

**Strukturaufklärung
des C-19-C-29-Fragmentes von Amycin B
sowie von Sibyllimycin**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte

Dissertation

von

Dipl.-Ing. Frank Hoyer

geboren am 08. November 1966 in Frankfurt am Main

1998

Referent: Prof. Dr. G. G. Habermehl

Korreferent: Prof. Dr. H. C. Krebs

Tag der Promotion: 24. Juli 1998

Datum der Veröffentlichung: September 1998

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1993 bis Juni 1998 am Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. G. Habermehl angefertigt.

Herrn Prof. Dr. P. E. Hammann gilt mein Dank für die Überlassung des Themas. Für die jederzeit freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie für die Anregungen und Gespräche möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. G. G. Habermehl herzlich bedanken.

Für die freundliche Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. H. Chr. Krebs.

Für die Anfertigungen der Kristallstrukturanalysen danke ich Herrn Dr. R. Wartchow sowie Herrn Prof. Dr. H.-J. Lindner und Frau S. Foro.

Für die Interpretation und Aufnahme des 500 MHz-Spektrums danke ich Herrn Prof. Dr. H. Duddeck sowie Herrn Prof. Dr. G. Tòth.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. H. Kogler für NMR-Messungen und die Strukturhypothesenerstellung von Sibyllimycin.

Der Firma Hoechst AG danke ich für die Überlassung des Amycins.

Herrn Dr. R. Freund danke ich für die vielen Anregungen.

Meinen Kolleginnen und Kollegen gilt mein Dank für zahlreiche, anregende Diskussionen.

Für die zahlreichen NMR-Messungen und stets ermunternden Worte danke ich Herrn H. Haarstrich sowie Frau I. Helms.

Frau H. Tegtmeyer danke ich für ihre herzliche und hilfbereite Art.

Für unterhaltsame Arbeitspausen danke ich Herrn J. Witte.

Für die exzellente Arbeitsatmosphäre im Synthese-Center möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn J. Krüger bedanken.

Herrn Dr. H. Chr. Hildebrand, Herrn O. Lohse, Herrn J. Pfefferkorn, Herrn P. Sazykin, Herrn Dr. S. Scherer und Herrn J. Schöne danke ich für die gute, langjährige Freundschaft.

Mein besonderer Dank gilt Herrn B. Jacobsen und Herrn G. Jungbluth für ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft und Freundschaft.

Abstract

Hoyer, Frank

„Strukturaufklärung des C-19-C-29-Fragmentes von Amycin B sowie von Sibyllimycin“

Schlagwörter: 1,3-Polyole, Hetero-Diels-Alder-Reaktion, Azaindolizidine

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es mit Hilfe von NMR-Experimenten die relative Konfiguration des C-19-C-29-Polyolfragmentes **11** von Amycin B (**6**) über zwei Acetonid-Derivate (**12** und **19**) aufzuklären. Somit konnte die Struktur von **11** von 32 möglichen Stereoisomeren auf nur zwei Enantiomere eingegrenzt werden.

Der Versuch, die absolute Konfiguration von **11** über diastereoselektive Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion aufzuklären, mißlang. Zwar konnten unter entsprechenden Bedingungen in guter Ausbeute (72%) die Cyclisierungsprodukte **38a,b** erhalten werden, die sich auch problemlos reduzieren und selektiv entacetalisieren ließen, doch konnte keine geeignete Methode ausgearbeitet werden, mit der man die für eine erneute *Diels-Alder*-Reaktion nötige offenkettige Aldehydform **50c** hätte fixieren können.

Auf der Suche nach der Struktur des Naturstoffs Sibyllimycin (**7**) wurden zunächst drei Verbindungen (**62a,b** und **63**) in Betracht gezogen, von denen zwei (**62a,b**) durch Synthese realisiert werden konnten. Der Vergleich der NMR-Spektren fiel jedoch negativ aus. Genauere NMR-spektroskopische Untersuchungen, insbesondere ^1H - ^{13}C -Weitbereichskopplungen, von H. Kogler ⁴⁰⁾ führten zu der Strukturhypothese **70**, die durch selektive Alkylierung von 4(5)-Methylimidazol (**71**) mit γ -Brombuttersäurenitril (**72**) und anschließender Cyclisierung mit *n*-Butyl-lithium in einer Gesamtausbeute von 48% realisiert werden konnte. Der Vergleich der spektroskopischen Daten des so gewonnenen 5,6,7,8-Tetrahydro-3-methyl-8-oxo-4-azaindolizidins (**7**) mit denen von Sibyllimycin (**7**) konnte die Strukturhypothese **70** bestätigen.

Abstract

Hoyer, Frank

„Structure determination of the C-19-C-29-fragment of amycin B and sibyllumycine“

Keywords: 1,3-polyols, hetero-Diels-Alder-reactions, azaindolizidines

The relative configuration of the C-19-C-29 fragment **11** of amycin B (**6**) has been determined by NMR measurements using two acetonide derivatives (**12** and **19**). The potential structure of **11** was thereby reduced from 32 possible stereoisomers to just two enantiomers.

However, the attempt to determine the absolute configuration of **11** via a diastereo selective hetero-*Diels-Alder*-reaction was unsuccessful. Although cyclisation products **38a,b** were obtained in a good yield (72%), easily reduced and selectively deacetalized, no suitable method was found to produce the open chain aldehyde form **50c** needed for the *Diels-Alder*-reaction.

Searching for the structure of the natural product sibyllumycine (**7**), three compounds (**62a,b** and **63**) were taken into account, two of which (**62a,b**) were prepared by synthesis. However, comparison of the relevant NMR spectra turned out negative.

More detailed NMR spectroscopic analyses, including ^1H - ^{13}C -long range couplings, made by H. Kogler, finally led to the structure hypothesis **70** which was prepared by selective alkylation of 4(5)-methylimidazole (**71**) with 4-bromobutyro-nitrile (**72**) followed by cyclisation with *n*-butyl-lithium in an overall yield of 48%. Comparison of spectroscopic data of the synthesized 5,6,7,8-tetrahydro-3-methy-8-oxo-4-azaindolizidine (**7**) with those of sibyllumycine (**7**) confirms the structure hypothesis **70**.

Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeine Einführung und Aufgabenstellung	
1.	Mikrobielle Naturstoffe als Pharmaka und die Bedeutung ihrer Strukturaufklärung	1
2.	Aufgabenstellung	4
II.	Strukturaufklärung des C-19-C-29-Fragmentes von Amycin B	
1.	Spezielle Einleitung und Synthesestrategie	
1.1.	Verfügbarkeit und antimikrobielle Aktivität von Amycin B (6)	5
1.2.	Strategie zur Aufklärung der relativen Konfiguration des C-19-C-29-Fragmentes 11 von Amycin B (6)	7
1.3.	Synthesestrategie zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von 11	8
2.	Ergebnisse	
2.1.	Abbau von Amycin B (6) und Ermittlung der relativen Konfiguration des 1,3-Polyolfragmentes 11	10
2.1.1.	Umesterung von Amycin A (9)	10
2.1.2.	Ozonolyse von Amycin B (6)	11
2.1.3.	Periodatspaltung der 1,2,4,6,8,10,12,13,14,16,20,22,24,26-Tetradecahydroxy-3,17,21,25-tetramethylhexacosane (10a,b)	12
2.1.4.	Aufklärung der relativen Konfiguration von 1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11) durch NMR-Untersuchungen von Acetonid-Derivaten	13
2.2.	Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diolen via Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion	17
2.2.1.	Darstellung der Edukte	17
2.2.1.1.	Synthese von 2- <i>O</i> -Benzyl- L -glyceraldehyd (20) und 2- <i>O</i> -Benzyl- D -glyceraldehyd (21)	18
2.2.1.1.1.	Acetalisierung von L -Weinsäurediethylester (23)	18

2.2.1.1.2.	Reduktion des Acetals 24 mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$	18
2.2.1.1.3.	Periodatspaltung von 2- <i>O</i> -Benzyl- L -threit (25)	19
2.2.1.2.	Synthese von 1,2;3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α - D -galactohexodialdo-1,5-pyranose (22)	20
2.2.1.2.1.	1,2;3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α - D -galactopyranose (27)	20
2.2.1.2.2.	Oxidation der Diacetongalactose 27 mit <i>Dess-Martin</i> -Reagenz (30)	20
2.2.2.	Darstellung von <i>trans</i> -1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (13)	21
2.2.3.	Umsetzung der Aldehyde 20 und 22 mit dem <i>Danishesky</i> -Dien 13	22
2.2.3.1.	Cyclisierung von 2- <i>O</i> -Benzyl- L -glyceraldehyd (20) mit Dien 13	24
2.2.3.2.	Cyclisierung von 1,2;3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α - D -galactohexodialdo-1,5-pyranose (22) mit Dien 13	27
2.2.3.3.	Zusammenfassung der Cyclisierungsexperimente	35
2.3.	Selektive Reduktion der Cyclisierungsprodukte 38a und 38b zu den entsprechenden Alkoholen	36
2.3.1.	Reduktionsverhalten des α -Anomeren 38a	36
2.3.2.	Reduktionsverhalten des β -Anomeren 38b	39
2.3.3.	Diskussion der Reduktionsresultate	41
2.4.	Entacetalisierung der anomeren Methoxygruppe von 46	42
2.5.	Versuche zur Fixierung des offenkettigen Tautomers 50c	44
2.6.	Diskussion der Ketalisierungsversuche von 50c	48
3.	Zusammenfassung	49

III. Strukturaufklärung von Sibyllimycin

1.	Spezielle Einleitung: Thermophile Mikroorganismen als Lieferanten neuer Leitstrukturen	50
2.	Ergebnisse	
2.1.	Isolierung und spektroskopische Daten von Sibyllimycin (7)	51
2.2.	Darstellung der Diazabicyclononadienone 62a und 62b	53

2.3.	Versuche zur selektiven Hydrierung von 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin (67)	55
2.4.	Strukturhypothese von Sibyllimycin (7) durch empirische und statistische NMR-spektroskopische Daten	56
2.5.	Verifizierung der Strukturhypothese 70 durch Synthese	63
3.	Zusammenfassung	65

IV. Experimenteller Teil

1.	Allgemeine Bemerkungen	66
2.	Beschreibung der Versuche	
2.1.	Reinigung von Amycin A (9) und B (6)	68
2.2.	Umesterung von Amycin A (9) zu Amycin B (6)	68
2.3.	Ozonolyse von Amycin B (6)	69
2.4.	Periodatspaltung der Polyole 10a und 10b	70
2.5.	Ketalisierung von 1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11) mit Methoxypropen	72
2.6.	Selektive Pivaloylierung und anschließende Ketalisierung von 1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11)	73
2.7.	Acetalisierung von L-Weinsäurediethylester (23)	75
2.8.	Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid-Reduktion von 2,3- <i>O</i> -Benzyliden-L-weinsäurediethylester (24)	76
2.9.	Periodatspaltung von 2- <i>O</i> -Benzyl-L-threit (25)	77
2.10.	Ketalisierung von D-Galactose (26) mit Aceton	80
2.11.	<i>Dess-Martin</i> -Oxidation von 1,2;3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-galacto-pyranose (27)	81
2.11.1.	Herstellung von 1,1,1-Triacetoxyl-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on (30)	81
2.11.2.	Herstellung von 1,2;3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose (22)	82
2.12.	Herstellung von <i>Danishelky</i> -Dien (13)	83
2.13.	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloaddition von 2- <i>O</i> -Benzyl-L-glycerinaldehyd (20) mit 13	84

2.14.	Versuch der Benzylierung von 2- <i>O</i> -Benzyl- L -glycerin- aldehyd (20)	85
2.15.	Cyclisierung von 1,2;3,4-Di- <i>O</i> -isopropyliden- α - D -galactohexo- dialdo-1,5-pyranose (22) mit <i>Danishesky</i> -Dien (13) unter (+)-Eu(hfc) ₃ -Katalyse	86
2.16.	BF ₃ -katalysierte <i>Diels-Alder</i> -Reaktion von 13 mit 22	92
2.17.	ZnCl ₂ -katalysierte <i>Diels-Alder</i> -Reaktion von 13 mit 22	92
2.18.	Isolierung der Primäraddukte 43a und 43b	93
2.19.	Cyclisierung von 22 mit <i>Danishesky</i> -Dien (13) unter Zinkchlorid-Katalyse und anschließende Natriummethanolat- Aufarbeitung; 10 g Ansatz	94
2.20.	Methanolat-Addition an das Dihydropyranon 39	94
2.21.	Säurekatalysierte Cyclisierung von 41 in Methanol	95
2.22.	Säurekatalysierte Cyclisierung von 41 in Aceton	96
2.23.	L-Selektid Reduktion des Anomerengemisches 38a,b	97
2.24.	Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 38a,b	100
2.25.	Natriumborhydrid-Reduktionen von 38a,b in Methanol und <i>i</i> -Propanol	102
2.26.	Herstellung einer Aluminiumhydrid-Lösung	102
2.27.	Alan-Reduktion von 38a,b	103
2.28.	Boran-Reduktion von 38a,b	103
2.29.	Versuche zur selektiven Entacetalisierung von 46	104
2.29.1.	Versuch der Umsetzung von 46 mit Lil in DMF	104
2.29.2.	Reaktion von 46 mit KI/18-Krone-6 unter BCl ₃ -Katalyse	104
2.29.3.	Entacetalisierung von 46 mit Bortrichlorid	106
2.29.4.	Reaktion von 46 mit FeCl ₃ in wässrigem <i>i</i> -Propanol	106
2.29.5.	Reaktion von 46 mit Oxalsäure in wässrigem Aceton	106
2.29.6.	Reaktion von 46 mit <i>p</i> -Toluolsulfonsäure in wässrigem Aceton	106
2.29.7.	Selektive Hydrolyse von 46 mit 2N HCl/Aceton	107
2.30.	Versuch der Umsetzung von 50 mit ZnCl ₂ bzw. Pyridinium- <i>p</i> - toluolsulfonat in Aceton	107
2.31.	Säurekatalysierte Dimerisierung von 50	107
2.32.	Iod-katalysierte Umsetzung von 50 mit Aceton	110
2.33.	Reaktion von 50 mit 2,2-Dimethoxypropan	111
2.34.	Reaktion von 50 mit 2-Methoxypropan	112

2.35.	Umsetzung von Citraconsäureanhydrid (65) mit 1,3-Propylen- diamin 66	114
2.36.	Cyclisierung der Ammoniumsalze 70a,b	115
2.37.	Darstellung von 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin (67)	117
2.38.	Versuche zur selektiven Reduktion von 67	118
2.38.1.	Experimente mit Wasserstoff	118
2.38.2.	Experimente mit Zinn und Zink	118
2.38.3.	Experiment mit Lithium in flüssigem Ammoniak	118
2.39.	Alkylierung von 4(5)-Methylimidazol (71) mit γ -Brombuttersäure-nitril 72	119
2.40.	Cyclisierung von 73a zu Sibyllimycin (7)	121
V.	Literatur	123

Abkürzungen

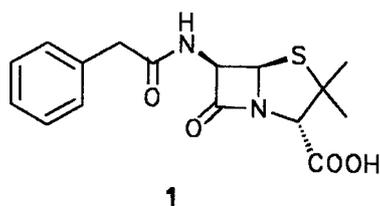
Å	Ångstrøm
α	D -Reihe: anomerer Substituent unterhalb der Ringebene L -Reihe: anomerer Substituent oberhalb der Ringebene
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Anal.	Elementaranalyse
ax	axial
β	D -Reihe: anomerer Substituent oberhalb der Ringebene L -Reihe: anomerer Substituent unterhalb der Ringebene
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
d	Tag
Δ	zum Sieden erhitzen
DC	Dünnschichtchromatographie/Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
EE	Essigsäureethylester
eq	äquatorial
Et	Ethyl
et al.	et alii
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
<i>i</i>	<i>iso</i> oder <i>ipso</i>
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarotspektroskopie
Lit.	Literatur
M	molar
Me	Methyl

min	Minute
MP	2-Methoxypropen
MS	Massenspektrometrie
MS	Molekularsieb
<i>n</i>	unverzweigte Kette
N	normal
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OAc	Acetat
org.	organische(n)
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
Piv	Pivaloyl
Ph	Phenyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
Raumtemp.	Raumtemperatur
R_f	ratio of fronts
Schmb.	Schmelzbereich
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i>	tertiär
Tab.	Tabelle
TBDMS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl

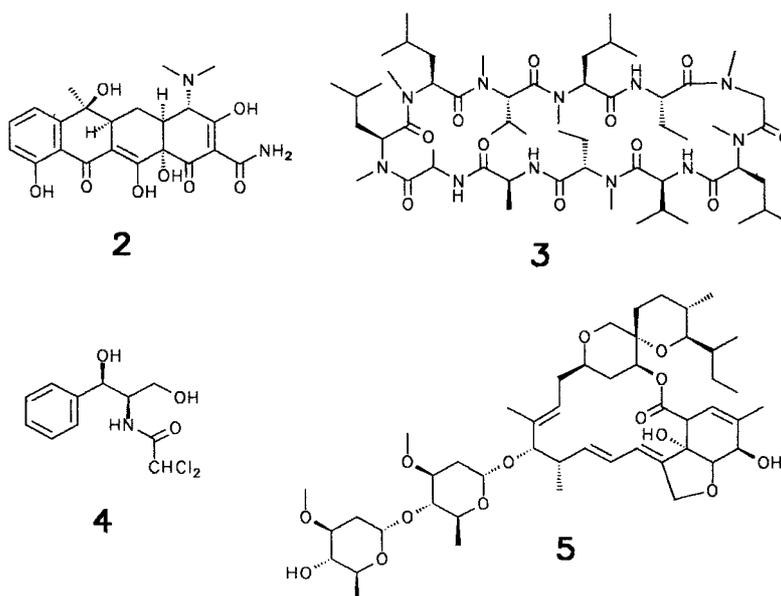
I. Allgemeine Einführung und Aufgabenstellung

1. Mikrobielle Naturstoffe als Pharmaka und die Bedeutung ihrer Strukturaufklärung

Die Bedeutung mikrobieller Naturstoffe als pharmakologisch aktive bzw. therapeutisch einsetzbare Wirksubstanzen wurde erstmals 1928 von Fleming erkannt. Er konnte zeigen, daß der aus dem Pilz *Penicillium notatum* isolierte Naturstoff Penicillin G (1) das Wachstum verschiedener Staphylokokken-Stämme hemmt ¹⁾. Die Konstitution konnte jedoch erst im Jahr 1945 durch Röntgen-Kristallographie von Dorothy Crowfoot-Hodgkin endgültig aufgeklärt werden ²⁾.



Nach Kleemann ³⁾ sind mittlerweile etwa 40 Naturstoffe mit antibiotischer Wirkung für den Humanbereich im Handel, die ausschließlich von Mikroorganismen gebildet werden. Als Beispiele seien hier das Tetracyclin (2) (Breitbandantibiotikum), das Cyclosporin (3) (Immunsuppressivum), das Chloramphenicol (4) (Breitbandantibiotikum) und das Ivermectin (5) (Antiparasitikum) genannt.



Für die industrielle Nutzung haben Mikroorganismen als Lieferanten potentieller Wirkstoffe gegenüber Pflanzen und Tieren den Vorteil, daß ein wesentlich geringerer Aufwand bei der Kultivierung besteht. Zudem besitzen sie im Vergleich zu pflanzlichen bzw. tierischen Zellkulturen einen schnelleren Stoffwechsel, ein kleineres Zellvolumen und eine höhere Zellteilungsrate ⁴⁾. Eine Untersuchung der WHO von 1987 zeigte, daß lediglich 30% aller Infektionskrankheiten behandelt werden können ⁵⁾. Da nach Erfahrungswerten von Zähner ^{6),7)} 90% aller Naturstoffe biologisch aktiv sind, scheint es sinnvoll, die Vielzahl der vorhandenen Mikroorganismen, mit ihrer enormen Fähigkeit zur Synthese von Naturstoffen, neben Pflanzen und Tieren auf ihre Metabolite hin zu untersuchen.

Besonderes Augenmerk richtet sich bei den Naturstoffen auf die Sekundärmetabolite, da sie durch eine beträchtliche strukturelle Vielfalt bestechen. Als Sekundärmetabolite bezeichnet man die Produkte des pflanzlichen und mikrobiellen Stoffwechsels, die nicht allgemein verbreitet sind. Da ihre Funktion im Erzeugerorganismus zumeist nicht zu ergründen ist, wurde eine Vielzahl von Hypothesen formuliert, die hier der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen ⁷⁾:

- Sekundärmetabolite als:
1. Produkte eines entgleiten Primärstoffwechsels
 2. "biochemischer Blinddarm"
 3. Abfallprodukte
 4. Produkte eines Entgiftungsmechanismus
 5. Resultat eines gehemmten Wachstums
 6. Ergebnis des Spielfeldes der biochemischen Evolution
 7. Abwehrsubstanzen

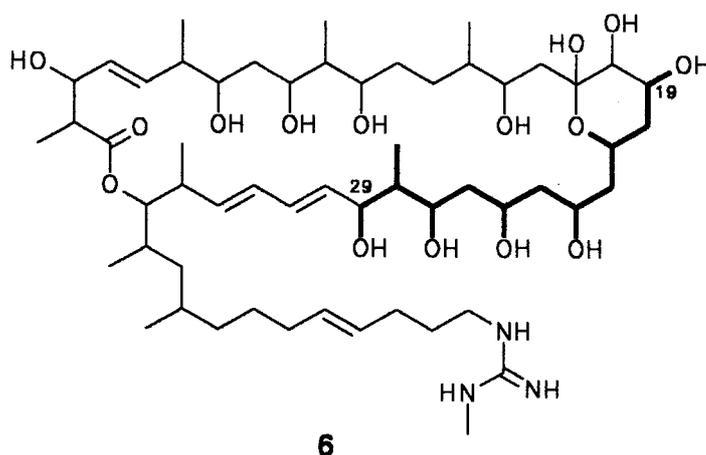
Bis dato wurden etwa 10.000 Sekundärmetabolite aus Mikroorganismen beschrieben, was natürlich eine verschwindend geringe Zahl in Anbetracht des reichhaltigen natürlichen Angebots darstellt.

Da die Rezeptoren eines Organismus sehr spezifisch auf Wirksubstanzen reagieren, ist die Klärung der räumlichen Struktur zum Verständnis einer vorhandenen biologischen Aktivität eines Naturstoffs unerlässlich. Da vielmals die mikrobiellen Sekundärmetabolite nicht in ausreichender Menge oder nur amorph erhalten werden und somit weder die Konstitution noch die relative

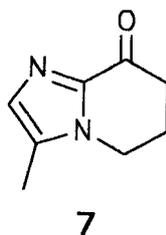
Konfiguration über Röntgenspektroskopie zugänglich sind, ist es zumeist notwendig, die durch Kernresonanz, IR- und UV-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie erhaltenen Strukturvorschläge durch Synthese zu verifizieren. Ziel ist es daher, selektive Synthesen zu erarbeiten, durch welche der Naturstoff in hohen Ausbeuten zugänglich ist, um ihn selbst bzw. seine Derivate in breit angelegten biologischen Untersuchungen testen zu können.

2. Aufgabenstellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit zwei Sekundärmetaboliten, die aus unterschiedlichen Actinomyceten-Stämmen isoliert wurden. Im ersten Abschnitt sollte erstmals untersucht werden, ob und inwieweit sich die synthetisch vielfach angewandte Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion auch zum Aufbau von 1,3-Polyol-Systemen eignet, da eine Vielzahl an pharmakologisch wirksamen Polyenmakroliden wie z.B. Nystatin A₁ ⁸⁾ oder Roxatycin ⁹⁾ dieses Strukturelement enthalten. Ziel sollte es sein, die absolute Konfiguration des C-19-C-29-Fragmentes von Amycin B (**6**) ¹⁰⁾ durch diastereoselektive Synthese zu klären. Dieses Fragment wurde deshalb ausgewählt, weil es einheitlich alternierend 1,3,5...-OH-substituiert ist und sich somit besonders gut als Ziel- bzw. Testmolekül eignet.



Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit der Strukturaufklärung und Darstellung des erst vor kurzem aus einem thermophilen Stamm isolierten Sibyllimycins (**7**) ¹¹⁾. Dieser Sekundärmetabolit wurde auf der Suche nach neuen Leitstrukturen im Rahmen eines chemischen Screenings entdeckt.

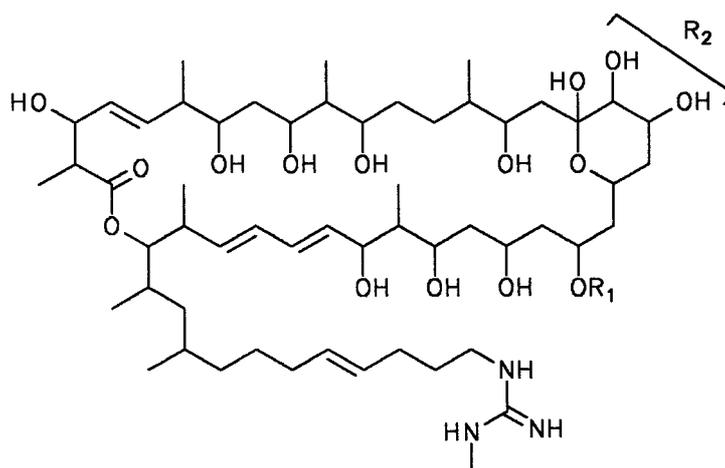


II. Strukturaufklärung des C-19-C-29-Fragmentes von Amycin B

1. Spezielle Einleitung und Synthesestrategie

1.1. Verfügbarkeit und antimikrobielle Aktivität von Amycin B (6)

Amycin B (6) und seine Malonylhalbestere Niphimycin (8) und Amycin A (9) sind amorphe Feststoffe und gehören zu der Klasse der Guanidylpolyolmakrolide, denen auch die Guanidylfungine, Azalomycine, Copiamycine und das Primycin zuzuordnen sind. Charakteristische Strukturelemente sind ein Lactonring mit mehr als 30 C-Atomen, ein endständiges Guanidin sowie eine entsprechende Anzahl an Hydroxylgruppen. Sie können fermentativ aus dem Streptomyces-Stamm *Streptomyces sp.* DSM 3816 in einer Ausbeute von 1.2 g Amycin B (6), 35 g Niphimycin (8) und 50 g Amycin A (9) pro 200 l Kulturbrühe gewonnen werden ¹⁰. Sie besitzen eine Aktivität gegen Gram-positive Bakterien. Besonders erwähnenswert ist ihre Wirkung gegen human- und pflanzenpathogene Pilze.



Amycin B (6)	$R_1 = R_2 = H$
Niphimycin (8)	$R_1 = COCH_2COOH; R_2 = H$
Amycin A (9)	$R_1 = R_2 = COCH_2COOH$

Tabelle 1: Antimikrobielle Aktivität von Amycin B (**6**)¹⁰⁾ im Vergleich zu den Handelspräparaten Chloramphenicol (**4**)^{12),13)} und Clotrimazol¹⁴⁾; minimale Hemmkonzentrationen (MHK) in µg/ml.

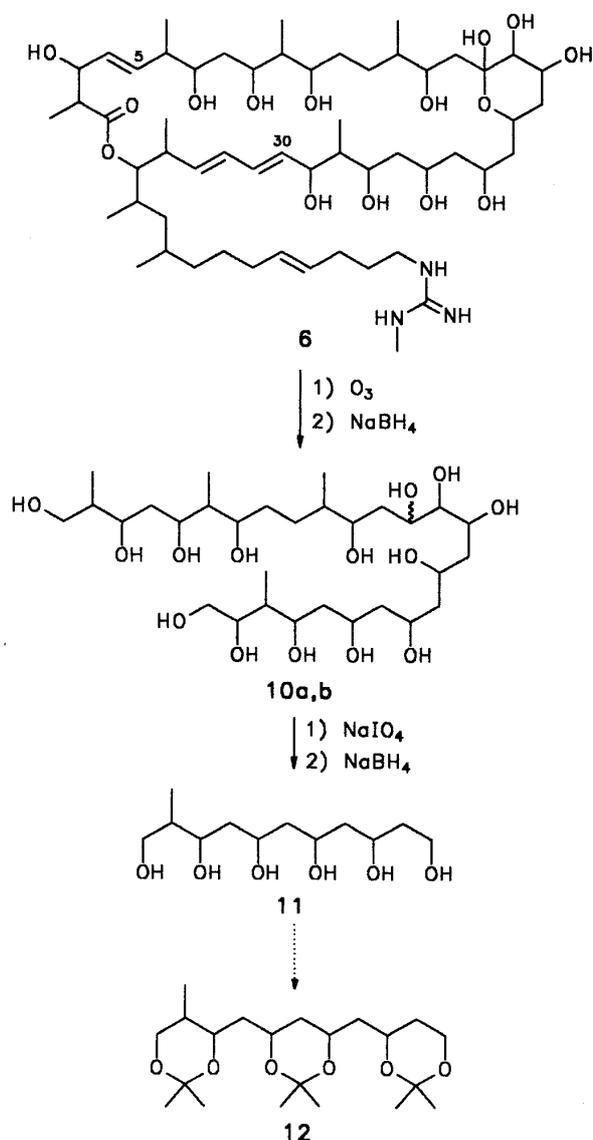
Organismus	6	4*	Clotrimazol*
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	3.91		<0.01-2
<i>T. rubrum</i>	3.91		
<i>Microsporum canis</i>	1.95		0.5-1
<i>Candida albicans</i>	3.91		<0.1-4
<i>Aspergillus niger</i>	1.95		
<i>Staphylococcus aureus</i> 6511	3.13		
<i>S. aureus</i> 285	3.13	16	
<i>S. aureus</i> 503	3.13		
<i>Streptococcus pyogenes</i> 308	6.25	0.5-8.0	
<i>S. pyogenes</i> 77 A	6.25		
<i>S. faecium</i> D	6.25	1.0->128	

*) Da in der Literatur für Chloramphenicol und Clotrimazol nicht die MHK-Werte der mit Amycin getesteten Stämme recherchiert werden konnten, sind für die beiden Handelspräparate die MHK-Bereiche für die entsprechenden Stammarten angegeben.

Der Wirkungsmechanismus des Amycins **6** basiert auf der Hemmung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien. Über die Konstitution der Amycine **6**, **8** und **9** wurde berichtet^{15),16)}. Die relative und absolute Stereochemie dieser Verbindungen wurde bisher noch nicht ermittelt. Da deren Klärung Grundlage für eine mögliche Konformationsanalyse im Rahmen von Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist, soll hier als Ziel ein möglicher Weg zur Bestimmung der Konfiguration des 1,3-Polyolfragmentes **11** beschrieben werden.

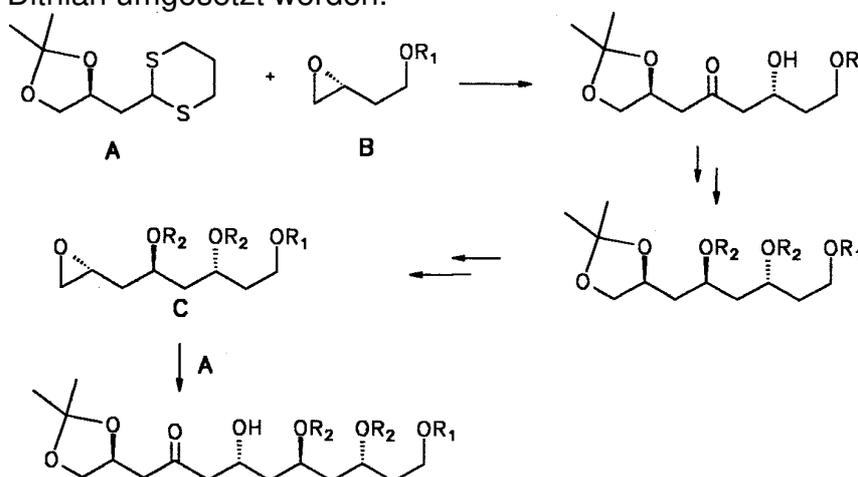
1.2. Strategie zur Aufklärung der relativen Konfiguration des C-19-C-29-Fragmentes **11** von Amycin B (**6**)

Nach Keller-Schierlein ¹⁶⁾ lassen sich die C-5-C-30 Strukturelemente **10a,b** nach Ozonolyse von **6** und anschließende Reduktion isolieren. Das Polyol **11** ist durch Periodat-Spaltung leicht zugänglich. Da **11** ein amorpher Feststoff ist, läßt sich dessen relative Konfiguration nicht durch Röntgenstrukturanalyse bestimmen. Um die Konfigurationsanalyse zu ermöglichen, sollte das Fragment **11** zu dem Ketal **12** umgesetzt und mit ¹³C-NMR Experimenten auf seine relative Konfiguration hin untersucht werden. Die Aufklärung wird dadurch ermöglicht, daß sowohl *syn*- als auch *anti*-1,3-Diolacetonide charakteristische chemische Verschiebungsbereiche im ¹³C-NMR aufweisen ¹⁷⁾.

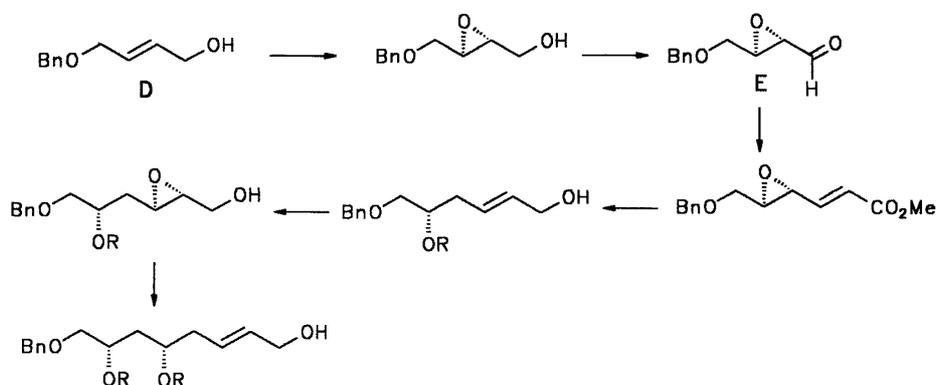


1.3. Synthesestrategie zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von **11**

Um im nächsten Schritt die absolute Konfiguration von **11** aufklären zu können, mußte das 1,3-Polyolfragment **11** stereoselektiv synthetisiert werden. Da, wie bereits erwähnt, viele Polyolmakrolide pharmakologisch interessant sind, hat es folglich auch nicht an verschiedensten Methoden gemangelt, 1,3-Polyolsegmente synthetisch zugänglich zu machen^{18),19),20)}. Zwei der gebräuchlichsten Methoden seien hier erwähnt. Das erste hier vorgestellte Verfahren basiert auf der nucleophilen Addition chiraler Dithiane **A** an enantiomerenreine Epoxide **B** und anschließender stereoselektiver Reduktion. Nach Entketalisierung und Überführung in das terminale Epoxid **C** kann erneut mit einem Dithian umgesetzt werden.

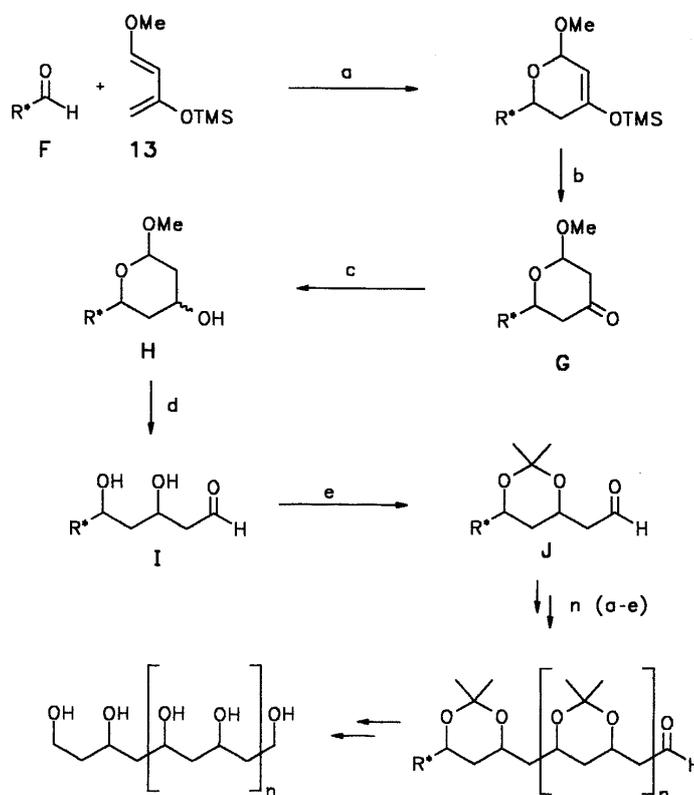


Eine andere gebräuchliche Methode verläuft zunächst über *Sharpless*-Epoxidierung α,β -ungesättigter Alkohole **D**, anschließende Oxidation zum Aldehyd **E**, Kettenverlängerung durch *Wittig-Horner*-Reaktion und anschließende Reduktion.



Diese Methoden erreichen zwar einen hohen Diastereomeren-Überschuß, besitzen aber oft den Nachteil, daß die Edukte und Zwischenprodukte nur durch eine Vielzahl von Syntheseschritten zugänglich sind.

Die hier zu testende Methode soll sich dadurch auszeichnen, daß die Ausgangssubstanzen leicht zugänglich sind und die Generierung der chiralen Zentren durch wenige und einfache chemische Reaktionen ermöglicht werden kann. Anstoß zu dieser Synthesevariante gaben die Arbeiten Danishefskys^{21),22)}, in denen er zeigte, daß elektronenreiche Silyloxy-Butadiene wie z.B. das *trans*-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**13**) in Hetero-*Diels-Alder*-Reaktionen sowohl regioselektiv als auch stereoselektiv mit Aldehyden **F** unter Lewis-Säure-Katalyse reagieren. Die nach Solvolyse zugängliche Keto-Pyranose **G** sollte sich im nächsten Schritt unter Verwendung entsprechender Reduktionsmittel durch Stereokontrolle der anomeren Methoxygruppe sowohl in einen äquatorial- als auch einen axial-ständigen Alkohol **H** überführen lassen. Anschließende Ringöffnung und Fixierung der offenkettigen Form **I** als Acetonid **J** lieferte einen enantiomerenreinen Aldehyd **J** der erneut für die Cycloaddition eingesetzt werden kann. Da einige methylsubstituierte *Danishefsky*-Diene beschrieben sind²³⁾, sollte ein breites Spektrum an substituierten 1,3-Polyolbausteinen darstellbar sein.

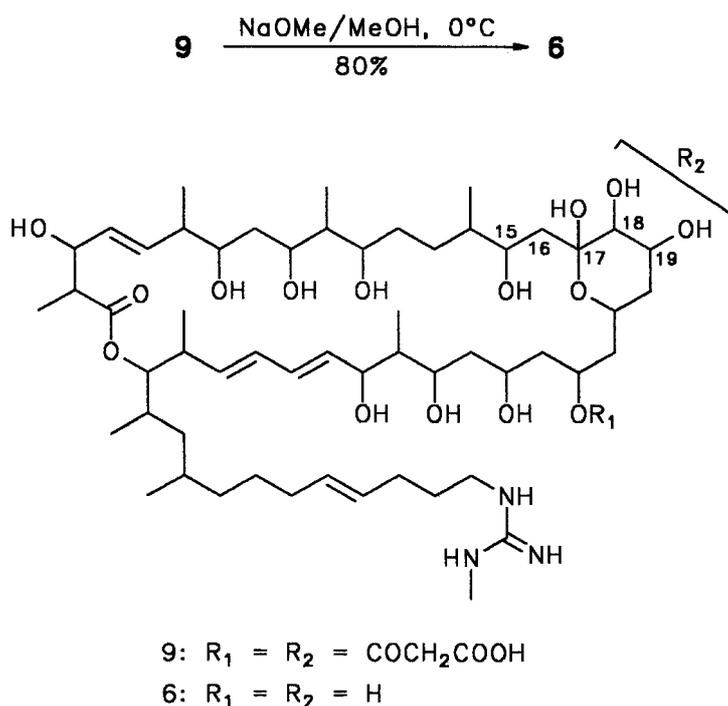


2. Ergebnisse

2.1. Abbau von Amycin B (6) und Ermittlung der relativen Konfiguration des 1,3-Polyolfragmentes 11

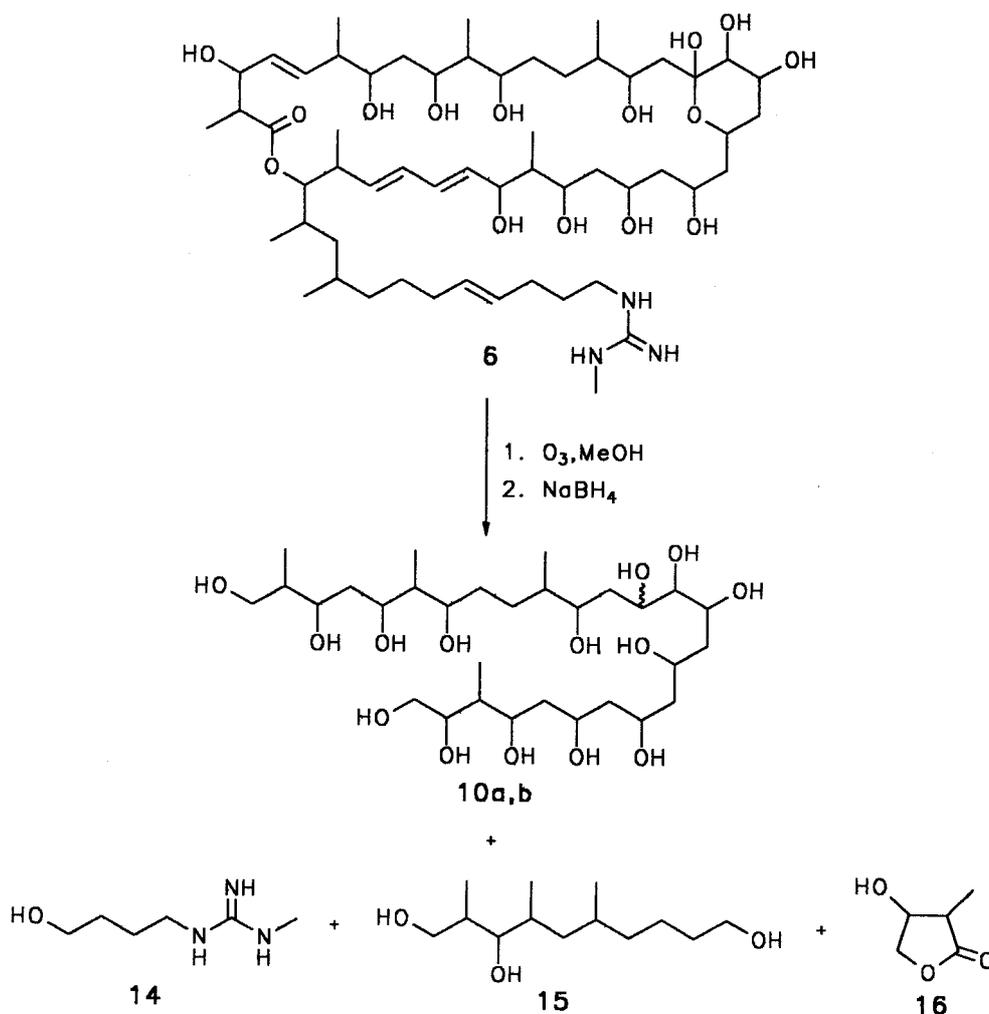
2.1.1. Umesterung von Amycin A (9)

Um reines Amycin B (6) zu erhalten, wird ein von der Firma Hoechst AG isoliertes Gemisch aus 80% Amycin A (9) und 20% Amycin B (6) einer Umesterung in NaOMe/MeOH nach einer Vorschrift von S. Grabley et al.¹⁰⁾ unterworfen. Da unter den basischen Bedingungen die Gefahr einer Retro-Aldol-Spaltung zwischen den Positionen C-15/C-16 oder C-18/C-19 besteht, wird die Reaktion bei 0°C durchgeführt. Nach Neutralisation und Chromatographie an Sephadex LH-20 erhält man in 80% Ausbeute Amycin B (6).



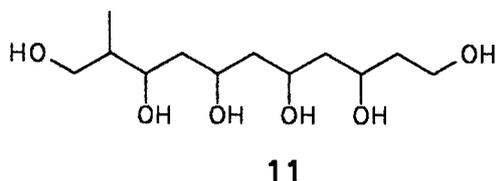
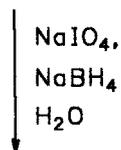
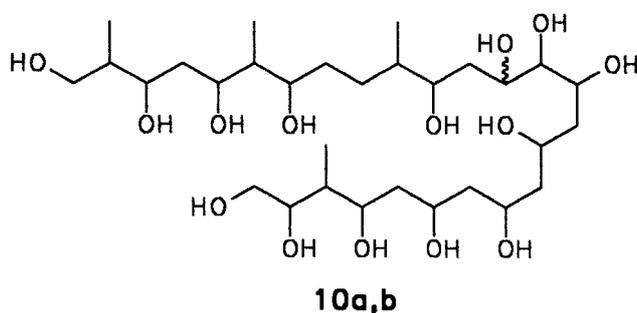
2.1.2. Ozonolyse von Amycin B (6)

Nach einer Vorschrift von Keller-Schierlein et al.¹⁶⁾ wird das Makrolid **6** nun bis zur bleibenden Blaufärbung der methanolischen Lösung (ca. 4 h bei -78°C) einem Ozonstrom ausgesetzt. Anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid liefert ein Produktgemisch, das aus dem Trimethyl-decantriol **15**, dem Hydroxybutylenguanidin **14**, dem Valerolacton-Derivat **16** und dem Polyol **10** besteht. Zur Isolierung von **10** wird die Lösung neutralisiert, das Methanol im Vakuum abgedampft und die Mischung in Wasser aufgenommen. Die Abtrennung der Substanzen **15** und **16** von **10** gelingt durch Extraktion der wässrigen Lösung mit Essigester und *n*-Butanol. Nach Chromatographie erhält man das Polyolgemisch **10a,b** in einer Ausbeute von 72%.

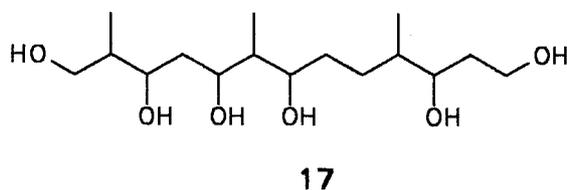


2.1.3. Periodatspaltung der 1,2,4,6,8,10,12,13,14,16,20,22,24,26-Tetradecahydroxy-3,17,21,25-tetramethylhexacosane (10a,b) ¹⁶⁾

Um das 1,3-Polyolfragment **11** zu erhalten, wird das Hexacosangemisch **10a,b** bei Raumtemperatur mit Natriumperiodat gespalten. Reduktion des Reaktionsgemisches mit Natriumborhydrid und chromatographische Auftrennung liefert das Öl **17** in einer Ausbeute von 75% und **11** als farbloses Pulver in 69% Ausbeute.



+



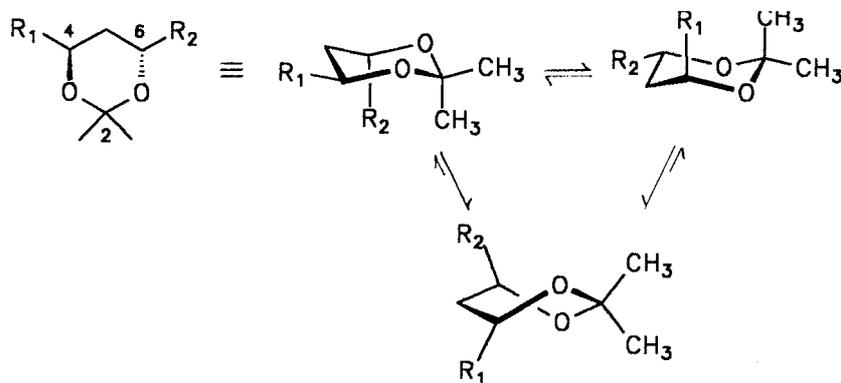
2.1.4. Aufklärung der relativen Konfiguration von 1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11) durch NMR-Untersuchungen von Acetonid-Derivaten

Wie Rychnovsky et al.¹⁷⁾ zeigten, läßt sich die relative Konfiguration von 4,6-dialkylsubstituierten 1,3-Dioxanen über die Lage der Acetal-Methylgruppen und des Acetalkohlenstoffs im ¹³C-NMR bestimmen. *Syn*-Acetonide **K** nehmen eine Sesselkonformation ein, in der beide Alkylsubstituenten äquatorial angeordnet sind. Daraus resultieren für die *syn*-Formation eine äquatorial- (ca. 30 ppm) und eine axial-ständige (ca. 19 ppm) C-2-Methylgruppe.



K: *cis*-4,6-Dialkyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

Bei *anti*-Acetoniden **L** hingegen nimmt das Dioxan-System eine Twist-boat-Konformation ein, da sich in beiden möglichen Sesselkonformationen ungünstige 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen einem Alkylrest und einer Methylgruppe ergeben. Bei der *anti*-Anordnung erscheinen beide Methylgruppen bei ca. 25 ppm. Weniger aussagekräftig ist die chemische Verschiebung der Acetal-Kohlenstoffatome. Hier werden Werte bei ca. 98.5 (*syn*) und 100.4 ppm (*anti*) gefunden.



L: *trans*-4,6-Dialkyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan

Da sich das Undecan **11** durch ein einfaches Substitutionmuster auszeichnet und im Unterschied zu **17** alle Hydroxyl-Gruppen in 1,3,5...-Stellung zueinander stehen, eignet sich dieses Fragment besonders, um die relative Konfiguration der Hydroxylgruppen via der Acetonid-Methode zu ermitteln.

Zur Ketalisierung von **11** wurde 2-Methoxypropen gewählt, da es besonders reaktiv ist und sehr glatt zu 1,3-Dioxanen abreagiert ²⁴). Das Polyol **11** wird mit dem Enolether bei 0 °C in DMF unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure in einer Ausbeute von 95 % zu dem Ketal **12** umgesetzt.

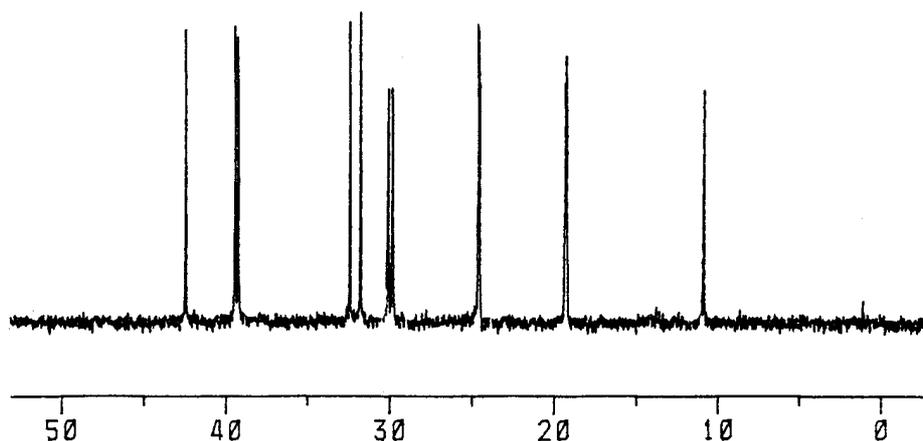
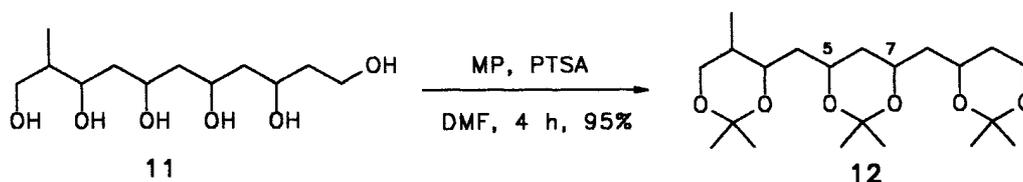


Abbildung 1: Ausschnitt des ¹³C-NMR-Spektrums von **12**

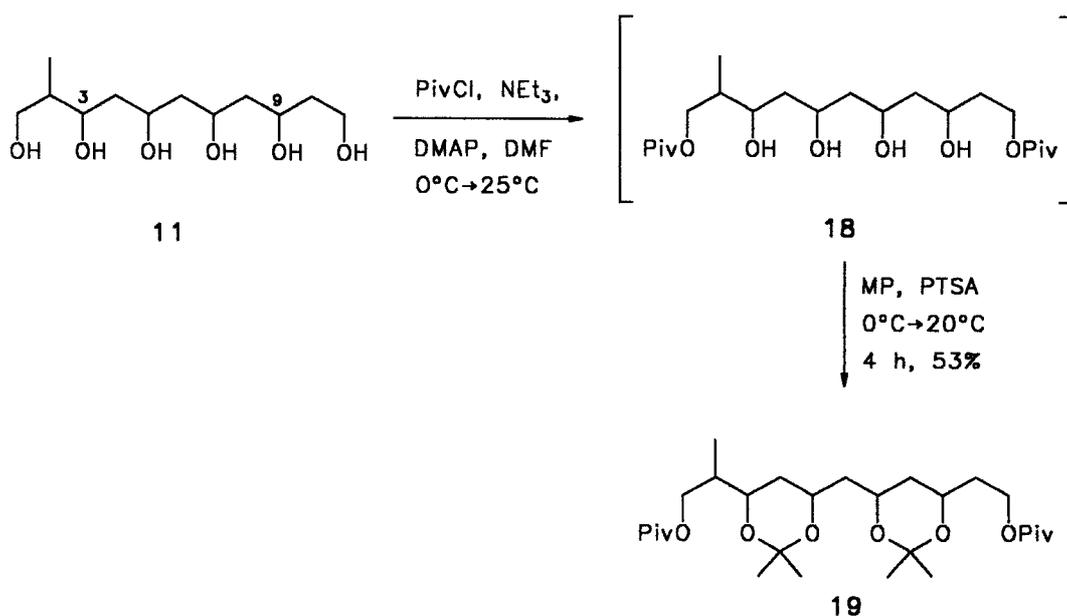
Das ¹³C-NMR-Spektrum von **12** weist sieben Methyl-Signale auf, von denen sechs eindeutig als Acetal-Methylgruppen identifiziert werden können. Ihre chemischen Verschiebungen liegen bei: 19.12, 19.22, 24.48, 24.49, 29.98 und 30.32 ppm. Daraus folgt, daß zwei Dioxanringe Sessel- und einer Twist-Konformation besitzen. Da die beiden äußeren Acetonide an Position 4 und 6 nicht dialkylsubstituiert sind, können sie die energetisch günstigere Sesselkonformation einnehmen. Folglich sind die Werte 24.48 und 24.49 dem mittleren Acetonid zuzuordnen. Somit ergibt sich für Hydroxyl-Gruppen an C-5 und C-7 eine *anti*-Konfiguration.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist von einer axialen Stellung der Methylgruppe an C-2 auszugehen. Dafür sprechen folgende Ergebnisse:

- 1) Die Protonen an C-1 weisen neben einer großen vicinalen Kopplungskonstante von 11.5 Hz eine kleine geminale zu 2-H auf, die ca. 3 Hz groß ist.
- 2) Ebenso besitzt die 3J -Kopplung von 3-H mit 2-H lediglich einen kleinen Wert von 2.3 Hz.
- 3) Im NOESY-Spektrum zeigen die Protonen der Methylgruppe lediglich einen Nuclear-Overhauser-Effekt zu dem äquatorial ständigen 1-H und nicht zu 1-H_{ax}.

Somit muß die Methylgruppe an C-2 *syn* zu O-3 angeordnet sein.

Um die relative Konfiguration der Hydroxylgruppen an C-3 und C-9 aufzuklären, wurde **11** in einer One pot-Reaktion zunächst mit Pivalonsäurechlorid zu dem nicht isolierten Diester **18** und anschließend mit Methoxypropen in einer Gesamtausbeute von 53% zu dem Diketal **19** umgesetzt.



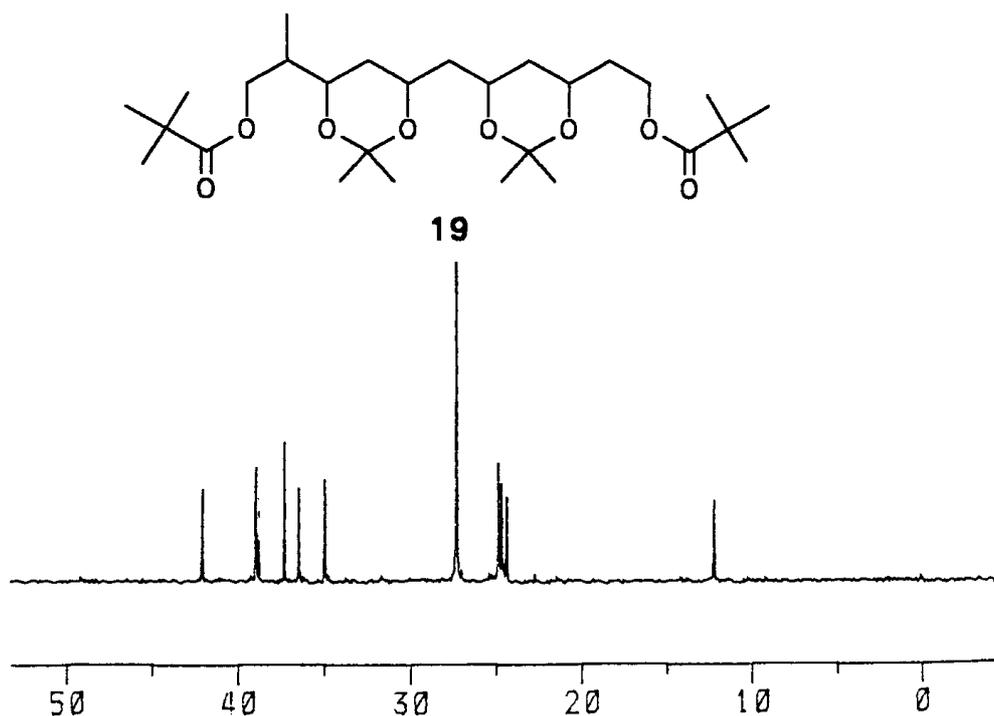
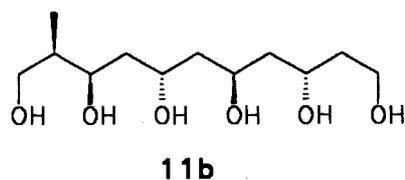
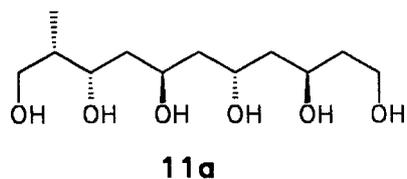


Abbildung 2: Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von **19**

Die vier Acetonid-Methylgruppen erscheinen im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 24.22, 24.53, 24.70 und 24.72 ppm. Das heißt, daß die beiden Dioxan-Systeme in einer Twist-boat-Konformation vorliegen und die Hydroxyl-Gruppen an C-3, C-5 sowie C-7, C-9 *anti*-konfiguriert sind.

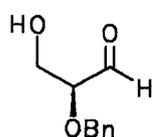
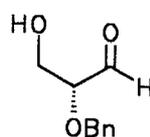
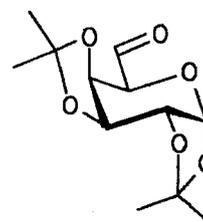
Aus den vorangegangenen Ergebnissen folgt, daß alle Hydroxyl-Gruppen von **11** *anti* zueinander konfiguriert sein müssen. Somit läßt sich die Struktur von **11** von 32 möglichen Stereoisomeren auf lediglich zwei Enantiomere reduzieren, deren absolute Konfiguration wie folgt aussieht:



2.2. Diastereoselektive Synthese von 1,3-Diolen via Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion

2.2.1. Darstellung der Edukte

Um einen möglichst hohen Diastereomeren-Überschuß bei der Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion zu erhalten, sollte neben der Verwendung eines chiralen Katalysators auch der Aldehyd mindestens ein Chiralitätszentrum besitzen. In die engere Auswahl kamen die beiden 2-*O*-Benzyl-glycerinaldehyde 20 und 21 und die 1,2;3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose (22), da alle drei Aldehyde konfigurationsstabil sind.

**20****21****22**

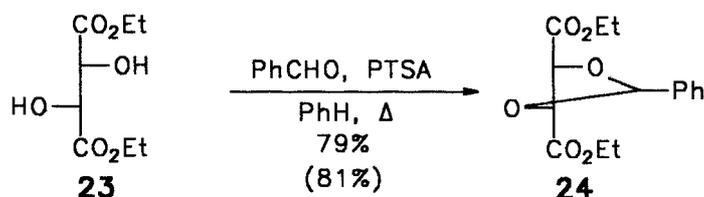
Die beiden Enantiomere 20 und 21 zeichnen sich besonders dadurch aus, daß sie in wenigen Schritten aus preislich günstigen Weinsäureestern hergestellt werden können ²⁵). Der Galactosealdehyd 22 hingegen ist nur in der D-Form preiswert darstellbar, kann jedoch in guter Ausbeute in nur 2 Stufen erhalten werden.

2.2.1.1. Synthese von 2-O-Benzyl-L-glycerinaldehyd (20) und 2-O-Benzyl-D-glycerinaldehyd (21)

Die Darstellung von **21** erfolgte analog der von **20**. Die Ausbeuten der Vorstufen von **21** und von **21** selbst sind in Klammern angegeben

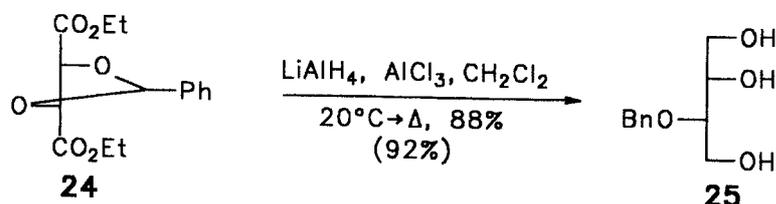
2.2.1.1.1. Acetalisierung von L-Weinsäurediethylester (23)

Zur Synthese des L-Glycerinaldehyds **20** wird analog S. Takano et al.²⁶⁾ zunächst L-Weinsäurediethylester (**23**) mit Benzaldehyd und *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß in Benzol erhitzt. Die Acetalisierung liefert in einer Ausbeute von 79% 2,3-O-Benzyliden-L-weinsäurediethylester (**24**).



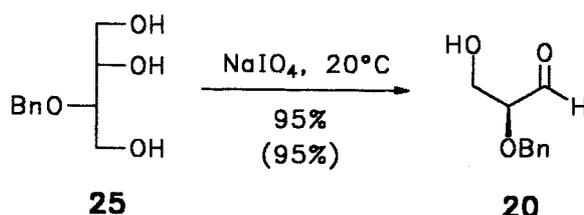
2.2.1.1.2. Reduktion des Acetals **24** mit LiAlH₄/AlCl₃

Nach einer Vorschrift von D. Seebach et al.²⁷⁾ erhält man durch Umsetzung von **24** mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid in absolutem Methylenchlorid kristallines 2-O-Benzyl-L-threit (**25**) in 88% Ausbeute.

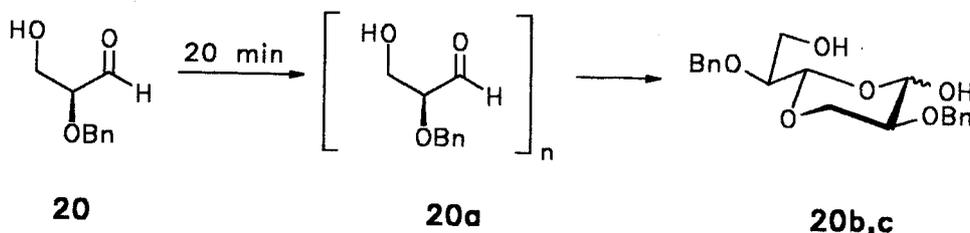


2.2.1.1.3. Periodatspaltung von 2-O-Benzyl-L-threit (**25**)

Analog V. Wehner ²⁵⁾ wird eine wäßrige Lösung des Benzyl-threits **25** mit Natriumperiodat bei Raumtemperatur oxidiert. Nach Vakuumdestillation erhält man den Aldehyd **20** als farbloses Öl, das nach 30 min bei Raumtemperatur hochviskos und nach ca. 8 Wochen wachsartig fest wird (Ausbeute: 95%).



Die zunehmende Viskosität läßt sich nach Wehner ²⁵⁾ damit erklären, daß der Aldehyd **20** zunächst in eine oligomere Form **20a** und diese nach Wochen in ein Dimerengemisch **20b,c** übergeht.

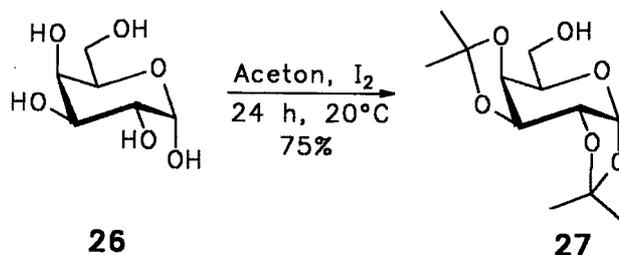


Charakteristisch für das Oligomere **20a** ist, daß in seinem ¹H-NMR-Spektrum die Signale des Phenylrestes (7.06 ppm) zweimal erscheinen. Die dimeren Formen **20b,c** liegen in Chloroform als Anomerengemisch vor ($\alpha:\beta = 27:73$ nach ¹³C-NMR). Das anomere Proton des β -Anomers **20b** besitzt eine chemische Verschiebung von 5.22 ppm. Das 1-H des α -Anomers **20c** ist als Dublett bei 5.36 ppm zu erkennen. Im Unterschied zu dem ¹H-NMR-Spektrum des Oligomers **20a** treten die Aldehyd-Protonen als äußerst intensitätsschwache Singulets bei 9.75 und 10.03 ppm auf.

2.2.1.2. Synthese von 1,2;3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactohexo-dialdo-1,5-pyranose (**22**)

2.2.1.2.1. 1,2;3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose (**27**)

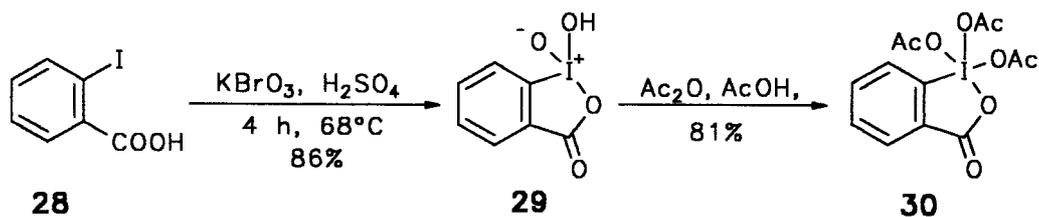
Wie K. Kartha ²⁸⁾ herausfand, ist Iod eine geeignete Lewis-Säure für die Darstellung von Zucker-Acetoniden. Das geschützte Galactose-Derivat **27** lässt sich durch Reaktion von α -D-Galactose (**26**) in Aceton mit katalytischen Mengen Iod in einer Ausbeute von 75% herstellen. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen die Methylprotonen des Acetonids **27** als Singulets bei 1.34, 1.43 und 1.52 ppm. Das Dublett des anomeren Protons (5.57 ppm) besitzt eine Kopplungskonstante von $J = 5$ Hz, was eindeutig auf ein α -Galactose-Derivat hinweist.



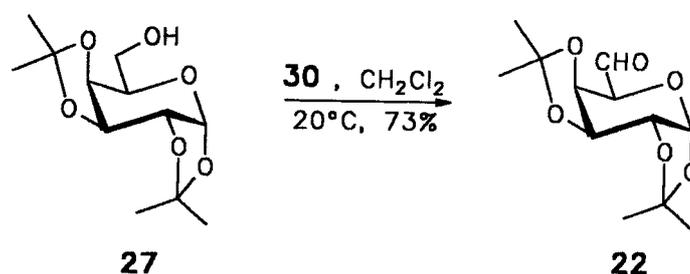
2.2.1.2.2. Oxidation der Diacetongalactose **27** mit *Dess-Martin-Reagenz* (**30**) ²⁹⁾

Viele Methoden sind bekannt, um primäre Alkohole selektiv zu den entsprechenden Aldehyden zu oxidieren. Eine vielfach verwendete ist die *Moffat*-Oxidation ³⁰⁾, die den Aldehyd **22** in einer Ausbeute von lediglich 46% liefert. Ein vielversprechenderes Verfahren schien daher die Oxidation mit dem von J. Martin et al. ²⁹⁾ entwickelten Reagenz zu sein, da nach Lit. ²⁹⁾ der Aldehyd **22** in einer Ausbeute von 58% erhalten werden kann.

Zur Darstellung des Periodinan-Reagenzes **30** wird zunächst 2-Iodbenzoesäure (**28**) bei 55°C in 0.73M Schwefelsäure mit Kaliumbromat zur Verbindung **29** oxidiert. Nach Reinigung erhält man die kristalline Substanz **29** in einer Ausbeute von 86%. Anschließende Acetylierung mit Acetanhydrid/Eisessig bei 85°C liefert 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (**30**) in 81% Ausbeute.

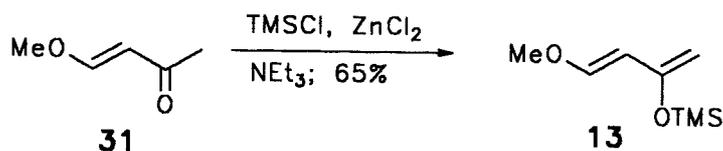


Die Oxidation des Galactose-Acetonids **27** mit 1.2 Äquivalenten des Iodinans **30** in Methylenchlorid ergibt den Aldehyd **22** in einer Ausbeute von 73%. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des sirupösen Galactose-Derivats **27** zeigt bei 9.62 ppm das Singulett des Aldehyd-Protons.



2.2.2. Darstellung von *trans*-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**13**)

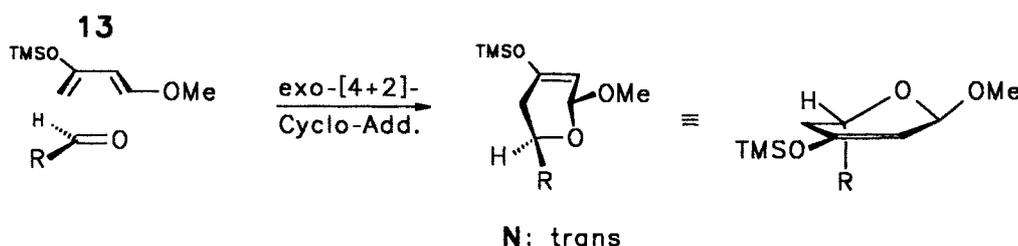
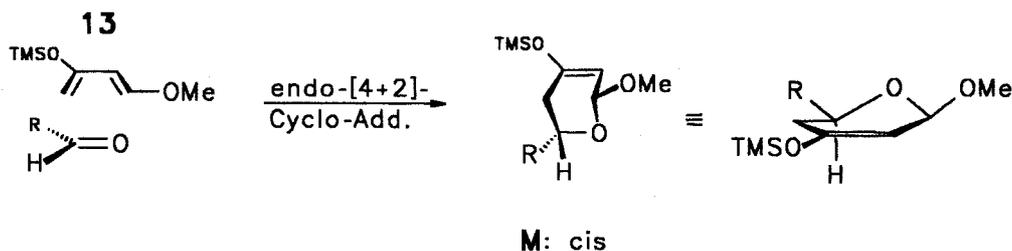
Nach einer Vorschrift von Danishefsky et al.³¹⁾ silyliert man *trans*-1-Methoxy-1-buten-3-on (**31**) mit Trimethylsilylchlorid unter Katalyse von Zinkchlorid in einer Mischung aus Triethylamin und Benzol.



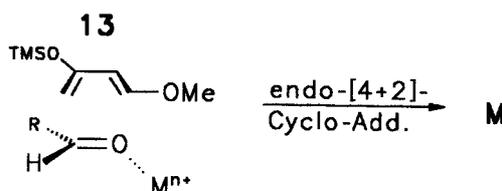
Nach Vakuumdestillation erhält man das Dien **13** mit 65% Ausbeute als farblose Flüssigkeit mit einem Siedebereich von 54-55°C (5 Torr). Die Trimethylsilylgruppe erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 0.23 Hz, und die Protonen an C-1 und C-2 sind im Vergleich zum Edukt **31** zu höherem Feld verschoben.

2.2.3. Umsetzung der Aldehyde 20 und 22 mit dem *Danishesky*-Dien 13

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, lassen sich Aldehyde unter Lewis-Säure-Katalyse mit *Danishesky*-Dienen wie **13** sowohl regio- als auch stereoselektiv zu Methylglycosiden umsetzen. Als mögliche Produkte ergeben sich aus einer *endo*-Orientierung des Aldehydrestes R das *cis*-Produkt (**M**) und aus einer *exo*-Orientierung das *trans*-Produkt (**N**).

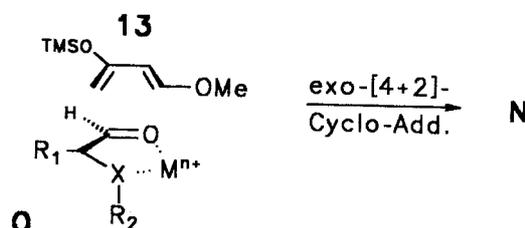


Analog zur klassischen "Carbo"-*Diels-Alder*-Reaktion erhält man mit aromatischen Aldehyden aufgrund der *endo*-Selektivität *cis*-Methylglycoside in guten Ausbeuten ²¹⁾. Die *endo*-Selektivität ist jedoch bei der Verwendung von gesättigten aliphatischen Aldehyden prinzipiell aufgehoben ²¹⁾. Allerdings entdeckten Danishefsky et al.²²⁾, daß sich die Stereochemie des Produktes durch geeignete Wahl des Katalysator/Lösungsmittel-Systems beeinflussen läßt. So wurde eine *cis*-Selektivität bei der Verwendung von ZnCl₂/THF gefunden ²²⁾. Die Erklärung hierfür ist die *anti*-Orientierung des Katalysator/Lösungsmittel-Adduktes relativ zum Rest des Aldehydes während der Komplexierung der Carbonyl-Gruppe.

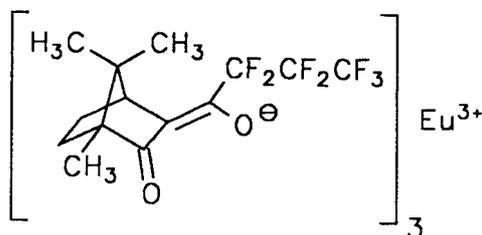


Wenn der effektive sterische Anspruch des Katalysator/Lösungsmittel-Ensembles größer ist als derjenige des Aldehydrestes R, so ist die beobachtete *endo*-Spezifität für den Rest R Ergebnis einer *exo*-Spezifität des Katalysator/Lösungsmittel-Systems ¹⁵⁾.

Abweichungen von diesem Reaktionsverlauf werden bei α -hetero-substituierten Aldehyden (**O**) beobachtet. Bedingt durch Präkoordination der Lewis-Säure durch das α -Hetero-Atom und die Carbonyl-Gruppe sind der Katalysator und der aliphatische Rest *syn* zueinander angeordnet. Diese Anordnung führt zu einer *exo*-Orientierung des Aldehyd-Restes zum Dien und somit zum *trans*-Produkt (**N**).



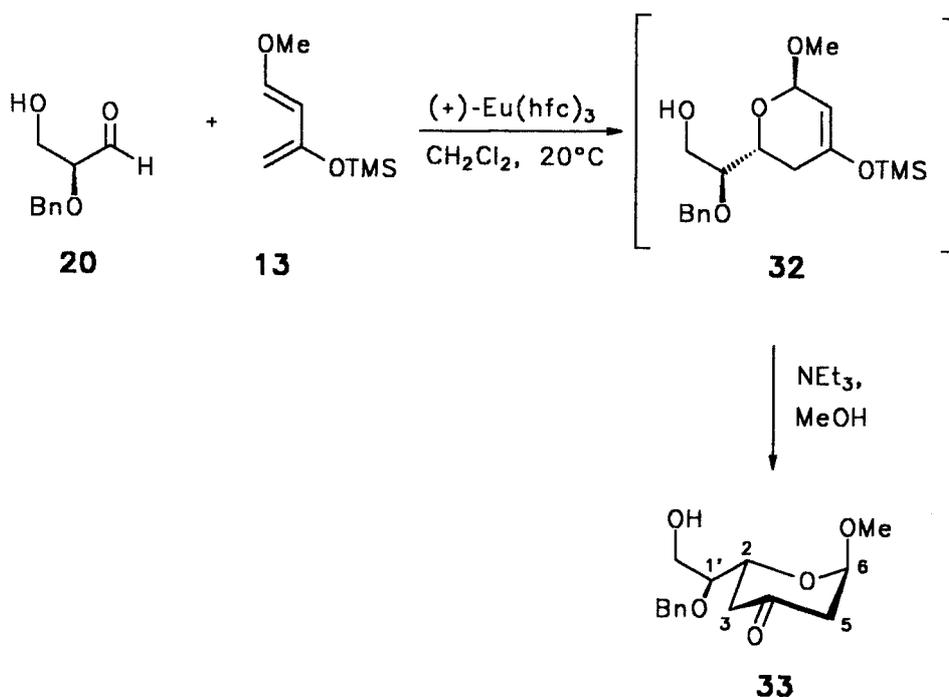
Da es sich bei dem Glycerinaldehyd **20** um ein α -Benzyloxy-Derivat handelt, ist nach den zuvor angestellten mechanistischen Betrachtungen davon auszugehen, daß bevorzugt das *trans*-konfigurierte Cyclisierungsprodukt erhalten wird. Für die selektive Lenkung der anschließenden Reduktion ist jedoch eine *cis*-Konfiguration von zentraler Bedeutung. Daher sollte durch Verwendung einer sehr voluminösen, bereits chelatisierten Lewis-Säure wie (+)-Eu(hfc)₃ versucht werden, die Chelatisierung durch den Aldehyd **20** zurückzudrängen. Daneben sollte der chirale Europiumkomplex auch einen günstigen Einfluß auf den Diastereomeren-Überschuß haben.



(+)-Eu(hfc)₃

2.2.3.1. Cyclisierung von 2-O-Benzyl-L-glycerinaldehyd (**20**) mit Dien **13**

Analog einer Vorschrift von Danishefsky et al.²¹⁾ werden äquimolare Mengen des Benzylglycerinaldehyds **20** und Dien **13** in Methylenechlorid bei Raumtemperatur mit katalytischen Mengen (+)-Eu(hfc)₃ 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Um eine Eliminierung von Methanol möglichst auszuschließen, wurde nicht sauer sondern mit einem Gemisch aus Triethylamin/Methanol (1:1) aufgearbeitet. Man erhält ein komplexes Produktgemisch, aus dem nach Säulenchromatographie als einziges Produkt das 2,6-*trans*-konfigurierte Pyranon **33** in einer Ausbeute von lediglich 21% isoliert werden kann. Da keine *cis*-isomere Verbindung aufgefunden wird, muß von einem einheitlichen *exo*-Verlauf der Reaktion ausgegangen werden.



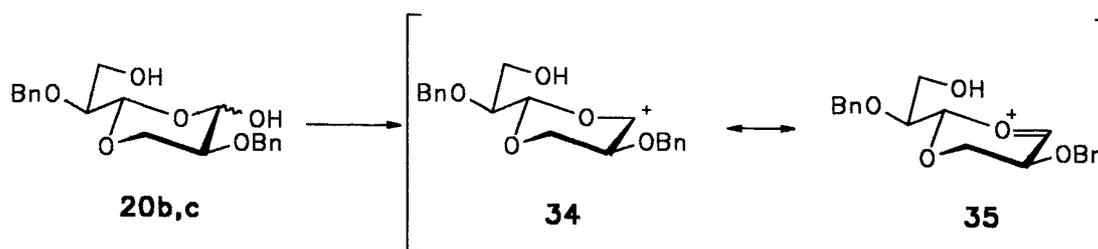
Die Zuordnung der *trans*-Konfiguration ergibt sich aufgrund der Kopplungskonstanten des anomeren Protons, das als Doppel-Dublett bei 5.14 ppm erscheint und des Protons 2-H. Das 6-H besitzt Kopplungskonstanten von $J_{5ax,6} = 4.3$ und $J_{5eq,6} = 1.3$ Hz. Es muß somit von einer axialen Stellung der Methoxygruppe ausgegangen werden. Das Proton 2-H ist infolge der Kopplungen mit 1'-H und 3-H₂ als ddd aufgespalten. Da dessen Signal unter anderem eine große Kopplung von $J = 12.0$ Hz aufweist, läßt dies auf eine äquatoriale Stellung des Benzylethylglycol-Restes schließen.

Aufgrund der geringen Ausbeute des Addukts **33** wurde durch Variation der Versuchsbedingungen versucht, die Reaktion zu optimieren. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

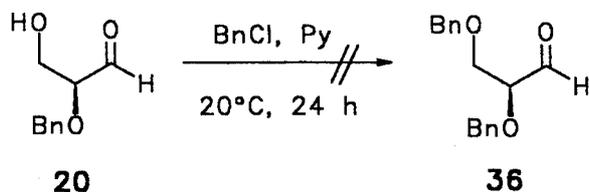
Tabelle 2:

Moläquivalente						
Aldehyd	Dien	Katalysator	Temperatur	Reaktionszeit	Ausb. 33	
1	1	0.05	25 °C	24 h	21 %	
1	4.0	0.05	25 °C	24 h	24 %	
1.5	1	0.05	25 °C	24 h	22 %	
1	1	0.20	25 °C	24 h	21%	
1	1	0.05	0 °C	4 d	15 %	

Da sich bei allen vier Varianten die Ausbeute nur geringfügig ändert, legt dies die Vermutung nahe, daß die OH-Gruppe in β -Stellung zur Aldehydgruppe der monomeren Verbindung **20** durch Wasserstoffbrückenbindung die Reaktivität der Carbonylgruppe enorm abschwächt. Ein weiterer Grund für die geringe Ausbeute mag darin liegen, daß unter katalytischer Wirkung von (+)-Eu(hfc)₃ die anomere Hydroxylgruppe der Dimeren **20b,c** zum Teil abgespalten wird, das entstehende Carbeniumion **34** sich über ein Oxoniumion **35** stabilisiert und somit die offenkettige Form **20** nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung steht.



Da sich die Bildung der Dimeren **20b,c** offensichtlich negativ auf die Ausbeute des Adduktes **33** auswirkt, wurde versucht, den freien Aldehyd **20** durch Benzylierung dem Gleichgewicht zu entziehen und somit eine Dimerisierung bzw. Oligomerisierung zu verhindern.



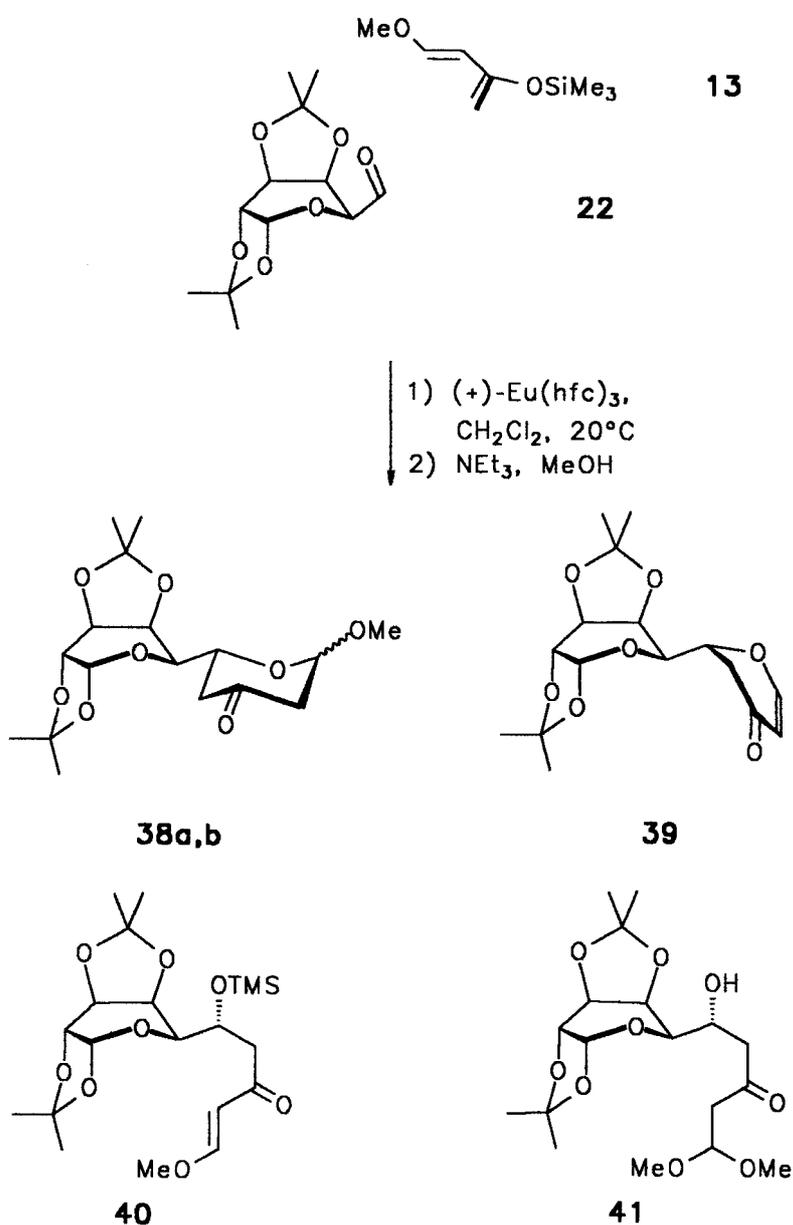
Bei der Reaktion konnte kein Dibenzylidenealdehyd **36** isoliert werden, da das Gemisch aus den Dimeren **20b,c** und Oligomeren **20a** (siehe Seite 19) offensichtlich in gleicher Weise mit Benzylchlorid reagiert und somit ein komplexes Produktgemisch erhalten wird. Zudem konnte von Wehner ²⁵⁾ gezeigt werden, daß bei der Silylierung von **20** in einer Ausbeute von 71% lediglich das Silylierungsprodukt **37** erhalten wird und kein geschütztes offenkettiges Derivat. Von daher schien es aussichtslos, die OH-Gruppe von **20** selektiv blockieren zu können.



Die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt **33** ließ sich nicht steigern und die Wahrscheinlichkeit, ein vollständig geschütztes Derivat von **20a** zu erhalten, erschien sehr gering. Da ein analoges Reaktionsverhalten ebenso vom Aldehyd **21** zu erwarten war, sollte sich nun das Augenmerk auf das Galactose-Derivat **22** konzentrieren.

2.2.3.2. Cyclisierung von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose (**22**) mit Dien **13**

Vielversprechender sollte die Reaktion mit dem Galactose-Aldehyd **22** verlaufen, da hier sämtliche OH-Gruppen geschützt sind und eine freie Aldehydgruppe vorliegt. Die Reaktion wurde zunächst unter gleichen Bedingungen wie bei **20** durchgeführt. Die Umsetzung des Dienophils **22** mit dem Dien **13** lieferte in einer Ausbeute von 56% das Anomerengemisch **38a** und **38b** ($\alpha:\beta = 1.3:1.0$). Daneben wurden in einer Ausbeute von 6% das Dihydropyranon **39**, der Silylether **40** (5%) und das Dimethylacetal **41** (9%) isoliert.



Das Dihydropyranon **39** läßt sich aus *i*-Propanol kristallisieren. Da die Konfiguration des Galactose-Restes festgelegt ist, muß das Atom C-2 **R**-konfiguriert sein. Zudem zeigt das Röntgenbild deutlich eine durch die beiden Acetonide bewirkte half-twist-Konformation des Galactose-Rings, die die kleine geminale Kopplungskonstante $J_{2,3'}$ von 2 Hz zwischen 2'-H und 3'-H erklärt. Auffällig ist ebenso die nahezu antiperiplanare Anordnung der beiden Ringsauerstoffatome, was automatisch eine antiperiplanare Stellung von 5'-H zu 2-H induziert. Diese Konformation um die C-2-C-5'-Bindung scheint auch in Lösung Bestand zu haben, da im $^1\text{H-NMR}$ $J_{2,5'}$ einen relativ großen Wert von 8 Hz besitzt.

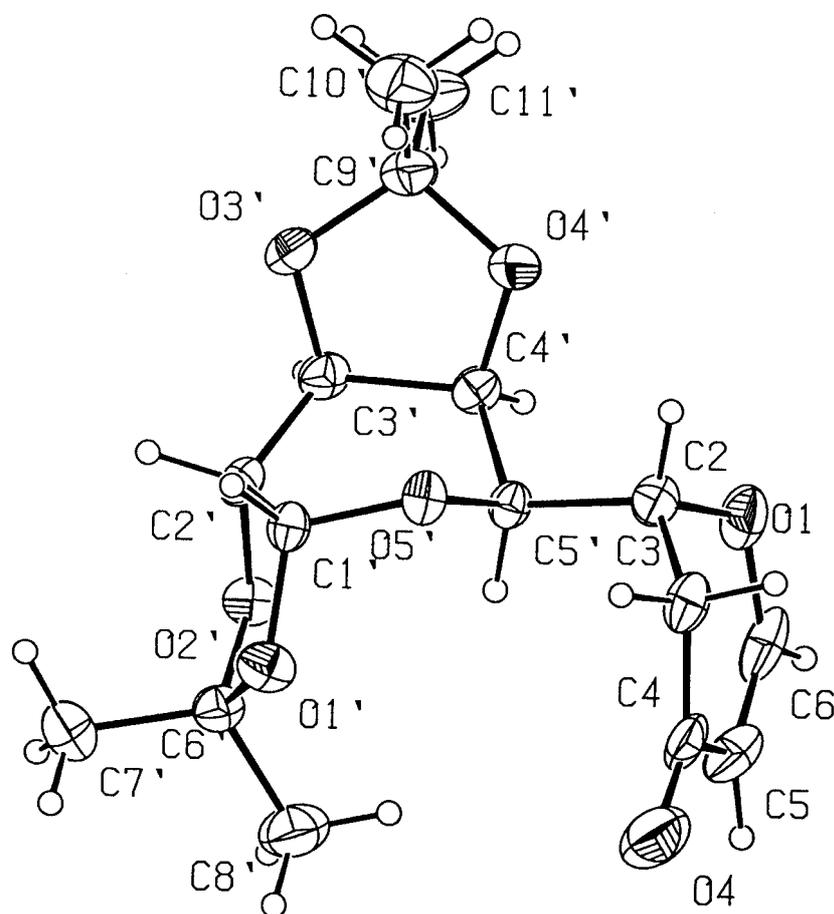
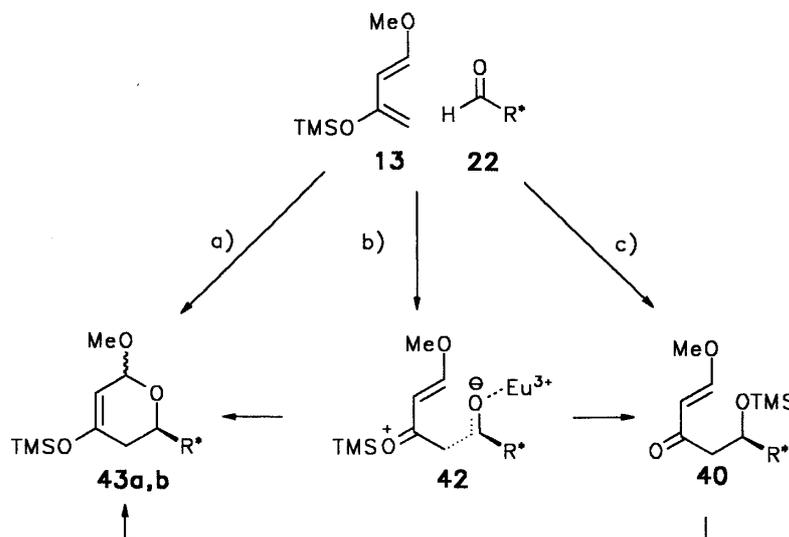


Abbildung 3: Röntgenstruktur der Verbindung **39**

Charakteristisches Signal des Cyclo-Adduktes **38a** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das anomere Proton bei 5.13 ppm mit zwei kleinen Kopplungskonstanten von $J_{5a,6} = 4.5$ und $J_{5b,6} < 1\text{ Hz}$. Die Methoxygruppe erscheint bei 3.41 ppm. Das 6-H des β -Anomeren **38b** hingegen besitzt eine chemische Verschiebung von 4.70 ppm. Es weist neben einer kleinen Kopplungskonstante von $J_{5eq,6} = 2.8\text{ Hz}$ eine größere von $J_{5ax,6} = 8.0\text{ Hz}$ auf, die nach der Karplus-Beziehung³²⁾ eine *trans*-diaxiale Kopplung vermuten läßt. Daraus resultiert eine äquatoriale Stellung der Methoxygruppe, die bei 3.52 ppm als Singulett erscheint. Die Trimethylsilyl-Verbindung **40** weist 9 Protonen bei 0.10 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auf. Die olefinischen Protonen 1'-H und 2'-H erscheinen jeweils als Dublett ($J_{1',2'} = 12.7\text{ Hz}$) bei 7.58 und 5.60 ppm. Besonders charakteristisch für das Dihydropyranon **39** sind die Protonen 5-H und 6-H, die eine chemische Verschiebung von 7.33 und 5.41 ppm besitzen. Die beiden Methoxygruppen von **41** erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Singulett bei 3.35 ppm. Im IR-Spektrum ist eine starke OH-Bande bei 3490 cm^{-1} zu erkennen.

Das Auffinden des Silylethers **40** spricht dafür, daß die Reaktion nicht einheitlich pericyclisch (Weg a)), sondern vermutlich analog einer *Mukaiyama*-Aldol-Reaktion (Weg c)), bzw. über ein intermediäres Siloxoniumion **42** verläuft (Weg b)), wie dies bereits für andere Reaktanden von Danishefsky et al. formuliert wurde²²⁾. Bei der letztgenannten Variante würde zunächst eine C-C-Verknüpfung analog einer Aldol-Reaktion stattfinden. Unterliegt das Siloxoniumion **42** zuerst einer Cyclisierung bevor es desilyliert wird, erhält man die Verbindungen **43a,b**. Wird hingegen zunächst die Trimethylsilylgruppe abgespalten, führt dies zu dem Silylether **40**.



Weiterhin wurde geprüft, inwieweit optische Aktivität und die Härte der Lewis-Säure sowie das Lösungsmittel einen Einfluß auf die Stereochemie, Ausbeute und Produktverhältnisse haben. Dazu wurde die Reaktion zum einen mit Zinkchlorid in Tetrahydrofuran und zum anderen mit Bortrifluorid-Etherat in Ether durchgeführt.

Tabelle 3: Ausbeuten der Verbindungen **38**, **39**, **40** und **41** unter BF_3 - und ZnCl_2 -Katalyse

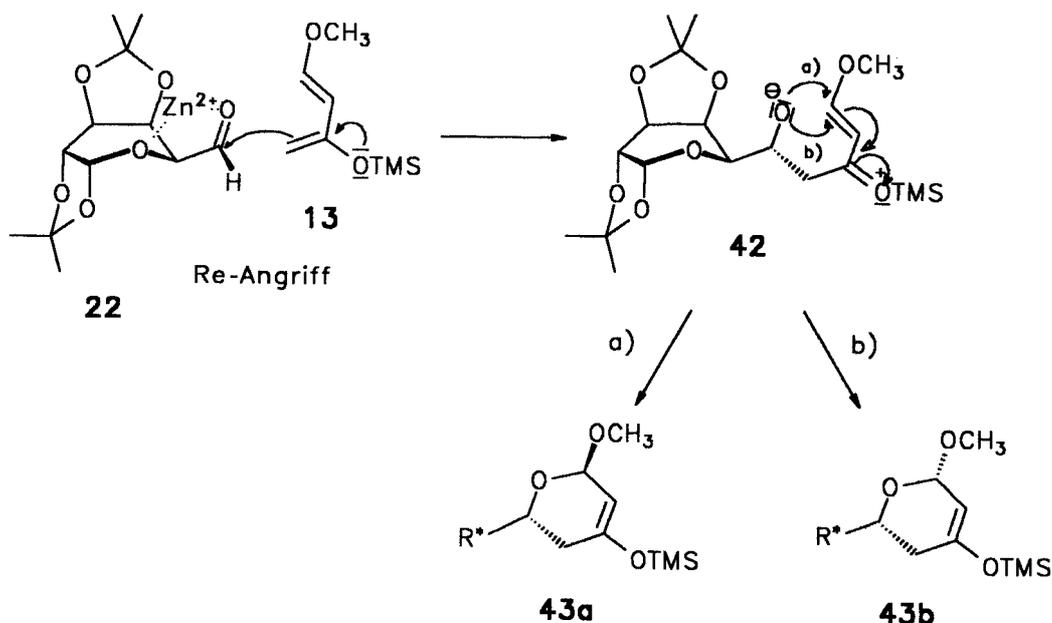
	38	39	40	41
BF_3	—	81%	—	6%
ZnCl_2	61%	15%	7%	7%

Unter Bortrifluorid-Katalyse erhält man als Hauptprodukt das Pyranon **39** neben geringen Mengen der Dimethoxy-Verbindung **41**. Offensichtlich führt die hohe Lewis-Säurestärke des BF_3 zur sofortigen Eliminierung von Methoxytrimethylsilan aus den Cyclisierungsprodukten **43a** und **43b**. Da auch unter BF_3 -Katalyse das Kohlenstoffatom C-2 *R*-konfiguriert ist, scheint die Größe der Lewis-Säure keinen Einfluß auf die Stereospezifität des Angriffs auf die Aldehydgruppe zu besitzen.

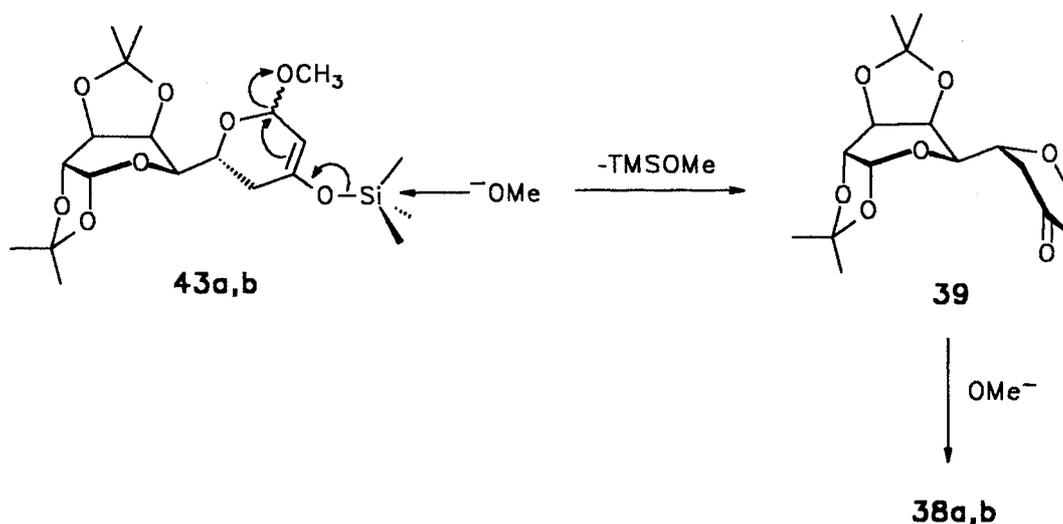
Unter Zinkchlorid-Katalyse erhält man nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden und Aufarbeitungsbedingungen wie zuvor die Cyclo-Addukte **38a,b** in einer Ausbeute von 61% ($\alpha:\beta = 1.1:1.0$), die Verbindungen **39** (15%), **40** (7%) und **41** (7%). Da das Anomeren-Verhältnis im Vergleich zur (+)-Eu(hfc)₃-Katalyse ähnlich groß ist, läßt sich daraus folgern, daß bei dieser Reaktion chirale Liganden keinen Einfluß auf die Anomeren-Verteilung haben. Dem unselektiv verlaufenden Ringschluß zu **43a** und **43b** scheint jedoch ein äußerst stereospezifisch verlaufender Angriff des *Danishesky*-Diens **13** auf **22** voranzugehen, da unter allen drei Reaktionsbedingungen jeweils nur ein Dihydropyranon **39**, nur ein Trimethylsilylether **40** und nur ein Dimethylacetal **41** gefunden wird.

Um zu prüfen, ob die Aufarbeitungsbedingungen eventuell einen Einfluß auf das Anomerenverhältnis haben, wurde in einem weiteren Versuch nicht mit Triethylamin/Methanol aufgearbeitet, sondern das Rohproduktgemisch lediglich mittels Flash-Chromatographie vom Zinkchlorid befreit und NMR-spektroskopisch untersucht. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist neben Spuren des Dihydropyranons **39** (6%) und des Trimethylsilyl ethers **40** (14%) die Protonen der beiden Cyclo-Addukte **43a** und **43b** (**43a:43b** = 1.1:1.0) auf, die mit einem prozentualen Anteil von 80% gefunden werden. Das 6-H des α -Anomeren **43a** besitzt eine chemische Verschiebung von 5.16 ppm, das 5-H von 4.76 ($J_{5,6} < 1\text{Hz}$). Die Protonen 6-H und 5-H des β -Anomeren **43b** erscheinen bei 4.98 und 4.85 ppm. Die Wasserstoffatome der Trimethylsilylgruppe liegen bei 0.20 ppm. Das Auffinden der beiden Cyclo-Addukte **43a** und **43b** im Verhältnis 1.1:1.0 bedeutet, daß das Anomerenverhältnis von **38a** zu **38b** durch die Aufarbeitung mit Triethylamin/Methanol nicht beeinflußt wird.

Als wahrscheinlichster Reaktionsverlauf ergibt sich somit aus den vorangegangenen Ergebnissen ein *Re*-Angriff des *Danishesky*-Diens **13** auf die komplexierte Carbonyl-Gruppe des Aldehyds **22**. Das entstehende Siloxoniumion **42** cyclisiert im nächsten Schritt unselektiv zu den Verbindungen **43a** und **43b**, die durch Umsetzung mit Triethylamin/Methanol zu den Anomeren **38a** und **38b** abreagieren.

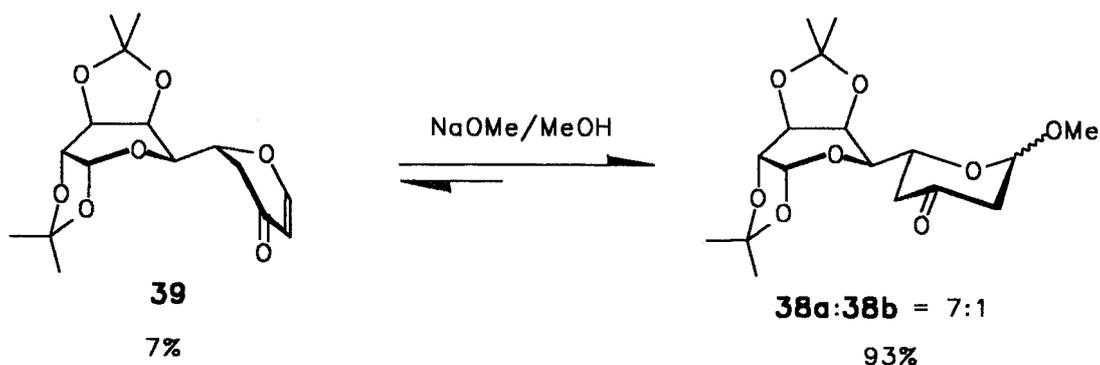


Da die Cyclisierung mit Zinkchlorid, wenn auch nur minimal, am günstigsten verlief und Zinkchlorid zudem wesentlich preiswerter als der chirale Europium-Katalysator ist, wurde dieses Reaktionssystem ausgewählt, um die Ausbeute zu optimieren. Als nächstes wurde geprüft, inwieweit das Aufarbeitungsreagenz einen Einfluß auf die Gesamtausbeute hat. Dazu wurde nach 24 Stunden Reaktionszeit die Mischung mit einer 4%igen Natriummethanolat/Methanol-Lösung für 2 Stunden gerührt. Erstaunlicherweise erhält man hierbei die Anomeren **38a** und **38b** im Verhältnis von 7:1 in einer Gesamtausbeute von 72% neben dem Dihydropyranon **39** (8%), sowie in 14% Ausbeute das Dimethylacetal **41**. Es wird hingegen kein Trimethylsilylether **40** gefunden. Da das Methanolat selbstverständlich keinen Einfluß auf das Verhältnis der Cyclo-Addukte **43a** und **43b** hat, kann das nur bedeuten, daß sowohl aus **43a** als auch aus **43b** durch einen nucleophilen Angriff des Methanolats auf das Silicium Methoxytrimethylsilan eliminiert wird. Das entstehende Dihydropyranon **39** addiert als nächstes analog einer *Michael*-Addition Methanolat. Hierbei wird bevorzugt das durch den anomeren Effekt begünstigte α -Anomere **38a** gebildet.

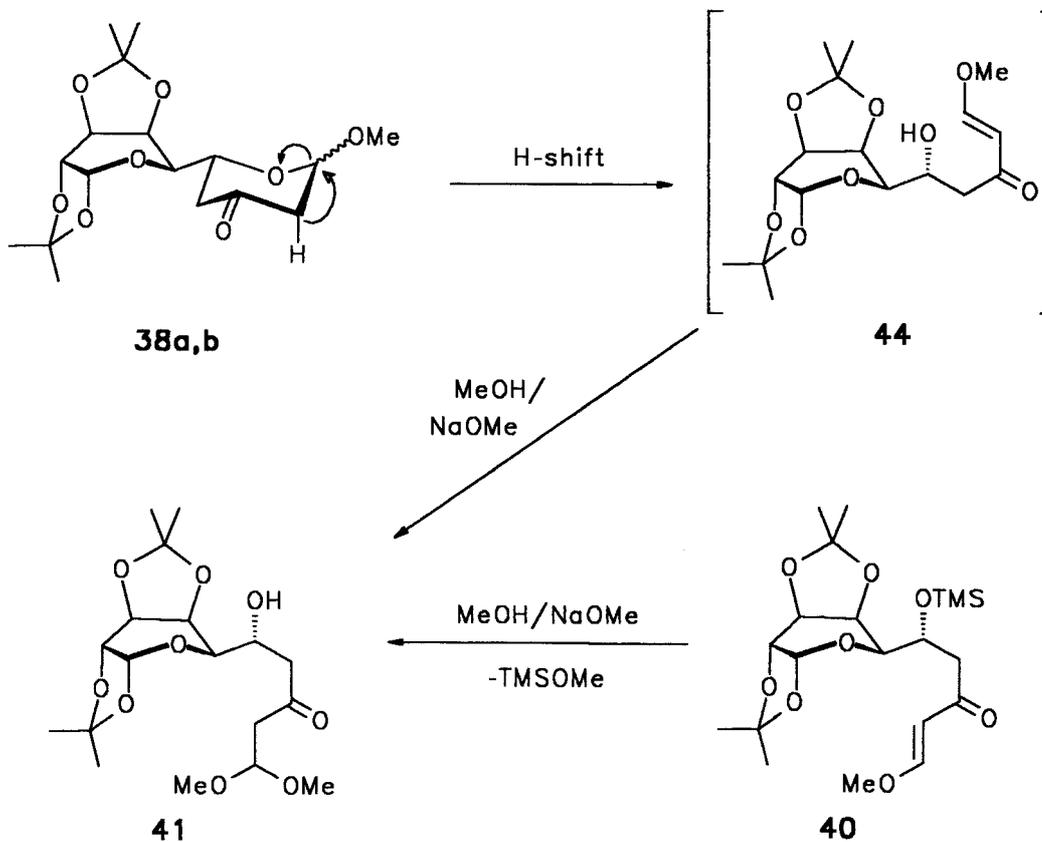


Dieser Ansatz konnte erfolgreich auf den 10 g-Maßstab übertragen werden.

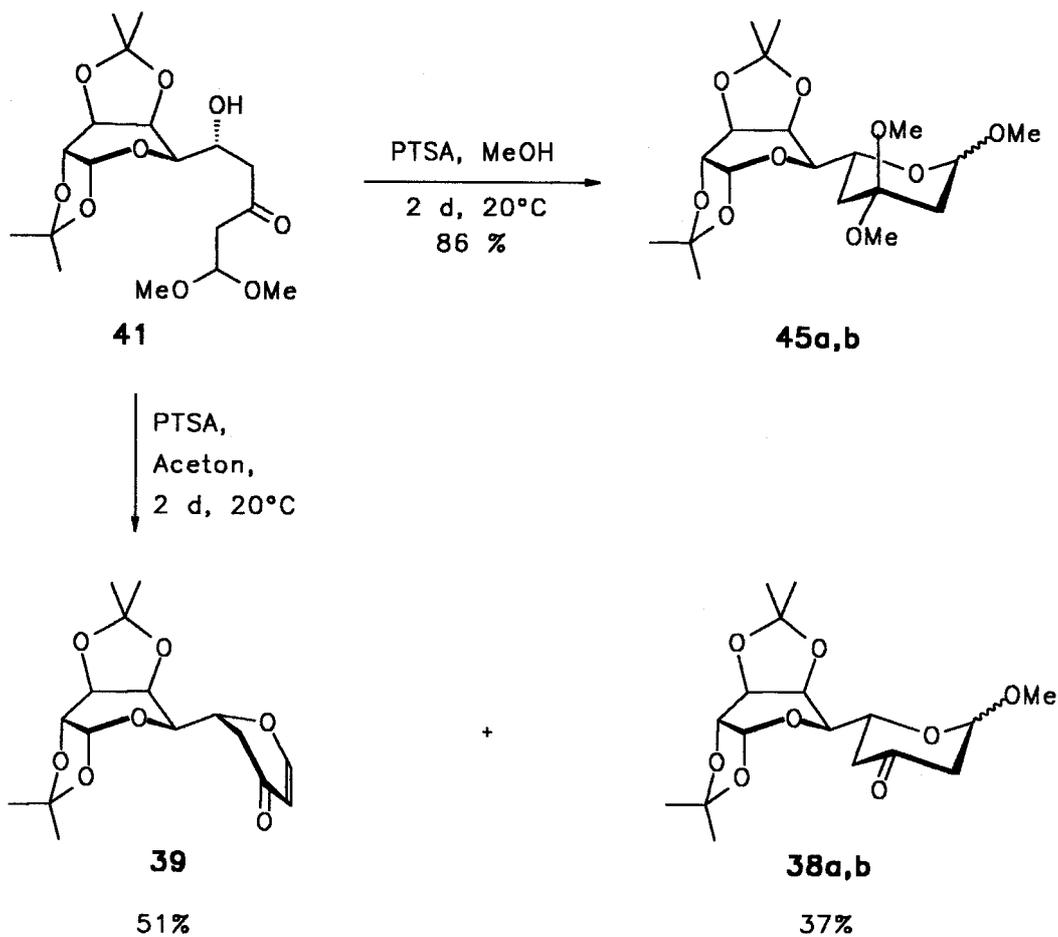
Um diese Theorie zu stützen, wurde eine methanolische Lösung des Pyranons **39** mit Natriumhydrid versetzt. Binnen weniger Minuten stellt sich ein Gleichgewicht zwischen **39** und den beiden Anomeren **38a** und **38b** ein, das deutlich auf der Seite der Produkte liegt.



Die Entstehung des Dimethylacetals **41** läßt sich damit erklären, daß zum Teil durch Deprotonierung der Ring geöffnet wird und der Enolether **44** von Methanolat nucleophil angegriffen wird. Ebenso kann der Silylether **40** mit Methanolat zu **41** abreagieren.



Bei dem Versuch die Verbindung **41** in Methanol zu cyclisieren erhält man nach 24 Stunden ein chromatographisch nicht trennbares Gemisch aus den beiden anomeren Dimethylketalen **45a** und **45b** (**45a:45b** = 1.0:1.4). Die Cyclisierung in Aceton führt hingegen zu den gewünschten Ketonen **38a,b** in einer Ausbeute von 37% neben 51% **39**.



2.2.3.3. Zusammenfassung der Cyclisierungsexperimente

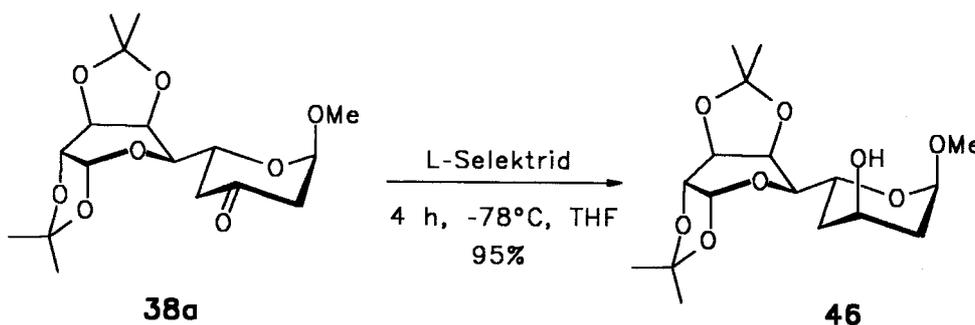
- A. Die Cyclisierung des *Danishesky*-Diens **13** mit dem geschützten Galactosealdehyd **22** besitzt gegenüber der Cyclisierung mit dem Glycerinaldehyd-Derivat **20** mehrere Vorteile:
- A.1. Die *Diels-Alder*-Reaktion mit dem Galactosealdehyd **22** gelingt in wesentlich höherer Ausbeute; 72% gegenüber 24%. Die geringe Ausbeute von 24% läßt sich vermutlich auf das überwiegende Vorliegen von Dimeren **20b,c** und Oligomeren **20a** zurückführen.
- A.2. Die Cyclisierung mit **22** verläuft wesentlich einheitlicher und vereinfacht dadurch die chromatographische Isolierung der Produkte.
- A.3. Die ¹H-NMR-Signale von **38a,b** sind deutlicher voneinander abgesetzt als diejenigen von **33**, was die Spektrenauswertung deutlich vereinfacht.
- B. Die Reaktion verläuft in Bezug auf den Angriff des *Danishesky*-Diens **13** auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom von **22** *Re*-spezifisch.
- C. Bedingt durch den nicht einheitlich konzertiert verlaufenden Mechanismus erhält man nicht wie erwartet ausschließlich das α -konfigurierte Keton **38a**, sondern in gleich hoher Ausbeute das β -Anomere **38b**.
- D. Durch Aufarbeitung mit Natriummethanolat/Methanol-Lösung läßt sich das Anomerenverhältnis zugunsten von **38a** (7:1) verschieben.
- E. Die Verbindung **41** läßt sich glatt zu dem Ketongemisch **38a,b** und dem Pyranon **39** cyclisieren, wodurch sich die Gesamtausbeute an den Ketonen **38a,b** noch erhöhen läßt.
- F. Reaktionsbedingungen, die selektiv zu **38b** führen, konnten nicht ausgearbeitet werden.

2.3. Selektive Reduktion der Cyclisierungsprodukte **38a** und **38b** zu den entsprechenden Alkoholen

Für die folgenden Reduktionen wurden jeweils chromatographisch nicht trennbare Gemische der Anomeren **38a** und **38b** eingesetzt. Ihre Reaktionen werden jedoch separat diskutiert.

2.3.1. Reduktionsverhalten des α -Anomeren **38a**

Da die axial-ständige Methoxygruppe von **38a** einen axialen Angriff eines Hydrid-Donators auf die Carbonylgruppe erschwert, sollte es durch die Wahl eines sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittels möglich sein, die Carbonylgruppe selektiv aus äquatorialer Richtung zu reduzieren. Als geeignetes Reagenz wurde daher L-Selektrid (Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid) ausgewählt. Wie erwartet ergab die Hydrierung bei -78°C in THF selektiv den axialen Alkohol **46** in einer Ausbeute von 95%.



Durch Wasserstoffbrückenbindung mit der Methoxygruppe befindet sich das Proton der OH-Gruppe bei niedrigem Feld ($\delta = 3.5$ ppm). Das 6-H erscheint bei 4.85 ppm mit kleinen Kopplungskonstanten von ca. 1 bis 4 Hz. Die Kopplungen des 4-H zu seinen Nachbarn liegen bei 2-3 Hz, was eindeutig auf eine axial-ständige Hydroxyl-Gruppe hinweist.

Als nächstes sollte versucht werden den Alkohol mit äquatorial-ständiger Hydroxygruppe selektiv zu synthetisieren. Dazu wurden verschiedene Reduktionsmittel mit unterschiedlichem sterischen Anspruch eingesetzt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4:

Red.-Medium	Temp.	Gesamtausbeute	46:47
LiAlH ₄ /THF	25°C	96%	5:1
NaBH ₄ /MeOH	0°C	95%	10:1
NaBH ₄ / <i>i</i> -PrOH	-0°C	97%	15:1

Da, wie zu erwarten, der axiale Angriff von größeren Hydrid-Donatoren auf die Carbonyl-Gruppe von **38a** aus sterischen Gründen erschwert ist, kann auf diesem Wege die äquatorial-ständige OH-Gruppe nicht selektiv erhalten werden. Allerdings sollte es möglich sein, Elektronenmangelverbindungen wie BH₃ oder AlH₃ durch Komplexierung an die Methoxygruppe zu binden und somit einen axialen Hydrid-Transfer zu gewährleisten.

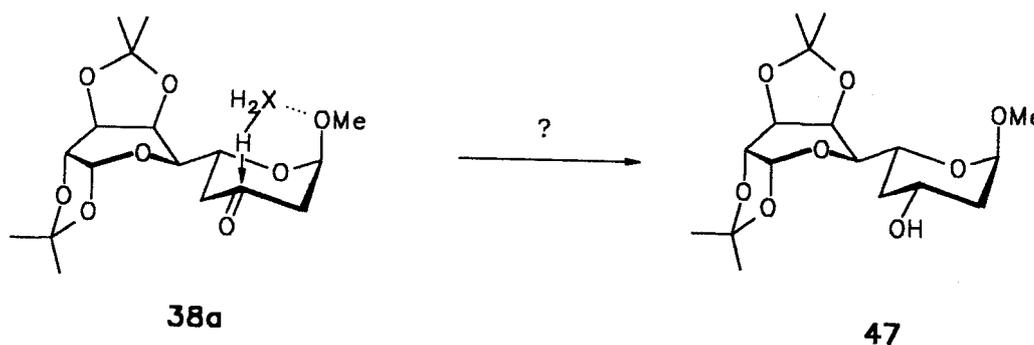
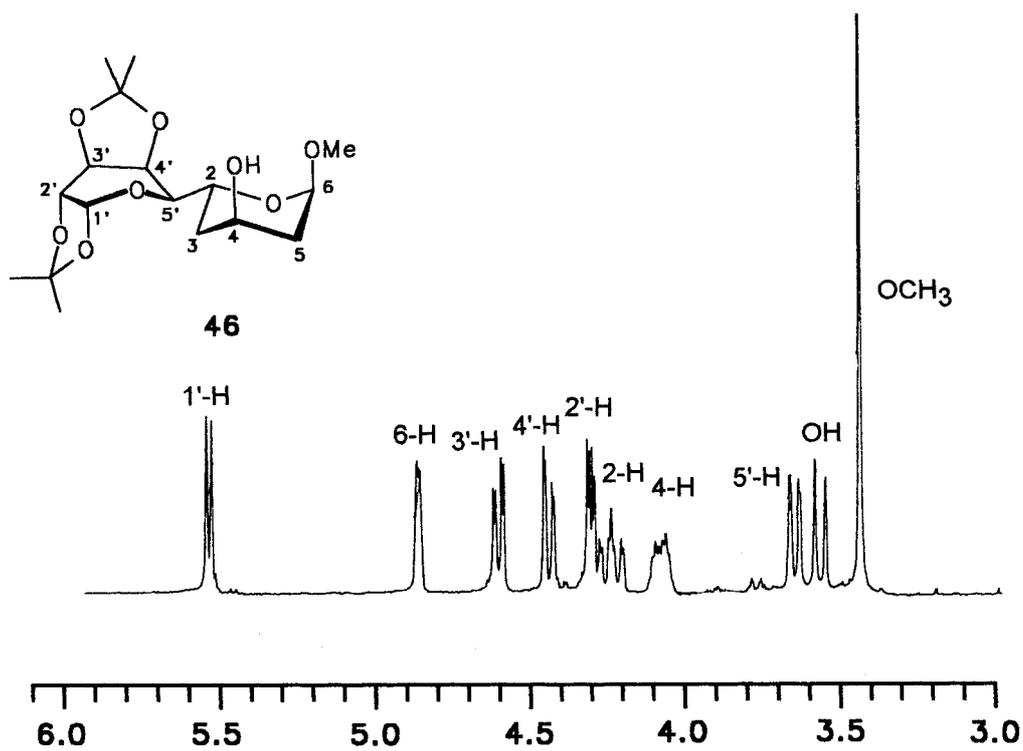
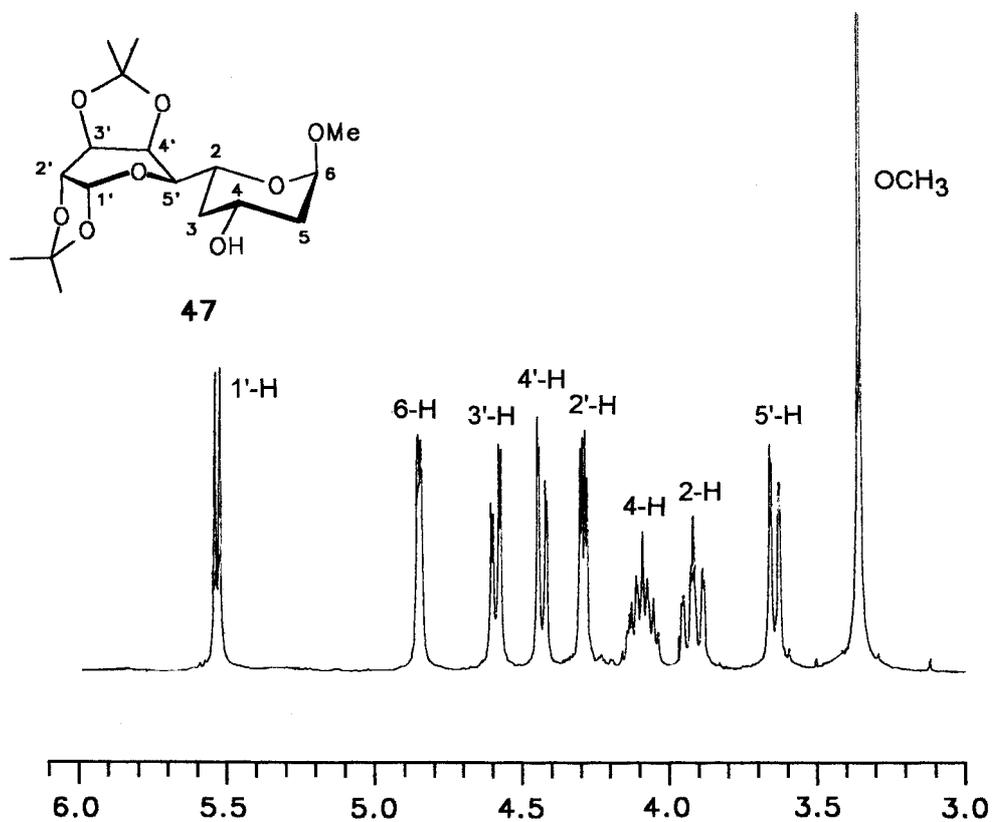


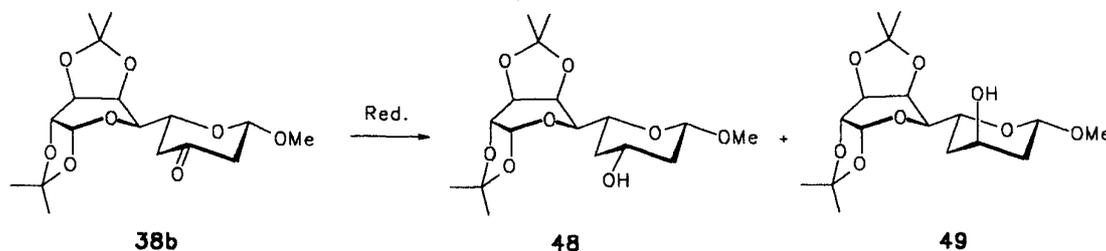
Tabelle 5:

Red.-Medium	Temp.	Gesamtausbeute	46:47
AlH ₃ /THF	-20°C	94%	2.5:1.0
BH ₃ /THF/CH ₂ Cl ₂	0°C	95%	1.3:1.0

Bei der Umsetzung des α -Anomeren **38a** mit Boran/THF/CH₂Cl₂-Lösung bei -78°C fand keine Reaktion statt. Erst beim Erwärmen auf 0°C wurde das Keton **38a** merklich umgesetzt. Dabei werden die Alkohole **46** und **47** unselektiv im Verhältnis 1.3:1.0 gebildet. Bei der Umsetzung mit Alan bei -20°C wird eine deutlichere Selektivität bezüglich des diaxialen Alkohols **46** beobachtet. Charakteristisch für das ¹H-NMR-Spektrum von **47** ist das stark gespreizte Multiplett von 4-H, was auf große geminale Kopplungskonstanten zu seinen axial-ständigen Nachbarn hinweist.

Abbildung 4. Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **46**Abbildung 5: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **47**

2.3.2. Reduktionsverhalten des β -Anomeren **38b**

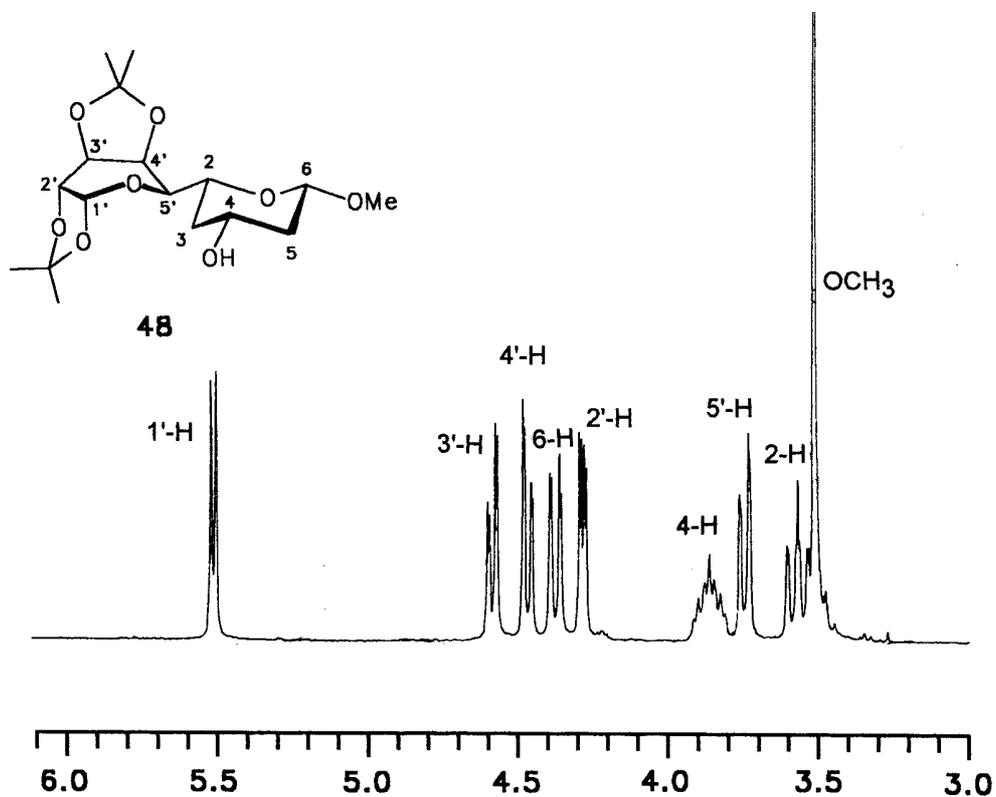
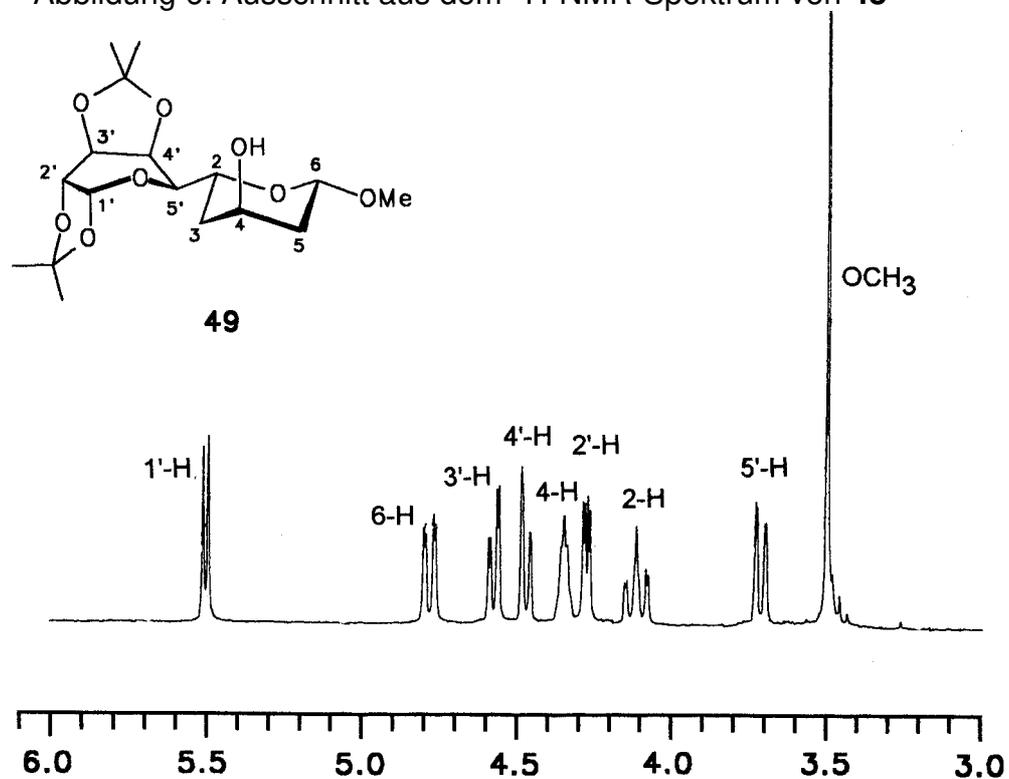


Die Ausbeuten und Produktverhältnisse der Reduktionsexperimente seien zunächst in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 6:

Red.-Medium	Temp.	Gesamtausbeute	48:49
L-Selektrid	-78°C	94%	1:2
NaBH ₄ /MeOH	0°C	95%	3:1
LiAlH ₄ /THF	25°C	96%	8:1
AlH ₃ /THF	-20°C	94%	nur 48
BH ₃ /THF/CH ₂ Cl ₂	0°C	95%	nur 48

Anhand der Tabelle läßt sich gut der Einfluß des sterischen Anspruchs des Hydrid-Donors auf die Produktverteilung studieren. Trotz der voluminösen sec.-Butylreste des L-Selektrids lenkt die äquatorial-ständige Methoxy-Gruppe von **38b** den Angriff in erheblichem Maß in axiale Richtung. Mit abnehmender Größe des Reduktionsmittels ist deutlich eine Zunahme der Ausbeute an **48** zu erkennen, bis schließlich bei AlH₃ und BH₃ nur noch der diäquatoriale Alkohol **48** gebildet wird. Charakteristisch für das ¹H-NMR-Spektrum von **48** ist, daß das 6-H bei ca. 4.38 ppm anzutreffen ist und eine große Kopplungskonstante von 9 Hz besitzt. Die äquatoriale Stellung der OH-Gruppe von **48** ergibt sich eindeutig aus den beiden großen Kopplungen von 4-H zu seinen beiden axial-ständigen Nachbarn ($J_{3ax,4} = 9.6$ Hz und $J_{4,5ax} = 12.4$ Hz). Im ¹H-NMR-Spektrum des Epimers **49** erscheint das 6-H bei 4.79 ppm ($^3J = 9.6$ Hz), und das äquatorial-ständige Proton an C-4 weist lediglich kleine geminale Kopplungskonstanten von 2.3 und 3.4 Hz auf.

Abbildung 6: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **48**Abbildung 7: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **49**

2.3.3. Diskussion der Reduktionsresultate

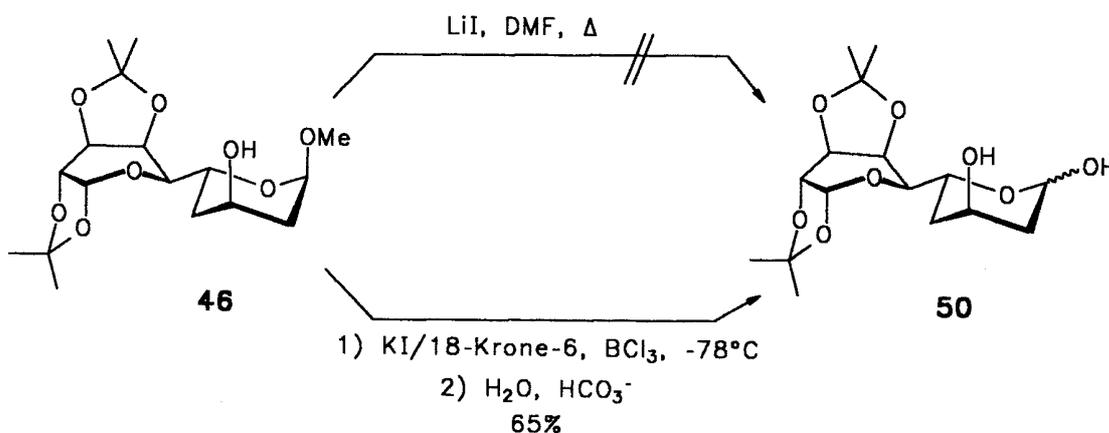
Bei der Reduktion des Ketongemisches mit L-Selektrid wird das α -Anomere **38a** selektiv zum axialen Alkohol **46** reduziert. Das β -Anomere **38b** reagiert mit Boran selektiv zum äquatorialen Alkohol **48** ab. Der Versuch, das α -anomere Keton **38a** durch Ausnutzung von Komplexierung selektiv zum äquatorialen Alkohol **47** zu hydrieren mißlang.

Da die Cyclisierungsprodukte **43a,b** durch Aufarbeitung mit Natriummethanolat in Methanol selektiv (7:1) zum α -anomeren Keton **38a** abreagieren und dieses mit L-Selektrid in hoher Ausbeute (95%) zu **46** reduziert werden kann, sollten sich nun die weiteren Syntheseschritte auf den Alkohol **46** konzentrieren.

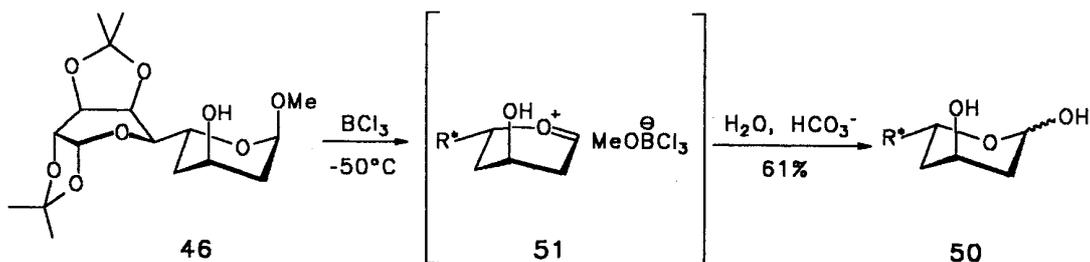
2.4. Entacetalisierung der anomeren Methoxygruppe von 46

Um mit den erhaltenen Alkoholen erneut eine Reaktion mit dem *Danishfky*-Dien **13** durchführen zu können, muß die Methoxygruppe durch eine Hydroxylgruppe ersetzt werden. Dabei muß bei den Reaktionsbedingungen darauf geachtet werden, daß nicht gleichzeitig die Acetonide des Galactoserestes gespalten werden. Daher schien es sinnvoll, unter nicht wäßrigen Reaktionsbedingungen die Methoxygruppe zu substituieren.

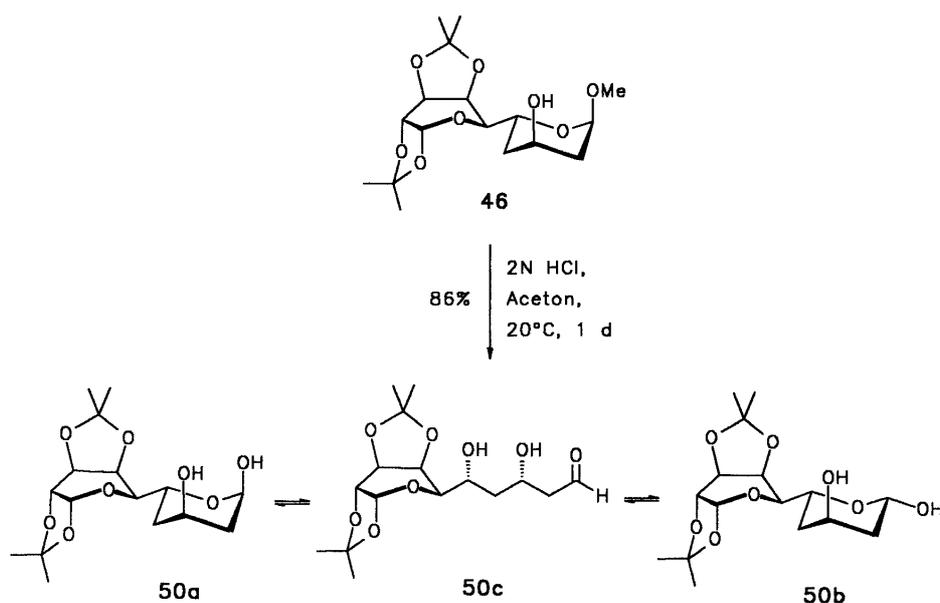
Da das primäre Kohlenstoffatom der Methoxygruppe für ein angreifendes Nucleophil wesentlich leichter zugänglich ist als die sekundären C-Atome des Galactose-Restes, wurde versucht mit LiI in DMF unter S_N2 -Bedingungen zu substituieren. Sowohl bei 25°C als auch bei 100°C fand keine Reaktion statt. Erst die Umsetzung des Alkohols **46** mit KI/18-Krone-6 in Methylenchlorid bei -78°C unter Katalyse von Bortrichlorid führte in 65% Ausbeute zu dem Halbacetal **50**.



Da die Reaktion erst nach Zugabe des Bortrichlorids stattfand, wurde **46** in einem weiteren Experiment nur mit Bortrichlorid in Methylenchlorid bei -50°C versetzt. Sofort nach Zugabe der Lewis-Säure entsteht ein farbloser Niederschlag, der auf ein ionisches Zwischenprodukt **51** zurückgeführt werden kann. Anschließende Hydrolyse mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung führt zu dem gleichen Produktverhältnis wie oben.



Aufgrund der nur mittelmäßigen Ausbeute sollte es nicht unversucht bleiben, das Halbacetal **50** unter schwach sauren wässrigen Bedingungen herzustellen. Sowohl bei der Umsetzung des Alkohols **46** mit $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{O}/i\text{-Propanol}$ als auch mit Oxalsäure/Aceton/Wasser oder *p*-Toluolsulfonsäure in 90% wässrigem Aceton war selbst nach 24 Stunden kaum eine Umsetzung festzustellen. Erst bei der Hydrolyse in Aceton/2N HCl (9:1) fand merklich Reaktion statt. Unter den letztgenannten Reaktionsbedingungen erhält man **50** in einer Ausbeute von 86%, das in Chloroform zu 65% in der α -pyranoiden **50a**, zu 33% in der β -pyranoiden **50b** und zu ca. 2 % in der offenkettigen Form **50c** vorliegt.



2.5. Versuche zur Fixierung des offenkettigen Tautomers 50c

Um einen möglichst glatten Reaktionsverlauf bei einer erneuten *Diels-Alder*-Reaktion zu gewährleisten und aufgrund der schlechten Erfahrungen mit dem ebenfalls als Halbacetal vorliegenden Glycerinaldehyd **20**, mußte versucht werden, die Aldehydform **50c** zu fixieren. Dazu sollte das offenkettige Tautomer **50c** in das entsprechende Acetonid **52** überführt werden. In einem Reihenversuch wurde **50** mit Aceton, Molekularsieb 4 Å und unterschiedlichen Säuren bzw. Lewis-Säuren der Reaktion überlassen. Um eine mögliche Eliminierung von Wasser oder Isomerisierung des Chiralitätszentrums in β -Stellung zur Aldehydgruppe zu vermeiden, wurde bei Raumtemperatur gerührt.

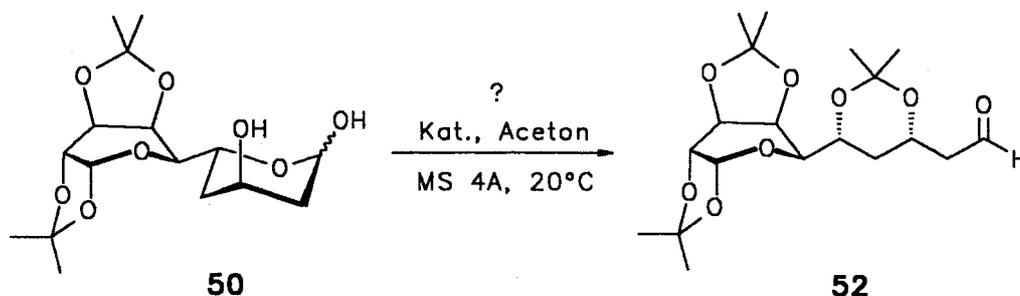
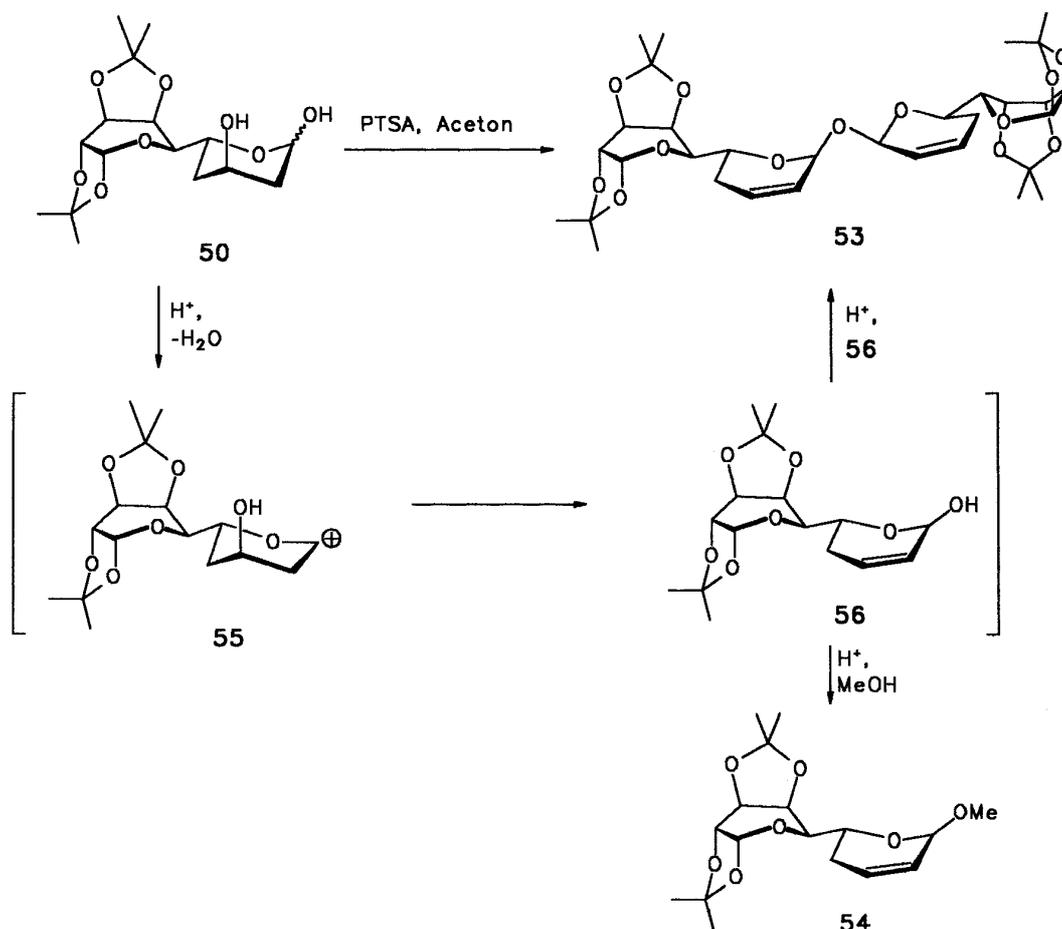


Tabelle 7:

Katalysator	Reaktionszeit	Reaktion
ZnCl ₂	2 d	—
PPTS	2 d	—
PTSA	24 h	+
I ₂	45 min	+

Selbst nach zwei Tagen fand weder unter Zinkchlorid- noch unter Pyridinium-*p*-toluolsulfonat-Katalyse Reaktion statt. Mit *p*-Toluolsulfonsäure hingegen war das Edukt **50** nach 24 h vollständig umgesetzt. Als Hauptprodukt konnte in einer Ausbeute von 61% das Dimer **53** erhalten werden. Zu 5% wurde das Methylglycosid **54** isoliert.

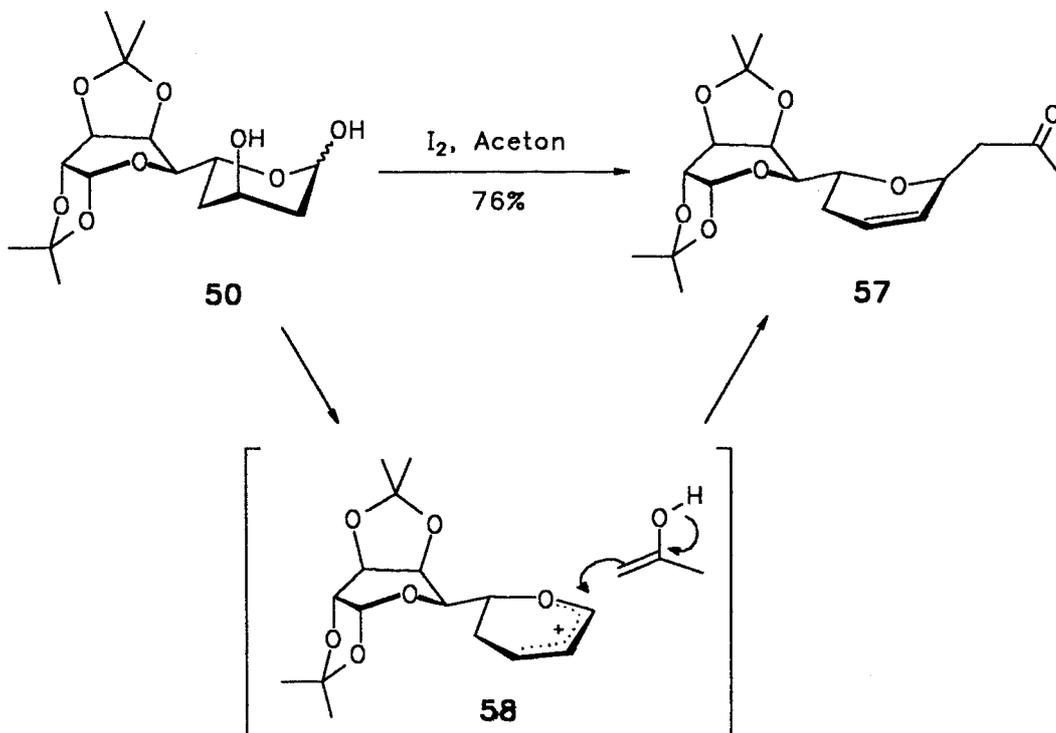


Die Entstehung des Dimers **53** lässt sich vermutlich damit erklären, daß zunächst unter Säurekatalyse das Carbeniumion **55** entsteht, das anschließend zu dem nicht isolierten Halbacetal **56** abreagiert. Nach Protonierung der anomeren Hydroxylgruppe, erneuter Wasserabspaltung und nukleophilem Angriff eines weiteren Moleküls **56** auf das anomere Zentrum wird das Dimer **53** erhalten. Die olefinischen Protonen erscheinen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 5.74 und 6.06 ppm, und im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum findet man zwei Dubletts bei 125.5 und 128.8 ppm. Aufgrund der beiden sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome in Nachbarschaft zum anomeren Zentrum läßt sich dem Pyran-Ring a priori keine eindeutig bevorzugte Konformation zuordnen. Von daher wird hier auf eine Angabe der Konfiguration des anomeren Zentrums verzichtet. Leider konnte die Dimerisierung nicht eindeutig durch Massenspektroskopie bestätigt werden, da der zu erwartende Molpeak von 638 im niederaufgelösten Spektrum nicht gefunden wird. Allerdings werden Fragmente mit der Masse 327 (6.82%) und 311 (100%) gefunden, die durch eine Fragmentierung der glycosidischen Bindung zu erklären sind. In Kombination mit IR- (keine OH-Bande) und NMR-

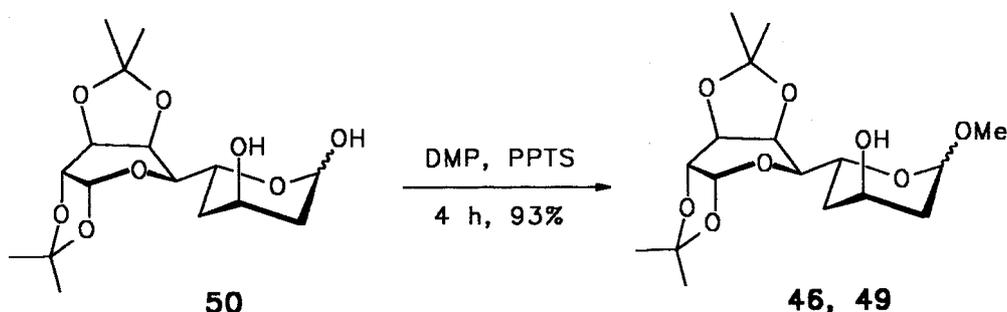
Spektren erklärt lediglich die für **53** vorgeschlagene Struktur die beobachteten Resultate.

Das Auffinden des Methylglycosids **54** kann nur auf Spuren von Methanol im Reaktionsansatz zurückgeführt werden, die offensichtlich selbst im Ölpumpenvakuum nicht vollständig vom Edukt **50** entfernt werden konnten. Bis auf die chemische Verschiebung des anomeren Protons und Kohlenstoffatoms ist die Lage der anderen Protonen und Kohlenstoffatome in den NMR-Spektren im Vergleich zum Dimer **53** nahezu identisch. Das niederaufgelöste Massenspektrum von **54** zeigt den erwarteten Molpeak bei 342u (5.40%).

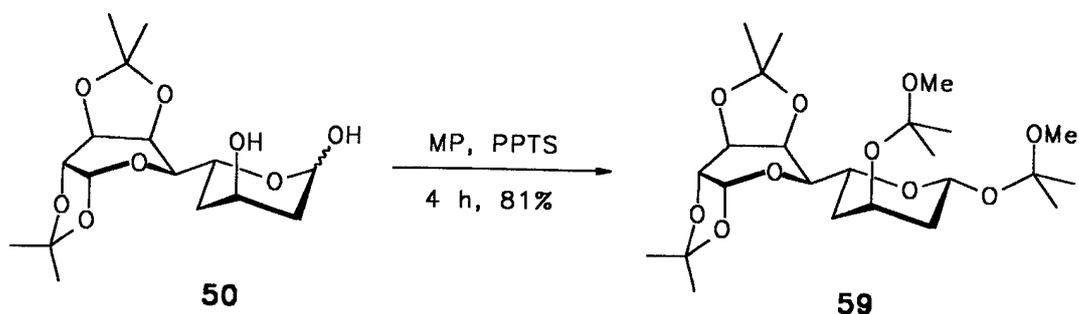
Unter Iod-Katalyse erhält man ebenfalls nicht das ersehnte Acetonid **52**, sondern das Addukt **57**. Analog zu den Verbindungen **53** und **54** geht der Bildung von **57** zunächst Wasser-Eliminierung voraus. Nach anschließender Formierung des mesomeriestabilisierten Kations **58** erfolgt ein stereoselektiver Angriff des Acetons auf das anomere Zentrum. Die Struktur wird durch den gefundenen Molpeak bei 368u (11.81%) gestützt. Zudem weist das IR-Spektrum einen intensitätsstarken Peak bei 1715 cm^{-1} auf.



Da weitere Versuche mit Aceton wenig erfolgversprechend erschienen, wurde nun als nächstes versucht, das Acetonid **52** durch Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan zu erhalten. Diese Substanz besitzt den Vorteil, daß sie bereits unter Pyridinium-*p*-toluolsulfonat-Katalyse glatt mit 1,3-Diolen zu den entsprechenden Acetoniden abreagiert³³⁾. Unter diesen Bedingungen müßte eine Eliminierung von Wasser weitgehend ausgeschlossen sein. Bei der Reaktion erhält man bereits nach kurzer Reaktionszeit zwei Produkte, die eindeutig als die beiden Methylglycoside **46** und **49** ($\alpha:\beta = 2:1$) identifiziert werden konnten.



Diese Beobachtungen ließen jedoch hoffen, daß mit 2-Methoxypropan das Acetonid **52** zu synthetisieren wäre, da hier durch Protonierung des Reagenzes kein Methanol freigesetzt werden kann und von daher keine Methylglycosid-Bildung zu erwarten ist. Zudem zeigte das vorangegangene Experiment, daß unter Pyridinium-*p*-toluolsulfonat-Katalyse keine Eliminierung stattfindet. Bei der Umsetzung mit Methoxypropan konnte jedoch nur die vollständig geschützte Verbindung **59** erhalten werden.



2.6. Diskussion der Ketalisierungsversuche von **50c**

Unter den gewählten Bedingungen läßt sich das offenkettige Isomer **50c** nicht als Acetonid **52** fixieren. Weder mit Aceton noch mit den reaktiveren Aceton-Derivaten wie 2,2-Dimethoxypropan und 2-Methoxypropen läßt sich die Verbindung **52** synthetisieren. Statt dessen werden unter Katalyse von stärkeren Säuren Eliminierungsprodukte erhalten, oder es reagieren die pyranoiden Tautomere unter milder Katalyse zu nicht erwünschten Vollacetalen ab.

Da es so aussieht, als könne man den geschützten Aldehyd **52** nicht ohne Umwege erhalten, scheint es an dieser Stelle nicht sinnvoll, die Ermittlung der absoluten Konfiguration von **11** via Hetero-*Diels-Alder* Reaktion aufzuklären. Da sich die Methode dadurch auszeichnen sollte, daß sie mit wenigeren Syntheseschritten als die Dithian-Methode zum Aufbau von 1,3,5...-Polyol-Strukturen auskommt, dies aber offensichtlich nicht halten kann, muß anderen bereits bewährten Methoden der Vorzug gelassen werden.

3. Zusammenfassung

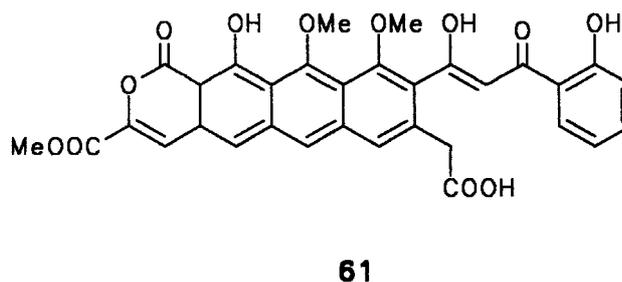
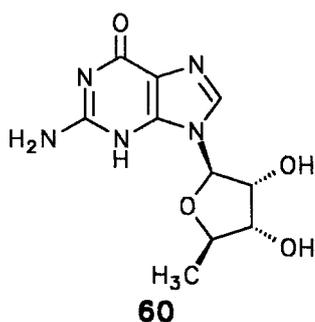
Im Rahmen dieser Arbeit gelang es mit Hilfe von NMR-Experimenten, die relative Konfiguration des C-19-C-29-Polyolfragmentes **11** von Amycin B (**6**) über zwei Acetonid-Derivate (**12** und **19**) aufzuklären. Somit konnte die Struktur von **11** von 32 möglichen Stereoisomeren auf nur zwei Enantiomere eingegrenzt werden.

Der Versuch, die absolute Konfiguration von **11** über diastereoselektive Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion aufzuklären, mißlang. Zwar konnten unter entsprechenden Bedingungen in guter Ausbeute (72%) die Cyclisierungsprodukte **38a,b** erhalten werden, die sich auch problemlos reduzieren und selektiv entacetalisieren ließen, doch konnte keine geeignete Methode ausgearbeitet werden, mit der man die für eine erneute *Diels-Alder*-Reaktion nötige offenkettige Aldehydform **50c** hätte fixieren können.

III. Strukturaufklärung von Sibyllimycin

1. Spezielle Einleitung: Thermophile Mikroorganismen als Lieferanten neuer Leitstrukturen

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß heiße, vulkanische Quellen thermophile und hyperthermophile Organismen enthalten ³⁴⁾. Diese Organismen werden in der Biotechnologie intensiv erforscht, z. B. als Lieferanten hitzestabiler Enzyme. Im Gegensatz dazu ist wenig untersucht, ob thermophile und hyperthermophile Organismen wegen ihrer Andersartigkeit zur Produktion neuartiger Natur- und Wirkstoffe befähigt sind. Daher wurde im Arbeitskreis Stetter an der Universität Regensburg versucht, gezielt potentielle Sekundärstoffproduzenten wie Organismen aus der Familie *Bacillaceae* aus heißen Quellen anzureichern. Erstmals konnten dabei mehrere thermophile Actinomyceten aus Hydrothermalsystemen, z.B. aus einer 60°C heißen Quelle des Tanganyika-Sees in Cape Banza (Afrika), isoliert werden. Zuvor waren Thermoactinomyceten nur aus selbsterhitzten Biotopen wie Heu, Kompost oder Erde isoliert worden ³⁵⁾. Innerhalb der Gattung *Thermoactinomyces* sind bisher sechs Arten beschrieben ³⁵⁾. Dabei sind lediglich aus *Thermoactinomyces vulgaris* zwei Naturstoffe, 5-Desoxyguanosin (**60**) ³⁶⁾ und Thermorubin (**61**) ³⁷⁾ bekannt.



Um zu prüfen, ob die Neuisolate zur Produktion neuartiger Naturstoffe befähigt sind, wurden sie in einem chemischen Screening ³⁸⁾ untersucht und miteinander verglichen. Besonders auffällig war dabei das Isolat CB 21 aus einer heißen Quelle des Tanganyika-Sees, das ab dem dritten Fermentationstag die Substanz CB 21-2-2/3-C-1 (Sibyllimycin) (**7**) hervorbrachte, deren Struktur im folgenden durch Synthese aufgeklärt werden sollte.

2. Ergebnisse

2.1. Isolierung und spektroskopische Daten von Sibyllimycin (7)

Die Isolierung der Substanz CB 21-2-2/3-C-1 (7) wurde an der Universität Regensburg durchgeführt. Dazu wurde aus einer 50-l-Fermentation, nach Abtrennung des Mycels, das Kulturfiltrat mittels XAD 16 aufkonzentriert. Das Konzentrat wurde anschließend durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl_3) vorgereinigt und hierauf an Sephadex LH-20 mit Aceton chromatographiert. Auf diese Weise konnten 4 mg Sibyllimycin (7) als farbloses Pulver erhalten werden. Da keine einheitlichen Kristalle erhalten werden konnten und somit die Struktur nicht über Röntgenkristallographie zugänglich war, mußte mit Hilfe anderer spektroskopischer Daten versucht werden, die Struktur aufzuklären.

Aus der Elementaranalyse (C 64.23%, H 6.65%, N 18.57%), dem FAB-Massenspektrum (m/z $[\text{M}^+] = 150\text{u}$) und einem hochaufgelösten Massenspektrum konnte die Summenformel zu $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ eindeutig bestimmt werden. Das IR-Spektrum zeigt eine intensitätsstarke Carbonyl-Bande bei 1679 cm^{-1} .

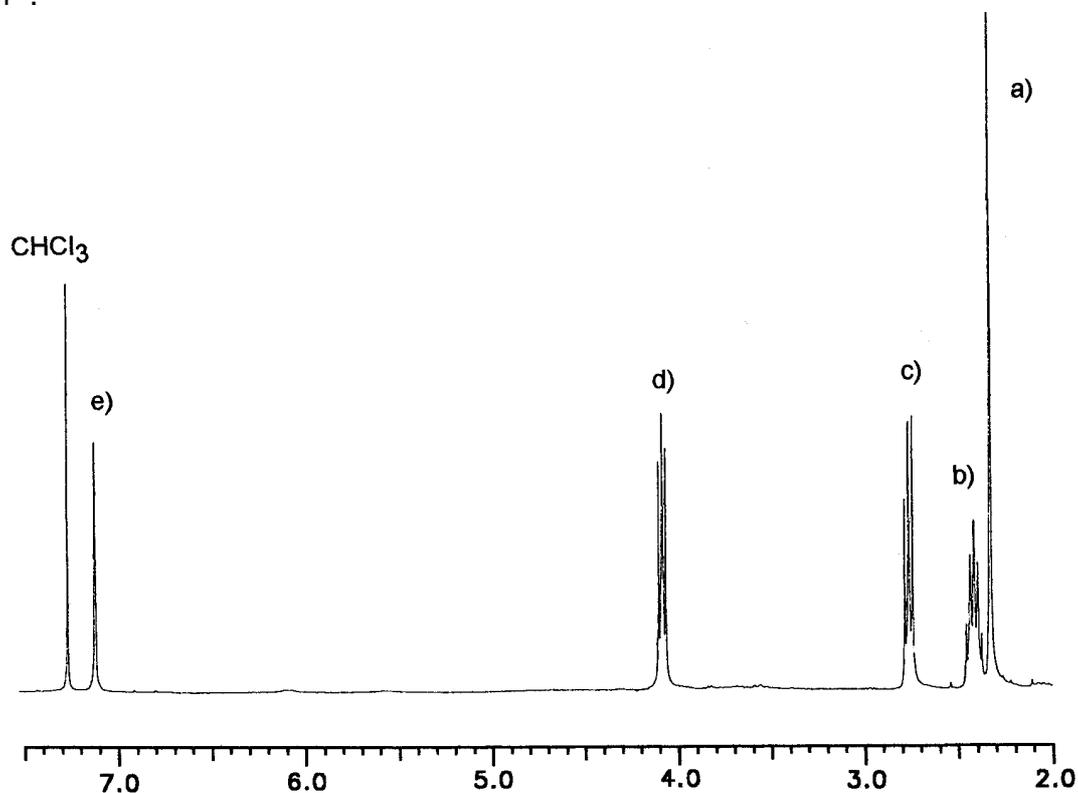
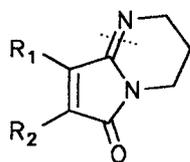


Abbildung 8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Sibyllimycin (7)

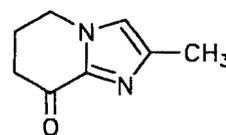
Das Signal a) ist auf eine Methylgruppe zurückzuführen, die aufgrund ihrer chemischen Verschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum ($\delta = 9.54$ ppm) mit einem sp^2 -Kohlenstoff verknüpft sein muß. Die Signale b), c) und d) ergeben ein $\text{A}_2\text{M}_2\text{X}_2$ -Spinsystem. Das Singulett e) muß einem olefinischen Proton zugeordnet werden. Zudem erscheint im ^{13}C -NMR-Spektrum ein Singulett bei 142.36 ppm, das aufgrund des hohen δ -Wertes ein $\text{C}=\text{N}$ -Spinsystem vermuten läßt.

Da zu diesem Zeitpunkt keine weiteren spektroskopischen Informationen zur Verfügung standen, wurden zunächst die Strukturhypothesen **62a,b** und **63** in Betracht gezogen, deren Retrosynthesen im folgenden aufgeführt sind.

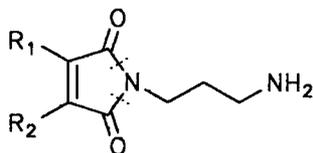


62a: $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{H}$

62b: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$

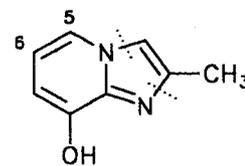


63

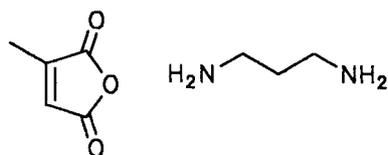


64a: $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{H}$

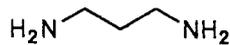
64b: $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$



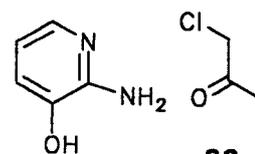
67



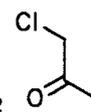
65



66



68



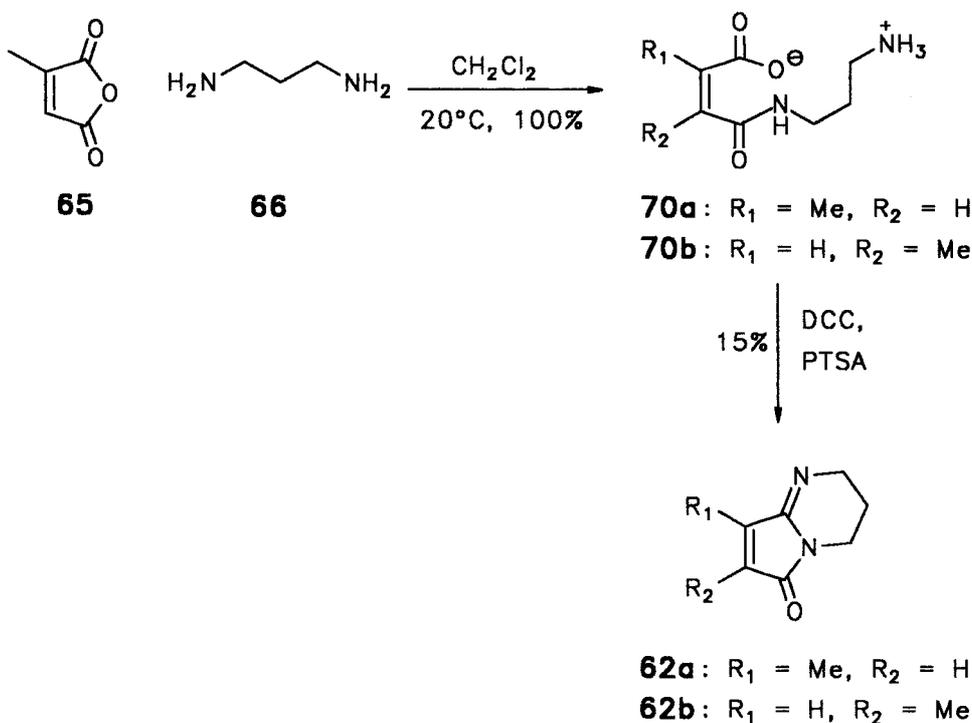
69

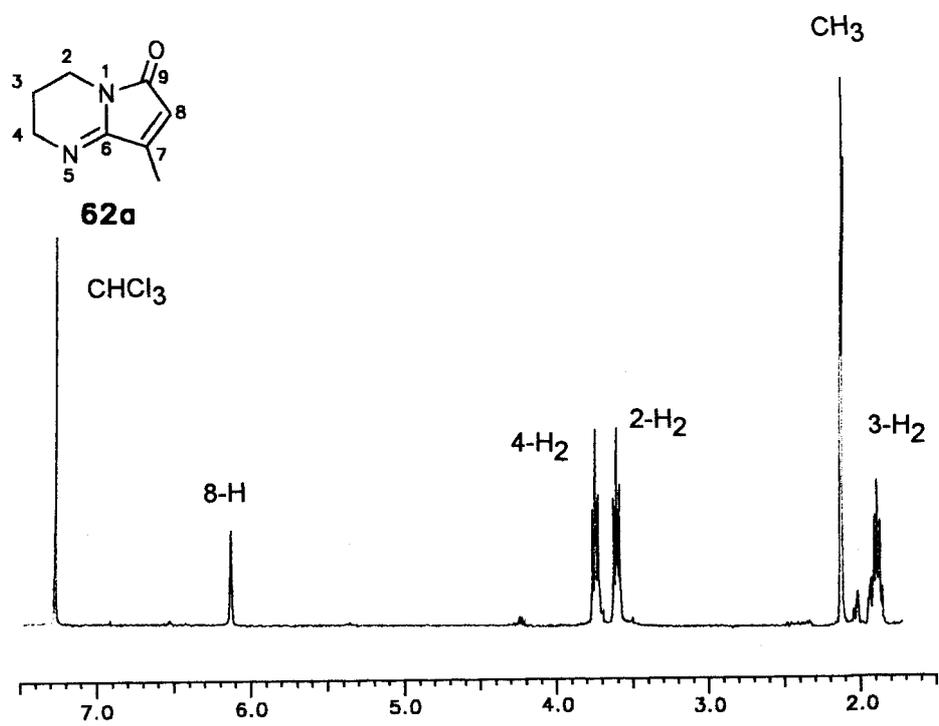
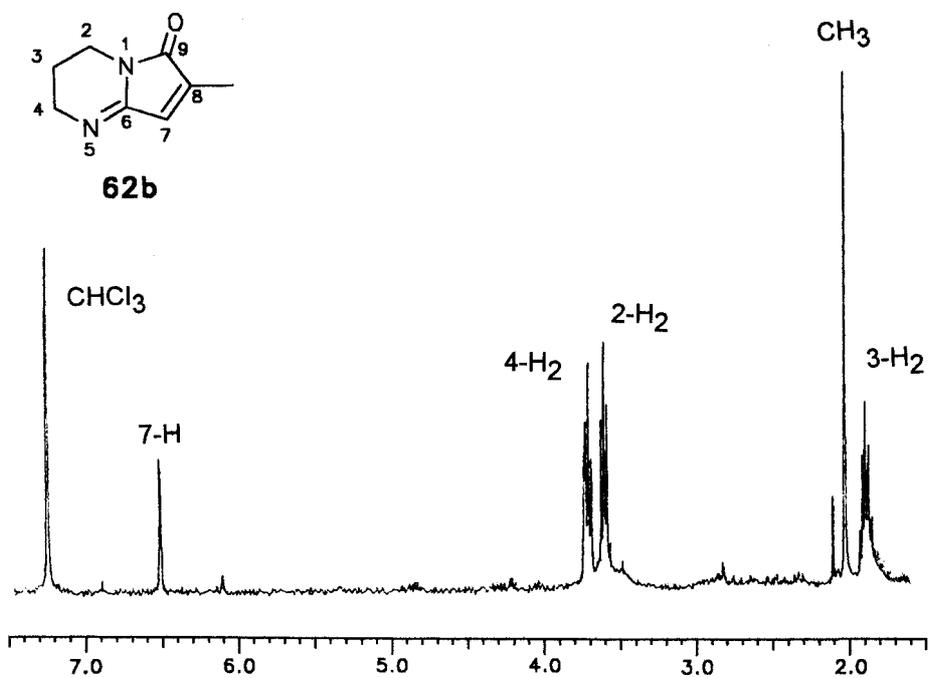
Die Verbindungen **62a,b** sollten aus den beiden isomeren Citraconsäureimiden **64a** und **64b** durch Wasserabspaltung zugänglich sein. Diese wiederum müßten aus Citraconsäureanhydrid (**65**) und Propylendiamin (**66**) darstellbar sein.

Das Imidazopyridin-Derivat **63** sollte durch selektive Hydrierung der Kohlenstoff-Atome C-5 und C-6 von **67** erhalten werden können. Die Darstellung von **67** aus 2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**68**) und Chloraceton (**69**) ist bereits in der Literatur beschrieben ³⁹).

2.2. Darstellung der Diazabicyclononadienone **62a** und **62b**

Bei der Umsetzung von Citraconsäureanhydrid (**65**) mit Propylendiamin **66** in Methylenchlorid fällt augenblicklich ein fahlgelber Niederschlag aus, der hauptsächlich aus den beiden Zwitterionen **70a** und **70b** besteht. Im ¹H-NMR-Spektrum ist das intensitätsstarke Signal der Ammoniumgruppe bei 6.65 ppm und die Signale der Amid-Protonen bei ca. 10 ppm zu erkennen. Anschließend wurde das Gemisch **70a,b** mit Dicyclohexylcarbodiimid und *p*-Toluolsulfonsäure in Dioxan zum Sieden erhitzt. Nach Chromatographie konnten **62a** und **62b** in einer Gesamtausbeute von 15% (**62a:62b** = 1:2) isoliert werden

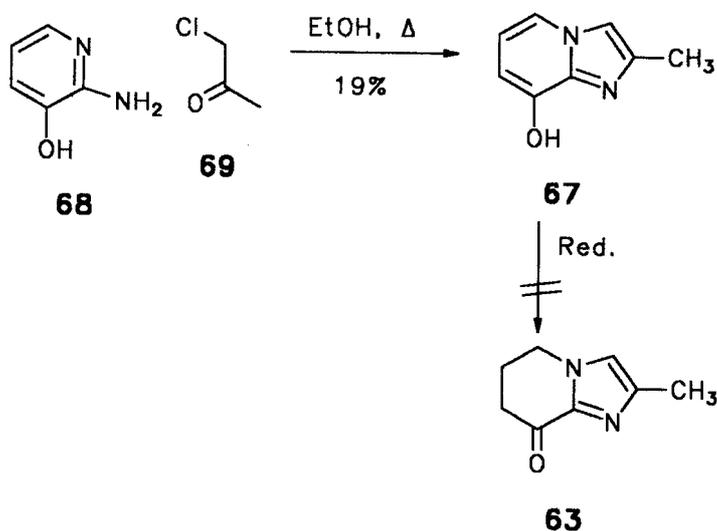


Abbildung 9: ¹H-NMR-Spektrum von **62a**Abbildung 10: ¹H-NMR-Spektrum von **62b**

Wie anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **62a** und **62b** zu erkennen ist, sind die gleichen Multipletts wie bei Sibyllimycin (**7**) vorhanden. Besonders auffällig ist jedoch die Abweichung der chemischen Verschiebung bei einer der Methylen-Gruppen. Beim Naturstoff **7** liegt sie bei ca. 2.7 ppm, bei den synthetischen Verbindungen **62a** und **62b** liegen beide endständigen CH_2 -Gruppen bei ca. 3.7 ppm. Das heißt, daß ein Ende der Propyleneinheit vermutlich mit einem Stickstoff- und das andere Ende mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist. Dieses Kriterium würde das Imidazopyridin-Derivat **63** erfüllen.

2.3. Versuche zur selektiven Hydrierung von 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**67**)

Zunächst wurde nach einer Vorschrift von J. J. Kaminski et al.³⁹⁾ die Verbindung **67** aus Chloraceton (**69**) und 2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**68**) hergestellt. Dabei wurde **67** in einer Ausbeute von 19% (Lit.³⁹⁾: 20%) erhalten. Versuche die Verbindung **67** unter milden Bedingungen selektiv zu **63** zu hydrieren mißlingen. Als Reduktionsmittel wurden Pt/H_2 , Pd/H_2 , Sn/H^+ , Sn/OH^- , Zn/H^+ , Zn/OH^- und $\text{Li}/\text{NH}_3(\text{l})$ verwendet.



2.4. Strukturhypothese von Sibyllimycin (7) durch empirische und statistische NMR-spektroskopische Daten

Zwischenzeitlich wurden von H. Kogler ⁴⁰⁾ weitere NMR-Experimente durchgeführt. Aufgrund topologischer Überlegungen und unter Einbeziehung weiterer NMR-spektroskopischer Daten konnte von ihm die Anzahl möglicher Strukturen auf eine besonders wahrscheinliche eingeschränkt werden. Die wichtigsten Resultate seiner Überlegungen sind im folgenden zusammengefaßt:

Die Interpretation der NMR-spektroskopischen Daten - insbesondere die direkten Kopplungen ($^1J_{CH}$) und die chemischen Verschiebungen - sowie die Notwendigkeit von fünf Doppelbindungsäquivalenten führte zu acht elementaren Spinsystemen:

- | | | | |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | 2) $-\text{HC}=\text{}$ | 3) $-\text{CH}_3$ | 4) $>\text{C}=\text{O}$ |
| 5) $>\text{C}=\text{}$ | 6) $>\text{C}=\text{}$ | 7) $-\text{N}=\text{}$ | 8) $>\text{N}-$ |

Durch Interpretation der Summenformel, der ^{13}C -chemischen Verschiebungen und der topologischen Notwendigkeit einer C=N-Doppelbindung gelangte er zu überwiegend bicyclischen Strukturfamilien, die jeweils aus 9 Ringgliedern bestehen. Hieraus konnten insgesamt 131 chemisch sinnvolle Strukturen formuliert werden, die mit der Valenzbindungstheorie im Einklang stehen. Auf den folgenden Seiten sind die 131 Strukturen abgebildet. Zur Unterscheidung von bereits aufgeführten Substanzen sind die Strukturhypothesen mit kursiven Zahlen durchnummeriert.

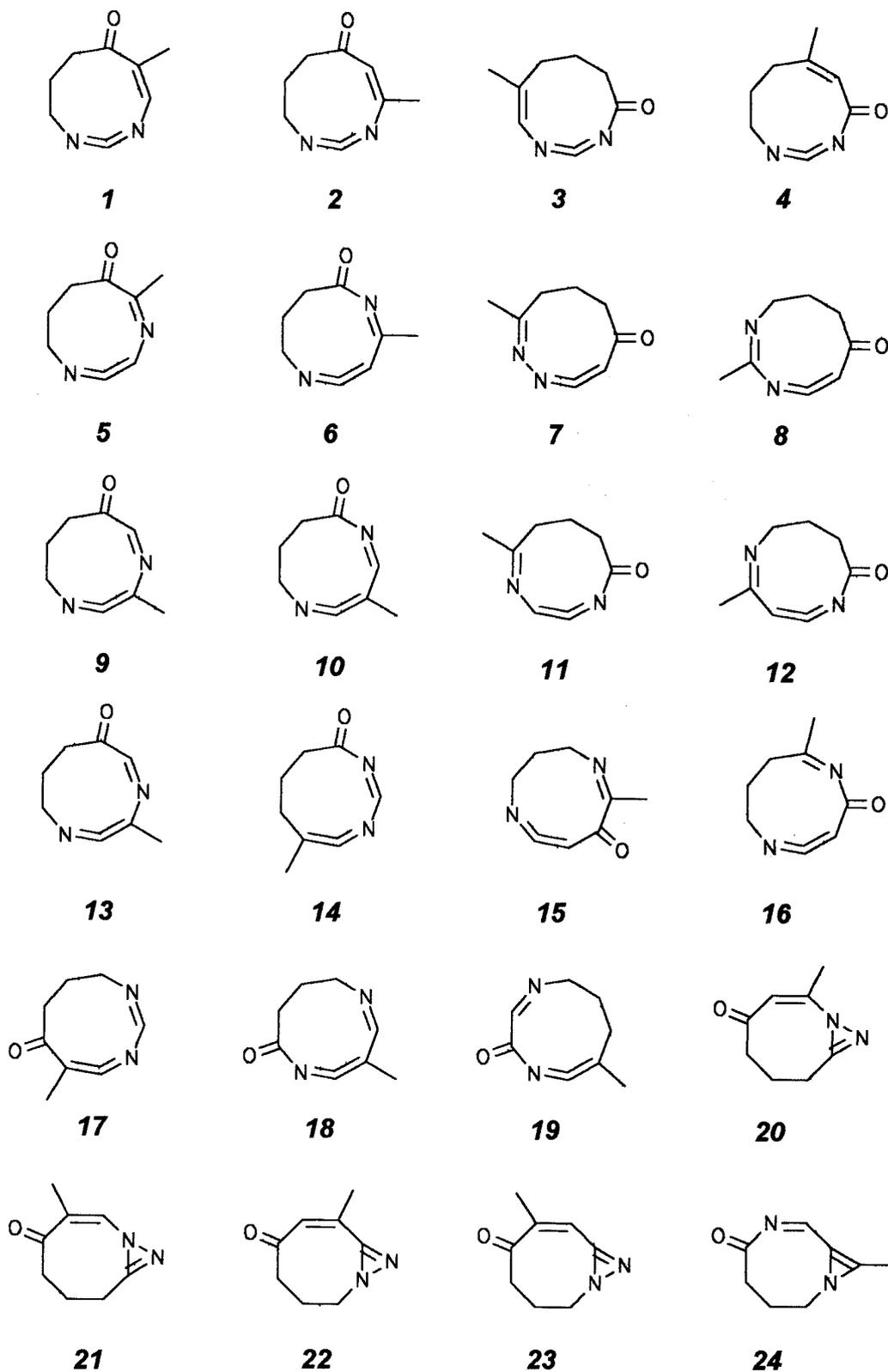


Abb. 11: Strukturhypothesen aus der Verknüpfung der element. Spinsysteme

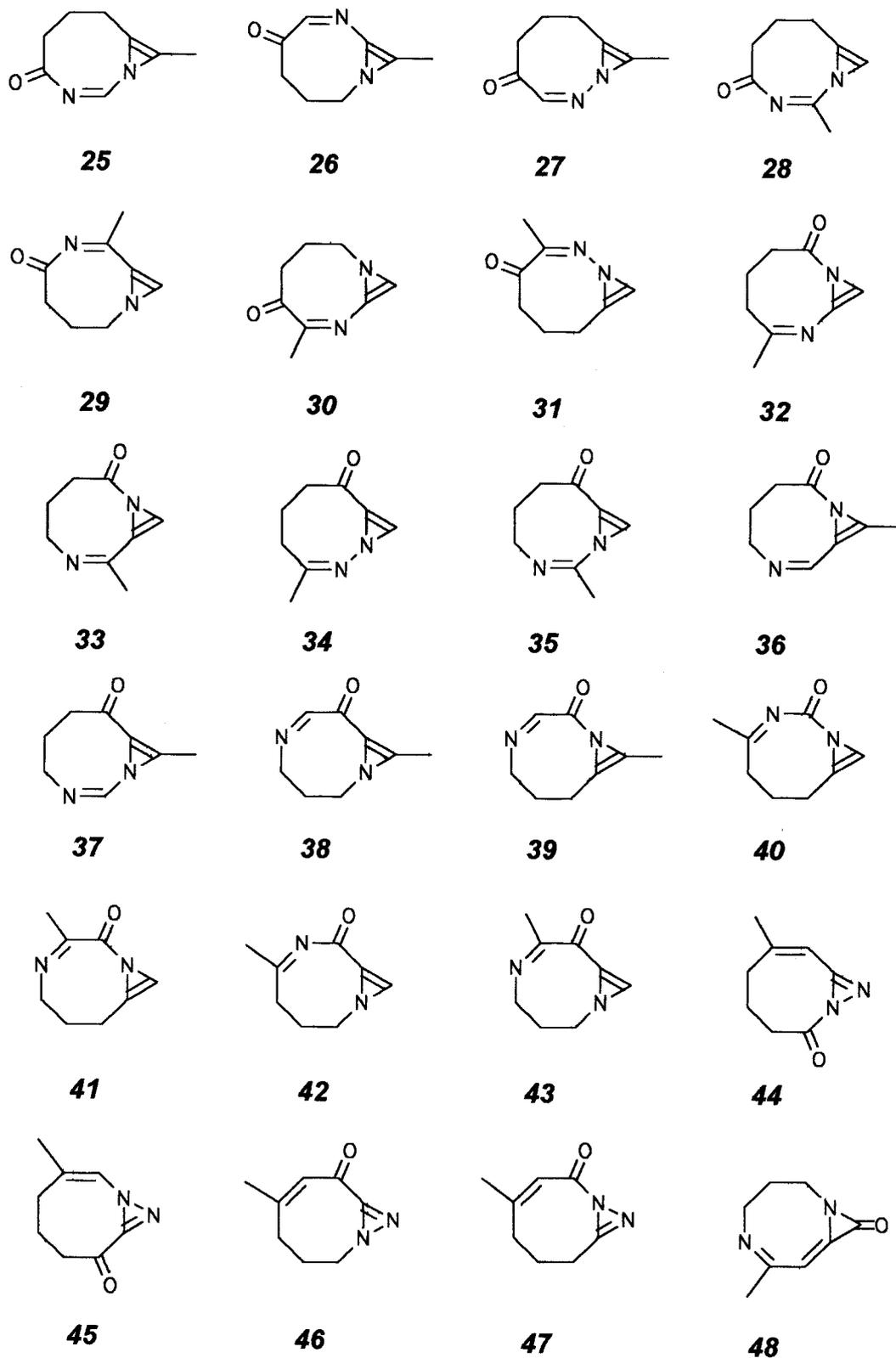


Abb. 12: Strukturhypothesen aus der Verknüpfung der element. Spinsysteme

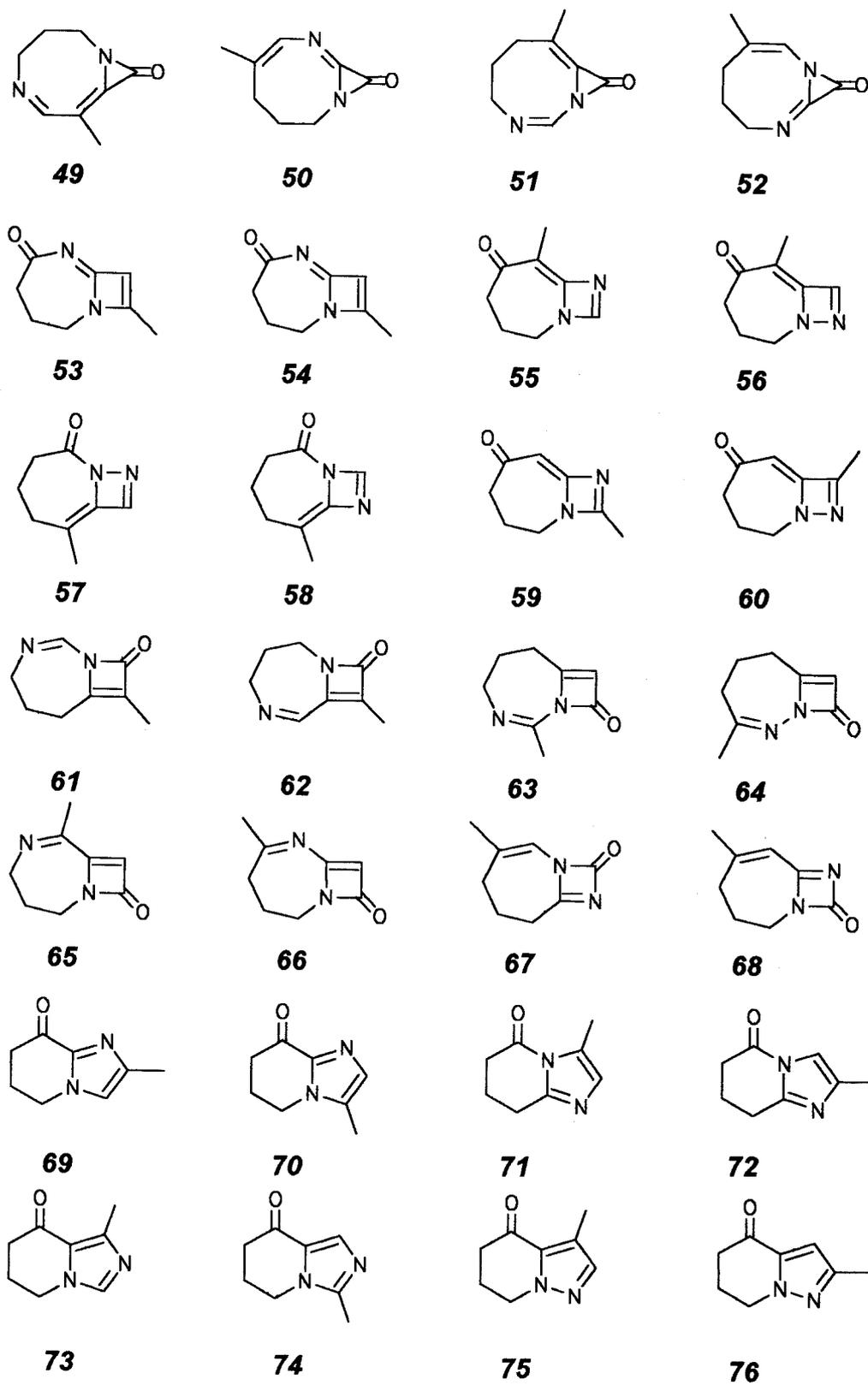


Abb. 13: Strukturhypothesen aus der Verknüpfung der element. Spinsysteme

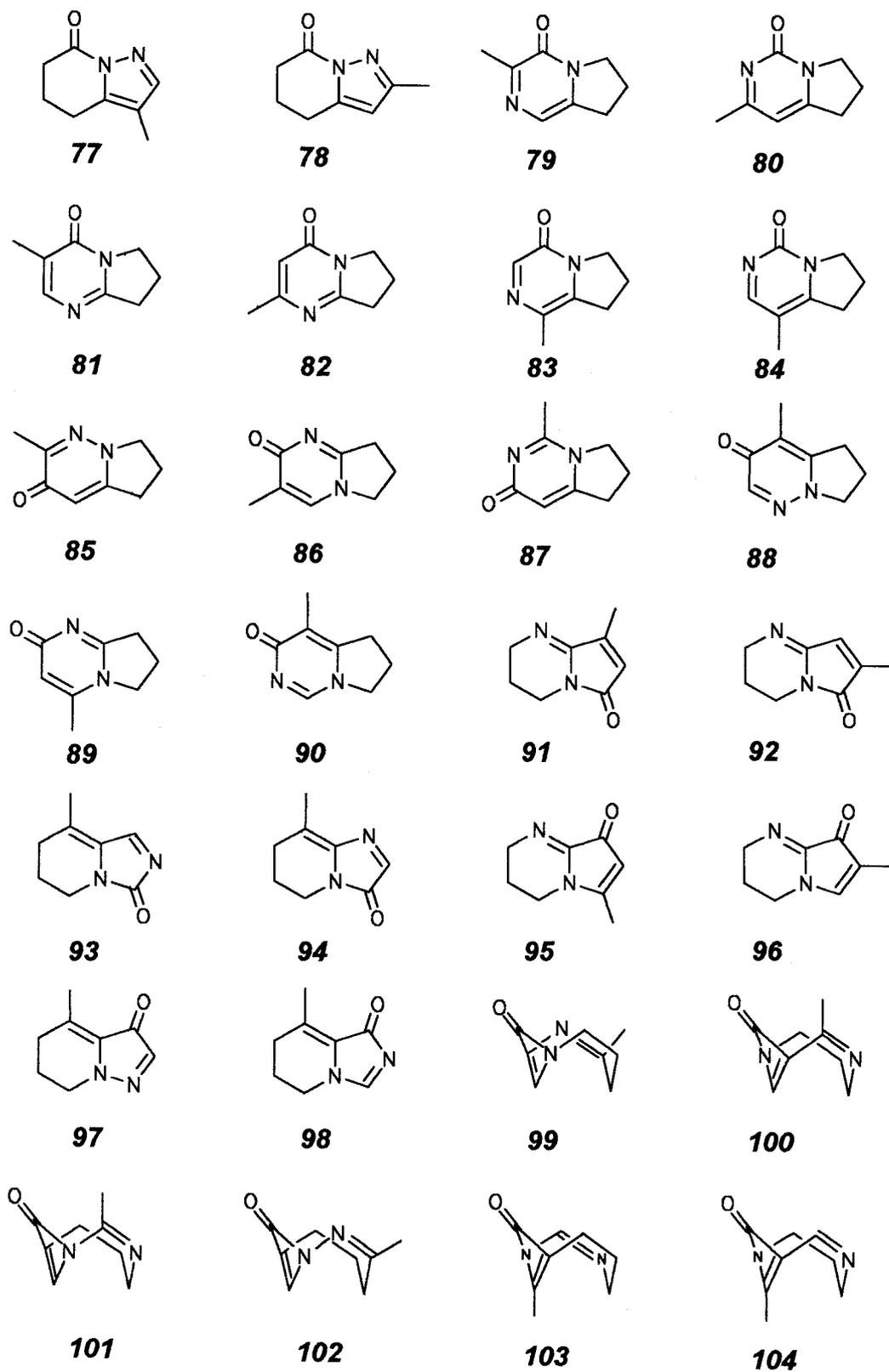


Abb. 14: Strukturhypothesen aus der Verknüpfung der element. Spinsysteme

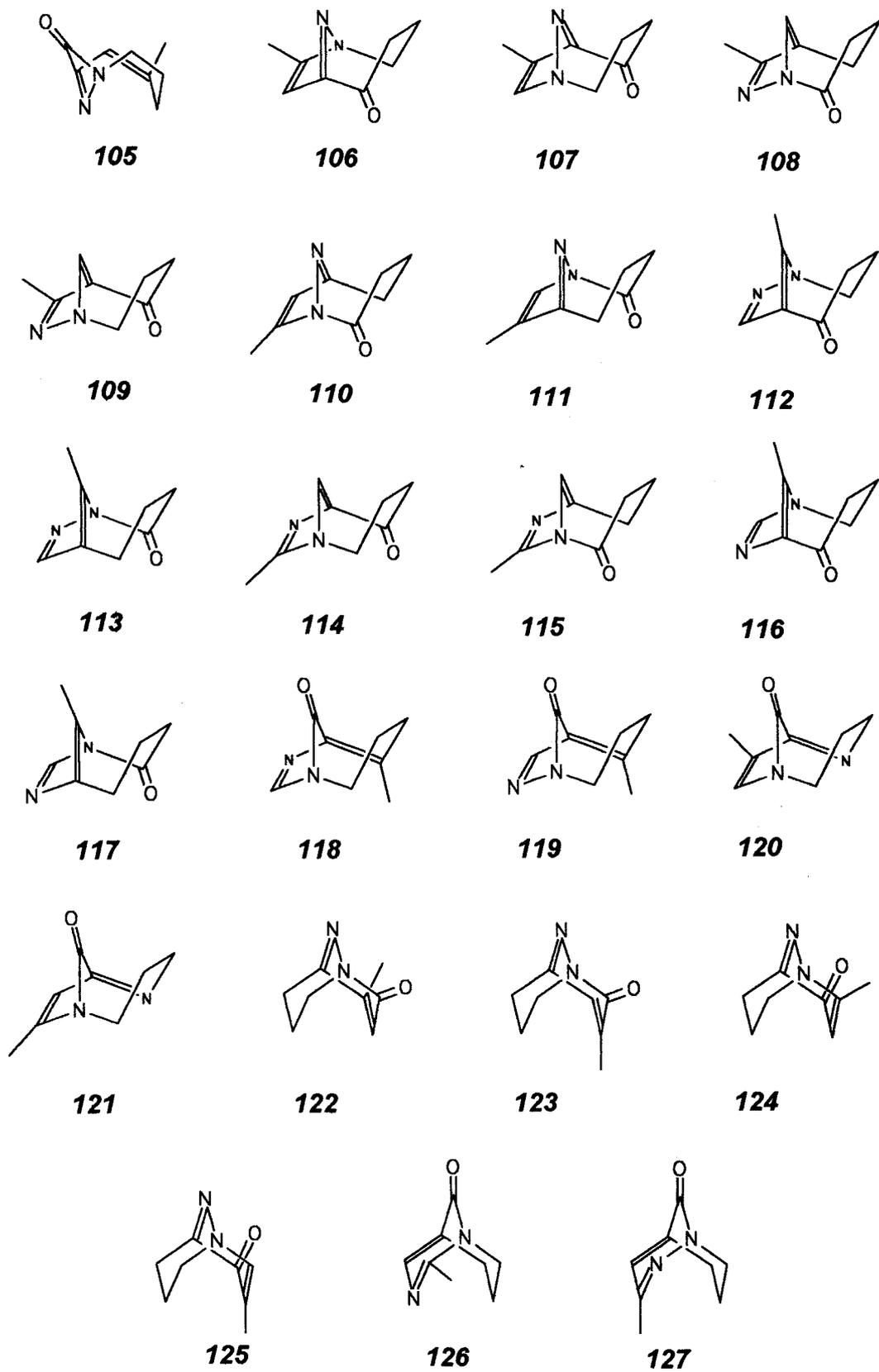


Abb. 15: Strukturhypothesen aus der Verknüpfung der element. Spinsysteme

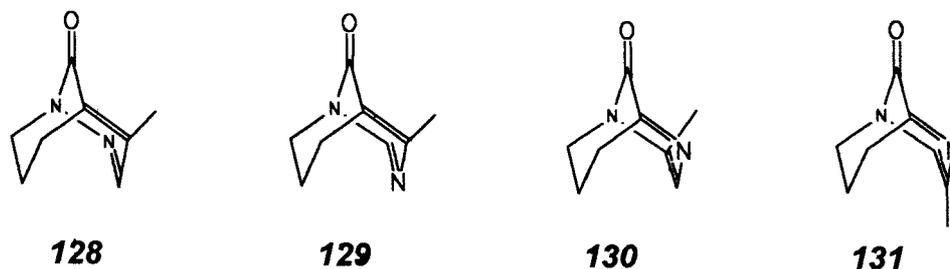
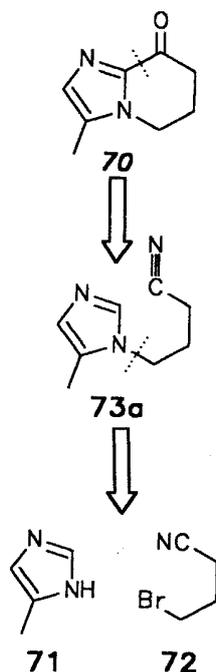


Abb. 16: Strukturhypothesen aus der Verknüpfung der element. Spinsysteme

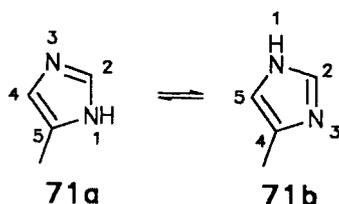
Eine direkte Korrelation der Kohlenstoffe (INADEQUATE), die das Kohlenstoffskelett und damit wahrscheinlich die Konstitution zugänglich gemacht hätte, war nicht möglich. Um dennoch von den 131 Strukturen weitere ausschließen zu können, wurden von Sibyllimycin (**7**) ^1H - ^{13}C -Weitbereichskopplungen ($^2J_{\text{CH}}$, $^3J_{\text{CH}}$) in ihrer Größe bestimmt. Desweiteren wurden selektive NOE's gemessen. Die Auswertung der Ergebnisse führte zu 18 Strukturhypothesen (**21**, **22**, **23**, **35**, **37**, **44**, **53**, **54**, **56**, **57**, **60**, **69**, **70**, **74**, **75**, **76**, **77**, **106**), deren dreidimensionale Struktur modelliert und hierauf die ^{13}C -chemischen Verschiebungen berechnet wurden. Strukturen mit einer *mittleren* Abweichung der chemischen Verschiebungen von mehr als 5 ppm oder Strukturen mit einer *maximalen* Abweichung von mehr als 8 ppm wurden als weniger wahrscheinlich angenommen. Es verblieb nur noch eine Strukturhypothese **70**, die allen Kriterien genügte, aber weitere 6 Strukturen, die nur eine der statistischen Auswahlkriterien verletzt hatten (**69**, **74**, **75**, **53**, **54** und **56**). Zwischen diesen Möglichkeiten mußte nun abschließend durch Synthese entschieden werden.

2.5. Verifizierung der Strukturhypothese **70** durch Synthese

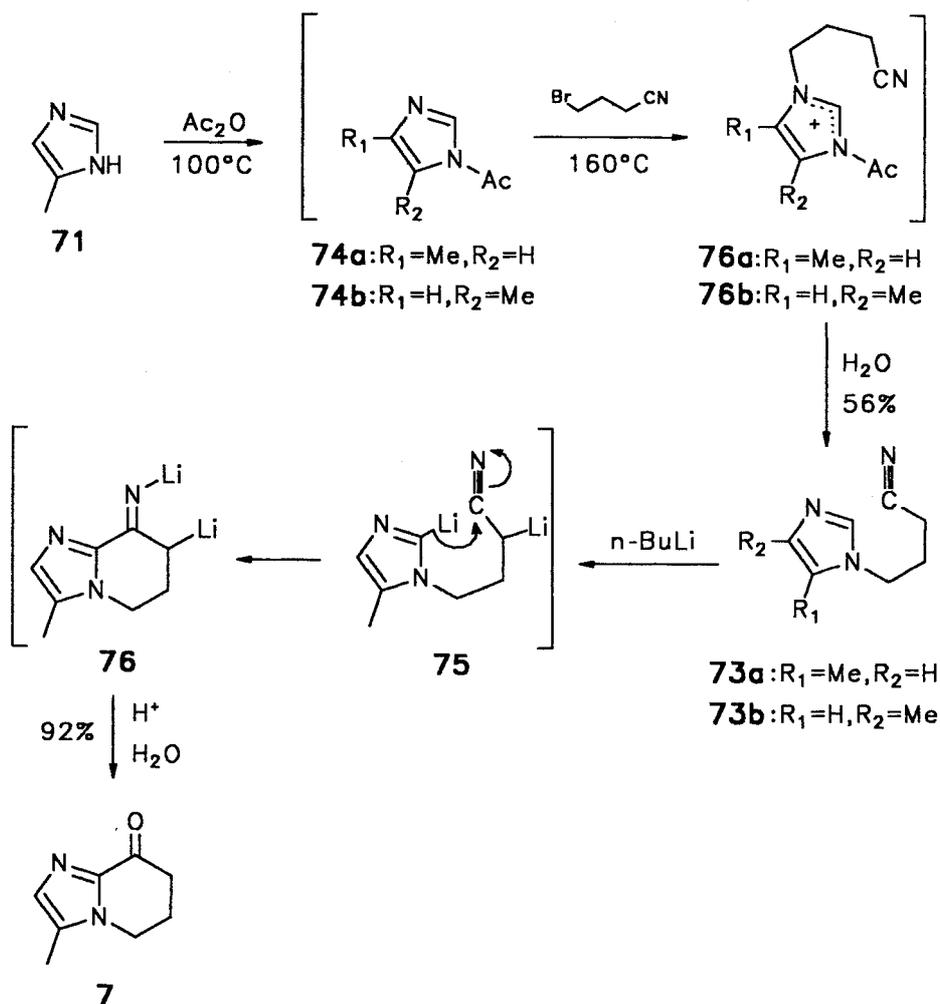
Die Ergebnisse von H. Kogler ⁴⁰⁾ legten nahe, die Strukturhypothese **70** durch Synthese zu verifizieren. Als eine von mehreren möglichen Varianten zur Realisierung der Struktur **70** erschien die selektive Alkylierung von 4(5)-Methylimidazol (**71**) mit γ -Brombuttersäurenitril (**72**) zu dem 1,5-Dialkylimidazol **73a** und anschließende Cyclisierung als eine der praktikabelsten. Die retrosynthetischen Schritte sind im folgenden aufgeführt:



4(5)-Methylimidazol **71** besteht aus einem Gemisch zweier Tautomere **71a** und **71b**, die miteinander im Gleichgewicht liegen und nicht als Einzelsubstanzen isoliert werden können. Aufgrund dieser Tatsache finden nucleophile Substitutionen an 4(5)-substituierten Imidazolen sowohl an N-1 als auch an N-3 statt. Somit verlaufen Alkylierungen von **71** oft unselektiv oder aus sterischen Gründen wird bevorzugt das 1,4-dialkylsubstituierte Imidazol erhalten ^{41),42),43)}. Da hier aber das 1,5-disubstituierte Derivat gefordert war, mußte das Imidazol zunächst acyliert werden.



Analog einer Vorschrift von C. Kashima ⁴³⁾ wurde 4(5)-Methylimidazol (**71**) mit Acetanhydrid zu den nicht isolierten Acetylimidazolen **74a,b** umgesetzt. Aus sterischen Gründen bildete sich hierbei bevorzugt das 1-Acetyl-4-methylimidazol **74a**. Das Gemisch reagierte anschließend mit γ -Brombuttersäurenitril **72** zu den Imidazolderivaten **73a** und **73b** in einer Gesamtausbeute von 56% ab (**73a**: **73b** = 13:1). Nach chromatographischer Abtrennung von **73b** wurde **73a** anschließend mit 2 Äquivalenten *n*-Butyl-lithium zu **76** cyclisiert. Die saure Hydrolyse lieferte Sibyllimycin (**7**) in einer Ausbeute von 92%.



Die synthetische Verbindung **7** erwies sich als mit der isolierten Verbindung CB 21-2-2/3-C-1 (**7**) in allen physikalischen Eigenschaften identisch. Somit konnte die für Sibyllimycin (**7**) angenommene Strukturhypothese **70** durch Synthese endgültig verifiziert werden. Eine hierauf angefertigte Röntgenstrukturanalyse konnte die Struktur nochmals untermauern.

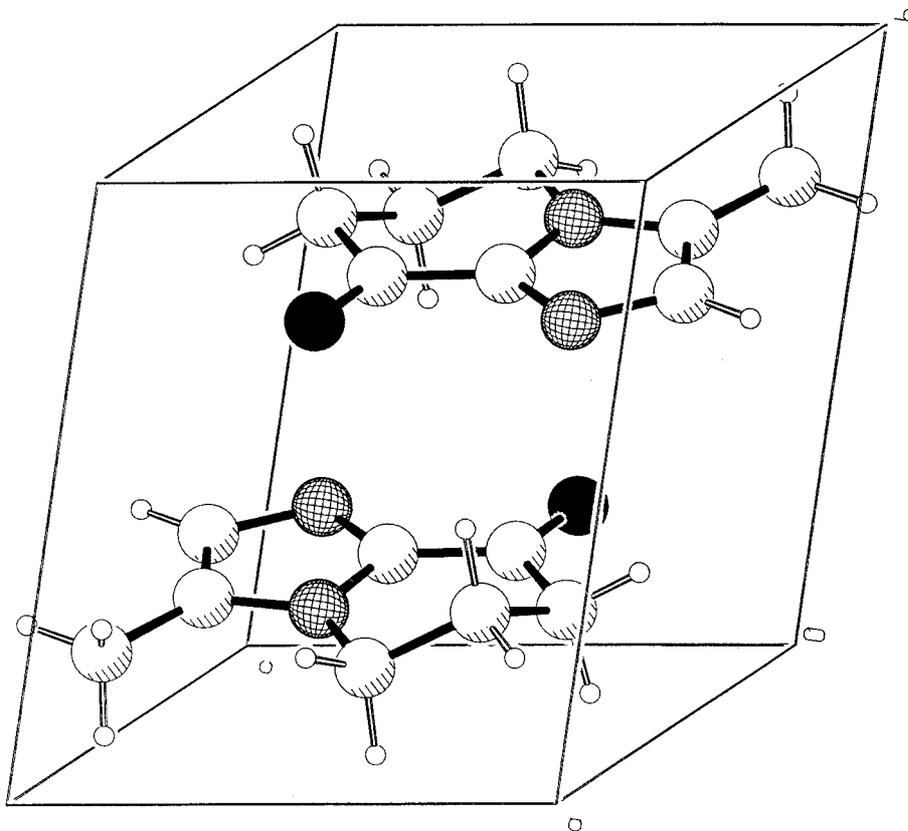


Abbildung 17: Elementarzelle von synthetischem Sibyllimycin (**7**)

3. Zusammenfassung

Auf der Suche nach der Struktur des Naturstoffs Sibyllimycin (**7**) wurden zunächst drei Verbindungen (**62a,b** und **63**) in Betracht gezogen, von denen zwei (**62a,b**) durch Synthese realisiert werden konnten. Der Vergleich der NMR-Spektren fiel jedoch negativ aus. Genauere NMR-spektroskopische Untersuchungen, insbesondere ^1H - ^{13}C -Weitbereichskopplungen, von H. Kogler ⁴⁰⁾ führten zu der Strukturhypothese **70**, die durch selektive Alkylierung von 4(5)-Methylimidazol (**71**) mit γ -Brombuttersäurenitril (**72**) und anschließender Cyclisierung mit *n*-Butyl-lithium in einer Gesamtausbeute von 48% realisiert werden konnte. Der Vergleich der spektroskopischen Daten des so gewonnenen 5,6,7,8-Tetrahydro-3-methyl-8-oxo-4-azaindolizidins (**7**) mit denen von Sibyllimycin (**7**) konnte die Strukturhypothese **70** bestätigen.

IV. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen

Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Elektrophotometer der Firma Perkin Elmer aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte bei Ölen als Film zwischen NaCl-Platten und bei Feststoffen als KBr-Preßling. Die Angabe charakteristischer Banden erfolgt in cm^{-1} . Die Intensitäten und die Form der Banden werden beschrieben durch die Abkürzungen:

vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach und br = verbreiterte Bande.

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit dem Gerät AM 300 der Firma Bruker gemessen und sind gegen internes Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$) standardisiert. Soweit nicht anders angegeben wurden sie bei 300 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die Charakterisierung der Signale erfolgt durch Angabe ihrer Multiplizitäten:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multipllett, br = verbreitertes Signal.

Außerdem werden Kombinationen dieser Bezeichnungen verwendet. Die elektronisch integrierte Anzahl der Protonen ist unmittelbar nach der Multiplizität bzw. den Kopplungskonstanten des Signals aufgeführt.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden ebenfalls mit dem Spektrometer AM 300 der Firma Bruker bei einer Frequenz von 75 MHz mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen. Die Lage der Signale entnahm man den breitbandentkoppelten, die Feinstruktur (Zahl der direkt gebundenen Protonen) den DEPT-Spektren.

Massenspektren (MS) wurden mit den Spektrometern MAT 312, MAT 95 und MAT SSQ 710 der Firma Finnigan aufgenommen. Die Messungen erfolgten bei einem Ionisierungspotential von 70 eV. Die Signalintensitäten sind in Prozent des Basispeaks angegeben.

Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Büchi-Apparates nach Dr. Tottoli gemessen und sind nicht korrigiert.

Optische Drehwerte $[\alpha]_D$ wurden mit einem Polarimeter Perkin Elmer 241 MC in einer 1 dm Küvette bei 20°C in Lösung gemessen. Monochromatisches Licht wurde mit einer Natriumdampfampe (Natrium-D-Linie bei 589 nm) erzeugt.

Messung in Lösung: $[\alpha]_D = (\alpha \cdot 100) / c \cdot d$

d = Schichtdicke der Küvette [dm]

α = gemessener Drehwert in [°]

c = Konzentration [g/100 ml]

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Fertigfolien der Firma Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄) angefertigt. Die Detektion der Substanzen erfolgte im UV bei 254 nm oder mittels Cer(IV)-sulfat-Phosphormolybdänsäure-Reagenz ⁴⁴).

Säulenchromatographien wurden mit Kieselgel (Korngröße 0.02 bis 0.063 mm) und Flash-Kieselgel 60 der Firma Merck, drucklos oder mit schwachem Druck durchgeführt.

Lösungsmittel wurden destilliert und, sofern erforderlich, absolutiert ⁴⁵).

2. Beschreibung der Versuche

2.1. Reinigung von Amycin A (9) und B (6)

In 150 ml Wasser werden 10 g des von der Firma Hoechst AG zur Verfügung gestellten Makrolidgemisches gelöst und viermal mit 60 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphasen werden verworfen. Anschließend wird die wäßrige Lösung dreimal mit 60 ml *n*-Butanol extrahiert. Nach Abdestillieren des Butanols im Vakuum erhält man 4.1 g angereichertes Amycingemisch. Dies wird in 50 ml Methanol gelöst und zweimal an Sephadex LH-20 chromatographiert. Man erhält 2.38 g sauberes Gemisch als schwach gelbes Pulver.

DC: *Amycin B (6)*: $R_f = 0.40$ (BuOH:AcOH:H₂O = 67:10:23);
 Amycin A (9): $R_f = 0.26$ (BuOH:AcOH:H₂O = 67:10:23).

2.2. Umesterung von Amycin A (9) zu Amycin B (6)¹⁶⁾

Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 2.38 g des Amycingemisches in 150 ml abs. Methanol gibt man eine ebenfalls auf 0°C gekühlte Lösung von 500 mg 60%ige Natriumhydrid/Mineralöl-Dispersion in 100 ml abs. Methanol. Nach 6 d bei 0°C hat sich die Mischung vollständig zu Amycin B (6) umgesetzt. Anschließend neutralisiert man mit 2N Salzsäure. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mit 50 ml Methanol aufgeschlämmt. Anschließend wird filtriert und die Lösung an Sephadex LH-20 vollständig entsalzt. Erneutes Chromatographieren an Sephadex LH-20 liefert 1.70 g Amycin B (6) als schwach gelben Hartschaum.

DC: $R_f = 0.4$ (*n*-BuOH:AcOH:H₂O = 67:10:23).

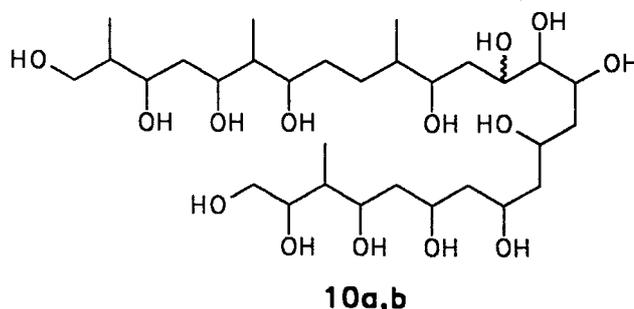
$[\alpha]_D^{20}$: +43.9° (c = 0.8, MeOH).

¹³C-NMR (CD₃OD): u.a.: 100.4, 130.1, 132.1, 132.4, 132.6, 133.2, 135.4, 136.8, 137.4, 158.0, 177.0.

2.3. Ozonolyse von Amycin B (6) ¹⁶⁾

Durch eine auf -78°C abgekühlte Lösung von 1.7 g (1.6 mmol) Amycin B (**6**) in 40 ml abs. Methanol läßt man 4 h einen Ozonstrom von 35 l/h strömen. Die blau gefärbte Lösung wird nun 10 min mit Stickstoff gespült und hierauf bei -78°C langsam mit einer Lösung von 8 g Natriumborhydrid in 100 ml Methanol versetzt. Man läßt die Lösung innerhalb einer Stunde auf Raumtemp. kommen und rührt noch zwei Stunden. Die Lösung wird jetzt mit 2N Salzsäure schwach angesäuert und hierauf mit 2N Natronlauge neutralisiert. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird das Feststoffgemisch in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird sechsmal mit 50 ml Essigester und dreimal mit 50 ml *n*-Butanol extrahiert. Die Essigesterphasen enthalten das Triol **15**. In den Butanolextrakten befinden sich überwiegend **15** und das Lacton **16**. Die Abbauprodukte **15** und **16** werden nicht weiter aufgereinigt. Die wässrige Lösung wird im Vakuum eingedampft, der verbleibende Feststoff in 50 ml Methanol aufgeschlämmt, die Suspension filtriert und das Filtrat an Sephadex LH-20 vollständig entsalzt. Erneute Chromatographie der Fraktionen, die überwiegend die Polyole **10a,b** enthalten, liefert 759 mg (72%) des Polyol-Gemisches **10a,b**, das nicht aufgetrennt wird. Daneben erhält man ein Gemisch aus anorganischen Salzen und rohem Guanidinderivat **14**, das nicht weiter aufgereinigt wird.

1,2,4,6,8,10,12,13,14,16,20,22,24,26-Tetradecahydroxy-3,17,21,25-tetramethylhexacosane (10a) und (10b):



DC: **10a:** $R_f = 0.20$ (*n*-BuOH:AcOH:H₂O = 67:10:23);
 10b: $R_f = 0.18$ (*n*-BuOH:AcOH:H₂O = 67:10:23).

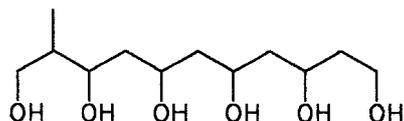
IR (KBr): 3420 (br); kein C=O.

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): 8.8 (q), 9.1 (q), 9.6 (q), 9.9 (q), 12.6 (q), 13.4 (q), 14.4 (q), 15.5 (q), 27.9 (t), 28.0 (t), 31.7 (t), 32.5 (t), 35.9 (t), 36.0 (t), 36.7 (t), 37.4 (t), 38.4 (d, 2C), 40.2 (d, 2C), 40.7 (t), 40.9 (d, 2C), 41.7 (t), 41.9 (t), 41.9 (d), 42.7 (t), 42.7 (d), .44.8 (t, 2C), 45.5 (t, 2C), 62.5 (t), 63.5 (t), 63.8 (d), 64.3 (t), 64.6 (t), 64.7 (d), 64.9 (d), 65.0 (d), 65.5 (d), 65.6 (d), 65.8 (d), 67.5 (d), 68.2 (d), 68.4 (d), 68.5 (d), 71.1 (d), 71.5 (d, 2C), 71.9 (d), 72.8 (d), 73.5 (d, 2C), 73.6 (d), 74.3 (d, 2C), 75.4 (d), 77.3 (d, 2C).

2.4. Periodatspaltung der Polyole 10a und 10b ¹⁶⁾

Eine Lösung von 750 mg (1.1 mmol) **10a,b**-Gemisch und 1.3 g (6.1 mmol) Natriumperodat in 70 ml Wasser wird 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Darauf wird eine Lösung von 1.0 g (26.4 mmol) Natriumborhydrid in 70 ml Wasser dazugegeben und noch 2 h gerührt. Hierauf neutralisiert man mit 2N H_2SO_4 , dampft die Lösung i. Vak. ein, schlämmt den Rückstand in 20 ml Methanol auf und filtriert. Das Filtrat wird mit Methanol an Sephadex LH-20 und danach mit an Kieselgel chromatographiert ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 65:20:4$). Man erhält 210 mg (69%, Lit.¹⁶⁾: 72%) **11** als amorphes Pulver und 277 mg (75%; Lit.¹⁶⁾: 94%) **17** als farbloses Öl..

1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11):



11

Schmp.: 145°C (MeOH:Aceton = 1:1).

DC: $R_f = 0.23$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 65:20:4$).

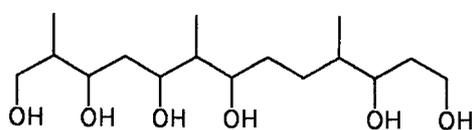
IR (KBr): 3300 br; kein C=O.

$[\alpha]_D^{20}$: +11° (c = 0.85, MeOH); Lit.: +12° (c = 0.97, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0.90 (d, J = 7, 3H), 1.4-1.8 (m, 9H), 3.41 (dd, $J_1 = 11$, $J_2 = 6$, 1H), 3.60 (dd, $J_1 = 11$, $J_2 = 7$, 1H), 3.68 (t, J = 6, 2H), 3.80-4.25 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 11.2 (q), 41.4 (t), 42.5 (d), 43.5 (t), 46.4 (t), 46.8 (t), 60.2 (t), 66.0 (t), 66.3 (d), 66.5 (d), 66.9 (d), 69.7 (d).

1,3,5,7,11,13-Hexahydroxy-2,6,10-trimethyltridecan (17):



17

DC: $R_f = 0.51$ ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O} = 65:20:4$).

$[\alpha]_D^{20}$: +5° (c = 0.86, MeOH); Lit.: +4° (c = 1.80, MeOH).

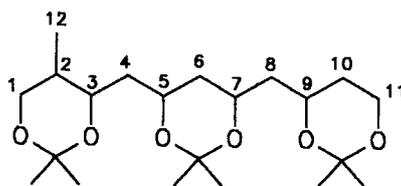
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 0.90 (d, J = 6, 3H), 0.91 (d, J = 7, 6H), 1.20-1.90 (m, 11H), 3.40-3.95 (m, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): 10.5 (q), 13.5 (q), 15.5 (q), 29.7 (t), 33.1 (t), 36.4 (t), 38.3 (t), 40.1 (d), 42.2 (d), 43.6 (d), 60.6 (t), 65.3 (t), 72.5 (d), 73.7 (d), 75.1 (d), 75.8 (d).

2.5. Ketalisierung von 1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11) mit Methoxypropen

Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 80 mg (0.30 mmol) **11** in 2 ml Dimethylformamid gibt man 10 mg (0,05 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Hydrat und 670 µl (7.00 mmol) 2-Methoxypropen. Anschließend rührt man noch 5 h bei Raumtemp., versetzt die Reaktionsmischung zunächst mit 5 ml Diethylether und hierauf mit 3 ml ges. NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige noch fünfmal mit 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und der Ether i. Vak. entfernt. Chromatographie an Kieselgel (PE:Et₂O = 2:1) liefert 124 mg (95%) **12** als farbloses Öl.

1,3;5,7;9,11-Tris-O-isopropyliden-2-methyl-undecan-1,3,5,7,9,11-hexol (12):



12

DC: $R_f = 0.18$ (PE:Et₂O = 2:1).

[α]_D²⁰: +40° (c = 0.60, MeOH).

IR (Film): 2980s, 2935s, 2859m (C-H), 1453m (C-H), 1378s (C-H), 1270m, 1238s, 1220s, 1190s, 1165s (C-O).

MS: 371 [(M-CH₃)⁺], 92% ; 279, 26%; 167, 46%; 149, 100%.

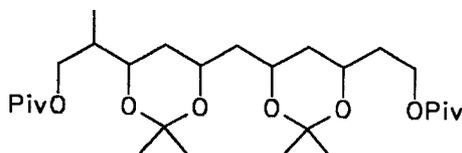
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)⁴⁶): 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.31 (m, 1H, 6-H), 1.39 (m, 1H, 10-H_{eq}), 1.39 (m, 1H, 2-H), 1.36, 1.32, 1.32, 1.35, 1.40, 1.42 (6s, 3C(CH₃)₂) 1.50-1.55 (br m, 1H, 8-H), 1.54-1.60 (br m, 1H, 4-H), 1.57 (m, 1H, 10-H_{ax}) 1.57 (m, 1H, 6-H), 3.55 (dd, J₁ = 12, J₂ = 4, 1H, 1-H_{eq}), 3.80 (ddd, J₁ = 12, J₂ = 5, J₃ = 2, 1H, 11-H_{eq}), 3.95 (dt, J₁ = 12, J₂ = 3, 1H, 11-H_{ax}), 3.95 (dt, J₁ = 6, J₂ = 2, 1H, 5-H), 4.03 (dt, J₁ = 6, J₂ = 3, 1H, 7-H), 4.05 (ddd, J₁ = 9, J₂ = 6, J₃ = 3, 1H, 9-H), 4.10 (dd, J₁ = 12, J₂ = 3, 1H, 1-H_{ax}), 4.16 (dt, J₁ = 10, J₂ = 2, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 10.7 (q, C-12), 19.1 (q, C(CH₃)₂), 19.2 (q, C(CH₃)₂), 24.5 (q, 2C, C(CH₃)₂), 29.7 (q, C(CH₃)₂), 30.0 (q, C(CH₃)₂), 31.6 (t), 32.3 (d), 39.1 (t), 39.3 (t), 42.3 (t), 60.1 (t), 62.3 (d), 62.7 (d), 64.9 (d), 67.0 (t), 67.1 (d), 98.2 (s, C(CH₃)₂), 98.6 (s, C(CH₃)₂), 100.4 (s, C(CH₃)₂).

2.6. Selektive Pivaloylierung und anschließende Ketalisierung von 1,3,5,7,9,11-Hexahydroxy-2-methylundecan (11)

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 80 mg (0.3 mmol) **11** in 4 ml Dimethylformamid wird mit 5 Kugeln Molekularsieb 4 Å, 450 µl (3.3 mmol) Triethylamin, 50 mg (0.4 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und danach mit 250 µl (2.0 mmol) Pivalinsäurechlorid versetzt. Anschließend rührt man die Mischung noch 16 h bei Raumtemp., fügt hierauf 400 mg (2.1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat hinzu, kühlt auf 0°C ab und tropft langsam 1 ml 2-Methoxypropen zur Lösung. Danach rührt man 8 h bei Raumtemp., versetzt mit 10 ml Ether und 6 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung. Die org. Phase wird abgetrennt und die wäßrige noch viermal mit 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:Et₂O = 3:1) erhält man 79 mg (53 %) des Diesters **19** als farbloses Öl.

1,11-Bis-(pivaloyloxy)-3,5,7,9-bis-O-isopropyliden-2-methylundecan-1,3,5,7,9,11-hexol (**19**):

**19**

DC: $R_f = 0.34$ (PE:Et₂O = 2:1).

[α]_D²⁰: +1° (c = 0.7; MeOH).

IR (Film): 2960m, 2930m, 2890m (C-H), 1725s (C=O); 1478m, 1459m (C-H); 1380m, 1365m (C-H); 1280s, 1220s, 1150s (C-O).

MS: 499 [(M-CH₃)⁺], 65%; 457, 17%; 441, 23%; 399, 34%; 381, 10 %; 199, 100%; 185, 64%; 159, 45%.

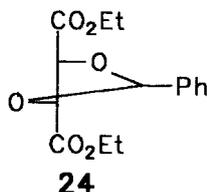
¹H-NMR (CDCl₃): 0.89 (m, 1H, 2-H), 0.98 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.20 (s, 18H, 2C(CH₃)₃), 1.31 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.40-1.68 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 4H), 4.97 (dd, 2H), 3.85-4.08 (m, 4H), 4.13 (dd, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 12.1 (q, C-12), 24.2 (q, C(CH₃)₂), 24.5 (q, C(CH₃)₂), 24.7 (q, C(CH₃)₂), 24.7 (q, C(CH₃)₂), 27.2 (q, 6C, 2C(CH₃)₃), 34.8 (t), 36.3 (t), 37.2 (d, C-2), 38.7 (s, C(CH₃)₃), 38.8 (s, C(CH₃)₃), 38.9 (t), 42.0 (t), 60.9 (t), 62.7 (d), 62.9 (d), 63.3 (d), 65.9 (t), 66.9 (d), 100.3 (s, C(CH₃)₂), 100.4 (s, C(CH₃)₂), 178.4 (s, 2C=O).

2.7. Acetalisierung von L-Weinsäurediethylester (**23**)²⁶⁾

In einem 250 ml Rundkolben mit Wasserabscheider werden 20.6 g (100 mmol) L-Weinsäurediethylester (**23**), 10.8 g (102 mmol) Benzaldehyd und 590 mg *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0.3 mmol) in 150 ml Benzol 17 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird über Kaliumcarbonat filtriert, das Benzol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 250 ml Ether in einen Scheidetrichter überführt. Die Etherphase wird nacheinander mit jeweils 100 ml ges. NaHSO₃-, ges. NaHCO₃-Lösung und 100 ml Wasser gewaschen und hierauf über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man einen gelben Sirup, der nach Umkristallisieren (PE:Et₂O = 7.5:1) 23.0 g (79%, Lit.²⁶⁾:83%) **24** in Form von farblosen Kristallen liefert. Das **D**-Isomere wird auf die gleiche Weise in einer Ausbeute von 81% erhalten. Die spektroskopischen Daten sind mit denen von **24** identisch.

2,3-O-Benzyliden-L-weinsäurediethylester (24):



Schmp.: 44°C (PE:Et₂O = 7.5:1).

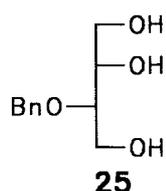
IR (Film): 3060w, 3030w, 2977m, 2930w, 2895w, 1752s, 1738vs (C=O), 1457m, 1205vs, 1110vs, 1030s, 695m.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.35 (2t, J = 7, 6H, 2CH₂CH₃), 4.28, 4.32 (2q, J = 7, 4H, 2CH₂CH₃), 4.83, 4.95 (2d, J = 4, 2H, 2CH), 6.16 (s, 1H, CHPh), 7.40, 7.58 (2m, 5H, C₆H₅).

2.8. Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid-Reduktion von 2,3-O-Benzyliden-L-weinsäurediethylester (**24**)²⁷⁾:

Unter Stickstoff werden 5.9 g (0.15 mol) Lithiumaluminiumhydrid auf -40°C abgekühlt und mit 100 ml abs. Ether versetzt. Die Suspension wird auf -13°C erwärmt und innerhalb von 45 min mit einer Lösung von 20.53 g (0.15 mol) Aluminiumchlorid in 70 ml abs. Methylenchlorid versetzt. Hierauf werden noch 200 ml abs. Methylenchlorid hinzugegeben, auf 0°C erwärmt und anschließend innerhalb von 45 min 11.3 g (0.04 mol) **24** in 100 ml abs. Methylenchlorid zugetropt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. erhitzt man 3 h zum Sieden, kühlt auf Raumtemp. ab, hydrolisiert vorsichtig mit 25 ml Wasser und einer Lösung von 26 g Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser und läßt über Nacht bei Raumtemp. weiterrühren. Nach Zugabe von 70 ml THF wird 2.5 h auf 40°C erhitzt, der Niederschlag über Celite abfiltriert und der Rückstand dreimal mit 100 ml Methylenchlorid ausgekocht. Nach dem Trocknen (MgSO₄) der vereinigten org. Phasen und Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. erhält man 7.62 g (95%) Rohprodukt, das nach Kristallisation aus Methylenchlorid 7.09 g (88%; Lit.²⁷⁾: 91%) **25** in Form von farblosen Kristallen liefert. Das **D**-Isomere wird auf die gleiche Weise mit einer Ausbeute von 92% erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **25** überein.

2-O-Benzyl-L-threit (**25**):



Schmp.: 76°C (CH₂Cl₂); Lit.²⁷⁾: 75.5-76.5°C.

[α]_D²⁰: +16° (c = 1.0, Ethanol); Lit.²⁷⁾: +15.5° (c = 1.14, Ethanol).

IR (KBr): 3270vs, br (OH), 3020w, 2960w, 2935m, 2900w, 1445m, 1122s, 1048s, 1050s, 1035s, 991s, 738s, 692s.

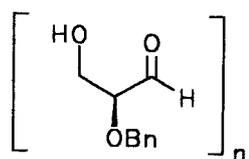
¹H-NMR (CDCl₃): 2.25 (t, 1H, J = 7, CH₂OH), 2.49 (t, 1H, J = 7, CH₂OH), 2.78 (d, 1H, J = CHOH), 3.55-3.96 (m, 6H, CHOH, CHOBn, 2CH₂OH), 4.58, 4.72 (A, B, von AB, J = 12, 2H, CH₂Ph), 7.35 (m, 5H, C₆H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃): 60.7 (t, C-1), 63.2 (t, C-4), 71.9 (d, C-2), 72.5 (t, CH₂Ph), 79.2 (d, C-3), 127.9, 128.0, 128.5 (3d, C₆H₅), 137.7 (s, *i*-C₆H₅).

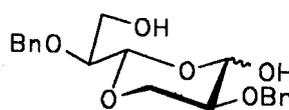
2.9. Periodatspaltung von 2-O-Benzyl-L-threit (**25**)²⁵⁾

Zu einer Lösung von 1.70 g (8.00 mmol) **25** in 8 ml Wasser gibt man portionsweise innerhalb von 20 min 1.80 g (8.40 mmol) Natriumperodat und läßt das Reaktionsgemisch 50 min bei Raumtemp. rühren. Anschließend wird mit Kaliumcarbonat auf pH 7 eingestellt, die Lösung mit Natriumchlorid gesättigt, mit 200 ml Methylenchlorid über 2 cm Celite in einen Scheidetrichter filtriert und der Rückstand fünfmal mit 5 ml Methylenchlorid nachgewaschen. Man trennt die Phasen, extrahiert die Wasserphase dreimal mit 20 ml Methylenchlorid und trocknet die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält 1.37 g (95%; Lit.²⁵⁾: 96%) **20** als farbloses Öl, das nach ca. 30 min bei Raumtemp. hochviskos und nach ca. 8 Wochen wachsartig fest wird. Das **D**-Isomere **21** wird mit der gleichen Ausbeute erhalten und besitzt die gleichen spektroskopischen Daten.

2-O-Benzyl-L-glycerinaldehyd (**20**):



20a



20b,c

Schmb. (20b,c): 75-85°C; Lit.:²⁵⁾ 75-85°C.

Anomerenverhältnis (20b,c): $\beta:\alpha = 73:27$ (nach $^{13}\text{C-NMR}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (**20b,c**, 20 min nach Lösen in CHCl_3): -30° ($c = 0.5$, CHCl_3).

IR (Film, 20 min nach Herstellung): 3420vs breit (OH), 3080w, 3055w, 3025m, 2920s, 2870s, 1725vs, (C=O), 1492m, 1450s, 1075vs, br, 740vs, 700vs.

IR (Film; festes, dimeres **20b,c**): 3390vs (OH), 3275vs (OH), 3070w, 3050w, 3020w, 2960w, 2905s, 2870s, 1710s (C=O), 1695s (C=O), 1690s (C=O), 1462s, 1458s, 1178s, 1105s, 1060vs, 725s, 695s.

$^1\text{H-NMR}$ (**20a**, 20 min nach Herst.): 2.35 (brs, OH), 3.73 (m, CH_2O , CHO; Mono- u. Oligomer), 4.52 (A, B von AB, $J = 13$, CH_2Ph ; Mono- u. Oligomer), 7.06 (2s, $2\text{C}_6\text{H}_5$; Mono- u. Oligomer), 9.35 (s, CHO).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): **20b,c** ca. 10 min nach Lösen aufgenommen

β -Anomer: 3.30-3.55, 3.67-4.00, 4.03-4.18, 4.57-4.85 (4m, 2-H, 3-H, 3'-H, 5-H, 6-H, CH_2OH , 2OH), 4.59-4.85 (m, CH_2Ph), 4.63, 4.76 (A, B von AB, $J = 12$, CH_2Ph), 4.70 (d, $J = 5$, 5-H), 5.22 (d, $J = 5$, 1-H), 7.20-7.40 (m, 2 C_6H_5).

α -Anomer: 4.61, 4.77 (A,B von AB, $J = 12$, CH_2Ph), 4.84 (d, $J = 3$, 5-H), 5.36 (d, $J = 5$ Hz, 1-H).

Die Signale der übrigen Protonen sind mit denen des β -Anomers identisch..

Daneben: 9.75, 10.03 (2 intensitätsschwache Singulets, 2CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): **20b,c** ca. 10 min nach Lösen aufgenommen)

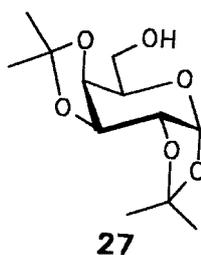
β -Anomer: 61.0 (t, C-7), 67.6 (t, C-3), 73.0 (t, 2 CH_2Ph , zusammen mit CH_2Ph -Signalen des α -Anomeren), 73.3 (d, C-2), 78.9 (d, C-6), 98.5 (d, C-5), 98.8 (d, C-1), 127.8, 127.9, 128.3, 129.9 (4d, 2 C_6H_5), 137.8, 137.9, (2s, 2 i- C_6H_5).

α -Anomer: 63.6 (t, C-7), 70.2 (d, C-2), 71.2 (t, C-3), 73.0 (t, 2 CH_2Ph , zusammen mit CH_2Ph des β -Anomeren), 79.1 (d, C-6), 90.3, 92.5 (2d, C-1, C-5). 137.4 (s, i- C_6H_5); die übrigen C_6H_5 -Signale konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

2.10. Ketalisierung von D-Galactose (26) mit Aceton ²⁸⁾

Eine Lösung von 15 g (0.12 mol) Iod in 2.5 l abs. Aceton wird mit 50 g (0.28 mol) **D**-Galactose (**26**) versetzt und 24 h bei 20°C gerührt. Anschließend filtriert man nicht umgesetzte Galactose **26** ab (ca. 12.5 g; 0.07 mol), entfärbt die Lösung mit ca. 1.0 l 2N Natronlauge und schüttelt mit 3.0 l Ether. Die wäßrige Phase wird verworfen und die organische dreimal mit 200 ml ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen. Hierauf trocknet man über Na₂SO₄, filtriert und entfernt die Lösungsmittel i. Vak.. Während der Kugelrohrdestillation gehen zunächst Kondensationsprodukte des Acetons über (bis ca. 110°C/ 2 Torr). Man erhält 40.8 g (75% bezogen auf umgesetzte Galactose; Lit.²⁸⁾: 70%) **27** als farblosen Sirup.

1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galacto-pyranose (27):



DC: $R_f = 0.30$ (PE:EE = 1:1).

Sdp.: 135-140°C/2 Torr.

$[\alpha]_D^{20}$: -54° (c = 1.0, CHCl₃); Lit.²⁸⁾: -55.2° (c = 1.0, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35, 1.48, 1.55 (3s, 12H, 2 C(CH₃)₂), 2.42 (brs, 1H, OH), 3.76 (m, 1H, 5-H), 3.88 (d, J = 9, 2H, 6-H₂), 4.28 (dd, J₁ = 1, J₂ = 7, 1H, 4-H), 4.34 (dd, J₁ = 2, J₂ = 5, 1H, 2-H), 4.62 (dd, J₁ = 2, J₂ = 7, 1H, 3-H), 5.57 (d, J = 5, 1H, 1-H).

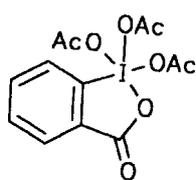
¹³C-NMR (CDCl₃): 24.2, 24.8, 25.8, 25.9 (4q, 2 C(CH₃)₂), 62.1 (t, C-6), 68.1, 70.5, 70.7, 71.4 (4d, C-2, C-3, C-4, C-5), 96.2 (d, C-1), 108.6, 109.3 (2s, 2C(CH₃)₂).

2.11. Dess-Martin-Oxidation von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (**27**)²⁹⁾:

2.11.1. Herstellung von 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (**30**)²⁹⁾:

In einem mit KPG-Rührwerk und Innenthermometer ausgestatteten 2-l-Dreihalskolben werden 85.2 g (0.34 mol) *o*-Iodbenzoesäure (**28**) in 730 ml 0.73M Schwefelsäure suspendiert. Man erwärmt auf 55°C und versetzt innerhalb einer halben Stunde portionsweise mit 76.0 g (0.45 mol) Kaliumbromat, wobei sich geringe Mengen Brom bilden. Im Anschluß wird 3.6 h bei einer Innentemperatur von 68°C gerührt und dann mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C abgekühlt. Der Feststoff **29** wird abfiltriert und mit 1000 ml Wasser, gefolgt von zweimal 50 ml wasserfreiem Ethanol gewaschen. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man 81.4 g der Substanz **29** als fahlgelbes Pulver. Anschließend überführt man das Pulver in einen 1-l-Rundkolben, versetzt mit 301 g (2.93 mol) Acetanhydrid, und 301 g (4.89 mol) Eisessig und rührt 1 h bei 95°C Badtemperatur. Hierauf läßt man noch vier Tage bei Raumtemp. rühren, kühlt auf 0°C ab, filtriert den weißen Niederschlag unter Inertgasatmosphäre ab, wäscht dreimal mit je 70 ml Et₂O und trocknet im Ölpumpenvakuum. Es werden 99.9 g (69%) **30** als weißer mikrokristalliner Feststoff erhalten.

1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (**30**):



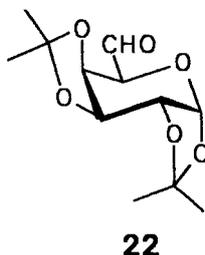
30

Schmp.: 130°C; Lit.²⁹⁾: 133-134°C.

2.11.2. Herstellung von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose (**22**)²⁹⁾

In einem mit Rückflußkühler und Tropftrichter ausgestatteten 1-l-Dreihalskolben legt man unter Stickstoff eine Lösung von 67.0 g (158 mmol) *Dess-Martin*-Reagenz **30** in 500 ml wasserfreiem Methylenchlorid vor und tropft innerhalb von 3 min eine Lösung von 36.0 g (138 mmol) **27** in 150 ml abs. Methylenchlorid hinzu. Nach ca. 10 min beginnt die Lösung allmählich zu sieden. Man läßt 12 h bei Raumtemp. rühren, verdünnt mit 800 ml Ether und gibt eine Lösung von 202.0 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in 800 ml ges. NaHCO_3 -Lösung hinzu. Nach 20 min Rühren gibt man nochmals 1200 ml Ether dazu und verwirft die wäßrige Phase. Man wäscht die org. Phase mit 400 ml ges. NaHCO_3 -Lösung, gefolgt von zweimal 200 ml ges. NaCl -Lösung. Die organische Phase wird im Anschluß getrocknet (MgSO_4), i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der verbleibende Sirup durch Kugelrohrdestillation (Sdp.: $143^\circ\text{C}/3$ Torr; Lit.³⁰⁾: $104^\circ\text{C}/0.5$ Torr) gereinigt. Man erhält 26.1 g (73%; Lit.²⁹⁾: 58%) **22** als farblosen Sirup.

1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose (**22**):



DC: $R_f = 0.44$ (PE:EE = 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: -130° ($c = 1$, CHCl_3); Lit.³⁰⁾: -131° ($c = 0.9$, CHCl_3).

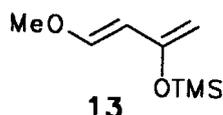
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32, 1.35, 1.44, 1.51 (4s, 12 H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.20 (d, $J = 2$, 1H, 5-H), 4.39 (dd, $J_1 = 2$, $J_2 = 5$, 1H, 2-H), 4.61 (dd, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$, 1H, 4-H), 4.65 (dd, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$, 1H, 3-H), 5.67 (d, $J = 5$, 1H, 1-H), 9.62 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 24.1, 24.7, 25.7, 25.9 (4q, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 70.3, 70.4, 71.6, 73.1 (4d, C-2, C-3, C-4, C-5), 96.1 (d, C-1), 108.9, 109.9 (2s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 200.1 (d, CHO).

2.12. Herstellung von *Danishefky-Dien* (**13**)³¹⁾

In einem mit Tropftrichter und Rückflußkühler ausgestatteten 1-l-Zweihalskolben wird eine Suspension von 2 g (15 mmol) wasserfreiem gepulvertem Zinkchlorid in 158.5 ml (1.1 mol) Triethylamin 1 h bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Hierauf tropft man eine Lösung von 55.2 ml (0.5 mol) *trans*-1-Methoxy-1-buten-3-on (**31**) in 150 ml Benzol und danach 127 ml (1.0 mol) Chlortrimethylsilan dazu. Nach 30 min erwärmt man auf 40°C und rührt über Nacht weiter. Danach kühlt man die Reaktionsmischung auf Raumtemp. ab und gibt diese zu 1 l Ether. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingengt. Vakuumdestillation mit einer *Vigreux*-Kolonne ergab 55.6 g (65%; Lit.³¹⁾: 68%) des Diens **13** mit einem Siedebereich von 43-44°C (3.5 Torr). Lit.³¹⁾: 54-55°C (5 Torr).

1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**13**):



¹H-NMR (CDCl₃): 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (d, J = 12, 2H, 4-H₂), 5.36 (d, J = 12, 1H, 2-H), 6.84 (d, J = 12, 1H, 1-H).

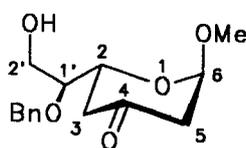
2.13. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cycloaddition von 2-O-Benzyl-L-glycerinaldehyd (**20**) mit **13**

Zu einer Lösung von 180 mg (1.00 mmol) des Glycerinaldehyds **20** in 5 ml Methylenchlorid gibt man unter Stickstoff nacheinander (+)-Eu(hfc)₃, fünf Kugeln Molekularsieb 4 Å, das Dien **13** und rührt die in Tabelle 8 angegebene Reaktionszeit bei entsprechender Temperatur. Hierauf quencht man die Reaktionsmischung mit einer Lösung von 2 ml Methanol in 4 ml Triethylamin, rührt noch 2 h, entfernt die flüchtigen Bestandteile i. Vak. und chromatographiert an Flashgel (PE:EE = 1:1). Die Ausbeuten sind in folgender Tabelle zusammengefaßt. Man erhält das Cycloaddukt **33** in Form eines farblosen viskosen Öls.

Tabelle 8:

Masse (mg)/Stoffmenge (mmol)					
Aldehyd 20	Dien 13	Katal.	Temp.	Reaktionszeit	Ausb. 33 (%/mg)
180/1	173/1	63/0.05	25°C	24 h	21/59
180/1	345/2	63/0.05	25°C	24 h	24/67
180/1	689/4	63/0.05	25°C	24 h	22/62
180/1	173/1	63/0.05	0°C	4 d	15/42
180/1	173/1	252/0.2	25°C	24 h	21/60

(-)-(2*R*,6*R*)-6-Methoxy-2-[(1'*S*)-1'-benzyloxy-2'-hydroxy-eth-1'-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-6*H*-pyran-4-on (**33**):

**33**

DC: $R_f = 0.35$ (PE:EE = 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: -5° ($c = 0.9$, CHCl₃).

IR (Film): 3460vs, br (OH), 3060w, 3040w, 3020w, 2960s, 2905s, 2830s, 1720s (C=O), 1590s, 1450s, 1350s, 1070s, 730m, 695m.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.16 (m, 1H, OH), 2.26 (dd, J₁ = 3, J₂ = 15, 1H, 3-H), 2.45 (dd, J₁ = 1, J₂ = 15, 1H, 5-H), 2.62 (dd, J₁ = 4, J₂ = 15, 1H, 5-H), 2.67 (dd, J₁ = 12, J₂ = 15, 1H, 3-H), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (ddd, J₁ = 4, J₂ = 4, J₃ = 5, 1H, 1'-H), 3.77 (dd, J₁ = 11, J₂ = 5, 1H, 2'-H), 3.86 (dd, J₁ = 11, J₂ = 5, 1H, 2'-H), 4.25 (ddd, J₁ = 3, J₂ = 3, J₃ = 12, 1H, 2-H). 4.67, 4.73 (2d, J = 12, 2H, CH₂Ph), 5.14 (d, J₁ = 4, J₂ = 1, 1H, 6-H), 7.30 (m, C₆H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃): 43.1, 46.2 (2t, C-3, C-5), 54.9 (q, OCH₃), 61.4 (t, C-2'), 69.3 (d, C-2), 73.3 (t, CH₂Ph), 79.5 (d, C-1'), 99.6 (d, C-6), 127.9, 128.1, 128.4 (3d, C₆H₅), 137.7 (s, *i*-C₆H₅), 204.6 (s, C=O).

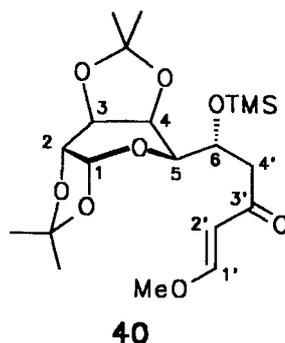
2.14. Versuch der Benzylierung von 2-O-Benzyl-L-glycerinaldehyd (20)

Zu einer Lösung von 180 mg (1.00 mmol) **20** in 10 ml Pyridin gibt man 166 mg (1.2 mmol) Kaliumcarbonat. Anschließend kühlt man auf 0°C ab, tropft 152 mg (1.2 mmol) Benzylchlorid zur Suspension und rührt 48 h bei Raumtemp.. Nach Aufarbeitung wird ein komplexes Produktgemisch erhalten, das sich nicht chromatographisch auftrennen läßt.

2.15. Cyclisierung von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose (**22**) mit *Danishesky*-Dien (**13**) unter (+)-Eu(hfc)₃-Katalyse

Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 516 mg (2.0 mmol) **22** in 10 ml Methylenchlorid, 6 Kugeln Molekularsieb 4 Å, 120 mg (0.1 mmol) (+)-Eu(hfc)₃, 415 mg (2.4 mmol) Dien **13** und rührt 24 h bei Raumtemp.. Danach quencht man mit einer Mischung aus 4 ml wasserfreiem Methanol und 8 ml Triethylamin und rührt noch 2 h. Die flüchtigen Bestandteile werden i. Vak. entfernt und das dunkelbraune Produktgemisch an Kieselgel (PE:EE = 1:2) chromatographiert. Man erhält 43 mg (5%) des Trimethylsilylethers **40**, 401 mg (56%) eines **38a,b**-Gemisches (**38a:38b** = 1.3:1.0), 39 mg (6%) des Pyranons **39** sowie 70 mg (9%) des Dimethylacetals **41**.

(*6R*)-1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-6-trimethylsilyloxy-6-(*trans*-1'-methoxy-but-1'-en-3'-on-4'-yl)- α -D-galactopyranose (**40**):



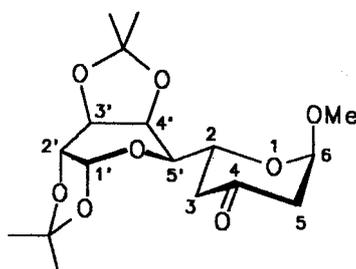
DC: $R_f = 0.68$ (PE:EE = 1:1).

MS: 399 [(M-OCH₃)⁺], 48%; 327, 87%; 311, 100%; 269, 67%.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.09 (s, 9H, OSi(CH₃)₃), 1.30, 1.32, 1.43, 1.52 (4s, 12H, 2C(CH₃)₂), 2.54 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 9$, 1H, 4'-H), 2.90 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 3.53 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2-H), 4.29-4.35 (m, 2H, 3-H, 6-H), 4.57 (dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 2$, 1H, 4-H), 5.48 (d, $J = 5$, 1H, 1-H), 5.60 (d, $J = 13$, 1H, 2'-H), 7.58 (d, $J = 13$, 1H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 0.2 (q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 24.1, 24.9, 25.9, 26.0 (4q, 9H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 46.6 (t, C-4'), 57.3 (q, OCH_3), 67.9, 69.9, 70.4, 70.7, 70.8 (5d, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 96.4 (d, C-1), 106.7 (d, C-2'), 108.3, 108.8 (2s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 162.6 (d, C-1'), 197.8 (s, C=O).

(*2R,6R*)-2-[(*5'R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropylidene- β -*L*-arabinopyranos-5'-yl]-6-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-on (**38a**):



38a

DC: $R_f = 0.50$ (PE:EE = 1:1).

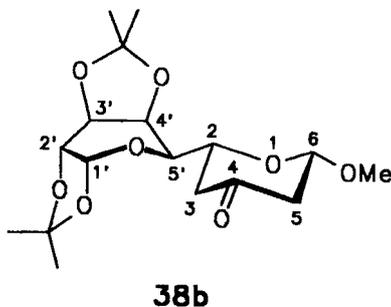
IR (Film): 2980vs, 2920vs, 1720vs, 1450s, 1370s, 1290s, 890m, 766m.

MS: 343 [(M- CH_3)⁺], 18 %; 327, 76%; 311, 100%, 269, 58%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.34, 1.43, 1.55 (3s, 12 H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.32 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 11$, 1H, 3-H), 2.48 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 < 1$, 1H, 5-H), 2.67 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 4$, 1H, 5-H), 2.75 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 < 1$, 1H, 3-H), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 1H, 5'-H), 4.25-4.34 (m, 2H, 2-H, 2'-H), 4.44 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 4.62 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 5.13 (d, $J = 4$, 1H, 6-H), 5.53 (d, $J = 5$, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 24.5, 24.9, 26.0, 26.1 (4q, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 44.4 (t, C-3), 46.6 (t, C-5), 54.8 (q, OCH_3), 66.3 (d, C-2), 70.3, 70.4, 70.6, 70.7 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.3 (d, C-1'), 99.4 (d, C-6'), 108.6, 109.2 (2s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 204.5 (C=O).

(2*R*,6*S*)-2-[(5'*R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden-β-*L*-arabinopyranos-5'-yl]-6-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-4-one (**38b**):



DC: $R_f = 0.50$ (PE:EE = 1:1).

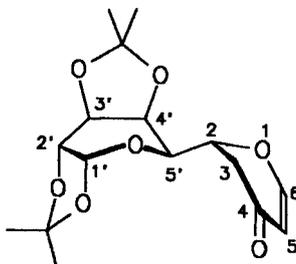
IR (Film): 2980vs, 2920vs, 1720vs, 1450s, 1370s, 1290s, 890m, 766m.

MS: 343 [(M-CH₃)⁺], 18 %; 327, 76%; 311, 100%, 269, 58%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.34, 1.44, 1.53 (3s, 12H, 2C(CH₃)₂), 2.30 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 11$, 1H, 3-H), 2.48 (dd, $J_1 = 16$, $J_2 = 8$, 1H, 5-H), 2.65 (dd, $J_1 = 16$, $J_2 = 3$, 1H, 5-H), 2.72 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 3$, 1H, 3-H), 3.54 (s, OCH₃), 3.79 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 5'-H), 3.94 (ddd, $J_1 = 11$, $J_2 = 8$, $J_3 = 3$, 1H, 2-H), 4.32 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2'-H), 4.51 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 4.64 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 4.70 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 3$, 1H, 6-H), 5.50 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.5, 24.9, 26.0, 26.1 (4q, 2C(CH₃)₂), 43.5 (t, C-3), 47.5 (t, C-5), 56.1 (q, OCH₃), 69.0 (d, C-2), 70.3, 70.4, 70.6, 70.7 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.2 (d, C-1'), 100.8 (d, C-6), 108.5, 109.1 (2s, 2C(CH₃)₃), 204.9 (C=O).

(2R)-2-[(5'R)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden-β-L-arabinopyranos-5'-yl]-3,4-dihydro-2H-pyran-4-on (**39**):



39

DC: $R_f = 0.36$ (PE:EE = 1:1).

Schmp.: 133°C (*i*-Propanol).

$[\alpha]_D^{20}$: -188° ($c = 0.82$, CHCl₃).

IR (KBr): 3040w, 2980s, 2940s, 1660vs (C=O), 1590s, 1400m, 1375s, 1300m, 1060s, 900m.

MS: 327 [(M+H)⁺], 61%; 311, 100%, 269, 62%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.33, 1.36, 1.44, 1.52 (4s, 12H, 2C(CH₃)₂), 2.64 (dd, $J_1 = 17$, $J_2 = 13$, 1H, 3-H), 2.81 (dd, $J_1 = 17$, $J_2 = 4$, 1H, 3-H), 3.99 (dd, $J_1 = 7$, $J_2 = 2$, 1H, 5'-H), 4.34 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 3$, 1H, 2'-H), 4.39 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 4.61-4.69 (m, 2H, 2-H, 4'-H), 5.42 (d, $J = 6$, 1H, 5-H), 5.53 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H), 7.33 (d, $J = 6$, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.2, 24.7, 25.7, 25.9 (4q, 2C(CH₃)₂), 38.2 (t, C-3), 68.0 (d, C-5'), 70.1, 70.4, 70.5 (3d, C-2', C-3', C-4'), 76.2 (d, C-2), 96.1 (d, C-1'), 107.3 (d, C-5), 108.7, 109.4 (2s, 2C(CH₃)₂), 162.1 (d, C-6), 191.9 (C=O).

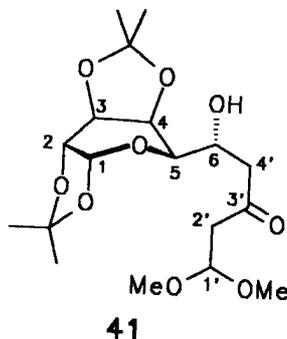
Kristallstrukturdaten ($C_{16}H_{22}O_7$)⁴⁷: $M_r = 326.35$, monoklin, P 21,
 $a = 9.023(3) \text{ \AA}$, $b = 10.196(2) \text{ \AA}$,
 $c = 9.706(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 110.21(3)^\circ$,
 $\gamma = 90^\circ$, $V = 838.0(4) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$,
 $D(\text{calc.}) = 1.293 \text{ g/cm}^3$, $F(000) 348 e^-$,
 $\mu(\text{Mo}_{k\alpha}) = 1.0 \text{ cm}^{-1}$.

Die Intensitätsmessung erfolgte bei 300 K. 2601 Reflexe wurden beobachtet. Davon waren 1724 Reflexe mit $F_o > 4.0 \sigma(F_o)$. Die Strukturbestimmung erfolgte nach der direkten Methode (SHELXS 86). $R(I) = 0.0376$.

Tabelle 9: Atomkoordinaten und isotrope thermische Parameter [\AA^2]

Atom	x	y	z	U_{eq}
O(1)	0.0982(2)	0.0639(2)	0.78522(18)	0.0574(8)
O(1')	0.29593(18)	0.28139(19)	0.39672(16)	0.0475(6)
O(2')	0.41366(17)	0.08296(16)	0.44822(14)	0.0419(6)
O(3')	0.67142(15)	0.1753(2)	0.80992(16)	0.0537(7)
O(4)	-0.1680(2)	0.2823(3)	0.4334(2)	0.0868(9)
O(4')	0.48227(17)	0.1526(2)	0.91065(14)	0.0576(7)
O(5')	0.31718(16)	0.29323(17)	0.64217(14)	0.0376(6)
C(1')	0.4011(2)	0.2898(3)	0.5438(2)	0.0356(8)
C(2)	0.1539(3)	0.1911(3)	0.7582(2)	0.0432(10)
C(2')	0.5070(2)	0.1694(3)	0.5607(2)	0.0388(9)
C(3)	0.0172(3)	0.2793(3)	0.6776(3)	0.0478(10)
C(3')	0.5515(2)	0.1001(3)	0.7051(2)	0.0414(9)
C(4)	-0.0925(3)	0.2175(3)	0.5407(3)	0.0519(13)
C(4')	0.4186(2)	0.0925(3)	0.7706(2)	0.0392(9)
C(5)	-0.1080(3)	0.0788(3)	0.5511(3)	0.0578(13)
C(5')	0.2716(2)	0.1670(3)	0.6779(2)	0.0335(8)
C(6)	-0.0205(4)	0.0144(3)	0.6715(4)	0.0642(14)
C(6')	0.3245(3)	0.1640(3)	0.3292(2)	0.0426(9)
C(7')	0.4165(3)	0.1959(3)	0.2305(2)	0.0661(13)
C(8')	0.1702(3)	0.0959(3)	0.2483(3)	0.0772(13)
C(9')	0.6491(3)	0.1642(3)	0.9467(2)	0.0511(10)
C(10')	0.7054(3)	0.2872(4)	1.0314(3)	0.0783(13)
C(11')	0.7309(3)	0.0420(3)	1.0286(3)	0.0812(14)'

(6*R*)-1,2;3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-(1',1'-dimethoxy-butan-3'-on-4'-yl)- α -*D*-galactopyranose (**41**):



DC: $R_f = 0.18$ (PE:EE = 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: -37.5° ($c = 0.4$, CHCl_3).

IR (Film): 3490s (OH), 2980s, 2925s, 2825s, 1710s (C=O), 1372s (O-CH₃).

MS: 375 [(M-CH₃)⁺], 3%; 327, 76%; 311, 56%; 282, 26%; 269, 38%; 243, 100%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.33, 1.37, 1.45, 1.52 (4s, 12H, 2C(CH₃)₂), 2.64 (dd, $J_1 = 18$, $J_2 = 8$, 1H, 4'-H), 2.78 (d, $J = 6$, 2H, 2'-H₂), 2.98 (dd, $J_1 = 18$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 3.31 (d, $J = 5$, 1H, OH), 3.35 (s, 6H, 2OCH₃), 3.61 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 2$, 1H, 5-H), 4.21 (m, 1H, 6-H), 4.31 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 3$, 1H, 2-H), 4.48 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 4-H), 4.62 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3-H), 4.82 (t, $J = 6$, 1H, 1'-H), 5.50 (d, $J = 5$, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.3, 24.9, 25.9 (3q, 2C(CH₃)₂), 46.6, 47.2 (2t, C-2', C-4'), 53.6, 53.7 (2q, 2 OCH₃), 66.1 (d, C-6), 69.1 (d, C-5), 70.2, 70.6, 70.7 (3d, C-2, C-3, C-4), 96.3 (d, C-1), 101.0 (d, C-1'), 108.6, 109.2 (2s, 2C(CH₃)₂), 208.8 (C=O).

2.16. BF₃-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von 13 mit 22

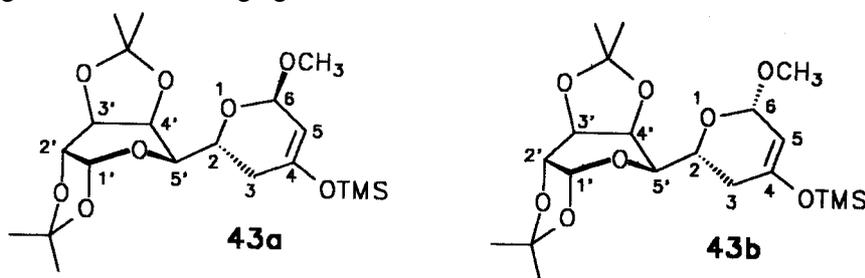
Zu einer Lösung von 1.00 g (3.88 mmol) Aldehyd **22** und 895 μ l (4.66 mmol) Dien **13** in 40 ml abs. Ether tropft man bei -78°C unter Stickstoff 582 μ l (4.66 mmol) BF₃-Diethyletherat. Nach 4 h wird die Reaktionsmischung bei -78°C mit 3 ml Methanol und 6 ml Triethylamin gequenchet und anschließend auf Raumtemp. erwärmt. Hierauf versetzt man mit 100 ml Ether filtriert über Celite und wäscht noch dreimal mit 20 ml Ether. Nach dem Trocknen des Filtrates (MgSO₄), Entfernen der flüchtigen Komponenten i. Vak. und Kieselgel-Chromatographie (PE:EE 2:1→1:2) erhält man 1.02 g (81%) des Dihydropyranons **39** sowie 91 mg (6%) des Dimethylacetals **41**.

2.17. ZnCl₂-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von 13 mit 22

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.88 mmol) Aldehyd **22** und 895 μ l (4.66 mmol) Dien **13** in 40 ml abs. Tetrahydrofuran gibt bei Raumtemp. unter Stickstoff 635 mg (4.66 mmol) wasserfreies Zinkchlorid. Nach 24 h wird die Reaktionsmischung mit 3 ml Methanol und 6 ml Triethylamin gequenchet. Hierauf versetzt man mit 100 ml Ether filtriert über Celite und wäscht noch dreimal mit 20 ml Ether. Nach dem Trocknen des Filtrates (MgSO₄), Entfernen der flüchtigen Komponenten i. Vak. und Kieselgel-Chromatographie (PE:EE 2:1→1:2) erhält man 847 mg (61%) eines 1.1:1.0-Gemisches aus **38a** und **38b**, 190 mg (15%) des Dihydropyranons **39**, 117 mg (7%) des Trimethylsilyl ethers **40** sowie 106 mg (7%) des Dimethylacetals **41**.

2.18. Isolierung der Primäraddukte 43a und 43b

Zur Darstellung der Cycloaddukte wird ein Zehntel des Ansatzes 2.17. verwendet. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemp. wird zur Abtrennung des Zinkchlorids rasch durch Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die Mischung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Neben Spuren des Dihydropyranons **39** (6%) und des Trimethylsilyl ethers **40** (14%) sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Silylenolether **43a** und **43b** im Verhältnis 1.1:1.0 deutlich zu erkennen. Da das Gemisch vermessen wird, können aufgrund von Überlagerungen bei einigen Signalen nicht die Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstanten angegeben werden.



(2R,6R)-2-[(5R)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden- β -L-arabinos-5'-yl]-6-methoxy-4-trimethylsilyloxy-2,3-dihydro-6H-pyran (**43a**):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.20 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.32, 1.44, 1.52 (3s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (dd, 2H, 3- H_2), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 2$, 1H, 5'-H), 4.28 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 3$, 1H, 2'-H), 4.48 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 4.60 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 4.76 (d, $J = 1$, 1H, 5-H), 5.15 (d, $J = 1$, 1H, 6-H), 5.50 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H).

(2R,6S)-2-[(5R)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden- β -L-arabinos-5'-yl]-6-methoxy-4-trimethylsilyloxy-2,3-dihydro-6H-pyran (**43b**):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.20 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.32, 1.44, 1.52 (3s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.40 (dd, 2H, 3- H_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 2$, 1H, 5'-H), 4.28 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 3$, 1H, 2'-H), 4.48 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 4.60 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 4.85 (d, $J = 1$, 1H, 5-H), 4.98 (d, $J = 1$, 1H, 6-H), 5.50 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H).

2.19. Cyclisierung von **22** mit *Danishesky*-Dien (**13**) unter Zinkchlorid-Katalyse und anschließende Natriummethanolat-Aufarbeitung; 10 g Ansatz

In einem 1-l-Zweihalskolben mit Tropftrichter löst man unter Stickstoff 5.28 g (38.8 mmol) Zinkchlorid in 300 ml abs. THF und tropft nacheinander eine Lösung von 10 g (38.8 mmol) Aldehyd **22** in 50 ml abs. THF und 9.9 g (58.2 mmol) Dien **13** in 50 ml abs. THF hinzu. Man rührt 24 h bei 25°C und tropft hierauf bei 0°C eine Lösung von 20 ml 30% NaOMe/MeOH-Lösung in 130 ml MeOH innerhalb von 5 Minuten hinzu. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. verdünnt man die orangefarbene Lösung mit 1.2 l Ether und fügt 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung zur Reaktionsmischung. Die Suspension wird über Celite filtriert und der Niederschlag dreimal mit 100 ml Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden noch dreimal mit jeweils 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Chromatographie an Kieselgel (PE:Et₂O 1:1→1:4) liefert 10.00 g (72%) eines **38a,b**-Gemisches (7:1), 1.01 g (8%) Dihydropyranon **39** sowie 2.12 g (14%) des Dimethylacetals **41**.

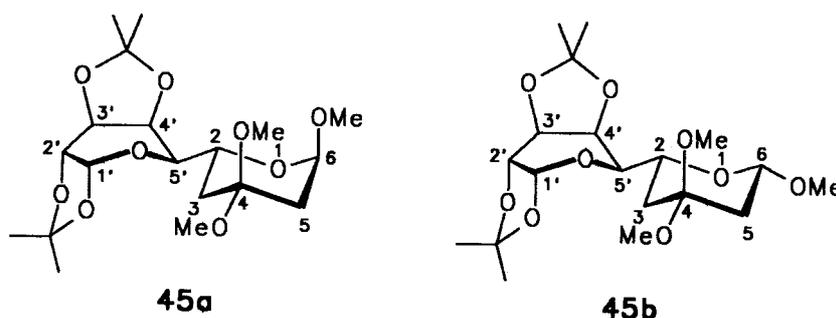
2.20. Methanolat-Addition an das Dihydropyranon **39**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.80 g (5.52 mmol) **39** in 50 ml Methanol gibt man in kleinen Portionen 800 mg einer 60%igen Natriumhydrid/Mineralöl-Dispersion. Man rührt noch 5 min bei Raumtemp., neutralisiert mit 2N Salzsäure, entfernt das Methanol i. Vak, nimmt in 150 ml Essigester auf, wäscht dreimal mit 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird ein Rohprodukt-¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Das Rohprodukt-Spektrum zeigt die Ketone **38a,b** im Verhältnis 7:1. Nach ¹H-NMR liegt ein Gemisch aus 93% **38a,b** und 7% **39** vor. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (PE:Et₂O = 1:1) liefert 1.60 g (81%) **38a,b** und 180 mg (10%) Edukt **39**.

2.21. Säurekatalysierte Cyclisierung von **41** in Methanol

Eine Lösung von 2.90 g (7.44 mmol) des Dimethylacetals **41** in 80 ml abs. Methanol wird mit 100 mg (0.53 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Hydrat versetzt und 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit 2N NaOH engt man i. Vak. zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (PE:EE = 2:1). Man erhält 2.58 g (86%) eines chromatographisch nicht trennbaren Gemisches von **45a** und **45b** (1.0:1.4).

(*2R,6R*)-2-[(*5'R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden- β -*L*-arabinos-5'-yl]-4,4,6-trimethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (**45a**) und (*2R,6S*)-2-[(*5'R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden- β -*L*-arabinos-5'-yl]-4,4,6-trimethoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (**45b**):



DC: $R_f = 0.55$ (PE:EE = 1:1).

MS: 389 [(M-CH₃)⁺], 23%; 373, 14%; 341, 11%; 255, 13%; 117, 44%; 100, 23%; 84, 26%; 75, 100%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.32, 1.34, 1.44, 1.45, 1.50, 1.52 (6s, 4C(CH₃)₂), 2.22, 2.40 (m, 2H, 3-H, 5-H), 3.17, 3.20, 3.21, 3.22 (4s, OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃, **45a**), 3.51 (s, 3H, OCH₃, **45b**), 3.84 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 5'-H), 4.09 (ddd, 1H, 2-H), 4.29 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2'-H), 4.44 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 4'-H), 4.52 (dd, $J_1 = 10$, $J_2 = 1$, 1H, 6-H, **45b**), 4.59 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 4.81 (d, $J = 4$, 1H, 6-H, **45a**), 5.51 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.3, 24.9, 26.0, 26.1 (4q, 4C(CH₃)₂), 35.6, 35.7, 36.3, 38.8 (4t, C-3, C-5), 47.1, 47.5, 47.7, 48.3 (4q, 4OCH₃), 55.0 (q, anom. OCH₃, **45a**), 56.2 (q, anom. OCH₃, **45b**), 64.4, 68.9 (2d, 2C-2), 69.7, 70.1, 70.2, 70.4, 70.5, 70.9 (6d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.2 (2d, 2C-1'), 97.5 (s, C(OCH₃)₂), 98.2 (d, C-6, **45a**), 99.5 (s, C(OCH₃)₂), 100.6 (d, C-6, **45b**), 108.3, 108.4, 108.8 (3s, 4C(CH₃)₂).

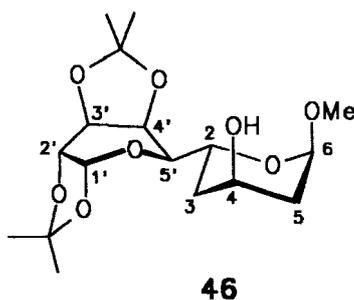
2.22. Säurekatalysierte Cyclisierung von **41** in Aceton

Eine Lösung von 1.40 g (3.59 mmol) des Dimethylacetals **41** in 100 ml abs. Methanol wird mit 100 mg (0.53 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Hydrat versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisation mit 2N NaOH engt man i. Vak. zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (PE:Et₂O = 1:1). Man erhält 476 mg (37%) eines chromatographisch nicht trennbaren Gemisches aus **38a** und **38b** (1.0:1.2), sowie 597 mg (51%) des Dihydropyranons **39**.

2.23. L-Selektid Reduktion des Anomerengemisches 38a,b

Zu einer Lösung von 4.32 g (12 mmol) Ketongemisch (**38a:38b** = 7:1) in 150 ml abs. THF gibt man unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C innerhalb von 30 min 40 ml (40 mmol) einer 1M L-Selektid-Lösung in THF und rührt 4 h. Anschließend versetzt man mit 10 ml Aceton rührt 10 min, erwärmt auf Raumtemp., versetzt mit 100 ml Ether und quencht mit 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung. Nach Flashchromatographie ($\text{Et}_2\text{O:PE} = 3:1$) erhält man 3.59 g (95% bezogen auf **38a**) **46**, 169 mg (31% bezogen auf **38b**) **48** und 338 mg (63% bezogen auf **38b**) **49**.

(*2R,4S,6R*)-2-[(*5'R*)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden- β -L-arabinopyranos-5'-yl]-4-hydroxy-6-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (**46**):



DC: $R_f = 0.32$ ($\text{Et}_2\text{O:PE} = 6:1$).

$[\alpha]_D^{20}$: -100° ($c = 0.25$, CHCl_3).

Schmp.: 82°C (*n*-Hexan).

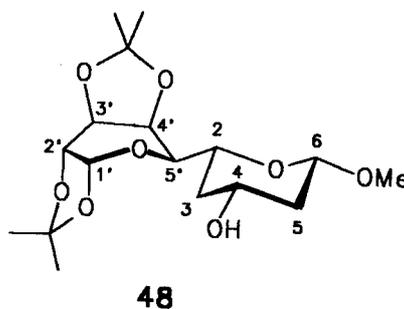
IR (KBr): 3540s (OH), 2980s, 2930s, 2890s, 2825m, 1450m, 1370s.

MS: 345 [(M-CH₃)⁺], 36%; 327, 38%; 311, 100%; 253, 24%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.33, 1.45, 1.53 (3s, 12H, 2C(CH₃)₂), 1.44 (ddd, J₁ = 14, J₂ = 9, J₃ = 3, 1H, 3-H), 1.83 (ddd, J₁ = 14, J₂ = 3, J₃ = 3, 1H, 5-H), 1.94 (ddd, J₁ = 14, J₂ = 2, J₃ = 1, 1H, 3-H), 2.19 (ddd, J₁ = 14, J₂ = 3, J₃ = 1, 1H, 5-H), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (d, J = 10, 1H, OH), 3.65 (dd, J₁ = 9, J₂ = 1, 1H, 5'-H), 4.06 (m, 1H, 4-H), 4.23 (ddd, J₁ = 9, J₂ = 9, J₃ = 2, 1H, 2-H), 4.30 (dd, J₁ = 5, J₂ = 2, 1H, 2'-H), 4.43 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H, 4'-H), 4.59 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H, 3'-H), 4.85 (dd, J₁ = 3, J₂ = 1, 1H, 6-H), 5.52 (d, J = 5, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.4, 24.9, 26.0, 26.1 (4q, 2C(CH₃)₂), 35.3, 35.4 (2t, C-3, C-5), 55.0 (q, OCH₃), 61.0, 63.6 (2d, C-2, C-4), 70.1, 70.2, 70.5, 70.8 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.2 (d, C-1'), 99.0 (d, C-6), 108.3, 108.8 (2s, 2C(CH₃)₂).

(2R,4R,6S)-2-[(5'R)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden-β-L-arabinopyranos-5'-yl]-4-hydroxy-6-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran (48):



DC: R_f = 0.17 (Et₂O:PE = 6:1).

[α]_D²⁰: -25° (c = 0.37, CHCl₃).

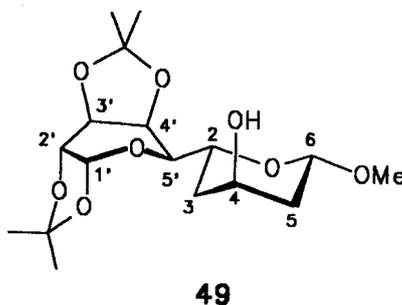
IR (Film): 3420vs (OH), 2980s, 2920s, 2870s, 2822m, 1450m, 1370s.

MS: 345 [(M-CH₃)⁺], 36%; 327, 16%; 311, 100%; 253, 46%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.17 (ddd, $J_1 = J_2 = J_3 = 11$, 1H, 5-H_{ax}), 1.36 (ddd, $J_1 = J_2 = J_3 = 11$, 1H, 3-H_{ax}), 1.32, 1.34, 1.45, 1.52 (4s, 12H, 2C(CH₃)₂), 1.92 (bs, 1H, OH), 2.20 (ddd, $J_1 = 11$, $J_2 = J_3 = 2$, 1H, 5-H_{eq}), 2.31 (ddd, $J_1 = 11$, $J_2 = J_3 = 2$, 1H, 3-H_{eq}), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (ddd, $J_1 = J_2 = 9$, $J_3 = 2$, 1H, 2-H), 3.75 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 1$, 1H, 5'-H), 3.86 (m, 1H, 4-H), 4.28 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2'-H), 4.37 (dd, $J_1 = 10$, $J_2 = 2$, 1H, 6-H), 4.47 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 1H, 4'-H), 4.58 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 5.51 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.2, 25.0, 26.0, 26.1 (4q, 2C(CH₃)₂), 38.0, 40.8 (2t, C-3, C-5), 56.3 (q, OCH₃), 66.6, 69.4 (2d, C-2, C-4), 69.8, 70.1, 70.5, 71.0 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.3 (d, C-1'), 101.3 (d, C-6), 108.6, 108.9 (2s, 2C(CH₃)₂).

(2*R*,4*S*,6*S*)-2-[(5'*R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden-β-*L*-arabinopyranos-5'-yl]-4-hydroxy-6-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (**49**):



DC: $R_f = 0.23$ (Et₂O:PE = 6:1).

[α]_D²⁰: -22° (c = 0.24, CHCl₃).

IR (Film): 3440vs (OH), 2980s, 2920s, 2870s, 2822m, 1450m, 1370s.

MS: 345 [(M-CH₃)⁺], 28%; 327, 21%; 311, 100%; 253, 34%.

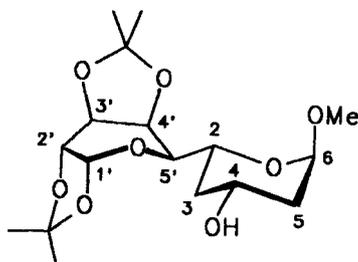
¹H-NMR (CDCl₃): 1.31, 1.34, 1.45, 1.51 (4s, 12H, 2C(CH₃)₂), 1.59 (m, 2H, 5-H₂), 1.95 (ddd, J₁ = 14, J₂ = 9, J₃ = 1, 2H, 3-H₂), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (dd, J₁ = 9, J₂ = 1, 1H, 5'-H), 4.12 (ddd, J₁ = 11, J₂ = 9, J₃ = 1, 1H, 2-H), 4.28 (dd, J₁ = 5, J₂ = 2, 1H, 2'-H), 4.35 (m, 1H, 4-H), 4.47 (dd, J₁ = 8, J₂ = 1, 1H, 4'-H), 4.57 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H, 3'-H), 4.78 (dd, J₁ = J₂ = 1, 1H, 6-H), 5.50 (d, J = 5, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.2, 24.9, 26.0, 26.1 (4q, 2C(CH₃)₂), 35.8, 38.1 (2t, C-3, C-5), 56.1 (q, OCH₃), 65.1, 67.9 (2d, C-2, C-4), 69.9, 70.0, 70.4, 70.9 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.3 (d, C-1'), 99.4 (d, C-6), 108.5, 108.9 (2s, 2C(CH₃)₂).

2.24. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von **38a,b**

Zu einer Suspension von 100 mg (2.64 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml abs. THF, tropft man bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 500 mg (1.40 mmol) des Gemisches **38a,b** (**38a**:**38b** = 1.1:1.0) in 15 ml abs THF. Man rührt noch 4 h, hydrolysiert vorsichtig mit 10 ml Eiswasser und löst den entstandenen Niederschlag mit 2N NaOH. Anschließend extrahiert man viermal mit 20 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen (MgSO₄) und dampft die vereinigten organischen Phasen i. Vak. ein. Säulenchromatographie an Flashgel (Et₂O:PE = 3:1) liefert 210 mg (80% bezogen auf **38a**) **46**, 42 mg (16% bezogen auf **38a**) **47**, 205 mg (85% bezogen auf **38b**) **48** sowie 27 mg (11% bezogen auf **38b**) **49**.

(2*R*,4*R*,6*R*)-2-[(5'*R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden-β-*L*-arabinopyranos-5'-yl]-4-hydroxy-6-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (**47**):

**47**

DC: $R_f = 0.20$ (Et₂O:PE = 6:1).

[α]_D²⁰: -83° (c = 0.36, CHCl₃).

IR (Film): 3437vs (OH), 2980s, 2920s, 2870s, 2822m, 1450m, 1370s.

MS: 345 [(M-CH₃)⁺], 15%; 327, 29%; 311, 100%; 253, 41%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.21, 1.50 (m, 2H, 3-H_{ax}, 5-H_{ax}), 1.33, 1.44, 1.53 (3s, 12H, 2C(CH₃)₂), 2.08 (ddd, J₁ = 13, J₂ = J₃ = 4, 1H, 3-H_{eq}), 2.28 (m, 1H, OH), 2.35 (ddd, J₁ = 13, J₂ = J₃ = 2, 1H, 5-H_{eq}), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (dd, J₁ = 11, J₂ = 1, 1H, 5'-H), 3.91 (ddd, J₁ = J₂ = 11, J₃ = 1, 1H, 2-H), 4.09 (m, 1H, 4-H), 4.29 (dd, J₁ = 5, J₂ = 2, 1H, 2'-H), 4.43 (dd, J₁ = 8, J₂ = 1, 1H, 4'-H), 4.59 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H, 3'-H), 4.84 (dd, J₁ = J₂ = 1, 1H, 6-H), 5.52 (d, J = 5, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.3, 24.9, 25.9, 26.0 (4q, 2C(CH₃)₂), 38.2, 39.2 (2t, C-3, C-5), 54.5 (q, OCH₃), 63.3, 65.1 (2d, C-2, C-4), 69.9, 70.0, 70.4, 70.7 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 96.1 (d, C-1'), 98.9 (d, C-6), 108.4, 108.7 (2s, 2C(CH₃)₂).

2.25. Natriumborhydrid-Reduktionen von 38a,b in Methanol und *i*-Propanol

Bei 0°C tropft man zu einer Lösung von 500 mg (1.40 mmol) des Gemisches **38a,b** (**38a:38b** =1.1:1.0) in 10 ml Methanol bzw. *i*-Propanol eine Lösung von 600 mg Natriumborhydrid (15.87 mmol) in 15 ml Methanol bzw. *i*-Propanol. Man rührt noch 4 h, hydrolysiert mit 30 ml ges. NH₄Cl-Lösung und extrahiert viermal mit 30 ml Methylenchlorid. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wird filtriert und die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie an Flashgel (Et₂O:PE = 3:1) liefert die in Tabelle 10 angegebenen Ausbeuten.

Tab. 10: Ausbeuten (mg/%) der Alkohole **46**, **47** (% bezogen auf **38a**) sowie **48** und **49** (% bezogen auf **38b**):

	46	47	48	49
NaBH ₄ /MeOH	226/86	24/9	171/71	58/24
NaBH ₄ / <i>i</i> -PrOH	239/91	16/6	157/65	77/32

2.26. Herstellung einer Aluminiumhydrid-Lösung nach Lit.⁴⁸⁾

In einem 50 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler werden unter Stickstoff 455 mg (12 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml abs. THF vorgelegt. Zu dieser Suspension tropft man vorsichtig unter Rühren 610 mg (6 mmol) 95-98%ige H₂SO₄. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp. und läßt dann solange stehen, bis sich das Lithiumsulfat abgesetzt hat. Die klare überstehende Lösung wird hierauf mit einer Spritze abgezogen und kann unmittelbar zur Reaktion eingesetzt werden. Der Gehalt der Lösung an AlH₃ ist ca. 0.5 mol/l.

2.27. Alan-Reduktion von 38a,b

Bei -20°C werden unter Stickstoff 500 mg (1.40 mmol) des Gemisches **38a,b** (**38a:38b** = 1.1:1.0) in 15 ml abs. THF vorgelegt. Anschließend tropft man langsam 19 ml (ca. 9.5 mmol) einer ca. 0.5M AlH₃-THF-Lösung dazu. Nach 1 h bei -20°C rührt man noch 4 h bei -0°C und hydrolisiert hierauf vorsichtig mit 30 ml Eiswasser. Nachdem man den Niederschlag mit 2N NaOH aufgelöst hat, erwärmt man auf Raumtemp., extrahiert viermal mit 30 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, filtriert und entfernt die flüchtigen Bestandteile i. Vak.. Säulenchromatographie an Flashgel (Et₂O:PE = 3:1) liefert 176 mg **46** (67% bezogen auf **38a**), 71 mg **47** (27% bezogen auf **38a**) sowie 227 mg **48** (94% bezogen auf **38b**).

2.28. Boran-Reduktion von 38a,b

Bei 0°C werden unter Stickstoff 500 mg (1.40 mmol) des Gemisches **38a,b** (**38a:38b** = 1.1:1.0) in 30 ml abs. Methylenchlorid vorgelegt. Anschließend tropft man langsam 15 ml (15.0 mmol) einer 1M BH₃-THF-Lösung dazu. Nach 16 h hydrolisiert man vorsichtig mit 20 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung und erwärmt auf Raumtemp.. Danach extrahiert man viermal mit 30 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, filtriert und entfernt die flüchtigen Bestandteile i. Vak.. Säulenchromatographie an Flashgel (Et₂O:PE = 3:1) liefert 142 mg **46** (54% bezogen auf **38a**), 108 mg **47** (41% bezogen auf **38a**) sowie 229 mg **48** (95% bezogen auf **38b**).

2.29. Versuche zur selektiven Entacetalisierung von **46**

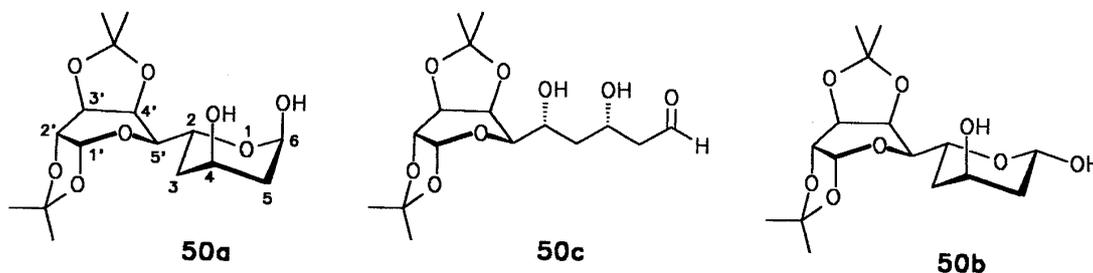
2.29.1. Versuch der Umsetzung von **46** mit LiI in DMF

Eine Lösung von 50 mg (0.14 mmol) **46** und 25 mg Lithiumiodid (0.19 mmol) in 5 ml abs. Dimethylformamid wird zunächst 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend erhitzt man noch 4 h bei 160°C unter Rückfluß. Nach DC findet keine Reaktion statt. Das Edukt **46** kann durch Extraktion zurückgewonnen werden.

2.29.2. Reaktion von **46** mit KI/18-Krone-6 unter BCl₃-Katalyse

Zu einer Suspension von 160 mg (0.96 mmol) Kaliumiodid in 30 ml abs. Methylenchlorid gibt man 320 mg (1.21 mmol) 18-Krone-6. Nachdem sich das Kaliumiodid aufgelöst hat, gibt man eine Lösung von 324 mg (0.90 mmol) **46** in 10 ml abs. Methylenchlorid dazu und rührt 16 h bei Raumtemp.. Da nach DC keine Reaktion stattfindet, wird auf -50° abgekühlt und unter Rühren mit 2.44 ml (1.00 mmol) einer 0.41M Bortrichlorid-Methylenchlorid-Lösung versetzt. Nach 30 min wird die klare Reaktionsmischung mit 30 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung gequench und auf Raumtemp. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige viermal mit 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Anschließend filtriert man, entfernt die flüchtigen Bestandteile i. Vak. und chromatographiert an Kieselgel (Et₂O). Es können 202 mg (65%) des Diols **50** isoliert werden.

(2*R*,4*S*,6*RS*)-2-[(5'*R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden-β-*L*-arabinopyranos-5-yl]-4,6-dihydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (**50**):



DC: $R_f = 0.23$ (Et₂O).

[α]_D²⁰: -75° (c = 1.0, CHCl₃; eine Stunde nach dem Lösen).

IR (Film): 3430vs (OH), 2980s, 2930s, 2900s, 1450m, 1370s.

MS: 331 [(M-CH₃)⁺], 58%; 313, 21%; 113, 61%; 100, 100%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.25, 1.32, 1.36, 1.47, 1.53 (5s, C(CH₃)₂), 1.82 (dt, J₁ = 15, J₂ = 4, 1H, 3/5-H), 2.00 (brd, J = 15, 1H, 3/5-H), 2.21 (brdd, J₁ = 15, J₂ = 3, 1H, 3/5-H), 3.04 (bs, 1H, OH), 3.47 (bs, 1H, OH), 3.68 (dd, J₁ = 9, J₂ = 1, 1H, 5'-H), 3.72 (dd, J₁ = 9, J₂ = 1, 1H, 5'-H), 4.07 (ddd, J₁ = J₂ = 9, J₃ = 2, 1H, 2-H), 4.17 (ddd, J₁ = J₂ = 9, J₃ = 2, 1H, 2-H), 4.26 (m, 4-H), 4.31 (dd, J₁ = 5, J₂ = 2, 1H, 2'-H), 4.38 (m, 4-H), 4.42 (dd, J₁ = 8, J₂ = 1, 1H, 4'-H), 4.48 (dd, J₁ = 8, J₂ = 1, 1H, 4'-H), 4.62 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H, 3'-H), 5.26 (brd, J = 9, 1H, 6-H von **50a**), 5.34 (bs, 1H, 6-H von **50b**), 5.53 (d, J = 5, 1H, 1'-H), 9.84 (dd, J₁ = J₂ = 3, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.6, 24.9, 25.0, 26.1 (4q, C(CH₃)₂), 35.1, 35.4, 39.2 (3t, C-3, C-5), 61.0, 64.5, 65.0, 68.1 (4d, C-2, C-4), 69.9, 70.1, 70.4, 70.6, 70.8 (5d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 92.4 (d, C-6 von **50b**), 92.8 (d, C-6 von **50a**), 96.4 (d, C-1'), 108.5, 109.1, 109.2 (3s, C(CH₃)₂).

2.29.3. Entacetalisierung von 46 mit Bortrichlorid

Eine Lösung von 360 mg (1.00 mmol) **46** in 20 ml abs. Methylenchlorid wird auf -50°C abgekühlt und mit 2.93 ml (1.20 mmol) einer 0.41M Bortrichlorid-Methylenchlorid-Lösung versetzt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der noch 30 min bei -50°C gerührt wird. Anschließend tropft man 30 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung hinzu und erwärmt auf Raumtemp.. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige viermal mit 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und anschließend an Kieselgel chromatographiert (Et_2O). Es können 211 mg (61%) des Diols **50** isoliert werden.

2.29.4. Reaktion von 46 mit FeCl_3 in wässrigem *i*-Propanol

Zu einer Lösung von 100 mg (0.27 mmol) **46** in 10 ml 50% *i*-Propanol gibt man 81 mg (0.30 mmol) Eisen(III)-chlorid Hexahydrat und rührt 24 h bei Raumtemp.. Die DC-Kontrolle während der ganzen Reaktionszeit zeigt als Hauptkomponente nicht umgesetztes **46** neben geringen Mengen **50**.

2.29.5. Reaktion von 46 mit Oxalsäure in wässrigem Aceton

Zu einer Lösung von 100 mg (0.27 mmol) **46** in 10 ml 90% Aceton gibt man eine Spatelspitze Oxalsäure und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Die DC-Kontrolle zeigt das gleiche Resultat wie unter 2.29.3. beschrieben.

2.29.6. Reaktion von 46 mit *p*-Toluolsulfonsäure in wässrigem Aceton

Die Reaktion wird unter analogen Bedingungen, wie unter 2.29.4. aufgeführt, vollzogen. Statt einer Spatelspitze Oxalsäure wird *p*-Toluolsulfonsäure verwendet. Das Resultat ist identisch.

2.29.7. Selektive Hydrolyse von 46 mit 2N HCl/Aceton

Eine Lösung von 1.10 g (3.05 mmol) **46** in 90 ml Aceton wird mit 10 ml 2N HCl versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend neutralisiert man mit 2N NaOH, sättigt die Lösung mit festem Kochsalz, versetzt mit 100 ml Essigester und trennt die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O) ergibt 908 mg (86%) Diol **50**.

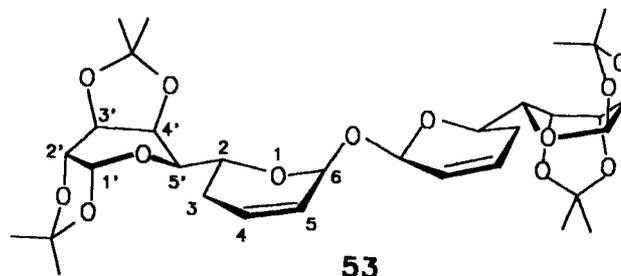
2.30. Versuch der Umsetzung von 50 mit ZnCl₂ bzw. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in Aceton

Zu einer Lösung von 10 mg (0.03 mmol) **50** in 1 ml abs. Aceton gibt man 2 Kugeln Molekularsieb 4 Å und eine Spatelspitze Zinkchlorid bzw. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat und rührt 2 d bei Raumtemp.. Nach DC-Kontrolle findet bei keinem der beiden Ansätze eine Reaktion statt.

2.31. Säurekatalysierte Dimerisierung von 50

Eine Lösung von 224 mg (0.65 mmol) **50** in 22 ml abs. Aceton versetzt man mit 80 mg (0.42 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat sowie 5 Kugeln Molekularsieb 4 Å und rührt 24 h bei Raumtemp.. Hierauf neutralisiert man mit 2 ml ges. NaHCO₃-Lösung und schüttelt mit 40 ml Essigester. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit 5 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie an Flashgel (PE:EE = 4:1) ergibt 245 mg (63%) des Dimers **53** sowie 11 mg (5%) Methylglycosid **54**.

Bis-{(2R)-2-[(5'R)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden-β-L-arabinopyranos-5'-yl]-2,3-dihydro-6H-pyran-6-yl}-ether (**53**):



Die Konfiguration an C-6, konnte bislang nicht zugeordnet werden

DC: $R_f = 0.24$ (PE:EE = 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$: -5° ($c = 0.24$, CHCl_3).

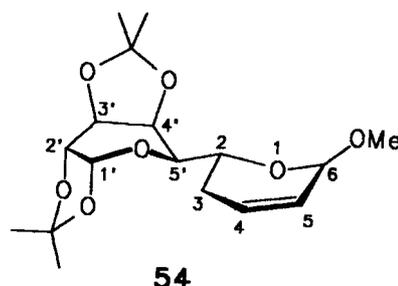
IR (Film): 3040w, 2980s, 2920s, 2870s, 2810m, 1450m, 1370s.

MS: 383, 2%; 327, 7%; 311, 100%; 253, 29%; 195, 17%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32, 1.46, 1.54 (3s, $4\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.04 (ddd, $J_1 = 15$, $J_2 = 9$, $J_3 = 1$, 1H, 3-H), 2.32 (ddd, $J_1 = 15$, $J_2 = J_3 = 3$, 1H, 3-H), 3.69 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 1$, 1H, 5'-H), 4.22 (ddd, $J_1 = J_2 = 9$, $J_3 = 2$, 1H, 2-H), 4.32 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2'-H), 4.48 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 1H, 4'-H), 4.61 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 5.52 (d, $J = 5$, 2H, 6-H und 1'-H), 5.74 (d, $J = 10$, 1H, 5-H); 6.07 (m, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 24.5, 24.9, 26.1 (3q, $4\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 (t, C-3), 64.2, (d, C-2), 70.1, 70.2, 70.4, 70.8 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 89.0 (d, C-6), 96.2 (d, C-1'), 108.5, 108.9 (2s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.5 (d, C-5), 128.8 (d, C-4).

(2*R*)-2-[(5'*R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden-β-*L*-arabinopyranos-5'-yl]-6-methoxy-2,3-dihydro-6*H*-pyran (**54**):



Die Konfiguration an C-6, konnte bislang nicht zugeordnet werden

DC: $R_f = 0.33$ (PE:EE = 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$: -49° ($c = 0.27$, CHCl_3).

IR (Film): 3040w, 2980s, 2920s, 2890s, 2810m, 1450m, 1370s.

MS: 342 [M^+], 5%; 327 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$], 48%; 311, 22%; 229, 35%; 171, 49%; 113, 79%, 100, 65%; 81, 60%; 71, 100%.

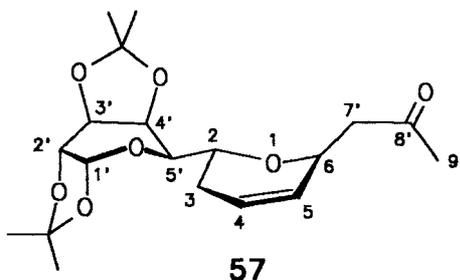
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.34, 1.45, 1.54 (3s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.02 (ddd, $J_1 = 15$, $J_2 = 9$, $J_3 = 1$, 1H, 3-H), 2.30 (ddd, $J_1 = 15$, $J_2 = J_3 = 3$, 1H, 3-H), 3.45 (s, OCH_3), 3.70 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 1$, 1H, 5'-H), 4.18 (ddd, $J_1 = J_2 = 9$, $J_3 = 2$, 1H, 2-H), 4.31 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2'-H), 4.48 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 1H, 4'-H), 4.61 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 4.86 (d, $J = 1$, 1H, 6-H), 5.53 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H), 5.74 (d, $J = 10$, 1H, 5-H), 6.05 (m, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 24.3, 25.0, 26.0, 26.1 (4q, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 (t, C-3), 54.8 (q, OCH_3), 64.0, (d, C-2), 70.0, 70.4, 70.5, 71.0 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 95.4 (d, C-6), 96.3 (d, C-1'), 108.4, 108.9 (2s, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 125.2 (d, C-5), 128.9 (d, C-4).

2.32. Iod-katalysierte Umsetzung von **50** mit Aceton

In einer Mischung aus 248 mg (0.72 mmol) **50** und 25 ml abs. Aceton löst man 680 mg (2.68 mmol) Iod und läßt 45 min bei Raumtemp. reagieren. Hierauf versetzt man nacheinander mit 80 ml Ether und 14 ml 2N NaOH und rührt bis zur Entfärbung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige noch viermal mit 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE: Et₂O = 1:1) ergibt 201 mg (76%) **57**.

(2R)-2-[(5'R)-1',2';3',4'-Di-O-isopropyliden-β-L-arabinopyranos-5'-yl]-6-propanon-yl-2,3-dihydro-6H-pyran (**57**):



Die Konfiguration an C-6, konnte bislang nicht zugeordnet werden

DC: $R_f = 0.28$ (PE:Et₂O = 1:1).

[α]_D²⁰: -41° (c = 0.66, CHCl₃).

IR (Film): 3040w, 2980s, 2920s, 2890s, 2810m, 1720 (C=O), 1450w, 1370s, 1055s.

MS: 368 [M⁺], 12%; 353 [(M-CH₃)⁺], 39%; 311, 10%; 137, 41%; 113, 28%; 100, 46%; 81, 100%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.31, 1.33, 1.45, 1.49 (4s, 2C(CH₃)₂), 2.02 (ddd, J₁ = 15, J₂ = 9, J₃ = 1, 1H, 3-H), 2.22 (s, 3H, 9'-H₃), 2.27 (ddd, J₁ = 15, J₂ = J₃ = 3, 1H, 3-H), 2.37 (dd, J₁ = 5, J₂ = 17, 1H, 7'-H), 2.92 (dd, J₁ = 10, J₂ = 17, 1H, 7'-H), 3.67 (dd, J₁ = 9, J₂ = 1, 1H, 5'-H), 3.87 (ddd, J₁ = J₂ = 9, J₃ = 4, 1H, 2-H), 4.28 (dd, J₁ = 5, J₂ = 2, 1H, 2'-H), 4.38 (dd, J₁ = 8, J₂ = 1, 1H, 4'-H), 4.57 (dd, J₁ = 8, J₂ = 2, 1H, 3'-H), 4.74 (m, 1H, 6-H), 5.50 (d, J = 5, 1H, 1'-H), 5.65 (d, J = 10, 1H, 5-H); 5.88 (m, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.2, 24.9, 26.0, (3q, 2C(CH₃)₂), 27.5 (t, C-3), 30.9 (q, C-9'), 46.6 (t, C-7'), 65.5 (d, C-2), 69.0, 69.2, 69.9, 70.3, 70.8 (5d, C-2', C-3', C-4', C-5', C-6), 96.2 (d, C-1'), 108.4, 108.7 (2s, 2C(CH₃)₂), 124.9 (d, C-5), 128.1 (d, C-4), 206.7 (s, C=O).

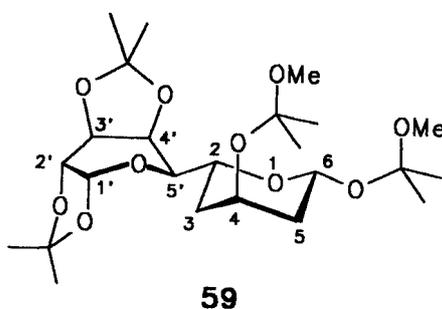
2.33. Reaktion von **50** mit **2,2-Dimethoxypropan**

Zu einer Lösung von 24 mg (0.07 mmol) **50** und 10 mg (0.04 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 2 ml abs. Methylenchlorid gibt man 0.1 ml (0.80 mmol) Dimethoxypropan und rührt 4h bei Raumtemp.. Anschließend versetzt man die Mischung mit 0.1 ml Triethylamin, rotiert i. Vak. ein und chromatographiert an Kieselgel (PE:Et₂O = 1:6). Man erhält 23 mg eines Gemisches aus **46** und **49** (**46:49** = 2:1) in einer Gesamtausbeute von 93%.

2.34. Reaktion von 50 mit 2-Methoxypropen

Zu einer Lösung von 174 mg (0.49 mmol) Diol **50** und 43 mg (0.17 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in 16 ml abs. Methylenchlorid tropft man 200 μ l (2.09 mmol) Methoxypropen und rührt 4 h bei Raumtemp.. Anschließend entfernt man die flüchtigen Bestandteile i. Vak. und chromatographiert an Kieselgel (PE: EE = 2:1; 1% NEt₃). Man erhält 192 mg (81%) **59**.

(2*R*,4*S*,6*S*)-2-[(5'*R*)-1',2';3',4'-Di-*O*-isopropyliden- β -*L*-arabinopyranos-5'-yl]-4,6-di-(2-methoxy-2-propyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran (**59**):



DC: $R_f = 0.55$ (PE:EE = 1:1).

$[\alpha]_D^{20}$: -10° ($c = 1.34$, CHCl₃).

IR (Film): 2980s, 2940s, 2900s, 1450m, 1380vs, 1250vs, 1200vs.

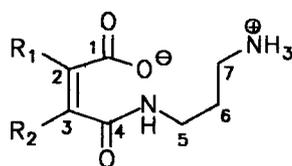
¹H-NMR (CDCl₃): 1.28, 1.30, 1.35, 1.39, 1.45, 1.50 (6s, 24H, 8CH₃), 1.62 (ddd, $J_1 = 12$, $J_2 = 9$, $J_3 = 3$, 1H, 5-H), 1.82 (ddd, $J_1 = 13$, $J_2 = J_3 = 2$, 1H, 3-H), 1.94 (ddd, $J_1 = 13$, $J_2 = 9$, $J_3 = 3$, 1H, 3-H), 3.22, 3.24 (2s, 6H, 2OCH₃), 3.68 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 1$, 1H, 5'-H), 4.09 (ddd, $J_1 = J_2 = 9$, $J_3 = 4$, 1H, 2-H), 4.25 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 2$, 1H, 2'-H), 4.31 (m, 1H, 4-H), 4.44 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1$, 1H, 4'-H), 4.54 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 1H, 3'-H), 5.23 (dd, $J_1 = 3$, $J_2 = 9$, 1H, 6-H), 5.51 (d, $J = 5$, 1H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 23.7, 24.5, 24.9, 25.1, 25.4, 25.9, 26.1(7q, 8 CH_3), 34.8, 38.6 (2t, C-3, C-5), 48.7, 49.1 (2q, 2 OCH_3), 64.8 (d, C-2), 68.7 (d, C-4), 69.6, 69.8, 69.9, 70.3, 71.0 (4d, C-2', C-3', C-4', C-5'), 91.3 (d, C-6), 96.2 (d, C-1'), 100.6, 101.2 (2s, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 108.2, 108.6 (2s, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

2.35. Umsetzung von Citraconsäureanhydrid (65) mit 1,3-Propylen-diamin 66

Zu einer Lösung von 5.6 g (50 mmol) Anhydrid **65** in 70 ml Methylenchlorid tropft man unter Rühren 4.4 g (59 mmol) Propylendiamin **66** hinzu. Man läßt noch 30 min reagieren und filtriert anschließend die Ammoniumsalze **70a,b** unter Vakuum ab. Der Niederschlag wird noch dreimal mit 10 ml Methylenchlorid gewaschen und hierauf i. Vak. getrocknet. Man erhält 9.3g (100%) des Gemisches **70a,b**.

Ammoniumsalze **70a,b**:



70a: R₁ = Me, R₂ = H

70b: R₁ = H, R₂ = Me

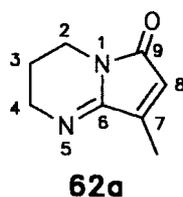
¹H-NMR (DMSO-D₆): 1.71 (m, 2H, 6-H₂), 1.77, 1.83 (2s, 6H, 2CH₃), 2.78 (m, 2H, 5-H₂), 3.11 (m, 2H, 7-H₂), 5.74 (s, 1H, 2-H), 5.86 (s, 1H, 3-H), 6.64 (br, 6H, 2NH₃⁺), 10.09, 10.22 (2m, 2H, CONH).

¹³C-NMR (DMSO-D₆): 21.5 (q), 22.6 (q), 35.8, 36.2, 36.5, 36.7, 37.1, 37.3 (6t), 43.7, 55.0 (2d), 119.4, 130.7 (2d), 137.0, 148.0 (2s), 166.2, 168.9, 170.6, 173.5 (4s, C=O).

2.36. Cyclisierung der Ammoniumsalze 70a,b

Man löst nacheinander 4.7 g (25.2 mmol) **70a,b**, 12.4 g (60 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 2.0 g (10.5 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml 1,4 Dioxan und erhitzt 26 h unter Rückfluß zum Sieden. Der entstandene gummiartige Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockene eingeeengt und in 100 ml Chloroform aufgenommen. Anschließend extrahiert man fünfmal mit 20 ml 2N HCl, verwirft die organische Phase und stellt die wäßrige Phase mit einer Lösung von 2.8 g Natriumhydroxid in 40 ml Wasser alkalisch. Hierauf extrahiert man viermal mit 50 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, filtriert und entfernt das Chloroform i. Vak.. Chromatographie an Flashgel (CHCl₃:MeOH = 30:1) liefert 189 mg (5%) **62a** sowie 378 mg (10%) **62b**.

7-Methyl-9-oxo-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5,7-dien 62a:



DC: $R_f = 0.28$ (CHCl₃: MeOH = 30:1).

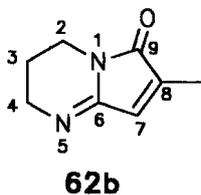
IR (Film): 3090m, 2946s, 1720s, 1656s, 1479s, 1417s, 1096s.

MS: 150 [M⁺], 100%; 122, 16%; 121, 20%; 95, 10%, 83, 48%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.89 (quin, $J = 6$, 1H, 3-H₂), 2.11(d, $J = 2$, 3H, CH₃), 3.60 (t, $J = 6$, 2H, 4-H₂), 3.72 (t, $J = 6$, 2H, 2-H₂), 6.12 (d, $J = 2$, 1H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 11.0 (q, CH₃), 20.3 (t, C-3), 36.6 (t, C-2), 46.5 (t, C-4), 124.7 (d, C-8), 147.2 (s, C-7), 155.2 (s, C-6), 169.3 (C=O).

8-Methyl-9-oxo-1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5,7-dien **62b**:



DC: $R_f = 0.20$ (CHCl_3 : MeOH = 30:1).

IR (Film): 3090m, 2946s, 1720s, 1656s, 1479s, 1417s, 1096s.

MS: 150 [M^+], 100%; 122, 16%; 121, 20%; 95, 10%, 83, 48%.

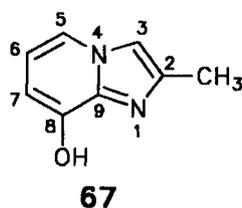
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.89 (quin, $J = 6$, 1H, 3- H_2), 2.03 (d, $J = 2$, 3H, CH_3), 3.61 (t, $J = 6$, 2H, 4- H_2), 3.73 (t, $J = 6$, 2H, 2- H_2), 6.53 (d, $J = 2$, 1H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 10.9 (q, CH_3), 20.6 (t, C-3), 36.9 (t, C-2), 46.5 (t, C-4), 129.8 (d, C-7), 140.4 (s, C-8), 153.8 (s, C-6), 170.1 (C=O).

2.37. Darstellung von 8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**67**) nach Lit.³⁹⁾

Eine Mischung von 10 g (91 mmol) 2-Amino-3-hydroxypyridin (**68**) und 8.45 g (91 mmol) Chloraceton (**69**) in 80 ml Ethanol wird 20 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Hierauf entfernt man das Ethanol i. Vak. und löst den Rückstand in 80 ml Wasser. Danach wäscht man die wäßrige Lösung viermal mit 20 ml Methylenchlorid vereinigt die organischen Phasen und extrahiert mit 10 ml Wasser. Die organischen Phasen werden verworfen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 50%iger NaOH auf pH 12 eingestellt und dreimal mit 20 ml Methylenchlorid gewaschen. Die Methylenchlorid-Extrakte werden vereinigt und mit 10 ml Wasser extrahiert. Die basische Lösung wird mit Eis gekühlt und mit 6N Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Man läßt über Nacht bei 0°C stehen und filtriert am nächsten Tag den Niederschlag ab. Er wird mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Umkristallisation aus Methanol/Dichlormethan ergibt 2.53 g (19%) **67**.

*8-Hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (**67**):*



Schmp.: 134°C; Lit.³⁹⁾: 136-137°C.

¹H-NMR (DMSO-D₆): 2.32 (s, 3H, CH₃), 5.95 (br, OH), 6.46 (d, J = 8, 1H, 7-H), 6.64 (t, J = 9, 1H, 6-H), 7.62 (s, 1H, 3-H), 7.92 (d, J = 9, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (DMSO-D₆): 14.0 (q, CH₃), 105.3, 111.5, 112.9, 118.1 (4d, C-3, C-5, C-6, C-7), 139.2, 140.7, 145.8 (3s, C-2, C-8, C-9).

2.38. Versuche zur selektiven Reduktion von 67

2.38.1. Experimente mit Wasserstoff

Es werden jeweils 148 mg (1 mmol) **67** in 10 ml Eisessig gelöst, mit 20 mg 5% Pt/C bzw. 5% Pd/C versetzt und bei Normaldruck unter Rühren 24 h bei Raumtemp. einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Es findet keine Reaktion statt.

2.38.2. Experimente mit Zinn und Zink

Zu einer Lösung von 148 mg (1 mmol) **67** in 10 ml 6M HCl bzw. 10 ml 15 % NaOH gibt man 131 mg (2 mmol) Zink bzw. 237 mg (2 mmol) Zinn und rührt 24 h bei Raumtemp.. Bei keinem der 4 Ansätze reagiert **67**.

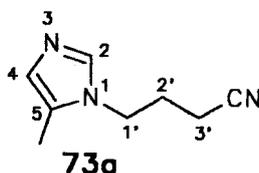
2.38.3. Experiment mit Lithium in flüssigem Ammoniak

In einem 10 ml Rundkolben werden 148 mg (1 mmol) **67** vorgelegt. Hierauf kondensiert man bei -78°C ca. 5 ml Ammoniak ein und löst darin 73 mg (1 mmol) Lithium. Man rührt noch 4 h und versetzt mit 2 ml Ethanol. Nach Aufarbeitung wird lediglich **67** zurückgewonnen.

2.39. Alkylierung von 4(5)-Methylimidazol (**71**) mit γ -Brombuttersäure-nitril **72**

Eine Lösung von 1.64 g (20 mmol) des Imidazols **71** in 4.72 ml (50 mmol) Acetanhydrid und 15 ml Benzol wird 1.5 h auf 100°C erhitzt. Anschließend läßt man auf Raumtemp. abkühlen, versetzt die Mischung mit 3.98 ml (40 mmol) 4-Brombuttersäurenitril **72** und erhitzt 16 h in einem geschlossenen Gefäß auf 160°C. Nachdem man den Ansatz auf Raumtemp. abgekühlt hat, quencht man mit 30 ml Eiswasser und rührt 1 h. Hierauf wird die wäßrige Phase dreimal mit 30 ml Chloroform gewaschen, mit 30 ml 4N NaOH alkalisch gestellt und viermal mit 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand an Flashgel chromatographiert (CHCl₃:MeOH 40:1→20:1). Man erhält 1.55 g (52%) **73a** sowie 119 mg (4%) **73b**.

1-(3'-Cyanopropyl)-5-methylimidazol (73a):



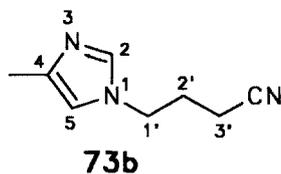
DC: $R_f = 0.13$ (CHCl₃: MeOH = 20:1).

IR (Film): 3096w, 2944m, 2246m (CN), 1563m, 1502s, 1447s, 1292m.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.09 (quin, $J = 7$, 2H, 2'-H₂), 2.22 (d, $J = 1$, 3H, CH₃), 2.36 (t, $J = 6$, 2H, 3'-H₂), 4.02 (t, $J = 7$, 2H, 4'-H₂), 6.76 (bs, 1H, 2-H), 7.43 (d, $J = 1$, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 8.61 (q, CH₃), 14.0 (t, C-3'), 26.0 (t, C-2'), 42.3 (t, C-1'), 118.2 (s, CN), 126.7 (s, C-5), 126.9 (d, C-4), 136.4 (d, C-2).

1-(3'-Cyanopropyl)-4-methylimidazol (**73b**):



DC: $R_f = 0.16$ (CHCl_3 : MeOH = 20:1).

IR (Film): 3098w, 2944m, 2247m (CN), 1563m, 1505s, 1446s, 1291m.

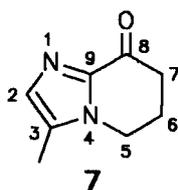
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.09 (quin, $J = 7$, 2H, $2'\text{-H}_2$), 2.21 (d, $J = 1$, 3H, CH_3), 2.31 (t, $J = 6$, 2H, $3'\text{-H}_2$), 4.04 (t, $J = 7$, 2H, $4'\text{-H}_2$), 6.65 (bs, 1H, 2-H), 7.38 (d, $J = 1$, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13.3 (q, CH_3), 14.0 (t, C-3'), 26.4 (t, C-2'), 44.5 (t, C-1'), 114.8 (d, C-5), 118.2 (s, CN), 136.0 (s, C-2), 138.7 (s, C-4).

2.40. Cyclisierung von 73a zu Sibyllimycin (7)

Unter Stickstoff werden bei -50°C innerhalb von 5 min 9.7 ml (24.25 mmol) einer 2.5M *n*-Buli-Lösung in *n*-Hexan zu einer Lösung von 1.81 g (12.13 mmol) **73a** in 40 ml abs. THF zugetropft. Die blaßgelbe Suspension wird noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit einem Wasserbad auf 20°C erwärmt. Unter kräftigem Rühren löst sich der Niederschlag nach 18 h auf. Die nun braune Lösung wird mit 40 ml Eiswasser versetzt und das Imin mit 30 ml 4N HCl hydrolysiert. Nach langsamen Zugabe von 40 ml 4N NaOH extrahiert man viermal mit 50 ml Chloroform, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach Kieselgelchromatographie (CHCl_3 : MeOH = 20:1) erhält man 1.68 g (92%) Sibyllimycin (**7**) in Form von farblosen Kristallen.

5,6,7,8-Tetrahydro-3-methyl-8-oxo-4-azaindolizidin (7):



DC: $R_f = 0.20$ (CHCl_3 :MeOH = 20:1).

Schmp.: $122-123^{\circ}\text{C}$ (Toluol).

IR (KBr): 3436w, 3094w, 3055w, 2921m, 1679s (C=O), 1537m.

MS: 150 $[\text{M}^+]$, 100%; 122, 16%, 121, 24%; 94, 22%; 57, 18%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.30 (d, $J < 1$, 3H, CH_3), 2.38 (quin, $J = 6$, 2H, 6- H_2), 2.73 (t, $J = 6$, 2H, 7- H_2), 4.07 (t, $J = 7$, 2H, 5- H_2), 7.13 (d, $J < 1$, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 9.5 (q, CH_3), 23.1 (t, C-6), 36.7 (t, C-7), 42.5 (t, C-5), 130.7 (s, C-3), 130.8 (d, C-2), 142.4 (s, C-9), 184.9 (s, C=O).

Anal.: ber. für $C_8H_{10}N_2O$ (150.18): C 63.98, H 6.71, N 18.65.
 gef.: C 64.23, H 6.65, N 18.57.

Kristallstrukturdaten ($C_8H_{10}N_2O$)⁴⁹⁾: $M_r = 150.18$, triklin, $P 1$,
 $a = 6.873(1) \text{ \AA}$, $b = 7.458(3) \text{ \AA}$,
 $c = 8.002(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 106.70(2)^\circ$,
 $\beta = 104.82(2)^\circ$, $\gamma = 93.46(2)^\circ$,
 $V = 375.8(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$,
 $D(\text{calc.}) = 1.327 \text{ Mg/m}^3$; $F(000) 160 e^-$,
 $\mu(\text{Mo}_{K\alpha}) = 0.090 \text{ mm}^{-1}$.

Die Intensitätsmessung erfolgte bei 295 K. 1045 Reflexe wurden beobachtet. Davon waren 949 Reflexe mit $I > 2.0 \sigma(I)$. Die Strukturbestimmung erfolgte nach der direkten Methode (SHELXS 86). $R_1 (I > 2\sigma(I)) = 0.0295$.

Tabelle 11: Atomkoordinaten ($\cdot 10^4$) und isotrope thermische Parameter ($\cdot 10^3 [\text{\AA}^2]$)

Atom	x	y	z	U_{eq}
N(1)	5423(2)	6603(2)	2803(2)	51(1)
C(2)	3744(2)	6606(2)	1470(2)	52(1)
C(3)	2196(2)	7421(2)	2163(2)	47(1)
N(4)	2947(2)	7614(2)	3989(2)	41(1)
C(5)	1911(2)	8299(2)	5390(2)	51(1)
C(6)	2838(2)	7655(2)	6995(2)	53(1)
C(7)	5133(2)	8198(2)	7659(2)	54(1)
C(8)	6146(2)	7505(2)	6185(2)	48(1)
C(9)	4902(2)	7228(2)	4336(2)	42(1)
C(10)	131(3)	7575(3)	1274(3)	65(1)
O(11)	7912(2)	7231(2)	6512(2)	73(1)

V. Literatur

- 1) A. Fleming, *J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226.
- 2) D. Crowfoot, C. W. Bunn, B. W. Rogers-Low, A. Turner-Jones in *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. J. R. Johnsen, R. Robinson), Princeton University Press: Princeton, New Jersey, **1949**, Kap. 11, S. 310.
- 3) A. Kleemann und J. Engel in *Pharmazeutische Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2.Aufl. 1982 bzw. Erg. **1987**.
- 4) G. Habermehl und P. Hammann, *Naturstoffchemie* (eine Einführung), Springer Verlag, 1.Aufl., **1992**.
- 5) G. Seibert, *Mitarbeiterbrief* (Hoechst AG), Inform. für Führungskräfte, März **1987**.
- 6) H. Zähler, H. Drautz und W. Weber in *Bioactive microbial products, search and discovery* (Hrsg.: J. D. Bu'Lock, L. J. Nisbet und D. J. Winstley), Academic Press, New York, **1982**, S. 51-70.
- 7) H. Zähler in *Handbuch der Biotechnologie*, Studienausgabe (Hrsg.: P. Präve, U. Faust, W. Sittig und D. Sukatsch), **1984**, S.83.
- 8) C. Schneider, M. Rehfeuter, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9.
- 9) Y. Mori, M. Asai, A. Okumura, H. Furukawa, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5299.
- 10) S. Grabley, P. Hammann, W. Raether, J. Wink und A. Zeeck *J. Antibiot.* **1990**, 43, 639.
- 11) D. Hafenbrandl, M. Keller, K. O. Stetter, P. Hammann, F. Hoyer, H. Kogler, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 589.

-
- 12) R. Werk in *Diagnostische Routinemethoden in der medizinischen Mikrobiologie*, pmi Verlag, Frankfurt, **1986**, S. 163-168.
 - 13) *Medizinische Mikrobiologie und Immunologie* (Normen und weitere Unterlagen, DIN- Taschenbuch 222 (Hrsg.: DIN Deutsches Institut für Normung e.V., 2. Aufl., Beuth Verlag, Berlin, Köln, **1991**, S. 375.
 - 14) A. M. Walter, L. Heilmeyer in *Antibiotika-Fibel* (Antibiotika und Chemotherapeutika - Therapie mikrobieller Infektionen), (Hrsg.: H. Otten, M. Plempel, W. Siegenthaler, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1975**, S. 682.
 - 15) L. Bassi, B. Joos, P. Gassmann, H.-P. Kaiser, H. Leuenberger, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 92.
 - 16) W. Keller-Schierlein, B. Joos, H.-P. Kaiser und P. Gassmann, *ibid.*, 226.
 - 17) S. D. Rychnovsky, B. Rogers und G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511, sowie S. D. Rychnovsky, T. I. Richardson, B. N. Rogers, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2925.
 - 18) Y. Mori, M. Asai und H. Furukawa, *Heterocycles* **1992**, 34, 1281.
 - 19) S.D. Rychnovsky, G. Griegraber, S. Zeller und D. Skalitzky, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6161.
 - 20) T. Oishi und T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635 und dort angegebene Literatur.
 - 21) M. Bednarski und S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3716 und dort angegebene Literatur.
 - 22) S. J. Danishefsky, E. Larson, D. Askin und N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1246.

-
- 23) S. J. Danishefsky, C.-F. Yan, R. K. Singh, R. B. Gamill, P. M. McCurry, Jr., N. Fritsch, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7001.
- 24) J. Gelas, D. Horton, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1587.
- 25) V. Wehner, *Dissertation*, Universität Würzburg **1990/91**.
- 26) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Okasawara, *Chem. Lett.* **1983**, 1593.
- 27) D. Seebach, E. Hungerbühler, *Mod. Synth. Methods*, **1980**, *2*, 152.
- 28) K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 99.
- 29) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- 30) R. F. Butterworth, S. Hanessian, *Synthesesis* **1971**, 70.
- 31) S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.
- 32) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh in *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1987**, S. 102.
- 33) T. W. Greene, P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., John Wiley & Sons Verlag, New York, **1991**, S. 124.
- 34) K. O. Stetter in *Frontiers of Life* (Hersg.: J. Tran Than Van, K. Tran Than Van, J. C. Mounolou, J. Schneider, C. McKay), Editions Frontières, Gif-sur-Yvette, Frankreich, **1992**, S. 195-219.
- 35) J. Lacey in *Bergey's Manual of Systematics* (Hersg.: S. M. E. Williams, S. T. Holt), Williams & Wilkins, Baltimore, USA, **1981**, S. 2573 - 2585.
- 36) B. G. Isaac, S. W. Ayer, L. J. Letendre, R. J. Stonard, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 729.

-
- 37) F. Aragozzini, R. Craveri, E. Maconi, G. S. Ricci, C. Scolastico, *J. Chem. Soc.* **1988**, 17, 1865.
- 38) S. Grabley, J. Wink, A. Zeeck in *Jahrbuch Biotechnologie* (Hrsg.: P. Prëve), Hanser, München, **1990**, S. 379 - 390.
- 39) J. J. Kaminski, J. A. Bristol, C. Puchalski, R. G. Lovey, A. J. Elliott, H. Guzik, D. M. Solomon, D. J. Conn, M. S. Domalski, S.-C. Wong, E. H. Gold, J. F. Long, P. J. S. Chiu, M. Steinberg, A. T. McPhail, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 876.
- 40) H. Kogler, Allgemeine Pharmaforschung, Instrumentelle Analytik, Hoechst AG, Frankfurt/Main, **1995**.
- 41) A. Grimison, J. H. Ridd, B. V. Smith, *J. Chem. Soc.* **1969**, 1352.
- 42) P. Benjes, R. Grimmet, *Heterocycles* **1993**, 35, 433.
- 43) C. Kashima, Y. Harada, A. Hosomi, *Heterocycles* **1993**, 35, 433.
- 44) Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie, E. Merck, Darmstadt, **1970**.
- 45) L.- F. Tietze und T. Eicher in *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1981**, S. 574.
- 46) H. Duddeck, Universität Hannover **1998**; G. Tòth, Technische Universität Budapest **1998**.
- 47) R. Wartchow, Universität Hannover **1998**.
- 48) H. C. Brown, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1464.
- 49) H. J. Lindner, S. Foro, Technische Hochschule Darmstadt **1995**.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Frank Hoyer
geboren am: 08. November 1966 in Frankfurt/Main

Schulausbildung:

08.1973-07.1977 Grundschule; Waldenser Schule, Walldorf
08.1977-07.1979 Förderstufe, Bertha von Suttner Schule, Mörfelden
08.1979-06.1986 Gymnasium, Prälat-Diehl-Schule, Groß-Gerau;
Abschluß: allgemeine Hochschulreife
03.1986 Landessieger Hessen im Fach Chemie im Rahmen
des Wettbewerbes *Jugend forscht*
11.1986 Patenschaft der Firma Hoechst AG

Bundeswehr:

07.1986-09.1987 Wittich-Kaserne, Kassel, 42. Panzergrenadierbataillon

Studium:

10.1987-12.1992 Studium der Chemie an der TH Darmstadt
Abschluß: Diplom-Ingenieur (TH)
12.1989 Diplomvorprüfung
02.1992 Diplomhauptprüfung
03.1992-12.1992 Anfertigung der Diplomarbeit unter der Anleitung von
Herrn Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler am Institut für
Organische Chemie der TH Darmstadt
03.1993-06.1998 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter der
Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. G. Habermehl am
Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule
Hannover

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- 1) Pyranoid D-fructosyl and L-sorbosyl cyanides
F. W. Lichtenthaler *, F. Hoyer, *Carbohydr. Res.* **1994**, 253, 141.
- 2) Sibyllimycin, 5,6,7,8-Tetrahydro-3-methyl-8-oxo-4-azaindolizidin, ein
neuartiger Metabolit aus *Thermoactinomyces sp.*
D. Hafenbrandl, M. Keller *, K. O. Stetter, P. Hammann *, F. Hoyer,
H. Kogler, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 589.