

Darstellung von 2',3'-Dideoxy-2'-hydroxymethyl-nucleosiden

C. R. Noe*, H.-P. Buchstaller, G. Haberhauer, und A. Holzner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main,
D-60439 Frankfurt/Main, Deutschland

Zusammenfassung. Die Synthese von geschützten 2',3'-Dideoxy-2'-hydroxymethyl-nucleosiden wird beschrieben. Die durch ein Mehrstufenverfahren aus Isopropylidenglycerol erhaltenen Nucleoside können als Bausteine zur Darstellung von Oligonucleotiden verwendet werden, deren 2'- und 5'-Positionen über eine Etherbrücke verbunden sind.

Synthesis of 2',3'-Dideoxy-2'-hydroxymethyl Nucleosides

Summary. The synthesis of protected 2',3'-dideoxy-2'-hydroxymethyl nucleosides is presented. The nucleosides, obtained in a multi-step procedure starting from isopropylidenglycerol, may be used as building blocks for the synthesis of 2',5'-ether linked oligonucleotides.

Keywords. Nucleoside analogon; Nucleoside synthesis; Isopropylidenglycerol; Chiral pool.

Einleitung

Modifizierte Nucleoside werden einerseits unmittelbar als Wirkstoffe, vor allem zur Behandlung von viralen und Krebserkrankungen, eingesetzt (z.B. AZT, Gemcitabin u.v.a.); andererseits können solche Verbindungen auch als Monomerbausteine zur Herstellung von modifizierten Oligonucleotiden verwendet werden. Die gezielte Regulation der Genexpression durch ‚Antisense‘-Oligonucleotide (ON) gilt als vielversprechender Ansatz in der pharmazeutischen Chemie [1]. Die Fähigkeit von ‚Antisense‘-ON, selektiv mit m-RNA zu interagieren, macht diese zu spezifischen Werkzeugen zur Regulierung und Beeinflussung der zellulären und viralen Genexpression. Natürliche Oligonucleotide sind allerdings als ‚Antisense‘-Therapeutika nur schlecht geeignet. Aufgrund ihrer polyanionischen Natur ist der Transport an den Wirkort stark gehindert; ebenso erfolgt ein rascher Abbau durch Nucleasen. Um ausreichende Wirkstoffkonzentrationen in der Zelle zu erreichen, müßten sehr hohe Dosen an Oligonucleotid verabreicht werden. Zur erfolgreichen Verwirklichung des ‚Antisense‘-Konzeptes müssen Oligonucleotide daher modifiziert werden. Neben recht gut untersuchten Modifikationen der Phosphatgruppe wurden auch mehrere Oligonucleotidanaloga mit achiralen 3',5'-Diphospho-Verknüpfungen (z.B. Silyl- [2], Sulfonamid- [3], Carbamat- [4], Formacetal- und Thioformacetalverknüpfungen [5]) beschrieben. Als neuartiges

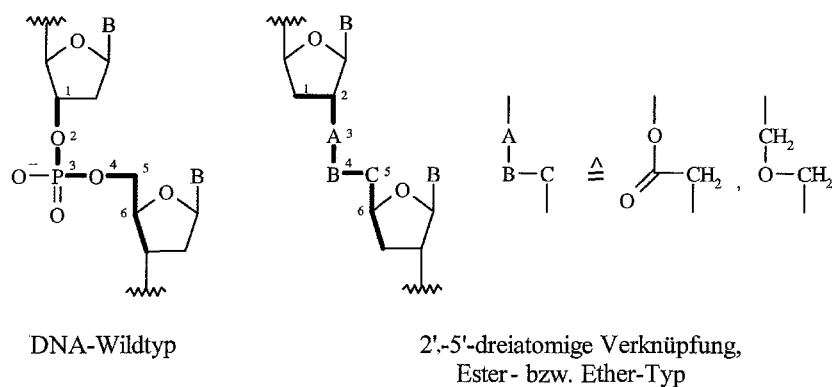


Abb. 1. Strukturvergleich von DNA mit 2',5'-dreiatomig verknüpften Nucleosiden

System wurde von uns ein Konzept von ‚Antisense‘-Nucleotiden mit einer dreiatomigen 2',5'-Carboxylatverknüpfung vorgestellt [6].

Obwohl in solchen Verbindungen die Anzahl der exozyklischen Kettenatome von vier (entsprechend dem natürlichen phosphatverknüpften System) auf drei reduziert ist, stimmt die Anzahl der Atome pro Verknüpfungseinheit (von C-3' bis zum C-3' des nächsten Ringes); mit 6 jener der natürlichen Nucleinsäuren überein, da das Ringatom C-2' im modifizierten System formal einem Kettenglied des natürlichen Oligonucleotids entspricht. Molekülmechanik- und Moleküldynamikrechnungen [7,8] ergaben, daß derartige modifizierte Oligonucleotide aufgrund ihrer Struktur mit natürlicher RNA paaren können. Biophysikalische Untersuchungen von Adenosindinucleotidanaloga mit einer dreiatomigen 2',5'-Carboxylatverknüpfung zeigten, daß diese mit natürlicher RNA wechselwirken und daher eine neue interessante Gruppe von ‚Antisense‘-ON ergeben können [6].

In dieser Arbeit berichten wir über die Synthese von 2',3'-Dideoxy-2'-hydroxymethyl-nucleosiden, die auch als Monomere für die Herstellung von Oligonucleotiden verwendet werden können, welche über eine Ethergruppe zwischen den Positionen 2' und 5' verknüpft sind.

Ergebnisse und Diskussion

Die Herstellung der Zielverbindungen erfolgte durch Totalsynthese. Als Ausgangsprodukt diente Verbindung **1**, welche ausgehend von (*S*)-Isopropylidenglycerol (Solketal), das in enantiomerenreiner Form durch Spaltung von Mannit [9] zugänglich und auch käuflich ist, erhalten wurde. Durch die Verwendung dieser ‚chiral pool‘ Verbindung war die gewünschte Absolutkonfiguration eines der drei Chiralitätszentren (C-4') in den Zielmolekülen **9a** bzw. **9b** bereits vorgegeben. (*S*)-Solketal wurde nach bekannten Vorschriften [7, 10] tosyliert. Anschließend wurde Cyanessigeste nach Deprotonierung mit NaH in Dimethylformamid mit diesem Tosylat unter Zugabe katalytischer Mengen an Natriumiodid zu **1** alkyliert, wobei ein 1:1-Diastereomergemisch entstand [7,10]. Durch Rühren der Verbindung **1** in Ethanol/wäßriger Salzsäure erfolgte eine Spaltung des Ketals. Das intermediär entstehende Diol zyklisierte spontan durch Umesterung zum Fünfringlacton **2a**.

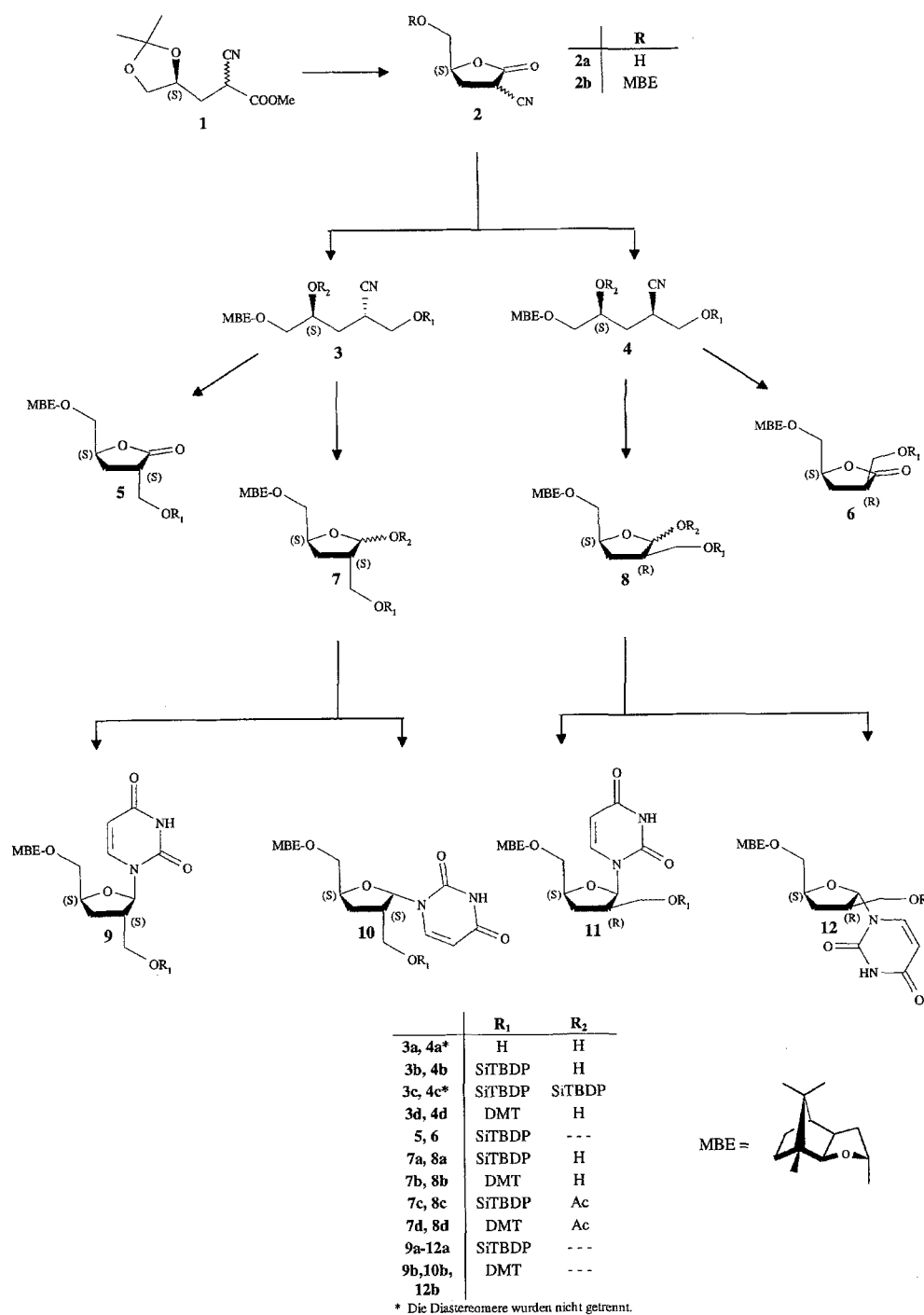


Abb. 2. Synthese von 2',3'-Dideoxy-2'-hydroxymethyl-nucleosiden

In der nun folgenden Synthesesequenz war eine Reduktion sowohl der Lactongruppe als auch der Nitrilgruppe vorgesehen, wobei einmal eine vollständige Reduktion zum Alkohol, im anderen Fall eine Reduktion zur Aldehydgruppe erfolgen mußte. Da sich Nitrilgruppen mittels *Dibal-H* relativ leicht selektiv zu

Aldehyden reduzieren lassen, sollte zuerst die Lactonestergruppe von **2** zum Alkohol reduziert werden. Dazu wurde zunächst die freie Hydroxylgruppe des Lactons **2a** mit einer acetalischen Schutzgruppe (*MBE*) blockiert [11]. Die Einführung einer Schutzgruppe auf dieser Stufe war erforderlich, um eine Differenzierung der beiden nach der Reduktion des Lactons vorliegenden primären Hydroxylgruppen zu gewährleisten. Die *MBE*-Schutzgruppe wurde ausgewählt, da von ihr erwartet werden konnte, daß sie unter den Reaktionsbedingungen der folgenden Umsetzungen stabil und unter milden Bedingungen ohne Nebenreaktionen abspaltbar sein sollte. Da diese Schutzgruppe überdies enantiomerenrein ist und bei ihrer Einführung kein acetalisches Diastereomerenmisch bildet, wird durch sie eine Trennung bereits gebildeter und im Laufe der Synthese noch entstehender Diastereomere keinesfalls erschwert, sondern in der Regel erleichtert bzw. überhaupt erst ermöglicht. Das geschützte Lacton **2b** wurde mit Natriumborhydrid zum Diastereomerenmisch **3a/4a** reduziert. Als Schutzgruppe für die neu generierte primäre Hydroxylgruppe erwiesen sich sowohl die Dimethoxytrityl- als auch die *tert*-Butyl-diphenylsilylgruppe als geeignet, da beide fast ausschließlich mit der primären Hydroxylgruppe reagierten und ihre selektive Abspaltung in Gegenwart der *MBE*-Schutzgruppe möglich war. Die Tritylierung erfolgte mit Dimethoxytritylchlorid in Dichlormethan/Pyridin. Die erhaltenen Diastereomere **3d** und **4d** ließen sich säulenchromatographisch trennen. Die Silylschutzung wurde mit *tert*-Butyl-diphenylsilylchlorid in *DMF*/Pyridin in Gegenwart einer doppelt molaren Menge an Imidazol durchgeführt. Dabei entstanden neben den erwarteten Verbindungen **3b** und **4b** auch die Lactone **5** und **6** und geringe Mengen der zweifach silylierten Diastereomere **3c** und **4c**. Die Auftrennung des Produktgemisches gelang säulenchromatographisch.

Zur Aufklärung der Konfiguration am C-3 der Lactone **5** und **6** wurden Molekülberechnungen und 2D-H,H-COSY-Spektren herangezogen. Dadurch war es einerseits möglich, ausgehend vom sterisch definierten Zentrum (C-5), dessen chemische Verschiebung aufgrund seiner Umgebung eindeutig zugeordnet werden konnte, den Kopplungsweg nachzuvollziehen. Andererseits gelang dadurch die Zuordnung der durch die aliphatischen Signale der *MBE*-Schutzgruppe überdeckten Protonen an C-4 (Abb. 3). Hilfreich für die Zuordnung war das vereinfachte Kopplungsmuster eines Protons des AB-Systems der entsprechenden CH₂-Gruppe in Verbindung **5**. Das Fehlen einer Kopplung im cross-peak von H_{4'}, war nach den Vermessungen der minimierten Struktur auf einen Diederwinkel H_{4'}-H₃ von ca. 94° zurückzuführen. H₄ hingegen wies alle möglichen Kopplungen auf, und der zugehörige cross-peak war daher sehr unübersichtlich strukturiert. Dies war aufgrund der gemessenen Diederwinkel auch zu erwarten. Bei Verbindung **6** wiesen beide Protonen des AB-Systems der Protonen an C-4 aufgrund der gegebenen Winkelverhältnisse alle Kopplungen auf. Trotzdem waren die cross-peaks gut strukturiert und die verschiedenen Kopplungen gut erkennbar. Somit gelang der Nachweis, daß das bevorzugt gebildete Produkt **5** die für den weiteren Syntheseweg benötigte Konfiguration aufwies. Versuche, diese Selektivität der Zyklisierungsreaktion (**5:6** = 5.9:1) präparativ zu nutzen und das Lacton **5** selektiv herzustellen, verliefen nicht erfolgreich.

Die Konfigurationszuordnung der Diastereomere **3b/4b** bzw. **3d/4d** erfolgte erst nach ihrer Trennung und Reduktion mit *Dibal-H* auf der Stufe der vier Lactole **7a** und **8a** bzw. **7b** und **8b**, deren NMR-Spektren aufgrund ihrer Ringstruktur und der damit eingeschränkten Zahl von möglichen Konformationen eine eindeutige Interpretation zuließen. Die Reduktion erfolgte in allen Fällen in wasserfreiem Toluol bei -65°C mit zwei Moläquivalenten *Dibal-H*. Bei der anschließenden Hydrolyse mit 8%iger Essigsäure wurden die Bedingungen so gewählt, daß die

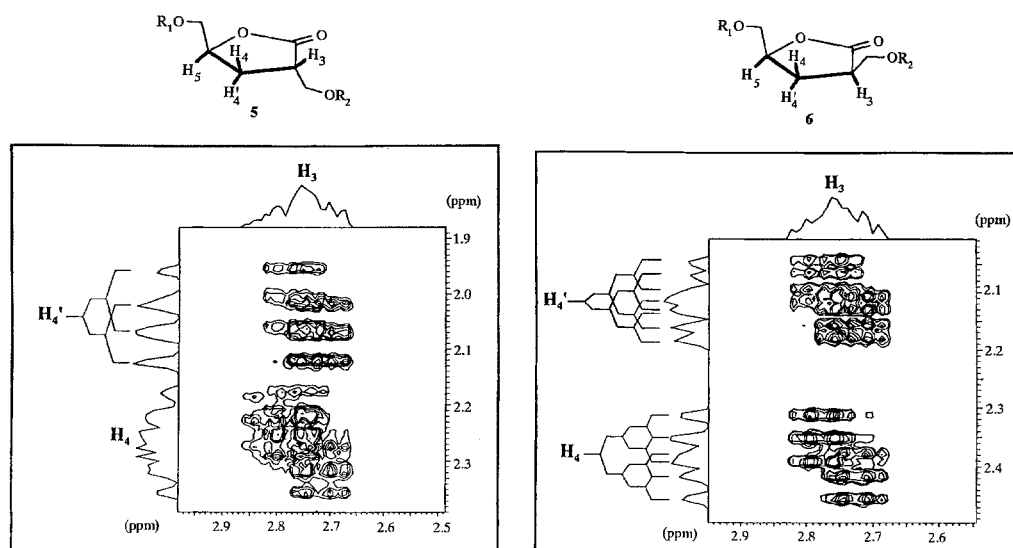


Abb. 3. Cross-peaks (H,H-COSY) von 3-H mit der 4-CH₂-Gruppe in **5** (links) und **6** (rechts)

Azidität des Reaktionsgemisches ausreichte, um den Produkt-*Dibal*-Komplex zu zerstören und den freigesetzten Aldehyd zum Lactol zu zyklisieren, ohne die säurelabilen Schutzgruppen (*DMT*, *MBE*) anzugreifen. Beim Hemiacetal-Ringschluß entstanden erwartungsgemäß Anomerengemische, wobei sich die jeweiligen Anteile an α - bzw. β -Anomerem leicht aus den unterschiedlichen Verschiebungen bzw. Kopplungskonstanten in den ¹H-NMR-Spektren für die Wasserstoffatome an C-2 wie folgt ermitteln ließen: **7a**: $\alpha:\beta = 1:6.4$, **7b**: $\alpha:\beta = 1:3.4$, **8a**: $\alpha:\beta = 1.5:1$, **8b**: $\alpha:\beta = 1:1$. Für die Aufklärung der Konfiguration am C-3 Atom der hergestellten Lactole, die unter Verwendung der vicinalen Kopplungskonstanten erfolgte, war eine Trennung der erhaltenen Anomerengemische nicht notwendig. Obwohl es bei unsubstituierten Fünfringen aufgrund der geringen Energiebarriere häufig schwerfällt, eine bevorzugte Konformation zu bestimmen, lagen die hergestellten Lactole, bedingt durch ihre voluminösen Schutzgruppen, offenbar in einer Vorzugskonformation vor, sodaß die Zuordnung der Konfigurationen von **7** und **8** aufgrund der unterschiedlichen Kopplungsmuster der Hemiacetal-Protonen der α - bzw. β -Anomeren möglich war. Ein weiteres Kriterium für die Zuordnung ergab sich aus der beobachteten Tieffeldverschiebung der Hemiacetal-Protonen der α -Anomere gegenüber den β -anomeren Produkten [12].

Nach den Newman-Projektionen (Abb. 4), die aus Molekülberechnungen resultierten, war beim β -Anomeren von **7a** aufgrund der *Karplus*-Beziehung nur die Kopplung mit dem Proton der Hydroxylgruppe zu erwarten. Beim α -Anomeren sollten aufgrund der vorliegenden Winkelverhältnisse beide vicinalen Kopplungen beobachtbar sein. Die abgebildeten Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren der charakteristischen Signale des Anomerengemisches **7a** bestätigten dies. Das Hemiacetal-proton des β -Anomeren trat als Dublett auf, das des α -Anomeren aufgrund ähnlicher Kopplungskonstanten der beiden vicinalen Kopplungen als ‚Pseudotriplett‘. Durch D₂O-Austausch gelang es, die Kopplung mit dem Hydroxylproton zu eliminieren und ³J_{AM} mit 4.6 Hz zu bestimmen. Beim Anomerengemisch **8a** ließ sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen den aufgrund der Molekülberechnungen zu erwartenden und in den Spektren beobachteten Kopplungsmustern

feststellen (Abb. 5). Die zu erwartende Kopplungskonstante ${}^3J_{AM}$ im β -Anomeren liegt nach der Karplus-Beziehung bei einem Diederwinkel von *ca.* 30° im Bereich von 4–5 Hz. Im Spektrum wurde für das Hemiactalproton ein dd-Kopplungsmuster eines AMX-Systems beobachtet und nach D_2O -Austausch eine Kopplungskonstante von 4.3 Hz bestimmt. Im α -Anomeren lag die zu erwartende Kopplungskonstante ${}^3J_{AM}$ in einer Größenordnung von 1–2 Hz. Das beobachtete Aufspaltungsmuster ließ sich mit ungefähr gleich großen Kopplungskonstanten ${}^3J_{AM}$ bzw. ${}^3J_{AX}$ erklären. Nach D_2O -Austausch wurde die Kopplungskonstante ${}^3J_{AM}$ mit 1.8 Hz bestimmt.

Nach der eindeutigen Strukturzuordnung wurden die Zuckerbausteine amini-
liert. Zur Aktivierung wurde jeweils die Hydroxylgruppe in wasserfreiem
Dichlormethan/Pyridin mit Acetylchlorid acetyliert, wobei nach chromatograph-

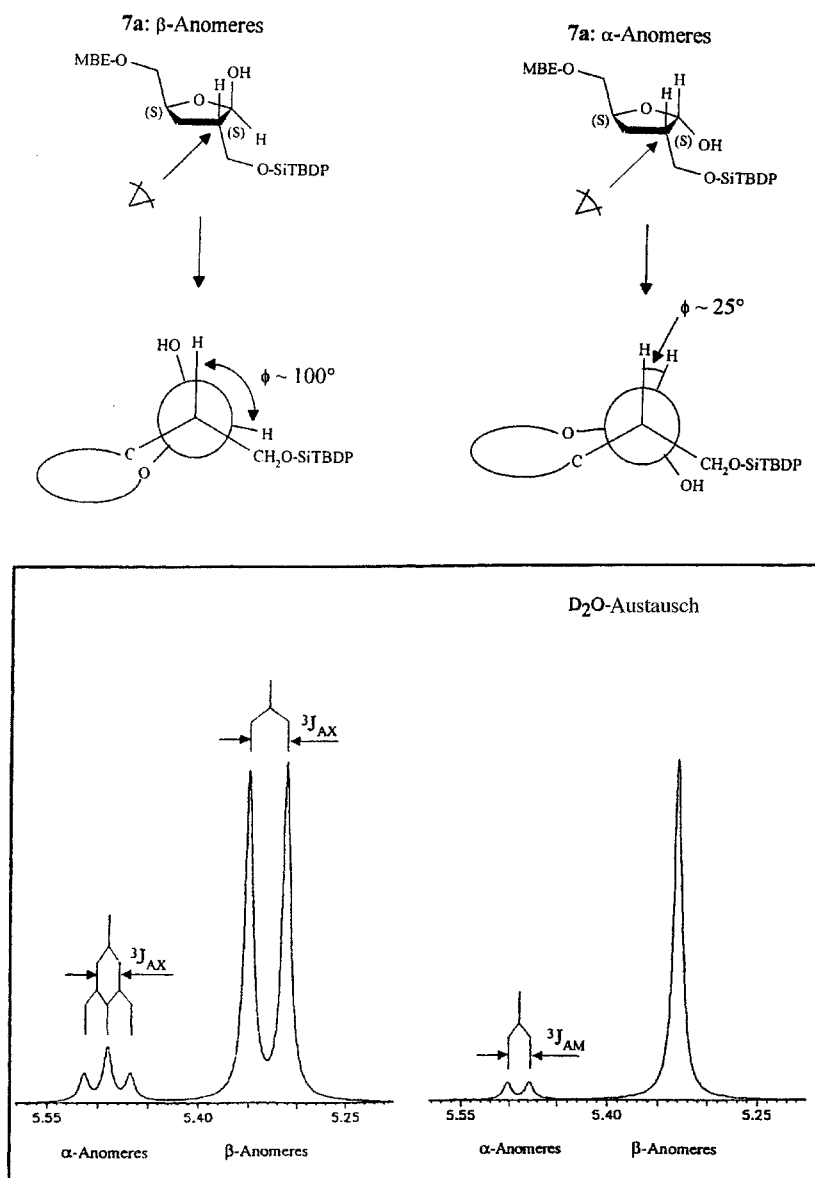


Abb. 4. Newman-Projektionen der Anomeren und Ausschnitte der 1H -NMR-Spektren von 7a

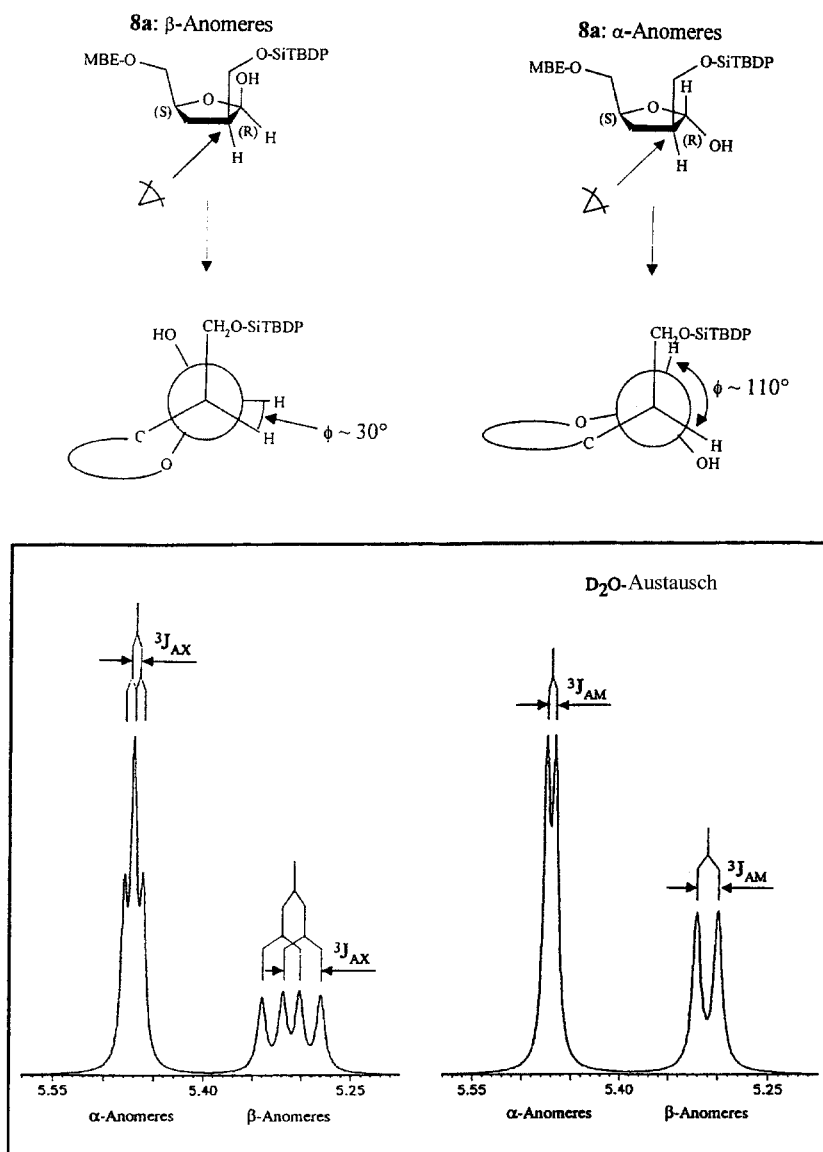


Abb. 5. Newman-Projektionen der Anomere und Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren von **8a**

ischer Reinigung die α/β -Anomerengemische der Produkte **7c**, **7d**, **8c** und **8d** in guter Ausbeute isoliert werden konnten.

Die acetylierten Zucker wurden schließlich in Gegenwart des *Vorbrüggen*-Katalysators (Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester, [13]) mit O²,O⁴-*Bis*(trimethylsilyl) urazil [14] umgesetzt, wobei – wie zu erwarten – bei der Verwendung dieses Katalysators kein N³-aminalisiertes Produkt entstand [15]. Durch Variation der Reaktionsparameter, vor allem der Temperatur, gelang es, die verschiedenen Nucleosidanaloga in guten Ausbeuten herzustellen und unter Erhalt aller Schutzgruppen zu isolieren. Während bei der Reaktion von **7c**, **7d** und **8c** die Anomere in den Verhältnissen **9a:10a** = 1:1, **9b:10b** = 5:2 und **11a:12a** = 1:4.1

gebildet und mittels Säulenchromatographie getrennt wurden, entstand bei der Amination von **8d** ausschließlich (>90%) das α -Anomere **12b**. Die Zuordnung der α/β -Anomeren **9/10** erfolgte mit Hilfe der unterschiedlichen chemischen Verschiebungen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Bei den α -Anomeren waren sowohl H-1' als auch H-4' deutlich gegen tiefes Feld verschoben. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Protonen in *syn*-Stellung zur Base stärker entschirmt sind als Protonen in *anti*-Stellung [16,17]. Während dieser Anisotropieeffekt der Base eine Tieffeldverschiebung von H-4' des α -Anomeren bewirkte, blieb das H-4' des β -Anomeren davon unbeeinflusst. Da die Tieffeldverschiebung des H-1' in α -anomeren Nucleosiden bereits beschrieben wurde [12], konnten die Zuordnungen zusätzlich durch einen Vergleich mit NMR-spektroskopischen Daten literaturbekannter Strukturen bestätigt werden [18]. Der Shieldingeffekt der Base auf H-4' war bei den α -anomeren Nucleosiden **12a** bzw. **12b** ebenfalls deutlich erkennbar. Die beobachtete Selektivität bei der Bildung von **11a/12a** bzw. die fast ausschließliche Bildung von **12b** war in Anbetracht der *cis*-Anordnung der beiden geschützten Hydroxymethylreste sicherlich sterisch bedingt.

Experimentelles

Allgemeine Angaben

Vakuumflashchromatographie (VFC) und Säulenchromatographie (SC) wurden mit Kieselgel 60 (Fa. Merck), Korngröße 0.04–0.063 mm, durchgeführt. Imprägniertes Kieselgel wurde durch einstündiges Rühren von Kieselgel in einer 10%igen Lösung von Triethylamin in Diethylether und anschließendes Absaugen und Trocknen hergestellt. Sämtliche Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien durchgeführt. Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck), Schichtdicke 0.2 mm, durchgeführt; Sichtbarmachung: UV (254 nm), Schütteln mit Jod/Kieselgel-Mischung, Besprühen mit Chromschwefelsäure bzw. Molybdato-Phosphorsäure (8%ige Lösung in Ethanol) und Erwärmen der Platte. 200 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und 50 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Bruker AC 200 - Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm relativ zu TMS angegeben. Aceton, Dichlormethan, Petrolether und Diethylether wurden vor der Verwendung destilliert. DMF wurde über ausgeglühtem Molsieb gelagert. Dichlormethan wurde von Phosphorpentoxid, Toluol von Natrium und Pyridin von Kalziumhydrid destilliert. Reagenzien und Lösungsmittel wurden in der für die organische Synthese handelsüblichen Qualität eingesetzt. Verwendete Abkürzungen: A = Aceton, D = Dichlormethan, E = Diethylether, PE = Petrolether, DMF = Dimethylformamid, DPTBSi = (1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl, DPTBSiCl = Chlor-(1,1-dimethylethyl)diphenylsilan, DMT = Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethyl, MBE = (3aR-(2 α , 3a α , 4 β , 7 β , 7a α))-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl, (MBE)₂O = (2S-(2 α (2R*, 3a'S*, 4'S*, 7'S*, 7a'S*), 3a α , 4b, 7b, 7a α))-2,2'-oxybis-(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran).

Bei der Zuordnung der NMR-Signale erfolgte die Numerierung der Titelverbindungen **9-12** nicht nach der üblichen Bezifferung für Nucleoside, sondern nach den CA-Richtlinien.

(4S)- α -Cyano-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-propionsäure, methylester (**1**, α -(R*/S*)-Diastereomergemisch)

23.4 g (975 mmol) Natriumhydrid wurden in 130 ml wasserfreiem DMF vorgelegt und bei 5°C mit 96.6 g (975 mmol) Cyanessigsäureethylester, gelöst in 100 ml wasserfreiem DMF, versetzt. Nach

1 h Rühren bei RT wurden 214.7 g (750 mmol) Tosylat [7,10], in 150 ml wasserfreiem DMF gelöst, bei RT zugetropft. Als ca. 20 % des Tosylats zugegeben worden waren, wurde die Reaktionslösung mit 22.5 g (150 mmol) Natriumiodid versetzt. Nach beendeter Tosylatzugabe wurde das Reaktionsgemisch 3 h auf 110 °C erwärmt und anschließend weitere 13 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Diethylether und NaHCO₃-Lösung verteilt, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels VFC (1.3 kg Kieselgel, *E:PE* = 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 103.9 g (65%); farbloses Öl; zwei Diastereomere; DC: *E:PE* = 2:1, *R_f* = 0.42; Sdp.: 105 °C/0.01 torr (Luftbad); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.49–4.2 (m, 1H, CH-CN), 4.19–3.98 (m, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72–3.5 (m, 2H, 5-CH₂), 2.32–2.02 (m, 2H, CH-CH₂-CH), 1.39/1.31 (2s, 6H, C(CH₃)₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 166.23/166.01 (2s, CO, 2 Diast.), 116.11/115.78 (2s, CN, 2 Diast.), 109.66 (s, 2-C), 72.49/72.28 (2d, 4-C, 2 Diast.), 68.97/68.9 (2t, 5-C, 2 Diast.), 53.31 (q, OCH₃), 42.8/41.23 (2d, 7-C, 2 Diast.), 34.45/34.19 (2t, 6-C, 2 Diast.), 26.82/26.66/25.47 (3q, 2CH₃, 2 Diast.); C₁₀H₁₅NO₄ (213.23); ber.: C 56.33, H 7.09, N 6.57; gef.: C 56.58, H 6.81, N 6.34.

(5S)-Tetrahydro-5-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-furancarbonitril (2a, 3-(cis/trans)-Diastereomergemisch)

49.1 g (230 mmol) **1** wurden in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 300 ml Ethanol gelöst und mit 1.95 ml konz. HCl versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch eingedampft und dreimal mit Benzol abgeschleppt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und auf 60 g Kieselgel niedergeschlagen. Nach Reinigung mittels VFC (330 g Kieselgel, *E*, später *E/MeOH* (3%)) wurden 16.7 g (51.5%) **2a** als farbloses Öl erhalten.

2 Diastereomere; DC: *E, R_f* = 0.19; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.87–4.6 (m, 1H, CH-O), 4.15–3.55 (m, 3H/ 2H, CH₂-OH; 1H, CH-CN), 2.9–2.25 (m, 2H, CH-CH₂-CH); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 169.91/169.53 (2s, CO, 2 Diast.), 116.52 (s, CN), 80.67/80.02 (2d, 5-C, 2 Diast.), 62.47/61.38 (2t, CH₂OH, 2 Diast.), 32.35/31.87 (2d, 3-C, 2 Diast.), 28.34/27.85 (2t, 4-C, 2 Diast.).

(2R-(2α(5S),3αα, 4β, 7β,7αα))-Tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-oxo-3-furancarbonitril (2b, 3-(R*/S*)-Diastereomergemisch)*

19.36 g (137.2 mmol) **2a** wurden in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 30.83 g (82.3 mmol) (MBE)₂O und einer katalytischen Menge Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Nach 6 h wurde das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und NaHCO₃-Lösung verteilt, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels VFC (500 g Kieselgel, *E:PE* = 1:1 wurden 32 g (71%) **2b** als farbloses Öl erhalten.

2 Diastereomere; DC: *E, R_f* = 0.5; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.14 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, 2'-H, erstes Diast.), 4.99 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, 2'-H, zweites Diast.), 4.88–4.64 (m, 1H, 5-H), 4.18–3.34 (m, 4H, 7a'-H, MBE-OCH₂, 3-H), 2.82–0.75 (m, 19H, H_{aliph.}), darin 4-CH₂, 0.96/0.94/0.81 (3s, 3 CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 168.59/167.99 (2s, CO, 2 Diast.), 115.38/115.18 (2s, CN, 2 Diast.), 105.13/104.55 (2d, 2'-C, 2 Diast.), 91.32/91.28 (2d, 7a'-C, 2 Diast.), 78.33/77.6 (d, 5-C, 2 Diast.), 66.96/66.37 (2t, MBE-OCH₂, 2 Diast.), 48.22/48.16 (2d, 4'-C, 2 Diast.), 47.45 (s, 7'-C), 46.78 (s, 8'-C), 45.46/45.32 (2d, 3a'-C, 2 Diast.), 38.62/38.28 (2t, 3'-C, 2 Diast.), 32.14/32.04 (2t, 6'-C, 2 Diast.), 31.86/31.68 (2d, 3-C, 2 Diast.), 29.80 (t, 4-C), 28.22/28.16 (2t, 5'-C, 2 Diast.), 22.7/20.27 (2q, 2 CH₃), 11.42/11.34 (2q, 7'-CH₃, 2 Diast.); C₁₈H₂₅NO₄ (319.4); ber.: C 67.69, H 7.89, N 4.39; gef.: C 67.31, H 7.91, N 4.36.

(2*R*-(2*α*(4*S**),3*αα*,4*β*,7*β*,7*αα*))-4-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)pentannitril (**3a/4a** 2-(*R**/*S**)-Diastereomergemisch)

4.12 g (12.9 mmol) **2b** wurden in 50 ml Isopropanol gelöst und bei RT mit 488 mg (12.9 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 3.5 h wurde das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels VFC (50 g Kieselgel, *E:PE* = 2:1) wurden 3.2 g (77%) **3a/4a** als farbloses Öl erhalten.

2 Diastereomere; DC: *E*, *R_f* = 0.46; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.18–5.07 (m, 1H, 2'-H), 4.0–3.23 (m, 6H, 7a'-H, 4-H, CH₂-OH, CH₂O-MBE), 3.16–2.97 (m, 1H, 2-H), 2.46–0.8 (m, 19H, H_{aliph.}, darin 3-CH₂, 0.99/0.95/0.83 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 120.51 (s, CN), 106.19/106.10 (2d, 2'-C, 2 Diast.), 91.44/91.39 (2d, 7a'-C, 2 Diast.), 72.06/71.89 (2t, CH₂O-MBE, 2 Diast.), 68.29/67.43 (2d, 4-C, 2 Diast.), 62.90/61.82 (2t, CH₂-OH, 2 Diast.), 48.34 (t, 4'-C); 47.59 (s, 7'-C), 46.81 (s, 8'-C), 45.71 (d, 3a'-C), 38.43 (t, 3'-C), 32.9/32.29 (2t, 3-C, 2 Diast.), 32.15 (t, 6'-C), 32.05/31.41 (2d, 2-C, 2 Diast.), 28.65 (t, 5'-C), 22.69/20.22 (2q, 2 CH₃), 11.34 (q, 7'-CH₃); C₁₈H₂₉NO₄ · 0.2 CH₂Cl₂ (340.42); ber.: C 64.22, H 8.71, N 4.11; gef.: C 64.02, H 8.36, N 4.12.

(2*R*-(2*α*(2*R**,4*S**),3*αα*,4*β*,7*β*,7*αα*))-2-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-5-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)pentannitril (**3b**) und (2*R*-(2*α*(2*S**,4*S**), 3*αα*,4*β*,7*β*,7*αα*))-2-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-5-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)pentannitril (**4b**)

Zu einer Lösung von 5.82 g (18 mmol) **3a/4a** in wasserfreiem DMF/Pyridin (2/1) wurden 2.45 g (36 mmol) Imidazol zugegeben und bei 0°C 4.95 g (18 mmol) DPTBSiCl zugetropft. Nach 3 h Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch zwischen Diethylether und NaHCO₃-Lösung verteilt, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Sowohl die Abtrennung der Nebenprodukte **5/6** und **3c/4c** (1 kg Kieselgel, *D:A* = 99.5:0.5) als auch die Diastereomertrennung von **3b** und **4b** (600 g Kieselgel, *E:PE* = 1:1) erfolgte säulenchromatographisch. Dabei wurden 300 mg **3c/4c**, 970 mg **5/6**, 4.80 g **3b**, 730 mg Mischfraktion **3b/4b** und 3.27 g **4b** erhalten. Ausbeute: 8.8 g (87%) bezogen auf **3b/4b**; DC: *D:A* = 99.5:0.5, *R_f* = 0.88 (**3c/4c**), 0.56 (**6**), 0.52 (**5**), 0.34 (**3b**), 0.32 (**4b**).

3b: Farbloser Schaum; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.74–7.60 (m, 4H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.52–7.33 (m, 6H, H_{arom.}, DPTBSi), 5.13–5.05 (m, 1H, 2'-H), 4.01–3.60 (m, 5H, 7a'-H, 4-H; DPTBSi-OCH₂, 5-H), 3.39 (dd, 1H, 5-H), 3.22–3.02 (m, 1H, 2-H), 2.96 (d, 1H, OH, austauschbar mit D₂O), 2.38–0.73 (m, 28H, H_{aliph.}, darin 3-CH₂, 1.09 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.98/0.94/0.81 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 135.49/132.61/132.55/129.86/127.76 (C_{arom.}, DPTBSi), 120.56 (s, CN), 106.10 (d, 2'-C), 91.37 (d, 7a'-C), 72.12 (t, 5-CH₂), 67.91 (d, 4-C), 63.88 (t, DPTBSi-OCH₂), 48.38 (d, 4'-C), 47.61 (s, 7'-C), 46.87 (s, 8'-C), 45.79 (d, 3a'-C), 38.51 (t, 3'-C), 32.73 (t, 3-C), 32.20 (t, 6'-C), 31.67 (d, 2-C), 28.74 (t, 5'-C), 26.66 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.78/20.31 (2q, 2 CH₃), 19.17 (s, C(CH₃)₃), 11.44 (q, 7'-CH₃); C₃₄H₄₇NO₄Si (561.83); ber.: C 72.69, H 8.43, N 2.49; gef.: C 72.53, H 8.14, N 2.69.

4b: Farbloser Schaum; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.76–7.57 (m, 4H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.52–7.32 (m, 6H, H_{arom.}, DPTBSi), 5.13–5.04 (m, 1H, 2'-H), 3.91 (d, 1H, 7a'-H), 3.85–3.56 (m, 4H, DPTBSi-OCH₂, 4-H, 5-H), 3.42 (dd, 1H, 5-H), 3.17 (d, 1H, OH, austauschbar mit D₂O), 3.08–2.89 (m, 1H, 2-H), 2.40–0.75 (m, 28H, H_{aliph.}, darin 3-CH₂, 1.10 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.0/0.96/0.82 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 135.46/135.43/132.58/132.49/129.83/127.72 (C_{arom.}, DPTBSi), 121.08 (s, CN), 106.28 (d, 2'-C), 91.38 (d, 7a'-C), 71.95 (t, 5-CH₂), 67.50 (d, 4-C), 62.63 (t, DPTBSi-OCH₂), 48.35 (d, 4'-C), 47.60 (s, 7'-C), 46.80 (s, 8'-C), 45.73 (d, 3a'-C), 38.45 (t, 3'-C), 32.12 (t, 3-C), 32.0 (t, 6'-C), 30.80 (d, 2-C), 28.66 (t, 5'-C), 26.62 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.71/20.24 (2q, 2 CH₃),

19.12 (s, C(CH₃)₃), 11.33 (q, 7'-CH₃); C₃₄H₄₇NO₄Si (561.83); ber.: C 72.69, H 8.43, N 2.49; gef.: C 72.44, H 8.12, N 2.78.

(2*R*-(2α(3*S**,5*S**),3αα,4β,7β,7αα))-3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-4,5-dihydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-furan-2(3*H*)-on (**5**)

Farbloses Öl; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.75–7.58 (m, 4H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.51–7.32 (m, 6H, H_{arom.}, DPTBSi), 5.20–5.10 (m, 1H, 2'-H), 4.66–4.48 (m, 1H, 5-H), 4.01 (dd, 1H, DPTBSi-OCH₂), 3.96–3.74 (m, 3H, MBE-OCH₂, 7a'-H, DPTBSi-OCH₂), 3.51 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 2.91–2.72 (m, 1H, 3-H), 2.48–0.78 (m, 28H, H_{aliph.}, darin 2.33–2.18 (m, 1H, 4-H), 2.14–1.96 (m, 1H, 4-H), 1.05 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.98/0.96/0.80 (3s, 3 CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 176.41 (s, CO), 135.56/135.38/133.10/132.65/129.68/127.62 (C_{arom.}, DPTBSi), 105.29 (d, 2'-C), 91.19 (d, 7a'-C), 77.39 (d, 5-C), 68.57 (t, MBE-OCH₂), 61.69 (t, DPTBSi-OCH₂), 48.28 (d, 4'-C); 47.49 (s, 7'-C), 46.87 (s, 8'-C), 45.68 (d, 3a'-C), 42.95 (d, 3-C), 38.43 (t, 3'-C), 32.25 (t, 6'-C), 28.74 (t, 5'-C), 27.14 (d, 4-C), 26.68 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.76/20.34 (2q, 2 CH₃), 19.14 (s, C(CH₃)₃), 11.50 (q, 7'-CH₃); C₃₄H₄₆O₅Si · 0.4 CH₂Cl₂ (600.79); ber.: C 69.23, H 7.90; gef.: C 69.53, H 7.81.

(2*R*-(2α(3*R**,5*S**),3αα,4β,7β,7αα))-3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-4,5-dihydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2(3*H*)-on (**6**)

Farbloses Öl; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.73–7.57 (m, 4H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.50–7.29 (m, 6H, H_{arom.}, DPTBSi), 5.18–5.08 (m, 1H, 2'-H), 4.79–4.60 (m, 1H, 5-H), 4.03 (dd, 1H, DPTBSi-OCH₂), 3.94–3.71 (m, 3H, MBE-OCH₂, 7a'-H, DPTBSi-OCH₂), 3.42 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 2.90–2.72 (m, 1H, 3-H), 2.52–0.73 (m, 28H, H_{aliph.}, darin 2.44–2.29 (m, 1H, 4-H), 2.16–1.97 (m, 1H, 4-H), 1.05 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.98/0.95/0.80 (3s, 3 CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 177.65 (s, CO), 135.53/135.37/133.11/132.54/129.70/129.67/127.63 (C_{arom.}, DPTBSi), 104.89 (d, 2'-C), 91.14 (d, 7a'-C), 77.42 (d, 5-C), 68.12 (t, MBE-OCH₂), 62.89 (t, DPTBSi-OCH₂), 48.25 (d, 4'-C); 47.46 (s, 7'-C), 46.85 (s, 8'-C), 45.59 (d, 3a'-C), 42.44 (d, 3-C), 38.55 (t, 3'-C), 32.18 (t, 6'-C), 28.68 (t, 5'-C), 27.13 (d, 4-C), 26.65 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.75/20.35 (2q, 2 CH₃), 19.13 (s, C(CH₃)₃), 11.46 (q, 7'-CH₃); C₃₄H₄₆O₅Si (562.82); ber.: C 72.56, H 8.24; gef.: C 72.63, H 8.49.

(2*R*-(2α(4*S**),3αα,4β,7β,7αα))-4-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)-2-(((1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)-pentannitril (**3c/4c**, 2-(*R**/*S**)-Diastereomeregemisch)

Farbloses Öl; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.79–7.52 (m, 8H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.50–7.22 (m, 12H, H_{arom.}, DPTBSi), 4.82 (d, 1H, 2'-H, erstes Diast.), 4.63 (d, 1H, 2'-H, zweites Diast.), 4.12–3.82 (m, 1H, 4-H, 2 Diast.), 3.77 (d, 1H, 7a'-H, erstes Diast.), 3.73–3.1 (m, 5H, 7a'-H, zweites Diast., 5-CH₂, 2 Diast., DPTBSi-OCH₂, 2 Diast.); 3.1–2.84 (m, 1H, 2-H, 2 Diast.), 2.20–0.68 (m, 37H, H_{aliph.}, darin 3-CH₂, 2 Diast., 1.08/1.03/1.0 (3s, 3 CH₃, *t*-Butyl), 0.95/0.91 (2s, 8'-CH₃, erstes Diast.), 0.90/0.87 (2s, 8'-CH₃, zweites Diast.), 0.77 (s, 7'-CH₃, erstes Diast.), 0.74 (s, 7'-CH₃, zweites Diast.); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 135.88/135.64/135.61/135.55/135.47/134.17/133.66/133.17/132.91/132.55/129.73/129.55/129.37/127.73/127.69/127.61/127.39/127.28 (C_{arom.}, DPTBSi), 121.22 (s, CN, erstes Diast.), 120.56 (s, CN, zweites Diast.), 104.71 (d, 2'-C), 91.0/90.9 (2d, 7a'-C, 2 Diast.), 70.02 (t, 5-C, zweites Diast.), 70.02 (d, 4-C, zweites Diast.), 69.49 (t, 5-C, erstes Diast.), 69.16 (d, 4-C, erstes Diast.), 63.93 (t, DPTBSi-OCH₂, erstes Diast.), 62.66 (t, DPTBSi-OCH₂, zweites Diast.), 48.21 (d, 4'-C), 47.42/47.34 (2s, 7'-C, 2 Diast.), 46.83 (s, 8'-C), 45.71/45.63 (2d, 3a'-C, 2 Diast.), 38.17/37.95 (2t, 3'-C, 2 Diast.), 34.14 (t, 3-C, zweites Diast.), 33.53 (t, 3-C, erstes Diast.), 32.21 (t, 6'-C), 31.35

(d, 2-C, zweites Diast.), 30.08 (d, 2-C, erstes Diast.), 28.75 (t, 5'-C), 26.93 (q, CH₃, *t*-Butyl), 26.84 (2q, 2 CH₃, *t*-Butyl), 26.57 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.78/20.35 (2q, 8'-CH₃), 19.4/19.19/19.11 (3s, C(CH₃)₃), 11.52 (q, 7'-CH₃); C₅₀H₆₅NO₄Si · 0.82 H₂O (815.02); ber.: C 73.69, H 8.24, N 1.72; gef.: C 73.67, H 8.08, N 1.99.

(2*R*-(2α(2*R**,4*S**),3αα,4β,7β,7αα))-2-((Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-4-hydroxy-5-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)pentannitril (**3d**) und (2*R*-(2α(2*S**,4*S**),3αα,4β,7β,7αα))-2-((Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-4-hydroxy-5-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)pentannitril (**4d**)

Eine Lösung von 600 mg (1.85 mmol) **3a/4a** und 784 mg (2.41 mmol) 4,4'-Dimethoxytritylchlorid in wasserfreiem Dichlormethan/Pyridin (2/1) wurde bei RT 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Dichlormethan und NaHCO₃-Lösung verteilt, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels SC (130 g Kieselgel, *E:PE* = 1:1) wurden 420 mg (37%) **3d**, farbloser Schaum, 310 mg (26%) Mischfraktion **3d/4d** und 240 mg (21%) **4d**, farbloser Schaum, erhalten. DC: *E:PE* = 3:1 *R_f* = 0.5 (**3d**), 0.44 (**4d**).

3d: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.52–7.11 (m, 9H, H_{arom.}, *DMT*), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H_{arom.}, *DMT*), 5.08 (m, 1H, 2'-H), 4.0–3.6 (m, 1H, 4-H), 3.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H 7a'-H), 3.76 (s, 6H, *DMT*-OCH₃), 3.67 (d, *J* = 10.7 Hz, zus. Feinkopplung, 1H, 5-H), 3.45–3.0 (m, 4H, 5-H, CH₂O-*DMT*, 2-H), 2.4–0.8 (m, 19H, H_{aliph.}, darin 3-CH₂, 0.96/0.94/0.81 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 158.47 (s, C_{arom.}, CH₃O-C(Ph)), 144.26/135.47/129.88/127.94/127.79/126.9 (C_{arom.}, *DMT*), 120.82 (s, CN), 113.2 (d, C_{arom.}, *DMT*), 105.99 (d, 2'-C), 91.31 (d, 7a'-C), 86.33 (s, C(Ph)₃), 71.99 (t, 5-CH₂), 67.83 (d, 4-C), 63.22 (t, CH₂O-*DMT*), 55.05 (q, *DMT*-OCH₃), 48.43 (d, 4'-C), 47.55 (s, 7'-C), 46.83 (s, 8'-C), 45.75 (d, 3a'-C), 38.46 (t, 3'-C), 33.1 (t, 3-C), 32.16 (t, 6'-C), 29.47 (d, 2-C), 29.7 (t, 5'-C), 22.75/20.28 (2q, 2 CH₃), 11.4 (q, 7'-CH₃); C₃₉H₄₇NO₆ (625.81); ber.: C 74.85, H 7.57, N 2.24; gef.: C 74.56, H 7.54, N 2.29.

4d: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5–7.15 (m, 9H, H_{arom.}, *DMT*), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H_{arom.}, *DMT*), 5.05 (m, 1H, 2'-H), 3.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 7a'-H), 3.77 (s, 6H, *DMT*-OCH₃), 3.65–3.45 (m, 2H, 4-H, 5-H), 3.42–3.2 (m, 3H, 5-H, CH₂O-*DMT*), 3.02–2.85 (m, 1H, 2-H), 2.4–0.78 (m, 19H, H_{aliph.}, darin 3-CH₂, 0.96/0.93/0.79 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 158.54 (s, C_{arom.}, CH₃O-C(Ph)), 144.31/135.45/129.92/127.99/127.86/126.88 (C_{arom.}, *DMT*), 121.36 (s, CN), 113.18 (d, C_{arom.}, *DMT*), 106.32 (d, 2'-C), 91.41 (d, 7a'-C), 86.39 (s, C(Ph)₃), 71.97 (t, 5-CH₂), 67.44 (d, 4-C), 61.9 (t, CH₂O-*DMT*), 55.11 (q, *DMT*-OCH₃), 48.43 (d, 4'-C), 47.67 (s, 7'-C), 46.87 (s, 8'-C), 45.81 (d, 3a'-C), 38.52 (t, 3'-C), 33.62 (t, 3-C), 32.19 (t, 6'-C), 28.7 (d, 2-C; t, 5'-C), 22.79/20.31 (2q, 2 CH₃), 11.4 (q, 7'-CH₃); C₃₉H₄₇NO₆ (625.81); ber.: C 74.85, H 7.57, N 2.24; gef.: C 74.73, H 7.42, N 2.32.

(2*R*-(2α(3*S**,5*S**),3αα,4β,7β,7αα))-3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol (**7a**, 2-(*R**/*S**) – Diastereomerengemisch)

5.07 g (9.02 mmol) **3b** wurden in wasserfreiem Toluol gelöst, auf –65°C abgekühlt und mit 6.01 ml (9.02 mmol) einer 1.5 *M* *Dibal*-H-Lösung in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor weitere 6.01 ml (9.02 mmol) der *Dibal*-H-Lösung zuge tropft wurden. Nach 1.5 h Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionslösung auf ein Gemisch aus 8%iger Essigsäure und Diethylether geleert. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels SC (600 g Kieselgel, *D:A* = 96:4) wurden 4.03 g (79%) **7a** als farbloser Schaum erhalten.

Verhältnis $\alpha:\beta = 1:6.4$ (aus $^1\text{H-NMR-Integral}$); DC: $D:A = 94:6$, $R_f = 0.56$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.77\text{--}7.55$ (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), $7.51\text{--}7.31$ (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 5.49 (dd, 1H, 2-H, α), 5.33 (d, 1H, 2-H, β), $5.21\text{--}5.06$ (m, 1H, 2'-H, α/β), $4.51\text{--}4.36$ (m, 1H, 5-H, α), $4.35\text{--}4.19$ (m, 1H, 5-H, β), $3.98\text{--}3.88$ (m, 1H, 7a'-H, α/β), $3.87\text{--}3.73$ (m, 1H, *MBE-OCH₂*, α/β), $3.69\text{--}3.45$ (m, 2H, *DPTBSi-OCH₂*, α/β), $3.43\text{--}3.20$ (m, 1H, *MBE-OCH₂*, α/β), $2.52\text{--}2.32$ (m, 1H, 3-H, α/β), $2.31\text{--}0.74$ (m, 28H, $\text{H}_{\text{aliph.}}$, darin 4- CH_2 , α/β , 1.05 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.99/0.97/0.81 (3s, 3 CH_3)); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 135.50/133.46/129.73/129.63/127.65$ ($\text{C}_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 105.16 (d, 2'-C), 100.62 (d, 2-C, β), 98.98 (d, 2-C, α), 91.23/91.14 (2d, 7a'-C, α/β), 78.22 (d, 5-C, β), 77.20 (d, 5-C, α), 69.54 (t, *MBE-OCH₂*, α), 69.19 (t, *MBE-OCH₂*, β), 64.22 (t, *DPTBSi-OCH₂*, β), 62.64 (t, *DPTBSi-OCH₂*, α), 53.38 (d, 3-C, α), 50.20 (d, 3-C, β), 48.35 (d, 4'-C), 47.60 (s, 7'-C), 47.0 (s, 8'-C), 45.86/45.60 (2d, 3a'-C, α/β), 38.61 (t, 3'-C), 32.38/32.23 (2t, 6'-C, α/β), 28.75 (t, 5'-C), 28.18 (t, 4-C, α), 27.18 (t, 4-C, β), 26.77 (3q, 3 CH_3 , *t*-Butyl), 22.85/20.45 (2q, 2 CH_3), 19.19 (s, *C*(CH_3)), 11.64/11.56 (2q, 8'- CH_3 , α/β); $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$ (564.84); ber.: C 72.30, H 8.57; gef.: C 72.06, H 8.38.

(2*R*-(2 α (3*S**,5*S**),3 α ,4 β ,7 β ,7 α))-3-((Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol (**7b**, 2-(*R**/*S**)-Diastereomerengemisch)

7b wurde aus 210 mg (0.34 mmol) **3d** und 0.44 ml (0.68 mmol) einer 1.5 *M* *Dibal*-H-Lösung in Toluol nach der Vorschrift für **7a** hergestellt; Reinigung: SC (13 g Kieselgel, $D:A = 97.5:2.5$), Ausbeute: 190 mg (89%).

Farbloser Schaum; Verhältnis $\alpha:\beta = 1:3.4$ (aus $^1\text{H-NMR-Integral}$); DC: $D:A = 11.5:1$, $R_f = 0.38$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.5\text{--}7.13$ (m, 9H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, *DMT*), $6.91\text{--}6.77$ (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, *DMT*), $5.59\text{--}5.48$ (m, 1H, 2-H, α), $5.37\text{--}5.28$ (m, 1H, 2-H, β), $5.1\text{--}5.19$ (m, 1H, 2'-H, α/β), $4.52\text{--}4.33$ (m, 1H, 5-H, α), $4.32\text{--}4.16$ (m, 1H, 5-H, β), $3.95\text{--}3.82$ (m, 1H, 7a'-H, α/β), $3.85\text{--}3.72$ (m, 1H, *MBE-OCH₂*, β), 3.8 (s, 6H, *DMT-OCH₃*), $3.65\text{--}3.53$ (m, 1H, *MBE-OCH₂*, α), $3.37\text{--}3.25$ (m, 1H, *MBE-OCH₂*, α), $3.35\text{--}3.19$ (m, 1H, *MBE-OCH₂*, β), $3.09\text{--}2.88$ (m, 2H, *DMT-OCH₂*, α/β), $2.57\text{--}2.40$ (m, 1H, 3-H, α/β), $2.4\text{--}0.79$ (m, 19H, $\text{H}_{\text{aliph.}}$, darin 4- CH_2 von α , $2.12\text{--}1.94$ (m, 1H, 4-H, β), $1.8\text{--}1.61$ (m, 1H, 4-H, β), 0.97/0.95/0.81 (3s, 3 CH_3)); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 157.99$ (s, $\text{C}_{\text{arom.}}$, $\text{CH}_3\text{O-C(Ph)}$), 144.85/136.04/129.99/128.14/127.73/126.65/113.17/113.03 ($\text{C}_{\text{arom.}}$, *DMT*), 105.19 (d, 2'-C), 101.04 (d, 2-C, β), 98.74 (d, 2-C, α), 91.25 (d, 7a'-C, α/β), 85.99 (s, *DMT*), 78.22 (d, 5-C), 69.6 (t, *MBE-OCH₂*, α), 69.38 (t, *MBE-OCH₂*, β), 63.74 (t, *DMT-OCH₂*, β), 62.15 (t, *DMT-OCH₂*, α), 55.13 (q, *DMT-OCH₃*), 48.40 (d, 3-C), 48.25 (d, 4'-C), 47.55 (s, 7'-C), 46.96 (s, 8'-C), 45.9/45.6 (2d, 3a'-C), 38.63 (t, 3'-C), 32.42/32.27 (2t, 6'-C), 28.87 (t, 5'-C), 28.08 (t, 4-C), 22.87/20.47 (2q, 2 CH_3), 11.66 (q, 7'- CH_3); $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{O}_7 \cdot 1.7 \text{H}_2\text{O}$ (659.8); ber.: C 71.00, H 7.86; gef.: C 70.99, H 7.53.

(2*R*-(2 α (3*S**,5*S**),3 α ,4 β ,7 β ,7 α))-3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol, acetat (**7c**, 2-(*R**/*S**)-Isomerengemisch)

3.91 g (6.92 mmol) **7a** wurden in wasserfreiem Dichlormethan/Pyridin (2/1) gelöst und bei RT mit 0.59 ml (8.31 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach 15 min wurde die Reaktionslösung zwischen Dichlormethan und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels SC (600 g Kieselgel, $D:A = 75:1$) wurden 3.03 g (72%) **7c** als farbloses Öl erhalten.

Verhältnis $\alpha:\beta = 1:3.9$; DC: $D:A = 96:4$, $R_f = 0.79$ bzw. 0.77; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.69\text{--}7.57$ (m, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), $7.49\text{--}7.31$ (m, 6H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 6.4 (d, 1H, 2-H, α), 6.28 (s, 1H, 2-H, β), $5.17\text{--}5.08$ (m, 1H, 2'-H, α/β), $4.48\text{--}4.31$ (m, 1H, 5-H, α), $4.41\text{--}4.19$ (m, 1H, 5-H, β), $3.92\text{--}3.83$ (m, 1H, 7a'-H, α/β), $3.78\text{--}3.24$ (m, 4H, *MBE-OCH₂*, α/β , *DPTBSi-OCH₂*, α/β), $2.77\text{--}2.52$

(m, 1H, 3-H, α/β), 2.39–0.77 (m, 31H, $H_{\text{aliph.}}$, darin 4-CH₂, α/β , 2.04 (s, 3H, CO-CH₃, β), 1.95 (s, 3H, CO-CH₃, α), 1.04 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.99/0.97/0.8 (3s, 3 CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 169.97 (s, CO), 135.41/133.19/133.07/129.61/127.6 ($C_{\text{arom.}}$, DPTBSi), 105.1 (d, 2'-C), 100.63 (d, 2-C, β), 97.61 (d, 2-C, α), 91.06 (d, 7a'-C), 79.94 (d, 5-C, β), 78.27 (d, 5-C, α), 70.35 (t, MBE-OCH₂, β), 68.8 (t, MBE-OCH₂, α), 63.2 (t, DPTBSi-OCH₂, β), 62.23 (t, DPTBSi-OCH₂, α), 48.26 (d, 4'-C), 47.62 (s, 7'-C), 47.46 (s, 8'-C), 46.86 (d, 3a'-C), 45.79 (d, 3-C, β), 45.1 (d, 3-C, α), 38.44 (t, 3'-C), 32.3 (t, 6'-C), 28.76 (t, 5'-C), 28.13 (t, 4-C), 26.64 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.77/20.33 (2q, 2 CH₃), 21.35 (q, CO-CH₃, β), 21.08 (q, CO-CH₃, α), 19.07 (s, C(CH₃)₃), 11.56 (q, 7'-CH₃); C₃₆H₅₀O₆Si (606.87); ber.: C 71.25, H 8.30; gef.: C 71.01, H 8.15.

(2*R*-(2 α (3*S**,5*S**),3 α ,4 β ,7 β ,7 α))-3-((*Bis*(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol, acetat (**7d**, 2-(*R**/*S**)-Isomerengemisch)

7d wurde analog zu **7c** aus 250 mg (0.39 mmol) **7b** und 0.034 ml (0.46 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

Reinigung: VFC (6 g Kieselgel, *D*:*A* = 99:1); Ausbeute: 200 mg (78%); farbloses Öl; DC: *D*:*A* = 11.5:1, *R*_f = 0.48; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5–7.12 (m, 9H, $H_{\text{arom.}}$, DMT), 6.91–6.73 (m, 4-H, $H_{\text{arom.}}$, DMT), 6.5–6.43 (m, 1H, 2-H, α), 6.28 (m, 1H, 2-H, β), 5.17–5.08 (m, 1H, 2'-H, α/β), 4.43–4.12 (m, 2H, 5-H, α/β), 3.93–2.9 (m, 11H, 7a'-H, α/β , DMT-OCH₃, MBE-OCH₂, α/β , DMT-OCH₂, α/β), 2.69–2.48 (m, 1H, 3-H, α/β), 2.4–0.79 (m, 22H, $H_{\text{aliph.}}$, darin 4-CH₂ von α/β , 2.05 (s, 3H, CO-CH₃), 0.97/0.95/0.81 (3s, 3 CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 169.97 (s, CO), 158.28 (s, $C_{\text{arom.}}$, CH₃O-C(Ph)), 144.66/135.86/129.86/127.96/127.66/126.58/112.96/112.87 ($C_{\text{arom.}}$, DMT), 105.08 (d, 2'-C), 100.85 (d, 2-C, β), 98.74 (d, 2-C, α), 91.05 (d, 7a'-C, α/β), 85.91 (s, DMT), 79.85 (d, 5-C), 70.32 (t, MBE-OCH₂, α/β), 62.62 (t, DMT-OCH₂, α/β), 55.04 (q, DMT-OCH₃), 48.27 (2d, 3-C, 4'-C), 47.44 (s, 7'-C), 46.83 (s, 8'-C), 45.77 (2d, 3a'-C), 38.41 (t, 3'-C), 32.28 (2t, 6'-C), 28.73 (2t, 5'-C, 4-C), 22.87/20.47 (2q, 2 CH₃), 21.34 (q, CO-CH₃); 11.66 (q, 7'-CH₃); (C₄₁H₅₀O₈ · 0.76 H₂O (684.54); ber.: C 71.94, H 7.59; gef.: C 71.94, H 7.56.

(2*R*-(2 α (3*R**,5*S**),3 α ,4 β ,7 β ,7 α))-3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol (**8a**, 2-(*R**/*S**)-Diastereomerengemisch)

3.65 g (6.5 mmol) **4b** wurden mit 8.6 ml (13 mmol) einer 1.5 *M* Dibal-H-Lösung in Toluol nach der Vorschrift für **7a** umgesetzt.

Reinigung: SC (480 g Kieselgel, *D*:*A* = 96:4); Ausbeute: 3.1 g (84.5%); farbloser Schaum; Verhältnis α : β = 1.5:1 (aus ¹H-NMR-Integral); DC: *D*:*A* = 96:4, *R*_f = 0.63; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.73–7.69 (m, 4H, $H_{\text{arom.}}$, DPTBSi), 7.49–7.29 (m, 6H, $H_{\text{arom.}}$, DPTBSi), 5.47 (dd, 1H, 2-H, α), 5.31 (dd, 1H, 2-H, β), 5.18–5.04 (m, 1H, 2'-H, α/β), 4.49–4.36 (m, 1H, 5-H, α), 4.34–4.19 (m, 1H, 5-H, β), 3.97–3.83 (m, 1H, 7a'-H, α/β), 3.82–3.64 (m, 1H, MBE-OCH₂, α/β), 3.62–3.57 (m, 2H, DPTBSi-OCH₂, α/β), 3.36–3.16 (m, 1H, MBE-OCH₂, α/β), 2.53–2.33 (m, 1H, 3-H, α/β), 2.32–0.76 (m, 28H, $H_{\text{aliph.}}$, darin 4-CH₂, α/β , 1.05 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.99/0.97/0.81 (3s, 3 CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 135.48/133.58/133.42/129.60/129.56/127.62/127.58 ($C_{\text{arom.}}$, DPTBSi), 105.18 (d, 2'-C), 100.82/98.07 (2d, 2-C, α/β), 91.13/91.07 (2d, 7a'-C, α/β), 78.34 (d, 5-C), 69.51/69.23 (2t, MBE-OCH₂, α/β), 64.45/62.91 (2t, DPTBSi-OCH₂, α/β), 48.57/48.30 (2d, 4'-C, α/β), 47.67 (s, 7'-C), 47.50 (s, 8'-C), 46.91 (d, 3a'-C), 45.78/45.58 (2d, 3-C, α/β), 38.52/38.42 (2t, 3'-C, α/β), 32.32/32.22 (2t, 6'-C, α/β), 29.27 (t, 4-C, α), 28.79 (t, 5'-C), 27.60 (t, 4-C, β), 26.77 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.83/20.42 (2q, 2 CH₃), 19.17 (s, C(CH₃)₃), 11.61/11.56 (2q, 8'-CH₃, α/β); C₃₄H₄₈O₅Si (564.84); ber.: C 72.30, H 8.57; gef.: C 72.24, H 8.32.

(2*R*-(2 α (3*R**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-3-((*Bis*(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-tetrahydro-5-(((*octahydro*-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol (**8b**, 2-(*R**/*S**)-Diastereomerengemisch)

200 mg (0.31 mmol) **4d** wurden mit 0.41 ml (0.62 mmol) einer 1.5 *M* Dibal-H-Lösung in Toluol nach der Vorschrift für **7a** umgesetzt.

Reinigung: SC (13 g Kieselgel, *D*:*A* = 97.5:2.5); Ausbeute: 170 mg (87%); farbloser Schaum; Verhältnis α : β = 1:1 (aus ¹H-NMR-Integral); DC: *D*:*A* = 11.5:1, *R*_f = 0.33; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5–7.13 (m, 9H, H_{arom.}, *DMT*), 6.8 (d, 4H, H_{arom.}, *DMT*), 5.47–5.39 (m, 1H, 2-H, α/β), 5.29–5.01 (m, 1H, 2'-H, α/β), 4.52–4.18 (m, 1H, 5-H, α/β), 3.93–3.74 (m, 1H, 7a'-H, α/β), 3.85–3.71 (m, 1H, *MBE*-OCH₂, β), 3.8 (s, 6H, *DMT*-OCH₃), 3.69–3.58 (m, 1H, *MBE*-OCH₂, α), 3.35–3.24 (m, 1H, *MBE*-OCH₂, α), 3.24–3.08 (m, 1H, *MBE*-OCH₂, β), 3.4–2.92 (m, 2H, *DMT*-OCH₂, α/β), 2.61–2.39 (m, 1H, 3-H, α/β), 2.39–0.79 (m, 19H, H_{aliph.}, darin 4-CH₂ von β : 2.2 (m, 1H, 4-H), 1.22 (m, 1H, 4-H), bzw. von α : 2.08 (m, 1H, 4H); 1.6 (m, 1H, 4-H), 0.97/0.95/0.81 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 157.99 (s, C_{arom.}, CH₃O-C(Ph)), 144.85/136.04/129.68/127.79/127.73/126.65/113.21/113.03 (C_{arom.}, *DMT*), 105.26/105.23 (2d, 2'-C, α/β), 101.35 (d, 2-C, α/β), 91.20/91.12 (2d, 7a'-C, α/β), 85.99 (s, *DMT*), 78.44/77.13 (2d, 5-C, α/β), 69.53/69.16 (2t, *MBE*-OCH₂, α/β), 64.13/62.47 (2t, *DMT*-OCH₂, α/β), 55.13 (q, *DMT*-OCH₃), 48.40 (d, 4'-C), 47.55 (s, 7'-C), 46.96 (s, 8'-C), 45.98 (d, 3a'-C), 45.86/45.64 (2d, 3-C, α/β), 38.6/38.51 (2t, 3'-C, α/β), 32.40/32.28 (2t, 6'-C), 30.17 (t, 4-C, β), 28.86/28.79 (t, 5'-C, α/β), 28.10 (t, 4-C, α), 22.88/20.47 (2q, 2 CH₃), 11.64 (q, 7'-CH₃); C₃₉H₄₈O₇ · 1.5 H₂O (655.65); ber.: C 71.45, H 7.84; gef.: C 71.43, H 7.47.

(2*R*-(2 α (3*R**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy)methyl)-tetrahydro-5-(((*octahydro*-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol, acetat (**8c**, 2-(*R**/*S**)-Isomerengemisch)

8c wurde analog zu **7c** aus 2.17 g (3.84 mmol) **8a** und 0.33 ml (4.61 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

Reinigung: SC (480 g Kieselgel, *D*:*A* = 98.5:1.5); Ausbeute: 2.08 g (89%); farbloses Öl; Verhältnis α : β = 10.8:1. DC: *D*:*A* = 98.5:1.5, *R*_f = 0.62; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.69–7.58 (m, 4H, H_{arom.}, *DPTBSi*), 7.46–7.31 (m, 6H, H_{arom.}, *DPTBSi*), 6.39–6.26 (m, 1H, 2-H, α/β), 5.18–5.03 (m, 1H, 2'-H, α/β), 4.45–4.26 (m, 1H, 5-H, α/β), 3.85 (d, 1H, 7a'-H), 3.74–3.51 (m, 3H, *MBE*-OCH₂, α/β , *DPTBSi*-OCH₂, α/β), 3.31 (dd, 1H, *MBE*-OCH₂, α/β), 2.58–2.42 (m, 1H, 3-H, α/β), 2.31–0.73 (m, 31H, H_{aliph.}, darin 4-CH₂, α/β , 2.05 (s, 3H, CO-CH₃, α), 1.95 (s, 3H, CO-CH₃, β), 1.04 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.98/0.97/0.8 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 169.88 (s, CO), 135.37/133.18/133.10/129.58/127.56 (C_{arom.}, *DPTBSi*), 105.03 (d, 2'-C), 100.77 (d, 2-C, α), 97.19 (d, 2-C, β), 90.92 (d, 7a'-C), 79.94 (d, 5-C, β), 78.85 (d, 5-C, α), 70.31 (t, *MBE*-OCH₂, β), 68.68 (t, *MBE*-OCH₂, α), 63.98 (t, *DPTBSi*-OCH₂, α), 62.21 (t, *DPTBSi*-OCH₂, β), 48.20 (d, 4'-C), 47.48 (s, 7'-C), 47.39 (s, 8'-C), 46.81 (d, 3a'-C), 45.69 (d, 3-C, α/β), 38.34 (t, 3'-C), 32.22 (t, 6'-C), 28.71 (2t, 5'-C, 4-C, α/β), 26.63 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.75/20.33 (2q, 2 CH₃), 21.17 (q, CO-CH₃, α/β), 19.03 (s, C(CH₃)₃), 11.51 (q, 7'-CH₃); C₃₆H₅₀O₆Si (606.87); ber.: C 71.25, H 8.30; gef.: C 71.17, H 8.40.

(2*R*-(2 α (3*R**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-3-((*Bis*(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-tetrahydro-5-(((*octahydro*-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)-2-furanol, acetat (**8d**, 2-(*R**/*S**)-Isomerengemisch)

8d wurde analog zu **7c** aus 170 mg (0.26 mmol) **8b** und 0.023 ml (0.31 mmol) Acetylchlorid hergestellt.

Reinigung: VFC (6 g Kieselgel, *D*:*A* = 99:1); Ausbeute: 150 mg (86%); farbloses Öl; Verhältnis α : β = 5:1; DC: *D*:*A* = 11.5:1, *R*_f = 0.43; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.48–7.13 (m, 9H, H_{arom.},

DMT), 6.82 (d, 4H, $H_{\text{arom.}}$, *DMT*), 6.42 (d, 1H, 2-H, β), 6.25 (d, 1H, 2-H, α), 5.17–5.02 (m, 1H, 2'-H, α/β), 4.44–4.22 (m, 1H, 5-H, α/β), 3.98–3.0 (m, 11H, 7a'-H, α/β), 3.82 (s, 6H, *DMT*-OCH₃), *MBE*-OCH₂, α/β , *DMT*-OCH₂, α/β), 2.71–2.45 (m, 1H, 3-H, α/β), 2.4–0.79 (m, 22H, $H_{\text{aliph.}}$, darin 4-CH₂ von α/β , 2.05 (s, 3H, CO-CH₃), 0.97/0.95/0.81 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 170.11 (s, CO), 160.44 (s, $C_{\text{arom.}}$, CH₃O-C(Ph)), 144.86/144.8/136.06/129.86/127.96/127.66/126.78/113.07/112.87 ($C_{\text{arom.}}$, *DMT*), 105.22 (d, 2'-C), 101.13 (d, 2-C), 91.18 (d, 7a'-C), 86.04 (s, *DMT*), 79.99 (d, 5-C), 68.94 (t, *MBE*-OCH₂), 61.62 (t, *DMT*-OCH₂), 55.04 (q, *DMT*-OCH₃), 48.40 (d, 4'-C), 47.55 (s, 7'-C), 46.96 (s, 8'-C), 45.84/45.68 (2d, 3a'-C, 3-C), 38.54 (t, 3'-C), 32.34 (2t, 6'-C), 29.67 (t, 5'-C), 28.86 (t, 4-C), 22.87/20.47 (2q, 2 CH₃), 21.47 (q, CO-CH₃), 11.66 (q, 7'-CH₃); C₄₁H₅₀O₈ · 0.87 H₂O (686.52); ber.: C 71.73, H 7.60; gef.: C 71.73, H 7.67.

(2*R*-(2 α (2*R**,3*S**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-1-(3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2-yl)urazil (**9a**) und (2*R*-(2 α (2*S**,3*S**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-1-(3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2-yl)urazil (**10a**)

390 mg (0.64 mmol) **7c** wurden zusammen mit 230 mg (0.89 mmol) O², O⁴-Bis(trimethylsilyl)urazil in einer Glove-Box eingewogen und bei RT in wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf –65°C abgekühlt und 143 mg (0.64 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, gelöst in wasserfreiem Dichlormethan, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf –30°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Hierauf wurde die Reaktionslösung nochmals auf –65°C abgekühlt und mit 0.4 ml Triethylamin gequenchet. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und NaHCO₃-Lösung verteilt, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels SC (65 g imprägniertes Kieselgel, *E:PE* = 2:1) wurden 152 mg (36%) **9a**, farbloser Schaum, 54 mg (13%) Mischfraktion **9a/10a** und 156 mg (37%) **10a**, farbloser Schaum, erhalten. DC: *E:PE* = 2:1, R_f = 0.33 (**9a**), 0.18 (**10a**).

9a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.71–7.56 (m, 4H, $H_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 7.51–7.31 (m, 6H, $H_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 5.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 2'-H), 5.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 5.17–5.08 (m, 1H, 2''-H), 4.34–4.19 (m, 1H, 5'-H), 4.05–3.92 (dd, 1H, *MBE*-OCH₂), 3.88 (d, 1H, 7a''-H), 3.82–3.58 (m, 2H, *DPTBSi*-OCH₂), 3.38–3.23 (dd, 1H, *MBE*-OCH₂), 2.56–2.36 (m, 1H, 3'-H), 2.32–0.75 (m, 28H, $H_{\text{aliph.}}$, darin 4'-CH₂, 1.04 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.99/0.97/0.81 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.99 (s, 4-C), 150.1 (s, 2-C), 140.61 (d, 6-C), 135.66/135.59/133.12/133.08/129.89/127.81 ($C_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 105.33 (d, 2''-C), 101.55 (d, 5-C), 91.43 (d, 7a''-C), 88.39 (d, 2'-C), 79.13 (d, 5'-C), 67.93 (t, *MBE*-OCH₂), 63.62 (t, *DPTBSi*-OCH₂), 48.43 (d, 4'-C), 47.93 (s, 7''-C), 47.93 (s, 8''-C), 47.73 (d, 3a''-C), 46.14 (d, 3'-C), 38.73 (t, 3''-C), 32.41 (t, 6''-C), 29.09 (2t, 5''-C, 4'-C), 26.84 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.93/20.48 (2q, 2 CH₃), 19.21 (s, C(CH₃)₃), 11.6 (q, 7''-CH₃); C₃₈H₅₀N₂O₆Si (658.91); ber.: C 69.27, H 7.65, N 4.25; gef.: C 69.07, H 7.93, N 4.40.

10a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.65–7.50 (m, 4H, $H_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 7.49–7.29 (m, 7H, $H_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*, 6-H), 6.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2'-H), 5.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 5.17–5.07 (m, 1H, 2''-H), 4.68–4.46 (m, 1H, 5'-H), 3.88 (d, 1H, 7a''-H), 3.71–3.48 (m, 3H, *MBE*-OCH₂, *DPTBSi*-OCH₂), 3.40–3.28 (dd, 1H, *MBE*-OCH₂), 2.98–2.75 (m, 1H, 3'-H), 2.39–0.72 (m, 28H, $H_{\text{aliph.}}$, darin 4'-CH₂, 1.02 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.99/0.96/0.78 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.83 (s, 4-C), 150.12 (s, 2-C), 140.78 (d, 6-C), 135.58/135.54/132.90/132.85/129.93/127.80 ($C_{\text{arom.}}$, *DPTBSi*), 105.33 (d, 2''-C), 101.19 (d, 5-C), 91.41 (d, 7a''-C), 88.28 (d, 2'-C), 79.40 (d, 5'-C), 69.17 (t, *MBE*-OCH₂), 61.88 (t, *DPTBSi*-OCH₂), 48.54 (d, 4'-C), 47.69 (s, 7''-C), 47.0 (s, 8'-C), 45.96 (d, 3a''-C), 44.40 (d, 3'-C), 38.69 (t, 3''-C), 32.49 (t, 6''-C), 29.90 (t, 5''-C), 28.90 (t, 4'-C), 26.94 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.89/20.45 (2q, 2 CH₃), 19.12 (s, C(CH₃)₃), 11.60 (q, 7''-CH₃); C₃₈H₅₀N₂O₆Si (658.91); ber.: C 69.27, H 7.65, N 4.25; gef.: C 69.25, H 7.84, N 4.44.

(2*R*-(2 α (2*R**,3*R**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-1-(3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2-yl)urazil (**11a**) und (2*R*-(2 α (2*S**,3*R**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-1-(3-(((1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2-yl)urazil (**12a**)

11a und **12a** wurden aus 390 mg (0.64 mmol) **8c**, 230 mg (0.89 mmol) O², O⁴-Bis(trimethylsilyl)urazil, 143 mg (0.64 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester und 0.4 ml Triethylamin nach der Vorschrift für **9a/10a** hergestellt. Reinigung: SC (50 g imprägniertes Kieselgel, *E:PE* = 2:1); Ausbeute: 60 mg (14%) **11a**, farbloser Schaum, 20 mg (5%) Mischfraktion **11a/12a** und 279 mg (66%) **12a**, farbloser Schaum; DC: *E:PE* = 2:1, *R_f* = 0.52 (**11a**), 0.18 (**12a**);

11a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.68–7.49 (m, 4H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.48–7.28 (m, 6H, H_{arom.}, DPTBSi), 6.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 2'-H), 5.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 5.17–5.07 (m, 1H, 2''-H), 4.26–4.01 (m, 2H, 5'-H, MBE-OCH₂), 3.88 (d, 1H, 7a''-H), 3.79–3.54 (m, 2H, DPTBSi-OCH₂), 3.48–3.37 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 2.93–2.68 (m, 1H, 3'-H), 2.44–0.74 (m, 28H, H_{aliph.}, darin 4'-CH₂, 1.0 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.99/0.97/0.8 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 163.16 (s, 4-C), 150.32 (s, 2-C), 141.68 (d, 6-C), 135.39/135.32/132.79/132.70/129.72/127.61 (C_{arom.}, DPTBSi), 104.89 (d, 2''-C), 100.78 (d, 5-C), 91.16 (d, 7a''-C), 85.76 (d, 2'-C) 79.35 (d, 5'-C), 65.7 (t, MBE-OCH₂), 61.05 (t, DPTBSi-OCH₂), 48.2 (d, 4''-C), 47.49 (s, 7''-C), 46.87 (s, 8''-C), 46.09 (d, 3a''-C), 45.80 (d, 3'-C), 38.48 (t, 3''-C), 32.15 (t, 6''-C), 28.85 (t, 5''-C), 27.75 (t, 4'-C), 26.68 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.74/20.34 (2q, 2 CH₃), 18.96 (s, C(CH₃)₃), 11.45 (q, 7''-CH₃); C₃₈H₅₀N₂O₆Si · 0.78 Aceton (704.21); ber.: C 68.80, H 7.83, N 3.98; gef.: C 69.01, H 8.01, N 3.74.

12a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.68–7.52 (m, 4H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.48–7.29 (m, 6H, H_{arom.}, DPTBSi), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 5.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2'-H), 5.68 (d, 1H, 5-H), 5.16–5.06 (m, 1H, 2''-H), 4.59–4.43 (m, 1H, 5'-H), 3.88 (d, 1H, 7a''-H), 3.81–3.64 (m, 3H, MBE-OCH₂, DPTBSi-OCH₂), 3.40–3.22 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 2.68–2.49 (m, 1H, 3'-H), 2.34–0.79 (m, 28H, H_{aliph.}, darin 4'-CH₂, 1.0 (s, 9H, *t*-Butyl), 0.95/0.92/0.79 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 163.28 (s, 4-C), 150.03 (s, 2-C), 140.82 (d, 6-C), 135.45/135.39/132.93/132.79/129.75/127.68 (C_{arom.}, DPTBSi), 105.20 (d, 2''-C), 102.09 (d, 5-C), 91.13 (d, 7a''-C), 90.23 (d, 2'-C), 79.94 (d, 5'-C), 69.38 (t, MBE-OCH₂), 63.31 (t, DPTBSi-OCH₂), 48.25 (d, 4''-C), 47.47 (2s, 7''-C, 8''-C), 46.87 (d, 3a''-C), 45.69 (d, 3'-C), 38.44 (t, 3''-C), 32.27 (t, 6''-C), 30.65 (t, 4'-C), 28.72 (t, 5''-C), 26.65 (3q, 3 CH₃, *t*-Butyl), 22.75/20.33 (2q, 2 CH₃), 19.0 (s, C(CH₃)₃), 11.54 (q, 7''-CH₃); C₃₈H₅₀N₂O₆Si (658.91); ber.: C 69.27, H 7.65, N 4.25; gef.: C 69.21, H 7.90, N 4.01.

(2*R*-(2 α (2*R**,3*S**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-1-(3-((Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2-yl)urazil (**9b**) und (2*R*-(2 α (2*S**,3*S**,5*S**),3 $\alpha\alpha$,4 β ,7 β ,7 $\alpha\alpha$))-1-(3-((Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)methyl)-tetrahydro-5-(((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)methyl)furan-2-yl)urazil (**10b**)

9b und **10b** wurden aus 200 mg (0.29 mmol) **7d**, 102 mg (0.32 mmol) O², O⁴-Bis-(trimethylsilyl)urazil, 64 mg (0.29 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester und 0.3 ml Triethylamin nach der Vorschrift für **9a/10a** hergestellt. Reinigung: SC (13 g Kieselgel, *D:A* = 95:5); Ausbeute: 73 mg (35%) **9b**, farbloser Schaum, 56 mg (26%) Mischfraktion **9b/10b** und 23 mg (11%) **10b**, farbloser Schaum; DC: *D:A* = 9:1, *R_f* = 0.45 (**9b**), 0.35 (**10b**)

9b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.84 (d, 1H, 6-H), 7.46–7.13 (m, 9H, H_{arom.}, DMT), 6.82 (d, 4H, H_{arom.}, DMT), 5.93 (d, 1H, 2'-H), 5.69 (d, 1H, 5-H), 5.17–5.08 (m, 1H, 2''-H), 4.3–4.17 (m, 2H, 5'-H), 4.0–3.82 (m, 2H, 7a''-H, MBE-OCH₂), 3.78 (s, 6H, DMT-OCH₃), 3.41–3.16 (m, 3H, MBE-OCH₂, DMT-OCH₂), 2.6–2.4 (m, 1H, 3'-H), 2.4–0.79 (m, 19H, H_{aliph.}, darin 4'-CH₂, 0.97/0.95/0.81 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.91 (s, 4-C), 158.34 (s, C_{arom.}, CH₃O-C(Ph)), 149.92 (s, 2-C), 144.59 (C_{arom.}, DMT), 140.57 (d, 6-C), 135.76/135.61/129.87/127.87/127.66/126.66/112.96/

112.87 (C_{arom.}, DMT), 105.13 (d, 2''-C), 101.46 (d, 5-C), 91.22 (d, 7a''-C), 88.64 (d, 2'-C), 86.23 (s, DMT), 78.43 (d, 5'-C), 67.96 (t, MBE-OCH₂), 63.17 (t, DMT-OCH₂), 55.05 (q, DMT-OCH₃), 48.25 (d, 4''-C), 47.54 (s, 7''-C), 46.85 (s, 8''-C), 45.93 (d, 3a''-C), 45.45 (d, 3'-C), 38.55 (t, 3''-C), 32.22 (2t, 6''-C), 29.34/28.91 (2t, 5''-C, 4'-C), 22.74/20.28 (2q, 2 CH₃), 11.41 (q, 7''-CH₃); C₄₃H₅₀N₂O₈ · 1 H₂O (740.72); ber.: C 69.73, H 7.07, N 3.78; gef.: C 69.74, H 7.17, N 3.53.

10b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.41–7.11 (m, 10H, 6-H, H_{arom.}, DMT), 6.79 (d, 4H, H_{arom.}, DMT), 6.15 (d, 1H, 2'-H), 5.4 (d, 1H, 5-H), 5.15–5.08 (m, 1H, 2''-H), 4.61–4.47 (m, 2H, 5'-H), 3.90 (d, 1H, 7a''-H), 3.79 (s, 6H, DMT-OCH₃), 3.68 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 3.41–3.32 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 3.12–2.99 (m, 2H, DMT-OCH₂), 2.6–0.79 (m, 20H, H_{aliph.}, darin 4'-CH₂ und 3'-H, 0.97/0.95/0.83 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.64 (s, 4-C), 158.36 (s, C_{arom.}, CH₃O-C(Ph)), 149.75 (s, 2-C), 144.19 (C_{arom.}, DMT), 140.54 (d, 6-C), 135.31/135.23/129.74/129.70/127.76/127.67/126.71/112.95 (C_{arom.}, DMT), 105.16 (d, 2''-C), 100.95 (d, 5-C), 91.22 (2d, 7a''-C, 2-C), 86.49 (s, DMT), 79.0 (d, 5'-C), 69.06 (t, MBE-OCH₂), 61.33 (t, DMT-OCH₂), 55.05 (q, DMT-OCH₃), 48.26 (d, 4''-C), 47.49 (s, 7''-C), 46.84 (s, 8''-C), 45.72 (d, 3a''-C), 42.39 (d, 3'-C), 38.50 (t, 3''-C), 32.26 (t, 6''-C), 29.11/28.70 (2t, 5''-C, 4-C), 22.72/20.29 (2q, 2 CH₃), 11.48 (q, 7''-CH₃); C₄₃H₅₀N₂O₈ (722.89); ber.: C 71.44, H 6.97, N 3.87; gef.: C 71.40, H 7.47, N 3.71.

(2*R*-(2*α*(2*S**,3*R**,5*S**),3*αα*,4*β*,7*β*,7*αα*))-1-(3-((*Bis*(4-methoxyphenyl)phenylmethoxy)-methyl)-tetrahydro-5-(((*octahydro*-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)-methyl)furan-2-yl)urazil (**12b**)

12b wurde aus 200 mg (0.29 mmol) **8d**, 102 mg (0.32 mmol) O², O⁴-*Bis*(trimethylsilyl)urazil, 64 mg (0.29 mmol) Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester und 0.3 ml Triethylamin nach der Vorschrift für **9a/10a** hergestellt.

Reinigung: SC (13 g Kieselgel, D:A = 95:5); Ausbeute: 100 mg (48%); farbloser Schaum; DC: D:A = 9:1, R_f = 0.40. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.41–7.19 (m, 10H, 6-H, H_{arom.}, DMT), 6.79 (d, 4H, J = 8.8 Hz, H_{arom.}, DMT), 5.78 (d, 1H, J = 6.7 Hz, 2'-H), 5.72 (d, 1H, J = 8.1 Hz, 5-H), 5.13–5.08 (m, 1H, 2''-H), 4.61–4.42 (m, 2H, 5'-H), 3.85 (d, 1H, J = 7.4 Hz, 7a''-H), 3.78 (s, 6H, DMT-OCH₃), 3.70 (dd, 1H, MBE-OCH₂), 3.42–3.12 (m, 3H, MBE-OCH₂, DMT-OCH₂), 2.75–2.51 (m, 1H, 3'-H), 2.4–0.79 (m, 19H, H_{aliph.}, darin 4'-CH₂, 0.96/0.94/0.79 (3s, 3 CH₃)); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.82 (s, 4-C), 158.51 (s, C_{arom.}, CH₃O-C(Ph)), 149.83 (s, 2-C), 144.65 (C_{arom.}, DMT), 141.13 (d, 6-C), 135.83/135.65/129.92/127.93/127.82/126.83/113.11 (C_{arom.}, DMT), 105.26 (d, 2''-C), 102.15 (d, 5-C), 91.24 (d, 7a''-C), 90.84 (d, 2'-C), 86.33 (s, DMT), 79.62 (d, 5'-C), 69.43 (t, MBE-OCH₂), 63.49 (t, DMT-OCH₂), 55.20 (q, DMT-OCH₃), 48.40 (d, 4''-C), 47.59 (s, 7''-C), 47.0 (s, 8''-C), 45.80 (d, 3a''-C), 45.35 (d, 3'-C), 38.55 (t, 3''-C), 32.40 (t, 6''-C), 31.06 (t, 4'-C), 28.84 (t, 5''-C), 22.86/20.45 (2q, 2 CH₃), 11.64 (q, 7''-CH₃); C₄₃H₅₀N₂O₈ · 0.81 H₂O (737.48); ber.: C 70.03, H 7.06, N 3.80; gef.: C 70.05, H 7.21, N 3.74.

Literatur

- [1] Hélène C, Toulmé J (1990) *Biochim Biophys Acta* **1049**: 99
- [2] Ogilvie KK, Cormier JF (1985) *Tetrahedron Lett* **26**: 4159
- [3] McElroy EB, Bandaru R, Huang J, Widlanski TS (1994) *BioMed Chem Lett* **4**: 1071
- [4] Mungall WS, Kaiser JK (1977) *J Org Chem* **42**: 703
- [5] Lin KY, Pudlo JS, Jones RJ, Bischofberger N, Matteucci MD, Froehler BC (1994) *BioMed Chem Lett* **4**: 1061
- [6] Noe CR, Windhab N, Haberhauer G (1995) *Arch Pharm* **328**: 743
- [7] Holzner A (1991) Dissertation, Technische Universität Wien
- [8] a) Noe CR, Haberhauer G zur Veröffentlichung eingereicht
b) Haberhauer G (1994) Dissertation, Technische Universität Wien
- [9] Schmidt U, Tabliersky J, Wild J (1980) *Angew Chem* **92**: 201

- [10] Zhdankina G, Serebyakov E (1985) *Izv Nauk SSSR Ser Khim* **11**: 2605
- [11] Noe CR, Knollmüller M, Steinbauer G, Jangg E, Völlenkler H (1988) *Chem Ber* **121**: 1231
- [12] Stevens JD, Fletcher HG (1968) *J Org Chem* **33**: 1799
- [13] Vorbrüggen H (1981) *Chem Ber* **114**: 1234
- [14] Nishimura T, Iwai I (1961) *Chem Pharm Bull* **12**: 352
- [15] Jangg E (1990) Dissertation, Technische Universität Wien
- [16] Séquin U, Tamm Ch (1972) *Helv Chim Acta* **55**: 1196
- [17] Svansson L, Kvarnström I, Classon B, Samuelsson B (1991) *J Org Chem* **56**: 2993
- [18] Brink AJ, de Villiers OG, Jordaan A (1977) *J Chem Soc Perkin I*, 1608

Received September 17, 1996. Accepted September 27, 1996