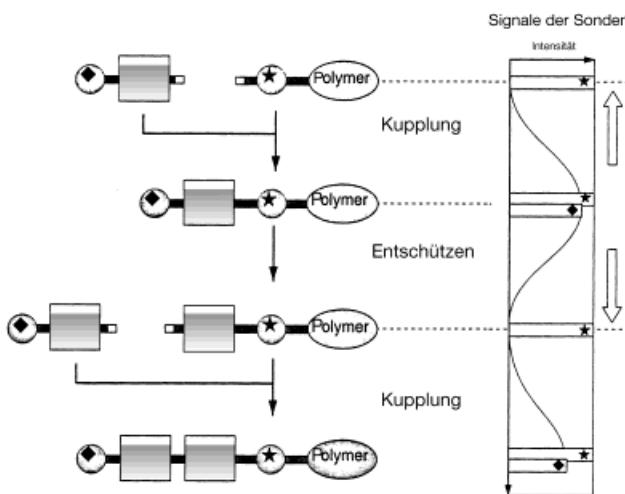


Quantitative Verfolgung der Festphasensynthese des Sialyl-Lewis-X-Tetrasaccharids durch Gated-decoupling-¹³C-NMR-Spektroskopie nach ¹³C-Anreicherung**

Takuya Kanemitsu, Osamu Kanie* und Chi-Huey Wong*

Die festphasengebundene organische Synthese erfreut sich in Verbindung mit der kombinatorischen Chemie wachsender Aufmerksamkeit. Trotz der jüngsten Erfolge bei der polymergestützten Oligosaccharidsynthese blieb das Problem bislang ungelöst, wie die Reaktionen zerstörungsfrei qualitativ und quantitativ verfolgt werden können. Unter den Lösungsansätzen sind wohl jene, die NMR-spektroskopische Methoden beinhalten,^[1] am erfolgreichsten. Wir sind besonders an der Anwendung der ¹³C-NMR-Spektroskopie für diese Aufgabe interessiert, da diese mit gewöhnlichen Hochfeld-NMR-Geräten durchgeführt werden kann.^[2] Die übliche Vorgehensweise ist allerdings aufgrund der niedrigen Signalintensitäten und des Fehlens quantitativer Informationen nicht realistisch, ganz besonders dann, wenn nur geringe Substanzmengen für das Screening synthetisiert werden. Um diese Schwierigkeiten zu überwinden, wurden von Look et al. ¹³C-angereicherte Bausteine in der organischen Synthese an fester Phase eingesetzt und über ihre potentielle Anwendung in der kombinatorischen Chemie berichtet.^[2d] Diese Methode ist fraglos von großer Bedeutung, ihre Anwendbarkeit wird allerdings wesentlich vom Einführen von ¹³C-Kernen in die Synthone bestimmt. Der Kern-Overhauser-Effekt (NOE) direkt daran gebundener Protonen kann darüber hinaus die Integration beeinträchtigen. Um die erfolgreiche Anwendung dieses Verfahrens in der Oligosaccharidsynthese zu demonstrieren, haben wir ¹³C-angereicherte Schutzgruppen für die Glycosidierungsreagentien zusammen mit einem ebenfalls ¹³C-angereicherten internen Standard eingesetzt. Außerdem wird das Gated-decoupling-¹³C-NMR-Experiment^[3] in Gegenwart eines Relaxationsreagens durchgeführt, um durch NOEs verursachte Komplikationen bei der quantitativen Verfolgung der Reaktion zu umgehen. Auf diese Weise kann das Fortschreiten der Reaktion durch Integration des ¹³C-Signals der Schutzgruppe im Vergleich zum internen Standard bestimmt werden. Wir berichten hier über die erste, unter

Verwendung dieser Strategie durchgeführte chemische Festphasensynthese des Sialyl-Lewis-X-Tetrasaccharids (sLe^X), das ein Ligand der bei entzündlichen Prozessen beteiligten Selectine ist.^[4, 5] Unsere Strategie ist in Schema 1 dargestellt.



Schema 1. Die Strategie zur quantitativen Verfolgung des Fortschreitens einer Oligosaccharidsynthese an fester Phase durch Gated-decoupling-¹³C-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von ¹³C-angereicherten Schutzgruppen (◆) und eines ¹³C-markierten internen Standards (*) in Gegenwart eines Relaxationsreagens.

Ein ¹³C-angereichertes Verbindungsglied (Linker; *) wird an den Träger geknüpft und dient als Satellit der ¹³C-angereicherten Schutzgruppe (◆) des wachsenden Moleküls. Das ¹³C-NMR-Signal der Schutzgruppe am wachsenden Ende kann während der Kupplungsreaktion so mit dem des Satelliten verglichen werden, um die Vollständigkeit der Umsetzung zu bestimmen.

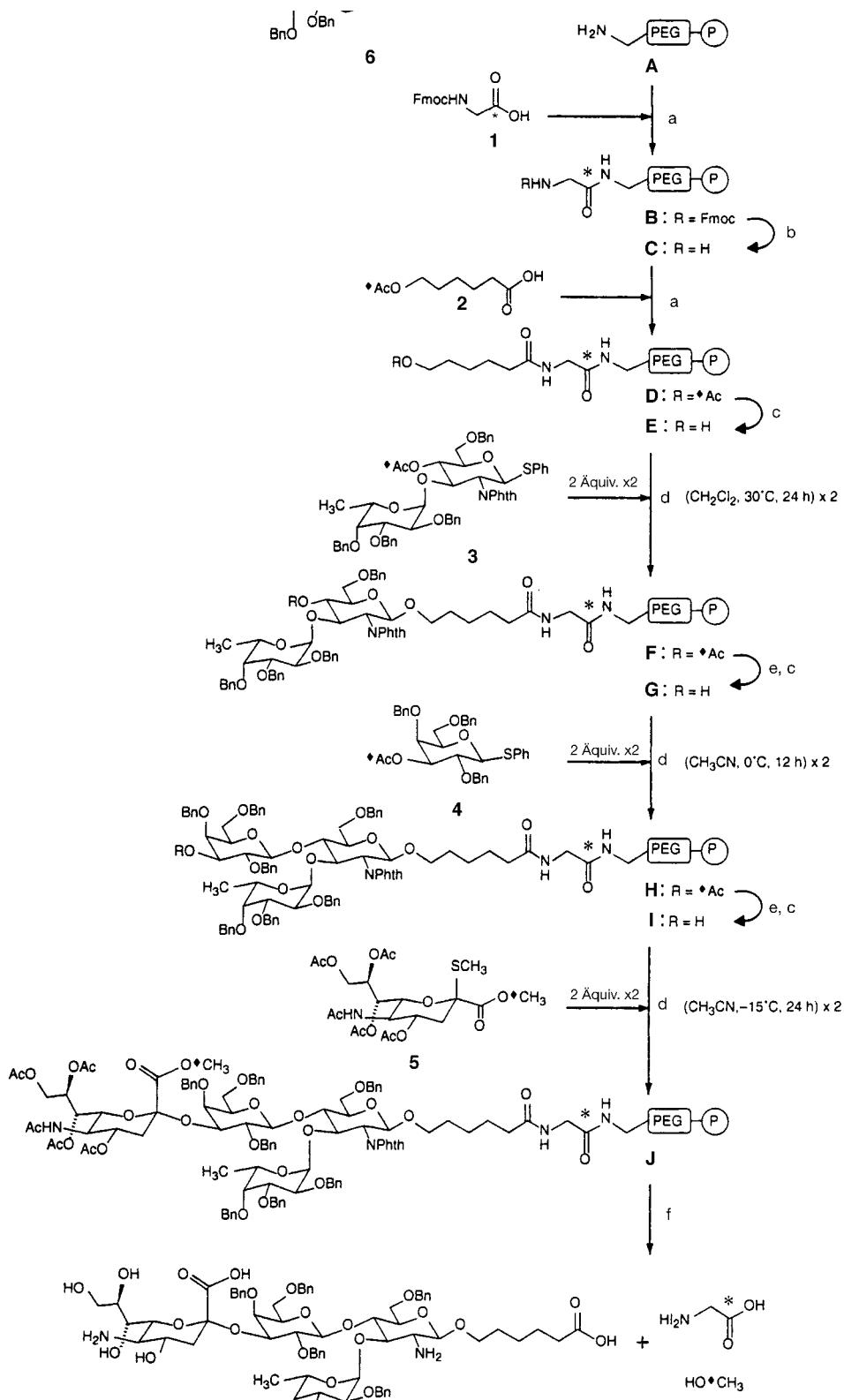
Um die Anwendbarkeit dieser Strategie zu untersuchen, wurde eine Reihe von Entscheidungen vor der Durchführung der Synthesen getroffen: 1) Mindestens drei Glycosidierungsreaktionen werden an der Festphase ausgeführt, um mindestens ein Tetrasaccharid zu erhalten, was der Molekülgröße der an Erkennungsphänomenen beteiligten Kohlenhydrateinheiten entspricht. 2) Lediglich zwei Arten von Schutzgruppen, nämlich Benzylgruppen als „permanente“ und ¹³C-angereicherte Acetylgruppen (◆) als „temporäre“ Schutzgruppen werden verwendet, um Komplikationen zu vermeiden; lediglich der zuletzt angefügte Zuckerrest trägt andere Schutzgruppen. 3) Die Stereospezifität wird durch Lösungsmittelleffekte oder durch Nachbargruppeneffekte kontrolliert. 4) ¹³C-angereichertes Glycin (*) als Teil des Linkers wird als interner Integrationsstandard verwendet. 5) Alle Glycosidionen liegen als Thioglycoside vor.

Wir begannen unsere Synthese mit der Anknüpfung von [1-¹³C]Glycin **1** an die Amingruppen eines Tentagel-Trägers (0.26 mmol Amin pro g Polymer) (**A** → **B**; Schema 2).^[2, 6] Der zweite Schritt – nach der Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe (→ **C**) – war die Einführung des Linkers **2**, einer Hydroxyhexansäure, deren Hydroxygruppe mit einer [1-¹³C]-markierten Acetylgruppe (◆Ac) geschützt war (→ **D**). Die Ausbeute

[*] Dr. O. Kanie, Prof. Dr. C.-H. Wong,^[+] Dr. T. Kanemitsu
Frontier Research Program
The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)
2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-01 (Japan)
Fax: (+81) 48-467-3620
E-mail: kokanee@postman.riken.go.jp

[+] Ständige Adresse:
Department of Chemistry
The Scripps Research Institute
10550 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 619-784-2409
E-mail: wong@scripps.edu

[**] Wir danken Dr. Jun Uzawa, RIKEN, für hilfreiche Vorschläge und Diskussionen sowie Dr. Yoshitaka Nagai und Dr. Tomoya Ogawa, RIKEN, für ihre Unterstützung. Diese Arbeit wurde von der Wissenschafts- und Technologieagentur der japanischen Regierung durch das Special Postdoctoral Researchers Program (T.K.) und das Frontier Research Program gefördert.



Schema 2. a) HBTU (3 Äquiv.), HOEt (0.2 Äquiv.)/ CH_2Cl_2 , 25°C, 3 h; b) Piperidin/DMF (1/1), 25°C, 3 h; 0.05 M NaOMe in MeOH/DMF (1/1), 25°C, 24 h; d) DMTST (8 Äquiv.), Molekularsieb (3 Å), weitere Bedingungen sind im Schema angegeben; e) TBDMSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , 25°C, 24 h; f) 1 N NaOH in EtOH/ H_2O (1/1), 100°C, 12 h. – Bn = Benzyl; DMF = Dimethylformamid; DMTST = (Dimethylthio)methylsulfonylumtrifluoromethansulfonat; Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl; HBTU = 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat; HOEt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol; PEG = Tentagel-Träger; PEG = Polyethylenglycol; Phth = Phthaloyl; TBDMSCl = *tert*-Butyldimethylsilyl.

konnte durch Integration der ^{13}C -NMR-Signale bestimmt werden (97.2% Ausbeute, siehe Abb. 1). Wir hätten den ersten Zuckerrest auch als Glycosid des Linkers einführen können, zogen es aber vor, zunächst den freien Linker anzubringen, um das Synthesepotential dieser Strategie deutlich zu machen und um die Glycosidierungsreaktienten (die Glycosiddonoren) universell zu halten. Die Abspaltung der Ac -Schutzgruppe mit MeONa in MeOH/DMF führte zum völligen Verschwinden des zugehörigen ^{13}C -Signals, was auf eine quantitative Abspaltung hindeutete. Als nächstes wurde die erste Glycosidierungsreaktion unter Verwendung des Glycosiddonors **3**^[7] durchgeführt, dessen 4-OH-Gruppe Ac -geschützt war. Die Reaktion wurde zweimal in Gegenwart von DMTST^[8] in CH_2Cl_2 bei 30°C durchgeführt und lieferte **F** (99.3%). Um die Bildung unvollständiger Produkte zu vermeiden, wurden nichtumgesetzte Hydroxygruppen mit der TBDMSCl-Gruppe maskiert. Nach Entfernen der Ac -Schutzgruppe (→ **G**) wurde die Kupplung mit dem Glycosiddonor **4**^[9] unter ähnlichen Glycosidierungsbedingungen vollzogen und die nichtumgesetzten Hydroxygruppen wiederum maskiert, so daß man das Lewis-X-Trisaccharid **H** in 72.6% Ausbeute erhielt. Abspalten der Schutzgruppen gefolgt von Sialylierung mit dem Donor **5**,^[10] dessen Carbonsäurefunktion als ^{13}C -Methylester geschützt war, in CH_3CN ^[11] lieferte das trägergebundene Tetrasaccharid **J** in 68.4% Ausbeute (Gesamtausbeute 48.1%).

Während der gesamten Synthese benutzten wir ^{13}C -angereicherte Carbonyl-C-Atome (Ac und ^{13}C -Glycin) als Sonden, außer bei der terminalen Sialinsäure. Damit stellt sich die Frage nach der Verlässlichkeit der Integration, da das Signal des Methylkohlenstoffatoms durch den

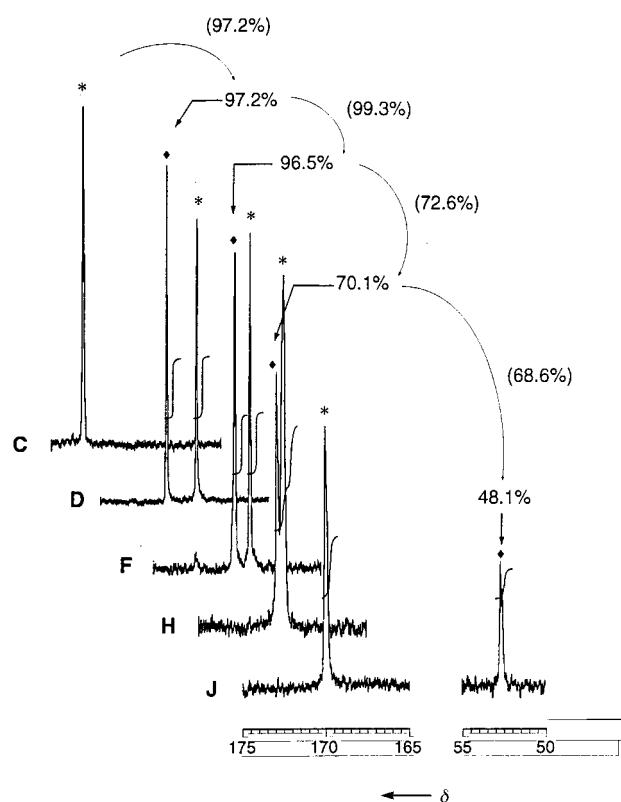


Abb. 1. ^{13}C -NMR-Spektren der Polymere **C**, **D**, **F**, **H** und **J**. Lediglich ausgewählte Bereiche sind abgebildet. Die aus der Integration berechneten Ausbeuten zusammen mit den Ausbeuten an isoliertem Produkt (in Klammern) sind angegeben. * = Signale des Linkers (^{13}C -markierte Glycin-Carbonylgruppen); ◆ = Signale der ^{13}C -markierten Schutzgruppe im wachsenden Molekül. Die Höhe des Signals * von **D** erscheint aufgrund einer Linienverbreiterung kleiner.

NOE der direkt daran gebundenen Protonen beeinflußt werden könnte. Wir behandelten schließlich das **J** enthaltende Harz mit wässriger NaOH, um sowohl das Tetrasaccharid als auch das ^{13}C -markierte Methanol sowie Glycin in einem verschlossenen Gefäß abzuspalten. Die freigesetzten Verbindungen wurden direkt in Lösung ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht. Die Integration des MeOH-Signals ergab einen Wert von 45 % (etwa 6 % Abweichung zu den an fester Phase gemessenen NMR-Daten) bezüglich der des Glycinsignals. Dies zeigt den Nutzen der Gated-decoupling-Methode für die quantitative Verfolgung von Synthesen an fester Phase. Die Bestätigung der Struktur des synthetisierten Tetrasaccharids durch Matrix-assistierte-Laser-Desorptions/Ionisations-Flugzeit(MALDI-TOF)-Massenspektrometrie des erhaltenen Gemisches zeigte die Anwesenheit des teilweise geschützten Sialyl-Le^X-Derivats **6** (m/z 1481.8 [$M+\text{H}^+$]).

Wir haben zwei ^{13}C -angereicherte Sonden, als internen Standard und als Schutzgruppe am wachsenden Zielmolekül, zur einfachen, zerstörungsfreien und quantitativen Reaktionsverfolgung bei der chemischen Oligosaccharidsynthese an fester Phase genutzt. Da die beiden Sonden nicht direkt in die Zielverbindung eingebaut werden, können hierfür auch andere Kerne als ^{13}C verwendet werden. Prinzipiell können für unterschiedliche orthogonale Strategien auch unterschiedliche ^{13}C -markierte Schutzgruppen eingesetzt werden. Obwohl die Anomereneinheit an jeder Glycosidbindung noch

bestimmt werden muß, sollte diese Strategie auf die Festphasensynthese kleiner Mengen von Oligosacchariden anwendbar sein, vielleicht auch für die kombinatorische Synthese anderer Moleküle.

Experimentelles

Typische Kupplungsreaktion: Eine Suspension aus hydroxygruppenhaltigem Harz (ca. 0.25 mmol pro g Harz, 500 mg), Phenylthioglycosid (0.25 mmol) und Molekularsieb (3 Å; 500 mg) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch wurde unterhalb der jeweils in Schema 2 angegebenen Temperatur DMTST (1 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei der angegebenen Temperatur 24 h mit einem Vortex-Mischer geschüttelt. Zur Verfolgung des Reaktionsfortschritts wurde dem Reaktionsgemisch nun ein Aliquot des Harzes entnommen. Dieses konnte nach der Messung und nach Waschen mit CHCl_3 wieder zum Reaktionsgemisch gegeben werden. Nach aufeinanderfolgendem Waschen des Harzes mit CHCl_3 , MeOH, Wasser, DMF und CHCl_3 wurde die Glycosidierungsreaktion unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Um nichtumgesetzte Hydroxygruppen zu maskieren, wurde das Harz nach dem letzten Waschschritt bei Raumtemperatur 24 h mit $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ und Imidazol behandelt.

Gated-decoupling- ^{13}C -NMR-Messungen: Das getrocknete Harz (ca. 60 mg) wurde in CDCl_3 aufgeschlämmt und mit dem Relaxationsreagens, Chrom(II)-2,4-pentandionat ($[\text{Cr}(\text{acac})_3]$ 0.1M), in ein gewöhnliches 5-mm-NMR-Röhrchen überführt. Das ^{13}C -NMR-Spektrum wurde mit einem JEOL-EX-270-Spektrometer bei 68 MHz aufgenommen, wobei ein Relaxations-Delay von 9 s und ein Gated-decoupling-Modus ohne NOE eingestellt waren (160 Transienten, 0.6 s Aquisitionszeit). Die Spektren wurden auf TMS als internen Standard bezogen. Die ^{13}C -NMR-Spin-Gitter-Relaxationszeiten (T_1) wurden mit der Inversion-recovery-Methode bei 298 K gemessen (16 Datenpunkte, 16 Scans pro Punkt). Die T_1 -Werte für die Methyl- und Carbonylgruppen am Harz waren in Gegenwart von $[\text{Cr}(\text{acac})_3]$ kürzer als 1 s oder betrugen 12 s und 29 s in Abwesenheit des Relaxationsreagens.

Ein eingegangen am 26. Juni 1998 [Z 12062]

Stichwörter: Analytische Methoden • Festphasensynthesen • Glycosylierungen • NMR-Spektroskopie • Oligosaccharide

- [1] a) S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095–5097; b) R. Rodebaugh, S. Joshi, B. Fraser-Reid, H. M. Geysen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5660–5661; c) P. H. Seeberger, X. Beebe, G. D. Sukenick, S. Pochapsky, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 507–510; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 491–493.
- [2] a) E. Giralt, J. Rizo, E. Pedroso, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4141–4152; b) A. G. Ludwick, L. W. Jelinski, D. Live, A. Kintanar, J. Dumais, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6493–6496; c) F. A. Albericio, M. Pons, E. Pedroso, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 360–366; d) G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7588–7590; e) J. Blumel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2112–2113; f) J. M. Brown, J. Ramsden, *Chem. Commun.* **1996**, 2117–2118.
- [3] J. N. Shoolery, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1977**, *11*, 79–93.
- [4] a) M. L. Phillips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singhal, S. Hakomori, J. C. Paulson, *Science* **1990**, *250*, 1130–1132; b) G. Walz, A. Aruffo, W. Kolanus, M. Berilacqua, B. Seed, *Science* **1990**, *250*, 1332–1335; c) J. B. Lowe, L. M. Stoolman, R. P. Nair, R. D. Larsen, T. L. Berhend, R. M. Marks, *Cell* **1990**, *63*, 475–484.
- [5] Die Festphasensynthese des Sialyl-Lewis-X-Tetrasaccharids wurde auch durch enzymatische Reaktionen erreicht: a) M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135–1136; b) O. Blixt, T. Norberg, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2705–2710.
- [6] a) E. Bayer, K. Albert, H. Willisch, W. Rapp, B. Hemmasi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1937–1940; b) K. Nokihara, W. Rapp, *Shimadzu Review* **1993**, *50*, 25–31.

[7] Verbindung **3** wurde durch die Kupplung von Phenylthioglycosiden von Tribenzyl-L-fucose mit einem *N*-Phthaloyl-4,6-benzyliden-D-glucosamin als Glycosiddonor oder -acceptor synthetisiert. Die Synthese wird demnächst beschrieben werden.

[8] a) P. Fügedi, P. J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12; b) M. Ravenscroft, R. M. G. Roberts, J. G. Tillett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, *2*, 1569–1572.

[9] Verbindung **4** wurde nach folgender Vorschrift synthetisiert: O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4551–4554.

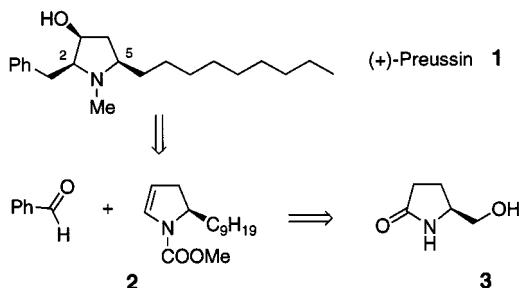
[10] a) O. Kanie, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 501–506; b) A. Hasegawa, H. Ohki, T. Nagahama, H. Ishida, M. Kiso, *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 277–281.

[11] A. Hasegawa, T. Nagahama, H. Ohki, K. Hotta, H. Ishida, M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493–498.

Ungewöhnliche faciale Diastereoselektivität in der Paternò-Büchi-Reaktion eines chiralen Dihydropyrrols – eine kurze Totalsynthese von (+)-Preussin**

Thorsten Bach* und Harm Brummerhop

Durch die Paternò-Büchi-Reaktion^[1] von aromatischen Aldehyden mit Enol- und Enaminderivaten sind diastereomerreine 3-Heteroatom-substituierte 2-Aryloxetane in guten Ausbeuten zugänglich.^[2] Die anschließende Pd-katalysierte Hydrogenolyse dieser Produkte liefert unter Spaltung der Bindung zwischen dem O-Atom und C2 des Oxetans das Produkt einer formalen Carbohydroxylierung.^[3] Als Zugang zum antifungal wirksamen Pyrrolidinol (+)-Preussin **1**^[4] erschien uns die Carbohydroxylierung des N-Acceptor-substituierten 2,3-Dihydropyrrols **2** interessant, um ausgehend von käuflichem (*S*)-Pyroglutaminol **3** eine einfache Synthese dieses Naturstoffs^[5] zu erreichen (Schema 1).

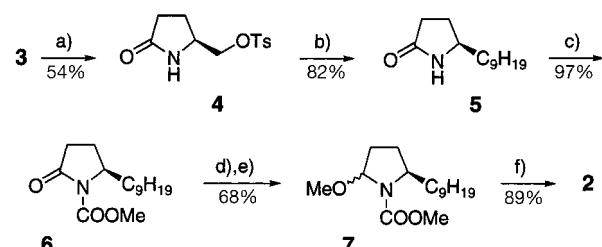


Schema 1. Retrosynthese von (+)-Preussin **1**.

[*] Prof. Dr. T. Bach, Dipl.-Chem. H. Brummerhop
Fachbereich Chemie der Philipps-Universität
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg
Fax: (+49) 6421-288917
E-mail: bach@chemie.uni-marburg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-3/1 und -3/2) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Gregor Willanzheimer für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit und der Firma Witco GmbH (Bergkamen) für eine großzügige Chemikalienspende.

Wir berichten im folgenden über die Realisierung dieses Ziels, wobei die Paternò-Büchi-Reaktion von **2** mit einer bislang bei Photocycloadditionen nicht aufgetretenen substratinduzierten facien Diastereoselektivität verlief. In der Tat lenkt bei entsprechenden Additionen ein stereogenes Zentrum innerhalb eines Fünfrings den Angriff auf die dem sterisch anspruchsvolleren Substituenten gegenüberliegende Seite (*anti*-Angriff). Beispiele finden sich bei der Paternò-Büchi-Reaktion^[6] und der intermolekularen [2+2]-Photocycloaddition.^[7] Mit zu **2** analogen Dihydropyrrolen ist die thermische Ketenaddition eingehend untersucht worden, die ebenfalls *anti* zum bestehenden Rest verläuft.^[8] Daß wir dennoch Hoffnung auf einen *syn*-Angriff gemäß Schema 1 hatten, begründet sich in einer Arbeit von Beckwith und Chai:^[9] Bei Radikalreaktionen an N-Acceptor-substituierten Fünfringen, die in 2-Stellung ein stereogenes Zentrum aufweisen, wird ein Radikalzentrum in 5-Stellung von derselben Seite angegriffen, auf der sich der große Substituent in 2-Stellung befindet. Da auch bei Paternò-Büchi-Reaktionen Radikalzwischenstufen^[1, 10] gebildet werden und eine Selektion auf der Stufe eines Triplett-1,4-Diradikals^[11] möglich erschien, wandten wir uns der Synthese des Dihydropyrrols **2** (Schema 2). Ausgehend von (*S*)-Pyroglutaminol **3**^[12] wurde



Schema 2. Synthese des Dihydropyrrols **2**. a) TsCl , Pyridin, 25°C , 5 h; b) $\text{Li}_2\text{Cu}(\text{n}_8\text{H}_{17})_2\text{CN}$, THF/Hexan (2/1), $-78^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 16 h; c) BuLi , THF/Hexan (4/1), -78°C , 1 h; ClCOOMe , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 3 h; d) LiBEt_3H , THF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 3 h; e) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA , CH_2Cl_2 , 0°C , 0.5 h; f) TMSOTf , EtNiPr_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 0.5 h. – CSA = Camphersulfonsäure, Tf = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

nach Tosylierung des primären Alkohols zum bekannten Tosylat **4**^[13] die *n*-Nonylseitenkette durch eine nucleophile Substitution mit einem Di-*n*-octylcuprat aufgebaut.^[14] Die endocyclische Doppelbindung wurde nach Acylierung des Pyrrolidinons **5** mit Chlorameisensäuremethylester gebildet. Hierzu reduzierten wir zunächst das Pyrrolidinon **6** mit LiBEt_3H zum Halbaminal, das nicht isoliert, sondern direkt mit Dimethoxypropan in Gegenwart von Camphersulfonsäure zum *N,O*-Acetal **7** umacetalisiert wurde. Dieses wurde nach einer bislang hierfür nicht verwendeten Eliminierungsmethode^[15] mit $\text{EtNiPr}_2/\text{TMSOTf}$ in die Zielverbindung überführt.

Die Paternò-Büchi-Reaktion des Dihydropyrrols **2** mit Benzaldehyd verlief glatt und lieferte drei Produkte (Schema 3). Bei einem der Produkte handelte es sich den NMR-Spektren zufolge um ein 2-Aminooxetan, das wegen seiner Säurelabilität nicht isoliert werden konnte. Die beiden anderen Produkte waren zueinander diastereomere 3-Aminooxetane und wurden in 53 und 12% Ausbeute erhalten. Gemäß NOESY-NMR-Studien sind diese beiden Produkte (**8a** und **8b**) am Oxetanring all-*cis*-substituiert, was laut