

# Synthetische Untersuchungen zum Antibiotikum Nodusmicin

Diplomarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Magister rerum naturalium

an der

Formal- und Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Wien

eingereicht von

Christoph Flamm

Wien, Dezember 1996

Die Grenzen meiner Sprache bedeuten die Grenzen meiner Welt.

(Ludwig Wittgenstein, Tractatus 5.62)

Recht herzlich bedanke ich mich bei Frau Prof. Edda Gössinger für das interessante Diplomarbeitsthema und ihre ausgezeichnete Betreuung während dessen Bearbeitung.

Ein großes „Dankeschön“ möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern aussprechen, denn sie haben schon früh meine Aufmerksamkeit auf die Naturwissenschaft gelenkt und mir ein Studium ohne materielle Nöte ermöglicht.

Eine innige Umarmung gilt meiner Freundin Mano.

Ich möchte auch all jenen Studienkolleginnen und Studienkollegen sowie Freunden meinen Dank aussprechen, die mir in so mancher schwerer Stunde beigestanden sind.

Frau Anna Fuchs möchte ich für die Unterstützung bei verschiedenen experimentellen Arbeiten danken.

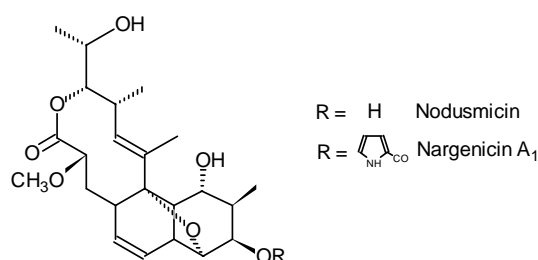
Schließlich bedanke ich mich bei allen meinen Kollegen für das angenehme und inspirierende Arbeitsklima.

## **Inhaltsverzeichnis**

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Der Naturstoff Nodusmicin</b>               | <b>4</b>  |
| <b>2</b>  | <b>Synthesversuche</b>                         | <b>5</b>  |
| 2.1       | In der Literatur . . . . .                     | 5         |
| 2.2       | In der Arbeitsgruppe . . . . .                 | 7         |
| <b>3</b>  | <b>Syntheseplan</b>                            | <b>9</b>  |
| <b>4</b>  | <b>Carbonylgruppendifferenzierung</b>          | <b>11</b> |
| <b>5</b>  | <b>Einführung der Seitenkette</b>              | <b>15</b> |
| 5.1       | Über einen Thioenolether . . . . .             | 15        |
| 5.2       | Über ein Thioketon . . . . .                   | 22        |
| 5.3       | Durch Addition an eine Doppelbindung . . . . . | 25        |
| 5.4       | Durch Substitution . . . . .                   | 29        |
| <b>6</b>  | <b>Zusammenfassung</b>                         | <b>30</b> |
| <b>7</b>  | <b>Experimenteller Teil</b>                    | <b>32</b> |
| 7.1       | Allgemeines . . . . .                          | 32        |
| 7.2       | Moleküldaten . . . . .                         | 33        |
| <b>8</b>  | <b>Lebenslauf</b>                              | <b>49</b> |
| <b>9</b>  | <b>Verwendete Abkürzungen</b>                  | <b>50</b> |
| <b>10</b> | <b>Molekülregister</b>                         | <b>51</b> |

## 1 Der Naturstoff Nodusmicin

Der Naturstoff Nodusmicin wurde 1980 aus dem Bodenbakterium *Saccharopolyspora hirsuta* isoliert<sup>1</sup>. Nodusmicin gehört zu der Gruppe der Makrolidantibiotika und entfaltet seine antibiotische Wirkung gegen gram-positive Bakterien, auch gegen jene, die bereits gegen andere Antibiotika Resistenz zeigen<sup>2,3</sup>. Die Strukturaufklärung des Antibiotikums wurde mit Hilfe chemischer und spektroskopischer Methoden, sowie Röntgenstrukturanalyse bewerkstelligt, wobei sich zeigte, daß Nodusmicin strukturell dem Antibiotikum Nargenicin A<sub>1</sub><sup>4</sup>, einem früher entdeckten und pharmazeutisch genutzten Antibiotikum aus *Nocardia argentinensis*, nahe verwandt ist. Beide Antibiotika besitzen das gleiche Grundgerüst, ein sauerstoffüberbrücktes cis-Dekalin mit 8 chiralen Zentren, an das ein 10-gliedriger Makrolaktonring mit weiteren 4 chiralen Zentren kondensiert ist. Nodusmicin



unterscheidet sich strukturell von Nargenicin A<sub>1</sub> lediglich durch das Fehlen des 2-Pyrrolicarbonsäureesters an der 9-Hydroxygruppe. Das letztere Antibiotikum zeigt bedeutend höhere antibiotische Wirksamkeit bei geringer Toxizität, sowie

<sup>1</sup>Whalley, H. A. Chidester, C. G. Miszak, S. A. Wnuk, R. J. *Tetrahedron Lett.* (1980), 3659.

<sup>2</sup>Celmer, W. D. Chmurny, G. N. Moppet, C. E. Ware, P. C. Whipple, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, (1980), 4203.

<sup>3</sup>Magerlein, B. J. Miszak, S. A. *J. Antibiotic* **35**, (1982), 111.

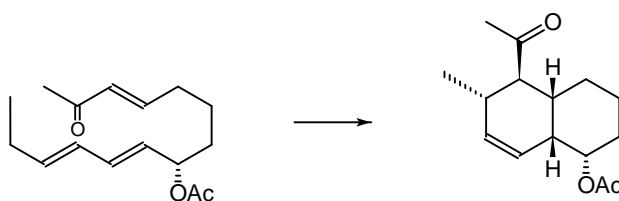
<sup>4</sup>Celmer, W. D. Cullen, W. P. Moppet, C. E. Jefferson, M. T. Huang, L. H. Shibakawa, R. Tone, *J. U.S. Patent* 4 148 883 (Aug.18, 1997).

gute Aktivität bei oraler Aufnahme. Aufgrund dieser günstigen pharmazeutischen Eigenschaften und der Tatsache, daß die beiden Antibiotika leicht ineinander umgewandelt werden können, wurden etliche Derivate und Abwandlungen am Grundgerüst vorgenommen, um potentielle Wirkungssteigerungen aufzuspüren. Unter anderem wurde auch versucht, den Biosyntheseweg<sup>5</sup> des Nodusmicins aufzuklären. Die dabei erhaltenen Befunde legen den Schluß nahe, daß der Schlüsselschritt zum Aufbau des cis-Decalins in der Biosynthese eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion darstellt. Die offenkettige Vorstufe wird auf dem üblichen Polyketidweg aufgebaut. Die sehr komplexe Struktur des Nodusmicin und verwandter Verbindungen stellt eine große Herausforderung an den Synthetiker dar. Die vielfältigen Ansätze, die von einigen Arbeitsgruppen unternommen wurden, um das Gerüst dieser Naturstoffklasse aufzubauen, sollen im nächsten Abschnitt kurz dargestellt werden.

## 2 Syntheseveruche

### 2.1 In der Literatur

Eine Totalsynthese der Naturstoffe Nodusmicin bzw. Nargenicin A<sub>1</sub> wurde bis jetzt noch nicht publiziert. *Jones* und *Tunncliffe* bauten, inspiriert durch die

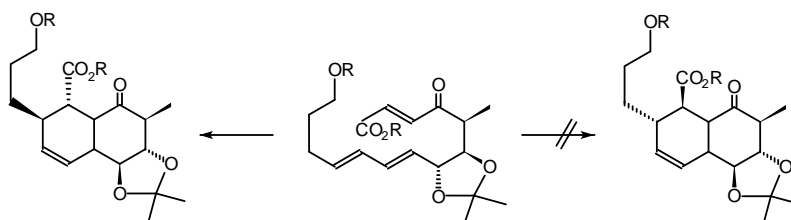


Biosynthese, das cis-Decalin über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion eines Trienons auf. Trotz intensiver Bemühungen gelang es aber bisher nicht, die

<sup>5</sup>Cane, D. E. Yang, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, (1984), 245; Cane, D. E. Yang, C.-C. *J. Antibiot.* **38**, (1985), 423; Cane, D. E. Ott, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, (1988), 4840; Cane, D. E. Prabhakaran, P. C. Tan, W. Ott, W. R. *Tetrahedron Lett.* **32**, (1991), 5457; Cane, D. E. Tan, W. Ott, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, (1993), 527; Cane, D. E. Luo, G. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, (1995), 6633.

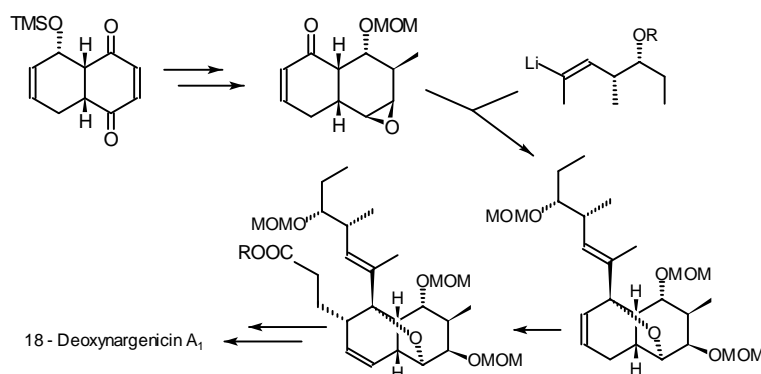
Etherbrücke zu schließen<sup>6</sup>, um zum Grundgerüst des Naturstoffes zu gelangen.

*Roush* und *Coe* versuchten gleichfalls das cis-Dekalin über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion aufzubauen, erhielten aber die falsche Stereochemie,



da die Reaktion ungewöhnlicherweise über einen bootartigen Übergangszustand<sup>7</sup> und nicht wie erwartet über einen sesselförmigen ablief.

*Kallmerten*, *Plata* und *Rossano* synthetisierten letztendlich 18-Desoxynargenicin



nicin A<sub>1</sub><sup>8</sup> erfolgreich. Das cis-Dekalin wird mit Hilfe einer intermolekularen *Diels-Alder*-Reaktion racemisch aufgebaut. Die Synthese kann erst nach Einführung der chiralen Seitenkette enantiomerenrein geführt werden, woraus durch den Verlust der Hälfte des Materials schlechte Gesamtausbeuten resultieren.

<sup>6</sup>Jones, R. C. F. Tunnicliff, J. H. J. *Tetrahedron Lett.* **28**, (1985), 5848.

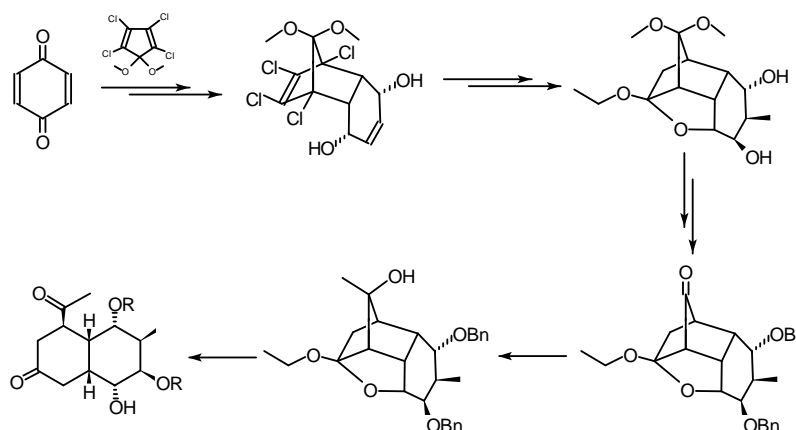
<sup>7</sup>Roush, W. R. Coe, J. W. *Tetrahedron Lett.* **28**, (1987), 931; Roush, W. R. Coe, J. W. *J. Org. Chem.* **54**, (1989), 915.

<sup>8</sup>Kallmerten, J. Plata, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, (1988), 4041 und dort zitierte Literatur; Kallmerten, J. Plata, D. J. Rossano, L. T. *J. Org. Chem.* **53**, (1988), 5189.

## 2.2 In der Arbeitsgruppe

E. Gössinger, M. Graupe und K. Zimmermann<sup>9</sup> gelang es, das cis-Decalingerüst von Nodumicin in einer stereokonvergenten Synthese enantiomerenrein aufzubauen, wobei 7 der 12 chiralen Zentren richtig aufgebaut werden. Hierzu wurde eine in der Arbeitsgruppe entwickelte Anellierungsmethode<sup>10</sup> verwendet.

Ausgehend von billigen symmetrischen Ausgangsmaterialien, wird die Synthese auf sehr früher Stufe enantiomerenrein, indem das bereits in der Literatur beschriebene meso-Diol<sup>11</sup> durch Umsatz mit *Noelaktol*<sup>12</sup> zu den diastereomeren Monoolen<sup>13</sup> gespalten<sup>14</sup> wird. In weiteren 10 Stufen werden die 9-Hydroxy- und



10-Methylgruppe eingeführt und ein komplexer Tetracyclus erhalten, der in einem Schritt, in dem von *Winstein* eingeführten Lösungsmittelsystem<sup>15</sup>

<sup>9</sup>Gössinger, E. Graupe, M. Zimmermann, K. *Monatsh. Chem.* **124**, (1993), 965.

<sup>10</sup>Gössinger, E. Müller, R. *Tetrahedron Lett.* **45**, (1989), 1377; Böhm, K. Gössinger, E. Müller, R. *Tetrahedron Lett.* **45**, (1989), 1391; Gössinger, E. Müller, R. Pitterna T. *Tetrahedron Lett.* **46**, (1990), 407.

<sup>11</sup>Marchand, A. P. LaRoe, W. D. Sharma, G. V. M. Suri, S. C.; Reddy, D. S. *J. Org. Chem.* **51**, (1986), 1622.

<sup>12</sup>Noe, C. R. *Chem. Ber.* **115**, (1982), 1576; Noe, C. R. *Chem. Ber.* **115**, (1982), 1591; Noe, C. R. Knollmüller, M. Wagner, E. Völlenk, H. *Chem. Ber.* **118**, (1985), 1733; Noe, C. R. Knollmüller, M. Oberhauser, B. Steinbauer, G. Wagner, E. *Chem. Ber.* **119**, (1986), 729.

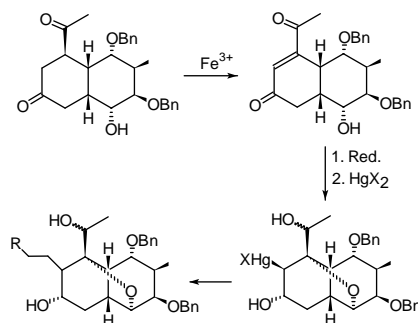
<sup>13</sup>Das falsche Diastereomer kann durch saure Katalyse sukzessive in das richtige Diastereomer verwandelt werden, wodurch kaum Materialverlust eintritt.

<sup>14</sup>Zimmermann, K. Diplomarbeit Uni Wien 1991.

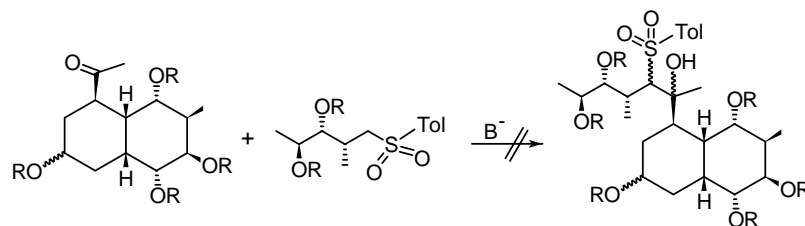
<sup>15</sup>Winstein, S. Darwish, D. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, (1959), 5511.



(5M LiClO<sub>4</sub> in Ether), unter H<sup>+</sup>-Katalyse zum cis-Dekalingerüst des Nodusmicin fragmentiert. *K. Zimmermann* gelang auf diesem Weg eine formale Totalsynthese<sup>16</sup> des 18-Deoxynodusmicin, indem er durch eine 4-stufige Transformation das erhaltene cis-Dekalingerüst in eine Zwischenverbindung umwandelte, die auch *Kallmerten* in seiner Totalsynthese von 18-Deoxynargenicin benützte.



*M. Graupe* gelang es, die Etherbrücke zu schließen und das C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Fragment des Makrolidanteils von Nodusmicin mit dem Dekalinanteil zu verknüpfen<sup>17</sup>. Er überführte das Dion durch Oxidation mittels Fe<sup>3+</sup> in stark basischer Lösung in das Endion. Anschließende Reduktion beider Ketofunktionen und intramolekulare Hydroxymerkurierung führten zum quecksilberderivierten, sauerstoffüberbrückten Dekalinanteil, an dem anschließend unter radikalischen Bedingungen das Quecksilber durch das C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Fragment des Makrolidanteils ersetzt wurde.



*E. Auer* baute in Rahmen seiner Diplomarbeit<sup>18</sup> das C<sub>15</sub>-C<sub>19</sub>-Fragment des Makrolidanteils von Nodusmicin über eine stereoselektive Aldolreaktion nach der

<sup>16</sup>Zimmermann, K. Dissertation Uni Wien 1994.

<sup>17</sup>Graupe, M. geplante Dissertation Uni Wien.

<sup>18</sup>Auer, E. geplante Diplomarbeit Uni Wien.

Methode von *Evans* auf, das nun an die Acetylseitenkette des Dekalinanteils gekoppelt werden sollte. Alle Bemühungen *Auers*, diese Kopplung über eine *Julia*-Reaktion<sup>24</sup> zu erwirken, schlugen jedoch fehl.

### 3 Der Synthesepplan

Die Aufgabe dieser Diplomarbeit war es, einen gangbaren Weg zur Verknüpfung dieser beiden synthetischen Teilstücke des Nodusmicin zu finden, also eine trisubstituierte Doppelbindung durch Kopplung aufzubauen. Eine großen Zahl von Naturstoffen, so auch Nodusmicin, weisen eine solche trisubstituierte Doppelbindung als funktionelles Element auf. Demzufolge stellt der konvergente, stereoselektive Aufbau solcher Struktureinheiten eine für den Synthetiker interessante Aufgabe<sup>19</sup> dar. Dennoch ist das synthetische Arsenal für die stereoselektive Bildung solcher Doppelbindungen durch Kopplung zweier Fragmente auf einige wenige Reaktionstypen<sup>20</sup> beschränkt geblieben. Unter ihnen finden sich so populäre Vertreter wie die *Wittig*-Reaktion<sup>21</sup>, die *Peterson*-Olefinierung<sup>22</sup>, die *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion<sup>23</sup> und die *Julia*-Reaktion<sup>24</sup>. Die meisten dieser Reaktionen benötigen aber aus sterischen Gründen eine ziemlich spezielle Struktur der beiden Kopplungsprodukte und sind daher in ihrer Anwendbarkeit stark limitiert.

Die Wahl fiel aus mehreren Gründen auf die *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion:

- Die Literatur ist reich an Methoden eine Carbonylfunktion in ein für die Reaktion geeignetes Schwefelderivat zu verwandeln.
- Die Reaktion ist von ihrem Typus her eine cheletrope Reaktion mit intramolekularer C-C-Verknüpfung und irreversibel.
- Es wurden mit ihrer Hilfe stark gespannte Systeme aufgebaut, die auf anderen Wegen nicht zugänglich waren.

---

<sup>19</sup>Faulkner, D. *Synthesis* (1971), 175; Reucroft, J. Sammes, P. *Quart. Rev.* 25, (1971), 135.

<sup>20</sup>Martin, S. F. *J. Org. Chem.* 57, (1992), 2523.

<sup>21</sup>Maryanoff, A. B. *Chem. Rev.*, 89, (1989), 863.

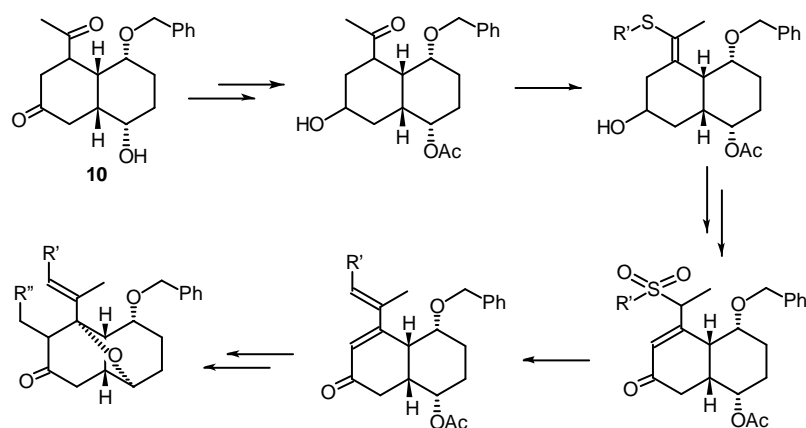
<sup>22</sup>Ager, D. J. *Synthesis* (1984), 384.

<sup>23</sup>Paquette, L. A. *Org. React.* 25, (1977), 1.

<sup>24</sup>Julia, M. *Tetrahedron Lett.* 49, (1973), 4833; Simpkins *Sulphones in Org. Synth.* Pergamon Press 1993 p. 254-262; Kech, G. E. Savin, K. A. Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* 60, (1995), 3194 und dort zitierte Literatur.

- Gleichzeitig mit dem Schwefel ließe sich auf bequeme Weise eine zusätzliche Funktionalität, in Gestalt einer relativ leicht verschiebbaren Doppelbindung, in das Molekül einführen.

Auf der Basis dieser Überlegungen wurde der nachstehende Synthesepfad entworfen. Ausgehend von einer für die vorgesehenen Versuche geeigneten, leicht und bil-



lig darstellbaren Modellschubstanz **10**<sup>25</sup>, der gegenüber dem letztlich zu verwendenen *cis*-Dekalin die  $\beta$ -ständige Methylgruppe an C<sub>8</sub> und die  $\beta$ -ständige Hydroxylgruppe am C<sub>9</sub> fehlen, soll die Differenzierung der beiden Ketogruppen vorgenommen werden, wobei die regioselektive Reduktion der cyclischen Carbonylfunktion am geeignetsten erscheint. Die verbleibende Carbonylfunktion der Seitenkette soll anschließend in einen Thioenolether umgewandelt werden. Für die Gruppe R' ist vorerst Isobutylthiol als vereinfachte Modellschubstanz vorgesehen. Bei gutem Gelingen der Reaktion soll R' durch das von *E. Auer* enantioselektiv aufgebaute C<sub>15</sub>-C<sub>19</sub>-Fragment<sup>26</sup> des Makrolidanteils von Nodusmicin ersetzt werden. Durch Oxidation soll nun die cyclische Carbonylfunktion des Thioenoletherderivats von **10** wieder hergestellt werden. Darauf soll durch basische Behandlung die zum Sulfid vinylständige Doppelbindung in das Ringsystem isomerisiert werden. Dieser

<sup>25</sup>Gössinger, E. Graupe, M. Zimmermann, K. *Monatsh. Chem.* **125**, (1994), 773.

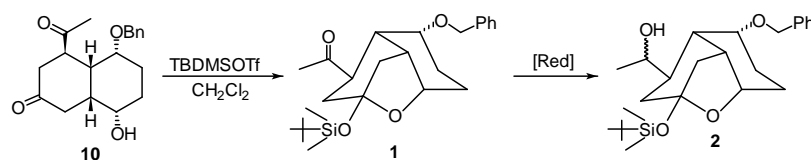
<sup>26</sup>Auer, E. geplante Diplomarbeit Uni Wien.

Vorgang ist in der Penicillinchemie durch mehrere Arbeiten belegt<sup>27</sup>. Oxidation des Sulfids zur Sulfoneinheit und die darauf folgende in-situ-Generierung des  $\alpha$ -Halosulfons durch *Meyers*-Bedingungen<sup>28</sup> schaffen die Voraussetzungen für das Ablaufen der *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion, die den Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung gestattet. Da mit dieser Reaktionsfolge gleichzeitig an geeigneter Stelle im Ringsystem eine Doppelbindung eingeführt wird, sollte sich die angepeilte Totalsynthese des Nodusmicins, durch die Anwendung der von *M. Graupe* erprobten Reaktionssequenz für das Schließen der Etherbrücke mit darauffolgender Anknüpfung des C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Fragmentes des Makrolidanteils des Antibiotikums, bewerkstelligen lassen.

## 4 Differenzierung der beiden Carbonylgruppen

Im Rahmen des Syntheseplanes ist es notwendig, zwischen den beiden Carbonylgruppen des Moleküls **6**, nämlich jener im Sechsring bzw. jener in der Acetylgruppe, zu unterscheiden, um den Schwefel an der passenden Stelle im Molekül **6** einbauen zu können.

*K. Zimmermann* zeigte, daß sich eine Differenzierung der beiden Carbonylgruppen durch Ketalbildung nur dann erreichen läßt, wenn die cyclische Carbonylgruppe über ein intramolekulares Ketal geschützt wird<sup>29</sup>. Umsatz von **10** mit TBDMSOTf in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei tiefen Temperaturen lieferte sauber das gemischte TBDMS-Ketal **1**.



Da aber im weiteren Verlauf ein Thioenolether in das Molekül eingeführt werden

<sup>27</sup>Shrenik, K. S. et al. *J. Med. Chem.* **33**, (1990), 2529 und dort zitierte Literatur.

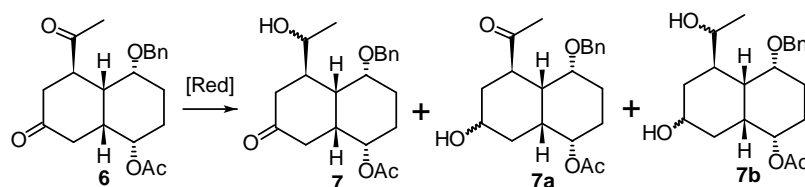
<sup>28</sup>Meyers, C. Y. Kolbe, V. M. *J. Org. Chem.* **43**, (1978), 1985.

<sup>29</sup>Zimmermann, K. Dissertation Uni Wien 1994.

soll, dessen Bildung stark saure Bedingungen erfordert unter denen die TBDMS-Gruppe nicht stabil ist, scheidet Molekül **1** als Kandidat aus und es wurde nach einer anderen Unterscheidungsmöglichkeit gesucht.

Eine ausgezeichnete Methode zur Unterscheidung von Carbonylgruppen bieten Reduktionsmittel auf der Basis von Hydridübertragung durch Bor- oder Aluminiumverbindungen, da im Lauf der Zeit eine reiche Palette an unterschiedlichen Reagenzien dieses Typs durch Ligandenvariation entwickelt wurde. Sie gestatten eine chemo- bzw. stereoselektive Umsetzungen von Carbonylgruppen zu Alkoholen und sind darüber hinaus größtenteils kommerziell erhältlich.

Das cis-Decalin **6** liegt in einer Doppelsesselkonformation vor<sup>30</sup>, wobei sowohl die Acetylgruppe am C<sub>5</sub> als auch die Benzylgruppe am C<sub>7</sub> eine äquatoriale Position einnehmen. Die Acetoxygruppe am C<sub>10</sub> steht axial. Aus diesem Grund sollten die beiden Wasserstoffatome am C<sub>4</sub> und die peri-ständige Benzylgruppe die Acetylgruppe sterisch so stark abschirmen, daß ein voluminöses Reduktionsmittel nur die Carbonylfunktion am C<sub>3</sub> angreifen könnte, woraus eine chemische Unterscheidung der Carbonylfunktionen im Molekül **6** erwächst. Außerdem sollte die entstehende Alkoholfunktion am C<sub>3</sub> bei Verwendung eines sperrigen Hydridonors wegen *steric approach control*<sup>31</sup> eine axiale Stellung einnehmen, obwohl äquatorial ständige Alkoholfunktionen am 6-Ring in der Regel thermodynamisch bevorzugt sind. In der nachstehenden Tabelle sind die Reagenzien und Reaktionsbedingungen der am Molekül **6** durchgeführten Experimente zusammengestellt. Reduktionsexperimente an **6** mit tButaminboran in verschiedenen Lösungsmit-



<sup>30</sup>Zimmermann, K. Dissertation Uni Wien 1994 S.69; Graupe, M. Diplomarbeit Uni Wien 1994 S.25.

<sup>31</sup>Dauben, W. G. Fanken, G. J. Noyce, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, (1956), 2579.

| [Red]                                  | LM                | T          | t               | <b>7</b> | <b>7a</b> | <b>7b</b> |
|--|-------------------|------------|-----------------|----------|-----------|-----------|
| tButaminboran <sup>b</sup>             | Et <sub>2</sub> O | 0°C        | 2 <sup>h</sup>  | –        | 50%       | 50%       |
| tButaminboran                          | MeOH              | 0°C        | 25 <sup>h</sup> | 50%      | –         | 50%       |
| tButaminboran                          | DMF               | 25°C       | 21 <sup>h</sup> | –        | –         | –         |
| NaBH <sub>4</sub> <sup>d</sup>         | Pyridin           | 25°C       | 22 <sup>h</sup> | 33%      | 33%       | 33%       |
| NaBH <sub>4</sub>                      | Isopropanol       | –65°C      | 4 <sup>h</sup>  | 33%      | –         | 66%       |
| NaBH <sub>4</sub>                      | MeOH              | 0°C        | 2 <sup>h</sup>  | –        | –         | 100%      |
| DIBAL <sup>a</sup>                     | THF               | 0°C → 25°C | 20 <sup>h</sup> | –        | –         | –         |
| Li(tBuO) <sub>3</sub> AlH <sup>e</sup> | THF               | 0°C        | 1 <sup>h</sup>  | –        | 100%      | –         |

<sup>a</sup>Winterfeldt, E. *Synthesis* **39**, (1974), 617. <sup>b</sup>Glenn, A. C. *Tetrahedron Lett.* **21** (1980), 697. <sup>c</sup>Ranu, B. C. *Synlett* (1993), 885. <sup>d</sup>Djerassi, C., Rosenkranz, G. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, (1953), 1286. <sup>e</sup>Brown, H. C., Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, (1964), 1089. <sup>f</sup>Mangiaracina, P., Saksena, A. P. *Tetrahedron Lett.* **24**, (1983), 273.

teln lieferte nur komplexe Produktgemische. Das Reagenz zeigt keine Bevorzugung einer der beiden Carbonylfunktionen, sodaß mit diesem Reagenz keine Unterscheidung der Carbonylfunktionen von **6** möglich ist.

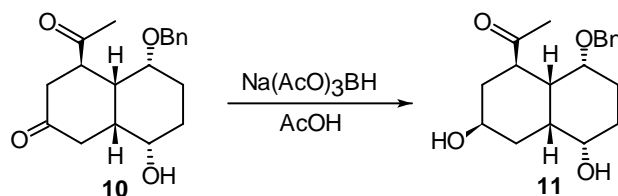
Das sehr kleine Reduktionsmittel NaBH<sub>4</sub> hingegen greift unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen wie erwartet beide Carbonylfunktionen des Moleküls **6** gleich gut an und lieferte ausschließlich dessen direduziertes Produkt **7a**, als Diastereomerenmisch. Bei Wechsel des Lösungsmittels von Methanol auf das etwas unpolare Isopropanol und starker Herabsetzung der Reaktionstemperatur bevorzugt NaBH<sub>4</sub> zwar leicht die im Ringsystem liegende Carbonylfunktion, die erreichbaren Selektivitäten sind aber nicht überzeugend.

Überraschenderweise zeigte das Reduktionsmittel DIBAL auf **6** keinerlei Reaktion. Sowohl die beiden Carbonylgruppen als auch die Acetoxygruppe am C<sub>10</sub> waren vollständig inert. Das sterisch anspruchsvolle LiAl(tBuO)<sub>3</sub>H hingegen bewirkte, entgegen den eingangs geschilderten Überlegungen, ausschließlich Reduktion der Acetylgruppe zum 1 : 1 Gemisch der diastereomeren Alkohole **7**, das sich chromatographisch nicht in die Einzelverbindungen auftrennen ließ. Mit Hilfe von LiAl(tBuO)<sub>3</sub>H ist es gelungen, die beiden Carbonylfunktionen chemoselektiv zu unterscheiden. Bedauerlicherweise reagierte in Bezug auf unseren Synthesepfad die „falsche“ der beiden Carbonylgruppen zum Alkohol. Prinzipiell ist es zwar möglich, durch eine ausgefeilte Sequenz aus Schützen, Reduzieren und Oxidieren den Alkohol und das Keton zu vertauschen und so **7** in den gewünschten Alkohol

**7a** zu verwandeln. Dieser Weg wäre aber mit einem beachtlichen Aufwand an Stufen verbunden, der die Konvergenz der Synthese stark beeinträchtigen würde.

Den Durchbruch brachte dann das Reagenz  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ , das im Normalfall eigentlich praktisch keine Reaktivität gegenüber Ketonen zeigt; so ist es beispielsweise möglich, mit  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  Aldehydfunktionen in Gegenwart von Ketonfunktionen selektiv zu reduzieren<sup>32</sup>. Diese geringe Reaktivität liegt zum Teil im stark elektronenziehenden Charakter der Acetoxygruppen begründet, sowie in der sterischen Abschirmung der B–H Bindung<sup>33</sup>. Befindet sich hingegen eine Hydroxygruppe in geeigneter Entfernung ( $\beta$ -Stellung) vom Keton innerhalb des Moleküls, so wird eine Acetoxygruppe des  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  gegen die OH-Gruppe ausgetauscht und das Reagenz wird zu einem potenten, hoch stereoselektiven Reduktionsmittel für Ketone, sowohl bei cyclischen<sup>34</sup> als auch bei offenkettigen<sup>35</sup> Systemen.

Um diesen anchimeren Effekt von Hydroxyfunktionen zu nützen, wurde die Verbindung **10** mit  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  in Eisessig umgesetzt. Sie reagierte glatt zum



Diol **11**, in dem die neu entstandene Hydroxygruppe einheitlich  $\beta$ -ständig ist. Die Hydroxyfunktion im Molekül **10** befindet sich zwar in  $\gamma$ -Stellung zur Carbonylfunktion, kann aber trotzdem das  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$  durch Substitution „aktivieren“ und so die selektive Reduktion der  $\text{C}_3$ -Carbonylgruppe zum Diol **11** steuern. Begründen läßt sich dieser Sachverhalt durch die Konformation von **10**. Das Molekül **10** liegt nämlich in der gleichen Konformation wie die Verbindung **6** vor<sup>36</sup>. Die Hydroxygruppe steht daher axial und kommt dadurch an der konkaven Seite

<sup>32</sup>Gribble, G. W. Ferguson, D. C. *Chem. Comm.* (1975), 535.

<sup>33</sup>Rev.: Gribble, G. W. *Eastman Org. Chem. Bull.* **51**, (1979), No1.

<sup>34</sup>Saksena, A. K., Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **24**, (1983), 273.

<sup>35</sup>Evans, D. A. Chapman, K. T. Carreira, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, (1988), 3560.

<sup>36</sup>vergleiche Fußnote 30 S.12.

des annähernd halbkugelförmigen cis-Dekalins in geeignete räumliche Nähe zum Keton am C<sub>3</sub>, um die dirigierende Wirkung für das Reduktionsmittel auszuüben. Diese räumliche Beziehung ist auch der Grund dafür, daß die Reduktion von **10** mit einheitlicher Stereochemie abläuft. Die beiden Reagenzien Li(tBuO)<sub>3</sub>AlH und Na(AcO)<sub>3</sub>BH erlauben somit, hochspezifisch je nach Bedarf entweder die Acetylgruppe oder das Keton im Ringsystem des cis-Dekalinsystems **10** durch Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen zu unterscheiden.

Die Absicherung der Strukturen der Moleküle **7** und **11** wurde an einigen charakteristischen Merkmalen ihrer Spektraldaten vorgenommen. Dem Molekül **11** fehlen im <sup>1</sup>H-Spektrum die Signale zwischen ~2.30 und 2.00 ppm, die im Ausgangsmaterial **10** charakteristisch für die CH<sub>2</sub>-Einheiten neben dem C<sub>3</sub>-Keton sind. Die Methylgruppe der Acetylseitenkette erscheint unverändert als Singulett bei 1.82 ppm, was darauf hinweist, daß das 6-Ring-Keton reduziert wurde. Durch D<sub>2</sub>O-Austausch wurden zwei austauschbare Wasserstoffatome nachgewiesen. Im IR-Spektrum sind nach wie vor eine Hydroxy- und eine Carbonylbande zu sehen. Das Molekül **7** besitzt im <sup>1</sup>H-Spektrum die angesprochenen Signale der zum C<sub>3</sub>-Keton vicinalen CH<sub>2</sub>-Einheiten. Das Signal der Methylgruppe der Acetylseitenkette taucht aber stark zu höherem Feld verschoben als Dublett bei 0.88 ppm auf, was darauf hindeutet, daß das Keton der Acetylseitenkette reduziert wurde. Durch D<sub>2</sub>O-Austausch wurden ein austauschbares Wasserstoffatom nachgewiesen. Im IR-Spektrum sind ein Hydroxybande und zwei Carbonylbanden, eine bei 1729 cm<sup>-1</sup> und eine bei 1711 cm<sup>-1</sup>, zu sehen, woran sich erkennen läßt, daß die Acetoxygruppe am C<sub>10</sub> die Reduktion unverändert überstanden hat.

## 5 Einführung der Seitenkette

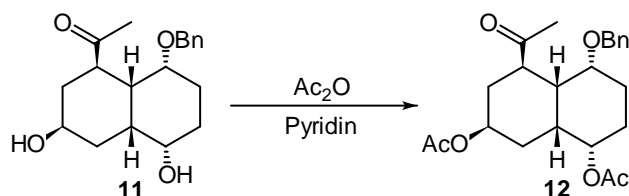
### 5.1 Über einen Thioenolether

Das nächste Ziel war die Einführung der Seitenkette als Thioenolether. Zu diesem Zwecke wurde – für die sehr teure chirale Seitenkette – Isobutylthiol als vereinfachte billige Modellsubstanz verwendet, da es ebenfalls eine Verzweigung in β-Position besitzt, die aus sterischen Gründen einen Einfluß auf den Gang der Reaktion haben könnte. Im Unterschied zu Enolethern oder Enaminen, die beide



eine hohe Nukleophilie der Doppelbindung besitzen und sehr säureempfindlich sind, zeigen Thioenolether keine Vorliebe für diesen Reaktionstyp, sondern sind im Gegenteil relativ stabile und reaktionsträge Verbindungen.

Die direkte Umwandlung von Ketonen in die entsprechenden Sulfide läuft für gewöhnlich unter stark sauren bzw. Lewis-sauren Bedingungen<sup>37</sup> ab, oder in Gegenwart von Entwässerungsmitteln. Um eine Aromatisierung der Verbindung **11** zu einem Naphthalinderivat durch mehrmalige Wasserabspaltung unter solchen Bedingungen zu vermeiden, wurden die beiden Hydroxygruppen am C<sub>3</sub> und am C<sub>7</sub> als Acetate geschützt.



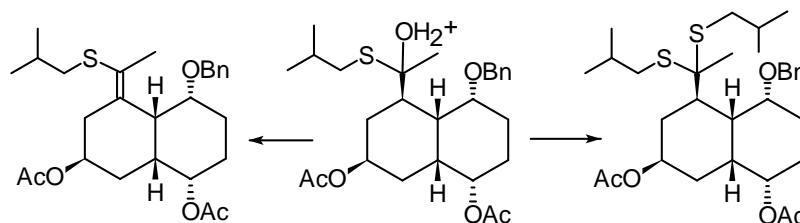
Die C<sub>4</sub>- und C<sub>10</sub>-Protonen der Verbindung **12** zeigen im <sup>1</sup>H-Spektrum eine beträchtliche Verschiebung zu tieferem Feld. Dieser Shift zeigt an, daß eine stark elektronenziehende Gruppe an diesen Kohlenstoffatomen sitzen muß. Weiters erscheinen die Methylgruppen der Acetate als Singulets bei 1.77 bzw. 1.75 ppm. Das <sup>13</sup>C-Spektren zeigt drei quaternäre Kohlenstoffatome wobei zwei der Signale von ihrer chemischen Verschiebung her (~170 ppm) eindeutig von den Carbonylgruppen der Acetate stammen. Die Verbindung **12** besitzt eine hohe Inversionsbarriere, die sich in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren durch eine starke Verbreiterung einiger Linien bemerkbar macht. Das IR-Spektrum des Moleküls weist zwei Banden im Carbonylbereich auf, wobei die Bande bei 1733 cm<sup>-1</sup> typisch für Ester ist.

Der Mechanismus der Vinylsulfidbildung aus Ketonen ähnelt jenem der sauer

<sup>37</sup>Kakimoto, M. Yamamoto, T. Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* (1979), 623; Weizevich, P. J. Turner, L.B. Frolich, P. K. *Ind. Eng. Chem.* **25**, (1933), 295; Bernstein, S. Dorfmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **68**, (1946), 1152; Rosenkranz, G. Kaufmann, S. Romo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, (1949), 2686; Ralls, J. D. Dodson, R. M. Riegl, B. *J. Am. Chem. Soc.* **71**, (1949), 3320; Campaigner, E. Leal, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, (1954), 1272; Campaigner, E. Leal, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, (1954), 1269; Mukayama, T. Saigo, K. *Cem Lett.* (1973), 479.

katalysierten Ketalbildung. Im ersten reversiblen Schritt wird das Thiol an den Carbonylkohlenstoff angelagert. Danach stehen dem Addukt neben dem Rückzerfall in die Ausgangsprodukte prinzipiell zwei Wege zur Weiterreaktion zur Verfügung:

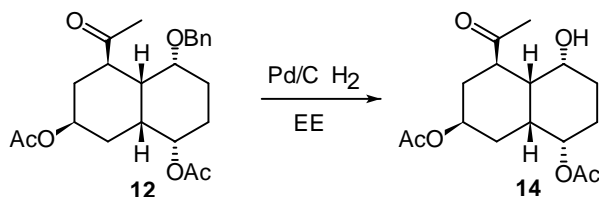
- (1) Zerfall in einen Schwefelenolether durch Abspaltung von Wasser.
- (2) Anlagerung eines weiteren Thiols bei gleichzeitiger Abspaltung von Wasser unter Bildung eines Thioketals.



Durch die stark sauren bzw. dehydrierenden Bedingungen sollten beide Reaktionswege begünstigt sein, da die Wasserabspaltung durch sie erheblich erleichtert wird. Thioketale sollten sich nur bei Verwendung des Thiols im Überschuß bilden. Sie lassen sich zwar unter sehr milden Bedingungen durch Einwirkung von  $\text{Hg}(\text{F}_3\text{CCO}_2)_2$  in Acetonitril bei Anwesenheit von  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  in die entsprechenden Thioenolether<sup>38</sup> verwandeln, stellen aber im Hinblick auf eine ökonomische Synthese eine zu unterdrückende Nebenreaktion dar, da die Hälfte der Seitenkette verloren ginge oder unter größerem Aufwand rückgewonnen werden müßte.

Eine andere Möglichkeit, die Bildung des Thioketals zu unterdrücken besteht darin, das gemischte Thiooxyketal zwischen der zur Acetylgruppe peri-ständigen Hydroxyfunktion und einem Molekül Isobutylthiol herzustellen. Dieses Thiooxyketal müßte sich durch Behandlung mit TMSOTf in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in den entsprechenden Thioenolether verwandeln lassen. Palladiumkatalysierte Hydrierung des Moleküls **12** in Ethylacetat lieferte quantitativ den Alkohol **14**, der eine geeignete Verbindung für die Überprüfung dieses Weges ist. **14** zeigte unter den Hydrierungsbedingungen keinerlei Tendenz zur Halbketalbildung. Das Molekül **14** kann

<sup>38</sup>Brown, H. C. Rei, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, (1969), 5646.



von seiner Vorläufersubstanz **12** im  $^1\text{H}$ -Spektrum anhand des Fehlens der Signale der Benzylgruppe und durch das Vorhandensein eines austauschbaren Protons im  $\text{D}_2\text{O}$ -Austauschexperiment unterschieden werden. Die Verbindung **14** besitzt eine hohe Inversionsbarriere, die sich in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektern durch eine starke Verbreiterung einiger Linien bemerkbar macht. Angemerkt sei noch, daß die Hydroxybande bei Messung des IR-Spektrums in Substanz auf einem Siliziumplättchen nicht zu sehen ist.

In der nachstehenden Tabelle sind die Bedingungen der ersten Experimentserie zur Vinylsulfidbildung zusammengestellt. Trockene  $\text{H}^+$ -saure Reaktionsbedingungen führten sowohl beim Molekül **7a** als auch bei der Verbindung **14** mit ziemlicher Gewißheit zur Epimerisierung der Acetylgruppe. Wobei bei beiden Molekülen ein  $\sim 1 : 1$  Gemisch der jeweiligen Epimere entstand. Auf die Epimeri-

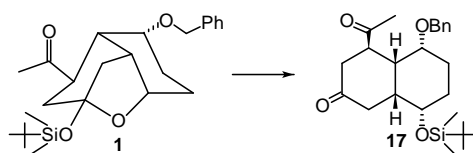
| MolNr     | LM                       | T  | t               | Thiol          | Kat.                             | Produkt                        |
|-----------|--------------------------|--|-----------------|----------------|----------------------------------|--------------------------------|
| <b>7a</b> | Toluol                   | $25^\circ\text{C} \rightarrow 110^\circ\text{C}$ | 4 <sup>h</sup>  | 15 Äq PhSH     | CSA                              | C <sub>5</sub> -Epimerisierung |
| <b>7a</b> | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | $25^\circ\text{C}$                               | 12 <sup>h</sup> | 1 Äq iPropSH   | $\text{P}_2\text{O}_5$           | Zerstörung                     |
| <b>7a</b> | Benzol                   | $90^\circ\text{C}$                               | 1 <sup>h</sup>  | 2.5 Äq iPropSH | $\text{AlCl}_3$                  | Acetylnaphtalin                |
| <b>12</b> | $\text{CHCl}_3$          | $25^\circ\text{C}$                               | 24 <sup>h</sup> | 2 Äq iPropSH   | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | –                              |
| <b>14</b> | $\text{CHCl}_3$          | $40^\circ\text{C}$                               | 24 <sup>h</sup> | 3 Äq iPropSH   | CSA                              | C <sub>5</sub> -Epimerisierung |
| <b>14</b> | $\text{Et}_2\text{O}$    | $25^\circ\text{C}$                               | 24 <sup>h</sup> | 2 Äq iPropSH   | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | –                              |
| <b>1</b>  | Pyridin                  | $25^\circ\text{C}$                               | 12 <sup>h</sup> | 2 Äq iPropSH   | $\text{P}_2\text{O}_5$           | –                              |
| <b>7</b>  | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | $25^\circ\text{C}$                               | 4 <sup>h</sup>  | 3 Äq iPropSH   | $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ | –                              |

<sup>a</sup> War in schlechter Ausbeute durch Flash-Chromatographie der, bei Reduktionsversuchen an **6** mit tButaminboran in  $\text{Et}_2\text{O}$  entstandenen Produktgemische zugänglich.

sierung wurde geschlossen, nachdem die  $^{13}\text{C}$ -Spektren der Gemische die gleichen Signalgruppen wie die Ausgangsmaterialien aufwiesen, in den  $^1\text{H}$ -Spektren aber fast alle Signale doppelt auftraten. *K. Zimmermann* zeigte an einer dem Molekül **7a** sehr ähnlichen Verbindung, daß die Epimerisierung der Acetylgruppe

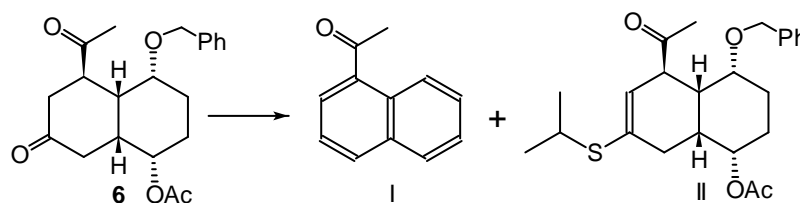
unter basischen Bedingungen möglich ist. Offensichtlich kann dieser Vorgang bei den oben genannten Molekülen auch im Säuren ablaufen. Überraschend war der Befund, daß das Molekül **14** trotz der sauren Reaktionsbedingungen nicht das erwartete intramolekulare Hemiacetal bildete. Stark dehydratisierende Bedingungen führten hauptsächlich zur Zerstörung des verwendeten Ausgangsmaterials **7a**.

Während sowohl die Acetylgruppe, als auch das Keton im 6-Ring bei Behandlung mit Isobutylthiol und  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  unreaktiv waren, wie der Umsatz der Moleküle **7** bzw. **12** mit dieser Reagenzienkombination zeigte, war die TBDMS-Gruppe des Moleküls **1** bei dieser Behandlung wie erwartet instabil. Aus **1** bildete



sich quantitativ die Verbindung **17**, die bereits *K. Zimmermann* charakterisierte. Obwohl bei den meisten Experimenten 2-3 Äquivalente an Thiol verwendet wurden, konnte keinerlei Thioketal isoliert werden. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, daß das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite des freien Thiols liegt und nicht auf der Seite des Thiohemiacetals.

Diese Ergebnisse legten eine zweite Experimentierserie am Molekül **6** nahe, um



| LM                              | T     | t               | Thiol  | Kat.                 | Produkt                     |
|---------------------------------|-------|-----------------|--------|----------------------|-----------------------------|
| Tol/EtOH                        | 110°C | 4 Tage          | 2.5 Äq | PPTS                 | -                           |
| Toluol                          | 110°C | 24 <sup>h</sup> | 7 Äq   | Zeolith              | -                           |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C  | 12 <sup>h</sup> | 1.5 Äq | TiCl <sub>4</sub>    | -                           |
| Benzol                          | 90°C  | 1 <sup>h</sup>  | 2.5 Äq | AlCl <sub>3</sub>    | ~100% I                     |
| Benzol                          | 90°C  | 15'             | 1.4 Äq | AlCl <sub>3</sub>    | <b>6</b> + 1-2% II + ~10% I |
| Benzol                          | 25°C  | 1 <sup>h</sup>  | 4 Äq   | AlCl <sub>3</sub>    | Zerstörung                  |
| Toluol                          | 25°C  | 1.5 Tage        | 1.5 Äq | Et <sub>2</sub> AlCl | <b>6</b> + 1-2% II          |

zu testen, welche der beiden Carbonylfunktionen leichter unter Thioenoletherbildungsbedingungen reagiert, und ob sich vielleicht so die beiden Ketone direkt unterscheiden lassen. Bedauerlicherweise offenbarte die zweite Experimentserie, daß unter diesen Bedingungen lediglich das 6-Ringketon angegriffen wird, während die Acetylgruppe vollkommen inert zu sein scheint. Eine Feinabstimmung der Lewisäureaktivität von  $\text{AlCl}_3$  – durch Austausch von Cl-Atomen gegen Alkylreste – zu erreichen, um die Bildung von Acetylnaphthalin zu vermeiden, scheiterte.  $\text{EtAlCl}_2$  ist von ähnlich verheerender Wirkung wie  $\text{AlCl}_3$ .  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  bringt auch keine nennenswerte Verbesserung des Verhältnisses der beiden Produkte und  $\text{Et}_3\text{Al}$  hatte keinerlei katalytische Wirkung mehr. Trotzdem machte ich bei den Versuchen eine interessante Beobachtung. Bei tiefen Temperaturen läßt sich dünnschichtchromatographisch ein schwacher Produktfleck erkennen, der beim Erwärmen des Reaktionsgemisches wieder verschwindet. Versuche, den schwachen Produktfleck zu isolieren und zu charakterisieren, mißlingen aufgrund seiner Labilität. Diese Beobachtung führte zu der Hypothese, daß bei tiefen Temperaturen die Anlagerung der Thioleinheit gelingt, bei Raumtemperatur aber auf Grund der Gleichgewichtslage wieder die Ausgangsmaterialien erhalten werden. Aus diesem Grund wurde nach Methoden gesucht, das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Zwei Methoden wurden aus der Literatur ausgewählt, nämlich eine zweistufige Prozedur, bei der das intermediär auftretende Hemithiokeetal durch eine TMS-Gruppe abgefangen wird, und ein direktes Verfahren, bei dem Alkylthioborane<sup>39</sup> eingesetzt werden.

Die Darstellung von Isobutyltrimethylsilylsulfid<sup>40</sup> aus Isobutylthiol und  $\text{TMSCl}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Anwesenheit von DBU gelang mit hohen Ausbeuten. Die Moleküle **1** und **12** zeigten aber keinerlei Reaktion mit diesem Reagenz, was – bis zu einem gewissen Grad – Beobachtungen<sup>41</sup> der Arbeitsgruppe um *Evans* stützt, gemäß denen nur Methylthiotrimethylsilan eine überraschend hohe Reaktivität besitzt, Carbonylgruppen in O-Trimethylsilylmonothioketale zu verwandeln, und

<sup>39</sup>Bessette, F. Brault, J. Lalancette, J. M. *J. Can. Chem.* **43**, (1965), 307; Lalancette, J. M. Lachance, A. *J. Can. Chem.* **47**, (1969), 859.

<sup>40</sup>Aizpurua, J. M. Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **26**, (1985), 475.

<sup>41</sup>Evans, D. A. Grimm, K. G. Truesdale, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, (1975), 3229.

die Tendenz höherer Alkylhomologe zu dieser Reaktion stark abnimmt. Ein anderes Verfahren dieses Typs, bei dem die Carbonylverbindung direkt mit dem Thiol in N-Trimethylsilylimidazol unter TMSOTf-Katalyse umgesetzt wird, brachte auch keinen Erfolg.

Tris(isobutylthio)boran<sup>42</sup> und Bis(isobutylthio)bromboran wurden beide nach einer Vorschrift<sup>43</sup> von *Pelster, Levitt* und *Smith* aus Bis(isobutylthio)plumbat durch Umsatz mit BBr<sub>3</sub> – im entsprechenden Verhältnis – in Pentan hergestellt. Aufgrund der hohen Elektrophilie der beiden Reagenzien sollte sich das Boratom rasch an den Carbonylsauerstoff der Acetylgruppe anlagern und so die Reaktivität am Carbonylkohlenstoffatom erhöhen. Die große Labilität der B–S Bindung im Vergleich zu der großen Stabilität der sich ausbildenden B–O Bindung sollte die Umsetzung von – selbst sterisch gehinderten – Ketonen in die entsprechenden Thioketale beträchtlich begünstigen.

Die folgende Tabelle zeigt eine Auswahl typischer Reaktionsbedingungen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß (iBuS)<sub>3</sub>B allein keinen Effekt auf die

| MolNr     | Reagenz                 | Kat                  | LM                              | T          | t               | Produkt                    |
|-----------|-------------------------|----------------------|---------------------------------|------------|-----------------|----------------------------|
| <u>12</u> | (iBuS) <sub>3</sub> B   | –                    | Benzol                          | 80°C       | 5 <sup>h</sup>  | –                          |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | –                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 12 <sup>h</sup> | –                          |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | DMAP                 | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 15 <sup>h</sup> | –                          |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | TiCl <sub>4</sub>    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 2 <sup>h</sup>  | Zerstörung                 |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | Et <sub>2</sub> AlCl | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 0°C        | 30'             | –                          |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | 2 äq TMSOTf          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 15'             | Zerstörung                 |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | 1 äq TMSOTf          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -78°C→25°C | 20 <sup>h</sup> | Produktgemisch             |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | 1 äq TMSOTf          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 5'              | Produktgemisch             |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> B   | 1 äq TMSOTf          | THF                             | 0°C        | 2 <sup>h</sup>  | Produktgemisch             |
| <u>12</u> | (iBuS) <sub>3</sub> B   | 1 äq TMSOTf          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -78°C→25°C | 20 <sup>h</sup> | Produktgemisch             |
| <u>10</u> | (iBuS) <sub>3</sub> B   | 1 äq TMSOTf          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -78°C→25°C | 10 <sup>h</sup> | Produktgemisch             |
| <u>12</u> | (iBuS) <sub>3</sub> BBr | –                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 1 <sup>h</sup>  | Zerstörung                 |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> BBr | –                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | -78°C→0°C  | 36 <sup>h</sup> | <u>1</u> + <u>10</u> (1:1) |
| <u>10</u> | (iBuS) <sub>3</sub> BBr | –                    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 25°C       | 1 <sup>h</sup>  | Zerstörung                 |
| <u>1</u>  | (iBuS) <sub>3</sub> BBr | 0.5 äq TMSOTf        | THF                             | 25°C       | 15'             | <u>17</u>                  |

Acetylgruppe hat. Wird dem Reaktionsgemisch zusätzlich noch eine Lewis-säure beigemischt, wobei sich TMSOTf als einzige bewährt hat, so entstehen sehr komplexe, nicht reproduzierbare Produktgemische. (iBuS)<sub>2</sub>BBr führt auch bei tiefen

<sup>42</sup>Goubeau, J. Wittmeier, H. W. *Z. anorg. Chem.* **270**, (1952), 16.

<sup>43</sup>Pelster, A. Levitt, T. E. Smith, K. *J. Chem. Soc. Perkin 1* (1976), 1672.

Temperaturen im allgemeinen innerhalb von Sekunden zur sofortigen Zerstörung der Ausgangsmaterialien.

Aus den zahlreichen Experimenten mit  $(i\text{BuS})_3\text{B}$  und  $(i\text{BuS})_2\text{BBr}$  ließ sich jedoch kein allgemein faßbarer Trend ablesen, auf dessen Basis sich die Reaktion hätte optimieren lassen können. Aus diesem Grund wurden weitere Versuche mit diesen Reagenzien eingestellt.

## 5.2 Über ein Thioketon

Nachdem die direkte Einführung der Seitenkette über einen Thioenolether scheiterte, wurde untersucht, ob sich die Seitenkette auf dem Umweg über ein Thioketon einführen läßt. Thiocarbonyle besitzen von allen Schwefelverbindungen den niedrigsten Koordinationsgrad. Während Thioaldehyde bereits bei Zimmertemperatur sowohl in Lösung als auch in Reinsubstanz Instabilität zeigen, sind Thioketone unter solchen Bedingungen stabil. Sie besitzen allerdings, im Vergleich zu ihren Sauerstoffanaloga, eine vollkommen andere Reaktivität. Beispielsweise tritt gegenüber Nukleophilen bevorzugt „thiophile Addition“<sup>44</sup> auf, obwohl das klassische Reaktionsverhalten der Sauerstoffanaloga die „carbophile Addition“ ist. Als Erklärung für dieses so unterschiedliche Verhalten werden folgende Eigenschaften des Schwefels angesehen:

- Die Elektronegativität des Schwefels ist von vergleichbarer Größenordnung wie jene des Kohlenstoffes. Die formale Richtung der Polarisierung der Thiocarbonylgruppe ist aber umgekehrt zu jener des Sauerstoffanalogon.
- Wegen der hohen Polarisierbarkeit des Schwefels laufen Reaktionen hauptsächlich orbitalkontrolliert ab.
- Die sehr hohen HOMO's der Thiocarbonylgruppe erleichtern die Reaktion mit Nukleophilen erheblich, wobei entstehende Schwefeleinfachbindungen im allgemeinen bevorzugt sind.

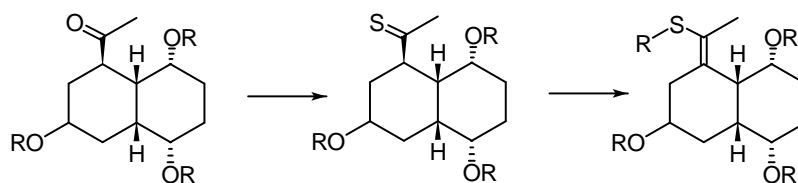
Die oben genannten Merkmale der Thiocarbonylgruppe lassen den folgenden Weg vielversprechend erscheinen:

---

<sup>44</sup>Thuillier, A. *Phosphorus Sulfur* **23**, (1985), 253; Beak, P. Worley, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, (1972), 597; Dagonneau, M. Vialle, J. *TH* **30**, (1974), 3119; Leger, L. Saquet, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1975), 657.

1. Überführung des Ketons der Acetylgruppe in ein Thioketon.
2. Alkylierung des Thioketons unter schwach basischen Bedingungen mit einem Halogenderivat der Seitenkette, z.B. einer Iodverbindung<sup>45</sup>, zum entsprechenden Thioenoether.
3. Weitertransformation des Thioenoethers gemäß dem Syntheseplan.

Diese Reaktionsfolge hätte den gleichen Nettoeffekt wie die direkte Umwandlung der Ausgangsverbindung in einen Thioenoether, allerdings um den Preis einer zusätzlichen Stufe. Einen weiteren Wermutstropfen stellt die Tatsache dar, daß in der Literatur keine generelle und bequeme Methode für die Umwandlung einer



Ketogruppe in ein Thiocarbonyl<sup>46</sup> aufscheint. In der Vergangenheit wurde der Thiocarbonyltransfer von Thiophosgen und verwandten Verbindungen<sup>47</sup> für die Darstellung von Thiocarbonylen verwendet. Abgesehen von der Giftigkeit dieser Verbindungen ist diese Methode oft unwirksam und wird demnach heute kaum noch verwendet. Eine weitere klassische Methode ist die Verwendung von H<sub>2</sub>S in der Anwesenheit eines starken Säurekatalysators, die zu guten Ausbeuten und sauberen Produkten führt. *Lawesson's*-Reagenz, ein organisches Analogon von P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>, ist heute das Mittel der Wahl für die Generierung von Thiocarbonylen aus Carbonylgruppen. Das Reagenz ist gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln und liefert laut Literatur gute Ausbeuten, obwohl eine chromatographische Reinigung des entstandenen Thioketons unerlässlich ist.

<sup>45</sup>Berrada, S. Metzner, P. Vialle, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1973), 1317; Metzner, P. Pham, T. N. Vialle, J. *Nouv. J. Chim.* 2, (1978), 179; Couturier, R. Paquer, D. Vibet, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1975), 1670.

<sup>46</sup>McGregor, W. M. Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* (1993), 199.

<sup>47</sup>Larsen, C. Harpp, D. N. *J. Org. Chem.* 45, (1980), 3713.



| MolNr     | LM      | T     | t               | Reagenz                                     | Produkt                            |
|-----------|---------|-------|-----------------|---|------------------------------------|
| <b>12</b> | Benzol  | 80°C  | 1 <sup>h</sup>  | Lawesson <sup>a</sup>                       | ~2% C <sub>2</sub> -Epimerisierung |
| <b>1</b>  | THF     | 25°C  | 1 <sup>h</sup>  | Lawesson                                    | –                                  |
| <b>12</b> | Pyridin | 90°C  | 12 <sup>h</sup> | P <sub>4</sub> S <sub>10</sub> <sup>b</sup> | –                                  |
| <b>1</b>  | Pyridin | 90°C  | 12 <sup>h</sup> | P <sub>4</sub> S <sub>10</sub>              | C <sub>3</sub> -Epimerisierung     |
| <b>12</b> | MeOH    | -78°C | 6 <sup>h</sup>  | H <sub>2</sub> S/HCl                        | –                                  |

<sup>a</sup>Thomson, I. Clausen, K. Scherbye, S. Lawesson, S. O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86**, (1977), 693; Pederson, B. S. Scheibye S. Nilsson, N. Lawesson, S. O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87**, (1978), 233; Wai, K. F. Sammei, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 1* (1991), 183; Saito, T. Shundo, Y. Kitazawa, S. Motoki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 1* (1992), 600.

<sup>b</sup>Greidenus, J. W. *Can. J. Chem.* **48**, (1970), 3530; Wai, K. F. Sammes, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 1* (1991), 183; Beslin, P. Lagain, D. Vialle, J. *TH* **37**, (1981), 3839; Kirby, W. G. McGregor, W. M. *J. Chem. Soc., Perkin Tran. 1* (1990), 3175.

Die Umsetzung von **1** bzw. **12** mit *Lawesson's*-Reagenz zu den entsprechenden Thioketonen gelang nicht. Eine mögliche Erklärung liefert eine in der Literatur gefundene kinetische Studie<sup>48</sup> zu *Lawesson's*-Reagenz. In dieser Studie wurden die Einflüsse der Substituenten X des Ketons auf die Reaktionsgeschwindigkeit bei Umsatz mit *Lawesson's*-Reagenz zu den entsprechenden Thioketonen untersucht. Aus der Studie ist zu entnehmen, daß eine gebrochenzahlige Reaktionsordnung vorliegt, sodaß ein bimolekularer Reaktionsmechanismus auszuschließen ist. Dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist demnach ein Gleichgewicht vorgelagert, und zwar der rasche Zerfall des dimeren *Lawesson's*-Reagenz in zwei Monomere. Mit zunehmender Donorstärke der Substituenten X (X = NMe<sub>2</sub> > OMe > Ph >> Alkyl) erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit beträchtlich. Daraus läßt sich folgern, daß im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein elektrophiler Angriff des Monomeren des *Lawesson's*-Reagenz auf den Sauerstoff der C=O-Doppelbindung stattfindet. Die Reaktion verläuft danach vermutlich, ähnlich wie die *Wittig*-Reaktion, über ein Oxathiaphosphetan und dessen Zerfall in die Produkte weiter.

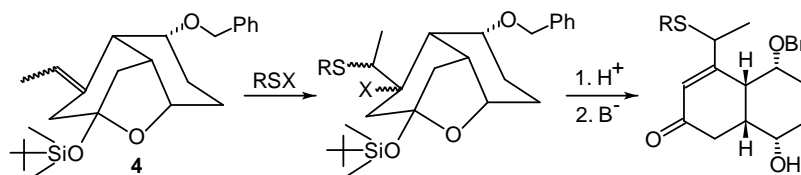
In den Molekülen **1** und **12** liegen die Donorstärken der beiden Substituenten des Ketons bezüglich ihrer Möglichkeit, die Reaktion zu beschleunigen, am untersten Niveau, sodaß vermutlich schon sehr geringe sterische Komplikationen die Reaktion zum Erliegen bringen. *Zimmermann* zeigte, daß eine *Wittig*-Reaktion, die sterisch sehr empfindlich ist, an der Acetylgruppe nicht abläuft.

<sup>48</sup>Rauchfuss, T. B. Zank, G. A. *Tetrahedron Lett.* **27**, (1986), 3445.

Bedenklich erschien die Tatsache, daß nicht einmal das kleinste aller möglichen Schwefelnukleophile, nämlich  $\text{H}_2\text{S}$ , die Acetylgruppe des Moleküls **12** angriff. Überraschenderweise epimerisierte unter diesen aciden Bedingungen auch das chirale Zentrum in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe nicht.

### 5.3 Durch Addition an eine Doppelbindung

Eine weitere Möglichkeit, um gleichzeitig die Seitenkette und eine Doppelbindung in das cis-Decalinderivat einzuführen, besteht darin, aus dem Keton der Acetylgruppe zuerst eine exocyclische Doppelbindung zu generieren und anschließend

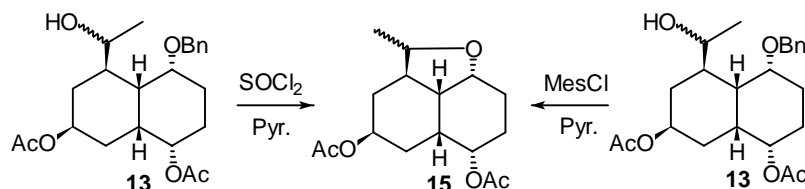


an diese Doppelbindung ein Sulfensäurehalogenid<sup>49</sup> zu addieren. Durch diese Reaktionssequenz ließe sich ein Halogen in den B-Ring des cis-Decalins einführen, welches sich nach Regeneration der Ringcarbonylgruppe relativ leicht unter basischen Bedingungen eliminieren lassen müßte, sodaß ein Enon entstünde. Es existieren prinzipiell zwei Möglichkeiten für die Bildung einer Doppelbindung, nämlich die zum 6-Ring hingewandte, für uns vorteilhafte, trisubstituierte exocyclische, und die vom 6-Ring abgewandte, für unser Vorhaben unbrauchbare, die die Methylgruppe in eine Methylengruppe verwandelt. Aus diesem Grund wurden gleich mehrere Methoden für die Herstellung von Doppelbindungen untersucht, denen allen gemein ist, daß sie von einer Alkoholfunktion ausgehen. Die Reduktion der Gerüste **1** und **12** zu den entsprechenden Alkoholen **2** bzw. **13** gelang zwanglos mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol bei  $0^\circ\text{C}$ , wobei in beiden Fällen ein chromatographisch nicht auftrennbares Gemisch der beiden Diastereomeren entstand. An diesen Alkoholen wurden die folgenden Eliminierungsmethoden untersucht:

<sup>49</sup>Gudermann, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**, (1966), 674; Mueller, H. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **8**, (1969), 482; Kuhle, E. *Synthesis* (1970), 561, (1971), 563 (1971), 617.

- (1) Verwandlung des Alkohols durch Mesylierung in eine gute Abgangsgruppe und anschließende Eliminierung derselben unter stark basischen, nicht wäßrigen Bedingungen<sup>50</sup>.
- (2) Direkte Eliminierung der Hydroxygruppe durch die Reagenzienkombination SOCl<sub>2</sub>/Pyridin<sup>51</sup>.
- (3) Umsetzung des Alkohols mit *Burgess*-Reagenz<sup>52</sup> und anschließende Thermolyse des Addukts.

Die Alkohole **2** und **7** ließen sich unter herkömmlichen Mesylierungsbedingungen ohne Probleme in die entsprechenden Mesylate **3** und **8** verwandeln. Beide Moleküle zeigen in ihren IR-Spektren keine Hydroxybanden mehr. In den <sup>13</sup>C-Spektren ist die Methylgruppe des Mesylrestes bei ~40 ppm zu sehen, zusätzlich zeigt das C<sub>11</sub> der Verbindung **3** eine Verschiebung von ~10 ppm Richtung tieferem Feld. Verbindung **13** schlug unter diesen Bedingungen einen vollkommen anderen Reaktionsweg ein und bildete den Tricyclus **15**. Verbindung **13** reagierte auch bei Behandlung mit SOCl<sub>2</sub>/Pyridin glatt zum Tricyclus **15**.



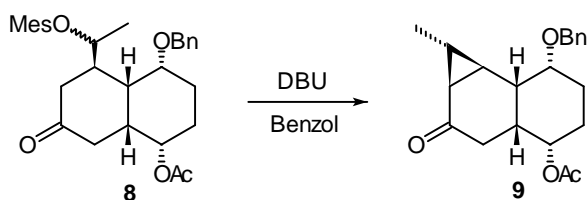
Dem Tricyclus **15** fehlen im <sup>1</sup>H-Spektrum die Signale der Benzylgruppe. Die Protonen am C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> und C<sub>12</sub> zeigen eine deutliche Verschiebung zu tieferem Feld, was ein starkes Indiz für einen gespannten Ring ist.

Die Behandlung der Mesylate **3** und **8** in Benzol mit DBU bei höheren Temperaturen brachte auch ein überraschendes Ergebnis. Während **3** keine Reaktion zeigte, reagierte **8** zum Tricyclus **9**.

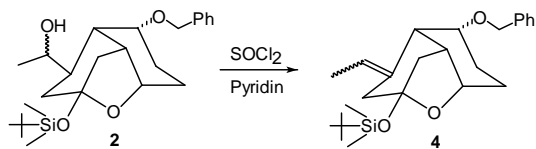
<sup>50</sup>Constantino, M. G. Donate, P. M. Petraghani, N. *J. Org. Chem.* **51**, (1986), 387.

<sup>51</sup>McMurry, J. E. Isser, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, (1972), 7132.

<sup>52</sup>Burgess, E. M. Penton, H. R. Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **38**, (1973), 26; Crabbé, P. León, C. *J. Org. Chem.* **35**, (1970), 2594; Paquette, L. A. Zhao, M. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, (1993), 354.



Die Stereochemie des Tricyclus **9** wird vollständig durch die Stereochemie der Ausgangsverbindung **8** bestimmt. Auch das C<sub>3</sub> liegt nur in einer Konfiguration vor, was die Vermutung zuläßt, daß die Reaktion S<sub>N</sub><sup>1</sup>-artig über ein Carbeniumion abläuft, das sich so ausrichtet, daß es dem geringsten sterischen Druck ausgesetzt ist. Die Entscheidung, ob ein anellierter Cyclopropanring oder ein überbrücktes norbornanartiges System vorliegt, fiel aufgrund des Auftretens einer ~12 Hz großen Kopplung zwischen dem axialen Proton am C<sub>6</sub> und dem Brückenkopfproton am C<sub>7</sub> zugunsten des anellierten Cyclopropanring aus, da solch eine große Kopplung zwischen den entsprechenden Protonen in einem norbornanartigen System nicht möglich ist. Im IR-Spektrum sind zwei Carbonylbanden bei 1732 und 1682 cm<sup>-1</sup> zu sehen, wobei die niedrige Wellenzahl des Ketonsignals die aus den <sup>1</sup>H-NMR-Daten ermittelte Strukturzuordnung bestätigt. Nachdem Gerüst **13** unter den Bedingungen (1) und (2) das gleiche Produkt lieferte, wurde das auch für die Verbindung **8** angenommen, womit für ein Weiterverfolgen des oben vorgeschlagenen Weges nur noch das Molekül **2** verblieb, das durch Einwirkung von SOCl<sub>2</sub> in Pyridin bei Raumtemperatur sauber zu **4** abreagiert.



Die Verbindung **4** ist im <sup>1</sup>H-Spektrum leicht an dem charakteristischen Quartett des Protons am C<sub>12</sub> zu erkennen, das bei 5.60 ppm auftaucht. Im <sup>13</sup>C-Spektrum erscheint das tertiäre C<sub>12</sub> in einem für solche Doppelbindungen typischen Bereich bei 127 ppm. Das IR-Spektrum weist keine Hydroxybande mehr auf.

Bemerkt sei noch, daß die Methode mit *Burgess*-Reagenz überall dort funktioniert, wo auch mit  $\text{SOCl}_2$ /Pyridin die exocyclische Doppelbindung erhalten wird.  $\text{SOCl}_2$ /Pyridin wurde aber deshalb bevorzugt, weil es eine 'Eintopfreaktion' ist.

Aufgrund der hohen Instabilität und schlechten Handhabbarkeit von Alkylsulphensäurehalogeniden erschien Succinimid-N-sulphenylchlorid das geeignete Reagenz für die Addition an die Doppelbindung des Moleküls **4** zu sein. Nach Erzeugung des Enons im *cis*-Decalin ließe sich nämlich sehr leicht der Succinylrest auf reaktivem Wege abspalten und das so entstehende Thiol könnte durch ein Halogenderivat der Seitenkette zum Sulfid alkyliert werden.

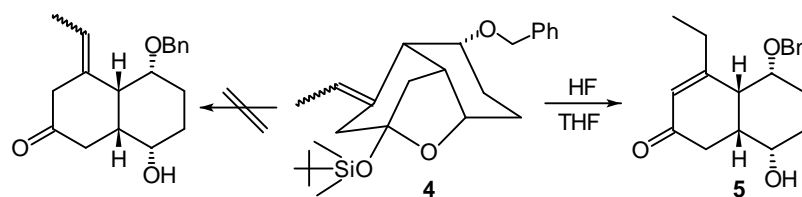
Succinimid-N-sulphenylchlorid wurde nach einer Arbeitsvorschrift von *Ley*<sup>53</sup> hergestellt. Die hohe Neigung dieses Reagenzes, sich an Doppelbindungen zu addieren, wurde in einem Testversuch an Cyclohexen bestätigt. Bei Raumtemperatur addierte sich Succinimid-N-sulphenylchlorid innerhalb von Minuten an die Doppelbindung von Cyclohexen, was sich an Hand des  $^1\text{H}$ -Spektrums des entstandenen *trans*-N-(2-Chlorcyclohexylthio)succinimids gut erkennen ließ.

Bedauerlicherweise zeigte das Reagenz gegenüber der Substanz **4** keinerlei Reaktion. Succinimid-N-sulphenylchlorid liefert ausschließlich *trans*-Additionsprodukte, und sollte in Bezug auf den Mechanismus über ein cyclisches Onium-Ion als Zwischenstufe verlaufen. Die Anlagerung eines Nukleophils von der Rückseite her schließt unter Öffnung des cyclischen Onium-Ions die Addition ab. Das Molekül **4** besitzt aber eine halbkugelige Gestalt und die Doppelbindung steht wahrscheinlich so, daß ihre Rückseite für das Chloranion nicht zugänglich ist, denn auch Versuche, an die Doppelbindung  $\text{Br}_2$  zu addieren, schlugen fehl. Dazu kommt noch, daß die TBDMS-Schutzgruppe des 6-Ringketons gegenüber beiden Reagenzien relativ labil ist.

Um die Doppelbindung von der Rückseite her leichter zugänglich zu machen, wurde versucht, die TBDMS-Schutzgruppe unter milden Bedingungen abzuspalten und so das offene *cis*-Decalin mit exocyclischer Doppelbindung zu erhalten. Die Abspaltung der TBDMS-Gruppe mit  $\text{nBu}_4\text{NF}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder THF gelang nicht. Auch unter  $\text{HCl}$ -sauren Bedingungen war die TBDMS-Gruppe stabil. Behandlung von **4** mit  $\text{HF}$  in feuchtem THF bei  $25^\circ\text{C}$  spaltete die TBDMS-Gruppe innerhalb von 2<sup>h</sup> vollständig ab.

---

<sup>53</sup>Bombala, M. U. Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin 1* (1979), 3013.



Die Doppelbindung isomerisierte jedoch während dieser Prozedur in den 6-Ring, sodaß das Enon **5** entstand. Die Verbindung **5** läßt sich im  $^1\text{H}$ -Spektrum an dem Singulett bei 6 ppm und dem charakteristischen Triplett-Quartett-Muster des Ethylrestes erkennen. Das IR-Spektrum zeigt jeweils eine Hydroxy-, eine Carbonyl- und eine Doppelbindungsbande. Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum ist das quarternäre  $\text{C}_5$  der Doppelbindung deutlich bei 165 ppm zu sehen und ist auf Grund des Substitutionsmusters und des Shift-Wertes bei tiefem Feld als  $\beta$ -ständig zur Carbonylgruppe erkenntlich.

#### 5.4 Durch Substitution

Mit Hilfe der vorangegangenen Experimente wurde relativ erschöpfend die Idee der gleichzeitigen Einführung der Seitenkette und einer zusätzlichen Doppelbindung in das Gerüst **1** untersucht. Nachdem ein gleichzeitiges Einführen beider Strukturelemente fehlschlug, wurde von dieser Idee Abstand genommen. Stattdessen wurden abschließend Substitutionsexperimente durchgeführt, um ausschließlich die Einführung der Seitenkette über einen Schwefel zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Mesylate **3** und **8** in wasserfreiem DMF mit dem sehr kleinen Nukleophil Kaliumrhodanid bei verschiedenen Temperaturen umgesetzt. Nach Substitution der Mesylgruppe durch das Rhodanid ließe sich dieses durch Reduktion in ein Thiol verwandeln, das sich wiederum durch ein Halogenderivat der Seitenkette alkylieren lassen müßte. Auf diesem Wege ließe sich gleichfalls das Ausgangsmaterial für die *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion gewinnen. Die Mesylate **3** und **8** zeigten aber keinerlei Reaktion gegenüber Kaliumrhodanid.

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen einer konvergenten Synthese des Antibiotikums Nodusmicin wurden Modellversuche unternommen zwei der gesondert aufgebauten Anteile unter Ausbildung einer trisubstituierten Doppelbindung zu verknüpfen. Anstelle des hochsubstituierten cis-Dekalinsystems des Nodusmicins wurde das in einer geringeren Stufenzahl synthetisierbare 2-Acetyl-10-benzyloxy-7-hydroxybicyclo(4.4.0)decan-4-on **10** gewählt. Statt des chiralen mehrfachsubstituierten 2-Methylpentylanteils des Nodusmicins wurde der Isobutylrest gewählt, um mögliche sterische Komplikationen durch die  $\alpha$ -ständige Verzweigung des 2-Methylpentylanteils mitzubedenken. Als Verknüpfungsschritt war die *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion vorgesehen, da diese Reaktion die gleichzeitige Einführung einer Doppelbindung in das cis-Dekalinsystem gestatten sollte. Diese Doppelbindung ist für ein späteres Schließen der Etherbrücke und der Anknüpfung des anderen Endes des Makrolidanteils von großer Bedeutung.

Begonnen wurde mit der Entwicklung von Wegen zur Differenzierung der beiden Ketogruppen von **10**. Tatsächlich gelang es sowohl das cyclische als auch das exocyclische Keton chemoselektiv zu reduzieren.

Anschließend galt es aus dem exocyclischen Keton ein ungesättigtes Isobutylsulfid aufzubauen um die Voraussetzungen für eine *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion und die zusätzliche Doppelbindung zu schaffen. Dazu wurden einige Methoden für die Darstellung eines solchen Thioenolethers überprüft. Zahlreiche Varianten der säurekatalysierten Umsetzung des Ketons mit Isobutylthiol, die Reaktion des Ketons mit Isobutyltrimethylsilylsulfid mit und ohne zusätzlicher Säurekatalyse, sowie dessen Umsetzung mit Tris(isobutylthio)boran bzw. Bis(isobutylthio)bromboran wurden untersucht. In jedem Fall erwies sich die Acetylgruppe auf Grund der großen sterischen Hinderung als inert. Drastischere Bedingungen führten zur Zerstörung der Ausgangssubstanz.

Deshalb wurde der Aufbau eines Thioketons unternommen. Sowohl *Lawesson's*-Reagenz als auch Phosphorpentasulfid oder Schwefelwasserstoff mit gasförmiger Salzsäure als Katalysator waren ineffektiv.

Daher wurde versucht aus der Acetylgruppe eine Ethylideneinheit zu bilden und an diese exocyclische Doppelbindung ein geeignetes Sulfensäurederivat zu

addieren. Der Reduktion des Ketons sollte Dehydratisierung folgen. Diese Dehydratisierung wurde mit Thionylchlorid, *Burgess*-Reagenz und über die basische Abspaltung eines Mesylats durchgeführt. Dabei traten am bicyclischen System verschiedene Nachbargruppenbeteiligungen ein, während das tricyclische Ketal sowohl mit Thionylchlorid als auch mit *Burgess*-Reagenz das gewünschte exocyclische Olefin ergab. Allerdings erwies sich diese Doppelbindung gegen das sehr reaktive Succinimid-N-sulphenylchlorid inert. Selbst Versuch die Doppelbindung mit Brom ins Dibromid überzuführen scheiterten. Darum wurde versucht das cyclische Ketal zu öffnen um die exocyclische Doppelbindung besser zugänglich zu machen. Es gelang allerdings nicht die an die Öffnung des Ketals anschließende Isomerisierung der Doppelbindung zum konjugierten Enon zu unterdrücken.

Deshalb wurde von der gleichzeitigen Einführung einer Doppelbindung abgegangen und als weiterer Weg die Substituierung des oben erwähnten Mesylats durch Rhodanid, einer sterisch besonders anspruchslosen Einheit, untersucht. Doch führte auch dieser Weg nicht zum Ziel, sodaß vom Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung im Nodusmicin über eine *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion Abstand genommen werden muß.



## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeines

Die NMR-Spektren wurden auf Geräten der Firma *Bruker* mit den Bezeichnungen *Spectrospin WM 250* bzw. *AM 400-WB* gemessen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  beziehen sich auf Tetramethylsilan. Von Kopplungskonstanten wurden nur Absolutwerte bestimmt.

Die Infrarotspektren wurden auf einem Gerät der Firma *Perkin Elmer* mit der Bezeichnung *FTIR-Spektrometer Modell 1600* in Substanz auf einem Siliziumplättchen gemessen.

Die Massenspektren wurden auf einem Gerät der Firma *Varian* mit der Bezeichnung *MAT 311 A* gemessen.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroskop mit elektrisch beheizbarem Objektisch (nach *Kofler*) gemessen. Die erhaltenen Werte stellen daher korrigierte Schmelzpunkte dar.

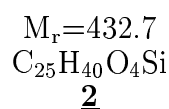
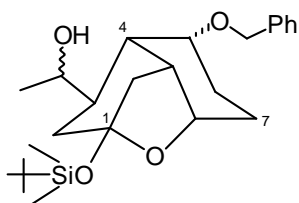
Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel-DC-Fertigplatten 60 F<sub>254</sub> der Firma *Merck* durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht oder durch Besprühen der Platte mit  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2/\text{H}_2\text{SO}_4$  und anschließendem Erhitzen.

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 (Korngröße 0.04–0.063mm) von der Firma *Merck* mit einem leichten Überdruck von 0.6bar durchgeführt.

Sämtliche Lösungsmittel wurden nach gängigen Literaturvorschriften absolutiert.

## 7.2 Moleküldaten

(±)-(1R\*,3R\*,4R\*,5R\*,8S\*,9R\*)-5-Benzyloxy-3-(1'-hydroxyethyl)-1-(t-butyltrimethylsilyloxy)-11-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>4,9</sup>]undecan



567mg **1** ( $M_r = 430.7$ ) werden in 25ml Methanol gelöst und mittels Eisbad auf 0°C gekühlt. Nun werden 497.9mg Natriumborhydrid ( $M_r = 37.83$ ) zugesetzt und 2<sup>h</sup> bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von  $NH_4Cl_{(s)}$  gestoppt. Am Rotationsverdampfer wird der größte Teil des Methanols entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $MgSO_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert 564mg (99%) **2** als farbloses Öl.

*IR*(Silizium,  $cm^{-1}$ ):

3567.9, 2927.1, 2855.6, 1458.3

<sup>1</sup>*H-NMR*(400 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C,  $\delta$ ):

**7.38-7.25**(m 5H; **arom.H**), **4.69, 4.54**(AB-System 2H;  $J_{gem.} = 12.2Hz$ ; **benz.H**), **4.53**(d 1H;  $J_{1'}$  = 5.0Hz; **OH**), **4.03**(ddd 1H;  $J_9 = 2.5Hz$   $J_{7a} = 3.3Hz$   $J_{7e} = 1.8Hz$ ; **H-8**), **3.45**(dt 1H;  $J_4 \sim J_{6e} \sim 4.1Hz$   $J_{6a} = 11.2Hz$ ; **H-5**), **3.39**(ddq 1H;  $J_{OH} = 5.0Hz$   $J_{2'}$  = 6.0Hz  $J_3 = 9.3Hz$ ; **H-1'**), **2.41**(q 1H;  $J_9 = 4.7Hz$   $J_5 \sim J_3 \sim 4.1Hz$ ; **H-4**), **2.19**(dt 1H;  $J_4 \sim 4.7Hz$   $J_9 \sim 2.5Hz$   $J_{10e} = 4.3Hz$   $J_{10a} \sim 0Hz$ ; **H-9**), **2.12-1.96**(m 3H; **H-2e H-3 H-6e**), **1.91**(ddd 1H;  $J_2 \sim 2.9Hz$   $J_9 = 4.3Hz$   $J_{10a} = 11.3Hz$ ; **H-10e**), **1.89-1.70**(m 2H; **H-7e H-6a**), **1.67**(d 1H;  $J_{10e} = 11.3Hz$ ; **H-10a**), **1.44**(dddd 1H;  $J_{6e} = 5.5Hz$   $J_{6a} = 13.0Hz$   $J_{7e} = 15.0Hz$   $J_8 = 3.4Hz$ ; **H-7a**), **1.43**(dd 1H;  $J_{2e} = 12.7Hz$   $J_3 = 6.7Hz$ ; **H-2a**), **1.14**(d 3H;

$J_{1'}$  = 6.0Hz; **H-2'**), **0.8**(s 9H; **C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), **0.12**(s 3H; **SiCH<sub>3</sub>**), **0.1**(s 3H; **SiCH<sub>3</sub>**)

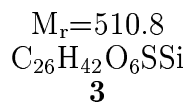
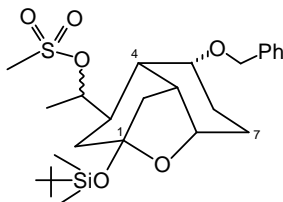
<sup>13</sup>C-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ):

137.6 128.5 127.8 127.5 **arom.C**, 106.2 **C-1**, 79.4 **C-5**, 75.3 **C-8**, 74.2 **C-1'**, 70.3 **benz.C**, 44.2 **C-2**, 42.7 **C-10**, 42.6 **C-3**, 39.7 **C-4**, 38.3 **C-9**, 27.3 **C-6**, 25.9 **SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**, 22.5 **C-2'**, 19.8 **C-7**, 17.7 **SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**, -2.9 **SiCH<sub>3</sub>**

MS(m/z, %):

**432** (3% M<sup>+</sup>), **375** (68% M<sup>+</sup>-tBu), **326** (65% M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O), **267** (38% M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OH-tBu), **117** (35% tBuSi(CH<sub>3</sub>)OH<sup>+</sup>), **91** (100% C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), **73** (78% CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SiO<sup>+</sup>), **43** (21% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)

(±)-(1S\*,3R\*,4S\*,5R\*,8S\*,9R\*)-5-Benzoyloxy-3-(1'-methansulfonyloxyethyl)-1-(t-butylidimethylsilyloxy)-11-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>4,9</sup>]-undecan



100mg **2** ( $M_r = 432.7$ ) werden in 8ml Pyridin<sub>(abs.)</sub> gelöst, und 90µl Mesylchlorid<sub>(dest.)</sub> ( $M_r = 114.55$ ;  $\rho = 1.480$ ) zugesetzt. Die Reaktionslösung rührt 2<sup>h</sup> bei 25°C unter Schutzgas. Nach Zusatz von Toluol zur Reaktionslösung wird diese am Rotationsverdampfer zur Trockene gedampft. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Der verbleibende Rückstand wird mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert 117mg (99%) **3** als gelblichen Feststoff.<sup>54</sup>

*Schmelzpunkt:* 115-117°C

<sup>54</sup>Die Verbindung zersetzt sich innerhalb eines Tages bei 25°C zu einem schwarzen Öl und muß daher bei -20°C gelagert werden. Sie ist an Kieselgel nicht chromatographierbar.

IR(Silizium,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3401.4, 2924.9, 2854.3, 1455.5

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

**7.35-7.25**(m 5H; **arom.H**), **5.03**(dq 1H;  $J_3 = 4.2\text{Hz}$   $J_{2'} = 6.3\text{Hz}$ ; **H-1'**), **4.56**, **4.47**(AB-System 2H;  $J_{\text{gem.}} = 11.5\text{Hz}$ ; **benz.H**), **4.04**(m 1H;  $w_{1/2} = 8\text{Hz}$ ; **H-8**), **3.46**(dt 1H;  $J_4 \sim J_{6e} \sim 4.3\text{Hz}$   $J_{6a} = 11.1\text{Hz}$ ; **H-5**), **2.69**(s 3H;  **$\text{CH}_3\text{SO}_3$** ), **2.68-2.55**(m 1H; **H-4**), **2.16**(m 1H;  $w_{1/2} = 13\text{Hz}$ ; **H-9**), **2.12-1.96**(m 2H; **H-2e H-3**), **1.92**(dt 1H;  $J_{2e} \sim J_9 \sim 3.5\text{Hz}$   $J_{10a} = 11.4\text{Hz}$ ; **H-10e**), **1.89-1.70**(m 5H; **H-2a H-6 H-7**), **1.63**(d 1H;  $J_{10e} = 11.4\text{Hz}$ ; **H-10a**), **1.41**(d 3H;  $J_{1'} = 6.3\text{Hz}$ ; **H-2'**), **0.87**(s 9H;  **$\text{C}(\text{CH}_3)_3$** ), **0.12**(s 3H;  **$\text{SiCH}_3$** ), **0.1**(s 3H;  **$\text{SiCH}_3$** )

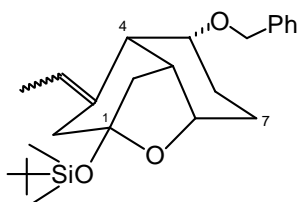
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

138.2 128.5 127.8 127.5 **arom.C**, 106.4 **C-1**, 83.2 **C-1'**, 79.6 **C-5**, 75.5 **C-8**, 70.7 **benz.C**, 42.8 **C-2**, 41.9 **C-3**, 38.5 **C-10**, 37.4  **$\text{SO}_2\text{CH}_3$** , 37.1 **C-4**, 35.5 **C-9**, 26.9 **C-6**, 25.9  **$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$** , 20.2 **C-7**, 17.8  **$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$** , 14.9 **C-2'**, -2.9  **$\text{SiCH}_3$**

MS(m/z, %):

**147** (30%), **117** (9%  **$\text{tBuSi}(\text{CH}_3)\text{OH}^+$** ), **115** (4%  **$\text{tBuSi}(\text{CH}_3)_2^+$** ), **91** (100%  **$\text{C}_7\text{H}_7^+$** ), **73** (4%  **$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SiO}^+$** ), **43** (3%  **$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$** )

( $\pm$ )-(1R\*,4R\*,5R\*,8S\*,9R\*)-5-Benzyloxy-3-ethyliden-1-(t-butyl-dimethylsilyloxy)-11-oxatricyclo[6.2.1.0<sup>4,9</sup>]undecan



$M_r = 414.7$   
 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$   
**4**

121mg **2** ( $M_r = 432.7$ ) werden in 10ml Pyridin<sub>(abs.)</sub><sup>55</sup> gelöst, und mit 81.4 $\mu\text{l}$   $\text{SOCl}_2$  ( $M_r = 118.97$ ;  $\rho = 1.631$ ) versetzt.<sup>56</sup> Das Reaktionsgemisch rührt 1.5<sup>h</sup>

<sup>55</sup>Wasserspuren verschlechtern die Ausbeute beträchtlich!

<sup>56</sup>Das Reaktionsgemisch färbt sich schlagartig gelblich-rot und  $\text{SO}_2$ -Entwicklung ist deutlich

bei 25°C unter Schutzgas. Nun wird der Reaktionsmischung gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird der Rückstand einige Male mit Toluol versetzt, und erneut zur Trockene gedampft. Anschließende Reinigung durch Flash-Chromatographie (5g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 3 : 1) liefert 113mg (98%) **4** als farbloses Öl.<sup>57</sup>

*IR*(Silizium, cm<sup>-1</sup>):

3031.8, 2928.1, 2855.9, 1660.0, 836.8

<sup>1</sup>*H-NMR*(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ):

**7.20-7.40**(m 5H; **arom.H**), **5.60**(qt 1H; J<sub>2'</sub> = 6.2Hz J<sub>2e</sub> ~ J<sub>4</sub> ~ 1.2Hz; **H-1'**), **4.67**, **4.52**(AB-System 2H; J<sub>gem.</sub> = 12.4Hz; **benz.H**), **4.05**(q 1H; J<sub>7a</sub> ~ J<sub>7e</sub> ~ J<sub>9</sub> ~ 2.8Hz; **H-8**), **3.43**(ddd 1H; J<sub>4</sub> = 5.3Hz J<sub>6e</sub> = 3.4Hz J<sub>6a</sub> = 11.9Hz; **H-5**), **3.24**(m 1H; J<sub>5</sub> ~ J<sub>10</sub> ~ 6.4Hz; **H-4**), **2.94**(m 1H; J<sub>2a</sub> = 15.8Hz J<sub>1'</sub> = 1.3Hz; **H-2e**), **2.65**(d 1H; J<sub>2e</sub> = 15.7Hz; **H-2a**), **2.31**(dq 1H; J<sub>4</sub> = 7.2Hz J<sub>8</sub> ~ J<sub>10a</sub> ~ J<sub>10e</sub> ~ 3.2Hz; **H-9**), **2.02**(dq 1H; J<sub>2e</sub> ~ J<sub>4</sub> ~ J<sub>9</sub> ~ 2.9Hz J<sub>10a</sub> = 14.4Hz; **H-10e**), **2.0-1.75**(m 1H; **H-10a**), **1.67**(dd 3H; J<sub>2e</sub> = 2.5Hz J<sub>1'</sub> = 6.8Hz; **H-2'**), **1.61-1.20**(m 4H; **H-6ae H-7ae**), **0.88**(s 9H; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), **0.12**(s 3H; SiCH<sub>3</sub>), **0.10**(s 3H; SiCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>*C-NMR*(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ):

139.0 128.2 127.7 127.3 **arom.C**, 131.4 **C-3**, 127.3 **C-1'**, 106.0 **C-1**, 79.5 **C-5**, 73.3 **C-8**, 70.7 **benz.C**, 53.6 **C-2**, 41.1 **C-10**, 39.9 **C-4**, 38.8 **C-9**, 28.4 **C-6**, 25.9 SiC(CH<sub>3</sub>), 21.3 **C-7**, 17.8 SiC(CH<sub>3</sub>), 15.3 **C-2'**, -2.9 SiCH<sub>3</sub>

*MS*(m/z, %):

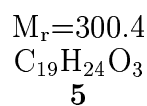
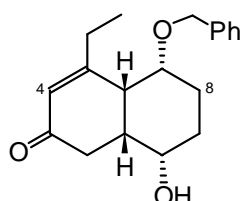
**115** (15% C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>SiO<sup>+</sup>), **91** (100% C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), **73** (78% CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SiO<sup>+</sup>), **43** (10% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)

---

sichtbar.

<sup>57</sup>Die Verbindung zersetzt sich bei 25°C an Luft innerhalb weniger Tage und muß daher bei -20°C unter Schutzgas gelagert werden.

(±)-(1R\*,6R\*,7R\*,10S\*)-7-Benzoyloxy-5-ethyl-10-hydroxybicyclo[4.4.0]dec-4-en-3-on



74mg **4** ( $M_r = 414.7$ ) werden in 10ml THF gelöst. Nun werden dem Reaktionsgemisch einige Tropfen HF (40%ige wässrige Lösung) zugesetzt. Nach 1.5<sup>h</sup> Reaktionszeit bei 25°C wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Reinigung durch Flash-Chromatographie (5g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 1 : 2) liefert 42mg (78%) **5** als leicht gelbliches Öl.

IR(Silizium, cm<sup>-1</sup>):

3401.6, 2925.5, 1713.4, 1650.5

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ):

**7.3–7.1**(m 5H; arom.H), **6.00**(s 1H; **H-4**), **4.49**, **4.23**(AB-System 2H;  $J_{gem.} = 12.2\text{Hz}$ ; **benz.H**), **3.85**(dt 1H;  $J_1 \sim J_{9e} \sim 4.7\text{Hz}$   $J_{9a} = 11.8\text{Hz}$ ; **H-10**), **3.67**(m 1H;  $w_{1/2} = 5\text{Hz}$ ; **H-7**), **2.83**(dd 1H;  $J_1 = 14.1\text{Hz}$   $J_{2e} = 16.8\text{Hz}$ ; **H-2a**), **2.53**(dq 1H;  $J_{2e} \sim J_6 \sim J_{10} \sim 4.8\text{Hz}$   $J_{2a} = 14.0\text{Hz}$ ; **H-1**), **2.40**(dd 1H;  $J_1 = 4.9\text{Hz}$   $J_{2a} = 16.8\text{Hz}$ ; **H-2e**), **2.22**(m 1H; **H-6**), **2.18**(dq 1H;  $J_{8a} = 14\text{Hz}$   $J_7 \sim J_{9a} \sim J_{9e} \sim 3.1\text{Hz}$ ; **H-8e**), **2.06**(m 2H; **H-1'**), **1.85**(dq 1H;  $J_{8e} = 3.3\text{Hz}$   $J_{8a} \sim J_{9e} \sim J_{10} \sim 12.6\text{Hz}$ ; **H-9a**), **1.75**(s 1H; **OH**), **1.64**(dq 1H;  $J_{9a} = 12.6\text{Hz}$   $J_{8a} \sim J_{8e} \sim J_{10} \sim 3.7\text{Hz}$ ; **H-9e**), **1.41**(tdd 1H;  $J_{9e} = 2.6\text{Hz}$   $J_7 = 3.4\text{Hz}$   $J_{8e} \sim J_{9a} \sim 14.0\text{Hz}$ ; **H-8a**), **1.04**(t 3H;  $J_{1'} = 7.3\text{Hz}$ ; **H-2'**)

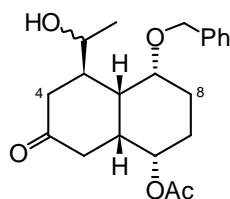
<sup>13</sup>C-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ):

201.2 **C-3**, 165.3 **C-5**, 138.1 128.2 127.5 127.4 **arom.C**, 126.9 **C-4**, 72.7 71.2 **C-7 C-10**, 71.0 **benz.C**, 45.0 **C-6**, 39.5 **C-1**, 34.2 **C-2**, 28.2 **C-9**, 27.0 **C-8**, 24.0 **C-1'**, 11.2 **C-2'**

*MS*(*m/z*, %):

**300** (5%  $M^+$ ), **282** (2%  $M^+ - H_2O$ ), **192** (33%), **91** (100%  $C_7H_7^+$ )

(±)-(1R\*,5R\*,6S\*,7R\*,10S\*)-10-Acetoxy-7-benzyloxy-5-(1'-hydroxyethyl)-bicyclo[4.4.0]decan-3-on



$M_r = 360.5$   
 $C_{21}H_{28}O_5$   
**7**

70mg **6** ( $M_r = 358.4$ ) werden in 2ml THF<sub>(abs.)</sub> gelöst und mittels Eisbad auf 0°C gekühlt. Nun werden dem Reaktionsgemisch 0.3ml LiAl(tBuO)<sub>3</sub>H ( $M_r = 254.27$  1M Lösung in THF) zugesetzt und 2<sup>h</sup> bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gestoppt. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Trocknung der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub> werden nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer 70mg (99%) des Diastereomerenmisches der Alkohole **7** im Verhältnis ~2 : 1 als farbloses Öl erhalten.

*IR*(Silizium, cm<sup>-1</sup>):

3436.1, 2944.5, 1729.4, 1711.7, 1244.0

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60°C, δ):

**7.2–7.0**(m 5H; **arom.H**), **4.97**(dt 1H;  $J_1 \sim J_{9a} \sim 4.8\text{Hz}$   $J_{9e} = 11.6\text{Hz}$ ; **H-10**), **4.26**, **3.99**(AB-System 2H;  $J_{\text{gem.}} = 12.0\text{Hz}$ ; **benz.H**), **3.31**(qui 1H;  $J_5 \sim J_{2'} \sim 6.3\text{Hz}$ ; **H-1'**), **3.24**(q 1H;  $J_6 \sim J_{8a} \sim J_{8e} \sim 3.0\text{Hz}$ ; **H-7**), **2.87**(dd 1H;  $J_1 = 13.2\text{Hz}$   $J_{2e} = 16.2\text{Hz}$ ; **H-2a**), **2.66**(dd 1H;  $J_{4e} = 14.5\text{Hz}$   $J_5 = 6.5\text{Hz}$ ; **H-4a**), **2.58**(dt 1H;  $J_{2a} = 13.5\text{Hz}$   $J_{2e} \sim J_{10} \sim 5.5\text{Hz}$   $J_6 \sim 0 - 3\text{Hz}$ ; **H-1**), **2.34**(dd 1H;  $J_1 = 5.5\text{Hz}$   $J_{2a} = 16.0\text{Hz}$ ; **H-2e**), **2.12**(dd 1H;  $J_{4a} = 14.4\text{Hz}$   $J_5 = 8.3\text{Hz}$ ; **H-4e**), **1.97**(q 1H;  $J_1 \sim J_5 \sim J_7 \sim 3.7\text{Hz}$ ; **H-6**), **1.86–1.70**(m 4H; **H-3 H-8a H-9a** 1× **OH**), **1.69**(s 3H; **Acetat**), **1.50–1.42**(m 1H; **H-9e**), **1.15–1.03**(m 1H; **H-8e**),

0.88(d 3H;  $J_{1'} = 6.1\text{Hz}$ ; **H-2'**)

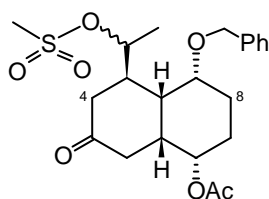
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

211.3 **C-3**, 170.4  $\text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}_2$ , 138.1 128.9 127.7 127.5 **arom.C**, 78.3 **C-10**, 73.4 **C-1'**, 71.2 **benz.C**, 70.0 **C-7**, 44.7 **C-5**, 42.1 **C-2**, 38.4 **C-4**, 37.6 **C-1**, 35.8 **C-6**, 26.0 **C-9**, 21.5  $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{CO}_2$ , 21.1 20.9 **C-2'** **C-8**

*MS*( $m/z$ , %):

**342** (13%  $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ), **300** (2%  $\text{M}^+-\text{Ac}$ ), **209** (5%), **191** (6%), **147** (15%), **91** (100%  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), **43** (37%  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ )

( $\pm$ )-(1R\*,5R\*,6S\*,7R\*,10S\*)-10-Acetoxy-7-benzyloxy-5-(1'-methansulfonyloxyethyl)-bicyclo[4.4.0]decan-3-on



$M_r = 438.5$   
 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}$   
**8**

220mg **7** ( $M_r = 360.5$ ) werden in 5ml Pyridin<sub>(abs.)</sub> gelöst und mittels Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Nun werden dem Reaktionsgemisch  $85.9\mu\text{l}$  Mesylchlorid ( $M_r = 114.55$   $\rho = 1.48$ ) und eine katalytische Menge DMAP zugesetzt<sup>58</sup>. Nun wird 12<sup>h</sup> bei  $25^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zusatz von Toluol zur Reaktionslösung wird diese am Rotationsverdampfer zur Trockene gedampft. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Der verbleibende Rückstand wird mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert 239.5mg (89%) **8** als farbloses Öl<sup>59</sup>.

*IR*(Silizium,  $\text{cm}^{-1}$ ):

2948.5, 1731.7, 1714.5, 1360.4

<sup>58</sup>Das Reaktionsgemisch wird kurz nach dem Reagenzzusatz trüb.

<sup>59</sup>Die Verbindung **8** ist so instabil, daß Flashchromatographie nicht möglich ist.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

Das  $^1\text{H}$ -Spektrum zeigt ein sehr komplexes Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1, das sich nicht interpretieren läßt. Es folgen einige signifikante Unterschiede die beim Vergleich des Spektrums mit jenem der Vorläufersubstanz **7** auffallen und die Existenz des Mesylats nahelegen: Der Schwerpunkt des benzylichen AB-Systems wird um 0.33ppm tieffeld verschoben, was für eine sterisch anspruchsvollere Gruppe als OH am C-11 spricht. Bei  $\sim 2.95\text{ppm}$  tritt ein 3H Singlett auf ( $\text{CH}_3$  der Mesylgruppe). Das H-11 ist um  $\sim 0.3\text{ppm}$  tieffeld verschoben, was für eine stärker elektronenziehende Gruppe als OH spricht. Letztlich ist auch das Duplett der Methylgruppe am  $\text{C}_{11}$  stark tieffeld verschoben, was ebenfalls für die Anwesenheit der Mesylgruppe im Molekül spricht.

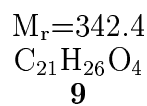
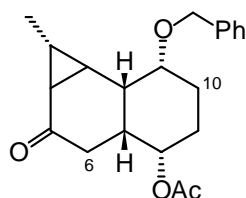
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

Es werden nur die signifikanten Peaks angegeben: 213.2 **C-3**, 170.3  $\text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}_2$ , 138.1 128.4 128.3 127.7 **arom.C**, 74.5 **C-1'**, 71.2 **benz.C**, 40.4  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{SO}_3$ , 21.1 **C-2'**

*MS*(*m/z*):

**252** (3%), **209** (6%), **192** (72%), **149** (34%), **106** (51%  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}^+$ ), **91** (92%  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), **43** (100%  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ )

( $\pm$ )-(1S\*,2S\*,3R\*,4S\*,7R\*,8S\*,11R\*)-8-Acetoxy-11-benzyloxy-3-methyltricyclo[5.4.0.0<sup>2,4</sup>]undecan-5-on



120mg **8** ( $M_r = 438.5$ ) werden in 10ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{abs.})$  aufgenommen und anschließend werden 41 $\mu\text{l}$  DBU ( $M_r = 152.24$ ;  $\rho = 1.018$ ) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch rührt 4 Tage unter Rückfluß. Nun wird der Reaktionsmischung gesättigte

wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugesetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (5g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 2 : 1) ergibt 79.64mg (85%) **9** als farbloses Öl.

*IR*(Silizium,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3028.0 , 2950.4, 1732.0, 1682.2, 1244.1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

**7.4-7.2**(m 5H; **arom.H**), **4.86**(dt 1H;  $J_{9a} = 11.4\text{Hz}$   $J_{9e} \sim J_7 \sim 4.6\text{Hz}$ ; **H-8**), **4.57**, **4.41**(AB-System 2H;  $J_{\text{gem.}} = 12.2\text{Hz}$ ; **benz.H**), **3.64**(m 1H;  $J_1 \sim J_{10a} \sim J_{10e} \sim 3.1\text{Hz}$ ; **H-11**), **2.45**(dd 1H;  $J_{6e} = 17.2\text{Hz}$   $J_7 = 11.5\text{Hz}$ ; **H-6a**), **2.37**(dq 1H;  $J_{6a} = 11.7\text{Hz}$   $J_1 \sim J_8 \sim J_{6e} \sim 5.3\text{Hz}$ ; **H-7**), **2.17**(dt 1H;  $J_7 = 4.2\text{Hz}$   $J_2 \sim J_{11} \sim 2.3\text{Hz}$ ; **H-1**), **2.08-1.99**(m 1H; **H-3**), **2.06**(dd 1H;  $J_{6a} = 17.1\text{Hz}$   $J_7 = 5.6\text{Hz}$ ; **H-6e**), **2.02**(s 3H; **Acetat**), **1.85**(dq 1H;  $J_{10a} \sim J_{9e} \sim J_8 \sim 11.9\text{Hz}$   $J_{11e} = 3.4\text{Hz}$ ; **H-9a**), **1.62**(dd 1H;  $J_3 = 4.0\text{Hz}$   $J_2 = 7.6\text{Hz}$ ; **H-4**), **1.55**(dq 1H;  $J_{11} \sim J_{9a} \sim J_{9e} \sim 4.2\text{Hz}$   $J_{10e} = 13.0\text{Hz}$ ; **H-10a**), **1.48-1.36**(m 2H; **H-10e H-11a**), **1.26-1.22**(m 1H; **H-2**), **1.1**(d 3H;  $J_3 = 5.5\text{Hz}$ ; **H-1'**)

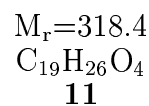
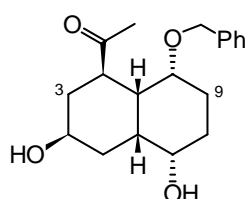
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

208.3 **C-5**, 170.4  $\text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}$ , 138.4 138.2 127.6 127.5 **arom.C**, 76.4 **C-8**, 73.5 **C-11**, 71.2 **benz.C**, 43.3 **C-1**, 42.0 **C-7**, 38.7 **C-6**, 36.0 **C-4**, 34.9 **C-2**, 29.7 **C-9**, 28.7 **C-3**, 26.3 **C-10**, 21.0  $\text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}$ , 18.0 **C-1'**

*MS*(m/z, %):

**342** (15%  $\text{M}^+$ ), **91** (100%  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), **43** (55%  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ )

(±)-(1R\*,2R\*,4R\*,6R\*,7S\*,10R\*)-2-Acetyl-10-benzyloxy-4,7-dihydroxybicyclo[4.4.0]decan



1g **10** ( $M_r = 316.4$ ) werden in 100ml Eisessig aufgenommen. Nun werden dem Reaktionsgemisch 1.34g  $Na(AcO)_3BH$  ( $M_r = 211.94$ ) in einer Portion zugesetzt. Das Reaktionsgemisch rührt 2<sup>h</sup> bei 25°C. Die Reaktion wird gestoppt indem das Reaktionsgemisch auf eine ausreichende Menge  $NaHCO_{3(s)}$  gegossen wird (Vorsicht starke  $CO_2$ -Entwicklung). Die wässrige Phase (pH~7) wird anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $MgSO_4$  getrocknet; Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert 1.00g (99%) **11** als weißen Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 158-160°C

*IR*(Silizium,  $cm^{-1}$ ):

3441.0, 2938.7, 2870.1, 1697.6, 1454.2

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, Benzol, 60°C,  $\delta$ ):

**7.2–6.8**(m 5H; **arom.H**), **4.15**, **4.07**(AB-System 2H;  $J_{gem.} = 11.9Hz$ ; **benz.H**), **4.09**(m 1H; **H-4**), **3.26**(m 1H; **H-7**), **2.96**(dt 1H;  $J_{9a} = 9.5Hz$   $J_1 \sim J_{9e} \sim 4.4Hz$ ; **H-10**), **2.76**(ddd 1H;  $J_{3a} \sim J_1 \sim 8.6Hz$   $J_{3e} = 4.5Hz$ ; **H-2**), **2.15**(dt 1H;  $J_2 = 8.7Hz$   $J_{10} \sim J_6 \sim 4.6Hz$ ; **H-1**), **1.88**(dt 1H;  $J_{3a} = 12.9Hz$   $J_4 \sim J_2 \sim 4.1Hz$ ; **H-3e**), **1.82**(s 3H; **H-12**), **1.8–0.95**(m 10H; **H-3a H-5ae H-6 H-8ae H-9ae** **2 × OH**)

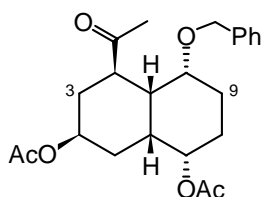
<sup>13</sup>C-NMR(400 MHz, Benzol, 60°C,  $\delta$ ):

208.3 **C-11**, 140.2 129.8 128.6 128.3 **arom.C**, 80.9 **C-4**, 72.0 **C-10**, 71.8 **benz.C**, 66.9 **C-7**, 48.3 **C-2**, 41.6 **C-1**, 38.4 **C-6**, 37.8 **C-3**, 31.6 **C-9**, 30.8 **C-8**, 30.4 **C-12**, 24.3 **C-5**

MS(m/z, %):

**318** (5% M<sup>+</sup>), **282** (8% M<sup>+</sup>-2× H<sub>2</sub>O), **91** (100% C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), **43** (65% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)

**(±)-(1R\*,2R\*,4R\*,6R\*,7S\*,10R\*)-2-Acetyl-10-benzyloxy-4,7-diacetoxycyclo[4.4.0]decan**



M<sub>r</sub>=402.5  
C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>  
**12**

500mg **11** (M<sub>r</sub> = 318.4) werden in 20ml einer Mischung aus gleichen Volumina von Pyridin<sub>(abs.)</sub> und Essigsäureanhydrid gelöst, und danach wird dem Reaktionsgemisch eine Spatelspitze DMAP zugesetzt. Nach 1<sup>h</sup> Rühren bei 25°C wird dem Reaktionsgemisch Toluol zugesetzt, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird 3× mit Toluol versetzt und zur Trockene gedampft. Reinigung durch Flash-Chromatographie (60g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 2 : 1) liefert 582.2mg (92%) **12** als weißen Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 114-116°C

*IR*(Silizium, cm<sup>-1</sup>):

2943.6, 2870.1, 1733.0, 1709.5, 1245.0

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, Benzol, 60°C, δ):

**7.2–6.9**(m 5H; **arom.H**), **5.17**(tt 1H; J<sub>5e</sub> ~ J<sub>3e</sub> ~ 4.7Hz J<sub>5a</sub> ~ J<sub>3a</sub> ~ 8.9Hz; **H-4**), **4.77**(m 1H; w<sub>1/2</sub> = 8Hz; **H-7**), **4.10**, **4.01**(AB-System 2H; J<sub>gem.</sub> = 11.9Hz; **benz.H**), **2.88**(dt 1H; J<sub>1</sub> ~ J<sub>9e</sub> ~ 4.5Hz J<sub>9a</sub> = 9.9Hz; **H-10**), **2.68**(m 1H; w<sub>1/2</sub> = 25Hz; **H-2**), **2.23**(dt 1H; J<sub>6</sub> ~ J<sub>10</sub> ~ 4.8Hz J<sub>2</sub> = 9.3Hz; **H-1**), **2.00**(m 1H; w<sub>1/2</sub> = 21Hz; **H-3e**), **1.77**(s 3H; **Acetat**), **1.75**(s 3H; **Acetat**), **1.73–1.45**(m 5H; **H-3a H-5a H-6 H-8a H-9a**), **1.54**(s 3H; **H-12**), **1.39**(m 1H; **H-5e**), **1.20**(m

1H;  $J_{9a} = 14.0\text{Hz}$   $J_{8a} \sim J_{8e} \sim J_{10} = 4.5\text{Hz}$ ; **H-9e**), **1.00**(m 1H;  $J_{8e} \sim J_{9a} = 12.0 - 13.0\text{Hz}$ ; **H-8a**) (Die Koaleszenztemperatur des Signals H-6 in  $\text{CDCl}_3 \leq 25^\circ\text{C}$ .)

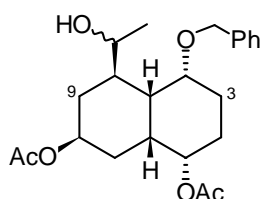
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, Benzol,  $60^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):

208.5 **C-1'**, 170.4 170.0  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ , 139.9 129.2 **arom.C**, 80.2 **C-4**, 73.9 **C-7**, 71.9 **benz.C**, 69.8 **C-10**, 21.9 21.4  $\text{CH}_3\text{CO}_2$  Aufgrund einer hohen Inversionsbarriere sind weitere Signale klein und stark verbreitert und werden deshalb nicht angegeben. Vergleiche auch  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **13** S.44 und **14** S.45.

*MS*(m/z, %):

**342** (14%  $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ), **282** (10%), **176** (80%), **131** (85%), **91** (100%  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), **43** (82%)

( $\pm$ )-(1S\*,2R\*,5S\*,6R\*,8S\*,10R\*)-2-Benzyloxy-5,8-diacetoxy-10-(1'-hydroxyethyl)-bicyclo[4.4.0]decan



$M_r = 404.5$   
 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$   
**13**

100mg **12** ( $M_r = 402.5$ ) werden in 10ml Methanol gelöst und mittels Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Nun werden 94mg Natriumborhydrid ( $M_r = 37,83$ ) zugesetzt und 2<sup>h</sup> bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(s)}$  gestoppt. Am Rotationsverdampfer wird der größte Teil des Methanols entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende Flash-Chromatographie (5g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 2 : 1) liefert 84mg (84%) **13** als farbloses Öl.

*IR*(Silizium,  $\text{cm}^{-1}$ ):

3498.4, 2948.4, 1731.8, 1248.0

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Benzol, 60°C,  $\delta$ ):

**7.2–6.9**(m 5H; **arom.H**), **5.34**(m 2H;  $J_{7e} \sim J_{9e} \sim 4.5\text{Hz}$   $J_{7a} \sim J_{9a} \sim 8.6\text{Hz}$ ; **H-8 H-8\***), **5.00**(dt 1H;  $J_6 \sim J_{4a} \sim 4.8\text{Hz}$   $J_{4e} \sim 11.4\text{Hz}$ ; **H-5**), **4.77**(dt 1H;  $J_6 \sim J_{4a} \sim 4.3\text{Hz}$   $J_{4e} \sim 8.8\text{Hz}$ ; **H-5\***), **4.18**(AB-System 2H;  $J_{\text{gem.}} = 11.8\text{Hz}$ ; **benz.H**), **4.17**(AB-System 2H;  $J_{\text{gem.}} = 11.7\text{Hz}$ ; **benz.H\***), **3.88**(m 1H; **H-1'**), **3.77**(qui 1H;  $J_{10} \sim J_{2'} \sim 6.5\text{Hz}$ ; **H-1'\***), **3.30**(m 1H; **H-2\***), **3.88**(dt 1H;  $J_1 \sim J_{3a} \sim 3.0\text{Hz}$   $J_{3e} = 6.0\text{Hz}$ ; **H-2**), **2.51**(m 1H; **H-6**), **2.30–2.05**(m 9H), **1.90–1.55**(m 11H), **1.79**(s 3H; **Acetat**), **1.73**(s 3H; **Acetat**), **1.72**(s 3H; **Acetat\***), **1.68**(s 3H; **Acetat\***), **1.50**(m 1H), **1.40**(m 1H), **1.17**(m 2H), **1.07**(d 3H; **H-2'**), **1.05**(d 3H; **H-12'\***),

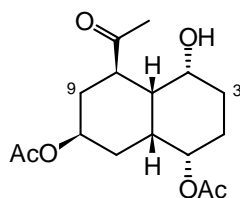
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, Benzol, 60°C,  $\delta$ ):

170.4  $2 \times \text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}_2$ , 139.5 129.4 129.3 **arom.C**, 80.7 **C-1'**, 75.5 **C-8**, 74.8 **C-5**, 72.3 **benz.C**, 71.5 **C-2**, 70.2 **C-6**, 45.6 **C-10**, 21.7  $2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}_2$ . Aufgrund einer hohen Inversionsbarriere sind weitere Signale klein und stark verbreitert und werden deshalb nicht angegeben. Vergleiche auch  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **12** S.43 und **14** S.45.

*MS*(m/z, %):

**344** (2%  $\text{M}^+$ -AcOH), **300** (18%), **284** (4%), **253** (4%), **240** (17%), **193** (31%), **175** (26%), **149** (61%), **131** (91%), **91** (100%  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ), **43**  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ )

(±)-(1R\*,2R\*,5S\*,6R\*,8R\*,10R\*)-10-Acetyl-5,8-diacetoxycyclo[4.4.0]decan-2-ol



$M_r = 312.4$   
 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$   
**14**

10mg Pd-C-Katalysator werden in 10ml Ethylacetat suspendiert und 0.5<sup>h</sup> vorhydriert. Anschließend werden dem Reaktionsgemisch 100mg **12** ( $M_r = 402.5$ )

zugesetzt. Nach einer Hydrierzeit von 6<sup>h</sup> bei 25°C werden dem Reaktionsgemisch nochmals 10mg Pd-C-Katalysator zugesetzt. Nach weiteren 18<sup>h</sup> wird der Katalysator mittels Filtration durch Celit entfernt. Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, und Reinigung durch Flash-Chromatographie (10g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 3 : 1) liefert 75.3mg (97%) **14** als farbloses Öl.<sup>60</sup>

*IR*(Silizium, cm<sup>-1</sup>):

2925.5, 2853.1, 2662.6, 1734.2, 1713.0, 1244.5

<sup>1</sup>*H-NMR*(400 MHz, Benzol, 60°C, δ):

**5.33**(tt 1H; J<sub>7a</sub> ~ J<sub>9a</sub> ~ 4.3Hz J<sub>7e</sub> ~ J<sub>9e</sub> ~ 8.7Hz; **H-8**), **4.96**(dt 1H; J<sub>4e</sub> ~ J<sub>6</sub> ~ 2.9Hz J<sub>4a</sub> = 5.8Hz; **H-5**), **3.03**(dd 1H; J<sub>2</sub> = 5.9Hz J<sub>3a</sub> = 8.7Hz; **H-3e**), **2.92**(dd 1H; J<sub>2</sub> = 9.0Hz J<sub>3e</sub> = 6.9Hz; **H-3a**), **2.87**(dt 1H; J<sub>1</sub> ~ J<sub>3e</sub> ~ 4.2Hz J<sub>3a</sub> = 9.2Hz; **H-2**), **2.73**(m 1H; w<sub>1/2</sub> = 24Hz; **H-10**), **2.32**(dt 1H; J<sub>6</sub> ~ J<sub>2</sub> ~ 4.3Hz J<sub>10</sub> = 8.2Hz; **H-1**), **2.20**(m 1H; w<sub>1/2</sub> = 24Hz J<sub>9e</sub> = 13.1Hz; **H-9a**), **1.98**(s 3H; **Acetat**), **1.87**(s 3H; **H-2'**), **1.85–1.69**(m), **1.68**(s 3H; **Acetat**), **1.45**(m 1H;), **1.33–1.07**(m 4H; **OH**), **0.98–0.83**(m 2H)

<sup>13</sup>*C-NMR*(400 MHz, Benzol, 60°C, δ):

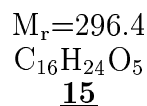
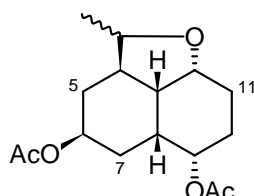
209.6 **C-1'**, 170.5 170.3 2× **CH<sub>3</sub>C $\underline{C}$ O<sub>2</sub>**, 74.1 **C-2**, 70.1 **C-1**, 39.4 **C-6**, 31.3 **C-9**, 31.1 **C-7**, 27.7 **C-4**, 26.9 **C-3**, 21.8 21.4 2× **C $\underline{H}$ <sub>3</sub>CO<sub>2</sub>**. Aufgrund einer hohen Inversionsbarriere sind weitere Signale klein und stark verbreitert und werden deshalb nicht angegeben. Vergleiche auch <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **12** S.43 und **13** S.44.

*MS*(m/z, %):

**174** (25%), **131** (100%), **43** (71% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)

<sup>60</sup>In Spuren entsteht als Nebenprodukt das Halbketal zwischen der freien OH-Gruppe am C<sub>2</sub> und der Ketogruppe am C<sub>11</sub>.

(±)-(1R\*,4R\*,6S\*,8R\*,9S\*,12S\*)-6,9-Diacetoxy-3-methyl-2-oxa-  
tricyclo[6.3.1.0<sup>4,12</sup>]dodecan



49mg **13** ( $M_r = 404.5$ ) werden in 1.5ml Pyridin<sub>(abs.)</sub><sup>61</sup> gelöst, und mit 33 $\mu$ l SOCl<sub>2</sub> ( $M_r = 118.97$ ;  $\rho = 1.631$ ) versetzt.<sup>62</sup> Das Reaktionsgemisch rührt 18<sup>h</sup> bei 25°C unter Schutzgas. Nun wird dem Reaktionsgemisch gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt und mit Diethylether extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird der Rückstand einige Male mit Toluol versetzt, und erneut zur Trockene gedampft. Anschließende Reinigung durch Flash-Chromatographie (5g Kieselgel; Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 2 : 1) liefert 17.0mg des Diastereomergemisches **15** (47%<sup>63</sup>) im Verhältnis 1 : 1 als farbloses Öl, das sich chromatographisch nicht weiter auftrennen ließ.

IR(Silizium, cm<sup>-1</sup>):

2938.3, 1736.3, 1379.7, 1248.0

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C,  $\delta$ ):

**5.13**(m 2H; **H-6**, **H-6\***), **5.06**(m 2H;  $w_{1/2} = 16\text{Hz}$  **H-9**, **H-9\***), **4.27**(dt 1H;  $J_{12} \sim J_{11e} \sim 6.7\text{Hz}$   $J_{11a} = 14.5\text{Hz}$ ; **H-1**), **4.08**(dt 1H;  $J_{12} \sim J_{11e} \sim 6.8\text{Hz}$   $J_{11a} = 10.3\text{Hz}$ ; **H-1\***), **4.04**(dq 1H;  $J_4 \sim 2.8\text{Hz}$   $J_{13} \sim 6.7\text{Hz}$ ; **H-3\***), **3.60**(dq 1H;  $J_4 \sim 9.3\text{Hz}$   $J_{13} \sim 6.0\text{Hz}$ ; **H-3**), **2.51**(dddd 1H;  $J_{5e} = 8.0\text{Hz}$   $J_{5a} \sim J_{12} \sim 13.0\text{Hz}$   $J_3 = 2.9\text{Hz}$ ; **H-4\***), **2.31**(m 1H; **H-12\***), **2.25**(m 1H; **H-12**), **2.16**(s 3H; **Acetat\*** an C<sub>6</sub>), **2.15**(s 3H; **Acetat** an C<sub>6</sub>), **2.15–2.00**(m  $\sim 2\text{H}$ ), **2.01**(s 6H; **Acetat** an C<sub>9</sub>), **2.00–1.30**(m  $\sim 16\text{H}$ ), **1.26**(d 3H;  $J_3 = 6.0\text{Hz}$ ; **H-13**), **1.25**(m 2H), **1.01**(d 3H;  $J_3 = 6.6\text{Hz}$ ; **H-13\***)

<sup>61</sup>Wasserspuren verschlechtern die Ausbeute beträchtlich!

<sup>62</sup>Das Reaktionsgemisch färbt sich schlagartig gelblich-rot.

<sup>63</sup>Es entsteht ein Nebenprodukt von  $\sim 20\%$ , das nicht charakterisiert wurde.



$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):<sup>63</sup>

170.5  $\text{CH}_3\text{C}\underline{\text{O}}_2$ , 79.1 75.5 C-6, 75.0 74.7 C-1, 71.5 C-9, 71.0 70.7 C-12, 45.2 44.2 C-4, 41.2 39.1 C-3, 35.5 35.4 C-8, 33.5 33.3 C-7, 32.7 31.7 C-5, 27.0 26.9 C-10, 25.1 23.8 C-11, 21.7 21.3  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}_2$ , 20.2 17.7 C-13

$MS$ (m/z, %):

236 (12%  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ), 176 (99%), 132 (97%), 43 (100%  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ )

## 8 Lebenslauf

Name: Christoph Flamm  
Geburt: 19. Jänner 1967 in Wien  
Staatsbürgerschaft: österreichische  
Familienstand: ledig

Schulbildung: Volksschule in Wien  
Bundesrealgymnasium 9 in Wien  
Matura im Oktober 1986

Militärdienst: Oktober 1986 – Mai 1987 (vollständig abgeschlossen)  
Studium: Beginn Oktober 1987

1. Diplomprüfung 8. April 1992  
Diplomarbeit Oktober 1994 – Mai 1995  
2. Diplomprüfung 8. Jänner 1996

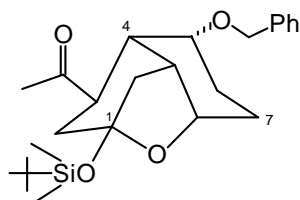
Ferialjobs: 1983: 1 Monat im Forschungszentrum Seibersdorf  
1990: 1 Monat bei Reichhold Chemie  
1990-92: Werksstudent am Forschungsinstitut Sandoz GmbH  
Wien  
1992: 1 Monat bei Frau Prof. E. Gössinger Inst. f. org. Chemie  
d. Uni Wien  
1993: 2 Monate bei Ciba-Geigy Basel  
1995: 2 Monate bei Frau Prof. E. Gössinger Inst. f. org. Che-  
mie d. Uni Wien

## 9 Verwendete Abkürzungen

|                   |  |
|-------------------|--|
| Ac                | Acetat (nur in Formeln)                        |
| Ac <sub>2</sub> O | Essigsäureanhydrid                             |
| Äq                | Äquivalent (Mol/Mol)                           |
| Bn                | Benzyl (nur in Formeln)                        |
| CSA               | (-) Camphersulfonsäure                         |
| DBU               | 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecan                 |
| DIBAL             | Diisobutylaluminiumhydrid                      |
| DMF               | Dimethylformamid                               |
| EE                | Ethylacetat                                    |
| Et <sub>2</sub> O | Diethylether                                   |
| EtOH              | Ethanol  |
| HOMO              | höchstes besetztes Molekülorbital              |
| Kat               | Katalysator                                    |
| LM                | Lösungsmittel                                  |
| MeOH              | Methanol                                       |
| Mes               | Methansulfonat                                 |
| MesCl             | Methansulfonsäurechlorid                       |
| PPTS              | Pyridiniumparatoluolsulfonat                   |
| Pyr               | Pyridin  |
| Red               | Reduktionsmittel                               |
| T                 | Temperatur                                     |
| t                 | Zeit   |
| TBDMS             | Butyldimethylsilyl                             |
| TBDMSOTf          | tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat |
| TMS               | Trimethylsilyl                                 |
| TMSOTf            | Trimethylsilyltrifluormethansulfonat           |
| THF               | Tetrahydrofuran                                |
| Tol               | Toluol   |
| Ph                | Phenyl (nur in Formeln)                        |

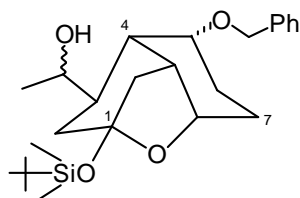
## 10 Molekülregister

Dissertation  
K. Zimmermann  
S.160 69



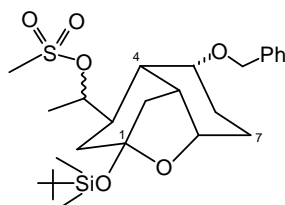
$M_r=430.7$   
 $C_{25}H_{38}O_4Si$   
1

S.33



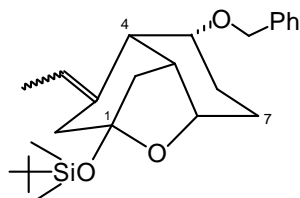
$M_r=432.7$   
 $C_{25}H_{40}O_4Si$   
2

S.34



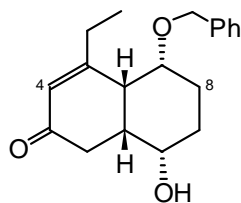
$M_r=510.8$   
 $C_{26}H_{42}O_6SiS$   
3

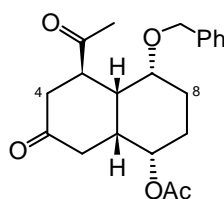
S.35

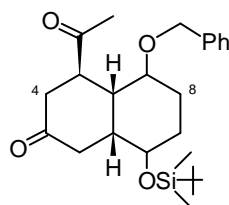


$M_r=414.7$   
 $C_{25}H_{38}O_3Si$   
4

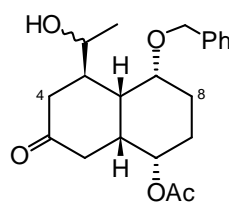
S.37


 $M_r=300.4$   
 $C_{19}H_{24}O_3$   
5

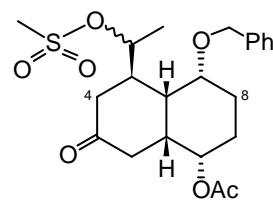
 Dissertation  
 K. Zimmermann  
 S.165 74

 $M_r=358.4$   
 $C_{21}H_{26}O_5$   
6

 Dissertation  
 K. Zimmermann  
 S.159 68

 $M_r=430.7$   
 $C_{25}H_{38}O_4Si$   
17

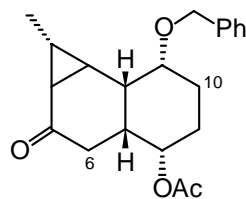
S.38

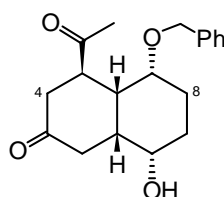

 $M_r=360.5$   
 $C_{21}H_{28}O_5$   
7

S.39

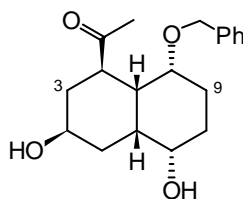

 $M_r=438.5$   
 $C_{22}H_{30}O_7S$   
8

S.40

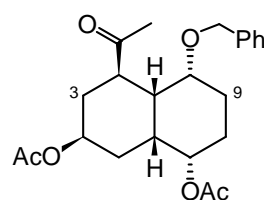

 $M_r=342.4$   
 $C_{21}H_{26}O_4$   
**9**

 Dissertation  
 K. Zimmermann  
 S.145 **44**

 $M_r=316.4$   
 $C_{19}H_{24}O_4$   
**10**

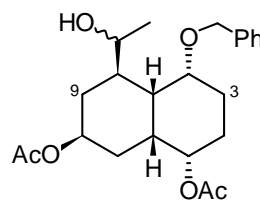
S.42


 $M_r=318.4$   
 $C_{19}H_{26}O_4$   
**11**

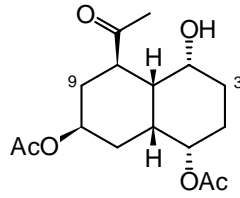
S.43


 $M_r=402.5$   
 $C_{23}H_{30}O_6$   
**12**

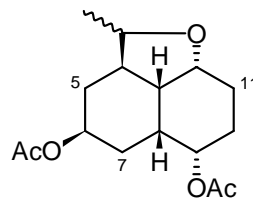
S.44


 $M_r=404.5$   
 $C_{23}H_{32}O_6$   
**13**

S.45

 $M_r=312.4$   
 $C_{16}H_{24}O_6$   
**14**

S.47

 $M_r=296.4$   
 $C_{16}H_{24}O_5$   
**15**