

Studien zur Synthese von neuen Aminoglycosiden und -cyclitolen

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zu Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Diplom-Chemiker Thomas Jöge
geboren am 01.09.1977 in Andernach

2007

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbständig durchgeführt und keine unerlaubten Hilfen in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde nicht bereits als Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2004 bis April 2007 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hannover, 05.04.2007

Referent: Prof. Dr. A. Kirschning

Koreferent: Prof. Dr. M. Kalesse

Tag der Promotion: 18.05.2007

Zusammenfassung

Thomas Jöge

Studien zur Synthese von neuen Aminoglycosiden und -cyclitolen

Schlagworte: Aminoglycoside – Olefinmetathese – Aminocyclitole –
Diels-Alder Cycloaddition – Rawal-Dien

Im Rahmen dieser Dissertation wurden verschiedene Aminoglycoside und Aminocyclitole synthetisiert. Die dimeren Aminoglycoside wurden, ausgehend von Methyl α -D-mannopyranosid, aufgebaut. Es wurden zunächst monomere Diaminoglycoside mit Allylgruppen als Bausteine synthetisiert. Schlüsselschritt war die Olefinmetathese, mittels der die monomeren Bausteine über Allyllinker verbunden wurden. Dabei hat sich die Verwendung von Aziden anstelle von geschützten Aminen als vorteilhaft für die Synthese herausgestellt. Lediglich die Olefinmetathese verhinderte deren Einsatz bis zum Ende der Synthese. Zwei der synthetisierten Aminoglycosid-Dimere zeigten in Tests biologische Aktivität. Sie inhibieren den Tat-Protein TAR-RNA Komplex und verringern den Umsatz des Hairpin-Ribozyms.

Ausgehend von Shikimisäure wurden zwei Aminocyclitole dargestellt. Die 1,4-Addition von Benzyltrimethylsilylamin an die Doppelbindung der Shikimisäure lieferte die gewünschte β -Aminosäure. Im Gegensatz zu *chiral pool* Strategien lassen sich solche Verbindungen auch über einen *de novo* Ansatz synthetisieren.

Es wurden über eine [4+2]-Cycloaddition, die Diels-Alder Reaktion, verschiedene Aminocyclitole aufgebaut. Eine Methode, um Reaktionen eines modifizierten Rawal-Diens stereoselektiv durchzuführen und die Aminofunktion im Produkt zu konservieren, wurde entwickelt. Die relative und absolute Konfiguration der mit einer Selektivität von 3:1 entstehenden *exo*-Reaktionsprodukte wurde aufgeklärt. Das so aufgebaute Cyclitol konnte durch eine Dihydroxylierung nach *Sharpless* weiter modifiziert werden.

Das anfänglich entwickelte und verwendete Auxiliar auf der Basis von Pyrrolidinmethanol wurde bezüglich seiner Abspaltbarkeit vom Substrat verbessert. Zu diesem Zweck wurde ein Auxiliar auf der Basis eines Oxazolidinons synthetisiert und mit Erfolg in einer Diels-Alder Reaktion eingesetzt.

Abstract

Thomas Jöge

Studies towards the Synthesis of new Aminoglycosides and -cyclitols

Keywords: Aminoglycosides – Olefinmetathesis – Aminocyclitols –
Diels-Alder cycloaddition – Rawal-Dien

Different aminoglycosides and aminocyclitols were synthesised in the course of this Ph. D. thesis. The dimeric aminoglycosides were prepared starting from methyl α -D-*mannopyranoside*. First, monomeric diaminoglycosides containing an allylgroup were synthesised. Then these building blocks were linked by olefin metathesis, the key step in this synthesis. The use of azides instead of protected amines has shown to be very useful troughout these transformations. Only the olefin metathesis limits their use. Two of the prepared dimeric aminoglycosides show biological activity. They inhibit the Tat-protein, TAR-RNA complex and reduce the activity of the hairpin ribozyme in preliminary tests.

Two aminocyclitols were obtained starting from shikimic acid. The 1,4-addition of benzyl trimethylsilylamine to the double bond of shikimic acid yields the desired β -aminoacids. Contrary to *chiral pool* strategies, such structures can also be built up by *de novo* synthesis.

A [4+2]-cycloaddition, the Diels-Alder reaction, has been utilized to construct different aminocyclitols. A method was developed that allows for the stereoselective reaction of a modified Rawal-diene, while the amino functionality is preserved in the product. The relative and absolute configurations of the *exo*-products, that were obtained in a ratio of 3:1, were determined. Post Diels-Alder modifications of one cyclitole by *Sharpless* dihydroxylation were carried out. The initial auxiliary, based on pyrrolidinemethanol, was modified to an oxazolidinone and used successfully in a [4+2]-cycloaddition reaction.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die interessante Themenstellung, die mir zuteil gewordene Unterstützung und Hilfsbereitschaft sowie die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Koreferats und die wertvollen Diskussionen und Anregungen im Seminar.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Kirschning für die gute Zusammenarbeit und das tolle Arbeitsklima.

Allen Mitarbeitern des Institutes bin ich für ihre Unterstützung und den persönlichen Kontakt sehr dankbar.

Christof Kujat, Martin Bock und Patrick Bröker möchte ich für ihre anregenden Diskussionen während der gesamten Dissertation und die wundervolle und produktive Atmosphäre in R129 danken.

Meinen Freunden ausserhalb des Universitätsbetriebes, insbesondere Felix Zimmermann, Nils Fischer und René Bütehorn danke ich für ihre Freundschaft und die gemeinsam verbrachte Freizeit.

Ein besonderer Dank geht an Hilikka, die mich besonders in der letzten Phase dieser Arbeit immer unterstützt hat.

Meinen Eltern, Maria und Dr. Hans Dieter Jöge, und meinem Bruder, Frank Jöge und seiner Familie, gilt mein besonderer Dank für ihren Beistand während des gesamten Studiums und Lebens.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	6
1. Abkürzungsverzeichnis	8
2. Einleitung	10
3. Zielsetzung	22
3.1 Zielsetzung der Aminoglycosidroute	23
3.2 Zielsetzung der Shikimisäureroute.....	24
3.3 Zielsetzung der Diels-Alder Route.....	25
4. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	28
4.1 Beschreibung der Aminoglycosidroute.....	28
4.1.1 Vorarbeiten aus der Diplomarbeit.....	28
4.1.2 Retrosynthese	29
4.1.3 Trennung der Diastereomere 55 und 56.....	30
4.1.4 Selektive Entschützung der Hydroxygruppe an C-4	31
4.1.5 Die radikalische Bromierung mit NBS	34
4.1.6 Reaktionen mit 6-Benzoylamid 49.....	35
4.1.7 Reaktionen des primären Alkohols 72	38
4.1.8 Olefinmetathese des Azidoglycosids 82	40
4.1.9 Reduktion und Schützung des Azids als Boc-Amid	42
4.1.10 Verwendung des Trifluoracetamids 61	44
4.1.11 Synthese eines Stickstoff-verbrückten Dimers 102	45
4.1.12 Verknüpfung der Monomere.....	46
4.1.13 Verknüpfung der Monomere über eine Yamaguchi-Veresterung.....	47
4.1.14 „Tail-to-tail“ Verknüpfung des verbesserten Diaminobausteins	50
4.1.15 „Head-to-head“ Verknüpfung des verbesserten Diaminobausteins	52
4.1.16 Alternative Schutzgruppenstrategie	55
4.1.17 Etherverknüpfung des Benzyl diazidoglycosids 122	58
4.1.18 Biologische Bewertung	59
4.2. Beschreibung der Shikimisäureroute	62
4.2.1 Aminocyclitolsynthese aus Shikimisäure.....	62
4.3. Beschreibung der Diels-Alder Route	68
4.3.1 Diels-Alder Reaktionen mit Zuckerbausteinen.....	68

4.3.1.1 Synthese der 3-Aminoglucose 159.....	69
4.3.1.2 Synthese der 6-Aminoglucose 165.....	70
4.3.1.3 Synthese des Modellsubstrates 174.....	73
4.3.2 Zugang zu Diaminocyclitolen über Diels-Alder Reaktionen.....	76
4.3.3 Lewissäure-aktivierte Diels-Alder Reaktionen.....	82
4.3.4 Brønstedtsäuren aktivierte Diels-Alder Reaktionen.....	84
4.3.5 Verwendung des chiralen Auxiliars 204.....	85
4.3.6 Verwendung des chiralen Auxiliars 211.....	87
4.3.7 Bestimmung der absoluten Konfiguration von 212.....	93
4.3.8 Synthese des modifizierten Auxiliars 233.....	99
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	103
5.1. Die Aminoglycosidroute.....	104
5.2. Die Shikimisäureroute.....	105
5.3. Die Diels-Alder Route.....	106
6. Experimentelle Daten.....	109
6.1. Allgemeines.....	109
6.2. Verbindungen der Aminoglycosidroute.....	111
6.3. Verbindungen der Shikimisäureroute.....	140
6.4. Verbindungen der Diels-Alder Route.....	148
7. Referenzen.....	179
8. Spektrenanhang.....	182

1. Abkürzungsverzeichnis

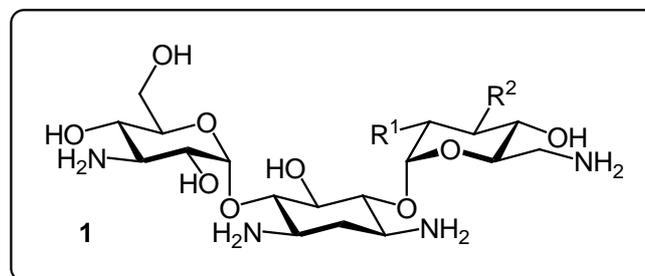
abs.	absolut
AIBN	2,2'-Azo-bis-(2-methylpropionitril)
Äq.	Äquivalente
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CDCl ₃	deutertes Chloroform
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EE	Essigsäureethylester
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
FP	Schmelzpunkt
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HIV	Humaner Immundefizienz Virus
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
K	Lysin
kat.	katalytische Menge
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
Me	Methyl
MG	Molgewicht in g/mol

mg	Milligramm
min.	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Q	Glutamin
R	Arginin
refl.	Reflux
RNA	Ribonukleinsäure
mRNA	messenger RNA
rRNA	ribosomale RNA
tRNA	transfer RNA
RRE	rev responsible element
RT	Raumtemperatur
SAR	structure activity relationship
Tat-Protein	transactivation of transcription Protein
TAR	trans-activation response
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> .-Butyldimethylsilyl
TFAOH	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

2. Einleitung

Kohlenhydrate sind eine der wichtigsten Stoffklassen der belebten Materie. Sie stellen den weitaus größten Anteil an organischer Materie in der Biosphäre.^[1] Allein der Umstand, dass ihr Einbau in die Strukturen der Zelle (Zellwand, Glucogen usw.) nicht genetisch kodiert ist, wie z. B. die Proteinsynthese aus Aminosäuren, führte dazu, dass die Kohlenhydrate lange Zeit vernachlässigt wurden. Die Struktur von Polysacchariden ist dadurch nicht so einheitlich wie die der Proteine und aus diesem Grunde auch wesentlich schwieriger aufzuklären.^[2] Vor wenigen Jahrzehnten noch wurden Kohlenhydrate, welche an vielen Zellproteinen gebunden sind, beim Reinigen der zu isolierenden Proteine als störende Verunreinigung angesehen, welche es zu beseitigen galt, um das erwünschte Protein in möglichst reiner Form zu erhalten. So verwundert es nicht, dass lange Zeit über die Rolle protein- oder lipidgebundener Kohlenhydrate nur wenig bekannt war. Seit einigen Jahren geraten jedoch verschiedene Kohlenhydrate mehr und mehr in den Mittelpunkt des Interesses.

Einige Kohlenhydrate, dabei haben sich auch die Aminoglycoside hervorgetan, sind antibiotisch wirksam.



($R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{OH}$) Kanamycin A **2**; ($R^1 = \text{NH}_2$, $R^2 = \text{OH}$) Kanamycin B **3**; ($R^1 = \text{NH}_2$, $R^2 = \text{H}$) Tobramycin **4**

Schema 1: Aminoglycoside

Das erste Aminoglycosid, Streptomycin, wurde bereits 1944 entdeckt. Viele weitere Aminoglycoside wurden darauffolgend aus den Gattungen *Streptomyces* und *Micromonospora* isoliert.^[3] Aufgrund ihrer breitspektralen Wirksamkeit haben die Aminoglycoside medizinische Bedeutung erlangt. Dies beruht auf Ihrer Fähigkeit an RNA zu binden.^[4] Aminoglycoside binden an die 16S rRNA der 30S Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Dadurch werden fehlerhafte Proteine gebildet, welche die Zellwand schädigen und

zum Zelltod führen.^[5] Diese Fähigkeit, vorzugsweise an bestimmte RNA-Motive zu binden, führt auch zu einem möglichen Einsatz als antivirale Therapeutika.

Obwohl verschiedene Aminoglycoside (Neomycin B, Paromomycin, Kanamycin **2**, Amikacin Tobramycin **4**) als Antibiotika eingesetzt werden, ist ihre Verwendung nicht ganz unproblematisch.^[6] Die verwendeten Medikamente binden leider nicht nur an prokaryontische RNA, sondern auch an eukaryontische. Dies führt dazu, dass in schnell proliferierenden Zellen eine Schädigung des Gewebes auftritt. Dies kann beim Menschen zu Leber- und Gehörschaden bis zum Verlust des Gehörs führen.^[7] Die schnelle Resistenzentwicklung ist ein weiteres Problem, welchem durch ständige Weiterentwicklung der Antibiotika begegnet werden muss. Durch Strukturmodifikation kann auf chemischem Wege die Stabilität von Aminoglycosiden gegen inaktivierende bakterielle Enzyme gesteigert werden.^[8] Um Nebenwirkungen zu beseitigen, wurden die Wechselwirkungen von Aminoglycosiden mit RNA untersucht. Im Mittelpunkt des Interesses steht dabei die Entwicklung eines Konzeptes, mit welchem sich die Bindung der Aminoglycoside an bestimmte RNA Motive vorhersagen lässt.^[9,10] Auf diesem Wege wäre das „rational design“ von Inhibitoren für verschiedene RNA Regionen möglich.^[11] Die RNA von Bakterien und Viren würde so zum direkten Ziel für kleine organische Moleküle werden.

Um die Interaktion verschiedener Aminoglycoside mit RNA untersuchen zu können, wurde auf eine bereits gut erforschte Wechselwirkung zurückgegriffen. Die Wechselwirkung zwischen TAR-RNA (siehe Schema 4) und dem Tat-Protein des HI-Virus ist ein gut untersuchtes System.^[12]

Das Retrovirus (HIV speichert seine genetische Information in einzelsträngiger RNA) muss nach dem Eindringen in menschliche Zellen seine RNA zunächst in doppelsträngige DNA transkribieren.^[13] Dazu wurde sehr früh im Lebenszyklus das Tat-Protein exprimiert. Dieses ist für die Transkription der viralen RNA nötig. Das Tat-Protein bindet dabei an die TAR-RNA und ermöglicht erst die Aktivierung (Phosphorylierung) der RNA-Polymerase II, welche für die Transkription verantwortlich ist. Ohne die Bindung des Tat Proteins an die TAR-RNA würde die virale RNA kaum abgelesen und es bildeten sich keine neuen Viren innerhalb der befallenen Zelle.

Bindet nun eine andere Verbindung stärker an die TAR-RNA als das Tat-Protein, so würde dieses keine Bindung zur RNA eingehen können und damit würde eine Transkription der viralen RNA nicht erfolgen. Der Lebenszyklus des Virus wäre unterbrochen. Dieses und ähnliche Systeme können für Bindungsstudien ausgenutzt werden, in welchen die spezifische Wechselwirkung von Aminoglycosiden mit RNA Fragmenten untersucht wurde. *Goodman*

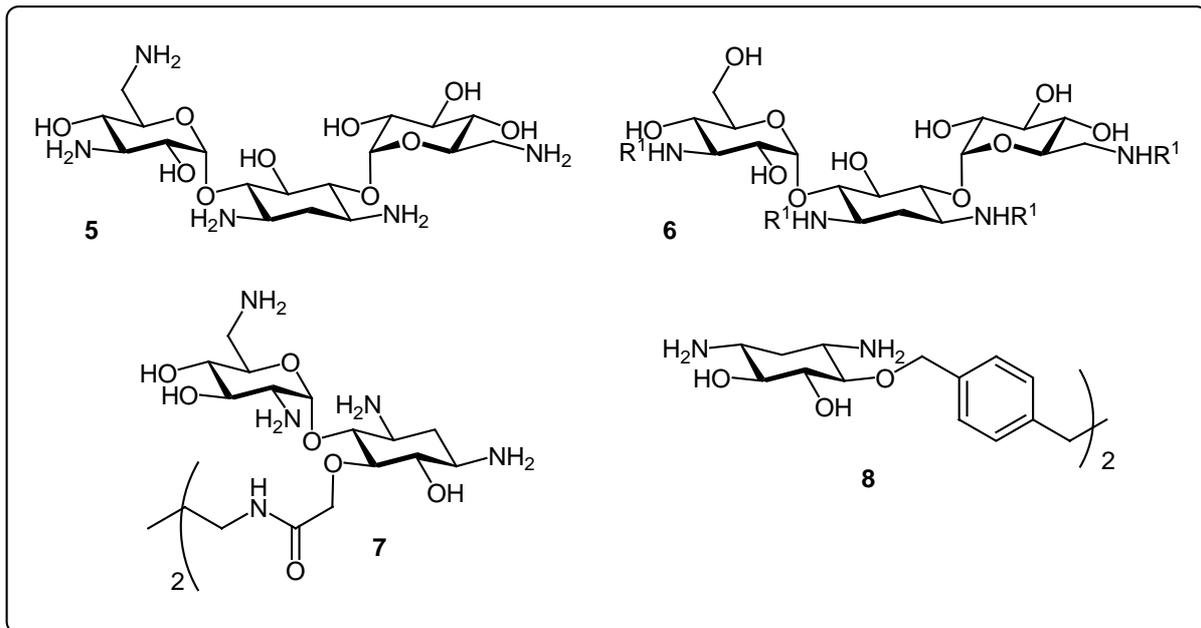
und *Tor* haben die Bindung verschiedener guanidierter Aminoglycoside (Kanamycin **2**, Tobramycin **4** und Neomycin) mit HIV-1 RRE untersucht.^[14] Dabei resultierte durch Guanidierung eine etwa zehnfach erhöhte inhibitorische Aktivität. Da Guanidinogruppen basischer als Aminogruppen sind, legt dies den Schluss nahe, dass die Basizität der Amino- bzw. Guanidinogruppen eine Rolle bei der Bindung spielt. Dies wurde bestätigt durch Experimente, in denen eine Aminogruppe durch das Entfernen benachbarter Hydroxygruppen basischer gemacht wurde. Solche Modifikationen führen oftmals zu aktiveren Verbindungen. Ausnahmen treten nur dann auf, wenn die Hydroxygruppe selbst einen Beitrag zur Bindung (durch Wasserstoffbrückenbildung) leistet. Des Weiteren wurden die oben erwähnten Aminoglycoside und spezielle Derivate auf ihre inhibitorische Wirkung auf ein Hammerhead Ribozym untersucht.^[4] Es wurde zu jedem Aminoglycosid ein Derivat synthetisiert, bei welchem eine Hydroxygruppe durch eine Aminogruppe ersetzt wird. Die modifizierten Verbindungen sind hier stets aktiver, als ihre unmodifizierten Ausgangsverbindungen. Dies legt den Schluss nahe, dass auch die Anzahl der Aminogruppen Auswirkungen auf die Bindungsstärke haben. Da jedoch simple Polyamine oder strukturell verschiedene Antibiotika mit vielen Aminogruppen nicht automatisch RNA affine Verbindungen sind, muss auch die räumliche Anordnung der Aminogruppen eine Rolle spielen.

Ein bestimmtes Aminoglycosid bindet aber nicht eine bestimmte RNA-Sequenz, sondern bindet an verschiedene RNA-Motive der gleichen oder auch einer anderen RNA. Dies bedeutet, dass die Aminoglycoside nicht die RNA-Sequenz selbst erkennen, sondern eine vorgegebene Konformation der RNA. Diese kann durchaus für unterschiedliche Sequenzen ähnlich sein. Entscheidend ist hier vor allen Dingen die Ladungsverteilung im Rückgrat der RNA. Vorzugsweise binden die Aminoglycoside an einzelsträngigen RNA. Diese findet sich, obwohl sich RNA meistens zu komplementären Doppelstrangabschnitten zusammenfaltet, in den sogenannten Schleifen. In diesen Abschnitten ist die RNA für Bindungen wesentlich zugänglicher als in Duplex-Regionen.

Während leichte Bindungsaffinität zu synthetischer, rein doppelsträngiger RNA nachgewiesen wurde, findet zu DNA-Doppelsträngen keine Bindung statt.^[15] Dies zeigt die große Selektivität des Bindungsverhaltens von Aminoglycosiden.

Aufgrund dieser Ergebnisse haben *Michael* und *Tor* Aminoglycosid-Dimere hergestellt und deren Bindungseigenschaften an RNA untersucht.^[5] Dabei zeigt sich, dass sich das schwach an Ribozym bindende Kanamycin **2** durch Dimerisierung in eine stark bindende Verbindung überführen lässt. Daraus wird geschlossen, dass mehrere diskrete Bindungsstellen an der RNA existieren, welche sich von einem Dimer bei geeigneter Länge des Linkers adressieren lassen.

Dies wurde von *Wong et al.* bestätigt, die verschiedene Neamin-Dimere herstellten und auf ihre Bindungseigenschaften hin untersuchten. Dabei haben sich in Abhängigkeit von der Länge des Linkers verschiedene Bindungskonstanten ergeben, die beste Verbindung, **7**, zeigt ein zehnfach stärkeres Bindungsverhalten als Neamin selbst.^[16] *Hergenrother et al.* haben Desoxystreptamin über verschiedene Linker dimerisiert. Auch hier ergeben sich in Abhängigkeit von der Länge des Linkers (z.B. **8**) verschieden gut bindende Substanzen.^[17]

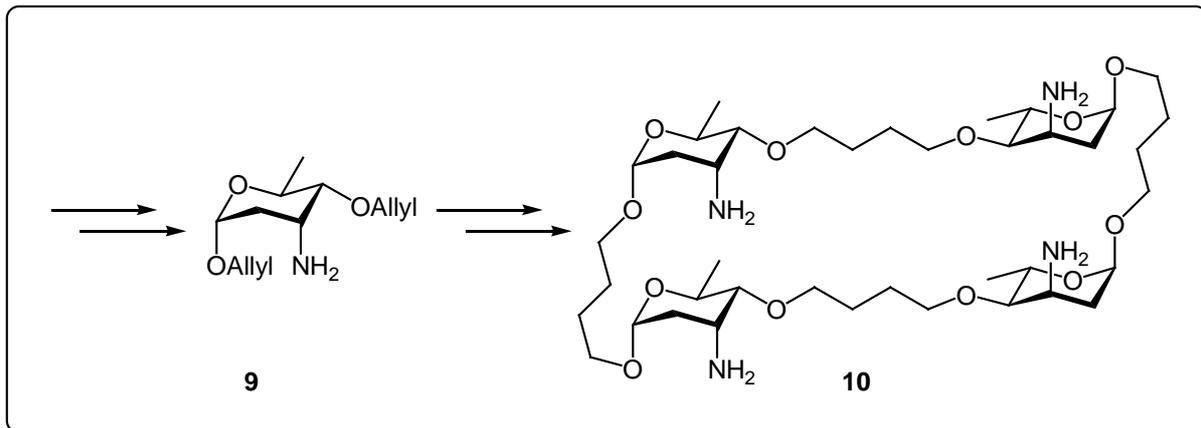


R¹ = (C=NH)NH₂; 6'-Amino-6-deoxykanamycin **5**; Guanidino-kanamycin A **6**; Neamin-dimer **7**; Desoxystreptamin-dimer **8**.

Schema 2: Modifizierte Aminoglycoside

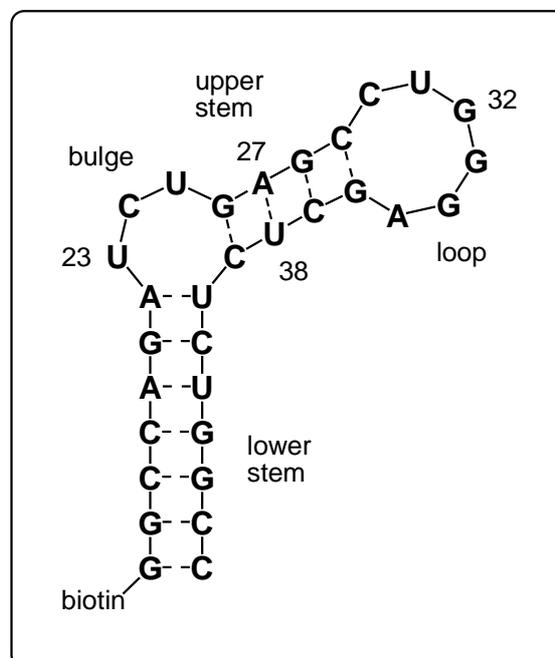
Es wird nun angenommen, dass es sich um dreidimensionale, komplementäre, elektrostatische Wechselwirkungen handelt, nicht um hoch spezifischen Kontakte zwischen Aminoglycosid und RNA.^[5] Daraus folgt, dass sich RNA-affine Moleküle durch eine Kombination von rigiden Fragmenten mit Aminogruppen, aneinandergebunden von flexiblen Linkern, erhalten lassen sollten.

Ausgehend von dieser Hypothese beschäftigten sich *Chen* und *Kirschning* mit der Synthese von nicht natürlichen Aminoglycosiden, welche über flexible Linker miteinander verbunden sind.^[18] Die Monoaminoglycoside wurden über Allyllinker mittels Olefinmetathese verknüpft.



Schema 3: Synthesekonzept für Aminoglycosid Makrozyklus **10**

Dieses Konzept ermöglicht, über die Synthese einfacher Bausteine, den schnellen Zugang zu komplexen Neoaminoglycosiden. Auf diese Weise werden Glycosylierungen umgangen, welche nicht immer stereoselektiv verlaufen. Auch können auf diese Weise aus Monomeren schnell Dimere oder Tetramere wie Verbindung **10** aufgebaut werden. Die so präparierten Verbindungen sollen für Bindungsstudien an TAR-RNA verwendet werden. In dot blot Analysen stellte sich heraus, dass der Makrozyklus **10** eine starke Bindung an TAR-RNA zeigt.^[18]



Schema 4: TAR RNA mit lower stem, bulge, upper stem und loop

Verdauungsexperimente zeigen weiterhin, dass der wahrscheinlichste Ort der Bindung der upper stem oder die bulge Region ist. Daraufhin wurde Verbindung **10** erneut synthetisiert,

wobei nun jedoch das Stickstoffisotop ^{15}N verwendet wird, da sich auf diese Weise mittels NMR-Spektroskopie die Kontaktstellen zwischen Makrozyklus **10** und der TAR RNA untersuchen lassen.

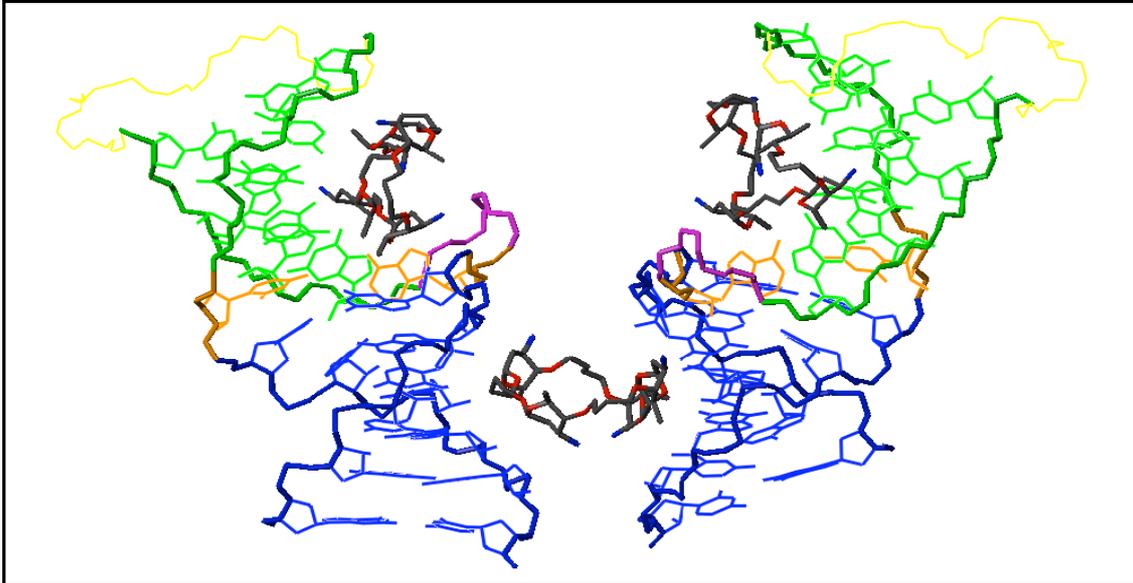


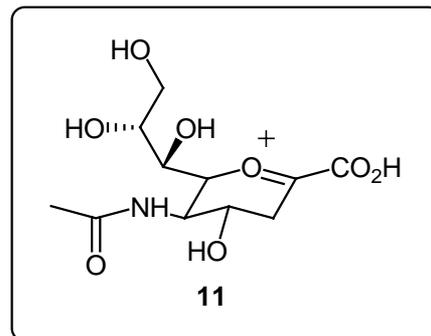
Abbildung 1: Bindungsstellen des Makrozyklus **10** an TAR RNA^[19]

Es zeigt sich, dass Verbindung **10** nicht nur an die upper stem Region bindet und dadurch eine Konformationsänderung der RNA verursacht (welche die Tat Bindung schwächt), sondern auch eine Dimerisierung der RNA begünstigt, was sich ebenfalls negativ auf die Bindung des Tat-Proteins auswirkt.

Da sich wie oben beschrieben die Zahl der Aminogruppen auf die Bindungsstärke eines Aminoglycosids auswirkt, sollen nun Monomere mit zwei Aminogruppen synthetisiert und dann mittels Olefinmetathese verknüpft werden. Die Zielsetzung dieses Projektes wird im Folgenden (siehe Kapitel 3.1) dargelegt.

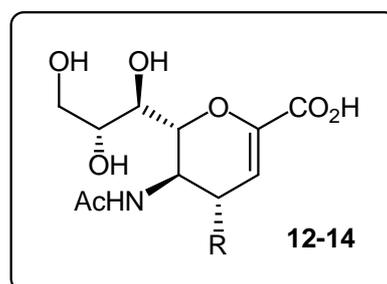
Während die glycosidische Bindung der Aminoglycoside relativ leicht spaltbar ist (insbesondere wenn ein Organismus über substrat-unspezifische Glycosidasen verfügt), ist dies bei den Aminocyclitolen nicht der Fall. Diese bieten somit eine Alternative oder auch Ergänzung zu den Aminoglycosiden. Dies trifft vor allen Dingen dann zu, wenn gezielt ein Enzym eines Krankheitserregers ausgeschaltet werden soll, wie am Beispiel von Oseltamivir deutlich wird. Influenza Viren stellen eine ständig wachsende Bedrohung für den Menschen dar. Bis vor wenigen Jahren gab es kaum wirksame Arzneimittel. Die Erforschung des Replikationszykluses hat jedoch einige potentielle Ziele für einen gezielten molekularen

Angriff gegen das Virus offenbart. Darunter bot sich vor allen Dingen die Neuraminidase an, ein wichtiges Glycoprotein, welches sowohl von Influenza A als auch B exprimiert wird.^[20] Dieses Glycoprotein verursacht die Bindung des Virus an die zu infizierende Zelle und unterstützt durch den Abbau terminaler Sialinsäuren (von Zellglycoproteinen) das Eindringen des Virus in die Zelle. Die Neuraminidase spaltet dazu die glycosidische Bindung einer terminalen Sialinsäure. Ein Übergangszustand dieser Reaktion ist das Oxoniumkation **11**.



Schema 5: *Intermediat der Glycosidspaltung*

Moleküle welche diesen planaren Übergangszustand **11** imitieren, könnten aus diesem Grund mit zu spaltender Sialinsäure verwechselt werden, an die Neuraminidase binden und im besten Fall die aktive Stelle blockieren.^[21] Bei ausreichend starker Bindung würde die Neuraminidase inhibiert. Dies wurde durch Kristallstrukturanalysen von Neuraminidase, komplexiert mit **12**, bestätigt, welches zur gezielten Synthese der Inhibitoren **13** und **14** führte.^[22]

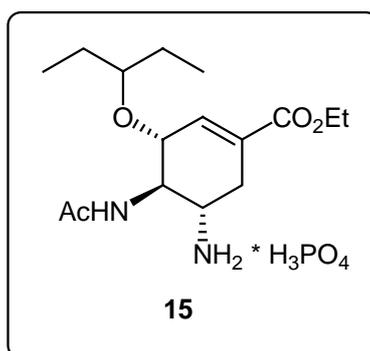


R= OH, **12**; R= NH₂, **13**; R= NH(C=NH)NH₂, **14**.

Schema 6: *Erste Neuraminidase Inhibitoren*

Da diese Verbindungen jedoch aufgrund schlechter oraler Bioverfügbarkeit inhaliert werden müssen, wurde nach Möglichkeiten zur Strukturoptimierung gesucht. Modifiziert wurden die Position der Doppelbindung im Ring, die Seitenkette und das Ringsauerstoffatom.^[23] Dabei

hat sich in SAR Untersuchungen ergeben, dass das Ringsauerstoffatom ohne Aktivitätsverlust durch eine CH₂-Gruppe ausgetauscht werden kann. Die Position der Doppelbindung ist jedoch von entscheidender Bedeutung. Sie muss möglichst der Übergangszustandsgeometrie entsprechen. Die Seitenkette wurde ebenfalls untersucht. Dabei erbringen hydrophobe Seitenketten bessere Enzymaktivitäten kombiniert mit besserer oraler Bioverfügbarkeit. Zur Marktreife gebracht wurde die Verbindung von der Hoffmann-La Roche AG. Schützungen der Carbonsäure als Ethylester und Überführung in das Ammoniumphosphat ergeben Oseltamivirphosphat (Tamiflu).



Schema 7: *Tamiflu*

Die erste Synthese einer strukturanalogen Verbindung erfolgte ausgehend von (-)-Chinasäure und verlief mit 6% Ausbeute zu einer Vorstufe von Verbindung **15**.^[23] Verbessert werden konnte die Synthese durch die Verwendung von Shikimisäure als Startmaterial, welches durch Extraktion aus Sternanis (*Illicium verum*) in größeren Mengen verfügbar ist. Oseltamivir **15** konnte so in ca. 30% Ausbeute aus Shikimisäure erhalten werden.^[24]

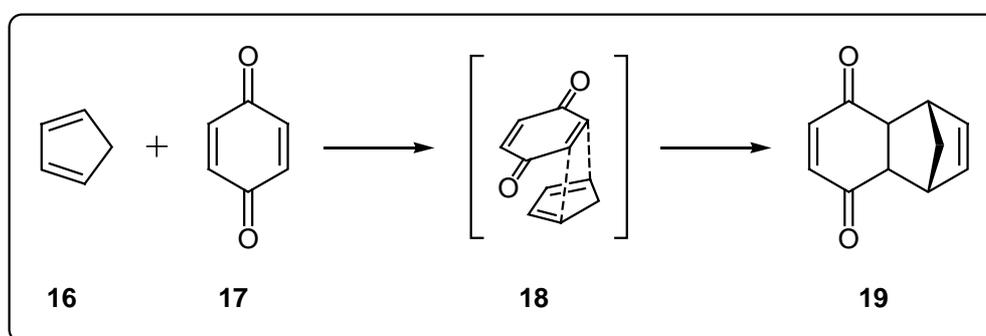
Obwohl die Synthese im industriellen Maßstab durchgeführt wird, bestehen noch Verbesserungsmöglichkeiten. So gibt es eine Synthese von *Karpf* und *Trussardi*, in welcher auf die Verwendung von Aziden verzichtet wird, da diese in großem Maßstab potentiell gefährlich sind.^[25]

Hieraus wird der Bedarf an Möglichkeiten zur Synthese verschiedener Aminocyclitole deutlich.

Die Synthese von Aminocyclitolen aus Naturstoffen, *chiral pool*, ist ein einfacher Weg, zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen, wenn hinreichend ähnliche Naturstoffe in ausreichender Menge verfügbar sind. Ausgehend von Shikimisäure sollen so zwei Aminocyclitole synthetisiert werden (siehe Kapitel 3.2).

Zur Synthese von Aminocyclitolen eignet sich auch die *de novo* Synthese über Cycloadditionen. Diese bietet den Vorteil, dass auch bei fehlenden brauchbaren Ausgangsverbindungen aus der Natur die benötigten Strukturen aufgebaut werden können. Des Weiteren ist bei *chiral pool* Strategien stets eine nachträgliche Modifikation des Cyclitols vonnöten, um zur gewünschten Verbindung zu kommen, während bei *de novo* Synthesen das fertig dekorierte Cyclitol erhalten werden kann, wenn sich die Reste bereits in die Edukte der Cycloaddition inkorporieren lassen.

Die Cycloaddition, welche sich besonders zum Aufbau von Sechsringen eignet, ist die Diels-Alder Reaktion. Hierüber werden zwei Verbindungen, Dien und Dienophil, miteinander verknüpft. Die Reaktion wurde im Jahr 1928 von Otto Diels und Kurt Alder entdeckt.^[26]



Schema 8: Entdeckung der Diels-Alder Reaktion

Schon damals erkannten die Entdecker das große Potential, das in der nach ihnen benannten Reaktion schlummert. Dennoch sollte es noch zwei Jahrzehnte dauern, bis diese Reaktion für organische Totalsynthesen genutzt wurde. *Woodward et al.* nutzten eine Diels-Alder Reaktion im ersten Schritt ihrer Synthese von Cortison und Cholesterin.^[27]

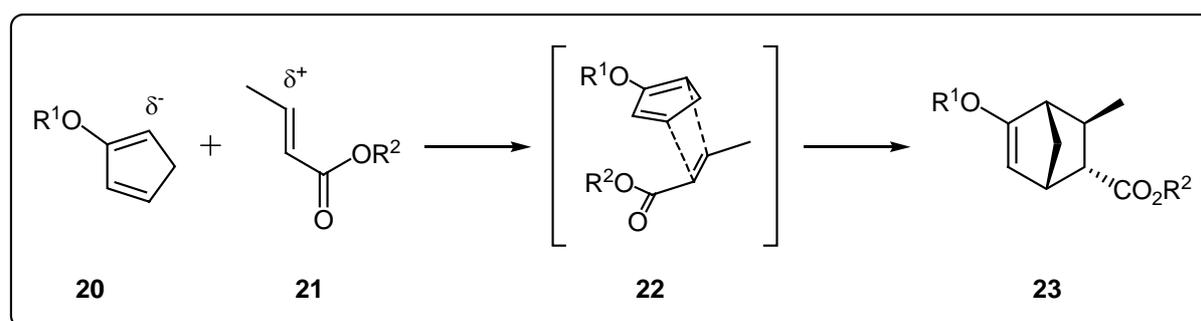
Seitdem ist diese Reaktion so oft in Totalsynthesen verwendet worden, dass an dieser Stelle nicht der Versuch unternommen werden soll, eine Zusammenfassung zu geben. Eine sehr gute Übersicht verschiedener Synthesen findet sich in der Literatur.^[28]

Die Nützlichkeit der Diels-Alder Reaktion ist vor allen Dingen eine Folge der sich in wenigen Schritten ergebenden Komplexität der Produkte, als auch die Möglichkeit, aus einer solchen komplexen Fülle möglicher Strukturen nur eine gewünschte aufzubauen. Ziel der Forschung war und ist bis heute, möglichst selektive Reaktionen für die organische Synthese zu entwickeln. Dies trifft auch auf die Diels-Alder Reaktion zu. Die Möglichkeiten, eine Reaktion selektiv zu gestalten, wenn man von einer Substratkontrolle absieht, besteht in der Verwendung dirigierender (zumeist chiraler) Hilfsverbindungen. Man kann unterscheiden zwischen Auxiliaren, welche vor der Reaktion am Edukt angebracht werden, um die Reaktion

zu beeinflussen und danach wieder entfernt werden, und zwischen in katalytischen Mengen zugesetzten Liganden (oder Ligand-Metallkomplexen), welche an das Edukt koordinieren und somit den Reaktionsverlauf beeinflussen.

Katalysatoren für Diels-Alder Reaktionen sind häufig Lewissäuren, welche aus einem zentralen Metallatom bestehen, welches von chiralen Liganden koordiniert wird. Diese Katalyse ist möglich, weil die Koordinierung der Lewissäure die Energien der Grenzorbitale des Dienophils absenkt. Dies bewirkt eine Beschleunigung der Reaktion um mehrere Größenordnungen gegenüber der unkatalysierten Reaktion, welche dadurch in den Hintergrund gedrängt wird. Durch die Liganden ist die Annäherung des Diens an das Dienophil in einer bestimmten Weise vorgegeben, so dass die Reaktion enantioselektiv abläuft. Es ist eine große Fülle an verschiedenen Methoden entwickelt worden, als Überblick sei auf die Literatur verwiesen.^[29]

In vielen Fällen ist aber die Annäherung des Diens an das Dienophil schon von zwei Faktoren vorbestimmt. Zum einen ergibt sich durch unterschiedliche Grenzorbitalkoeffizienten eine orientierungsselektive Reaktion. Zum anderen ist die Diels-Alder Reaktion bei sterisch nicht zu anspruchsvollen Reaktionspartnern stets *endo*-selektiv. Die beiden Seiten des Dienophils werden vom Dien unterschieden. Da die Diels-Alder Reaktion außerdem bis auf wenige Ausnahmen konzertiert verläuft, werden die Konfigurationen von Dien und Dienophil im Produkt der Reaktion konserviert.^[30]



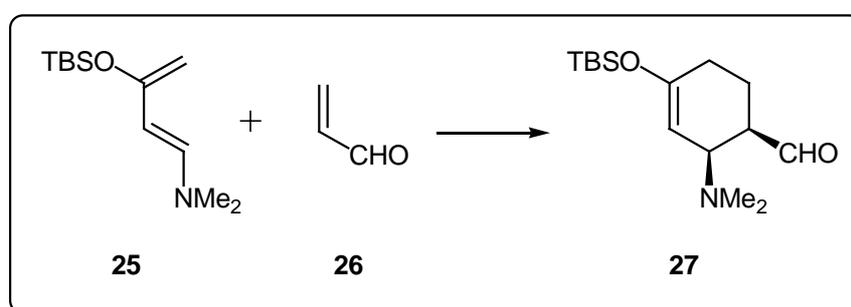
Schema 9: Orientierungs- und *endo*-selektive, konzertierte Diels-Alder Reaktion

Anhand des oben gezeigten Beispiels lässt sich erkennen, dass aufgrund der Grenzorbitalkoeffizienten (Polarisierung der Doppelbindungen) eine von zwei möglichen Orientierungen bevorzugt wird. Des weiteren kommt die Estergruppe des Dienophils unterhalb (oberhalb im Falle des Enantiomers) der Ringebene zu liegen und nicht etwa die Methylgruppe. Die Reaktion ist *endo*-selektiv. Des weiteren stehen die beiden Reste des Dienophils auch nach der Reaktion *anti* zueinander, wie schon im Edukt mit seiner

trans-Doppelbindung. Bei dieser Reaktion werden sich auch ohne chirale Hilfsmittel aus dem zunächst scheinbar möglichen Pool an Verbindungen hauptsächlich nur zwei Verbindungen bilden, nämlich die gezeigte Verbindung **23** und ihr Enantiomer.

Wie zu sehen ist, lassen sich auf diese Weise recht einfach Cyclohexane erhalten. Durch verschiedene, nachträgliche Modifikationen kann nun daraus ein Aminocyclitol entstehen. Es stellt sich aber die Frage, ob es nicht einfacher wäre, ein Dien oder Dienophil zu verwenden, welches bereits die nötigen Funktionalitäten trägt. Auf diese Weise geht aus der Diels-Alder Reaktion direkt ein Aminocyclitol hervor.

Tatsächlich sind Reaktionen dieser Art bereits von Rawal *et al.* durchgeführt worden.^[31,32,33]

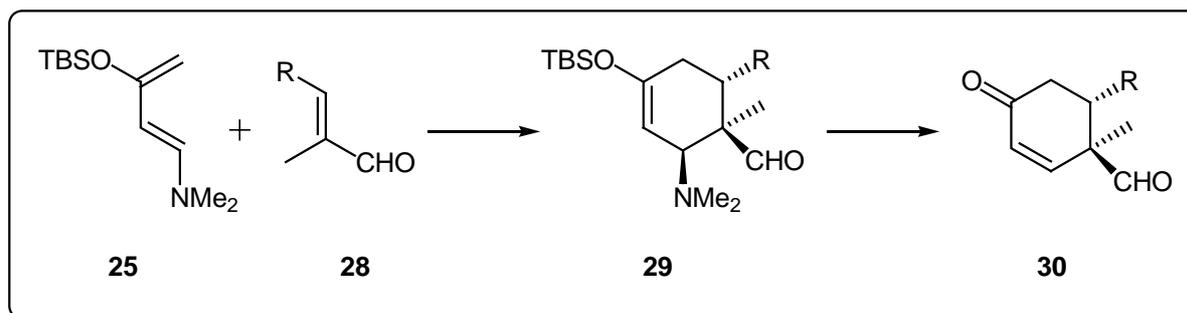


Schema 10: Verwendung des Aminodiens **25**

Auch andere Arbeitsgruppen haben sich mit Diels-Alder Reaktionen beschäftigt und verschiedene Aminodiene verwendet.^[34,35] Hier ist eine Entschützung der Aminogruppe nicht möglich, was diese Methoden nur für Verbindungen geeignet macht, in welchen ein solches Strukturmerkmal auch im Produkt erwünscht ist. Enders erweiterte die Palette möglicher Strukturen, indem er eine saure Hydrolyse der Enamine zu den entsprechenden Ketonen vorstellt, womit sich eine größere Bandbreite an Strukturen erschließt.^[36]

Das oben gezeigte Dien **25** wurde jedoch bisher nur von einem kleinen Kreis genutzt.^[37,38,39,40,41] Dabei wurde von Danishefsky gezeigt, dass es sich aufgrund der zum Danishefsky Dien höheren Reaktivität auch für Diels-Alder Reaktionen mit gehinderten Dienophilen einsetzen lässt.

In all diesen Anwendungen wird jedoch das Amin nur eingeführt um Reaktivität und Selektivität zu erhöhen und nach der Reaktion abgespalten.

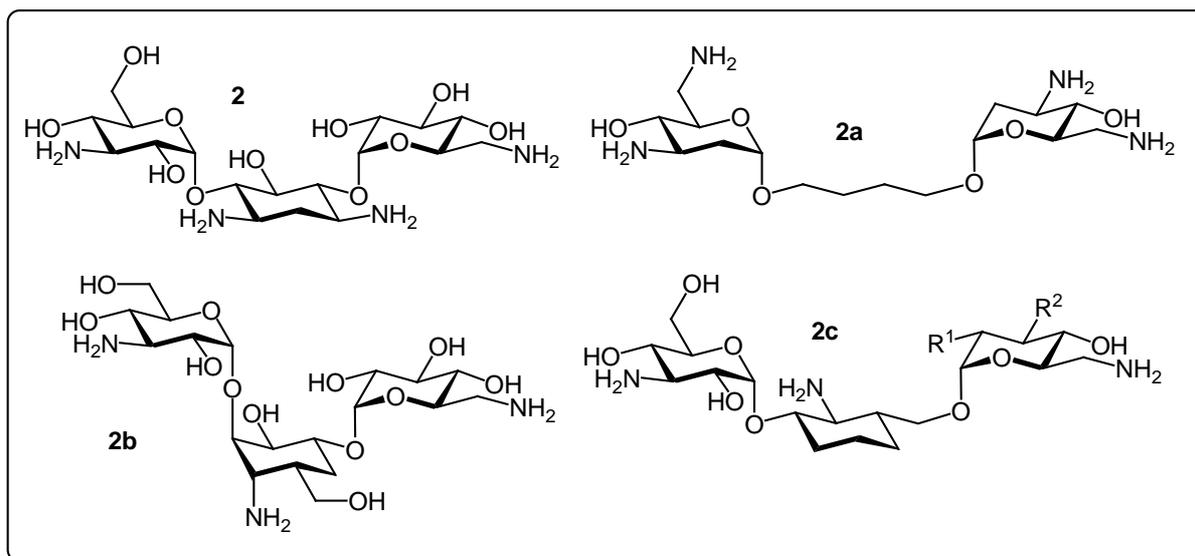


Schema 11: Diels-Alder Reaktion gefolgt von einer Eliminierung des Aminorestes

Bei einer geeigneten Wahl der Schutzgruppen am Amin sollte es jedoch möglich sein, die Eliminierung, welche hier schon unter milden Bedingungen abläuft, zu verhindern und das Produkt **29** zu isolieren. Auf diese Weise ließen sich Aminocyclitole selektiv aufbauen (siehe Kapitel 3.3).

3. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit sind Studien zur Darstellung von artifiziellen Aminoglycosid-Analoga, aus der Kanamycin-Gentamicin-Gruppe, auf drei verschiedenen Routen.



Kanamycin A **2**, Synthesestudien zu **2a**, **2b** und **2c**

Schema 12: Synthesestudien zu **2a**, **2b**, **2c**

Die erste Route beschäftigt sich mit der Synthese von dimeren Aminoglycosiden wie **2a** ausgehend von monomeren Aminoglycosid-Bausteinen. Diese werden über einen Allyllinker verknüpft, welcher das in den natürlichen Aminoglycosiden, wie z.B. Kanamycin A **2**, vorhandene zentrale Cyclitol (2-Desoxystreptamin) ersetzt. Die für die biologische Aktivität mitverantwortlichen Glycosid-Einheiten befinden sich in einer, den natürlichen Aminoglycosiden ähnlichen, räumlichen Orientierung zueinander. Im Gegensatz zu den Glycosid-Einheiten in natürlichen Aminoglycosiden besitzen die Allyllinker-verknüpften Glycosid-Einheiten aber eine größere Flexibilität hinsichtlich ihrer räumlichen Orientierung, da der Linker weniger starr als ein verknüpfendes Cyclitol ist.

Die zweite Route geht von dem *chiral pool* aus, um die zentrale Cyclitol-Einheit der Aminoglycoside aufzubauen. Es wird zunächst die Synthese des fertig modifizierten Cyclitols aus (-)-Shikimisäure **36** angestrebt, welches abschließend mit entsprechenden Aminozuckern glycosidisch verknüpft werden kann. Auf diese Weise lassen sich die einzelnen Komponenten

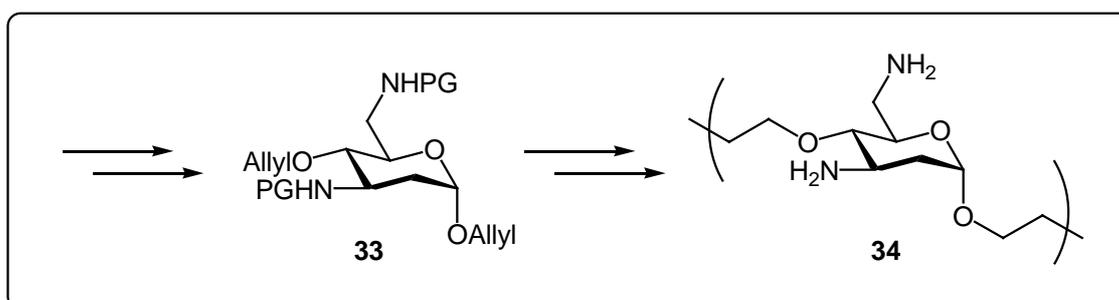
des Aminoglycosid-Analogons separat generieren und beliebig miteinander kombinieren. So lassen sich natürliche und artifizielle Aminoglycoside (**2b**) aufbauen.

Die dritte Route bedient sich der *de novo* Synthese, um das zentrale Cyclitol zu generieren. Dabei besteht eine Möglichkeit darin, zunächst über eine Diels-Alder Reaktion die zentrale Cyclitol-Einheit aufzubauen und anschließend mit Aminozuckern glycosidisch zu verknüpfen (**2c**). Es sollen Diels-Alder Cycloadditionen mit Dien- und Dienophil-Komponenten durchgeführt werden, welche bereits Amino-Funktionalitäten tragen. So sollen die entstehenden Reaktionsprodukte bereits eine ähnliche Struktur wie Aminocyclitole der natürlichen Aminoglycoside aufweisen.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Aminozuckern mit entsprechenden Dien- und Dienophil-Funktionalitäten für die Diels-Alder Cycloaddition. So wird direkt ein Aminoglycosid mit zentraler Cyclitol-Einheit erhalten (**2c**).

3.1 Zielsetzung der Aminoglycosidroute

Wie bereits erläutert, wirkt sich eine erhöhte Anzahl von Aminogruppen (bis zu einem gewissen Maximum) bei geeigneter Anordnung im Raum positiv auf das Bindungsverhalten natürlicher, aber auch künstlicher Aminoglycoside aus. Aus diesem Grund sollen nun, aufbauend auf Vorarbeiten von *Chen* und *Kirschning*, Aminoglycosidbausteine mit zwei Aminogruppen pro Saccharid synthetisiert werden. Diese Monomere sollen dann über Allyllinker mittels Olefinmetathese verknüpft werden. Das cyclische Tetramer **10** dient aufgrund seiner hohen Affinität zur TAR-RNA als Leitstruktur. Glycosylierungen werden dadurch umgangen dass die monomeren Aminoglycosid-Bausteine **33** über Olefinmetathese zu Dimeren oder Tetrameren **34** verknüpft werden. Dieses Konzept ermöglicht, über die Synthese einfacher Bausteine, den schnellen Zugang zu komplexen Neoaminoglycosiden.



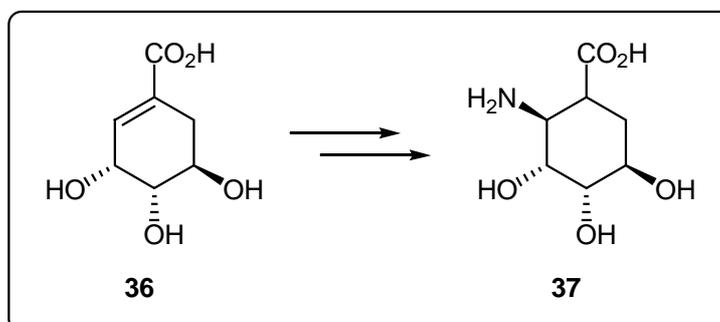
PG = protection group

Schema 13: Allgemeines Syntheseschema

Ziel ist zunächst die Darstellung eines monomeren Bausteins ausgehend von Methylmannopyranosid in guten Ausbeuten und Selektivitäten. Des Weiteren soll eine Olefinmetathese an diesem Baustein durchgeführt werden, um zu 1,4-Butandiol verbrückten, dimeren Strukturen zu gelangen, welche in biologischen Tests auf ihre Aktivität hin untersucht werden sollen.

3.2 Zielsetzung der Shikimisäureroute

Ausgehend von Shikimisäure **36** sollen die Möglichkeiten zur Synthese von Aminocyclitolen untersucht werden.



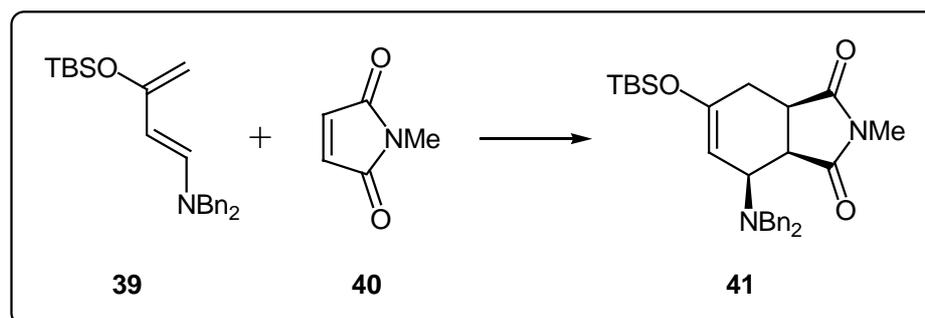
R= CO₂H oder R= CH₂OH.

Schema 14: Allgemeines Syntheschema

Die olefinische Doppelbindung der Shikimisäure **36**, welche vorteilhaft in Konjugation zur Carboxylgruppe steht, bietet vielfältige Manipulationsmöglichkeiten. Es soll über eine 1,4-Addition eine Aminogruppe in Shikimisäure eingeführt werden. Erwartet wird, dass die Addition substratgesteuert verläuft, da sich bereits drei Stereozentren im Molekül befinden, von denen zwei in ausreichender Nähe zum Reaktionsort liegen. Beide sollten dabei aufgrund ihrer Anordnung die Reaktion in gleicher Weise beeinflussen. Das Ziel ist die stereoselektive, substratkontrollierte Darstellung eines Aminocyclitols aus Shikimisäure über eine 1,4-Addition. So dargestellte Aminocyclitole können die zentrale Komponente von artifiziellen Aminoglycosiden sein.

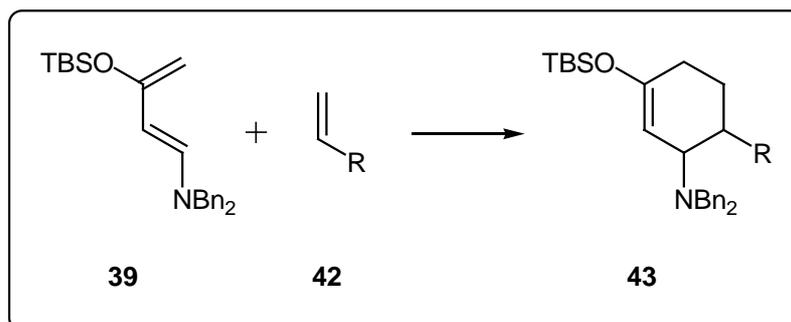
3.3 Zielsetzung der Diels-Alder Route

Wie oben beschrieben ist die Diels-Alder Reaktion mit Aminodien **39** geplant, dessen Aminogruppe nicht nur die Reaktivität der Dieneinheit erhöht, sondern sich darüber hinaus als Strukturmerkmal in den Produkten wiederfindet. Dazu muss ein Dien verwendet werden, in welchem die Aminogruppe solcherart geschützt ist, dass sich die Schutzgruppe mit der Diels-Alder Reaktion verträgt, nach der Reaktion aber auch unter milden Bedingungen wieder abgespalten werden kann. *Oelze* und *Kirschning* haben bereits ein Dien mit dibenzyl-geschützter Aminogruppe synthetisiert und erfolgreich in Diels-Alder Reaktionen eingesetzt.^[42] Es konnten jedoch nur geringe Stereoselektivitäten erreicht werden. Dabei hat sich in diesen Versuchen bereits gezeigt, dass das Dien empfindlich auf den Zusatz von Lewisäuren reagiert.



Schema 15: Vorarbeiten von *Oelze* und *Kirschning*

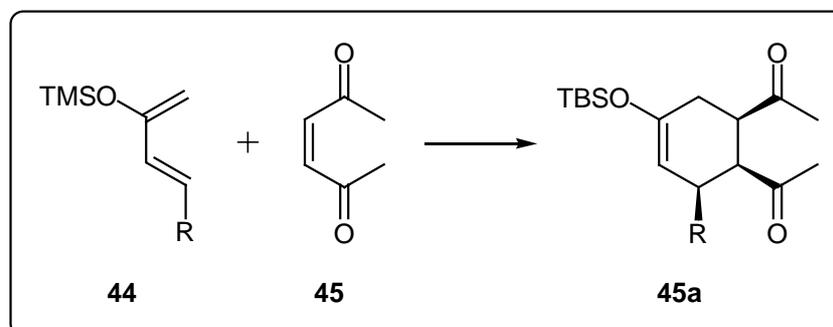
Bisher ist es unter Verwendung der verschiedensten Bedingungen nicht gelungen, gute Selektivitäten in Diels-Alder Reaktionen dieses Diens zu erreichen. Die zumeist verwendeten Lewis-sauren Bedingungen führten stets zur Zersetzung des Diens. Ziel dieses Projekts ist die Durchführung stereoselektiver Diels-Alder Reaktionen mit Dien **39**.



Schema 16: *Stereoselektive Diels-Alder Reaktion*

Dabei sollen sowohl verschiedene Lewisäuren mit chiralen Liganden, als auch Möglichkeiten zur Auxiliar-kontrollierten Reaktion getestet werden. Das so erhaltene Aminocyclitol kann zur Synthese von Aminoglycosiden verwendet werden, indem es mit Aminozuckern verknüpft wird.

Eine weitere Möglichkeit bietet sich durch die Verwendung von Dienen und Dienophilen, welche bereits vor der Diels-Alder Cycloaddition mit Aminozuckern verknüpft werden. Wenn es gelingt, die Cycloadditionen stereoselektiv mit Aminozucker-Diels-Alder Komponenten durchzuführen, werden so direkt Aminoglycoside erhalten. In der Literatur ist ein solcher Ansatz bereits beschrieben worden.^[43,44]



R = Peracetylglucose

Schema 17: *Diels-Alder Reaktion mit Glycosid-Dien 44*

Das Dien **44** reagiert in einer endo-selektiven Diels-Alder Reaktion zum Cycloadditionsprodukt **45a**. Diese Reaktion stellt den ersten Schritt auf dem Weg zur direkten Synthese von Aminoglycosiden, mit einer aus der Diels-Alder Reaktion resultierenden zentralen Cyclitol-Einheit, dar. Dieses Konzept soll erweitert werden, indem sowohl das Dien, als auch das Dienophil mit Aminoglycosiden verknüpft werden. Diese sollen in einer Diels-Alder Cycloaddition, welche durch die chiralen Zucker-Einheiten gesteuert wird, zu

Aminoglycosiden umgesetzt werden. So sollen stereoselektiv Aminoglycoside aufgebaut werden.

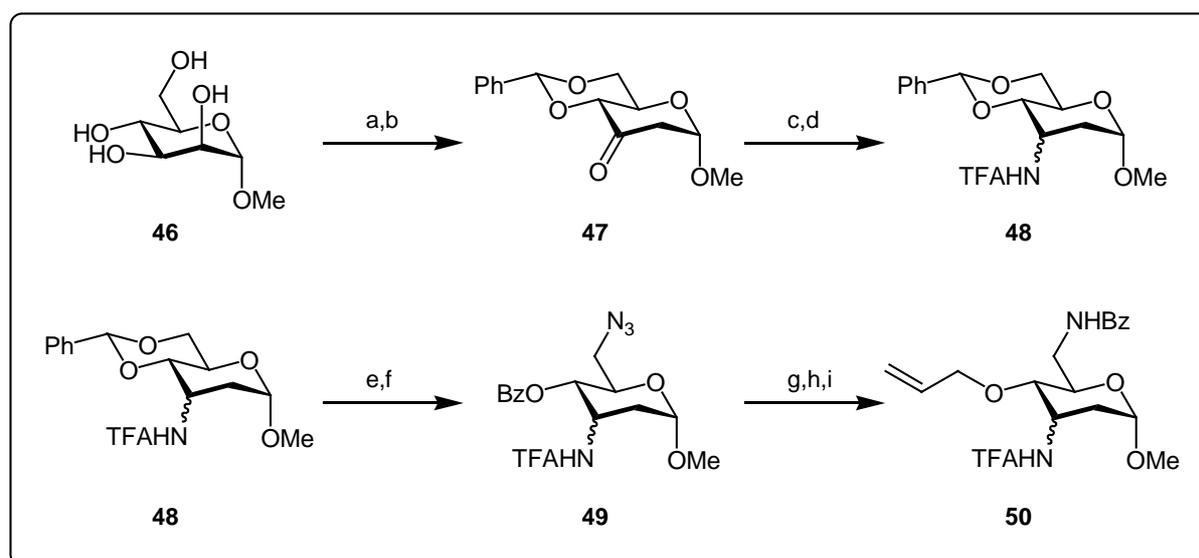
4. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Aminoglycosidroute

4.1.1 Vorarbeiten aus der Diplomarbeit

Der Übersichtlichkeit halber soll hier kurz auf Vorarbeiten aus der Diplomarbeit eingegangen werden.^[45]

Der Syntheseweg, welcher bereits in der Diplomarbeit etabliert wurde, wird kurz vorgestellt, Vorteile und Nachteile werden kurz erläutert, um den Spielraum für Verbesserungen aufzuzeigen.



a) PhC(OMe)_2 , *p*-TsOH, DMF, 70°C, 4 h, 81%; b) *n*-Buli, THF, -40°C, 30 min, 81%; c) NaBH_3CN , NH_4OAc , MeOH, rt, 40 h; d) Et_3N , CF_3COOEt , MeOH, rt, 24 h, 48% über 2 Stufen; e) NBS, AIBN, BaCO_3 , CCl_4 , 45°C, 20 h, 80%; f) NaN_3 , DMF, rt, 24 h, 82%; g) Pd/C (10%), Et_3N , H_2 , MeOH, rt, 20 h; h) Et_3N , CF_3COOEt , MeOH, rt, 16 h, 60% über 2 Stufen; i) NaH, Allylbromid, DMF, rt, 16 h, 16%

Schema 18: In der Diplomarbeit etablierter Syntheseweg

Die ersten beiden Stufen dieser Synthese sind literaturbekannt.^[46] Sie sind gut ausgereift und bieten kaum Spielraum für Verbesserungen. Jede der hier im Folgenden vorgestellten Synthesen wird stets auf diesen Stufen aufbauen.

Das hierbei erhaltene Keton **47** wird reduktiv aminiert und als Trifluoracetat geschützt. Auf dieser Stufe wird keine reine Verbindung erhalten. Das Diastereomeregemisch **48** ist zunächst nicht trennbar und wird dadurch unweigerlich zu einem Ärgernis im weiteren Verlauf der Synthese.

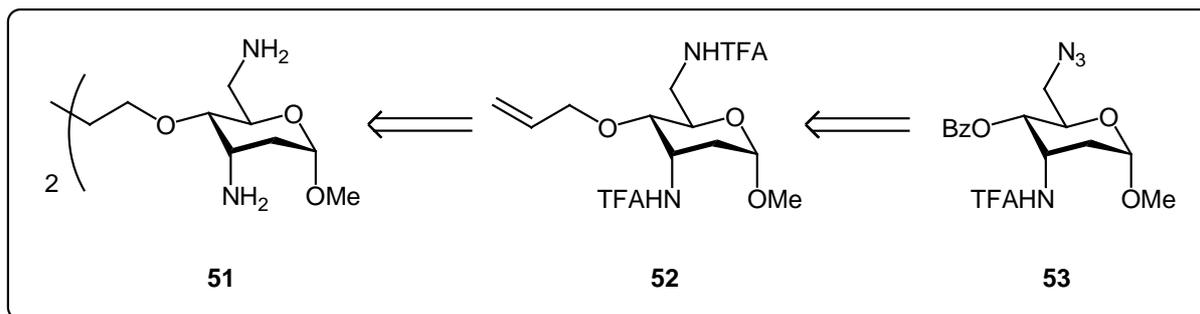
Die radikalische Ringöffnung mit NBS, welche zum 6-Bromo-hexopyranosid **65** führt, liefert im kleinen Maßstab gute Ausbeuten, bei Vergrößerung der Ansätze dominiert jedoch die Zersetzung des Eduktes das Reaktionsgeschehen.^[47,48] Durch dieses Nadelöhr lassen sich die benötigten Mengen an Produkt nicht herstellen. Die nukleophile Substitution des Broms gegen Azid verläuft bei allen Ansatzgrößen problemlos und liefert **49** in guten Ausbeuten. Soll nun die Azidofunktion reduziert und geschützt werden, so findet eine Wanderung der Benzoatschutzgruppe statt, welche eine Entschützung des Stickstoffs am Ende der Synthese verhindert. Aus diesem Grund muss diese Schutzgruppenwanderung verhindert werden.

Die Allylierung der nun freien Hydroxygruppe an C-4 lässt sich mit Natriumhydrid als Base nur sehr schlecht realisieren. Aufgrund der sterischen Hinderung ist diese Position sehr schwer zugänglich und es muss nach einer anderen Möglichkeit zur Allylierung dieser Hydroxygruppe gesucht werden.

Wie vorangehend beschrieben besteht noch Verbesserungsbedarf, will man zu einer erfolgreichen Synthese eines mehrfach aminierten Neoglycosides gelangen. Die Trennung der Diastereomere **48** oder die Vermeidung Ihrer Bildung sind ein Verbesserungsansatz. Die radikalische Bromierung sollte wenn möglich umgangen werden, ebenso wie die Wanderung der Benzoatschutzgruppe zum primären Amin. Des weiteren muss eine Alternative zur Allylierung mit Natriumhydrid entwickelt werden.

4.1.2 Retrosynthese

Zunächst wurde ein Trennung der Diastereomere angestrebt (siehe 4.1.3). Des weiteren war die selektive Entschützung der Benzoat-Schutzgruppe gewünscht (siehe 4.1.4). Der freie Alkohol sollte bei der Reduktion und anschließenden Schützung der 6-Aminogruppe nicht stören. In Gegenwart der beiden als Trifluoracetamid geschützten Amine sollte dann eine Allylierung der freien Hydroxygruppe gefolgt von einer Olefinmetathese das gewünschte Dimer liefern.



Schema 19: Erste Retrosynthese zu einem diaminierten Disaccharid

Wie bereits in der Diplomarbeit beschrieben, ist es nicht möglich, das Azid zum Amin zu reduzieren und danach als Trifluoracetamid schützen, solange die OH-Gruppe als Benzoat geschützt ist. Unter den Bedingungen der Schützung findet eine Wanderung des Benzoats zur freien Amino-Funktion statt. Im weiteren Verlauf der Synthese ist eine Entschützung dieses Benzoylamids nicht mehr möglich. Aus diesem Grund musste nach Möglichkeiten gesucht werden, eine andere Schutzgruppe für das Amin, bevorzugt TFA, an dieser Stelle zu verwenden.

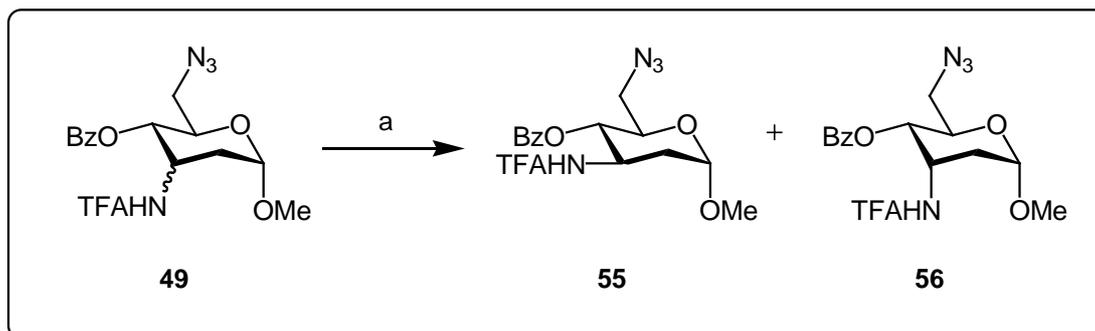
Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Trennung der bei der reduktiven Aminierung erhaltenen Diastereomere. Da bei der Metathese ansonsten ein unübersichtliches Produktgemisch entsteht, muss die Trennung spätestens vor dieser Stufe erfolgen.

Verbesserungen der Ausbeute der in der Diplomarbeit vorgestellten Synthese sind vor allen Dingen bei der Allylierung des Alkohols angestrebt worden. Mit Natriumhydrid lag die Ausbeute bei unbefriedigenden 16%.

Auch die Umsetzung des Acetals **48** zur bromierten Verbindung bereitete Probleme. Die Reaktion war nicht verlässlich reproduzierbar, was auf ein nicht Anspringen der Radikalkettenreaktion zurückgeführt wurde.

4.1.3 Trennung der Diastereomere **55** und **56**

Die Trennung der Diastereomere erfolgt nach vielen Fehlschlägen letztendlich durch Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Toluol/Methanol im Verhältnis 30:1.



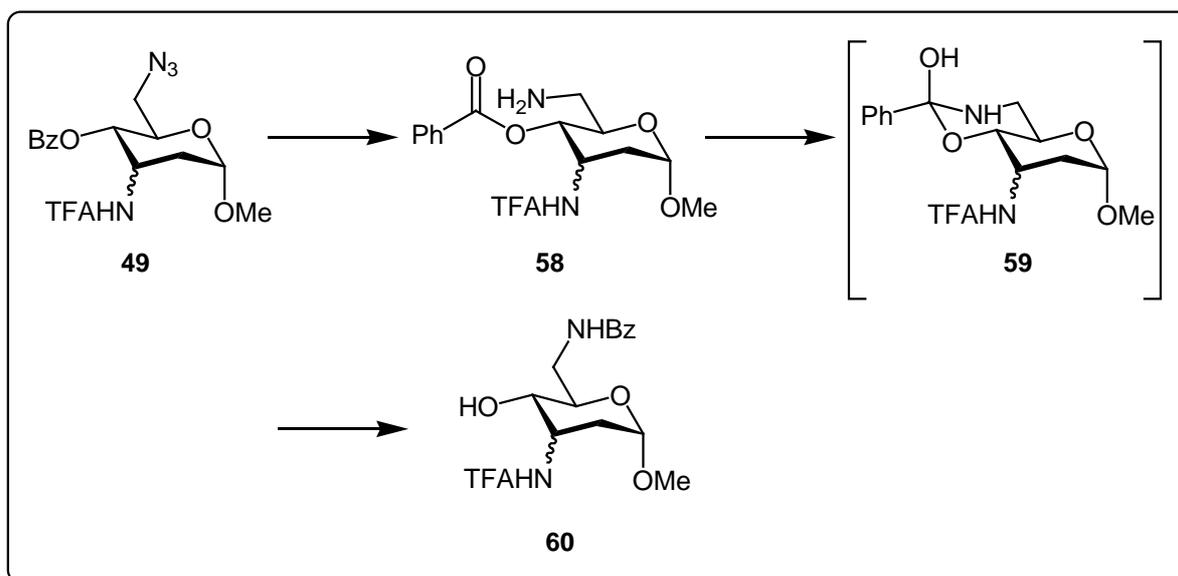
a) Säulenchromatographische Reinigung über Kieslegel mit Toluol/Methanol 30:1

Schema 20: *Trennung der Diastereomere*

Das Diastereomer mit axialer Amino-Funktion **56** kann in reiner Form erhalten werden. Das Diastereomer mit äquatorialer Amino-Funktion **55** nur als Mischfraktion zusammen mit axialem Produkt. Bei der (bereits in der Diplomarbeit beschriebenen) reduktiven Aminierung des Ketons entsteht überwiegend das axiale, *ribo*-konfigurierte Produkt im Verhältnis von 6.3:1. Im weiteren Verlauf der Synthese wird nun stets das Diastereomer **56** eingesetzt.

4.1.4 Selektive Entschützung der Hydroxygruppe an C-4

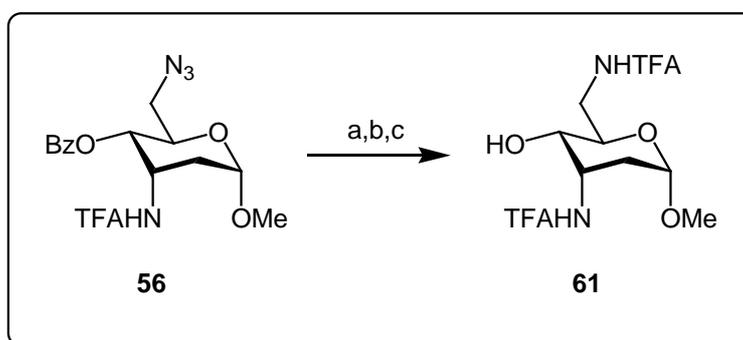
Wie bereits beschrieben, besteht die Schwierigkeit der Schützung der zweiten Amino-Funktion, welche als Azid maskiert ist, darin, dass die Benzoat-Schutzgruppe wandert.



Schema 21: *Wanderung der Benzoatschutzgruppe in 58*

Aus diesem Grund wird nach Möglichkeiten gesucht, die Benzoat-Schutzgruppe zuerst selektiv zu entfernen, oder zumindest beide bereits im Molekül vorhandenen Schutzgruppen, wenn ersteres sich als nicht durchführbar erweisen sollte.

Zunächst wird versucht, mit Natriumhydroxid in Methanol/Wasser 1:1 beide Schutzgruppen zu entfernen. Nach wässriger Aufarbeitung sollte dann das Azid mit Pd/C in Wasserstoffatmosphäre reduziert und anschließend die beiden freien Amino-Funktionen mit TFA geschützt werden.^[49] Der Alkohol würde unter diesen Bedingungen evtl. mitgeschützt, aber durch Wasser wieder hydrolysiert werden.



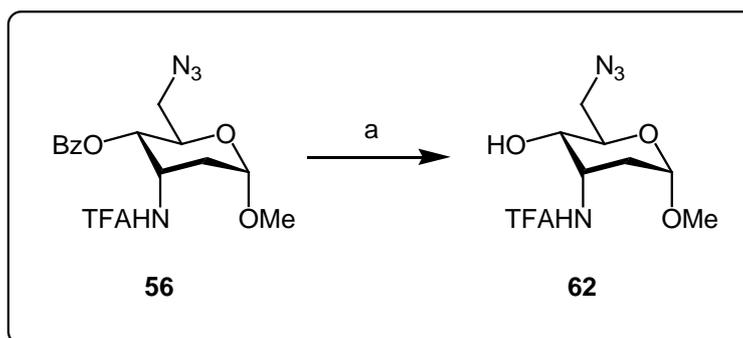
a) 1% NaOH/MeOH, rt, 2 h; b) Pd/C (5%), Et₃N, H₂, MeOH, rt, 16 h; c) CF₃CO₂Et, Et₃N, MeOH, rt, 4 h (13% über 3 Stufen);

Schema 22: Umschützung des Azids

Die Ausbeute über diese drei Stufen liegt bei 13%. Die schlechte Ausbeute ist zum einen darauf zurückzuführen, dass bei der wässrigen Aufarbeitung ein großer Teil des Produktes in der wässrigen Phase verbleibt (jedoch erbringt auch eine Aufarbeitung der Rückstände der wässrigen Phase keine signifikante Verbesserung). Des weiteren ist keine Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie möglich, da bei der Reduktion der Azido-Gruppe sowohl das Edukt als auch das Produkt selbst in sehr polaren Lösungsmitteln nicht laufen. Die zwischenzeitlich entstehende diaminierte Verbindung lässt sich nur sehr schlecht handhaben und vergiftet wahrscheinlich in großem Ausmaß den Hydrierkatalysator.

Ein Versuch, die beiden Schutzgruppen mit dem Polymer IRA 900 OH- zu entfernen, um sich so eine Aufarbeitung zu ersparen, ist fehlgeschlagen. Nur die Trifluoroacetat-Schutzgruppe lässt sich unter diesen Bedingungen entfernen. Dies allerdings gelingt mit einer sehr guten Ausbeute von 97% nach dem Abfiltrieren des Polymers.

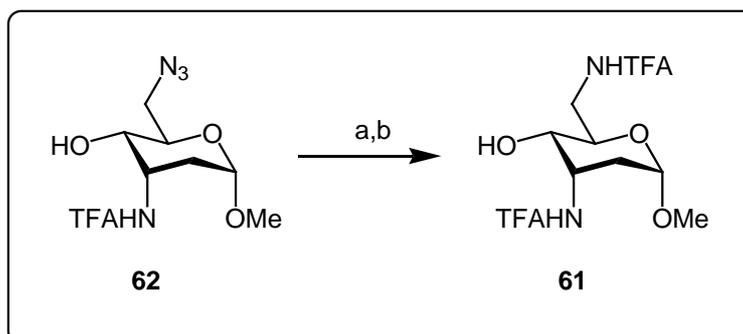
Eine Alternative zu diesem Reaktionsweg ist die selektive Entschützung des Alkohols. Dies gelingt mit Magnesiumspänen in Methanol bei Raumtemperatur^[50].



a) Mg, MeOH, rt, 6 h (66%)

Schema 23: *Selektive Entschützung der 4-Hydroxygruppe*

Der mit einer Ausbeute von 66% entstehende Alkohol **62** lässt sich wässrig aufarbeiten und säulenchromatographisch einfach reinigen. Nun soll sich die Palladium-katalysierte Reduktion der Azido-Gruppe gefolgt von einer Schützung mit Trifluoressigsäureethylester anschließen.



a) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 4 h; b) CF₃CO₂Et, Et₃N, MeOH, rt, 18 h (33% über 3 Stufen von **56**)

Schema 24: *Einführung der zweiten Trifluoracetamid-Gruppe*

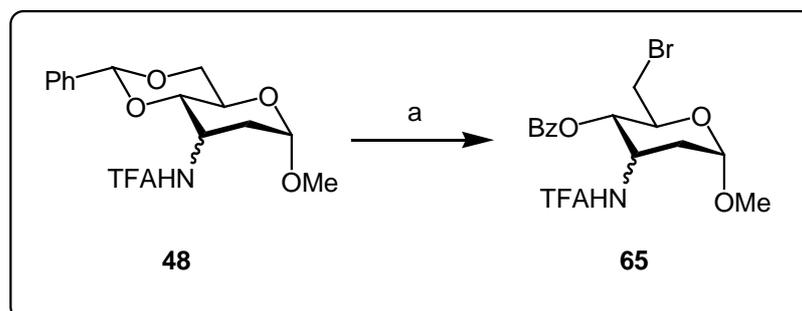
Die Ausbeute eines Testansatzes liegt bei 33% über 3 Stufen (ausgehend von **56**), beim Vergrößern des Ansatzes (von 75 μmol auf 2 mmol) geht die Ausbeute allerdings auf 9% zurück. Das Problem hierbei ist jedoch die Reduktion der Azido-Gruppe und die anschließende Schützung. Die selektive Entschützung der Hydroxy-Gruppe wird durch die oben beschriebene Methode mit Magnesiumspänen in Methanol erfolgreich auch in größerem Maßstab bewerkstelligt.

Die Ausbeute dieser Sequenz lässt sich verbessern, wenn für die Hydrierung des Azides nicht Palladium auf Aktivkohle, sondern Platindioxid verwendet wird. Auf diese Weise lässt sich Verbindung **61** ausgehend vom Benzoat-geschützten Azidoglycosid **56** in einer Ausbeute von

29% über 3 Stufen auch in größerem Maßstab erhalten. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass der Platinkatalysator nicht so anfällig für Vergiftung durch das entstehende freie Amin ist. Die Entschützung des Alkohols mit Magnesium in Methanol in größerem Maßstab liefert als Nebenprodukt in etwa 6% Ausbeute direkt das Diamidoglycosid **61**. Möglicherweise wird das Azid, durch den beim Auflösen des Magnesiums in Methanol entstehenden Wasserstoff, reduziert und die TFA-Schutzgruppe wandert intramolekular von einem geschützten sekundären Amin zum ungeschützten primären Amin. Die Beobachtung, dass sich bei einer dünnschichtchromatographischen Analyse auch entschütztes Produkt (als mit Ninhydrin rot färbender Baseline Spot) zeigt, unterstützt diese Vermutung.

4.1.5 Die radikalische Bromierung mit NBS

Die radikalische Ringöffnung des Benzylidenacetals mit NBS, wie in der Diplomarbeit beschrieben, liefert moderate Ausbeuten der 6-Bromoverbindung **65**.^[47]



a) BaCO₃, NBS, AIBN, h*ν, CCl₄ (56%)

Schema 25: Radikalische Öffnung des Acetals

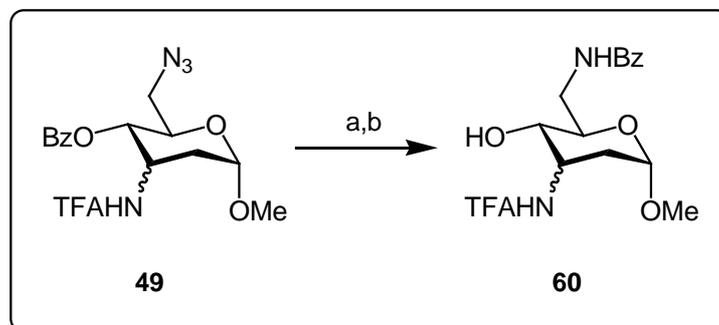
Manchmal findet keine Initiierung der Bromierung statt; dann zersetzt sich das Edukt unter den Reaktionsbedingungen recht schnell. Auch die Bildung eines Nebenproduktes, welches eine Hydroxygruppe an der C-6 Position aufweist, wurde mit 16% Ausbeute beobachtet. Die Verwendung von frisch umkristallisiertem NBS und entgastem, getrocknetem CCl₄ als auch zermörsertem Molsieb kann die Zersetzung des Produktes nicht verhindern. Es musste hier nach Alternativen gesucht werden, um ein Anspringen der Reaktion zu gewährleisten. Die Zugabe des Radikalstarters AIBN allein reicht noch nicht aus, obwohl dies ein Anspringen der Reaktion merklich fördert. Erhitzen auf über 40°C kommt wegen der beschleunigten Zersetzung des Produktes nicht in Frage. Aus diesem Grund wird die Reaktion mit einer

UV-Lampe in einer Quarzglasapparatur bestrahlt. Durch diese etwas aufwendigere Reaktionsführung ist ein Starten der Reaktion gewährleistet. Die Ausbeute ist aber mit 56% nicht unbedingt besser. Außerdem lässt sich die Reaktion durch diese Einschränkung nicht in großem Maßstab durchführen, da das Volumen der Apparatur bei etwa 25 mL liegt. Obwohl die Reaktion durch die Verwendung einer UV-Lampe bezüglich der Reproduzierbarkeit optimiert wurde, stellt sie ein Nadelöhr für die gesamte Synthese dar.

4.1.6 Reaktionen mit 6-Benzoylamid **49**

Obwohl diese Synthese noch nicht optimal erscheint, kann aus Bromid **65** durch Umsetzen mit Natriumazid Verbindung **49** auf bekanntem Weg erhalten werden. Diese wird nun weiter umgesetzt.

Die bei der Reduktion des Azids beobachtete Schutzgruppenwanderung, welche eigentlich eine elegante Methode zu den diaminierten geschützten Aminozuckern darstellt, wenn sich diese Schutzgruppe wieder entfernen ließe, soll für die Synthese ausgenutzt werden.

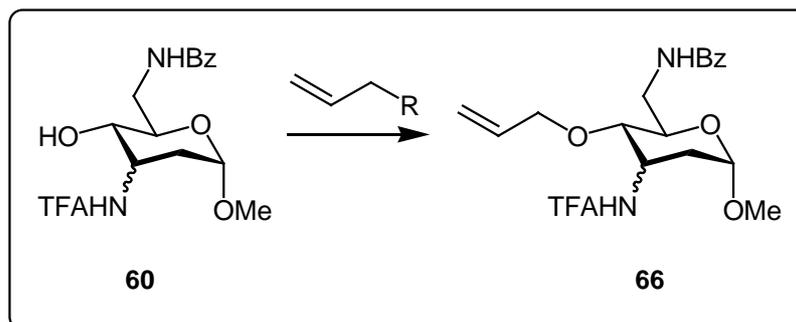


a) H₂, Pd/C (5%), Et₃N, MeOH; b) CF₃CO₂Et, Et₃N, MeOH (70% über 2 Stufen)

Schema 26: *Wanderung der Benzoatschutzgruppe*

Die Wanderung der Benzoatschutzgruppe eröffnet nämlich zunächst einen einfachen Zugang zu Alkohol **60**.

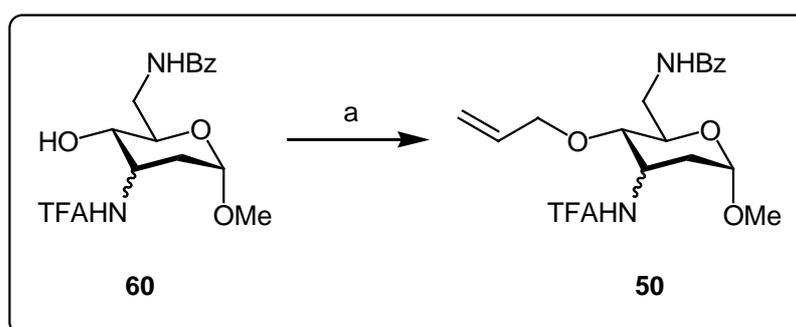
Die Allylierung des Diastereomergemischs des Alkohols **60** verlief mit 16% Ausbeute (siehe Diplomarbeit) sehr unbefriedigend.



Schema 27: Allgemeines Schema der Allylierung

Die Allylierung wird zunächst mit Allyliodid und Silberoxid in Acetonitril durchgeführt.^[51] Die Ausbeute dieser Reaktion liegt aber unter 20%. Auch mit frisch hergestelltem Silberoxid ist keine Verbesserung zu beobachten. Die Allylierung mit Allyliodid und den Basen Triethylamin und Lithiumdiisopropylamid führt nicht zum gewünschten Produkt, das Edukt kann reisoliert werden.

Eine alternative Methode zur Allylierung sterisch anspruchsvoller Alkohole basiert auf einem Pd(0)-katalysierten Verfahren, daß sich an die Tsuji-Trost-Reaktion anlehnt.^[52] Der Alkohol **60** kann mit Triphenylphosphan, Palladiumacetat und Allylmethylcarbonat in THF umgesetzt werden. Die Ausbeute an einfach allyliertem Produkt beträgt 61%.

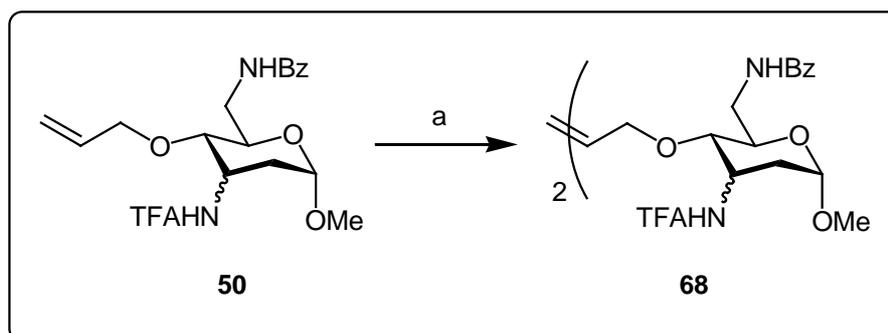


a) THF, PPh₃, Pd(OAc)₂, Allylmethylcarbonat, 45°C, 4 h, 61%.

Schema 28: Allylierung des sterisch gehinderten Alkohols

Als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von 32% entsteht eine zweifach allylierte Verbindung, bei welcher das Trifluoracetamid an Position C-3 ebenfalls allyliert wird.

Die einfach allylierte Verbindung soll nun mittels Olefinmetathese dimerisiert werden.

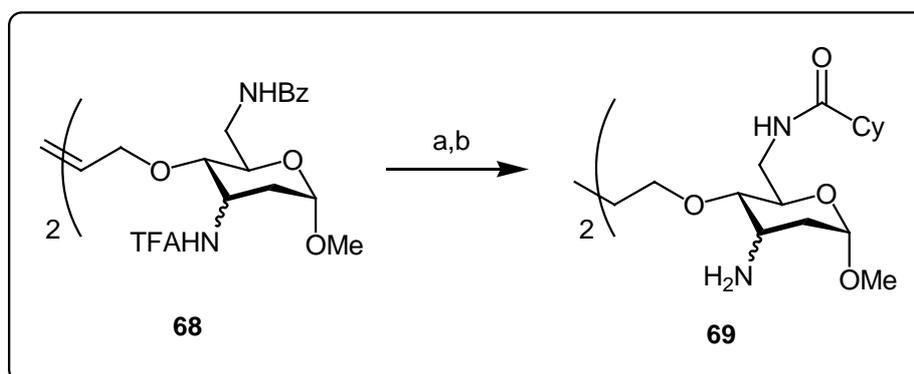


a) Grubbs I **77**, CH₂Cl₂, 45°C, 24 h, 51%.

Schema 29: Olefinmetathese des allylierten Benzoatamids

Die Metathese dieser Verbindung gelingt in guter Ausbeute von 51%. Aufgrund der vorhandenen Diastereomere lassen sich die NMR-Spektren dieser Verbindung nicht interpretieren, eine hochauflösende massenspektrometrische Analyse bestätigt jedoch, dass es sich bei dem einzigen Produkt dieser Reaktion um das Dimer handelt.

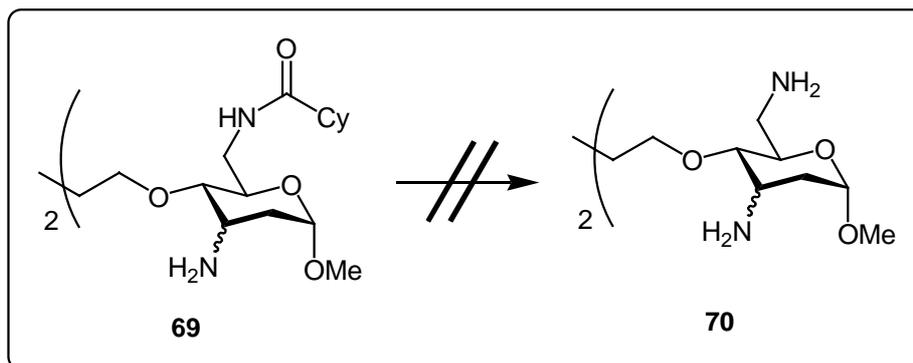
Als problematisch erweist sich nun jedoch die Reduktion der entstandenen Doppelbindung.



a) H₂, PtO₂, EE/CH₂Cl₂/MeOH 16:4:1, RT, 24 h; b) MeOH/H₂O 1:1, NaOH, RT, 24 h, quant.

Schema 30: Hydrierung des Olefinmetatheseproduktes

Da sich die Doppelbindung mit schwächeren Katalysatoren nicht hydrieren lässt, wird für eine erfolgreiche Hydrierung Platindioxid in Wasserstoffatmosphäre verwendet.^[53,54] Dies hat jedoch den großen Nachteil, dass auf diese Weise auch der Aromat der Benzoatschutzgruppe zum Cyclohexyl reduziert wird. Die entstehende Verbindung soll nun entschützt werden und wird mit Natriumhydroxid in einer 1:1 Mischung von Methanol und Wasser behandelt. Auf diese Weise lässt sich das dimere Amin **69** (obwohl noch leicht mit PtO₂ verunreinigt) in guten Ausbeuten erhalten. Die Entschützung des Amides gelingt jedoch nicht.



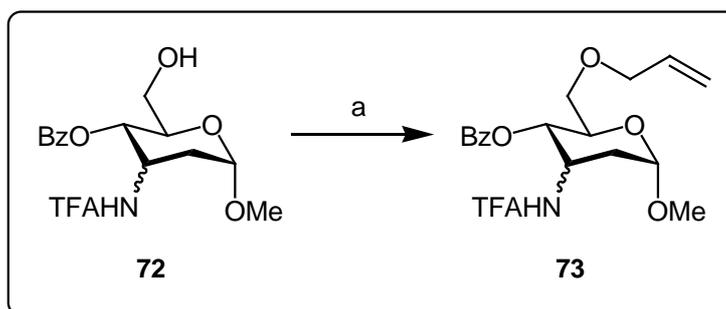
Schema 31: Schutzgruppenstabilität

Verschiede Versuche, die einzige verbleibende Schutzgruppe zu entfernen, z.B. Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid schlagen fehl. Aus diesem Grunde münden alle Syntheseveruche, welche die eigentlich elegante Schutzgruppenwanderung ausnutzen, in einer Sackgasse.

Bevor auf Strategien zur Umgehung dieses Problems genauer eingegangen wird, soll folgend in kürze die Überführung eines „Abfallproduktes“ in weitere interessante Synthesebausteine aufgezeigt werden.

4.1.7 Reaktionen des primären Alkohols 72

Der primäre Alkohol, entstanden aus einer „verunglückten“ NBS Reaktion, wird einigen Transformationen unterworfen.



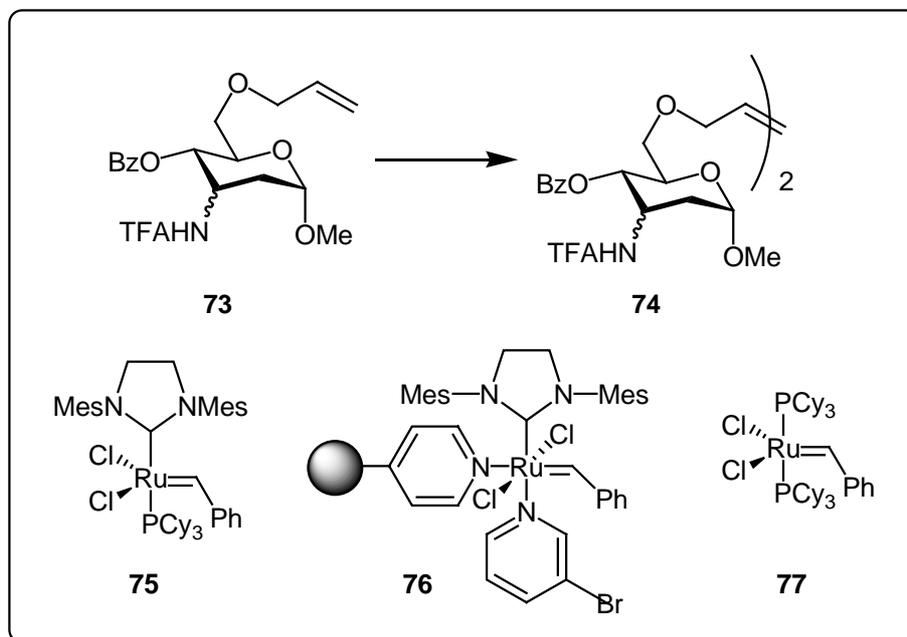
a) Allyliodid, Ag_2O , MeCN, 45°C , 16 h, 52%.

Schema 32: Allylierung des primären Alkohols

Zunächst wird in einer Ausbeute von 52% die 6-OH Gruppe allyliert. Die Reaktionsführung mit Allyliodid und Silberoxid ist dabei die gleiche wie für den Alkohol **60** bereits beschrieben

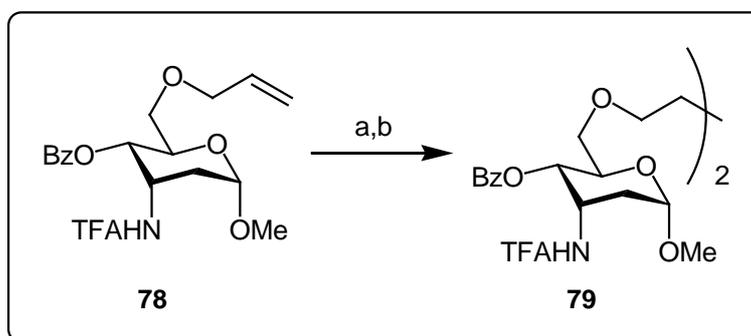
(siehe 4.1.6). Während sich dort nur etwa 20% des gewünschten Produkts bildet, entsteht hier das allylierte Produkt **73** in 52% Ausbeute.

An diesem Produkt werden dann verschiedene Metathesekatalysatoren erprobt.



Schema 33: Metathese des primären Alkohols mit einem Festphasen-gebundenen Metathesekatalysator

Während mit dem Grubbs Metathesekatalysator der 1. Generation **77** 72% des Dimers **74** entsteht, liefert der Grubbs Metathesekatalysator der 2. Generation **75** das Produkt **74** nur in einer Ausbeute von 19%. Der Festphasen-gebundene Katalysator **76** liefert das Reaktionsprodukt in 44% Ausbeute während das Edukt in 32% Ausbeute reisoliert wird.



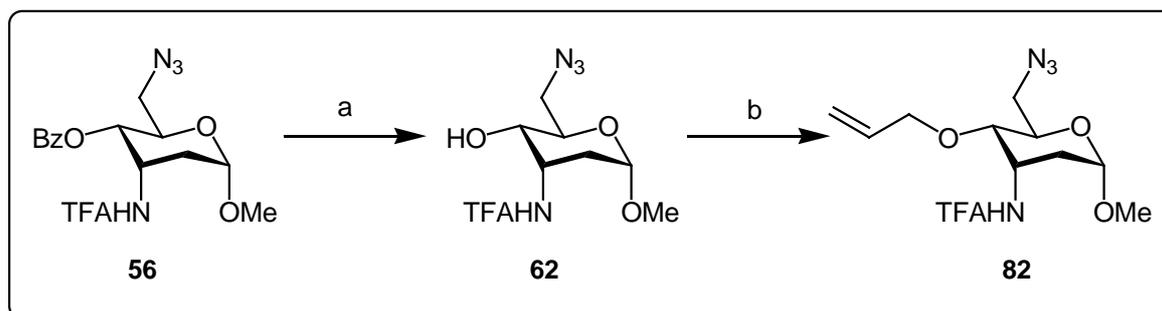
a) Grubbs I, Benzol, 50°C, 16 h, 70°C, 4 h; b) PtO₂, EE/CH₂Cl₂/MeOH 16:8:1, H₂, 24 h, 56% (über 2 Stufen).

Schema 34: Synthese eines monoaminierten Dimers

Die Reaktionssequenz aus Olefinmetathese mittels des Grubbs Metathesekatalysators der 1. Generation **77**, gefolgt von einer Hydrierung der Doppelbindung durch Platindioxid in Wasserstoffatmosphäre liefert das gezeigte Dimer **79** in einer Ausbeute von 58%. Für diese Reaktion wird das säulenchromatographisch gereinigte *ribo*-Diastereomer verwendet. Das entstehende Produkt könnte nun weiter modifiziert oder entschützt und für verschiedene Tests verwendet werden.

4.1.8 Olefinmetathese des Azidoglycosids **82**

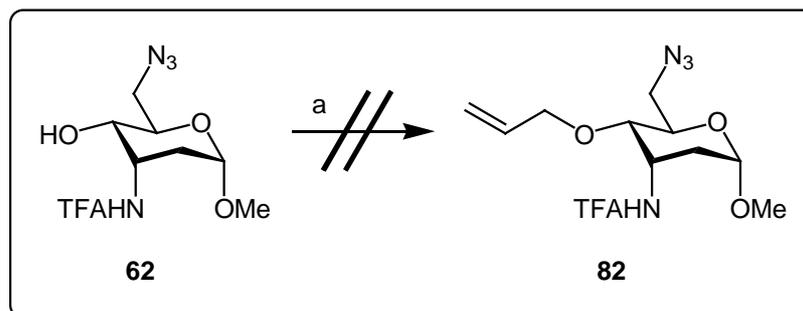
Wie bereits dargelegt ergeben sich einige Schwierigkeiten, das 4-Hydroxyglycosid **56** zu allylieren und anschließend eine Olefinmetathese durchzuführen. Um die Schwierigkeiten bei der Entschützung des Benzoat-geschützten Amins zu umgehen, wird versucht die Allylierung des Azidoglycosids mit anschließender Olefinmetathese durchzuführen, ohne dabei die Azido-Funktion zu schützen.



a) Mg, MeOH, 66%; b) Allyliodid, Silberoxid, 40%, (60% Edukt reisoliert).

Schema 35: Darstellung des allylierten Azidobausteins

Die Darstellung von **82** gelingt aus dem Benzoat-geschützten Zucker **56**. Da die Ausbeuten nicht optimal sind, wird nach weiteren Möglichkeiten gesucht, den Zucker in der 4-Position zu allylieren.

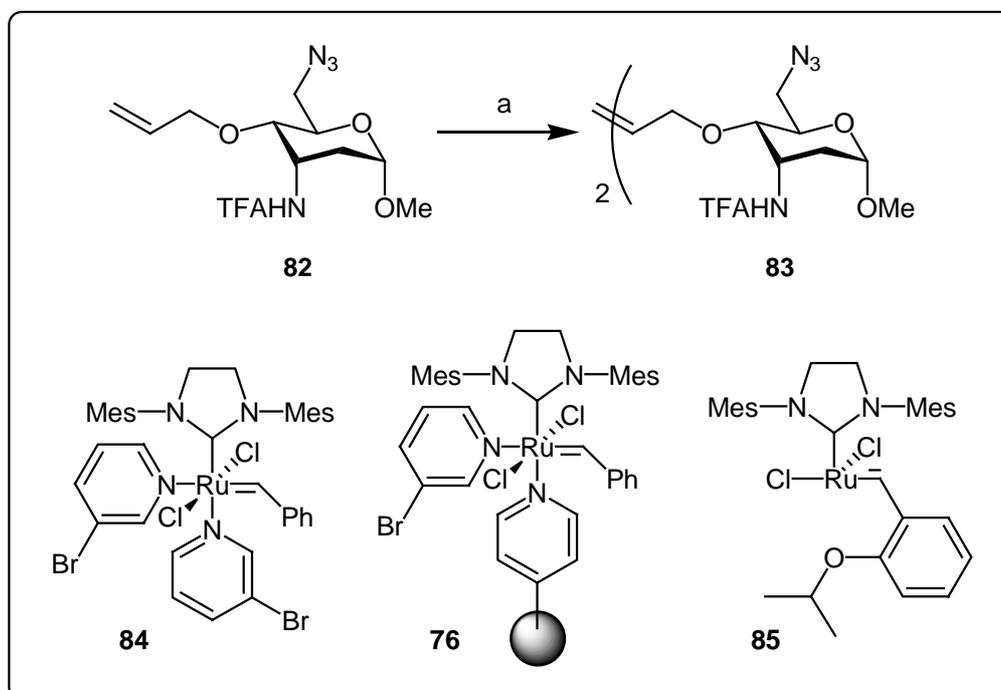


a) 1. Allylbromid, HMDA, TBAI, DMSO, keine Reaktion; 2. Pd(OAc)₂, PPh₃, Allylmethylcarbonat, THF, kein Produkt.

Schema 36: *Alternative Allylierung*

Alle Versuche sind jedoch erfolglos. Wie erwartet hat sich die Zugabe von Triphenylphosphan als Ligand für den Palladiumkatalysator (im zweiten Versuch) nicht mit der Azido-Funktion vertragen.

Die Olefinmetathese wird mit verschiedenen Katalysatoren, welche *Seeberger et al.* für Azidofunktionen enthaltende Zucker verwenden, getestet.^[55] Dies gelingt jedoch nicht in ausreichenden Ausbeuten. Das Produkt **83** wird in Ausbeuten < 10% erhalten und kann nur massenspektrometrisch (HRMS: m/z für C₂₂H₃₀N₈O₈F₆, berechnet 647.2013 [M]⁺, gefunden 647.2029) nachgewiesen werden.



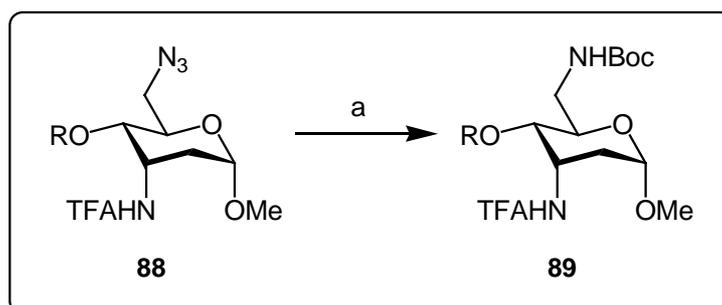
a) 1. CH₂Cl₂, **84**, kein Produkt; 2. CH₂Cl₂, **76**, Produkt < 10%; 3. CH₂Cl₂, **85**, kein Produkt.

Schema 37: *Olefinmetathese des Azidozuckers 82*

Auf diese Weise lässt sich das gewünschte Produkt **83** nicht in ausreichenden Ausbeuten herstellen. Die Probleme dieser Olefinmetathese liegen zum einen in der Azidogruppe. Diese verhindert, dass der Grubbs Metathesekatalysator der 1. Generation **77** verwendet werden kann, da unter den Reaktionsbedingungen der Olefinmetathese die Azidogruppe im Sinne einer Staudinger-Reaktion reagiert und die Doppelbindung nicht mehr angegriffen wird. Dies soll durch die Verwendung der oben aufgeführten Katalysatoren verhindert werden, welche mit Azidofunktionen kompatibel sind. Ein weiteres Problem ist jedoch der Allylether. Diese allylischen Doppelbindungen lassen sich nur durch den Grubbs Metathesekatalysator **77** dimerisieren. Schon bei der Verwendung des reaktiveren Katalysator **75** wird hier das dimerisierte Produkt nur als Nebenprodukt erhalten, während die Bildung eines Produktes mit isomerisierter Doppelbindung (zum Enolether) stark überwiegt.^[56] Aufgrund dessen ist die direkte Umsetzung der Azidoglycoside nicht möglich und es wird nach alternativen Schutzgruppen gesucht.

4.1.9 Reduktion und Schützung des Azids als Boc-Amid

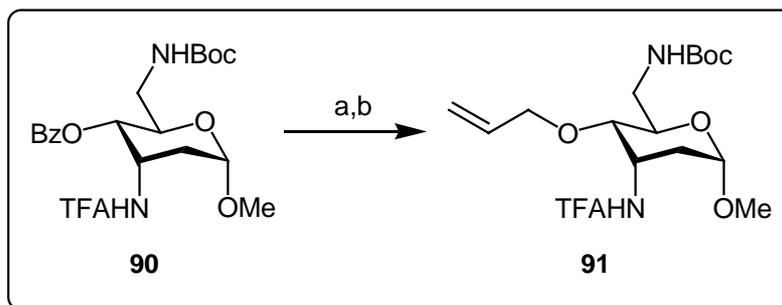
Da sich die Olefinmetathese an Glycosylaziden nicht bewerkstelligen lässt, wird nach Möglichkeiten gesucht, die Aminofunktion zu schützen. Der Azidozucker **88** lässt sich nach einer Vorschrift von *Kotsuki et al.* in einem Schritt zum Amin reduzieren und mit Di-*tert*-butyldicarbonat schützen.^[57]



a) Boc₂O, Et₃SiH, Pd(OH)₂ / C, EtOH; 1. R=H, (kein sauberes) Produkt; 2. R=Allyl, Allylgruppe wird abgespalten; 3. R=Bz, 58% Ausbeute (40% Edukt reisoliert)

Schema 38: Reduktion und Schützung verschiedener Bausteine

Es werden verschiedene Azidozucker diesen Bedingungen unterworfen. Dabei liefert der Benzoat-geschützte Zucker **56** die besten Ausbeuten. Daraufhin wird die Benzoatschutzgruppe mit Magnesium in Methanol abgespalten, und das Produkt soll an der nun freien Hydroxyfunktion allyliert werden.



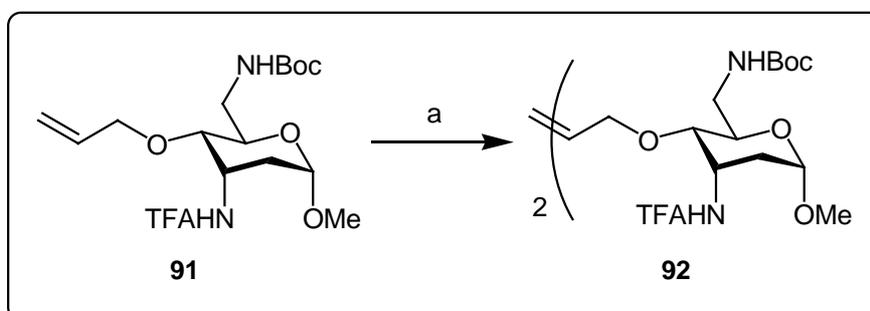
a) MeOH, Mg; b) Allylmethylcarbonat, Pd(OAc)₂, PPh₃, THF (entgast), 17% über 2 Stufen.

Schema 39: Entschützung der 4-Position mit anschließender Allylierung

Die erste Stufe verläuft meistens quantitativ, es wird kein Nebenprodukt gebildet. Lediglich nicht umgesetztes Edukt wird gelegentlich isoliert. Die Allylierung gelingt allerdings nur in einer Ausbeute von 17%. Es kann kein Startmaterial zurückgewonnen werden und die Reaktion liefert viele Nebenprodukte, wie per dünnenschichtchromatographischer Analyse festgestellt werden kann. Aus diesem Grund wird versucht, unter verschiedenen Reaktionsbedingungen bei Verwendung von Allyliodid und Silberoxid zu allylieren.

Es wird mit den Lösemitteln Acetonitril, Diethylether, Toluol, THF, DMF, DMSO, Dichlormethan, Essigester und Dioxan gearbeitet. Der Temperaturbereich wird von 30°C bis 70°C variiert, die Reaktionszeiten von fünf bis 72 Stunden. Es wird mit 2.5 bis 10 Äquivalenten Silberoxid und mit drei bis 20 Äquivalenten Allyliodid gearbeitet.

Auf diese Weise ist es jedoch nicht möglich das Allylierungsprodukt **91** in befriedigenden Ausbeuten herzustellen. Lediglich mit 10 Äquivalenten Silberoxid und 20 Äquivalenten Allyliodid in Acetonitril bei 70°C entsteht das Produkt **91** in 35% Ausbeute. Dieses wird in Dichlormethan bei 40°C und in Benzol bei 80°C jeweils mit Katalysator **77** über 4 Tage gerührt. Jedoch führen diese Olefinmetathese Versuche mit **91** nur in Spuren zum erwarteten Produkt.



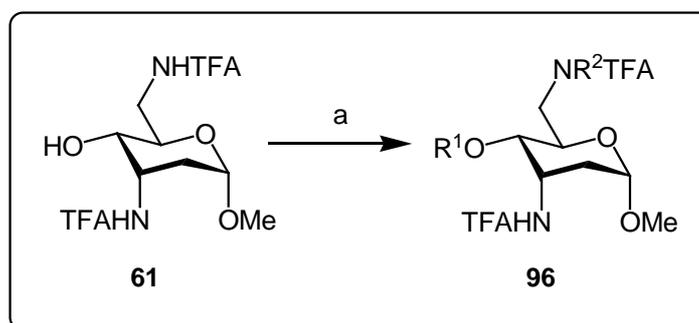
a) 1. Grubbs I **77**, Benzol, kein Produkt; 2. Grubbs I **77**, CH₂Cl₂, Produkt in Masse nachweisbar.

Schema 40: Olefinmetathese des Allylierten Bausteins **91**

Da sich auf diese Weise das Homodimer nur in Spuren darstellen lässt, wird nach einer alternativen Schutzgruppe gesucht.

4.1.10 Verwendung des Trifluoracetamids **61**

Das wie oben beschrieben (siehe Schema 24) hergestellte Diamidoglycosid **61** soll an der 4-Position allyliert werden, da sich die Boc-Schutzgruppe an der 6-Position als nachteilig für die Olefinmetathese herausgestellt hat.



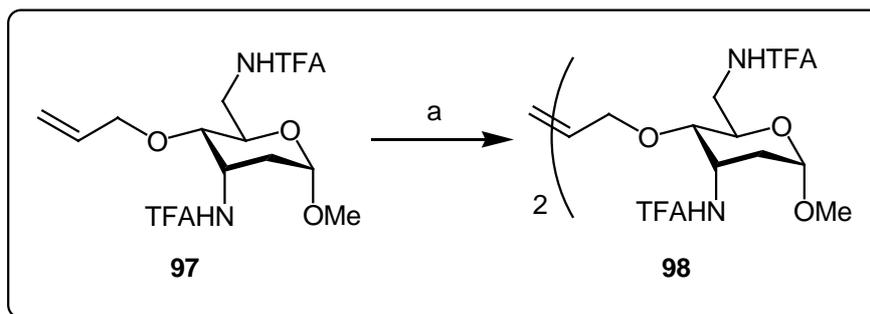
a) 1. Allyliodid, Silberoxid, Acetonitril, R¹ oder R² = Allyl; 2. Pd(OAc)₂, Allylmethylcarbonat, PPh₃, THF, R¹ = Allyl oder R¹ und R² = Allyl

Schema 41: Allylierung des Bausteins **61**

In beiden Versuchen kann kein reines *O*-Allylierungsprodukt erhalten werden. Wenn wenige Äquivalente der Allylquelle eingesetzt werden, ist stets noch unumgesetztes Startmaterial vorhanden, gibt man einen größeren Überschuss der Allylquelle zu, so erhöht sich der Anteil des doppelt allylierten Produktes. Es scheint nicht möglich zu sein, nur die Hydroxyfunktion zu allylieren. In einigen Experimenten wird sogar ausschließliche Allylierung am Stickstoff beobachtet.

Auch die Allylierung mit Aluminiumoxid und Allylbromid über 2 Wochen bei RT oder für 20 min in der Mikrowelle bei 46°C und 300 Watt liefert kein *O*-Allylierungsprodukt.^[58]

Säulenchromatographisch gereinigtes *O*-Allylprodukt **97** wird den Bedingungen der Olefinmetathese unterworfen.



a) Grubbs I, CH_2Cl_2 , Produkt in Masse nachweisbar.

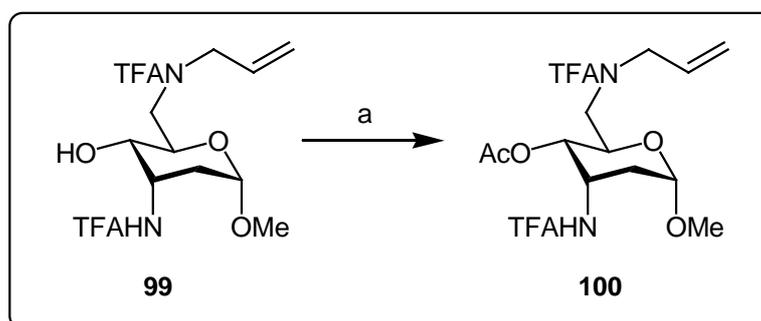
Schema 42: Olefinmetathese des Di-trifluoracetamidoglycosids **97**

Auch die Olefinmetathese dieses Substrats gelingt nicht in vernünftigen Ausbeuten, aber das Produkt lässt sich per massenspektrometrischer Analyse in Spuren detektieren.

Aufgrund der vielen verlust- und nebenproduktreichen Stufen wird dieser Weg jedoch nicht als eine Möglichkeit angesehen, brauchbare Mengen der dimerisierten Aminoglycoside darzustellen. Bevor auf weitere Verknüpfungsmethoden und eine verbesserte Synthese eingegangen wird, soll ein weiteres Mal in Kürze die Überführung eines Nebenproduktes in einen interessanten Synthesebaustein dargelegt werden.

4.1.11 Synthese eines Stickstoff-verbrückten Dimers **102**

Aus dem Nebenprodukt der in Schema 41 beschriebenen Allylierung soll ein durch Olefinmetathese verknüpftes Dimer synthetisiert werden. Dazu wird zunächst der freie Alkohol mit Essigsäureanhydrid geschützt.

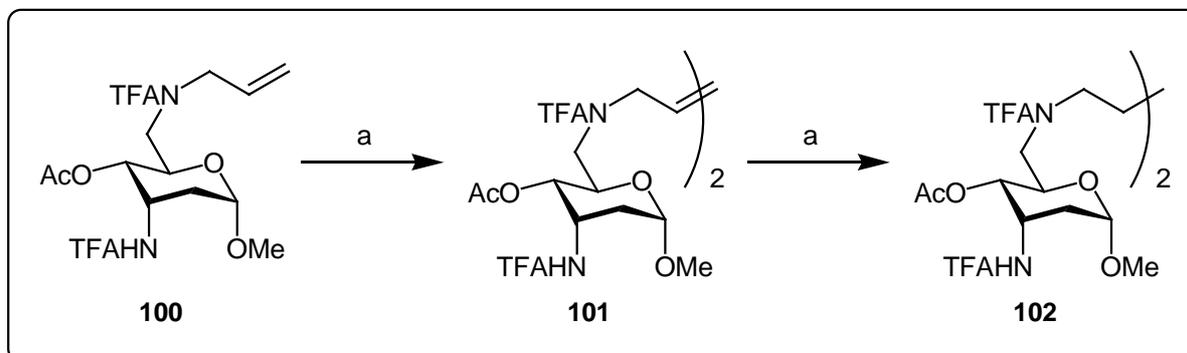


a) Ac_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , Ausbeute 31%.

Schema 43: Schützung der freien Hydroxyfunktion in Methylglycosid **99**

Die Ausbeute ist wahrscheinlich aufgrund der Verwendung von zu wenig Base so gering. Die Olefinmetathese des Bausteins **100** liefert das dimere Produkt **101**. Die Ausbeute dieser Reaktion wird nicht bestimmt, da sich Zersetzungsprodukte des

Olefinmetathese-Katalysators **77** auch durch säulenchromatographisches Reinigen des Produktes hieraus nicht vollständig entfernen lassen. Aus diesem Grund wird im Anschluss mit Platindioxid unter Wasserstoffatmosphäre hydriert.



a) Grubbs Katalysator **77**, CH_2Cl_2 , 45°C , 8 h; b) PtO_2 , EE/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 16:8:1, H_2 , 77% über 2 Stufen.

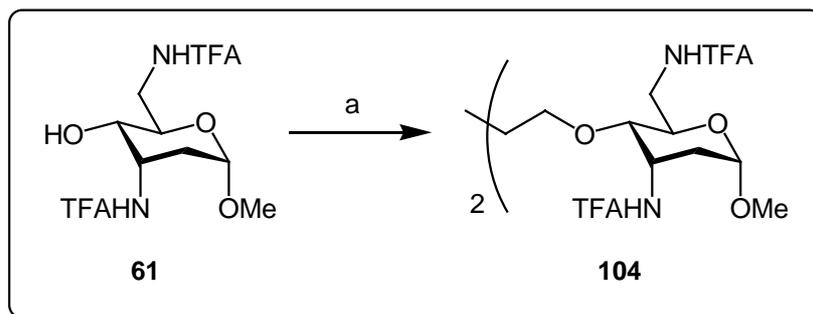
Schema 44: Olefinmetathese mit anschließender Hydrierung der neu geknüpften Doppelbindung

Die Ausbeute für Homodimer **102** beträgt hier 77% über 2 Stufen. NMR-spektrometrische Analysen können aufgrund der geringen Menge nicht erhalten werden; die Verbindung muss mehrfach säulenchromatographisch gereinigt werden, was misslingt. Eine positive massenspektrometrische Analyse (HRMS: m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{F}_6$, berechnet 795.3251 [M]⁺, gefunden 795.3228) liegt jedoch vor.

Größere Mengen dieses Bausteines zu synthetisieren sollte möglich sein, indem man zunächst bei Verbindung **61** die freie Hydroxygruppe schützt, um daraufhin die Allylierung, entweder mit Allyliodid und Silberoxid oder mit Allylmethylcarbonat und Palladiumacetat, durchzuführen.

4.1.12 Verknüpfung der Monomere

Da sich die Allylierung an der 4-Position des Zuckers nicht gut bewerkstelligen lässt und auch die Olefinmetathese problematisch ist, wird nach einer Möglichkeit gesucht, die Synthese abzukürzen. Die Ethersynthese mit einem beidseitig funktionalisierten, verbrückenden Reagenz würde einige Stufen einsparen.



a) NaH, 1,4-Dibrombutan, TBAI, Aceton, nur Edukt in Masse detektiert.

Schema 45: Verknüpfung des Monomers **61** über Ethersynthese

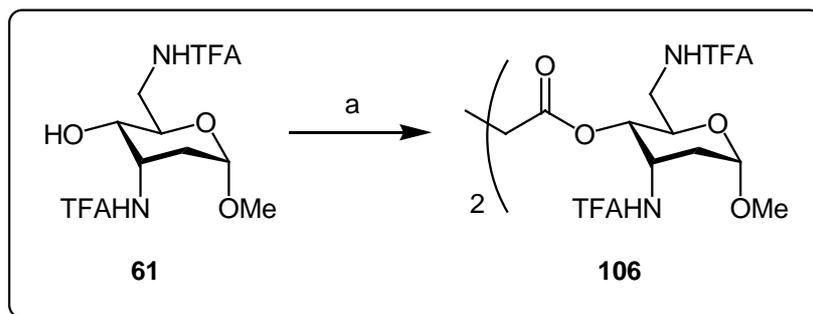
Es werden die Aminoglycoside **61**, **62** und **90** (nach Entschützung) für diese Versuche eingesetzt. Es wird mit verschiedenen Lösemitteln wie DMSO, DMF, THF und Acetonitril und bei Temperaturen zwischen -78°C und 60°C gearbeitet. Die Dimerisierung wird mit 1,4-Diodbutan oder 1,4-Dichlor-2-buten versucht. Es werden Natriumhydrid, Cäsiumhydroxid, Silberoxid oder Tetrabutylammoniumiodid zugesetzt. Ebenfalls werden 1,4-Butandiol mit Triethylamin, Trifluormethansulfonat und Natriumhydrid verwendet.

In keiner der beschriebenen Reaktionen bildet sich das Produkt **104**. In den Fällen, in denen überhaupt eine Reaktion stattfindet (Dünnschichtchromatographie) findet sich bei der massenspektrometrischen Analyse kein Hinweis auf das gewünschte Produkt.

Obwohl dieses Ergebnis zeigt, wie schwierig die 4-Position dieser Aminoglycoside zugänglich ist, wird durch diese Versuchsreihe ein anderes Experiment inspiriert, welches auf einfache Weise zu verknüpften Aminoglycosiden führt.

4.1.13 Verknüpfung der Monomere über eine Yamaguchi-Veresterung

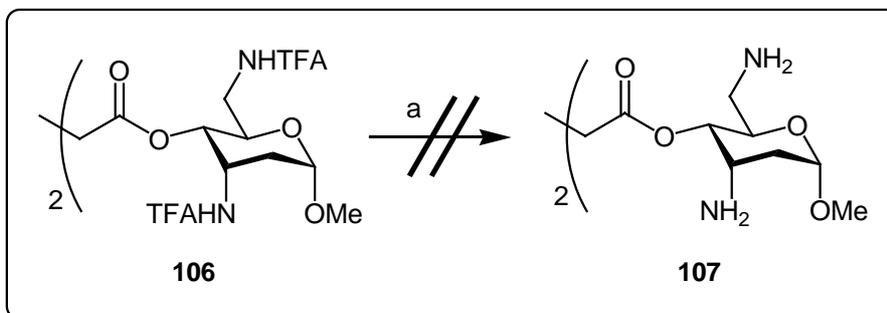
Da so viele Versuche das Di-trifluoracetamidoglycosid **61** zu allylieren oder zu verethern fehlgeschlagen sind, werden zwei Veresterungen mit Bernsteinsäure versucht. Mit DCC gelingt die Reaktion nicht, was auf sterische Hinderungen zurückgeführt werden kann. Unter Yamaguchi-Bedingungen gelingt die Reaktion allerdings in guter Ausbeute von 75 %.^[59] Ein Nebenprodukt, welches sich bildet, wenn zu viel 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zugegeben wird, ist das Veresterungsprodukt des eingesetzten Eduktes mit dem Yamaguchi Reagenz.^[60] Dies ist am außerordentlich starken Tieffeldshift von 4-H am Zuckergerüst zu erkennen.



a) 1. Bernsteinsäure, DCC, HOBT, CH_2Cl_2 , RT, Edukt reisolirt; 2. Bernsteinsäure, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et_3N , Toluol, RT, 75 %.

Schema 46: Diesterbildung

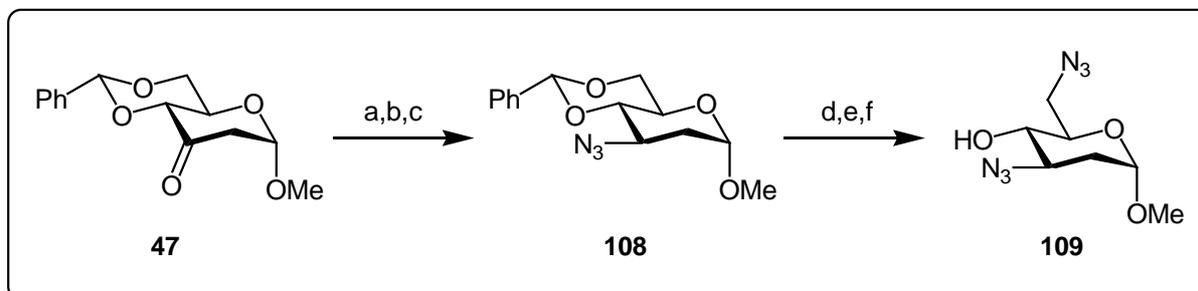
Die darauffolgenden Versuche zur Entschützung des TFA-Amids in Gegenwart der Esterbrücke schlagen allesamt fehl.



a) 1. K_2CO_3 , MeOH/ H_2O 5:2, RT, kein Prod; 2. THF/ NaOH (1M) /MeOH 2:6:1, RT, kein Prod; 3. EtOH, NaBH_4 , RT, Zersetzung

Schema 47: Entschützungsversuche an Methylglycosid 106

Da auf diese Weise kein Produkt **107** erhalten werden kann, dieser Weg aber allgemein als erfolgversprechend angesehen wird, wird ein anderer monomerer Vorläufer zur Veresterung dargestellt.

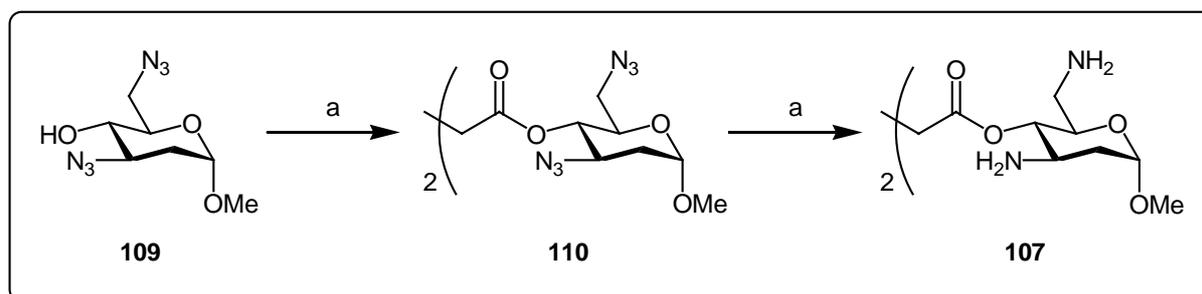


a) MeOH, NaBH_4 , RT; b) Pyridin, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, RT; c) DMF, NaN_3 , RT, 71 % über 3 Stufen; d) *p*-TsOH, MeOH, RT; e) Pyridin, *p*-TsCl, RT; f) DMF, NaN_3 , RT; 63 % über 3 Stufen.

Schema 48: Synthese des Diazidoglycosids **109**

Die Synthese geht von Keton **47** aus, welches zunächst mit Natriumborhydrid stereoselektiv in den *ribo*-konfigurierten Alkohol überführt wird. Nachdem der Alkohol den Triflatester überführt wird, kann mit Natriumazid unter Inversion der Konfiguration das *arabino*-Azid **108** erhalten werden.^[61,62] Aus dieser Verbindung lässt sich nun sehr einfach das Diazidoglycosid **109** herstellen, ohne dass die Notwendigkeit für eine radikalische Ringöffnung mit NBS besteht. Verbindung **108** wird mit katalytischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure behandelt, wodurch das Benzylidenacetal geöffnet wird. Das entstehende Diol reagiert selektiv an der primären Hydroxygruppe mit *p*-Toluolsulfonylchlorid und lässt sich somit durch Substitution mit Natriumazid zum Diazidoglycosid **109** umsetzen. Ausgehend vom Keton **47** ist in 6 Stufen und einer Gesamtausbeute von 45% ein wertvoller Baustein für die weitere Synthese zugänglich.^[63] Alle weiteren Versuche, ein verbrücktes Homodimer aufzubauen, gehen nun von dieser Verbindung aus.

Nachdem Baustein **109** in ausreichender Menge dargestellt wurde, wird er über eine Veresterung mit Bernsteinsäure nach dem Yamaguchi-Verfahren dimerisiert. Auch die darauffolgende Entschützung (Hydrierung) gelingt und Produkt **107** wird erhalten.



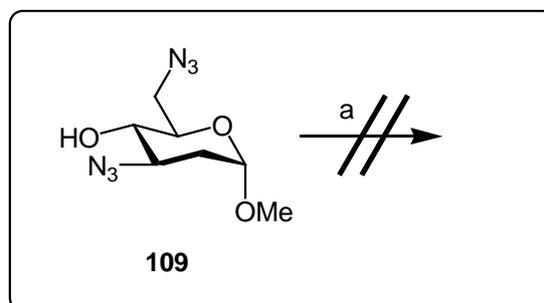
a) Bernsteinsäure, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, DMAP, Toluol, RT, 58 %, 27 % Edukt reisoliert.

b) MeOH, H₂O, Pd(OH)₂/C, RT, quant.

Schema 49: Darstellung des esterverbrückten Dimers **107**

Möglicherweise könnte sich aber der Ester langsam zum Amid umlagern. Dabei würde ein ähnlicher sechsgliedriger Übergangszustand durchlaufen, wie in der Diplomarbeit für die Wanderung der Benzoatschutzgruppe bereits beschrieben (siehe Schema 21). In Methanol scheint dies aber nicht zu passieren. Die chemische Verschiebung des Carboxylkohlenstoffatoms im ¹³C-NMR von 175.5 Hz weist eindeutig auf eine Esterbrücke hin. Daraus lässt sich schließen, dass in diesem Fall die Umlagerung, zumindest in Methanol, nicht stattfindet.

Da dieses Projekt jedoch keine ester-, sondern etherverbrückte Dimere zum Ziel hatte, wurde nach diesem Teilerfolg versucht, den Diazidobaustein **109** über eine Etherbrücke zu verknüpfen.



a) 1. 1,4-Dibrombutan, TBAI, NaH, DMF, RT, 72 h, Edukt reisoliert; 2. 1,4-Dichlorbuten, TBAI, LiHMDS, THF, RT, 16 h, Edukt reisoliert.

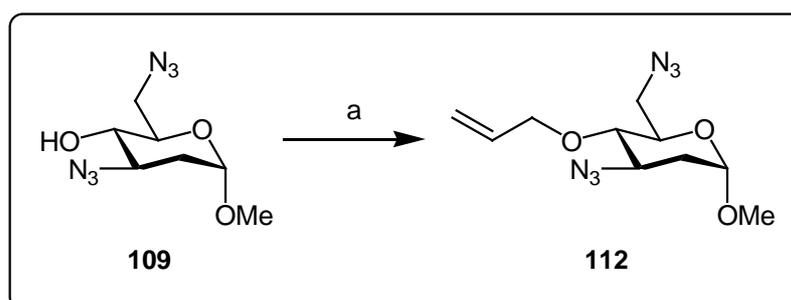
Schema 50: *Dimerisierung über eine Etherbrücke*

Alle Versuche mit 1,4-Dichlorbuten oder 1,4-Dibrombutan zu dimerisieren sind jedoch nicht geglückt. In beiden Fällen kann das Edukt zurückgewonnen werden.

4.1.14 „Tail-to-tail“ Verknüpfung des verbesserten Diaminobausteins

Die „tail-to-tail“ Verknüpfung der Diaminobausteine soll, ausgehend von dem Diazidobaustein, dessen Synthese in Schema 48 beschrieben wird, durchgeführt werden. Dazu wird zunächst das Diazidoglycosid **109** allyliert. Dies gelingt nur, wenn die Aminovorläufer als Azidogruppen vorliegen. Versucht man diese Reaktion an dem zweifach mit Trifluoracetat geschützten Baustein, gelingt die Allylierung nicht. Sterische Wechselwirkungen verhindern die Reaktion.

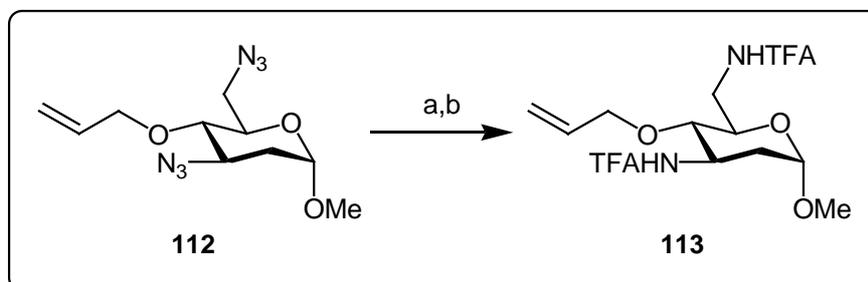
Die Allylierung von Verbindung **109** gelingt jedoch unter recht milden Bedingungen.



a) Allyliodid, Ag₂O, MeCN, 56%.

Schema 51: *Allylierung des Diazidoglycosids 109*

Da sich Bausteine mit Azidofunktionen (siehe 4.1.8 Olefinmetathese des Azidoglycosids) nicht erfolgreich einer Olefinmetathese unterwerfen lassen, werden nun die Azidogruppen reduziert und die frei werdenden Aminogruppen mit Trifluoessigsäureanhydrid geschützt.

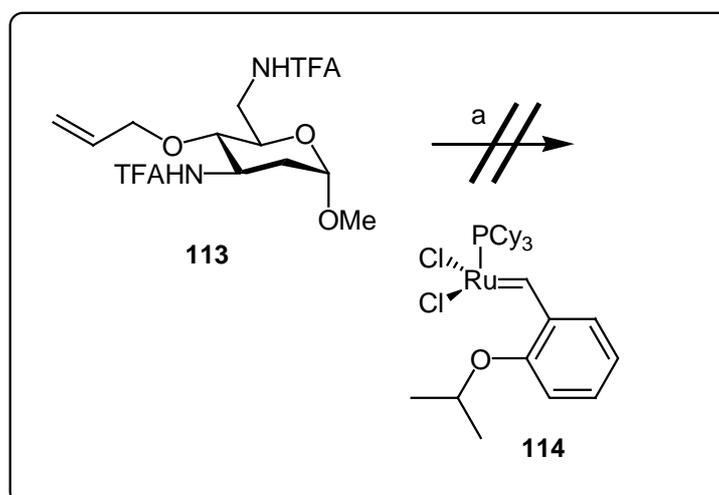


a) PPh_3 , Pyridin, Ammoniak (28% in H_2O); b) Et_3N , TFA_2O , CH_2Cl_2 , 40% (über 2 Stufen).

Schema 52: Reduktion und Schützung der Azidofunktionen in Methylglycosid **112**

Die gleichzeitige Reduktion und Schützung der beiden Aminofunktionen ist keineswegs trivial. Während bei den vorangehenden Versuchen stets Platindioxid verwendet wurde, ist dies hier nicht möglich. Es lässt sich bei der Pd- oder Pt-katalysierten Hydrierung unter Wasserstoffatmosphäre kein Produkt isolieren. Da diese Azide des weitern gegenüber der normalerweise in der Literatur verwendeten Variante der Staudinger Reaktion^[64] inert sind, muss auf die verschärfte Version dieser Reaktion zurückgegriffen werden.^[65] Dabei setzt man der Reaktion noch Ammoniak zu. Auf diese Weise lässt sich das Produkt **113** nach Schützung mit Trifluoessigsäureanhydrid in einer annehmbaren Ausbeute erhalten.

Die darauffolgenden Versuche zur Olefinmetathese der Verbindung **113** gelingen jedoch nicht.



Schema 53: Versuch der Olefinmetathese von Allylether **113**

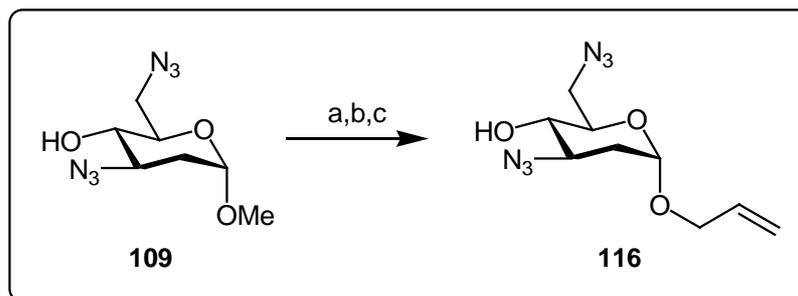
Primär wird zunächst der Grubbs Metathesekatalysator **77** in verschiedenen Lösemitteln erprobt. Aus früheren Versuchen ist bekannt, dass sich andere Katalysatoren wegen ihrer gesteigerten Reaktivität für die Umsetzung von Allylethern nicht eignen.

Verbindung **113** wird in Dichlormethan, Methanol, Benzol und Dichlormethan/Methanol, und Benzol/Methanol als Lösemittel bei Temperaturen von RT bis 80°C mit dem Grubbs Metathesekatalysator **77** versetzt. Außerdem wird der Grubbs Metathesekatalysator **75** in Benzol und der Grubbs-Hoveyda Metathesekatalysator **114** in Methanol getestet.

Es kann jedoch in keinem Fall die Bildung des gewünschten Homodimers beobachtet werden. Möglicherweise ist Methylglycosid **113** an der 4-Position sterisch zu sehr gehindert um eine Olefinmetathese Dimerisierung eingehen zu können. Möglicherweise verhindern auch die beiden Trifluoracetamide die Anlagerung des elektrophilen Katalysators an die Doppelbindung. Eine weitere Möglichkeit zur Dimerisierung bestünde in einer Verknüpfung über das anomere Zentrum der Glycoside.

4.1.15 „Head-to-head“ Verknüpfung des verbesserten Diaminobausteins

Um eine „head-to-head“ Verknüpfung erfolgreich durchführen zu können, muss Baustein **109** in die freie Pyranose überführt werden. Es muss eine Möglichkeit gefunden werden, diese Transformation in Gegenwart der beiden Azidogruppen durchzuführen. Dies wird am einfachsten erreicht durch Reaktion mit Bortrichlorid.^[66] Weitere Möglichkeiten sind das Refluxieren mit Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder die Umsetzung mit Acetylchlorid in Essigsäure.^[67,68] Die 2-Desoxyzucker lassen sich dabei viel leichter umsetzen, als ihre an Position 2 oxygenierten Verwandten. Dennoch verlaufen die letzteren beiden Reaktionen nicht mit guten Ausbeuten. Aus diesem Grund wird hier mit Bortrichlorid gearbeitet. Die Umsetzung führt erwartungsgemäß zunächst zum Glycosylchlorid, welches durch Rühren mit Silbersalzen und in Lösemittel-Wasser Gemischen in die Pyranose überführt werden kann. Versuche, das entstehende Glycosylchlorid direkt zu aktivieren und mit Allylalkohol umzusetzen, gelingen nicht.^[69]

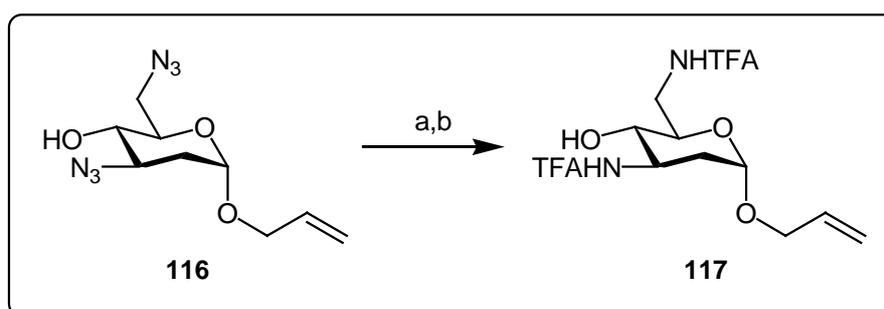


a) CH_2Cl_2 , BCl_3 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h; b) Ag_2CO_3 , $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, RT , 24 h; Allylalkohol, AcCl , RT , 24 h, 56% (über 3 Stufen).

Schema 54: *Allylierung des anomeren Zentrums und Bildung von Glycosid 116*

Die Allylierung der Pyranose erfolgt jedoch in guten Ausbeuten sehr einfach in Allylalkohol als Lösemittel mit katalytischen Mengen von Acetylchlorid, aus welchem unter diesen Bedingungen wasserfreies HCl gebildet wird.^[70] Es entstehen sowohl α - als auch β -Allylglycosid im Verhältnis von 6:1, jedoch können die beiden Anomere leicht säulenchromatographisch getrennt werden. Es wird für die weitere Synthese ausschließlich das α -Anomer verwendet.

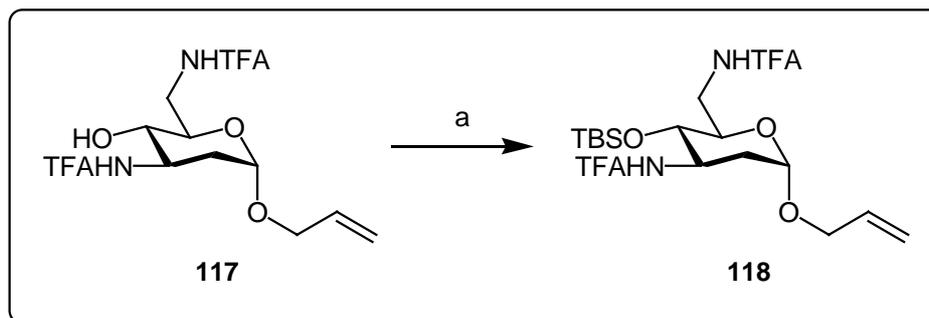
Auch hier müssen aber die Azidogruppen vor der Olefinmetathese reduziert und geschützt werden. Dies geschieht wieder über eine Staudinger Reaktion gefolgt von der Schützung der Aminogruppen.



a) PPh_3 , Pyridin, Ammoniak (28% in H_2O); b) Et_3N , TFA_2O , CH_2Cl_2 , 81%.

Schema 55: *Bildung des Bis-trifluoracetamids 117*

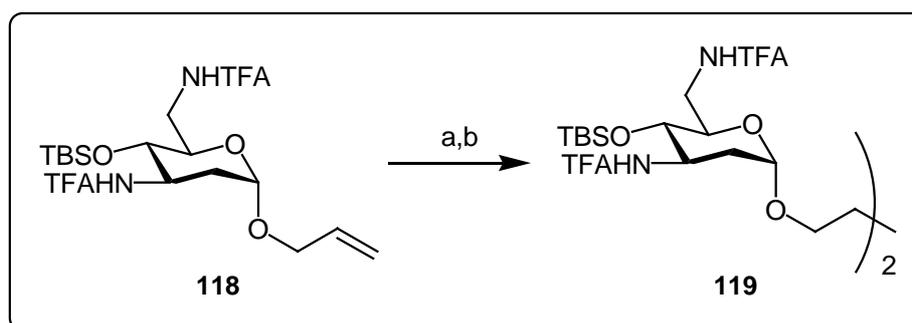
Die Olefinmetathese gelingt mit dem Baustein **117** allerdings nicht. Da angenommen wird, dass sich die freie Hydroxygruppe störend auf die Reaktion auswirken könnte, wird diese als TBS-Ether geschützt. Tatsächlich liegt das Problem bei der Olefinmetathese an der Löslichkeit des Eduktes in Dichlormethan. Diese wird durch die freie Hydroxygruppe stark herabgesetzt.



a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 18 h, 70%.

Schema 56: Schützen der störenden Hydroxygruppe in **117**

Allylglycosid **118** wird nun einigen Testansätzen einer Olefinmetathese unterworfen. Dabei zeigt sich, dass in Benzol keine Reaktion auftritt, aber in Dichlormethan das Dimer per massenspektrometrischer Analyse gefunden wird. Aus diesem Grund wird die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt. Um die Aufarbeitung zu erleichtern, wird das Rohprodukt direkt im Anschluss hydriert.

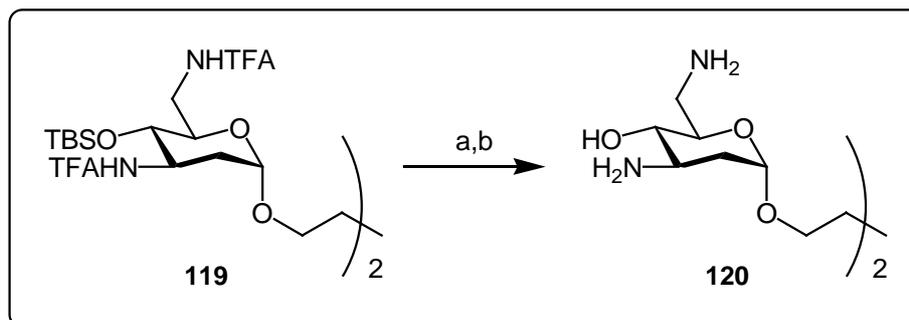


a) Grubbs I **77**, CH₂Cl₂, RT, 16 h; b) PtO₂, H₂, EE/CH₂Cl₂/MeOH, 16 h, 62% (über 2 Stufen).

Schema 57: Dimerisierung des Bausteins **118**

Das so gewonnene Dimer **119** muss nun vollständig entschützt werden.

Die TBS-Entschützung wird mit TBAF durchgeführt. Nach Zugabe von NaHCO₃-Lsg zur Reaktionslösung (THF) fällt das Produkt aus der Lösung aus. Es wird abfiltriert und lässt sich über Kieselgel reinigen. Die Entschützung der TFA-Amide wird mit Natronlauge in Methanol durchgeführt. Das erhaltene Produkt muss über reversed-phase Kieselgel gereinigt werden, da es für eine Normalphasen-Kieselgelchromatographie zu polar ist. Die Reinigung gelingt auch, aber das erhaltene Produkt ist nicht absolut rein. Die Reinigung per HPLC ist nicht einfach, da sich das Molekül nicht mittels UV-Detektion nachweisen lässt. Durch weitere chromatographische Reinigung gefolgt von Gefriertrocknung kann das Produkt jedoch als weißer, sehr hydrophiler Feststoff erhalten werden.



a) THF, TBAF, RT, 3 h; b) THF, 1N NaOH, RT, 24 h, 94% (über 2 Stufen).

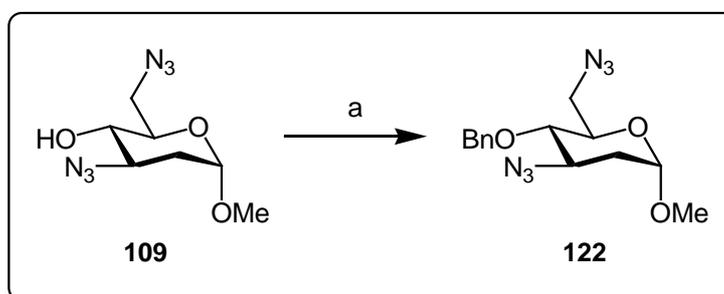
Schema 58: *Enschützung des Dimers 119*

Damit wurde ein Synthesziel, nämlich die Herstellung von etherverbrückten Dimeren, welche zwei Aminogruppen pro Glycosid-Einheit enthalten, erreicht.

Da sich auf diesem Syntheseweg aufgrund der Beschränkungen der Olefinmetathese viele Schritte zwangsläufig ergeben (alleine fünf Schritte, um Schutzgruppen einzuführen und zu entfernen) werden einige Versuche mit variierten Schutzgruppenstrategien bzw. mit einer anderen Methode zur Verknüpfung der Monomere getestet.

4.1.16 Alternative Schutzgruppenstrategie

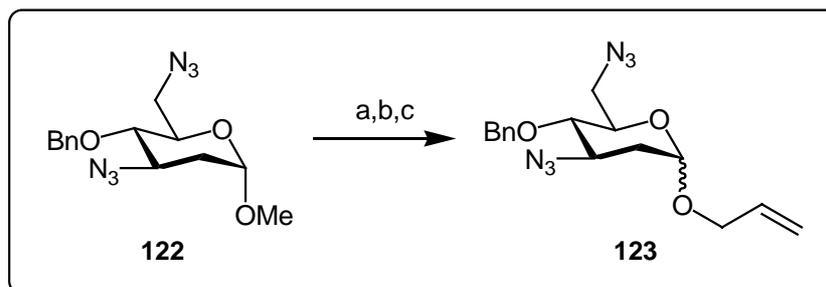
Die in Schema 56 eingeführte TBS-Schutzgruppe ist sicherlich nicht die einzig denkbare Möglichkeit, die störende Hydroxygruppe für die Olefinmetathese ruhigzustellen. Eine weitere Option ist die Verwendung der Benzyl-Schutzgruppe. Diese hätte den Vorteil, dass sie automatisch im obligatorischen Hydrierschritt, welcher auf die Olefinmetathese folgt, abgespalten würde. Damit verkürzte sich die Synthese um eine Stufe.



a) DMF, NaH, BnBr, TBAI, RT, 24 h, 95%.

Schema 59: *Benzylierung der freien Hydroxygruppe in 109*

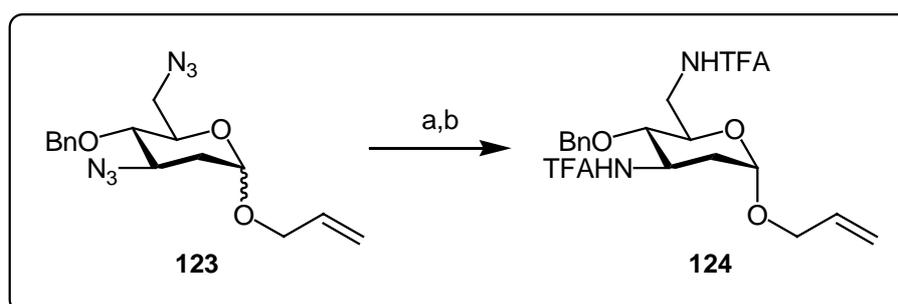
Die Reaktion verläuft mit ausgezeichneten Ausbeuten zum gewünschten Produkt **122**. Dieses wird nun, wie für das ungeschützte Diazidoglycosid **109** bereits beschrieben, mit Bortrichlorid entschützt. Dies gelingt, obwohl sich mit Bortrichlorid auch Benzylgruppen entschützen lassen, bei vorsichtiger Reaktionsführung. Nun wird das intermediäre Glycosylchlorid in die Benzyldiazidoglucose überführt. Diese soll daraufhin, wie bereits beschrieben, mit Allylalkohol und Acetylchlorid umgesetzt werden.



a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h; b) Ag_2CO_3 , $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, RT, 16 h, 90% (über 2 Stufen); c) Allylalkohol, AcCl , RT, 18 h, 96%.

Schema 60: *Allylierung des Benzylgeschützten Bausteines 122*

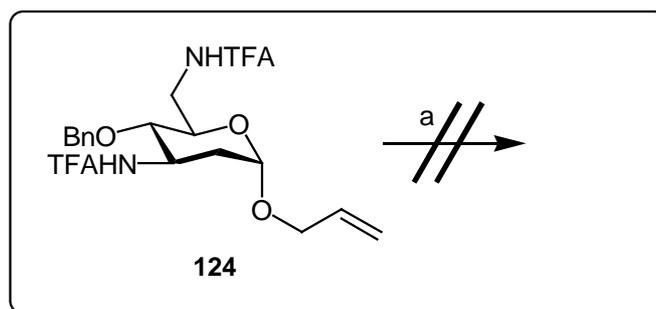
Die Ausbeuten über diese drei Stufen sind sehr gut, der einzige Nachteil ist, dass sich bei der Allylierung ein α -, β -Anomerengemisch im Verhältnis von 4:1 bildet, welches sich nicht säulenchromatographisch trennen lässt. Deshalb wird das allylierte Produkt **123** den Bedingungen der Staudinger Reaktion unterworfen.



a) PPh_3 , Pyridin, Ammoniak (28% in H_2O); b) Et_3N , TFA_2O , CH_2Cl_2 , 81%.

Schema 61: *Staudinger Reaktion des Benzylbausteins 123*

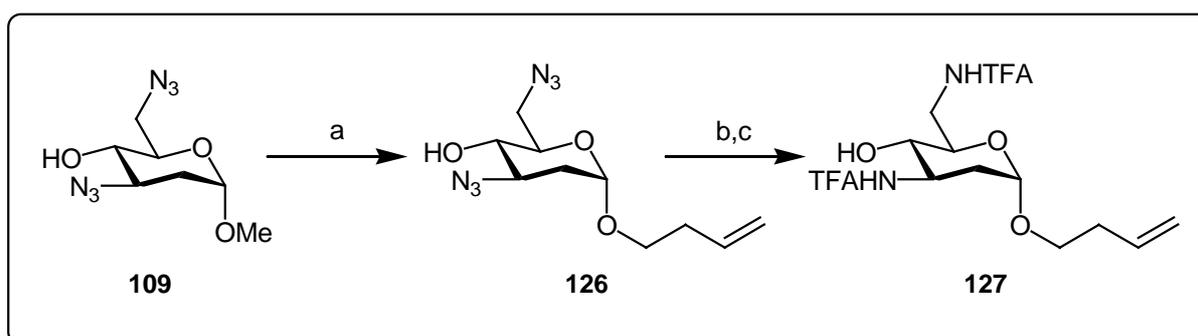
Nach der Reinigung des Produktes nach der Staudinger Reaktion lässt sich das Verhältnis von α - zu β -Anomer auf 10:1 verbessern. Verbindung **124** kann daraufhin für die Olefinmetathese Reaktion eingesetzt werden.



Schema 62: Olefinmetathese Versuche mit Allylglycosid **124**

Die Olefinmetathese dieser Verbindung erweist sich jedoch als unmöglich, da sich das Edukt nicht in ausreichend hohen Konzentrationen in Dichlormethan lösen lässt. Wenn man sichtbare Mengen vom Edukt einsetzt, so lässt sich beobachten, dass nur ein sehr geringer Teil des Eduktes in Lösung geht. Wenn mehr Lösemittel eingesetzt wird, verhindert der Verdünnungseffekt eine erfolgreiche Dimerisierung. Auch in Benzol oder in Dichlormethan nach Zugabe einiger Tropfen Acetonitril findet keine Olefinmetathese statt, obwohl sich das Edukt nun löst.

Eine weitere Möglichkeit, die Verknüpfung der Fragmente zu erleichtern, wäre durch die Verwendung anderer Olefinmetathese Katalysatoren gegeben. Dies lässt sich jedoch nur erreichen, wenn man statt Allyl-, Homoallyllinker verwendet da hier auch durch reaktivere Katalysatoren die Doppelbindung nicht umgelagert werden kann.



a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h; 3-Buten-1-ol, AcCl , 50°C , 16 h, 47%; b) Pyridin, NH_3 , PPh_3 , RT, 16 h; c) CH_2Cl_2 , Et_3N , TFA_2O , RT, 24 h, 64%

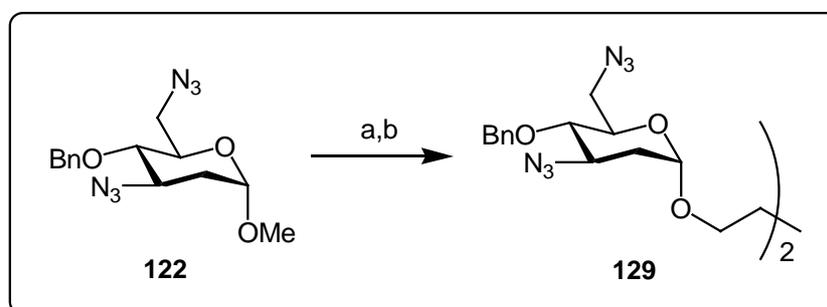
Schema 63: Homoallylierung

Aus diesem Grund werden die Homoallylglycoside **126** und **127** synthetisiert. Verbindung **126** wird mit dem Grubbs Metathesekatalysator **75** in Benzol erhitzt, es kann jedoch kein Umsatz beobachtet werden. Verbindung **127** wird mit dem Grubbs Metathesekatalysator **75** in CH_2Cl_2 erhitzt. Auch hier kann keine Produktbildung beobachtet werden. Dies mag jedoch an

der schlechten Löslichkeit der Verbindung in Dichlormethan liegen, was sich bei den verwendeten Mengen nicht beobachten lässt und erst später bei Verbindung **124** (s.o.) auffällt.

4.1.17 Etherverknüpfung des Benzyldiazidoglycosids **122**

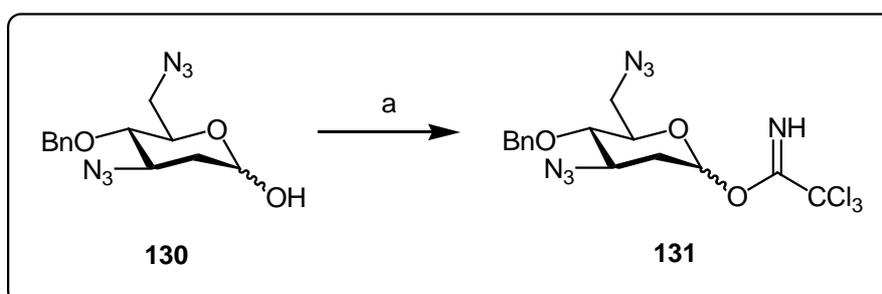
Da sich das interessante und schnell herzustellende Benzyldiazidoglycosid **122** nicht über eine Olefinmetathese verknüpfen lässt, werden weitere Möglichkeiten zu Dimerisierung getestet. Dabei kann möglicherweise ausgenutzt werden, dass sich zwischenzeitlich (nach Entschützung mit Bortrichlorid) das Glycosylchlorid bildet. Wenn es gelingt, dieses mit einem halben Äquivalent an 1,4-Butandiol abzufangen, sollte sich ein Homodimer bilden.



- 1.) a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , DTBMP, Molsieb, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) 1,4-Butandiol, DTBMP, AgOTf, Molsieb, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; Edukt reisolirt ^[71]
- 2.) a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; b) 1,4-Butandiol, THF, AgOTf, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; Produkt in Masse nachgewiesen.

Schema 64: Eintopf Homodimerisierung von Methylglycosid **122**

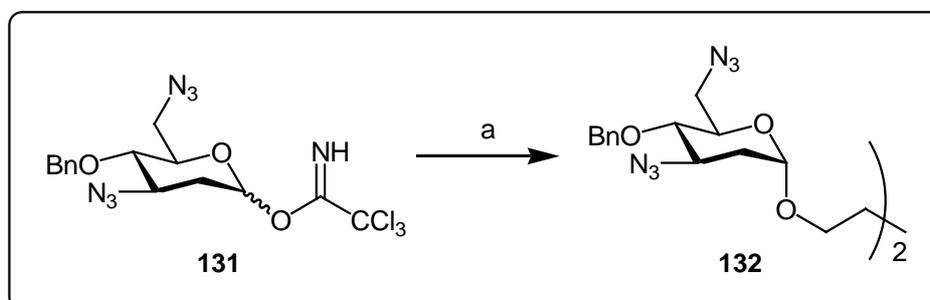
Obwohl auf diese Weise das gewünschte Produkt in Spuren entstanden ist, scheint dieser Ansatz nicht geeignet, das Produkt in vernünftigen Ausbeuten zu synthetisieren. Aus diesem Grund wird ein etwas konservativerer Ansatz gewählt. Die Benzyldiazidoglucose **122** wird zunächst in das Acetimidat **131** überführt.^[72]



- a) DBU, CCl_3CN , CH_2Cl_2 ;

Schema 65: Erzeugung des Trichloracetimidats **131**

Dieses wird nicht isoliert, sondern nach einer kurzen Filtration über Kieselgel direkt weiter eingesetzt. Die Dimerisierung mit 1,4-Butandiol und einer katalytischen Mengen einer Lewis Säure verläuft nicht sehr schnell.^[73] Zunächst wird mit TMSOTf für 2 Stunden gerührt, dann mit $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ für vier Tage.



a) 1,4-Butandiol, TMSOTf, MeCN, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, RT, 4 d, 30%.

Schema 66: Dimerisierung über das Acetimidat **131**

Nach Aufarbeitung wird wenig Produkt erhalten. Dabei wird so gut wie ausschließlich das α -Anomer isoliert. Aufgrund der geringen Menge ist allerdings keine Isolierung des vollständig entschützten Produktes möglich.

Formal wird die Synthese über eine Hydrierung (Entfernung) aller Schutzgruppen mit Platindioxid unter Wasserstoffatmosphäre abgeschlossen.

4.1.18 Biologische Bewertung

Zwei der hier dargestellten Aminoglycoside, Verbindungen **100** und **120**, werden auf ihre biologische Aktivität hin getestet.

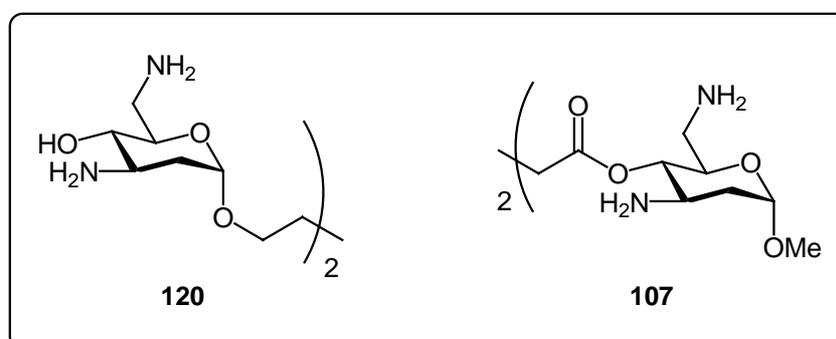


Abbildung 2: Aminoglycoside **120** und **107**

Diese Tests wurden von *Bröker* und *Kirschning* bereits beschrieben.^[74] Dabei werden die Methoden der Fluoreszenz-Titration und ELISA angewendet um mögliche inhibitorische Effekte der Aminoglycoside **120** und **107** auf die Bildung des Tat-Peptid TAR-RNA Komplexes nachzuweisen.

Für die ELISA Affinitätsbestimmung wird zum einen das neun Aminosäuren lange Tat-Peptid (49-58; RKKRRQRRR) mit Biotin-Marker verwendet, welches eine Affinität zur TAR-RNA (siehe Schema 4) von 13 nM besitzt.^[74] Zum anderen wird die TAR-RNA mit Digoxigenin-Markierung benutzt. Zunächst werden die verwendeten *wells* mit Streptavidin beschichtet. In diese *wells* werden nun die markierte TAR-RNA und das markierte Tat-Peptid gegeben. Es bildet sich der Tat-Protein TAR-RNA Komplex aus, welcher durch den Biotin-Marker des Tat-Peptids an das Streptavidin bindet. Ein zugegebener *anti*-Digoxigenin-Antikörper mit gekoppelter Meerrettich-Peroxidase bindet über die Digoxigenin-Markierung an die komplexierte TAR-RNA. Durch darauffolgendes Inkubieren mit den Proben wird im Fall RNA-affiner Substanzen ein Teil der markierten TAR-RNA aus dem Komplex mit Tat-Peptid verdrängt und ausgewaschen. Bei Zugabe von 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin und H₂O₂ findet eine durch die Meerrettich-Peroxidase katalysierte Oxidation von 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin statt, was eine Blaufärbung der Lösung verursacht. Diese wird am Photometer detektiert.

Für die Fluoreszenz-Titration wird das Tat-Peptid mit Rhodamingrün markiert. Eine TAR-RNA (200 nM) Tat-Peptid (100 nM) Lösung wird vorgelegt und mit der Lösung der Proben gegentitriert. Die Fluoreszenzintensität des markierten Tat-Peptids wird in Gegenwart von Tat-Peptid-affinen Proben durch einen Quencheffekt verringert und kann am Fluorimeter verfolgt werden.

Das Hairpin-Ribozym und sein 14 Nukleotide langes Substrat wird zur Untersuchung der Stärke des inhibitorischen Effektes der synthetisierten Proben verwendet. Dazu wurde zunächst die Umsatzrate des Hairpin-Ribozyms auf sein Substrat, welches in fünf- und neun-Nukleotid lange Fragmente gespalten wird, mit 0.9 min⁻¹ bestimmt. Zugegebene RNA-affine Proben verringern diese Umsatzrate durch Bindung an das Hairpin-Ribozym.

Dimer **120** weist im ELISA im Vergleich zur Positiv-Kontrolle einen starken inhibitorischen Effekt auf, was durch die Fluoreszenz-Titration bestätigt wird.

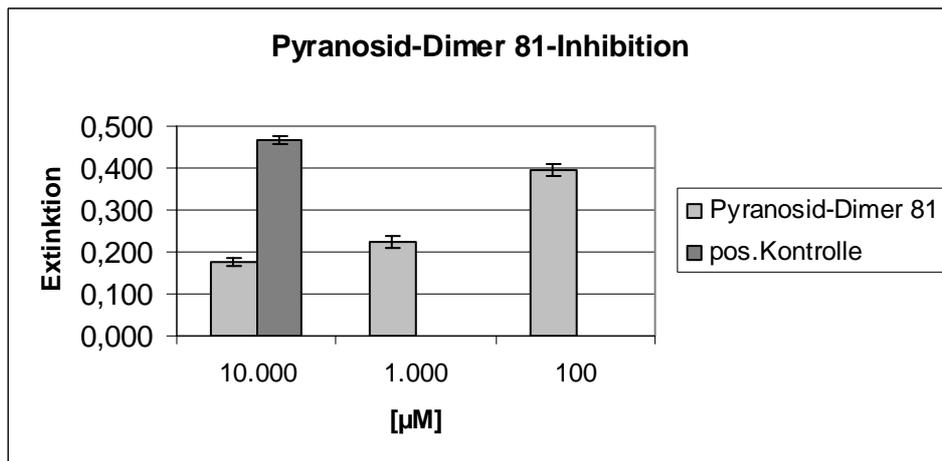


Abbildung 3: Effekt von Dimer 120 auf den Tat-TAR-Komplex im ELISA-Test

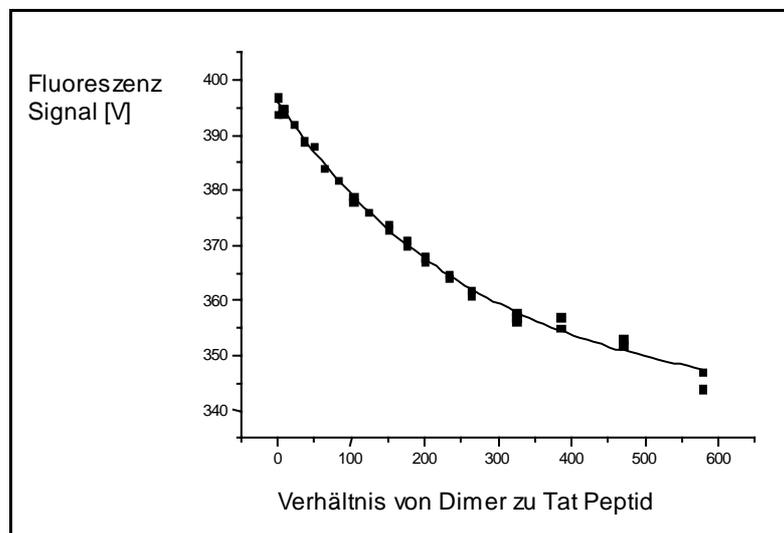


Abbildung 4: Effekt von Dimer 120 auf den Tat-TAR-Komplex in der Fluoreszenz-Titration bei je einer maximalen Konzentration von 60 µM

Die Fluoreszenzsignalreduzierung durch das Dimer **120** wird hier deutlich. Da die Fluoreszenzabnahme nicht linear erfolgt, lässt dies eine selektive Bindung des Dimers an das Peptid vermuten. Dimer **120** wird ebenfalls in Spalttests untersucht. Hier verringert sich die Umsatzrate des Hairpin-Ribozyms auf $0,587 \text{ min}^{-1}$ bei einer Konzentration des Dimers **120** von 1 mM.

Im ELISA kann bei Dimer **107** nur eine leichte Inhibition des Tat- Peptid TAR-RNA Komplexes beobachtet werden.

Dieser Befund wird bestätigt durch die Untersuchung des Fluoreszenzverhaltens.

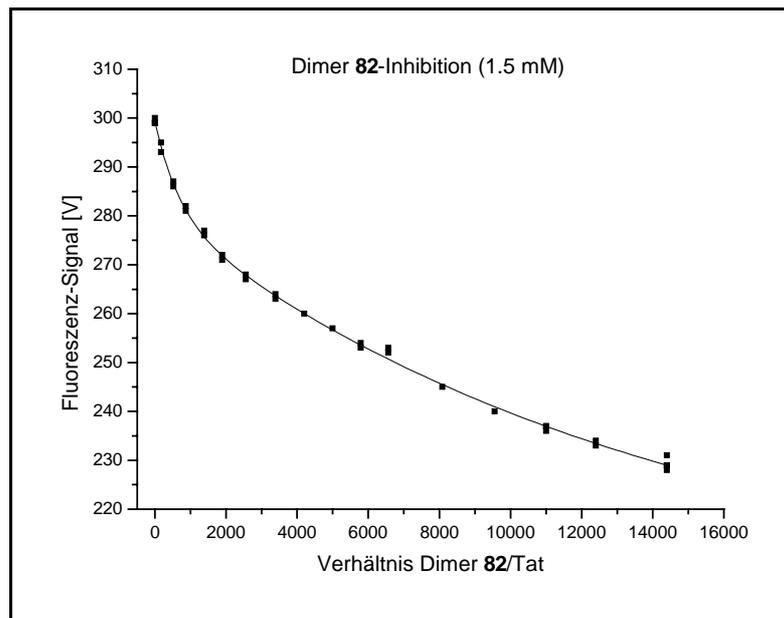


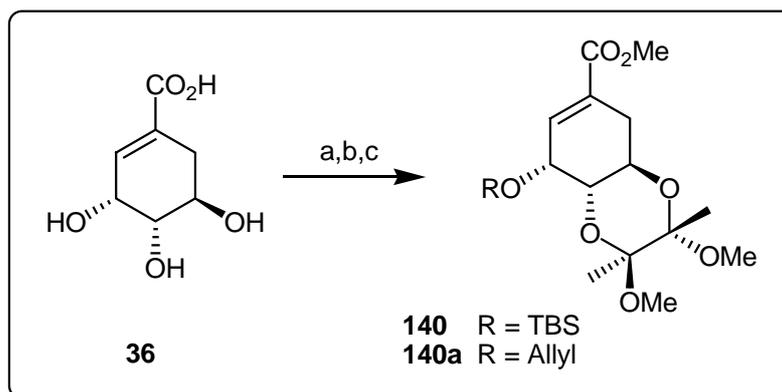
Abbildung 5: Effekt von Dimer **107** auf den Tat-TAR-Komplex in der Fluoreszenz-Titration bei je einer maximalen Konzentration von 1.5 mM

Durch Fluoreszenz-Titration kann eine Dissoziationskonstante von 2.3 nM (Fehlerfaktor 1.12) für Dimer **107** gegen das Tat-Peptid ermittelt werden. In Spalttests verringert Dimer **107** die Umsatzrate des Hairpin-Ribozyms auf 0.570 min^{-1} bei einer Konzentration des Dimers **107** von 1 nM.

4.2. Beschreibung der Shikimisäureroute

4.2.1 Aminocyclitolsynthese aus Shikimisäure

Ausgehend von Shikimisäure werden die ersten beiden Schritte zur Schützung der verschiedenen funktionellen Gruppen wie in der Literatur beschrieben durchgeführt.^[75,76] Zunächst wird die Carbonsäure im sauren Milieu als Methylester geschützt. Daraufhin wird mit 1,4-Butandion das Acetal gebildet. Dabei wird bei kurzer Reaktionsdauer das 3,4-Acetal erhalten, welches aber bei längerem Erhitzen in das dargestellte 4,5-Acetal **140** umlagert. Die Einführung der Silylschutzgruppe schließt die Schutzsequenz ab.



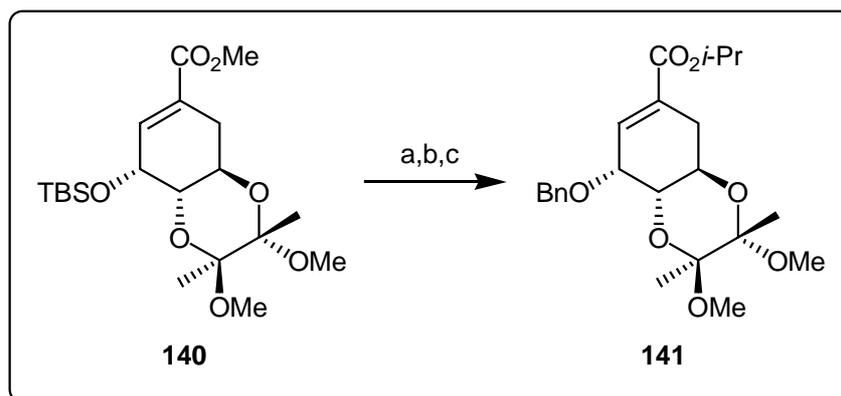
a) HCl (konz) kat., MeOH, 60°C, 4h; b) Butandion, O-Ameisensäuretrimethylester, *p*-TsOH, NaHCO₃, 94% (über 2 Stufen); c) TBSCl, Imidazol, DMAP, DMF, RT, 16 h, 85% **140**; oder c) Allyliodid, Ag₂O, 76% **140a** aus **36**.^[76]

Schema 67: *Schützung der Shikimisäure 36*

Diese Reaktionen gelingen allesamt in guten Ausbeuten. Lediglich die geplante 1,4-Addition eines Amids an die Doppelbindung, welche am Allylether **140a** bereits gelang, misslingt zunächst für den TBS-Ether **140**. Erschwert wird die Reaktion durch den großen sterischen Anspruch der TBS-Schutzgruppe. Unter den Reaktionsbedingungen wird lediglich 1,2-Addition beobachtet. Da Variationen der Reaktionsbedingungen für die Additionsreaktion selbst schwierig sind, wird parallel nach einer kleineren Schutzgruppe für den Alkohol in Nachbarschaft des Enons gesucht. Weiterhin sollte auch eine größere Schutzgruppe auf dem Ester die Bildung des 1,2-Additionsproduktes zurückdrängen.

Zunächst wird die TBS- gegen eine TMS-Schutzgruppe ausgetauscht. Aber diese Verbindung liefert bei Behandlung mit Trimethylsilylbenzylamid kein Produkt, lediglich das Edukt kann reisoliert werden. Auch das Weglassen der Schutzgruppe führt unter den Bedingungen der 1,4-Addition nur zu reisolierbarem Edukt. Schließlich wurde nach einer noch kleineren Schutzgruppe gesucht, wobei die Wahl auf die Benzylschutzgruppe fiel. In Verbindung mit einem sterisch anspruchsvolleren Ester sollte die unerwünschte 1,2-Addition zurückgedrängt werden.

Es wird nun zunächst der Alkohol mit einer Benzylschutzgruppe versehen und dann nach einer Möglichkeit gesucht, unter milden Bedingungen den Methylester umzuschützen.^[77]

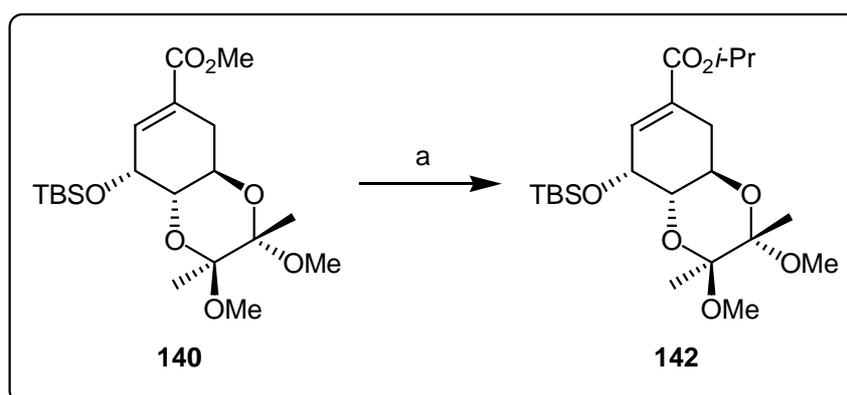


a) TBAF, THF, RT, 5 h, 66%; b) NaH, BnBr, DMF, RT, 3 h, 48%; c) Ti(*i*-OC₃H₇)₄, *i*-Propanol, 90°C, 16 h, 85%.

Schema 68: Vorbereitung des Bausteins **140** für eine 1,4-Addition

Die Schutzgruppenmanipulationen verlaufen nicht mit optimalen Ausbeuten. Im Verlauf der Entschützung mit TBAF färbt sich die Lösung schwarz. Die Reaktion wird abgebrochen, sobald dünnschichtchromatographisch gerade kein Edukt mehr zu erkennen ist. Bei der Schützung mit Benzylbromid bildet sich im Verlauf der Reaktion ein Nebenprodukt (DC), auch hier wird schnellstmöglich aufgearbeitet.

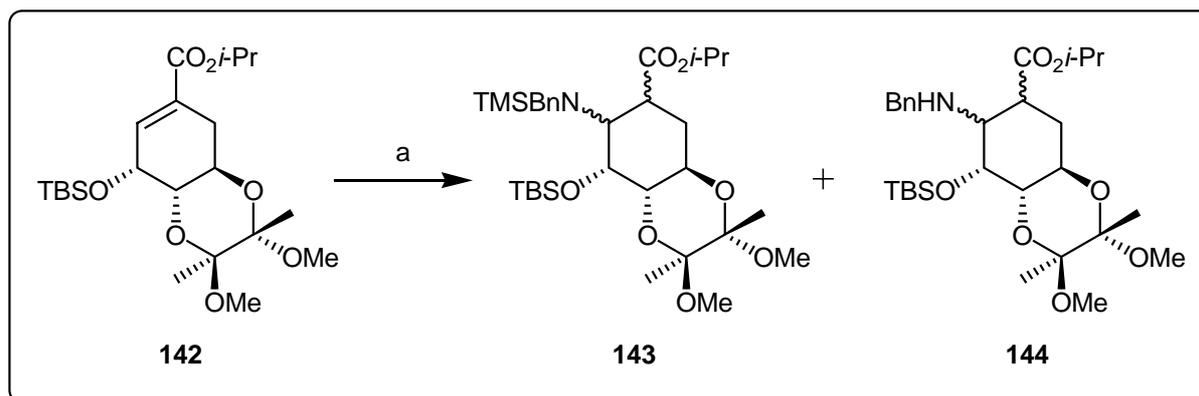
Verbindung **141** wird als Substrat für die 1,4-Addition eingesetzt. Hier wird aber nur Edukt erhalten. Ebenfalls eingesetzt wird Verbindung **142**. Die Synthese dieser Substanz war leicht durch Umesterung von **140** mit Titan-tetraisopropylat in Isopropanol möglich. Dabei wurde Verbindung **142** quantitativ erhalten.



a) Isopropanol, Ti(*i*-Pr)₄, quant.

Schema 69: Synthese von 1,4-Additionssubstrat **142**

Diese wird nun mit Trimethylsilylamin und Butyllithium in einer 1,4-Addition umgesetzt.^[78,79]

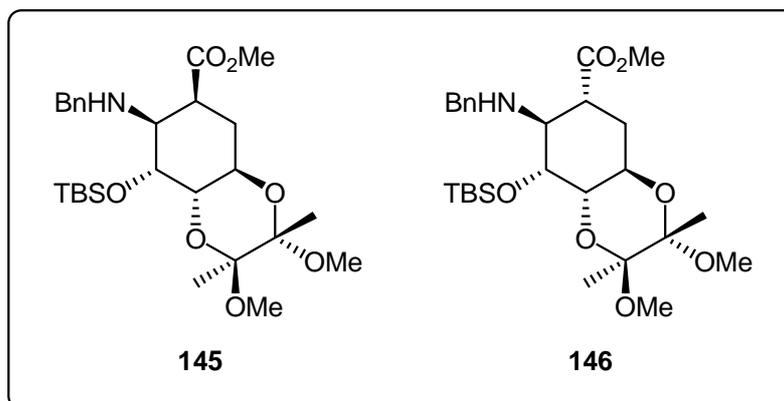


a) TMSNHBn, *n*-BuLi, THF, 35% **143**, 21% **144**, 17% Edukt.

Schema 70: 1,4-Addition am Benzyl-geschützten α,β -ungesättigten Ester **142**

Es entsteht überwiegend das Produkt **143**, welches noch eine TMS-Schutzgruppe am Amin trägt. Es werden aber auch das gewünschte Produkt **144** und Edukt isoliert. Die Entschützung desamins erweist sich jedoch als problematisch. Die TMS-Schutzgruppe lässt sich nicht so einfach entfernen, da β -Eliminierung stattfinden kann, wodurch sich das Edukt zurückbildet.

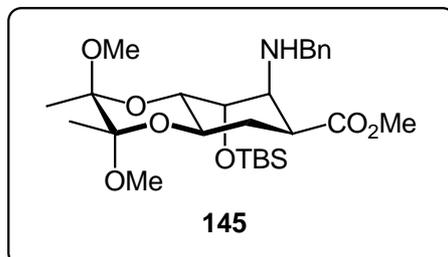
Diese Reaktion müsste, um bessere Ausbeuten zu erzielen, noch optimiert werden. Letztendlich hat die Synthese der Zielmoleküle aber Vorrang vor übermäßiger Optimierung. Aus diesem Grunde wird die 1,4-Addition von Benjamin Oelze mit dem in der vorliegenden Arbeit bereitgestellten Edukt **140** durchgeführt. Es wird also das einfache, nach drei Schutzgruppeneinführungen erhaltene Produkt den Bedingungen der 1,4-Addition unterworfen. Die Reaktionsbedingungen müssen dabei sehr genau eingehalten werden. Vor allen Dingen die Entschützung der TMS-Schutzgruppe des Amine nach erfolgter Reaktion führt leicht zur Eliminierung.



Schema 71: Produkte der 1,4-Addition

Die Produkte werden in einer Gesamtausbeute von 57% und in einem Verhältnis von 2:1 (**145** zu **146**) erhalten. Dabei entsteht Verbindung **145** aus dem Angriff des Amides auf die *si*-Seite

(Oberseite) der Cyclohexen-Doppelbindung in **140**, gefolgt von der Reprotonierung des planaren Anions von der *re*-Seite. Dieser Angriff ist aufgrund geringerer sterischer Hinderung bevorzugt.

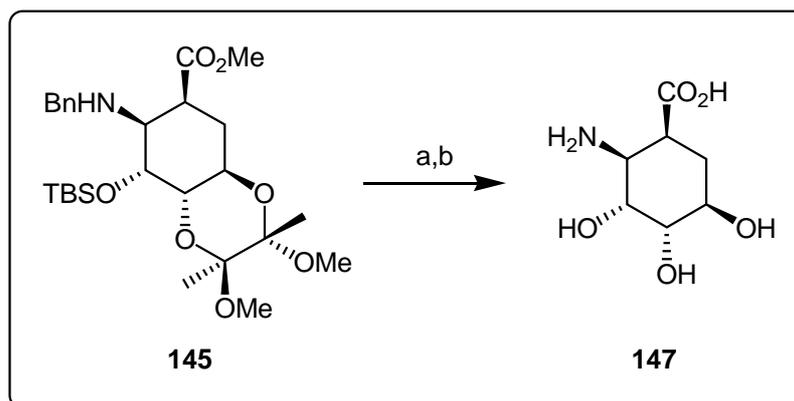


Schema 72: *Vorzugskonformation*

Die Konformation wird hier, wie bereits beschrieben, aus den Kopplungskonstanten bestimmt ($J_{1,2} = 4.0$ Hz, $J_{1,6} = 12.7, 4.0$ Hz, $J_{2,3} = 2.6$ Hz).^[76] Da das Molekül durch die Acetal-Schutzgruppe in der hier gezeigten 1C_4 -Konformation vorliegt, kann über die Kopplungskonstanten die Konformation der neu aufgebauten Stereozentren relativ zu den bereits bestehenden bestimmt werden. Die Estergruppe muss äquatorial stehen, da sich sonst keine Kopplung von 12.7 Hz von H-1 zu H-6 ($J_{a,a}$) ergeben würde. An einem Cyclohexygerüst ist eine Kopplung von > 10 Hz ein starkes Indiz für eine diaxiale Anordnung der beobachteten Protonen. Stünde die Benzylaminogruppe auch äquatorial, so müsste sich für die Kopplung von H-1 zu H-2 ebenfalls eine große Kopplungskonstante beobachten lassen. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Benzylaminogruppe steht also axial.

Für die weiteren Reaktionen wird Verbindung **145** verwendet, die beiden Diastereomere können säulenchromatographisch getrennt werden.

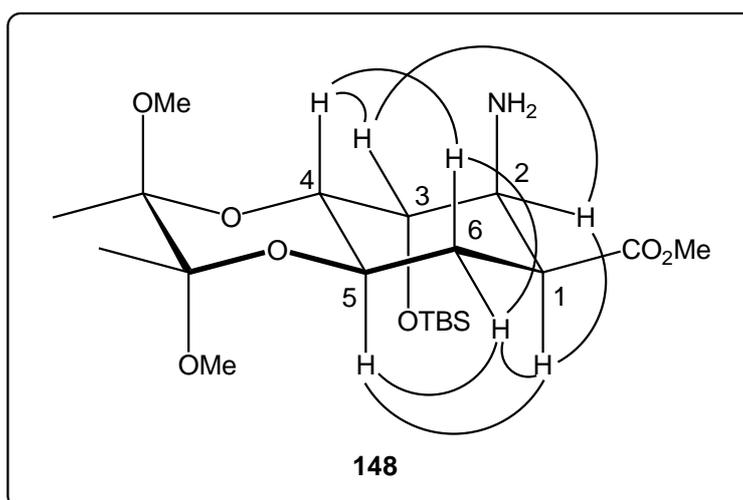
Die Entschützung der funktionellen Gruppen, um so zu Cyclitol-Derivat **147** zu gelangen, wird eingeleitet durch die Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle. Dadurch kann das Amin entschützt werden.



a) Pd/C, H₂, EE/CH₂Cl₂/MeOH 16:8:1, RT, 16 h, 54%; b) THF/H₂O 1:1, HCl, RT, 24 h, quant.

Schema 73: Entschützung des Aminocyclitols **145**

Die Entschützung des Amins verläuft mit einer mäßigen Ausbeute von 54%. Auch an dieser Verbindung wird die Konfiguration über Kopplungskonstanten und NOE-Kontakte bestimmt, da die verschiedenen Protonen des Cyclitols einwandfreie Kopplungsmuster zeigen.

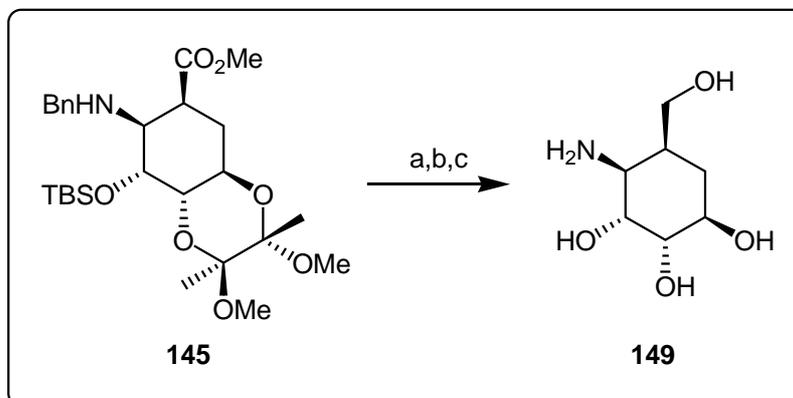


Schema 74: Konformationsbestimmung über NOE-Kontakte

Die Kopplungskonstanten der relevanten Protonen sind $J_{1,2} = 3.4$ Hz, $J_{1,6} = 13.2$ Hz, $J_{2,3} = 3.0$ Hz. Die große Kopplungskonstante H-1 nach H-6 entsteht durch die axiale Stellung der beiden Protonen. Aus diesem Grund muss die Carbonsäureesterfunktion eine äquatoriale Position einnehmen. Da die Kopplung von H-2 mit H-1 eine kleine Kopplungskonstante aufweist, kann H-2 nicht axial stehen. Diese Befunde und die NOE-Kontakte belegen die oben gezeigte Konformation.

Nun sollten die drei restlichen Schutzgruppen auf einmal entfernt werden. Da diese alle säurelabil sind, wird hier mit HCl in einem Wasser / THF Gemisch gearbeitet. Damit kann das erste Zielmolekül **147** erfolgreich dargestellt werden.

Um auch das zweite Zielmolekül zu synthetisieren, muss die Carboxylgruppe reduziert werden. Dazu wird Verbindung **145** in Diethylether gelöst und mit Lithiumaluminiumhydrid versetzt.



a) LiAlH_4 , Et_2O , RT, 16 h, 79%; b) Pd/C, H_2 , EE/ CH_2Cl_2 /MeOH 16 :8 :1, RT, 16 h; c) THF/ H_2O 1:1, HCl, RT, 24 h, 44% (über 2 Stufen).

Schema 75: Entschützung des Aminocyclitols **145**

Diese Reaktion liefert ohne Bildung von Nebenprodukten die an der Carboxylgruppe reduzierte Verbindung. Diese wird, wie auch schon oben beschrieben, zunächst hydriert und dann mit verdünnter Salzsäure von den verbleibenden Schutzgruppen befreit. Cyclitol **149** kann in guten Ausbeuten erhalten werden. Damit sind beide Zielcyclitole **147** und **149** dieses Projektes erfolgreich synthetisiert worden.

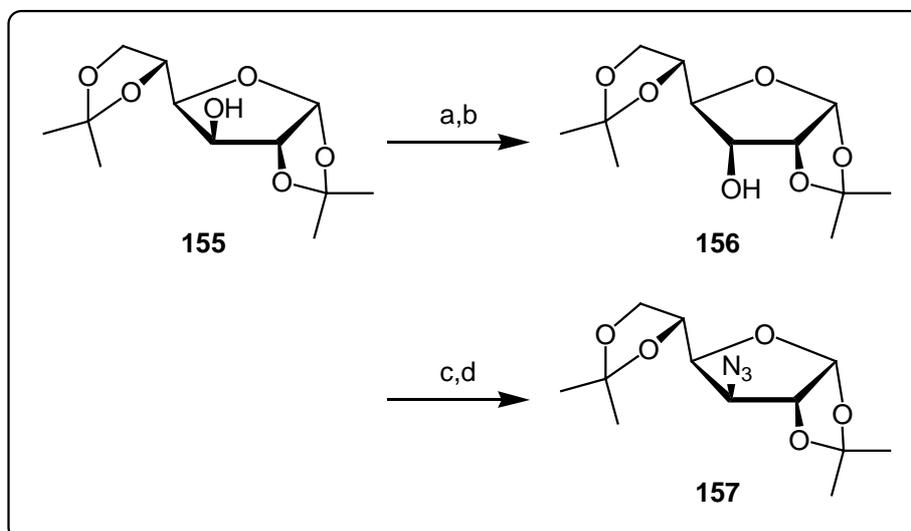
4.3. Beschreibung der Diels-Alder Route

4.3.1 Diels-Alder Reaktionen mit Zuckerbausteinen

Das Ziel dieser Arbeiten bestand darin, einen einfachen Zugang zu Kanamycin-ähnlichen Strukturen zu finden. Dabei sollte das zentrale Cyclitol durch eine Diels-Alder Reaktion aufgebaut werden. Die beiden peripheren Aminoglycoside sollten schon an die Dien- und En-Komponente gebunden sein. Möglicherweise würden die Aminoglycoside dabei wie ein chirales Auxiliar wirken und den stereochemischen Verlauf dieser Reaktion beeinflussen. Zunächst werden dazu die benötigten Bausteine synthetisiert.

4.3.1.1 Synthese der 3-Aminoglucose 159

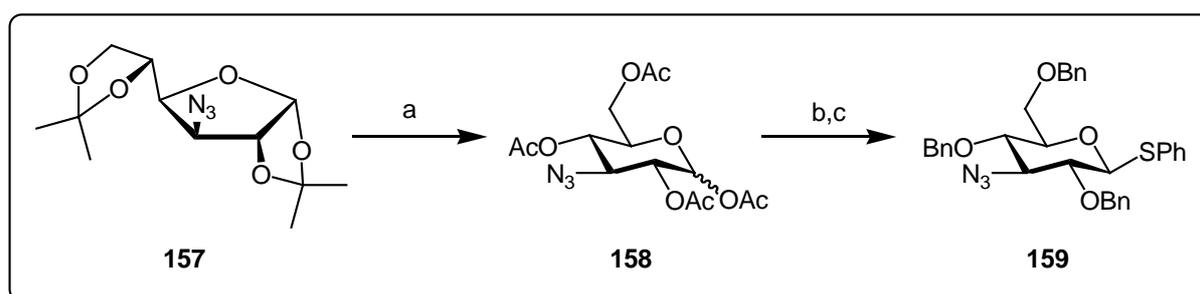
Es wird zunächst, ausgehend von Diaceton-D-glucose, die 3-Aminoglucose synthetisiert.



a) DMSO, P_2O_5 , $50^\circ C$, 3 h; b) $NaBH_4$, H_2O , MTBE, RT, 24 h, 24% (über 2 Stufen); c) $(Tf)_2O$, Pyridin, $0^\circ C$, 2 h; d) NaN_3 , DMF, RT, 24 h, 91% (über 2 Stufen).

Schema 76: Einführung der Azidogruppe

Die Inversion der sekundären Hydroxyfunktion an der 3-Position des Zuckers wird über eine Oxidation zum Keton, gefolgt von einer anschließenden Substrat-kontrollierten Reduktion zum Alkohol **156** erreicht^[80]. Durch Umsetzen mit Trifluomethansulfonsäureanhydrid wird die Hydroxyfunktion in eine gute Abgangsgruppe überführt, welche mit Natriumazid in einer nucleophilen Substitution aus dem Molekül verdrängt wird^[81].



a) i) TFA/ H_2O , RT, 1 h; ii) Ac_2O , NaOAc, RT, 10 min, 65%; b) PhSH, $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2 , RT, 22 h, 64%; c) i) NaOMe, MeOH, RT, 24 h; ii) NaH, Benzylbromid, DMF, RT, 4 h, 74%.

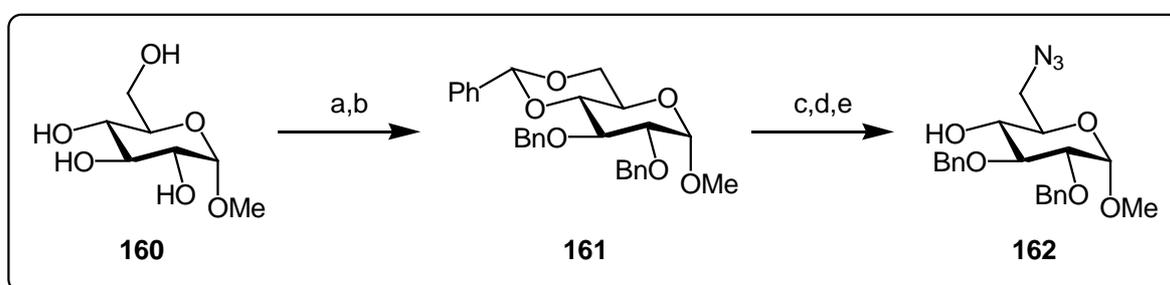
Schema 77: Umlagerung zur Pyranose **158**, Thioglycosid-Bildung und Umschützung zum Thioglycosid **159**

Die Furanose wird durch Versetzen mit konzentrierter Trifluoressigsäure entschützt, wodurch sich der stabilere Sechsring bildet. Dieser wird durch Acetylierung geschützt und in seiner

Konformation fixiert. Die anschließende Entschützung mit Natriummethanolat erfordert nur eine kurze Aufarbeitung, woraufhin mit Natriumhydrid und Benzylbromid neu geschützt wird^[82]. Über eine Glycosylierungsreaktion sollte nun Acrylsäure oder Crotonsäure ohne Nachbargruppenbeteiligung eingeführt werden, wodurch bevorzugt das α -Anomer entstehen sollte.^[69]

4.3.1.2 Synthese der 6-Aminoglucose 165

Die Synthese der 6-Desoxyaminoglucose beginnt mit der Acetalschützung der Hydroxyfunktionen an der 5- und 6-Position.

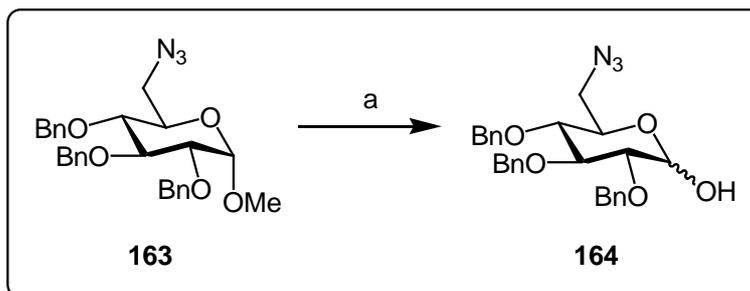


a) PhCH(OMe)_2 , PPTS, DMF, RT, 14 h, 77%; b) NaH, BnBr, TBAI, DMF, RT, 16 h, 99%; c) TsOH, MeOH, RT, 48 h, 81%; d) Pyridin, TsCl, RT, 16 h; e) NaN_3 , DMF, 80°C, 16 h, 88% (über 2 Stufen).

Schema 78: Synthese der 6-Azidoglucose 162

Die beiden verbleibenden Hydroxygruppen werden nun als Benzylether geschützt und das Acetal im sauren Milieu wieder geöffnet. Die primäre OH-Gruppe lässt sich nun selektiv mit Toluolsulfonsäurechlorid umsetzen und mit Natriumazid austauschen^[83].

Die freie OH-Gruppe würde voraussichtlich bei Folgereaktionen stören. Aus diesem Grund wird sie ebenfalls als Benzylether geschützt. Nun soll das Methylglycosid geöffnet werden. Dann könnte das freie Halbacetal evtl. mit Säurechlorid umgesetzt werden, um so zu Bausteinen für die Diels-Alder Reaktion zu gelangen.



a) siehe Tabelle 1.

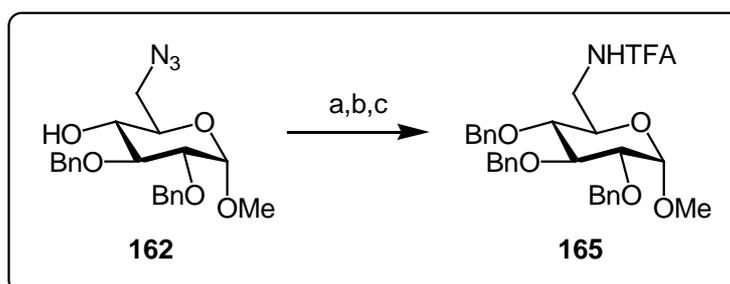
Schema 79: Darstellung der Pyranose **164**

Lösemittel	Reagenz	Zeit [h]	Temperatur [°C]	Produkt
HOAc	2N H ₂ SO ₄	16	90	14%
HOAc	2N H ₂ SO ₄	18	110	Zersetzung
CH ₂ Cl ₂	BCl ₃	1	-78	Edukt
CH ₂ Cl ₂	BCl ₃	2	-78 -> RT	Zersetzung
HOAc	2N H ₂ SO ₄	1	90 Mikrowelle	14%
CH ₂ Cl ₂	BBr ₃	2	-90 -> -50	Zersetzung

Tabelle 1: Darstellung der Pyranose **164**

Das Methylglycosid **163** lässt sich jedoch nicht unter den sonst üblichen Bedingungen spalten.^[67] Die sterische Hinderung am anomeren Zentrum ist möglicherweise zu hoch. Des Weiteren ist das Edukt in den verwendeten Mineralsäuren nicht ausreichend löslich, was einer erfolgreichen Reaktion ebenfalls im Wege steht.

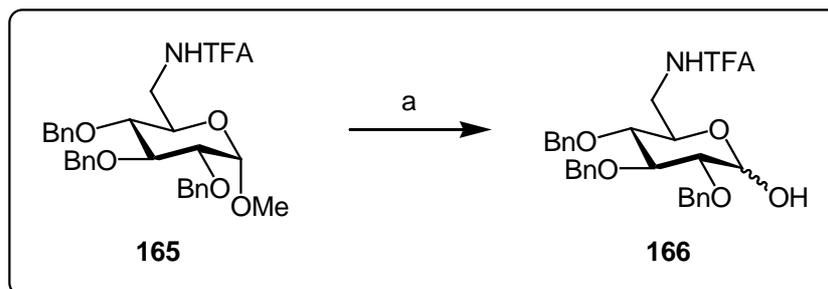
Da diese Ergebnisse nicht besonders zufriedenstellend sind, wird untersucht, ob die Azidogruppe die Quelle der Probleme darstellt.



a) NaH, BnBr, TBAI, DMF, RT, 16 h, 81%; b) Pyridin, PPh₃, NH₃ (28% in H₂O), RT, 18 h; c) NEt₃, TFA₂O, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 78% (über 2 Stufen).

Schema 80: Staudinger Reaktion an **162** gefolgt von Trifluoressigsäureanhydrid-Bildung

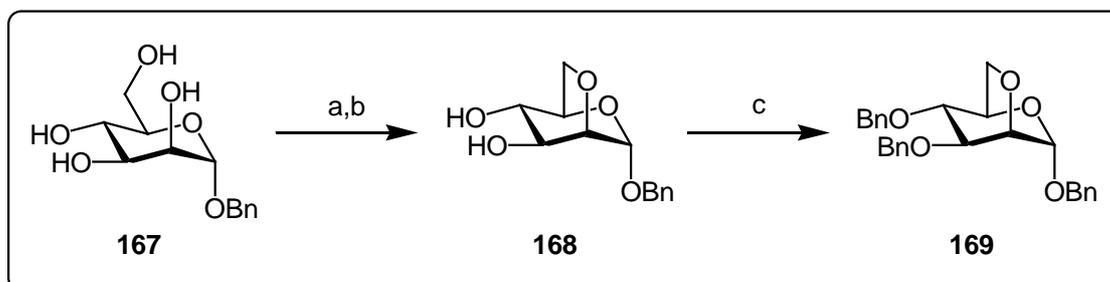
Es wird mittels Staudinger Reaktion das Azid reduziert und das entstandene Amin mit Trifluoressigsäureanhydrid geschützt.



a) CH_2Cl_2 , BCl_3 , -78°C , 2 h;

Schema 81: Freisetzen des anomeren Zentrums im Methylglycosid **165**

Auch die Reaktion mit dem Methylglycosid **165** verläuft sehr unsauber und liefert nur wenig Produkt. Es sollte für eine vernünftige Synthese des Bausteins **166** eine andere Lösung gefunden werden. Aus diesem Grund wird die Synthese von 6-Azidomannose beginnend von 1-Benzylmannose unternommen, da sich aus vorhergehenden Modellstudien an Perbenzylglycosiden gezeigt hatte, dass sich Benzylglycoside in Gegenwart weiterer Benzylgruppen unter milden Bedingungen mit Bortrichlorid bei -78°C abspalten lassen. Geplant war also die Einführung einer Azidofunktion in die 6-Position von α -Benzylmannopyranosid, gefolgt von einer Schützung der verbleibenden Hydroxygruppen als Benzylether. Daraufhin sollte selektiv mit Bortrichlorid die anomere Benzylgruppe abgespalten werden.



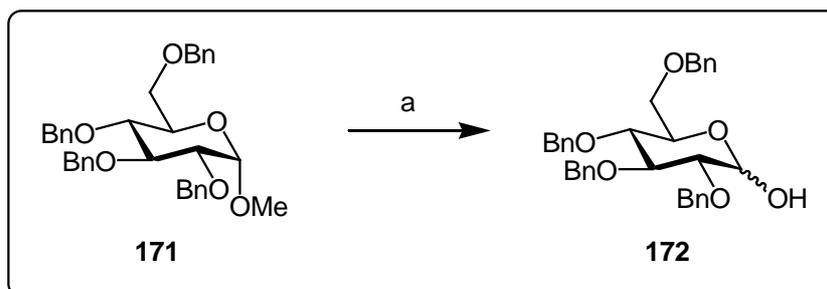
a) Pyridin, *p*-TsCl, RT, 16 h; b) DMF, NaN_3 , RT, 48 h; c) DMF, NaH, BnBr, TBAI, RT, 24 h, 25% (über 3 Stufen).

Schema 82: Alternative Synthese des 6-Aminozuckers

Die Synthese führt jedoch nicht wie erwartet zum gewünschten Produkt. Anstelle einer intermolekularen Substitution des Toluolsulfonylchlorids kommt es hier zu einer intramolekularen Substitution, bei welcher der Alkohol an der 2-Position das Toluolsulfonat angreift und aus dem Molekül verdrängt. Dadurch entsteht das hier gezeigte verbrückte Produkt **168**. Durch die Verwendung von weniger Base könnte sich diese Reaktion sicherlich soweit unterdrücken lassen, dass das gewünschte Produkt gebildet wird.

Da die Entschützung der anomeren Methylgruppe nicht problemlos verläuft und sich nicht auf einfachem Wege Verbindungen dieser Art herstellen lassen, wird als Testsubstrat zunächst perbenzylierte Methylglucose **171** eingesetzt.

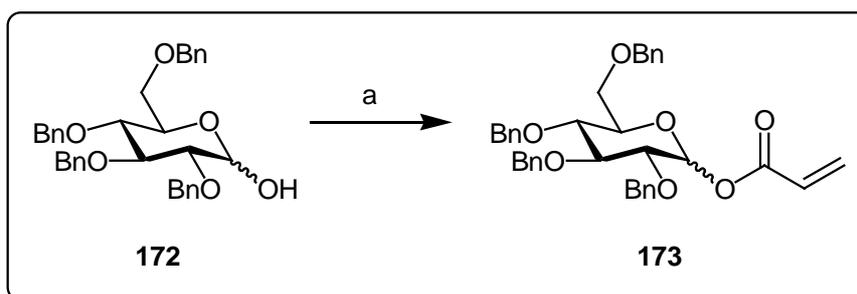
4.3.1.3 Synthese des Modellsubstrates **174**



a) HOAc, H₂SO₄ (2N), 90°C, 24 h, 36%.

Schema 83: *Modellsubstrat 172*

Es werden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, von denen die beste hier abgebildete eine Ausbeute von 36% liefert. Obwohl auch die Entschützung dieses Substrates nicht mit befriedigenden Ausbeuten verläuft, kann aufgrund des einfachen und preiswerten Zuganges die Verbindung **172** als Testsubstrat zur Herstellung der Ausgangssubstanzen für die Diels-Alder Reaktion dienen. Nun wurden einige Versuche zur Verknüpfung mit Acrylsäure unternommen.



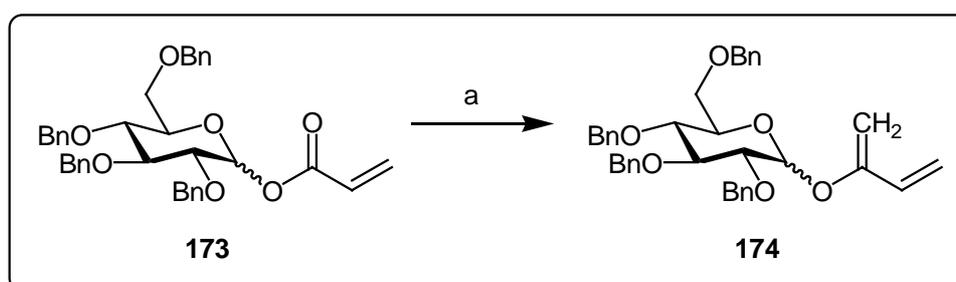
a) siehe Tabelle 2.

Schema 84: *Acrylierung der Pyranose 172*

Lösemittel	Reagenz	Zeit [h]	Temperatur [°C]	Produkt
CH ₂ Cl ₂	Pyr. AcrylCl	1	-78 -> RT	-
CH ₂ Cl ₂	Pyr. AcrylCl Phenothiazin	16	-78 -> RT	-
CH ₂ Cl ₂	Pyr. 40 eq AcrylCl 20 eq	16	-78 -> RT	Zersetzung
CH ₂ Cl ₂	Pyr. AcrylOH DMAP Oxalylchlorid	2	-50 -> RT	-
Toluol	Pyr. AcrylOH Yamaguchi	16	RT	-
CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N AcrylCl frisch dest.	16	0	Podukt erhalten
CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N getrockn. AcrylCl frisch dest.	16	0	63% - 82%

Tabelle 2: Verknüpfung mit Acrylsäure

Bei einer genauen Beobachtung (während der Durchführung) der misslungenen Reaktionen mit Acrylsäurechlorid kann man feststellen, dass das Acrylsäurechlorid sofort nach der Zugabe zur Reaktionslösung polymerisiert. Um dies zu verhindern wird in einem weiteren Versuch Phenothiazin vor der Zugabe des Acrylsäurechlorids zugesetzt, da dies der Stabilisator ist, welcher in käuflichem Acrylsäurechlorid die Polymerisation verhindert. Dies ist hier jedoch nicht von Erfolg gekrönt. Erst die Destillation des käuflich erworbenen Acrylsäurechlorids, in Kombination mit frisch getrocknetem Triethylamin führt zu einer anständigen Ausbeute. Das Produkt selbst ist nicht besonders lagerungsstabil und sollte aus diesem Grund in Benzol eingefroren werden. Das Aufnehmen von NMR-Spektren in Chloroform wird dadurch ebenfalls erschwert. Das Produkt kann jedoch in Benzol direkt für die nächste Stufe eingesetzt werden.



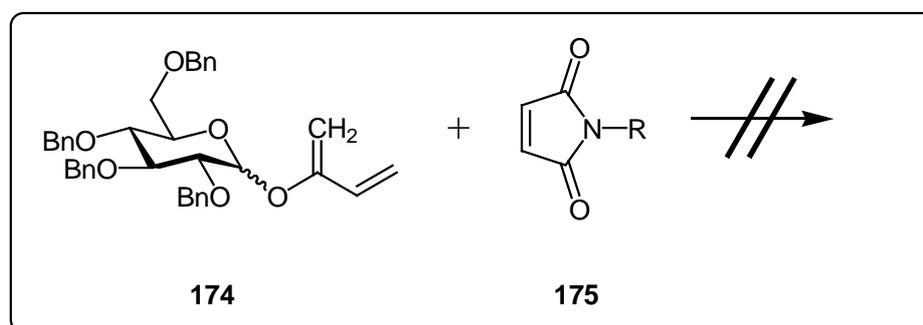
a) verschiedene Reaktionsbedingungen

Schema 85: Methylenierung des Ketalesters

Es werden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Reaktionen in denen das Methylierungsreagenz *in situ* aus Dichlormethan, Magnesiumspänen und Titan-tetrachlorid gebildet werden soll, führen nicht zum gewünschten Produkt.^[84,85] Das käufliche Tebbe-Reagenz liefert in einem ersten Ansatz wenigstens Spuren des Diens **174**. Aus diesem Grund wird hier mit verschiedenen Bedingungen experimentiert.^[86,87] Die Optimierung der Tebbe-Olefinierung ist jedoch aufgrund der leichten Zersetzung des Eduktes und des Produktes nicht einfach. Zunächst lässt sich feststellen, dass unterhalb von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ keine Reaktion stattfindet. Die Zugabe von Tebbe-Reagenz sollte also bei dieser Temperatur erfolgen, dann kann die Reaktion langsam erwärmt werden. Die Zugabe von Base sollte sich als positiv erweisen, da das Produkt sich mit katalytischen Mengen von Säure zersetzt. In der Tat wirkt sich die Zugabe von Pyridin positiv auf die Ausbeute aus.^[88] Die Aufarbeitung muss ebenfalls optimiert werden, da sich das Produkt nicht über Kieselgel chromatographieren lässt. Die Reaktion muss bei tiefen Temperaturen mit Kaliumhydroxid Lösung gestoppt werden und dann entweder über neutrales Aluminiumoxid oder mit Triethylamin neutralgewaschenem Kieselgel chromatographiert werden. Spektren können nicht in Chloroform angefertigt werden. Das Dien **174** kann auf diese Weise aus dem Glycosid **173** mit einer Ausbeute von 70% synthetisiert werden.

Eine solche Ketalenoether Struktur ist nicht besonders stabil, da sie in Analogie zu Acetimidaten wahrscheinlich ebenfalls das anomere Zentrum gegenüber nucleophilen Angriffen aktivieren kann.

Aufgrund der geringen Stabilität dieser Verbindung ist sowohl für die Synthese in größerem Maßstab, als auch für die weitere Umsetzung mit Schwierigkeiten zu rechnen.



verschiedene Reaktionsbedingungen (siehe Text), R=Me oder R=Bn.

Schema 86: *Erfolgreiche Diels-Alder Reaktion mit Glycosyldien 174*

Es werden verschiedene Reaktionsbedingungen erprobt um eine Diels-Alder Reaktion zwischen Verbindung **174** und Methyl- oder Benzylmaleinimid durchzuführen. Es werden

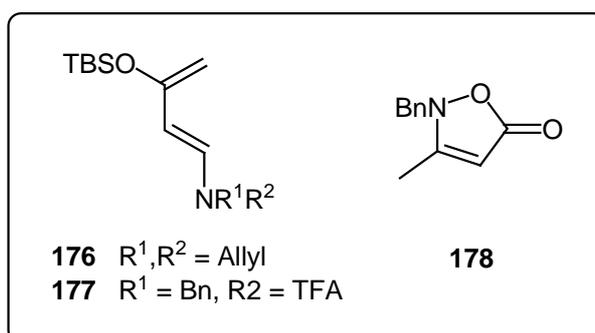
dabei Toluol, THF, THF/H₂O 9:1, Isopropanol als Lösemittel verwendet. Die Reaktion wird ohne Lewisäure, als auch mit Ytterbium(III)triflat, Indium(III)chlorid, Scandium(III)triflat, Magnesiumbromid, Cer(III)chlorid und Nickel(II)acetat durchgeführt. Es wird bei verschiedenen Temperaturen, zwischen -78°C und $+60^{\circ}\text{C}$ gearbeitet.

Bei keinem dieser Versuche kann jedoch die Bildung des gewünschten Produkts beobachtet werden. Es wird ausschließlich die freie Pyranose **172** reisoliert. Aus diesem Grunde wird das Projekt aufgegeben.

4.3.2 Zugang zu Diaminocyclitolen über Diels-Alder Reaktionen

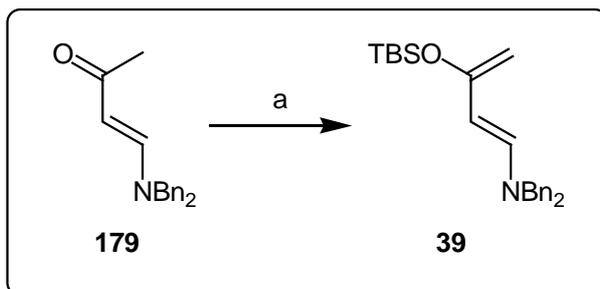
Es sollte nach Möglichkeiten gesucht werden, über eine Diels-Alder Cycloaddition Diaminocyclitole aufzubauen. Dazu sollten sowohl das Dien, als auch das En über eine Aminofunktionalität verfügen. Ein entsprechendes Dien wurde bereits von Rawal *et al.* synthetisiert und beschrieben.^[31,32,33,89] Dieses kann für die geplanten Reaktionen verwendet werden und soll nur leicht modifiziert werden. Bei der Dienkomponente soll es sich also um Verbindungen vom Typ **176** und **177** handeln. Zwei Modifikationen mit $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Allyl}$ und $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{TFA}$ sollen synthetisiert werden.

Die En-Komponente soll idealerweise eine Aminofunktionalität enthalten, welche sich leicht entschützen lässt und während der Diels-Alder Reaktion maskiert ist. Eine Struktur wie Verbindung **178** wird als Dienophil ins Auge gefasst. Eine ähnliche Verbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[90]



Schema 87: Komponenten für die Diels Alder Reaktion

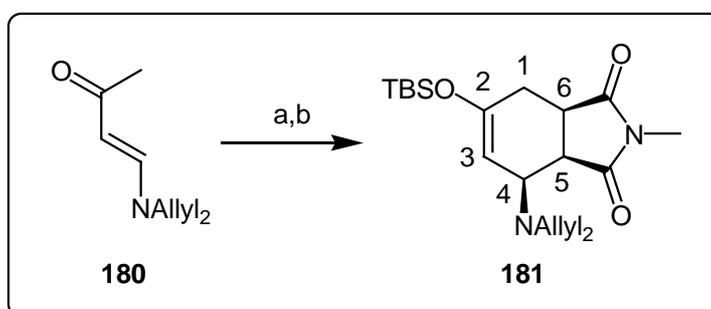
Die Synthese des Bausteins **39** mit $\text{R} = \text{Benzyl}$ gelingt, wie in der Literatur beschrieben, problemlos. Dabei ist es nicht nötig, das Dien für jede Diels-Alder Reaktion frisch herzustellen, da es sich in Benzol eingefroren lagern lässt, so dass sich die Durchführung von Folgereaktionen erheblich vereinfacht.



a) KHMDS, TBSCl, THF, -78°C , quant.

Schema 88: Darstellung des Diens **39**

Die Darstellung eines leicht abgewandelten Diens gelingt ebenfalls. Dieses wird nicht isoliert, sondern sogleich in einer Diels-Alder Reaktion weiter umgesetzt. Das Produkt **181** wird erhalten.



a) KHMDS, TBSCl, THF, -78°C ; b) N-Methylmaleimid, Toluol, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 26% (bezogen auf Keton **180**).

Schema 89: Diels Alder Reaktion mit Keton **180**

Die Ausbeute ist nicht optimal, weil anstatt NaHMDS wie in der Literatur vorgeschlagen, KHMDS verwendet wird. Obwohl es noch Spielraum für Optimierungen gibt kann aber gezeigt werden, dass diese Reaktion prinzipiell möglich ist. Dabei entsteht das racemische Produkt **181** in einer Ausbeute von 26% und einem Diastereomerenverhältnis von 5:1. Der Vergleich der Kopplungskonstanten des erhaltenen Diels-Alder Produkts **181** ($J_1 = 2.2 \text{ Hz}$, $J_{1'} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.1 \text{ Hz}$, $J_4 = 6.0 \text{ Hz}$) mit bereits beschriebenem Maleinimidderivat **181a** ($J_1 = 3.6 \text{ Hz}$, $J_{1'} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_3 = 5.1 \text{ Hz}$, $J_4 = 7.7, 5.1 \text{ Hz}$) zeigt, dass hier überwiegend die *endo*-Produkte gebildet werden.^[91]

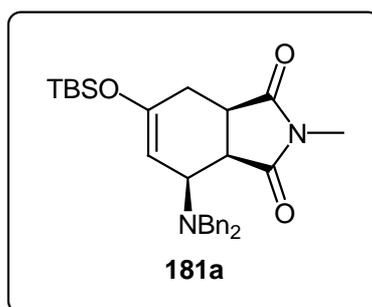
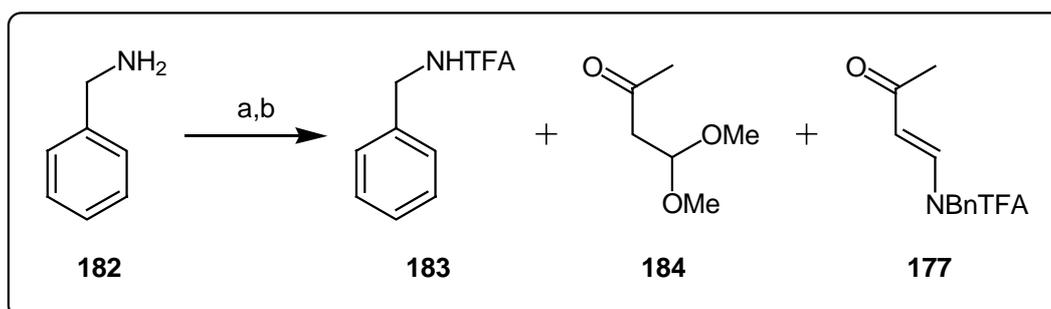


Abbildung 6: In der Literatur beschriebenes Diels-Alder Produkt **181a**

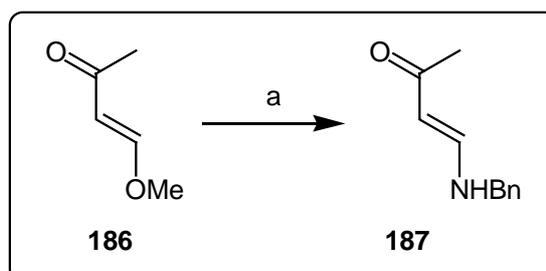
Die Darstellung eines Diens mit einem elektronenziehenderen Substituenten am Stickstoff ist demgegenüber nicht einfach möglich. Auch schon die Darstellung des Ketons erweist sich als schwierig. Der Versuch, ein solches Keton durch die nukleophile Addition von Benzyltrifluoracetamid an Acetaldehyddimethylacetal darzustellen scheitert.



a) TFA₂O, CH₂Cl₂, RT, 3 h; b) Acetaldehyddimethylacetal, TsOH, CHCl₃, 60°C, 16 h.

Schema 90: Versuchte Darstellung eines Dienvorläufers **184**

Die Reaktion führt mit einer Ausbeute von 72% über beide Stufen zum geschützten Amid **183**. Das erwünschte Produkt **177** wird nur in Spuren (im NMR) beobachtet, obwohl in der Literatur eine recht ähnliche Verbindung erfolgreich umgesetzt wurde.^[92] Da dieser Ansatz nicht zum Erfolg führt, wird zunächst das einfach geschützte Keto-Amin **187** dargestellt.

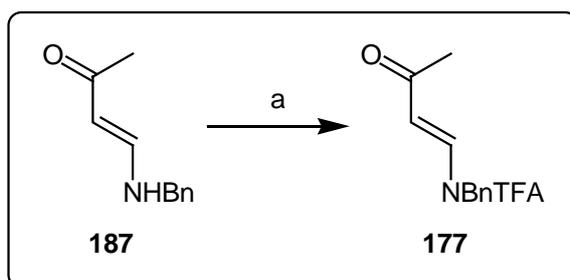


a) Benzylamin, THF, RT, 24 h, 81%.

Schema 91: Synthese eines Dienvorläufers **187**

Die Reaktion verläuft glatt. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung muss mit Triethylamin versetzt werden, da diese Verbindung sehr polar ist.

Verschiedene Verfahren zur Schützung des Stickstoffs werden getestet. Die übliche Methode, Trifluoressigsäureanhydrid und Triethylamin in Dichlormethan zu verwenden, schlägt stets fehl. In der Literatur wird für ähnlich Systeme eine etwas andere Methode gefunden.^[93] Dabei wird als Base Natriumhydroxid verwendet, welches in THF suspendiert wird. Auf diese Weise lässt sich die Schützung erreichen.



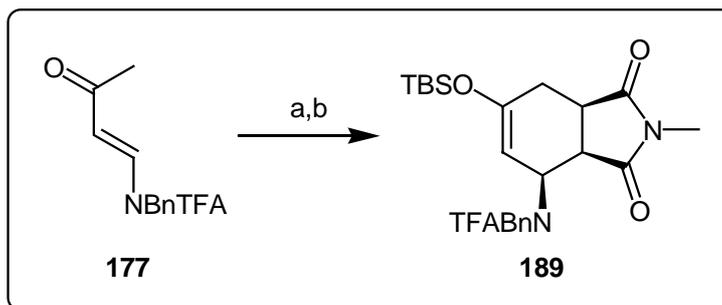
a) NaOH, TFA₂O, THF, 0°C, 1 h, 44%.

Schema 92: Dienvorläufer **177** für die Diels Alder Reaktion

Die Ausbeute lässt dabei zu wünschen übrig. Dies ist auf die schnelle Zersetzung des Produktes zurückzuführen, welche höchstwahrscheinlich während der säulenchromatographischen Reinigung auftritt. Aus diesem Grund wird die Aufarbeitung bei einem weiteren Versuch variiert. Anstatt über Kieselgel zu Reinigen, wird die Reaktion in Diethylether eingegossen und dann über Kieselgur filtriert. Spektren werden stets in Benzol aufgenommen, da sich das Produkt in Chloroform sehr schnell zersetzt.

Die Dienbildung aus Keton **177** gelingt jedoch nicht mit KHMDS oder NaHMDS. Diese Basen werden für ähnliche Diensysteme in der Literatur am häufigsten verwendet.

Es zeigt sich, dass die Verwendung von Triethylamin und einem Silyltriflat zur Enolisierung dieses Ketons führt. Aus diesem Grund wird das Dien *in situ* hergestellt und dann mit einem reaktiven Dienophil abgefangen.



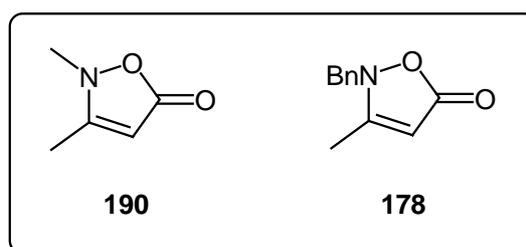
a) TBSOTf, Et₃N, Toluol, 0°C, 1 h ; b) N-Methylmaleimid, Toluol, -78°C -> 100°C, 24 h, 8%.

Schema 93: Verwendung des Ketons **177** für eine Diels-Alder Reaktion

Das *in situ* hergestellte Dien unterscheidet sich in seiner Reaktivität stark von dem Dibenzylidien. Bei -78°C als auch bei RT ist keine Produktbildung zu beobachten. Erst beim Erwärmen auf 100°C bildet sich ein wenig Produkt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das racemische Diels-Alder Cycloadditionsprodukt in einer Ausbeute von 8% erhalten. Es ist nur ein Diastereomer in NRM-spektrometrischen Analysen erkennbar. Ein Vergleich der Kopplungskonstanten des erhaltenen Diels-Alder Produkts **189** ($J_1 = 3.2$ Hz, $J_{1'} = 9.2$ Hz, $J_3 = 3.1$ Hz, $J_5 = 8.5$ Hz, $J_6 = 9.4, 3.5$ Hz) mit bereits beschriebenem Maleinimidderivat **181a** ($J_1 = 3.6$ Hz, $J_{1'} = 9.6$ Hz, $J_3 = 5.1$ Hz, $J_5 = 9.7, 7.7$ Hz, $J_6 = 9.7, 3.6$ Hz) zeigt, dass hier das *endo*-Produkt gebildet wird.

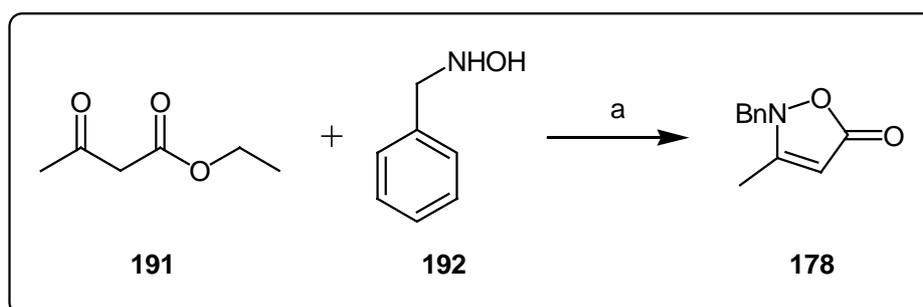
Leider ist die entstehende Verbindung nicht besonders stabil. Aufgrund der Instabilität und schlechten Handhabbarkeit des Produktes und des Diens soll für die folgenden Versuche das bekannte Dien **39** verwendet werden.

Die Synthese des Stickstoff enthaltenden Dienophils **178**, welches einen Zugang zu den Diaminocyclitolen eröffnen würde, soll ausgehend von Ethylacetessigester und Methylhydroxylaminhydrochlorid erfolgen. Aus einer Literaturvorschrift^[90] wird ein Baustein entliehen, der in leicht modifizierter Form für die Diels Alder Reaktion verwendet werden könnte.



Schema 94: Literaturbekannte Verbindung **190** und gewünschter Baustein **178**

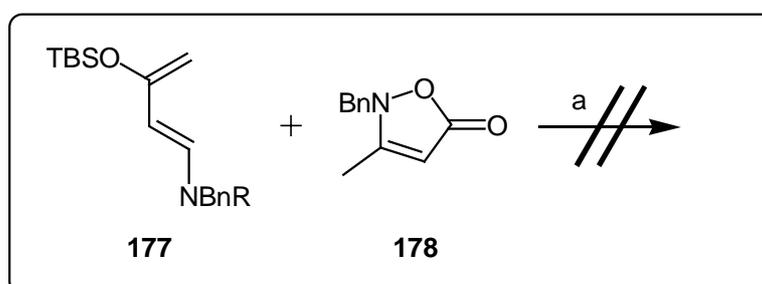
Die Darstellung der verschiedenen Bausteine erfolgte in der Literatur auf zwei verschiedenen Wegen, entweder mit Essigsäure in Alkohol, oder in Pyridin. Um daraus einen sinnvollen Diels-Alder Baustein zu machen, müsste sich das Amin nach der Reaktion vollständig entschützen lassen. Aus diesem Grund wird für die Reaktion Benzylhydroxylaminhydrochlorid verwendet. Es hat sich herausgestellt, dass die Reaktion unter beiden Bedingungen zum Produkt führt, aber die Ausbeute in Pyridin wesentlich besser ist.



a) Pyridin, 100°C, 18 h, 63%.

Schema 95: Darstellung der *En*-Komponente **178**

Dieses Isoxazolinon soll für Diels-Alder Reaktionen verwendet werden. Dabei werden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet.

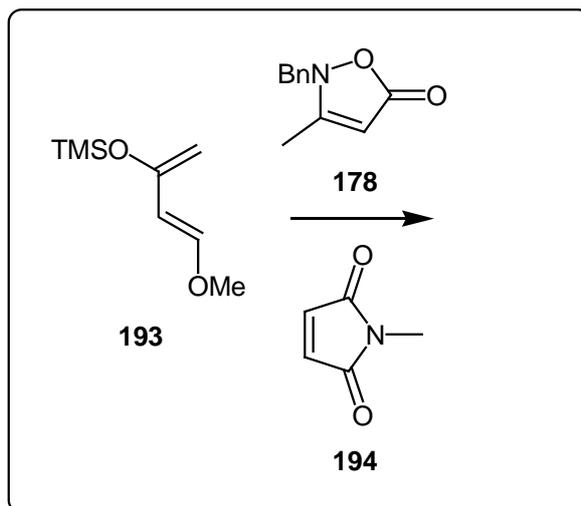


a) verschiedene Reaktionsbedingungen (siehe Text).

Schema 96: Diels-Alder Reaktionen des Isoxazolinons **178**

Die Reaktion wird sowohl mit Dien **39**, als auch mit Dien **177** durchgeführt. Es wird bei Temperaturen von -78°C bis 100°C gearbeitet sowie Magnesiumbromid oder Jacobsen Katalysator zugegeben, um die Reaktion zu aktivieren.^[94] Es finden sich jedoch im besten Falle nur Spuren des Produktes, welche sich massenspektrometrisch nachweisen lassen.

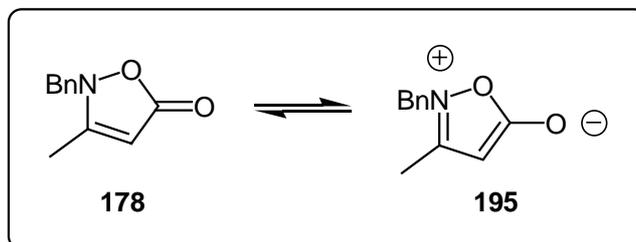
Um zu überprüfen, ob Verbindung **178** in Diels-Alder Reaktionen tatsächlich sehr unreaktiv ist, wird ein Vergleichsexperiment durchgeführt. Das Danishefsky-Dien **193** wird dabei mit N-Methylmaleimid einerseits und mit dem Isoxazolinon **178** andererseits umgesetzt.^[95]



Toluol, RT \rightarrow 60°C, 20 h.

Schema 97: Vergleichsreaktionen

Während die Reaktion des Diens **193** mit *N*-Methylmaleinimid zum Cycloadditionsprodukt führt, kann keine Produktbildung in der Reaktion mit Isoxazolinon **178** beobachtet werden. Auch eine massenspektrometrische Analyse der Reaktionslösung offenbart keine Produktbildung.



Schema 98: Desaktivierung des Dienophils

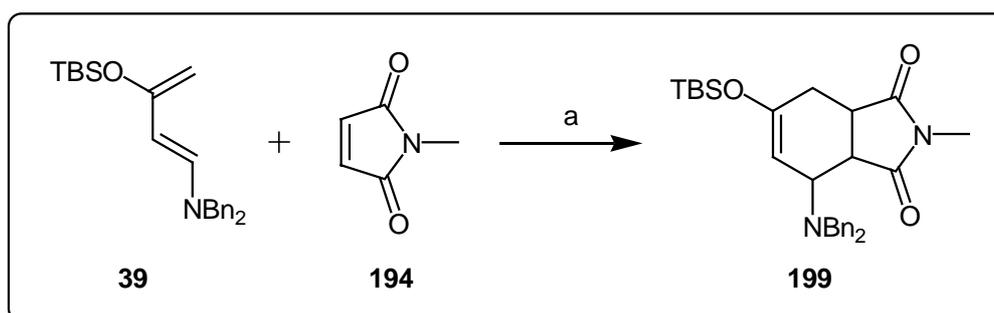
Möglicherweise ist die in Schema 98 gezeigte mesomere Grenzstruktur der Grund für die Desaktivierung des Dienophils **178**. Die Doppelbindung ist demnach nicht elektronenarm genug für Diels-Alder Reaktionen. Weiter Versuche mit Verbindung **178** werden nicht unternommen.

4.3.3 Lewisäure-aktivierte Diels-Alder Reaktionen

Um enantiomenreine Aminocyclitole zu synthetisieren muss für die Diels-Alder Reaktion entweder eine Lewisäure verwendet werden, an welcher chirale Liganden koordinieren, oder

es muss mit einem chiralen Auxiliar gearbeitet werden, welches im Verlauf der Reaktion zugegen ist und nach der Reaktion wieder abgespalten werden kann.

Obwohl es aus vorhergehenden Versuchen bereits bekannt war, dass das zu verwendende Dien **39** sich nicht mit Lewissäuren verträgt, werden einige Versuche unternommen, die Reaktion mit verschiedenen Lewissäuren zu beschleunigen.^[29,96,97,98] Es wird ebenfalls der Versuch unternommen, über die Verwendung von chiralen Liganden Stereoinduktion zu erzeugen. Dabei wird die Reaktion zwischen Dien **39** und *N*-Methylmaleinimid untersucht.



a) verschiedene Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle).

Schema 99: Lewissäure-katalysierte Diels-Alder Reaktionen

Temperatur	Zeit	Lösemittel	Additive	Ausbeute	er
-45°C	24 h	THF	(<i>S</i>)-BINOL, AlMe ₃	< 5%	-
-25°C	3 h	Toluol	(<i>S</i>)-BINOL, AlMe ₃	7%	-
-20°C -> RT	2 h	THF	(<i>S</i>)-BINOL, AlMe ₃	< 10%	-
-40°C -> -20°C	26 h	Toluol	(<i>S</i>)-BINOL, AlMe ₃ , MeOH	17%	1:1
-40°C -> -20°C	26 h	Toluol	(<i>S</i>)-BINOL, AlMe ₃ , MeOH	-	-
-40°C -> -20°C	26 h	Toluol	(<i>S</i>)-BINOL, AlMe ₃ , MeOH	55%	1:1
-50°C -> RT	3 h	Toluol	(<i>S</i>)-BINOL, Ti(OiPr) ₄	Nicht isoliert	-
-78°C -> RT	16 h	Toluol	(<i>S</i>)-BINOL, Ti(OiPr) ₄	35%	1:1
-78°C -> RT	16 h	Toluol	TADDOL	Nicht best.	1:1
-50°C	16 h	Toluol	(-)-Ipc ₂ BCl, CaH ₂	30%	1:1

Tabelle 3: Lewissäure-katalysierte Diels-Alder Reaktion

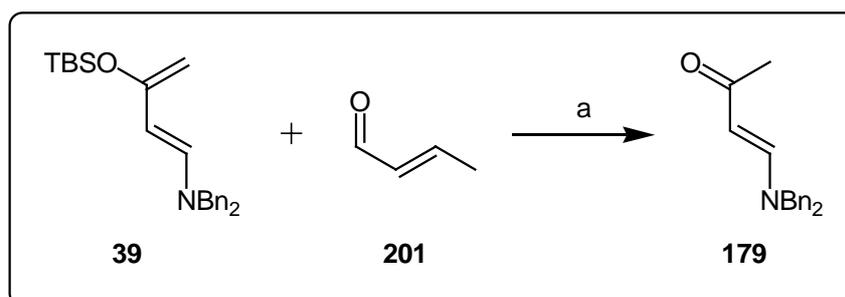
Während es gelingt, die Ausbeute der Diels-Alder Reaktionen zu erhöhen, kann unter den Bedingungen keine Enantiomenüberschuss beobachtet werden. In allen Fällen werden nur die racemischen *endo*-Produkte isoliert. Die Diastereomere, welche aus einer *exo*-Diels-Alder Reaktion entstünden, werden nicht beobachtet. Die Analyse der *endo*-Produkte per chiraler reversed-phase Chromatographie (HPLC) offenbart, dass die Diels-Alder Cycloadditionen in

keinem Fall zu enantiomeren Produkten führen. Die Verbesserung der Ausbeute ist wahrscheinlich einerseits auf die verbesserte Aufarbeitung und andererseits auf die Zugabe von Methanol zurückzuführen. Durch das Versetzen der Reaktion mit Tartrat-Lösung können BINOL und Aluminiumreste frühzeitig abgetrennt werden. Die Zugabe von Methanol verringert die Lewis-Azidität der Aluminiumspezies. Auch bei Verwendung des milderen Titan-tetraisopropylats verbessert sich die Ausbeute und die Zersetzung des Diens wird vermindert. Jedoch ist auch hier kein Enantiomerenüberschuss messbar. Es scheint so, als ob die Lewissäuren entweder stark genug für die Aktivierung und Koordinierung sind und dann auch das Dien zersetzen, oder aber beides bei den gewählten Reaktionsbedingungen nicht vermögen. Es werden keine weiteren Versuche mit Lewissäuren durchgeführt.

4.3.4 Brønstedtsäuren aktivierte Diels-Alder Reaktionen

Reaktionen, welche durch Lewissäuren katalysiert werden, lassen sich im Allgemeinen auch mit Brønstedtsäuren katalysieren. Diese sollten auch bei der Diels-Alder Reaktion dazu beitragen, dass sich die Energien der Grenzorbitale des Diens und des Dienophils einander annähern und somit die Aktivierungsenergie abgesenkt wird. Während bei den Lewissäuren ein Metallkation an die Lewisbasiische Gruppe (in der Regel am Dienophil) koordiniert, findet mit Brønstedtsäuren eine, mehr oder weniger starke, Protonierung statt. Aus diesem Grund wird nach Literaturbeispielen für die Verwendung von Protonensäuren als Aktivator für die Diels-Alder Reaktion gesucht. Dort finden sich verschiedene Ansätze. Zum einen kann Prolin direkt eingesetzt werden, zum anderen werden auch verschiedene Pyrrolidinmethanol-Derivate eingesetzt. Auch TADDOL- und BINOL-Derivate werden als Brønstedtsäuren zur Katalyse von Diels-Alder Reaktionen eingesetzt.^[99]

Es werden daraufhin einige Versuche unternommen, auf diese Weise die Cycloaddition verbunden mit Stereoinduktion durchzuführen.

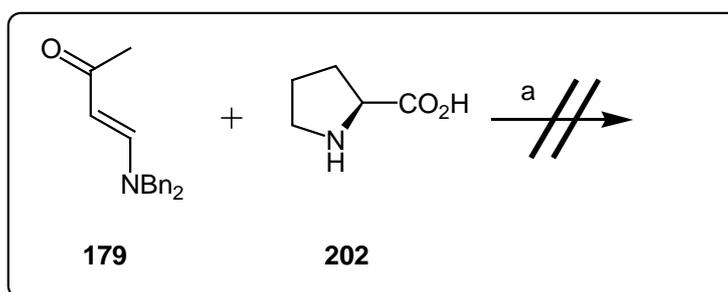


a) (*S*)-Prolin, Toluol, -78°C -> RT, 24 h, (**179** isoliert).

Schema 100: Prolin in Diels-Alder Reaktionen

Die Zugabe von Prolin selbst führt aber, vermutlich aufgrund des sauren Charakters der Verbindung, nur zur Zersetzung des Diens. Aus diesem Grund wird Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol anstatt Prolin in dieser Reaktion eingesetzt. Es kann aber auch mit diesem Aktivator kein Produkt erhalten werden.

Des weiteren wird versucht, aus dem Keton **179** (Dien Vorläufer) *in situ* das Enamin herzustellen und dieses dann in einer Diels-Alder Reaktion mit dem Dienophil umzusetzen. Eine solche Iminium-Aktivierung wird unter anderem auch mit dem MacMillan-Katalysator für Diels-Alder Reaktionen realisiert.^[100,101]



a) *N*-Methylmaleimid **194** oder 2-Butenal **201**, (-)-(*S*)-Prolin **202** oder (+)-(*R*)-Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol **208**.

Schema 101: Brönstedt-aktivierte Diels-Alder Reaktionen mit Keton **179**

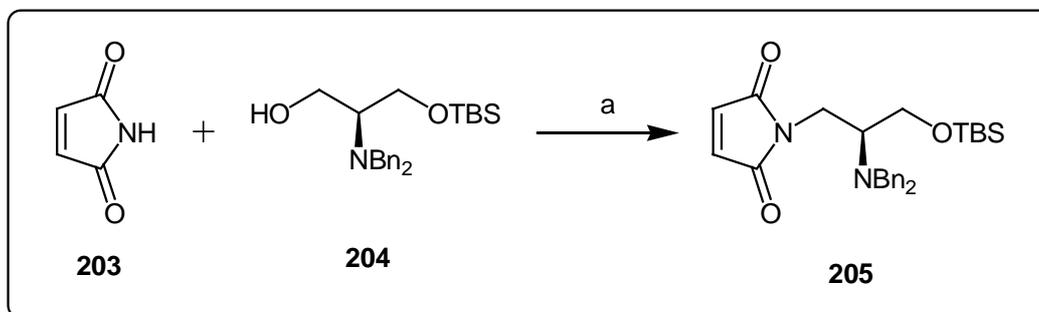
Es werden verschiedene Bedingungen getestet. Als Lösemittel werden THF, THF/H₂O, CHCl₃ und Et₂O verwendet. Es wird sowohl bei Raumtemperatur, als auch bei 90°C gearbeitet und sowohl Prolin als auch Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol werden als Additiv zugesetzt. Bei keiner der gewählten Reaktionsbedingungen kommt es jedoch nicht zur Bildung von Cycloadditionsprodukten. Die Edukte liegen unverändert in der Reaktionslösung vor.

Da sich das Feld der katalysierten Diels-Alder Cycloaddition als nicht machbar für die stereoselektive Darstellung von Aminocyclitolen erwiesen hat, wird in der vorliegenden Arbeit im Folgenden die Durchführung Auxiliar-kontrollierter Diels-Alder Reaktion behandelt.

4.3.5 Verwendung des chiralen Auxiliars **204**

Diverse Versuche haben gezeigt, dass sich die Diels-Alder Reaktion des modifizierten Rawal-Diens **39** mit *N*-Methylmaleimid **194** als Dienophil nicht durch Lewissäuren katalysieren oder auch stereochemisch kontrollieren lassen. Das Dien wird durch Lewissäuren

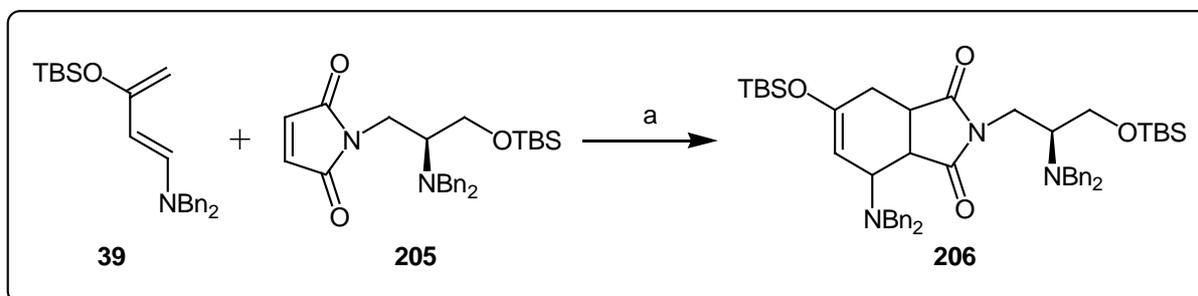
schneller zersetzt, als die Reaktion abläuft. Aus diesem Grund wird nach einem Auxiliar gesucht, welches Stereokontrolle ausüben kann. Aus dem chiralen Amin **204** wird mit Maleinimid eine Edukt für die Diels-Alder Reaktion präpariert, welches bereits ein Stereozentrum besitzt.



a) PPh_3 , DEAD, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 19%.

Schema 102: *Synthese eines chiralen Dienophils 205*

Die Synthese des chiralen Dienophils mittels Mitsunobu Reaktion verläuft ohne Nebenprodukte.^[102] Es können 19% Produkt **205** und 81% Edukt **204** isoliert werden. Dienophil **205** wird anschließend in einer Diels-Alder Reaktion mit Dien **39** umgesetzt.



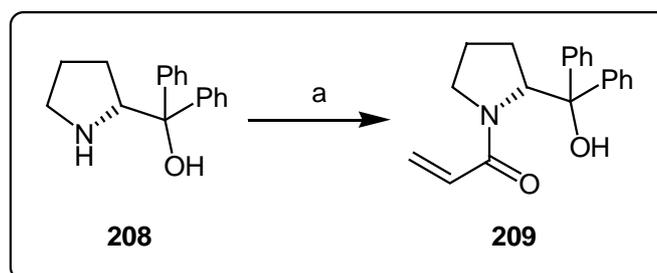
a) Toluol, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 80^\circ\text{C}$, 20 h, 61% (Stereoisomerengemisch).

Schema 103: *Diastereoselektive Diels-Alder Reaktion*

Die Ausbeute für das Produkt **206** beträgt 61%. Die Trennung aller eventuell vorhandenen Stereoisomeren ist jedoch unmöglich. Auch die chirale HPLC vermag das Produktgemisch nicht aufzutrennen. In diese Richtung werden, auch wegen der schwierigen Abtrennbarkeit des Auxiliars, keine weiteren Versuche unternommen. Diese Reaktion inspiriert jedoch zu einer ähnlichen, im folgenden Kapitel dargelegten Möglichkeit.

4.3.6 Verwendung des chiralen Auxiliars 211

Ziel ist die Einführung eines chiralen Auxiliars, welches eine gute Stereoinduktion in der Diels-Alder Reaktion ausübt. Dies wird im Allgemeinen durch rigidere Strukturen oder eine definierte Vorzugskonformation ermöglicht, aus welcher heraus das Molekül reagiert. In diesem Kontext ist es wichtig, dass das Stereozentrum nahe am Reaktionsgeschehen platziert ist. Diese Rahmenbedingungen sollten durch die Verwendung des, vom Prolin abgeleiteten, chiralen Auxiliars **208** gewährleistet sein.



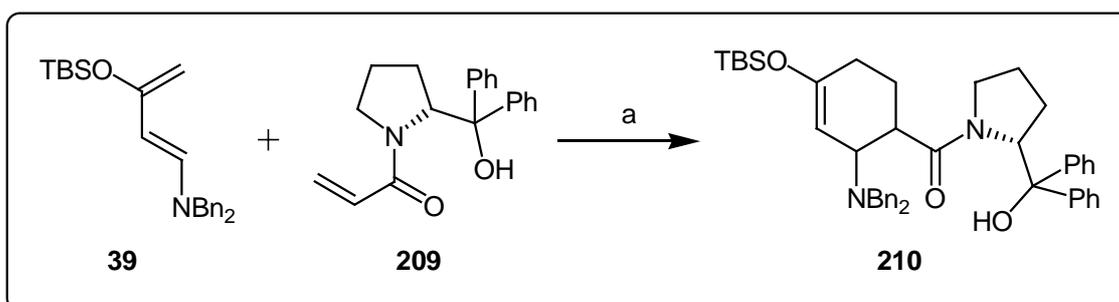
a) Acrylsäurechlorid, Et₃N, CH₂Cl₂, -50°C -> RT, 16 h, 87%

Schema 104: (*R*)-(+)-Diphenylpyrrolidinmethanol **208** als chirales Auxiliar

Die Einführung des Auxiliars gestaltet sich problemlos. Die gleiche Reaktion wird auch mit aus Prolin hergestelltem (*S*)-(-)-Diphenylpyrrolidinmethanol durchgeführt. In diesem Fall liegt die Ausbeute bei 91%.

Es wird angenommen, dass in Verbindung **209** eine Wasserstoffbrücke zur Carbonylgruppe ausgebildet werden kann, welche einerseits die Konformation fixiert und andererseits für eine Aktivierung des Dienophils sorgt, wie am Beispiel von TADDOL von Rawal und anderen beschrieben wurde.^[103,104,105]

Mit dieser Hoffnung wird Verbindung **209** in einer Diels-Alder Reaktion mit Dien **39** eingesetzt.



a) Toluol, -20°C -> 90°C, 34 h, 30%.

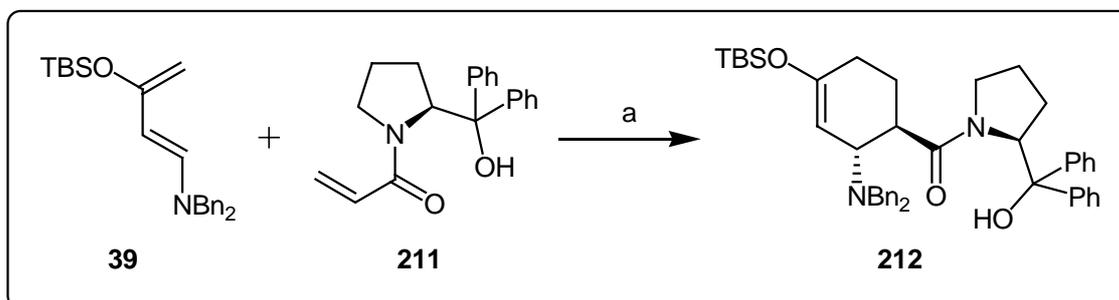
Schema 105: Diels-Alder Reaktion mit chiraalem Auxiliar **209**

Dieser erste Versuch liefert bereits 30% des Cycloadditionsprodukts **210**. Die Analyse des Produktes **210** lässt erkennen, dass es sich hierbei um ein Gemisch von Diastereomeren handelt, von denen eines überwiegt. Das genaue Verhältnis wird nicht bestimmt. Alle weiteren Reaktionen werden mit dem Enantiomer des Auxiliars durchgeführt, welches aus (*S*)-Prolin hergestellt wird.^[106]

Die Spektren der Hauptdiastereomere der Diels-Alder Reaktionen bei Verwendung des (*R*)- und des (*S*)-Auxiliars sind identisch, was zeigt, dass sich die Stereoselektivität dieser Reaktion bei Bedarf durch die Wahl des jeweils anderen Auxiliars umkehren lässt. Es sind bei beiden Reaktionen die zueinander enantiomeren Produkte entstanden. Aus den Kopplungskonstanten ($J_{6,1} = 9.5$ Hz, $J_{1,2} = 12.2, 2.8$ Hz) ist ebenfalls ersichtlich, dass die beiden Gruppen am entstehenden Sechsring, die Dibenzylaminogruppe und das Auxiliar, *anti*-ständig sind. Damit handelt es sich hier um eine *exo*-selektive Diels-Alder Reaktion.

Gezeigt ist hier die relative Konfiguration (*anti*) des Produktes. Mit der Aufklärung der absoluten Konfiguration befasst sich Kapitel 4.3.7.

Die Ergebnisse der Optimierung dieser Reaktion fasst die folgende Tabelle zusammen.



a) verschiedene Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle).

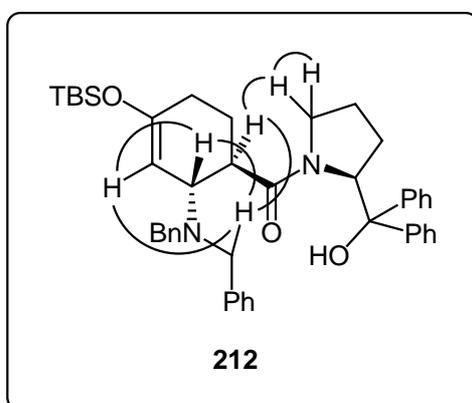
Schema 106: Diels-Alder Reaktionen mit chiraalem Auxiliar **211**

Temp	Zeit	Lösemittel	Additive	Ausbeute	Bem.	dr
-50°C->90°C	16 h	Toluol		30%		-
-78°C->90°C	16 h	Toluol		18%		2,3:1
0°C-> 60°C	35 h	Toluol		52%	6 Äq. Dien	>10:1
0°C->60°C	35 h	Toluol		< 5%	4 Äq. Dien	-
-78°C->70°C	72 h	Toluol	CaH ₂	41%	1 Äq. Dien	2:1
-78°C->50°C	72 h	Toluol	CaH ₂	38%	2 Äq. Dien	2,4:1
-78°C->70°C	72 h	Toluol	CaH ₂	89%	direkt chromat, 3 Äq. Dien	2,3:1
-78°C->70°C	72 h	-	CaH ₂	quant	direkt chromat 3 Äq. Dien	2,5:1
-78°C->RT	72 h	Toluol	CaH ₂	31%	direkt chromat 3 Äq. Dien	4,3:1
-78°C->110°C	72 h	Toluol	CaH ₂	63%	direkt chromat 3 Äq. Dien	2,3:1
-78°C->70°C	16 h	Toluol	CaH ₂ , MgBr	Zersetzung	3 Äq. Dien	-
-78°C->70°C	16 h	Toluol	CaH ₂	26 %	3 Äq. Dien	>10:1
RT-> 50°C	16 h	-	CaH ₂	50%	direkt chromat 3 Äq. Dien	3,4:1
-78°C-> RT	16 h	Toluol	Eu(NO ₃) ₃	Zersetzung	3 Äq. Dien	-
0°C-> RT	16 h	Toluol	Eu(NO ₃) ₃ , CaH ₂	Zersetzung	3 Äq. Dien	-

Tabelle 4: Diels-Alder Reaktionen mit chiralem Auxiliar **211**

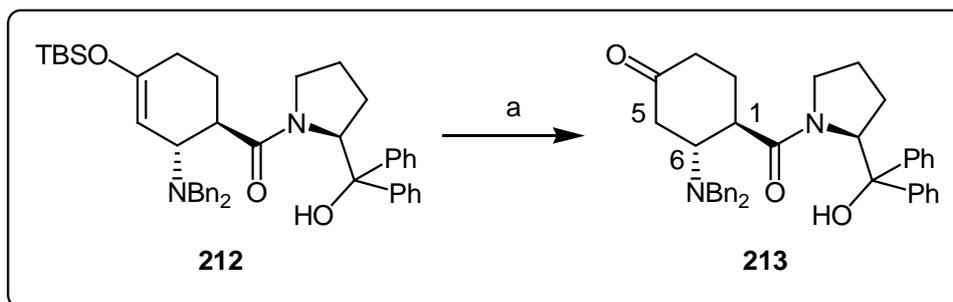
Es hat sich herausgestellt, dass die Verwendung von Calciumhydrid für die Reaktion sehr vorteilhaft ist, da dadurch die Lebensdauer des Diens verlängert wird. Calciumhydrid sorgt für wasserfreie und basische Bedingungen. Es ist jedoch nicht zu vermuten, dass Calciumhydrid an der Reaktion durch Bindung an die freie Hydroxygruppe des Auxiliars teilnimmt oder auf diese Weise die Stereochemie beeinflusst. Bei der Zugabe des Eduktes **211** zur bereits Calciumhydrid enthaltenden Reaktionslösung kann keine Gasentwicklung beobachtet werden, was gegen eine Reaktion des Hydrids mit dem Auxiliar spricht. Es wird auch die Auswirkung der Verwendung von Europium(III)nitrat auf die Reaktion getestet. Diese sind allerdings negativ. Es wird stets die Zersetzung des Diens beobachtet.

Da sich die beiden entstehenden Diastereomere säulenchromatographisch trennen lassen, dürfen die beiden Ergebnisse mit hohen Diastereomerenüberschüssen nur mit Vorsicht interpretiert werden ($dr > 10:1$). Bei kleinen Ansätzen geht ein Teil des Minderdiastereomers während der Reinigung verloren, so dass hier ein zu hoher Wert beobachtet wird. Grundsätzlich verbessert sich die Selektivität mit sinkender Reaktionstemperatur, gleichzeitig zersetzt sich das Dien jedoch bei längeren Reaktionszeiten. Dies stellt eine unerwünschte Konkurrenzreaktion dar; sie unterliegt nicht der gleichen Temperaturabhängigkeit. Dies führt dazu, dass bei geringeren Temperaturen die Ausbeute zurückgeht. Die Diastereoselektivität von 2.3 : 1 bei einer Ausbeute von 89% (bis quantitativ) bei einer Temperatur von 70°C scheint hier das Optimum zu sein. Es ist ebenfalls ein Konzentrationseffekt zu beobachten. Je weniger Lösemittel (Toluol) verwendet wird, desto schneller geht die Reaktion vonstatten. Dies macht sich vor allen Dingen beim Vergrößern des Ansatzes bemerkbar, wobei sich in sehr guten Ausbeuten das Produkt bildet. Um die relative Konfiguration aufzuklären werden NOE-Messungen an dem Cycloadditionsprodukt **212** durchgeführt. Alle erhaltenen Kontakte sind in Schema 107 eingezeichnet. Dabei werden viele NOE-Kontakte erhalten. Es wird jedoch keine Beziehung zwischen H-6 und H-1 beobachtet. Dies ist ein erstes Indiz dafür, dass diese beiden Protonen *anti*-ständig orientiert sind.



Schema 107: NOE-Kontakte im Diels-Alder Produkt **212**

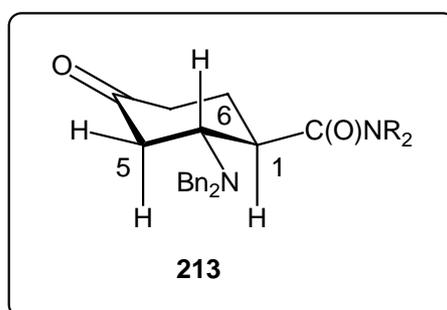
Um die relative Konfiguration noch genauer bestimmen zu können, wird der Enolether **212** mit TBAF in das Keton **213** überführt. Das dadurch resultierende Cyclohexan sollte im Gegensatz zum Cyclohexen eher eine Sesselkonformation einnehmen. Anhand der Kopplungskonstanten müsste sich so die relative Stereochemie mit größerer Sicherheit bestimmen lassen.



a) TBAF, THF, RT, 2 h, 37%.

Schema 108: Entschützung des Diels-Alder Produktes **212**

Aufgrund der Kopplungskonstanten des Protons an Position 6 ($J_{6,1} = 11.3$ Hz, $J_{6,5} = 11.3$, 4.1 Hz) wird die *anti*-Anordnung der beiden Reste am Ring deutlich.

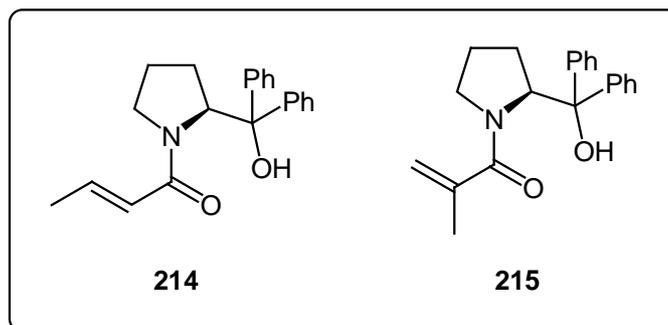


Schema 109: Vorzugskonformation des Aminocyclohexanons **213**

Es werden auch hier keine NOE-Kontakte zwischen H-6 und H-1 gefunden. Damit ist die aufgezeichnete relative Konfiguration bestätigt.

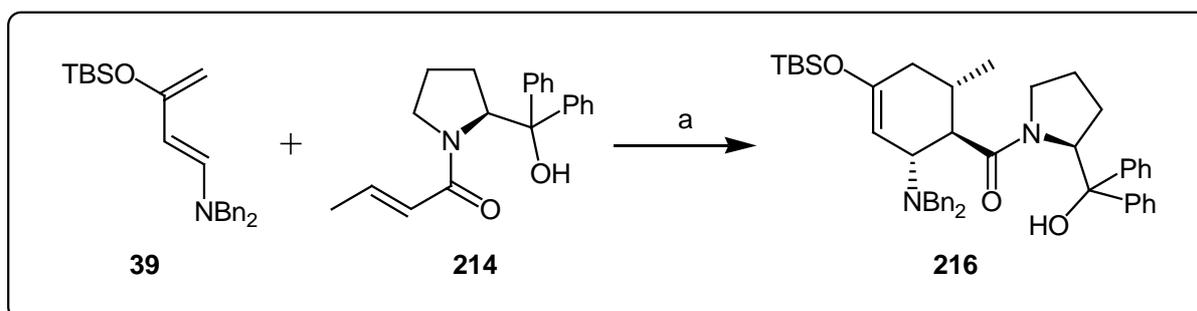
Die Konfiguration des zweiten Diastereomers kann ebenfalls aus Kopplungskonstanten und NOE-Messungen bestimmt werden. Die Kopplungskonstanten von H-1 sind ($J_{1,6} = 9.0$ Hz, $J_{1,2} = 11.8$, 3.4 Hz). Dies bedeutet, dass auch hier die beiden Reste am Ring *anti*-ständig orientiert sind. Dies wird ebenfalls durch NOE-Messungen unterstützt, bei welchen keine Kontakte zwischen H-1 und H-6 gefunden werden. Das zweite Minderheitsdiastereomer ist also, bezogen auf den entstehenden Sechsring, das Enantiomer des Hauptdiastereomers. Beide Diastereomere entstehen also durch eine *exo*-selektive Diels-Alder Reaktion.

Die Reaktion des Diens **39** wird außerdem mit zwei weiteren Dienophilen durchgeführt. Dazu werden aus Crotonsäure bzw. Methacrylsäure und Diphenylpyrrolidinol die Verbindungen **214** und **215** synthetisiert.



Schema 110: Weitere Dienophile **214** und **215**

Diese werden ebenfalls in Diels-Alder Reaktionen mit Dien **39** eingesetzt. Methacrylat **215** reagiert allerdings nicht. Vermutlich ist die sterische Hinderung durch die zusätzliche Methylgruppe zu ausgeprägt.



a) Toluol, 70°C, 72 h, 22% (3:1).

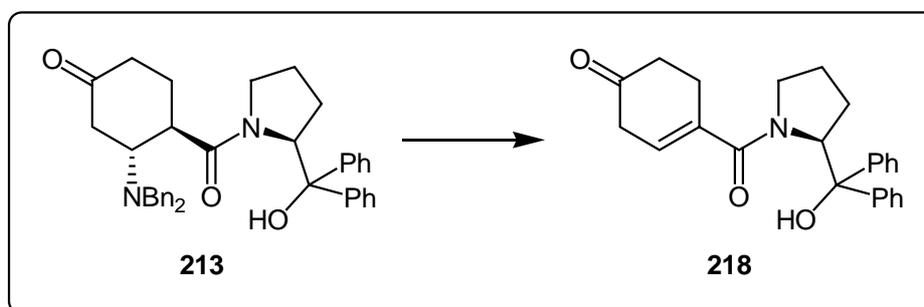
Schema 111: Diels-Alder Reaktion mit Dienophil **57**

Die Diels-Alder Reaktion mit Dienophil **214** liefert jedoch das gewünschte Cycloadditionsprodukt **216**. Dieses entsteht in einer Ausbeute von 22% und einem Diastereomerenverhältnis von ca. 3:1, welches aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches bestimmt werden kann. Die Kopplungskonstanten ($J_{1,6} = 9.9 \text{ Hz}$, $J_{1,2} = 9.9 \text{ Hz}$) sprechen auch hier für eine *anti*-Anordnung der Substituenten, wobei die Methylgruppe nur bei nicht konzertiert verlaufender Reaktion eine 1,2 *syn*-Anordnung einnehmen sollte.

Im Folgenden wird die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Verbindung **212** angestrebt.

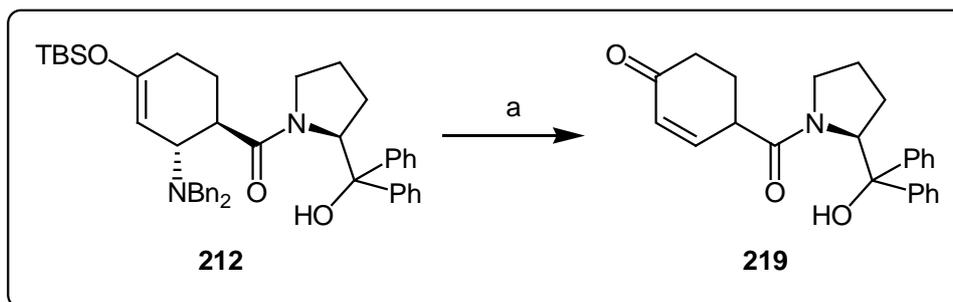
4.3.7 Bestimmung der absoluten Konfiguration von 212

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration wird durch die Struktur des Produktes erschwert, in welchem die Funktionalitäten ungünstig angeordnet sind. Da ein Enoether kein besonders stabiles Strukturelement ist, wird dessen Entfernung für eine reibungslose Konfigurationsaufklärung notwendig sein. Das aus einer einfachen Entschützung entstehende Keton führt zur Eliminierung der Aminogruppe, was zum totalen Verlust der stereochemischen Information führt (Verbindung **218**). Aus gutem Grund ist Verbindung **213** nur wenig stabil.



Schema 112: Unerwünschte Eliminierung

Denkbar wäre auch, dass die Eliminierung unter Abspaltung eines zur Ketogruppe α -ständigen Protons abläuft. Aber auch mit diesem Produkt **219** ist die Aufklärung der absoluten Konfiguration erschwert. Des weiteren erweist es sich als unmöglich, das Auxiliar aus dem Produkt **212** abzuspalten. Es werden verschiedene Bedingungen getestet. Das Amid ist inert gegenüber Hydriden wie Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumtriethylborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder *in situ* hergestelltem Lithiumamidotrihydroborat.^[107] Auch Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriummethanolat in verschiedenen Lösemitteln bewirken keine Reaktion. Bei Behandlung mit verschiedenen Säuren bildet sich ebenfalls kein Produkt. Eine in der Literatur beschriebene Methode mit Trifluoressigsäureanhydrid und Pyridin auf milde Weise Amidbindungen zu spalten führt nicht zum erwarteten Produkt, sondern in guter Ausbeute zum Eliminierungsprodukt **219**.^[108]



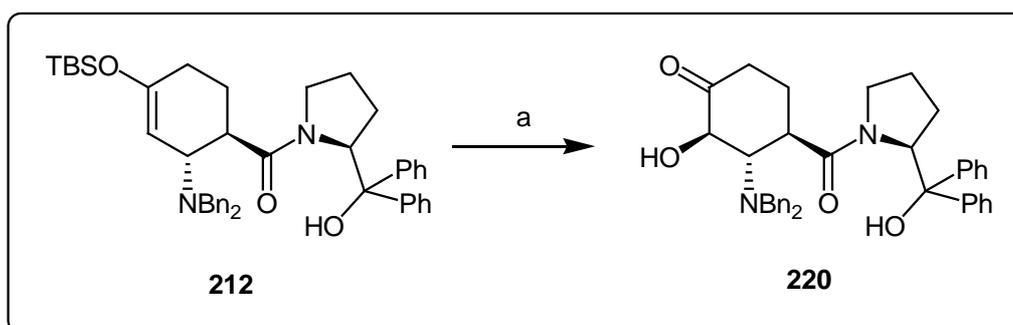
a) Pyridin, CH_2Cl_2 , TFA_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 69%.

Schema 113: *Misslungene Amidhydrolyse von 212*

Auf diesem Wege gelangt man nicht zu Strukturen, die eine einfache Aufklärung erlauben. Es wird deshalb getestet, ob der Enolether hydriert werden kann. Auf diese Weise würde die Eliminierung der Aminogruppe zumindest erschwert. Diese Reaktion hat jedoch auf jeden Fall den Nachteil, dass sich 2 Stereoisomere bilden könnten.

Es gelingt allerdings nicht, die Verbindung **212** sauber zu hydrieren. Unter den Reaktionsbedingungen (Pd/C, MeOH, H_2 -Atmosphäre) wird stets auch das Amin entschützt, was daraufhin den Katalysator vergiftet. Dies wird üblicherweise durch die Zugabe von Säuren verhindert, aber diese Methode scheidet hier aus. Die Verwendung eines weniger anfälligen Hydrierkatalysators wie z. B. Platin würde aber ebenfalls die Aromaten angreifen und ein Produktgemisch liefern. Aus diesem Grund muss eine Alternative gefunden werden.

Es ist bekannt, dass nicht nur einfache Doppelbindungen, sondern auch Enolether nach einer Methode von Sharpless asymmetrisch dihydroxyliert werden können.^[109] Die verwendeten Liganden unterscheiden dabei die *re*- und *si*-Seite der Doppelbindung anhand stereochemischer Gegebenheiten. Wenn sich Verbindung **212** mittels dieser Methode umsetzen ließe, könnten durch die Verwendung zweier verschiedener Liganden Rückschlüsse auf die Konfiguration gezogen werden. Ein Ligand sollte für den *re*-Seiten Angriff und der andere für den *si*-Seiten Angriff sorgen.

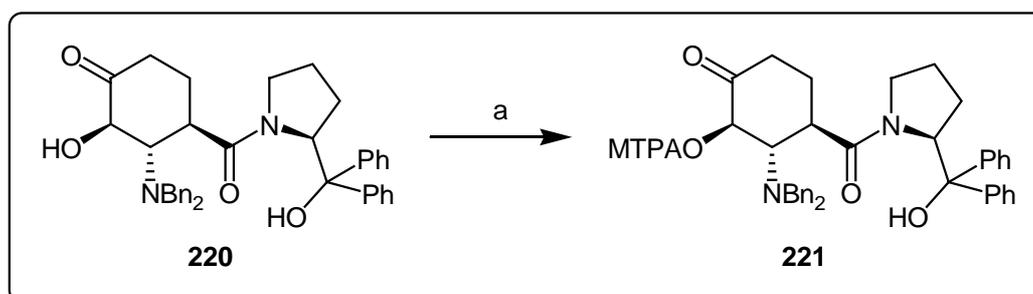


a) $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$, $K_2OsO_2(OH)_4$, H_2O , *t*-BuOH, Methansulfonamid, DHQ-PHAL bzw. DHQD-PHAL, 0°C, 16 h, 19%.

Schema 114: *Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless et al. von Enolether 212*

Das durch die Reaktion zunächst formal entstehende TBS-Halbacetal bildet unter diesen Bedingungen wie erwartet das Keton **220**. Es entsteht lediglich ein neues Stereozentrum. Es kann jedoch, entgegen den Erwartungen, kein Unterschied bei der Verwendung der beiden verschiedenen Liganden beobachtet werden. Es entsteht, wie die Kopplungskonstanten ($J_{6,1} = 10.8$ Hz, $J_{6,5} = 10.8$ Hz) eindeutig belegen, in beiden Fällen das gleiche 5,6-*anti* Produkt. Wahrscheinlich ist das Substrat zu sperrig für die dirigierende Wirkung der Liganden. Die niedrige Ausbeute spricht ebenfalls dafür, dass das Edukt eine schwer zugängliche Doppelbindung aufweist.

Die absolute Konfiguration kann auf diese Weise zwar nicht aufgeklärt werden, aber über die eingeführte Hydroxygruppe besitzt das Molekül nun einen hervorragenden Anker für weitere Manipulationen. Besonders für die Strukturaufklärung nach Mosher eignet sich die hergestellte Verbindung **220**.^[110] Dazu wird Keton **220** jeweils mit den beiden zueinander enantiomeren Methoxytrifluorophenylpropansäurechloriden umgesetzt. Aus den resultierenden unterschiedlichen chemischen Verschiebungen im 1H -NMR-Spektrum lassen sich dann Rückschlüsse auf die Konfiguration ziehen.

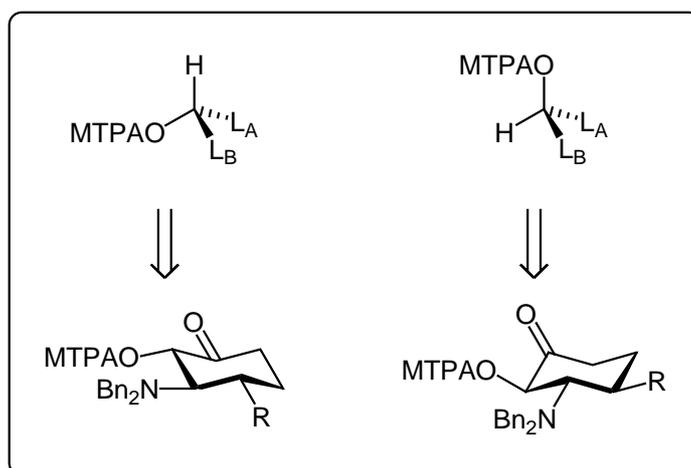


a) CH_2Cl_2 , DMAP, (*R*)- oder (*S*)-MTPACl, RT, 16 h.

Schema 115: *Synthese der Mosher Ester 221*

Die Synthese der beiden Ester gelingt nicht auf Anhieb. Ein erster Versuch, bei dem mit Triethylamin als Base und mit einer geringeren Konzentration gearbeitet wird, schlägt fehl. Erst das Arbeiten unter sehr konzentrierten Bedingungen und die Verwendung von DMAP als Base führt zur Umsetzung. Dabei reagiert das (*S*)-MTPACl nur mit etwa 40% Umsatz zum Ester **221**, während nach Reaktion mit dem (*R*)-MTPACl keine Spuren des Edukts **220** mehr gefunden werden. Die gereinigten Verbindungen werden NMR-spektroskopisch analysiert.

Zur Berechnung der absoluten Konfiguration können nun die Differenzen der chemischen Verschiebungen zwischen den Protonen des (*S*)-Esters und denen des (*R*)-Esters herangezogen werden. Die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffsignale werden hierzu ebenfalls verwendet. Zu beachten ist noch, dass aus der (*S*)-MTPA-Säure das (*R*)-MTPA-Chlorid und dann wieder der (*S*)-MTPA-Ester entsteht und umgekehrt.



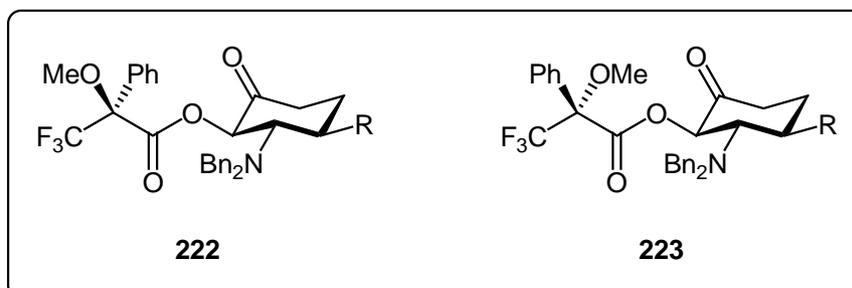
Schema 116: Gegenüberstellung der beiden Konfigurationen

Rein rechnerisch gilt für diese Art der Konfigurationsbestimmung folgendes:

$$\Delta\delta^{\text{SR}}L_A = \delta L_A(S) - \delta L_A(R)$$

$$\Delta\delta^{\text{SR}}L_B = \delta L_B(S) - \delta L_B(R)$$

Die Differenzen der chemischen Verschiebung werden für alle relevanten Protonen berechnet. Wenn die Differenzen für $L_B < 0$ und für $L_A > 0$ sind, so ist die Orientierung des veresterten Stereozentrums wie auf der linken Seite in Schema 116 gezeigt, sind die Vorzeichen der Differenzen umgekehrt, so liegt die Konfiguration vor, wie auf der rechten Seite des Schemas gezeigt.



Schema 117: (*S*)-MTPA-Ester **222** und (*R*)-MTPA-Ester **223**

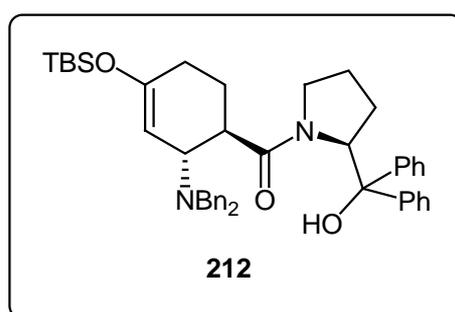
Dies wird dadurch begründet, dass in der Vorzugskonformation des Esters, in welcher die CF_3 -Gruppe in der Ebene der Carbonylgruppe liegt, der Phenylring des (*S*)-MTPA-Esters **222** die linke (hintere) und der Phenylring des (*R*)-MTPA-Esters **223** die rechte (vordere) Seite des Cyclohexanringes abschirmt. Diese Verschiebungen sind dann sowohl im Protonen- als auch im Kohlenstoffspektrum zu beobachten.

	H-1 (L_B)	H-6 (L_B)
(<i>R</i>)-Mosher-Ester	2.,69	3.71
(<i>S</i>)-Mosher-Ester	2.75	3.88
$\Delta\delta^{\text{SR}}_{L_B} =$	+ 0.06	+ 0.17

	C-1 (L_B)	C-6 (L_B)	C-4 (L_A)	C-3 (L_A)
(<i>R</i>)-Mosher-Ester	45.41	64.20	200.16	38.02
(<i>S</i>)-Mosher-Ester	45.43	64.77	200.00	37.92
$\Delta\delta^{\text{SR}}_L =$	+ 0.02	+ 0.57	- 0.16	- 0.10

Tabelle 5: Differenzen der chemischen Verschiebungen der MTPA-Ester **222** und **223**

Sowohl im Protonen- also auch im Kohlenstoff-NMR-spektrum lassen sich eindeutige chemische Verschiebungen bestimmen. Die Protonen H-3 liegen durch die Carbonylgruppe im Ring wahrscheinlich so stark abgeschirmt vor, dass sich hier keine Unterschiede in der Verschiebung ergeben. Die berechneten Werte sind dennoch eindeutig. Da die Differenzen für $L_B > 0$ sind und für $L_A < 0$, liegt hier die absolute Konfiguration wie auf der rechten Seite in Schema 116 vor. Die absolute Konfiguration des Diels-Alder Produktes ist somit aufgeklärt (*1R,6R*).

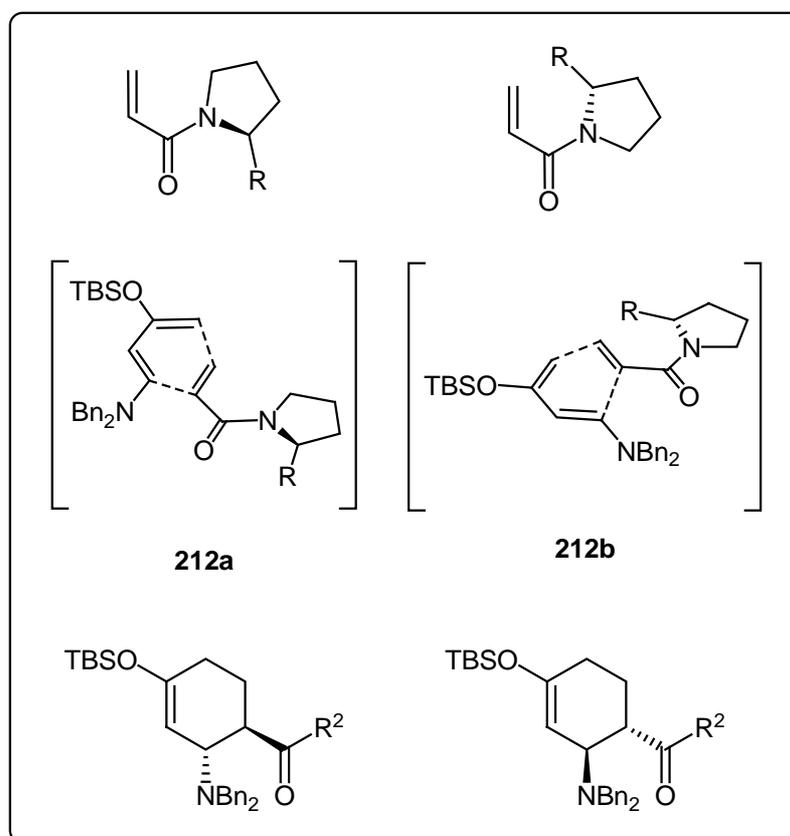


Schema 118: Absolute Konfiguration des Diels-Alder Produktes **212**

Damit ist nun auch die Konfiguration des zweiten Diastereomers bekannt. Die beiden Reste stehen ebenfalls *anti* zueinander. Die beiden Stereozentren des durch die Reaktion aufgebauten Ringes weisen jedoch die entgegengesetzte Konfiguration auf, nämlich *1S,6S*.

Das Hauptdiastereomer **212** dieser Diels-Alder Cycloaddition entsteht aus einer exo-selektiven Reaktion über den Übergangszustand **212a** (siehe Abbildung 7). Die Konformation, in der die Doppelbindung des Dienophils von der sterisch anspruchsvollen Diphenylmethanolgruppe wegweist, führt zu dem Hauptdiastereomer **212** dieser Cycloaddition, wie auf der linken Seite von Abbildung 7 gezeigt. Das Dien **39** greift von der sterisch weniger gehinderten Oberseite der Dienophil-Doppelbindung an.

Aus der Konformation, welche auf der rechten Seite von Abbildung 7 gezeigt ist, resultiert durch den Angriff des Diens **39** das Minderdiastereomer.



R = CH(Ph)₂OH, R² = Diphenylpyrrolidinmethanol.

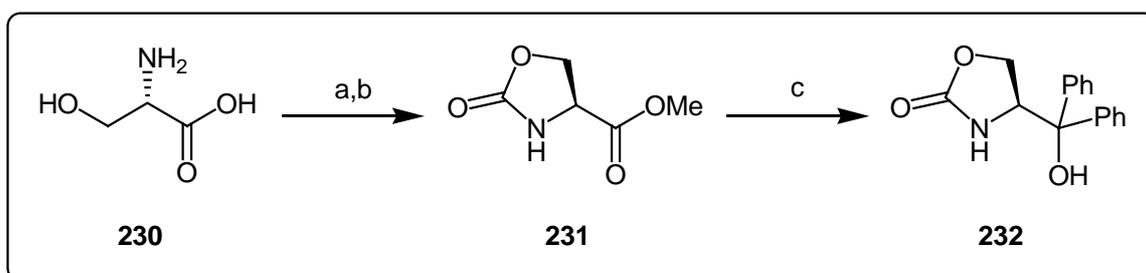
Abbildung 7: Betrachtung der Übergangszustandsgeometrien **212a** und **212b**

In beiden Fällen ist die Reaktion jedoch exo-selektiv, wie hier gezeigt.

Da das Auxiliar sich nicht einfach entfernen lässt, sollen einige weitere Versuche zu einem modifizierten Auxiliar mit in dieser Hinsicht verbesserten Eigenschaften durchgeführt werden.

zyklisieren, schlagen fehl. Aus diesem Grund wird ein anderer Zugang zu dem gewünschten Auxiliar gewählt.

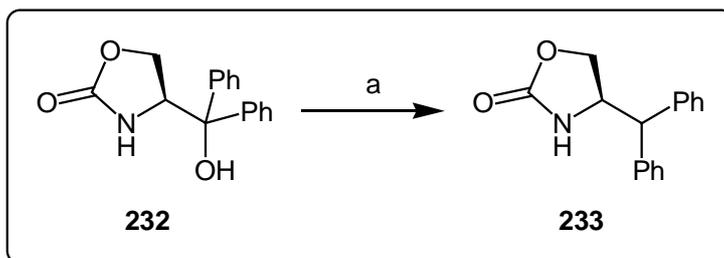
Ein relativ einfacher Zugang zu solchen Ringsystemen wurde bereits in der Literatur beschrieben und soll in leicht abgewandelter Form Verwendung finden.^[113] Aus L-Serin wird zunächst das Methylesterhydrochlorid gebildet.



a) MeOH, HCl (4M in Dioxan), refl., 16 h, 77%; b) CH₂Cl₂, Et₃N, Triphosgen, RT, 48 h, quant.; c) PhBr, Mg, THF, RT, 3 h, 71%.

Schema 121: *Synthese eines alternativen Auxiliars*

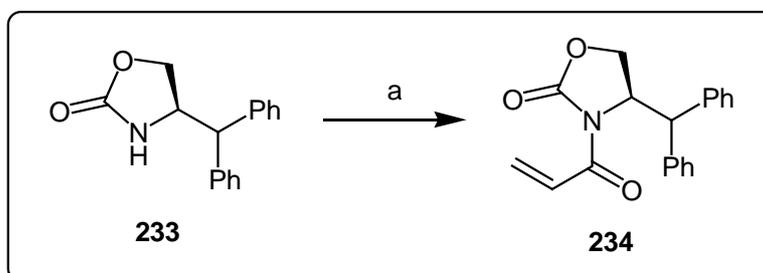
Das Oxazolidinon wird durch Schützung der Hydroxy- und Aminogruppe mit Triphosgen aufgebaut. Verbindung **231** wird mit frisch hergestelltem Phenylgrignard-Reagenz versetzt, wodurch Verbindung **232** entsteht. Eigentlich sollte nun das Amid mit Acrylsäurechlorid acyliert werden, um so zum Diels-Alder Dienophil zu gelangen. Dies ist jedoch nicht möglich. Unter den verschiedensten Bedingungen (Acrylsäurechlorid, BuLi, THF; Acrylsäurechlorid, Et₃N, DMF; Acrylsäurechlorid, NaH, DMF; Acrylsäurechlorid, Pyridin;) reagiert Verbindung **232** nicht mit Acrylsäurechlorid. Die einzige Erklärung hierfür ist der störende Einfluss der freien Hydroxygruppe, welche im Verlaufe der Reaktion wahrscheinlich bevorzugt deprotoniert wird. Dies verhindert die Bildung eines Anions am Stickstoff. Aus diesem Grund soll diese Hydroxygruppe entfernt werden. Für eine solche Transformation sind in der Literatur^[113] drei Verfahren beschrieben. Die Hydrierung mit Palladium auf Kohle führt nicht zum gewünschten Produkt. Das Lösen des Eduktes in Trifluoressigsäure, in welche langsam festes Natriumborhydrid gegeben wird, ist ebenfalls nicht erfolgreich. Es wird nur Edukt reisoliert, das verwendete Natriumborhydrid ist zu feinpulvrig und wird schon beim Auftreffen auf die acide Lösung zersetzt, bevor es die durch die Trifluoressigsäure protonierte Hydroxygruppe substituieren kann. Die Birch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak liefert letztendlich aber das gewünschte Produkt **233** in guten Ausbeuten.



a) Na, NH₃, -70°C, 20 min, 74%.

Schema 122: Birch Reduktion der Benzyl-ständigen Hydroxygruppe in **232**

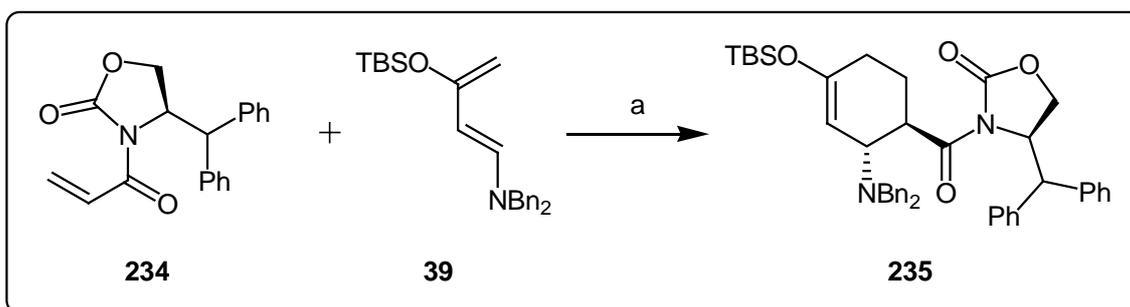
Die Verknüpfung mit Acrylsäurechlorid nach der Entfernung der Hydroxygruppe verläuft glatt und liefert das Dienophil **234** in guter Ausbeute.



a) NaH, CH₂Cl₂, Acrylsäurechlorid, RT, 30 min, 61%.

Schema 123: Darstellung des alternativen Dienophils **234** für die Diels-Alder Reaktion

Mit Alken **234** und Dien **39** kann nun die Diels-Alder Reaktion durchgeführt werden.



a) Toluol, CaH₂, 70°C, 16 h, 49%.

Schema 124: Diels-Alder Reaktion

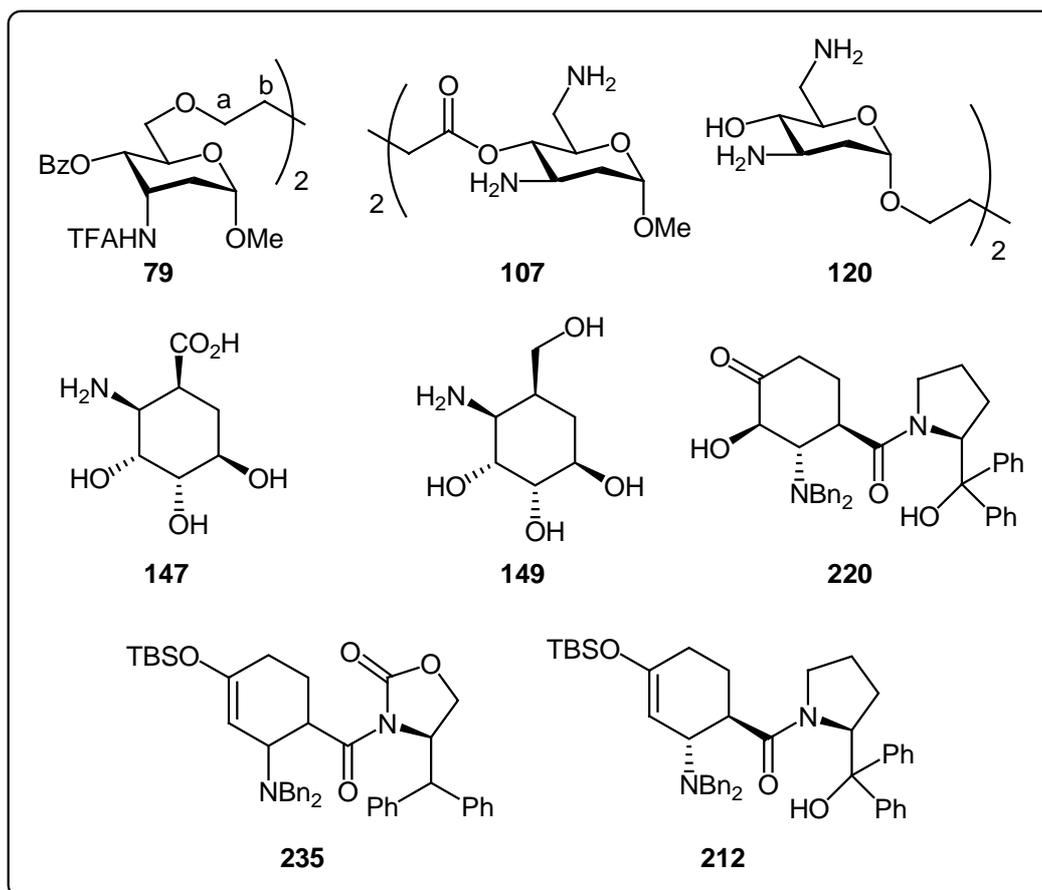
Schon im ersten Versuch liefert die Diels-Alder Reaktion eine Ausbeute von 49%. Die Selektivität wurde aus der Integration der Signale des ¹H-NMR-Spektrums bestimmt und liegt

bei 3:1. Die Dibenzylaminogruppe und das Auxiliar in Cycloadditionsprodukt **235** sind *anti*-ständig. Die Kopplungskonstanten sind $J_{6,1} = 8.9$ Hz; $J_{1,2} = 11.6, 2.1$ Hz.

Die Entfernung der Hydroxygruppe hat die Selektivitäten nicht verschlechtert. Die absolute Konfiguration der Reaktionsprodukte **235** wird nicht bestimmt. Da sich der aus Prolin aufgebaute und der aus Serin aufgebaute Ligand sehr ähnlich sind und die Konformation der Liganden die gleiche ist, ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass sich mit diesem Liganden das gleiche Diels-Alder Produkt ergeben hat wie oben für den ursprünglichen Liganden beschrieben.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auf verschiedenen Wegen Aminoglycoside und -cyclitole synthetisiert.



Schema 125: *Aminoglycoside und -cyclitole*

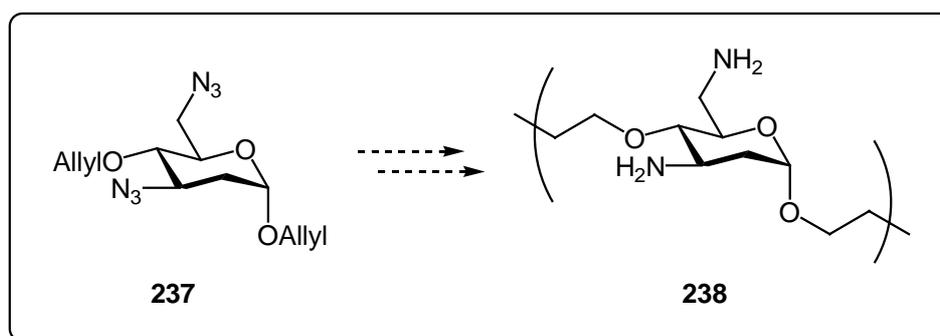
Dabei konnten dimere Aminoglycoside **79**, **107** und **120** durch Synthese, ausgehend von Mannose, dargestellt werden. Die Zielverbindung **120** wurde in 18 Stufen und einer Gesamtausbeute von 3.4% erhalten.

Aminocyclitole **147** und **149** wurden, ausgehend von Shikimisäure, über eine 1,4-Addition als Schlüsselschritt synthetisiert. Dabei wurden die Cyclitole **147** und **149** in 6 bzw. 7 Stufen mit einer Ausbeute von 19% bzw. 12% erhalten. Des weiteren wurde eine stereoselektive Diels-Alder Reaktion entwickelt, welche zu Aminocyclitolen führt, die sich weiter modifizieren ließen. Die Weiterentwicklung des ursprünglichen Auxiliars wird eine

Entfernung desselben gestatten und die Verwendung dieser Methode für die Synthese verschiedenster, hoch funktionalisierter, Aminocyclohexane ermöglichen.

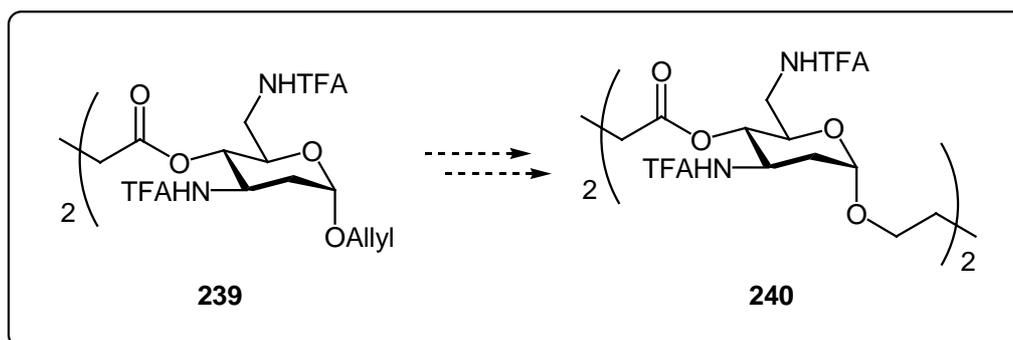
5.1. Die Aminoglycosidroute

Es hat sich herausgestellt, dass sich Aminoglycoside nicht so einfach handhaben lassen wie zunächst erwartet. Über die Verwendung von Aziden als Maskierung für Amine kann die Synthese dieser Verbindungen jedoch vereinfacht werden. Einzig die Unverträglichkeit der Azide mit Metathesekatalysatoren führte dazu, dass sich auf diese Weise die gewünschten Di- oder Tetramere nicht leicht erhalten ließen. Im Licht der neu gewonnenen Erkenntnisse sollte die Synthesestrategie leicht variiert werden.



Schema 126: Darstellung eines Diazidodiallylbausteins **237** als Vorläufer für Linker-verbrückte Neoaminoglycoside

Glycosid **237** sollte es ermöglichen, verschiedenste Schutzgruppen für die Aminofunktionen zu testen, um so schließlich eine Möglichkeit zu finden, per Olefinmetathese zu Dimeren, Tetrameren usw. zu gelangen. Sollte sich dieser Weg als unmöglich erweisen, weil die geschützten Aminogruppen an C-4 und C-6 eine zu große sterische Hinderung für die Olefinmetathese darstellen, so könnte nochmals der Versuch unternommen werden die Olefinmetathese zu umgehen und über 1,4-Dibrombutan zunächst eine „tail-to-tail“ Verknüpfung zu realisieren (siehe auch Schema 50). Möglicherweise finden sich Reaktionsbedingungen, unter denen dies in hinnehmbaren Ausbeuten gelingt. Ansonsten kann diese Verknüpfung auch über die hier beschriebene Dimerisierung mit Bernsteinsäure geschehen.



Schema 127: *Oligomere Aminoglycoside 240*

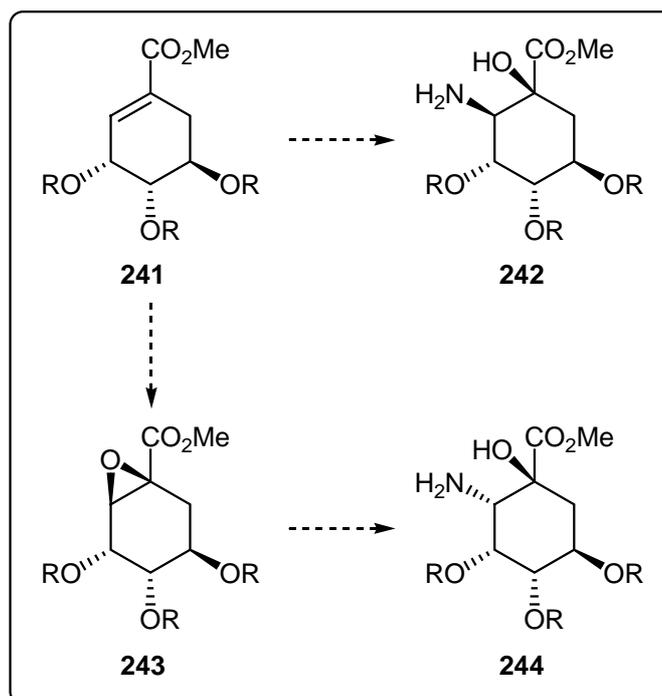
Wenn die „tail-to-tail“ Verknüpfung erreicht ist, ließen sich Oligomere über eine Olefinmetathese („head-to-head“) darstellen, wie hier für Dimere gezeigt wurde.

5.2. Die Shikimisäureroute

Wie oben dargestellt konnten die beiden Zielmoleküle erfolgreich synthetisiert werden, wodurch dieses Projekt im Prinzip abgeschlossen ist. Es sind jedoch weitere Umsetzungen mit Shikimisäure denkbar. Möglicherweise lässt sich die Doppelbindung stereoselektiv Amino-hydroxylieren. Möglich ist aber auch die Epoxidierung der Doppelbindung, gefolgt von einer Epoxidöffnung mit Benzylamin. Auf diese Weise ließen sich ebenfalls Aminocyclitole aufbauen.

Weiterhin ließe sich die eingeführte Hydroxygruppe wieder eliminieren, so dass eine weitere Doppelbindung auf der rechten Seite des Cyclitols entstünde, welche für weitere Epoxidierungen und Aminohydroxylierungen genutzt werden kann.

Da die Shikimisäure bereits drei Stereozentren besitzt, werden sich diese Reaktionen mit großer Wahrscheinlichkeit Substrat-kontrolliert durchführen lassen.



Schema 128: Aminocyclitole aus Shikimisäurederivat 241

Die so erhaltenen monomeren Aminocyclitole könnten auch zum Aufbau von an RNA bindenden Macrozyklen dienen.

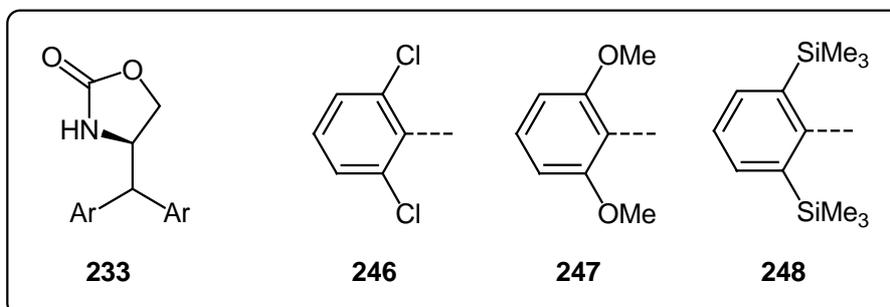
5.3. Die Diels-Alder Route

In dieser Arbeit ist es gelungen, eine Diels-Alder Cycloaddition mit dem Aminodien **39** stereoselektiv durchzuführen. Die gewählten Aminoschutzgruppen ermöglichten eine Entschützung unter so milden Bedingungen, dass die Aminogruppe nicht, wie in ähnlichen in der Literatur beschriebenen Methoden, aus dem Produkt eliminiert wurde. Dies wurde durch die Verwendung eines chiralen Auxiliars erreicht, welches in wenigen Schritten aus Prolin synthetisierbar ist. Die entstehenden Produkte wurden charakterisiert und die absolute Konfiguration wurde bestimmt. Da sich das Auxiliar nach der Reaktion nicht einfach abspalten ließ, wurde ein verbessertes Auxiliar auf Basis von Oxazolidinon erfolgreich in der Diels-Alder Cycloaddition eingesetzt, welches leicht abspaltbar sein sollte.

Die Ausbeuten für die Cycloaddition sind, vor allen Dingen in größerem Maßstab, sehr gut. Lediglich die Selektivitäten könnten noch weiter gesteigert werden. Dabei sollte die zweite Auxiliargeneration, basierend auf dem Oxazolidinon, in den Fokus der Forschung rücken, da

sich dieses leichter entfernen lassen sollte und die Diels-Alder Reaktionen somit präparativ nutzbarer werden.

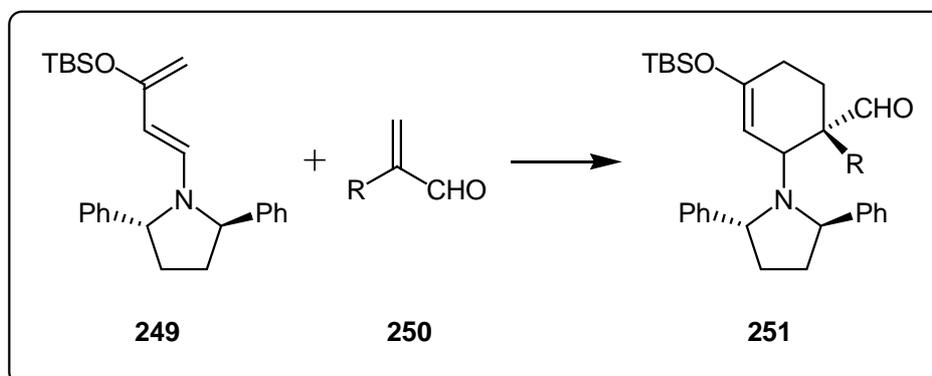
Zur Verbesserung der Selektivität könnten verschiedene modifizierte Aromaten (**246**, **247**, **248**) zum Einsatz kommen.



Schema 129: Modifizierung des Auxiliars **233** mit Aromaten **246**, **247**, **248**

Da diese Diels-Alder Reaktion schon mit dem bisher verwendeten Auxiliar *exo*-selektiv verlief, ist nicht klar, wie viel mehr sterische Hinderung noch tragbar ist, bevor die Reaktion zum Erliegen kommt. Möglicherweise ließe sich schon durch kleine strukturelle Modifizierungen die Selektivität drastisch verbessern. Denkbar ist auch, dass aliphatische Reste die Selektivität verbessern, ohne zu viel unspezifische sterische Hinderung beizusteuern. Da Ligandendesign aber immer noch eine überwiegend empirische Disziplin darstellt, werden nur Experimente zeigen können, auf welche Weise sich die Selektivitäten erhöhen lassen.

Denkbar ist auch, dass sich die Selektivität der Reaktion durch eine Schutzgruppe an der Aminogruppe selbst steuern ließe, welche dann abgespalten werden kann.



Schema 130: Das Dien **249** steuert die Selektivität der Diels-Alder Reaktion

Die oben beschriebene Reaktion wurde bereits von *Rawal et al.* durchgeführt und lieferte in Abhängigkeit vom Dienophil gute bis sehr gute Selektivitäten.^[32] Auch hier wurde das Amin nach der Reaktion aus dem Produkt durch Eliminierung entfernt. Es mag jedoch möglich sein, Verbindung **251** zu isolieren und durch Hydrierung das Amin zu entschützen. Auf diese Weise ließen sich dann mit guten Selektivitäten Aminocyclitole erhalten.

6. Experimentelle Daten

6.1. Allgemeines

Reaktionen

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in im Ölpumpenvakuum evakuierten Glasgeräten in einer sauerstofffreien, trockenen Stickstoff- oder Argonathmosphäre durchgeführt. Wenn erforderlich, wurden die Geräte zuvor im Vakuum ausgeheizt. Wenn nicht anders angegeben wurde mit einem Magnetrührer gerührt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach Standardverfahren getrocknet und unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt bzw. frisch destilliert eingesetzt.

Diethylether (Et₂O), *Tetrahydrofuran* (THF): Trocknen durch Refluxieren über Natriumdraht, als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon.

Dichlormethan (CH₂Cl₂): Trocknen durch Refluxieren über Calciumhydrid.

Alle weiteren absoluten Lösungsmittel wurden gekauft und wie geliefert ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme erfolgten auf Silicagel-beschichteten Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck. Der Nachweis der Substanzen geschah durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm, mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 6 g Anisaldehyd, 2.5 g konz. Schwefelsäure und 250 ml Ethanol mit anschließender Wärmebehandlung, mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 ml 5 %-ige wässrige NaOH und 300 ml Wasser mit anschliessender Wärmebehandlung, mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 0.2 g Ninhydrin und 100 ml Ethanol mit anschliessender Wärmebehandlung oder mittels Entwicklung durch Eintauchen in eine Lösung aus 0.6 g Thymol, 5 ml konz. Schwefelsäure und 95 ml Ethanol mit anschliessender Wärmebehandlung.

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 μm der Firma J. T. Baker verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert, das verwendete Eluentenverhältnis ist in den entsprechenden Versuchsbeschreibungen angegeben.

Kernresonanzspektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten AM-500, AVS-400 sowie DPX-200 der Firma Bruker erstellt. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben, der Bezug ist bei den jeweiligen Messungen vermerkt. Für die Signalmultiplizität im ^1H -NMR werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplet, q: Quartett, m: Multiplett. Im ^{13}C -NMR gelten folgende Abkürzungen: q = Quartett: primärer Kohlenstoff (CH_3), t = Triplet: sekundärer K. (CH_2), d = Dublett: tertiärer K. (CH), s = Singulett: quartärer K. (C). Die Anzahl der an den jeweiligen Kernen α -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT 90 / DEPT 135-Methode bestimmt. Wenn nötig wurden für eine vollständige Interpretation ^1H - ^1H -Korrelationsspektren, HMBC-, HMQC- oder NOE-Experimente durchgeführt.

HPLC

Pumpe: Merck-Hitachi LaChrom L-7150; Detektor: Merck-Hitachi Interface L-7000; Datensystem: Merck-Hitachi Model D-7000 Chromatography Data Station Software, Version 4.0; Aufgabeschleife: 20 μL (analytisch) bzw. 500 μL (semipräparativ); Vorsäule: Trentec, Reprosil-Pur 120 C18 AQ, 10 μm , 30x20 mm (präparativ); Säule: Trentec, Reprosil-Pur 120 C18 AQ, 5 μm , 250x25 mm; LiChrospher®60, RP-select B (5 μm).

Massenspektrometrie

Massenspektrometrische Analysen wurden entweder mit einem Finnigan MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV oder mit einem Micromass LCT (ESI) mit Lock-Spray-Einheit (Injektion im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) durchgeführt.

Drehwerte

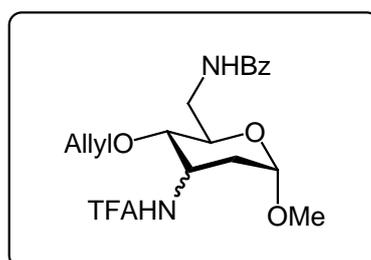
Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 in einer 10 cm-Küvette bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Na-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \text{ }^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in 10 mg/ml Lösung angegeben ist.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi-Apparatur nach der Tottoli-Methode gemessen und sind nicht korrigiert.

6.2. Verbindungen der Aminoglycosidroute

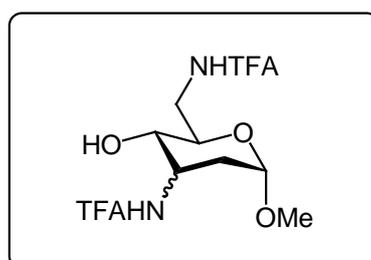
Methyl 4-allyloxy-6-benzoylamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid (50)



Methyl 6-benzoylamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **60** (46.8 mg, 0.12 mmol) wurde in einem Kolben vorgelegt und im Vakuum vorsichtig ausgeheizt. THF (2.5 mL), PPh₃ (1 mg), Pd(OAc)₂ (1 mg) und Allylmethylcarbonat (20 μ L, 0.18 mmol) wurden zugegeben und es wurde bei 45°C für 4 h gerührt, dann wurde die gleiche Menge an PPh₃, Pd(OAc)₂ und Allylmethylcarbonat zugegeben und für weitere 14 h bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 61% (31.5 mg, 0.076 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten siehe Diplomarbeit.^[45]

Methyl 3,6-trifluoracetamido-2,3,6-tridesoxy- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid (61)



Methyl 6-azido-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **49** (100 mg, 0.25 mmol) wurde in MeOH (7 mL) gelöst, NaOH (50 mg, 1.25 mmol) wurde zugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Es wurde mit NaHCO₃ neutralisiert,

MeOH im Vakuum entfernt, mit CH₂Cl₂ aufgenommen, durch Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in MeOH (5 mL) gelöst, Et₃N (0.5 mL) wurde zugegeben und unter Argon wurde Palladium auf Kohle (200 mg, 5%) zugegeben. Es wurde 4 mal evakuiert und mit H₂ gespült und unter H₂ für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde über Kieselgur filtriert, im Vakuum das Lösungsmittel entfernt, mit MeOH (10 mL), Et₃N (0.35 mL) und CF₃COOEt (0.9 mL, 7.5 mmol) versetzt und bei RT für 4 h gerührt. Dest. H₂O wurde zur Reaktion gegeben, es wurde 6 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 6:1 -> 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 13% (12.1 mg, 32 µmol) erhalten.

Methyl-6-azido-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo-hexopyranosid **56** (30 mg, 75 µmol) wurde in MeOH (4.4 mL) gelöst. Es wurden Mg-Späne (5.4 mg, 0.22 mmol) zugegeben und bei RT für 6 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Zitronensäure (1 N) versetzt, 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde in MeOH (2 mL) gelöst, Et₃N (0.2 mL) wurde zugegeben und unter Argon wurde Palladium auf Kohle (30 mg, 5%) zugegeben. Es wurde 4 mal evakuiert und mit H₂ gespült und unter H₂ für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde über Kieselgur filtriert, im Vakuum das Lösungsmittel entfernt, mit MeOH (3 mL), Et₃N (0.1 mL) und CF₃COOEt (0.27 mL, 2.25 mmol) versetzt und bei RT für 18 h gerührt. Dest. H₂O wurde zur Reaktion gegeben, es wurde 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 6:1 -> 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 33% (12.1 mg, 0.032 mmol) erhalten. (Ausbeute von 9% Produkt (81.4 mg, 0.22 mmol) beim Vergrößern des Ansatzes).

Spektroskopische Daten der ribo-Verbindung:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 2.00 (dq, J = 14.8, 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 2.06 (dt, J = 14.8, 3.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.10 (s, 1 H, OH-H), 3.42 (s, 3 H, OCH₃-H), 3.60-3.78 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.52 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.81 (d, J = 2.1 Hz, 1 H, 1-H), 6.85 (s, 1 H, 6-CNHTfa-H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, 3-CNHTfa-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 32.28$ (t, C-2), 41.13 (t, C-6), 47.73 (d, C-3), 55.53 (q, C-OCH₃), 66.14 (d, C-5), 69.63 (d, C-4), 97.86 (d, C-1), 115.89 (q, $J = 287.8$ Hz, C-CF₃CON), 157.60, 158.80 (q, $J = 37.2$ Hz, C-CF₃CON).

HRMS: m/z für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_6$, berechnet 432.0970 $[\text{M}+\text{Na}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}]^+$, gefunden 432.0959.

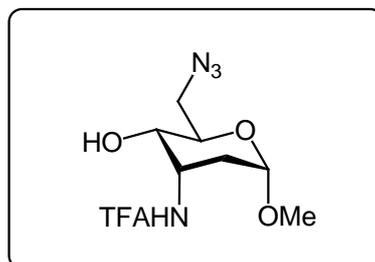
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Der Drehwert wurde mehrmals gemessen und weicht stark vom in der Literatur beschriebenen Drehwertwert ab.

FP = 143°C.

Lit.^[114]: FP = 145-146°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +61.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Methyl 6-azido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo-hexopyranosid (62)

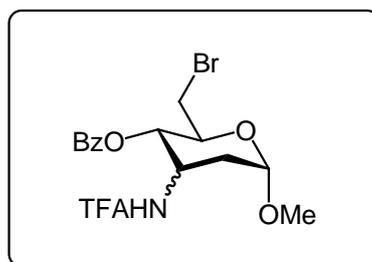


Methyl 6-azido-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo-hexopyranosid **56** (500 mg, 1.25 mmol) wurde in MeOH (74 mL) gelöst, es wurden Mg-Späne (90 mg, 3.75 mmol) zugegeben und für 48 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Zitronensäure (1 N) versetzt, 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum von Lösungsmittel befreit, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 8:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 66% (245 mg, 0.82 mmol) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.99$ (ddd, $J = 14.8, 2.9, 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 2.06-2.13 (m, 1 H, 2-H), 3.47, 3.57 (s, 3 H, OCH₃-H), 3.49-3.62 (m, 2 H, 6-H), 3.73-3.87 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 4.51 (dd, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.85, 4.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 1-H), 8.03 (s, 1 H, TfaNH-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 32.21, 33.47$ (t, C-2), 48.01, 48.18 (d, C-6), 51.60 (t, C-4), 55.52 (q, C-OCH₃), 67.56, 67.77 (d, C-5), 68.43, 69.91 (d, C-3), 97.75, 97.93 (d, C-1), 115.90 (q, $J = 288.2$ Hz, C-NCOCF₃), 158.90 (q, $J = 36.9$ Hz, C-NCOCF₃).

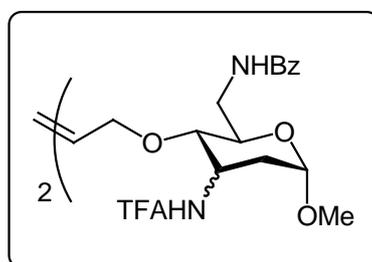
Methyl 4-*O*-benzoyl-6-bromo-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid (65)



Zu einer Lösung von Methyl 4,6-*O*-benzyliden-2,3-didesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **48** (100 mg, 0.28 mmol) in trockenem Tetrachlorkohlenstoff (5 mL) wurden Bariumcarbonat (83 mg, 0.42 mmol), *N*-Bromsuccinimid (680 mg, 0.34 mmol) und AIBN (1 mg, 5 μmol) gegeben. Die Reaktion wurde in einer Photo-Apparatur für 1 h bei RT bestrahlt und gerührt. Dann wurde mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. versetzt und 3 mal mit CCl_4 extrahiert. Die organische Phase wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als goldgelbes Öl in einer Ausbeute von 56% (68.6 mg, 0.16 mmol) erhalten.

Spektroskopische Daten siehe Diplomarbeit.^[45]

1,4'-*O*-(4)-Di-(methyl 6-benzoylamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid)-1,4-but-2-en (68)



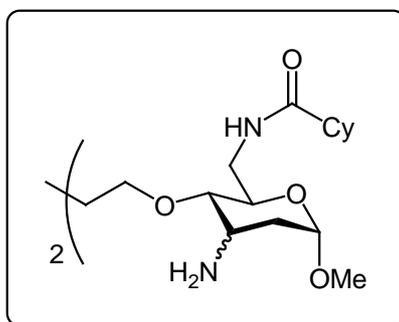
Methyl 4-*O*-allyl-6-benzoylamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **50** (31.5 mg, 76 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und der Grubbs Metathesekatalysator **77** (1 mg, 1 μmol) wurde zugegeben. Es wurde für 24 h bei 45°C gerührt, die Reaktion wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über

Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 4:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 51% (15.6 mg, 19 µmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} = aufgrund der Diastereomere keine gute Auflösung.

HRMS: m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8\text{F}_6$, berechnet 827.2703 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 827.2734.

1',4'-O-(4)-Di-(methyl 6-cyclohexylcarboxylamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid)-1,4-butan (69)

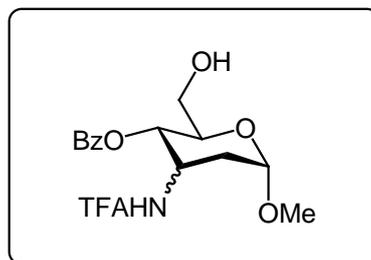


1',4'-O-(4)-Di-(Methyl 6-benzoylamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid)-1,4-but-2-en **68** (14 mg, 18 µmol) wurde in Essigester/ CH_2Cl_2 /MeOH 16:4:1 (2 mL) gelöst. Es wurde PtO_2 (1.6 mg) zugegeben und unter H_2 bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgur filtriert. Das Rohprodukt wurde in Methanol/ H_2O 1:1 gelöst und mit Natriumhydroxid (4.4 mg, 0.11 mmol) versetzt. Es wurde für 24 h bei RT gerührt und die Reaktion wurde mit Trockeneis abgebrochen. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über reversed phase Kieselgel ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:0 -> 0:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl quantitativ (14 mg, 18 µmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} = aufgrund der Diastereomere keine gute Auflösung.

HRMS: m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_8$, berechnet 627.4333 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 627.4316.

Methyl 4-*O*-benzoyl-2,3-dideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid (72)



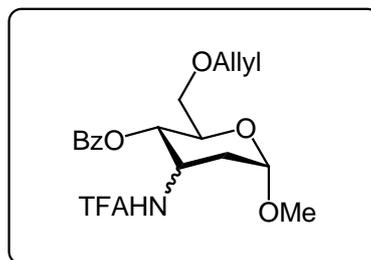
Zu einer Lösung von Methyl 4,6-*O*-benzyliden-2,3-dideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **48** (2.6 g, 7.28 mmol) in trockenem Tetrachlorkohlenstoff (56 mL) wurden Bariumcarbonat (2.2 g, 11.1 mmol), *N*-Bromsuccinimid (1.6 g, 8.9 mmol) und AIBN (42 mg, 0.22 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde 3 h bei RT gerührt, dann wurde weiteres BaCO₃ (1.1 g), NBS (0.8 g) und AIBN (21 mg) zugegeben auf 40°C erwärmt und für 4 h gerührt. Ges. Na₂S₂O₃-Lsg. wurde zugegeben und 3 mal mit CCl₄ extrahiert. Die organische Phase wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 16% (428.5 mg, 1.14 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 2.04 (dd, J = 14.5, 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.22 (dt, J = 14.7, 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.53 (s, 3 H, OCH₃-H), 3.60-3.78 (m, 2 H, 6-H), 4.18-4.23 (m, 1 H, 5-H), 4.28-4.85 (m, 1 H, 3-H), 4.96 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 5, 14 (ddd, J = 19.3, 10.4, 4.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.36-7.39 (m, 5 H, Ph), 7.99-8.01 (m, 1 H, TfaNH-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77,2 ppm): δ_{C} = 62.46, 32.54 (d, C-2), 44.22 (d, C-6), 44.93, 44.97 (d, C-3), 55.71, 55.76 (q, OCH₃), 64.50, 65.83 (d, C-5), 67.87 (d, 4-C), 98.21, 98.24 (d, C-1), 115.85 (q, J = 288.1 Hz, C-CF₃), 127.43-134.02 (Ph-C), 157.01 (q, J = 36.9 Hz, C-CF₃CO), 165.15, 165.17 (s, C-PhCO).

HRMS: m/z für C₁₆H₁₈NO₆F₃, berechnet 441.1249 [M+Na+C₂H₃N]⁺, gefunden 441.1251.

Methyl 4-*O*-benzoyl-6-allyloxy-2,3-dideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid (73)



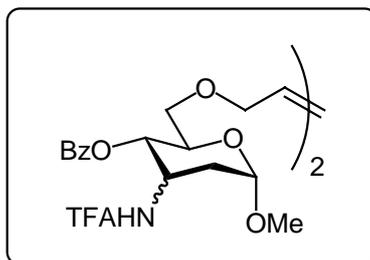
Methyl 4-*O*-benzoyl-2,3-dideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **72** (300 mg, 0.80 mmol) wurde in Acetonitril (15 mL) gelöst. Frisch gefälltes Silberoxid (500 mg, 2.2 mmol) und Allyliodid (300 μ L, 3.2 mmol) wurden zugegeben und die Reaktion wurde für 16 h bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 6:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 52% (175 mg, 0.42 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.81$ (dt, $J = 3.3, 12.6$, 1 H, 2-H), 2.02 (dd, $J = 14.7, 2.1$, 1 H, 2-H), 2.22 (dt, $J = 14.7, 3.9$, 1 H, 2-H), 2.38 (dd, $J = 13.0, 4.3$, 1 H, 2-H), 3.41, 3.50 (s, 3 H, OCH_3), 3.57, 3.70 (m, 2 H, 6-H), 3.86, 4.17 (m, 3 H, 5-H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2\text{-H}$), 4.55, 4.66 (m, 1 H, 3-H), 4.81 (dd, $J = 8.4, 3.7$, 1 H, 3-H), 4.88 (d, $J = 2.8$, 1 H, 1-H), 4.93 (d, $J = 3.1$, 1 H, 1-H), 5.00-5.28 (m, 3 H, 4-H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2\text{-H}$), 5.70, 5.88 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2\text{-H}$), 6.95 (d, $J = 7.4$, 1 H, TfaNH-H), 7.35-7.67 (m, 3 H, Ph), 7.85-8.16 (m, 3 H, Ph, TfaNH-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 32.45, 35.25$ (t, C-2), 44.95, 48.57 (d, C-3), 54.90, 55.47 (q, OCH_3), 65.76 (d, C-5), 67.57 (d, C-4), 68.66, 69.27 (t, C-6), 72.51, 72.58 (t, C- $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 97.49, 98.10 (d, C-1), 116.06 (q, $J = 288.1$, C- CF_3), 117.43, 117.56 (t, C- $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 128.32, 129.40, 133.74 (d, Ph), 134.13, 134.19 (d, C- $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 156.92 (q, $J = 37.2$, C- NCOCF_3), 165, 15, 167.23 (s, C- OCOPh).

HRMS: m/z für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{F}_3$, berechnet 481.1562 $[\text{M}+\text{Na}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}]^+$, gefunden 481.1557.

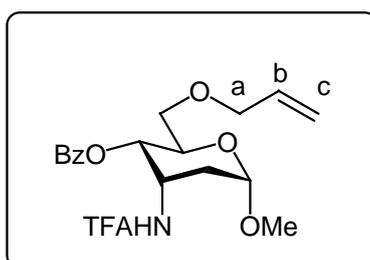
1',4'-O-(6)-Di-(methyl 4-O-benzoyl-2,3-dideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid)-1,4-but-2-en (74)



Methyl 4-O-benzoyl-6-allyloxy-2,3-dideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo/arabino-hexopyranosid **73** (10 mg, 24 μ mol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst, Grubbs Metathesekatalysator **77** (3 mal 1 mg) wurde nach 0, 4 und 16 h zugegeben. Es wurde bei 45°C gerührt. Die Reaktion wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 8:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von etwa 80% (8.8 mg, 11 μ mol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} =$ 2.12-2.42 (m, 2 H, 2-H), 3.47 (s, 3 H, OCH_3 -H), 3.40-4.09 (m, 5 H, 5-H, 6-H, OCH_2CHCH -H), 4.79 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 1-H), 5.12-5.31 (m, 1 H, 4-H), 5.46-5.66 (m, 1 H, OCH_2CHCH -H), 7.32-7.60 (m, 3 H, Ph), 7.84-8.09 (m, 3 H, Ph, TfaNH-H).

Methyl 6-allyloxy-4-benzoyloxy-3-trifluoroacetamido-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (78)



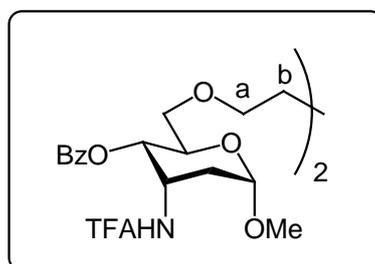
Zu einer Lösung aus Methyl 4-benzoyloxy-3-trifluoroacetamido-2,3-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (300 mg, 0.8 mmol) in Acetonitril (15 mL) wurden Allyliodid (300 μ L, 3.2 mmol) und frisch gefälltes Silberoxid (500 mg, 2.4 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde für 16 h bei 45°C gerührt, weiteres Silberoxid und Allyliodid zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 2:1 \rightarrow 1:1, dann zur Trennung der Stereoisomere mit

Toluol/Methanol 60:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30% (100 mg) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.98\text{-}2.02$ (m, 2 H, 2-H), 2.18-2.24 (m, 2 H, 2'-H), 3.49 (s, 3 H, OMe-H), 3.60 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1 H, 6-H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 2.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.93-4.04 (m, 2 H, a-H), 4.13 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.80-4.83 (m, 1 H, 3-H), 4.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.07 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1 H, 4-H), 5.17-5.26 (m, 2 H, c-H), 5.76-5.87 (m, 1 H, b-H), 7.37-7.45 (m, 2 H, Ph-H), 7.51-7.58 (m, 1 H, Ph-H), 7.88-7.95 (m, 2 H, Ph-H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, HNTfa-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77,2$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 32.3$ (t, C-2), 44.9 (d, C-3), 55.4 (q, C-OMe), 65.6 (d, C-5), 67.5 (d, C-4), 68.5 (t, C-6), 72.5 (t, C-a), 98.0 (d, C-1), 115.8 (q, $J = 288$ Hz, C-CF₃), 117.4 (t, C-c), 128.3, (d, C-Ph), 129.3 (d, C-b), 129.5, 133.1, 134.1 (d, C-Ph), 156.8 (q, $J = 37$ Hz, C-CF₃CO), 165.1 (s, C-PhCO).

1',4'-O-(6)-Di-(methyl 4-benzoyloxy-3-trifluoroacetamido-2,3,6-tridesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid)-1,4-butan (79)



Zu einer Lösung aus Methyl 6-allyloxy-4-Benzoyloxy-3-trifluoroacetamido-2,3,6-tridesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid **78** (100 mg, 0.24 mmol) in Benzol (3 mL) wurde Grubbs Metathesekatalysator **77** (19 mg, 24 μmol) gegeben. Es wurde für 16 h bei 50°C gerührt, weiterer Katalysator (19 mg, 24 μmol) zugegeben und bei 70°C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 2:1 -> 1:1) gereinigt. Das Zwischenprodukt wurde als grünes Öl erhalten. Das Zwischenprodukt wurde in einer 16:8:1 Mischung aus Essigester/ CH_2Cl_2 /Methanol (1 mL) gelöst und mit PtO_2 versetzt. Es wurde unter Wasserstoffatmosphäre für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 2:1 ->

1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 58% (56 mg, 0.14 mmol) erhalten.

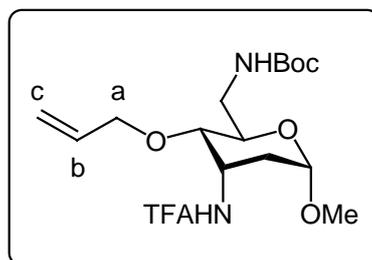
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.43\text{-}1.51$ (m, 4 H, b-H), 1.99 (dd, $J = 14.7$, 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.19 (dd, $J = 14.7$, 3.9 Hz, 1 H, 2'-H), 3.25-3.31 (m, 1 H, a-H), 3.36-3.54 (m, 1 H, a'-H), 3.46 (s, 3 H, OMe-H), 3.49 (dd, $J = 11.0$, 4.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.58 (dd, $J = 11.0$, 2.1 Hz, 1 H, 6'-H), 4.06 (dd, $J = 10.6$, 4.8, 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.79 (dd, $J = 8.5$, 3.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.90 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 1-H), 5.21 (dd, $J = 10.6$, 3.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.35-7.44 (m, 2 H, Ph-H), 7.49-7.58 (m, 1 H, Ph-H), 7.86-7.93 (m, 2 H, Ph-H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, HNTfa-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77,2$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 26.0$ (t, C-b), 32.4 (t, C-2), 45.0 (d, C-3), 55.5 (q, C-OMe), 65.6 (d, C-5), 67.6 (d, C-4), 69.4 (t, C-6), 71.5 (t, C-a), 98.1 (d, C-1), 115.9 (q, $J = 288$ Hz, C-CF₃), 128.4, 129.4, 129.6, 133.2 (d, C-Ph), 156.9 (q, $J = 37$ Hz, C-CF₃CO), 165.1 (s, C-PhCO).

HRMS: m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{F}_6$, berechnet 807.2564 $[\text{M}]^-$, gefunden 807.2534.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +55^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Methyl 4-allyloxy-6-tert-butylcarbamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo-hexopyranosid (91)



Zu einer Lösung aus Methyl 6-tert-butylcarbamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribo-hexopyranosid **89** (70 μmol) in entgastem THF (2 mL) wurden Triphenylphosphan (0.4 mg, 1.4 μmol), Allylmethylcarbonat (9.1 μL , 80 μmol) und Palladiumacetat (0.3 mg, 1.4 μmol) gegeben. Es wurde bei 45°C für 6 h gerührt. Dest. H_2O wurde zugegeben und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 5:1 \rightarrow 1:1)

gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 17% (4.9 mg, 12 μmol) erhalten.

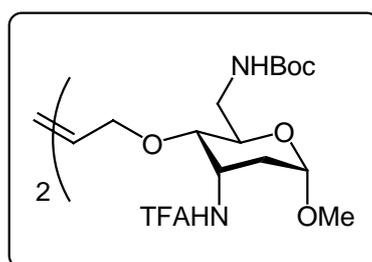
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.45$ (s, 9 H, *t*Bu-H), 1.94 (dt, $J = 14.6, 3.7$ Hz, 1 H, 2-H), 2.00 (ddd, $J = 14.6, 2.6, 0.9$ Hz, 1 H, 2-H), 3.31 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.39 (s, 3 H, OCH_3 -H), 3.49 (ddd, $J = 13.9, 5.3, 3.6$ Hz, 2 H, 6-H), 3.67 (dd, $J = 9.9, 1.6$ Hz, 1-H, 5-H), 3.92 (dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 1 H, a-H), 4.21 (dd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, 1 H, a-H), 4.62 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 1-H), 5.15-5.31 (m, 2 H, C-H), 7.73-7.75 (m, 1 H, TfaNH-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77,2$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 28.4$ (q, C- CH_3BOC), 32.4 (t, C-2), 41.6 (t, C-6), 43.4 (d, C-3), 55.3 (q, C-OMe), 66.1 (d, C-5), 70.4 (t, C-a), 73.0 (d, C-4), 79.4 (s, C-BOC), 97.8 (d, C-1), 115.9 (q, $J = 289$ Hz, C-COCF₃), 118.1 (t, C-c), 134.2 (d, C-b), 155.8 (s, C-BOC), 157.2 (q, $J = 37$ Hz, C-COCF₃).

HRMS: m/z für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$, berechnet 411.1728 [M], gefunden 411.1743.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +9.9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

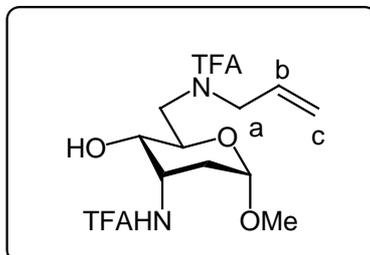
1',4'-O-(4)-Di-(methyl 6-*tert*-butylcarbamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo-hexopyranosid)-1,4-but-2-en (92)



Zu einer Lösung aus Methyl-4-allyloxy-6-*tert*-butylcarbamido-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracetamido- α -D-ribo-hexopyranosid **91** (2 mg, 5 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), wurde Grubbs Metathesekatalysator **77** (0.4 mg, 0.5 μmol) gegeben. Bei 40°C wurde für 4 d gerührt. Am zweiten und dritten Tag wurden jeweils 0.4 mg Katalysator nachgegeben. Die Reaktion wurde im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 2:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute < 20% (< 1 mg) erhalten und massenspektrometrisch analysiert.

HRMS: m/z für $C_{32}H_{50}N_4O_{12}F_6$, berechnet 819.3227 $[M+Na]^+$, gefunden 819.3242.

Methyl 6-allyltrifluoracetamido-3-trifluoracetamido-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (99)



Zu einer Lösung aus Methyl 3,6-trifluoracetamido-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosid **61** (50 mg, 0.14 mmol) in THF (5 mL) wurden Triphenylphosphan (0.4 mg, 1.4 μ mol), Palladiumacetat (0.3 mg, 1.4 μ mol) und Allylmethylcarbonat (18 μ l, 0.16 mmol) gegeben. Es wurde bei 50°C für 16 h gerührt, erneut die oben beschriebenen Mengen an Triphenylphosphan, Palladiumacetat und Allylmethylcarbonat zugegeben und für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 2:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 22% (12 mg, 31 μ mol) erhalten.

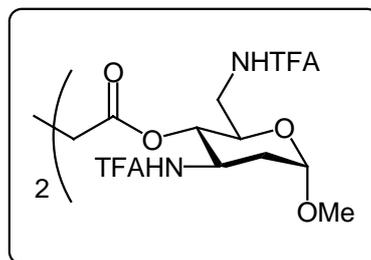
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} =$ 1.95-2.10 (m, 2 H, 2-H), 3.37 (s, 3 H, OMe-H), 3.46 (dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.62 (dd, $J = 14.4, 3.0$ Hz, 1 H, 6-H), 3.71 (dd, 14.4, 5.7 $J =$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.87-3.91 (m, 1 H, 5-H), 4.13 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H, a-H), 4.48 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.79 (s, 1 H, 1-H), 5.08-5.30 (m, 2 H, c-H), 5.61-5.80 (m, 1 H, b-H), 7.68 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H, HNTfa-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.2$ ppm): $\delta_{\text{C}} =$ 32.7 (t, C-2), 47.0 (t, C-6), 47.3 (d, C-3), 51.9 (t, C-a), 55.4 (q, C-OMe), 67.5 (d, C-5), 68.3 (d, C-4), 97.9 (d, C-1), 116.5, 116.0 (q, $J = 288$ Hz, C-CF₃), 119.5 (t, C-c), 131.7 (d, C-b), 158.1 (q, $J = 37$ Hz, C-CF₃CO).

HRMS: m/z für $C_{14}H_{18}N_2O_5F_6$, berechnet 472.1283 $[M+Na+C_2H_3N]^+$, gefunden 472.1279.

$[\alpha]_D^{22} = +56^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

1',4'-O-(4)-Di-(methyl 2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-ribo-hexopyranosid)-bernsteinsäurediester (106)



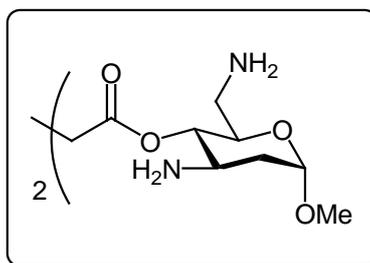
Bernsteinsäure (5.1 mg, 40.5 μ mol) wurde in Toluol (3 mL) gelöst, Triethylamin (12 μ l, 89 μ mol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (13.3 μ L, 85 μ mol) wurden zugegeben und bei 60°C für 1 h gerührt. Darauf wurde bei RT DMAP (10.4 mg, 85 μ mol) zugegeben und nach 30 min Methyl 2,3,6-trideoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-ribo-hexopyranosid **61** (30 mg, 81 μ mol) in Toluol. Es wurde für 6 h bei RT und dann bei 50°C für 16 h gerührt. Es wurde im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Pe/EE 4:1 -> 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 75% (25 mg, 30.5 μ mol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} = 1.97 (dd, J = 14.8, 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.11 (dt, J = 14.9, 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.48-2.64 (m, 2 H, CH_2COO), 3.42 (s, 3 H, OMe-H), 3.48, (dt, J = 14.1, 6.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.70 (ddd, J = 14.1, 6.4, 3.2 Hz, 1 H, 6-H), 3.35 (h, J = 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.77 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.85 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 1-H), 6.88 (t, J = 5.1 Hz, 1 H, NHTfa), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, NHTfa).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77,2 ppm): δ_{C} = 29.0 (t, CH_2COO), 32.7 (t, C-2), 40.6 (t, C-6), 45.2 (d, C-3), 55.9 (q, C-MeO), 64.6 (d, C-5), 69.0 (d, C-4), 98.4 (d, C-1), 116.2 (q, J = 287.7 Hz), 116.3 (q, J = 287.9 Hz), 157.7 (q, J = 37.06 Hz), 157.9 (q, J = 36.7 Hz), 171.9 (s, CH_2COO).

HRMS: m/z für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_{12}$, berechnet 841.1566 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 841.1580.

1',4'-O-(4)-Di-(methyl 3,6-diamino-2,3,6-deoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-bernsteinsäurediester (107)



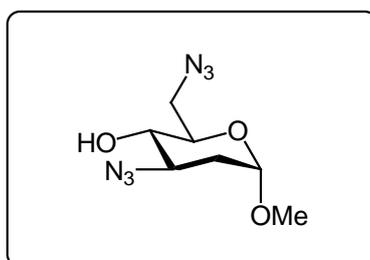
1',4'-O-(4)-Di-(methyl 3,6-diazido-2,3,6-deoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-bernsteinsäurediester **109** (71 mg, 0.13 mmol) wurde in Methanol (3 mL) gelöst. Es wurde dest. H₂O (2 Tropfen) und Pd(OH)₂/C (20 mg) zugegeben und unter H₂ Atmosphäre bei RT für 24 h gerührt. Es wurde NEt₃ (5 Tropfen) zugegeben, über Kieselgur filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und mit Toluol durch azeotrope Destillation getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Öl quantitativ (56 mg, 0.13 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 1.60-1.67 (m, 1 H, 2-H), 2.03-2.27 (m, 1 H, 2-H), 2.48-2.63 (m, 2 H, CH₂-COO), 3.08-3.12 (m, 1 H, 3-H), 3.32-3.37 (m, 1 H, 6-H), 3.33 (s, 3 H, OMe-H), 3.44-3.46 (m, 1 H, 6-H), 3.48-3.55 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 4.78 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77,2 ppm): δ_{C} = 31.7 (t, CH₂-COO), 37.2 (t, C-2), 41.3 (t, C-6), 50.5 (d, C-3), 55.3 (q, C-OMe), 72.4 (d, C-4), 73.0 (d, C-5), 99.0 (d, C-1), 175.5 (s, CH₂-COO).

HRMS: m/z für C₁₈H₃₄N₄O₈, berechnet 435.2455 [M]⁺, gefunden 435.2486.

Methyl 3,6-azido-2,3,6-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (109)



Methyl 3-azido-2,3-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **108** (138 mg, 0.68 mmol) wurde in Pyridin (2 mL) gelöst, mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (142 mg, 0.75 mmol) versetzt und bei RT für 16 h gerührt. Pyridin wurde im Vakuum entfernt, Essigester wurde zugegeben, die

organische Phase wurde nacheinander mit HCl (1 N) und ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit DMF (2 mL) versetzt. Bei RT wurde NaN₃ (221 mg, 3.4 mmol) zugegeben und die Reaktion wurde für 20 h bei 50°C gerührt. Es wurde mit dest. H₂O versetzt, 3 mal mit Essigester extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 6:1 -> 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 67% (104 mg, 0,46 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_H= 1.73 (td, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 2.18 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.03 (s, 1 H, OH-H), 3.38 (s, 3 H, OMe-H), 3.39 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.48 (dd, *J* = 13.1, 5.5 Hz, 1 H, 6-H), 3.56 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.73-3.81 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 4.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77,2 ppm): δ_C= 34.5 (t, C-2), 51.3 (t, C-6), 54.8 (q, C-OMe), 60.3 (d, C-3), 70.8 (d, C-5), 70.9 (d, C-4), 97.5 (d, C-1).

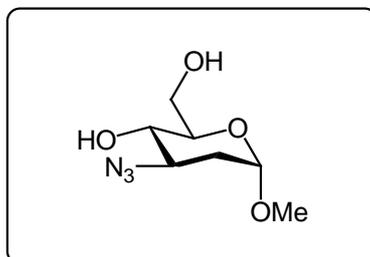
HRMS: *m/z* für C₇H₁₂N₆O₃, berechnet 227.0893 [M]⁺, gefunden 227.0897.

Elementaranalyse: Ber.[%]: C 36.84 H 5.30 N 36.83

Gef.[%]: C 36.97 H 5.46 N 35.40

[α]_D²² = +139.4° (CHCl₃, *c* = 1).

Methyl 3-azido-2,3-desoxy-α-D-arabino-hexopyranosid (109a)



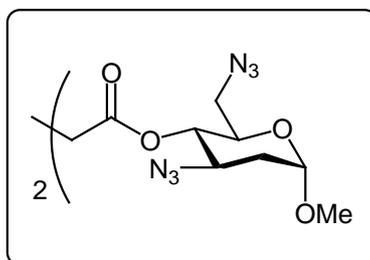
Methyl 3-azido-4,6-O-benzyliden-2,3-desoxy-α-D-arabino-hexopyranosid **108** (300 mg, 1.0 mmol) wurde in Methanol (20 mL) gelöst und *p*-Toluolsulfonsäure (20 mg, 0.1 mmol) wurde zugegeben. Es wurde für 5 h gerührt, Triethylamin (1 mL) zugegeben, das Lösemittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel Pe/EE 4:1 ->

1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 80% (163 mg, 0.8 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} = 1.64 (td, J = 12.7, 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.11 (dd, J = 12.7, 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.32 (s, 3 H, MeO-H), 3.50 (t, J = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 3.57 (dt, J = 9.6, 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.74-3.86 (m, 3 H, 3-H, 6-H), 4.77 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77,2 ppm): δ_{C} = 34.8 (t, C-2), 54.7 (q, C-OMe), 60.1 (d, C-3), 61.9 (t, C-6), 70.4 (d, C-4), 71.5 (d, C-5), 97.7 (d, C-1).

1',4'-O-(4)-Di-(methyl 3,6-diazido-2,3,6-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-bernsteinsäurediester (110)



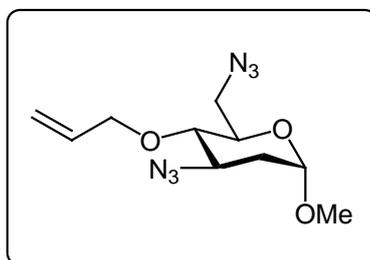
Bernsteinsäure (27 mg, 0.23 mmol) wurde in Toluol (7 mL) gelöst, mit Triethylamin (96 μL , 0.69 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (108 μL , 0.69 mmol) versetzt und bei 60°C für 1 h gerührt. Es wurde bei RT DMAP (59 mg, 0.48 mmol) zugegeben, weitere 30 min gerührt und dann Methyl 3,6-diazido-2,3,6-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **109** (104 mg, 0.46 mmol) in Toluol (3 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde für 16 h bei RT gerührt, im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: PE/EE 6:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 58% (4.9 mg, 12 μmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} = 1.74 (dt, J = 3.3, 12.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.17 (ddd, J = 13.3, 5.0, 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.59-2.79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 3.32 (d, J = 2.5 Hz, 2 H, 6-H), 3.38 (s, 3 H, OMe-H), 3.84 (t, J = 9.6 Hz, dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.90 (ddd, J = 12.4, 9.8, 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.83 (t, J = 9.9 Hz, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77,2 ppm): δ_{C} = 28.9 (t, CH_2COO), 35.0 (t, C-2), 51.3 (t, C-6), 55.2 (q, C-OMe), 57.6 (d, C-3), 69.5 (d, C-5), 72.0 (d, C-4), 97.5 (d, C-1), 171.7 (s, CH_2COO).

HRMS: m/z für $C_{18}H_{26}N_{12}O_8$, berechnet 561.1894 $[M+Na]^+$, gefunden 561.1883.

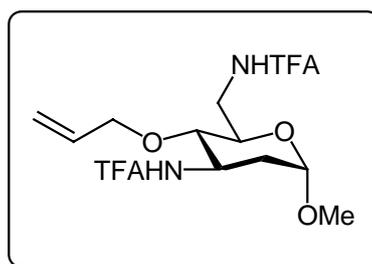
Methyl 4-*O*-allyl-3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (112)



Methyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **109** (30 mg, 0.13 mmol) wurde in Acetonitril (3 mL) gelöst. Es wurde Allyliodid (48 μ L, 0.52 mmol) und frisch gefälltes Silberoxid (90 mg, 0.39 mmol) zugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Es wurde weiteres Allyliodid (48 μ L, 0.52 mmol) und Silberoxid (90 mg, 0.39 mmol) zugegeben und bei 60°C für 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 56% (20 mg, 73 μ mol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.65$ (td, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 2.12 (ddd, $J = 13.0, 5.0, 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.19 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.35 (s, 1 H, OMe-H), 3.36-3.44 (m, 1 H, 6-H), 3.53 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1 H, 6-H), 3.74 (dq, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.80 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.11 (ddt, $J = 12.1, 6.0, 1.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 4.31 (ddt, $J = 12.1, 6.0, 1.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 4.77 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 1-H), 5.21 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 5.30 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 5.88-5.98 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.2$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 35.2$ (t, C-2), 51.3 (t, C-6), 54.8 (q, C-OMe), 59.8 (d, C-3), 70.6 (d, C-5), 73.8 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 78.3 (d, C-4), 97.4 (d, C-1), 117.9 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 133.9 (d, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$).

Methyl 4-*O*-allyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (113)

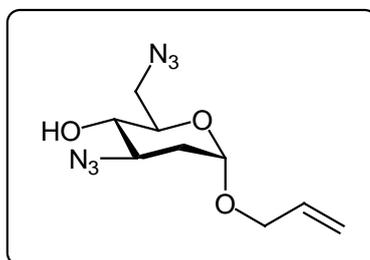
Methyl 4-*O*-allyl-3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **112** (19 mg, 73 μ mol) wurde in Pyridin (1 mL) gelöst, es wurde PPh_3 (61 mg, 234 μ mol) zugegeben und bei RT für 1 h gerührt. Dann wurde NH_3 (42 μ L, 0.58 mmol, 28% in H_2O) zugegeben und bei RT für 16 h stengelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, es wurde Toluol zugegeben und im Vakuum entfernt, es wurde CH_2Cl_2 (1 mL), Et_3N (0.58 mmol, 81 μ L) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.29 mmol, 41 μ L) zugegeben und für 1,5 h gerührt. Es wurde Pyridin (0.58 mmol, 47 μ L) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.29 mmol, 41 μ L) zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl erhalten. In CDCl_3 löste sich nur die Verunreinigung, das Produkt blieb als farblose Plättchen zurück, welche eine Ausbeute von 40% (20 mg, 73 μ mol) ergaben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): δ_{H} = 1.83 (td, J = 13.0, 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 1.93 (ddd, J = 13.0, 5.0, 0.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.21 (t, J = 9.7 Hz, 1 H, 4-H), 3.53 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 3.64 (dd, J = 13.6, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 3.74 (ddd, J = 9.4, 8.4, 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.09 (ddd, J = 23.3, 12.4, 5.7 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$ -H), 4.31 (ddd, J = 12.3, 9.9, 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.76 (d, J = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.11 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 5.23 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 5.85 (ddt, J = 17.0, 10.9, 5.5 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$ -H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH, MeOH = 49.00 ppm): δ_{C} = 36.2 (t, C-2), 41.9 (t, C-6), 54.9 (q, C-OMe), 71.0 (d, C-3), 74.4 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$), 79.5 (d, C-4), 79.5 (d, C-5), 98.6 (d, C-1), 117.4 (t, C- $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 117.5 (q, J = 287.0 Hz, C- CF_3), 117.6 (q, J = 286.6 Hz, C- CF_3), 135.7 (d, C- $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$), 158.7 (q, J = 36.7 Hz, C- CF_3CO), 159.1 (q, J = 36.8 Hz, C- CF_3CO).

HRMS: m/z für $C_{14}H_{18}F_6N_2O_5$, berechnet 431.1018 $[M+Na]^+$, gefunden 431.1012.

Allyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (116)



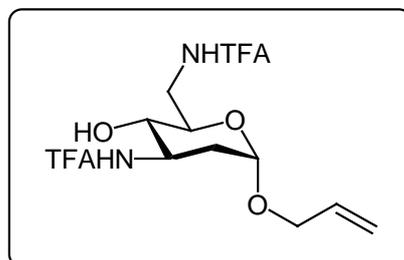
Methyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **109** (100 mg, 0.44 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und bei $-78^\circ C$ mit BCl_3 (0.57 mL, 0.57 mmol, 1M in Hexan) versetzt. Es wurde für 1 h gerührt und langsam auf RT erwärmt, dann bei $-78^\circ C$ mit Wasser hydrolysiert und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurde mit MeCN (4.5 mL), H_2O (1 mL) und Ag_2CO_3 (728 mg, 2.6 mmol) versetzt und bei RT für 24 h gerührt. Na_2SO_4 und Et_2O wurden zugegeben, es wurde abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Allylalkohol (3 mL) wurde mit Acetylchlorid (200 μL) gemischt und zum Substrat gegeben. Es wurde bei $50^\circ C$ für 16 h gerührt, mit wenig Et_3N versetzt, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 56% (125.6 mg, 0.49 mmol) erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 7.26$ ppm): $\delta_H = 1.76$ (ddd, $J = 13.0, 12.5, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 2.21 (ddd, $J = 13.0, 5.0, 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.42 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.48 (dd, $J = 13.1, 5.6$ Hz, 1 H, 6-H), 3.55 (dd, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 1 H, 6-H), 3.78-3.86 (m, 2 H, 5-H, 3-H), 3.99 (ddt, $J = 12.9, 6.1, 1.3$ Hz, 1 H, $CH_2=CH-CH_2$ -H), 4.18 (ddd, $J = 12.9, 5.2, 1.5$ Hz, 1 H, $CH_2=CH-CH_2$ -H), 4.98 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.23 (dq, $J = 10.2, 1.2$ Hz, 1 H, $CH_2=CH-CH_2$ -H), 5.32 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1 H, $CH_2=CH-CH_2$ -H), 5.86-5.96 (m, 1 H, $CH_2=CH-CH_2$ -H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.2$ ppm): $\delta_C = 29.7$ (t, C-2), 34.6 (t, C-6), 51.5 (d, C-3), 60.4 (d, C-5), 68.1 (t, C- $CH_2=CH-CH_2$), 71.1 (d, C-4), 95.6 (d, C-1), 117.7 (t, C- $CH_2=CH-CH_2$), 133.5 (d, C- $CH_2=CH-CH_2$).

HRMS: m/z für $C_9H_{14}N_6O_3$, berechnet 253.1049 $[M]^+$, gefunden 253.1057.

$$[\alpha]_D^{22} = +92.2^\circ \text{ (CHCl}_3, c = 1).$$

Allyl 2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (117)


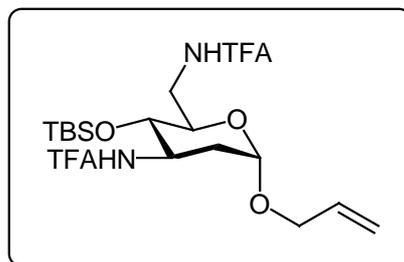
Allyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **116** (46 mg, 0.18 mmol) wurde in Pyridin (1 mL) gelöst, es wurde PPh_3 (190 mg, 724 μmol) zugegeben und bei RT für 1 h gerührt. Dann wurde NH_3 (105 μL , 1.45 mmol, 28% in H_2O) zugegeben und bei RT für 16 h stehengelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurde Toluol zugegeben und im Vakuum entfernt; es wurde CH_2Cl_2 (1 mL), Et_3N (402 μL , 2.9 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (202 μL , 1.45 mmol) zugegeben und für 3 h gerührt. Es wurde MeOH zugegeben, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 81% (58 mg, 0.15 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.77$ (td, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 1.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 2-H), 3.23-3.28 (m, 1 H, 4-H), 3.39 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.68-3.75 (m, 2 H, 6-H, 5-H), 3.91 (ddt, $J = 12.9, 5.9, 1.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{-H}$), 4.08 (ddd, $J = 12.9, 5.3, 1.4$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{-H}$), 4.21 (ddd, $J = 12.3, 10.0, 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 1-H), 5.13 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{-H}$), 5.24 (dd, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{-H}$), 5.85 (ddt, $J = 17.0, 10.9, 5.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD, MeOD = 49.00 ppm): $\delta_{\text{C}} = 36.0$ (t, C-2), 41.1 (t, C-6), 50.4 (d, C-3), 68.7 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 71.6 (d, C-4), 72.3 (d, C-5), 96.8 (d, C-1), 117.4 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 117.5 (q, $J = 287.0$ Hz, C- CF_3), 117.6 (q, $J = 286.6$ Hz, C- CF_3), 135.4 (d, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 159.0 (q, $J = 36.8$ Hz, C- CF_3CO), 159.2 (q, $J = 36.9$ Hz, C- CF_3CO).

HRMS: m/z für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$, berechnet 458.1135 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$, gefunden 459.1127.

Allyl 4-*tert*.Butyldimethylsilyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (118)

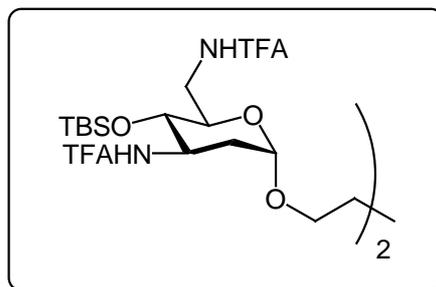


Allyl 2,3,6-trideoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid **117** (55 mg, 0.14 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst, 2,6-Lutidin (49 μL , 0.42 mmol) und TBSOTf (64 μL , 0.28 mmol) wurden zugegeben und bei RT für 16 h gerührt. Weiteres 2,6-Lutidin (49 μL , 0.42 mmol) und TBSOTf (64 μL , 0.28 mmol) wurden zugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Dest. H_2O wurde zugegeben und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 - > 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 70% (50 mg, 98 μmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): δ_{H} = 0.06 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{Si-H}$), 0.14 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{Si-H}$), 0.90 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi-H}$), 1.85 (td, J = 13.0, 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 1.92 (ddd, J = 13.0, 5.2, 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.22 (dd, J = 13.2, 10 Hz, 1 H, 4-H), 3.51 (t, J = 9.3 Hz, 1 H, 6-H), 3.73 (td, J = 9.6, 2.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.86 (dd, J = 13.2, 2.1, 1 H, 6-H), 3.93 (ddt, J = 12.8, 6.0, 1.3 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$ -H), 4.10 (ddd, J = 12.8, 5.3, 1.4 Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}$ -H), 4.27 (ddd, J = 12.0, 9.4, 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.88 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 1-H), 5.17 (dd, J = 10.3, 1.3 Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 5.27 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-\text{CH}_2$ -H), 5.86-5.98 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$ -H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH, MeOH = 49.00 ppm): δ_{C} = -4.1 (q, C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$), -3.6 (q, C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$), 18.8 (q, C- $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{CSi}$), 26.3 (s, C- $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), 36.3 (t, C-2), 42.6 (t, C-6), 50.8 (d, C-3), 68.7 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 72.4 (d, C-4), 73.0 (d, C-5), 96.3 (d, C-1), 117.4 (q, J = 287.2 Hz, C- CF_3), 117.6 (q, J = 286.6 Hz, C- CF_3), 117.6 (t, C- $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 135.3 (d, C- $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 158.5 (q, J = 36.6 Hz, C- $\text{CF}_3-\underline{\text{C}}\text{O}$), 159.0 (q, J = 36.9 Hz, C- $\text{CF}_3-\underline{\text{C}}\text{O}$).

1',4'-O-(1)-Di-(4-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-*arabino*-hexopyranosid)-1,4-butan (119)



Allyl 4-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-*arabino*-hexopyranosid **118** (44 mg, 86 μ mol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst und mit Grubbs Metathesekatalysator **77** (3 mg, 3.7 μ mol) versetzt. Nach 16 h bei RT wurde weiterer Katalysator **77** (3 mg, 3.7 μ mol) zugegeben und bei 40°C für 8 h gerührt. Es wurde weiterer Katalysator **77** (3 mg, 3.7 μ mol) zugegeben und bei 40°C für 48 h gerührt. Es wurde über Kieselgur filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Essigsäureethylester/CH₂Cl₂/Methanol (1 mL, 16:8:1) versetzt, PtO₂ (10 mg) zugegeben und unter H₂ Atmosphäre für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 58% (25 mg, 25 μ mol) erhalten.

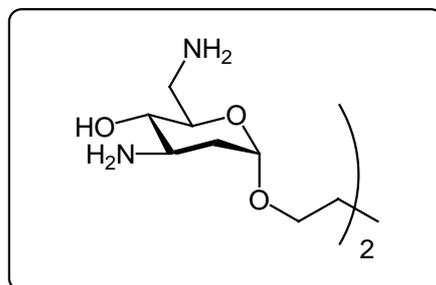
¹H-NMR (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): δ_{H} = 0.06 (s, 3 H, CH₃Si-H), 0.13 (s, 3 H, CH₃Si-H), 0.90 (s, 9 H, (CH₃)₃CSi-H), 1.59-1.71 (m, 2 H, OCH₂CH₂-H), 1.84 (td, J = 12.6, 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 1.92 (dd, J = 12.6, 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.22 (dd, J = 13.1, 9.9 Hz, 1 H, 4-H), 3.37-3.44 (m, 1 H, OCH₂CH₂-H), 3.51 (t, J = 9.3 Hz, 1 H, 6-H), 3.58-3.64 (m, 1 H, OCH₂CH₂-H), 3.73 (td, J = 9.5, 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.86 (dd, J = 13.2, 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.25 (ddd, J = 12.1, 9.4, 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.88 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH, MeOH = 49.00 ppm): δ_{C} = -4.1 (q, C-CH₃Si), -3.6 (q, C-CH₃Si), 18.8 (q, C-(CH₃)₃CSi), 26.3 (s, C-(CH₃)₃CSi), 27.4 (t, C-OCH₂CH₂), 36.4 (t, C-2), 42.6 (t, C-6), 51.0 (d, C-3), 68.0 (t, C-OCH₂CH₂), 72.2 (d, C-4), 73.0 (d, C-5), 96.1 (d, C-1), 117.4 (q, J = 286.9 Hz, C-CF₃), 117.6 (q, J = 286.7 Hz, C-CF₃), 158.7 (q, J = 36.7 Hz, C-CF₃CO), 159.1 (q, J = 36.9 Hz, C-CF₃CO).

HRMS: m/z für C₃₆H₅₈F₁₂N₄O₁₀Si₂, berechnet 989.3422 [M]⁻, gefunden 989.3439.

$$[\alpha]_D^{22} = +87.0^\circ \text{ (MeOH, } c = 1\text{)}.$$

1',4'-O-(1)-Di-(3,6-amino-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-1,4-butan (120)



1',4'-O-(1)-Di-(4-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid)-1,4-butan **119** (40 mg, 40 μ mol) wurde in THF (1 mL) gelöst und mit TBAF (37 mg, 118 μ mol) versetzt. Es wurde bei RT für 2 h gerührt, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten und sofort für die nächste Reaktion eingesetzt. Es wurde in MeOH (1 mL) gelöst und mit NaOH (2 mL, 1 N) versetzt. Es wurde 3 Stunden bei RT gerührt, das Lösemittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch über reversed phase Kieselgel (Laufmittel Wasser/Methanol 1:0 \rightarrow 0:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Pulver in einer Ausbeute von 94% (28 mg) erhalten.

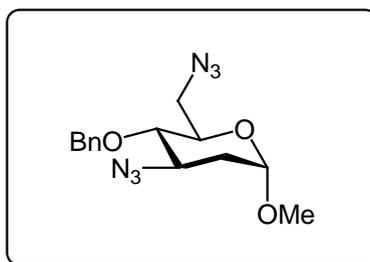
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.45\text{-}1.55$ (m, 1 H, 2-H), 1.62-1.71 (m, 2 H, OCH₂CH₂-H), 1.96-2.03 (m, 1 H, 2-H), 2.60 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.93-3.15 (m, 3 H, 3-H, 6-H), 3.36-3.49 (m, 2 H, 5-H, OCH₂CH₂-H), 3.68-3.74 (m, 1 H, OCH₂CH₂-H), 4.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD, MeOD = 49.00 ppm): $\delta_{\text{C}} = 24.2$ (t, C-OCH₂CH₂), 27.7 (t, C-2), 38.4 (t, C-6), 44.0 (d, C-3), 68.1 (t, C-OCH₂CH₂), 74.1 (d, C-5), 75.5 (d, C-4), 98.2 (d, C-1).

HRMS: m/z für C₁₆H₃₄N₄O₆, berechnet 401.2376 [M+Na]⁺, gefunden 401.2376.

Decomp: 195 °C.

$$[\alpha]_D^{22} = +18.5^\circ \text{ (H}_2\text{O, } c = 1\text{)}.$$

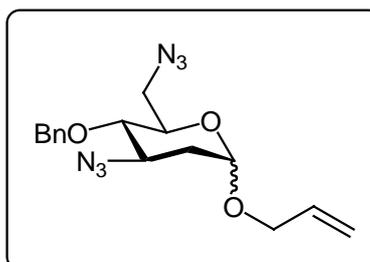
Methyl 3,6-azido-4-*O*-benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (122)

Methyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **109** (100 mg, 0.44 mmol) wurde in DMF (3 mL) gelöst mit NaH (24.5 mg, 0.61 mmol), BnBr (105 μ L, 0.88 mmol) und TBAI (1mg) versetzt und bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde mit H₂O versetzt, 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 95% (134 mg, 0.42 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 1.71 (td, J = 12.8, 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.16 (ddd, J = 13.6, 4.9, 0.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.31 (d, J = 9.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.34 (s, 3 H, OMe-H), 3.38 (dd, J = 13.0, 5.1 Hz, 1 H, 6-H), 3.49 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.76 (ddd, J = 9.7, 5.3, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 3.90 (ddd, J = 12.4, 9.3, 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.59 (d, J = 10.9 Hz, 1 H, Bn-H), 4.79 (d, J = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 4.91 (d, J = 10.9 Hz, 1 H, Bn-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77,2 ppm): δ_{C} = 35.3 (t, C-2), 51.3 (t, C-6), 54.8 (q, C-OMe), 60.1 (d, C-3), 70.5 (d, C-5), 75.0 (t, C-Bn), 78.4 (d, C-4), 97.4 (d, C-1), 128.1 (d, C-Ph), 128.2 (d, C-Ph), 128.6 (d, C-Ph), 137.4 (s, C-Ph).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +187.3^{\circ}$ (MeOH, $c = 1$).

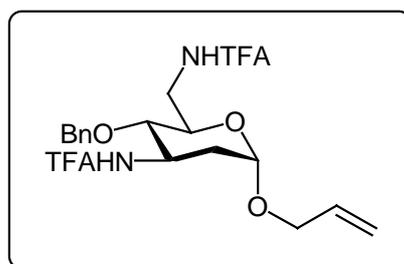
Methyl 3,6-azido-4-*O*-benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (123)

3,6-Azido-4-*O*-benzyl-2,3,6-tridesoxy-D-arabino-hexopyranose **122** (200 mg, 0.66 mmol) wurde in einer Lösung aus Acetylchlorid (150 μ L) in Allylalkohol (4.8 mL) gelöst. Bei RT

wurde für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Et₃N (200 µL) gestoppt, das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 -> 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als α- und β-Isomerengemisch (4:1) in einer Ausbeute von 96% (218.2 mg, 0.634 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 1.72 (td, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.19 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.25-3.55 (m, 3 H, 6-H, 6-H, 4-H), 3.73-4.06 (m, 3 H, 3-H, 5-H, CH₂=CH-CH₂-H), 4.15 (ddt, *J* = 13.0, 5.0, 1.4 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 4.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, Bn-H), 4.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H, Bn-H), 4.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.25 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 5.34 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 5.78-6.04 (m, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 7.29-7.50 (m, 5 H, Ph-H).

Allyl 4-O-benzyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido-α-D-arabino-hexopyranosid (124)



Allyl 3,6-azido-4-O-benzyl-2,3,6-tridesoxy-α-D-arabino-hexopyranosid **123** (218 mg, 0.63 mmol) wurde in Pyridin (4 mL) gelöst, es wurde PPh₃ (665 mg, 2.5 mmol) zugegeben und bei RT für 1 h gerührt. Dann wurde NH₃ (410 µL, 5.1 mmol, 28% in H₂O) zugegeben und bei RT für 16 h stengelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, es wurde Toluol zugegeben und im Vakuum entfernt, es wurde CH₂Cl₂ (20 mL), Et₃N (1.4 mL, 10.1 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (705 µL, 5.1 mmol) zugegeben und für 3 h gerührt. Es wurde MeOH zugegeben, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Kristalle in einer Ausbeute von 63% (194 mg, 0.4 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, D₆-Aceton, Aceton = 2.05 ppm): δ_H = 1.95-2.10 (m, 1 H, 2-H), 3.51 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.55-3.70 (m, 2 H, 6-H), 3.87 (ddd, *J* = 9.8, 7.3, 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.91 (ddt, *J* = 12.9, 5.6, 1.4 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 4.10 (ddt, *J* = 12.9, 5.6, 1.4 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 4.45 (m, 1 H, 3-H), 4.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H, Bn-H), 4.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, 1-H), 5.11 (ddd, *J* = 10.4, 3.3, 1.6 Hz, 1 H, CH₂=CH-CH₂-H), 5.23 (ddd, *J* = 17.0, 3.3, 1.6

Hz, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{H}$), 5.85 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 5.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{H}$), 8.45, 8.55 (m, 2 H, NHTfa-H).

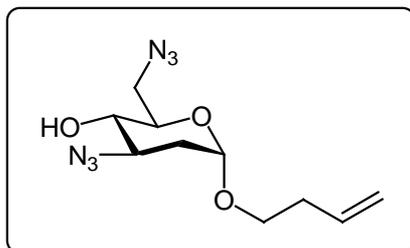
^{13}C -NMR (100 MHz, D_6 -Aceton, Aceton = 29.8 ppm): $\delta_{\text{C}} = 36.1$ (t, C-2), 41.5 (t, C-6), 49.5 (d, C-3), 68.3 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 70.7 (d, C-5), 74.8 (t, C-Bn), 78.7 (d, C-4), 96.2 (d, C-1), 117.2 (t, C- $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$), 117.5 (q, $J = 287.0$ Hz, C- CF_3), 128.6, 128.9, 129.1, 132.8 (C-Ph), 139.0 (d, C- $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 159.0 (q, $J = 36.8$ Hz, C- CF_3CO).

HRMS: m/z für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$, berechnet 483.1355 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$, gefunden 483.1368.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +52.8^\circ$ (MeOH, $c = 1$).

FP: 237 °C.

Homoallyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (**126**)



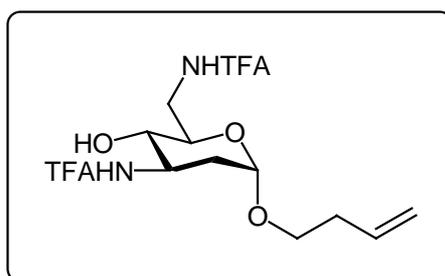
Methyl 3,6-azido-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **109** (100 mg, 0.44 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und bei -78°C mit BCl_3 (0.57 mL, 0.57 mmol, 1M in Hexan) versetzt. Es wurde für 1 h gerührt und langsam auf RT kommen gelassen, bei -78°C mit Wasser versetzt und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Homoallylalkohol (4,8 mL) wurde mit Acetylchlorid (150 μL) versetzt und zum Substrat gegeben. Es wurde bei 50°C für 16 h gerührt, mit wenig Et_3N versetzt, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 47% (54.9 mg, 0.21 mmol) erhalten.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.60$ (td, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 2.06 (ddd, $J = 13.0, 5.0, 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{H}$), 3.40 (dd, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.46-3.53 (m, 2 H, 6-H), 3.63-3.78 (m, 3 H, 5-H, 3-H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 4.91 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.05 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1

H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 5.12 (dd, $J = 17.2, 1.9$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 5.86-5.96 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77,2$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 35.1$ (t, C-2), 36.2 (t, C-6), 52.6 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 61.6 (d, C-3), 67.9 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 72.6 (d, C-5), 73.3 (d, C-4), 97.7 (d, C-1), 117.0 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 136.4 (d, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$).

Homoallyl 2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (**127**)



Homoallyl 3,6-azido-2,3,6-trideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **126** (50 mg, 0.18 mmol) wurde in Pyridin (1 mL) gelöst, es wurde PPh_3 (195 mg, 0.74 mmol) zugegeben und bei RT für 1 h gerührt. Dann wurde NH_3 (107 μL , 1.49 mmol, 28% in H_2O) zugegeben und bei RT für 16 h stengelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, es wurde Toluol zugegeben und im Vakuum entfernt, es wurde CH_2Cl_2 (1 mL), Et_3N (413 μL , 3.0 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (207 μL , 1.49 mmol) zugegeben und für 3 h gerührt. Es wurde MeOH zugegeben, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 64% (48 mg, 0.12 mmol) erhalten.

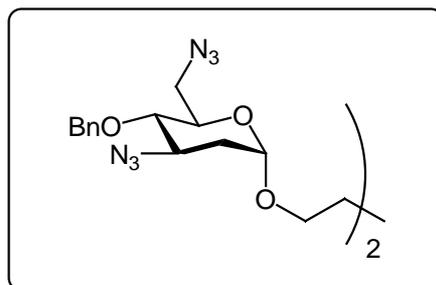
^1H -NMR (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.75$ (td, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 1.94 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1 H, 2-H), 2.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 3.19-3.44 (m, 3 H, 4-H, 6-H), 3.61 (dt, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1 H, 5-H), 3.67-3.79 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 4.18 (dq, $J = 12.3, 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 4.80-4.90 (m, 1 H, 1-H), 4.99 (dt, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 5.05 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$), 5.80 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$).

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD, MeOD = 49.00 ppm): $\delta_{\text{C}} = 35.0$ (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 36.1 (t, C-2), 42.1 (t, C-6), 50.4 (d, C-3), 67.7 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 71.6 (d, C-4), 72.3 (d, C-5), 97.5 (d, C-1), 117.0 (t, C- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 117.5 (q, $J = 287.0$ Hz, C- CF_3), 117.6 (q,

$J = 286.6$ Hz, C-CF₃), 136.2 (d, C-CH₂=CH-CH₂-CH₂), 159.0 (q, $J = 36.7$ Hz, C-CF₃CO), 159.2 (q, $J = 36.8$ Hz, C-CF₃CO).

HRMS: m/z für C₁₄H₁₈F₆N₂O₅, berechnet 407.1042 [M]⁺, gefunden 407.1055.

1',4'-O-(1)-Di-(3,6-azido-4-O-benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-1,4-butan (129)

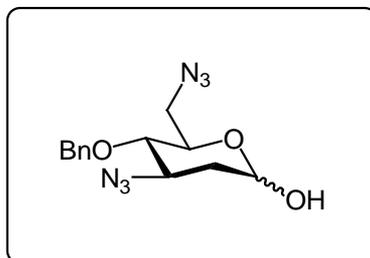


3,6-Azido-4-O-benzyl-2,3,6-tridesoxy-D-arabino-hexopyranose **122** (20 mg, 66 μ mol) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst, mit DBU (5 μ L, 33 μ mol) und Trichloracetonitril (100 μ L, 1 mmol) versetzt und für eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt über Kieselgel filtriert. Das erhaltene Acetimidat wurde in Acetonitril (1 mL) gelöst, mit 1,4-Butandiol (3 mg, 33 μ mol) und bei -78°C mit TMSOTf (5 μ L, 27 μ mol) versetzt. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktion für 2 h gerührt. Es wurde mit Zn(OTf)₂ (3 mg, 8 μ mol) versetzt, für 16 h gerührt, nochmals mit Zn(OTf)₂ (3 mg, 8 μ mol) versetzt und für 76 h gerührt. Dann wurde die Reaktion auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1 -> 6:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30% (6.6 mg, 20 μ mol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 1.59-1.65 (m, 2 H, OCH₂CH₂-H), 1.70 (td, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 2.15 (ddd, $J = 12.8, 4.9, 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 3.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.31-3.40 (m, 1 H, OCH₂CH₂-H), 3.37 (dd, $J = 13.0, 5.4$ Hz, 1 H, 6-H), 3.48 (dd, $J = 13.0, 2.4$ Hz, 1 H, 6-H), 3.61-3.69 (m, 1 H, OCH₂CH₂-H), 3.73-3.80 (m, 1 H, 5-H), 3.91 (ddd, $J = 12.8, 9.4, 4.9$ Hz, 1 H, 3-H), 4.58 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.89 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.88 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_{C} = 26.4 (t, C-OCH₂CH₂), 35.4 (t, C-2), 51.3 (t, C-6), 60.1 (d, C-3), 67.2 (t, C-OCH₂CH₂), 70.7 (d, C-5), 75.1 (t, C-Bn), 78.6 (d, C-4), 96.3 (d, C-1), 128.2, 128.3, 128.6, 137.3 (C-Ph).

$$[\alpha]_D^{22} = +145.2^\circ (\text{CHCl}_3, c = 1).$$

3,6-Azido-4-O-benzyl-2,3,6-tridesoxy-D-arabino-hexopyranose (130)

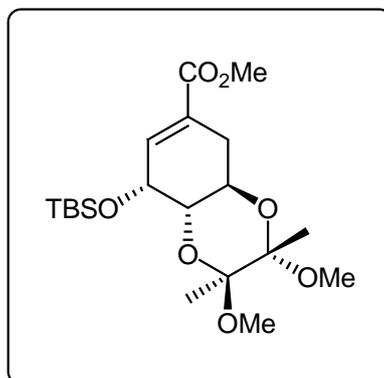
Methyl 3,6-azido-4-O-benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **122** (40 mg, 0.125 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und bei -78°C mit BCl_3 (138 μL , 0.138 mmol, 1 M in Hexan) versetzt und über 1 h gerührt und auf RT kommen lassen. Es wurde bei -50°C mit Phosphatpuffer-Lsg. versetzt und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, es wurde $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1, 5.5 mL) und Ag_2CO_3 (103 mg, 0.375 mmol) zugegeben und unter Lichtausschluss für 24 h gerührt. Es wurde mit Na_2SO_4 und Et_2O versetzt, abfiltriert, auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 99% (38.8 mg, 0.125 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.70$ (ddd, $J = 13.0, 12.6, 3.4$ Hz, 1 H, 2-H), 2.19 (ddd, $J = 13.3, 4.9, 1.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.40 (d, 1 H, 6-H), 3.52 (dd, $J = 13.1, 2.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.97 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.03 (ddd, $J = 9.6, 4.9, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, Bn-H), 4.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, Bn-H), 5.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.2$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 35.4$ (t, C-2), 51.3 (t, C-6), 59.5 (d, C-3), 70.5 (d, C-5), 75.0 (t, C-Bn), 78.5 (d, C-4), 91.1 (d, C-1), 128.2 (d, C-Ph), 128.3 (d, C-Ph), 128.6 (d, C-Ph), 137.3 (s, C-Ph).

6.3. Verbindungen der Shikimisäureroute

3-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4:5-(2,3-dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäuremethylester (140)



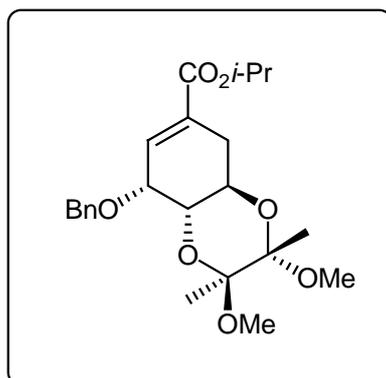
4:5-(2,3-Dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäuremethylester **36** (9.5 g, 31.4 mmol) wurde in DMF (150 mL) gelöst und mit Imidazol (4.3 g, 63 mmol), TBSCl (7.1 g, 47 mmol) und DMAP (100 mg) versetzt und für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. beendet, es wurde 3 mal mit Et₂O extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 2:1) gereinigt und als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 97% (12.6 g, 30.4 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 0.10, 0.12 (s, 3 H, SiMe-H), 0.89 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.28, 1.29 (s, 3 H, Acetal-Me-H), 2.21 (ddd, *J* = 17.6, 10.6, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 2.80 (dd, *J* = 17.6, 5.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.22, 3.24 (s, 3 H, Acetal-OMe-H), 3.48 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (s, 3 H, CO₂Me-H), 4.11 (td, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.31 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.76 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_C = -4.8, -4.7 (q, C-SiMe), 17.7, 17.8 (q, C-Me-Acetal), 18.4 (s, C-Si-*t*Bu), 25.6 (q, C-Si-*t*Bu), 30.4 (t, C-6), 47.6, 47.8 (q, C-OMe-Acetal), 52.0 (q, C-CO₂Me), 62.4, 66.0, 70.8 (d, C-3, C-4, C-5), 98.7, 99.5 (s, C-Acetal), 129.7 (s, C-1), 136.7 (s, C-2), 167.1 (s, C-CO₂Me).

HRMS: *m/z* für C₂₀H₃₆O₇Si, berechnet 480.2394 [M+C₂H₃N+Na]⁺, gefunden 480.2395.

Spektroskopische Daten stimmen mit denen in der Literatur überein.^[115]

3-*O*-Benzyl-4:5-(2,3-dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäureisopropylester (141)

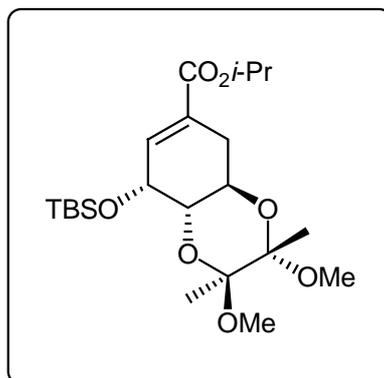
3-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4:5-(2,3-dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäuremethyl ester **140** (393 mg, 0.94 mmol) wurde in THF (5 mL) gelöst, mit TBAF (387 mg, 1.2 mmol) versetzt und für 5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. beendet, es wurde 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 -> 1:1) gereinigt und als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 66% (188 mg, 0.62 mmol) erhalten.

Das Zwischenprodukt (150 mg, 0.50 mmol) wurde in DMF (3 mL) gelöst, mit NaH (30 mg, 0.73 mmol) und Benzylbromid (88 µL, 0.73 mmol) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. beendet, es wurde 3 mal mit Et₂O extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1) gereinigt und als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 48% (94.6 mg, 0.24 mmol) erhalten.

Das Zwischenprodukt (94 mg, 0.24 mmol) wurde in Isopropanol (5 mL) gelöst, mit Ti(O*i*-Pr)₄ (30 µL, 0.1 mmol) versetzt und für 16 h bei 90°C gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. beendet, es wurde 2 mal mit Et₂O extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1) gereinigt und als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 85% (86 mg, 0.21 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 1.23 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 6 H, CO₂CH(CH₃)₂-H), 1.33, 1.36 (s, 3 H, Acetal-Me-H), 2.23 (ddd, *J* = 17.6, 10.6, 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 2.84 (dd, *J* = 17.6, 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.28, 3.31 (s, 3 H, Acetal-OMe-H), 3.70 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.18 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.29 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.67 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, Bn-H), 5.05 (h, *J* = 6.2, 1 H, CO₂CH(CH₃)₂-H), 5.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, Bn-H), 6.79 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1 H, 2-H).

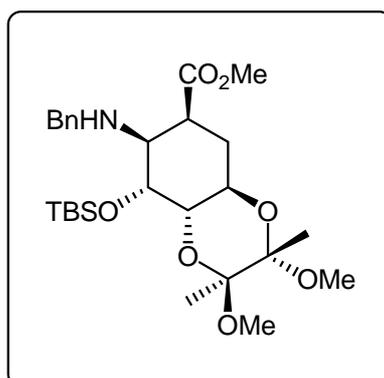
3-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4:5-(2,3-dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäureisopropylester (142)



3-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4:5-(2,3-dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäuremethylester **140** (102 mg, 0.25 mmol) wurde in Isopropanol (5 mL) gelöst, mit $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (30 μL , 0.1 mmol) versetzt und für 16 h bei 90°C gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. beendet, es wurde 2 mal mit Et_2O extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1) gereinigt und als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 99% (112 mg, 0.25 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.10, 0.13$ (s, 3 H, SiMe-H), 0.89 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.25 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 6 H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-H}$), 1.28, 1.29 (s, 3 H, Acetal-Me-H), 2.21 (ddd, $J = 17.6, 10.6, 2.3$ Hz, 1 H, 6-H), 2.80 (dd, $J = 17.6, 5.8$ Hz, 1 H, 6-H), 3.23, 3.24 (s, 3 H, Acetal-OMe-H), 3.48 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.12 (td, $J = 10.6, 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.31 (t, $J = 4.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.05 (h, $J = 6.2, 1$ H, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-H}$), 6.75 (dd, $J = 5.5, 2.3$ Hz, 1 H, 2-H).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure (145)



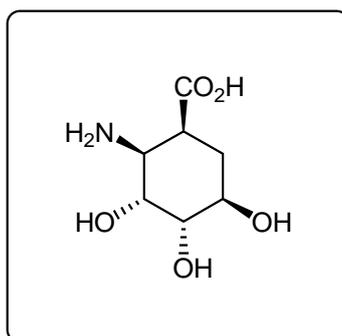
Trimethylsilylbenzylamin (3.4 g, 19 mmol) wurde in THF (20 mL) vorgelegt, *n*-BuLi (7.7 mL, 23.8 mmol, 2.5 M in Hexan) wurde langsam bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und für 30 min gerührt. Dann wurde 3-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-4:5-(2,3-dimethoxy-butane-2,3-diol-acetal)-shikimisäuremethylester **140** (6.4 g, 15 mmol) in THF (10 mL) zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (4 mL) abgebrochen und die Kühlung entfernt. Es wurde HCl (45 mL, 1N) zugegeben und nach 3 min mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert. Es wurde 3 mal mit Et₂O extrahiert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 39 % (3.05 g, 5.8 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_{\text{H}} = -0.05$ (s, 3 H, MeSi-H), -0.03 (s, 3 H, MeSi-H), 0.83 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.21 (s, 3 H, Me-H), 1.23 (s, 3 H, Me-H), 1.78-1.91 (dm, $J = 12.7$ Hz, 2 H, 6-H), 3.05 (dd, $J = 12.7, 4.0$ Hz, 1 H, 1-H), 3.07 (dd, $J = 4.0, 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 3.16, 3.21 (s, 3 H, OMe-H), 3.64 (s, 3 H, CO₂Me-H), 3.71, 3.76 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, Bn-H), 3.78 (dd, $J = 10.0, 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.88 (td, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): $\delta_{\text{C}} = -5.3, -4.8$ (q, C-SiMe), 17.6, 17.8 (q, C-Me), 18.1 (s, C-Si-*t*Bu), 25.7 (q, C-Si-*t*Bu), 26.8 (t, C-6), 40.7 (d, C-2), 47.4, 47.6 (q, C-OMe), 51.7 (q, C-CO₂Me), 52.7 (t, C-Bn), 60.7 (d, C-1), 64.8 (d, C-3), 69.5 (d, C-5), 70.6 (d, C-4), 99.1, 99.7 (s, C-Acetal), 127.0, 128.2, 128.3 (d, C-Ph), 140.1 (s, C-Ph), 174.4 (s, C-CO₂Me).

HRMS: m/z für C₇H₉N₁O₆, berechnet 524.3044 [M]⁺, gefunden 524.3046.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +77.4^{\circ}$ (CHCl₃, $c = 1$).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Amino-3,4,5-trihydroxycyclohexancarbonsäure (147)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Amino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure **145** (12.1 mg, 0.03 mmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst, es wurde H₂O (1 mL) zugegeben (ein weißer Niederschlag bildet sich), mit Trifluoressigsäure versetzt und bei RT für 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde mit THF/H₂O (1:1, 1 mL) versetzt. Nach Zugabe von 6 Tropfen konz. HCl wurde bei RT für 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über reversed phase Kieselgel (Laufmittel H₂O/MeOH 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde durch Gefriertrocknung lyophilisiert und als leicht bräunliches Öl in einer Ausbeute von 100% (7.3 mg, 0.03 mmol) erhalten.

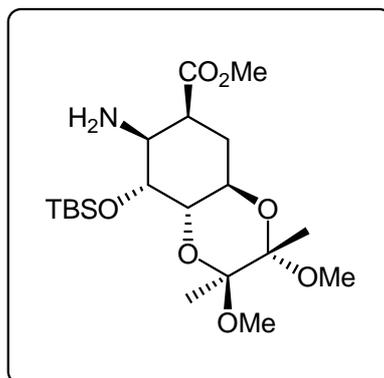
¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO, (CD₃)₂SO = 2.50 ppm): δ_H= 1.79-1.87 (m, 1 H, 6-H), 1.91-2.02 (m, 1 H, 6-H), 2.70-2.79 (m, 1 H, 2-H), 2.97-3.07 (m, 1 H, 4-H), 3.61-3.72 (m, 1 H, 5-H), 3.87-4.00 (m, 1 H, 3-H), 4.07-4.18 (m, 1 H, 1-H), 4.85-5.17 (m, 5 H, NH-H, OH-H), 7.71 (s, 1 H, CO₂H-H).

¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO, (CD₃)₂SO = 39.50 ppm): δ_C= 29.1 (t, C-6), 38.5 (d, C-2), 68.5 (d, C-5), 69.1 (d, C-4), 71.7 (d, C-3), 72.4 (d, C-1), 173.0 (s, C-CO₂H).

HRMS: *m/z* für C₇H₁₃NO₅, berechnet 190.0715 [M]⁺, gefunden 190.0741.

[α]_D²² = +9.7° (MeOH, c = 0.5).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Amino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure (148)



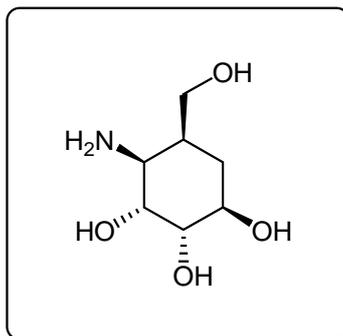
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure **145** (27 mg, 52 μ mol) wurde in EE/CH₂Cl₂/MeOH (5 mL, 16:8:1) gelöst und mit Pd/C (20 mg, 10%) versetzt. Es wurde 4 mal evakuiert und mit H₂ gespült und unter H₂ Atmosphäre für 16 h gerührt. Es wurde abfiltriert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 54% (12.1 mg, 0.028 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 0.07 (s, 3 H, MeSi-H), 0.12 (s, 3 H, MeSi-H), 0.89 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.26 (s, 6 H, Me-H), 1.46 (s, 2 H, NH₂-H), 1.79 (q, J = 12.3 Hz, 1 H, 6-H), 1.98 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 1 H, 6'-H), 3.03 (td, J = 13.2, 3.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.19, 3.23 (s, 3 H, OMe-H), 3.35 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.60 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.71 (s, 3 H, CO₂Me-H), 3.85 (t, J = 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.93 (ddd, J = 12.3, 10.0, 4.4 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_{C} = -5.2, -4.8 (q, C-SiMe), 17.6, 17.8 (q, C-Me), 18.0 (s, C-Si-*t*Bu), 25.8 (q, C-Si-*t*Bu), 25.8 (t, C-6), 41.6 (d, C-2), 47.4, 47.8 (q, C-OMe), 51.8 (q, C-CO₂Me), 54.6 (d, C-3), 64.9 (d, C-5), 69.3 (d, C-4), 73.9 (d, C-1), 99.2, 99.8 (s, C-Acetal), 174.3 (s, C-CO₂Me).

HRMS: m/z für C₂₀H₃₉NO₇Si, berechnet 434.2585 [M]⁺, gefunden 434.2574.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = +86.6° (CHCl₃, c = 1).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Amino-1-(hydroxymethyl)-cyclohexan-3,4,5-triol (149)

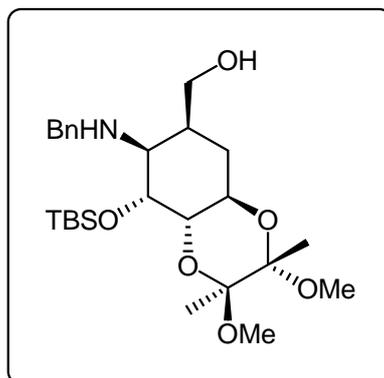
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexan-1-methanol **145** (147 mg, 0.287 mmol) wurde in EE/CH₂Cl₂/MeOH (10 mL, 16:8:1) gelöst und mit Pd/C (60 mg, 10%) versetzt. Es wurde 4 mal evakuiert und mit H₂ gespült und unter H₂ Atmosphäre für 16 h gerührt. Es wurde abfiltriert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH 10:1) gereinigt. Das Produkt wurde in THF/H₂O (1:1, 2 mL) gelöst, mit 10 Tropfen konz. HCl versetzt und bei RT für 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH 3:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 44% (22.3 mg, 0.126 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, MeOD = 3.31 ppm): δ_H = 1.61 (dt, *J* = 14.3, 5.4 Hz, 1 H, 6-H), 2.00 (dt, *J* = 14.3, 5.4 Hz, 1 H, 6-H), 2.31-2.41 (m, 1 H, 1-H), 3.54 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1 H, 7-H), 3.71-3.79 (m, 1 H, 4-H), 3.86 (dd, *J* = 9.6, 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.93 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 7-H), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, MeOD = 49.00 ppm): δ_C = 30.5 (t, C-6), 37.8 (d, C-1), 54.6 (d, C-2), 64.1 (t, C-7), 68.4 (d, C-3), 70.6 (d, C-5), 73.9 (d, C-4).

HRMS: *m/z* für C₇H₁₅NO₄, berechnet 178.1079 [M]⁺, gefunden 178.1078.

[α]_D²² = +4.1° (MeOH, c = 1).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexan-1-methanol (149a)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure **145** (120 mg, 0.23 mmol) wurde in Et₂O (4 mL) gelöst, es wurde mit LiAlH₄ (12 mg, 0.3 mmol) versetzt und bei RT für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer-Lsg. gestoppt und es wurde 3 mal mit Et₂O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 99% (114 mg, 0.23 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 0.01 (s, 3 H, MeSi-H), 0.08 (s, 3 H, MeSi-H), 0.86 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.25 (s, 3 H, Me-H), 1.26 (s, 3 H, Me-H), 1.60-1.75 (m, 2 H, 6-H), 2.10 (ddd, *J* = 16.3, 9.5, 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 2.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.19, 3.23 (s, 3 H, OMe-H), 3.54 (dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 3.66 (dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.80 (s, 1 H, 7-H), 3.81 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, Bn-H), 3.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H, Bn-H), 3.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.97 (dd, *J* = 10.1, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.23-7.36 (m, 5 H, Ph-H).

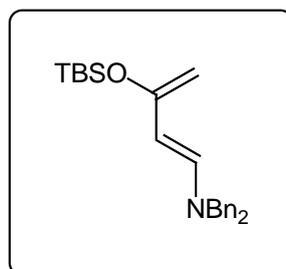
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_C = -5.1, -4.7 (q, C-SiMe), 17.6, 17.8 (q, C-Me), 18.1 (s, C-Si-*t*Bu), 25.7 (q, C-Si-*t*Bu), 27.7 (t, C-6), 35.4 (d, C-2), 47.4, 47.6 (q, C-OMe), 52.4 (q, C-CO₂Me), 63.0 (d, C-1), 65.4 (d, C-3), 66.6 (t, C-7), 69.6 (d, C-4), 70.3 (d, C-5), 99.1, 99.9 (s, C-Acetal), 127.4, 128.2, 128.7 (d, C-Ph), 139.8 (s, C-Ph).

HRMS: *m/z* für C₂₆H₄₅NO₆Si, berechnet 496.3094 [M]⁺, gefunden 496.3091.

$$[\alpha]_D^{22} = +74.1^\circ (\text{CHCl}_3, c = 1).$$

6.4. Verbindungen der Diels-Alder Route

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(*N,N*-dibenzylamino)-1,3-butadien (39)

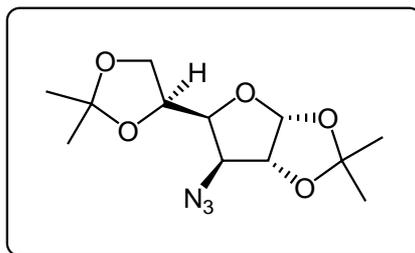


KHMDS (12 mL, 6.0 mmol, 0.5 M in Toluol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in THF (10 mL) gelöst und bei -78°C wurde langsam (*E*)-4-(Dibenzylamino)but-3-en-2-on (1.32 g, 5.0 mmol) in THF (10 mL) zugegeben. Die Lösung wurde langsam auf -50°C erwärmt. Nach 2 h wurde auf -78°C gekühlt und langsam mit TBSCl (980 mg, 6.5 mmol) in THF (10 mL) versetzt. Dann lässt man die Reaktion langsam aufwärmen und beendet nach 2.5 h die Reaktion durch Eingießen in Et₂O. Nach Filtration über Kieselgur und Einengen im Vakuum wurde das Produkt quantitativ (1.9 g, 5.0 mmol) als gelbliches Öl erhalten, welches sofort in Benzol (20 mL) eingefroren wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.23$ (s, 6 H, Me₂Si-H), 0.98 (s, 9 H, *t*-BuSi-H), 3.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H, CH₂-H), 4.25 (s, 4 H, Bn-H), 4.99 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, NCHCH-H), 6.92 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, NCH-H), 7.24-7.42 (m, 10 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): $\delta_{\text{C}} = -4.6$ (q, C-Me₂Si), 18.3 (s, C-*t*-Bu), 25.9 (q, C-*t*-Bu), 54.8 (t, C-Bn), 86.4 (t, C-CH₂), 96.1 (d, C-NCHCH), 127.2, 127.6, 128.5 (d, C-Ar), 137.8 (s, C-Ar), 139.9 (d, C-NCH), 156.4 (s, C-2).

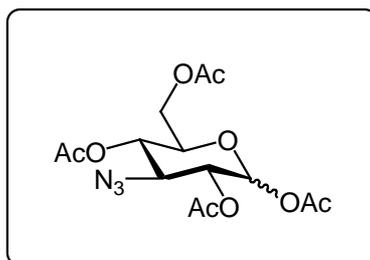
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 7.16 ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.23$ (s, 6 H, Me₂Si-H), 1.01 (s, 9 H, *t*-BuSi-H), 3.92 (s, 4 H, Bn-H), 4.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 2 H, CH₂-H), 5.15 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, NCHCH-H), 6.96-7.25 (m, 11 H, Ar-H, NCH-H).

3-Azido-3-desoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α/β -D-glucofuranose (157)

Es wurden Pyridin (2.7 mL) und CH₂Cl₂ (60 mL) vorgelegt. Bei -10°C wurde unter Rühren Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.2 mL, 30.7 mmol) zugetropft. Nach 10 min wurde 1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α/β -D-allofuranose^[80] **156** (4 g, 15.4 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch getropft. Es wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 1.5 h gerührt. Nun wurde DMF (30 mL) und NaN₃ (4 g, 61.5 mmol) zugegeben und für eine Stunde bei RT gerührt. CH₂Cl₂ wurde im Vakuum entfernt und die Lösung über Nacht bei 50°C weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit dest. H₂O (150 mL) versetzt und 3 mal mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 3:1). Da noch ein großer Anteil des geschützten Produkts vorhanden war, wurde das Produkt erneut in DMF (30 mL) gelöst, mit NaN₃ (4 g, 61.5 mmol) versetzt und bei 50°C gerührt. Die Aufarbeitung^[80] erfolgte wie oben beschrieben. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: PE/EE 6:1). Das Produkt wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 90% (3.93 g, 13.8 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 5.85 (d, 1 H, 1-H), 4.62 (d, 1 H, 2-H), 4.20-3.97 (m, 5 H), 1.51, 1.43, 1.37, 1.32 (s, 12H, Isopropyliden).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[81] überein.

1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy- α/β -D-glucofuranose (158)

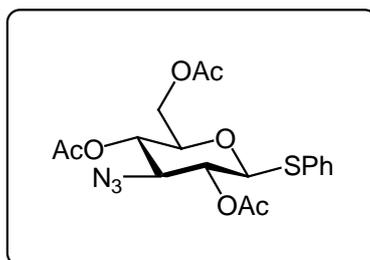
3-Azido-3-desoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose **157** (4.00 g, 14.03 mmol) wurde mit 90%iger Trifluoressigsäure in dest. H₂O (52 mL) versetzt und für 1 h bei

Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde fast bis zur Trockne eingengt und der Rückstand 2 mal mit wenig dest. H₂O aufgenommen und wieder eingengt. Der Rückstand wurde in heißem Acetanhydrid (11 mL) gelöst und zu einer Lösung aus NaOAc (2.6 g, 31.7 mmol) und heißem Acetanhydrid (11 mL) getropft. Nach 10 min unter Rückfluss wurde die Lösung auf RT gebracht und in ein stark gerührtes CH₂Cl₂/H₂O-Gemisch gegeben. Es wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und die wässrige Phase wurde 2 mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 3:1). Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 66% (3.5 g, 9,3 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_H= β-Anomer δ 5.66 (d, 1 H, 1-H), 5.07 (d, 1H, 5-H), 5.03 (d, 1 H, 2-H), 4.26 (d, 1H, 6-H), 4.10 (m, 1H, 6-H), 3.78 (ddd, 1H, 4-H), 3.68 (d, 1H, 3-H), 2.18-0.08 (4s, 12 H, Acetat); α-Anomer δ 6.29 (d, 1 H, 1-H), 5.02 (m, 1H, 5-H), 4.92 (d, 1 H, 2-H), 4.22 (dd, 1H, 6-H), 4.10 (m, 1H, 6-H), 4.03 (m, 1H, 4-H), 3.93 (d, 1H, 3-H), 2.18-0.08 (4s, 12 H, Acetat).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[82] überein.

Thiophenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-β-D-glucopyranosid (**158a**)

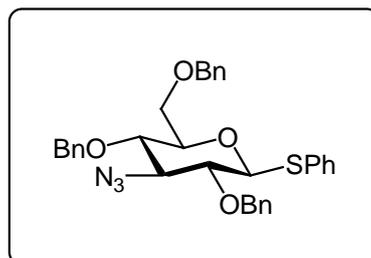


1,2,4,6-Tetra-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy-α/β-D-glucopyranosid **158** (0.3 g, 0.804 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (3 mL) gelöst und mit Thiophenol (98 μL, 0,965 mmol) und BF₃.Et₂O (570 μL, 4.50 mmol) getropft. Es wurde für 22 h bei RT gerührt. Durch die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 8:1 -> 3:1). Das Produkt wurde als amorpher, farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 64% (0.22 g, 0,52 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.52\text{--}7.46$ (m, 2 H, Phenyl-H), 7.35–7.29 (m, 3 H, Phenyl-H), 4.94 (d, 1 H, 1-H), 4.89 (d, 1H, 5-H), 4.66 (d, 1H, 2-H), 4.19–4.15 (m, 2H, 6-H), 3.69–3.63 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.17, 2.11, 2.07 (s, 3 H, Acetat).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[116] überein.

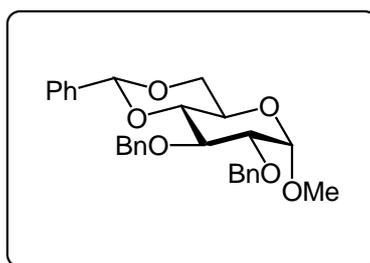
Thiophenyl 3-azido-2,4,6-tri-*O*-benzyl-3-desoxy- β -D-glucopyranosid (159)



Thiophenyl 2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-desoxy- β -D-glucopyranosid **158a** (70 mg, 0.165 mmol) wurde in MeOH (2 mL) gelöst und mit NaOMe (0.50 mL, 0.198 mmol) versetzt. Es wurde für 16 h bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde IR-120 (H^+) zu der Reaktionslösung gegeben, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ein farbloser Feststoff wurde erhalten, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde. Das Zwischenprodukt (10 mg, 34 μmol) wurde in DMF (2 mL) gelöst und bei 0°C mit BnBr (14 μL , 0.121 mmol) versetzt. Es wurde NaH (3 mg, 0.119 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 4 h wurde die Reaktion mit MeOH (1 mL) beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Essigester aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und anschließend mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel PE/EE 4:1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 74% (14 mg, 25 μmol) erhalten.

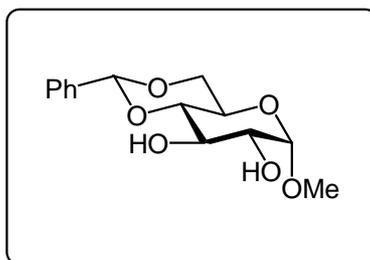
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.68\text{--}7.15$ (m, 20 H), 4.96–4.49 (m, 7 H, Bn-H, 1-H), 3.75–3.29 (m, 6 H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[116] überein.

Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-*glucopyranosid* (161)

Methyl 4,6-*O*-benzyliden- α -D-*glucopyranosid* **161a** (19.2 g, 68.3 mmol) wurde in DMF (200 mL) gelöst. NaH (3.8 g, 157 mmol) wurde zugegeben und für 30 min gerührt. Nach Zugabe von BnBr (26.9 g, 157 mmol) und TBAI (0.25 g, 0.68 mmol) wurde bei RT für 48 h gerührt. Durch die Zugabe von dest. H₂O fiel das Produkt als weißer Feststoff aus. Dieser wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 98% (31.1 g, 67 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.20-7.56 (m, 15 H), 5.55 (s, 1 H, PhCOO-H), 4.57-4.95 (m, 5 H, Bn-H, 1-H), 4.26 (dd, J = 4.14, 5.26 Hz, 1 H, 3-H), 4.05 (t, J = 9.16 Hz, 1 H, 2-H), 3.75-3.87 (m, 1 H, 4-H), 3.70 (t, J = 9.42 Hz, 1 H, 5-H), 3.56 (m, 2 H, 6-H), 3.40 (s, 3 H, OMe-H).

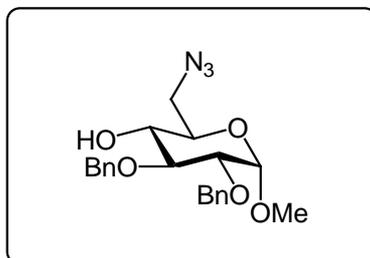
Methyl 4,6-*O*-benzyliden- α -D-*glucopyranosid* (161a)

Methyl 4,6-*O*-benzyliden- α -D-*glucopyranosid* **160** (100 g, 0.51 mol) wurde in DMF (600 mL) gelöst und mit PPTs (38.4 g, 0.15 mol) und Benzaldehyddimethylacetal (99.5 mL, 0.66 mol) versetzt. Die Reaktion wurde für 8 h bei 70 °C und 200 mbar gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. fiel das Produkt aus. Es wurde 2 mal mit dest. H₂O und Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farblose Kristalle in einer Ausbeute von 77% (110.2 g, 0.39 mol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.41-7.56 (m, 5 H, Ph), 5.52 (s, 1 H, PhCOO-H), 4.78 (d, J = 3.89 Hz, 1 H, 1-H), 4.29 (m, 1 H), 3.92 (t, J = 9.35, 1 H), 3.77 (m,

2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H, OMe-H), 2.92 (s, 1 H, OH-H), 2.42 (d, 1 H, OH-H).

Methyl 6-azido-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**162**)

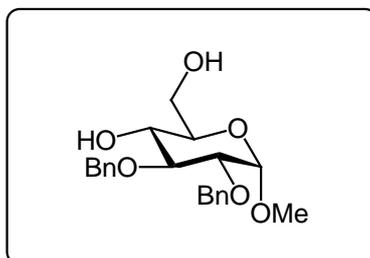


Methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **162a** (18.2 g, 49 mmol) wurde in Pyridin (50 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde TsCl (12 g, 63 mmol) zugegeben und für 16 h bei 40 °C gerührt. Es wurde mit Essigester und dest. H₂O versetzt und 3 mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit HCl (1 N), dest. H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und in DMF (150 mL) gelöst. Nach der Zugabe von NaN₃ (15.6 g, 240 mmol) wurde bei 70 °C für 16 h gerührt. Durch die Zugabe von dest. H₂O fiel das Produkt als weißer Feststoff aus. Die Mutterlauge wurde 6 mal mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 6:1 -> 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 71% (14 g, 35 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 2.2 (d, 1 H, OH), 3.38-3.45 (m, 3 H, 6-H, 4-H, 2-H), 3.41 (s, 3 H, OMe), 3.53 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.68-3.80 (m, 2 H, 5-H, 3-H), 4.63-4.80 (m, 4 H, Bn-H), 5.04 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.29-7.45 (m, 10 H, Ph).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[117] überein.

Methyl 2,3-di-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (**162a**)

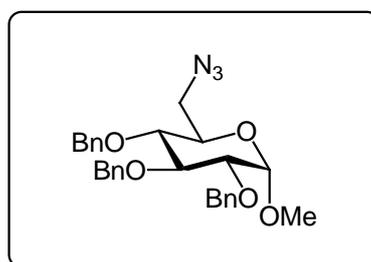


Methyl 2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-*glucopyranosid* **161** (31.1 g, 67 mmol) wurde in Methanol (150 mL) gelöst. Es wurde TsOH (1.6 g, 8.6 mmol) zugegeben und bei RT für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Et₃N (1.2 mL) wurde das Methanol im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Essigester gelöst und jeweils einmal mit HCl (1N), ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum von Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 6:1 -> PE/EE 1:1 + 3 % MeOH) gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl in einer Ausbeute von 81% (20.3 g, 54 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.28-7.43 (m, 10 H, Ph-H), 5.04 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.59-4.81 (m, 4 H, PhC-H), 3.46-3.87 (m, 6 H), 2.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, OH-H), 1.89 (t, J = 6.2 Hz, 1 H, OH-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[118] überein.

Methyl 6-azido-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -D-*glucopyranosid* (**163**)

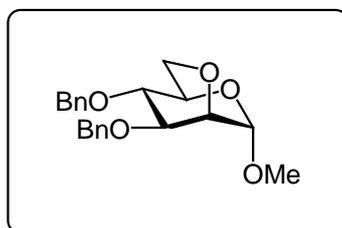


Methyl 6-azido-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-*glucopyranosid* **162** (10 g, 25 mmol) wurde in DMF (100 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaH (24 g, 37.6 mmol) versetzt. Nach beendeter Gasbildung wurden BnBr (5 mL, 37.6 mmol) und TBAI (0.5 g, 1.25 mmol) zugegeben und die Reaktion für 16 h bei RT gerührt. Es wurde mit dest. H₂O versetzt und 3 mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 7:1 -> 5:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 81% (10.3 g, 21 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 3.23 (dd, J = 13.0, 5.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.40-3.52 (m, 2 H, 6-H, 2-H), 3.43 (s, 3 H, OMe), 3.46 (dd, J = 9.47, 3.45 Hz, 1 H, 4-H), 3.74- 3.88 (m, 1 H, 5-H), 3.90 (t, J = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.55-5.09 (m, 7 H, 1-H, Bn-H), 7.22-7.49 (m, 15 H, Ph).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur^[119] überein.

Benzyl 3,4-*O*-dibenzyl-2:6-*O*- α -D-mannopyranosid (169)

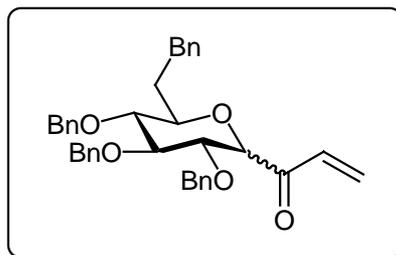


Benzyl- α -D-mannopyranosid (100 mg, 0.37 mmol) wurde in Pyridin (3 mL) gelöst, mit *p*-TsCl (77.6 mg, 0.41 mmol) versetzt und bei RT für 16 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde mit DMF (3 mL) und NaN₃ (120 mg, 1.85 mmol) versetzt und bei RT für 48 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel THF/MeOH 4:1 -> 1:1, 3% Et₃N) gereinigt. Das Rohprodukt wurde in DMF gelöst, mit NaH (60 mg, 1.48 mmol) und BnBr (177 μ L, 1.48 mmol) versetzt und bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 -> 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 25% (53 mg, 94 μ mol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 3.79 (dd, J = 6.7, 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.92 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 3.94 (t, J = 2.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.07 (d, J = 10.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.22 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.51 (t, J = 12.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, Bn-H), 4.59 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, Bn-H), 4.66 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, Bn-H), 4.71 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, Bn-H), 4.74 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, Bn-H), 4.98 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, Bn-H), 5.08 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.2 ppm): δ_{C} = 69.5 (t, C-6), 70.9 (t, C-Bn), 72.0 (t, C-Bn), 72.7 (t, C-Bn), 73.2 (d, C-5), 75.4 (d, C-3), 76.1 (d, C-2), 77.3 (d, C-4), 100.9 (d, C-1), 127.5, 127.6, 2x 127.9, 2x 128.0, 128.2, 128.3, 128.5 (d, C-Ph), 137.3, 137.7, 138.3 (s, C-Ph).

HRMS: m/z für C₂₇H₂₈O₅, berechnet 455.1834 [M+Na]⁺, gefunden 455.1814.

Acryl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-*glucopyranosid* (173)

Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-*glucopyranosid* (500 mg, 0.9 mmol) wurde in HOAc (10 mL) bei 90°C gelöst, mit H₂SO₄ (2mL, 1 M) versetzt und bei 90°C für 16 h gerührt. Der nach dem Abkühlen ausfallende weisse Feststoff wurde in H₂O (75 mL) für 2 d stehengelassen, abfiltriert und aus MeOH umkristallisiert. Das Produkt wurde als weisser Feststoff in einer Ausbeute von 36% (173 mg, 0.33 mmol) erhalten.

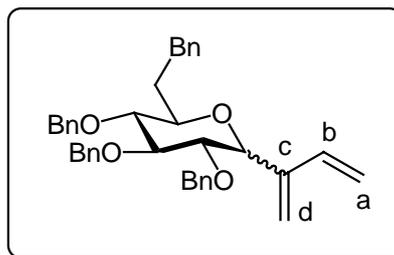
FP = 149.8 °C; Lit. FP = 151-152°C.

Das Zwischenprodukt (300 mg, 0.55 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (2 mL) gelöst, mit Et₃N (0.46 mL, 3.3 mmol) und bei 0°C mit Acrylsäurechlorid (90.5 μ L, 1.1 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) versetzt. Es wurde bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 -> 6:1) gereinigt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 82% (268 mg, 0.45 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 3.64 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.71-3.79 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 5-H), 3.66 (d, J = 10.2 Hz, 1 H, 6-H), 3.97 (t, J = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.46-4.98 (m, 8 H, Bn-H), 5.92 (dd, J = 10.5, 1.3 Hz, 1 H, OC(O)-CH=CH₂-H), 6.17 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1 H, OC(O)-CH=CH₂-H), 6.44 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, 1-H), 6.50 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1 H, OC(O)-CH=CH₂-H), 7.11-7.39 (m, 20 H, Ph-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.2 ppm): δ_{C} = 68.0 (t, C-6), 72.9 (d, C-5), 73.1, 73.5, 75.3, 75.6 (t, C-Bn), 76.9 (d, C-3), 78.9 (d, C-2), 81.7 (d, C-4), 90.3 (d, C-1), 127.8-128.5 16 x (d, C-Ph), 132.1 (t, C-OC(O)-CH=CH₂), 137.6, 137.8, 138.0, 138.1 (s, C-Ph), 138.6 (d, C-OC(O)-CH=CH₂), 164.5 (s, C-OC(O)-CH=CH₂).

HRMS: m/z für C₃₇H₃₈O₇, berechnet 617.2515 [M+Na]⁺, gefunden 617.2531.

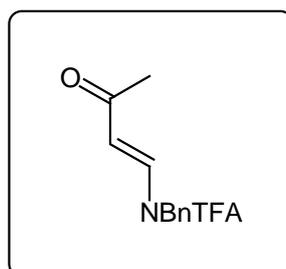
2-Oxybuta-1,3-dien 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid (174)

Acryl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosid **173** (20 mg, 33 μ mol) wurde in Benzol (1 mL) vorgelegt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurde mit THF (2 mL), Pyridin (20 μ L) und bei -78°C mit Tebbe Reagenz (225 mL, 100 μ mol) versetzt. Die Kühlung wurde entfernt und es wurde für 45 min gerührt. Bei -78°C wurde mit Aceton versetzt, die Kühlung wurde entfernt und es wurde für 30 min gerührt. Bei -78°C wurde mit KOH Lsg. (0.8 mL, 2 M) versetzt, die Kühlung wurde entfernt und es wurde für 30 min gerührt. Es wurde Et₂O und Na₂SO₄ zugegeben, abfiltriert, und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als klares Öl in einer Ausbeute von 70% (14 mg, 23 μ mol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 3.52- 3.82 (m, 6 H, 2,3,4,5,6-H), 4.41-4.96 (m, 8 H, Bn-H), 5.00 (t, J = 10.9 Hz, 1 H, b-H), 5.37 (d, J = 3.4 Hz, 1 H, 1-H), 5.66 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, c-H), 5.73 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, c-H), 6.16 (dd, J = 17.1, 10.9 Hz, 1 H, a-H), 6.22 (dd, J = 17.1, 10.9 Hz, 1 H, a-H), 7.08-7.43 (m, 20 H, Ph-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.2 ppm): δ_{C} = 78.2 (t, C-6), 70.7 (d, C-5), 73.4, 73.5, 75.0, 75.2 (t, C-Bn), 77.2 (d, C-3), 79.9 (d, C-2), 82.0 (d, C-4), 92.2 (t, C-c), 94.6 (d, C-1), 115.2 (t, C-a), 127.8-128.5 16 x (d, C-Ph), 132.6 (d, C-b).

HRMS: m/z für C₃₈H₄₀O₆, berechnet 615.2723 [M+Na]⁺, gefunden 615,2732.

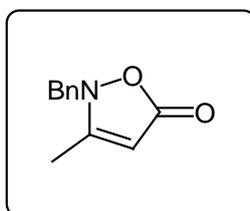
(E)-4-(Benzyltrifluoacetamido)but-3-en-2-on (177)

NaOH (46 mg, 1.14 mmol) wurde in THF (4 mL) suspendiert und bei 0°C mit (E)-4-(benzylamino)but-3-en-2-on **187** (200 mg, 1.14 mmol) in THF (2 mL) versetzt. Nach 30 min wurde Trifluoressigsäureanhydrid (190 µL, 1.36 mmol) zugegeben und für 30 min gerührt. Es wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. versetzt und 2 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als bräunliches Öl in einer Ausbeute von 44% (136 mg, 0.5 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 7.16 ppm): δ_H = 1.54 (s, 3 H, 1-H), 4.78 (s, 2 H, Bn-H), 5.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 6.02 (dd, *J* = 9.3, 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.99-7.14 (m, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.00 ppm): δ_C = 30.5 (q, C-1), 51.8 (t, C-Bn), 117.0 (q, *J* = 288.5 Hz, C-COCF₃), 122.1 (d, C-3), 127.2-129.7 (m, 4 C, C-Ar), 132.3 (s, C-Ar), 135.4 (d, C-4), 156.9 (q, *J* = 36.5, C-COCF₃), 195.3 (s, C-2).

HRMS: *m/z* für C₁₃H₁₂N₁O₂F₃, berechnet 270.0742 [M]⁺, gefunden 270.0735.

2-Benzyl-3-methylisoxazol-5(2H)-on (178)

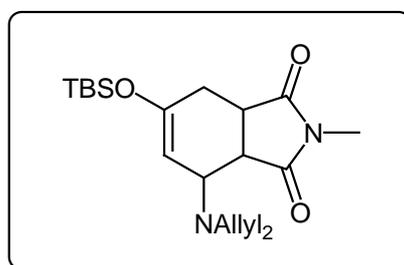
Ethyl-3-oxobutanoat **191** (80 µL, 0.63 mmol) wurde in Pyridin (1 mL) vorgelegt und mit Benzylhydroxylaminhydrochlorid **192** (50 mg, 0.31 mmol) versetzt. Es wurde bei 100°C für 24 h gerührt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 -> 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 63% (38 mg, 0.2 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 2.22$ (s, 3 H, Me-H), 4.79 (s, 2 H, Bn-H), 5.03 (s, 1 H, CH-H), 7.25-7.39 (m, 5 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 12.4$ (q, C-Me), 54.0 (t, C-Bn), 90.4 (d, C-NC=CH), 128.0, 128.60, 128.9 (5 C, C-Ar), 133.3 (s, C-NC=CH), 163.2 (s, C-CO).

HRMS: m/z für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_2$, berechnet 190.0868 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 190.0862.

3a,4,7,7a-Tetrahydro-4-diallylamino-2-methyl-6-tert-butyldimethylsilyloxy-(2H)-isoindole-1,3-dion (181)



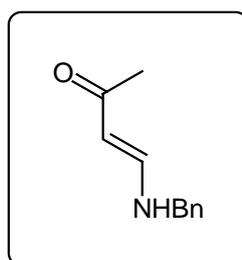
KHMDS (1.5 mL, 0.73 mmol, 0.5 M in Toluol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in THF (1 mL) gelöst und bei -78°C wurde langsam (*E*)-4-(Diallylamino)but-3-en-2-on **180** (100 mg, 0.61 mmol) in THF (1 mL) zugegeben. Die Lösung wurde langsam auf -50°C erwärmt. Nach 2 h wurde auf -78°C gekühlt und langsam mit TBSCl (119 mg, 0.79 mmol) in THF (1 mL) versetzt. Dann lässt man die Reaktion langsam aufwärmen und beendet nach 2.5 h die Reaktion durch Eingießen in Et_2O . Nach Filtration durch Kieselgur und Einengen im Vakuum wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches in Toluol (1 mL) gelöst wurde. Es wurde bei -78°C *N*-Methylmaleinimid (70 mg, 0.55 mmol) in Toluol (1 mL) zugegeben und langsam auf RT erwärmen lassen. Nach 16 h wurde die Reaktion direkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 26% (61 mg, 0.16 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.13, 0.14$ (s, 3 H, MeSi-H), 0.91 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 2.32 (dd, $J = 17.6, 9.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.67 (dd, $J = 17.6, 2.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.94 (s, 3 H, 7-H), 2.97-3.07 (m, 4 H, NCH₂-H), 3.08-3.19 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 3.86 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.04-5.17 (m, 4 H, AllCH₂-H), 5.66-5.78 (m, 2 H, AllCH-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -4.7, -4.4$ (q, C-SiMe), 17.9 (s, C-Si-*t*Bu), 25.4 (q, C-Si-*t*Bu), 26.4 (t, C-1), 39.0 (d, C-5), 43.4 (d, C-6), 54.4 (t, C- NCH_2), 55.5 (q, C-7), 103.1 (d, C-4), 116.9 (t, C- AllCH_2), 136.0 (d, C-3), 152.2 (s, C-2), 177.4, 179.5 (s, C-8, C-9).

HRMS: m/z für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, berechnet 389.2260 $[\text{M}]^-$, gefunden 389.2267.

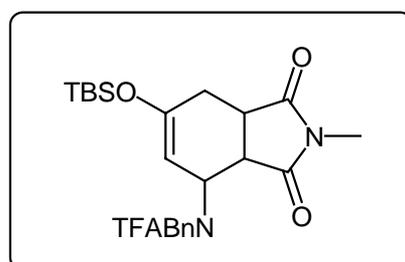
(*E*)-4-(Benzylamino)but-3-en-2-on (187)



Zu einer Lösung von Benzylamin (1.1 mL, 10 mmol) in THF (5 mL) wurde (*E*)-4-Methoxybut-3-en-2-on **186** (1 mL, 10 mmol) gegeben. Es wurde bei RT für 24 h gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 2:1 \rightarrow 1:1 + 2% Et_3N) gereinigt. Das Produkt wurde als bräunliches Öl in einer Ausbeute von 81% (1.42 g, 8.1 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 2.06$ (s, 3 H, 1-H), 4.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H, Bn-H), 5.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 6.70 (dd, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.20-7.45 (m, 5 H, Ar-H), 10.06 (s, 1 H, NH-H).

3a,4,7,7a-Tetrahydro-4-benzyltrifluoracetamido-2-methyl-6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-(2*H*)-isoindole-1,3-dion (189)



TBSOTf (106 μL , 0.46 mmol) wurde in Toluol vorgelegt, Et_3N (80 μL , 0.57 mmol) wurde zugegeben und nach 15 min wurde bei 0°C (*E*)-4-(Benzyltrifluoroacetamido)but-3-en-2-on **185** (0.38 mmol, in 1 ml Benzol) zugetropft. Es wurde bei 0°C für 1 h gerührt und direkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1) gereinigt. Das erhaltene

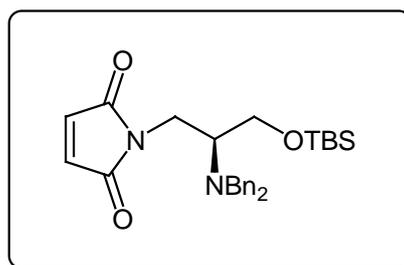
farblose Öl wurde sofort in Toluol vorgelegt und bei -78°C mit N-Methylmaleimid in Toluol versetzt. Die Kühlung wurde entfernt und die Reaktion wurde für 1 h gerührt. Nach Dünnschichtkontrolle wurde auf 100°C geheizt und für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde direkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 8% (14.7 mg, 0.03 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16$ ppm): $\delta_{\text{H}} = -0.23$ (s, 3 H, MeSi-H), -0.20 (s, 3 H, MeSi-H), 0.69 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.68 (dd, $J = 15.9, 4.3$ Hz, 1 H, 1-H), 2.19 (dd, $J = 15.9, 13.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.55 (s, 3 H, 7-H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H, 6-H), 3.07 - 3.15 (m, 1 H, 5-H), 4.58 (td, $J = 13.2, 4.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.91 (dd, $J = 4.0, 2.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.99 (d, $J = 18.7$ Hz, 1 H, Bn-H), 5.12 (d, $J = 18.7$ Hz, 1 H, Bn-H), 6.70 - 6.79 (m, 2 H, Ar-H), 6.90 - 7.02 (m, 3 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -4.9, -4.8$ (q, C-SiMe), 17.9 (s, C-Si-*t*Bu), 24.2 (q, C-7), 25.4 (q, C-Si-*t*Bu), 30.5 (t, C-1), 40.5 (d, C-5), 41.7 (d, C-6), 49.2 (t, C-Bn), 52.2 (d, C-4), 100.2 (d, C-3), 117.2 (q, $J = 288.4$ Hz, C- CF_3CO), $125.7, 127.3, 128.93, 138.4$ (C-Ph), 150.7 (s, C-2), 158.2 (q, $J = 35.3$ Hz, C- CF_3CO), $176.1, 176.4$ (s, C-8, C-9).

HRMS: m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$, berechnet 487.2083 $[\text{M}]^+$, gefunden 497.2076 .

3-[(*S*)-2-Dibenzylamino-3-*tert*-butyl-dimethyl-silanoxypropan]-(*1H*)-pyrrole-2,5-dion (205)



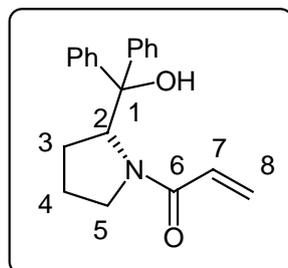
2-Amino-3-*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy-1-hydroxy-propan **203** (200 mg, 0.52 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst. Es wurde mit Maleinimid **203** (66 mg, 0.68 mmol) und Triphenylphosphan (178 mg, 0.68 mmol) versetzt. Bei 0°C wurde DEAD (106 μl , 0.68 mmol) zugegeben und bei RT für 3 h gerührt. Die Reaktion wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 6:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 19% (46.5 mg, 0.1 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.10$ (s, 3 H, MeSi-H), 0.11 (s, 3 H, MeSi-H), 0.95 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 3.13 (o, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.36 (dd, $J = 14.2, 4.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.57 (d, $J = 13.3$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.81-3.94 (m, 3 H, 1-H, 1'-H, 3'-H), 3.90 (d, $J = 13.3$ Hz, 2 H, Bn-H), 6.61 (s, 1 H, 5-H), 7.16-7.34 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -5.6, -5.5$ (q, C-SiMe), 18.1 (s, C-Si-*t*Bu), 25.9 (q, C-Si-*t*Bu), 36.9 (t, C-1), 54.0 (t, C-3), 56.8 (d, C-2), 61.2 (t, C-Bn), 126.8, 128.1, 129.0 (d, C-Ph), 133.8 (d, C-5), 140.1 (s, C-Ph), 170.5 (s, C-4).

HRMS: m/z für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, berechnet 465.2573 $[\text{M}]^+$, gefunden 465.2571.

(*R*)-(+)- α,α -Diphenylpyrrolidinmethanolacrylamid (209)



(*R*)-(+)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol **208** (25 mg, 0.1 mmol) wurde in CH_2Cl_2 vorgelegt und mit Et_3N versetzt. Bei -50°C wurde Acrylsäurechlorid (8 μL , 0.1 mmol) zugegeben und die Kühlung entfernt. Es wurde für 16 h gerührt, mit Petrolether versetzt und direkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 8:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 87% (26.6 mg, 0.087 mmol) erhalten.

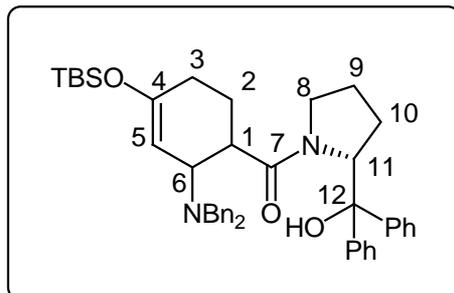
Für (*S*)-(-)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol wurde eine Ausbeute von 91% erhalten und ein Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -239^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$) gemessen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.84-0.97$ (m, 1 H, 4-H), 1.55 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1 H, 4-H), 1.68 (s, 1 H, OH-H), 1.93-2.18 (m, 2 H, 3-H), 3.02 (dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 3.48 (q, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.30 (q, $J = 4.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 8-H), 6.31-6.46 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 7.24-7.45 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 23.1$ (t, C-4), 29.3 (t, C-3), 48.6 (t, C-5), 66.6 (d, C-2), 82.0 (s, C-1), 127.2, 127.2, 127.4, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5 (d, C-Ph), (d, C-7), 128.9 (t, C-8), 143.5, 146.3 (s, C-Ph), 168.4 (s, C-CO).

HRMS: m/z für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, berechnet 308.1651 $[\text{M}]^+$, gefunden 308.1651.

2-*N,N*-Dibenzylamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl][(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon (210)



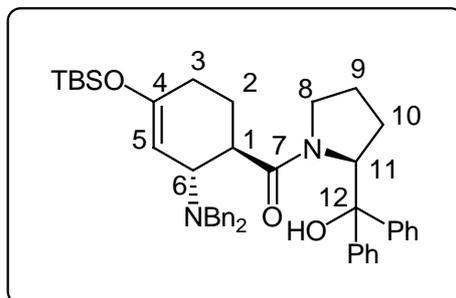
(*R*)-(+)-Diphenylpyrrolidinmethanolacrylamid **209** (27 mg, 0.09 mmol) wurde in Toluol (1 mL) vorgelegt. Es wurde auf -20°C gekühlt, mit 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(*N,N*-dibenzylamino)-1,3-butadien (0.2 mL, 0.1 mmol, in Benzol) versetzt und die Kühlung entfernt. Es wurde bei RT für 24 h gerührt, auf 90°C geheizt und für 10 h gerührt. Es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30% (20.6 mg, 0.03 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.08$ (s, 3 H, MeSi-H), 0.10 (s, 3 H, MeSi-H), 0.91 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.32-1.48 (m, 2 H, 2-H, 9-H), 1.53-1.70 (m, 2 H, 2-H, 9-H), 1.88-2.19 (m, 4 H, 3-H, 10-H), 2.48 (ddd, $J = 11.7, 9.8, 2.3$ Hz, 1 H, 1-H), 2.81 (q, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 3.18 (td, $J = 9.1, 6.0$ Hz, 1 H, 8-H), 3.58 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H, Bn-H), 4.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.72 (s, 1 H, 5-H), 5.24 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.15-7.50 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -5.1, -4.7$ (q, C-SiMe), 18.0 (s, C-Si-*t*Bu), 23.2 (t, C-9), 25.6 (t, C-2), 25.7 (q, C-Si-*t*Bu), 29.4 (t, C-3), 30.0 (t, C-10), 43.3 (d, C-1), 48.3 (t, C-8), 54.5, 54.6 (t, C-Bn), 58.7 (d, C-6), 67.7 (d, C-11), 81.7 (s, C-12), 103.7 (d, C-5), 126.7, 126.8, 127.0, 127.2, 127.3, 127.5, 127.7, 127.8, 2x 127.9, 128.0, 2x 128.2, 128.5, 128.6, 128.9, 129.1 (d, C-Ph), 139.8, 140.0 (s, C-Ph), 143.6, 146.4 (s, C-Ph), 152.0 (s, C-4), 177.2 (s, C-7).

HRMS: m/z für $C_{26}H_{45}NO_6Si$, berechnet 687.3958 $[M]^+$, gefunden 687.3955.

2-*N,N*-Dibenzylamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl[(*R*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon (212)



(*S*)-(-)-Diphenylpyrrolidinmethanolacrylamid **211** (15 mg, 50 μ mol) wurde in Toluol gelöst und mit CaH (5 mg, 0.12 mmol) versetzt. Bei -78°C wurde 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(*N,N*-dibenzylamino)-1,3-butadien **39** (0.3 mL, 0.15 mmol, in Benzol) langsam zugetropft. Es wurde langsam auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Nun wurde auf 70°C erwärmt und für 16 h gerührt. Es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 89% (30.7 mg, 45 μ mol) und einem Diastereomerenverhältnis von 2.3 zu 1 erhalten. Eine weitere säulenchromatographische Reinigung ermöglicht die Trennung der Diastereomere. Die Verwendung von 300 mg Dienophil mit 3 Äquivalenten Dien führte zur Isolierung von 99% Produkt (690 mg, 1.0 mmol, 3:1).

1. Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.09$ (s, 3 H, MeSi-H), 0.10 (s, 3 H, MeSi-H), 0.91 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.31-1.46 (m, 2 H, 2-H, 9-H), 1.54-1.70 (m, 2 H, 2-H, 9-H), 1.87-2.17 (m, 4 H, 3-H, 10-H), 2.48 (ddd, $J = 12.2, 9.5, 2.8$ Hz, 1 H, 1-H), 2.81 (dd, $J = 16.4, 8.2$ Hz, 1 H, 8-H), 3.18 (td, $J = 9.2, 5.9$ Hz, 1 H, 8-H), 3.59 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.72 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H, Bn-H), 4.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 6-H), 4.71 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.25 (dd, $J = 8.9, 5.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.16-7.48 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -5.4, -4.3$ (q, C-SiMe), 18.0 (s, C-Si-*t*Bu), 23.1 (t, C-9), 25.4 (t, C-2), 25.7 (q, C-Si-*t*Bu), 29.4 (t, C-3), 30.0 (t, C-10), 43.3 (d, C-1), 48.4 (t, C-8), 54.5 (t, C-Bn), 58.6 (d, C-6), 67.7, (d, C-11), 81.7 (s, C-12), 103.7 (d, C-5), 126.8, 127.0, 127.2, 127.3, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4 (d, C-Ph), 139.7 (s, C-Ph), 143.5, 146.4 (s, C-Ph), 151.9 (s, C-4), 177.2 (s, C-7).

HRMS: m/z für $C_{44}H_{54}N_2O_3Si$, berechnet 687.3958 $[M]^+$, gefunden 687.3955.

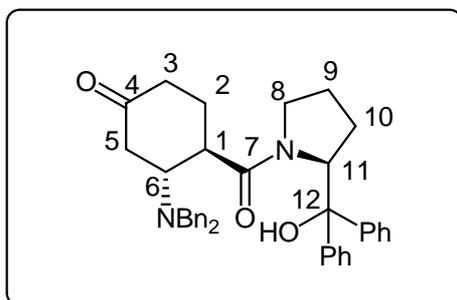
$$[\alpha]_D^{22} = -31.8^\circ \text{ (CHCl}_3, c = 1\text{)}.$$

2. Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.13$ (s, 3 H, MeSi-H), 0.14 (s, 3 H, MeSi-H), 0.66-0.75 (m, 1 H, 9-H), 0.92 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.40-1.47 (m, 1 H, 9-H), 1.65-1.80 (m, 2 H, 2-H), 1.91-2.10 (m, 4 H, 3-H, 10-H), 2.62 (ddd, $J = 11.8, 9.0, 3.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.11 (t,d, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1 H, 8-H), 3.31 (dd, $J = 17.9, 8.0$ Hz, 1 H, 8-H), 3.60 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.69 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H, Bn-H), 4.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 6-H), 4.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.19 (dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1 H, 11-H), 7.19-7.50 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -4.4, -4.2$ (q, C-SiMe), 18.0 (s, C-Si-*t*Bu), 23.0 (t, C-9), 25.7 (q, C-Si-*t*Bu), 25.9 (t, C-2), 29.3 (t, C-3), 29.4 (t, C-10), 42.6 (d, C-1), 48.2 (t, C-8), 54.4 (t, C-Bn), 57.5 (d, C-6), 66.7 (d, C-11), 81.4 (s, C-12), 105.2 (d, C-5), 126.7, 127.0, 127.1, 127.2, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 2x 127.9, 128.0, 2x 128.2, 128.5, 128.6, 128.9, 129.1 (d, C-Ph), 140.0 (s, C-Ph), 144.1, 147.3 (s, C-Ph), 151.7 (s, C-4), 178.1 (s, C-7).

2-*N,N*-Dibenzylamino-cyclohexan-4-on[(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon (213)



2-*N,N*-Dibenzylamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl[(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon **212** (180 mg, 0.26 mmol) wurde in THF (30 mL) gelöst und mit TBAF (100 mg, 0.31 mmol) versetzt. Es wurde bei RT für 2 h gerührt, mit Phosphatpuffer-Lsg. versetzt und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE

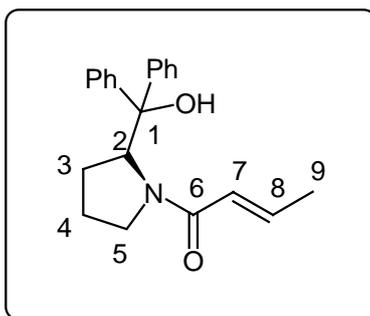
10:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 37% (56 mg, 97 μmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.85\text{-}1.01$ (m, 1 H, 9-H), 1.25-1.37 (m, 1 H, 9-H), 1.52-1.61 (m, 2 H, 2-H), 1.93-2.09 (m, 2 H, 10-H), 2.18 (dd, $J = 24.4, 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 2.33 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H, 3-H), 2.40 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 5-H), 2.57 (ddd, $J = 13.7, 4.4, 1.7$ Hz, 1 H, 5-H), 2.86 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.92 (dd, $J = 15.0, 6.8$ Hz, 1 H, 8-H), 3.25 (td, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1 H, 8-H), 3.53 (d, $J = 14.3$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.65 (td, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1 H, 6-H), 3.80 (d, $J = 14.3$ Hz, 2 H, Bn-H), 5.23-5.33 (m, 1 H, 11-H), 7.18-7.52 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 22.9$ (t, C-9), 25.9 (t, C-2), 30.0 (t, C-10), 39.7 (t, C-3), 40.4 (t, C-5), 44.9 (d, C-1), 48.6 (t, C-8), 54.2 (t, C-Bn), 59.6 (d, C-6), 68.0 (d, C-11), 81.7 (s, C-12), 126.4, 127.0, 127.2, 127.3, 127.7, 127.9, 128.0, 128.2, 2x 128.3, 128.4, 128.7, (d, C-Ph), 138.6 (s, C-Ph), 143.4, 146.2 (s, C-Ph), 175.4 (s, C-7), 208.7 (s, C-4).

HRMS: m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$, berechnet 573.3117 $[\text{M}]^+$, gefunden 573.3115.

***N*-Crotyl-(*S*)-(-)-diphenylpyrrolidinmethanol (214)**



Crotonsäure (83 mg, 0.96 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) vorgelegt, mit DCC (231 mg, 1.21 mmol) versetzt und für 10 min gerührt. (*S*)-(-)-Diphenylpyrrolidinmethanol (200 mg, 0.8 mmol) und DMAP (3 mg) wurden zugegeben und bei RT für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. versetzt und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 20% (61 mg, 0.19 mmol) erhalten.

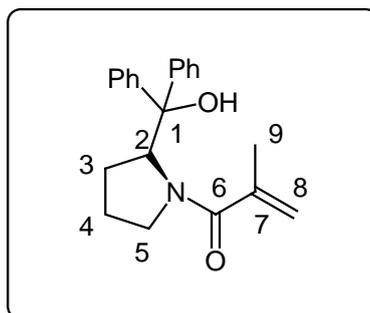
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.73\text{-}0.92$ (m, 1 H, 4-H), 1.46-1.58 (m, 1 H, 4-H), 1.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 9-H), 1.98 (td, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1 H, 3-H), 2.10 (dt, $J = 13.5, 8.6$ Hz, 1 H, 3-H), 2.99 (dd, $J = 14.7, 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 3.45 (q, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.10 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (td, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.09 (s, 1 H, OH-H), 7.21-7.49 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 18.2$ (q, C-9), 23.0 (t, C-4), 29.2 (t, C-3), 48.4 (t, C-5), 66.2 (d, C-2), 82.0 (s, C-1), 122.6 (d, C-7), 2x 127.1, 127.3, 127.7, 127.8, 128.2 (d, C-Ph), 143.0 (d, C-8), 143.6, 146.4 (s, C-Ph), 168.8 (s, C-6).

HRMS: m/z für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, berechnet 385.1892 $[\text{M}+\text{Na}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}]^+$, gefunden 385.1894.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -15.3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

***N*-Methacryl-(*S*)-(-)-diphenylpyrrolidinmethanol (215)**



(*S*)-(-)-Diphenylpyrrolidinmethanol (100 mg, 0.4 mmol) wurde in CH_2Cl_2 vorgelegt, mit Et_3N (110 μL , 81 mg, 0.8 mmol) versetzt. Bei -78°C wurde Methacrylsäurechlorid (50 μL , 54 mg, 0.52 mmol) zugegeben, auf RT erwärmen lassen und für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. versetzt und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 19% (32 mg, 0.1 mmol) erhalten.

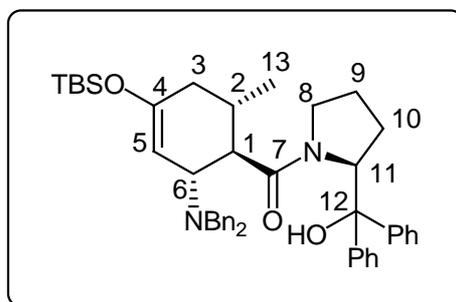
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 1.38\text{-}1.47$ (m, 1 H, 4-H), 1.50-1.60 (m, 1 H, 4-H), 1.81 (s, 3 H, 9-H), 1.88-1.99 (m, 1 H, 3-H), 2.07-2.17 (m, 1 H, 3-H), 2.76 (ddd, $J = 10.8, 8.1, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.46 (ddd, $J = 10.8, 8.1, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.73 (s, 1 H, 8-H), 5.09 (s, 1 H, 8-H), 5.14 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.96 (s, 1 H, OH-H), 7.21-7.55 (m, 10 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 19.3$ (q, C-9), 24.1 (t, C-4), 30.0 (t, C-3), 50.8 (t, C-5), 67.4 (d, C-2), 82.1 (s, C-1), 116.8 (t, C-8), 127.1, 127.2, 127.3, 127.7, 127.8, 128.2 (d, C-Ph), 141.0, 142.7 (s, C-Ph), 145.2 (2, C-7), 173.7 (s, C-6).

HRMS: m/z für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, berechnet 385.1892 $[\text{M}+\text{Na}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}]^+$, gefunden 385.1891.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -209.9^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

2-*N,N*-Dibenzylamino-6-methyl-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl][(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon (216)



N-Crotyl-(*S*)-(-)-diphenylpyrrolidinmethanol **214** (15 mg, 50 μmol) wurde in Toluol gelöst und mit CaH (5 mg, 0.12 mmol) versetzt. Bei RT wurde 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(*N,N*-dibenzylamino)-1,3-butadien **39** (0.2 mL, 0.10 mmol, in Benzol) langsam zugetropft. Es wurde langsam auf 70°C erwärmt und für 72 h gerührt. Es wurde direkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 20% (30.7 mg, 45 μmol) und einem Diastereomerenverhältnis von 3 zu 1 erhalten. Eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung ermöglicht die Abtrennung des 1. Diastereomers.

1. Diastereomer:

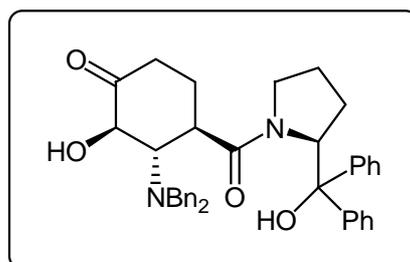
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.13$ (s, 6 H, SiCH_3 -H), 0.93 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ -H), 1.22-1.35 (m, 1 H, 2-H), 1.48-1.64 (m, 1 H, 9-H), 1.76-1.87 (m, 1 H, 10-H), 1.97-2.11 (m, 3 H, 9-H, 3-H), 2.17 (s, 1 H, 13-H), 2.45 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 1-H), 3.04 (td, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1 H, 8-H), 3.53 (d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.76 (d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, Bn-H), 4.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 6-Hz), 4.66 (s, 1 H, 5-H), 5.34 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 1 H, 11-H), 6.87 (s, 1 H, OH-H), 7.19-7.51 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -4.3$ (q, C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$), -4.2 (q, C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{Si}$), 18.0 (s, C-(CH_3) $\underline{\text{C}}\text{Si}$), 19.3 (t, C-9), 22.6 (d, C-2), 25.7 (q, C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $\underline{\text{C}}\text{Si}$), 29.7 (t, C-3), 32.5 (q, C-13), 38.2 (t, C-10), 48.7 (t, C-8), 50.0 (d, C-1), 54.5 (t, C-Bn), 59.7 (d, C-6), 66.9 (d, C-11), 81.4 (s, C-12), 102.3 (d, C-5), 127.0 , 127.1 , 2×127.4 , 127.6 , 127.9 , 128.1 , 128.2 , 128.3 (d, C-Ph), 2×139.1 (s, C-Ph), 143.9 (s, C-Ph), 147.3 (s, C-Ph), 151.6 (s, C-4), 178.1 (s, C-7).

HRMS: m/z für $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, berechnet 701.4138 $[\text{M}]^+$, gefunden 701.4138 .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -33.3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

2-*N,N*-Dibenzylamino-3-hydroxy-cyclohexan-4-on[(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon (220)



$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (327 mg, 1 mmol), K_2CO_3 (137 mg, 1 mmol) und $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (2.6 mg, $30 \mu\text{mol}$) wurden in H_2O (2 mL) vorgelegt und mit *t*-BuOH (2 mL) und 2-*N,N*-Dibenzylamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl[(*S*)-2-hydroxydiphenylmethyl]pyrrolidin-1-yl]methanon **212** (0.3 mL, 0.3 mmol, 1M in Benzol) versetzt. Bei 0°C wurde $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (2.6 mg, $6 \mu\text{mol}$) und Methansulfonamid (28.5 mg, 0.3 mmol) zugegeben und bei 0°C für 24 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Na_2SO_3 (0.5 g, 4 mmol) gestoppt, es wurde 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 19% (3 mg, $5.6 \mu\text{mol}$) erhalten. Bei der Verwendung von $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ anstelle von $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ wurde das gleiche Produkt in ähnlicher Ausbeute erhalten.

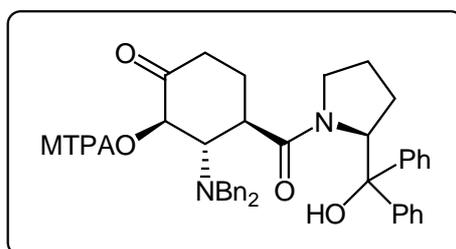
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.85-0.95$ (m, 1 H, 9-H), $1.39-1.46$ (m, 3 H, 2-H, 2-H, 9-H), 1.99 (td, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1 H, 10-H), 2.09 (td, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 1 H,

10-H), 2.22 (td, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 2.47 (ddd, $J = 13.8, 3.6, 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 2.74 (td, $J = 10.8, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.81 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1 H, 8-H), 3.00 (td, $J = 9.1$ Hz, 5.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.40 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 6-H), 3.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, OH-H), 3.92 (s, 4 H, Bn-H), 4.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.22 (dd, 8.5, 6.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.14-7.50 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 23.1$ (t, C-9), 25.6 (t, C-2), 30.2 (t, C-10), 37.0 (t, C-3), 44.6 (d, C-1), 48.3 (t, C-8), 56.4 (t, C-Bn), 67.8 (d, C-11), 68.4 (d, C-6), 77.2 (d, C-5), 81.6 (s, C-12), 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.3, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0 (d, C-Ph), 2 x 139.9 (s, C-NBn), 143.4 (s, C-Ph), 146.2 (s, C-Ph), 174.3 (s, C-7), 208.2 (s, C-4).

HRMS: m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$, berechnet 589.3066 $[\text{M}]^+$, gefunden 589.3053.

2-*N,N*-Dibenzylamino-3-[(*R/S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropasäureester]-cyclohexan-4-on[(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon (221)



2-*N,N*-Dibenzylamino-3-hydroxy-cyclohexan-4-on[(*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl]methanon **220** (3.3 mg, 5.6 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (100 μL) gelöst und mit DMAP (7 mg, 56 μmol) versetzt. Bei 0°C wurde mit (*R*)/(*S*)-2-Methoxy-3,3,3-trifluoro-2-phenylpropansäurechlorid (2 μL , 11 μmol) versetzt und bei RT für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer-Lsg. gestoppt und die wässrige Phase wurde 3 mal mit Et_2O extrahiert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten. Die Ausbeute beträgt bei Verwendung von (*S*)-MTPA-Chlorid ca. 30% und bei Verwendung von (*R*)-MTPA-Chlorid ca. 70%.

(R)-MTPA-Ester:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.85\text{-}0.95$ (m, 1 H, 9-H), 1.39-1.46 (m, 3 H, 2-H, 2-H, 9-H), 1.99 (td, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1 H, 10-H), 2.09 (td, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 1 H, 10-H), 2.22 (td, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 2.47 (ddd, $J = 13.8, 3.6, 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 2.69 (td, $J = 10.8, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.81 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1 H, 8-H), 3.00 (td, $J = 9.1$ Hz, 5.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.72 (s, 4 H, Bn-H), 3.71 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 6-H), 5.22 (dd, 8.5, 6.0 Hz, 1 H, 11-H), 5.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.14-7.50 (m, 20 H, Ph-H).

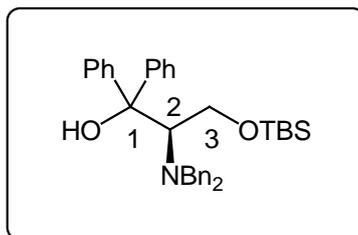
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 23.1$ (t, C-9), 25.6 (t, C-2), 30.2 (t, C-10), 38.02 (t, C-3), 45.41 (d, C-1), 48.3 (t, C-8), 56.4 (t, C-Bn), 64.20 (d, C-6), 67.8 (d, C-11), 79.69 (d, C-5), 81.6 (s, C-12), 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.3, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0 (d, C-Ph), 2 x 139.9 (s, C-NBn), 143.4 (s, C-Ph), 146.2 (s, C-Ph), 174.3 (s, C-7), 200.16 (s, C-4).

HRMS: m/z für $\text{C}_{48}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$, berechnet 805.3464 $[\text{M}]^+$, gefunden 805.3481.

(S)-MTPA-Ester:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.85\text{-}0.95$ (m, 1 H, 9-H), 1.39-1.46 (m, 3 H, 2-H, 2-H, 9-H), 1.99 (td, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1 H, 10-H), 2.09 (td, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 1 H, 10-H), 2.22 (td, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 2.47 (ddd, $J = 13.8, 3.6, 3.2$ Hz, 1 H, 3-H), 2.75 (td, $J = 10.8, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.81 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1 H, 8-H), 3.00 (td, $J = 9.1$ Hz, 5.3 Hz, 1 H, 8-H), 3.72 (s, 4 H, Bn-H), 3.88 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 6-H), 5.22 (dd, 8.5, 6.0 Hz, 1 H, 11-H), 5.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.14-7.50 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 23.1$ (t, C-9), 25.6 (t, C-2), 30.2 (t, C-10), 37.92 (t, C-3), 45.43 (d, C-1), 48.3 (t, C-8), 56.4 (t, C-Bn), 64.77 (d, C-6), 67.8 (d, C-11), 79.55 (d, C-5), 81.6 (s, C-12), 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.3, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0 (d, C-Ph), 2 x 139.9 (s, C-NBn), 143.4 (s, C-Ph), 146.2 (s, C-Ph), 174.3 (s, C-7), 200.00 (s, C-4).

(R)-2-N,N-dibenzylamino-1,1-diphenyl-3-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-1-propanol (227)

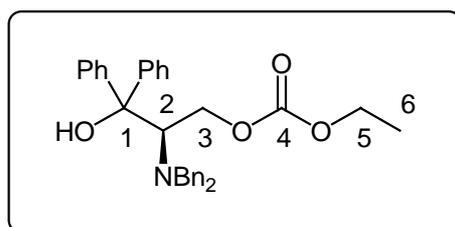
(R)-2-N,N-Dibenzylamino-3-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)propansäure **226** (2 g, 4.8 mmol) wurde in THF (20 mL) gelöst und mit frisch aus PhBr (2.1 mL, 19.3 mmol), Mg (940 mg, 39 mmol) in THF (20 mL) hergestelltem PhMgBr versetzt. Die Reaktion wurde bei RT für 4 h gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und es wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 -> 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 86% (2.22 g, 4.13 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = -0.03 (s, 3 H, SiCH₃-H), -0.08 (s, 3 H, SiCH₃-H), 0.94 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃-H), 3.62 (d, *J* = 13.3 Hz, 2 H, Bn-H), 3.76 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.97 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 2 H, Bn-H), 4.25 (dd, *J* = 10.9, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.58 (s, 1 H, OH-H), 7.06-7.11 (m, 4 H, Ph-H), 7.17-7.30 (m, 16 H, Ph-H), 7.43-7.48 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_C = -5.9 (q, C-CH₃Si), -5.7 (q, C-CH₃Si), 18.0 (s, C-(CH₃)₃CSi), 25.8 (q, C-(CH₃)₃CSi), 56.3 (t, C-Bn), 60.9 (t, C-3), 62.9 (d, C-2), 80.6 (s, C-1), 2x 126.2, 126.6, 127.2, 127.6, 127.9, 128.1, 128.7, 129.3 (d, C-Ph), 2x 139.8 (s, C-Ph), 145.7 (s, C-Ph), 146.7 (s, C-Ph).

HRMS: *m/z* für C₃₅H₄₃N₁O₂Si, berechnet 538.3141 [M]⁺, gefunden 538.3140.

[α]_D²² = -17.8° (CHCl₃, c = 1).

(R)-2-N,N-Dibenzylamino-1,1-diphenyl-3-ethylcarbonat-1-propanol (228)

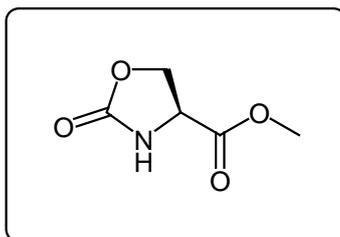
(R)-2-N,N-dibenzylamino-1,1-diphenyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-propanol **227** (200 mg, 0.37 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und mit TBAF (152 mg, 0.48 mmol) versetzt. Es wurde bei RT für 4 h gerührt, mit Phosphatpuffer-Lsg. versetzt, 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Es wurde mit Toluol lyophilisiert, in CH₂Cl₂ gelöst, mit NEt₃ (200 µL, 1.4 mmol) versetzt und Ethylchloroformiat (46 µL, 0.48 mmol) zugegeben. Es wurde bei RT für 16 h gerührt, mit H₂O versetzt und 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 -> 2:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 30% (55 mg, 110 µmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H, 6-H), 3.60 (d, *J* = 13.0 Hz, 2 H, Bn-H), 3.75 (d, *J* = 13.0 Hz, 2 H, Bn-H), 4.19 (dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 4.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.98 (s, 1 H, OH-H), 7.10-7.54 (m, 20 H, Ph-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_C = 14.3 (q, C-6), 55.8 (t, C-Bn), 62.7 (d, C-2), 64.3 (t, C-5), 66.1 (t, C-3), 77.8 (s, C-1), 126.8, 2x 126.9, 127.1, 127.3, 127.4, 127.9, 2x 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 129.4, 129.5 (d, C-Ph), 2x 138.7 (s, C-Ph), 144.1, 145.1 (s, C-Ph), 155.0 (s, C-4).

HRMS: *m/z* für C₃₂H₃₃N₁O₄, berechnet 496.2488 [M]⁺, gefunden 496.2490.

[α]_D²² = +3.5° (CHCl₃, c = 1).

(S)-Methyl-2-oxazolidinon-4-carboxylat (231)

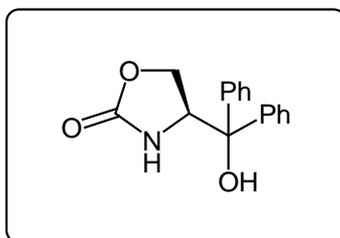
L-Serinmethylester hydrochlorid **230** (100 mg, 0.64 mmol) wurde in CH₂Cl₂ suspendiert, mit Et₃N (266 μL, 1.92 mmol) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde mit Triphosgen (76 mg, 0.256 mmol) versetzt und 2 h gerührt. Die Kühlung wurde entfernt und es wurde für weitere 48 h gerührt, durch Kieselgel (Laufmittel PE/EE 1:1) filtriert und das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 62% (58 mg, 0.40 mmol) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 3.78 (s, 3 H, Me-H), 4.42 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.48 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.58 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.65 (s, 1 H, NH-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.00 ppm): δ_C = 53.0 (q, C-Me), 53.7 (d, C-4), 66.7 (t, C-5), 159.1 (s, C-CO₂N), 170.6 (s, C-CO₂Me).

[α]_D²² = +3.7° (CHCl₃, c = 1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^[120]

(S)-4-(Hydroxydiphenylmethyl)oxazolidin-2-on (232)

(S)-Methyl-2-oxazolidinon-4-carboxylat **231** (58 mg, 0.40 mmol) wurde in THF (3 mL) vorgelegt und bei RT mit frisch hergestelltem PhMgBr (2 mmol) in THF (3 mL) versetzt. Es wurde bei RT für 3 h gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lsg. versetzt und 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 4:1 -> 1:1) gereinigt. Das

Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 60% (64 mg, 0.24 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.30$ (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.11 (dd, $J = 8.2, 6.1$ Hz, 1 H, 4-H), 7.18-7.37 (m, 6 H, Ph-H), 7.42-7.47 (m, 2 H, Ph-H), 7.50-7.54 (m, 2 H, Ph-H).

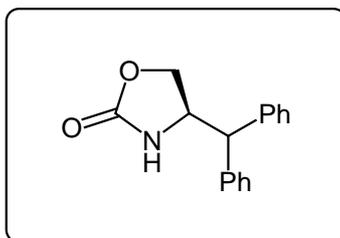
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 59.9$ (d, C-4), 67.5 (t, C-5), 79.0 (s, C- CPh_2OH), 127.2, 127.3, 127.5, 128.3, 128.4, 128.9, 129.4, 129.4 (d, C-Ph), 145.2, 146.0 (s, C-Ph), 162.7 (s, C-2).

HRMS: m/z für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_3$, berechnet 268.0974 $[\text{M}]^+$, gefunden 268.0974.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^[113]

(S)-4-(Diphenylmethyl)oxazolidin-2-on (233)



(S)-4-(Hydroxydiphenylmethyl)oxazolidin-2-on **232** (100 mg, 0.37 mmol) wurde in frisch destilliertem NH_3 (10 mL) bei -78°C gelöst. Natrium (26 mg, 1.11 mmol) wurde zugegeben und die tiefblaue Lösung bei -78°C für 10 min gerührt. Die Reaktion wurde mit NH_4Cl (120 mg, 2.22 mmol) gestoppt und mit ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff quantitativ (95 mg, 0.37 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.00$ (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, $\text{HCPH}_2\text{-H}$), 4.13 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.63 (ddd, $J = 10.5, 8.0, 5.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.04 (s, 1 H, NH-H), 7.12-7.40 (m, 10 H, Ph-H).

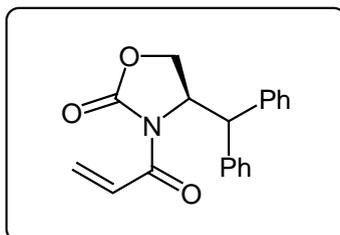
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 55.8$ (d, C-6), 56.8 (d, C-4), 69.1 (t, C-5), 127.5, 127.6, 2 x 127.8, 129.1, 129.2, 139.4, 140.5 (d, C-Ph), 2 x 158.6 (s, C-Ph), 158.7 (s, C-2).

HRMS: m/z für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_2$, berechnet 254.1181 $[\text{M}]^+$, gefunden 254.1183.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +45.7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^[113]

(S)-3-Acryl-4-(diphenylmethyl)oxazolidin-2-on (234)



(S)-4-(Diphenylmethyl)oxazolidin-2-on **233** (50 mg, 0.20 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst. Es wurde NaH (9 mg, 0.22 mmol) zugegeben und nach 15 min mit Acrylsäurechlorid (18 mg, 0.20 mmol) versetzt. Es wurde bei RT für 4 h gerührt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt, 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 61% (37 mg, 0.12 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.43$ (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.47 (dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, $\text{HCPH}_2\text{-H}$), 5.38 (ddd, $J = 8.0, 5.4, 3.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.87 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-H}$), 6.49 (dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-H}$), 7.08-7.36 (m, 10 H, Ph-H), 7.42 (dd, $J = 16.9, 10.5$ Hz, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH-H}$).

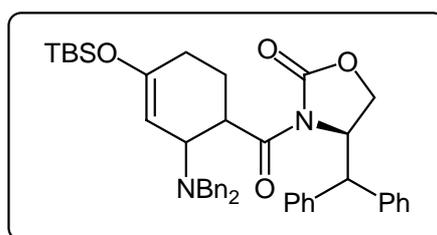
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 50.7$ (d, C-6), 56.4 (d, C-4), 65.0 (t, C-5), 127.1, 127.3, 127.9, 128.3, 128.7, 128.9, 129.3 (d, C-Ph), (d, C- $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 131.8 (t, C- $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 138.0, 139.5 (s, C-Ph), 153.2 (s, C-2), 164.7 (s, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-C}$).

HRMS: m/z für $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_3$, berechnet 371.1372 $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_3\text{N}+\text{Na}]^+$, gefunden 371.1380.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -69.2^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.5$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^[113]

2-*N,N*-Dibenzylamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl][(S)-4-(diphenylmethyl)oxazolidin-2-on]methanon (235)



(*S*)-3-Acryl-4-(diphenylmethyl)oxazolidin-2-on **234** (77 mg, 0.25 mmol) wurde in Toluol (1 mL) gelöst und mit CaH (10 mg, 0.25 mmol) versetzt. Bei -78°C wurde 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(*N,N*-Dibenzylamino)-1,3-butadien **39** (0.5 mL, 0.25 mmol, in Benzol) langsam zugetropft. Es wurde langsam auf 70°C erwärmt, für 24 h gerührt und direkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel PE/EE 20:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 49% (84 mg, 0.12 mmol) und einem Diastereomerenverhältnis von 3 zu 1 erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 0.11$ (s, 3 H, MeSi-H), 0.12 (s, 3 H, MeSi-H), 0.92 (s, 9 H, Si-*t*Bu-H), 1.48 (td, $J = 12.0, 5.3$ Hz, 1 H, 2-H), 1.62-1.70 (m, 1 H, 2-H), 1.90 (dd, $J = 17.1, 5.1$ Hz, 1 H, 3-H), 2.12-2.31 (m, 1 H, 3-H), 3.52 (d, $J = 14.3$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.70 (d, $J = 14.3$ Hz, 2 H, Bn-H), 3.75 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1 H, 1-H), 4.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.40 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1 H, 10-H), 4.75-4.82 (m, 2 H, 5-H, 12-H), 5.25 (ddd, $J = 8.6, 5.7, 2.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.05-7.39 (m, 20 H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.00$ ppm): $\delta_{\text{C}} = -4.5, -4.2$ (q, C-SiMe), 18.0 (s, C-Si-*t*Bu), 25.5 (t, C-2), 25.7 (q, C-Si-*t*Bu), 29.3 (t, C-3), 42.0 (d, C-1), 54.5 (t, C-Bn), 56.6 (d, C-11), 58.5 (d, C-6), 64.8 (t, C-10), 77.2 (s, C-12), 103.0 (d, C-5), 126.8, 127.0, 127.2, 127.3, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4 (d, C-Ph), 138.0, 139.8, 140.2 (s, C-Ph), 152.5 (s, C-8), 153.6 (s, C-4), 174.6 (s, C-7).

HRMS: m/z für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$, berechnet 687.3618 $[\text{M}]^+$, gefunden 687.3631.

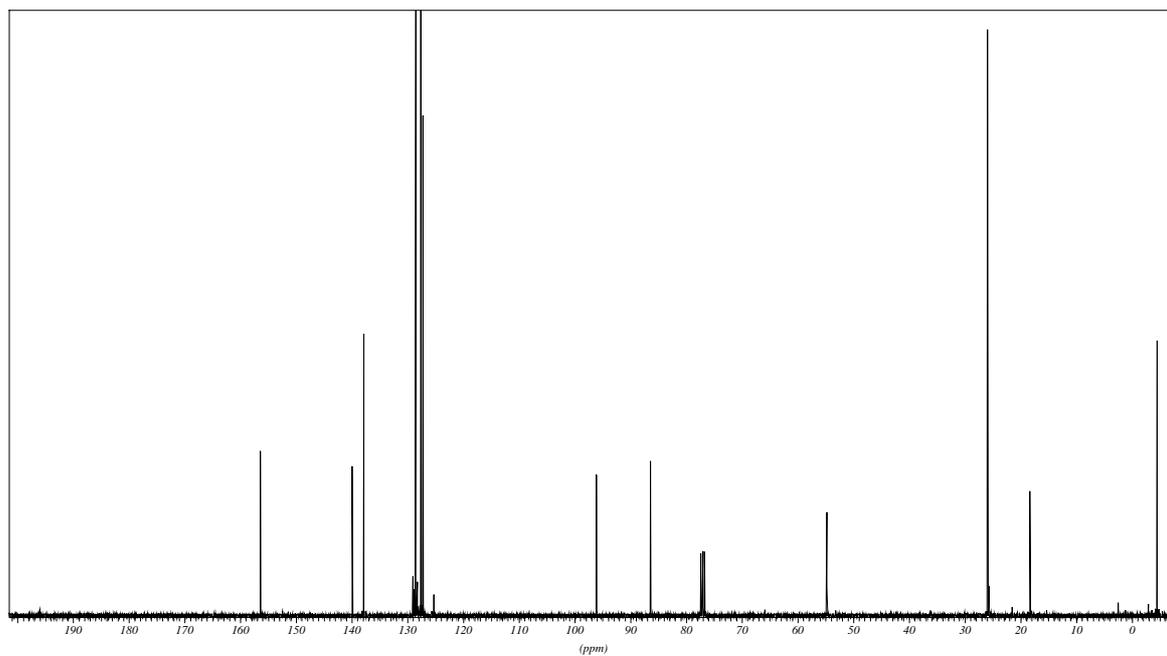
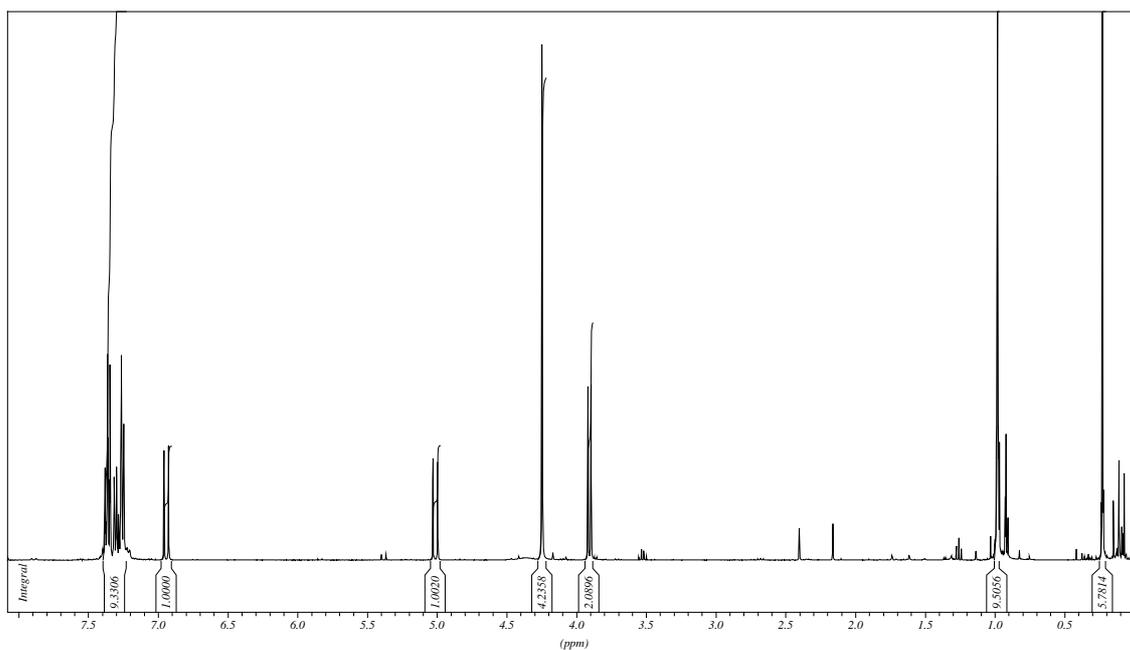
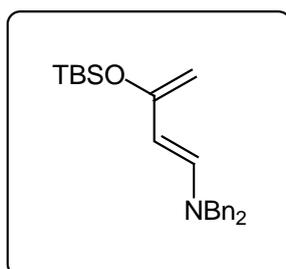
7. Referenzen

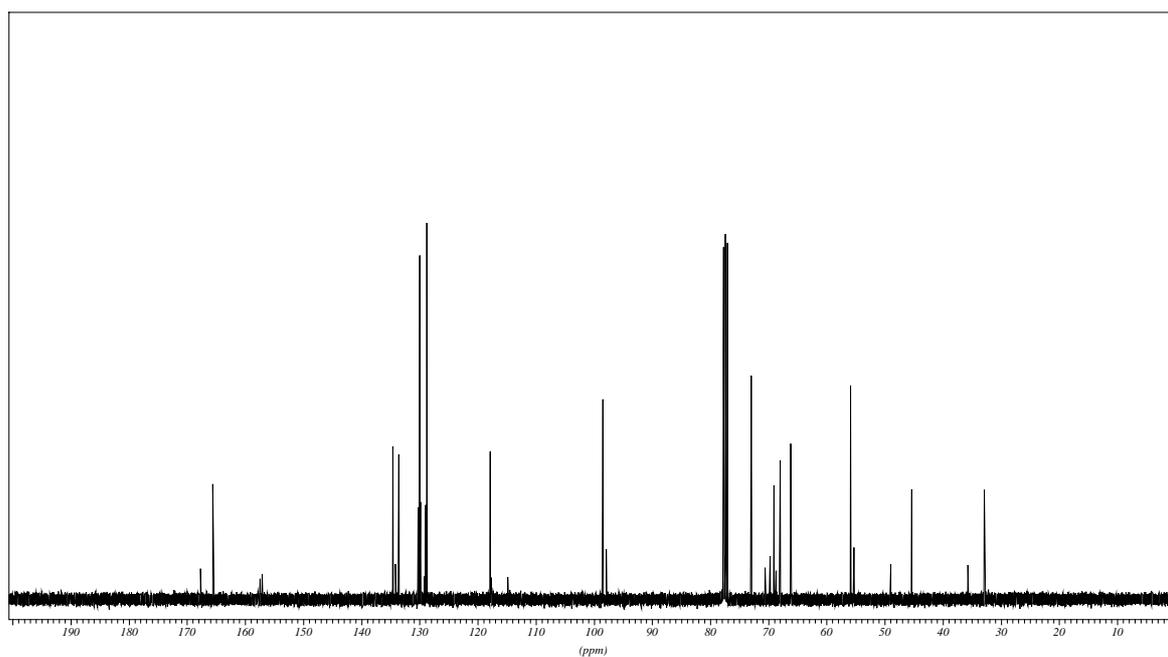
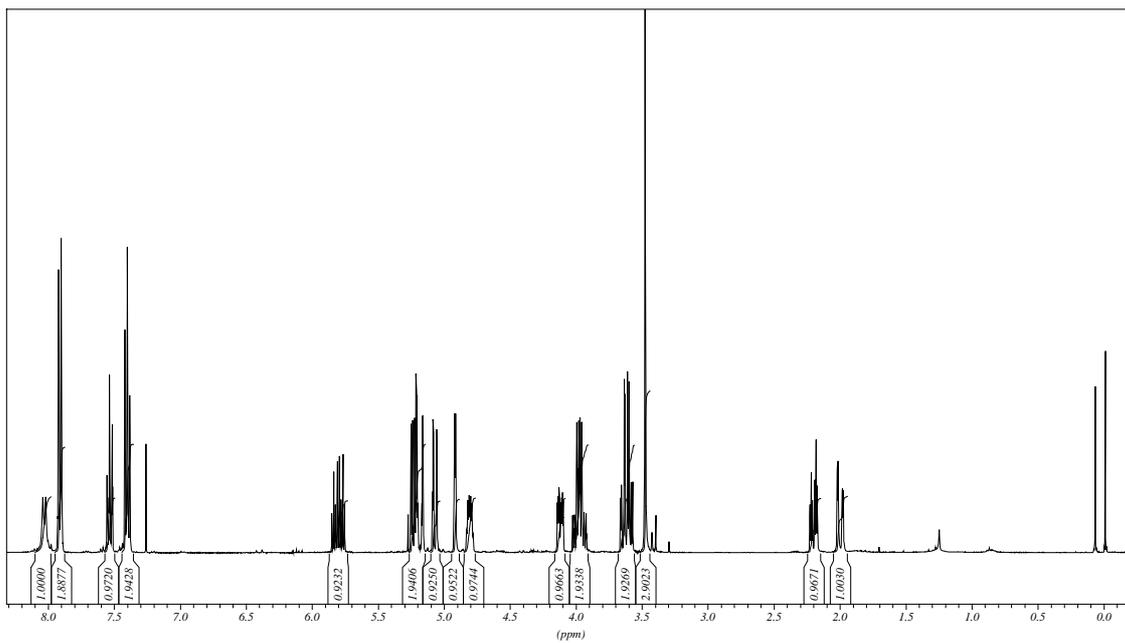
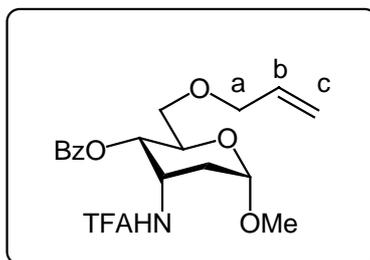
- ¹ G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie: Eine Einführung* **1992**, 2. Auflage, Springer-Verlag: Berlin.
- ² H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. André, J. Jiménez-Barbero, H. Rüdiger, *ChemBioChem*. **2004**, *5*, 740-764.
- ³ U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika* **1992**, Spektrum Akademischer Verlag.
- ⁴ H. Wang, Y. Tor, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 117-120.
- ⁵ K. Michael, Y. Tor, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2091-2098.
- ⁶ E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen* **1997**, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart.
- ⁷ W. Farten, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* **1998**, 7. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, 708-713.
- ⁸ P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products* **1998**, Wiley-VCH Verlag, 440-447.
- ⁹ H.-Y. Mei, A. A. Galan, N. S. Halim, D. P. Mack, D. W. Moreland, K. B. Sanders, H. N. Truong, A. W. Czarnik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2755-2760.
- ¹⁰ S. Wang, P. W. Huber, M. Cui, A. W. Czarnik, H.-Y. Mei, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 5549-5557.
- ¹¹ B. Davis, M. Afshar, G. Varani, A. I. H. Murchie, J. Karn, G. Lentzen, M. Drysdale, J. Bower, A. J. Potter, I. D. Starkey, T. Swarbrick, F. Aboul-ela, *J. Mol. Biol.* **2004**, *336*, 343-356.
- ¹² T. M. Rana *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 34314-34319.
- ¹³ V. Hildebrand, B. Wöhr, K. J. Metzner, *Retrovirus Bulletin* **2003**, *2*, 1-8.
- ¹⁴ N. W. Luedtke, T. J. Baker, M. Goodman, Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12035-12036.
- ¹⁵ Q. Chen, R. H. Shafer, I. D. Kuntz, *Biochemistry* **1997**, *36*, 11402-11407.
- ¹⁶ C.-H. Wong *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5230-5231.
- ¹⁷ X. Liu, J. R. Thomas, P. J. Hergenrother, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9196-9197.
- ¹⁸ A. Kirschning, G.-W. Chen, J. Jaunzems, M. Jesberger, M. Kalesse, M. Lindner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3505-3521.
- ¹⁹ D. Raganathan, V. M. Sánchez-Pedregal, J. Junker, J. Jaunzems, K. Michaelis, M. Kalesse, A. Kirschning, T. Carlomagno, *Nucl. Acid Res.* **2006**, *34*, 3599-3608.
- ²⁰ P. M. Colman, *Protein Sci.* **1994**, *3*, 1687.
- ²¹ A. K. J. Chong, M. S. Pegg, M. von Itzstein, *Biochem. Int.* **1991**, *24*, 165.
- ²² M. von Itzenstein, W. Y. Wu, G. P. Kok, M. S. Pegg, J. C. Dyasen, B. Jin, T. V. Phan, M. L. Smythe, H. F. White, S. W. Oliver, P. M. Colman, J. N. Varghese, D. M. Ryan, J. M. Woods, R. C. Bethell, V. J. Hotham, J. M. Cameron, C. R. Penn, *Nature (London)* **1993**, *363*, 418.
- ²³ C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminthan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, G. W. Laver, R. C. Stevens *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681-690.
- ²⁴ H.-J. Mair (Hoffmann-La Roche A.G.), EP 1112999-A2, (priority date: 3. 12. 1999).
- ²⁵ M. Karpf, R. Trussardi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2044-2051.
- ²⁶ O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- ²⁷ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251.
- ²⁸ K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- ²⁹ H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1007-1019.
- ³⁰ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin **2003**, 648 f.
- ³¹ S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5252-5253.
- ³² S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9562-9573.
- ³³ S. A. Kozmin, J. M. Janey, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3039-3052.
- ³⁴ L. E. Overman, R. L. Freerks, C. B. Petty, L. A. Clizbe, R. K. Ono, G. F. Taylor, P. J. Jessup, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2816-2822.
- ³⁵ R. Sustmann, M. Rogge, U. Nüchter, H. Bandmann, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1647-1656.
- ³⁶ D. Enders, O. Meyer, *Liebigs Ann.* **1996**, 1023-1035.

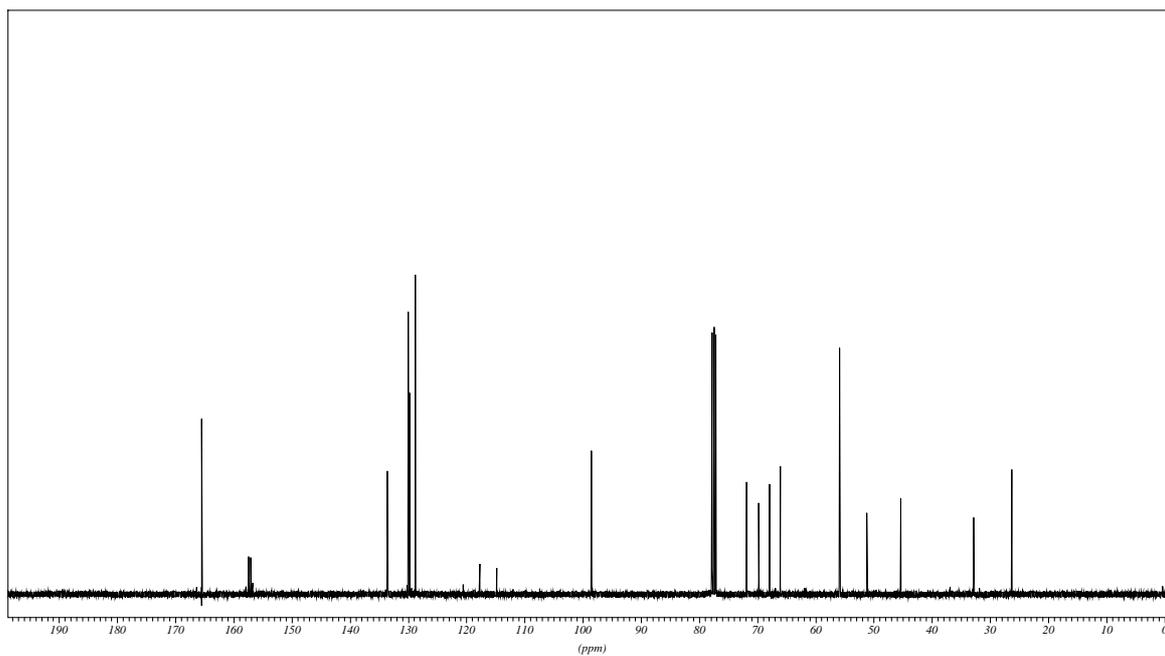
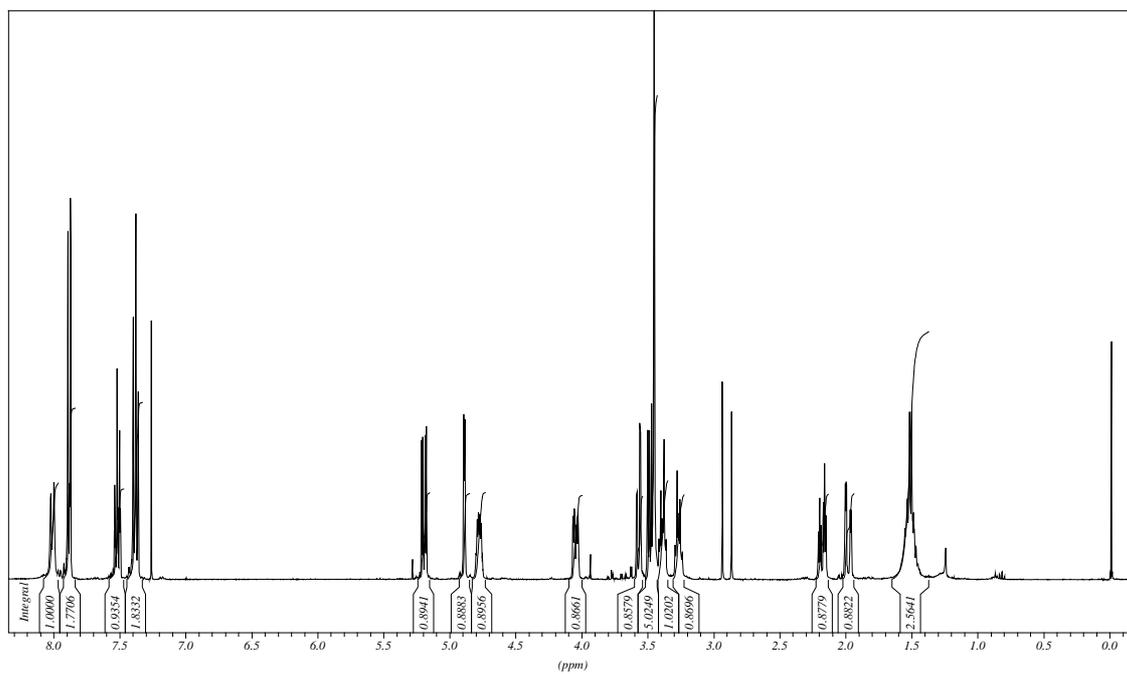
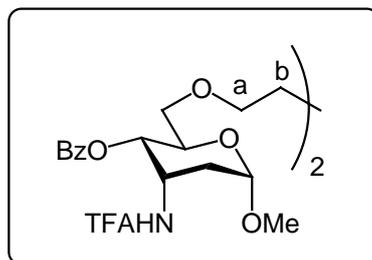
- ³⁷ J. L. Renaud, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5015-5018.
- ³⁸ P. P. Seth, D. Chen, J. Wang, X. Gao, N. I. Totah, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10185-10195.
- ³⁹ R. Paczkowski, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2000**, *25*, 3967-3969.
- ⁴⁰ A. Gagnon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1581-1584.
- ⁴¹ S. Rajaram, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2005**, *24*, 5473-5475.
- ⁴² B. Oelze, A. Kirschning, bisher unveröffentlichte Ergebnisse.
- ⁴³ R. G. Pritchard, R. J. Stoodley, W.-H. Yuen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 162-171.
- ⁴⁴ R. C. Gupta, P. A. Harland, R. J. Stoodley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4657-4659.
- ⁴⁵ Thomas Jöge, *Diplomarbeit*, **2004**, Universität Hannover, Synthesen von oligoaminierten Neoglycosiden.
- ⁴⁶ D. Horton, W. Weckerle, *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 227-240.
- ⁴⁷ S. Hanessian, *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 86-88.
- ⁴⁸ S. Hanessian, N. R. Plessas, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1035-1058.
- ⁴⁹ S. Castillon, A. Dessinges, R. Faghiih, G. Lukacs, A. Olesker, T. T. Thang, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4913-4917.
- ⁵⁰ Y. C. Xu, E. Lebeau, C. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6207-6210.
- ⁵¹ H. G. Aurich, F. Biesecker, M. Boutahar, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2329-2334.
- ⁵² E. J. Stoner *et al.*, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8847-8852.
- ⁵³ G.-W. Chen, *Dissertation*, **2000**, Universität Clausthal.
- ⁵⁴ S. Mangaleswaran, N. P. Argade, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, *15*, 1764-1766.
- ⁵⁵ P. H. Seeberger, T. Kanemitsu, *Org. Lett.* **2003**, *24*, 4541-4544.
- ⁵⁶ B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.
- ⁵⁷ H. Kotsuki, T. Ohishi, T. Araki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2129-21332.
- ⁵⁸ J. A. Motorina, F. Parly, D. S. Grierson, *Synlett*, **1996**, 389-391.
- ⁵⁹ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, *7*, 1989-1993.
- ⁶⁰ I. Dhimitruka, J. SantaLucia, *Org. Lett.*, **2005**, *8*, 47-50.
- ⁶¹ A. Kirschning G.-W. Chen, *Synthesis*, **2000**, 1133-1137.
- ⁶² A. Kirschning, P. Bergon, J. J. Wang, S. Breazeale, H. G. Floß, *Carbohydr. Res.* **1994**, *256*, 245-256.
- ⁶³ E.-F. Fuchs, D. Horton, W. Weckerle, B. Winter, **1979**, *32*, 223-238.
- ⁶⁴ M. Vaultier, N. Knouzie, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764.
- ⁶⁵ W. S. Mungall, G. L. Greene, G. A. Heavner, R. L. Letsinger, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1659-1662.
- ⁶⁶ G. R. Perdomo, J. J. Krepinsky, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5595-5598.
- ⁶⁷ O. T. Schmidt, T. Auer, H. Schmadel, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 556-557.
- ⁶⁸ K. Tatani, S. Shuto, Y. Ueno, A. Matsuda, *Nucleic Acids Res.* **1998**, *39*, 5065-5068.
- ⁶⁹ A. V. Demchenko, *Synlett*, **2003**, 1225-1240.
- ⁷⁰ R. D. Marwood, A. M. Riley, D. J. Jenkins, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1935-1947.
- ⁷¹ J. J. Kripinski, G. R. Perdomo, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5595-5598.
- ⁷² H. Schene, H. Waldmann, *Chem. Commun.*, **1998**, 2759-2760.
- ⁷³ T. Ren, D. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7621-7625.
- ⁷⁴ P. Bröcker, *Dissertation*, **2006**, Universität Hannover.
- ⁷⁵ L. Z. Xu *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3689-3694.
- ⁷⁶ B. Oelze, *Dissertation*, **2006**, Universität Hannover.
- ⁷⁷ D. Seebach *et al.*, *Synth. Commun.*, **1982**, 138-141.
- ⁷⁸ N. Asao, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, *13*, 4173-4180.
- ⁷⁹ N. Asao, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1990**, 4563-4572.
- ⁸⁰ S. M. Christensen, H. F. Hansen, T. Koch, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2004**, 777-780.
- ⁸¹ P. R. Sleath, A. L. Handlon, N. J. Oppenheimer, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3608-3613.
- ⁸² W. A. Greenberg, E. S. Priestley, P.S. Sears, P. B. Alper, C. Rosenbohm, M. Hendrix, S. C. Hung, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6527-6541.
- ⁸³ B. Elchert, J. Li, J. Wang, Y. Hui, R. Rai, R. Ptak, P. Ward, J. Y. Takemoto, M. Bensaci, C.-W. T. Chang *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1513-1523.
- ⁸⁴ T.-H. Yan, C.-T. Chien, C.-C. Tsai, K.-W. Lin, Y.-H. Wu, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4965-4967.

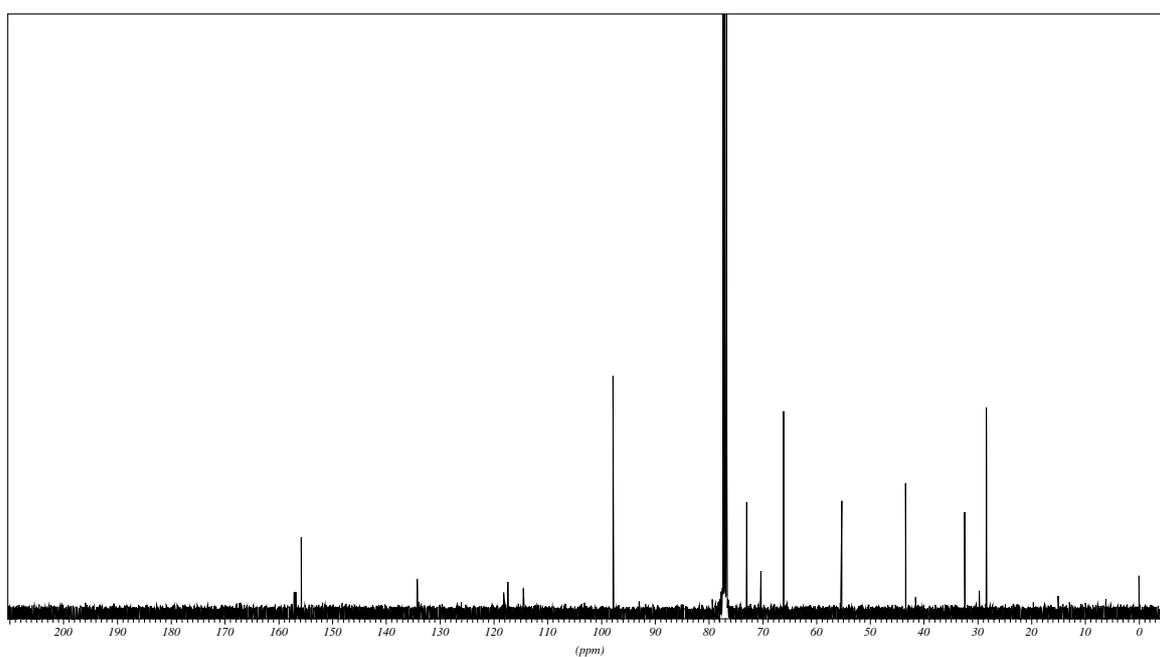
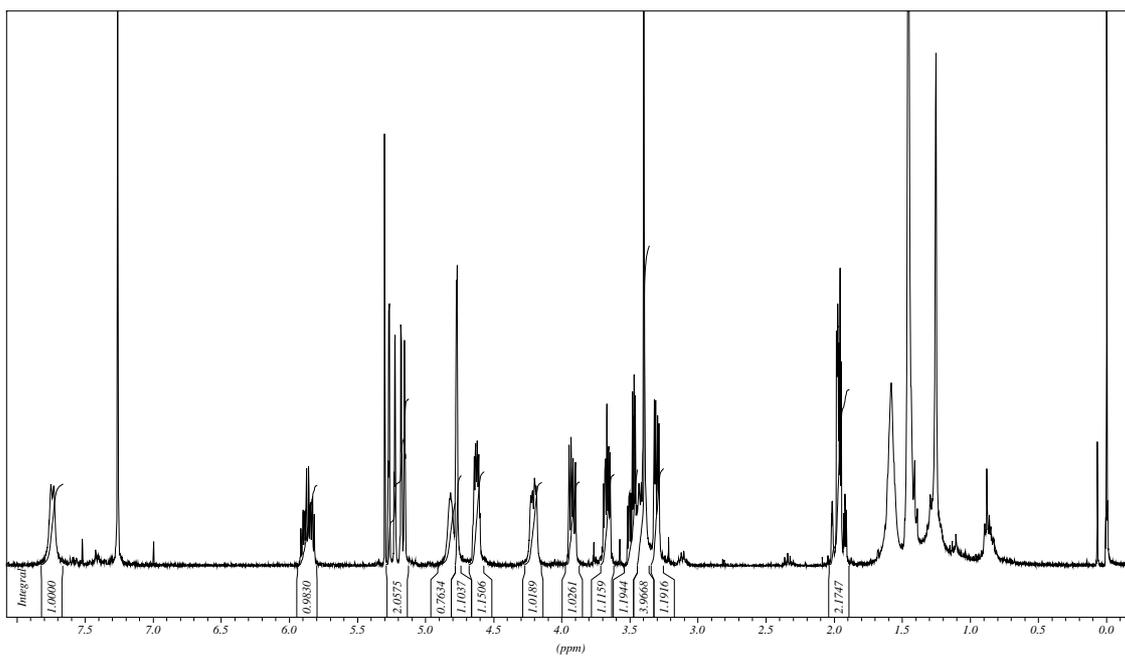
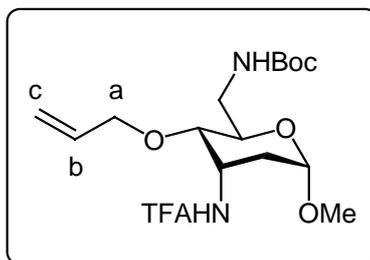
-
- ⁸⁵ L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2386-2387.
- ⁸⁶ J. Yuan, K. Lindner, H. Frauenrath, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5457-6567.
- ⁸⁷ K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1565-1566.
- ⁸⁸ Bernardelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9021-9032.
- ⁸⁹ A. Padwa, S. K. Bur, H. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6833-6841.
- ⁹⁰ F. De Sarlo, L. Fabrini, G. Renzi, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2989-2994.
- ⁹¹ B. Oelze, *Dissertation*, **2006**, Universität Hannover, S. 116-118.
- ⁹² V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4628-4641.
- ⁹³ J. W. Blowers *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1987**, 2079-2090.
- ⁹⁴ B. S. Lucas, L. M. Luther, S. D. Burke, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3757-3760.
- ⁹⁵ M. Node, K. Nishide, H. Imazato *et al.*, *Chem. Commun.*, **1996**, *22*, 2559-2560.
- ⁹⁶ G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, A. Laurenti, M. Mella, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3816-3824.
- ⁹⁷ B. Gao, Z. Fu, Z. Yu, L. Yu, Y. Huang, X. Feng, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5822-5830.
- ⁹⁸ G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, A. Laurenti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3057-3062.
- ⁹⁹ T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 999-1010.
- ¹⁰⁰ G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79-87.
- ¹⁰¹ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244.
- ¹⁰² C. Kühn, G. Lindberg, A. Gogoll, A. Hallberg, B. Schmidt, *Tetrahedron* **1977**, *37*, 12497-12504.
- ¹⁰³ Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662-9663.
- ¹⁰⁴ L. R. Domingo, J. Andrés, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8662-8668.
- ¹⁰⁵ L. Barriault, J. D. O. Thomas, R. Clément, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2317-2323.
- ¹⁰⁶ M. Periasamy, J. V. Bhaskar Kanth, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127-5132.
- ¹⁰⁷ A. G. Myers, B. H. Yang, D. J. Kopecky, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3623-3626.
- ¹⁰⁸ A. B. Charette, P. Chua, *Synlett*, **1998**, 163-165.
- ¹⁰⁹ K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- ¹¹⁰ J. M. Seco, E. Quinoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
- ¹¹¹ J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335.
- ¹¹² C. Gaulon, R. Dhal, T. Chapin, V. Maisonneuve, G. Dujardin, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4192-4202.
- ¹¹³ M. P. Sibi, P. K. Deshpande, A. J. La Loggia, J. W. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8961-8964.
- ¹¹⁴ E. F. Fuchs, D. Horton, W. Weckerle, B. Winter, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 223-238.
- ¹¹⁵ L. Begum, J. M. Box, M. B. G. Drew, L. M. Harwood, J. L. Humphreys, D. J. Lowes, G. A. Morris, P. M. Redon, F. M. Walker, R. C. Whitehead, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4827-4841.
- ¹¹⁶ W. A. Greenberg, E. S. Priestley, P.S. Sears, P. B. Alper, C. Rosenbohm, M. Hendrix, S. C. Hung, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6527-6541.
- ¹¹⁷ S. Doerner, B. Westermann, *Chem. Commun.* **2005**, *22*, 2852-2854.
- ¹¹⁸ H.-P. Wessel, T. Iversen, D. Bundle, *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 5-22.
- ¹¹⁹ W. R. Kobertz, C. R. Bertozzi, M. D. Bednarski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1894-1897.
- ¹²⁰ M. P. Sibi, P. A. Renhowe, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7407-7410.

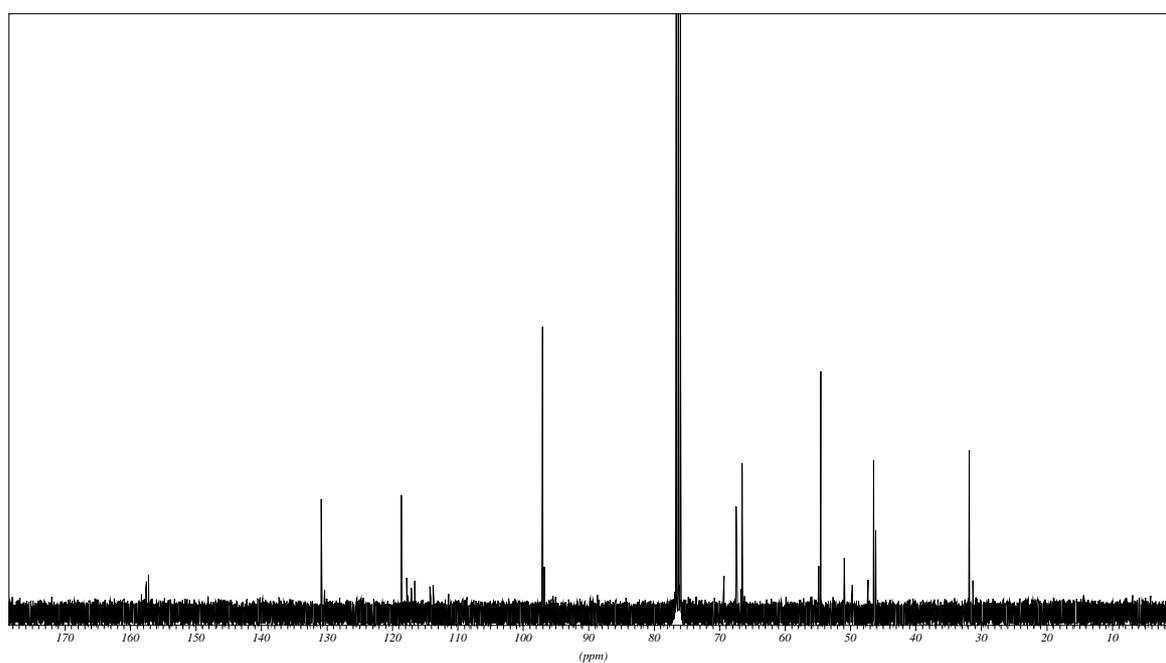
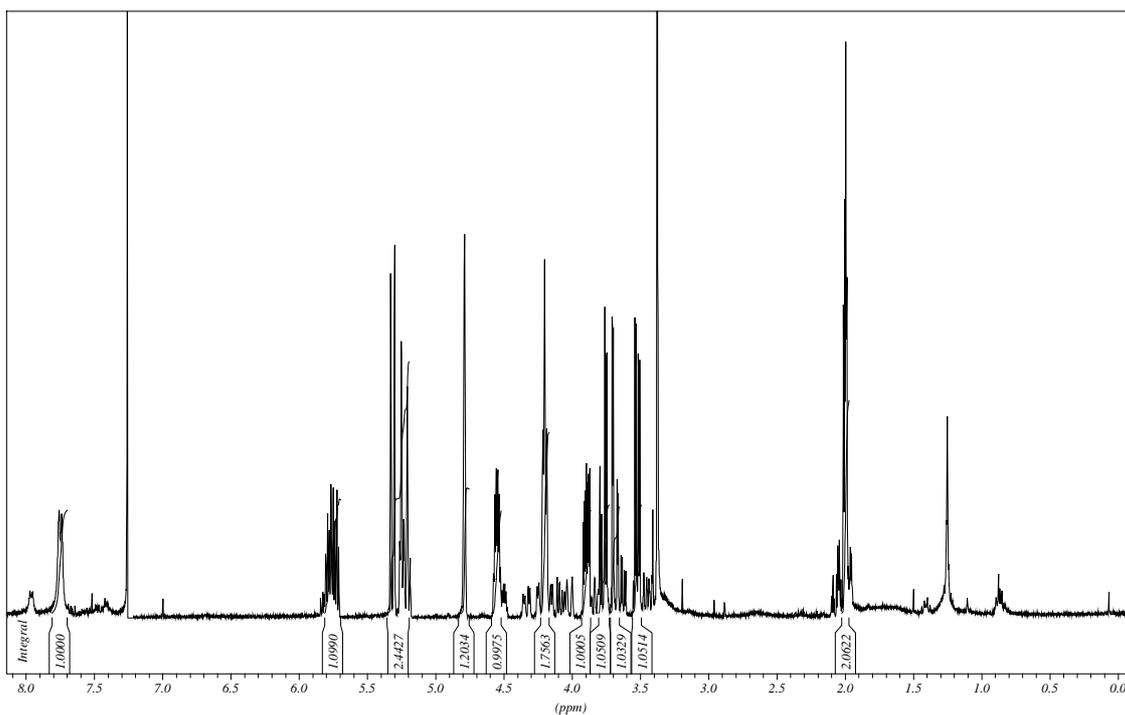
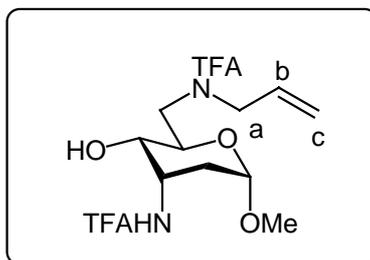
8. Spektrenanhang

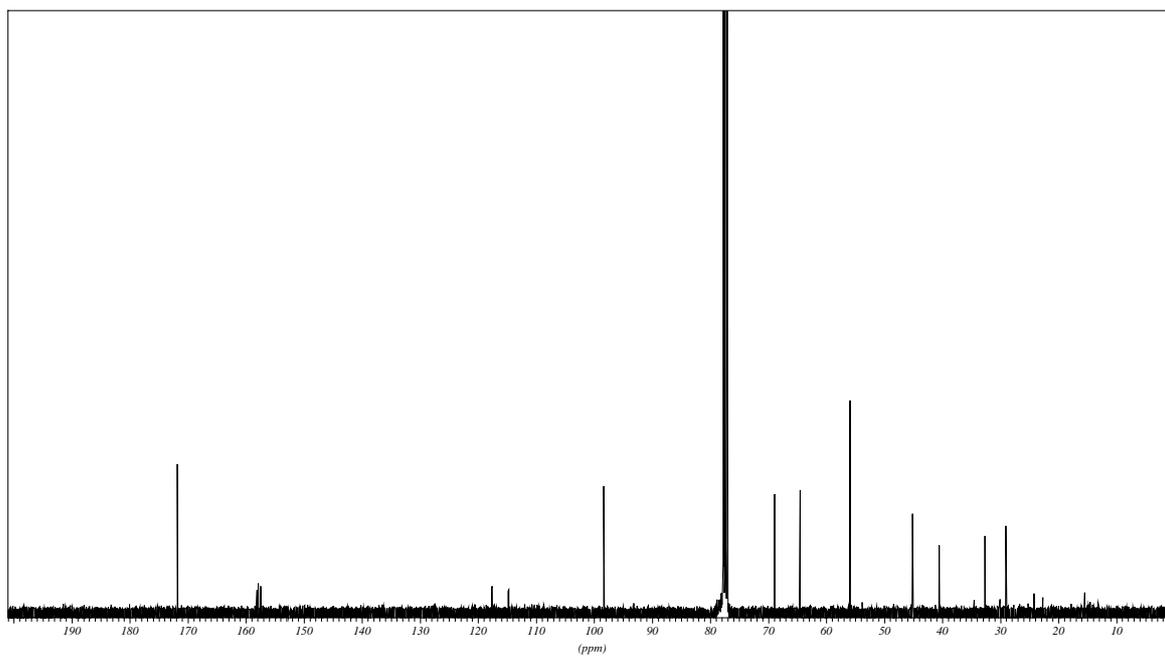
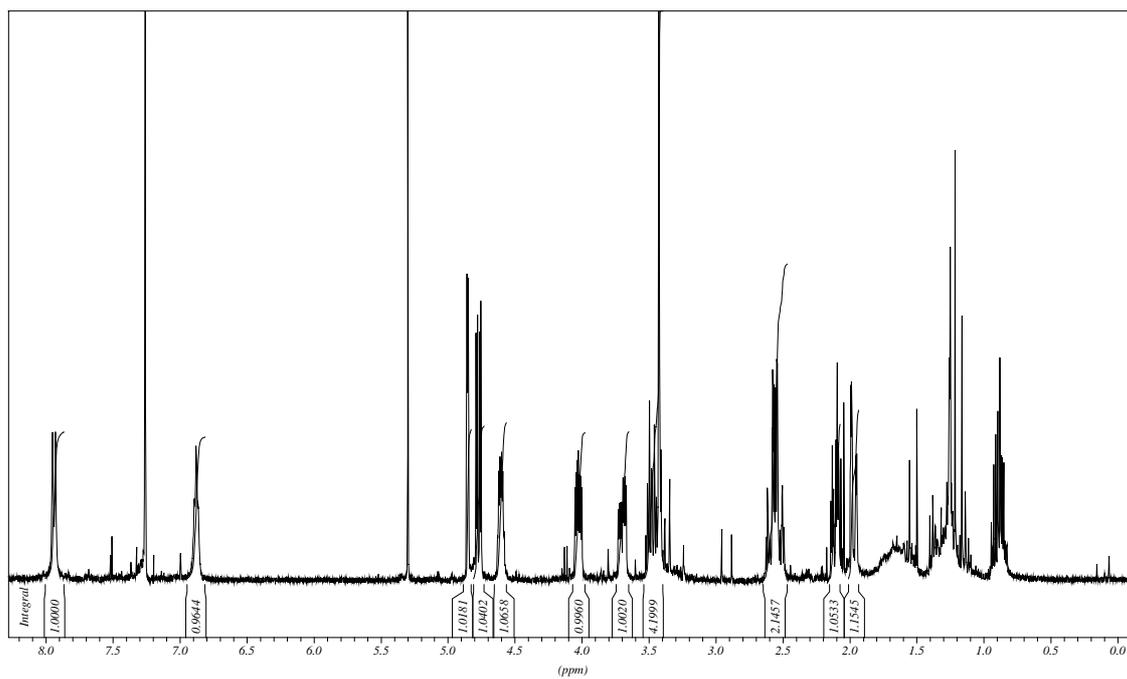
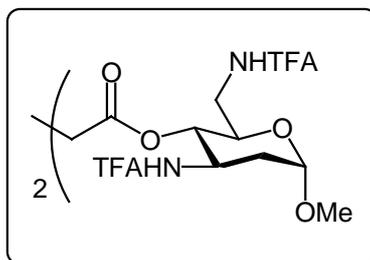
3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(*N,N*-Dibenzylamino)-1,3-butadien (39)

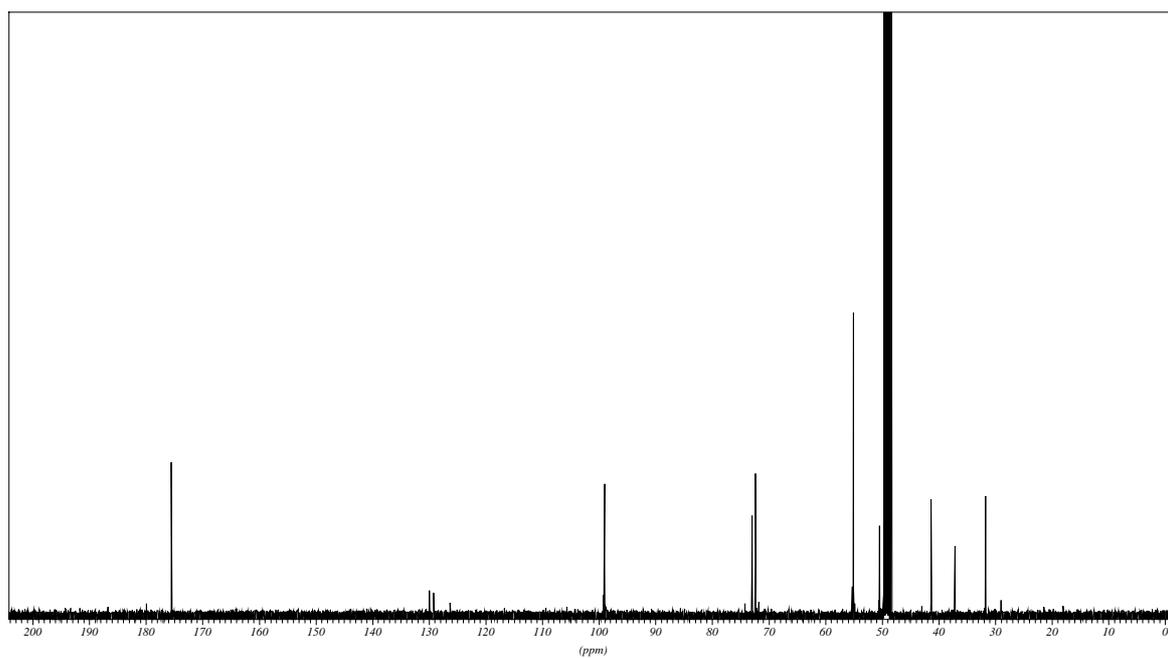
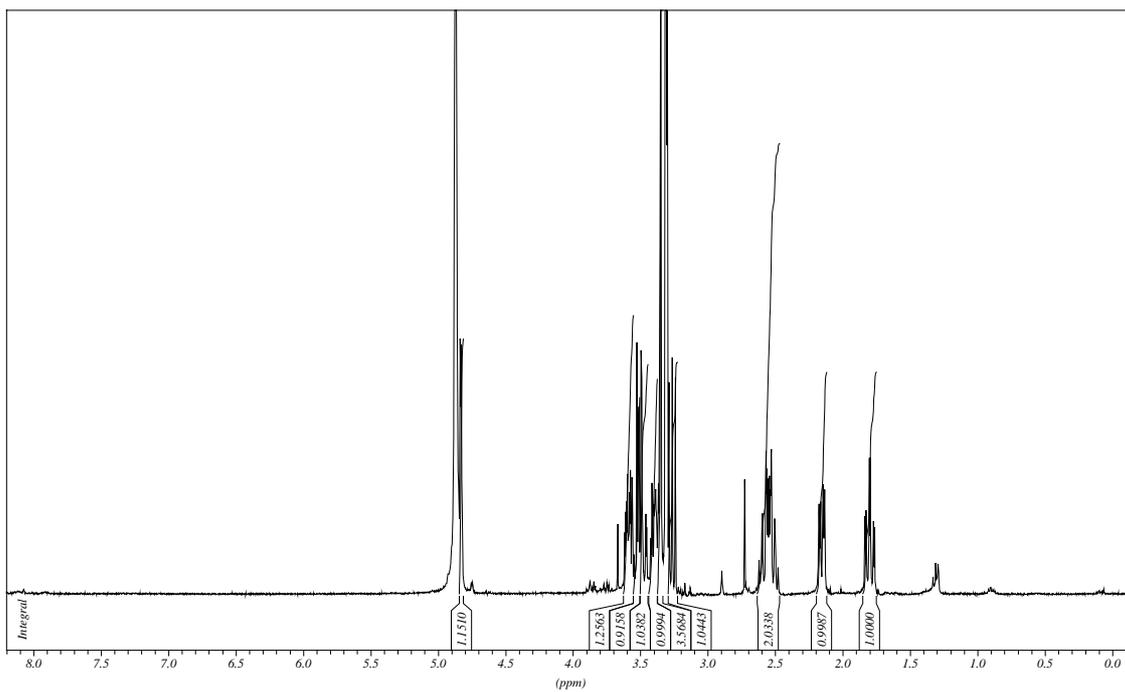
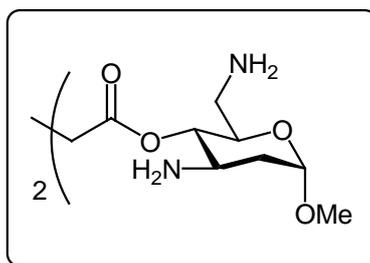
Methyl-6-allyloxy-4-Benzoyloxy-3-trifluoroacetamido-2,3,6-trideoxy- α -D-ribohexopyranosid (78)

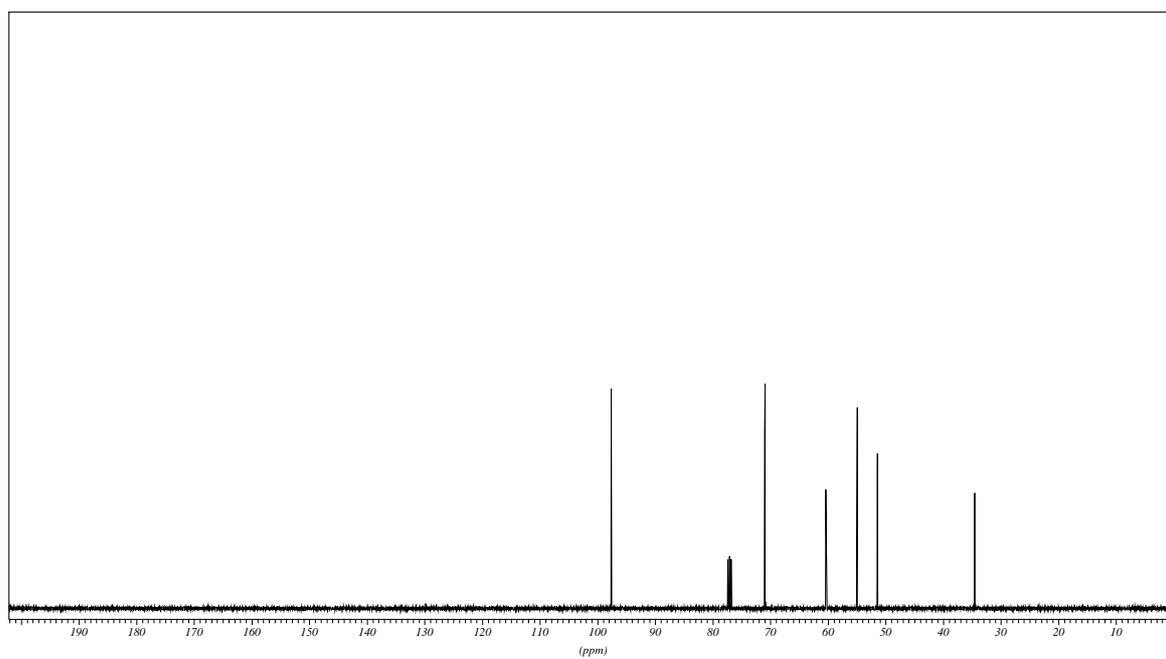
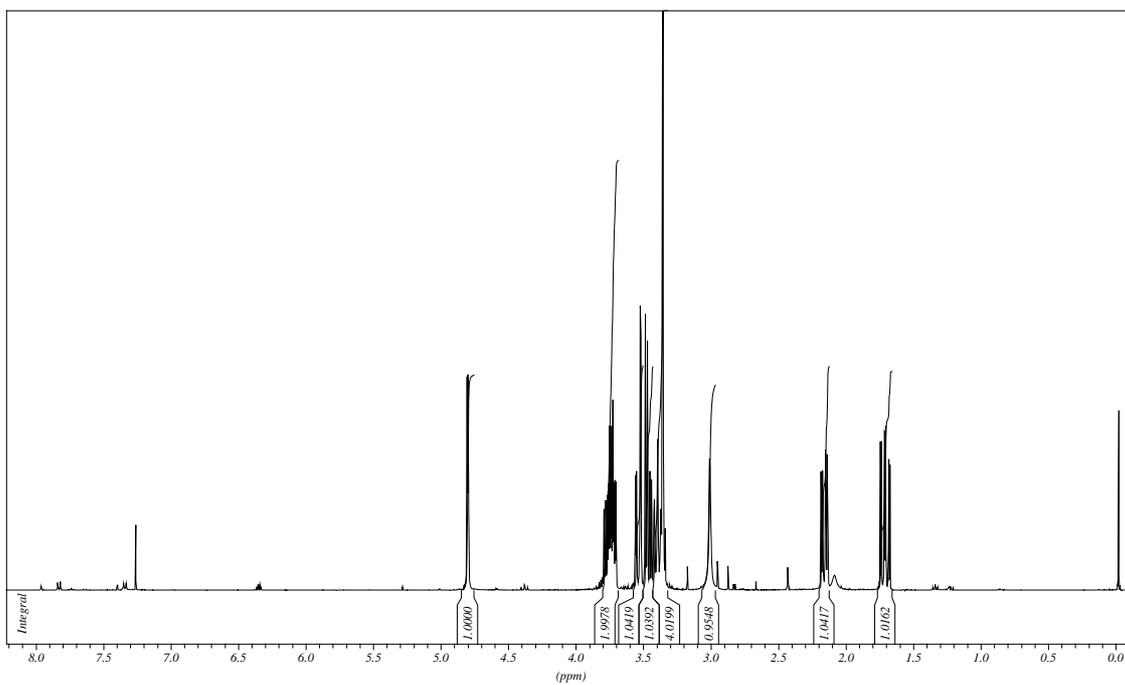
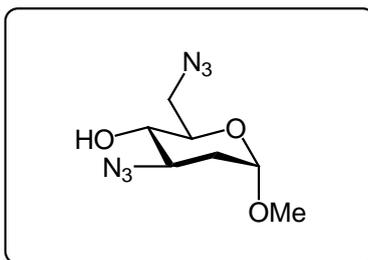
1',4'-O-(6)-Di-(Methyl-4-Benzoyloxy-3-trifluoroamido-2,3,6-trideoxy- α -D-ribohexopyranosid)-1,4-butan (79)

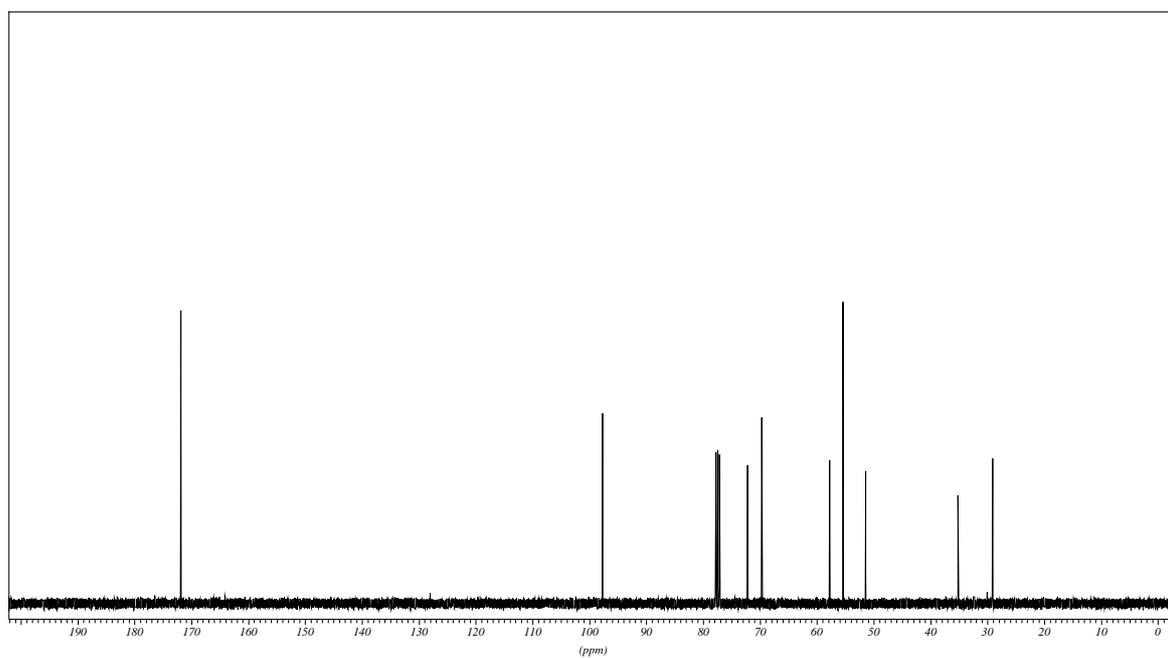
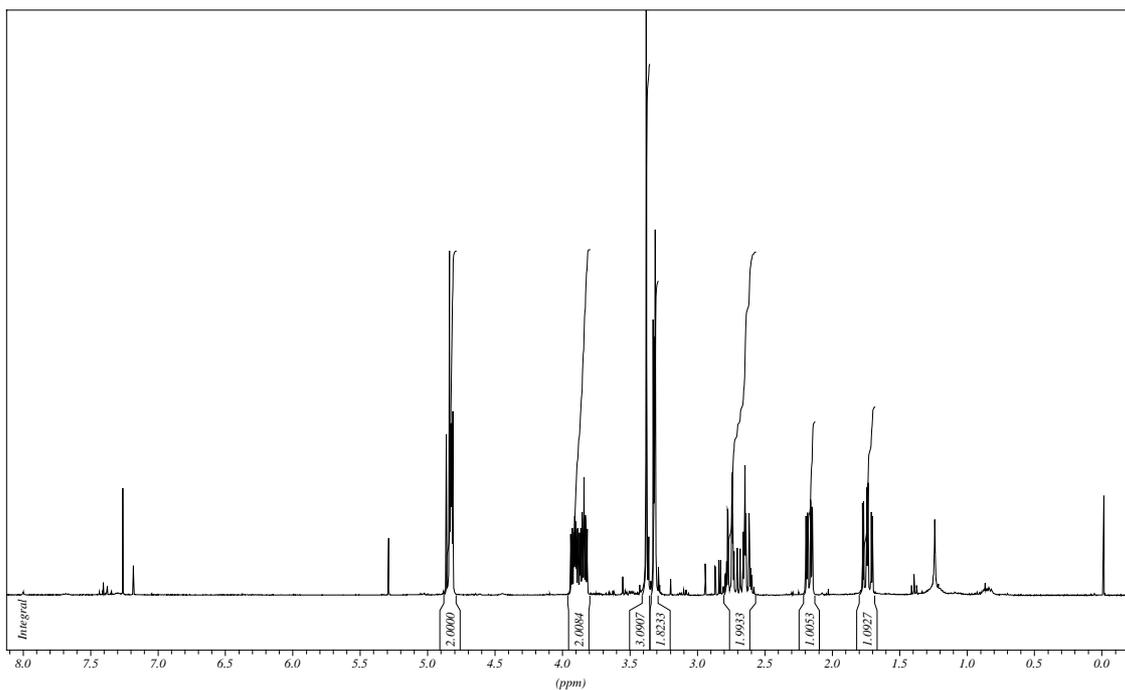
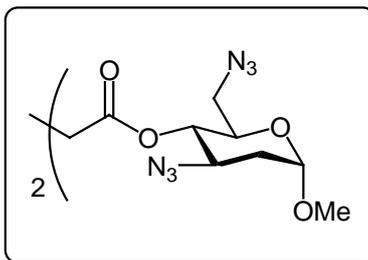
Methyl-4-allyloxy-6-tert-butylcarbamido-2,3,6-trideoxy-3-trifluoroacetamido- α -D-ribohexopyranosid (91)

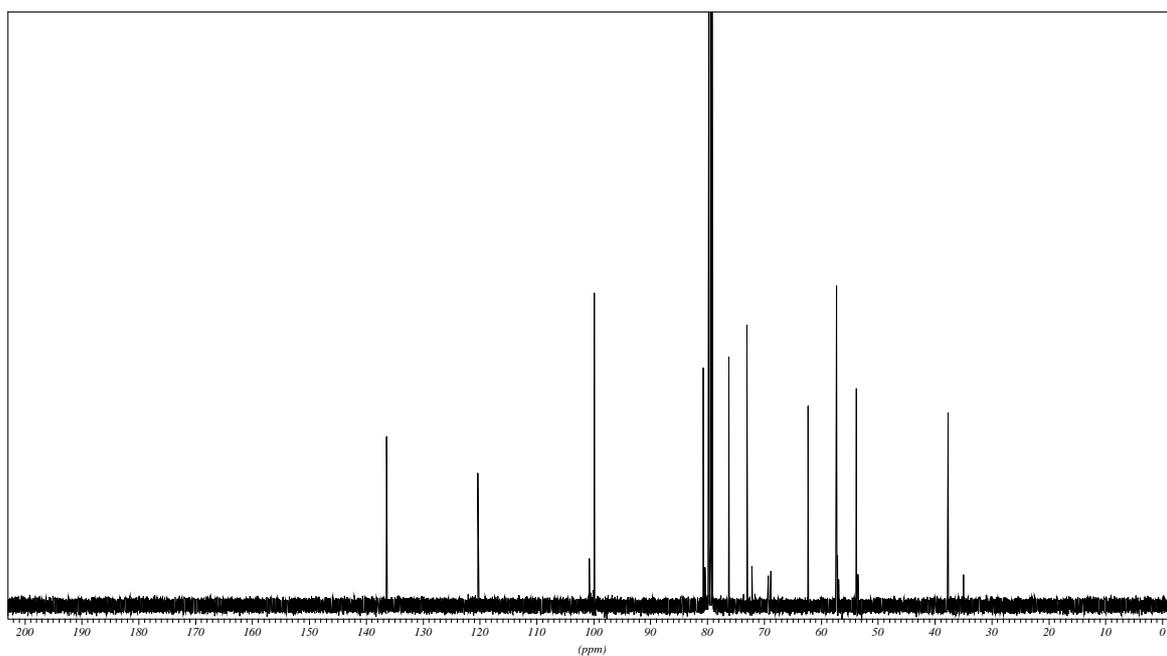
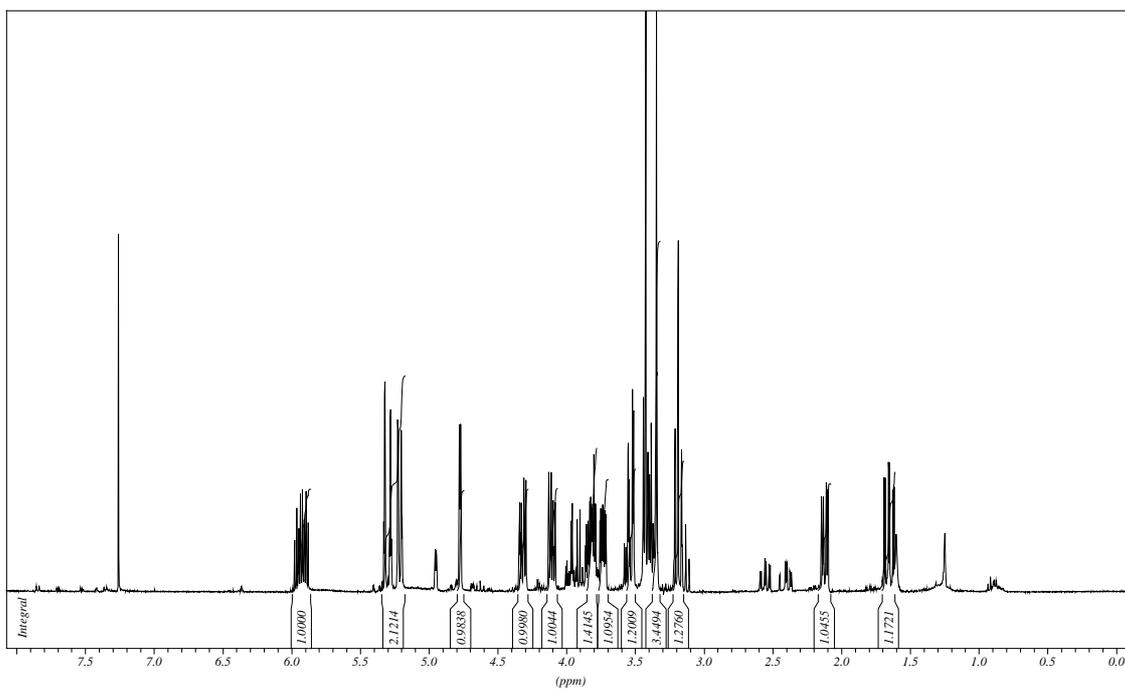
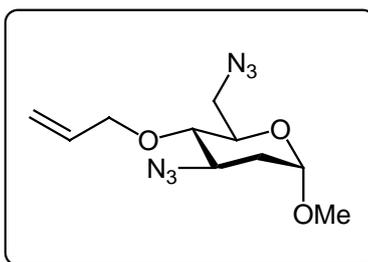
Methyl-6-allyltrifluoracetamido-3-trifluoracetamido-2,3,6-trideoxy- α -D-ribohexopyranosid (99)

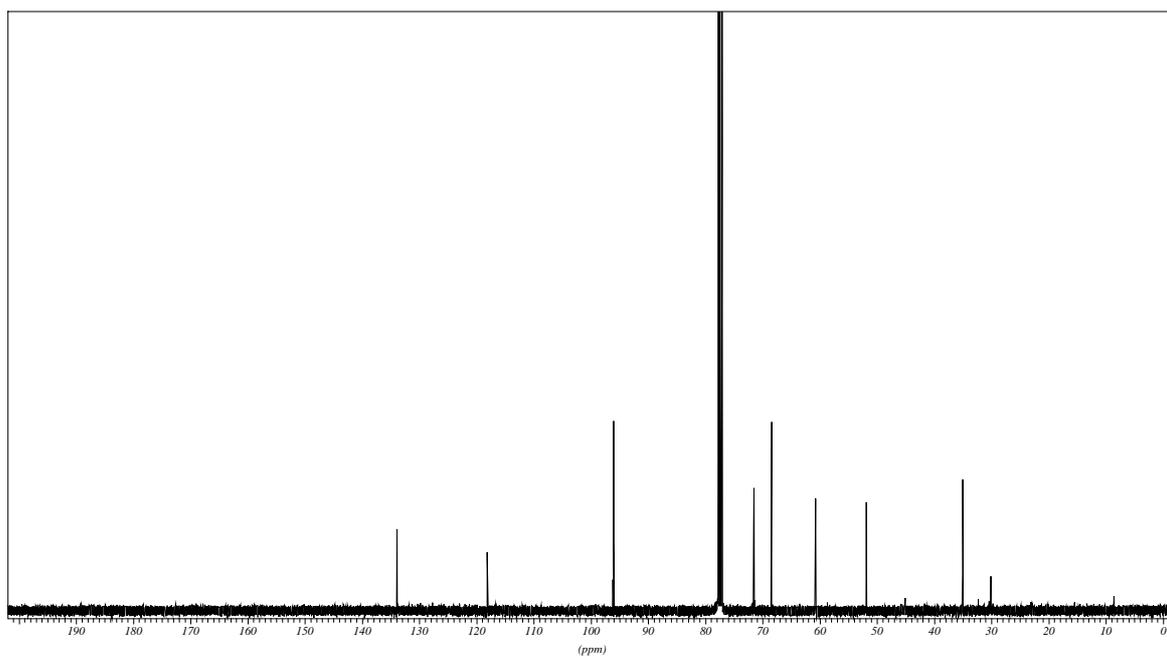
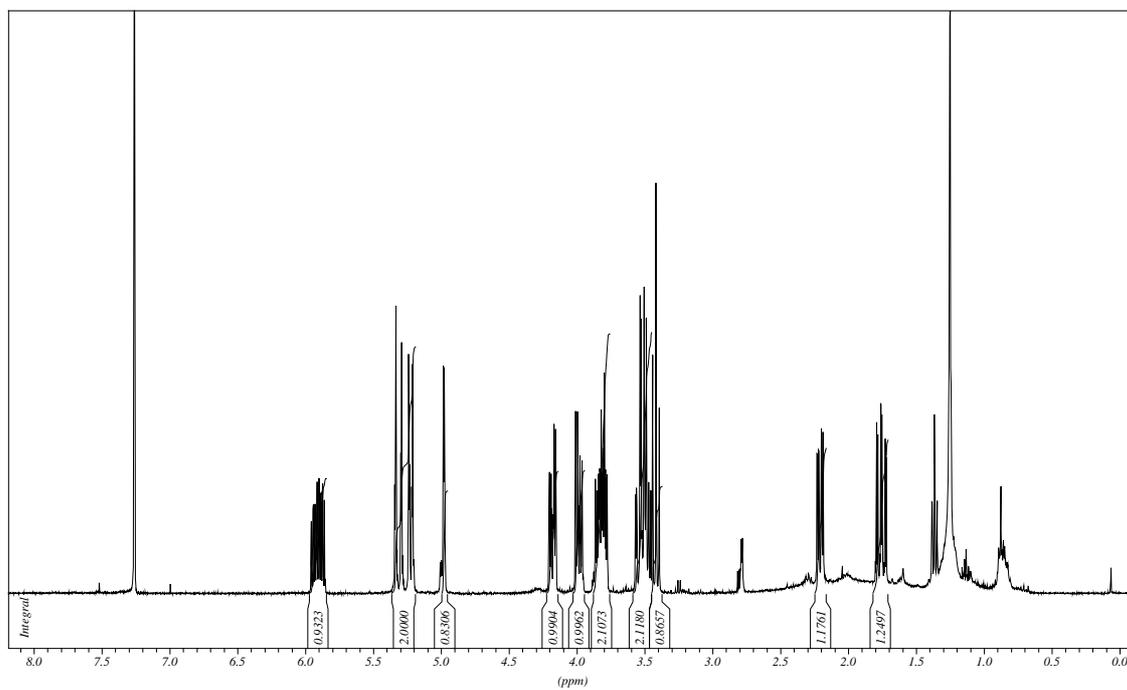
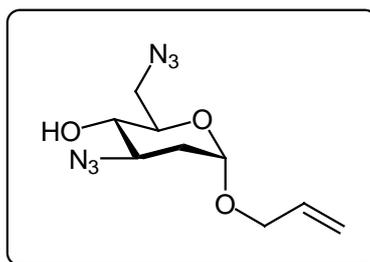
1',4'-O-(4)-Di-(Methyl-2,3,6-trideoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-*ribo*-hexopyranosid)-bernsteinsäurediester (106)

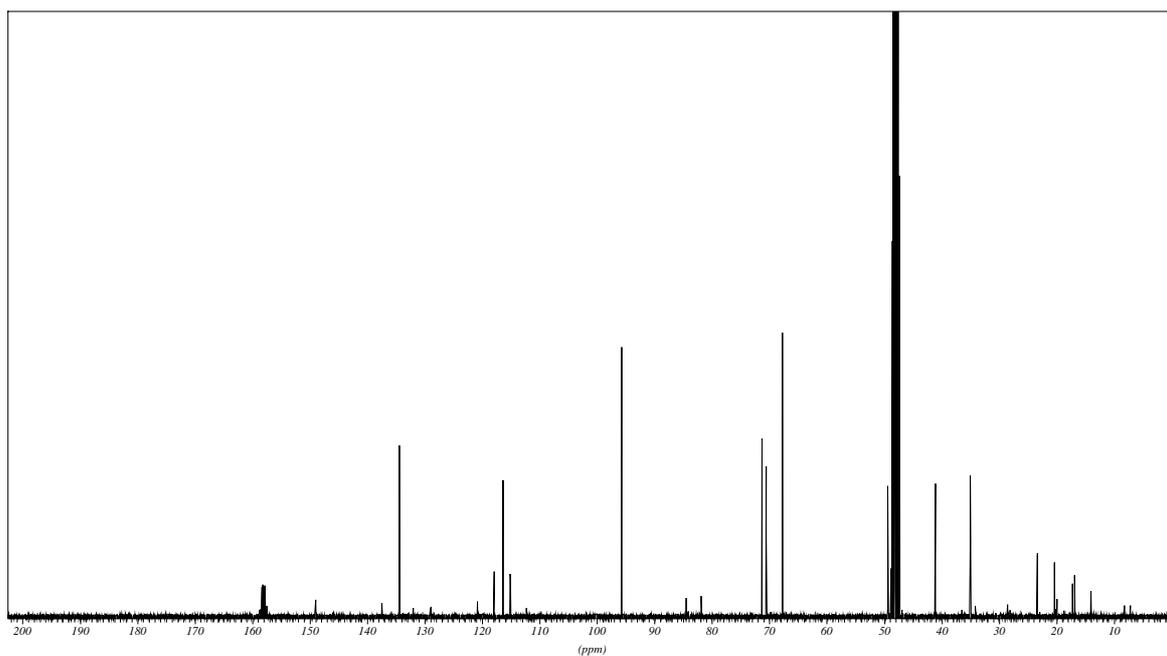
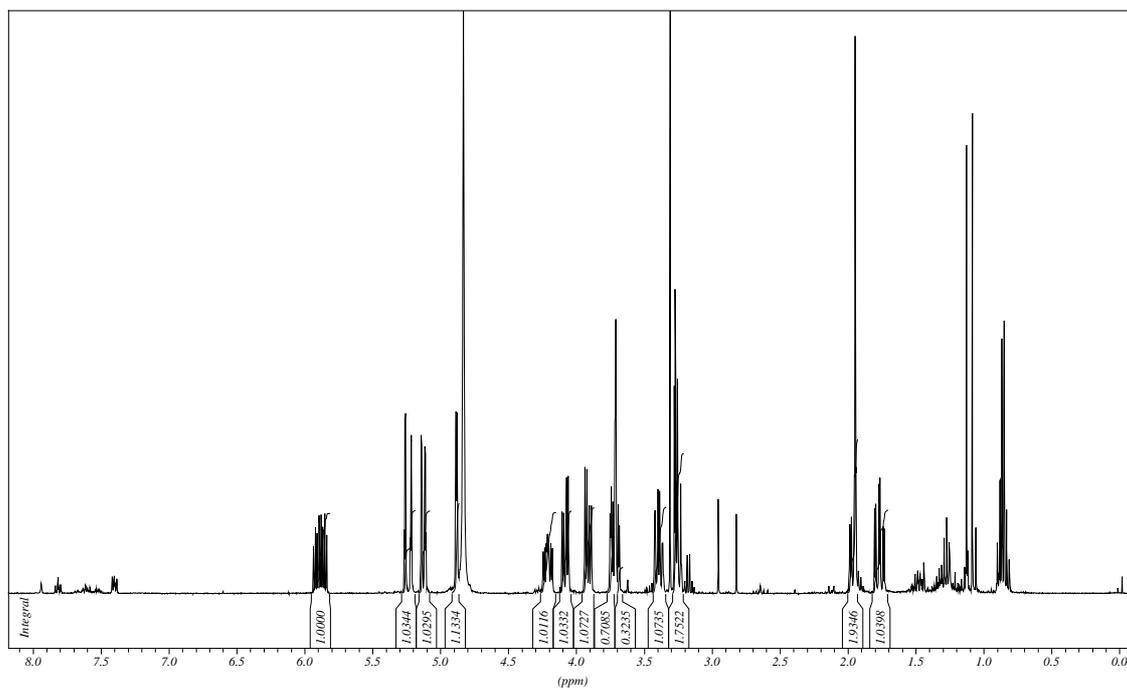
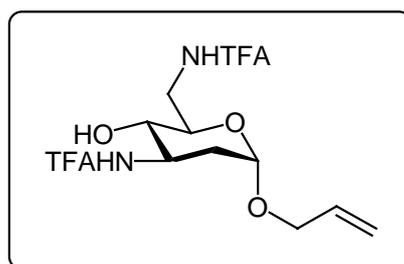
**1',4'-O-(4)-Di-(Methyl-3,6-diamino-2,3,6-deoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-
bernsteinsäurediester (107)**

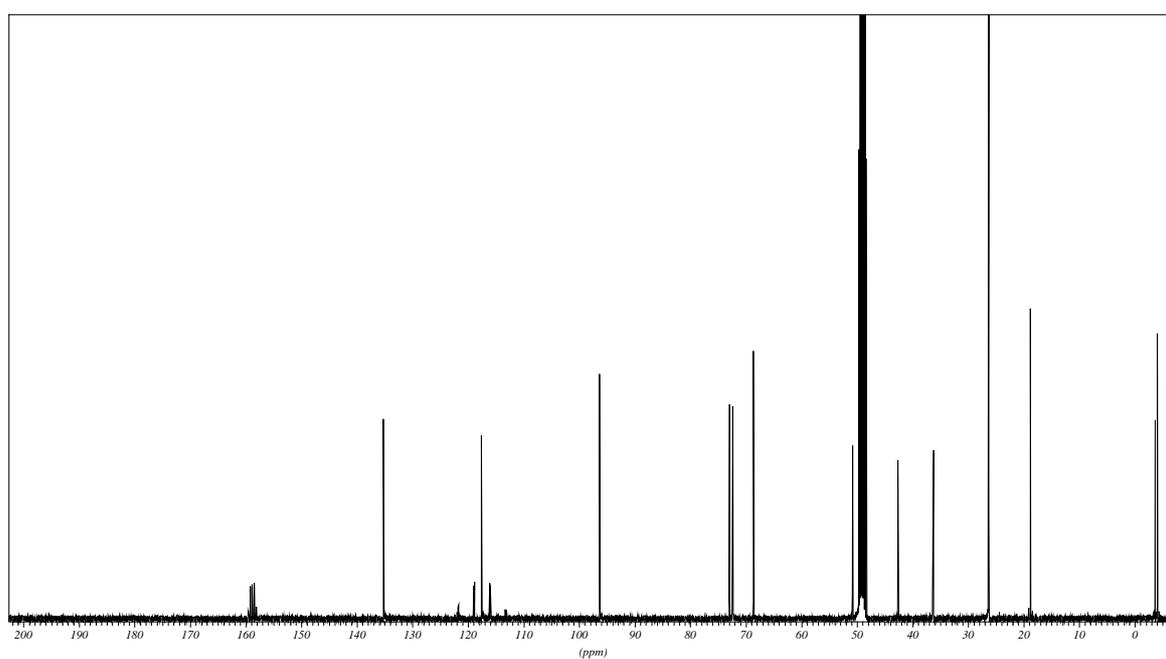
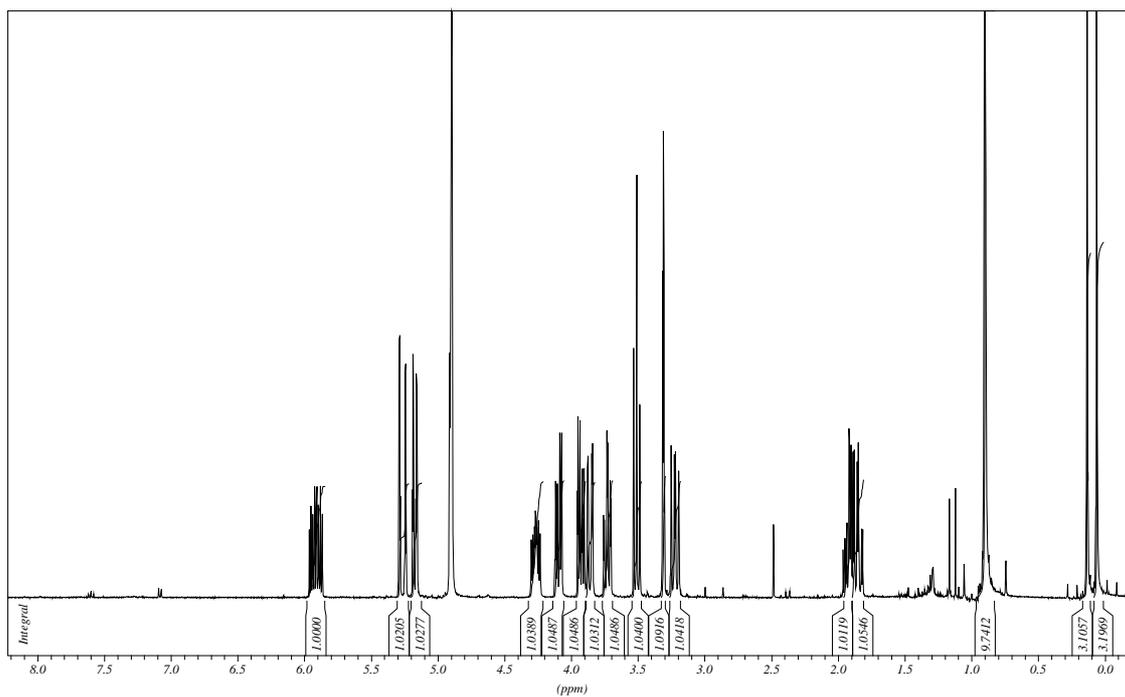
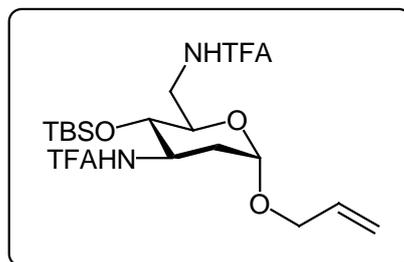
Methyl-3,6-azido-2,3,6-deoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (109)

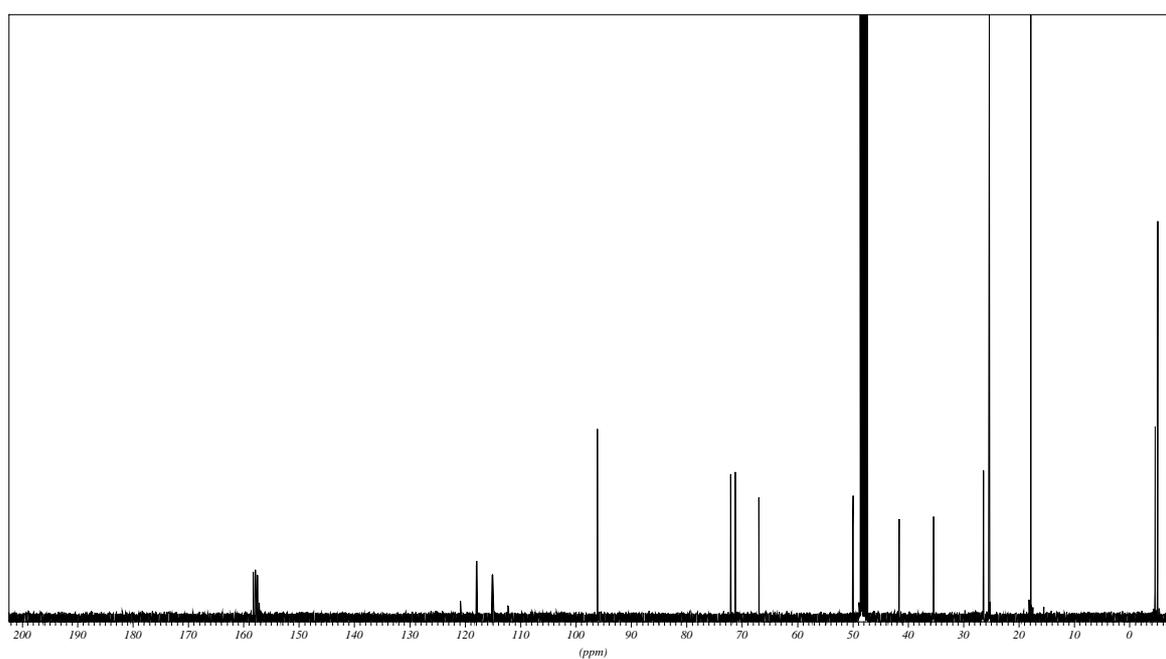
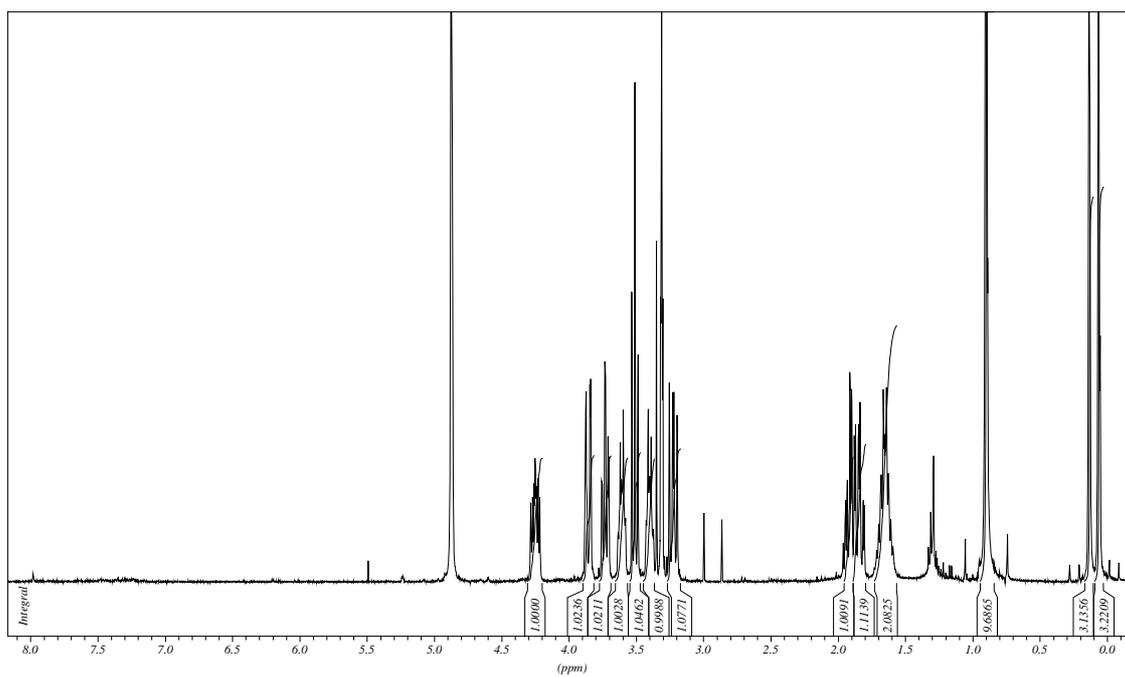
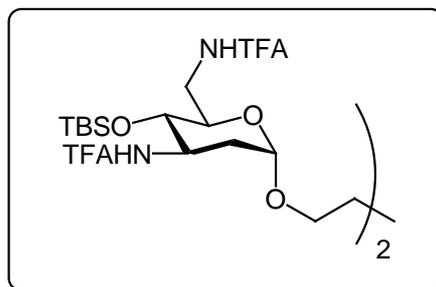
**1',4'-O-(4)-Di-(Methyl-3,6-diaziido-2,3,6-deoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-
bernsteinsäurediester (110)**

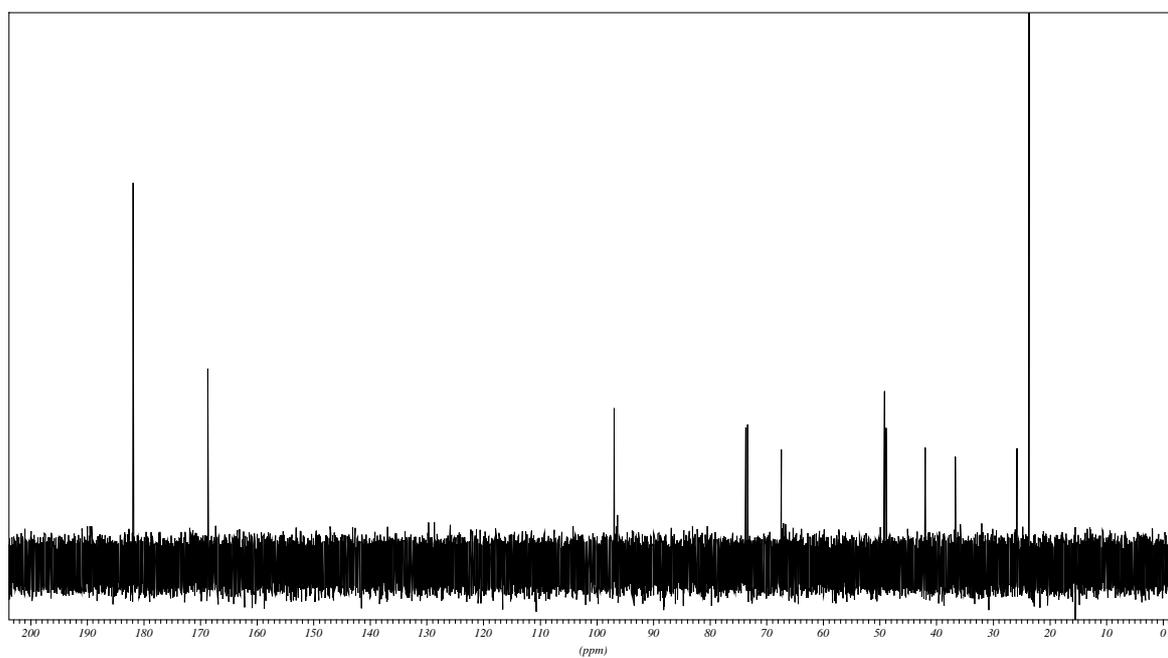
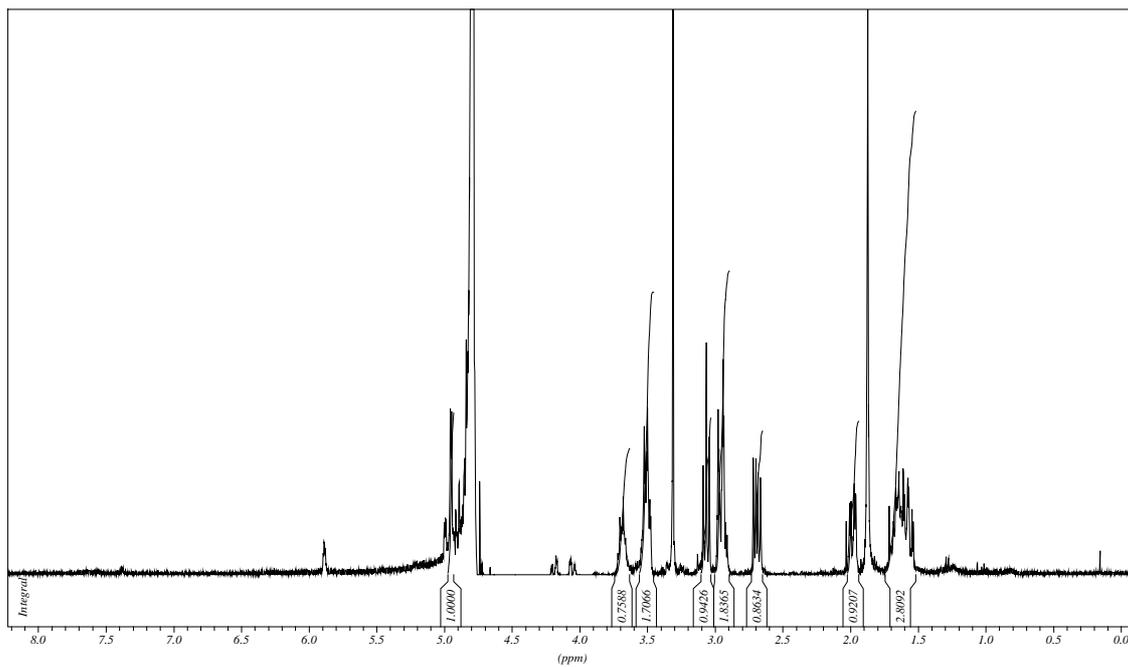
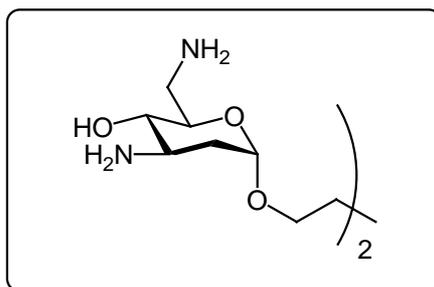
Methyl-4-O-Allyl-3,6-azido-2,3,6-trideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (112)

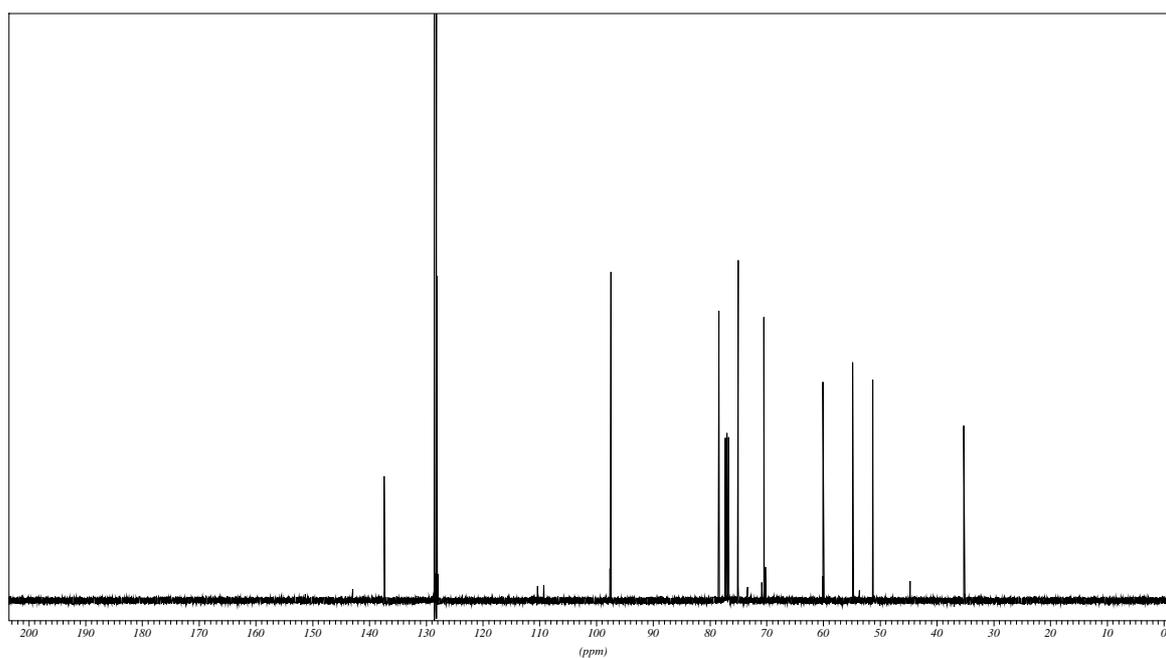
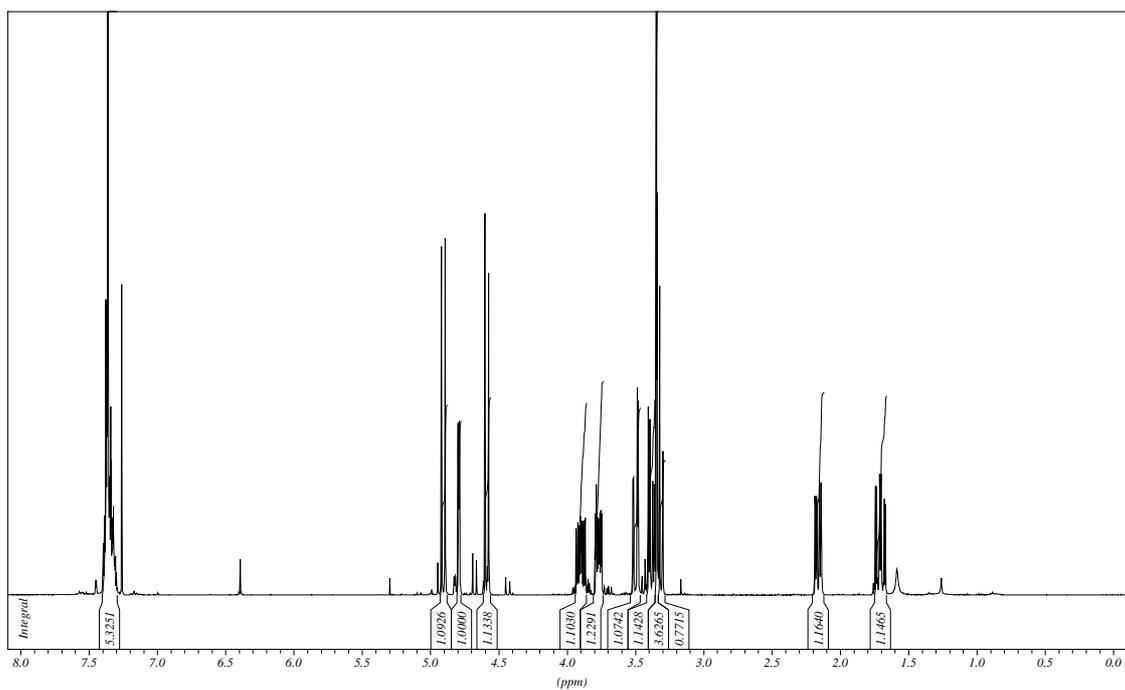
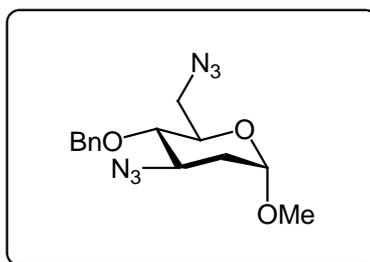
Allyl-3,6-azido-2,3,6-trideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (116)

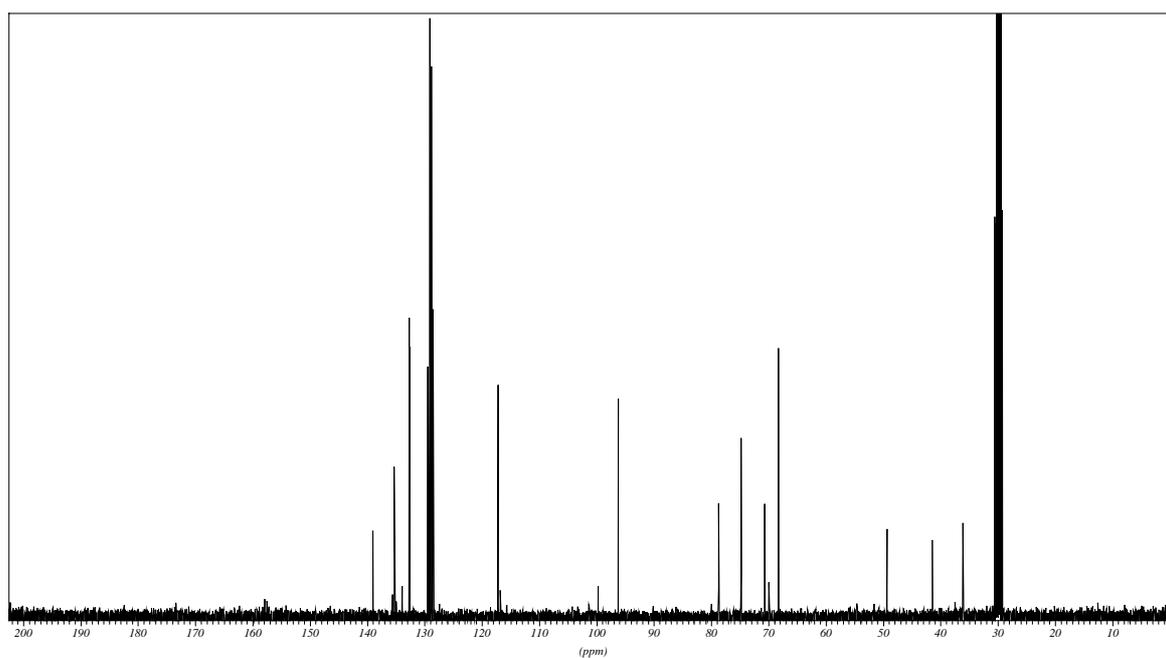
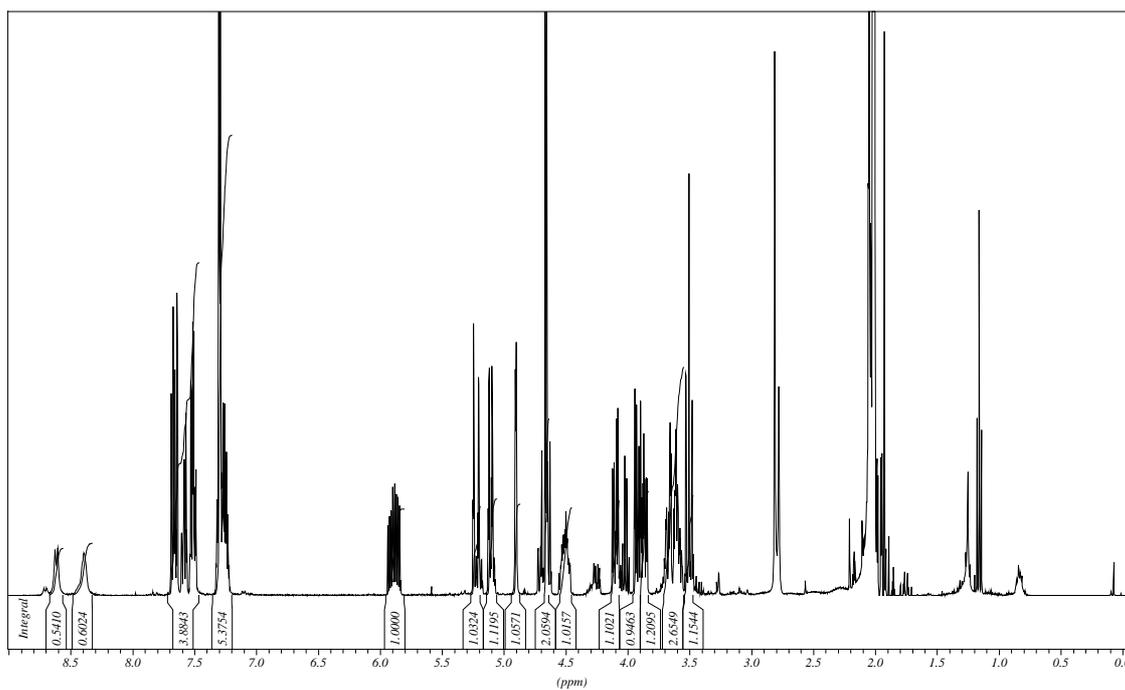
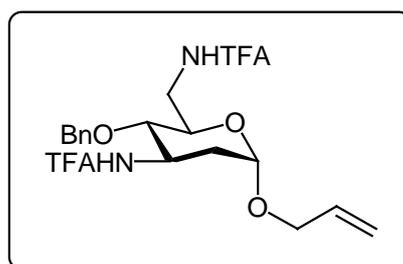
Allyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (117)

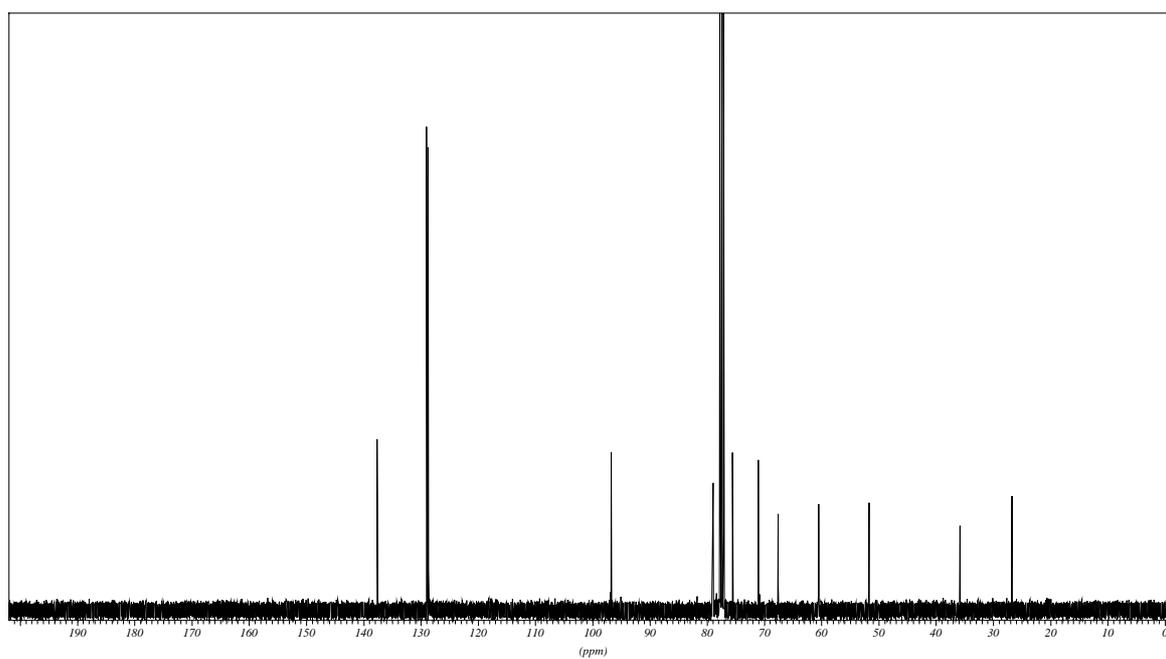
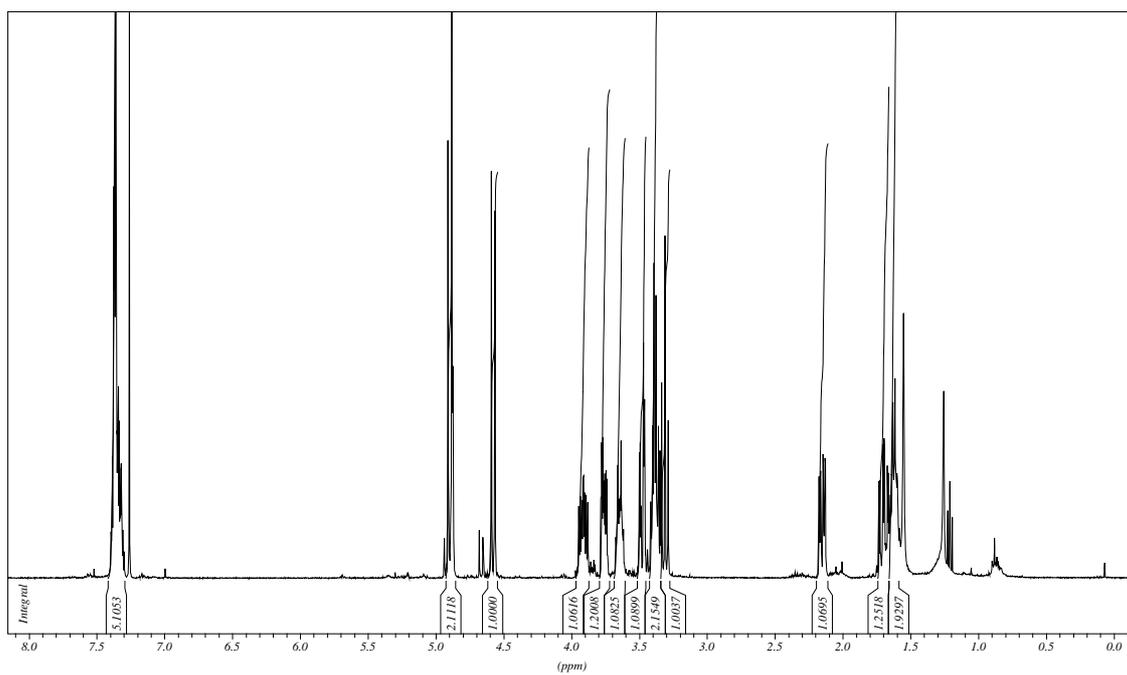
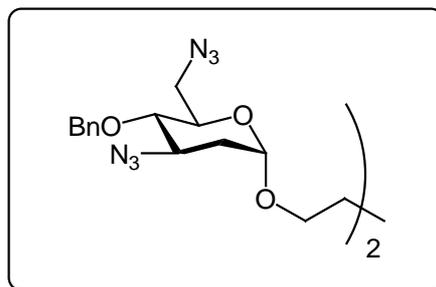
Allyl-4-*tert*.Butyldimethylsilyl-2,3,6-tridesoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (118)

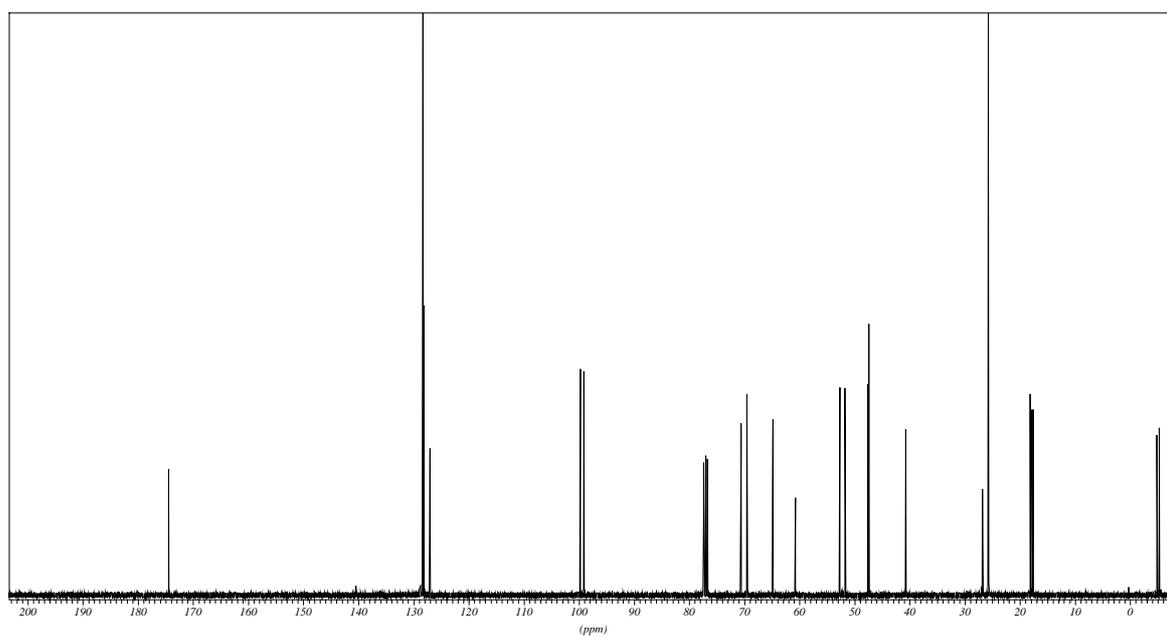
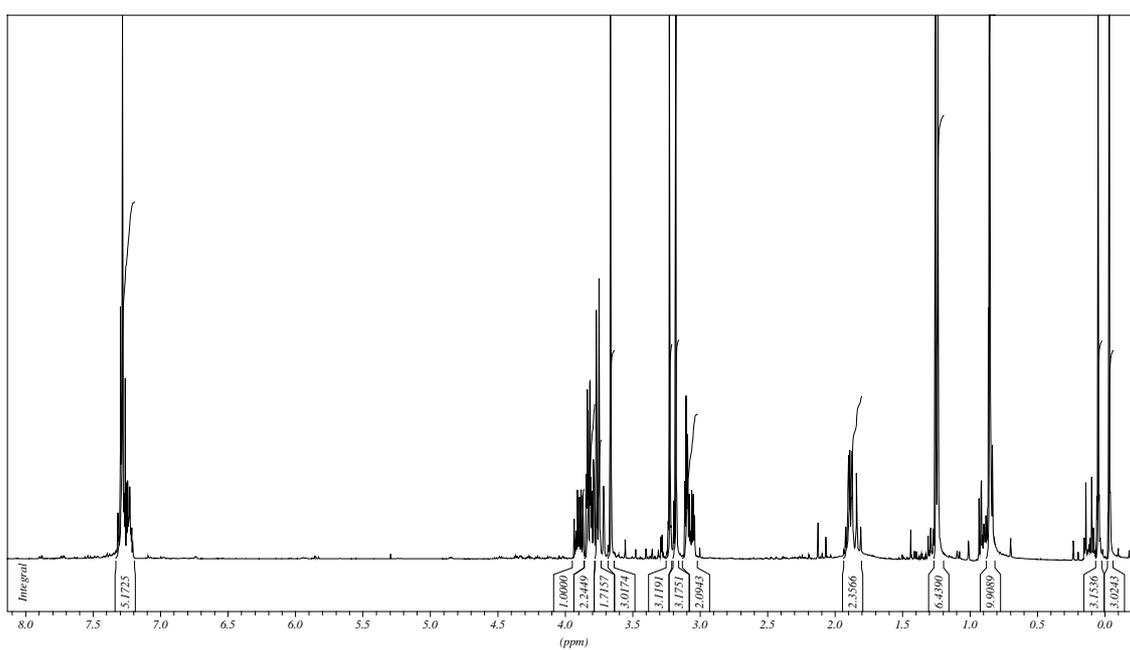
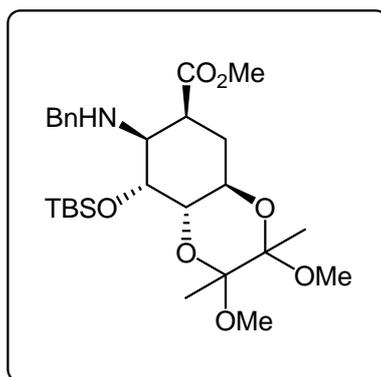
1',4'-O-(1)-Di-(4-*tert.*butyldimethylsilyl-2,3,6-trideoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid)-1,4-butan (119)

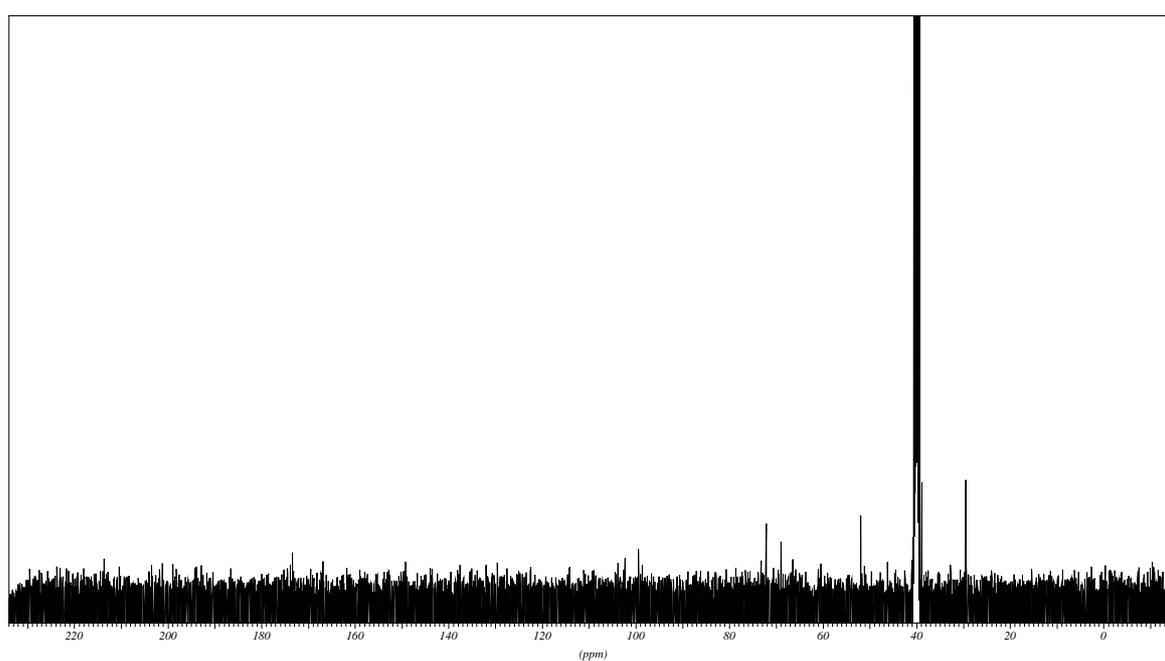
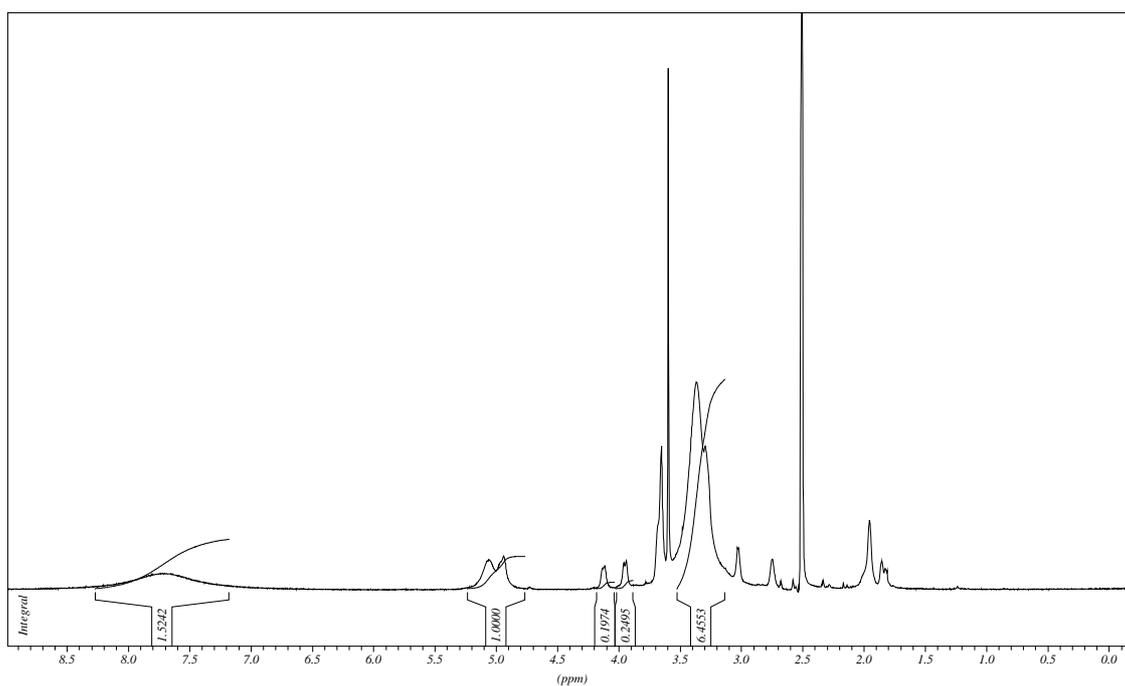
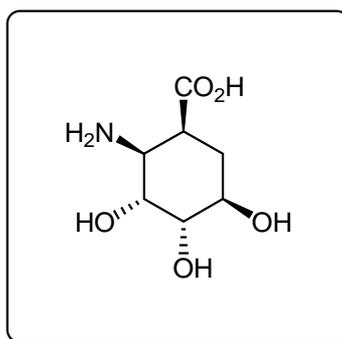
1',4'-O-(1)-Di-(3,6-amino-2,3,6-trideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-1,4-butan (120)

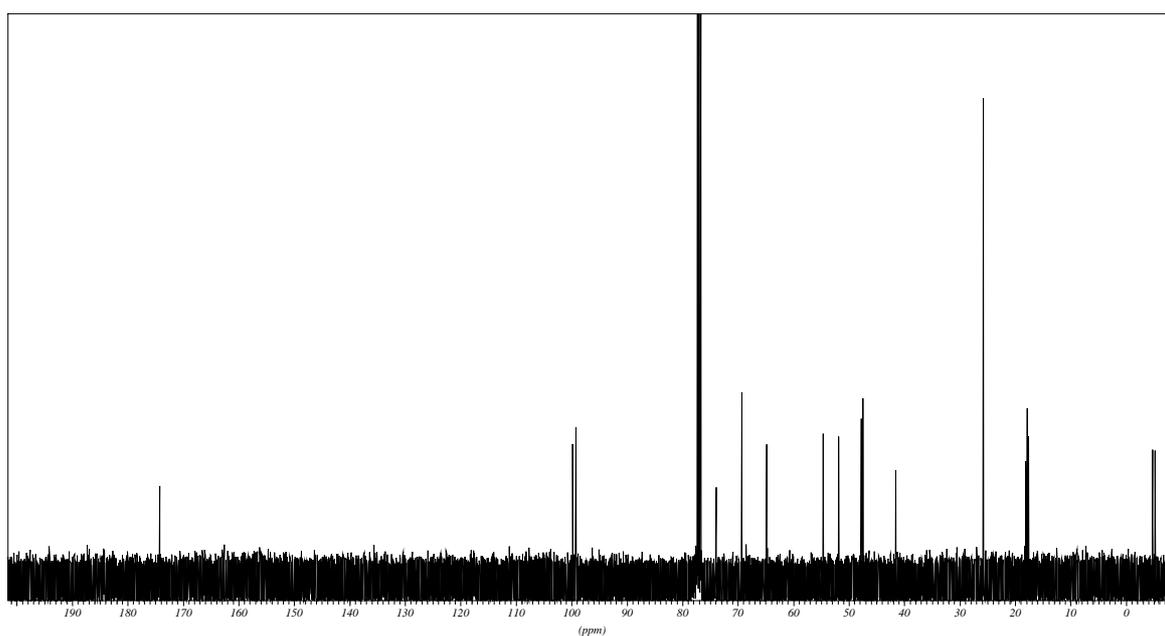
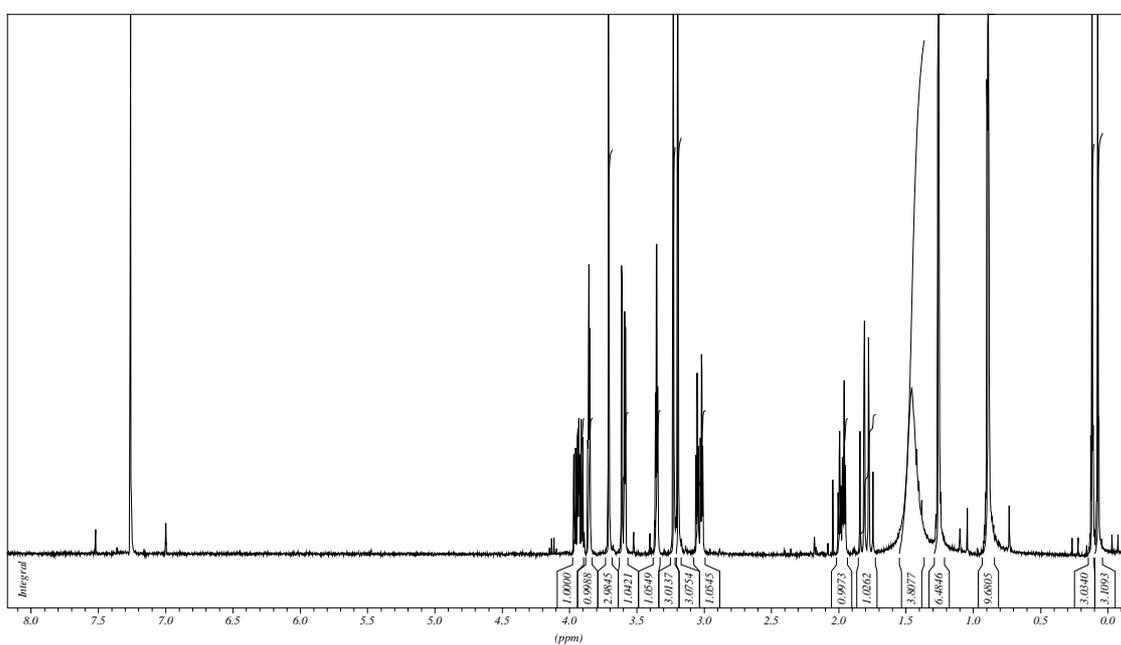
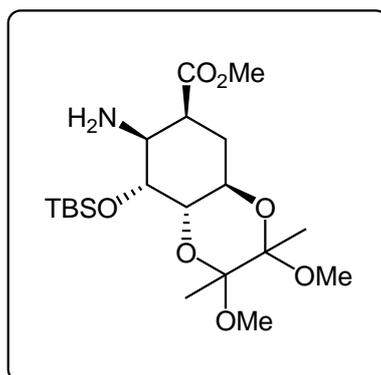
Methyl-3,6-azido-4-O-benzyl-2,3,6-trideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (122)

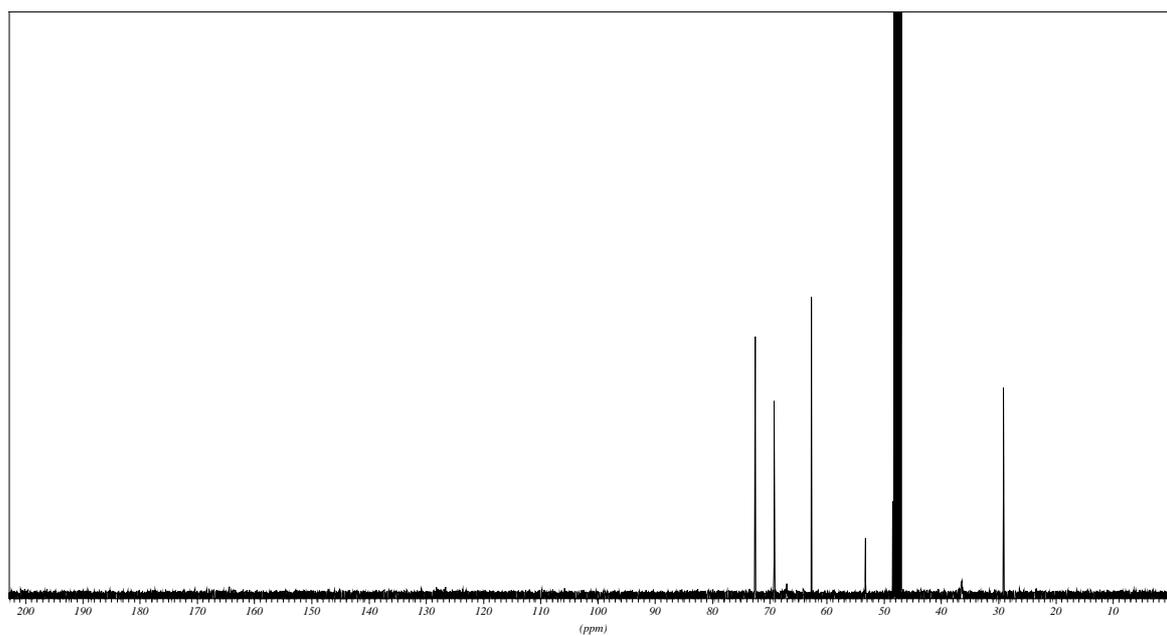
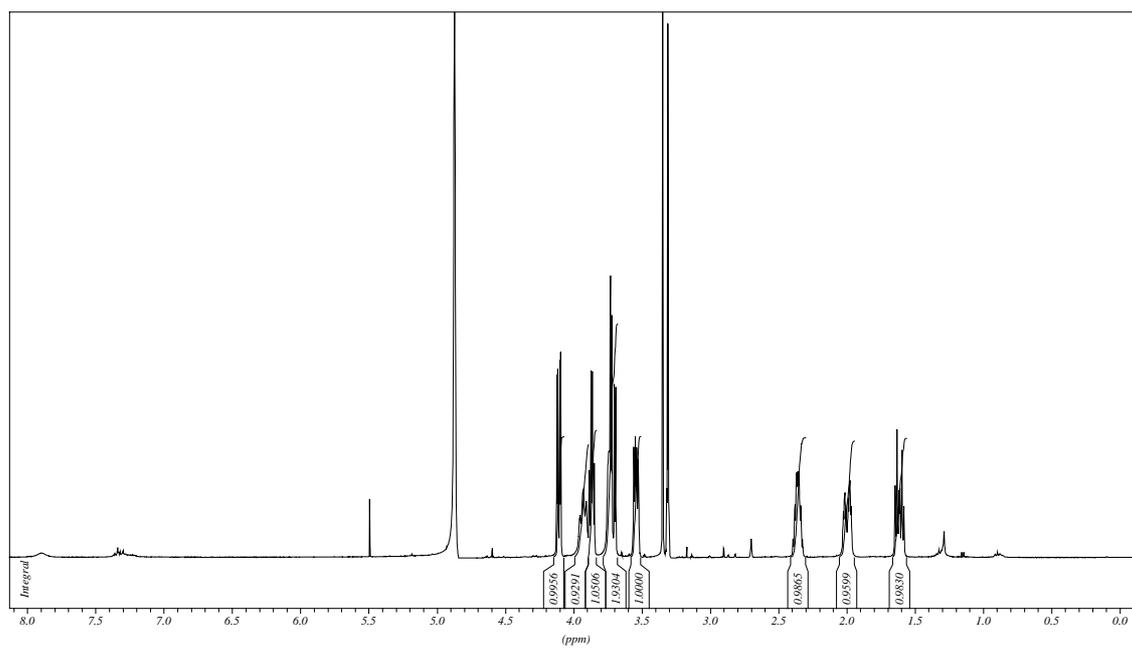
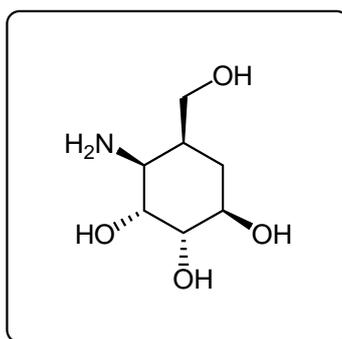
Allyl-4-O-Benzyl-2,3,6-trideoxy-3,6-trifluoroacetamido- α -D-arabino-hexopyranosid (124)

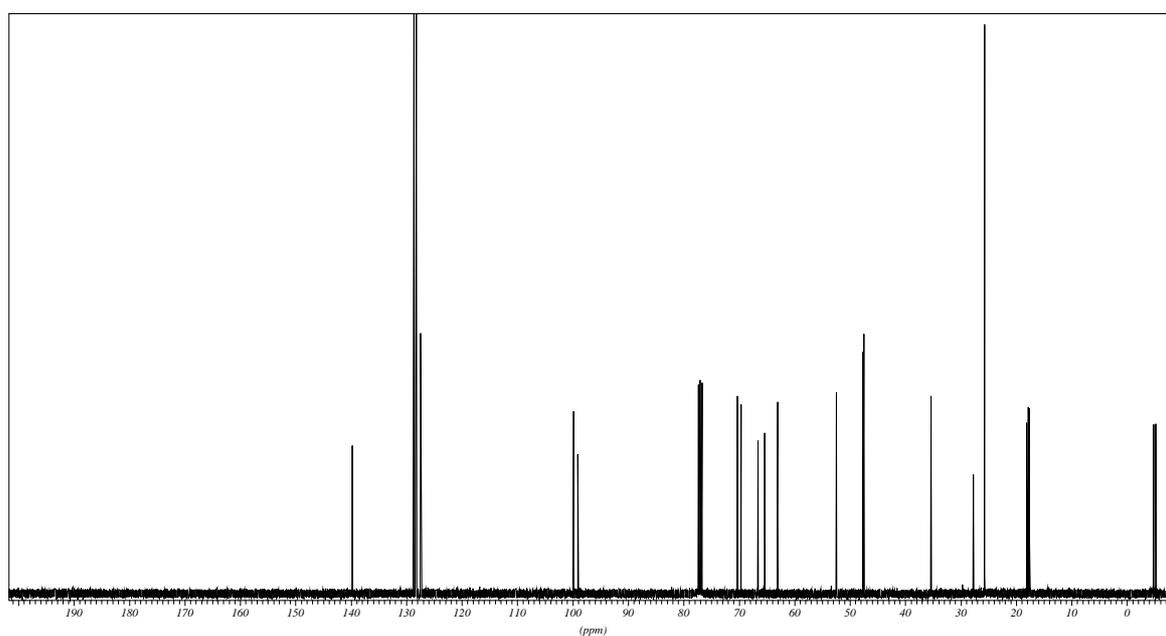
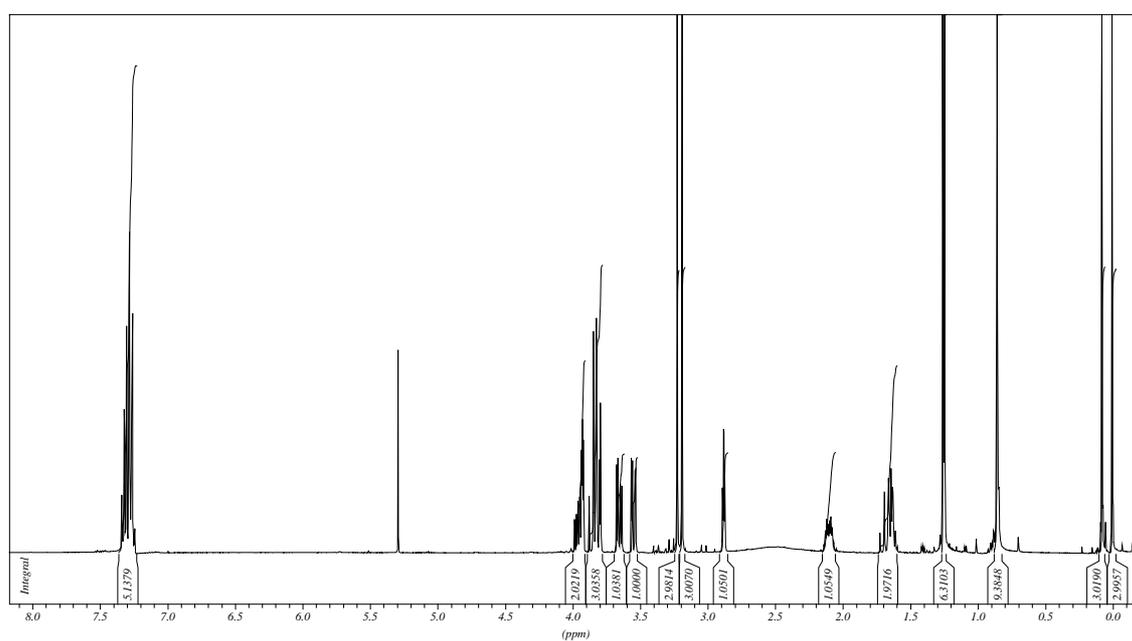
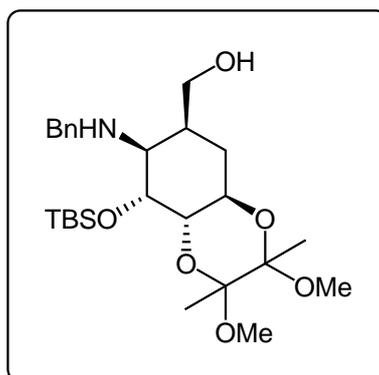
1',4'-O-(1)-Di-(3,6-azido-4-O-benzyl-2,3,6-trideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid)-1,4-butan (129)

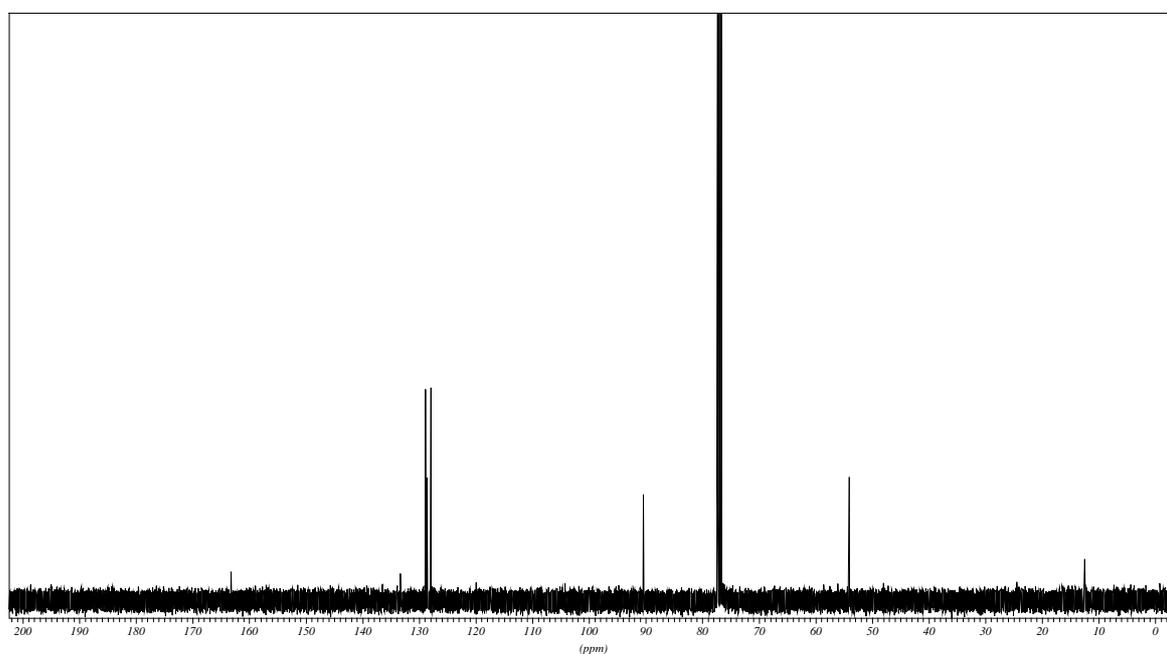
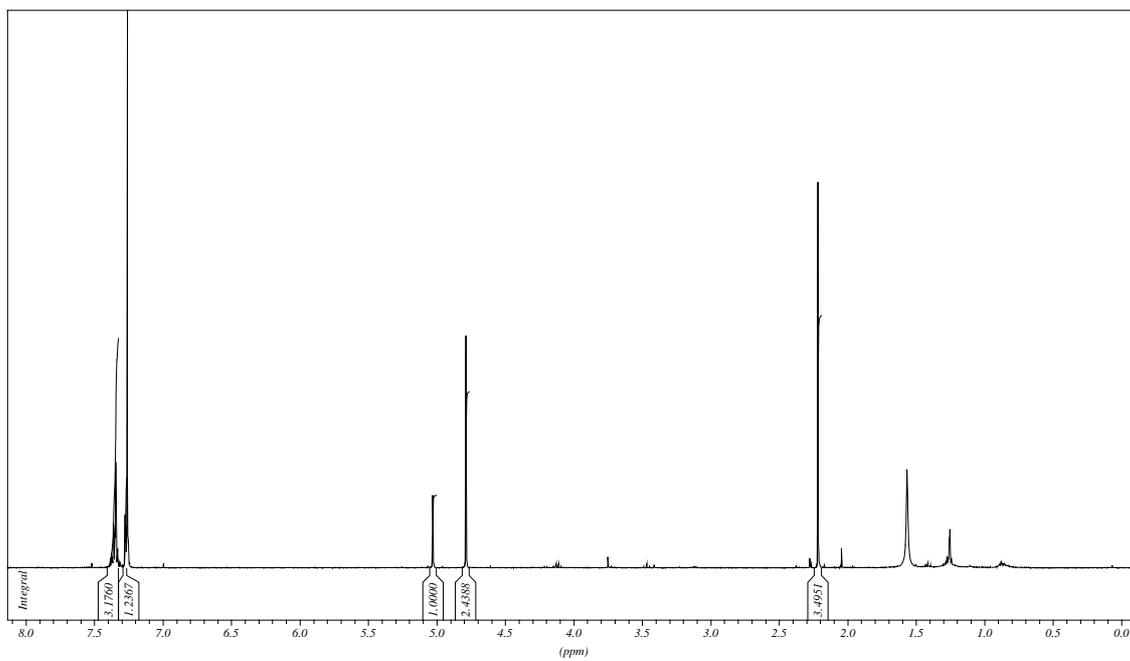
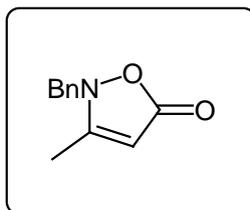
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure (145)

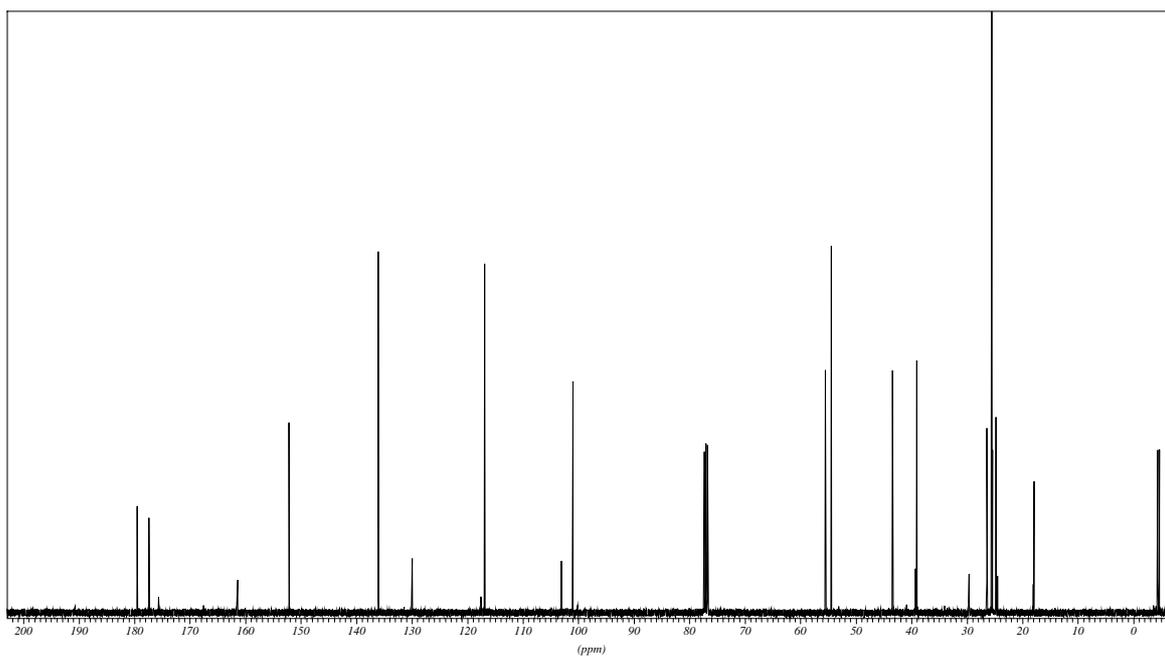
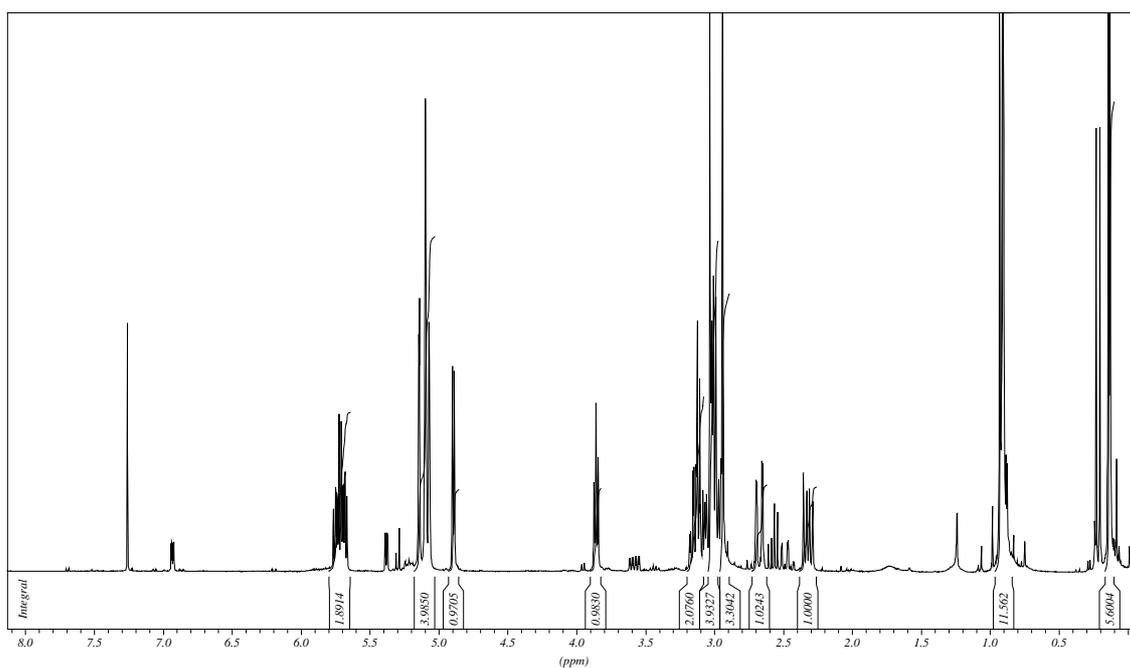
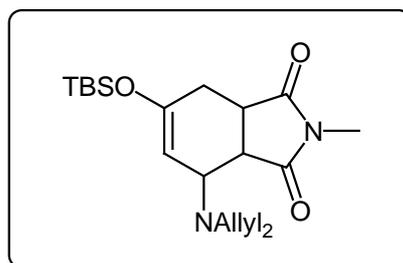
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Amino-3,4,5-trihydroxycyclohexancarbonsäure (147)

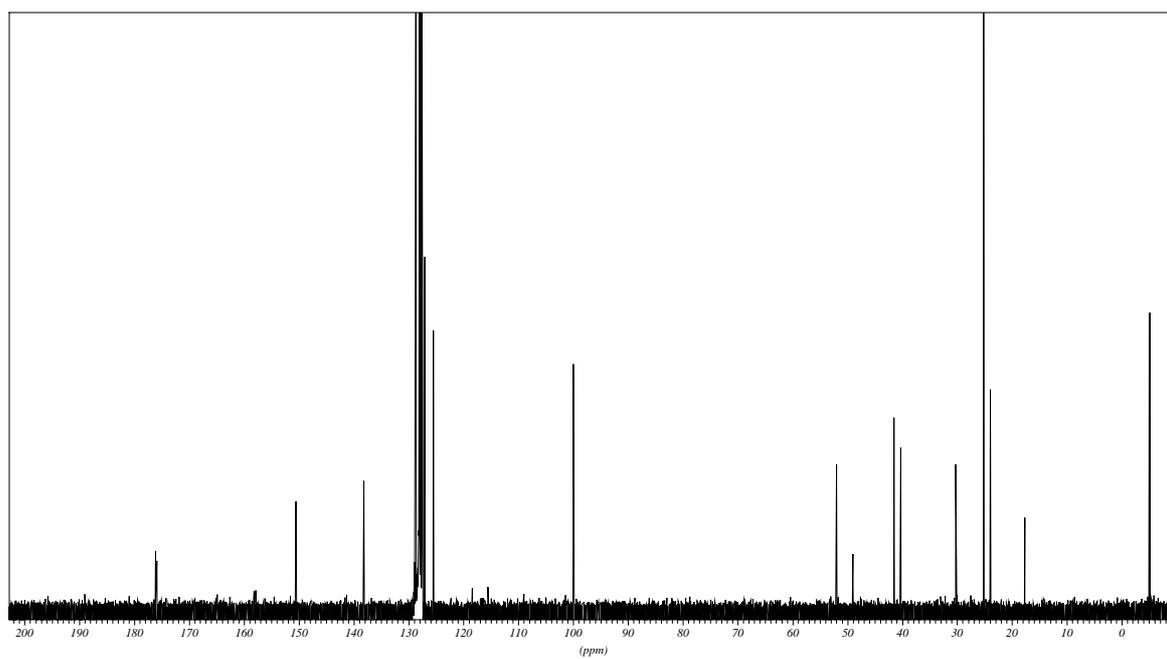
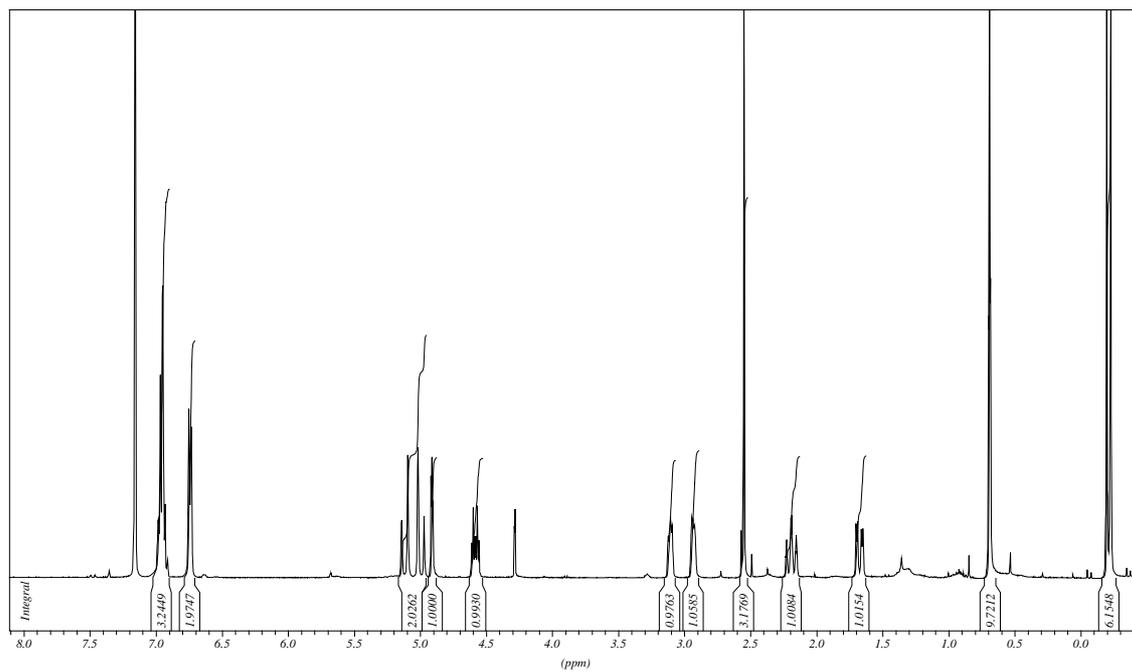
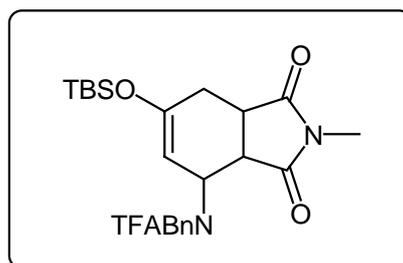
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Amino-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexancarbonsäure (148)

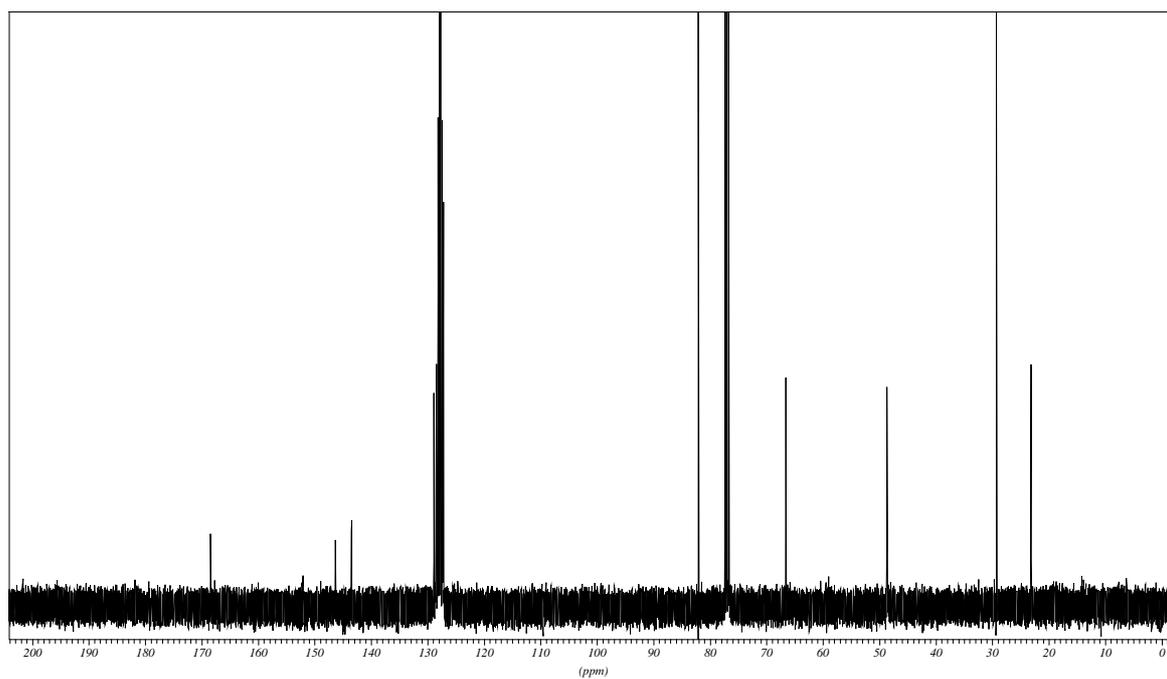
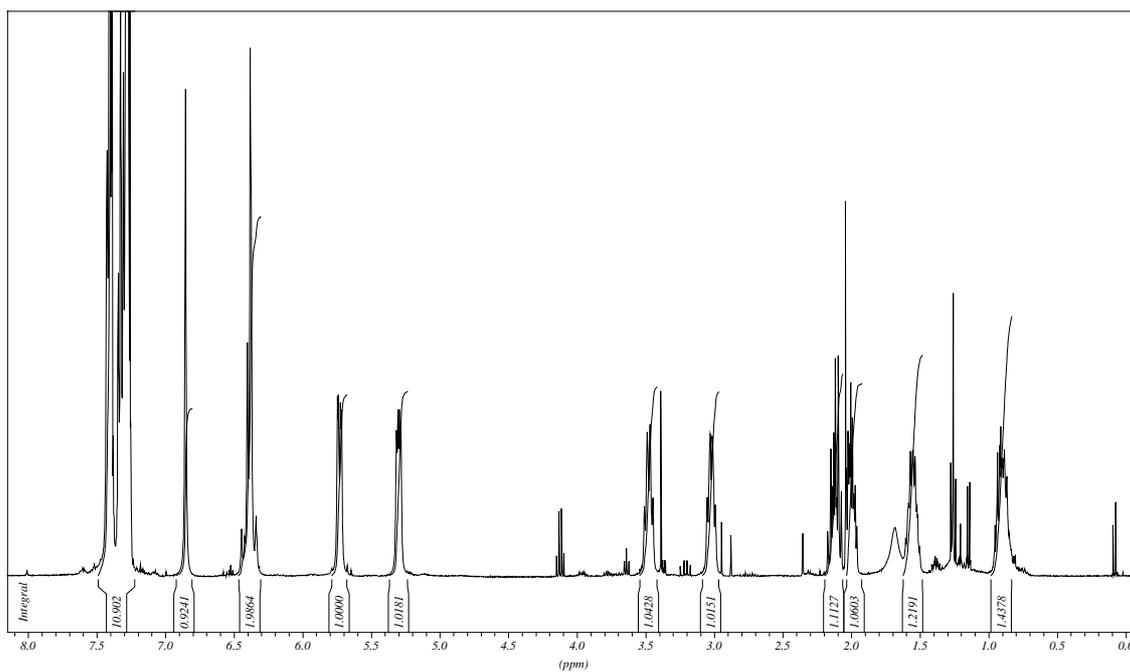
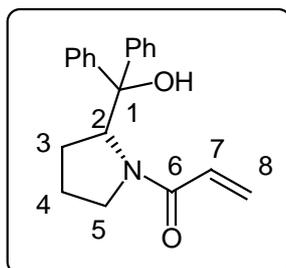
(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-amino-1-(hydroxymethyl)-cyclohexane-3,4,5-triol (149)

(1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-Benzylamino-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,5-(2,3-dimethoxy-2,3-dimethylbutan)-cyclohexan-1-methanol (149a)

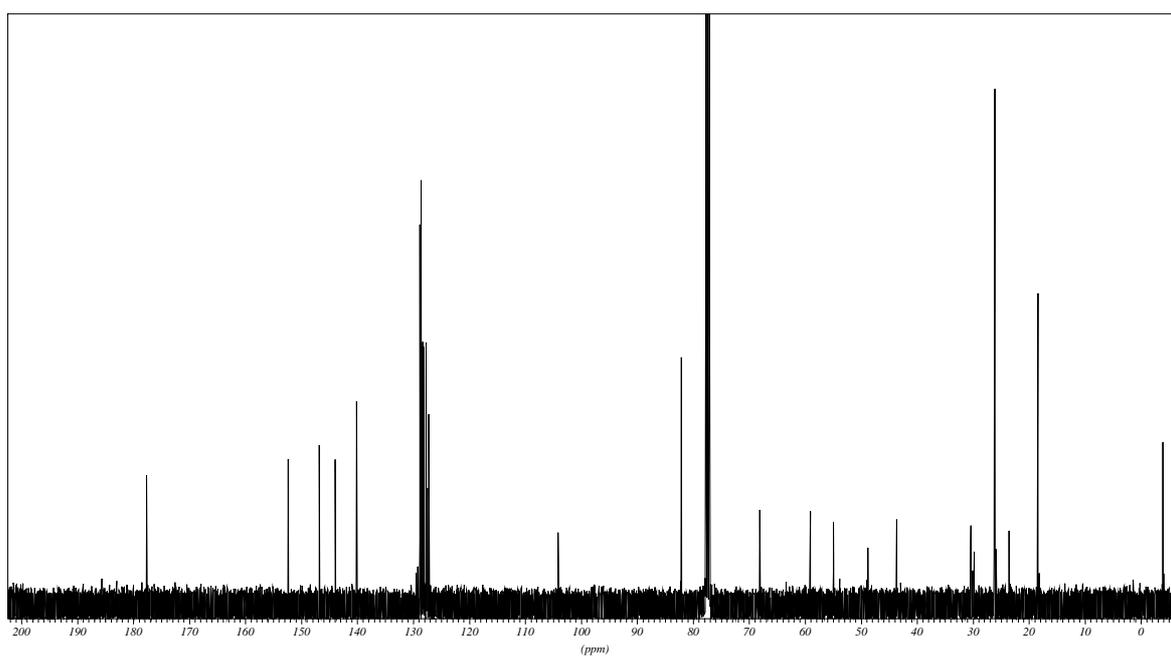
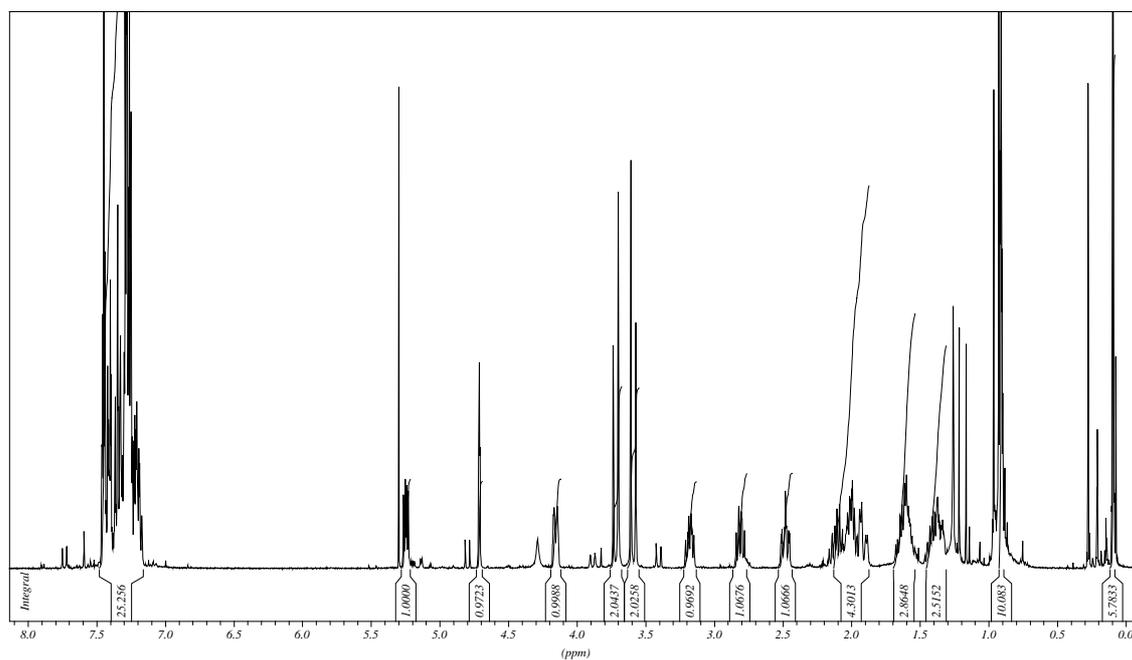
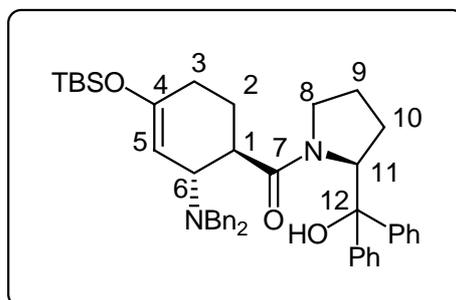
2-benzyl-3-methylisoxazol-5(2H)-on (178)

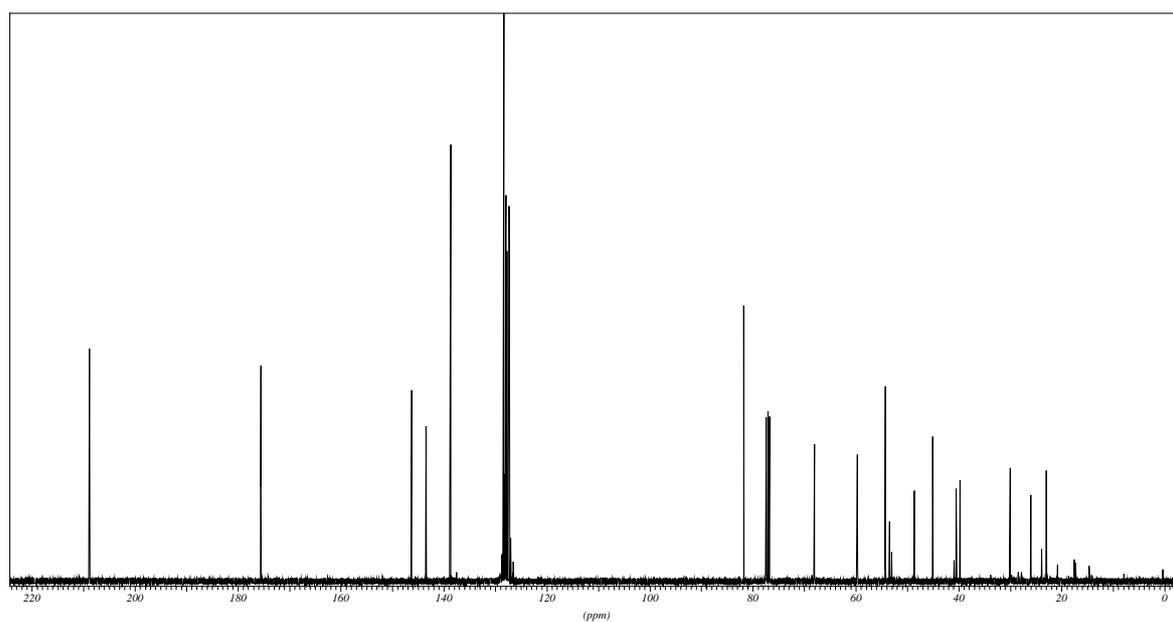
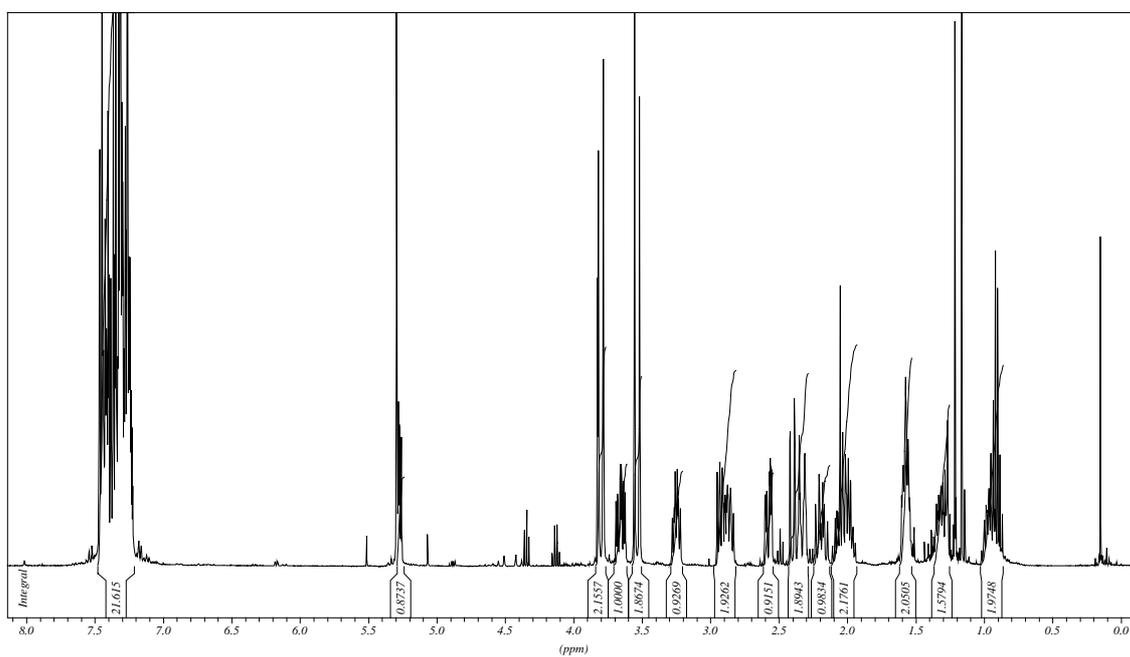
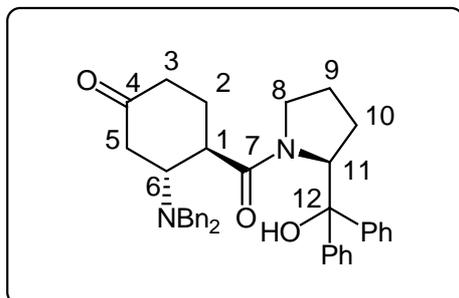
3a,4,7,7a-tetrahydro-4-diallylamino-2-methyl-6-tert-butyldimethylsilyloxy-2H-isoindole-1,3-dion (181)

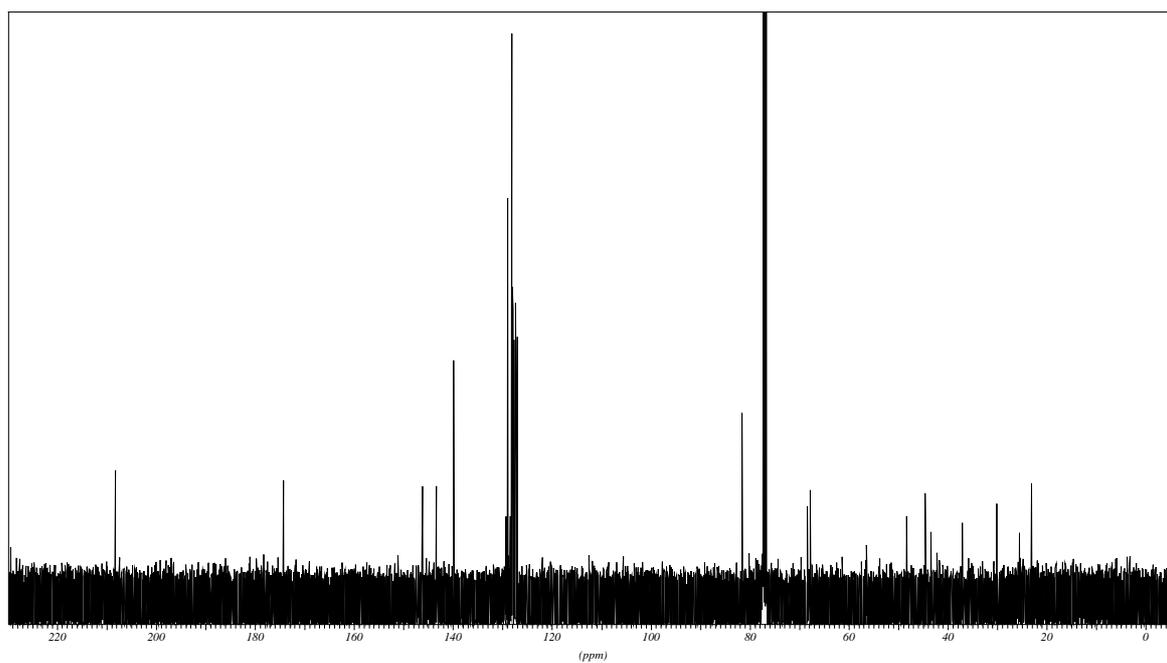
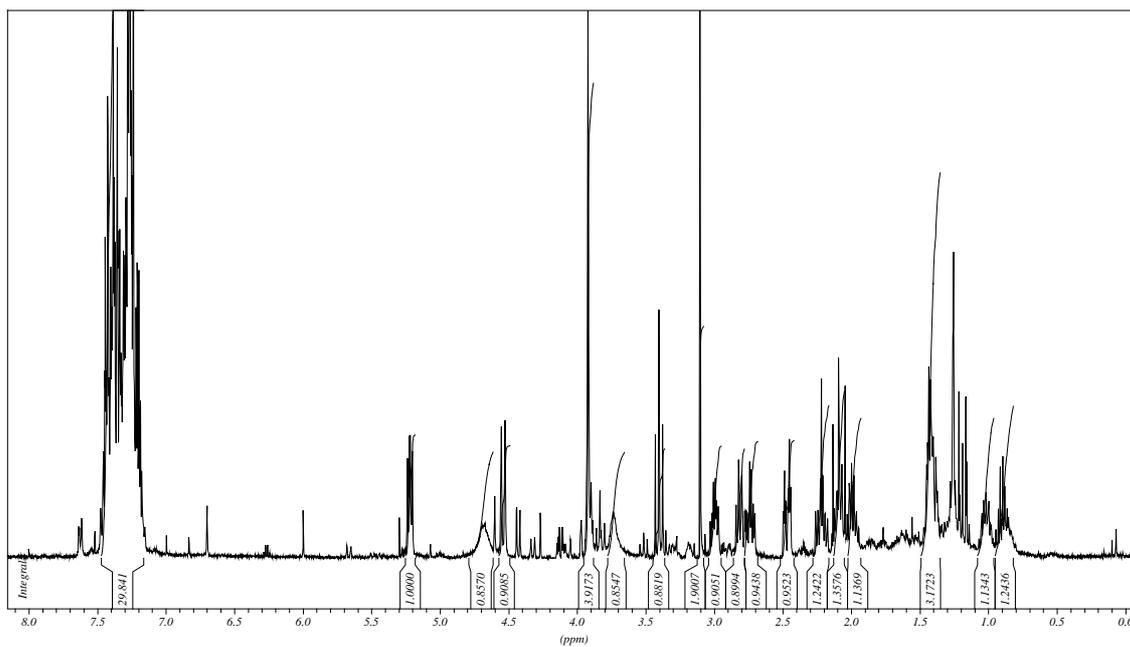
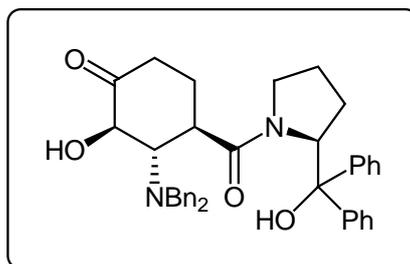
3a,4,7,7a-tetrahydro-4-benzyltrifluoroacetamido-2-methyl-6-tert-butyltrimethylsilyloxy-2H-isoindole-1,3-dion (189)

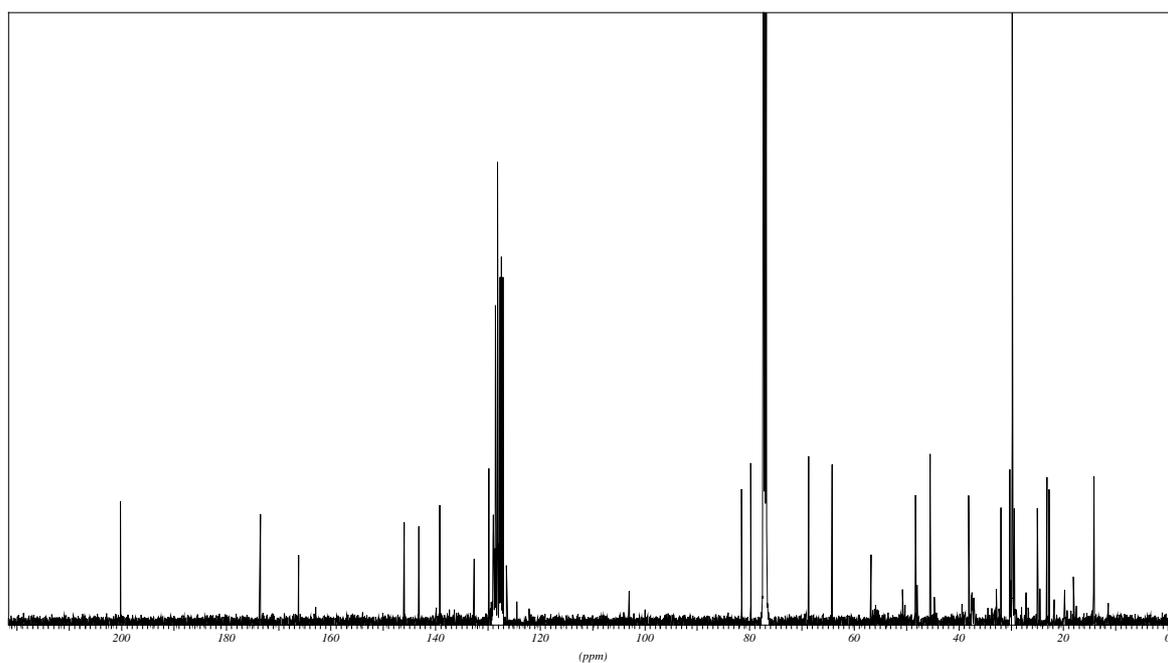
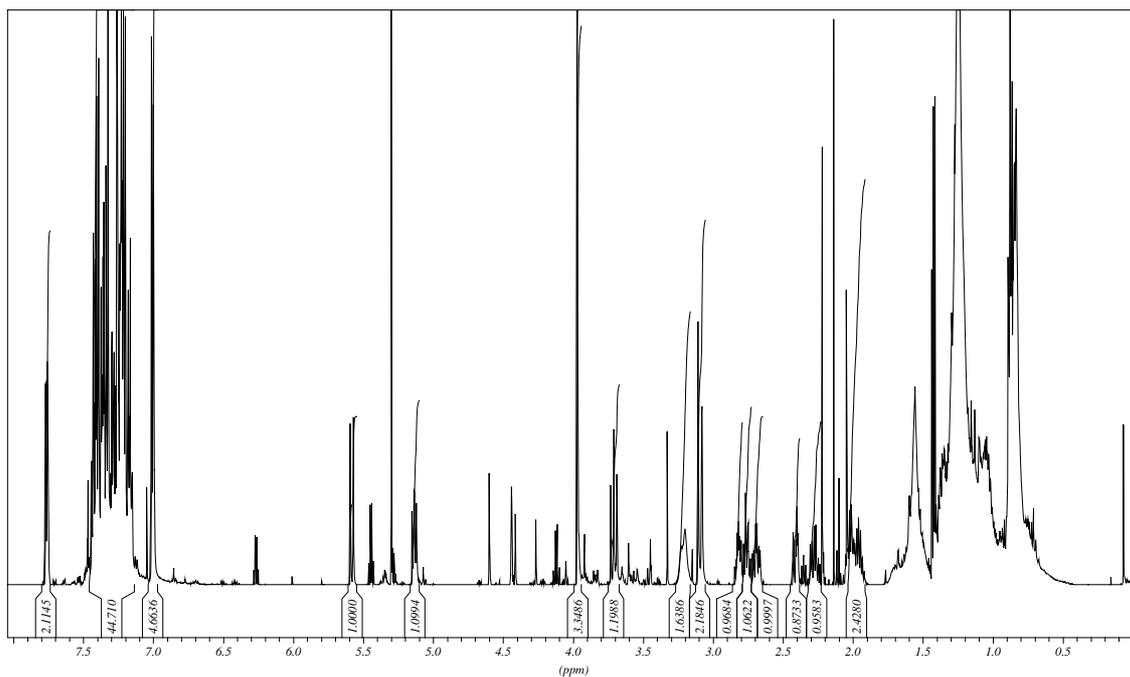
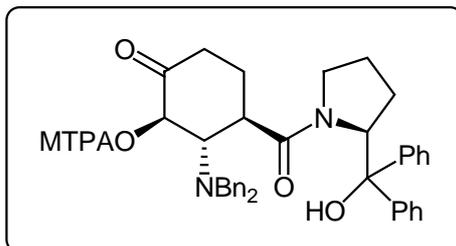
(R)-(+)-Diphenylpyrrolidinmethanolacrylamid (209)

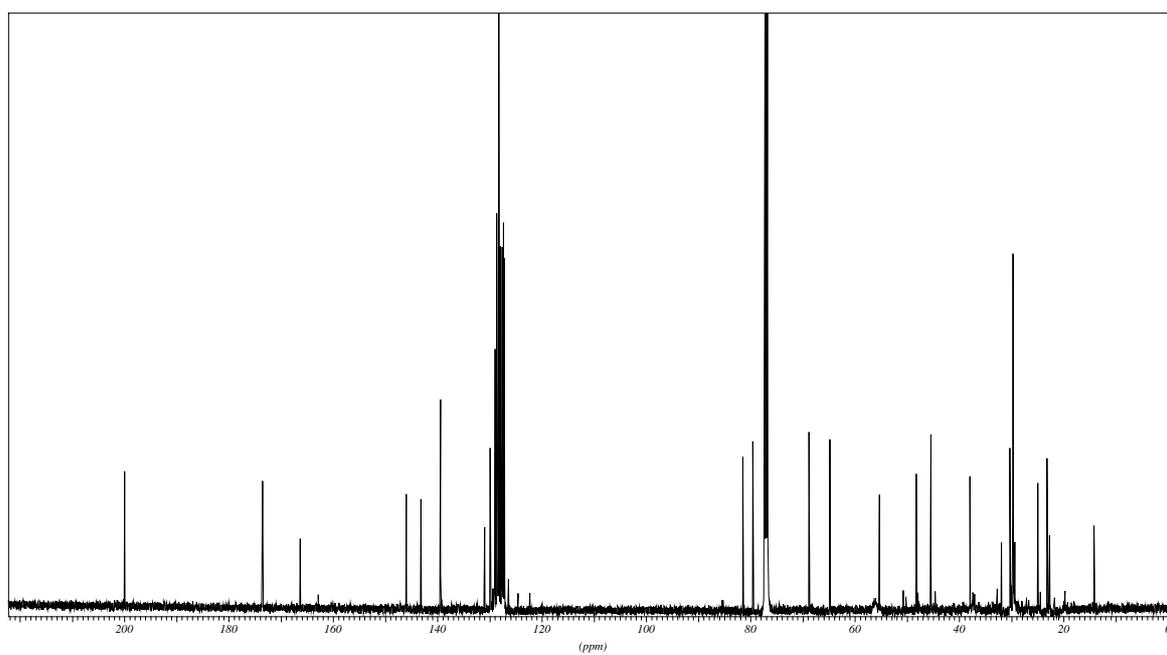
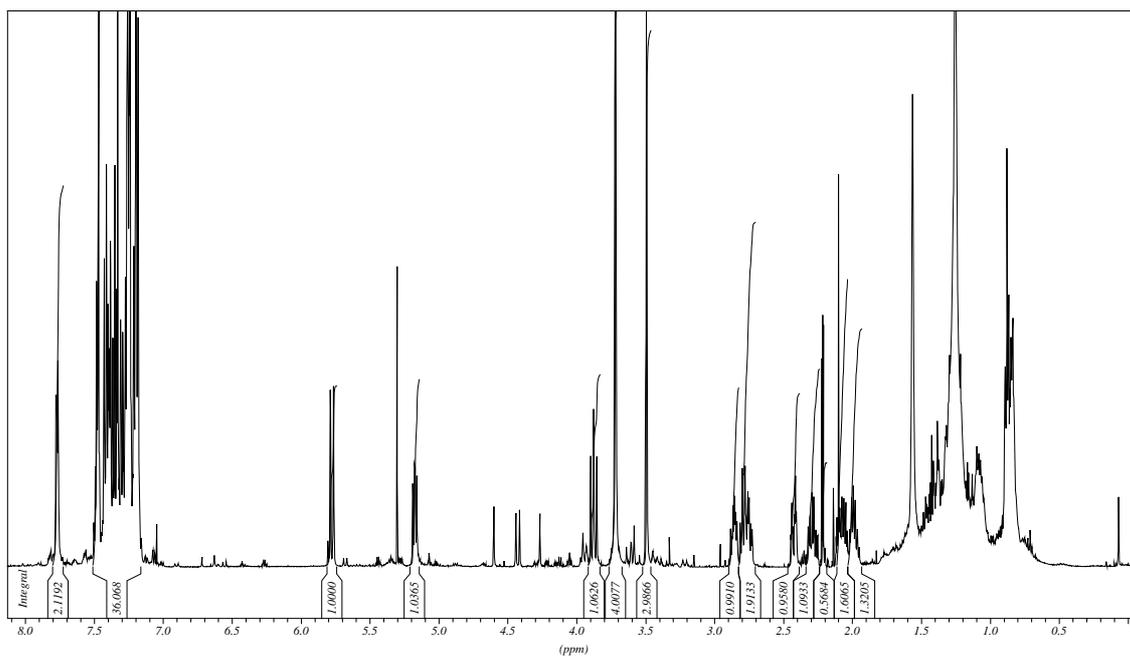
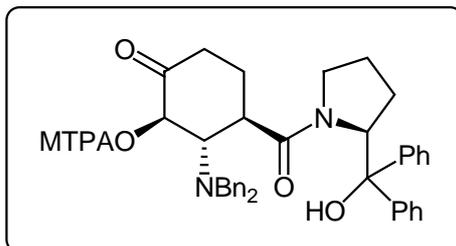
2-Dibenzylaminoamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl)((*R*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl)methanon (212)

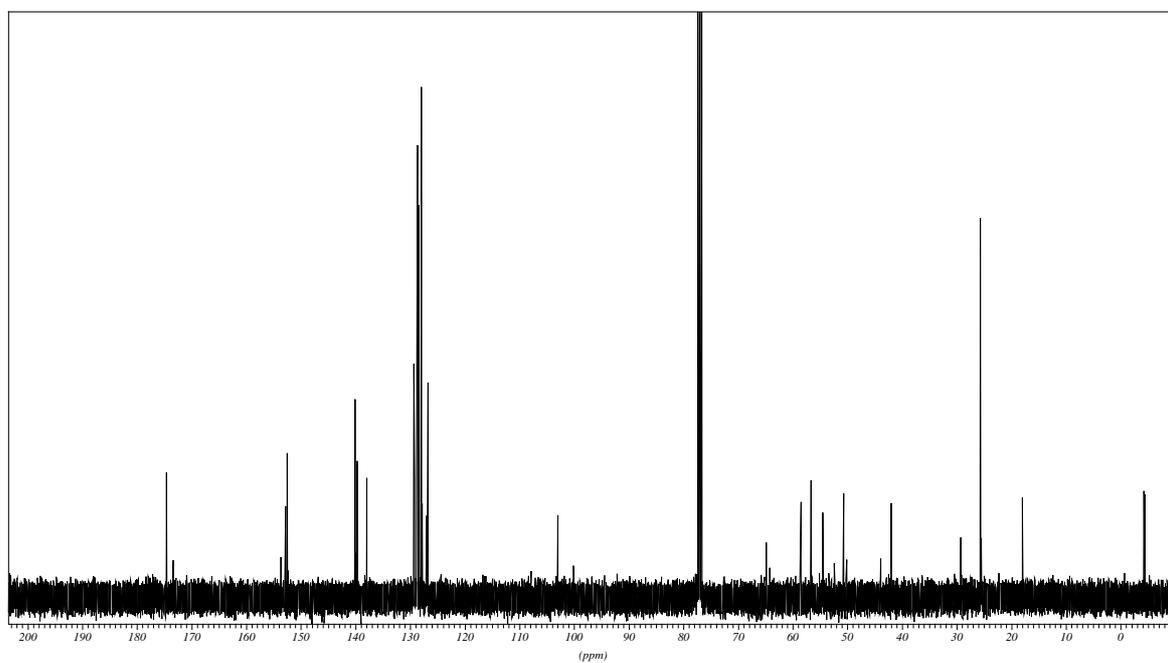
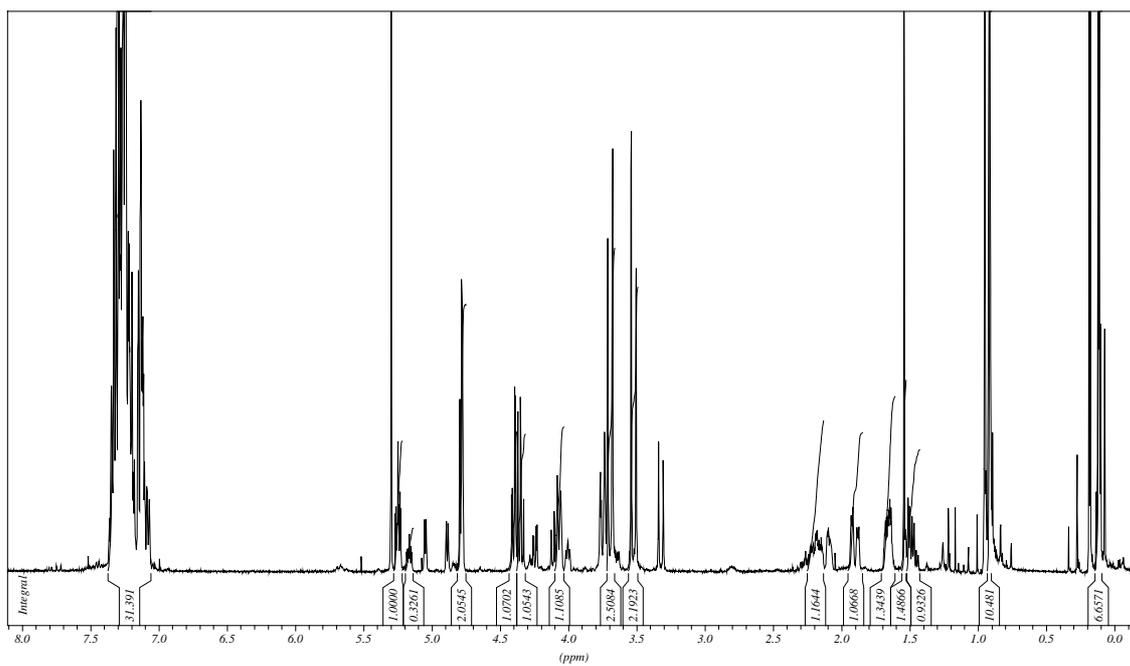
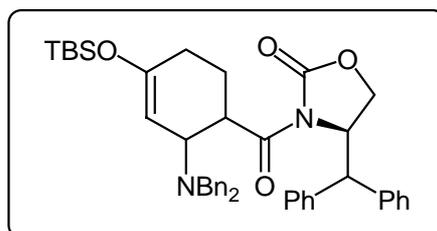


2-Dibenzylaminoamino-cyclohexan-4-on((S)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl)methanon (213)

2-Dibenzylaminoamino-3-hydroxy-cyclohexan-4-on)((S)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl)methanon (220)

2-Dibenzylaminoamino-3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropasäureester)-cyclohexan-4-on)((S)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl)methanon (221)

2-Dibenzylaminoamino-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropasäureester)-cyclohexan-4-on)((S)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-1-yl)methanon (221)

2-Dibenzylaminoamino-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanoxy)-cyclohex-3-enyl)((*S*)-4-(diphenyl methyl)oxazolidin-2-on)methanon (235)

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Thomas Jöge
Geboren 01.09.1977, Andernach
Familienstand ledig

Ausbildung – Universität

04/2004 – 05/2007 Promotion bei Prof. Dr. A. Kirschning, Universität Hannover
09/2003 – 03/2004 Diplom Arbeit bei Prof. Dr. A. Kirschning, Universität Hannover, „Synthesen von oligoaminierten Neoglycosiden“
09/2003 Diplom Prüfung, Universität Hannover
09/2001 – 06/2002 9 Monate Praktikum an der Stanford University (USA) bei Prof. Dr. B. Trost (DAAD Stipendium)
01/2000 Vordiplom
10/1997 – 09/2003 Chemiestudium an der Universität Hannover

Zivildienst

09/1996 – 10/1997 Lebenshilfe Werkstatt für Behinderte in Seelze

Ausbildung – Schule

06/1996 Abitur
08/1989 – 05/1996 Johannes-Kepler-Gymnasium, Garbsen
11/1988 – 08/1989 Orientierungsstufe, Garbsen
07/1987 – 11/1988 Staatliches Rhein-Wied-Gymnasium, Neuwied
09/1983 – 07/1987 Grundschule an der Wied, Neuwied

Veröffentlichungen

2002 “A chemoselective reduction of alkynes to (E)-alkenes”; B.M. Trost, Z.T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 27, 7922-7923.
2003 “Regioselective hydrosilylation of propargylic alcohols: An aldol surrogate”; B.M. Trost, Z.T. Ball, T. Jöge, *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 29, 3415-3418.
2005 “Practical TEMPO-mediated oxidation of alcohols using different polymer-bound co-oxidants”; K. Kloth, M. Brunjes, E. Kunst, T. Jöge, F. Gallier, A. Adibekian, A. Kirschning, *Advanced Synthesis and Catalysis* **2005**, *347*, 10, 1423-1434.