

**Zur Synthese natürlich vorkommender pyranoider
Enlactone aus gut zugänglichen, enantioreinen Bausteinen**

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor-Ingenieurs

genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur Eva Wagner

aus Offenbach/ Main

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr.h.c. F.W. Lichtenthaler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.J. Lindner
Tag der Einreichung:	04.10.2000
Tag der mündlichen Prüfung:	13.11.2000

Darmstadt 2000

D17

Meinen lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. Lichtenthaler am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt in der Zeit von Februar 1997 bis September 2000 durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. F.W. Lichtenthaler danke ich für die interessante Aufgabenstellung und die stets freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt des weiteren den Arbeitskreismitgliedern für die große Hilfsbereitschaft und für das überaus gute Arbeitsklima.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium und damit diese Dissertationsarbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Außerdem gilt mein Dank meinem lieben Freund Harald, der mich stets mit allen Kräften unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.	Natürlich vorkommende pyranoider Enlactone	2
2.	Zur Nomenklatur pyranoider Enlactone	17
3.	Enantiomere Bausteine zur Synthese von pyranoiden Enlactonen.....	19
4.	Bisherige Synthesen 5,6-disubstituierter L-Enlactone	20
5.	Problemstellung	23
II.	ERGEBNISSE	24
1.	Strategie I: Die Lactonisierung als letzter Reaktionsschritt.....	25
1.1	Das cyclisch geschützte Butantetrol-Derivat	27
1.2	Funktionalisierung des Butantetrol-Derivates für die Wittig-Reaktion.....	30
1.3	Geeignete Bausteine zur Ketten-Extension.....	31
1.4	Ketten-Extension durch Wittig-Reaktion	33
1.5	Lactonisierung zu den Enlacton-Derivaten.....	37
1.6	Zur Umlagerung der γ - zu den δ -Lactonen	41
2.	Synthese-Strategie II und III: Olefinierung zur exocyclischen Doppelbindung als letzter Reaktionsschritt	45
2.1	Aufbau des pyranoiden Bausteins.....	46
2.2	Synthese-Strategie II: Pyranoider Baustein als Phosphoniumsalz	50
2.2.1	Überführung des pyranoiden Bausteins in das Phosphoniumsalz	50
2.2.2	Auswahl geeigneter Seitenketten-Bausteine	55
2.2.3	Synthese der Seitenketten-Bausteine	57
2.2.4	Wittig-Reaktion des pyranoiden Phosphoniumsalzes.....	62
2.3	Synthese-Strategie III: Pyranoider Baustein als Aldehyd-Komponente.....	64
2.3.1	Oxidation des pyranoiden Bausteins zum Aldehyd	64
2.3.2	Geeignete Seitenketten-Bausteine als Ylid-Komponenten	67
2.3.3	Die Pectinolid-Seitenkette als Phosphoniumsalz.....	68
2.3.4	Wittig-Reaktionen mit der pyranoiden Aldehyd-Komponente.....	69

2.3.5 Effiziente Darstellung von 5,6-disubstituierten L-Enlactonen durch Einsatz einer Benzyl-Schutzgruppe	71
3. Zur Problematik von Wittig-Reaktionen mit β -Oxy-Verbindungen.....	77
4. Ausblick	79
5. Zusammenfassung.....	81

III. EXPERIMENTELLER TEIL.....85

Allgemeine Vorbemerkungen	85
(1) (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Benzylidendioxy-1,4-butandiol [2,3- <i>O</i> -Benzyliden-L-threitol] (102)	87
(2) (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Benzylidendioxy-1- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-4-butanol [2,3- <i>O</i> -Benzyliden-1- <i>O-tert</i> -butyldiphenylsilyl-L-threitol] (103)	88
(3) (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Benzylidendioxy-4- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-butanal [2,3- <i>O</i> -Benzyliden-4- <i>O-tert</i> -butyldiphenylsilyl-L-threose] (105)	89
(4) (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Benzylidendioxy-4- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-1-iod-butan [(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxymethyl-5-iodmethyl-2-phenyl-1,3- dioxolan] (106).....	90
(5) (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-(5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan-4- yl-methyl)-phosphoniumiodid (107).....	91
(6) (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- und (2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-Benzylidendioxy-6- <i>tert</i> - butyldiphenylsilyloxy-hex-2-ensäure-methylester (108, 109).....	92
(7) (4 <i>Z</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Benzylidendioxy-1- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy- 4-hepten (110).....	93
(8) (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-Benzylidendioxy-1- <i>tert</i> -butyldiphenylsilyloxy-4-decen (111).....	94
(9) (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-Benzylidendioxy-6-hydroxy-hex-2-ensäure- methylester (112)	95
(10) (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-Benzylidendioxy-5-formyl-pent-2-ensäure- methylester (113)	96
(11) (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>Z</i>)- und (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>E</i>)-4,5-Benzylidendioxy-7-phenyl-hept- 2,6-diensäure-methylester (115, 116)	96
(12) (1' <i>S</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i>)-5-(2'- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-1'-hydroxy-ethyl)-2,5- dihydro-furan-2-on (121)	97
(13) (1' <i>S</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1',2'-Dihydroxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-on (122)	98

(14)	(1'S,2'Z,3Z,5S)- und (1'S,2'E,3Z,5S)-5-(1'-Hydroxy-3'-phenyl-prop-2'-enyl)-2,5-dihydro-furan-2-on (124, 125)	98
(15)	(1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-on (132).....	99
(16)	(1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-ol (133).....	100
(17)	Versuch zur Umlagerung von (1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-ol (133)	100
(18)	(1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-ol (132).....	101
(19)	(2Z,4S,5S)- und (2E,4S,5S)-5,6-Isopropylidendioxy-4-methoxy-hex-2-ensäure-methylester (143, 144).....	101
(20)	(2Z,4S,5S)-5,6-di-hydroxy-4-methoxy-hex-2-ensäure-methylester (145)	102
(21)	(3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-hydroxymethyl-2H-pyran-2-on (137).....	103
(22)	(3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-(p-toluolsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran-2-on (146).....	104
(23)	(3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-2-isopropoxyloxy-6-(p-toluolsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran (147).....	104
(24)	(3Z,5S,6S)-5-Methoxy-6-(methylsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran-2-on (149).....	106
(25)	(3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-2-isopropoxyloxy-6-(methylsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran (150).....	106
(26)	(3Z,5S,6R)-5,6-Dihydro-2-isopropoxyloxy-6-iodmethyl-2H-pyran (148)	107
(27)	(3Z,5S,6R)-5,6-Dihydro-2-isopropoxyloxy-6-triphenylphosphonio-methyl-2H-pyran (151).....	108
(28)	(S)-1,2-Hexandiol (157)	109
(29)	(S)-2-Benzoyloxy-hexanal (161)	109
(30)	Methyl- α -L-rhamnopyranosid (163).....	110
(31)	2,3-O-Isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (164)	110

(32) 4- <i>O</i> -(Imidazol-1-yl-thiocarbonyl)-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (165).....	111
(33) 4,6-Dideoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (166).....	112
(34) 4,6-Dideoxy-L- <i>lyxo</i> -hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (167).....	112
(35) 4,6-Dideoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-L- <i>lyxo</i> -hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (168) und 4,6-Dideoxy-3,5- <i>O</i> -isopropyliden-L- <i>lyxo</i> -hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (169).....	113
(36) 5- <i>O</i> - <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-4,6-dideoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-L- <i>lyxo</i> -hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (170).....	114
(37) 5- <i>O</i> - <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-4,6-dideoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-L- <i>lyxo</i> -hexanal (171).....	115
(38) Swern Oxidation von (3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-hydroxymethyl-2 <i>H</i> -pyran-2-on (137).....	116
(39) Kornblum-Oxidation von (3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-hydroxymethyl-2 <i>H</i> -pyran-2-on (137).....	116
(40) PDC-Oxidation zu (3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-formyl-2 <i>H</i> -pyran-2-on (172).....	117
(41) (<i>S</i>)-2-Benzoyloxy-1-tosyloxy-hexan (177).....	117
(42) (<i>S</i>)-2-Benzoyloxy-hexanyl-1-iodid (178).....	118
(43) (<i>S</i>)-2-Benzoyloxy-hexanyl-triphenylphosphoniumiodid (179).....	119
(44) (1' <i>E</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5,6-Dihydro-6-(2'-methoxycarbonyl-ethenyl)-5-methoxy-2 <i>H</i> -pyran-2-on (180).....	119
(45) (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- und (2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Benzoyloxy-5,6-isopropylidendioxy-hex-2-ensäure-methylester (184) und (185).....	120
(46) (2 <i>Z</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Benzoyloxy-5,6-dihydroxy-hex-2-ensäure-methylester (186)....	121
(47) (3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-hydroxymethyl-2 <i>H</i> -pyran-2-on (187).....	122
(48) (3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-formyl-2 <i>H</i> -pyran-2-on (188).....	122
(49) (1' <i>E</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-(2'-methoxy-carbonyl-ethenyl)-2 <i>H</i> -pyran-2-on (189).....	123
(50) (1' <i>Z</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-(2'-phenyl-ethenyl)-2 <i>H</i> -pyran-2-on (190).....	124

(51) (1'Z,3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-(2'-phenyl-ethenyl)-2H-pyran- 2-on (192).....	125
--	-----

IV. LITERATURVERZEICHNIS.....126

Erläuterungen und Abkürzungen:

Im Text fett gedruckte Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnamen verwendet. Hochgestellte Zahlen verweisen auf die Literaturzitate. Die links vom Text in Klammern angegebenen Zahlen geben die entsprechenden Versuche an, welche im experimentellen Teil beschrieben sind.

In den Formelbildern und im Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DiBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
equiv.	Äquivalente
Et	Ethyl
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
It	Ionentauscher
Itc	Imidazol-1-yl-thiocarbonyl
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
Imid.	Imidazol
Me	Methyl
MS	Molsieb
Ms	Mesyl
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl

pTS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Py.	Pyridin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TMS	Trimethylsilyl-/Tetramethylsilan
TCDI	Thiocarbonyldiimidazol
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Viele Metabolite pflanzlichen aber auch tierischen Ursprungs üben auf den menschlichen Organismus eine biologische Wirksamkeit aus. Es ist daher naheliegend diese natürlichen Quellen pharmakologisch zu nutzen. Eine gezielte Untersuchung dieser Naturstoffe stellt eine Möglichkeit zur Entwicklung neuer Medikamente dar. Das große Interesse neue wirksame Naturstoffe aufzufinden, spiegelt sich z.B. in offiziell durchgeführten „Screening-Programmen“ wieder.^[1]

Bevor ein Naturstoff allerdings zur Entwicklung eines neuen Medikamentes führt, geht dessen Isolierung aus tierischem oder auch pflanzlichem Material voraus. Dies gelingt oft durch extraktive Verfahren und anschließende chromatographische Aufreinigung. Nach der Isolation steht die Aufklärung seiner Struktur und Konfiguration, sowie eine eingehende Untersuchung seiner biologischen Aktivität an. Aufgrund der oft nur geringen Mengen, mit denen viele sekundäre Metabolite in dem entsprechenden Organismus vorkommen, und aufgrund beträchtlicher Substanzverluste bei deren Isolation, sind diese Untersuchungen gewöhnlich wesentlich erschwert. Der synthetische Zugang eines Naturstoffs im Labor ist deshalb häufig von essentieller Bedeutung. Die Totalsynthese kann einerseits größere Substanzmengen zur Verfügung stellen und andererseits durch Vergleich der gesammelten spektroskopischen Daten einen genauen Strukturnachweis erbringen. Zusätzlich hat sich oft gezeigt, daß die spezielle Wirksamkeit eines Naturstoffs meist nur auf bestimmte strukturelle Bauprinzipien zurückzuführen ist und keineswegs die Anwesenheit der gesamten Struktureinheit notwendig ist. Die Variation einer ausgearbeiteten Totalsynthese sollte es daher auch ermöglichen, das biologisch aktive Bauprinzip zu bestimmen und damit naturverwandte Wirkstoffe zugänglich machen.

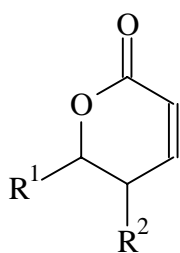
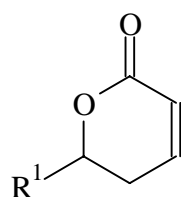
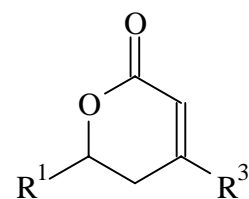
Zu einer Klasse von Naturstoffen, die gerade in den letzten Jahren auf ein zunehmendes Interesse stoßen, gehören die pyranoiden Enlactone. Ständig werden neue Vertreter isoliert und es zeigen sich immer neue spezielle Wirksamkeiten. Im folgenden soll diese pharmakologisch hochattraktive Naturstoffklasse näher vorgestellt werden.

1. Natürlich vorkommende pyranoide Enlactone

Eine große Anzahl von Naturstoffen weist in ihrer Struktur eine α,β -ungesättigte Lacton-Einheit auf – ein Bauprinzip, das sowohl bei einer großen Zahl von Macroliden, als auch in Form kleinerer furanoider oder pyranoider Einheiten in Steroiden (z.B. Digitoxigenin) oder Cumarinen (z.B. Aflatoxine) realisiert ist.^[2,3] Auch werden immer wieder Metabolite isoliert, deren Struktur maßgeblich durch ein α,β -ungesättigtes, pyranoides Lacton-Grundgerüst geprägt wird. Man ordnet sie deshalb in eine eigene Klasse von Naturstoffen ein, die auch als pyranoide Enlactone bezeichnet werden (zur Nomenklatur siehe Kap. 2).

Häufig besitzen diese Enlactone interessante biologische Aktivitäten, weswegen die meisten Pflanzen, die diese Enlactone enthalten, in ihren Ursprungsländern seit langem in der Volksmedizin genutzt werden.

Eine Klassifizierung der verschiedenen Lactone anhand der Struktur der Substituenten am Lactonring wird durch deren Vielfalt erschwert. Allerdings kann man aufgrund des Substitutionsmusters am pyranoiden Ring eine grobe Einteilung treffen, die auch den verschiedenen Totalsynthese-Ansätzen gerecht wird. Die meisten der heute isolierten Enlactone lassen sich demzufolge in drei Klassen einteilen: Die Gruppe der 5,6-disubstituierten (Typ **A**), der 6-monosubstituierten (Typ **B**) und der 4,6-disubstituierten (Typ **C**) Enlactone.

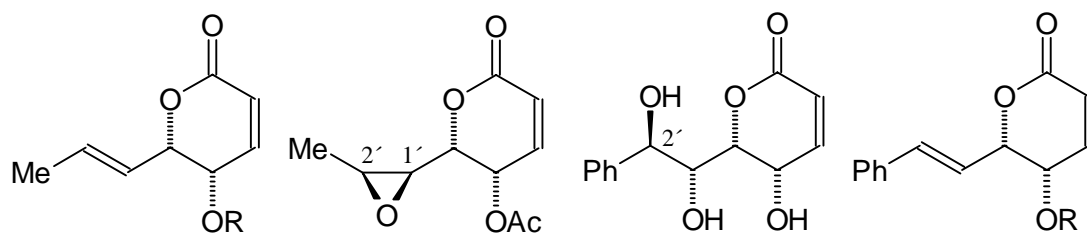
**A****B****C**

Daneben finden sich in der Natur noch eine Reihe anderer, überwiegend mehrfach substituierter Vertreter. Besonders in den letzten Jahren expandierte die Gruppe der Enlactone, die in Klasse **A** oder **B** einzuordnen sind. Auch zeigen sich viele Parallelen bei den Synthese-Konzepten dieser beiden Typen und viele ihrer Vertreter wurden schon pharmakologisch untersucht.

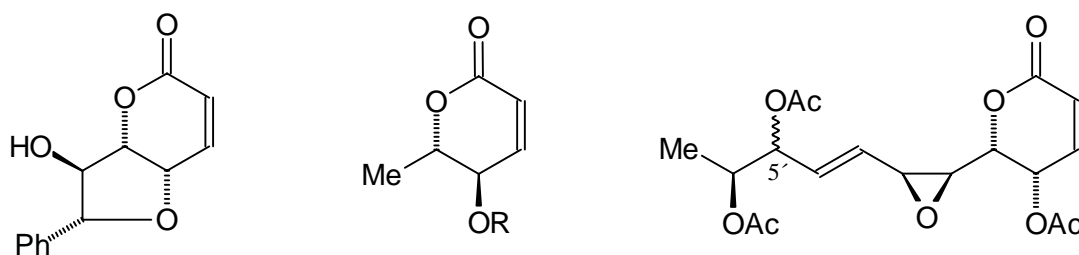
Es soll deshalb im folgenden eine Auswahl von Enlactonen des Typs **A** und **B** vorgestellt werden. Zur Klasse **C** sei nur angemerkt, daß ihre prominentesten Vertreter die schon im letzten Jahrhundert isolierten, sogenannten Kawalactone sind.^[4] Die Enlactone des Typs **A** wurden der Übersichtlichkeit wegen noch einmal in zwei Gruppen unterteilt. Die Vertreter der ersten Gruppe tragen dabei einen Oxy-Substituenten in der 5-Position ($R^2 = OR$), die Vertreter der zweiten Gruppe weisen an dieser Position einen Alkylrest ($R^2 = Alkyl$) auf.

Typ A Enlactone mit 5-Oxy-Substituenten:

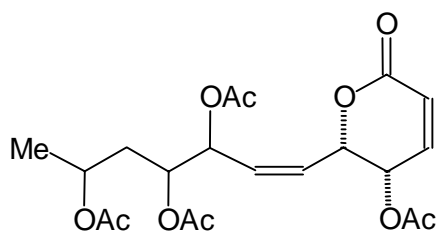
Phomalacton (**1**) und das entsprechende Acetylderivat **2** konnten erstmals 1969 aus einer *Nigrospora*-Spezies isoliert werden. Auch findet sich **2** in den Pilzkulturen von *Aspergillus caespitosus* und weist eine antimikrobielle Wirkung auf.^[5] Durch formale Epoxidierung der exocyclischen Doppelbindung des Acetylphomalactons (**2**) läßt sich das Asperlin (**3**) ableiten. (1'S,2'S)-Asperlin (**3**) liegt wie **2** als Pilzmetabolit im *Aspergillus caespitosus* vor und zeigt eine ähnliche biologische Wirksamkeit. Daneben kann aus dem gleichen Pilz (1'R,2'R)-Asperlin (*dia-3*) isoliert werden, welches man erstmals 1965 im *Aspergillus nidulans* fand.^[6] Dieses zu **3** diastereomere Lacton (*dia-3*) zeigt eine ausgesprochene antibakterielle und antitumorische Wirkung. Viele Asperlin-Totalsynthesen leiten sich von denen des Phomalactons (**1**) ab.^[5] Weitere verwandte Strukturen weisen das Goniotriol (**4**) und die beiden 5-Hydroxy-Goniothalamine **5** und **6** auf. Diese gehören zu einer ganzen Gruppe sogenannter Styryl-Lactone, die sich in *Annonaceae*-Arten finden.^[7] So läßt sich 5-Hydroxy-goniothalamin (**5**) aus der Rinde von *Goniothalamus dolichocarpus* isolieren und das Acetyl-Derivat **6** findet sich in *Goniothalamus uvaroides*.^[8,9] Neben einigen weiteren pyranoiden Lactonen (siehe z.B. Typ **B** Enlactone) kennt man auch einige furanoide Vertreter aus dieser Pflanzengattung. Die Entdeckung der ausgesprochenen Wirksamkeit der Styryl-Lactone gegen diverse menschliche Tumorzellen hat in den letzten zehn Jahren eine große Anzahl an Totalsynthesen nach sich gezogen.^[10]



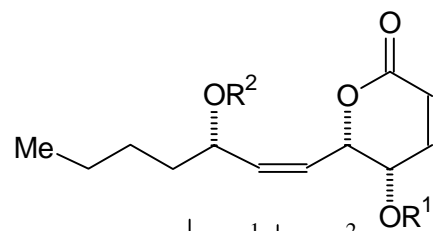
Phomalactone: R = H (1) Asperlin (3) Goniotriol (4) 5: R = H
R = Ac (2) 6: R = Ac



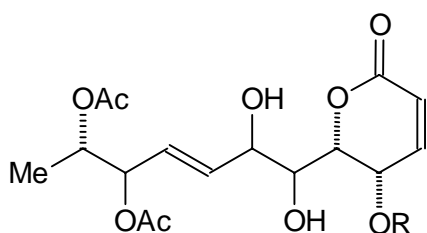
Goniotalenol (7) Osmundalin: R = β-D-Glu (8) Olguin: 5'S (10)
Osmundalacton: R = H (9) 5'-epi-Olguin: 5'R (11)



Hypurticin (12)

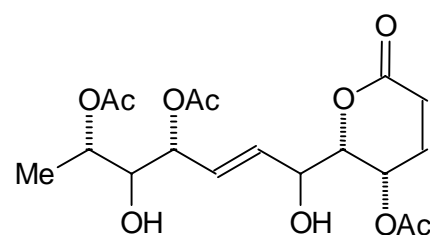


Pectinolid	R ¹	R ²
A (13)	Ac	Ac
B (14)	Ac	H
C (15)	H	Ac



R = OAc Synargentolid C (16)

R = OH Synargentolid D (17)



Synargentolid E (18)

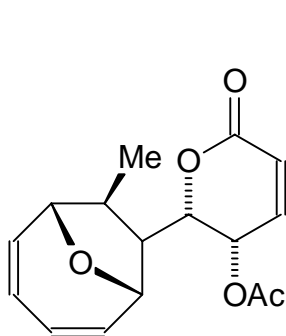
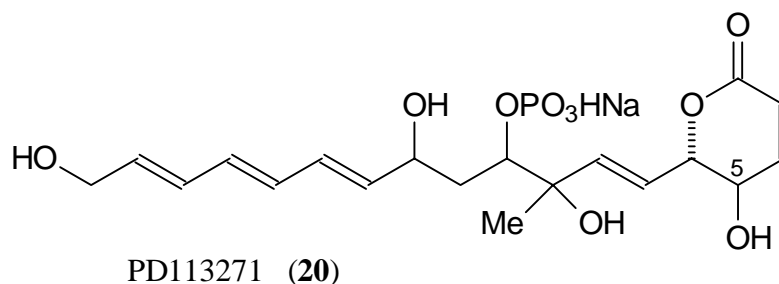
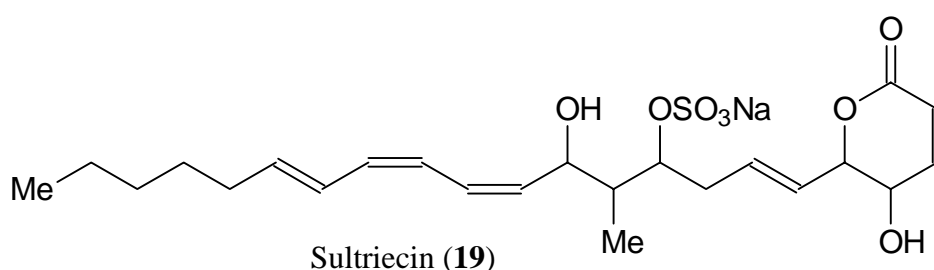
Durch formale Veretherung der 2'-OH-Gruppe von **4** mit der Hydroxyl-Gruppe des Ringsystems gelangt man zu einem weiteren Styryl-Lacton dem Goniothalenol (**7**). Verbindung **7** besitzt eine etwas ungewöhnliche bicyclische Struktur und wurde erstmals aus der Rinde des *Goniothalamus Giganteus* (*Annonaceae*) isoliert.^[11] In pharmazeutischen Tests zeigte es cytotoxische Eigenschaften.

Im Zusammenhang mit der hohen Magentumorrate in Japan wurden 1974 die Inhaltsstoffe des Farns *Osmunda japonica* eingehend untersucht. Die ungeöffneten Farnwedel werden in Japan z.B. als Gemüse zubereitet. Als einen krebserregenden Bestandteil fand man dabei das Osmundalin (**8**), welches mit einer D-Glucose-Einheit verknüpft ist und durch die β -Glucosidase in das Aglycon Osmundalacton (**9**) übergeführt werden kann.^[12]

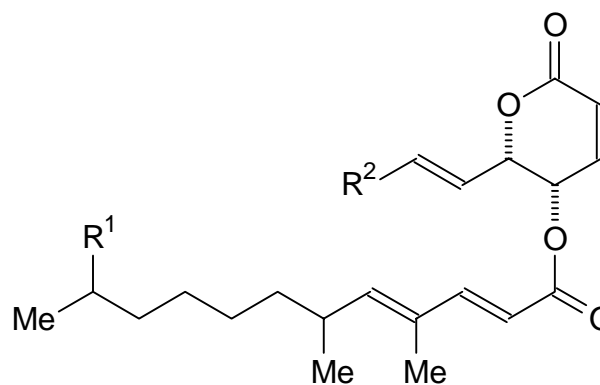
Olguin (**10**) und 5'-epi-Olguin (**11**) weisen eine Gesamtanzahl von 12-C-Atomen auf. Solche Dodecansäure-Derivate können häufig aus Pflanzen der *Hyptis*-Spezies, die zur Familie der Lippenblütler (*Lamiaceae*) gehören, isoliert werden. Olguin (**10**) selbst wurde erstmals aus einer nicht eindeutig zugeordneten *Hyptis*-Spezies isoliert, während das 5'-epi-Derivat **11** erst 1991 im Pflanzenmaterial der *Hyptis capitata* gefunden wurde.^[13] Diese Pflanze wird in Ecuador gegen Pilzinfektionen und in Taiwan gegen Asthma und Erkältungen eingesetzt. Die Cytotoxizität von **11** wies man erst nach, als auch die Isolierung aus *Rabdosia ternifolia* gelungen war.^[14] Auch das Hypurticin (**12**) und die Pectinolide (**13, 14, 15**) zählen zu den C₁₂-Enlactonen. Ersteres findet sich in *Hyptis urticoides* und die Stereochemie der Seitenkette ist bis dato ungeklärt, auch gibt es keine Totalsynthese. Die Pectinolide (**13, 14, 15**) kommen in *Hyptis pectinata* vor.^[15,16] Diese in Mexico sehr häufige Pflanze ist dort als „hierba del burro“ bekannt und fand bei den Indianern eine breite volksmedizinische Anwendung. Aus *Syncolostemon argenteus* wurden kürzlich die C₁₂-Enlactone **16, 17** und **18**, die Synargentolide, isoliert.^[17] Die Stereochemie der Seitenketten ist noch nicht vollständig geklärt.

Längerkettige Substituenten am Pyran-Ring weisen das Sultricin (**19**) und z.B. das Lacton **20** auf.^[18,19] Das von *Streptomyces roseiscleroticus* produzierte Sultricin (**19**) besitzt Antitumor-Wirkung gegenüber verschiedenen Zellkulturen.

Erst 1999 gelang die Isolierung eines sehr ungewöhnlichen Enlactons, dem Mycoepoxydien (21) aus Pilzkulturen (OS-F66617).^[20] Es weist eine Epoxycyclo-octadien-Einheit auf und repräsentiert damit eine völlig neue Klasse von Pilz-metaboliten. In dem Material einer *Phomopsis*-Spezies fanden sich drei weitere En-lactone **22**, **23** und **24** welche als mögliche Inhibitoren für Entzündungsauslöser, die zu Multipler Sklerose oder rheumatischer Arthritis führen können, näher untersucht wurden.^[21] Auffällig ist bei diesen Lactonen **22**, **23** und **24** die ungewöhnlich langkettige Seiteneinheit in Position 5, die über eine Esterfunktion gebunden ist.



Mycoepoxydien (21)

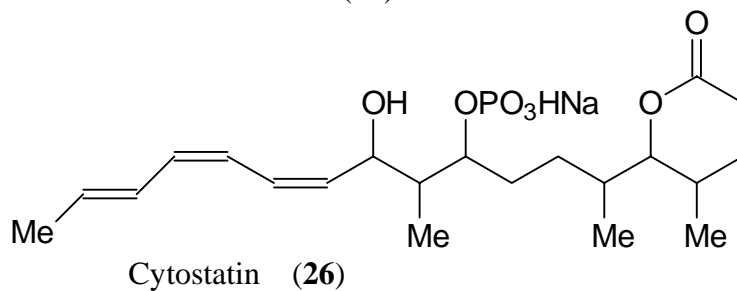
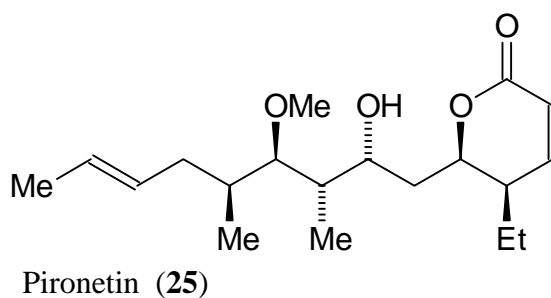


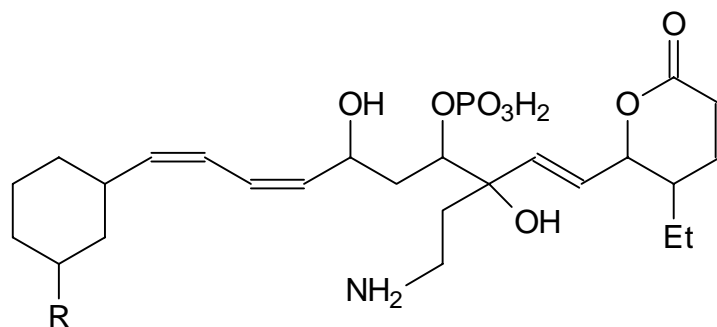
	R ¹	R ²
22	H	Me
23	H	CO ₂ H
24	OH	CO ₂ H

Typ A Enlactone mit 5-Alkyl-Substituenten:

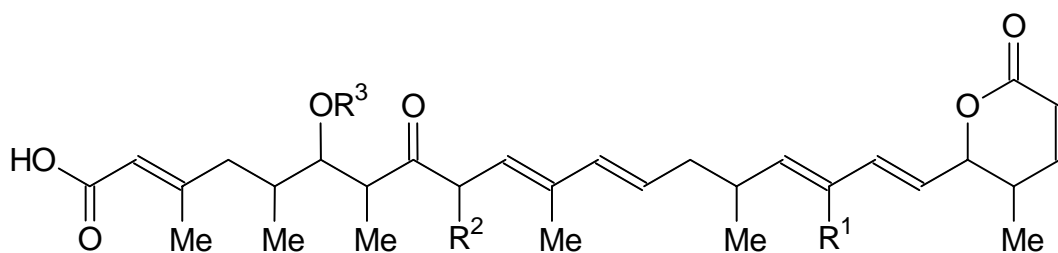
Außer den 5,6-disubstituierten Enlactonen, die in Position 5 einen Oxy-Substituenten aufweisen, finden sich in der Natur auch Vertreter mit Alkyl-Resten. Allerdings liegen meist nur kurze Alkyl-Ketten wie Methyl- oder Ethyl-Einheiten vor. So zeigt Pironetin (PA48153C, **25**) einen Ethylrest in Position 5 und wurde 1993 aus zwei verschiedenen *Streptomyces*-Spezies isoliert.^[1,22] Seitdem konnte es mehrfach totalsynthetisiert werden.^[23] Es wurde aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung eingehend untersucht, allerdings zeigte sich, daß es eine zu große Toxizität für einen medikamentösen Einsatz besitzt. Neben den Enlactonen, die wie das Sultricin (**19**) Sulfatester-Gruppierungen aufweisen, finden sich auch einige mit Phosphatestern, wie z.B. das Cytostatin (**26**), die Leustroductine (**27**, **28**, **29**), die dazu strukturell verwandten Phoslactomysine (**30**, **31**, **32**, **33**), aber auch das bereits vorher genannte Lacton **20**.^[24,25,26] Diese Pyranone lassen sich alle aus *Streptomyces*-Arten isolieren und die Phosphatester-Gruppierung scheint eine bedeutende Rolle in ihrer Wirksamkeit zu spielen.

Die aus *Actinomyceten*-Strängen (81-484) isolierbaren Kazusamycine (**34**, **35**) zeigen antitumorische Wirksamkeit.^[27] Strukturell eng verwandt sind die Leptomycine (**36**, **37**), die sich aus denselben *Actinomyceten*-Strängen isolieren lassen.^[28] Leptomycin B (**37**) wurde erst kürzlich totalsynthetisiert und dadurch seine absolute Stereochemie als (5*S*,6*R*,5'*R*,11'*R*,13'*S*,14'*R*,15'*S*) aufgeklärt.^[29]





Leustroducsine (LSN):	R	Phosfactomysine + Homologe
LSN A (27):		30
LSN B (28):		31
LSN C (29):		32
		33



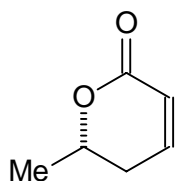
	R ¹	R ²	R ³
Kazusamycin (34)	Et	EtOH	H
Diacetylkazusamycin (35)	Et	EtOAc	Ac
Leptomycin A (36)	Me	Me	H
Leptomycin B (37)	Et	Me	H

Typ B Enlactone:

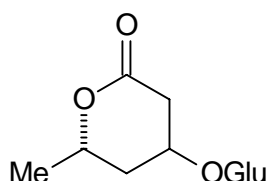
Den einfachsten Vertreter der 6-monosubstituierten Enlactone stellt die Parasorbinsäure (38) dar. Diese konnte bereits 1859 von Hoffmann durch Wasserdampfdestillation aus einem Extrakt von Vogelbeeren (*Sorbus aucuparia*, (*Rosaceae*)) isoliert werden.^[30] Allerdings war die Parasorbinsäure dabei nur infolge der drastischen Isolierungsmethoden aus dem in den Beeren eigentlich vorliegenden Parasorbosid (39) entstanden.^[31]

6-Propyl-5,6-dihydro-2-pyranon (40) findet sich als Aromakomponente in der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* (*Solanaceae*), während man das sogenannte Massoilacton (41) erstmals aus dem Öl der Rinde von *Cryptocarya massoia* (*Lauraceae*) gewinnen konnte.^[32, 33] Auch ließ sich in letzterer Pflanze das flüchtige und nur in geringen Mengen vorkommende 6-Heptyl-5,6-dihydro-2-pyranon (42) nachweisen.^[34] Massoilacton (**41**) findet sich außerdem in Tieren, so z.B. in zwei Ameisen-Arten, die in Australien beheimatet sind. Es spielt dabei eine wichtige Rolle in dem Abwehrsystem der Ameisen.^[34] Das phenolische Glycosid Psilotin (43) konnte bereits 1965 aus *Psilotum nudum* (*Psilotaceae*) isoliert werden.^[35] Aus ihm läßt sich das Aglycon Psilotinin (44) darstellen. Auch aus weiteren Pflanzen der Gattung *Psilotaceae* kann man **43** isolieren und man findet in ihnen auch den in geringeren Mengen vorkommenden Metabolit **45**.^[36,37]

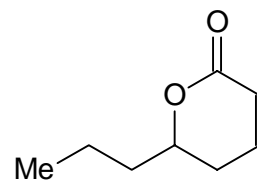
Goniothalamine (46) zählt zu den sogenannten Styryl-Lactonen und kommt in verschiedenen *Annonaceae*-Arten vor. Es wurde bereits 1967 aus der getrockneten Rinde von *Cryptocarya caloneura* isoliert.^[38] Das entsprechende Epoxid, das Goniothalaminoxid (47) kommt zusammen mit **46** vor und findet sich z.B. in *Goniothalamus macrophyllus*.^[39] Diese Pflanze wird von der Bevölkerung Nord-Malysias als Abtreibungsmittel verwendet. Das Lacton **47** an sich zeigt teratogene und embryotoxische Eigenschaften. Neben dem Goniothalamine (**46**) enthalten *Annonaceae*-Arten auch noch weitere Styryl-Lactone wie die Gonioldiole (**48, 49, 50**). Gonioldiol (**48**) selbst konnte dabei z.B. aus *Goniothalamus sesquipedalis* isoliert werden.^[40] Aufgrund seiner bemerkenswerten cytotoxischen Aktivität gegen menschliche Lungenkrebszellen war es Zielmolekül vieler Totalsynthesen.^[41]



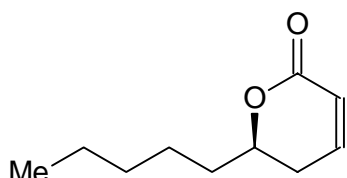
Parasorbinsäure (38)



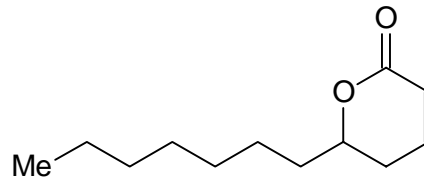
Parasorbosid (39)



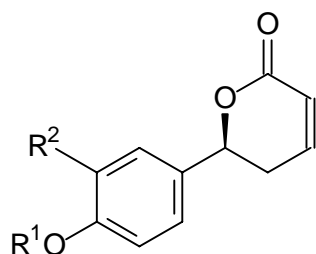
40



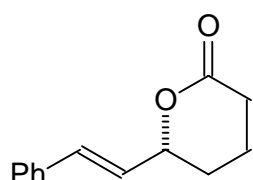
Massoilacton (41)



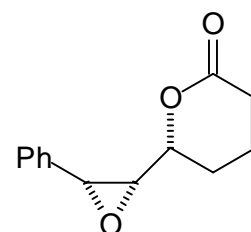
42



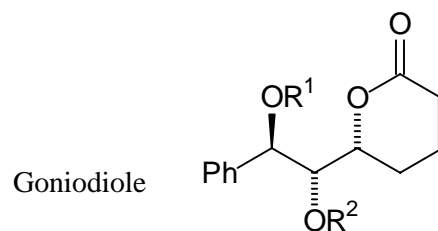
	R ¹	R ²
Psilotin (43)	β-D-glucosyl	H
Psilotinin (44)	H	H
45	H	OH



Goniotalamin (46)

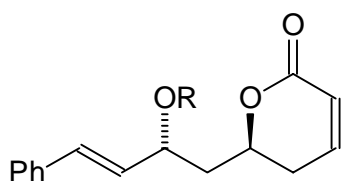


Goniotalaminoxid (47)



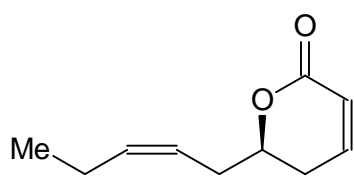
Goniodiole

	R ¹	R ²
48	H	H
49	H	Ac
50	Ac	H

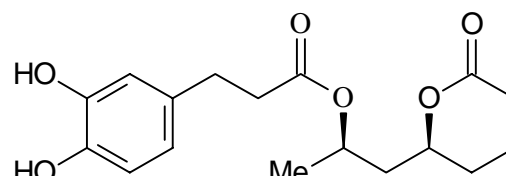


Cryptocaryalactone : R = Ac (51)

R= H (52)



Tuberolacton (53)

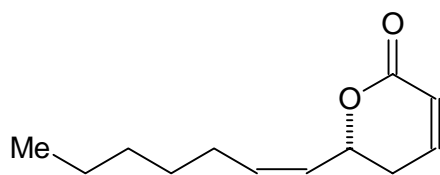


Tarchonatuslacton (54)

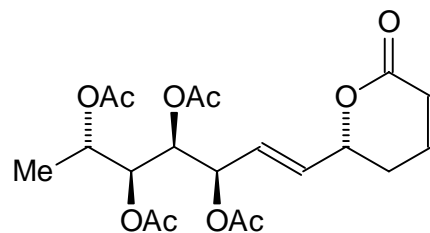
Cryptocaryalacton (**51**) ist ein Pflanzen-Metabolit in diversen *Lauraceae*-Arten und kann wie sein Deacetyl-Derivat **52** aus *Cryptocarya moschata* isoliert werden.^[42] In der Natur findet sich auch das Enantiomer von **51**, welches erstmals in *Cryptocarya bourdilloni* gefunden wurde.^[43] Während **51** eine keiminhibierende Wirkung hat, zeigt sein Enantiomer (*ent*-**51**) keine besondere biologische Wirksamkeit. Das Tuberolacton (**53**) zählt zu den Duftstoffen und ist Bestandteil des Duftes der *Tuberose*-Blumen (*Polianthes Tuberosal* (*Amaryllidaceae*)).^[44] Tarchonatuslacton (**54**) weist in der Seitenkette eine Estergruppierung auf und ist schließlich noch an einen Dihydroxyphenyl-Rest gebunden. Es ist in der Pflanze *Tarchonatus trilobus* (*Compositae*) enthalten.^[45]

Auch bei den 6-monosubstituierten Enlactonen gibt es eine Vielzahl, denen ein C₁₂-Gerüst zugrunde liegt. Als ein Vertreter, der nur ein chirales Zentrum aufweist, konnte 1977 Argentilacton (**55**) aus *Aristolochia argentina* Gris. (*Aristolochiaceae*) isoliert werden. Seitdem wurde **55** mehrfach totalsynthetisiert.^[46] Einige der C₁₂-Enlactone lassen sich aus *Hyptis*-Arten isolieren. So findet sich Anamarin (**56**) zusammen mit Olguin (**10**) in einer nicht eindeutig bestimmten *Hyptis*-Art.^[47,48] Aus *Hyptis oblongifolia* konnten gleich mehrere C₁₂-Enlactone isoliert werden. 5-Deacetoxy-5'-olguin (**57**) ist in dieser Art enthalten und in geringeren Mengen auch die Lactone **58**, **59** und **60**.^[49,50] Hyptolid (**61**) kommt in *Hyptis pectinata* und Spicigeralacton (**62**) in *Hyptis spicigera* vor.^[51,52] Letztere Pflanzen-Spezies wird in Afrika zur Insektenabwehr eingesetzt. Umuravumbolid (**63**) und das entsprechende Deacetyl-Derivat **64** wurden 1979 aus *Tetradenia riparia* isoliert.^[53] Der exocyclischen Doppelbindung wurde dabei fälschlicherweise zunächst eine *E*-Konfiguration zugeschrieben. 1995 wurde dann die korrekte Stereochemie (*Z*-Konfiguration) bestimmt.^[54] Boronolid (**65**) und seine Deacetyl-Derivate **66** und **67** lassen sich ebenfalls aus *Tetradenia*-Arten (früher *Iboza*), wie *T. barberae* und *T. fruticosa* gewinnen.^[55,56,57] Diese Pflanzen werden in Afrika in der Volksmedizin genutzt. Boronolid (**65**) wurde sowohl von Koppe als auch von Nagano et al. aus D-Glucose synthetisiert.^[58]

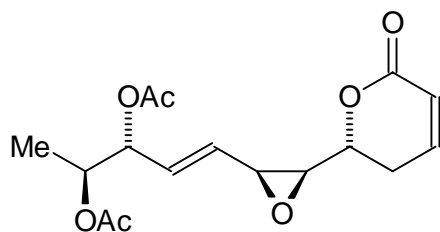
Die Synparvolide A (**68**) und B (**69**) isolierte man 1996 aus *Syncolostemon parviflorus*.^[59] Diese Pflanze wächst in Südafrika z.B. in Natal und wird dort von den Zulus als Mittel gegen Appetitlosigkeit eingesetzt.



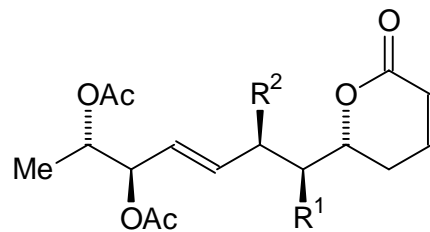
Argentilacton (**55**)



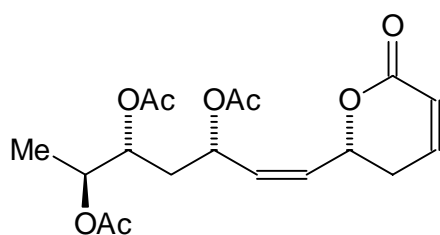
Anamarin (**56**)



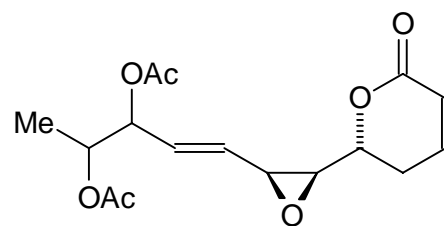
5-Deacetoxy-5'-*epi*-Olguin (**57**)



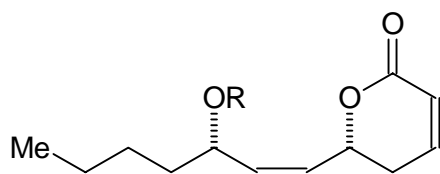
	R ¹	R ²
58	OH	OH
59	OH	OMe
60	OAc	OAc



Hyptolid (**61**)

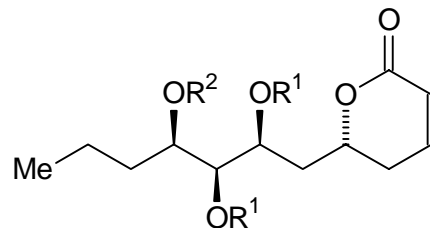


Spicigeralacton (**62**)

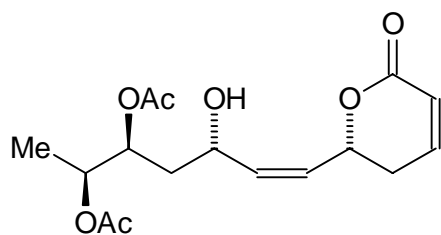


Umuravumbolide: R = Ac (**63**)

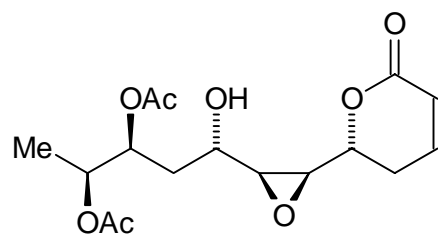
R = H (**64**)



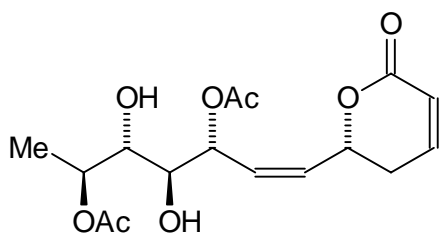
	R ¹	R ²
Boronolide (65)	Ac	Ac
(66)	H	Ac
(67)	H	H



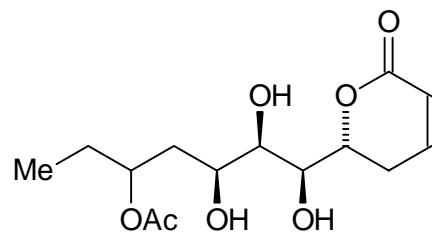
Synparvolid A (68)



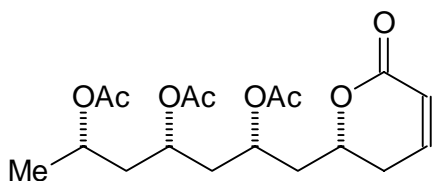
Synparvolid B (69)



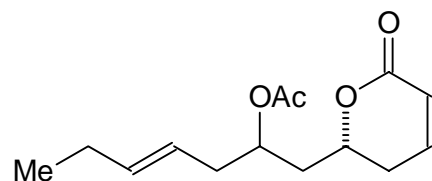
Synrotolid (70)



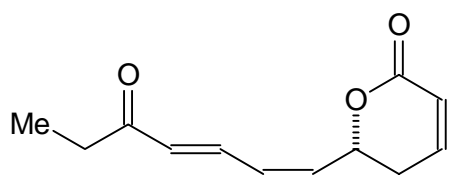
Syndenolid (71)



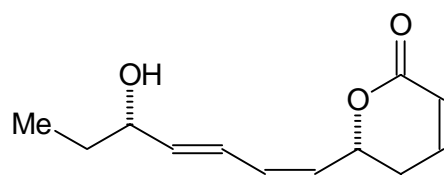
72



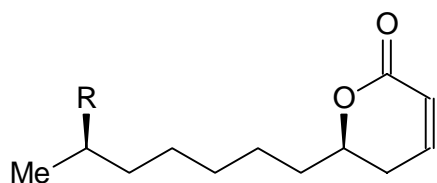
73



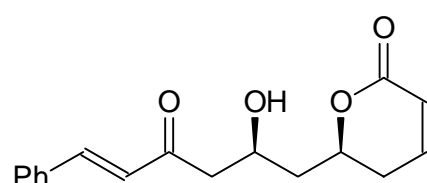
74



75



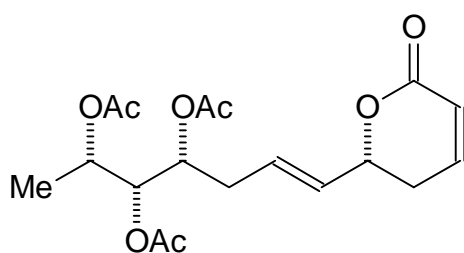
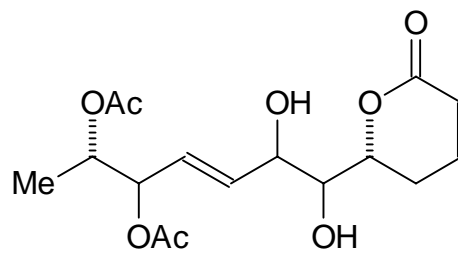
Gamahonolide: R = OH (76)



Kurzilacton (78)

R = CO(CH₂)₂CO₂Et (77)

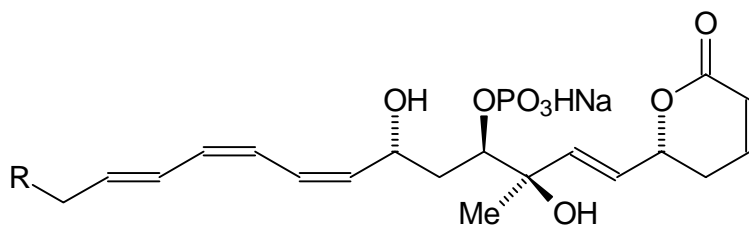
Ebenfalls in einer *Syncolostemon*-Art, in *S. rotundifolius*, kommt Synrotolid (**70**) vor.^[60] Syndenolid (**71**) und die beiden Lactone **72** und **73** sind aus *Cryptocarya latifolia* isolierbar.^[61,62,63] In *Chorisia crispiflora* (*Bombaceae*) finden sich zwei weitere unbenannte Enlactone **74** und **75**.^[64] Diese Pflanze ist in Brasilien beheimatet und man verwendet sie dort gegen rheumatische Beschwerden. Die beiden Gamahonolide A (**76**) und B (**77**) stellen eine Ausnahme in der Reihe der C₁₂-Enlactone dar, denn sie lassen sich nicht aus einer Pflanzengattung, sondern aus dem Pilz *Epichloe typhina* isolieren.^[65] Kurzilacton (**78**) weist wie die Gamahonolide (**76**, **77**) die seltener vorkommende D-Konfiguration im pyranoiden Ringsystem auf. Es findet sich in der malaysischen Pflanze *Cryptocarya kurzii*.^[66], deren Blätter eine cytotoxische Wirkung zeigen. In *Syncolostemon argenteus* kommen neben den drei Vertretern **16**, **17** und **18**, die zur Klasse A gehören, auch die Synargentolide A (**79**) und B (**80**) vor.^[17]

Synargentolid A (**79**)Synargentolid B (**80**)

Im Vergleich zu den C₁₂-Enlactonen weisen Fostriecin (CI-920, **81**) und die beiden Polyhydroxy-Lactone **83** und **84** sehr viel längerkettige Seiten-Einheiten auf. Fostriecin (**81**) zeigt antitumorische Eigenschaften und befindet sich zur Zeit in der Klinischen Phase I. Man findet es in *Streptomyces pulveraceus subsp. Fostreus*.^[67], während **83** und **84** in der in Nordamerika vorkommenden Pflanze *Eupatorium pilosum* (*Compositae*) enthalten sind.^[68] In *Streptomyces*-Arten finden sich auch die Anguinomycine A, B, C und D (**85**, **86**, **87**, **88**), welche antileukämische Wirkung aufweisen.^[69]

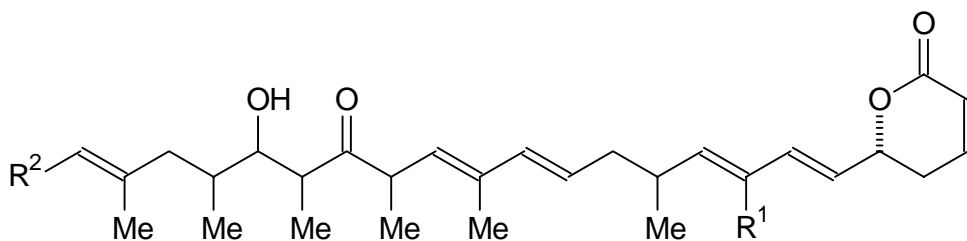
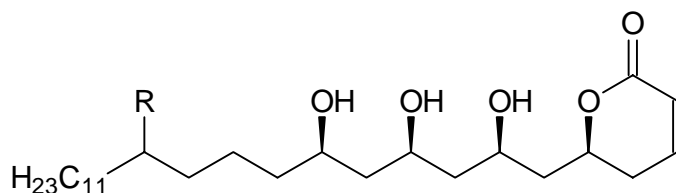
Fostriecin R = OH (**81**)

PD 113,270 R = H (**82**)



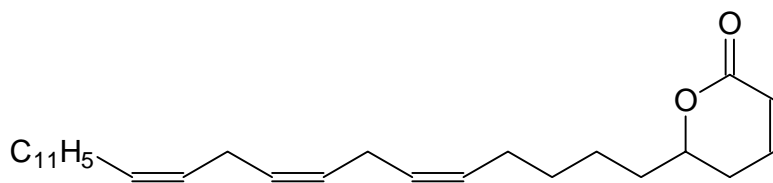
R = H **83**

R = OH **84**

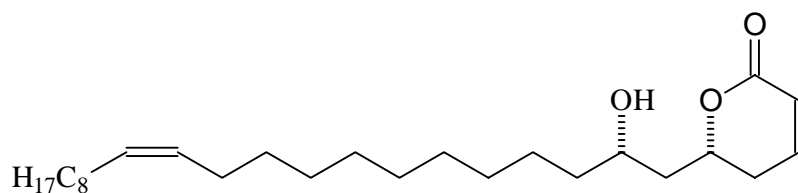


	R ¹	R ²
A (85)	Me	COOH
B (86)	Et	COOH
C (87)	Me	Me
D (88)	Et	Me

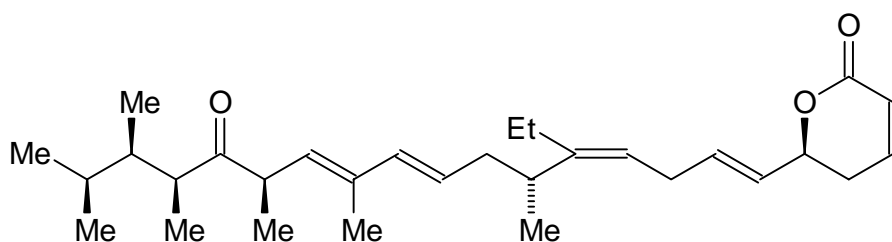
Anguinomycine



89



90



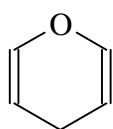
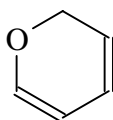
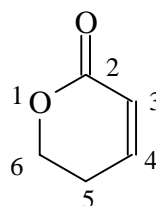
Callystatin A (**91**)

Im Gegensatz zu den meist aus höheren Pflanzen oder Pilzen isolierten Enlactonen besitzen die drei Lactone **89**, **90** und **91** eine etwas seltenere Herkunft. So ist **89** ein Metabolit der roten Alge *Phacelocarpus labillardieri* (*Sphaerococaceae*) und **90** stellt eines der wenigen Enlactone tierischen Ursprungs dar.^[70] Es läßt sich aus der afrikanischen *Tetramorium aculeatum*, einer Ameisenart, isolieren.^[71] Callystatin A (**91**) findet sich in dem marinen Organismus *Callyspongia truncata*, einer Schwammart.^[29]

Generell läßt sich sagen, daß die schon länger bekannten Enlactone meist pflanzlichen Ursprungs sind, während in neuerer Zeit auch solche aus Pilzkulturen und, seltener, aus marinen Organismen isoliert werden. Diese Enlacton-Metabolite besitzen im Vergleich zu den Pflanzlichen meist längere Seitenketten in der Position 6. Für die biologische Wirksamkeit dieser Naturstoffe ist die α,β -ungesättigte Lacton-Einheit essentiell. Demgemäß zeigen auch die einfach gebauten Vertreter wie z.B. das Osmundalin (**8**) oder die Parasorbinsäure (**38**) biologische Aktivität. Die vorherrschende Konfiguration im pyranoiden Ring an Position 6 ist L, wobei sich auch eine Reihe an D-Enlactonen findet. Die unterschiedlichen Substituenten der Seitenketten führen schließlich zu den mannigfaltigen speziellen Wirksamkeiten, aufgrund derer Enlactone zunehmend an pharmakologischem Interesse gewinnen.

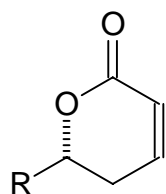
2. Zur Nomenklatur pyranoider Enlactone

Die im voranstehenden Kapitel vorgestellten Enlactone gehören nach der Pyran-Nomenklatur zu den 5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-onen. Demgemäß erhält der Ring-Sauerstoff bei der Numerierung die Position 1. Die Seitenkette an der Position 6 wird unabhängig davon benannt und mit 1', 2', 3' usw. durchnummeriert.

4*H*-Pyran2*H*-Pyran5,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-on

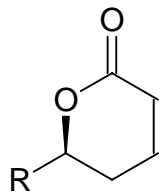
Da die vorgestellten Dihydropyranone alle an Position 6 einen Substituenten aufweisen, liegt ein chirales Zentrum im Enlactonring vor. In der Natur kommen beide in Schema 1 (S. 18) gezeigten Konfigurationen vor. Nach Cahn-Ingold-Prelog ist es zwar möglich den beiden Stereoisomeren (**A** oder **B**) eine Konfigurations-Bezeichnung zuzuordnen, aber es ist nicht sehr sinnvoll. Es ergibt sich nämlich je nach den strukturellen Gegebenheiten des Substituenten an Position 6 eine andere Prioritätenverteilung, d.h. dem hier als **A** bezeichneten Lacton muß je nach Struktur des Substituenten die Konfiguration *R* oder *S* zugeordnet werden. Es fällt deshalb schwer über generelle Aussagen wie z.B. über die Häufigkeit der beiden Konfigurationen (**A** und **B**) in der Natur oder über Totalsynthesen zu deren enantioreinen Darstellung zu diskutieren. Diese Problematik zeigt sich auch in der Literatur und hat für einige Verwirrung gesorgt. Es findet sich oft, daß Enlactonen mit der Konfiguration von **B** fälschlicherweise einfach *R* zugeordnet wird und *R* als die seltener anzutreffende Konfiguration beschrieben wird, obwohl damit eigentlich allgemein die Lactone des Typs **B** gemeint sind. Es wurde hier deshalb aus der Zucker-Nomenklatur die Konfigurationsbeschreibung benutzt, die unabhängig von den jeweiligen Substituenten mit *D* oder *L* beschrieben wird.

In Analogie wird in dieser Arbeit deshalb durchgehend die Konfiguration **A** als L- und **B** als D-Enlacton bezeichnet.



A

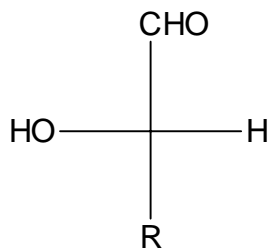
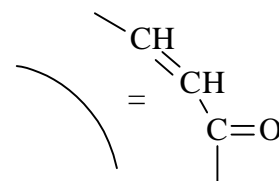
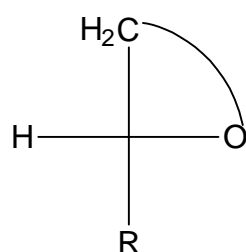
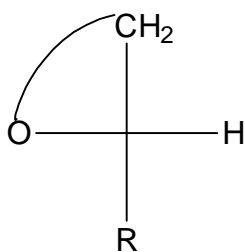
L - Enlacton



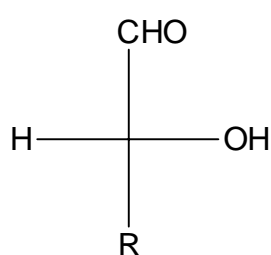
B

D - Enlacton

Fischer-Projektion:



L - Zucker



D - Zucker

bei Glycerinaldehyd:

R = CH₂OH

Schema 1

3. Enantioreine Bausteine zur Synthese von pyranoiden Enlactonen

Eine Vielzahl der pharmakologisch wirksamen Naturstoffe wie auch die Enlactone weisen ein oder mehrere optisch aktive Zentren auf und sind enantiorein. Oft weist das „falsche“ Enantiomer oder Diastereomer eine ungewollte, schädigende Wirkung auf. Deshalb ist es für die Pharmaindustrie essentiell, daß die Substanzen in enantioreiner Form zugänglich sind.

Prinzipiell lassen sich verschiedene Ansätze für den Aufbau von enantioreinen Enlactonen verfolgen. So können die chiralen Zentren mit Hilfe von natürlich vorkommenden Enzymen (Bio-Katalyse) oder aber auch mit chiralen Hilfsreagenzien und chiralen Metallkatalysatoren (Chemo-Katalyse) enantioselektiv aufgebaut werden. Ein Beispiel hierfür ist der enzymatisch unterstützte Aufbau des Enlacton-Grundgerüsts nach Haase et al.^[72] Nachteile dieser Methoden sind der hohe Preis vieler Enzyme und auch der Metallkatalysatoren. Letztere müssen außerdem für jeden durchzuführenden Reaktionstyp neu gewählt oder gar entwickelt werden.

Eine ganz anderer Ansatz des enantioreinen Aufbaus besteht in der Nutzung von natürlich vorkommenden chiralen Bausteinen, die bereits die gewünschte Stereochemie aufweisen. Selten können große Struktureinheiten, die denen des Zielmoleküls schon sehr ähnlich sind, genutzt werden. Meistens muß auf kleinere Kohlenstoff-Synthona zurückgegriffen werden. Es finden sich eine ganze Reihe von gut zugänglichen, enantioreinen niedermolekularen Bausteinen in der Natur. Ein großer Vorteil dieser Methode liegt deshalb in der guten Verfügbarkeit der Edukte und ihren dementsprechend niedrigen Preis. Als enantioreine Synthesebausteine, die dem sogenannten „Chiral Pool“ der Natur entstammen, wurden in den letzten Jahren zunehmend Terpene, Monosaccharide, Aminosäuren, Malonsäure, α -Hydroxycarbonsäuren wie z.B. die Äpfelsäure und häufig auch Weinsäure-Derivate genutzt.^[73] Von diesen Bausteinen eignen sich für die Enlacton-Totalsynthese vor allem die Monosaccharide und die Weinsäure.

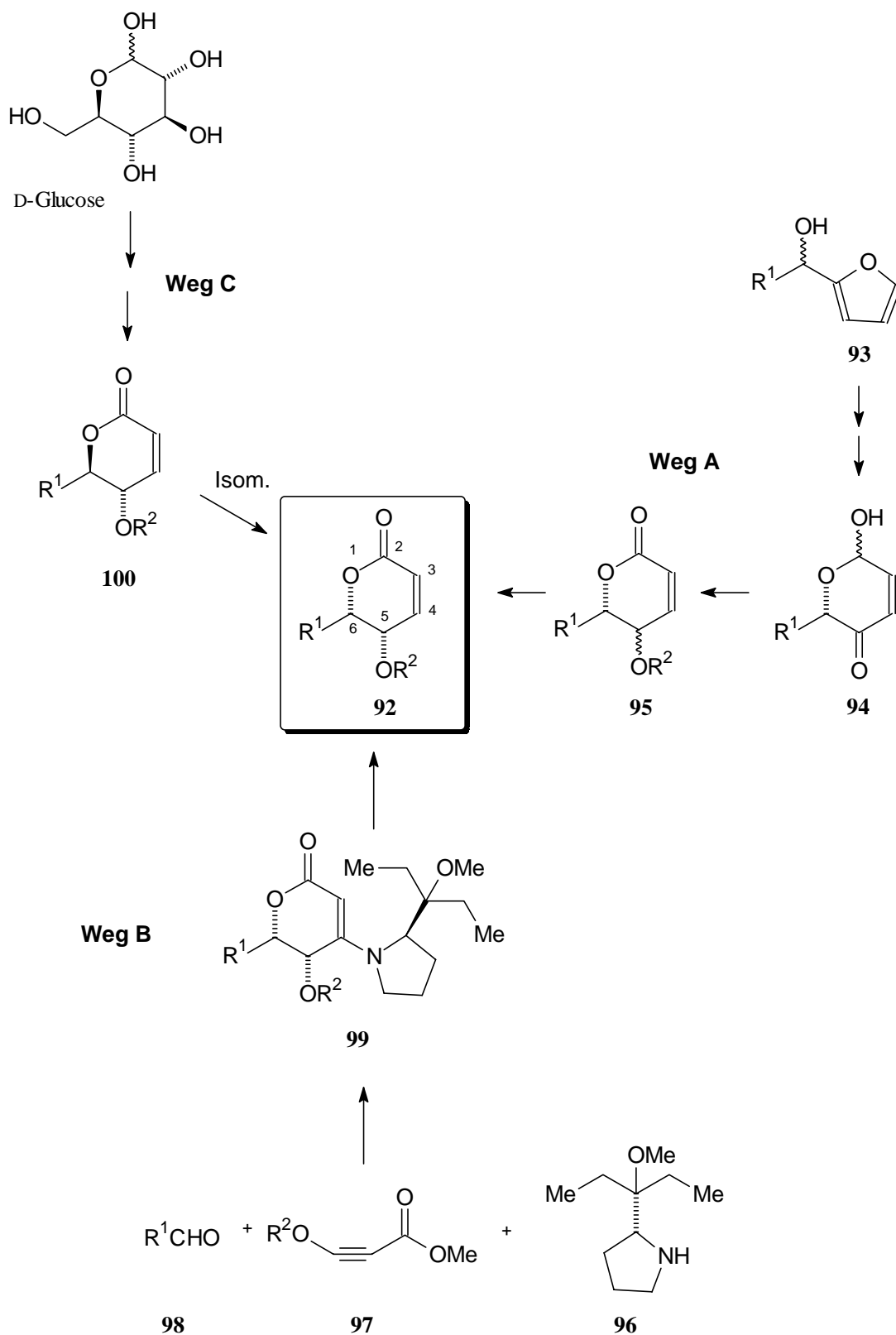
Für die Synthese der als Typ **B** bezeichneten, monosubstituierten Enlactone wurden meistens D-Glucose, L-Rhamnose und D-Ribose als Monosaccharide genutzt. Als Weinsäure-Derivat fand vor allem das (*R,R*)-Diethyl-tartrat Verwendung.

Goniothalamine (**46**), Argentilacton (**55**), Anamarin (**56**), Hyptolid (**61**), Boronolid (**65**) und Synrotolid (**70**) wurden so dargestellt.^[30f,48c,48d,58,74] Disubstituierte Enlactone des Typs **A** wurden sehr viel weniger durch Nutzung von enantioreinen Bausteinen totalsynthetisiert. Ein Beispiel ist die Synthese von Pironetin (**25**) ausgehend von einem D-Glucose-Derivat.^[23] Pironetin (**25**) gehört aber zu den weniger häufigen D-Enlactonen und weist in 5-Position einen Alkyl-Substituenten auf. Sehr viel zahlreicher in dieser Gruppe **A** sind die L-Enlactone, die einen 5-Oxy-Substituenten tragen (siehe auch Kap. 1). Im folgenden sollen deshalb einige literaturbekannte Synthesewege zum Aufbau dieses gängigen Enlacton-Typs vorgestellt werden.

4. Bisherige Synthesen 5,6-disubstituierter L-Enlactone

Für die Vertreter der Gruppe der 5,6-disubstituierten Enlactone (Typ **A**) wurden erst in den letzten Jahren vermehrt Totalsynthesen angestrebt, oft aber nur für die einfacher aufgebauten Vertreter. Dies mag auch daran liegen, daß ein weiterer Substituent in 6-Position im Gegensatz z.B. zu einem in 4-Position (entspricht Typ **C**) ein zusätzliches chirales Zentrum in das Molekül einführt und dies eine enantioreine Darstellung weiter verkompliziert. Wie Kap. 1 verdeutlicht, finden sich in der Natur sehr viele 5,6-disubstituierte Enlactone, die eine L-Konfiguration aufweisen und die einen *syn*-ständigen 5-Oxy-Substituenten tragen (siehe Schema 2, **92**). Neben sehr speziellen Synthesen, die nur auf die Darstellung eines einzelnen Enlactons dieses Typs **92** abzielen, finden sich nur wenige allgemein anwendbare Konzepte. Im folgenden sollen einige dieser Synthesen vorgestellt werden.

Nach Arbeiten von Yang et al. bzw. Honda et al. (Weg **A**) erfolgt der L-Enlacton-Aufbau durch kinetische Resolution an 2-Furylmethanolen (**93**).^[5e] Zunächst wird dabei das racemische 2-Furylmethanol (**93**) mit modifizierten Sharpless-Reagenzien umgesetzt und es bildet sich zu 30-35 % das pyranoide Produkt **94**.



Schema 2

Nach Oxidation zum Lacton erfolgt der nicht-enantioselektive Aufbau des zweiten chiralen Zentrums durch Reduktion an Position 5 (von **94**) und führt dabei zur Diastereomeren-Mischung **95**, die dann noch getrennt werden muß. Durch diese Synthesefolge konnte z.B. Phomalacton (**1**) und Asperlin (**3**) synthetisiert werden.

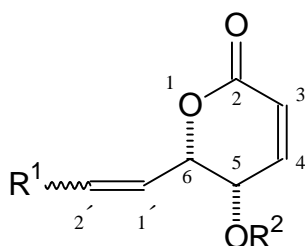
1999 wurde der Aufbau von Phomalacton (**1**), Acetylphomalacton (**2**) und Asperlin (**3**) durch Einsatz eines neuen *syn*-selektiven C₄-Oxa-vinyl-urethans beschrieben (Weg **B**, Schema 2).^[5f] Hierfür wird das sogenannte „Enders chirale Auxiliar“ (**96**) in einer Michael-Addition mit **97** zu dem Urethan umgesetzt. Nach Zugabe des entsprechenden Aldehyds **98** erfolgt Kondensation und anschließende in situ-Lactonisierung zu **99**. Das Entfernen des chiralen Hilfsreagenzes (von **99** zu **100**) wird in nur zwei Stufen in einer Borch-Reduktion durchgeführt. Der Vorteil dieses Synthesekonzeptes liegt in den relativ hohen Ausbeuten und vor allem in den hohen Stereoselektivitäten.

Will man im Gegensatz zu diesen beiden Wegen **A** und **B** enantioreine Bausteine zum Aufbau des Enlacton-Grundgerüsts nutzen, so bieten sich die Monosaccharide an. Geht man bei der Totalsynthese allerdings von den Monosacchariden der natürlich vorkommenden D-Reihe aus, führt dies im Ringsystem auch zur D-Konfiguration (**100**). Erst nach Isomerisierung kann das geforderte L-konfigurierte Lacton erhalten werden. Bereits 1987 konnte so das L-Lacton-Grundgerüst von Valverde et al. aus D-Glucose nach Epimerisation unter Mitsunobu-Bedingungen dargestellt werden (Weg **C**).^[75]

Prinzipiell läßt sich sagen, daß es zum Aufbau von L-Enlactonen des Typs **A** mit einem *syn*-ständigen 5-Oxy-Substituenten kaum Synthesen gibt, die die enantioreinen Bausteine der Natur nutzen. Viele bekannte Synthesen für diese L-Enlactone beinhalten längliche Synthese-Sequenzen, die die gewünschte Stereochemie oft erst nach Isomerisierungen oder Diastereomeren-Trennungen zugänglich macht. Auch zielen viele Enlacton-Konzepte auf die Darstellung eines einzelnen Lactons oder einigen wenigen ab. Es wäre viel effizienter ein allgemeineres Konzept für die Erschließung möglichst vieler Enlactone diesen Typs zu erarbeiten.

5. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Konzepte zur Darstellung von 5,6-disubstituierten Enlactonen zu entwickeln und sie auf ihre Anwendbarkeit zu überprüfen. Es wurde dabei die Synthese von Enlactonen angestrebt, deren pyranoide Komponente die in der Natur häufig vorkommende L-Konfiguration aufweist und die in 5-Position einen zum Lactonring *syn*-ständigen Oxy-Substituenten besitzen. Eine solche Struktureinheit weisen z.B. die Phomalactone (**1**, **2**), Asperlin (**3**), Goniotriol (**4**), die 5-Hydroxy-goniothalamine **5** und **6**, Hypurticin (**12**) oder aber auch die Pectinolide (**13**, **14**, **15**) auf.

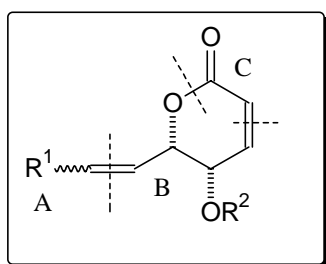


Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde vor allem auf die Darstellung der enantioreinen Bausteine gelegt, die für die Realisierung der einzelnen Konzepte benötigt werden. Die Edukte für den Aufbau dieser Bausteine sollten aus dem natürlichen „Chiral Pool“ stammen und somit bereits die geforderte Stereochemie beinhalten. Es wurde außerdem der Aufbau einer exocyclischen Doppelbindung in 1',2'-Position angestrebt. Eine solche Doppelbindung liegt einerseits in zahlreichen Enlactonen vor, andererseits bietet sie sich als Ausgangs-Funktionalität für weitere Umsetzungen an. So eröffnet sie nach Epoxidierung auch den Zugang zu den entsprechenden Oxiran-Derivaten, die weiterhin zu den Alkoholen geöffnet werden können.

II. ERGEBNISSE

Zur Darstellung 5,6-disubstituierter L-Enlactone (Schema 3) bietet sich zunächst eine Reihe retrosynthetischer Schnittstellen an. Besonders markant sind die beiden Doppel-Bindungen und die Lacton-Bindung. Schneidet man an diesen Bindungen gleichzeitig, so kann der Lacton-Aufbau prinzipiell aus drei Bausteinen (A, B und C in Schema 3) erfolgen. Eine „one-pot“-Synthese mit diesen drei Bausteinen dürfte nur schwerlich möglich sein, weshalb ein sukzessiver Aufbau verfolgt werden muß. Dabei spielt die Reihenfolge, in der die Bindungen zwischen den drei Bausteinen gebildet werden, eine wesentliche Rolle.

Beispiele für Seitenketten-Substituenten:



Schema 3

R ¹	R ²	Enlacton
Me	H	(1'E)-Phomalacton (1)
Me	Ac	(1'E)-Acetylphomalacton (2)
Me-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(OAc)-	Ac	(1'Z)-Pectinolid A (13)
Me-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(OH)-	Ac	(1'Z)-Pectinolid B (14)
Me-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(OAc)-	H	(1'Z)-Pectinolid C (15)
Me-CH(OAc)-CH ₂ -CH(OAc)-CH ₂ -CH(OAc)-	Ac	(1'Z)-Hypurticin (12)

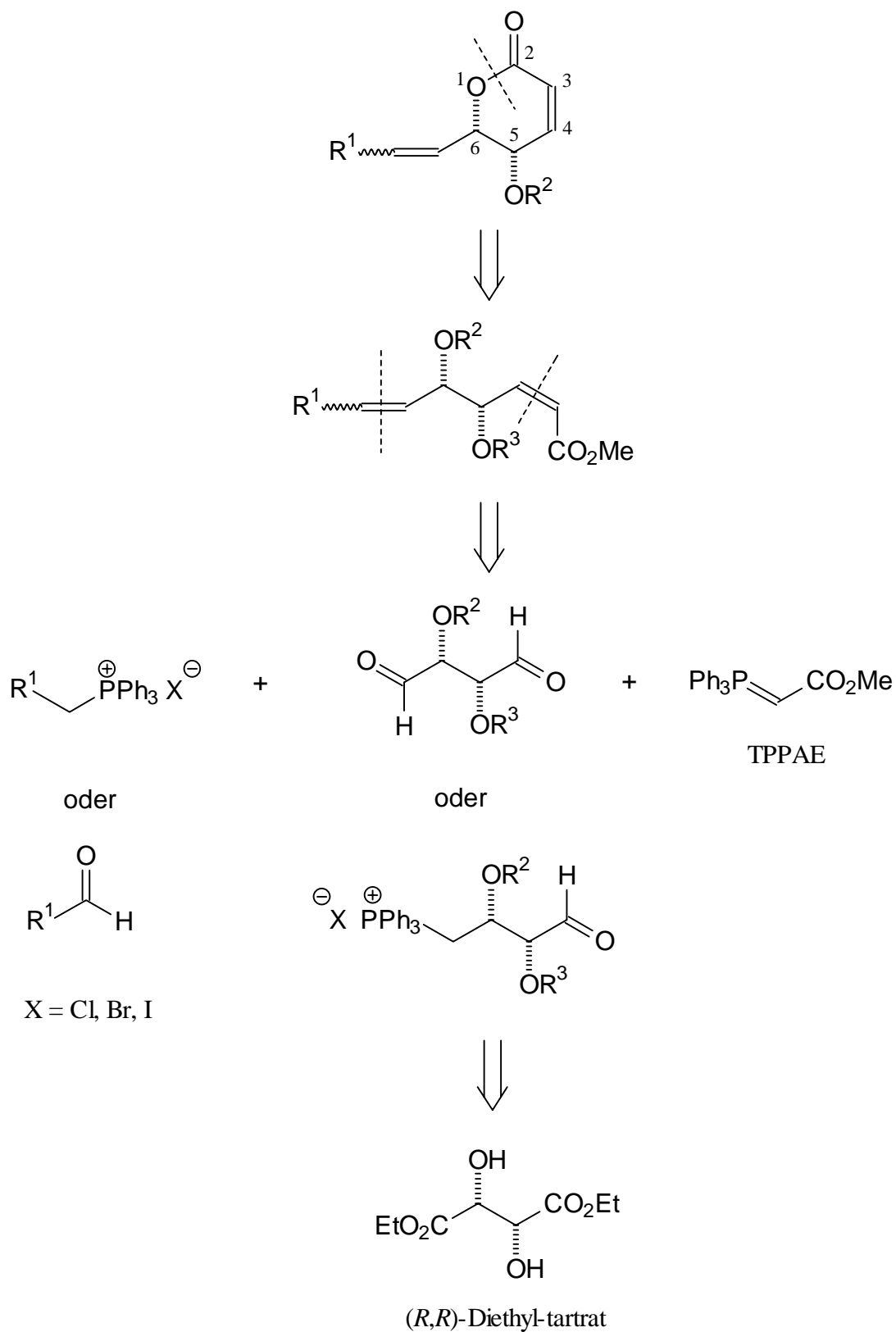
Nach eingehenden retrosynthetischen Betrachtungen fanden sich drei erfolgversprechende Strategien (I, II und III):

- In Kap. 1 wird zunächst Strategie I beschrieben, bei welcher die Lactonisierung als letzter Reaktionsschritt erfolgte. (Seite 25 bis 44).
- Als Strategie II und III werden in Kap. 2 zwei alternative Konzepte vorgestellt, die beide den Aufbau der exocyclischen Doppelbindung als letzten Reaktionsschritt beinhalten (Seite 44 bis 75).

1. Strategie I: Die Lactonisierung als letzter Reaktionsschritt

Schneidet man das Enlacton-Molekül retrosynthetisch an der Lacton-Bindung, so erhält man das lineare Grundgerüst (Schema 4). Bei der angestrebten Enlacton-Synthese sollte so vorgegangen werden, daß zunächst das Kohlenstoff-Grundgerüst einschließlich der Substituenten-Kette ($= R^1$ in Schema 4) aufgebaut wird. Danach sollte als letzte Stufe die Cyclisierung zum eigentlichen Lacton durchgeführt werden.

Der Aufbau der beiden Doppelbindungen des linearen Grundgerüsts kann durch Ketten-Verlängerung des C_4 -Mittelstücks mittels zweier Wittig-Reaktionen erfolgen (Schema 4). Eine der beiden Wittig-Reaktionen wird dabei zweckmäßig mit Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester (TPPAE) durchgeführt. Dieses kommerziell erhältliche Ylid weist die Carbonsäure-Funktionalität (als Ester) auf, die für die spätere Lacton-Cyclisierung benötigt wird. In einer zweiten Olefinierung nach Wittig wird um die entsprechende Seitenkette ($= R^1$) verlängert. Sehr vorteilhaft bei dieser gewählten Synthese-Strategie ist die große Variabilität, denn der Seitenketten-Baustein kann für die Wittig-Reaktion sowohl Aldehyd- (R^1CHO) als auch Phosphoniumsalz-Funktionalität ($R^1CH_2PPh_3^+ X^-$) besitzen. Auch ist die Reihenfolge, in der die beiden Wittig-Reaktionen durchgeführt werden, frei wählbar. Als enantioreiner Baustein aus dem „Chiral Pool“ der Natur bietet sich zum Aufbau der C_4 -Einheit (*R,R*)-Diethyl-tartrat an. Dieses gut zugängliche Weinsäure-Derivat weist bereits die geforderte Stereochemie auf. Durch Reduktion läßt sich aus dem Tartrat sehr effektiv (*S,S*)-Butantetrol gewinnen, dessen primäre Hydroxyl-Gruppen sowohl in Aldehyd- als auch Phosphoniumsalz-Funktionalitäten übergeführt werden können. Damit gezielt nur eine der vier möglichen Hydroxyl-Gruppen des Butantetrols funktionalisiert werden kann, müssen die restlichen drei zunächst mit Schutzgruppen blockiert werden.

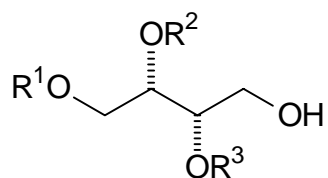


Schema 4: Synthese-Strategie I

Im anschließenden Kapitel 1.1 wird die Auswahl der Schutzgruppen und die daraus resultierende Synthese eines cyclisch geschützten Butantetrol-Derivates beschrieben.

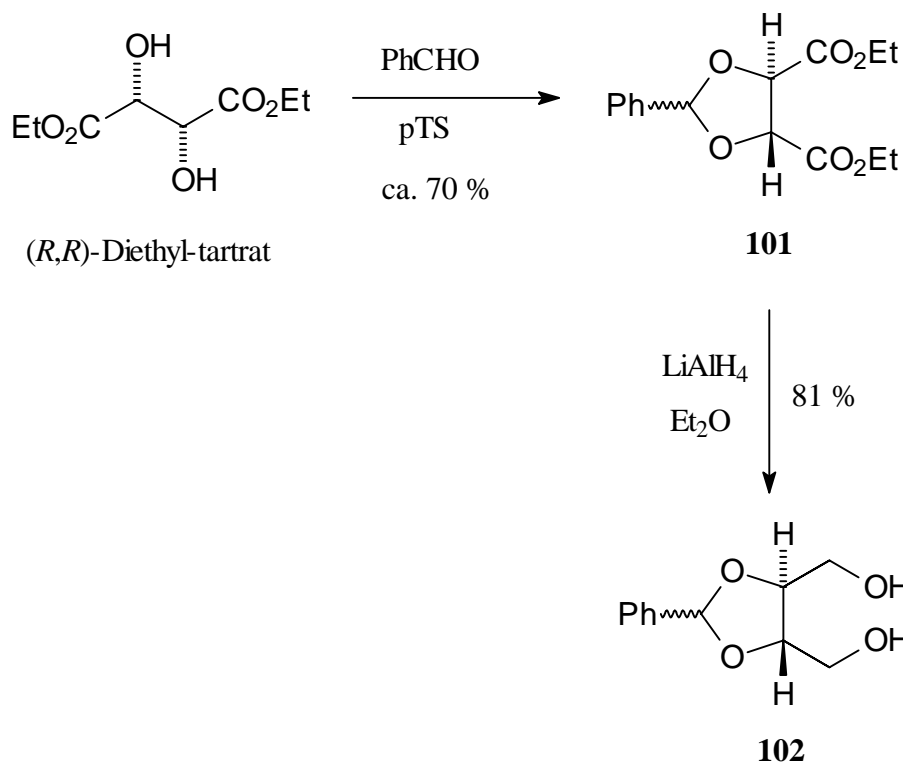
1.1 Das cyclisch geschützte Butantetrol-Derivat

Am naheliegendsten wäre die Darstellung eines dreifach (R^1 , R^2 und R^3) differenziert geschützten Butantetrols, während die vierte Hydroxyl-Gruppe für die zuerst durchzuführende Wittig-Reaktion ungeschützt verbleiben kann.

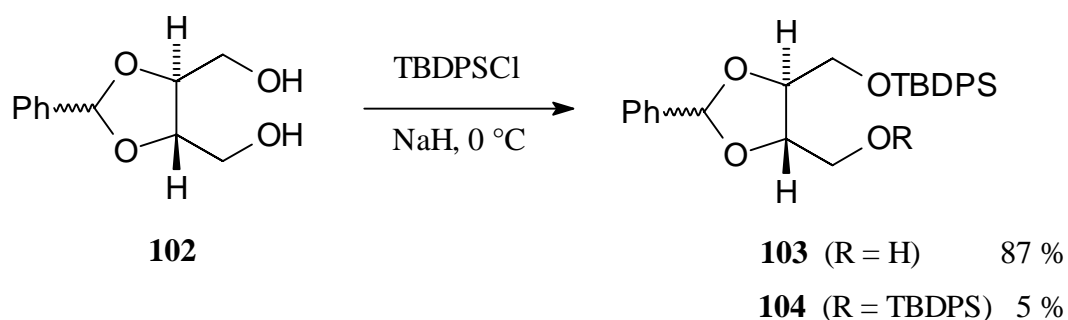


(*S,S*)-Butantetrol-Derivat

- Oft gehen Verbindungen wie dieses dreifach geschützte Butantetrol-Derivat aber bei den anstehenden Wittig-Umsetzungen Nebenreaktionen ein (Zur Problematik von β -Oxy-Verbindungen bei Wittig-Reaktionen siehe Kap. 3). Es ist deshalb günstiger die 2- und 3-Hydroxyl-Gruppe cyclisch zu schützen (zu den Vorteilen der cyclischen Schutzgruppe siehe ebenfalls Kap. 3). Die Benzyliden-Gruppe ist dabei gut geeignet, denn sie lässt sich an dem Butantetrol-Derivat sowohl leicht einführen als auch wieder abspalten. Zur Darstellung des cyclisch geschützten Butantetrols erfolgt zunächst die literaturbekannte Umsetzung von (*R,R*)-Diethyltartrat zum Benzyliden-Derivat **101** mit ca. 70 proz. Ausbeute nach zweifacher Um-
- (1) kristallisation.^[76] Mit Lithiumaluminiumhydrid werden die Ester-Funktionen mit 81 % zum Butantetrol-Derivat **102** reduziert.

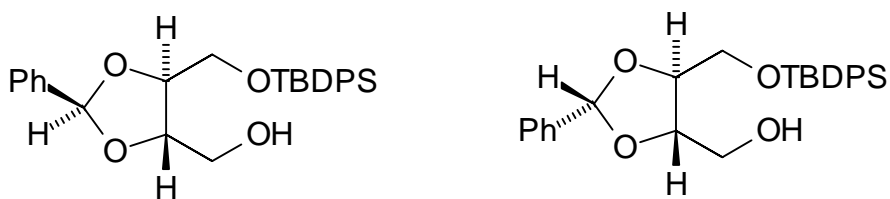


Bevor die erste Ketten-Verlängerung nach Wittig erfolgen kann, muß noch eine der beiden Hydroxyl-Gruppen von **102** blockiert werden. Als Schutzgruppe wird sich für eine Silyl-Gruppe entschieden, die den Vorteil hat, daß auch bei zwei gleichwertigen primären OH-Gruppen durch gezielte Reaktionsführung mit guten Ausbeuten das monosilylierte Produkt erhalten werden kann. Des weiteren kann eine Silyl- auch in Gegenwart der Benzyliden-Schutzgruppe abgespalten werden.^[77]



Die Silylierung wird zunächst bei 0 °C und langsamen Zutropfen von einem Äquivalent *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid in Dimethylformamid unter Zusatz von Imidazol versucht.

Das monosilylierte Produkt **103** wird dabei aber nur mit 44proz. Ausbeute gewonnen. Daneben bildet sich noch mit 24 % das disilylierte Produkt **104**. Optimieren läßt sich die Ausbeute an **103**, wenn man nach einer anderen Methode silyliert. Hierfür wird Natriumhydrid bei 0 °C als Base zugegeben und nach zehn Minuten *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugetropft. Das gewünschte mono-geschützte Derivat **103** wird hierbei mit 87proz. Ausbeute erhalten, neben nur 5 % an disilylierten Produkt **104**. Da durch die Einführung einer Schutzgruppe an nur einer primären OH-Funktion die Symmetrie des Butantetrol-Moleküls verloren geht, bilden sich die Diastereomere α **103** und β **103**. Die Auswertung der NMR-Spektren ergibt, daß diese bei verschiedenen Ansätzen auch in unterschiedlichem Verhältnis mit einem Mittelwert von 1:1.4 gebildet werden. Eine Konfigurations-Zuordnung zu den entsprechenden NMR-Datensatz von α bzw. β wurde nicht vorgenommen.*



α bzw. β **103**

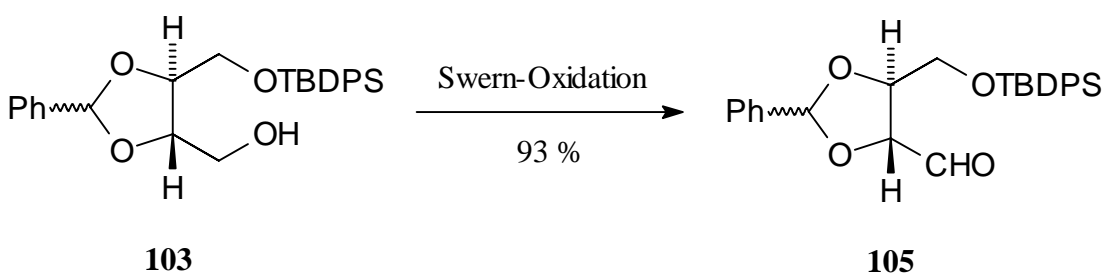
Durch Abspaltung der Benzyliden-Schutzgruppe vor der Cyclisierung geht das für die Diastereomerie verantwortliche Chiralitäts-Zentrum wieder verloren, weswegen auf eine Trennung von α **103** und β **103** verzichtet und das Gemisch zur Funktionalisierung für die Wittig-Olefinierung verwendet wird.

* Die Bezeichnung α und β wurde entsprechend willkürlich getroffen.

1.2 Funktionalisierung des Butantetrol-Derivates für die Wittig-Reaktion

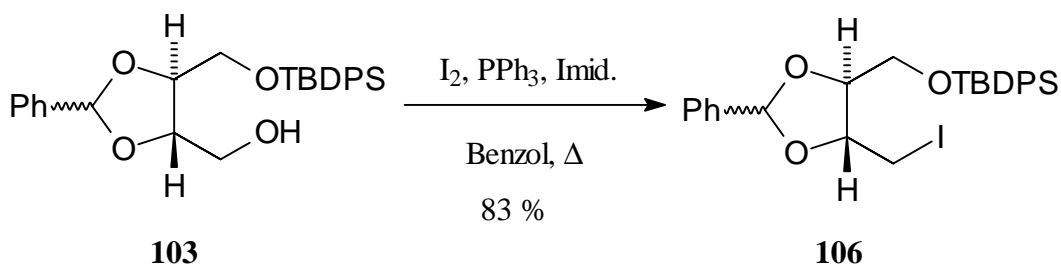
Zur Funktionalisierung für die erste Ketten-Verlängerung kann das Butantetrol-Derivat **103** sowohl in den Aldehyd als auch in das entsprechende Phosphoniumsalz übergeführt werden. Um die Variabilität der Synthese-Strategie zu überprüfen, werden beide Wege parallel untersucht.

- (3) Die Swern-Oxidation von **103** führt laut DC zum gewünschten Aldehyd **105**, der sich allerdings als sehr instabil erweist. Die Instabilität ähnlicher Aldehyde findet sich in der Literatur beschrieben.^[78]

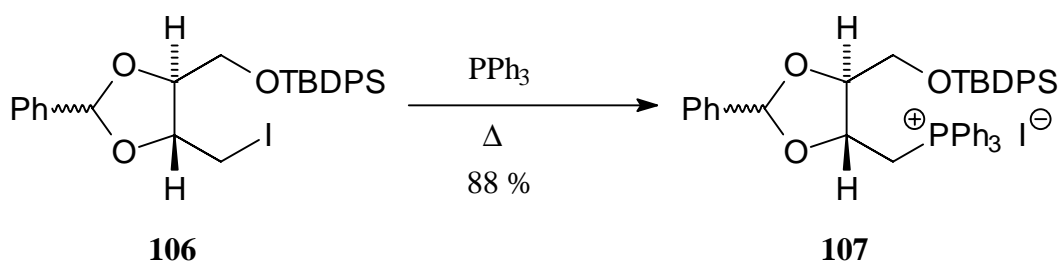


Auf eine weitere Aufreinigung wird deshalb verzichtet und das Aldehyd-Rohprodukt **105** direkt in den in Kap. 1.4 beschriebenen Wittig-Reaktionen eingesetzt. Die Ausbeute nach der Swern-Oxidation an Rohprodukt **105** beträgt dabei 93 %.

- In einem anderen Ansatz zur Funktionalisierung von **103** wird die Darstellung des entsprechenden Phosphoniumsalzes angestrebt. Die Umsetzung des Alkohols **103** zur Iod-Verbindung **106** gelingt in Benzol mit Iod bei Zusatz von Imidazol und Triphenylphosphin unter Rückflußbedingungen mit 83 %.^[79] Das Produkt **106** läßt sich problemlos an einer Kieselgelsäule reinigen.



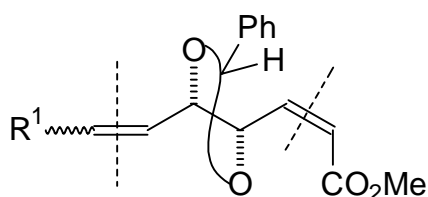
- (5) Die Umsetzung zum Phosphoniumsalz **107** erfolgt lösungsmittelfrei in der Schmelze. Das gewünschte Produkt **107** wird nach mehrmaligem Nachwaschen mit Ether als farbloser Schaum mit 88proz. Ausbeute erhalten. Das NMR-Spektrum zeigt, daß auf eine weitere Reinigung durch Umkristallisation verzichtet werden kann.



Die beiden Butantetrol-Derivate **105** und **107** standen nun für den Einsatz in den Wittig-Reaktionen bereit. Zunächst mußten aber noch geeignete Bausteine für diese Ketten-Extension ausgewählt werden.

1.3 Geeignete Bausteine zur Ketten-Extension

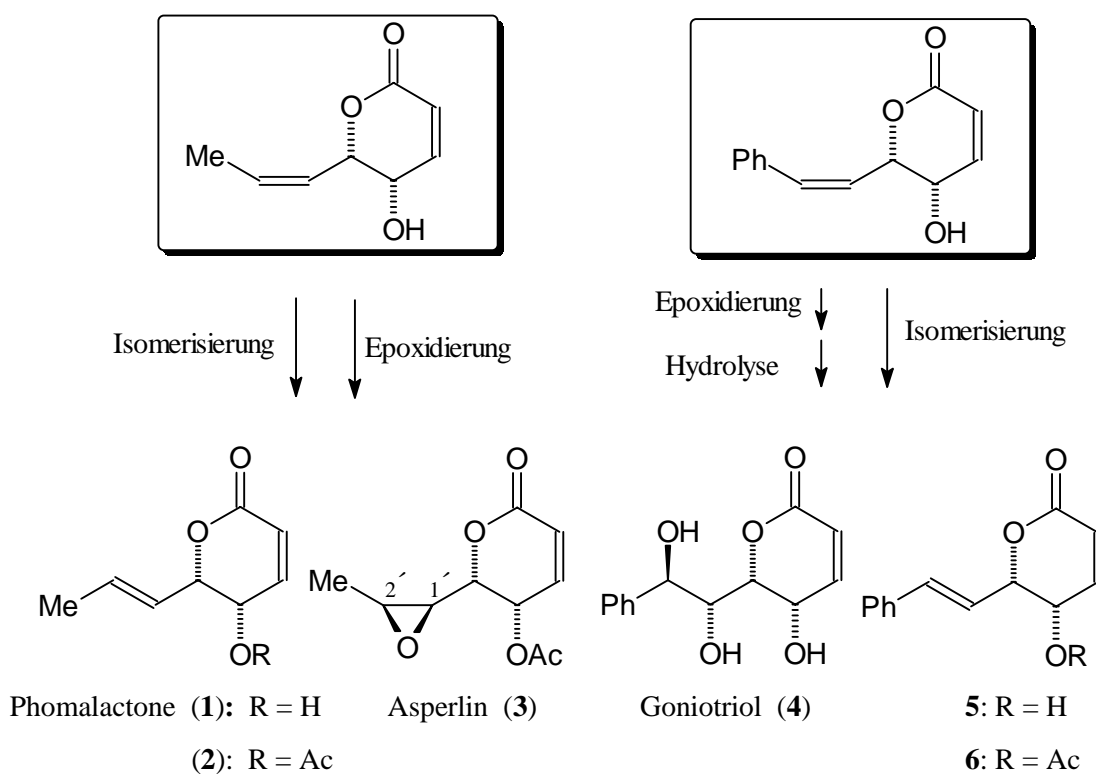
Durch die erste Wittig-Reaktion kann zunächst der spezielle Substituent der Seitenkette (= R¹) oder aber das Segment zum Aufbau der eigentlichen Ringstruktur (= CHCO₂Me) eingeführt werden.



Durch Umsetzung des Aldehyds **105** mit Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester kann, wie bereits in Kap. 1 erläutert, das Ring-Segment aufgebaut werden. Die Auswahl bezüglich spezieller Seitenketten-Substituenten (= R¹) mußte noch getroffen werden. Als einfach aufgebaute und kommerziell erhältliche Phosphoniumsalze bieten sich Ethyl-triphenylphosphoniumbromid bzw. das entsprechende Benzyl-Phosphoniumsalz an.



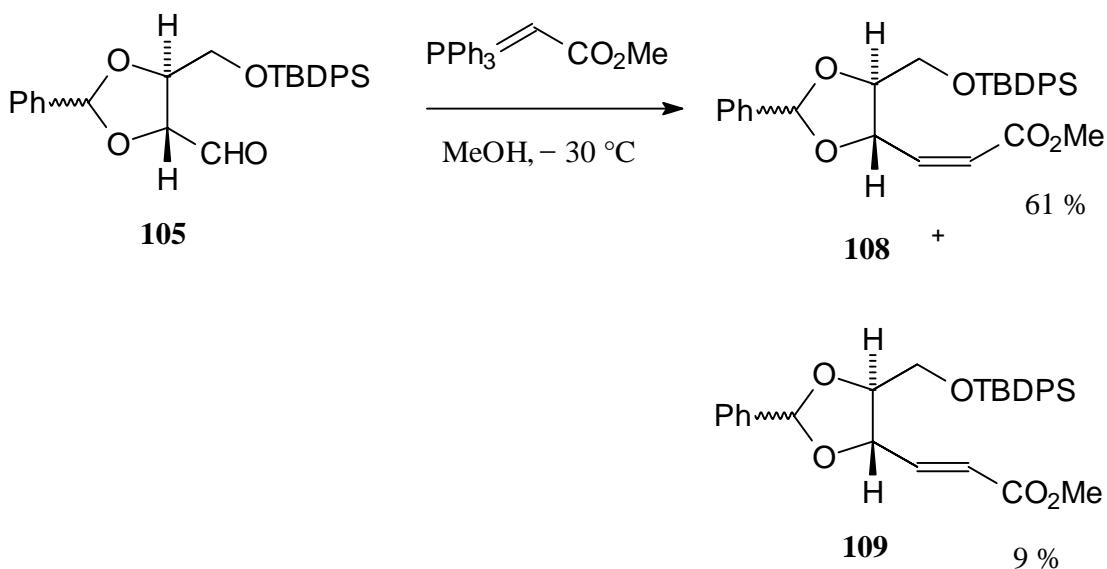
Diese Phosphoniumsalze sind als Natriumamid-Mischungen erhältlich und man erzeugt aus ihnen nach der sogenannten Schlosser-Methode durch Überschichtung mit Ether die Ylide.^[80] Die Ylide reagieren dann meist mit hoher Präferenz zu den cis-Wittig-Produkten ab. Die Verwendung der o.g. Phosphoniumsalze erschließt Enlactone, die nach nur wenigen weiteren Umsetzungen zu natürlich vorkommenden Derivaten übergeführt werden können. Der Methyl-Rest findet sich so in den Phomalactonen (**1**, **2**) mit dem einzigen Unterschied, daß dort eine trans-ständige exocyclische Doppelbindung vorliegt. Eine Epoxidierung des erhaltenen Lactons ermöglicht die Darstellung des Asperlins (**3**). Die Einführung der Phenyl-Gruppe würde letztlich eine Ausgangsverbindung zur Darstellung der Styryl-Lactone (siehe Kap. 1 der Einleitung) generieren. Eine Isomerisierung der cis-ständigen exocyclischen Doppelbindung führt zu den Hydroxy-Goniothalamin-Derivaten **5** und **6**. Durch gezielte Überführung der Doppel-Bindung zum Diol könnte Goniotriol (**4**) dargestellt werden.



Alternativ kann aber das Butantetrol-Derivat auch als Phosphoniumsalz **107** in der Wittig-Reaktion eingesetzt werden. Das Derivat **107** muß dann mit einem Aldehyd umgesetzt werden. Da nur getestet werden sollte, ob dieser Weg prinzipiell gangbar ist, wurde als einfacher, gut zugänglicher Aldehyd Capronaldehyd ausgewählt.

1.4 Ketten-Extension durch Wittig-Reaktion

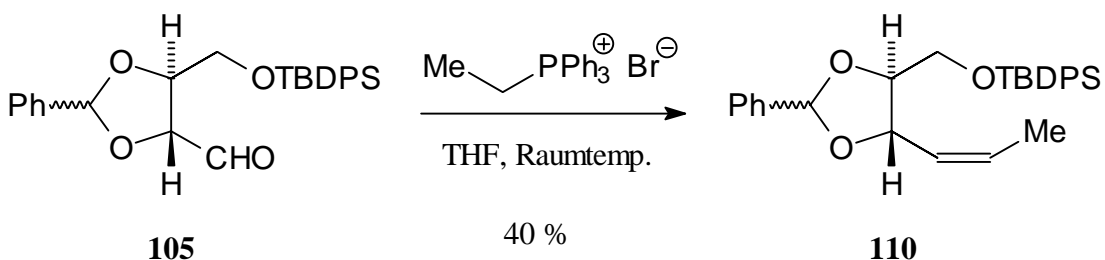
- (6) Setzt man den aus der Swern-Oxidation erhaltenen Aldehyd **105** als Rohprodukt mit Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester um, so wird eine Mischung aus dem cis- und trans-Produkt **108** und **109** erhalten. Damit cis- **108** als Hauptprodukt erhalten wird, muß in Methanol bei ca. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gearbeitet werden, denn stabilisierte Ylide führen bei Raumtemperatur in aprotischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan hauptsächlich zu den trans-Olefinen.^[81]



Bei langsamer Zugabe des Ylids zur Aldehyd-Lösung kann das gewünschte cis- **108** nach Säulenchromatographie in 61 % neben 9 % trans- **109** erhalten werden. Aufgrund der eingesetzten Diastereomeren-Mischung erhält man dementsprechend zwei trans- (α **109** und β **109**) und zwei cis-Produkte (α **108** und β **108**). Trotz der

relativ ähnlichen R_f -Werte konnten alle vier Olefine einer kleinen Probe durch Säulenchromatographie getrennt werden. Letztlich entscheidend ist aber nur die Trennung der cis- von den trans-Produkten. Mit 70 % ist die Gesamtausbeute dieser Reaktion zufriedenstellend und das cis/trans-Verhältnis **108/109** mit 6.8:1 sehr hoch.

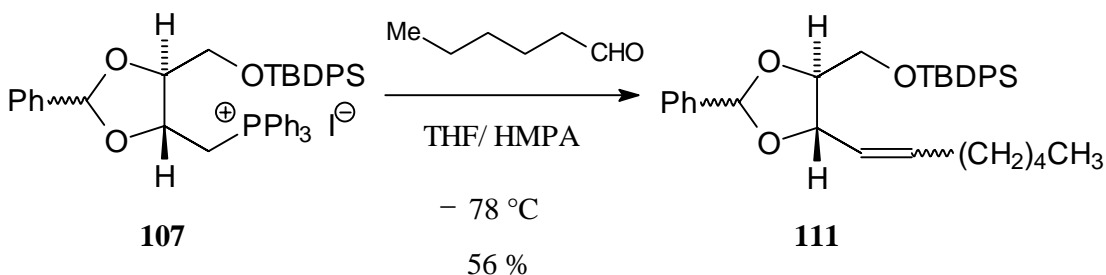
Zusätzlich wird in einem kleinen Test-Ansatz aber auch versucht zuerst einen Seitenketten-Substituenten einzuführen.



- (7) Der Aldehyd **105** wird dabei zügig zu einer Ethyl-triphenylphosphonium-bromid/Natriumamid-Suspension in THF gegeben. Nach Säulenchromatographie kann das gewünschte Produkt **110** mit 40proz. Ausbeute isoliert werden.

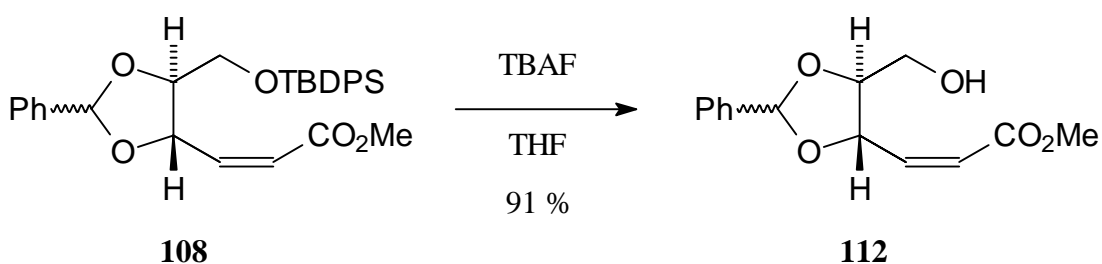
In einem anderen Versuch erfolgt schließlich die Umsetzung des Phosphoniumsalzes **107** mit Capronaldehyd. In einem kleinen Ansatz (60 mg) wird hierfür in einer HMPA/THF-Mischung (zur Funktion von HMPA siehe Kap. 3) gearbeitet. Durch Zugabe von n-Butyllithium als Base erfolgt die Erzeugung des Ylids, zu dem dann rasch Capronaldehyd zugetropft wird. Nach Aufreinigung durch

- (8) Säulenchromatographie erhält man mit 56 % das Olefinierungs-Produkt **111**, wobei sowohl zwei cis- als auch zwei trans-Produkte im NMR-Spektrum zuzuordnen waren. Auf eine Trennung dieser Diastereomeren-Mischung **111** wurde verzichtet.

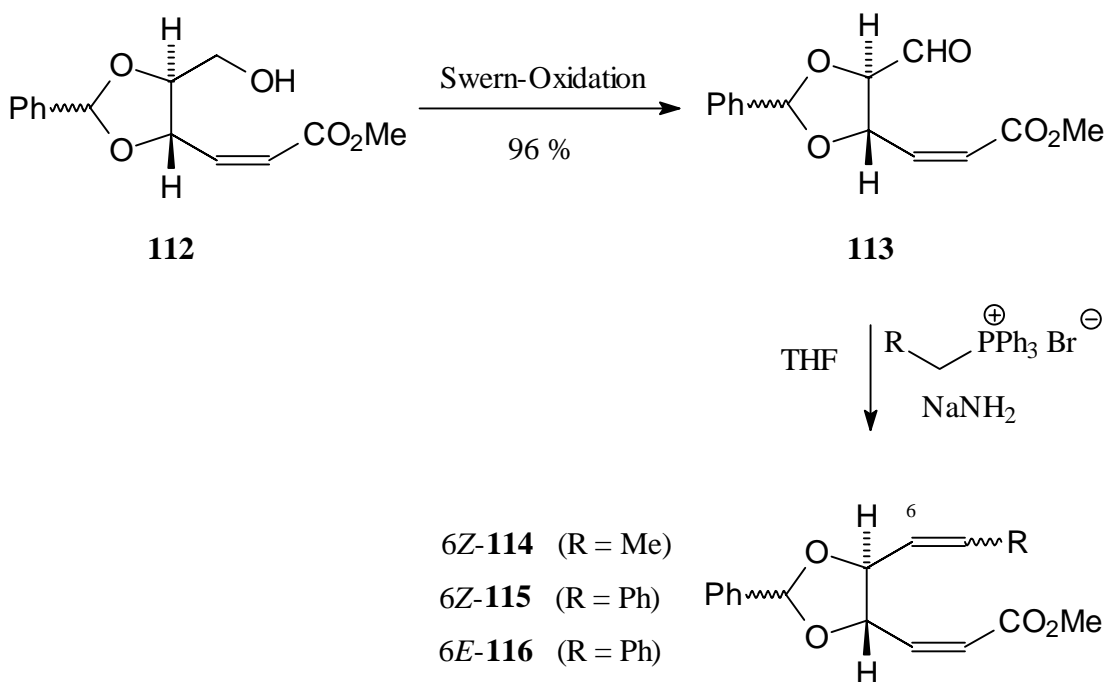


Die durchgeführten Wittig-Extensionen sowohl an dem Aldehyd **105** als auch an dem Phosphoniumsalz **107** führen alle zu den gewünschten Olefinierungs-Produkten. Die Synthese gestaltet sich dadurch als sehr variabel. Die weiteren Umsetzungen sollten nun exemplarisch mit dem in ausreichender Menge verfügbaren Derivat **108** durchgeführt werden.

Für die zweite Ketten-Verlängerung an Derivat **108** muß die primäre OH-Gruppe zunächst deblockiert werden, ohne dabei die Benzyliden-Schutzgruppe abzuspalten. Dies gelingt durch Umsetzung mit einer Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran. Hierfür wird die TBAF-Lösung langsam zum gelösten (9) Edukt **108** zugetropft. Mit 91proz. Ausbeute wird die entschützte Verbindung **112** nach Säulenchromatographie erhalten.



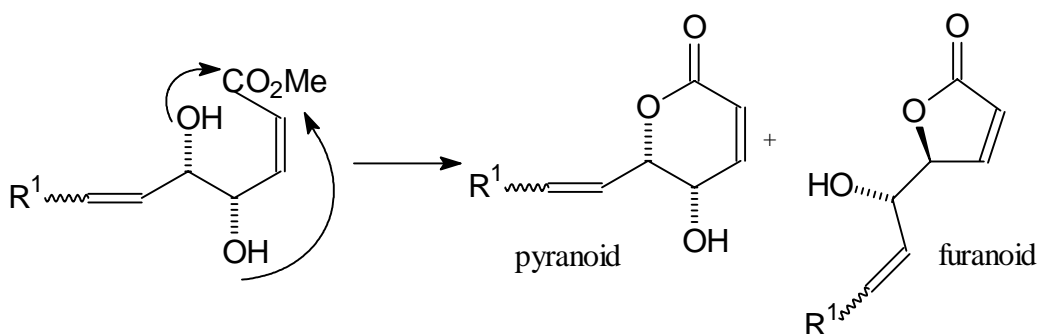
Zur zweiten Wittig-Reaktion sollte das Butantetrol-Derivat **112** als Aldehyd **113** funktionalisiert werden. Die Oxidation nach Swern zeigt optisch und anhand des (10) DC, daß die gewünschte Reaktion eintritt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt (96 %) aufgrund der Aldehyd-Instabilität direkt in der zweiten Wittig-Reaktion eingesetzt. In kleinen Ansätzen (30-50 mg) wird zunächst mit der Ethyl-triphenylphosphoniumbromid/ Natriumamid-Mischung und dem entsprechenden Benzyl-Salz (11) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie erhält man die gewünschten Produkte **114**, **115** und **116**.



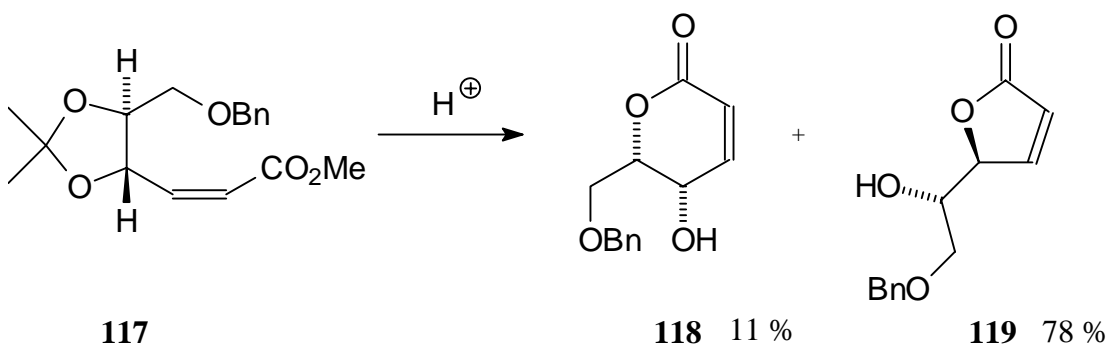
Die Reaktion mit dem Benzyl-Phosphoniumsalz liefert aber höhere Ausbeuten (45 % gegenüber nur 29 % beim Ethyl-Derivat), weshalb **115** bzw. **116** in größeren Mengen dargestellt wird. Die Auswertung des NMR-Spektrums zeigt, daß vier isomere Produkte gebildet werden. Neben den zwei erwarteten cis- (α **115** und β **115**) waren auch zwei trans-Olefine (α **116** und β **116**) entstanden. Eigentlich ergeben die nach der Schlosser-Methode gebildeten Ylide mit hoher Präferenz die cis-Wittig-Produkte.^[80] Bei dem vorliegenden Derivat **113** ist die Bildung des cis-Produktes aber durch die Anwesenheit des ebenfalls cis-ständigen Carbonsäure-Esters sterisch ungünstig. Das cis/trans-Verhältnis beträgt hier sogar 1.4:1. Da die gleichzeitige Anwesenheit von trans-**116** und cis-**115** keinen negativen Einfluß auf die Cyclisierung nimmt, wurde die Mischung direkt in diese Folgereaktion eingesetzt.

1.5 Lactonisierung zu den Enlacton-Derivaten

Wird die cyclische Benzyliden-Schutzgruppe nun im Säuren abgespalten, so werden gleichzeitig zwei Hydroxyl-Gruppen freigesetzt. Beide OH-Gruppen können zur Cyclisierung führen und so ist als Konkurrenz-Produkt zum Pyran-Derivat auch mit der Bildung des furanoiden Produktes zu rechnen.

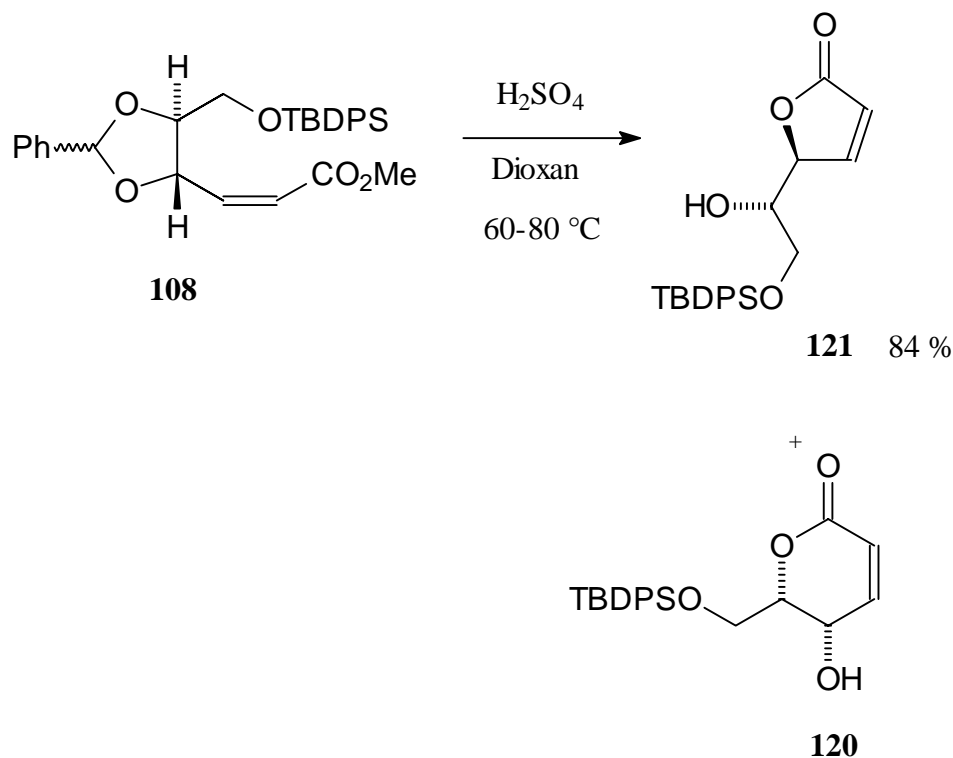


Meistens ist die Furan- sogar gegenüber der Pyran-Bildung bevorzugt. Nach Tabusa et al. führt die Cyclisierung von **117** in einer für das Furan optimierten Synthese unter sauren Bedingungen zu einem Pyran/Furan-Gemisch.^[82] Mit 11proz. Ausbeute kann das Pyran-Derivat **118** nach Säulenchromatographie neben dem Hauptprodukt **119** erhalten werden.

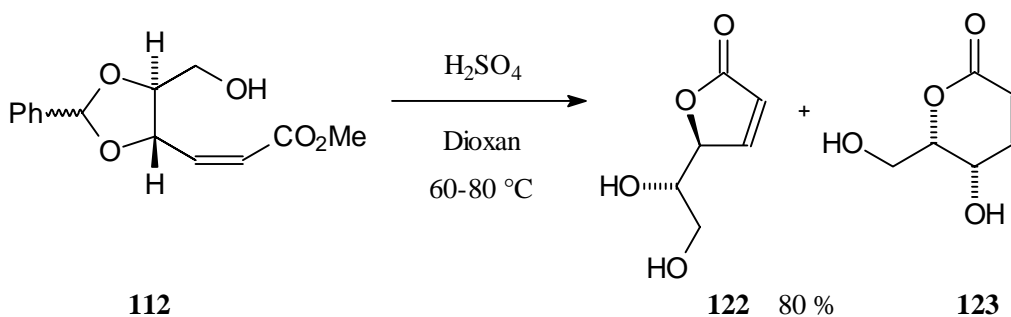


Die Cyclisierung verläuft jedoch im oben genannten Beispiel mit hoher Gesamtausbeute und die Lactone lassen sich problemlos säulenchromatographisch trennen. Aufgrund der einfachen Synthesefolge sind die Edukte (z.B. **115**, **116**) für die Cyclisierung in großen Mengen zugänglich, was die Strategie I selbst bei Ausbeuten um 10-20 % an pyranoiden Produkt im letzten Reaktionsschritt immer noch sehr effizient gestaltet. Die Abspaltung der Benzyliden-Schutzgruppe und die anschließende Cyclisierungsreaktion wird zunächst an dem Derivat **108** versucht.

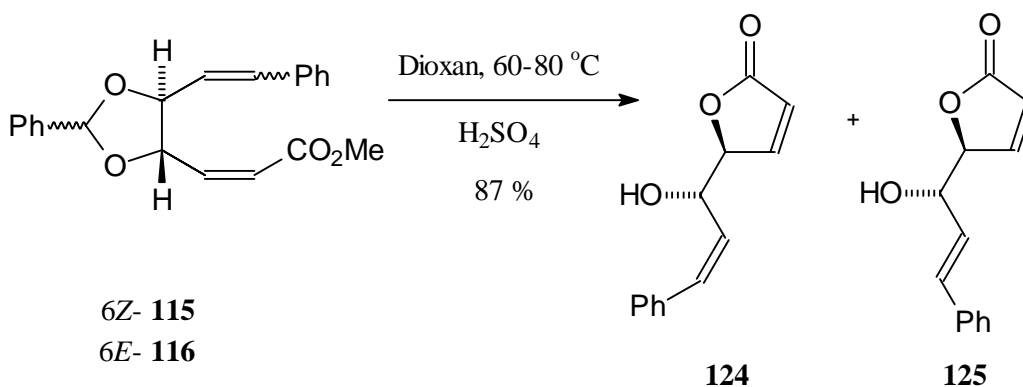
Die Verbindung **108** stellt eine geeignete Modells substanz dar und sollte den Aufbau des pyranoiden Lacton-Grundgerüsts **120** ermöglichen. Zur Abspaltung der Benzyliden-Schutzgruppe wird mit Schwefelsäure in Dioxan versetzt. Nach Erwärmen der Reaktions-Lösung tritt die Umsetzung des Eduktes **108** ein.



- (12) Nach drei Stunden ist die Reaktion beendet und das NMR-Spektrum zeigt, daß neben der Abspaltung der Benzyliden-Schutzgruppe auch gleich die Cyclisierung eintritt. Es findet sich aber kein pyranoides Produkt **120** und durch Säulenchromatographie kann lediglich das Furan-Derivat **121** mit 84proz. Ausbeute isoliert werden. Anstelle von Schwefelsäure wurde in einem anderen Ansatz auch Ionentauscher in Methanol eingesetzt. Die Umsetzung gelingt damit zwar bei niedrigeren Temperaturen, dauert aber mehrere Tage und führt laut NMR ebenfalls ausschließlich zum furanoiden Produkt **121**. Dies ist ein unerwartetes Ergebnis, führte doch die Umsetzung von **117** laut Literaturangabe immerhin mit 11 % zum pyranoiden Produkt **118** (siehe S. 37). Vergleicht man das Derivat **108** mit **117**, so unterscheidet es sich vor allem in der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe. Da diese relativ voluminöse Schutzgruppe möglicherweise die Cyclisierung zum Pyran-Derivat **120** erschwert, wird die Umsetzung auch mit dem entschützten Derivat **112** versucht.



- (13) Nach Aufarbeitung der Reaktion zeigt sich, daß isolierbar mit 80proz. Ausbeute wieder hauptsächlich das furanoide Produkt **122** entsteht, allerdings werden im NMR-Spektrum des Rohproduktes auch geringe Mengen dem δ -Lacton **123** (dd bei 6.95 von 4-H) zugeordnet. Der an der Enlacton-Einheit gebundene Rest scheint so auf den Cyclisierungs-Verlauf Einfluß zu nehmen, weshalb auch die eigentlich angestrebte Cyclisierung mit der Mischung **115/116** versucht wird.



- (14) Die Cyclisierung von **115** und **116** verläuft wesentlich langsamer, als die der Derivate **108** und **112**. Beim Abbruch der Reaktion vor vollständigem Umsatz des Eduktes zeigt sich, daß das trans-Isomer **116** schneller zum entsprechenden furanoiden Produkt **125** umgesetzt wird als das cis-Isomere **115**. Im NMR-Spektrum findet sich kein pyranoides Produkt und es können nur die beiden γ -Lactone **124** und **125** (mit trans- bzw. cis-ständigem Phenyl-Rest), die einen nahezu identischen R_f -Wert aufweisen, als Mischung mit 87proz. Ausbeute isoliert werden.

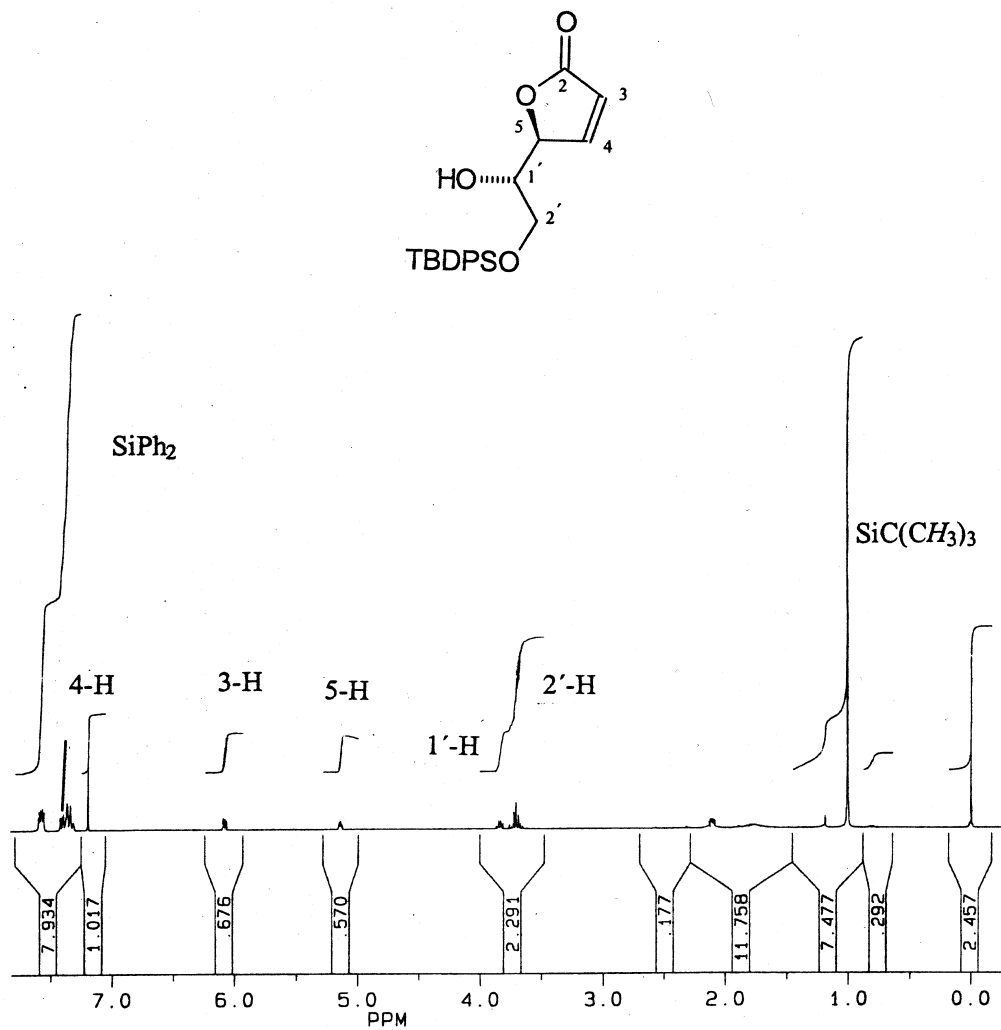
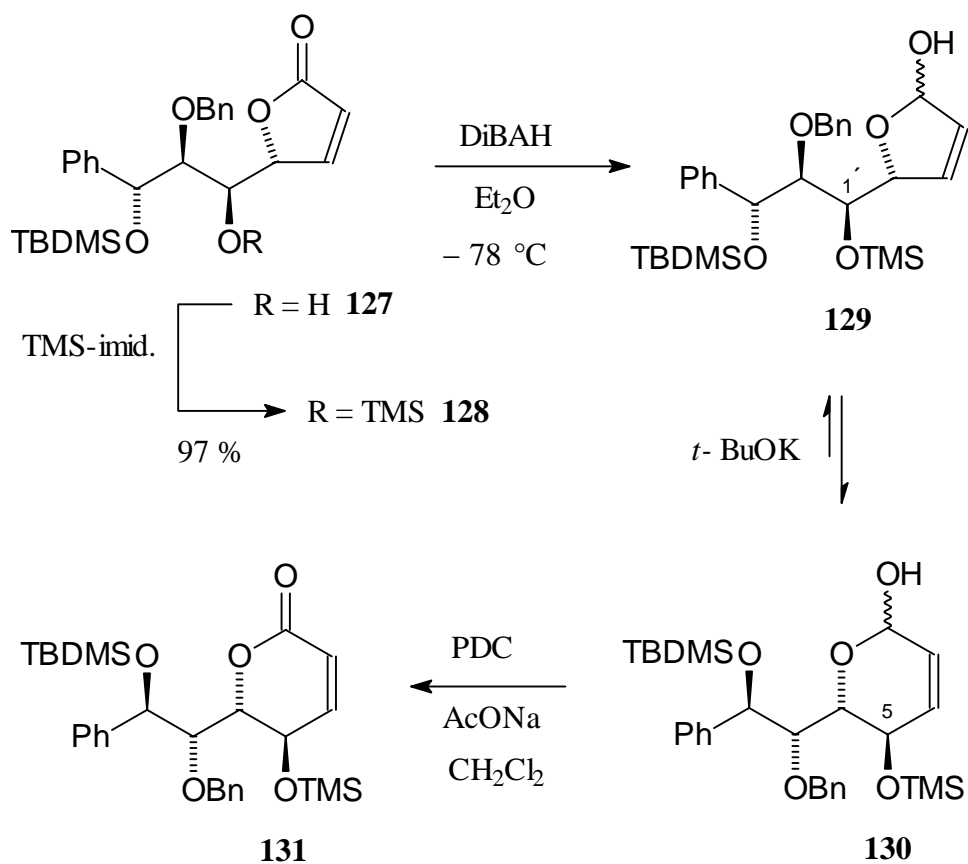


Abbildung 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in CDCl_3) von γ -Enlacton **121**

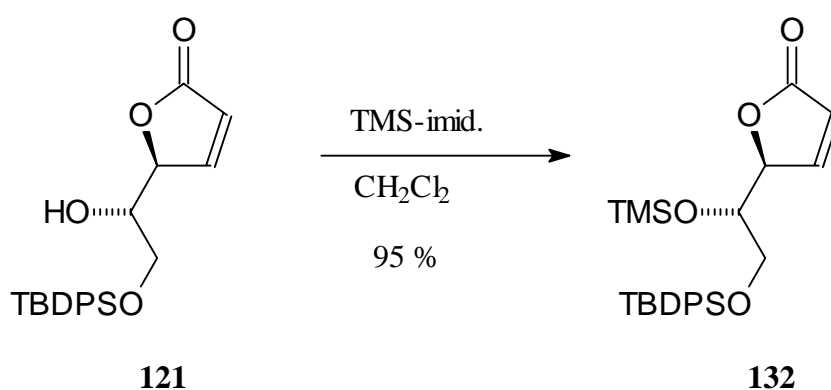
1.6 Zur Umlagerung der γ - zu den δ -Lactonen

Die in Kap. 1.5 synthetisierten furanoiden Produkte **121**, **122**, **124** und **125** werden nach 6-9 Stufen mit hohen Ausbeuten erhalten. Demgemäß würde eine Umlagerung der furanoiden γ -Lactone zu den δ -Lactonen einen effizienten Weg zur Darstellung von pyranoiden Enlactonen eröffnen. 1997 konnte Mukai et al. das pyranoide Goniotriol (**4**) durch Umlagerung aus dem entsprechenden furanoiden Derivat **127** erhalten.^[10c] Die 6-OH-Gruppe des Furans **127** wurde dabei zunächst mit einer Silyl-Schutzgruppe, der Trimethylsilyl-Gruppe, mit hoher Ausbeute (97 %) geschützt. Das Silyl-Derivat **128** kann mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol **129** reduziert werden, welches als Rohprodukt mit einer Base versetzt wird. Unter Migration der TMS-Gruppe von der 1'-OH zur 5-OH wird die Gleichgewichtseinstellung zwischen dem pyranoiden **130** und furanoiden Lactol **129** ermöglicht.

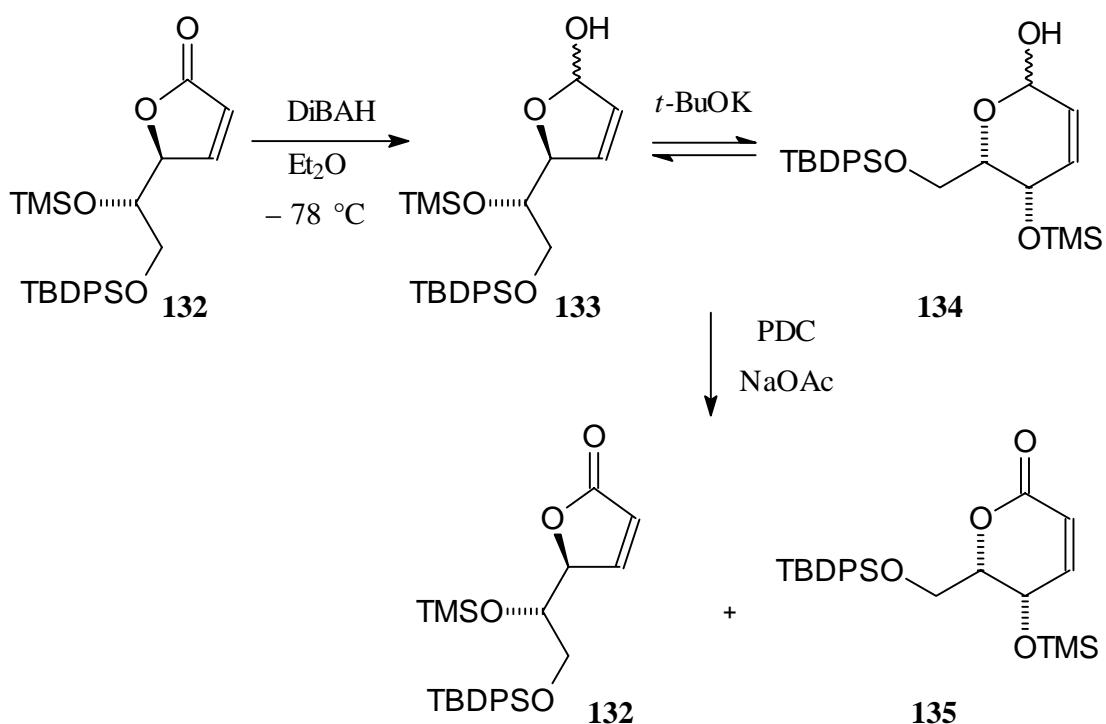


Das Gemisch wurde dann mit Pyridiniumdichromat zum Lacton reoxidiert und so neben kleineren Mengen an γ -Lacton **128** auch das gewünschte δ -Lacton **131** mit 63proz Ausbeute (über die letzten drei Stufen) erhalten.

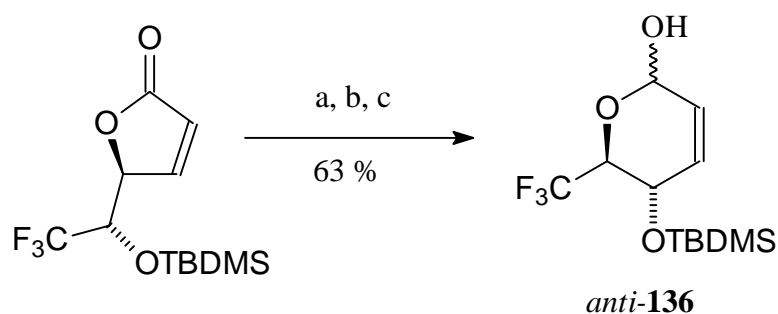
Diese sehr effiziente Vorgehensweise wird an dem Derivat **121** zur Darstellung des pyranoiden Ring-Bausteins eingesetzt. Die Umsetzung von **121** mit Tri-(15) methylsilyl-Imidazol liefert das Produkt **132** als farbloses Öl mit 95proz. Ausbeute.



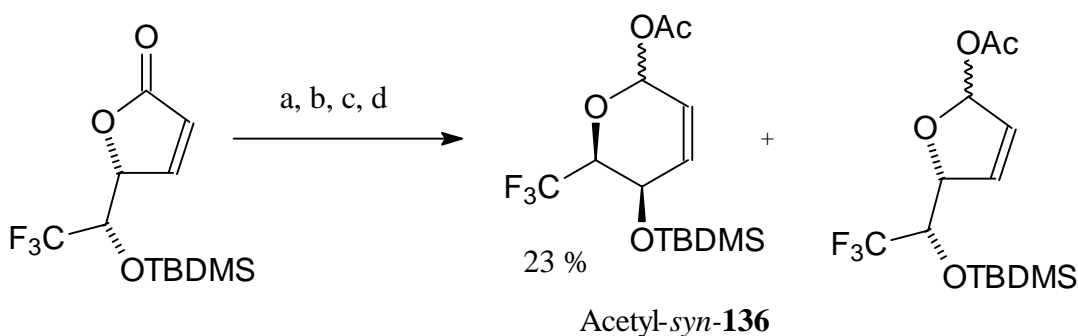
(16) Nach Reduktion mit DiBAH zeigt sich im DC die Bildung zweier Lactol-Produkte **133**, wobei es sich wahrscheinlich um eine Mischung der Diastereomere aufgrund des neu entstandenen chiralen Zentrums handelt.



Das Lactol-Rohprodukt **133** kann als farbloses Öl mit fast quantitativer Ausbeute erhalten werden und wird sofort mit *tert*-BuOK umgesetzt, damit sich das Gleichgewicht zwischen der furanoiden **133** und der pyranoiden Form **134** einstellen (17) kann. Das Rohprodukt wird dann mit PDC und Natriumacetat zum Lacton-Derivat (18) oxidiert. Das NMR-Spektrum zeigt, daß ausschließlich wieder das furanoide Produkt **132** gebildet wird. Eine Erklärung für diesen Befund könnte in der Konfiguration der Enlactone liegen. Das pyranoide Enlacton **135**, das hier gebildet werden sollte, weist eine *syn*-Konfiguration im Ringsystem auf. Das nach Mukai et al. dargestellte δ -Lacton **131** hingegen ist im Ring *anti*-konfiguriert. Das Gleichgewicht der beiden Lactole scheint bei den *anti*-konfigurierten Enlactolen mehr auf der Seite des Pyranoiden zu liegen als dies bei den *syn*-konfigurierten der Fall ist. Einen Hinweis darauf findet sich auch bei Arbeiten von Kitazume et al. Die hier verwendete Umlagerungs-Strategie von γ -Lactonen zu δ -Lactonen wurde nämlich 1993 bei der Synthese von 6-Deoxy-6,6,6-trifluor-zuckern entwickelt.^[83] Während z.B. die Darstellung von dem *anti*-Lactol **136** in 63proz. Ausbeute gelang, bildet sich das analoge acetylierte *syn*- δ -Lactol **136** nur zu 23 % neben dem furanoiden Hauptprodukt.



(a) DiBAH, (b) KO*t*-Bu, (c) H[⊕]



(a) DiBAH, (b) KO*t*-Bu, (c) H[⊕], (d) Ac₂O

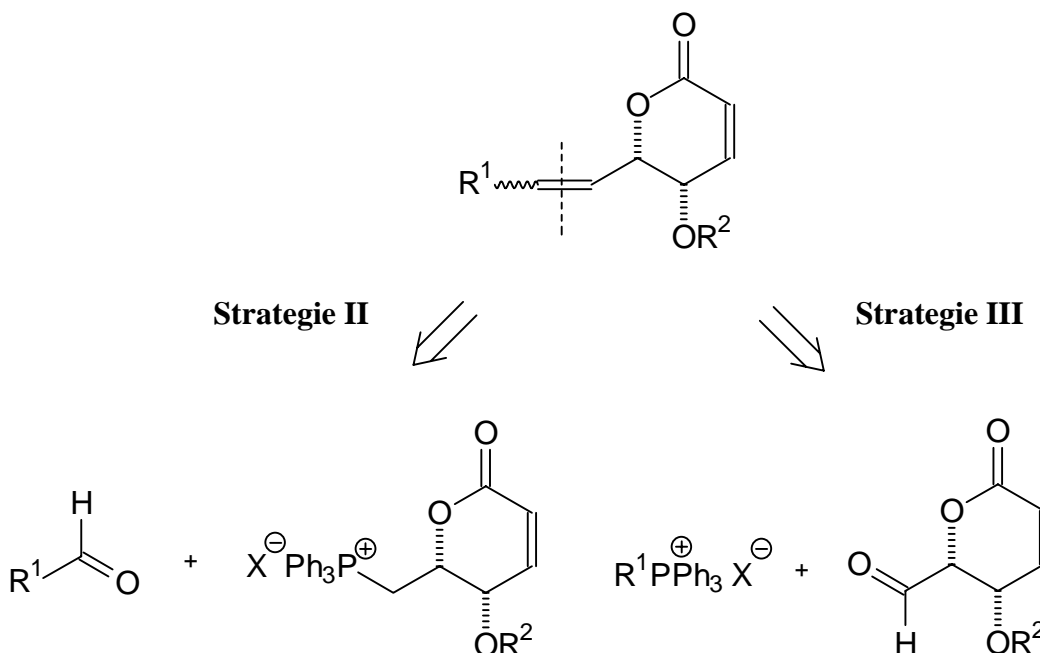
Die Umlagerung von γ -Lactonen zu den entsprechenden δ -Lactonen ist für die Darstellung *syn*-konfigurierter 5,6-disubstituierter pyranoider Enlactone also nicht so geeignet wie für die *anti*-Isomeren. Dennoch ist schwer verständlich, warum bei dem Derivat **121** gar kein pyranoides Lacton **135** gebildet wurde. Da sich aber auch schon in der eigentlichen Cyclisierungs-Reaktion von **108** zu **121** kein δ -Lacton bildet, kann vermutet werden, daß die sterisch anspruchsvolle Silyl-Schutzgruppe wahrscheinlich auch die hier versuchte Umlagerungs-Reaktion noch zusätzlich erschwert. Auf einen Umlagerungsversuch von **124** oder **125** wurde verzichtet, da auch hier eine Umlagerung zur *syn*-Konfiguration führen würde und außerdem ebenfalls ein sterisch relativ anspruchsvoller Rest am Lacton-Ring vorliegt.

Abschließend läßt sich sagen, daß die hier ausgearbeitete Synthese sich als sehr variabel gestaltet und mit hohen Ausbeuten die furanoiden Enlacton-Produkte liefert. Damit stellt die Synthese-Strategie I zwar einen ökonomischen Weg zur Erschließung der auch in der Natur weit verbreiteten Klasse der γ -Enlactone dar, eignet sich aber nicht zur Darstellung der entsprechenden δ -Lacton-Verbindungen. Im folgenden werden daher alternative Synthese-Strategien beschrieben.

2. Synthese-Strategie II und III: Olefinierung zur exocyclischen Doppelbindung als letzter Reaktionsschritt

Es sollten nun alternative Strategien zu I entwickelt werden ohne dabei die in Schema 3 (S. 24) gezeigten retrosynthetischen Schnittstellen grundsätzlich zu verändern. Dies gelingt, wenn man die Reihenfolge ändert, in der die drei Bausteine (A, B und C Schema 3, S. 24) miteinander verknüpft werden. Die eigentliche Lactonisierung sollte zuerst erfolgen und der Aufbau der exocyclischen Doppelbindungen den letzten Synthese-Schritt darstellen. Die cis- oder trans-konfigurierte exocyclische Zweifach-Bindung kann prinzipiell durch Wittig-Reaktion eines pyranoiden Ring-Bausteins mit einem linearen Seitenketten-Segment generiert werden (Schema 5).

Es ergeben sich dabei zwei Synthese-Varianten: Entweder setzt man den Ring-Baustein als Ylid bzw. Phosphoniumsalz ein und den Seitenketten-Baustein als Aldehyd-Komponente (Synthese-Strategie II) oder man vertauscht die beiden Funktionalitäten (Synthese-Strategie III).

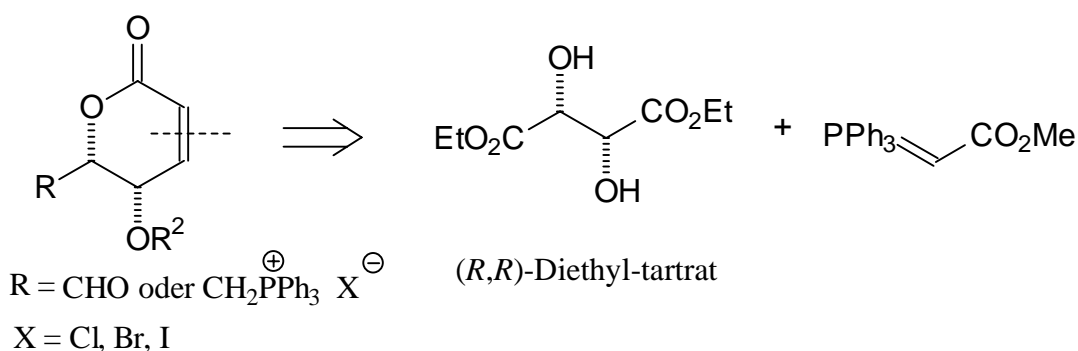


Schema 5: Synthese-Strategien II und III

Beide Wittig-Varianten setzen dabei die Entwicklung eines generellen Konzepts zur Darstellung der pyranoiden C₆-Lacton-Komponente voraus, das in Kap. 2.1 vorgestellt wird. Die Synthesen der Seitenketten-Segmente (= R¹) müssen hingegen für die verschiedenen Lactone einzeln konzipiert werden.

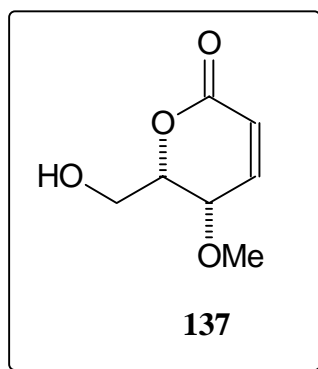
2.1 Aufbau des pyranoiden Bausteins

Literaturbekannte Verfahren zum Aufbau der geforderten Konfiguration der pyranoiden C₆-Ringeinheit wurden bereits in Kap. 1.4 der Einleitung vorgestellt. Dabei wurde auch eine Totalsynthese beschrieben, die von D-Glucose ausgehend zur L-Konfiguration führt, allerdings erst nach Isomerisierung. Den direkten Aufbau der geforderten Stereochemie ermöglichen nur Monosaccharide der L-Reihe, die aber bis auf wenige Zucker wie die L-Rhamnose nur schwer zugänglich sind. Anstelle von einem C₆-Synthon wie den Hexosen auszugehen, bietet es sich alternativ an auch durch die cyclische Doppelbindung (wie auch bei Strategie I) eine retrosynthetische Schnittstelle zulegen. So entstehen zwei Bausteine (B und C in Schema 3, S. 24), die durch Wittig-Reaktion miteinander verknüpft werden können. Letztlich kann man wie auch bei der Synthese-Strategie I als C₄-Baustein (*R,R*)-Diethyl-tartrat und Triphenylphosphoranylidene-Essigsäuremethylester als C₂-Synthon (Schema 6) einsetzen.



Schema 6

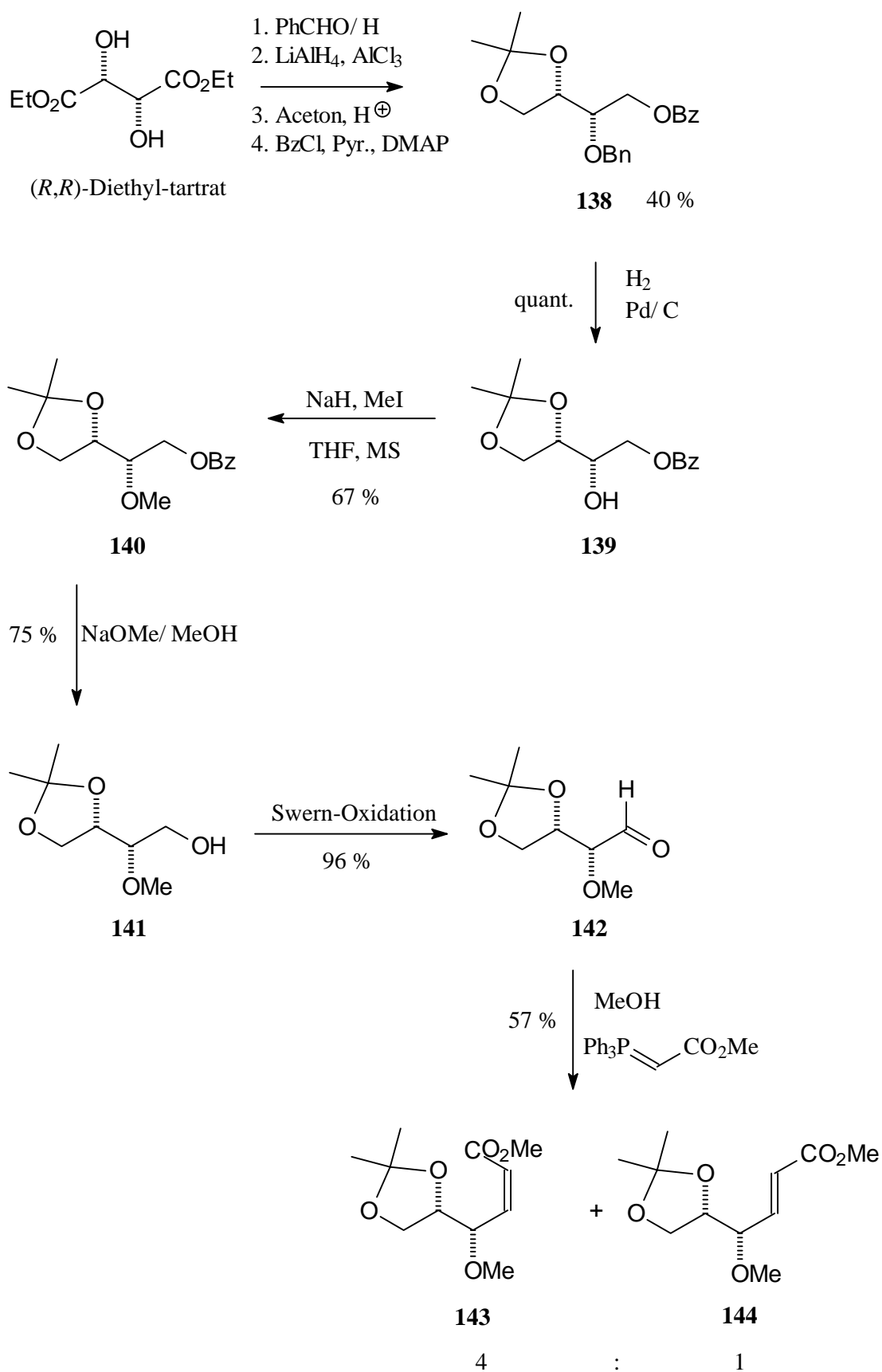
Ausgehend von (*R,R*)-Diethyl-tartrat konnte bereits Koch den entsprechenden Alkohol des pyranoiden Bausteins in einer 11-stufigen Synthese in kleinen Mengen (ca. 30 mg) zugänglich machen.^[74] Die 5-OH-Gruppe wurde dabei als Methylether geschützt.



Der Alkohol **137** stellt einen geeigneten Synthese-Vorläufer sowohl zum Aufbau der geforderten Phosphoniumsalz- (Strategie II) als auch der Aldehyd-Funktionalität (Strategie III) dar.

Die von Koch erzielten Ergebnisse sollten nun zunächst nachvollzogen und die Ausbeuten weiter optimiert werden. Ausgehend von (*R,R*)-Diethyl-tartrat läßt sich über vier Stufen mit 40proz. Ausbeute das vollständig geschützte, literaturbekannte Butantetrol-Derivat **138** darstellen (Schema 7). Die nach Koch durchgeführte Abspaltung des Benzylethers mit Palladium auf Aktivkohle zu **139** ließ sich bei Verwendung von absolutem Essigester als Lösungsmittel quantitativ durchführen. Die Ausbeute liegt damit deutlich höher als die von ihm beschriebenen 86 % in einfach destillierten Essigester. Dabei wird nicht die von Koch beschriebene Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe beobachtet. Die Methylierung von **139** führt mit 67 % zu dem einfach methylierten Produkt **140**. Daneben konnte noch etwas dimethyliertes Produkt isoliert werden, was nach Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe gebildet wird. Die gezielte Abspaltung der Benzoyl-Gruppe mit Natriummethoxid in Methanol führt mit 75proz. Ausbeute zum Alkohol **141**.

Die Ausbeute der Swern-Oxidation ist mit 96 % nachzuvollziehen. Aufgrund seiner Instabilität auf Kieselgel wird auf eine Aufreinigung des Aldehyds **142** durch Säulenchromatographie verzichtet.

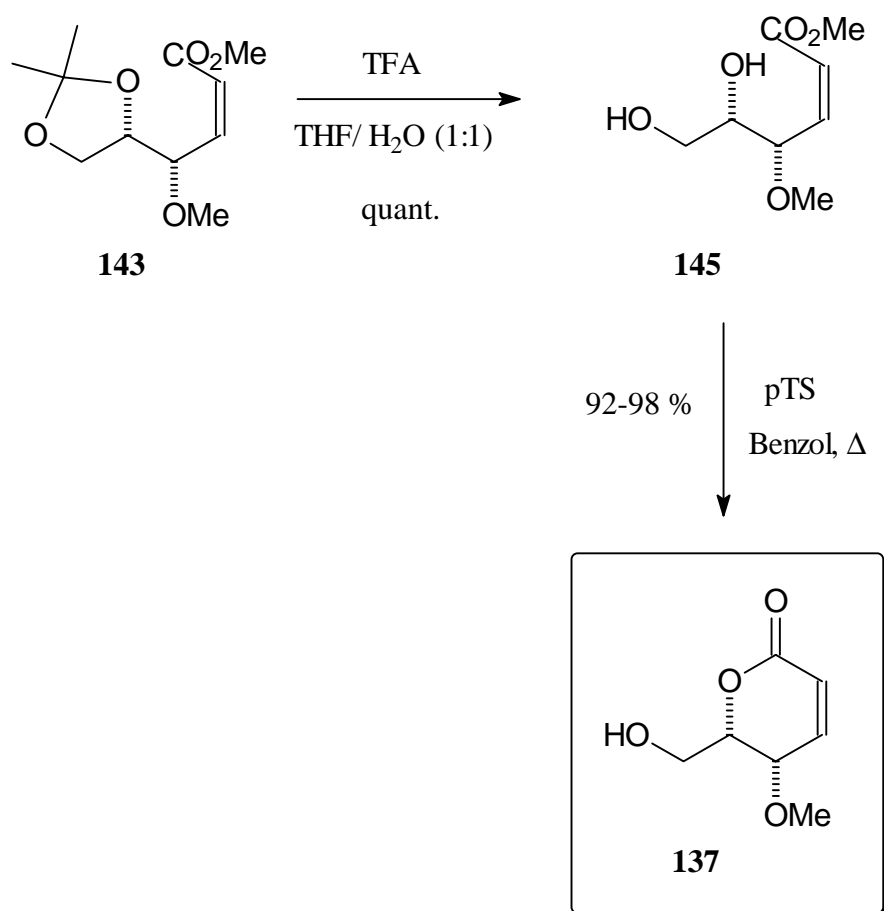


Schema 7

(19) Die Ausbeute der anschließenden Wittig-Reaktion liegt bei kleinen Ansätzen wie bei Koch bei ca. 70 %, beim Umsatz größerer Aldehydmengen (> 1g) ging diese aber auf 57 % zurück. Das von Koch angegebene cis/trans-Verhältnis **143/144** von 3.8:1 kann dabei bestätigt werden und liegt bei sehr langsamer Zugabe des Ylids zum Aldehyd **142** bestenfalls bei 4:1.

(20) Die Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe zu **145** gelingt mit katalytischen Mengen an Trifluoressigsäure wie angegeben quantitativ. Eine unvollständige Cyclisierung zum Pyran **137** kann nur nach Säulenchromatographie an Kieselgel beobachtet werden. Deshalb wird die nach Koch beschriebene Cyclisierung mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol angeschlossen. Mit 92-98 % liegen die erzielten Ausbeuten dabei gut im Rahmen der von ihm angegebenen 97 %.

(21) Allerdings war das erhaltene Lacton **137** für eine weitere Umsetzung noch zu unreinigt und mußte deshalb durch Kieselgel-Säulenchromatographie noch gereinigt werden.



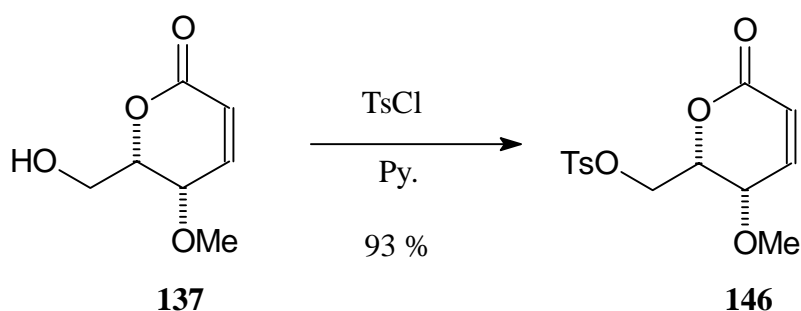
Das Lacton **137** konnte in kristalliner Form erhalten werden und stand nun für die weitere Funktionalisierung zum Aldehyd oder Phosphoniumsalz zur Verfügung.

2.2 Synthese-Strategie II: Pyranoider Baustein als Phosphoniumsalz

Der pyranoide Alkohol **137** stellt sowohl für die Strategie II als auch III einen geeigneten Synthesevorläufer dar. Für Strategie II muß **137** zunächst in das entsprechende Phosphoniumsalz übergeführt werden. Der Einsatz des pyranoiden Ringbausteins in Form des Phosphoniumsalzes führt in den Wittig-Reaktionen gegen die Erwartung nicht zu den gewünschten Olefinierungs-Produkten. Dennoch soll Strategie II im Kap.3.2 ausführlich beschrieben werden.

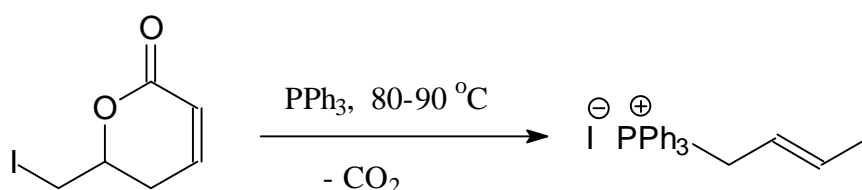
2.2.1 Überführung des pyranoiden Bausteins in das Phosphoniumsalz

Die Darstellung des pyranoiden Phosphoniumsalzes kann aus dem Alkohol **137** erfolgen. In einen ersten Ansatz wird die Darstellung über das Tosylat **146** versucht. Die Einführung der Tosyl-Gruppe gelingt dabei mit sehr guter Ausbeute.

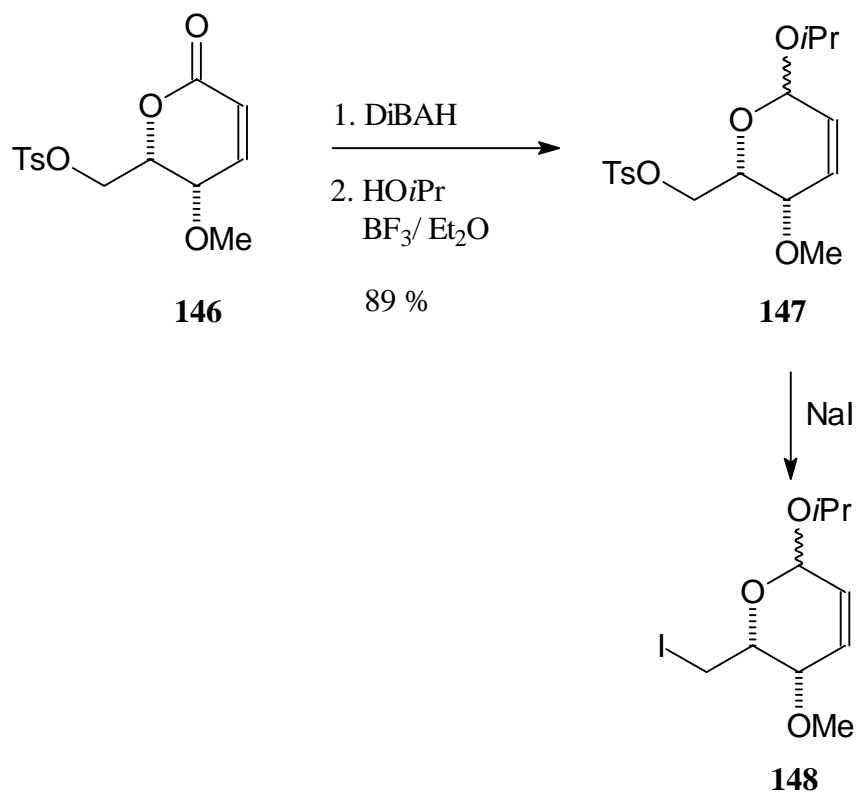


Eine direkte Überführung des Tosylats **146** in das entsprechende Iodid sollte zwar prinzipiell möglich sein, die anschließende Substitution mit Triphenylphosphin könnte aber scheitern.

Bei der analogen Reaktion mit 5-monosubstituierten pyranoiden Iod-Verbindungen (sowohl bei L als auch D) hat sich nämlich gezeigt, daß die nucleophile Substitution mit Triphenylphosphin in der Schmelze zur Decarboxylierung des Lacton-Gerüsts führt.^[84]

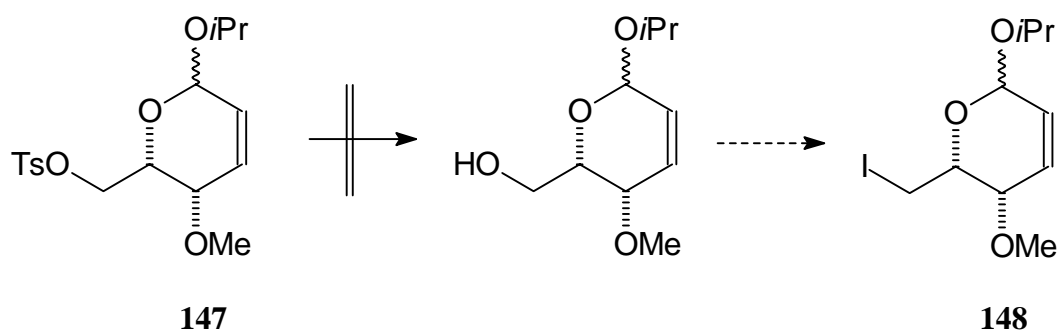


Diese mögliche Zersetzung kann umgangen werden, wenn man das Lacton zum Lactol reduziert und durch Umsetzung mit einem Alkohol schützt. Dieses geschützte Lactol kann nicht mehr decarboxylieren, später aber wieder problemlos zum Lacton oxidiert werden. Das nach Reduktion mit DIBAH erhaltene Lactol wird (23) dabei aufgrund seiner Instabilität sofort mit Isopropanol unter Zusatz einer Lewis-Säure umgesetzt. Über zwei Stufen erhält man mit 89 % das geschützte Lactol **147**. Durch Reduktion zum Lactol **147** ergibt sich ein weiteres stereochemisches Zentrum. Eine Auswertung der Diastereomeren-Verteilung wird aber nicht durchgeführt, da später wieder zum Lacton oxidiert werden muß. Die Substitution zum Iodid **148** wird mit Natriumiodid zunächst in absolutem Aceton, dann in dem höher siedenden 2-Butanon versucht. Auch nach mehreren Tagen erfolgt dabei fast kein Umsatz des Eduktes **147** und das NMR-Spektrum zeigt auch nach einer Woche erst geringste Spuren des gewünschten Iodids **148**.

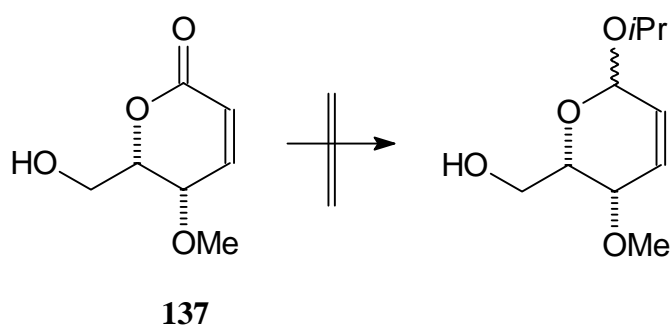


Es werden deshalb verschiedene alternative Wege zur Synthese des Iodids **148** angestrebt.

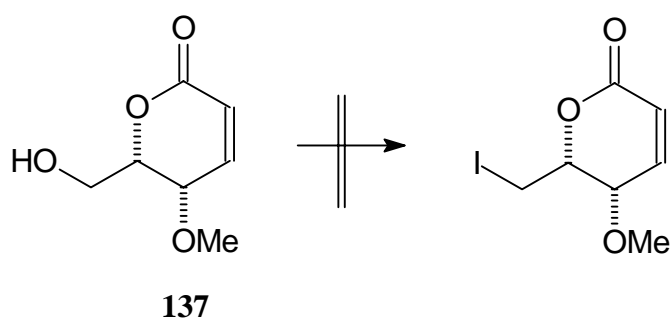
Als erste Variante wird versucht die Tosyl-Gruppe von **147** abzuspalten, um dann die freie Hydroxyl-Gruppe direkt in das Iodid **148** zu überführen. Das Tosylat **147** erwies sich aber als sehr stabil und die Tosyl-Gruppe läßt sich weder mit Natriummethoxid, noch durch UV-Bestrahlung und Triethylaminzusatz abspalten.^[85]



Die direkte Reduktion von **137** bei Anwesenheit der freien Hydroxyl-Gruppe führt nach Zugabe von Diisobutylaluminiumhydrid und Umsetzung mit Isopropanol unter Lewis-Säure-Zusatz nur zu Zerfalls-Produkten.



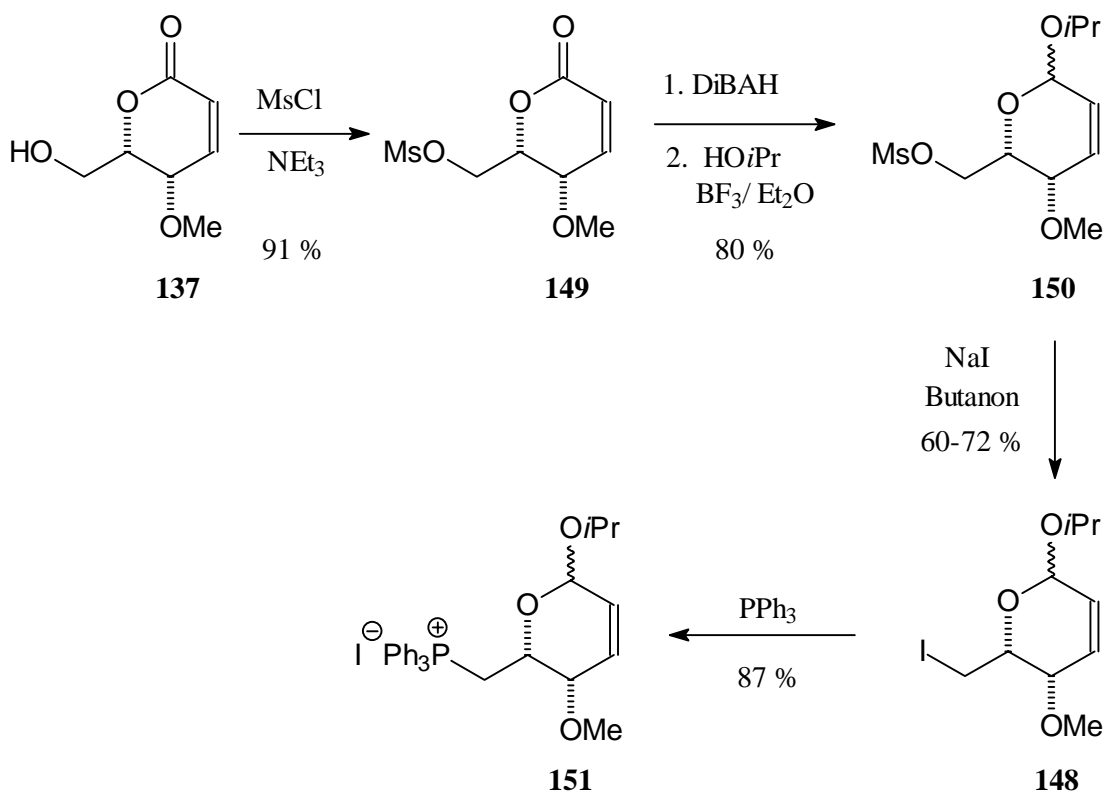
Bei dem Versuch die Hydroxyl-Gruppe von **137** mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol direkt in das Iodid zu überführen wird beim Erhitzen Gasentwicklung beobachtet. Es werden nur Zerfallsprodukte isoliert und dies deutet auf eine Decarboxylierung unter den gegebenen Reaktionsbedingungen hin.



Es ist also unabdingbar die Hydroxyl-Gruppe von **137** vor der Reduktion als auch für die Umsetzung zum Iodid zu schützen. Die einzuführende Gruppe muß dabei stabil genug sein um die DiBAH-Reduktion zu überstehen, sie darf der anschließenden nucleophilen Substitution gegenüber aber nicht so stabil sein wie die Tosyl-Gruppe. Eine Gruppe, die diesen beiden Anforderungen gerecht werden kann, ist die Mesyl-Gruppe.

- (24) Durch Umsetzung von **137** mit Mesylchlorid unter Triethylaminzusatz erhält man mit guten Ausbeuten das Mesylat **149** (91 %). Die anschließende Reduktion führt zu dem gewünschten Lactol, welches sehr unbeständig ist und deshalb sofort
- (25) mit Isopropanol zu **150** geschützt wird. Die Ausbeute über die beiden Stufen beträgt dabei 80 %. Die nucleophile Substitution mit Natriumiodid erfolgt in siedendem 2 -
- (26) Butanon erst bei einer Ölbadtemperatur von 110-130 °C mit vernünftiger Geschwindigkeit.

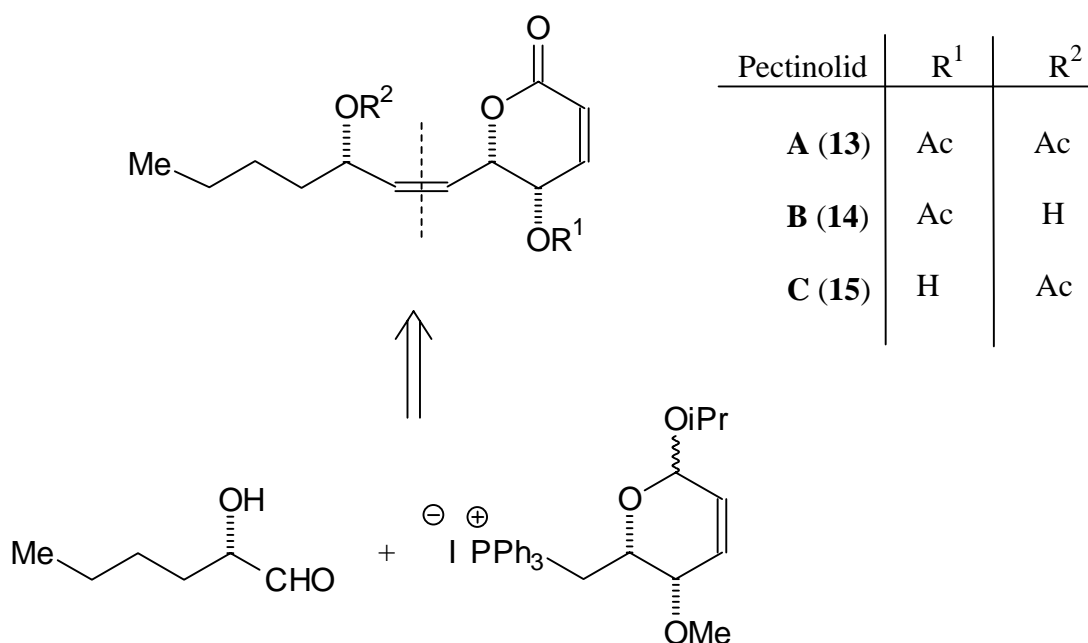
Wird die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt, werden nur noch Zerfallsprodukte erhalten. Nach 5-7 Tagen Reaktionszeit wird das Iodid **148** mit Ausbeuten zwischen 60-72 % erhalten. Daneben entstehen auch teilweise bereits Zersetzungsprodukte. Nach Säulenchromatographie kann aber sehr sauberes Produkt **148** erhalten werden.



- (27) Die Reaktion des Iodids **148** mit Triphenylphosphin wird in der Schmelze durchgeführt und das Produkt **151** dabei mit 87proz. Ausbeute erhalten. Somit stand der pyranoide Ringbaustein **151** für die geplante Wittig-Reaktion zur Verfügung und es konnten nun geeignete Seitenketten-Segmente als Aldehyd-Komponenten synthetisiert werden.

2.2.2 Auswahl geeigneter Seitenketten-Bausteine

Als Aldehyd-Komponenten sollten exemplarisch zwei Seitenketten-Bausteine synthetisiert werden, die sich bei natürlich vorkommenden Enlactonen finden. Zum einen sollte die Seitenkette der Pectinolide (**13**, **14**, **15**) synthetisiert werden. Hierzu muß enantiorein (*S*)-2-Hydroxy-hexanal aufgebaut werden, welches nach Koch in neun Stufen dargestellt werden kann.^[74] Die bestehende Synthese sollte nachvollzogen und bezüglich der Ausbeuten verbessert werden.

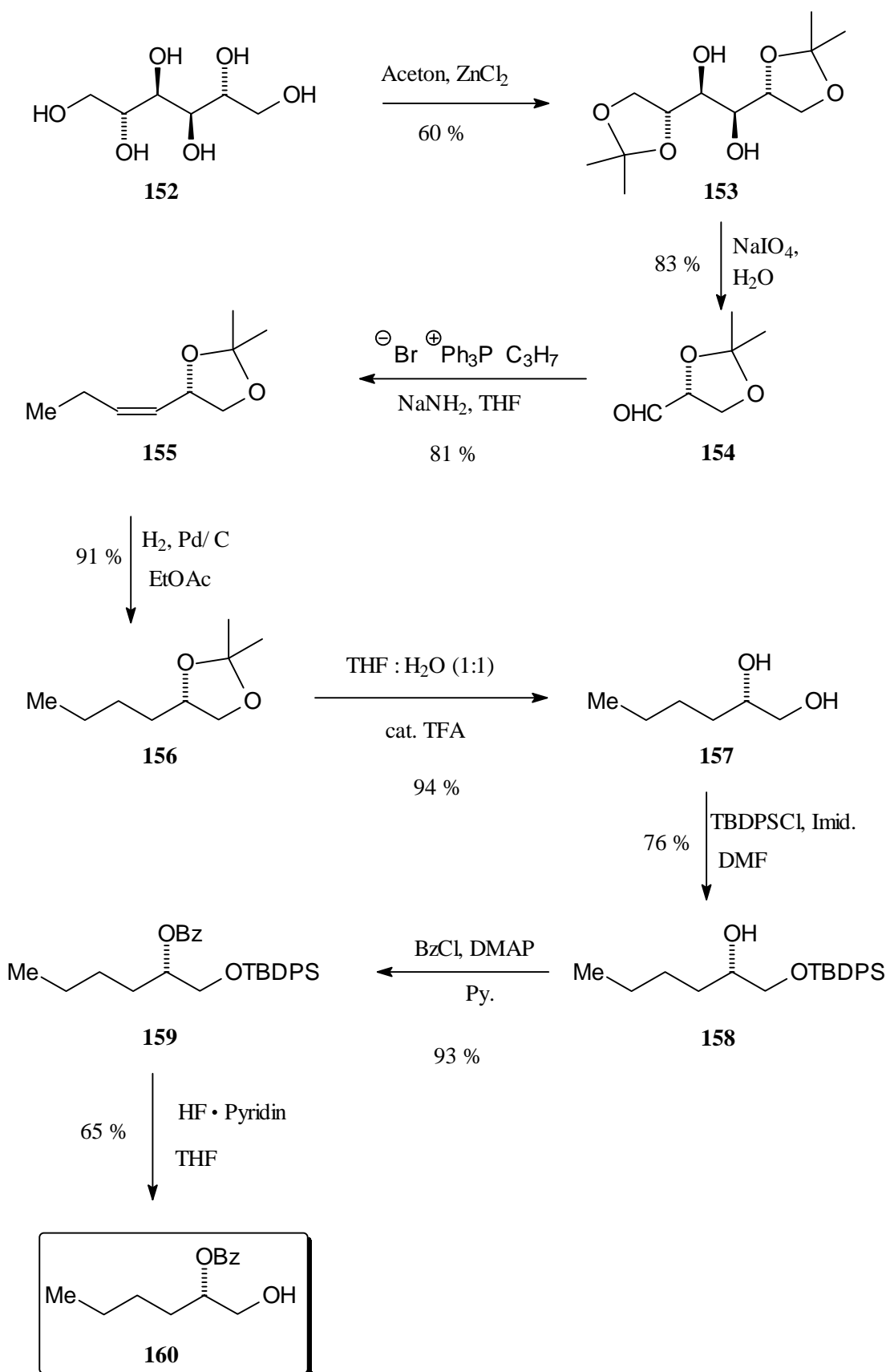


Als ein weiterer Seitenketten-Baustein wurde die Seitenkette von Hypurticin (**12**) aufgebaut. Die Konfiguration der Seitenkette von Hypurticin (**12**) ist noch nicht geklärt. Viele ähnliche C₁₂-Enlactonen weisen in der 6'-Position aber eine (*S*)-Konfiguration auf. Dementsprechend sollte deshalb der hier zu synthetisierende Aldehyd-Baustein konfiguriert sein. Theoretisch verbleiben bei zwei weiteren chiralen Zentren noch vier mögliche Stereoisomere. Die Konfiguration dieser beiden Zentren sollte willkürlich festgelegt werden.

2.2.3 Synthese der Seitenketten-Bausteine

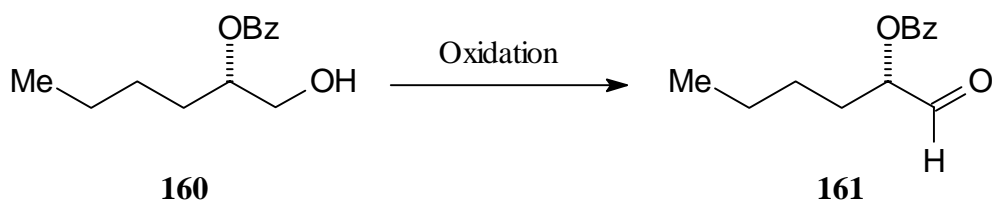
In der neunstufigen Synthese von (2*S*)-Hydroxy-hexanal setzte Koch als Schutzgruppe der sekundären Hydroxyl-Gruppe eine Benzoyl-Gruppe ein. Die Synthese geht von D-Mannitol (**152**) aus (Schema 8). Der erste Reaktionsschritt, die Einführung der Isopropyliden-Schutzgruppe zu **153**, gelingt dabei mit wasserfreiem Zinkchlorid mit 60proz. Ausbeute. Wesentlich höhere Ausbeuten können aufgrund der Bildung anderer Isopropyliden-Derivate als Nebenprodukte auch laut Literaturangaben nicht erzielt werden.^[86] Die Spaltung mit Natriummetaperiodat erfolgt mit 83proz. Ausbeute, welche hauptsächlich durch die Flüchtigkeit des entstehenden Aldehyds **154** limitiert wird. Sowohl die Ketten-Verlängerung mit der kommerziell erwerbbaaren Ylid/Natriumamid-Mischung zu **155** als auch die anschließende Hydrierung mit Wasserstoff an Palladium zu **156** gelangen mit guten Ausbeuten. Das von Koch durchgeführte Entfernen der Isopropyliden-Schutzgruppe an **156** mit saurem Ionentauscher wird zur Ausbeuten-Optimierung mit katalytischen Mengen an Trifluoressigsäure in einer Tetrahydrofuran/Wasser-Lösung durchgeführt. Dadurch wird eine Steigerung von 58 % an **157** auf eine nahezu quantitative Ausbeute erzielt.

- (28) Nachvollziehbar waren die Ausbeuten bei der Silylierung zu **158** und der anschließenden Benzoylierungs-Reaktion zu **159**. Das Entschützen der *tert*-Butyl-diphenylsilyl-Schutzgruppe mit Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex gestaltet sich allerdings vor allem bei größeren Mengen als unerwartet schwierig. So gelingt die Abspaltung selbst nach mehreren Tagen nie vollständig. Das nicht umgesetzte Edukt **159** konnte allerdings säulenchromatographisch zurückgewonnen werden.



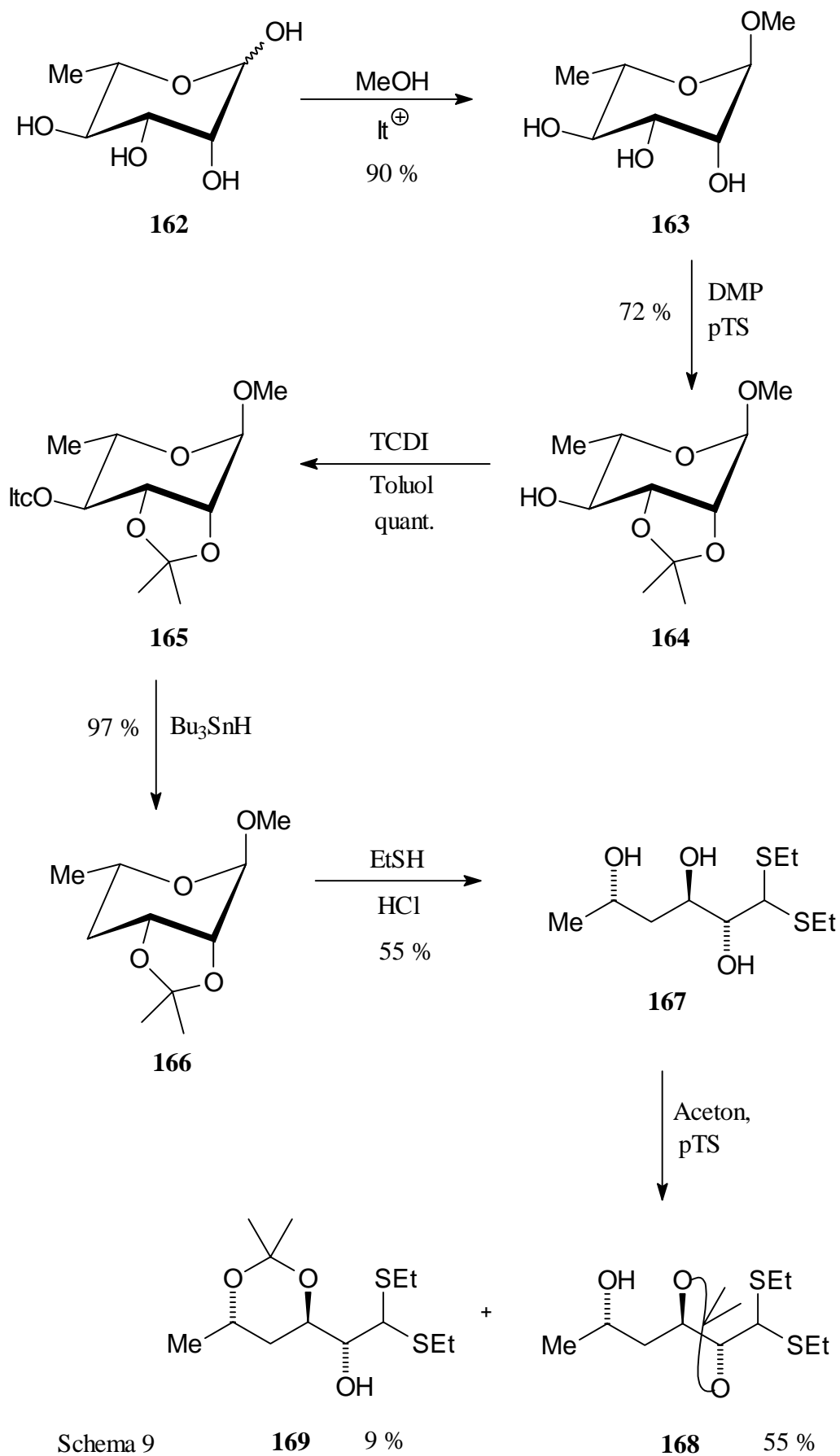
Schema 8

Die Swern-Oxidation des erhaltenen Alkohols **160** gelang Koch nur mit 35 %. Immerhin konnte das nicht umgesetzte Edukt **160** säulenchromatographisch zurückgewonnen werden. Aufgrund der unbefriedigenden Ausbeute werden aber dennoch andere Oxidationsmethoden versucht.



Mit Pyridiniumdichromat kann der Alkohol **160** zwar vollständig umgesetzt werden und zu 60 % bildet sich der Aldehyd **161**, allerdings entstehen auch noch viele Nebenprodukte. Selbst nach Aufreinigung an einer Kieselgelsäule können die Verunreinigungen nicht vollständig abgetrennt werden. Durch Oxidation des Alkohols **160** mit Bariummanganat wird der Aldehyd **161** mit einer Ausbeute von 72 %
(29) erhalten und die chromatographische Aufreinigung liefert das reine Produkt **161**, welches für die Wittig-Reaktion (Kap. 2.24) eingesetzt werden kann.^[87]

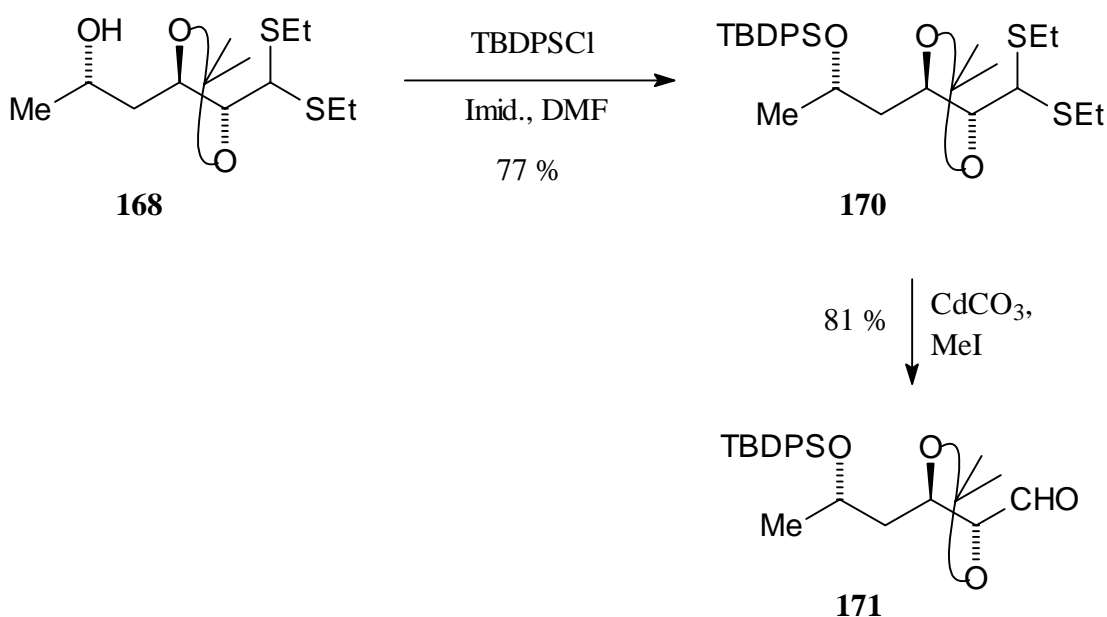
- (30) Zum Aufbau des *L-lyxo* Zucker-Derivates wird zunächst *L*-Rhamnose (**162**) zu Methyl- α -*L*-rhamnopyranosid (**163**) umgesetzt (Schema 9). Besonders effektiv ist diese Umsetzung, wenn unter Rückflußbedingungen an einer Soxhletapparatur gearbeitet wird.^[88] Die Soxhlethülse wird dabei mit Molsieb gefüllt und das entstehende Wasser so dem Gleichgewicht entzogen. In 90 % kann so das Vollacetal **163** erhalten werden. Mit Dimethoxypropan unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure gelingt die Isopropylidenierung nach Aufreinigung mit 72 % zu **164**.
(31) Die anschließende Reduktion erfolgt in zwei Stufen. Zunächst wird an C-4 eine Imidazolylthiocarbonylgruppe mit nahezu quantitativer Ausbeute eingeführt.^[89]
(32) Diese Thiocarbonyl-Gruppe von **165** läßt sich unter Rasmussen-Bedingungen mit Tributylzinnhydrid in siedendem Toluol mit sehr guten Ausbeuten zum 4,6-Dideoxy-Zucker **166** umsetzen.^[90]
(33)



Schema 9

Ein Schutz der 5-Hydroxyl-Gruppe wird erst nach Fixierung des Zuckers in seiner offenkettigen Form möglich. Deshalb wird zum Dithiol **167** umgesetzt.^[91] Mit Ethylthiol in konzentrierter Salzsäure kann das Rohprodukt zwar mit über 90 % erhalten werden, nach Säulenchromatographie verbleiben aber nur 55proz. des Thiols **167**. Mit der konzentrierten Salzsäure wird dabei wie erwartet auch die Isopropyliden-Schutzgruppe abgespalten.

(35) Durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure in absolutem Aceton kann die 2- und 3-Hydroxyl-Gruppe zwar wieder mit einer Isopropyliden-Gruppe geschützt werden, allerdings entsteht neben dem Dioxolan- **168** auch das entsprechende Dioxan-Derivat **169**. Die Ausbeute an dem gewünschten Produkt **168** lag daher nur bei 55 %. Als Schutzgruppe für die 5-Hydroxyl-Gruppe wird eine *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe gewählt, da diese unter den folgenden Wittig-Bedingungen stabil sein sollte.

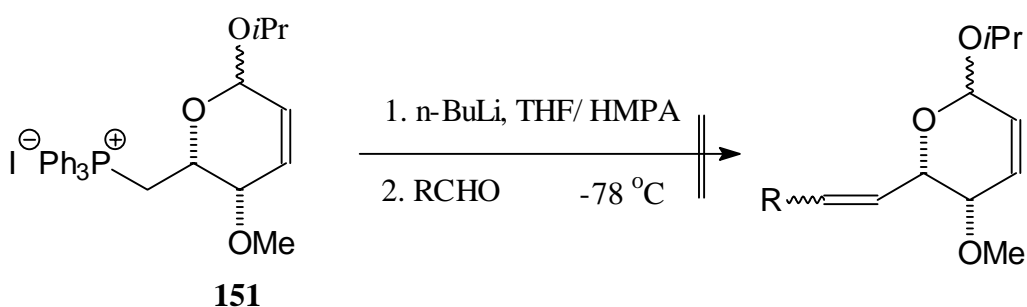


(36) Die Einführung der Silyl-Gruppe zu **170** gelingt in Dimethylformamid mit dem Silylchlorid mit 77 %. Die anschließende Freisetzung des Aldehyds **171** benötigt mit Methyljodid und Cadmiumcarbonat mehrere Tage. Mit 81 % kann der gewünschte Aldehyd **171** erhalten werden, welcher allerdings sehr instabil ist und ohne

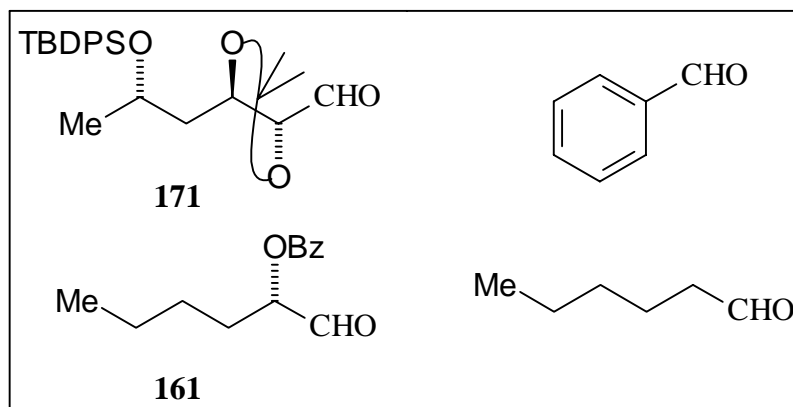
(37) weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden muß.

2.2.4 Wittig-Reaktion des pyranoiden Phosphoniumsalzes

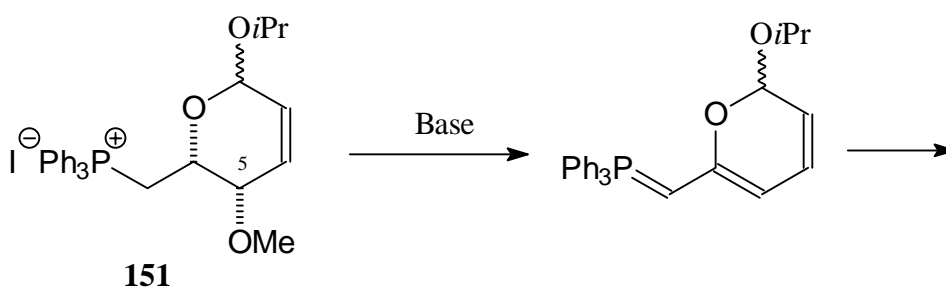
Zur Ketten-Extension nach Wittig wird das Phosphoniumsalz **151** fein pulverisiert in einem Lösungsmittel-Gemisch aus THF und HMPA suspendiert. Als Base wird n-Butyllithium zugegeben und nach nur einer Minute der Aldehyd **161** oder **171** zugegeben. Nach Zugabe der Base zeigt sich zwar eine orange Verfärbung, die eigentlich auf die Bildung des Ylids schließen läßt, nach Aufarbeitung der Reaktion kann aber kein Olefinierungs-Produkt isoliert werden. Um sicher zu gehen, daß die Wittig-Reaktion an dem Ringbaustein und nicht etwa an dem eingesetzten Aldehyd scheitert, wird letzterer variiert. So wird die zunächst eingesetzte Aldehyd-Komponente der Pectinolide **161** und des Hypurticins **171** durch einfacher gebaute Aldehyde ersetzt. Aber auch bei der Umsetzung mit Capronaldehyd und Benzaldehyd konnte kein Wittig-Produkt erhalten werden. Im NMR-Spektrum finden sich lediglich Zerfallsprodukte des Phosphoniumsalzes.



Aldehyde (RCHO) =



Da entsprechende Wittig-Reaktionen bei der Darstellung von 6-mono-substituierten Enlactonen aber erfolgreich verlaufen, muß der Alkoxy-Substituent in Position 5 die Probleme hervorrufen. Es ist denkbar, daß durch Zugabe der Base eine Eliminierung stattfindet und dann weitere Zersetzungsreaktionen eintreten.



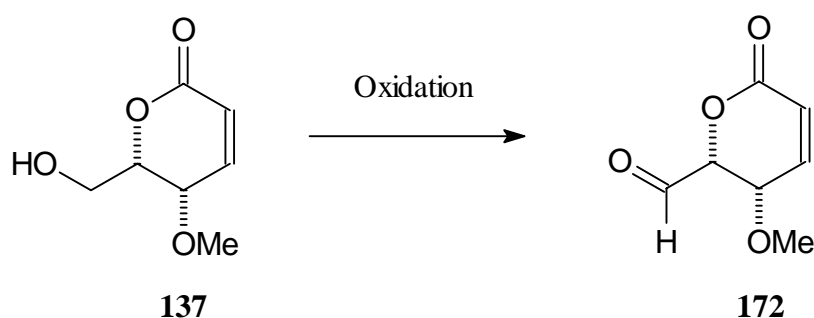
Die Tendenz zur Abspaltung der Alkoxy-Gruppe in Position 5 bei Anwesenheit einer Base scheint ein generelles Problem solcher Enlacton-Verbindungen zu sein. Deshalb wird die zweite Wittig-Variante (Strategie III, Schema 6) versucht.

2.3 Synthese-Strategie III: Pyranoider Baustein als Aldehyd-Komponente

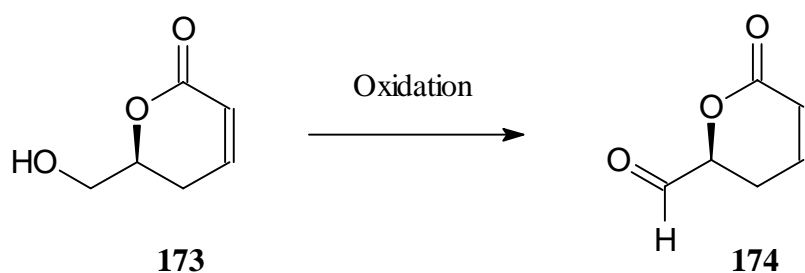
Für die Strategie III sollte der pyranoide Ringbaustein **137** als Aldehyd funktionalisiert werden. Das Kap. 2.3.1 beschreibt im folgenden die Synthese des Aldehyds und dessen erfolgreichen Einsatz in den anschließenden Wittig-Reaktionen. Die Effizienz der Synthese konnte abschließend durch Austausch der Methyl-Schutzgruppe des Ringbausteins gegen eine Benzyl-Gruppe beträchtlich gesteigert werden.

2.3.1 Oxidation des pyranoiden Bausteins zum Aldehyd

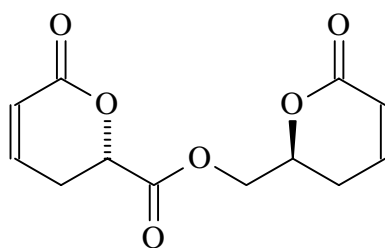
Die pyranoide Aldehyd-Komponente **172** sollte durch Oxidation des Alkohols **137** zugänglich sein. Die Oxidation des Alkohols **137** nach Swern mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid führt aber nach Zugabe von N-Ethyl-diisopropylamin und saurer Aufarbeitung nur zu Zersetzungsprodukten.



Daß eine Zersetzung unter Swern-Bedingungen eintreten kann, findet sich in der Literatur bei dem analogen 6-monosubstituierten Alkohol **173** beschrieben.^[83]



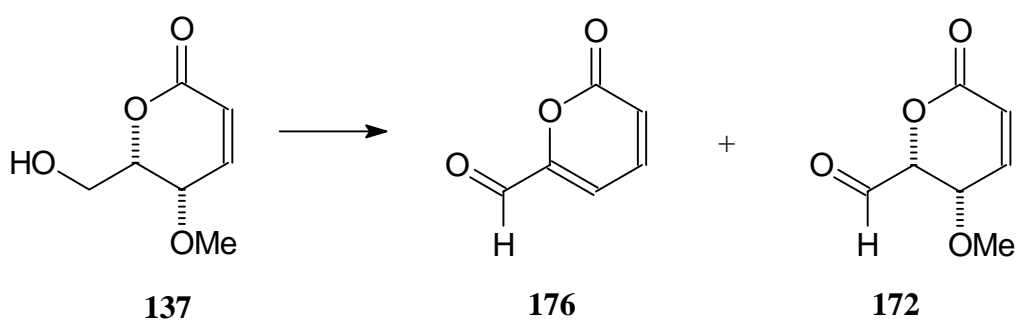
Eine Umsetzung zu dem gewünschten Aldehyd **174** gelang allerdings dennoch. Zum einen, wenn nach erfolgter Swern-Oxidation ohne saure Aufarbeitung gleich das Seitenketten-Segment bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zutropft wurde. Zum anderen durch PDC-Oxidation.^[46h] Die Ausbeuten an Aldehyd **174** lagen aber bei der PDC-Oxidation durch Bildung des Esters **175** (35 %) als Konkurrenzprodukt nur bei 20 %.^[92]

**175**

- Die Oxidation vom Alkohol **137** zum Aldehyd **172** sollte deshalb mit verschiedenen Oxidations-Methoden versucht und die Ergebnisse dann verglichen werden (siehe Tabelle 1). Bei der Swern-Oxidation wird auf die saure Aufarbeitung verzichtet und die Reaktionslösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ direkt zur Ylid-Komponente zutropft. Es werden aber dennoch keine Wittig-Produkte isoliert. Bei Zugabe des Alkohols **137** zu der Oxalylchlorid/DMSO-Mischung findet die normalerweise zu beobachtende Eintrübung sehr zögerlich statt. Auch nach längeren Reaktionszeiten zeigt sich nur eine schwache Trübung. Dies deutet darauf hin, daß die Oxidation nicht oder nur sehr langsam erfolgt. Bei den anderen eingesetzten Oxidationsmethoden zeigt sich, daß neben dem gewünschten Aldehyd **172** auch der α,β -ungesättigten Aldehyd **176** entsteht. Dieser entsteht vor allem bei der Oxidation mit Essigsäureanhydrid und Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur.^[93]
- (39) Die PDC-Oxidation wird bei unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt. Die NMR-Messungen machen deutlich, daß zunächst der gewünschte Aldehyd **172**
- (40) gebildet wird, dann aber zunehmend auch der α,β -ungesättigte Aldehyd **176** entsteht. Bei Reaktionszeiten im Bereich von 0.5 bis 1 Stunde ist der Gesamtumsatz noch zu niedrig, auch wenn das Aldehyd-Verhältnis noch sehr günstig liegt. Reaktionszeiten von über 3 Stunden zeigten zwar einen hinreichenden Umsatz des Eduktes **137**, lieferten aber eine schlechte Ausbeute an dem gewünschten Aldehyd **172**. Als ideales

Mittelmaß erweist sich eine Reaktionszeit von 2 bis 2.5 Stunden. Eine Aufreinigung der Aldehyde **172** und **176** durch Säulenchromatographie war zwar möglich, allerdings konnte dann nicht mehr die gesamte Aldehydmenge vor allem an **172** von der Säule eluiert werden. Deshalb wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet und die Aldehyd-Mischung direkt für die anschließende Wittig-Reaktion verwendet.

Die entstehenden Wittig-Produkte sollten sich dann säulenchromatographisch trennen lassen.

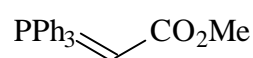


Oxidationsmethode	Reaktionszeit [h]	Ausbeute an 176 [%]	Ausbeute an 172 [%]
Swern: DMSO, Oxalylchlorid in CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	0.5-1	-	-
DMSO, Acetanhydrid, Raumtemperatur	1	89	-
PDC in CH ₂ Cl ₂ , Raumtemperatur	0.5	5	20
PDC in CH ₂ Cl ₂ , Raumtemperatur	2	28	57
PDC in CH ₂ Cl ₂ , Raumtemperatur	3.5	76	10

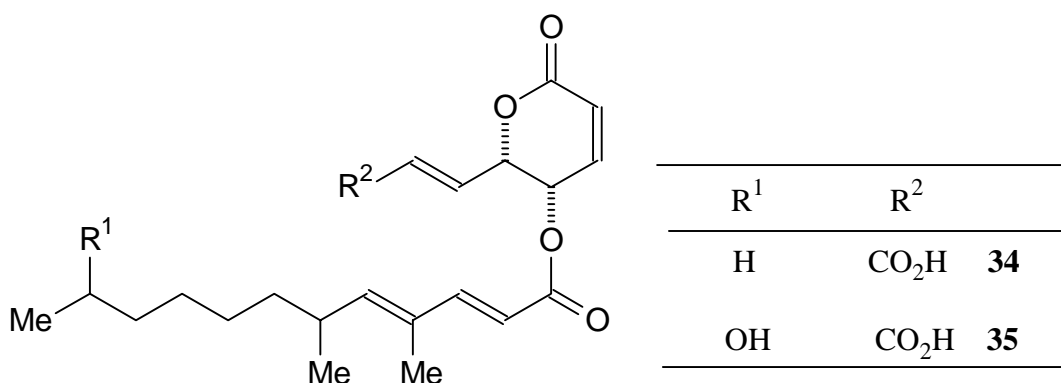
Tabelle 1

2.3.2 Geeignete Seitenketten-Bausteine als Ylid-Komponenten

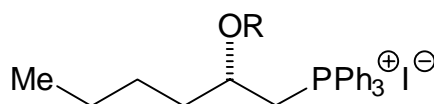
Da der pyranoide Baustein nun als Aldehyd-Komponente **172** zur Verfügung stand, wurden Seitenketten-Bausteine mit Ylid-Funktionalität gesucht. Ein gut zugängliches Ylid stellt dabei der Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester dar.



Der Einsatz dieses Ylids sollte nach Wittig-Reaktion ein Enlacton generieren, dessen Struktur sich auch in der Natur wiederfindet. So zeigen die erst kürzlich isolierten Enlactone **34** und **35** ein ähnliches Grundgerüst. Bei ihnen ist die 5-OH-Gruppe noch an eine seltene Fettsäure gebunden und die Carbonsäure-Gruppe an der Doppelbindung ist nicht verestert.



Als ein zweiter Seitenketten-Baustein sollte das entsprechende Phosphoniumsalz der Seitenkette der Pectinolide A, B und C (**13**, **14**, **15**) dargestellt werden.

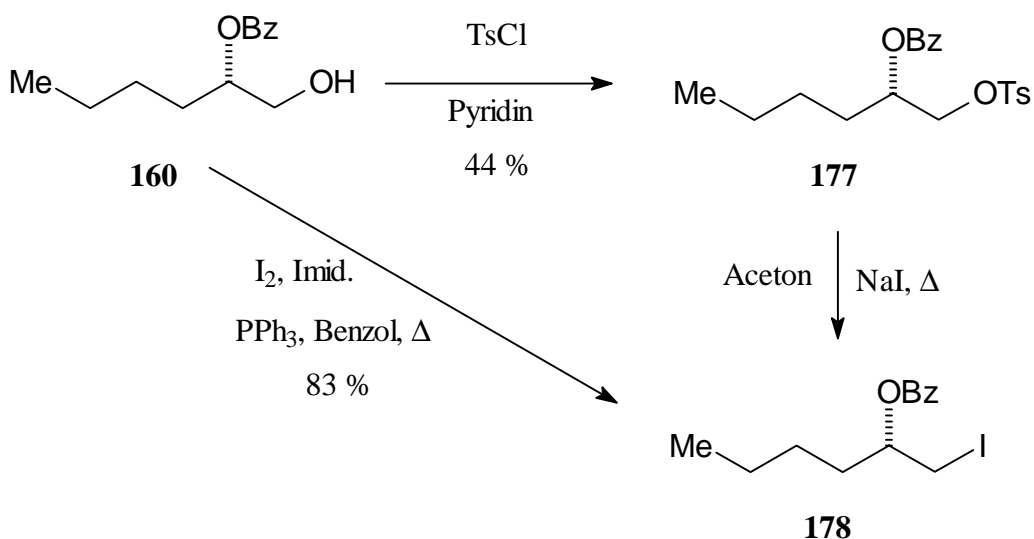


Die Darstellung des Phosphoniumsalzes kann dabei über den bereits synthetisierten Alkohol **160** erfolgen.

Als weitere Phosphoniumsalze bieten sich die schon in Kap.1.3 ausführlich vorgestellten Ethyl- oder Benzyl-triphenylphosphoniumbromide als Natriumamid-Mischungen an.

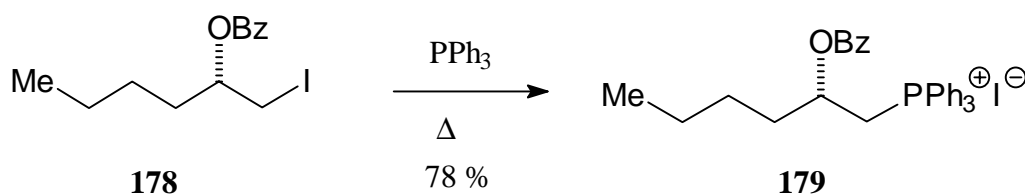
2.3.3 Die Pectinolid-Seitenkette als Phosphoniumsalz

Zur Überführung des Alkohols **160** zum Phosphoniumsalz wurde zunächst die entsprechende Iodverbindung dargestellt. Eine Möglichkeit zur Einführung von Iod ist dabei der Weg über das Tosylat **177** und anschließende nucleophile Substitution mit Natriumiodid zu **178**.



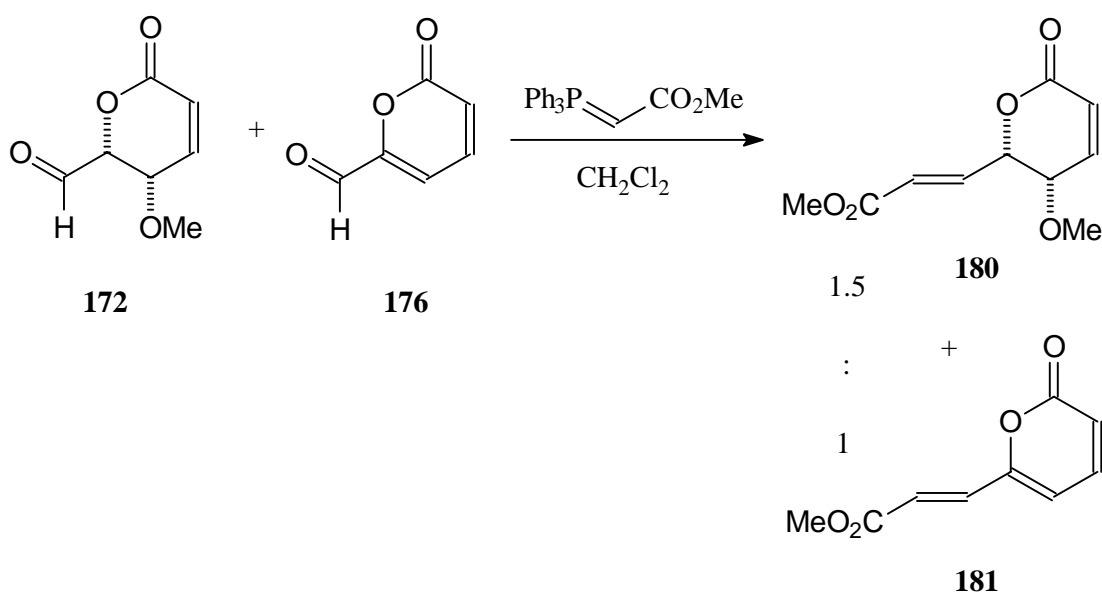
- (41) Bereits die Tosylierung verlief aber sehr ungleichmäßig und nach Aufreinigung konnte das Produkte **177** mit nur 44 % erhalten werden. Die Substitution mit Natriumiodid lieferte nur ein Produktgemisch. Es wurde deshalb ein direkter Weg zur Überführung der Hydroxyl-Funktionalität in das Iodid **178** gewählt.
- (42) Die Umsetzung des Alkohols **160** mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in Benzol liefern nach Säulenchromatographie problemlos in 83 % das gewünschte Iodid **178**. Setzt man das Iodid **178** mit Triphenylphosphin in Acetonitril um und erhitzt am Rückfluß, so erfolgt auch nach 20 Stunden keine sichtbare Umsetzung.

- (43) Das Phosphoniumsalz **179** kann aber in der lösungsmittelfreien Schmelzreaktion mit 78proz. Ausbeute als farbloser Schaum erhalten werden.



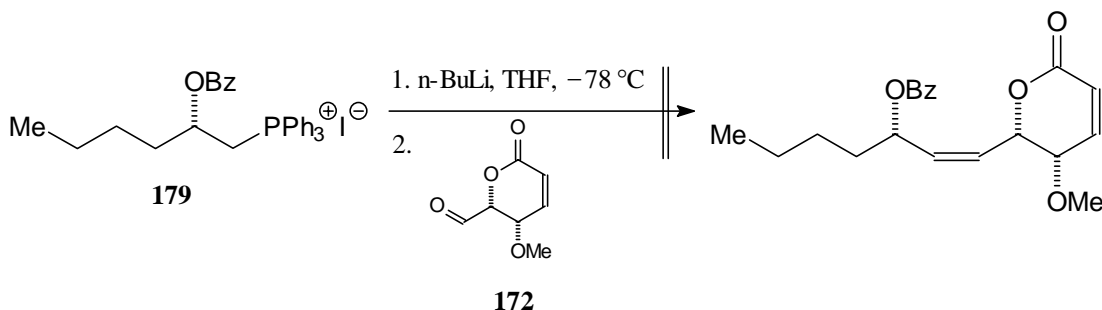
2.3.4 Wittig-Reaktionen mit der pyranoiden Aldehyd-Komponente

- (44) Bei der Umsetzung von Triphenylphosphoranylidene-Essigsäuremethylester mit dem Aldehydgemisch **172** und **176** bei Raumtemperatur können beide erwarteten trans-Wittig Produkte **180** und **181** synthetisiert werden. Die Ausbeute an dem gewünschten Olefin **180** beträgt dabei 69 %. Eine Trennung der beiden Produkte **180** und **181** an einer Kieselgelsäule ist weitgehend möglich, aber man erhält als Zwischenfraktionen noch Mischungen.



Nachdem die Reaktion mit dem Instant-Ylid erfolgreich verlaufen war, wird das Phosphoniumsalz **179** mit dem pyranoiden Aldehydgemisch **172** und **176** umgesetzt. Als Base zur Erzeugung des Ylids aus dem Phosphoniumsalz wird dabei Butyllithium eingesetzt. Die Zugabe der Base führt bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer orangen

Verfärbung. Nach einer Minute wird dann die Aldehyd-Mischung zugetropft. Nach Aufarbeitung der Reaktion kann aber kein Wittig-Produkt isoliert werden.

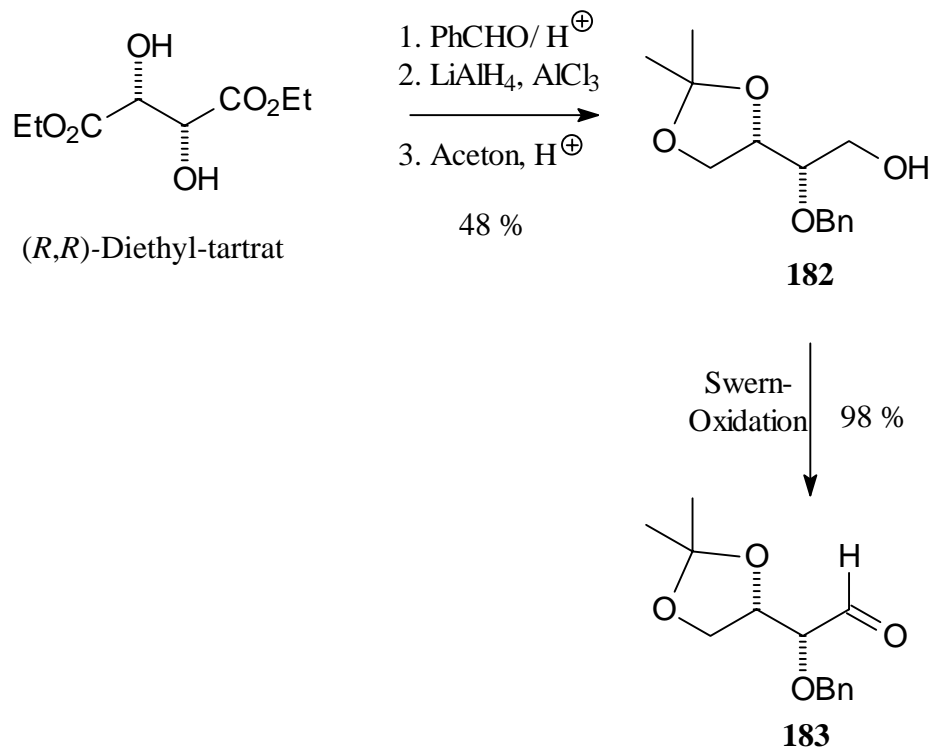


Phosphoniumsalze wie **179**, die einen β -Oxy-Substituenten besitzen, neigen bei Wittig-Reaktionen bei Anwesenheit einer Base zu Eliminierungsreaktionen (siehe Kap. 3). Allerdings sollte sich dann die Reaktionslösung kurze Zeit nach Zugabe der Base wieder entfärben, da die Farbe von der Bildung des Ylids herrührt. Eine spontane Entfärbung der Reaktionslösung wird aber nicht beobachtet. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß die Wittig-Reaktion bei -78 °C noch nicht abläuft, weshalb die Reaktion langsam auf 0 °C erwärmt wird. Hierbei wird schließlich die Entfärbung der orangen Ylid-Lösung beobachtet. Nach Aufarbeitung konnte aber dennoch kein Produkt isoliert werden. Um sicher zu gehen, daß nicht der Alkohol **172** die Probleme verursacht, wurde an dessen Stelle Benzaldehyd in verschiedenen Äquivalenten zugegeben. Keine der Reaktionsansätze führte zu dem Wittig-Produkt. Eine mögliche Erklärung könnte sein, daß das Ylid bei niedrigen Temperaturen zu reaktionsträge ist und bei höheren schneller zerfällt als es mit dem Aldehyd **172** oder Benzaldehyd reagiert.

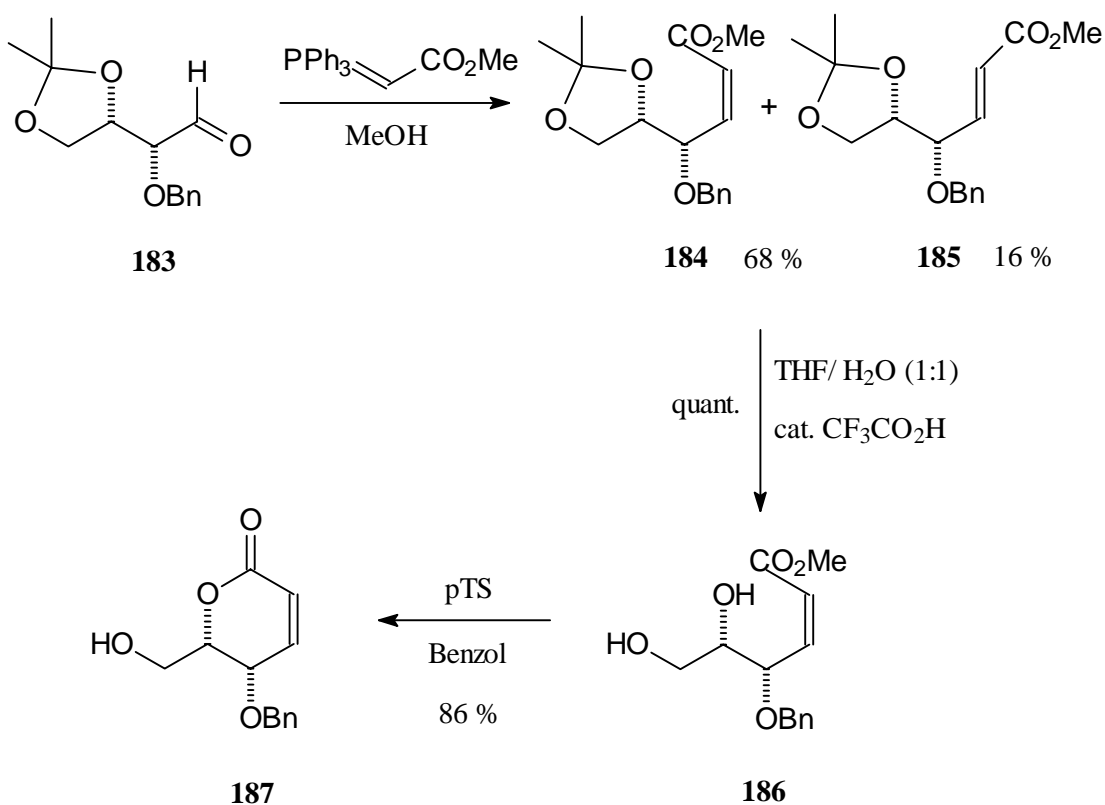
Es läßt sich festhalten, daß Strategie III zur Darstellung von 5,6-disubstituierten L-Enlactonen geeignet ist. Das pyranoide Enlacton **180** wird so über dreizehn Stufen mit 3-4proz. Gesamtausbeute erhalten. Beim Einsatz der β -Oxy substituierten Seitenkette der Pectinolide stößt das Konzept allerdings auf seine Grenzen. Es sollte nun versucht werden die Synthese noch effizienter zu gestalten. Es wird deshalb die Synthese eines pyranoiden Ringbausteins angestrebt, der in der 5-Position eine andere Schutzgruppe als den Methylether aufweist. Im folgenden soll gezeigt werden, daß durch Einsatz einer Benzyl-Schutzgruppe die Synthese viel effektiver wird.

2.3.5 Effiziente Darstellung von 5,6-disubstituierten L-Enlactonen durch Einsatz einer Benzyl-Schutzgruppe

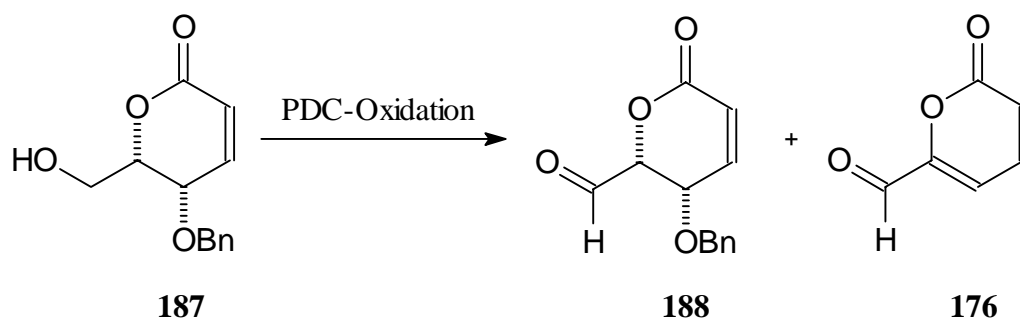
Als alternative Schutzgruppe für die 5-Position wurde die Benzyl-Gruppe ausgewählt. Oft wird der Einsatz von Benzyl-Gruppen bei Anwesenheit von Doppel-Bindungen, wie sie auch in den Enlactonen vorliegen, vermieden. Die hydrogenolytischen Bedingungen unter denen die Abspaltung der Benzyl-Gruppe häufig vorgenommen wird führt nämlich auch zur Hydrierung dieser Doppel-Bindungen. Allerdings finden sich auch Beispiele für die selektive Abspaltung von Benzyl-Gruppen bei Anwesenheit von Doppelbindungen. So, kann die gezielte Abspaltung z.B. mit Lewis-Säuren wie Titanatetrachlorid oder Zinn-(IV)-chlorid erfolgen.^[10c] Die Darstellung des entsprechenden pyranoiden Alkohols kann ausgehend von **182** erfolgen. Dieser wird in drei Stufen aus (*R,R*)-Diethyl-tartrat erhalten (siehe auch Schema 7). Swern-Oxidation von **182** liefert in 98proz. Ausbeute den Aldehyd **183**.



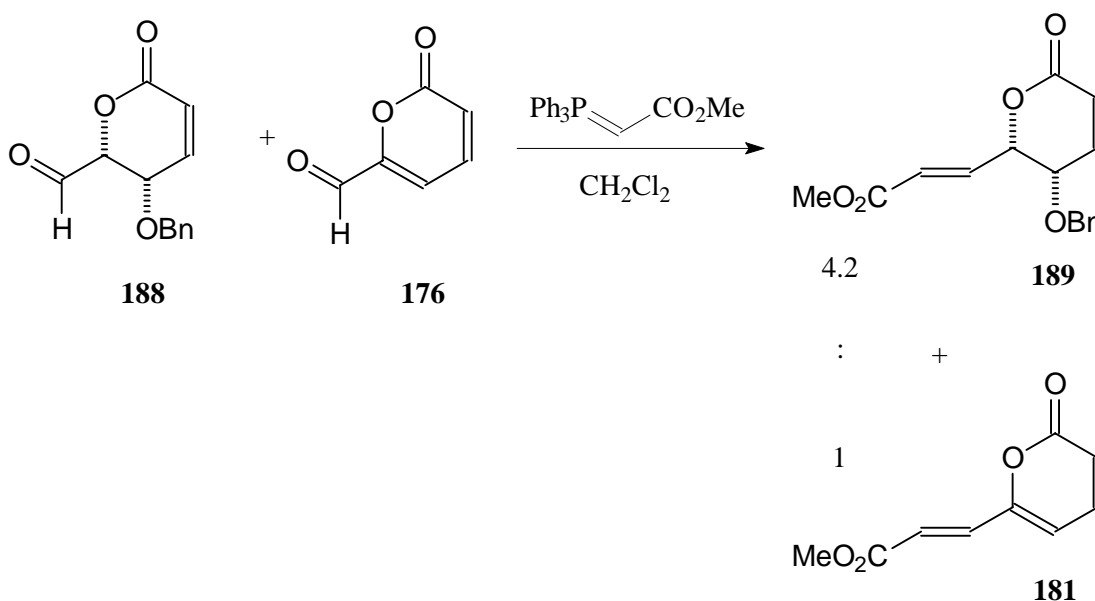
Analog zum Aufbau des methylierten Derivates **143** erfolgt dann die Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd-Rohprodukt **183** und Triphenylphosphoranylidene-Essigsäuremethylester. Bei gleichen Reaktionsbedingungen wie schon für die Darstellung von **143** erhält man eine cis/trans-Mischung **184/185** im Verhältnis 4.2:1 (45) bei einer Gesamtausbeute von 84 %. Eine säulenchromatographische Abtrennung des cis-Produktes **184** war weitgehend möglich, es verblieb aber ein kleinerer Anteil an Mischfraktion.



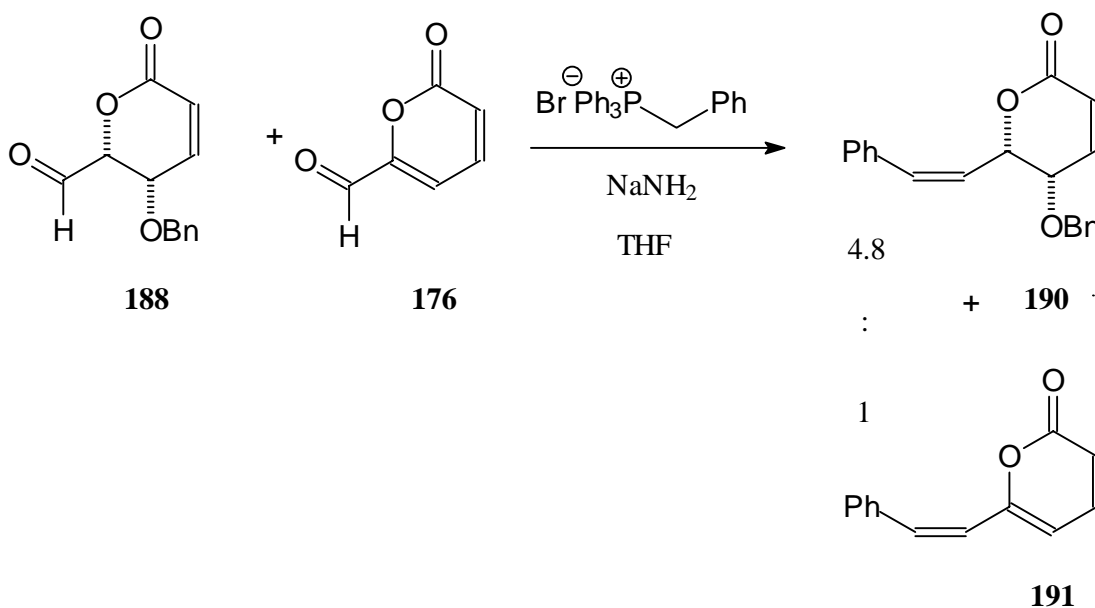
Nach nahezu quantitativer Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe zu **186** (46) mit katalytischen Mengen an Trifluoressigsäure wird zum Lacton **187** cyclisiert. Mit (47) 86 % kann das Benzyl-Derivat **187** als farblose Kristalle erhalten werden. Zur Oxi- (48) dation des Lactons **187** zum Aldehyd **188** wird mit PDC für 2-2.5 Stunden umgesetzt. Das Gemisch der Aldehyde **188** und **176** wird direkt in die Olefinierungs-Reaktionen eingesetzt.



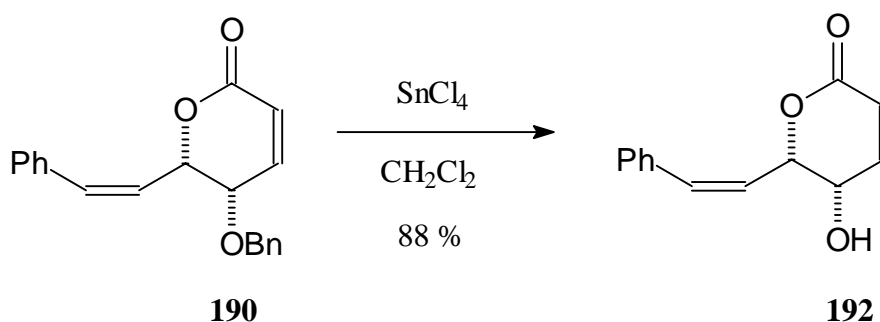
- In der Wittig-Reaktion wird zunächst mit Triphenylphosphoranylidene-Essigsäuremethylester umgesetzt. Es wird dabei das gewünschte Produkt **189** mit 59proz. (49) Ausbeute über die letzten beiden Stufen erhalten. Die chromatographische Abtrennung von dem Eliminierungsprodukt **181** gelingt besser als bei dem Methyl-Derivat. Die Produktverteilung von **189/181** = 4.2:1 deutet darauf hin, daß in der PDC-Oxidation der Benzyl-Substituent nicht so leicht abgespalten wird wie der Methoxy-Substituent bei **137**.



- (50) In einer weiteren Wittig-Reaktion wird die Aldehyd-Mischung **176** und **188** mit Benzyl-triphenylphosphoniumbromid-/Natriumamid umgesetzt. Nach säulen-chromatographischer Aufreinigung kann das gewünschte Wittig-Produkt **190** mit 44 % über die letzten zwei Stufen isoliert werden. Die Trennung der beiden Produkte **190** und **191** gelingt problemlos. Das Produktverhältnis liegt mit **190/191** = 4.8:1 in der Größenordnung der vorherigen Wittig-Reaktion (bzw. der PDC-Oxidation).



Die Abspaltung der Schutzgruppe wird exemplarisch am Derivat **190** vorgenommen. Durch Zugabe von katalytischen Mengen an Zinntetrachlorid zu einer (51) Lösung von **190** in Dichlormethan gelingt die Abspaltung der Benzyl-Gruppe nach leichtem Erwärmen (40-50 °C) und man erhält das entschützte Produkt **192** mit 88proz. Ausbeute.



Durch Austausch der Methyl-Schutzgruppe gegen die Benzyl-Gruppe in der 5-Position kann die Enlacton-Synthese um vier Stufen verkürzt werden. Die PDC-Oxidation führt bei dem Benzyl-Alkohol **187** außerdem in geringeren Mengen zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **176** als bei dem entsprechenden Methyl-Derivat **137**. Daneben gelingt auch die chromatographische Trennung der beiden Wittig-Produkte besser. Da die abschließende Deblockierung der Benzyl-Gruppe problemlos verläuft, konnte die Synthese durch Einsatz der Benzyl-Gruppe wesentlich effizienter gestaltet werden. Das Derivat **189** wird so über 9 Stufen mit 17proz. Ausbeute erhalten. Im Vergleich dazu erhält man das entsprechende Methyl-Derivat **180** mit nur 4 % über 13 Stufen.

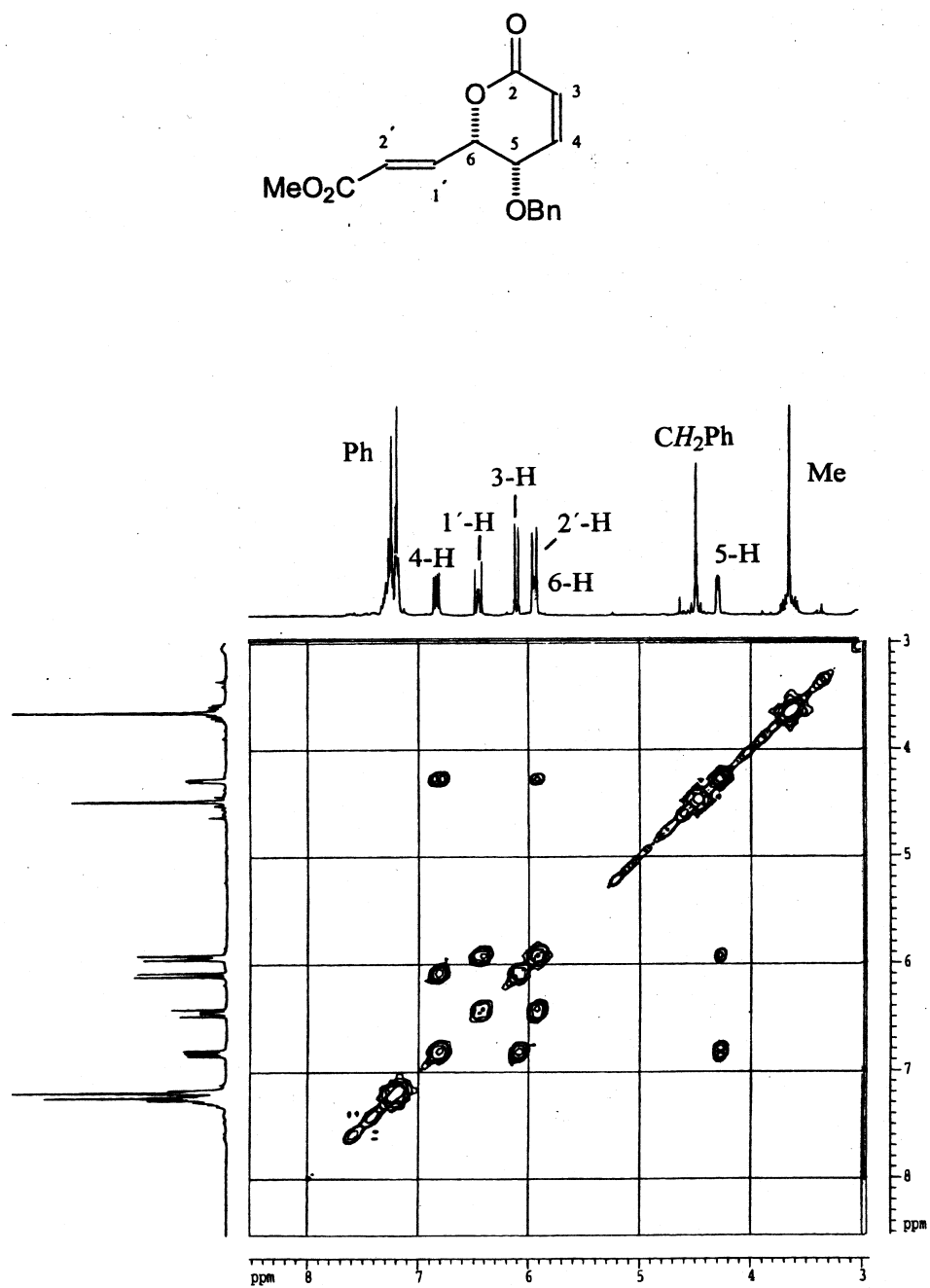


Abbildung 2: $^1\text{H}/^1\text{H}$ -korreliertes Spektrum von δ -Enlacton 189

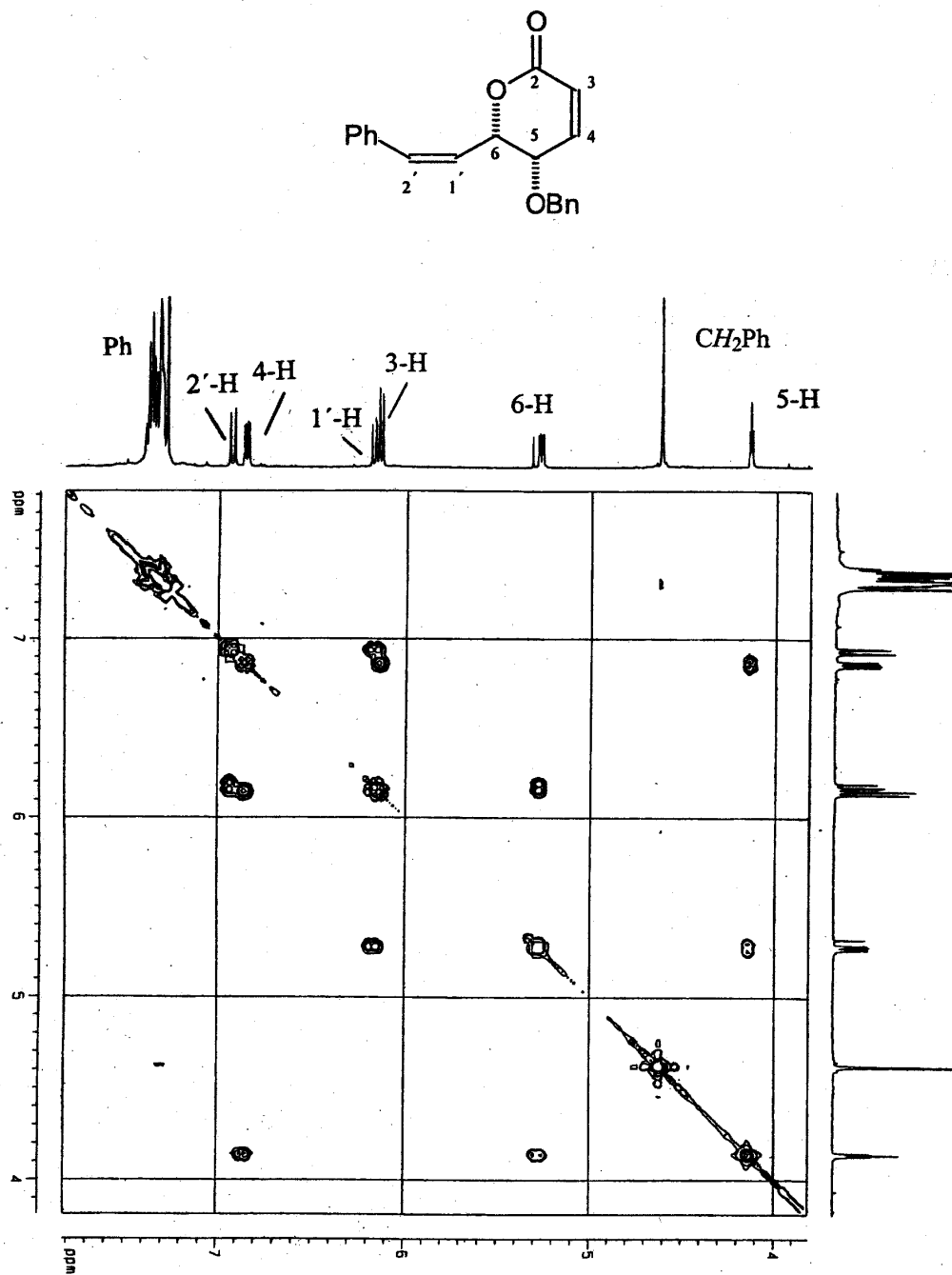
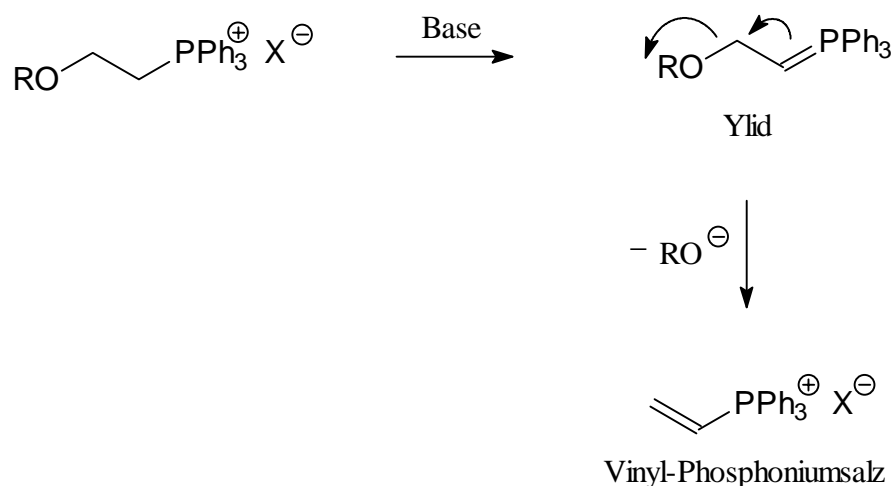


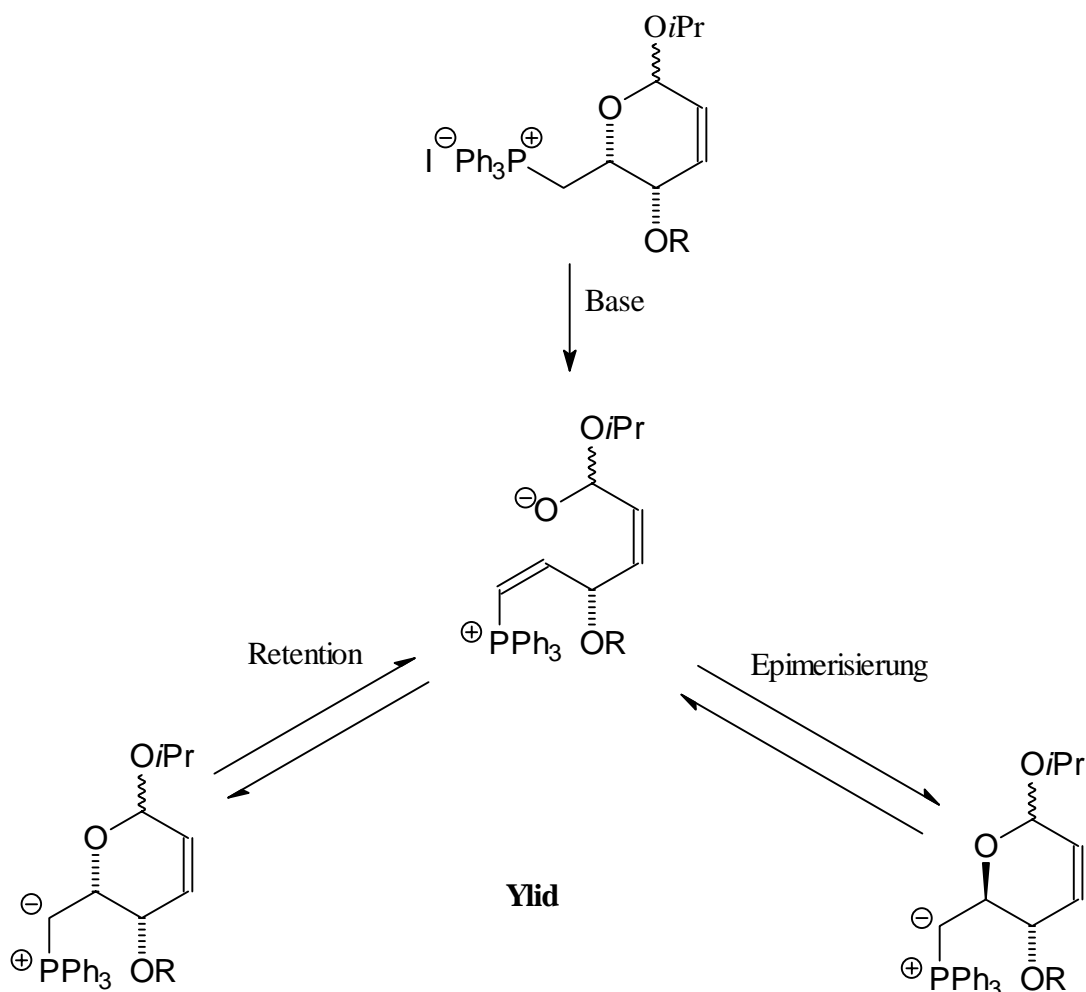
Abbildung 3: $^1\text{H}/^1\text{H}$ -korreliertes Spektrum von δ -Enlacton 190

3. Zur Problematik von Wittig-Reaktionen mit β -Oxy-Verbindungen

Die problematische Umsetzung von β -Oxy-Phosphoniumsalzen in Wittig-Reaktionen wurde in dieser Arbeit mehrfach betont. Die Schwierigkeiten sind zwar literaturbekannt, allerdings ist nicht exakt nachzuvollziehen welche Verbindungen mit welchen Schutzgruppen nun völlig ungeeignet für Wittig-Umsetzung sind.^[94] Bei einigen Derivaten hat sich gezeigt, daß unter den basischen Wittig-Bedingungen nach Deprotonierung der Oxy-Substituent abgespalten wird und das so entstandene Eliminierungs-Produkt (Vinylphosphoniumsalz) auch isoliert werden kann.



Bei anderen β -Oxy-Phosphoniumsalzen finden sich nur Zerfallsprodukte nach erfolgter Reaktion. Man weiß aber, daß bei Verwendung von cyclischen Schutzgruppen bzw. bei cyclischen Verbindungen wie den Lactonen β -Oxy-Phosphoniumsalze erfolgreich in Wittig-Reaktionen eingesetzt werden können (Schema 10). Bei Öffnung der Bindung zum β -Oxy-Substituenten bleibt dieser nämlich bei cyclischen Verbindungen an das Molekül gebunden. Die offenkettige Verbindung kann so wieder recyclisieren, allerdings nicht nur unter Retention, sondern auch unter Epimerisierung, wobei die Enantiomerenreinheit des Bausteins verloren geht.



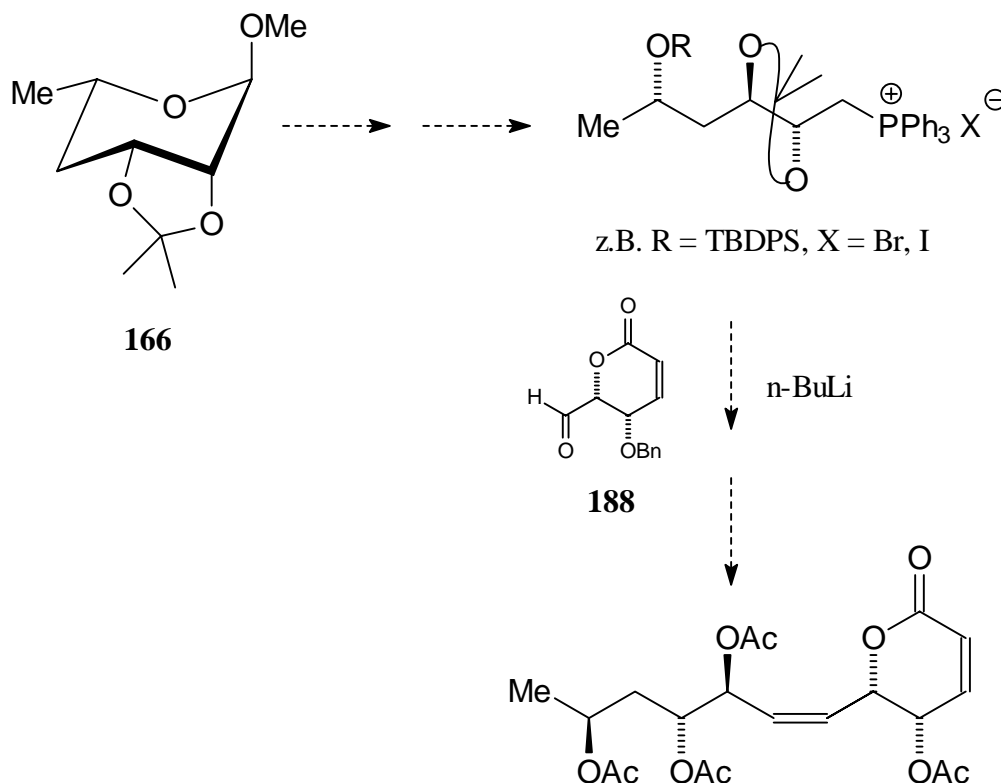
Schema 10

Eine Epimerisierung kann aber zurückgedrängt werden. Als ideale Reaktionsbedingungen zur Erzeugung des Ylids hat sich hierfür die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base bei -60 bis -78 °C erwiesen. Dabei sollte in einer Lösung aus THF mit HMPA im Verhältnis 2:1 gearbeitet werden. Lässt man zusätzlich die Base nur sehr kurz, zwischen 1 bis 3 Minuten auf das Phosphoniumsalz einwirken und gibt dann rasch den entsprechenden Aldehyd zu, so kann die Wittig-Olefinierung bei cyclischen β -Oxy-Phosphoniumsalzen meist erfolgreich durchgeführt werden.^[95] Diese Reaktionsbedingungen wurden im Rahmen dieser Arbeit stets zur Ylid-Erzeugung bei β -Oxy-Phosphoniumsalzen eingesetzt.

4. Ausblick

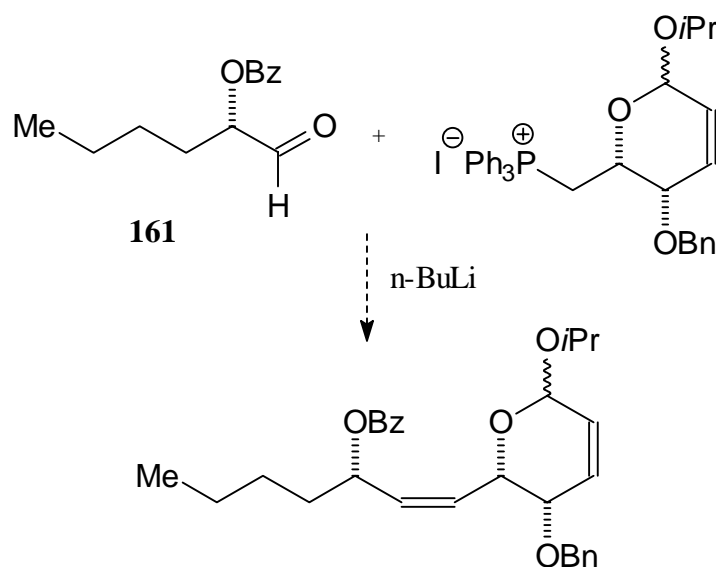
Nach Strategie III lassen sich 5,6-disubstituierte L-Enlactone, die in der Position 5 einen Oxy-Substituenten tragen, sehr ökonomisch darstellen. Wie in den Kap. 1.3 und 2.3.2 bereits erläutert lassen sich die hier synthetisierten Derivate wie **189** und **190** in natürlich vorkommende Enlactone (z.B. dem Goniotriol (**4**)) umsetzen. Der Einsatz von Ethyl-triphenylphosphoniumbromid in der entsprechenden Wittig-Reaktion sollte eine Reihe weiterer Lactone wie z.B. die Phomalactone (**1**, **2**) und das Asperlin (**3**) erschließen (siehe dazu auch Kap. 1.3).

Nachdem zur erfolgreichen Synthese relativ einfach gebaute Phosphoniumsalze eingesetzt wurden, steht nun noch die Umsetzung mit komplizierter aufgebauten Seitenketten aus. Generell sollten alle natürlich vorkommenden Enlacton-Seitenketten für die Wittig-Reaktion mit dem pyranoiden Aldehyd-Baustein **188** nach Strategie III geeignet sein. Für Hypurticin (**12**) gibt es bis heute keine Totalsynthese, auch ist die Stereochemie der Seitenkette nicht geklärt. Die Synthese eines Seitenketten-Analoga von **12** wurde in dieser Arbeit bereits beschrieben. Durch Variation der ausgearbeiteten Darstellung sollte es möglich sein, aus **166** die Seitenkette auch als Phosphoniumsalz funktionalisiert zu synthetisieren.



Durch Wittig-Reaktion von **166** mit **188** wird dann ein Enlacton generiert, das entweder mit dem Naturstoff identisch ist oder ein Isomeres darstellt. Die Synthese kann so zur Aufklärung der Konfiguration beitragen.

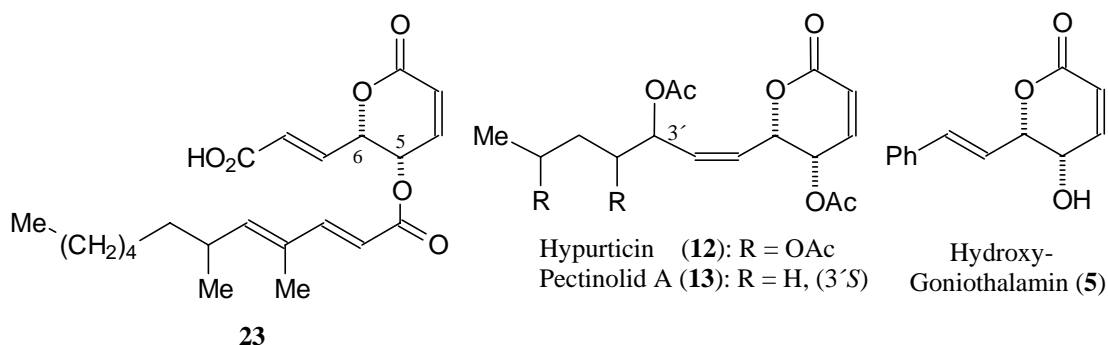
Die einzige Gruppe von 5-Oxy substituierten L-Enlactonen, die durch die hier vorgestellte Synthese-Strategie III nicht zugänglich gemacht werden kann, sind die Pectinolide (**13**, **14**, **15**). Da diese wie in Kap. 2.3.4 ausführlich beschrieben wurde einen β -Oxy-Substituenten aufweisen, welcher sich mangels weiterer Hydroxyl-Gruppen auch nicht cyclisch schützen läßt. Die Entwicklung einer Strategie zum Aufbau der Pectinolide steht also noch aus. Immerhin sollte noch versucht werden, ob ein benzyliertes Phosphoniumsalz vielleicht erfolgreich mit dem entsprechenden Aldehyd **161** der Pectinolid-Seitenkette nach Strategie II umgesetzt werden kann. Die Benzyl-Gruppe hatte sich ja bereits bei der PDC-Oxidation als wesentlich geeigneter als die Methyl-Gruppe erwiesen. Es ist so naheliegend, daß sie unter den basischen Wittig-Bedingungen stabiler ist und damit auch die Pectinolide (**13**, **14**, **15**) synthetisiert werden können. Das benötigte benzylierte Phosphoniumsalz sollte sich analog dem Methylierten darstellen lassen.



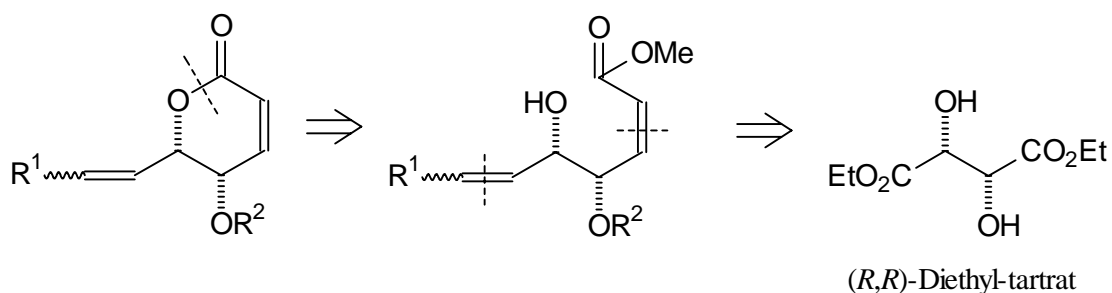
5. Zusammenfassung

Unter den zahlreichen pyranoiden Enlactonen, die in der Natur z.B. als pflanzliche Inhaltsstoffe mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften weit verbreitet sind, stellen die 5,6-disubstituierten Vertreter wie z.B. die Verbindungen **5**, **12**, **13** und **23** eine wichtige Untergruppe dar, die bislang jedoch nur unzureichend synthetisch erschlossen wurden.

Daher war es Ziel vorliegender Arbeit effiziente Synthesewege für 5,6-disubstituierte pyranoid L-Enlactone unter Nutzung gut zugänglicher, enantioreiner Bausteine neu zu erschließen.

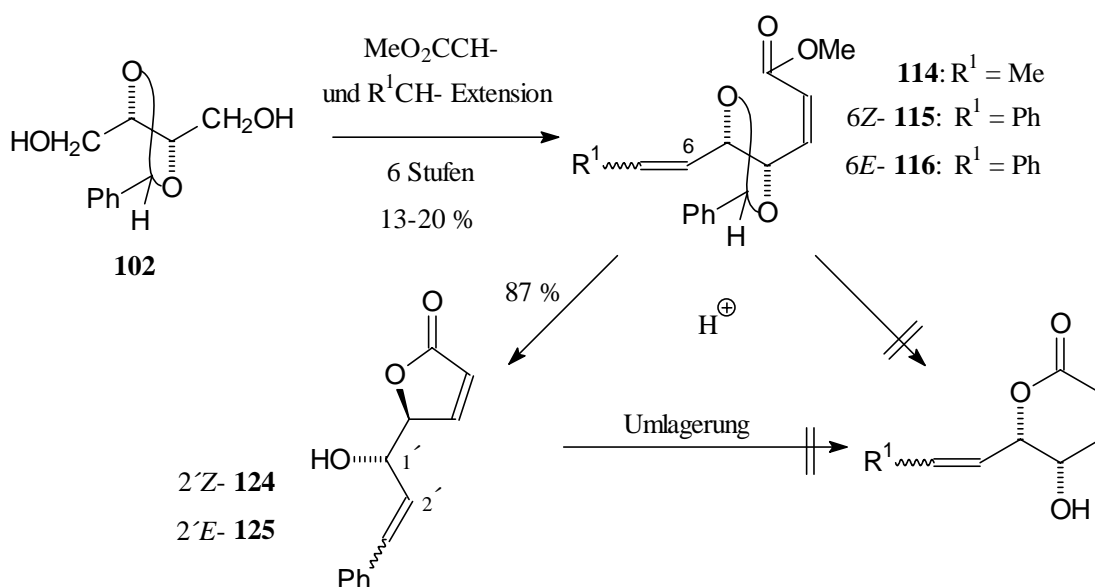


Zum Aufbau des Enlacton-Grundgerüsts erschien es besonders erfolgversprechend, die Cyclisierung zum Lacton-Ring als letzten Reaktionsschritt durchzuführen.



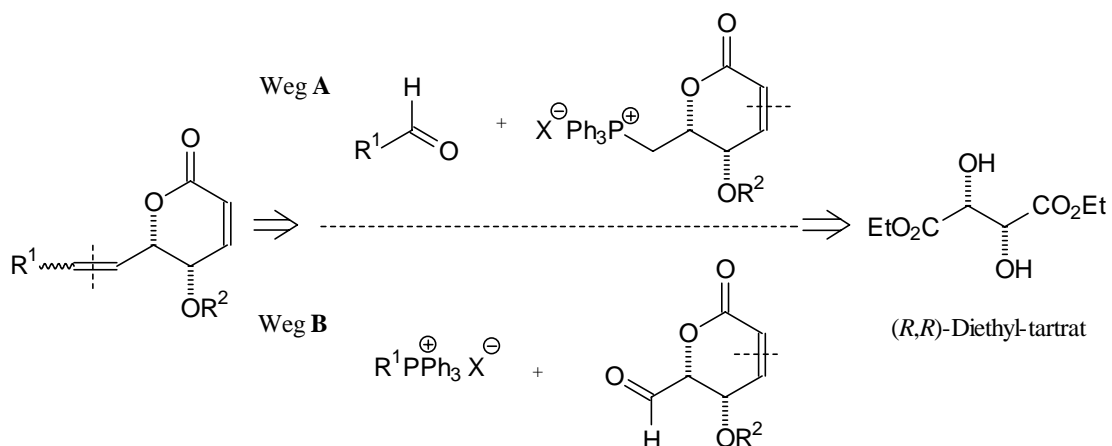
Das Edukt für die Cyclisierung läßt sich auf das gut zugängliche C₄-Synthon (R,R)-Diethyl-tartrat zurückführen, da dieses bereits die korrekte Konfiguration beider chiraler Zentren aufweist. Dieses C₄-Synthon sollte dann via Wittig-Reaktionen mit dem Rest R¹ und mit einer entsprechenden C₂-Einheit (z.B. CHCO₂Me) verknüpft werden.

Für die Realisierung dieses Konzeptes wurde (*R,R*)-Diethyl-tartrat nach Einführung einer Benzyliden-Schutzgruppe in zwei Stufen (57 %) zu dem literaturbekannten Butantetrol-Derivat **102** reduziert. Die beiden Ketten-Extensionen zur Einführung des Restes R^1 und der C_2 -Einheit ($CHCO_2Me$) zu **114**, **115** und **116** gelang via Wittig-Reaktion über die Aldehydstufen (6 Stufen, 13-20 %).



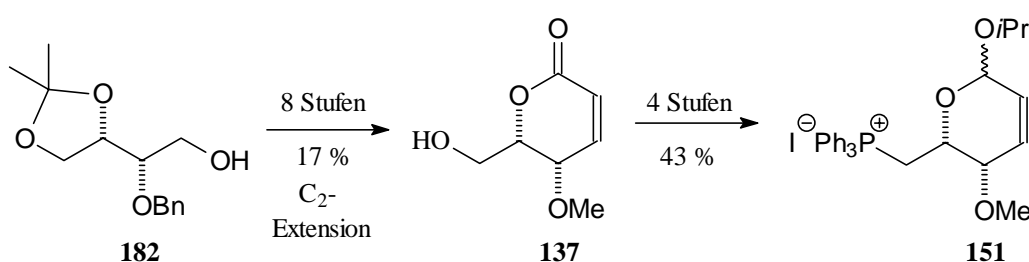
Nach Entfernen der Benzyliden-Gruppe im sauren Milieu cyclisierten **115** und **116** aber nicht zu den gewünschten pyranoiden Produkten, sondern lieferten in hohen Ausbeuten (80-87 %) die furanoiden Produkte **124** und **125**. Eine Umlagerung der furanoiden Lactone zu den pyranoiden Isomeren konnte nicht erreicht werden.

Es wurde deshalb ein alternatives Synthese-Konzept entwickelt, bei welchem der Aufbau der exocyclischen Doppelbindung den letzten Reaktionsschritt darstellt.



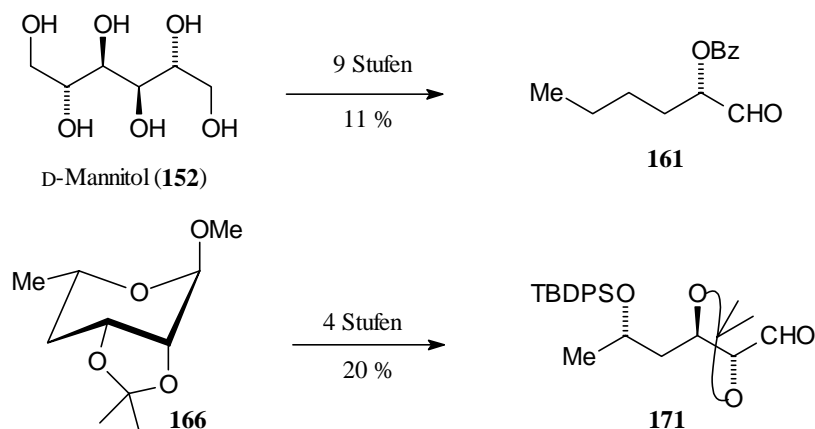
Diese Vorgehensweise erforderte die Synthese eines pyranoiden Bausteins aus (*R,R*)-Diethyl-tartrat, der dann via Wittig-Reaktion mit dem Rest R^1 zu verknüpfen war. Aufgrund wechselseitiger Funktionalisierung der Bausteine (Aldehyd oder Phosphoniumsalz) ergaben sich zwei Synthese-Varianten (Weg **A** und **B**).

Zum Aufbau der pyranoiden Komponente für Weg **A** wurde ausgehend von (*R,R*)-Diethyl-tartrat durch eine literaturbekannte Synthese über **182** das Methyl-Derivat **137** erhalten. Das für Weg **A** erforderliche Phosphoniumsalz **151** konnte aus **137** über das entsprechende Iodid in 4 Stufen zugänglich gemacht werden.

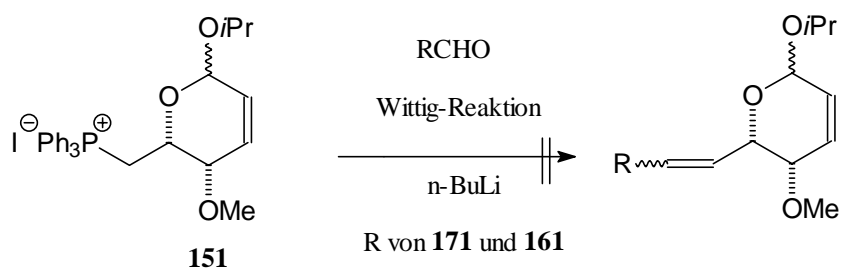


Als Aldehyde ($R^1\text{CHO}$) für die anstehende Wittig-Reaktion mit **151** sollte die Seitenkette der Pectinolide (**161**) und die des Hypurticins (**171**) dargestellt werden.

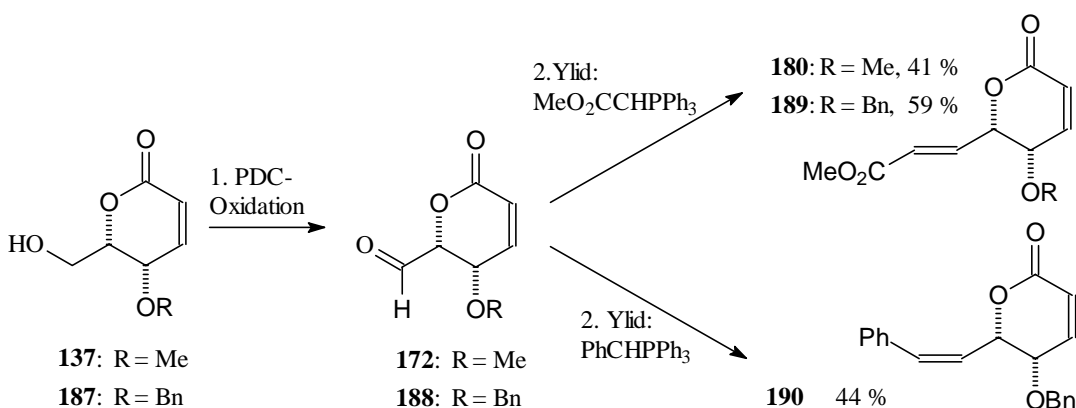
Für **161** wurde die Ausbeute einer literaturbekannten Synthese ausgehend von D-Mannitol optimiert (9 Stufen 11%). Des weiteren wurde erstmals aus dem gut zugänglichen 4,6-Dideoxyzucker **166** (aus L-Rhamnose in 4 Stufen) über das offenkettige Dithiol und Einführung von Schutzgruppen der Aldehyd **171** mit Cadmiumcarbonat freigesetzt (4 Stufen 20 %).



Da die Butyllithium-induzierten Olefinierungen von **151** mit **161** und **171** aber nicht zu den gewünschten Enlactonen führten, wurde die alternative Wittig-Variante (Weg **B**) verfolgt.



Zur Synthese des pyranoiden Aldehyds wurde auf **137** zurückgegriffen. Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) lieferte den Aldehyd **172**, der direkt via Wittig-Reaktion mit einem einfach gebauten Ylid zu **180** umgesetzt (41 %) wurde. **180** ist eine wichtige Ausgangsverbindung für natürlich vorkommende Enlactone wie **23**.



Zur Effizienzsteigerung von Weg **B** wurde die Methyl-Gruppe in **137** durch eine Benzyl-Gruppe ersetzt. Die Synthese des Alkohols **187** gelingt ebenfalls aus **182**, allerdings in nur 4 Stufen (**137** dagegen in 8 Stufen, siehe S. 83) und 57proz. Ausbeute (bei **137** 17 %). Die PDC-Oxidation von **187** zu **188** verläuft mit wesentlich höheren Ausbeuten als bei **137** und so liefert die anschließende Wittig-Olefinierung **189** mit 59 % Ausbeute (nur 41 % bei **180**).

Zur Überprüfung dieser sehr effektiven Synthese-Sequenz wurde des weiteren aus **187** mit 44 % erstmals das Enlacton **190** dargestellt, welches nach Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung leicht in natürlich vorkommende Enlactone wie z.B. den Hydroxy-goniothalamine (**5**) übergeführt werden kann.

Aufgrund dieser Untersuchungen konnte erstmals eine sehr kurze und effiziente Synthesefolge zur Darstellung 5,6-disubstituierter L-Enlactone realisiert werden.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Vorbemerkungen

Spektren:

Die Aufnahmen der **NMR-Spektren** erfolgten mit einem WM 300, ARX 300 oder Avance 500 Spektrometer der Fa. Bruker. Die ^1H -NMR-Spektren wurden dabei bei 300 bzw. 500 MHz, die ^{13}C -NMR bei 75.5 MHz gemessen. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan (TMS) verwendet. Die Auswertung der Spektren wurde nach erster Ordnung mit Hilfe von DEPT, $^1\text{H}/^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}/^{13}\text{C}$ -korrelierten Messungen durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm (δ -Skala) angegeben, danach sind die Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) aufgelistet.

Die **Massenspektren** wurden mit einem MAT 311-A oder MAT 212 der Fa. Varian nach der Methode der Feldionisation (FI) bzw. der Felddesorption (FD) vermessen. Die Angaben werden hierbei in atomaren Masseneinheiten gemacht.

Elementaranalysen:

Die **Elementaranalysen** erfolgten an einem Perkin Elmer 240 Analyser. Die ermittelten Werte sind in Massenprozent angegeben. Bestimmt wurden die Elemente Kohlenstoff und Wasserstoff.

Physikalische Daten:

Die **spezifischen Drehwerte** wurden bei Raumtemperatur an einem Perkin-Elmer-Polarimeter bei der Wellenlänge der Na-D-Linie (589 nm) bestimmt.

Die **Schmelzpunkte** wurden an einem Büchi SMP-20 Tauchgerät gemessen und sind wie auch die durch Kugelrohrdestillation (GKR-50, Ofentemperatur) ermittelten **Siedepunkte** unkorrigiert.

Chromatographie:

Die qualitative Verfolgung der Reaktionsverläufe erfolgte dünnschichtchromatographisch mittels Kieselgel-Aluminiumplatten der Fa. E. Merck AG (60 F₂₅₄), Darmstadt. Die angegebenen R_f -Werte sind Richtwerte. Die Visualisierung gelang durch eine UV-Lampe (254 nm) und durch Besprühen mit halbkonzentrierter Schwefelsäure und anschließenden Erwärmen.

Die quantitative Trennung der Produktgemische wurde durch Säulenchromatographie mit Kieselgel der Korngröße 0.063-0-200 nm der Fa. Fluka bzw. Macherey & Nagel, Düren erreicht.

Lösungsmittel und Chemikalien:

Alle Lösungsmittel zur Chromatographie wurden vorher destilliert. Zur Absolutierung von Dichlormethan und Diethylether wurde zunächst über eine Kieselgelsäule eluiert, mit Lithiumaluminiumhydrid getrocknet und dann abdestilliert. Aceton und 2-Butanon wurden durch Zugabe von Phosphorpentoxid und anschließender Destillation getrocknet. Alle getrockneten Lösungsmittel wurden über frisch ausgeglühten Molsieb (3 oder 5 Å) aufbewahrt. Die übrigen absoluten Lösungsmittel wie THF, Methanol, Benzol und Pyridin wurden von der Fa. Fluka bezogen. DIBAH wurde als 1M-Lösung in Dichlormethan und n-Butyllithium als 1.6M-Lösung in n-Hexan von der Aldrich GmbH & Co. KG verwendet. Zinntetrachlorid wurde als 1M-Lösung in Dichlormethan der Firma Fluka verwendet. Benzaldehyd, Capronaldehyd und Oxalylchlorid wurden vor Gebrauch immer frisch unter Stickstoffatmosphäre destilliert.

Dank:

Für die Ausführung der NMR-Messungen am Institut für Organische Chemie der TU Darmstadt danke ich Herrn Dr. S. Braun, Herrn K.O. Runzheimer und Frau K. Jungk; für die Massenspektren Herrn Prof. H. J. Veith ; für die Mikroanalysen Frau R. Lewerenz.

(1) **(2S,3S)-2,3-Benzylidendioxy-1,4-butandiol**
[2,3-O-Benzyliden-L-threitol] (102)

Lithiumaluminiumhydrid (3.20 g, 84.3 mmol) wird in absolutem Diethylether (50 mL) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Man tropft (2R,3R)-2,3-O-Benzyliden-Diethyl-tartrat (**101**, 4.95 g, 16.8 mmol) gelöst in Diethylether (15 mL) unter ständigem Rühren zu, so daß das Reaktionsgemisch nur leicht siedet. Nach vollständiger Zugabe entfernt man das Kühlbad und läßt für weitere 2.5 h rühren. Die DC-Kontrolle zeigt, daß kein Edukt **101** mehr vorliegt. Man tropft langsam feuchten Ether (Wasser/Ether 1:10, 30 mL) zur eisgekühlten Reaktionslösung. Anschließend wird dest. Wasser zugegeben bis kein aktives LiAlH₄ mehr vorliegt. Man saugt nach weiteren 2 h über eine Glasfritte ab und wäscht die Aluminiumsalze mit viel Ether nach. Die vereinten organischen Filtrate werden i. Vak. eingeeengt. Man erhält ein farbloses Öl als Rohprodukt, welches an einer Kieselgelsäule (Hexan/Aceton 4:1) gereinigt wird. Durch Elution mit reinem Aceton erhält man das Produkt **102** (2.86 g, 81 %) mit $R_f = 0.05$ (Hexan/Aceton 2:1) als farbloses Öl. Analysenreines **102** wird nach Kristallisation einer kleinen Probe aus Chloroform als farblose Nadeln erhalten: Schmp. 208-209 °C; $[\alpha]_D^{20} = +7.3$ ($c = 0.58$, CHCl₃); Lit. ^[96]: $[\alpha]_D^{20} = +7.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

¹H-NMR (300 MHz, [D]₆ DMSO): $\delta = 3.59$ (m, 4 H, 1-H₂, 4-H₂), 3.95 u. 3.97 (2 td, je 1 H, 2-H, 3-H), 4.94 u. 4.96 (2 t, je 1 H, 1-OH, 4-OH), 5.88 (s, 1 H, CHC₆H₅), 7.34-7.51 (m, 5 H, CHC₆H₅), $J_{1,OH} = 5.5$, $J_{4,OH} = 5.7$, $J_{1,2} = 5.0$, $J_{2,3} = 6.4$, $J_{3,4} = 4.5$ Hz;

¹³C-NMR (75.5 MHz, [D]₆ DMSO): $\delta = 61.5$ u. 61.8 (C-1, C-4), 78.9 u. 79.3 (C-2, C-3), 102.7 (CHC₆H₅), 126.8-138.0 (C₆H₅);

MS (FD): m/z (%) = 210 (100) [M^+], 78 (30) [C₆H₆⁺].

(2) **(2*S*,3*S*)-2,3-Benzylidendioxy-1-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-4-butanol**
[2,3-*O*-Benzyliden-1-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-L-threitol] (103)

Natriumhydrid (50-60proz. auf Öl, 700 mg, 16.2 mmol, 1.5 equiv.) wird in absolutem THF (10 mL) suspendiert und die Reaktionsmischung auf 0 °C unter Stickstoff abgekühlt. Es wird der Alkohol **102** (2.31 g, 11.0 mmol) gelöst in THF (10 mL) langsam zugetropft und nach 10 min mit TBDPSCl (3.20 ml, 11.4 mmol, 1.04 equiv.) gelöst in THF (2 mL) versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und gießt nach 4 h Gesamtreaktionszeit auf ges. Na₂SO₃-Lösung (50 mL). Nach Zugabe von Wasser (10 mL) extrahiert man mit Dichlormethan (5 x 50 mL), trocknet über MgSO₄ und engt i. Vak. ein. Die Aufreinigung erfolgt an einer Kieselgelsäule (Hexan/Aceton 5:1). Zuerst kann das disilylierte Produkt **104** (0.25 g, 5 %, $R_f = 0.56$, Hexan/Aceton 2:1), danach das gewünschte monosilylierte Produkt **103** (4.28 g, 87 %) als zähflüssiges Öl von der Säule eluiert werden: $R_f = 0.33$ (Hexan/Aceton 2:1); (überwiegend doppelter Signalsatz bei **103** im NMR da Diastereomeren-Mischung: $\alpha/\beta = 1:1.4$ ausgewertet am H-Signal der Benzyliden-Gruppe)[†];

α **103** und β **103**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ u. 1.09 (2 s, je 9 H, (CH₃)₃CSi), 1.70 - 1.90 (2 bs, je 1 H, 4-OH), 3.70 - 3.95 (2 m, je 4 H, 1-H₂, 4-H₂), 4.05 - 4.40 (2 m, je 2 H, 2-H, 3-H), 5.98 u. 6.00 (2 s, je 1 H, CHC₆H₅), 7.35 - 7.75 (2 m, je 15 H, je 3 C₆H₅);

α **103** und β **103**: ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.5$ (SiC(CH₃)₃), 27.1 (SiC(CH₃)₃), 63.0 , 63.1 , 64.3 u. 64.4 (C-1, C-4), 78.22 , 79.2 , 80.0 u. 80.4 (C-2, C-3), 104.1 u. 104.5 (CHC₆H₅), 126.9 - 135.9 (C₆H₅);

103: MS (FI): m/z (%) = 449 (40) [M^+], 391 (100) [- 58]; 78 (55) [C₆H₆⁺];

[†] Die Zuordnung von α und β wurde willkürlich getroffen und die Bezeichnungen sind deshalb austauschbar.

104: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ u. 1.02 (2 s, je 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.80 (m, 4 H, 1- H_2 , 4- H_2), 4.19 - 4.32 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.95 (s, 1 H, CHC_6H_5), 7.40 - 7.70 (m, 25 H, 5 C_6H_5);

104: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3$ u. 19.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 26.9 (2 x $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 64.6 u. 64.7 (C-1, C-4), 79.0 u. 79.1 (C-2, C-3), 104.4 (CHC_6H_5), 126.9 - 137.8 (C_6H_5);

104: MS (FI): m/z (%) = 687 (6) [M^+], 630 (90) [$-\text{C}_4\text{H}_9$], 78 (100) [C_6H_6^+].

(3) **(2*S*,3*S*)-2,3-Benzylidendioxy-4-*tert*-butyldiphenylsilyloxy-1-butanal**
[2,3-*O*-Benzyliden-4-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-L-threose] (105)

Frisch destilliertes Oxalylchlorid (0.32 mL, 3.67 mmol, 1.2 equiv.) wird in absolutem Dichlormethan (20 mL) unter Stickstoff gelöst. Man kühlt auf -78 °C ab und tropft trockenes DMSO (0.55 mL, 7.75 mmol, 2.1 equiv.) gelöst in Dichlormethan (5 mL) langsam zu. Nach 15 min gibt man den Alkohol **103** (1.38 g, 3.08 mmol) als Lösung in Dichlormethan (10 mL) zu. Man läßt für weitere 30 min rühren und fügt dann vorsichtig N-Ethyl-diisopropylamin (2.40 mL, 13.8 mmol, 4.5 equiv.) zu. Nach weiteren 15 min bei -78 °C läßt man für über 30 min auf -20 °C erwärmen. Die Reaktion wird mit HCl-Lösung (12 mL, 1M) gequenchet und nach Auftauen auf Raumtemperatur trennt man die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Man trocknet die organische Phase über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt versetzt man mit Ether/Pentan (3:1) und filtriert anschließend von den ausgefallenen Salzen ab. Zum Trocknen dampft man mit absolutem Dichlormethan nach. Man erhält ein gelbliches Öl als Aldehyd-Rohprodukt **105** (1.28 g, 93 %), welches ohne weitere Aufreinigung in den Wittig-Reaktionen eingesetzt wird (doppelter Signalsatz im NMR aufgrund der Diastereomere α **105** und β **105** im Verhältnis der eingesetzten Edukte);

α **105** und β **105**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 u. 1.13 (2 s, je 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.91-4.35 (2 m, je 3 H, 3-H, 4-H₂), 4.63 u. 4.61 (2 dd, je 1 H, 2-H), 5.98 u. 5.99 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 7.35-7.75 (2 m, je 15 H, C_6H_5), 9.89 u. 9.82 (2 d, je 1H, 1-H), α **105**: $J_{1,2} = 1.3$, $J_{2,3} = 5.7$, β **105**: $J_{1,2} = 1.8$, $J_{2,3} = 5.4$ Hz;

105: MS (FI): m/z (%) = 447 (51) [M^+].

(4) **(2R,3S)-2,3-Benzylidendioxy-4-tert-butyldiphenylsilyloxy-1-iod-butan**
[(4S,5R)-4-tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl-5-iodmethyl-2-phenyl-1,3-dioxolan]
(106)

Es wird der Alkohol **103** (270 mg, 0.60 mmol) in absolutem Benzol (30 mL) gelöst und dann PPh_3 (316 mg, 1.20 mmol, 2 equiv.), Imidazol (184 mg, 2.70 mmol, 4.5 equiv.) und Iod (321 mg, 1.26 mmol, 2.1 equiv.) zugegeben. Man erhitzt für 2 h unter Rückfluß und läßt danach auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit Diethylether (10 mL) wäscht man mit Wasser (4 x 20 mL). Die organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und i. Vak. eingeengt. Durch Elution an einer Kieselgelsäule mit Hexan/Aceton (7:1) erhält man das Iodid **106** (280 mg, 83 %) als farbloses Öl: $R_f = 0.57$ (Hexan/ Aceton 2:1); (aufgrund der eingesetzten Diastereomere α **103** und β **103** erhält man im NMR für die meisten Signale die doppelte Anzahl: $\alpha/\beta = 1:1.4$);

α **106** und β **106**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 u. 1.02 (2 s, je 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.30 (2 m, je 2 H, 1-H₂), 3.82 (2 m, je 2 H, 4-H₂), 4.02-4.05 (2 m, je 1 H, 3-H), 4.15-4.28 (2 m, je 1 H, 2-H), 5.95 u. 5.97 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 7.20-7.68 (2 m, je 15 H, C_6H_5);

α **106** und β **106**: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 6.6 u. 6.8 (C-1), 19.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 64.3 u. 64.4 (C-4), 77.6, 78.1, 81.9 u. 82.8 (C-2, C-3), 103.8 u. 104.8 (CHC_6H_5), 126.9-135.9 (C_6H_5);

MS (FI): m/z (%) = 1118 (30) [$2 \times M^+$], 559 (35) [M^+], 501 (100) [$- C_4H_{10}$];

EA für $C_{27}H_{31}ISiO_3$ (558.5)	ber.	C 58.10	H 5.59
	gef.	C 58.15	H 5.56.

(5) **(4*R*,5*S*)-(5-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-phosphoniumiodid (107)**

Iodid **106** (170 mg, 0.30 mmol) wird innig mit Triphenylphosphin (120 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv.) vermischt und unter Stickstoff am Rückfluß (Ölbadtemperatur: 80-100 °C) gerührt. Nach 6 h läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt in Diethylether (10 mL) auf. Nach Abkühlen auf 0 °C dekantiert man von den unlöslichen Anteilen ab. Der zurückbleibende Feststoff wird in Chloroform (10 mL) gelöst und dann i. Vak. eingengt. Man wäscht noch zweimal mit Ether (je 10 mL) nach und löst den Feststoff wieder in Chloroform (10 mL) auf. Nach Verdampfen der Lösungsmittel i. Vak. erhält man das Phosphoniumsalz **107** als farblosen Schaum (220 mg, 88 %);

α **107** und β **107**: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 u. 0.90 (2 s, je 9 H, $(CH_3)_3CSi$), 3.30-4.90 (2 m, je 5 H, 1- H_2 , 3-H, 4- H_2), 5.05-5.21 (2 m, je 1 H, 2-H), 5.88 u. 6.16 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 7.19 -7.78 (2 m, je 30 H, C_6H_5);

α **107** und β **107**: ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 19.4 ($SiC(CH_3)_3$), 27.0 ($SiC(CH_3)_3$), 62.8, 64.3 u. 66.0 (C-1, C-4), 71.9 (C-2), 82.4 u. 82.6 (C-3), 103.7 u. 105.3 (CHC_6H_5), 119.1-135.7 (C_6H_5);

MS (FI): m/z (%) = 695 (100) [M^{+1} , - I], 588 (77) [$- C_6H_5CHO$], 277 (35).

(6) **(2Z,4S,5S)- und (2E,4S,5S)-4,5-Benzylidendioxy-6-tert-butyldiphenylsilyloxy-hex-2-ensäure-methylester (108, 109)**

Aldehyd **105** (820 mg, 1.83 mmol) wird in absolutem Methanol (20 mL) gelöst und auf -20 bis -30 °C abgekühlt. Man gibt dann portionsweise Ylid (1.43 g, 4.30 mmol) über 30 min zu. Man rührt weitere 20 min bei -20 °C bevor man langsam auf Raumtemperatur kommen läßt. Nach 17 h Gesamtreaktionszeit engt man i. Vak. ein und versetzt dann bei 0 °C mit einer Ether/Pentan-Lösung (1:1, 30 mL). Nach Abfiltrieren der Feststoffe und erneutem Einengen i. Vak. wiederholt man diesen Vorgang noch zweimal. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhält man zunächst bei $R_f = 0.48$ (Hexan/Aceton 4:1) die Diastereomeren-Mischung der beiden cis-Produkte α **108** und β **108** (562 mg, 61 %), gleich anschließend werden die trans-Produkte α **109** und β **109** (83 mg, 9 %) eluiert, die noch leicht mit **108** verunreinigt sind. (Das Verhältnis cis/trans = 6.8:1 wird durch Auswertung des Protons der Benzyliden-Gruppe des Rohprodukt-NMR ermittelt). Bei einer kleinen Probe werden die beiden cis-Produkte **108** chromatographisch (Kieselgel, Hexan/Aceton 5:1) voneinander getrennt;

α **108**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.67 (s, 3 H, Me), 3.95-4.15 (m, 3 H, 5-H, 6- H_2), 5.80 (ddd, 1 H, 4-H), 5.91 (dd, 1 H, 2-H), 6.09 (s, 1 H, CHC_6H_5), 6.36 (dd, 1 H, 3-H), 7.30 -7.55 u. 7.70-7.80 (m, 15 H, 3 C_6H_5), $J_{2,3} = 11.6$, $J_{2,4} = 1.3$, $J_{3,4} = 8.1$, $J_{4,5} = 5.7$ Hz;

α **108**: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 51.7 (CO_2Me), 64.5 (C-6), 74.5 (C-5), 83.4 (C-4), 104.9 (CHC_6H_5), 121.7 (C-2), 126.8-136.0 (3 C_6H_5), 147.4 (C-3), 164.7 (CO_2Me);

β **108**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.55 (s, 3 H, Me), 3.82-3.99 (m, 3 H, 5-H, 6- H_2), 5.60 (ddd, 1 H, 4-H), 5.91 (dd, 1 H, 3-H), 6.01 (s, 1 H, CHC_6H_5), 6.36 (dd, 1 H, 2-H), 7.26 -7.34 u. 7.61-7.65 (m, 15 H, 3 C_6H_5), $J_{2,3} = 11.7$, $J_{2,4} = 1.3$, $J_{3,4} = 8.3$, $J_{4,5} = 6.2$ Hz;

β 108: ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.5$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 51.7 (CO_2Me), 64.4 (C-6), 74.3 (C-5), 83.8 (C-4), 104.0 (CHC_6H_5), 121.8 (C-2), 127.1-137.4 (3 C_6H_5), 146.5 (C-3), 165.9 (CO_2Me);

α 109 und **β 109:** ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ u. 1.09 (2 s, je 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.76 u. 3.77 (2 s, je 3 H, Me), 3.80-4.10 (m, je 3 H, 5-H, 6-H₂), 4.76 u. 4.84 (2 ddd, je 1 H, 4-H), 5.96 u. 6.05 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 7.00 (2 dd, je 1 H, 2-H), 6.19 u. 6.14 (2 s, je 1 H, 3-H), 7.30 -7.33 u. 7.62-7.75 (m, je 15 H, C_6H_5), **α 109** : $J_{2,3} = 15.6$, $J_{2,4} = 1.6$, $J_{3,4} = 5.1$, $J_{4,5} = 6.8$; **β 109** : $J_{2,3} = 15.7$, $J_{2,4} = 1.3$, $J_{3,4} = 5.6$, $J_{4,5} = 6.7$ Hz;

α 109 und **β 109:** ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 51.6 u. 51.8 (CO_2Me), 63.5 u. 64.4 (C-6), 77.6 u. 78.2 (C-5), 81.2 u. 82.2 (C-4), 103.8 u. 103.9 (CHC_6H_5), 121.6 u. 122.2 (C-2), 126.8-137.1 (C_6H_5), 144.0 u. 144.8 (C-3), 165.8 u. 166.6 (CO_2Me);

MS (FD): m/z (%) = 502 (15) [$M^+ - 1$], 444 (65) [$-\text{CO}_2\text{Me}$], 78 (100) [C_6H_6^+];

EA für $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{SiO}_5$ (502.7)	ber.	C 71.68	H 6.82
	gef.	C 71.85	H 6.73.

(7) **(4Z,2S,3S)-2,3-Benzylidendioxy-1-tert-butylidiphenylsilyloxy-4-hepten (110)**

Eine Mischung aus Ethyl-triphenylphosphoniumbromid und NaNH_2 (0.32 g, = 0.77 mmol reines Bromid) wird bei Raumtemperatur mit absolutem THF (10 mL) überschichtet und für 20 min gerührt. Man gibt dann rasch den Aldehyd **105** (160 mg, 0.37 mmol) gelöst in THF (4 mL) zur Suspension. Nach 3 h verdünnt man mit Diethylether (20 mL) und wäscht nacheinander mit dest. Wasser (20 mL), NaHSO_3 -Lösung (35proz., 30 mL) und wieder mit Wasser (20 mL). Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen i. Vak. erhält man das Rohprodukt. Reinigung erfolgt an einer Kieselgelsäule (Hexan/Aceton 4:1). Man erhält das Produkt **110** (60 mg, 40 %) als

leicht gelbliches Öl. Das NMR zeigt das die beiden diastereomeren cis-Produkte α **110** und β **110** gebildet wurden. Daneben kann noch eine kleine Fraktion (8 mg) eluiert werden, die neben Verunreinigungen auch die zu **110** entsprechenden trans-Diastereomere enthält;

α **110** und β **110**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 u. 1.10 (2 s, je 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.65 u. 1.67 (2 dd, je 3 H, 6-H), 4.15 u. 4.16 (m, je 2 H, 1-H₂), 4.29-4.33 (2 m, je 1 H, 2-H), 4.91-5.10 (2 m, je 1 H, 3-H), 5.51 u. 5.70 (2 m, je 1 H, 4-H), 5.68-5.79 (2 m, je 1 H, 5-H), 5.95 u. 5.99 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 7.18-7.81 (m, je 15 H, C_6H_5), von α **110** : $J_{4,6} = 5.1$, $J_{5,6} = 6.8$; von β **110** : $J_{4,6} = 1.5$, $J_{5,6} = 7.0$ Hz;

MS (FD): m/z (%) = 459 (43) [M^+].

(8) **(2S,3S)-2,3-Benzylidendioxy-1-tert-butylidiphenylsilyloxy-4-decen (111)**

Phosphoniumsalz **107** (60 mg, 0.073 mmol) wird in einer THF/HMPA-Mischung (2:1, 10 mL) suspendiert und auf -78 °C abgekühlt. Man gibt innerhalb 1 min n-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan, 0.05 mL, 0.08 mmol, 1.1 equiv.) zu, worauf sich die Lösung orange verfärbt. Danach wird Capronaldehyd (0.14 ml, 0.11 mmol, 1.5 equiv.) gelöst in HMPA/THF (2:1, 1 mL) zugetropft. Man läßt für eine Stunde auf -10 °C kommen und verdünnt dann mit Diethylether (20 mL). Zur Aufarbeitung wird mit dest. Wasser (2 x 40 mL), NaHSO_3 -Lösung (35proz, 2 x 40 mL) und wieder mit dest. Wasser (1 x 40 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Einengen i. Vak. erhält man ein farbloses Öl (60 mg), welches man über eine Kieselgel-Säule (Hexan: Aceton 4:1) aufreinigt: 21 mg (56 %). Das NMR zeigt, daß sowohl die beiden trans-Produkte α **111** und β **111** als auch die beiden cis-Diastereomere α **111** und β **111** gebildet wurden (erkennbar an den vier Singulets um 5.90 ppm für CHC_6H_5 und den beiden Multipletts bei 5.58 u. 5.37 ppm für 4-H und 5-H). Eine Trennung der Diastereomeren wird nicht vorgenommen;

MS (FD): m/z (%) = 514 (51) [$M^+ - 1$].

(9) (2Z,4S,5S)-4,5-Benzylidendioxy-6-hydroxy-hex-2-ensäure-methylester (112)

Silylether **108** (480 mg, 0.95 mmol) wird in absolutem THF (15 mL) gelöst. Man tropft dann über eine halbe Stunde TBAF-Trihydrat (452 mg, 1.43 mmol, 1.5 equiv.) gelöst in THF (2 mL) zu. Die Lösung verfärbt sich dabei über gelb nach braun. Es wird für weitere 3 h bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Dann gibt man Dichlormethan (20 mL) zu und wäscht mit dest. Wasser (1 x 20 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die Wäßrige mit Dichlormethan (3 x 20 mL). Nach Trocknen der vereinten organischen Extrakte über $MgSO_4$ verdampft man das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wird durch Säulen-chromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton 3:1) gereinigt. Bei $R_f = 0.23$ (Hexan/Aceton 2:1) eluiert man die beiden diastereomeren Produkte α **112** und β **112** als farbloses Öl (230 mg, 91 %). (Das Verhältnis α/β ergibt sich aus dem der eingesetzten Edukte **108**). Auf eine Trennung der Diastereomere α und β wird verzichtet;

α **112** und β **112**: 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.75$ u. 3.76 (2 s, je 3 H, Me), 3.80 - 4.01 (m, je 3 H, 5-H, 6-H₂), 5.58 u. 5.53 (2 ddd, je 1 H, 4-H), 6.00 u. 6.01 (2 dd, je 1H, 2-H), 6.01 u. 6.04 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 6.41 u. 6.44 (2 d, je 1 H, 3-H), 7.35 - 7.56 (m, je 5 H, C_6H_5), α **112** : $J_{2,3} = 11.6$, $J_{2,4} = 1.3$., $J_{3,4} = 8.1$, $J_{4,5} = 6.7$; β **112**: $J_{2,3} = 11.6$, $J_{2,4} = 1.5$, $J_{3,4} = 8.1$, $J_{4,5} = 6.3$ Hz;

α **112** und β **112**: ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 51.8$ u. 52.0 (CO_2Me), 62.0 u. 62.6 (C-6), 75.1 u. 75.4 (C-5), 81.8 u. 82.8 (C-4), 104.3 u. 104.6 (CHC_6H_5), 121.3 u. 121.8 (C-2), 126.4 - 129.7 (C_6H_5), 146.6 u. 147.4 (C-3), 166.2 u. 166.9 (CO_2Me);

MS (FD): m/z (%) = 264 (30) [M^+].

(10) (2Z,4S,5S)-4,5-Benzylidendioxy-5-formyl-pent-2-ensäure-methylester (113)

Analog der Reaktionsvorschrift (3) wird der Alkohol **112** (220 mg, 0.83 mmol) gelöst in Dichlormethan (10 mL) zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (0.09 mL, 1.2 equiv.) und DMSO (0.16 mL, 2.5 equiv.) in absolutem Dichlormethan (15 mL) zugetropft. Nach Zugabe von N-Ethyl-diisopropylamin (0.72 ml, 5 equiv.) und Aufarbeitung erhält man den Aldehyd **113** (210 mg, 96 %) als bräunliches Öl. Der Aldehyd wird aufgrund seiner Instabilität ohne weitere Aufarbeitung direkt in die folgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

(11) (2Z,4S,5S,6Z)- und (2Z,4S,5S,6E)-4,5-Benzylidendioxy-7-phenyl-hept-2,6-dien-säure-methylester (115, 116)

Benzyl-triphenylphosphoniumbromid (0.72 g, 0.72 mmol) wird bei Raumtemperatur mit THF (15 mL) überschichtet. Nach 20 min tropft man den Aldehyd **113** (190 mg, 0.72 mmol) zur Suspension. Nach 2 h erfolgt die Aufarbeitung wie bei Vorschrift (7) beschrieben. Man erhält ein leicht gelbliches Öl als Rohprodukt, das an einer Kieselgelsäule gereinigt wird (Hexan/Aceton 4:1). Man eluiert das Produkt **115** (110 mg, 45 %) bei $R_f = 0.45$ (Hexan/Aceton 2:1). Das NMR des Rohproduktes zeigt, daß zwei diastereomere cis-Produkte α **115** und β **115** und zwei trans-Produkte α **116** und β **116** im Verhältnis cis/trans = 1.4:1 gebildet wurden. Von einer kleinen Probe werden die cis-Produkte **115** von den trans-Produkten **116** säulenchromatographisch (Hexan/Aceton 3:1) abgetrennt;

α **115** und β **115**, $\alpha/\beta = 1.1:1$: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.62$ u. 3.64 (2 s, je 3 H, CO_2Me), 4.62 - 4.63 (m, je 1 H, 4-H), 5.59 u. 5.51 (2 ddd, je 1 H, 5-H), 5.82 - 5.96 (2 m, je 2 H, 2-H, 3-H), 6.01 u. 6.04 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 6.19 u. 6.21 (2 dd, je 1 H, 6-H), 6.79 u. 6.80 (2 dd, je 1 H, 7-H), 7.19 - 7.50 (m, je 5 H, je 2 C_6H_5), von α **115** : $J_{5,6} = 8.6$, $J_{5,7} = 1.2$, $J_{6,7} = 11.4$, von β **115** : $J_{5,6} = 8.6$, $J_{5,7} = 1.2$, $J_{6,7} = 11.6$ Hz;

α **116** und β **116**, $\alpha/\beta = 1.7:1$: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.52$ u. 3.57 (2 s, je 3 H, CO_2Me), 4.41 u. 4.43 (m, je 1 H, 4-H), 5.59 u. 5.50 (m, je 1 H, 5-H), 5.82 - 5.95 (2 m, je 2 H, 2-H, 3-H), 5.99 u. 6.09 (2 s, je 1 H, CHC_6H_5), 6.28 u. 6.30 (m, je 1 H, 6-H), 6.62 u. 6.61 (2 d, je 1 H, 7-H), 7.20 - 7.50 (m, 10 H, 2 C_6H_5), von α **116** : $J_{6,7} = 15.9$, von β **116** : $J_{6,7} = 16.1$ Hz;

MS (FD): m/z (%) = 336 (100) [M^+], 278 (18) [$-\text{C}_4\text{H}_{10}$].

(12) (1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-hydroxy-ethyl)-2,5-dihydrofuran-2-on (121)

Der Silylether **108** (140 mg, 0.28 mmol) wird in Dioxan (3 mL) gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure (0.05N, 2 mL) versetzt. Zunächst wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei aber kein Umsatz einsetzt. Deshalb wird auf 80-90 °C erwärmt. Nach 3 h läßt man die Reaktionslösung abkühlen und neutralisiert durch Waschen mit NaHCO_3 -Lösung (20 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die Wäßrige mit Diethylether (3 x 30 mL). Die gesammelten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und man engt i. Vak. ein. Durch Nachdampfen mit Toluol (3 x 10 mL) wird das restliche Dioxan entfernt. Das Rohprodukt-NMR zeigt nur furanoides Produkt **121**. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton 4:1) erhält man bei $R_f = 0.19$ (Hexan/Aceton 2:1) das furanoide Produkt **121** als zähflüssiges Öl: 90 mg (84 %);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.70 (2 dd, je 1 H, 2'-H₂), 3.84 (dd, 1 H, 1'-H), 5.41 (ddd, 1 H, 5-H), 6.08 (dd, 1 H, 3-H), 7.30 - 7.63 (m, 10 H, 2 C_6H_5), 7.41 (dd, 1-H, 4-H); $J_{3,4} = 5.8$, $J_{3,5} = 1.6.$, $J_{4,5} = 2.1$, $J_{5,1'} = 4.4$, $J_{1',2'a} = 5.6$, $J_{1',2'b} = 5.9$, $J_{2'a,2'b} = 11.0$ Hz;

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 64.1 (C-2'), 71.7 (C-1'), 83.6 (C-5), 122.4 (C-3), 128.0-135.6 (C_6H_5), 153.9 (C-4), 172.9 (CO_2Me);

MS (FD): m/z (%) = 385 (4) [$M^+ + 2$], 326 (100) [$-\text{C}_4\text{H}_9$], 78 (30) [C_6H_6^+].

(13) (1'S,3Z,5S)-5-(1',2'-Dihydroxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-on (122)

Analog der Vorschrift (12) wird Butantetrol-Derivat **112** (100 mg, 0.38 mmol) mit H_2SO_4 -Lösung (0.005N, 2.5 mL) umgesetzt. Die Reaktion ist nach 6 h beendet. Die Reinigung erfolgt an einer Kieselgelsäule (Hexan/Aceton 1:1). Man erhält das furanoide Produkt als farbloses Öl **122** (44 mg, 80 %) mit R_f = 0.04 (Hexan/Aceton 2:1). Das Rohprodukt-NMR zeigt, daß neben dem furanoiden **122** auch geringe Mengen des pyranoiden Produktes **123** gebildet wurden (erkennbar am dd bei 6.92 ppm für das 4-H mit $J_{3,4}$ = 9.1 Hz), **122**: $[\alpha]_D^{20} = -8$ (c = 1.1, CHCl_3);

122: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.68-3.88 (m, 3 H, 1'-H, 2'-H₂), 5.11 (ddd, 1 H, 5-H), 6.14 (dd, 1 H, 3-H), 7.46 (dd, 1-H, 4-H); $J_{3,4}$ = 5.8, $J_{3,5}$ = 1.6, $J_{4,5}$ = 2.1, $J_{5,6}$ = 4.3 Hz;

MS (FD): m/z (%) = 145 (30) [$M^+ + 1$].

(14) (1'S,2'Z,3Z,5S)- und (1'S,2'E,3Z,5S)-5-(1'-Hydroxy-3'-phenyl-prop-2'-enyl)-2,5-dihydro-furan-2-on (124, 125)

Die aus der Vorschrift (11) erhaltene cis-/trans-Mischung **115** und **116** (25 mg, 0.095 mmol) wird in Dioxan (8 mL) gelöst und mit verdünnter H_2SO_4 -Lösung (0.005N, 0.8 mL) versetzt. Nach 7 h Erhitzen (Ölbadtemperatur 80-90 °C)

wird analog der Vorschrift (12) aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton 4:1) wird das furanoide Produkt (14 mg, 87 %) erhalten, welches sich aus dem cis- und trans-Produkt **124** und **125** im Verhältnis der eingesetzten Edukte zusammensetzt. Bei einer kleinen Probe werden die beiden Produkte **124** und **125** säulenchromatographisch getrennt (Hexan/Aceton 5:1);

124: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.62$ (dd, 1 H, 1'-H), 5.03 (dd, 1 H, 5-H), 5.70 (dd, 1 H, 5-H), 6.11 (d, 1 H, 3-H), 6.72 (d, 1 H, 3'-H), 7.20-7.42 (m, 5 H, C_6H_5), 7.42 (dd, 1 H, 4-H), $J_{1',2'} = 9.6$, $J_{2',3'} = 11.6$, $J_{3,4} = 5.8$, $J_{4,5} = 1.5$, $J_{5,1'} = 5.3$ Hz;

124: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 73.5$ (C-1'), 85.9 (C-5), 123.2 (C-3), 123.3 (C-2'), 126.8-128.8 (C_6H_5), 134.5 (C-3'), 153.5 (C-4), 173.0 (CO_2Me);

125: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.34$ (m, 1 H, 1'-H), 5.10 (m, 1 H, 5-H), 6.12-6.15 (m, 2 H, 2'-H, 3-H), 6.66 (d, 1 H, 3'-H), 7.19-7.40 (m, 5 H, C_6H_5), 7.36 (dd, 1 H, 4-H), $J_{1',2'} = 9.6$, $J_{2',3'} = 11.6$, $J_{3,4} = 5.8$, $J_{4,5} = 1.5$, $J_{5,1'} = 5.3$ Hz;

125: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 68.4$ (C-1'), 86.0 (C-5), 123.1 (C-3), 125.2 (C-2'), 126.8-128.8 (C_6H_5), 135.7 (C-3'), 153.5 (C-4), 172.9 (CO_2Me).

(15) (1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-on (132)

Das Furan **108** (53 mg, 0.14 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (5 mL) gelöst und dann mit Trimethylsilyl-Imidazol (0.025 mL, 0.17 mmol, 1.2 equiv.) versetzt. Nach 11 h bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß wäscht man die Reaktionslösung nacheinander mit Wasser (10 mL) und ges. NaCl-Lösung (10 mL). Man trocknet über MgSO_4 und engt i. Vak. ein. Man erhält ein farbloses Öl **132** (60 mg, 95 %), welches sofort in die Folgereaktion eingesetzt wird: $R_f = 0.47$ (Hexan /Aceton 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 1.06 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 3.71 (2 dd, je 1 H, 2'-H₂), 3.82 (m, 1 H, 1'-H), 5.28 (m, 1 H, 5-H), 6.15 (dd, 1 H, 4-H), 7.35-7.74 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 7.44 (dd, 1-H, 3-H); $J_{3,4} = 5.7.$, $J_{3,5} = 1.5$, $J_{4,5} = 2.0$, $J_{1',2'a} = 5.5$, $J_{1',2'b} = 5.8$, $J_{1'a,1'b} = 10.4$ Hz.

(16) (1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-ol (133)

TMS-Ether **132** (50 mg, 0.11 mmol) wird in absolutem Diethylether (7 mL) unter Stickstoff gelöst. Bei -78 °C wird DIBAH-Lösung (1M in CH_2Cl_2 , 0.15 ml, 1.4 equiv.) zugetropft und für 15 min gerührt. Man quencht dann mit ges. Na_2SO_4 -Lösung (10 mL) und läßt auf Raumtemperatur kommen. Die Phasen werden getrennt und die Organische über K_2CO_3 getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und erhält ein farbloses Rohprodukt **133** (49 mg, 98 %). Im DC werden zwei Produkte detektiert, vermutlich die beiden diastereomeren Lactole, $R_f = 0.41$ und 0.50 (Hexan/ Aceton 2:1). Aufgrund der hohen Instabilität der Lactol-Produkte wird das Rohprodukt direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

(17) Versuch zur Umlagerung von (1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-ol (133)

Lactol **133** (50 mg, 0.11 mmol) wird in absolutem THF (8 mL) unter Stickstoff gelöst und auf -60 °C abgekühlt. Es wird dann portionsweise $\text{KO}t\text{Bu}$ (30 mg, 0.27 mmol, 2.4 equiv.) zugegeben. Nach 3 h bei -60 °C wird mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (10 mL) verdünnt. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und extrahiert mit EtOAc (4 x 15 mL). Man trocknet die vereinten organischen Phasen über K_2CO_3 und engt nach Filtration i. Vak. ein. Man erhält ein farbloses Öl (49 mg)

als Produkt, welches aufgrund seiner Instabilität direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

(18) (1'S,3Z,5S)-5-(2'-tert-Butyldiphenylsilyloxy-1'-trimethylsilyloxy-ethyl)-2,5-dihydro-furan-2-ol (132)

Lactol **133** bzw. **134** (49 mg, 0.11 mmol) wird in Dichlormethan gelöst. Man gibt dann pulverisiertes Molsieb (4 Å) und Natriumacetat (100 mg) zu. Danach trägt man portionsweise PDC (41 mg) in die Reaktionslösung ein. Nach 2 h wird über eine Kieselgur-Kurzbettssäule abgesaugt und i. Vak. eingeengt. Das NMR des Rohproduktes zeigt, daß ausschließlich das furanoide Lacton **132** gebildet wurde (47 mg). ¹H-NMR-Daten entsprechen denen des Produkts **132** bei Vorschrift (15).

(19) (2Z,4S,5S)- und (2E,4S,5S)-5,6-Isopropylidendioxy-4-methoxy-hex-2-ensäuremethylester (143, 144)

Der Aldehyd **142** (1.25 g, 7.18 mmol) wird in absolutem Methanol (40 mL) gelöst und die Lösung dann auf –20 bis –30 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 30 min gibt man portionsweise Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester (6.50 g, 18.7 mmol, 2.6 equiv.) zu. Man rührt für weitere 30 min bei –30 °C bevor man langsam auf Raumtemperatur kommen läßt. Nach 20 h Gesamtreaktionszeit wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man nimmt den Rückstand unter Rühren in einer Pentan/Ether-Lösung (1:1) auf. Durch Anreiben mit einem Glasstab kann ein Großteil des überschüssigen Ylids und das Triphenylphosphinoxid ausgefällt werden. Man filtriert und verdampft das Lösungsmittel des Filtrats i. Vak. Das Rohprodukt (1.08 g) wird an einer Kieselgelsäule gereinigt (Pentan/Ether 3:1). Zuerst kann das reine cis-Produkt **143** eluiert werden. Daneben erhält man noch eine Mischfraktion und reines trans-Produkt **144**. Nach Auswertung der NMR-Daten ergibt sich, daß 767 mg (46 %) an cis- **143** und 183 mg (11 %) des trans-Produktes **144** gebildet wurden. Gesamtausbeute an Olefinierungsprodukt: 0.95 g (57 %); $R_f = 0.58$ (Ether/Pentan 3:1);

143: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ u. 1.42 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.34 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.69 (s, 3 H, CO_2Me), 3.79 (dd, 1 H, 6 H_a), 3.88 (dd, 1 H, 6- H_b), 4.12 (ddd, 1 H, 5-H), 4.92 (dd, 1 H, 4-H), 6.01 (m, 2 H, 2-H, 3-H), $J_{3,4} = 7.4$, $J_{4,5} = 5.9$, $J_{5,6a} = 7.0$, $J_{5,6b} = 6.8$, $J_{6,6} = 8.3$ Hz;

143: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.6$ u. 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 51.7 (CO_2CH_3), 57.5 (OCH_3), 65.5 (C-6), 77.2 (C-4), 77.6 (C-5), 110.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 123.8 (C-3), 146.1 (C-2), 166.2 (C-1);

144: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ u. 1.42 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.70 (s, 1 H, 6 H_a), 3.75 (dd, 3 H, CO_2Me), 3.85 (dd, 1 H, 4-H), 3.96 (ddd, 1 H, 6- H_b), 4.17 (dd, 1 H, 5-H), 6.09 (dd, 1 H, 2-H), 6.76 (dd, 1 H, 3-H), $J_{2,3} = 15.8$, $J_{2,4} = 1.2$, $J_{3,4} = 6.5$, $J_{4,5} = 6.5$, $J_{5,6a} = 6.6$, $J_{5,6b} = 6.4$, $J_{6,6} = 8.6$ Hz;

144: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.8$ u. 24.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 49.4 (CO_2Me), 55.4 (OMe), 63.0 (C-6), 74.8 (C-4), 79.2 (C-5), 107.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 121.9 (C-3), 141.0 (C-2), 163.7 (C-1);

MS (FI): m/z (%) = 230 (17) [M^+], 215 (45) [$-\text{CH}_3$], 199 (100) [$-\text{OCH}_3$].

(20) (2Z,4S,5S)-5,6-di-hydroxy-4-methoxy-hex-2-ensäure-methylester (145)

Acetal **143** (236 mg, 1.02 mmol) wird in einer THF/Wasser-Mischung (1:1, 10 mL) bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gelöst. Man tropft dann Trifluoressigsäure (70 μl) zu und läßt für 18 h rühren. Man entfernt die Lösungsmittel i. Vak. und reinigt das Rohprodukt (quant.) an einer Kieselgelsäule (EtOAc/Hexan 3:2). Man erhält 180 mg einer Mischung aus entschützten Derivat **145** und dem Lacton **137**. Die teilweise Lactonisierung zu **137** erfolgt erst an dem Kieselgel, was durch die NMR-Daten des Rohproduktes deutlich wird.

145: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.36$ (s, 3 H, OMe), 3.68 (m, 3 H, 5-H, 6H₂), 3.76 (s, 3 H, CO_2Me), 4.87 (dd, 1 H, 4-H), 6.08 (dd, 1 H, 2-H), 6.19 (dd, 1 H, 3-H); $J_{2,3} = 11.9$, $J_{2,4} = 0.6$, $J_{3,4} = 8.6$, $J_{4,5} = 5.1$ Hz;

145: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 51.8$ (CO_2Me), 57.5 (OMe), 63.3 (C-6), 73.6 (C-5), 78.1 (C-4), 123.5 (C-2), 147.5 (C-3), 166.8 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 190 (34) [M^+], 159 (100) [$-\text{OCH}_3$].

(21) (3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-hydroxymethyl-2H-pyran-2-on (137)

Methylester **145** (230 mg, 1.21 mmol) wird in absolutem Benzol (10 mL) unter Feuchtigkeitsausschluß gelöst. Nach Zugabe von pTS (50 mg) läßt man für 17 h bei Raumtemperatur rühren. Es wird zur Neutralisation Na_2CO_3 (25 mg) zugegeben und für weitere 3 h gerührt. Die Salze werden abfiltriert und der Filterkuchen sorgfältig mit Benzol (50 mL) nachgewaschen. Einengen der Filtrate i. Vak. liefert das Rohprodukt. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2:3). Man erhält bei $R_f = 0.07$ (EtOAc/Hexan 3:2) einen farblosen, feinkristallinen Feststoff **137** (188 mg, 98 %): Schmp. 95-98 °C; $[\alpha]_D^{20} = +56.3$ ($c = 0.36$ in CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.70$ (bs, 1 H, OH), 3.38 (s, 3 H, OMe), 3.86 (dd, 1 H, 1'-H_a), 3.97 (m, 2 H, 1'-H_b, 5-H), 4.45 (ddd, 1 H, 6-H), 6.14 (d, 1 H, 3-H), 7.00 (dd, 1 H, 4-H), $J_{3,4} = 9.9$, $J_{4,5} = 5.3$, $J_{5,6} = 3.3$, $J_{6,1'a} = 5.3$, $J_{6,1'b} = 6.8$, $J_{1'a,1'b} = 12.1$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 57.1$ (OMe), 61.4 (C-7), 68.6 (C-5), 81.5 (C-6), 124.4 (C-3), 142.2 (C-4), 162.7 (C-2);

EA für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ (158.2):	ber.	C 53.16	H 6.37
	gef.	C 53.19	H 6.41.

(22) **(3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-(*p*-toluolsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran-2-on (146)**

Lacton **137** (120 mg, 0.76 mmol) wird in trockenem Pyridin (8 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man trägt dann Tosylchlorid (220 mg, 1.14 mmol, 1.5 equiv.) portionsweise ein und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Nach 20 h Gesamtreaktionszeit wird mit Eiswasser (10 mL) hydrolysiert. Nach Extraktion mit Dichlormethan (5 x 50 mL) trocknet man die gesammelten organischen Extrakte über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Man erhält das Rohprodukt welches durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (Hexan/EtOAc 3:2 bis 1:3) gereinigt wird. Das Tosylat **146** (220 mg, 93 %) fällt als farbloser Feststoff an: $R_f = 0.17$ (Hexan/ Aceton 2:1): Schmp.: 78-79 °C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.40$ (s, 3 H, C₆H₄CH₃), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.85 (dd, 1 H, 5-H), 4.15 (dd, 1 H, 1'-H_a), 4.32 (dd, 1 H, 1'-H_b), 4.57 (ddd, 1 H, 6-H), 6.13 (d, 1 H, 3-H), 6.99 (dd, 1 H, 4-H), 7.31 (d, 2 H, C₆H₄), 7.75 (d, 2 H, C₆H₄), $J_{3,4} = 9.9$, $J_{4,5} = 5.3$, $J_{5,6} = 3.1$, $J_{6,1'a} = 6.3$, $J_{6,1'b} = 6.6$, $J_{1'a,1'b} = 10.5$, $J_{C_6H_4} = 8.3$, 8.1 Hz;

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.8$ (C₆H₄CH₃), 57.2 (OMe), 66.5 (C-7), 67.2 (C-5), 79.9 (C-6), 124.0 (C-3), 128.2-145.5 (C₆H₄CH₃), 141.8 (C-4), 161.4 (C-2);

MS (FD): m/z (%) = 312 (100) [M^+], 77 (15) [C₆H₅⁺].

(23) **(3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-2-isopropoxy-6-(*p*-toluolsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran (147)**

Das Tosylpyranon **146** (85 mg, 0.29 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (10 mL) unter Stickstoff gelöst und auf - 60 °C abgekühlt. Man tropft DiBAH-Lösung (0.40 mL, 0.29 mmol, 1.5 equiv, 1 M in Dichlormethan) zu. Nach 30 min bei - 60 °C wird Methanol (0.05 mL) zur Zerstörung von überschüssigen DiBAH

zugegeben. Man gießt die Reaktionslösung in gesättigte NH_4Cl -Lösung (10 mL) und läßt für 20 min intensiv rühren. Nach Zugabe von H_2SO_4 (0.6 mL, 1 M) trennt man die Phasen und extrahiert die Wäßrige mit Dichlormethan (6 x 30 mL). Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (100 mL) und danach mit dest. Wasser (100 mL) neutral gewaschen. Man trocknet über MgSO_4 und entfernt die Lösungsmittel i. Vak. (Badtemperatur $< 30^\circ\text{C}$). Das Lactol wird als leicht gelbliches Öl erhalten (98 mg) und ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt. Man löst hierfür in trockenem Ether (5 mL) und gibt absoluten Isopropylalkohol (0.5 mL) zu. Man fügt BF_3 -Etherat (ca. 10 Tropfen) zu und läßt für 15 h unter Feuchtigkeitsausschluß rühren. Zur Aufarbeitung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und danach mit gesättigter NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über K_2CO_3 getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält das Produkt **147** als farbloses Öl (84 mg, 89 % über die zwei Stufen): $R_f = 0.24$ (Toluol/EtOAc 10:1 + 0.1 Vol % NEt_3), (aufgrund des neu eingeführten chiralen Zentrums erhält man eine Diastereomeren-Mischung $\alpha/\beta = 9.4:1$, es werden nur die NMR-Daten des Hauptproduktes angegeben);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.37 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.22 (s, 3 H, OMe), 3.39 (dd, 1 H, 5-H), 3.84 (sept., 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.07-4.22 (m, 3 H, 1'-H₂, 6-H), 5.00 (m, 1 H, 2-H), 5.89 (dd, 1 H, 3-H), 6.10 (ddd, 1 H, 4-H), 7.27 (dd, 2 H, C_6H_4), 7.74 (m, 2 H, C_6H_4), $J_{2,3} = 3.0$, $J_{2,4} = 1.0$, $J_{3,4} = 10.2$, $J_{4,5} = 5.1$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 21.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 56.6 (OMe), 68.1 (C-5), 68.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69.3 (C-1'), 70.2 (C-6), 92.2 (C-2), 125.5 (C-4), 130.7 (C-3), 128.1-144.9 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 141.8 (C-4), 161.4 (C-2);

MS (FI): m/z (%) = 356 (45) [M^+], 355 (15) [$M^+ - 1$], 340 (100) [$- \text{CH}_4$].

(24) (3Z,5S,6S)-5-Methoxy-6-(methylsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran-2-on (149)

Lacton **137** (70 mg, 0.44 mmol) wird in trockenem Dichlormethan (10 mL) unter Stickstoff gelöst. Nach Abkühlen auf 10 °C wird frisch destilliertes Triethylamin (0.14 mL, 1.00 mmol, 2.2 equiv.) zugetropft. Man gibt dann langsam Mesylchlorid (0.07 mL, 0.90 mmol, 2 equiv.) gelöst in trockenem Dichlormethan (1 mL) zu. Man läßt dann auf Raumtemperatur kommen und arbeitet nach einer Gesamtreaktionszeit von 3 h auf. Die gelbliche Reaktionslösung wird auf eiskalte, gesättigte NaHCO₃-Lösung (50 mL) gegossen und die organische Phase abgetrennt. Man wäscht mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50 mL) und trocknet über MgSO₄. Durch Einengen i. Vak. erhält man das Rohprodukt als zähflüssiges, gelbliches Öl. Die Reinigung erfolgt an einer Kieselgelsäule (Hexan/ EtOAc 1:1). Man eluiert das Produkt **149** als farbloses Öl (95 mg, 91 %): $R_f = 0.21$ (Hexan/EtOAc 2:3);

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.05$ (s, 3 H, CH₃SO₂), 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.90 (dd, 1 H, 5-H), 4.47 (d, 2 H, 1'-H₂), 4.65 (dt, 1 H, 6-H), 6.20 (d, 1 H, 3-H), 7.02 (dd, 1 H, 4-H), $J_{3,4} = 9.9$, $J_{4,5} = 5.2$, $J_{5,6} = 3.2$, $J_{6,1'} = 6.1$ Hz;

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 37.7$ (CH₃SO₂), 57.1 (OMe), 67.4 (C-7), 67.5 (C-5), 77.2 (C-6), 124.4 (C-4), 142.0 (C-3), 161.5 (C-2);

MS (FD): m/z (%) = 237 (55) [$M^+ + 1$], 98 (100).

(25) (3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-2-isopropoxy-6-(methylsulfonyloxy-methyl)-2H-pyran (150)

Nach Vorschrift (8) wird Lacton **149** (20 mg, 0.09 mmol) durch Zugabe von DIBAH (0.1 mL, 1.2 equiv.) zum Lactol reduziert. Man löst das Lactol in absolutem Ether (5 mL) und versetzt mit Isopropylalkohol (0.2 mL) und einigen Tropfen BF₃-Etherat. Das Produkt **150** wird als gelbliches Öl (19 mg, 80 %) erhalten: $R_f = 0.07$ (Toluol/ EtOAc + 0.1 Vol % NEt₃), (aufgrund des neu eingeführten chiralen

Zentrums erhält man eine Diastereomeren-Mischung $\alpha/\beta = 9:1$, es werden nur die NMR-Daten des Hauptproduktes angegeben);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (d, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.98 (s, 3 H, CH_3SO_2), 3.33 (s, 3 H, OMe), 3.47 (dd, 1 H, 5-H), 3.93 (sept., 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.27-4.41 (m, 3 H, 1'-H₂, 6-H), 5.10 (m, 1 H, 2-H), 5.93 (dd, 1 H, 3-H), 6.15 (ddd, 1 H, 4-H), $J_{2,3} = 3.1$, $J_{2,4} = 1.1$, $J_{3,4} = 10.2$, $J_{4,5} = 5.1$, $J_{5,6} = 2.3$, $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.2$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.3 (SO_2Me), 56.6 (OMe), 68.2 (C-5), 68.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69.9 (C-1'), 70.3 (C-6), 92.4 (C-2), 125.4 (C-4), 130.9 (C-3);

MS (FI): m/z (%) = 281 (30) [$M^+ + 1$].

(26) (3Z,5S,6R)-5,6-Dihydro-2-isopropoxy-6-iodmethyl-2H-pyran (148)

Lactol **150** (42 mg, 0.15 mmol) wird in 2-Butanon (5 mL) unter Stickstoff gelöst. Man gibt dann NaI (130 mg, 0.87 mmol, 5.8 equiv.) in fester Form zu. Es wird für 4 d am Rückfluß erhitzt (Ölbadtemperatur: 110-120 °C). Man verdünnt nach Abkühlen mit Ether (10 mL) und filtriert vom ausgefallenen Feststoff ab. Die Reaktionslösung wird nacheinander mit Wasser (20 mL), NaHSO_3 -Lösung (20 mL, 20 proz.) und wieder Wasser (20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über K_2CO_3 und Einengen i. Vak. erhält man ein gelbliches Öl. Säulenchromatographie erfolgt an einer Kieselgelsäule (Toluol/EtOAc 9:1 + 0.1 Vol % NEt_3). Man erhält **148** (30 mg, 65 %) als farbloses Öl bei $R_f = 0.38$ (Toluol/EtOAc + 0.1 Vol %);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ u. 1.20 (2 d, je 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.24 u. 3.35 (2 dd, je 1 H, 1'-H_a, 1'-H_b), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.60 (dd, 1 H, 5-H), 4.06 (sept., 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.14 (ddd, 1 H, 6-H), 5.12 (d, 1 H, 2-H), 5.88 (dd, 1 H, 3-H), 6.12 (dd, 1

H, 4-H), $J_{2,3} = 2.8$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{4,5} = 5.2$, $J_{5,6} = 2.6$, $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.2$, $J_{6,1'a} = 7.6$, $J_{6,1'b} = 5.1$, $J_{1'a,1'b} = 10.0$ Hz;

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.5$ (C-1'), 21.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 56.9 (OMe), 69.4 u. 69.5 (C-5, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71.2 (C-6), 92.4 (C-2), 126.4 (C-4), 130.6 (C-3).

(27) (3Z,5S,6R)-5,6-Dihydro-2-isopropoxy-6-triphenylphosphonio-methyl-2H-pyran (151)

Iodid **148** (20 mg, 0.06 mmol) wird mit fein pulverisiertem PPh_3 (50mg, 0.19 mmol) gut vermischt und unter Stickstoff (Ölbadtemperatur: 80-100 °C) in der Schmelze erhitzt. Nach 17 h wird in Ether aufgenommen (20 mL) und auf 0 °C abgekühlt. Man filtriert das ausgefallene überschüssige PPh_3 ab und engt das Filtrat i. Vak. ein. Nach zweimaligem Nachwaschen mit Ether erhält man das Produkt **151** als bräunlichen Feststoff (32 mg, 87 %);

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.71$ u. 0.93 (2 d, je 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.01 (sept., 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.59 (s, 3 H, OMe), 3.70 (ddd, 1 H, 1'-H_a), 4.18 (dd, 1 H, 5-H), 4.62 (m, 1 H, 6-H), 4.98 (d, 1 H, 2-H), 5.08 (ddd, 1 H, 1'-H_b), 5.79 (dd, 1 H, 3-H), 6.32 (m, 1 H, 4-H), $J_{2,3} = J_{3,4} = 2.9$, $J_{3,4} = 10.2$, $J_{4,5} = 5.1$, $J_{5,6} = 2.2$, $J_{1'a,6} = 5.6$, $J_{1'b,6} = 2.2$, $J_{1'a,1'b} = 10.0$, $J_{1'a,P} = 15.9$, $J_{1'b,P} = 14.8$, $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.2$ Hz;

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ u. 22.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 57.6 (OMe), 66.7 u. 68.9 (C-5, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71.2 (C-6), 91.3 (C-2), 126.7 (C-4), 128.9 (C-3), 130.1-134.8 (3 C_6H_5);

EA für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{IO}_3\text{P}$ (574.4):	ber.	C 58.55	H 5.62
	gef.	C 58.39	H 5.60.

(28) (S)-1,2-Hexandiol (157)

Isopropylidengeschütztes Hexandiol **156** (100 mg, 0.63 mmol) wird in einer THF/Wasser-Mischung (1:1, 5 mL) gelöst. Es wird dann Trifluoressigsäure (35 μ l) zugetropft und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen i. Vak. erhält man das Rohprodukt, welches durch Säulenchromatographie an einer Kieselgelsäule gereinigt wird. Es wird das Produkt **157** als farbloses Öl erhalten (70 mg, 94 %): $R_f = 0.18$ (Hexan/Aceton 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (t, 3 H, 6- H_3), 1.13-1.40 (m, 6 H, 3- H_2 , 4- H_2 , 5- H_2), 3.33 (dd, 1 H, 1- H_a), 3.46-3.61 (m, 2 H, 1- H_b , 2-H), $J_{1a,1b} = 11.1$, $J_{1a,2} = 7.8$, $J_{5,6} = 6.8$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (C-6), 22.8 (C-5), 27.9 (C-4), 32.8 (C-3), 66.8 (C-1), 72.5 (C-2).

(29) (S)-2-Benzoyloxy-hexanal (161)

(S)-2-Benzoyloxy-hexan-1-ol (**160**, 100 mg, 0.45 mmol) wird in absolutem Benzol (15 mL) unter Stickstoff gelöst. Man gibt dann Bariummanganat (4.5 mmol) in fester Form portionsweise zu und erhitzt für 17 h am Rückfluß. Man läßt die Lösung abkühlen und saugt über eine Kieselgur-Kurzbettsäule ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft und man reinigt das Rohprodukt chromatographisch an einer Kieselgelsäule (Pentan/ Ether 4:1). Man erhält das Produkt **161** (71 mg, 72 %) als farbloses Öl;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (t, 3 H, 6- H_3), 1.29-1.46 (m, 4 H, 4- H_2 , 5- H_2), 1.53-1.90 (m, 2 H, 3- H_2), 5.16 (ddd, 1 H, 2-H), 7.39-8.10 (m, 5 H, C_6H_5), 9.57 (d, 1 H, H-1), $J_{1,2} = 0.7$, $J_{2,3a} = 4.9$, $J_{2,3b} = 7.9$, $J_{5,6} = 7.3$ Hz;

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (C-6), 22.5 (C-5), 27.2 (C-4), 28.7 (C-3), 78.9 (C-2), 128.7-133.7 (C_6H_5), 166.3 (CO), 198.7 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 221 (100) [$M^+ + 1$], 206 (45) [$-\text{CH}_4$].

(30) Methyl- α -L-rhamnopyranosid (**163**)

L-Rhamnose-Monohydrat (**162**, 20.0 g, 110 mmol) wird mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR₁₂₀, 7 g) in trockenem Methanol (300 mL) unter Zuhilfenahme eines Soxhletextraktors, der mit Molekularsieb (4 Å) gefüllt ist, am Rückfluß erhitzt. Nach 15 h zeigt sich im DC vollständige Umsetzung des Eduktes **162**. Die Reaktionslösung wird heiß filtriert und i. Vak. eingeeengt. Es wird **163** als leicht gelbes Harz erhalten: 21.7 g (90 %). Da das Rohprodukt nur geringfügig verunreinigt ist wird auf eine weitere Aufreinigung verzichtet; $R_f = 0.65$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1);

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5$ (C-6), 54.8 (OCH_3), 68.0 (C-5), 70.8 (C-2), 71.6 (C-3), 72.7 (C-4), 100.9 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 357 (100) [$2 \times M^+$], 179 (75) [$M^+ + 1$], 118 (50) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$].

(31) 2,3-*O*-Isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**164**)

Methyl- α -L-rhamnopyranosid (**163**, 19.3 g, 108 mmol) wird nach Zugabe von pTS (400 mg) in 2,2-Dimethoxypropan (69 mL) für 3 h bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend wird mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt und die organische Phase zuerst mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 x 50 mL) und anschließend mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (22.0 g, 93 %) wird säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat}$ 4:1). Es wird 2,3-*O*-Isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**164**, 16.9 g, 72 %) als farbloses Öl erhalten: $R_f = 0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, 3 H, 6- H_3), 1.31 u. 1.49 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.16 (d, 1 H, OH), 3.26–3.36 (m, 1 H, 4-H), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.54–3.64 (m, 1 H, 5-H), 4.03 (dd, 1 H, 3-H), 4.08 (d, 1 H, 2-H), 4.82 (s, 1 H, 1-H), $J_{2,3} = 5.8$, $J_{3,4} = 12.8$, $J_{4,\text{OH}} = 4.3$, $J_{5,6} = 6.3$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.5$ (C-6), 26.2 u. 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.0 (OCH_3), 65.7 (C-5), 74.4 (C-4), 75.8 (C-2), 78.6 (C-3), 98.2 (C-1), 109.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

(32) 4-O-(Imidazol-1-yl-thiocarbonyl)-2,3-O-isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (165)

2,3-O-Isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**164**, 4.00 g, 18.3 mmol) und Thiocarbonyldiimidazol (3.90 g, 21.9 mmol) werden in trockenem Toluol (80 mL) für 17 h unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluß gerührt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung können die unlöslichen braunen Nebenprodukte abfiltriert werden. Die erhaltene Lösung wird i. Vak. zum Rückstand eingeeengt. Das Produkt **165** (6.80 g, quant.) kann als farblose Kristalle erhalten werden: Schmp. 96–100 °C; $R_f = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1). Auf eine weitere Aufreinigung wurde unter Berücksichtigung der NMR-Daten verzichtet;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, 3 H, 6-H), 1.29 u. 1.53 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (dq, 1 H, 5-H), 4.15 (d, 1 H, 2-H), 4.30 (dd, 1 H, 3-H), 4.88 (s, 1 H, 1-H), 5.69 (dd, 1 H, 4-H), 6.97 (m, 1 H, imid.), 7.55 (m, 1 H, imid.), 8.26 (m, 1 H, imid.), $J_{2,3} = 5.5$, $J_{3,4} = 7.5$, $J_{4,5} = 9.9$, $J_{5,6} = 6.4$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3$ (C-6), 26.4 u. 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.3 (OCH_3), 63.8 (C-5), 75.3 (C-3), 76.1 (C-2), 83.2 (C-4), 98.1 (C-1), 110.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 118.2 (imid.), 131.1 (imid.), 137.0 (imid.), 184.0 (CS);

MS (FD): m/z (%) = 328 (50) [M^+], 313 (100) [$M^+ - \text{CH}_3$], 201 (50) [313-TCl].

(33) 4,6-Dideoxy-2,3-O-isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (166)

Zu einer am Rückfluß gerührten Lösung aus Bu_3SnH (3.20 g, 11.0 mmol) in trockenem Toluol (120 mL) wird unter Stickstoff Thiocarbonyl **165** (3 g, 9 mmol) in trockenem Toluol (30 mL) zugetropft. Anschließend wird bei gleicher Temperatur noch 3.5 h weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion i. Vak. eingengt. Das erhaltene gelbe Harz wird in Acetonitril (150 mL) gelöst und mit Hexan (2 x 50 mL) gewaschen. Nach erneutem Einengen i. Vak. und anschließender chromatographischer Reinigung an Kieselgel (100 % CH_2Cl_2) kann **166** (1.77 g, 97 %) als klares, farbloses Öl gewonnen werden: $R_f = 0.41$ (CH_2Cl_2); $[\alpha]_D^{20} = -47.1$ ($c = 1.10$ in Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, 3 H, 6-H), 1.29, 1.49 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36-1.47 (m, 1 H, 4- H_a), 1.82 (ddd, 1 H, 4- H_b), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.71-3.88 (m, 1 H, 5-H), 3.89 (d, 1 H, 2-H), 4.27 (ddd, 1 H, 3-H), 4.88 (s, 1 H, 1-H), $J_{2,3} = 5.5$, $J_{3,4a} = 12.2$, $J_{3,4b} = 6.5$, $J_{4a,4b} = 13.2$, $J_{4a,5} = 12.7$, $J_{4b,5} = 2.0$, $J_{5,6} = 6.3$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.3$ (C-6), 26.4 u. 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.3 (C-4), 54.9 (OCH_3), 62.1 (C-5), 71.1 (C-3), 72.8 (C-2), 83.2 (C-4), 98.8 (C-1), 108.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

MS (FD): $m/z = 202$ (100) [M^+], 187 (30) [$M^+ - \text{CH}_3$];

EA für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (202.25)	ber.	C 59.30	H 8.97
	gef.	C 58.60	H 8.96.

(34) 4,6-Dideoxy-L-lyxo-hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (167)

4,6-Dideoxy-2,3-O-isopropyliden-methyl- α -L-rhamnopyranosid (**166**, 0.92 g, 4.6 mmol) wird in konz. Salzsäure (3 mL) unter Rühren gelöst und bei 0 °C Ethanthiol (8 mL, 108 mmol) zügig zugetropft. Im Eisbad wird dann noch für 40 min

gerührt. Anschließend neutralisiert man vorsichtig mit Na_2CO_3 (9 g) und verdünnt mit Ethylacetat (50 mL). Nach Filtration wird i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule aufgereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 2:1). Es wird **167** (670 mg, 55 %) als farblose Kristalle isoliert: Schmp. 94–98 °C; $R_f = 0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.14$ ($c = 0.88$ in Chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15\text{-}1.25$ (m, 9 H, 2 x SCH_2CH_3 , 6-H), 1.70-1.74 (m, 2 H, 4-H), 2.05 (bs, 1 H, 5-OH), 2.58-2.70 (m, 4 H, 2 x SCH_2CH_3), 3.07 (bs, 1 H, 3-OH), 3.44 (bs, 1 H, 2-OH), 3.67 (dd, 1 H, 2-H), 4.07 (d, 1 H, 1-H), 4.11-4.17 (m, 2 H, 3-H, 5-H), $J_{1,2} = 4.8$, $J_{2,3} = 7.1$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6$ u. 14.8 (SCH_2CH_3), 23.4 (C-6), 25.3 u. 25.6 (SCH_2CH_3), 40.1 (C-4), 54.9 (C-1), 65.8 (C-5), 70.0 (C-3), 75.3 (C-2);

MS (FD): m/z (%) = 254 (100) [M^+], 192 (10) [$M^+ - \text{SC}_2\text{H}_5$];

EA für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ (254.42)	ber.	C 47.20	H 8.72
	gef.	C 47.40	H 8.78.

(35) **4,6-Dideoxy-2,3-O-isopropyliden-L-lyxo-hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (168)**
und **4,6-Dideoxy-3,5-O-isopropyliden-L-lyxo-hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (169)**

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird 4,6-Dideoxy-L-lyxo-hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (**167**, 150 mg, 0.59 mmol) in trockenem Aceton (10 mL) gelöst und pTS (4 mg, 0.02 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit NaHCO_3 (40 mg) neutralisiert. Man filtriert und engt i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (10 g Kieselgel, 1 x 12 cm, Eluent: Hexan/Aceton 19:1). Man erhält **168** als farbloses Öl: 95 mg (55 %); $R_f = 0.56$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = + 11.7$ ($c = 0.98$ in CHCl_3). Weiterhin wird das Dioxan-Produkt **169** (15 mg, 8.7 %) als gelbes Harz isoliert; $R_f = 0.56$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4:1);

168: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17\text{-}1.24$ (m, 9 H, 2 x SCH_2CH_3 , 6-H), 1.31 u. 1.43 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.68-1.75 (m, 2 H, 4-H), 2.19 (bs, 1 H, 5-OH), 2.55-2.79 (m, 4 H, 2 x SCH_2CH_3), 3.75 (d, 2 H, 1-H), 3.97-4.06 (m, 1 H, 5-H), 4.17-4.22 (dd, 1 H, 2-H), 4.38-4.45 (m, 1 H, 3-H); $J_{1,2} = 9.0$, $J_{2,3} = 5.3$ Hz;

168: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ u. 14.6 (SCH_2CH_3), 23.9 u. 24.6 (SCH_2CH_3), 24.1 (C-6), 25.9 u. 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 37.2 (C-4), 50.2 (C-1), 65.1 (C-5), 75.2 (C-3), 79.8 (C-2), 108.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

169: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ (2x SCH_2CH_3), 22.8 u. 24.9 (SCH_2CH_3), 25.2 (C-6), 25.6 u. 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 44.9 (C-4), 53.3 (C-1), 63.5 (C-2), 70.9 (C-5), 78.2 (C-3), 101.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

MS (FD): m/z (%) = 294 (100) [M^+].

(36) 5-O-tert-Butyldiphenylsilyl-4,6-dideoxy-2,3-O-isopropyliden-L-lyxo-hexose-1,1-diethyl-dithioacetal (170)

Thioacetal **168** (66 mg, 0.22 mmol) wird in absolutem DMF (5 mL) bei Raumtemperatur gelöst. Man gibt dann festes Imidazol (40 mg, 2.6 equiv.) portionsweise zu und tropft anschließend TBDPSCI (0.08 mL, 1.3 equiv.) zu. Nach 36 h wird die Reaktionslösung auf Wasser (30 mL) gegossen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (4 x 30 mL) und trocknet die gesammelten organischen Phasen über MgSO_4 . Nach Einengen i. Vak. erfolgt Reinigung an einer Kieselgelsäule (Hexan/ Aceton 4:1). Man erhält **170** als farbloses, zähflüssiges Öl (92 mg, 77 %): $R_f = 0.49$ (Hexan/Aceton 4:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 3 H, 6- H_3), 1.09 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.17-1.19 (m, 9 H, 2x SCH_2CH_3 , 6-H), 1.34 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.67 u. 1.84 (2 ddd, je 1 H, 4- H_2), 2.60-2.70 (m, 4 H, 2 x SCH_2CH_3), 3.68 (d, 1 H, 1-H), 4.15 (m, 1 H, 5-H), 4.17 (dd, 1 H, 2-H), 4.40 (ddd, 1 H, 3-H), 7.25-7.69 (m, 10 H, C_6H_5), $J_{1,2} = 7.7$, $J_{2,3} = 6.0$, $J_{3,4a} = 2.1$, $J_{3,4b} = 10.9$, $J_{4a,5} = 8.9$, $J_{4b,5} = 3.2$, $J_{4a,4b} = 13.5$, $J_{5,6} = 5.7$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ u. 14.6 (SCH_2CH_3), 19.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.1 u. 24.8 (SCH_2CH_3), 24.9 (C-6), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 39.3 (C-4), 51.2 (C-1), 67.6 (C-5), 75.1 (C-3), 80.2 (C-2), 108.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.5-136.0 (C_6H_5);

MS (FD): m/z (%) = 532 (5)[M^+], 311 (25), 78 (100) [C_6H_6^+].

(37) 5-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-4,6-dideoxy-2,3-*O*-isopropyliden-*L*-lyxo-hexanal (171)

Silylether **170** (90 mg, 0.17 mmol) wird in Aceton/Wasser (10 mL, 4:1) bei Raumtemperatur gelöst. Dann gibt man CdCO_3 (174 mg, 1.01 mmol, 6 equiv.) zu und tropft Methyljodid (0.28 mL, 4.5 mmol) zur Reaktionslösung. Nach 4 d wird mit Diethylether (10 mL) versetzt und von den unlöslichen Bestandteilen abfiltriert. Man trocknet das Filtrat über MgSO_4 und engt i. Vak. ein. Das Produkt **171** (58 mg, 81 %) wird als farbloses Öl erhalten;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ u. 1.2s (2 bs, je 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, 6- H_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.73-1.95 (m, 1 H, 4- H_2), 4.10 (m, 1 H, 5-H), 4.22 (dd, 1 H, 2-H), 4.66 (ddd, 1 H, 3-H), 7.28-7.74 (m, 10 H, C_6H_5), 9.59 (d, 1 H, 1-H), $J_{1,2} = 3.1$, $J_{2,3} = 7.3$, $J_{3,4a} = 6.5$, $J_{3,4b} = 8.8$, $J_{4a,5} = 8.9$, $J_{4b,5} = 3.2$, $J_{4a,4b} = 13.5$, $J_{5,6} = 5.7$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.7 (C-6), 29.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 53.9 (C-4), 67.1 (C-5), 75.2 (C-3), 81.9 (C-2), 110.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.5-136.0 (C_6H_5), 202.5 (C-1);

(38) Swern Oxidation von (3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-hydroxymethyl-2H-pyran-2-on (137)

Oxalylchlorid (0.014 mL, 0.16 mmol, 1.3 equiv.) wird in absolutem Dichlormethan (5 mL) gelöst und unter Stickstoff auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Man tropft DMSO (0.02 mL, 0.31 mmol, 2.6 equiv.) gelöst in Dichlormethan (1 mL) zu und nach 15 min langsam das Lacton **137** (20 mg, 0.13 mmol) in Dichlormethan (3 mL). Man läßt für weitere 1.5 h rühren und versetzt dann vorsichtig mit N-Ethyl-diisopropylamin (0.12 mL, 0.66 mmol, 5.2 equiv.) und rührt für weitere 15 min bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das so entstandene Produkt wird direkt, ohne weitere Aufarbeitung, für die entsprechende Wittig-Reaktion eingesetzt, weshalb kein NMR vermessen werden kann.

(39) Kornblum-Oxidation von (3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-hydroxymethyl-2H-pyran-2-on (137)

Man löst Lacton **137** (20 mg, 0.13 mmol) in trockenem DMSO (0.37 mL, 5.1 mmol) und tropft dann bei Raumtemperatur Acetanhydrid (0.25 mL, ca. 20 equiv.) zu. Nach 17 h wird dest. Wasser zugegeben (20 mL) und mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält den α,β -ungesättigten Aldehyd **176** (14 mg, 89 %);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.57$ (dd, 1 H, 3-H), 6.87 (dd, 1 H, 5-H), 7.44 (dd, 1 H, 4-H), 9.50 (s, 1H, 1-H), $J_{3,4} = 9.5$, $J_{4,5} = 6.6$, $J_{3,5} = 1.0$ Hz;

MS (FD): m/z (%) = 124 (100) [M^+].

(40) PDC-Oxidation zu (3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-methoxy-6-formyl -2H-pyran-2-on (172)

Man löst Lacton **137** (23 mg, 0.15 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 mL) und gibt pulverisiertes Molsieb (4Å) zu. Es wird PDC (273 mg, 0.73 mmol, 5 equiv.) portionsweise zugefügt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgur, entfernt man das Lösungsmittel i. Vak.. Man erhält ein farbloses Produkt (20 mg), das laut dem Rohprodukt-NMR die beiden Aldehyde im Verhältnis **172/176** = 1.5:1 enthält, was ca. 13 mg (0.08 mmol, 57 %) an Produkt **172** und 5 mg (0.06 mmol, 28 %) an Produkt **176** entspricht. Bei der Aufreinigung über Kieselgel (EtOAc/Hexan 3:1) erhält man nur noch 9 mg des Produktes **172**, weshalb bei weiteren Ansätzen auf eine Aufreinigung verzichtet wird; Daten von **176** siehe Vorschrift (**39**);

172: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.45 (s, 1 H, OMe), 4.33 (t, 1 H, 5-H), 4.83 (m, 1 H, 6-H), 6.22 (d, 1 H, 3-H), 7.04 (dd, 1 H, 4-H), 9.76 (d, 1 H, 1-H), $J_{3,4} = 9.7$, $J_{4,5} = 4.6$, $J_{5,6} = 4.6$, $J_{6,7} = 2.4$ Hz;

172: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 57.7 (OMe), 69.8 (C-5), 82.5 (C-6), 124.4 (C-3), 149.5 (C-4), 164.1 (C-2), 197.4 (C-1');

MS (FD): m/z (%) = 156 (100) [M^+].

(41) (S)-2-Benzoyloxy-1-tosyloxy-hexan (177)

Alkohol **160** (80 mg, 0.36 mmol) wird in absolutem Pyridin (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man gibt portionsweise Tosylchlorid (75 mg, 0.4 mmol, 1.1 equiv.) zu und läßt auf Raumtemperatur kommen. Nach 19 h Gesamtreaktionszeit hydrolysiert man mit Eiswasser (10 mL) und extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (5 x 10 mL). Die gesammelten organischen Phasen werden

über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Man erhält das Rohprodukt als gelbliches Öl (122 mg). Die chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1:1) ergibt das Produkt **177** als zähflüssiges Öl: 60 mg (44 %);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (t, 3 H, 6- H_3), 1.26-1.43 (m, 4 H, 4- H_2 , 5- H_2), 1.63-1.82 (m, 2 H, 3- H_2), 2.36 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 4.22 (m, 2 H, 1- H_2), 5.20 (m, 1 H, 2-H), 7.20-8.08 (m, 9 H, C_6H_5 , $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), $J_{5,6} = 5.0$ Hz.

(42) (S)-2-Benzoyloxy-hexanyl-1-iodid (178)

Es wird der Alkohol **160** (140 mg, 0.63 mmol) in absolutem Benzol (15 mL) unter Stickstoff gelöst. Man gibt dann Triphenylphosphin (400 mg, 1.5 mmol, 2.4 equiv.) und Imidazol (214 mg, 3.2 mmol, ca. 5 equiv.) zu und erhitzt für 4 h am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Ether (20 mL) verdünnt und mit dest. Wasser (4 x 50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Einengen i. Vak. erhält man das Rohprodukt, welches in Pentan aufgenommen und dann über eine Kieselgelsäule aufgereinigt wird. Das Produkt **178** fällt als farbloses Öl an (173 mg, 83 %): $R_f = 0.67$ (Hexan/Aceton 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (t, 3 H, Me), 1.26-1.33 (m, 4 H, 4- H_2 , 5- H_2), 1.69 (2 H, 3- H_2), 3.32 (dd, 1 H, 1- H_a), 3.38 (dd, 1 H, 1- H_b), 4.86 (m, 1 H, 2-H); $J_{1a,1b} = 11.7$, $J_{1a,2} = 6.3$, $J_{1b,2} = 6.5$, $J_{5,6} = 7.1$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.7$ (C-1), 14.1 (C-6), 22.5 (C-3), 27.3 (C-4), 34.1 (C-5), 72.8 (C-2), 128.5-133.98 (C_6H_5), 165.9 (CO);

EA für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IO}_2$ (332.18)	ber.	C 47.00	H 5.16
	gef.	C 47.22	H 5.26.

(43) (S)-2-Benzoyloxy-hexanyl-triphenylphosphoniumiodid (179)

Iodid **178** (120 mg, 0.36 mmol) wird mit Triphenylphosphin (142 mg, 0.54 mmol, 1.5 equiv.) gut vermischt und unter Stickstoff auf 80-100 °C erhitzt. Nach 4 h Reaktionszeit läßt man abkühlen und nimmt in Ether (30 mL) auf. Das Phosphoniumsalz wird von den löslichen Anteilen abfiltriert. Man wäscht das Salz nochmals mit Ether. Nach Trocknen i. Vak. erhält man **179** als farblosen Schaum (168 mg, 78 %): $R_f = 0.9$ (Hexan/Aceton 2:1);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (t, 3 H, Me), 1.23-1.43 (m, 4 H, 4-H₂, 5-H₂), 2.06-2.19 (m, 2 H, 3-H₂), 4.22 (m, 2 H, 1-H₂), 5.55 (m, 1 H, 2-H), 7.45-7.87 (m, 20 H, 4 C₆H₅), $J_{5,6} = 7.1$ Hz;

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (C-6), 22.2 (C-3), 26.9 8 (C-4), 36.1 (C-5), 68.7 (C-2), 117.3-134.9 (4 C₆H₅), 165.1 (CO);

MS (FD): m/z (%) = 467 (100) [M^+], 345 (15) [-OBz].

(44) (1'E,3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-6-(2'-methoxycarbonyl-ethenyl)-5-methoxy-2H-pyran-2-on (180)

Die Aldehyd-Mischung der PDC-Oxidation **172** und **176** (20 mg, davon 12.7 mg Aldehyd **172**) wird mit Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester (107 mg, 0.32 mmol) in absolutem Dichlormethan (5 mL) versetzt. Es wird für 2 h auf 60 °C erhitzt und noch für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Man erhält ein Gemisch der beiden trans-Wittig-Produkte **180** und **181** (19 mg). Das Rohprodukt wird an einer Kieselgelsäule gereinigt (Pentan/Ether 3:1 bis 1:1). Man eluiert zunächst **180** (12 mg, 0.06 mmol, 69 % Ausbeute) und danach **181** (7 mg, ca. 0.04 mmol) noch leicht mit **180** verunreinigt;

Produktverhältnis im Rohprodukt-NMR: **180/181** = 1.5:1; R_f = 0.51 (in 100 % EtOAc);

¹H-NMR 180: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.75 (s, 3 H, CO₂Me), 4.20 (dd, 1 H, 5-H), 6.02 (m, 1 H, 6-H), 6.03 (d, 1 H, 2'-H), 6.22 (d, 1 H, 3-H), 6.48 (dd, 1 H, 1'-H), 7.05 (dd, 1 H, 4-H), $J_{1',2'} = 11.6$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 5.4$, $J_{5,6} = 3.1$, $J_{6,1'} = 7.9$, Hz;

180: MS (FD): m/z (%) = 213 (100) [$M^+ + 1$];

¹H-NMR 181: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (s, 3 H, CO₂Me), 6.33 (d, 1H, 5-H), 6.40 (d, 1 H, 3-H), 6.71 (d, 1 H, 1'-H), 7.15 (d, 1 H, 2'-H), 7.36 (dd, 1 H, 4-H), $J_{3,4} = 9.3$, $J_{4,5} = 6.5$, $J_{1',2'} = 15.5$ Hz;

181: MS (FD): m/z (%) = 180 (100) [M^+].

(45) (2Z,4S,5S)- und (2E,4S,5S)-4-Benzoyloxy-5,6-isopropylidendioxy-hex-2-ensäuremethylester (184) und (185)

Wie in Vorschrift **(19)** beschrieben wird Aldehyd **183** (4.07 g, 16.3 mmol) in absolutem Methanol (30 mL) mit Triphenylphosphoranylidin-Essigsäuremethylester (8.16 g, 24.4 mmol, 1.5 equiv.) umgesetzt. Das Rohprodukt wird an einer Kieselgelsäule (Pentan/ Diethylether 3:1) gereinigt. Man eluiert zunächst das cis-Produkt **184**, dann das trans-Produkt **185**, welches noch mit **184** leicht verunreinigt ist, als farblose Öle. Die Auswertung der NMR-Spektren ergibt, daß 3.38 g (68 %) des cis-Isomeren **184** und 0.8 g (16 %) des trans-Produktes **185** gebildet wurden; cis/trans = 4.2:1, Gesamtausbeute: 4.18 g, 84 %; R_f = 0.25 (Pentan/ Diethylether 3:1);

184: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 u. 1.37 (2 s, je 3 H, C(CH₃)₂), 3.62 (s, 3 H, CO₂Me), 3.89 u. 3.91 (2 dd, je 1 H, 6-H₂), 4.19 (ddd, 1 H, 5-H), 4.42 u. 4.54

(2 d, je 1 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.09 (ddd, 1 H, 4-H), 5.95 (dd, 1 H, 2-H), 6.13 (dd, 1 H, 3-H), 7.18-7.26 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $J_{2,3} = 11.8$, $J_{2,4} = 0.9$, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{4,5} = 5.2$, $J_{5,6a} = 6.7$, $J_{5,6b} = 6.9$, $J_{6a,6b} = 8.4$, $J_{\text{CH}_2\text{Ph}} = 12.0$ Hz;

184: ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.7$ u. 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 51.6 (CO_2Me), 65.4 (C-6), 71.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 73.7 (C-5), 77.8 (C-4), 109.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 123.2 (C-2), 127.7 - 128.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 146.3 (C-3), 166.2 (C-1);

185: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ u. 1.35 (2 s, je 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.68 (s, 3 H, CO_2Me), 3.81 u. 3.98 (2 dd, je 1 H, 6- H_2), 4.10 (ddd, 1 H, 4-H), 4.26 (m, 1 H, 5-H), 4.47 u. 4.61 (2 d, je 1 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.13 . (dd, 1 H, 2-H), 6.77 (dd, 1 H, 3-H), 7.19 - 7.28 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $J_{2,3} = 15.8$, $J_{2,4} = 1.3$, $J_{3,4} = 6.2$, $J_{4,5} = 5.9$, $J_{5,6a} = 6.1$, $J_{5,6b} = 6.8$, $J_{6a,6b} = 8.6$, $J_{\text{CH}_2\text{Ph}} = 12.0$ Hz;

185: ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.3$ u. 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 51.6 (CO_2Me), 63.3 (C-6), 72.0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 76.7 (C-5), 78.2 (C-4), 109.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 124.8 (C-2), 127.7 - 138.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 143.3 (C-3), 166.2 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 306 (45) [M^+].

(46) (2Z,4S,5S)-4-Benzoyloxy-5,6-dihydroxy-hex-2-ensäure-methylester (186)

Analog der Vorschrift **(20)** wird der Benzyl-Ester **185** (620 mg, 2.02 mmol) in einer THF/Wasser-Mischung (1:1, 15 mL) mit Trifluoressigsäure (140 μl) versetzt. Nach 17 h entfernt man die Lösungsmittel i. Vak. und erhält das Rohprodukt **186** (535 mg, quant.), welches direkt zum Lacton **187** cyclisiert wird;
 $R_f = 0.21$ (EtOAc/Hexan 1:1);

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (m, 3 H, 5-H, 6- H_2), 3.73 (s, 3 H, CO_2Me), 4.44 u. 4.59 (2 d, je 1 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.10 (ddd, 1 H, 4-H), 6.08 (dd, 1 H, 2-H), 6.24

(dd, 1 H, 3-H), 7.34-7.56 (m, 5 H, CH₂C₆H₅); $J_{2,3} = 11.9$, $J_{2,4} = 0.9$, $J_{3,4} = 8.7$, $J_{4,5} = 5.6$, $J_{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5} = 11.3$ Hz;

MS (FD): m/z (%) = 266 (30) [M^+], 235 (100) [– OMe].

(47) (3Z,5S,6S)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-hydroxymethyl-2H-pyran-2-on (187)

Die Dihydroxy-Verbindung **186** (530 mg, 1.99 mmol) wird wie in Vorschrift (**21**) in absolutem Benzol (10 mL) gelöst und *p*-Toluolsulfonsäure (100 mg) zugegeben. Nach 18 h engt man i. Vak. ein und reinigt chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/Hexan 3:1). Man erhält das Produkt **187** (400 mg, 86 %) als farblosen Feststoff; R_f -Wert ist mit dem des Eduktes **186** identisch: Schmp. 82 °C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.0$ -3.2 (bs, 1 H, OH), 3.82 u. 3.99 (2 dd, je 1 H, 1'-H₂), 4.02 (dd, 1 H, 5-H), 4.41 (ddd, 1 H, 6-H), 4.52 u. 4.54 (2 d, je 1 H, CH₂C₆H₅), 6.09 (dd, 1 H, 3-H), 6.85 (dd, 1 H, 4-H), 7.19-7.49 (m, 5 H, CH₂C₆H₅), $J_{3,4} = 9.9$, $J_{4,5} = 5.3$, $J_{5,6} = 3.2$, $J_{6,1'a} = 6.8.$, $J_{6,1'b} = 5.3$, $J_{1a,1'b} = 12.0$, $J_{\text{CH}_2\text{Ph}} = 11.8$ Hz;

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 61.3$ (C-1'), 66.4 (C-5), 71.7 (CH₂C₆H₅), 80.4 (C-6), 124.1 (C-2), 128.0-137.2 (CH₂C₆H₅), 142.6 (C-3), 162.9 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 234 (30) [M^+], 91 (100) [C₇H₇⁺].

(48) (3Z,5S,6S)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-formyl -2H-pyran-2-on (188)

Wie in der Vorschrift (**39**) beschrieben setzt man den Alkohol **187** (160 mg, 0.68 mmol) in trockenen Dichlormethan (10 mL) bei Zugabe von Molsieb mit PDC (1 g, 2.66 mmol, 4 equiv.) für 2 h um. Nach Einengen i. Vak. erhält man ein gelbliches Öl **188** und **176** (140 mg, ca. 72 % an **188**); (Aldehyd-Verhältnis im Rohprodukt-NMR ausgewertet am C-1'-Signal **188/176** = 4.3:1); NMR-Daten von

176 siehe Vorschrift (**39**), eine vollständige Auswertung der NMR-Daten von **188** erfolgte nicht, da sich eine säulenchromatographische Trennung von **176** und **188** schwierig gestaltete und so die Mischung direkt in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

(49) **(1'E,3Z,5S,6S)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-(2'-methoxy-carbonyl-ethenyl)-2H-pyran-2-on (189)**

Aldehyd-Mischung **188** und **176** (140 mg) aus der PDC-Oxidation wird in absolutem Dichlormethan (15 mL) bei Raumtemperatur gelöst. Man trägt dann portionsweise Triphenylphosphoranyliden-Essigsäuremethylester ein und läßt für 6 h unter Feuchtigkeitsausschluß rühren. Man arbeitet wie bei Vorschrift (**19**) auf und erhält ein gelbliches Öl als Rohprodukt. Bei Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/ EtOAc 3:1) eluiert man zunächst das gewünschte Produkt **189**, (116 mg, 0.40 mmol, 59 % über 2 Stufen) dann **181** (17 mg, 0.09 mmol): $R_f = 0.68$ (100 % EtOAc); Produktverhältnis: **189/181** = 4.2:1, $[\alpha]_D^{20} = +173$ ($c = 0.93$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.60$ (s, 3 H, CO_2Me), 4.28 (dd, 1 H, 5-H), 4.49 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.92 (m, 1 H, 6-H), 5.93 (d, 1 H, 2'-H), 6.10 (d, 1-H, 3-H), 6.45 (dd, 1 H, 1'-H), 6.83 (dd, 1 H, 4-H), 7.17-7.53 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $J_{1',2'} = 11.0$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 5.5$, $J_{5,6} = 3.0$, $J_{6,1} = 7.5$ Hz;

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 69.0$ (C-5), 71.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 75.9 (C-6), 123.1 (C-1'), 124.2 (C-2), 127.9-128.6 (C_6H_5), 136.3 (C-2'), 143.5 (C-3), 162.8 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 288 (16) [M^+];

EA für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (288.30)	ber.	C 66.66	H 16.13
	gef.	C 66.21	H 15.89.

(50) (1'Z,3Z,5S,6S)-5-Benzoyloxy-5,6-dihydro-6-(2'-phenyl-ethenyl)-2H-pyran-2-on
(190)

Benzyl-Triphenylphosphoniumbromid/ NaNH_2 -Mischung (500 mg, = 1 mmol Ylid) wird mit absolutem THF (10 mL) überschichtet. Man rührt für 20 min bei Raumtemperatur, wobei sich die Suspension tief orange/rot färbt. Dann tropft man die Aldehyd-Mischung **188** und **176** (110 mg) gelöst in THF (5 mL) zu. Nach 2 h wird mit ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Man extrahiert mit Dichlormethan (3 x 20 mL). Die gesammelten organischen Extrakte werden mit NaHSO_3 -Lösung (35proz., 30 mL) und danach mit dest. Wasser (30 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 verdampft man das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wird chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 1:1). Man eluiert zunächst das Produkt **190** (73 mg, 0.24 mmol = 44 % über 2 Stufen) als zähflüssiges Öl: $R_f = 0.70$ (100 % EtOAc). Daneben wird noch das **191** (10 mg, 0.05 mmol) erhalten: $R_f = 0.62$ (100 % EtOAc); Produktverhältnis **190/191** = 4.8:1, $[\alpha]_D^{20} = -10.3$ ($c = 0.34$, CHCl_3);

190: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.12$ (m, 1 H, 5-H), 4.60 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.25 (dd, 1 H, 6-H), 6.12 (d, 1 H, 3-H), 6.13 (dd, 1-H, 1'-H), 6.84 (dd, 1 H, 4-H), 6.91 (d, 1 H, 2'-H), 7.18-7.61 (m, 5 H, C_6H_5), $J_{1',2'} = 11.6$, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{4,5} = 4.6$, $J_{5,6} = 3.8$, $J_{6,1'} = 9.6$ Hz;

190: $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 69.0$ (C-5), 71.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 75.9 (C-6), 123.1 (C-1'), 124.2 (C-2), 127.9-128.6 (C_6H_5), 136.3 (C-2'), 143.5 (C-3), 162.8 (C-1);

MS (FD): m/z (%) = 306 (30) [M^+];

EA für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (306.36)	ber.	C 78.41	H 5.89
	gef.	C 78.39	H 5.78.

(51) (1'Z,3Z,5S,6S)-5,6-Dihydro-5-hydroxy-6-(2'-phenyl-ethenyl)-2H-pyran-2-on
(192)

Benzyl-Ether **190** (20 mg, 0.07 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (10 mL) gelöst und man tropft Zinntetrachlorid-Lösung (0.1 mL, 1M in Dichlormethan) langsam zu. Die Lösung verfärbt sich daraufhin gelblich. Man läßt für 4 h bei Raumtemperatur rühren und erhitzt dann für 3 h auf 30-40 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gießt man die Reaktionslösung auf gesättigte, eisgekühlte NaHCO₃-Lösung (20 mL). Man trennt die Phasen und extrahiert die Wäßrige mit Dichlormethan (3 x 20 mL). Nach Trocknen der gesammelten organischen Phasen über MgSO₄ und Einengen i. Vak. verbleibt ein gelbliches Öl als Rohprodukt, daß über eine Kieselgelsäule gereinigt wird (EtOAc/Hexan 3:2). Man erhält **192** (12 mg, 88 %) als farbloses Öl;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.70 (m, 1 H, 5-H), 4.84 (dd, 1 H, 6-H), 6.29 (dd, 1-H, 1'-H), 6.12 (d, 1 H, 3-H), 6.84 (dd, 1 H, 4-H), 6.91 (d, 1 H, 2'-H), 7.18-7.61 (m, 5 H, C₆H₅), $J_{1',2'} = 11.9$, $J_{3,4} = 9.9$, $J_{4,5} = 4.6$, $J_{5,6} = 3.8$, $J_{6,1'} = 7.1$ Hz;

MS (FD): m/z (%) = 217 (24) [$M^{+}+1$].

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) T. Yoshida, K. Koizumi, Y. Kawamura, K. Matsumoto, H. Itazaki, *Japn. Pat. Kokai* 5-310726, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, 119, P269169s].
- [2] J.F. Templeton, Y. Ling, V.P.S. Kumar, F.S. LaBella, *Steroids* **1993**, 58, 518-523.
- [3] B. Franck, Mycotoxine aus Schimmelpilzen, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 462 ff; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 226 ff.
- [4] a) N.T. Gabley, *J. Pharm. Chim.* **1860**, 37, 19-34; b) A. Yoshino, W. Nowaki, Z. *Kristallgeom., Kristallphys., Kristallchem.* **1972**, 136, 66-80.
- [5] a) R.H. Evans, G.A. Ellestad, M.P. Kunstmann, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1791-1794; b) S. Lesage, A.S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2889-2896; c) T. Murayama, T. Sugiyama, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 2055-2056; d) T. Honda, T. Kametani, K. Kanai, Y. Tatsuzaki, M. Tsubuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1733-1737; e) Z.-C. Yang, X.-B. Jiang, Z.-M. Wang, W.-S. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 317-321; f) R.H. Schlessinger, K.W. Gillman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1257-1260.
- [6] a) A.D. Argoudelis, J.H. Coats, R.R. Herr, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1965**, 801-803; b) S.P. Owen, B.K. Bhuyan, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1965**, 804-808; c) A.D. Argoudelis, J.F. Zieserl, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1969-1973; d) S. Mizuba, K. Lee, J. Liu, *Can. J. Microbiol.* **1975**, 21, 1781-1782.
- [7] A. Alkofahi, W.-W. Ma, A.T. McKenzie, S.R. Bryn, J.L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 1371-1373.
- [8] S.H. Goh, G.C.L. EE, C.H. Chuah, T.C.W. Mak, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 5, 255-259.

- [9] F.B. Ahmad, W.A. Tukul, S. Omar, A.M. Sharif, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2430-2431.
- [10] a) T.K.M. Shing, H.-C. Tsui, Z.-H. Zhou, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121-3130; b) Z.-C. Yang, W.-S. Zhou, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1429-1436; c) C. Mukai, S. Hirai, M. Hanaoka, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6619-6626; d) M. Tsubuki, K. Kanai, H. Nagase, T. Honda, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2493-2514.
- [11] A.E. El-Zayat, N.R. Ferrigni, T.G. McCloud, A.T. McKenzie, S.R. Byrn, J.M. Cassady, C.-J. Chang, J.L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 955-956.
- [12] a) K.H. Hollenbeak, M.E. Kuehne, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2307-2316; b) A. Numata, H. Atushi, K. Hokimoto, T. Takemura, T. Katsuno, K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2815-2820; c) T. Murayama, T. Sugiyama, K. Kyohei, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2347-2352; d) T. Murayama, T. Sugiyama, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2055-2060; e) S.V. Ley, A. Armstrong, D. Diez-Martin, M.J. Ford, P. Grice, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, *4*, 667-692; f) T. Noshita, T. Sugiyama, Y. Kitazumi, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8259-8262, g) K. Tatsuta, T. Yamazaki, T. Yoshimoto, *Antibiot.* **1998**, *51*, 383-386; h) K. Tatsuta, T. Yamazaki, T. Mase, T. Yoshimoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1771-1772; i) M. Ono, C. Saotome, H. Akita, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1503-1508.
- [13] a) A. Alemany, C. Márquez, C. Pascual, S. Valverde, A. Perales, J. Fayos, M. Martinez-Ripoll, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3579-3582; b) R.M. Rabanal, J. Escudero, M. Martin-Lomas, S. Valverde, *Carbohydr. Res.* **1985**, *141*, 49-56; c) G.T. Almtorp, A.C. Hazell, K.B.G. Torrsell, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2753-2756.
- [14] G.-H. Lu, F.-P. Wang, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 425-427.
- [15] A.R. de Vivar, P. Vidales, A.-L. Pérez, *Phytochemistry*. **1991**, *30*, 2417-2418.

- [16] R. Pereda-Miranda, L. Hernández, M.J. Villavincencio, M. Novelo, P. Ibarra, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 583-592.
- [17] L.A. Collett, M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 651-656.
- [18] H. Ohkuma, N. Naruse, Y. Nishiyama, T. Tsuno, Y. Hoshino, Y. Sawada, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1239-1249.
- [19] S.S. Stampwala, R.H. Bunge, T.R. Hurley, N.E. Willmer, A.J. Brankiewicz, C.E. Steinman, T.A. Smitka, J.C. French, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601-1605.
- [20] P. Cai, A.T. McPhail, E. Krainer, B. Katz, C. Pearce, C. Boros, B. Caceres, D. Smith, D.R. Houck, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1479-1482.
- [21] S.K. Wrigley, R. Sadeghi, S. Bahl, A.J. Whiting, A.M. Ainsworth, S.M. Martin, W. Katzer, R. Ford, D.A. Kau, N. Robinson, M.A. Hays, C. Elcock, T. Mander, M. Moore, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 862-872.
- [22] S. Kobayashi, K. Tsochiya, T. Harada, M. Nishide, T. Kurokawa, T. Nakagawa, N. Shimada, K. Kobayashi. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 697-699.
- [23] a) K. Yasui, Y. Tamura, T. Nakatani, K. Kawada, M. Ohtani, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7567-7574; b) M.K. Gurjar, J.T. Henri, D.S. Bose, A.V.R. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6615-6618; c) N. Chida, M. Yoshinaga, T. Tobe, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1043-1044.
- [24] a) M. Amemiya, T. Someno, R. Sawa, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 541-544; b) M. Amemiya, M. Ueno, M. Osono, T. Masuda, N. Kinoshita, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 536-540.

- [25] T. Kohama, T. Nakamura, T. Kinoshita, I. Kaneko, A. Shiraishi, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1512-1519.
- [26] a) S. Fushimi, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1026-1036; b) S. Fushimi, S. Nishikawa, A. Shimazu, H. Seto, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1019-1025.
- [27] a) I. Umezawa, K. Komiyama, H. Oka, K. Okada, S. Tomisaka, T. Miyano, S. Takano, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 706-711; b) K. Komiyama, K. Okada, H. Oka, S. Tomisaka, T. Miyano, S. Funayama, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 220-223; c) K. Komiyama, K. Okada, Y. Hirokawa, K. Masuda, S. Tomisaka, I. Umezawa, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 224-229.
- [28] a) T. Hamamoto, S. Gunji, H. Tsuji, T. Beppu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 639-645; b) T. Hamamoto, H. Seto, T. Beppu, *ibid.* **1983**, *36*, 646-650; c) T. Hamamoto, T. Uozumi, T. Beppu, *ibid.* **1985**, *38*, 1573-1580; d) M. Yoshida, M. Nishikawa, K. Nishi, K. Abe, S. Horinouchi, T. Beppu, *Exp. Cell. Res.* **1990**, *187*, 150-156; e) B. Wolff, J.-J. Sanglier, Y. Wang, *Chem. & Biol.* **1997**, *4*, 139-147.
- [29] M. Kobayashi, W. Wang, Y. Tsusui, M. Sugimoto, N. Murakami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8291-8294.
- [30] a) A.W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *110*, 129-140; b) O. Doebner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 344-351; c) R. Kuhn, D. Jerchel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76 B*, 413-419; d) R. Kuhn, K. Kum, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2009-2011; e) R. Lukes, J. Járy, J. Nemeč, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1962**, *27*, 735-741; f) F.W. Lichtenthaler, F.D. Klingler, P. Jarglis, *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C1- 4.
- [31] R. Tscheche, H.J. Hoppe, G. Snatzke, G. Wulff, H.W. Fehlhaber, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1420-1428.
- [32] T. Fujimori, R. Kasuga, H. Matsushita, H. Kaneko, M. Noguchi, *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 303-315.

- [33] a) T.M. Mejr, *Rec. Trav. Chim. Pay- Bas* **1940**, *59*, 191-201; b) S. Abe, K. Sato, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1954**, *75*, 952-953; c) K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1617-1619.
- [34] a) G.W.K. Cavill, D.V. Clark, F.B. Whitfield, *Austral. J. Chem.* **1968**, *21*, 2819-2823; b) T. Hashizume, N. Kikuchi, Y. Sasaki, I. Sakata, *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 1306-1308.
- [35] A.G. McInnes, S. Yoshida, G.H.N. Towers, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2939-2946.
- [36] A. Tse, G.H.N. Towers, *Phytochemistry* **1967**, *6*, 149-151.
- [37] F. Balza, A.D. Muir, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 5295-5230.
- [38] J.R. Hlubucek, A.V. Robertson, *Austral. J. Chem.* **1967**, *20*, 2199-2206.
- [39] T.W. Sam, C. Sew-Yeu, S. Matsjeh, E.K. Gan, D. Razak, A.L. Mohamed, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2541-2544.
- [40] S.K. Talapatra, D. Basu, T. Deb, S. Goswami, B. Talapatra, *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 29-34.
- [41] a) M. Tsubuki, K. Kanai, T. Honda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1640-1641; b) J.-P. Surivat, J. Goré, J.M. Vatèle, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 371-374; c) J.-P. Surivat, J. Goré, J.M. Vatèle, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7299-7300; d) D.J. Dixon, S.V. Ley, E.W. Tate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3125-3126.
- [42] a) G.F. Spencer, R.E. England, R.B. Wolf, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2499-2500; b) H.H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 977-981.
- [43] T.A. Govindachari, P.C. Parthasarathy, J.D. Modi, *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 149.

- [44] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1659-1660.
- [45] F. Bohlmann, A. Suwita, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 677-678.
- [46] a) H.A. Priestap, J.D. Bonafede, E.A. Rúveda, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1579-1582; b) B. O'Connor, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *43*, 5201-5202; c) L.F. Sala, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1287-1297; d) J.C. Carretero, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2059-2062; e) S. Signorella, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1935-1945; f) S.S. Rahman, B.J. Wakefield, S.M. Roberts, M.D. Dowle, *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 303-304; g) N. Chidambaran, K. Satyanarayana, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *18*, 2429-2432; h) M. Tsubuki, K. Kanai, T. Honda, *Heterocycles* **1993**, *35*, 281-288.
- [47] a) S. Valverde, B. Herradon, R.M. Rabanal, M. Martin-Lomas, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 332-338.
- [48] a) F. Gillard, J.-J. Riehl, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 587-588; b) S. Valverde, A. Hernandez, B. Herradon, R.M. Rabanal, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3499-3504; c) F.W. Lichtenthaler, K. Lorenz, W-y. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 47-50; d) K. Lorenz, F.W. Lichtenthaler, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6437-6440; e) F. Gillard, D. Heissler, J.-J. Riehl, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1988**, 2291-2295.
- [49] G. Delgado, R. Pereda-Miranda, A.R. de Vivar, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1869-1872.
- [50] R. Pereda-Miranda, M. García, G. Delgado, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2971-2974.
- [51] a) K. Gorter, *Bull. Jard. Bot., Buitenzorg* **1920**, 327-337; b) S. Achmad, T. Høyer, A. Kjaer, L. Makmur, R. Norrestam, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1987**, *41*, 599-609; c) A.J. Birch, D.N. Butler, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4167-4168.
- [52] J.-P. Aycard, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1171-1173.

- [53] a) H. Achenbach, J. Witzke, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **1980**, *35*, 1459-1464.
- [54] M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 791-792.
- [55] a) N.C. Franca, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1971**, *273*, 439-441; b) A. Kjaer, R. Norrestam, J. Polonsky, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1985**, *39*, 745-749; c) M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3047-3050; d) C.W. Jefford, M.-C. Moulin, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 336-342; e) T. Honda, S. Horiuchi, H. Mizutani, K. Kanai, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4944-4948.
- [56] L. Van Puyfelde, N. de Kimpe, S. Dubé, M. Chagnon-Dubé, J. Boily, F. Borremans, N. Schamp, M.J.O. Anteunis, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2753-2755.
- [57] L. Van Puyfelde, S. Dubé, E. Uwimana, C. Uwera, R.A. Dommissie, E.L. Esmans, O. van Schoor, A.J. Vlietinck, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1215-1218.
- [58] a) H. Nagano, H. Yasui, *Chem. Lett.* **1992**, 1045-1048; b) T. Koppe, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, **1993**.
- [59] M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1085-1092.
- [60] M.T. Davies-Coleman, R.B. English, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1497-1499.
- [61] a) M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1590-1592; b) L.A. Collett, M.T. Davies-Coleman, D.E.A. Rivett, S.E. Drewes, M.M. Horn, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 935-938.
- [62] a) S.E. Drewes, B.M. Sehlapelo, M.M. Horn, R. Scott-Shaw, P. Sandor, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1427-1430.

- [63] S.E. Drewes, M.M. Horn, C.S. Wijewardene, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 333-334.
- [64] M. Matsuda, Y. Endo, S. Fushiya, T. Endo, S. Nozoe, *Heterocycles* **1994**, *38*, 1229-1232.
- [65] H. Koshino, T. Yoshihara, M. Okuno, S. Sakamura, A. Tajimi, T. Shimanuki, *Biosci., Biotech., Biochem.* **1992**, *56*, 1096-1099.
- [66] X. Fu, T. Sevenet, A. Hamid, A. Hadi, F. Remy, M. Pais, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1272-1274.
- [67] a) J.B. Tunac, B.D. Graham, W.E. Dobson, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1595-1600; b) D.L. Boger, M. Hikota, B.M. Lewis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748-1753.
- [68] a) W. Herz, G. Ramakrishnan, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1327-1332; b) T. Nakata, T. Suenaga, K. Nakashima, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5661-5664; c) Y. Mori, M. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1990**, 1809-1812; d) T. Nakata, T. Suenaga, K. Nakashima, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6529-6532.
- [69] a) Y. Hayakawa, K. Adachi, N. Komeshima, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1349-1352; b) Y. Hayakawa, K.-Y. Sohda, K. Shin-Ya, T. Hidaka, H. Seto, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 954-960.
- [70] R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Wells, A.J. Blackman, *Austral. J. Chem.* **1982**, *35*, 113-114.
- [71] P. Merlin, J.C. Braekman, D. Dalozze, J. Pasteels, A. Dejean, *Experientia* **1992**, *48*, 111-113.
- [72] B. Haase, M.P. Schneider, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1017-1026.

- [73] a) F.W. Lichtenthaler, in *Natural Products Chemistry* (Atta-ur-Rahman, Ed.), Springer Verlag, **1986**, S. 227 ff.; b) F.W. Lichtenthaler, in *Modern Synthetic Methods* (R. Scheffold, Ed.), VCH Weinheim, 1992, *6*, S. 273 ff.; c) S. Hannessian, *Total Synthesis of Natural Products, The Chiron Approach* (J.E. Baldwin, Ed.), Pergamon Press, Oxford, **1983**; d) G.M. Coppola, H.F. Schuster, *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*, VCH-Verlag, **1997**.
- [74] S. Koch, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, **1997**.
- [75] S. Valverde, S. Garcia-Ochoa, M. Martin-Lomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1714-1715.
- [76] M. Farines, J. Soulier, R. Soplir, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1066-1067.
- [77] T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, New York, **1991**.
- [78] H. Meyer, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 2261-2262.
- [79] M.P. Edwards, S.V. Ley, S.G. Lister, B.D. Palmer, D.J. Williams, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503-3516.
- [80] M. Schlosser, B. Schraub, *Chimia* **1982**, *36*, 396-397.
- [81] S. Valverde, M. Martin-Lomas, B. Herradon, S. Garcia-Ochoa, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1895-1901.
- [82] F. Tabusa, T. Yamada, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1984**, 405-408.
- [83] T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4346-4359.
- [84] K. Lorenz, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, **1989**.

- [85] R.W. Binkley, D.J. Koholic, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3577-3581.
- [86] J. Kuzmann, E. Tomori, I. Meerwald, *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 87-99.
- [87] H. Firouzabadi, Z. Mostafavipoor, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 914-917.
- [88] H. Rainer, H.D. Scharf, J. Runsink, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 103-107.
- [89] L.A. Mulard, C. Claudemans, *Carbohydr. Res.* **1995**, *274*, 209-222.
- [90] J.R. Rasmussen, C.J. Slinger, R.J. Kordish, D.D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4843-4846.
- [91] M.L. Wolfrom, A. Thompson, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 427-430.
- [92] M.B. Yunker, B. Fraiser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 61-64.
- [93] J.D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *20*, 4214-4216.
- [94] a) F. Bohlmann, P. Herbst, *Chem. Ber.* **1959**, 1319-1320; b) E.E. Schweizer, W.S. Creasy, K.K. Light, E.T. Shaffer, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 212-213.
- [95] J.A. Secrist III, S.-R. Wu, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1434-1444.
- [96] S. Takano, A. Kurotaki, Y. Sekiguchi, S. Satoh, M. HIRAMA, K. Ogasawara, *Synthesis* **1986**, 811-817.

Lebenslauf

Name: Eva Wagner
Geburtstag: 9. Januar 1972
Geburtsort: Offenbach a. Main

09.1978-06.1984 DSB (Deutsche Schule Brüssel) in Belgien
09.1984-06.1988 Goetheschule in Dieburg
09.1988-06.1991 Alfred-Delp-Schule in Dieburg

10.1991 Beginn des Chemiestudiums an der TH Darmstadt
09.1993 Diplom-Vorexamen
08.1994-08.1995 Master of Science an der University of Bristol unter
Anleitung von Prof. T.J. Simpson: *Incorporation
Studies of proposed Colletodiol precursors with
Cytospora sp. and Synthesis of NAC Thioesters via
Oxazolidinones*
05.1996 Diplom-Hauptexamen
05.1996-01.1997 Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. T.J. Simpson:
Darstellung von β -Keto-N-acetylcysteamin-thioestern
aus 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-on
02. 1997 Beginn der Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr.
Dr.h.c. F.W. Lichtenthaler
05.1997-09.2000 Wissenschaftlicher Assistent im organisch-chemischen
Praktikum für Biologen

Darmstadt, den 21.09.00

Eva Wagner
Annastraße 53
64285 Darmstadt

Darmstadt, den 21.09.00

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt und noch keinen Promotionsversuch unternommen habe.

Eva Wagner