

**SYNTHESE DER POLYCYCLISCHEN  
KERNSTRUKTUR DES ABYSSOMICIN C**

---

**DISSERTATION**

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

**2005**

**vorgelegt von  
JEAN-PHILIPPE RATH**



*Holzhacken ist deshalb so beliebt, weil man bei dieser Tätigkeit  
den Erfolg sofort sieht.*

(A. Einstein, 1879-1955)

Meinen Nichten und Neffen  
Anne-Sophie, Marie-Isabelle und Jan-Luca

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2005

Dekan: Professor Dr. S. Laufer

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. E. Maier

2. Berichterstatter: Professor Dr. Th. Ziegler

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 2002 bis September 2005 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für den interessanten Themenvorschlag und seine stets gute Betreuung sowie sein Interesse während der gesamten Dauer dieses Projekts.

Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Frau Ingrid Werner, Frau Maria Munari und Frau Olga Strassheim danke ich herzlich mir durch ihre Hilfsbereitschaft, ihr freundliches Wesen und die Erledigung wichtiger Aufgaben im Arbeitskreis den Alltag erleichtert zu haben.

Bei Frau Maichle-Mössmer und Herrn Graeme Nicholson bedanke ich mich für ihr Engagement und die zuverlässige Messung von Röntgenstrukturen sowie von FT-ICR-Spektren, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Britt Schuster, Stephan Kinast, Sven Müller, Hartmut Röhm, Martin Eipert und Alexander Bayer, die mir während der Doktorarbeit und insbesondere bei der Korrektur der Dissertation helfend zur Seite standen.

Frau Dr. Corinna Sundermann (geb. Maul), Frau Dr. Beatrix Merla, Herrn Dr. Bernd Sundermann und Herrn Dr. Stefan Oberbörsch der Firma Grünenthal danke ich dafür mich während meines akademischen Werdegangs begleitet und beraten zu haben.

Meinen Eltern, meiner Schwester, sowie meinen Großmüttern danke ich für den familiären Rückhalt, der mir bei der Anfertigung dieser Arbeit stets weiterhalf.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

„Synthesis of the Tetronate-Containing Core Structure of the Antibiotic Abyssomicin C“, Jean-Philippe Rath, Martin Eipert, Stephan Kinast, Martin E. Maier, *Synlett* **2005**, 2, 314–318.

„Synthesis of the Fully Functionalized Core Structure of the Antibiotic Abyssomicin C“, Jean-Philippe Rath, Stephan Kinast, Martin E. Maier, *Org. Lett.* **2005**, 7(14), 3089-3092.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Aufgabenstellung</b>	<b>7</b>
<b>3 Theoretische Grundlagen</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Biologischer und Biochemischer Hintergrund</b>	<b>9</b>
3.1.1 Verrucosispora AB 18-032	9
3.1.2 Antibiotische Aktivität und Wirkspektrum	10
3.1.3 Antifolate	12
<b>3.2 Synthese und chemische Eigenschaften der Tetronsäuren</b>	<b>15</b>
3.2.1 Synthese von Tetronsäuren durch Dieckmann-Cyclisierung	15
3.2.2 Synthese von Tetronaten aus $\alpha$ -Hydroxyestern	17
3.2.3 Synthese von Tetronsäuren aus $\alpha$ -Bromoestern	18
3.2.4 Synthese von Tetronsäuren aus Ketonen und Aldehyden	19
3.2.5 Synthese von Tetronsäuren aus $\gamma$ -Allyloxy- $\beta$ -ketoestern	20
3.2.6 Aufbau von Spirotetronsäuren durch Diels-Alder-Reaktionen	21
<b>3.3 Synthesen literaturbekannter Macrolid-Tetronate</b>	<b>22</b>
3.3.1 Synthese von Tetronolid nach E. Yoshii <i>et al.</i>	24
3.3.2 Synthese von Chlorothricolid nach Roush <i>et al.</i>	28
<b>3.4 Synthesestrategien</b>	<b>30</b>
3.4.1 Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octan-Ringsystems	33
3.4.2 Retrosynthetische Überlegungen zum Domino-Michael-Weg	35
3.4.3 Retrosynthetische Überlegungen zum Syntheseweg über eine transannulare Lactonisierung	36
<b>4 Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>38</b>
<b>4.1 Testreaktionen zum Domino-Michael-Reaktionsweg</b>	<b>38</b>
4.1.1 Synthese und Umsetzung von 6 <i>H</i> -Pyranonen	38
4.1.2 Testreaktionen zur IM-Wittig-Reaktion an bicyclischen $\alpha$ -Hydroxylactonen	42

<b>4.2 Testreaktionen zum Syntheseweg über transannulare Lactonisierung</b>	<b>45</b>
<b>4.3 Synthese des vollständig funktionalisierten Grundkörpers (11)</b>	<b>50</b>
4.3.1 Aufbau und Funktionalisierung des $\alpha$ -Acetyloxy- $\gamma$ -butyrolactons	120 50
4.3.2 Die Dieckmann-Cyclisierung	54
4.3.3 Versuche zur Öffnung der Halbacetale	56
4.3.4 Öffnung und Funktionalisierung des $\gamma$ -Butyrolactons	119 61
4.3.5 Dieckmann-Cyclisierung und Überprüfung der Stereochemie	63
4.3.6 Stereoselektive Epoxidierung	66
4.3.7 Dieckmann-Cyclisierung und transannulare Epoxidöffnung	69
<b>5 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>72</b>
<b>6 Experimenteller Teil</b>	<b>78</b>
<b>6.1 Allgemeine Angaben</b>	<b>78</b>
6.1.1 Arbeitstechniken	78
6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel	78
6.1.3 Dünnschichtchromatographie (DC)	78
6.1.4 Säulenchromatographie	79
6.1.5 High Performance Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	79
6.1.6 Kernresonanzspektroskopie (NMR)	79
6.1.7 Infrarotspektroskopie (IR)	80
6.1.8 Massenspektrometrie	80
6.1.9 Schmelzpunkte	81
<b>6.2 Arbeitsvorschriften</b>	<b>81</b>
6.2.1 Synthese literaturbekannter Verbindungen und Reagenzien	81
6.2.2 Synthese neuer Verbindungen	83
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>I</b>
<b>8.1 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen</b>	<b>I</b>



## Abkürzungsverzeichnis

$\delta$	Verschiebung
$\nu_{max}$	Wellenzahl
$\mu$	mikro = $10^{-6}$
I-9-BBN	9-Iodo-9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
ADC	4-Amino-4-deoxychorisminsäure
Am	Amyl
Bn	Benzyl
BOP	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphin
Bu	Butyl
CAN	Cerammoniumnitrat
COSY	Korrelations-Spektroskopie (NMR)
DA	Diels-Alder
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undecen
DC	Dünnschichtchromotographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	„Electron Impact“-Ionisierung
eq.	Äquivalent(e)
ESI	„Electron Spray“ Ionisierung
<i>et al.</i>	und die Aufgezählten
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
eV	Elektronenvolt
FAB	„Fast Atom Bombardment“ Ionisierung
FT	Fouriertransformation

ges.	gesättigt
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
h	Stunde(n)
HMPT	Hexamethylphosphorigsäuretriamid
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
<i>i</i>	<i>iso</i>
ICR	Ion Cyclotron Resonance
IM	intramolekular
IMDA	intramolekulare Diels-Alder-Reaktion
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
m	milli = 10 <sup>-3</sup>
M	mol/Liter
<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MEM	Methoxyethoxymethyl
MIC	minimale Hemmkonzentration
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NIS	N-Iodsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholinoxid
NMR	Kernmagnetische-Resonanz-Spektroskopie
org.	organisch

<i>p</i> ABA	<i>para</i> -Aminobenzoessäure
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether (Siedebereich 40 - 60 °C)
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
ppm	Parts per million
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
R	Rest
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
TBAF	<i>tertiär</i> -Butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tertiär</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tertiär</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett

---

## 1 Einleitung

Die Natur ist bis heute die größte und bedeutendste Quelle für Ideen aller Art. Neben den Ingenieurwissenschaften versucht im besonderen Maße auch die moderne Naturstoffchemie bewährte Konzepte und Prinzipien der Natur zu identifizieren, zu verstehen und gegebenenfalls zu vereinfachen, um sie in letzter Konsequenz für ihre Zwecke zugänglich zu machen.

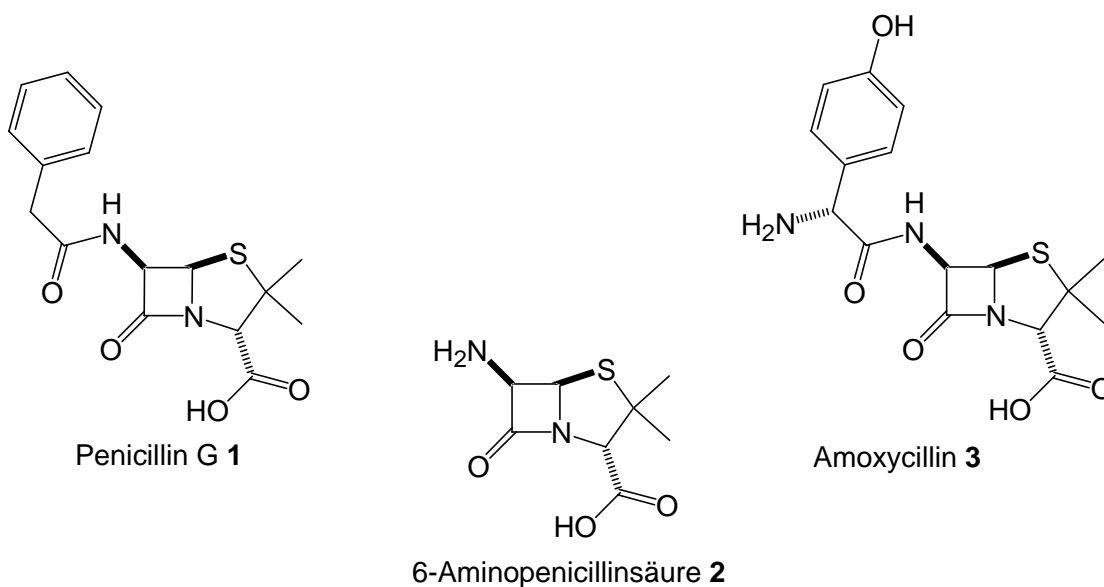
Im Laufe der Evolution bildeten sich eine Vielzahl von unterschiedlichen Lebensräumen und Lebensgemeinschaften, in deren Umfeld sich bei den verschiedensten Organismen eine nicht bekannte Zahl pharmakologisch aktiver Substanzen entwickelt hat. Dadurch kommt der Natur als Lieferant von Arznei- und Wirkstoffen eine große Bedeutung zu, denn knapp die Hälfte der in Anwendung befindlichen Arzneimittel basieren heute entweder direkt oder indirekt auf Naturstoffen.<sup>[1]</sup> Von diesen sind etwa 150 000 bekannt. Die Wahrscheinlichkeit bei Untersuchungen pharmakologische Aktivität nachzuweisen ist bei Naturstoffen deutlich höher als für Synthetika, da Naturstoffe als evaluierte Substanzen spezifische Funktion erfüllen, und daher mit hoher Wahrscheinlichkeit biologische Wirksamkeit aufweisen.

Mit dem Fortschritt der Chemie im beginnenden 19. Jahrhundert gelang die Isolierung der einzelnen Wirkstoffe aus natürlichen Quellen. Im Jahre 1803 isolierte der Warburger Apotheker W. A. F. Sertürner das nach Morpheus, dem Gott des Schlafes, benannte Alkaloid Morphin aus Roh-Opium (*Papaver somniferum*, Schlafmohn). Dies war die erste definierte Einzelsubstanz. Er legte damit den Grundstein für die heutige Naturstoff-Forschung, die auf der Isolierung und Untersuchung von natürlich vorkommenden Substanzen basiert. Mit der raschen Entwicklung der organischen Chemie wurden seitdem unzählige Verbindungen aus Pflanzen isoliert, charakterisiert und auf ihren medizinischen Nutzen hin untersucht.

Bis heute sind von den ca. 250.000 Pflanzenarten auf der Erde allerdings weniger als 10 % hinsichtlich ihre pharmakologischen Wirkung untersucht worden.<sup>[2]</sup> Daher besteht nach wie vor die Möglichkeit neuartige Wirkstoffe in Pflanzen zu entdecken.

Das Pflanzenreich ist aber keineswegs die einzige Quelle für Arzneimittel natürlicher Herkunft. Bereits vor mehr als 80 Jahren erschlossen Naturwissenschaftler bei ihrer systematischen Suche nach Wirkstoffen die Sphäre der Mikroorganismen. So gelang mit der Entdeckung und Entwicklung der Penicilline<sup>[3]</sup> ein wichtiger Schritt bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es gegen bakterielle Infekte kein bekanntes Naturheilmittel und somit auch keinen Ansatzpunkt für die Isolierung eines Wirkstoffes. Deswegen kultivierte 1928 der schottische Physiker und Mikrobiologe A. Fleming Staphylokokken-Stämme, die aus Wunden entnommen wurden und testete diese auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedener Substanzen.<sup>[4]</sup> Als er durch Zufall den Deckel einer seiner Petrischalen nicht sachgemäß verschloß, wurde diese mit Pilzsporen des Stammes *penicillium notatum* kontaminiert. Nach einiger Zeit beobachtete er eine Inhibition des Wachstums der Bakterien in unmittelbarer Umgebung des entstandenen Pilzes. Daraus folgerte er, daß dieser Pilz einen Metaboliten ausscheiden mußte, der das Wachstum der Staphylokokken hemmt. Dies war die Entdeckung des Penicillin G (1), dessen Struktur aber erst 1945 durch Woodward aufgeklärt wurde. Nachteile dieses Wirkstoffes waren seine Säurelabilität und seine Inaktivität gegenüber Gram-negativen Bakterien. Deshalb wurden im Laufe der Zeit eine Vielzahl von Derivaten der 6-Aminopenicillinsäure (2) mit optimierten pharmakologischen Eigenschaften entwickelt. Der Naturstoff diente hierbei als sogenannte Leitstruktur. Das Penicillin-

**Abbildung 1.** Molekulare Struktur wichtiger Antibiotika

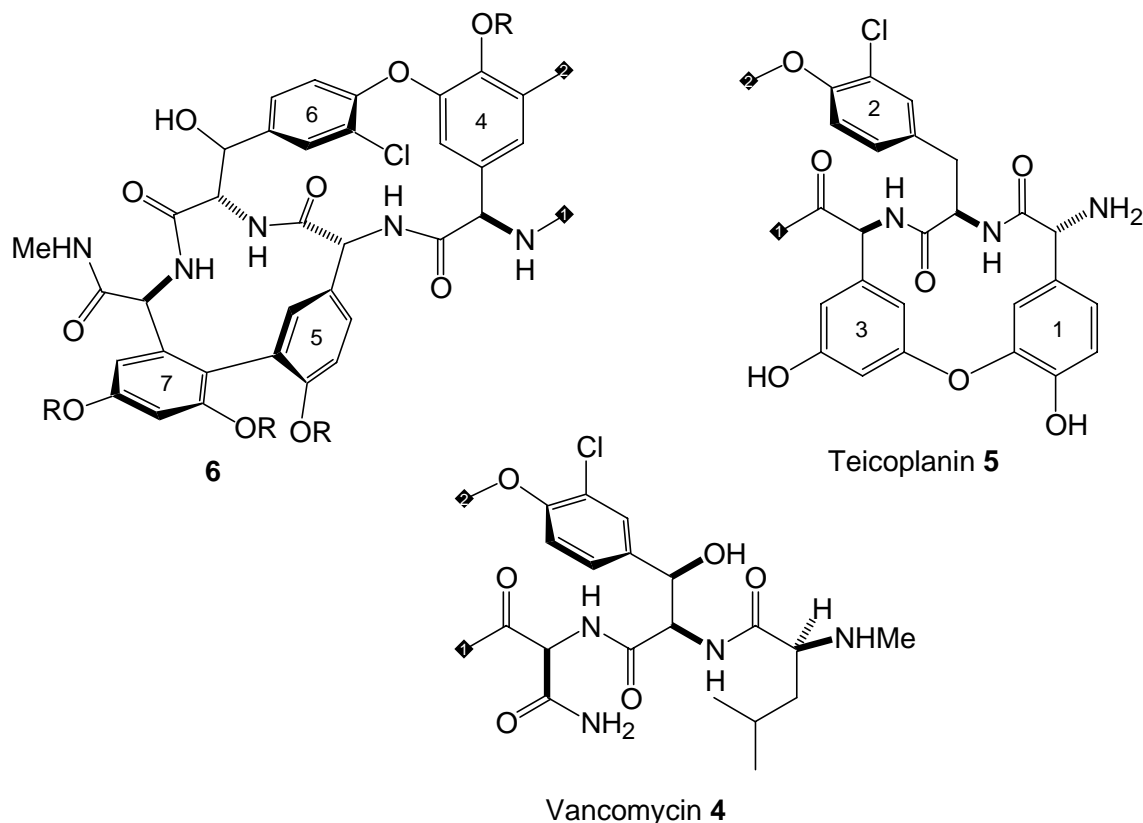


Derivat Amoxicillin (**3**) zeigt beispielsweise Wirksamkeit sowohl gegen Gram-positive als auch gegen Gram-negative Bakterienstämme. Hergestellt wird es durch Fermentation von *penicillium chrysogenum*. Hierbei erhält man zunächst das Penicillin G (**1**). Dieses liefert durch enzymatische Spaltung die 6-Aminopenicillinsäure, die auf enzymatischem Weg zum Amoxicillin umgewandelt wird.

Ausgehend von der Entdeckung des Penicillins wurde in der darauffolgenden Zeit die Suche nach neuen Wirkstoffen intensiviert und auf das Reich der Mikroorganismen ausgeweitet. Ähnlich wie bei Pflanzen sind auch bei diesen bisher weniger als 10% der existierenden Arten und Stämme kultiviert und untersucht worden.

Der Einsatz von Naturstoffen steht im engen Zusammenhang mit alten und neuen Herausforderungen, der sich die heutige Medizin stellen muß. Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten stellt beispielsweise nach wie vor weltweit ein ernstes Problem dar. In diesem Zusammenhang sind die wachsenden Resistenzen von bakteriellen

**Abbildung 2.** Glycopeptidantibiotika

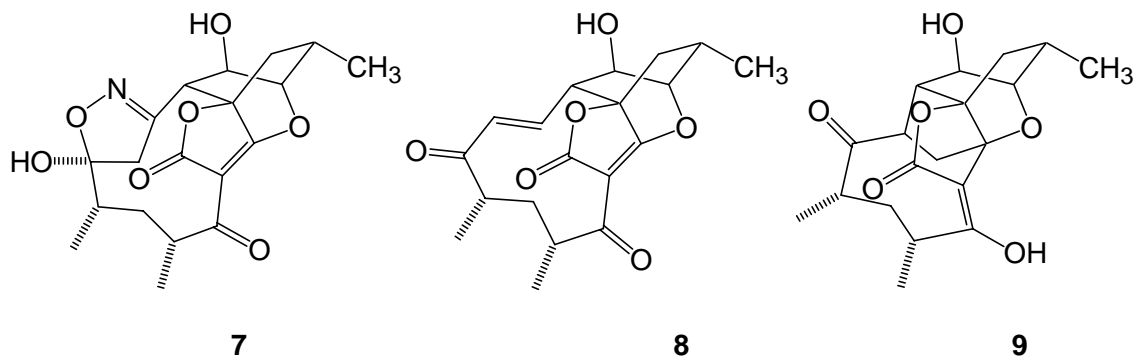


Erregern gegen die derzeit verfügbaren Medikamente zu nennen. Zunehmend treten Bakterien auf, die gegen eine ganze Bandbreite von Wirkstoffen resistent sind. Man spricht hier von multiresistenten Erregern. Für eine Vielzahl multiresistenter Gram-positiver Bakterien sind Vancomycin- oder Teicoplanin-artige Glycopeptid-Antibiotika (**4** und **5**)<sup>[5]</sup> die einzigen noch wirksamen Mittel zur Behandlung. Insbesondere bei lebensbedrohlichen Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>[6]</sup> kommen diese zum Einsatz. Allen Vertretern dieser Familie der Antibiotika ist der aglyconische Grundkörper **6** gemein. Dieser unterscheidet sich lediglich im Grad der Chlorierung des Ringes 6 (Abb. 2). Erste aufkommende Resistenzen von *Enterococccen* und *Staphylococccen* gegen diese auf dem Markt zugelassenen Antibiotika machen die Suche nach neuen Wirkstoffen unumgänglich. Es ist nur eine Frage der Zeit bis vermehrt multiresistente einschließlich Vancomycinresistente Stämme im klinischen Bereich auftreten. Derart supermultiresistente Stämme wurden bereits vereinzelt diagnostiziert und bedeuten für den infizierten Patienten den Tod. Im Gegensatz zu Penicillin, mit seinem vergleichsweise simplen Grundgerüst, ist die molekulare Diversifizierung der Glycopeptid-Antibiotika wegen ihrer strukturellen Komplexität eine schwierige Aufgabe, auch wenn mittlerweile eine Reihe von Analoga synthetisiert wurden. Als Konsequenz hieraus ergeben sich vielfältige, interdisziplinäre Bemühungen bei der Erforschung und Entwicklung neuartiger Antibiotika und Leitstrukturen mit bisher unbekanntem Wirkungsmechanismen.

In den letzten Jahren setzt man in der medizinischen Forschung vermehrt auch auf biologisch aktive Substanzen aus Meeresorganismen. Dieses Habitat geriet erst zu einem späten Zeitpunkt ins Blickfeld der Wissenschaft, da die Beschaffung des biologischen Materials vergleichsweise aufwendig und in der Menge häufig limitiert ist. Die Wahrscheinlichkeit Substanzen und Leitstrukturen mit neuartigen pharmakologischen Eigenschaften zu finden ist dagegen vergleichsweise hoch, da die Anpassung des Stoffwechsels der Meeresorganismen an ihren wässrigen Lebensraum und dessen Notwendigkeiten zu einer deutlich unterschiedlichen Prägung gegenüber terrestrischen Organismen führte.

Die Kultivierung von Mikroorganismen aus vormals nicht erschlossenen Lebensräumen ist demzufolge eine der Möglichkeiten zur Entdeckung neuer



**Abbildung 3.** Abyssomicin B (7), C (8) und D (9)

Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger Antibiotika.

In diesem Kontext richteten die Arbeitsgruppen von H. P. Fiedler und R. D. Süssmuth ihre Aufmerksamkeit auf seltene Mikroorganismen der Tiefsee und prüften diese auf die Eigenschaft die Biosynthese von *p*-Aminobenzoesäure (*p*ABA) zu hemmen. Der Actinomyceten-Stamm AB 18-032 der Gattung *Verrucosispora* wurde aus einem Meeressediment isoliert, das aus 1000 m Tiefe in der Sagami-Bay in der japanischen See gesammelt wurde. Aus diesem konnten drei Vertreter einer neuartigen Verbindungsklasse isoliert und charakterisiert werden. Bezugnehmend auf ihre Herkunft wurden diese Abyssomicin B, C und D genannt (Abb. 3).<sup>[7]</sup> Sie werden als Sekundärmetaboliten von den Mikroorganismen ausgeschieden.

Obwohl noch keine eindeutigen Beweise vorliegen, deutet einiges darauf hin, daß es sich bei diesen neuen Naturstoffen um Chorismatmutase-Inhibitoren und somit im weitesten Sinne um Antifolate handelt. Diese Verbindungsklasse inhibiert *Staphylococcus aureus* und andere multiresistente Bakterienstämme bereits in einer Konzentration von 4-13 µg/ml. Zwar ist die antibiotische Wirkung gesichert, doch ist das genaue molekulare Target noch nicht bekannt. Diese vielversprechenden Ergebnisse geben Anlaß zu der Hoffnung, daß die Abyssomicine oder deren Derivate in Zukunft ihren Teil zum Kampf gegen Infektionskrankheiten beitragen könnten. Weitere Bemühungen zur Aufklärung der Biosynthese von Abyssomicin, zur Identifizierung der Zielenzyme und des Wirkungsmechanismus müssen noch unternommen werden. Die Struktur der Abyssomicine stellt eine neue Leitstruktur

dar, anhand welcher die Entwicklung neuer antibiotisch wirksamer Wirkstoffe unternommen werden kann.

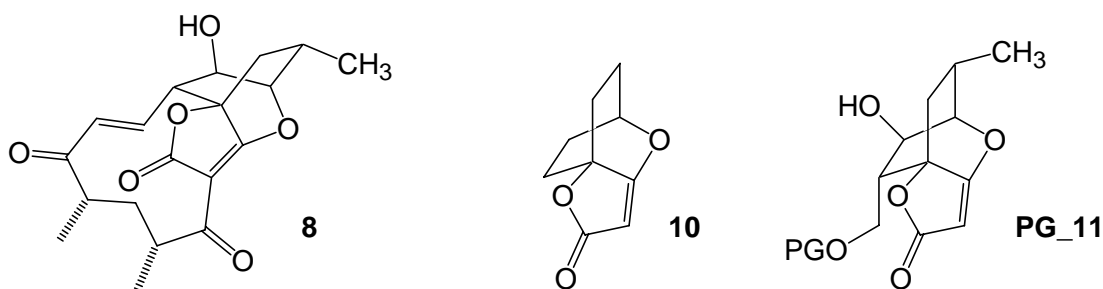
Ziel der heutigen Naturstoffchemie ist es, wie in diesem Fall, bei ermutigenden Testergebnissen den Wirkstoff auf synthetischem Weg zugänglich zu machen und diesen als Ideengeber für die Synthese von Analoga zu verwenden. Somit können Verbindungen hergestellt werden, die möglichst verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Es gilt daher effiziente Synthesesequenzen zu entwickeln, die es erlauben, Naturstoffe auch in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen. Diese Sequenzen sollten dabei flexibel genug sein, um eine gewisse Anzahl verschiedenartiger Derivate des Naturstoffes zu synthetisieren, um dann aus ihnen Information über Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erlangen. Im besten Fall kann dann durch die gewonnenen Erkenntnisse ein wirksames Medikament werden.

## 2 Aufgabenstellung

Die Abyssomicine wurden kürzlich aus marinen *Verrucosispora*-Bakterien isoliert. Hierbei handelt es sich um einen potentiellen Inhibitor der Biosynthese von *para*-Aminobenzoessäure (*p*ABA) aus Chorismat. Im antibakteriellen Test zeigte nur Abyssomicin C Aktivität gegen Gram-positive Bakterien inklusive pathogener *Staphylococcus aureus* Stämme. Die minimale Hemmkonzentration (MIC) gegen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und einem multiresistenten und Vancomycin-resistenten *S. aureus* Stamm betrug 4 µg/ml respektive 13 µg/ml. Dies macht es zu einer interessanten Leitstruktur bei der Suche nach neuartigen Antibiotika.

Die faszinierende und herausfordernde Struktur der Abyssomicine zog unmittelbar unsere Aufmerksamkeit auf sich und so beschlossen wir im Rahmen dieser Arbeit die Grundlagen für eine spätere Totalsynthese zu schaffen. Ziel des Projektes war es, den Naturstoff Abyssomicin C sowie seine Analoga synthetisch zugänglich zu machen. Da weitere Untersuchungen zur Biosynthese von Abyssomicin, die Identifizierung der Zielenzyme und die Klärung des Wirkungsmechanismus noch ausstehen, könnten entsprechende Substanzen aus dem Syntheseprogramm bei ihrer Aufklärung hilfreich sein.

Die von R. D. Süßmuth beschriebenen Abyssomicine enthalten einen hochfunktionalisierten Oxabicyclo[2.2.2]octanring mit einem anellierten Tetronsäurering. Das Tetronsäuremotiv läßt auf eine wahrscheinliche Beziehung zu den Tetrocarcinartigen Antibiotika schließen. Die strukturelle Ähnlichkeit mit A88696 (Abb. 16) und anderen Macrolid-Tetronaten ließ uns eine mögliche Biosynthese postulieren, die in einem späten Reaktionschritt eine transannulare Epoxidöffnung durch die Tetronsäure beinhaltet. Diese sollte auf ihre Plausibilität überprüft werden, um damit diese Hypothese zu stützen. Während man unverbrückte Spirotetronate kennt, sind die Abyssomicine die ersten beschriebenen Naturstoffe dieser Art, die eine transannulare Etherbrücke enthalten. Wegen der Neuartigkeit der Kernstruktur und der hohen Dichte an Ringsystemen, quartären Kohlenstoffatomen und Stereozentren

**Abbildung 4.** Abyssomicin C und Strukturen weiterer Syntheseeziele

waren neue Synthesestrategien gefordert, die im Rahmen dieser Dissertation erarbeitet werden sollten.

Anhand von Modellstudien sollte zunächst ein gangbarer Syntheseweg zum bicyclischen Ether mit Tetronateinheit etabliert werden (im Bezug auf die Tetronsäure handelt es sich um ein vinyloges Lacton). Außerdem sollten Möglichkeiten aufgezeigt werden das bicyclische Tetronat in seiner einfachsten Form (**10**) darzustellen.

Zu einem späteren Zeitpunkt wollten wir die Synthese höher funktionalisierter Tetronsäuren mit der Möglichkeit zum Aufbau des macrocyclischen Rings in Angriff nehmen. Auch sollte in diesem Kontext die Regiochemie einer transannularen Epoxidöffnung durch eine Tetronsäure untersucht werden.

Die Nucleophilie der Tetronateinheit und der (geschützten) Hydroxymethylgruppe dieser synthetischen Vorstufe der Abyssomicine (**PG\_11**) sollten die Synthese des Naturstoffes ermöglichen. Zusätzlich sollte dieser Baustein die Möglichkeit eröffnen, Derivate des Naturstoffes darzustellen, um gegebenenfalls die biologische Aktivität zu steigern und die Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersuchen zu können.

Insgesamt kann man sagen, daß es sich hier um ein herausforderndes und lohnendes Syntheseeziel handelte.

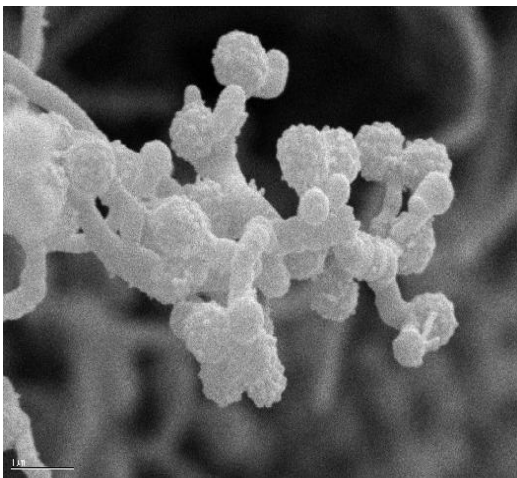
## 3 Theoretische Grundlagen

### 3.1 Biologischer und Biochemischer Hintergrund

#### 3.1.1 *Verrucosispora* AB 18-032

Abyssomicin C wurde durch die Isolierung und Charakterisierung eines neuen Bakterienstammes der Gattung *Verrucosispora* gewonnen. Dieser Bakterienstamm produziert verschiedene Substanzen, die pharmakologische Wirkung entfalten. Diese werden unter der Bezeichnung Abyssomicine zusammengefaßt. Die Substanzen sind dadurch gekennzeichnet, daß es sich um polyzyklische Makrolactone handelt, die bei der Kultivierung des Bakteriums *Verrucosispora* AB 18-032 während der logarithmischen bis hin zur stationären Wachstumsphase in den Kulturüberstand sekretiert werden.

**Abbildung 5.** AB 18-032



Der Bakterienstamm AB 18-032 hat folgende morphologischen Charakteristika. Der Stamm wächst als Oberflächenkultur auf standardmäßigen Komplexagarmedien als orangerote Kolonien, die sich nach ca. zweiwöchiger Inkubation bei 27 °C aufgrund der Sporulation schwarz verfärben. Abbildung 5 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des sporulierten Substratmyzels.

Aufgrund der phylogenetischen Analyse sowie der morphologischen und chemotaxonomischen Eigenschaften konnte der Stamm AB 18-032 der seltenen Actinomyceten-Gattung *Verrucosispora* zugeordnet werden. Dieser Stamm ist der erste marine Vertreter und ist bislang die zweite in der Literatur beschriebene Art dieser Gattung.

### 3.1.2 Antibiotische Aktivität und Wirkspektrum

H.-P. Fiedler *et al.* haben als Target zur Inhibition des Metabolismus von Bakterien die Shikimisäure Biosynthese gewählt, da diese unmittelbar mit der Folsäure-Biosynthese im Zusammenhang steht (Kap. 3.1.3). Dabei richteten sie ihr besonderes Augenmerk auf die Biosynthese von aromatische Aminosäuren und *p*-Aminobenzoessäure. Diese werden aus dem Schlüsselmetaboliten Chorisminsäure hergestellt. Der von ihnen zu diesem Zweck entwickelte und verwendete Agardiffusionstest<sup>[8]</sup> wurde so modifiziert, daß er als Antagonismus-Test der *p*-Aminobenzoessäure genutzt werden konnte.

In einem ersten Screening wurde die selektive Wirksamkeit von Abyssomicin C gegenüber *Bacillus subtilis* auf einem Minimalmedium festgestellt. Auf einem komplexen Medium wurde keine nennenswerte Aktivität beobachtet. Das

**Tabelle 1.** Antibiotische Aktivität von Abyssomicin C im Agardiffusionstest (Inhibitionsbereich in mm)

Organismus	Abyssomicin C [mg/ml]		
	1	0.3	0.1
<i>Arthrobacter aureescens</i> DSM 20166 <sup>a</sup>	14	10	-
<i>Brevibacillus brevis</i> DSM 30 <sup>a</sup>	17	12	9
<i>Brevibacillus brevis</i> DSM 30 <sup>b</sup>	30	24	19
<i>Bacillus subtilis</i> DSM 10 <sup>a</sup>	16	12	10
<i>Bacillus subtilis</i> DSM 10 <sup>b</sup>	26	19	14
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 381 <sup>a</sup>	-	-	-
<i>Mycobacterium phlei</i> DSM 750 <sup>a</sup>	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> DSM 20231 <sup>a</sup>	19	11	9
<i>Rhodococcus erythropolis</i> DSM 1069 <sup>a</sup>	27	18	15
<i>Rhodococcus erythropolis</i> DSM 1069 <sup>c</sup>	30	28	21
<i>Streptomyces viridochromogenes</i> Tü 57 <sup>a</sup>	11	9	-

<sup>a</sup> Komplexes Medium; <sup>b, c</sup> Chemisch definierte Minimal-Medien.

antibiotische Wirkspektrum gegenüber repräsentativen Testorganismen wurde mittels einem Agarplatten-Diffusionstest erstellt. Dieses ist in Tabelle 1 dargestellt.

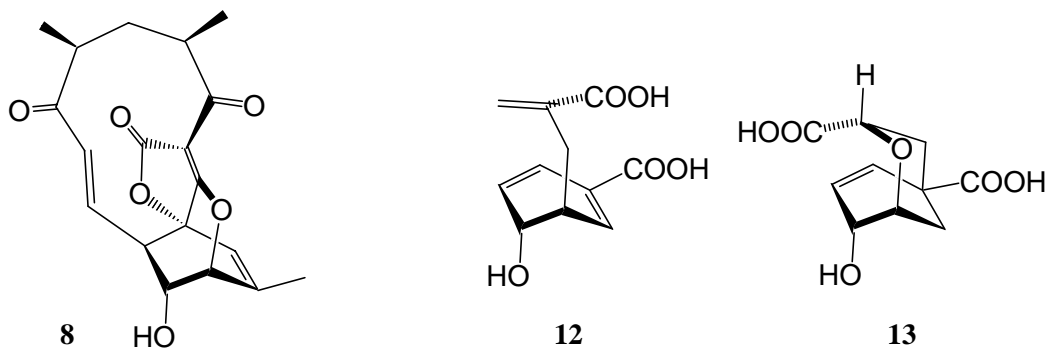
Abyssomicin C zeigt im Agardiffusionstest eine antibiotische Wirkung, die sich vor allem gegen die getesteten Gram-positiven Bakterien richtet. Die getesteten Gram-negativen Bakterien und Pilze waren gegenüber den Abyssomicinen unempfindlich. Im Agarplatten-Diffusionstest wurde festgestellt, daß die Inhibitorwirkung von Abyssomicin im bakteriellen Biosyntheseweg zwischen Chorismat und *p*ABA anzusiedeln ist (s. Kap. 3.1.3).

Außerdem wurde die minimale Hemmkonzentration (MIC) von Abyssomicin C in einem Verdünnungsreihentest ermittelt. Im antibakteriellen Test zeigte nur Abyssomicin C Aktivität gegen Gram-positive Bakterien inklusive pathogener *Staphylococcus aureus* Stämme. Der MIC-Wert gegen Methicillin-resistent *S. aureus* (MRSA) und einem multiresistenten und Vancomycin-resistenten *S. aureus* Stamm betrug 4 µg/ml respektive 13 µg/ml.

Die Tatsache, daß Abyssomicin C als einziger antibiotisch aktiver Vertreter dieser neuen Familie von Substanzen in unmittelbarer Nähe zum Oxabicyclooctan-Ringsystem ein Michaelssystem enthält, ist ein starkes Indiz für dessen Beteiligung an der Aktivität. Es wird vermutet, daß nucleophile Aminosäureseitenketten der Zielenzyme ADC-Synthase oder ADC-Lyase vom Michaelssystem kovalent gebunden werden. So wird die weitere Biosynthese ausgehend von Chorismat vor allem zu *p*ABA inhibiert. Seine Aktivität könnte also auf das irreversible Abfangen der angezielten Enzyme durch Michael-Addition zurückzuführen sein.

Die Röntgenstrukturanalyse legt nahe, daß die antibiotische Aktivität von Abyssomicin C auf seine substratmimetische räumliche Anordnung bezüglich des Chorismats zurückzuführen ist. R. D. Süßmuth beschreibt für dieses System eine herausragende morphologische Ähnlichkeit mit der Lösungskonformation von Chorismat wie auch zu synthetischen Übergangszustandsanaloga von Chorismat-Mutase-Inhibitoren.<sup>[9]</sup> Die entsprechenden Konformationen von Chorismat sind zur Erläuterung in Abbildung 6 dargestellt.

**Abbildung 6.** Lösungskonformation von Chorismat (**12**) und eines synthetischen Chorismatmutaseinhibitors (**13**) im Vergleich zur Struktur des Abyssomicin C (**8**)



Nur wenige Antimetaboliten, wie L-2,5-Dihydrophenylalanin und Glyphosat, sind als Inhibitoren der Biosynthese aromatischer Aminosäuren bekannt. Unter den bekannten Strukturen mit dieser Wirkung findet man bislang keinerlei Naturstoffe. Dennoch scheint dieser Biosyntheseweg, der von 4-Amino-4-deoxychorisminsäure- (ADC)-Synthase und ADC-Lyase katalysiert wird, von beträchtlichem Interesse für die Entwicklung neuer Antibiotika, da ein direkter Zusammenhang mit der Biosynthese von Folsäure existiert.

### 3.1.3 Antifolate

Tetrahydrofolat und seine Derivate sind essentielle Koenzyme des Kohlenstoff Metabolismus. Während Pflanzen und viele Mikroorganismen Folat-Koenzyme durch *de novo* Synthese herstellen, sind Wirbeltiere und höhere Organismen von ihrer Aufnahme mit der Nahrung abhängig.<sup>[10]</sup> Daher ist die Biosynthese von Folsäure ein gut etabliertes Target für die Entwicklung antimikrobieller Wirkstoffe und für die Behandlung von Parasiten.

Der besondere Vorteil des Wirkmechanismus der sogenannten Antifolate ist, daß Säugetiere und insbesondere der Mensch diesen Biosyntheseweg der Folsäure nicht besitzen. Folglich können Antifolate in der Human- und Veterinärmedizin bei der Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Infektionskrankheiten, eingesetzt werden ohne weitergehende Nebenwirkungen zu entfalten. Dies macht diesen Biosyntheseweg zu einem attraktiven Ziel bei der Entwicklung neuer Antibiotika.

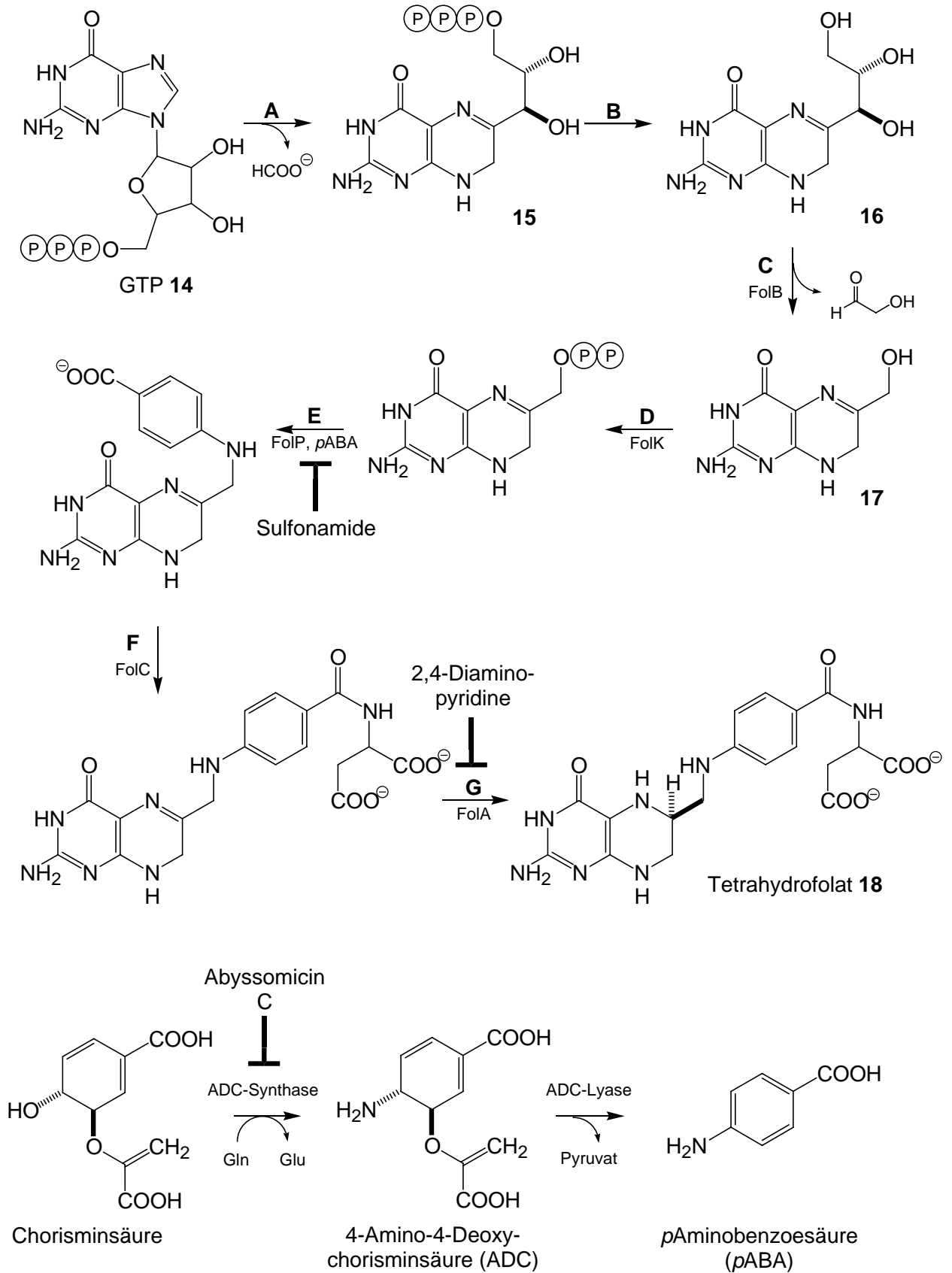


Die Biosynthese von Tetrahydrofolat ist im Detail untersucht worden (Abb. 7).<sup>[11]</sup> Im ersten Schritt (**A**) wird GTP **14** durch GTP-Cyclohydrolase I zum Dihydro-neopterintriphosphat **15** umgewandelt. Dies erfolgt durch Hydrolyse und Abspaltung von Formiat unter Öffnung des Tetrahydrofuranrings und Ausbildung einer 1,2-Dihydropyrazin-Einheit. Nach Entfernen der Triphosphatgruppe (Schritt **B**) wird 7,8-Dihydro-D-neopterin **16** durch die Dihydroneopterin-Aldolase (FolB) durch eine retro-Aldol-artige Reaktion unter Abspaltung von 2-Hydroxyacetaldehyd zu 6-Hydroxymethyldihydropterin **17** umgewandelt. Durch eine Reaktionssequenz, die aufeinanderfolgend von FolK, FolP, FolC und schließlich von Fola Enzymen katalysiert wird, erhält man schließlich 6-(S)-Tetrahydrofolat **18**. Hierbei wird in Schritt **E** dieser Sequenz durch eine enzymatische Reaktion *para*-Aminobenzoessäure über die Aminofunktion mit dem 7,8-Dihydro-3H-pteridinon-Grundkörper verknüpft

Sulfonamide, die als die ersten synthetischen antimikrobiellen und antiparasitären Medikamente mit breitem Wirkungsspektrum gelten, inhibieren die Dihydropteroat-Synthase (FolP) und greifen somit bei Schritt **E** in die Biosynthese der Folsäure ein.<sup>[12]</sup> Auch substituierte 2,4-Diaminopyridine werden seit langem als Inhibitoren der Biosynthese von Proteinen und Nucleinsäuren gegen Malaria und neoplastische Erkrankungen eingesetzt.<sup>[13]</sup> Ihr molekulares Target ist die Dihydrofolat-Reduktase (Schritt **G**) an die sie deutlich stärker binden, als es das eigentliche Substrat kann. Trimethoprim als bekanntestes Beispiel dieser Klasse der Antifolate bindet außerdem um einen Faktor 5000 stärker an das Enzym von Bakterien (z. B. *E. coli*), als an vergleichbare Proteine von Säugetieren.<sup>[14]</sup> Methotrexate und Pyrimethamine nutzen ebenfalls die Dihydrofolat Reduktase als Angriffspunkt.

Grundsätzlich erscheinen also Inhibitoren aller beteiligten Enzyme als potentiell interessante Leitstrukturen zur Entwicklung neuartiger Antibiotika. Da die Biosynthese der Folsäure bereits als molekulares Target bekannt und untersucht ist, scheint es lohnend, weitere Möglichkeiten zu finden um diese zu unterdrücken.

Wie auch die Sulfonamide unterbricht Abyssomycin C Schritt **E** der Biosynthese von Folsäure. Im Unterschied zum Wirkungsmechanismus der Sulfonamiden, geschieht

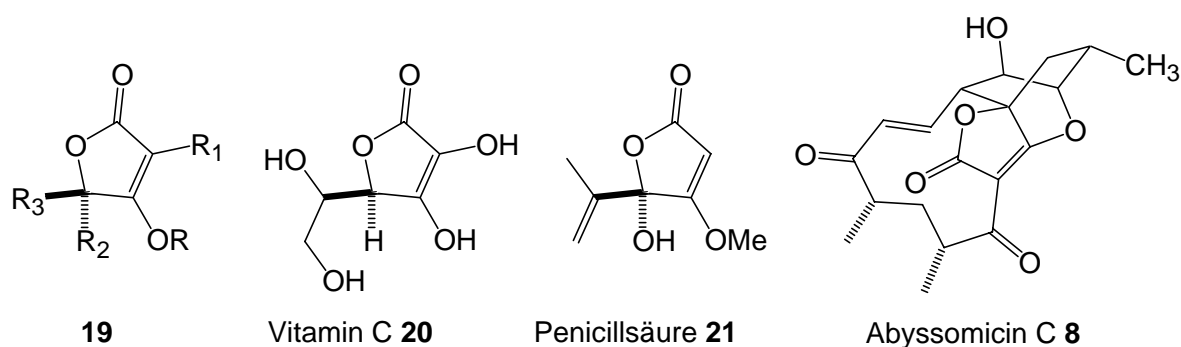
**Abbildung 7.** Biosynthese von Tetrahydrofolat und *p*-Aminobenzoensäure (*p*ABA)

dies aber nicht durch direkte Inhibition des Enzyms FolP, sondern durch Unterbrechung der Synthese der, als Substrat der Reaktion benötigten, *para*-Aminobenzoensäure aus Chorisminsäure. Zur Veranschaulichung ist der Biosyntheseweg von *p*ABA aus Chorisminsäure im unteren Teil der Abbildung 7 dargestellt. Die *para*-Aminobenzoensäure ist ein essentieller Baustein der im oberen Teil der Abbildung dargestellten Folsäure-biosynthese.

### 3.2 Synthese und chemische Eigenschaften der Tetronsäuren

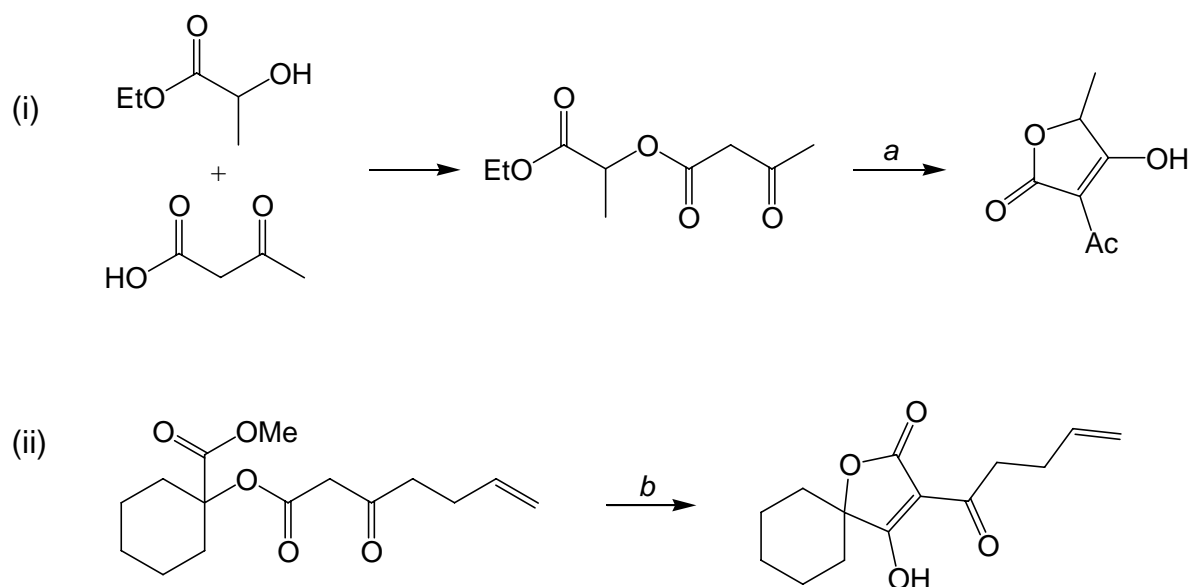
Die Tetronsäuren (4-Hydroxy-2(5H)-furanone) bilden eine Unterklasse der  $\beta$ -Hydroxybutenolide.<sup>[15]</sup> Ihre allgemeine Struktur (**19**) ist in Abbildung 8 dargestellt. Die bekanntesten Vertreter dieser Verbindungsklasse sind Vitamin C (Ascorbinsäure (**20**)) und die Halbacetalform der Penicillsäure (**21**). Eine große Anzahl dieser Verbindungen und deren Metaboliten können als Naturstoffe gefunden werden. Sie zeigen ein breites Spektrum biologischer Aktivität. Auch bei Abyssomicin C (**8**) ist deutlich das in diesem Fall spiroverknüpfte Tetronsäuremotiv zu erkennen.

**Abbildung 8.** Strukturen repräsentativer Vertreter der Tetronsäuren



#### 3.2.1 Synthese von Tetronsäuren durch Dieckmann-Cyclisierung

Die basenunterstützte Dieckmann-Cyclisierung von Glycolylacetoacetaten ist eine der synthetisch am weitesten verbreiteten Methoden zur Darstellung von

**Abbildung 9.** Dieckmann-Cyclisierung von Glycolylacetoacetaten

(a) Na, Toluol, Reflux 1 h, 50 %; (b) 2 eq. TBAF, THF, 40 min RT, 95 %.

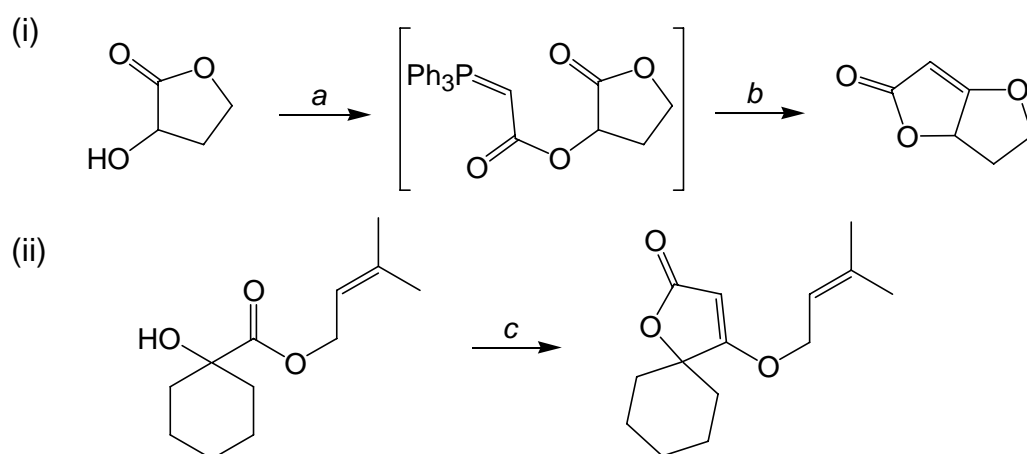
$\alpha$ -Acetyltetronsäurederivaten. In seiner Arbeit über Derivate der Acetessigsäure beschreibt R. N. Lacey<sup>[16]</sup> bereits 1954 den einfachen Zugang zu substituierten  $\alpha$ -Acetyltetronsäuren durch eine Dieckmann-Cyclisierung von Acetoacetaten der  $\alpha$ -Hydroxyester (Abb. 9 (i)). Er beschreibt eine nahezu quantitative Cyclisierung durch Natriumalkoxide im alkoholischen Medium. Eine große Anzahl strukturell diverser Glycolylacetoacetate läßt sich durch Acylierung von entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyestern mit Acetessigsäure- und Malonsäuremonoester-Derivaten erzeugen. Hierbei hängt die Fähigkeit zur Cyclisierung der Intermediate stark von der Existenz von Substituenten in  $\gamma$ -Position der zu erzeugenden Tetronsäuren ab. Während die Cyclisierung von substituierten Glycolylacetoacetaten sehr einfach durchzuführen ist, benötigen unsubstituierte Derivate drastischere Reaktionsbedingungen. Aus diesem Grund beschreibt S. V. Ley<sup>[17]</sup> eine verbesserte Methode, die zudem noch den Vorteil bietet, daß die inherente Stereochemie des  $\alpha$ -Hydroxyesters beibehalten werden kann. Statt Alkalimetalle zur Dieckmann-Cyclisierung der Acetoacetate zu verwenden, die den Nachteil bergen, daß sekundäre  $\alpha$ -Hydroxyester-Derivate

aufgrund der kompetitiven Alkoholyse der Acetoacetateinheit niedrige Ausbeuten ergeben, benutzt Ley Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) (Abb. 9 (ii)). Diese Base erlaubt es gute Ausbeuten der Tetrone Säuren bereits bei Raumtemperatur zu erhalten. Des weiteren kann durch diese Methode auch das potentielle Problem der Epimerisierung von Chiralitätszentren unterdrückt werden. Anhand des gewählten Beispiels ist außerdem zu erkennen, daß sich die Dieckmann-Cyclisierung auch für den Aufbau von Spirotetroneeinheiten eignet.

### 3.2.2 Synthese von Tetrone aus $\alpha$ -Hydroxyestern

$\alpha$ -Hydroxyester können alternativ zur Acylierung und anschließender Dieckmann-Cyclisierung durch Reaktion mit kumulierten Phosphoryliden in die entsprechenden Tetrone umgewandelt werden. J. Brennen und P. J. Murphy<sup>[18]</sup> beschreiben die Reaktion von stabilisierten  $\gamma$ -Acylphosphoniumyliden mit  $\alpha$ -Hydroxylactonen, die durch eine Domino-Addition-Wittig-Reaktion Tetroneester bilden (Abb. 10 (i)). Bei der intramolekularen Wittig-Reaktion des aus dem  $\alpha$ -Hydroxyester und Ketenylidetriphenylphosphoran (Bestmann-Reagenz) gebildeten Intermediats bleibt die Esterbindung erhalten. Dies bedeutet, daß bei Reaktionen von Allylestern durch

**Abbildung 10.** Reaktion von kumulierten Yliden mit  $\alpha$ -Hydroxyestern



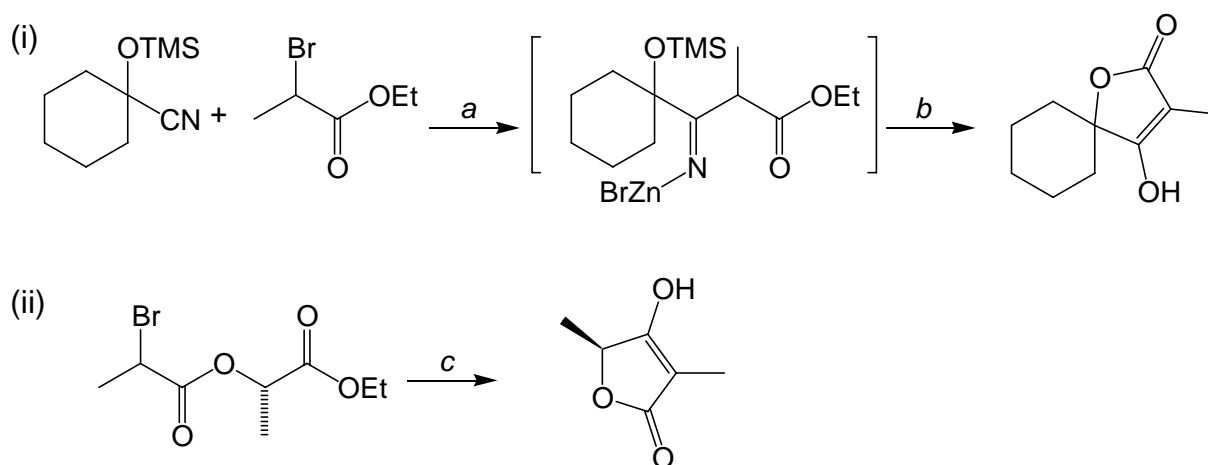
(a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , THF, Reflux, 3 h; (b) Toluol, 80 °C, 66 h, 30 %; (c)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , THF, Reflux, 16 h, 60 %.

einen Tandem- Wittig-Claisen-Prozess  $\alpha$ -allylsubstituierte freie Tetrone dargestellt werden können. Wie in Abbildung 10 (ii) dargestellt, sind durch diese intramolekulare Wittig-Olefinierung auch  $\gamma$ -spiroanellierte Tetronate zugänglich.<sup>[19]</sup>

### 3.2.3 Synthese von Tetrone aus $\alpha$ -Bromoestern

$\alpha,\gamma$ -Substituierte Tetrone können auf direktem Weg durch die Reaktion von Reformatsky-Reagenzien mit Cyanhydrinen und anschließender Säure-Hydrolyse der so generierten Intermediate gewonnen werden (Abb. 11 (i)).<sup>[20]</sup> Diese intramolekulare Form der Blaise-Reaktion verläuft im allgemeinen mit guter Ausbeute. Durch die gute Zugänglichkeit von O-silylierten Cyanhydrinen aus den entsprechenden prochiralen Ketonen und Aldehyden ist diese Reaktion für die Synthese einer Vielzahl von Tetrone-derivaten geeignet. Optisch reine Edukte lassen sich unter anderem durch die Verwendung von Hydroxynitril-Lyase darstellen. Die benötigten  $\alpha$ -Bromoketone sind in großer Zahl kommerziell erhältlich oder können auf einfachem Weg hergestellt werden. Auch in diesem Fall zeigt das gewählte Beispiel die Anwendbarkeit dieser Methode zur Darstellung von Spirotetroneeinheiten.

**Abbildung 11.** Verwendung von  $\alpha$ -Bromoestern zur Tetrone-Synthese



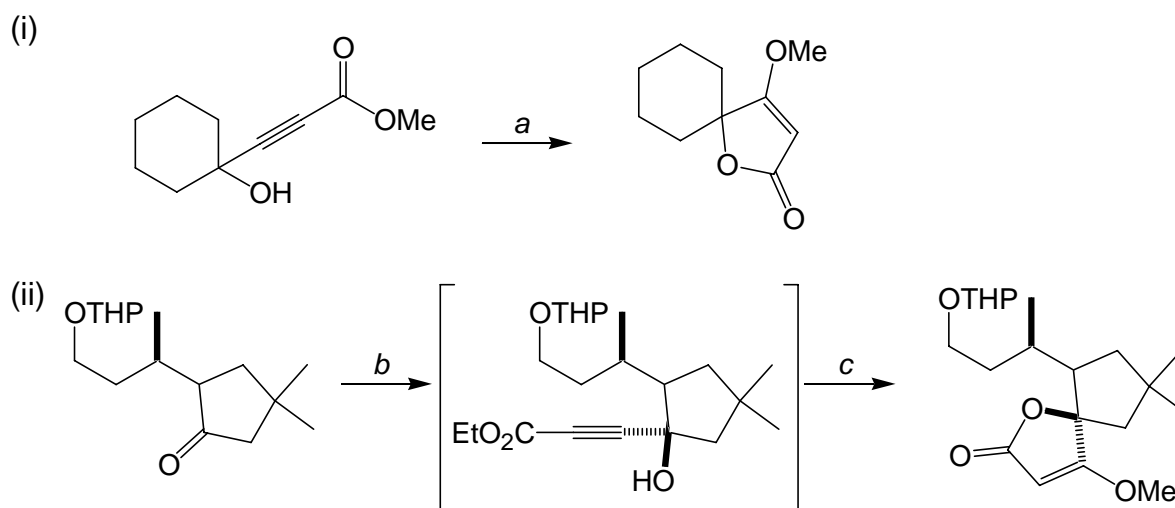
(a) Zn, I<sub>2</sub> (cat.), THF, refl., 2 h, 21 %; (b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (c) Mg, Et<sub>2</sub>O, RT, 20 h, 55 %.

T. R. Kelly zeigt in seiner Arbeit über die Synthese des Tirandamycins<sup>[21]</sup> eine weitere Methode zur Synthese von Tetronsäuren, die ebenfalls von einem  $\alpha$ -Bromoketon ausgeht. Er beschreibt diese Reaktion als intramolekulare Form der Reformatsky-Reaktion (Abb. 11 (ii)).

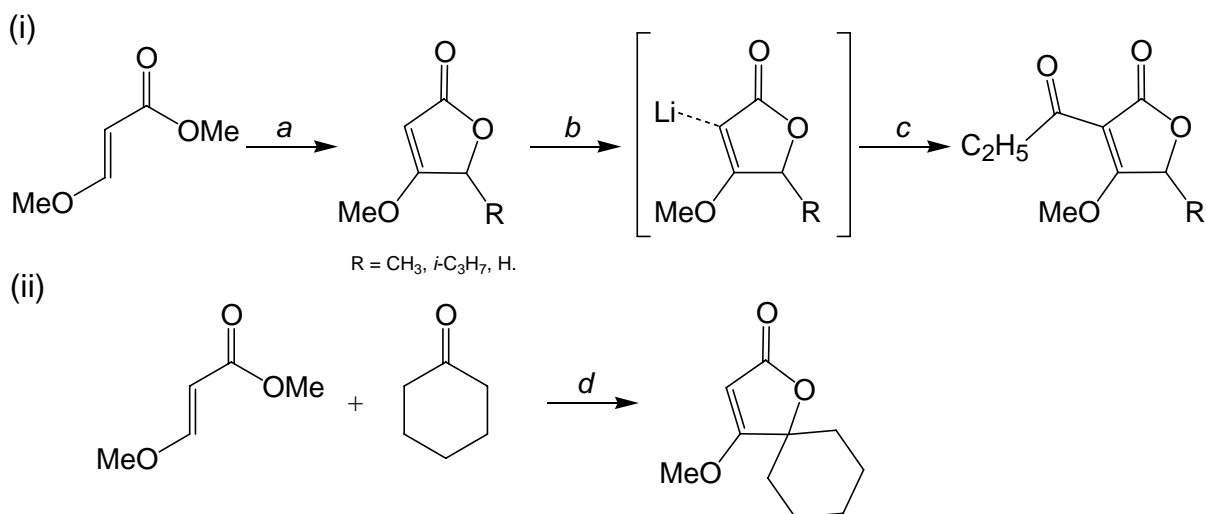
### 3.2.4 Synthese von Tetronsäuren aus Ketonen und Aldehyden

In Ihrer Arbeit über ungesättigte Lactone beschreiben E. Jones und M. C. Whiting<sup>[22]</sup> Reaktionen von  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -Acetylsäureestern mit Nucleophilen und nehmen dabei Bezug auf die Arbeiten von Raphael von 1947. Eine heftige Reaktion des in Abbildung 12 (i) gezeigten Esters mit Natriummethanolat wird beschrieben. Als Reaktionsprodukt entsteht das  $\beta$ -Methoxy- $\alpha,\beta$ -ethylen- $\gamma$ -lacton (Methyltetronat), welches eine ungewöhnlich hohe Stabilität gegenüber Hydrolyse besitzt. Diese Methode greift G. Pattenden<sup>[23]</sup> für die Totalsynthese von Alliocolide auf und wendet sie zur Darstellung eines spiroanellierten Tetronats an (Abb. 12 (ii)). Ausgehend vom Keton erzeugt er durch sequentielle Addition des Ethylpropiolat-Anions sowie von Natriummethanolat in nur einem Schritt das Spirotetronsäurederivat.

**Abbildung 12.** Tetronsäuresynthese aus Ketonen und Propiolaten



(a) NaOMe, MeOH, 60 %; (b) Ethylpropiolat, LDA, THF; (c) NaOMe, MeOH, 25 %.

**Abbildung 13.** Synthese von Tetrensäuren aus substituierten Acrylestern

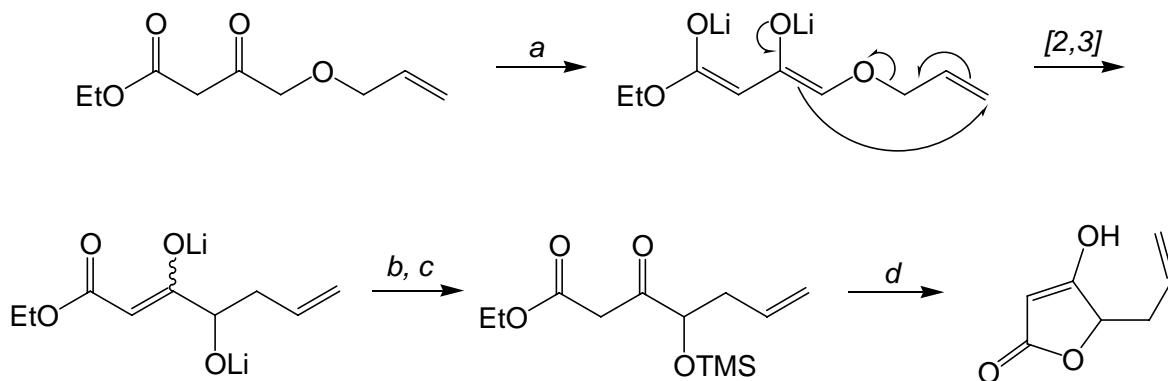
(a) LDA, R-CHO, THF, -90 °C, 1 h, 47 - 55 %; (b) LDA, THF, -80 °C, 30 min; (c) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CHO, -50 °C, 30 min; (d) LDA, THF, -90 °C, 1 h.

In seiner Arbeit zur kinetischen Acidität von Methinprotonen und carbonylaktivierten Methylenprotonen diskutiert R. R. Schmidt<sup>[24]</sup> substituierte Acrylester als vielseitige Synthone. Ähnlich wie bei der Addition des Propiolat-Anions können Ketone und Aldehyde durch Addition des substituierten Acrylesteranions in nur einem Schritt zu den entsprechenden  $\gamma$ -substituierten Methyltetronaten umgewandelt werden. Außerdem zeigen seine Untersuchungen, daß die kinetische Acidität des  $\alpha$ -Vinylprotons von Tetrensäuren gegenüber LDA/THF größer ist als die des carbonylaktivierten  $\gamma$ -Methylenprotons. Hierbei unterstreicht er die Bedeutung der intramolekularen Komplexierung der intermediär gebildeten metallierten Spezies.

### 3.2.5 Synthese von Tetrensäuren aus $\gamma$ -Allyloxy- $\beta$ -ketoestern

Während konventionelle Methoden zur Darstellung von  $\gamma$ -substituierten Tetrensäuren eine Dieckmann-Reaktion oder  $\gamma$ -halogenierte bzw.  $\gamma$ -hydroxylierte  $\beta$ -Ketoester, die durch Claisen- oder Blaise-Reaktion generiert werden, einsetzen, beschreibt C. Meyer<sup>[25]</sup> den Zugang zu dieser Verbindungsklasse über eine sigmatrope [2-3]-Wittig-Umlagerung. Das Dianion von  $\gamma$ -Allyloxy- $\beta$ -ketoestern lagert zu  $\gamma$ -Hydroxy- $\beta$ -

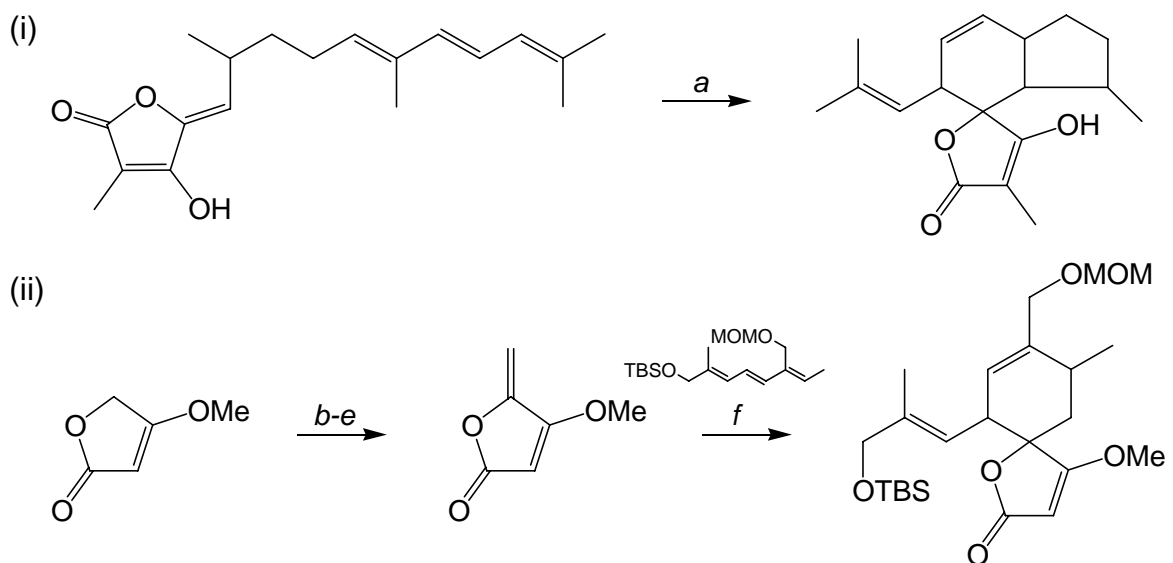


**Abbildung 14.** [2,3]-Wittig-Umlagerung von  $\gamma$ -Allyloxy- $\beta$ -ketoestern

(a) LiHMDS, THF, -78 °C - RT; (b) 2.5 eq. TMSCl; (c) SiO<sub>2</sub>, 69 %; (d) *p*-TsOH (cat.), DCM/EtOH, RT oder TBAF, THF, RT, 87 - 90 %.

ketoester-Derivaten um, die dann durch einfache Lactonisierung die entsprechenden Tetrone bilden (Abb. 14).

### 3.2.6 Aufbau von Spirotetrone Säuren durch Diels-Alder-Reaktionen

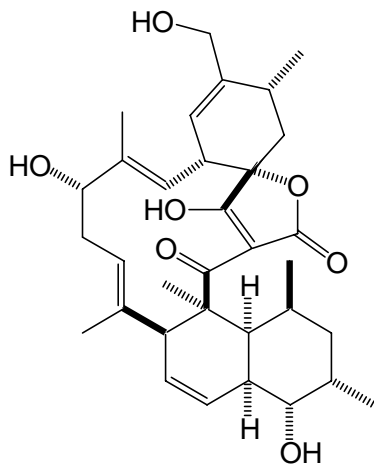
**Abbildung 15.** Diels-Alder-Reaktionen zum Aufbau von Spirotetronen

(a) Benzol, Reflux; (b) (Me<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>CHOMe; (c) NaBH<sub>3</sub>CN; (d) MeI; (e) NaHCO<sub>3</sub> (b - e, 72 %); (f)  $\alpha$ -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, 180 °C, 7 h, 43 %.

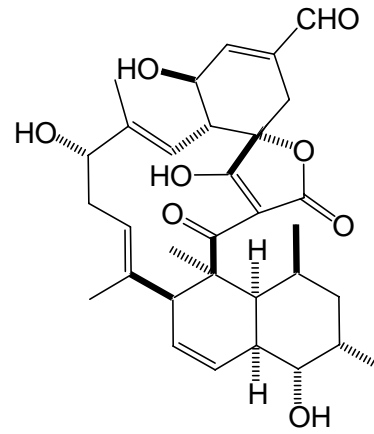
In seiner Arbeit zur Synthese des Sesterterpens ( $\pm$ )-Ircinianin nutzt E. Yoshii<sup>[26]</sup> erstmals eine intramolekulare Variante der Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau von Spirotetronaten (Abb. 15 (i)). Während diese Reaktion mit guter Selektivität und Ausbeute genutzt werden konnte, beschreibt er die Verwendung einer intermolekularen Variante dieser Synthesestrategie am unsubstituierten  $\gamma$ -Methylenmethyltetronat beim Aufbau der Spirotetroneeinheit des Kijanolid (**22**)<sup>[27]</sup> als ungeeignet (Abb. 15 (ii)), da ein 1 : 3 Diastereomerengemisch mit nur 43 % Gesamtausbeute erhalten wurde.

### 3.3 Synthesen literaturbekannter Macrolid-Tetronate

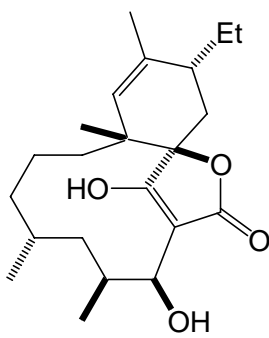
Eines der herausragenden strukturellen Merkmale der Abyssomicine ist der spiroanellierte Tetroneäurering mit dem  $\alpha$ -verknüpften Macrolidring. Dieses Tetroneäuremotiv ist bereits aus einer Reihe von Naturstoffen bekannt, die als Macrolidtetronate bezeichnet werden (Abb. 16). Diese Beziehung zu den Tetrocarcinartigen Antibiotika macht einen Aufbau der Abyssomicine über die Polyketid Biosynthese wahrscheinlich.<sup>[28]</sup> Während man einige unverbrückte Vertreter kennt, sind die Abyssomicine die ersten beschriebenen Naturstoffe dieser Art, die eine Etherbrücke enthalten, durch die ein hochfunktionalisierter Oxabicyclo[2.2.2]-octanring gebildet wird. Trotz dieses grundlegenden Unterschieds und auch trotz der räumlich gegenüber dem Spirozentrum entgegengesetzten Anordnung der Substituenten am Cyclohexanring, geben die bereits literaturbekannten Synthesen der „offenen“ Macrolidtetronate Aufschluß über die besondere Chemie dieser Naturstoffklasse. Aus diesem Grund werden in diesem Kapitel einige repräsentative Synthesen angesprochen.

**Abbildung 16.** Strukturen literaturbekannter Macrolidtetronate

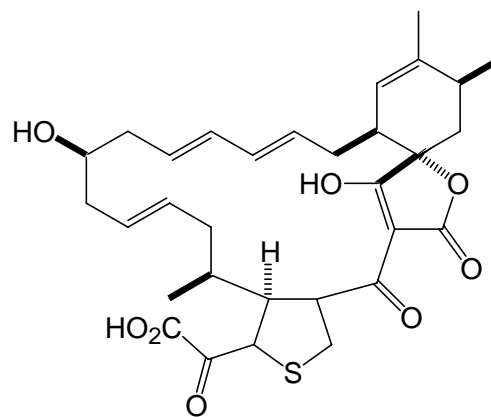
Kijanolid (22)



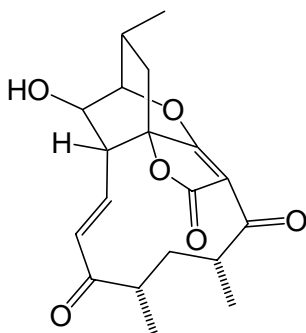
Tetronolid (23)



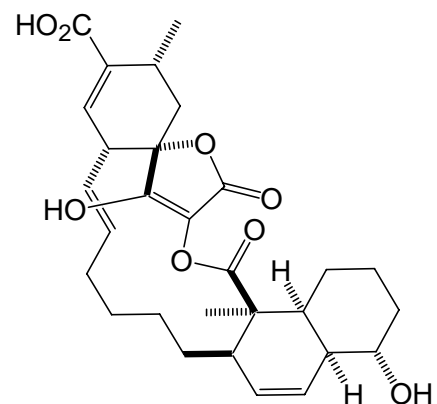
A88696F (24)



Tetronothiodin (25)



Abyssomicin C (8)



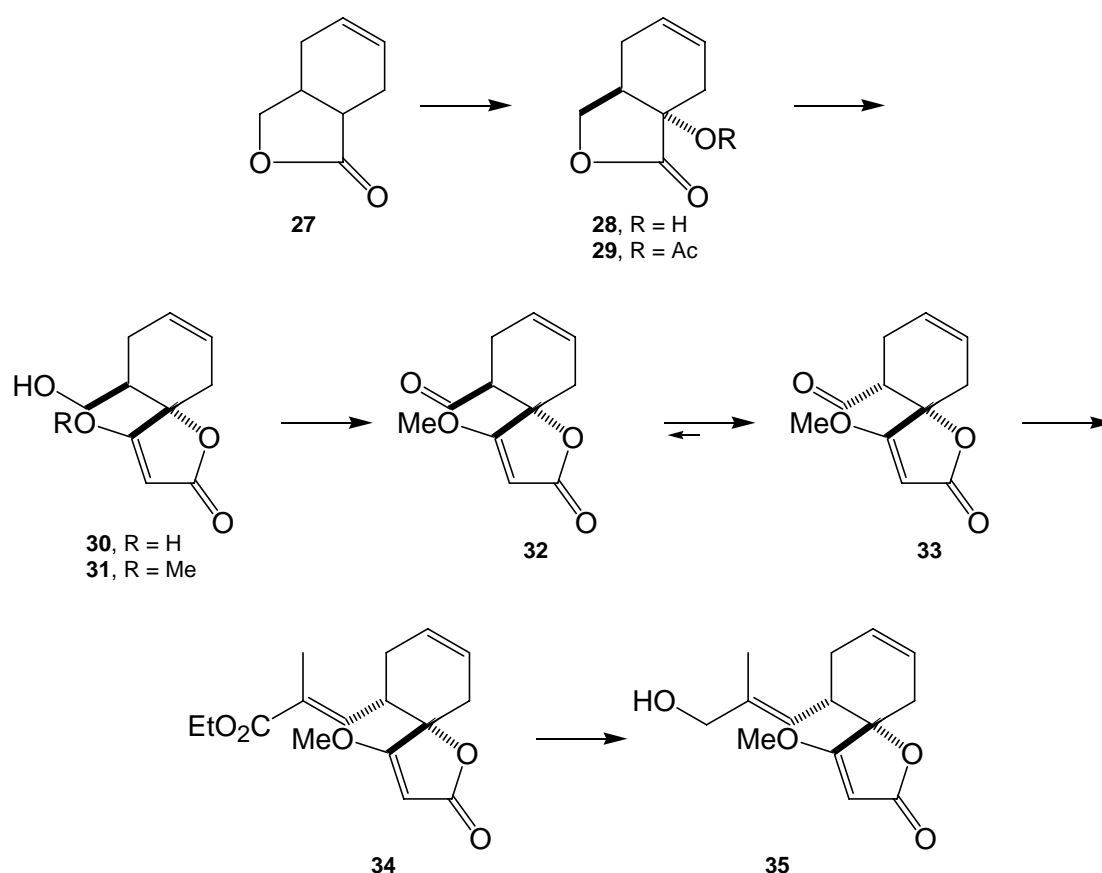
(-)-Chlorothricolid (26)

### 3.3.1 Synthese von Tetronolid nach E. Yoshii *et al.*

Tetronolid (**23**) ist die Aglyconeinheit des Antitumor-Antibiotikums Tetrocarcin, das aus *Mocromonospora Chalcea* isoliert wurde. Es besitzt die außergewöhnliche strukturelle Eigenschaft eines 14-gliedrigen Macrolids, in dem eine Spirotetronateinheit die Lactoneinheit darstellt. Die selbe Struktureinheit, allerdings mit anderen funktionellen Gruppen und Position der Doppelbindung im Cyclohexenring, existiert auch beim Kijanolid (**22**).

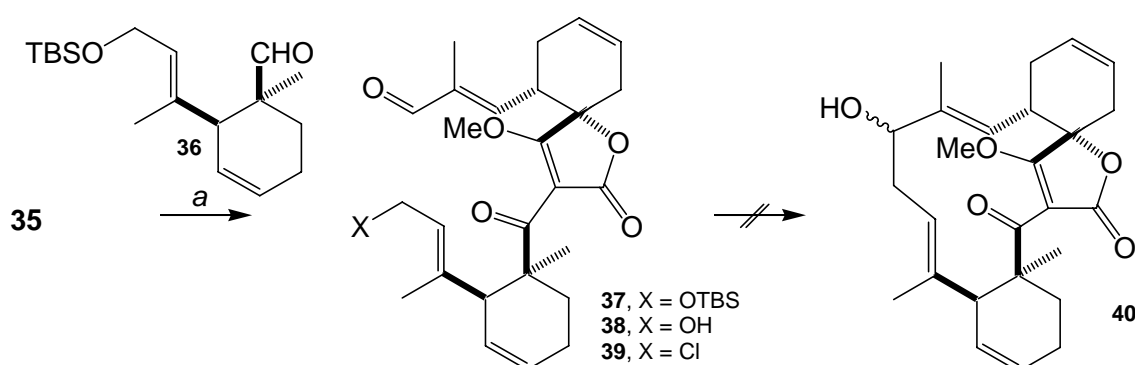
Der von E. Yoshii *et al.* beschriebene Syntheseweg nutzt zwei Schlüsselreaktionen: Acylierung einer unsubstituierten, spiroanellierten Tetronsäureeinheit durch eine Aldolreaktion, gefolgt von einem intramolekularen Ringschluss durch Reaktion des allylischen Endes des zuvor erzeugten  $\omega$ -Sulfon- $\alpha$ -Aldehyds.

**Abbildung 17.** Aufbau der Spirotetronateinheit



In einer Modellstudie<sup>[29]</sup> erzeugen Yoshii *et al.* ausgehend von dem leicht zugänglichen Tetrahydrophthalid **27** durch  $\alpha$ -Hydroxylierung *via* Hydroperoxid mit LDA, HMPT, molekularem Sauerstoff und Triethylphosphit, das  $\alpha$ -Hydroxylacton **28**. Nach O-Acylierung dieser Verbindung, erhalten sie durch intramolekulare Claisen-Kondensation die Tetronsäure **30**. Diese kann mit Dimethylsulfat zum entsprechenden Methyltetronat **31** umgesetzt werden. Durch PCC-Oxidation und anschließender Epimerisierung wird, wenn auch in schlechter Ausbeute, der Aldehyd **32** erhalten. Dieser gibt durch Wittig-Reaktion mit 1-[(Ethoxycarbonyl)ethyliden]-triphenylphosphoran stereoselektiv den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **34**. Durch Reduktion der Estergruppe mit Lithiumtriethylborhydrid wird der Allylalkohol **35** synthetisiert. Das mit LDA gebildete Dianion des Methyltetronats **35** wird mit dem Aldehyd **36** zum Carbinol-Produkt umgesetzt, das durch Swern-Oxidation das  $\alpha$ -Acyltetronat **37** ergibt. Nach Entschützung des silylierten Alkohols wird dieses mit *N*-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid zum entsprechenden Allylchlorid **39** umgewandelt. Auch wenn die Umsetzung zur gewünschten Verbindung **40** über das Cyanhydrin und auch unter reduktiven Macrolactonisierungsmethoden (Sm(II), Li(0)) zunächst scheiterte, waren viele der für diese Modellstudie verwendeten Methoden beispielhaft für die Chemie spiroanellierter Macrolidtetronate und flossen in unsere Syntheseplanung ein.

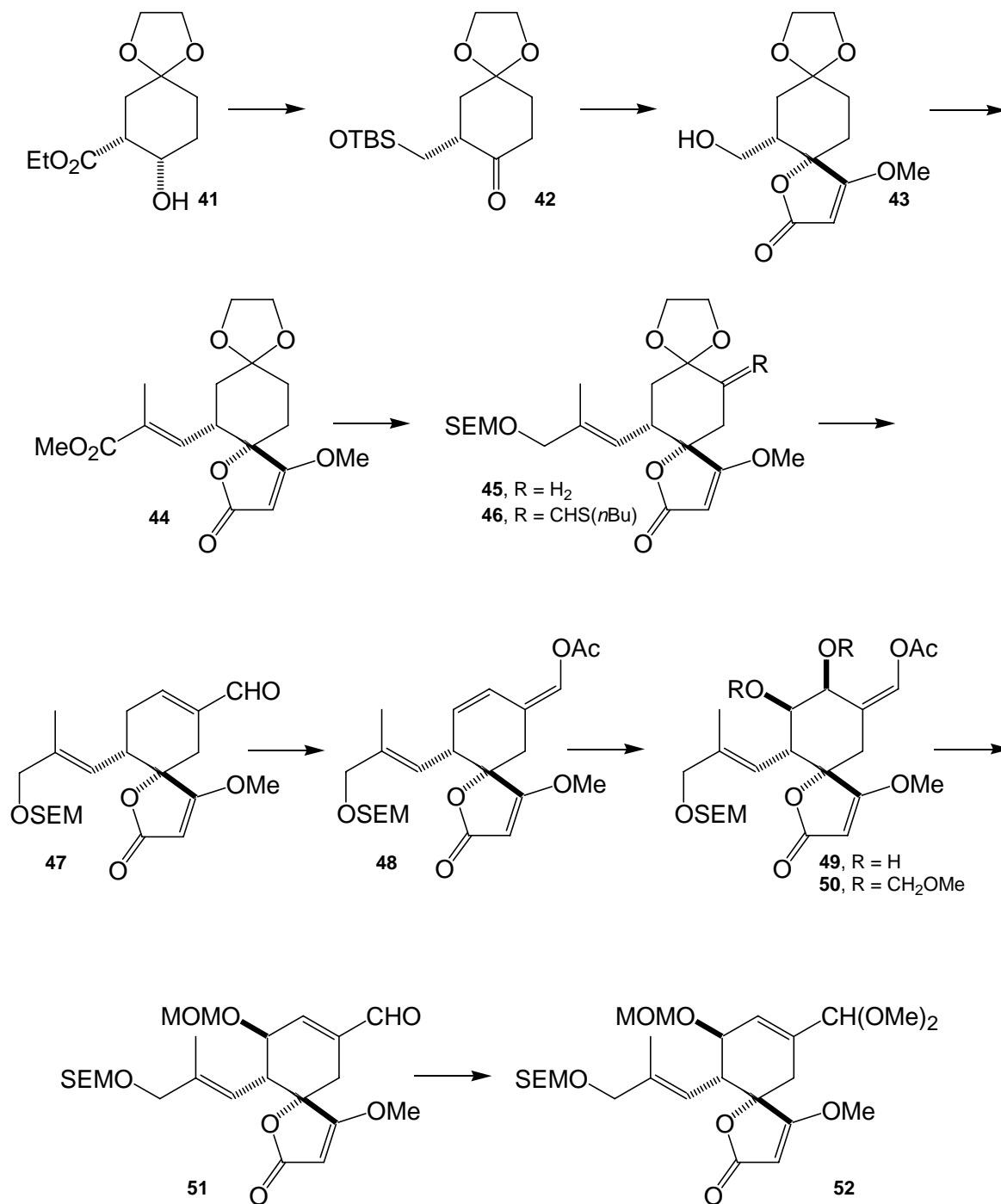
**Abbildung 18.** Aufbau des Macrolids



In einer späteren Arbeit,<sup>[30]</sup> die zum gewünschten Naturstoff führte, beschreibt die Arbeitsgruppe um E. Yoshii zunächst die Synthese der vollständig funktionalisierten Spirotetroneeinheit von Tetronolid unter Verwendung einer verbesserten Methode basierend auf der von Schmidt<sup>[31]</sup> entwickelten Technik für die Spiroanellierung. Das geschützte Cyclohexanoderivat **41** wird in drei Schritten zum

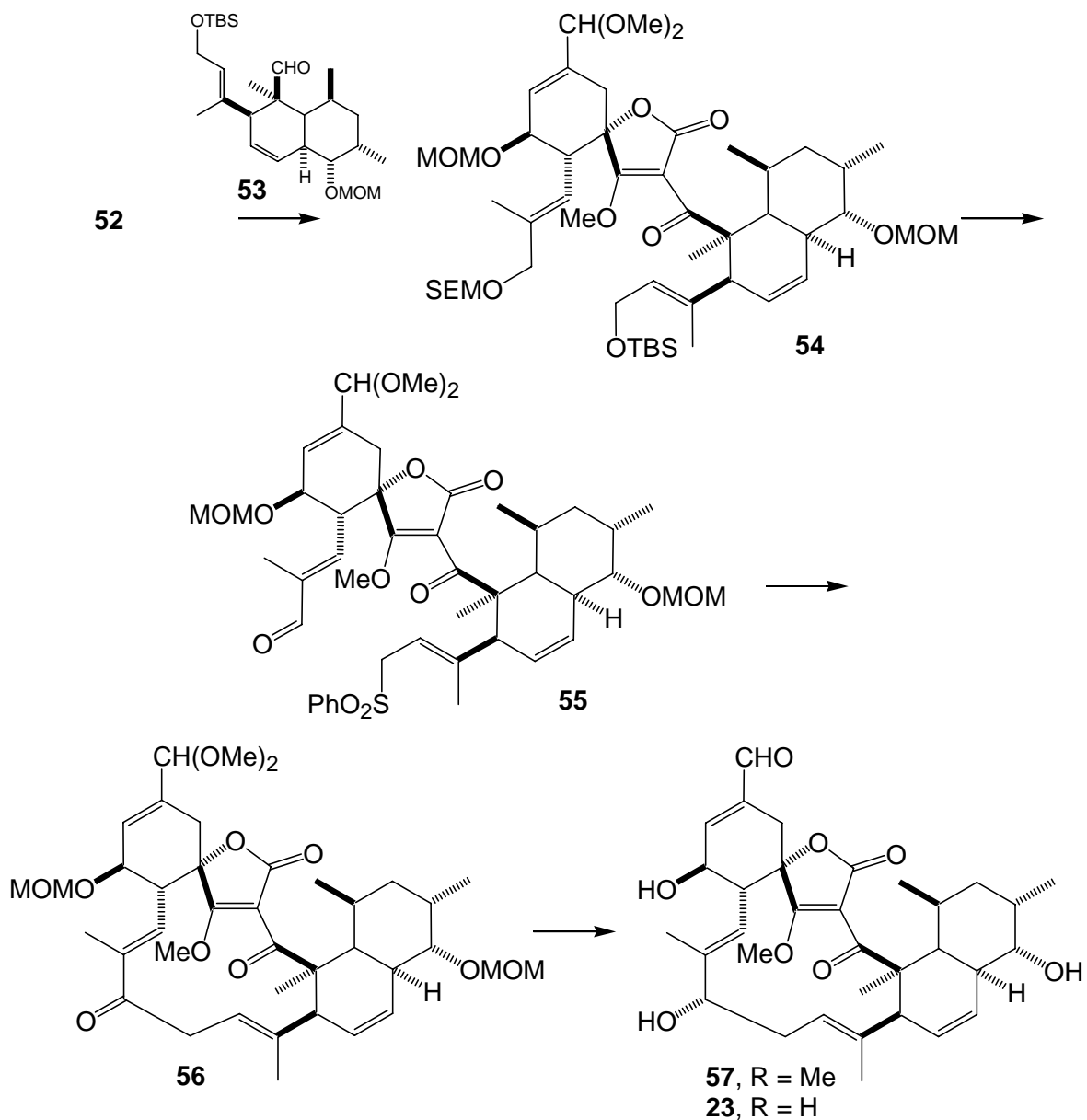
$\alpha$ -Silyloxymethylketon **42** umgewandelt. Dies geschieht durch Reduktion der Estergruppe, selektive O-Silylierung des resultierenden Diols und Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton. Durch Spiroanellierung mit LDA, *trans*- $\beta$ -Methoxyacrylat und  $\text{CeCl}_3$  wird nach Entschützung das Spirotetronat **43** erhalten.

**Abbildung 19.** Synthese der Spirotetronateinheit des Tetronolids



Anschließende Verlängerung der Seitenkette durch PCC-Oxidation und Wittig-Reaktion liefert die gewünschte Spirotetroneinsäure **44**. In einer dreistufigen Reaktionssequenz von selektiver Reduktion des Esters, Acetalspaltung und O-Silylierung wird die Verbindung **45** hergestellt. Daraufhin wird durch Einführen einer (Butylthio)methylengruppe in *para*-Position zur Seitenkette, selektive Reduktion des Ketons und Hydrolyse des Thioethers der konjugierte Aldehyd **47** erzeugt. Um nun in *ortho*-Position zur Seitenkette die benötigte Hydroxyfunktion einzuführen wird zunächst das Dienolacetat **48** hergestellt. Regio- und diastereoselektive Dihydroxylierung der *endo*-Doppelbindung mit Osmiumtetroxid ergibt das Diol **49**, das als bis-Methoxymethylether **50** geschützt wird. In methanolischer Kaliumcarbonat-Lösung entsteht hieraus der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **51**. Dieser wird als Acetal **52** für die weitere Synthese verwendet.

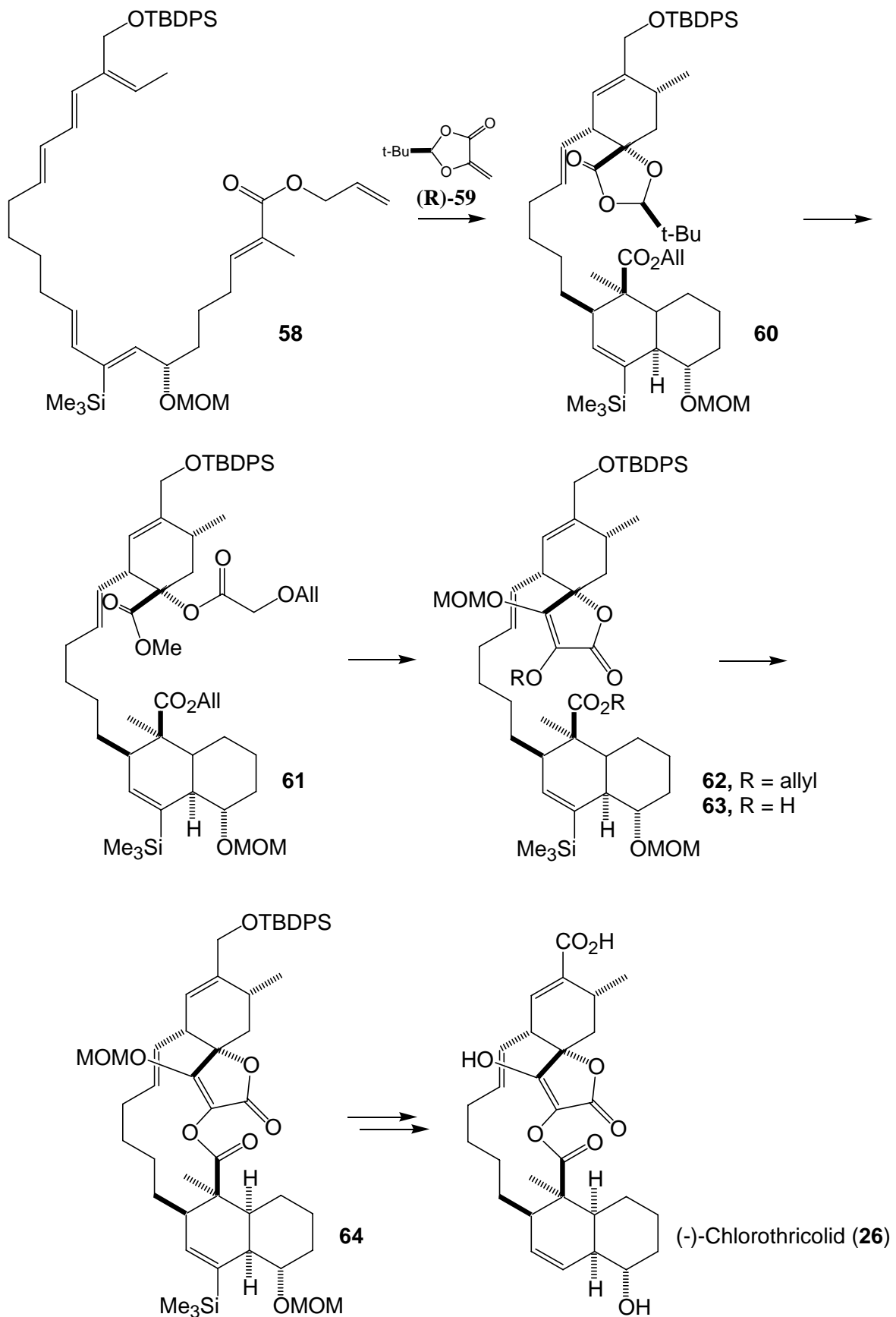
Da die Synthese des *trans*-Octalinbausteins **53** für die Entwicklung unserer Synthesestrategie nicht von unmittelbarer Bedeutung ist, wird in diesem Rahmen auf ihre Beschreibung verzichtet. Die gewünschte Aldolreaktion zwischen Aldehyd **53** und der Spirotetronateinheit **52** kann durch die Verwendung von *t*-BuLi als Base bewerkstelligt werden. Das daraus resultierende sterisch hochgehinderte Carbinol kann durch Oxidation in das  $\alpha$ -Acyltetronat **54** überführt werden. Die Umwandlung der Silyloxygruppe zur Phenylsulfonylverbindung **55** gelingt in einer Sequenz von sechs Reaktionsschritten: Desilylierung, Corey-Kim-Chlorierung<sup>[32]</sup> des Allylalkohols, Substitution mit PhSO<sub>2</sub>Na, Acetalisierung, Entfernen der SEM-Gruppe und Oxidation des allylischen Alkohols. Die Macrolactonisierung von **55** gelingt durch *t*-AmONa annähernd quantitativ. Swern-Oxidation und reduktives Entfernen der Sulfonylgruppe gibt das 13-gliedrige cyclische Keton **56**. Reduktion gefolgt von vollständiger Entschützung aller funktioneller Gruppen führt zum gewünschten Tetronolid (**23**).

**Abbildung 20.** Aufbau des Macrolids von Tetronolid

### 3.3.2 Synthese von Chlorothricolid nach Roush *et al.*

Das Chlorothricolid (**26**) ist die Aglykoneinheit von Chlorothricin, das aus *Streptomyces antibioticus* isoliert wurde und als Inhibitor der Pyruvat-Carboxylase Aktivität gegen Gram-positive Bakterien zeigt.<sup>[33]</sup> Auch wenn sich dieser Naturstoff grundlegend in der Art der Substitution am Tetronat von den anderen



**Abbildung 21.** Synthese von Chlorothricolid durch IMDA

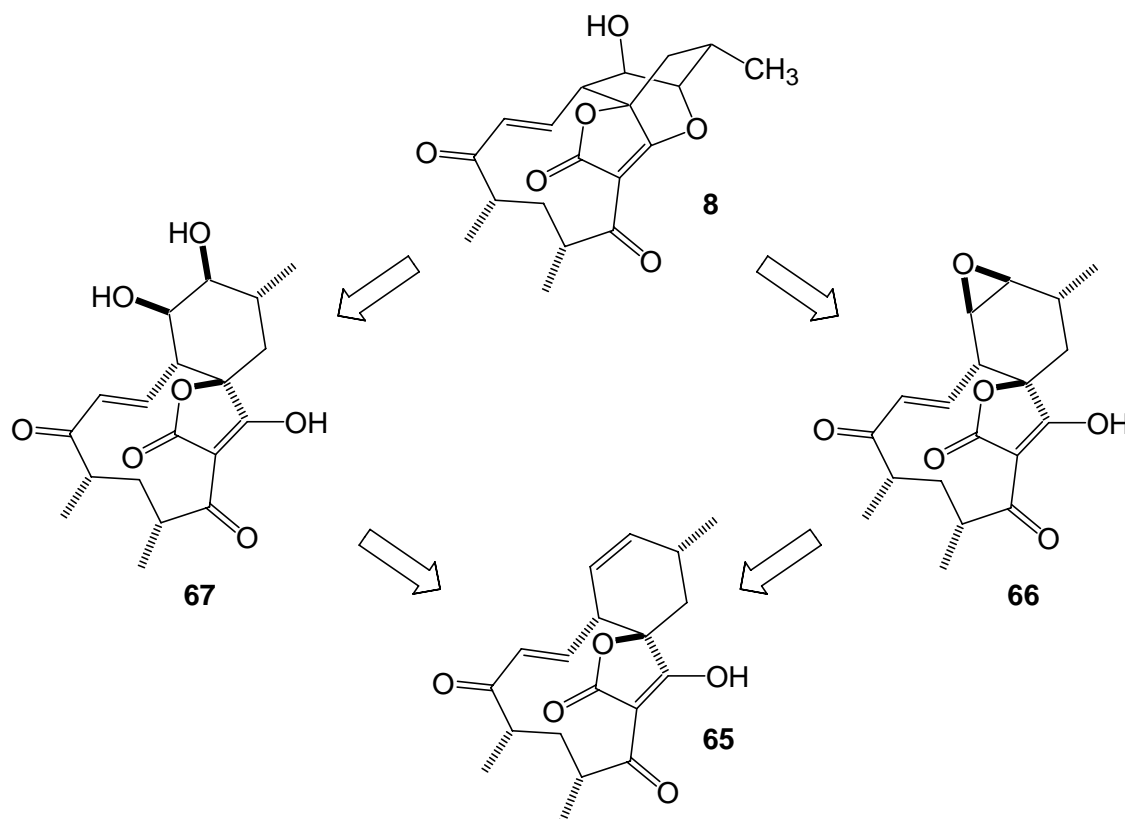
Macrolidtetronaten unterscheidet, ist die von Roush und Sciotti <sup>[34]</sup> entwickelte Synthesestrategie ein schönes Beispiel für die Vielseitigkeit der Herangehensweisen. Ihre Totalsynthese nutzt eine inter- und intramolekulare Tandem-Diels-Alder-Reaktion (IMDA) eines Hexaenoats (**58**) und eines chiralen Dienophils (**R-59**) mit erstaunlicher diastereofacialen Selektivität, um in nur einem Schritt sieben der acht Chiralitätszentren zu schaffen. Auch wenn bei dieser Reaktion ein Produktgemisch von 4 doppelten Cycloaddukten im Verhältnis von 67:13:5:5 entsteht, zeigt die Ausbeute von 55 - 59 % des gewünschten Diels-Alder-Produkts **60** das enorme Potential dieser Synthesestrategie. Öffnung dieser Verbindung mit Methanol unter basischen Bedingungen liefert den  $\alpha$ -Hydroxymethylester, der mit 2-Allyloxyessigsäure zum Triester **61** umgesetzt werden kann. Ein Dieckmann-Ringschluss führt zum Enolat der freien Tetronsäure, die als MOM-Ester **62** geschützt wird. Nach Entfernen der beiden Allylschutzgruppen wird die so erhaltene Seco-Säure **63** mit BOP-Chlorid und Et<sub>3</sub>N makrolactonisiert. Aus nicht bekannten Gründen versagt hier die übliche Yamaguchi-Methode.<sup>[35]</sup>

Die Synthese des Naturstoffs wird ausgehend vom Makrolacton **64** in einer Sequenz von vier einfachen Schritten vervollständigt. Zunächst wird der TBDPS-Ether durch Et<sub>3</sub>N\*HF entschützt. Der so erhaltene allylische Alkohol wird erst mit MnO<sub>2</sub> zum Aldehyd und dann mit NaClO<sub>2</sub> zur Carbonsäure oxidiert. Abschließend ergibt Entfernen der beiden MOM-Schutzgruppen sowie der vinylischen TMS-Gruppe das (-)-Chlorothricolid (**26**). Ausgehend von Glutarsäureanhydrid führt diese Synthese über 23 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.4 % zum gewünschten Naturstoff.

### 3.4 Synthesestrategien

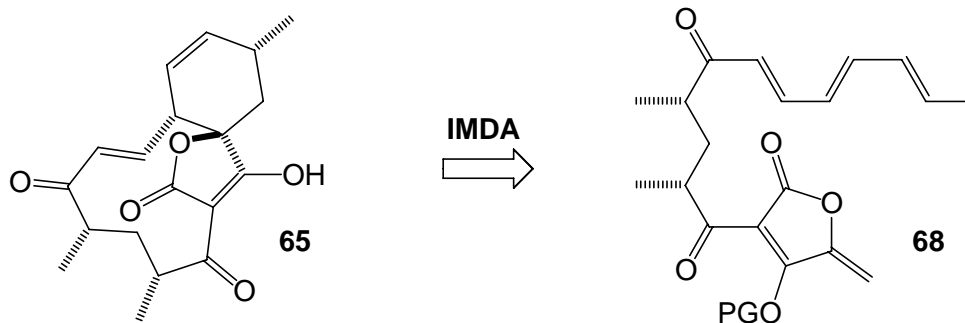
Abyssomicin C enthält im Verhältnis zu seiner molekularen Masse eine auffällig große Anzahl von Ringsystemen, quartärer Kohlenstoffatome und Stereozentren. Dies ermöglicht eine Vielzahl retrosynthetischer Schnitte und macht die Auswahl der bestmöglichen Synthesestrategie ungleich schwerer.

Als möglicher Ansatzpunkt für eine erfolgversprechende Syntheseplanung erscheint deshalb die hypothetische Biosynthese des Abyssomicin C. Der augenscheinlichste Strukturunterschied zwischen Abyssomicin C und den literaturbekannten Vertretern

**Abbildung 22.** Retrosynthese anhand der postulierten Biosynthese

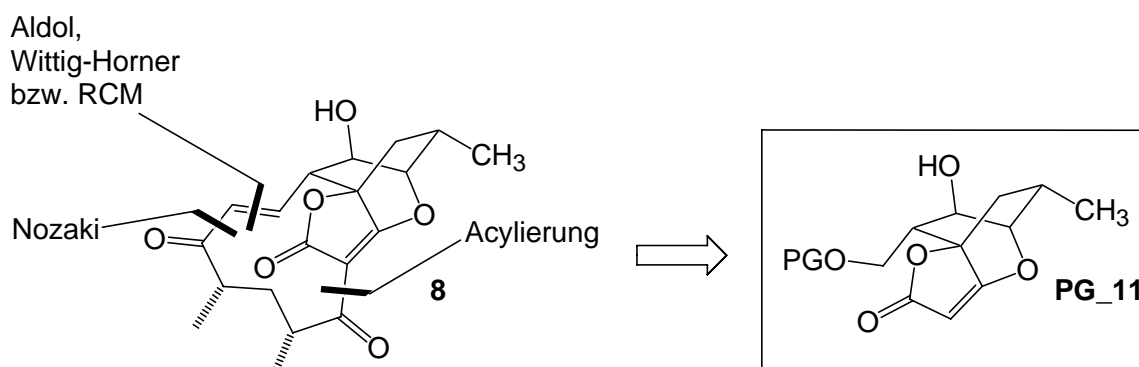
der Macrolidtetronate ist der durch eine Etherbrücke der Tetronateinheit aufgebaute Oxabicyclo[2.2.2]octanring. Dieser stellt zugleich auch die größte Herausforderung in der Synthese des Naturstoffs und dessen Analoga dar.

Vergleicht man Abyssomicin C mit den bereits bekannten Macrolidtetronaten, scheint die Biosynthese ausgehend vom unverbrückten Cyclohexenbaustein mit spiroanellierter Tetronsäureeinheit (**65**) über eine stereoselektive Epoxidierung (**66**) gefolgt von einer regioselektiven intramolekularen Epoxidöffnung als wahrscheinlich (Abb. 22). Alternativ hierzu erscheint auch die Knüpfung der transannularen Etherbindung durch Dihydroxylierung und anschließende Mitsunobu-Reaktion der Verbindung **67** vielversprechend. Mit einer solchen Synthesestrategie könnte letztendlich auch die Biosynthese-Hypothese bestätigt werden. In Analogie zu den von Yoshii und Roush veröffentlichten Arbeiten, erscheint die Synthese eines solchen Intermediats der Biosynthese (**65**) durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) einer linearen Verbindung des Typs **68** als mögliche Vorgehensweise (Abb. 23). Solch eine Struktur sollte aus Derivaten der 2,4-

**Abbildung 23.** Retrosynthese eines möglichen Biosyntheseintermediats

Dimethylglutarsäure sowie aus dem literaturbekannten  $\gamma$ -Methylentetronat (Kap. 3.2.6) zugänglich zu machen sein. Allerdings birgt diese Synthesestrategie eine Reihe von Risiken und Nachteilen. Zum einen kann im Vorfeld keine definitive Aussage über die Selektivität der IMDA-Reaktion getroffen werden und man muß sich auf den schwachen dirigierenden Effekt der beiden Methylgruppen verlassen. Diese Fragestellung kann bei einer solchen Vorgehensweise erst in einem weit fortgeschrittenen Zustand der Synthese geklärt werden. Zum anderen existieren keinerlei Informationen über die Realisierbarkeit und die Regio- und Stereoselektivität der Knüpfung der transannularen Etherbindung durch Epoxidierung und intramolekulare Epoxidöffnung bzw. durch Dihydroxylierung und transannulare Mitsunobu-Reaktion. Eine derartige Häufung fehlender Informationen zu den drei letzten Schritten einer Naturstoffsynthese kommt einem Hasardspiel gleich. Außerdem scheint eine solche Vorgehensweise auch aus einem weit wichtigeren Grund für unsere Zwecke ungeeignet. Ziel unseres Projektes war die Entwicklung einer Syntheseroute, die flexibel genug sein sollte, um eine große Anzahl von Abyssomicinderivaten für die biologische Testung und die Entwicklung von Struktur-Wirkungsbeziehungen zugänglich zu machen. Dieses Kriterium wird von der eben erläuterten Syntheseroute nicht erfüllt, da der Aufbau der linearen Struktur zu einer frühzeitigen Festlegung der Struktur des Macrolidrings führt.

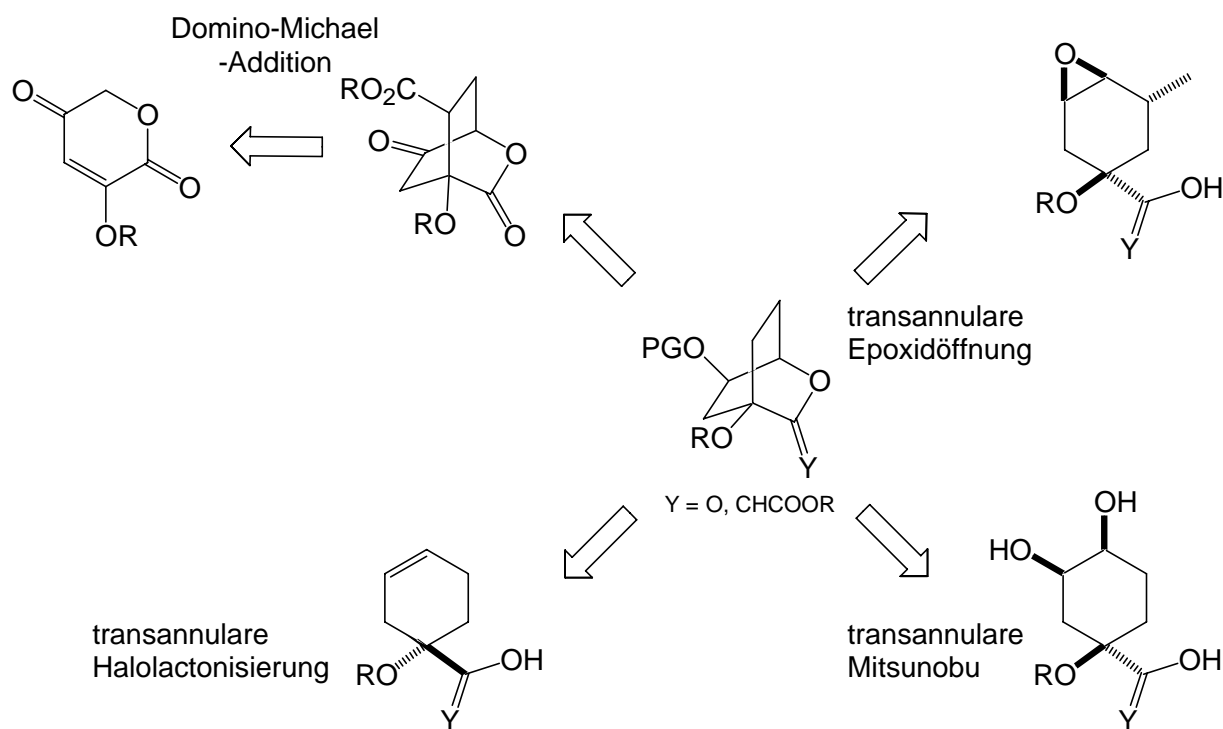
Daher erschien es für unsere Belange als sinnvoll die, allen Synthesewegen von Macrolidtetronaten gemeinen, Schlüsselschritte zum Aufbau des Macrolids ans Ende der Synthesesequenz zu setzen, um so zu einem späteren Zeitpunkt eine möglichst große Bandbreite an Macrolidringen einbringen zu können und auch „offene“ Formen der Abyssomicine zugänglich zu machen. Führt man die retrosynthetischen Schnitte

**Abbildung 24.** Definition eines Syntheseziels durch Retrosynthese

einer  $\alpha$ -Acylierung der Tetronsäureeinheit sowie eines wie auch immer gearteten darauffolgenden intramolekularen Ringschlusses durch, erhält man einen vollständig funktionalisierten Grundkörper der Abyssomicine (**PG\_11**) (Abb. 24). Der geschützte primäre Alkohol spielt hierbei die Rolle einer möglichst vielseitigen Kupplungsstelle für das spätere Michael-System. Er wurde gewählt, da primäre Alkohole am ehesten eine mögliche Umwandlung in die funktionellen Gruppen gewährleisten, die mit diversen Methoden des finalen intramolekularen Ringschlusses kompatibel sind. Als Möglichkeiten hierfür seien die Aldol-Reaktion, die Wittig-Horner-Reaktion, Ringschlussmetathese oder Nozaki-Reaktion genannt. Nachdem ein geeignetes Syntheseziel (**PG\_11**) gefunden war, galt es nun durch weitere retrosynthetische Überlegungen Möglichkeiten zu finden diese Struktur auf einfachem Weg synthetisch zugänglich zu machen. Da eine Vielzahl von Methoden zum Aufbau von Spirotetroneen bekannt war, lag die Schwierigkeit darin, geeignete Methoden zum Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octanrings zu finden, sowie über den geeigneten Zeitpunkt zum Aufbau dieser Struktureinheit zu entscheiden.

### 3.4.1 Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octan-Ringsystems

Als Schlüsselreaktionen kommen eine Reihe von Methoden in Frage. In Abbildung 25 sind die Hauptringschlussvarianten dargestellt. Hierbei stellt sich die grundsätzliche Frage, ob das Oxabicyclooctansystem vor oder nach dem Aufbau der Spirotetroneen generiert werden soll.

**Abbildung 25.** Aufbau des Oxabicyclo[2.2.2]octanringsystems

Während die Domino-Michaeladdition zum Aufbau von Bicyclo[2.2.2]octanringen literaturbekannt war<sup>[36]</sup>, mußte zunächst die Anwendbarkeit dieser Synthesestrategie auf Ringsysteme mit Heteroatom, aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters und einem geeigneten 6*H*-Pyranon-system, überprüft werden. Des weiteren sollte geklärt werden, welche Auswirkungen die Anwesenheit von Substituenten auf die faciale Stereoselektivität hat. Dies war von besonderer Bedeutung, da sämtliche Stereozentren des Grundkörpers in diesem einen Schritt aufgebaut werden sollten. Durch den retrosynthetischen Schnitt der transannularen Etherbrücke eröffnen sich wegen der Vinylogie der Tetrensäureeinheit viele bereits bekannte Methoden der Lactonisierung als denkbare Optionen. Hier seien exemplarisch zunächst die Epoxidöffnung, die Mitsunobu-Reaktion und die Halolactonisierung genannt.

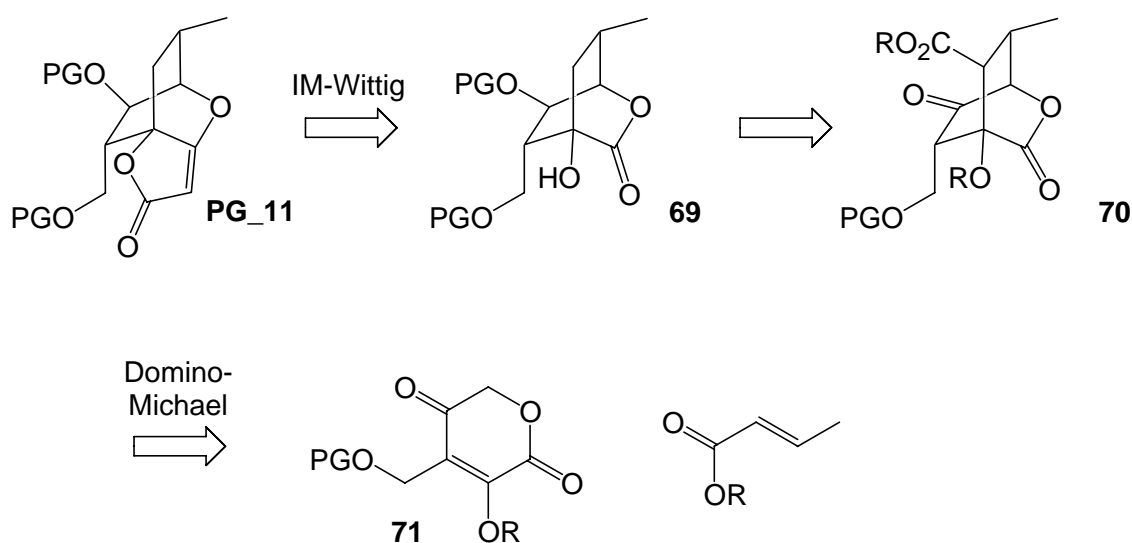
Dabei galt es vor allem zu klären, ob diese Methoden, trotz der hohen Ringspannung der angestrebten bicyclischen Verbindungen, auch als transannulare Varianten dieser Reaktionen anwendbar sind. Diese Methoden bieten den Vorteil, daß die Stereozentren des Moleküls sukzessive durch sorgfältige Syntheseplanung und unter Ausnutzung verschiedener dirigierender Effekte aufgebaut werden können.

Allerdings blieb die Regioselektivität des Ringschlusses zu klären, da keinerlei Präzedenzfälle existierten.

### 3.4.2 Retrosynthetische Überlegungen zum Domino-Michael-Weg

Um die Domino-Michael-Reaktion für den Aufbau des funktionalisierten Grundkörpers (**PG\_11**) nutzen zu können, bietet sich die in Abbildung 26 dargestellte Reaktionssequenz an. Sollte die Domino-Michaeladdition eines 6*H*-Pyranons des Typs **71** und eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters tatsächlich zu der Verbindung **70** führen, müßte diese anschließend decarboxyliert, der tertiäre Alkohol entschützt, das Keton reduziert und der resultierende sekundäre Alkohol selektiv geschützt werden. Um aus dem so erhaltenen  $\alpha$ -Hydroxylacton **69** den Grundkörper des Abyssomicins darzustellen, bietet sich nur die in Kapitel 3.2.2 aufgeführte Domino-Addition-Wittig-Reaktion mit Ketenylidetriphenylphosphoran an, da dies die einzige bekannte Methode zur Synthese von Tetronaten ist, bei der der vinyloge Ester nicht gespalten wird. Fraglich war hierbei, ob sich diese Reaktion auch für ein derart starres System wie den Oxabicyclo[2.2.2]octanring anwenden ließe. Dies mußte überprüft werden, da anderenfalls eine Öffnung der bereits geknüpften Lactonbrücke über einen Umweg wieder zu einer der zuvor angesprochenen transannularen Lactonisierungsmethoden

**Abbildung 26.** Aufbau des Grundgerüsts (**PG\_11**) durch Domino-Michael-Addition

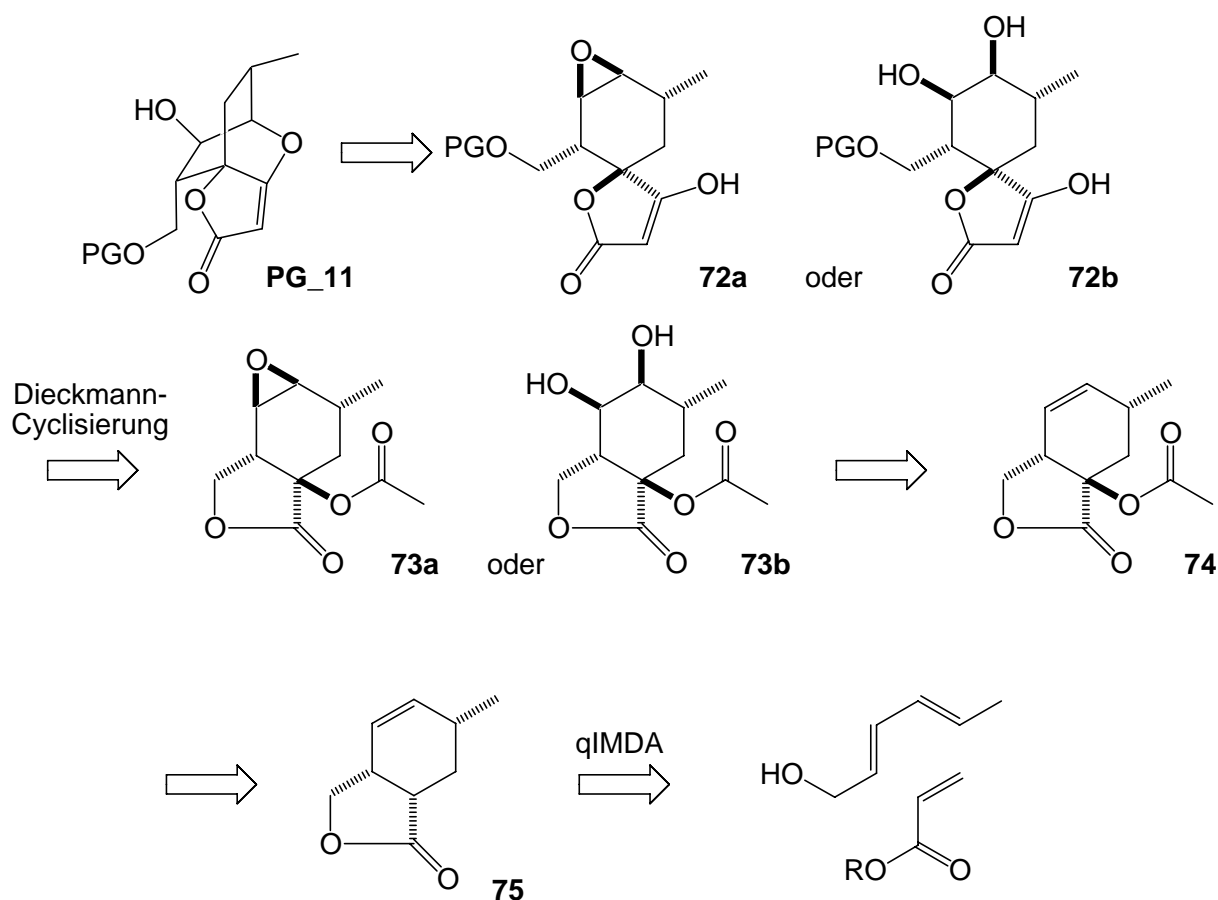


führen würde. Diese wären aber vermutlich ebenso, auf einfacherem Weg ausgehend vom klassischen Aufbau einer Spirotetronsäure, zugänglich.

### 3.4.3 Retrosynthetische Überlegungen zum Syntheseweg über eine transannulare Lactonisierung

Um im finalen Schritt einer Synthese des Grundkörpers **PG\_11** eine transannulare Variante der bekannten Lactonisierungsmethoden verwenden zu können, mußte zunächst eine geeignete Spirotetronsäure des Typs **72** synthetisiert werden. Die *trans*-Anordnung der beiden vicinalen Sauerstoffatome am Cyclohexanring der Zielverbindung ließ die transannulare Epoxidöffnung als besonders geeignet erscheinen, da diese unmittelbar zu dieser relativen Anordnung führen würde. Alternativ hierzu bot sich die transannulare Mitsunobu-Reaktion an. Bei beiden

**Abbildung 27.** Aufbau des Grundgerüsts (**11**) durch transannulare Epoxidöffnung bzw. Mitsunobu-Reaktion und quasi-intramolekulare Diels-Alder-Reaktion





Reaktionen galt es vor allem die Regioselektivität zu prüfen und diese gegebenenfalls zu kontrollieren. Die beiden dafür benötigten Verbindung sollten sich ausgehend vom Lacton **74** durch Epoxidierung bzw. *cis*-Dihydroxylierung und anschließender Dieckmann-Cyclisierung der so erhaltenen Verbindungen **73** synthetisieren lassen. Eine stereoselektive Funktionalisierung der Doppelbindung des bicyclischen Lactons **74** erschien uns dabei aufgrund des Konkav-Konvex-Prinzips als durchführbar. Dieses Lacton sollte durch  $\alpha$ -Hydroxylierung und anschließender Acylierung des literaturbekanntem<sup>[37]</sup> Lactons **75** leicht zugänglich sein. Dieses kann in einem Schritt durch quasi-intramolekulare-Diels-Alder-Reaktion (qIMDA) aus 2,4-Hexadienol und einem Acrylat aufgebaut werden.

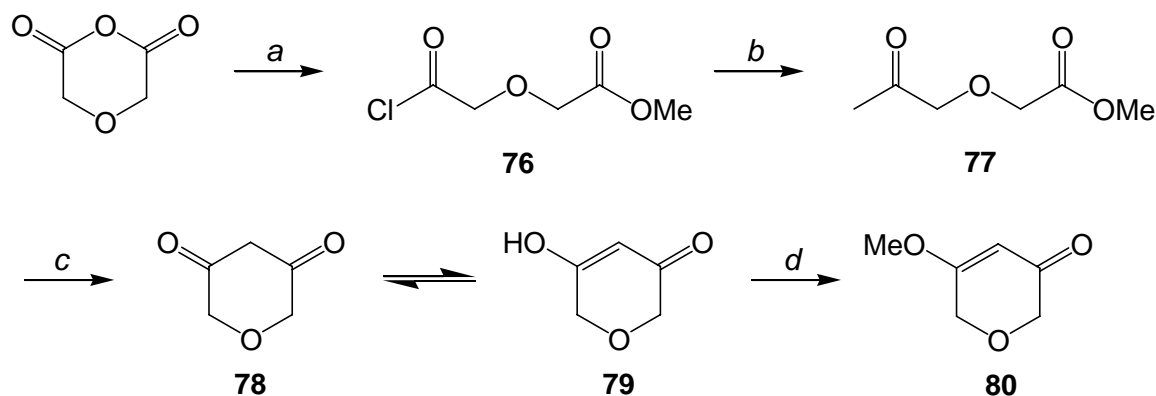
## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Testreaktionen zum Domino-Michael-Reaktionsweg

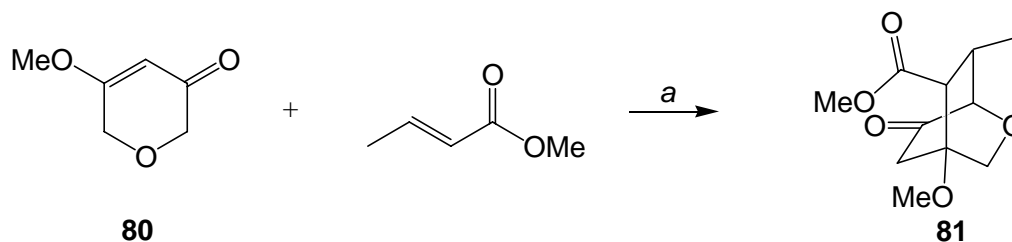
#### 4.1.1 Synthese und Umsetzung von 6*H*-Pyranonen

Um die Möglichkeiten zum Aufbau des Grundgerüsts von Abyssomicin C über den Domino-Michael-Reaktionsweg untersuchen zu können, wurde ein einfaches Testsystem benötigt. Anhand dieses Testsystems sollte zunächst aufgezeigt werden, daß diese bereits bekannte Reaktion<sup>[38]</sup> prinzipiell auch zum Aufbau von Heterobicyclen geeignet ist. Für diesen Zweck sollte der vinyloge Ester **80** aus dem literaturbekannten Diketon **78** hergestellt werden. Dieses sollte ausgehend von Diglykolsäureanhydrid durch eine Sequenz von Methanolyse, Umsetzung der resultierenden Säure mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **76**, weiterer Umsetzung mit Diazomethan zum Keton **77** und abschließender Dieckmann-Cyclisierung zugänglich sein (Abb. 28). Die von Teresawa<sup>[39]</sup> beschriebene Ergebnisse konnten jedoch nicht reproduziert werden, da bereits bei der Aufarbeitung des Säurechlorids **76** nach Vorschrift eine vollständige Zersetzung des Produkts erfolgte. Dennoch gelang es uns, unter Verzicht auf Aufreinigungen und Entfernen der überschüssigen volatilen Reagenzien nach jeder Stufe, das Diketon **78** zu isolieren. Dieses steht im Gleichgewicht mit der vinylogenen Säure **79**. Diese sollte als vinylogener Ester in ihrer

**Abbildung 28.** Synthese eines einfachen 6*H*-Pyranons



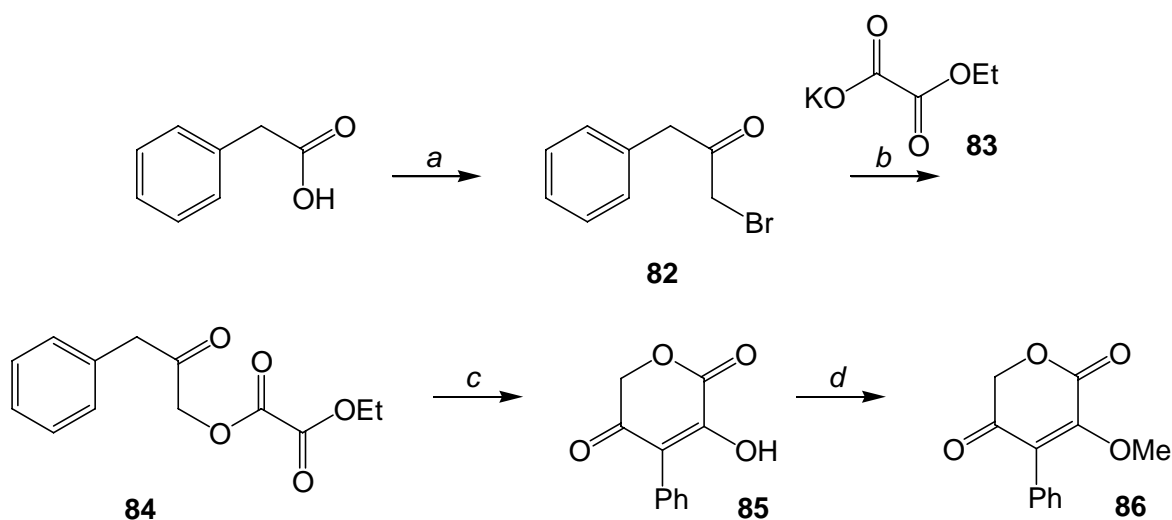
(a) 1. MeOH, 65°C, 30 min; 2. SOCl<sub>2</sub>, RT, 2.5 h; (b) 1. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, RT, 2 h; 2. HI, CHCl<sub>3</sub>, (a-b, 39%); (c) NaH, THF, 0 °C, 83 %; (d) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (kat.), 2 h, 70 %.

**Abbildung 29.** Domino-Michael-Addition am Testsystem (**80**)


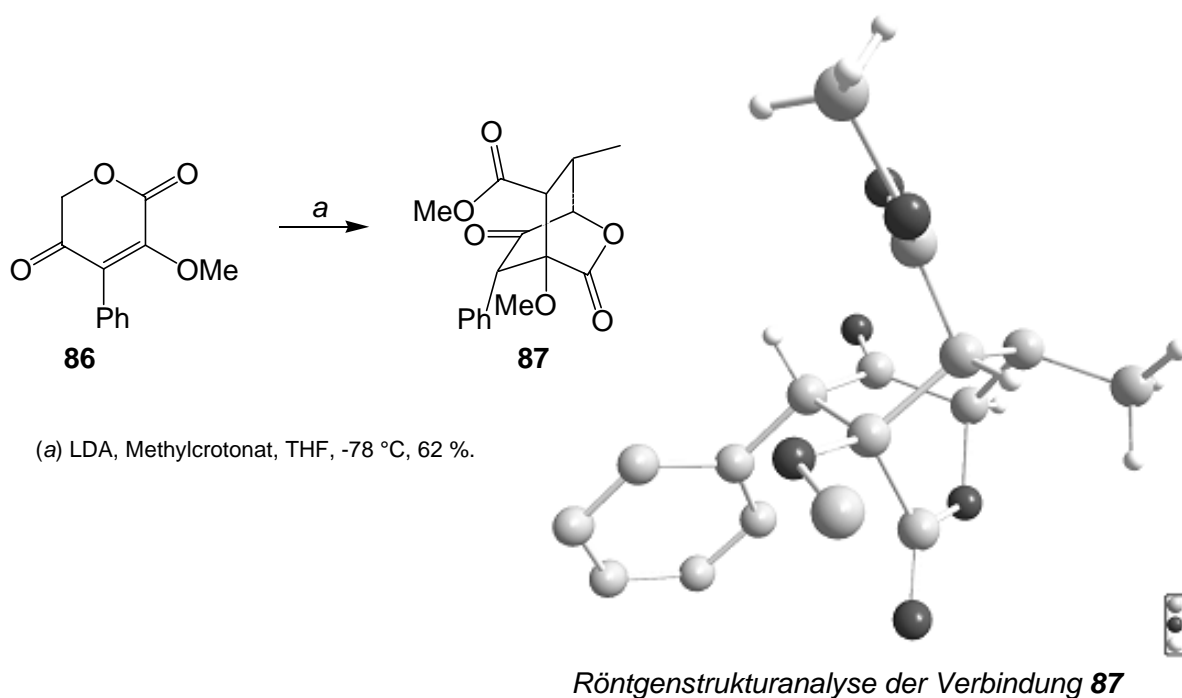
(a) LDA, THF, -25 °C, 83 %.

6H-Pyranon-Form **80** stabilisiert werden. Während die Veresterung unter basischen Bedingungen (KOtBu, Dimethylsulfat; DBU, Mel) versagte und mit Diazomethan nur in Spuren gelang, wurde das gewünschte Produkt (**80**) unter Säurekatalyse (TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) mit einer Ausbeute von 70 % erhalten. Umsetzung dieser Verbindung mit LDA und Methylcrotonat<sup>[40]</sup> ergab das Oxabicyclo[2.2.2]octanon **81** als Produkt der Domino-Michael-Addition in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 83 % (Abb. 29). Da dieser Verbindung aber eine weitere Carbonylgruppe zum Aufbau der Tetroneinheit fehlte, mußte ein komplexeres Testsystem gefunden werden.

Hierfür bot sich das von W. Steglich<sup>[41]</sup> beschriebene Pyrandion **85** an. Umsetzung von Phenyllessigsäure mit Thionylchlorid, Diazomethan und Bromwasserstoffsäure

**Abbildung 30.** Literaturbekannte Synthese eines funktionalisierten 6H-Pyranons


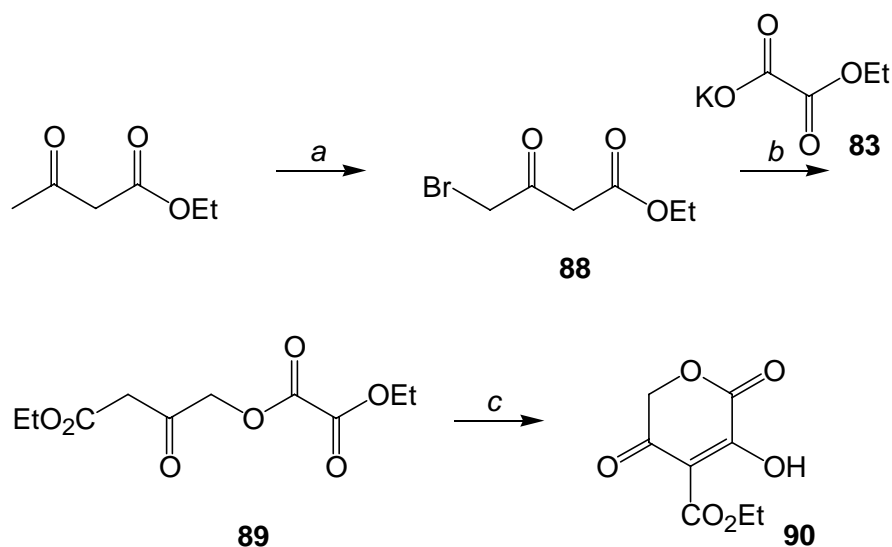
(a) 1. SOCl<sub>2</sub>, 50 °C, 1.5 h; 2. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, RT, 1 h; 3. HBr (48 %), 0 °C; (b) DMSO/H<sub>2</sub>O, 45 °C, 2 h; (c) DBU, DMF, 2 h; (d) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 84 %.

**Abbildung 31.** Domino-Michael-Addition am Testsystem **86**

führte zum  $\alpha$ -Bromoketon **82**. Dieses wurde durch Umsetzung zum Oxalat **84** und anschließender Dieckmann-Cyclisierung zur vinylogenen Säure **85** umgewandelt (Abb. 30). Aus der Tatsache, daß bei dieser Verbindung die Umsetzung zum vinylogenen Ester (**86**) mit Diazomethan mit guter Ausbeute (84 %) funktionierte war ersichtlich, daß das Gleichgewicht zwischen Keto- und Enolform nahezu vollständig auf der Seite der vinylogenen Säure liegen mußte. Dies kann durch die Möglichkeit zur Ausbildung einer starken intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung erklärt werden.

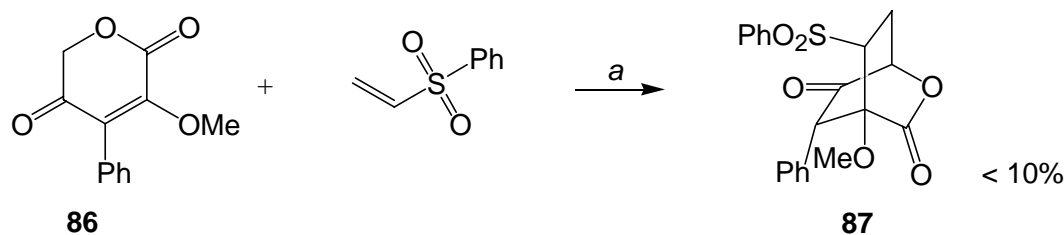
Auch bei diesem Testsystem gelang die Umsetzung zum Oxabicyclo[2.2.2]octan-Ringsystem durch Domino-Michael-Addition, wenngleich auch mit geringerer Ausbeute (62 %). Auch durch die in der Literatur beschriebene autokatalytische Methode<sup>[42]</sup> konnte kein besseres Ergebnis erzielt werden.

Die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse der erhaltenen Verbindung (**87**) geklärt werden. Man kann erkennen, daß der Phenylring wie erhofft in axialer Position angeordnet ist und auch der Methylsubstituent sich in der gewünschten Position befindet. Dieses Ergebnis war ermutigend genug um weitere Schritte in Richtung einer Synthese des Abyssomicin C auf diesem Syntheseweg zu unternehmen. Es galt jedoch noch Möglichkeiten zur

**Abbildung 32.** Synthese eines analogen funktionalisierten 6*H*-Pyranons (**90**)

(a)  $\text{Br}_2$ , DCM,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 97 %; (b) DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $45\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 77 %; (c) DBU, DMF,  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 60 %.

Decarboxylierung, zur Entschützung des tertiären Alkohols, zum Ersatz des Phenylsubstituenten durch eine funktionelle Gruppe, die den Aufbau des Macrolids ermöglichen würde, und schließlich für den Aufbau des Tetronats aus einem aus diesen Bemühungen resultierenden  $\alpha$ -Hydroxyester zu finden. Also wurde die Entscheidung getroffen, zunächst den Phenylsubstituenten der Verbindung **86** durch eine geeignete funktionelle Gruppe zu ersetzen, die im weiteren Verlauf der Synthese den Aufbau des Michael-Systems und des Macrolids gestatten würde. Diese Gruppe mußte dabei - um analog der von Steglich publizierten Methode verfahren zu können - kompatibel mit der Dieckmann-Cyclisierung sein. Dies konnte nur durch eine elektronenziehende Gruppe, wie beispielsweise durch einen Ester gewährleistet werden. Das literaturbekannte  $\alpha$ -Bromoketon<sup>[43]</sup> **88** kann ausgehend von Acetessigester hergestellt werden. Durch Bromierung bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  mit  $\text{Br}_2$  in DCM ließ sich jedoch eine gegenüber der Literatur verbesserte Ausbeute (97 %) erhalten. Die so hergestellte Verbindung konnte mit einer Ausbeute von 77 % mit dem Kaliumsalz von Oxalsäuremonoethylester zum Oxalat **89** umgesetzt werden. Dieses bildete durch basenunterstützte (DBU in DMF) Dieckmann-Cyclisierung das gewünschte Pyrandion **90** in einer Ausbeute von 60 %.

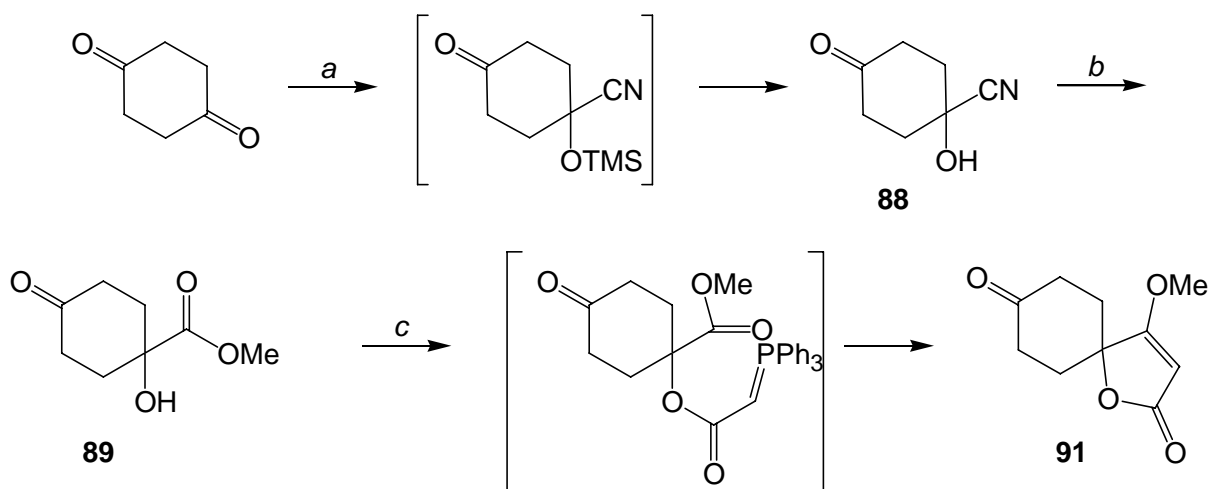
**Abbildung 33.** Sulfonylvariante der Domino-Michael-Addition am Testsystem **86**

(a) LDA, THF, -78 °C, < 10 %.

Zeitgleich wurden Untersuchungen zur Verwendung von Phenylsulfonylvinyl anstelle des bislang verwendeten Crotonats unternommen. Dieses war notwendig, da im weiteren Verlauf der Synthesesequenz eine Differenzierung zweier Ester quasi ausgeschlossen war. Außerdem versprach die Verwendung dieses Reagenz eine Möglichkeit zu bieten, das Problem der nötigen Decarboxylierung<sup>[44]</sup> umgehen zu können, da Sulfonylgruppen unter milden Bedingungen mit Natrium- oder Aluminium-Amalgamen entfernt werden können.<sup>[45]</sup> Leider verlief bereits die Testreaktion an Verbindung **86** mit enttäuschender Ausbeute (< 10 %, Abb. 33). Dieses ernüchternde Ergebnis war Anlaß zu der Entscheidung keine weiteren Bemühungen zur Optimierung dieses Synthesewegs zu unternehmen, bevor nicht zweifelsfrei geklärt war, ob ein Aufbau des Tetronatsystems aus dem bicyclischen  $\alpha$ -Hydroxylacton ohne Öffnung der Etherbrücke möglich ist.

#### 4.1.2 Testreaktionen zur IM-Wittig-Reaktion an bicyclischen $\alpha$ -Hydroxylactonen

Vor der Anwendung der intramolekularen Wittig-Reaktion mit Ketenyliden an bicyclischen  $\alpha$ -Hydroxylactonen, sollte die Methodik an einem weniger starren System erprobt werden. Dazu wurde zunächst der  $\alpha$ -Hydroxyester **89** aus 1,4-Cyclohexadion hergestellt. Die durch Zinkiodid katalysierte Reaktion des Diketons mit Trimethylsilylcyanid<sup>[46]</sup> lieferte nach saurer Aufarbeitung das Cyanhydrin **88** (55 %). Dieses wurde durch Methanolyse<sup>[47]</sup> zum  $\alpha$ -Hydroxyester **89** umgewandelt (46 %). Umsetzung dieser Verbindung mit dem kumulierten Phosphorylid **90**<sup>[48]</sup> nach der

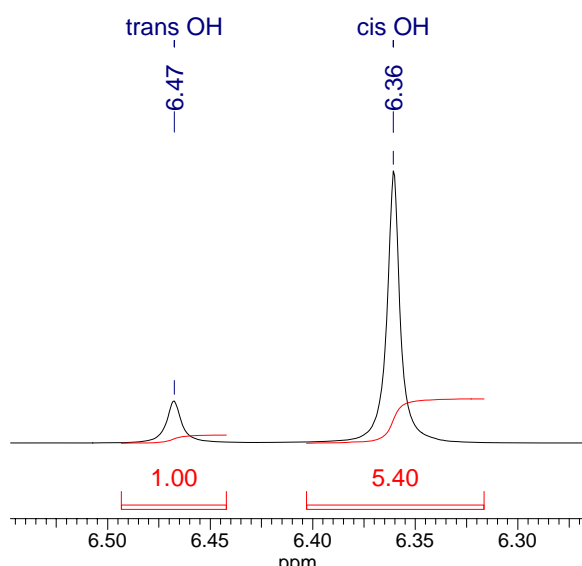
**Abbildung 34.** Testsystem für die Addition von Ketenyliden


(a) 1. TMS-CN, ZnI<sub>2</sub>, DCM, 0 °C; 2. HCl (1 M), 55 %; (b) MeOH, HCl (konz.), Reflux, 46 %; (c) Ph<sub>3</sub>P=C=C=O (**90**), pTsOH (kat.), 0 °C dann Reflux, 16 h, 67 %.

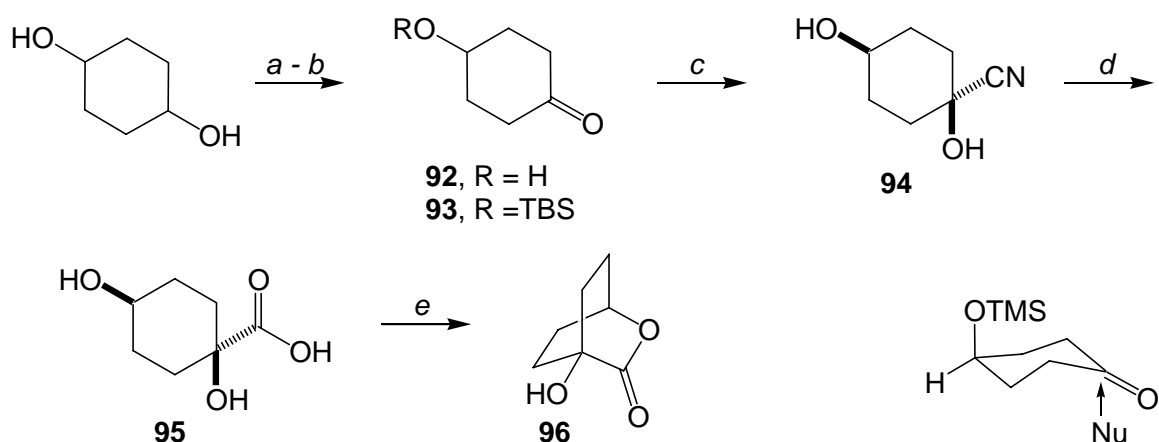
Methode von Schobert (Kap. 3.2.2) ergab das spiroanellierte Tetronat **91** mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 67 %.

Da in der Literatur kein geeignetes Testsystem bekannt war, um diese Reaktion für den Aufbau der Kernstruktur des Abyssomicins zu erproben, mußte ein Weg gefunden werden um möglichst effizient ein Solches zu erzeugen.

Ausgehend von Cyclohexandiol wurde durch Monooxidation mit CAN und Kaliumbromat der Alkohol **92** erzeugt (79 %), der als Silylether **93** geschützt wurde.

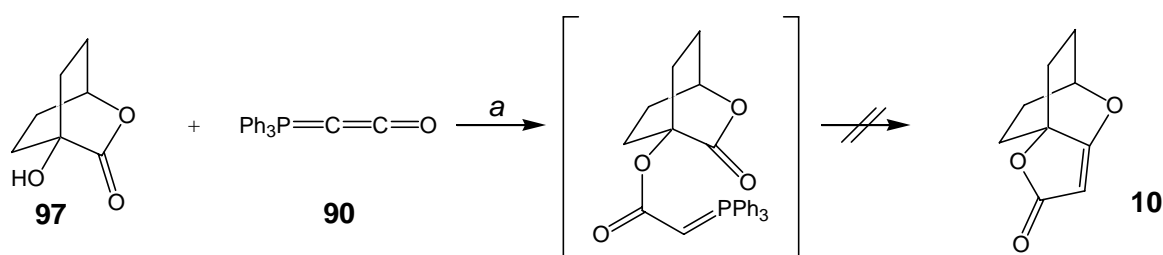

**Abbildung 35.** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **94**

Dabei erfüllte die TBDMS-Gruppe neben dem Effekt der Schützung durch ihren sterischen Anspruch auch eine dirigierende Funktion bei der weiteren Synthese. Umsetzung der Ketofunktion mit TMS-CN und saure Aufarbeitung führten zum Cyanhydrin **94** (67 %). Wie im Ausschnitt des Protonen-NMR-Spektrums (Abb. 35) dieser Verbindung zu erkennen ist, wurde ein Diastereomergemisch erhalten. Anhand des Signals vom Proton des tertiären Alkohols wurde ein Verhältnis von 5 : 1 ermittelt. Erfolgt der

**Abbildung 36.** Synthese eines Oxabicyclo[2.2.2]octan-Testsystems

(a) CAN, KBrO<sub>3</sub>, MeCN/H<sub>2</sub>O, 50 °C, 30 min, 79 %; (b) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, 99 %; (c) TMSCN, ZnI<sub>2</sub>, DCM, 67 %; (d) HCl (konz.), 110 °C, 2.5 h, 81 %; (e) DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 48 h, RT, 53 %.

Angriff am Konformer mit axialständiger TBDMS-Gruppe mußte es sich in Analogie zu den von Nagao<sup>[49]</sup> veröffentlichten Arbeiten beim Hauptdiastereomer um das *cis*-Diol handeln. Dies konnte durch saure Hydrolyse des Cyanhydrins zur  $\alpha$ -Hydroxysäure **95** (81 %) und anschließender IM-Lactonisierung bestätigt werden. Während Lactonisierungsversuche mit DCC und *p*TsOH nur Spuren des Oxabicyclo[2.2.2]octanons **96** ergaben, konnte dieses unter Mitsunobu-Bedingungen (DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF)<sup>[50]</sup> mit einer Ausbeute von 53 % erhalten werden. Da diese Methode als Einzige der erprobten Reaktionen unter Inversion der Konfiguration des Alkohols funktioniert, war die *cis*-Anordnung der beiden alkoholischen Hydroxygruppen somit gesichert.

**Abbildung 37.** Aufbau des Tetronats am Oxabicyclo[2.2.2]octansystem

(a) *p*TsOH (kat.), Toluol, 0°C dann Reflux, 16 h.



Mit diesem geeigneten Testsystem (**97**) wurde der Versuch unternommen das spiroanellierte Tetronat **10** durch Addition des Ketenylids **90** und anschließender IM-Wittig-Reaktion zu synthetisieren. Dies gelang weder unter Standardbedingungen noch im Autoklaven unter deutlich drastischeren Bedingungen. Offensichtlich erlaubte das extrem starre bicyclischen Gerüst dieser Verbindungsklasse nicht die benötigte Ausbildung des 4-gliedrigen Übergangszustands der Wittig-Reaktion.

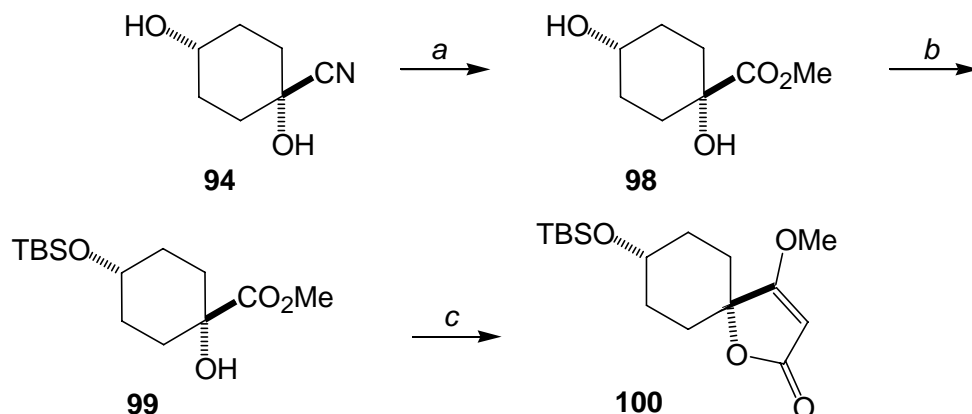
Da jede andere bekannte Reaktion zum Aufbau des Tetronats aus einem  $\alpha$ -Hydroxy-Oxabicyclo[2.2.2]octanon unweigerlich zum Bruch der durch die Domino-Michael-Reaktion aufgebauten Etherbrücke führen mußte, wurde die Entscheidung getroffen, alle weiteren Bemühungen auf diesem Weg zum Grundgerüst des Abyssomicins zu gelangen, einzustellen.

Ermutigt durch die gelungene transannulare Mitsunobu-Reaktion an der Testverbindung **95**, wurde der Entschluß gefaßt weitere transannulare Lactonisierungsmethoden zu erproben und diese auf ihre Anwendbarkeit an vinylogenen Systemen zu überprüfen.

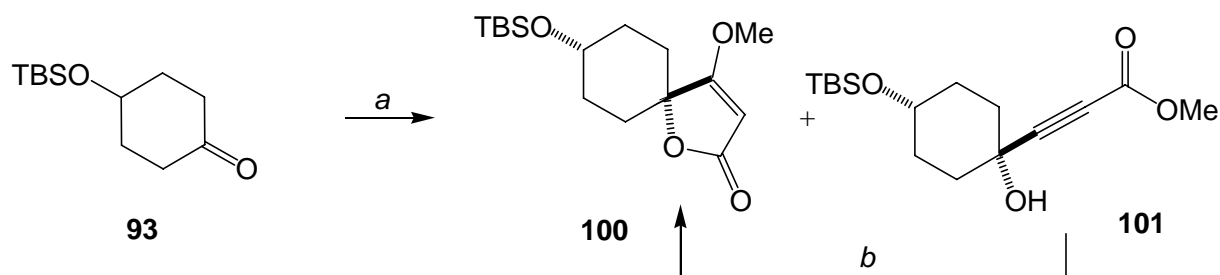
#### 4.2 Testreaktionen zum Syntheseweg über eine transannulare Lactonisierung

Durch eine kleine Modifikation der Hydrolysebedingungen - wie bereits bei Verbindung **89** erklärt - konnte das Cyanhydrin **94** statt zur  $\alpha$ -Hydroxysäure in den

**Abbildung 38.** Aufbau eines Testsystems durch Addition kumulierter Ylide



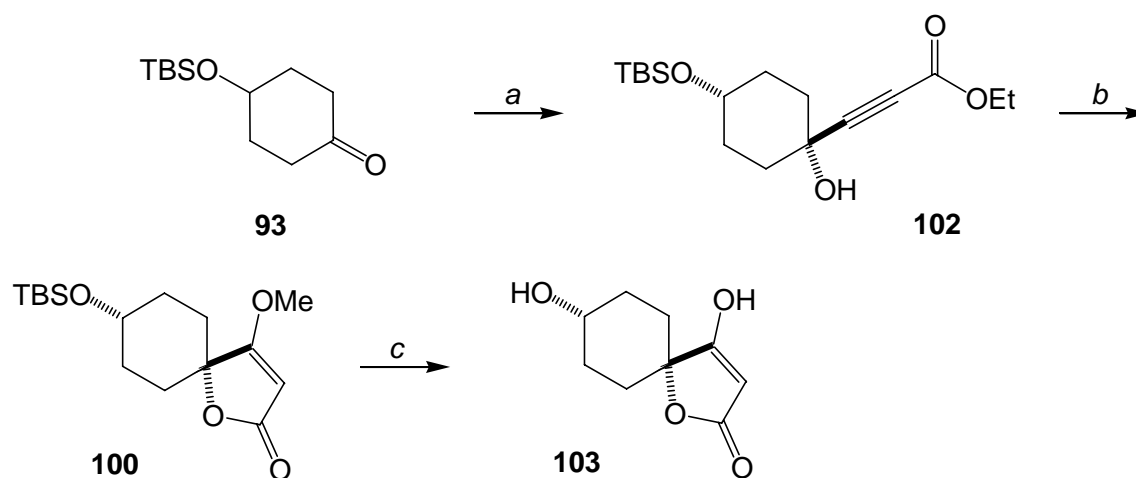
(a) MeOH, HCl (konz.), Reflux, 70 %; (b) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, 95 %; (c)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  (**90**), *p*TsOH (kat.), THF, Reflux, 12 h, 72 %.

**Abbildung 39.** Aufbau des Testsystems durch Addition von Methylpropiolat

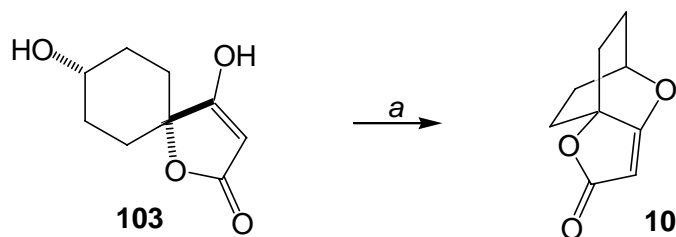
(a) Methylpropiolat, *n*BuLi, THF, -78 °C; (b) NaOMe, MeOH.

$\alpha$ -Hydroxyester **98** umgewandelt werden (MeOH, HCl (konz.), 70 %). Nach selektiver Schützung des sekundären Alkohols als Silylether (**99**) wurde dieser unter erneuter Anwendung der IM-Wittig-Methode mit dem Ketenylid **90** in einer

Ausbeute von 72 % zum Tetronat **100** umgesetzt (Abb. 38). Alternativ hierzu konnte diese Verbindung ausgehend vom Cyclohexanon **93** durch Addition eines lithiierten Propiolats gebildet werden. Bei Verwendung des Methylpropiolats entstand unmittelbar während der Reaktion neben dem üblichen Additionsprodukt **101** auch das bereits zum Tetronat umgelagerte Produkt **100** in einem Verhältnis von 3 : 1. Auch wenn das Additionsprodukt über eine Michael-Addition von NaOMe gefolgt von einer intramolekularen Lactonisierung ebenfalls in das Tetronat umgewandelt werden konnte, war diese Reaktionsführung kaum reproduzierbar. Verwendung des lithiierten

**Abbildung 40.** Aufbau des Testsystems durch Addition von Ethylpropiolat

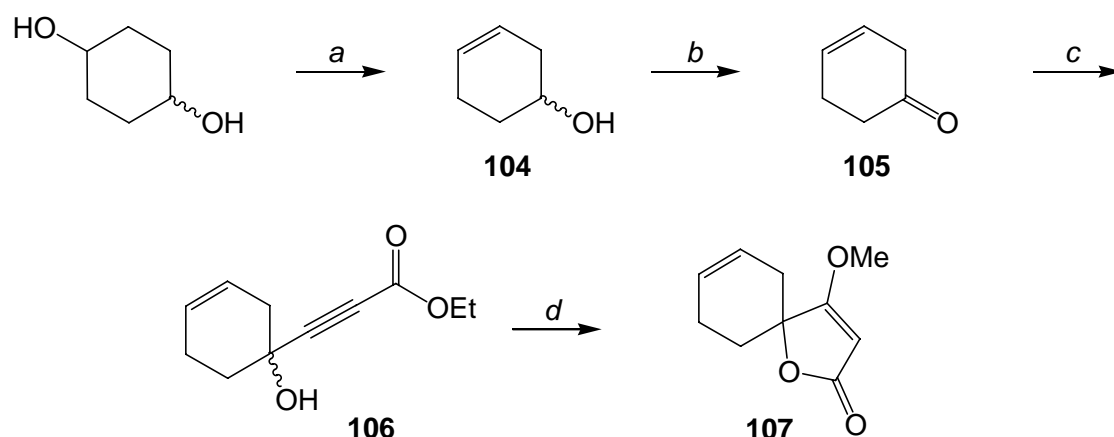
(a) Ethylpropiolat, *n*BuLi, THF, -78 °C, 94 %; (b) NaOMe, MeOH, 64 %; (c) HCl (5 M), 60 °C, 85 %.

**Abbildung 41.** Transannulare Mitsunobureaktion an einer Tetronsäure

(a) DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, RT, 48 h, 57 %.

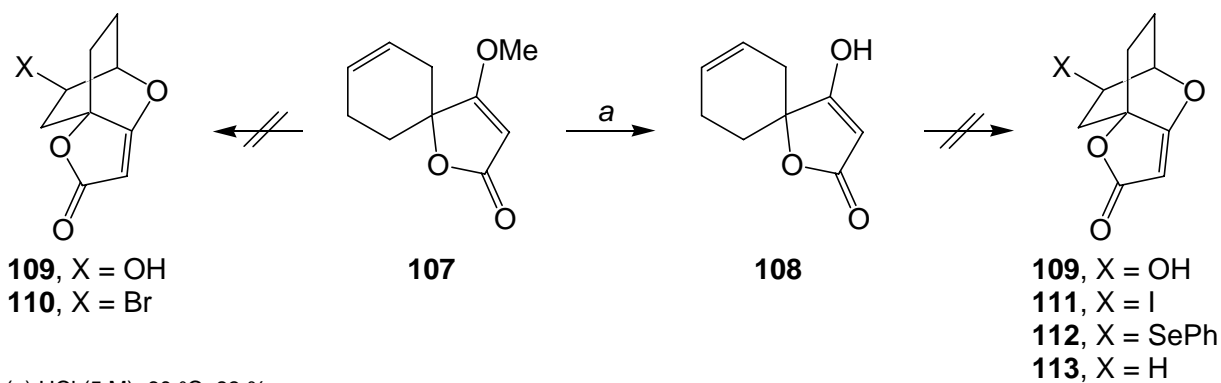
Ethylpropiolats führte schließlich zu einem eindeutigen Reaktionsverlauf bei dem das Additionsprodukt **102** in einer Ausbeute von 94 % isoliert werden konnte. Auch bei dieser Addition wurde mittels Protonen-NMR das Verhältnis der beiden möglichen Diastereomere bestimmt. Die durch den sterischen Anspruch der Silylschutzgruppe induzierte Selektivität der Reaktion lag dabei bei einem Verhältnis der *cis*- zur *trans*-Dihydroxyverbindung von 9 : 1. Durch Reaktion mit NaOMe wurde die Spirotetronsäure **100** mit einer Ausbeute von 64 % erhalten. Während die üblichen Methoden zur Entschützung des Tetronats (9-I-9-BBN, LiCl/DMF) unwirksam waren oder zur  $\alpha$ -Alkylierung des Produktes führten, gelang die Entschützung durch Hydrolyse mit halbkonzentrierter Salzsäure. Die so erhaltene Verbindung **103** konnte in der Tat durch Mitsunobu-Reaktion zum unsubstituierten Grundkörper der Abyssomicine kondensiert werden (**10**, 57 %) (Abb. 41). Auch wenn durch diesen Teilerfolg die Regioselektivität bei einer ähnlichen Vorgehensweise zum Aufbau der transannularen Etherbrücke an einem vollständig funktionalisierten Synthesermediat des Naturstoffes nicht geklärt werden konnte, war dennoch zweifelsfrei bewiesen, daß transannulare Lactonisierungen auch mit einer vinylogenen Säure wie der Tetronsäure möglich sind.

Bevor dieses positive Ergebnis und die damit gewonnene Zuversicht jedoch auf eine Strategie, die zum vollständig funktionalisierten Grundkörper des Abyssomicin C (**11**) führen sollte übertragen wurde, sollten noch weitere Lactonisierungsmethoden auf ihre Anwendbarkeit überprüft werden. Hierzu schien ein spiroanelliertes Cyclohexenderivat, wie die Verbindung **107** als geeignet. Diese sollte in analoger Weise zur Verbindung **102** über die Addition von Ethylpropiolat an ein geeignetes Cyclohexenon aufgebaut werden. Das literaturbekannte Cyclohexenol **104**<sup>[51]</sup> konnte

**Abbildung 42.** Synthese des Testsystems (**107**) für transannulare Lactonisierung

(a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (kat.), 165 °C, 100 mbar, 67 %; (b) PCC, Pyridin, DCM, 5 °C, 2 h; (c) Ethylacrylat, *n*BuLi, THF, 62 %; (d) NaOMe, MeOH, 60 °C, 2h, 67 %.

durch Schwefelsäure-katalysierte Eliminierung aus 1,4-Cyclohexadiol gewonnen werden. Hierbei konnte die Ausbeute der Reaktion gegenüber der Literatur durch destillatives Entfernen des Cyclohexenols aus der Reaktion bei vermindertem Druck von 38 % auf 67 % gesteigert werden. Dies war notwendig, da die zum Cyclohexadien führende zweite Eliminierung durch die mögliche Konjugation deutlich schneller als die erste ablief. Eine PCC-Oxidation<sup>[52]</sup> lieferte dann das nicht-konjugierte Cyclohexenon **105**. Addition von lithiiertem Ethylacrylat (62 %) gefolgt von einer durch Michael-Addition von Natriummethanolat initiierten Lactonisierung lieferte in Analogie zu den zuvor beschriebenen Systemen das Spirotetronat **107** (67 %).

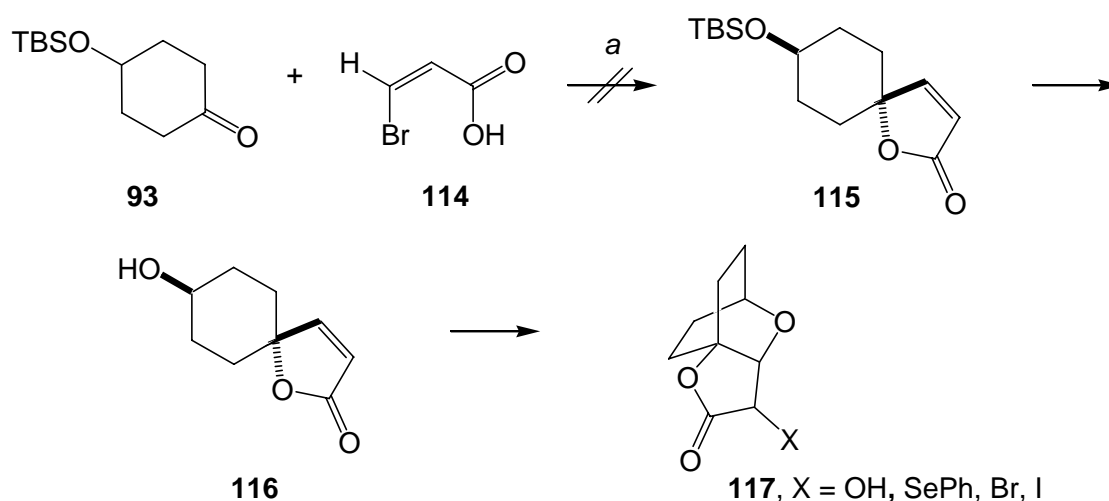
**Abbildung 43.** Testreaktionen transannulare Lactonisierung

(a) HCl (5 M), 60 °C, 83 %.

Ausgehend von einer Doppelbindung und einem Ester waren Methoden zur Halolactonisierung<sup>[53]</sup> und zur Epoxidierung-Lactonisierung<sup>[54]</sup> grundsätzlich bekannt. Diese sollten auf ihre transannulare Anwendung an vinylogenen Systemen überprüft werden (Abb. 43). Leider führten diese Bemühungen ausgehend von Verbindung **107** statt zum gewünschten Aufbau der Etherbrücke ausschließlich zur Funktionalisierung der Doppelbindung des Cyclohexens. Aus diesem Grund wurde das Tetronat durch saure Hydrolyse entschützt. Dies führte in einer Ausbeute von 83 % zur spiroanellierten Tetronsäure **108**. An dieser Verbindung wurden erneut Versuche unternommen durch Epoxidierung der Doppelbindung und anschließender intramolekularer Epoxidöffnung das bicyclische System des Abyssomicins (**109**) aufzubauen. Jedoch gelang dies trotz der Anwendung unterschiedlichster Methoden nicht. Auch bei Versuchen die Etherbrücke durch Reaktion mit NIS, Phenylselenenylchlorid<sup>[55]</sup> (**112**) oder Quecksilber(II)acetat<sup>[56]</sup> und anschließender Reduktion (**113**) aufzubauen blieb der Erfolg versagt. Hier traten unerwünschte Reaktionen an der Doppelbindung der Tetronsäureeinheit auf, die zu komplexen Produktgemischen führten.

Aus diesem Grund sollte ein Cyclohexanolderivat mit einer unsubstituierten spiroanellierten Butenolideinheit (**116**) hergestellt werden. Durch ein solches System sollten die Probleme, die durch das  $\alpha$ -acide Proton und die Möglichkeit zur Keto-Enol-Tautomerie entstanden waren umgangen werden. So erschien es als möglich an diesem Modellsystem aufzuzeigen, ob die zuvor angesprochenen Methoden zum

**Abbildung 44.** Testsystem für transannulare Lactonisierungsmethoden



(a) 1. *n*BuLi, THF, -78 °C; 2. HCl (2 M).

Aufbau der Etherbrücke geeignet sind. Während die Synthese der dazu benötigten *cis*-3-Bromoacrylsäure (**114**) nach der Methode von R. F. Heck<sup>[57]</sup> ohne weiteres gelang, konnte das bereits verwendete Cyclohexanon **93** mit dieser Verbindung nicht zum gewünschten Spirobutenolid **115** umgesetzt werden. Somit konnte die weitere Synthesesequenz nicht überprüft werden. Aus diesem Grund wurde beschlossen ohne weitere Vorversuche mit den bis zu diesem Zeitpunkt gewonnen Erkenntnissen *in medias res* zu gehen.

### 4.3 Synthese des vollständig funktionalisierten Grundkörpers (11)

Durch die in den Kapiteln 4.1 und 4.2 beschriebenen Reaktionen konnte als gesichert angenommen werden, daß eine transannulare Lactonisierungsmethode ausgehend von einer geeigneten spiroanellierten Tetroneinheit grundsätzlich möglich ist; auch wenn die Regiospezifität einer solchen Reaktion gegebenenfalls durch geeignete Schutzgruppenchemie kontrolliert werden mußte. Dabei galt es jedoch die Doppelbindung eines möglichen Cyclohexenvorläufers vor dem Aufbau der Tetroneinheit zu funktionalisieren. Diese Voraussetzungen waren am ehesten mit einer Synthesestrategie, die über eine Dieckmann-Cyclisierung zum vollständig funktionalisierten Grundkörper der Abyssomicine führen sollte kompatibel, da in diesem Fall das vinyloge System erst durch Kondensation und anschließende Tautomerisierung entsteht und unmittelbar die freie Tetroneinheit isoliert werden kann. Dies sollte von Vorteil sein, da die Entschützung von  $\alpha$ -unsubstituierten Tetroneinheiten offensichtlich drastische Bedingungen erforderte, die mit weiteren funktionellen Gruppen der angestrebten Syntheseintermediate möglicherweise nicht kompatibel sein würden.

#### 4.3.1 Aufbau und Funktionalisierung des $\alpha$ -Acetyloxy- $\gamma$ -butyrolactons **120**

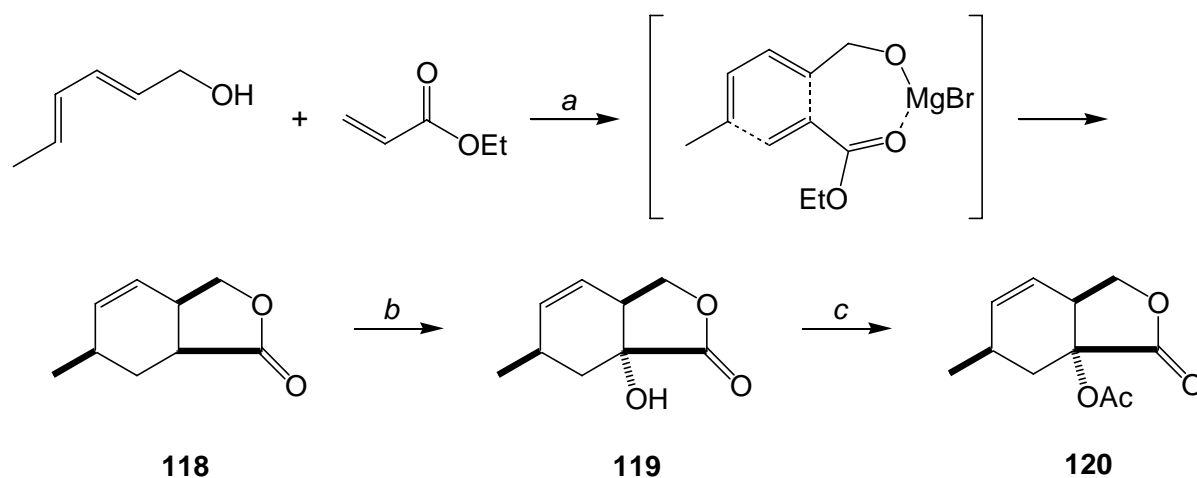
In Anlehnung an die von P. C. B. Page veröffentlichten Studien zur Synthese von Tetronothiodin<sup>[58]</sup> sollte die Spirotetroneinheit des Abyssomicin Grundkörpers über  $\alpha$ -

Hydroxylierung eines geeigneten Lactons, Acylierung und anschließender Dieckmann-Cyclisierung aufgebaut werden.

Ausgangspunkt dieser Synthese sollte das  $\gamma$ -Butyrolacton **118** sein. Dieses konnte wie von Ward und Abae<sup>[59]</sup> beschrieben durch eine quasi-intramolekulare-Diels-Alder-Reaktion aus dem kommerziell erhältlichen 2,4-Hexadien-1-ol, Acrylat und Methylmagnesiumbromid in einer Ausbeute von 89 % erhalten werden. Hierbei erfüllt das Methylmagnesiumbromid die Funktion eines Komplexbildners, wodurch bei der Diels-Alder-Reaktion statt einem äquimolaren Reaktionsproduktgemisch von vier racemischen DA-Addukten lediglich ein Diastereomer erhalten wird. Auch wenn diese Methode nicht zu einem optisch aktiven Produkt führte, war es prinzipiell denkbar dies durch eine entsprechende chirale Ligandensphäre des Metalzentrums der Lewis-Säure zu ermöglichen. Zunächst sollte aber der Syntheseweg am Racemat erarbeitet werden, da dieser auch zu einem späteren Zeitpunkt auf eine enantioselektive Synthese übertragen werden könnte.

Die IMDA-Methode zur Darstellung des Lactons bot den großen Vorteil, daß die für den Aufbau des Grundkörpers **11** benötigte relative Anordnung der Reste am Cyclohexenring zueinander sich unmittelbar aus der Konfiguration der Edukte sowie aus der relativen Anordnung der Komponenten im Übergangszustand ergab. Außerdem ermöglichte die interne Verknüpfung der Substituenten über das  $\gamma$ -Butyrolacton diese relative Anordnung trotz der darauffolgenden Enolatbildung

**Abbildung 45.** Synthese des  $\alpha$ -Acetyloxybutyrolactons (**120**)

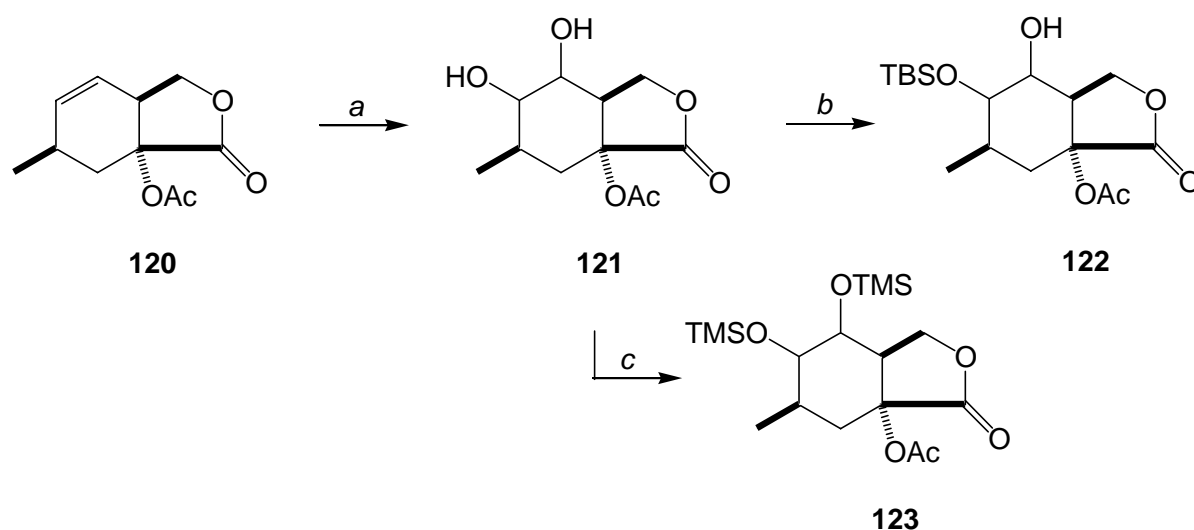


(a) MeMgBr, Pentanol, Toluol, RT, 48 h, 89 %; (b) LDA, HMPT, O<sub>2</sub>, P(OEt)<sub>3</sub>, THF, - 78 °C, 94 %; (c) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, 98 %.

beizubehalten. So konnte das  $\alpha$ -Hydroxylacton **119** selektiv unter Beibehaltung der inherenten Stereochemie nach der Methode von E. J. Corey<sup>[60]</sup> erhalten werden. Dies stand im Einklang mit einem Angriff von der konvexen Seite dieses gewölbten Moleküls. Die Reaktion des Lithiumenolats der Verbindung **118** verlief dabei durch Sauerstoffaddition über das Hydroperoxid, welches unmittelbar durch Oxidation von Triethylphosphit zum Alkohol (**119**) abreagierte (LDA, HMPT, O<sub>2</sub>, (EtO)<sub>3</sub>P, THF, 94 %). Die so erhaltene Verbindung wurde unter Standardbedingungen zum  $\alpha$ -Acetyloxy- $\gamma$ -butyrolacton **120** umgesetzt (98 %).

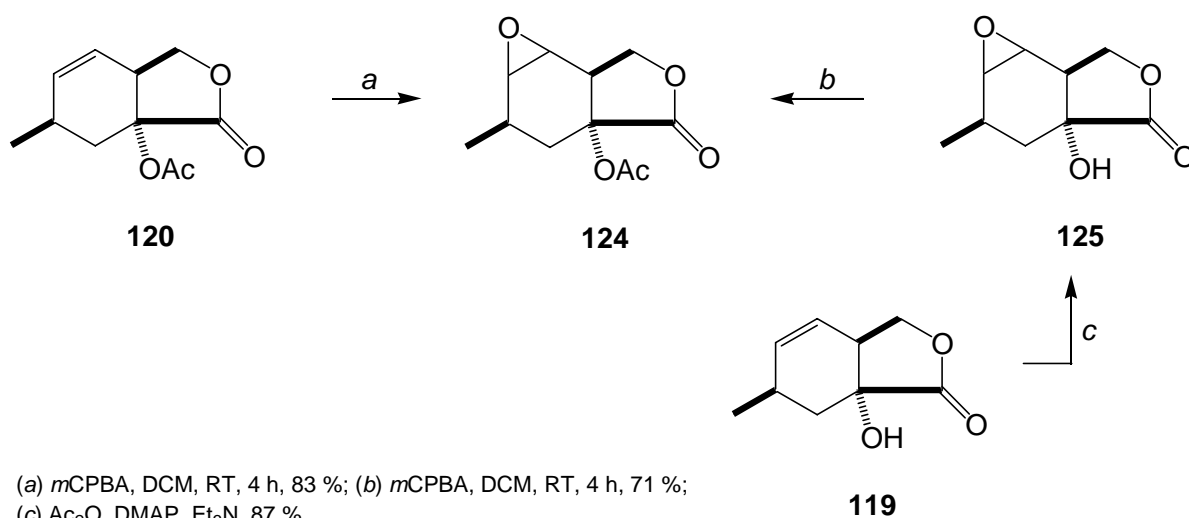
Ausgehend von dieser Verbindung galt es nun unmittelbar vor der Dieckmann-Cyclisierung die Doppelbindung zu funktionalisieren. Um zu einem späteren Zeitpunkt über die Mitsunobu-Reaktion zum Grundkörper des Abyssomicins zu gelangen, war es notwendig die Doppelbindung zu dihydroxylieren. Die *cis*-Dihydroxyverbindung **121** konnte durch Umsetzung mit NMO und Osmiumtetroxid<sup>[61]</sup> in einer Ausbeute von 93 % hergestellt werden. Nach dem Konkav-Konvex-Prinzip wurde davon ausgegangen, daß der Angriff erneut auf der Seite der Acetyloxyfunktion stattfand, jedoch konnte dies durch die Standardanalytikmethoden nicht eindeutig geklärt werden. So wurde die Entscheidung getroffen die Konfiguration der erhaltenen Verbindung zu einem späteren Zeitpunkt über die Reaktivität zu klären (s. Kap. 4.3.5).

**Abbildung 46.** *cis*-Dihydroxylierung der Doppelbindung



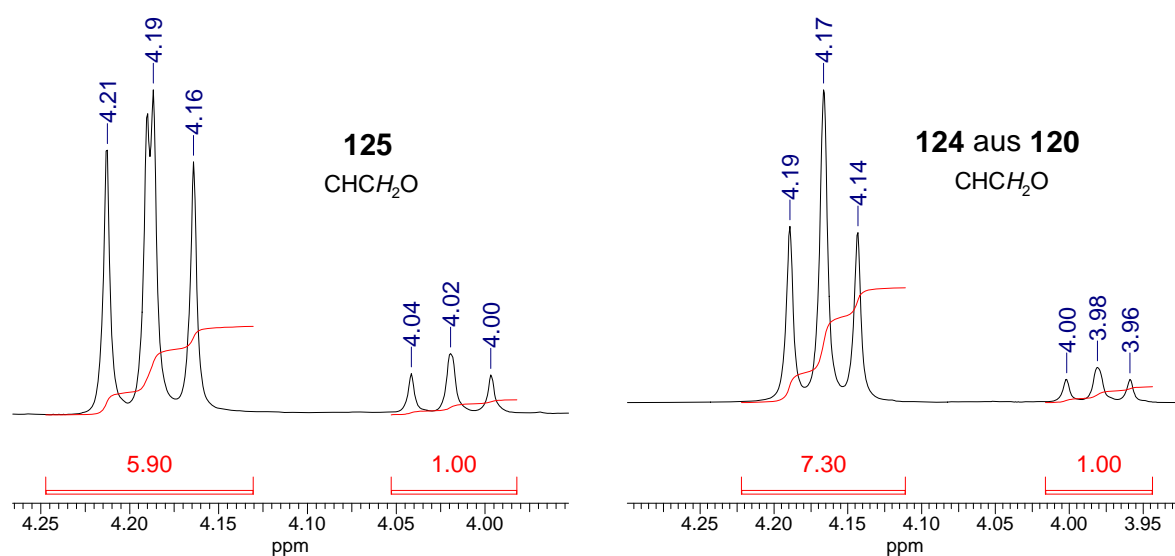
(a) NMO, OsO<sub>4</sub> (kat.), THF/H<sub>2</sub>O, 93 %; (b) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM, 99 %; (c) TMSCl, Imidazol, DMAP, DCM, 98 %.



**Abbildung 47.** Epoxidierung der Doppelbindung


Interessanterweise wurde beim Versuch die beiden Hydroxyfunktionen mit TBSCl zu schützen ausschließlich das mono-geschützte Produkt **122** in quantitativer Ausbeute erhalten. Dies könnte, sollte eine Kontrolle der Regiochemie beim Aufbau der transannularen Etherbrücke notwendig sein, von Nutzen sein. Vorerst wurde dieses Problem allerdings durch eine vollständige Schützung mit dem sterisch weniger anspruchsvollen TMSCl umgangen (**123**).

Da im Rahmen dieser Dissertation auch die mögliche Biosynthese über ein epoxidiertes Syntheseintermediat auf ihren Gehalt überprüft werden sollte, wurde die Doppelbindung des  $\alpha$ -Acetyloxy- $\gamma$ -butyrolactons **120** epoxidiert. Dies gelang zum

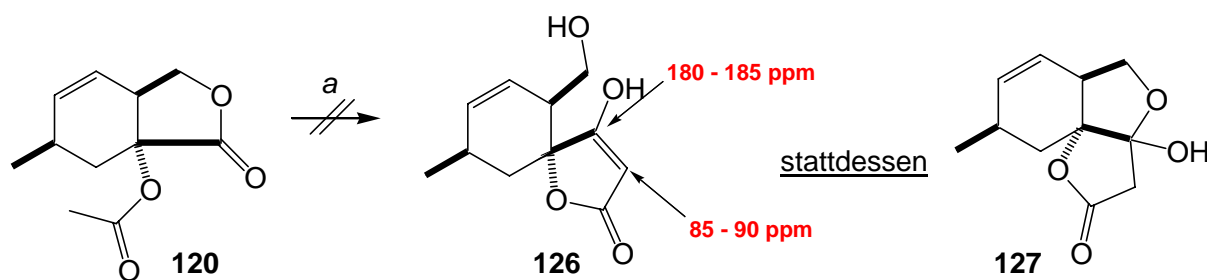

**Abbildung 48.** Ausschnitte aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **125** und **124**

einen durch Umsetzung von Verbindung **120** mit *m*-CPBA (83 %), zum anderen durch Umsetzung des  $\alpha$ -Hydroxylactons **119** mit *m*-CPBA zum Epoxid **125** (71 %) gefolgt von einer Acylierung unter Standardbedingungen (87 %). Da die freie Hydroxygruppe des Moleküls **119** bei der Epoxidierung mit *m*-CPBA einen (wenn auch schwachen) *syn*-dirigierenden Effekt haben sollte, das Diastereomerenverhältnis der beiden Synthesewege aber nicht signifikant unterschiedlich war (6 : 1 bzw. 7 : 1 (Abb. 48)) und beide dasselbe Hauptdiastereomer ergaben, wurde davon ausgegangen, daß auch hier das Reaktionsprodukt in Einklang mit dem Konkav-Konvexen-Prinzip stand. Wiederum fehlten aber unwiderlegbare Beweise.

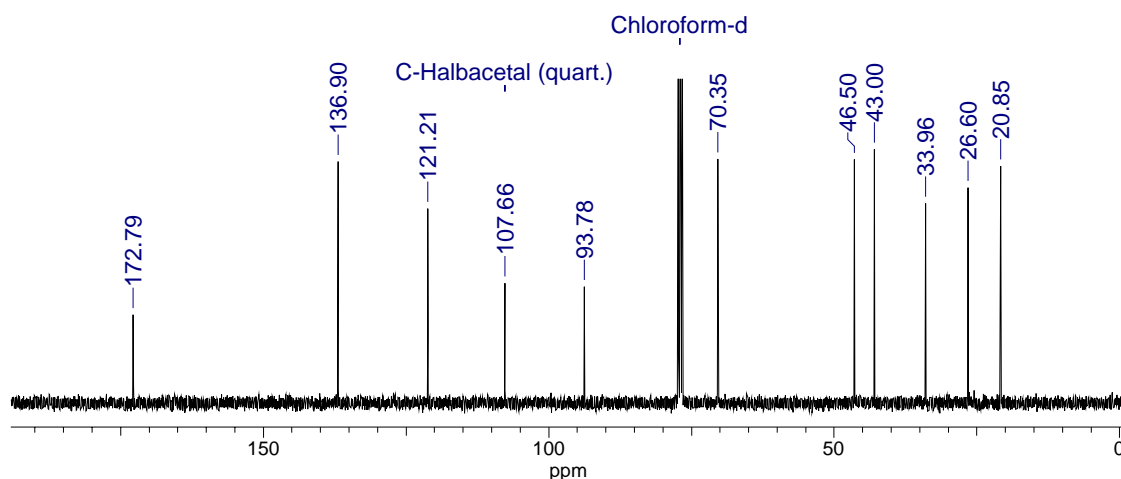
### 4.3.2 Die Dieckmann-Cyclisierung

Nachdem der Grundstein für den Aufbau geeigneter funktionalisierter und nicht-funktionalisierter Spirotetronate gelegt war, galt es nun die Dieckmann-Cyclisierung anzuwenden. Diese sollte zunächst am einfachsten  $\alpha$ -Acetyloxy- $\gamma$ -butyrolacton **120** getestet werden. Beim Versuch durch Deprotonierung der Acetylgruppe mit LDA diese intramolekulare Claisen-Kondensation, die zum Spirotetronat **126** führen sollte (Abb. 49), durchzuführen, konnte bereits durch DC-Kontrolle festgestellt werden, daß aus dieser Reaktion keine Tetrone Säure hervorging. Statt eines stark polaren und UV-aktiven Produkt-Spots mit langgezogener Silhouette, der für Tetrone Säuren charakteristisch ist, entstand eine Verbindung, die weit unpolarer war, als für das Produkt erwartet. Da P. C. B. Page<sup>[58]</sup> für die Dieckmann-Cyclisierung seiner

**Abbildung 49.** Unerwartetes Produkt der Dieckmann-Cyclisierung

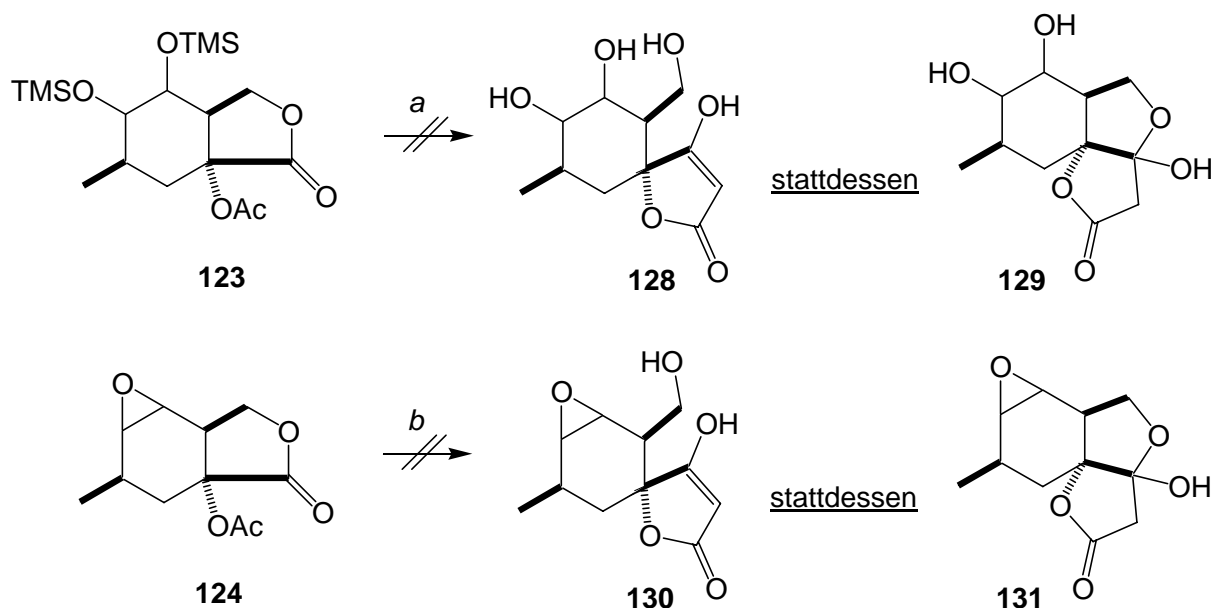


(a) LDA bzw. KHMDS, THF, - 78 °C, 87 - 99 %.



**Abbildung 50.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **127**

Malonate, Probleme bei der Verwendung von Lithiumbasen beschrieb, wurde der Versuch mit KHMDS wiederholt. Der Ausgang der Reaktion blieb jedoch der Gleiche und somit konnte ein Effekt der verwendeten Base ausgeschlossen werden. Durch Auswertung der NMR-Spektren konnte dem erhaltenen Produkt die Struktur **127** zugeordnet werden. Da die charakteristischen Signale der Tetronsäure (CH bei 85 – 90 ppm und quartärer Kohlenstoff bei 180 – 185 ppm (Abb. 49)) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum fehlten und statt dessen das Signal eines quartären Kohlenstoffs mit einer charakteristischen Verschiebung von 107.7 ppm sowie das Signal einer zusätzlichen  $\text{CH}_2$ -Gruppe beobachtet werden konnte (Abb. 50), war gesichert, daß das Produkt der Dieckmann-Cyclisierung als Halbacetal vorlag. Dies bestätigte auch die zuvor angesprochenen Beobachtungen bei der DC-Kontrolle. Dieses Ergebnis war jedoch nicht mit den in der Literatur beschriebenen Strukturen ähnlicher Verbindungen zur Deckung zu bringen. Auch wenn bei einigen der beschriebenen Verbindungen die Charakterisierung unvollständig war, waren sie doch alle in der Form des offenen Tautomers dargestellt worden.<sup>[29, 58]</sup> Um zu überprüfen ob es sich bei Verbindung **127** um eine Ausnahme handelte wurden auch die Verbindungen **123** und **124** den üblichen Bedingungen der Dieckmann-Cyclisierung unterzogen. Umsetzung der Verbindung **123** lieferte nach Umsetzung mit LDA und saurer Aufarbeitung das Halbacetal des gewünschten Claisen-Produkts. Auch die Reaktion des Epoxids **124** lieferte diese unerwartete tautomere Form (**131**).

**Abbildung 51.** Weitere unerwartete Halbacetal-Strukturen

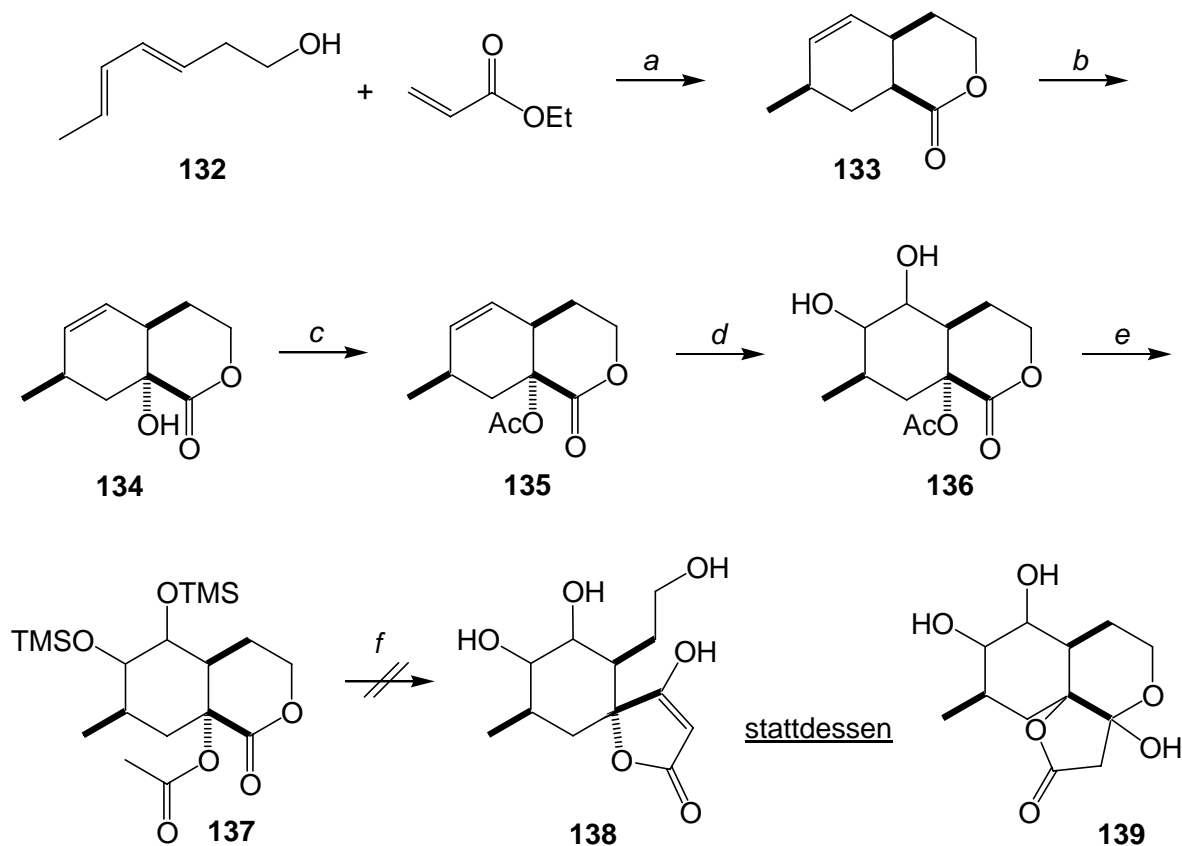
(a) 1. LDA bzw. KHMDS, THF, -78 °C; 2. HCl (1 M), 78 - 83 %; (b) LDA bzw. KHMDS, THF, -78 °C, 81 - 89 %;

Hieraus ergab sich eine neue Problemstellung. Es mußte ein Weg gefunden werden die Halbacetalform zu öffnen oder zu umgehen.

#### 4.3.3 Versuche zur Öffnung der Halbacetale

Zunächst sollte überprüft werden, ob die Bildung des Halbacetals durch Veränderung der Ringgröße zu verhindern sei. Hierfür sprach die von P. C. B. Page veröffentlichte offene tautomere Form einer ähnlichen Verbindung, die ausgehend von einem höheren homologen Lacton hergestellt wurde.

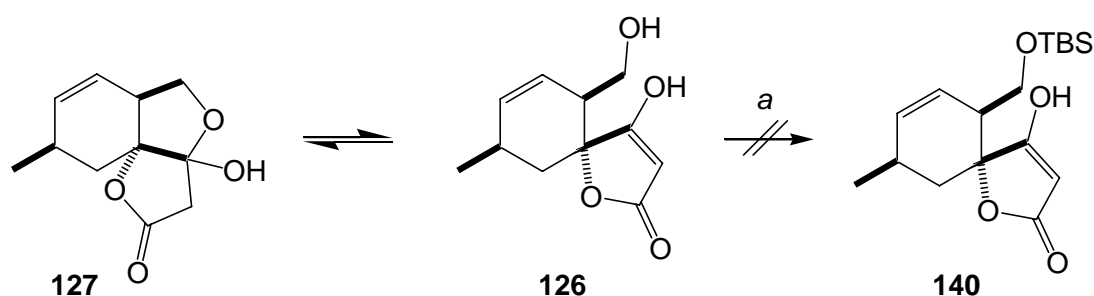
Zu diesem Zweck wurde 3,5-Hepten-1-ol (**132**) nach einer Vorschrift von B. B. Snider<sup>[62]</sup> ausgehend von 3-Brompropan-1-ol hergestellt und der bereits beschriebenen Synthesesequenz unterworfen (Abb. 52). Die quasi-intramolekulare-Diels-Alder-Reaktion des homologen Diens mit Ethylacrylat lieferte das  $\delta$ -Lacton **133** in einer Ausbeute von 85 %. Die Umsetzung des Lithiumenolats dieser Verbindung mit molekularem Sauerstoff und Triethylphosphit führte in 75 % Ausbeute zum  $\alpha$ -Hydroxylacton **134**. Dieses wurde unter Standardbedingungen acyliert (**135**, 86 %) und mit Osmiumtetroxid und NMO zur *cis*-Dihydroxyverbindung **136** umgewandelt

**Abbildung 52.** Umgehung des Halbacetals durch Aufbau eines  $\delta$ -Lactons

(a) MeMgBr, Pentanol, Toluol, 48 h, 85 %; (b) LDA, HMPT, O<sub>2</sub>, P(OEt)<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 75 %; (c) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, 86 %; (d) NMO, OsO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, 79 %; (e) TMSCl, Imidazol, DMAP, DCM, 71 %; (f) 1. LDA, THF, -78 °C; 2. HCl (1 M), 95 %.

(79 %). Nach O-Silylierung der beiden sekundären Alkohole (**137**) wurde diese mit LDA umgesetzt. Wie bereits bei der Dieckmann-Cyclisierung des  $\gamma$ -Lactons entstand auch bei der Umsetzung des homologen  $\delta$ -Lactons erneut das Halbacetal (**139**, 95 %). Somit mußte ein Weg gefunden werden, dieses zu öffnen oder dessen Bildung durch eine grundsätzlich andere Syntheseroute von vornherein zu unterbinden.

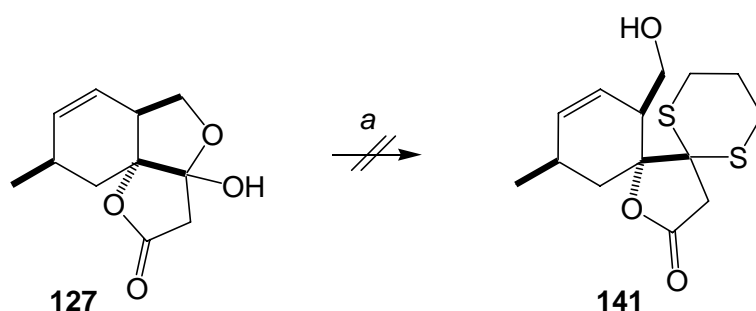
Eine Reihe von Methoden zur Öffnung von Halbacetalen sind bekannt und finden insbesondere in der Chemie von Zuckern ihre Anwendung. Diese sollten für die Öffnung der in Kapitel 4.3.2 beschriebenen Verbindungen verwendet werden.

**Abbildung 53.** Versuch zur Öffnung des Halbacetals durch O-Silylierung

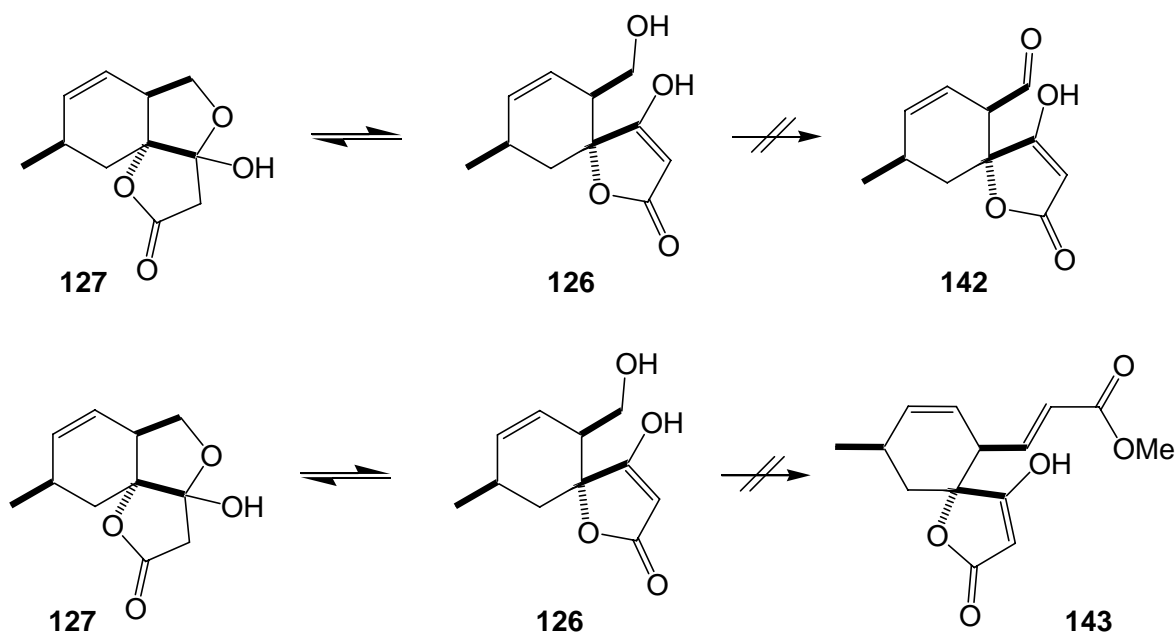
(a) TBSCl, Imidazol, DMAP, DCM.

Im einfachsten Fall sollte es möglich sein aus dem Tautomeren-Gleichgewicht (**126**) heraus, durch Schützung des primären Alkohols als Silylether die freie Tetronsäure **140** zu erhalten. Obwohl bei der Kontrolle der Reaktion mit TBSCl, Imidazol und DMAP durch Dünnschichtchromatographie ein unpolares Produkt, das dem gewünschten Reaktionsprodukt hätte entsprechen können, beobachtet wurde, konnte dieses nicht isoliert werden.

Eine weitere bekannte Methode zur Öffnung von Halbacetalen war die Umsetzung zum Thioacetal. Jedoch konnte auch bei der Umsetzung von Verbindung **127** mit 1,3-Propanedithiol und  $\text{BF}_3$ -Etherat das gewünschte Produkt (**141**) nicht isoliert werden.

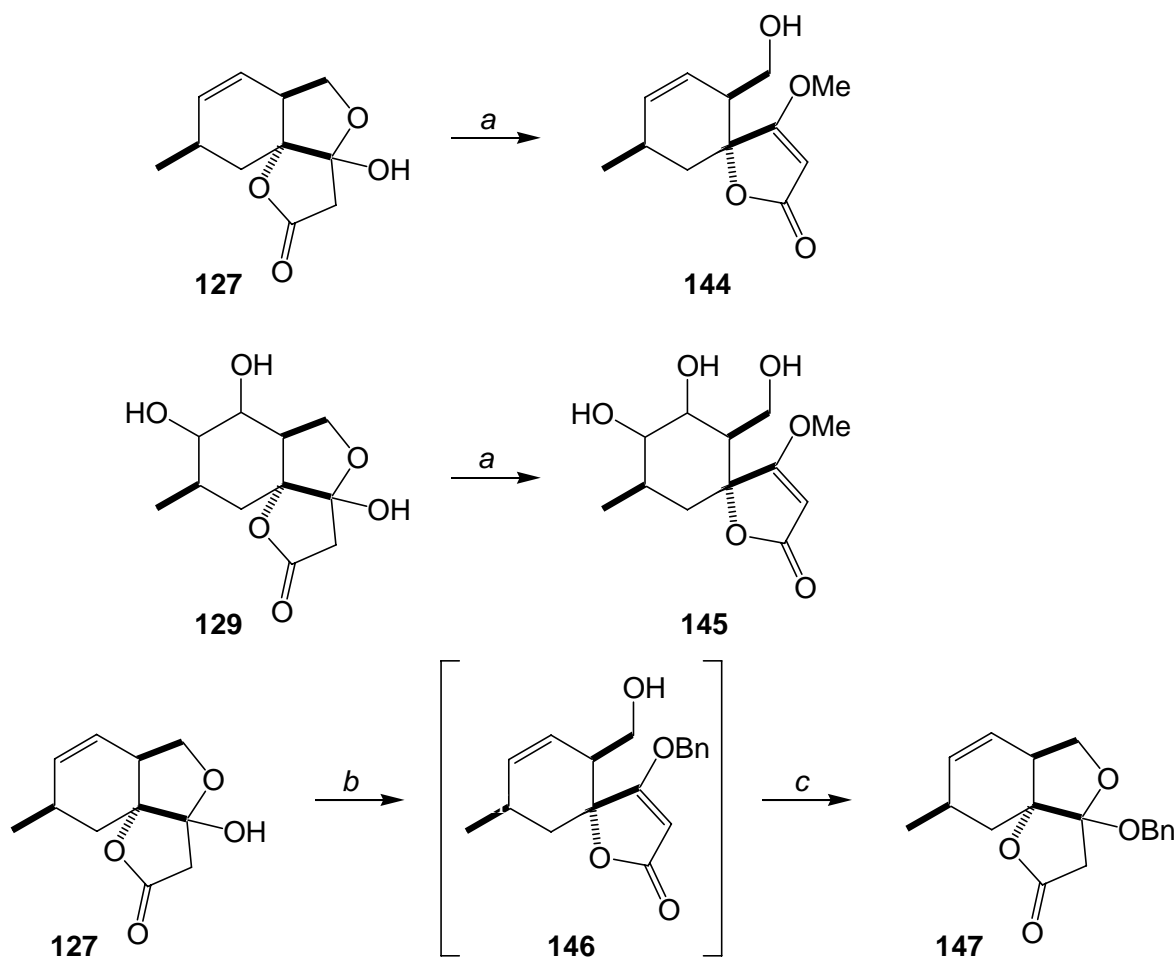
**Abbildung 54.** Versuch zur Öffnung des Halbacetals durch Thioacetalschützung

(a) Propan-1,3-dithiol,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 0 °C.

**Abbildung 55.** Versuche zur Öffnung des Halbacetals durch Oxidation

Eine weitere Alternative die zur Öffnung des Halbacetal führen sollte, war die Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd aus dem Gleichgewicht. Da durch die unmittelbare Nachbarschaft eines so erzeugten Aldehyds zu einer freien Tetronsäure unerwünschte Reaktionen zu befürchten waren, sollte auch eine direkte Umsetzung dieser Aldehydfunktion zu einem Michael-System erprobt werden. Leider führten sowohl die einfache Oxidation (Swern, PCC) als auch eine kombinierte Swern-Wittig-Reaktion<sup>[63]</sup> am Halbacetal **127** nicht zu den gewünschten Produkten **142** und **143** (Abb. 55), sondern vielmehr zu komplexen Produktgemischen.

Da E. Yoshii<sup>[29]</sup> das offene Tetronsäure-Tautomer einer ähnlichen Verbindung postuliert, jedoch nicht vollständig charakterisiert hatte, dies allerdings für das aus einer Reaktion mit Diazomethan resultierende Methyltetronat tat, gab es Anlaß zur Hoffnung, daß durch O-Alkylierung der Tetronsäure das Halbacetal geöffnet werden konnte. Tatsächlich gelang es in Analogie zu dieser Arbeit sowohl das Halbacetal **127** als auch das bereits funktionalisierte Halbacetal **129** mit Diazomethan zu den entsprechenden Methyltetronaten **144** und **145** umzusetzen (Abb. 56). Da es aber im Vorfeld nicht gelungen war eine milde Methode für die Entschützung von in  $\alpha$ -Position unsubstituierten Methyltetronaten zu finden, mußte der Versuch

**Abbildung 56.** Öffnung der Halbacetale durch O-Alkylierung

(a)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 90 -92 %; (b)  $\text{PhCHN}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{SiO}_2$ , 89 %.

unternommen werden mit einer analogen Methode eine Schutzgruppe einzuführen, die im weiteren Verlauf der Synthese auf einfacherem Weg entfernt werden könnte. Hierzu bot sich die Verwendung von Phenyldiazomethan an. Tatsächlich gelang es auf diesem Weg das gewünschte Benzyltetronat (**146**) als Rohprodukt zu erhalten. Allerdings war diese Verbindung so labil, daß sie bereits bei der Aufarbeitung vollständig zum Acetal **147** umlagerte. Aus diesem Grund erschien es einfacher durch eine überarbeitete Synthesestrategie die Halbacetalproblematik zu umgehen.

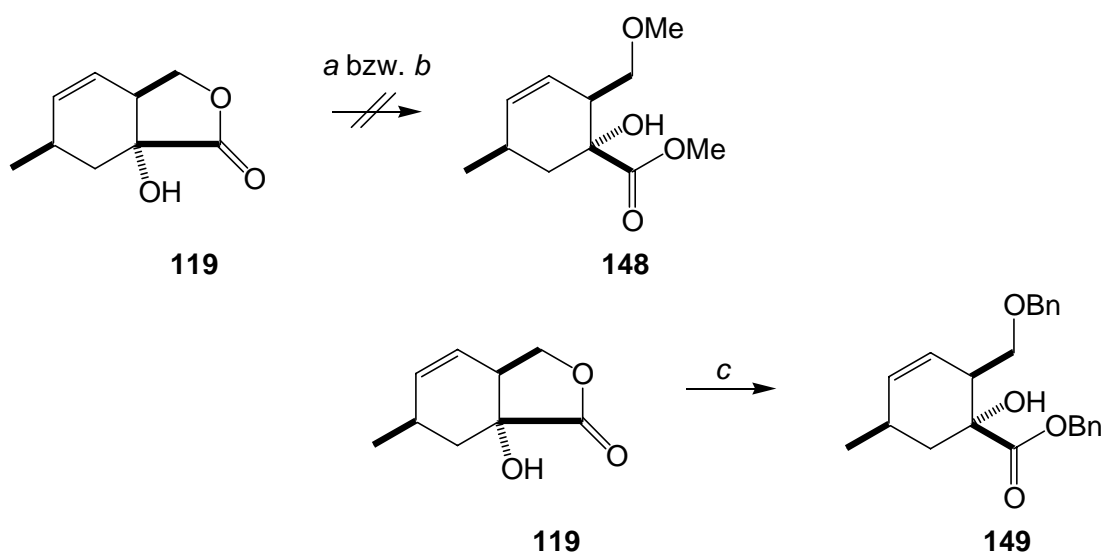


#### 4.3.4 Öffnung und Funktionalisierung des $\gamma$ -Butyrolactons 119

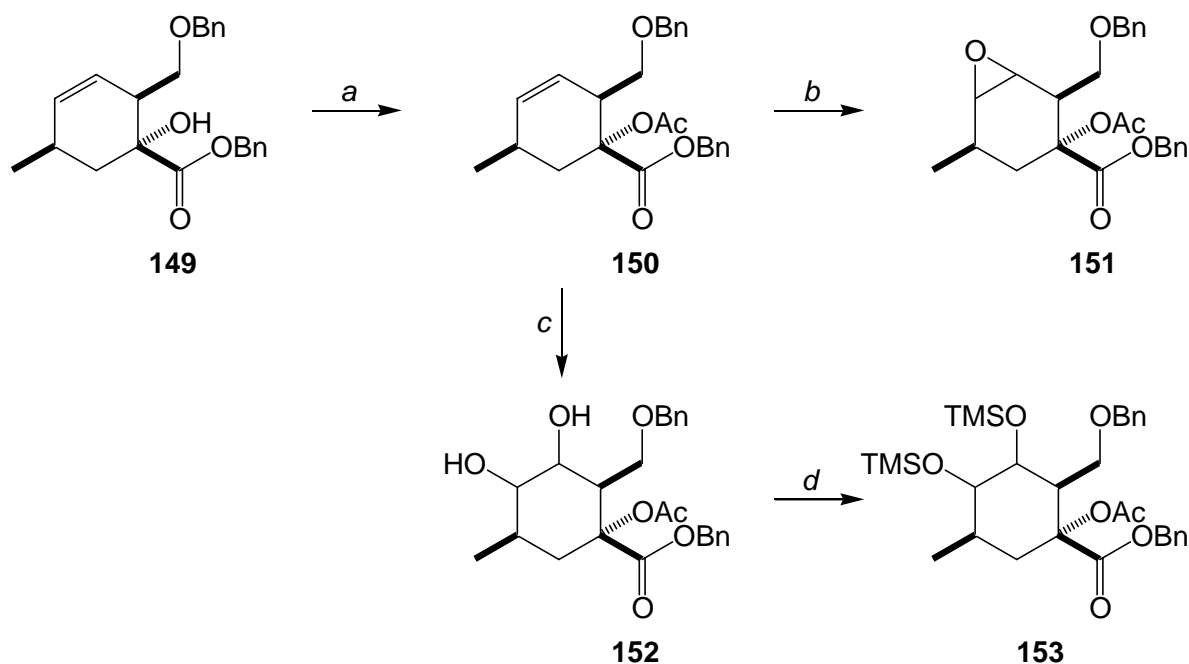
Bei der Erstellung einer überarbeiteten Synthesestrategie sollten die positiven Aspekte der ursprünglichen Sequenz einfließen. Diese lagen hauptsächlich im unmittelbaren Aufbau der relativen Anordnung der Reste am Cyclohexenring durch die Diastereoselektivität der IMDA, sowie in der Nutzung des Konkav-Konvex-Prinzips zum selektiven Aufbau des Spirozentrums durch  $\alpha$ -Hydroxylierung des  $\gamma$ -Butyrolactons.

Daher bot sich das bereits beschriebene  $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -Butyrolacton **119** als Ausgangspunkt einer Synthesestrategie an, die der Bildung der beschriebenen Halbacetale entgegenwirken sollte. Nachdem bei dieser Verbindung bereits drei der fünf benötigten Stereozentren existierten, sollte die Lactonbindung unter basischen Bedingungen geöffnet werden und die Carbonsäure, sowie der primäre Alkohol durch eine geeignete funktionelle Gruppe geschützt werden. Die Schützung der beiden funktionellen Gruppen durch Methylreste (**148**) gelang unter basischen Bedingungen weder mit Methyljodid noch mit Diazomethan als Alkylierungsmittel. Jedoch gelang die Schützung der funktionellen Gruppen des geöffneten Lactons mit Benzylresten in Analogie zu einer Methode, die zur Öffnung von unsubstituiertem

**Abbildung 57.** Öffnung des  $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -Butyrolactons **119**



(a) DBU, MeI, DCM; (b) KOH,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; (c) BnBr, KOH, Toluol, 95 °C, 48 h, 89 %.

**Abbildung 58.** Funktionalisierung der Substrate für die Dieckmann-Cyclisierung

(a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 97 %; (b) *m*-CPBA, DCM, RT, 4 h, 79 %; (c) NMO,  $\text{OsO}_4$  (kat.), THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 94 %; (d) TMSCl, Imidazol, DMAP, DCM, quant. .

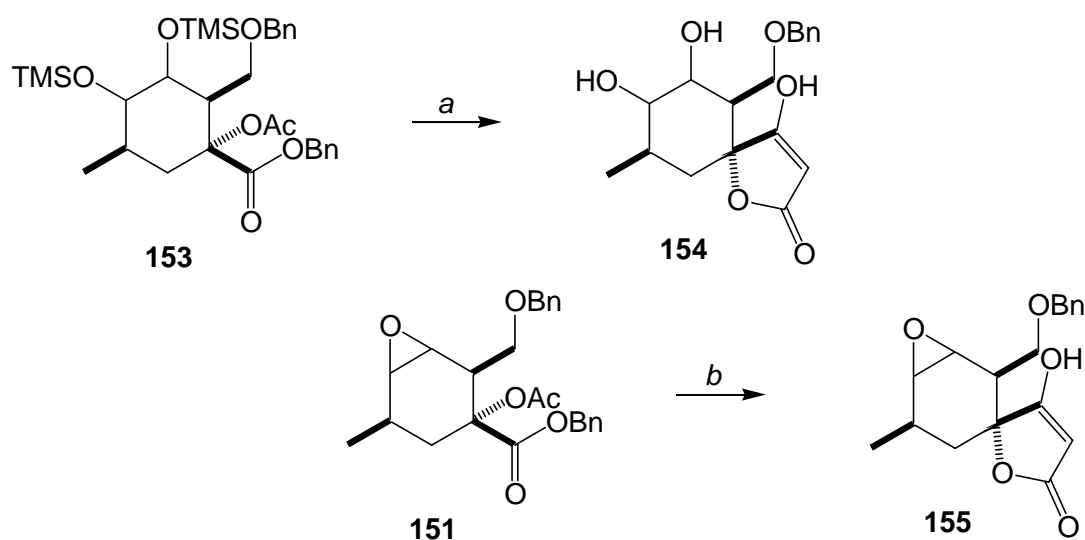
$\gamma$ -Butyrolacton verwendet wurde.<sup>[64]</sup> Hierfür wurde Verbindung **119** mit Benzylbromid und fein gemörsertes KOH in Toluol bei 95 °C gerührt. Dies ergab die geöffnete Verbindung **149** in einer Ausbeute von 89 %. Bei einer höheren Temperatur besteht die Gefahr der Polymerisation. Nach der Acylierung (97 %) sollte die Doppelbindung des so erhaltene Cyclohexenderivats **150** noch unmittelbar vor der Dieckmann-Cyclisierung in die geeigneten funktionellen Gruppen für einen späteren transannularen Aufbau der Etherbrücke umgewandelt werden.

Dies wurde zum einen durch Reaktion mit *m*-CPBA zum Epoxid **151** (79 %), zum anderen durch *cis*-Dihydroxylierung mit  $\text{OsO}_4$  und NMO (**152**, 94 %) und anschließender Silylierung der vicinalen Alkoholfunktionen (**153**) erreicht. Es wurde angenommen, daß in beiden Fällen der Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite, und somit *syn* bezüglich der Acetyloxygruppe erfolgen mußte. Dies sollte jedoch da es nicht möglich war durch die Standard-Analytikmethoden eine präzise Aussage über die relative räumliche Anordnung der funktionellen Gruppen zu treffen, zu einem späteren Zeitpunkt über die Reaktivität der daraus resultierenden Produkte geklärt werden (Kap. 4.3.5.).

### 4.3.5 Dieckmann-Cyclisierung und Überprüfung der Stereochemie

Da nun durch die Schützung des primären Alkohols als Benzylether die Bildung des Halbacetals unterbunden war, gelang die Dieckmann-Cyclisierung der  $\alpha$ -Acetyloxy-Benzylester ohne weitere unerwartete Schwierigkeiten. So konnte aus der geschützten dihydroxylierten Verbindung **153** (mit anschließender saurer Aufarbeitung), sowie aus dem Epoxid **151** die jeweilige Spirotetronsäure in zufriedenstellender Ausbeute erzeugt werden (**154**, 74 %; **155**, 67 %).

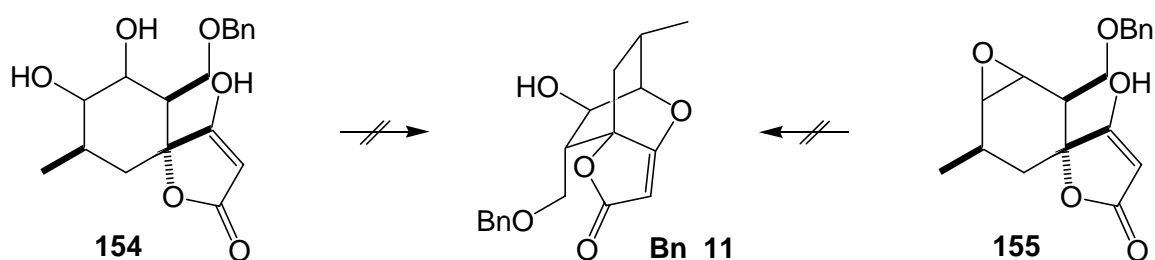
**Abbildung 59.** Dieckmann-Cyclisierung der  $\alpha$ -Acetyloxy-Benzylester



(a) 1. LDA, THF, -78 °C; 2. HCl (1 M), 74 %; (b) LDA, THF, 67 %.

Nun galt es die ursprüngliche Hypothese zur Stereochemie dieser beiden Verbindungen (**154** und **155**) mittels ihrer Reaktivität zu prüfen (Abb. 60). Der Aufbau der transannularen Etherbrücke durch eine Mitsunobu-Reaktion der Verbindung **154** gelang nicht. Hierbei entstand weder das gewünschte Produkt (**Bn\_11**) noch ein Isomeres, das durch eine nicht erwünschte Regiochemie dieser Reaktion hervorgebracht würde.

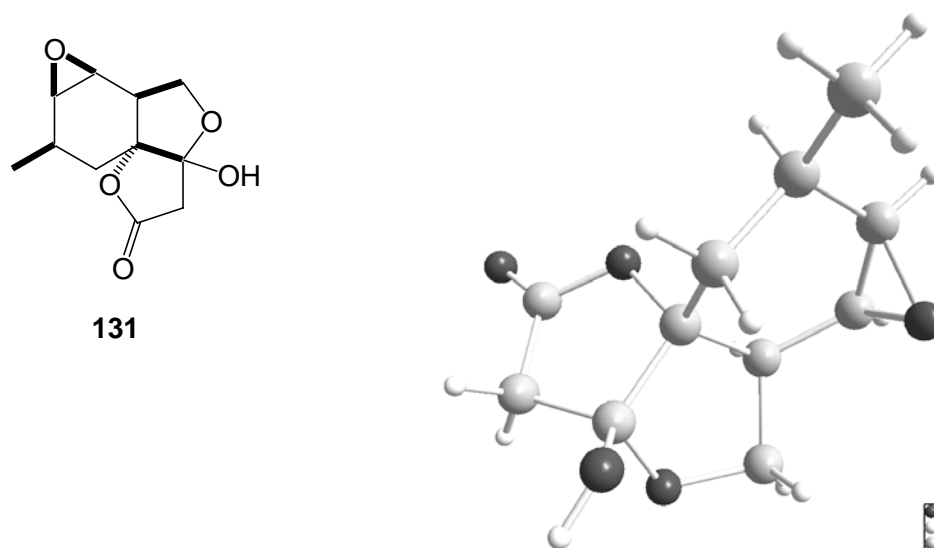
Auch Versuche zur transannularen Epoxidöffnung an Verbindung **155** blieben ohne Erfolg. Eine Aktivierung dieser Reaktion gelang weder durch die gängigen Lewis-Säuren ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ) noch durch Zugabe von nicht nucleophilen Basen

**Abbildung 60.** Versuche zum Aufbau der transannularen Etherbrücke

(DMAP, DBU, DMF). In der Tat zeigte sich das Epoxid erstaunlich inert gegen sämtliche Versuche der Öffnung im wasserfreien Medium.

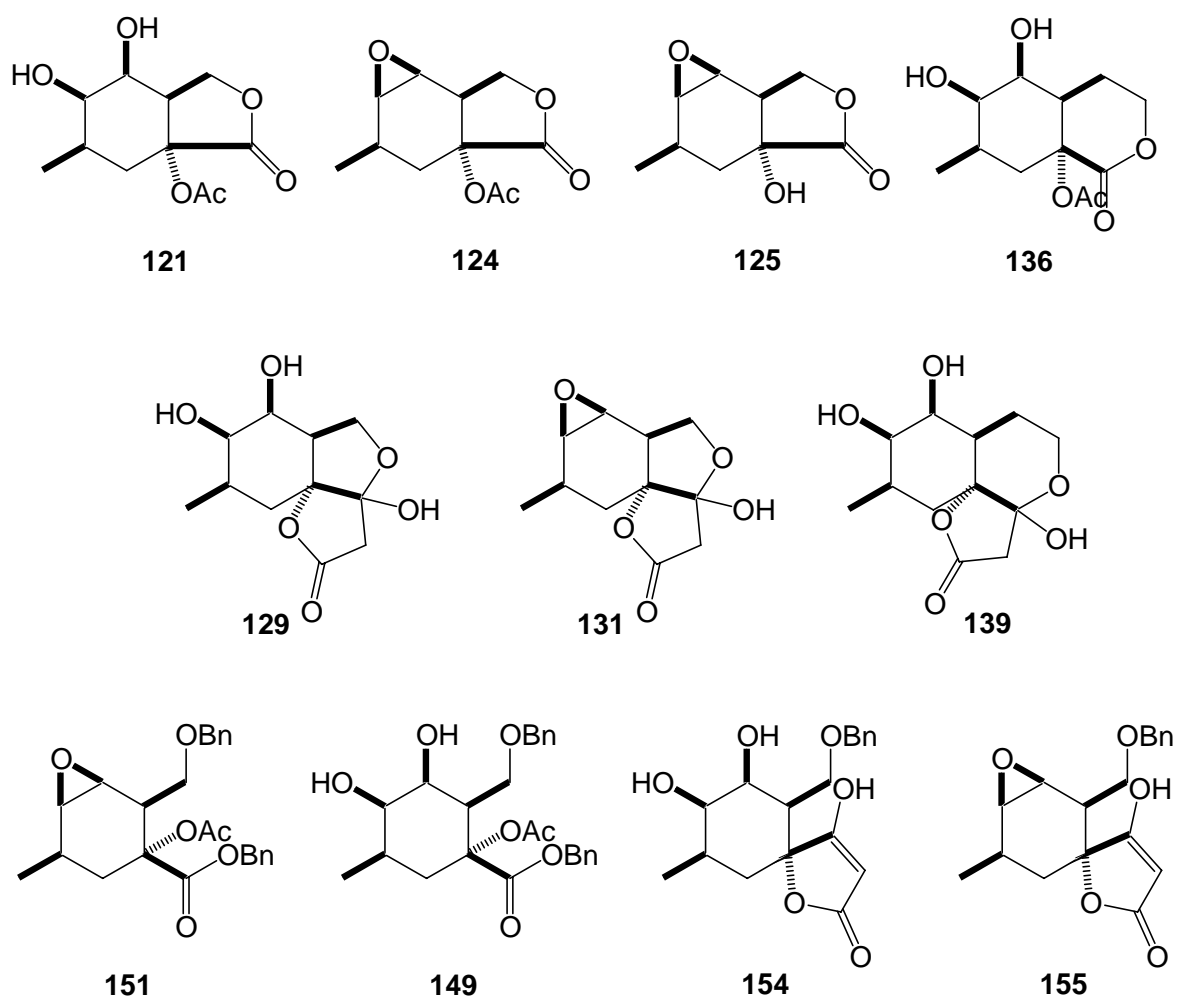
Der Verlauf dieser beiden an sich erfolgversprechenden Reaktionen zum Aufbau der transannularen Etherbrücke des Oxabicyclo[2.2.2]octans deutete darauf hin, daß die Funktionalisierung nicht, wie aufgrund des Konkav-Konvex-Prinzips angenommen, von der sterisch weniger gehinderten Seite der Doppelbindung und somit *syn* bezüglich der Acetyloxy-Funktion stattgefunden hatte.

Diese Indizien konnten schlußendlich durch eine kurz darauf zur Verfügung stehende Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **131** untermauert werden. Diese

**Abbildung 61.** Unerwartete Halbacetalstruktur der Spirotetronsäure **131**Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **131**

verdeutlichte mehrere interessante Aspekte. Einerseits wurde durch dieses Ergebnis eindeutig gezeigt, daß Tetronsäuren - wie in Kapitel 4.3.2 angesprochen - mit geeigneten Hydroxygruppen stabile intramolekulare Halbacetale bilden. Viel interessanter war es zu diesem Zeitpunkt jedoch zu sehen, daß bei Verbindung **131** tatsächlich die Anordnung des Epoxids bezüglich des Spirozentrums umgekehrt war als ursprünglich angenommen. Dies bedeutete, daß trotz der vermeintlich konkav-konvexen Form des  $\gamma$ -Butyrolactons und des *syn*-dirigierenden Effekts der Hydroxygruppe die Epoxidierung der Doppelbindung *anti* bezüglich dieser stattgefunden haben mußte. Im Licht dieser unerwarteten Erkenntnis mußte somit auch die Selektivität der Dihydroxylierung mit  $\text{OsO}_4$  in Frage gestellt werden. Hieraus ergab sich für eine ganze Reihe von Verbindungen deren Stereochemie im Vorfeld nur postuliert worden war eine erstaunliche Häufung *syn*-ständiger Substituenten am

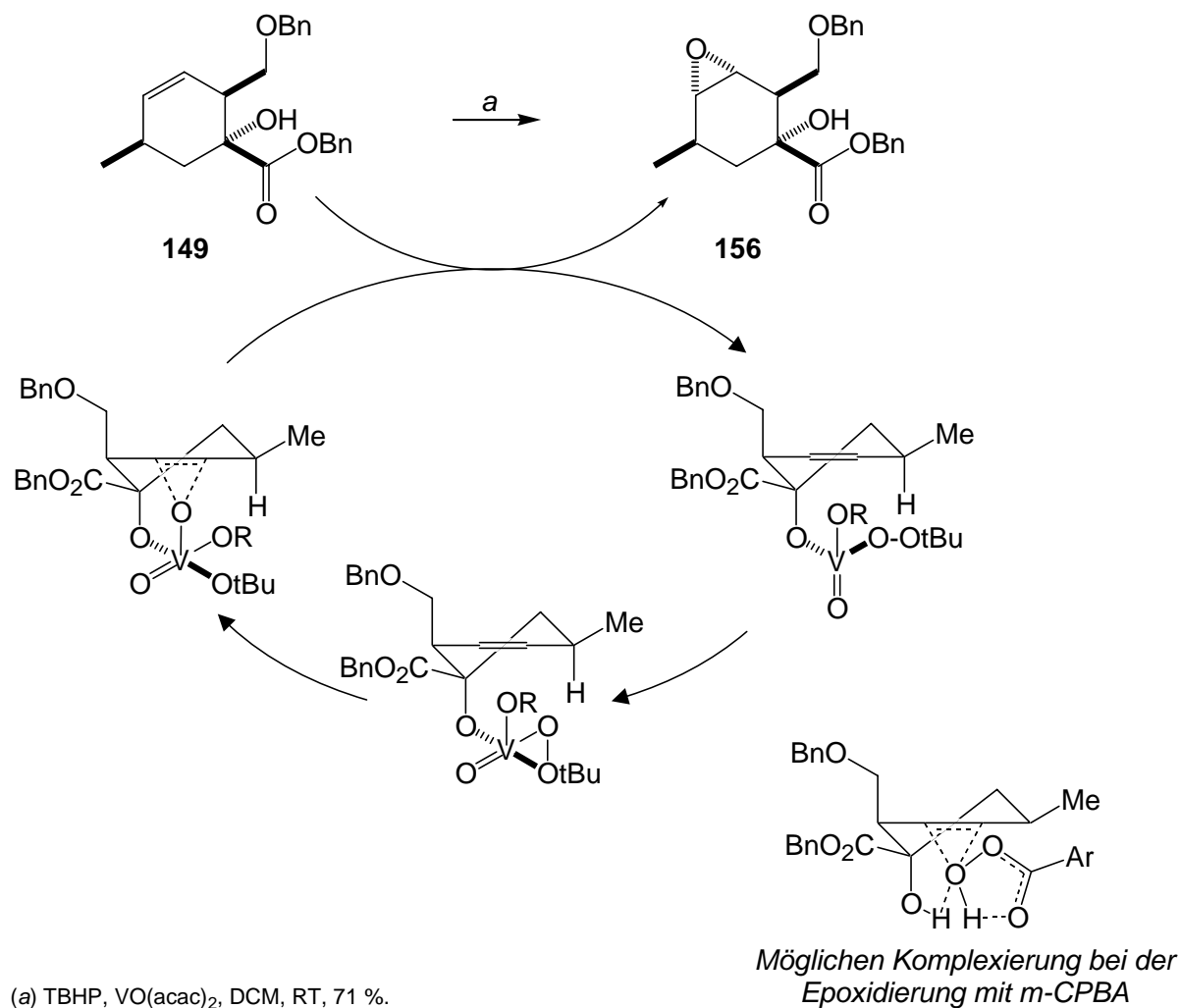
**Abbildung 62.** Zuordnung der Stereochemie der synthetisierten Verbindungen



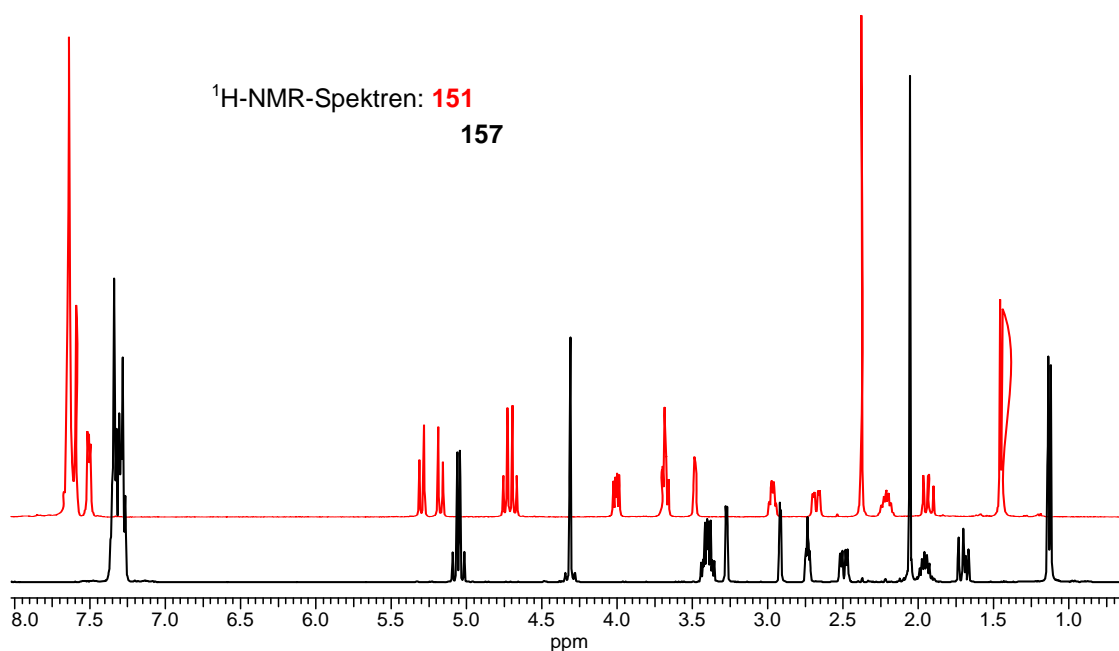
Cyclohexangrundkörper (Abb. 62). Nachdem die Ursache für die erneuten Probleme beim Aufbau der transannularen Etherbrücke gefunden war, galt es aus der Vielzahl der bekannten Möglichkeiten zur dirigierten Funktionalisierung einer Doppelbindung diejenigen herauszusuchen, die am ehesten zum gewünschten Ziel, dem vollständig funktionalisierten Grundkörper des Abyssomicins, führen würden.

#### 4.3.6 Stereoselektive Epoxidierung

Eine der bekanntesten Möglichkeiten zur dirigierten Funktionalisierung der Doppelbindung war die metallkatalysierte Epoxidierung. Da im Gegensatz zur zuvor bereits verwendeten Epoxidierung mit Persäuren, diese Reaktion durch allylische sowie homoallylische Alkohole maßgeblich beschleunigt wird (insbesondere bei Verwendung von  $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{TBHP}$ ) und dabei an cyclischen Systemen im allgemeinen die Bildung des *syn*-Diastereomers deutlich bevorzugt ist, schien dies zur Lösung der aktuellen Problemstellung eine geeignete Methode zu sein. Dies beruht vermutlich auf einem Sauerstofftransfer innerhalb eines intramolekularen Komplexes. Obwohl der genaue Mechanismus dieser Reaktion nicht ergründet ist, schlug K. B. Sharpless<sup>[65]</sup> einen Katalyse-Zyklus vor, der in Abbildung 63 auf die Reaktion mit Verbindung **149** angewendet wurde. Dabei wird das niedervalente  $\text{VO}(\text{acac})_2$  durch TBHP zu einem katalytisch-aktiven  $d^0$  Vanadatester ( $\text{VO}(\text{OR})_3$ ) oxidiert. Dieser unterliegt einem schnellen Ligandenaustausch mit dem homoallylischen Alkohol. Nach Aktivierung des Peroxids durch bidentale Koordination am Vanadium erfolgt dann der nucleophile Angriff durch das Alken. Dieser Schritt ist entscheidend für die Stereochemie der Reaktion. Obwohl dem von Bartlett beschriebenen „Butterfly“-Mechanismus<sup>[66]</sup> zufolge eine Komplexierung des Substrats auch bei der Epoxidierung mit Persäuren möglich sein sollte (Abb. 62), kann anhand der in Tabelle 2 gezeigten Beispiele verdeutlicht werden, daß dieser dirigierende Effekt der Hydroxyfunktion bereits für homoallylische Alkohole kaum erwähnenswert ist. Tatsächlich überwiegt der sterische Einfluß weiterer Substituenten am Cyclohexen deutlich bei der Kontrolle der Diastereoselektivität der Reaktion.

**Abbildung 63.** Stereoselektive Epoxidierung des Benzylesters **149**

**Tabelle 2.** Selektivität der Epoxidierung cyclischer allylischer und homoallylischer Alkohole<sup>[67]</sup>

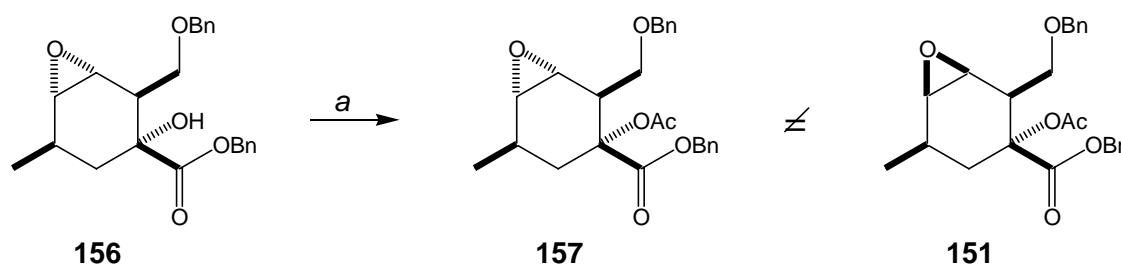
Substrat	Diastereoselektivität ( <i>syn</i> : <i>anti</i> )	
	Persäure	VO(acac) <sub>2</sub>
	92 : 8	98 : 2
	60 : 40	98 : 2



**Abbildung 64.** Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **151** und **157**

Tatsächlich gelang es in Übereinstimmung mit den zuvor beschriebenen Effekten, unter Verwendung von  $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{TBHP}$  das Epoxid **156** in einer Ausbeute von 71 % darzustellen. Durch Acylierung dieser Verbindung wurde das diastereomerenreine Epoxid **157** erhalten (83 %). Durch direkten Vergleich der Protonen-NMR-Spektren (Abb. 64) dieser Verbindung und der zuvor durch Epoxidierung der acylierten Verbindung **149** mit *m*-CPBA erhaltenen Verbindung **151** konnte zweifelsfrei belegt werden, daß es sich bei dem Epoxid **157** um das aus einer *syn*-Epoxidierung hervorgegangene Diastereomer handeln mußte. Epoxidierung von Verbindung **149** mit *m*-CPBA hingegen lieferte ein Diastereomergemisch im Verhältnis von 1 : 3.3 (*syn* : *anti*).

**Abbildung 65.** Acylierung des *syn*-Epoxidierungsprodukts **156**



(a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 83 %.

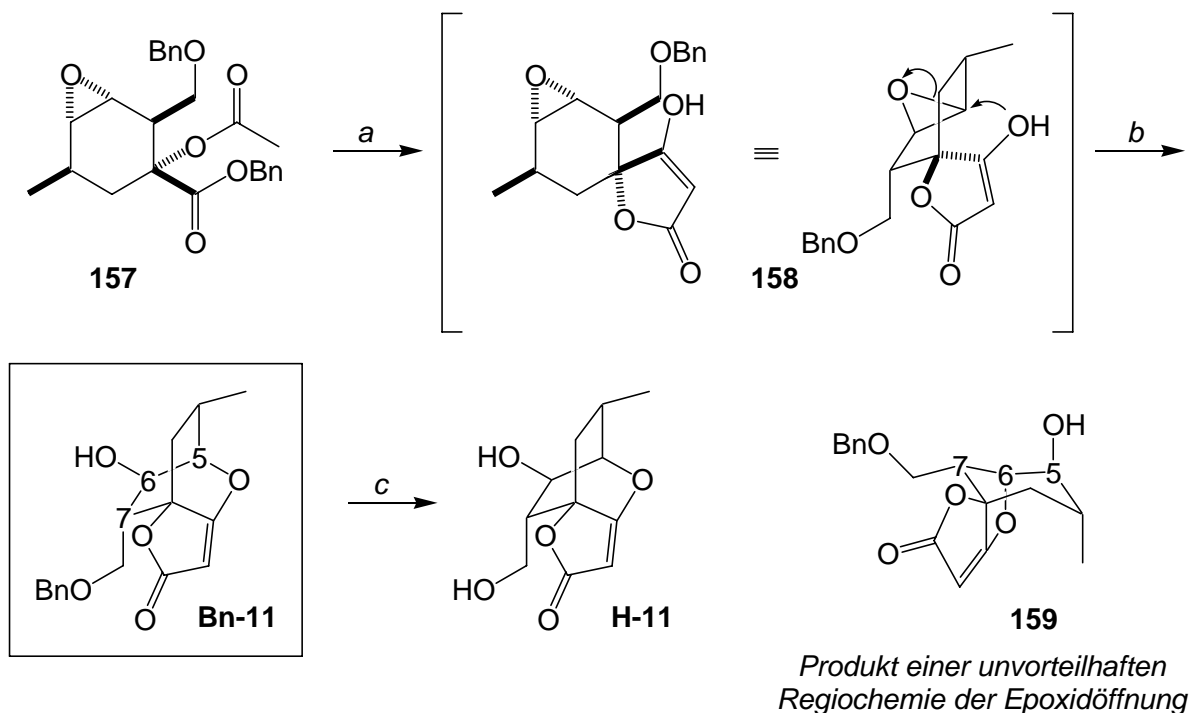


### 4.3.7 Dieckmann-Cyclisierung und transannulare Epoxidöffnung

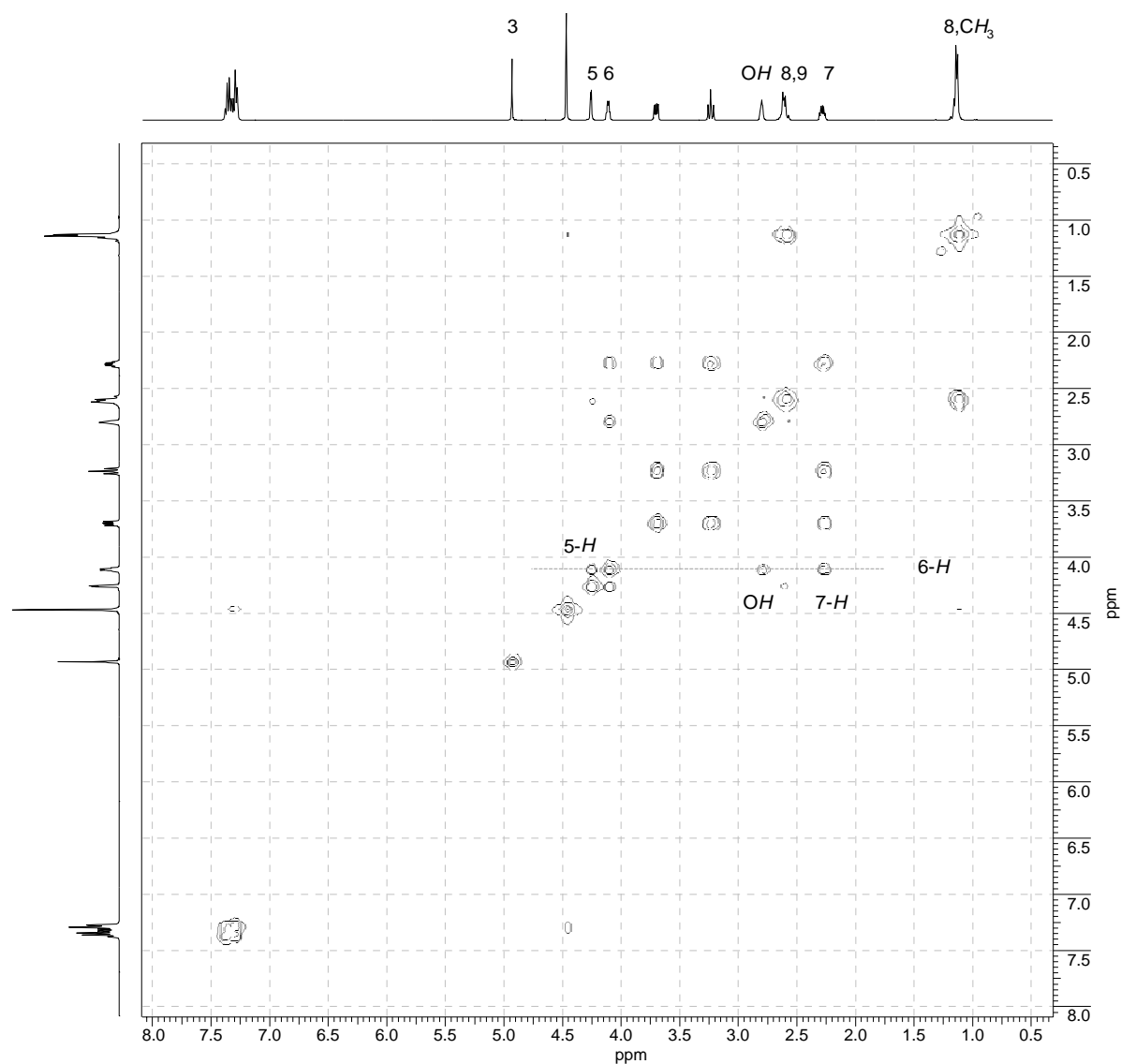
Ausgehend von der *syn*-Epoxyverbindung **157** sollte nun die Synthese des Grundkörpers über eine Dieckmann-Cyclisierung gefolgt von einer transannularen Epoxidöffnung vervollständigt und die postulierte Biosynthese überprüft werden.

Zwar konnte nach Umsetzung dieser Verbindung mit LDA die Tetronsäure **158** als Rohprodukt isoliert werden. Allerdings erwies sich diese im Gegensatz zu ihrem Diastereomer **155** als äußerst labil. Bereits auf der Kieselgel-Säule trat während der chromatographischen Aufarbeitung eine Folgereaktion zu einem relativ unpolaren Produkt auf. In Lösung reagierte die isolierte Tetronsäure spontan und vollständig innerhalb weniger Stunden zu diesem Produkt ab (Gesamtausbeute 62 %). Durch die übliche spektroskopische Analytik konnte unmittelbar bestätigt werden, daß die freie Tetronsäure unter Öffnung des Epoxids zu einem Tetronat abreagierte. Offensichtlich war die Tetronsäureeinheit acide genug, um autokatalytisch die Öffnung des Epoxids zu bewirken. Ob die Regiochemie dieser Reaktion zu Verbindung **Bn\_11** oder **159** führte, ließ sich durch eine genaue Analyse der zweidimensionalen NMR-Spektren ermitteln.

**Abbildung 66.** Dieckmann-Cyclisierung und intramolekulare Epoxidöffnung



(a) LDA, THF, -78 °C; (b) SiO<sub>2</sub>, 62 %; (c) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 92 %.



**Abbildung 67.** H,H-COSY-Spektrum von Verbindung **Bn\_11**

Da das Proton des sekundären Alkohols im H,H-COSY-Experiment eine eindeutige Kopplung über das Sauerstoffatom hinweg mit dem benachbarten Proton zeigte, sollte es möglich sein eines der beiden möglichen Reaktionsprodukte auszuschließen. Wie man in Abbildung 67 erkennen kann wechselwirkt das Proton des Hydroxygruppe mit dem Proton 6-*H*. Dies ist nur möglich wenn die Öffnung des Epoxids in *para*-Position stattgefunden hat. Somit war zweifelsfrei belegt, daß es sich bei dem spontan entstandenen Produkt um das vollständig funktionalisierte Grundgerüst (**Bn\_11**) der Abyssomicine handelt. Hierdurch konnte letztlich auch die Biosynthese-Hypothese gestützt werden. Die Ursache für die Regioselektivität dieser

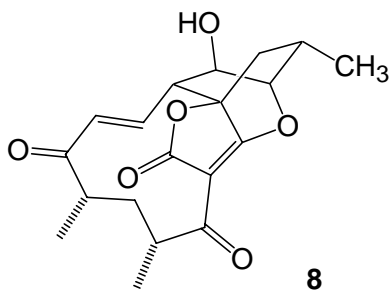
transannularen Epoxidöffnung lag hierbei vermutlich darin, daß durch die alternative Öffnung des Epoxids zwei fünfgliedrige Ringe mit hoher Spannung entstünden. Weiterhin würde die axiale Orientierung der Methylgruppe zu starken 1,3-diaxiale Wechselwirkungen führen. Außerdem ist die Hydroxyfunktion der Tetronsäure wegen der Planarität dieser Einheit und der Orthogonalität des Spirozentrums auf die *para*-Position ausgerichtet.

Schließlich wurde der Benzylether der Verbindung **Bn\_11** durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse entschützt (92 % (Abb. 66)). Dies war notwendig um aufzuzeigen, daß diese Schutzgruppe die Anforderungen einer weiterführenden Synthese erfüllen würde.

Somit war das gesteckte Ziel, den vollständig funktionalisierten Grundkörper der Abyssomicine, für einen späteren Aufbau einer Reihe von Analoga, synthetisch zugänglich zu machen erreicht.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

**Abbildung 68.** Abyssomicin C

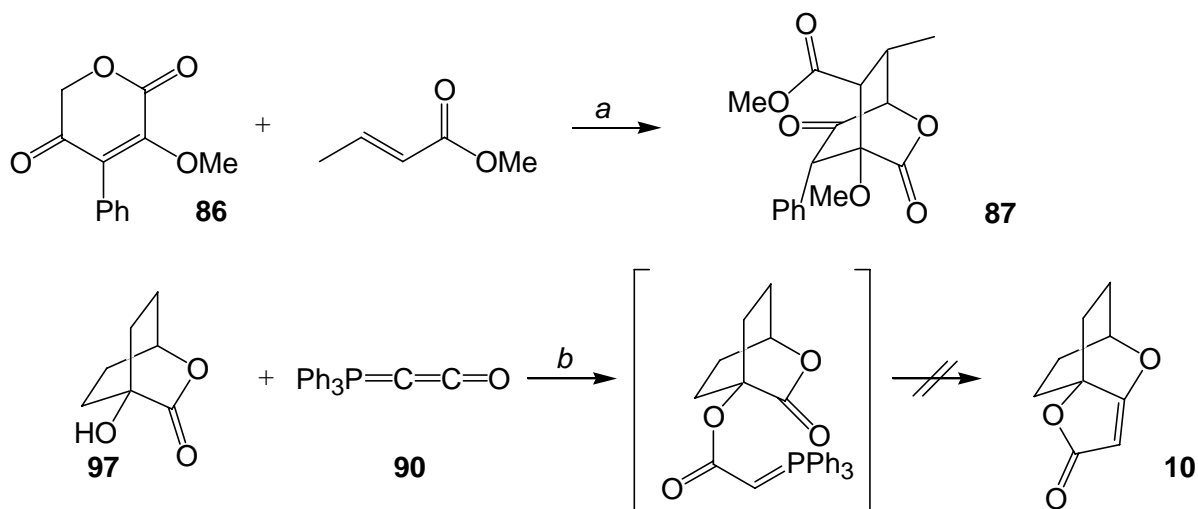


Beim Abyssomicin C handelt es sich um den bisher einzigen biologisch aktiven Vertreter einer vor kurzem durch R. D. Süssmuth beschriebenen Familie von Naturstoffen, die zu den Polyketiden zählen. Diese zeichnen sich gegenüber den anderen bekannten Spirotetronaten durch eine von der Tetronsäure ausgehende transannulare

Etherbrücke, die einen Oxabicyclo[2.2.2]octanring bildet aus. Im Unterschied zu anderen bekannten Antifolaten unterbricht Abyssomicin C die Folsäurebiosynthese durch Inhibition der als Substrat benötigten *para*-Aminobenzoesäure (*p*ABA). Dabei zeigt es gegen eine Reihe multiresistenter *Staphylococcus aureus* Stämme Wirksamkeit und ist somit ein interessantes Target für die Entwicklung neuartiger Antibiotika. Im Rahmen dieser Arbeit gelang es den vollständig funktionalisierten Grundkörper der Abyssomicine synthetisch zugänglich zu machen. Damit wurde der Grundstein für eine Totalsynthese des Naturstoffs, sowie für die Synthese einer großen Zahl von Analoga gelegt.

Zunächst wurde die Domino-Michael-Addition auf ihre Anwendbarkeit bei der Synthese des polycyclischen Grundkörpers der Abyssomicine überprüft. Obwohl

**Abbildung 69.** Möglichkeiten und Grenzen der Domino-Michael-Addition

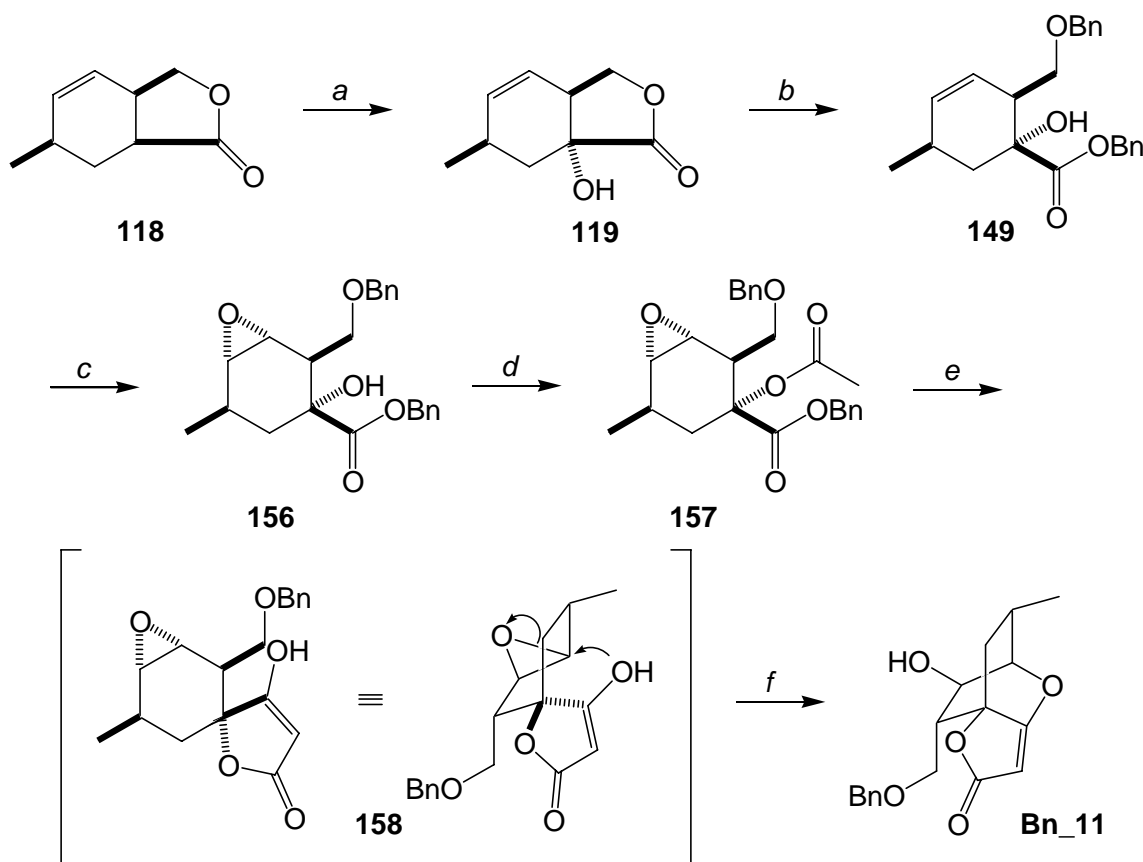


(a) LDA, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 62 %; (b) *p*TsOH, Toluol,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  dann Reflux, 16 h.

anhand von Verbindung **87** gezeigt werden konnte, daß der Aufbau eines geeignet funktionalisierten Oxabicyclo[2.2.2.]octans grundsätzlich möglich ist, wurde dieser Weg aufgegeben, da die Addition eines kumulierten Ylids **90** an ein derart starres Ringsystem (**97**) nicht gelang. Daher schien es nicht möglich die Tetronateinheit aufzubauen ohne dabei die Lactonbindung zu öffnen. Aus diesem Grund erschien eine Herangehensweise bei der zunächst das Spirotetronat und anschließend die transannulare Etherbrücke gebildet wird als sinnvoller.

Tatsächlich konnte anhand einer Reihe von Vorversuchen gezeigt werden, daß eine transannulare Knüpfung der Etherbrücke ausgehend vom vinylogenen System der Tetronsäure möglich ist. Dies führte zur Entwicklung einer kurzen und direkten Synthese des funktionalisierten Grundkörpers (**11**). Ausgehend vom  $\gamma$ -Lacton (**118**) wurde durch eine Sequenz von stereoselektiver  $\alpha$ -Hydroxylierung (**119**), Öffnung des Lactons zum Benzylester (**149**), dirigierter metallkatalysierter Epoxidierung (**156**),

**Abbildung 70.** Synthese der vollständig funktionalisierten Kernstruktur (**Bn\_11**)



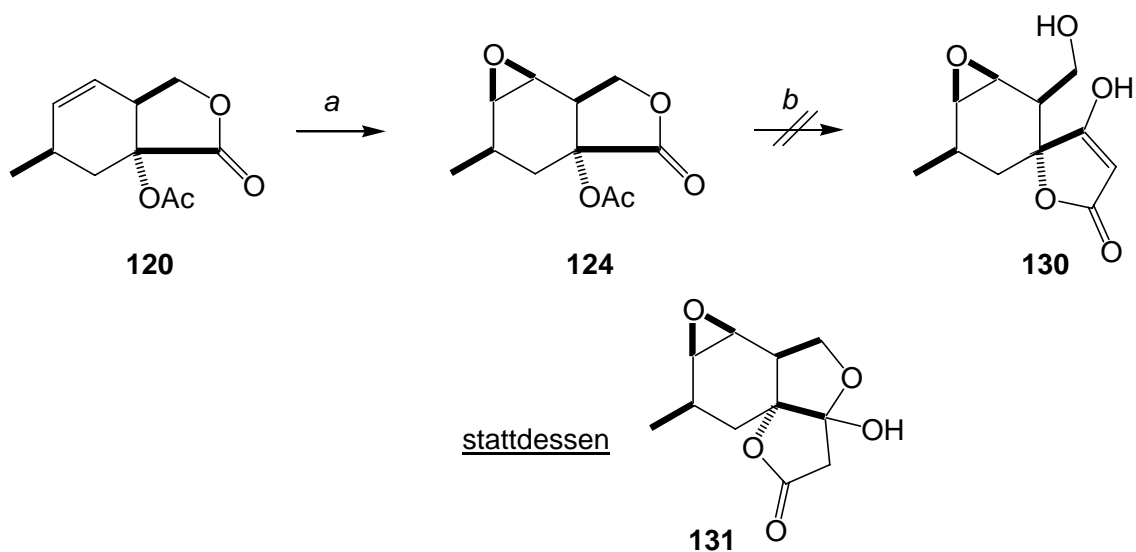
(a) LDA, HMPT, O<sub>2</sub>, P(OEt)<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 94 %; (b) BnBr, KOH, Toluol, 95 °C, 48 h, 89 %; (c) TBHP, VO(acac)<sub>2</sub>, DCM, RT, 71 %; (d) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, 83 %; (e) LDA, THF, -78 °C; (f) SiO<sub>2</sub>, 62 %.

Acylierung (**157**) und schließlich Dieckmann-Cyclisierung zur Spirotetrensäure (**158**), die unmittelbar durch regioselektive transannulare Epoxidöffnung zum Oxabicyclo[2.2.2]octan **Bn\_11** abreagierte, das Syntheseziel in wenigen Schritten und mit zufriedenstellender Ausbeute erreicht. Letztlich stützt dies auch die Biosynthese-Hypothese, die aufgrund der offensichtlichen Verwandtschaft der Abyssomicine mit den Macrolidtetronaten ein Syntheseintermediat mit spiroverknüpfter Cyclohexeneinheit postuliert. Epoxidierung der Doppelbindung und anschließende transannulare Epoxidöffnung führen dann zum Naturstoff.

Diese Reaktionssequenz wurde ausgehend von einem Racemat des Lactons **118**, das durch eine diastereoselektive quasi-IMDA aus 2,4-Hexadien-1-ol und Acrylat zugänglich war, entwickelt. D. E. Ward<sup>[68]</sup> publizierte unlängst eine enantioselective Variante der Synthese dieses Bausteins. Somit ist grundsätzlich auch das optisch aktive Grundgerüst der Abyssomicine auf dem entwickelten Weg synthetisierbar.

Während der Entwicklung dieser Synthese traten eine Reihe unerwarteter Probleme auf, die überwunden werden mußten. Diese lassen sich am besten anhand der in Abbildung 71 gezeigten Synthesesequenz illustrieren. Wie man anhand von Struktur **131** - die durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde - unschwer erkennen kann, liegt diese nicht in der freien Tetrensäure-Form **130** sondern in der erstaunlich

**Abbildung 71.** Probleme bei der Synthese des Grundgerüsts von Abyssomicin

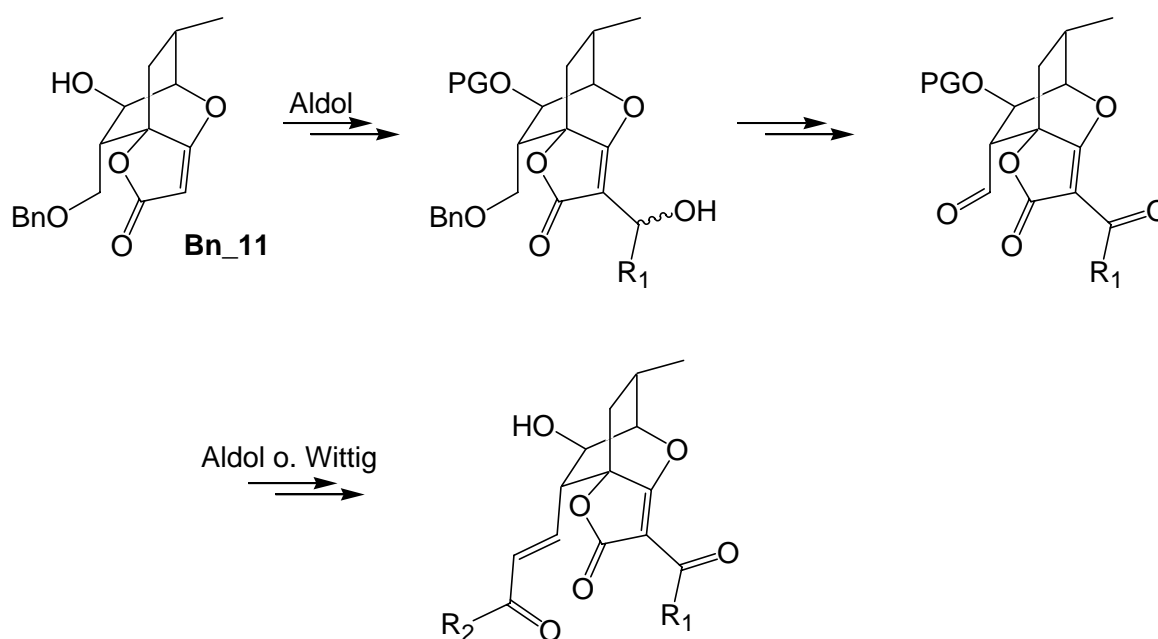


(a) *m*CPBA, DCM, RT, 4 h, 83 %; (b) LDA bzw. KHMDS, THF, -78 °C, 81 - 89 %.

stabilen Form des Halbacetals vor. Dies steht im Widerspruch zu ähnlichen, literaturbekannten Verbindungen, die ausnahmslos in ihrer offenen tautomeren Form beschrieben wurden. Dieses Problem konnte in der endgültigen Synthese durch frühzeitige Öffnung des Lactons umgangen werden. Ein zweites interessantes Phänomen, das anhand dieser Struktur (**131**) aufgezeigt werden kann, ist die Tatsache, daß die Epoxidierung der Doppelbindung - im Widerspruch zum für die Entwicklung der ursprünglichen Synthesestrategie angewendeten Konkav-Konvex-Prinzip - hauptsächlich von der vermeintlich sterisch stärker gehinderten Seite des Moleküls stattfand. Auch dieses Hürde konnte unter Nutzung stärkerer dirigierender Effekte durch metallkatalysierte Epoxidierung überwunden werden.

Ausgehend von dem so erhaltenen Grundkörper der Abyssomicine (**Bn\_11**) sollte es möglich sein durch Verwendung einer geeigneten Schutzgruppenchemie, einem geeignet funktionalisierten Synthon und einer Reaktionssequenz mit zwei Aldolreaktionen oder einer Kombination aus Aldolreaktion und einer Wittig-Horner-Reaktion das Macrolid des Abyssomicin C aufzubauen bzw. eine große Anzahl interessanter Derivate zu synthetisieren (Abb. 72). Bemühungen hierzu werden unternommen.

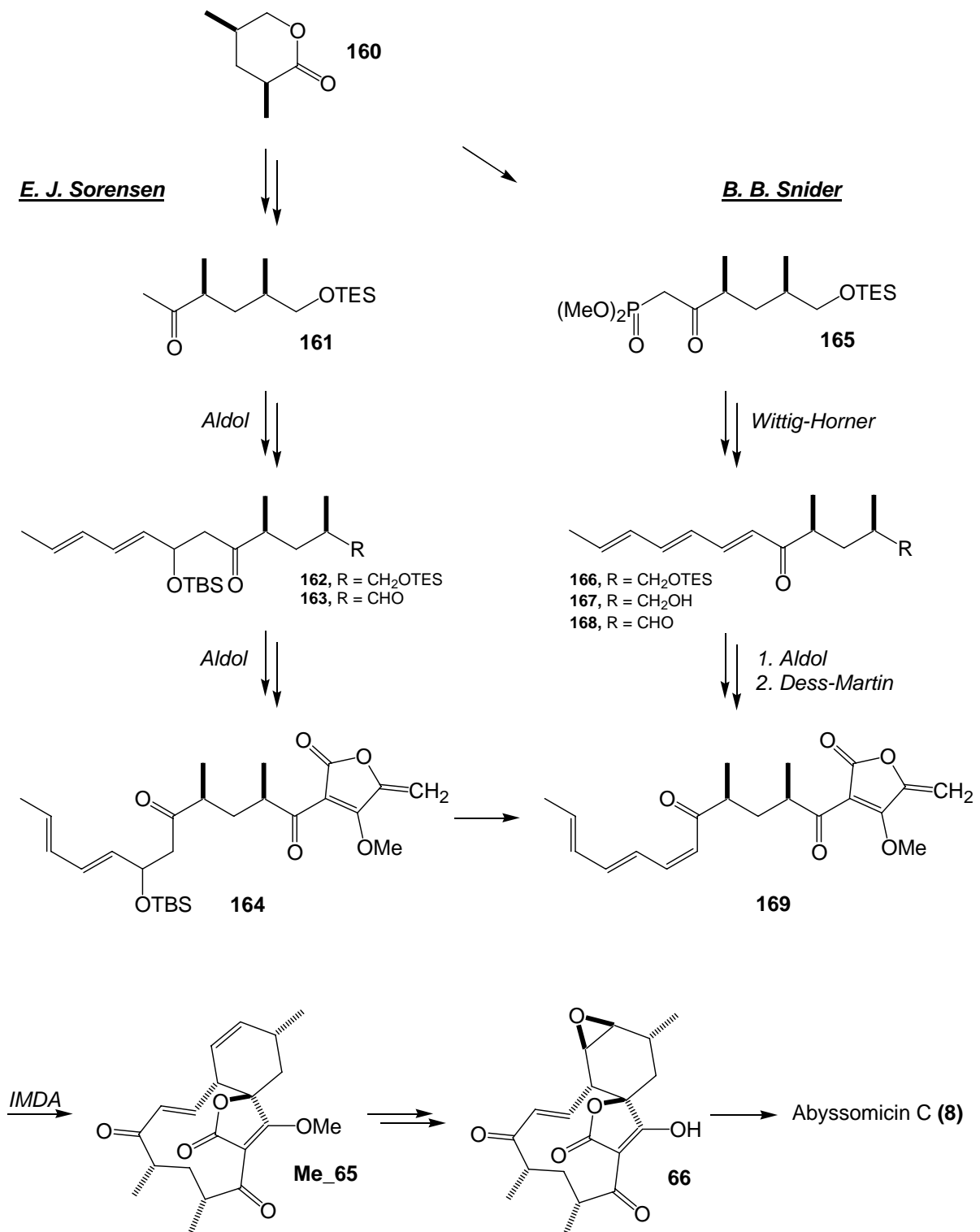
**Abbildung 72.** Ausblick



Abschließend sollen noch einige Arbeiten auf dem sich rasch entwickelnden Gebiet der Synthese der Abyssomicine erwähnt werden, die unmittelbar vor Abgabe dieser Arbeit erschienen. Alle beschriebenen Möglichkeiten zum Aufbau der Abyssomicine nutzen als Schlüsselreaktionen sowohl die IMDA als auch die von uns validierte transannulare Epoxidöffnung. Während die von D. Georgiadis<sup>[69]</sup> veröffentlichte Synthese des Grundkörpers (**TBS-11**) weitestgehend auf der von uns publizierten Synthesestrategie aufbaut und sich hauptsächlich in der Methode zum stereoselektiven Aufbau des Epoxids unterscheidet, nutzen sowohl die Synthese des carbocyclischen Grundkörpers (**Me-65**) von B. B. Snider<sup>[70]</sup> als auch die erste Totalsynthese von Abyssomicin C nach E. J. Sorensen<sup>[71]</sup> die in Kapitel 3.4 beschriebene und auf den Arbeiten von E. Yoshii (Kap. 3.2.6) beruhende Synthesestrategie über eine IMDA an einem linearen  $\alpha$ -substituierten  $\gamma$ -Methyltetronat (**169**) (Abb. 73). Sorensen beschreibt eine Synthesesequenz von vier Schritten um das von beiden verwendete Dimethylvalerolacton (**160**) aus Dimethylglutarsäure herzustellen. Er nutzt als weitere Schlüsselreaktionen zwei Aldol-Reaktionen um von Verbindung **162** zum Trien **164** zu gelangen. Snider hingegen verwendet eine geschickte Kombination aus Wittig-Horner- und Aldol-Reaktion um zum selben Produkt zu gelangen. Während beide durch IMDA die carbocyclische Kernstruktur **Me\_65** erhalten, beschreibt nur Sorensen die zum Abyssomicin C (**8**) führende Sequenz aus stereoselektiver Epoxidierung, Entschützung des Tetronats und transannularer Epoxidöffnung. Obwohl die beschriebenen Synthesen unzweifelhaft einen eleganten Weg zur Synthese des Naturstoffs darstellen, scheint dieser für den Aufbau von Analoga weniger geeignet zu sein, da die Macrolideinheit schon frühzeitig in der Synthesesequenz eingeführt wird.



Abbildung 73. Syntheserouten nach Sorensen und nach Snider



## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Angaben

#### 6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen in nicht-wäßrigen Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die Gewährleistung einer Schutzgasatmosphäre wurde durch Evakuieren mit Hilfe einer Drehschieberölpumpe RV 5 der Firma EDWARDS und anschließendem Fluten mit Stickstoff der Reinheit 5.0 erreicht. Bei besonders empfindlichen Reagenzien wurden die verwendeten Apparaturen mit einem Heißluftfön unter Hochvakuum ausgeheizt. Flüssigkeiten wurden über Spritzen durch Septen hindurch zugegeben. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Stickstoffgegenstrom.

#### 6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Sämtliche verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen ACROS, ALDRICH-CHEMIE, FLUKA, LANCASTER und MERCK bezogen. Sie wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Die benötigten Lösungsmittel wurden je nach erhaltener Qualität direkt verwendet oder vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf nach gängigen Methoden absolutiert.<sup>[72]</sup> Es wurde Petrolether mit einem Siedebereich von 40 bis 60 °C verwendet.

#### 6.1.3 Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Reaktionskontrolle erfolgte auf Fertigfolien SIL G/UV254 der Firma MACHEREY & NAGEL. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht mit 254 nm Wellenlänge und durch Tauchreagenzien (Permanganat- oder Molybdat-Lösung) die thermisch entwickelt wurden. Zur Herstellung der Permanganat-Lösung wurden 2.5 g Kaliumpermanganat

und 12.5 g Kaliumcarbonat in 250 ml Wasser gelöst. Die Molybdat-Lösung bestand aus 20 g Ammoniummolybdat, 0.4 g Cer(IV)sulfat und 400 ml 10 %iger Schwefelsäure.

#### 6.1.4 Säulenchromatographie

Die Reinigung der Substanzen durch Flash-Chromatographie wurde mit Kieselgel (40-63  $\mu\text{m}$  Korngrösse) der Firmen MACHEREY & NAGEL und MERCK unter 0.2 bis 0.4 bar Überdruck (Druckluft) durchgeführt. Die typische Säulenlänge betrug dabei 15 cm.<sup>[73]</sup>

#### 6.1.5 High Performance Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC-MS Messungen wurden auf einem HP 1100 Series Chromatographen der Firma HEWLETT PACKARD, der mit einem ESI-Massenspektrometer G1946C der Firma AGILENT gekoppelt war durchgeführt. Reaktionskontrollen wurden über eine reversed-phase Kieselgelsäule (Nucleosil 100-5 C-18 HD, 5  $\mu\text{m}$ , 70.3 mm ID) der Firma MACHEREY NAGEL unter Verwendung von 5 mM wässriger Natriumchlorid-Lösung und Acetonitril durchgeführt. Dabei wurde ein Gradient von 0-10-15-17-20 min mit 20-80-80-99-99 % Acetonitril in NaCl-Lösung gefahren. Die Flussrate betrug konstant 0.5 ml/min bei einer Säulentemperatur von 25 °C. Die Detektion mit dem ESI-Spektrometer erfolgte im Positiv-Modus mit einer Fragmentor-Spannung von 40 eV. Die Zerstäuberkammer wurde mit einem Stickstoff-Strom von 13 L/min betrieben. Unter diesen Bedingungen wurde im Massenspektrometer jeweils das  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Signal der Substanzen detektiert.

#### 6.1.6 Kernresonanzspektroskopie (NMR)

NMR-Spektren wurden an einem AVANCE 400 - Spektrometer der Firma BRUKER mit 400 MHz Aufnahme Frequenz für die Protonenspektren und 100 MHz bei der  $^{13}\text{C}$ -

NMR-Spektroskopie aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden  $\text{CDCl}_3$  und  $\text{DMSO-D}_6$  verwendet; zur Standardisierung dienten die Restsignale von Chloroform (7.25 und 77.0 ppm) bzw. DMSO (2.49 und 39.5 ppm). Chemische Verschiebungen  $\delta$  sind in [ppm] und die Kopplungskonstanten  $J$  in [Hz] angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität dienten die Abkürzungen s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett) und m (Multipllett); Sämtliche  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoff-Signale wurde durch  $^{13}\text{C}$ -DEPT-, HSQC- und H,H-COSY-Aufnahmen verifiziert.

### 6.1.7 Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektroskopie wurde an einem FT-IR-430-Spektrometer der Firma JASCO durchgeführt. Flüssigkeiten wurden im Transmissions-Verfahren zwischen Calciumfluorid-Platten vermessen. Feststoffe mittels Reflexion durch ein Kaliumbromid/Substanz-Verreibung. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen  $\nu_{max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] angegeben. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert.

### 6.1.8 Massenspektrometrie

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

### 6.1.9 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden an einem B-540 Schmelzpunktsapparat der Firma BÜCHI ermittelt.

## 6.2 Arbeitsvorschriften

### 6.2.1 Synthese literaturbekannter Verbindungen und Reagenzien

**Pyran-3,5-dion (78)** wurde durch eine modifizierte Methode der von T. Teresawa beschriebenen Methode dargestellt.<sup>[39]</sup> Statt einer sequentiellen Synthese wurde eine Eintopf-Synthese verwendet. Dabei wurden die volatilen Reagenzien zwischen den einzelnen Stufen unter verminderten Druck entfernt. Dies führte zu Ausbeuten, die mit den publizierten vergleichbar waren. Eine Mischung aus Diglykolsäureanhydrid (20.0 g, 172 mmol) und Methanol (7.70 ml, 189 mmol) wurde 30 min bei 65 °C gerührt. Überschüssiges Methanol anschließend wurde am Vakuum entfernt. Nach Abkühlen auf RT wurde SOCl<sub>2</sub> (18.8 ml, 258 mmol) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft und weitere 2 h bei RT gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Vakuum entfernt (1mbar) und das Rohprodukt des Säurechlorids ohne weiter Aufarbeitung weiter verwendet. Eine Diazomethanlösung (~ 0.3 M in Et<sub>2</sub>O, 630 ml, 189 mmol) wurde in einen gekühlten ZHK mit Tropftrichter überführt. Eine Lösung des Säurechlorids in Et<sub>2</sub>O (80 ml) wurde innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C, sowie weiteren 2 h bei RT wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit trockenem Ether gespült. Das Filtrat wurde am Vakuum eingeeengt, in CHCl<sub>3</sub> (240 ml) aufgenommen und mit Iodwasserstoffsäure (57 %ig, 53 ml) versetzt. Nach 15 min wurde Wasser (200 ml) zugegeben und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die org. Phasen wurden nacheinander mit ges. Natriumthiosulfat-Lsg., NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie NaCl-Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde bei vermindertem Druck (0.8mbar) destilliert. Man erhielt das Keton (**77**) als farbloses Öl (9.74 g, 66.6 mmol, 39 %). Dieses wurde als Lösung (THF, 100 ml) über 1 h zu einer Suspension von NaH (100 mmol, 2.40 g) in THF (50 ml) getropft. Nach 12 h bei 0 °C wurde die Mischung auf

kalte HCl (2 M, 100 ml) gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Anschließende Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4) lieferte das Diketon **78** als farbloses Öl (6.26 g, 54.9 mmol, 83 %).

**Kaliummonoethyloxalat (83)**. Eine Suspension von Kaliumhydrogencarbonat (100 g, 1.00 mol) wurde in Diethyloxalat (137 ml, 1.00 mol) und Wasser (25 ml) 6 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 40 °C wurde die Mischung mit Aceton (250 ml) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und am Vakuum getrocknet. Das Oxalat **83** wurde als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (96.0 g, 614 mmol, 61 %).

**3-Hydroxy-4-phenylpyran-2,5-dion (85)** wurde nach der von W. Steglich veröffentlichten Vorschrift dargestellt.<sup>[41]</sup>

**4-Brom-3-oxobuttersäureethylester (88)** wurde nach der von T. Momose veröffentlichten Vorschrift dargestellt.<sup>[43]</sup>

**(Triphenylphosphanyliden)ethenone (90)** wurde nach der von H. J. Bestmann veröffentlichten Methode dargestellt.<sup>[48]</sup>

**4-Hydroxycyclohexen (104)** wurde nach der von C. B. Purves veröffentlichten Methode dargestellt.<sup>[51]</sup> Eine Schmelze von 1,4-Cyclohexandiol (20.0 g, 172 mmol) wurde mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (kat.) versetzt und 5 h auf 165 °C erhitzt. Das Produkt wurde während der Reaktion bei 100 mbar abdestilliert. Erneutes Destillieren des Rohdestillats lieferte das saubere Hydroxycyclohexen **104** als farblose Flüssigkeit (Sdp. 84 °C/ 50 mbar).

**3-Cyclohexenon (105)** wurde nach der von R. M. Pollack veröffentlichten Methode dargestellt.<sup>[52]</sup>

**cis-3-Bromoacrylsäure (114)** wurde nach der von R. F. Heck veröffentlichten

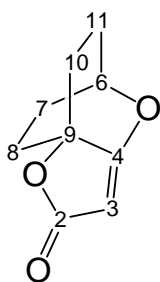
Methode dargestellt.<sup>[57]</sup>

**3,5-Heptadien-1-ol (132)** wurde nach der von B. B. Snider veröffentlichten Methode dargestellt.<sup>[62]</sup>

**Diazomethan-Lösung** wurde aus *N*-Nitrosomethylharnstoff dargestellt.<sup>[74]</sup>

## 6.2.2 Synthese neuer Verbindungen

### 6,7-Dihydro-2*H*,5*H*-5,7*a*-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on (10)

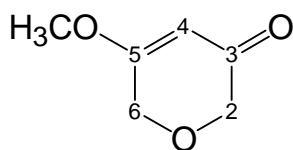


Zu einer Lösung der Tetronsäure **103** (553 mg, 3.00 mmol) in THF (60 ml) wurde Triphenylphosphin (787 mg, 3.00 mmol) und DEAD (40 % in Toluol, 1.65 ml, 3.6 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei RT gerührt, anschließend am Rotationsverdampfer eingengt und durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2 : 1) gereinigt. Die Verbindung **10** wurde als farbloser Feststoff erhalten

(285 mg, 57 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O); **Schmp.** 79.8 - 80.3 °C; **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3128, 2958, 2881, 1743, 1631, 1400, 1246, 1169, 1072, 895, 806, 563 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.64 - 1.75 (m, 2 H, (CHH)C), 1.87 - 1.97 (m, 2 H, (CHH)CH), 2.10 - 2.22 (m, 2 H, (CHH)CH), 2.24 - 2.35 (m, 2 H, (CHH)C), 4.71 (tt, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1 H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.91 (s, 1 H, CH); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO):  $\delta$  = 24.71 (7, 11), 27.41 (8, 10), 75.55 (6), 77.08 (9), 82.95 (3), 172.44 (2), 185.41 (4); **MS** (FAB, 30°C): *m/z* (%) = 355.3 (4) [2M+Na]<sup>+</sup>, 333.1 (8) [2M+H]<sup>+</sup>, 189.0 (18) [M+Na]<sup>+</sup>, 166.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>; **FT-ICR** (ESI) für [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>: berechnet 189.05222, gef. 189.05224.

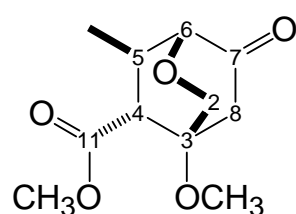
### 5-Methoxy-6H-pyran-3-on (80)



Eine Lösung des Diketons **78** (1.14 g, 10.00 mmol) in Methanol (20 ml) wurde mit katalytischen Mengen Schwefelsäure versetzt und für 2 Stunden refluxiert. Durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließender Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 2 : 1) erhielt man den vinylogenen Ester **80** als farblosen, kristallinen Feststoff (896 mg, 6.99 mmol, 70 %).

$R_f$  = 0.46 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.** 72 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 2 H, 2-H), 4.24 (s, 2 H, 6-H), 5.46 ppm (s, 1 H, 4-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 65.30 (6), 71.35 (2), 99.61 (4), 175.90 (5), 194.84 ppm (3); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3082, 2951, 2846, 2407, 1751, 1662, 1608, 1446, 1227, 991, 602 cm<sup>-1</sup>; **FTICR** (ESI) für [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>: berechnet 151.03657, gef. 151.03635.

### 4-Methoxy-6-methyl-7-oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-methylcarboxylat (81)

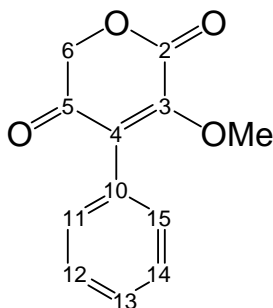


Zu einer Lösung von LDA (0.3 M in THF, 3.67 ml, 1.10 mmol) wurde unter N<sub>2</sub> bei -25 °C eine Lösung des vinylogenen Esters **80** (128 mg, 1.00 mmol) in THF (2 ml) langsam zugetropft und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung von Methylcrotonat (85  $\mu$ l, 0.80 mmol) in THF (1.5 ml) wurde zugetropft und die Reaktionslösung weitere 2 h gerührt. Nach erwärmen auf RT wurde diese auf kalte Salzsäure (2 N, 5 ml) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3  $\times$  10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (10 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) gereinigt. Man erhielt den Bicyclus **81** als farbloses Öl (152 mg, 0.67 mmol, 83 %).



$R_f = 0.63$  (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.23$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.19 - 2.28 (m, 1 H, 5-H), 2.49 (dd,  $J = 18.3, 1.9$  Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 2.59 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1 H, 4-H), 2.95 (dd,  $J = 18.4, 1.8$  Hz, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, 6-H), 3.69 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.79 - 3.82 ppm (m, 2 H, 2-H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 18.75$  (CH<sub>3</sub>), 33.88 (5), 41.43 (8), 50.90 (OCH<sub>3</sub>), 51.93 (4), 52.26 (COOCH<sub>3</sub>), 69.44 (2), 73.79 (3), 77.07 (6), 173.04 (11), 204.40 ppm (7). IR (CaF<sub>2</sub>-Film):  $\nu_{max} = 2958, 2885, 1739, 1446, 1373, 1284, 1203, 1119, 891$  cm<sup>-1</sup>; FTICR (ESI) für [C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>: berechnet 251.08899, gef. 251.08905.

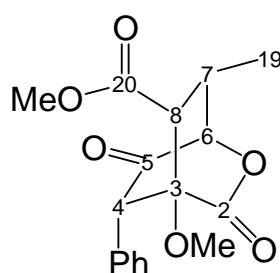
### 3-Methoxy-4-phenylpyran-2,5-dione (86)



Eine Lösung der vinylogen Säure **85** (817 mg, 4.0 mmol) in THF (10 ml) wurde mit einer Diazomethan-Lsg. (ca. 0.25 M in Et<sub>2</sub>O, 40 ml, 10 mmol) versetzt und 30 Minuten bei 0 °C sowie 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf eisgekühlte Salzsäure (2 M, 35 ml) gegossen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit ges. wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 ml) gewaschen, über NaSO<sub>4</sub>, getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt **86** wurde als rötlicher Feststoff erhalten (735 mg, 84 %).

$R_f = 0.28$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3.91$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.03 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.27 - 7.47 ppm (m, 5 H, arom H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 61.39$  (9), 72.51 (6), 127.91 (11, 15), 128.22 (10), 129.03 (13), 129.36 (4), 129.98 (12, 14), 153.31 (3), 158.07 (2), 189.94 ppm (5).

#### 4-Methoxy-6-methyl-3,7-dioxo-8-phenyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-carboxymethylester (87)

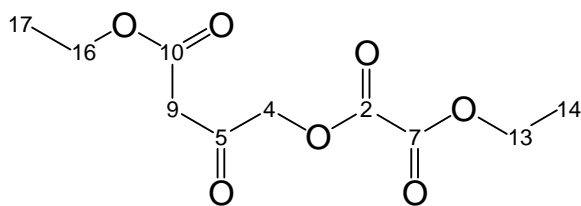


Zu einer Lösung von Diisopropylamin (0.50 ml, 3.6 mmol) in THF (10 ml) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-BuLi (1.3 ml, 2.5 M in Hexan, 3.3 mmol) langsam zugetropft. Nach halbstündigem Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Lösung auf  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Eine Lösung des vinylogenen Esters **86** (654 mg, 3.0 mmol) in THF (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt.

Eine Lösung von Methylcrotonat (380 ml, 3.6 mmol) in THF (5 ml) wurde zugegeben und die tief rote Reaktionslösung wurde 2 h bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Erwärmen auf RT und 1 h Rühren bei dieser Temperatur wurde die Lösung auf kalte Salzsäure (2 M, 10 ml) gegossen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit ges. wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (30 ml), sowie Ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4 : 1) gereinigt. Das bicyclische Produkt **87** wurde als farbloser Feststoff erhalten (596 mg, 62 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.93-3.03 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.36-3.43 (m, 1 H,  $\text{PhCH}$ ), 3.86 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.68 (s, 1 H,  $\text{CHCO}_2$ ), 4.80 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1 H,  $\text{OCHC=O}$ ), 7.50-7.52 ppm (m, 5 H, arom. H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.28 (19), 33.70 (7), 47.88 ( $\text{COCH}_3$ ), 53.00 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 53.16 (8), 54.58 (4), 79.09 (3), 84.39 (6), 128.15, 128.55, 129.74 (5 CH, arom.), 131.37 (C, arom), 168.68 (20), 171.02 (2), 202.09 ppm (5).

#### 4-Ethoxy-2,4-dioxobutylethyloxalat (89)

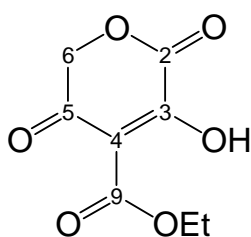


Zu Kaliummonoethyloxalat (**83**) (11.2 g, 72.0 mmol) in DMSO (120 ml) und Wasser (25 ml) wurde schnell das Bromoketon **88** (10.0 , 47.8 mmol) gegeben. Nach 2 h

Rühren bei 45 °C und abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung mit DCM (100 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und 5 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **89** wurde als farbloser Feststoff erhalten (9.02 g, 36.6 mmol, 77 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 17-*H*), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 14-*H*), 3.52 (s, 2 H, 9-*H*), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 16-*H*), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 13-*H*), 4.98 ppm (s, 2 H, 4-*H*); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.84 (14), 13.95 (17), 46.01 (9), 61.86 (16), 63.54 (13), 69.15 (4), 156.60 (2), 156.69 (7), 166.0 (10), 194.41 ppm (5).

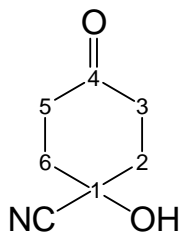
### 5-Hydroxy-3,6-dioxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-carboxyethylester (**90**)



Zu einer Lösung von DBU (11.0 ml, 73.0 mmol) in DMF (35 ml) wurde bei -15 °C langsam eine Lösung des Oxalats **89** (9.0 g, 37 mmol) in DMF (35 ml) getropft. Nach 2 h Rühren wurde die Reaktionslösung vorsichtig auf eisgekühlte Salzsäure (1 M, 300 ml) gegossen. Nach Extraktion mit Ether (3 x 100 ml) wurden die gesammelten organischen Phasen mit Salzsäure gewaschen (1 M, 3 x 50 ml). Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **90** wurde als blaßgelber Feststoff erhalten (2.81 g, 13.7 mmol, 60 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, 6-*H<sub>a</sub>*), 4.72 ppm (d, *J* = 16.8, 1 H, 6-*H<sub>b</sub>*); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.41 (CH<sub>3</sub>), 63.57 (CH<sub>2</sub>), 69.60 (6), 130.96 (4), 157.05 (2), 158.27 (9), 166.48 (3), 194.85 ppm (5).

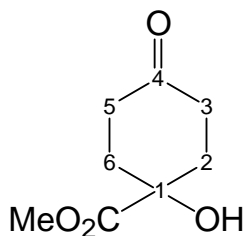
### 1-Hydroxy-4-oxocyclohexanecarbonitrile (**88**)



Zu einer Lösung von 1,4-Cyclohexadion (1.60 g, 14.0 mmol) in DCM (10 ml) wurde nacheinander bei 0 °C TMSCN (2.2 ml, 16.0 mmol) sowie  $ZnI_2$  (230 mg, 0.70 mmol) gegeben. Nach 5 Stunden Rühren bei RT wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde über Nacht in Salzsäure (1 M, 20 ml) gerührt. Extraktion mit EtOAc sowie anschließende Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , PE/EtOAc, 1 : 1) lieferte das gewünschte Cyanhydrin **88** als farblosen Feststoff (1.10 g, 7.9 mmol, 55 %).

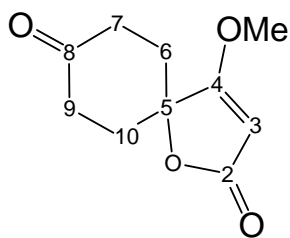
$R_f$  = 0.26 ( $SiO_2$ , PE/EtOAc 1 : 1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.27 - 2.40 (m, 4 H, 3-H, 5-H), 2.44 – 2.54 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.58 – 2.71 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 3.24 ppm (s, 1 H, OH);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 36.12 (2, 6), 36.69 (3, 5), 66.64 (1), 120.81 (CN), 207.12 ppm (4).

### 1-Hydroxy-4-oxocyclohexanecarboxymethylester (**89**)



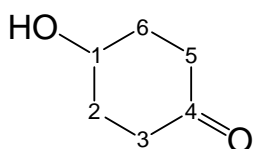
Zu einer Lösung des Cyanhydrins **88** (1.11 g, 7.90 mmol) in MeOH (30 ml) wurde bei RT Salzsäure (konz., 30 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h unter Refluxbedingungen gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend durch Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , EE/PE 1 : 1) gereinigt. Der  $\alpha$ -Hydroxyester **89** wurde als farbloser Feststoff erhalten (612 mg, 3.6 mmol, 46 %).

$R_f$  = 0.24 ( $SiO_2$ , PE/EtOAc, 1 : 1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $MeOD-D_4$ ):  $\delta$  = 1.47 - 2.24 (m, 6 H), 2.45 - 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 3.63 (s, 1 H, OH), 3.67 ppm (s, 3 H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $MeOD-D_4$ ):  $\delta$  = 35.30 (2, 6), 37.20 (3, 5), 52.91 ( $CH_3$ ), 73.38 (1), 177.13 ( $CO_2Me$ ), 212.81 ppm (4).

**4-Methoxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-ene-2,8-dione (91)**

Eine Lösung des  $\alpha$ -Hydroxyesters **89** (430 mg, 2.50 mmol) in THF (15 ml) wurde bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung des Ketenylids **90** (605 mg, 2.00 mmol) in THF (15 ml), sowie kat. Mengen *p*-TsOH (10 mg) versetzt und das Gemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach 1 h Rühren bei RT und unter Refluxbedingungen über Nacht wurde das Lösungsmittel entfernt und das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt **91** wurde als weißer Feststoff erhalten (266 mg, 1.34 mmol, 67 %).

$R_f = 0.17$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.00$  (ddd,  $J = 15.2, 2.6, 2.2$  Hz, 2 H, 6-*H*, 10-*H*), 2.24 (td,  $J = 13.9, 5.1$  Hz, 2 H, 7-*H*, 9-*H*), 2.42 (ddd,  $J = 15.4, 2.5, 2.3$  Hz, 2 H, 6-*H*, 10-*H*), 2.79 (td,  $J = 14.5, 6.4$  Hz, 2 H, 7-*H*, 9-*H*), 3.90 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.05 ppm (s, 1 H, 3-*H*);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 32.86$  (6, 10), 36.56 (7, 9), 59.40 (CH<sub>3</sub>), 81.35 (5), 87.25 (3), 170.70 (2), 183.99 (4), 208.15 ppm (8).

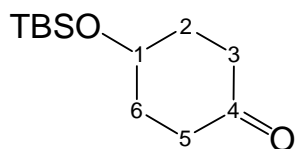
**4-Hydroxycyclohexanon (92)**

Eine Lösung von 1,4-Cyclohexandiol (2.32 g, 20.0 mmol), KBrO<sub>3</sub> (3.34 g, 20.0 mmol) und CAN (1.10 g, 2.0 mmol) in MeCN/H<sub>2</sub>O (1 : 1, 50 ml) wurde 30 min bei  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Fortschritt der Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle überwacht. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung mit Et<sub>2</sub>O (75 ml) versetzt. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit ges. wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (50 ml) sowie Ges. NaCl-Lsg. (2 × 50 ml) gewaschen. Die gesammelten wäßrigen Phasen wurden mit Et<sub>2</sub>O (2 × 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) wurde der Ketoalkohol **92** als farbloses Öl erhalten (1.80 g, 79 %).

$R_f = 0.26$  (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.74 - 1.93$  (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.08 - 2.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>C=OCH<sub>2</sub>), 2.42 (ddd,  $J = 14.7, 8.3, 6.3$  Hz, 2 H,

$\text{CH}_2\text{C}=\text{OCH}_2$ ), 3.65 (s, 1 H, OH), 4.00 ppm (tt,  $J = 6.6, 3.3$  Hz, 1 H, CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.22$  (C-2, C-6), 36.87 (C-3, C-5), 65.38 (C-1), 212.02 ppm (C-4).

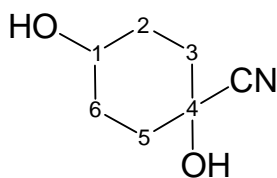
#### 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)cyclohexanon (**93**)



Eine Lösung von 4-Hydroxycyclohexanon (342 mg, 3.00 mmol), Imidazol (225 mg, 3.30 mmol), DMAP (18 mg, 0.15 mmol) und TBDMSCl (497 mg, 3.30 mmol) in DCM (10 ml) wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf ges. wäßrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (7 ml) gegossen. Nach Trennung der Phasen, wurde die wäßrige Phase mit DCM (2 x 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 10 : 1) erhielt man Verbindung **93** als farbloses Öl (678 mg, 99 %).

$R_f = 0.47$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 10 : 1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.08$  (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.90 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.81 - 2.00 (m, 4 H,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.18 - 2.26 (m, 2 H,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.61 - 2.70 (m, 2 H,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.11 ppm (tt,  $J = 5.0, 2.6$  Hz, 1 H, CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.89$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.04 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.73 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.14 (2, 6), 36.89 (3, 5), 211.86 ppm (4).

#### 1,4-Dihydroxycyclohexancarbonitril (**94**)

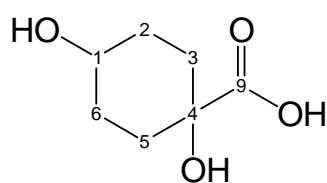


Zu einer Lösung des Ketons **93** (8.00 g, 35.0 mmol) in DCM (25 ml) wurde bei 0 °C  $\text{TMSCN}$  (5.13 ml, 38.5 mmol) und trockenes  $\text{ZnI}_2$  (560 mg, 1.75 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 5 h bei RT gerührt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Die erhaltene Lösung wurde am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde 12 h bei RT mit Salzsäure (1 M, 100 ml) gerührt. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 100 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1) lieferte das Cyanhydrin **94** als farblosen Feststoff in einem Verhältnis von *cis/trans* 5 : 1 (3.32 g, 67 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 2); **Schmp.** 121 - 126 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO): δ = 1.47 - 1.64 (m, 4 H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 - 1.79 (m, 2 H, C(CHH)), 1.82 - 1.92 (m, 2 H, C(CHH)), 3.44 - 3.53 (m, 0.2 H, *trans* CH), 3.54 - 3.66 (m, 1 H, *cis* CH), 4.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, *cis* CHOH), 4.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 0.2 H, *trans* CHOH), 6.36 (s, 1 H, *cis* OH), 6.47 ppm (s, 0.2 H, *trans* OH); **<sup>13</sup>C NMR**: (100 MHz, DMSO): δ = 29.46 (2, 6), 33.18 (3, 5), 64.28 (4), 66.94 (1), 123.14 ppm (CN); **MS** (EI, 70eV): *m/z* (%) = 142.1 (6) [M+H]<sup>+</sup>, 124.2 (8) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 115.2 (100) [M+H-HCN]<sup>+</sup>, 97. 2(58) [M+H-HCN-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>; **FT-ICR** (ESI) für [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: berechnet 164.06820, gef. 164.06790.

### 1,4-Dihydroxycyclohexancarbonsäure (**95**)

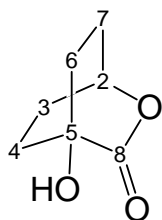


Das Cyanhydrin **94** (3.10 g, 22.0 mmol) wurde mit Salzsäure (konz., 2 ml) versetzt und 2.5 h bei 110 °C unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (10 ml) versetzt, mit NaCl gesättigt und mit EtOAc (5 × 20 ml)

extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4) erhielt man die Verbindung **95** als farblosen Feststoff (2.86 g, 81 %).

**R<sub>f</sub>** = 0 - 0.2 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO): δ = 1.34 - 1.79 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 3.30 - 3.43 (m, 1 H, CH), 4.49 (s, 1 H, CHOH), 4.85 (s, 1 H, COH), 12.30 ppm (s, 1 H, CO<sub>2</sub>H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO): δ = 30.19 (2, 6), 32.53 (3, 5), 68.06 (4), 71.37 (1), 178.10 ppm (9); **IR** (KBr): *v*<sub>max</sub> = 3371, 3267, 2958, 2865, 2634, 2534, 1709, 1439, 1281, 1072, 937, 551 cm<sup>-1</sup>; **FT-ICR** (ESI) für [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>: berechnet 183.06278, gef. 183.06270.

#### 4-Hydroxy-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-3-on (96)

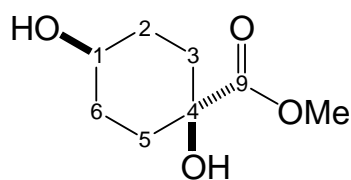


Zu einer Lösung der  $\alpha$ -Hydroxysäure **95** (561 mg, 3.50 mmol) in THF (70 ml) wurde Triphenylphosphin (918 mg, 3.50 mmol) und DEAD (40 % in Toluol, 1.92 ml, 4.20 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h bei RT gerührt und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt.

Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 2 : 1) gab das bicyclische Lacton **96** als farblosen Feststoff (264 mg, 53 %).

$R_f$  = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.74 - 1.96 (m, 4 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COH), 2.00 - 2.20 (m, 4 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH), 3.37 (s, 1 H, OH), 4.65 - 4.76 ppm (m, 1 H, CH); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.27 (3, 7), 30.35 (4, 6), 69.62 (5), 75.39 (2), 178.62 ppm (8); IR (KBr):  $\nu_{max}$  = 3425, 2954, 2881, 1739, 1396, 1095, 941, 579 cm<sup>-1</sup>; FT-ICR (ESI) für [C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>Na]<sup>+</sup>: berechnet 165.05222, gef. 165.05259.

#### 1,4-Dihydroxycyclohexancarboxymethylester (98)



Zu einer Lösung des Cyanhydrins **94** (2.12 g, 15.0 mmol) in MeOH (35 ml) wurde Salzsäure (konz., 35 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 36 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc solange extrahiert

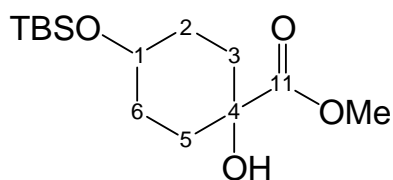
bis das gebildete Ammoniumchlorid ausfiel. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4) gereinigt. Das Produkt **98** wurde als farbloser Feststoff erhalten (1.83 g, 70 %).

$R_f$  = 0.22 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4); Schmp. 82 - 84.5 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.40 - 1.66 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 3.29 - 3.44 (m, 1 H, CH), 3.60 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.49 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1 H, CHOH), 5.12 ppm (s, 1 H, COH); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 30.00 (2, 6), 32.42 (3, 5), 51.65 (OCH<sub>3</sub>), 67.75 (4), 71.80 (1), 176.53 (9); IR (KBr):



$\nu_{\max} = 3390, 3320, 2954, 2870, 1735, 1446, 1256, 1072, 980, 621 \text{ cm}^{-1}$ ; **FT-ICR** (ESI) für  $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}]^+$ : berechnet 197.07843, gef. 197.07811.

#### 4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-hydroxycyclohexancarboxymethylester (**99**)

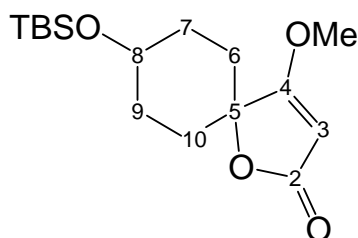


Eine Lösung von  $\alpha$ -Hydroxyesters **98** (696 mg, 4.00 mmol), Imidazol (300 mg, 4.40 mmol), DMAP (24 mg, 0.20 mmol) und TBDMSCl (663 mg, 4.40 mmol) in DMF (35 ml) wurde 12 h bei RT gerührt. Die

Reaktionslösung wurde auf ges. wäßrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (7 ml) gegossen. Nach Trennung der Phasen, wurde die wäßrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  30 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10 : 1) gab Verbindung **99** als farblosen Feststoff (1.10 g, 95 %).

$R_f = 0.55$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 4 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.03$  (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.86 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.66 - 1.84 (m, 8 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (s, 1 H, OH), 3.57 - 3.69 (m, 1 H, OCH), 3.74 ppm (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.65$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.11 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.82 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.54 (2, 6), 33.16 (3,5), 52.66 (OCH<sub>3</sub>), 69.97 (1), 72.57 (4), 177.58 ppm (11).

#### 8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (**100**)



Zu einer Lösung des  $\alpha$ -Hydroxyesters **99** (433 mg, 1.50 mmol) in THF (8 ml) wurde bei  $-10 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Lösung des Phosphanylidens **90** (544 mg, 1.80 mmol) in THF (8 ml) langsam zugetropft und kat. Mengen *p*-TsOH (6 mg) zugegeben. Die Reaktion wurde bei dieser

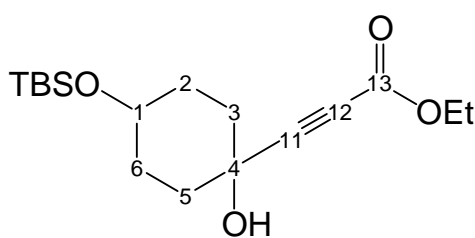
Temperatur für 1 h gerührt und anschließend unter Refluxbedingungen für weitere 12 h. Die Reaktionsmischung wurde auf kalte ges. wäßrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (20 ml) gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  30 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen wurden

über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 1 : 4) gereinigt. Man erhielt das Spirotetronat **100** als farblosen Feststoff (339 mg, 72 %).

Alternativ wurde unter  $\text{N}_2$  zu Methanol (100 ml) Natrium (1.44 g, 62.5 mmol) gegeben. Nach abgeschlossener Wasserstoffentwicklung wurde der Propiolsäureester **102** (8.15 g, 25 mmol) zugegeben, die Reaktionslösung für 2 h refluxiert und das Reaktionsgemisch in Analogie zu der oben beschriebenen Methode aufgearbeitet. Man erhielt Verbindung **100** als farblosen Feststoff (5.02 g, 64 %).

$R_f = 0.32$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 4); **Schmp.** 145 - 150 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.04$  (s, 6 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.87 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.64 - 1.85 (m, 8 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.57 - 3.66 (m, 1 H,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.95 ppm (s, 1 H,  $\text{CH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.60$  ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.09 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.80 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.12 (6, 10), 31.72 (7, 9), 59.38 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.37 (8), 82.56 (5), 87.32 (3), 171.69 (2), 185.69 (4); **IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3113, 2935, 2888, 1759, 1635, 1446, 1365, 1241, 1057, 833, 463 \text{ cm}^{-1}$ ; **FT-ICR** (ESI) für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiNa}]^+$ : berechnet 335.16491, gef. 335.16526.

#### [4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxycyclohexyl]propiolsäureethylester (**102**)

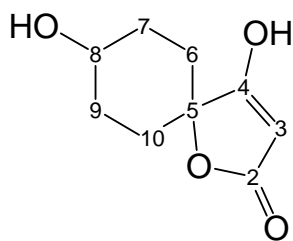


Zu einer Lösung von Ethylpropiolat (2.73 ml, 27.0 mmol) in THF (50 ml) wurde bei  $-78$  °C langsam *n*-BuLi (13 ml, 2.5 M in Hexan, 32.4 mmol) getropft. Nach 1 h Rühren bei  $-78$  °C wurde eine Lösung des Cyclohexanons **93** (6.17 g, 27.0 mmol) in THF (5 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde weitere 2 h bei  $-78$  °C gerührt und anschließend auf RT erwärmt. Nach einer weiteren Stunde wurde die Reaktionslösung auf ges. wäßrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (50 ml) gegossen. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 25 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) wurde das Produkt **102** als farbloser

wachsartiger Feststoff erhalten (8.31 g, 94 %).

$R_f = 0.68$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 4); **Schmp.** 89.7 - 90.5 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.01$  (s, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 - 1.70 (m, 4 H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 - 1.81 (m, 2 H, C(CHH)<sub>2</sub>), 1.96 - 2.05 (m, 2 H, C(CHH)<sub>2</sub>), 2.39 (s, 1 H, OH), 3.80 - 3.86 (m, 1 H, CH), 4.20 ppm (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.9$  (SiCH<sub>3</sub>), 13.95 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.98 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.72 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.84 (2, 6), 34.28 (3, 5), 62.06 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.00 (4), 67.93 (1), 75.59 (12), 90.11 (11), 153.58 ppm (13); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3413, 2954, 2857, 2230, 1714, 1472, 1369, 1254, 1057, 1019, 968, 848$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB):  $m/z$  (%) = 349.1 (3) [M+Na]<sup>+</sup>, 327.1 (7) [M+H]<sup>+</sup>, 309 (28) [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 177 (95) [M+H-H<sub>2</sub>O-HOTBDMS]<sup>+</sup>, 105.1 (100) [M+H-H<sub>2</sub>O-HOTBDMS-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>; **FT-ICR** (ESI) für [C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>SiNa]<sup>+</sup>: berechnet 349.18056, gef. 349.18053.

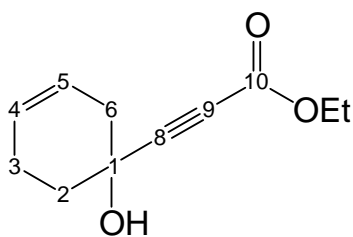
#### 4,8-Dihydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (103)



Das Methyltetronat **100** (6.25 g, 20 mmol) wurde in Salzsäure (5 M, 100 ml) aufgenommen und 5 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt, mit *n*-Hexan (2 x 50 ml) gewaschen, mit NaCl gesättigt und mit EtOAc (10 x 100 ml) extrahiert. Die gesammelten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1 : 4 (+ 0.1 % AcOH)) gab die Tetronsäure **103** als farblosen kristallinen Feststoff (3.14 g, 85 %).

$R_f = 0.25$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4 (+ 0.1 % AcOH)); **Schmp.** 170.4 - 173.9 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO):  $\delta = 1.33 - 1.57$  (m, 4 H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.70 - 1.86 (m, 4 H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.36 - 3.49 (m, 1 H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.78 (s, 1 H, CH), 12.63 ppm (s, 1 H, COH); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO):  $\delta = 30.96$  (6, 10), 31.27 (7, 9), 67.14 (8), 81.82 (5), 86.50 (3), 172.07 (2), 185.01 ppm (4); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3251, 3132, 2938, 2862, 1893, 1732, 1678, 1620, 1304, 1053, 976, 802$  cm<sup>-1</sup>; **FT-ICR** (ESI) für [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na]<sup>+</sup>: berechnet 207.06278, gef. 207.06264.

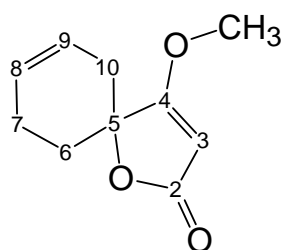
### 3-(1-Hydroxycyclohex-3-en-1-yl)propionsäureethylester (106)



Zu einer Lösung von Ethylpropiolat (2.50 ml, 25.5 mmol) in THF (50 ml) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 9.30 ml, 23.2 mmol) langsam zugetropft und eine halbe Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das 3-Cyclohexenon **105** (2.23 g, 23.2 mmol) wurde langsam zugetropft und das Gemisch weitere 3 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (50 ml) gequencht und mit EtOAc (3 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 10 : 1) gereinigt. Das Produkt **106** wurde als farbloses Öl erhalten, das mit der Zeit kristallisierte (2.83 g, 14.5 mmol, 62 %).

$R_f = 0.35$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 4 : 1); **Schmp.**  $34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.81 - 2.05 (m, 2 H, 3-*H*), 2.16 - 2.30 (m, 3 H, 2-*H*, OH), 2.30 - 2.42 (m, 1 H, 6-*H*), 2.48 - 2.65 (m, 1 H, 6-*H*), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.48 - 5.61 (m, 1 H, 5-*H*), 5.67 - 5.82 ppm (m, 1 H, 4-*H*);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.98$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 22.97 (3), 34.56 (2), 38.73 (6), 62.11 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 66.17 (1), 74.91 (9), 89.80 (8), 122.27 (4), 126.55 (5), 153.51 ppm (10); **IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3270, 2927, 2237, 1705, 1241, 1029, 756, 660\text{ cm}^{-1}$ .

### 4-Methoxy-1-oxaspiro[4.5]deca-3,7-dien-2-on (107)

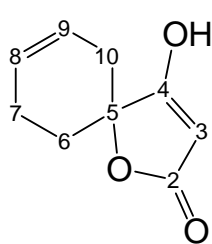


Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natrium (690 mg, 30.0 mmol) vorgelegt und mit 100 ml Methanol (abs., 100 ml) versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wurde das Propiolat **106** (3.88 g, 20.0 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde mit Salzsäure (1 M, 50 ml) gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die org. Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie

(SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1) gereinigt. Das Spirotetronat **107** wurde als weißer Feststoff erhalten (2.42 g, 13.4 mmol, 67 %).

$R_f = 0.39$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1); **Schmp.** 98 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.65 - 1.78$  (m, 1 H, 7-*H*), 1.82-1.96 (m, 1 H, 6-*H*), 1.98 - 2.10 (m, 1 H, 7-*H*), 2.12 - 2.23 (m, 1 H, 10-*H*), 2.28 - 2.45 (m, 1 H, 6-*H*), 2.48 - 2.62 (m, 1 H, 10-*H*), 3.87 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) 5.00 (s, 1 H, 3-*H*), 5.58 - 5.70 (m, 1 H, 8-*H*), 5.74 - 5.88 ppm (m, 1 H, 9-*H*); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.69$  (7), 29.08 (6), 32.69 (10), 59.46 (13), 82.08 (5), 87.53 (3), 122.18 (9), 126.45 (8), 171.77 (2), 185.63 ppm (4); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3459, 3116, 2919, 1747, 1627, 1454, 1180, 952, 806, 645 \text{ cm}^{-1}$ .

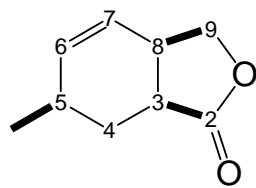
#### 4-Hydroxy-1-oxaspiro[4.5]deca-3,7-dien-2-on (**108**)



Das Methyltetronat **107** (2.37 g, 13.2 mmol) wurde in Salzsäure (5 M, 50 ml) aufgenommen und 5 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Wasser (50 ml) verdünnt, mit NaCl gesättigt und mit EtOAc (5 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer auf 10 ml eingeeengt. Die Tetronsäure **108** fiel als farbloser kristalliner Feststoff aus der Lösung aus. Dieser wurde abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet (1.82 g, 11 mmol, 83 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta = 1.50 - 1.68$  (m, 1 H, 6-*H*), 1.75 - 2.03 (m, 2 H, 6-*H*, 7-*H*), 2.06- 2.69 (m, 2 H, 7-*H*, 10-*H*), 2.39 - 2.69 (m, 1 H, 10-*H*), 4.84 (s, 1 H, 3-*H*), 5.56 - 5.72 (m, 1 H, 8-*H*), 5.70 - 5.95 (m, 1 H, 9-*H*), 12.71 ppm (s, 1 H, OH); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta = 21.37$  (7), 28.42 (6), 32.31 (10), 81.00 (5), 86.82 (3), 122.96 (9), 126.12 (8), 172.11 (2), 184.79 ppm (4).

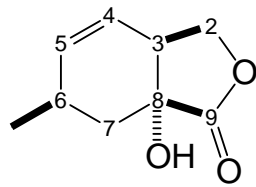
### 6-Methyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1(3H)-on (**118**)



Zu einer Lösung von 2,4-Hexadien-1-ol (25.00 g, 255 mmol) in Toluol (500 ml) wurde bei 0 °C Methylmagnesiumbromid (3 M, 170.00 ml, 510 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacrylat (55.50 ml, 510 mmol) sowie 1-Pentanol (27.75 ml, 255 mmol) versetzt. Nach 48 h bei RT wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1) gereinigt. Man erhielt das Lacton **118** als farblose Flüssigkeit (487 mg, 228 mmol, 89 %).

$R_f$  = 0.72 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Sdp.** 78 °C/0.2 mbar; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.04 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (td,  $J$  = 12.4, 9.6 Hz, 1 H, 4-H<sub>a</sub>), 2.02 (ddd,  $J$  = 13.0, 5.2, 5.1 Hz, 1 H, 4-H<sub>b</sub>), 2.22 - 2.28 (m, 1 H, 5-H), 2.68 (ddd,  $J$  = 11.9, 8.1, 5.1 Hz, 1 H, 8-H), 3.02 - 3.08 (m, 1 H, 3-H), 3.90 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.45 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 5.54 - 5.58 (m, 1 H, 7-H), 5.74 ppm (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1 H, 6-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.10 (CH<sub>3</sub>), 28.73 (4), 28.92 (5), 34.95 (3), 38.09 (8), 71.90 (9), 122.52 (7), 136.37 (6), 179.34 ppm (2); **IR** (Film):  $\nu_{max}$  = 3012, 2958, 1774, 1458, 1176, 1011, 741 cm<sup>-1</sup>; **FT-ICR** (ESI) für [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Na]<sup>+</sup>: berechnet 175.07295, gef. 175.07295.

### 7a-Hydroxy-6-methyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1(3H)-on (**119**)

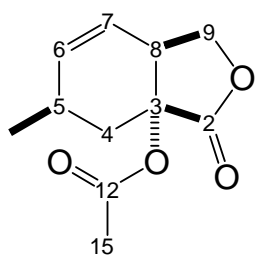


Zu einer Lösung des Lactons **118** (4.11 g, 27.00 mmol) in THF (150 ml) und HMPT (4.95 ml, 27.00 mmol) wurde unter N<sub>2</sub> bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.5 M, 11.88 ml, 29.70 mmol) langsam zugetropft. Nach einer viertel Stunde wurde die tiefrote Reaktionslösung mit Triethylphosphit (9.40 ml, 54.00 mmol) versetzt. Sauerstoff wurde unter leichtem Fluß bis zur vollständigen Entfärbung der Reaktionslösung (~15 min) durch die Reaktion geleitet. Dann wurde die Reaktion weitere 10 min bei Raumtemperatur mit Sauerstoff gesättigt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (1 M, 100 ml) versetzt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1) gereinigt. Man erhielt den tertiären Alkohol **119** als farblosen, kristallinen Feststoff (4.28 g, 25.44 mmol, 94 %).

$R_f = 0.64$  (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O); **Schmp.** 78 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.07$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (dd,  $J = 13.6, 11.3$  Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.87 (dd,  $J = 13.6, 4.8$  Hz, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 2.47 - 2.61 (m, 1 H, 6-H), 2.91-3.01 (m, 1 H, 3-H), 3.03 (s, 1 H, OH), 3.75 (dd,  $J = 10.3, 9.1$  Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.50 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 5.50 - 5.62 (m, 1 H, 4-H), 5.78 ppm (dd,  $J = 10.1, 1.0$  Hz, 1 H, 5-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.51$  (CH<sub>3</sub>), 25.48 (6), 35.55 (7), 41.83 (3), 70.35 (2), 72.54 (8), 136.07 (5), 179.51 ppm (9); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3401, 2950, 2865, 1758, 1338, 1114, 1025, 736$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 169.0 (100) [M+H<sup>+</sup>], 153.9 (66), 107.0 (48); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 169.086456, gef. 168.08664.

### 5-Methyl-3-oxo-1,4,5,7a-tetrahydro-2-benzofuran-3a(3H)-ylacetat (**120**)



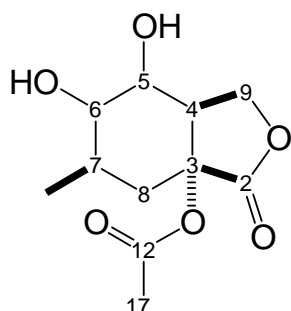
Zu einer Lösung des tertiären Alkohols **192** (0.99 g, 5.90 mmol) in Et<sub>3</sub>N (2.5 ml) wurden bei RT Essigsäureanhydrid (0.61 ml, 6.49 mmol) sowie katalytische Mengen DMAP (144 mg, 1.18 mmol) zugegeben. Nach 15 min wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (1 M, 5 ml) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach

Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) gereinigt. Man erhielt die acetylierte Verbindung **120** als farblosen, kristallinen Feststoff (1.22 g, 5.80 mmol, 98 %).

$R_f = 0.79$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.** 64 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.08$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (dd,  $J = 13.8, 11.6$  Hz, 1 H, 4-H<sub>a</sub>), 2.04 - 2.12 (m, 1 H, 4-H<sub>b</sub>), 2.09 (s, 3 H, 15-H), 2.44 - 2.58 (m, 1 H, 5-H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H, 8-H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.62 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 5.49 - 5.57 (m, 1 H, 6-H), 5.78 ppm (dd,  $J = 10.1, 1.0$  Hz, 1 H, 7-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.55$  (CH<sub>3</sub>), 20.94 (15), 25.54 (5), 34.80 (4), 37.24 (8), 69.92 (9), 77.23 (3), 121.32 (7),

135.50 ppm (6); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3548, 3459, 2958, 1781, 1373, 1238, 1029, 752, 466  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 211.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 151.1 (96), 136.1 (67), 107.2 (78); **HRMS** (FAB, 50 °C) für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ : berechnet 211.097016, gef. 211.0957.

### 6,7-Dihydroxy-5-methyl-3-oxohexahydro-2-benzofuran-3a(3H)-ylacetat (**121**)

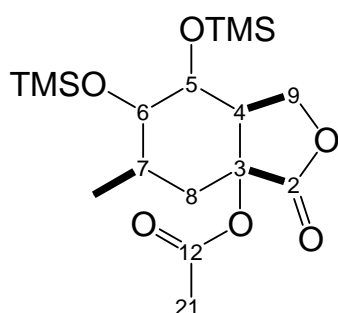


Zu einer Lösung des Cyclohexenderivats **120** (1.20 g, 5.71 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (20 : 1, 50 ml) wurde bei 0 °C NMO (1.41 g, 12.0 mmol) zugegeben, sowie eine wäßrige Osmiumtetroxid-Lsg. (4 % in H<sub>2</sub>O, 1.81 ml, 0.29 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Nach Quenchen der Reaktion mit Natriumdisulfit (465 mg) und Kieselgur (~ 1.2 g) wurde die Reaktionslösung eine weitere Stunde gerührt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und durch Filtration vom Feststoff befreit. Das Rohprodukt wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) erhielt man die Dihydroxyverbindung **121** als farblosen Feststoff (1.30 g, 5.34 mmol, 93 %).

$R_f$  = 0.12 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.** 161 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.94 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.47 - 1.59 (m, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 1.67 - 1.78 (m,  $J$  = 14.4 Hz, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 1.95 - 2.01 (m, 1 H, 7-H), 2.02 (s, 3 H, 17-H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H, 4-H), 3.31 - 3.40 (m, 1 H, 6-H), 3.62 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, OH), 4.03 (dd,  $J$  = 11.1, 9.4 Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.47 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 4.53 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.58 ppm (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1 H, OH); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 17.39 (CH<sub>3</sub>), 20.85 (17), 26.90 (7), 36.31 (8), 43.11 (4), 65.5 (9), 66.43 (5), 72.27 (6), 77.22 (3), 169.33 (12), 174.24 ppm (2); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3436, 3320, 2931, 1778, 1369, 1249, 1114, 1049  $\text{cm}^{-1}$ ; **MS** (EI, 250 °C/130 °C, 70 eV)  $m/z$  (%): 245.0 (2)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 184.0 (48), 154.9 (100); **HRMS** (EI) für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6+\text{H}]^+$ : berechnet 245.102487, gef. 245.10439.



### 5-Methyl-3-oxo-6,7-bis[(trimethylsilyl)oxy]hexahydro-2-benzofuran-3a(3H)-ylacetat (**123**)

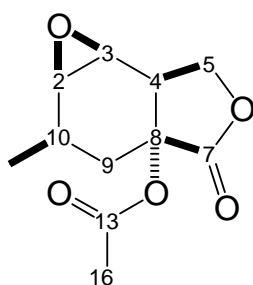


Zu einer Lösung der Dihydroxyverbindung **121** (1.50 g, 6.15 mmol) in DCM (100 ml) wurde bei 0 °C Imidazol (0.92 g, 13.53 mmol) sowie DMAP (151 mg, 1.23 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam mit Trimethylsilylchlorid (2.39 ml, 18.45 mmol) versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das

Rohprodukt wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und über eine basisch konditionierte Säule (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) gereinigt. Hierfür wurde die Säule vor Auftrag des Rohprodukts mit dem doppelten Leerlaufvolumen an Laufmittel, das mit ~ 1 % Triethylamin versetzt war gespült. Man erhielt die disilylierte Verbindung **123** als farblosen, kristallinen Feststoff (2.35 g, 6.04 mmol, 98 %).

$R_f = 0.57$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1); **Schmp.** 112 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.10$  (d,  $J = 13.9, 18$  Hz, SiCH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (dd,  $J = 15.0, 12.3$  Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 2.02 - 2.10 (m, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 2.06 (s, 3 H, 21-H), 2.25 - 2.38 (m, 1 H, 7-H), 3.29 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1 H, 6-H), 3.42 - 3.51 (m, 1 H, 4-H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H, 5-H), 3.85 - 3.96 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.50 ppm (t,  $J = 9.2$  Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.32$  (SiCH<sub>3</sub>), 18.24 (CH<sub>3</sub>), 20.87 (21), 37.09 (8), 43.9 (7), 66.24 (9), 69.86 (4), 75.06 (5), 77.18 (3), 169.68 (12), 174.28 ppm (2); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 2958, 2873, 1778, 1735, 1369, 1249, 1106, 840, 752$  cm<sup>-1</sup>;

### 2-Methyl-4-oxohexahydrooxireno[e][2]benzofuran-3a(4H)-ylacetat (**124**)



Zu einer Lösung des tertiären Alkohols **125** (600 mg, 3.26 mmol) in Et<sub>3</sub>N (1.5 ml) wurden bei Raumtemperatur Essigsäureanhydrid (0.34 ml, 3.59 mmol) sowie katalytische Mengen DMAP (80 mg, 0.65 mmol) gegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (1 M, 5 ml) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> wurde das

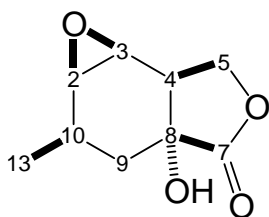
Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) gereinigt. Man erhielt das Epoxid **124** als farblosen, kristallinen Feststoff (640 mg, 2.83 mmol, 87 %)

Alternativ wurde zu einer Lösung des Cyclohexenderivats **120** (420 mg, 2.00 mmol) in DCM (20 ml) bei 0 °C *m*-CPBA (1.48 g, 6.00 mmol, 70 %ig) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Durch zweifache säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) erhielt man das Epoxid **124** (376 mg, 1.66 mmol, 83 %).

Analytische Daten des Hauptdiastereomers:

$R_f$  = 0.42 (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O); **Schmp.** 126 - 130 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (dd,  $J$  = 14.2, 12.1 Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 1.64 (dd,  $J$  = 14.2, 2.0 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.04 (s, 3 H, 16-H), 2.22 - 2.35 (m, 1 H, 10-H), 3.14 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.21 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.30 - 3.39 (m, 4-H), 4.17 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 4.62 ppm (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.03 (CH<sub>3</sub>), 20.73 (16), 24.22 (10), 30.54 (9), 35.76 (4), 49.24 (2), 56.89 (3), 66.44 (5), 75.72 (8), 169.64 (13), 173.84 ppm (7); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 2973, 2927, 1778, 1743, 1446, 1369, 1238, 1029, 459 cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 227.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 167.1 (78), 137.1 (62); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 227.091926, gef. 227.09661.

### 3a-Hydroxy-2-methylhexahydrooxireno[e][2]benzofuran-4(2H)-on (**125**)

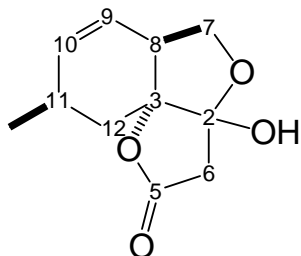


Zu einer Lösung des Cyclohexenderivats **119** (800 mg, 4.76 mmol) in DCM (30 ml) wurde bei 0 °C *m*-CPBA (1.76 g, 10.19 mmol, 70 %ig) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweifacher Säulen-

chromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) erhielt man das Epoxid **125** als farblosen, wachsartigen Feststoff (622 mg, 3.38 mmol, 71 %).

$R_f = 0.32$ (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O); **Schmp.** 76 - 81 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.15$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 13-H), 1.35 (dd,  $J = 13.8, 11.8$  Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 1.45 - 1.53 (m, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 2.30 - 2.45 (m, 1 H, 10-H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H, 4-H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4.19 (dd,  $J = 10.4, 9.1$  Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 4.55 ppm (t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.11$  (13), 23.90 (10), 32.33 (9), 40.00 (4), 49.06 (3), 57.26 (2), 66.82 (5), 71.54 (8), 179.22 ppm (7); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3367, 2931, 1766, 1438, 1222, 1022, 806, 570$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 185.1 (43) [M+H<sup>+</sup>], 183.1 (100), 155.1 (61), 137.1 (72); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>+ H]<sup>+</sup>: berechnet 185.081366, gef. 185.07656.

### 3a-Hydroxy-8-methyl-3,3a,5,5a,8,9-hexahydro-2H-furo[3,2-c][2]benzofuran-2-on (127)



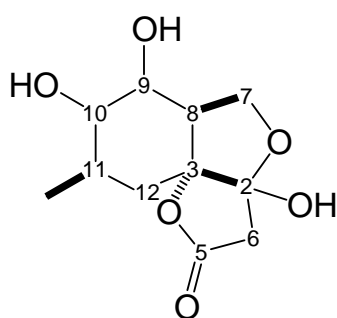
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (0.15 ml, 1.05 mmol) in THF (3 ml) wurde bei -35 °C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 0.40 ml, 1.00 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt und auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung des Cyclohexenderivats **120** (105 mg, 0.50 mmol) in THF (2 ml) wurde langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (1 M, 5 ml) gequencht und nach Sättigung der wässrigen Phase mit NaCl mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Man erhielt das Halbacetal **127** als farblosen, kristallinen Feststoff (92 mg, 0.44 mmol, 87 %).

Alternativ wurde zu einer Lösung von KHMDS (0.5 M in Toluol, 53.2 ml, 26.60 mmol) bei -78 °C unter N<sub>2</sub> eine Lösung des Cyclohexenderivats **120** (2.80 g, 13.30 mmol) in THF (20 ml) langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT

gerührt. Durch analoge Aufarbeitung erhielt man das Halbacetal **127** (2.78 g, 13.22 mmol, 99 %).

$R_f = 0.74$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4); **Schmp.** 139 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.09$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (dd,  $J = 13.9, 11.9$  Hz, 1 H, 12-H<sub>a</sub>), 1.84 (dd,  $J = 14.3, 4.2$  Hz, 1 H, 12-H<sub>b</sub>), 2.36 - 2.48 (m, 1 H, 11-H), 2.74 - 2.83 (m, 1 H, 8-H), 2.89 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1 H, 6-H<sub>a</sub>), 3.01 - 3.10 (m, 1 H, 6-H<sub>b</sub>), 3.58 (dd,  $J = 11.4, 8.8$  Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 4.17 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 5.48 - 5.55 (m,  $J = 9.9, 2.9$  Hz, 1 H, 10-H), 5.79 ppm (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H, 9-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.85$  (CH<sub>3</sub>), 26.60 (11), 33.96 (12), 43.00 (6), 46.50 (8), 70.35 (7), 93.78 (3), 107.66 (2), 121.21 (9), 136.90 (10), 172.79 ppm (5); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3355, 2954, 1770, 1643, 1423, 1292, 991, 667$  cm<sup>-1</sup>.

### 3a,6,7-Trihydroxy-8-methyloctahydro-2H-furo[3,2-c][2]benzofuran-2-on (**129**)

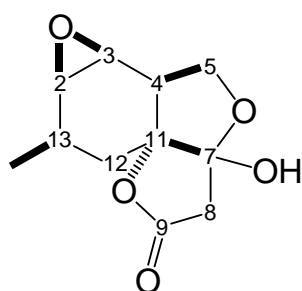


Zu einer Lösung von LDA (0.3 M in THF, 43.90 ml, 13.17 mmol) wurde bei -78 °C eine Lösung der silylierten Dihydroxyverbindung **123** (2.44 g, 6.27 mmol) in THF (5 ml) langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (2 M, 20 ml) gequencht und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Nach Sättigung der wässrigen Phase mit NaCl wurde diese mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Man erhielt das Halbacetal **129** als farblosen, kristallinen Feststoff (1.20 g, 4.92 mmol, 78 %).

Alternativ wurde zu einer Lösung von KHMDS (0.5 M in Toluol, 20.60 ml, 10.30 mmol) bei -78 °C eine Lösung der silylierten Dihydroxyverbindung **123** (2.00 g, 5.15 mmol) in THF (10 ml) langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte in analoger Weise. Man erhielt das Halbacetal **129** (1.05 g, 4.29 mmol, 83 %).

$R_f = 0.31$  (SiO<sub>2</sub>, EtOAc); **Schmp.** 174 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta = 1.02$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (dd,  $J = 14.8, 4.4$  Hz, 1 H, 12-H<sub>a</sub>), 1.56 - 1.69 (m, 1 H, 12-H<sub>b</sub>), 1.78 (td,  $J = 11.8, 5.2$  Hz, 1 H, 11-H), 2.38 - 2.49 (m, 1 H, 8-H), 2.73 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H, 6-H<sub>a</sub>), 2.83 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H, 6-H<sub>b</sub>), 3.23 - 3.47 (m, 2 H, 10-H, OH), 3.71 - 3.86 (m, 1 H, 9H), 4.07 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 4.42 - 4.63 (m, 2 H, 7-H, OH), 6.97 ppm (s, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta = 20.13$  (CH<sub>3</sub>), 31.72 (12), 33.80 (11), 40.81 (6), 44.79 (8), 69.42 (9), 69.66 (7), 73.53 (10), 94.89 (3), 107.30 (2), 172.71 ppm (5); IR (KBr):  $\nu_{max} = 3552, 3459, 3255, 2951, 2889, 1759, 1442, 1276, 1079, 968, 698$  cm<sup>-1</sup>.

**3a-Hydroxy-8-methyloctahydro-5H-furo[3,2-c]oxireno[g][2]benzofuran-5-on**  
(131)



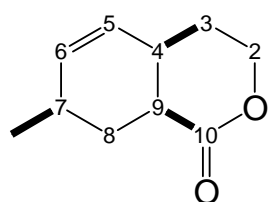
Zu einer Lösung von LDA (0.3 M in THF, 10.47 ml, 3.14 mmol) wurde bei -78 °C eine Lösung des Epoxids **124** (0.36 g, 1.57 mmol) in THF (25 ml) langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (1 M, 10 ml) gequencht und nach Sättigung der wäßrigen Phase mit NaCl mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) gereinigt. Man erhielt das Halbacetal **131** als farblosen, kristallinen Feststoff (289 mg, 1.28 mmol, 81 %).

Alternativ wurde zu einer Lösung von KHMDS (0.5 M in Toluol, 17.68 ml, 8.84 mmol) bei -78 °C unter N<sub>2</sub> eine Lösung des Epoxids **124** (1.00 g, 4.42 mmol) in THF (8 ml) langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT gerührt. Nach analoger Aufarbeitung erhielt man das Halbacetal **131** (889 mg, 3.93 mmol, 89 %).

$R_f = 0.36$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.** 118 - 125 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.54 (dd,  $J = 14.7, 4.8$  Hz, 1 H, 12-H<sub>a</sub>), 1.84 (dd,  $J$

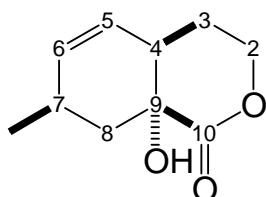
= 14.8, 11.8 Hz, 1 H, 12-H<sub>b</sub>), 2.26 - 2.39 (m, 1 H, 13-H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H, 3-H), 2.81 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 2.97 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 3.15 - 3.28 (m, 2 H, 4-H, 2-H), 3.54 (s, 1 H, OH), 3.97 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 4.24 ppm (t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.96$  (CH<sub>3</sub>), 25.65 (13), 30.60 (12), 41.66 (8), 44.23 (4), 50.66 (3), 56.90 (2), 68.42 (5), 92.27 (11), 108.04 (7), 172.14 ppm (9); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3359, 2977, 2938, 1778, 1427, 1211, 991, 644, 447$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (EI, 250 °C/90 °C, 70 eV)  $m/z$  (%): 226.0 (18) [M<sup>+</sup>], 166.9 (98), 139 (100), 121.0 (27); **HRMS** (EI) für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: berechnet 226.084101, gef. 226.08137.

### 7-Methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-1H-isochromen-1-on (133)



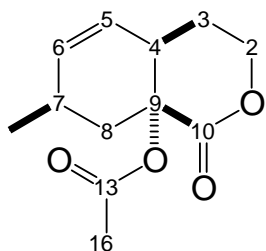
Zu einer Lösung von 3,5-Heptadien-1-ol (0.25 g, 2.20 mmol) in Toluol (5 ml) wurde bei 0 °C Methylmagnesiumbromid (3 M in Toluol, 1.47 ml, 4.40 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacrylat (0.48 ml, 4.40 mmol) sowie 1-Pentanol (0.24 ml, 2.20 mmol) versetzt. Nach 48 Stunden Reaktionszeit bei RT wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1) gereinigt. Man erhielt das Lacton **133** als farblose Flüssigkeit (310 mg, 1.86 mmol, 85 %).

$R_f = 0.53$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.99$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.30 - 1.43 (m, 1 H, 8-H), 1.66 - 1.79 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.80 - 1.89 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.10 (td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz, 1 H, 8-H), 2.24 - 2.35 (m, 1 H, 7-H), 2.47 - 2.56 (m, 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.81 (ddd,  $J = 12.3, 6.1, 3.5$  Hz, 1 H, 9-H), 4.25 (td,  $J = 11.5, 3.28$  Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.40 (ddd,  $J = 11.18, 4.61, 2.65$  Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 5.52 - 5.58 (m, 1 H, 5-H), 5.60 - 5.66 ppm (m, 1 H, 6-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.20$  (CH<sub>3</sub>), 27.27 (3), 30.71 (7), 32.21 (8), 32.41 (4), 40.12 (9), 69.17 (2), 126.92 (5), 134.80 (6), 174.15 ppm (10); **IR** (Film):  $\nu_{max} = 2954, 1727, 1454, 1400, 1218, 1079, 809, 493$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 167.1 (100) [M+H<sup>+</sup>], 121.2 (18), 93.1 (21); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 167.107196, gef. 167.10264.

**8a-Hydroxy-7-methyl-3,4,4a,7,8,8a-hexahydro-1H-isochromen-1-on (134)**

Zu einer Lösung des Lactons **133** (304 mg, 1.83 mmol) in THF (5 ml) und HMPT (0.34 ml, 1.83 mmol) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*-Butyllithium (2.5 M, 0.81 ml, 2.01 mmol) langsam zugetropft. Nach einer viertel Stunde wurde die tief rote Reaktionslösung mit Triethylphosphit (0.64 ml, 3.66 mmol) versetzt. Sauerstoff wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis zur vollständigen Entfärbung der Reaktionslösung ( $\sim 15$  min) und weitere 10 min bei Raumtemperatur durch die Reaktionslösung geleitet. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (1 M, 10 ml) versetzt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 4 : 1) gereinigt. Man erhielt das  $\alpha$ -Hydroxylacton **134** als farblosen, kristallinen Feststoff (250 mg, 1.37 mmol, 75 %).

$R_f = 0.45$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.**  $84\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.04$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.44$  (dd,  $J = 13.5, 11.0$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_a$ ),  $1.72 - 1.84$  (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ),  $1.86$  (dd,  $J = 13.5, 5.4$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_b$ ),  $2.07$  (ddd,  $J = 14.7, 8.2, 4.2$  Hz, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ),  $2.48-2.62$  (m, 2 H, 4-H, 7-H),  $3.12$  (s, 1 H, 12-H),  $4.31$  (td,  $J = 10.9, 3.3$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_a$ ),  $4.39$  (dt,  $J = 11.2, 4.4$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_b$ ),  $5.51-5.59$  (m, 1 H, 6-H),  $5.67$  ppm (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H, 5-H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.62$  ( $\text{CH}_3$ ),  $26.41$  (7),  $30.06$  (3),  $38.58$  (4),  $38.99$  (8),  $68.73$  (2),  $72.29$  (9),  $125.55$  (5),  $133.62$  (6),  $177.30$  ppm (10); **IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3412, 2967, 2871, 1738, 1311, 1016, 751\text{ cm}^{-1}$ ; **MS** (FAB,  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ )  $m/z$  (%):  $182.1$  (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ],  $167.0$  (47),  $120.1$  (31).

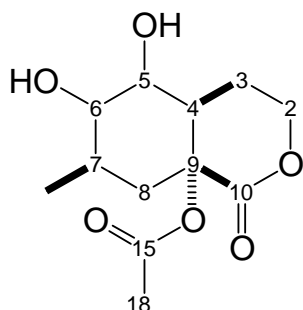
**7-Methyl-1-oxo-4,4a,7,8-tetrahydro-1H-isochromen-8a(3H)-ylacetat (135)**

Zu einer Lösung des tertiären Alkohols **134** (248 mg, 1.36 mmol) in  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 ml) wurden bei RT Essigsäureanhydrid (0.14 ml, 1.50 mmol) sowie katalytische Mengen DMAP (33 mg, 0.27 mmol) gegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (20 ml, 1 M) versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom

Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) gereinigt. Man erhielt die acylierte Verbindung **135** als farblosen, kristallinen Feststoff (262 mg, 1.17 mmol, 86 %).

$R_f = 0.61$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.** 71 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.03$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (dd,  $J = 13.6, 11.1$  Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 1.68 - 1.77 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.97-2.05 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.07 (s, 3 H, 16-H), 2.18 (dd,  $J = 13.8, 5.2$  Hz, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 2.54-2.64 (m,  $J = 13.6, 9.1, 4.7, 2.2$  Hz, 1 H, 7-H), 2.86 (ddd,  $J = 12.8, 3.7, 1.8$  Hz, 1 H, 4-H), 4.34 (ddd,  $J = 11.0, 4.2, 2.0$  Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.51 (ddd,  $J = 12.8, 10.9, 2.2$  Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 5.42-5.49 (m, 1 H, 6-H), 5.63 ppm (dd,  $J = 10.11, 1.26$  Hz, 1 H, 5-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.65$  (CH<sub>3</sub>), 20.96 (16), 26.76 (7), 30.69 (3), 36.45 (8), 37.63 (4), 68.28 (2), 77.51 (9), 125.24 (5), 133.20 (6), 170.84 (10), 171.79 ppm (13); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3501, 3423, 2972, 1746, 1204, 1104, 749$  cm<sup>-1</sup>;

### 5,6-Dihydroxy-7-methyl-1-oxohexahydro-1*H*-isochromen-8a(3*H*)-ylacetat (**136**)



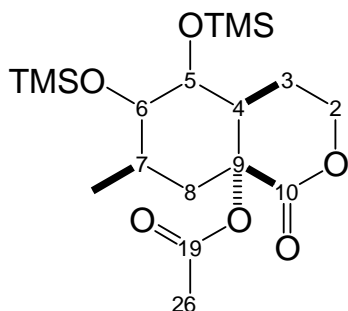
Zu einer Lösung des Cyclohexenderivats **135** (260 mg, 1.16 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (20 : 1, 15 ml) wurde bei 0 °C NMO (285 mg, 2.44 mmol) gegeben, sowie eine wäßrige Osmiumtetroxid-Lsg. (4 %ig, 0.37 ml, 0.06 mmol) langsam zutropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Nach Quenchen der Reaktion mit Natriumdisulfit (~ 80 mg) und Kieselgur (~ 0.5 g) wurde die Reaktionslösung eine weitere Stunde gerührt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und durch Filtration vom Feststoff befreit. Durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) erhielt man das Diol **136** als farblosen Feststoff (237 mg, 0.92 mmol, 79 %).

$R_f = 0.16$  (SiO<sub>2</sub>, EtOAc); **Schmp.** 171 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.67 - 1.84 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub>, 3-H<sub>b</sub>, 8-H<sub>a</sub>), 1.97 (s, 3 H, 18-H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H, 8-H<sub>b</sub>), 2.05 - 2.18 (m,  $J = 16.8, 16.8, 6.4, 6.2$  Hz, 1 H, 7-H), 2.76 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H, 4-H), 3.16 (ddd,  $J = 10.6, 7.3, 3.2$  Hz, 1 H, 5-H), 3.57 - 3.62 (m, 1 H,



6-H), 4.17 - 4.24 (m, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.27 - 4.33 (m, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 4.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, OH), 4.42 ppm (d,  $J = 3.5$  Hz, 1 H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta = 17.41$  (CH<sub>3</sub>), 20.95 (18), 25.04 (3), 28.02 (7), 38.79 (8), 41.93 (4), 68.76 (2), 71.96 (5), 72.01 (6), 77.48 (9), 170.01 (10), 170.85 ppm (15); **IR (KBr)**:  $\nu_{\text{max}} = 3451, 3331, 2925, 1725, 1349, 1213, 1102$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (EI, 250 °C/130 °C, 70 eV)  $m/z$  (%): 259.0 (3) [M+H<sup>+</sup>], 198.0 (53), 168.9 (100); **HRMS** (EI) für [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>: berechnet 259.118162, gef. 259.11996.

### 7-Methyl-1-oxo-5,6-bis[(trimethylsilyl)oxy]hexahydro-1H-isochromen-8a(3H)-ylacetat (137)

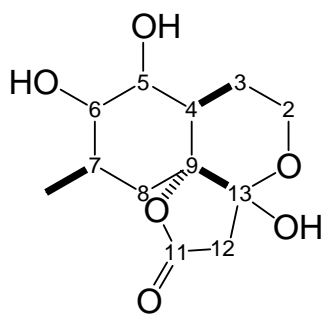


Zu einer Lösung der Dihydroxyverbindung **136** (227 mg, 0.88 mmol) in DCM (15 ml) wurde bei 0 °C Imidazol (132 mg, 1.94 mmol) sowie DMAP (22 mg, 0.18 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam mit Trimethylsilylchlorid (0.34 ml, 2.64 mmol) versetzt und eine halbe Stunde bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Säule wurde mit dem doppelten Leerlaufvolumen an Laufmittel, das 1% Triethylamin enthielt, gespült. Nach Reinigung über diese basisch konditionierte Säule (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) erhielt man die disilylierte Verbindung **137** als farblosen, kristallinen Feststoff (251 mg, 0.62 mmol, 71 %).

$R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1); **Schmp.** 118 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.08$  (s, 9 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.13 (s, 9 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.57 (t,  $J = 13.5$  Hz, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 1.81 (dt,  $J = 14.1, 1.6$  Hz, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.91 -2.03 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 2.04 - 2.12 (m, 1H, 8-H<sub>b</sub>), 2.07 (s, 3 H, 26-H), 2.42 (m,  $J = 12.5, 10.2, 6.8, 3.7$  Hz, 1 H, 7-H), 2.89 (dt,  $J = 13.8, 1.6$  Hz, 1 H, 4-H), 3.27 (dd,  $J = 10.6, 2.5$  Hz, 1 H, 5-H), 3.66 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, 6-H), 4.36 (ddd,  $J = 10.9, 4.6, 1.6$  Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 4.43 ppm (td,  $J = 11.6, 2.5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.33$  (SiCH<sub>3</sub>), 0.50 (SiCH<sub>3</sub>), 18.07 (17), 21.10 (26), 26.33 (3), 28.08 (7), 40.01 (8), 43.75 (4), 68.36 (2),

74.48 (5), 74.97 (6), 77.49 (5), 170.71 (10), 171.29 ppm (19); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 2923, 2837, 1729, 1711, 1327, 1084, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

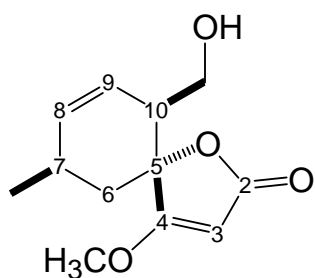
### 3a,7,8-Trihydroxy-9-methyloctahydro-2H,5H-furo[2,3-*j*]isochromen-2-on (139)



Zu einer Lösung von KHMDS (0.5 M in Toluol, 2.40 ml, 1.20 mmol) wurde bei  $-78$  °C eine Lösung des Silylethers **137** (220 mg, 0.55 mmol) in THF (2 ml) langsam zugetropft und das Gemisch weitere 30 min bei  $-78$  °C sowie 10 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit Salzsäure (2 M, 5 ml) gequencht und eine halbe Stunde bei RT gerührt. Nach

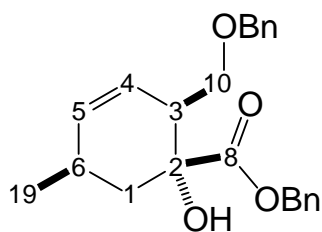
Sättigung der wäßrigen Phase mit NaCl wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) gereinigt. Man erhielt das Halbacetal **139** als farblosen, kristallinen Feststoff (135 mg, 0.52 mmol, 95 %).

$R_f$  = 0.11 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc); **Schmp.** 179 °C;  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 0.93 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40-1.59 (m, 3 H, 3- $\text{H}_a$ , 3- $\text{H}_b$ , 8- $\text{H}_a$ ), 1.70 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1 H, 8- $\text{H}_b$ ), 1.86-1.96 (m, 1 H, 7-H), 2.04-2.14 (m, 1 H, 4-H), 2.33 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1 H, 12- $\text{H}_a$ ), 3.10-3.20 (m, 2 H, 6-H, 12- $\text{H}_b$ ), 3.52-3.57 (m, 1 H, 5-H), 3.57-3.68 (m, 1 H, 2- $\text{H}_a$ ), 3.72-3.81 (m, 1 H, 2- $\text{H}_b$ ), 4.14 (s(b), 1 H, OH), 4.30 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H, OH), 6.67 ppm (s, 1 H, OH);  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  = 18.32 ( $\text{CH}_3$ ), 24.80 (3), 28.22 (7), 33.17 (8), 38.12 (12), 43.77 (4), 61.17 (2), 72.67 (5), 72.75 (6), 86.00 (9), 99.79 (13), 172.90 ppm (11); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3531, 3223, 2859, 1724, 1398, 1229, 1057, 925  $\text{cm}^{-1}$ ;

**6-(Hydroxymethyl)-4-methoxy-9-methyl-1-oxaspiro[4.5]deca-3,7-dien-2-on (144)**

Zu einer gekühlten Lösung von Diazomethan (0.5 M in Et<sub>2</sub>O, 19.20 ml, 9.60 mmol) wurde das Halbacetal **127** (1.01 g, 4.80 mmol) als Feststoff portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung bei 0 °C bis zur beendeten Gasentwicklung gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Essigsäure gequenchet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) erhielt man das Methyltetronat **144** als farblosen, kristallinen Feststoff (998 mg, 4.43 mmol, 92 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 4); **Schmp.** 88 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 0.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (dd, *J* = 13.5, 10.7 Hz, 1 H, 6-H<sub>a</sub>), 1.62 - 1.70 (m, 1 H, 6-H<sub>b</sub>), 2.06 - 2.13 (m, 1 H, 10-H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H, 7-H), 3.29 - 3.37 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.44 - 3.52 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, OH), 5.30 (s, 1 H, 3-H), 5.58-5.67 ppm (m, 2 H, 8-H, 9-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 20.63 (CH<sub>3</sub>), 27.33 (7), 35.02 (6), 47.56 (10), 59.79 (OCH<sub>3</sub>), 61.16 (CH<sub>2</sub>OH), 83.31 (5), 88.19 (3), 125.17 (9), 133.01 (8), 170.85 (2), 185.73 ppm (4); **IR** (KBr): *v*<sub>max</sub> = 3409, 3100, 2931, 1739, 1627, 1223, 1014, 740 cm<sup>-1</sup>;

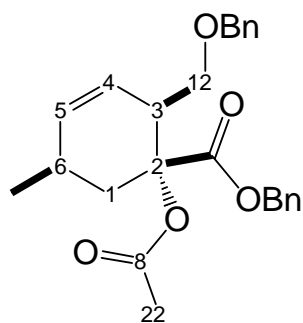
**Benzyl-2-[(benzyloxy)methyl]-1-hydroxy-5-methylcyclohex-3-en-1-carboxylat (149)**

Eine Suspension des Lactons **119** (4.00 g, 23.80 mmol), von gepulvertem KOH (5.34 g, 95.20 mmol) und Benzylbromid (8.48 ml, 71.4 mmol) in Toluol (50 ml) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 48 h bei 95 - 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (50 ml, 1 M) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) gereinigt. Man erhielt den Benzylester

**149** als farblosen, kristallinen Feststoff (7.80 g, 21.29 mmol, 89 %).

$R_f = 0.46$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1); **Schmp.** 63 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.96$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 19-H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 1.84 (dd,  $J = 13.9, 5.6$  Hz, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 2.33 - 2.43 (m, 1 H, 6-H), 2.44 - 2.52 (m, 1 H, 3-H), 2.96 (s, 1 H, 7-H), 3.25 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 10-H<sub>a</sub>), 3.28 - 3.35 (m, 1 H, 10-H<sub>b</sub>), 4.23 - 4.31 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Bn), 4.85 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Bn), 4.98 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Bn), 5.39 - 5.45 (m, 1 H, 4-H), 5.63 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H, 5-H), 7.14 - 7.29 ppm (m, 10 H, Benzyl-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.82$  (19), 27.19 (6), 34.90 (1), 47.08 (3), 67.33 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Bn), 71.20 (10), 72.83 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Bn), 74.37 (2), 122.88 (4), 127.52, 127.56, 128.14, 128.25, 128.31, 128.50 (10 CH, arom.), 134.99 (5), 135.40 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 137.94 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 175.34 (8); **IR** (KBr):  $\nu_{max} = 3463, 2958, 2873, 1704, 1272, 1091, 744, 547$  cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 409.2 (100) [M+H<sup>+</sup>], 367.1 (82), 181.0 (40), 153.9 (100), 135.9 (82); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 367.190916, gef. 367.19684.

### Benzyl-1-(acetyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-5-methylcyclohex-3-en-1-carboxylat (150)

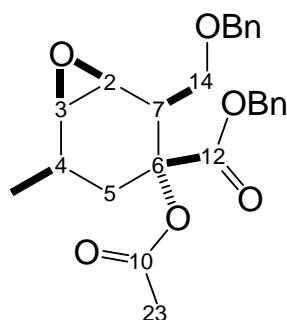


Zu einer Lösung des tertiären Alkohols **149** (4.76 g, 13.0 mmol) in Et<sub>3</sub>N (5 ml) wurden bei Raumtemperatur Essigsäureanhydrid (1.35 ml, 14.30 mmol) sowie katalytische Mengen DMAP (318 mg, 2.6 mmol) zugegeben. Nach 15 min wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (10 ml, 1 M) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> wurde das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) gereinigt. Das acetylierte Produkt **150** wurde als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (5.17 g, 12.65 mmol, 97 %).

$R_f = 0.61$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1); **Schmp.** 64 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, 21-H), 1.68 (dd,  $J = 14.2, 11.7$  Hz, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 2.01 (s, 3 H, 22-H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 2.68 (dd,  $J = 14.40, 5.3$  Hz, 1 H, 3-H), 2.73 - 2.79

(m, 1 H, 6-H), 3.26 - 3.32 (m, 1 H, 12-H<sub>a</sub>), 3.36 (m, 1 H, 12-H<sub>b</sub>), 4.28 - 4.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.84 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 4.98 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.45 - 5.54 (m, 1 H, 4-H), 5.61 - 5.67 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H, 5-H), 7.15 - 7.33 ppm (m, 10 H, Benzyl-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.59$  (21), 21.01 (22), 27.69 (6), 31.67 (1), 43.77 (3), 66.80 (24), 70.24 (12), 72.99 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 80.99 (2), 123.06 (4), 127.58, 127.78, 127.99, 128.19, 128.28, 128.32 (10 CH, arom.), 134.47 (5), 135.70 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 137.92 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 170.17 (10), 171.10 ppm (8); IR (KBr):  $\nu_{max} = 3027, 2954, 2861, 1731, 1457, 1265, 1083, 740$  cm<sup>-1</sup>; MS (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 409.2 (100) [M+H<sup>+</sup>], 301.1 (66), 181.0 (72), 153.9 (51); HRMS (FAB, 50 °C) für [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 409.201477, gef. 409.19611.

### 3-(Acetyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-3-benzylester (151)

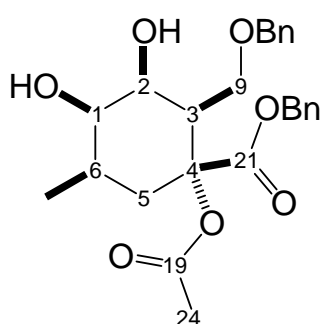


Zu einer Lösung des Cyclohexenderivats **150** (3.55 g, 8.70 mmol) in DCM (80 ml) wurde bei 0°C *m*-CPBA (4.29 g, 17.40 mmol, 70 %ig) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) gereinigt. Nach zweifachem Säulen erhielt man das Epoxid **151** als farblosen, kristallinen Feststoff (2.93 g, 6.89 mmol, 79 %).

$R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EA, 4 : 1); **Schmp.** 90 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.11$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (dd,  $J = 14.2, 12.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 1.80 - 1.94 (m, 1 H, 4-H), 2.03 (s, 3 H, 23-H), 2.33 (dd,  $J = 14.4, 4.5$  Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 2.62 (q,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 7-H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H, 2-H), 3.31 - 3.37 (m, 2 H, 3-H, 14-H<sub>a</sub>), 3.66 (dd,  $J = 9.9, 5.9$  Hz, 1 H, 14-H<sub>b</sub>), 4.34 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.40 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.83 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 4.95 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 7.08 - 7.22 (m, 2 H, Benzyl-H), 7.27 - 7.41 ppm (m, 8 H, Benzyl-H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.68$  (CH<sub>3</sub>), 20.92 (23), 26.48 (4), 27.76 (5), 40.90 (7), 53.15 (3), 56.80 (2), 66.96 (14, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 73.29 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 80.01 (6),

127.63, 127.80, 128.13, 128.26, 128.31, 128.37 (10 CH, arom.), 135.40 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 137.89 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 169.66 (12), 170.15 ppm (10); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 2965, 2884, 1735, 1454, 1261, 755, 701 cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 425.0 (100) [M+H<sup>+</sup>], 316.9 (24), 180.9 (36); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 425.196387, gef. 425.19598.

### 1-(Acetyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-3,4-dihydroxy-5-methylcyclohexanbenzylester (152)

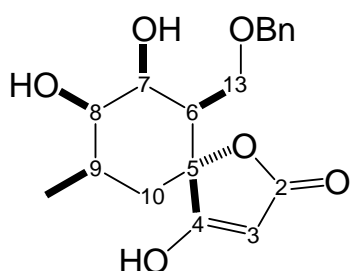


Zu einer Lösung des Cyclohexenderivats **150** (3.84 g, 9.40 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (20 : 1, 80 ml) wurde bei 0 °C NMO (2.31 g, 19.74 mmol) zugegeben sowie eine wässrige Osmiumtetroxid-Lsg. (4 % in H<sub>2</sub>O, 2.99 ml, 0.47 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Nach Quenchen der Reaktion mit Natriumdisulfit (~750 mg) und Kieselgur (~2 g) wurde die Reaktionslösung eine weitere Stunde gerührt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Rohprodukt wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Die Dihydroxyverbindung **152** wurde so als farbloser Feststoff erhalten (3.92 g, 8.87 mmol, 94 %).

$R_f$  = 0.13 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 1 : 1); **Schmp.** 112 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.90 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.70 - 1.80 (m, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 1.80-1.90 (m, 1 H, 6-H), 2.00 (s, 3 H, 24-H), 2.20 - 2.28 (m,  $J$  = 14.1 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 2.44 - 2.49 (m,  $J$  = 5.8, 5.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.06 - 3.14 (m, 1 H, 1-H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H, 9-H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H, 2-H), 4.25 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.28 (s, 2 H), 4.86 - 4.95 (m, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 7.20 - 7.39 ppm (m, 10 H, Benzyl-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 17.99 (CH<sub>3</sub>), 21.01 (24), 27.43 (6), 34.25 (5), 48.18 (3), 66.14 (26), 67.74 (9), 71.22 (2), 72.11 (11), 72.91 (1), 127.46, 127.49, 128.04, 128.09, 128.21, 128.37 (10 CH, arom.), 135.52 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 137.95 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 169.48 (21), 170.11 ppm (19); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3432, 3328, 2884, 1739, 1450, 1257, 740 cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 443.1 (38) [M+H<sup>+</sup>], 35.1 (54), 275.1 (72), 181.1 (100); **HRMS** (FAB, 50 °C) für

$[C_{25}H_{30}O_7 + H]^+$ : berechnet 443.206947, gef. 443.20580.

**6-[(Benzyloxy)methyl]-4,7,8-trihydroxy-9-methyl-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on  
(154)**

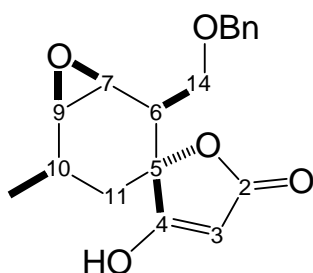


Zu einer Lösung der Dihydroxyverbindung **152** (1.22 g, 2.75 mmol) in DCM (50 ml) wurde bei 0 °C Imidazol (0.37 g, 5.50 mmol) sowie DMAP (67 mg, 0.55 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam mit Trimethylsilylchlorid (0.89 ml, 6.86 mmol) versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lsg. gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die silylierte Dihydroxyverbindung **153** wurde nach DC-Kontrolle ( $R_f = 0.74$  ( $SiO_2$ , PE/EtOAc, 4 : 1)) als Rohprodukt weiter umgesetzt. Zu einer Lösung von Diisopropylamin (0.96 ml, 6.88 mmol) in THF (5 ml) wurde bei -35 °C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 2.64 ml, 6.60 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt und auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung der silylierten Dihydroxyverbindung **153** in THF (5 ml) wurde langsam zugetropft und weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (20 ml, 2 M) versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Sättigung der wäßrigen Phase mit NaCl wurde mit  $Et_2O$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , PE/EtOAc, 1 : 10) gereinigt. Die Tetronsäure **154** wurde als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten (683 mg, 2.04 mmol, 74 %).

$R_f = 0.00 - 0.46$  ( $SiO_2$ , EtOAc);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-D_6$ ):  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 1.49 - 1.60 (m, 1 H, 10- $H_a$ ), 1.64 - 1.75 (m, 1 H, 10- $H_b$ ), 1.93 - 2.08 (m, 1 H, 9-H), 2.13 - 2.21 (m, 1 H, 6-H), 3.24 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1 H, 8-H), 3.48 (dd,  $J = 9.9, 6.6$  Hz, 1 H, 13- $H_a$ ), 3.67 (dd,  $J = 9.8, 5.3$  Hz, 1 H, 13- $H_b$ ), 3.90 - 3.96 (m, 1 H, 7-

H), 4.33 - 4.47 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.86 (s, 1 H, 3-H), 7.22 - 7.39 (m, 5 H, Benzyl-H), 12.71 ppm (s, breit, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 18.09 (CH<sub>3</sub>), 29.17 (9), 38.10 (10), 48.54 (6), 67.53 (13), 70.05 (7), 72.09 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 72.40 (8), 84.36 (5), 88.15 (3), 127.29, 127.34, 128.2 (5 CH, arom.), 138.42 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 171.73 (2), 184.36 ppm (4); IR (KBr): ν<sub>max</sub> = 3544, 3109, 2923, 2669, 1727, 1612, 1257, 740 cm<sup>-1</sup>; MS (FAB, 50 °C) m/z (%): 334.9 (100) [M+H<sup>+</sup>], 153.9 (65); HRMS (FAB, 50 °C) für [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 335.149437, gef. 335.15204.

### 2'-[(Benzyloxy)methyl]-3-hydroxy-5'-methyl-5H-spiro[furan-2,3'-[7]-oxabicyclo[4.1.0]-heptan]-5-on (155)



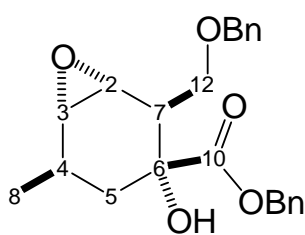
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.05 ml, 7.49 mmol) in THF (20 ml) wurde bei -35° C *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 2.75 ml, 6.86 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt und auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung des Epoxids **151** (2.65 g, 6.24 mmol) in THF (10 ml) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde weitere 30 min bei -78 °C sowie 10 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (10 ml, 1 M) gequench und nach Sättigung der wäßrigen Phase mit NaCl mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) gereinigt. Man erhielt die Tetronsäure **155** als farblosen, kristallinen Feststoffs (1.06 g, 3.35 mmol, 54 %).

*R<sub>f</sub>* = 0.10-0.38 (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O); **Schmp.** 89 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (dd, *J* = 13.6, 4.5 Hz, 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 1.41-1.51 (m, 1 H, 11-H<sub>b</sub>), 2.17-2.25 (m, 1 H, 10-H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H, 6-H), 3.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, 9-H), 3.35 (t, *J* = 4.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 14-H<sub>a</sub>), 3.64 - 3.71 (m, 1 H, 14-H<sub>b</sub>), 4.41 - 4.25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 4.81 (s, 1 H, 3-H), 7.16 - 7.48 (m, 5 H, Benzyl-H), 12.82 ppm (s, 1 H, OH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 17.98 (CH<sub>3</sub>), 26.01 (10), 31.84 (11), 41.70 (6), 52.79 (7), 56.41 (9), 67.07 (14), 72.14 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 81.62 (5), 87.4 (3), 127.37, 127.40, 128.23 (5 CH, arom.), 138.44



(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 171.47 (2), 183.97 ppm (4); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3579, 2965, 2688, 1716, 1612, 1265, 1091 cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 317.0 (83) [M+H]<sup>+</sup>, 153.9 (100); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 317.138877, gef. 317.14138.

### 2-[(Benzyloxy)methyl]-3-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxybenzylester (156)

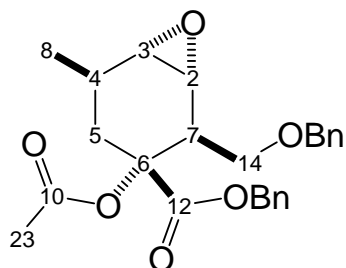


Zu einer Lösung von VO(acac)<sub>2</sub> (195 mg, 0.74 mmol) und des Cyclohexenderivats **149** (9.00 g, 24.55 mmol) in DCM (125 ml) wurde bei 0 °C *t*-Butylhydroperoxid (5.5 M in Nonan, 4.91 ml, 27.01 mmol) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 20 h bei

RT gerührt. Nach Waschen der Reaktionslösung mit ges. wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1) des Rohprodukts erhielt man das Epoxid **156** als farbloses Öl 6.69 g (17.50 mmol, 71 %).

$R_f$  = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc, 4 : 1); **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.13 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H, 8-H), 1.62 (dd,  $J$  = 14.2, 10.4 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 1.99 (dd,  $J$  = 14.2, 7.1 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 2.32 - 2.45 (m,  $J$  = 17.4, 14.6, 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.73 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.04 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.40 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H, 12-H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H, 2-H), 4.28 (s, 1 H, OH), 4.28 - 4.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph), 5.09 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 5.17 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph) 7.32 ppm (m, 10 H, Benzyl-H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.17 (8), 25.77 (4), 35.35 (5), 42.17 (7), 57.14 (2), 57.47 (3), 66.90 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 68.32 (12), 73.25 ( ), 75.41 (6), 126.92, 127.61, 127.75, 128.31, 128.34, 128.50 (10 CH, arom.), 135.45 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 137.52 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C), 172.33 ppm (10); **IR** (KBr):  $\nu_{max}$  = 3460, 2962, 2877, 1736, 1454, 1227, 1106, 744 cm<sup>-1</sup>; **MS** (FAB, 50 °C)  $m/z$  (%): 383.1 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 291.2 (5), 203.2 (8), 181.1 (100); **HRMS** (FAB, 50 °C) für [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: berechnet 382.178002, gef. 382.18052.

**Benzyl-3-(acetyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptane-3-carboxylat (157)**

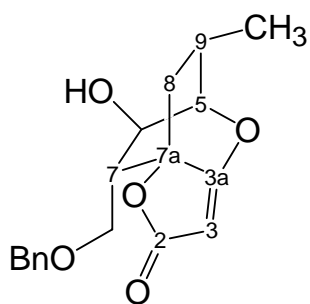


Zu einer Lösung des tertiären Alkohols **156** (5.20 g, 13.60 mmol) in  $\text{Et}_3\text{N}$  (6.25 ml) wurden bei RT Essigsäureanhydrid (1.41 ml, 14.96 mmol) zugetropft sowie katalytische Mengen DMAP (333 mg, 2.72 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde die Reaktionslösung mit Salzsäure (1 M, 25 ml) versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert.

Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 4 : 1) gereinigt. Die acylierte Verbindung **157** wurde als farbloses Öl erhalten (4.82 g, 11.35 mmol, 83 %).

$R_f = 0.25$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{EtOAc}$ , 4 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.13$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, 8-H), 1.70 (dd,  $J = 14.4, 12.4$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_a$ ), 1.90 - 2.03 (m, 1 H, 4-H), 2.06 (s, 3 H, 23-H), 2.49 (dd,  $J = 14.4, 5.6$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_b$ ), 2.73 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1 H, 7-H), 2.92 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, 2-H), 3.27 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, 3-H), 3.33-3.47 (m, 2 H, 14- $\text{H}_{a,b}$ ), 4.31 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.99 - 5.12 (m, 2 H,  $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 7.23 - 7.39 ppm (m, 10 H, Benzyl-H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.55$  (8), 21.01 (23), 26.03 (4), 32.03 (5), 41.16 (7), 55.06 (3), 55.91 (2), 66.97 ( $\text{COCH}_2\text{Ph}$ ), 67.85 (14), 73.17 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 81.08 (6), 127.54, 127.67, 128.27, 128.3, 128.44 (arom. CH), 135.30 ( $\text{COCH}_2\text{C}$ ), 137.60 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}$ ), 170.11 (12), 170.64 ppm (10); IR (film):  $\nu_{\text{max}} = 2966, 2877, 1739, 1454, 1369, 1246, 1114, 744 \text{ cm}^{-1}$ ; FT-ICR (ESI) für  $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}]^+$ : berechnet 447.17781, gef. 447.17790.

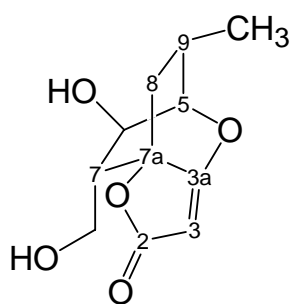
**7-[(Benzyloxy)methyl]-6-hydroxy-9-methyl-6,7-dihydro-2H,5H-5,7a-ethanofuro[3,2-b]pyran-2-on (Bn\_11)**



Eine Lösung des Epoxids **157** (3.06 g, 7.20 mmol) in THF (10 ml) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von LDA (0.3 M in THF, 48.00 ml, 14.40 mmol) langsam zugetropft und weitere 30 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowie 10 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Salzsäure (1 M, 50 ml) gequench und nach Sättigung der wässrigen Phase mit NaCl mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Filtrationssäule ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 : 1) von Verschmutzungen befreit. Nach DC-Kontrolle wurden die Fraktionen, die Tetronsäure enthielten ( $R_f = 0.05 - 0.26$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ )) vereint und über Nacht in Lösung stehen gelassen. Erneutes Säulen lieferte die bicyclische Verbindung **Bn\_11** als farblosen, kristallinen Feststoff (1.42 g, 4.48 mmol, 62 %).

$R_f = 0.46$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ); **Schmp.**  $114\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.14$  (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 - 1.15 (m, 1 H, 8- $\text{H}_a$ ), 2.28 (dt,  $J = 9.3, 4.6$  Hz, 1 H, 7-H), 2.56 - 2.68 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 2.80 (d,  $J = 3.54$  Hz, 1 H,  $\text{CHOH}$ ), 3.24 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.70 (dd,  $J = 9.1, 4.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 4.11 (dd,  $J = 8.1, 3.5$  Hz, 1 H, 6-H), 4.26 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, 5-H), 4.47 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.93 (s, 1 H, 3-H), 7.26 - 7.39 ppm (m, 5 H, *arom.*);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.98$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.31 (9), 38.61 (8), 47.04 (7), 67.93 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 70.71 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.63 (6), 78.17 (7a), 81.87 (5), 84.92 (3), 127.63 (2 CH, *arom.*), 127.88 (CH, *arom.*), 128.47 (2 CH, *arom.*), 137.54 (C, *arom.*), 173.21 (2), 182.02 ppm (3a); **IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 3425, 3039, 2981, 2885, 1720, 1631, 1400, 1065, 903, 609\text{ cm}^{-1}$ ; **FT-ICR** (ESI) für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}]^+$ : berechnet 339.12029, gef. 339.11999.

**6-Hydroxy-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2H,5H-5,7a-ethanofuro[3,2-b]pyran-2-on (H\_11)**



Eine Suspension des Benzylethers **Bn\_11** (158 mg, 0.50 mmol) und von Pd/C (5 %, 55 mg, 0.05 mmol) in Methanol (10 ml) wurde bei RT unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) 14 h geschüttelt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Man erhielt das Diol **H\_11** als zähes, farbloses Öl (104 mg, 0.46 mmol, 92 %).

$R_f = 0.24$  (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/EtOAc, 1:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.10$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.06-1.17 (m, 1 H, 8-H<sub>a</sub>), 2.18 (q,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 7-H), 2.55-2.68 (m, 2 H, 8-H<sub>a</sub>, 9-H), 3.39 (dd,  $J = 10.6, 7.1$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.65 (dd,  $J = 11.1, 5.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.77 (s, 1 H, CH<sub>2</sub>OH) 3.90-4.02 (m, 1 H, 6-H), 4.29 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H, 5-H), 4.48 (s, 1 H, CHOH), 4.94 ppm (s, 1 H, 3-H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.95$  (CH<sub>3</sub>), 25.14 (9), 38.23 (8), 48.39 (7), 60.13 (CH<sub>2</sub>OH), 69.05 (6), 79.54 (7a), 82.49 (5), 84.92 (3), 174.47 (2), 182.98 ppm (3a); IR (film):  $\nu_{max} = 3394, 2962, 1739, 1643, 1404, 1184, 1053, 906, 752$  cm<sup>-1</sup>; FT-ICR (ESI) für [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup>: berechnet 249.07334, gef. 249.07313.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
- [2] A. Harvey, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 294-300.
- [3] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2001**.
- [4] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie* **1994**, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (Bundesrepublik Deutschland).
- [5] (a) R. J. Nagarajan, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1181 - 1195; (b) D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411 - 11413.
- [6] (a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096 - 2152; K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230 - 2287; (b) K. B. Hubbard, C. T. Walsh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 730 - 765; (c) S. Weist, C. Kittel, D. Bischoff, B. Bister, V. Pfeifer, G. J. Nicholson, W. Wohlleben, R. D. Süßmuth, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5942 - 5943.
- [7] B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574 - 2576; B. Bister, D. Bischoff, M. Ströbele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. P. Fiedler, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2628 - 2630.
- [8] J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zähler, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonato, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süßmuth, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271 - 279.
- [9] (a) S. D. Copley, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5009 - 50013; (b) P. A. Bartlett, Y. Nakagawa, C. R. Johnson, S. H. Reich, A. Luis, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3195 - 3210.
- [10] D. W. Young, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 395 - 419.
- [11] (a) J.M. Green, B. P. Nichols, R. G. Matthews, *Escherichia Coli and salmonella typhimurium* **1996**, *1* (F. C. Neidhardt, Ed.), American Society for Microbiology, Washington D.C., 665 - 673; (b) V. Illarionova, W. Eisenreich, M. Fischer, C. Haußmann, W. Römisch, G. Richter, A. Bacher, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 28841 - 28847.
- [12] G. M. Brown, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 536 - 540.

- [13] G. H. Hitchings, J. J. Burchall, *Advances in Enzymology* **1965**, 27 (F. Nord, Ed.), Interscience, New York, 417.
- [14] B. R. Baker, *Medicinal Chemistry* **1970**, 3<sup>rd</sup> ed (A. Burger, Ed.), Interscience, New York, 218.
- [15] (a) E. Yoshii, K. Takeda, *Recent Prog. Chem. Synth. Antibiot. Relat. Microb. Prod.* **1993**, 67 - 98; (b) D. Tejedor, F. Garcia-Tellado, *Org. Prep. Proc. Intl.* **2004**, 36, 35 - 39.
- [16] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 832 - 839.
- [17] P. M. Booth, C. M. J. Fox, S. V. Ley, *J. Chem. Soc.* **1987**, *Perkin Trans. I*, 121 - 129.
- [18] J. Brennan, P. J. Harvey, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2063 - 2066.
- [19] R. Schobert, S. Siegfried, G. Gordon, D. Mullholland, M. Nieuwenhuyzen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4561 - 4564.
- [20] L. R. Krepski, L. E. Lynch, S. M. Heilmann, J. K. Rasmussen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 981 - 984.
- [21] T. R. Kelly, N. S. Chandrakumar, J. D. Cutting, R. R. Goehring, F. R. Weibel, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2173 - 2176.
- [22] E. R. H. Jones, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1423 - 1430.
- [23] M. Ladlow, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4413 - 4416.
- [24] (a) O. Miyata, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 651 - 652; (b) O. Miyata, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1793 - 1796.
- [25] I. Pévet, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5215 - 5218.
- [26] K. Takeda, M. Sato, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3903 - 3906.
- [27] K. Takeda, S. Yano, M. Sato, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4137 - 4139.
- [28] T. Tamaoiki, F. Tomita, *J. Antibiot.* **1983**, 26, 595 - 598.
- [29] K. Takeda, Y. Shibata, Y. Sagawa, M. Urahata, K. Funaki, K. Hori, H. Sasahara, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4673 - 4681.
- [30] (a) K. Matsuda, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 221 - 223; (b) K. Takeda, E. Kawanashi, H. Nakamura, E. Eiichi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4925 - 4928.
- [31] O. Miyata, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 651 - 652.
- [32] E. J. Corey, C. U. Kim, M. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 42, 4339 - 4342.
- [33] P. W. Schindler, *Eur. J. Biochem.* **1975**, 51, 597 - 602.

- [34] W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411 - 7419.
- [35] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989 - 1993.
- [36] (a) M. Ihara, K. Fukumoto, *Angew. Chem., Int. Ed. in English* **1993**, *32*, 1010 - 1022; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115 - 136.
- [37] D. E. Ward, M. S. Abaee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3937 - 3940.
- [38] H. Hagiwara, S. Endou, M. Fukushima, T. Hoshi, T. Suzuki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1115 - 1118.
- [39] T. Teresawa, T. Okada, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1163 - 1169.
- [40] S. V. Ley, A. Massi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3645 - 3655.
- [41] H. J. Lohrisch, L. Kopanski, R. Herrmann, H. Schmidt, W. Steglich *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 177 - 194.
- [42] H. Hagiwara, S. Endou, M. Fukushima, T. Hoshi, T. Suzuki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1115 - 1118.
- [43] T. Momose, N. Toyooka, Y. Takeuchi, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1429 - 1431.
- [44] (a) H. Hunsdiecker, C. Hunsdiecker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 291 - 297; (b) R. G. Johnson, R. K. Ingham, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219 - 269.
- [45] (a) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523 - 1529; (b) R. D. Chambers, M. Todd, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 237 - 239; (c) M. Yamamoto, I. Seji, K. Yamada, *J. Org. Chem* **1986**, *51*, 346 - 349.
- [46] D. A. Evans, G. L. Carroll, L. K. Truesdale, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 914 - 917.
- [47] J. L. Garcia Ruano, A. M. Martin Castro, J. H. Rodriguez, *J. Org. Chem* **1994**, *59*, 533 - 536.
- [48] H. J. Bestmann, M. Schmidt, R. Schobert, *Synthesis* **1988**, 49 - 53.
- [49] Y. Nagao, M. Goto, M. Ochiai, *Chem. Lett.* **1990**, 1507 - 1510.
- [50] (a) O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 4235 - 4238; (b) D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335 - 656.
- [51] L. J. Gogek, R. Y. Moir, C. B. Purves, *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 946 - 948.
- [52] G. D. Dzingeleski, B. Blotny, R. M. Pollack, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1019 - 1023.
- [53] R. Nesi, D. Giomi, S. Papaleo, M. Corti, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1227 - 1230.
- [54] B. Trost, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131 - 6141.

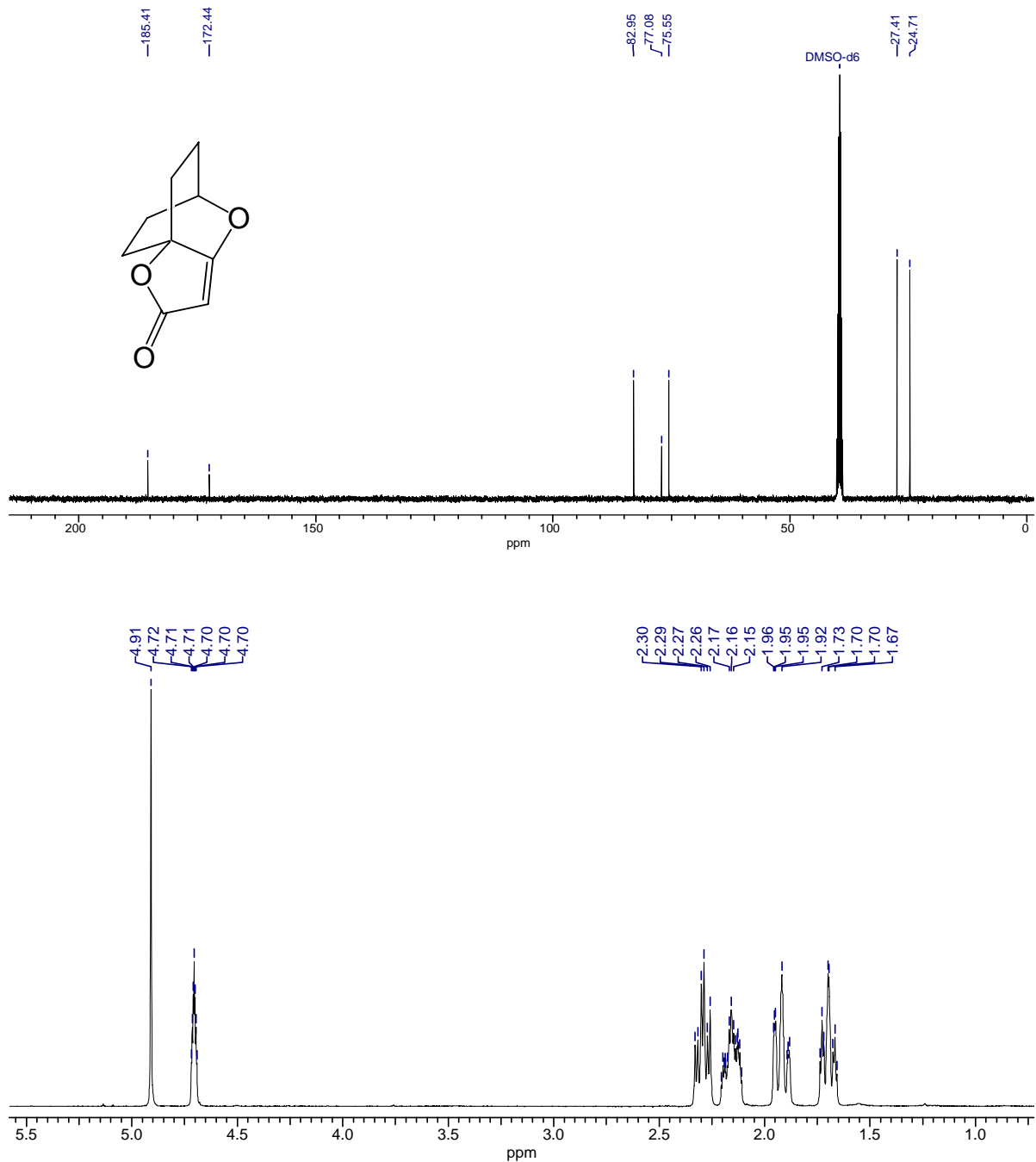
- [55] D. J. Hart, V. Leroy, G. H. Merrinan, D. G. J. Young, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5670 - 5680.
- [56] B. Föhlisch, R. Joachimi, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1951 - 1960.
- [57] J. R. Weir, B. A. Patel, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4926 - 4931.
- [58] P. C. B. Page, H. Vahedi, K. J. Batchelor, S. J. Hindley, M. Edgar, P. Beswick, *Synlett* **2003**, *7*, 1022 - 1025.
- [59] D. E. Ward, M. S. Abaee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3937 - 3940.
- [60] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908 - 6909.
- [61] (a) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, S. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929 - 3940; (b) V. VanReehnen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973 - 1976.
- [62] B. B. Snider, G. B. Phillips, R. Cordova, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3003 - 3010.
- [63] R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198 - 2200
- [64] M. Braun, S. Atalick, D. M. Guldi, H. Lanig, M. Brettreich, S. Burghardt, M. Hatzimarinaki, E. Ravanelli, M. Prato, R. VanErdik, A. Hirsch, *Eur. J. Chem.* **2003**, *9*, 3867 - 3875.
- [65] K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 63 - 74.
- [66] P. D. Bartlett, *Record Chem. Progress* **1950**, *11*, 47 - 51.
- [67] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307 - 1370.
- [68] D. E. Ward, M. S. Souweha, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3533 - 3536.
- [69] A. L. Zografos, A. Yiotakis, D. Georgiadis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4515 - 4518.
- [70] B. B. Snider, Y. Zou, *Org. Lett* **2005**, *7*, 4939 - 4941.
- [71] C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *im Druck*.
- [72] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage, Pergamon Press, London **1980**.
- [73] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 - 2925.
- [74] (a) *Organikum*, 20. Auflage, J. A. Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 599 - 600; (b) T. J. DeBoer, H. J. Backer, *Org. Synth.* **1956**, *36*, 16 - 21.



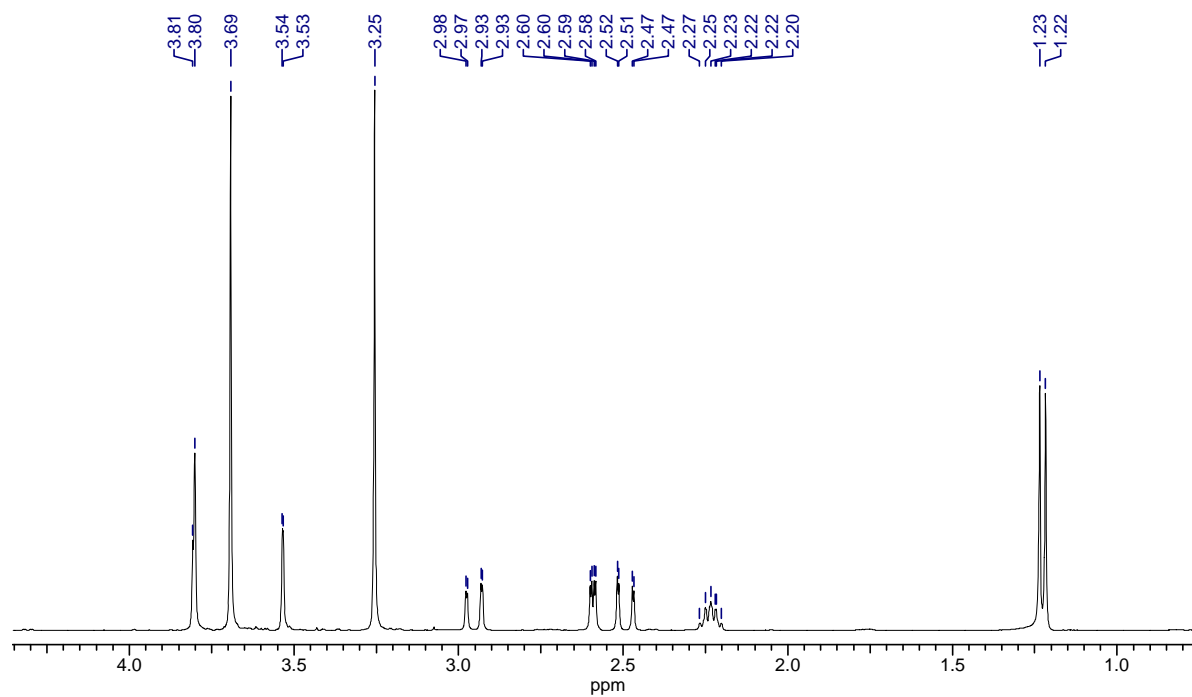
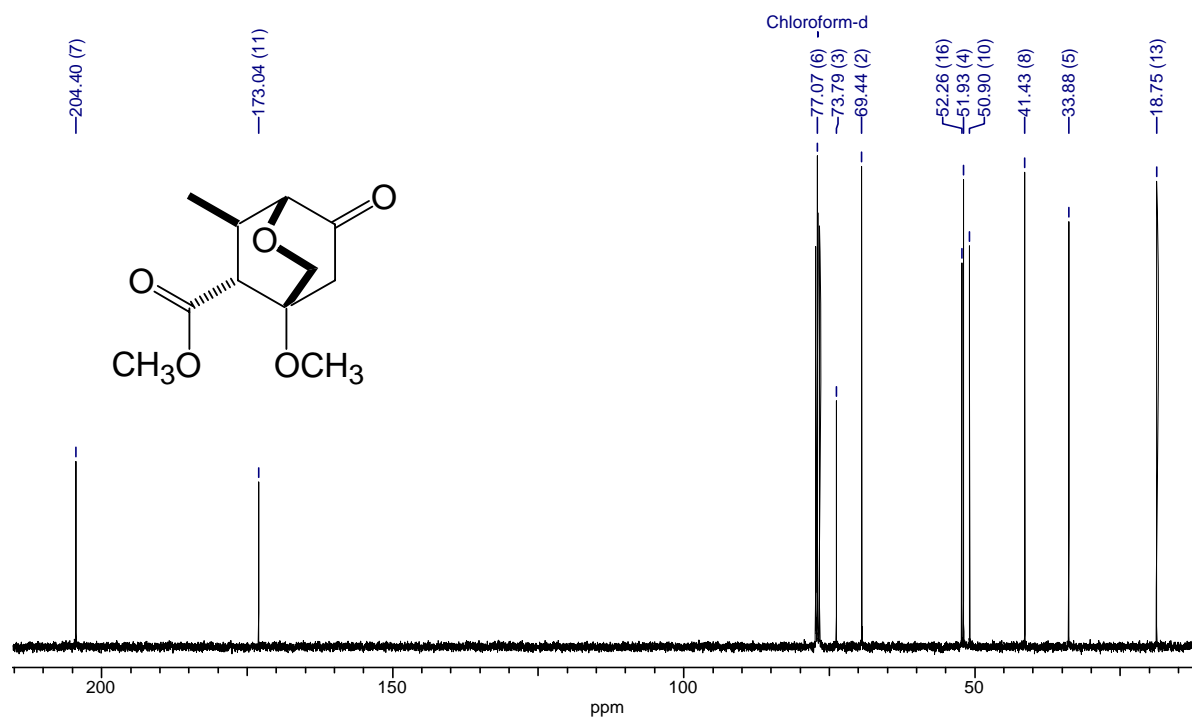
## 8 Anhang

### 8.1 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

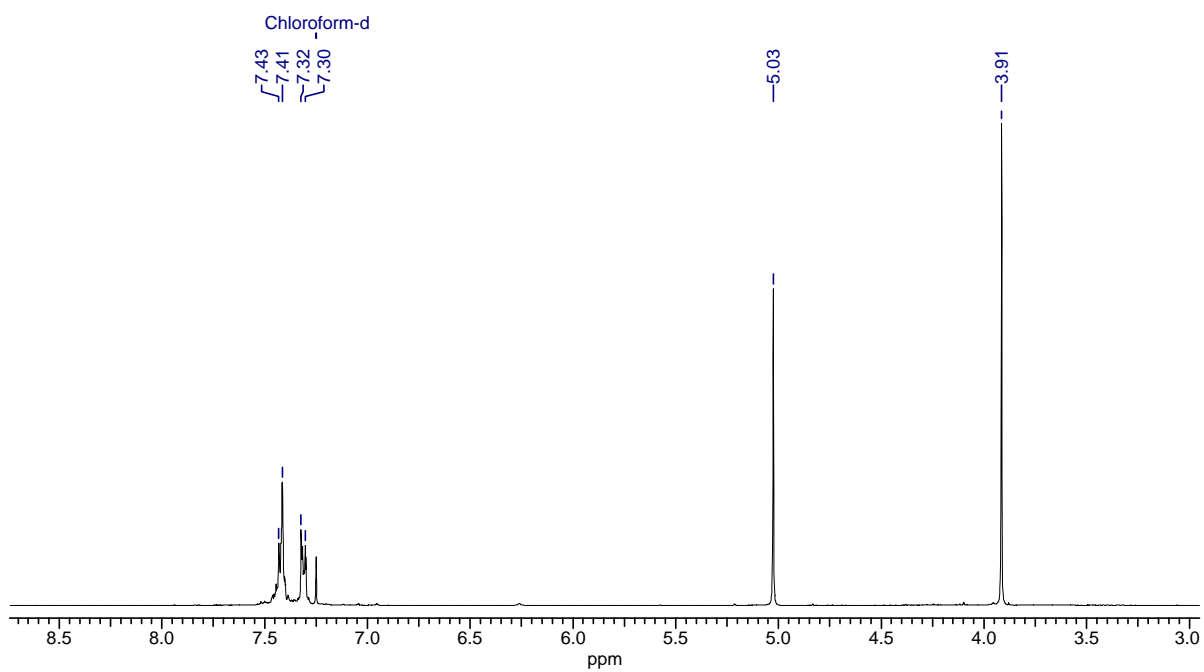
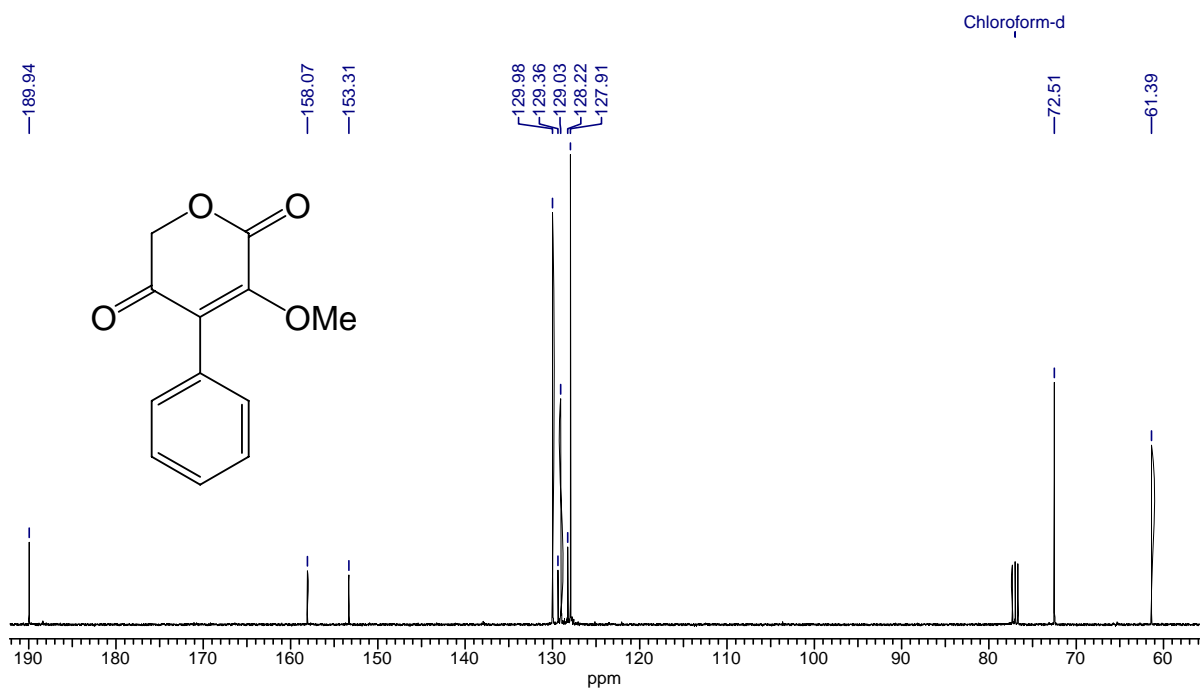
#### 6,7-Dihydro-2*H*,5*H*-5,7a-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on (10)

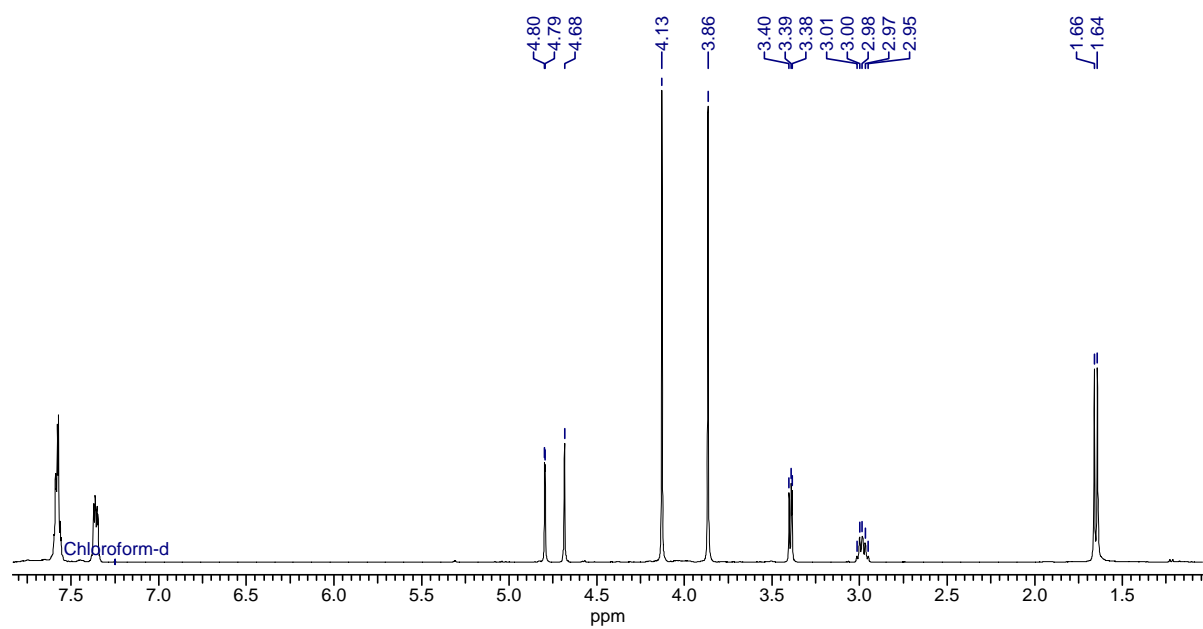
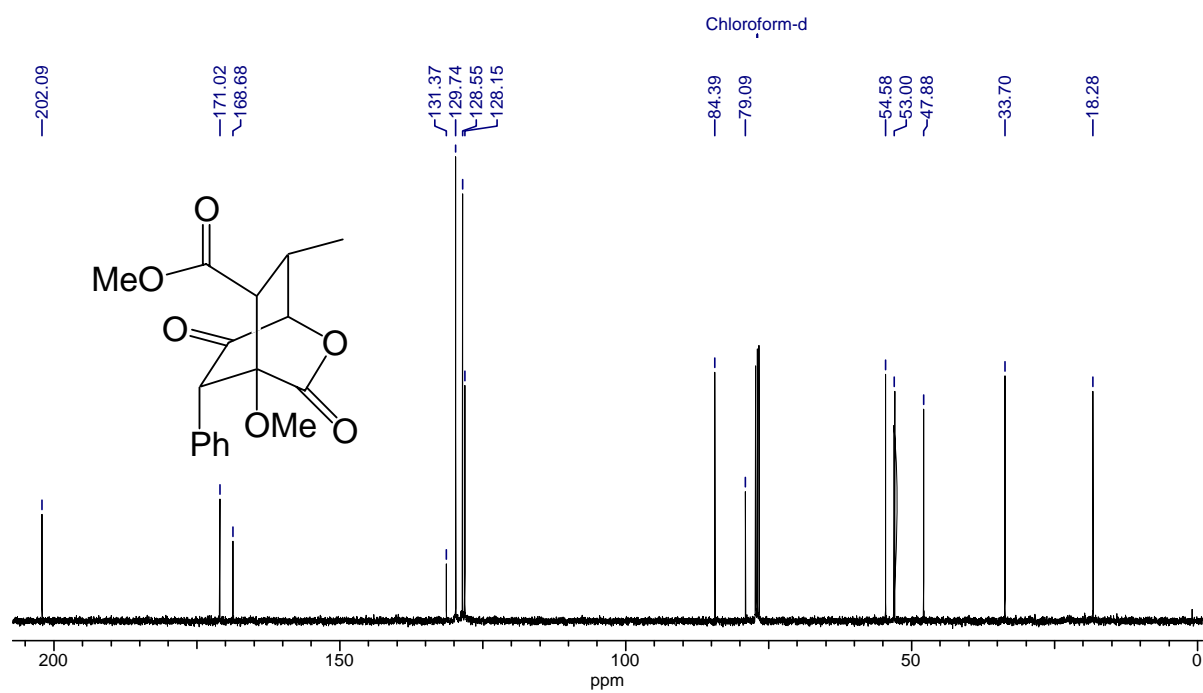


## 4-Methoxy-6-methyl-7-oxo-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-methylcarboxylat (81)

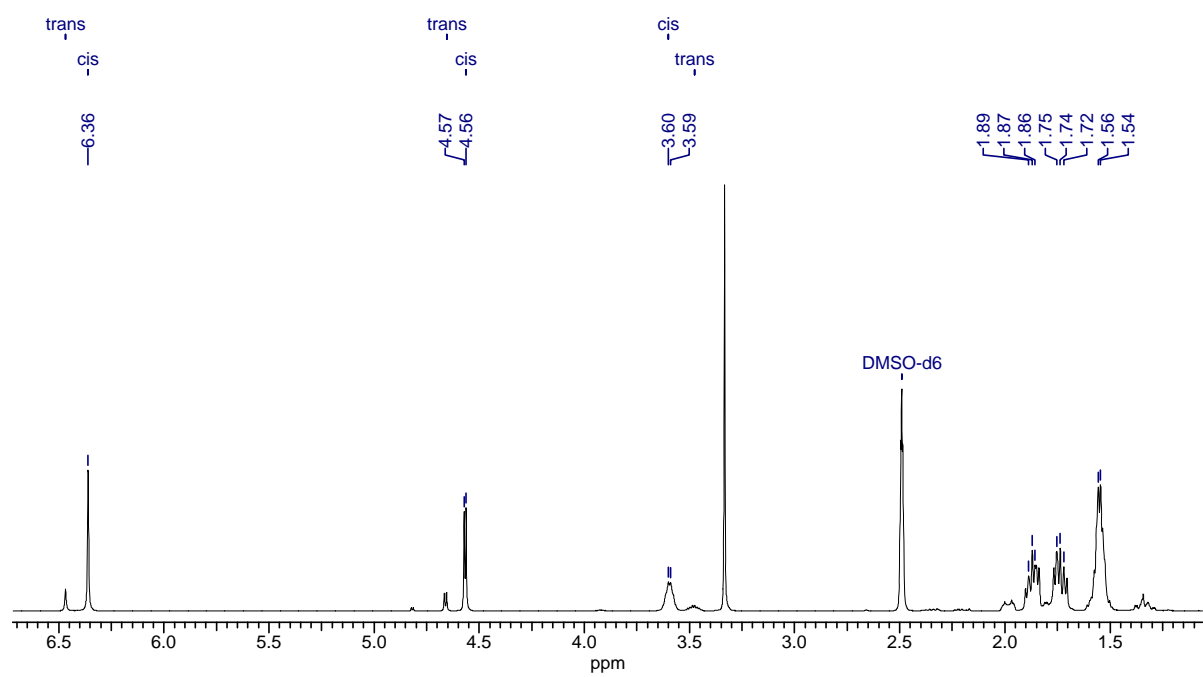
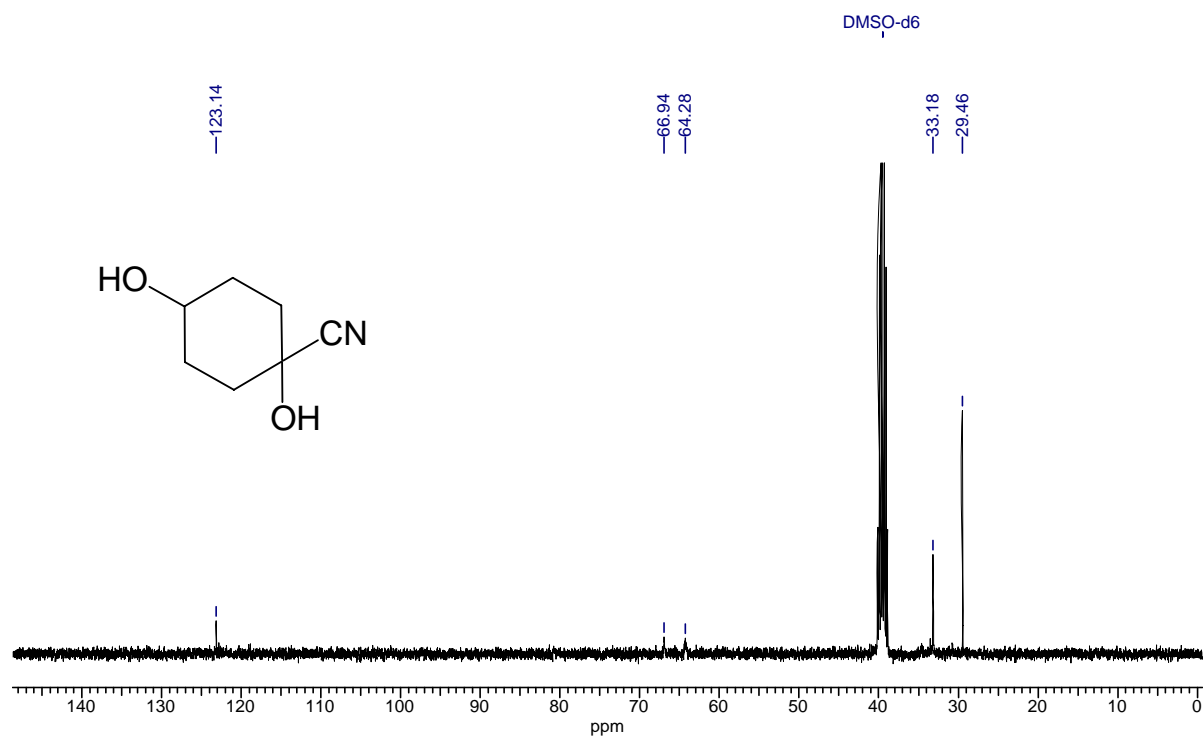


## 3-Methoxy-4-phenylpyran-2,5-dione (86)

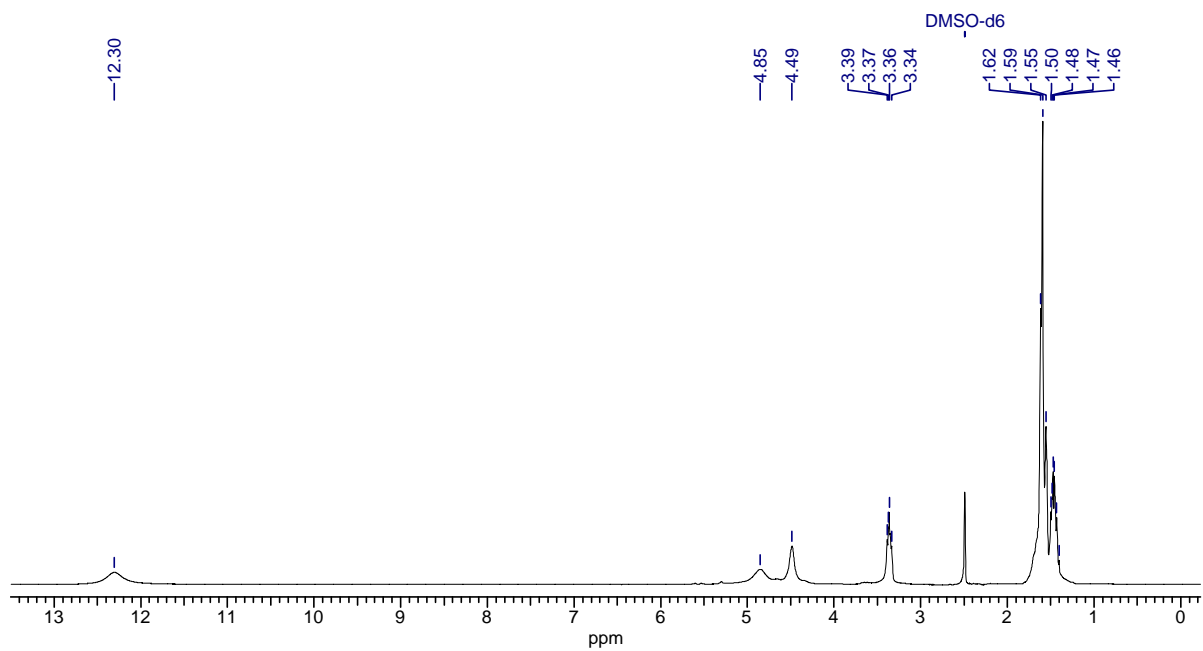
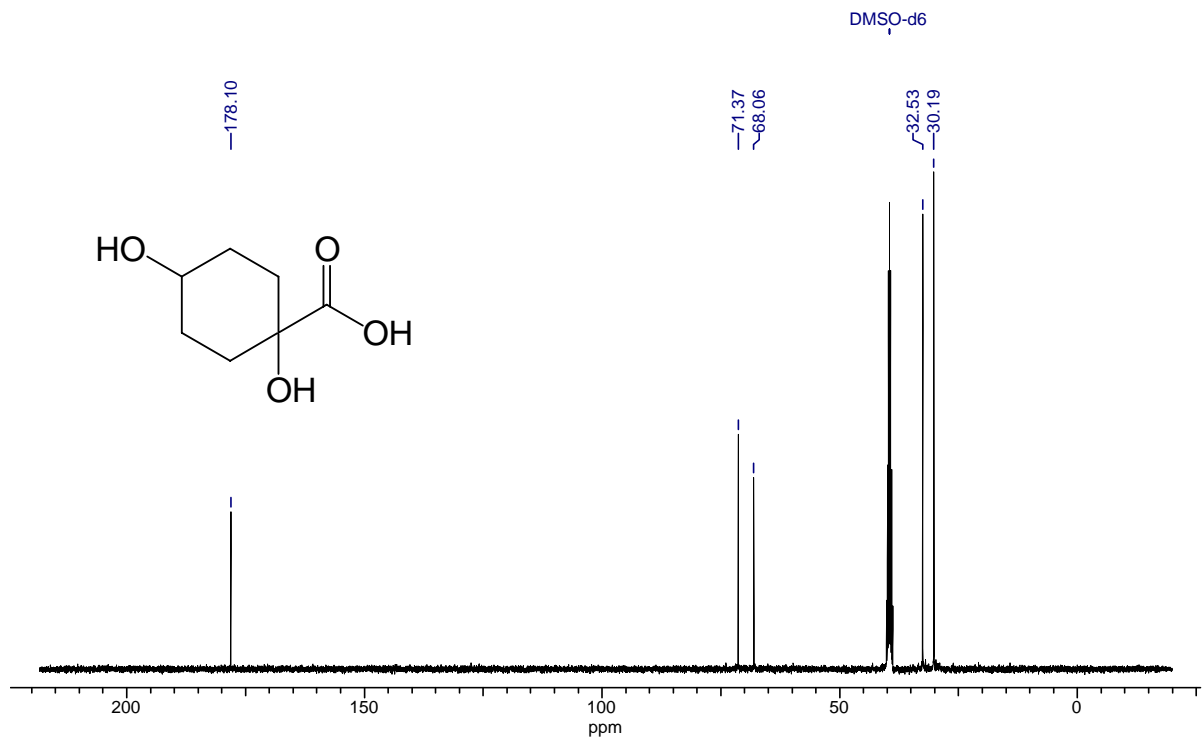


**4-Methoxy-6-methyl-3,7-dioxo-8-phenyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-5-carboxymethylester (87)**

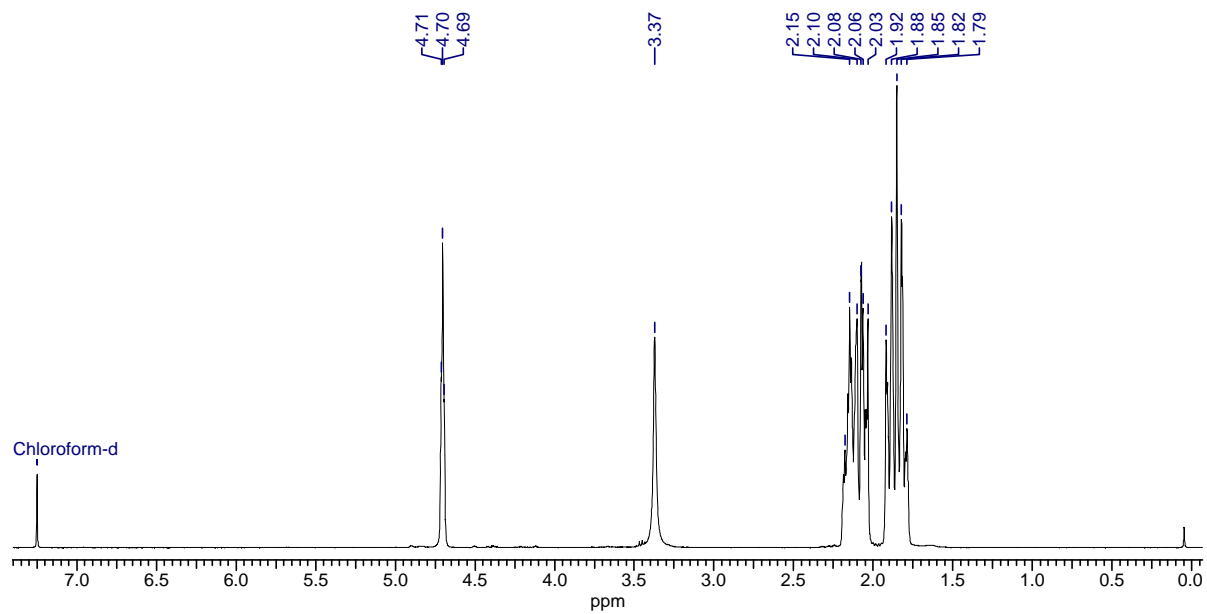
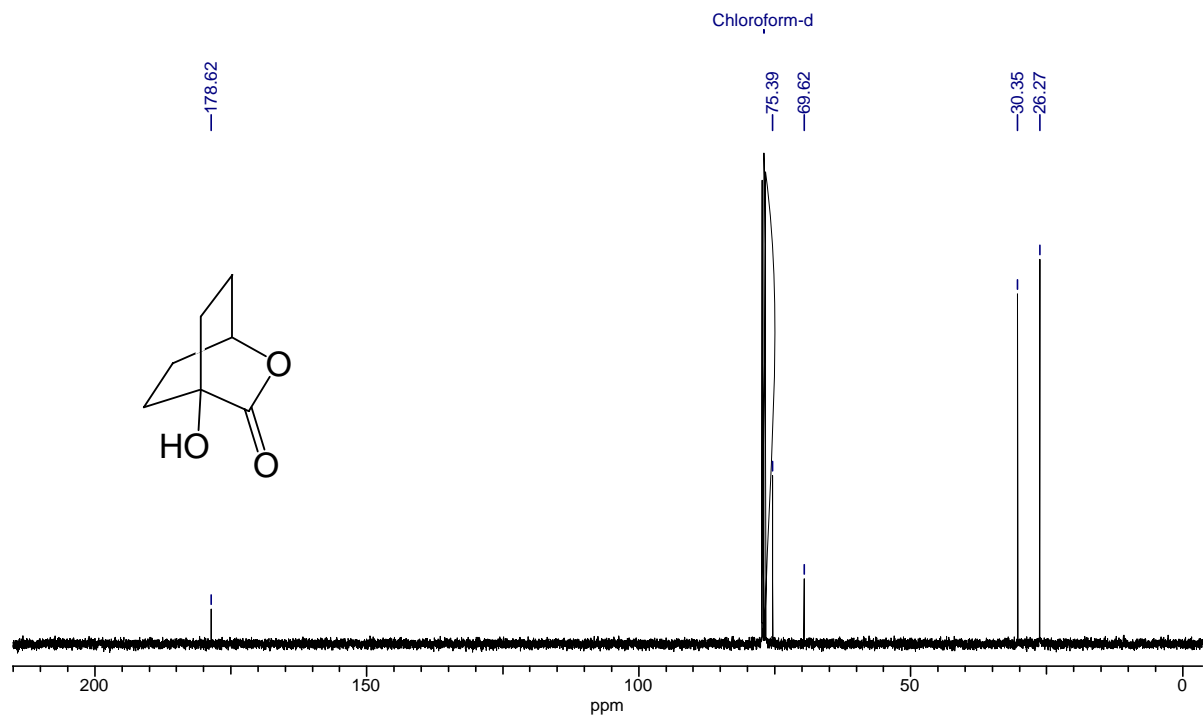
## 1,4-Dihydroxycyclohexanecarbonitril (94)

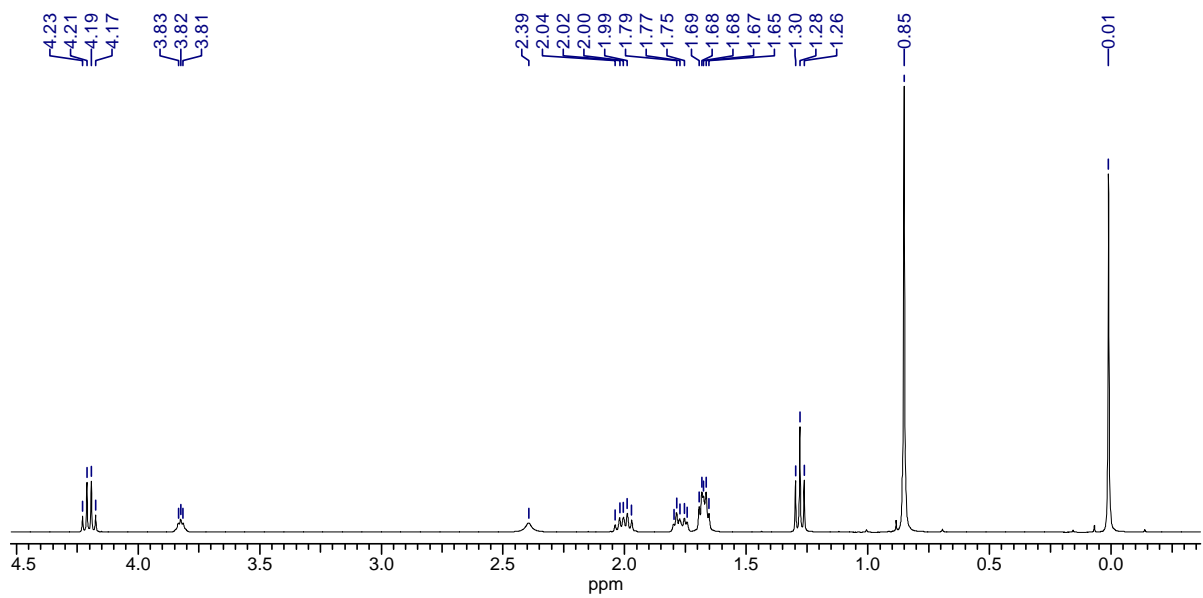
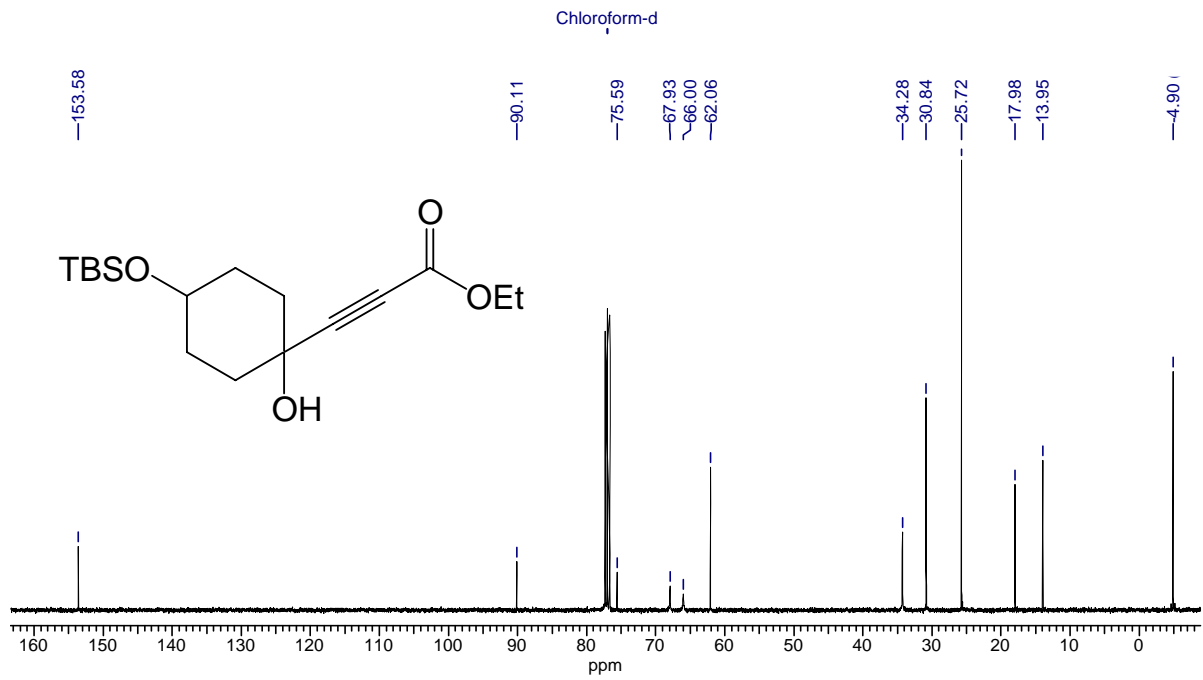


## 1,4-Dihydroxycyclohexancarbonsäure (95)



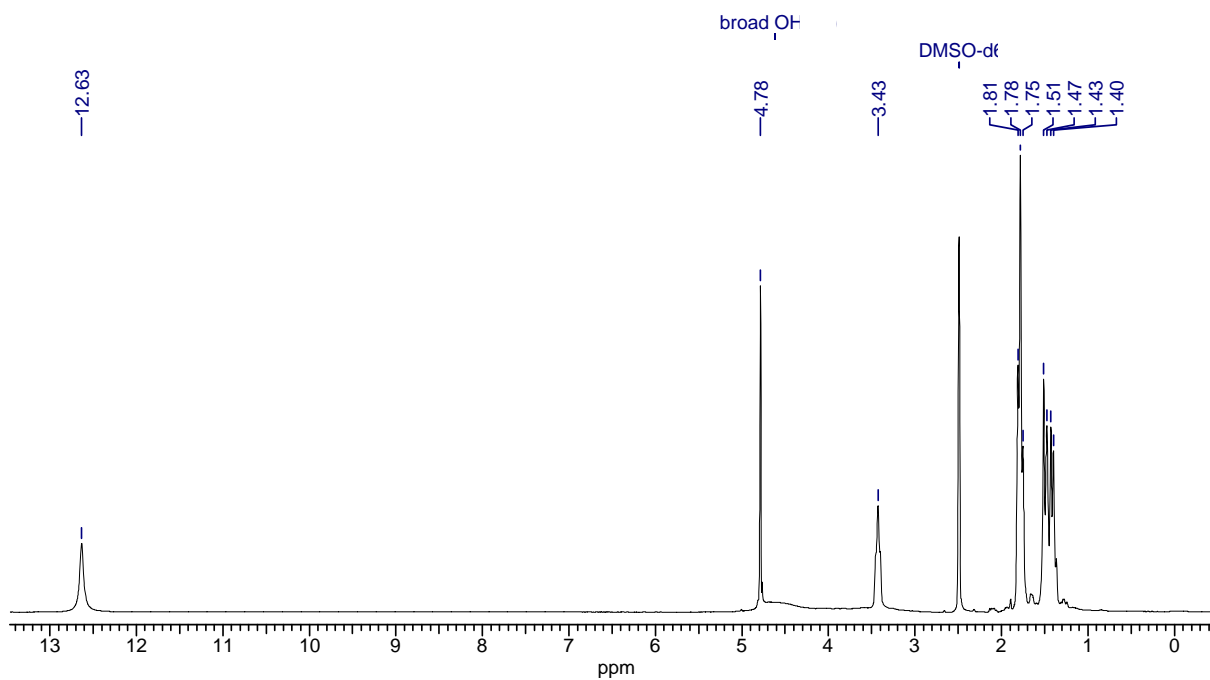
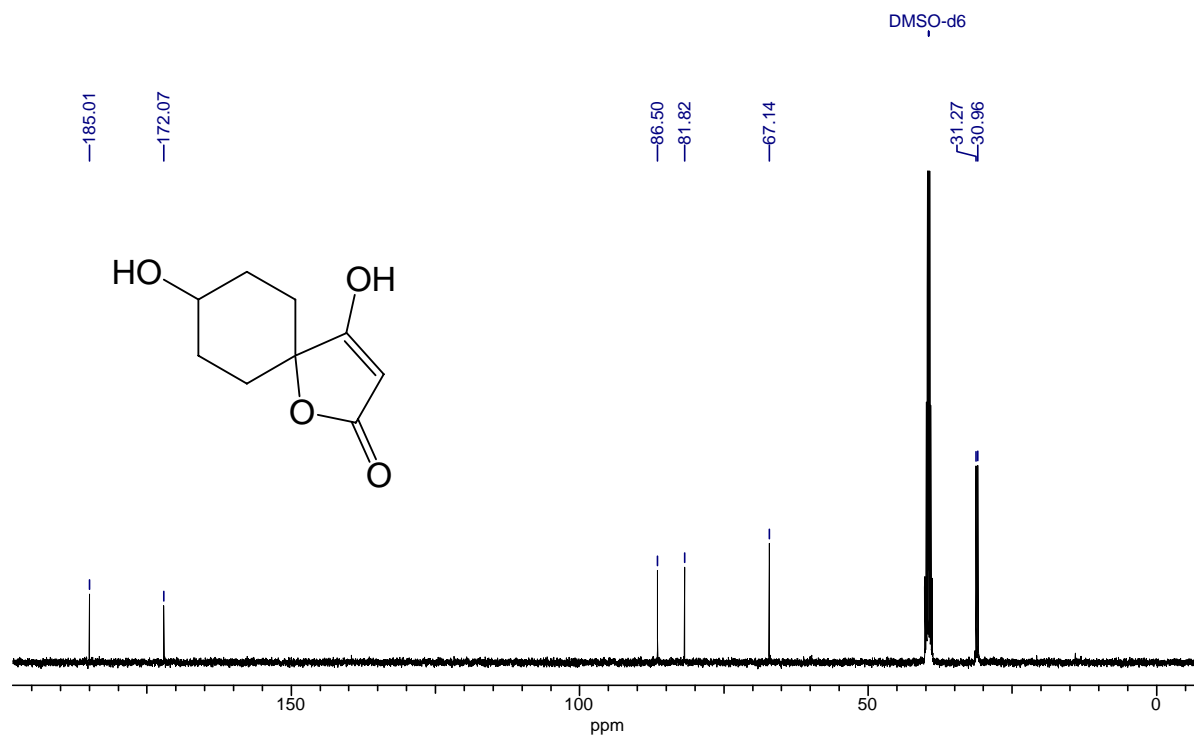
## 4-Hydroxy-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-3-on (96)

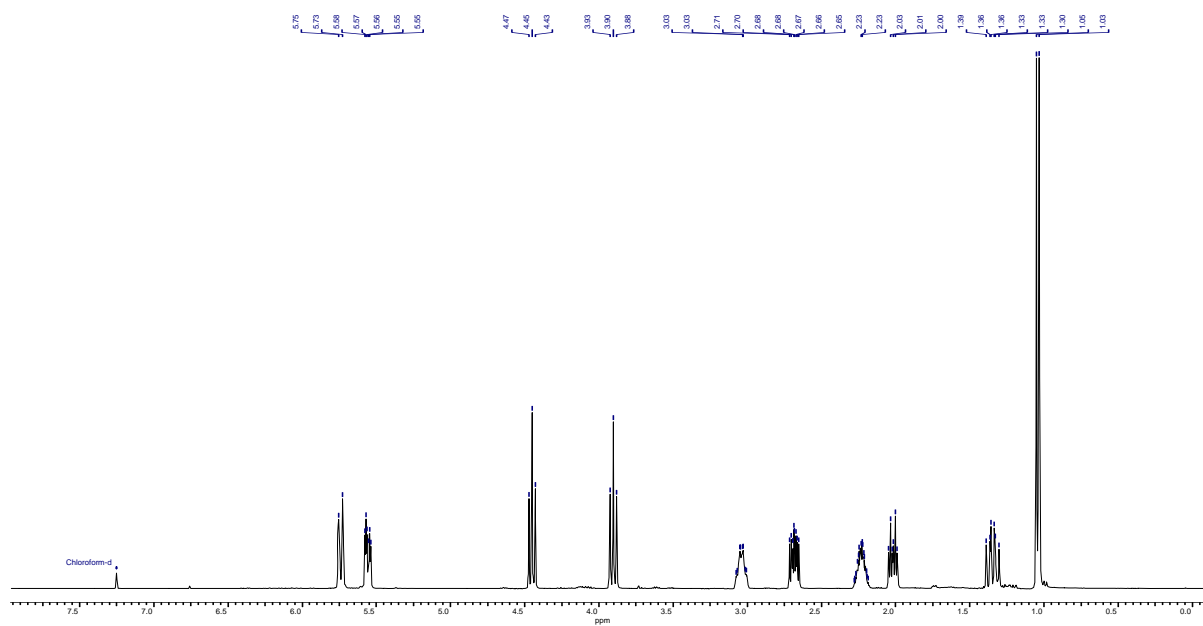
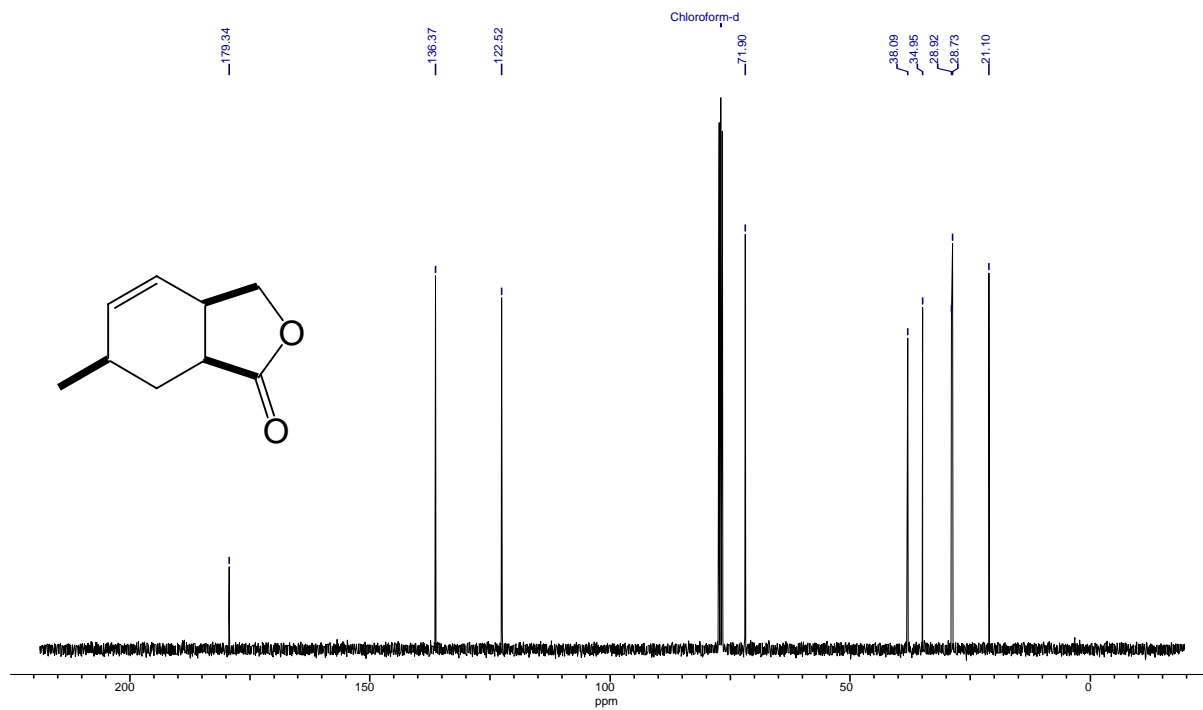


**[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxycyclohexyl]propionsäureethylester (102)**

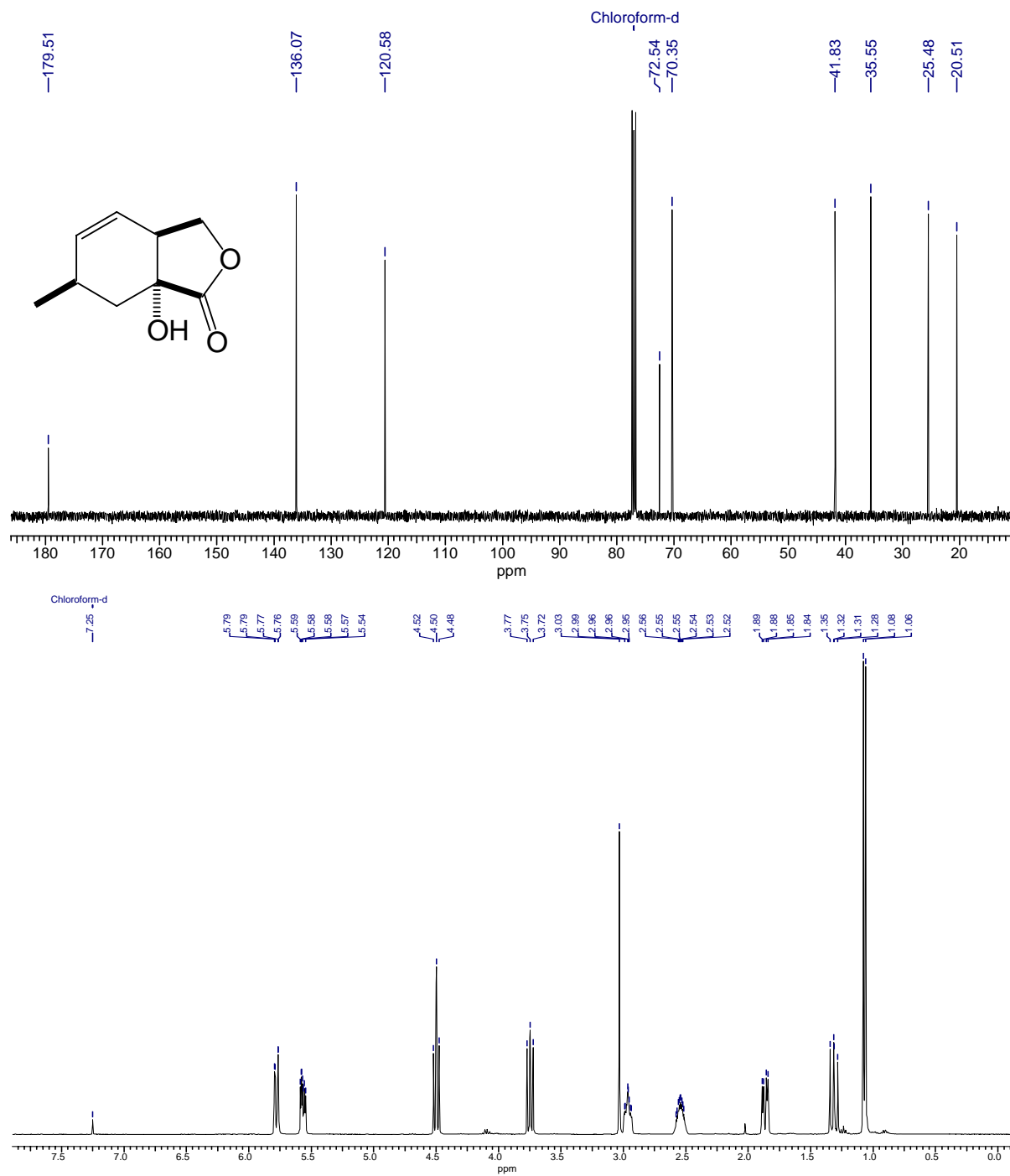


## 4,8-Dihydroxy-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (103)

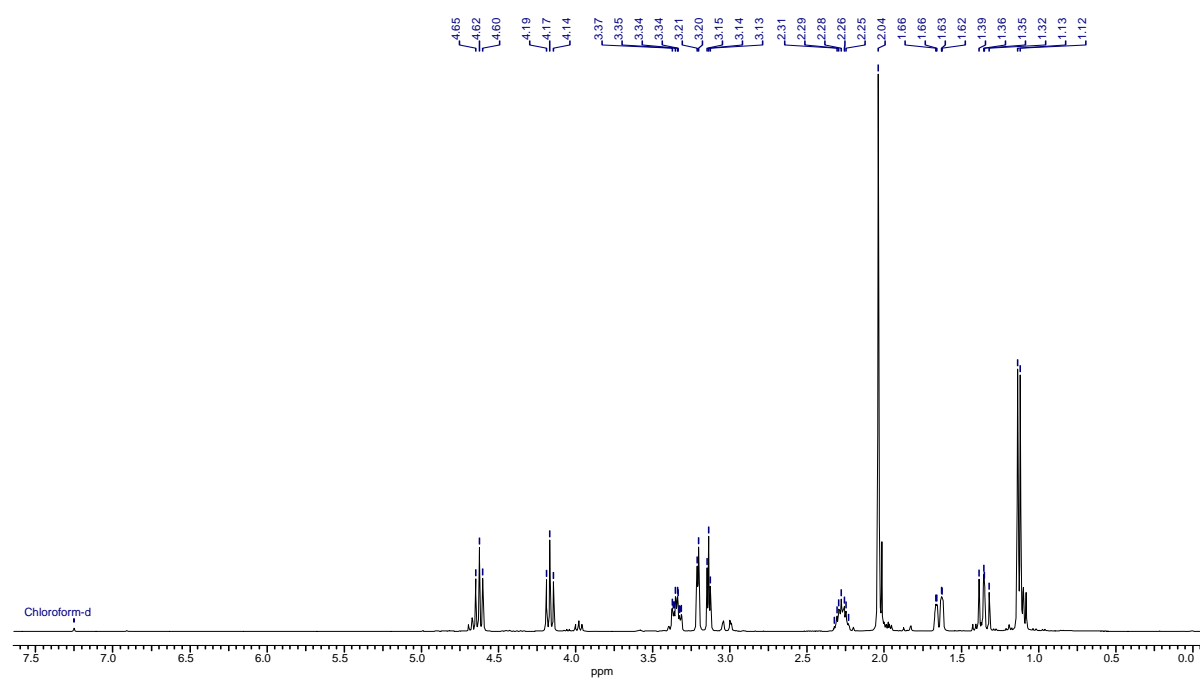
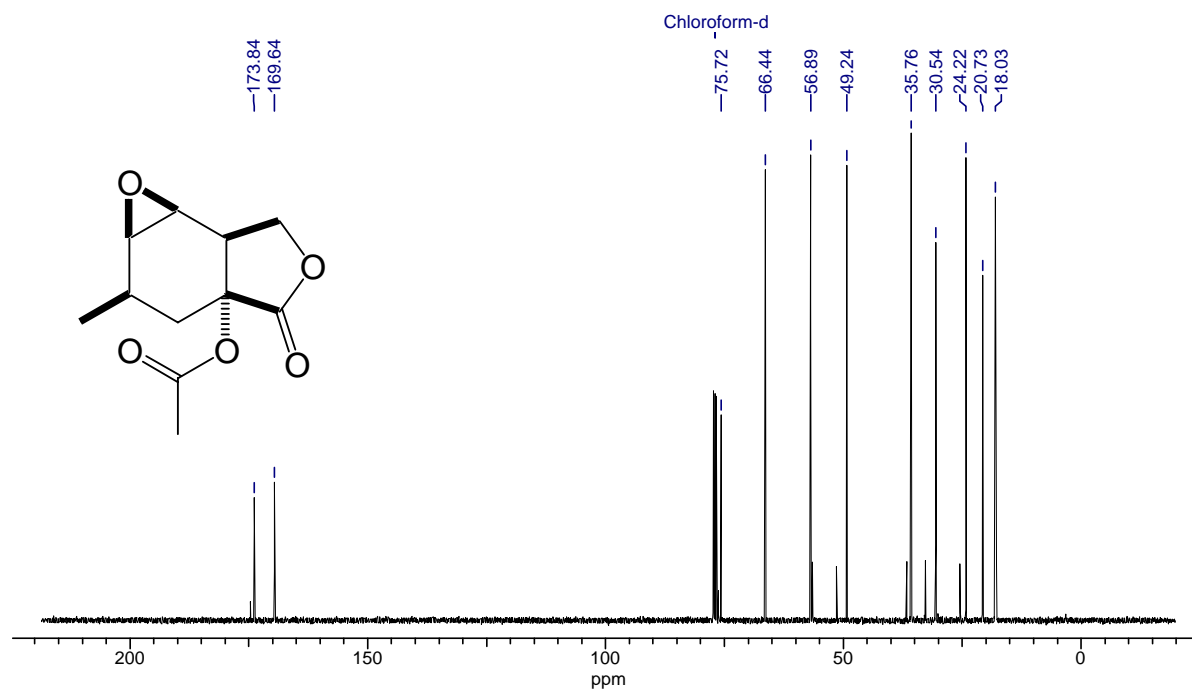


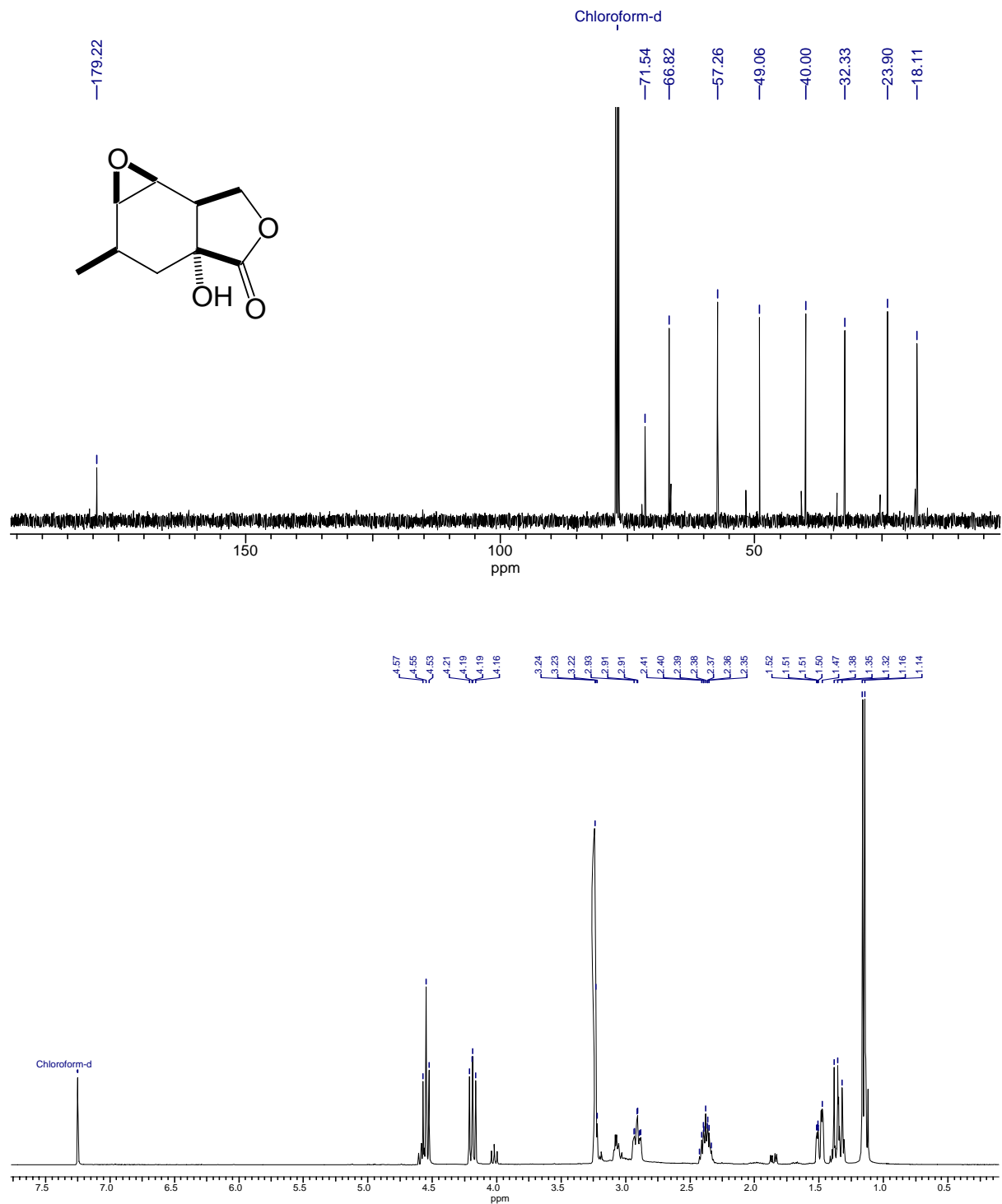
**6-Methyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1(3H)-on (118)**

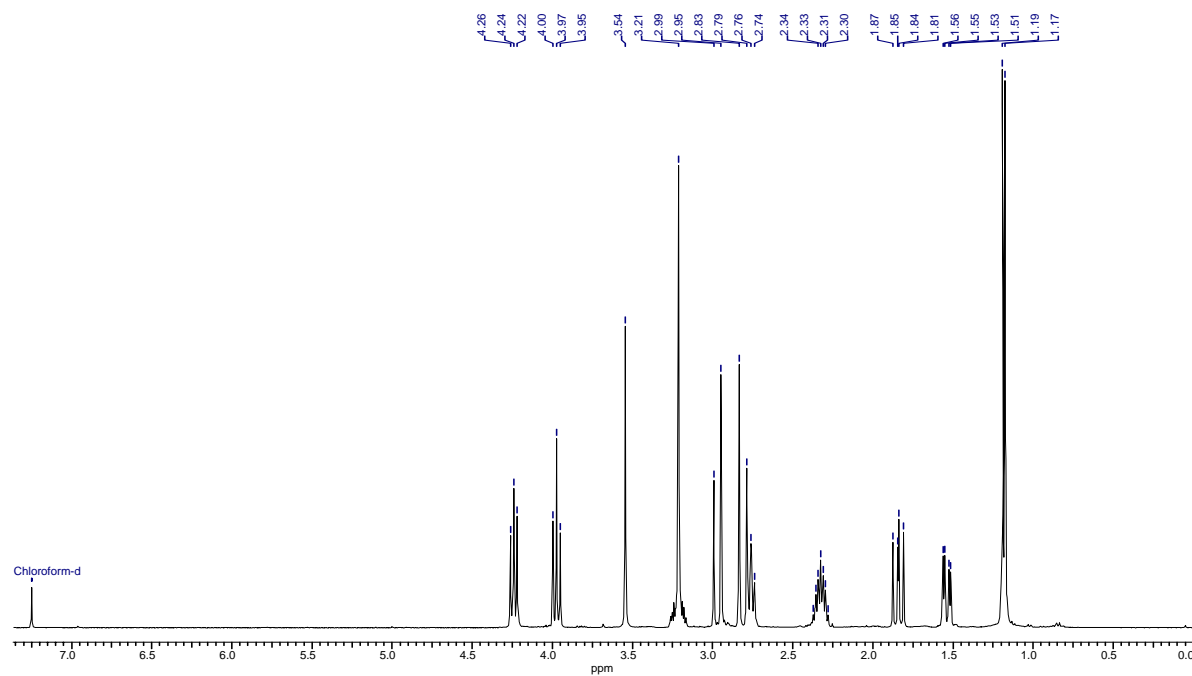
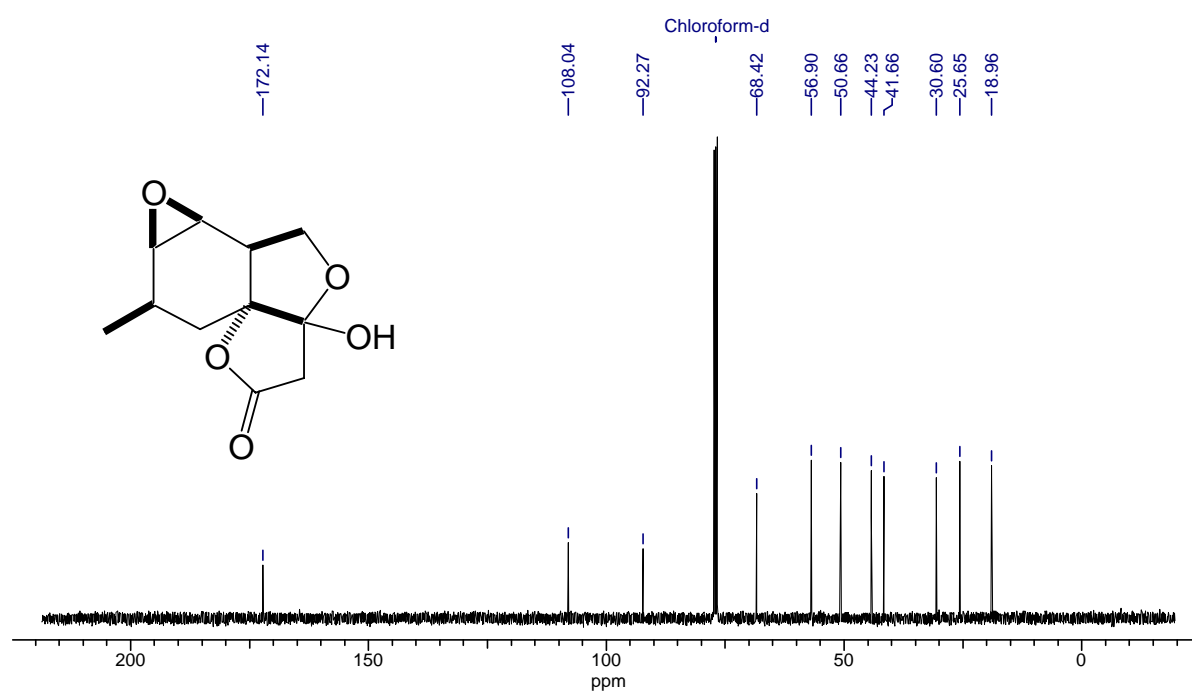
## 7a-Hydroxy-6-methyl-3a,6,7,7a-tetrahydro-2-benzofuran-1(3H)-on (119)

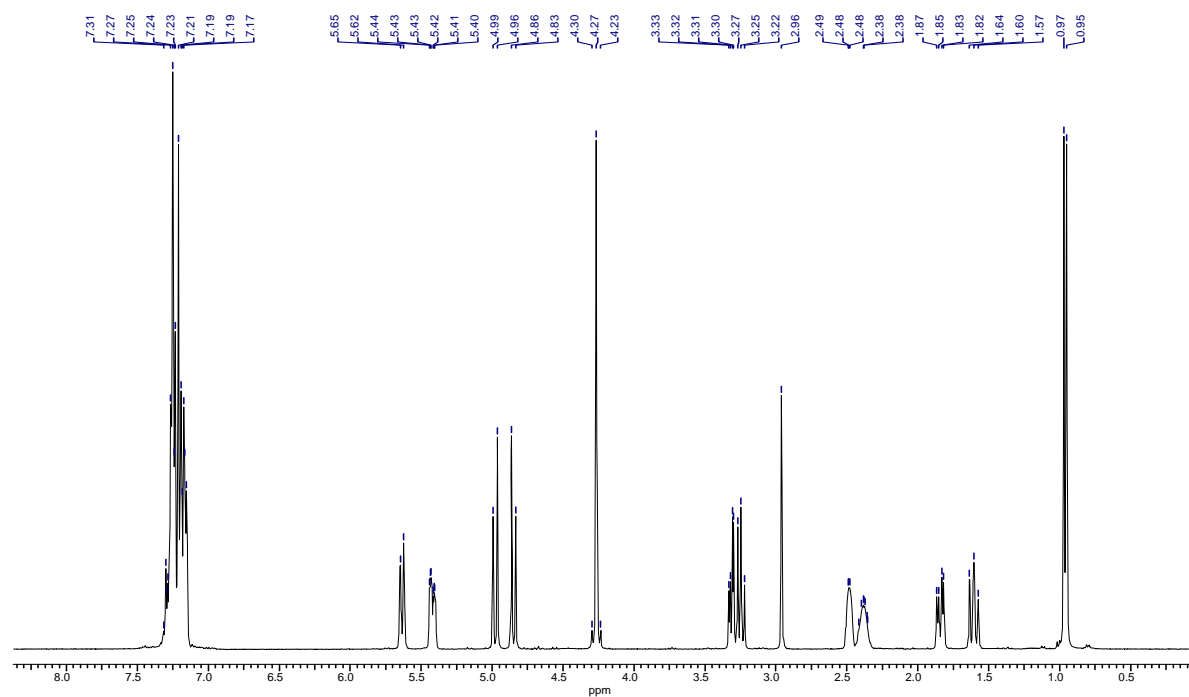
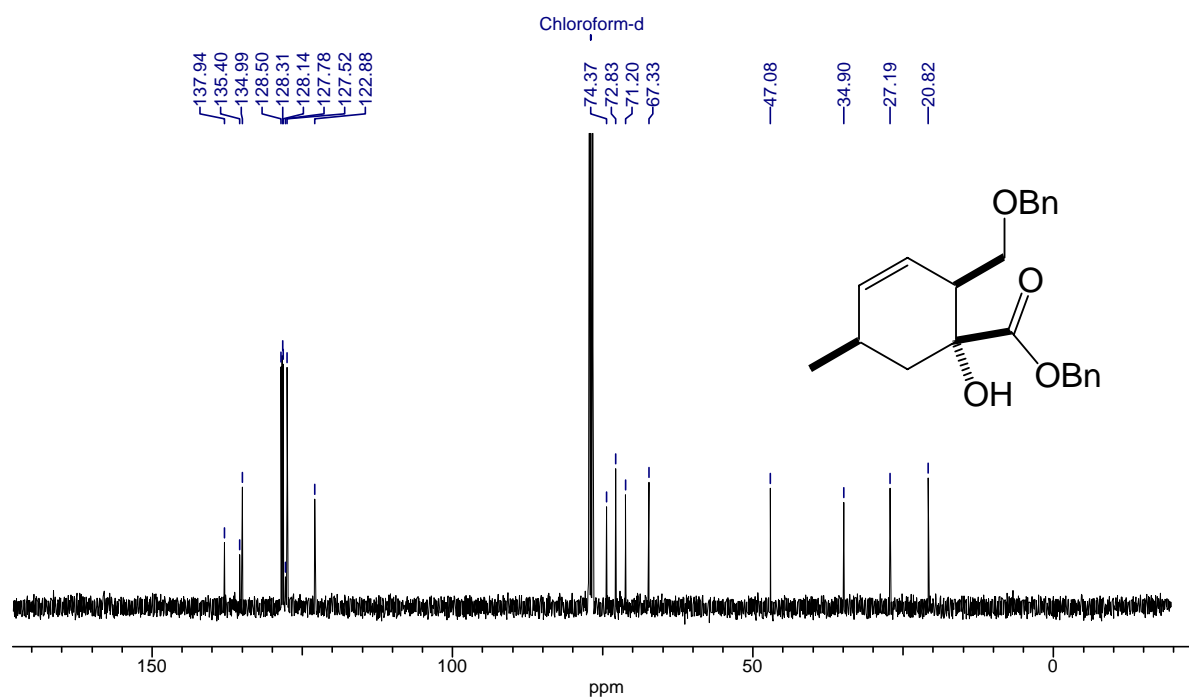


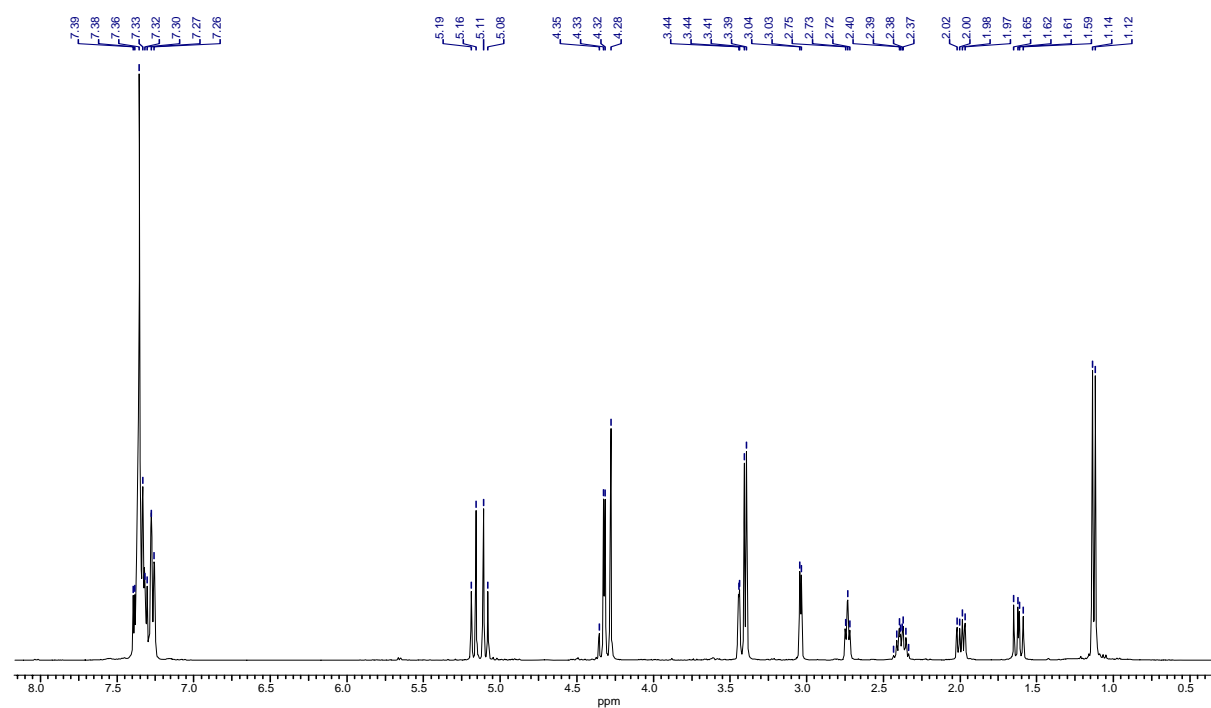
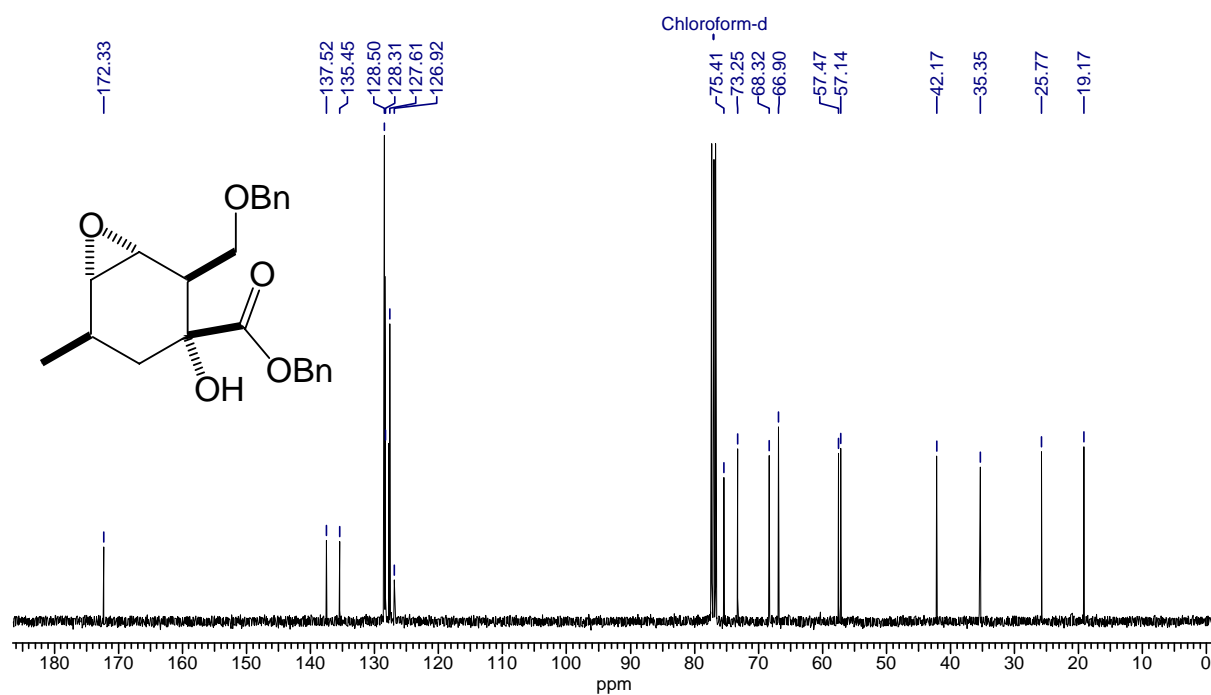
## 2-Methyl-4-oxohexahydrooxireno[e][2]benzofuran-3a(4H)-ylacetat (124)



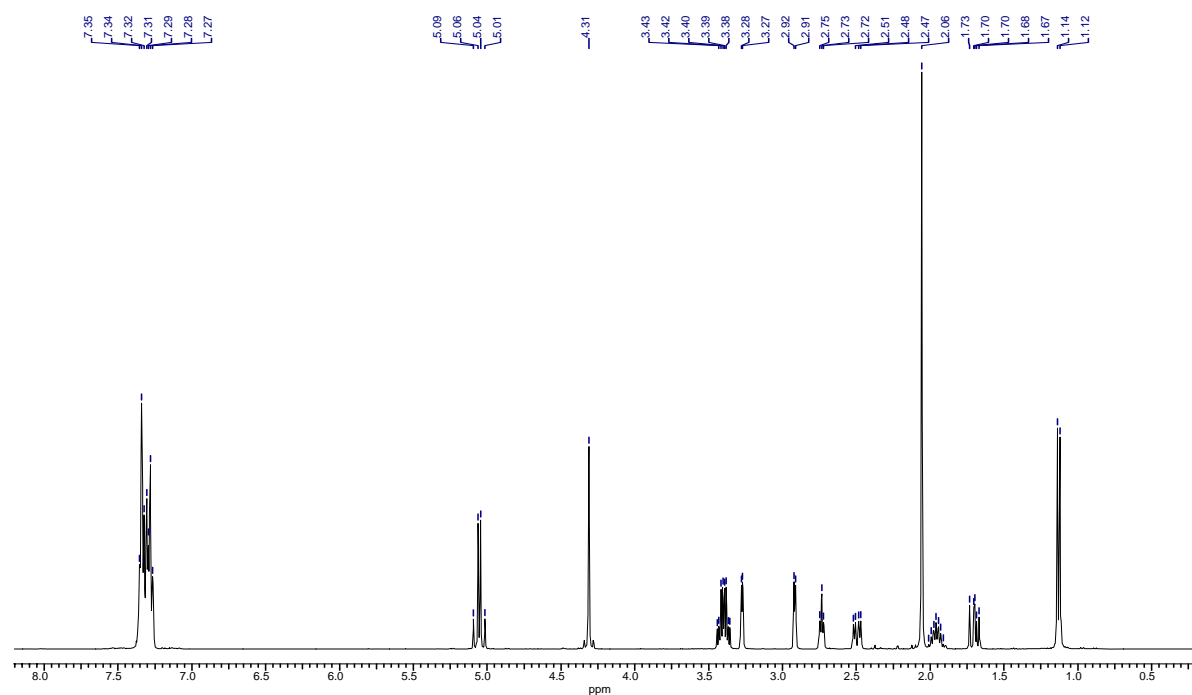
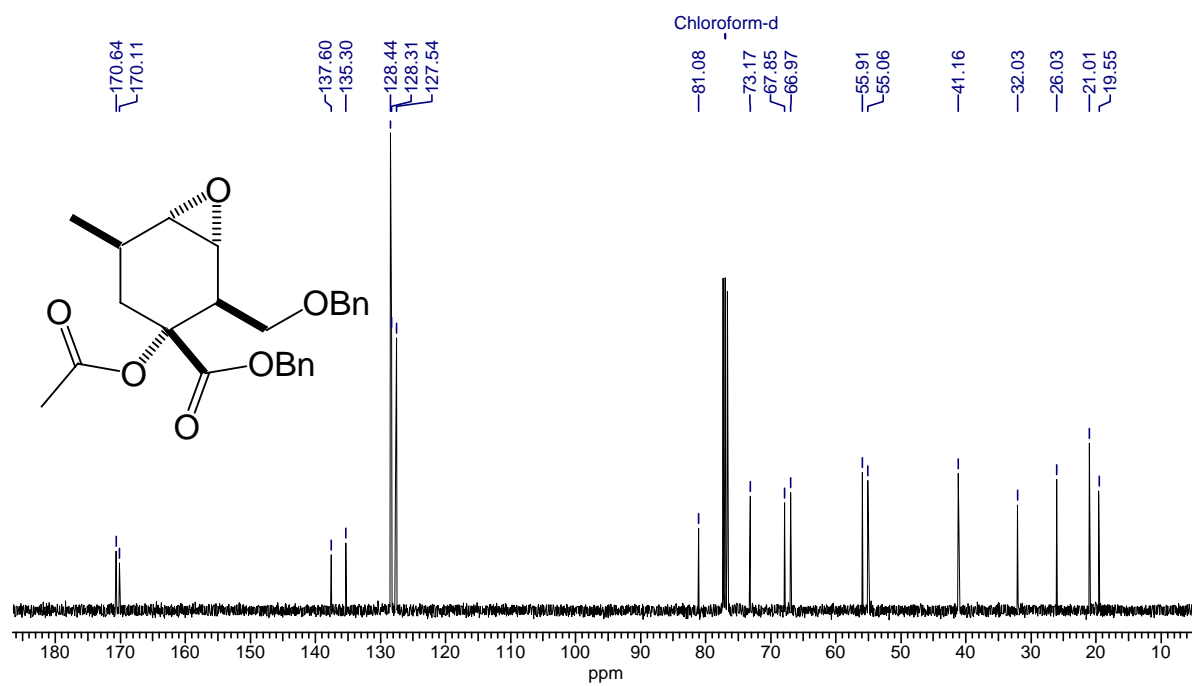
**3a-Hydroxy-2-methylhexahydrooxireno[e][2]benzofuran-4(2H)-on (125)**

**3a-Hydroxy-8-methyloctahydro-5H-furo[3,2-c]oxireno[g][2]benzofuran-5-on  
(131)**

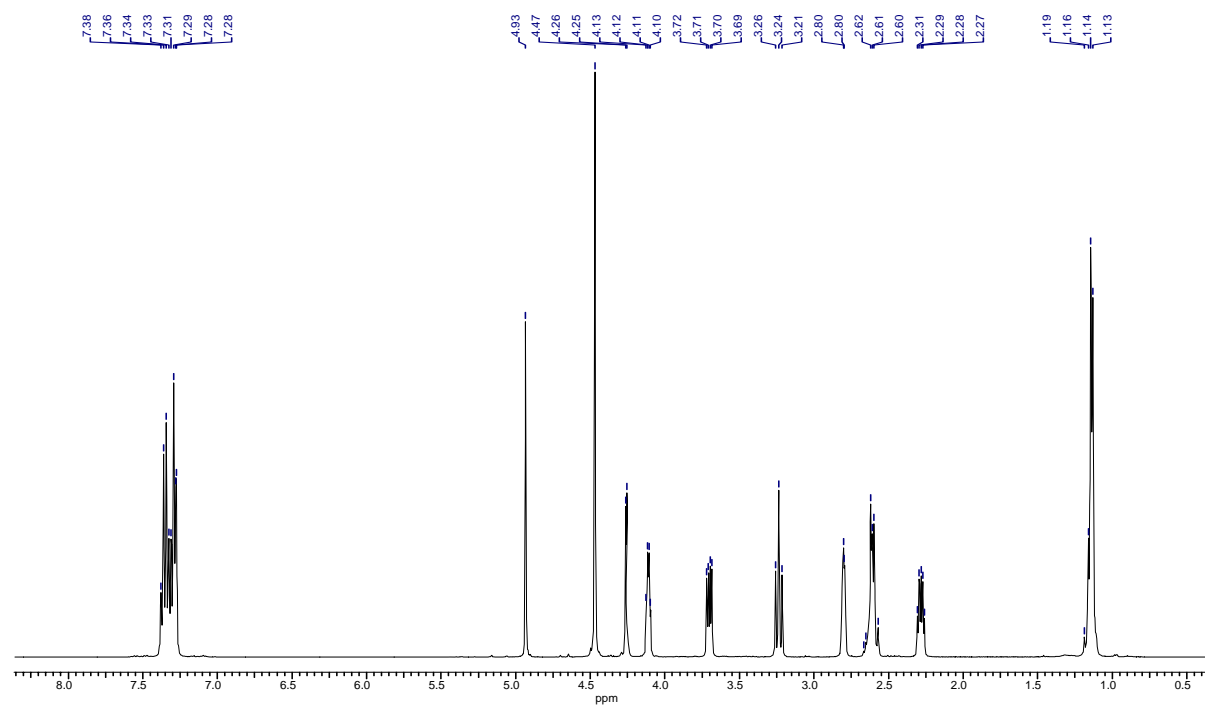
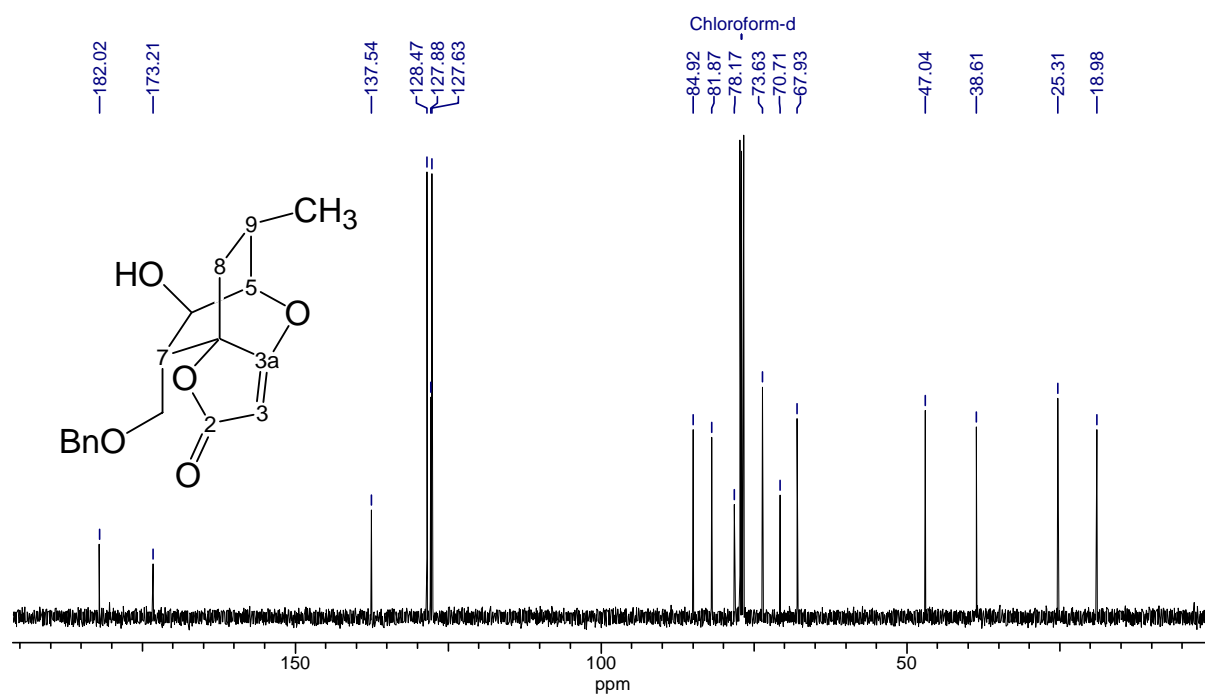
**Benzyl-2-[(benzyloxy)methyl]-1-hydroxy-5-methylcyclohex-3-en-1-carboxylat  
(149)**

**2-[(Benzyloxy)methyl]-3-hydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxy-benzylester (156)**

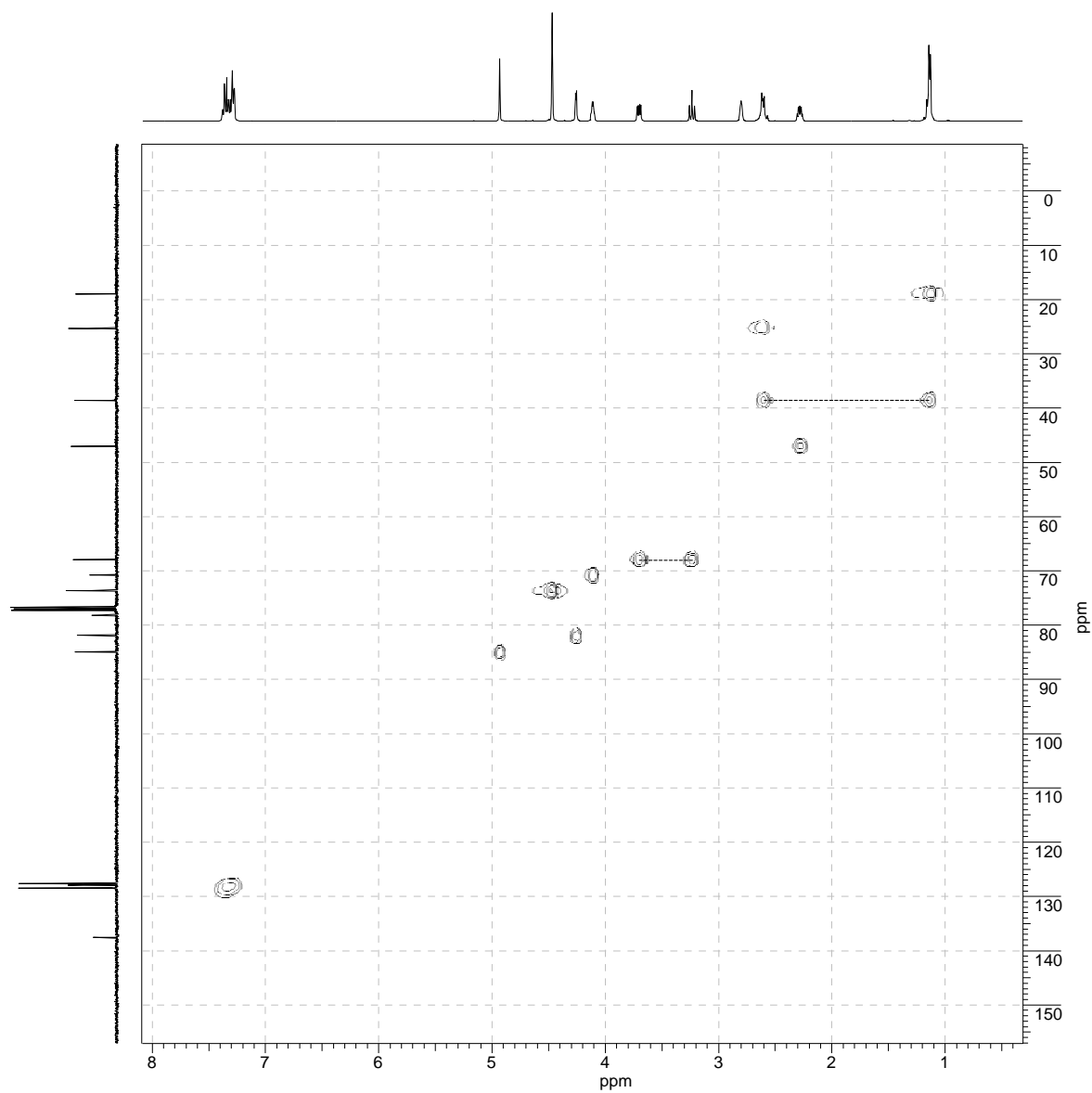


**Benzyl-3-(acetyloxy)-2-[(benzyloxy)methyl]-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptane-3-carboxylat (157)**

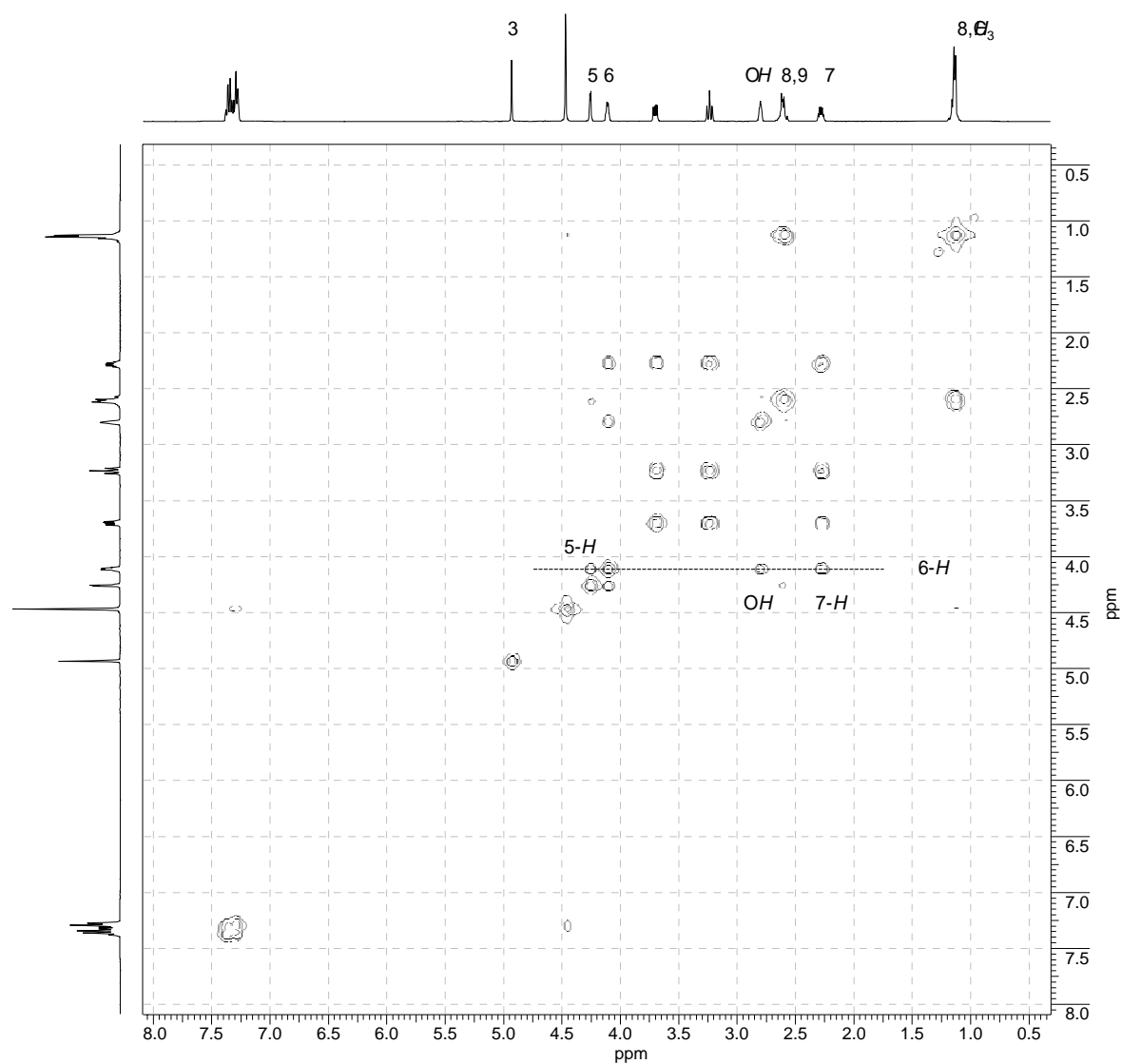
7-[(Benzyloxy)methyl]-6-hydroxy-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7*a*-ethanofuro[3,2-*b*]-pyran-2-on (Bn\_11)

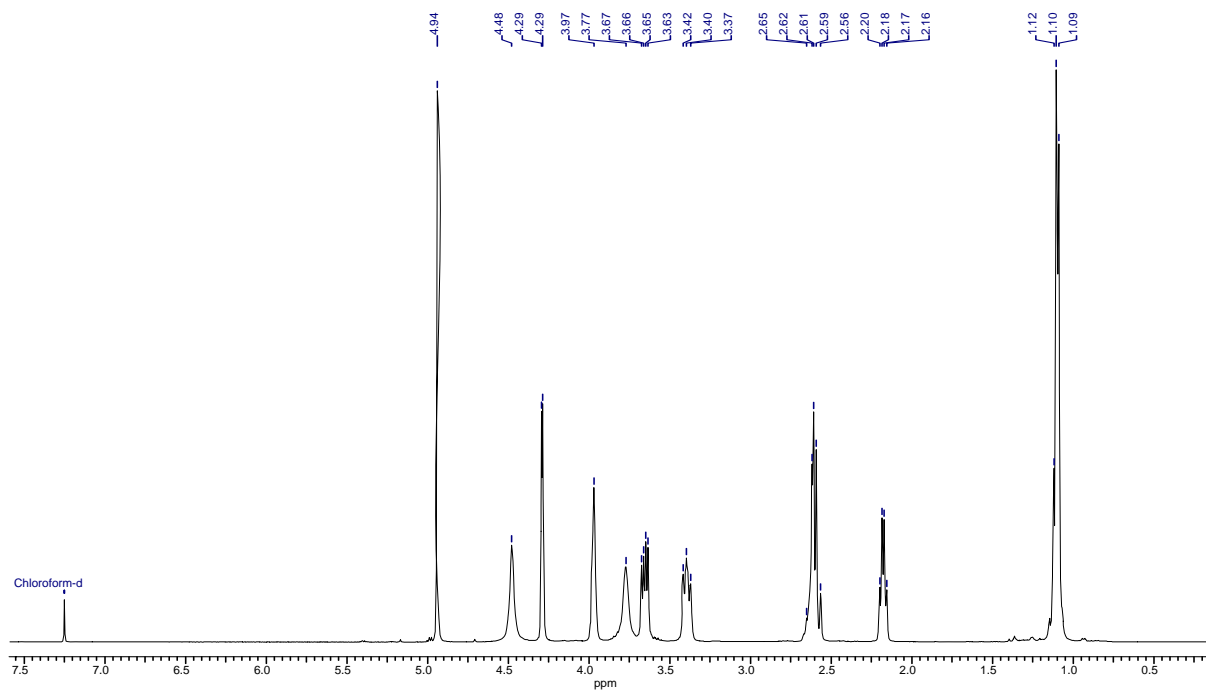
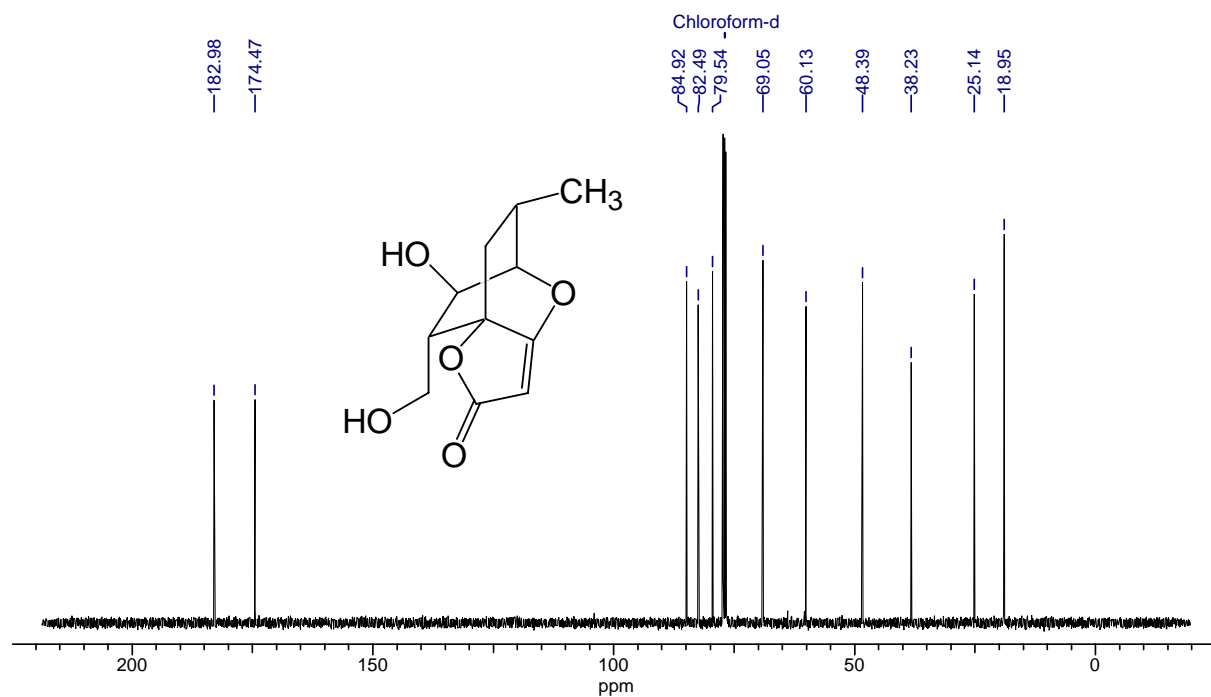


7-[(Benzyloxy)methyl]-6-hydroxy-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7*a*-ethanofuro[3,2-*b*]-pyran-2-on (Bn\_11)



7-[(Benzyloxy)methyl]-6-hydroxy-9-methyl-6,7-dihydro-2H,5H-5,7a-ethanofuro[3,2-b]-pyran-2-on (Bn\_11)



**6-Hydroxy-7-(hydroxymethyl)-9-methyl-6,7-dihydro-2*H*,5*H*-5,7*a*-ethanofuro[3,2-*b*]pyran-2-on (H\_11)**

---

---

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

W. Adam, J.-P. Arnaud, J.-M. Basset, L. Blum, G. Bringmann, M. Christl, M. A. Ciufolini, J.-C. Charpentier, R. Colditz, V. Engel, B. Engels, J. Hartung, H. Ihmels, M. Kaupp, W. Kiefer, C. Lambert, J.-M. Lancelin, P. Lanteri, J. Lieto, W. Malisch, H. Quast, W. Schenk, F. W. Schneider, D. Schweich, R. Spitz, D. Stalke, C. Strohmann, R. Tacke, H. Werner, M. Wieber.

---

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Jean-Philippe Rath  
Geboren: 12. Oktober 1976 in Bad Dürkheim  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch/französisch

## Schulbildung

Grundschule: 1983 – 1987, Dekan-Ernst-Schule, Grünstadt.  
Gymnasium: 1987 – 1996, Leininger Gymnasium, Grünstadt. Abschluß mit der  
"Allgemeinen Hochschulreife".

## Universitätsstudium

Universität: Julius-Maximilians-Universität, **Würzburg**  
Fakultät: Chemie und Pharmazie  
Studienbeginn: Mai 1997  
Vordiplom: September 1999  
Auslandsstudium: September 2000 bis Januar 2002 an der CPE-**Lyon** (*Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique*) zum Erlangen des Doppeldiploms in Chemie und Verfahrenstechnik.

## Praktika und Diplomarbeit

Industriepraktikum: Juli 2001 bis September 2001 in der Abteilung für Kombinatorische Chemie der Grünenthal GmbH (**Aachen**).  
Gebiet: Methodenentwicklung zur Acylierung bicyclischer Heteroaromaten.

Diplomarbeit (*Projet de fin d'études*): Februar 2002 bis Juni 2002 in der Abteilung für Kombinatorische Chemie der Grünenthal GmbH (**Aachen**).  
Gebiet: Wirkstoffentwicklung. Abschließende Prüfung am 17.07.2002 in **Lyon**.

## Promotion

Seit Oktober 2002 an der Eberhard Karls Universität **Tübingen** im Arbeitskreis von Prof. Dr. M. E. Maier. Thema: Synthese der polycyclischen Kernstruktur des Abyssomicin C. Disputation: 14. Dezember 2005. Abschluß als Dr. rer. nat..



---