

**Darstellung von Verbindungen vom Manumycin-Typ
sowie von Zuckeranaloga aus unverzweigtem und
verzweigtem *p*-Benzochinon**

Vom Fachbereich 9 -Chemie-
der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-
genehmigte Dissertation

von
Oliver Block
aus Wuppertal

2000

*Wir mögen die Welt
kennenlernen, wie wir
wollen, sie wird immer
eine Tag- und eine
Nachtseite behalten*

Goethe

für Kirsten

meinen Eltern in Dankbarkeit

Eingereicht am:

16. Juni 2000

Tag der mündlichen Prüfung:

28. Juli 2000

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1995 bis Dezember 1995 und von November 1996 bis Juli 2000 am Lehrstuhl für Organische Chemie des Fachbereichs 9 -Chemie- der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Altenbach gilt mein besonderer Dank für die interessante Aufgabenstellung, die freundliche Betreuung während dieser Promotionsarbeit und die dabei gewährten wissenschaftlichen Freiräume. Die vielen anregenden Diskussionen und Ratschläge sowie sein stetes Interesse habe ich in dieser Zeit sehr zu schätzen gelernt.

An dieser Stelle ich möchte allen danken, die durch ihre Unterstützung zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Für die Aufnahme der NMR-Spektren gilt mein Dank Frau I. Polanz und Herrn C. M. Weissshuhn. Frau J. Kösters, Frau B. Pongratz, Frau A. Kessler, Frau E. Smets und der Bayer AG danke ich für die Messung der Massenspektren, Herrn J. Dönecke für die HPLC-Messungen, Herrn R. Radon für die Elementaranalysen und Herrn Prof. Dr. D. J. Brauer für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

Meinen Forschungspraktikanten Herrn G. Dallmann und Herrn O. Kranz danke ich für ihren engagierten Einsatz.

Für das Lektorat dieser Arbeit gilt Frau K. Prang, Herrn J. Ostrowski, Herrn Dr. M. Roggel, Herrn A. Figge, Herrn A. Rosenkaymer und Herrn M. Haase mein besonderer Dank.

Eine wichtige Unterstützung bei dieser Arbeit waren alle Mitarbeiter innerhalb und außerhalb des Arbeitskreises Altenbach, die durch ihre Hilfsbereitschaft, wertvollen Anregungen und auch nichtfachlichen Diskussionen zu einem angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt in dieser Hinsicht meinen Laborkollegen Frau S. Knieps, Herrn E. Temeltas, Herrn O. Springer, Herrn C. Rüggeberg, Herrn P. Tielmann und Herrn A. Figge.

Ebenso danken möchte ich für die anregende interdisziplinäre Zusammenarbeit den Arbeitskreisen Piepersberg (Wuppertal), Pfüller (Witten-Herdecke) und Giannis (Karlsruhe).

Herrn Prof. Dr. M. Schneider danke ich für die Übernahme der Korreferats.

Summary

Polyhydroxylated five- and six- membered carbocycles are isolated from natural sources as single compounds or as part of more complex structures. Some of them have key functions in biological systems such as IP₃ while others were isolated as secondary metabolites of unknown function but with significant activity in biological screening tests. The structural relationship to sugar molecules is often important for the activity of these compounds.

In the first part of this thesis optically pure compounds prepared via enzymatic resolution of a derived diacetoxy conduritol are used for the synthesis of functionalised carbocyclic molecules. A practical route is described for the preparation of the C₇N-core of manumycin type compounds. A aminoinositol is accessible which can be transformed to enantiopure epoxyquinones and quinols. Examples are given for acylation reactions of this aminoinositol with several acyl derivatives. With this approach (-)-LL-C10037 α and quinones like (+)-KT-8110 with 5*R*,6*S*-configuration can be synthesised through oxidation. In addition a short route to (+)-bromoxone is described. Most steps include simple epoxide formation and cleavage reactions which all can be carried out in a highly stereoselective manner.

Further investigations on the manipulation of the diacetoxy conduritol led to some new conduritol and inositol derivatives. To establish the synthesis of functionalised branched five membered cyclopentanols from enantiopure diacetoxy conduritols several ring-contraction reactions were examined. Depending on the substitution pattern of the cyclohexane in a special case ring-contraction constitutes the major reaction path.

In the second part a new flexible approach to branched cyclitols has been elaborated. A central building block was prepared which can be used in the synthesis of carbasugar derivatives like valienols, valiolones and others. Starting from derivatives of hydroxymethyl-*p*-benzoquinone a highly functionalised branched dibromodiol can be obtained through a bromination and reduction sequence. The all-*trans*-isomer is the major product of this two-step-reaction and can be isolated by crystallisation. Subsequent modification of the building block led to four of the eight possible isomers of a hydroxymethyl conduritol, for example streptol (a plant growth regulator) and 1-*epi*-valienol. To support biosynthetic studies on the α -glucosidase inhibitor acarbose in *Actinoplanes* sp., the precursor of the valienamine moiety 2-*epi*-5-*epi*-valiolone has been synthesised in a highly stereoselective manner via this methodology.

Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
arom.	aromatisch
Bn	Benzyl
CD	Circular-Dichroismus
CH	Cyclohexan
COSY	korrelierte NMR-Spektroskopie
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung (ppm)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatogramm
de	diastereomeric excess
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DHQ	Dehydroquinat
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	enantiomeric excess
ges.	gesättigt
GC	Gaschromatogramm
h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
incl.	inclusive
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> -Butylat
Lit.	Literatur
m	Multiplett
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl

min	Minuten
ML	Mistellectin
MM	Molecular Modelling
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektroskopie
ν	Valenzschwingung
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Nuclear Overhauser Effect
org.	organisch
PDC	Pyridiniumdichromat
PPL	Pig Pancreas Lipase
PPTS	Pyridinium-4-toluolsulfonat
prim.	primär
PTS	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
py	Pyridin
Ψ_t	Pseudotriplett
q	Quartett
R_f	Ratio of Front
rf	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
sec.	sekundär
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Temp.	Temperatur
TFAA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
vgl.	vergleiche
wässr.	wässrig
Ww	Wechselwirkung
Zers.	Zersetzungspunkt

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Diskussion und Ergebnisse **16**

2.1 Synthesen ausgehend von Cyclohexen-dibromdiol 34 **16**

2.1.1 Zentrale Bausteine 16

2.1.2 Übertragung der Synthese von Chaloxon 19

2.1.3 Synthese von (-)-LL-C10037 α (2) 23

2.1.4 Epoxychinone, Synthese von (+)-KT 8110 (14a) 31

2.1.5 Synthese von (+)-Bromoxon (6) 39

2.1.6 Versuche zur Einführung einer Kohlenstoffseitenkette 42

2.1.7 Öffnungsreaktionen von *mono*-Epoxid (37) und *anti*-Benzoldioxid (79) 44

2.1.8 Synthese funktionalisierter Cyclopentane über Ringverengung 53

2.2 Zugang zu 2-Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiol 36 **63**

2.2.1 Hintergrund und Möglichkeiten 63

2.2.2 Aufbau des Hydroxymethyl-*p*-benzochinons 66

2.2.3 Synthese des zentralen Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiols und Derivaten 70

2.2.4 Einfache Umsetzungen mit dem verzweigten Cyclohexen-dibromdiol-System 83

2.2.5 Darstellung isomerer Hydroxymethyl-konduritole 90

2.2.5.1 Synthese des (1,3/2,4)-Isomers (1-*epi*-Valienol) (153) 91

2.2.5.2 Synthese des (1,2/3,4)-Isomers (155) 95

2.2.5.3 Synthese des (1,2,4/3)-Isomers (Streptol, Valienol) (22) 100

2.2.5.4 Synthese des (1,3,4/2)-Isomers (154) 106

2.2.6 Synthese von 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (30) 111

3 Zusammenfassung **125**

4 Ausblick **130**

5 Experimenteller Teil **131**

5.1 Allgemeiner Experimenteller Teil **131**

5.2 Vorschriften der Synthesen ausgehend von Cyclohexen-dibromdiol 34 **133**

5.2.1 Zentrale Bausteine 133

5.2.2 Übertragung der Synthese von Chaloxon 136

5.2.3 Synthese von (-)-LL-C10037 α (2) 139

5.2.4 Epoxychinone, Synthese von (+)-KT 8110 (14a) 149

5.2.5 Synthese von (+)-Bromoxon (6) 157

5.2.6 Öffnungsreaktionen von *mono*-Epoxid 37 und *anti*-Benzoldioxid (79) 160

5.2.7 Synthese funktionalisierter Cyclopentane über Ringverengung 168

5.3 Vorschriften des Zugangs zu 2-Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiol 36 **174**

5.3.1 Aufbau des Hydroxymethyl-*p*-benzochinons 174

5.3.2 Synthese des zentralen Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiols und Derivaten 176

5.3.3 Einfache Umsetzungen mit dem verzweigten Cyclohexen-dibromdiolsystem 184

5.3.4 Darstellung isomerer Hydroxymethyl-konduritole 192

5.3.4.1 Synthese des (1,3/2,4)-Isomers (1-*epi*-Valienol) (153) 192

5.3.4.2 Synthese des (1,2/3,4)-Isomers (155) 194

5.3.4.3 Synthese des (1,2,4/3)-Isomers (Streptol, Valienol) (22) 197

5.3.4.4 Synthese des (1,3,4/2)-Isomers (154) 203

5.3.5 Synthese von 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (30) 206

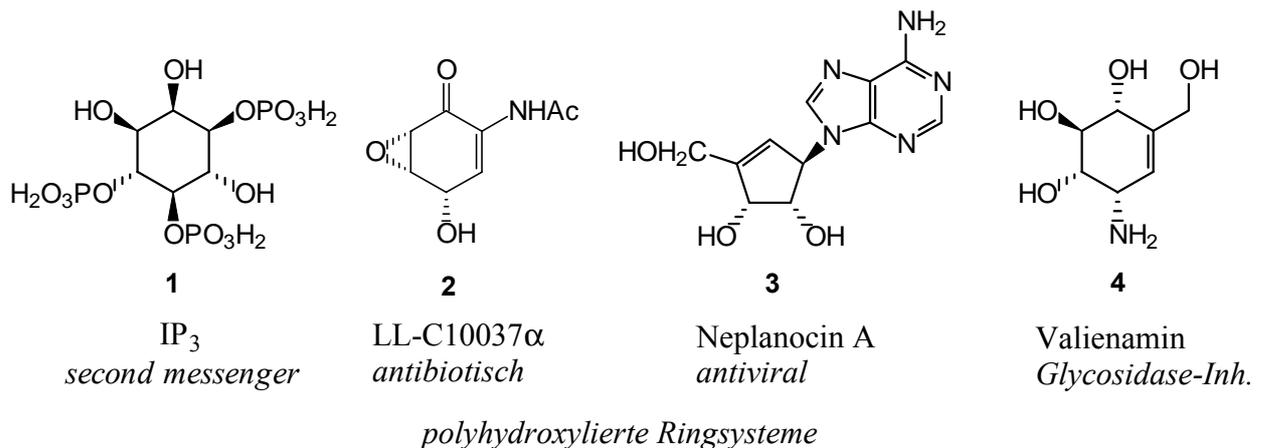
6 Literaturverzeichnis **219**

1 Einleitung

Vorbemerkung

Viele natürlich vorkommende Substanzen enthalten ein 5- oder 6-gliedriges cyclisches Kohlenstoffgerüst, welches polyhydroxyliert ist (Abbildung 1). Durch die Möglichkeiten der relativen und absoluten Anordnung der Hydroxygruppen ergibt sich ein hohes Maß an Information in einem relativ kleinen Molekül. Weiterhin können die Hydroxygruppen durch andere Atomgruppen ersetzt sein. Die Natur nutzt diese sich bietende Variationsmöglichkeit aus und liefert ein breites Spektrum unterschiedlichster Verbindungen. Eine Reihe solcher Moleküle besitzt wichtige biologische Funktionen: So ist beispielsweise *myo*-Inositol-trisphosphat (**1**) als second messenger („Signalmolekül“) an der Kommunikation von Zellen beteiligt.¹ Andere sind Zwischenprodukte in der Biosynthese komplexerer Strukturen oder Stoffwechselprodukte, deren genaue Funktion man zum Teil nicht kennt.

Abbildung 1



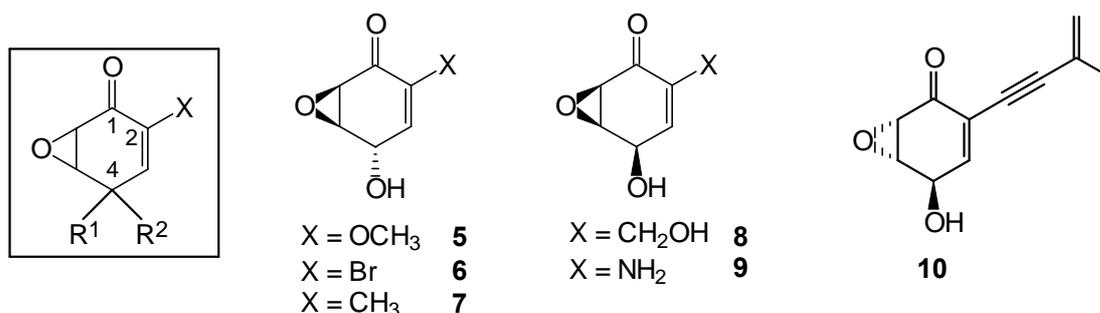
Bei der Suche nach biologisch aktiven Substanzen finden sich in Screening-Tests immer wieder „einfache“ Ringsysteme, welche vielfältige Wirkung zeigen. Diese Aktivität wird nicht selten durch die Ähnlichkeit zu Zuckermolekülen bestimmt, deren Bedeutung für Erkennungs- und Regulations-Prozesse auf molekularer Ebene immer mehr offenbar wird.² Diejenigen Moleküle, bei denen der Ringsauerstoff eines natürlichen Zuckermoleküls durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist, werden daher ebenso als Carbazucker³ (Pseudozucker)⁴ bezeichnet (vgl. **3** und **4**).

Die chemische Synthese der in Abbildung 1 gezeigten verschiedenen funktionalisierten Ringsysteme ist vor allem geprägt vom selektiven Aufbau der Ringpositionen respektive der Einführung der Substituenten am Ring.

Verbindungen mit Epoxycyclohexenon-Struktur

Eine beträchtliche Zahl dieser Naturstoffe enthält als übereinstimmendes Strukturelement ein Epoxycyclohexenon-Grundgerüst mit einer substituierten Doppelbindung. Eine Auswahl aus der Klasse dieser Substanzen, die aus Pilzen, Bakterien (meistens *Streptomyces*) oder Würmern isoliert wurden, ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Substitution der Doppelbindung (X) ist dabei sehr variationsreich. Die 4-Position ist häufig nur hydroxysubstituiert (vgl. **5–10**, $R^1 = H$, $R^2 = OH$), kann aber ebenso als tertiärer Alkohol vorliegen (vgl. Abbildung 3, $R^1 = C$ -Rest, $R^2 = OH$). In Screening-Tests weisen diese Naturstoffe in den verschiedensten Bereichen Aktivität auf. Das Acetat von Bromoxon (**6**), sowie **2** (LL-C10037 α , Abbildung 1) und **10** (Harveyon) besitzt tumorinhibierende Eigenschaften, **2** und **9** (MM 14201) haben antibakterielle Wirkung.

Abbildung 2



Erläuterungen zu Name, Isolierung und Synthese der Naturstoffe:

(-)-**2** (Abbildung 1, LL-C10037 α , 1984⁵/1995⁶), (+)-**5** (Chaloxon, Isolierung: 1981⁷/Synthese: (\pm)-**5** 1981⁸), (+)-**6** (Bromoxon, 1987⁹/1995¹⁰), (+)-**7** (Epiepoformin, 1978¹¹/1995¹², für das C-4-Epimer ((+)-Epoformin) siehe Barros 1999¹³), (+)-**8** (Epoxydon, 1966¹⁴/(\pm)-**8** 1972¹⁵), **9** (MM 14201 (nur in Lösung), 1983¹⁶/-), (+)-**10** (Harveyon bzw. PT-Toxin, 1992¹⁷/1997¹⁸ und 1998¹⁹).

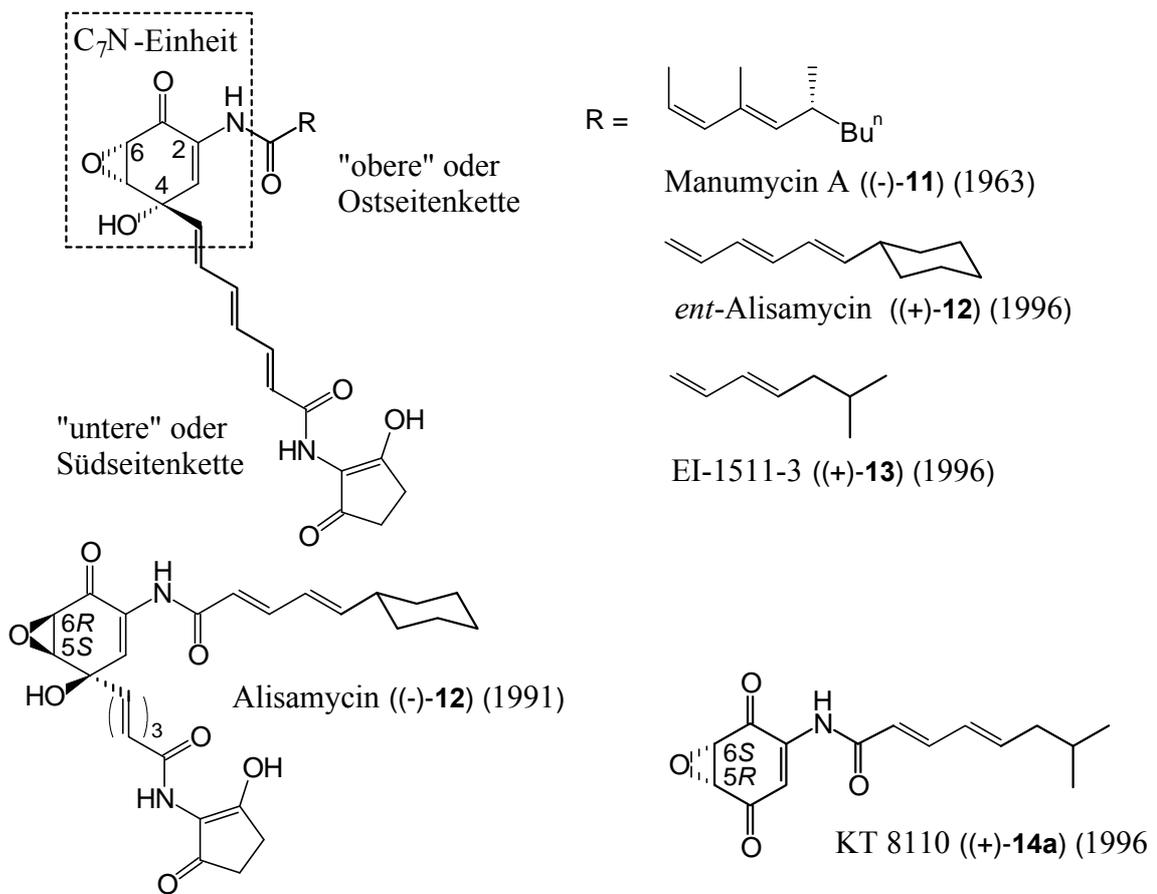
Ausgewählte Beispiele für Naturstoffe mit Epoxycyclohexenon-Struktur

Verbindungen vom Manumycin-Typ²⁰

Die Klasse der Manumycine umfasst mittlerweile über 20 Verbindungen, welche alle mikrobiellen Ursprungs sind. Der Name rührt von dem 1963 isolierten Manumycin²¹ (später Manumycin A (**11**), mittlerweile kommerziell erhältlich) her, dessen Struktur von Zeeck et al. 1973 und 1987 (wenngleich nicht zweifelsfrei) anhand von Derivaten und mittels CD-Spektroskopie bestimmt wurde.²² Den meisten Verbindungen gemeinsam ist das zentrale Epoxycyclohexenon-Gerüst mit einer langkettigen Enamid-Gruppe (obere oder „östliche“

Seitenkette) und einer dazu *meta*-ständigen zweiten Seitenkettenstruktur (untere oder „südliche“ Seitenkette), was dem Grundgerüst den Namen *mC*₇N-Einheit eingebracht hat (Abbildung 3).²³ Zur relativen Stereochemie der Substituenten der C₇N-Einheit der verschiedenen Manumycine gab es zunächst unterschiedliche Befunde. Während die Strukturaufklärung für Manumycin A (**11**) eine *trans*-Stereochemie von Epoxid und Hydroxygruppe an C-4 (4*R*,5*R*,6*S*) ergab, wurde unter den Manumycinen B–G und Asukamycin (nicht abgebildet) teilweise eine *syn*-Stellung postuliert.

Abbildung 3



Vertreter der Manumycine

Erst Zweifel von Floss et al. (1997) aus Betrachtungen zur Biosynthese der Manumycine („...may plausibly involve the same dioxygenase mechanism... . A necessary consequence of this mechanism is that the epoxide and the quinol oxygen in the product must be *syn* oriented)²⁴ gaben den Anstoß zu einer anschließenden Totalsynthese von (+)-Manumycin A durch Taylor et al. (1998), welche die *syn*-Anordnung belegte.¹¹⁶ Es ist nun anzunehmen, dass einheitlich alle Verbindungen vom Manumycin-Typ eine *syn*-Stellung der Ringpositionen 4, 5 und 6 enthalten.

Im Gegensatz dazu ist die absolute Stereochemie mit Sicherheit nicht einheitlich. So ließ sich sowohl *ent*-Alisamycin²⁵ (+)-**12** (4*S*,5*R*,6*S*, wie Manumycin A), als auch Alisamycin²⁶ (-)-**12** (4*R*,5*S*,6*R*) aus natürlichen Quellen isolieren.

Die Substanzen der Manumycin-Familie besitzen alle eine mehr oder weniger ausgeprägte biologische Aktivität.^{20b} Dazu gehören antibiotische, cytotoxische und insektizide Eigenschaften. Arbeiten von Hara et al. (1995) zeigten für Manumycin A eine kompetitive Inhibierung der Ras Farnesyltransferase (FTase),²⁷ womit die Substanzklasse interessant für die potenzielle Behandlung von Humankrebs wurde.²⁸ Ras Proteine sind entscheidend beteiligt an der Zellkommunikation im Zusammenhang mit dem Zellwachstum und der Differenzierung. Mutationen in den dazugehörigen ras Genen (ras Oncogene) sind zu 40% als Ursache bei humanen Tumoren festgestellt worden, davon mit einer Beteiligung zu über 90% bei Krebs der Bauchspeicheldrüse und zu 50% bei Erkrankungen des Dickdarms.^{28a} Neuere Studien zur Aufklärung der biologischen Funktion der membrangebundenen neutralen Sphingomyelinase (N-SMase) von Giannis et al. (2000) konnten zudem zeigen, dass auch hier Manumycin A als selektiver Enzyminhibitor fungiert und sich für biologische Studien eignet.²⁹ Die von den SMasen katalysierten Reaktionen zu Ceramiden stehen in Verdacht, an entzündlichen Prozessen, sowie dem programmierten Zelltod (Apoptose) beteiligt zu sein.³⁰

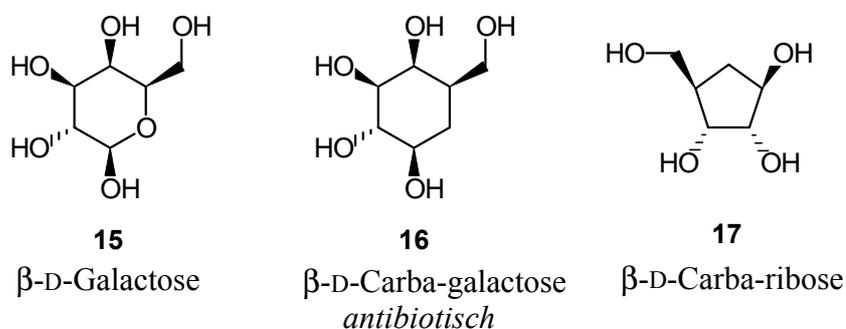
Das verwandte EI-1511-3 (**13**) wurde beim *in vitro*-Screening als ICE-Inhibitor (ICE = Interleukine-1 β Converting Enzyme) erkannt.³¹ Interleukine haben Glycoprotein-Struktur und sind Mediator-Stoffe des Immunsystems. Die Beteiligung von Interleukin-1 (IL-1) wird für entzündungsfördernde Prozesse angenommen, beispielsweise im Mechanismus der T-Zell-Aktivierung. ICE-Inhibitoren sind damit potenziell entzündungshemmende Substanzen.

Die inhibitorische Wirkung ist bei den Manumycinen in der Regel an die Epoxycyclohexanon-Einheit in Verbindung mit der „östlichen“ Amid-Seitenkette geknüpft. Jeweils über Oxidation mit CrO₃ gebildete Epoxychinonderivate (wie **14a**) ohne die „Süd“-Seitenkette sind ebenfalls aktiv. So liegen beispielsweise die IC₅₀-Werte für die Inhibierung des IC-Enzyms mit **13** und **14a** bei 0.09 μ M bzw. 0.07 μ M.³¹ Entsprechend oxidiertes Manumycin A ist in Form seines Epoxychinons ebenso ein kompetitiver Inhibitor der FTase.²⁷

Zuckeranaloga, Carbazucker

Der Begriff Carbazucker beschreibt eine Klasse von Verbindungen, bei denen der Ringsauerstoff eines cyclischen *mono*-Saccharids (z. B. Galactose (**15**)) durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist (Abbildung 4). Hydroxymethyl-verzweigte Cyclohexanole wie **16** bilden die carbocyclischen Analoga der pyranoiden Zucker wie **15**, während ein C₁-verzweigtes Cyclopentangerüst **17** der furanoiden Struktur wie der Ribose entspricht. In dieser Arbeit wird der Begriff Carbazucker, wie oftmals auch in der Literatur, etwas weiter gefasst und beinhaltet auch ungesättigte und Aminoverbindungen wie Valienamin (**4**) (vgl. Abbildung 1).³²

Abbildung 4



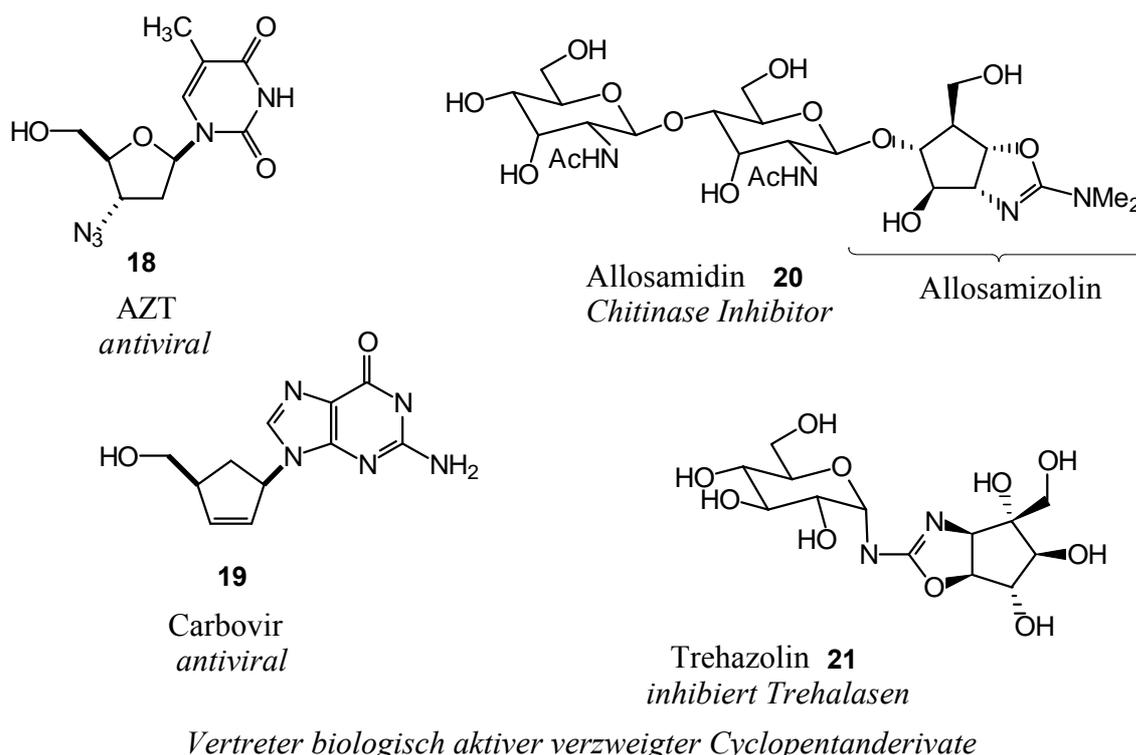
Zucker und Carbazucker

In vielen Fällen werden Carbazucker von Enzymen oder anderen biologischen Systemen anstatt des echten Zuckers erkannt. So zeigen diese Substanzen interessante biologische Aktivitäten vor allem im Bereich der Enzyminhibition. Dadurch spielt ein Teil der Carbazucker in den Bereichen Antibiotika, antiviraler und anti-Tumor-Agentien eine Rolle.² In den zurückliegenden Jahren konnte zudem durch verbesserte Analysetechnik die Bedeutung von Oligosacchariden in Glycoproteinen, -lipiden und -sphingolipiden immer besser studiert werden.² Viele wichtige Proteine liegen in glycosylierter Form vor und ihre Aktivität wird entscheidend vom Zuckerrest beeinflusst. Für Erkennungsmechanismen auf molekularer Ebene spielen diese Oligosaccharidstrukturen eine entscheidende Rolle.³³ Zur Aufklärung dieser Erkennungsprinzipien zwischen beispielsweise Peptiden und Zuckern können u. a. Testsysteme mit Mistellectinen (Lectin = zuckererkennendes Peptid) verwendet werden.³⁴ Die Arbeiten auf diesem Gebiet können aufzeigen, welche Parameter für die Bindung des Zuckers essentiell sind, und helfen, die entsprechende Wechselwirkung besser zu verstehen.

Carbocyclische Furanoseanaloge

Betrachtet man zunächst die kleineren Fünfringe, so kommt man in eine Gruppe biologisch und pharmakologisch relevanter Verbindungen, die für die Bereiche antiviraler Agentien und Enzyminhibition bedeutend sind (Abbildung 5).³⁵ Verzweigte polyhydroxylierte Cyclopentane sind u. a. Bestandteil von Nucleosidanaloga, die nicht zuletzt wegen ihres therapeutischen Nutzens im Zusammenhang mit der AIDS-Erkrankung an Bedeutung gewonnen haben. Neben dem derzeit zur Behandlung von AIDS verwendeten AZT (**18**) (kein Carbocyclus), welches allerdings beträchtliche Nebenwirkungen besitzt, sind ebenso Carbocyclen wie Carbovir (**19**)³⁶ und Neplanocin A³⁷ (aus *Streptomyces citricolor*, Abbildung 1) Verbindungen mit antiviraler Wirkung.³⁸ Der Übergang vom natürlichen Nucleosid (z. B. Adenosin) mit Furanosestruktur zum Carbocyclus bedingt u. a. eine höhere metabolische Stabilität gegenüber Phosphorylasen und damit eine größere Wahrscheinlichkeit, den Wirkort (z. B. das Virus) zu erreichen.³⁹

Abbildung 5



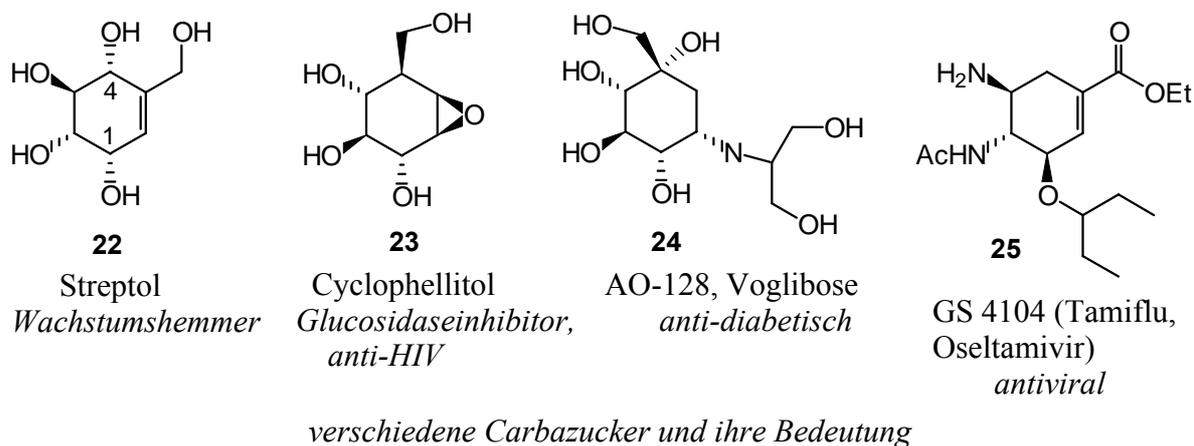
Ein zweiter Bereich des Interesses an Cyclopentanol, besonders der Amino-cyclopentanoole (Amino-cyclopentitole), ist ihr Auftreten als Bestandteil von Glycosidase-Inhibitoren, wie Allosamidin **20** und Trehazolin⁴⁰ **21** (aus *Amycolaptosis trehalostatica*). Allosamidin (aus *Streptomyces* sp. No. 1713) war der erste potente Chitinase-Inhibitor und damit für die

Bekämpfung von Schädlingen im Pflanzenschutz von Bedeutung.⁴¹ Die relative Stereochemie der Cyclopentaneinheit für **20** konnte wie häufig erst über die chemische Synthese gesichert werden. Ein weiteres Anwendungsgebiet der verzweigten Cyclopentitole liegt im Bereich der Inositolphosphat-Analoga.⁴²

Analoga der pyranoiden Zucker

Geht man von den verzweigten carbocyclischen Fünfringen zu den Sechsringen, so kommt man in die Klasse der pyranoiden Zucker bzw. deren Analoga. Hier ergibt sich ein breites Spektrum von Molekülen mit teils einfacher Struktur und hoher biologischer Wirkung (Abbildung 6).

Abbildung 6

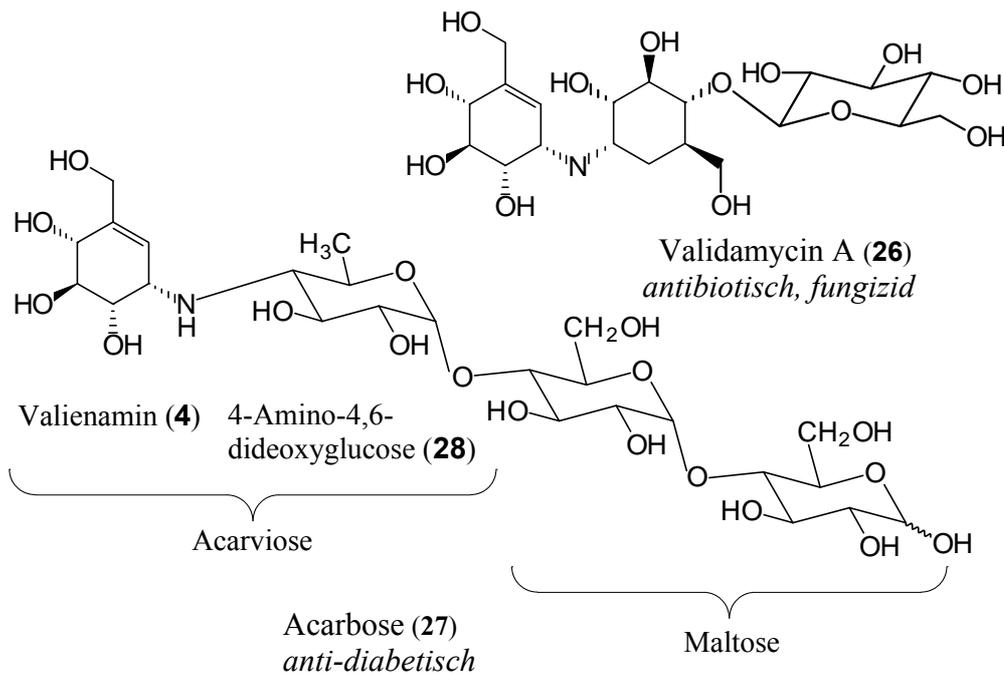


Die Bedeutung der carbocyclischen Zuckerderivate **23**⁴³ (ein Pilzmetabolit) und **24**⁴⁴ liegt, durch die Ähnlichkeit zur Glucose, hauptsächlich im Bereich der Glucosidase-Inhibitoren. Diese sind nicht nur im Zusammenhang mit kohlenhydratabhängigen Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes von Interesse. Eine carbocyclische Substanz, für die zur Zeit in verschiedenen Ländern ein Zulassungsverfahren zur Behandlung der Grippe läuft, ist Tamiflu (Oseltamivir, (**25**)).⁴⁵ Als Vertreter der Neuraminidase-Inhibitoren (auch Sialidase-Inhibitoren) behindert es die Vermehrung der Viren und damit den Befall weiterer Zellen.⁴⁶

Streptol (**22**) (auch Valienol, ein Pflanzenwachstumsfaktor) ist ein Vertreter von acht möglichen Stereoisomeren eines an der Doppelbindung verzweigten Hydroxymethyl-konduritols.⁴⁷ Zwei weitere isomere Pentole sind aus natürlichen Quellen isoliert worden. Dies sind 1-*epi*-Valienol⁴⁸ und eine herbizide Verbindung mit der Bezeichnung MK7607 (4-Epimer zu **22**).⁴⁹ Eine weitere Gruppe mit **22** verwandter Strukturen sind die von Zeek et al. aus dem Sekundärmetabolismus aus Stämmen von *Streptomyces* isolierten Gabosine (elf Verbindungen, davon 10 „Keto-Carbazucker“).³² Über eine biologische Aktivität dieser Gabosine wurde noch nicht berichtet.

Komplexere Strukturen, wie Validamycin A (**26**) und Acarbose (**27**) enthalten ebenfalls einen Carbazuckerrest (Valienamin (**4**)) von dem die Wirkung dieser Substanzen entscheidend beeinflusst wird (Abbildung 7).⁵⁰ Das Valienamin ist ebenso Bestandteil einer Reihe anderer Sekundärmetabolite, wie der Adiposine,⁵¹ Amylostatine,⁵² Salbostatin⁵³ und Trestatin.⁵⁴

Abbildung 7



Validamycin A (26) und Strukturelemente der Acarbose (27)

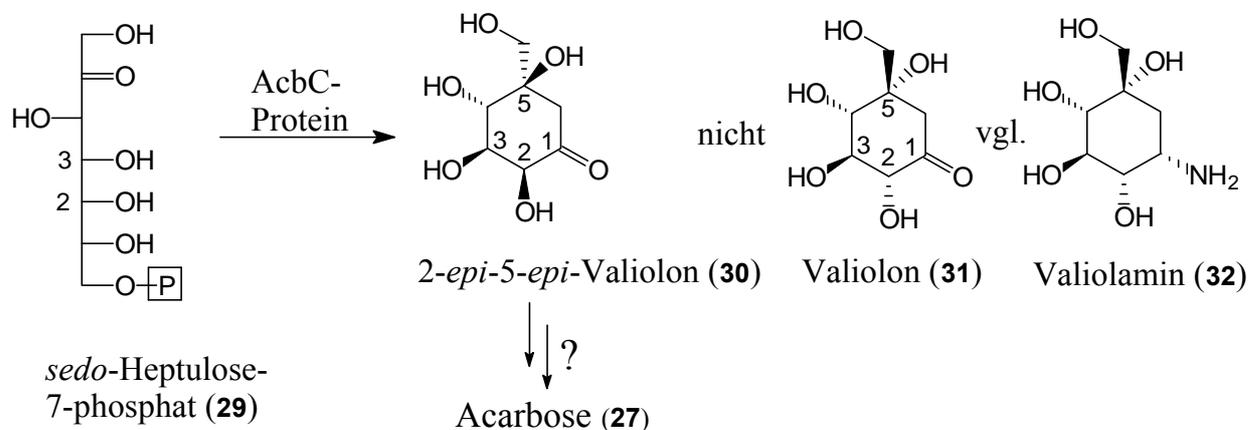
Der α -Glucosidase-Inhibitor Acarbose (Glucobay[®]) (**27**) ist ein in über 40 Ländern der Welt zugelassenes Medikament, hauptsächlich gegen Diabetes mellitus Typ II (insulinunabhängige Form). Er gehört zu einer ganzen Gruppe von mikrobiellen Sekundärmetaboliten und wird in einem biotechnologischen Prozeß mit Stämmen der Gattung *Actinoplanes* sp. SE50/110 gewonnen.⁵⁵ Die Struktur von **27** ist ein *pseudo*-Tetrasaccharid, das neben dem Valienamin (**4**) aus einer Deoxy-hexose **28** und einer Maltose-Einheit besteht. Nicht zuletzt wegen der industriellen Bedeutung ist die Aufklärung der Biosynthese der Acarbose Ziel mikrobiologischer Grundlagenforschung (u. a. in der Chemischen Mikrobiologie in Wuppertal, Arbeitskreis *Piepersberg*).

Acarbosebiosynthese

Es gibt noch viele offene Fragen bezüglich der Biosynthese der komplexen Struktur von **27**. Wenngleich die Herkunft der Deoxyglucose **28**⁵⁶ und der Maltose⁵⁷ verstanden zu sein scheint und der Stickstoff des Valienamins hauptsächlich aus Glutamat stammt,⁵⁸ so ist die Art und Weise des Aufbaus des Valienamins und die Verknüpfung zur Acarviose-Einheit nach wie vor noch ungeklärt. Valienamin selbst ist dabei *keine* Vorstufe, wie Arbeiten von *Floss et al.* bereits zeigen konnten.⁴⁸

Genetische Untersuchungen von *Stratmann* (1997) legten nahe, dass am Aufbau der Pseudosaccharid-Einheit eine C₇-Cyclase (AcbC-Protein) mit Ähnlichkeit zur DHQ-Synthase (Dehydroquinate-Synthase)⁵⁹ beteiligt ist (Abbildung 8).⁶⁰ Über Isolierung des AcbC-Proteins und Umsetzung mit *sedo*-Heptulose-7-phosphat **29** konnte von *Stratmann* ein Carbazuckerderivat (C₇-Cyclitol) isoliert werden, dessen Struktur mittels NMR allerdings nicht zweifelsfrei geklärt werden konnte. Zunächst wurde das Isomer **31** (Valiolon[†]) als Produkt der AcbC-Reaktion angenommen, welches unter Berücksichtigung der Stereochemie von Valienamin und des bekannten Valiolamins **32** (aus *Streptomyces hygroscopicus*, *Fukase et al.* 1984)⁶¹ naheliegend war.⁶²

Abbildung 8



2-epi-5-epi-Valiolon ist das Produkt der AcbC-Reaktion

Erst zusammen mit synthetischen Arbeiten auf diesem Gebiet von *Floss* und Mitarbeitern (1999) konnte die Struktur der isolierten Substanz über Vergleich der analytischen Daten als 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**) identifiziert werden.⁶³ Fütterungsexperimente mit markiertem **30**

[†] Die Verbindung mit der Stereochemie von **31** wurde als Valiolon bezeichnet. Weitere Isomere leiten sich davon über die Verwendung des Präfix *epi* ab.

(6-²H₂-**30**) und **31** von *Floss* et al. konnten dies bestätigen.⁴⁸ Weitere Experimente mit naheliegenden Verbindungen ergaben in diesem Zusammenhang bislang noch keinen Hinweis, welche Folgeschritte nach **30** in der Biosynthese eine Rolle spielen. Gegenstand der aktuellen Forschung der Arbeitskreise *Piepersberg* und *Floss* ist derzeit das Auffinden der weiteren beteiligten Enzyme und deren Substrate auf dem Weg von 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**) zur Acarviose-Einheit. Besonders der Mechanismus der Verknüpfung des C₇-Cyclits mit der Deoxyzuckereinheit ist von größtem Interesse in der Grundlagenforschung auf diesem Gebiet, da es bisher nur Spekulationen gibt.⁴⁸

Arbeiten von *Zeeck* et al. (2000) deuten zudem darauf hin, dass auch die Biosynthese der Gabosine über eine C₇-Cyclase und 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**) verläuft.⁶⁴

Synthesewege zu den funktionalisierten Carbocyclen

Durch die vielfältigen biologischen Bedeutungen dieser polyhydroxylierten Ringsysteme ist das Interesse an deren Synthese groß. Einige bekannte Verfahren der Darstellung werden im Folgenden vorgestellt.

Die grundsätzlichen Synthesestrategien zu den hier vorgestellten Verbindungen lassen sich grob in zwei Klassen einteilen. Dies sind zum einen die *chiral pool* Synthesen ausgehend von leicht zugänglichen Naturstoffen wie Glucose, *myo*-Inositol, Chinasäure, Quebrachitol und anderen. Mit Ausnahme von *myo*-Inositol bedingt dies direkt ein enantiomerenreines Produkt, dessen Stereochemie der Ringpositionen im Wesentlichen über das Edukt bestimmt ist. Der Nachteil dieser Methode liegt in der geringen Flexibilität und darin, dass jeweils nur ein Enantiomer zugänglich ist.

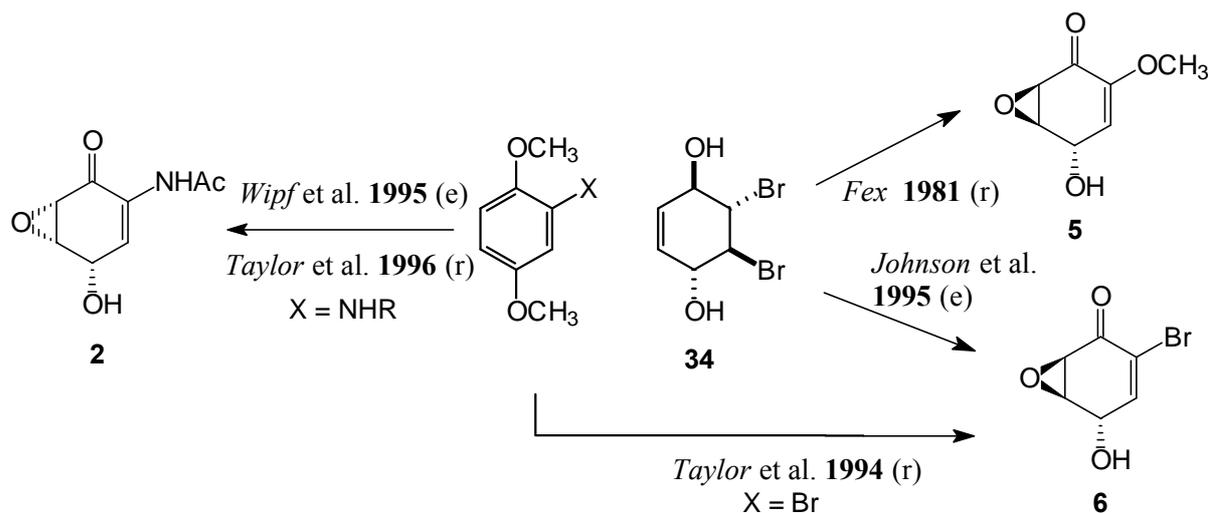
Zum anderen kann dazu in einem *de novo* Ansatz ausgehend von einfachen achiralen Edukten über flexible Zentralbausteine das Produkt erhalten werden. Hierbei muß auf einer geeigneten Stufe die „Vermittlung“ der chiralen Information erfolgen, um mit enantiomerenreinen Bausteinen weiterarbeiten zu können.

Aufbau der Epoxycyclohexenon-Struktur

In der Zwischenzeit sind zum Aufbau der Epoxycyclohexenon-Verbindungen einige *de novo* Ansätze bekannt (siehe Abbildung 2 und 3). Mittels des von *Altenbach* und *Stegelmeier* entwickelten hochfunktionalisierten Dibromdiols **34**⁶⁵ gelang *Fex* (1981) die Synthese von Chaloxon (**5**), und von **34** ausgehend sind Zugänge von *Johnson* et al. zu (+)-Bromoxon (**6**) (1995)¹⁰ und (+)-Harveynon (**10**)(1997)¹⁸ beschrieben (Abbildung 9). Das Prinzip der Oxidation

von Hydrochinon-Derivaten mit hypervalenten Iodreagentien wurde von den Arbeitsgruppen um Taylor^{20a} und Wipf⁶ vor allem zum Aufbau der Amid-verzweigten Verbindungen benutzt. Diese (besonders Taylor) entwickelten auch die Methoden zum Aufbau der Seitenketten und der Einführung der „südlichen“ Seitenkette.^{20a} Problematisch über diesen Zugang ist bis heute die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen.

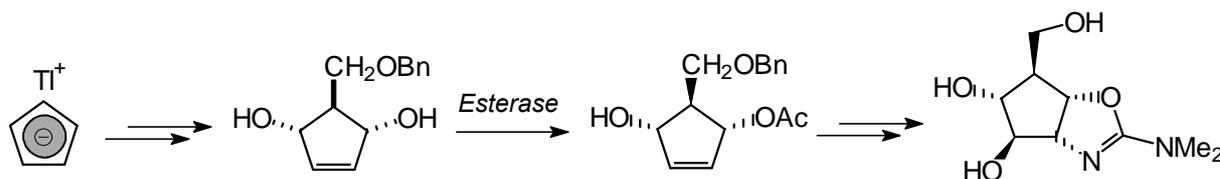
Abbildung 9



Synthese von Carbazuckern

Zur Synthese der verzweigten Cyclopentitole gibt es die, seit den 80er Jahren etablierten, *chiral pool* Synthesen ausgehend von Zuckern über verschiedenste Cyclisierungsmechanismen.⁶⁶ Neuere Entwicklungen (90er Jahre) gehen von Cyclopentadien-Derivaten aus.⁶⁷ Bei der zweiten Methode spielt die Desymmetrisierung von *meso*-Diolen eine entscheidende Rolle zur Generierung chiraler Bausteine (Abbildung 10).^{68,69}

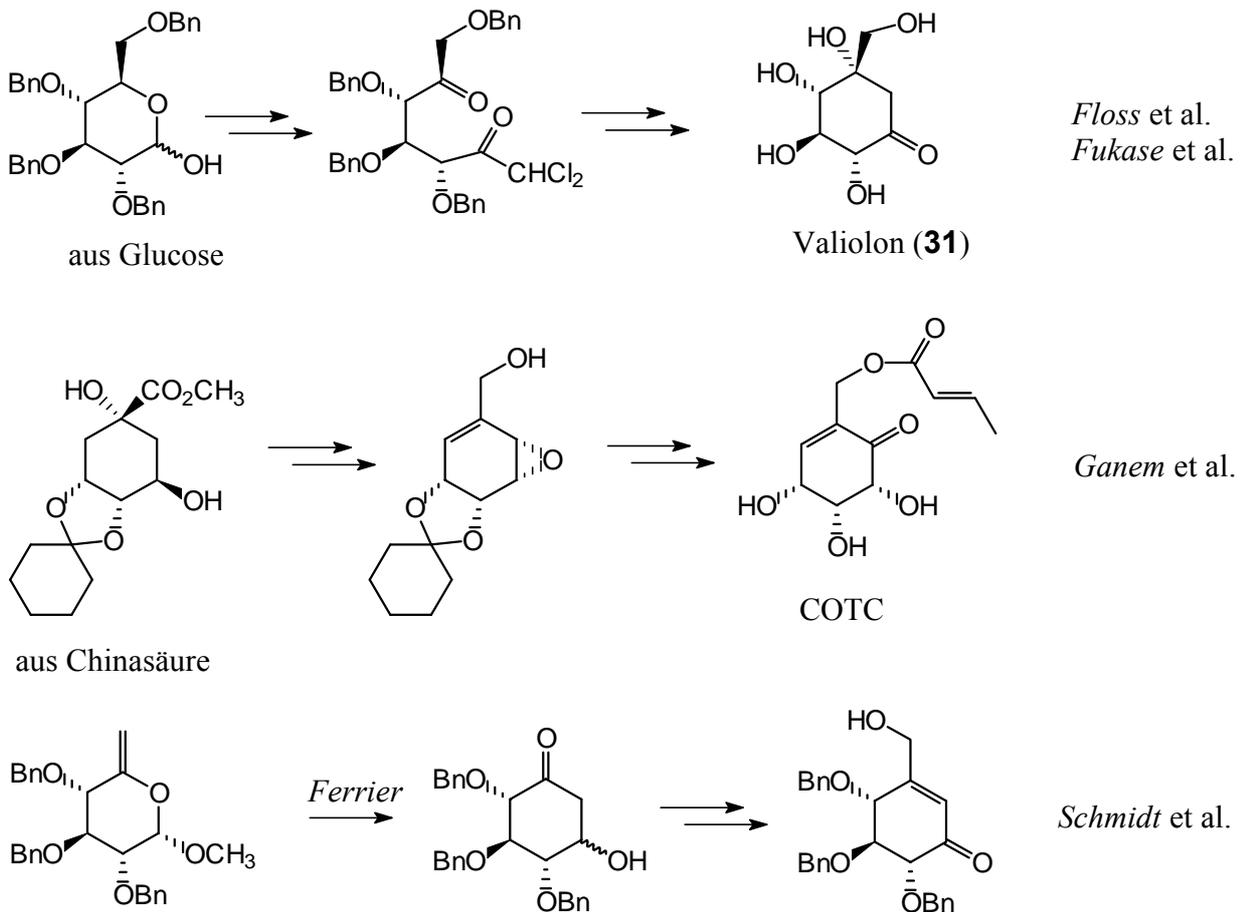
Abbildung 10



Synthese von Danishefsky et al. zu (-)-Allosamizolin

Ein Beispiel für eine *chiral pool* Synthese zum Aufbau der verzweigten Cyclohexanole (C_7 -Cyclite) ist die Darstellung des Valiolons (**31**) von Floss et al. (1999),⁴⁸ die auf Arbeiten von Fukase und Horii (1992) zurückgeht (Abbildung 11).⁷⁰ Ebenfalls von Glucose ausgehend lässt sich Gabosin I (Valienon) über eine Nozaki-Kishi-Cyclisierung (Lubineau et al. 1998)⁷¹ oder über intramolekulare Horner-Emmons-Olefinierung (Paulsen et al. 1987, Altenbach et al. 1985)⁷² erreichen. Eine neuere Arbeit von Vasella et al. (1999) verbindet den *chiral pool*-Ansatz ausgehend von Glucose mit dem Prinzip der Metathese zur Darstellung von Valienamin.⁷³ Chinasäure ist ebenso ein geeignetes Ausgangsmaterial für Carbazucker, wie bei der Darstellung von COTC (Glyoxalase I Inhibitor) nach Ganem et al. (2000)⁷⁴ oder von Valienamin und 2-*epi*-Valienamin nach Shing et al. (1999).⁷⁵

Abbildung 11



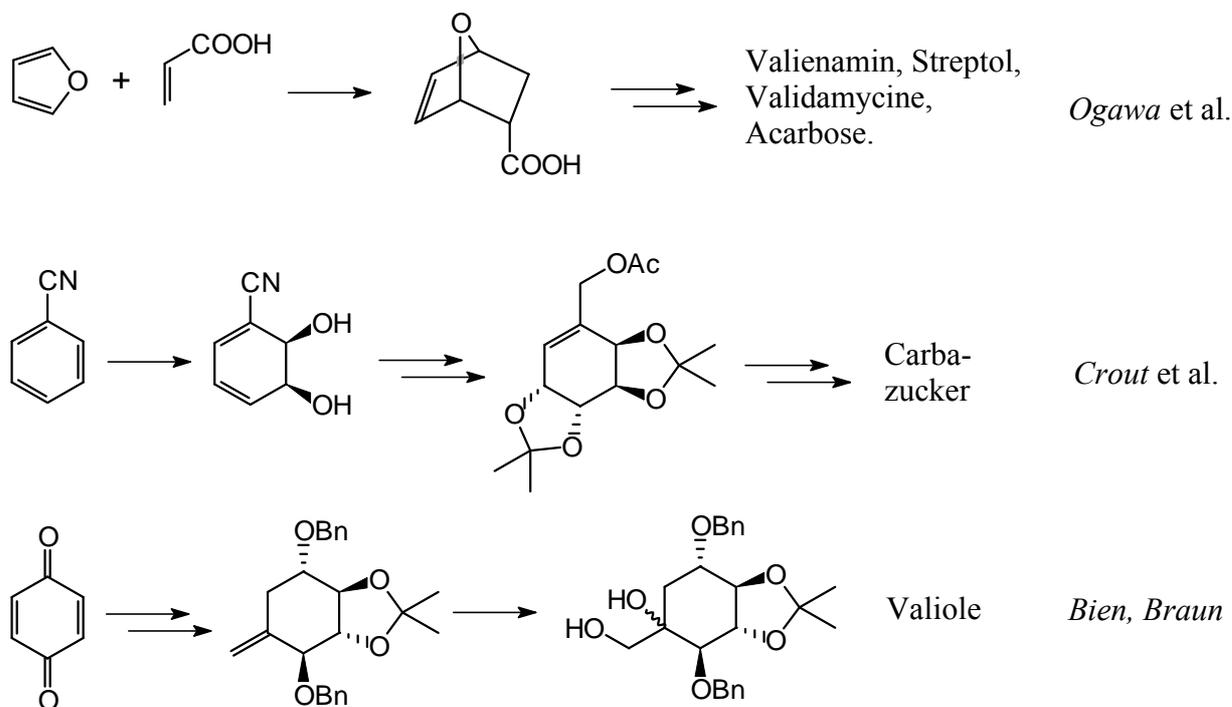
Chiral pool Synthesen zu verzweigten Cyclohexan- und hexenolen

Wird in der *chiral pool* Strategie zunächst nur der Sechsering aufgebaut (ein Inositol-Derivat) muß später ein C_1 -Synthon zur Einführung der Seitenkette addiert werden. Im Anschluss an die

häufig verwendete Ferrier-Reaktion⁷⁶ oder verwandte Cyclisierungen kann dies über Reaktion mit Dithian (problematisch) bzw. Cyanid (Schmidt et al. 1987),⁷⁷ Wittig-Reaktion (Kuzuhara et al. 1982, Danishefsky et al. 1994)⁷⁸ oder Epoxidöffnung mit $\text{Mes}_2\text{BCH}_2\text{Li}$ (Ikegami et al. 1998)⁷⁹ realisiert werden. Synthesen ausgehend von *myo*-Inositol (Massy et al. 1990, Potter et al. 1998)⁸⁰ oder Quebrachitol (Paulsen 1987)⁸¹ bedienen sich ebenfalls der Wittig- oder Dithian-Methode zur Bildung der Seitenkette.

Auf dem Gebiet der *de novo*-Ansätze zu Carbazuckern sind vor allem die Arbeiten von Ogawa und Suami zu nennen. Diese haben sich seit Mitte der 1970er Jahre sehr intensiv um die Darstellung verschiedenster Substanzen, die mit Valienamin und den Validamycinen zusammenhängen, verdient gemacht (Abbildung 12).⁵⁰ Die Strategie beginnt mit der Diels-Alder-Reaktion von Furan und Acrylsäure, deren *endo*-Produkt abgetrennt werden kann und nach Kristallisation mit einem chiralen Amin die enantiomerenreine Säure ergibt. In zahlreichen und flexiblen Folgeschritten können vom Diels-Alder-Addukt ausgehend die Zuckeranaloge aufgebaut werden. Über diesen Ansatz beschreiben Ogawa et al. (1989) auch die chemische Totalsynthese von Acarbose.⁸² Weitere Darstellungsmethoden von verzweigten Cyclohexanolen über eine Diels-Alder-Reaktion sind von Trost et al. (1998),⁴⁴ Plumet et al. (1992)⁸³ und Altenbach et al. (1983)⁸⁴ beschrieben.

Abbildung 12



De novo Synthese von verzweigten Cyclohexanolen

Die zur Synthese von Inositolen etablierte enzymatische *cis*-Dihydroxylierung aromatischer Verbindungen findet auch Verwendung zur Carbazucker-Synthese (Crout et al. 1996),⁸⁵ jedoch liefert diese Methode nicht direkt die natürliche Konfiguration einiger wichtiger Naturstoffe (Valienamin, Gabosine, Streptol). Diese leiten sich von der Konfiguration der Glucose ab, welche die Oxidation des Aromaten gerade nicht liefert (Hudlicky et al. 1995).⁸⁶

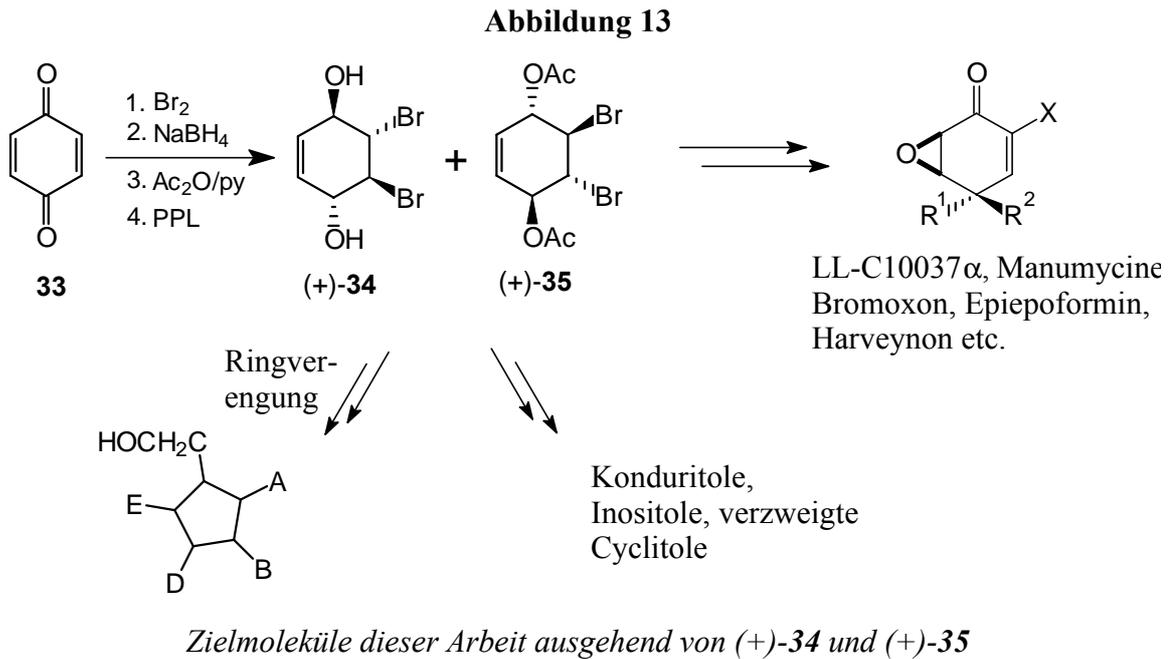
Ein dritter *de novo* Ansatz, der im Arbeitskreis Altenbach von Bien⁸⁷ und Braun⁸⁸ zur Darstellung von verzweigten Cycliten verwendet wurde, geht von *p*-Benzochinon aus und erfordert die Einführung der Seitenkette über Stille-Kupplung oder Wittig-Reaktion. Eine verwandte Strategie unter Verwendung einer 2,3-sigmatropen Umlagerung ist von Trost et al. (1999) beschrieben.⁸⁹

Zielsetzung dieser Arbeit

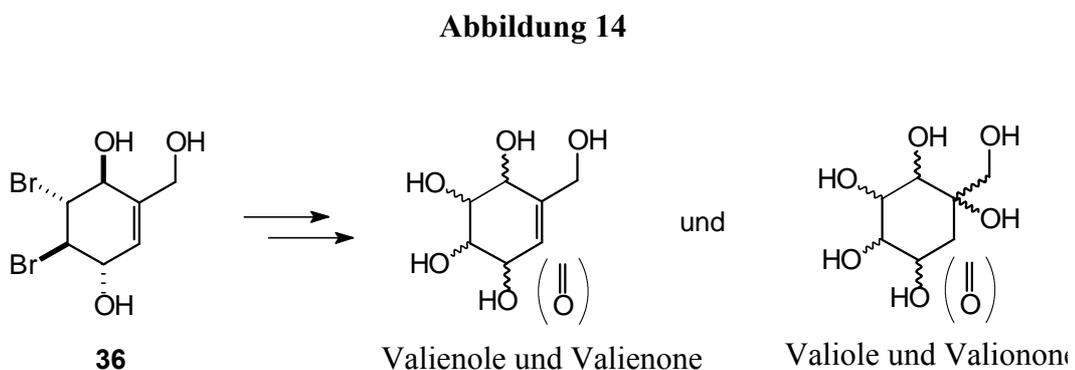
Über den bewährten Zugang zu racemischem Dibromdiol **34** nach Altenbach und Stegelmeier und die im Arbeitskreis Altenbach von Klein entwickelte und später optimierte Racematspaltung sind die optisch reinen Dibromdiolverbindungen (+)-**34** und (+)-**35** in großem Maßstab verfügbar (Abbildung 13).⁹⁴ Die hochfunktionalisierten enantiomerenreinen Bausteine konnten in der Synthese von Konduriten, Inositen (Klein, Bien) und vor allem Inositolphosphaten (Ritter,⁹⁰ Plettenburg⁹¹) ihre Flexibilität unter Beweis stellen. Zudem ist die Darstellung von C₁-verzweigten Cyclohexanolen beschrieben (Abbildung 12).

In einem ersten Teil der eigenen Arbeiten sollte das Potenzial der enantiomerenreinen Bausteine (+)-**34** und (+)-**35** für die Synthese der Epoxycyclohexenon-Verbindungen wie LL-C10037 α (**2**) verwendet werden. Insbesondere für den Aufbau der Cyclohexenon-Einheit der Manumycine in optisch reiner Form sollte dies genutzt werden, da für diese keine praktikablen Zugänge beschrieben waren. Die darüber dargestellten enantiomerenreinen Moleküle sollten dazu beitragen, die Strukturzuordnung der isolierten Verbindungen zu sichern und Material für biologische Tests bereitzustellen.

Will man andererseits das Synthesepotenzial der aus der Racematspaltung erhaltenen Dibromdiol-Verbindungen für die Darstellung verzweigter Cyclopentanoole nutzen, so muss eine Ringverengung erfolgen. Arbeiten dazu von Riedel zeigten jedoch, dass dies nicht ohne weiteres möglich ist.⁹² Im Rahmen dieser Arbeit sollten verschiedene Moleküle, die potenziell eine Ringverengung eingehen könnten, auf ihre Anwendbarkeit für diesen Zweck getestet werden.



Für einen zweiten Teil stand das Dibromtriol **36** im Zentrum der Überlegungen (Abbildung 14). Ein solcher Baustein beinhaltet die Seitenkette eines Zuckers zusammen mit den Funktionalitäten des bekannten Dibromdiols **34**. Diese Kombination macht die Verbindung sehr interessant für die Synthese carbocyclischer Zuckeranaloga wie Valiole, Valienole, Valiolone etc.. Mit einem solchen hochfunktionalisierten Molekül sollten sich verzweigte Cyclitole mit unterschiedlichsten Substituenten und relativer Stereochemie darstellen lassen. Die gut bekannten Reaktionsvorschriften für das unverzweigte System **34** wären darüberhinaus bei der Syntheseplanung sehr hilfreich. Mit Molekül **36** sollten Verbindungen zugänglich sein, die zunächst einmal bei der Aufklärung der Acarbosebiosynthese Verwendung finden könnten. Ebenso wäre die Synthese von Zuckeranaloga im Zusammenhang mit dem allgemeinen Interesse an diesen Substanzen denkbar.



Weitere Zielmoleküle dieser Arbeit

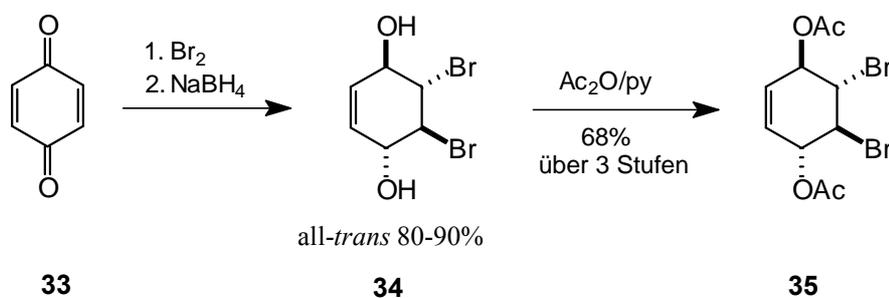
2 Diskussion und Ergebnisse

2.1 Synthesen ausgehend von Cyclohexen-dibromdiol **34**

2.1.1 Zentrale Bausteine

Von zentraler Bedeutung für die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen war die mittlerweile in großem Maßstab etablierte chemoenzymatische Racematspaltung des Diacetats **35**, welches in drei Schritten ausgehend von *p*-Benzochinon (**33**) zu 68% in analysenreiner Form erhalten werden kann (Abbildung 15 und 16). Die nach der Racematspaltung erhaltenen enantiomerenreinen Produkte sind hochflexible Bausteine, deren Potenzial für die Naturstoffsynthese trotz zahlreicher Anwendungen noch lange nicht ausgereizt war. Aus Arbeiten von *Stegelmeier* und *Altenbach* ist die Darstellung des C_2 -symmetrischen Dibromdiol **34** in racemischer Form seit Ende der 1970er Jahre bekannt (Abbildung 15).⁶⁵

Abbildung 15

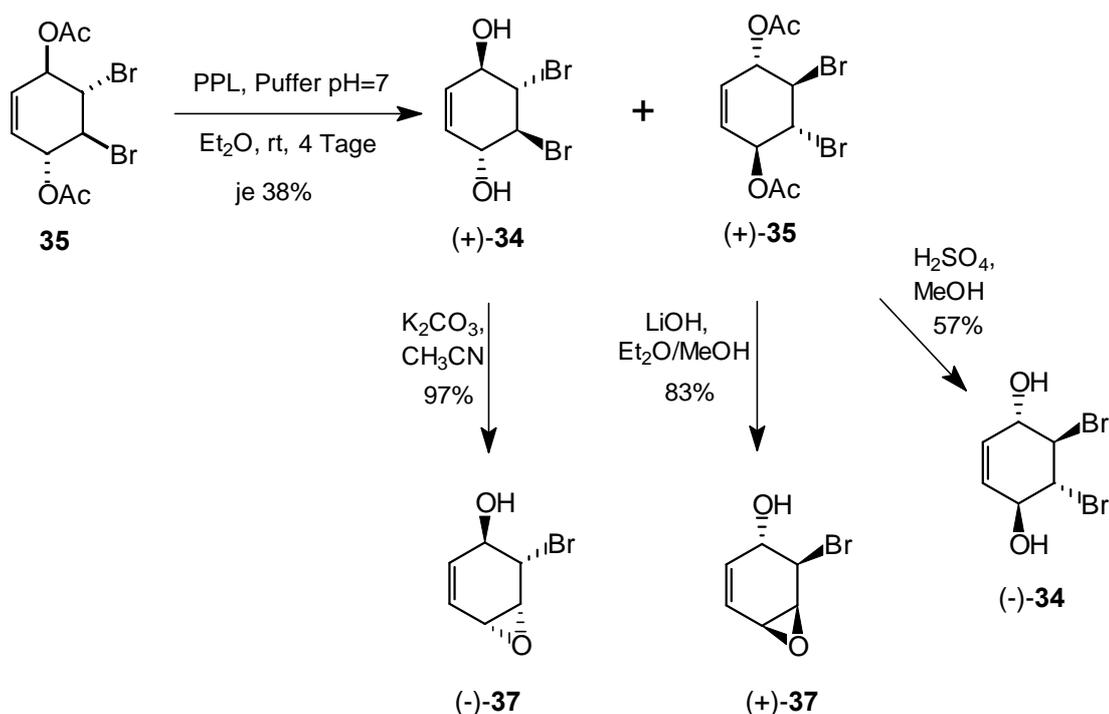


Zugang zu Dibromdiol **34** und Diacetat **35**

Die Bromierungs-Reduktions-Sequenz ausgehend von **33** liefert zunächst ein Stereoisomerengemisch, welches zu 80-90% die all-*trans*-Verbindung **34** enthält. Nach Acetylierung⁹³ und Umkristallisation erhält man in guter Ausbeute isomerenreines Diacetat **35**. Diese Arbeiten wurden u. a. von *Klein* (1992) aufgegriffen, um über enzymatische Racematspaltung der C_2 -symmetrischen Bausteine einen Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen zu erreichen.^{94,95} Die Acetylierung von Diol **34** mit Lipasen wie SAM 2 bzw.

PPL und verschiedenen Acyldonoren verlief dabei zunächst wenig zufriedenstellend. Auf der anderen Seite ließ sich das Acetat **35** erfolgreich mit PPL in einem Gemisch aus Puffer pH 7 und Diethylether zweifach enzymatisch verseifen (Abbildung 16).

Abbildung 16



Racematspaltung und Synthese der zentralen Bausteine

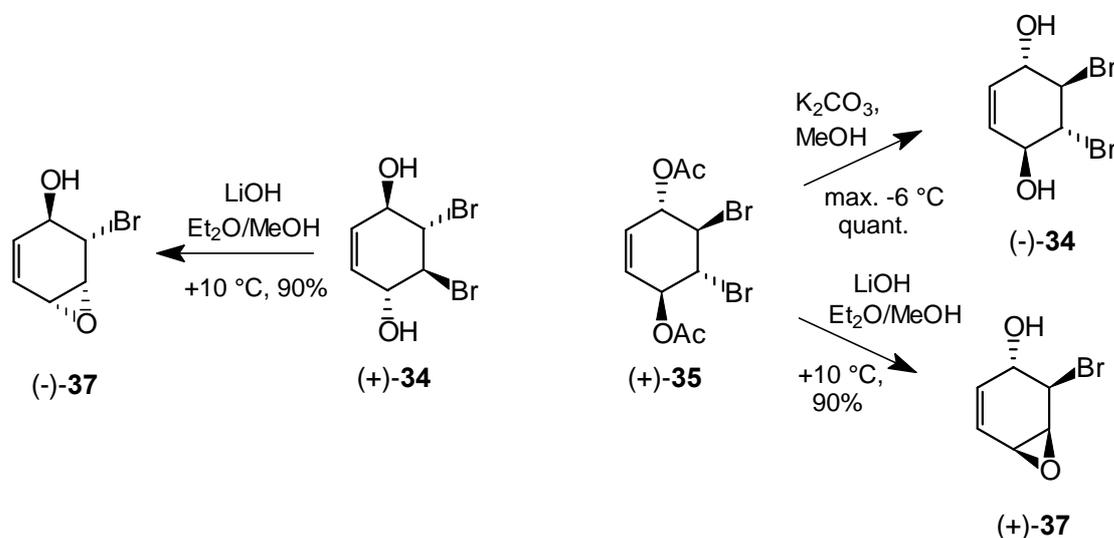
Die Reaktion bleibt nach ca. 4 Tagen bei 50% Umsatz stehen, wobei ausschließlich nur ein Enantiomer hydrolysiert wird. Nach im Arbeitskreis *Altenbach* optimierter Reaktionsführung und Aufarbeitung lassen sich in jeweils 38%iger Ausbeute (je > 99% ee nach Umkristallisation) die enantiomerenreinen Produkte erhalten⁹⁶. Die Reaktion kann in großem Maßstab (ca. 100 g von **35**) durchgeführt werden und liefert damit größere Mengen der chiralen Bausteine. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte in den Arbeiten von *Klein* durch Vergleich mit literaturbekannten Daten von *mono*-Epoxid **(+)-37** und **(-)-anti**-Benzoldioxid (nicht abgebildet), die von *Koreeda et al.* (1981) über einen präparativ wenig nutzbaren Weg erstmals dargestellt worden waren.⁹⁷ In der Zwischenzeit sind weitere enzymatische Racematspaltungen von *Johnson et al.* (1995) und *Nicolosi et al.* (2000) publiziert worden, die sich auch die Verseifung des Diacetats **35** zunutze machen. Als Enzym dient im ersten Fall die *Pseudomonas cepacia* Lipase (Amano PS-30) in Puffer pH 8 bei 50°C.¹⁰ Die eingesetzten Mengen (7 g

Diacetat) und Ausbeuten und auch der Enantiomerenüberschuss ((+)-**35**, 26%, □98% ee und (+)-**34**, 47%, 90% ee) reichen allerdings nicht an die von *Klein* entwickelte und von *Bien*, *Ritter*, *Plettenburg* und *Braun* (Arbeitskreis *Altenbach*) verbesserte Methode heran. Im zweiten Fall werden mit Lipozym ähnlich gute Enantioselektivitäten wie mit PPL erreicht.⁹⁸

Bei Versuchen, das Diacetat (+)-**35** durch basische Verseifung in das Diol (–)-**34** zu überführen, erhielt *Klein* unter Verwendung der schwachen Base LiOH in Methanol/Diethylether mit Epoxid (+)-**37** ein einheitliches Produkt (83%, Abbildung 16).⁹⁹ Die gewünschte basische Verseifung des Acetats **35** zu **34** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, ohne Bildung von Epoxiden, wurde von *Klein* allerdings nicht erreicht. Diol (–)-**34** lässt sich nach diesen Arbeiten aus Acetat (+)-**35** nur über die saure Esterspaltung mit H₂SO₄/MeOH in 57%iger Ausbeute erhalten. Beim Versuch, die Reaktionsbedingungen der *mono*-Epoxidbildung (LiOH/MeOH/Et₂O) auf die Synthese von (–)-**37** aus Diol (+)-**34** zu übertragen, stellte *Klein* fest, dass die Ausbeuten schlechter ausfallen (66% gegenüber 83%) als bei der Reaktion von Acetat (+)-**35** zu Epoxid (+)-**37**. Dies wurde von *Bien* aufgegriffen und eine alternative Darstellungsmethode für (–)-**37** aus (+)-**34** eingesetzt (K₂CO₃/CH₃CN, 97%).^{87b}

In den eigenen Arbeiten wurden die Reaktionsbedingungen zur Darstellung der zentralen Bausteine (–)-**34**, (+)- und (–)-**37** noch einmal intensiv untersucht (Schema 1). Bei der Bildung der *mono*-Epoxide **37** aus Acetat **35** bzw. Diol **34** mit LiOH als Base konnten die Ergebnisse von *Klein* nicht bestätigt werden. Systematische Untersuchungen unter gleichen Reaktionsbedingungen (LiOH, MeOH/Et₂O 1:3, +10°C) zeigten, dass die Reaktionen zum gleichen Zeitpunkt gleichen Umsatz hatten und somit die Ausbeuten identisch waren.

Schema 1



Beide Reaktionen verliefen mit einer Rohausbeute von ca. 90% und ergaben qualitativ vergleichbare Produkte. Auf eine Reaktion in absolutem Acetonitril unter Verwendung von K_2CO_3 zur Bildung von (-)-**37** kann daher verzichtet werden.

Die analysenreinen Epoxide (+)- bzw. (-)-**37** erhält man durch Umkristallisation aus $CHCl_3$ /Cyclohexan-Gemischen. Die darüber erhaltenen Drehwerte (jeweils $[\alpha]_D^{25} = 172$ ($c = 0.36$, $CHCl_3$)) und Schmelzpunkte (114–116 °C) decken sich mit den Werten einer inzwischen von *Johnson et al.* (1998) publizierten alternativen Darstellung von (+)-**37**.¹⁰⁰

Die Untersuchungen der Reaktion des Acetats **35** bei Umsatz mit $LiOH/MeOH/Et_2O$ zeigten zudem nach kurzer Zeit (< 5 Minuten, DC, GC) keine acetylierte Verbindung mehr, jedoch waren beträchtliche Mengen an Diol **34** nachzuweisen. Es schien somit eine basische Verseifung von **35** nach **34** unter geeigneten Bedingungen realisierbar zu sein, was sich bei Verwendung von K_2CO_3 in Methanol unterhalb $-6^\circ C$ (Schema 1) auch bestätigte. Man erzielt fast quantitative Überführung des Diacetats (+)-**35** in das Diol (-)-**34** unter minimaler Bildung (< 5%) von Epoxid **37**. Versuche bei $0^\circ C$ zeigten allerdings schon deutliche Bildung von **37**.

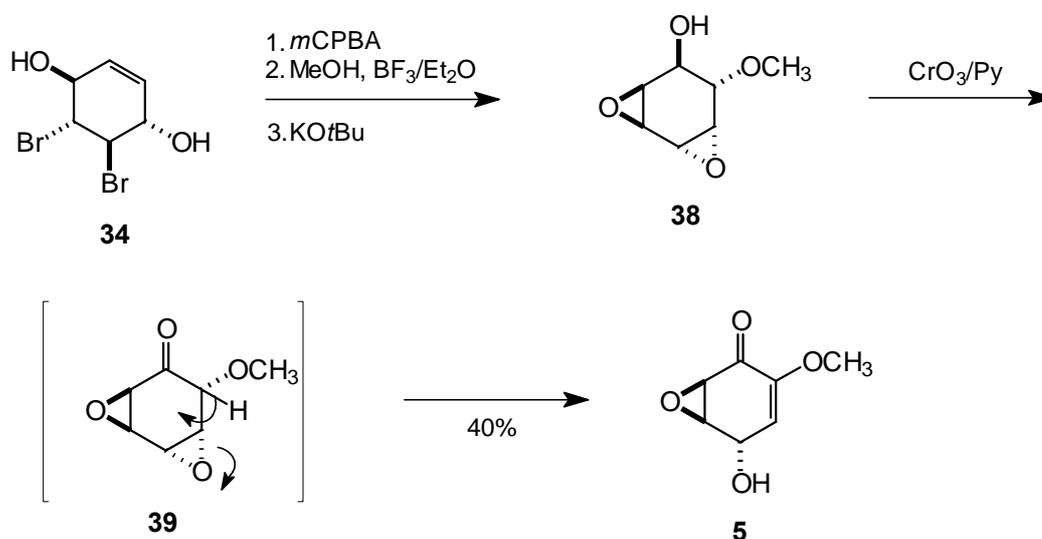
Damit war ein verbesserter Zugang von Acetat (+)-**35** zu Diol (-)-**34** erarbeitet. Auf eine saure Esterspaltung mit H_2SO_4 kann daher verzichtet werden (siehe auch Lit. [10])

2.1.2 Übertragung der Synthese von Chaloxon

Die gute Verfügbarkeit und Flexibilität der enantiomerenreinen Dibromdirole (+)-**34** und (-)-**34** machte diese als Ausgangssubstanzen für die Epoxy-cyclohexenon-Naturstoffe interessant. Sollten sich stereospezifische Zugänge zu den einzelnen Molekültypen finden lassen, so wären sie jederzeit in beiden enantiomerenreinen Formen durchführbar.

Zu Beginn dieser Arbeiten war ein Zugang von *Fex* (1981) bekannt, der das Dibromdiol **34** zur Darstellung von (\pm)-**5** (Chaloxon) nutzte.⁸ Er enthält eine Oxidations-Eliminierungs-Sequenz als Schlüsselschritt (Abbildung 17). Für diesen Schlüsselschritt gibt der Autor an, dass das Diepoxyketon **39** nie detektiert wurde und unter den angegebenen Oxidationsbedingungen sofort unter β -Elimination zu Allylalkohol **5** umlagert. Die Reaktionssequenz macht auf diese Weise stereoselektiv die Verbindung zugänglich, bei der Epoxid und Hydroxygruppe *trans* zueinander stehen.

Abbildung 17

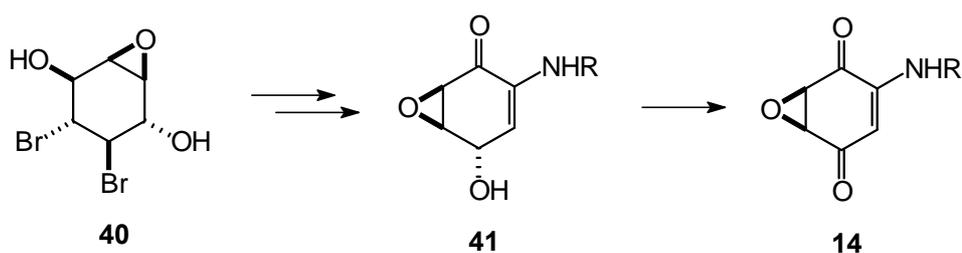


Synthese von Chaloxon nach Fex

Unter Berücksichtigung der Chaloxonsynthese von *Fex* sollten nun Strategien gefunden werden, von **34** ausgehend, weitere Verbindungen mit Epoxycyclohexenon-Gerüst darzustellen. Dazu musste es vor allem möglich sein, verschiedene Substituenten an der Doppelbindung in **5** zu platzieren. Ebenso galt es Wege zu erarbeiten, die relative Stereochemie von Epoxid und Hydroxygruppe als *trans* (wie in **5** oder für Manumycin A noch 1995 postuliert) oder *cis* (für LL-C10037 α) zu erhalten. Die folgenden Kapitel zeigen die Übertragung dieses Konzeptes auf die Synthese der verschiedenen Cyclohexenon-Verbindungen.

Verwendet man die Strategie von *Fex* für Moleküle mit Enamid- oder Enamin-Struktur (vgl. Abbildung 3) so gelangt man bei Öffnung des aus Dibromdiol **34** erhaltenen Epoxids **40** mit einem Stickstoffäquivalent und weiterer Funktionalisierung zu den entsprechenden Amid-verzweigten Verbindungen (Abbildung 18).

Abbildung 18

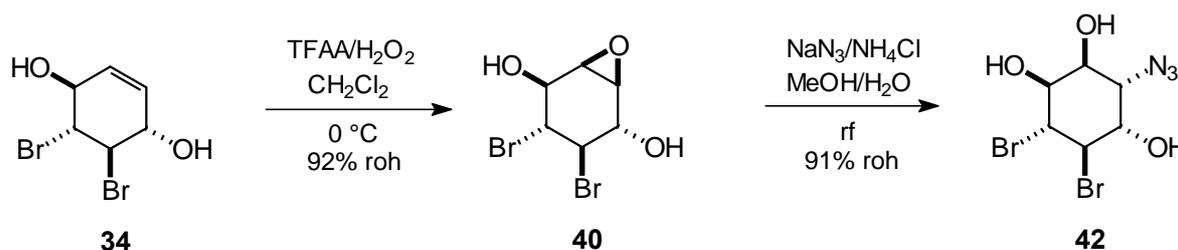
Aufbau der Amid-verzweigten Einheit ausgehend von Epoxid **40**

Über diese Route sollte z. B. das nicht natürliche C-4-Epimer von LL-C10037 α (**41** mit R = C(O)CH₃) und weitere Amide mit der *trans*-Anordnung von Epoxid und Hydroxygruppe zugänglich sein. Zu Beginn dieser Arbeiten (1995) kam diesen Verbindungen noch größere Bedeutung zu, da sie die Stereochemie des biologisch aktiven Manumycin A nachstellten.

Darüberhinaus war die Darstellung der Diketone **14** denkbar, welche biologische Aktivität besitzen und für die Synthese der komplexen Strukturen mit „südlicher“ Seitenkette von Bedeutung sind. Es wurde zunächst versucht, die bekannte Synthesesequenz zum Chaloxon unter Verwendung eines Stickstoffnucleophils zur Epoxidöffnung nachzuvollziehen. Der abschließende Oxidations-Eliminierungs-Schritt wurde dabei als die Schlüsselreaktion angesehen.

Die folgenden Schritte sind nicht optimiert worden und durchgeführt, ohne jeweils analysenreine Substanz zu erhalten. Die Bildung des Epoxids **40** aus Dibromdiol **34** war schon aus Arbeiten von *Stegemeier* und *Altenbach* bekannt (*m*-CPBA, Et₂O)(Schema 2).⁶⁵ Eine Reaktionsführung unter Verwendung von TFAA/H₂O₂/CH₂Cl₂ ist inzwischen von *Johnson* (1995) beschrieben.¹⁰ Eigene Versuche zur Epoxidation von **34** zeigten, dass die Reaktion unter Verwendung von *m*-CPBA/Et₂O langsam verläuft, aber in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt bildet. Bei Verwendung von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel fand teilweise erhebliche Ausbildung von Nebenprodukten statt. Die besten Ergebnisse wurden auch in dieser Arbeit mit TFAA/H₂O₂ (in CH₂Cl₂) gemacht und das rohe Epoxid **40** jeweils direkt wieder umgesetzt.

Schema 2

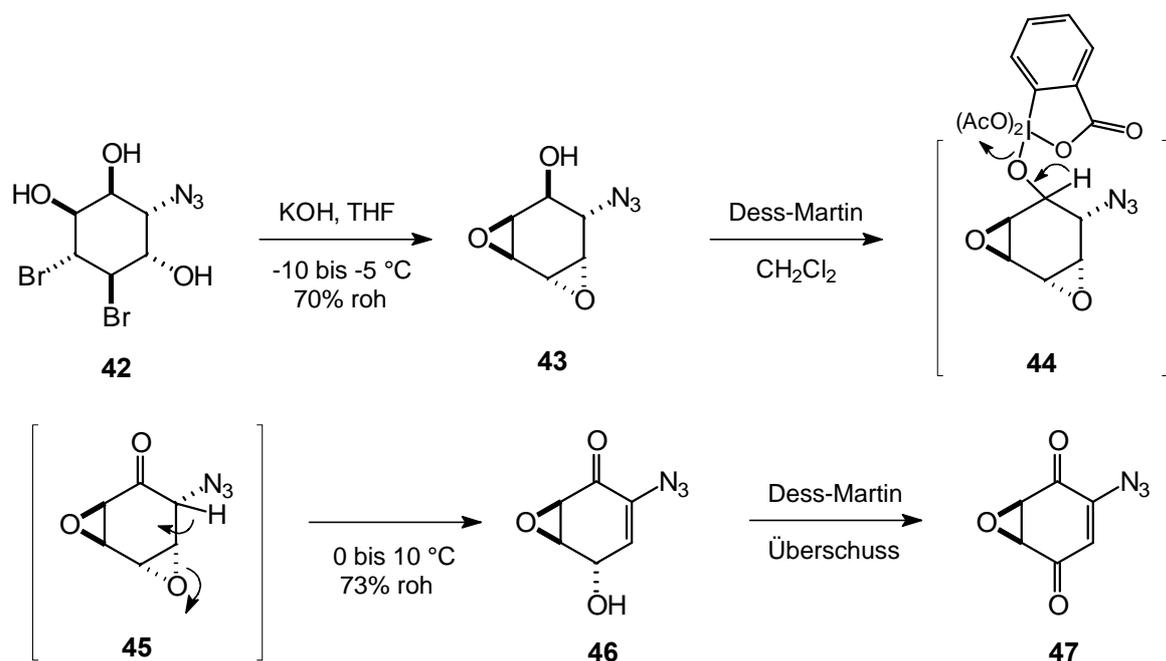


Nach einer modifizierten Vorschrift von *Sharpless* (1985) wurde das Epoxid **40** mit Azid geöffnet.¹⁰¹ Das erhaltene Rohprodukt zeigte hauptsächlich eine Verbindung **42**, welche sich aus der Öffnung des Oxirans nach Fürst-Plattner ergibt.¹⁰² Ein Protonenspektrum des Triacetats von **42** belegte eindeutig die Stereochemie eines *chiro*-Inositols. Für die Bildung der beiden neuen Epoxidringe wurde eine Vorschrift zur Darstellung von *anti*-Benzoldioxid (KOH/MgSO₄/THF) verwendet (Schema 3).⁶⁵ Lässt man hierbei die Lösung zu lange reagieren oder oberhalb -5 °C erwärmen, so bilden sich erhebliche Mengen einer zweiten Verbindung, die

aufgrund ihrer charakteristischen Verschiebungen im NMR als *anti*-Benzoltrioxid identifiziert werden konnte (^{13}C -NMR (CDCl_3): 47.4, 47.8, 50.8 ppm). Bei kurzer Reaktionszeit und niedrigen Temperaturen erhält man jedoch aus dem rohen Triol **42** das Diepoxid **43** zu ca. 70% als braunes Öl.

Die abschließende Oxidation wurde nicht mit CrO_3 nach *Fex* sondern mit dem Dess-Martin-Reagenz¹⁰³ durchgeführt. Der Reaktionsmechanismus der Oxidation mit dem Periodinan sollte für die gewünschte Umsetzung ideal geeignet sein. Es ist bekannt, dass die Addition des Periodinans an den Alkohol zum Addukt **44** wesentlich schneller verläuft als die nachfolgende Ausbildung der Carbonylgruppe unter Abspaltung der Iod-(III)-Komponente.¹⁰⁴ Dies wäre nützlich, sollte der β -Eliminierungs-Prozeß des Ketons **45** sofort erfolgen. Bei Verwendung eines Äquivalents an Periodinan wäre kein Oxidationsmittel mehr vorhanden, welches den gebildeten Allylalkohol **46** weiter oxidieren könnte. Im Falle der Oxidation des Diepoxid **43** zeigte sich, dass der β -Eliminierungs-Prozess von **45** unter den Reaktionsbedingungen nur langsam verläuft und die Reaktion mit einem Überschuss an Periodinan vervollständigt werden darf, ohne dass übermäßige Bildung des Diketons **47** einsetzt.

Schema 3



Nach Aufarbeitung erhielt man ein Rohprodukt, das laut den NMR-Spektren Epoxyketon **46** als Hauptprodukt enthält. Lässt man die Reaktionsmischung mit Periodinan-Überschuss länger stehen (Tage), so zeigt sich per DC vollständige Umwandlung in das Epoxychinon **47**.

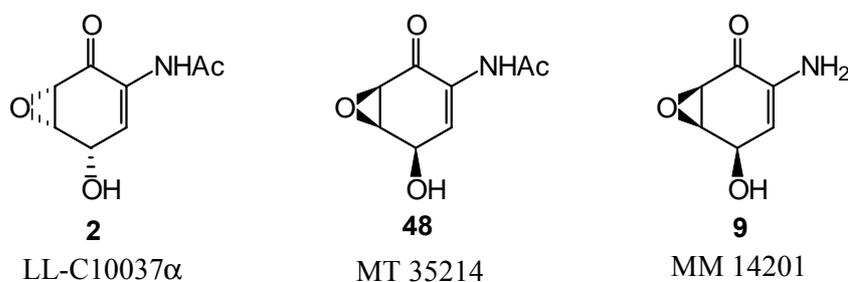
Damit war die Analogie zur Chaloxyonsynthese hergestellt und mit dem Dess-Martin-Reagenz ein Oxidationsmittel gefunden, mit dem die Umwandlung eines Diepoxids wie **43** in das Epoxyacyclohexenon-System in guten Ausbeuten verläuft.

Erste Versuche, Azid **46** mit Thioessigsäure¹⁰⁵ in das Acetamid (C-4-Epimer von LL C10037 α) umzuwandeln, waren nicht erfolgreich. Diese Versuche wurden allerdings zurückgestellt und zunächst eine Strategie entwickelt, die über das entsprechende *syn*-Epoxid von **43** den Naturstoff LL-C10037 α (**2**) liefern sollte.

2.1.3 Synthese von (-)-LL-C10037a (**2**)

Der *Streptomyces* Metabolit LL-C10037 α (**2**) wurde von *Lee* und Mitarbeitern 1984 isoliert, und zeigte in Screening-Tests Antitumor-Aktivität (Abbildung 19).^{5a} Die Struktur von **2** konnte erst zu einem späteren Zeitpunkt von *Gould* et al. (1990) mittels Röntgenstruktur bestimmt werden.^{5b} Das Acetamid **48** (MT 35214) des von *Box* et al. (1983) aus *Streptomyces* sp. gewonnenen MM 14201 (**9**) (welches nur in Lösung stabil ist) bildet das Enantiomer zu **2** und zeigt im Gegensatz zu MM 14201 selbst nur schwache antibakterielle Wirkung.¹⁶

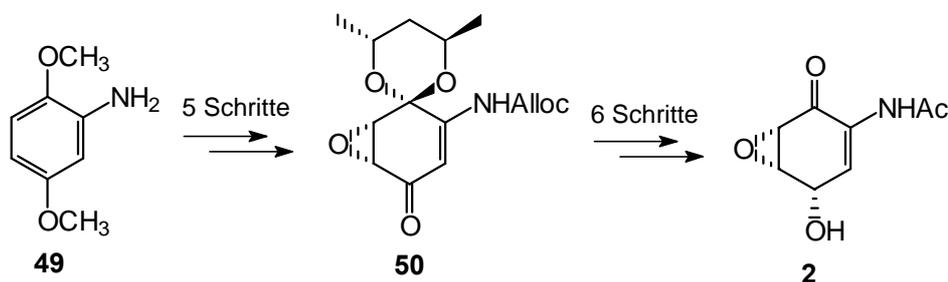
Abbildung 19



LL-C10037a und verwandte Strukturen

Im Zuge der Bedeutung von Manumycin A als Ras Farnesyltransferase-Inhibitor rückte auch die Synthese des einfach gebauten Metaboliten wie **2** in das Interesse organischer Naturstoffsynthese. So wurden zwei sehr ähnliche Zugänge von *Wipf* et al. (1994) und *Taylor* et al. (1996) zu racemischen Verbindungen ausgehend von Anilinderivaten über Oxidation mit hypervalenten Iodverbindungen beschrieben. Über die Verwendung von Pentan-2,4-diol als chiralem Auxiliar wurde ebenso eine Darstellung von enantiomerenreinem **2** bekannt (Abbildung 20).⁶

Abbildung 20



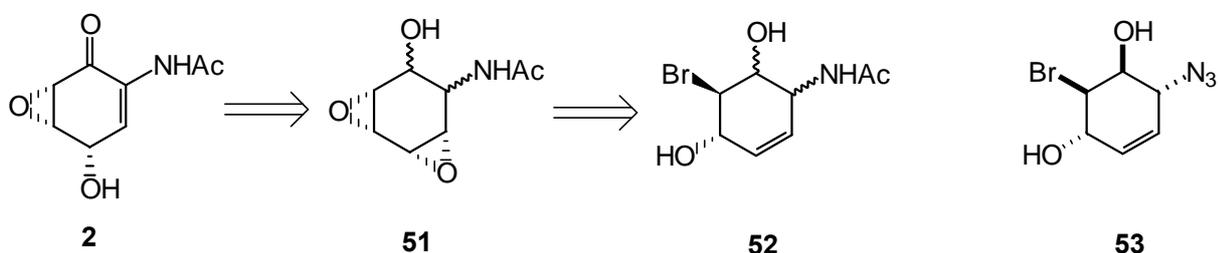
Aufbau der amidverzweigten Epoxyketon-Einheit nach Wipf (1995)

Diese Synthesesequenz enthält einige nicht selektive Schritte und schien zur Darstellung größerer Mengen der Verbindung nicht geeignet.

In dieser Arbeit soll nun ein alternativer Ansatz ausgehend von *p*-Benzoquinon und unter Berücksichtigung eines Oxidations-Eliminierungsprozesses vorgestellt werden.

Betrachtet man das Problem retrosynthetisch, so erhält man den Naturstoff **2** über die Oxidation des entsprechenden *syn*-Diepoxids **51**, wobei nur die Stereochemie der Epoxide festgelegt ist (Schema 4). Für die Epoxidbildung kann man gerichtete Persäureoxidation und Ringschluss eines Bromhydrins einsetzen, so dass Molekül **52** als Intermediat in Frage kommt. Diol **52** war in Form seines racemischen Azid-Derivats **53** im Arbeitskreis *Altenbach* gut bekannt und auch von *Prinzbach et al.* (1984)¹⁰⁶ beschrieben worden. Das Azid **53** kann man ausgehend von Dibromdiol **34** leicht in zwei Schritten erhalten und ist daher problemlos in größeren Mengen und beiden enantiomeren Formen zugänglich.

Schema 4

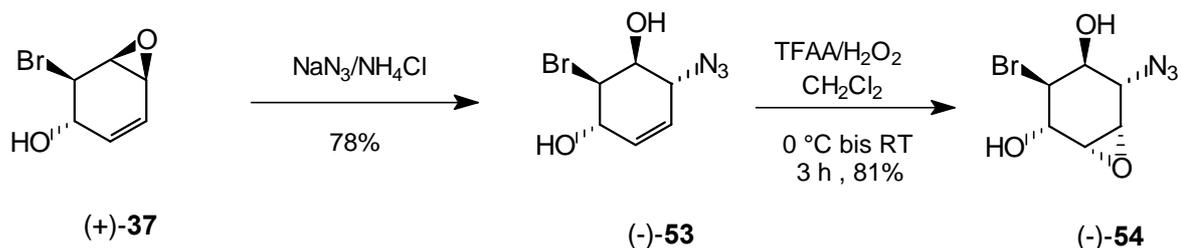


Zur Darstellung von LL-C10037 α ausgehend von Diol **53** mußte mit **53** eine Epoxidation nach Henbest¹⁰⁸ möglich sein und dann eine Stufe gefunden werden, auf der die Reduktion zum Amin bzw. Bildung des Acetamids erfolgt. Ebenfalls müßte die Oxidation eines *syn*-Diepoxids so verlaufen, wie es von den *trans*-Epoxiden bekannt war.

Die folgende Synthesesequenz wurde jeweils für die racemischen und die enantiomerenreinen Substanzen durchgeführt. Beschrieben ist hier zu großem Teil nur die Vorgehensweise für die optisch aktiven Verbindungen.

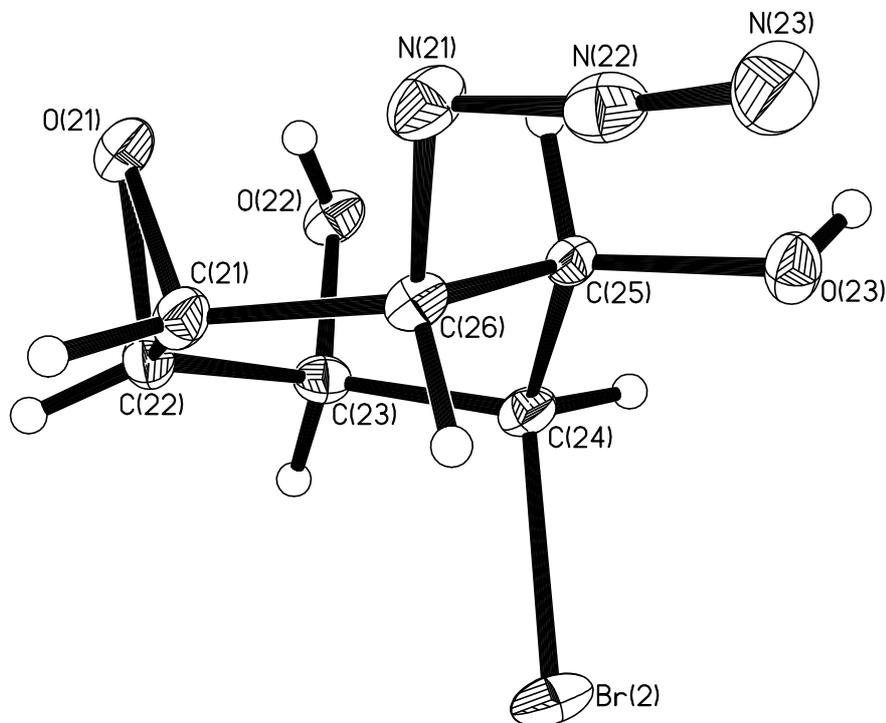
Um zu dem natürlichen (-)-LL-C10037 α (**2**) zu gelangen, mußte man nach der Racematspaltung vom (+)-Diacetat **35** bzw. dem daraus erhältlichen (+)-Epoxid **37** ausgehen (Schema 5).

Schema 5



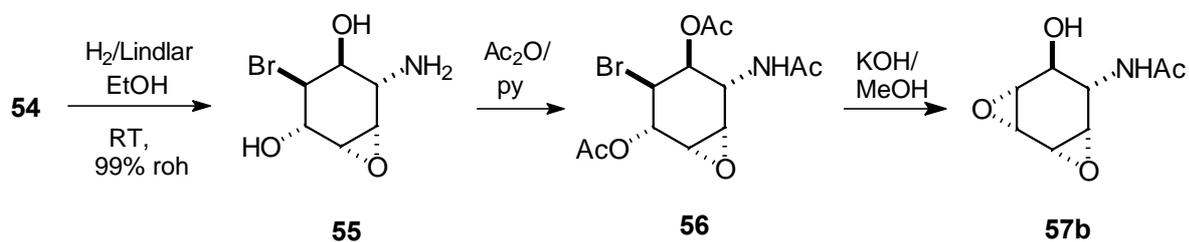
Die Öffnung des Epoxids verlief unter den Bedingungen nach *Sharpless*¹⁰¹ problemlos und man erhielt analysenreines Azid (-)-**53** in 78% Ausbeute als farblosen Feststoff. Auf eine Reduktion des Azids auf dieser frühen Stufe der Synthesesequenz wurde verzichtet, da bekannt war, dass dies nicht ohne Probleme möglich ist.¹⁰⁷ Die nun folgende Epoxidation, die nach *Henbest*¹⁰⁸ stereoselektiv ablaufen sollte, wurde zunächst mit *m*-CPBA durchgeführt.¹⁰⁹ Es bildete sich zwar nur ein Produkt, jedoch wurden große Überschüsse an Oxidationsmittel benötigt und die Reaktion lief nie vollständig ab. Dies ist nicht verwunderlich, da im Molekül **53** der Azidsubstituent auf der gleichen Seite wie die dirigierende Hydroxygruppe steht, und somit die *syn*-Epoxidation behindert. Bei Verwendung der wesentlich reaktiveren Trifluorperessigsäure¹¹⁰ wurden dagegen wesentlich kürze Reaktionszeiten und ein vollständiger Umsatz ohne Verlust an Selektivität beobachtet. Man erhielt quantitativ ein Rohprodukt, welches nur eines der möglichen Epoxid-Isomere enthielt. Eine Umkristallisation lieferte die gewünschte Verbindung (-)-**54** zu 81% in analysenreiner Form. Aus den NMR-Spektren ließ sich allerdings die geforderte Stereochemie nicht belegen, erst eine Röntgenstrukturanalyse von racemischen Epoxid **54** ergab den Beweis für die *syn*-Anordnung von Hydroxygruppe und Epoxid (Abbildung 21). Dabei bildet in der triklinen Kristallstruktur jeweils ein Enantiomerenpaar des Epoxids eine Elementarzelle.

Abbildung 21

Röntgenstrukturanalyse von Epoxid **54**

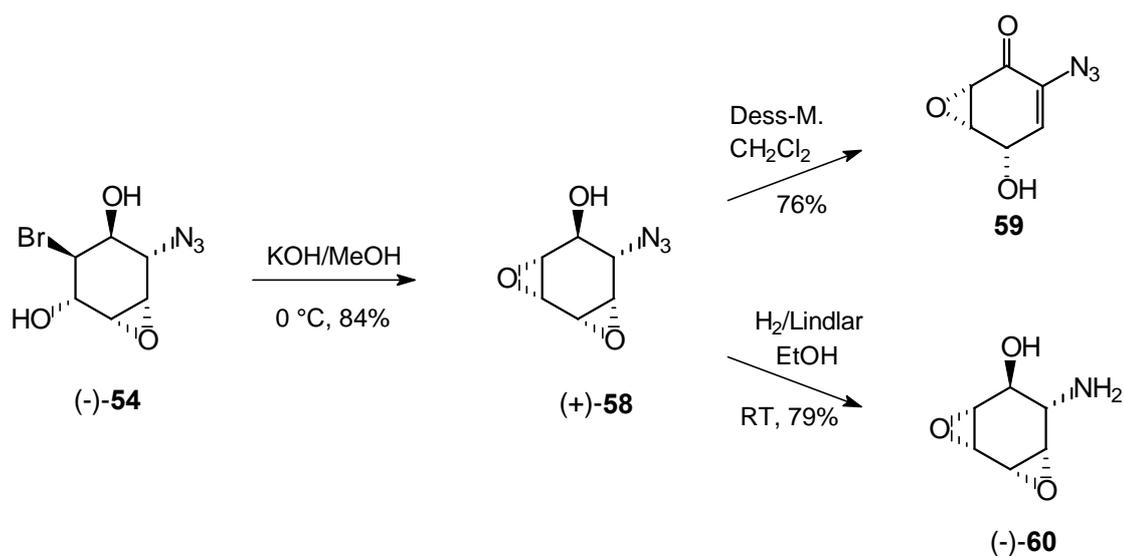
Mit dem racemischen Epoxid **54** wurden zunächst Versuche zur Reduktion des Azids durchgeführt (Schema 6). Umsetzung mit Wasserstoff unter Verwendung eines sehr reaktiven Katalysators (Pd/C 10% mit 51% H₂O, Firma Degussa) führte vermutlich auch zur reduktiven Abspaltung des Bromsubstituenten. In den erhaltenen NMR-Spektren zeigten sich Signale für Methylengruppen. Erst der Einsatz von analysenreinem Epoxid **54** in Verbindung mit einem gebremsten Katalysator nach Lindlar (Pd/CaCO₃, Pd 5%, Firma Merck) ergab ein zufriedenstellendes Ergebnis.

Schema 6



Man erhielt das rohe Amin **55** zu 99%, welches mit Ac₂O in das Triacetat **56** überführt wurde. Roh-NMR-Spektren von **56** zeigten nur wenig Verunreinigungen und es ließ sich das Acetamid **56** durch Umkristallisation aus CHCl₃/CH₂ rein erhalten. Die nun folgende basische Behandlung der Verbindung **56** sollte nach Spaltung der Estergruppen unter Erhalt des Amids die Bildung des zweiten Oxiranrings bewirken. Damit wäre die Synthese des zur Oxidation benötigten *syn*-Epoxids **57b** erreicht. Hier zeigte sich jedoch, dass zwar das gewünschte Produkt **57b** mit KOH in MeOH gebildet wurde, die Isolierung aufgrund der guten Wasserlöslichkeit von Alkohol **57b** aber schwierig war. Eine wässrige Aufarbeitung musste vermieden werden. Aufgrund dieser Probleme wurde die Reduktion des Azids noch zurückgestellt und zunächst mit Epoxid **54** der zweite Ringschluß durchgeführt. Hierzu wurde das Bromhydrin (–)-**54** mit einem Überschuss an KOH in Methanol zur Reaktion gebracht, was quantitativ das Diepoxid (+)-**58** ergab (Schema 7). Der erhaltene rohe Feststoff konnte aus CHCl₃ umkristallisiert werden und man erhielt (+)-**58** als analysenreine farblose Nadeln in 84% Ausbeute.

Schema 7

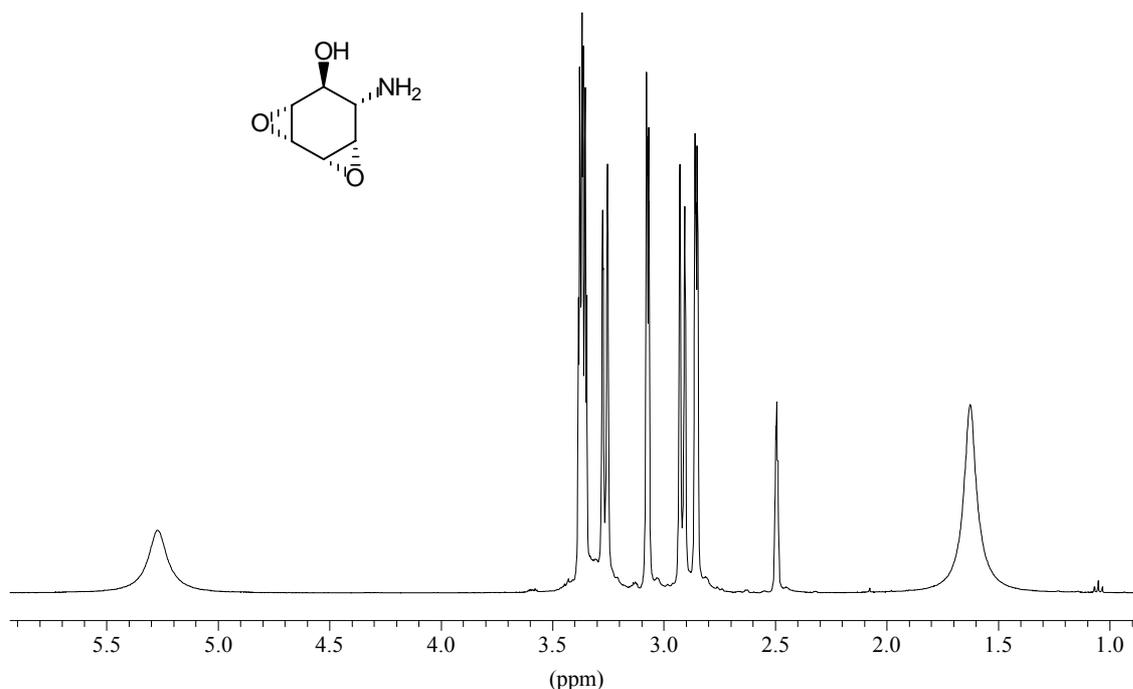


In Analogie zum *trans*-Epoxid **43** ließ sich auch *syn*-Verbindung **58** mit dem Dess-Martin-Reagenz (Überschuß an Periodinan ist möglich) ins Cyclohexenonsystem **59** überführen. Das Azid **59** konnte durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden, bildet aber selbst in reiner Form bei Raumtemperatur ein instabiles Öl, welches unter Zersetzung Stickstoff abspaltet. Für die Synthese des Naturstoffs LL-C10037 α wurde **59** zunächst nicht verwendet.

Nach den guten Erfahrungen mit dem Lindlar-Katalysator bei der Reduktion von **54** wurde auch Azid (+)-**58** unter diesen Bedingungen umgesetzt und ergab ohne Probleme das Amin (–)-**60**. Die ethanolische Reaktionslösung wird dabei nach Abfiltrieren des Katalysators bis auf ein

kleines Volumen eingeengt, wobei das Amin als farbloser Feststoff auskristallisiert. Das Protonenspektrum von **60** ist in Abbildung 22 dargestellt.

Abbildung 22



*¹H-NMR-Spektrum von Aminoalkohol **60** (DMSO-*d*₆)*

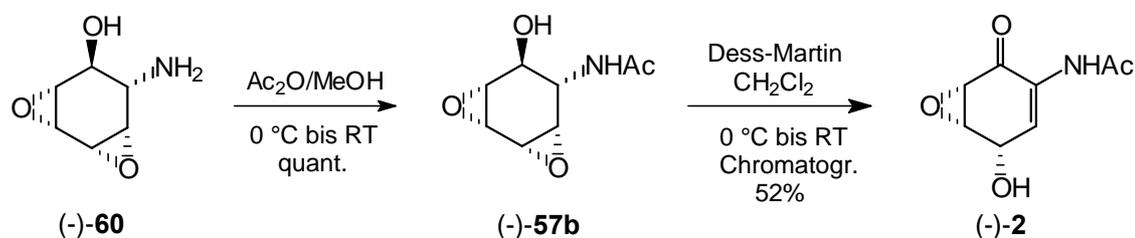
Die austauschbaren Protonen des Aminoalkohols erscheinen bei 1.6 ppm (2H, NH₂) und 5.3 ppm (1H, OH) neben den Signalen der Ringwasserstoffe zwischen 2.8 und 3.4 ppm.

Das Amin **60** ist mittels der katalytischen Hydrierung in Gramm-Mengen verfügbar. Bei den enantiomerenreinen Verbindungen muss der Katalysatorrückstand beim Filtrieren gut gespült werden, da gegenüber dem Racemat diese in EtOH nur sehr begrenzt löslich sind. Bedingung für die erfolgreiche katalytische Hydrierung zu **60** ist die Verwendung von analysenreinem Azid **58**. Bei Einsatz von rohem Edukt **58** kann die Reaktion komplett ausbleiben. Diese Beobachtung wurde schon bei der Reduktion der Vorstufe **54** mit dem Lindlar-Katalysator gemacht.

Zur Bildung des Amids (–)-**57b** aus Amin (–)-**60** musste nun eine Differenzierung von Amino- und Hydroxygruppe erfolgen, sowie eine Reaktion gewählt werden, bei der nach Möglichkeit keine wässrige Aufarbeitung nötig ist. Versetzte man eine Lösung desamins (–)-**60** in MeOH mit einem Überschuss an Ac₂O bei 0 °C, so bildete sich schnell das Amid (–)-**57b** (Schema 8).

Das Entfernen aller flüchtigen Bestandteile nach beendeter Umsetzung ergab praktisch analysenreines Acetamido-diepoxid (-)-**57b**.

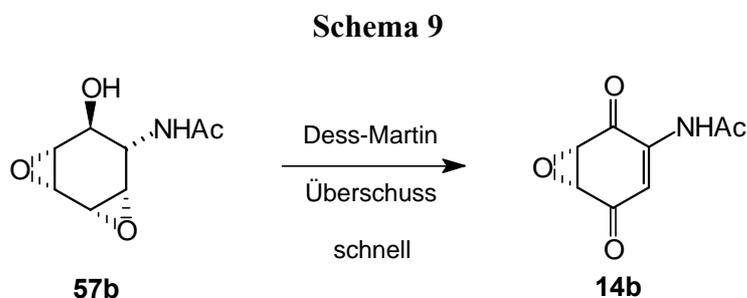
Schema 8



Für die abschließende Oxidation von Alkohol **57b** sollte nun wiederum das Dess-Martin-Periodinan genutzt werden. Führt man die Reaktion nach Standardvorschrift aus ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Dess-Martin-P.}$ mit wässrig basischer Aufarbeitung), so konnte jedoch kein Produkt isoliert werden, obwohl die Reaktionskontrolle (DC) die Bildung einer neuen UV-aktiven Komponente anzeigte. Erst während der Aufarbeitung ist die Cyclohexenon-Verbindung **2** in der organischen Phase nicht mehr detektierbar. Dies war nicht verwunderlich, da schon die Vorstufe sehr gut wasserlöslich ist und von *Wipf* et al.¹¹¹ (1994) beschrieben ist, dass der Naturstoff **2** in basischen Medien generell und in aprotisch saurer Umgebung schnell zersetzt wird. Alle bisher bekannten Reaktionen mit dem Periodinan beinhalten jedoch eine mehr oder weniger basische und wässrige Aufarbeitung, so dass entweder nach einem anderen Oxidationsmittel gesucht oder eine alternative Aufarbeitung entwickelt werden mußte. Ein Versuch, die Reaktionsmischung direkt an Kieselgel zu chromatographieren ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10), ergab einen weißen Feststoff in größer 100% Ausbeute, dessen NMR-Spektrum das gewünschte Produkt zeigte, jedoch zusätzlich beträchtliche Mengen von Periodinan-Folgeprodukten. Erst eine weitere Chromatographie (Kieselgel, EtOAc) ergab bei Einengen der entsprechenden Fraktionen einen aus EtOAc kristallisierenden weißen Feststoff zu 52%, der frei von Oxidationsreagenz war. Die analytischen Daten des so erhaltenen (-)-**2** ($\alpha_{\text{D}}^{25} -194$ (c 1.1, MeOH)) stimmten mit den Literaturwerten des isolierten LL-C10037 α ($\alpha_{\text{D}}^{25} -202$ (c 0.3, MeOH))⁵ und des synthetischen ($\alpha_{\text{D}}^{21} -191$ (c 0.08, MeOH))⁶ überein.

Neben der ungewöhnlichen Aufarbeitung kommt bei der Oxidation von **57b** hinzu, dass nur ein Äquivalent an Periodinan eingesetzt werden darf (Schema 9). Im Gegensatz zur Umsetzung des Azids **58** mit Dess-Martin-Reagenz wird bei Überschuß an Periodinan mit **57b** auch schnell das Diketon **14b** gebildet. Die β -Eliminierung findet also unter den Reaktionsbedingungen schon statt. Verwendet man eine neue Charge an Dess-Martin-Reagenz, so muß diese erst einmal für

die Reaktion mit Amid **57b** auf seine Oxidationskraft geeicht werden, da die Synthese des Periodinans ausgehend von *o*-Iodbenzoesäure nicht immer ein Produkt gleicher Qualität ergibt. Ebenso ist bekannt, dass hochreines Dess-Martin-Reagenz teilweise nur sehr schlecht reagiert.¹¹²



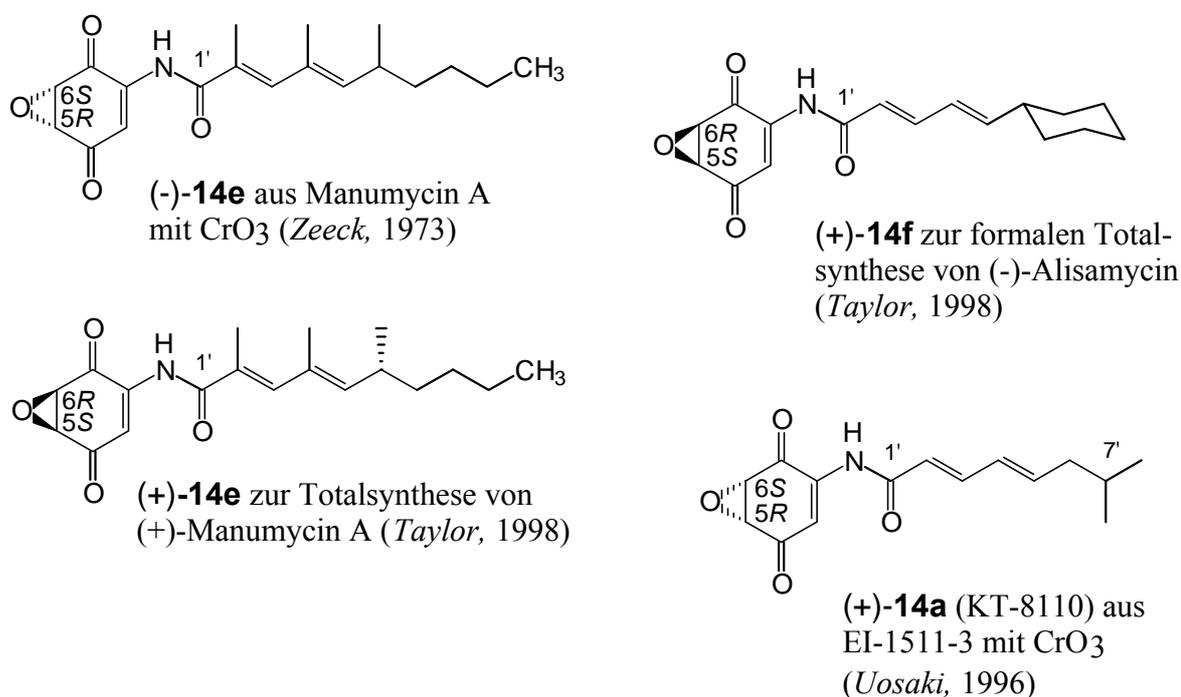
Eine Optimierung der nichtwässrigen Aufarbeitung der Reaktion zu **2** mit der Absicht, eine generelle Vorschrift für einfaches Abfiltrieren des Oxidationsreagenz zu entwickeln, war weniger erfolgreich. Es wurde versucht, die bei der Chromatographie störenden Periodinan-Folgeprodukte so umzuwandeln, dass sie gut abtrennbar werden. Die Reduktion der gebildeten Iod-(III)-Spezies durch Zusatz methanolischer $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zu Reaktionsende war dabei noch am erfolgversprechendsten. Durch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ werden alle vorhandenen Iod-Verbindungen in *o*-Iodbenzoesäure überführt. Eine folgende einzige Chromatographie an einer gemischt konditionierten Säule aus Al_2O_3 (Aktivität V) oben auf der Säule, hält die aromatische Säure sehr gut zurück und Kieselgel (unten) ergab Fraktionen an reinem Produkt **2**, allerdings nicht in besseren Ausbeuten. Nachteilig war dabei, dass sich der gebildete Naturstoff **2** bei Zusatz des leicht basischen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ unter Rotfärbung langsam zu zersetzen begann.

Die Darstellung des biologisch aktiven Stoffwechselmetaboliten (-)-LL-C10037 α konnte ausgehend von *p*-Benzochinon über die enzymatisch gewonnenen enantiomerenreinen Dibromdiole in einer elfstufigen Synthese beschriftet werden (5% Gesamtausbeute, incl. Racematspaltung). Die Strategie ließ sich mittels stereoselektiver Reaktionen realisieren und führt ausnahmslos über gut kristallisierbare und stabile Zwischenstufen. Sie stellt damit eine Verbesserung der von *Wipf* (1995, elf Stufen, 1%) publizierten Synthese zu (-)-**2** dar. Nach Abschluss der eigenen Arbeiten ist eine sehr ähnliche Reaktionsführung von *Johnson et al.* (1999) beschrieben worden.¹¹³

2.1.4 Epoxychinone, Synthese von (+)-KT 8110 (14a)

Den Diketonen vom Typ **14** kommen in der Biologie und Chemie der mC_7N -Verbindungen verschiedene wichtige Bedeutungen zu (Abbildung 23). Sie werden bei der CrO_3 -Oxidation isolierter Manumycine durch Abspaltung der südlichen Seitenkette gebildet und dienen damit als einfachere Derivate zur Charakterisierung der komplexen Strukturen (u. a. (-)-**14e**, Zeeck (1973).²² In diesem Zusammenhang wurde in verschiedenen Untersuchungen festgestellt, dass die biologische Aktivität des Stammsystems für das Epoxychinon **14** erhalten bleibt, d. h. die Südseitenkette für die biologische Wirkung nicht essentiell ist (z. B. (+)-**14a**, Uosaki 1996).³¹ Dazu liefern die mikrobiellen Biosynthese-Mechanismen sowohl Verbindungen mit 5*S*,6*R*-Konfiguration (z. B. Alisamycin), als auch Substanzen mit 5*R*,6*S*-Konfiguration (z. B. Manumycin A). Eine organische Synthesestrategie, die prinzipiell beide Konfigurationen aufbauen kann, ist daher optimal für die Darstellung der C_7N -Einheiten geeignet.

Abbildung 23

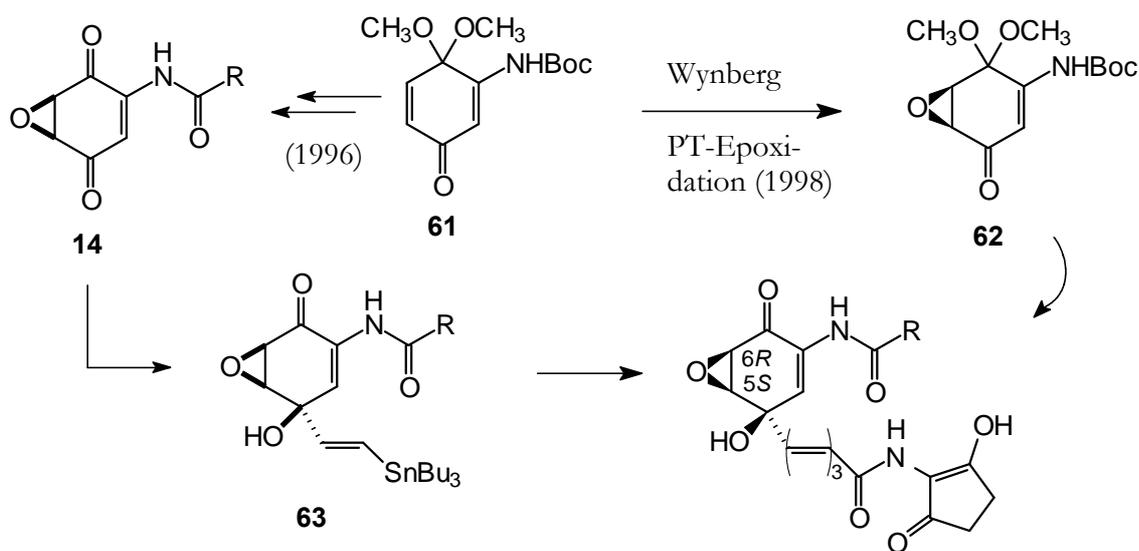


Einige bedeutsame Epoxychinone **14**

Parallel zu den eigenen Arbeiten (nach 1996) beschäftigte sich hauptsächlich die Arbeitsgruppe um Taylor mit der Synthese der Manumycine, dem Aufbau der Seitenketten, besonders der Einführung der „südlichen“ Seitenkette und der Suche nach praktikablen Methoden zur Darstellung der enantiomerenreinen Verbindungen (Abbildung 24). Taylor et al. vollzogen eine

ähnliche Synthesesequenz wie *Wipf* zu racemischen LL-C10037 α (**2**) und verschiedenen Chinon-Epoxiden vom Typ **14** (1996),¹¹⁴ sowie die Einführung der südlichen Seitenkette mit der Totalsynthese von (\pm)-Alisamycin (**12**) (1996).¹¹⁵ Die Untersuchungen von *Taylor et al.* zum Einbringen der „unteren“ Polyenkette ergaben dabei, dass die Reaktion am besten mit dem Diketon von Typ **14** verläuft. Strategien, die zu diesen Diketonen **14** führen, liefern somit nicht nur biologisch aktive Substanzen, sondern auch das Ausgangsmaterial zur Totalsynthese der Manumycine.

Abbildung 24



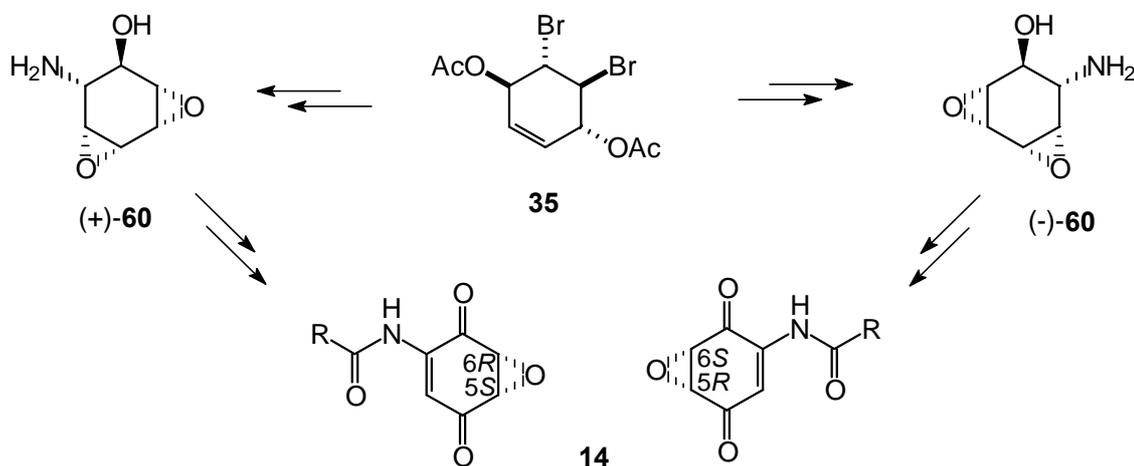
Arbeiten von Taylor et al. zum Aufbau der Manumycine

Als weitere Entwicklung ist von *Taylor* (1998), unter Verwendung der enantioselectiven Phasentransfer-Epoxidation nach *Wynberg*, die Synthese des enantiomerenreinen Epoxids **62** beschrieben. Diese erlaubt den Aufbau der Verbindungen mit 5S,6R-Stereochemie.²⁶ Darüber gelang die Darstellung von (+)-Manumycin A ((+)-**11**) (1998), welches entscheidend zur Strukturaufklärung dieser Verbindung beitrug.¹¹⁶ Eine Epoxidation, die einen Zugang zu den Verbindungen wie (-)-LL-C10037 α und (-)-Manumycin A ergibt, konnte von *Taylor* oder anderen bis heute jedoch nicht erreicht werden.

Für die eigenen Arbeiten bot sich das Amin **60** als zentrales Molekül zur Synthese der optisch aktiven Diketone an (Schema 10). Trotz der polaren Struktur ist **60** einfach isolierbar und als stabiler Feststoff unbegrenzt lagerbar. Es sollte sich zudem als primäres Amin einfach mit Säurechloriden kuppeln lassen. Lediglich eine Differenzierung gegenüber der benachbarten

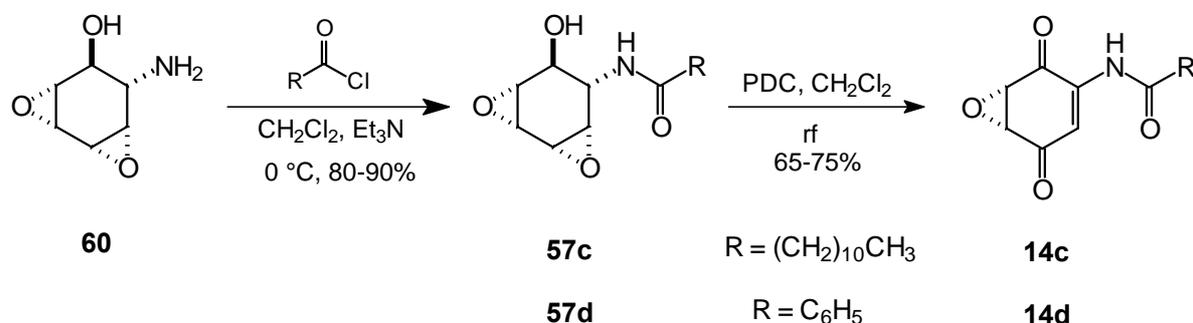
Hydroxygruppe in der Reaktion mit dem Säurechlorid müsste erreicht werden. Nach einer Oxidations-Eliminierungs-Oxidations-Sequenz wären die Epoxychinone **14** darstellbar.

Schema 10



Zur Bildung des gut wasserlöslichen Acetamids **57b** wurde zur Verknüpfung des Amins mit Acetanhydrid in Methanol gearbeitet und später die Lösung lediglich eingeeengt (vgl. Schema 8). Für komplexere Seitenketten mußte man auf die Säurechloride zur Kupplung ausweichen und gegebenenfalls andere Reaktionsmedien wählen. Als Testreaktionen wurde racemisches Amin **60** mit Lauroyl- und Benzoylchlorid in CH_2Cl_2 zur Reaktion gebracht (Schema 11).

Schema 11



Unter den angegebenen Bedingungen bildete sich bei langsamer Zugabe des Acyldonors zu einer Suspension des Aminoalkohols **60** in CH_2Cl_2 ausschließlich das Amid **57**. Beendete man die Reaktion durch Zusatz von Wasser und EtOAc , so fiel jeweils ein weißer Niederschlag aus,

der abfiltriert reines Amid **57** ergab. Beide Amide **57c** und **57d** sind schon wie das Acetamid **57b** wenig löslich in organischen Lösungsmitteln. Sie können gut aus EtOAc oder Mischungen aus EtOAc und MeOH umkristallisiert werden. Etwas bessere Lösungseigenschaften ergeben sich in halogenierten Lösungsmitteln wie CH₂Cl₂.

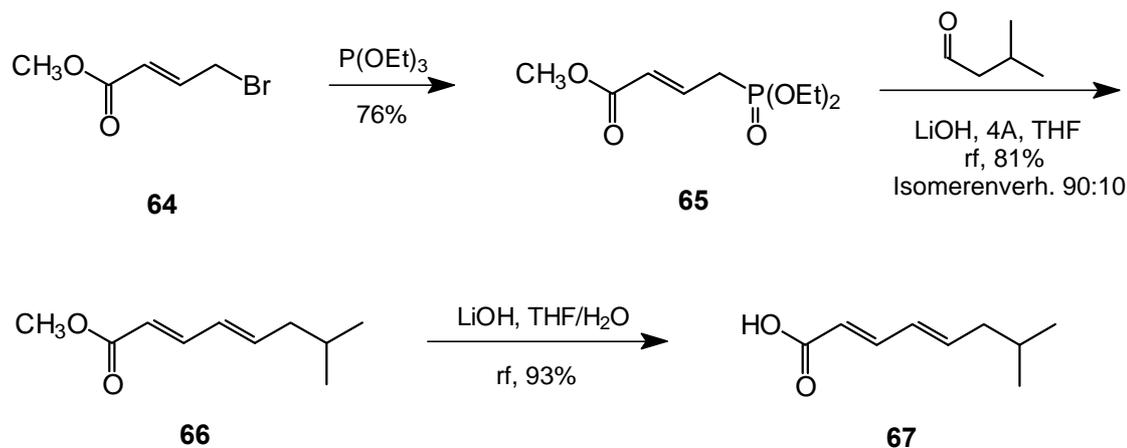
Zur Oxidation erhitzte man den entsprechenden Epoxyalkohol **57** mit einem Überschuß an PDC und erhielt in einem Schritt und in guten Ausbeuten die Epoxychinone **14c** bzw. **14d**. Filtrierte man die Reaktionsmischung zum Abtrennen der Chromsalze lediglich über Al₂O₃, so verblieb Pyridin im Filtrat, welches bei den basenlabilen Epoxychinonen **14** beim Einengen der Lösung zur Zersetzung führte. Entfernte man das Pyridin vorher durch Extraktion mit verd. HCl, so erhielt man ein Rohprodukt, welches durch Zusatz von Methyl-*t*-butyl-Ether durchkristallisierte und schon analysenrein war. Beide Diketone **14c** und **14d** wurden in der Zwischenzeit auch von Taylor (1998)^{20a} beschrieben und die analytischen Daten der eigenen Rohprodukte decken sich mit den Literaturwerten.

Nachdem ein Zugang von Amin **60** zu den Epoxychinonen **14** möglich war, konnte dieses Konzept auf die Synthese eines komplexeren Chinons **14** übertragen werden. Uosaki et al. aus den Tokyo Reseach Laboratories (Koywa Hakko Kogyo Co., Ltd.) berichteten 1996 von drei neuen manumycinartigen Substanzen, die aus *Streptomyces* sp. EI-1511 und EI-1625 isoliert wurden.³¹ Biochemische Studien von Matsuda (1996) im gleichen Institut ergaben, dass sich diese als neuartige ICE-1β-Inhibitoren verhalten. Die absoluten Konfigurationen der Stereozentren wurden mittels CD-Spektroskopie und Vergleich mit den Daten der bekannten Manumycine bestimmt. Zur Strukturaufklärung wurde auch das Oxidationsprodukt **14a** (KT 8110, siehe Abbildung 23) herangezogen. Dieses zeigte im Test ebenso biologische Aktivität.

Zum Aufbau des Epoxychinons **14a** musste man von Amin (–)-**60** ausgehen und dieses mit dem entsprechenden Säurechlorid kuppeln.

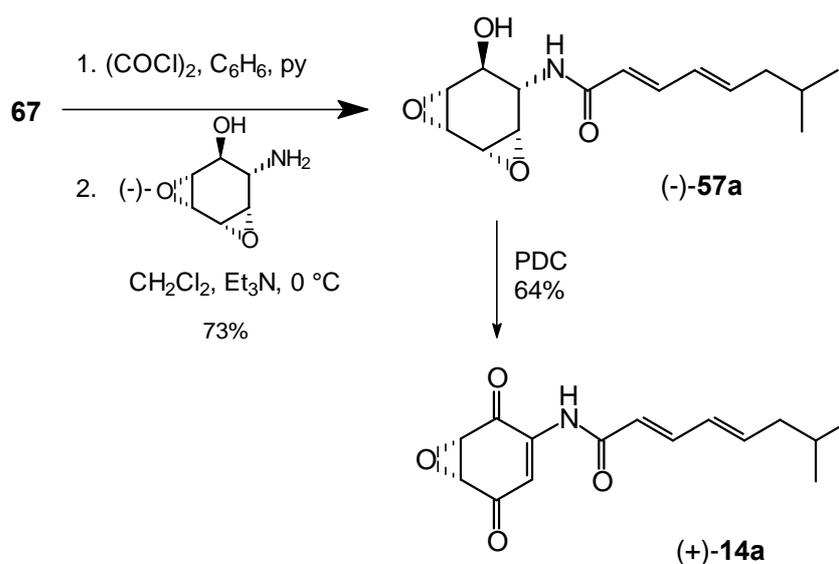
Das Säurechlorid bzw. die entsprechende Säure für die Seitenkette waren nicht literaturbekannt und ließen sich in vier Stufen aus käuflichen Substanzen aufbauen (Schema 12). Nach einer Vorschrift von Sato et al. (1967)¹¹⁷ wurde die Arbuzov-Michaelis-Reaktion des 4-Bromcrotonsäureesters **64** mit Triethylphosphit vollzogen und das Produkt **65** nach Takacs et al. (1998)¹¹⁸ in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit Isovaleraldehyd umgesetzt. Nach Takacs ist die Ausbeute bei Verwendung von LiOH als Base unter Zusatz von Molekularsieb am besten und man erhält das 2E/4E-Dien **66** im Gemisch zu 90% neben dem alternativen Olefinierungsprodukt. Ein Teil der Probe **66** wurde mittels Chromatographie an Kieselgel auf ein Isomerenverhältnis von 97:3 angereichert. Nach Verseifung in wässriger THF-Lösung unter Zusatz von LiOH konnte die entsprechende Säure **67** zu 93% als farbloser Feststoff isoliert werden (97% isomerenrein).

Schema 12



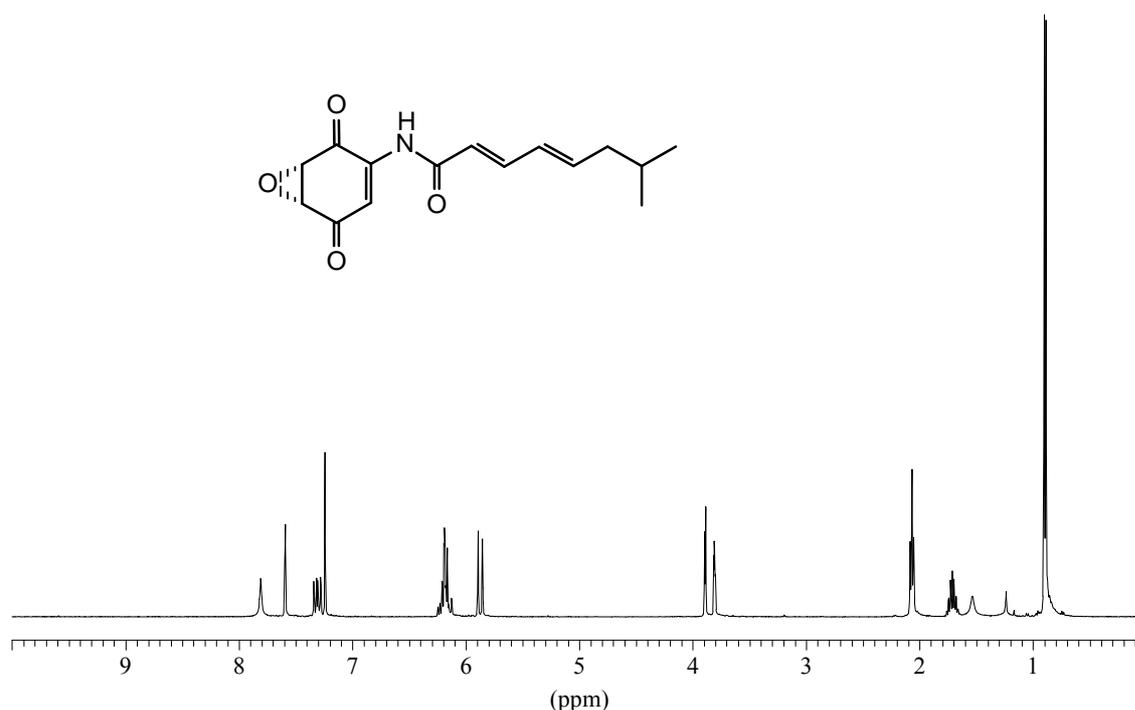
Über die milde Reaktionsführung mit Oxalylchlorid (abgewandelte Vorschrift von *Snider* et al., 1987)¹¹⁹ wurde das benötigte Säurechlorid dargestellt und ohne Isolierung mit dem Aminoalkohol (–)-**60** zur Reaktion gebracht (Schema 13). Auch hierbei fiel das Reaktionsprodukt (–)-**57a** nach Zusatz von EtOAc und Wasser aus der Reaktionsmischung aus. Eine Umkristallisation ergab reines Amid **57a** in 73% Ausbeute und die Massenspektroskopie lieferte mit dem Molpeak bei 279 (9%) einen Beweis für die erfolgreiche Kupplung.

Schema 13



Erhitzte man das Amid **57a** mit einem Überschuss an PDC, so bildete sich das Epoxychinon (+)-**14a** in 64% Ausbeute. In Analogie zu den racemischen Derivaten **14c** und **14d** kristallisieren (+)-**14a** bzw. (\pm)-**14a** nach Zusatz von MtB durch und sind als Rohprodukt analysenrein. Die analytischen Daten von (+)-**14a** ($a_{\text{D}}^{25} = +54$ ($c = 0.12$, MeOH)) stimmen mit den Werten für das von *Uosaki* et al. beschriebene KT-8110 ($a_{\text{D}}^{25} = +53.5$ ($c = 0.12$, MeOH)) überein. Die erstmalige Synthese von (+)-**14a** konnte damit die über CD-Spektroskopie getroffene Zuordnung bestätigen. Das Protonenspektrum der Zielverbindung **14a** ist in Abbildung 25 dargestellt. Für alle Epoxychinone dieses Typs sind die Signale der Oxiranwasserstoffe bei 3.7–4.0 ppm charakteristisch. Sie koppeln untereinander mit $^3J_{5,6} = 3.6$ Hz und H-5 bilden immer ein Dublett vom Dublett durch 4J -Kopplung (2.2 Hz) zum olefinischen Proton H-3.

Abbildung 25



$^1\text{H-NMR-Spektrum von (+)-KT 8110 (14a) (CDCl}_3)$

Mittels einer zweifachen Schrittfolge, ausgehend von Amin **60**, war somit ein neuer Zugang zu den Epoxychinonen **14** erarbeitet. Theoretisch sind beide enantiomeren Epoxide zugänglich (von (–)-**60** oder (+)-**60** ausgehend), so dass in dieser Arbeit erstmals die Synthese von Verbindungen mit 5*R*,6*S*-Konfiguration ermöglicht wurde. In Kombination mit den Arbeiten

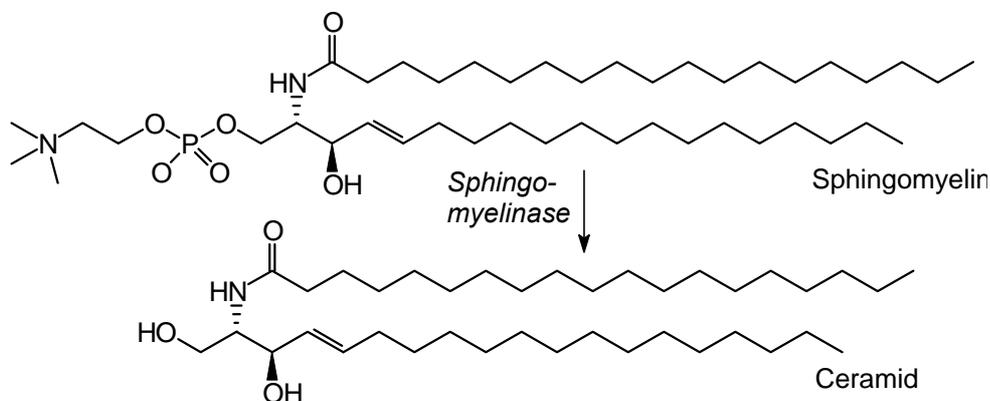
von *Taylor* et al. ergäbe sich darüber ein Zugang zum natürlichen (–)-Manumycin A. Auch aus praktischen Gesichtspunkten bietet diese Sequenz eine einfache Darstellungsmöglichkeit der Epoxychinone **14**. Viele der natürlichen „östlichen“ Seitenketten der Manumycine enthalten Polyenstrukturen, deren Bildung in einer organischen Synthese selten isomerenrein möglich ist. Aufgrund der guten Kristallisationsfähigkeit, der aus Aminoalkohol **60** gebildeten Amide, ist es möglich, auf dieser Stufe durch Umkristallisation das Kupplungsprodukt rein zu erhalten. Die abschließende Oxidation mit PDC ergibt dann ebenfalls ohne aufwendige Reinigungstechniken analysenreines Derivat **14**. Setzt man im Folgenden die von *Taylor* erarbeiteten Techniken zum Aufbau der „südlichen“ Seitenkette ein, so wären sämtliche Manumycine und verwandte Strukturen zugänglich.

Enzymstudien mit den Epoxychinonen 14a und 14c sowie den Diepoxy-amiden 57a und 57c.

Neuere Untersuchungen von *Giannis* und Mitarbeitern (2000) konnten zeigen, dass Manumycin A (**11**) (siehe Abbildung 3) ein irreversibler Inhibitor der neutralen Sphingomyelinase (N-SMase) ist.²⁹ Derzeit werden zur Aufklärung der Bedeutung dieses Enzyms selektive Inhibitoren gesucht. Daher waren auch die in dieser Arbeit dargestellten Substanzen vom Manumycin-Typ für Tests mit der N-SMase interessant.

Sphingomyelin ist ein ubiquitärer Membranbaustein, der in je nach Zelltyp bis zu 25% der Membranlipide bei Säugetierzellen ausmacht (Abbildung 26). Ein Abbauprodukt des Sphingomyelins ist Ceramid, dem eine entscheidende Rolle in der Zell-Regulation, bei der Steuerung entzündlicher Prozesse und dem programmierten Zelltod zugesprochen wird.³⁰

Abbildung 26



Bildung von Ceramid aus Sphingomyelin

Welches Enzym die Hauptrolle bei diesen bedeutsamen Prozessen bei der Spaltung von Sphingomyelin zu Ceramid spielt ist noch unklar.¹²⁰ Dies kann eine lysosomale saure Sphingomyelinase (A-SMase) sein, oder die neutrale membranständige Sphingomyelinase (N-SMase). Zur Unterscheidung und Aufklärung der Bedeutung der einzelnen SMasen für die Signaltransduktion können selektive Inhibitoren des jeweiligen Enzyms beitragen. Während für Untersuchungen mit der A-SMase Inhibitoren bekannt waren, wurden für die N-SMase noch selektiv inhibierende Verbindungen gesucht.

Zusammen mit Manumycin A (**11**) wurden daher die Verbindungen **57a**, **57c**, **14a** und **14c** zum Ende dieser Arbeit für Tests im Arbeitskreis *Giannis* mit der A-SMase und der N-SMase herangezogen (Tabelle 1). Getestet wurden die Verbindungen an den aus Rattenhirnen isolierten Enzymen.²⁹ Die Stärke der Inhibition wurde über den Einsatz von ¹⁴C-makiertem Sphingomyelin bestimmt. Die Ergebnisse zeigten zunächst ganz deutlich, dass nur die Substanzen mit Epoxycyclohexanon-Struktur inhibierend sind. Die gesättigten Diepoxy-amide **57a** und **57c** waren gegenüber der A-SMase (Ergebnisse nicht abgebildet) und der N-SMase gleichermaßen unwirksam.

Tabelle 1 Inhibierung der N-SMase durch Verbindungen vom Manumycin-Typ *

	Inhibierung ohne Vorinkubation [%]	Inhibierung mit Vorinkubation [%]
Manumycin A (11)	45	90
KT-8110 (14a)	90	98
Laurylamid 14c , rac.	10	88
Amid 57a	--	--
Laurylamid 57c , rac.	--	--

* 100 µm im Vorinkubationspuffer, 50 µm in der Endkonzentration Vorinkubation für 1h (die Inhibition ist irreversibel).

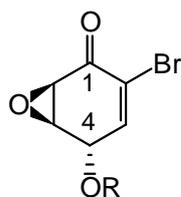
Bei Vorinkubation mit den Enon-Systemen **11**, **14a** und **14c** ergibt sich dagegen eine mehr oder weniger starke Inhibition der N-SMase durch irreversible Bindung. Selbst ohne Vorinkubation ist das Epoxychinon **14a** ein guter Inhibitor. Zudem ist die Inhibition von **14a** selektiv für die N-SMase.

Für das Laurylamid **57c** ist die Wirkung wieder deutlich schwächer, was darauf hindeutet, dass eine ungesättigte Seitenkette wie bei **11** und **14a** für eine inhibitorische Wirkung von Vorteil ist.

Diese ersten Ergebnisse zeigen, dass die in dieser Arbeit synthetisierte Verbindung **14a** ein selektiver irreversibler Inhibitor der neutralen Sphingomyelinase ist und sich für Untersuchungen zur Bedeutung dieses Enzyms eignet. Die erhaltenen Daten aus Tabelle 1 lassen zudem den Schluss zu, dass die Epoxychinonstruktur für die irreversible Inhibition ein geeignetes Strukturelement ist. Vermutlich wäre das oxidierte Manumycin A (**11**) ohne die Südseitenkette noch stärker inhibierend als **11** selbst.

Mit Manumycin A (**11**) und den Epoxychinonen **14** aus dieser Arbeit konnten somit neue selektive Inhibitoren der neutralen Sphingomyelinase gefunden werden. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet stehen noch aus.

2.1.5 Synthese von (+)-Bromoxon (**6**)



R = H (**6**)
Ac (**68**)

Die Untersuchung von Stoffwechselprodukten mariner Würmer, welche vor Maui (Hawaii) gesammelt wurden, ergab u. a. die Isolierung der Cyclohexenonderivate **6** und **68** (Higa et al. 1987).⁹ Von dem in größeren Mengen erhaltenen Acetat **68** konnte die absolute Stereochemie als 4*S*,5*R*,6*R* mittels Röntgenstrukturanalyse gesichert werden. Bei Tests mit P 388 Krebszellen zeigte **68** von allen gefundenen Verbindungen die größte Antitumor-Aktivität mit 10 ng/mL.

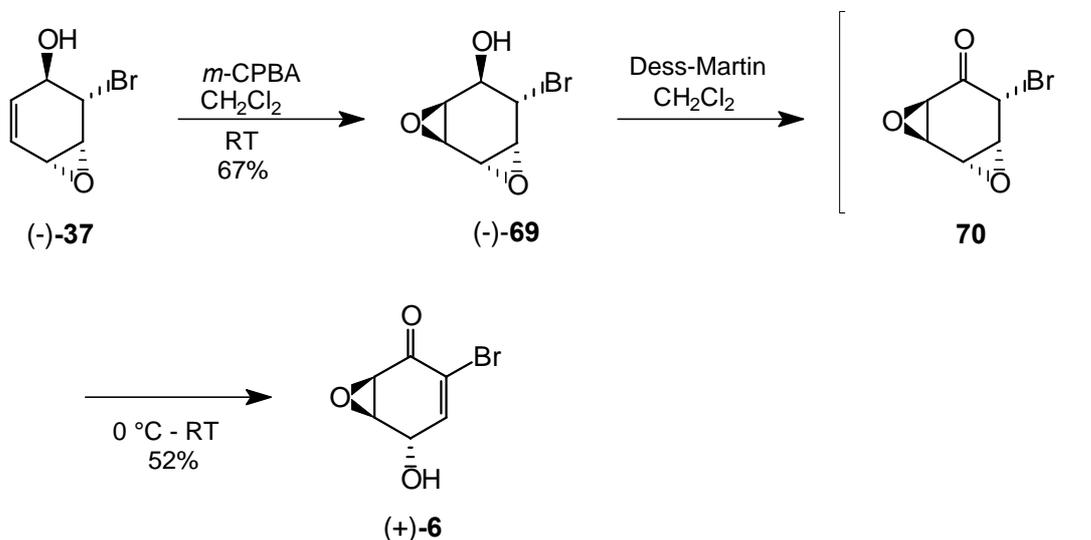
Die erste Synthese von racemischem Alkohol **6** (Bromoxon) beschreibt Taylor et al. (1994) ausgehend von einem Bromphenol-Derivat beginnend mit der Oxidation des Aromaten und späterer Abtrennung von seinem 4-Epimer.¹²¹

Parallel zu den eigenen Arbeiten von enantiomerenreinem Bromoxon wurde in einer Arbeit von Johnson et al. (1995) die Darstellung von (+)- und (-)-Bromoxon beschrieben. Nach Racematspaltung des Acetats **35** mittels Amano PS 30-Lipase (vgl. Abbildung 9) gelangt Johnson unter Verwendung von Schutzgruppenchemie in vier Schritten vom Dibromdiol (+)-**34** zum (+)-Bromoxon (**6**).¹⁰

Unter Berücksichtigung des Oxidations-Eliminierungs-Mechanismus (vgl. Abbildung 17) wurde eine alternative Route zu (+)-Bromoxon angegangen, die sich von der bekannten durch Vermeidung von Schutzgruppentechnik, geringere Stufenzahl und rein stereoselektiv ablaufende Schritte auszeichnen sollte. Ausgangspunkt bei den Überlegungen war *mono*-Epoxyd (-)-**37**, welches nach Überführung in ein Diepoxyd und anschließender Oxidation das Zielmolekül (+)-**6** ergeben sollte (Schema 14). Setzte man racemisches *mono*-Epoxyd **37** bzw.

(-)-**37** mit einem Überschuß an *m*-CPBA um, so erhielt man selektiv nur ein Produkt **69** (67%, nach Umkristallisation).

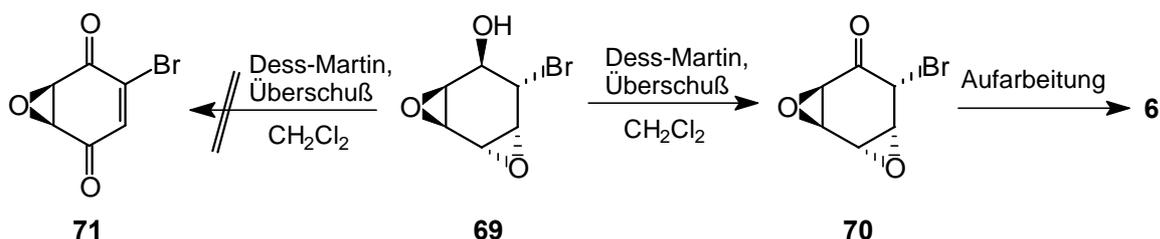
Schema 14



Der Henbest-Regel entsprechend erwartet man die Bildung des zweiten Dreirings *trans* zum vorhandenen Epoxid, was allerdings aufgrund der spektroskopischen Daten von **69** nicht bewiesen werden konnte. Wenngleich es sich bei dem Diepoxid **69** um ein sehr einfaches Molekül handelte, war dieses bisher in der Literatur nicht beschrieben, so dass der Beweis der Stereochemie der Verbindung über die Synthese des Zielmoleküls erfolgen mußte. Die Umsetzung des Alkohols **69** mit einem Äquivalent oder Überschuß an Dess-Martin-Reagenz ergab glatt das Keton **6**, welches man nach Standardaufarbeitung und Umkristallisation als leicht gelbliche Nadeln zu 52% erhielt. Das bei Verwendung von (-)-**69** erhaltene (+)-Bromoxon (**6**) (Schmp.: 131–132 °C, $\alpha^25_{\text{D}} +203$ (c 2.5, Aceton)) zeigte die analytischen Daten der von *Higa* (Schmp.: 123–127 °C, $\alpha^25_{\text{D}} +220$ (c 0.09, CHCl₃))⁹ und *Johnson* (Schmp.: 138–139 °C, $\alpha^25_{\text{D}} +193$ (c 2.5, Aceton))¹⁰ beschriebenen Verbindungen.

Im Gegensatz zu allen anderen Oxidationen in dieser Arbeit mit dem Periodinan zu den verschiedenen Epoxycyclohexenonen wurde in der Reaktionslösung bei Umsatz von Alkohol **69** zu keinem Zeitpunkt ein Diketon **71** gebildet (Schema 15).

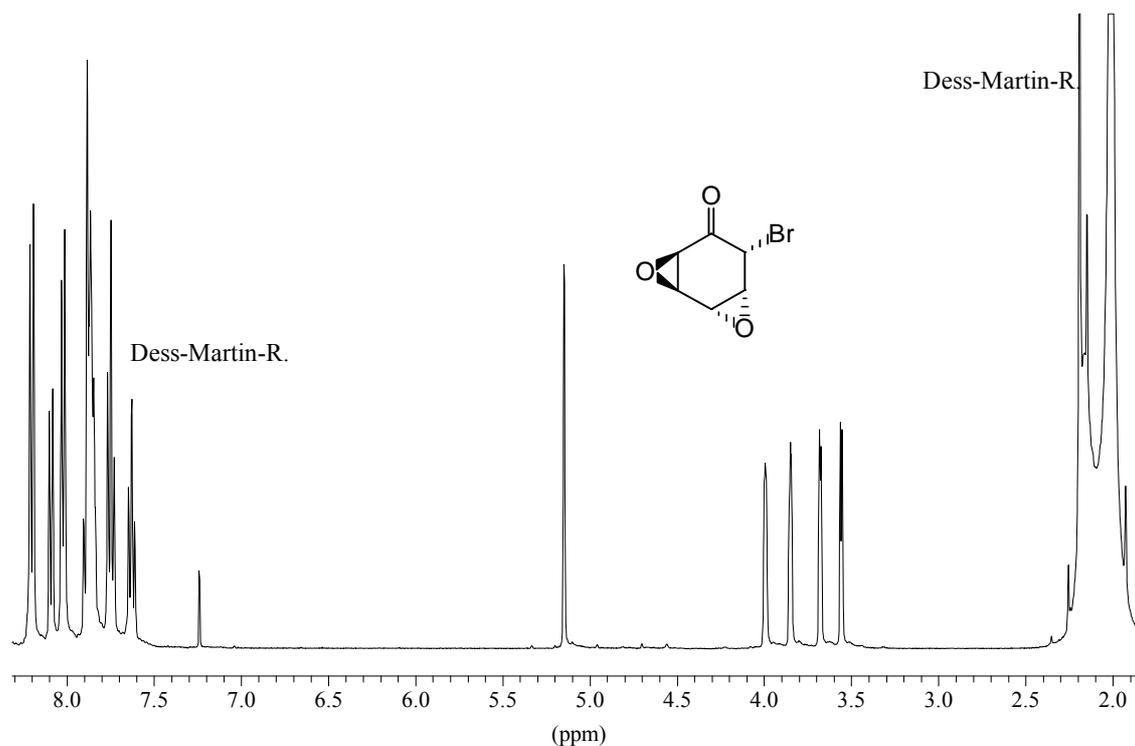
Schema 15



Selbst großer Überschuss an Oxidationsreagenz und lange Reaktionszeiten (mehrere Tage) ergaben immer nur die Bildung des Zielmoleküls **6**.

Die β -Elimination von **70** findet demnach unter den schwach sauren Reaktionsbedingungen (das Oxidationsreagenz setzt AcOH frei) noch nicht statt. Erst die wässrige basische Aufarbeitung ergibt den Allylalkohol **6** und auch Kieselgel scheint den Eliminationsprozeß von **70** zu bewirken. Bei DC-Analytik (direkt aus der Reaktionslösung) wurde immer nur Keton **6** beobachtet. Über diese Stabilität des Ketons **70** in der Reaktionsmischung ergab sich die Möglichkeit dieses ungewöhnliche Molekül spektroskopisch zu untersuchen. Dazu wurde ein Oxidationsversuch im NMR-Röhrchen mit CDCl_3 als Lösungsmittel durchgeführt. Ein aufgenommenes Spektrum zeigte tatsächlich zwischen den Signalen des Dess-Martin-Reagenz (bei 2 und 8 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) nur die Signale des gesättigten Ketons **70** (3–6 ppm, Abbildung 27). Eine genaue Zuordnung der Wasserstoffe im Spektrum für **70** ist allerdings nicht möglich, da das dem Brom benachbarte Proton bei 5.18 ppm nur ein breites Singulett ohne signifikante Kopplungen bildet. Im Kohlenstoffspektrum erkennt man die Carbonylfunktion dieser nicht isolierbaren Molekülstruktur bei 192 ppm.

Abbildung 27



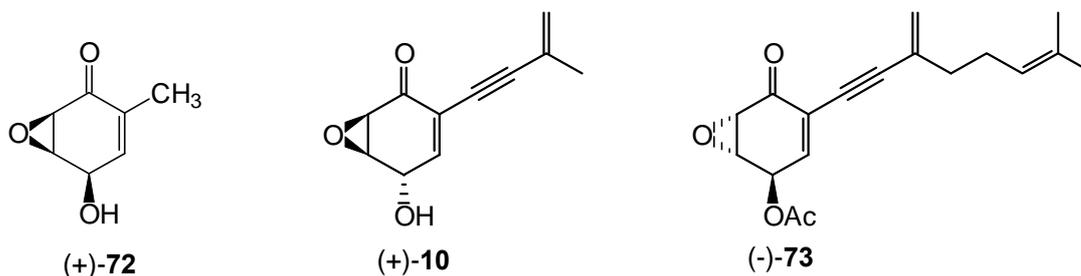
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Epoxyketons **70** in Lösung (CDCl_3) mit Dess-Martin-Reagenz

Die in dieser Arbeit beschriebene Synthese von (+)-Bromoxon (**6**) führt ausgehend von Diol (+)-**34**, welches über die Racematspaltung mit PPL in großen Mengen zur Verfügung steht, in drei stereoselektiv geführten Schritten zum Zielmolekül und ist damit die bisher kürzeste und eleganteste Methode das Bromenon **6** aufzubauen.

2.1.6 Versuche zur Einführung einer Kohlenstoffseitenkette

Vertreter der Epoxycyclohexenone mit Kohlenstoffseitenkette sind beispielsweise Epoformin¹²² (**72**), sowie Harveyon¹⁷ (**10**) und Tricholomenyn A¹²³ (**73**) (Abbildung 28). Die Verbindungen besitzen biologische Aktivität, so z. B. Harveyon (**10**), das die Ausbildung des Spindelapparates bei der Zellteilung inhibiert und somit für die Krebstherapie interessant ist.

Abbildung 28



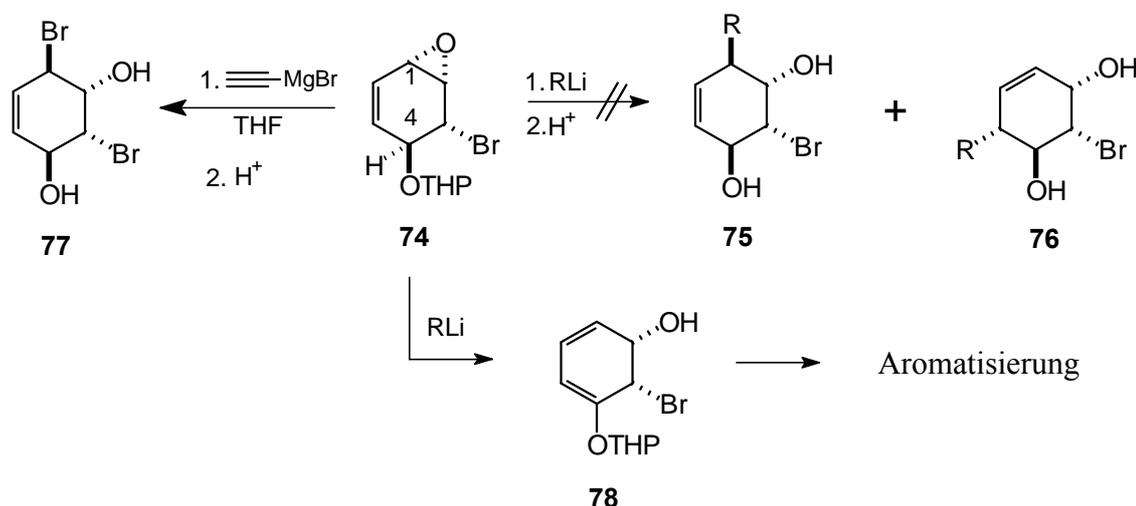
Epoxycyclohexenone mit Kohlenstoffseitenkette

Um einen Zugang zu diesen Substanzen zu erhalten, musste an geeigneter Stelle ein Kohlenstoffrest eingeführt werden. Dies wären in erster Linie ein Methylrest (Epoformin) und ein Acetylrest (für **10** bzw. **73**).

Im Rahmen des Konzeptes zum Aufbau dieser Systeme über die Oxidations-Eliminierungs-Sequenz als letzten Schritt wurden Versuche unternommen, den Kohlenstoffrest über eine Epoxidöffnung einzuführen. Für eventuell weitere Anwendungen in Richtung Carbazucker- oder Valiolon-Synthesen, sollte die Einführung der C-Seitenkette in einem frühen Stadium der Reaktionssequenz erfolgen. Darüber könnten Bausteine erhalten werden, die eine größtmögliche Flexibilität behalten. Als Substanz kam dafür das geschützte *mono*-Epoxid **74** in Frage (Schema 16).⁸⁷ Die gegenüber Basen reaktive Bromhydrineinheit ist darin blockiert und

stünde nach Säurebehandlung wieder zur Funktionalisierung zur Verfügung. Aus Arbeiten von Séquin (1994) war die Umsetzung von *anti*-Benzoldioxid mit Methyl- und Butyllithium bekannt.¹²⁴ Das Epoxid **74** wurde nach diesen Vorschriften zur Reaktion gebracht. In Erwartung ein Gemisch aus 1,2- und 1,4-Addukt **75** und **76** zu erhalten, konnten allerdings nach Abspaltung der Schutzgruppe (MeOH, Dowex 50 (H⁺)) nur aromatische Verbindungen isoliert werden. Deren Bildung ist erklärbar, wenn die eingesetzten Reagentien nicht als C-Nucleophile, sondern als Basen reagieren und eine Deprotonierung-Eliminierung-Sequenz zu Dien **78** bewirkt haben.¹²⁵ Es kann dabei durch Deprotonierung der 4-Position eine Verschiebung der Doppelbindung das Epoxid intramolekular öffnen und Dien **78** ergeben, welches nach einer weiteren Eliminierungsreaktion ein aromatisches Produkt bildet.

Schema 16



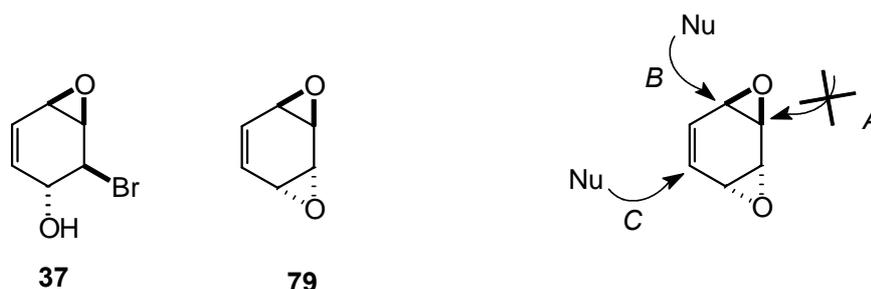
Bei der Reaktion mit dem Acetylid-Grignard-Reagenz wurde keine aromatische Verbindung erhalten, sondern nur das Öffnungsprodukt mit Brom (vgl. Schema 17). Dibromid **77** entspricht der Verbindung, die man bei Umsatz des ungeschützten *mono*-Epoxids **37** mit wässriger HBr-Lösung erhält.

In der Zwischenzeit sind in der Literatur Zugänge zu diesen Verbindungen, auch von Dibromdiol **34** ausgehend, beschrieben. Für den Aufbau der Acetylidderivate dient häufig die Reaktion eines Iodalkens in einer Sonogashira-Kupplung.¹²⁶ Auf weitere Versuche zur Öffnung des Epoxids **74** mit Kohlenstoffnucleophilen wurde daher verzichtet. Ein alternativer Weg zu Kohlenstoff-verzweigten Cyclohexanolen ist ebenfalls in dieser Arbeit beschrieben.

2.1.7 Öffnungsreaktionen von *mono*-Epoxid (**37**) und *anti*-Benzoldioxid (**79**)

Das *mono*-Epoxid **37** und *anti*-Benzoldioxid (**79**) sind zentrale Bausteine in verschiedensten Strategien der organischen Synthese (Abbildung 29). In zahlreichen Anwendungen konnten die beiden Verbindungen ihr Potenzial bereits unter Beweis stellen, wobei meistens die Öffnung der allylischen Oxiran-Struktur eine Rolle spielte.¹²⁷ Die über die Epoxide **37** und **79** schnell erreichbaren Konduritole und deren Derivate besitzen nach wie vor starkes biologisches Interesse.¹²⁸ Dieses Kapitel beschreibt neue Reaktionen, die bisher noch nicht mit diesen Bausteinen durchgeführt wurden. Für das Diepoxid **79** wurde vor allem der Aspekt der Kinetik und Selektivität der Epoxidöffnungen betrachtet.

Abbildung 29



Zentrale Epoxide und deren Reaktionsmöglichkeiten

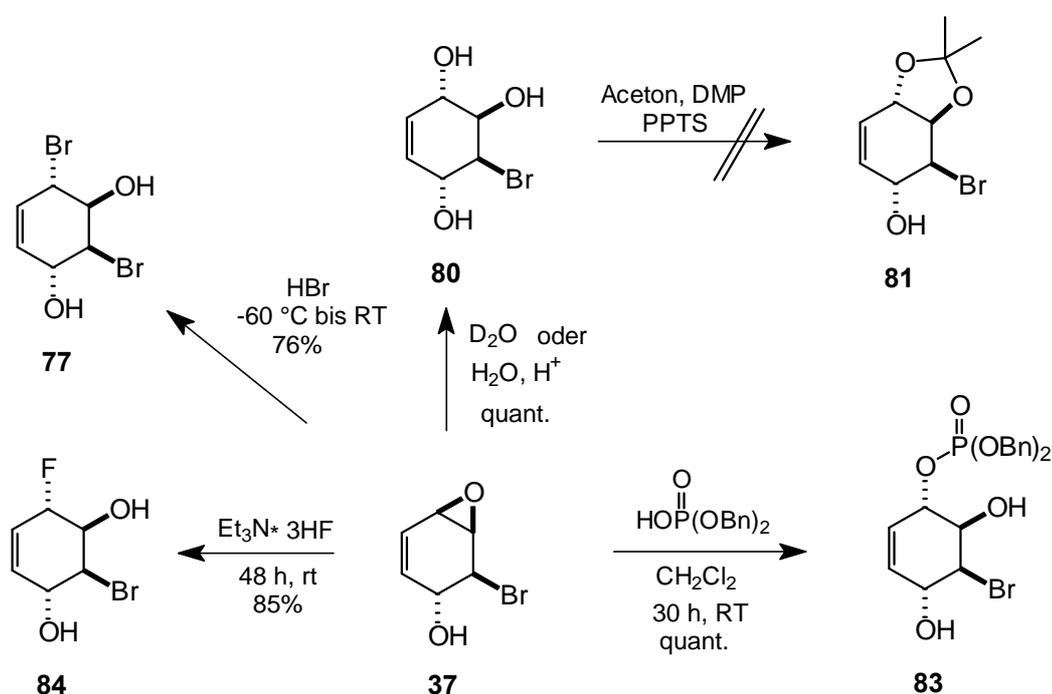
Während man in der Regel einen Angriff in der nicht-allylischen Position durch ein Nucleophil bei **37** und **79** ausschließen kann (*A*), so ergibt sich neben der Öffnung in Allylposition (*B*) ein zweiter Reaktionskanal durch einen S_N2' -Angriff (1,4-Angriff) (*C*). Dieser erfolgt an der dem Epoxid benachbarten Doppelbindung. Diese Aspekte werden im Folgenden bei den behandelten Öffnungsreaktionen betrachtet.

Umsetzung von *mono*-Epoxid **37**

Neben der Öffnung mit Azid wurden im Rahmen dieser Arbeit die in Schema 17 dargestellten Nucleophile mit dem Epoxid **37** umgesetzt. Es kamen dabei die sauer katalysierten Reaktionen mit H_2O , Dibenzylphosphat, HBr und HF zum Einsatz. In Übereinstimmung mit den bekannten Umsetzungen spielte der Angriff des Nucleophils im Sinne eines S_N2' -Mechanismus bei

Epoxid **37** keine Rolle.^{87,94} Es wurde jeweils nur ein Reaktionsprodukt beobachtet. Die Darstellung der Brom-Verbindung **77** lieferte den Beweis dafür, dass die Umsetzung des *mono*-Epoxids **74** mit Acetylenmagnesiumbromid nicht das C-Addukt sondern das Halogen-Addukt bildete (vgl. Schema 16). Für Folgereaktionen war die differenzierende Schützung des Triols **80** interessant.¹²⁹ Der Versuch jedoch, **80** zur Isopropyliden-Verbindung **81** umzusetzen, war nicht erfolgreich. Dies deckt sich mit Erfahrungen im Arbeitskreis *Altenbach* und *Trost et al.* (1999)⁸⁹ bei ähnlichen Allylalkohol-Strukturen und ist durch die Verzerrung des Sechsrings durch die Doppelbindung zu erklären.[‡]

Schema 17

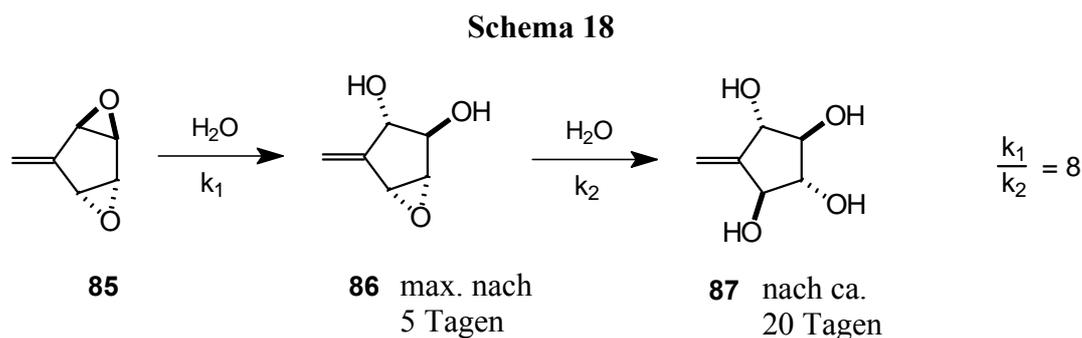


Die hier beschriebenen Substanzen **77** sowie **80–84** besitzen Potenzial für verschiedenste Konduritol- und Inositol-synthesen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese jedoch nicht weiter verwendet. Weitere Umsetzungen mit dem *mono*-Epoxid **37** sind in der Zwischenzeit von *Johnson et al.* (1998) beschrieben.¹⁰⁰

[‡] Für eine ausführliche Betrachtung dieses Sachverhaltes siehe Lit. [91]

anti-Benzoldioxid in der Reaktion mit Wasser

Reaktionen mit *anti*-Benzoldioxid sind zahlreich beschrieben, vor allem Umsetzungen, die über die zweifache Oxiranöffnung Konduritoll-Derivate liefern.¹²⁴ Mit S- oder N-Nucleophilen verlaufen die Reaktionen in der Regel regio- und stereochemisch einheitlich zu all-*trans*-Verbindungen. Bei Umsatz in sauren Medien mit O-Nucleophilen (Alkohol/H⁺ bzw. Carbon- und Sulfonsäuren) werden dagegen Produktgemische erhalten.⁹⁴ Das Prinzip einer *mono*-Öffnung von **79** fand bisher nur wenig Beachtung.¹³⁰ Eine Anregung, sich damit zu beschäftigen, gaben die Untersuchungen von *Lüttswager* zur Reaktivität des *trans*-Bisepoxyfulvens **85** (Schema 18).¹³¹ Mit neutralem Wasser verläuft demnach die Öffnung des ersten Dreirings in **85** viermal schneller als die zweite und das *mono*-Epoxid **86** ist in guten Ausbeuten (78%) isolierbar.[§] Im tricyclischen Molekül **85** scheint demnach eine Spannung vorzuliegen, die nach Öffnung zum *mono*-Epoxid **86** etwas gemindert wird, so dass die zweite Reaktion mit dem Nucleophil langsamer verläuft.



anti-Benzoldioxid (**79**) ist mit gleicher Summenformel die cyclohexananaloge Verbindung zu Fulven **85**. Es sollte demnach bei Umsatz mit Wasser ähnliches Verhalten zeigen. Ließe sich in diesem Fall das entsprechende *mono*-Epoxid isolieren, so ergäbe sich eine neue Variante zu Konduritolen aus *anti*-Benzoldioxid. Die Ergebnisse einer entsprechenden Messung in D₂O unter Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels NMR-Spektroskopie sind in Schema 19 und Abbildung 30 dargestellt.

[§] Unter der Berücksichtigung, dass für den Erstangriff (**85** zu **86**) statistisch eine doppelte Wahrscheinlichkeit vorliegt, errechnet sich aus $k_1/k_2 = 8$, dass die erste Epoxidöffnung viermal schneller verläuft als die zweite.

Schema 19

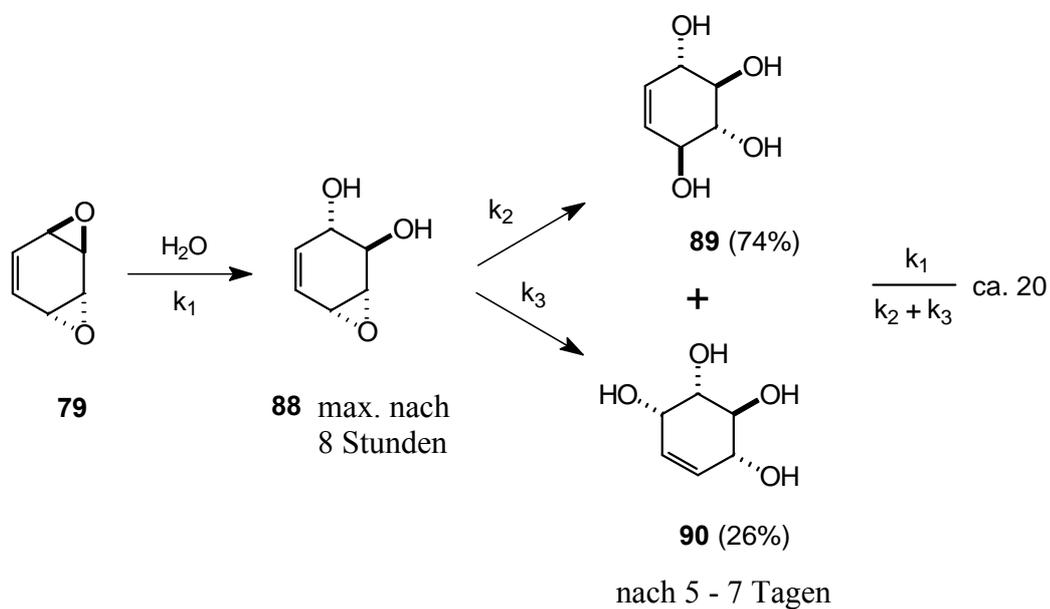
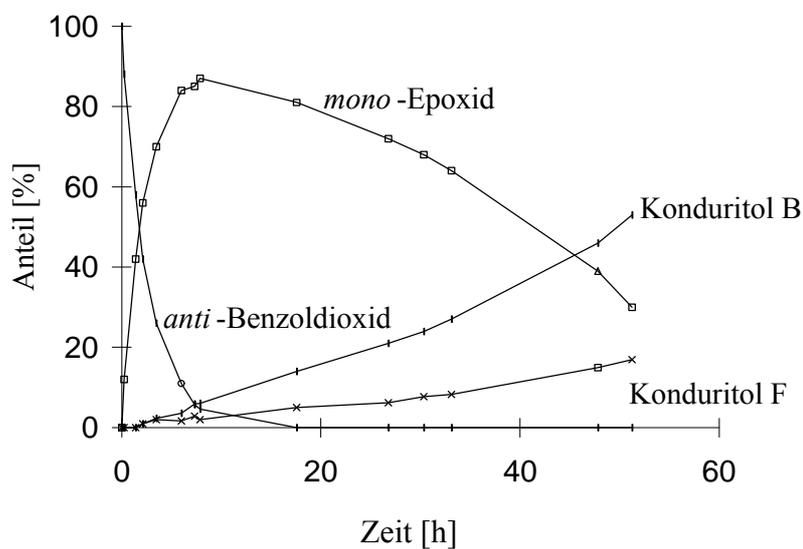


Abbildung 30

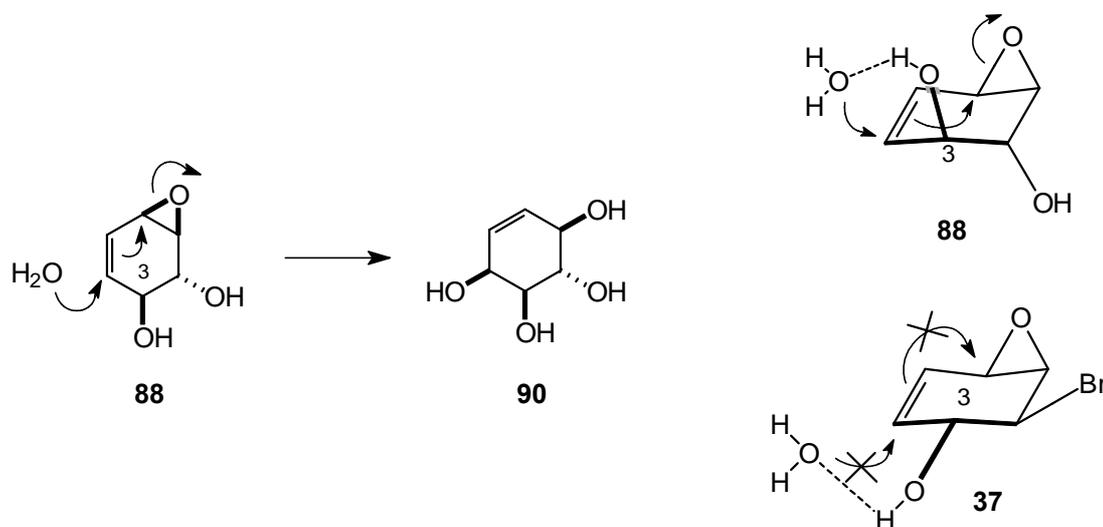
Reaktionsverlauf der Öffnung von anti-Benzoldioxid (79) mit D_2O

Die aus 14 Messwerten erhaltenen Daten zeigen für das Sechsring-Diepoxid **79** ein ähnliches Reaktionsverhalten, wie für Fulvenepoxid **85**. Das Cyclohexenoxid **79** reagiert allerdings wesentlich schneller. Nach ca. acht Stunden war das Maximum für das *mono*-Epoxid **88**

erreicht, wobei zu diesem Zeitpunkt fast 90% von **88** neben ca. 5% von Edukt **79** vorlag. *anti*-Benzoldioxid **79** öffnet damit im ersten Schritt in einer Reaktion mit Wasser ebenfalls erheblich schneller als im zweiten. Unter Verwendung des Messpunktes nach 7.9 h als Maximum der Konzentration für *mono*-Epoxid **88** ergibt sich für die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten $k_1/(k_2+k_3) \approx 20$ (Messdaten und Formeln siehe Exp. Teil). Berücksichtigt man die doppelte statistische Wahrscheinlichkeit für den Erstangriff, so ist der Zweitangriff ca. zehnmal langsamer. Auch hier kann eine Entspannung des Tricyclus beim Übergang zum bicyclischen System dafür verantwortlich gemacht werden. Das *mono*-Epoxid **88** sollte ebenfalls aus der Reaktion von **79** mit Wasser isolierbar sein und stünde auf diese Weise als Synthesebaustein zur Verfügung (s. u.).

Neben den wesentlich kürzeren Reaktionszeiten für das Sechsringepoxid **79** ergab sich noch ein weiterer Unterschied zur Umsetzung des Fulvenepoxids **85**. Die Reaktion von **79** lieferte zwei Produkte. Neben dem erwarteten Konduritol B **89** (zweifacher allylischer Angriff nach S_N2) bildete sich noch ein zweites Tetrol **90**, welches durch Vergleich mit Referenzdaten als Konduritol F identifiziert werden konnte.¹³² Der Reaktionsverlauf zeigt, dass sich diese zweite Verbindung aus dem *mono*-Epoxid **88** bildet und im Verhältnis 1:3 mit der Hauptkomponente **89** entsteht. Nach beendeter Reaktion (5–7 Tage) liegen Konduritol B und F im Verhältnis 74:26 vor. Versuche bei Reaktion von Dioxid **79** mit VE-Wasser bestätigten dieses Verhältnis. Es muss die Bildung von **90** aus **88** über einen S_N2' -Angriff verlaufen (Abbildung 31). In neutraler Lösung bei Raumtemperatur sollten Epoxidumlagerungen nicht stattfinden, so wie man auch die Öffnung einer nicht-allylischen Epoxidposition unter diesen Bedingungen ausschließen kann.

Abbildung 31



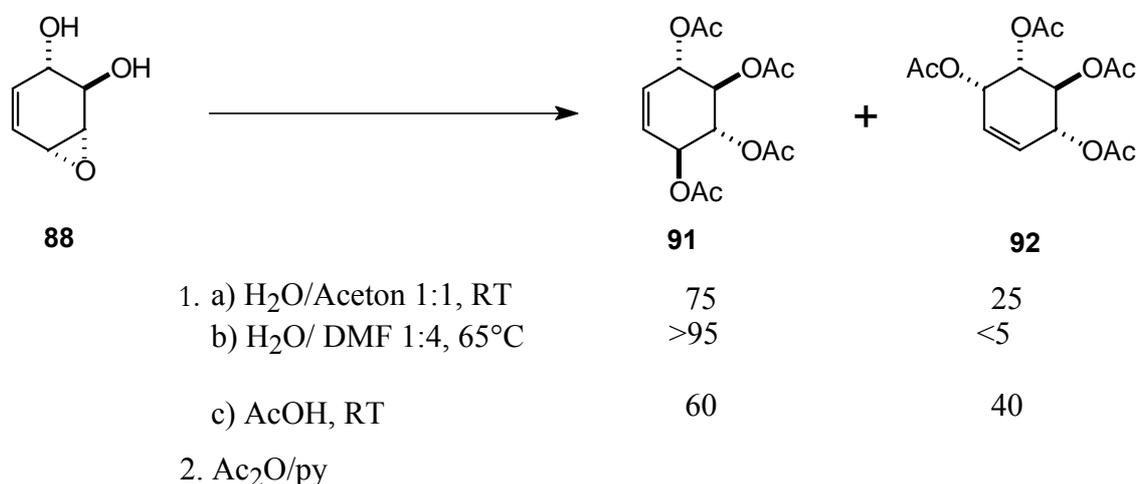
Stereoelektronischer Verlauf der Bildung des Konduritol F bei Umsatz von 88 mit H₂O

Die perspektivische Darstellung von Epoxid **88** zeigt, wie der Prozess des 1,4-Angriffs verlaufen könnte. Nach Annäherung des Wassers von der Oberseite des Moleküls wird der Oxiranring intramolekular von „unten“ durch die Doppelbindung geöffnet, und es ergibt sich das Produkt mit der Konduritol-F-Stereochemie. Die eingeführte Hydroxygruppe kommt somit auf der gleichen Seite des Moleküls wie vorher das Epoxid zu liegen. Dieser Mechanismus steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Stork* und *White* (1956) zum Ablauf der S_N2' -Reaktion an Cyclohexen-Systemen.¹³³ In ihren Beispielen zeigten die Autoren, dass jeweils das Nucleophil *cis* zur Abgangsgruppe eintritt.

Für ein ähnliches *mono*-Epoxid beschreibt *Prinzbach et al.* (1983) ebenfalls den S_N2' -Angriff unter Ausbildung eines Konduritol F-Derivats.¹³⁴ Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass bei Öffnung des sehr ähnlichen Epoxids **37** mit Wasser (vgl. Schema 17) kein S_N2' -Produkt gebildet wurde. Eine Erklärung dafür könnte die Beteiligung von H-Brücken bei Verbindung **88** sein. In Diolepoxid **88** stehen Oxiran und Allyl-OH *syn* zueinander, so dass der stereoelektronisch plausible Mechanismus eines S_N2' -Angriffs durch Koordination des eintretenden Wassers über H-Brücken unterstützt werden könnte. Es läge somit ein dirigierender Effekt der vorhandenen OH-Gruppe vor. Im Fall des Moleküls **37** würde die Anlagerung des Wassers über H-Brücken den Angriff von der falschen Seite bewirken, die Doppelbindung müsste intramolekular von „oben“ den ebenfalls oben stehenden Dreiring öffnen. Eine alternative Erklärung von *Prinzbach et al.* macht die Abschirmung der Oberseite in **37** durch das Bromatom (1,3-Ww.) für das Ausbleiben des 1,4-Angriffs verantwortlich.¹³⁴

Einen Beleg für die Theorie der Koordination von Wasser über H-Brücken bei Epoxid **88** liefern Versuche mit Lösungsmitteln, die diese unterbinden können (Schema 20). Eine Reaktion von **88** mit einem Gemisch aus Wasser/Aceton 1:1 ergab zunächst keinen Erfolg, jedoch konnte in einem Ansatz mit Wasser/DMF 1:4 die Bildung des Konduritols F (**90**) vollständig unterdrückt werden. Trotz Erwärmung der Lösung auf 60 °C war die Umsetzung selektiv (Ausbeute 74%).

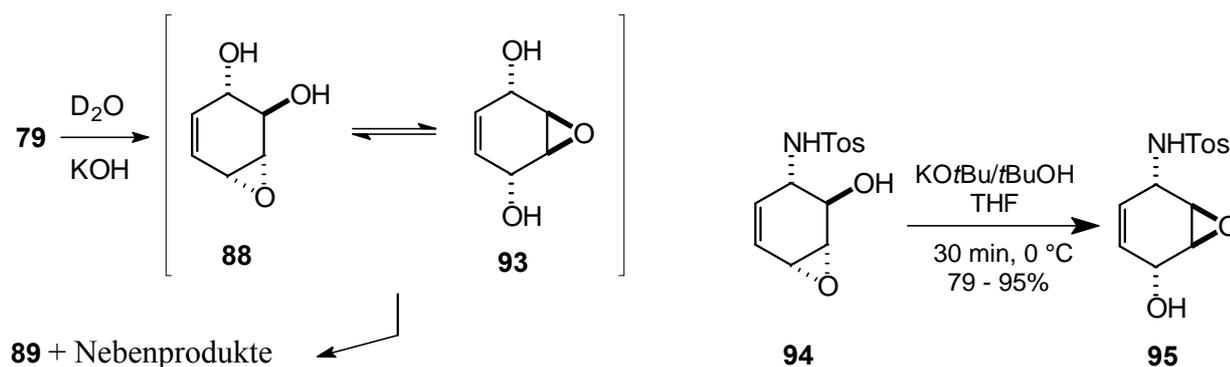
Schema 20



Das NMR-Spektrum des Rohprodukts nach Acetylierung zeigte nur die all-*trans*-Verbindung **91**. Dagegen bekam man bei Reaktion des *mono*-Epoxids **88** mit Essigsäure noch eine Zunahme an Konduritol F (Acetat **92**). Auswertung der NMR-Daten des rohen Gemisches (nach Umsatz mit Ac₂O/py) ergab in diesem Fall ein Verhältnis für Konduritol B und F von 60:40. Dieses Ergebnis kann man dahingehend interpretieren, dass die sauer katalysierte Reaktion mit AcOH einfach nur unselektiver verläuft oder die Essigsäure als schlechtes Nucleophil stärker auf eine Koordination über H-Brücken (vgl. Henbest-Regel für Epoxidationen) angewiesen ist.

Im Rahmen der Untersuchungen der Öffnung von *anti*-Benzoldioxid **79** mit Wasser wurde noch zusätzlich die Reaktion unter basischen Bedingungen verfolgt (Schema 21). Unter Einfluss von KOH (D₂O, NMR-Röhrchen) zeigte sich nach 17 Stunden ein Produkt zu ca. 40%, welches unter den neutralen Reaktionsbedingungen nicht auftrat. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten ließen das *meso*-Epoxid **93** vermuten. Diolepoxid **93** kann sich theoretisch aus **88** durch Epoxidwanderung (Payne-Umlagerung) bilden und dann im Gleichgewicht mit **88** stehen. Nach weiteren sechs Tagen Reaktionszeit war **93** fast wieder verbraucht und die NMR-Spektren zeigten hauptsächlich Tetrol **89** neben mehreren Nebenprodukten. Über die Bildung von Epoxid **93** kann in diesem Zusammenhang keine Aussage gemacht werden (es ist neben Payne-Umlagerung auch Addition von H₂O an **79** über S_N2' möglich). Es muss jedoch der Abbau von **93** zu Konduritol B (**89**) über die Payne-Umlagerung zu **88** mit anschließender Epoxidöffnung in Allylposition erfolgen, da anderenfalls die Bildung des all-*trans*-Isomers **89** nicht möglich ist.¹³⁵

Schema 21



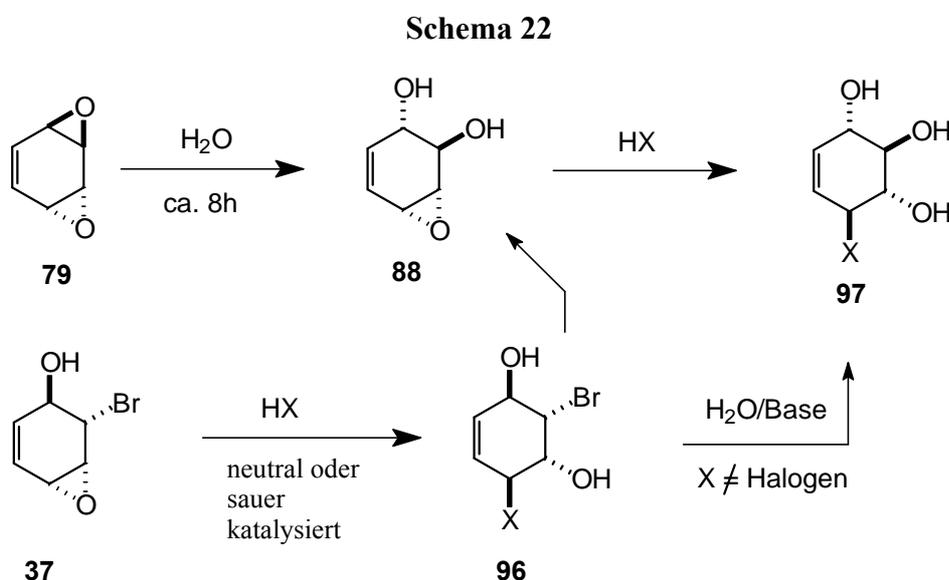
Prinzbach et al. (1983)

Ein gesichertes Beispiel für eine fast quantitativ erzwungene Payne-Umlagerung beschreiben Prinzbach et al. (1983). Ihnen gelang es, das Allyl-Epoxid **94** durch Basenbehandlung in Oxiran **95** zu überführen.¹³⁴ Die Ausbeute der Reaktion lässt vermuten, dass **95** die thermodynamisch stabilere Verbindung ist und sich nur langsam wieder in **94** umwandelt.

Im Gegensatz zu Synthesen ausgehend von racemischem Epoxid **88** ist die Beteiligung des Payne-Produkts **93** am Reaktionsgeschehen bei enantiomerenreiner Vorgehensweise problematisch. Es findet Racemisierung statt, die man gegebenenfalls über die Reaktionsbedingungen ausschließen muss.¹³⁶

Synthese und präparativer Nutzen des Diolepoxids 88

Aus der Untersuchung des Reaktionsverlaufs von *anti*-Benzoldioxid (**79**) mit Wasser ergeben sich zwei Konsequenzen. Zum einen sollte das *mono*-Epoxid **88** aus der Reaktionsmischung nach ca. 8 h in größeren Mengen isolierbar sein. Da das Diolepoxid **88** ein biologisch aktives Molekül darstellt (α -Glucosidase-Inhibitor), wäre über diesen Zugang ein alternativer Weg im Vergleich zu den Arbeiten von *Berchtold* (1985) möglich.¹³⁷ Zum anderen ist **88** ein interessanter Synthesebaustein,¹³⁸ den man durch Zusatz eines zweiten Nucleophils zur wässrigen Reaktionslösung (nach ca. acht Stunden) direkt umsetzen kann. Diese Vorgehensweise ist dann sinnvoll, wenn das gebildete Produkt auf anderen Wegen ausgehend von *mono*-Epoxid **37** nicht erhalten werden könnte (Schema 22). Beispiele dafür sind Umsetzungen mit basischen Reagentien wie NH_3 (man erhält ausgehend von **37** 1,4-disubstituierte Produkte) oder die Synthese der *mono*-Halogen-Verbindungen (basenlabile Produkte, X=Halogen in **97**).

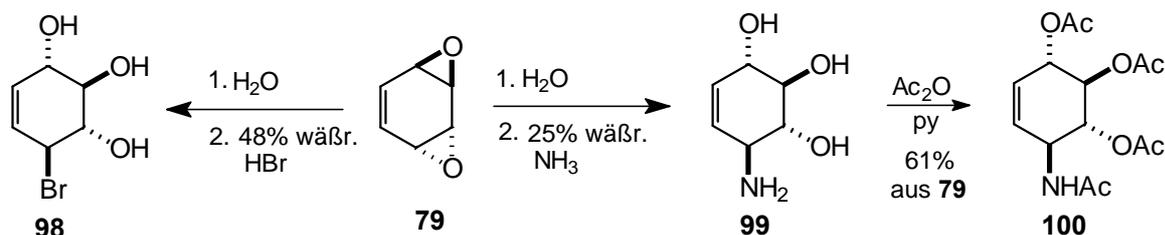


Die Isolierung des reinen Epoxids **88** aus der Reaktion von Benzoldioxid **79** mit H_2O erfolgte durch Abbruch der Umsetzung nach ca. 8 h. Entfernen des Wassers und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel ergab **88** als farbloses Öl (60%, nicht optimiert), welches schmierig fest wurde. Die Verbindung ist hygroskopisch und nur schwierig aufzureinigen. Für präparative

Anwendungen reicht es jedoch aus, **88** nicht zu isolieren, sondern das Produktgemisch direkt umzusetzen.

Als Beispielreaktionen wurde versucht, die Konduritol-Derivate **98** und **100** darzustellen (Schema 23). Beide Substanzen wären ausgehend von Epoxid **37** nur schwierig zu erhalten und sind u. a. für Azazucker-Synthesen von Bedeutung.¹⁰⁷ Während beispielsweise ein Derivat von Amin **99** nach Ozonolyse der Doppelbindung und Reduktion eine Aza-idose bilden würde, gelänge man nach Austausch (nach S_N2) des Broms in **98** durch eine NH₂-Gruppe und Folgereaktionen zu einer Aza-glucose (1-Deoxynojirimycin).

Schema 23



Im Falle der Bromverbindung **98** konnte zwar die Bildung eines Produktes beobachtet werden, jedoch ließ sich keine einheitliche Substanz isolieren.¹³⁹ Bei Chromatographie an Kieselgel trat zudem Bildung von Konduritol B auf, welches durch Umsetzung des Allylbromids **98** mit Feuchtigkeit zu erklären ist. Eine Optimierung der Aufarbeitung wurde nicht vorgenommen. Die Bildung des Aminokonduritols **99** war hingegen wenig problematisch. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Zusatzes von Ammoniak zur wässrigen Reaktionslösung erhielt man ein Rohprodukt mit Anteilen von > 80% an Amin **99**. Eine Addition von NH₃ über einen S_N2'-Mechanismus wurde nicht beobachtet. Die NMR-Spektren der erhaltenen Rohprodukte zeigten jeweils noch 1,4-Diamin (aus Resten von **79**) und Konduritol B (**89**). Die Beteiligung des *meso*-Epoxids **93** (vgl. Schema 21) wurde nicht untersucht und kann nicht ausgeschlossen werden. In den Produktspektren finden sich allerdings keine Hinweise auf **93**. Zur Charakterisierung wurde **99** in das Acetat **100** überführt, welches nach Umkristallisation aus EtOH analysenrein zu 61% erhalten werden konnte (Schmp.: 157 °C, Lit.:¹⁴⁰ 158 °C).

Die in diesem Kapitel angeführten Versuche zeigten neue Reaktionsmöglichkeiten der Epoxid-Bausteine **37** und **79**. Der Einsatz des *mono*-Epoxids **37** ergibt bei Einhaltung von neutralen oder sauren Bedingungen mit verschiedenen Nucleophilen zuverlässig einheitliche Produkte. Bei Verwendung von *anti*-Benzoldioxid **79** oder Diolepoxid **88** führt gegebenenfalls erst die Wahl der Reaktionsbedingungen zum Erfolg. Ein S_N2'-Angriff oder Payne-Umlagerung lassen sich eventuell durch Wahl der Lösungsmittel vermeiden. Mit vorgeschalteter Racematspaltung sind alle Umsetzungen mit beiden Enantiomeren möglich und liefern nützliche Konduritol-Verbindungen.

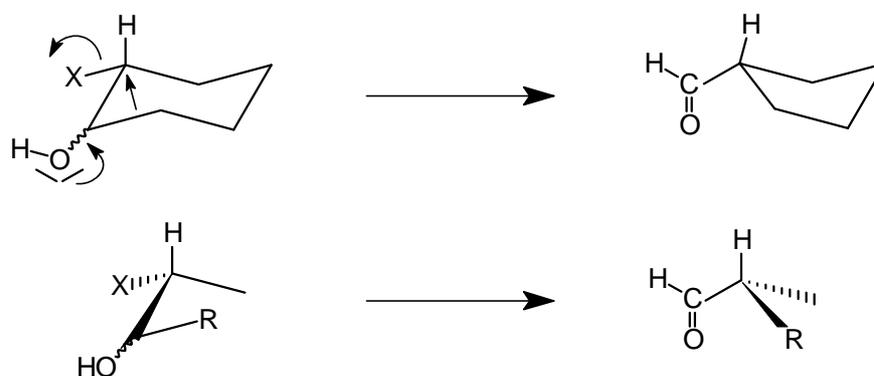
2.1.8 Synthese funktionalisierter Cyclopentane über Ringverengung

Die Ringverengung bzw. die Ringerweiterung bieten eine elegante Methode, in Synthesekonzepten von Ringsystemen von einer auf die andere Ringgröße zu wechseln. Erreicht man eine Ringverengung eines unverzweigten Cyclohexanderivats, so erhält man einen verzweigten Fünfring-Carbocyclus. Biologisch und synthetisch relevante Substanzen sind in dieser Gruppe zahlreich vertreten (Nucleosid-Analoga, Glycosidase-Inhibitoren etc., vgl. Abbildung 5).

Es bestand daher Interesse, die Cyclohexan-Verbindungen aus der Racematspaltung mit PPL auch für die Synthese enantiomerenreiner verzweigter Cyclopentanderivate zu nutzen. Bisherige Untersuchungen von *Riedel* (1996) im Rahmen einer Diplomarbeit hatten allerdings keine präparativ nutzbare Ringverengung ausgehend von zentralen Zwischenstufen der „Dibromdiol-Route“ ergeben.⁹² Es war zunächst geplant, verschiedene Substanzen der eigenen Arbeit auf ihr Ringverengungspotenzial zu testen, auch wenn es sich dabei nicht mehr um zentrale Bausteine handelte. Es stellte sich weiterhin die Frage, wie ein Molekül auszusehen hat, welches problemlos eine Ringverengung eingeht.

Das Prinzip einer Ringverengungsreaktion ist im Wesentlichen bei allen Reaktionen gleich, nur kann man sich unterschiedlicher Edukte und Reagentien bedienen. Der Mechanismus für einen in dieser Arbeit häufig verwendeten Typ der Ringverengung am Cyclohexansystem ist in Abbildung 32 dargestellt. Man benötigt ein System mit einer Austrittsgruppe X (X = OMe, OTos, Br, N₂⁺ etc.) und einem Atom mit freien Elektronenpaaren (meist O) in Nachbarschaft dazu. Die Reaktion wird entweder dadurch entscheidend getrieben, dass die Austrittsgruppe X aus dem Molekül drängt (bei N₂⁺ der Fall), oder die X benachbarte Hydroxyfunktion deprotoniert wird und damit ein Elektronendruck entsteht.

Abbildung 32



Stereochemischer Verlauf der Ringverengung an Cyclohexanderivaten

Für eine erfolgreiche Verengung ist dann die Stellung der beiden Substituenten am Sechsring entscheidend. Die austretende Gruppe X *muß* äquatorial stehen, damit Sie rückwärtig von der, zu ihr antiperiplanar stehenden, C-C-Bindung substituiert werden kann. Die Stereochemie der benachbarten OH-Gruppe ist dagegen nicht entscheidend, idealerweise ebenfalls äquatorial.

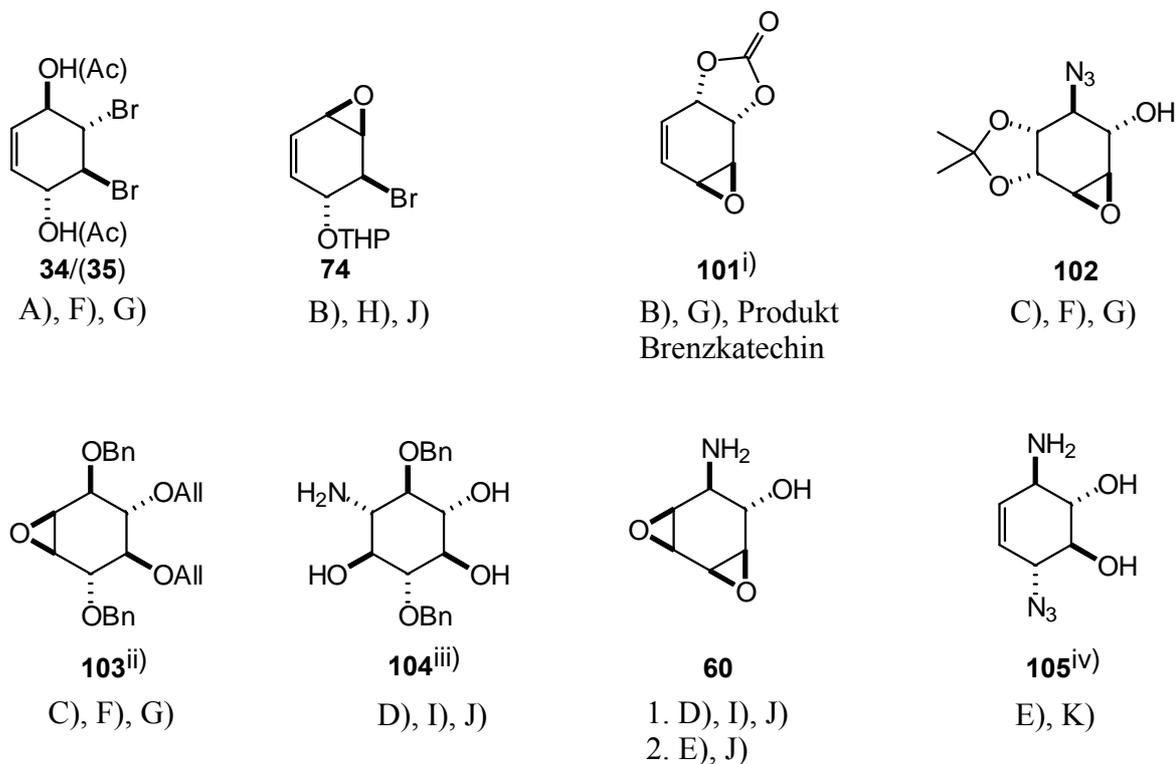
Die Ringverengung verläuft stereospezifisch über eine S_N2-Substitution am Zentrum der austretenden Gruppe. Die Kohlenstoff-Bindung mit dem Rest R drängt formal unter Inversion den Rest X aus dem Molekül. Die gebildete Aldehydseitenkette kommt dabei auf der gleichen Seite des Moleküls zu liegen, wie schon vorher die Austrittsgruppe X, damit ist im Cyclopentan die Stellung der Substituenten definiert. Die bisherigen Ausführungen zum Mechanismus lassen erkennen, dass gewisse Voraussetzungen für eine erfolgreiche Ringverengung gegeben sein müssen. Allerdings gibt es eine Menge von Nebenreaktionen (Ketonbildung, Substitution, Epoxidbildung etc.), in die ein Molekül anstatt Ringverengung ausweichen kann.¹⁴¹

Von analytischer Seite ist eine Ringverengung einfach zu erkennen, im Protonenspektrum erscheint bei ca. 9.7 ppm ein Signal des Aldehyds, welches in der Regel fernab von weiteren Resonanzen liegt. Es macht sich daher bei Betrachten der Roh-NMR-Spektren von Ringverengungsversuchen bei Auftreten des Aldehydsignals schnell Freude breit, die meistens nach Vergleich der Intergrale schnell wieder weicht. Häufig liegt der gebildete Aldehyd nur in Spuren vor.

Die Abbildung 33 zeigt Substanzen, die in Ergänzung zu den Versuchen von *Riedel* im Rahmen der eigenen Arbeiten verwendet wurden und die ebenfalls keine Ansätze für präparativ nutzbare Ringverengungen ergaben. Es wurden dabei verschiedenste Reaktionsbedingungen bzw. Verengungsmechanismen getestet. In der Hauptsache kam die Diazotierung von Aminoalkoholen und die Epoxidöffnung mit LiBr/HMPT zur Anwendung. Letztere Methode ist vielfach von *Magnusson* und Mitarbeitern zur Verengung von pyranoiden Sechsringen verwendet worden. Die Reaktionsbedingungen und Produkte sind jeweils angegeben (große Buchstaben).

Eine Ausnahme bildete dabei die Reaktion von Amin **104** bei Umsetzung mit NaNO₂. Eine Optimierung der Versuchsbedingungen oder in situ Reduktion des gebildeten Aldehyds wurde nicht durchgeführt, könnte aber präparative Mengen an Fünfring liefern.

Abbildung 33



i) Synthese nach *Bien*^{87b}, ii) Synthese nach *Block*¹⁴², iii) Synthese ausgehend von Azid **53b** in Lit. [142] mit H₂/EtOH/Lindlar (Pd/CaCO₃/5% Pb), iv) Aus Azid **53** mit 25% wässr. NH₃ als Gemisch mit NH₄Br. A) Umsatz mit Iodosobenzol, H₂SO₄, H₂O;¹⁴³ B) Umsatz mit LiBr, HMPT, bz, Δ;¹⁴⁴ C) Umsatz mit LiBr, DME, Δ;¹⁴⁴ D) Umsatz mit NaNO₂, H₂O, AcOH¹⁴⁵ dann wässrige Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃; E) Umsatz mit NaNO₂, H₂O, AcOH dann NaBH₄ (Lit. diese Arbeit, s.u.); F) Edukt zurück; G) keine Spur Aldehyd (NMR); H) Aldehyd in Spuren (NMR); I) deutlich Bildung Aldehyd (NMR); J) Hauptsächlich andere Produkte; K) Hauptprodukt ein Sechsring.

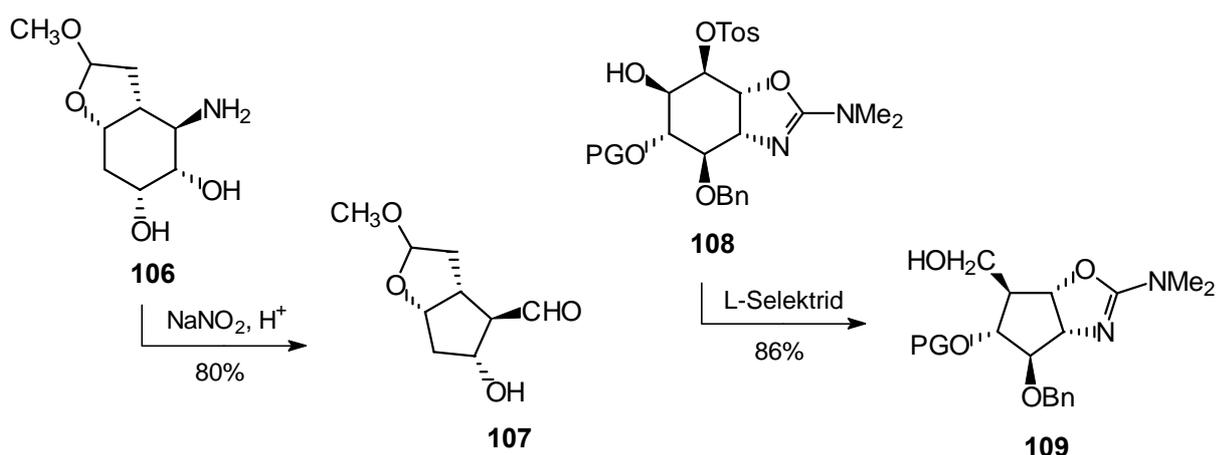
Wenig erfolgreiche Ringverengungsversuche

Auf die nur untergeordnete Tendenz zur Bildung eines Cyclopentansystems ausgehend von Amin **60**, welches verschiedenen Versuchsbedingungen unterworfen wurde, wird zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal eingegangen. Die Untersuchung der Reaktionsprodukte bei Einsatz des Allylamins **105** bestätigten die Ergebnisse von *Riedel*, dass bei derartigen Systemen hauptsächlich Substitution in Allylposition stattfindet.⁹²

Zusammen mit den Arbeiten von *Riedel* ergab sich schon eine beträchtliche Anzahl von Versuchen, die keine nutzbare Ringverengung lieferte. Betrachtet man die Literatur, so gibt es nicht viele Textstellen für hervorragend ablaufende Ringverengungen mit komplexen Cyclohexan- oder Cyclohexenverbindungen. Zwei erstaunlich gut verlaufende Fünfring-

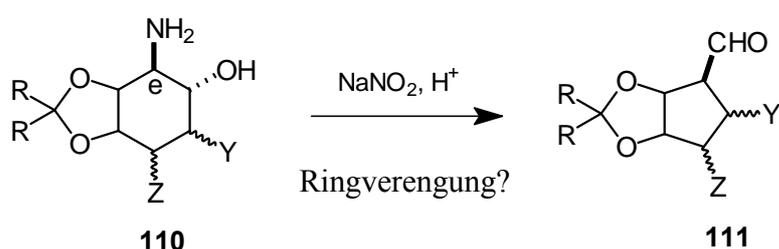
synthesen (mit Ausbeuten >80%) sind von *Woodward* et al. (1973, Synthese von Prostaglandin $F_{2\alpha}$)¹⁴⁶ und *Kuzuhara* et al. (1991) beschrieben (Schema 24).¹⁴⁷ Während *Woodward* darauf hinweist, dass für die erfolgreiche Reaktion von **106** nach **107** die äquatoriale Stellung der diazotierten Aminogruppe entscheidend ist, argumentiert *Kuzuhara* zusätzlich mit der begünstigten Bildung von *cis*-verbrückten Fünfringen im Produkt **109**. Dies könnte auch den Ausschlag für die hohe Ausbeute der Reaktion zu **107** gegeben haben, denn dort liegen im Produkt ebenfalls zwei Fünfringe *cis*-verbrückt vor. Mittels geometrieoptimierter Molekülberechnungen mit dem Programm HyperChem¹⁴⁸ ließ sich kein theoretischer Beleg für diesen Sachverhalt ermitteln. Signifikante Änderung der Winkel im Edukt bei Übergang vom monocyclischen zu *cis*-verknüpftem bicyclischen System ergeben sich nicht. Die beiden in Schema 24 dargestellten Reaktionen wurden daher rein empirisch als Musterbeispiele für erfolgreiche Ringverengungen angesehen.

Schema 24



In Anlehnung an die Verengung von **106** wurde als Testsystem der Aminoalkohol **110** angestrebt (Schema 25). Die Verbindung **110** enthält die Struktureinheit von **106** und an die Stellung der Substituenten Y und Z war nur die Bedingung geknüpft, dass die Aminogruppe in einer äquatorialen Position zu liegen kommt.

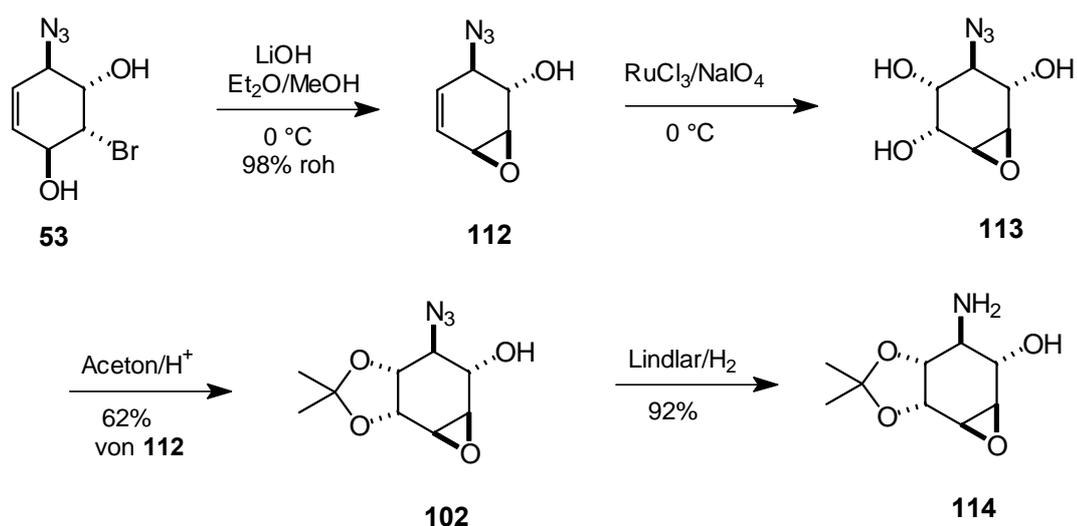
Schema 25



Sollte über **110** eine präparativ nutzbare Synthese der polyfunktionalisierten Cyclopentane **111** möglich sein, so könnten ausgehend von dieser Leitreaktion weitere Strategien zu Fünfringen erarbeitet werden. Der zur erfolgreichen Ringverengung geforderte ankondensierte Ring entspricht in dieser Form auch gleichzeitig der *cis*-Diol-Einheit einer Carba-Ribose. Eine Synthesestrategie zum Aufbau von Nucleosidanaloga wäre somit denkbar (vgl. Neplanocin A (**3**), Abbildung 1).

Zum Aufbau des Testsystems wurde eine Synthese ausgehend von Azid **53** gewählt, welches in zwei Schritten aus den Produkten der Racematspaltung verfügbar ist (Schema 26). Die Umsetzung von **53** mit Base führte dabei zum Epoxid **112**, welches aus Arbeiten von *Bien* bekannt war.⁸⁷ Verbindung **112** ist nicht sehr stabil und zersetzt sich langsam bei Raumtemperatur.

Schema 26

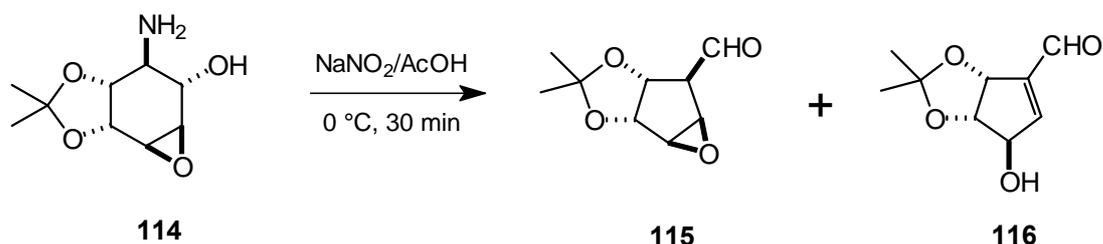


Die direkte Umsetzung in einer *cis*-Dihydroxylierung¹⁴⁹ des Epoxyalkens **112** ergab nur ein Triol-Isomer **113** in ca. 75% Ausbeute. Die Kopplungskonstanten des Produktes **113** bestätigten eindeutig die Erwartung, dass das Oxidationsreagenz von der sterisch weniger gehinderten Unterseite des Moleküls angegriffen hatte. Mit der Überführung der Diolstruktur in einen Isopropyliden-Fünfring war das gewünschte Strukturelement bereits aufgebaut. In einer Rohausbeute von 62% war die Azidverbindung **102** ausgehend von **112** verfügbar. Durch Umkristallisation konnte **102** in analysenreiner Form als farblose Nadeln gewonnen werden, eine Voraussetzung für die erfolgreiche katalytische Hydrierung mittels Lindlar-Katalysator (Pd/CaCO₃, 5% Pb). In Analogie zur Umsetzung des Azids **58** (vgl. Schema 7) erhielt man den Aminoalkohol **114** in Form eines gräulichen Feststoffs.

Mit Verbindung **114** war nun in sechs Schritten von Diol **34** das Testsystem aufgebaut. Die geforderten stereochemischen Voraussetzungen der Leitstruktur **110** erfüllt **114**, wenngleich durch die Anwesenheit des Epoxidreings eine Verzerrung zu Ungunsten einer Ringverengung befürchtet werden konnte.

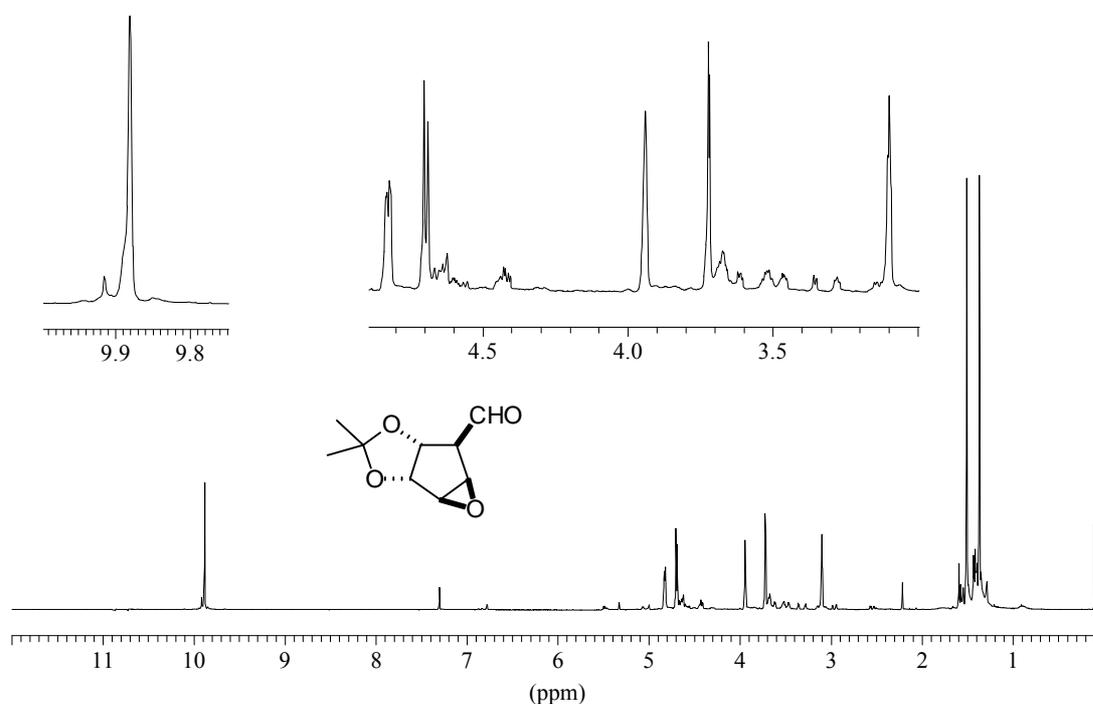
Die Umsetzung des Aminoalkohols **114** mit NaNO_2 in wässriger Essigsäurelösung führte zu einem Rohprodukt in 52%iger Ausbeute, welches zum ersten Mal (bezogen auf die eigenen Arbeiten und die von *Riedel*) einen Aldehyd als Hauptprodukt zeigte (Schema 27).

Schema 27



Die NMR-Spektren ließen sich mit der erwarteten Struktur **115** in Übereinstimmung bringen, wenngleich die Kopplungskonstanten im Protonenspektrum keine Aussage über die Stereochemie des neu gebildeten Zentrums geben konnten (Abbildung 34).

Abbildung 34

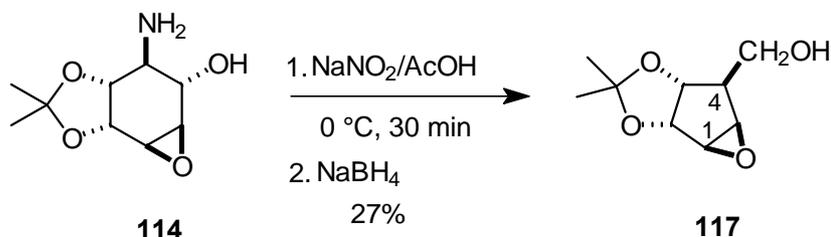


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aldehyds **115** (CDCl_3)

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ließ sich noch zu geringen Anteilen eine zweite Aldehydkomponente erkennen, die bei Stehenlassen der NMR-Probe zunahm und auch bei Behandlung von **115** mit Base (neben Zersetzung) gebildet wurde. Über β -Elimination des Epoxids **115** ist die Bildung des ungesättigten Systems **116** anzunehmen. Vergleich mit den NMR-Daten einer ähnlichen Struktur belegen diese Vermutung.¹⁵⁰ Allerdings gelang die gezielte Überführung des Cyclopentans **115** in das Cyclopenten **116** ohne Verluste durch Nebenprodukte bisher nicht. Zum Erfolg werden für diesen Schritt wahrscheinlich nur saure Bedingungen führen, da Aldehyde wie **115** und **116** in der Regel basenlabil sind.

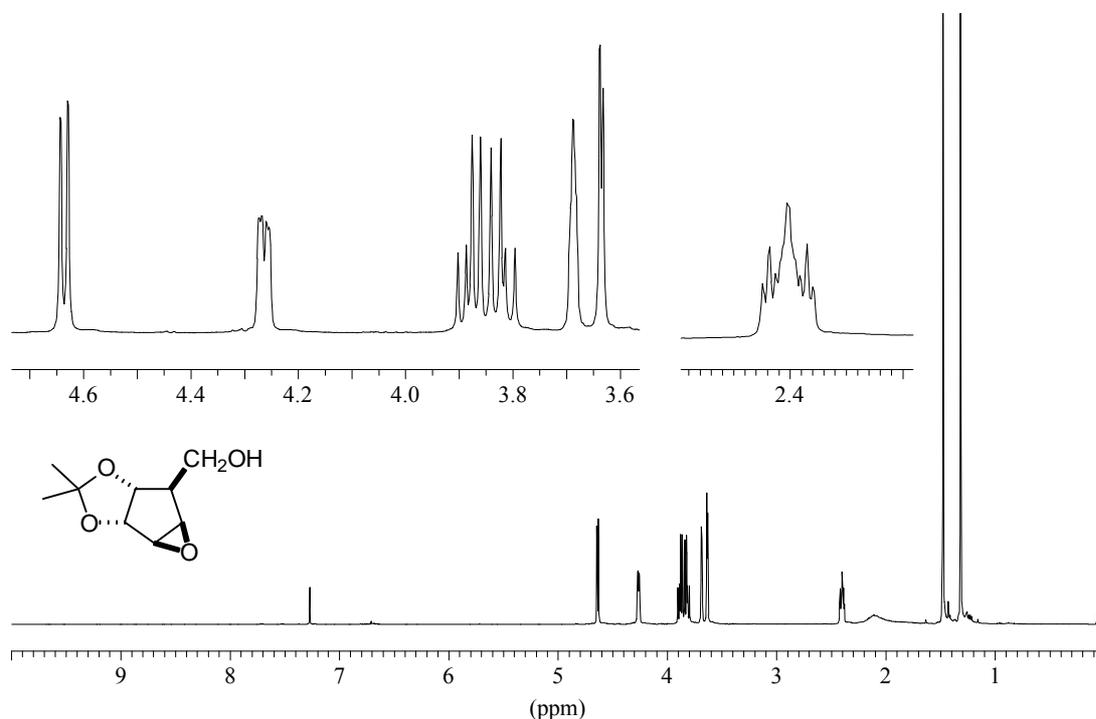
In einem weiteren Versuch wurde der essigsäuren Lösung der Ringverengung von **114** zum Ende NaBH_4 zur direkten Reduktion des Aldehyds zugesetzt (Schema 28). Nach nicht optimierter Reaktionsführung erhielt man ein Rohprodukt zu 54%, welches zu ca. 80% das Cyclopentan **117** zeigte (bestätigt durch GC). Das Roh-NMR-Spektrum ließ zudem keine Hinweise auf ein Reduktionsprodukt des Aldehyds **116** erkennen. Damit scheint gesichert, dass der Borhydrid-Zusatz keinerlei β -Eliminierung auslöst und die Ringverengungs-Reduktionssequenz selektiv das 5-Ringderivat **117** ergibt. Nach Chromatographie an Kieselgel konnte der Carbocyclus **117** als farbloses Öl (27%) rein erhalten werden.

Schema 28



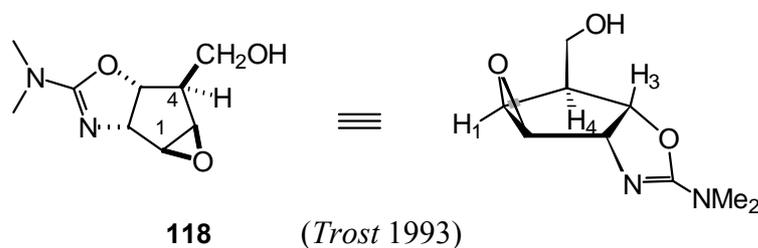
Die Veränderung vom Sechsring zum Hydroxymethyl-verzweigten Cyclopentan erkennt man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 35) am Auftreten der Signale für eine Methylengruppe bei 3.79–3.91 ppm ($^{13}\text{C-NMR}$: 61.9 ppm). Das Proton H-4 der Verzweigungsstelle liegt bei 2.40 ppm als $\psi\text{t}\psi\text{t}$ durch zwei große Kopplungen ($^3J = 6\text{--}7\text{ Hz}$) zu den Wasserstoffen der Seitenkette und zwei kleinen Kopplungen ($^3J = 1\text{--}3\text{ Hz}$) zu seinen Nachbarn H-1 und H-5.

Abbildung 35

 $^1\text{H-NMR}$ des Cyclopentans **117** (CDCl_3)

Das Cyclopentansystem **117** ist bisher nicht in der Literatur beschrieben und konnte daher nicht mittels Referenzdaten oder Derivatisierung charakterisiert werden.¹⁵¹ Von Bedeutung ist im Wesentlichen die Zuordnung des Stereozentrums an C-4, welches bei der Reaktion neu gebildet wird. Verbindung **117** ist ähnlich einer Substanz **118** des Zugangs von *Trost* et al. (1993) zu Allosamizolin, der Untereinheit von Allosamidin (Abbildung 44).¹⁵²

Abbildung 44

**118** (*Trost* 1993)

verwandtes Cyclopentansystem

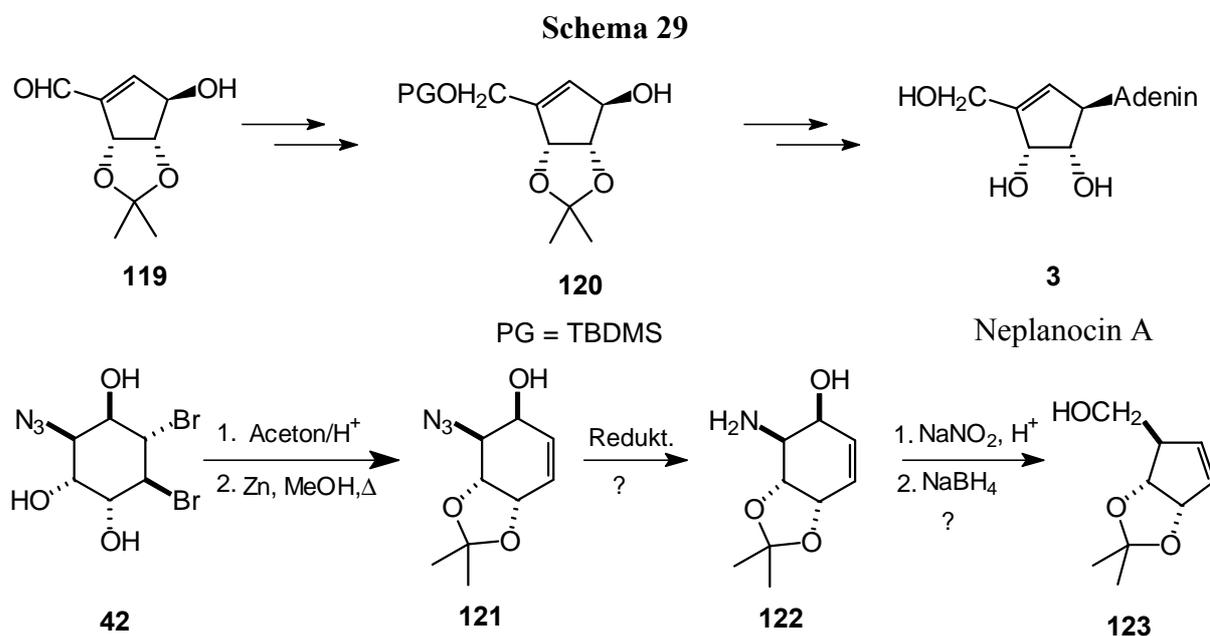
Die von *Trost* getroffene Zuordnung der Stereochemie im Derivat **118** mittels Berechnung der Winkel (H-3/H-4 und H-4/H-5) und seine Argumentation über Kopplungskonstanten deckt sich

mit den Daten aus **117** (H-4 bildet ein $\psi\tau\psi\tau$ s. o.). Zusammen mit den mechanistischen Überlegungen der Ringverengung (vgl. Abbildung 32), kann damit die Konfiguration an C-4 als gesichert angesehen werden.

Es konnte über die erfolgreich verlaufende Ringverengung von Amin **114** im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass es präparativ nutzbare Möglichkeiten gibt, ausgehend von der Racematspaltung des Diacetats **35** zu verzweigten funktionalisierten Cyclopentanen zu gelangen. Die Vermutung von *Kuzuhara* (1991), dass ein vorhandener *cis*-verbrückter Fünfring im System eine Ringverengung stark unterstützt, konnte bestätigt werden. Molekül **114**, das die geforderten Strukturmerkmale enthielt, war bisher das einzige der Arbeiten von *Riedel* und der eigenen, welches eine ringverengte Struktur als Hauptprodukt ergab. Ersetzt man beispielsweise die *O*-Isopropylideneinheit in **114** durch ein Epoxid (siehe *Diepoxid 60*, Abbildung 33), so geht die Bereitschaft des Moleküls zur Ringverengung deutlich herunter. Verschiedenste Reaktionen mit Amin **60** ergaben zwar partiell die Bildung eines Aldehyds, jedoch war dieser nie das Hauptprodukt der Reaktion.

Weitere Versuche auf dem Gebiet der Ringverengungen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt. Es bleibt zu klären, wie weit man sich von der Leitstruktur **114** wieder entfernen kann, ohne die Bereitschaft zur Ringverengung zu verlieren. Prinzipiell ist die in diesem Kapitel vorgestellte Ringverengung gut geeignet zur Darstellung von Carba-Ribose-Derivaten, unter denen sich zahlreiche biologisch aktive Moleküle befinden.

Die Optimierung der Ringverengungsreaktion zu Aldehyd **115** und seine gezielte β -Eliminierung zu **116** ergäbe einen Zugang zu Strukturen wie Neplanocin A und Aristeromycin (Schema 29).



Eine von *Ogasawara et al.* (1998) zur Darstellung von (-)-Neplanocin A verwendete Zwischenstufe wäre nach Reduktion der Carbonylgruppe in **116** und Schützen der gebildeten Hydroxymethyleinheit erreicht.¹⁵³ Um (-)-Neplanocin A (**3**) darzustellen, müsste man mit der eigenen Strategie nach der Racematspaltung vom (+)-Acetat **35** ausgehen.

Weiterhin bietet Struktur **114** eine Orientierung, neue Systeme für nutzbare Ringverengungen zu finden. So wurden Synthesen bereits begonnen, die klären sollten ob der ankondensierte Fünfring bei der Ringverengung zwingend direkt neben der Abgangsgruppe zu liegen kommen muß oder sich auch an einer anderen Stelle im Molekül befinden kann. Zudem wurde eine Strategie entwickelt, die unter Verwendung der Moleküle aus Schema 2 (Übertragung der Chaloxonsynthese auf Verbindungen vom Manumycin-Typ) den flexibleren 5-Ringbaustein **123** ergibt (Schema 29). Amin **122**, welches ausgehend von der Racematspaltung in fünf Schritten erreichbar wäre, sollte sich in Analogie zu Amin **114** in einem präparativ nutzbaren Schritt in Cyclopentenol **123** überführen lassen.

Wenngleich in den letzten Jahren einige Beispiele für enantiomerenreine Zugänge zu verzweigten Fünfringen entwickelt wurden, so bietet die hier vorgestellte Strategie ausgehend von den Produkten der Racematspaltung eine Alternative, die für bestimmte Anwendungen konkurrenzfähig sein könnte. Man muss allerdings einplanen, dass die Verengungsreaktion im Rahmen von fünf bis acht Schritten von der Racematspaltung entfernt liegt.

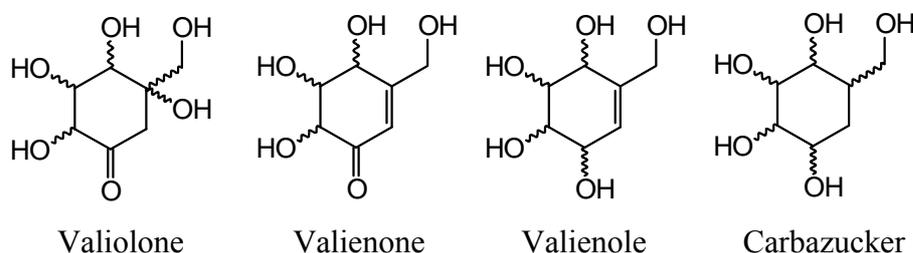
2.2 Zugang zu 2-Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiol 36

2.2.1 Hintergrund und Möglichkeiten

Neben dem allgemeinen Interesse an Zuckeranaloga wurden im Rahmen der Untersuchungen zur Acarbose-Biosynthese der Chemischen Mikrobiologie in Wuppertal Valiolon- und Valienon-Verbindungen als Referenz- und Testsubstanzen benötigt. Da verschiedenste Moleküle mit unterschiedlicher Konstitution und Stereochemie in Frage kamen, war ein chemischer Zugang, der über hochflexible Zwischenstufen verläuft ideal (Abbildung 36).

Ebenso war die Darstellung von Carbazuckern für Bindungsstudien an Lectinen der Mistel von Interesse. Arbeiten auf diesem Gebiet wurden bereits von *Rüggeberg* in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Pfüller (Institut für Phytochemie der Universität Witten-Herdecke) begonnen, allerdings wurden bisher nur wenige Carbazucker getestet.¹⁵⁴

Abbildung 36

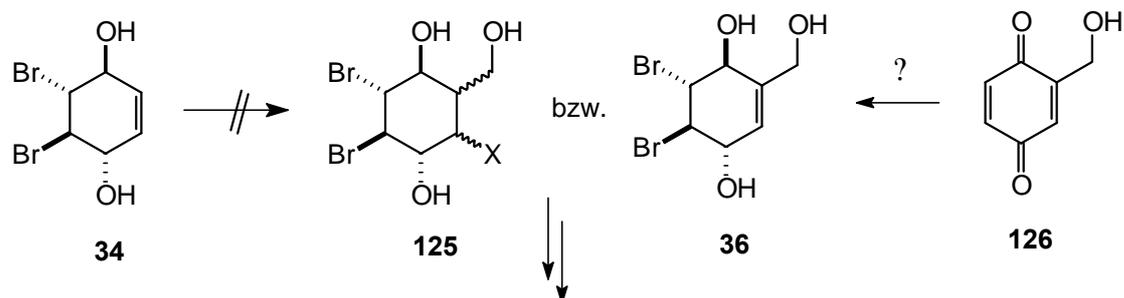


verzweigte Cyclohexanole

Um das Potenzial der Verbindungen aus der Racematspaltung zur Darstellung dieser Systeme nutzen zu können, musste die Einführung einer C-Seitenkette gelingen. Aus den Untersuchungen von *Bien* und *Braun* war anzunehmen, dass die Einführung eines C₁-Restes zwar möglich ist, aber die erhaltenen Bausteine sich in ihrer Flexibilität nicht sehr von *chiral pool*-Produkten unterscheiden. Eigene Versuche zur Darstellung verzweigter Systeme mittels Öffnung von Epoxiden zentraler Zwischenstufen mit Kohlenstoffnucleophilen waren zudem nicht sehr erfolgreich (Kapitel 2.1.6).

Eine interessante Substanz mit flexiblem Synthesepotenzial zur Darstellung von Valiol- und Valiolonderivaten sowie Carbazuckern ist das verzweigte Dibromdiol **36** (Schema 30). Versuche von *Bien* zur Darstellung von **36** bzw. einer entsprechend gesättigten Verbindung **125** ausgehend von Dibromdiol **34** ergaben jedoch keinen Zugang.^{87b}

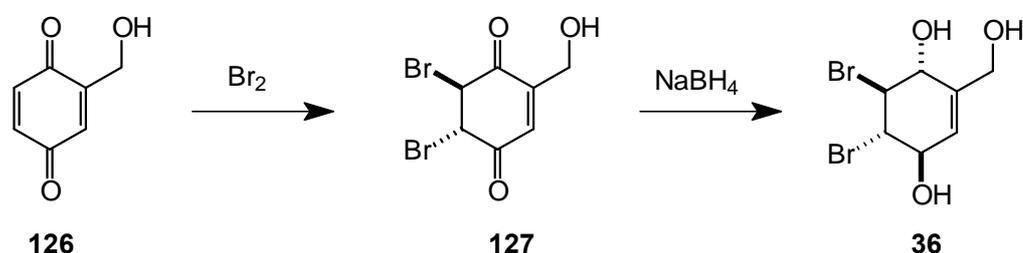
Schema 30



verzweigte Konduritole
und Valienole, Valiolo und Valionone,
Carbazucker

Die formale Addition einer Hydroxymethyl-Einheit an die Doppelbindung in **34** wurde im Rahmen der eigenen Arbeiten nicht weiterverfolgt, sondern es wurde ein neuer Ansatz gewählt, das System **36** ausgehend von einem substituierten *p*-Benzochinon aufzubauen. Derartige Strategien, substituierte Benzochinone in verzweigte Dibromdiole zu überführen, waren bisher nicht beschrieben. Ähnlich wie in den ursprünglichen Arbeiten von *Stegelmeier* (1978) zum Dibromdiol **34** musste man darauf hoffen, dass der Reduktionsschritt mit NaBH_4 vom Dibromdion **127** zum Diol **36** in akzeptablen Ausbeuten das *all-trans* Isomere liefert (Schema 31).⁹³ Im unverzweigten Fall entsteht dieses Isomer zu ca. 80–90% neben anderen Stereoisomeren und aromatischen Verbindungen.

Schema 31



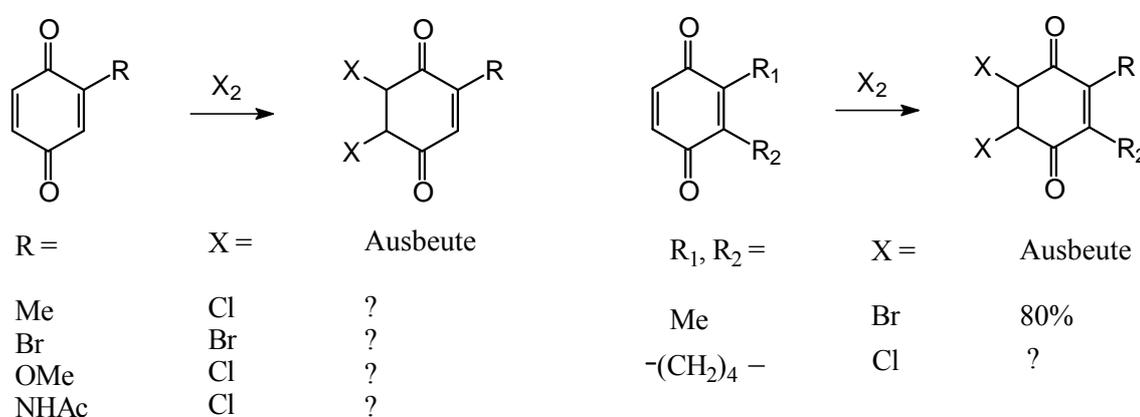
Für den ersten Schritt, die Bromierung des Chinons **126**, kam für das substituierte System noch ein Problem hinzu. Da zwei unterschiedliche Doppelbindungen zur Verfügung stehen, erschien eine selektive Reaktion der freien auf den ersten Blick abwegig. Die Literatur zur Reaktion von Brom und Chlor an substituierte Chinone ließ allerdings Hoffnung aufkommen. Aus der überwiegenden Zahl der gefundenen Beispiele, hauptsächlich sehr alte Literaturstellen, ging

hervor, dass häufig die unsubstituierte Doppelbindung zuerst mit dem Halogen umgesetzt wird. Dieses Ergebnis war in seiner Eindeutigkeit überraschend. So schreibt Otto Dimroth 1926:

„Diese Substituenten der Klasse I: CH₃, NHC(=O)CH₃, OCH₃ begünstigen also beim Chinon nicht die Addition an die Doppelbindung, an der sie selbst sitzen, die Addition erfolgt vielmehr an der nicht substituierten Doppelbindung.“

Einige Beispiele dazu sind in Schema 32 wiedergegeben. Das jeweils alternative Dihalogenid schien dabei nicht beobachtet worden zu sein.¹⁵⁵

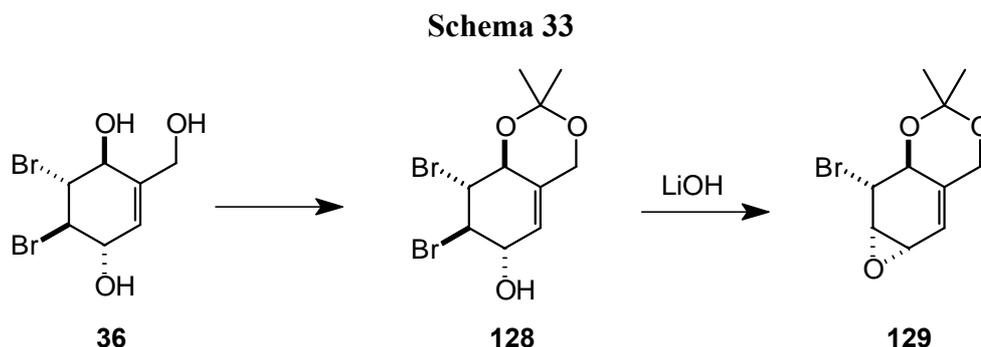
Schema 32



Eine Ausnahme unter den vorhandenen Beispielen bildet die Reaktion von Acetyl-1,4-benzochinon mit Chlor (nicht abgebildet).¹⁵⁶ In diesem Fall wird zuerst das höher substituierte Dihalogenid gebildet. Interessanterweise berichten die Autoren, dass man nach Acetalbildung in der Seitenkette wieder das andere Substitutionsprodukt in 91% Ausbeute erhält.

Es ließ sich jedoch keine Textstelle finden, in der ein Molekül mit einer Hydroxymethyl- oder äquivalenten Seitenkette umgesetzt wurde. Sollte die Halogenierung für eine Verbindung **126**, wie die Beispiele in Schema 32 erhoffen lassen, selektiv ablaufen, so könnte dies ein Zugang zum substituierten Dibromdiol **36** sein.

Die Vorteile von Diol **34** und Acetat **35** für die Naturstoffsynthese sind neben der Flexibilität der Bromdiol-Einheiten, die C₂-Symmetrie der zentralen Zwischenstufen und die einfache Racematspaltung. Ein neuer Baustein wie **36** wäre nicht C₂-symmetrisch, jedoch sollten selektive Reaktionen mittels einfacher Schutzgruppen-Chemie möglich sein (Schema 33).



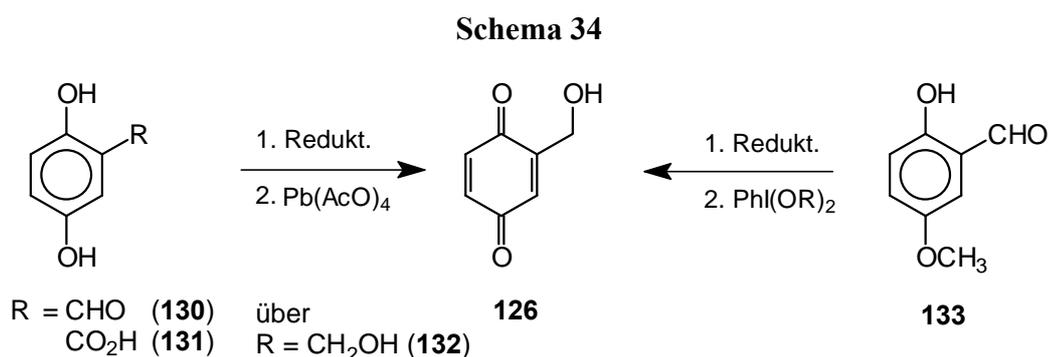
Um enantiomerenreine Zielmoleküle zu erhalten, müsste für ein verzweigtes Dibromdiol eine Racematspaltung entwickelt werden. Da als Referenz für isolierte Moleküle oder mikrobiologische Tests auf Aktivität eines Enzyms in der Regel das racemische Substrat ausreicht, wurde dieser Nachteil zunächst in Kauf genommen.

Im Folgenden ist der Aufbau eines hydroxymethyl-substituierten Chinons beschrieben und anschließend die Versuche zur Bromierung und Reduktion.

2.2.2 Aufbau des Hydroxymethyl-*p*-benzochinons

Darstellung aus Derivaten des Gentsylalkohols

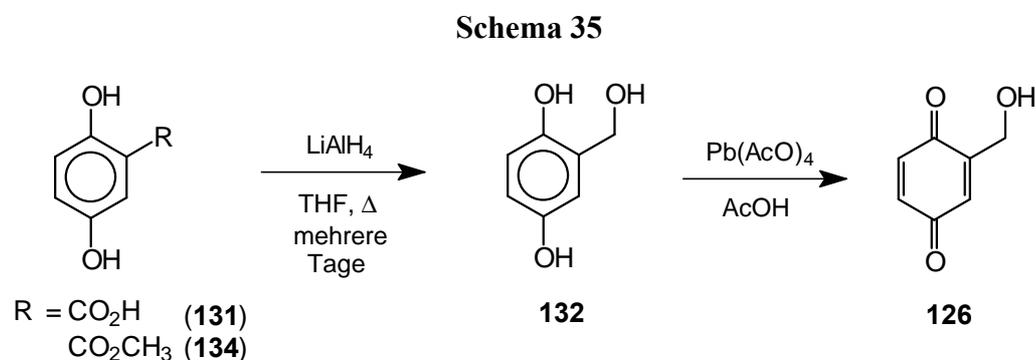
Das gewünschte Hydroxymethyl-substituierte Benzochinon **126** (Gentsylchinon) war bekannt und ist hauptsächlich von *Ichihara et al.* in den 70er Jahren zur Synthese von biologisch aktiven Epoxyketonen (Epoxydon, Phyllostatin)¹⁵⁷ und verzweigten Cyclohexanepoxiden (Crotepoxid,¹⁵⁸ Senepoxyd¹⁵⁹) benutzt worden. Gentsylchinon ist nicht käuflich, kann aber über die Oxidation von Gentsylalkohol **132** (2,5-Dihydroxybenzylalkohol) oder dessen Derivate gewonnen werden (Schema 34). Ebenso ist der Alkohol **132** nicht im Handel zu erwerben, sondern nur der entsprechende Gentsinaldehyd **130** (2,5-Dihydroxybenzylaldehyd) und die Gentsinsäure **131** (2,5-Dihydroxybenzoesäure), d.h. es bedarf eines zweistufigen Prozesses, um zum Chinon **126** zu gelangen.



Die Arbeiten von *Ichihara*¹⁶⁰ (1980) zum Chinon **126** beruhen auf der Oxidation von Gentsylalkohol **132** mit Bleitetraacetat nach einer Vorschrift von *Brack* (1947).¹⁶¹ Dort ist die Isolierung des Benzylalkohols **132** aus dem Kulturfiltrat eines *Penicillium*-Stammes beschrieben. Aus dem Aldehyd **130** oder durch Reaktion von Hydrochinon mit Formaldehyd in einer Autoklavreaktion¹⁶² lässt sich **132** nach *Bruce*¹⁶³ (1966) chemisch gewinnen.

Andere Quellen beschreiben die Synthese des Chinons **126** ausgehend vom Aldehyd **133** über Reduktion und anschließender Oxidation des Aromaten. Nach *Kita*¹⁶⁴ (1989) erfolgt die Oxidation mit dem hypervalenten Iod-Reagenz $\text{PhI}(\text{OCF}_3\text{CO})_2$ in 94%iger Ausbeute und in neueren Arbeiten von *Ley*¹⁶⁵ (1999) ist diese mittels polymer gebundenem $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ beschrieben.

Da die beiden Aldehyde **130** und **133** teuer waren, wurde zunächst versucht, von der wesentlich günstigeren Gentsinsäure **131** auszugehen.** Bei dem Versuch die freie Säure **131** mit LiAlH_4 in THF umzusetzen, zeigte sich, dass dies nicht ohne weiteres möglich war (Schema 35). Man benötigte einen sehr großen Überschuss an Lithiumalanat und erst nach mehreren Tagen Reaktionszeit war die Säure mittels DC nicht mehr detektierbar.



** **130**: Fluka: ca. DM 230,- / 25g; **133**: Fluka: ca. DM 420,- / 25g; **131**: Fluka: ca. DM 60,- / 100g

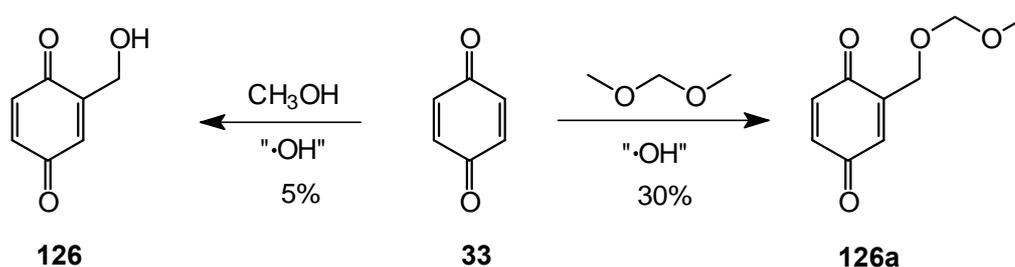
Wenig Abhilfe verschaffte die Überführung der Säure **131** in den Methylester **134**¹⁶⁶ und die anschließende Umsetzung mit LiAlH₄. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erwies sich ebenfalls als problematisch, da bei zu starkem Ansäuern das Phenol **132** Polymerisationsprozesse einzugehen schien, die eventuell auch beim Einengen der erhaltenen organischen Phase im Vakuum auftraten. Bei einem der Reaktionsansätze konnten allerdings aus 2.0 g Säure **131** 1.6 g eines roten Öls erhalten werden, welches direkt in die Oxidationsreaktion eingesetzt wurde. Nach Umsetzung mit Blei-(IV)-acetat¹⁶¹ und Umkristallisation aus Toluol wurden 435 mg des Chinons **126** als braungelber Feststoff erhalten. Diese wurden in Versuche zur Bromierung eingesetzt.

In der oben angeführten Synthesesequenz wurde keine Optimierungsarbeit geleistet, da hauptsächlich mit einer alternativen Darstellungsweise (s. u.) gearbeitet wurde. Eine einfache und günstige Bereitstellung größerer Mengen des Gentsylchinons **126** würde allerdings eine wichtige Verbesserung des Konzeptes zur Synthese des verzweigten Dibromdiols **36** bedeuten.

Darstellung durch radikalische Addition an p-Benzochinon

Eine Alternative zur obigen Sequenz war der Aufbau des Chinons mit Seitenkette über einen radikalischen Additionsprozess an *p*-Benzochinon. *Jacobsen* und *Torsell* (1972)¹⁶⁷ beschreiben im Zusammenhang von Radikalabfangreaktionen mit Chinonen zwei für diese Arbeit interessante Schritte. Es ist die radikalische Addition mittels „Fenton Reagenz“ von Methanol bzw. Dimethoxymethan (DMM) an *p*-Benzochinon (Schema 36).

Schema 36

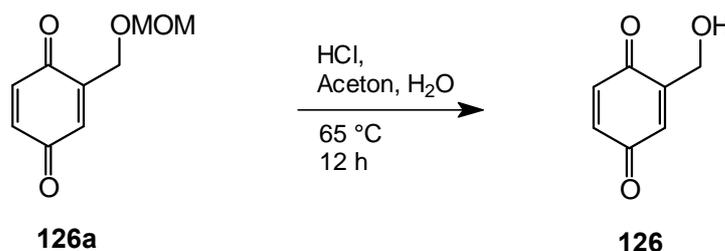


Bei beiden Reaktionen fungiert das Lösungsmittel (Methanol bzw. DMM) als Reagenz und es wird jeweils nur ein Teil des eingesetzten Benzochinons umgesetzt. Als Grund für die schlechte Ausbeute von 5% bei der Reaktion mit Methanol geben die Autoren an, dass in der homogenen Mischung MeOH/H₂O das gebildete Produkt **126** wieder zersetzt wird. Die Reaktion mit MeOH wurde deshalb in dieser Arbeit nicht zum Aufbau herangezogen. Demgegenüber handelt es sich bei der Addition von DMM um eine Zweiphasen-Reaktion (DMM/H₂O) und die Ausbeute wird größtenteils durch den Umsatz bestimmt. Dieser liegt allerdings nicht höher als 50% und man

Versuche, den Umsatz zu steigern, z. B. durch Einsatz größerer Mengen an Fe(II) und H₂O₂, waren nicht erfolgreich, man erhielt Nebenprodukte (evt. Disubstitution am Chinon).

Ein Teil des geschützten Chinons **126a** wurde mit HCl in Aceton entschützt (Schema 38).¹⁶⁷ Dies ergab den Alkohol **126** allerdings nur in mäßiger Ausbeute; da bei der Reaktion u. a. Zersetzung eintrat. Diese Umsetzung eignete sich nicht, um größere Mengen des Gentisylchinons (**126**) darzustellen.

Schema 38

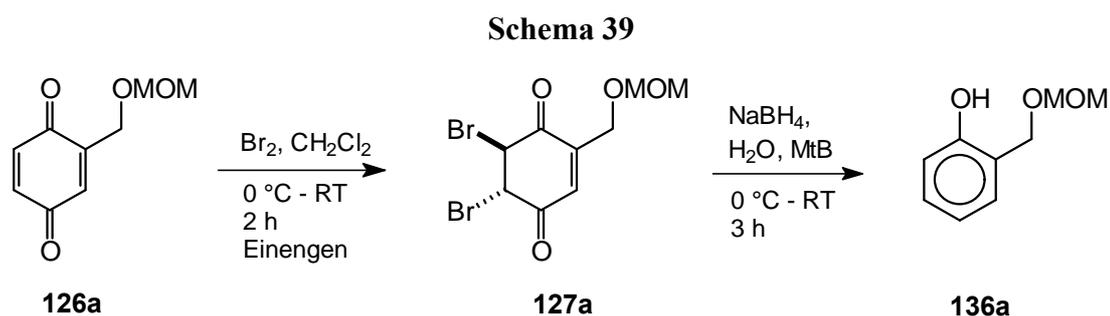


Mit den Gentisylchinonen **126** und **126a** standen nun zwei verzweigte *p*-Benzoquinone für Folgereaktionen zur Verfügung. Die Reaktion zum geschützten Chinon **126a** ergab dabei deutlich mehr Substanz und blieb bis zum Ende dieser Arbeiten die Quelle für das Chinon-Derivat.

2.2.3 Synthese des zentralen Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiols und Derivaten

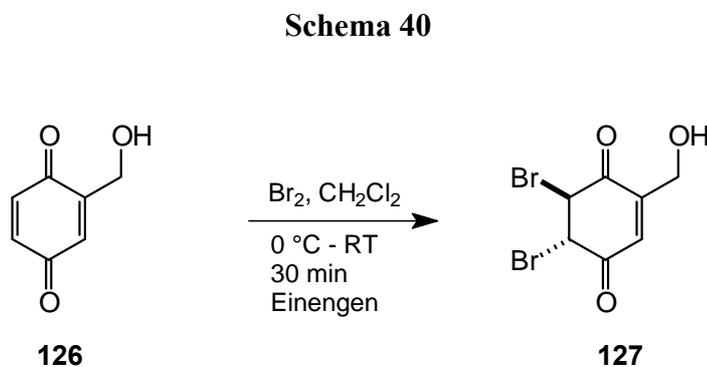
Reaktion mit Brom und Natriumborhydrid

Zuerst wurde das substituierte Chinon **126a** (MOM-Derivat) mit Brom unter den bekannten Bedingungen umgesetzt (Schema 39). Die Reaktionskontrolle per DC zeigte einen vollständigen Umsatz und laut gaschromatographischer Kontrolle entstand überwiegend ein einziges neues Produkt. In den NMR-Spektren des nach Einengen in 94%iger Ausbeute erhaltenen orangen Öls zeigte sich eine Hauptkomponente **127a**, die aus der Bromierung der unsubstituierten Doppelbindung hervorgegangen sein musste. Das Fehlen eines intensiven quartären Kohlenstoffsignals für eine Substitution des Br₂ an der verzweigten Doppelbindung bestätigte, dass diese ungewünschte Reaktion keine Rolle gespielt haben konnte. Es ließ sich jedoch vermuten, dass auch ein entschütztes Molekül vorlag (evt. Reaktion mit HBr im Reaktionsgemisch). Spätere Versuche, das Dibromid **127a** durch Flash-Chromatographie analysenrein zu erhalten, schlugen fehl. Man erhielt immer nur die aus HBr-Eliminierung gebildeten Bromchinone.



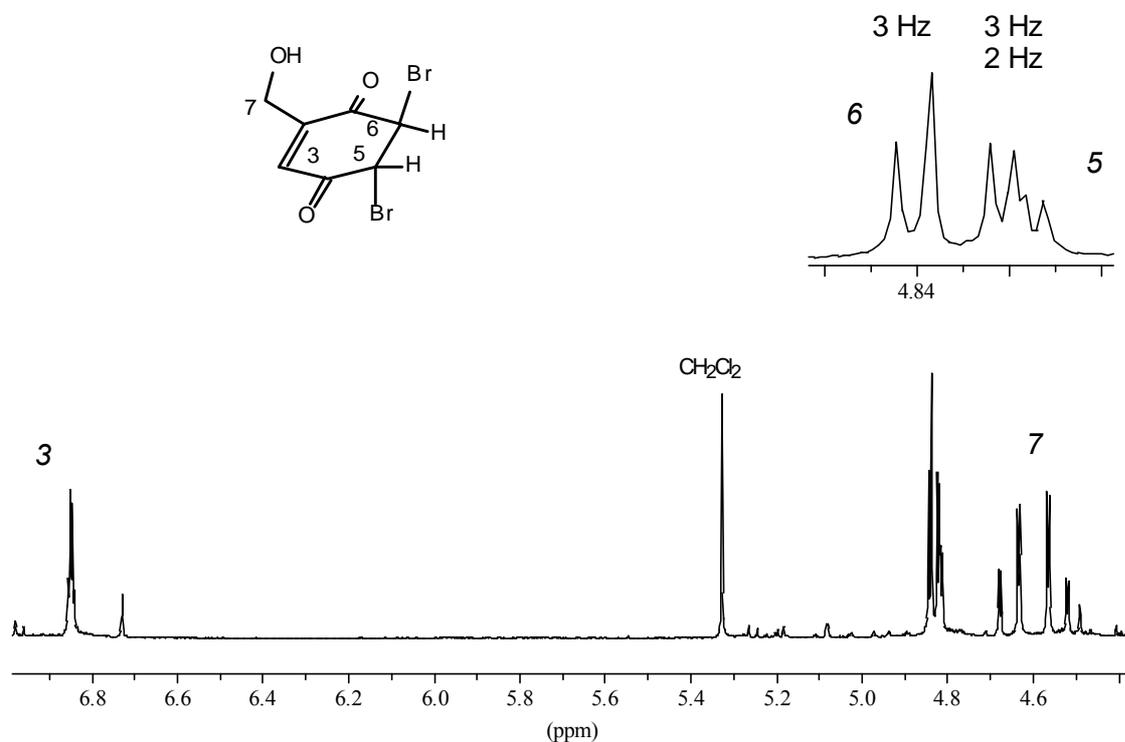
In den ersten Versuchen wurde das Rohprodukt **127a** mit NaBH_4 nach bewährter Vorschrift zur Reaktion gebracht. Schon die geringe Aubeute von 36% ließ nichts Gutes erwarten und die NMR-Spektren zeigten eindeutig einen *mono*-hydroxylierten geschützten Benzylalkohol als Hauptprodukt (vermutlich der MOM-geschützte Salicylalkohol **136a** s. u.).

In parallelen Versuchen wurde das ungeschützte Gentsylchinon (**126**) mit Brom umgesetzt (Schema 40). Bei dieser Reaktion erhielt man in 91%iger Ausbeute ein dunkelbraunes Öl. Die DC-Kontrolle zeigte, wie beim geschützten Chinon **126a**, einen unpolarenen Produktfleck. Im GC ließ sich das Produkt hingegen nicht detektieren.



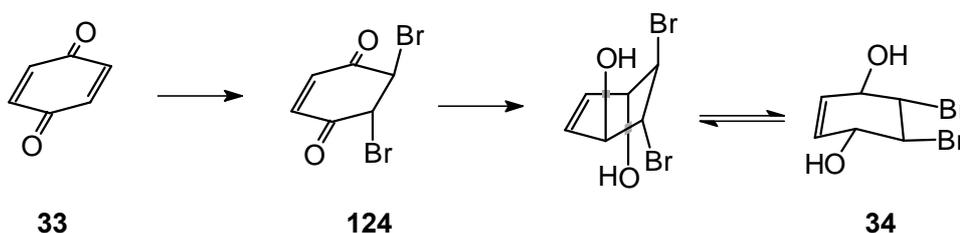
Im Gegensatz zur Reaktion zu **127a** zeigten die NMR-Spektren von **127** fast ausschließlich das gewünschte Dibromdion. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts ist in Abbildung 37 dargestellt.

Abbildung 37

Protonenspektrum von Dibromdion **127** in CDCl_3

Die sekundären Wasserstoffe H-5 und H-6 belegen eindeutig die Halogenierung der unsubstituierten Doppelbindung. Das an der substituierten Doppelbindung bromierte Molekül war, wenn überhaupt, nur in geringen Mengen vorhanden. Die relevanten Protonen H-5 und H-6 bilden ausserdem ein interessantes Kopplungsmuster, welches die Theorie von *Stegelmeier* zu bestätigen scheint (Schema 41).⁹³ Dieser hatte in den Arbeiten zum Dibromdiol **34** die Selektivität der Borhydridreaktion damit begründet, dass im Dion **124** die Br-Atome eine *pseudo-axiale* Stellung einnehmen und im nächsten Schritt das Borhydrid äquatorial angreift und die gebildeten Hydroxygruppen axial aufrichtet. Das entstandene *all-axiale* Produkt gelangt dann über Sesselinversion zum *all-äquatorialen* **34**.

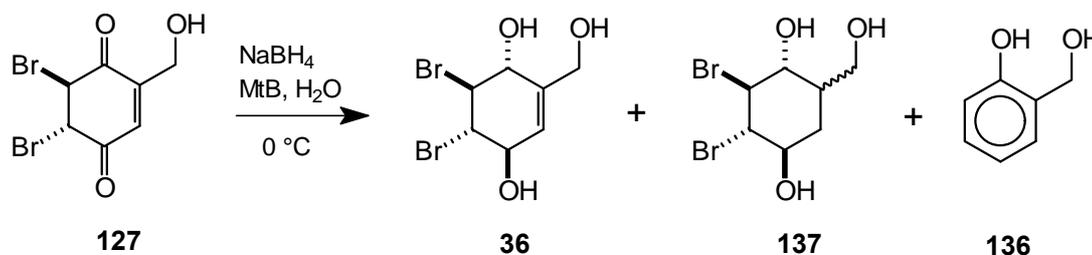
Schema 41



Im Unterschied zu **124**, welches aufgrund seiner C_2 -Symmetrie kein einfaches ^1H -Kopplungsmuster aufweist, ist in **127** die Symmetrie gebrochen und H-5 und H-6 geben separierte Signale (Spreizung in Abbildung 37). Die Kopplungskonstante zwischen diesen beiden Protonen lässt sich mit $J=3$ Hz angeben. Dieser niedrige Wert scheint dafür zu sprechen, dass die Wasserstoffe ein *pseudo*-äquatoriale Position einnehmen. Im Dublett vom Dublett von H-5 findet sich zusätzlich noch eine 4J -Kopplung von 2 Hz zum olefinischen Proton H-3.

Zur Reduktion der Carbonylgruppen wurde das Rohprodukt von **127** bei 0°C in Methyl-*tert*-Butylether und unter starkem Rühren mit wässriger NaBH_4 -Lösung zur Reaktion gebracht. Es wurde wie bei Dibromdion **127a** ein hellbraunes Öl in nur 43%iger Ausbeute erhalten. Die NMR-Spektren ließen die in Schema 42 abgebildeten Verbindungen vermuten.

Schema 42



Die Hauptkomponente war das gewünschte *all-trans*-Dibromdiol **36**, dessen Stereochemie zu einem späteren Zeitpunkt zweifelsfrei bewiesen werden konnte. Überraschend war das Auftreten einer Verbindung **137**, bei der auch ein 1,4-Angriff des Reduktionsmittels eingetreten sein musste. Im Protonenspektrum zeigte sich **137** eindeutig an den Signalen bei 1.36, 1.59 und 2.13 ppm (2 mal CH_2 und $\text{CH-CH}_2\text{OH}$). Diese Beobachtung wurde sowohl bei der bekannten Reduktion von **124**, als auch dem MOM-geschütztem **127a** nicht gemacht. Möglicherweise bewirkt eine Koordination des NaBH_4 an die freie OH-Gruppe in **127** eine 1,4-Addition an das ungesättigte System. Aus dem Reaktionsgemisch konnte mit dem Salicylalkohol **136** noch eine weitere Verbindung zugeordnet werden, die über eine Vergleichsprobe zweifelsfrei charakterisiert wurde. Bei der in Schema 42 angegebenen Reaktion konnte man vermuten, dass das Phenol **136** zunächst bei der Aufarbeitung in der wässrigen Lösung (basisch, NaBH_4) verblieb. Die Substanz **136** ließ sich aus dieser nach Ansäuern in beträchtlichen Mengen isolieren, so dass der Salicylalkohol (**136**) als Hauptprodukt der Reaktion angesehen werden musste. Dies entsprach den Ergebnissen der Reaktion mit der geschützten Komponente **127a** (Schema 39). Der Mechanismus der Bildung dieser aromatischen Verbindung ist unklar,¹⁶⁸ allerdings konnte eine erfolgreiche Strategie nur unter Vermeidung dieses Nebenprodukts geführt werden.

Die Versuche zur Optimierung der Reaktion von Dibromdion **127** mit NaBH₄ über unterschiedliche Bedingungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Die in der Tabelle angegebenen abgeschätzten Mengenverhältnisse stammen aus Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der jeweils erhaltenen Rohprodukte (Reaktion 1 entspricht Schema 42).

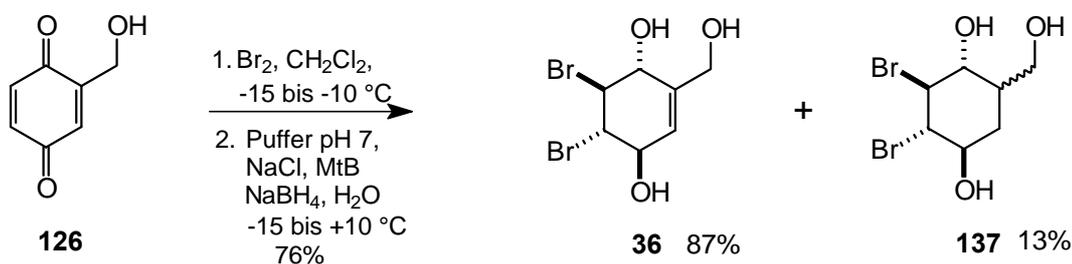
Tabelle 2: Versuchsbedingungen zur Reduktion des verzweigten Dibromdions **127**

Nr.	vorgelegt	Bedingungen						
		zugegeben	Temp.	Ausb.	all-trans 36	Isomere zu 36	andere Typ 137	Aromat
1	127 , MtB	NaBH ₄ , H ₂ O	0 °C	43%	viel	wenig	mittel	viel
2	127 , MeOH, CeCl ₃ × 7 H ₂ O	NaBH ₄ (fest)	25 °C	95%	wenig	viel	nicht	wenig
3	127 , THF	NaBH ₄ , H ₂ O	0 °C	74%	viel	mittel	viel	mittel
4	127 , MtB, wässr. Puffer pH 7	NaBH ₄ , H ₂ O	0 °C	70%	viel	wenig	mittel	mittel

Bei der Reduktion unter *Luche*-Bedingungen¹⁶⁹ (Reaktion 2) wurde zwar eine hohe Rohausbeute erzielt und wenig Aromatisierung beobachtet, jedoch ließen die Spektren vermuten, dass nicht das gewünschte all-*trans*-Isomer **36** als Hauptprodukt erhalten wurde. Bei Verwendung von THF als Lösungsmittel (Versuch 3) zeigte das Spektrum große Anteile an 1,4-reduzierter Spezies vom Typ **137**. Da Aromatisierung, wie bei Reaktion 1 stark vertreten, sicherlich von basischen bzw. sauren Bedingungen gefördert wird, wurde der vorgelegten organischen Lösung in einem Versuch noch wässriger Puffer pH 7 zugefügt (Reaktion 4). Tatsächlich stieg die Ausbeute an und der Anteil an aromatischer Verbindung schien sich zu reduzieren. Bei den in Tabelle 2 vorgestellten Versuchen zeigte sich, dass die optimalen Bedingungen nicht weit von den klassischen (Reaktion 1 und 4) entfernt liegen sollten.

Das Ergebnis weiterer Optimierungsversuche war das Arbeiten bei tiefen Temperaturen in hoher Verdünnung und gepufferter Lösung (Schema 43). Unter Berücksichtigung, dass die Dibromdione wie **127** keine sehr stabilen Verbindungen sind, wurde ein Reaktionsverlauf ohne Isolierung des Dions **127** entwickelt (Schema 43). Diese Bedingungen erwiesen sich bis zum heutigen Zeitpunkt am effektivsten zur Reduktion des Chinons **127** zum all-*trans*-Isomer **36**.

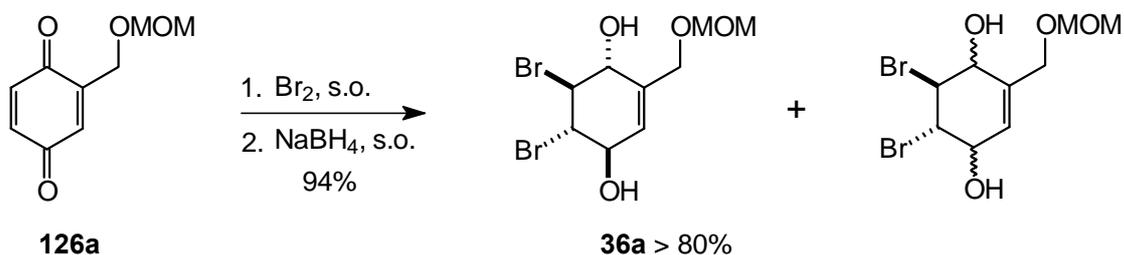
Schema 43



Man lässt dabei das Gentisylchinon bei tiefen Temperaturen mit Br₂ reagieren, bis das Edukt verbraucht ist (DC). Ein leichter Überschuss an Brom wirkt sich dabei nicht nachteilig aus, die Bromierung der substituierten Doppelbindung scheint nur schwer zu erfolgen. Die erhaltene Lösung gießt man anschließend in ein gekühltes Gemisch aus Methyl-*tert*-butylether und wässrigem Puffer pH 7 bei -15 °C. Damit die wässrige Phase nicht ausfriert, wird sie vorher mit Kochsalz gesättigt. Nach der Zugabe des Borhydrids kann man die Mischung langsam erwärmen lassen. Auf diese Weise erhält man ein schaumiges Rohprodukt in 76%iger Ausbeute, das kaum aromatische Verunreinigungen und ausschließlich Verbindungen **36** und **137** (87% bzw. 13% nach ¹H-NMR) enthält.

Mit dieser Vorschrift war es möglich, die bekannte Chemie der Dibromdiol-Synthese auf ein substituiertes Chinon zu übertragen. Nach der Optimierung mittels der ungeschützten Verbindungen **126** und **127** wurde diese Vorschrift auf das in wesentlich größeren Mengen zur Verfügung stehende geschützte Gentisylchinon **126a** angewendet (Schema 44).

Schema 44

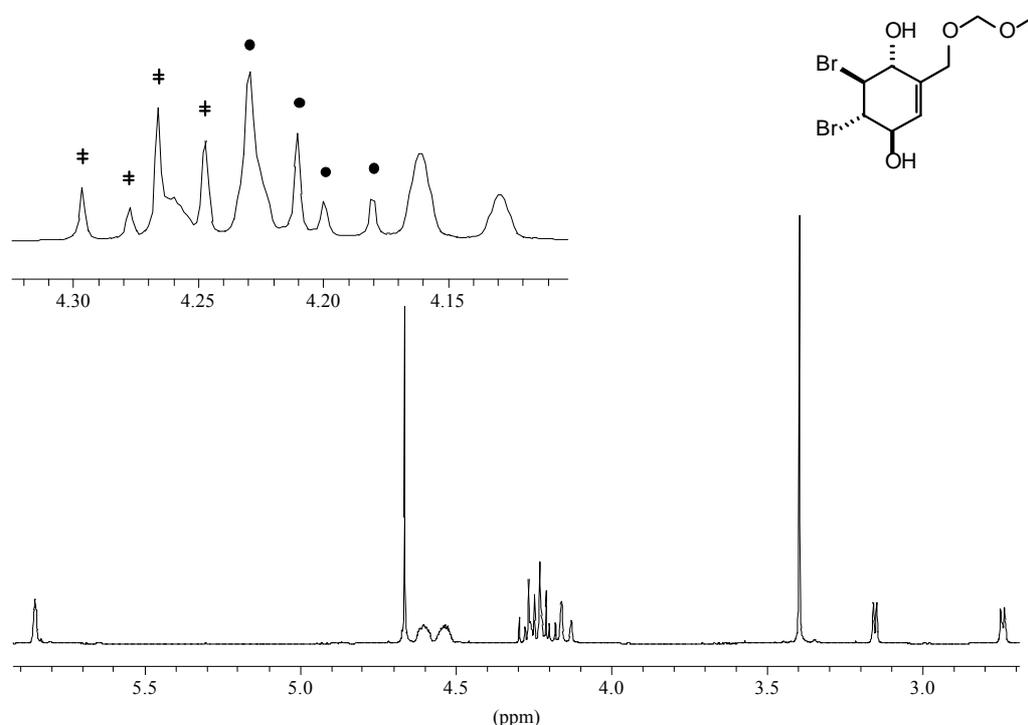


Wie erhofft spielte unter diesen Bedingungen auch hier die Bildung von Salicylderivaten kaum mehr eine Rolle. Probleme durch die partielle Entschützung bei der Umsetzung von **126a** mit Br₂ entfielen, da man auf Einengen der Reaktionslösung verzichtete. Man erhielt das Isomerengemisch in fast quantitativer Ausbeute als farbloses Öl. Setzt man beispielsweise 30 g von Chinon **126a** um, werden 52.8 g Dibromdiol-Rohprodukt erhalten, so dass auch größere Mengen verfügbar sind. Wie bei der Reaktion des unsubstituierten *p*-Benzochinons ließ sich der

Anteil des all-*trans*-Isomers aus einem ^{13}C -NMR-Spektrum mit größer 80% abschätzen, ein Beleg für die Anwendbarkeit dieses Reaktionsprinzips auf verzweigte Chinone (vgl. Abbildung 15). Im Gegensatz zur Reaktion des ungeschützten Chinons **126** erhielt man für **126a** im Protonenspektrum keinen Hinweis auf eine 1,4-Addition des Hydrids. Dieser Reaktionskanal scheint charakteristisch für die Hydroxymethyl-Verbindung **126** zu sein.

Wie schon von Diol **34** bekannt ist, welches üblicherweise erst als Diacetat **35** umkristallisiert wird, empfiehlt sich die Aufreinigung von Dibromdiol **36a** nicht. Erst nach Säulenchromatographie, bei der das Nebenprodukt beschwerlich abgetrennt werden konnte, erhielt man analysenreines Dibromdiol **36a** als langsam kristallisierenden Feststoff. Mit diesen Impfkristallen konnte nach langer Kristallisationszeit aus dem Rohprodukt mit Chloroform als Lösungsmittel weiterer Feststoff in mässiger Ausbeute ausgefällt werden. Für Anwendungen im größeren Maßstab sollte der Isomerenüberschuss im Rohprodukt ausreichen, da sich gegebenenfalls spätere Zwischenstufen finden lassen sollten, bei denen eine Umkristallisation besser anwendbar ist. Eine gute Möglichkeit der Umkristallisation ergibt sich beispielsweise auf der Stufe des Triacetats **141** (s. u.). Da in dieser Arbeit allerdings das Reaktionsverhalten der neuen Verbindung **36a** untersucht werden sollte, wurde einmal 11 g reines Dibromdiol **36a** durch Umkristallisation aus Chloroform erhalten.

Abbildung 38



Protonenspektrum von Dibromdiol **36a** in CDCl_3

Ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **36a** ist in Abbildung 38 dargestellt. Entscheidend für die Zuordnung der Stereochemie der Substituenten sind die Signale der Wasserstoffe in Nachbarschaft zu den beiden Bromatomen. Sie liegen zusammen mit den Signalen der Methylengruppe der Seitenkette jeweils als Dublett vom Dublett zwischen 4.12 und 4.29 ppm (Spreizung, markierte Signale). Die Kopplungskonstanten von $J = 12.1$ Hz untereinander und $J = 7.7$ Hz zu den benachbarten Protonen weisen beide als axiale H-Atome mit axialständigen Wasserstoffen in der Umgebung aus. Darüber und durch die folgenden Derivate war die Stereochemie der erhaltenen Substanz eindeutig als *all-trans* gesichert.

Nachdem es nun gelungen war, mit **36a** ein hydroxymethyl-substituiertes Dibromdiol in größeren Mengen zu erhalten, konnte begonnen werden, die polyhydroxylierten Zielmoleküle aufzubauen und dabei auf das breite Spektrum der bekannten Reaktionen des Dibromdiol **34** zurückzugreifen.

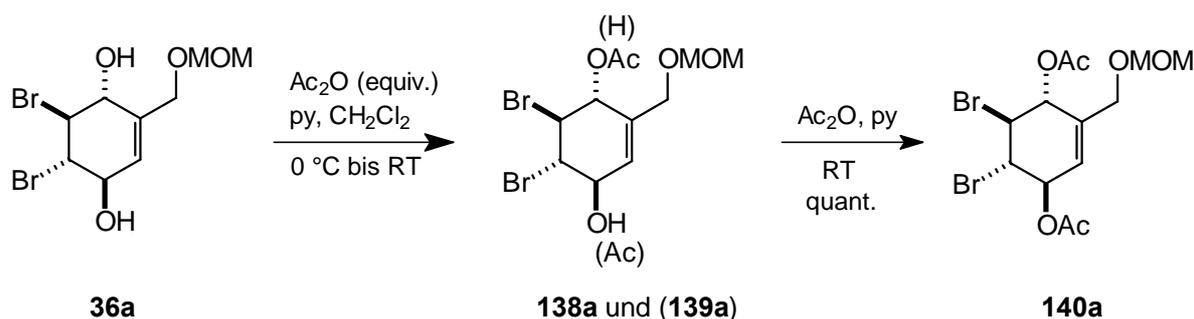
Es wurden zunächst Versuche gemacht, das **36a** zugrundeliegende Triol mit verschiedenen Schutzgruppen zu versehen. Diese Reaktionen sind im nächsten Abschnitt beschrieben.

Derivate des Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiol **36**

Bei der Variation der Schutzgruppen am erhaltenen Dibromtriol-System **36** standen zwei Aspekte im Vordergrund. Zum einen sollte das Triol in möglichst vielen *mono*- und *di*-Hydroxy-Varianten verfügbar sein, um maximale Flexibilität für selektive Folgereaktionen zu ermöglichen. Zum anderen wurde nach einem Derivat gesucht, welches sich durch gute (und schnelle) Kristallisationsfähigkeit zur Aufreinigung der *all-trans*-Verbindung eignete (analog Diacetat **35**).

Im Hinblick auf eine Umkristallisation wurde das Acetat **140a** durch Umsatz von reinem **36a** mit Ac_2O in Pyridin dargestellt (Schema 45).

Schema 45

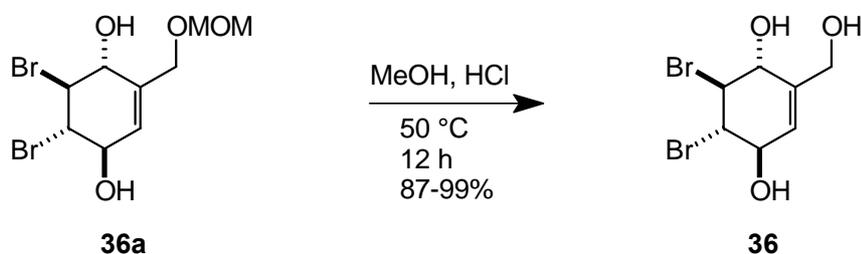


Es handelt sich bei **140a** zwar um einen Feststoff, der aber selbst in analysenreiner Form nur schwerfällig und langsam aus Lösungsmitteln wie EtOH, Et₂O oder CHCl₃ pulverartig ausfällt. Diacetat **140a** ist deshalb nicht zur Aufreinigung eines Isomerengemischs geeignet.

Beim Umsatz von **36a** mit einem Äquivalent Essigsäureanhydrid konnte zudem keine bevorzugte Reaktion einer der beiden OH-Gruppen festgestellt werden. Die gaschromatographische Untersuchung der Reaktion zeigte die *mono*-Acetate **138a** und **139a** in gleichem Verhältnis.

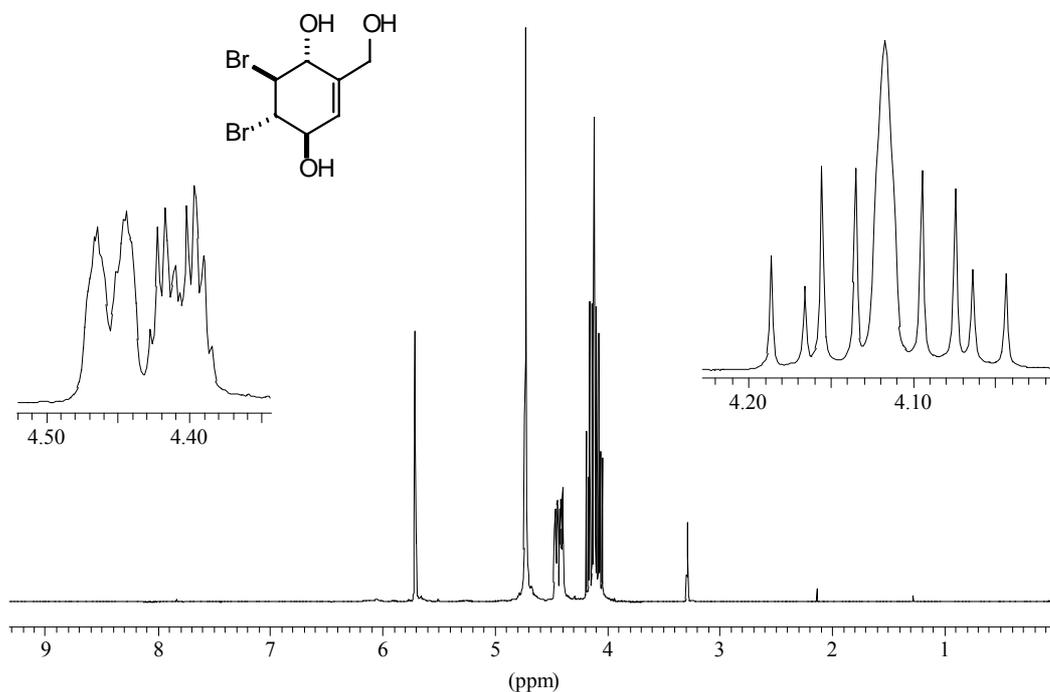
Die Freisetzung des Stammsystems **36**, welches schon aus den Versuchen mit ungeschütztem Gentsylchinon (Schema 42 und Tabelle 2) bekannt war, erfolgte mit Methanol unter Zusatz von konz. HCl oder Acetylchlorid (Schema 46). Die Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe in **36a** ergab das Triol **36** in hoher Ausbeute (87–99%). Nach Umkristallisation aus CHCl₃/EtOAc erhielt man einen bei 115 °C unter Zersetzung schmelzenden Feststoff. Bei Entschützung eines Isomerengemisches dagegen bekam man ein stark schäumendes Öl, welches sich schlecht zur Aufreinigung des all-*trans*-Isomers eignete.

Schema 46



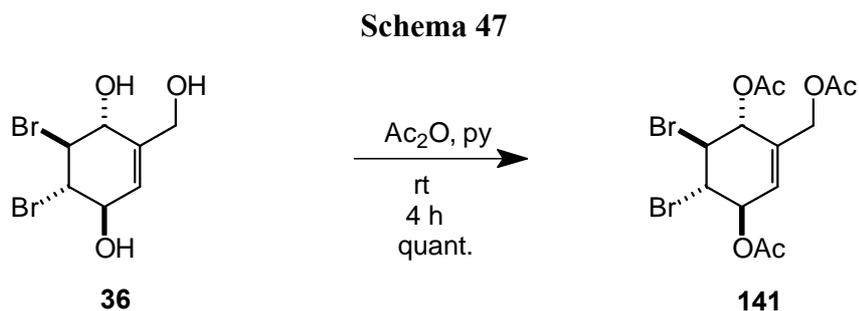
Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei Verbindung **36** sehr eindeutig die Stereochemie der Dibromdioleinheit (Abbildung 39). Die beiden Dubletts vom Dublett der den Bromatomen benachbarten Protonen liegen zwischen 4.04 und 4.20 ppm (rechte Spreizung) und belegen mit ihren großen Kopplungskonstanten ($J = 12.2$ Hz untereinander und je $J = 8.2$ Hz zu ihren Nachbarn) die Molekülstruktur. Getrennt sind diese acht Signale durch ein breites Singulett, welches den Methylen-Wasserstoffen der Seitenkette zuzuordnen ist. Die Protonen in Nachbarschaft zu den Hydroxygruppen bilden durch Fernkopplungen Multipletts bei 4.38–4.48 ppm (linke Spreizung). Die ³J-Kopplung von je 8 Hz zur CHBr-Gruppe ist aber erkennbar.

Abbildung 39

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Triol **36** in MeOH-d_4

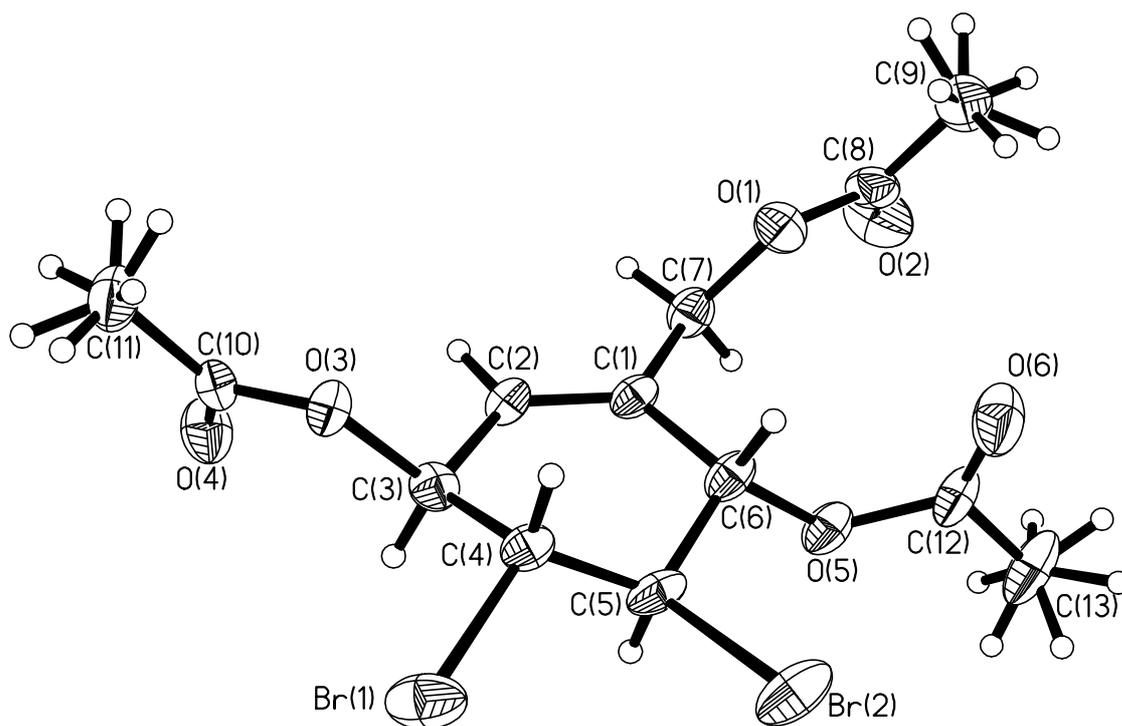
Eine genaue Zuordnung der Ringwasserstoffe für **36** ist allerdings nicht möglich, auch wenn auf den ersten Blick die Kopplung des olefinischen Protons H-3 zu seinem Nachbarn H-4 Aufschluss geben sollte. H-3 zeigt sich allerdings bei 5.71 ppm als *pseudo*-Quintett und hat Kopplungen zu H-4 (3J), H-7 (zweimal 4J) und H-1 (4J) von je ca. 2 Hz, so dass H-4 und H-1 nicht unterschieden werden können. Das Phänomen der 4J -Kopplungen von H-1 zum olefinischen Proton taucht in den später vorgestellten Verbindungen immer wieder auf und erschwert genaue Zuordnungen.

Mit dem Erhalt des Triols **36** stand nun auch die Hydroxygruppe der Seitenkette frei zur Derivatisierung zur Verfügung. Zunächst wurde das Triacetat **141** durch Umsatz mit Ac_2O in Pyridin gebildet (Schema 47). Dieses wurde erst einmal als farbloses Öl gewonnen, welches nach längerer Zeit durchkristallisierte.



Mit Hilfe von Impfkristallen ließ sich nun die Probe hervorragend aus Ethanol umkristallisieren und es wurden Kristalle erhalten, deren Röntgenstrukturanalyse in Abbildung 40 dargestellt ist.

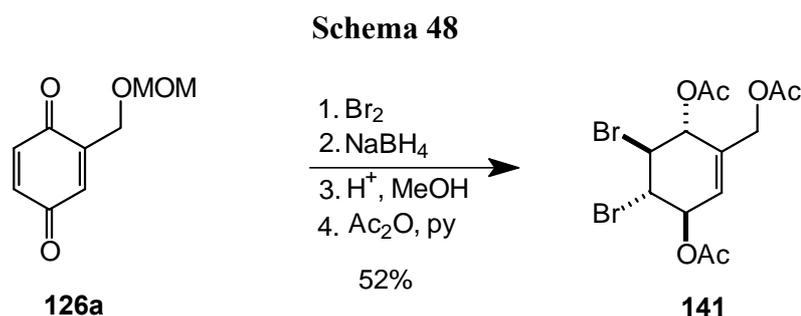
Abbildung 40



Röntgenstrukturanalyse von Triacetat 141^{††}

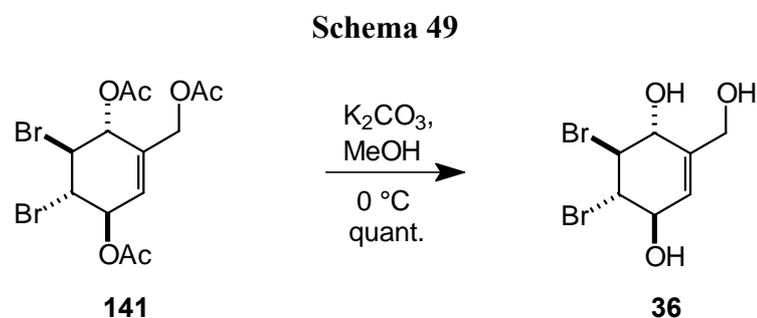
^{††} Bedingt durch Fehlordnung der Methylgruppen im Kristall ergeben sich sechs H-Positionen je Kohlenstoff, zudem beginnt der Kristall sich während der Messung zu zersetzen, was die Fehlergrenzen der Abstände vergrößert.

Damit stand ein weiterer Beweis für die angenommene all-*trans*-Stereochemie der neuen Molekülklasse zur Verfügung. Das Kristallisationsverhalten des Triacetats **141** ist ähnlich gut, wie man es von dem Diacetat **35** kennt. Somit hatte sich eine Verbindung gefunden, mit deren Hilfe eine Aufreinigung des all-*trans*-Isomers durch Umkristallisation eines Gemisches möglich sein sollte. In der Tat ließ sich bei Einsatz eines Isomerengemisches in guter Ausbeute das Triacetat **141** aus Ethanol diastereomerenrein ausfällen. Schema 48 illustriert die Reaktionsführung, welche am unkompliziertesten und schnellsten die neue Substanzklasse der verzweigten Dibromdiolverbindungen erschließt und isomerenreines Produkt liefert.



Über diese Reaktionssequenz erhielt man beispielsweise aus 15.0 g Chinon **126a** umgerechnet 18.3 g analysenreines Triacetat **141** nach Umkristallisation aus EtOH. Dies entspricht einer Gesamtausbeute von 52% (vgl. ca. 68% für das unverzweigte System).

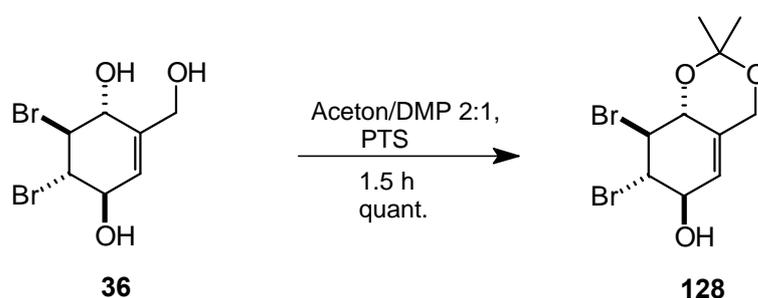
Für Anwendungen, die sich vom ungeschützten Triol **36** ableiten, ist die in Schema 48 gezeigte Vorgehensweise allerdings nur dann sinnvoll, wenn isomerenreines **141** wieder in das Triol überführt werden kann. Wertvoll waren in diesem Zusammenhang die Erkenntnisse aus der eigenen Arbeit, dass sich das unverzweigte Diacetat **35** unter Basenkatalyse (K₂CO₃, MeOH, –6 °C) in Diol **34** überführen lässt (vgl. Schema 1). Hier gelingt dies ebenso problemlos. Es ließ sich das Triacetat **141** basisch entschützen, ohne dass nennenswerte Bildung von Epoxiden eintrat (Schema 49).



Man erhielt aus der Reaktion das Triol **36** in quantitativer Ausbeute. Ein NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte ausschließlich die gewünschte Verbindung.

Eine wichtige Variante der Schutzgruppenchemie war die Bildung eines cyclischen 6-Rings unter Einbindung der primären Hydroxygruppe und der benachbarten OH-Funktion am Ring. Dieser Schützung wurde von Anfang an große Bedeutung beigemessen, da mit ihr eine der beiden Bromhydrin-Einheiten an einer Folgereaktion gehindert werden konnte, so dass selektiv die ungeschützte Hydroxyfunktion umsetzbar sein sollte (vgl. Schema 33). Es bot sich die Bildung eines Isopropylidenacetals an. Bei Reaktion von Aceton mit PTS unter Zusatz von DMP bildet sich innerhalb kurzer Zeit das Isopropyliden-Derivat **128** (Schema 50).

Schema 50



Bei Verwendung von isomerenreinem Triol **36** erhielt man das Acetal **128** in quantitativer Ausbeute als bräunliches Öl, welches langsam erstarrte. Kristallisation aus Diethylether ergab eine analysenreine Probe von **128**. Für diese Acetal-Verbindungen sind die beiden Singulets der diastereotopen Methylprotonen der Schutzgruppe bei 1.5 ppm im $^1\text{H-NMR}$ und der *ipso*-Kohlenstoff des Acetals im $^{13}\text{C-NMR}$ um 100 ppm (100.3 ppm für **128**) charakteristisch. Bei massenspektroskopischer Analyse erhält man für **128**, wie auch für viele weitere Substanzen mit dieser Schutzgruppe, keinen Molpeak, sondern immer $M^+ - 15$, d.h. die Abspaltung einer Methylgruppe.

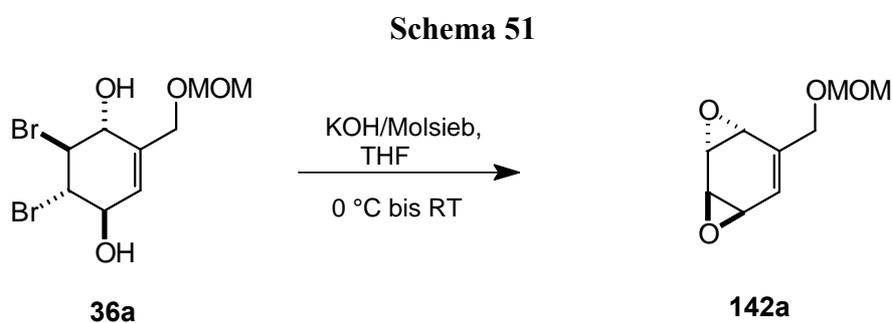
Im Rahmen der Schützungs- und Entschützungsversuche in diesem Kapitel konnten verschiedene Derivate des Dibromdiolsystems dargestellt werden. Dem Triacetat **141** kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu, da es die einfache und effektive Aufreinigung des all-*trans*-Isomers erlaubt, sich problemlos wieder entschützen lässt und damit die drei OH-Gruppen des Systems für Reaktionen freigibt.

Nachfolgend werden erste Umsetzungen der verzweigten Moleküle beschrieben. Unter anderem wird gezeigt, dass sogar ohne Verwendung von Schutzgruppen selektive Reaktionen möglich sein können.

2.2.4 Einfache Umsetzungen mit dem verzweigten Cyclohexen-dibromdiol-System

In diesem Kapitel werden einfache Reaktionen, wie Umsetzung mit Base (KOH bzw. LiOH), CO₂/DBU und *m*-CPBA auf die neue Verbindungsklasse angewendet, beschrieben. Im Vordergrund stand dabei der flexible Aufbau von Stereozentren bei der Synthese von Polyol-Strukturen. Es wurden dabei die bekannten Reaktionsbedingungen aus der Chemie des unverzweigten Dibromdiols auf das neue System übertragen. In der Hauptsache handelt es sich um Umsetzungen mit dem geschützten Chinon **36a**, da diesem zu Beginn der Arbeiten die zentrale Bedeutung zukam (später Triacetat **141**).

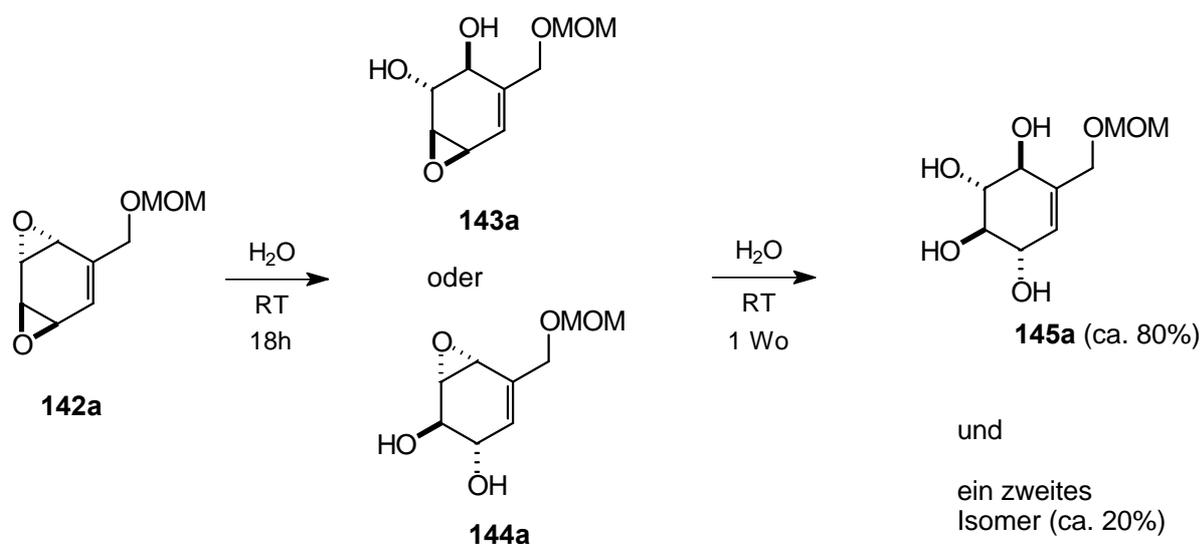
Eine Reaktion, die zunächst nur als Strukturbeweis, später zu präparativen Zwecken durchgeführt wurde, war die Behandlung von **36a** mit gepulverter KOH/4Å-Molsieb (Schema 51).⁹¹ Es bildet sich das verzweigte *anti*-Benzoldioxid **142a** als farbloses Öl in 60–80%iger Ausbeute.¹⁷⁰ Die Verwendung von **36a** im Isomerengemisch ergab ebenso ein Rohprodukt, welches in den NMR-Spektren fast ausschließlich das Diepoxid **142a** zeigte.



Das Rohprodukt **142a** war, wie im Falle des unverzweigten Systems, genügend rein für weitere Umsetzungen. Da es sich bei **142a** im Gegensatz zu *anti*-Benzoldioxid um ein Öl handelt, sollte es nur bei tiefen Temperaturen und nicht allzu lange gelagert werden. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (CH/EtOAc 70:30) ergab nur wenige Fraktionen Diepoxid und deutlich polarere aromatische Verbindungen, die sich aus Zersetzung ergaben.

Es bot sich an, die Reaktion des Diepoxids **142a** mit Wasser zu untersuchen (Schema 52). Die analoge Umsetzung von *anti*-Benzoldioxid und H₂O wurde im Rahmen dieser Arbeit bereits intensiv untersucht und ließ die Bildung des all-*trans*-Isomers **145a** erwarten. Zunächst wurde eine geringe Menge an Diepoxid **142a** mit D₂O versetzt und der Verlauf der Reaktion mittels NMR-Spektroskopie beobachtet.

Schema 52

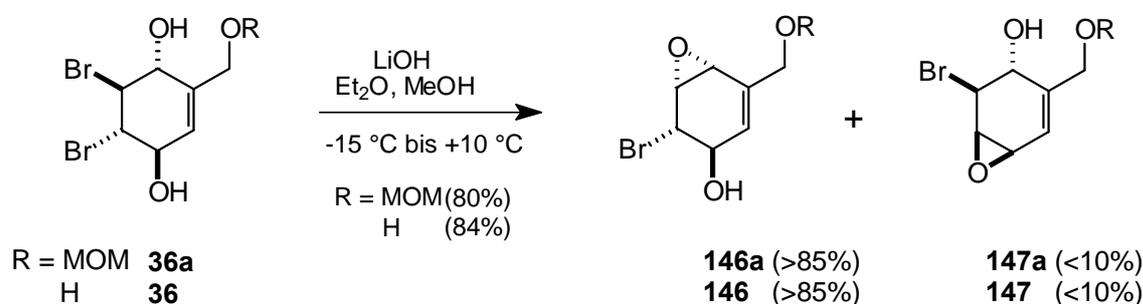


Während nach ca. 3 h das Edukt **142a** noch die Hauptkomponente bildete, war dieses nach 18 h vollständig abreagiert und es lag überwiegend nur ein einziges *mono*-Epoxid **143a** (oder **144a**) neben wenig Tetrol vor. Nach 65 h war dieses Epoxid **143a** bzw. **144a** noch geringfügig vorhanden und es zeichnete sich die Bildung zweier hauptsächlich Tetrole ab. Nach einer Woche Reaktionszeit zeigte das Spektrum überwiegend diese beiden Tetrole im Verhältnis 4:1. Dieser Verlauf war unerwartet und entspricht im wesentlichen der Reaktion von *anti*-Benzoldioxid, obwohl mit **142a** keine C₂-symmetrische Verbindung eingesetzt wurde. Auswertung der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum für die Hauptkomponente **145a** ließen die all-*trans*-Stereochemie vermuten. Für das *mono*-geöffnete Produkt **143a** bzw. **144a** ließ sich hingegen aus den NMR-Daten keine sichere Zuordnung treffen. Nach diesem hoffnungsvollen NMR-Versuch wurde die Reaktion in größerem Maßstab zur Synthese des Isomers **145a** angegangen, jedoch bildeten sich hierbei zahlreiche Nebenprodukte. Diese Verunreinigungen waren unpolarer als die erwarteten Tetrole und ließen sich durch Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc und späteres Verreiben des öligen Rückstandes mit EtOAc entfernen. In nur geringer Ausbeute (20–30%) wurde das Isomerengemisch erhalten, welches aus dem Versuch im NMR-Röhrchen bekannt war. Auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Unterdrückung der Nebenprodukte wurde verzichtet, ebenso steht der chemische Beweis für die Struktur des *mono*-Epoxids noch aus. Eine alternative, sehr selektive Reaktionsführung zum verzweigten Molekül mit all-*trans*-Stereochemie ist im folgenden Kapitel beschrieben.

Bei einem Versuch, in der Aufarbeitung zur Darstellung von Triol **36** phenolische Verunreinigungen mit 1N NaOH auszuwaschen, wurde die Bildung eines einzigen Epoxids beobachtet. Daraufhin wurde die Reaktion nach bekannter Vorschrift (LiOH, MeOH, Et₂O) mit

isomerenreinem Dibromdiol **36a** durchgeführt und ein Feststoff in 80% Ausbeute erhalten, dessen GC und NMR-Daten Verbindung **146a** als überwiegende Hauptkomponente zeigten (Schema 53). Eine zweite Verbindung, deren Kohlenstoffspektrum und GC das isomere Epoxid **147a** vermuten ließen, lag zu maximal 10% vor. Während für das Hauptprodukt **146a** im ^{13}C -NMR-Spektrum die olefinischen Kohlenstoffe bei 130.4 und 133.0 ppm liegen, zeichnet sich die Nebenkompone **147a** im Roh-Spektrum durch ungewöhnliche Resonanzen bei 119.9 und 142.2 ppm für die Doppelbindungskohlenstoffe aus (die Isolierung und Charakterisierung dieses Epoxids **147a** wurde nicht vorgenommen). Eine Umkristallisation des Rohproduktes aus CHCl_3/CH 1:1 ergab eine analysenreine Probe des *mono*-Epoxids **146a** (Schmp.: 64–67 °C).

Schema 53

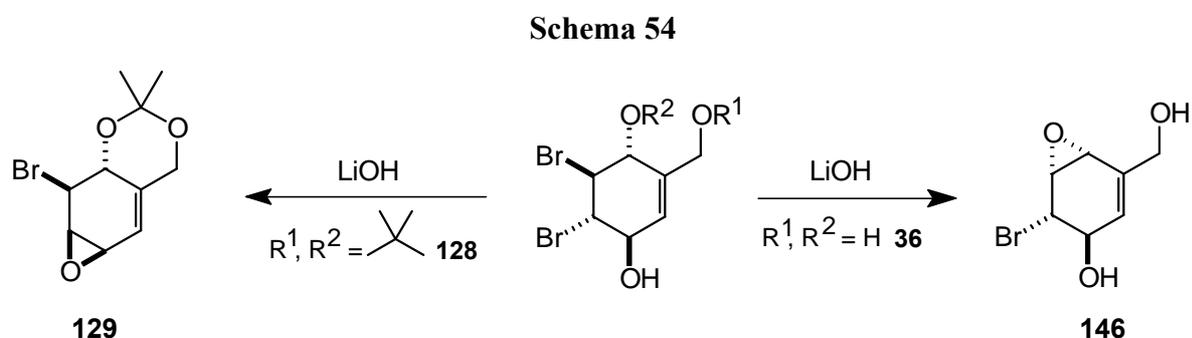


Auch die ungeschützte Verbindung **36** ergab unter diesen Reaktionsbedingungen hauptsächlich *mono*-Epoxid **146**. Man erhielt einen beigen Feststoff als Rohprodukt nach modifizierter Aufarbeitung in 84% Ausbeute. Man erkannte hier ebenso im DC und ^{13}C -Spektrum des Rohproduktes zwei isomere Epoxide, von denen die Nebenkompone **147** zu maximal 10% vorlag. Epoxid **147** zeigte wieder ungewöhnliche Resonanzen der Alken-Kohlenstoffe (115.1 und 147.8 ppm, Hauptprodukt **146**: 128.9 und 135.7 ppm). Der erhaltene Feststoff kann ungereinigt weiter eingesetzt werden. Ein analysenreine Probe des *mono*-Epoxids **146** erhielt man durch Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}:\text{EtOAc}$ 40:60) und anschließender Umkristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ 1:1 (Schmp.: 136–137 °C).

Für die oben beschriebenen Reaktionen mit LiOH wurde zunächst einmal das Epoxid **147a** bzw. **147** als Hauptprodukt angenommen. Dieser Annahme lag die Überlegung zugrunde, dass aus sterischer Sicht die untere (der Seitenkette entferntere) Hydroxygruppe leichter deprotoniert werden könnte. Da sich von den Substanzen **146a** und **146** keine Kristalle ergaben, die eine Röntgenstrukturanalyse zuließen und eine Zuordnung der Struktur mittels NMR-Spektrum nicht sicher war, konnte der Beweis nur chemisch erfolgen. Die Synthese von literaturbekanntem Streptol **22** (vgl. Abbildung 6) und seines Pentaacetats ausgehend von Epoxid **146** sei an dieser Stelle nur als Strukturbeweis gegeben und wird ausführlicher im folgenden Kapitel behandelt (siehe Schema 67). Es wird also offenbar die sterisch gehindertere (die der Seitenkette

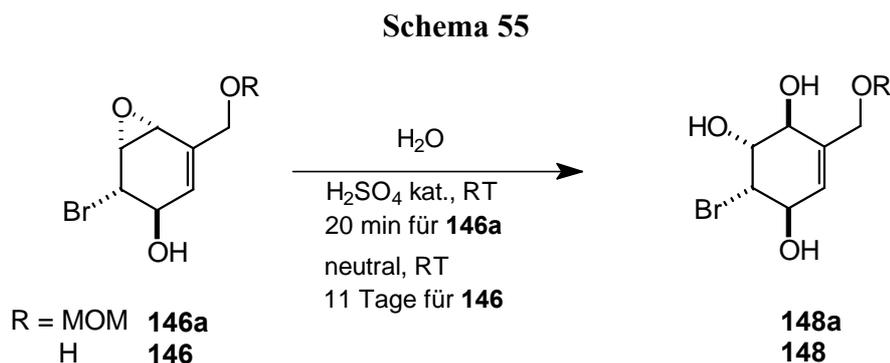
benachbarte) Hydroxy-Gruppe einfacher deprotoniert. Der Epoxid-Ringschluss erfolgt dann überwiegend zu den Produkten **146a** und **146**. Vermutlich kann die Seitenkette, geschützt oder ungeschützt gleichermaßen, einen Nachbargruppeneffekt ausüben und die Base (hier OH^- -Ionen) an die obere Alkoholfunktionalität heranführen, die im Folgeschritt das Epoxid bildet. Dieses Phänomen wird bei der Reaktion des Diols **36a** mit CO_2/DBU noch einmal auftreten und ist dort mittels Röntgenstrukturanalyse gesichert.

Die Tatsache, dass das verzweigte Dibromdiolsystem mit LiOH hauptsächlich zu einem *mono*-Epoxid reagiert, war unerwartet. Dies erweist sich zudem als sehr nützlich, da dasjenige Epoxid entsteht, welches sich *nicht* über einfache Schutzgruppenchemie sowieso erhalten lässt. Verbindung **146a** und **146** stellen das Gegenstück zu Epoxid **129** dar, welches aus der Reaktion des isopropylidengeschützten Triols **128** erhalten werden sollte (Schema 54).



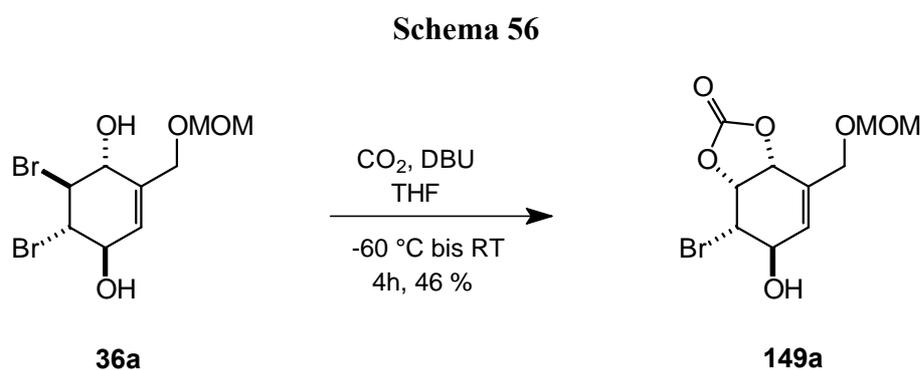
Das Epoxid **129** wurde im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht isoliert, allerdings verläuft die erfolgreich durchgeführte Synthesesequenz zum verzweigten Konduritol mit der (1,3,4/2)-Stereochemie **154** (siehe Schema 70) über dieses Epoxid als Zwischenstufe.

Im Folgenden wurden die *mono*-Epoxide **146a** und **146** mit Wasser zu den Polyolen **148a** und **148** umgesetzt (Schema 55). Unter neutralen Bedingungen benötigte man lange Reaktionszeiten (1–2 Wochen) zur Öffnung der Epoxide, die dann aber ausschließlich ein Produkt ergaben. Durch Zusatz katalytischer Mengen an H_2SO_4 konnte man die Reaktionszeit für **146a** auf 20 Minuten verkürzen und erhielt das Triol **148a** in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl.



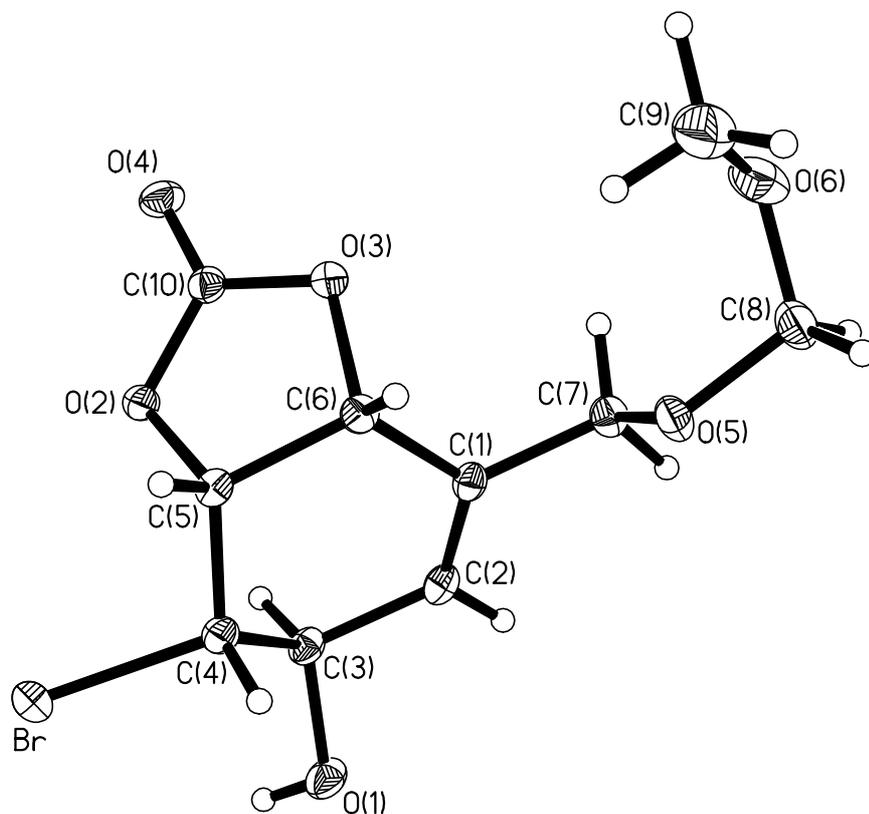
Während Verbindung **148a** aufgrund der Schutzgruppe aus Wasser mit EtOAc extrahiert werden kann, ist dies bei Tetrol **148** nicht mehr möglich. Die Verbindung **148** erhält man nach elf-tägigem Rühren in reinem Wasser bei Raumtemperatur als farblosen Schaum. Im Zusammenhang mit der Synthese von Streptol **22** (siehe Schema 66) ist die Öffnung von **146** mit Wasser unter Katalyse von PTS ein zentraler Schritt.

Eine weitere gut bekannte Reaktion aus der Chemie des unverzweigten Dibromdiols ist die Bildung von Carbonaten bei Umsetzung mit CO_2 in Gegenwart von DBU als Base. Hierbei weiß man, dass die Bildung eines *bis*-Carbonats langsamer und nur unvollständig verläuft, so dass bei Abbruch der Reaktion das *mono*-Carbonat isoliert werden kann.^{87b} Mit der Absicht Diol **36a** zum *bis*-Carbonat umzusetzen, wurde die Verbindung den bekannten Reaktionsbedingungen unterworfen (Schema 56). Die Kontrolle per DC zeigte nach 4 h Reaktionszeit nur ein Produkt und kein Edukt mehr, so dass die Reaktion abgebrochen wurde. Die Aufarbeitung ergab einen grünlichen Feststoff, dessen Umkristallisation ein weißes Pulver in 46% Ausbeute lieferte.



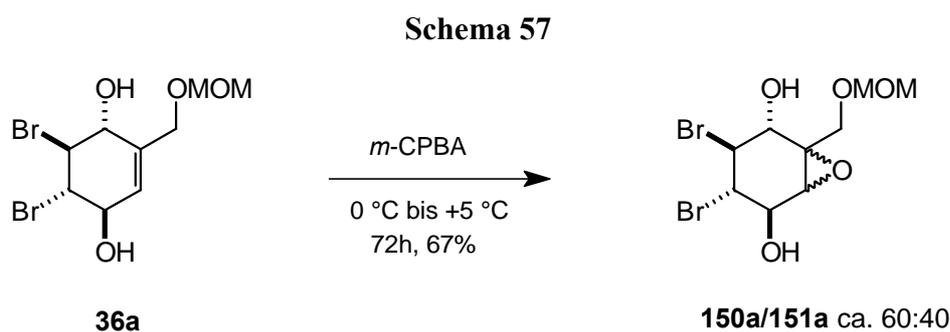
Die spektroskopischen Daten zeigten eindeutig eine Verbindung mit nur einer Carbonateinheit, deren Struktur jedoch über NMR-Spektren nicht direkt bestimmt werden konnte. Eine Kristallisation aus MeOAc ergab Prismen von **149a**, deren Röntgenstrukturanalyse in Abbildung 41 dargestellt ist. Darüber ließ sich belegen, dass auch hier (wie bei der Umsetzung von **36a** mit LiOH zum Epoxid, Schema 53) primär die Hydroxygruppe in Nachbarschaft zur Seitenkette reagierte und hauptsächlich Carbonat **149a** gebildet wurde.

Abbildung 41

Röntgenstruktur von Carbonat **149a**

Aufgrund der guten Kristallisationseigenschaften des Produktes ist die Umsetzung von **36a** mit CO_2 eine Reaktion, die auch durchaus mit dem Isomerengemisch aus der Borhydridreaktion durchgeführt werden kann. Versuche, auch das *bis*-Carbonat zu generieren, wurden nicht mehr durchgeführt. Zur Synthese einer entsprechenden Verbindung mit dieser Stereochemie (Hydroxymethyl-konduritol E **155**) sei auf das folgende Kapitel (Schema 60) verwiesen.

Zum Abschluss der allgemeinen Reaktionen wurde die Reaktivität gegenüber *m*-CPBA getestet (Schema 57). Die Bildung eines Epoxids ermöglicht einen Zugang zu den Valiolen, d. h. Verbindungen mit einer tertiären Alkoholstruktur, die von großem Interesse waren. Bei der Umsetzung von **36a** mit der Persäure, beginnend bei 0°C , wurde in 67%iger Ausbeute ein Feststoff erhalten, der beide Epoxid-Isomere enthielt. Aus den Daten des GC und der NMR-Analytik ließ sich das Verhältnis mit ca. 60:40 bestimmen.



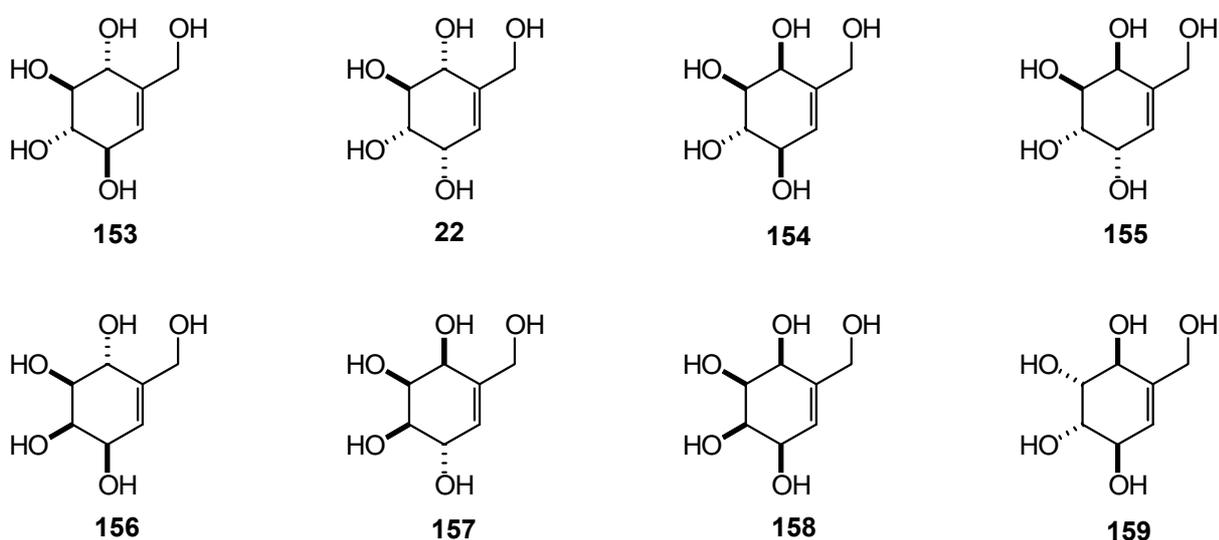
In einem ^{13}C -NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3/\text{Aceton-}d_6$ 1:1) fanden sich die charakteristischen quartären Epoxid-Kohlenstoffe bei 63.16 ppm (Hauptisomer) und 63.21 ppm (Nebenisomer). Aus einer NMR-Probe in CDCl_3 fiel ein weißer Feststoff aus, der nach GC dem reinen Hauptisomer entsprach. Eine Umkristallisation sollte demnach diese Verbindung isomerenrein ergeben. Mit Blick auf die selektive Epoxidation des isopropylidengeschützten Triols **128** (Schema 71) wurde in die obere Reaktion zu **150a/151a** allerdings keine weitere Zeit investiert.

Zum Abschluss dieser ersten Umsetzungen mit der neuen Substanzklasse der verzweigten Dibromdirole konnte man feststellen, dass sich meistens die bekannten Reaktionsvorschriften aus der Chemie der unverzweigten Moleküle problemlos übertragen ließen. Es fiel dabei positiv auf, dass auch ohne den Einsatz von Schutzgruppen selektive Reaktionen möglich waren. Die Produkte sind glücklicherweise sogar diejenigen, die erst einmal nach dem ursprünglichen Syntheseplan nicht einfach zu erhalten gewesen wären (Epoxide **146a** und **146**, sowie Carbonat **149a**). Das Diepoxid **142a** scheint ebenso mit Wasser primär ein *mono*-Epoxid (**143a** oder **144a**) zu bilden. Man kann nach den in diesem Kapitel gezeigten Umsetzungen erwarten, dass je nach Anwendung und Zielmolekül, nach Wunsch, die eine oder andere Bromhydrin-Einheit zur Reaktion gebracht werden kann. Damit war schon mehr erreicht, als man von den neuen nicht C_2 -symmetrischen Verbindungen erwarten konnte. Im folgenden Kapitel wird die Synthese von vier der acht möglichen Hydroxymethyl-konduritole beschrieben, was die Flexibilität des neuen Syntheseweges untermauert.

2.2.5 Darstellung isomerer Hydroxymethyl-konduritole

An der Doppelbindung verzweigte Konduritole (Valienole), die man auch als ungesättigte Carbazucker (Dehydro-carbazucker) ansehen kann, waren u. a. zur Aufklärung der Acarbose-Biosynthese von Interesse. Darüberhinaus können sie das Ausgangsmaterial für verschiedene Valienone, Valiolone und Valiolen darstellen. Die Hydroxymethyl-konduritole existieren in acht möglichen Stereoisomeren (Abbildung 42). Jedes Stereoisomer bildet noch einmal ein Enantiomerenpaar, so dass es sich insgesamt um 16 Verbindungen handelt.

Abbildung 42



Acht Isomere verzweigter Konduritole (racemisch)

Betrachtet man die Literatur, so sind lediglich drei der acht Isomere als freie Pentole beschrieben worden. Aus den Arbeiten von *Ogawa* (1983) gehen die racemischen Verbindungen **153** und **22** hervor.¹⁷¹ Eine Synthese von enantiomerenreinem und ¹³C-markiertem **153** beschreibt *Floss* (1999), ferner sind nur noch **22** (Streptol) und **155** (MK 7607) als isolierte Naturstoffe bekannt. Ein weiterer aus *Streptomyces roseoviolaceus* isolierter Metabolit (Rosevionol) wird von den Autoren als verzweigtes Konduritol beschrieben, es erfolgte jedoch keine Zuordnung der Stereochemie.¹⁷²

Für die Isomere **153** und **22** gibt es viele Beispiele für geschützte Derivate. Diese wurden hauptsächlich in den 80er Jahren im Zusammenhang mit der Synthese von Valienamin, Validamycinen, Acarbose und Carbazuckern beschrieben. In den meisten Fällen wurden die Verbindungen als Isomerengemisch durch Reduktion von Ketonvorstufen erhalten oder gingen

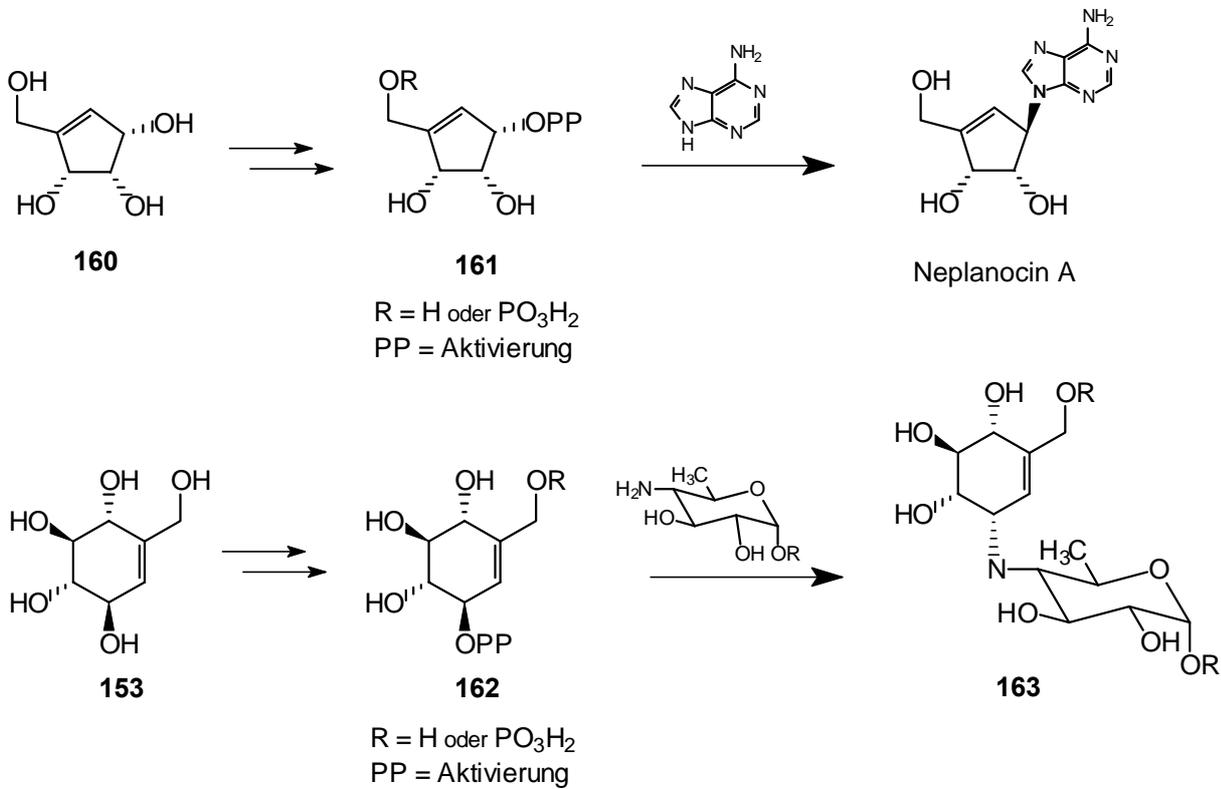
aus einer Cyclisierungsreaktion als Gemisch hervor. Für alle anderen Isomere gibt es nur wenige Textstellen zu den geschützten Verbindungen (z. B. für **157** und **158** keine). Auf Details bekannter Synthesen und Naturstoffisolierungen zu den in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wird in den nächsten Abschnitten ausführlicher eingegangen.

2.2.5.1 Synthese des (1,3/2,4)-Isomers (1-*epi*-Valienol) (**153**)

Interessant an der Synthese des Isomers **153** in dieser Arbeit war zum einen die Möglichkeit der Darstellung von Valienonen, Valiolonen und Valiolen ausgehend von **153** durch z. B. Oxidation oder Funktionalisierung der Doppelbindung. Zum anderen war eine Beteiligung von 1-*epi*-Valienol ((1R,2S,3S,4R)-**153**) an der Biosynthese der Acarbose denkbar. In diesem Zusammenhang liegt auch die bisher einzige Quelle für das Auffinden des all-*trans*-Isomers **153** als Naturstoff. Bei der Analyse der Kulturbrühe und zellfreier Extrakte bei der Fermentation des Acarbose-produzierenden Stammes *Actinoplanes* sp SN223/29 wurde 1-*epi*-Valienol **153** zusammen mit seinem 1-Epimer (Valienol oder Streptol, (1S,2S,3S,4R)-**22**) mittels GC-MS erkannt (Floss 1999).⁴⁸ Während **153** im frühen Stadium der Fermentation seine Maximalkonzentration erreicht, liegt **22** erst zu einem späteren Zeitpunkt in größeren Mengen vor. Dieser Sachverhalt wird von Floss dahingehend interpretiert, dass **153** eine Rolle als Vorstufe von Acarbose zukommen könnte, wogegen **22** eher als Abbauprodukt bereits gebildeter Acarbose entstehen könnte. In Verbindung mit den Arbeiten von Turner (1995) zur Biosynthese von Neplanocin A und Aristeromycin¹⁷³ ließ sich eine Analogie entwickeln, nach der 1-*epi*-Valienol **153**, bzw. ein aktiviertes Derivat davon, in einer S_N2-Reaktion mit dem Aminozucker zur Acarviose der Acarbose verknüpft wird (Abbildung 43).

Im Falle der Biosynthese von Neplanocin A ist aufgrund der Ergebnisse von Turner anzunehmen, dass Tetrol **160** eine Vorstufe ist (Einbau bei Fütterungsexperimenten von [6-¹³C]-**160** in Neplanocin A) und die Base Adenin intakt nach S_N2-Mechanismus mit dem Carbocyclus verknüpft wird. Zur Überprüfung dieses Mechanismus im Zusammenhang mit der Biosynthese der Acarbose ist von Floss die Darstellung von enantiomerenreinem und ¹³C-markiertem 1-*epi*-Valienol beschrieben.

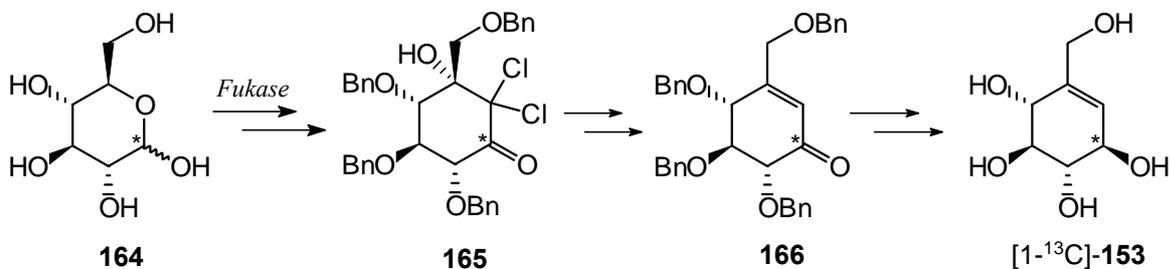
Abbildung 43



Analogie der Biosynthese von Neplanocin A und der Acarbiose **163** der Acarbose (Hypothese)

Die Darstellung erfolgte analog der Methode von Fukase (1992)⁷⁰ ausgehend von [1-¹³C]Glucose **164** in einer elf-stufigen Synthese mit abschließender selektiver Reduktion des Tetra-*O*-benzyl-[1-¹³C]valienons **166** zum äquatorialen Alkohol und Entschützung (Abbildung 44).

Abbildung 44



Synthese von 1-*epi*-[1-¹³C]-Valienol ([1-¹³C]-**153**) nach Floss (1999)

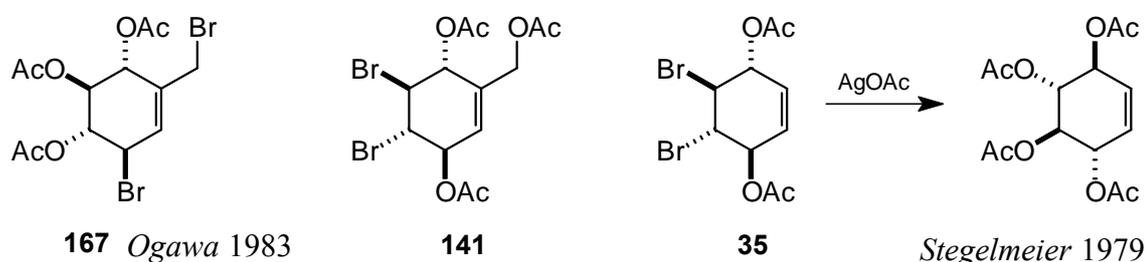
Das Fütterungsexperiment mit [1-¹³C]-**153** verlief jedoch negativ, d.h. in der erhaltenen Acarbose wurde keine ¹³C-Anreicherung festgestellt. Es ist somit davon auszugehen, dass

1-*epi*-Valienol **153** nicht oder zumindest nicht in freier Form an der Biosynthese beteiligt ist. Der S_N2-Mechanismus als Teil der Biosynthese der Acarbose wurde von *Floss* aufgrund seiner Experimente verworfen. Da eventuell das Pentol **153** nicht in freier Form, sondern als Derivat (z. B. Phosphat) an der Biosynthese beteiligt sein könnte, war die Synthese dieses Stereoisomers für die Arbeiten in Wuppertal in jedem Fall von Interesse.

Wie zu Beginn dieses Kapitels beschrieben, gehört das verzweigte Konduritit mit der all-*trans*-Stereochemie zu den häufiger zitierten Verbindungen dieser Klasse. In den meisten Fällen wurde das synthetische Molekül in geschützter Form und häufig als Gemisch mit dem 1-Epimer **22** erhalten. Weitere Umsetzungen führten meist zu Valienamin, Validamycinen und verwandten Substanzen oder Carbazuckern. Neben dem oben aufgeführten Zugang von *Floss* bzw. *Fukase* beschreibt *Lubineau* (1998) die Synthese von tetrabenzilyliertem **153** (im 1:1-Gemisch mit dem 1-Epimer **22**) ausgehend von Glucose über intramolekulare Nozaki-Kishi-Reaktion.⁷¹ In älteren Arbeiten wird geschütztes **153** durchlaufen z. B. bei der Synthese von Phospholipase-C-Hemmern ausgehend von *myo*-Inositol (*Massy* 1990),⁸⁰ bei der Darstellung von Carbazuckern aus D-Glucose (*Paulsen*¹⁷⁴ 1987, bzw. intramolekulare Horner-Emmons-Olefinierung¹⁷⁵), bei dem Aufbau von Pseudo- α -D-Glucopyranose aus Quebrachitol (*Paulsen*,⁸¹ 1987) und der Synthese C-1-verzweigter Cyclite ausgehend von Glucose (*Schmidt*,⁷⁷ 1987, erst Ferrier-Cyclisierung der Glucose, dann Einbau eines C₁-Synthons oder *Kuzuhara*¹⁷⁶, 1986, erst Ferrier-Cyclisierung der Glucose, dann Wittigreaktion am Cyclohexanon).

In einer einzigen Quelle wird ungeschütztes racemisches **153** und sein Pentaacetat (*Ogawa* 1983) beschrieben.¹⁷¹ Ausgehend von der Diels-Alder-Reaktion von Furan mit Acrylsäureethylester erhielten *Ogawa* et al. das Pentol **153** in einer neun-stufigen Synthese aus der Reaktion des Dibromids **167** (Abbildung 45) mit Silberacetat/Essigsäure und anschließender Entschützung.

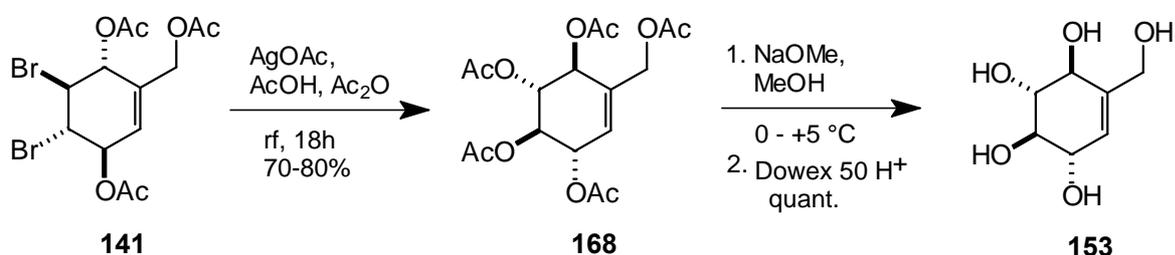
Abbildung 45



Als zentraler Baustein, der in Gramm-Mengen zugänglich war, bot sich Acetat **141** an, um das Pentol **153** zu darzustellen. Aus den Arbeiten von *Stegelmeier* (1979) war bekannt, dass sich das unverzweigte Diacetat **35** mit Silberacetat nahezu quantitativ in Konduritit B-Acetat überführen lässt.¹⁷⁷ Bei Anwendung der von *Stegelmeier* beschriebenen Reaktionsbedingungen

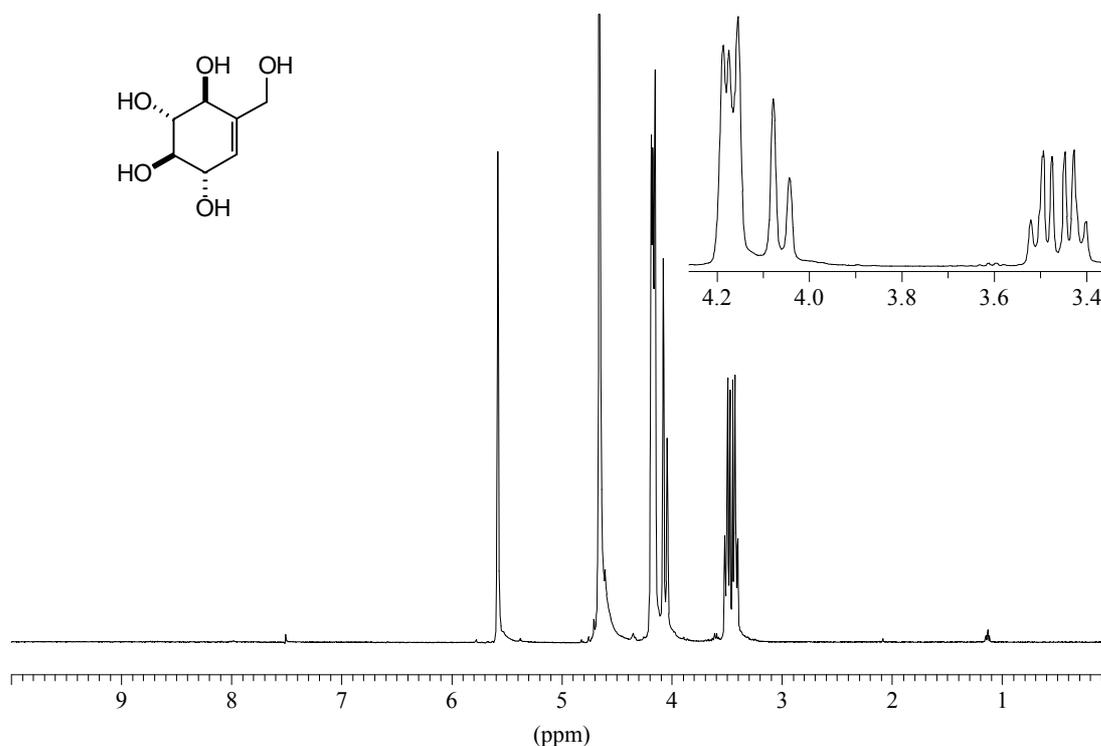
auf **141** (das *Ogawa*'sche Dibromid **167** reagiert wesentlich schneller) erhielt man ein Rohprodukt ebenfalls nahezu quantitativ, welches nach Umkristallisation aus EtOH in 70–80%iger Ausbeute den farblosen Feststoff **168** ergab (Schema 58).

Schema 58



Die Struktur des Pentaacetats **168** ist über den Vergleich mit den Literaturdaten von *Ogawa* gesichert. Die bekannte Entschützung mit NaOMe-Lösung lieferte das Pentol **153** als weißes Pulver in quantitativer Ausbeute (Schmp.: 149–150°C (Lit.: Schmp.: 150.5–151.5 °C)). Das Protonenspektrum von **153** ist in Abbildung 46 dargestellt. Die all-*trans*-Stereochemie zeigt sich an den beiden Pseudotripletts (jeweils 2 mal $J = 8\text{--}11$ Hz) für H-2/H-3 bei 3.43 und 3.49 ppm. Das olefinische Proton H-6 wird durch keine größeren Kopplungen aufgespalten und bildet ein breites Singulett bei 5.58 ppm.

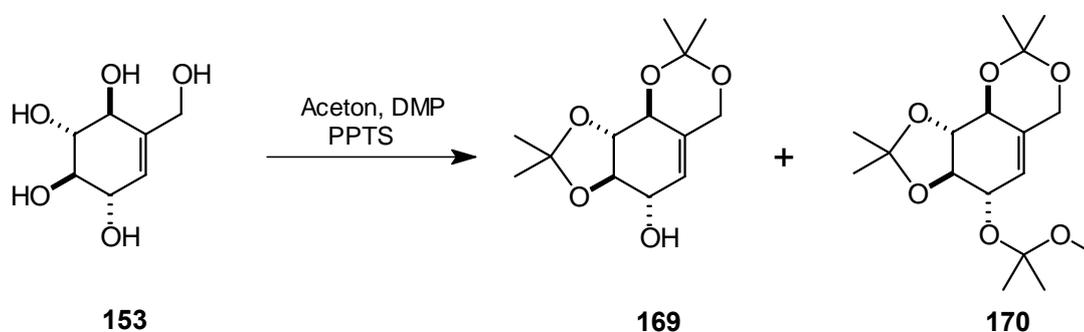
Abbildung 46



Protonenspektrum des Pentols **153** (D_2O)

Damit ist in dieser Arbeit der kürzeste Weg zu racemischen 1-*epi*-Valienol **153** beschrieben. Man erhält die Verbindung **153** ausgehend von *p*-Benzochinon in 7 Schritten und in einer Gesamtaubeute von ca. 9% (in ca. 41% ausgehend vom geschütztem Gentsylchinon **126a**). Das Pentol, welches somit in größeren Mengen zugänglich war, kann mittels Schützung (z. B. als Di-*O*-isopropylidenacetal) und weiterer Funktionalisierung der Synthese bekannter und unbekannter Valienonen und Valiolonen dienen. Erste Versuche bei Umsatz mit Aceton/DMP unter Katalyse von PPTS zeigten langsame Bildung eines Gemisches aus **169** und **170** (Schema 59), welches sich vollständig in **169** überführen lassen sollte (Aceton, PTS). Die Oxidation von Allylkohol **170** ergäbe einen neuen Zugang zu Valienon (Gabosin I).¹⁷⁸

Schema 59



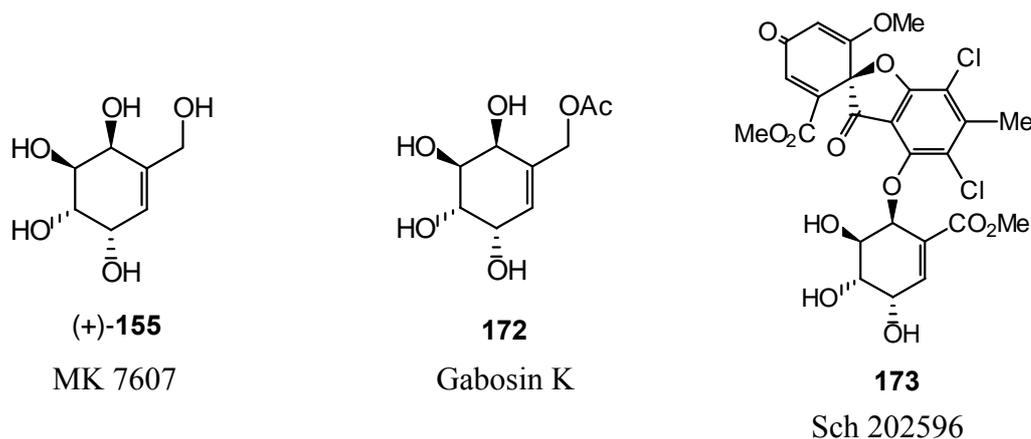
Tests mit Enzymen des Gen-Clusters der Acarbose-Biosynthese und **153** stehen noch aus, wenngleich die Fütterungsexperimente von *Floss* mit [1-¹³C]-**153** wenig Hoffnung auf einen Positivtest geben. Sollte jedoch wider Erwarten das Prinzip der allylischen S_N2-Substitution, das für die Neplanocin A-Biosynthese angenommen wird, bei der Acarbose Anwendung finden, so könnte zumindest ein Derivat von **153** (z. B. ein Phosphat) beteiligt sein. Enzyme des Gen-Clusters, denen eine phosphatübertragende Eigenschaft aufgrund ihrer Sequenz zuzuordnen ist, werden derzeit in der Chemischen Mikrobiologie in Wuppertal exprimiert und aufgereinigt, um dann getestet zu werden.

2.2.5.2 Synthese des (1,2/3,4)-Isomers (**155**)

Das ungeschützte Pentol **155** mit der zweifachen *cis*-Diol-Struktur war bisher nur als Naturstoff bekannt. Eine japanische Patentschrift beschreibt die Isolierung der Substanz MK7607 (**155**) ((+)-Enantiomer) mit herbizider Wirkung aus *Curvularia* sp. (Abbildung 47).⁴⁹ Das mono-Acetat mit offener absoluter Stereochemie wurde von *Zeeck* et al. (1993) aus *Streptomyces kurssanovii* isoliert und mit Gabosin K (**172**) bezeichnet.³² Die Zuordnung der relativen

Stereochemie erfolgte mittels Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Vergleich mit Streptol und Rosevionol. In Form seines Esters ist der verzweigte Sechsring mit der (1,2/3,4)-Stereochemie aus dem Pilzmetabolit Sch 202596 **173** bekannt (Chu, 1997), einem ersten nicht-peptidischen Antagonisten des Galanin-Rezeptors vom Typ GalR1.¹⁷⁹ Die Totalsynthese der Untereinheit Geodin (d.h. ohne Cyclitol-Rest) in racemischer Form ist von Katho (2000) beschrieben.¹⁸⁰

Abbildung 47

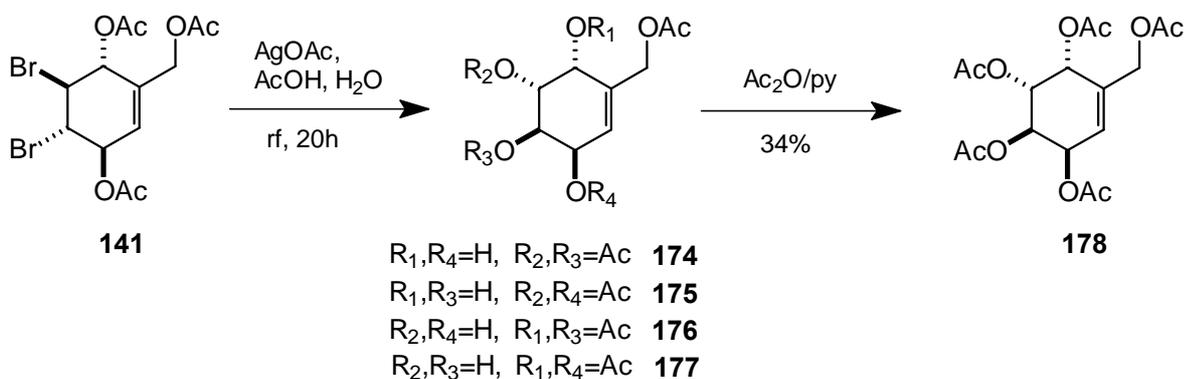


Naturstoffe mit der (1,2/3,4)-Stereochemie des verzweigten Konduritols

In geschützter Form ist das Isomer **155** bekannt aus Synthesen zu Carbazuckern von Ogawa¹⁸¹ (1983, Pentaacetat von **155**, über Diels-Alder-Strategie), Paulsen¹⁸² (1984, ausgehend von Quebrachit), sowie Carless^{85b,183} bzw. Croust^{85a} (beide 1996, ausgehend von der enzymatischen *cis*-Dihydroxylierung von Benzonitril).

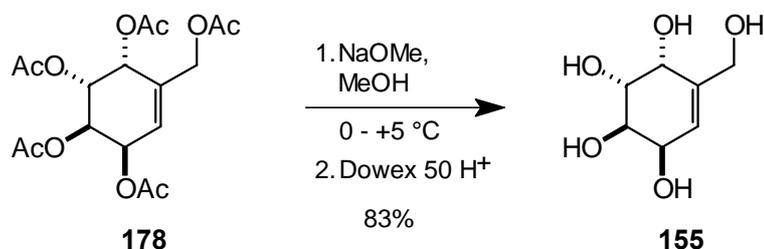
Führt man die Reaktion mit Triacetat **141** und Silbersalz (Schema 58) unter Zusatz von Wasser durch, so sollte durch Hydrolyse der intermediär gebildeten Acetoxonium-Ionen das Molekül mit der zweifachen *cis*-Stereochemie (Acetat von **155**) gebildet werden (Schema 60).¹⁸⁴

Schema 60



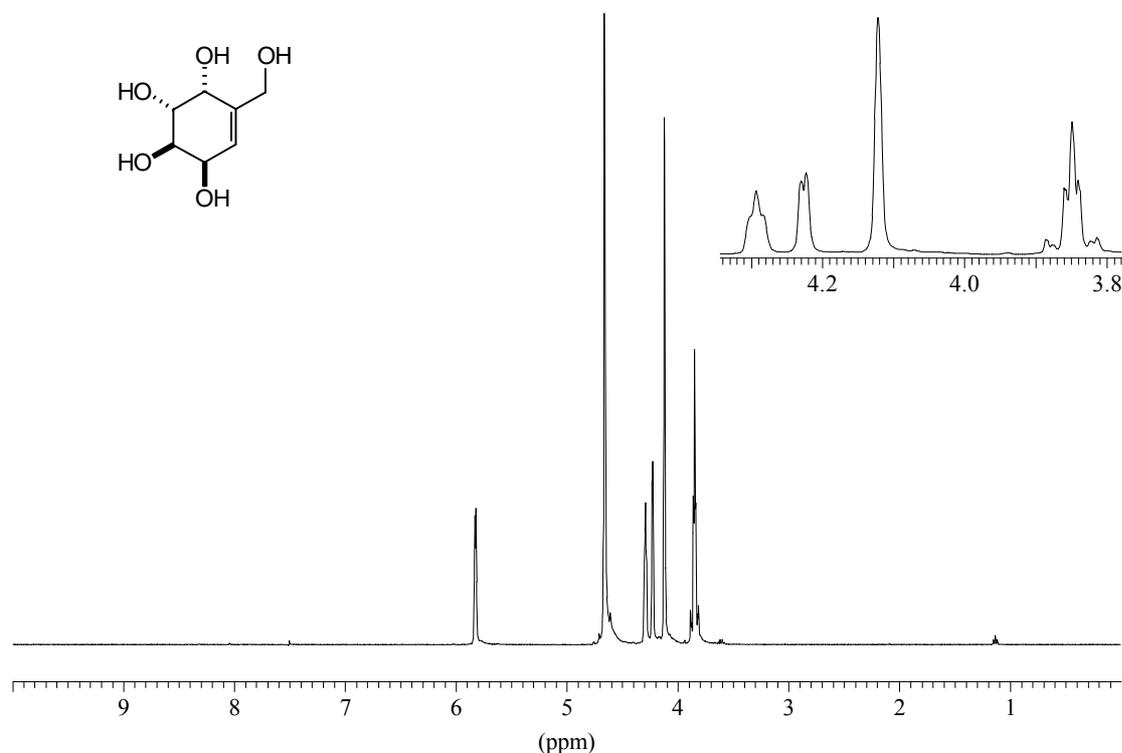
Bei Verwendung von Essigsäure/Wasser 9:1 und geringen Überschüssen an Silberacetat (2-fach pro Bromatom) verlief die Reaktion auch nach 20 h Reaktionszeit nur unvollständig. Die NMR-Spektren zeigten eindeutig noch Derivate, die ein Bromatom enthielten. Erst sechsfacher Überschuss an AgOAc pro Bromatom lieferte ein Produkt (nach 20 h), welches nur noch ca. 7% *mono*-Bromide enthielt (GC nach Acetylierung). Die Reaktion mit dem Silbersalz und Wasser ergab zunächst einmal ein Gemisch aus vier Diolen (**174–177**), dessen Behandlung mit Ac₂O/Pyridin ein braunes Öl in 64% Ausbeute lieferte. Nach Umkristallisation aus EtOH erhielt man das Pentaacetat **178** als farblosen Feststoff zu 34% (Schmp.: 117–118 °C (Lit.: 118.5–119 °C)¹⁸¹). Neben der Reaktionsgeschwindigkeit waren auch die Ausbeuten des Rohprodukts und des Feststoffs nach Umkristallisation für die Reaktion unter Wassereinfluss deutlich geringer als bei der Reaktion in trockener Essigsäure. Die Anwesenheit des Wassers scheint die Bildung des Acetoxoniumions deutlich zu verlangsamen. Zudem beobachtete man bei der hier vorgestellten Umsetzung schon nach ca. 2h Reaktionszeit eine tief grau-schwarze Färbung. Bei der Umsetzung zum all-*trans*-Acetat **168** (vgl. Schema 58) war die Suspension nach 20 h gerade leicht grünlich gefärbt. Es ist zu vermuten, dass die Bildung von freien Alkoholen (besonders der Allylalkohole **174–176**) und deren Zersetzung der Grund für die Färbung der Reaktionslösung und die Ausbeuteverluste sind. Eine Verbesserung der Ausbeute ergäbe sich eventuell durch die Verwendung von KOAc anstatt AgOAc, wenngleich dies eine noch längere Reaktionszeit erfordern würde.¹⁸⁵

Schema 61



Bei der Übertragung der Bedingungen, die zur Freisetzung des Pentols **153** führen, auf das Isomer **155** (Schema 61), erhält man entsprechend ein Rohprodukt, dessen Umkristallisation aus EtOH den Feststoff **155** in 83% Ausbeute ergab (Schmp.: 156–157 °C). Das Protonenspektrum von **155** ist in Abbildung 48 dargestellt. Die Aufhebung der C₂-Symmetrie eines Konduritol E-Derivats, bedingt durch die Seitenkette wirkt sich auf die Protonen H-2 und H-3 kaum aus. Sie bilden (wie auch schon im Edukt **178**) ein AB-System bei 3.81–3.89 ppm. Auch die Methylenprotonen der Seitenkette spalten nicht auf und zeigen nur ein breites Singulett bei 4.12 ppm. Der olefinische Wasserstoff H-6 liegt bei 5.83 ppm als Multiplett, jedoch ist eine Kopplung von ca. 5 Hz zum Nachbarn H-1 zu entnehmen.

Abbildung 48

Protonenspektrum des Pentol-Isomers **155** (D_2O)

Die NMR-Daten von Pentol **155**, dessen Stereochemie aufgrund der literaturbekannten Vorstufe **178** gesichert ist, stimmen mit den Werten für Herbizid **155** exakt überein,⁴⁹ so dass in dieser Arbeit die erste Synthese von racemischen MK7607 (**155**) beschrieben ist.

Es ergeben sich allerdings Unstimmigkeiten bei Betrachtung der von Zeeck et al. publizierten NMR-Daten für Gabosin K (**172**).³² Nicht zuletzt wegen der besseren Übereinstimmung mit den NMR-Verschiebungen des all-*trans*-Isomers **153** muß daher die von ihnen postulierte Struktur von Gabosin K in Frage gestellt werden (Tabelle 3).

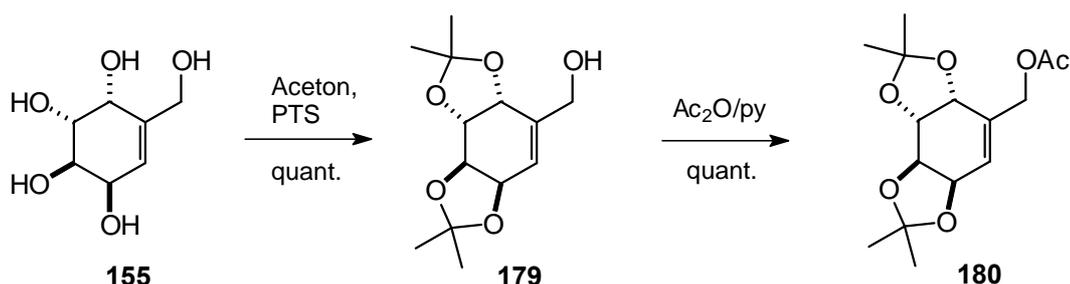
Bei den Isomerentypen der Stereochemie (1,2/3,4) (d.h. **155**) und (1,3/2,4) (d.h. **153**) zeigen sich die Kohlenstoffsignale von C-1 bis C-4 als paarweise Sätze im ^{13}C -NMR-Spektrum. Wie korrelierte Spektren für **153** und **155** belegen, bilden jeweils die Allylkohlenstoffe (C-1 und C-4) und die verbleibenden C-2 und C-3 ein Paar.

Tabelle 3Vergleich der NMR-Daten (in ppm) von Gabosin K (**172**) mit **153**, **155** und **181**

Verbind.	LM	C-7		C-1 bis C-4			C-6	C-5	H-5
Gabos. K	MeOH- <i>d</i> ₄	64.8	73.0	73.5	77.1	77.5	128.8	136.2	5.59 m
153	MeOH- <i>d</i> ₄	63.3	73.6	74.2	77.4	77.8	127.2	140.6	5.56 d
155	MeOH- <i>d</i> ₄	63.8	67.7	68.2	70.6	70.8	125.0	142.1	5.76 dd
181	MeOH- <i>d</i> ₄	65.7	67.4	68.0	70.7	70.9	128.2	137.2	5.77 d

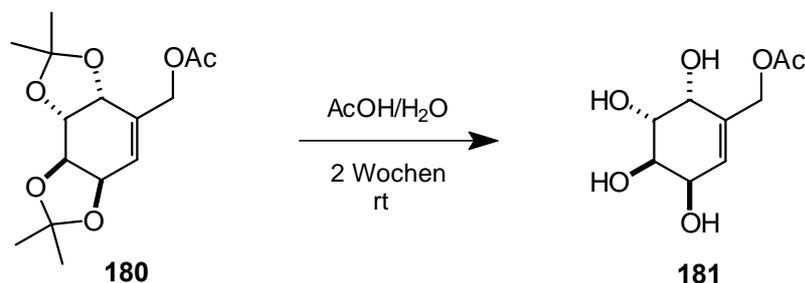
Im Isomer **155** liegen die Pärchen bei 68 bzw. 71 ppm, während sie im Isomer **153** deutlich tieffeldverschoben sind (74 bzw. 78 ppm). Die Daten von Gabosin K zeigen auch die Paarbildung, jedoch stimmen die absoluten chemischen Verschiebungen eher mit den Werten des all-*trans*-Isomers **153** überein (auch für H-5 im Protonenspektrum (letzte Spalte der Tabelle)).

Sollte die von Zeeck angenommene Struktur von Gabosin K richtig sein, so müsste dieses aus Pentol **155** einfach darstellbar sein. Dazu wurde zunächst Verbindung **155** mit Aceton/PTS und anschließend mit Ac₂O/Pyridin in das bekannte Bisacetal **179** bzw. Acetat¹⁸⁶ **180** überführt (Schema 62).

Schema 62

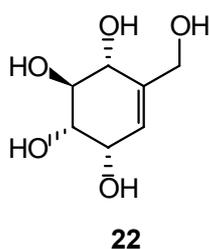
Zur Freisetzung des Naturstoffs mussten nun die Acetalgruppen in **180** wieder abgespalten werden. Mit Ionentauscher Dowex 50 (H⁺) in THF/H₂O wurden bei Raumtemperatur allerdings nicht nur die Acetalschutzgruppen gespalten, sondern auch der Ester verseift. Erst die milden Bedingungen mit Essigsäure/Wasser¹⁸⁷ ergaben langsame Spaltung der Acetale unter fast vollständigem Erhalt der Acetatgruppe (Schema 63).

Schema 63



Wenngleich das Produkt **181** bisher nicht analysenrein erhalten wurde (verunreinigt mit Pentol **155**), so zeigen die NMR-Spektren des Tetrols **181** starke Ähnlichkeit mit den Verschiebungen des Edukts **155** und damit nicht mit den Werten von Gabosin K (Tabelle 3). Zweifel an der angenommenen Struktur wurden von Prof. Zeeck bei Rückfrage inzwischen bestätigt. Die Synthese des *mono*-Acetats aus dem all-*trans*-Isomer **153** könnte klären, ob es sich dabei um das isolierte Gabosin K (**172**) handelt. Der Vergleich der NMR-Daten von **153** mit **172** macht diese Möglichkeit sehr wahrscheinlich. Diese Arbeiten konnten allerdings im Rahmen der Dissertation nicht mehr durchgeführt werden.

2.2.5.3 Synthese des (1,2,4/3)-Isomers (Streptol, Valienol) (**22**)



Sakuda et al. (1987)
Floss et al. (1999)

Neben der Identifizierung von Valienol durch Floss et al. im Zusammenhang mit der Acarbose-Biosynthese,⁴⁸ berichteten Sakuda et al. (1987) von der Isolierung einer Substanz aus dem Kulturfiltrat einer nicht identifizierten *Streptomyces* species, die sie Streptol nannten.⁴⁷ Mittels CD-Spektroskopie legte Sakuda die absolute Konfiguration des Naturstoffs mit (1S,2S,3S,4R) fest, somit sind Streptol und Valienol die gleiche Substanz. Streptol erweist sich als biologisch aktiv, da es oberhalb 13 ppm das Wurzelwachstum (bei Salatsätzligen) inhibiert und oberhalb 50

ppm Samen und Sätzligen abgetötet werden. Da die entsprechende gesättigte Verbindung keinerlei Aktivität aufweist, wird von den Autoren die Allylalkohol-Struktur für die Wirkung des Streptols verantwortlich gemacht. Bereits vier Jahre zuvor ist die Synthese des (\pm)-Streptol **22** von Ogawa (1983) beschrieben.¹⁷¹ Wie für das all-*trans*-Isomer **153** ist dies die einzige bekannte Synthese des freien Pentols **22**. Geschützte Derivate von Streptol **22** gibt es ähnlich

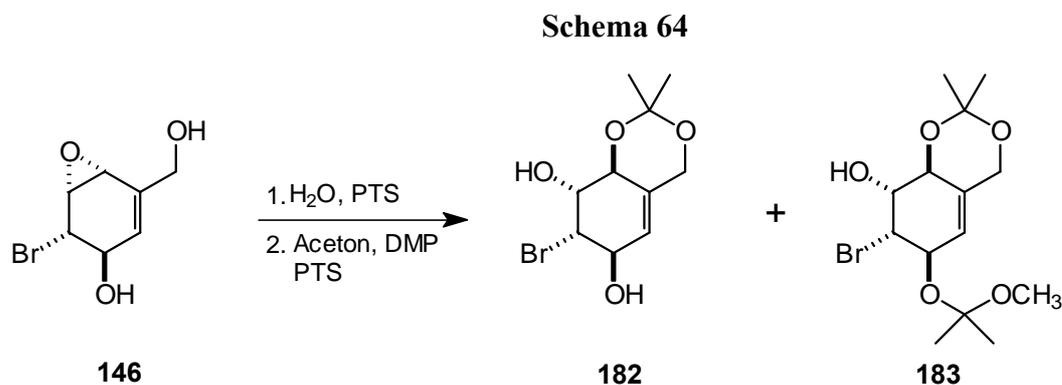
zahlreich wie für **153**, beide wurden meist zusammen durch Ketonreduktion oder Cyclisierung zum Alkohol als Gemisch erhalten.

Neben dem Interesse an Streptol als biologisch aktiver Substanz (Wachstumshemmer) könnte die Darstellung von (\pm)-**22** im Rahmen dieser Arbeit auch der weiteren Aufklärung der Biosynthese der Acarbose dienen. Wenngleich von *Floss* et al. (1999) als Abbauprodukt der Acarbose bezeichnet, sind Experimente, die Streptol als Vorstufe ausschließen, nicht durchgeführt worden.⁴⁸ Bei Isolierung weiterer Enzyme des Biosynthese-Clusters der Acarbose sollte synthetisch erhaltenes **22** ebenfalls getestet werden. Aus rein chemischer Sicht wäre ein erweiterter Mechanismus des in Abbildung 43 dargestellten denkbar, der unter Beteiligung des Enzyms als Nucleophil und Abgangsgruppe unter einer doppelten S_N2 -Reaktion verläuft. Das Substrat eines solchen Prozesses wäre das Pentol mit der (1,2,4/3)-Stereochemie **22**.

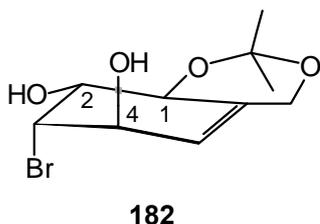
Im Gegensatz zur Synthese der all-*trans*-Verbindung **153** musste, ausgehend vom verzweigten Dibromdiol, bei der Route zum Streptol **22** eine Differenzierung der Bromhydrineinheiten vollzogen werden. Während die unerwartete Bildung des *mono*-Carbonats **149a** aus dem geschützten Dibromdiol **36a** die falsche Verbindung zur Synthese von Streptol **22** lieferte (vgl. Schema 56), ergab die überraschend selektive Bildung des *mono*-Epoxids **146** (vgl. Schema 53) den gewünschten Zugang. Über die Synthese des bekannten racemischen Streptols **22** aus dem *mono*-Epoxid **146** wurde letztendlich erst die Struktur von **146** bewiesen.

Epoxid **146** lässt sich in das Tetrol **148** überführen, welches sich zum Aufbau entsprechenden Stereochemie eignet (vgl. Schema 55). Es wurde zunächst ein Konzept entwickelt, welches die Verwendung einer Isopropyliden-Schutzgruppe und die Bildung eines Carbonats beinhaltet (Schema 64). Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist der flexible Baustein **182**, der darüber hinaus auch andere Funktionalisierungen zuließe, wie z. B. Epoxidbildung.

Die Öffnung des Epoxids **146** mit Wasser unter Zusatz von PTS verläuft innerhalb weniger Stunden und ergibt ein ein Tetrol.



Das nach Lyophilisieren erhaltene Öl wurde lange im Vakuum getrocknet und mit Aceton/DMP 2:1 versetzt. Die Schützungsreaktion hatte allerdings nicht nur die Bildung des 6-Ringacetals zu Diol **182** zur Folge, sondern ergab auch noch teilweise ein gemischtes Acetal. Die NMR-Spektren und das DC ließen die Bildung einer Verbindung **183** vermuten. Rührte man das Gemisch **182/183** in reinem Aceton unter Zusatz von PTS, so führte dies nach kurzer Reaktionszeit zur Zerstörung des gemischten Acetals und nur teilweise zur Spaltung des gewünschten 6-Ring-Ketals.



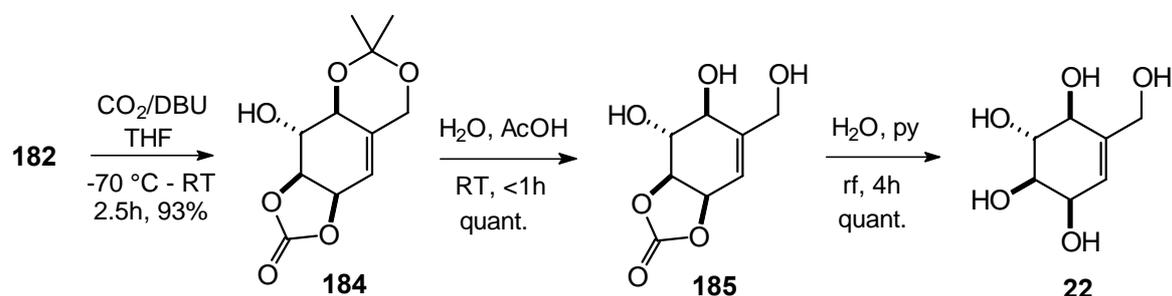
In einer nicht optimierten Reaktion erhielt man auf diese Weise ein rohes Diol **182** in 61%, dessen NMR-Spektren überwiegend eine Verbindung zeigten. Die ^1H -NMR-Daten gaben auch Aufschluss über die Vorzugskonformation des Moleküls **182**, welche für Folgereaktionen wie Carbonat- bzw. Epoxidbildung von Bedeutung ist. Proton H-3 bildet nur ein

breites Singulett, d. h. keine *trans*-diaxiale Kopplung zu H-4. H-1 und H-2 zeigen dagegen die typische axial-axial-Kopplung von 7.1 Hz. Das Bromatom und die Hydroxygruppe an C-4 stehen somit axial und damit in idealer Anordnung für die Bildung von Carbonat und Epoxid.

Bei der Aufnahme der NMR-Spektren unter Verwendung von CDCl_3 als Lösungsmittel konnte, je nach Charge des Chloroform, eine mehr oder weniger schnelle Bildung von Aceton beobachtet werden. Die Verwendung von CD_3CN verhinderte dies. Die Schutzgruppe in **182** scheint demnach sehr labil zu sein, schon Spuren Säure bewirken Entschützung.

Ohne weitere Aufreinigung wurde ein Teil von **182** mit CO_2/DBU umgesetzt (Schema 65) Eine Reaktionskontrolle zeigte, dass sich bei Erwärmen der Mischung auf Raumtemperatur sehr zügig das Carbonat **184** bildete, so wie es die Struktur von **182** erwarten ließ. Es wurde ein gelbes Öl in 93% Ausbeute erhalten, von dem ein Teil mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/CH 60:40) gereinigt wurde. Im Gegensatz zu einigen anderen in dieser Arbeit erhaltenen Carbonaten handelte es sich bei **184** um einen schaumartigen Feststoff, der nicht zur Kristallisation neigte. Das ^{13}C -NMR-Spektrum von **184** zeichnet sich durch einen bemerkenswerten Hochfeld-Shift eines der olefinischen Kohlenstoffe aus. Die Resonanz von C-6 ($\text{CH}=\text{C}$) liegt bei ungewöhnlichen 112.5 ppm und muss mit der Verzerrung des Sechsrings durch die Anwesenheit der benachbarten Carbonatgruppe an C-1/C-2 zusammenhängen.

Schema 65



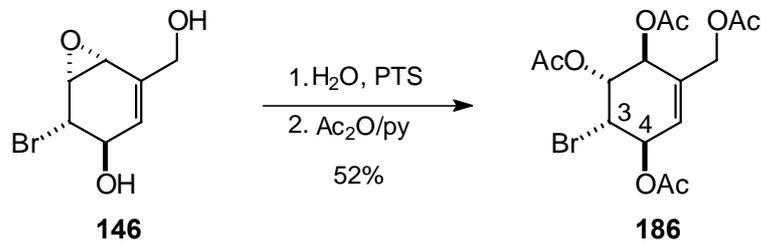
Auch Carbonat **184** spaltete langsam in CDCl_3 die Acetalgruppe ab, was wiederum durch Bildung von Aceton und Niederschlag angezeigt wurde. Mit essigsauerm Wasser ließ sich Verbindung **184** unter Bildung des Carbonats **185** (farbloses Öl) quantitativ entschützen. Hier ergibt sich ebenfalls ein ungewöhnliches Bild im ^{13}C -NMR-Spektrum. Während C-6 ($\text{CH}=\text{C}$) bei 114.5 ppm liegt, ist C-5 ($\text{CH}=\text{C}$) mit 149.6 ppm deutlich hochfeldverschoben und liegt damit nur wenig unterhalb des Signals für den Carbonatkohlenstoff ($\text{C}=\text{O}$, 156.4).

Zur vollständigen Freisetzung des Streptols (**22**) wurde Verbindung **185** mit Wasser/Pyridin 1:1 versetzt. Während bei gemäßigten Temperaturen (ca. $50\text{ }^\circ\text{C}$) nur sehr langsame Abspaltung der Carbonatgruppe zu beobachten war, erhielt man bei vierstündigem Erhitzen am Rückfluss vollständigen Umsatz. Entfernen des Lösungsmittelgemisches ergab ein bräunliches Öl, dessen NMR-Spektren ausschließlich die gewünschte Verbindung **22** zeigten. Eine Aufreinigung durch Umkristallisation erfolgte an dieser Stelle nicht.

War die Carbonatbildung zu **184** und die Freisetzung (die Aufarbeitung der Entschützungs Schritte besteht jeweils nur im Entfernen des Lösungsmittels) des racemischen Streptols **22** auf der oben dargestellten Route sehr einfach, bereitete die Synthese und die Analytik des Isopropyliden-Acetals **182** einige Probleme. Eine Optimierung der Darstellung von **182** wäre sicherlich lohnenswert, da es sich um einen flexibel verwendbaren Baustein handelt. Dieses wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt.

Um die oben beschriebenen Probleme durch die labile Isopropylidengruppe zu vermeiden, wurde ein alternativer Weg beschritten, der als Schlüsselschritt die Reaktion mit Silberacetat/Wasser zum Aufbau der *cis*-Diol-Struktur beinhaltet. Schützte man das durch Reaktion von Epoxid **146** mit Wasser/PTS (alternativ ließe sich Wasser/ AcOH verwenden) erhaltene Tetrol mit Ac_2O /Pyridin, so erhielt man nach Chromatographie an Kieselgel in 52%iger Ausbeute analysenreines Tetraacetat **186** als farbloses Öl (Schema 66).

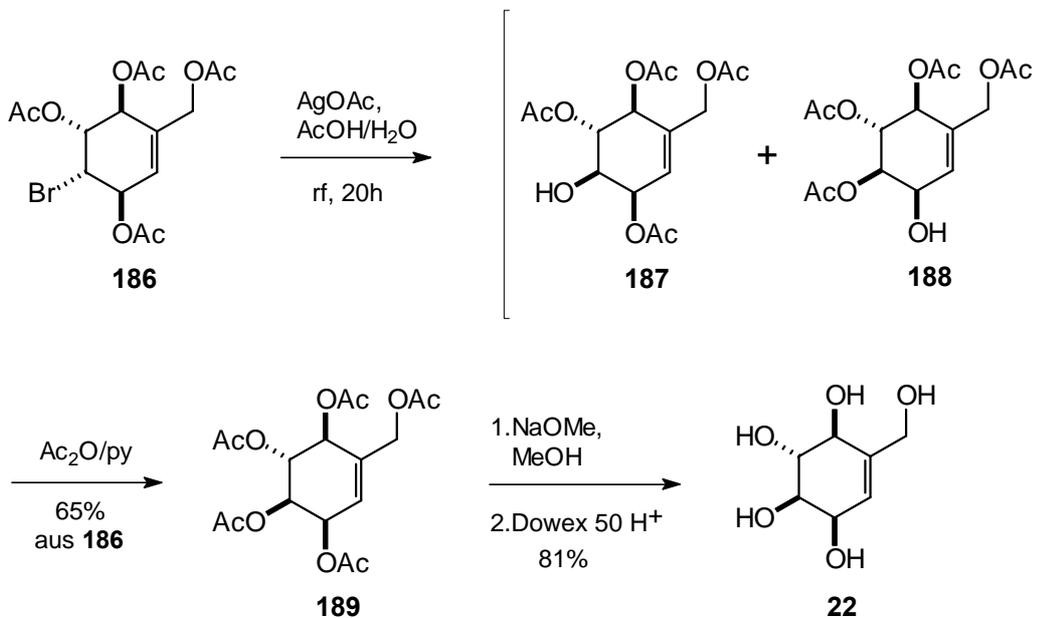
Schema 66



Das dem Brom benachbarte Proton H-3 kommt dabei im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum abseits der anderen Ringprotonen neben den Signalen der Methylengruppe zu liegen und bildet ein Dublett vom Dublett bei 4.43 ppm. Die Kopplung von $J=6.4$ Hz zu seinem Nachbarn H-4 lässt vermuten, dass im Gegensatz zur Isopropylidenverbindung **182** das Bromatom in **186** eine äquatoriale Position einnimmt.

Die Umsetzung der Bromverbindung **186** mit Silberacetat in wässriger Essigsäure und anschließender Acetylierung sollte nun die Bildung des Pentaacetats mit der gewünschten (1,2,4/3)-Stereochemie ergeben (Schema 67).¹⁷¹

Schema 67

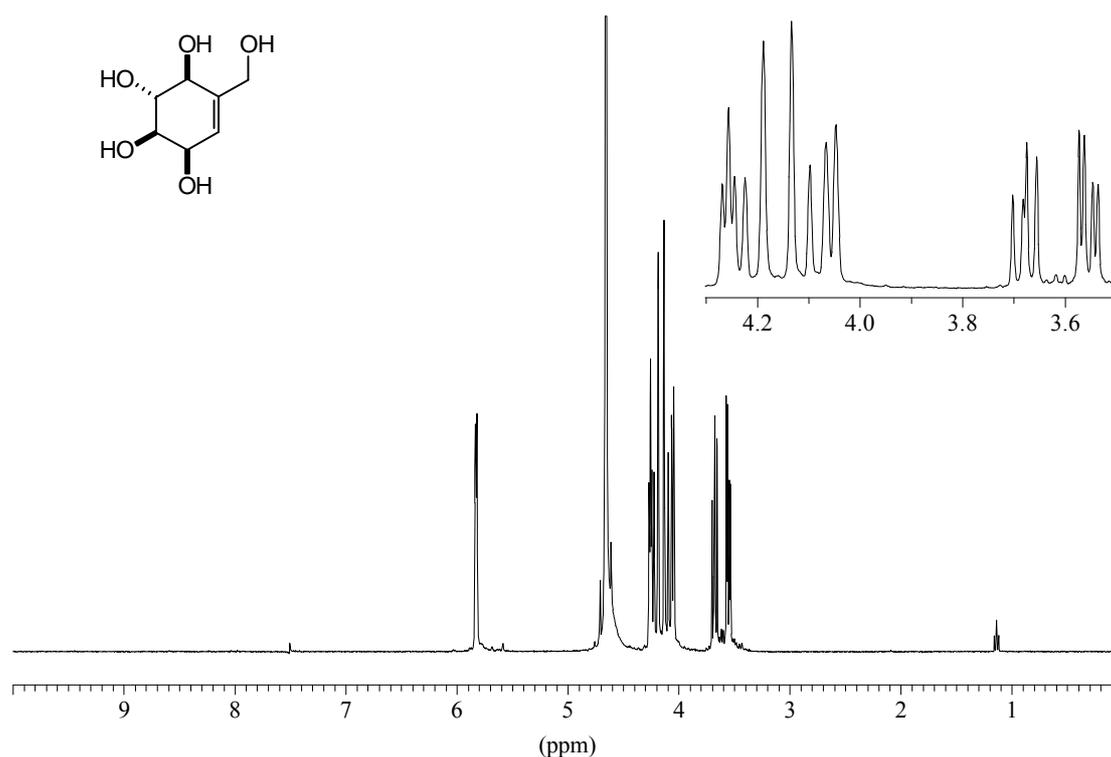


Die Reaktion verlief wie erwartet, d. h. sie benötigte einen kräftigen Überschuss an AgOAc und eine Reaktionszeit von 20 h, wobei die Mischung sich innerhalb von ca. 2 h von weiß nach schwarzgrau färbte. Zunächst einmal erhielt man nach Filtration der schwarzen

Reaktionsmischung ein gelbes Filtrat, welches die beiden Alkohole **187** und **188** enthielt. Acetylierung des Gemischs ergab ein einheitliches Produkt als gelbes Öl, dessen NMR-Spektren nur eine Verbindung zeigten. Die Aufreinigung durch Säulenchromatographie lieferte analysenreines Pentaacetat **189** als farbloses Öl (65%). Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **189** deckten sich mit denen von *Ogawa et al.*,¹⁷¹ sowie denen des Pentaacetats von isoliertem Streptol, welches von *Sakuda et al.* beschrieben wurde.⁴⁷

Nach bekannter Vorschrift ließ sich nun das Acetat **189** entschützen, und man erhielt nach Umkristallisation aus Ethanol das Zielmolekül **22** in 81% Ausbeute (Schmp.: 138–139°C (Lit.: Schmp.: 139.5–141 °C)). Das Protonenspektrum von Streptol (**22**) ist in Abbildung 49 dargestellt. Der Unterschied zum all-*trans*-Isomer **153** lässt sich eindeutig aus den Kopplungsmustern ablesen (vgl. Abbildung 46). Im Unterschied zu **153** erfährt zudem in **22** H-1 eine deutliche Aufspaltung durch Kopplung mit dem olefinischen Wasserstoff H-6 ($^3J_{1,6} \approx 5$ Hz). Bei **153** liegt dagegen H-6 nur als breites Singulett vor ($^3J_{1,6} < 2$ Hz).

Abbildung 49



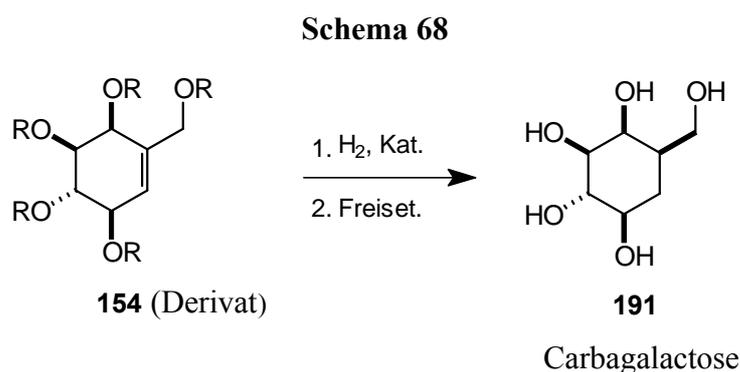
Protonenspektrum von Streptol (**22**) (D_2O , enthält Spuren EtOH))

Racemisches Streptol konnte somit ausgehend von *p*-Benzochinon über zwei unterschiedliche Wege synthetisiert und für biologische Tests bereitgestellt werden. Diese Tests mit Enzymen aus dem Cluster der Acarbosebiosynthese unter Verwendung von **22** als Substrat waren allerdings zum Ende dieser Arbeit noch nicht beendet.

2.2.5.4 Synthese des (1,3,4/2)-Isomers (154)

Das Isomer **154**, welches sich von Streptol (**22**) nur durch die Verschiebung der Seitenkette entlang der Doppelbindung unterscheidet, war weder als Naturstoff noch als synthetisches Molekül bekannt. Neben dem Pentaacetat (Ogawa, 1983)¹⁸¹ beschreibt lediglich Massy (1990, ausgehend von *myo*-Inositol)⁸⁰ eine benzylgeschützte Verbindung mit dieser relativen Stereochemie.

Von Interesse könnte das Isomer mit der (1,3,4/2)-Stereochemie u.a. für Bindungsstudien mit Galactose-erkennenden Lectinen sein (Arbeitsgruppe Pfüller, Institut für Phytochemie der Universität Witten-Herdecke). Im Rahmen einer Diplomarbeit von Rüggeberg (1998) war zu diesem Zweck racemische Carbagalactose **191** über einen literaturbekannten Weg synthetisiert worden. Das verweigte Konduritol **154** ist als Anhydro-Carbagalactose anzusehen und sollte sich bei Bedarf durch Hydrierung der Doppelbindung in den gesättigten Carbocyclus überführen lassen (Schema 68).¹⁸⁸



Für weitergehende Studien zum Bindungsverhalten und der Inhibierung der Lectine der Mistel konnte der in dieser Arbeit entwickelte Zugang zu den verzweigten Konduritolen somit ebenfalls genutzt werden.

Lectine allgemein kommen in der gesamten belebten Natur vor,¹⁸⁹ bestehen aus Polypeptidketten und zeichnen sich im wesentlichen durch Zuckerbindungsstellen („Combining Sites“) aus (Lectine = kohlenhydratbindende Proteine). Die Lectine gehören u.a. zu den biologisch aktiven Komponenten der Mistel-Extrakte. Das Mistellectin I (ML I) erkennt beispielsweise endständige Galactosereste auf einer Zelloberfläche und kann nach Bindung an diesen Zuckerrest in die Zelle transportiert werden. Im Zellinnern ist das Lectin in der Lage, entscheidend die Proteinbiosynthese zu hemmen, was letztendlich den Zelltod bewirkt.¹⁹⁰

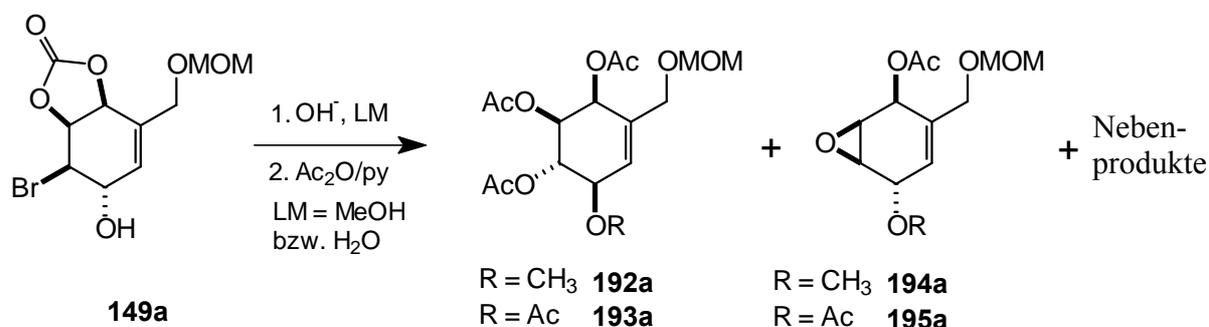
Die Europäische Mistel (*Viscum Album*) ist schon sehr lange als Heilpflanze bekannt und die blutdrucksenkenden und cancerostatischen Eigenschaften ihrer Extrakte rücken sie in das

Interesse der Arzneimittelforschung.¹⁹¹ Zur Zeit werden zahlreiche Mistelextrakte für unterschiedliche Indikationen von Pharmaunternehmen vertrieben. Die Aufklärung der Wirkmechanismen dieser Mistelpräparate ist Gegenstand aktueller Forschung.¹⁹²

Mittels des BIAcore-Systems (**bimolekulare Interaktionsanalyse**) ist es möglich, die Wechselwirkung zwischen Zucker und Lectin zu beobachten.¹⁵⁴ Die Ergebnisse dieser Tests können Aufschluss über Struktur-Wirkmechanismen der Interaktion des Zucker mit dem Lectin geben und damit aufzeigen, welche Kriterien für die Strukturerkennung ausschlaggebend sind. Die natürlichen Substrate der Lectine sind komplexe Oligosaccharide (aus 3–8 Zuckern bestehend), welche in der Regel nicht verfügbar (oder teuer) sind. Daher greift man für Studien auf diesem Gebiet häufig auf Monosaccharide zurück. Untersuchungen zur Erkennung von Carbazuckern durch Lectine wurden bisher nur sehr wenig durchgeführt. In der Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Pfüller* könnte daher die Synthese des Galactose-Analogons **154** nützlich sein.

Nach der erfolgreichen Darstellung von Streptol (**22**) sollte ebenso die Darstellung des verwandten **154** gelingen, zumal mit dem Carbonat **149a** ein Molekül vorlag, welches die geforderte *cis*-Diol-Einheit schon aufwies (Schema 69). Lediglich Epoxidringschluss mit anschließender Öffnung sollte das gewünschte System liefern.

Schema 69

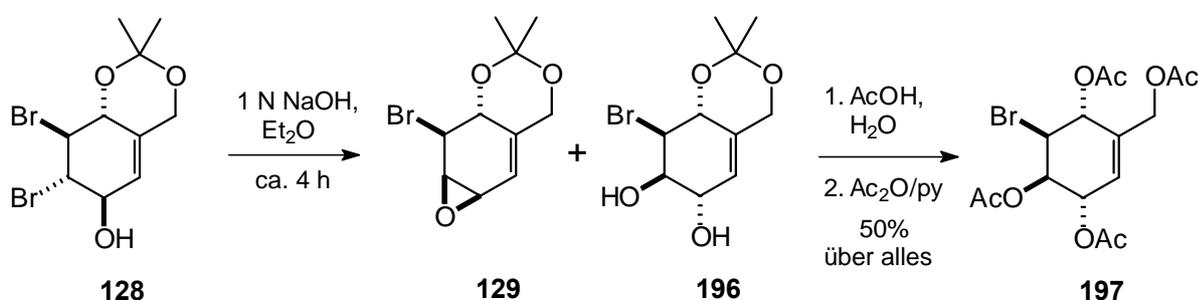


Eine Testreaktion mit KOH und Methanol als Lösungsmittel ergab fast quantitativ nach Acetylierung ein Gemisch zweier Substanzen im Verhältnis 10:1 (GC, NMR). Neben der Hauptkomponente **192a** war deutlich ein Epoxid zu erkennen, dessen NMR-Daten auf Verbindung **194a** hindeuteten. Man musste also bei dieser Reaktion damit rechnen, dass nach Abspaltung der Carbonatgruppe und Bildung des Epoxids eine Epoxidwanderung nach Payne eintritt. Ein Versuch mit NaOH/H₂O bestätigte dies, die Roh-NMR-Spektren ließen ebenfalls ein Gemisch von **193a** und **195a** vermuten (zunächst keine weiteren Nebenprodukte), jedoch lag der Anteil an Epoxid mit 20–30% bei dieser Reaktion deutlich höher. Der Versuch, durch Erwärmung der Lösung eine Gleichgewichtseinstellung der möglichen Epoxide zu erreichen,

aus der jeweils das Allylepoxid geöffnet werden sollte, war nicht erfolgreich. Man erhielt nach Acetylierung ein Gemisch, das zwar kein Epoxid **195a** mehr zeigte, stattdessen aber **193a** zusammen mit Nebenprodukten. Eine chromatographische Aufreinigung an Kieselgel ergab nur unbefriedigende Mengen an reinem Acetat **193a**.

Nachdem dieser zunächst naheliegende Zugang zum Pentol-Isomer **154** nicht sehr erfolgreich war, wurde ein alternativer Weg beschritten, der sich an den guten Ergebnissen der Darstellung des Streptols (**22**) orientierte. Dazu erfolgte die Synthese des *mono*-Bromids **197** am einfachsten in einer Mehrstufen-Reaktion ohne Aufarbeitung, ausgehend von dem geschützten Dibromtriol **128** (Schema 70).

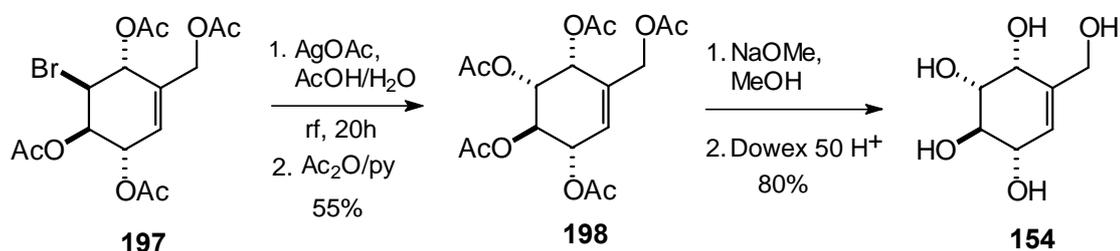
Schema 70



Rührte man das Bromhydrin **128** im Zweiphasensystem aus wässriger 1N NaOH und Diethylether, so beobachtete man bald per DC die Bildung zweier neuer Substanzen **129** und **196**. Nach ca. 4 h war das Edukt **128** verbraucht und man erhielt eine organische Lösung aus Epoxid und Diol. Die Zugabe von essigsaurem Wasser vervollständigte die Epoxidöffnungsreaktion und führte gleichzeitig zur Abspaltung der Schutzgruppe. Acetylierung ergab ein bräunliches öliges Rohprodukt, dessen Chromatographie an Kieselgel das Bromid **197** in analysenreiner Form in 50% Ausbeute lieferte.

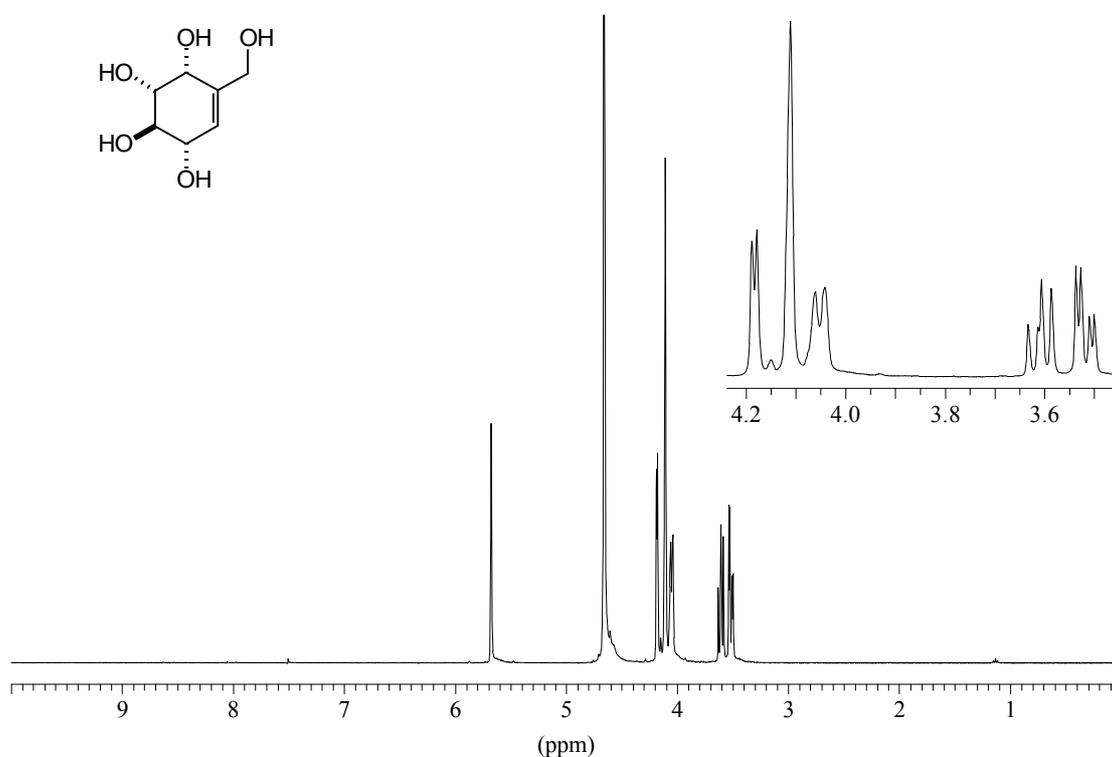
Anwendung der Reaktionsbedingungen für die Überführung von **186** in Acetat **189** auf das Bromid **197** lieferte ein Rohprodukt (Schema 71), dessen Umkristallisation aus Ethanol farblose Prismen ergab (55%, Schmp.: 94–95 °C, Lit. [181]: 93–94 °C). Die Freisetzung des Pentols **154** mittels NaOMe/MeOH vollzog sich quantitativ zu einem farblosen Feststoff, der sich wie alle anderen Pentole aus Ethanol umkristallisieren ließ (80%).

Schema 71



Aus dem NMR-Spektrum des farblosen Feststoffs **154** konnte die relative Stereochemie der Hydroxygruppen zweifelsfrei aus den Kopplungskonstanten erkannt werden (Abbildung 50). Im Unterschied zum Streptol (**22**) (dort $^3J_{1,6}$ ca. 5 Hz) zeigt das Molekül **154** mit der (1,3,4/2)-Stereochemie keine signifikante Kopplung von H-1 zum olefinischen Proton.

Abbildung 50



$^1\text{H-NMR-Spektrum von Pentol 154 (D}_2\text{O)}$

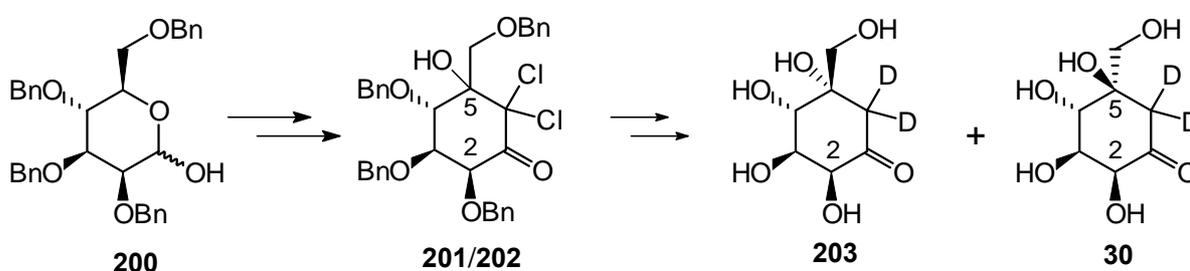
Erste Bindungsstudien mit den Pentolen 154 und 153 an ML I und ML II

Das erstmals in dieser Arbeit dargestellte Pentol **154** wurde zusammen mit dem all-*trans*-Isomer **153** (als ein Anhydro-Glucosederivat) für Tests mit dem BIAcore-System zur Verfügung gestellt. Die Arbeiten zu Bindungsstudien an Glucose- und Galactose-erkennende Lectine sind noch nicht abgeschlossen, erste Ergebnisse zeigten allerdings eine erstaunliche Affinität des Moleküls **154** an Galactose-erkennendes Lectin (ML I). Die Bindung ist vergleichbar mit der des natürlichen Zuckers Galactose (bei Konzentrationen im 100 mmolaren Bereich), ein erstaunlicher Befund für eine Substanz, die darüberhinaus nur in racemischer Form eingesetzt wurde. Im gleichen Versuch wurde das all-*trans*-Isomer **153** von ML I wesentlich schwächer gebunden. Dies entspricht den Erwartungen, da bisherige Untersuchungen gezeigt haben, dass die 4-OH-Gruppe des Zuckers sehr wichtig für die Erkennung zwischen ML I und Galactose ist.³⁴ Ähnliche Befunde ergaben sich mit einem N-Acetylgalactosamin-erkennenden Mistellectin (ML II). Wiederholung dieser Versuche und Tests mit den entsprechenden Mannose/Glucose-erkennenden Lectinen waren bei Abgabe dieser Arbeit noch nicht durchgeführt.

2.2.6 Synthese von 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**)

Die genetischen Untersuchungen von *Stratmann* und *Piepersberg* in Zusammenarbeit mit synthetischen Arbeiten von *Floss* und Mitarbeitern konnten zeigen, dass 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**) ein Vorläufer der Acarbose im Verlauf der Biosynthese ist (vgl. Abbildung 8).^{60,48} Aus den Arbeiten von *Floss* war dazu ein chemischer Zugang zu **30** bekannt. Entsprechend der Synthese von Valiolon (**31**) aus Glucose (vgl. Abbildung 11) wurde die Synthese ausgehend von Mannose zum 2-Epimer durchgeführt (Abbildung 51).

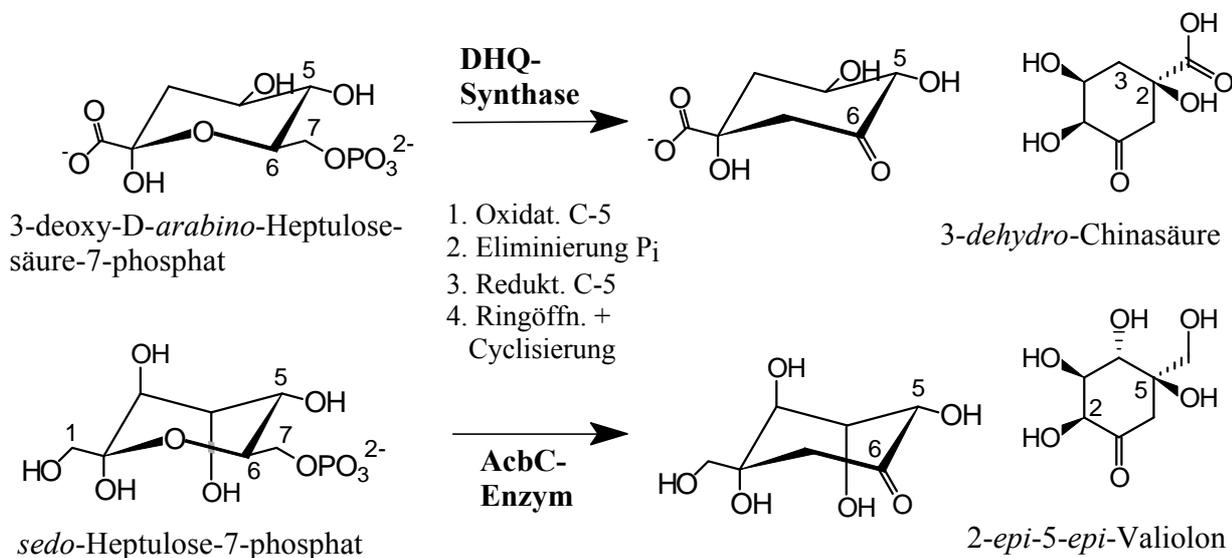
Abbildung 51



*Synthese von 2-epi-[1-²H₂]-Valiolon **203** und 2-epi-5-epi-[1-²H₂]-Valiolon **30** nach Floss*

Die Cyclisierungsreaktion ausgehend von dem Mannosederivat **200** ergab dabei, anders als in der Reaktion von Glucose ausgehend, ein 5-Epimerengemisch **201/202**, welches auf der nachfolgenden Stufe mittels HPLC getrennt wurde. Eine Zuordnung der 5-Stereochemie erfolgte aufgrund von NOE-Experimenten der getrennten Substanzen. Von den beiden Produkten, die über diesen Weg erhalten wurden, zeigte das 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**) übereinstimmende Daten mit dem Produkt aus der AcbC-Reaktion, welche von *Stratmann* mit *sedo*-Heptulose-7-phosphat erhalten wurde. Bei den Fütterungsexperimenten mit den auf diesem Weg freigesetzten Valiolonen **203** und **30** zeigte sich, dass **30** in Acarbose eingebaut wird (15% Anreicherung). Demnach scheint die AcbC-Reaktion mit *sedo*-Heptulose-7-phosphat exakt den gleichen Verlauf wie die Reaktion der DHQ-Synthase mit der entsprechenden Heptulosesäure zu nehmen (Abbildung 52).¹⁹³

Abbildung 52



*Vergleich der DHQ-Synthase-Reaktion mit einer daraus abgeleiteten AcbC-Reaktion
(die Nummerierung des Moleküls ändert sich von der sedo-Heptulose zum 2-epi-5-epi-Valiolon!)*

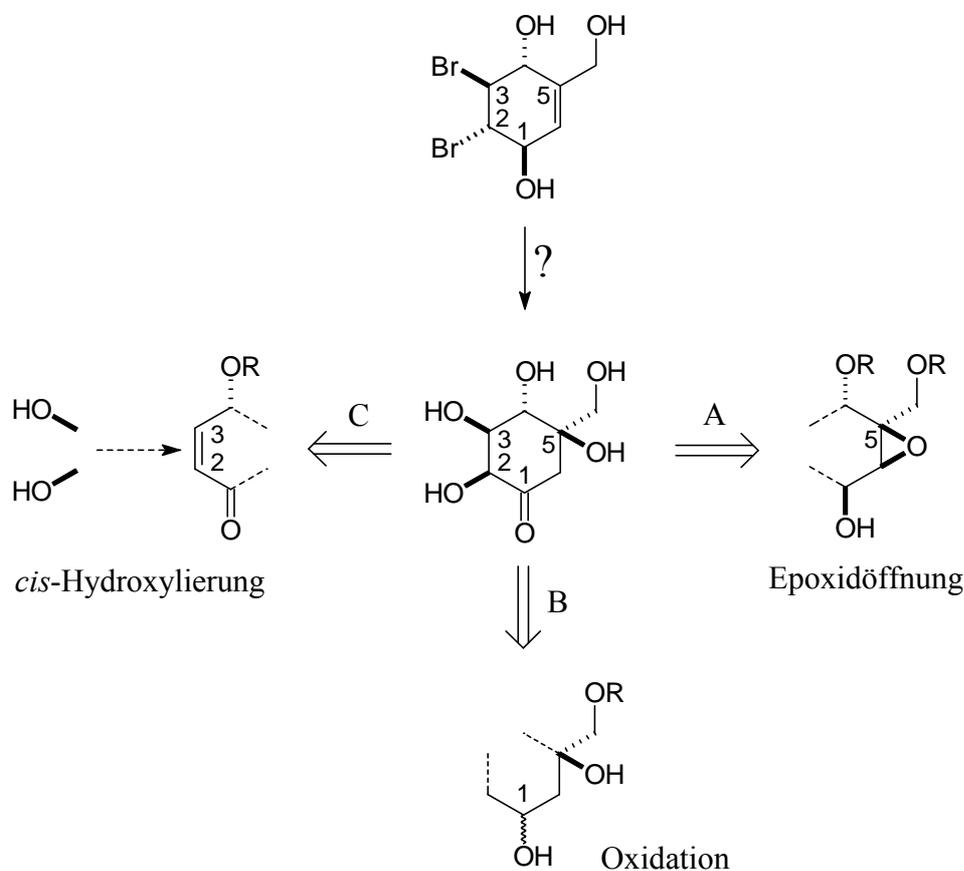
Für weitere Untersuchungen mit Enzymen der Acarbosebiosynthese der Arbeitsgruppe *Piepersberg* wurde 2-epi-5-epi-Valiolon als Substrat benötigt, da sowohl aus der Synthese von *Floss*, als auch über die Enzymreaktion mit AcbC nur sehr geringe Mengen an Substanz zur Verfügung standen.

Der parallel zu den biologischen Ergebnissen aufgebaute Weg zu den verzweigten Cyclohexendibromdiolen konnte eine Alternative zu dem *chiral pool* Ansatz von *Floss* sein. Zudem sollte eine stereoselektiv geführte unabhängige Reaktionssequenz, die von *Floss* et al. über NOE getroffene Zuordnung der Molekülstruktur von **30** bestätigen.

In Abbildung 53 sind die Überlegungen zusammengefasst, die zur Überführung des Hydroxymethyl-dibroms **36** in das Zielmolekül **30** gemacht wurden. Dabei wurde als ein wichtiger Aspekt die Generierung des tertiären Alkohols (d. h. der 5-Position) gesehen, der nach einer Vorgehensweise aufgebaut werden sollte, die keine Zweifel über die Konfiguration dieser Position ließ. Es bot sich an, dafür eine selektive Epoxidation der Doppelbindung mit anschließender reduktiver Öffnung zu verwenden (A). Für die Oxidation der 1-Position stellte sich die Frage, auf welcher Stufe diese am besten gelingt (B). Zur Bildung der Diol-Einheit an

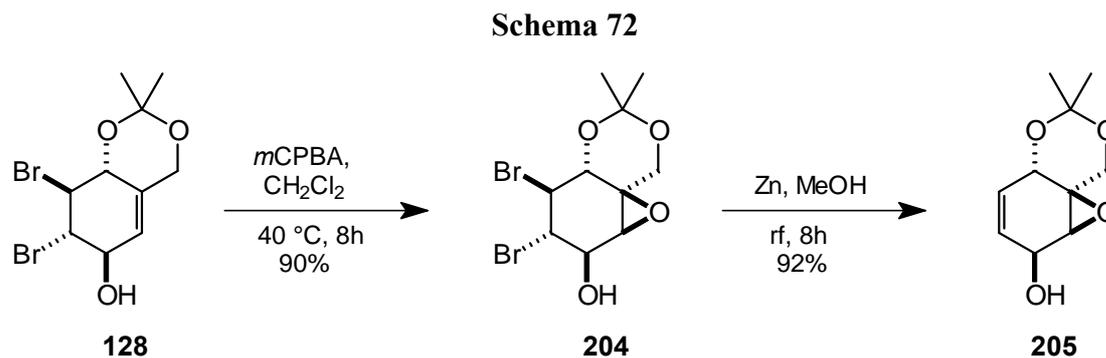
C-2/C-3 kam eine *cis*-Dihydroxylierung in Betracht (C). Dafür müsste vorher das 2,3-Dibromid in ein Alken überführt werden.

Abbildung 53



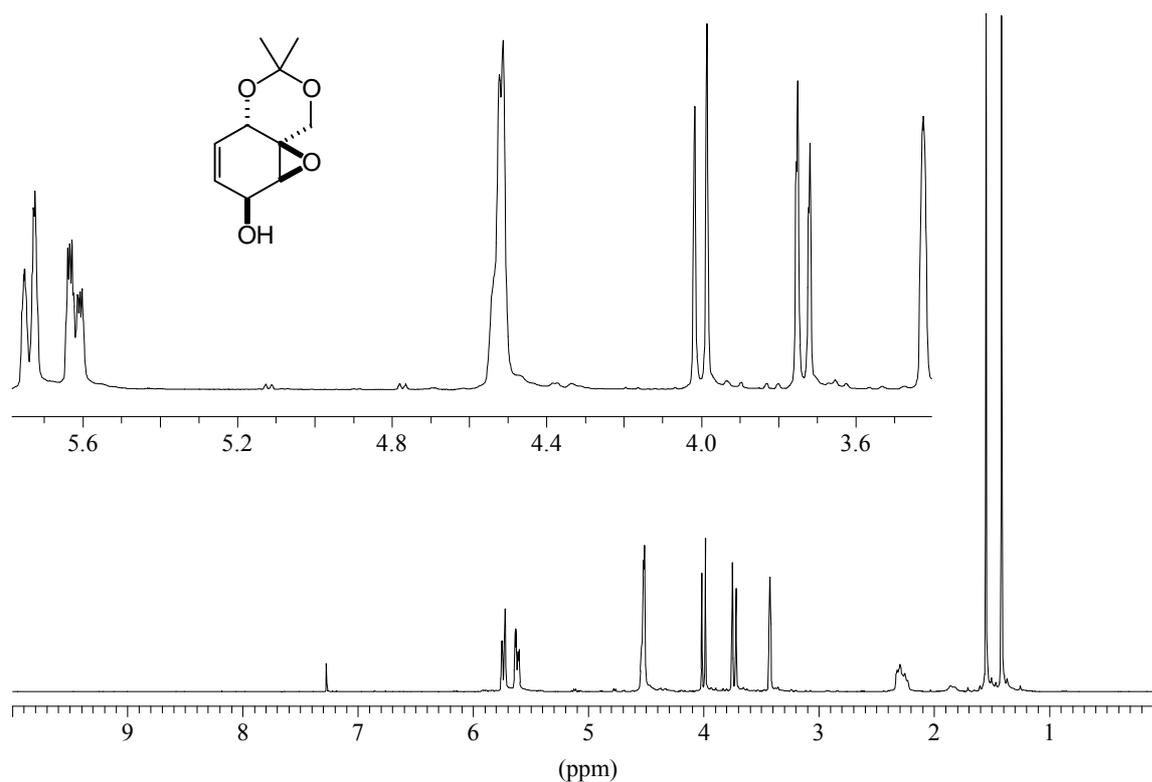
Mögliche Reaktionswege vom verzweigten Dibromdiolsystem zu 2-epi-5-epi-Valiolon

Im Hinblick auf eine selektive Epoxidation nach Henbest schien das Isopropyliden-Derivat **128** ideal geeignet, das Stereozentrum an C-5 aufzubauen (Schema 72). Brachte man das Alken **128** mit einem Überschuss an trockener *m*-CPBA zur Reaktion, so bildete sich glatt ein Produkt **204** in 90% Ausbeute als bräunlicher Feststoff. Eine befürchtete konkurrierende Abspaltung der Schutzgruppe unter den sauren Reaktionsbedingungen blieb aus. Die erfolgreiche Epoxidation zeigte sich im ^{13}C -NMR-Spektrum an den Kohlenstoffen des Dreiringes bei 57.8 (Dublett) und 61.6 (Singulett). Aus den analytischen Daten ließ sich erwartungsgemäss die Stereochemie der Reaktion nicht beweisen, jedoch erlaubt die Molekülstruktur des Alkens **128** eine gesicherte Aussage zu machen. Durch die *trans*-Anordnung der dirigierenden Hydroxygruppe zur abschirmenden Isopropylidengruppe ist unter Berücksichtigung der Henbest-Regel nur die Bildung des Isomers **204** zu erwarten. Damit war im ersten Schritt der Synthesestrategie der selektive Aufbau der späteren tertiären 5-OH-Position als gesichert anzusehen.



Schon aus Arbeiten von *Stegemeier* (1979)^{93b} und *Johnson* (1997)¹⁸ ist die Debromierung des unverzweigten Dibromdiol-Epoxids mit Zink bekannt. Gab man einen Überschuss an Zinkpulver zum Dibromid **204** in siedendem Methanol, so bildete sich rasch die Doppelbindung aus. Die Reaktion lieferte ein Produkt **205** zu 92%, welches nach Chromatographie an Kieselgel in analysenreiner Form als farbloser Feststoff anfiel (¹H-NMR-Spektrum von **205**, Abbildung 54).

Abbildung 54



¹H-NMR-Spektrum von Epoxyalken **205** (CDCl₃)

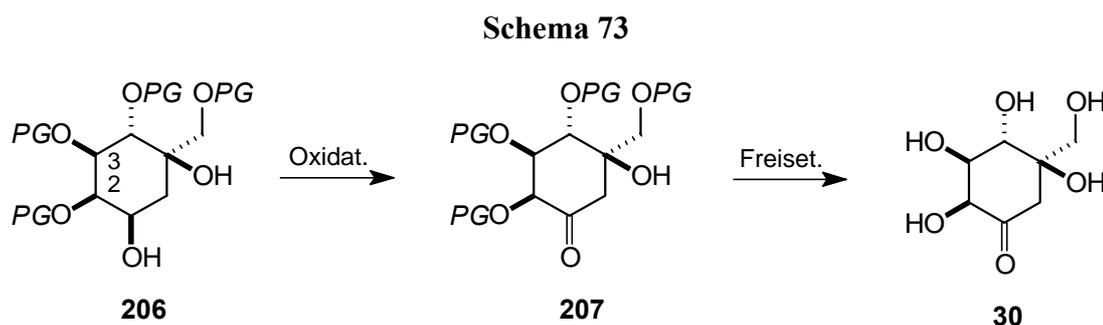
Verwandte Verbindungen zu **205** waren schon aus Arbeiten von *Ichihara* (1980)¹⁹⁴ zu Senepoxid und Crotepoxid bekannt. Die dort verwendete Synthesestrategie (Diels-Alder mit

späterer Retro-Diels-Alder-Reaktion) ergab allerdings immer nur geringe Substanzmengen dieser Moleküle.

Betrachtet man die Bedeutung der, in der Reaktion zum Alken **205** entfernten, Bromatome vom substituierten *p*-Benzochinon, so kommt ihnen letztendlich die Funktion einer Schutzgruppe zu. Sie blockieren die reaktivere Doppelbindung des Chinonsystems und erlauben damit die spätere Epoxidation des zweiten π -Systems im Molekül.¹⁹⁵

Erster Weg zu 2-epi-5-epi-Valiolon (über Di-O-isopropyliden-2-epi-5-epi-Valiol)

Nach Erhalt des Epoxyalkens **205** galt es nun, in der optimalen Reihenfolge die Schritte der Epoxidöffnung, *cis*-Hydroxylierung der Doppelbindung und Oxidation der OH-Gruppe zum Cyclohexanon durchzuführen. Dabei sollte für den letzten Schritt ein Molekül aufgebaut werden welches sich unter milden Reaktionsbedingungen zur Zielverbindung freisetzen lässt. In den ersten Überlegungen wurde die Oxidation zum Keton als letzte Umsetzung vor der Freisetzung eingeplant (Schema 73). Damit sollten unnötige Reinigungsschritte wie z. B. Chromatographie mit dem Ketonderivat vermieden werden. Grund dafür waren Erfahrungen verschiedenster Mitarbeiter im Arbeitskreis *Altenbach* mit derartigen Cyclohexanon. Nicht selten wurde Epimerisierung oder gar Aromatisierung dieser Substanzen beschrieben. Daraus resultiert, dass vor der Oxidation eine Differenzierung der Hydroxygruppen im Molekül **206** vorliegen muss.

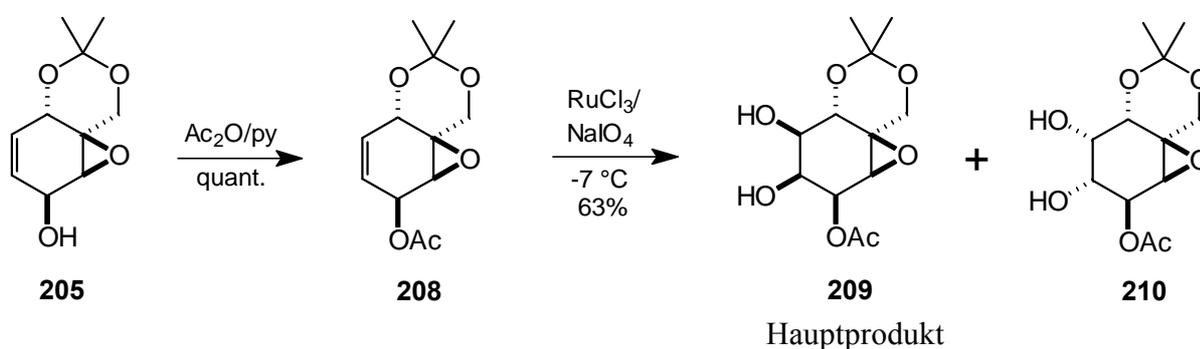


Die Stereochemie der Substituenten in **206** legte nahe, dass als Schutzgruppen zur Differenzierung neben der 6-Ring- eine 5-Ring-Isopropylidengruppe an Position 2 und 3 in Frage kam.

Im Folgenden ist die Synthese dargestellt, die diese Überlegungen berücksichtigt. Dieser Plan stellte sich später als nicht der Beste heraus, enthält aber interessante Selektivitäten und Zwischenprodukte, die für die tatsächlich erfolgreiche Synthesesequenz von Bedeutung waren.

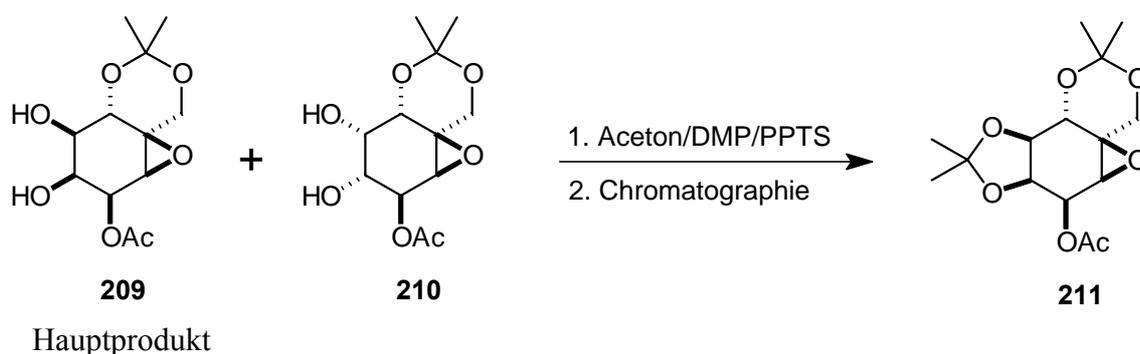
Um die spätere Differenzierung der Hydroxygruppen zu erreichen, wurde das Epoxyalken **205** zunächst zu **208** acetyliert (Schema 74). Gewünscht ist in der nachfolgenden *cis*-Dihydroxylierung die Verbindung, bei der die OH-Gruppen in 1-,2- und 3-Position *syn* zueinander stehen. Eine Selektivität in diese Richtung war zu erwarten, da die Isopropyliden-Schutzgruppe als sterisch anspruchsvollster Substituent die größere Abschirmung bewirken sollte. Die Dihydroxylierung wurde mit $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ durchgeführt¹⁴⁹ und schon die lange Reaktionszeit von 25 Minuten belegte, dass durch die Behinderung beider Seiten der Doppelbindung das Agens nur schlecht das π -System angreifen kann.

Schema 74



In einer Ausbeute von 63% wurde ein Rohprodukt erhalten, welches fast ausschließlich ein Diol (**209** oder **210**) enthielt (nach GC einer acetylierten Probe). Das Rohprodukt wurde direkt mit Aceton/DMP zur doppelt geschützten Verbindung umgesetzt (Schema 75). Ein NMR-Spektrum nach der Schutzungsreaktion zeigte klar eine Hauptkomponente, die nach Säulenchromatographie an Kieselgel als analysenreiner Feststoff zu 18% erhalten wurde.

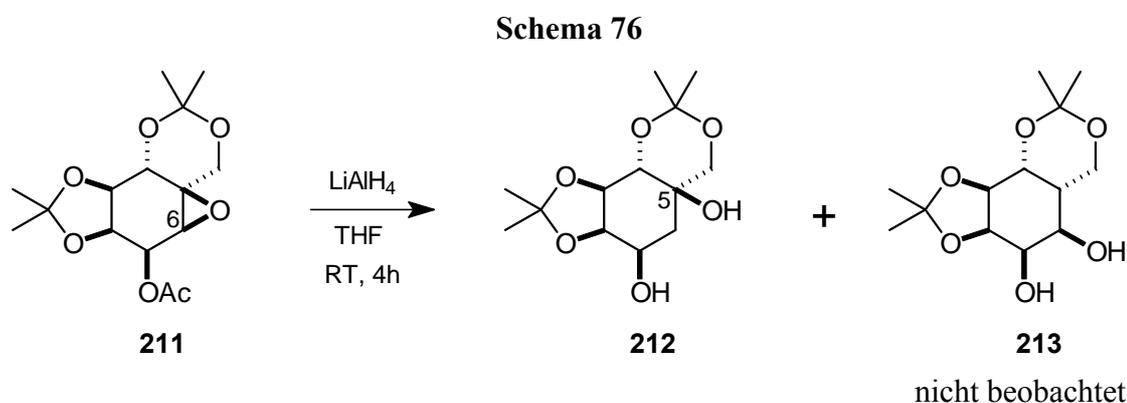
Schema 75



Die Daten des Feststoffs sprachen alle für eine Verbindung der angestrebten Struktur **211**, allerdings ließ sich die Stellung der neu eingeführten Hydroxy-Gruppen anhand von Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum nicht beweisen. Erst auf einer späteren Stufe (vgl. Schema 77) konnte durch Vergleich mit einer alternativ erhaltenen Substanz die *syn*-

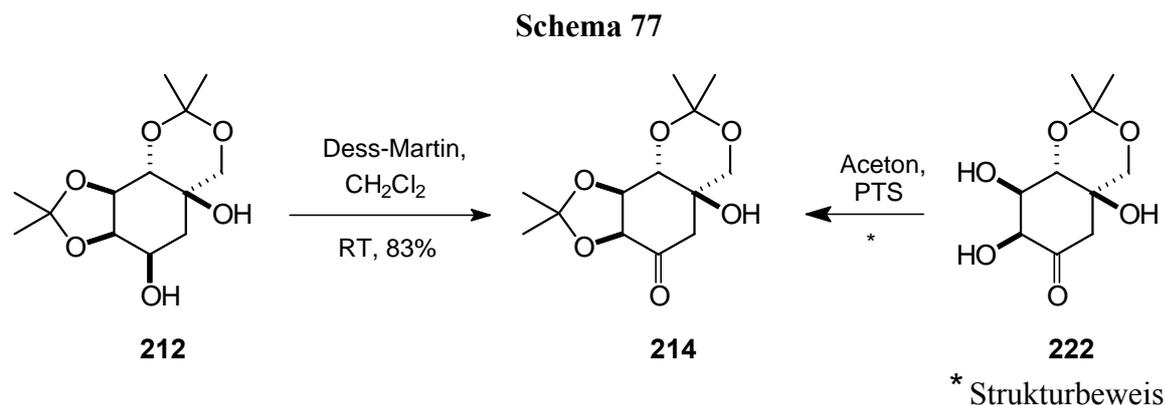
Stereochemie der Hydroxygruppen in **211** untermauert werden. Tatsächlich scheinen die sterischen Gegebenheiten im Alken **208** einer Dihydroxylierung *trans* zur Isopropyliden-Schutzgruppe den Vorzug zu geben.

Als nächstes sollte die Bildung der tertiären OH-Funktion in 5-Position durch Reaktion des Epoxids mit LiAlH_4 erfolgen (Schema 76). Dabei würde gleichzeitig die Acetatgruppe vom Hydridreagenz verseift. Die Reaktion von Cylohexenoxiden mit LiAlH_4 war schon durch Arbeiten am Konduritol B-Epoxid während der Diplomarbeit bekannt.¹⁴² Es bot sich an, die Aufarbeitungsmethode nach *Mihailovic* zu verwenden, bei der eine wässrige Extraktion der Alanatlösung vermieden wird.¹⁹⁶ Die überwiegende Bildung des gewünschten tertiären Alkohols wurde in diesem Fall erwartet, da durch den sterischen Anspruch der 5-Position das Epoxid bevorzugt an der 6-Position geöffnet werden sollte.



Mit einem Überschuss an LiAlH_4 in THF setzte sich das Epoxid **211** glatt um und man erhielt nach Aufarbeitung ein Rohprodukt zu 68%, welches per DC und GC nur eine Verbindung vermuten ließ. Die NMR-Spektren bestätigten dies, und das Auftreten eines quartären Kohlenstoffs im ^{13}C -NMR-Spektrum des Produkts bei 66.7 ppm ließ zweifelsfrei schließen, dass selektiv die gewünschte Verbindung **212** erhalten wurde. Selbst Spuren des alternativen Öffnungsproduktes **213** konnten nicht festgestellt werden.

Als Konsequenz der Spaltung der Acetateinheit an der 1-Position beim Umsatz mit LiAlH_4 stand jetzt die 1-Hydroxygruppe frei zur Oxidation zur Verfügung. Da es sich um einen gesättigten Alkohol handelte und nur geringe Mengen an Substanz vorhanden waren, wurde nur die „sichere“ Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz angewendet (Schema 77).



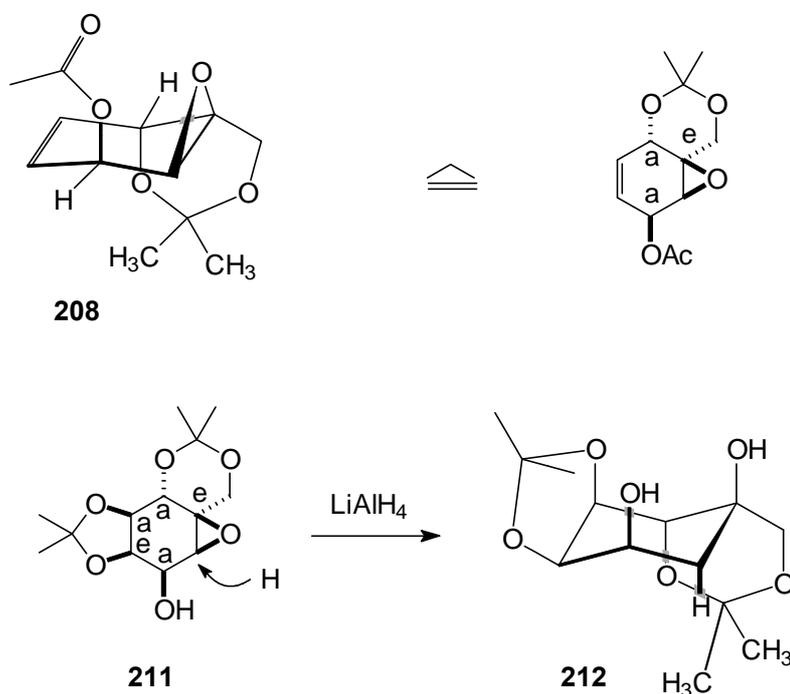
Das Periodinan reagierte auch in dieser Reaktion gut, und man erhielt glatt das Keton **214** in 83%iger Ausbeute als kristallinen weißen Feststoff. Die Verbindung **214** zeigte sich stabiler als erwartet. Im GC erhält man ein scharfes Signal und es ist anzunehmen, dass **214** an Kieselgel chromatographierbar ist. Auf dieser Stufe konnte nun der oben angekündigte Strukturbeweis erfolgen, da die Umsetzung des auf der anderen Route erhaltenen Triols **222** (vgl. Schema 82) mit Aceton/PTS ein mit **214** identisches Produkt ergab (identische NMR-Spektren).

Das auf diesem Weg erhaltene zweifach Isopropyliden-geschützte 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon **214** musste nun in einer sauer katalysierten Reaktion freigesetzt werden. An dieser Stelle ergab sich allerdings gegenüber der später beschrittenen Route ein Nachteil. Molekül **214** enthält neben der sehr labilen 6-Ring-Schutzgruppe noch eine wesentlich stabilere *cis*-verbrückende 5-Ring-Isopropyliden-Schutzgruppe. Ein Ansatz von 8 mg des Feststoffs **214** in Essigsäure/Wasser 1:1 führte nach 2 h zu keinem Umsatz (DC-Kontrolle). Im gleichen Zeitraum ist Verbindung **222** (vgl. Schema 82), die nur die labile 6-Ring-Schutzgruppe trägt, schon zu einem erheblichen Teil zum freien 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**) abreagiert. Da diese Erkenntnisse zu fast gleichem Zeitpunkt erhalten wurden, wurde der Ansatz der Entschützung von Keton **214** nicht weiterverfolgt.

Als Ergebnis der hier beschriebenen Reaktionssequenz bleiben die Selektivitäten der Dihydroxylierung und der Epoxidöffnung sowie die Möglichkeit, das bisher nicht bekannte 2-*epi*-5-*epi*-Valiol-Derivat **212** darzustellen.

An dieser Stelle soll noch eine Erklärung dafür gegeben werden, warum sowohl die *cis*-Dihydroxylierung von Alken **208**, als auch die Epoxidöffnung von **211** diese erstaunlichen Selektivitäten zeigten. Es ist davon auszugehen, dass das Alken **208** bevorzugt in einer Konformation vorliegt, in der die beiden Sauerstoff-Funktionalitäten am Ring eine *pseudo*-axiale Position (axial = a) einnehmen, während die Seitenkette als größter Substituent im System eine äquatoriale Stellung (äquatorial = e) besetzt (Abbildung 55).

Abbildung 55



Erklärung für die Selektivitäten am Cyclohexenol-System 208 und 211

Bei der *cis*-Hydroxylierung von **208** ist der Raumbedarf der sich unterhalb des Ringes ausbreitenden Methylgruppen der Isopropylideneinheit so groß, dass der Angriff von der Oberseite erfolgt. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass der Substituent an C-4 eine *pseudo*-axiale Stellung einnimmt und somit eine CH₃-Gruppe der Isopropyliden-Einheit genau unter dem Cyclohexenring zu liegen kommt. Auch die *pseudo*-axiale Stellung der 1-Acetateinheit bewirkt eine starke Abschirmung, die allerdings hinter der der Isopropylidengruppe zurücksteht und nur die Reaktionszeit in die Höhe treibt. Damit einher geht eine schlechte Ausbeute. Es ist bekannt, dass eine lange Reaktionszeit Glycolspaltung des gebildeten Diols als Folgereaktion nach sich ziehen kann.¹⁴⁹

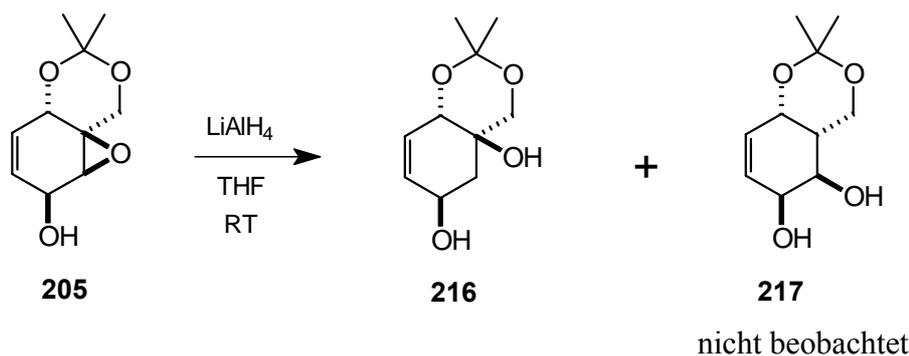
Nach erfolgter Dihydroxylierung und Schützung scheint bei Epoxid **211** eine Konformation vorzuliegen, bei der wiederum die Seitenkette eine äquatoriale Stellung einnimmt. Für die Epoxidöffnung mit dem Hydridreagenz bedeutet dies, dass die Reaktion an der 6-Position zusätzlich einer Öffnung nach Fürst-Plattner entspricht.¹⁰² Zusammen mit den ungünstigen sterischen Verhältnissen der 5-Position kann dies eine Erklärung für die erstaunlich hohe Selektivität der Epoxidöffnung sein.¹⁹⁷

Im nächsten Abschnitt wird eine kürzere Synthesestrategie zum *2-epi-5-epi-Valiolon* (**30**) beschrieben, für die die obigen Überlegungen zur Selektivität genauso gelten und die zudem das einfacher freisetzbare *mono*-geschützte Valiolon-Derivat **222** enthält.

Zweiter Weg zu *2-epi-5-epi-Valiolon*

Der zweite Reaktionsweg wurde begonnen, nachdem die Selektivitäten der Dihydroxylierung und Epoxidöffnung der ersten Sequenz klar waren. Ausgehend vom Epoxyalken **205** sind hierbei die Schritte *cis*-Dihydroxylierung, Epoxidöffnung und Oxidation zum Keton vertauscht und eine Differenzierung der OH-Gruppen über Schutzgruppen nicht nötig. Die 6-Ring-Isopropylidengruppe bleibt einzige Schutzgruppe auf diesem Weg und ließ sich am Schluss unter wirklich milden Bedingungen (Wasser/Essigsäure) entfernen. Wie auch Epoxid **211** kann das Epoxyalken **205** mit LiAlH_4 selektiv geöffnet werden (Schema 78). Entsprechend der oben aufgestellten Theorie (Abbildung 55) erhielt man hier ebenfalls nach Fürst-Plattner ein einziges Produkt in 74%-iger Ausbeute. Analysenreines Diol **216** bekam man nach Säulenchromatographie an Kieselgel als weißen Feststoff. Den Strukturbeweis lieferten die Gruppierungen des tertiären Alkohols, dessen Kohlenstoff im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 66.4 ppm erscheint und die neu gebildete Methylengruppe (^{13}C -NMR-Spektrum: 34.0 ppm, ^1H -NMR-Spektrum: 1.76 ppm und 2.41 ppm).

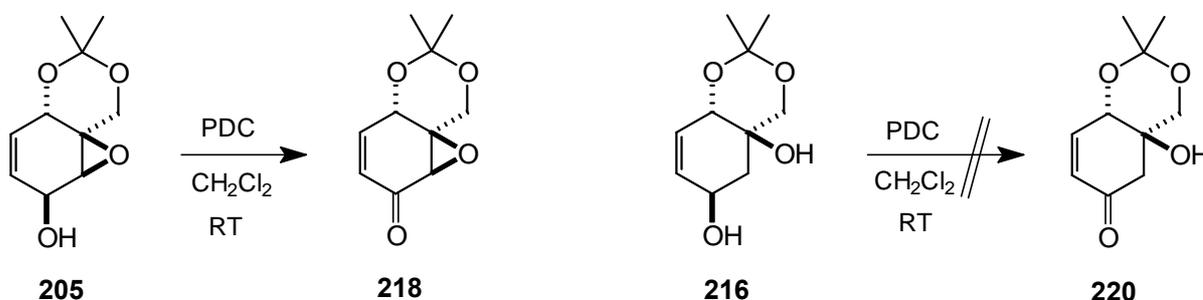
Schema 78



Auf diese Weise war selektiv die 5-Position des Zielmoleküls aufgebaut und im nächsten Schritt sollte die Oxidation des sekundären Alkohols erfolgen. Da es sich bei **216** sogar um einen Allylalkohol handelte, sollten verschiedenste Oxidationsmöglichkeiten anwendbar sein. In einer Testreaktion wurde unabhängig von dieser Synthesestrategie eine kleine Menge der Vorstufe von **216** (Epoxyalkohol **205**) mit PDC oxidiert (Schema 79). NMR-Daten des erhaltenen Öls zeigten eindeutig das Keton **218** als einziges Produkt. Das Epoxyketon **218** mit

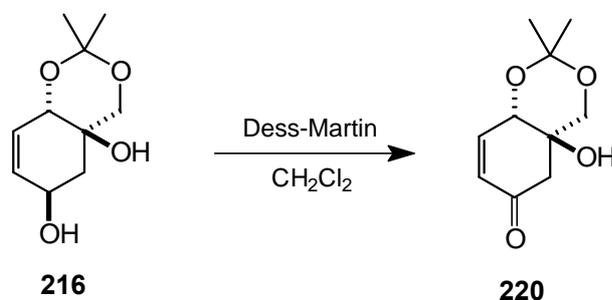
anderen Schutzgruppen ist bekannt und kann von Gentsylchinon ausgehend über Diels-Alder und spätere Retro-Diels-Alder-Reaktion erhalten werden kann.¹⁹⁴

Schema 79



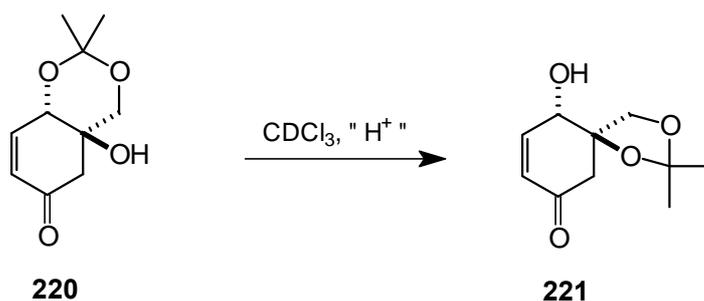
Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen mit PDC auf das Diol **216** scheiterte allerdings. Das Roh-NMR-Spektrum eines solchen Versuchs mit **216** zeigte im Gegensatz zu der Umsetzung der Vorstufe **205** keine Hinweise auf die Bildung des Zielmoleküls. Die Spektren enthielten eine Vielzahl von Signalen vor allem im Bereich aromatischer Wasserstoffe. So wurde wieder einmal das Dess-Martin-Reagenz dazu verwendet, das gewünschte Produkt zu erhalten (Schema 80).

Schema 80



Die Oxidation mit dem Periodinan vollzog sich für einen Allylalkohol ungewöhnlich langsam und führte nur mit Überschuss und unter Erwärmung der Reaktionslösung zum Erfolg. Selbst unterschiedliche Chargen an Dess-Martin-Reagenz reagierten gleich langsam. Trotzdem erhielt man das Keton nach Standardaufarbeitung in guter Ausbeute (85%) als leicht gelblichen Feststoff. Versuche, die Oxidation mit dem Periodinan durch Zusatz von Pyridin zu beschleunigen, stehen noch aus.¹³ Bei Verwendung von CDCl_3 zur NMR-Analytik trat bei längerem Stehen der Probe die Umwandlung von **220** zu einer neuen Verbindung auf (Schema 81). Vermutlich bewirken Säurespuren die Spaltung des Sechsringacetals in **220** und nachfolgende Ausbildung eines stabileren 5-Rings. Die NMR-Spektren der gebildeten Verbindung ließen Struktur **221** vermuten.

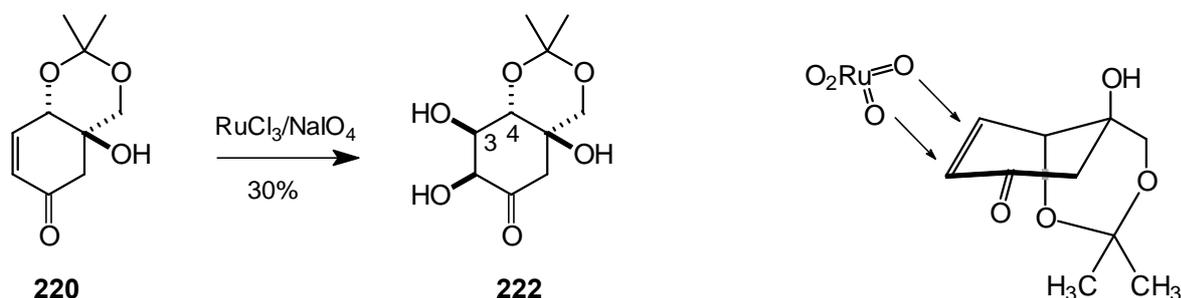
Schema 81



Die gezielte Überführung von **220** zu **221** durch Reaktion in Aceton unter Säurekatalyse wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt, hätte aber Bedeutung für die Synthese von weiteren Verbindungen, die sich gegebenenfalls von der Oxidation der freiwerdenden Hydroxygruppe ableiten (siehe Gabosine Lit. [32]).

Zur Einführung der *cis*-Diol-Struktur musste nun eine Dihydroxylierung erfolgen, die nach *Shing* (1996) auch mit elektronenarmen Alkenen unter Verwendung von $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ möglich sein sollte.¹⁴⁹ Die Reaktion mit Alkenon **220** nach dieser Oxidationsmethode ergab glatt ein Produkt, welches nach Kristallisation aus EtOAc oder MeOAc in reiner Form zu 30% erhalten wurde (Schema 82). Es war bei dieser Reaktion in den NMR-Spektren des Rohproduktes nur ein Diol-Isomer zu erkennen, allerdings ließen die Daten keine sichere Zuordnung der Stereochemie zu. Durch die Tatsache, dass das Proton H-4 im Edukt **220** wie im Produkt **222** äquatorial steht, hat man keine Sonde über eine mögliche *trans*-Kopplung von H-3 zu H-4. Abschließende Sicherheit würde nur eine Röntgenstrukturanalyse liefern, es ist jedoch als unwahrscheinlich anzusehen, dass in dieser Dihydroxylierung eine Reaktion von der sterisch gehinderten Unterseite erfolgte.

Schema 82



Zur Freisetzung des 2-*epi*-5-*epi*-Valiolons (**30**) musste noch die Abspaltung der labilen 6-Ring-Isopropylidengruppe erfolgen (Schema 83). Unter Verwendung eines Gemisches aus Essigsäure und Wasser (50 °C) ließ sich diese Umsetzung realisieren und man erhielt quantitativ nach Entfernen der Lösungsmittel ein farbloses Öl, dessen Protonenspektrum in Abbildung 56 dargestellt ist.

Schema 83

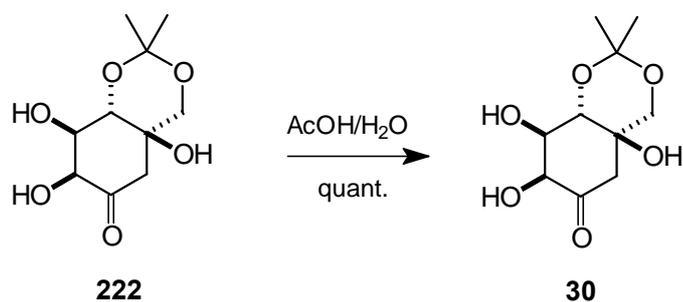
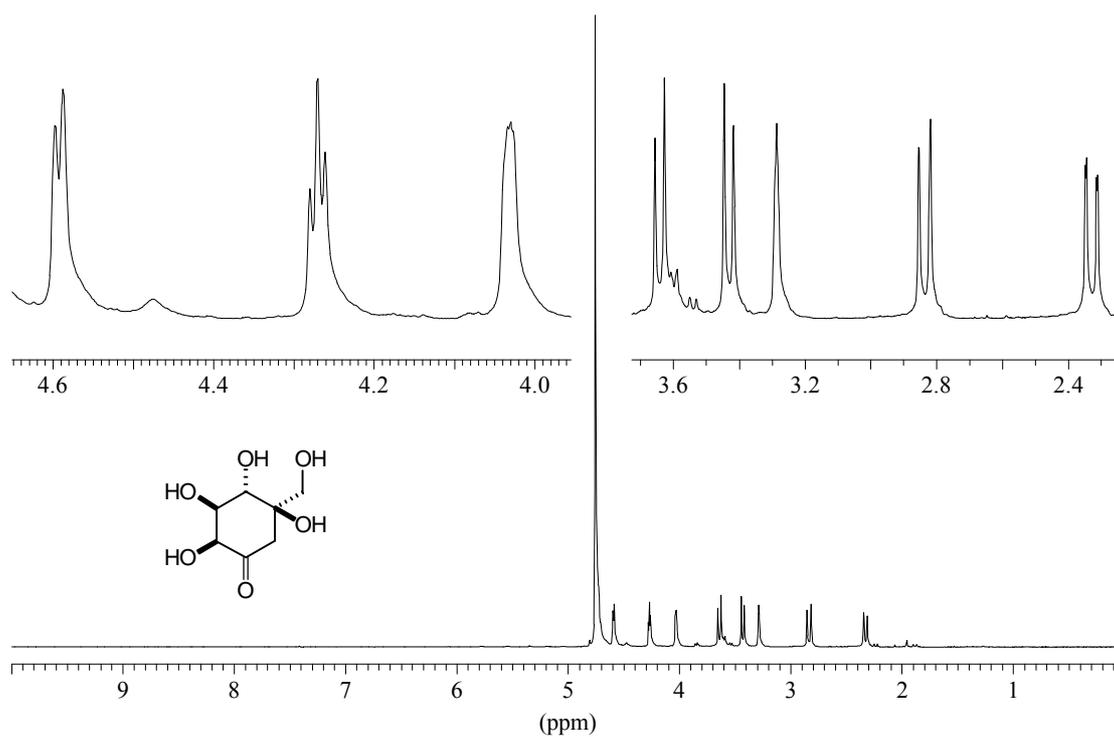


Abbildung 56

 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (\pm)-2-epi-5-epi-Valiolon (**30**) (MeOH-d_4)

Der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Edukt **222** und Produkt **30** belegte sicher, dass keine Epimerisierung an C-2 während der Entschützung aufgetreten sein konnte. Die Kopplungsmuster der Protonen H-2 bis H-4 sind in beiden Spektren identisch. Die NMR-Daten des über diesen Zugang synthetisierten Valiolons **30** deckten sich zudem exakt mit denen des

von *Floss et al.* (1999) dargestellten Produktes (dieses ist nur in 6-Position deuteriert, Abbildung 51) und sind damit auch in Übereinstimmung mit dem Produkt der AcbC-Reaktion.

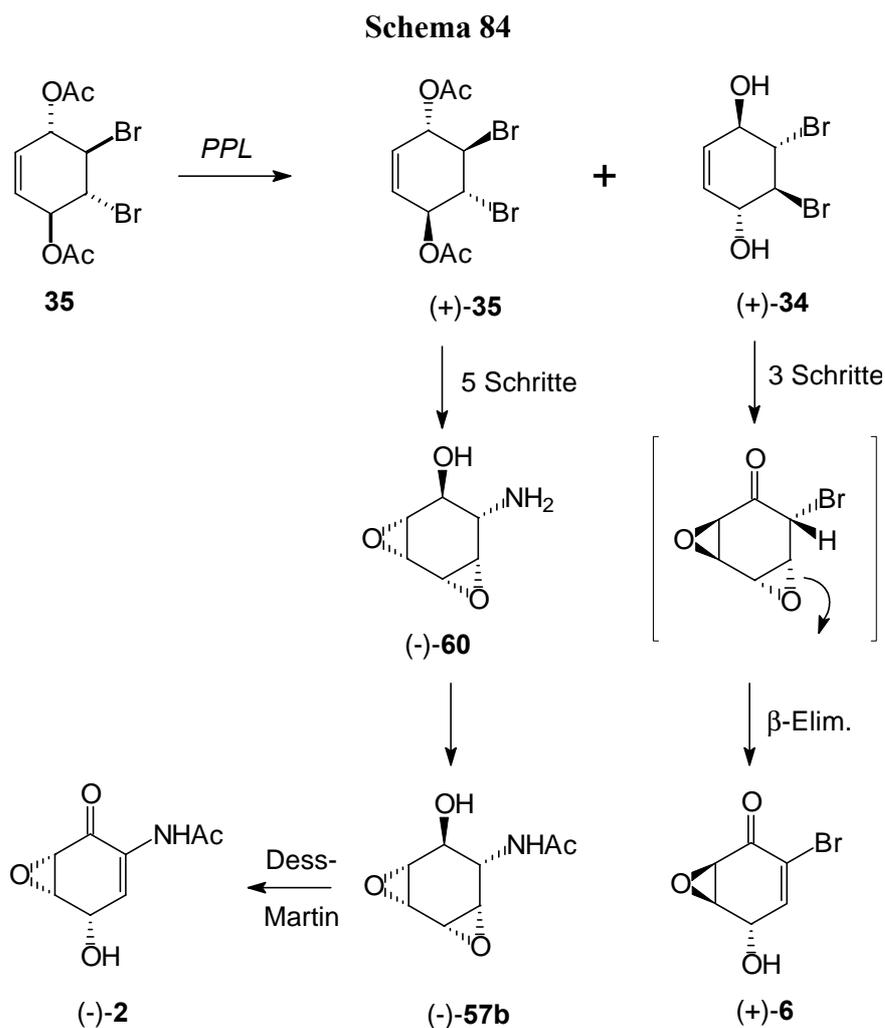
Der beschriebene Weg zu 2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (**30**), der sich aus stereoselektiven Schritten zusammensetzt, liefert in zwölf Stufen ausgehend vom substituierten *p*-Benzochinon das Zielmolekül **30**. Da keine Diastereomerentrennung mittels HPLC nötig ist, eignet sich die Darstellungsmethode auch für größere Mengen an Substanz. Das bisher erhaltene Valiolon **30** konnte für weitere Studien im Rahmen der Acarbosebiosynthese zur Verfügung gestellt werden.

Bisherige Untersuchungen von *Jarling* (mit AcbL, einer (Polyol-) Dehydrogenase) und *Diaz-Guardamino Uribe* (mit AcbV, einer Aminotransferase) mit Verbindung **30** ergaben bisher noch keinen Positivtest. Die Ergebnisse mit AcbV deuten eher darauf hin, dass ein Transaminierungsschritt mit der entsprechenden Keto-deoxy-glucose stattfindet, welche dann in einer Folgereaktion mit dem Cyclitbaustein verknüpft wird.¹⁹⁸ Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welches Enzym aus dem Cluster der Acarbosebiosynthese das verzweigte Cyclohexanon **30** als Substrat verwendet.

3 Zusammenfassung

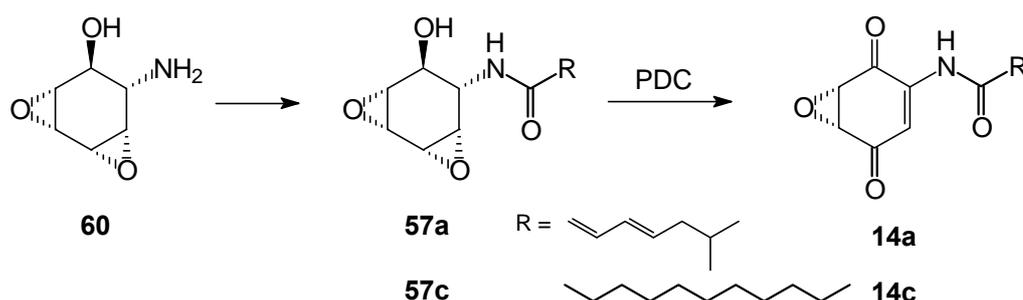
Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Wesentlichen zwei Themenbereiche behandelt, die sich mit der Darstellung biologisch relevanter polyhydroxylierter carbocyclischer Fünf- und Sechsring-Verbindungen beschäftigten. Im ersten Teil wurde dafür ein bekannter Zugang zu funktionalisierten enantiomerenreinen Konduritolen genutzt, während im zweiten Teil ein neuer Zugang zu Hydroxymethyl-verzweigten Cyclitolen etabliert wurde.

Zunächst konnten die, über einen bekannten Weg erhaltenen, enantiomerenreinen Bausteine **34** und **35** für den Aufbau biologisch aktiver Verbindungen mit Epoxycyclohexenon-Struktur genutzt werden (Schema 84). Über stereoselektive Schritte gelang in einer kurzen Synthese die Darstellung von Bromoxon (**6**) und des *Streptomyces*-Metaboliten LL-C10037 α (**2**). Die abschließende Oxidation eines Diepoxyalkohols mit nachfolgender β -Eliminierung zum Epoxyketon war dabei jeweils Schlüsselschritt.



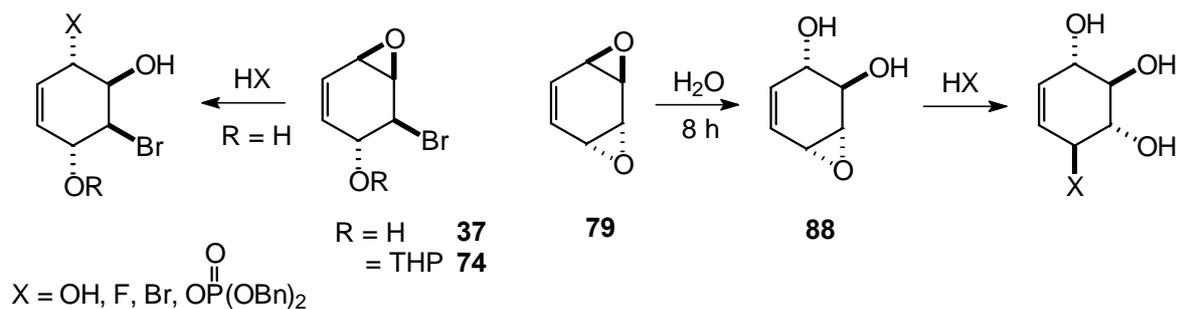
Für die Synthese von Substanzen vom Manumycin Typ kam dem Aminoepoxid **60** eine zentrale Rolle zu (Schema 85). Zum ersten Mal konnte mit (+)-KT 8110 (**14a**) ein Epoxychinon mit 5*R*,6*S*-Konfiguration dargestellt werden, was einen Schritt in die Richtung der Totalsynthese einer Reihe von Manumycinen bedeutet (z. B. Manumycin A). Die einfache Schrittfolge von **60** zu den Epoxychinonen **14** wurde ebenso für andere Amid-Seitenketten durchgeführt und ist generell gut geeignet zum Aufbau dieser Verbindungen.

Schema 85



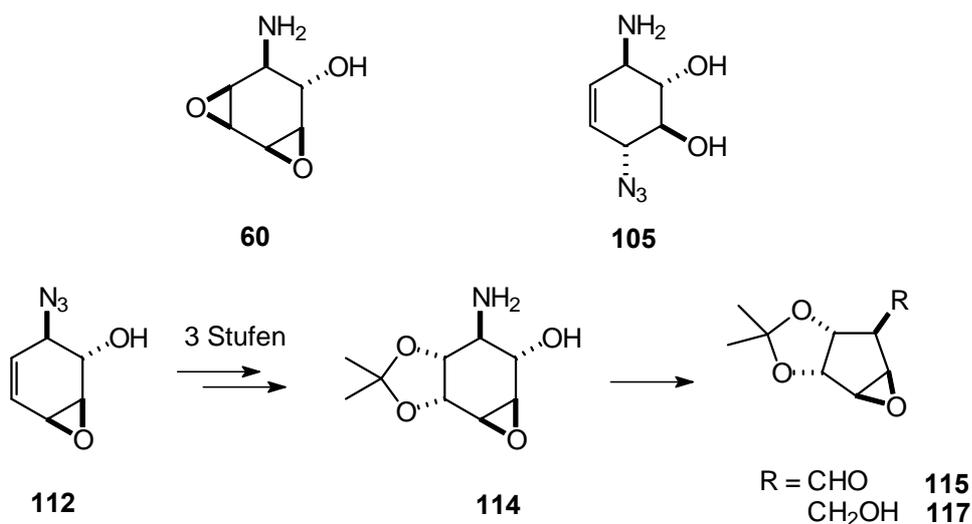
Im Rahmen der Synthese von Konduritol-Derivaten wurde Epoxid **37** ($R = H$) verschiedenen neuen Epoxid-Öffnungsreaktionen unterzogen, die selektiv die allylsubstituierten Konduritole ergaben (Schema 86). Die für den Aufbau von Zuckeranaloga benötigte Einführung einer Kohlenstoffseitenkette mit dem geschützten *mono*-Epoxid **74** ($R = \text{THP}$) war dagegen nicht erfolgreich. Untersuchung des Reaktionsverlaufs von *anti*-Benzoldioxid **79** mit Wasser ergab den Befund, dass die einzelnen Öffnungsschritte sehr unterschiedlich schnell sind. Nach ca. acht Stunden Reaktionszeit liegt zu fast 90% das *mono*-Epoxid **88** vor. Dieses lässt sich isolieren oder als Epoxidbaustein mit Nucleophilen (z. B. $\text{HX} = \text{NH}_3$) zum Trihydroxy-konduritol umsetzen. In der Folgereaktion von **88** mit Wasser konkurriert der $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Angriff (26%) mit der Öffnung in Allylposition (74%) ganz im Gegensatz zum Reaktionsverhalten von Epoxid **37**.

Schema 86



Versuche, die zentralen Verbindungen **34** und **35** zur Darstellung von verzweigten funktionalisierten Cyclopentanen durch Ringverengung zu nutzen, waren zunächst nicht erfolgreich. Es wurden zahlreiche Moleküle mit verschiedenen Verengungsmethoden getestet, darunter auch die Amine **60** und **105** (Schema 87). Erst der Aufbau eines Systems mit *cis*-verbrücktem Fünfring in Nachbarschaft zur Aminogruppe ergab nach Diazotierung den Cyclopentan-carbaldehyd **115** bzw. den Alkohol **117** in akzeptablen Ausbeuten.

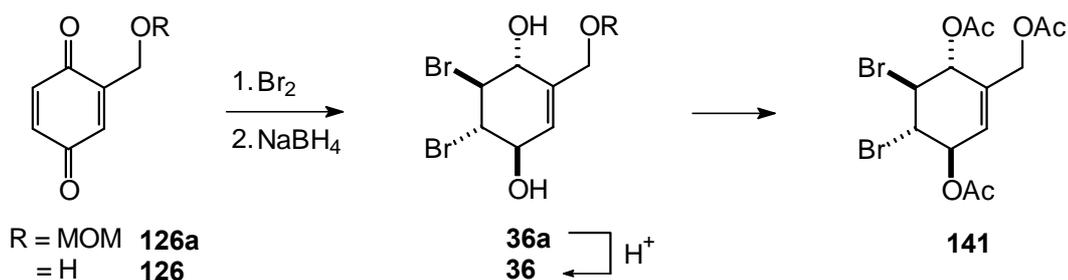
Schema 87



Weitere Untersuchungen müssen zeigen, in wie weit sich diese Methode zur Synthese enantiomerenreiner verzweigter Cyclopentane eignet.

In einem zweiten Teil wurde ein gänzlich neuer Ansatz bearbeitet, hochflexible verzweigte Konduritolbausteine bereitzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass substituierte *p*-Benzochinone in guten Ausbeuten hochfunktionalisierte Cyclohexen-dibromdirole ergeben (Schema 88). Für die Darstellung von Valienolen und Valiolonen (verzweigte Cyclitole), denen zunächst das Hauptinteresse galt, bot sich das entsprechende Hydroxymethyl-substituierte *p*-Benzochinon **126a** an. Bei Umsatz nach der bewährten Bromierungs- und Reduktionssequenz konnte das all-*trans*-Isomer **36a** als Hauptprodukt erhalten werden. Die Bromierung im ersten Schritt erfolgt dabei selektiv an der unsubstituierten Doppelbindung des Chinons.

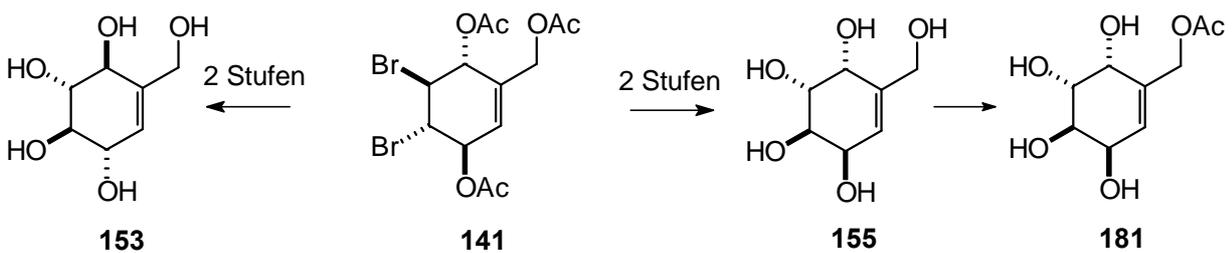
Schema 88



Auf der Stufe des Triacetats **141** erhält man ein isomerenreines Produkt nach Umkristallisation. Eine Röntgenstrukturanalyse von **141** konnte die Stereochemie als *all-trans* belegen. Das verzweigte Dibromdiolsystem stand damit zur Synthese von verzweigten Cyclitolen und weiteren Zuckeranaloga zu Verfügung.

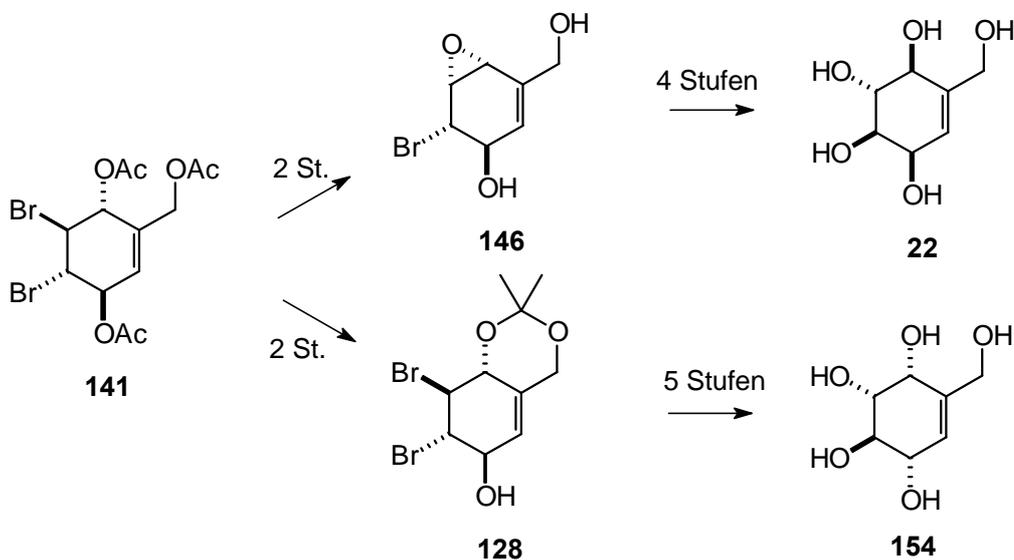
Neben der Darstellung verschieden geschützter Triole **36** wurden bei der Übertragung der Reaktionsbedingungen der Chemie des unverzweigten Cyclohexen-dibromdiols auf das neue System teilweise erstaunliche Selektivitäten beobachtet, die bei einem unsymmetrischen Molekül wie **36** bzw. **36a** nicht vorherzusehen waren und weitere Planungen sehr erleichterten. Von den acht möglichen Hydroxymethyl-konduritolen (Valienolen) konnten über diesen neuen Weg vier Isomere synthetisiert werden (Schema 89, 90). Die Pentole **155** und **154** wurden im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal dargestellt und mit **155** (MK 7607, ein Herbizid) und **22** (Streptol, ein Wachstumsfaktor) konnten zwei biologisch aktive Verbindungen in racemischer Form erhalten werden.

Schema 89

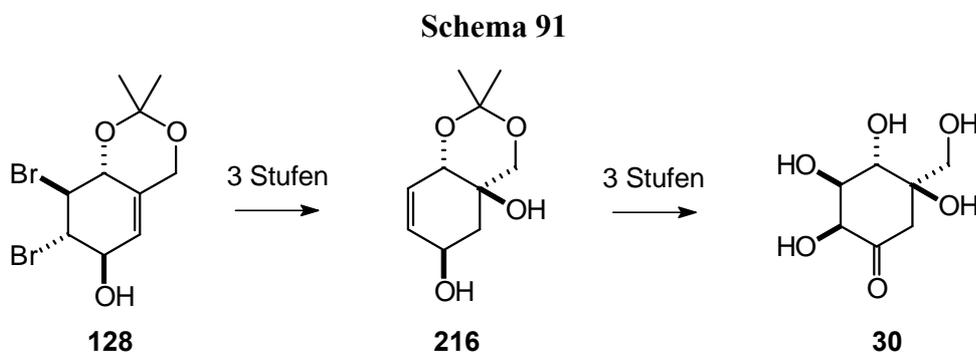


Anhand von racemischen *mono*-Acetat **181** konnte zudem belegt werden, dass die in der Literatur beschriebene Struktur von Gabosin K fehlerhaft ist (Schema 89).

Schema 90



Parallel zu dieser Arbeit wurde *2-epi-5-epi-Valiolon* **30** als Intermediat der Acarbosebiosynthese erkannt. Es konnte dafür über diesen neuen Weg ebenso ein Zugang gefunden werden. Die gewählte Reaktionssequenz enthielt ausschließlich stereoselektive Schritte und ergab die Zielverbindung (\pm)-**30** nach Freisetzung unter milden Bedingungen. Ein entsprechendes *2-epi-5-epi-Valiol* ist ebenfalls zugänglich.



Zu Inhibierungsstudien mit den Sphingomyelinasen (SMasen) und der Ras Farnesyltransferase werden derzeit die Verbindungen vom Manumycin-Typ verwendet, die im ersten Teil dieser Arbeit dargestellt wurden. Weiterhin laufen Untersuchungen zur Bindung an die Lectine der Mistel mit den im zweiten Teil bereitgestellten Zuckermanaloga (z. B. **154**). Für Untersuchungen zur Aufklärung der Acarbosebiosynthese werden derzeit das erhaltene *2-epi-5-epi-Valiolon* **30** und verschiedene Valienole verwendet.

Ein Teil der Ergebnisse aus dieser Arbeit wurde bereits publiziert:

Posterbeitrag zur GDCh-Hauptversammlung/IUPAC-Kongress (8/1999).

Block, O.; Altenbach, H.-J.; Brauer, D. J.

A New Stereoselective Route to the Epoxyquinol Core of Manumycin Type Natural Products.

Vortragsbeitrag zum JCF-Workshop in Paderborn (10/1999).

Block, O.; Altenbach, H.-J.

Synthese von (\pm)-*2-epi-5-epi-Valiolon*.

Block, O.; Klein, G.; Altenbach, H.-J.; Brauer, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 716.

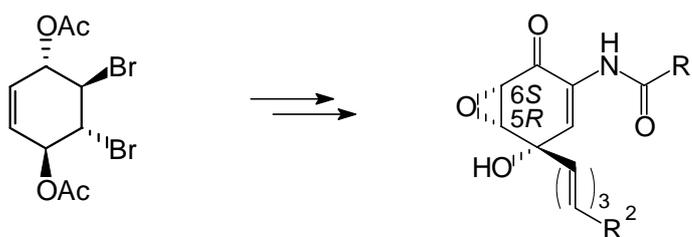
New Stereoselective Route to the Epoxyquinol Core of Manumycin-Type Natural Products.

Synthesis of Enantiopure (+)-Bromoxone, (-)-LL-C10037a, and (+)-KT 8110.

4 Ausblick

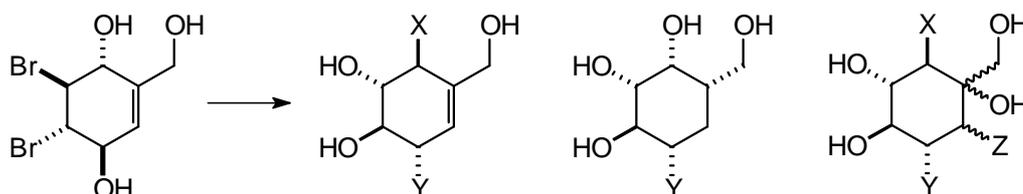
Die im ersten Teil dieser Arbeit dargestellten Verbindungen vom Manumycin-Typ sind auf verschiedenen Gebieten der medizinischen Forschung von Interesse. Die inhibierenden Eigenschaften scheinen dabei im Wesentlichen von der „östlichen“ Seitenkette in Kombination mit dem Epoxycyclohexanonring auszugehen. Das Interesse an der Synthese weiterer Substanzen über den gewählten Zugang ist daher gegeben. Für einen Aufbau der Manumycin-Struktur mit „östlicher“ und „südlicher“ Seitenkette bietet dieser Weg derzeit als einziger die Möglichkeit enantiomerenreine Verbindungen mit 5*R*,6*S*-Konfiguration darzustellen (Schema 92). Diese Konfiguration liegt bei der überwiegenden Zahl der natürlich vorkommenden Substanzen vor.

Schema 92



Der im zweiten Teil dieser Arbeit aufgebaute Zugang zu verzweigten Konduritolen liefert hochfunktionelle Bausteine, deren Synthesepotenzial bisher nur zu einem Teil genutzt wurde. Für Untersuchungen zur Acarbosebiosynthese ist die Darstellung weiterer Substanzen denkbar. Ebenso sollte die Synthese einer großen Anzahl von Verbindungen möglich sein, die sich aus Epoxid-Öffnungsreaktionen mit den neuen Bausteinen ergeben (Schema 93).

Schema 93



Bei der gezielten Darstellung von Substanzen, für z. B. Bindungsstudien mit Zucker-erkennenden biologischen Systemen, kann man dabei auf die Erfahrungen und Versuchsvorschriften aus der Chemie des unverzweigten Cyclohexen-dibromdiols zurückgreifen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeiner Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitstechniken und Meßmethoden

Die Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in inertisierten geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon oder Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt.

Der Verlauf der Reaktionen wurde in der Regel mittels Dünnschichtchromatographie und teilweise Gaschromatographie verfolgt (siehe auch chromatographische Methoden).

Bei der Standardaufarbeitung wurde die organische Phase nach wässriger Extraktion, falls nicht anders angegeben, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und anschließend an einem Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingegengt. Lösungsmittelreste wurden im folgenden im Hochvakuum entfernt. Zur Extraktion wurden fast ausschließlich destillierte organische Lösungsmittel verwendet.

Chromatographische Verfahren:

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde über mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichteten Aluminiumfertigfolien der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte über Fluoreszenzlöschung im UV-Licht bei 254 nm, Anfärben in einer Iodkammer und Besprühen mit einer Lösung von Vanilin in Schwefelsäure (1:100) oder Phosphormolybdänsäure-Hydrat (in EtOH) und anschließendem Erwärmen mittels Heißluftfön.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40 bis 63 μm) der Firma Merck eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug im allgemeinen 1 : 100. Die verwendeten Elutionsgemische sind an entsprechender Stelle angegeben.

Die gaschromatographische Kontrolle erfolgte mit einem Shimadzu GC-14A an einer Kapillarsäule SE 52 (l = 24 m).

Bei der HPLC kamen folgende Geräte zu Einsatz: UV-Detektor L 4250, Integrator D2500 und Pumpe L 6200 (alle Merck-Hitachi). Die verwendete Säule und die Bedingungen sind an entsprechender Stelle angegeben.

Schmelzpunktbestimmung:

Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit einem Gerät MFB-595 der Firma Gallenkamp bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Optische Rotation

Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 241 der Firma Perkin-Elmer gemessen.

$[\alpha]_D^{20}$ bezeichnet den spezifischen Drehwert der mittels Natrium-D-Linie bei 20 °C ermittelt wurde. Das in Verbindung mit $[\alpha]$ verwendete Symbol c definiert die Substanzmenge (in g) in 100 mL Lösung. Die Größe l in $[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$ besitzt die Einheit dm. Bei der Angabe der Werte für $[\alpha]$ wird die Dimension (10^{-1} Grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$) nicht mit aufgeführt.

IR-Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer 1420 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen.

Kernresonanzspektroskopie:

Für die Kernresonanzspektren stand das Gerät ARX 400 der Firma Bruker zur Verfügung. Protonenspektren sind bei 400.13 MHz Kohlenstoffspektren bei 100.62 MHz gemessen. Die chemischen Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -Spektren sind in δ -Werten [ppm] bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Die Verschiebungen der ^{31}P -NMR-Daten (Messung bei 161.98 MHz) beziehen sich auf 85%ige Phosphorsäure als externer Standard. Für die ^{19}F -NMR-Spektren wurde CFCl_3 als externer Standard verwendet. Die Signalmultiplizität ist durch die Symbole s (Singulett), br. s (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), ψ t (Pseudotriplett), q (Quartett) und m (Multipllett) angegeben. Die Zuordnung der Wasserstoff und Kohlenstoffatome ergibt sich durch die Aufnahme von 2-D-COSY-Spektren (^1H - ^1H und ^1H - ^{13}C), sowie DEPT-Spektren und teilweise Doppelresonanzexperimenten. Die Nummerierung der Ringkohlenstoffatome folgt, falls nicht anders angegeben, dem in der Vorschrift angegebenen systematischen Namen. Dieser muss nicht immer der UPAC-Nomenklatur entsprechen.

Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 311 A (EI) oder mit einem Finnigan MAT 95 (CI) aufgenommen.

Elementaranalyse:

Die Elementaranalysen wurden mit dem Mikroelementar Analysator 240B der Firma Perkin-Elmer oder mit einem VarioEL V2.6 der Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt.

5.2 Vorschriften der Synthesen ausgehend von Cyclohexen-dibromdiol 34

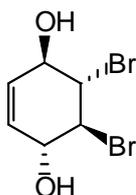
5.2.1 Zentrale Bausteine

(+)-(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Dibrom-cyclohex-5-en-1,4-diol ((+)-**34**) und (+)-(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-1,4-Diacetoxy-2,3-dibrom-cyclohex-5-en ((+)-**35**).

Es werden racemisches Diacetat **35**⁹⁶ (100.0 g, 0.28 mol) und Schweinepankreas Lipase (PPL) (54.7 g) in 1.2 L Phosphat Puffer (pH 7, 0.1 M) und 120 mL Diethylether suspendiert und stark gerührt. Nach mindestens 4 d setzt man EtOAc (500 mL) zu, filtriert das Enzym über Celite ab und wäscht den Rückstand mehrmals mit EtOAc (4x150 mL) und Wasser (4x150 mL). Die vereinigten wässrigen Phasen werden mehrfach mit EtOAc (3x150 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in CH₂Cl₂ (600 mL) suspendiert, wobei das Diol (+)-**34** als weißer Feststoff unlöslich zurück bleibt, während das Diacetat (+)-**35** vollständig in Lösung geht. Der Feststoff wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert. Man erhält (+)-**34** als weiße Blättchen (28.9 g, 38%).

Schmp.: 164–165 °C (164–166 °C)¹⁰

$\alpha_{25}^D = +49.5$ ($c = 1.22$, Aceton); ee > 99%



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 4.13 (AA', 2H, H-2, H-3), 4.28 (BB', 2H, H-1, H-4), 5.58 (XX', 2H, H-5, H-6), 5.67 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 61.4 (C-2, C-3), 72.1 (C-1, C-4); 130.4 (C-5, C-6).

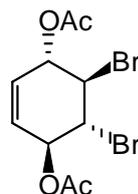
Elementaranalyse (%): C₆H₈Br₂O₂ (271.93) berechnet: C 26.50 H 2.97
gefunden: C 26.74 H 2.97

für IR und MS-Daten siehe Lit. [93b]

Die CH₂Cl₂-Phase wird eingengt und der erhaltene Feststoff aus EtOH umkristallisiert. Man erhält (+)-**35** (37.9 g, 38%) als farblose Nadeln:

Schmp.: 107–109 °C (107–109 °C)¹⁰

$\alpha_{25}^D = +11.3$ ($c = 5.1$, CH₂Cl₂); ee > 99% (chirale HPLC: Whelk, S,S; Heptan:Isopropanol 90:10, flow: 0.8 ml /min): $t = 9.08$ min (anderes Enantiomer (–)-**35**: $t = 10.24$ min)).



¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.13 (s, 6H), 4.28 (XX', 2H, H-2, H-3), 5.69 (BB', 2H, H-1, H-4), 5.75 (AA', 2H, H-5, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.7, 52.7 (C-2, C-3), 73.4 (C-1, C-4); 128.2 (C-5, C-6), 169.7.

Elementaranalyse (%): C₁₀H₁₂Br₂O₄ (356.01) berechnet: C 33.74 H 3.40
 gefunden: C 33.68 H 3.39

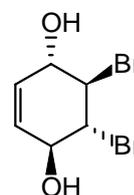
für IR und MS-Daten siehe Lit. [93b]

(–)-(1S,2R,3R,4S)-2,3-Dibrom-cyclohex-5-en-1,4-diol ((–)-34) aus dem (+)-Diacetat ((+)-35)

Zur Verseifung des aus der Racematspaltung erhaltenen Acetats (+)-**35** (5.1 g, 14.3 mmol) suspendiert man dieses in MeOH (110 mL) und versetzt die Mischung bei –10 bis –6 °C mit K₂CO₃ (450 mg) und hält diesen Temperaturbereich über ca. 8 h ein. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle DC: CH/EtOAc 1:1 (Van./H₂SO₄/Δ), das *mono*-Acetat läuft nur geringfügig oberhalb eines evt. gebildeten *mono*-Epoxids, die Färbung mit Van./H₂SO₄/Δ ist aber unterschiedlich) setzt man ca. 3 mL 2N HCl, ges. NaCl-Lösung und EtOAc zu. Mehrmalige Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ergibt einen weißen Feststoff (3.76 g, 96%). Nach GC und NMR ist ein Epoxid nur in Spuren vorhanden, die Substanz ist für weitere Umsetzungen genügend rein. Zur Aufreinigung kann man aus Toluol umkristallisieren.

Schmp.: 163–165 °C (164–166 °C)

$\alpha_{25}^D = +48.0$ ($c = 1.22$, Aceton)



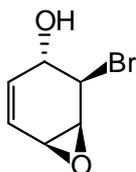
(1S,2R,3S,6S)-2-Brom-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol ((+)-37)

Eine Lösung aus Diacetat (+)-**35** (6.0 g, 16.9 mmol, 180 mL Et₂O/MeOH 3:1) und LiOH (810 mg, 33.8 mmol) rührt man für 45 min bei 10 °C und gibt dann weiteres LiOH (400 mg, 16.7 mmol) zu. Nach weiteren 30 min bei 10 °C beendet man die Reaktion durch Zusatz von ges. NaCl-Lösung/Wasser 2:1 und Et₂O. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Et₂O extrahiert, die gesammelte organische Lösung getrocknet und bis zu einem geringen Volumen eingengt. Eine zweite Extraktion mit Et₂O/ges. NaCl-Lösung entfernt noch vorhandenes Wasser sowie MeOH. Die getrocknete org. Phase ergibt nach Entfernen des Lösungsmittels (+)-**37** (2.90 g, 90%) als weißen Feststoff. Dieser ist für Folgereaktionen ausreichend rein.

Zu analytischen Zwecken kristallisiert man aus CHCl₃/Hexan (1:1) um und erhält reines (+)-**37** in Form weißer Nadeln.

Schmp.: 114–116 °C (114–115 °C)¹⁰⁰

$\alpha_{25}^D = +172$ ($c = 0.37$, CHCl₃)



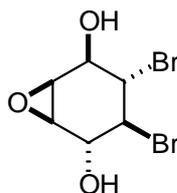
¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.66 (d, 1H, OH, $J = 4.5$ Hz), 3.51 (dψt, 1H, $J = 3$ bis 4, 3 bis 4, 2 Hz, H-6), 3.75 (dd, 1H, $J = 4.0, 0.7$ Hz, H-1), 4.05 (dd, 1H, $J = 8.7, 0.9$ Hz, H-2), 4.49 (m, 1H, H-3), 5.93 (dψt, 1H, $J = 9.9, 2-3, 2-3$ Hz, H-olefin.), 6.06 (dψt, 1H, $J = 9.6, 3-4, 3-4$ Hz, H-olefin.).

$^3J_{1,2} = 0.8$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.9$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 51.6 (C-6), 55.3 (C-1), 55.5 (C-2), 71.2 (C-3), 123.4, 134.8.

Elementaranalyse (%): C₆H₇BrO₂ (191.02) berechnet: C 37.73 H 3.69
 gefunden: C 38.00 H 3.71

für IR und MS-Daten siehe Lit. [93b]



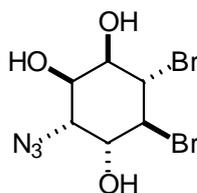
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): **d** 3.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz, H-1), 3.27 (m, 1H, H-6), 3.82 (dd, 1H, J = 11.7, 9.2 Hz H-4), 3.94 (ψt, 1H, H-2), 3.98 (dd, 1H, J = 11.7, 8.1 Hz, H-3), 4.09 (m, 1H, H-5), 5.91 (d, 1H, J = 6.6 Hz, OH), 6.08 (d, 1H, J = 6.1 Hz, OH).

$^3J_{1,2} = 0$ Hz, $^3J_{2,3} = 8.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 11.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): **d** 56.8, 56.9, 57.4, 60.1, 71.6, 72.1.

(1r,2c,3t,4t,5c,6t)-3-Azido-5,6-dibrom-cyclohexan-1,2,4-triol (42)

Man versetzt eine Lösung des rohen Epoxids **40** (2.0 g, 6.9 mmol) in 28 mL MeOH/H₂O 8:1 nacheinander mit NH₄Cl (762 mg, 15.3 mmol) und NaN₃ (900 mg, 13.9 mmol) und erhitzt 24 h am Rückfluss. Nach Einengen der Reaktionsmischung bis auf ein geringes Volumen setzt man EtOAc und ges. NaCl-Lösung zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässr. Phase noch zweimal mit EtOAc. Trocknen und Einengen ergibt ein gelbliches Öl (2.1 g, 91%), welches langsam durchkristallisiert. NMR-Spektren des Rohproduktes zeigen fast ausschließlich eine Verbindung, der Anteil eines zweiten Isomers wurde nicht bestimmt. Das Rohprodukt kann ungereinigt weiter umgesetzt werden.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): **d** 3.58 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H, J = 4.1, 3.1 Hz), 3.98 (m, 1H), 4.09–4.16 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): **d** 61.3, 61.3, 66.4, 71.0, 72.0, 72.2.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 2120 cm⁻¹.

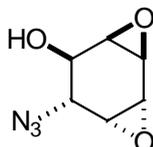
Zur Strukturaufklärung der Hauptkomponente wurde ein Teil von **42** mit Ac₂O/py in das Triacetat überführt: **(1r,2c,3t,4t,5c,6t)-3-Azido-5,6-dibrom-tri-O-acetyl-cyclohexan-1,2,4-triol**

¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.08 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.13 (ψt, 1H, 2×J = 2–4 Hz, H-3), 4.27 (ψt, 1H, 2×J = 9–12 Hz, H-6), 4.42 (ψt, 1H, J = 9–12 Hz, H-5), 5.31 (dd, 1H, J = 10.6, 3.1 Hz, H-1), 5.39 (ψt, 1H, 2×J = 2–4 Hz, H-2), 5.42 (dd, 1H, J = 10.3, 3.5 Hz, H-4).

³J_{1,2} = 3.1 Hz, ³J_{2,3} = 2–4 Hz, ³J_{3,4} = 3.5 Hz, ³J_{4,5} = 10.3 Hz, ³J_{5,6} = 9–12 Hz, ⁴J_{1,6} = 10.6 Hz.

(1t,2c,4c,5r,6t,7t)-6-Azido-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]octan-5-ol (43)

Zu einer Mischung aus rohem Triol **42** (2.0 g, 6.0 mmol, 100 mL abs. THF) und MgSO₄ · H₂O (4 g) gibt man unter starkem Rühren bei –10 bis max. –5 °C KOH-Pulver (1.5 g, 27 mmol) in zwei Portionen innerhalb von 15 min. Nach Nachrühren von weiteren 15 min beendet man die Reaktion durch Zusatz von 3 g NH₄Cl, ges. NaCl-Lösung und CH₂Cl₂. Extraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂, Trocknen und Einengen ergibt ein braunes Öl (710 mg, 70%), welches nicht weiter gereinigt wurde und dessen NMR-Daten ein Produkt zu >80% zeigen.^{††}



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.86 (br. s, 1H, OH), 3.37 (br. d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.41 (br. d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 4.2, 2.4 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 4.2, 2.4 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz).

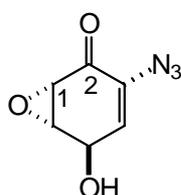
¹³C-NMR (CDCl₃) **d** 51.9, 52.9, 53.7, 56.0, 61.8, 69.1.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3400, 2100, 1070, 880, 755 cm⁻¹.

^{††} Eine verbesserte Reaktionsführung ließe sich wahrscheinlich mit KOH in MeOH erreichen.

(1t,5r,6t)-3-Azido-5-hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-on (46)

Zu einer Lösung des Alkohols **43** (100 mg, 0.59 mmol, 3 mL CH₂Cl₂) gibt man bei 0 °C Dess-Martin-Periodinan (277 mg, 0.65 mmol) aufeinmal und lässt die Mischung bei ca. +10 °C 1.5 h rühren. Zur Vervollständigung der Reaktion setzt man, wenn nötig (DC-Kontrolle), noch Oxidationsreagenz (ca. 50 mg) hinzu und versetzt anschließend (nach ca. 2 min) mit ges. NaHCO₃-Lösung, EtOAc und festem Na₂S₂O₃ bei 0 °C. Die org. Phase wird ein weiteres mal mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Zurück bleibt ein braunes Öl (72 mg, 73%) welches nicht weiter gereinigt wurde und nach NMR-Analytik hauptsächlich eine Verbindung enthält.



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 3.63 (dd, 1H, *J* = 3.6, 1.5 Hz, H-1), 3.84 (ddd, 1H, *J* = 3.6, 2.6, 1.5 Hz, H-6), 4.85 (dψt, 1H, *J* = 5.6 und 2 x ca. 1.5 Hz, H-5), 6.15 (dd, 1H, *J* = 5.6, 2.6 Hz, H-4).

³*J*_{4,5} = 5.6 Hz, ³*J*_{5,6} = 1.5 Hz, ³*J*_{1,6} = 3.6 Hz, ⁴*J*_{1,5} = 1.5 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.6 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃) **d** 54.0 (C-1), 57.7 (C-6), 63.5 (C-5), 125.4 (C-4), 134.7 (C-3), 188.9 (C-2).

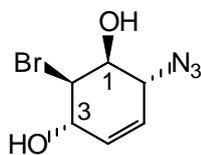
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 2100 cm⁻¹.

5.2.3 Synthese von (-)-LL-C10037a (2)**(1S,2R,3S,6R)-6-Azido-2-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol ((-)-53)**

Zu einer Lösung von NaN₃ (5.1 g, 78 mmol) und NH₄Cl (1.9 g, 35 mmol) in MeOH/H₂O (50 mL, 8:1) gibt man Epoxid (+)-**37** (3.0 g, 15.7 mmol, 12 mL THF) bei 0 °C. Nach 1.5 h Reaktionszeit setzt man festes NH₄Cl zu, engt man die Lösung im Vakuum ein, setzt dann ges. NaCl-Lösung sowie EtOAc zu und extrahiert mehrfach mit EtOAc. Die gesammelten org. Phasen werden getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, was ein gelbes Öl ergibt (3.7 g, 100%). Nach Umkristallisation aus CCl₄/CHCl₃ (1:1) bekommt man weiße Nadeln (2.9 g, 78%).

Schmp.: 82–83 °C

$\alpha_{25}^D = -146$ ($c = 1.1$, Aceton)



$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): **d** 4.02 (m, 1H, H-1), 4.12 (m, 1H, H-6), 4.28 (ψ t, 1H, $J = 2 - 4$ Hz, H-2), 4.49 (m, 1H, H-3), 4.79 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, OH-3), 4.88 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz OH-1), 5.72 (dd, 1H, $J = 10.1, 2.5$ Hz, H-5), 5.91 (dddd, 1H, $J = 10.1, 3.9, 1.7, 1.0$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6): **d** 60.1 (C-2), 63.8 (C-6), 71.2 (C-1), 71.6 (C-3), 127.5 (C-5), 131.3 (C-4).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3390, 3310, 3240, 2900, 2880, 2860, 2090, 1400, 1365, 1240, 1020, 1000, 955, 935 cm^{-1} .

MS (70 eV), m/z (%): 191/193 (2/2, $\text{M}^+ - \text{N}_3$), 173/175 (8/7, $\text{M}^+ - \text{N}_3 - \text{H}_2\text{O}$), 145/147 (6/6), 122/124 (13/12), 111 (34), 80 (89), 55 (100).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$ (234.05) berechnet: C 30.79 H 3.45 N 17.95
 gefunden: C 30.57 H 3.47 N 18.31

Racemisches **53** kristallisiert man aus CHCl_3 um und erhält gelbliche Kristalle.

Schmp.: 96–97 °C

Elementaranalyse (%): $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$ (234.05) berechnet: C 30.79 H 3.45 N 17.95
 gefunden: C 30.75 H 3.53 N 18.10

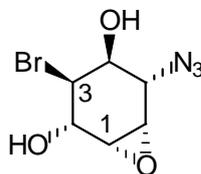
(1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-5-Azido-3-brom-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan-2,4-diol ((-)-54)¹⁹⁹

Zur Herstellung der Trifluorperessigsäure löst man TFAA (4.3 mL, 6.5 g, 30.9 mmol) in 15 mL CH₂Cl₂ und gibt zu dieser Mischung unter sehr starkem Rühren langsam H₂O₂ (85%ig, 1.0 mL, 30 mmol) bei 0 °C. Es sollte keine kurzfristige heftige Gasentwicklung zu beobachten sein (Zersetzung des H₂O₂). Nach weiterem Rühren von 2 h bei RT ist die Persäurelösung gebrauchsfertig.

Man versetzt das Alken (-)-**53** (2.0 g, 8.55 mmol, 50 mL CH₂Cl₂) tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h mit der frisch hergestellten Trifluorperessigsäurelösung bei 0 °C. Anschließend lässt man die Lösung auf RT erwärmen und bestimmt das Ende mittels DC (ca. 1 h). Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionsmischung langsam in eine gerührte und gekühlte Lösung aus 7 g festem NaHCO₃ in 100 mL ges. NaCl-Lösung und 150 mL EtOAc. Nach Zusatz von festem Na₂S₂O₃ wäscht man die organische Phase mit ges. NaHCO₃-, ges. NH₄Cl- und ges. NaCl-Lösung und trocknet diese. Nach Entfernen des Lösungsmittel erhält man einen gelben Feststoff (2.10 g, 99%) der, aus CHCl₃ umkristallisiert, farblose Nadeln (1.72 g, 81%) ergibt.

Schmp.: 95–96 °C

$\alpha_{25}^D = -115$ ($c = 1.1$, Aceton)



¹H-NMR (Aceton-*d*₆): **d** 3.45 (ψt, 1H, $J = 3-4$ Hz, H-1), 3.58 (ψt, 1H, $J = 3-4$ Hz, H-6), 3.95 (dψt, 1H, H-4), 4.03 (dd, 1H, $J = 6.5, 2.9$ Hz, H-5), 4.11 (dd, 1H, $J = 4.5, 2.2$ Hz, H-3), 4.41 (m, 1H, H-2), 4.58 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, OH-2), 4.86 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, OH-4).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): **d** 55.7 (C-1), 56.5 (C-6), 59.8 (C-3), 63.4 (C-5), 70.4 (C-4), 71.2 (C-2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3300, 3010, 2895, 2090, 1290, 1265, 1240, 1080, 1030, 890, 630 cm⁻¹.

MS (70 eV), m/z (%): 170 (2/2, M⁺-Br), 124 (13), 122 (15), 73 (76), 41 (100).

Elementaranalyse (%): C₆H₈BrN₃O₃ (250.05) berechnet: C 28.82 H 3.22 N 16.80
 gefunden: C 28.68 H 3.23 N 17.11

Racemisches **54** kristallisiert aus CHCl_3 in farblosen Kristallen. Für eine Röntgenstrukturanalyse siehe Abbildung 21.

Schmp.: 83–84 °C

Elementaranalyse (%): $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3$ (250.05) berechnet: C 28.82 H 3.22 N 16.80
gefunden: C 28.65 H 3.16 N 17.12

**(1c,2r,3t,4t,5c,6c)-5-Amino-3-brom-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,4-diol (55) und
(1c,2r,3t,4t,5c,6c)-5-Acetamido-2,4-di-O-acetyl-3-brom-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,4-diol
(56)**

200 mg Katalysator nach Lindlar (Pd/CaCO_3 , Pd 5% der Firma Merck, Art.-Nr. 810489) werden in einer Hydrierapparatur evakuiert und mit H_2 belegt. Anschließend gibt man analysenreines Azid **54** (800 mg, 3.2 mmol, 70 mL trockenes EtOH) zu, evakuiert und spült die Apparatur noch zweimal mit H_2 . Nach einer Reaktionszeit von ca. 6-8 h unter H_2 -Atmosphäre lässt sich in der Regel kein Azid mehr nachweisen (DC). Man filtriert die Reaktionslösung mehrfach durch Faltenfilter (Glastrichter verwenden) und wäscht mit ca. 100 mL EtOH nach. Nach Einengen der Lösung im Vakuum erhält Amin **55** als schaumigen Feststoff (710 mg, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): **d** 3.32 (m, 1H), 3.45–3.47 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H, $J = 4.5, 1.8$ Hz), 4.11 (dd, 1H, $J = 6.6, 1.8$ Hz), 4.36 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): **d** 51.7, 56.0, 56.1, 56.2, 69.8, 73.4.

Umsetzen des rohen Amins **55** mit $\text{Ac}_2\text{O}/\text{py}$ und anschließendes Entfernen der Lösungsmittel ergibt quantitativ einen Feststoff **56**, der aus CHCl_3/CH 2:1 umkristallisiert werden kann (watteartiger Feststoff, Schmp.: 129 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 2.07(s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.56 (ψt , 1H), 3.65 (ψt , 1H), 4.15 (dd, 1H, $J = 6.6, 2.2$ Hz, H-3), 4.71 (m, 1H, H-5), 5.17 (dd, 1H, $J = 5.3, 2.2$ Hz, H-4), 5.50 (dd, 1H, $J = 6.5, 3.2$ Hz, H-2), 5.97 (br. d, $J = 8.4$ Hz, NH).

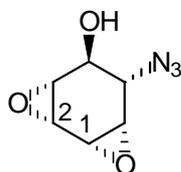
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 20.8, 20.9, 23.2, 47.1, 47.8, 54.1, 55.2, 71.6, 71.6, 169.6, 170.0, 170.0.

(1*S*,2*R*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-6-Azido-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]octan-5-ol ((+)-58)¹⁹⁹

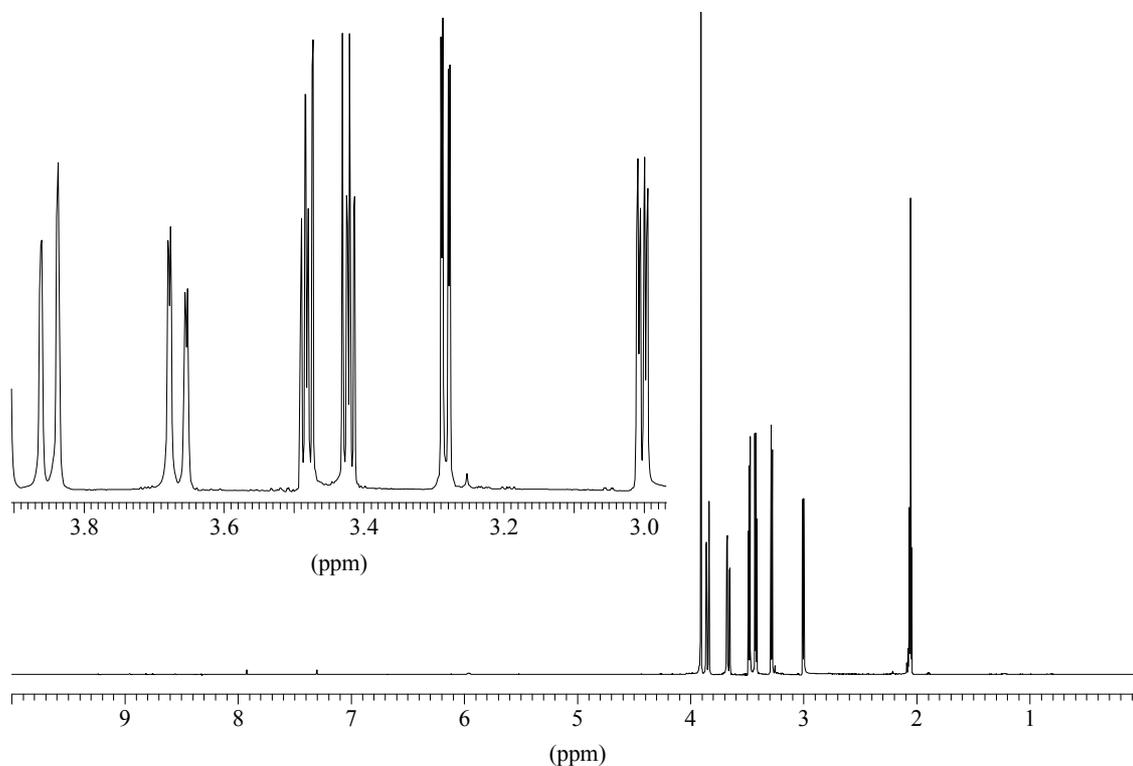
Man lässt eine Lösung aus (–)-**54** (2.20 g, 8.80 mmol) und KOH (5% in MeOH, 15 mL) bei 0 °C für 2 h rühren und setzt dann zur Vervollständigung weitere KOH-Lösung (10 % in MeOH, 7 mL) zu. Nach einer weiteren Stunde bei 0 °C setzt man festes NH₄Cl, ges. NaCl-Lösung sowie EtOAc zu und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit EtOAc. Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ergibt einen weißen Feststoff (1.46 g, 100%). Eine Umkristallisation aus CHCl₃ ergibt farblose Nadeln (1.29 g, 84%).

Schmp.: 119–120 °C

$\alpha_{25}^D = +8.6$ ($c = 1.3$, Aceton)



¹H-NMR (Aceton-*d*₆): **d** 2.97 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.2$ Hz, H-4), 3.27 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-7), 3.38 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.6$ Hz, H-2), 3.45 (ψt, 1H, H-1), 3.73 (m, 1H, H-5), 3.86 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-6), 5.05 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, OH).



¹H-NMR-Spektrum von Diepoxid **58** (Aceton-*d*₆, enthält H₂O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 3.63 (dd, 1H, $J = 3.6, 1.5$ Hz, H-1), 3.84 (ddd, 1H, $J = 3.6, 2.6, 1.5$ Hz, H-6), 4.85 (dq_{rt}, 1H, $J = 5.6$ und 2 x ca. 1.5 Hz, H-5), 6.15 (dd, 1H, $J = 5.6, 2.6$ Hz, H-4).

$^3J_{5,6} \approx 3$ Hz, $^3J_{1,6} = 4.0$ Hz, $^4J_{4,6} \approx 3$ Hz Hz, $^3J_{\text{OH},5} \approx 5.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) **d** 53.5 (C-1), 54.4 (C-6), 64.6 (C-5), 126.9 (C-4), 131.9 (C-3), 188.1 (C-2).

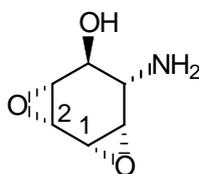
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3400, 2100, 1690, 1620, 1370, 1270, 1020, 1000, 900, 860, 700 cm^{-1} .

(1S,2R,4R,5S,6S,7S)-6-Amino-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]octan-5-ol ((-)-60)¹⁹⁹

250 mg Katalysator nach Lindlar (Pd/CaCO_3 , Pd 5% der Firma Merck, Art.-Nr. 810489) werden in einer Hydrierapparatur evakuiert und mit H_2 belegt. Anschließend gibt man umkristallisiertes Azid (+)-**58** (1.10 g, 6.50 mmol, 100 mL trockenes EtOH) zu, evakuiert und spült die Apparatur noch zweimal mit H_2 . Nach einer Reaktionszeit von ca. 6-8 h unter H_2 -Atmosphäre lässt sich in der Regel kein Azid mehr nachweisen (DC). Man filtriert die Reaktionslösung mehrfach durch Faltenfilter (Glastrichter verwenden) und wäscht mit ca. 200 mL EtOH nach (geringe Löslichkeit des Produkts). Beim Einengen der Lösung im Vakuum beginnt schon die Kristallisation, und man lässt das Amin aus einer geringen Menge an Ethanol ausfallen. So erhält man farblose Nadeln (870 mg, 79%).

Schmp.: 130 °C (Zersetzung)

$\alpha_{25}^{\text{D}} = -44$ ($c = 1.50$, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): **d** 1.63 (s br, 2 H, NH_2), 2.86 (dd, 1H, $J = 3.9, 1.4$ Hz, H-4), 2.92 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.5$ Hz, H-6), 3.08 (dd, 1H, $J = 3.7, 1.3$, H-7), 3.27 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.3$ Hz, H-5), 3.36 (dd, 1H, $J = 3.8, 2.8$ Hz, H-2), 3.38 (m, 1H, H-1), 5.28 (s br, 1H, OH) (Abbildung 22).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): **d** 47.4 (C-1), 48.5 (C-2), 52.5 (C-6), 54.4 (C-4), 56.4 (C-7), 70.0 (C-5).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3320, 3080, 1690, 1650, 1530, 1375, 1360, 1260, 1050, 1010, 870, 790 cm^{-1} .

MS (CI), m/z (%): 184 (4, $\text{M}^+\text{+H}$), 201 (100, $\text{M}^+\text{+NH}_4^+$).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4$ (183.16) berechnet: C 52.46 H 4.95 N 7.65
 gefunden: C 52.62 H 4.97 N 7.42

Racemisches **2** kristallisiert aus EtOAc als farbloser Feststoff.

Schmp.: 161–163 °C (Zers.) (167 °C (Zers.))⁶

Elementaranalyse (%): $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4$ (183.16) berechnet: C 52.46 H 4.95 N 7.65
 gefunden: C 52.67 H 4.99 N 7.47

5.2.4 Epoxychinone, Synthese von (+)-KT 8110 (14a)

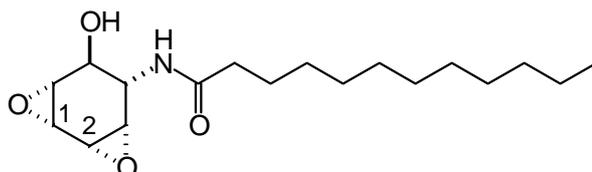
Synthese der wasserunlöslichen Amide **57a, c, d**; Allgemeine Vorschrift:

Innerhalb von 5 min gibt man zum Amin **60** (1 mmol, Suspension in 10 mL CH_2Cl_2) und Et_3N (1.5 mmol) eine Lösung des Säurechlorids (1 mmol, 2 mL CH_2Cl_2) bei 0 °C. In der Regel beginnt nach Auflösen des Amins das Produkt auszufallen. Nach weiteren 5 h Rühren bei 0 °C setzt man Wasser und EtOAc zu. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser und EtOAc gewaschen. Das Filtrat versetzt man mit ca. 100 mL EtOAc oder CH_2Cl_2 , wäscht es mit ges. NaCl-Lösung und trocknet die org. Phase. Entfernen des Lösungsmittels gibt einen weißen Feststoff (80-90%, zusammen mit dem Niederschlag). Nach Umkristallisation aus EtOAc oder Gemischen von EtOAc und MeOH erhält man die reinen Amide **57a, c, d** (70-80%).

(1t,2t,4t,5t,6t,7r)-(Dodecansäure-(6-hydroxy-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]*oct*-5-yl)-amid (57c)¹⁹⁹

Nach allgemeiner Vorschrift für die wasserunlöslichen Amide erhält man einen weißen Feststoff (77%) nach Umkristallisation aus EtOAc.

Schmp.: 169–171 °C



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 0.82 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-12), 1.21 - 1.26 (m, 16H, H-4 to H-11), 1.46 (m, 2H, H-3), 2.08 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-2), 2.89 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.3 Hz H-7'), 3.06 (dd, 1H, *J* = 1.6, 3.9 Hz, H-4'), 3.38 (ψt, 1H, H-1'), 3.41 (ψt, 1H, H-2'), 3.47 (ψt, 1H, H-6'), 4.05 (m, 1H, H-5'), 5.25 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, OH), 7.70 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 13.8 (C-12), 22.0, 25.1, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 28.9, 31.2, 35.2, 47.7 (C-2'), 48.2 (C-1'), 50.0 (C-5'), 54.4 (C-7'), 54.7 (C-4'), 66.4 (C-6'), 172.5 (C-1).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3390, 3290, 2960, 2920, 2850, 1640, 1610, 1560, 1070, 920, 860 cm⁻¹.

MS (70 eV), *m/z* (%): 325 (M⁺; 4), 255 (4), 252 (4), 240 (12), 224 (15), 200 (26), 185 (70), 143 (34), 72 (70), 57 (C₄H₉⁺; 100).

Elementaranalyse (%): C₁₈H₃₁NO₄ (325.44) berechnet: C 66.43 H 9.60 N 4.30
 gefunden: C 66.35 H 9.44 N 4.24

(1t,2t,4t,5t,6t,7r)-*N*-(6-hydroxy-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]*oct*-5-yl)-benzamid (57d)¹⁹⁹

Nach allgemeiner Vorschrift für die wasserunlöslichen Amide erhält man einen weißen Feststoff (73%) nach Umkristallisation aus EtOAc/MeOH (1:1).

Schmp.: 167–171 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 2.96 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.4 Hz H-7), 3.21 (dd, 1H, *J* = 1.5, 4.0 Hz, H-4), 3.42 (dd, 1H, *J* = 2.7, 4.0 Hz H-1), 3.47 (ψt, 1H, H-2), 3.75 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 6.1, 9.3 Hz H-6), 4.31 (dψt, 1H, H-5), 5.35 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, OH), 7.41 - 7.52 (m, 3H, ArH), 7.82 - 7.88 (m, 2H, ArH), 8.27 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 47.7 (C-2), 48.3 (C-1), 51.1 (C-5), 54.7 (C-7), 55.0 (C-4), 66.0 (C-6), 127.3, 128.1, 131.2, 134.2, 166.5.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3390, 3290, 3060, 3020, 2900, 1605, 1570, 1550, 1490, 1430, 1330, 1160, 920, 860, 690 cm⁻¹.

MS (70 eV), *m/z* (%): 247 (M⁺; 1), 77 (94), 105 (C₆H₅CO⁺; 100).

Elementaranalyse (%): C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ (247.26)	berechnet:	C 63.15	H 5.30	N 5.66
	gefunden:	C 62.89	H 5.25	N 5.82

Methyl-diethyl-4-phosphonocrotonat (65)

Analog einer Vorschrift von *Sato*¹¹⁷ erhält man aus dem 4-Bromcrotonat **64** (2.0 mL, 3.0 g, 16.7 mmol) und Triethylphosphit (3.26 mL, 3.1 g, 18.7 mmol) nach Vakuumdestillation eine farblose Flüssigkeit (3.0 g, 76%, Sdp.: 108–115 °C/ca. 0.01 mbar).

¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.25 (t, 6H), 2.66 (ddd, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (m, 4H), 5.89 (m, 1H), 6.80 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 16.2/16.2 (*J* = 6.1 Hz), 29.8/31.1 (*J* = 138 Hz), 51.3, 62.0/62.1 (*J* = 7.1 Hz), 125.1/125.2, 137.6/137.7, 165.8/165.8.

³¹P-NMR (CDCl₃): **d** 25.35.

7-Methyl-octa-2E,4E-diensäure-methylester (66)

Einer Vorschrift von Takacs¹¹⁸ entsprechend erhält man aus dem Methyl-diethyl-4-phosphonocrotonat (**65**) (1.5 g, 6.35 mmol, 80 mL abs. THF) mit Isovaleraldehyd (500 mg, 5.80 mmol) ein farbloses Öl (ca. 790 mg, 81%). Das Produkt enthält den 2E,4E-Diensäureester **66** zu ca. 90% und eine weitere Verbindung zu ca. 10%. Mittels Chromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 93:7) wurde ein Teil der Substanz auf ein Isomerenverhältnis von 97:3 aufgereinigt (340 mg).

Hauptkomponente:

¹H-NMR (CDCl₃): *d* 0.91 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, H-8), 1.71 (nonet, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-7), 2.06 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-6), 3.74 (s, 1H, OCH₃), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H-2), 6.09–6.20 (m, 2H, H-4, H-5), 7.27 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (CDCl₃): *d* 22.3, 28.3, 42.3, 51.3, 118.8, 129.4, 143.5, 145.2, 167.7.

7-Methyl-octa-2E,4E-diensäure (67)

Man erhitzt das Isomerengemisch (93:7) des Diensäuremethylesters **66** (300 mg, 1.78 mmol, 9 mL THF/H₂O 2:1) mit LiOH (260 mg, 10.8 mmol) 8 h am Rückfluss. Nach Aufarbeitung durch Zusatz von 1N HCl und Extraktion mit Et₂O erhält man nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen und Einengen einen weißen Feststoff (255 mg, 93%).

¹H-NMR (CDCl₃): *d* 0.92 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, H-8), 1.73 (nonet, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-7), 2.08 (m, 2H, H-6), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-2), 6.17–6.24 (m, 2H, H-4, H-5), 7.37 (m, 1H, H-3), 11.3 (br. s, 1H, OH).

(1S,2R,4R,5S,6S,7S)-7-Methyl-octa-2E,4E-diensäure (6-hydroxy-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-yl)-amid ((-)-57a)¹⁹⁹

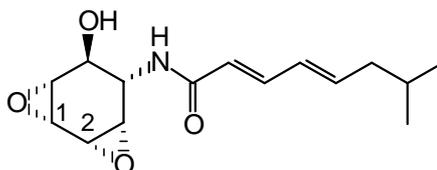
Zur Darstellung des Säurechlorids gibt man zu einer Lösung aus 7-Methyl-octa-2E,4E-diensäure (**67**) (97 mg, 0.63 mmol, 97% Reinheit, 1 mL abs. Benzol) und Spuren von Pyridin bei 5 °C frisch destilliertes Oxalylchlorid (300 ml, 3.5 mmol). Nach Beendigung der Gasentwicklung (20 min), erhitzt man die Lösung noch weitere 15 min auf 40 °C und entfernt dann alle leicht flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlvakuum bei RT. Der Rückstand wird im

folgenden in abs. CH_2Cl_2 (1.5 mL) aufgenommen nach allgemeiner Vorschrift für die wasserunlöslichen Amide mit Amin (-)-**60** (90 mg, 0.63 mmol, 5 mL CH_2Cl_2) umgesetzt. Man erhält nach Umkristallisation aus EtOAc einen weißen Feststoff (73%).

Schmp.: 163–165 °C

$\alpha_{25}^D = -43$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$\alpha_{25}^D = -107$ ($c = 1.2$, MeOH)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.91 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H-8), 1.70 (nonet, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-7), 2.05 (m, 2H, H-6), 3.27 (H (ψ t, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.53–3.55 (m, 2H), 4.05 (br. s, H-6'), 4.66 (m, 1H, H-5'), 4.83 (br. s, 1H, OH), 5.81 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, H-2), 6.09–6.16 (m, 2H, H-4, H-5), 6.30 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, NH), 7.17 (m, 1H, $J = 15.1, 10.0$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 22.3 (C-8), 28.3 (C-7), 42.3 (C-6), 47.7, 48.1 (C-5'), 48.7 (C-4'), 48.9, 52.6 (C-7'), 67.2 (C-6'), 121.0 (C-2), 129.2, 142.3 (C-3), 143.0, 166.7 (C-1).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3380, 3280, 3080, 3020, 2970, 2960, 2860, 1650, 1620, 1590, 1550, 1360, 1060, 990, 915, 850 cm^{-1} .

MS (70 eV), m/z (%): 279 (M^+ ; 9), 222 (12), 182 (10), 178 (11), 154 (10), 137 (100), 81 (98).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (279.35) berechnet: C 64.49 H 7.58 N 5.01
gefunden: C 64.58 H 7.43 N 4.88

Racemisches **57a** lässt sich ebenfalls aus EtOAc umkristallisieren und ergibt einen weißen Feststoff.

Schmp.: 180–181 °C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 0.84 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-8), 1.64 (nonet, 1H, *J* = 6.6 Hz, H-7), 2.00 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-6), 2.91 (dd, 1H, *J* = 1.4, 4.0 Hz, H-7'), 3.11 (dd, 1H, *J* = 1.6, 3.8 Hz, H-4'), 3.39 (dd, 1H, *J* = 2.8, 4.0 Hz, H-1'), 3.44 (ψt, 1H, 2 x *J* = 2-4Hz, H-2'), 3.50 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 6.1, 9.1, H-6'), 4.14 (m, 1H, H-5'), 5.32 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, OH), 5.99 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, H-2), 6.04 (m, 1H, H-5), 6.15 (dd, 1H, *J* = 10.7, 15.2 Hz, H-4), 7.01 (dd, 3H, *J* = 10.6, 15.2 Hz, H-3), 7.94 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) **d** 22.1 (C-8), 27.7 (C-7), 41.5 (C-6), 47.8 (C-2'), 48.2 (C-1'), 50.3 (C-5'), 54.4 (C-7'), 54.8 (C-4'), 66.6 (C-6'), 123.1 (C-2), 129.5 (C-4), 139.5 (C-3), 140.5 (C-5), 165.6 (C-1).

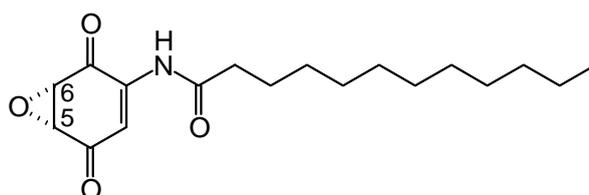
Synthese der Epoxychinone 14a, c, d: Allgemeine Vorschrift:

Eine Suspension oder Lösung des Diepoxy-amids **57** (0.25 mmol, 25 mL CH₂Cl₂) wird mit PDC (3 mmol) versetzt und für 4–8 h am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC) filtriert man durch einen Faltenfilter und wäscht zum Entfernen des Pyridin die org. Phase zweimal mit 0.5 N HCl. Die CH₂Cl₂-Lösung wird getrocknet und über eine kurze Säule mit Al₂O₃ (neutral, Aktivität V) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das reine Chinon **14** (65–75%), welches durch Zusatz von Methyl-*t*-butyl-Ether zur Kristallisation gebracht werden kann.

(5r,6c) 2-Lauramido-5,6-epoxy-1,4-benzochinon (14c)

Nach allgemeiner Vorschrift für die Synthese der Epoxychinone erhält man einen weißen Feststoff (71%).

Schmp.: 107–108 °C (108 °C)^{20a}



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-12'), 1.27–1.36 (m, 16H, H-4' to H-11'), 1.69 (quint, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3'), 2.41 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-2'), 3.83 (dd, 1H, *J* = 3.6, 2.2 Hz, H-5), 3.91 (d, 1H, *J* = 3.6, H-6), 7.55 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-3), 7.81 (br. s, 1H, NH).

$^3J_{5,6} = 3.6$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 14.0 (C-12'), 22.6, 24.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, 37.9 (C-2'), 52.5 (C-6), 53.8 (C-5), 115.4 (C-4), 138.6 (C-3), 172.4, 188.2, 191.0.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3420, 3300, 2920, 2290, 2840, 1695, 1660, 1600, 1500, 1210, 1180, 1140 cm^{-1} .

MS (70 eV), m/z (%): 321 (17, M^+), 293 (3), 251 (12), 183 (87), 141 (27), 85 (41), 71 (57), 57 (C_4H_9^+ ; 100).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (321.41) berechnet: C 67.26 H 8.47 N 4.36
gefunden: C 67.09 H 8.37 N 4.64

(5r,6c)-2-Benzamido-5,6-epoxy-1,4-benzochinon (14d)

Nach allgemeiner Vorschrift für die Synthese der Epoxychinone erhält man einen weißen Feststoff (73%).

Schmp.: 110–111 °C (111 °C)^{20a}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 3.87 (dd, 1H, $J = 3.7, 2.3$ Hz H-5), 3.97 (d, 1H, $J = 3.6$, H-6), 7.48 - 7.66 (m, 3H, ArH), 7.84 - 7.86 (m 2H, ArH), 7.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-3), 8.64 (br. s, 1H, NH).

$^3J_{5,6} = 3.6$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 52.5 (C-6), 53.9 (C-5), 115.6 (C-3), 127.3, 129.1, 132.9, 133.2, 138.8 (C-2), 165.8, 188.3, 190.9.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3320, 3080, 3020, 1700, 1670, 1660, 1590, 1515, 1480, 1440, 1315, 1240, 1175, 875, 700 cm^{-1} .

MS (70 eV), m/z (%): 243 (29, M^+), 214 (5), 173 (46), 145 (20), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$), 77 (98), 68 (37), 51 (41).

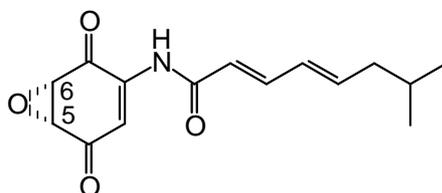
Elementaranalyse (%): C₁₈H₂₇NO₄ (321.41) berechnet: C 64.20 H 3.73 N 5.67
 gefunden: C 64.11 H 3.75 N 5.87

(5*R*,6*S*)-2-(7-Methyl-octa-2*E*,4*E*-dienamido)-5,6-epoxy-1,4-benzochinon ((+)-14a)¹⁹⁹

Nach allgemeiner Vorschrift für die Synthese der Epoxychinone erhält man einen gelben Feststoff (64%).

Schmp.: 125–127 °C.

$\alpha^D_{25} = +54$ ($c = 0.12$, MeOH) ($\alpha^D_{25} = +53.5$ ($c = 0.12$, MeOH)).³¹



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 0.92 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H-8'), 1.74 (nonet, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-7'), 2.09 (m, 2H, $J = 6.5$ Hz, H-6), 3.83 (dd, 1H, $J = 3.6, 2.4$ Hz, H-5), 3.92 (d, 1H, $J = 3.8$, H-6), 5.91 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, H-2'), 6.15-6.23 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.33 (m, 1H, $J = 15.0, 10.0$ Hz, H-3'), 7.62 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-3), 7.85 (br. s, 1H, NH) (Abbildung 25).

$^3J_{2',3'} = 15.0$ Hz, $^3J_{3',4'} = 10.0$ Hz, $^3J_{5',6'} = 6.5$ Hz, $^3J_{6',7'} = 6.6$ Hz, $^3J_{7',8'} = 6.6$ Hz, und $^3J_{5,6} = 3.7$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.3$ Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 22.3 (C-8'), 28.2 (C-7'), 42.4 (C-6'), 52.5 (C-6), 53.9 (C-5), 115.3 (C-3), 120.0 (C-2'), 128.9, 139.0 (C-2), 145.5, 145.9, 165.0 (C=O), 188.2, 191.0.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3320, 3060, 3020, 2960, 1670, 1630, 1600, 1500, 1360, 1215, 1125, 1010, 860 cm⁻¹.

MS (70 eV), m/z (%): 275 (M⁺; 23), 137 (100), 109 (25), 95 (27), 81 (100), 67 (43), 43 (78).

Elementaranalyse (%): C₁₅H₁₇NO₄ (275.32) berechnet: C 65.44 H 6.23 N 5.09
 gefunden: C 65.66 H 6.33 N 4.95

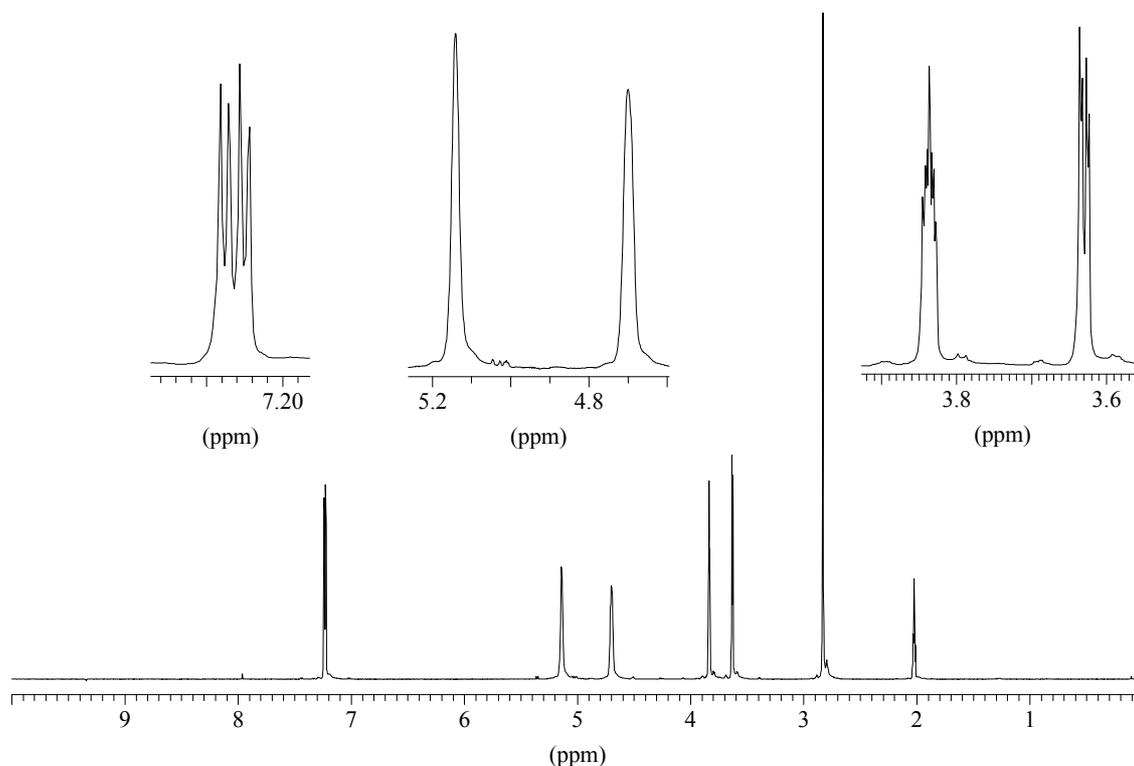
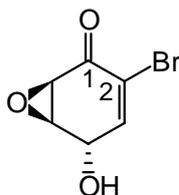
$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): **d** 3.63 (dd, 1H, $J = 1.3, 3.6$ Hz, H-1), 3.84 (m, 1H, H-6), 4.70 (s br, 1H, H-5), 5.14 (s br, 1H, OH), 7.23 (dd, 1H, $J = 2.3, 5.2$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6): **d** 54.8 (C-1), 59.3 (C-6), 65.9 (C-5), 123.3 (C-3), 147.6 (C-4), 188.2 (C-2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3460, 3050, 3000, 2920, 1680, 1610, 1420, 1250, 1080, 790, 610 cm^{-1} .

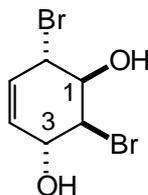
MS (70 eV), m/z (%): 204/206 (10/10, M^+), 175/177 (15/11), 147/149 (40/16), 125 (100, $\text{M}^+ - \text{Br}$), 97 (95), 71 (99), 39 (100).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrO}_3$ (205.00) berechnet: C 35.15 H 2.46
gefunden: C 35.00 H 2.48



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Bromoxon (6) (Aceton- d_6 , enthält H_2O)

gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein bräunliches Öl (216 mg, 76%) welches im NMR-Spektrum ein Produkt zeigt.¹⁰⁰

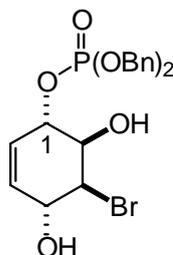


¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 4.33 (m, 1*H*), 4.45 (dd, 1*H*, *J* = 6.9, 2.3 Hz), 4.59 (m, 1*H*), 4.68 (ψt, 1*H*), 4.74 (d, 1*H*, *J* = 6.5 Hz, OH), 5.09 (d, 1*H*, *J* = 5.3 Hz, OH), 5.78 (dd, 1*H*, *J* = 9.9, 2.9 Hz), 5.90 (m, 1*H*).

¹³C-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 51.1, 58.8, 70.7, 74.9, 128.5, 132.2.

(1*r*,2*c*,3*t*,6*t*)-*O*-(2-Brom-1,3-dihydroxy-4-cyclohexen-6-yl)-(di-*O*-benzyl)-phosphat (83)

Das *mono*-Epoxid **37** (70 mg, 0.37 mmol, 5 mL CH₂Cl₂) wird 30 h mit Dibenzylphosphat (102 mg, 0.37 mmol) bei RT zur Reaktion gebracht. Entfernen des Lösungsmittels ergibt ein farbloses Öl (172 mg, 100%), welches langsam erstarrt. Die NMR-Daten des Rohproduktes zeigen nur eine Verbindung.



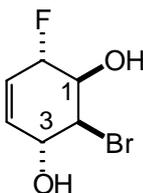
¹H-NMR (Aceton-*d*₆): **d** 4.21 (m, 1*H*), 4.30 (m, 1*H*), 4.50 (m, 1*H*), 5.06 (d, 1*H*, *J* = 7.1 Hz), 5.10–5.17 (m, 4*H*), 5.80 (m, 1*H*), 5.91 (d, 1*H*, *J* = 10.0 Hz), 7.35–7.42 (m, 10*H*).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆): **d** 59.1 (C-2), 69.9, 70.7, 71.2, 71.7 (*J* = 5.7 Hz), 78.2 (*J* = 5.7 Hz), 127.2, 129.3–130.0, 133.3, 137.8–138.4.

³¹P-NMR (Aceton-*d*₆): **d** 0.30.

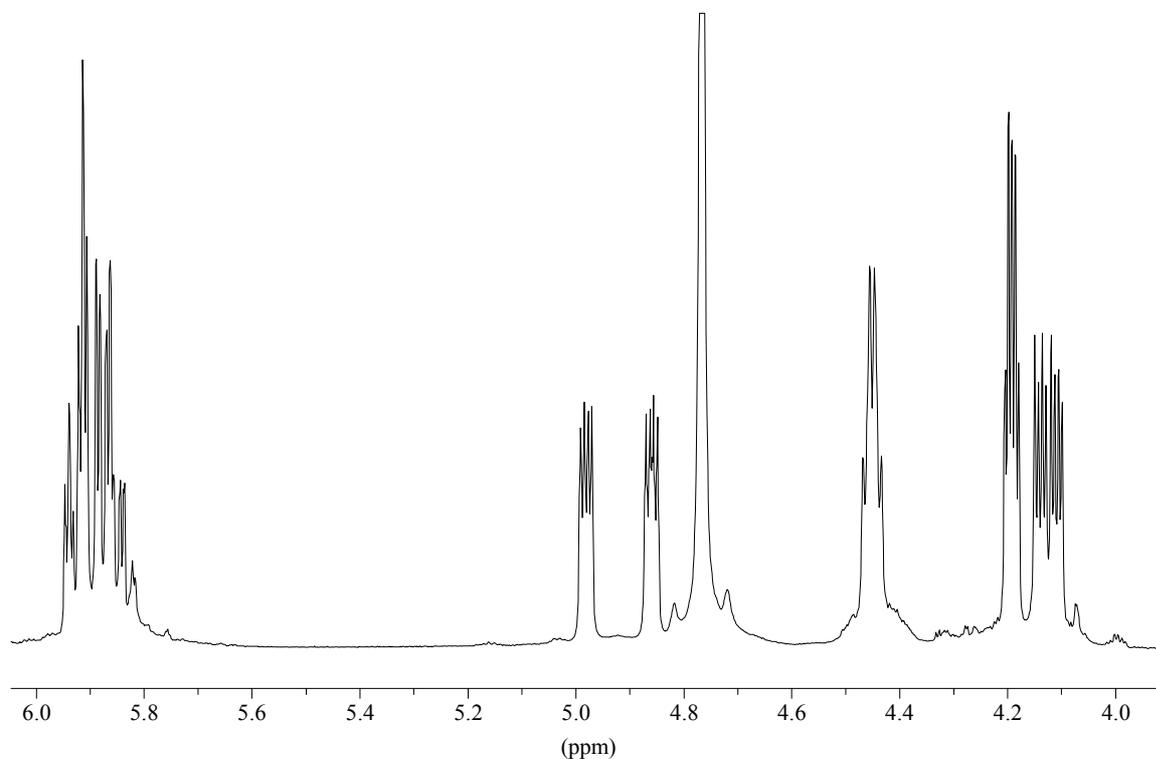
(1r,2c,3t,6t)-2-Brom-6-fluor-4-cyclohexen-1,3-diol (84)

In einem Plastikgefäß (Eppendorf-Cup) wird Epoxid **37** (463 mg, 2.42 mmol) mit $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (2 mL) versetzt und ca. 48 h bei Raumtemperatur gerührt.²⁰⁰ Zur Aufarbeitung gießt man in 1N HCl/EtOAc ein, wäscht die org. Phase ein weiteres mal mit 1N HCl und dann mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen und Einengen erhält man ein braunes Öl (479 mg, 85%), welches langsam kristallisiert. Die reine Fluorverbindung kristallisiert man aus CHCl_3 als farblosen Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): δ 4.12 (dddd, 1H, $J = 12.1, 5.6, 2.7$ Hz, H-1), 4.19 (m, 1H, H-2), 4.45 (q, 1H, H-3), 4.92 (ddd, 1H, $J = 48.7, 5.6, 3$ Hz, H-6), 5.86 (m, 1H), 5.93 (d ψ t, 1H, $J = 10.1$ Hz).

$^3J_{1,2} = 2.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 3-5$ Hz, $^3J_{4,5} = 10.2$ Hz, $^3J_{5,6} = 3$ Hz, $^3J_{1,6} = 5.6$ Hz, $^2J_{6,\text{F}} = 48.7$ Hz, $^2J_{1,\text{F}} = 12.1$ Hz.



Protonenspektrum des Fluorkonduritols **84** ($\text{MeOH-}d_4$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4): δ 57.6 ($J_{\text{CF}} = 5.8$ Hz, C-2), 70.6 ($J_{\text{CF}} = 23.5$ Hz, C-1), 71.0 ($J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz, C-3), 91.1 ($J_{\text{CF}} = 167.4$ Hz, C-6), 126.5 ($J_{\text{CF}} = 19.4$ Hz), 133.0 ($J_{\text{CF}} = 9.7$ Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$ (MeOH- d_4): δ -186.4.

***anti*-Benzoldioxid (79)⁹¹**

Zu einer Lösung des rohen Diols **34** (8.5 g, 31 mmol, 200 mL THF) gibt man bei 0–3 °C unter starkem Rühren (innerhalb von 10 min) in drei Portionen die Mischung aus KOH (23 g, 0.41 mol) und gepulverten Molekularsieb 4 Å (18.5 g). Die Lösung verfärbt sich dabei dunkelgrün. Nach 20 min entfernt man das Kältebad, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und vervollständigt die Reaktion durch Zusatz von weiterem KOH/Molsieb-Gemisch (3 g KOH, 2 g Molsieb). Nach ca. 1.5 h starkem Rühren gießt man zur Aufarbeitung in Et₂O (400 mL) ein, setzt festes Na₂SO₄ zu und saugt vom Feststoff ab. Der Filterkuchen wird mehrmals mit Et₂O nachgespült und die vereinigten farblosen Filtrate vom Lösungsmittel befreit. Zurück bleibt ein farbloser Feststoff (1.90 g, 56%) vom Schmp. 57 °C. Sublimation im Hochvakuum bei 50 °C ergibt aus 300 mg Rohprodukt 250 mg farblose analysenreine Kristalle.

Schmp.: 58 °C (Lit.: 58–59 °C)⁹³

Elementaranalyse (%): C ₆ H ₆ O ₂ (110.11)	berechnet: C 65.45 H 5.49
	gefunden: C 65.58 H 5.58

Umsetzung von *anti*-Benzoldioxid (79) mit Wasser

Man versetzt Diepoxid **79** (30 mg) mit D₂O (ca. 0.6 mL) in einem NMR-Röhrchen bei RT (20°C) und schüttelt kräftig. Nach wenigen Minuten ist die Substanz in Lösung. Die Reaktionskinetik wird mittels $^1\text{H-NMR}$ verfolgt.^{§§} Zur Bestimmung der Substanzverhältnisse (in %) werden folgende Intergrale ausgewertet: *anti*-Benzoldioxid (**79**) (3.25–3.41 ppm (2H) und 6.17–6.27 ppm (2H)), *mono*-Epoxid **88** (3.64–3.85 ppm (1H), 6.06–6.15 (1H) und

^{§§} Ein vergleichbarer Versuch wurde auch mit MeOH- d_4 als Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktion verläuft deutlich langsamer als mit D₂O. Erst nach 34 Tagen ist *anti*-Benzoldioxid verbraucht und es liegt zu 89% das entsprechende *mono*-Epoxid vor.

6.28–6.38 (1H), Konduritol B (**89**) (5.60–5.71 ppm (2H)), Konduritol F (**90**) (5.75–5.92 ppm (2H)). Die Auswertung ergibt die in Tabelle 4 angegebenen Produktverhältnisse.

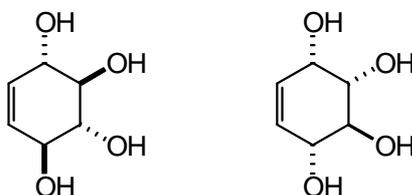


Tabelle 4: Messpunkte der Reaktion von *anti*-Benzoldioxid (**79**) mit D₂O.

Messung	Zeit [h]	Zeit [min]	Dioxid	<i>mono</i> -Ep.	Kond. B	Kond. F
			79 [%]	88 [%]	89 [%]	90 [%]
1	0.25	15	88	12	0	0
2	1.40	84	58	42	0	0
3	2.12	127	42	56	1.0	1.0
4	3.48	209	26	70	2.3	2.0
5	5.98	359	11	84	3.6	1.7
6	7.33	440	5.7	85	5.9	2.9
7	7.88	473	4.6	87	6.1	2.0
8	17.57	1054	0	81	14	5.0
9	26.78	1607	0	72	21	6.2
10	30.33	1820	0	68	24	7.7
11	33.13	1988	0	64	27	8.3
12	47.83	2870	0	39	46	15
13	51.25	3075	0	30	53	17
14	7 Tage	10000	0	0	74	26

Protonendaten der vier Verbindungen:

1. *anti*-Benzoldioxid (**79**): ¹H-NMR (D₂O): **d** 3.32–3.36 (AB, 2H), 3.95–3.98 (AB, 2H), 6.20–6.22 (AB, 2H).

2. *mono*-Epoxid (**88**): ¹H-NMR (D₂O): **d** 3.54 (dψt, 1H, *J* = 0.9 Hz und 2 x *J* = 3–5 Hz), 3.71 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 6.09 (ddψt, 1H, *J* = 9.9, 4.4 Hz und 2 x *J* = 1–2 Hz), 6.31 (dd, 1H, *J* = 10.0, 3.8 Hz).

3. Konduritol B (**89**): $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 3.45–3.50 (AB, 2H), 4.17–4.22 (AB, 2H), 5.64 (s, 2H).

4. Konduritol F (**90**): $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 3.57 (dd, 1H, $J = 10.7, 4.0$ Hz), 3.62 (dd, 1H, $J = 10.7, 7.6$ Hz), 4.06 (m, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.26 (m, 1H, $2 \times J = 4\text{--}5$ Hz), 5.78 (dd, 1H, $J = 10.1, 2.0$ Hz), 5.86 (ddd, 1H, $J = 10.1, 5.0, 2.1$ Hz).

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten von Konduritol B (**89**) und Konduritol F (**90**) (im Gemisch, $\text{MeOH-}d_4$ -Lösung) und ihrer Acetate stimmen mit dem Werten der Literatur überein.¹³²

Tetraacetat des Konduritol B: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 71.2, 71.3, 127.3.

Tetraacetat des Konduritol F: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 65.7, 68.3, 68.9, 71.6, 125.1, 130.6.

Berechnung des Verhältnisses der Geschwindigkeitskonstanten:

Für eine Reaktion mit Folgereaktion unter Annahme *pseudo*-1. Ordnung für die jeweiligen Schritte (D_2O im Überschuss) ergeben sich folgende Geschwindigkeitsgleichungen

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] \quad \text{und} \quad \frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B] \quad \text{und} \quad \frac{d[C]}{dt} = k_2[B].$$

mit $[A]$ = Konzentration an *anti*-Benzoldioxid

$[B]$ = Konzentration an *mono*-Epoxid

$[C]$ = Summe der Konzentrationen an Konduritol B und F

Es lässt sich das Maximum der Konzentration für das *mono*-Epoxid $[B_{\text{max}}]$ aus den Messwerten ablesen, und damit ein Wert für das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten k_2/k_1 abschätzen.

Es gilt für $[B_{\text{max}}]$: $\frac{dB}{dt} = 0$ und damit $\frac{k_2}{k_1} = \frac{[B_{\text{max}}]}{[A]}$

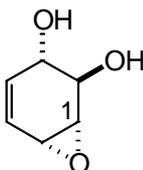
Unter Verwendung der relativen Konzentrationen aus *Messung 7* erhält man für $k_2/k_1 \approx 20$.

Umsatz von *anti*-Benzoldioxid (**79**) mit $\text{D}_2\text{O/KOH}$

Zu einer Lösung von Dioxid **79** (30 mg) in D_2O gibt man KOH (Spartelspitze) und schüttelt die Probe. Nach ca. 17 h, 4 und 6 Tagen werden ^1H und ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen. Nach 17 h liegen hauptsächlich drei Verbindungen vor, wovon zwei (*mono*-Epoxid **88** (ca. 40%) und Konduritol B **89** (ca. 10%)) aus der Umsetzung mit neutralem D_2O bekannt sind. Eine dritte Komponente (ca. 40%) zeigt NMR-Daten, die zu einem symmetrischen Epoxid **93** passen: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 3.46 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 5.82 (m, 2H), $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ 55.6, 63.3, 128.4. Nach 4 bzw. 6 Tagen sind die Epoxidverbindungen deutlich geringer vorhanden (6 Tage: **93** < 20% und **88** < 10%) und es liegt hauptsächlich Konduritol B neben weiteren Nebenprodukten vor.

(1t,2r,3t,6t)-7-Oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-2,3-diol (88)

Man lässt das Diepoxid **79** (2.0 g, 18 mmol) ca. 8 h in 20 mL H₂O bei RT rühren. Die Lösung wird zur Aufarbeitung mehrmals mit kleinen Portionen Et₂O gewaschen und dann lyophilisiert. Das zurückbleibende fast farblose Öl (2.1 g) wird an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) gereinigt und ergibt eine farblose hygroskopische Substanz (1.40 g, 60%), welche teilweise fest wird.



¹H-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 3.24 (ψt, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.67 (dψt, 1H, *J* = 1.4 Hz), 3.95 (m, 1H), 4.35 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, OH), 5.30 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, OH), 5.85 (ddd, 1H, *J* = 9.9, 3.7, 0.8 Hz), 5.98 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 3.1, 1.2 Hz).

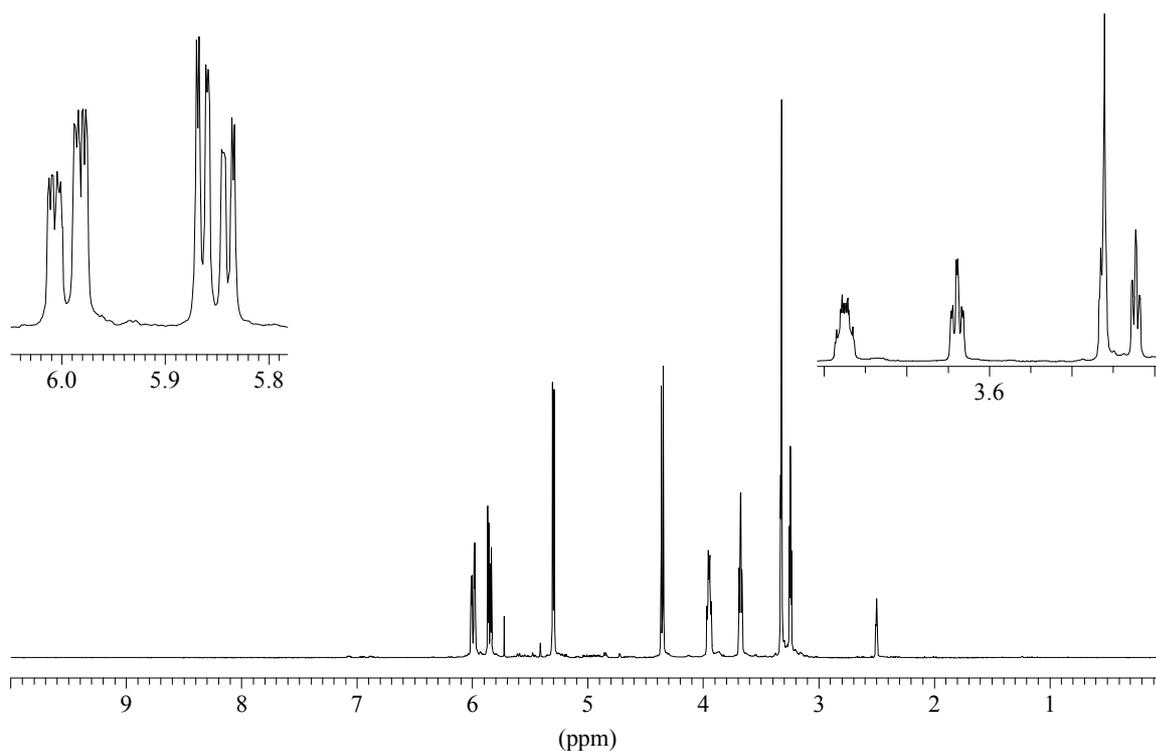
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 46.3, 57.8, 68.9, 69.9, 125.1, 136.7.

Elementaranalyse (%): C₆H₈O₃ (128.13)

berechnet: C 56.24 H 6.41

(Substanz hygroskopisch)

gefunden: C 54.50 H 4.72



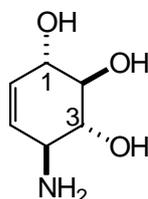
*Protonenspektrum des mono-Epoxids 88 (DMSO-*d*₆, enthält H₂O)*

Tetraacetat des Konduritols B (89) aus *mono*-Epoxid 88

Man versetzt Epoxid **88** mit DMF/H₂O 4:1 (5 mL) und erwärmt ca. 36 h auf 60 °C. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum setzt man den braunen Rückstand mit Ac₂O/py 1:1 (10 mL) um. Nochmaliges Einengen und Trocknen im Vakuum ergibt einen Rückstand, den man in Et₂O aufnimmt und mit 1N HCl, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung wäscht. Trocknen und Einengen der Ether-Phase liefert ein braunes Öl (690 mg, 74%), welches langsam kristallisiert. Die NMR-Spektren des Rohproduktes zeigen einzig Konduritol B.¹³²

(1r,2t,3c,4t)-4-Amino-5-cyclohexen-1,2,3-diol (99) und dessen Tetraacetat (100)

Man lässt eine Lösung aus Dioxid **79** (500 mg, 4.54 mmol) und Wasser (5 mL) ca. 8 h bei RT rühren und entfernt anschließend unpolare Verbindungen durch mehrmaliges Waschen mit Et₂O. Nach Kühlung der wässr. Phase auf 0 °C versetzt man mit NH₃-Lösung (10 mL, 25%ig in H₂O) oder leitet NH₃ gasförmig ein. Nach zunächst dreistündigem Rühren bei 0 °C lässt man über Nacht auf RT erwärmen. Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum ergibt einen bräunlichen Feststoff (560 mg, 99%) dessen NMR-Spektren überwiegend das Aminotriol **99** zeigen.



¹H-NMR (D₂O): *d* 3.33–3.39 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.56–5.64 (m, 2H).

¹³C-NMR (D₂O): 55.9, 74.5, 78.2, 78.4, 130.6, 132.0.

Umsetzen des rohen Amins **99** mit Ac₂O/py (je 5 mL) ergibt einen gelben Feststoff **100** nach Entfernen der Lösungsmittel. Umkristallisation aus EtOH liefert farblose Kristalle (740 mg, 61%).

Schmp.: 157 °C (Lit.: 158 °C)¹⁴⁰

¹H-NMR (CDCl₃): *d* 1.96, 2.04, 2.05, 2.06, 4.89 (m, 1H), 5.10 (dd, 1H, *J* = 10.6, 9.2 Hz), 5.37 (dd, 1H, *J* = 10.8, 8.0 Hz), 5.56 (m, 1H), 5.61–5.70 (m, 2H, CH=CH), 6.06 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.5, 20.8, 23.0, 50.8, 71.5, 71.7, 71.9, 125.9, 129.7, 169.6, 169.7, 170.3, 171.0.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3240, 3060, 1740, 1650, 1630, 1370, 1240, 730 cm^{-1} .

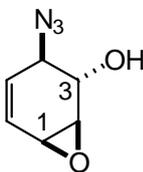
MS (70 eV), m/z (%): 313 (1, M^+), 254 (3, $\text{M}^+ - \text{NHC}(\text{OH})\text{CH}_3$), 110 (22), 109 (32), 43 (100)

Elementaranalyse (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_7$	berechnet:	C 53.67	H 6.11	N 4.47
	gefunden:	C 53.81	H 6.02	N 4.26

5.2.7 Synthese funktionalisierter Cyclopentane über Ringverengung

(1t,2r,3t,6t)-3-Azido-7-oxabicylo[4.1.0]hept-4-en-2-ol (112)

Zu einer Lösung des Bromhydrins **53** (6.25 g, 26.7 mmol, 150 mL $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 2:1) gibt man bei 0 °C unter starkem Rühren LiOH (3.7 g, 154 mmol). Nach einer Reaktionszeit von ca. 1 h versetzt man bei 0 °C mit Wasser (100 mL) und stellt die wässrige Phase durch Zusatz von AcOH (12 mL) und anschließend festem NaHCO_3 schwach basisch. Extraktion mit EtOAc , waschen der organischen Phase mit ges. NaHCO_3 , ges. NaCl -Lösung, Trocknen und Einengen, ergibt ein braunes Öl (4.0 g, 98%) welches für weitere Umsetzungen genügend rein ist. Das Öl zersetzt sich bei Raumtemperatur unter Blasenbildung und sollte nur bei -22 °C aufbewahrt werden. Für analytische Daten siehe Lit: [87b]



(1t,2r,3c,4t,5c,6t)-4-Azido-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-ol (113)

Zu einer Suspension von NaIO_4 (4.3 g, 20 mmol, 60 mL Wasser) gibt man bei 0 °C $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (240 mg, 1 mmol, Anteil Ru 40.47%) und lässt 30 min rühren. Dieses frisch bereitete Oxidationsreagenz gibt man zügig zu einer sehr stark gerührten Lösung des Alkens **112** (2.41 g, 15.7 mmol, 360 mL $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ 1:1) bei 0 °C und lässt 10 min reagieren. Zur Aufarbeitung setzt man 4 g festes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ zu und filtriert über Al_2O_3 (neutral, Aktivitätsstufe V, bedeckt mit einer Schicht Sand) ab. Nach Spülen mit EtOAc engt man das Filtrat im Vakuum ein, löst den Rückstand wieder in EtOAc, trocknet und engt wieder ein. Man erhält ein fast farbloses Öl (2.2 g, 75%), dessen NMR-Spektren die Bildung eines einzigen Isomers anzeigen, welches ungereinigt in die folgende Schützungsreaktion eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): δ 3.09 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-6), 3.30 (ψ t, 1H, H-1), 3.37 (dd, 1H, $J = 10.9, 3.4$ Hz, H-3), 3.49 (dd, 1H, $J = 10.9, 8.4$ Hz, H-4), 3.62 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5), 4.27 (ψ t, 1H, H-2).

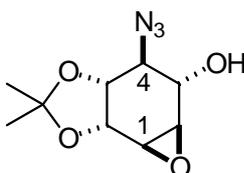
$^3J_{1,2} \approx 3$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 10.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz, $^3J_{5,6} = 0$ Hz, $^3J_{1,6} = 3.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): δ 57.0 (C-1), 57.2 (C-6), 66.5 (C-4), 68.7 (C-2), 69.1 (C-3), 71.2 (C-5).

(1t,2r,3c,4t,5c,6t)-4-Azido-2,3-O-isopropyliden-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-ol (102)

Das rohe Triol **113** (2.2 g, 11.9 mmol) wird in abs. Aceton (40 mL) unter Zusatz von PTS (100 mg) 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von festem NaHCO_3 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et_2O aufgenommen und nacheinander mit 1N NaOH und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen ergibt ein hellgelbes Öl (2.2 g, 62% von Alken **112**) welches langsam kristallisiert. Durch Umkristallisation aus CCl_4/CH erhält man farblose Nadeln (1.3 g).

Schmp.: 64–65 °C.



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.40 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.79 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, OH), 3.36 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 3.39 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 3.56 (ψt, 1H, 2 x *J* ca. 8 Hz, H-4), 3.71 (dd, 1H, *J* = 7.6, 5.7 Hz, H-5), 4.03 (dd, 1H, *J* = 8.0, 5.4 Hz, H-3), 4.57 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H-2).

³*J*_{1,2} = 0 Hz, ³*J*_{2,3} = 5.4 Hz, ³*J*_{3,4} = 8.0 Hz, ³*J*_{4,5} = 7.6 Hz, ³*J*_{5,6} = 0 Hz, ³*J*_{1,6} = 3.2 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 25.7, 28.0, 52.1, 56.3, 63.7 (C-4), 67.8 (C-5), 71.7 (C-3), 75.6 (C-2), 110.4.

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ 3440, 2970, 2090, 1290, 1240, 1210, 1070, 1055, 1000, 860, 830, 810 cm⁻¹.

MS (70 eV), *m/z* (%): 227 (2, M⁺), 212 (93, M⁺-CH₃), 85 (69), 71 (81), 59 (89), 43 (100).

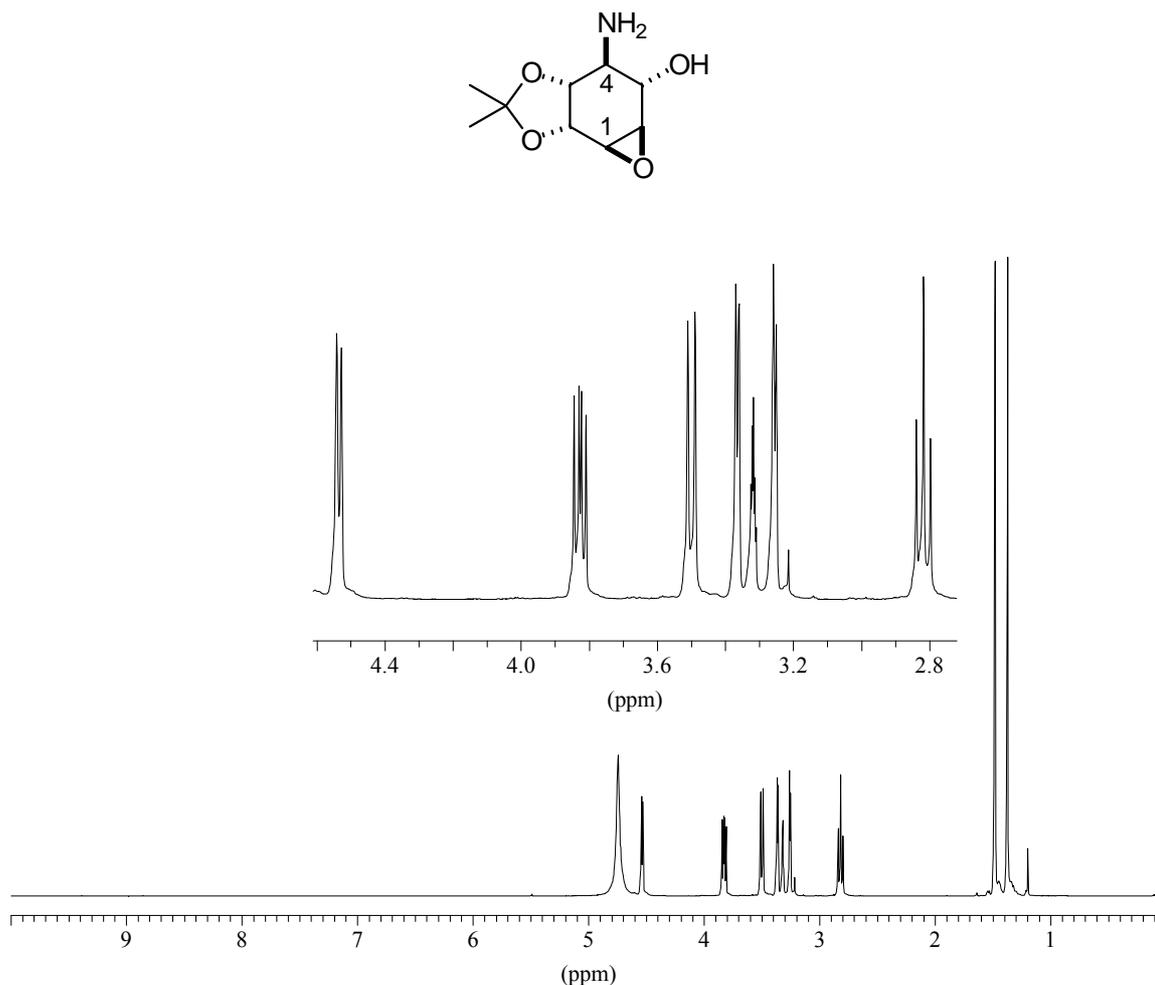
Elementaranalyse (%): C₉H₁₃N₃O₄ (227.21) berechnet: C 47.58 H 5.77 N 18.49
gefunden: C 47.70 H 5.78 N 18.52

(1t,2r,3c,4t,5c,6t)-4-Amino-2,3-O-Isopropyliden-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,3,5-ol (114)

277 mg Katalysator nach Lindlar (Pd/CaCO₃, Pd 5% der Firma Merck, Art.-Nr. 810489) werden in einer Hydrierapparatur evakuiert und mit H₂ belegt. Anschließend gibt man reines Azid **102** (570 mg, 2.51 mmol, 50 mL trockenes EtOH) zu, evakuiert und spült die Apparatur noch zweimal mit H₂. Nach einer Reaktionszeit von ca. 6–7 h unter H₂-Atmosphäre lässt sich in der Regel kein Edukt mehr nachweisen (DC). Man filtriert die Reaktionslösung mehrfach durch Faltenfilter (Glastrichter verwenden) und wäscht mit EtOH nach. Nach Einengen der Lösung im Vakuum erhält man ein fast farbloses Öl (465 mg, 92%), welches langsam fest wird. Das Produkt ist für weitere Anwendungen genügend rein. Die Verbindung kann durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂:MeOH 96:4 unter Zusatz von ca. 0.5% Et₃N) gereinigt werden.

¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 1.37 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.82 (ψt, 1H, 2 x *J* ca. 8 Hz, H-4), 3.26 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 3.36 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 3.49 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-5), 3.83 (dd, 1H, *J* = 8.4, 5.6 Hz, H-3), 4.53 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-2).

³*J*_{1,2} = 0 Hz, ³*J*_{2,3} = 5.6 Hz, ³*J*_{3,4} = 8.4 Hz, ³*J*_{4,5} = 8.3 Hz, ³*J*_{5,6} = 0 Hz, ³*J*_{1,6} = 3.4 Hz.

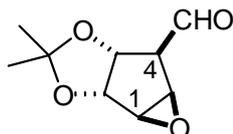


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Aminoalkohol **114** ($\text{MeOH-}d_4$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): δ 26.0, 28.4, 53.7, 55.3 (C-4), 58.8, 70.7 (C-5), 73.0 (C-3), 73.0 (C-2), 78.7 (C-3), 110.9.

(1c,2r,3t,4t,5c)-3,4-*O*-Isopropyliden-3,4-hydroxy-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxaldehyd (115)

Zu einer Lösung des Aminoalkohols **114** (48 mg, 0.24 mmol, 1.5 mL $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2:1) gibt man bei 0°C innerhalb von 15 min in drei Portionen NaNO_2 (75 mg, 1.1 mmol, in 0.6 mL H_2O). Weitere 15 min später sollte die moderate Gasentwicklung abgeschlossen sein und man beendet die Reaktion durch Zusatz von Harnstoff (100 mg, 0.5 mL H_2O). Nach ca. 20 min setzt man festes NaHCO_3 , H_2O und CH_2Cl_2 bei 0°C zu und extrahiert die wässrige Phase in der Kälte. Waschen mit ges. NaCl -Lösung, Trocknen und Einengen ergibt ein hellgelbes Öl (23 mg, 52%) welches nicht weiter aufgereinigt wurde.



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.37 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.10 (m, 1H, H-2), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.94 (br. s, 1H, H-1), 4.69 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz H-4), 4.83 (dd, 1H, *J* = 5.1, 1.8 Hz, H-3), 9.88 (s, 1H, H-7). (Für ein Spektrum siehe Abbildung 34).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 24.6, 27.0, 57.5 (C-1), 57.7 (C-5), 60.2 (C-2), 79.4 (C-4), 80.8 (C-3), 112.7, 197.9 (C-7).

Mit der Zeit bildet sich in der NMR-Probe eine zweite Substanz die vermutlich durch β-Eliminierung entsteht:

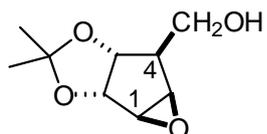
(2r,3c,4t)-2,3-O-Isopropyliden-4-hydroxy-cyclopent-1-en-1-carboxaldehyd (116)

¹H-NMR (CDCl₃): **d** 4.68 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 5.03 (br s, 1H, H-4), 5.51 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz), 6.79 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz H-5), 9.93 (s, 1H, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 80.5, 80.6, 86.4, 112.9, 146.7 (C-1), 148.9 (C-5), 189.3 (C-6).

(1c,2r,3t,4t,5c)-2,3-O-Isopropyliden-4-hydroxymethyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2,3-ol (117)

Zu einer Lösung des rohen Aminoalkohols **114** (100 mg, 0.50 mmol, 3.0 mL AcOH/H₂O 2:1) gibt man in drei Portionen NaNO₂ (150 mg, 2.2 mmol, in 1.0 mL H₂O) innerhalb von 15 min bei 0 °C. Weitere 15 min später sollte die moderate Gasentwicklung abgeschlossen sein, und man beendet die Reaktion durch Zusatz von Harnstoff (200 mg, 1.0 mL H₂O). Nach ca. 20 min setzt man vorsichtig festes NaBH₄ (200 mg) portionsweise über einen Zeitraum von 0.5 h zu, lässt noch weitere 30 min rühren und beendet dann die Reaktion durch Zusatz von ges. Na₂CO₃ und Methyl-*t*-Butyl-Ether. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Zurück bleibt ein gelbes Öl (50 mg, 54%), welches durch Chromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 2:1) gereinigt werden kann (25 mg, 27%).



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.32 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.40 (m, 1H, H-4), 3.64 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 3.69 (br. s, 1H), 3.82 (dd, 1H, *J* = 10.4, 7.4 Hz, H-7a), 3.88 (dd, 1H, *J* = 10.7, 6.2 Hz, H-7b), 4.26 (dd, 1H, *J* = 5.4, 1.9 Hz), 4.64 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz) (Für ein Spektrum siehe Abbildung 35).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 24.6, 27.1, 49.7 (C-4), 58.1, 60.1, 61.9 (C-7), 79.8, 83.0, 112.2.

5.3 Vorschriften des Zugangs zu 2-Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiol 36

5.3.1 Aufbau des Hydroxymethyl-*p*-benzochinons

Gentisinsäuremethylester (134)

Die Gentisinsäure (**131**) (29.8 g, 193 mmol) wird in 180 mL Methanol unter Zusatz von konz. H₂SO₄ (3.0 mL) 3 Tage am Rückfluss erhitzt. Nach Einengen von 2/3 der Lösung im Vakuum versetzt man mit EtOAc und wäscht mit ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen und Entfernen des organischen Lösungsmittels erhält man den Ester (30.7 g, 94%) als gelbes Pulver.

Schmp.: 84–87 °C (Rohprodukt), (87 °C)¹⁶⁶

Gentisylalkohol (132)

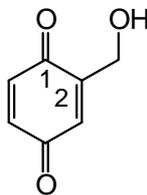
Man erhitzt die Gentisinsäure (**131**) (2.0 g, 13 mmol, 50 mL abs. THF) mit einem Überschuß an LiAlH₄ (3.0 g, 79 mmol) mehrere Tage am Rückfluss bis das Edukt verbraucht ist (Kontrolle per DC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10: Produkt (R_f = 0.15), Edukt (R_f = 0–0.1)). Es bildet sich ein gelbgrüner, teilweise schwer rührbarer Schaum. Zur Aufarbeitung setzt man unter Eiskühlung erst Wasser, später 60 mL 6 N HCl, 60 mL ges. NaCl-Lösung und 200 mL EtOAc bei 0 °C zu. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingegengt. Man erhält ein langsam kristallisierendes tiefrotes Öl (1.6 g, 88%). Das Rohprodukt wurde ungereinigt und ohne Analytik in die Oxidationsreaktion mit Pb(OAc)₄ eingesetzt.

Gentisylchinon (126) durch Oxidation von Gentisylalkohol (132).

Der ungereinigte Gentisylalkohol (**132**) (1.6 g, 11 mmol) wird in 80 mL AcOH gelöst und mit einer Suspension aus Pb(OAc)₄ (10.5 g, 24 mmol) in 230 mL AcOH portionsweise versetzt. Bei den ersten Portionen verschwindet die schwarze Farbe der Bleiacetatlösung sofort, später langsamer. Nach letzter Zugabe entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in Toluol auf und filtriert ab. Enthält das Rohprodukt nach Einengen des Filtrats im Vakuum noch Bleisalze, wird mit EtOAc über Kieselgel abfiltriert. Entfernen des

Lösungsmittels ergibt einen gelbbraunen schmierigen Feststoff (1.28 g, 81%). Umkristallisation aus Toluol liefert braungelbe Nadeln (435 mg).

Schmp.: 72–73 °C, (76 °C)¹⁶¹

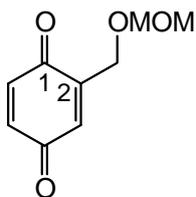


2-Methoxymethoxymethyl-[1,4]-benzochinon (126a)¹⁶⁷

Der folgende Ansatz wurde hintereinander dreimal wiederholt und die erhaltenen Rohprodukte vereinigt.

Zu einer Mischung aus *p*-Benzochinon (**33**) (40 g, 368 mmol) und FeSO₄·7 H₂O (28 g, 112 mmol, 480 mL H₂O) in 660 mL Dimethoxymethan gibt man unter starkem Rühren kontinuierlich im Laufe von 1 h bei 30 °C H₂O₂ (30%ig, 64 mL, 624 mmol) (2 L-Mehrhalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter). Nach weiterem Rühren (15 min) wird die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt. Zur besseren Erkennung der Phasengrenze kann man unter Schwenken (nicht schütteln) 500 mL Et₂O zusetzen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch zweimal mit je 600 mL Et₂O extrahiert (evt. führt starkes Schütteln zur Bildung eines homogenen Schaums. In diesem Fall wird die gesamte Mischung über Celite abfiltriert). Die organische Phase wird einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum ergibt ein orangefarbenes Öl (ca. 47 g) welches zu ca. 55 % Edukt und 45 % Produkt (Bestimmung mittels GC) enthält. An dieser Stelle wurden die drei Ansätze vereinigt (ca. 140 g). Nach Zusatz von 100 mL Methyl-*tert*-butylether und einem Impfkristall *p*-Benzochinon wird das vereinigte Öl zum Auskristallisieren des Edukts mehrere Tage bei -20 °C stengelassen. Die erhaltene Mischung aus Feststoff und Öl wird kalt abgesaugt und die Kristalle mit wenig Methyl-*tert*-butylether gewaschen. Das Öl (ca. 80 g) enthält jetzt noch ca. 10–15% Edukt. Dieses wird im Vakuum bis knapp unter den Siedepunkt des Produkts (100 °C bei < 1 mbar) entfernt und anschließend der Rückstand destilliert. Die Hauptfraktion mit orangefarbener Flüssigkeit (44.6 g, 99–120 °C, bei < 0.1 mbar) entspricht einer Gesamtausbeute von 22%. Das Produkt wird bei -24 °C gelagert.

Sdp.: ca. 115 °C (< 0.1 mbar)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 3.40 (s, 3H, CH_3), 4.46 (d, 2H, $J = 1.9$ Hz, H-7), 4.73 (s, 2H, OCH_2O), 6.77 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz)

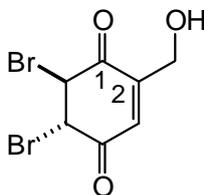
$^4J_{3,7} = 1.8$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 55.5 (CH_3), 62.7 (C-7), 96.4 (OCH_2O), 131.3, 136.4, 136.5, 145.4 (C-2), 186.7, 187.3

5.3.2 Synthese des zentralen Hydroxymethyl-cyclohexen-dibromdiols und Derivaten

5,6-Dibrom-2-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-dion (127)

Zu einer Lösung des Chinons **126** (494 mg, 3.58 mmol, 10 mL CH_2Cl_2) gibt man innerhalb von 20 min bei 0 °C Br_2 (185 mL, 3.58 mmol, 6 mL CH_2Cl_2). Nach Entfernen des Eisbades lässt man noch 30 min Rühren und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Dünnschichtchromatographisch lässt sich die Reaktion verfolgen ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, Anfärben mit Van./ H_2SO_4 und Erhitzen, $R_f = 0.42$ (Edukt), 0.65 (Produkt)). Man erhält ein dunkelbraunes Öl (967 mg, 91%), welches im Eisfach gelagert wird.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 2.90 (br s, 1H, OH), 4.54 (dd, 1H, $J = 17.8, 2.0$ Hz, H-7a), 4.66 (dd, 1H, $J = 17.8, 2.0$ Hz, H-7b), 4.82 (dd, 1H, $J = 3.1, 2.0$ Hz, H-5), 4.84 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-6), 6.85 (ψ q, 1H, $J \approx 2$ Hz, H-3) (siehe Abbildung 37).

$^3J_{5,6} = 3.1$ Hz, $^2J_{7a,7b} = 17.8$ Hz, $^4J_{3,7a} \approx ^4J_{3,7b} \approx ^4J_{3,5} \approx 2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 45.2 (C-5), 45.5 (C-6), 59.3 (C-7), 130.8 (C-3), 148.0 (C-6), 187.5, 187.7.

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-2-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (36) aus Gentsylchinon (126)

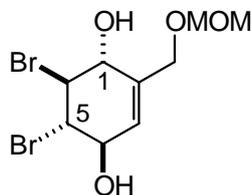
Analog der Vorschrift für die Umsetzung von 2-Methoxymethoxymethyl-[1,4]-benzochinon **126a** (s. u.) wird Chinon **126** (423 mg, 3.1 mmol, 5 mL CH_2Cl_2) erst in mit Br_2 (in 6 mL CH_2Cl_2) und anschließend direkt das gebildete Dibromid **127** (eingießen in 30 mL Methyl-*t*-butyl-Ether, 15 mL wässr. Puffer pH 7 gesättigt mit festem NaCl) mit NaBH_4 (208 mg, 5.5 mmol, 5 mL H_2O) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung mit EtOAc als Extraktionsmittel erhält man einen braunen schaumigen Feststoff (700 mg, 76%), der nach NMR-Analyse aus dem all-*trans*-Isomer **36** (87%) und einer Komponente **137** (13%) besteht, die aus einem 1,4-Angriff des Reduktionsmittels am Michael-System gebildet wurde. Eine Aufreinigung von **36** aus diesem Reaktionsansatz erfolgte nicht.

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-2-methoxymethoxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (36a)

Zu einer Lösung des Chinons **126a** (15.0 g, 82.3 mmol, 110 mL CH_2Cl_2) gibt man bei ca. $-15\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (Eis/NaCl-Bad) unter Rühren Brom (4.5 mL, 14.0 g, 87 mmol, 110 mL CH_2Cl_2) innerhalb 1 h. Nach Erwärmen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb einer weiteren Stunde sollte das Edukt abreagiert sein, ansonsten lässt man weiter erwärmen (Kontrolle DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, Anfärben mit Van./ H_2SO_4 und Erhitzen. $R_f = 0.65$ (Edukt, färbt schneller an), 0.71 (Produkt)). In der Zwischenzeit bereitet man eine Mischung aus 600 mL Methyl-*t*-butyl-Ether, 250 ml Puffer pH 7, 90 ml ges. NaCl-Lösung und 60 g NaCl bei ca. $-12\text{ }^\circ\text{C}$, die stark gerührt werden kann (2L-Dreihalskolben, KPG-Rührwerk). Nachdem das Chinon abreagiert ist, überführt man die CH_2Cl_2 -Phase in das bereitgestellte Reaktionsgemisch und beginnt sofort mit der Zugabe von NaBH_4 (9.0 g, 238 mmol, 150 mL H_2O) unter starkem Rühren. Nach Zusatz des Borhydrids innerhalb 1 h bei $< -10\text{ }^\circ\text{C}$ lässt man die Lösung langsam innerhalb von 3 h auf $+10\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen (die Lösung entfärbt sich dabei vollständig). Zur Aufarbeitung setzt man 300 mL ges. NaCl-Lösung zu und trennt die Phasen. Die wässrige Lösung wird zweimal mit je 500 mL Et_2O extrahiert und die gesammelten organischen Phasen einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen ergibt ein fast farbloses Öl (26.8 g, 94%), welches sich beim Stehen bei RT langsam dunkel verfärbt und nur sehr langsam erstarrt. Das Öl besteht zu $> 80\%$ aus dem all-*trans*-Isomer ($^{13}\text{C-NMR}$) und kann ohne Aufreinigung weiterverwendet oder zum Triacetat **141** umgesetzt werden. Analysenreines

Produkt erhält man durch Chromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 65:35) oder durch Kristallisation aus CHCl₃ als weißen Feststoff.

Schmp.: 53–55 °C



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.85 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, OH), 3.28 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, OH), 3.39 (s, 3H, CH₃), 4.12–4.26 (AB, 2H, *J* = 12.8 Hz, H-7), 4.20 (dd, 2H, *J* = 12.1, 7.7 Hz, CHBr), 4.26 (dd, 2H, *J* = 12.0, 7.6 Hz, CHBr), 4.53 (m, 1H, CHOH), 4.60 (m, 1H, CHOH), 4.66 (s, 2H, OCH₂O), 5.84 (br s, 1H, H-3).

³*J*_{4,5} = 7.7 Hz, ³*J*_{5,6} = 12.1 Hz, ³*J*_{1,6} = 7.7 Hz, ²*J*_{7a,7b} = 12.8 Hz.

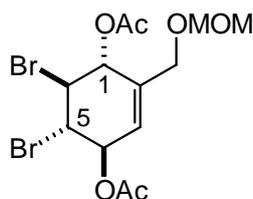
¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 55.6 (CH₃), 59.3, 59.8, 67.4 (C-7), 73.0, 73.8, 96.2 (OCH₂O), 126.6 (C-3), 136.9 (C-2).

Elementaranalyse (%): C₉H₁₄Br₂O₄ (346.02) berechnet: C 31.24 H 4.08
 gefunden: C 30.89 H 4.12

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-1,4-di-O-acetyl-2-methoxymethoxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (140a)

Diol **36a** (3.0 g, 8.67mmol) wird mit Ac₂O (20 mL) und Pyridin (30 mL) versetzt und ca. 4 h bei RT gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung im Vakuum auf ca. ¼ gießt man diese auf eine eisgekühlte Mischung aus Et₂O und 2N HCl. Nach Trennung der Phasen wird die organische ein weiteres mal mit kalter 2N HCl gewaschen und schließlich zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen und Entfernen des Diethylethers erhält man ein farbloses Öl (3.7 g, 99%) in dem sich nach längerem Stehen bei RT Nadeln bilden können. Zusatz von Diethylether bewirkt Kristallisation von analysenreinem Diacetat.

Schmp.: 70-71°C



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.10 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.11 (s, 3H, C(O)CH₃), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 2H, H-7), 4.28 (dd, 1H, *J* = 11.1, 7.5 Hz, CHBr), 4.33 (dd, 1H, *J* = 11, 7 Hz, CHBr), 4.56 (AB, 2H, *J* = 6.6 Hz, OCH₂O), 5.68 (m, 1H, *J* = 7, 2-3 Hz, CHOAc), 5.82 (m, 1H, H-3), 5.83 (m, 1H, *J* = 7 Hz, CHOAc).

³*J*_{2,3} = 1-2 Hz, ³*J*_{3,4} ≈ 7 Hz, ³*J*_{4,5} = 11.1 Hz, ³*J*_{5,6} ≈ 7 Hz, ²*J*_{8a,8b} = 6.6 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.6 (C(O)CH₃), 20.7 (C(O)CH₃), 51.8 (OCH₃), 52.7 (CHBr), 52.7 (CHBr), 65.9 (C-7), 72.3 (CHOAc), 72.9 (CHOAc), 95.9 (OCH₂O), 124.6 (C-2), 136.1 (C-1), 169.5 (C=O), 169.6 (C=O).

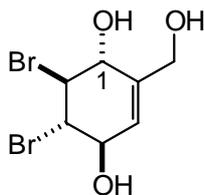
MS (70 eV), *m/z* (%): 349/351 (M⁺; 13/26), 185/187 (97/100).

Elementaranalyse (%): C₁₃H₁₈Br₂O₆ (430.09) berechnet: C 36.30 H 4.22
 gefunden: C 36.25 H 4.17

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-2-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (**36**) aus Acetal **36a**

Man versetzt das isomerenreine Acetal **36a** (6.1 g, 17.6 mmol, 50 mL MeOH) mit rauchender HCl (1.2 mL, 15 mmol) und lässt über Nacht bei 40–50 °C rühren. Nach beendeter Reaktion (DC: CH₂Cl₂/MeOH 95:5, Anfärben mit ethanolischer Mo/P-Lösung und Erhitzen) versetzt man die Lösung mit festem NaHCO₃ (1.1 g, 13 mmol) und entfernt große Teile des Methanols im Vakuum. Der Rückstand wird mit EtOAc und ges. NaCl-Lösung aufgenommen und extrahiert. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc trocknet man die gesammelten organischen Lösungen engt sie ein. Man erhält einen bräunlichen Schaum oder Feststoff (4.63 g, 87%), der laut NMR nur aus dem gewünschten Triol besteht. Zu analytischen Zwecken kristallisiert man aus CHCl₃/EtOAc 1:1 um und erhält einen weißen Feststoff.

Schmp.: 115°C (Zers.)



¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 4.07 (dd, 1*H*, *J* = 12.3, 8.2 Hz, CHBr), 4.12 (s, 2*H*, H-7), 4.16 (dd, 1*H*, *J* = 12.2, 8.1 Hz, CHBr), 4.41 (m, 1*H*, *J* = 8.2 Hz, CHOH), 4.46 (m, 1*H*, *J* = 8.1 Hz, CHOH), 5.71 (ψquint, 1*H*, *J* ≈ 2 Hz, H-3).

³*J*_{3,4} ≈ 2 Hz, ³*J*_{4,5} = 8.2 Hz, ³*J*_{5,6} = 12.3 Hz, ³*J*_{1,6} = 8.2 Hz, ⁴*J*_{1,3} ≈ 2 Hz, ⁴*J*_{3,7a} ≈ 2 Hz, ⁴*J*_{3,7b} ≈ 2 Hz.

¹³C-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 61.2 (CHBr), 61.8 (CHBr), 62.5 (C-7), 73.9 (CHOH), 74.7 (CHOH), 126.4 (C-3), 141.8 (C-2).

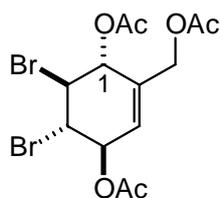
IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 3360, 2940, 1410, 1230, 1170, 1060, 1040, 700, 640 cm⁻¹.

Elementaranalyse (%): C₇H₁₀Br₂O₃ (301.97) berechnet: C 27.48 H 3.34
 gefunden: C 27.73 H 3.30

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-tri-*O*-acetoxy-2-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (141) aus dem Isomerengemisch des Acetals 36a

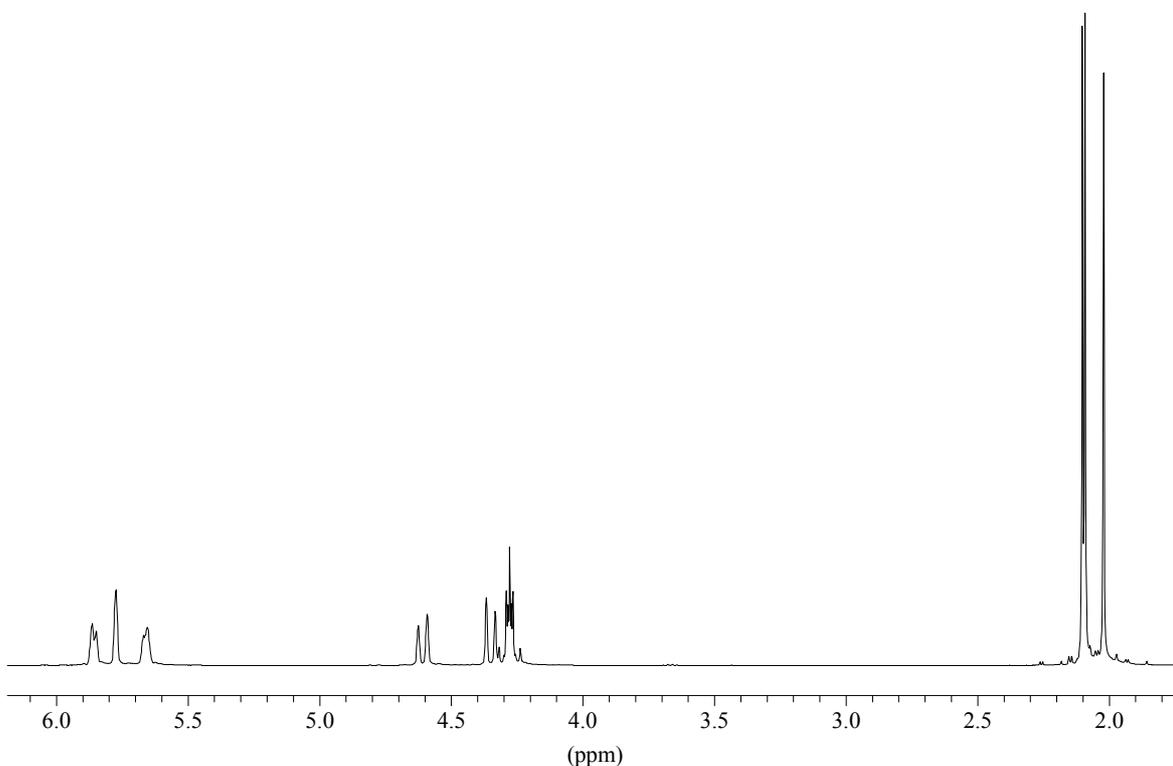
Man versetzt das Isomerengemisch des Acetals **36a** (19.6 g, 56.6 mmol, 170 mL MeOH), welches aus der Reaktion mit NaBH₄ erhalten wurde, entsprechend vorheriger Vorschrift mit HCl (3.8 mL, 46 mmol). Bei der Aufarbeitung werden 3.4 g NaHCO₃ zugesetzt und nach dem Entfernen des Methanols im Vakuum der Rückstand mit 70 mL Ac₂O und 70 mL Pyridin versetzt. Nach 4–5 h Reaktionszeit gießt man die Reaktionslösung in eine gekühlte (Eisbad) Mischung aus 3N HCl (400 mL) und Et₂O (400 mL). Nach Trennung der Phasen wird ein zweites Mal mit 3N HCl extrahiert und anschließend mehrmals mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen werden getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein braunes Öl (23.9 g, 99%), welches aus 80 mL EtOH umkristallisiert wird (Zusatz eines Impfkristalls). Nach zwei Tagen sind Kristalle (13.4 g, 55%) ausgefallen, die laut NMR-Analytik isomerenrein sind.

Schmp.: 88°C



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 4.24–4.32 (AB, 2H, H-5, H-6), 4.35 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, H-7a), 4.61 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, H-7b), 5.66 (m, 1H, CHOAc), 5.77 (s, 1H, H-3), 5.86 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, CHOAc).

²*J*_{7a,7b} 13.5 Hz.



¹H-NMR-Spektrum von Triacetat **141** (CDCl₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.6, 20.6, 20.7 (3×CH₃), 51.6 (CHBr), 52.7 (CHBr), 62.5 (C-7), 71.7 (CHOAc), 72.8 (CHOAc), 126.4 (C-3), 134.6 (C-2), 169.5, 169.7, 170.1 (3×C=O).

MS (70 eV), *m/z* (%): 347/349 (M⁺-Br, 39/42), 165 (100).

Elementaranalyse (%): C₁₃H₁₆Br₂O₆ (428.07) berechnet: C 36.48 H 3.77
 gefunden: C 36.49 H 3.75

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-2-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (36) aus Triacetat 141

Isomerenreines Triacetat **141** (3.0 g, 7.0 mmol, 50 mL MeOH) wird bei 0 °C mit K₂CO₃ (310 mg) versetzt und gerührt, bis keine Acetatverbindung mehr detektiert werden kann (ca. 4 h, DC, CH₂Cl₂/MeOH 90:10). Nach beendeter Reaktion stellt man durch Zusatz von 1 N HCl (7mL) sauer und entfernt das Methanol fast vollständig im Vakuum. Nach Zusatz von ges. NaCl-Lösung extrahiert man diese mehrmals mit EtOAc. Trocknen und Einengen ergibt einen fast farblosen Schaum (2.1 g, 100%) der teilweise fest wird. Das Rohprodukt zeigt im NMR nur das Triol **36** und kann ungereinigt weiter eingesetzt werden.

(1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-1,7-O-isopropyliden-2-hydroxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (128)

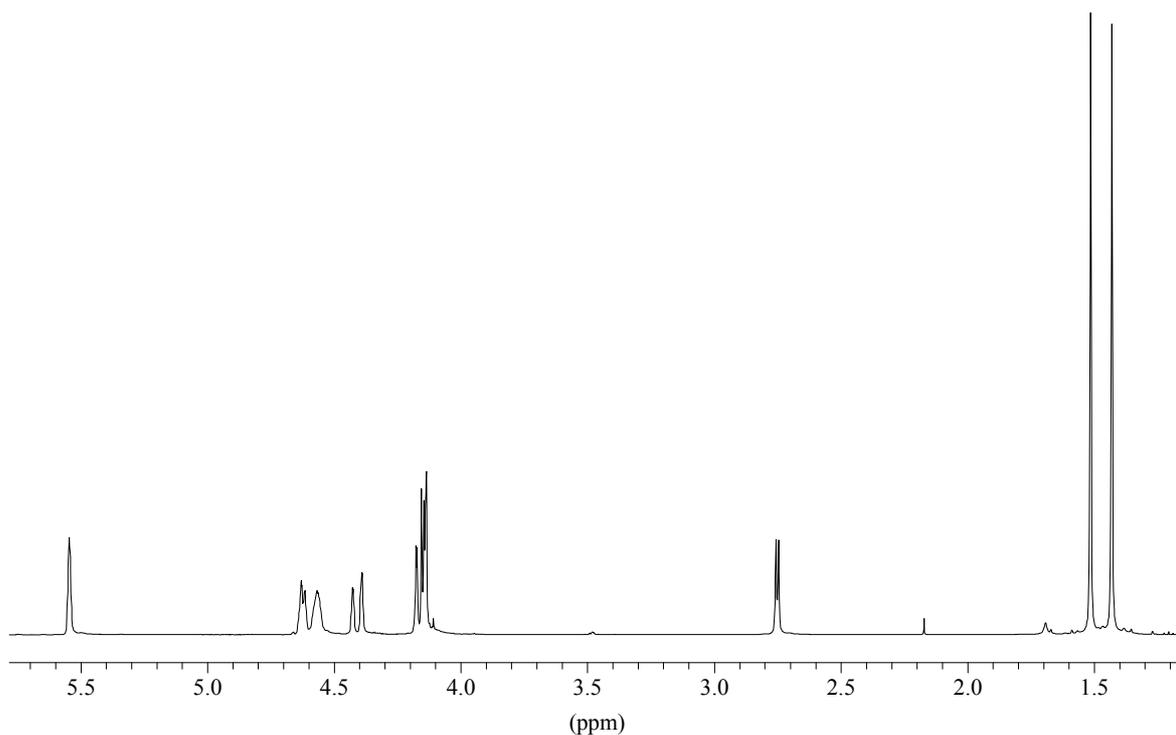
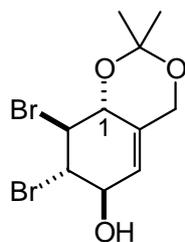
Zu einer Lösung des Triols **36** (4.50 g, 14.9 mmol) in 60 mL abs. Aceton/DMP 2:1 gibt man eine Spatelspitze PTS bei RT. Nach 1.5 h setzt man ges. NaHCO₃ -Lösung und Et₂O zu, trennt die Phasen und wäscht die organische mit ges. NaCl-Lösung. Man erhält nach Trocknen und Einengen ein bräunliches Öl (5.10 g, 100%) welches langsam fest wird. Das Produkt ist für weitere Umsetzungen rein genug.

Eine analysenreine Probe erhält man durch Kristallisation des Rohprodukts aus Et₂O als farblosen Feststoff.

Schmp.: 114-116°C

¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 2.75 (d, 1H, *J* = 4.1, OH), 4.14-4.18 (m, 3H, H-5, H-6, H-7_a), 4.41 (m, 1H, *J* = 14.2, 1.7 Hz, H-7_b), 4.56 (m, 1H, H-4), 4.62 (dd, 1H, *J* = 5.3, 1.0 Hz, H-1), 5.55 (m, 1H, H-3).

³*J*_{3,4} ≈ 1-2 Hz, ³*J*_{1,6} = 5.3 Hz, ²*J*_{7a,7b} = 14.2 Hz, ³*J*_{4,OH} = 4.1 Hz.



Protonenspektrum des geschützten Triols 128 (CDCl₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.4 (CH₃), 27.4 (CH₃), 54.0 (CHBr), 60.6 (CHBr), 62.1 (C-7), 73.2 (C-1), 73.5 (C-4), 100.4 (OCO), 121.5 (C-3), 134.8 (C-2).

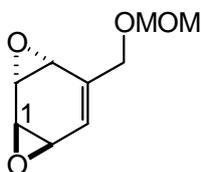
MS (70 eV), m/z (%): 325/327/329 (M⁺-15, 26/84/40), 107 (96), 59 (100).

Elementaranalyse (%): C₁₀H₁₄Br₂O₃ (342.02) berechnet: C 35.12 H 4.13
gefunden: C 34.93 H 4.16

5.3.3 Einfache Umsetzungen mit dem verzweigten Cyclohexen-dibromdiolsystem

(1r,2t,4t,7c)-5-Methoxymethoxymethyl-3,8-dioxatricyclo[5.1.0.0^{2,4}]oct-5-en (142a)

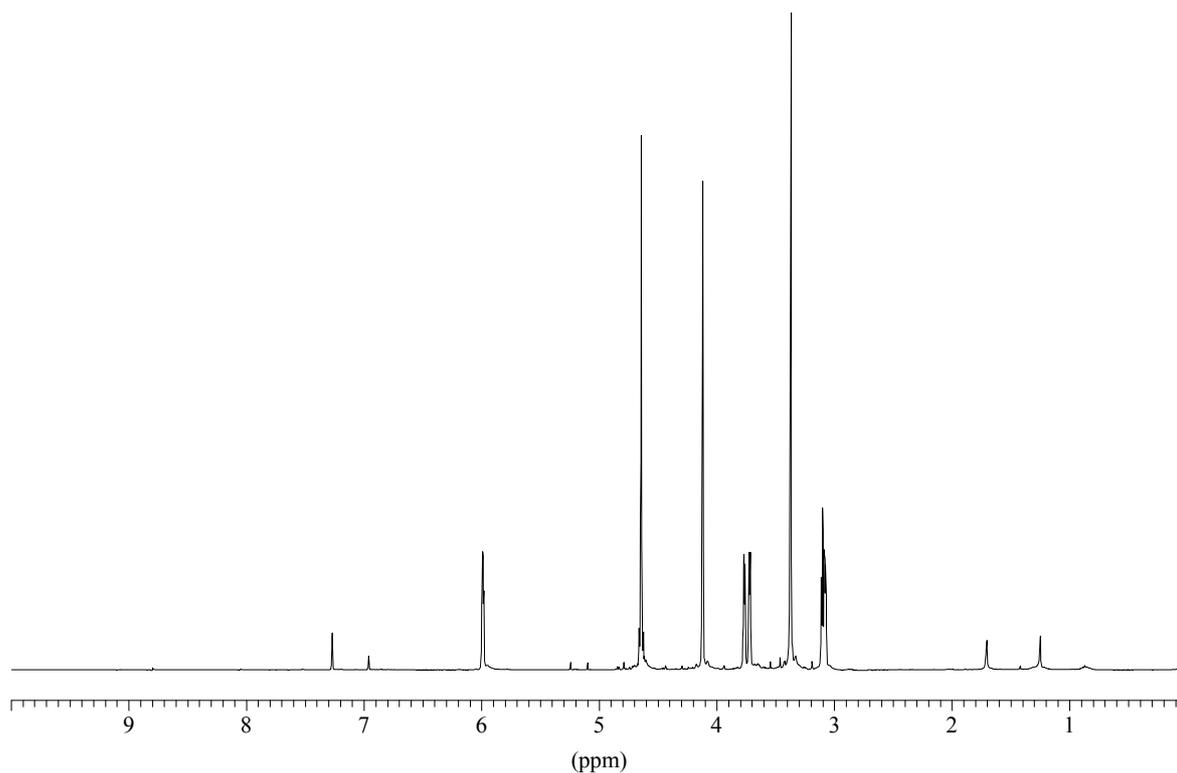
Das Isomerengemisch des Dibromdiols **36a** (2.5 g, ca. 80%ig, ca. 5.8 mmol, 100 mL abs. THF) wird zusammen mit Molsieb 4 Å (8 g, Pulver) auf 0 °C gekühlt und mit KOH (4.9 g, 87 mmol) unter starkem Rühren versetzt. Es setzt schnell eine Tiefgrünfärbung ein. Nach 15 min entfernt man das Eisbad und lässt noch 1.5 h unter Erwärmung auf RT nachrühren. Zur Aufarbeitung gießt man die Reaktionslösung in eine gerührte Mischung aus Et₂O (400 mL) und Celite, saugt ab und spült mit Et₂O nach. Einengen des farblosen Filtrats im Vakuum ergibt ein leicht gelbliches Öl (830 mg, 78%, bezogen auf 80% all-*trans*-Isomer im Edukt). Ein Roh-NMR-Spektrum zeigt nur das gewünschte Produkt. Der Versuch, die Verbindung über Chromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 70:30) aufzureinigen ergab hauptsächlich Zersetzung zu einem polaren aromatischen Produkt.



NMR-Daten des Rohproduktes:

¹H-NMR (CDCl₃): **d** 3.08 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.8 Hz), 3.10 (ψt, 1H, 2×*J* ca. 4 Hz), 3.37 (s, 3H, CH₃), 3.72 (dd, 1H, *J* = 4.1, 1.5 Hz), 3.77 (dd, 1H, *J* = 4.0, 1.2 Hz), 4.12 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz, H-7), 4.64 (AB, 2H, OCH₂O), 5.99 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 46.7, 48.0, 53.5, 53.9 (4×Epoxid-C), 55.4 (CH₃), 68.4 (C-7), 95.6 (OCH₂O), 124.1 (C-5), 139.0 (C-6).



*Protonenspektrum von verzweigtem anti-Benzoldioxid **142a** (CDCl₃, Rohprodukt)*

Öffnung des Diepoxids **142a** mit H₂O

Zum rohen Diepoxid **142a** (620 mg, 3.37 mmol) gibt man dest. H₂O (30 mL) bei Raumtemperatur und lässt ca. 1 Woche rühren. Zunächst wird dann die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc gewaschen und lyophilisiert. Das erhaltene hellbraune Öl zeigt im DC (CH₂Cl₂/MeOH 93:7) diverse Nebenprodukte ($R_f = 0.4\text{--}0.6$) und die isomeren Tetrole ($R_f < 0.1$). Zweimaliges Verreiben des Öls mit EtOAc (je 10 mL) unter Erwärmen ergibt einen Rückstand (210 mg, 28%), der nur noch zwei Tetrole (ca. 4:1) enthält.

Hauptverbindung (all-*trans*-Isomer) **145a**: ¹³C-NMR (D₂O): δ 57.5 (CH₃), 69.2 (C-7), 73.6, 74.1, 77.4, 77.8, 97.6, 130.4 (C-6), 137.7 (C-5).

Nebenverbindung: ¹³C-NMR (D₂O): δ 57.5 (CH₃), 68.9 (CHOH), 70.2 (C-7), 73.0, 74.0, 74.5, 97.7, 131.3 (C-6), 137.0 (C-5).

In einem weiteren Versuch wurde rohes Diepoxid **142a** (28 mg) mit D₂O versetzt und die Probe mittels NMR nach 3, 18 und 65h, sowie nach einer Woche vermessen. Nach 18h enthält die Probe kein Edukt mehr und überwiegend ein einziges *mono*-Epoxid.

mono-Epoxid:

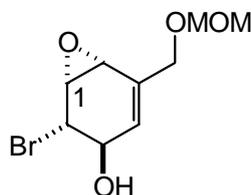
¹H-NMR (D₂O): **d** 3.42(s, 3H, CH₃), 3.55 (dd, 1H, *J* = 4.1, 1.6 Hz), 3.73 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H, *J* = 3.4, 2.1 Hz), 4.21 (m, 1H), 4.27 (br. s, 2H, H-7), 4.74 (AB, 2H, OCH₂O), 6.03 (m, 1H, C=CH).

¹³C-NMR (D₂O): **d** 50.8 (Epoxid-C), 57.5 (CH₃), 59.7 (Epoxid-C), 70.0, 70.2, 71.2 (CH₂O), 97.6 (OCH₂O), 131.8 (C=CH), 138.7.

(1c,2r,3t,6c)-2-Brom-5-methoxymethoxymethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (**146a**)

Zu einer Lösung des isomerenreinen Dibromdiols **36a** (2.29 g, 6.62 mmol) in einem Gemisch aus Et₂O/MeOH 2:1 bei -15 °C gibt man unter Rühren LiOH (320 mg, 13.2 mmol). Nach einer Reaktionszeit von ca. 2.5 h bei -10 bis -15 °C wird weiteres LiOH (320 mg, 13.2 mmol) zugegeben und innerhalb der nächsten 3 h bis auf +10 °C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zusatz von halbges. NaCl-Lösung (150 mL) und Et₂O (100 mL) beendet. Nach mehrmaligem Extrahieren der wässr. Phase mit Et₂O wird die Etherphase getrocknet und eingengt. Man erhält ein farbloses Öl (1.4 g, 80%) welches langsam kristallisiert. Nach NMR-Analytik enthält das Rohprodukt maximal 10% einer zweiten Verbindung. Eine Umkristallisation aus CHCl₃/CH 1:1 ergibt analysenreines Epoxid **146a** als weißen Feststoff.

Schmp.: 64–67°C



H-NMR (CDCl₃): **d** 2.83 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, OH), 3.38 (s, 3H, CH₃), 3.54 (dd, 1H, *J* = 4.0, 2.3 Hz, H-6), 3.77 (dd, 1H, *J* = 4.1, 0.6 Hz, H-1), 4.04 (dd, 1H, *J* = 8.6, 0.9 Hz, H-2), 4.13–4.20 (AB, 2H, CH₂O), 4.47 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 4.6, 2.0 Hz, H-3), 4.64–4.68 (AB, 2H, OCH₂O), 5.86 (m, 1H, H-4).

³*J*_{1,2} = 0.8 Hz, ³*J*_{2,3} = 8.6 Hz, ³*J*_{3,4} = 2.0 Hz, ³*J*_{1,6} = 4.0 Hz, ³*J*_{3,OH} = 4.6 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.3 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 52.9 (C-6), 55.3 (C-2), 55.3 (C-1), 55.4 (CH_3), 68.2 (CH_2O), 70.7 (C-3), 95.7, 130.4 (C-4), 133.0 (C-5).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 3200, 3020, 2990, 2950, 2880, 1340, 1170, 1150, 1050, 1030, 1000, 910, 830 cm^{-1} .

MS (70 eV), m/z (%): 232/234 (1/1, M^+-OCH_3), 202/204 (8/6, $\text{M}^+-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 123 (86), 95 (46), 81 (32), 45 (100).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_4$ (265.10) berechnet: C 40.78 H 4.95
gefunden: C 40.69 H 4.83

(1r,2t,3t,4c)-3-Brom-6-methoxymethoxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (148a)

Das Epoxid **146a** (53 mg, 0.20 mmol) wird in 3 mL Wasser suspendiert und mit einer Pasteurpipette ein Tropfen konz. H_2SO_4 bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 20 min setzt man zur Neutralisation festes NaHCO_3 , dann ges. NaCl -Lösung und EtOAc zu. Die wässrige Phase wird mehrfach mit EtOAc extrahiert, die org. Phasen getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein farbloses Öl (57 mg, 100%), dessen NMR-Spektren fast ausschließlich das Triol **148a** zeigen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): δ 3.34, (s, 3H, CH_3), 3.97 (m, 1H, CHOH), 4.03–4.08 (m, 2H, H-7_a, CHOH), 4.15 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz H-7_b), 4.24 (m, 1H, H-3), 4.40 (m, 1H, H-4), 4.58–4.65 (AB, 2H, OCH_2O), 5.75 (m, 1H, H-5).

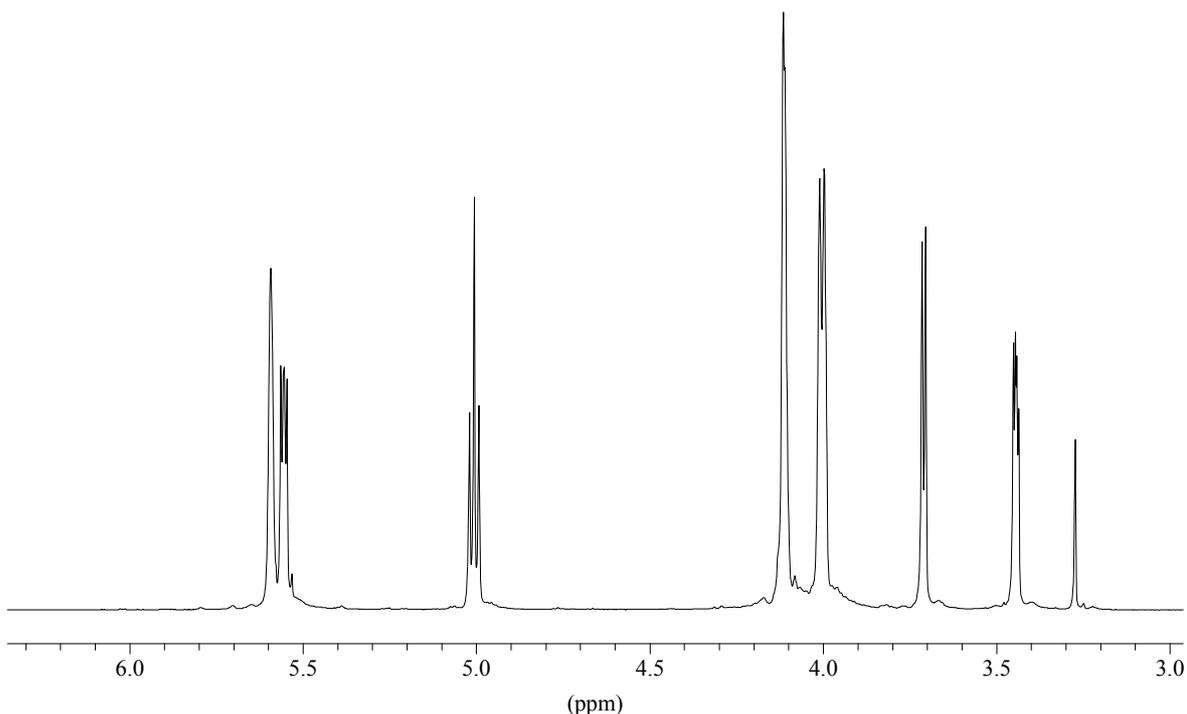
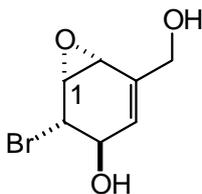
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$): δ 55.6 (CH_3), 58.7 (C-3), 68.5 (C-7), 70.8, 70.9, 75.2, 96.7, 128.1 (C-5), 137.6 (C-6).

(1c,2r,3t,6c)-2-Brom-5-hydroxymethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-ol (146)

Zu einer Lösung des Triols **36** (2.65 g, 8.78 mmol) in einem Gemisch aus 70 mL Et_2O und 30 mL MeOH gibt man bei -15 °C unter Rühren LiOH (350 mg, 14.6 mmol). Unter langsamen Erwärmen setzt man weiteres LiOH zu (nach 0.5 h bei ca. -12 °C (300 mg, 12.5 mmol) und rührt 1.5 h bei ca. -7 °C (200 mg, 8.3 mmol)). Nach 3.5 h hat die Lösung +5 bis

+10 °C erreicht und das Edukt ist verbraucht. Nach Kühlen auf 0 °C setzt man Puffer pH 7^{***} (250 mL gesättigt mit NaCl) zu und stellt die wässrige Phase mit NaH₂PO₄ (wasserfrei, ca. 800 mg) schwach alkalisch (pH 7–8). Mehrmalige Extraktion mit EtOAc, Trocknen und Einengen ergibt ein bräunliches Öl (1.62 g, 84%), welches langsam fest wird. Das Produkt ist zu größer 85% isomerenrein (NMR) und sollte ungereinigt weiter eingesetzt werden. Analysenreines Epoxid **146** erhält man durch Chromatographie an Kieselgel (CH:EtOAc 40:60) und nachfolgender Umkristallisation aus CHCl₃/Aceton 1:1 als beigen Feststoff.

Schmp.: 136-137°C



¹H-NMR-Spektrum von mono-Epoxid **146** (DMSO-*d*₆)

*** 50 mmol/l KH₂PO₄ und 60 mmol/l NaH₂PO₄.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆ + D₂O): **d** 3.43 (dd, 1H, *J* = 4.2, 2.4 Hz, H-6), 3.70 (dd, 1H, *J* = 4.2, 1.0 Hz, H-1), 3.98 (m, 2H, CH₂), 4.02-4.04 (3H, 2×HDO und H-2 als dd mit *J* = 1.0 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.9 Hz, H-3), 5.57 (m, 1H, H-4).

³*J*_{1,2} = 1.0 Hz, ³*J*_{2,3} = 8.6 Hz, ³*J*_{3,4} = 1.9 Hz, ³*J*_{1,6} = 4.2 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.4 Hz.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 3.44 (dd, 1H, *J* = 4.0, 2.3 Hz, H-6), 3.71 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, H-1), 4.00 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, CH₂), 4.11 (m, 2H, H-2 und H-3), 5.01 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, OH), 5.56 (m, 1H, OH), 5.59 (s br., 1H, H-4).

³*J*_{2,3} = 8.6 Hz, ³*J*_{3,4} = 1.9 Hz, ³*J*_{1,6} = 4.0 Hz, ³*J*_{CH₂,OH} = 5.6 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.3 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): **d** 52.6 (C-6), 55.2 (C-1), 56.8 (C-2), 62.1 (CH₂), 69.6 (C-3), 128.9 (C-4), 135.7 (C-5).

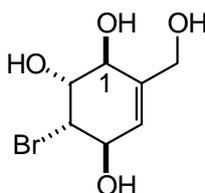
IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 3340, 3240, 2880, 1480, 1345, 1160, 1020, 1010, 1000, 940, 830 cm⁻¹.

MS (70 eV), *m/z* (%): 202/204 (M⁺-H₂O), 123 (76, M⁺-Br-H₂O), 111 (47), 95 (100), 81 (76).

Elementaranalyse (%): C₇H₉BrO₃ (221.05) berechnet: C 38.04 H 4.11
 gefunden: C 37.92 H 4.00

(1*r*,2*t*,3*t*,4*c*)-3-Brom-6-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (148)

Man lässt das Epoxid **146** (107 mg, 0.48 mmol) ca. 11 Tage in Wasser (4 mL) bei RT rühren. Nach lyophilisieren erhält man ein farbloses Öl (116 mg, 100%) welches im Vakuum schaumig fest wird.



¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 3.97 (dd, 1H, *J* = 4.4, 2.3 Hz, H-2), 4.08 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-1), 4.11 (s, 2H, H-7), 4.24 (dd, 1H, *J* = 7.0, 2.2 Hz, H-3), 4.40 (br. d, 1H, H-4), 5.73 (m, 1H, H-5).

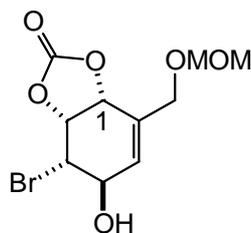
$${}^3J_{1,2} = 4.4 \text{ Hz}, {}^3J_{2,3} = 2.3 \text{ Hz}, {}^3J_{3,4} = 7.0 \text{ Hz}.$$

${}^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4): **d** 58.7 (C-3), 63.5 (C-7), 70.9 (C-), 71.0 (C-), 75.2 (C-), 125.8 (C-5), 140.6 (C-6).

1,2-Carbonat des (1r,2c,3c,4t)-3-Brom-6-methoxymethoxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (149a)

In eine Lösung des Dibromdiols **36a** (2.5 g, 7.23 mmol, 170 mL abs. THF) leitet man unter starkem Rühren während 30 min trockenes CO_2 bei -60 bis -70 °C ein. Nach langsamer Zugabe von DBU (2.0 mL, 14.5 mmol) lässt man innerhalb 3 h auf 0 °C und innerhalb der nächsten Stunde auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung gießt man zur Aufarbeitung in Et_2O (400 mL), setzt Na_2SO_4 unter Rühren zu und saugt über Kieselgel ab. Waschen des Filtrückstands mit EtOAc und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum ergibt ein grünliches Öl (1.51 g, 68%), welches langsam erstarrt. Eine Umkristallisation aus CHCl_3 unter Zusatz von wenig Aceton liefert einen farblosen Feststoff (1.02 g, 46%). Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhält man aus MeOAc (Abbildung 41).

Schmp.: 131–133 °C



${}^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 3.30 (s, 3H, CH_3), 4.06–4.14 (AB, 2H, H-7), 4.29 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.6$ Hz, H-3), 4.47 (m, 1H, H-4), 4.58–4.64 (AB, 2H, $J = 6.5$ Hz, OCH_2O), 5.05 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, OH), 5.34 (dd, 1H, $J = 7.1, 0.7$ Hz, H-1), 5.42 (dd, 1H, $J = 6.9, 2.7$ Hz, H-2), 6.14 (m, 1H, H-5).

$${}^3J_{1,2} = 7.0 \text{ Hz}, {}^3J_{2,3} = 2.7 \text{ Hz}, {}^3J_{3,4} = 8.7 \text{ Hz}, {}^3J_{4,\text{OH}} = 6.3 \text{ Hz}.$$

${}^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6): **d** 53.1 (C-3), 56.1 (CH_3), 67.6 (C-7), 68.4 (C-4), 74.7 (C-1), 79.5 (C-2), 97.2, 132.7 (C-6), 134.4 (C-5), 154.5.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 3440, 2940, 2920, 2890, 1770, 1380, 1185, 1085, 1040, 1025 cm^{-1} .

MS (70 eV), m/z (%): 246/248 (6/7, $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 167 (3, $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{OCH}_3 - \text{Br}$), 123 (23), 107 (45), 95 (36), 45 (100).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_6$ (309.12) berechnet: C 38.86 H 4.24
gefunden: C 38.85 H 4.26

Umsetzung von (1r,4t,5c,6t)-5,6-Dibrom-2-methoxymethoxymethyl-cyclohex-2-en-1,4-diol (36a) mit *m*-CPBA

Eine Lösung des Alkens **36a** (125 mg, 0.36 mmol, 5 mL CH_2Cl_2) wird bei 0 °C mit *m*-CPBA (155 mg, 70–75%ig, Überschuß) versetzt und ca. 72 h bei +5 °C belassen. In dieser Zeit sollte das Edukt umgesetzt sein (DC: CH/EtOAc 1:1, Mo/P). Zur Aufarbeitung setzt man ges. NaHCO_3 -Lösung, festes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und Et_2O zu, trennt die Phasen und wäscht die organische mit ges. NaCl -Lösung. Trocknen und Einengen ergibt ein braunes Öl (88 mg, 67%), welches langsam fest wird. Nach Analytik per GC und NMR enthält die Probe neben ein wenig aromatischer Verunreinigungen zwei Produkte im Verhältnis 60:40, wobei aus CHCl_3 die Hauptkomponente auskristallisiert werden kann.

Hauptprodukt: ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Aceton-}d_6$ 1:1): δ 55.9, 57.8, 60.2, 60.6, 63.16 (C-1), 67.9 (CH_2OMOM), 73.3, 74.4, 97.5.

Nebenprodukt: ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Aceton-}d_6$ 1:1): δ 55.9, 58.0, 59.7, 62.3, 63.21 (C-1), 67.4 (CH_2OMOM), 73.6, 73.7, 97.5.

5.3.4 Darstellung isomerer Hydroxymethyl-konduritole

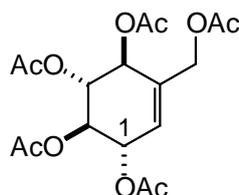
5.3.4.1 Synthese des (1,3/2,4)-Isomers (1-*epi*-Valienol) (153)

Penta-*O*-acetyl-(1,3/2,4)-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (168)

(1*r*,2*t*,3*c*,4*t*)-Penta-*O*-acetyl-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (168)

Eine Lösung von AgOAc (3.30 g, 19.8 mmol, 20 mL trockenes AcOH) wird mit Ac₂O (200 mL) versetzt und ca. 1h am Rückfluss erhitzt. Nach kurzem Abkühlen der Lösung gibt man fein gepulvertes und trockenes Triacetat **141** (3.15 g, 7.3 mmol) hinzu und lässt die Mischung über Nacht am Rückfluss stark rühren. Die zunächst weiße Suspension verfärbt sich dabei leicht grünlich. Zur Aufarbeitung versetzt man das Gemisch mit Et₂O, filtriert ab und wäscht den Niederschlag gründlich mit Et₂O. Das erhaltene klare gelbliche Filtrat wird mehrfach mit ges. NaHCO₃-Lösung, zuletzt einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt ein fast farbloses Öl (2.78 g, 98%), dessen ¹H-NMR nur ein Isomer zeigt. Umkristallisation aus EtOH ergibt einen farblosen Feststoff (2.0 g, 70%).

Schmp.: 83–84 °C (81.5–82.5 °C)¹⁷¹



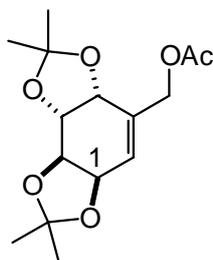
¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 4.36 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, H-7a), 4.65 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, H-7b), 5.31 (AB, 2H, H-2 und H-3), 5.55 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-1), 5.72 (br. s, 1H, H-6), 5.75 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.5, 20.5, 20.6, 20.8 (5xCH₃), 62.4 (C-7), 70.2 (C-4), 70.7 (C-1), 70.8 (C-2), 72.0 (C-3), 126.2 (C-5), 133.7 (C-6), 169.7, 169.9, 169.9, 170.1, 170.2.

MS (70 eV), *m/z* (%): 327 (2, M⁺-OC(O)CH₃), 284 (14), 266 (14), 224 (90), 182 (100), 164 (83), 122 (77).

(1r,2c,3t,4t)-1,2-3,4-Di-*O*-isopropyliden-5-acetoxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (179)

Man lässt das Pentol **155** (56 mg, 0.32 mmol) ca. 1 Woche in trockenem Aceton (3 mL) unter Zusatz von ein paar Kristallen PTS rühren. Nach Zusatz von 1 N NaOH und Et₂O trennt man die Phasen und wäscht die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung. Trocknen und Einengen ergibt ein gelbes Öl welches mit Ac₂O/py versetzt wird. Entfernen der flüchtigen Bestandteile in Vakuum liefert ein bräunliches Öl (95 mg, 100%), dessen NMR-Daten mit den Werten der Literatur übereinstimmen.^{85a}



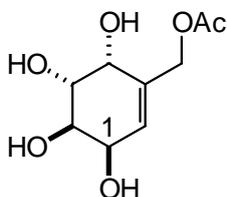
¹H-NMR (CDCl₃): *d* 1.30 (s, 6*H*, CH₃), 1.34 (s, 3*H*, CH₃), 1.35 (s, 3*H*, CH₃), 2.06 (s, 3*H*, CH₃), 4.51–4.58 (m, 4*H*), 4.64 (br. s, 2*H*), 5.64 (br. s, 1*H*, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃): *d* 20.8, 26.4, 26.5, 27.6, 27.8, 64.1, 70.5, 70.7, 73.1, 73.2, 109.3, 109.5, 124.4, 132.4, 170.5.

MS (70 eV), *m/z* (%): 298 (1, M⁺), 283 (59, M⁺-CH₃), 165 (24), 123 (98), 95 (47), 43 (100).

(1r,2c,3t,4t)-5-Acetoxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (180)

Man lässt das Acetal **179** (60 mg, 0.20 mmol) ca. 3 Wochen in 12 mL AcOH/H₂O bei RT stehen und entfernt dann die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Zurück bleibt ein bräunlicher Feststoff (40 mg, 90%) der in den NMR-Spektren hauptsächlich Tetrol **180** aber ebenso das Pentol **155** (ca. 15%) zeigt. Die chemischen Verschiebungen im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum entsprechen nicht den Daten für Gabosin K (**172**) (vgl. Lit.: [32]).



¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.86 (br. s, 2H), 4.21–4.23 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz), 4.68 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz), 5.77 (d, 1H, *J* = 3.91 Hz) (siehe Tabelle 3)

¹³C-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 20.7, 65.7, 67.4, 68.0, 70.7, 70.9, 128.2, 137.2, 172.5.

5.3.4.3 Synthese des (1,2,4/3)-Isomers (Streptol, Valienol) (22)

(1r,2t,3t,4c)-3-Dibrom-1,7-*O*-isopropyliden-6-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,4-diol (182)

Zu einer Lösung des rohen Epoxids **146** (1.95 g, 8.82 mmol) in 80 ml dest. H₂O gibt man bei 0° C PTS (80 mg) und lässt die Mischung über Nacht auf RT erwärmen. Entfernen des Wassers durch lyophilisieren ergibt ein leicht rötliches Öl, welches man gut im Vakuum trocknet und dann mit Aceton (abs. 50 mL) und DMP (20 mL) versetzt. Nach Rühren über Nacht versetzt man die Lösung mit ges. NaHCO₃-Lösung und EtOAc, wäscht die organische Phase abermals mit ges. NaHCO₃-Lösung und dann ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen und Einengen erhält man ein gelbes Öl (2,2 g, 90%), welches im NMR zusätzlich eine Substanz mit gemischter Acetalstruktur zeigen kann. In diesem Fall lößt man das Öl abermals in Aceton (35 mL), setzt ein paar Kristalle PTS zu und lässt 0.5 h rühren. Nach Aufarbeitung analog der Umsetzung mit Aceton/DMP erhält man ein leicht bräunliches Öl (1.5 g, 61%). Bei NMR-Analytik in CDCl₃ kann Entschützung eintreten.

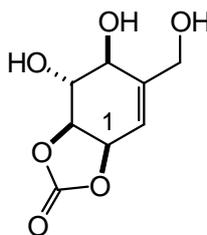
¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 3.99 (dd, 1H, *J* = 7.1, 2.8 Hz, H-2), 4.18 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz, H-7a), 4.34 (br. s, H-3), 4.47–4.51 (m, 2H, H-1, H-7b), 4.54 (br. s, 1H, H-4), 5.57 (br s, 1H, H-5).

³*J*_{1,2} = 7.1 Hz, ³*J*_{2,3} = 2.8 Hz, ³*J*_{3,4} = 2–3 Hz, ²*J*_{7,7} = 14.3 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.4 (CH₃), 28.5 (CH₃), 56.9 (C-3), 62.8 (C-7), 68.6 (C-2), 70.9 (C-4), 71.6 (C-1), 100.1, 119.1 (C-6), 135.1 (C-6).

1,2-Carbonat des (\pm)-Streptol 185

Man rührt das Acetal **184** (16 mg) in AcOH/H₂O 1:1 (1 mL) ca. 1 h. Entfernen aller flüchtigen Bestandteile ergibt ein farbloses Öl (13 mg, 100%), dessen NMR-Spektren nur eine Verbindung zeigen.



¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 3.61 (ψt, 1H, 2×*J* ca. 9 Hz, H-3), 4.05 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H-4), 4.17-4.31 (AB, 2H, H-7), 4.66 (ψt, 1H, 2×*J* ca. 8 Hz, H-2), 5.21 (m, 1H, H-1), 5.84 (m, 1H, H-6).

³*J*_{3,4} = 8.0 Hz.

¹³C-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 62.1 (C-7), 70.3 (C-4), 74.1 (C-3), 75.2 (C-1), 79.9 (C-2), 114.5 (C-6), 149.6 (C-5), 156.4.

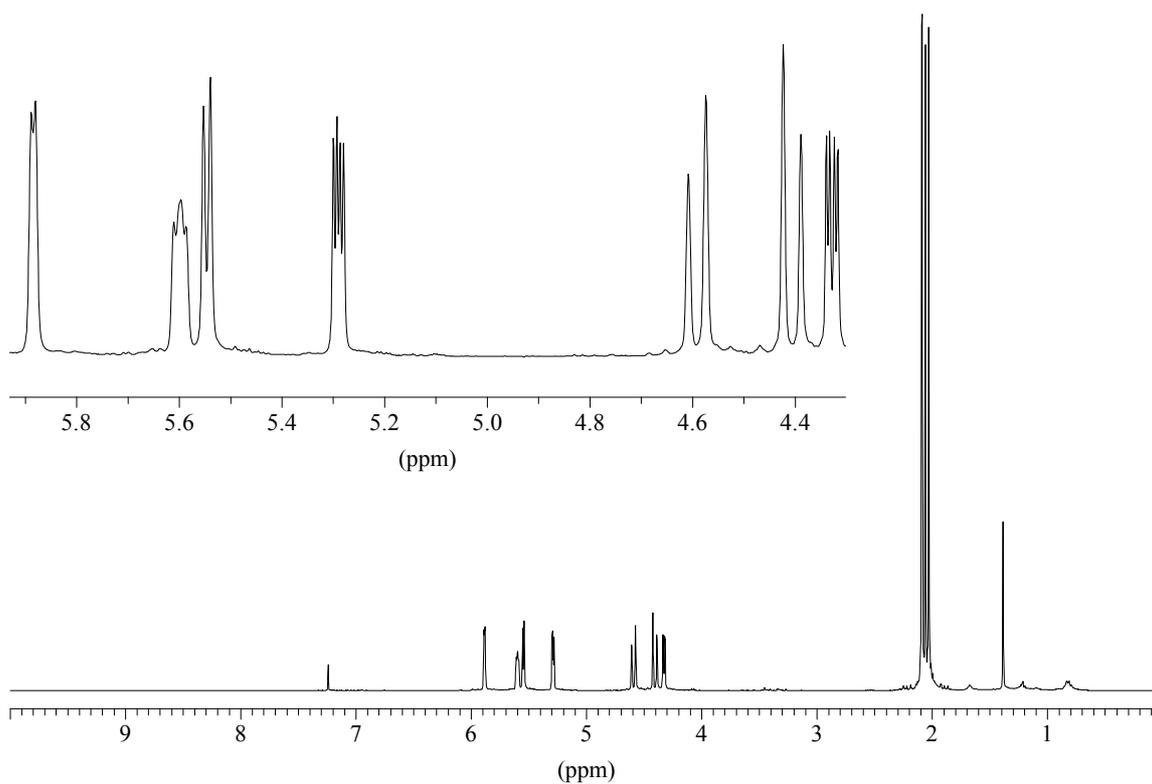
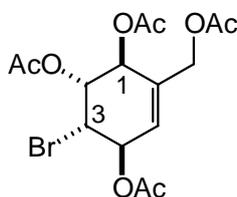
(\pm)-Streptol (**22**) aus dem 1,2-Carbonat 185

Das Carbonat (13 mg) wird in Pyridin/H₂O 1:1 (0.6 mL) 4 h am Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittelgemisch im Vakuum entfernt. Zurück bleibt ein bräunliches Öl (11 mg, 100%). Die erhaltene Verbindung zeigt NMR-Daten (D₂O), die der der Freisetzung aus dem Pentaacetat **189** entsprechen (s. u.).

(1r,2t,3c,4c)-3-Brom-tetra-*O*-acetyl-6-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (**186**)

Zu einer Lösung des rohen Epoxids **146** (520 mg, 2.35 mmol) in 30 ml dest. H₂O gibt man bei 0° C PTS (30 mg) und lässt die Mischung über Nacht auf RT erwärmen. Zusatz von etwas festem NaHCO₃ zur Neutralisation und Entfernen des Wassers durch lyophilisieren ergibt ein bräunliches Öl, welches man mit Ac₂O (10 mL) und Pyridin (10 mL) versetzt. Nach ca. 2 h Reaktionszeit werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et₂O aufgenommen. Waschen der organischen Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges.

NaCl-Lösung, Trocknen und Einengen ergibt ein gelbes Öl (860 mg, 90%) welches durch Chromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 70:30) gereinigt wird. Man erhält das Tetraacetat **186** als farbloses Öl (500 mg, 52%).



Protonenspektrum des Bromacetats **186** (CDCl_3 , enthält CH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 4.34 (dd, 1H, $J = 6.4, 2.7$ Hz, H-3), 4.42 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, H-7a), 4.60 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-7b), 5.30 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.7$ Hz, H-2), 5.56 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H-1), 5.61 (m, 1H, H-4), 5.89 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-5).

$^3J_{1,2} = 5.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 2.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 3.0$ Hz, $^2J_{7,7} = 13.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 20.6, 20.7, 20.8 (4x CH_3), 47.0 (C-3), 63.2 (C-7), 67.6 (C-1), 70.8 (C-4), 71.2 (C-2), 125.8 (C-5), 134.3 (C-6), 169.4, 169.6, 169.8, 170.2 (4x $\text{C}=\text{O}$).

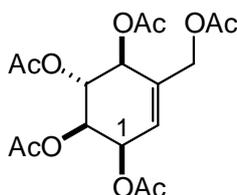
MS (70 eV), *m/z* (%): 347/349 (4/3, $M^+ - OC(O)CH_3$), 327 (5, $M^+ - Br$), 207 (79), 165 (100), 123 (76), 43 (88).

Elementaranalyse (%): $C_{15}H_{19}BrO_8$ (407.21) berechnet: C 44.24 H 4.70
gefunden: C 44.73 H 4.83

Penta-*O*-acetyl-(1,2,4/3)-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (189)

(1r,2c,3t,4c)-Penta-*O*-acetyl-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-triol (189)

Eine Lösung des Bromacetats **186** (500 mg, 1.23 mmol, 10 mL 90% wässr. AcOH) wird mit AgOAc (1.8 g, 10.8 mmol) 20 h am Rückfuß erhitzt. Zur Aufarbeitung versetzt man die schwarze Reaktionsmischung mit EtOAc und filtriert ab. Das gelbe Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Ac_2O und Pyridin (je 5 mL) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von ca. 30 min entfernt man die flüchtigen Anteile im Vakuum und nimmt den Rückstand in Et_2O und ges. NaCl-Lösung und trennt die Phasen. Nach Trocknen und Einengen der Et_2O -Lösung erhält man ein braunes Öl (405 mg, 85%) welches laut GC und NMR ausschließlich das Zielmolekül enthält. Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 60:40) ergibt ein farbloses Öl (310 mg, 65%).



1H -NMR ($CDCl_3$): **d** 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 4.40 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, H-7a), 4.69 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, H-7b), 5.14 (dd, 1H, $J = 10.9, 3.9$ Hz, H-2), 5.51 (dd, 1H, $J = 10.9, 7.3$ Hz, H-3), 5.60 (ψ t, 1H, $2xJ = 4-6$ Hz, H-1), 5.67 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-4), 5.95 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-6).¹⁷¹

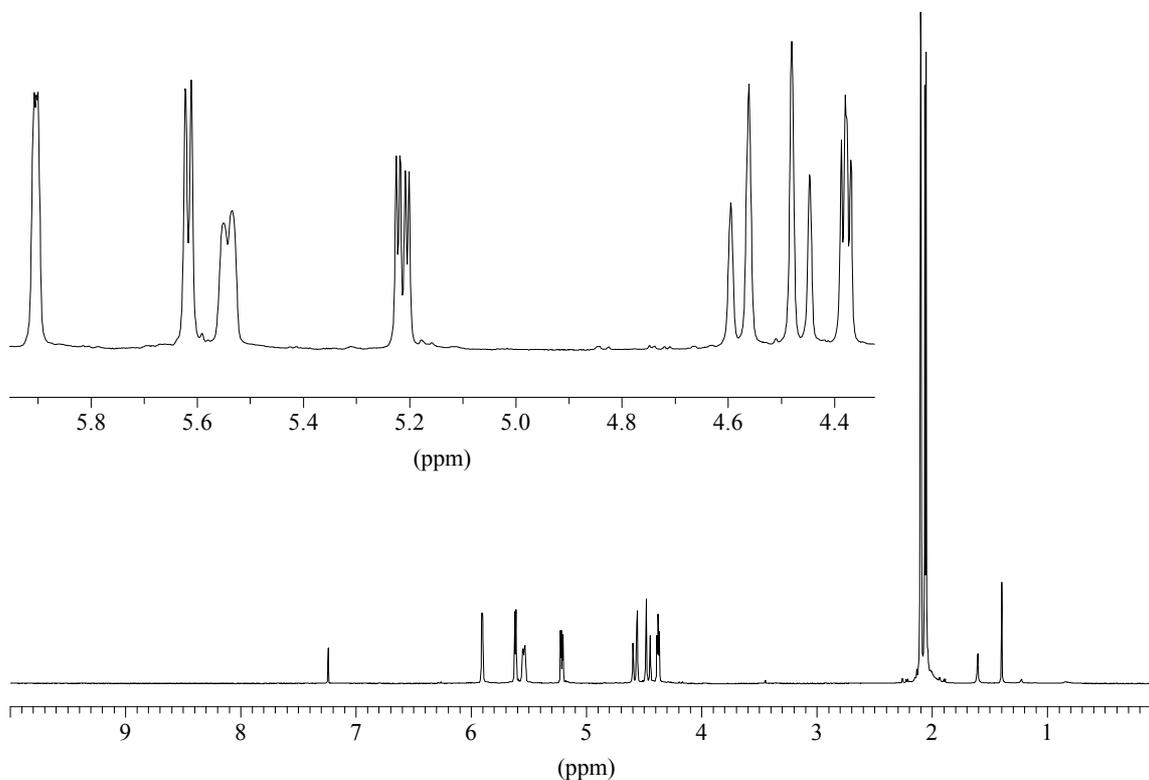
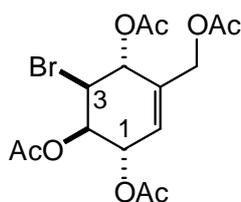
$^3J_{1,2} = 3.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.9$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, $^3J_{1,6} = 5.6$ Hz, $^2J_{7,7} = 13.5$ Hz.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): **d** 20.5, 20.6, 20.6, 20.7, 20.8 (5x CH_3), 62.6 (C-7), 65.3 (C-1), 68.1 (C-2), 69.9 (C-3), 70.4 (C-4), 123.6 (C-6), 137.7 (C-5), 169.7, 170.0, 170.1, 170.2 (5x $C=O$).

5.3.4.4 Synthese des (1,3,4/2)-Isomers (154)

(1r,2t,3t,4c)-3-Brom-tetra-O-acetyl-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,4-triol (197)

Das Bromhydrin **128** (1.0 g, 2.9 mmol, 60 mL Et₂O) wird mit 1N NaOH (60 mL) ca. 4 h stark gerührt. Dabei bilden sich aus dem Edukt ($R_f = 0.27$, CH/EtOAc 1:1) zwei neue Verbindungen ($R_f = 0.40$ und 0.20). Die wässrige Lösung wird mit Et₂O mehrfach extrahiert und die organische Phase ohne zu Trocknen eingegengt. Der Rückstand wird mit Wasser (10 mL) und AcOH (5 mL) versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird das verbleibende Öl mit Ac₂O (15 mL) und Pyridin (15 mL) versetzt (ca. 1 h). Entfernen der Lösungsmittel und anschließende Extraktion zwischen Et₂O und ges. NaCl-Lösung ergibt nach Trocknen und Einengen ein bräunliches Öl (944 mg, 80%). Reinigung mittels Säulenchromatographie (CH/EtOAc 75:25) liefert ein farbloses Öl (605 mg, 50%).



¹H-NMR-Spektrum von Bromacetat **197** (CDCl₃, enthält wenig CH)

¹H-NMR (CDCl₃): **d** 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 4.36 (dd, 1H, *J* = 4.3, 3.1 Hz, H-3), 4.45 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, H-7a), 4.56 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, H-7b), 5.19 (dd, 1H, *J* = 6.9, 2.9 Hz, H-2), 5.52 (br. d, 1H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 5.59 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-4), 5.88 (m, 1H, H-6).

³*J*_{1,2} = 6.7 Hz, ³*J*_{2,3} = 3.0 Hz, ³*J*_{3,4} = 4.4 Hz, ²*J*_{7,7} = 13.7 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.6, 20.7, 20.8 (4xCH₃), 47.4 (C-3), 63.4 (C-7), 69.1 (C-1), 70.0 (C-2), 70.2 (C-4), 126.7 (C-6), 132.8 (C-5), 169.7, 169.8, 169.9, 170.2 (4xC=O).

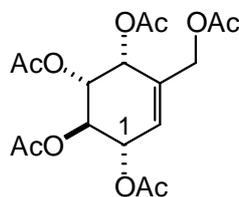
MS (70 eV), *m/z* (%): 347/349 (2/2, M⁺-OC(O)CH₃), 327 (32, M⁺-Br), 207 (32), 165 (100), 123 (99), 43 (68).

Elementaranalyse (%): C₁₅H₁₉BrO₈ (407.21) berechnet: C 44.24 H 4.70
 gefunden: C 44.59 H 4.27

Penta-*O*-acetyl-(1,3,4/2)-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (198)
(1r,2t,3c,4c)-Penta-*O*-acetyl-5-hydroxymethyl-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (198)

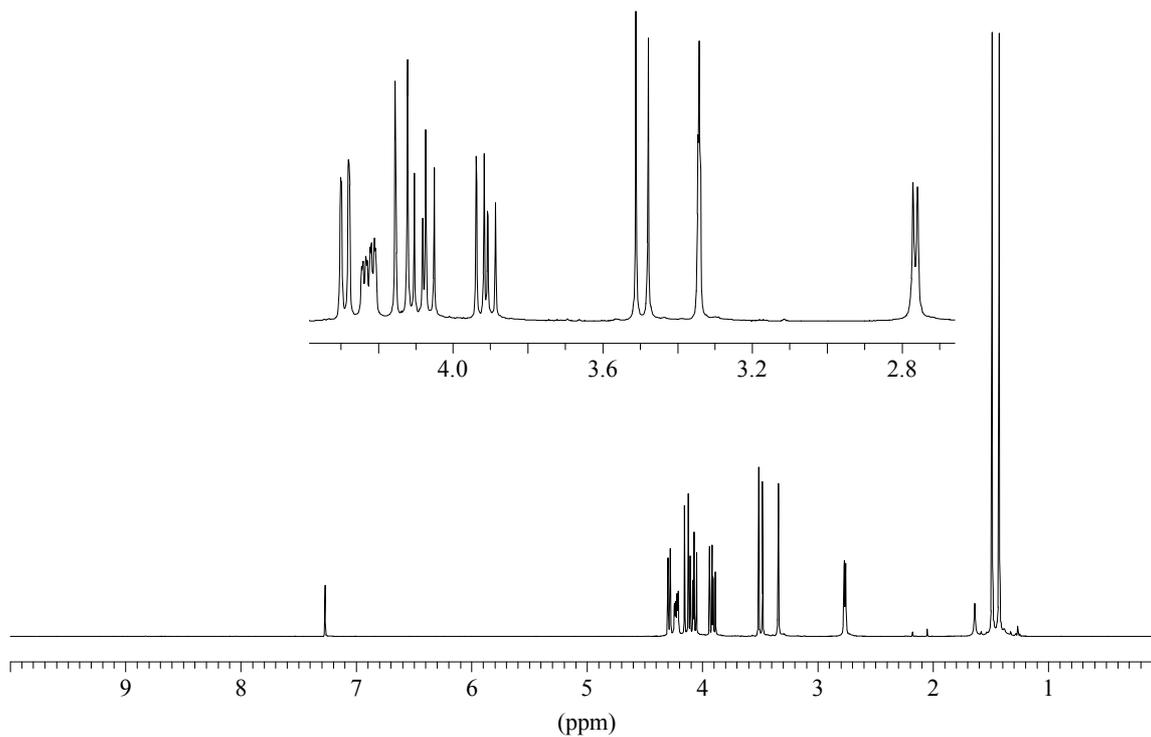
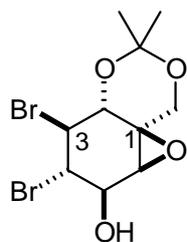
Das Bromacetat **197** (464 mg, 1.14 mmol, 8 mL 90% wässr. AcOH) wird mit AgOAc (1.5 g, 9.0 mmol) analog der Vorschrift für **189** (Acetat des Streptol) 20 h am Rückfluss erhitzt und in gleicher Weise aufgearbeitet. Man erhält ein braunes Öl als Rohprodukt (354 mg, 80%), welches aus EtOH umkristallisiert farblose Prismen (240 mg, 55%) ergibt.

Schmp.: 94–95°C (93–94 °C)¹⁸¹



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.97 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 4.47 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, H-7a), 4.54 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz, H-7b), 5.11 (m, 1H, *J* ≈ 11, 4 Hz, H-2), 5.48–5.52 (AB, 2H, H-3, H-4), 5.69 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, H-1), 5.81 (br. s, 1H, H-6).

³*J*_{1,2} ≈ 4 Hz, ³*J*_{2,3} ≈ 11 Hz, ²*J*_{7,7} = 13.7 Hz.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Epoxids **204** (CDCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 22.7 (CH_3), 24.4 (CH_3), 52.9 (C-3), 56.4 (C-4), 57.8 (C-6), 61.6 (C-1), 62.4 (C-8), 72.2 (C-2), 73.2 (C-5), 101.6 (OCO).

MS (70 eV), m/z (%): 341/343/345 (46/78/41, $\text{M}^+ - 15$); 59 (66), 42 (100).

Elementaranalyse (%): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_4$ (358.02) berechnet: C 33.55 H 3.94
gefunden: C 33.79 H 3.92

***rel*-(1RS,2RS,5SR,6SR)-5-Acetoxy-2,8-*O*-isopropyliden-1-hydroxymethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,5-diol (208)**

Man versetzt das Rohprodukt des Alkohols **205** (340 mg) mit 3 mL Pyridin und 4 mL Acetanhydrid und lässt 3 h bei RT rühren. Nach Entfernen aller flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum erhält man das Acetat **208** (412 mg) als braunes Öl. Die Verbindung wurde nicht weiter aufgereinigt im Folgeschritt eingesetzt.

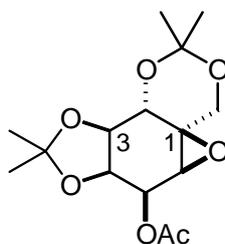
¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 3.47 (ψt, 1H, H-6), 3.72 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, H-8a), 4.00 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, H-8b), 4.59 (m, 1H, H-2), 5.63 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 3.1, 1.6 Hz, H-olefin.), 5.72–5.76 (m, 2H, H-olefin., H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 20.6 (CH₃), 20.8 (CH₃), 26.8 (CH₃), 56.7 (C-6), 57.8 (C-1), 62.7 (C-8), 63.1, 67.0, 100.4, 125.5, 125.7, 170.4.

***rel*-(1RS,2RS,3RS,4SR,5SR,6SR)-5-Acetoxy-2,8-*O*-isopropyliden-1-hydroxymethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,5-diol (211)**

Zur Bereitung des Oxidationsmittels gibt man zu einer Lösung von NaIO₄ (208 mg, 0.97 mmol, 3 mL H₂O) bei 0 °C RuCl₃ × H₂O (11 mg, 0.44 mmol, Ru 40,47%) und lässt 30 min rühren. Diese fertige Mischung tropft man zu einer stark gerührten Lösung des Alkens **208** (180 mg, 0.75 mmol, 9 mL EtOAc, 9 mL CH₃CN) bei –7 °C. Nach 25 min setzt man, bei jetzt nun ca. –5 °C, ges. Na₂S₂O₃-Lösung, ges. NaCl-Lösung und EtOAc zu. Nach Trennung der Phasen, Trocknen und Einengen erhält man ein grünliches Öl (130 mg, 63%). Die Acetylierung einer kleinen Menge zu analytischen Zwecken mit Ac₂O/py zeigt im GC eine Hauptkomponente (59%) und einige andere Verbindungen, aber alle mit Anteilen < 8%. Zum rohen Diol (130 mg) setzt man 5 mL abs. Aceton, 4 mL DMP und ein paar Kristalle PPTS zu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach Aufarbeitung durch Zusatz von Et₂O und Extraktion mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung erhält man ein braunes Öl (114 mg, 48% bezogen auf Alken **208**) dessen GC und NMR-Daten das Ergebnis der acetylierten Probe des Diols bestätigen. Nach Chromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 85:15) wird die Substanz **211** als ein weißer Feststoff (42 mg, 18% bezogen auf Alken **208**) erhalten.

Schmp.: 132–134 °C



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.53 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, COCH₃), 3.26 (br s, 1H, H-6), 3.43 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H-8a), 4.12 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz, H-8b), 4.18 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.1 Hz, H-3), 4.29 (br s, 1H, H-2), 4.54 (ddd, 1H, *J* = 7.2, 4.9, 1.4 Hz, H-4), 5.50 (dd, 1H, *J* = 4.7, 0.9 Hz, H-5).

³*J*_{3,4} = 7.3 Hz, ³*J*_{4,5} = 4.8 Hz, ²*J*_{8a,8b} = 11.9 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 19.6 (CH₃), 21.0 (CH₃), 24.2 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.0 (CH₃), 56.8 (C-1), 57.4 (C-6), 64.4 (C-8), 67.8 (C-5), 69.9 (C-2), 70.9 (C-4), 77.5 (C-3), 100.3 (6-Ring), 109.7 (5-Ring), 170.6 (C=O).

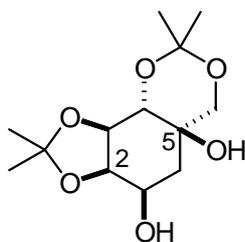
IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 2980, 1730, 1240, 1070, 1060, 1020 cm⁻¹.

MS (70 eV), *m/z* (%): 299 (93, M⁺-CH₃), 241 (5), 139 (25), 111 (28), 59 (30), 43 (100).

Elementaranalyse (%): C₁₅H₂₂O₇ (314.33) berechnet: C 57.32 H 7.05
 gefunden: C 57.11 H 7.13

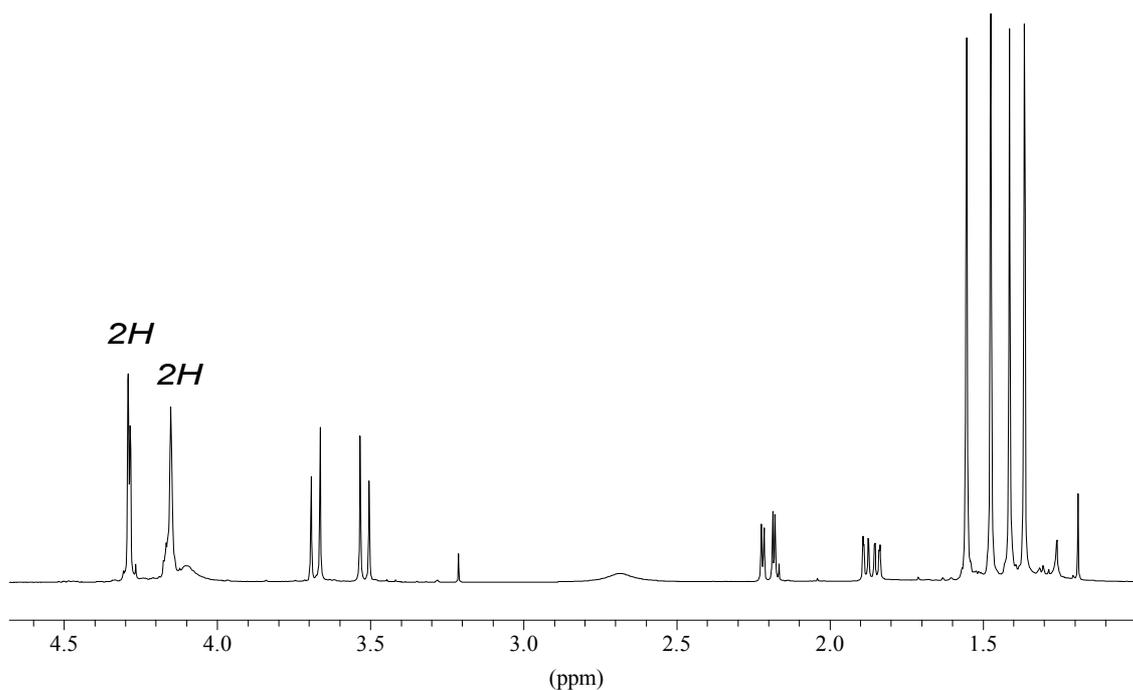
1,6-4,5-Di-*O*-isopropyliden-2-*epi*-5-*epi*-Valiol (212)

Unter Rühren gibt man zu einer Suspension von LiAlH₄ (22 mg, 0.58 mmol, 1mL abs. THF) bei 0 °C das Epoxid **211** (32 mg, 1.0 mmol, 1 mL THF) und entfernt dann die Eiskühlung. Nach ca. 4h Reaktionszeit ist das Epoxid abreagiert (DC:CH/EtOAc 1:1). Zur Aufarbeitung setzt man unter Eiskühlung zuerst 150 µL 0.4 N NaOH, dann Methyl-*t*-butyl-Ether und ges. NaCl-Lösung zu. Trennung der Phasen, Trocknen und Einengen der organischen Phase ergibt ein farbloses Öl (19 mg, 68%), welches im NMR-Spektrum nur eine Verbindung zeigt.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.87 (ddd, 1H, $J = 14.7, 6.6, 0.9$ Hz, H-2_{ax}), 2.20 (dd, 1H, $J = 14.6, 3.3$ Hz, H-2_{eq}), 2.7 (br. s, OH), 3.52 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H-7a), 3.68 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H-7b), 4.1 (br. s, OH), 4.12–4.18 (m, 2H, CHOR und H-3), 4.27–4.29 (m, 2H).

$^3J_{1,6\text{ax}} = 6.6$ Hz, $^3J_{1,6\text{eq}} = 3.3$ Hz, $^2J_{6\text{ax},6\text{eq}} = 14.7$ Hz, $^2J_{7\text{a},7\text{b}} = 11.7$ Hz.

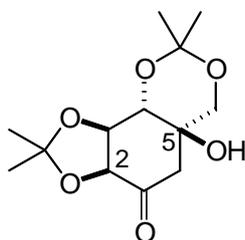


Protonenspektrum des geschützten 2-epi-5-epi-Valiols **212** (CDCl_3 , Rohprodukt)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 19.3 (CH_3), 24.2 (CH_3), 26.1 (CH_3), 28.1 (CH_3), 33.3 (C-2), 66.1, 66.7 (C-1), 68.3 (C-7), 71.8, 73.1, 76.3, 99.3 (6-Ring), 108.9 (5-Ring), 170.6.

2,3-4,7-Di-*O*-isopropyliden-2-*epi*-5-*epi*-Valiolon (214)

Zu einer Lösung des Diols **212** (19 mg, 0.07 mmol, 2 mL abs. CH₂Cl₂) gibt man bei 0 °C Dess-Martin-Periodinan (DMP) (47 mg, 0.12 mmol) und entfernt das Eisbad. Nach 3 h setzt man weilers DMP (33 mg) hinzu und lässt noch weitere 3h bei RT rühren. Sollte das Edukt noch nicht abreagiert sein (DC: CH/EtOAc) so erwärmt man die Lösung auf 30–40 °C. Zur Aufarbeitung setzt man ges. NaHCO₃-Lösung, festes Na₂S₂O₃ sowie Et₂O zu, wäscht die org. Phase mit weiterer ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung, trocknet und entfernt das Lösungsmittel. Zurück bleibt ein weißer Feststoff (15 mg, 83%), dessen NMR-Spektren, GC und DC eine Verbindung zeigen.



¹H-NMR (CDCl₃): **d** 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 2.45 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, H-6_{ax}), 2.94 (br s, 1H, OH), 3.37 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, H-6_{eq}), 3.46 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H-7a), 3.81 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H-7b), 4.31 (ψt, 1H), 4.45–4.49 (m, 2H).

³*J*_{2,3} ca. 2 Hz, ²*J*_{6ax,6eq} = 14.5 Hz, ²*J*_{7a,7b} = 11.6 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃): **d** 18.5 (CH₃), 25.6 (CH₃), 27.1 (CH₃), 29.1 (CH₃), 45.6 (C-6), 67.8 (C-7), 69.9, 71.4 (C-5), 77.4, 80.0, 99.9 (6-Ring), 110.5 (5-Ring), 206.6 (C-1).

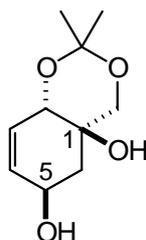
IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 3380, 2990, 1730, 1380, 1240, 1090, 850 cm⁻¹

MS (70 eV), *m/z* (%): 272 (3, M⁺), 257 (21, M⁺-CH₃), 214 (11), 129 (36), 59 (67), 43 (100).

(1SR,2SR,5RS)-1,7-O-isopropyliden-2-hydroxymethyl-cyclohex-5-ene-1,2,4-triol (216)

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (400 mg, 10.5 mmol, 10 mL abs. THF) bei 0 °C gibt man eine Lösung des Epoxids **205** (1.47 g, 7.42 mmol, 15 mL abs. THF) und lässt 0.5 h bei dieser Temperatur rühren. Nach Entfernen des Eisbads rührt man noch eine weitere Stunde und kühlt zur Aufarbeitung wieder auf 0 °C. Zunächst setzt man vorsichtig unter starkem Rühren 0.4N NaOH (1.0 mL) zu, dann Et_2O sowie Na_2SO_4 . Zusatz von weiterer 0.4N NaOH (1.5 mL portionsweise) und Rühren bei RT über einen Zeitraum von ca. 2 h sollte die Suspension von grau nach schmutzig weiß entfärben. Nach Absaugen über Al_2O_3 (neutral, Aktivität V) und nachspülen mit viel Et_2O trocknet man die farblose organische Lösung mit Na_2SO_4 und engt sie im Vakuum ein. Man erhält ein farbloses Öl (1.1 g, 74%) welches langsam erstarrt und für weitere Umsetzungen genügende Reinheit (GC 98%) besitzt. Eine analysenreine Probe erhält man nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 1:1) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 118–119°C



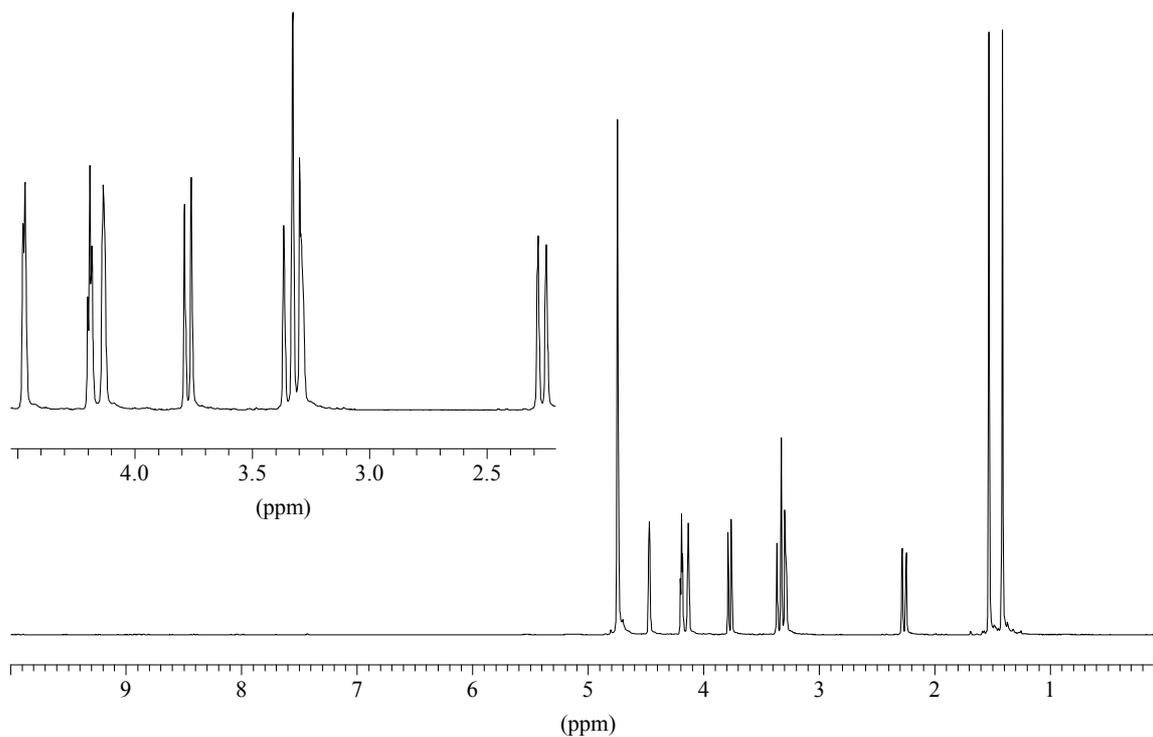
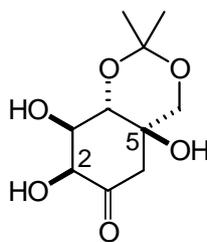
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **d** 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.76 (dd, 1H, $J = 14.7, 1.3$ Hz, H-3_{ax}), 2.41 (dd, 1H, $J = 14.6, 4.4$ Hz, H-3_{eq}), 2.98 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, OH-4), 3.56 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H-7a), 3.77 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H-7b), 3.85 (s, 1H, OH-2), 4.08 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-1), 4.39 (br. d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-4), 5.84 (dd, 1H, $J = 9.9, 5.0$ Hz, H-6), 6.15 (dd, 1H, $J = 9.9, 5.0$ Hz, H-5).

$^3J_{3_{\text{ax}},4} = 1.3$ Hz, $^3J_{3_{\text{eq}},4} = 4.4$ Hz, $^3J_{4,5} = 5.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.9$ Hz, $^3J_{6,1} = 5.0$ Hz, $^3J_{4,\text{OH}} = 5.0$ Hz, $^2J_{3,3} = 14.7$ Hz, $^2J_{7,7} = 11.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **d** 19.5 (CH_3), 28.2 (CH_3), 34.0 (C-3), 64.3 (C-4), 66.4 (C-2), 68.8 (C-1), 68.8 (C-7), 99.1, 126.5 (C-6) 131.9 (C-5).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ 3440, 3380, 3020, 2980, 2920, 2860, 1370, 1240, 1190, 1150, 930, 850, 760 cm^{-1} .

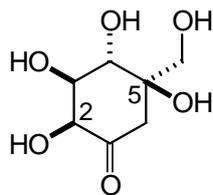
MS (70 eV), m/z (%): 185 (4, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 182 (39, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 167 (5), 124 (62), 95 (52), 59 (100).



Protonenspektrum von Triol 222 (MeOH-d₄)

**2-*epi*-5-*epi*-Valiolon ((2SR,3SR,4SR,5RS)-5-Hydroxymethyl-cyclohexanon-2,3,4,5-tetrol)
(30)**

Man lässt eine Lösung des geschützten Valiolons **222** (56 mg, 0.24 mmol) in einem Gemisch aus 4 mL AcOH und 4 mL H₂O bei ca. 50 °C rühren, bis das Edukt verbraucht ist (ca. 6 h). Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum nimmt man die Probe in Wasser auf und lyophilisiert sie. Zurück bleibt ein farbloses Öl (47 mg, 100%), dessen NMR-Spektren (Abbildung 56) Verbindung **30** zeigen.



¹H-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 2.33 (dd, 1*H*, *J* = 13.7, 1.7 Hz, H-6a), 2.84 (d, 1*H*, *J* = 13.7, Hz, H-6b), 3.43 (d, 1*H*, *J* = 11.3 Hz, H-7a), 3.64 (d, 1*H*, *J* = 11.3 Hz, H-7b), 4.03 (m, 1*H*, CHOH), 4.27 (ψt, 1*H*, 2*xJ* ca. 4 Hz, H-3), 4.59 (d, 1*H*, *J* = 4.0 Hz, CHOH) (Abbildung 56).⁴⁸

³*J*_{2,3} ≈ 4 Hz, ³*J*_{3,4} = 4 Hz, ²*J*_{6,6} = 13.7 Hz, ²*J*_{7,7} = 11.3 Hz, ⁴*J*_{6a,?} ≈ 1.7 Hz.

¹³C-NMR (MeOH-*d*₄): **d** 46.0 (C-6), 67.7 (C-7), 70.9, 76.1, 79.7 (C-3), 81.6 (C-5), 209.8 (C-1).

6 Literaturverzeichnis

- [1] Cornelius, G. *Naturw. Rundschau* **1994**, 5, 181.
- [2] a) Musser, J. H.; *Ann. Rep. Med. Chem.* **1992**, 27, 301, b) Witczak, Z. J.; in *Carbohydrates in Drug Design*, Eds.: Witczak, Z. J.; Nieforth, K. A., Marcel Dekker Inc., New York **1997**, c) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.
- [3] Suami, T.; Ogawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 40, 21.
- [4] McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J.; *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1516.
- [5] (a) Lee, M. D.; Fantini, A. A.; Morton, G.O.; James, J. C.; Borders, D. B.; Testa, R.T. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1149, (b) Shen, B.; Whittle, Y. G.; Gould, S. J.; Keszler, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4422.
- [6] Wipf, P., Kim, Y.; Jahn, H. *Synthesis* **1995**, 1549.
- [7] Fex, T.; Wickberg, B.; *Acta Chem. Scand.* **1981**, B 35, 97.
- [8] Fex, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2707.
- [9] Higa, T.; Okuda, R. K.; Severns, R. M.; Scheur, P. J.; He, C.-H.; Changfu, X.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1063.
- [10] Johnson, C. R.; Miller, M. W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6674.
- [11] Nagasawa, H.; Suzuki, A.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 1303.
- [12] Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1685, siehe auch Ichihara, A.; Kobayashi, M.; Oda, K.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 1879.
- [13] Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, 3233.
- [14] Closse, A.; Mauli, R.; Sigg, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 204.
- [15] Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5105, siehe auch Ichihara, A.; Kobayashi, M.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron* **1979**, 2861.
- [16] Box, S. J.; Gilpin, M. L.; Gwynn, M.; Hanscomb, G.; Spear, S. R.; Brown, A. G.; *J. Antibiot.* **1983**, 36, 1631. und Gould, S. J.; Shen, B. Whittle, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7932.
- [17] Nagata, T.; Ando, Y.; Hirota, A.; *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, 56, 810.
- [18] Miller, M. W.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1582.
- [19] Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1998**, 47, 69.
- [20] Für neuere Reviews zu den Manymycinen siehe a) Taylor, R. J. K.; Alcaraz, L.; Kampfner-Eyer, I.; Macdonald, G.; Wie, X.; Lewis, N. *Synthesis* **1998**, 775. b) Sattler, I.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 221.

- [21] Buzetti, F.; Gäumann, E.; Hütter, R.; Keller-Schierlein, W.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähler, H. *Pharm. Acta Helv.* **1963**, *38*, 871.
- [22] Schröder, K.; Zeeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4995 und Thiericke, R.; Stellwaag, M.; Zeeck, A.; Snatzke, G. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1530, 1540, 1549.
- [23] Auch die Valienamin-Einheit der Acarbose wird manchmal als mC_7N -Einheit bezeichnet: Floss, H. G. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 433.
- [24] Hu, Y.; Melville, C. R.; Gould, S. J.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4301.
- [25] Tanaka, T.; Tsukuda, E. Ochiai, K.; Kondo, H.; Teshiba, S.; Matsuda, Y. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1073.
- [26] Macdonald, G.; Alcaraz, L.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5433 (formale Totalsynthese von (-)-Alisamycin) und darin angegebene Literatur.
- [27] (a) Hara, M.; Akasaka, K.; Akinaga, S.; Okabe, M.; Nakano, H.; Gomez, R.; Wood, D.; Uh, M.; Tamanoi, F. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 2281. (b) Hara, M.; Han, M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 3333.
- [28] a) Hinterding, K.; Hagenbuch, P.; Retej, J.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 227 (und darin gegebene Literatur), sowie b) Gibbs, J. B. *Cell*, **1991**, *65*, 1, c) Gibbs, J. B.; Oliff, A.; Kohl, N. E. *Cell*, **1994**, *77*, 175, d) Tamanoi, F. *Trends Biochem. Sci.* **1993**, *18*, 350.
- [29] Arenz, C.; Thutewohl, M.; Block, O.; Waldmann, H., Altenbach, H.-J.; Giannis, A. *Chem. Bio. Chem.* Manuskript eingereicht.
- [30] a) Arenz, C.; Giannis, A. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1499, b) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1532, c) Hannun, Y. A. in Y. H. Hannun (Ed.): *Sphingolipid-Mediated Signal Transduction*, Springer, New York 1997, S. 1.
- [31] Uosaki, Y.; Agatsuma, T.; Tanaka, T.; Saitho, Y. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1079, 1085 und darin angegebene Literatur.
- [32] Bach, G.; Breiding-Mack, S.; Grabley, S.; Hammann, P.; Hütter, K.; Thiericke, R.; Uhr, H.; Wink, J.; Zeeck, A. *Lieb. Ann. Chem.* **1993**, 241.
- [33] Sears, P.; Wong, C.-H. *Chem. Comm.* **1998**, 1161.
- [34] Pfüller, U.; Göckeritz, W.; Pfüller, K. *COST Proceedings* **1998**, *5*, 226
- [35] Für einen Überblick siehe: Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779.
- [36] Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1967**, *21*, 255.
- [37] Hayashi, M.; Yaginuma, S.; Yoshioka, H.; Nakatsu, K. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 675.

- [38] Für einen Review siehe: Borthwick, A. D.; Biggadike, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571.
- [39] Wang, P.; Agrofoglio, L. A.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4173 und darin zitierte Literatur.
- [40] Zur Chemie und Biologie des Trehazolins siehe: Kobayashi, Y. *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 3.
- [41] Sakuda, S.; Nishimoto, Y.; Ohi, M.; Watanabe, M.; Takayama, S.; Isogai, A.; Yamada, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 1333.
- [42] Jenkins, D. J.; Riley, A. M.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7719.
- [43] Zu Cyclophellitol: Trost, B. M.; Hembre, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 219 und Literatur darin.
- [44] Zu Voglibose: Trost, M. B.; Chupak, L. S.; Lübbers, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1732.
- [45] Bardsley-Elliot, A.; Noble, S. M. *Drugs* **2000**, *59*, 179.
- [46] von Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Van Phan, T.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W. *Nature*, **1993**, *363*, 418, siehe auch McCauley, J. *Curr. Biol.* **1999**, *9*, R796.
- [47] Isogai, A.; Sakuda, S.; Nakayama, J.; Watanabe, S.; Suzuki, A. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2277.
- [48] Mahmud, T.; Tornus, I.; Egelkrout, E.; Wolf, E.; Uy, C.; Floss, H. G.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6973.
- [49] Yoshikawa, N.; Chiba, N.; Mikawa, T.; Ueno, S.; Harimaya, K.; Iwata, M. (Mitsubishi Chem. Ind.) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1994**, JP 06,306,000.
- [50] Für eine Übersicht siehe: Ogawa, S. in *Carbohydrate Mimics, Concepts and Methods* 1998, Herausg. Yves Chapleur, Wiley-VCH, S. 87f.
- [51] Namiki, S.; Kangouri, K.; Nagate, T.; Hara, H.; Sugita, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1234.
- [52] Murao, S.; Ohyjama, K.; Ogura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 919.
- [53] Vertesy, L.; Fehlhaber, H.-W.; Schulz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1844.
- [54] Yokose, K.; Ogawa, K.; Sano, T.; Watanabe, K.; Maruyama, H. B.; Suhara, Y. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1157.
- [55] Bischoff, H.; Ahr, H. J.; Schmidt, D.; Stoltefuß *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 1119.
- [56] a) Liu, H.-W.; Thorson, J. S. *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, *48*, 223, b) Kirschning, A.; Berchtold, A.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*, 1.
- [57] Lee, S.; Sauerbrei, B.; Niggemann, J.; Egelkrout, E. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 954.

- [58] Lee, S.; Egelkrou, E. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 225.
- [59] Parker, E. J.; Coggins, J. R.; Abell, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8582 und darin zitierte Literatur.
- [60] Stratmann, A. Dissertation, Wuppertal **1997**.
- [61] Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Takeuchi, M.; Yamaguchi, T.; Matsui, K.; Horii, S.; Fukase, H. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1301.
- [62] Siehe dazu auch Lit. [23] S. 445
- [63] Stratmann, A.; Mahmud, T.; Distler, J.; Lee, S.; Floss, H. G.; Piepersberg, W. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 10889.
- [64] Höfs, R. Schoppe, S.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1883.
- [65] Altenbach, H.-J.; Stegelmeier, H.; Vogel, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3333.
- [66] Review: Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779, aktuelle Anwendungen: a) Leroy, E.; Reymond, J.-L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 775, b) Wang, P.; Agrofoglio, L. A.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4173.
- [67] a) Griffith, D. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5863 und **1996**, *118*, 9526, b) Ezzitouni, A.; Russ, P.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4870, c) Lin, C.-C.; Wang, Y.-C.; Hsu, J.-L.; Chiang, C.-C.; Su, D.-W.; Yan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3806.
- [68] Maezaki, N.; Sakamoto, A.; Tanaka, T.; Iwata, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 179, über Retro-Diels-Alder-Strategie siehe Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1163 und Yoshida, N.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4677.
- [69] Für weitere neuere Zugänge siehe a) Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 401, b) Rasmussen *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 365.
- [70] Fukase, H.; Horii, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3642 und 3651.
- [71] Lubineau, A.; Billault, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5668.
- [72] a) Paulsen, H.; von Deyn, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 125, b) Altenbach, H.-J.; Holzapfel, W.; Smerat, G. Finkler, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6329.
- [73] Kapferer, P.; Sarabia, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 645.
- [74] Huntley, C. F. M.; Wood, H. B.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2031.
- [75] Shing, T. K. M.; Li, T. Y.; Kok, S. H.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1941.
- [76] a) Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1453, b) Blattner, R.; Ferrier, R. J.; Prasit, P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 944, c) Blattner, R.; Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2413.
- [77] Köhn, A.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1045.

- [78] a) Sakairi, N.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5327, b) Park, T. K.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 2667.
- [79] Takahashi, H.; Takamasa, I.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6939.
- [80] a) Massy, D. J. R.; Wyss, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1037, b) Riley, A. M.; Guédat, P.; Schlewer, G.; Spiess, B.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 295.
- [81] Paulsen, H.; von Deyn, W. *Lieb. Ann. Chem.* **1987**, 133.
- [82] a) Ogawa, S.; Shibata, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 605, b) Shibata, Y.; Ogawa, S. *Carbohydr. Res.* **1989**, *133*, 189, 309.
- [83] Acena, J. L.; Arjona, O.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1945.
- [84] Altenbach, H.-J.; Voss, B.; Vogel, E. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 424.
- [85] a) Crout, D. H. G.; Tran, C. H. *Tetrahedron, Asymm.* **1996**, *7*, 2403, b) Carless, H. A. J.; Dove, Y. *Tetrahedron, Asymm.* **1996**, *7*, 649.
- [86] Entwistle, D. A.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5291.
- [87] a) Bien, D., Diplomarbeit, Wuppertal **1992**, b) Bien, D., Dissertation, Wuppertal **1995**.
- [88] a) Braun, M., Diplomarbeit, Wuppertal **1997**, b) Braun, M., Dissertation, Wuppertal **2000**.
- [89] Trost, B. M.; Hembre, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 219.
- [90] Ritter, F. P., Dissertation Wuppertal **1997**.
- [91] Plettenburg, O., Dissertation Wuppertal **2000**.
- [92] Riedel, K., Diplomarbeit Wuppertal **1996**.
- [93] a) Stegelmeier, H. Diplomarbeit Köln **1976**, b) Stegelmeier, H., Dissertation, Köln **1979** c) Secen, H.; Maras, A.; Sütbeyaz, Y.; Balci, M. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2613, d) Gal, A. E.; Voorstad, J. P., *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **1987**, *24*, 397, d) Guo; Z-X.; Haines, A. H.; Pyke, S. M.; Pyke, S. G.; Taylor, R. J. K. *Carbohydrate Res.* **1994**, *264*, 147.
- [94] Klein, G., Dissertation, Wuppertal **1992**.
- [95] Altenbach, H.-J. in *Antibiotics and Antiviral Compounds*, Krohn, K.; Kirst, H.; Maas, H. Eds., VCH Weinheim 1993, S. 359-372.
- [96] Adelt, S.; Plettenburg, O.; Stricker, R.; Reiser, G.; Altenbach, H.-J.; Vogel, G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1262.
- [97] Koreeda, M.; Yoshihara, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 974.
- [98] Sanfilippo, C.; Patti, A.; Nicolosi, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1043.
- [99] Siehe dazu eine weitere Vorschrift in Lit. [65]
- [100] Kohrt, J. T.; Gu, J-X.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5089.

- [101] Sharpless, K. B.; Caron, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- [102] Fürst, P. A.; Plattner, A. *Abstracts of paper, 12th International Congress of pure and Applied Chemistry*, **1951**, 409, siehe auch Kirk, D. N. *Chemistry and Industry* **1973**, 109.
- [103] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [104] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- [105] Sciven, E. F.; Turnbull *Chem. Rev.* **1988**, *88* (2), 351.
- [106] Für (±)-**53** siehe: Zipperer, B.; Hunkler, D.; Fritz, H.; Rihs, G.; Prinzbach, H. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 296.
- [107] Kaffee, A., persönliche Mitteilungen.
- [108] Henbest, H. B.; Nicholls, B. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4608.
- [109] Für eine verwandte Reaktion siehe: Zipperer, B.; Müller, K.-H.; Gallenkamp, B.; Hildebrand, R.; Fletschinger, M.; Burger, D.; Pillat, M.; Hunkler, D.; Knothe, L.; Fritz, H.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 757.
- [110] Bartlett, P. A.; Mc Quaid, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7855.
- [111] Wipf, P.; Kim, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3518.
- [112] (a) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549. (b) Stevenson, P. J.; Treacy, A. B.; Nieuwenhuyzen, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 589.
- [113] Murphy, S. T.; Bencsik, J. R.; Johnson, C. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1483.
- [114] a) Kampfer, I.; Lewis, N. J.; Macdonald, G.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2101, b) Genski, T.; Macdonald, G.; Wei, X.; Lewis, N.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **1999**, 795.
- [115] Alcaraz, L.; Macdonald, G.; Kampfer, I.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6619.
- [116] Alcaraz, L.; Macdonald, G.; Ragot, J. P.; Lewis, N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3707 und *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3526.
- [117] Sato, K.; Mizuno, S.; Hirayama, M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 177.
- [118] Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Clement, F.; Walters, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6757.
- [119] Kulkarni, Y. S.; Niwa, M.; Ron, E.; Snider B. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1568.
- [120] Perry, D. K.; Carton, J.; Shah, A. K.; Meredith, F. Uhlinger, Y. A.; Hannun, A. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 9078.
- [121] Gautier, E. C. L.; Lewis, N.; McKillop, A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8759.
- [122] Yamamoto, Y.; Mizuta, E.; Henmi, T. Yamano, T.; Yamatodani, S.; *J. Takeda Res. Lab.* **1973**, *32* (4), 532, für eine Synthese siehe Lit. [13].

- [123] Garlashelli, L.; Magistrali, E.; Vidari, G.; Zuffardi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5633.
- [124] Esser, T.; Farkas, F.; Mangholz, S.; Séquin, U. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3709.
- [125] Staroscik, J.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3046.
- [126] Neuere Synthesestrategien zu den Acetylidenverbindungen: a) Lit. [18], b) Lit. [19], c) Graham, A. E., McKerrecher, D.; Davies, D. H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7445 und darin angegebene Literatur.
- [127] Für Öffnungen des *mono*-Epoxids **37** mit verschiedensten Nucleophilen siehe: a) Helmer, S. Dissertation Köln **1982** (S- und N-Nucleophile), b) Prinzbach *Angew. Chem.* **1984**, (N-Nucleophile), c) Bar-Guilloux, E.; Defaye, J.; Lehmann, J.; Nardin, R.; Robic, D.; Urbahns, K. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 1 (Thiazucker als S-Nucl.), d) Lit. [87b] (O-Nucleophile), e) Lit. [100] (diverse Nucleophile).
- [128] a) Ceré, V.; Mantovani, G.; Peri, F.; Pollicino, S. Ricci, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1225, b) Balci, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 97.
- [129] Für eine alternative Darstellung und Verwendung des Triols **80** siehe: Aleksejczyk, R. A.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2554.
- [130] Ein Beispiel für eine *mono*-Öffnung von **79** mit einem Amin ist beschrieben: Kozlov, N. S.; Zhavnerko, K. A.; Prishchepenko, V. M. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1987**, *23*, 989.
- [131] Lüttschwager, J., Dissertation, Wuppertal voraussichtlich **2000**.
- [132] Für spektroskopische Daten von Konduritol B und F, bzw. deren Acetate siehe: a) Secen, H; Sütbeyaz, Y.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 1323, b) Le Drian, C.; Vionnet, J.-P.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161.
- [133] Stork, G.; White, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4609, siehe auch: Toromanoff; E. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1461.
- [134] Müller, K.-H.; Kaiser, C.; Pillat, M.; Zipperer, B.; Froom, M.; Fritz, H.; Hunkler, D.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2492.
- [135] Entsprechende Arbeiten dazu bei Umsatz von **79** mit Methanol: Himmeldirk, K. persönliche Mitteilungen.
- [136] Für weitere Untersuchungen bezüglich Payne-Umlagerung bei diesen Cyclohexenoxiden siehe Lit. [91].
- [137] a) Aleksejczyk, R. A.; Berchtold, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2554, b) Ganey, M. V.; Padykula, R. E.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2787 und darin angegebene Literaturstellen.
- [138] Zu einer deutlich aufwendigeren Synthese der benzylierten Verbindung siehe: Mereyala, H. B.; Pannala, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1755.

- [139] Es ist bekannt, dass Allylbromide dieses Typs Isomerisierung unterliegen können: a) Schwesinger, R.; Prinzbach, H. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 625, b) Nugent, T. C.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 510.
- [140] Nakajima, M.; Hasegawa, A.; Kurihara, N. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2708.
- [141] Chérest, M.; Felkin, H.; Sicher, J.; Sipos, F.; Tichy, M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2513
- [142] Block, O., Diplomarbeit, Wuppertal **1995**.
- [143] Moriarty, M. R.; Prakash, O.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K.; Rani, N. *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 432.
- [144] Bergmann, R.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 212.
- [145] McCasland, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2293.
- [146] Woodard, R. B.; Gosteli, J.; Ernest, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6853.
- [147] Takahashi, S.; Terayama, H.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5123.
- [148] HyperChem, Version 3, Hypercube, Inc. 1993.
- [149] a) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W. F.; Chung, I. H. F. Chung, J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50, b) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2179.
- [150] Kraus, G. A.; Thurston, Jeff *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9203.
- [151] Für einen neuartigen schnellen Zugang zu ähnlichen Cyclopentanen (racemisch) siehe: Lit. [69a].
- [152] a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 444, b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1261.
- [153] Yoshida, N.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4677.
- [154] Rüggeberg, C., Diplomarbeit, Wuppertal **1998**.
- [155] Dimroth, O.; Eber, H.; Wehr, K. *Lieb. Ann.* **1926**, 132.
- [156] Beddoes, R. L.; Bruce, J. M.; Finch, H.; Heelam, L. M. J., Hunt, I. D.; Mills, O. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2670.
- [157] Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5105.
- [158] Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3187.
- [159] Ichihara, A.; Oda, K.; Kobayashi, M.; Sakamura, S., *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4235.
- [160] Siehe auch: Ichihara, A.; Oda, K.; Kobayashi, M.; Sakamura, S. *Tetrahedron* **1980**, 183 und darin zitierte Literatur.
- [161] Brack, A. *Helv. Chim. Acta* **1947**, 1.
- [162] Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G. *Synthesis* **1980**, 124.
- [163] Bruce, J. M.; Knowles, P. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1627.
- [164] Kita, Y.; Tamura, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K. *Synthesis* **1989**, 126.
- [165] Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 669.

- [166] Brunner, K. *Monatsh. Chem.* **1913**, 916.
- [167] Jacobsen, N.; Torsell, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 135.
- [168] Siehe auch die Bildung von Salicylalkohol bei der Reaktion von Epoxydon mit Zn: Closse, A.; Mauli, R.; Sigg, H.P. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 204.
- [169] Gemal, A. L.; Luche J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
- [170] Zur Synthese von Hydroxymethyl-*syn*-benzoldioxid siehe: Voss, B., Dissertation, Köln **1983**.
- [171] Toyokuni, T.; Abe, Y.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 505.
- [172] Nippon Soda Co., JA - 098915, 1974.
- [173] Hill, J. M.; Gareth, N. J.; Cliff P. R.; Turner, N. J.; Willets, A. J.; Buss, A. D.; Dawson, M. J.; Rudd, B. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5391.
- [174] Paulsen, H.; von Deyn, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 125.
- [175] Altenbach, H.-J.; Holzapfel, W.; Smerat, G.; Finkler, S. H., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6329.
- [176] Hayashida, M.; Sakairi, N.; Kuzuhara, H. *Carbohydrate Res.* **1986**, *154*, 115
- [177] Siehe Lit. [93b] und [93d]
- [178] Zu den Eigenschaften eines Di-*O*-isopropyliden-valienons siehe auch: Dax, H.-J., Dissertation, Köln **1988**.
- [179] Chu, M.; Mierzwa, R.; Truumees, A. K.; Sapidou, E.; Barrabee, E.; Terracciano, J.; Patel, M. G.; Gullo, V. P.; Burrier, R.; Das, P. R.; Mittelman, S.; Puar, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6111
- [180] Katho, T.; Ohmori, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 465.
- [181] Ogawa, S.; Hattori, T.; Toyokuni, T.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 2077
- [182] Paulsen, H.; von Deyn, W.; Röben, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 433.
- [183] Blacker, A. J.; Booth, R. J.; Davies, G. M.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1* **1995**, 2861, siehe auch Lit. [85a]
- [184] Lit. [171], siehe darin Winstein, S.; Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2780 und 2787.
- [185] Podeschwar, M.; Roggel, M. persönliche Mitteilungen, siehe auch a) Haines, A. H.; King, A. S. H.; Knight, J. R.; Nguyen, V.-A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4393 und b) Lit. [91d]
- [186] Für die (+)-Enantiomere von **179** und **180** siehe Lit. [85a], für die (-)-Enantiomere siehe Lit. [182].
- [187] Jia, Z. J.; Olsson, L.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 631.
- [188] Für die Überführung des Streptols in den entsprechenden Carbazucker siehe: Ogawa, S.; Tsukiboshi, Y.; Iwasawa, Y.; Suami, T. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 77.

-
- [189] Siehe auch: Stryer, L. *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, 1996.
- [190] Franz, H. *Ergebn. exp. Med.* **1990**, *51*, 216.
- [191] Becker, H.; Schmoll, H. *Mistel – Arzneipflanze, Brauchtum, Kunstmotiv im Jugendstil*, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1986**.
- [192] Eifler, R.; Pfüller, K.; Göckeritz, W.; Pfüller, U. *Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Wiley Eastern Ltd., India, **1993**, *9*, 144.
- [193] Parker, E. J.; Coggins, J. R.; Abell, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8582 und darin zitierte Literatur. Siehe auch: Bartlett, P. A.; Satake, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1628.
- [194] Ichihara, A.; Oda, K.; Kobayashi, M.; Sakamura, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 183.
- [195] Zur direkten Epoxidation des Gentsylchinons siehe Ichihara, A.; Oda, K.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5108.
- [196] Micovic, V. M.; Mihailovic, M. *J. Org. Chem.* **1959**, *18*, 1190.
- [197] Rickborn, B.; Murphy, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2649.
- [198] Paz Diaz-Guardamino Uribe, M., Dissertation, Wuppertal **2000**.
- [199] Block, O.; Klein, G.; Altenbach, H.-J.; Brauer, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 716. Spektren (^1H , ^{13}C , DEPT) dieser Verbindung sind kostenfrei abrufbar im Internet unter <http://pubs.acs.org>.
- [200] Franz, R. *J. Fluor. Chem.* **1980**, *15*, 423.