückfluss wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (4.4 ml), 15%ige NaOH (4.4 ml) und noch mal Wasser (4.4 ml) gestoppt. Nach 1 h wird Na₂SO₄ zugegeben und es wird für weitere 2 h gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert. Um die Ausbeute zu erhöhen wird der Filtrückstand mit 2-Propanol in einem Soxhletextraktor 12 h extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 2-Aminobutan-1,4-diol **86** (6.0 g, 57 mmol, 100%) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +7.6^\circ$ (c = 1.4, Methanol);

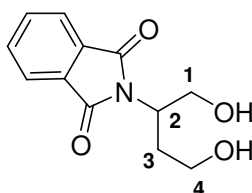
¹H-NMR (300 MHz, Methanol D₄) δ 3.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-4), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.40 (dd, *J* = 11.0, 6.9 Hz, 1H, H-1), 3.06-2.96 (m, 1H, H-2), 1.76-1.62 (m, 1H, H-3), 1.62-1.48 (m, 1H, H-3) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, Methanol D₄) δ 66.7, 60.2, 51.9, 36.1 ppm;

IR (film) ν 3439 (m), 3271 (s), 2931 (m), 2876 (m), 1567 (m), 1457 (m), 1372 (m), 1046 (s) cm⁻¹;

m/z (CI) 211 (10), 148 (5), 120 (12), 106 (100), 88 (5), 74 (12);

7.1.1.2 Synthese von 2-(1,4-Dihydroxybutan-2-yl)isoindolin-1,3-dion **88**



Phthalsäureanhydrid **87** (2.04 g, 13.8 mmol) und 2-aminobutan-1,4-diol **86** (1.45 g, 13.8 mmol) werden für 1 h bei 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in DCM gelöst und auf ges. NaHCO₃-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird vier Mal mit DCM (15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt über eine Kieselgelfiltration (Laufmittel: Methanol/DCM 1:7). Man erhält 2-(1,4-Dihydroxybutan-2-yl)isoindolin-1,3-dion **88** (2.3 g, 9.8 mmol, 71%) als weißen Feststoff.

R_f 0.1 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -12.2 ° (c = 1.2, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.81 (m, 2H, Aryl-H), 7.79-7.71 (m, 2H, Aryl-H), 4.64-4.53 (m, 1H, H-2), 4.12 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H, H-1), 3.98 (dd, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.80-3.70 (m, 1H, H-4), 3.66-3.56 (m, 1H, H-4), 2.50 (bs, 2H, OH), 2.23-2.02 (m, 2H, H-3) ppm;

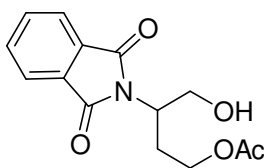
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 134.3, 131.7, 123.5, 63.4, 59.3, 51.1, 31.7 ppm;

IR (film) ν 3439 (m), 3296 (m), 2926 (w), 2871 (w), 1770 (m), 1699 (s), 1466 (m), 1369 (s), 1324 (m), 1236 (w), 1136 (w), 1026 (s), 999 (s), 865 (w), 715 (s) cm⁻¹;

m/z (EI) 236 (100), 218 (35), 205 (15), 186 (20), 174 (25), 130 (10), 74 (12);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₃NNaO₄: 258.0742, gefunden: 258.0731.

7.1.1.3 Monoacylierung von von 2-(1,4-Dihydroxybutan-2-yl)isoindolin-1,3-dion **89**



A) Zu einer Lösung von 2-(1,4-dihydroxybutan-2-yl)isoindoline-1,3-dione **88** (235 mg, 1 mmol) in THF (2 ml) wird die Base zugegeben. Anschließend wird Acetylchlorid (78 μl, 1.1 mmol) zugegeben. Wenn kein weiterer Umsatz mehr zu beobachten ist (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

a) Ansatz: Methode A

Base: MeMgCl (366 μl, 1.1 mmol, 3 M in THF)

- Selektivität: 1:1
- b) Ansatz: Methode A
Base: LDA (550 μ l, 1.1 mmol, 2M in THF)
Selektivität: 1:1
- c) Ansatz: Methode A
Base: NaH (44 mg, 1.1 mmol, 60%)
Selektivität: 1:1
- d) Ansatz: Methode A
Base: DIPEA (188 μ l, 1.1 mmol)
Selektivität: 1:1

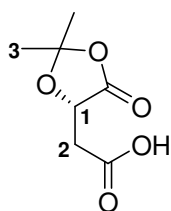
B) Zu einer Lösung von 2-(1,4-dihydroxybutan-2-yl)isoindoline-1,3-dione **88** (235 mg, 1 mmol) und Essigsäure (60 μ l, 1 mmol) in DCM (2 ml) werden bei 0°C DCC (206 mg, 1 mmol) und DMAP (40 mg, 0.3 mmol) zugegeben. Wenn kein weiterer Umsatz mehr zu beobachten ist (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt **89** wurde mit einer Selektivität von <50% erhalten.

C) Zu einer Lösung von 2-(1,4-dihydroxybutan-2-yl)isoindoline-1,3-dione **88** (235 mg, 1 mmol), Essigsäure (60 μ l, 1 mmol) und Triphenylphosphin in THF (3 ml) wird bei 0°C DEAD (174 mg, 1 mmol) zugegeben. Nach 24 h bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt **89** wurde mit einer Selektivität von <50% erhalten.

7.1.2 Die Lacton-Route

7.1.2.1 Synthese der Lactone 101, 104, 105

7.1.2.1.1 Synthese von 2-((S)-2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)Essigsäure **99**^[55]

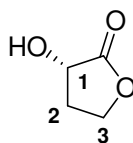


Zu einer Lösung von (*S*)-Äpfelsäure **98** (13.4 g, 100 mmol) in Dimethoxypropan (50 ml) wird *p*-Toluolsulfonsäure (190 mg, 1 mmol) gegeben. Nach 3 h wird die Reaktion durch Zugabe von NaHCO₃ (84 mg, 1 mmol) in Wasser (60 ml) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird sechsmal mit DCM (70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wird der Rückstand in Diethylether gelöst und mit Petrolether gefällt. Man erhält 2-((*S*)-2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)Essigsäure **99** (13.6 g, 78 mmol, 78%) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (dd, *J* = 6.6, 3.8 Hz, 1H, H-1), 2.98 (dd, *J* = 17.4, 4.0 Hz, 1H, H-2), 2.84 (dd, *J* = 17.4, 6.5 Hz, 1H, H-2), 1.61 (s, 3H, H-3), 1.55 (s, 3H, H-3) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.3, 171.7, 114.4, 70.3, 35.9, 26.7, 25.8 ppm;

7.1.2.1.2 Synthese von (*S*)-Dihydro-3-hydroxyfuran-2(3*H*)-on **95**^[55]



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2-((*S*)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)Essigsäure **99** (1.74 g, 10 mmol) in THF (10 ml) wird BH₃*SMe₂ (1.1 ml, 11 mmol) langsam zugetropft. Nach dem erwärmen auf RT wird für weitere 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe von Methanol (5 ml) gestoppt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird weitere dreimal mit Methanol (5 ml) aufgenommen und wieder eingengt. Das Rohgemisch wird in DCM (10 ml) aufgenommen und mit *p*-Toluolsulfonsäure (190 mg, 1 mmol) für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat). Man erhält (*S*)-Dihydro-3-hydroxyfuran-2(3*H*)-on **95** (0.7 g, 7 mmol, 70%) als farbloses öl.

R_f 0.22 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -33.8 ° (*c* = 1.64, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (dd, *J* = 10.2, 8.3 Hz, 1H, H-1), 4.45 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.30-4.20 (m, 1H, H-3), 3.25 (bs, 1H, OH), 2.68-2.57 (m, 1H, H-2), 2.38-2.22

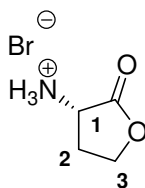
(m, 1H, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 67.4, 65.2, 30.8 ppm;

IR (film) ν 3398 (m), 2921 (w), 1761 (s), 1376 (w), 1218 (m), 1174 (s), 1119 (s), 1012 (s), 990 (s), 945 (m), 804 (w), 718 (m), 660 (w), 577 (w) cm^{-1} ;

m/z (CI) 222 (25), 205 (50), 120 (62), 103 (100), 85 (7), 57 (35), 43 (10).

7.1.2.1.3 Synthese von (S)-3-amino-dihydrofuran-2(3H)-on **97**^[56]



L-Methionin **102** (15.2 g, 100 mmol) und Bromessigsäure **103** (15.4 g, 110 mmol) werden in einem Gemisch aus Wasser (60 ml), 2-Propanol (60 ml) und Essigsäure (24 ml) für 9 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus 2-Propanol (80 ml) und 30%iger HBr in Eisessig (20 ml) aufgenommen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Man erhält (S)-3-amino-dihydrofuran-2(3H)-on **97** (15.9 g, 88 mmol, 88%) als leicht bräunlichen Feststoff.

Schmp. = 200°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -20.2 ° (c = 0.52, H_2O);

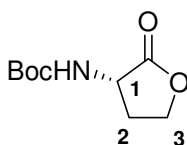
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol D4) δ 4.59 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-1), 4.40-4.30 (m, 2H, H-3), 2.66-2.76 (m, 1H, H-2), 2.38-2.27 (m, 1H, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 68.2, 36.2, 29.3 ppm;

IR (film) ν 2970 (m), 2855 (m), 1771 (s), 1584 (w), 1493 (m), 1389 (w), 1360 (w), 1303 (w), 1208 (s), 1187 (s), 1152 (m), 1066 (m), 1023 (m), 1006 (s), 963 (m), 935 (s), 860(w), 787 (m), 706 (s), 664 (s), 575 (s) cm^{-1} ;

m/z (CI) 203 (10), 119 (20), 102 (100), 57 (25), 43 (10).

7.1.2.1.4 Synthese von tert-butyl (S)-tetrahydro-2-oxofuran-3-ylcarbamat **104**^[98]



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von (3S)-3-Aminodihydro-2(3H)-furanon Hydrobromid

97 (543 mg, 3 mmol) und Et₃N (415 µl, 3 mmol) in abs. DCM (8 ml) wird Boc₂O (728 mg, 3.3 mmol) innerhalb von 10 min zugegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Suspension wird mit DCM verdünnt und mit 2 N HCl gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält das Lacton **104** (453 mg, 2.25 mmol, 75 %) als farblosen Feststoff.

R_f 0.58 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = +8.5 ° (c = 2.36, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (bs, 1H, NH), 4.38 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-1), 4.33-4.24 (m, 1H, H-2), 3.88 (ddd, *J* = 11.3, 9.2, 5.8 Hz, 1H, H-3), 2.74-2.60 (m, 1H, H-2), 2.23-2.04 (m, 1H, H-2), 1.39 (s, 9H, Boc-CH₃) ppm;

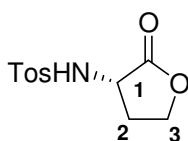
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 155.5, 77.3, 65.8, 50.2, 30.5, 28.3 ppm;

IR (film) ν 3354 (m), 2977 (w), 2927 (w), 1773 (s), 1680 (s), 1525 (s), 1450 (w), 1370 (m), 1357 (m), 1292 (m), 1251 (m), 1156 (s), 1105 (m), 1016 (m), 998 (s), 949 (m), 881 (m), 810 (w), 744 (w), 699 (m), 662 (w), 610 (m) cm⁻¹;

m/z (CI) 420 (5), 219 (75), 202 (55), 163 (80), 146 (100), 102 (25), 57 (65);

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₅NNaO₄: 224.0899, gefunden: 244.0886.

7.1.2.1.5 Synthese von 4-Methyl-N-((*S*)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-benzolsulfonamid **105**^[99]



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von (3*S*)-3-Aminodihydro-2(3*H*)-furanon Hydrobromid **97** (6.34 g, 35 mmol) und Et₃N (14.5 ml, 105 mmol) in abs. DCM (70 ml) wird *p*-TosCl (7.98 g, 42 mmol) innerhalb von 20 min zugegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die Suspension wird mit DCM verdünnt und mit 2 N HCl gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält das Lacton **105** (7.13 g, 28 mmol, 80 %) als farblosen Feststoff.

R_f 0.56 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -76.9 ° (c = 1.1, CHCl₃);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.21 (bs, 1H, NH), 4.40 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 4.21-4.13 (m, 1H, H-3), 3.88 (dd, $J = 11.5, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 2.72-2.64 (m, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, Tos- CH_3), 2.32-2.18 (m, 1H, H-2) ppm;

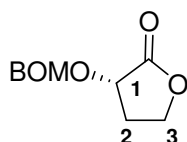
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 144.2, 135.6, 129.9, 127.3, 66.0, 51.7, 32.2, 21.5 ppm;

IR (film) ν 3439 (m), 3268 (s), 3001 (w), 2929 (w), 1768 (s), 1383 (w), 1346 (m), 1332 (s), 1167 (s), 1019 (m), 997 (w), 816 (w), 676 (m), 582 (w), 546 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 255 (19), 211 (16), 155 (53), 133 (13), 91 (100), 65 (25);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$: 256.0638, gefunden: 256.0638.

7.1.2.1.6 Synthese von (S)-3-Benzyloxymethoxy-dihydro-furan-2-on **101**^[57]



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von (3S)-3-Hydroxydihydro-2(3H)-furanon **95** (1.02 g, 10.0 mmol) und Pr_2NEt (4.96 ml, 30 mmol) in abs. DCM (10 ml) wird BOM-Cl (3.48 mL, 25 mmol) zugegeben. Die Lösung wird nach 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 48 h gerührt. Die organische Phase wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt über eine Kieselgelfiltration (Lösungsmittelgradient:

iso-Hexan/Ethylacetat 5:1-1:1). Man erhält das Lacton **101** (1.7 g, 7.7 mmol, 77 %) als farbloses Öl.

R_f 0.28 (1:1 *iso*-Hexane/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20}$ = -68.5° ($c = 0.72$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.24 (m, 5H, Aryl-H), 5.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.45 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-1), 4.38 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.22-4.14 (m, 1H, H-3), 2.53-2.44 (m, 1H, H-2), 2.30-2.17 (m, 1H, H-2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 137.2, 128.4, 127.9, 94.0, 70.3, 70.1, 65.0, 29.7 ppm;

IR ν 2951 (w), 2896 (w), 1785 (s), 1454 (w), 1383 (w), 1220 (m), 1166 (s), 1132 (m), 1107 (m), 1061 (s), 1027 (s), 1014 (s), 949 (w), 744 (w), 700 (w) cm^{-1} ;

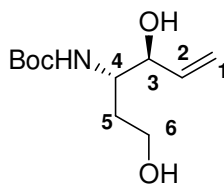
m/z (EI) 192 (15), 107 (28), 91 (100), 77 (11), 65 (22), 51 (7).

7.1.2.2 Vinylierung der Lactone **96**, **101**, **104**, **105**, **119**

7.1.2.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vinylierung der Lactone **96**, **101**, **104**, **105**, **119** (AAV I)

Das entsprechende Lacton (12 mmol) wird in abs. DCM (20 ml) gelöst und auf $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Innerhalb von 5 Minuten wird DIBAL-H (13ml, 15.6 mmol, 1.2 M in Toluol, 1.1 Äquiv.) zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei gleicher Temperatur wird eine frisch hergestellte Vinylmagnesiumchlorid-Lösung in DCM [eine Lösung von Vinylmagnesiumchlorid (1.6 M in THF, 22.5 ml, 36 mmol) wird innerhalb von 2 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 0.05 mbar zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wird in DCM (36 ml) augenommen] zugetropft. Es wird 12 Stunden unter Auftauen gerührt. Anschließend wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit Diethylether verdünnt und mit 2 N HCl hydrolysiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

7.1.2.2.2 Synthese von tert-butyl (3*S*,4*S*)-1,4-dihydroxyhex-5-en-3-ylcarbamat **116**



Darstellung gemäß **AAV1**:

Ansatz: Lacton **104** (2.03 g, 10.1 mmol), DIBAL-H (10.9 ml, 13.1 mmol), Vinylmagnesiumbromid (43.3 ml, 30.3 mmol)

Reaktionszeit: 12 h

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.28 g (55 %) eines gelblichen Öls (*syn* : *anti* (4.7: 1.0))

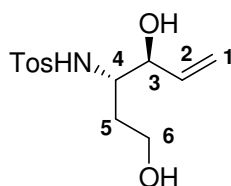
R_f 0.26 (1:1 *iso*-Hexane/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -15.4\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.61$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 5.9$ Hz, 1H, H-2), 5.33 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, H-1), 5.22 (dt, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 1H, H-1), 4.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.20 (bs, 1H, H-4), 3.88-3.58 (m, 3H, H-3,6), 1.94-1.80 (m, 1H, H-5), 1.74-1.60 (m, 1H, H-5), 1.44 (s, 9H, Boc- CH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.3, 137.9, 116.5, 79.9, 74.4, 58.6, 51.3, 35.4, 28.3 ppm;
IR v 3336 (b), 2977 (w), 1682 (s), 1504 (m), 1454 (w), 1431 (w), 1392 (w), 1365 (m), 1247 (m), 1164 (s), 1050 (s), 991 (m), 923 (m), 862 (w), 780 (w), 754 (w) cm^{-1} ;
m/z (CI) 246 (3), 232 (100), 206 (12), 176 (30), 174 (10), 158 (5), 150 (10), 132 (12), 114 (3), 74 (25), 57 (10);
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$: 254.1368, gefunden: 254.1374.

7.1.2.2.3 Synthese von N-[(1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-(2-hydroxy-ethyl)-but-3-enyl]-4-methylbenzol sulfonamid **117**



Darstellung gemäß **AAV1**:

Ansatz: Lacton **117** (2.58 g, 10.1 mmol), DIBAL-H (10.9 ml, 13.1 mmol),
 Vinylmagnesiumbromid (43.3 ml, 30.3 mmol)

Reaktionszeit: 12 h

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (1:1
 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.46 g (50 %) eines gelblichen Öls (*syn* : *anti* (7.7: 1.0))

R_f 0.56 (Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ (c = 0.53, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.36 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.0$ Hz, 1H, H-2), 5.12 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 4.86 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-1), 4.05 (m, 1H, H-4), 3.85-3.76 (m, 1H, H-6), 3.76-3.68 (m, 1H, H-6), 3.48-3.38 (m, 1H, H-3), 2.68 (bs, 1H, OH), 2.41 (s, 3H, Tos- CH_3), 1.92-1.82 (m, 1H, H-5), 1.70-1.60 (m, 1H, H-5) ppm;

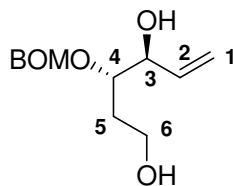
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.5, 137.4, 136.6, 129.6, 127.3, 116.9, 74.0, 58.3, 55.1, 35.1, 21.5 ppm;

IR v 3388 (m), 2924 (w), 1633 (w), 1435 (m), 1156 (s), 1092 (s), 1033 (s), 922 (w), 667 (w), 548 cm^{-1} ;

m/z (EI) 284 (78), 254 (22), 207 (38), 155 (12), 130 (100), 91 (35), 75 (10), 59 (8);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$: 286.1108, gefunden: 286.1109.

7.1.2.2.4 Synthesis of (3*S*,4*S*)-3-Benzyloxymethoxy-hex-5-ene-1,4-diol **111**



Darstellung gemäß AAV1:

Ansatz: Lacton **101** (2.32 g, 10.5 mmol), DIBAL-H (9.6 ml, 11.5 mmol),
Vinylmagnesiumbromid (22.5 ml, 15.7 mmol)

Reaktionszeit: 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (1:1
Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.8 g (69 %) einer gelblichen Flüssigkeit (*syn* : *anti* (5.0:1.0))

R_f 0.13 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -17 ° (c = 1.8, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 5H, Aryl-H), 5.86 (ddd, *J* = 17.5, 10.5, 6.0 Hz, 1H, H-2), 5.34 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H-1), 5.21 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-1), 4.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.10 (dd, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-4), 3.76-3.70 (m, 3H, H-3,6), 3.07 (bs, 1H, OH), 2.38 (bs, 1H, OH), 1.91-1.81 (m, 1H, H-5), 1.76-1.66 (m, 1H, H-5) ppm;

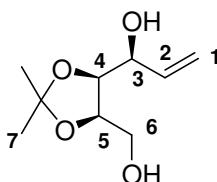
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.2, 128.5, 127.6, 127.6, 117.0, 95.5, 80.6, 74.9, 74.2, 70.3, 59.1, 34.0 ppm;

IR ν 3386 (m), 2926 (w), 1644 (w), 1454 (m), 1384 (s), 1099 (m), 1036 (s), 926 (w), 737 (w), 699 (w) cm⁻¹;

m/z (FAB⁺LR) 253 (10), 244 (7), 91 (100), 40 (23), 32 (9);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₄H₂₁O₄: 253.1440, gefunden: 253.1432.

7.1.2.2.5 Synthese von (*S*)-1-((4*S*,5*R*)-5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-prop-2-en-1-ol **118**^[100]



Darstellung gemäß AAV1:

Ansatz: Lactone **119** (2.37 g, 15.1 mmol), DIBAL-H (16.3 ml, 19.6 mmol), Vinylmagnesiumbromid (43.3 ml, 30.3 mmol)

Reaktionszeit: 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.9 g (67 %) eines farblosen Öls

R_f 0.30 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +6.0^\circ$ ($c = 6.5$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.00 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 5.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-1), 5.28 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-1), 4.35-4.28 (m, 2H, H-4,5), 4.05 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H, H-3), 3.86 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H, H-6), 3.80-3.75 (m, 2H, H-6,OH), 3.61 (bs, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, H-7), 1.35 (s, 3H, H-7) ppm;

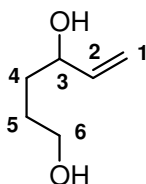
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.5, 116.8, 108.6, 79.5, 77.3, 70.7, 61.7, 27.7, 25.3 ppm;

IR v 3354 (m), 2986 (w), 2937 (w), 2886 (w), 1456 (w), 1434 (w), 1380 (m), 1372 (m), 1243 (m), 1217 (s), 1166 (m), 1132 (w), 1070 (s), 1035 (s), 990 (s), 924 (m), 883 (m), 849 (m), 797 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 173 (10), 157 (7), 131 (42), 101 (15), 59 (100), 43 (30);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Na}_1\text{O}_4$: 211.0946, gefunden: 211.0953.

7.1.2.2.6 Synthese von Hex-5-en-1,4-diol **125**^[101]



Butyrolakton **96** (5.85 g, 68 mmol) wird in abs. THF (100 ml) gelöst und auf -100°C abgekühlt. Über eine Zeit von 5 min wird DIBAL-H (62 ml, 74.8 mmol, 1.2 M in Toluol) zugegeben. Nach 20 min Rühren bei gleicher Temperatur wird Vinylmagnesiumbromid-Lösung (136 ml, 95.5 mmol, 0.7 M in THF) zugetropft. Es wird 12 Stunden unter auftauen gerührt. Anschließend wird auf 0°C gekühlt, mit Diethylether verdünnt und mit 2 N HCl hydrolysiert. Die Phasen werden mit Diethylether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Silicagel, Petrolether/Ethylacetate 1:3). Man erhält Hex-5-ene-1,4-diol **125** als farbloses Öl (6.9 g, 59.8 mmol; 88 %).

R_f 0.26 (1:3 Petrolether/Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.0$ Hz, 1H, H-2), 5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-1), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1), 4.20-4.15 (m, 1H, H-3), 3.74-3.62 (m, 2H, H-6), 1.73-1.56 (m, 4H, H-4,5) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 114.8, 73.0, 63.0, 34.2, 28.8 ppm;

m/z (EI) 115 (1), 97 (45), 83 (50), 70 (80), 57 (100);

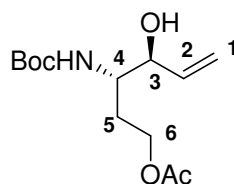
IR (film) ν 3354 (s), 2941 (m), 2871 (m), 1644 (w), 1427 (m), 1384 (w), 1324 (w), 1127 (m), 1058 (s) cm^{-1} .

7.1.2.3 Monoacylierung der Diole

7.1.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acylierung der Diole 111, 116-118, 125 (AAV2)

Das entsprechende Diol (5 mmol) wird in THF (9 ml) gelöst und mit DIPEA (6.5 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und es wird Acetylchlorid (7.5 mmol) tropfenweise dazugegeben. Bei dieser Temperatur wird ca. 2 Stunden gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 ml) hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

7.1.2.3.2 Synthese von (3*S*, 4*S*)-4-hydroxy-3-(*tert*-butylcarbamido)hex-5-enyl-acetat 127



Darstellung gemäß AAV2:

Ansatz: Diol **116** (1.16 g, 5 mmol), DIPEA (1.1 ml, 6.5 mmol), Acetylchlorid (0.46 ml, 6.5 mmol)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.09 g (80 %) eines gelblichen Öls

R_f 0.71 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -39.4 ° (c = 0.69, CHCl₃);

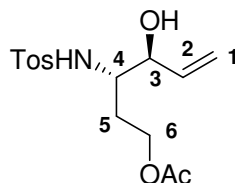
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (ddd, *J* = 17.0, 10.8, 6.0 Hz, 1H, H-2), 5.32 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.22 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, H-1), 4.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.20-4.08 (m, 3H, H-4,6), 3.77-3.65 (m, 1H, H-3), 2.06 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.04-1.75 (m, 2H, H-5), 1.69 (s, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, Boc-CH₃) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 156.3, 137.8, 116.5, 77.2, 74.5, 61.6, 51.9, 30.8, 28.3, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3366 (b), 2978 (w), 1738 (m), 1714 (s), 1686 (s), 1507 (m), 1455 (w), 1432 (w), 1391 (w), 1365 (m), 1238 (s), 1165 (s), 1045 (m), 992 (m), 924 (w), 780 (w), 607 (w) cm⁻¹;

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₂₃NNaO₅: 296.1474, gefunden: 296.1477.

7.1.2.3.3 Synthese von (3*S*, 4*S*)-4-hydroxy-3-(4-methylphenylsulfonamido)hex-5-enyl-acetat **128**



Darstellung gemäß **AAV2**:

Ansatz: Diol **117** (902 mg, 3.15 mmol), DIPEA (0.7 ml, 4.10 mmol), Acetylchlorid (0.29 ml, 4.10 mmol)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 648 mg (69 %) eines gelblichen Öls

R_f 0.25 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -25.4 ° (c = 3.27, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Aryl-H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Aryl-H), 5.66 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz, 1H, H-2), 5.23 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-1), 5.10 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-1), 4.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.10 (m, 1H, H-4), 4.04-3.96 (m, 1H, H-6), 3.90-3.80 (m, 1H, H-6), 3.42-3.34 (m, 1H, H-3), 2.40 (s, 3H, Tos-CH₃), 2.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OH), 1.98 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.96-1.88 (m, 1H, H-5), 1.70-1.60 (m, 1H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 143.5, 137.7, 136.6, 129.7, 127.0, 117.7, 73.9, 61.0,

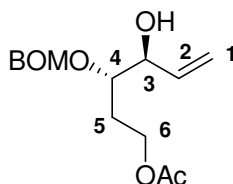
54.9, 30.6, 21.5, 20.9 ppm;

IR (film) ν 3466 (m), 3288 (m), 2962 (w), 2926 (w), 1723 (m), 1427 (m), 1325 (m), 1254 (w), 1159 (s), 1092 (s), 1050 (m), 923 (w), 816 (w), 665 (m), 550 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 270 (8), 210 (100), 155 (78), 91 (64), 65 (11);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$: 328.1213, gefunden: 328.1214.

7.1.2.3.4 Synthese von (3S, 4S)-3-(Benzyloxymethoxy)-4-hydroxyhex-5-enyl acetate **112**



Darstellung gemäß **AAV2**:

Ansatz: Diol **111** (1.26 g, 5 mmol), DIPEA (1.1 ml, 6.5 mmol), Acetylchlorid (0.46 ml, 6.5 mmol)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.1 g (76 %) eines farblosen Öls

R_f 0.23 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -16 ° (c = 1.0, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (ddd, J = 17.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H, H-2), 5.36 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H-1), 5.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H-1), 4.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.69 (d, J = 11.5 Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H, BOM- CH_2), 4.25-4.10 (m, 2H, H-6), 4.09-4.04 (m, 1H, H-4), 3.64-3.56 (m, 1H, H-3), 3.10 (bs, 1H, OH), 2.00 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.95-1.88 (m, 1H, H-5), 1.85-1.72 (m, 1H, H-5) ppm;

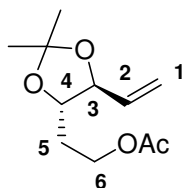
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 137.0, 136.8, 128.5, 127.9, 117.4, 95.5, 80.5, 74.9, 70.2, 60.9, 30.5, 20.9 ppm;

IR ν 3374 (s), 3083 (w), 2978 (s), 2934 (m), 1694 (s), 1519 (s), 1455 (m), 1433 (m), 1367 (s), 1248 (s), 1171 (s), 1049 (m), 993 (w), 925 (w), 608 (w) cm^{-1} ;

m/z (FAB⁺LR) 295.2 (5), 244.1 (6), 187 (21), 91.5 (100), 44.1 (14), 32.3 (4.3);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5$: 295.1540, gefunden: 295.1559.

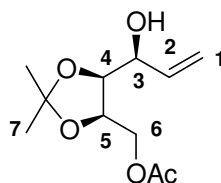
7.1.2.3.5 Synthese von 2-((4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethyl acetate **113**



Eine Lösung des BOM/Ac-geschützten Allylalkohols **112** (126 mg, 0.5 mmol) und einer Spatelspitze $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in Dimethoxypropan (2 mL) wird für 1 h bei 50 °C erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1). Man erhält das Acetal **113** (48 mg, 0.23 mmol, 45 %) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (ddd, $J = 17.6, 10.4, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 5.36 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-1), 5.25 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (ddd, $J = 11.1, 6.3, 6.3$ Hz, 1H, H-6), (ddd, $J = 11.1, 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 4.01 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.74 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 2.03 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.95-1.80 (m, 2H, H-5), 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3) ppm;

7.1.2.3.6 Synthese von (2*R*, 3*R*, 4*S*)-2-ethoxy-4-hydroxy-3-methoxyhex-5-enylacetat **129**



Darstellung gemäß **AAV2**:

Ansatz: Diol **118** (1.88 g, 10 mmol), DIPEA (2.5 ml, 15 mmol), Acetylchlorid (1.1 ml, 15 mmol)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 1.77 g (77 %)

R_f 0.63 (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

$[\alpha]_D^{20} = +9.1^\circ$ ($c = 1.5, \text{CHCl}_3$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 5.39 (d, $J = 17.2$

Hz, 1H, H-1), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (dd, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H, H-6), 4.42-4.39 (m, 1H, H-5), 4.26 (m, 1H, H-4), 4.19 (dd, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 1H, H-6), 4.05 (dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 1H, H-3), 2.11 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.48 (s, 3H, H-7), 1.37 (s, 3H, H-7) ppm;

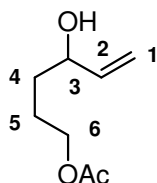
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 137.5, 117.1, 109.3, 79.1, 75.6, 70.9, 63.8, 27.9, 25.5, 21.2 ppm;

m/z (EI) 231 (1), 173 (5), 155 (20), 131 (25), 116 (80), 103 (15), 95 (25), 73 (30), 59 (100);

IR (film) ν 3348 (s), 2987 (m), 2938 (w), 1740 (s), 1644 (w), 1429 (w), 1373 (m), 1238 (s), 1169 (w), 1083 (m), 1046 (s) cm⁻¹;

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₁H₁₉O₅: 231.1232, gefunden: 231.1215.

7.1.2.3.7 Synthese von 4-Hydroxyhex-5-enylacetat 130



Darstellung gemäß AAV2:

Ansatz: Diol **125** (662 mg, 5.7 mmol), DIPEA (2.54 ml, 15 mmol), Acetylchlorid (0.6 ml, 7.5 mmol)

Reaktionszeit: 2 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 676 mg (75 %)

R_f 0.31 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.3$ Hz, 1H, H-2), 5.21 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-1), 5.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1), 4.14-4.05 (m, 3H, H-3,6), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃) 1.76-1.54 (m, 4H, H-4,5) ppm;

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 140.9, 115.2, 72.9, 64.5, 33.3, 24.7, 21.1 ppm;

IR (film) ν 3427 (s), 2954 (m), 1739 (s), 1427 (w), 1369 (m), 1247 (s), 1045 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 157 (3), 140 (5), 98 (100), 80 (95), 70 (50), 61 (60), 55 (50);

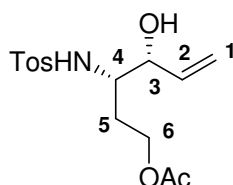
HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₈H₁₅O₃: 159.1021, gefunden: 159.1041.

7.1.2.4 Inversion der Allylkohole 112, 128, 129

7.1.2.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation und Reduktion von Allylkoholen mit NaBH₄ (AAV3)

0.5 mmol des zuvor im Vakuum getrockneten Alkohols werden in abs. Dichlormethan (2.5 ml) gelöst und Dess-Martin-Periodinan (313 mg, 0.75 mmol, 1.5 Äquiv.) werden zugegeben. Es wird 30 min unter Lichtausschluss gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt, mit Diethylether/Petrolether (2 ml, 1:1, v/v) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 0 °C entfernt, der Rückstand wird in Diethylether/Isohexan (1:1, v/v) aufgenommen erneut über Celite filtriert und kalt eingeeengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. Das so erhaltene Keton wird in Methanol (2 ml) gelöst und bei 0 °C mit NaBH₄ (38 mg, 1 mmol) versetzt. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung mit Ether (10 ml) verdünnt und ges. NH₄Cl-Lösung (2 ml) wird zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

7.1.2.4.2 Synthese von (3*S*,4*R*)-4-hydroxy-3-(tosylamino)hex-5-enylacetat 145



Darstellung gemäß AAV3:

Ansatz: Alkohol **128** (186 mg, 0.5 mmol), Dess-Martin-Periodinan (313 mg, 0.75 mmol), NaBH₄ (38 mg, 1 mmol)

Reaktionszeit: 30 min + 1 h

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 110 mg, 0.33 mmol (67 %) einer farblosen Flüssigkeit (*syn* : *anti* (2.8:1.0))

R_f 0.25 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -15.3 ° (c = 0.95, CHCl₃);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Aryl-H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Aryl-H), 5.77 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.1 Hz, 1H, H-2), 5.36-5.21 (m, 2H, H-1), 5.01 (d,

$J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 4.24-4.17 (m, 1H, H-4), 3.92 (ddd, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-6), 3.85-3.73 (m, 1H, H-6), 3.50-3.38 (m, 1H, H-3), 2.43 (s, 3H, Tos-CH₃), 2.40 (bs, 1H, OH), 1.94 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.85-1.70 (m, 1H, H-5), 1.69-1.53 (m, 1H, H-5) ppm;

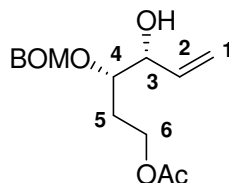
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 143.8, 137.4, 136.1, 129.8, 127.1, 117.4, 74.1, 61.0, 55.0, 29.7, 28.4, 21.6, 20.8 ppm;

IR (film) ν 3471 (w), 3254 (m), 2972 (w), 2918 (m), 2850 (w), 1716 (m), 1696 (m), 1656 (m), 1600 (m), 1451 (m), 1402 (m), 1325 (m), 1286 (s), 1257 (s), 1156 (s), 1082 (s), 1051 (m), 1034 (m), 1003 (m), 972 (w), 940 (w), 820 (m), 664 (s) cm⁻¹;

m/z (ESI) 328 (1), 268 (10), 250 (100), 139 (5), 113 (5), 94 (15);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₂₂NO₅S: 328.1213, gefunden: 328.1218.

7.1.2.4.3 Synthese von (3S,4R)-3-((benzyloxy)methoxy)-4-hydroxyhex-5-enylacetat **138**



A) Darstellung gemäß AAV3:

Ansatz: Alkohol **112** (147 mg, 0.5 mmol), Dess-Martin-Periodinan (313 mg, 0.75 mmol), NaBH₄ (38 mg, 1 mmol)

Reaktionszeit: 30 min + 1 h

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (1:1) Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 62 mg, 0.21 mmol (65 %) einer farblosen Flüssigkeit (*syn* : *anti* (2.4:1.0))

B) Der Allylalkohol **112** (294 mg, 1.0 mmol), PPh₃ (393 mg, 1.5 mmol) und Ameisensäure (73 μ l, 1.6 mmol) werden in THF (3 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei 0 °C DEAD (261 mg, 1.5 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 2 h unter aufwärmen gerührt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether/Aceton (4 ml, 3:1, v/v) aufgenommen und mit ges. Na₂CO₃-Lösung (2 ml) und einigen Tropfen 2N KOH versetzt. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat; 3:1). Man erhält den Alkohol **138** (209 mg, 0.71 mmol,

71 %)

R_f 0.23 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = +88 ° (c = 1.3, CHCl₃);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.88 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H, H-2), 5.33 (ddd, *J* = 17.5, 1.6, 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.25 (ddd, *J* = 10.5, 1.6, 1.6 Hz, 1H, H-1), 4.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.73 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, BOM-CH₂), 4.30-4.10 (m, 3H, H-4,6), 3.84-3.75 (m, 1H, H-3), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.90-1.78 (m, 2H, H-5) ppm;

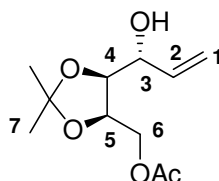
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 137.1, 135.9, 128.6, 128.0, 127.9, 117.1, 95.4, 80.4, 74.3, 70.3, 61.1, 29.7, 21.0 ppm;

IR ν 3374 (s), 3423 (w), 2894 (w), 1736 (s), 1367 (m), 1243 (s), 1169 (m), 1038 (s), 930 (w) cm⁻¹;

m/z (ESI) 317 (100);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₂₂Na₁O₅: 317.1365, gefunden: 317.1354.

7.1.2.4.4 Synthese von ((4*R*,5*S*)-5-((*R*)-1-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylacetat **148**



Der zuvor im Vakuum getrocknete Alkohol **129** (115 mg, 0.5 mmol) wird in abs. Dichlormethan (2.5 ml) gelöst und Dess-Martin-Periodinan (313 mg, 0.75 mmol) wird zugegeben. Anschließend wird für 30 min unter Lichtausschluss gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt, mit Diethylether/Petrolether (2 ml, 1:1, v/v) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 0 °C entfernt, der Rückstand wird in Diethylether/Isohexan (1:1, v/v) aufgenommen erneut über Celite filtriert und kalt eingengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. Das so erhaltene Keton **147** wird in DCM (2 ml) gelöst und bei -78 °C mit BF₃·OEt₂ (71 mg, 0.5 mmol) versetzt. Anschließend wird LiAlH(O*t*-Bu)₃ (381 mg, 1.5 mmol) zugegeben. Nach 30 min wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (10 ml) verdünnt und ges. NH₄Cl-Lösung (2 ml) wird zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat; 2:1). Man erhält den Alkohol **148** (69 mg, 0.30 mmol, 60 %) als Diastereoerengemisch (*syn*- : *anti*- (1.0:4.6)).

R_f 0.63 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = +39° (c = 0.8, CHCl_3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (ddd, J = 16.8, 10.7, 5.7 Hz, 1H, H-2), 5.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H-1), 5.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H-1), 4.42-4.34 (m, 2H, H-6), 4.26-4.14 (m, 3H, H-3,4,5), 2.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H, OH), 2.11 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.53 (s, 3H, H-7), 1.39 (s, 3H, H-7) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 136.8, 117.7, 109.0, 79.1, 75.0, 70.3, 63.6, 27.4, 25.0, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3489 (w), 2987 (w), 2937 (w), 1736 (s), 1432 (w), 1429 (w), 1371 (m), 1214 (s), 1167 (m), 1077 (m), 1038 (s), 987 (m), 930 (m), 864 (m) cm^{-1} ;

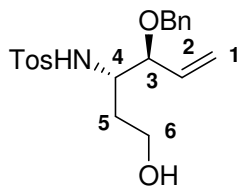
m/z (EI) 215 (20), 173 (15), 155 (10), 115 (100), 95 (20), 59 (30), 43 (92);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Na}_1\text{O}_5$: 253.1052, gefunden: 253.1048.

7.1.2.5 Darstellung der Benzylether **132-136, 142, 146, 149**

7.1.2.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Benzylierung-Deacylierung (AAV4)

Der entsprechende Allylalkohol (1 mmol) wird im Vakuum getrocknet, unter Stickstoff-Atmosphäre in 1 ml abs. Dioxan aufgenommen und mit Benzyltrichloracetimidat ($\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$) **131** (370 μl , 2.0 mmol) versetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von einem Tropfen Trifluormethansulfonsäure gestartet. Nach ca. einer Stunde (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) und anschließend mit Methanol (2 ml) versetzt. Nach einer weiteren Stunde Rühren (DC-Kontrolle) wird über Kieselgel filtriert, mit Diethyleter eluiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

7.1.2.5.2 Synthese von (3*S*,4*S*)-4-(benzyloxy)-3-(tosylamino)hex-5-en-1-ol **134**

Ansatz: Acetat **128** (1.1 g, 3.4 mmol), $\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$ **131** (1.71 g, 6.8 mmol), K_2CO_3 (469 mg, 3.4 mmol)

Reaktionszeit: 2 Stunden + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 610 mg, 1.6 mmol (46 %) eines farblosen Öls

R_f 0.82 (Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +6.1^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3);

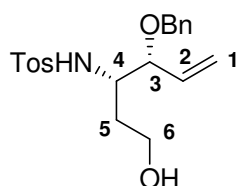
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.35-7.15 (m, 7H, Aryl-H), 5.26 (ddd, $J = 17.5, 10.0, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-1), 4.95 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-1), 4.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.18 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, BN- CH_2), 3.84-3.78 (m, 1H, H-4), 3.64-3.48 (m, 3H, H-3,6), 2.58 (bs, 1H, OH), 2.39 (s, 3H, Tos- CH_3), 1.82-1.73 (m, 1H, H-5), 1.67-1.58 (m, 1H, H-5) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 137.7, 137.4, 134.3, 129.5, 128.3, 127.8, 127.1, 119.5, 81.1, 70.5, 58.4, 54.2, 35.1, 21.4 ppm;

IR v 3290 (m), 2926 (w), 2873 (w), 1598 (w), 1454 (m), 1427 (m), 1324 (m), 1156 (s), 1091 (s), 1056 (m), 932 (w), 814 (w), 699 (w), 666 (m), 550 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 281 (1), 228 (100), 198 (55), 155 (63), 91 (99), 65 (10);

HRMS (FAB $^+$ HR) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NS}$: 376.1577, gefunden: 376.1579

7.1.2.5.3 Synthese von (3*S*,4*R*)-4-(benzyloxy)-3-(tosylamino)hex-5-en-1-ol **146**

Darstellung gemäß AAV4:

Ansatz: Acetat **145** (981 mg, 3.0 mmol), BnOC(NH)CCl₃ **131** (1.12 ml, 6.0 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3.0 mmol)

Reaktionszeit: 1 Stunde + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (1:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 652 mg, 1.74 mmol (58 %) eines gelblichen Öls

R_f 0.82 (Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -53.5 ° (c = 0.77, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Aryl-H), 7.41-7.33 (m, 3H, Aryl-H), 7.22-7.17 (m, 4H, Aryl-H), (ddd, *J* = 17.5, 10.5, 7.2 Hz, 1H, H-2), 5.25 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-1), 5.03 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H-1), 4.88 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.06 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, Bn-CH₂), 3.90-3.82 (m, 1H, H-4), 3.71-3.61 (m, 1H, H-6), 3.46-3.40 (m, 1H, H-6), 3.36 (dd, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 1H, H-3), 2.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, OH), 2.41 (s, 3H, Tos-CH₃), 1.80-1.72 (m, 1H, H-5), 1.65-1.57 (m, 1H, H-5) ppm;

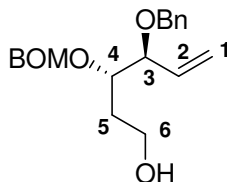
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 137.7, 137.3, 134.5, 129.6, 128.7, 128.0, 127.0, 119.7, 80.9, 70.4, 58.2, 54.0, 31.3, 21.6 ppm;

IR v 3516 (w), 3301 (w), 2925 (w), 2869 (w), 1640 (w), 1597 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1422 (m), 1326 (m), 1207 (w), 1155 (s), 1087 (s), 1053 (s), 1025 (m), 994 (m), 930 (m), 814 (m), 736 (m), 699 (m), 663 (s) cm⁻¹;

m/z (ESI) 376 (1), 358 (5), 268 (30), 250 (15), 238 (29), 228 (10), 203 (50), 187 (58), 169 (100), 155 (28), 141 (60), 131 (20), 110 (30), 91 (35);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₆NO₄S: 376.1504, gefunden: 376.1581

7.1.2.5.4 Synthese von (3*S*,4*S*)-3-((benzyloxy)methoxy)-4-(benzyloxy)hex-5-en-1-ol **132**



Darstellung gemäß AAV4:

Ansatz: Acetat **112** (1.03 g, 4.07 mmol), BnOC(NH)CCl₃ **131** (1.52 ml, 8.14 mmol), K₂CO₃ (562 mg, 4.07 mmol)

Reaktionszeit: 1 Stunde + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1

Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 773 mg, 2.08 mmol (51 %) eines gelblichen Öls

R_f 0.55 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -52.2^\circ$ ($c = 0.32$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 10H, Aryl-H), 5.78 (m, 1H, H-2), 5.32 (m, 2H, H-1), 4.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.35-4.25 (m, 3H, BOM/Bn- CH_2), 4.34 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 3.87 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.46 (bs, 1H, OH), 1.84 (m, 1H, H-5), 1.68 (m, 1H, H-5) ppm;

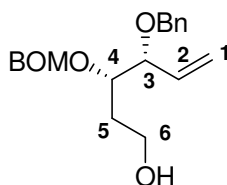
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 137.5, 134.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 119.5, 95.7, 82.7, 78.1, 70.5, 70.2, 59.5, 33.6 ppm.

IR (film) ν 3349 (m), 3031 (w), 2887 (m), 1719 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1272 (m), 1166 (m), 1026 (s) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 365 (100);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 365.1729, gefunden: 365.1719.

7.1.2.5.5 Synthese von (3S,4R)-3-((benzyloxy)methoxy)-4-(benzyloxy)hex-5-en-1-ol **142**



Darstellung gemäß **AAV4**:

Ansatz: Acetat **138** (252 g, 1.0 mmol), $\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$ **131** (373 μl , 2.0 mmol), K_2CO_3 (138 mg, 1.0 mmol)

Reaktionszeit: 1 Stunde + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 179 mg, 0.48 mmol (48 %) eines gelblichen Öls

R_f 0.55 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -49.5^\circ$ ($c = 0.22$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H, Aryl-H), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.4$ Hz, 1H, H-2), 5.36 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1), 5.30 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H-1), 4.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.70-4.55 (m, 3H, BOM/Bn-

CH₂), 4.39 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.00-3.96 (m, 1H, H-4), 3.86 (dd, $J = 7.7, 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.82-3.72 (m, 2H, H-6), 1.82 (dd, $J = 12.3, 6.0$ Hz, 2H, H-5) ppm;

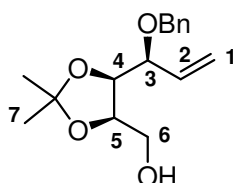
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.2, 137.6, 135.1, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 119.7, 94.9, 82.5, 77.8, 70.4, 70.0, 59.4, 33.3 ppm.

IR (film) ν 3439 (w), 2933 (m), 2877 (m), 1719 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1384 (m), 1272 (m), 1165 (m), 1069 (s), 1038 (s), 1026 (s), 930 (m) cm⁻¹;

m/z (ESI) 365 (100);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₂₆NaO₄: 365.1729, gefunden: 365.1718.

7.1.2.5.6 Synthese von ((4*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(benzyloxy)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol **135**



Darstellung gemäß AAV4:

Ansatz: Acetat **129** (360 g, 1.57 mmol), BnOC(NH)CCl₃ **131** (585 μ l, 3.14 mmol), K₂CO₃ (217 mg, 1.57 mmol)

Reaktionszeit: 1 Stunde + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 292 mg, 1.05 mmol (67 %) eines farblosen Öls

R_f 0.29 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -3.6^\circ$ ($c = 1.7$, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37- 7.30 (m, 5H, Aryl-H), 5.82 (ddd, $J = 17.2, 10.9, 7.7$ Hz, 1H, H-2), 5.48 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-1), 5.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.34 (m, 1H, H-4), 4.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.12 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H, H-5), 3.98 (dd, $J = 8.5, 7.7$ Hz, 1H, H-3), 3.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-6), 1.43 (s, 3H, H-7), 1.35 (s, 3H, H-7) ppm;

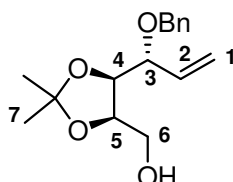
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 135.5, 128.7, 128.5, 128.3, 120.6, 108.8, 79.2, 78.3, 77.9, 70.5, 60.9, 27.9, 25.5 ppm;

IR (film) ν 3467 (s), 3065 (w), 3030 (w), 2986 (m), 2935 (m), 2876 (m), 1730 (w), 1496 (w), 1455 (w), 1381 (m), 1371 (m), 1246 (m), 1219 (m), 1169 (w), 1074 (s) cm⁻¹;

m/z (EI) 278 (1), 263 (15), 147 (5), 131 (60), 113 (5), 91 (100), 83 (10), 77 (5), 65 (15), 59 (45);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₆H₂₃O₄: 279.1596, gefunden: 279.1567.

7.1.2.5.7 Synthese von ((4*R*,5*S*)-5-((*R*)-1-(benzyloxy)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol **149**



Darstellung gemäß **AAV4**:

Ansatz: Acetat **148** (360 g, 1.57 mmol), BnOC(NH)CCl₃ **131** (585 μ l, 3.14 mmol), K₂CO₃ (217 mg, 1.57 mmol)

Reaktionszeit: 1 Stunde + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 327 mg, 1.18 mmol (75 %) eines farblosen Öls

R_f 0.29 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -15 ° (c = 3.7, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36- 7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.90 (ddd, J = 17.1, 10.3, 8.2 Hz, 1H, H-2), 5.41 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H-1), 5.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H-1), 4.68 (d, J = 11.9 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.26 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.21 (ddd, J = 6.1, 6.1, 4.7 Hz, 1H, H-5), 3.97 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H, H-3), 3.75-3.66 (m, 2H, H-6), 2.64 (bs, 1H, OH), 1.51 (s, 3H, H-7), 1.38 (s, 3H, H-7) ppm;

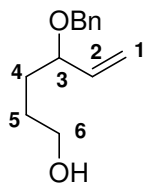
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 138.0, 128.4, 127.9, 127.8, 120.5, 108.8, 78.8, 78.4, 77.7, 70.4, 61.2, 37.3, 25.4 ppm;

IR (film) ν 3456 (w), 2984 (w), 2935 (w), 2872 (w), 1497 (w), 1455 (w), 1379 (m), 1370 (m), 1244 (m), 1215 (s), 1167 (m), 1120 (m), 1040 (s), 997 (s), 931 (m), 846 (m), 735 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 263.1 (7), 263 (15), 131.1 (45), 91.0 (100), 59.1 (85), 43.0 (20);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₆H₂₂Na₁O₄: 301.1416, gefunden: 301.1409.

7.1.2.5.8 Synthese von 4-(benzyloxy)hex-5-en-1-ol **136**



Darstellung gemäß **AAV4**:

Ansatz: Acetat **130** (475 mg, 3.6 mmol), BnOC(NH)CCl₃ **131** (1.34 ml, 7.2 mmol), K₂CO₃ (490 mg, 3.6 mmol)

Reaktionszeit: 1 Stunde + 1 Stunde

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (4:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 520 mg (72 %) eines gelblichen Öls

R_f 0.32 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.76 (ddd, *J* = 17.5, 10.5, 6.5 Hz, 1H, H-2), 5.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-1), 5.23 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H-1), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 3.78 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H, H-3), 3.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-6), 2.00 (s, 1H, OH), 1.72-1.62 (m, 4H, H-4,5) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 138.5, 128.5, 128.0, 127.7, 117.6, 80.5, 70.3, 63.0, 32.3, 28.9 ppm;

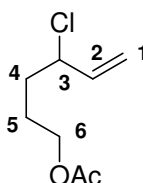
IR (film) ν 3384 (s), 3065 (w), 3030 (w), 2944 (s), 2866 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1423 (w), 1391 (w), 1323 (w), 1205 (w), 1061 (s), 1028 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 207 (5), 187 (50), 171 (80), 157 (20), 143 (40), 129 (100), 115 (20), 99 (15), 73 (60);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₃H₁₉O₂: 207.1385, gefunden: 207.1400.

7.2 Variation des Bausteins B

7.2.1 Synthese von 4-Chlorhex-5-enylacetat **151**



N-chlorosuccinimide (200 mg, 1.5 mmol) wird in THF (3 ml) suspendiert. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und Triphenylphosphin (367 mg, 1.4 mmol) wird zugegeben. Nach

30 min rühren bei Raumtemperatur wird der Allylalkohol **130** (158 mg, 1 mmol) zugegeben und es wird für weitere 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rataionsverdampfer entfernt und das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Petreolether/Ethylacetat 10:1). Man erhält das Allylchlorid **151** (111 mg, 0.63 mmol, 63 %) als farbloses Öl.

R_f 0.78 (10:1 Petreolether/Ethylacetat);

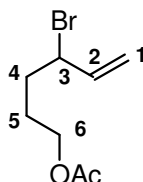
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (ddd, *J* = 17.0, 10.1, 8.2 Hz, 1H, H-2), 5.28 (dd, *J* = 17.0, 1.0 Hz, 1H, H-1), 5.16 (dd, *J* = 10.0, 0.9 Hz, 1H, H-1), 4.37 (dt, *J* = 7.1, 6.6 Hz, 1H, H-3), 4.14-4.04 (m, 2H, H-6), 2.06 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.96-1.65 (m, 4H, H-4,5) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 138.3, 116.9, 63.7, 62.4, 34.7, 25.7, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3424 (w), 2973 (w), 1738 (s), 1422 (w), 1368 (m), 1242 (s), 1046 (m), 991 (w), 930 (m), 767 (w), 695 (w) cm⁻¹;

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₈H₁₃ClO₂: 176.0604, gefunden: 176.0676.

7.2.2 Synthese von 4-Bromohex-5-enyl acetat **150**



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Triphenylphosphine (5.90 mg, 22.5 mmol), Brom (960 μ l, 18.8 mmol) und Pyridin (1.53 ml, 18.8 mmol) in abs. DCM (75 ml) wird Allylalkohol **130** (2.37 g, 15 mmol) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung mit H₂O (75 ml) hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N HCl (20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petreolether/Ethylacetat 10:1). Man erhält das Allylbromid **150** (2.49 g, 11.3 mmol, 75 %) als gelbliches Öl.

R_f 0.79 (4:1 Petreolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.00 (dd, *J* = 16.7, 9.5, 1H, H-2), 5.29 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-1), 5.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-1), 4.51-4.46 (m, 1H, H-3), 4.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-6),

2.06 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.04-1.90 (m, 2H, H-4), 1.88-1.68 (m, 2H, H-5) ppm;

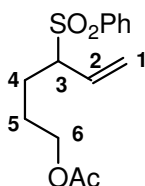
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 139.0, 116.6, 63.5, 54.6, 35.2, 26.9, 21.0 ppm;

m/z (ESI) 245.0 (100), 191.1 (40) 163.1 (95);

IR (film) ν 2959 (w), 1740 (s), 1366 (w), 1244 (m), 1042 (w) cm⁻¹;

HRMS (ESI) berechnet für C₈H₁₃BrNaO₂: 242,9997, gefunden: 242,9987.

7.2.3 Synthese von 4-(Phenylsulfonyl)hex-5-enylacetat **157**



Eine Lösung von Allylbromide **150** (884 mg, 4.00 mmol) und Natriumbenzolsulphonat **156** (990 mg, 6.00 mmol) in Aceton (16 mL) wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Ist der Umsatzvollständig wird die Lösung über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petreolether/Ethylacetat 4:1). Man erhält das Sulphon **157** (823 mg, 2.92 mmol, 73 %) als farbloses Öl.

R_f 0.6 (4:1 Petreolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Aryl-H), 7.65 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.55 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H, Aryl-H), 5.62 (ddd, *J* = 17.1, 10.0, 10.0 Hz, 1H, H-2), 5.31 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-1), 5.05 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-1), 4.10-4.00 (m, 2H, H-6), 3.53 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H, H-3), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H) ppm;

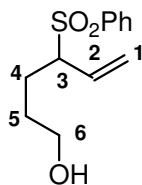
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 137.2, 133.7, 130.0, 129.2, 128.9, 124.1, 69.4, 63.4, 25.7, 23.6, 20.9 ppm;

IR (film) ν 2960 (w), 1734 (s), 1447 (m), 1368 (m), 1304 (m), 1238 (s), 1146 (s), 1085 (m), 1044 (w), 940 (w), 722 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 207 (2), 143 (5), 141 (12), 82 (18), 81 (100);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₁₉O₄³²S₁: 283.0999, gefunden: 283.1000.

7.2.4 Synthese von 4-(Phenylsulfonyl)hex-5-en-1-ol **153**



Zu einer Lösung des geschützten Alkohols **157** (1.20 g, 4.26 mmol) in Methanol (15 ml) werden ca. fünf Tropfen Acetylchlorid zugegeben. Nach 2 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt (Petroleether/Ethylacetat 1:1). Man erhält das Sulphon **153** (613 mg, 2.55 mmol, 60 %) als farbloses Öl.

R_f 0.28 (1:1 Petroleether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Aryl-H), 7.64 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H, Aryl-H), 5.63 (ddd, *J* = 16.8, 9.7, 9.7 Hz, 1H, H-2), 5.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1), 5.05 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-1), 3.70-3.62 (m, 2H, H-6), 3.56 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-3), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 1H) ppm;

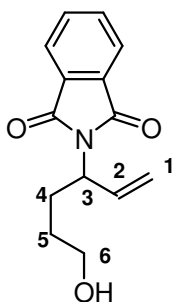
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.2, 133.7, 130.3, 129.2, 128.8, 123.8, 69.7, 62.1, 29.5, 23.6 ppm;

IR (film) ν 3410 (w), 2930 (m), 1714 (w), 1638 (w), 1447 (m), 1303 (m), 1288 (m), 1261 (m), 1144 (s), 1084 (m), 937 (w), 798 (m), 722 (m) cm⁻¹;

m/z (ESI) 263 (100);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₆Na₁O₃S₁: 263.0718, gefunden: 263.0703.

7.2.5 Synthese von 2-(6-Hydroxyhex-1-en-3-yl)isoindolin-1,3-dion **154**



Eine Lösung des Allylbromids **150** (221 mg, 1.00 mmol) und Kaliumphthalat (278 mg, 1.5 mmol) in Aceton (4 mL) wird für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Ist der Umsatz

vollständig wird Methanol (4 ml) und K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol) zugegeben. Nach weiteren 2 h wird die Suspension über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petreolether/Ethylacetat 1:1). Man erhält das Imid **154** (190 mg, 0.780 mmol, 78 %) als farbloses Öl.

R_f 0.2 (1:1 Petreolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.80 (m, 2H, Aryl-H), 7.73-7.68 (m, 2H, Aryl-H), 6.22 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 7.4$ Hz, 1H, H-2), 5.25 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H-1), 5.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-1), 4.80-4.72 (m, 1H, H-3), 3.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-6), 2.22-2.12 (m, 1H, H-4), 2.05-1.96 (m, 1H, H-4), 1.65-1.47 (m, 2H, H-5) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 135.6, 134.0, 131.9, 123.2, 117.7, 62.3, 53.9, 29.5, 28.3 ppm;

IR (film) ν 29.33 (w), 1769 (m), 1701 (s), 1467 (w), 1384 (s), 1355 (m), 1333 (m), 1172 (w), 1055 (m), 932 (w), 722 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 245 (2), 185 (100), 148 (16), 130 (46), 98 (48), 76 (26);

HRMS (EI) berechnet für $C_{14}H_{15}NO_3$: 245.1052, gefunden: 245.1076.

7.3 Synthese der Kohlenhydratbibliothek

7.3.1 Oxidative Fragmentierung-Cyclisierung

7.3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Fragmentierung-Cyclisierung (AAV5)

Das entsprechende Alken (1 mmol) wird in Aceton (2 ml), Acetonitril (2 ml) und Wasser (1.7 ml) gelöst. Eine Lösung von $RuCl_3$ (0.1 M, 300 μ l, 0.03 mmol, 3 mol%) und $NaIO_4$ (428 mg, 2 mmol) werden zugegeben. Nach 20 min rühren wird die Lösung durch mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt, filtriert und mit einer Mischung aus $NaSO_3$ -Lösung und $NaHCO_3$ -Lösung (1:1, v/v) (10 ml) gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2x15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (max 30 °C). Das Rohprodukt wird direkt Acyliert.

7.3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acylierung (AAV6)

Zu einer Lösung des entsprechenden Substrats (1 mmol) in abs. DCM (2 ml) wird Pyridin

(815 μ l, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μ l, 5 mmol) und DMAP (katalytische Menge) zugegeben. Nach 12 h wird die Lösung mit Diethylether (20 ml) verdünnt. 2 N HCl (10 ml) wird zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3x20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO₃-Lösung (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt.

7.3.1.3 Synthese von 3-(Benzyloxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-ylacetat **162**^[54]

Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

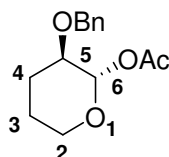
Ansatz: Alken **136** (196 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 μ l, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μ l, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μ l, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 205 mg, 0.82 mmol, (82 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S**,3*R**)-3-(Benzyloxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-ylacetat (5*R**,6*S**)-162



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

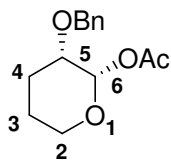
R_f 0.42 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.86 (d, J = 4.0, 1H, H-6), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂) 4.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 3.91-3.85 (m, 1H, H-2), 3.71-3.65 (m, 1H, H-2), 3.39-3.36 (m, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.99-1.93 (m, 2H, CH₂) 1.81-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.51-1.43 (m, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 138.3, 128.5, 127.8, 127.7, 93.3, 72.8, 71.5, 63.6, 25.2, 21.5, 21.3 ppm;

IR (film) ν 2950 (m), 2881 (m), 1751 (s), 1497, 1454 (w), 1371 (m), 1237 (s), 1201 (s), 1153 (m), 1121 (m), 1093 (m), 1068 (s), 1027 (m), 1010 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 190 (5), 91 (100), 84 (20), 71 (10), 65 (10);

(2*S,3*S**)-3-(Benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylacetat (5*R**,6*R**)-162**

Integration des HPLC-Chromatogramms 50 %;

R_f 0.42 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-6), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂) 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 3.78-3.71 (m, 1H, H-2), 3.65-3.60 (m, 1H, H-2), 3.55 (ddd, *J* = 11.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H, H-5), 2.16 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.96-1.79 (m, 2H, CH₂) 1.74-1.68 (m, 2H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 138.1, 128.6, 127.9, 127.8, 90.3, 73.8, 71.1, 61.3, 24.5, 24.3, 21.3 ppm;

IR (film) ν 3063 (w), 3031 (m), 2950 (m), 2881 (m), 1746 (s), 1467 (w), 1454 (w), 1372 (m), 1234 (s), 1100 (s), 1044 (w), 1011 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 190 (5), 91 (100), 84 (25), 71 (10), 65 (10);

7.3.1.4 Synthese von (3*R*,4*S*)-4-(*N*-Tosylacetamido)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat 163

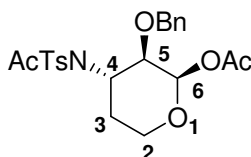
Darstellung gemäß AAV5 und AAV6:

Ansatz: Alken **134** (375 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 μl, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 231 mg, 0.50 mmol, (50 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-(*N*-Tosylacetamido)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat (4*S*,5*R*,6*R*)-163

Integration des HPLC-Chromatogramms: 40 %;

R_f 0.60 (2:1 Petreolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ ($c = 0.27$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.28-7.20 (m, 3H, Aryl-H), 7.04-7.01 (m, 4H, Aryl-H), 6.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-6), 4.77 (ddd, $J = 12.1, 12.1, 3.5$ Hz, 1H, H-4), 4.58 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H, H-5), 4.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.20 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 3.98-3.90 (m, 1H, H-5), 3.79 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H, H-5), 2.83-2.72 (m, 1H, H-3), 2.33 (s, 3H, Tos- CH_3), 2.22 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.19 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.00-1.94 (m, 1H, H-3) ppm;

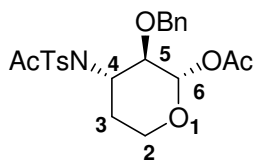
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 169.5, 144.5, 137.2, 136.3, 129.3, 128.3, 128.2, 127.7, 90.6, 73.8, 72.0, 61.3, 57.3, 30.5, 26.2, 21.5, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3389 (w), 2919 (w), 2850 (w), 1745 (m), 1697 (m), 1597 (w), 1496 (w), 1354 (s), 1229 (s), 1167 (s), 1091 (s), 1047 (s), 930 (w), 884 (w). 675 (m), 586 (m) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 484 (100), 402 (5);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1$: 484.1406, gefunden: 484.1406.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(*N*-Tosylacetamido)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat
(4*S*,5*R*,6*S*)-163**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 60 %;

R_f 0.60 (2:1 Petreolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.26-7.22 (m, 3H, Aryl-H), 7.04-7.01 (m, 4H, Aryl-H), 5.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 4.57 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.45-4.37 (m, 2H, H-4,5), 4.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.01 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H, H-2), 3.64 (dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 1H, H-2), 2.74-2.64 (m, 1H, H-3), 2.33 (s, 3H, Tos- CH_3), 2.23 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.05 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.95-1.89 (m, 1H, H-3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 169.3, 144.7, 137.7, 136.2, 129.5, 128.2, 127.8, 127.5, 96.7, 74.3, 63.8, 61.1, 30.3, 26.3, 21.5, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3390 (w), 2920 (w), 1760 (m), 1698 (m), 1597 (w), 1496 (w), 1359 (s), 1225 (s), 1145 (m), 1089 (s), 1057 (s), 938 (m), 814 (w). 674 (m), 581 (m) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 484 (100), 464 (2), 424 (2), 402 (2);

HRMS (ESI) berechnet für $C_{23}H_{27}N_1Na_1O_5S_1$: 484.1406, gefunden: 484.1393.

7.3.1.5 Synthese von (3*S*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-tetrahydro-4-(tosylamino)-2*H*-pyran-2-yl-acetat **163**

Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

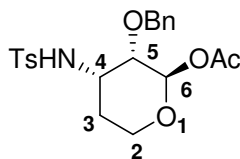
Ansatz: Alken **146** (375 mg, 1.0 mmol), $RuCl_3$ (0.1 M (H_2O), 300 μ l, 0.03 mmol), $NaIO_4$ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μ l, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μ l, 5 mmol)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 243 mg, 0.58 mmol, (58 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*R*,3*S*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-tetrahydro-4-(tosylamino)-2*H*-pyran-2-yl-acetat (4*S*,5*S*,6*R*)-**163**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.85 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -18.1^\circ$ ($c = 0.26$, $CHCl_3$);

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.33-7.23 (m, 5H, Aryl-H), 7.08-7.03 (m, 2H, Aryl-H), 5.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 5.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 4.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.10-3.99 (m, 1H, H-4), 3.66-3.46 (m, 3H, H-2,5), 2.42 (s, 3H, Tos- CH_3), 2.2 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.11-2.01 (m, 1H, H-3), 1.76-1.64 (m, 1H, H-3) ppm;

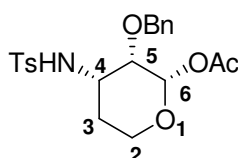
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 143.5, 136.8, 136.8, 129.7, 128.6, 128.2, 127.6, 127.4, 91.0, 71.8, 71.2, 57.7, 48.7, 29.5, 21.5, 21.3 ppm;

IR (film) ν 2918 (m), 2850 (w), 1749 (m), 1598 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1427 (w), 1374 (w), 1332 (m), 1219 (s), 1160 (s), 1092 (s), 1059 (s), 1008 (s), 946 (m), 917 (s), 860 (m), 814 (m), 736 (m), 699 (m), 664 (s) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 437 (1), 360 (43), 342 (25), 330 (10), 262 (10), 252 (29), 240 (71), 204 (100), 189 (29), 171 (25), 143 (21), 91 (21);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₂₅N₁Na₁O₆S₁: 442.1300, gefunden: 442.1287.

**(2*S*,3*S*,4*S*)-3-(Benzyloxy)-tetrahydro-4-(tosylamino)-2*H*-pyran-2-yl-acetat
(4*S*,5*S*,6*S*)-163**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.85 (1:1 Petreolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -13.4 ° (c = 0.47, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 7.43-7.22 (m, 7H, Aryl-H), 6.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 4.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, NH), 4.67 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, Bn-CH₂), 3.81-3.63 (m, 3H, H-2,4), 3.14 (dd, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, Tos-CH₃), 2.08 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.00-1.86 (m, 1H, H-3), 1.56-1.47 (m, 1H, H-3) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 143.6, 138.3, 136.9, 129.8, 128.8, 128.4, 128.1, 126.8, 90.7, 73.8, 72.4, 60.9, 60.4, 48.5, 27.8, 21.6, 21.1 ppm;

IR (film) *ν* 3284 (w), 2922 (w), 1741 (m), 1598 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1433 (w), 1371 (w), 1334 (m), 1228 (m), 1156 (s), 1117 (m), 1091 (s), 1048 (m), 1048 (m), 1008 (m), 941 (s), 906 (s), 815 (m), 738 (m), 699 (m), 667 (s) cm⁻¹;

m/z (ESI) 437 (1), 360 (43), 342 (25), 330 (10), 262 (10), 252 (35), 240 (65), 204 (100), 189 (29), 171 (25), 150 (21), 91 (21);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₁H₂₅N₁Na₁O₆S₁: 442.1300, gefunden: 442.1288.

7.3.1.6 Synthese von (3*R*,4*S*)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat 164

Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **132** (300 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 μl, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

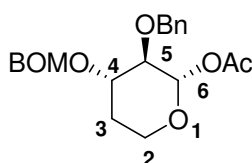
Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1

Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 216 mg, 0.56 mmol, (56 %) eines Diastereomerengemisches welches über HPLC getrennt wird.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat
(4*S*,5*R*,6*S*)-164**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 47 %;

R_f 0.65 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -20.5^\circ$ ($c = 0.39$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 10H, Aryl-H), 5.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 4.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.62 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.59 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.05-3.95 (m, 1H, H-2), 3.90-3.83 (m, 1H, H-4), 3.54 (ddd, $J = 11.7, 11.7, 2.6$ Hz, 1H, H-2), 3.41 (dd, $J = 7.7$, Hz, 1H, H-5), 2.12 -2.05 (m, 4H, H-3/Ac- CH_3), 1.78-1.68 (m, 1H, H-3) ppm;

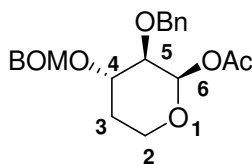
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 138.3, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 94.6, 94.0, 80.1, 75.8, 74.7, 69.5, 61.7, 30.8, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3031 (w), 2890 (m), 1754 (s), 1497 (w), 1454 (m), 1368 (m), 1226 (s), 1101 (s), 1071 (s), 1040 (s), 1027 (s), 945 (w) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 409 (100), 349 (72);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Na}_1\text{O}_6$: 409,1622, gefunden: 409.1623.

**(2*R*,3*R*,4*S*)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat
(4*S*,5*R*,6*R*)-164**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 53 %;

R_f 0.65 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +23.4^\circ$ ($c = 0.32$, CHCl_3);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 10H, Aryl-H), 6.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-6), 4.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.72-4.60 (m, 4H, BOM/Bn-CH₂), 4.12-4.05 (m, 1H, H-4), 3.82 (ddd, *J* = 12.2, 12.2, 2.4 Hz, 1H, H-2), 3.73 (ddd, *J* = 11.9, 5.4, 2.0 Hz, 1H, H-2), 3.52 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H, H-5), 2.13 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.10-2.03 (m, 1H, H-3), 1.81-1.70 (m, 1H, H-3) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 138.4, 138.2, 128.8, 128.8, 128.3, 128.2, 128.2, 128.2, 94.5, 91.5, 79.1, 73.4, 73.0, 69.8, 60.6, 31.8, 21.5 ppm;

IR (film) ν 3389 (w), 2919 (w), 2850 (w), 1746 (m), 1633 (w), 1454 (m), 1384 (m), 1230 (m), 1141 (m), 1039 (s), 1026 (s), 927 (w), 881 (w), 737 (w), 698 (w) cm⁻¹;

m/z (EI) 281 (3), 131 (5), 108 (13), 92 (19), 91 (100);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₃₀O₆N₁: 404.2068, gefunden: 404.2068.

7.3.1.7 Synthese von (2*S*,3*S*,4*S*)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat **164**

Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

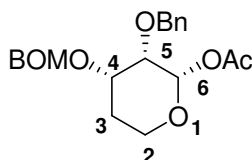
Ansatz: Alken **142** (300 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 μ l, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μ l, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μ l, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 261 mg, 0.56 mmol, (65 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S*,3*S*,4*S*)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat (4*S*,5*S*,6*S*)-**164**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 63 %;

R_f 0.64 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -30° (c = 0.23, CHCl₃);

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 10H, Aryl-H), 5.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.86 (s, 2H, BOM/Bn-CH₂), 4.74 (s, 2H, BOM/Bn-CH₂), 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, BOM/Bn-

CH₂), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.14-4.04 (m, 1H, H-2), 4.04-3.97 (m, 1H, H-4), 3.65 (dd, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 3.57-3.48 (m, 1H, H-2), 2.13 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.10-1.98 (m, 1H, H-3), 1.80-1.70 (m, 1H, H-3) ppm;

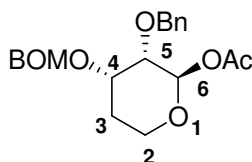
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 138.0, 137.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 93.5, 91.9, 74.0, 72.8, 72.0, 69.8, 28.1, 21.2;

IR (film) ν 2930 (w), 1745 (s), 1455 (w), 1368 (m), 1233 (s), 1108 (m), 1041 (s) cm⁻¹;

m/z (ESI) 409 (100), 349 (5);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₂₆ Na₁O₆ : 409.1622, gefunden: 409.1621.

**(2*R*,3*S*,4*S*)-4-((Benzyloxy)methoxy)-3-(benzyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-acetat
(4*S*,5*S*,6*R*)-164**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 37 %;

R_f 0.64 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = +12° (c = 0.53, CHCl₃);

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (m, 10H, Aryl-H), 6.10 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-6), 4.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.73 (s, 2H, BOM/Bn-CH₂), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.13 (ddd, $J = 10.0, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, H-4), 3.95-3.75 (m, 2H, H-2), 3.53 (dd, $J = 3.5$, Hz, 1H, H-5), 2.23-2.09 (m, 1H, H-3), 2.08 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.78-1.68 (m, 1H, H-3) ppm;

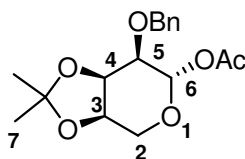
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 138.0, 137.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.8, 93.0, 92.6, 74.5, 72.7, 70.9, 69.7, 27.6, 21.1 ppm;

IR (film) ν 2933 (m), 1749 (s), 1455 (w), 1371 (m), 1230 (s), 1043 (s) cm⁻¹;

m/z (EI) 409 (100), 479 (2), 349 (20);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₂H₂₆ Na₁O₆: 409.1622, gefunden: 409.1627.

7.3.1.8 Synthese von (3*aR*,6*S*,7*R*,7*aR*)-7-(Benzyloxy)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-6-yl-acetat (3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-165



Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **135** (278 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 µl, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 µl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 µl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 200 mg, 0.626 mmol, (62 %)

R_f 0.31 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -72 ° (c = 1.7, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 5H, Aryl-H), 6.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-6), 4.75 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.69 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.58 (dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.27-4.24 (m, 1H, H-3), 4.14-4.10 (m, 1H, H-2), 3.68 (m, 1H, H-2), 3.60 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 1H, H-5), 2.05 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.55 (s, 3H, H-7), 1.35 (s, 3H, H-7) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 131.2, 128.6, 128.2, 128.1, 107.4, 93.7, 74.1, 73.7, 72.5, 72.2, 64.0, 26.5, 25.6, 25.3 ppm.

IR (film) ν 2987 (m), 2934 (m), 1745 (s), 1633 (m), 1455 (w), 1371 (m), 1226 (s), 1166 (w), 1064 (s) 1009 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 322 (1), 219 (5), 156 (5), 141 (10), 91 (100), 65 (5).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₁₉O₄: 263.1283, gefunden: 263.1280

7.3.1.9 Synthese von (3*aR*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7-(Benzyloxy)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pyran-6-yl-acetat **165**

Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

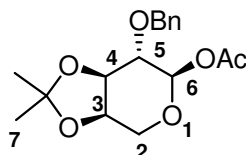
Ansatz: Alken **149** (278 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 µl, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 µl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 µl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 251 mg, 0.626 mmol, (66 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(3aR,6R,7S,7aR)-7-(Benzyloxy)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-yl-acetat (3S,4S,5S,6R)-165



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.31 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ ($c = 0.6$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 4.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.31 (ddd, $J = 6.3, 4.1, 4.1$ Hz, 1H, H-3), 4.26 (dd, $J = 6.6$, Hz, 1H, H-4), 4.02 (dd, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H, H-2), 3.91 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H, H-2), 3.62 (dd, $J = 6.8$, Hz, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.48 (s, 3H, H-7), 1.37 (s, 3H, H-7) ppm;

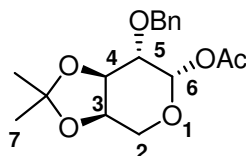
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 137.8, 128.3, 127.9, 127.8, 110.1, 93.5, 77.8, 77.7, 73.2, 72.3, 63.4, 27.6, 25.7, 21.1 ppm.

IR (film) ν 2988 (w), 2936 (w), 1749 (m), 1633 (m), 1454 (w), 1369 (m), 1265 (m), 1215 (s), 1131 (m) 1078 (s), 1038 (s), 850 (m), 801 (w), 733 (s) cm^{-1} ;

m/z (EI) 307 (8), 156 (23), 141 (20), 91 (100), 43 (28);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Na}_1\text{O}_6$: 345.1314, gefunden: 345.1316.

(3aR,6S,7S,7aR)-7-(Benzyloxy)-tetrahydro-2,2-dimethyl-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-yl-acetat (3S,4S,5S,6S)-165



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.31 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 6.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-6), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.70 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.32 (dd, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 1H, H-4), 4.26 (ddd, *J* = 5.7, 2.0, 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.06-3.98 (m, 2H, H-2), 3.65 (dd, *J* = 7.3, 3.4 Hz, 1H, H-5), 2.13 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.39 (s, 3H, H-7), 1.36 (s, 3H, H-7) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 137.6, 128.4, 127.9, 127.9, 109.3, 90.0, 75.0, 74.8, 72.8, 72.2, 60.9, 27.9, 26.2, 21.0 ppm;

IR (film) ν 2996 (w), 2938 (w), 2892 (w), 1743 (s), 1454 (w), 1374 (m), 1219 (s), 1173 (m), 1154 (m) 1061 (s), 1002 (s), 931 (s), 848 (m), 792 (s), 738 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 307 (3), 156 (23), 141 (18), 91 (100), 43 (20);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₂Na₁O₆: 345.1314, gefunden: 345.1303.

7.3.1.10 Synthese von (3*R**)-tetrahydro-3-(phenylsulfonyl)-2*H*-pyran-2-yl-acetat 175

Darstellung gemäß AAV5 und AAV6:

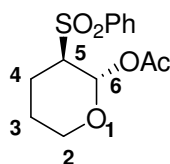
Ansatz: Alken **153** (240 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 300 μl, 0.03 mmol), NaIO₄ (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 176 mg, 0.62 mmol, (62 %) eines Diastomerengemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S**,3*R**)-tetrahydro-3-(phenylsulfonyl)-2*H*-pyran-2-yl-acetat (5*R**,6*S**)-175



Integration des HPLC-Chromatogramms: 37 %;

R_f 0.24 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.86 (m, 2H, Aryl-H), 7.72-7.52 (m, 3H, Aryl-H), 5.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-6), 4.00-3.89 (m, 1H, H-2), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 9.0, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.32-3.20 (m, 1H, H-5), 2.44-2.30 (m, 1H, CH₂), 2.17-2.00 (m, 1H, CH₂), 1.96-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.79 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.71-1.54 (m, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 139.1, 133.9, 129.3, 128.5, 90.9, 64.6, 62.1, 22.8, 20.8,

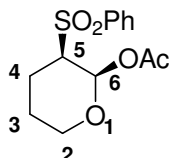
20.6 ppm;

IR (film) ν 2931 (w), 1758 (s), 1714 (m), 1447 (m), 1362 (m), 1308 (s), 1287 (m), 1211 (s), 1147 (s), 1081 (s), 1044 (m), 1011 (w), 893 (w), 871 (w) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 307 (100), 247 (35), 225 (9);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1$: 307.0616, gefunden: 307.0606.

(2*R,3*R**)-tetrahydro-3-(phenylsulfonyl)-2*H*-pyran-2-yl-acetat (5*R**,6*R**)-175**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 63 %;

R_f 0.24 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.84 (m, 2H, Aryl-H), 7.73-7.52 (m, 3H, Aryl-H), 6.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-6), 3.81-3.65 (m, 2H, H-2,5), 3.41-3.32 (m, 1H, H-2), 2.33 (dd, $J = 9.6$, 7.4 Hz, 1H, CH_2), 2.21-2.09 (m, 1H, CH_2), 2.06 (s, 3H, Ac- CH_3) 1.83-1.68 (m, 2H, CH_2) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 138.0, 134.0, 129.3, 128.8, 87.1, 63.4, 60.4, 24.2, 20.9 ppm;

IR (film) ν 2953 (w), 1754 (s), 1653 (w), 1447 (m), 1372 (m), 1303 (s), 1222 (s), 1190 (s), 1150 (s), 1080 (s), 997 (m), 953 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 307 (100), 247 (10), 225 (7);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1$: 307.0616, gefunden: 307.0608.

7.3.1.11 Synthese von (3*R)-Tetrahydro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2*H*-pyran-2-yl-acetat 174**

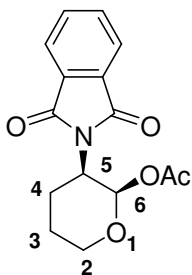
Darstellung gemäß **AAV5** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **154** (245 mg, 1.0 mmol), RuCl_3 (0.1 M (H_2O), 300 μl , 0.03 mmol), NaIO_4 (428 mg, 2 mmol), Pyridin (815 μl , 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl , 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 20 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 173 mg, 0.60 mmol, (60 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*R,3*R**)-Tetrahydro-3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2*H*-pyran-2-yl-acetat (5*R**,6*R**)-174**

Integration des HPLC-Chromatogramms: 11 %;

R_f 0.24 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

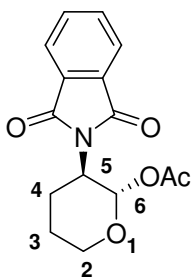
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.78 (m, 2H, Aryl-H), 7.68-7.75 (m, 2H, Aryl-H), 6.13 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-6), 4.57-4.47 (m, 1H, H-5), 4.02-3.89 (m, 1H, H-2), 3.82-3.72 (m, 1H, H-2), 3.32-3.24 (m, 1H, CH₂), 2.06 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.97-1.78 (m, 3H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 168.1, 134.1, 131.6, 123.3, 91.1, 61.2, 51.0, 25.5, 21.1, 20.8 ppm;

IR (film) ν 2994 (w), 2924 (w), 2857 (w), 1743 (s), 1713 (s), 1465 (m), 1373 (s), 1328 (m), 1230 (s), 1125 (m), 1088 (m), 925 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 312 (100), 301 (6), 252 (30), 230 (3);

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₁₅N₁Na₁O₅: 312,0848, gefunden: 312.0840.

(2*S,3*R**)-Tetrahydro-3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2*H*-pyran-2-yl-acetat (5*R**,6*S**)-174**

Integration des HPLC-Chromatogramms: 89 %;

R_f 0.24 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.80 (m, 2H, Aryl-H), 7.78-7.70 (m, 2H, Aryl-H), 6.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-6), 4.32-4.20 (m, 1H, H-5), 4.12-4.02 (m, 1H, H-2), 3.84-3.70 (m, 1H, H-2), 2.65-2.46 (m, 1H, CH₂), 2.02-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.96 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.88-1.72 (m, 2H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 167.9, 134.2, 131.6, 123.4, 92.3, 66.7, 50.6, 26.2, 25.3, 21.0 ppm;

IR (film) ν 1755 (m), 1710 (s), 1468 (w), 1385 (m), 1280 (m), 1219 (m), 1069 (m), 1043 (m), 975 (w), 947 (w), 867 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 312 (100), 301 (6), 252 (30), 230 (3);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5$: 312,0848, gefunden: 312.0843.

7.3.2 Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

7.3.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung (AAV7).

1 mmol des zuvor im Vakuum getrockneten primären Alkohols wird in abs. Dichlormethan (4 ml) gelöst und Dess-Martin-Periodinan (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) wird zugegeben. Es wird 30 min unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt, mit Diethylether/Petrolether (4 ml, 1:1, v/v) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 0 °C entfernt, der Rückstand wird in Diethylether/*iso*-Hexan (1:1, v/v) aufgenommen erneut über Celite filtriert und kalt eingeeengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. In einem zweiten Kolben wird Natriumperiodat (1.5 mmol) in Wasser (400 μl) suspendiert, die Suspension wird erwärmt, (0.1 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ wird zugesetzt. Die gelbe Suspension wird nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt, mit (0,01 mmol; 1 Mol-%) RuCl_3 -Lösung (0,1 M) versetzt und Acetonitril (2 ml) zugegeben. Die Reaktion wird mit der Zugabe von des zuvor dargestellten Aldehyds (1 mmol) gelöst in Acetonitril (1 ml) gestartet. Nach ca. 5 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von Natriumsulfat (3 g) gestoppt mit Ethylacetat (5 ml) verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad max. 30 °C). Der so erhaltene Zucker wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

7.3.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die pH-abhängige sequenzielle Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung (AAV8)

Natriumbromat (151 mg, 1 mmol; 2 Äquiv.) wird in einer NaCO_3 -Pufferlösung (400 μl , pH = 10, 2.092 g NaHCO_3 /2.640 g Na_2CO_3 gelöst in 100 ml H_2O), Acetonitril (800 μl) und Ethylacetat (2 ml) gelöst und auf 50 °C erwärmt. Nach der Zugabe von RuCl_3 -Lösung (150 μl , 0.1 M, 3 Mol%) wird 15 min gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe des Alkens (0.5 mmol) gestartet. Die sofort schwarze Reaktionslösung wird 30 min bei 50 °C gerührt, mit Na_2SO_4 (ca. 500 mg) versetzt filtriert und der Filterkuchen wird mit Aceton (800 μl) sowie Acetonitril (2 x 800 μl) gewaschen (ergibt 3 ml Lösung). In einem weiteren Kolben wird

Natriumperiodat (214 mg, 1 mmol; 2 Äquiv) in H₂O (1 ml) suspendiert, erwärmt und mit CeCl₃*7H₂O (24 mg, 0.07 mmol, 13 Mol%) versetzt. Nach 10 min Rühren wird die nun leuchtend gelbe Suspension auf 0 °C gekühlt und unter sehr kräftigem Rühren mit der Aldehyd-Ruthenium-Lösung versetzt. Nach 15 min Reaktionszeit wird die Reaktion durch die Zugabe von Na₂SO₄ gestoppt mit Ethylacetat (5 ml) verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad max. 30 °C).

7.3.2.3 Synthese von (5R*)-167

A) Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **136** (206 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 100 µl, 0.01 mmol), CeCl₃*7H₂O (36 mg, 0.1 mmol), NaIO₄ (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 µl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 µl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (5:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 261 mg, 0.81 mmol, (81 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

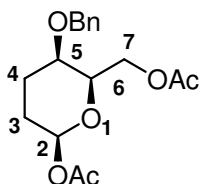
B) Darstellung gemäß **AAV8** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **136** (103 mg, 1.0 mmol), NaBrO₃ (151 mg, 1.0 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 150 µl, 0.01 mmol), CeCl₃*7H₂O (24 mg, 0.07 mmol), NaIO₄ (214 mg, 1.0 mmol), Pyridin (408 µl, 5 mmol), Essigsäureanhydrid (235 µl, 2.5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 15 min + 10 min + 15 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (5:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 84 mg, 0.26 mmol, (52 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S,5*R**,6*R**)-167**

Integration des HPLC-Chromatogramms: 6 %;

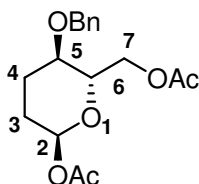
R_f 0.42 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 6.19 (s, 1H, H-2), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-7), 4.08 (m, 1H, H-6), 3.56-3.54 (m, 1H, H-5), 2.22-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.09 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.08-2.00 (m, 1H, CH₂), 2.00 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.87-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.64-1.56 (m, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 129.3, 128.6, 128.0, 127.9, 92.2, 71.0, 70.9, 70.1, 64.3, 21.3, 21.0, 20.3 ppm;

IR (film) ν 2960 (w), 2936 (m), 2872 (w), 1744 (s), 1453 (w), 1373 (m), 1244 (s), 1213 (m), 1197 (m), 1135 (m), 1145 (m), 1009 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 202 (10), 159 (10), 115 (10), 105 (10), 91 (100), 81 (25), 65 (15);

(2*S,5*R**,6*S**)-167**

Integration des HPLC-Chromatogramms: 68 %;

R_f 0.42 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.10 (s, 1H, H-2), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.31 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H, H-7), 4.25 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.91 (ddd, *J* = 10.0, 4.5, 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.44 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 5.0, 1H, H-5), 2.19-2.14 (m, 1H, CH₂), 2.09 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.94-1.73 (m, 3H, CH₂) ppm;

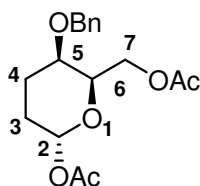
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 169.6, 137.9, 128.6, 128.1, 91.2, 72.2, 71.9, 70.8, 63.7, 27.8, 23.5, 21.4, 21.0 ppm;

IR (film) ν 3032 (w), 2955 (m), 2947 (m), 2877 (w), 1742 (s), 1455 (m), 1368 (m), 1243 (s), 1216 (s), 1186 (m), 1136 (m), 1076 (m), 1030 (m), 1004 (m) cm⁻¹;

m/z (EI) 202 (15), 156 (5), 112 (15), 96 (20), 91 (100), 81 (15), 65 (15);

HMRS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₅H₁₉O₄: 263.1266, gefunden: 263.1283.

(1*R,5*R**,6*R**)-167**

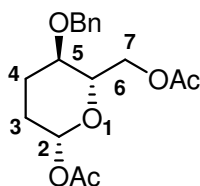


Integration des HPLC-Chromatogramms: 3 %;

R_f 0.42 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.09 (m, 5H, Aryl-H), 5.70 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.56 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.27 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H, H-7), 4.21 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H, H-7), 3.68 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.34 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.00 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.97-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.62-1.48 (m, 3H, CH₂) ppm.

(2*R,5*R**,6*S**)-167**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 23 %;

R_f 0.42 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.71 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.28 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H, H-7), 4.24 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H, H-7), 3.70 (ddd, *J* = 8.5, 5.0, 3.5 Hz, 1H, H-6), 3.37 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.29-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.07 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.02-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.66-1.51 (m, 2H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 169.1, 138.4, 129.2, 128.3, 128.0, 127.6, 91.7, 71.5, 70.7, 70.4, 64.1, 21.6, 21.0, 20.1 ppm;

IR (film) ν 2954 (m), 2872 (w), 1743 (s), 1496 (w), 1455 (w), 1369 (m), 1239 (s), 1214 (s), 1142 (w), 1057 (s) cm⁻¹;

m/z (EI) 202 (15), 156 (5), 112 (20), 91 (100), 81 (15), 65 (15);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₇H₂₁O₆: 321.1338, gefunden: 321.1310.

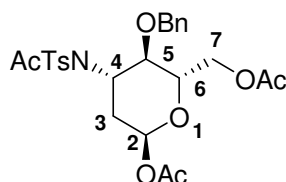
7.3.2.4 Synthese von (4*S*,5*R*,6*S*)-168Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **134** (375 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 100 μl, 0.01 mmol), CeCl₃·7H₂O (36 mg, 0.1 mmol), NaIO₄ (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (5:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 267 mg, 0.5 mmol, (50 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-168

Integration des HPLC-Chromatogramms: 42 %;

R_f 0.20 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);**[α]_D²⁰** = -79.5° (c = 1.1, CHCl₃);

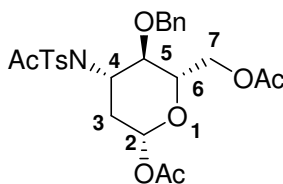
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Aryl-H), 7.33-7.27 (m, 3H, Aryl-H), 7.20-7.06 (m, 4H, Aryl-H), 6.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 4.84 (ddd, *J* = 12.9, 10.1, 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.51 (dd, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-5), 4.44-4.30 (m, 3H, H-7, Bn-CH₂), 4.23 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H, H-7), 3.97 (ddd, *J* = 9.5, 3.8, 2.1 Hz, 1H, H-6), 2.97-2.81 (m, 1H, CH₂), 2.37 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.34 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.13 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.08 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.02-1.90 (dd, *J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 170.8, 169.2, 145.1, 137.1, 129.8, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 91.6, 74.4, 73.6, 63.0, 33.4, 21.6, 21.1, 20.9 ppm;

IR (film) *ν* 2925 (w), 1741 (s), 1697 (m), 1596 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1361 (s), 1230 (s), 1166 (s), 1089 (m), 1041 (w), 1014 (w), 965 (m), 890 (w) cm⁻¹;

m/z (ESI) 556 (100), 536 (9), 496 (80), 476 (8), 384 (10), 283 (4);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₆H₃₁NNaO₉S: 556.1617, gefunden: 556.1609.

(2R,4S,5R,6S)-168

Integration des HPLC-Chromatogramms: 58 %;

R_f 0.20 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ ($c = 0.83$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.30-7.22 (m, 3H, Aryl-H), 7.12-7.00 (m, 4H, Aryl-H), 5.77 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H, H-2), 4.56-4.46 (m, 1H, H-4), 4.44-4.14 (m, 5H, Bn- CH_2 , H-7,5), 3.61-3.55 (m, 1H, H-6), 2.84-2.68 (m, 1H, CH_2), 2.33 (s, 3H, Ts/Ac- CH_3), 2.30 (s, 3H, Ts/Ac- CH_3), 2.14-2.08 (m, 1H, CH_2), 2.09 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.05 (m, 3H, Ac- CH_3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 170.7, 168.9, 145.0, 137.6, 136.9, 129.8, 128.3, 127.8, 127.6, 92.3, 91.6, 77.1, 76.1, 74.2, 63.0, 34.5, 21.6, 21.0, 20.9;

IR (film) ν 2948 (w), 1741 (s), 1698 (m), 1361 (s), 1227 (s), 1167 (s), 1089 (m), 1053 (m), 1016 (w), 939 (w), 907 (w) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 556 (100), 526 (10), 496 (20), 454 (3);

HRMS (ESI,) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NNaO}_9\text{S}$: 556.1617, gefunden: 556.1615.

7.3.2.5 Synthese von (4S,5S,6R)-169

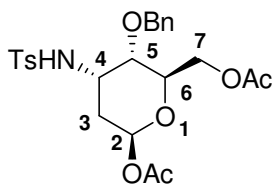
Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **146** (375 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl_3 (0.1 M (H_2O), 100 μl , 0.01 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0.1 mmol), NaIO_4 (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μl , 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl , 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 299 mg, 0.56 mmol, (56 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-169

Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.50 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +25.8^\circ$ ($c = 0.90$, CHCl_3);

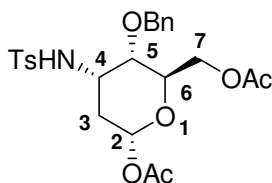
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.36-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 7.20-7.06 (m, 2H, Aryl-H), 6.04 (dd, $J = 7.2, 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 4.16-4.12 (m, 4H, Bn- CH_2 , H-7), 4.03 (ddd, $J = 7.0, 4.6, 4.6$ Hz, 1H, H-6), 3.84-3.78 (m, 1H, H-4), 3.41 (dd, $J = 7.2, 4.1$ Hz, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.42-2.36 (m, 1H, CH_2), 2.06 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.97 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.69-1.61 (m, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 168.9, 169.2, 144.0, 136.7, 136.2, 129.9, 128.7, 128.4, 127.9, 127.2, 90.5, 71.6, 70.8, 63.4, 60.4, 47.0, 32.4, 21.6, 21.1, 20.8 ppm;

IR (film) ν 3268 (w), 2925 (w), 1736 (s), 1598 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1368 (m), 1331 (m), 1233 (s), 1218 (s), 1160 (s), 1073 (s), 1012 (s), 958 (m), 921 (m), 815 (m), 749 (m), 700 (m), 670 (m) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 509 (1), 261 (100), 201 (75), 183 (80), 155 (25), 129 (10), 91 (15);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NNaO}_8\text{S}$: 514.1512, gefunden: 514.1502.

(2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-169

Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.50 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +102.0^\circ$ ($c = 1.48$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.34-7.25 (m, 5H, Aryl-H), 7.16-7.12 (m, 2H, Aryl-H), 6.07 (dd, $J = 3.9, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 5.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH); 4.33 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.26-4.19 (m, 2H, H-7), 4.13 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.10-4.05 (m, 1H, H-6), 3.91-3.86 (m, 1H, H-4), 3.48 (dd, $J = 9.8, 4.6$ Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.25-2.20 (m, 1H, CH_2), 2.13 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.96 (m, 3H, Ac- CH_3), 1.83 (ddd, $J = 15.0, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 169.0, 143.8, 137.2, 136.5, 129.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.1, 90.9, 71.0, 70.3, 67.3, 63.11, 46.5, 31.6, 21.6, 21.3, 20.8 ppm;

IR (film) ν 3304 (w), 2925 (w), 1734 (s), 1598 (w), 1496 (w), 1454 (w), 1367 (m), 1327 (m), 1236 (s), 1218 (s), 1157 (s), 1089 (s), 1042 (m) 1013 (s), 986 (s), 938 (s), 815 (m), 750 (m), 700 (m), 664 (m) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 509 (1), 261 (100), 201 (75), 183 (80), 155 (25), 129 (10), 91 (15);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NNaO}_8\text{S}$: 514.1512, gefunden: 514.1515.

7.3.2.6 Synthese von (4*S*,5*R*,6*S*)-170

Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

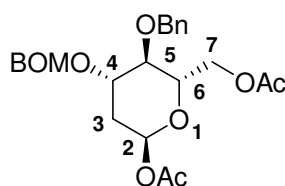
Ansatz: Alken **132** (300 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl_3 (0.1 M (H_2O), 100 μl , 0.01 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0.1 mmol), NaIO_4 (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μl , 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl , 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 266 mg, 0.58 mmol, (58 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-170



Integration des HPLC-Chromatogramms: 70 %;

R_f 0.46 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -138.2^\circ$ ($c = 0.72$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 10H, Aryl-H), 6.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-2), 4.94-4.86 (m, 3H, BOM/Bn- CH_2), 4.68-4.59 (m, 3H, BOM/Bn- CH_2), 4.34-4.24 (m, 2H, H-7), 4.14-4.21 (m, 1H, H-4), 3.92-3.90 (m, 1H, H-6), 3.52 (dd, $J = 9.5$ Hz 1H, H-5), 2.31 (ddd, $J = 13.3, 5.1, 1.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.07 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.05 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.90-1.83 (m, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 169.2, 137.6, 137.7, 137.3, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8,

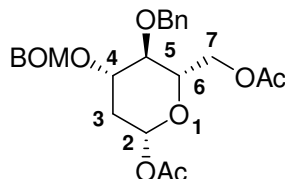
94.0, 91.4, 75.1, 71.4, 69.5, 62.9, 34.9, 21.1, 20.8 ppm;

IR (film) ν 3395 (w), 2918 (w), 1742 (s), 1650 (w), 1454 (m), 1371 (m), 1235 (s), 1192 (m), 1092 (s), 1067 (s), 964 (m), 738 (m). 699 (m), 604 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 355 (3), 281 (22), 207 (58), 92 (12), 91 (100), 77 (12);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ON}$: 476.2279, gefunden: 476.2277.

(2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-170



Integration des HPLC-Chromatogramms: 30 %;

R_f 0.46 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +42.7° (*c* = 0.55, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 10H, Aryl-H), 5.71 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H, H-2), 4.90-4.84 (m, 3H, BOM/Bn- CH_2), 4.68-4.58 (m, 3H, BOM/Bn- CH_2), 4.33-4.25 (m, 2H, H-7), 3.97-3.90 (m, 1H, H-4), 3.63-3.57 (m, 1H, H-6), 3.46 (dd, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-5), 2.38 (ddd, *J* = 12.3, 4.8, 2.0 Hz, 1H, CH_2), 2.10 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.05 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.82-1.73 (m, 1H, CH_2) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 169.1, 137.5, 137.1, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.6, 94.0, 91.2, 73.6, 71.8, 71.1, 69.8, 68.9, 63.5, 36.3, 34.6, 21.1, 21.0, 20.6 ppm;

IR (film) ν 3407 (w), 3031 (w), 2934 (w), 1741 (s), 1644 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1369 (m), 1234 (s), 1105 (s), 1073 (s), 1067 (s), 739 (m), 699 (w). 604 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 281 (10), 207 (24), 106 (9), 92 (12), 91 (100);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{N}$: 476.2279, gefunden: 476.2276.

7.3.2.7 Synthese von (4*S*,5*R*,6*R*)-170

Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **142** (300 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl_3 (0.1 M (H_2O), 100 μl , 0.01 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0.1 mmol), NaIO_4 (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μl , 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl , 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

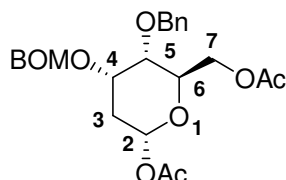
Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1

Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 298 mg, 0.65 mmol, (65 %) eines Diastomerengemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2R,4S,5R,6R)-170



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.46 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.26 (m, 10H, Aryl-H), 6.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 4.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.69 (s, 2H, BOM/Bn- CH_2), 4.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.49 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn- CH_2), 4.41 (ddd, $J = 9.8, 3.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 4.38-4.33 (m, 2H, H-4,7), 4.30 (dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 1H, H-7), 3.55 (dd, $J = 9.9, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.34 (dd, $J = 15.7, 3.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.08 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.00 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.90 (ddd, $J = 15.3, 4.3, 3.2$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

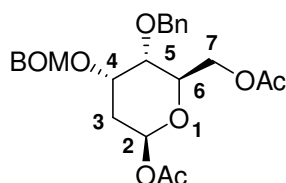
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 169.8, 137.6, 137.2, 128.5, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 93.6, 90.9, 73.1, 70.8, 69.6, 67.6, 67.1, 63.4, 31.8, 21.3, 20.9 ppm;

IR (film) ν 2928 (w), 1738 (s), 1370 (w), 1245 (m), 1216 (m), 1115 (m), 1075 (m), 1043 (m), 1008 (m), 964 (m), 962 (w) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 481 (100), 455 (5), 441 (10), 421 (50);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$: 481.1838, gefunden: 481.1830.

(2S,4S,5R,6R)-170



Integration des HPLC-Chromatogramms: 50 %;

R_f 0.46 (3:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.26 (m, 10H, Aryl-H), 6.09 (dd, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 1H,

H-2), 4.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.68 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.63 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, BOM/Bn-CH₂), 4.40-4.38 (m, 1H, H-4), 4.31-4.28 (m, 2H, H-7), 4.23 (ddd, $J = 9.9, 3.7, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.49 (dd, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 2.20 (ddd, $J = 13.6, 4.3, 2.4$ Hz, 1H, CH₂), 2.09 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.00 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.72 (ddd, $J = 13.6, 9.7, 2.5$ Hz, 1H, CH₂) ppm;

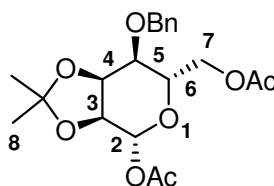
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.1, 137.6, 137.2, 128.5, 128.5, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7, 94.2, 91.3, 74.2, 73.8, 71.9, 71.3, 70.0, 69.9, 69.1, 63.6, 63.3, 34.7, 21.2, 20.9 ppm;

IR (film) ν 2935 (w), 1740 (s), 1497 (w), 1455 (w), 1368 (m), 1234 (m), 1074 (m), 1038 (m), 740 (w) cm⁻¹;

m/z (ESI) 481 (100), 451 (10), 441 (7), 421 (80), 379 (7);

HRMS (ESI) berechnet für C₂₅H₃₀ NaO₈: 481.1838, gefunden: 481.1830.

7.3.2.8 Synthese von (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-171



Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **135** (278 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 100 μ l, 0.01 mmol), CeCl₃·7H₂O (36 mg, 0.1 mmol), NaIO₄ (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μ l, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μ l, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 272 mg, 0.69 mmol, (69 %) eines Diastereomergemisches welches über HPLC getrennt wird.

R_f 0.27 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 5H, Aryl-H), 5.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.61-4.57 (m, 1H, H-4), 4.29-4.21 (m, 2H, H-7), 4.14-4.08 (m, 2H, H-3,6), 3.81 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 2.08

(s, 3H, Ac-CH₃), 1.98 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.57 (s, 3H, H-8), 1.38 (s, 3H, H-8) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 128.7, 128.5, 128.4, 111.1, 92.9, 75.3, 71.6, 71.5, 70.8, 70.5, 63.6, 27.4, 25.6, 21.2, 21.0 ppm;

m/z (EI) 319 (5), 276 (5), 187 (5), 153 (5), 115 (10), 100 (10), 91 (100), 65 (5);

HRMS (FAB⁺HR) berechnet für C₁₈H₂₃O₆: 335.1495, gefunden: 335.1476.

7.3.2.9 Synthese von (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-171

Darstellung gemäß AAV7 und AAV6:

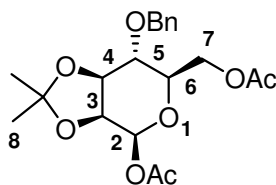
Ansatz: Alken **149** (278 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl₃ (0.1 M (H₂O), 100 μl, 0.01 mmol), CeCl₃·7H₂O (36 mg, 0.1 mmol), NaIO₄ (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μl, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 260 mg, 0.66 mmol, (66 %) eines Diastomerengemisches welches über HPLC getrennt wird.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-171



Integration des HPLC-Chromatogramms: 88 %;

R_f 0.27 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = +41 ° (c = 5.3, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37- 7.27 (m, 5H, Aryl-H), 6.31 (s, 1H, H-2), 4.88 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Bn-CH₂), 4.38 (dd, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, H-7), 4.23 (dd, *J* = 11.7, 5.0 Hz, 1H, H-7), 4.13 (dd, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.86 (ddd, *J* = 10.1, 5.0, 2.3 Hz, 1H, H-6), 3.55 (dd, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.99 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.52 (s, 3H, H-8), 1.39 (s, 3H, H-8) ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 168.5, 137.6, 128.3, 128.2, 127.9, 110.0, 91.0, 78.3, 74.8, 74.4, 72.6, 69.0, 63.0, 27.9, 26.3, 20.9, 20.8 ppm;

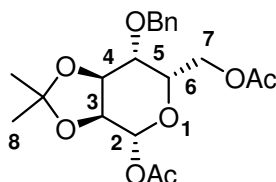
IR (film) ν 2988 (w), 2937 (w), 1739 (s), 1496 (w), 1455 (m), 1369 (m), 1216 (s), 1168 (s),

1157 (s), 1078 (s), 1027 (s), 1004 (s), 957 (s), 857 (m), 748 (s) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 412.2 (1), 352.2 (25), 335.2 (100), 277.1 (35), 229.1 (20), 217.1 (45), 199.1 (50), 185.1 (65), 145.1 (50), 129.1 (20), 91.1 (45);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Na}_1\text{O}_6$: 417.1525, gefunden: 417.1521.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-171



Integration des HPLC-Chromatogramms: 12 %;

R_f 0.27 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39- 7.30 (m, 5H, Aryl-H), 5.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, Bn- CH_2), 4.41 (dd, $J = 5.3, 2.4$ Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1H, H-7), 4.20-4.12 (m, 2H, H-3,7), 4.06 (ddd, $J = 7.2, 5.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 3.74 (dd, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.99 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.51 (s, 3H, H-8), 1.38 (s, 3H, H-8) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 169.5, 137.0, 128.6, 128.2, 110.1, 93.7, 73.9, 73.3, 72.9, 72.4, 72.0, 62.6, 27.8, 26.1, 21.0, 20.8 ppm;

IR (film) ν 2988 (w), 2937 (w), 1739 (s), 1497 (w), 1455 (w), 1369 (m), 1264 (s), 1216 (s), 1155 (m), 1138 (m), 1027 (s), 1042 (s), 857 (m) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 412.2 (1), 352.2 (20), 335.2 (100), 277.1 (35), 259.1 (20), 217.1 (50), 199.1 (55), 173.1 (65), 145.1 (45), 129.1 (35), 109.0 (15), 91.1 (65);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Na}_1\text{O}_6$: 417.1525, gefunden: 417.1521.

7.3.2.10 Synthese von (5*R**,6*R**)-178

Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **153** (240 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), RuCl_3 (0.1 M (H_2O), 100 μl , 0.01 mmol), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0.1 mmol), NaIO_4 (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μl , 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μl , 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

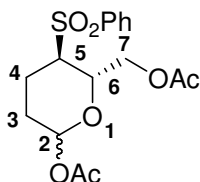
Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (3:1

Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 210 mg, 0.59 mmol, (59 %) eines Diastomerengemisches welches über HPLC getrennt wird.

(5*R,6*R**)-178**

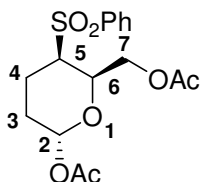


Integration des HPLC-Chromatogramms: 38 %;

R_f 0.35 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.86 (m, 4H, Aryl-H), 7.74-7.67 (m, 2H, Aryl-H), 7.64-7.55 (m, 4H, Aryl-H), 6.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 5.67 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 4.48-4.34 (m, 5H, H-6,7), 4.15 (ddd, $J = 8.2, 4.9, 3.0$ Hz, 1H, H-6), 3.45-3.38 (m, 1H, H-5), 3.33-3.27 (m, 1H, H-5), 2.16-2.05 (m, 2H, CH_2), 2.08 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.07 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.00 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.99 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.98-1.78 (m, 5H, CH_2), 1.65-1.56 (m, 1H, CH_2) ppm.

(2*R,5*R**,6*R**)-178**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 39 %;

R_f 0.34 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.91 (m, 2H, Aryl-H), 7.72-7.67 (m, 1H, Aryl-H), 7.62-7.58 (m, 1H, Aryl-H), 6.14 (dd, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-2), 4.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-7), 4.52 (dt, $J = 6.3, 3.4$ Hz, 1H, H-6), 3.36 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 2.28-2.20 (m, 1H, CH_2), 2.13-2.07 (m, 2H, CH_2), 2.07 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.00 (s, 3H, Ac- CH_3), 1.60-1.54 (m, 1H, CH_2) ppm;

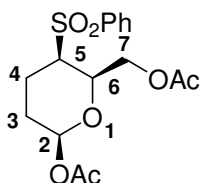
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 169.0, 139.2, 134.1, 129.4, 128.5, 90.9, 69.3, 63.8, 59.4, 24.1, 21.0, 20.8, 19.5 ppm;

IR (film) ν 2949 (w), 1737 (s), 1448 (w), 1370 (m), 1247 (s), 1222 (m), 1180 (m), 1139 (m), 1126 (m), 1052 (m), 1006 (m), 971 (m), 936 (w), 917 (w), 887 (w) cm^{-1} ;

m/z (ESI) 379 (100), 319 (16), 297 (2);

HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{20}NaO_7S$: 379.0827, gefunden: 379.0827.

(2*S,5*R**,6*R**)-178**



Integration des HPLC-Chromatogramms: 23 %;

R_f 0.34 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.92 (m, 2H, Aryl-H), 7.73-7.68 (m, 1H, Aryl-H), 7.64-7.59 (m, 2H, Aryl-H), 6.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 4.70 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H, H-7), 4.58 (dd, $J = 12.0, 9.9$ Hz, 1H, H-7), 4.46 (ddd, $J = 9.5, 4.5, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 3.44 (ddd, $J = 10.4, 4.5, 4.5$ Hz, 1H, H-5), 2.30 (dddd, $J = 14.3, 10.3, 10.3, 4.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.08 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.06 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.03-1.96 (m, 1H, CH_2), 1.94-1.86 (m, 1H, CH_2), 1.87 (dddd, $J = 14.4, 11.0, 4.5, 4.5$ Hz, 1H, CH_2) ppm;

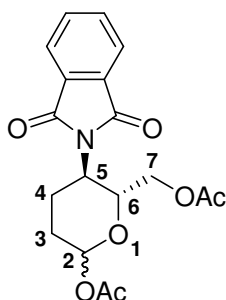
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 17.6, 169.5, 138.0, 134.3, 129.5, 128.6, 90.7, 70.0, 63.5, 61.0, 27.4, 21.3, 20.8, 16.9 ppm;

IR (film) ν 2996 (w), 1741 (s), 1447 (m), 1370 (m), 1304 (m), 1237 (s), 1149 (s), 1081 (s), 1043 (m), 1005 (m), 961 (m), 919 (w), 873 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 379 (100), 319 (11), 297 (2);

HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{20}NaO_7S$: 379.0827, gefunden: 379.0824.

7.3.2.11 Synthese von (5*R,6*R**)-177**



Darstellung gemäß **AAV7** und **AAV6**:

Ansatz: Alken **154** (245 mg, 1.0 mmol), DMP (615 mg, 1.5 mmol), $RuCl_3$ (0.1 M (H_2O), 100 μ l, 0.01 mmol), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (36 mg, 0.1 mmol), $NaIO_4$ (421 mg, 1.5 mmol), Pyridin (815 μ l, 10 mmol), Essigsäureanhydrid (470 μ l, 5 mmol), DMAP (katalytische Menge)

Reaktionszeit: 30 min + 5 min + 12 Stunden

Reinigung: Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (2:1 Petrolether/Ethylacetat)

Ausbeute: 244 mg, 0.62 mmol, (62 %) eines Diastereomergemisches welches nicht getrennt werden konnte.

R_f 0.27 (2:1 Petrolether/Ethylacetat);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.82 (m, 4H, Aryl-H), 7.77-7.71 (m, 4H, Aryl-H), 6.23-6.21 (m, 1H, H-2), 5.89 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H, H-2), 4.88 (ddd, *J* = 10.3, 3.3, 3.3 Hz, 1H, H-6), 4.68 (ddd, *J* = 10.2, 4.3, 2.9 Hz, 1H, H-6), 4.37 (ddd, *J* = 12.5, 10.6, 4.4 Hz, 1H, H-5), 4.31 (ddd, *J* = 12.4, 10.3, 4.4 Hz, 1H, H-5), 4.26 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-7), 4.23 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-7), 3.98 (dd, *J* = 12.5, 2.9 Hz, 1H, H-7), 3.94 (dd, *J* = 12.3, 2.9 Hz, 1H, H-7), 2.81-2.71 (m, 1H, CH₂), 2.56 (ddd, *J* = 17.4, 13.3, 4.3 Hz, 1H, CH₂), 2.19 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.14 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07-1.92 (m, 4H, CH₂), 1.97 (s, 6H, Ac-CH₃), 1.88-1.75 (m, 2H, CH₂) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 169.6, 169.2, 167.9, 167.9, 134.3, 134.3, 131.6, 123.5, 123.4, 94.0, 91.0, 73.2, 68.2, 63.3, 63.2, 47.3, 46.9, 29.8, 28.8, 25.1, 21.8, 21.2, 21.2, 20.7, 20.6 ppm;

IR (film) ν 2956 (w), 1741 (m), 1710 (s), 1467 (w), 1373 (m), 1218 (s), 1130 (m), 1049 (m), 996 (m), 948 (m), 867 (m) cm⁻¹;

m/z (ESI) 384 (100), 324 (60), 302 (5);

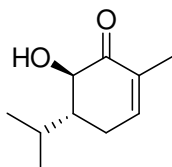
HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₁₉NNaO₇: 384.1054, gefunden: 384.1054.

8 UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON DENDROBIUMANE B

8.1 Synthese des α -Hydroxyketons 65

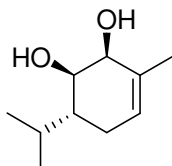
8.1.1 Die α -Phellandren-Route

8.1.1.1 Untersuchungen zur Synthese des α -Hydroxyketons 65 via RuO_4 -Oxidation



Natriumhydrogencarbonat (210 mg, 2.5 mmol) und RuCl_3 -Lösung (100 μl , 0.01 mmol, 0.1 M) werden in H_2O (0.9 ml), Acetonitril (6 ml) und Ethylacetat (6 ml) suspendiert. Anschließend wird Oxon (3.05 g, 5 mmol) zugegeben und die Suspension wird auf 0 °C gekühlt. Die Reaktion wird durch Zugabe von α -Phellandren **67** (136 mg, 1 mmol) gelöst in Ethylacetat (1 ml) gestartet. Nach 3 min wird die Reaktion filtriert und das Filtrat wird mit ges. Na_2SO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

8.1.1.2 Untersuchungen zur Synthese des Diols 188 via RuO_4 -Oxidation

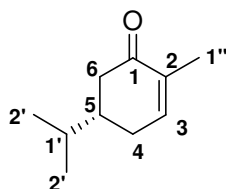


A) Natriumperodat (421 mg, 1.5 mmol) wird in Wasser (400 μl) suspendiert, die Suspension wird erwärmt und $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0.1 mmol) wird zugesetzt. Die gelbe Suspension wird nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt, mit (100 μl , 0.01 mmol; 1 Mol-%) RuCl_3 -Lösung (0,1 M) versetzt und Acetonitril (2 ml) zugegeben. Die Reaktion wird mit der Zugabe von α -Phellandren **67** (136 mg, 1 mmol) gelöst in Acetonitril (1 ml) gestartet. Nach ca. 5 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von Natriumsulfat (3 g) gestoppt mit Ethylacetat (5 ml) verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

B) Natriumperodat (421 mg, 1.5 mmol) wird in Wasser (400 μ l) suspendiert, die Suspension wird erwärmt, H_2SO_4 (20 μ l, 0.1 mmol, 2 N) wird zugesetzt. Nach 5 min Rühren wird die Suspension auf 0 °C gekühlt, mit (100 μ l, 0,01 mmol; 1 Mol-%) RuCl_3 -Lösung (0,1 M) versetzt und Acetonitril (3 ml) sowie Ethylacetat (3 ml) werden zugegeben. Die Reaktion wird mit der Zugabe von α -Phellandren **67** (136 mg, 1 mmol) gelöst in Acetonitril (1 ml) gestartet. Nach ca. 5 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. Na_2SO_3 -Lösung gestoppt. Es wird mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

8.1.2 Die Carvon-Route

8.1.2.1 Synthese von (S)-Dihydrocarvon **36**^[68]



(S)-Cavon **193** (100 ml, 667 mmol) und PtO_2 (300 mg, 1.3 mmol) werden in einem 500 ml Kolben zusammen gegeben. Der Kolben wird dreimal evakuiert und wieder mit Wasserstoff gefüllt. Anschließend wird die Reaktion unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) möglichst stark gerührt. Nach ca. 23 h (NMR-Proben entnehmen, um überreaktion zu verhindern) wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und der Rückstand wird zweimal mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand unter vermindertem Druck (14 mbar) destilliert. Man erhält (S)-Dihydrocarvon **36** (89.8 g, 627 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f 0.25 (40:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +36.2^\circ$ ($c = 3.7$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 6.77-6.73 (m, 1H, H-3), 2.53 (dd, $J = 15.9, 3.8$ Hz, 1H, H-6), 2.43-2.29 (m, 1H, H-6), 2.18-1.81 (m, 3H, H-4,5), 1.77 (s, 3H, H-1''), 1.56 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-2') ppm;

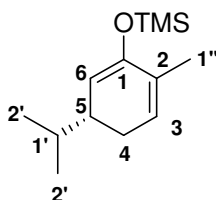
$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ 200.8, 145.4, 135.3, 42.1, 42.0, 32.0, 29.9, 19.6, 19.5, 15.7 ppm;

IR (film) ν 2958 (m), 2926 (m), 2875 (m), 1711 (w), 1670 (s), 1456 (m), 1451 (ms), 1433

(m), 1386 (m), 1366 (s), 1249 (m), 1146 (w), 1109 (m), 1076 (w), 1049 (w), 901 (m), 800 (w), 755 (w), 709 (w), 559 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 152 (47), 109 (19), 95 (20), 82 (100), 69 (13), 54 (12), 41 (13).

8.1.2.2 Synthese von trimethylsilane^[69] von ((R)-3-isopropyl-6-methylcyclohexa-1,5-dienyloxy)

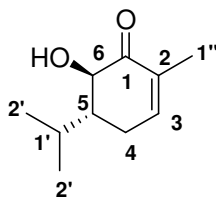


Diisopropylamin (3.23 ml, 22.8 mmol) wird in abs. THF (52 ml) gelöst. Bei 0 °C n-Butyllithium (13.1 ml, 20.9 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 15 min wird auf -78 °C gekühlt und (S)-Dihydrocarvon **36** (3.05 g, 20 mmol) wird langsam zugegeben. Nach 30 min wird Chlortrimethylsilan (4.5 ml, 36 mmol) zugegeben. Nach weiteren 1.5 h wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lösung (90 ml) gestoppt. Es wird dreimal mit Petrolether (80 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält ((R)-3-isopropyl-6-methylcyclohexa-1,5-dienyloxy)trimethylsilane (4.31 g, 19.2 mmol, 96%) als farbloses Öl, welches auf Grund seiner Instabilität ohne Reinigung weiter eingesetzt wird.

R_f 0.88 (40:1 Petrolether/Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 5.37-5.33 (m, 1H, H-3), 4.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-6), 2.03-1.66 (m, 3H, H-4,5), 1.77 (s, 3H, H-1''), 1.56 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-2')

8.1.2.3 Synthese von (5R,6R)-6-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enone^[69]



Der Trimethylsilylether (22.1 g, 98.5 mmol) wird in DCM (450 ml) gelöst. Nach der Zugabe von NaHCO_3 (12.4 g, 148 mmol) wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und *m*-CPBA (20.9 g, 121 mmol) wird zugegeben. Nach 40 min Rühren wird der Feststoff abfiltriert und das Filtrat

wird mit 2 N HCl (75 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit DCM (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 2 N NaOH (50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt über eine Kieselgelfiltration (Petrolether/Ethylacetat 80:1 bis 10:1). Man erhält 6-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enone **65** (10.4 g, 61.8 mmol, 63%, dr *syn:anti* 1:1.5) als gelbes Öl.

(5R,6R)-6-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enon (*anti*):

R_f 0.61 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -85.6° (c = 1.08, CHCl₃);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.80-6.74 (m, 1H, H-3), 4.00 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6), 3.79 (bs, 1H, OH), 2.31-1.89 (m, 4H, H-4,5,1'), 1.83 (s, 3H, H-1''), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-2') ppm;

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 201.8, 146.3, 132.7, 74.7, 48.0, 26.7, 24.8, 19.9, 16.1, 15.4 ppm;

IR (film) ν 3479 (b), 2958 (m), 2929 (m), 2873 (m), 2359 (w), 1671 (s), 1466 (m), 1431 (m), 1384 (m), 1370 (m), 1342 (m), 1315 (m), 1291 (m), 1245 (m), 1170 (w), 1150 (m), 1122 (m), 1087 (s), 1062 (m), 1027 (s), 929 (m), 873 (m), 788 (m), 684 (w), 658 (w), 592 (w), 555 (w), 527 (w) cm⁻¹;

m/z (EI) 168 (31), 98 (6), 82 (100), 54 (8), 41 (5).

(5R,6S)-6-hydroxy-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enon (*syn*):

R_f 0.40 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -27.1° (c = 0.35, CHCl₃);

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.70-6.64 (m, 1H, H-3), 4.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-6), 3.44 (bs, 1H, OH), 2.53-2.20 (m, 3H, 4,5), 2.06-1.87 (m, 1H, 1'), 1.83 (s, 3H, H-1''), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-2'), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-2') ppm;

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 200.5, 145.3, 133.5, 75.4, 46.2, 26.7, 25.9, 22.1, 20.7, 15.3 ppm;

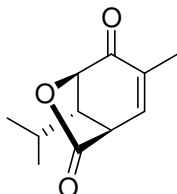
IR (film) ν 3411 (b), 2958 (m), 2927 (m), 2872 (m), 2363 (w), 1968 (w), 1670 (s), 1454 (m), 1431 (m), 1369 (m), 1272 (m), 1214 (m), 1192 (m), 1141 (m), 1087 (ms), 1063 (m), 1022 (m), 991 (w), 975 (w), 929 (w), 855 (m), 764 (w), 702 (w), 642 (w), 568 (w) cm⁻¹;

m/z (EI) 168 (19), 98 (6), 82 (100), 54 (10), 41 (75).

8.2 Darstellung des Bausteins 63

8.2.1 Untersuchungen zur direkten Synthese des Lactons 194

8.2.1.1 Synthese von (1*R*,5*R*,8*S*)-8-Isopropyl-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-4,7-dion



A) Zu einer Lösung des α -Hydroxyketons **65** (168 mg, 1 mmol) in abs. THF (1 ml) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ LDA [aus Diisopropylamin (424 μl , 3 mmol) und *n*-Butyllithium (1.87 ml, 3 mmol, 1.6 M in Hexan) in THF (3 ml)] zugetropft. Zu dieser Lösung wird das Elektrophil zugegeben. Die Lösung wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und es wird ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

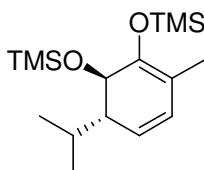
- a) Ansatz: Methode A
Elektrophil: Isobutylchloroformiat (180 μl , 2 mmol)
Ausbeute: Zersetzung
- b) Ansatz: Methode A
Elektrophil: Boc_2O (436 mg, 2 mmol)
Ausbeute: Zersetzung
- c) Ansatz: Methode A
Elektrophil: Carbonyldiimidazol (320 mg, 2 mmol)
Ausbeute: Zersetzung
- d) Ansatz: Methode A
Elektrophil: Ethylcyanoformiat (198 mg, 2 mmol)
Ausbeute: Zersetzung
- e) Ansatz: Methode A
Elektrophil: Überschuss CO_2 -Gas
Ausbeute: Zersetzung

B) Zu einer Lösung des α -Hydroxyketons **65** (168 mg, 1 mmol) in abs. Toluol (1 ml) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ NaH (88 mg, 2.2 mmol, 60% in Mineralöl) zugegeben. Zu dieser Lösung wird Diethylcarbonat (363 μl , 3 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 30 min auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt.

Nach dem Abkühlen wird ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

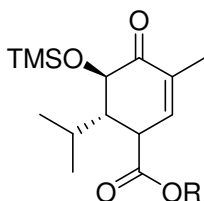
C) Zu einer Lösung des α -Hydroxyketons **65** (168 mg, 1 mmol) in abs. DCM (1 ml) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ TiCl_4 (378 mg, 2 mmol) zugegeben. Zu dieser Lösung wird DIPEA (695 μl , 4 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird Boc_2O (436 mg, 2 mmol) zugegeben und es wird für eine weitere Stunde gerührt. Die Lösung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und es wird ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

8.2.1.2 Synthese des Silylenolethers **200**



Zu einer Lösung des α -Hydroxyketons **65** (168 mg, 1 mmol) in abs. THF (1 ml) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ LDA [aus Diisopropylamin (424 μl , 3 mmol) und *n*-Butyllithium (1.87 ml, 3 mmol, 1.6 M in Hexan) in THF (3 ml)] zugetropft. Zu dieser Lösung wird Trimethylsilylchlorid (370 μl , 3 mmol) zugegeben. Die Lösung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und es wird ges. NaHCO_3 -Lösung (2 ml) zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit Pentan (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

8.2.1.3 Synthese des Silylethers **201**



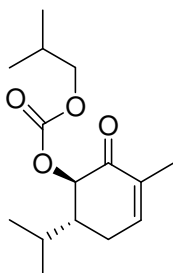
A) Zu einer Lösung des wie oben dargestellten TMS-Enolates **200** in abs. DCM (1 ml) wird bei -78 °C das Elektrophil und anschließend $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (136 μl , 1.1 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird die Lösung auf 0 °C erwärmt und es wird ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit DCM (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

- a) Ansatz: Methode A
 Elektrophil: Isobutylchloroformiat (180 μl , 2 mmol)
 Ausbeute: Zersetzung
- b) Ansatz: Methode A
 Elektrophil: Boc_2O (436 mg, 2 mmol)
 Ausbeute: Zersetzung
- c) Ansatz: Methode A
 Elektrophil: Carbonyldiimidazol (320 mg, 2 mmol)
 Ausbeute: Zersetzung

B) Zu einer Lösung des wie oben dargestellten TMS-Enolates **200** in abs. DCM (1 ml) wird bei -78 °C Boc_2O (436 mg, 2 mmol) und anschließend MgBr_2 (284 mg, 1.1 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird die Lösung auf 0 °C erwärmt und es wird ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) zugegeben. Anschließend wird die wässrige Phase mit DCM (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

8.2.2 Darstellung des Lactons ausgehend vom α -Carbonat

8.2.2.1 Synthese von Isobutyl (1*R*,6*R*)-6-isopropyl-3-methyl-2-oxocyclohex-3-enyl-carbonat **204**

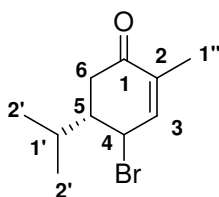


Zu einer Lösung des α -Hydroxyketons **65** (42 mg, 0.25 mmol) in abs. DCM (1 ml) wird bei 0 °C DMAP (34 mg, 0.28 mmol) zugegeben. Zu dieser Lösung wird Isobutylchloroformiat

(36 μ l, 0.28 mmol) zugegeben. Nach 1 h rühren wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (2 ml) hydrolysiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit DCM (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

8.2.3 γ -Funktionalisierung mittels einer radikalischen Bromierung

8.2.3.1 Synthese von (5*S*)-4-Brom-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enon **208**

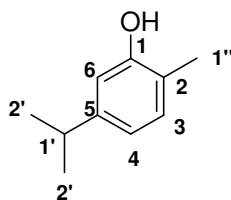


Eine Lösung von (*S*)-Dihydrocarvon **36** (1.52 g, 10 mmol), NBS (2.14 g, 12 mmol) und AIBN (80 mg, 0.5 mmol) wird in CCl_4 (100 ml) für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung wieder auf Raumtemperatur abgekühlt ist wird Pentan (100 ml) zugegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und man erhält (*S*)-4-Brom-5-isopropyl-2-methylcyclohex-2-enon **208** (2.12 g, 9.2 mmol, 92%, dr *syn:anti* 1.8:1) als gelbes Öl. Die Verbindung neigt zur schlagartigen stark exothermen Zersetzung/Aromatisierung (HBr freisetzung).

Es wurde lediglich ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Diasereomeren gemisches aufgenommen. Die Charakteristischen Signale sind:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (dq, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H, H-3), 6.75 (dq, $J = 3.9, 1.5$ Hz, 1H (1.8H), H-3), 4.92-4.82 (m, 1H (2.8H), H-4), 3.00-1.50 (m, 7H), 1.10-0.80 (m, 6H) ppm.

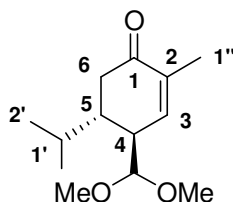
Das Zersetzungsprodukt konnte als 5-Isopropyl-2-methylphenol **209** identifiziert werden.



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 6.72 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H-4), 6.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 4.63 (bs, 1H, OH), 2.82 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 2.21 (s, 3H, H-1''), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, H-2') ppm.

8.2.4 Darstellung des cyclischen Acetals **210**

8.2.4.1 Synthese von (4*S*,5*S*)-5-Isopropyl-4-(dimethoxymethyl)-2-methylcyclohex-2-enon **211**^[31e]



Zu einer Suspension aus wasserfreiem FeCl_3 (1.68 g, 10.4 mmol) in abs. THF (40 ml) wird bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ Methylmagnesiumchlorid (7 ml, 19.3 mmol, 3 M in THF) langsam zugegeben. Nach 15 min wird (*S*)-Dihydrocarvon **36** (10 g, 66.3 mmol) gelöst in abs. THF (130 ml) langsam zugegeben und es wird für weitere 30 min gerührt. Anschließend wird eine weitere Portion Methylmagnesiumchlorid (25 ml, 68.8 mmol, 3 M in THF) über 2 h langsam zugegeben. Nach weitem 30 min rühren wird Chlortrimethylsilan (11.5 ml, 91.1 mmol) und abs. Triethylamin (12.6 ml, 91.1 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für weitere 20 min gerührt und anschließend in auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte ges. NaHCO_3 -Lösung (159 ml) gegeben. Die erhaltene klebrige Suspension wird über Celite filtriert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Pentan (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die Lösung wird über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand (14.7 g) wird in abs. DCM (130 ml) aufgenommen und Trimethylorthoformiat (11 ml, 100.7 mmol) zugegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (11 ml, 87.5 mmol) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (100 ml) gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit DCM (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält (4*S*,5*S*)-5-Isopropyl-4-(dimethoxymethyl)-2-methylcyclohex-2-enon **211** (6.75 g, 29.8 mmol, 45%) als leicht gelbes Öl.

a) Ansatz: (*S*)-Dihydrocarvon **36** (150 mg, 1 mmol), FeCl_3 (25 mg, 0.15 mmol), Chlortrimethylsilan (173 μl , 1.37 mmol), Triethylamin (190 μl , 1.37 mmol)

Grignard: *t*-BuMgCl (176 μl , 0.3 mmol + 588 μl , 1 mmol, 1.7 M in THF)

Temperatur: $-20\text{ }^\circ\text{C}$

Ausbeute: 35%

- b) Ansatz: (S)-Dihydrocarvon **36** (150 mg, 1 mmol), FeCl₃ (25 mg, 0.15 mmol), Chlortrimethylsilan (173 μ l, 1.37 mmol), Triethylamin (190 μ l, 1.37 mmol)
Grignard: *t*-BuMgCl (176 μ l, 0.3 mmol + 588 μ l, 1 mmol, 1.7 M in THF)
Temperatur: -78 - 0 °C
Ausbeute: 30%
- c) Ansatz: (S)-Dihydrocarvon **36** (150 mg, 1 mmol), FeCl₃ (25 mg, 0.15 mmol), Chlortrimethylsilan (173 μ l, 1.37 mmol), Triethylamin (190 μ l, 1.37 mmol)
Grignard: PhMgCl (150 μ l, 0.3 mmol + 500 μ l, 1 mmol, 2.0 M in THF)
Temperatur: -20 °C
Ausbeute: 20%
- d) Ansatz: (S)-Dihydrocarvon **36** (150 mg, 1 mmol), FeCl₃ (25 mg, 0.15 mmol), Chlortrimethylsilan (173 μ l, 1.37 mmol), Triethylamin (190 μ l, 1.37 mmol)
Metallorgan.: ZnEt₂ (300 μ l, 0.3 mmol + 1 ml, 1 mmol, 1.0 M in THF)
Temperatur: -20 °C
Ausbeute: kein Umsatz

R_f 0.23 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -122.8° (c = 2.66, CHCl₃);

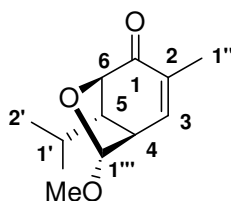
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75-6.73 (m, 1H, H-3), 4.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH(OMe)₂), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 2.67-2.57 (m, 1H, H-4), 2.51 (dd, *J* = 16.4, 4.8 Hz, 1H, H-6), 2.26 (dd, *J* = 16.5, 9.0 Hz, 1H, H-6) 2.06-1.96 (m, 1H, H-5/1'), 1.90-1.78 (m, 1H, H-5/1'), 1.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H, H-1''), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-2'), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-2') ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.9, 143.9, 136.1, 105.4, 56.0, 54.6, 42.4, 41.4, 37.3, 28.3, 21.0, 17.9, 15.9 ppm;

IR (film) ν 2958 (m), 2837 (w), 1709 (w), 1672 (s), 1450 (w), 1368 (m), 1254 (w), 1192 (w), 1104 (m), 1072 (s), 951 (m), 886 (w) cm⁻¹;

m/z (EI) 244 (35), 227 (90), 195 (15), 180 (30), 75 (100).

8.2.4.2 Synthese von (1*R*,5*R*,7*R*,8*S*)-8-Isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-on **210**^[31e]



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (2.7 ml, 19.3 mmol) in abs. THF (20 ml) wird bei 0 °C *n*-Butyllithium (12 ml, 19.2 mmol, 1.6 M in Hexane) zugegeben. Nach 15 min wird die Lösung auf -78 °C gekühlt und (4*S*,5*S*)-5-Isopropyl-4-(dimethoxymethyl)-2-methylcyclohex-2-enon **211** (3.34 g, 14.8 mmol) gelöst in abs. THF (20 ml) wird langsam zugetropft. Nach 30 min rühren werden Chlortrimethylsilane (2.1 ml, 16.6 mmol) und Triethylamin (2.2 ml, 15.9 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend in eine auf 0 °C gekühlte ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Pentan (70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in DCM (50 ml) aufgenommen und mit NaHCO₃ (6.22 g, 17.4 mmol) versetzt. Die Suspension wird auf -20 °C gekühlt und es wird *m*-CPBA (3.06 g, 17.4 mmol) in DCM (20 ml) zugegeben. Nach 20 min rühren wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung (20 ml) gestoppt. Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der so gewonnene Rückstand wird in Chloroform (60 ml) aufgenommen. Zu dieser Lösung wird *p*-TSA (15 mg, 0.09 mmol) gegeben und es wird für 6 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion durch Zugabe von DCM (100 ml) verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält (1*R*,5*R*,7*R*,8*S*)-8-Isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-on **210** (1.99 g, 9.47 mmol, 64%).

R_f 0.39 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -193.2° (c = 1.42, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.71 (dt, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H, H-3), 4.77 (s, 1H, H-1'''), 4.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-6), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (dd, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 1H, H-4), 2.59-2.50 (m, 1H, H-5), 1.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H-1', 1'') 1.65-1.49 (m, 1H, H-1'), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz,

3H, H-2'), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-2') ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.4, 140.0, 137.3, 107.1, 84.3, 56.9, 55.5, 46.4, 24.0, 22.0, 21.5, 14.8 ppm;

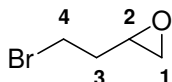
IR (film) ν 2956 (m), 1682 (s), 1466 (w), 1369 (m), 1262 (w), 1223 (m), 1195 (m), 1177 (m), 1069 (s), 1012 (s), 997 (m), 974 (m), 944 (s), 911 (m), 869 (s), 848 (s), 760 (m), 624 (w), 583 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 210 (2), 179 (8), 167 (5), 150 (55), 135 (15), 125 (25), 108 (100), 43 (40)

8.3 Untersuchungen zum Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts

8.3.1 Sequentielle 1,4-Addition und Ringöffnung

8.3.1.1 Synthese von 2-(2-Bromethyl)oxiran **224**^[81]



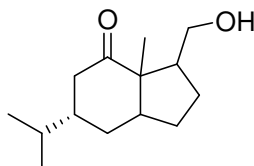
Zu einer Lösung von 4-Brom-1-buten **223** (1.35 g, 10 mmol) in DCM (20 ml) wird bei 0 °C *m*-CPBA (2.68 g, 12 mmol, 77%) zugegeben. Die Lösung wird für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 2 N KOH (20 ml) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Produkt ist Leichtflüchtig). Man erhält 2-(2-Bromethyl)oxiran **224** (1.12 g, 7.4 mmol, 74%) als farblose Flüssigkeit.

R_f 0.35 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.52 (dd, $J = 7.4, 6.1$ Hz, 2H, H-1), 3.13-3.05 (m, 1H, H-2), 2.84 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.58 (dd, $J = 4.8, 2.7$ Hz, 1H, H-4), 2.24-1.98 (m, 2H, H-3) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 50.7, 47.0, 35.7, 29.0 ppm.

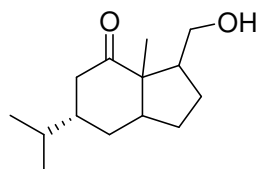
8.3.1.2 Synthese von (6*S*)-octahydro-3-(hydroxymethyl)-6-isopropyl-3a-methylinden-4-on **220** ausgehend von Vinyloxiran **216**



A) Zu einer Lösung von Vinyloxiran **216** (210 mg, 3 mmol) in THF (1.5 ml) wird bei 0 °C $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (76 mg, 1 mmol) zugegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 10 min Iod (771 mg, 3 mmol) zugegeben. Anschließend wird eine methanolische NaOH-Lösung (720 μl , 3 M) zugegeben. Nach 30 min wird die Lösung mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

B) Zu einer Lösung von Cyclohexen (164 mg, 2 mmol) in abs. Diethylether (1 ml) wird bei 0 °C $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (76 mg, 1 mmol) zugegeben. Nach 3 h wird Vinyloxiran **216** (70 mg, 1 mmol) zugegeben und es wird für weitere 18 h gerührt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und Iod (186 mg, 1 mmol) wird zugegeben. Nach 2 h rühren wird eine methanolische NaOH-Lösung (240 μl , 3 M) zugegeben. Nach 15 min wird die Lösung mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

8.3.1.3 Synthese von (6S)-octahydro-3-(hydroxymethyl)-6-isopropyl-3a-methylinden-4-on **220** ausgehend von 2-(2-bromethyl)oxiran **224**



A) Magnesiumspäne (106 mg, 4.4 mmol) werden in einem Mörser kurz angeraut. Nach der Zugabe von THF (2 ml) wird 2-(2-Bromethyl)oxiran **224** (151 mg, 1 mmol) zugegeben. Nach einsetzen der Reaktion wird das restliche 2-(2-bromethyl)oxiran **224** (453 mg, 3 mmol) gelöst in THF (2 ml) zugetropft. Nach 2 h wird Iod (1.12 g, 6 mmol) zugegeben. Nach 15 min wird die Lösung mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

B) Lithium (11 mg, 1.5 mmol) und Naphthalin (205 mg, 1.6 mmol) werden in abs. THF (2 ml) gerührt, bis kein Lithium mehr erkennbar ist (ca. 2 h). Bei -78 °C wird eine Lösung von 2-(2-Bromethyl)oxiran **224** (151 mg, 1 mmol) in THF (1 ml) zugegeben. Nach 2 h wird Iod (280 mg, 1.5 mmol) zugegeben. Nach 15 min wird die Lösung mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung

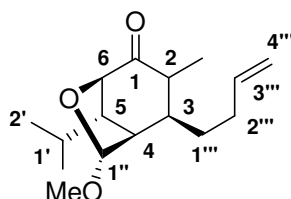
gewaschen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

C) Zu einer Lösung von 2-(2-bromethyl)oxiran **224** (151 mg, 1 mmol) in THF (1 ml) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ $^t\text{BuLi}$ (1.38 ml, 2.2 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 2 h wird Iod (280 mg, 1.5 mmol) zugegeben. Nach 15 min wird die Lösung mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

D) Lithium (35 mg, 5.1 mmol) und Naphthalin (794 mg, 6.20 mmol) werden in abs. THF (5 ml) gerührt, bis kein Lithium mehr erkennbar ist (ca. 2 h). CuI (876 mg, 4.60 mmol) und PPh_3 (1.46 g, 5.56 mol) werden in abs. THF (8 ml) für 30 min gerührt. Anschließend wird die Lithiumnaphthalid Lösung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zur CuI -Lösung getropft. Die so erhaltene Lösung von aktiviertem Kupfer wird noch für 20 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor sie auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt wird. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird nun eine Lösung von 2-(2-bromethyl)oxiran **224** (151 mg, 1 mmol) in THF (2 ml) zugegeben. Nach 30 min werden zunächst Dihydrocarvon (152 mg, 1 mmol) und anschließend PBU_3 (1.4 g, 6.9 mmol) zugegeben. Die Lösung wird langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (10 ml) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

8.3.2 Darstellung des tricyclischen Systems in einem mehrstufigen Prozess

8.3.2.1 Synthese von (1*R*,2*S*,5*R*,7*R*,8*S*)-2-(but-3-enyl)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on **230**



Magnesiumspäne (106 mg, 4.4 mmol) werden in einem Mörser kurz angeraut. Nach der Zugabe von THF (2 ml) wird Brombuten **223** (135 mg, 1 mmol) zugegeben. Nach einsetzen der Reaktion wird das restliche Brombuten **223** (405 mg, 3 mmol) gelöst in THF (2 ml) zugetropft. Nachdem die Bildung der Grignardverbindung abgeschlossen ist wird die

Reaktion auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wird $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (80 mg, 0.4 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und das Acetal **210** (421 mg, 2 mmol) wird gelöst in abs. THF (2 ml) zugetropft. Nach einer weiteren Stunde wird die Reaktion langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat (15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält (1*R*,2*S*,5*R*,7*R*,8*S*)-2-(but-3-enyl)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo [3.2.1] octan-4-on **230** (427 mg, 1.88 mmol, 94%).

R_f 0.54 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -127.0^{\circ}$ ($c = 3.04$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (ddd, $J = 17.4, 10.1, 7.4, 5.8$ Hz, 1H, H-3'''), 5.06 (s, 1H, H-1''), 5.11-4.98 (m, 2H, H-4'''), 4.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.63-1.44 (m, 3H), 1.24 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-1'), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-2'), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-2') ppm;

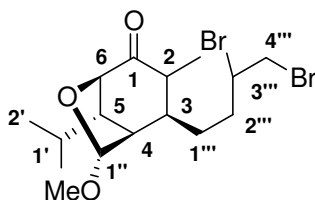
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137, 8, 115.6, 105.3, 83.8, 77.2, 55.0, 51.8, 44.6, 39.0, 31.8, 30.5, 24.0, 21.1, 21.0, 11.7 ppm;

IR (film) ν 2963 (m), 2929 (m), 2904 (m), 2871 (w), 2840 (w), 1717 (s), 1639 (w), 1451 (m), 1390 (w), 1380 (w), 1323 (w), 1273 (w), 1242 (w), 1204 (w), 1177 (w), 1145 (w), 1098 (m), 1088 (m), 1028 (m), 1017 (s), 979 (s), 903 (s), 860 (m), 826 (m), 766 (m), 735 (w), 677 (w), 577 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 266 (30), 181 (55), 113 (100), 72.1 (40);

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 266.1882, gefunden: 266.1887.

8.3.2.2 Synthese von (1*R*,2*S*,5*R*,7*R*,8*S*)-2-(3,4-dibrombutyl)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on **232**



Zu einer Lösung des Alkens **230** (266 mg, 1 mmol) in DCM (2 ml) wird bei 0 °C Brom (26 µl, 1 mmol) zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1). Man erhält das Dibromid **232** (418 mg, 0.98 mmol, 98%, dr 1:1) als weißen Feststoff. Die beiden Diastereomere konnten zwar getrennt werden, doch war die Ermittlung der Konfiguration am neugebildeten Stereozentrum nicht möglich.

Diastereomer 1:

R_f 0.41 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -31.2° (c = 4.74, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.10 (s, 1H, H-1''), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.22-4.12 (m, 1H, H-3'''), 3.90 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H, H-4'''), 3.61 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H, H-4'''), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 3.4, 3.4 Hz, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.02-1.64 (m 3H), 1.49 (tt, *J* = 10.4, 3.0 Hz, 1H), 1.25 (h, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-1'), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-2'), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-2') ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 210.6, 105.2, 83.7, 55.1, 51.8, 51.6, 44.6, 44.5, 39.0, 35.5, 33.8, 28.3, 23.9, 21.1, 21.1, 11.8 ppm;

IR (film) ν 2961 (m), 2634 (w), 2896 (w), 2873 (w), 1715 (s), 1448 (m), 1378 (w), 1319 (w), 1240 (m), 1191 (m), 1100 (w), 1085 (m), 1018 (s), 978 (m), 916 (m), 899 (m), 847 (w), 814 (m), 757 (m) 677 (w), 557 (m) cm⁻¹;

HRMS (EI) berechnet für C₁₆H₂₆Br₂NaO₃: 447.0146, gefunden: 447.0164.

Diastereomer 2:

R_f 0.36 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -93.6° (c = 4.38, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (s, 1H, H-1''), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.22-4.15 (m, 1H, H-3'''), 3.88 (dd, *J* = 10.5, 4.4 Hz, 1H, H-4'''), 3.65 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, H-4'''), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.54-2.28 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.84-1.69 (m 1H), 1.62-1.40 (m, 2H), 1.24 (h, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-1'), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-2'), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-2') ppm;

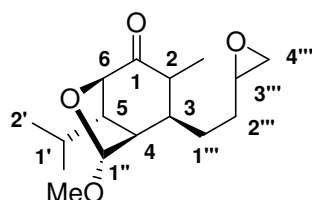
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 210.5, 105.3, 83.7, 55.1, 52.2, 51.6, 45.3, 44.7, 39.9, 35.8, 34.6, 28.6, 23.9, 21.1, 21.0, 11.8 ppm;

IR (film) ν 2960 (w), 2947 (m), 2634 (w), 2897 (w), 1714 (s), 1468 (w), 1447 (m), 1372 (w),

1276 (w), 1203 (w), 1148 (m), 1103 (m), 1088 (m), 1016 (s), 979 (m), 898 (m), 868 (m), 812 (w), 761 (m), 674 (w), 636 (w), 560 (m) cm^{-1} ;

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{NaO}_3$: 447.0146, gefunden: 447.0156.

8.3.2.3 Synthese von (1*R*,2*S*,5*R*,7*R*,8*S*)-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-2-(2-(oxiran-2-yl) ethyl)-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on **231**



Zu einer Lösung des Alkens **230** (266 mg, 1 mmol) in DCM (2 ml) wird bei 0 °C *m*-CPBA (286 mg, 1.2 mmol, 77%) zugegeben. Die Lösung wird für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 2 N KOH (2 ml) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Oxiran **231** (169 mg, 0.6 mmol, 60%) als nicht trennbares Diastereomergemisch.

R_f 0.16 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

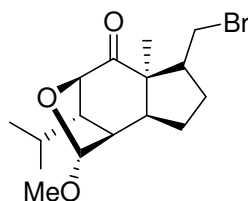
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1''), 4.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-6), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H) 1.91-1.80 (m, 1.5H), 1.70-1.15 (m, 5H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-2'), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H-2') ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 210.8, 105.1, 83.8, 83.7, 55.0, 52.1, 51.9, 51.7, 51.6, 47.1, 46.8, 44.8, 44.7, 39.9, 39.6, 30.8, 30.7, 28.2, 27.7, 23.9, 21.1, 20.9, 20.9, 11.7 ppm;

IR (film) ν 2961 (m), 2927 (m), 2873 (w), 1718 (s), 1452 (m), 1390 (w), 1380 (w), 1368 (w), 1322 (w), 1244 (w), 1198 (w), 1178 (w), 1144 (m), 1103 (s), 1088 (s), 1017 (s), 1001 (m), 981 (s), 903 (s), 949 (m), 820 (m), 767 (m), 735 (m), 677 (w), 579 (w) cm^{-1} ;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_4$: 283.1909, gefunden: 283.1902.

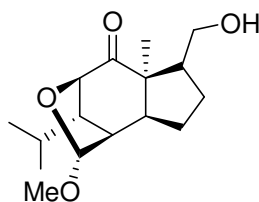
8.3.2.4 Synthese des Cyclisierten Bromids **234**



Zu einer Lösung des Dibromids **232** (213 mg, 0.5mmol) in abs. THF (1 ml) wird bei -78 °C die Base zugetropft. Nach 1 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (1 ml) gestoppt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

- a) Ansatz: wie oben
 Base: LDA [aus Diisopropylamin (85 µl, 0.6 mmol) und *n*-Butyllithium (375 µl, 0.6 mmol, 1.6 M in Hexan) in THF (1 ml)]
 Ausbeute: Zersetzung
- b) Ansatz: wie oben
 Base: NaHMDS (300 µl, 0.6 mmol, 2 M in Toluol)
 Ausbeute: Zersetzung

8.3.2.5 Synthese Cyclisierteren Alkohols **233**



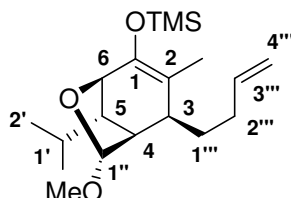
Zu einer Lösung des Epoxids **231** (141 mg, 0.5mmol) in abs. THF (1 ml) wird bei -78 °C die Base zugetropft. Wahlweise wird auch ZnCl₂ (600 µl, 0.6 mmol, 1 M in THF) zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktion auf 0 °C erwärmt und durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (1 ml) gestoppt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

- a) Ansatz: wie oben
 Base: LDA [aus Diisopropylamin (85 µl, 0.6 mmol) und *n*-Butyllithium (375 µl, 0.6 mmol, 1.6 M in Hexan) in THF (1 ml)]
 Ausbeute: kein Umsatz
- b) Ansatz: wie oben
 Base: NaHMDS (300 µl, 0.6 mmol, 2 M in Toluol)
 Ausbeute: kein Umsatz
- c) Ansatz: wie oben

Base: Kalium *tert*-Amylat (600 μ l, 0.6 mmol, 1 M in THF)
 Ausbeute: kein Umsatz

8.3.3 Aufbau des Grundgerüsts über eine 1,4-Addition und anschließende 5-exo-trig-cyclisierung

8.3.3.1 Synthese des TMS-Enolethers **237**



A) Zu einer Lösung von Diisopropylamin (365 μ l, 2.6 mmol) in abs. THF (2 ml) wird bei 0 °C *n*-Butyllithium (1.625 ml, 2.6 mmol, 1.6 M in Hexane) zugegeben. Nach 15 min wird die Lösung auf -78 °C gekühlt und das Keton **230** (532 mg, 2 mmol) gelöst in abs. THF (2 ml) wird langsam zugetropft. Nach 30 min rühren werden Chlortrimethylsilane (284 μ l, 2.25 mmol) und Triethylamin (300 μ l, 2.15 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend in eine auf 0 °C gekühlte ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Pentan (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält den Silylenolether **237** (mit verschiedenen Nebenprodukten) als farblose Flüssigkeit. Auf eine Reinigung wird aufgrund der Empfindlichkeit der Verbindung verzichtet.

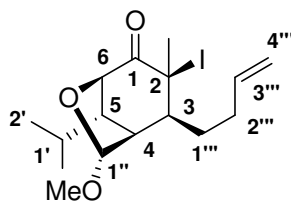
B) Magnesiumspäne (106 mg, 4.4 mmol) werden in einem Mörser kurz angeraut. Nach der Zugabe von THF (2 ml) wird Brombuten **223** (135 mg, 1 mmol) zugegeben. Nach einsetzen der Reaktion wird das restliche Brombuten **223** (405 mg, 3 mmol) gelöst in THF (2 ml) zugetropft. Nachdem die Bildung der Grignardverbindung abgeschlossen ist wird die Reaktion auf -78 °C gekühlt und es wird CuBr·SMe₂ (80 mg, 0.4 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 1 h bei -78 °C gerührt und das Acetal **210** (421 mg, 2 mmol) gelöst in abs. THF (2 ml) zugetropft. Nach einer weiteren Stunde werden Chlortrimethylsilane (383 μ l, 3 mmol) und Triethylamin (628 μ l, 4.5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend in eine auf 0 °C gekühlte ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Pentan (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält den Silylenolether

237 (610 mg, 1.8 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit. Auf eine Reinigung wird aufgrund der Empfindlichkeit der Verbindung verzichtet.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.81 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.4 Hz, 1H, H-3'''), 5.06 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-4'''), 5.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-4'''), 4.79 (s, 1H, H-1''), 4.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.30- 2.14 (m, 3H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.49 (s, 3H, 2-CH₃), 1.44-1.28 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-2'), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-2'), 0.20 (s, 9H, TMS-CH₃) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 137.8, 114.8, 113.8, 104.7, 79.0, 54.8, 49.0, 43.6, 35.8, 30.8, 28.0, 24.5, 21.9, 21.2, 12.1, 0.3 ppm.

8.3.3.2 Synthese von (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*,7*R*,8*S*)-2-(but-3-enyl)-3-iod-8-isopropyl-7-methoxy-3-methyl-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-4-on **238**



A) Zu einer Lösung des TMS-Enolethers **237** (610 mg, 1.8 mmol) in THF (20 ml) wird bei 0 °C eine Lösung von NIS (1.03 g, 4.6 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter Lichtausschluss am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält das Iodid **238** (480 mg, 1.26 mmol, 70%) als leicht gelbes Öl. Das Produkt sollte aufgrund seiner Licht und Temperaturempfindlichkeit bei -20 °C unter Lichtausschluss gelagert werden.

B) Magnesiumspäne (320 mg, 13.3 mmol) werden in einem Mörser kurz angeraut. Nach der Zugabe von THF (15 ml) wird Brombuten **223** (405 mg, 3 mmol) zugegeben. Nach einsetzen der Reaktion wird das restliche Brombuten **223** (1.39 g, 10.3 mmol) gelöst in THF (5 ml) zugetropft. Nachdem die Bildung der Grignardverbindung abgeschlossen ist wird die Reaktion auf -78 °C gekühlt und es wird CuBr**S*Me₂ (274 mg, 1.37 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 1 h bei -78 °C gerührt und das Acetal **210** (1.4 g, 6.6 mmol) wird gelöst in

abs. THF (20 ml) zugetropft (Orangefärbung). Nach 30 min wird das Kühlbad entfernt. Nachdem die Lösung eine Temperatur von ca. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht hat (Grünfärbung) wird NIS (3 g, 13.4 mmol) zugegeben. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter Lichtausschluss am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält das Iodid **238** (2.2 g, 5.61 mmol, 85%) als leicht gelbes Öl. Das Produkt sollte aufgrund seiner Licht und Temperaturempfindlichkeit bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Lichtausschluss gelagert werden.

R_f 0.51 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +25.3^{\circ}$ ($c = 0.64$, CHCl_3);

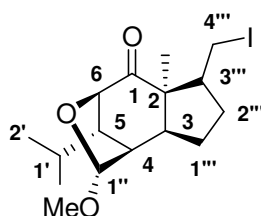
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.76 (m, 1H, H-3'''), 5.33 (s, 1H, H-1''), 5.10 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-4'''), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-4'''), 4.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 2.50- 2.43 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.12 (h, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-1'), 2.04 (s, 3H, 2- CH_3), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H-2'), 0.88-0.83 (m, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 137.4, 116.3, 103.8, 103.0, 83.3, 55.1, 50.7, 46.6, 44.3, 41.4, 35.5, 32.0, 31.1, 26.9, 24.9, 21.0, 20.9 ppm;

IR (film) ν 2963 (m), 2912 (m), 1712 (s), 1640 (w), 1442 (m), 1375 (m), 1275 (w), 1256 (m), 1206 (m), 1190 (m), 1149 (w), 1101 (s), 1060 (s), 990 (m), 911 (s), 863 (w), 754 (s), 667 (w), 578 (m) cm^{-1} ;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{INaO}_3$: 415.0746, gefunden: 415.0747.

8.3.3.3 Synthese des cyclisierten Iodids 240



A) Das α -Iodketon **238** (38 mg, 0.1 mmol), Protonenschwamm (21.4 mg, 0.1 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.1 mg, 0.001 mmol) werden in abs. DMF (200 μl) gelöst. Die Lösung wird für

2 h bei einer Temperatur T gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält das cyclisierte Iodid **240** als weißen Feststoff.

a) Ansatz: Methode A

T = 20 °C

Ausbeute: Kein Umsatz

b) Ansatz: Methode A

T = 65 °C

Ausbeute: Kein Umsatz

c) Ansatz: α -Iodketon (300 mg, 0.79 mmol), Protonenschwamm (169 mg, 0.79 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol), DMF (1.5 ml)

T = 80 °C

Ausbeute: 100 mg, 0.24 mmol, 30%

d) Ansatz: Methode A, ohne Pd(PPh₃)₄

T = 80 °C

Ausbeute: 12.9 mg, 0.034 mmol, 34%

e) Ansatz: α -Iodketon (500 mg, 1.28 mmol), ohne Protonenschwamm, ohne Pd(PPh₃)₄, DMF (13 ml)

T = 80 °C

Ausbeute: 310 mg, 0.79 mmol, 62%

f) Ansatz: α -Iodketon (4.3 g, 11 mmol), ohne Protonenschwamm, ohne Pd(PPh₃)₄, DMF (110 ml)

T = 90 °C

Ausbeute: 3.6 g, 9.2 mmol, 83%

R_f 0.50 (10:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -51.4° (c = 2.72, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (s, 1H, H-1''), 4.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-6), 3.30 (d, 3H, OCH₃), 3.22 (dd, *J* = 9.4, 3.3 Hz, 1H, H-4'''), 2.88 (dd, *J* = 11.8, 9.5 Hz, 1H, H-4'''), 2.78-2.70 (m, 1H, H-3'''), 2.46-2.41 (m, 1H, H-5), 2.40-2.35 (m, 2H, H-2''',3), 2.23 (dd, *J* = 4.4, 4.4 Hz, 1H, H-4), 2.19-2.10 (m, 1H, H-1'''), 1.74-1.65 (m, 1H, H-1'''), 1.60-1.48 (m, 1H, H-2'''), 1.30 (h, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-1'), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-2'), 0.97 (s, 3H, 2-CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-2') ppm;

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 210.4, 105.6, 84.2, 55.9, 55.0, 52.3, 51.7, 50.5, 48.8, 46.4, 32.1, 25.0, 24.5, 21.4, 21.2, 17.8, 5.9 ppm;

IR (film) ν 2951 (m), 2908 (m), 2870 (w), 1710 (s), 1470 (w), 1371 (m), 1259 (w), 1189 (m), 1174 (w), 1143 (w), 1101 (s), 1041 (m), 1012 (s), 987 (m), 956 (w), 915 (m), 897 (m), 863 (w), 827 (w), 792 (w), 738 (w), 650 (w), 599 (w), 569 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 392 (10), 307 (65), 265 (10), 233 (20), 205 (50), 113 (100), 95 (23), 81 (10), 41 (7)

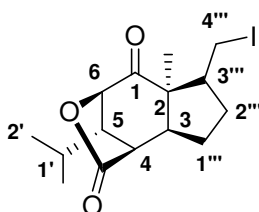
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{INaO}_3$: 415.0746, gefunden: 415.0748.

B) Zu einer Lösung von FeCl_2 in THF wird eine Lösung von PhMgCl (1.8 M in THF) bei 0 °C zugetropft. Nach 5 min wird eine Lösung des α -Iodketon **238** (38 mg, 0.1 mmol) in THF bei -20 °C zugegeben. Die Reaktion wird nach 10 min durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat (2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Umsatz war vollständig, doch konnte das gewünschte Produkt nicht nachgewiesen werden. Stattdessen konnte zum größten Teil deiodiertes Produkt **230** nachgewiesen werden.

8.4 Untersuchungen zur Darstellung von Dendrobiumane B

8.4.1 Untersuchungen zur Oxidation des Acetals **240** zum Lacton **241**

8.4.1.1 Synthese des Lactons **241**



Das Acetal **240** (2 g, 5.5 mmol) wird für 16 h in Acetonitril (11 ml) und 6 N HCl (11 ml) gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von ges. Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend zweimal mit Ethylacetat (22 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in DCM (11 ml) aufgenommen und mit $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.12 g, 8.25 mmol) versetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von TPAP (97 mg, 0.275 mmol) getartet. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM (11 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält das Lacton **241** (1.2 g, 3.89 mmol, 71%) als weißen Feststoff.

R_f 0.56 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +18.1^\circ$ ($c = 0.55$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-6), 3.10 (dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 1H, H-4'''), 2.81 (dd, $J = 11.2, 9.7$ Hz, 1H, H-4'''), 2.54-2.24 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.00 (s, 3H, 2- CH_3), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-2'), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-2') ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 206.5, 176.8, 84.2, 77.2, 56.5, 53.9, 49.7, 45.9, 45.0, 31.6, 24.7, 24.0, 20.8, 19.7, 18.0, 3.7 ppm;

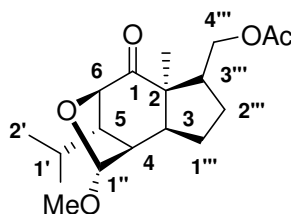
IR (film) ν 2966 (m), 2878 (w), 1782 (s), 1711 (s), 1471 (m), 1383 (m), 1306 (m), 1258 (m), 1187 (m), 1169 (m), 1115 (m), 1063 (m), 994 (s), 909 (m), 876 (w), 744 (w), 679 (w), 595 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 376 (50), 246 (100), 221 (25), 175 (15), 135 (10), 107 (20), 95 (90), 79 (15), 69 (10), 55 (18), 41 (19);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{INaO}_3$: 399.0433, gefunden: 399.0420.

8.4.2 Untersuchungen zur Substitution des primären Iodids

8.4.2.1 Synthese des Acetats **243**



Eine Lösung des Acetals **240** (392 mg, 1 mmol) und $(\text{Bu})_4\text{NOAc}$ (303 mg, 2 mmol) in 2-Butanon (4 ml) wird für 30 min bei 100 °C in der Mikrowelle erhitzt (Konstante Temperatur). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält das Acetat **243** (207 mg, 0.64 mmol, 64%) als weißen Feststoff.

R_f 0.47 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = -38.0^\circ$ ($c = 0.79$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (s, 1H, H-1''), 4.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-6), 4.06 (dd,

$J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H, H-4'''), 4.48 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H, H-4'''), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 2.86- 2.72 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30-2.03 (m, 4H), 2.02 (s, 3H, Ac-CH₃), 1.80-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.01 (s, 3H, 2-CH₃), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-2'), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-2') ppm;

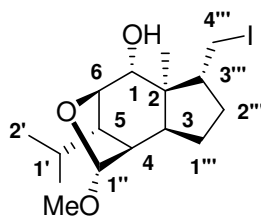
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 171.0, 105.7, 84.6, 64.7, 55.4, 55.0, 52.7, 49.0, 46.1, 45.7, 28.4, 26.3, 24.5, 21.3, 21.1, 20.8, 18.3 ppm;

IR (film) ν 2964 (m), 2950 (m), 1735 (m), 1706 (s), 1452 (w), 1367 (m), 1255 (m), 1228 (s), 1099 (m), 1047 (m), 1015 (s), 992 (m), 966 (m), 919 (m), 898 (m), 888 (m), 864 (m), 819 (w), 784 (w), 765 (w), 727 (w), 621 (w), 600 (m), 580 (m) cm⁻¹;

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₂₈NaO₅: 347.1834, gefunden: 347.1829.

8.4.3 Untersuchungen zur Reduktion des Ketons

8.4.3.1 Synthese des Alkohols 244



Zu einer Lösung des Ketons **240** (392 mg, 1.0 mmol) in Methanol (5 ml) wird NaBH₄ (189 mg, 5.0 mmol) zugegeben. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM (11 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2.5 N NaOH gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1) und man erhält des Alkohol **244** (284 mg, 0.72 mmol, 72%) als farbloses Öl.

R_f 0.68 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

[α]_D²⁰ = -42.5° (c = 0.98, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (s, 1H, H-1''), 4.31 (dd, $J = 3.7, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (dd, $J = 9.3, 3.4$ Hz, 1H, H-4'''), 2.93 (dd, $J = 10.8, 9.4$ Hz, 1H, H-4'''), 2.40- 2.26 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, H-2'), 0.94 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, H-2'), 0.85 (s, 3H, 2-CH₃) ppm;

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 103.5, 78.7, 71.5, 53.8, 51.0, 47.0, 46.9, 45.6, 42.7, 29.6, 25.9,

24.8, 23.4, 21.8, 20.9, 17.0, 6.0 ppm;

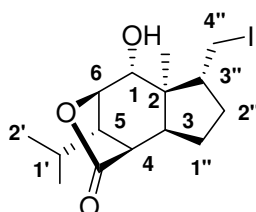
IR (film) ν 3474 (w), 2953 (m), 2874 (m), 1783 (m), 1712 (m), 1472 (w), 1383 (w), 1308 (w), 1259 (w), 1209 (m), 1185 (m), 1081 (m), 1036 (m), 1010, (s), 980 (s), 908 (s), 864 (m), 828 (w), 796 (w), 750 (m), 648 (s), 593 (s) cm^{-1} ;

m/z (APCI) 395 (2), 377 (50), 363 (100), 345 (60), 327 (8), 317 (15), 303 (10), 267 (25), 249 (45), 235 (55), 217 (55), 189 (60), 175 (30), 149 (15), 133 (12), 119 (10), 107 (5);

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{INaO}_3$: 417.0903, gefunden: 417.0892.

8.4.4 Darstellung von epi-Dendrobiumane B 249

8.4.4.1 Synthese des Alkohols 247



Zu einer Lösung des Ketons **241** (376 mg, 1.0 mmol) in Methanol (5 ml) wird NaBH_4 (189 mg, 5.0 mmol) zugegeben. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit DCM (11 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2.5 N NaOH gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1) und man erhält des Alkohol **247** (265 mg, 0.70 mmol, 70%) als farbloses Öl.

R_f 0.44 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.69° (c = 8.24, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (dd, $J = 3.7, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 4.11 (d, $J = 5.1, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 3.25 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H, H-4''), 2.97 (dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, 1H, H-4''), 2.35- 1.98 (m, 8H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, H-2'), 0.94 (s, 3H, 2- CH_3), 0.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, H-2'') ppm;

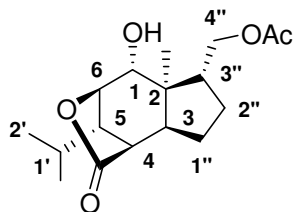
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 81.1, 69.3, 51.1, 50.5, 47.1, 44.7, 43.7, 30.1, 24.9, 24.4, 21.3, 21.2, 18.1, 5.8 ppm;

IR (film) ν 3542 (s), 2959 (m), 2870 (m), 1758 (s), 1470 (w), 1343 (m), 1321 (m), 1186 (m), 1127 (m), 1078 (w), 1053 (s), 989 (s), 915 (m), 861 (m), 737 (m), 643 (m), 596 (m) cm^{-1} ;

m/z (APCI) 369 (10), 379 (100), 361 (65), 333 (15), 315 (25), 251 (65), 233 (50), 205 (15)
189 (35), 145 (10), 95 (5);

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{23}INaO_3$: 401.0590, gefunden: 401.0586.

8.4.4.2 Synthese des Acetat-geschützten *epi*-Dendrobiumane B 248



Eine Lösung des Lactons **247** (90 mg, 0.24 mmol) und $(Bu)_4NOAc$ (303 mg, 2 mmol) in 2-Butanon (4 ml) wird für 30 min bei 100 °C in der Mikrowelle erhitzt (Konstante Temperatur). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1) und man erhält das Acetat **248** (50 mg, 0.16 mmol, 68%) als weißen Feststoff.

R_f 0.20 (4:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +6.2^\circ$ ($c = 0.59$, $CHCl_3$);

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.75 (dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz, 1H, H-6), 4.19-4.11 (m, 2H, H-1,4''), 3.92 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, H-4''), 2.32 (dd, $J = 3.9, 3.9$ Hz, 1H, H-4), 2.22-2.04 (m, 4H), 2.03 (s, 3H, Ac- CH_3), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, H-2'), 0.97 (s, 3H, 2- CH_3), 0.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, H-2') ppm;

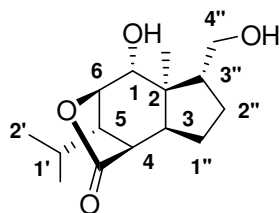
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.8, 171.3, 81.1, 77.2, 69.8, 65.6, 50.8, 46.8, 46.1, 44.7, 43.0, 26.7, 26.1, 24.5, 21.3, 21.2, 21.0, 18.7 ppm;

IR (film) ν 3499 (w), 2963 (m), 2877 (w), 1731 (s), 1471 (w), 1367 (m), 1325 (w), 1234 (s), 1160 (m), 1099 (m), 1060 (m), 1026 (m), 991 (s), 955 (m), 916 (m), 875 (w), 844 (w), 739 (m), 710 (w), 660 (w), 643 (w), 605 (w) cm^{-1} ;

m/z (EI) 267 (90), 225 (25), 207 (30), 189(10), 161 (10), 113 (15), 95 (100), 81 (15) 55 (10), 43 (25);

HRMS (ESI) berechnet für $C_{17}H_{26}NaO_5$: 333.1678, gefunden: 333.1673.

8.4.4.3 Synthese von 7-*epi*-Dendrobiumane B 249



Zu einer Lösung des Acetats **248** (155 mg, 0.5 mmol) in Methanol (2 ml) werden ein paar Tropfen Acetylchlorid gegeben. Ist der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NHCO_3 -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatoraphisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1) und man erhält den Alkohol **249** (97 mg, 0.36 mmol, 72%) als farbloses Öl.

R_f 0.30 (1:1 Petrolether/Ethylacetat);

$[\alpha]_D^{20} = +19.9^\circ$ ($c = 0.74$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (dd, $J = 4.0, 3.1$ Hz, 1H, H-6), 4.27 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-1), 3.62 (dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz, 1H, H-4''), 3.56 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz, 1H, H-4''), 2.24 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.12-1.90 (m, 7H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-2'), 0.92 (s, 3H, 2- CH_3), 0.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-2') 0.82-0.76 (m, 2H) ppm;

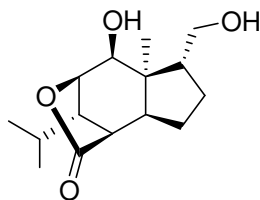
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 80.5, 76.2, 69.1, 63.1, 49.8, 48.9, 45.2, 43.9, 42.3, 28.7, 25.2, 25.0, 23.4, 20.3, 20.2, 17.6 ppm;

IR (film) ν 2961 (m), 2924 (m), 1757 (m), 1469 (w), 1261 (s), 1098 (s), 1017 (s), 892 (w), 798 (s), 739 (m) cm^{-1} ;

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$: 291.1572, gefunden: 291.1571.

8.4.5 Untersuchungen zur Inversion des Alkohols über eine Mitsunobu-Reaktion

8.4.5.1 Synthese des Alkohols 43



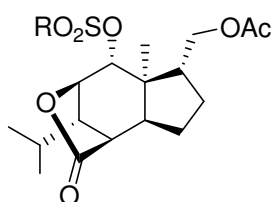
Zu einer Lösung des Alkohols **248** (78 mg, 0.25 mmol) in THF (1 ml) werden das Phosphin und die Säure zugegeben. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe der Diazoverbindung gestartet. Ist die Reaktion beendet werden Methanol (2 ml) und ein paar Tropfen Acetylchlorid zugegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NHCO_3 -Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1).

- a) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh_3 (98 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 μl , 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
 Temperatur: 20 °C
 Ausbeute: Kein Umsatz
- b) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh_3 (98 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 μl , 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
 Temperatur: 60 °C
 Ausbeute: Kein Umsatz
- c) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh_3 (98 mg, 0.38 mmol), Essigsäure (22 μl , 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
 Temperatur: 20 °C
 Ausbeute: Kein Umsatz
- d) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh_3 (98 mg, 0.38 mmol), Essigsäure (22 μl , 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
 Temperatur: 60 °C
 Ausbeute: Kein Umsatz
- e) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh_3 (98 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 μl , 0.38 mmol), DIAD (77 mg, 0.38 mmol)
 Temperatur: 20 °C

- Ausbeute: Kein Umsatz
- f) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh₃ (98 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 µl, 0.38 mmol), DIAD (77 mg, 0.38 mmol)
- Temperatur: 60 °C
- Ausbeute: Kein Umsatz
- g) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PBu₃ (77 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 µl, 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
- Temperatur: 20 °C
- Ausbeute: Kein Umsatz
- h) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PBu₃ (77 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 µl, 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
- Temperatur: 60 °C
- Ausbeute: Kein Umsatz
- i) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), PPh₃ (98 mg, 0.38 mmol), Ameisensäure (14 µl, 0.38 mmol), DEAD (66 mg, 0.38 mmol)
- Temperatur: 120 °C
- Ausbeute: 30 % Umsatz, jedoch zum nicht invertierten Veresterungsprodukt

8.4.6 Untersuchungen zur Inversion des Alkohols über die nucleophile Substitution Sulfonsäure Esters

8.4.6.1 Untersuchungen zur Synthese des Sulfonsäure Esters 250



Zu einer Lösung des Alkohols **248** (78 mg, 0.25 mmol) in DCM (1 ml) werden zunächst die Base und anschließend das Sulfonsäurederivat zugegeben. Ist die Reaktion beendet wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1).

- a) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Zersetzung

- b) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), Pyridin (31 µl, 0.38 mmol), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Zersetzung

- c) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), Pyridin (31 µl, 0.38 mmol), MsCl (29 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Zersetzung

- d) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), Methylimidazol (30 µl, 0.38 mmol), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Zersetzung

- e) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), Methylimidazol (30 µl, 0.38 mmol), Ts₂O (124 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Zersetzung

- f) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), NaH (15 mg, 0.38 mmol, 60 %ig), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: THF

Temperatur: 0 °C

Ausbeute: Zersetzung

- g) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), Tf₂O (64 µl, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: -78 °C

Ausbeute: kein Umsatz

h) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), Tf₂O (64 µl, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: -78 – 0 °C

Ausbeute: Zersetzung

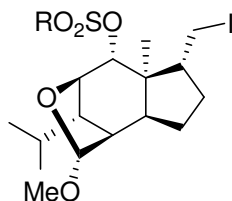
i) Ansatz: Alkohol **248** (78 mg, 0.25 mmol), NaH (15 mg, 0.38 mmol, 60 %ig), Tf₂O (64 µl, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: THF

Temperatur: -78 – 0 °C

Ausbeute: Zersetzung

8.4.6.2 Untersuchungen zur Synthese des Sulfonsäure esters **251**



Zu einer Lösung des Alkohols **244** (99 mg, 0.25 mmol) in DCM (1 ml) werden zunächst die Base und anschließend das Sulfonsäurederivat zugegeben. Ist die Reaktion beendet wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether (5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatoraphisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1).

a) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Kein Umsatz

b) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), Pyridin (31 µl, 0.38 mmol), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: DCM

Temperatur: 20 °C

Ausbeute: Kein Umsatz

- c) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), Pyridin (31 μ l, 0.38 mmol), MsCl (29 mg, 0.38 mmol)
Lösungsmitt.: DCM
Temperatur: 20 °C
Ausbeute: Kein Umsatz
- d) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), Methylimidazol (30 μ l, 0.38 mmol), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)
Lösungsmitt.: DCM
Temperatur: 20 °C
Ausbeute: Kein Umsatz
- e) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), Methylimidazol (30 μ l, 0.38 mmol), Ts₂O (124 mg, 0.38 mmol)
Lösungsmitt.: DCM
Temperatur: 20 °C
Ausbeute: Kein Umsatz
- f) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), NaH (15 mg, 0.38 mmol, 60 %ig), TsCl (72 mg, 0.38 mmol)
Lösungsmitt.: THF
Temperatur: 0 °C
Ausbeute: Kein Umsatz
- g) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), Tf₂O (64 μ l, 0.38 mmol)
Lösungsmitt.: DCM
Temperatur: -78 °C
Ausbeute: Kein Umsatz
- h) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), Tf₂O (64 μ l, 0.38 mmol)
Lösungsmitt.: DCM
Temperatur: -78 – 0 °C
Ausbeute: Zersetzung

- i) Ansatz: Alkohol **244** (99 mg, 0.25 mmol), NaH (15 mg, 0.38 mmol, 60 %ig),
Tf₂O (64 µl, 0.38 mmol)

Lösungsmitt.: THF

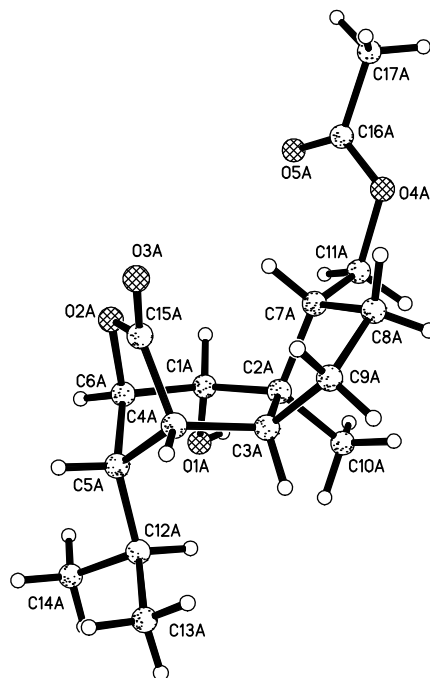
Temperatur: -78 – 0 °C

Ausbeute: Zersetzung

ANHANG

9 RÖNTGENSTRUKTURANALYSE

9.1 Kristallstrukturdaten von 248



Empirische Formel	C ₁₇ H ₂₆ O ₅	
Farbe	farblos	
Formelgewicht	310.38 g/mol	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)	
Gitterkonstante	a = 6.3686(14) Å	a = 90°
	b = 20.095(5) Å	b = 92.725(16)°
	c = 13.260(3) Å	g = 90°
Volumen	1695.0(6) Å ³	
Z	4	
Dichte (errechnet)	1.216 Mg/m ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.088 mm ⁻¹	
F(000)	672	
Kristallgröße	0.5 x 0.2 x 0.05 mm ³	
Theta-Bereich für Datensammlung	1.54 to 24.00°	
Bereich für Indizes	0 ≤ h ≤ 7, -23 ≤ k ≤ 23, -15 ≤ l ≤ 15	
Gesammelte/unabhängige Reflexe	5855 / 5330 [R(int) = 0.0675]	
Vervollständigung für theta = 24.00	100.0 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten/Einschränkung/Parameter	5330 / 1 / 413	
Goodness-of-fit on F ²	1.042	
Abschließende R Indizes [I > 2s(I)]	R ₁ = 0.0871, wR ₂ = 0.1251	

R Indizes (alle Daten)

R1 = 0.1935, wR2 = 0.1484

Restelektronendichte

0.183 and -0.174 eÅ⁻³**Tabelle 9-1:** Lageparameter und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren

Atom	Ox.	Wyck.	Site	S.O.F.	x/a	y/b	z/c	U [Å ²]
O1A		2a	1		0.5853(9)	0.1056(3)	1.0553(4)	
H1AA		2a	1		0.579(9)	0.115(3)	0.993(4)	0.034(19)
C1A		2a	1		0.5358(12)	0.1574(4)	1.1235(5)	
H1A		2a	1		0.42210	0.18370	1.09110	0.0570
O2A		2a	1		0.3357(8)	0.1696(2)	1.2733(4)	
C2A		2a	1		0.7152(10)	0.2054(3)	1.1531(5)	
C3A		2a	1		0.816(1)	0.1969(4)	1.2621(5)	
H3A		2a	1		0.94780	0.17230	1.25670	0.0560
O3A		2a	1		0.4211(8)	0.2325(3)	1.4059(4)	
C4A		2a	1		0.6818(10)	0.1589(3)	1.3345(5)	
H4A		2a	1		0.75560	0.15310	1.40050	0.0450
O4A		2a	1		0.5058(13)	0.3749(3)	1.0614(5)	
C5A		2a	1		0.6102(11)	0.0922(4)	1.2896(5)	
H5A		2a	1		0.53480	0.06840	1.34130	0.0550
O5A		2a	1		0.2047(13)	0.3398(5)	1.0000(8)	
C6A		2a	1		0.4439(12)	0.1203(4)	1.2115(6)	
H6A		2a	1		0.34670	0.08540	1.18730	0.0680
C7A		2a	1		0.6312(11)	0.2787(3)	1.1542(5)	
H7A		2a	1		0.49730	0.27930	1.18780	0.0520
C8A		2a	1		0.7953(13)	0.3171(4)	1.2194(5)	
H8A1		2a	1		0.73290	0.35600	1.24930	0.0760
H8A2		2a	1		0.91090	0.33120	1.17950	0.0760
C9A		2a	1		0.8719(11)	0.2672(4)	1.3021(6)	
H9A1		2a	1		1.02250	0.27120	1.31510	0.0670
H9A2		2a	1		0.80270	0.27570	1.36440	0.0670
C10A		2a	1		0.8914(11)	0.1999(4)	1.0787(5)	
H10A		2a	1		0.95680	0.15700	1.08530	0.0860
H10B		2a	1		0.99430	0.23400	1.09320	0.0860
H10C		2a	1		0.83360	0.20540	1.01100	0.0860
C11A		2a	1		0.5987(14)	0.3097(4)	1.0507(6)	
H11A		2a	1		0.73230	0.31360	1.01910	0.0840
H11B		2a	1		0.50670	0.28180	1.00840	0.0840
C12A		2a	1		0.7747(13)	0.0451(4)	1.2507(6)	
H12A		2a	1		0.83790	0.06550	1.19230	0.0710
C13A		2a	1		0.9476(12)	0.0308(4)	1.3314(6)	
H13A		2a	1		1.01150	0.07180	1.35350	0.0960
H13B		2a	1		1.05200	0.00260	1.30360	0.0960
H13C		2a	1		0.88810	0.00890	1.38770	0.0960
C14A		2a	1		0.6634(15)	-0.0212(4)	1.2164(6)	
H14A		2a	1		0.60000	-0.04140	1.27310	0.1230
H14B		2a	1		0.76510	-0.05110	1.19030	0.1230
H14C		2a	1		0.55690	-0.01170	1.16470	0.1230
C15A		2a	1		0.4750(12)	0.1915(4)	1.3445(5)	
C16A		2a	1		0.311(2)	0.3813(6)	1.0391(8)	
C17A		2a	1		0.2280(17)	0.4505(5)	1.0550(7)	
H17A		2a	1		0.30550	0.48160	1.01620	0.1760
H17B		2a	1		0.24380	0.46180	1.12530	0.1760

H17C	2a	1	0.08200	0.45230	1.03360	0.1760
O1B	2a	1	0.0602(8)	0.1935(3)	0.5175(4)	
H1BB	2a	1	0.144(9)	0.212(3)	0.481(4)	0.03(2)
C1B	2a	1	0.2039(11)	0.1726(3)	0.5980(5)	
H1B	2a	1	0.31690	0.14780	0.56720	0.0500
O2B	2a	1	0.4782(7)	0.2088(2)	0.7140(3)	
C2B	2a	1	0.0944(11)	0.1239(4)	0.6694(5)	
C3B	2a	1	0.0442(11)	0.1538(3)	0.7732(5)	
H3B	2a	1	-0.10310	0.16820	0.76980	0.0470
O3B	2a	1	0.5255(9)	0.1747(3)	0.8720(4)	
C4B	2a	1	0.1816(11)	0.2138(3)	0.8061(5)	
H4B	2a	1	0.14290	0.23130	0.87170	0.0520
O4B	2a	1	0.4375(11)	-0.0296(3)	0.6488(5)	
C5B	2a	1	0.1650(11)	0.2675(3)	0.7238(5)	
H5B	2a	1	0.24290	0.30630	0.74990	0.0460
O5B	2a	1	0.5182(15)	-0.0475(5)	0.4949(7)	
C6B	2a	1	0.3035(11)	0.2332(3)	0.6489(5)	
H6B	2a	1	0.35240	0.26480	0.59900	0.0520
C7B	2a	1	0.2441(12)	0.0655(3)	0.6980(5)	
H7B	2a	1	0.38360	0.08420	0.71490	0.0550
C8B	2a	1	0.1597(14)	0.0362(4)	0.7944(6)	
H8B1	2a	1	0.27200	0.01530	0.83520	0.0880
H8B2	2a	1	0.05210	0.00320	0.77840	0.0880
C9B	2a	1	0.0676(12)	0.0952(4)	0.8505(5)	
H9B1	2a	1	0.16050	0.10780	0.90740	0.0690
H9B2	2a	1	-0.06820	0.08350	0.87560	0.0690
C10B	2a	1	-0.1145(12)	0.0984(4)	0.6203(6)	
H10D	2a	1	-0.17230	0.06500	0.66270	0.0940
H10E	2a	1	-0.08960	0.07960	0.55540	0.0940
H10F	2a	1	-0.21180	0.13470	0.61230	0.0940
C11B	2a	1	0.2662(15)	0.0153(4)	0.6134(6)	
H11C	2a	1	0.13640	-0.00930	0.60120	0.0880
H11D	2a	1	0.30140	0.03740	0.55140	0.0880
C12B	2a	1	-0.0522(12)	0.2917(4)	0.6885(5)	
H12B	2a	1	-0.13450	0.25370	0.66250	0.0630
C13B	2a	1	-0.1645(12)	0.3225(4)	0.7767(6)	
H13D	2a	1	-0.19280	0.28860	0.82520	0.1120
H13E	2a	1	-0.29450	0.34220	0.75210	0.1120
H13F	2a	1	-0.07660	0.35620	0.80820	0.1120
C14B	2a	1	-0.0364(12)	0.3432(4)	0.6042(6)	
H14D	2a	1	0.06800	0.37580	0.62380	0.1050
H14E	2a	1	-0.17000	0.36470	0.59260	0.1050
H14F	2a	1	0.00270	0.32140	0.54350	0.1050
C15B	2a	1	0.4068(12)	0.1959(4)	0.8065(5)	
C16B	2a	1	0.5469(16)	-0.0589(5)	0.5827(8)	
C17B	2a	1	0.7086(15)	-0.1050(4)	0.6263(8)	
H17D	2a	1	0.76730	-0.13040	0.57320	0.1430
H17E	2a	1	0.64530	-0.13460	0.67290	0.1430
H17F	2a	1	0.81790	-0.07990	0.66110	0.1430

Tabelle 9-2: Anisotrope Temperaturfaktoren in Å²

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
O1A	0.097(5)	0.057(4)	0.036(3)	0.004(3)	-0.005(3)	-0.004(3)
C1A	0.049(5)	0.042(5)	0.051(5)	0.010(4)	-0.003(4)	0.000(4)
O2A	0.043(3)	0.070(4)	0.058(3)	-0.002(3)	0.004(3)	0.002(3)
C2A	0.038(4)	0.043(4)	0.033(4)	0.004(4)	0.006(3)	0.001(4)
C3A	0.029(4)	0.062(6)	0.049(4)	0.005(4)	0.004(3)	0.010(4)
O3A	0.070(4)	0.070(4)	0.051(3)	0.001(3)	0.014(3)	-0.002(3)
C4A	0.033(4)	0.053(5)	0.026(4)	0.007(4)	0.001(3)	0.005(3)
O4A	0.126(7)	0.063(4)	0.075(5)	0.032(5)	-0.032(5)	-0.004(3)
C5A	0.049(5)	0.056(5)	0.033(4)	-0.001(4)	0.007(4)	0.012(4)
O5A	0.103(7)	0.118(8)	0.273(12)	0.027(6)	-0.024(7)	-0.063(8)
C6A	0.049(5)	0.064(6)	0.057(5)	-0.004(5)	-0.007(4)	-0.016(5)
C7A	0.048(5)	0.039(5)	0.043(5)	0.002(4)	0.000(4)	0.002(4)
C8A	0.087(7)	0.053(5)	0.048(5)	0.009(5)	-0.019(5)	-0.005(4)
C9A	0.053(5)	0.052(5)	0.061(6)	-0.009(4)	-0.016(4)	-0.004(4)
C10A	0.063(6)	0.048(5)	0.062(5)	0.008(5)	0.021(4)	0.003(4)
C11A	0.094(7)	0.054(6)	0.063(6)	0.020(5)	0.008(5)	0.008(5)
C12A	0.066(6)	0.050(5)	0.061(6)	0.017(5)	-0.008(5)	0.009(4)
C13A	0.066(6)	0.060(6)	0.066(6)	0.016(5)	0.002(5)	0.004(4)
C14A	0.123(8)	0.062(6)	0.062(6)	0.000(6)	-0.002(6)	-0.013(5)
C15A	0.060(5)	0.061(6)	0.036(4)	-0.005(5)	0.009(4)	0.007(4)
C16A	0.116(12)	0.093(10)	0.070(8)	0.020(9)	0.013(8)	-0.022(6)
C17A	0.160(11)	0.096(8)	0.098(8)	0.069(8)	0.036(8)	0.005(7)
O1B	0.049(4)	0.070(4)	0.046(3)	-0.008(3)	0.001(3)	0.010(3)
C1B	0.043(4)	0.047(5)	0.036(4)	0.008(4)	0.008(3)	0.007(4)
O2B	0.034(3)	0.073(4)	0.038(3)	-0.007(3)	-0.004(2)	0.004(3)
C2B	0.038(4)	0.046(5)	0.050(5)	-0.007(4)	0.011(4)	-0.006(4)
C3B	0.045(5)	0.034(4)	0.040(4)	0.007(4)	0.009(3)	-0.001(3)
O3B	0.066(4)	0.085(5)	0.048(3)	0.014(3)	-0.017(3)	0.002(3)
C4B	0.047(5)	0.046(5)	0.035(4)	-0.001(4)	0.006(3)	-0.007(4)
O4B	0.115(6)	0.060(4)	0.077(4)	0.030(4)	0.035(4)	0.009(3)
C5B	0.036(4)	0.032(4)	0.046(4)	-0.014(4)	0.000(3)	0.001(3)
O5B	0.159(8)	0.202(9)	0.085(6)	0.072(7)	0.025(6)	-0.023(6)
C6B	0.044(5)	0.042(5)	0.043(4)	-0.007(4)	-0.001(4)	0.014(4)
C7B	0.056(5)	0.039(4)	0.046(5)	0.003(4)	0.021(4)	-0.001(4)
C8B	0.091(7)	0.059(6)	0.071(6)	0.015(5)	0.026(5)	0.013(5)
C9B	0.065(6)	0.061(5)	0.049(5)	0.007(5)	0.021(4)	0.003(4)
C10B	0.059(6)	0.068(6)	0.062(5)	-0.018(5)	0.012(5)	-0.022(5)
C11B	0.108(8)	0.049(5)	0.064(6)	0.014(6)	0.018(6)	-0.004(5)
C12B	0.062(6)	0.045(5)	0.050(5)	-0.005(4)	-0.001(4)	0.003(4)
C13B	0.067(6)	0.063(6)	0.095(7)	0.010(5)	0.013(5)	-0.022(5)
C14B	0.077(7)	0.057(6)	0.076(6)	0.020(5)	0.001(5)	0.006(5)
C15B	0.047(5)	0.056(5)	0.037(4)	-0.008(4)	-0.002(4)	0.004(4)
C16B	0.067(7)	0.069(7)	0.089(8)	0.005(6)	0.009(6)	-0.015(6)
C17B	0.088(8)	0.066(7)	0.134(9)	0.015(6)	0.024(7)	-0.025(6)

Tabelle 9-3:

Atoms 1,2	d 1,2 [Å]	Atoms 1,2	d 1,2 [Å]
O1A—C1A	1.423(8)	O1B—C1B	1.436(7)
O1A—H1AA	0.84(6)	O1B—H1BB	0.83(5)
C1A—C6A	1.524(9)	C1B—C6B	1.516(8)
C1A—C2A	1.533(9)	C1B—C2B	1.551(9)
C1A—H1A	0.9800	C1B—H1B	0.9800
O2A—C15A	1.338(8)	O2B—C15B	1.354(7)
O2A—C6A	1.477(8)	O2B—C6B	1.459(7)
C2A—C10A	1.533(8)	C2B—C10B	1.541(9)
C2A—C3A	1.563(8)	C2B—C7B	1.547(9)
C2A—C7A	1.567(9)	C2B—C3B	1.549(9)
C3A—C4A	1.520(8)	C3B—C4B	1.541(9)
C3A—C9A	1.545(10)	C3B—C9B	1.565(9)
C3A—H3A	0.9800	C3B—H3B	0.9800
O3A—C15A	1.219(8)	O3B—C15B	1.202(8)
C4A—C15A	1.483(9)	C4B—C15B	1.479(9)
C4A—C5A	1.528(9)	C4B—C5B	1.534(9)
C4A—H4A	0.9800	C4B—H4B	0.9800
O4A—C16A	1.269(12)	O4B—C16B	1.288(10)
O4A—C11A	1.447(8)	O4B—C11B	1.474(9)
C5A—C12A	1.520(9)	C5B—C12B	1.519(9)
C5A—C6A	1.552(9)	C5B—C6B	1.524(9)
C5A—H5A	0.9800	C5B—H5B	0.9800
O5A—C16A	1.177(12)	O5B—C16B	1.192(11)
C6A—H6A	0.9800	C6B—H6B	0.9800
C7A—C11A	1.512(9)	C7B—C11B	1.521(9)
C7A—C8A	1.533(9)	C7B—C8B	1.529(9)
C7A—H7A	0.9800	C7B—H7B	0.9800
C8A—C9A	1.547(9)	C8B—C9B	1.531(9)
C8A—H8A1	0.9700	C8B—H8B1	0.9700
C8A—H8A2	0.9700	C8B—H8B2	0.9700
C9A—H9A1	0.9700	C9B—H9B1	0.9700
C9A—H9A2	0.9700	C9B—H9B2	0.9700
C10A—H10A	0.9600	C10B—H10D	0.9600
C10A—H10B	0.9600	C10B—H10E	0.9600
C10A—H10C	0.9600	C10B—H10F	0.9600
C11A—H11A	0.9700	C11B—H11C	0.9700
C11A—H11B	0.9700	C11B—H11D	0.9700
C12A—C13A	1.525(10)	C12B—C14B	1.529(9)
C12A—C14A	1.567(10)	C12B—C13B	1.531(9)
C12A—H12A	0.9800	C12B—H12B	0.9800
C13A—H13A	0.9600	C13B—H13D	0.9600
C13A—H13B	0.9600	C13B—H13E	0.9600
C13A—H13C	0.9600	C13B—H13F	0.9600
C14A—H14A	0.9600	C14B—H14D	0.9600
C14A—H14B	0.9600	C14B—H14E	0.9600
C14A—H14C	0.9600	C14B—H14F	0.9600
C16A—C17A	1.507(13)	C16B—C17B	1.482(12)
C17A—H17A	0.9600	C17B—H17D	0.9600
C17A—H17B	0.9600	C17B—H17E	0.9600

C17A—H17C	0.9600	C17B—H17F	0.9600
-----------	--------	-----------	--------

Tabelle 9-4: Bindungswinkel

Atoms 1,2,3	Angle 1,2,3 [°]	Atoms 1,2,3	Angle 1,2,3 [°]
C1A—O1A—H1AA	117.(4)	C1B—O1B—H1BB	100.(4)
O1A—C1A—C6A	103.6(6)	O1B—C1B—C6B	109.6(5)
O1A—C1A—C2A	115.9(6)	O1B—C1B—C2B	110.5(6)
C6A—C1A—C2A	114.9(6)	C6B—C1B—C2B	115.1(6)
O1A—C1A—H1A	107.300	O1B—C1B—H1B	107.100
C6A—C1A—H1A	107.300	C6B—C1B—H1B	107.100
C2A—C1A—H1A	107.300	C2B—C1B—H1B	107.100
C15A—O2A—C6A	107.5(6)	C15B—O2B—C6B	108.7(5)
C10A—C2A—C1A	110.5(6)	C10B—C2B—C7B	111.2(6)
C10A—C2A—C3A	107.8(5)	C10B—C2B—C3B	107.1(6)
C1A—C2A—C3A	115.8(6)	C7B—C2B—C3B	103.2(6)
C10A—C2A—C7A	109.6(6)	C10B—C2B—C1B	110.9(6)
C1A—C2A—C7A	110.1(6)	C7B—C2B—C1B	109.8(6)
C3A—C2A—C7A	102.7(5)	C3B—C2B—C1B	114.5(6)
C4A—C3A—C9A	111.7(6)	C4B—C3B—C2B	114.7(6)
C4A—C3A—C2A	114.9(5)	C4B—C3B—C9B	111.6(6)
C9A—C3A—C2A	107.1(6)	C2B—C3B—C9B	105.8(5)
C4A—C3A—H3A	107.600	C4B—C3B—H3B	108.200
C9A—C3A—H3A	107.600	C2B—C3B—H3B	108.200
C2A—C3A—H3A	107.600	C9B—C3B—H3B	108.200
C15A—C4A—C3A	111.3(6)	C15B—C4B—C5B	102.0(6)
C15A—C4A—C5A	100.0(6)	C15B—C4B—C3B	110.4(6)
C3A—C4A—C5A	111.1(6)	C5B—C4B—C3B	109.2(5)
C15A—C4A—H4A	111.300	C15B—C4B—H4B	111.600
C3A—C4A—H4A	111.300	C5B—C4B—H4B	111.600
C5A—C4A—H4A	111.300	C3B—C4B—H4B	111.600
C16A—O4A—C11A	118.0(9)	C16B—O4B—C11B	118.6(8)
C12A—C5A—C4A	118.8(6)	C12B—C5B—C6B	119.4(6)
C12A—C5A—C6A	117.4(6)	C12B—C5B—C4B	118.4(6)
C4A—C5A—C6A	97.0(6)	C6B—C5B—C4B	97.1(5)
C12A—C5A—H5A	107.600	C12B—C5B—H5B	107.000
C4A—C5A—H5A	107.600	C6B—C5B—H5B	107.000
C6A—C5A—H5A	107.600	C4B—C5B—H5B	107.000
O2A—C6A—C1A	107.7(6)	O2B—C6B—C1B	106.6(5)
O2A—C6A—C5A	101.3(6)	O2B—C6B—C5B	102.4(5)
C1A—C6A—C5A	114.4(6)	C1B—C6B—C5B	114.2(6)
O2A—C6A—H6A	111.000	O2B—C6B—H6B	111.000
C1A—C6A—H6A	111.000	C1B—C6B—H6B	111.000
C5A—C6A—H6A	111.000	C5B—C6B—H6B	111.000
C11A—C7A—C8A	111.4(7)	C11B—C7B—C8B	114.1(7)
C11A—C7A—C2A	114.2(6)	C11B—C7B—C2B	113.6(6)
C8A—C7A—C2A	104.7(6)	C8B—C7B—C2B	105.1(6)
C11A—C7A—H7A	108.800	C11B—C7B—H7B	107.900
C8A—C7A—H7A	108.800	C8B—C7B—H7B	107.900

C2A—C7A—H7A	108.800	C2B—C7B—H7B	107.900
C7A—C8A—C9A	104.9(6)	C7B—C8B—C9B	105.4(6)
C7A—C8A—H8A1	110.800	C7B—C8B—H8B1	110.700
C9A—C8A—H8A1	110.800	C9B—C8B—H8B1	110.700
C7A—C8A—H8A2	110.800	C7B—C8B—H8B2	110.700
C9A—C8A—H8A2	110.800	C9B—C8B—H8B2	110.700
H8A1—C8A—H8A2	108.800	H8B1—C8B—H8B2	108.800
C3A—C9A—C8A	106.8(6)	C8B—C9B—C3B	107.0(6)
C3A—C9A—H9A1	110.400	C8B—C9B—H9B1	110.300
C8A—C9A—H9A1	110.400	C3B—C9B—H9B1	110.300
C3A—C9A—H9A2	110.400	C8B—C9B—H9B2	110.300
C8A—C9A—H9A2	110.400	C3B—C9B—H9B2	110.300
H9A1—C9A—H9A2	108.600	H9B1—C9B—H9B2	108.600
C2A—C10A—H10A	109.500	C2B—C10B—H10D	109.500
C2A—C10A—H10B	109.500	C2B—C10B—H10E	109.500
H10A—C10A—H10B	109.500	H10D—C10B—H10E	109.500
C2A—C10A—H10C	109.500	C2B—C10B—H10F	109.500
H10A—C10A—H10C	109.500	H10D—C10B—H10F	109.500
H10B—C10A—H10C	109.500	H10E—C10B—H10F	109.500
O4A—C11A—C7A	108.8(7)	O4B—C11B—C7B	105.3(7)
O4A—C11A—H11A	109.900	O4B—C11B—H11C	110.700
C7A—C11A—H11A	109.900	C7B—C11B—H11C	110.700
O4A—C11A—H11B	109.900	O4B—C11B—H11D	110.700
C7A—C11A—H11B	109.900	C7B—C11B—H11D	110.700
H11A—C11A—H11B	108.300	H11C—C11B—H11D	108.800
C5A—C12A—C13A	111.5(6)	C5B—C12B—C14B	110.6(6)
C5A—C12A—C14A	108.6(7)	C5B—C12B—C13B	110.2(6)
C13A—C12A—C14A	110.1(6)	C14B—C12B—C13B	109.5(7)
C5A—C12A—H12A	108.900	C5B—C12B—H12B	108.800
C13A—C12A—H12A	108.900	C14B—C12B—H12B	108.800
C14A—C12A—H12A	108.900	C13B—C12B—H12B	108.800
C12A—C13A—H13A	109.500	C12B—C13B—H13D	109.500
C12A—C13A—H13B	109.500	C12B—C13B—H13E	109.500
H13A—C13A—H13B	109.500	H13D—C13B—H13E	109.500
C12A—C13A—H13C	109.500	C12B—C13B—H13F	109.500
H13A—C13A—H13C	109.500	H13D—C13B—H13F	109.500
H13B—C13A—H13C	109.500	H13E—C13B—H13F	109.500
C12A—C14A—H14A	109.500	C12B—C14B—H14D	109.500
C12A—C14A—H14B	109.500	C12B—C14B—H14E	109.500
H14A—C14A—H14B	109.500	H14D—C14B—H14E	109.500
C12A—C14A—H14C	109.500	C12B—C14B—H14F	109.500
H14A—C14A—H14C	109.500	H14D—C14B—H14F	109.500
H14B—C14A—H14C	109.500	H14E—C14B—H14F	109.500
O3A—C15A—O2A	119.7(7)	O3B—C15B—O2B	119.8(7)
O3A—C15A—C4A	129.6(7)	O3B—C15B—C4B	131.7(7)
O2A—C15A—C4A	110.7(7)	O2B—C15B—C4B	108.5(6)
O5A—C16A—O4A	124.5(12)	O5B—C16B—O4B	120.9(10)
O5A—C16A—C17A	121.2(12)	O5B—C16B—C17B	125.(1)
O4A—C16A—C17A	114.0(11)	O4B—C16B—C17B	114.1(10)
C16A—C17A—H17A	109.500	C16B—C17B—H17D	109.500
C16A—C17A—H17B	109.500	C16B—C17B—H17E	109.500

H17A—C17A—H17B	109.500	H17D—C17B—H17E	109.500
C16A—C17A—H17C	109.500	C16B—C17B—H17F	109.500
H17A—C17A—H17C	109.500	H17D—C17B—H17F	109.500
H17B—C17A—H17C	109.500	H17E—C17B—H17F	109.500
Atoms 1,2,3,4			
	Tors. an.	Atoms 1,2,3,4	Tors. an.
	1,2,3,4 [°]		1,2,3,4 [°]
O1A—C1A—C2A—C10A	16.9(8)	O1B—C1B—C2B—C10B	14.3(8)
C6A—C1A—C2A—C10A	137.8(6)	C6B—C1B—C2B—C10B	139.0(6)
O1A—C1A—C2A—C3A	-106.0(7)	O1B—C1B—C2B—C7B	137.5(6)
C6A—C1A—C2A—C3A	14.9(9)	C6B—C1B—C2B—C7B	-97.8(7)
O1A—C1A—C2A—C7A	138.1(6)	O1B—C1B—C2B—C3B	-107.0(7)
C6A—C1A—C2A—C7A	-101.0(7)	C6B—C1B—C2B—C3B	17.7(9)
C10A—C2A—C3A—C4A	-143.3(6)	C10B—C2B—C3B—C4B	-146.5(6)
C1A—C2A—C3A—C4A	-18.9(9)	C7B—C2B—C3B—C4B	96.1(6)
C7A—C2A—C3A—C4A	101.1(7)	C1B—C2B—C3B—C4B	-23.2(9)
C10A—C2A—C3A—C9A	92.0(7)	C10B—C2B—C3B—C9B	90.0(7)
C1A—C2A—C3A—C9A	-143.6(6)	C7B—C2B—C3B—C9B	-27.4(7)
C7A—C2A—C3A—C9A	-23.6(7)	C1B—C2B—C3B—C9B	-146.6(6)
C9A—C3A—C4A—C15A	64.2(7)	C2B—C3B—C4B—C15B	-55.9(8)
C2A—C3A—C4A—C15A	-58.1(8)	C9B—C3B—C4B—C15B	64.4(7)
C9A—C3A—C4A—C5A	174.6(6)	C2B—C3B—C4B—C5B	55.5(8)
C2A—C3A—C4A—C5A	52.3(8)	C9B—C3B—C4B—C5B	175.8(6)
C15A—C4A—C5A—C12A	170.5(6)	C15B—C4B—C5B—C12B	170.7(6)
C3A—C4A—C5A—C12A	53.0(8)	C3B—C4B—C5B—C12B	53.9(8)
C15A—C4A—C5A—C6A	44.0(6)	C15B—C4B—C5B—C6B	41.7(6)
C3A—C4A—C5A—C6A	-73.6(7)	C3B—C4B—C5B—C6B	-75.1(6)
C15A—O2A—C6A—C1A	-91.4(7)	C15B—O2B—C6B—C1B	-90.5(6)
C15A—O2A—C6A—C5A	29.0(7)	C15B—O2B—C6B—C5B	29.8(7)
O1A—C1A—C6A—O2A	-165.0(6)	O1B—C1B—C6B—O2B	-168.0(5)
C2A—C1A—C6A—O2A	67.5(8)	C2B—C1B—C6B—O2B	66.8(7)
O1A—C1A—C6A—C5A	83.2(8)	O1B—C1B—C6B—C5B	79.7(7)
C2A—C1A—C6A—C5A	-44.2(8)	C2B—C1B—C6B—C5B	-45.6(8)
C12A—C5A—C6A—O2A	-172.4(6)	C12B—C5B—C6B—O2B	-171.5(5)
C4A—C5A—C6A—O2A	-44.8(6)	C4B—C5B—C6B—O2B	-43.2(6)
C12A—C5A—C6A—C1A	-56.9(9)	C12B—C5B—C6B—C1B	-56.6(8)
C4A—C5A—C6A—C1A	70.7(7)	C4B—C5B—C6B—C1B	71.7(6)
C10A—C2A—C7A—C11A	43.9(8)	C10B—C2B—C7B—C11B	48.3(8)
C1A—C2A—C7A—C11A	-77.8(7)	C3B—C2B—C7B—C11B	162.7(6)
C3A—C2A—C7A—C11A	158.4(6)	C1B—C2B—C7B—C11B	-74.7(8)
C10A—C2A—C7A—C8A	-78.2(7)	C10B—C2B—C7B—C8B	-77.2(8)
C1A—C2A—C7A—C8A	160.1(6)	C3B—C2B—C7B—C8B	37.3(7)
C3A—C2A—C7A—C8A	36.2(7)	C1B—C2B—C7B—C8B	159.8(6)
C11A—C7A—C8A—C9A	-159.2(6)	C11B—C7B—C8B—C9B	-157.9(7)
C2A—C7A—C8A—C9A	-35.2(7)	C2B—C7B—C8B—C9B	-32.7(8)
C4A—C3A—C9A—C8A	-124.0(6)	C7B—C8B—C9B—C3B	15.2(9)
C2A—C3A—C9A—C8A	2.6(8)	C4B—C3B—C9B—C8B	-117.5(7)
C7A—C8A—C9A—C3A	20.1(8)	C2B—C3B—C9B—C8B	7.8(9)
C16A—O4A—C11A—C7A	-103.3(10)	C16B—O4B—C11B—C7B	-152.5(8)

C8A—C7A—C11A—O4A	-66.1(9)	C8B—C7B—C11B—O4B	-68.2(9)
C2A—C7A—C11A—O4A	175.5(6)	C2B—C7B—C11B—O4B	171.3(6)
C4A—C5A—C12A—C13A	54.4(9)	C6B—C5B—C12B—C14B	-60.4(8)
C6A—C5A—C12A—C13A	170.5(7)	C4B—C5B—C12B—C14B	-178.2(6)
C4A—C5A—C12A—C14A	175.9(6)	C6B—C5B—C12B—C13B	178.4(6)
C6A—C5A—C12A—C14A	-68.0(9)	C4B—C5B—C12B—C13B	60.6(8)
C6A—O2A—C15A—O3A	-179.2(7)	C6B—O2B—C15B—O3B	179.4(7)
C6A—O2A—C15A—C4A	0.2(8)	C6B—O2B—C15B—C4B	-2.0(8)
C3A—C4A—C15A—O3A	-92.9(9)	C5B—C4B—C15B—O3B	152.0(8)
C5A—C4A—C15A—O3A	149.7(8)	C3B—C4B—C15B—O3B	-92.(1)
C3A—C4A—C15A—O2A	87.7(7)	C5B—C4B—C15B—O2B	-26.4(7)
C5A—C4A—C15A—O2A	-29.7(7)	C3B—C4B—C15B—O2B	89.6(7)
C11A—O4A—C16A—O5A	-8.7(19)	C11B—O4B—C16B—O5B	3.9(15)
C11A—O4A—C16A—C17A	178.7(8)	C11B—O4B—C16B—C17B	-177.5(7)

10 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principles of Biochemistry*, 5th ed.; Macmillan: New York, **2008**.
- 2 Lubert Stryer, *Biochemistry*, 5th ed., W H Freeman, New York, **2002**
- 3 A. L. Lehninger, *Prinzipien der Biochemie*, de Gruyter, Berlin, **1987**.
- 4 (a) C.-H. Wong, *Carbohydrate-Based Drug Discovery*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2003**. (b) Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734. (c) O. J. Plante, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Science* **2001**, *291*, 1523.
- 5 P. M. Rudd, G. R. Guile, B. Küster, D. J. Harvey, G. Opendakker and R. A. Dwek, *Nature* **1997**, *388*, 205.
- 6 (a) K. Takuya, K. Osamu, *Trends Glycosci. Glyc.* **1999**, *11*, 267; (b) F. Schweizer, O. Hindsgaul, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 291.
- 7 (a) S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A., III Reed, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Science* **1983**, *220*, 949. (b) S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A., III Reed, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245. (c) G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh, J. M. J. Williams, *Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 125.
- 8 (a) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210. (b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1753.
- 9 K. Tatsuta, B. Fraser-Reid, *Glycoscience - Chemistry and Chemical Biology I-III*, Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg GmbH & Co., **2002**.
- 10 <http://www.chemgapedia.de>
- 11 (a) S. Ko, H.-J. Ko, W.-S. Chang, S.-H. Park, M.-N. Kweon, C.-Y. Kang, *The Journal of Immunology* **2005**, *175*, 3309; (b) O. Lockhoff, *Angew. Chem.* *103*, **1991**, 1639
- 12 (a) J. Lehmann, *Kohlenhydrate*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim-New York **1996**, (b) J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg-Berlin, **2003**
- 13 C.W. Carreras, R. Pieper, C. Khosla *Top Curr Chem* **1997**, *188*, 85

-
- 14 M. Zerlin, R. Thiericke in: U. Diederichsen, T. K. Lindhorst, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *Bioorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- 15 A. Schatz, E. Bugie, S. A. Waksman, *Proc Soc Exp Biol Med*, **1944**, 55, 66
- 16 P. Mayville, R. P. Novick, T. W. Muir, *Proc Natl Acad Sci USA*, **1999**, 96, 1218
- 17 K. Sieradzki, A. Tomasz, *New England J. Med.* **1999**, 340, 5179
- 18 (a) C. M. Dobson, *Nature* **2004**, 432, 824. (b) A. Holemann, P. H. Seeberger, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, 15, 615.
- 19 J. M. Langenhan, B. R. Griffith, J. S. Thorson *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1696.
- 20 (a) M. Gaynor, A. S. Mankin, *Front. Med. Chem.* **2005**, 2, 21. (b) E. H. Flynn, M. V. Sigal, P. E. Wiley, K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3121. (c) E. H. Flynn, H. W. Murphy, R. E. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3104. (d) P. H. Jones, E. K. Rowley, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 665. (e) S. A. Fish, E. Cundliffe, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 1044.
- 21 P. R. Andreana, J. S. McLellan, Y. Chen, P. G. Wang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3875.
- 22 W. Zhao, Q. Ye, J. Dai, M.-T. Martin, J. Zhu *Planta Med* **2003**, 69, 1136.
- 23 X. Zhang, H.-W. Liu, H. Gao, H.-Y. Han, N.-L. Wang, H.-M. Wu, X.-S. Yao, Z. Wang, *Helvetica Chimica Acta* **2007**, 90, 2386.
- 24 (a) L. A. Porter, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 441; (b) K. K. Chen, A. L. Chen, *J. Biol. Chem.* **1935**, 111, 653; (c) H. Suzuki, I. Keimatsu, *J. Pharm. Soc. Japn.* **1932**, 52, 1049; (d) Y. Inubushi, Y. Sasaki, Y. Tsuda, J. Nakano, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 1591.
- 25 X. Zhang, F.-J. Tu, H.-Y. Yu, N.-L. Wang, Z. Wang, X.-S. Yao *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 854.
- 26 P. Uma Devi, S. Selvi, D. Devipriya, S. Murugan, S. Suja *Afr. J. Biotechnol.* **2009**, 8, 2289.
- 27 (a) Y. H. Lee, J. D. Park, N. I. Baek, S. I. Kim, B. Z. Ahn, *Planta Med.* **1995**, 61, 178; (b) M. Miyazawa, H. Shimamura, S. Nakamura, H. Kameoka, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 2849; (c) Q. H. Ye, W. M. Zhao, *Planta Med.* **2002**, 68, 723; (d) Q. H. Ye, G. W. Qin, W. M. Zhao, *Phytochemistry* **2002**, 61, 885.

-
- 28 (a) T. Okamoto, M. Natsume, T. Onaka, F. Uchimaru, M. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **1966**, *14*, 672; (b) M. Yamasaki, M. Matsuo, K. Arai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **1966**, *14*, 1058.
- 29 Totalsynthesen wurden beschrieben in: (a) K. Yamada, M. Susuki, Y. Hayakawa, K. Aoki, H. Nakamura, H. Nagase, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8278; (b) Y. Inubushi, T. Kikushi, T. Ibuka, K. Tanaka, I. Saji, K. Tokane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1252; (c) Y. Inubushi, T. Kikushi, T. Ibuka, K. Tanaka, I. Saji, K. Tokane, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 349; (d) A. S. Kende, T. J. Benthly, R. A. Mader, D. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4332; (e) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3599; (f) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390; (g) C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089; (h) A. Padwa, M. Dimitroff, B. Liu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3233.
- 30 Formale Totalsynthesen finden sich in: (a) S. F. Martin, W. Li, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 265; (b) S. F. Martin, W. Li, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 642.
- 31 (a) B. M. Trost, A. S. Tasker, G. Ruther, A. Brandes, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 670; (b) M. Mori, N. Uesaka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3519; (c) M. Mori, N. Uesaka, M. Shibasaki, F. Saitoh, *Chem. Lett.* **1993**, 213; (d) M. Mori, N. Uesaka, M. Shibasaki, F. Saitoh, K. Okamura, T. Date, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5633; (e) C.-K. Sha, R.-T. Chiu, C.-F. Yang, N.-T. Yao, W.-H. Tseng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130; (f) J. Cassayre, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6072; (g) J. Cassayre, S. Z. Zard, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624* (1-2), 316.
- 32 Q. Ye, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry* **2002**, *61*, 885.
- 33 C. Zhao, Q. Liu, F. Halaweish, B. Shao, Y. Ye, W. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1140.
- 34 W. Zhao, Q. Ye, X. Tan, H. Jiang, X. Li, K. Chen, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1196.
- 35 (a) K. Koike, Y. Suzuki, T. Ohmoto, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 701; (b) M. Nagahisa, K. Koike, M. Narita, T. Ohmoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10859; (c) R. Castaneda, A. Bachena, E. Garcia, D. Chavez, R. Meta, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1575; (d) T. Ohmoto, K. Koike, H. Fukuda, K. Mitsunaga, K. Ogata, K. Kagei, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2988; (e) K. Wakamatsu, K. Niiyama, H. Niwa, K. Yamada, *Chem. Lett.* **1984**, 1763; N. H. Fischer, E. J. Olivier, H. D. Fischer, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1979**,

-
- 38, 268; (f) W. I. Taylor, A. R. Battersby, C. J. Coscia, Eds. *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*; Dekker: New York, **1969**, pp 147-201; L. A. Porter, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 441.
- 36 P. F. G. Boulley, *Ann. Chim. Phys.* **1811**, *80*, 209.
- 37 (a) L. Barth, M. Kretschy, *Monatsh. Chem.* **1884**, *5*, 65; (b) R. J. Meyer, P. Bruger, *Chem. Ber.* **1896**, *31*, 2958; (c) P. Hormann, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 2090.
- 38 C. H. Jarboe, L. A. Porter, R. T. Buckler, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 729.
- 39 (a) K. Wakamatsu, H. Kogoshi, K. Niiyama, H. Niwa, K. Yamada, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5551; H. Niwa, K. Wakamatsu, T. Hida, K. Niiyama, H. Kigoshi, M. Yamada, H. Nagase, M. Suzuki, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4547. (b) K. Tanaka, F. Uchiyama, K. Sakamoto, Y. Inubishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1943, 1948, 1972; K. Tanaka, F. Uchiyama, K. Sakamoto, Y. Inubishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4965. (c) E. J. Corey, H. J. Pearce, *Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5841; E. J. Corey, H. Pearce, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1823. (d) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3728.
- 40 (a) B. Trost, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131; (b) B. M. Trost, C. D. Haffner, D. J. Jebaratnam, M. J. Krische, A. P. Thomas *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6183.
- 41 B. Plietker, *Synthesis* **2005**, *15*, 2453
- 42 (a) W. P. Griffith, M. Suriaatmaja, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 598 (b) A. Mills, C. J. Holland, *Chem. Res.* **1997**, 368 (c) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625
- 43 S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *7*, 639
- 44 A. Behr, K. Eusterwiemann, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 209
- 45 M. Niggemann, Doktorarbeit, Universität Dortmund, **2007**.
- 46 R. A. Johnson, K. B. Sharpless in „*Catalytic Asymmetric Synthesis*“ 2. Aufl. (I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim-New York, **2000**, 357
- 47 T. K. M. Shing, V. W.-F. Tai, E. K. W. Tam, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2408
- 48 (a) B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353; (b) B. Plietker, M. Niggemann, A. Pollrich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116.

-
- 49 B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2403
- 50 B. Plietker, M. Niggemann, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2402
- 51 A. Jelonek, Diplomarbeit, Universität Dortmund, **2005**.
- 52 D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814.
- 53 P. A. Wender, S. G. Hegde, R. D. Hubbard, L. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4956
- 54 C. K. McClure, K.-Y. Jung, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2326
- 55 S. E. Denmark, S.-M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12432
- 56 T. Persson, T. H. Hansen, T. B. Rasmussen, M. E. Skindersoe, M. Givskov, J. Nielsen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 253
- 57 D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2118
- 58 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley: New York, **1999**
- 59 A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191
- 60 P. V. Ramachandran, G. Li, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 100
- 61 H. Jensen, L. Stampe, G. Limberg, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1997**, 302, 109
- 62 O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1
- 63 J. Taunton, J. L. Collins, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10412
- 64 J. Antoinette, C. Romero, S. A. Tobacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 168.
- 65 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- 66 (a) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7123; (b) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8287; (c) B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919.
- 67 B. Plietker, unveröffentlicht.
- 68 W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7025.
- 69 C. A. Lee, P. E. Floreancig, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7193.

-
- 70 G. A. Molander, M. S. Quirnbach, L. F. Silva, Jr., K. C. Spencer, J. Balsells, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257
- 71 K. Yamamoto, M. F. Hentemann, J. G. Allen, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3242.
- 72 M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 128.
- 73 (a) M. E. Krafft, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7619; (b) M. E. Krafft, R. A. Holton, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3669; (c) J. Meinwald, L. J. Hendry, *Org. Chem.* **1971**, *36*, 1446; (d) N. Ito, T. Etoh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2397.
- 74 A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440.
- 75 S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennafi, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 153.
- 76 S. Dhulut, A. Bourin, M.-I. Lannou, E. Fleury, N. Lensen, E. Chelain, A. Pancrazi, J. Ardisson, J. Fahy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5235.
- 77 G. W. Kabalka, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 714.
- 78 F. Langer, J. Waas, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5261.
- 79 F. Langer, A. Devasagayaraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *Synlett* **1994**, 410.
- 80 M. Zaidlewicz, R. Sarnowski, *Heterocycles* **1982**, *18*, 281.
- 81 M. Dennis, L. M. Hall, P. J. Murphy, A. J. Thornhill, R. Nash, A. L. Winters, M. B. Hursthouse, M. E. Light, P. Horton, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 3075
- 82 R. D. Rieke, R. M. Wehmeyer, T.-C. Wu, G. W. Ebert, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 443.
- 83 K. Schwetlick, *Organikum* 21te Auflage Wiley-VCH (Weinheim) **2001**, 299.
- 84 R. F. Heck, *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 4, 833, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- 85 D. P. Curran, C.-T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.
- 86 (a) M. Mori, N. Kanda, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5465; (b) M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1519; (c) M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4321.
- 87 (a) C. K. Sha, J. J. Young, T. S. Jean, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3919.; (b) M. D'auriaa, F. D'onofrioa, G. Piancatellia, A. Scettria, *Synthetic Communications* **1982**, *12*, 1127.

-
- 88 B. B. Snider, B. O. Buckman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4883.
- 89 Y. Hayashi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 63.
- 90 F. Fernández, A. M. Estévez, J. C. Estévez, R. J. Estévez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 892.
- 91 (a) C. Björklund, H. Adolfsson, K. Jansson, J. Lindberg, L. Vrang, . Hallberg, Å. Rosenquist, B. Samuelsson, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1711.; (b) E.J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.
- 92 K. Teng, V. E. Marquez, G. W. A. Milne, J. J. Barchi Jr., M. G. Kazanietz, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, E. Abushanab, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1059.
- 93 H. Sadeghian, N. Attaran, Z. Jafari, M. R. Saberi, M. Pordel, M. M. Riazi, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2327.
- 94 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen* 2. Auflage, 779, Spektrum Akademischer Verlag, **2003**.
- 95 B. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Syntheses* Volume 8, Elsevier, **1991**
- 96 R. P. Linstead, L. N. Owen, R. F. Webb *J. Chem. Soc.* **1953**, 1225-1231
- 97 J. Eldo, S. Heng, E. R. Kantrowitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2086.
- 98 A. J. Ozinskas, G. A. Rosenthal, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5047.
- 99 H. Mastalerz, A. V. Gavai, B. Fink, C. Struzynski, J. Tarrant, G. D. Vite, T. W. Wong, G. Zhang, D. M. Vyas, *Can. J. Chem.*; **2006**; *84*, 528
- 100 W. H. Pearson, E. J. Hembre, *J. Org. Chem.* **1996**; *61*, 7217.
- 101 C. K. McClure, K.-Y. Jung, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2326.

Lebenslauf

Dipl.-Chem. Andreas Jelonek

Westendstr. 65a

63477 Maintal

Telefon: 0179/9721867

e-mail: a.jelonek@gmx.de

Persönliche Daten

Geburtstag: 18. Dezember 1980 in Myslowice, Polen.

Geschlecht: Männlich.

Familienstand: Ledig.

Ausbildung

- Seit Januar 2011 Unternehmensberater, 3con Management Consultants GmbH, Bonn
- Mai 07 – Jan. 11 Wechsel an die Universität Stuttgart mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bernd Plietker, Anfertigung der vorliegenden Arbeit
- Januar 2006 Beginn der Promotion an der Universität Dortmund (Heute TU) In der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. Bernd Plietker; Thema: “Synthese von Kohlenhydratbibliotheken und Entwicklung eines kurzen synthetischen Zugangs zu Sesquiterpenen der Picrotoxan-Familie“
- Mai 05 – Sep. 05 Diplomarbeit an der Universität Dortmund (Heute TU) in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. Bernd Plietker; Titel: “Untersuchung zur Totalsynthese der Aculeatine.” Abschluss: Diplom (1,3).
- Sep. 2003 Vordiplom (1.8).
- Okt. 01 – April. 05 Chemiestudium an der Universität Dortmund (Heute TU).
- Nov. 00 – Aug. 01 Wehrpflicht, Tätigkeit als Militärkraftfahrer in Unna.
- 1997 – 2000 Hermann-Ehlers-Gesamtschule Kamen, Nordrhein Westfalen, Abschluss: Abitur (1,6)
- 1991 – 1997 Realschule Bergkamen-Oberaden, Nordrhein Westfalen
- 1988 – 1991 Eichendorf-Grundschule, Kamen-Methler, Nordrhein Westfalen
- 1987 – 1988 Szkoła Podstawowa Nr 13, 41–412 Myslowice, Polen