

Entwicklung und Evaluierung 3-*O*-modifizierter Derivate von Kohlenhydrat-Bis(oxazolinen)

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades eines

Doktor der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Dipl.–Chem. **Tobias Minuth**

geboren am 16.10.1976 in Hannover

2009

Referent: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen

Korreferent: Prof. Dr. Helmut Duddeck

Tag der Promotion: 04. August 2009

„Natürlicher Verstand kann fast jeden Grad von Bildung ersetzen, aber keine Bildung den natürlichen Verstand.“

Arthur Schopenhauer

Kurzfassung der Arbeit

Tobias Minuth

Entwicklung und Evaluierung 3-*O*-modifizierter Derivate von Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)

Schlagerworte: Asymmetrische Synthese, Liganden-Design, Kohlenhydrate, Bis(oxazoline), Alken-Phosphinit-Hybridliganden, Naturstoffsynthese.

Auf Grund ihrer einfachen Zugänglichkeit und vielseitigen Einsatzmöglichkeit in diversen Metall-katalysierten asymmetrischen Transformationen gehören Bis(oxazolin)-Liganden zu den am häufigsten eingesetzten Liganden in der asymmetrischen Synthese. Obwohl Kohlenhydrate einen großen praktischen Nutzen für die asymmetrische Synthese besitzen, wird ihr Potenzial jedoch verhältnismäßig selten genutzt. So wurden Oxazolin-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten bisher selten beschrieben.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden einfache und effektive Synthesestrategien zur Darstellung von neuen, chiralen Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten entwickelt. Ausgehend von D-Glucosamin konnten neuartige C_2 -symmetrische Bis(oxazolin)-Liganden in wenigen Reaktionsschritten und guten Gesamtausbeuten synthetisiert werden. Die neuen Liganden wurden in asymmetrischen Cyclopropanierungen, MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen in wässrigen Medien und in der Totalsynthese des marinen Naturstoffs Grenadamid eingesetzt und auf ihr Potenzial zur Stereoinduktion in asymmetrischen Transformationen untersucht.

In weiteren Arbeiten wurde ein neuartiger Alken-Phosphinit-Hybridligand auf Basis von D-Glucose entwickelt. Liganden dieser Klasse auf Basis von Kohlenhydraten sind bisher nicht literaturbekannt. Der neue Alken-Phosphinit-Hybridligand wurde in asymmetrischen 1,4-Additionsreaktionen, allylischen Substitutionsreaktionen und Hydroborierungen auf seine Leistungsfähigkeit in der asymmetrischen Synthese getestet.

Abstract

Tobias Minuth

Synthesis and Evaluation of 3-*O*-modified Carbohydrate-based Bis(oxazolines)

Keywords: asymmetric synthesis, ligand-design, carbohydrates, bis(oxazolines), alkene-phosphinite-hybrid-ligands, natural product synthesis.

Because of their ready accessibility and versatile applicability in a wide range of metal catalyzed transformations, chiral bis(oxazoline)-ligands have become one of the most successful and commonly used ligand class for asymmetric synthesis. Even though carbohydrates have proved their benefit in asymmetric synthesis, their capability is rarely used. To date, there are only few carbohydrate-based bis(oxazoline)-ligands described in literature.

Starting from D-glucosamine new chiral C_2 -symmetric bidentate bis(oxazolines) were synthesized in few steps and in good overall yields. The new complex ligands were applied in asymmetric cyclopropanations, enantioselective MUKAIYAMA-aldol-reactions in aqueous media and in the total synthesis of the marine natural product grenadamide to determine their scope in metal catalyzed asymmetric synthesis.

Additionally the first carbohydrate-based phosphinite-alkene-ligand was synthesized starting from inexpensive D-glucose in few steps and good overall yield. This new hybrid-ligand was applied in asymmetric 1,4-additions of boronic acids to α,β -unsaturated carbonyl compounds, asymmetric allylic substitutions, and asymmetric hydroboration-reactions to determine its scope in metal-catalysed asymmetric synthesis.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (100 pm)
abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
AIBN	Azobisisobutyronitril
All	Allyl
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
Ausb.	Ausbeute
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Box	Bis(oxazolin)
Bu	Butyl
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Konzentration [10 mg/mL]
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
-d	deutert
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
de	<i>diastereomeric excess</i>
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid
ee	<i>enantiomeric excess</i>
<i>ent</i>	Enantiomer
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester

Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
GC	Gaschromatographie
h	<i>hour</i> (Stunde)
HMDS	Hexamethyldisilazan (–id)
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOBT	Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>High pressure liquid chromatography</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
Ipc	Isopinocampheyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
L _n	<i>n</i> –Liganden
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar
m	milli
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Molekularsieb
MTPA	Methoxy– α –(trifluormethyl)–Phenyllessigsäure
n	variable Zahl
n.b.	nicht bestimmbar
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin– <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Nr.	Nummer
Nu	Nucleophil
PCC	Pyridinium chlorochromat
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (<i>protecting group</i>)

<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
Phox	Phosphinooxazolin
Phth	Phthaloyl
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>parts per million</i>
Pr	Propyl
Py	Pyridin
R	Rest
Rac.	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> Butyl
Smp.	Schmelzpunkt
Temp.	Temperatur
TBS	<i>tert.</i> Butyldimethylsilyl
<i>tert.</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammonium perruthenat
TPS	Triphenylsilyl
t_R	Retentionszeit

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Asymmetrische Synthese	1
1.2 Oxazoline und Bis(oxazoline) in der asymmetrischen Synthese	6
1.2.1 Bis(oxazoline) in asymmetrischen Cyclopropanierungen	7
1.2.2 Bis(oxazoline) in der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion	9
1.3 Olefine als Liganden in der asymmetrischen Synthese	11
1.4 Kohlenhydrate und ihre Chemie	15
1.5 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese	16
1.6 Grenadamid	22
2. Aufgabenstellung	24
3. Synthetische Arbeiten und Theorie	27
3.1 Synthese von Bis(oxazolin)-Liganden auf Kohlenhydrat-Basis	27
3.1.1 Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden	27
3.1.2 Synthese <i>allo</i> -konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden	33
3.1.3 Synthese von 3-Desoxy Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)-Liganden	37
3.2 Asymmetrische Cyclopropanierungen mit <i>gluco</i>Box- und <i>allo</i>Box-Liganden	40
3.2.1 Asymmetrische Kupfer-katalysierte Cyclopropanierung	40
3.2.2 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat	41
3.2.3 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit 3- <i>O</i> -Ac <i>allo</i> Box und 3-Desoxy <i>gluco</i> Box	48
3.2.4 Asymmetrische Cyclopropanierung weiterer Alkene mit 3- <i>O</i> -Ac <i>gluco</i> Box	49
3.3 Darstellung von <i>ent</i>-Grenadamid	52
3.4 MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen	56
3.4.1 Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion	56
3.4.2 Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit <i>gluco</i> Box-Liganden	58
3.5 Synthese eines Alken-Phosphinit-Liganden auf Basis von D-Glucose	62
3.6 Anwendung von <i>gluco</i>-enoPhos in der asymmetrischen Synthese	66
3.6.1 Asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen	66
3.6.2 Asymmetrische 1,4-Additionen mit <i>gluco</i> -enoPhos	68
3.6.3 Asymmetrische allylische Alkylierung	71
3.6.4 Asymmetrische allylische Alkylierung mit <i>gluco</i> -enoPhos	74
3.6.5 Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol	76
3.6.6 Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydroborierungen mit <i>gluco</i> -enoPhos	79

INHALTSVERZEICHNIS

4. Zusammenfassung	81
5. Ausblick	85
6. Experimenteller Teil	88
6.1 Allgemeine Hinweise	88
6.1.1 Instrumentelle Analytik	89
6.1.2 Bestimmung von Enantioselektivitäten mittels der Dirhodium-Methode	90
6.2 Darstellung chiraler Bis(oxazolin)-Liganden auf Kohlenhydratbasis und deren Anwendung in asymmetrischen Transformationen	93
6.2.1 Synthese <i>gluco</i> -konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden	93
6.2.2 Synthese eines 3- <i>O</i> -Desoxy <i>gluco</i> Box Liganden	110
6.2.3 Synthese eines <i>allo</i> -konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden	114
6.2.4 Asymmetrische Cyclopropanierungen	121
6.2.5 Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen	126
6.3 Synthese von <i>ent</i>-Grenadamid	127
6.4 Synthese eines Alken-Phosphinit-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten und Anwendung in asymmetrischen Transformationen	132
6.4.1 Synthese von <i>gluco</i> -enoPhos	132
6.4.2 Anwendung von <i>gluco</i> -enoPhos in asymmetrischen Transformationen	138
7. Literatur	144

Lebenslauf

Spektrenanhang (¹H-NMR und ¹³C-NMR) siehe Daten-CD

1. Einleitung

1.1 Asymmetrische Synthese

Eine der charakteristischsten Eigenschaften der Materie ist die auf unterschiedlichen Ebenen auftretende Chiralität.¹ In Wissenschaft und Technik spielt die molekulare Chiralität eine entscheidende Rolle.^{1e} Dem Physiker BIOT gelang als Erstem die Beobachtung, dass organische Verbindungen in der Lage sind, die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht zu drehen.² PASTEUR führte diese Entdeckung später darauf zurück, dass sich innerhalb eines Moleküls unsymmetrisch angeordnete Gruppen von Atomen befinden.³ Das heutige Verständnis von biologischen und physiologischen Vorgängen hängt in großem Maße von diesen Erkenntnissen ab.

Enantiomerenreine Verbindungen spielen in allen Lebensbereichen, ob Chemie, Biologie oder Medizin, eine essentielle Rolle. Der Markt für enantiomerenreine Substanzen erstreckt sich von der landwirtschaftlichen über die kosmetische, bis hin zur pharmazeutischen Industrie. Daher ist heutzutage eine der wichtigsten Herausforderungen der synthetischen organischen Chemie die Transformation prochiraler Edukte in enantiomerenreine Produkte. Erstaunlicherweise können zwischen den Enantiomeren einer Verbindung deutliche Unterschiede hinsichtlich ihrer physiologischen und pharmakologischen Wirkung, wie Geruch, Geschmack, Toxizität oder Wirkstoffspezifität auftreten (Abbildung 1). (*S*)-(+)-Carvon (**1**) riecht nach Minze, das enantiomere (*R*)-(-)-Carvon (**2**) dagegen nach Kümmel.⁴ Während (*S*)-Limonen (**3**) nach Zitrone riecht, verströmt das (*R*)-Limonen (**4**) einen Orangenduft. Drastischere Unterschiede treten dagegegen bei den Enantiomeren des Penicillamins auf. Während (*S*)- Penicillamin (**5**) eine antiarthritische Wirkung aufweist, ist das (*R*)-Penicillamin (**6**) hochgradig toxisch.⁵

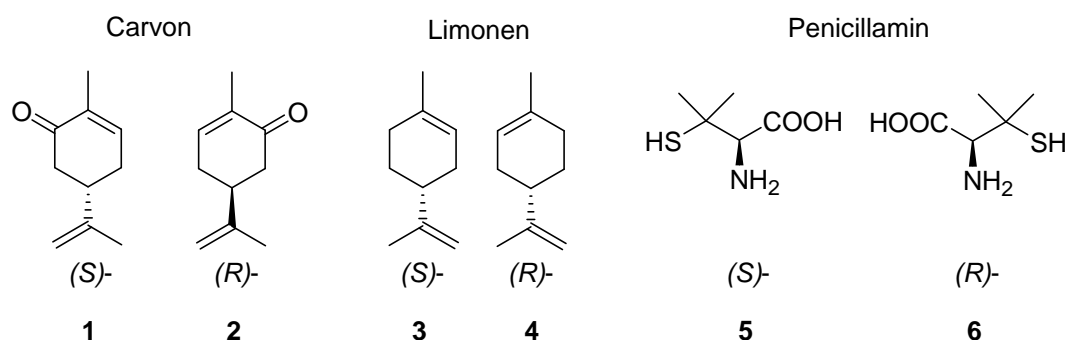


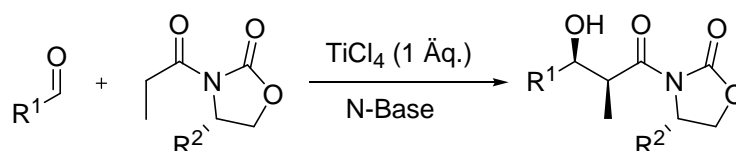
Abbildung 1: Enantiomere ausgesuchter Verbindungen.

Besonders im Zusammenhang mit synthetisch erzeugten Arzneimitteln können die stereochemischen Unterschiede von Enantiomeren ernste Auswirkungen haben. Ein besonders tragischer Fall in diesem Zusammenhang war die Verwendung von Thalidomid (Contergan®) als Schlafmittel für schwangere Frauen in den sechziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts. Das (R)-Thalidomid weist die gewünschten sedativen Eigenschaften auf, während (S)-Thalidomid teratogen wirkt und schwerste Missbildungen bei Föten auslöst. Später stellte sich heraus, dass das (R)-Enantiomer *in vivo* racemisiert und so das teratogene (S)-Thalidomid erzeugt. Trotz solcher Vorkommnisse waren bis in die neunziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts circa 90% aller Wirkstoffe racemisch.^{1e,6}

Daher ist die Entwicklung von Methoden zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen von überaus großer Bedeutung. Eine der ersten Methoden zur Gewinnung von optisch reinen Substanzen war die von PASTEUR eingeführte Methode der Racemat-Spaltung. Sie stellt heute noch immer eine der wichtigsten industriellen Methoden zur Isolierung enantiomerenreiner Verbindungen dar.⁷ Der große Nachteil dieser Methode besteht in der maximal erzielbaren Ausbeute des gewünschten Produkts. Da sie in einem racemischen Gemisch bei 50% liegt, ist mindestens die Hälfte der eingesetzten Ressourcen für die Bildung des unerwünschten Enantiomers vergeudet. Neben der Racematspaltung ist die Verwendung von natürlichen chiralen Ausgangssubstanzen des *chiral pool* wie Aminosäuren, Wein- oder Milchsäure, Kohlenhydraten, Terpenen oder Alkaloiden eine häufig genutzte Variante zur Synthese optisch reiner Derivate.

Eine rein chemische Methode zur stereoselektiven Umwandlung eines prochiralen Substrates in ein optisch reines Produkt bildet auch heute immer noch einen attraktiven Ansatz und bietet einen flexiblen Zugang zu einer breiten Palette von enantiomerenreinen Substanzen aus

achiralen Substraten. Eine Möglichkeit, chirale Information in eine Synthese einzubringen, bieten sogenannte chirale Auxiliare. Auxiliare sind temporär an eines der Substrate gebundene Moleküle, die Synthesen stereoselektiv verlaufen lassen. Daher ist es erforderlich, sie zunächst auf chemischem Wege kovalent an eines der Edukte zu binden. Der stereoselektive Effekt dieser Auxiliare beruht auf der sterischen Abschirmung einer prochiralen Seite eines der Edukte, so dass es zu einer stereoselektiven Reaktion kommen kann. Eines der bekanntesten Beispiele chiraler Auxiliare sind die EVANS-Auxiliare, welche leicht aus den Aminosäuren L-Valin oder L-Phenylalanin hergestellt werden können. Sie werden eingesetzt, um stereoselektive Aldolreaktionen durchzuführen (Schema 1).⁸ Obwohl die Produkte dabei in hohen optischen Reinheiten gebildet werden, hat diese Methode entscheidende Nachteile. Zum Einen wird das Auxiliar in stöchiometrischer Menge benötigt und kovalent an eines der Edukte gebunden. Zum Anderen muss es nach erfolgter stereoselektiver Reaktion wieder aus dem Produkt entfernt werden.



Schema 1: Stereoselektive *syn*-Aldol-Reaktion mit einem EVANS-Auxiliar.^{8,9}

Eine weitere Methode zur stereoselektiven Reaktionsführung ist die Verwendung von chiralen Reagenzien wie dem Ipc-Boran **7** oder dem nach seinem Entwickler benannte BROWN-Chlorboran **8** (Abbildung 2). Es wird aus dem Terpen α -Pinen gewonnen und reduziert Carbonylverbindungen selektiv zu den entsprechenden Alkoholen.¹⁰ Auch hier ist es notwendig, stöchiometrische Mengen des chiralen Hilfsreagenzes einzusetzen.

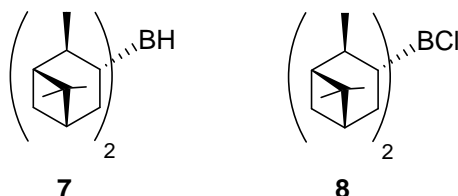
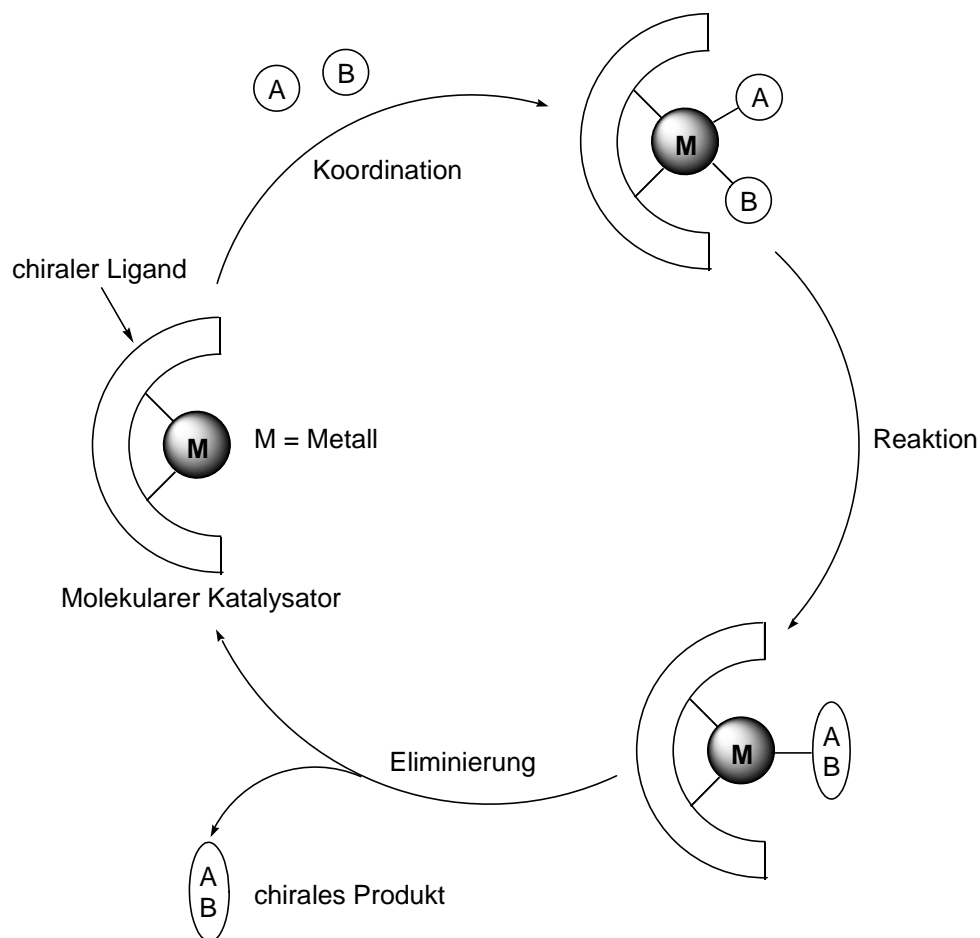


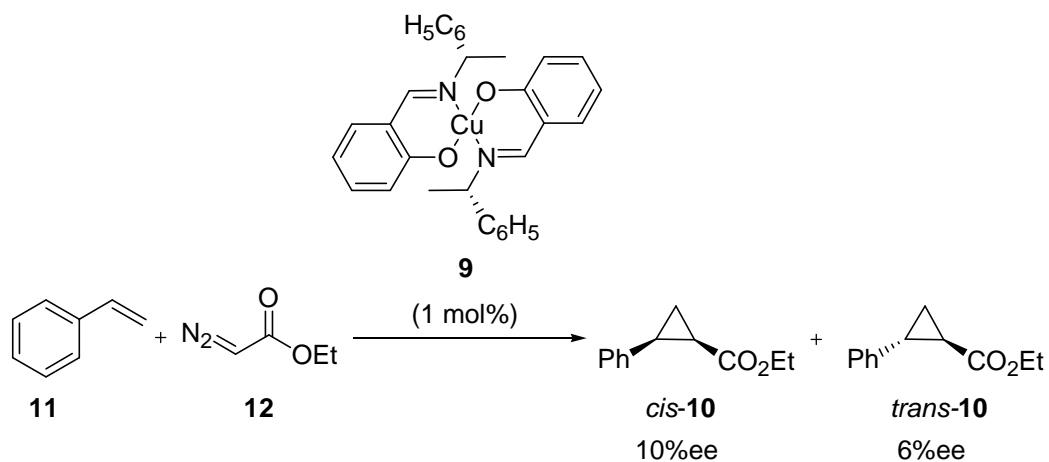
Abbildung 2: Ipc-Boran **7** und BROWN-Chlorboran **8**.

Die wohl eleganteste Methode einer stereoselektiven Reaktionsführung ist die asymmetrische Metall-Katalyse einer Reaktion unter Verwendung chiraler Liganden. Ein allgemeines Prinzip der asymmetrischen Katalyse ist in Schema 2 dargestellt.^{1e,11} Die Komponenten A und B (Substrat und Reaktant) koordinieren zunächst an den chiralen Metall-Katalysator (M = Metall). Sie reagieren miteinander zu AB und nach der Eliminierung des im Idealfall enantiomerenreinen Produkts wird der Katalysator wieder regeneriert.



Schema 2: Allgemeines Prinzip der asymmetrischen Katalyse mit chiralen Metall-Katalysatoren.^{1e}

Das erste Beispiel für eine asymmetrische Katalyse durch einen chiralen Übergangsmetallkomplex wurde von NOYORI veröffentlicht.¹² Dabei wurden unter Verwendung des Schiff-Base-Kupfer(II)-Komplexes **9** die Cyclopropanierungsprodukte *cis*-**10** und *trans*-**10** erhalten (Schema 3).



Schema 3: Erste asymmetrische Metall-katalysierte Synthese.¹²

Seitdem wurde eine Vielzahl chiraler Ligandensysteme entwickelt. Einer der erfolgreichsten Liganden in der asymmetrischen Synthese ist der BINAP-Ligand (Abbildung 3).¹³ Er wurde von NOYORI *et al.* in den frühen achtziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts publiziert und seitdem in zahlreichen enantioselektiven Transformationen erfolgreich eingesetzt.

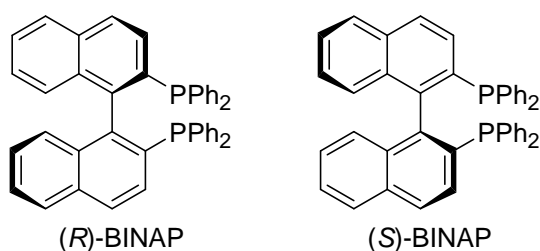


Abbildung 3: Von NOYORI entwickelter Ligand BINAP.

1.2 Oxazoline und Bis(oxazoline) in der asymmetrischen Synthese

Chirale Verbindungen auf Basis von Oxazolinen gehören heutzutage auf Grund ihrer leichten Zugänglichkeit und der variablen Einsatzmöglichkeiten in asymmetrischen Metallkatalysierten Reaktionen zu einer der erfolgreichsten, vielseitigsten und gebräuchlichsten Ligandenklassen in der asymmetrischen Synthese.¹⁴

Seit dem ersten Bericht über einen chiralen Bis(oxazolin)-basierten Liganden von BRUNNER *et al.* im Jahre 1986¹⁵ etablierten sich in kurzer Zeit zahlreiche Oxazolin-basierte Ligandensysteme mit einem (13), zwei (14) oder mehr Oxazolin-Ringen (15) (Abbildung 4).

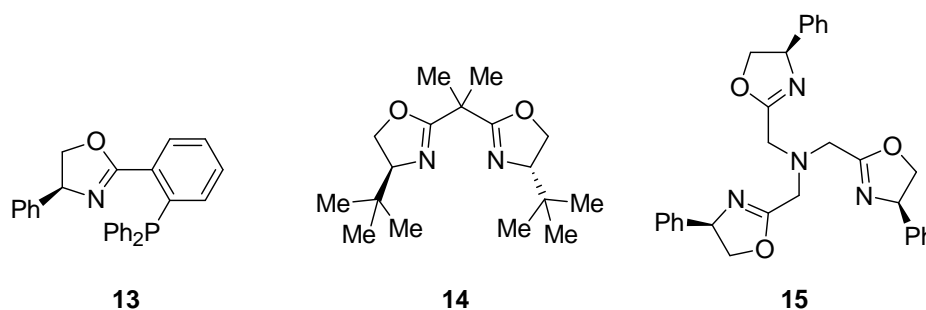


Abbildung 4: Mono-,¹⁶ Bis-¹⁷ und Tris(oxazolin)-Liganden.¹⁸

Neben den zweizähligen Bis(oxazolin)en, wie dem in Abbildung 4 gezeigten Liganden 14, wurden durch die Einführung weiterer Donoratome über das Verbrückungselement der Liganden auch zahlreiche dreizählige Ligandenstrukturen entwickelt. Beispiele für solche Strukturen sind unter anderem die von NISHIYAMA *et al.* synthetisierten dreizähligen Pyridylbis(oxazolin)-Liganden 16 und 17 (Abbildung 5).¹⁹

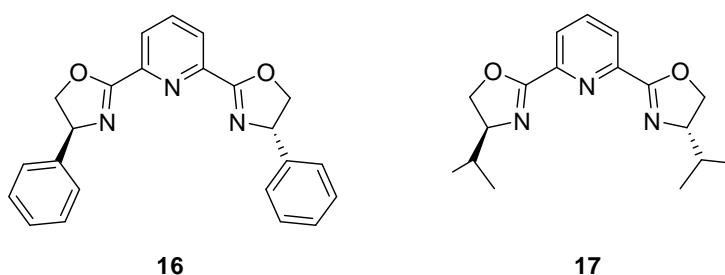
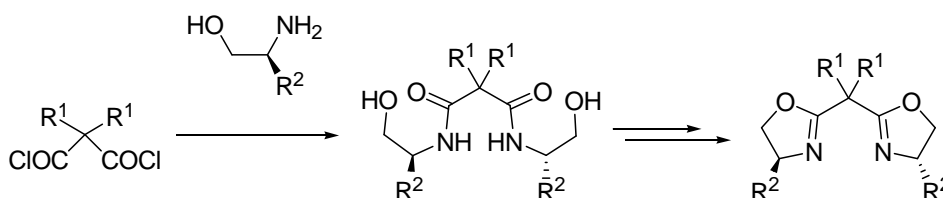


Abbildung 5: Pyridylbis(oxazolin)-Liganden 16 und 17 nach NISHIYAMA.¹⁹

Die Synthese der meisten Oxazolin-Liganden geht von chiralen β -Aminoalkoholen aus, die mit einem symmetrischen disubstituierten Malonsäure-Derivat gekuppelt werden. Durch Ringschluss und Manipulation der chiralen Gruppen am Oxazolin-Ring gelangt man in hohen Ausbeuten und wenigen Synthesestufen zu den gewünschten Bis(oxazolin) (Schema 4).²⁰



Schema 4: Allgemeine Route zur Synthese von Oxazolin-Liganden.

Auf Grund ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten wurden Oxazoline bereits in den verschiedensten Metall-katalysierten Transformationen verwendet. Zum Beispiel fanden Oxazoline in asymmetrischen allylischen Substitutionen,²¹ Diels-Alder-Reaktionen,²² Aldol-²³ und Mukaiyama-Aldol-Reaktionen,²⁴ [2+2]-Cycloadditionen^{14d} und Cyclopropanierungen²⁵ Verwendung.

1.2.1 Bis(oxazoline) in asymmetrischen Cyclopropanierungen

Nachdem PFALZ *et al.* zeigen konnten, dass C_2 -symmetrische Semicorrin-Kupfer-Komplexe ausgezeichnete Ausbeuten und exzellente Enantioselektivitäten in der Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoestern ergaben,²⁶ wurden auch die C_2 -symmetrischen Box-Liganden sehr erfolgreich in dieser Reaktion eingesetzt. Seitdem wurden enantioselektive Cyclopropanierungen mit einer Vielzahl von chiralen Bis(oxazolin)-Liganden und verschiedensten Metall-Salzen von diversen Arbeitsgruppen durchgeführt. Sie alle konnten zeigen, dass mit Kupfer-Bis(oxazolin)- oder Ruthenium-PyBox-Katalysatoren exzellente Ergebnisse erzielt werden können.

MASAMUNE erzielte 1990 mit dem Bis(oxazolin)-Kupfer(II)-Komplex **18** in der Cyclopropanierung diverser Olefine hervorragende Ergebnisse (Abbildung 6).²⁷

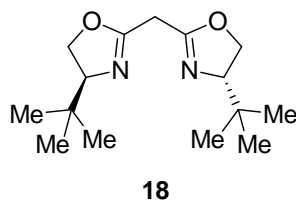
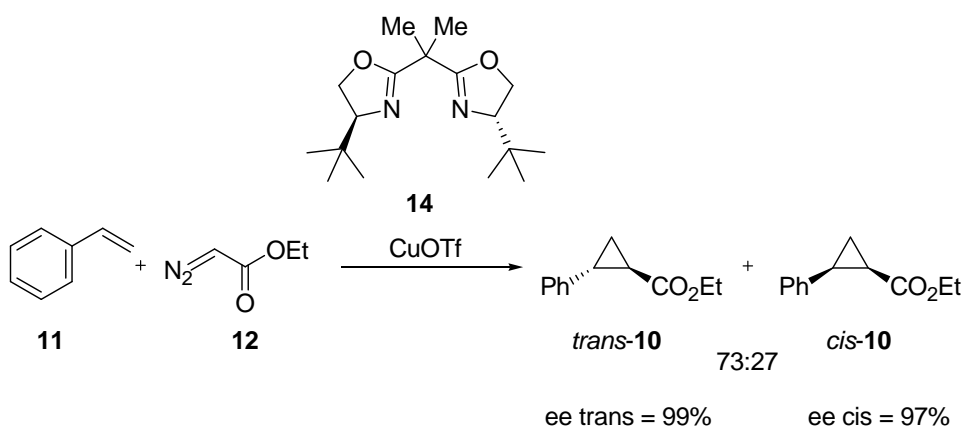


Abbildung 6: Von MASAMUNE in asymmetrischen Cyclopropanierungen eingesetzter Box-Ligand **18**.

EVANS *et al.* konnten schließlich zeigen, dass auch neutrale Bis(oxazolin)-Liganden wie **14** mit Kupfer(I)-triflat sehr gute Ergebnisse liefern. Sie erreichten Enantiomerenüberschüsse von bis zu >99% (Schema 5).^{17,28}



Schema 5: Asymmetrische Cyclopropanierung nach EVANS.

In der Ruthenium-katalysierten Cyclopropanierung wurden hingegen vor allen Dingen Pyridylbis(oxazoline) (PyBox) erfolgreich eingesetzt. NISHIYAMA *et al.* verwendeten den in Abbildung 7 gezeigten PyBox-Ruthenium-Komplex **19** in der Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol (**11**) und erzielten mit ihm 100%de für das *trans*-Cyclopropanierungsprodukt mit einem Enantiomerenüberschuss von 92%.²⁹

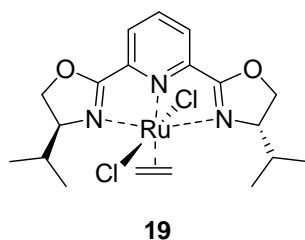


Abbildung 7: Von NISHIYAMA verwendeter PyBox Ligand **19**.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat sich so die asymmetrische Metall-katalysierte Cyclopropanierung von Olefinen zu einem Prüfstein für neu entwickelte Bis(oxazolin)-Ligandensysteme entwickelt.

1.2.2 Bis(oxazoline) in der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion

Die asymmetrische Aldol-Reaktion ist eine der elegantesten und am häufigsten genutzten Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung. Daher wurden nahezu alle Vertreter neuer chiraler Komplexliganden in dieser Reaktion auf ihr Potenzial zur Stereoiduktion getestet.

Die MUKAIYAMA-Aldol-Variante ist aus diesem Grund eine oft verwendete Testreaktion für Box-Liganden. Dabei gelten die Arbeiten von EVANS *et al.* auf diesem Gebiet bis heute als wegweisend für den Einsatz von Box- und PyBox-Liganden in der asymmetrischen Synthese.^{24,30} Sie verwendeten den Kupfer-Box-Katalysator **20** sowie das PyBox-System **21** (Abbildung 8) sehr erfolgreich in der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion.

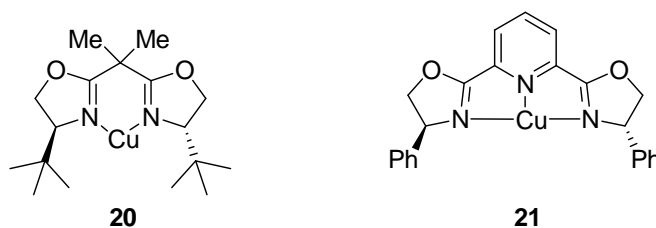
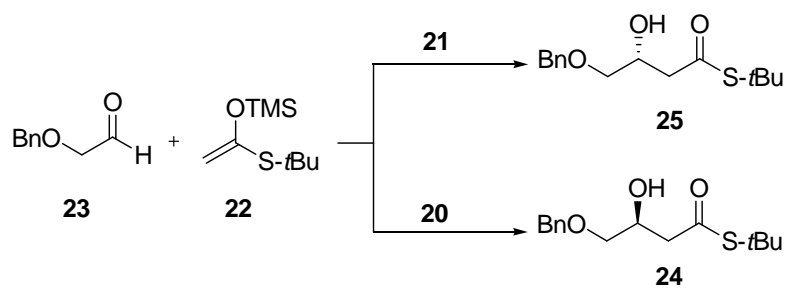


Abbildung 8: Box- und PyBox-Ligandensysteme in der asymmetrischen MUKAIYAMA-Reaktion nach EVANS.

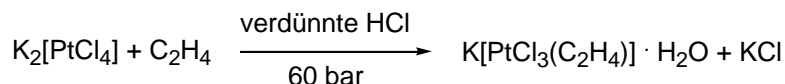
Es zeigte sich, dass die Reaktion des Ketenacetals **22** mit Benzyloxyacetaldehyd **23** unter Katalyse von 5 mol% **20** den entsprechenden (*R*)-Alkohol in 91%ee lieferte **24**. Dieselbe Reaktion unter Katalyse des PyBox-Komplexes **21** lieferte hingegen den (*S*)-Alkohol **25** in 99%ee (Schema 6).



Schema 6: MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen unter Verwendung von Oxazolin-Liganden.

1.3 Olefine als Liganden in der asymmetrischen Synthese

Die Verwendung von Olefinen als Liganden in der metallorganischen Chemie hat bereits eine lange Geschichte und ist Gegenstand zahlreicher Übersichtsartikel, Buchkapitel oder ganzer Bücher.³¹ Der erste erwähnte Organometallkomplex ist das sogenannte ZEISE-Salz, ein Ethenkomplex des Platins (Schema 7).^{31j,32}



Schema 7: Darstellung des ZEISE-Salzes.

Seit dieser Entdeckung wurden zahlreiche Metall-Olefinkomplexe synthetisiert und beschrieben. Viele dieser Komplexe sind kommerziell erhältlich, da sie in der asymmetrischen Synthese eine wichtige Rolle als Vorläufer für die eigentlichen chiralen Komplexe spielen (Abbildung 9). Olefine binden zumeist deutlich schwächer an das Metall als chirale Komplexliganden, die meist Heteroatome als Donoren enthalten. Daher kommt es zu einem schnellen und meist vollständigen Ligandenaustausch.^{31j}

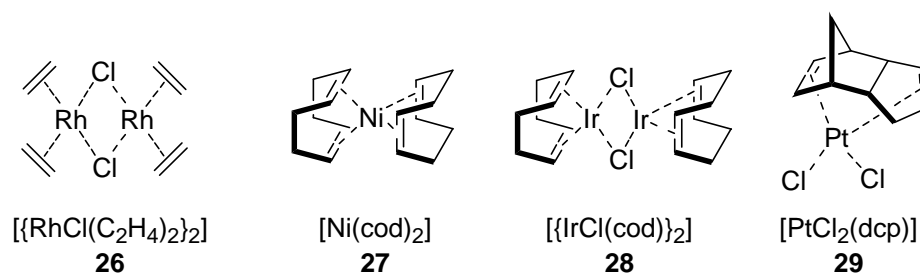


Abbildung 9: Kommerziell erhältliche Olefin-Metall-Komplexe.

Obwohl Metall-Olefin-Komplexe ausführlich untersucht wurden, haben sie lange Zeit keine Verwendung in der asymmetrischen Synthese gefunden. Erst 2003 und 2004 setzten HAYASHI *et al.*³³ und CARREIRA *et al.*³⁴ unabhängig voneinander die von ihnen synthetisierten Olefin-Liganden **30** und **31** erfolgreich in asymmetrisch katalysierten Reaktionen ein (Abbildung 10). Durch diese Arbeiten wurde erstmalig gezeigt, dass Olefin-Liganden für die asymmetrische Synthese geeignet sind.

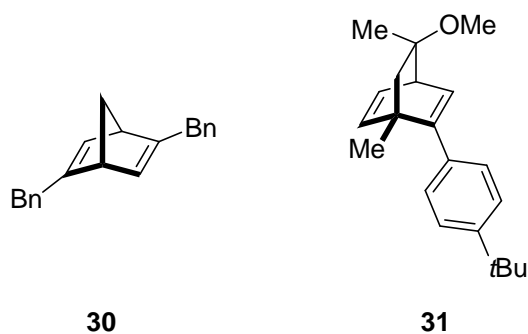
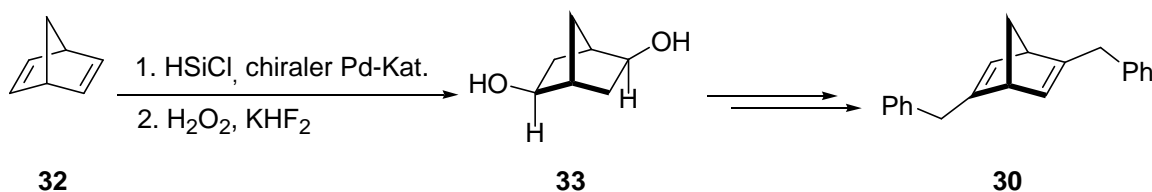


Abbildung 10: Neuartige chirale Dien-Liganden **30** von HAYASHI und **31** von CARREIRA.

HAYASHI *et al.* gingen bei ihrer Synthese von 2,5-Norbornadien (**32**) aus und konnten in neun Syntheseschritten zum chiralen Bicyclo[2.2.1]heptadien **30** gelangen.³³ Ein Schlüsselschritt der Synthese war die katalytische, asymmetrische Hydrosilylierung von **32** (Schema 8).



Schema 8: Synthese des chiralen Olefins **30** durch HAYASHI.

Eine kürzlich beschriebene Synthese von LIN *et al.* führte zu dem Bicyclo[3.3.0]octadien **34** (Abbildung 11).³⁵

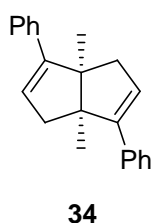
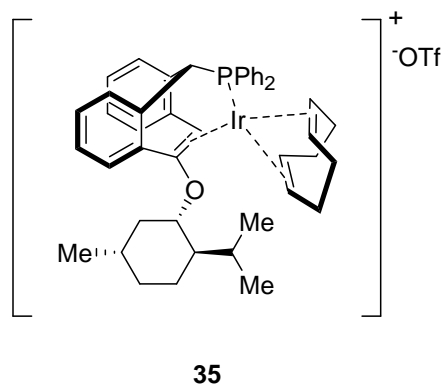


Abbildung 11: Chirales Olefin **34** von LIN.

Ein großes Handicap auf dem Weg zu neuen derartigen Ligandenstrukturen liegt sicherlich in der im Laufe der Synthese anfallenden Trennung der als Racemat auftretenden Liganden. Bisher wurde dieses Problem durch asymmetrische Katalyse, Racematspaltung von Zwischenprodukten oder Trennung der Enantiomere an chiralen Phasen gelöst.^{31j}

In noch geringerem Maße ist die Verwendung neuartiger Phosphan-Olefin-Liganden beschrieben. GRÜTZMACHER *et al.* erzielten mit dem von ihnen synthetisierten chiralen Phosphan-Olefin-Liganden **35** nur mittelmäßige Enantioselektivitäten von 24-86%ee in Iridium-katalysierten Hydrierungen (Schema 9).³⁶



Schema 9: Chiraler Phosphan-Olefin-Liganden **35** von GRÜTZMACHER.³⁶

Ein Nachteil der Synthese war die säulenchromatographische Trennung der vier anfallenden Diastereomere des Liganden **35**. Allerdings konnte die Synthese von Phosphan-Olefin-Liganden über eine SUZUKI-Kreuzkupplung erheblich vereinfacht werden.³⁷ Hier mussten die Enantiomere des Liganden über chirale HPLC getrennt werden. Dieser verbesserte Ligand **36** wurde anschließend in Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen und Iridium-katalysierten Hydrierungen eingesetzt, lieferte aber wieder nur geringe Enantioselektivitäten von 30-67%ee (Abbildung 12).

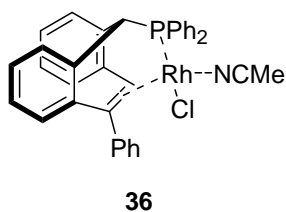
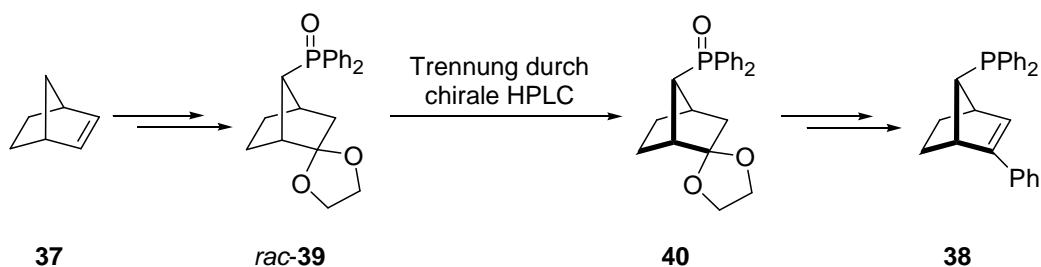


Abbildung 12: Optimierter Ligand **36** von GRÜTZMACHER.³⁷

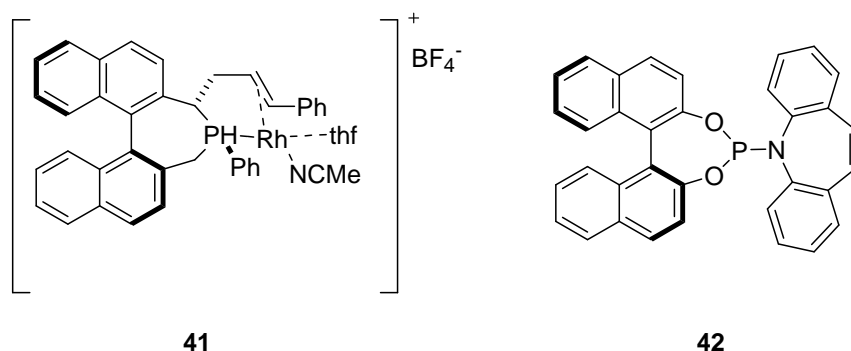
HAYASHI *et al.* konnten ausgehend von Norbornen (**37**) den chiralen Phosphan-Olefin-Liganden **38** synthetisieren (Schema 10).³⁸ In diesem Fall mussten die Enantiomere des racemisch angefallenen bicyclischen Phosphanoxids *rac*-**39** durch präparative chirale HPLC

getrennt werden. Die enantiomerenreine Verbindung **40** wurde weiter zum Liganden **38** umgesetzt.



Schema 10: Synthese des neuartigen chiralen Phosphan-Olefin-Liganden **38** durch HAYASHI.³⁸

WIDHALM³⁹ berichtete von der Synthese des Phosphan-Olefin-Hybridliganden **41**, während CARREIRA *et al.* in einer Eintopfsynthese ausgehend von (*S*)-BINOL, PCl_3 und 5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepin zum Liganden **42** kamen (Schema 11).⁴⁰



Schema 11: Synthese neuartiger Phosphan-Olefin-Hybridliganden **41** und **42** nach WIDHALM³⁹ und CARREIRA.⁴⁰

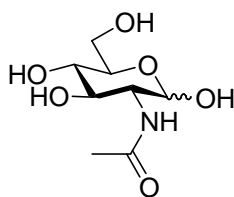
Wie bei den reinen Olefin-Liganden erforderten die beschriebenen Ligandensynthesen eine Trennung der diastereomeren oder enantiomeren Liganden mittels chiraler HPLC oder anderer geeigneter Trennverfahren. Daher wäre ein einfacher und direkter Zugang zu enantiomerenreinen Phosphor-Olefin-Hybridliganden wünschenswert.

1.4 Kohlenhydrate und ihre Chemie

Kohlenhydrate stellen die am meisten produzierte Naturstoffklasse der Erde dar. Neben Lipiden, Nucleinsäuren und Proteinen gehören sie somit auch zu den wichtigsten Naturstoffklassen.⁴¹ Milliarden Tonnen von Mono-, Oligo- und Polysacchariden werden jährlich durch Photosynthese von Pflanzen und Cyanobakterien produziert.⁴²

Saccharide (*saccharum*, lateinisch: Zucker) dienen vor allem als chemischer Energiespeicher in Organismen. Außerdem dienen die Polysaccharide Cellulose und Chitin als Gerüstsubstanzen zum Aufbau pflanzlicher Zellwände bzw. der Exoskelette von Insekten.

Eine Klasse der Saccharide ist die Gruppe der Aminozucker. In ihnen ist mindestens eine der Hydroxygruppen durch eine Aminofunktion ersetzt. Aminozucker spielen in diversen biologisch relevanten Sacchariden eine wichtige Rolle, da sie als Bestandteil in Glycolipiden, Glycoproteinen und Polysacchariden zu finden sind. Ein weiteres Beispiel für die enorme biologische Relevanz der Aminoglykoside ist das Chitin, dem nach Cellulose zweithäufigsten Polysaccharid. Es besteht im Wesentlichen aus 1,4-*O*-verknüpften *N*-Acetylglucosamin-Einheiten, welche auch im menschlichen Körper als wesentlicher Bestandteil des Knorpelgewebes und der Synovialflüssigkeit in Gelenken vorkommen (Abbildung 13). Industriell wird es im Tonnenmaßstab aus dem Panzer von Krustentieren, Krabben und Insekten gewonnen.



43

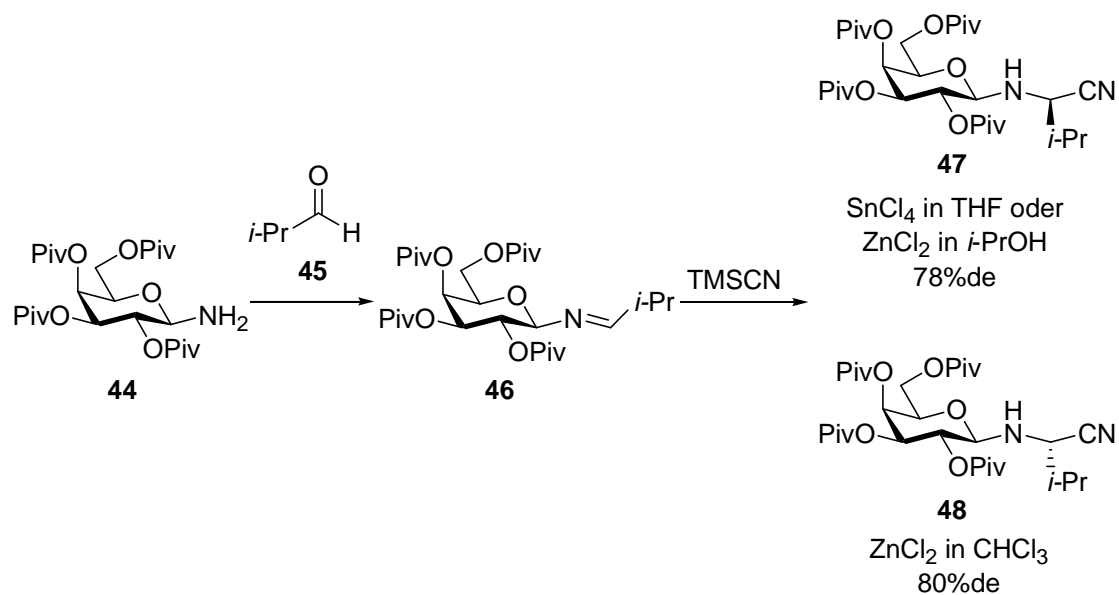
Abbildung 13: *N*-Acetylglucosamin (43), ein Aminozucker.

1.5 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese

Obwohl Kohlenhydrate wie andere Vertreter des *chiral pool* in großen Mengen kostengünstig und enantiomerenrein erhältlich sind, ist ihre Rolle in der asymmetrischen Synthese bei Weitem nicht so ausgeprägt wie die anderer Naturstoffe des *chiral pool*, wie Aminosäuren, Wein- oder Milchsäure, Terpene oder Alkaloide. Ein Grund dafür, dass sie jahrzehntelang als Ausgangsmaterial für die Synthese von chiralen Auxiliaren, chiralen Reagenzien und Katalysatoren unterschätzt wurden, ist die Tatsache, dass sie häufig als *überfunktionalisiert* angesehen werden. Mittlerweile wurden die Vorteile von Kohlenhydraten allerdings erkannt und vielseitig genutzt. Sie sind auf Grund ihrer hochfunktionalisierten Struktur hervorragend modifizierbar. Außerdem sind im Kohlenhydrat-Grundgerüst bereits eine Vielzahl wohl definierter Stereozentren vorhanden. Die Einführung von Stereozentren ist daher nicht nötig. Ein Problem der Substanzen des *chiral pool* liegt in dem natürlichen Vorkommen der beiden Enantiomere des Naturstoffs. Häufig ist nur eines der Enantiomere in größerem Maßstab aus natürlichen Quellen zugänglich. Bei Kohlenhydraten ist in der Regel nur das D-Enantiomer in größeren Mengen verfügbar, während das L-Enantiomer entweder sehr teuer oder vollkommen unzugänglich ist. Dieser Nachteil kann bei Kohlenhydraten durch die Verwendung von Pseudoenantiomeren, also den Diastereomeren der gewünschten Zucker, gelöst werden.^{43,44,45}

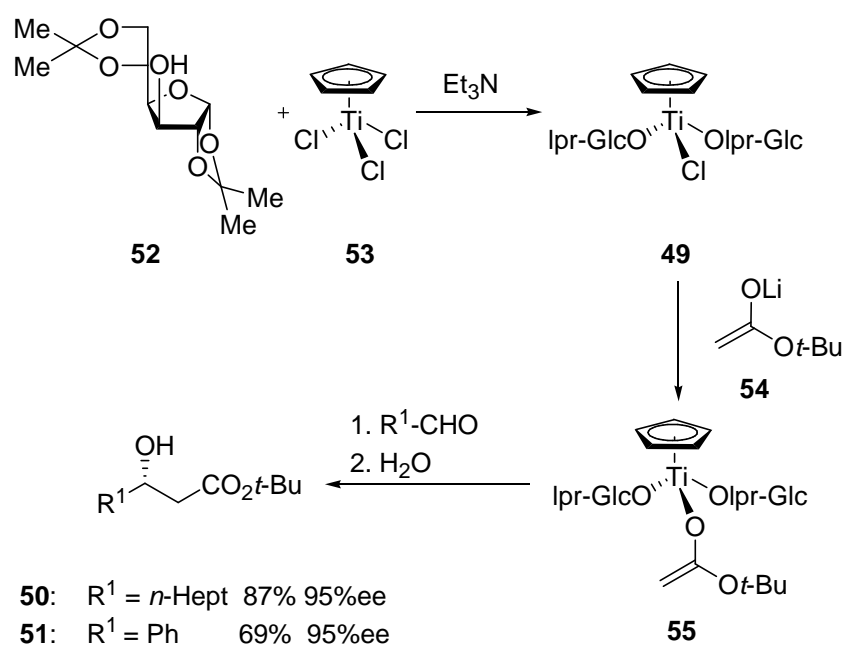
Wie bereits erwähnt, haben Kohlenhydrate mittlerweile den Weg in die asymmetrische Synthese gefunden. Sie werden heute als chirale Auxiliare, chirale Reagenzien, Liganden und auch als Organokatalysatoren eingesetzt.

Obwohl die ersten Beispiele für die Verwendung von Kohlenhydraten als chirale Auxiliare bereits dreißig Jahre zurückliegen,⁴⁶ begannen die hauptsächlichen Entwicklungen auf diesem Gebiet erst ungefähr zehn Jahre später. Einer der wichtigsten Vertreter ist das von KUNZ *et al.* synthetisierte pivaloyl-geschützte D-Galactosylamin **44**. Nach der Kondensation mit dem Aldehyd **45** kann das Intermediat **46** in einer hoch diastereoselektiven STRECKER-Reaktion mit Trimethylsilylcyanid eingesetzt werden. In Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel erhält man die diastereomeren α -Aminonitrile **47** oder **48** (Schema 12).⁴⁷

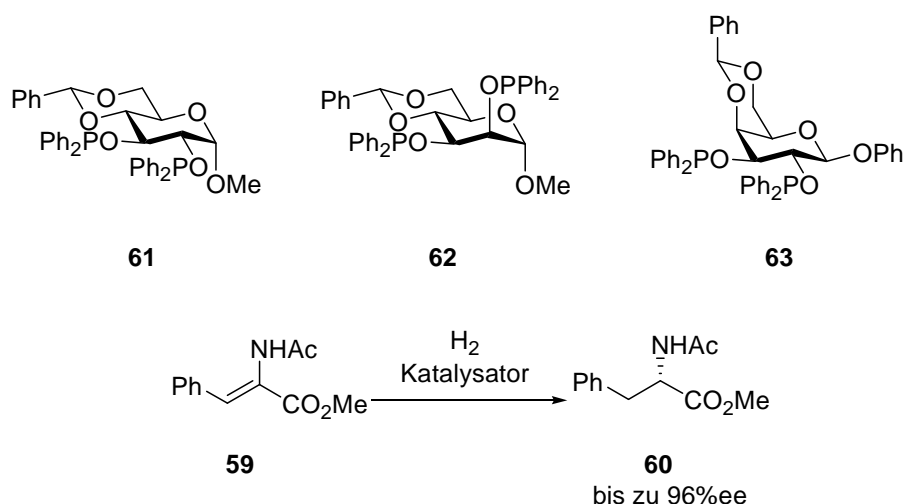


Schema 12: Kohlenhydrate als Auxiliare in diastereoselektiven STRECKER-Reaktionen.

Ein bekanntes und erfolgreiches Beispiel für Kohlenhydrate als chirales Reagenz ist der von DUTHALER *et al.* synthetisierte Titan-Komplex **49**.⁴⁸ Er wurde hauptsächlich in Aldol-Reaktionen verwendet und lieferte die gewünschten Aldolprodukte **50** und **51** in Enantiomerenüberschüssen von bis zu 95%ee (Schema 13).



Schema 13: Aldol-Reaktion mit dem Kohlenhydrat-Reagenz **49** nach DUTHALER.



Schema 14: Diphosphinit-Liganden auf Kohlenhydrat-Basis und ihre Anwendung in der asymmetrischen Hydrierung.

Obwohl die Bildung von bicyclischen Oxazolinen bei Kohlenhydraten bekannt ist und Oxazoline wie bereits beschrieben eine bedeutende Rolle als Komplexliganden spielen, finden sich nur wenige Beispiele für Oxazolin-Kohlenhydrat-Liganden in der asymmetrischen Metall-katalysierten Synthese. KUNZ,⁵⁵ UEMURA und OHE⁵⁶ sowie DIÉGUEZ⁵⁷ nutzten dies zur Synthese diverser Phosphinoxazolin-Liganden (Phox-Liganden) basierend auf D-Glucosamin (Abbildung 15). Diese wurden anschließend erfolgreich in enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen und asymmetrischen HECK-Reaktionen mit teilweise exzellenten Enantioselektivitäten eingesetzt.

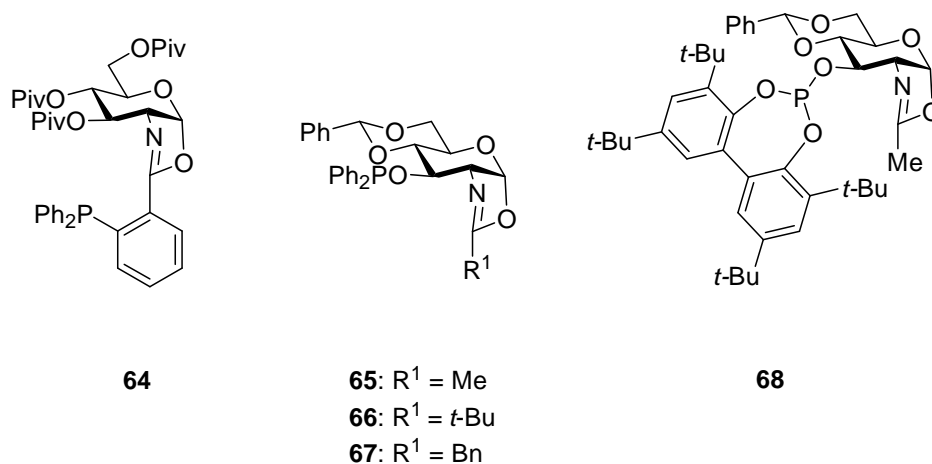


Abbildung 15: Phosphinoxazolin-Liganden **64** (KUNZ), **65-67** (UEMURA) und **68** (DIÉGUEZ).

Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten wurden dagegen bis heute kaum beschrieben. Das bis vor kurzer Zeit einzige bekannte Beispiel eines Bis(oxazolins) basierend auf Glucosamin ist der durch HARTINGER und KEPPLER entwickelte zweizählige Ligand **69** (Abbildung 16).⁵⁸ Allerdings wurden mit diesen Liganden keine asymmetrischen Reaktionen durchgeführt.

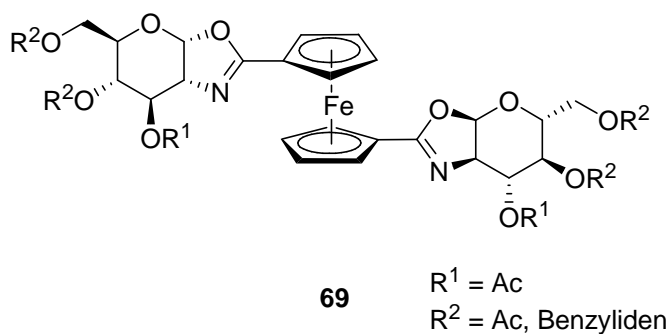
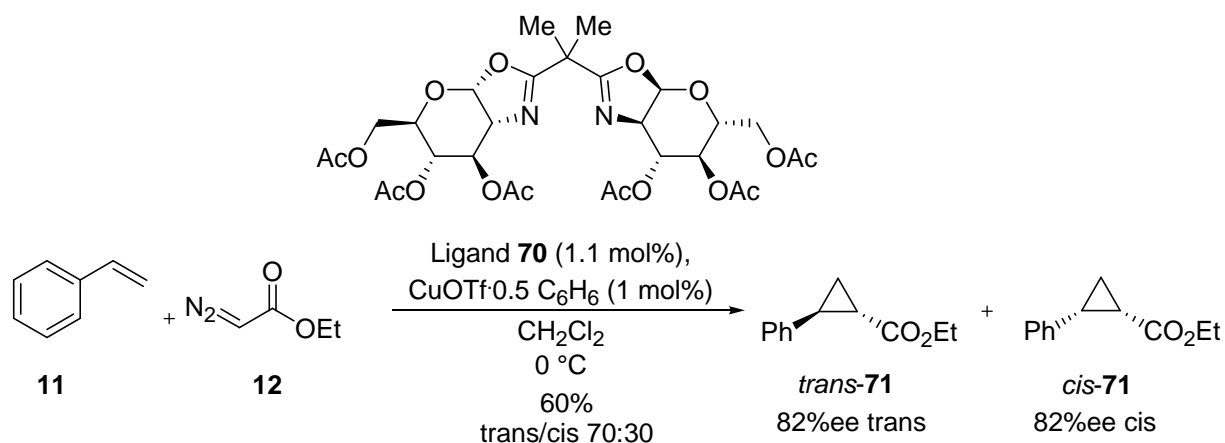


Abbildung 16: Ferrocen-Bis(oxazolin) **69** auf Kohlenhydratbasis von HARTINGER und KEPPLER.

Des Weiteren wurde kürzlich der Box-Ligand **70** von BOYSEN *et al.* vorgestellt (Schema 15).⁵⁹ Er wurde erfolgreich in der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol (**11**) mit Diazoessigester **12** eingesetzt und erzielte Enantiomerenüberschüsse von bis zu 82% für beide Diastereomere.



Schema 15: Einsatz des Bis(oxazolin)-Liganden **70** in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol (**11**).

Neben dem sehr günstigen Startmaterial D-Glucosaminhydrochlorid ist ein weiterer Vorteil dieses Kohlenhydrat-Bis(oxazolins) die kurze, nur drei Reaktionsschritte umfassende, Synthesesequenz. Außerdem bietet er weitreichende Möglichkeiten der strukturellen Anpassung an die asymmetrische Reaktionsführung durch Schutzgruppenmanipulation.

1.6 Grenadamid

Das marine Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* (Oscillatoriaceae) ist als bedeutende Quelle für biologisch aktive und strukturell einzigartige Sekundärmetaboliten bekannt. Ungefähr die Hälfte aller aus *Lyngbya majuscula* isolierten Naturstoffe besitzen von Fettsäuren oder Polyketiden abgeleitete Untereinheiten, welche mit Aminosäure-basierten Unterstrukturen kombiniert sind.⁶⁰ MOORE *et al.* isolierten zum Beispiel Debromaplysiatoxin (**72**) aus einer wilden Population der Alge (Abbildung 17).⁶¹ Das Kohlenstoffrückgrat des Naturstoffs ähnelt dem bekannter Makrolidantibiotika,⁶² entspricht allerdings nicht den typischen Polyketid-Bausteinen. Zu einer anderen Substanzklasse gehört das aus *Lyngbya majuscula* vor Hawaii isolierte Lyngbyatoxin A (**73**), welches offensichtlich aus den Aminosäuren Tryptophan und Valin sowie Prenyl-Einheiten aufgebaut ist (Abbildung 17).⁶³

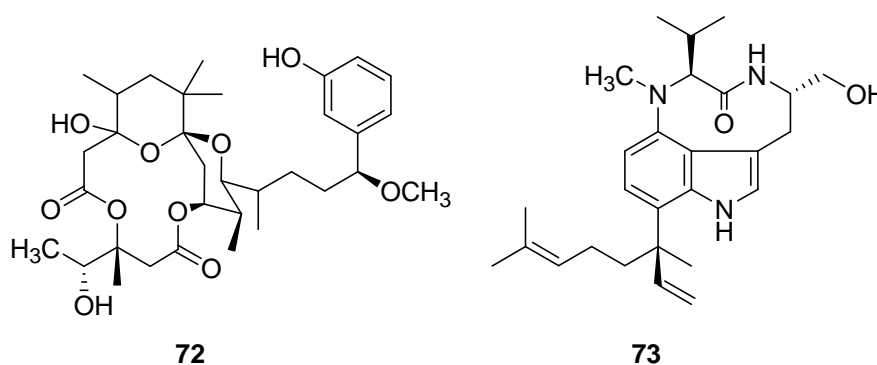


Abbildung 17: Naturstoffe aus *Lyngbya majuscula*.

GERWICK *et al.* isolierten 1998 neben Debromgrenadien (**74**) und Grenadien (**75**) den cyclopropanierten Naturstoff Grenadamid (**76**) aus dem Lipidextrakt von *Lyngbya majuscula* vor Grenada (Südkaribik).⁶⁴ Bei Grenadamid (**76**) handelt es sich um ein *trans*-disubstituiertes Cyclopropan-Derivat einer Fettsäure, welches zwei Stereozentren in der Cyclopropan-Einheit aufweist. Grenadamid (**76**) zeigt eine schwache Bindungsaffinität zum Cannabinoid-Rezeptor und Cytotoxizität gegenüber einigen Krebszell-Linien.

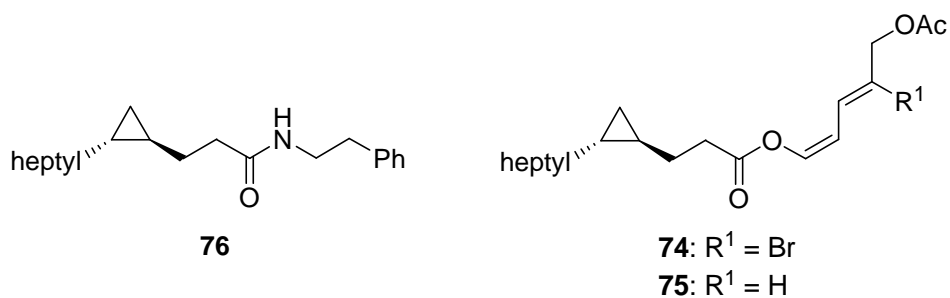
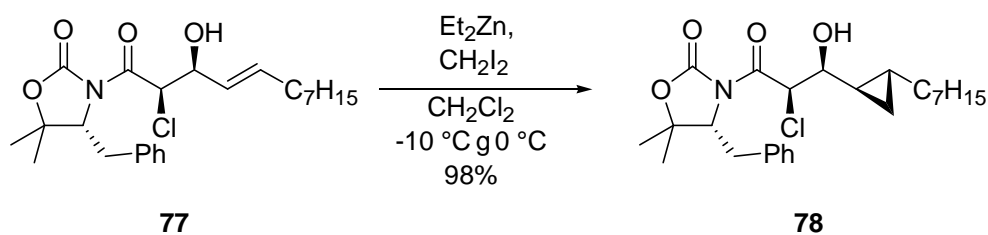


Abbildung 18: Grenamid (**76**), Debromgrenadien (**74**) und Grenadien (**75**) aus *Lyngbya majuscula*.

BAIRD konnte 2004 durch Totalsynthese die absolute Konfiguration von Grenamid (**76**) aufklären.⁶⁵ Die chirale Cyclopropaneinheit wurde dabei durch enzymatische Desymmetrisierung gewonnen. Eine weitere Totalsynthese wurde 2005 von BULL veröffentlicht.⁶⁶ BULL *et al.* gingen dabei von dem chiralen Auxiliar **77** für ihre Darstellung von Grenamid (**76**) aus (Schema 16).



Schema 16: Aufbau der chiralen Cyclopropaneinheit von Grenamid (**76**) nach BULL.

Außerdem veröffentlichten TAYLOR *et al.* 2006 ihre Synthese von Grenamid (**76**). Sie führten eine racemische Synthese mit anschließender Trennung der Enantiomere durch.⁶⁷ Versuche, die Stereozentren der Cyclopropaneinheit selektiv über eine Metall-katalysierte asymmetrische Synthese aufzubauen, wurden bisher nicht unternommen.

2. Aufgabenstellung

Schwerpunkt der hier vorliegenden Arbeit war die Synthese 3-*O*-modifizierter Bis(oxazoline) auf Basis von Kohlenhydraten und deren Anwendung in Metall-katalysierten asymmetrischen Transformationen.

Aufbauend auf den Arbeiten von IRMAK⁶⁸ und GROSCHNER sollte ein neuer, flexibler Zugang zu C_2 -symmetrischen 3-*O*-modifizierten Bis(oxazolin)-Liganden erarbeitet werden, da die direkte Derivatisierung der Ligandenstruktur über die Einführung von 4,6-*O*-Benzylidenacetalen in die deacetylierte Form des Liganden **70** nicht gelang. Durch die Einführung von verschiedenen 3-*O*-Substituenten mit unterschiedlichem sterischen Anspruch erschließen sich vielfältige Möglichkeiten für neue Ligandenstrukturen (Abbildung 19).

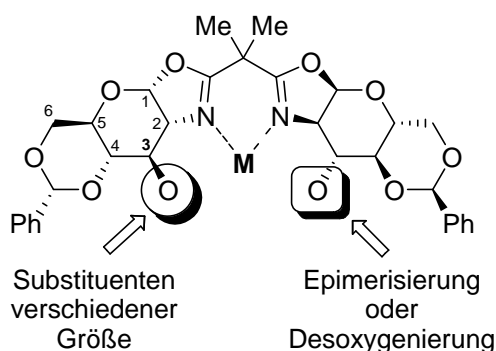


Abbildung 19: Ansatzpunkte für strukturelle Modifikationen von Kohlenhydrat-Bis(oxazolin).

Da sich die 3-*O*-Position in unmittelbarer Nähe zu den das Metallzentrum koordinierenden Stickstoffatomen befindet, sollten die Größe der Substituenten und die Konfiguration des Stereozentrums direkten Einfluss auf die sterische Abschirmung des Metallzentrums ausüben. Daher war eine einfache und effiziente synthetische Route zu solchen Systemen von großem Interesse. Um den direkten Zugang zu der 3-*O*-Position zu ermöglichen wurde geplant, die Positionen 4 und 6 durch ein 4,6-*O*-Benzylidenacetal bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Syntheseroute zu blockieren (Abbildung 20).

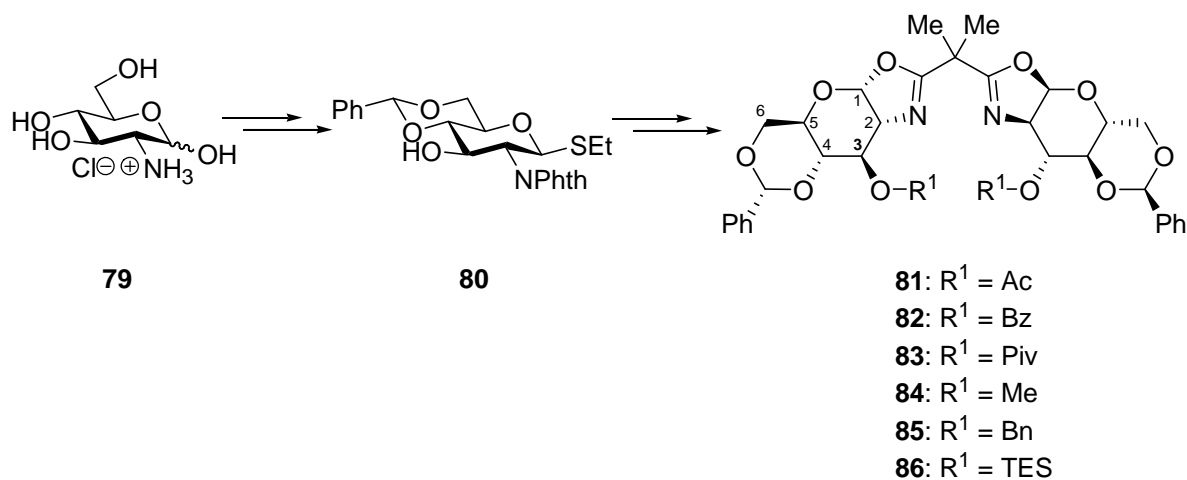


Abbildung 20: *gluco*-konfigurierte Bis(oxazolin)-Liganden **81-86** mit unterschiedlichen 3-*O*-Schutzgruppen.

Durch Epimerisierung der C-3-Position sollte untersucht werden, ob durch geänderte Stereoinformation der Liganden die Stereoinduktion in asymmetrischen Reaktionen beeinflusst wird. Dazu sollte die Konfiguration der 3-Hydroxy-Funktion invertiert und so das *allo*-konfigurierte Glucosid erhalten werden. Ebenso von Interesse war die Synthese von 3-*O*-desoxygenierten *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden, um den Einfluss des Stereozentrums in asymmetrischen Synthesen weiter zu untersuchen.

Die neu gewonnenen Liganden sollten anschließend in asymmetrischen Metall-katalysierten Cyclopropanierungen eingesetzt werden, um anhand dieser Ergebnisse das Ligandendesign zu optimieren und den Einfluss der 3-Position auf die Stereoinduktion genauer zu evaluieren.

Außerdem war geplant, die Liganden in der Synthese eines kleineren Naturstoffmoleküls einzusetzen, um ihren Nutzen als Synthesewerkzeuge in der organischen Chemie zu demonstrieren. Dazu war die Synthese des cyclopropanierten Naturstoffs Grenadamid⁶⁹ (**76**) vorgesehen.

Ein weiteres Thema dieser Arbeit war die Entwicklung neuartiger Olefin-Phosphinit-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten und ihre Anwendung in asymmetrischen Metall-katalysierten Reaktionen. Während Olefin- und Olefin-Phosphor-Liganden als Komplexliganden bereits bekannt sind,^{31j} finden sich für solche Strukturen auf Basis von Kohlenhydraten bisher keine Literaturbeispiele. Ausgehend von der preisgünstigen Ausgangssubstanz D-Glucose sollte in wenigen Schritten ein Phosphinit-Alken-Hybridligand

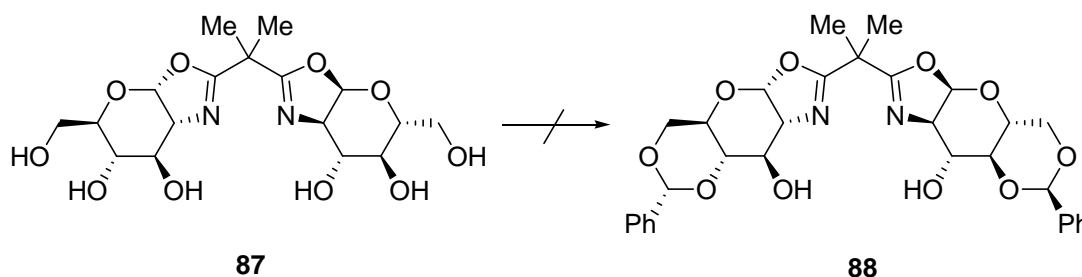
synthetisiert werden. Als Testreaktionen eines solchen neuartigen Olefin-Phosphinit-Liganden auf Kohlenhydratbasis sollte anschließend u.a. die konjugierte Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen⁷⁰ dienen.

3. Synthetische Arbeiten und Theorie

3.1 Synthese von Bis(oxazolin)-Liganden auf Kohlenhydrat-Basis

3.1.1 Synthese *gluco*-konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden

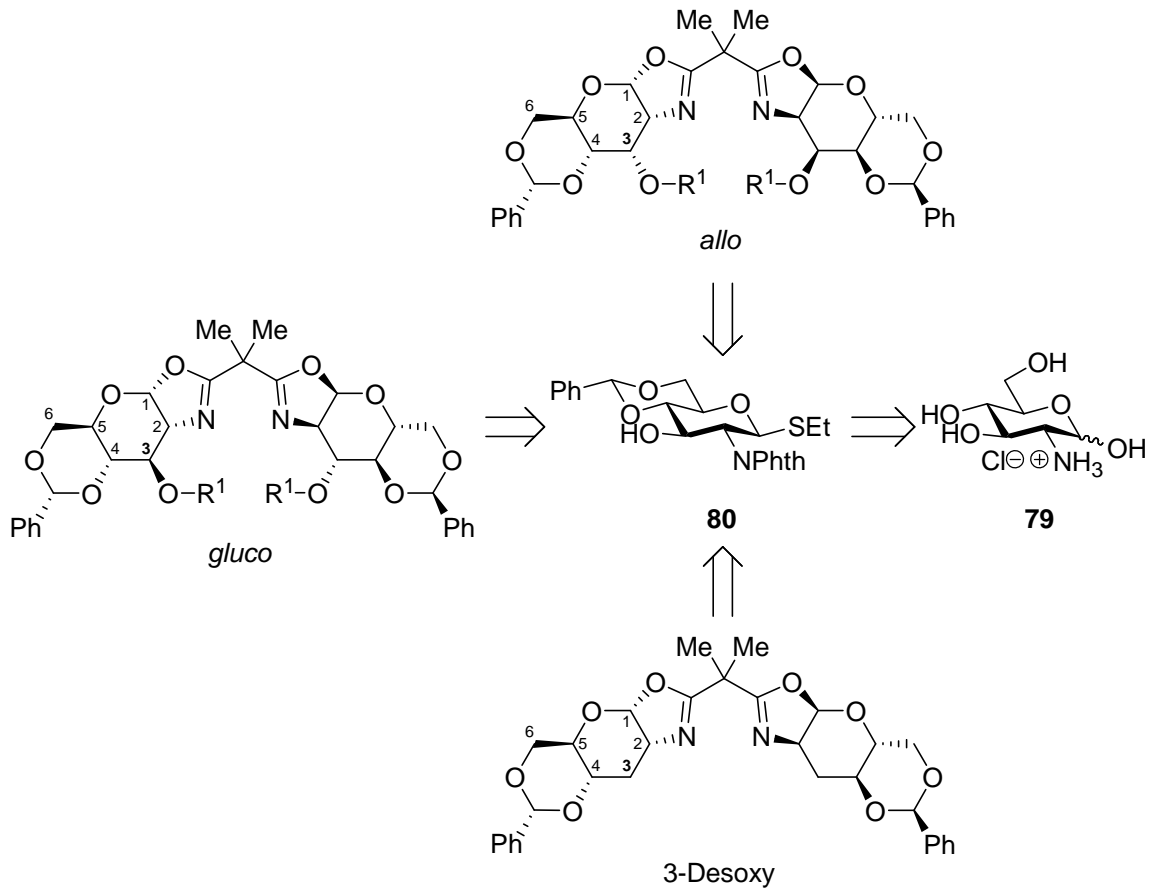
Die direkte Derivatisierung der von IRMAK und GROSCHNER synthetisierten Liganden **87** mittels Einführung eines 4,6-*O*-Benzylidenacetals an der deacetylierten Form von **88** führte zu keinen Ergebnissen (Schema 17).



Schema 17: Versuchte Blockierung der Position 4 und 6 durch IRMAK.

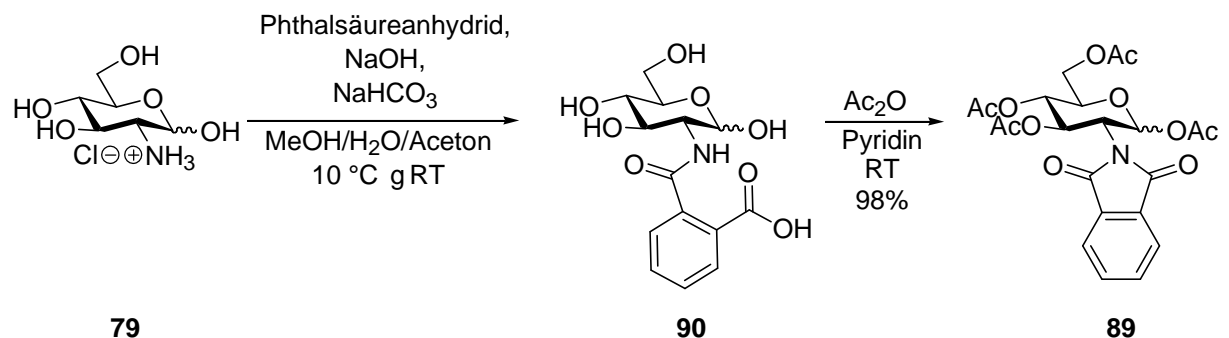
Somit war eine einfache Derivatisierung der Liganden an der Position 3 des Kohlenhydrat-Grundgerüsts und nähere Untersuchungen des Einflusses dieser Position in asymmetrischen Synthesen nicht möglich.

Daher wurde nach einem alternativen Zugang zu 3-*O*-modifizierten Liganden gesucht. Ausgehend von dem preisgünstigen und optisch reinen Startmaterial D-Glucosaminhydrochlorid (**79**) sollte das Schlüsselintermediat **80** synthetisiert werden. Durch die Blockierung der 4- und 6-*O*-Position durch ein Benzylidenacetal sollte freier Zugang zur Position 3 erzielt werden, während die Thio-Funktion am anomeren Zentrum eine einfache Cyclisierung zum Oxazolin gewährleisten sollte. Die freie Position 3 des Kohlenhydratgrundgerüsts sollte einen einfachen Zugang zu diversen *gluco*-konfigurierten Ligandenstrukturen bieten, aber auch hinsichtlich der Synthese von *allo*-konfigurierten oder 3-desoxygenierten Liganden hin modifiziert werden können (Schema 18).



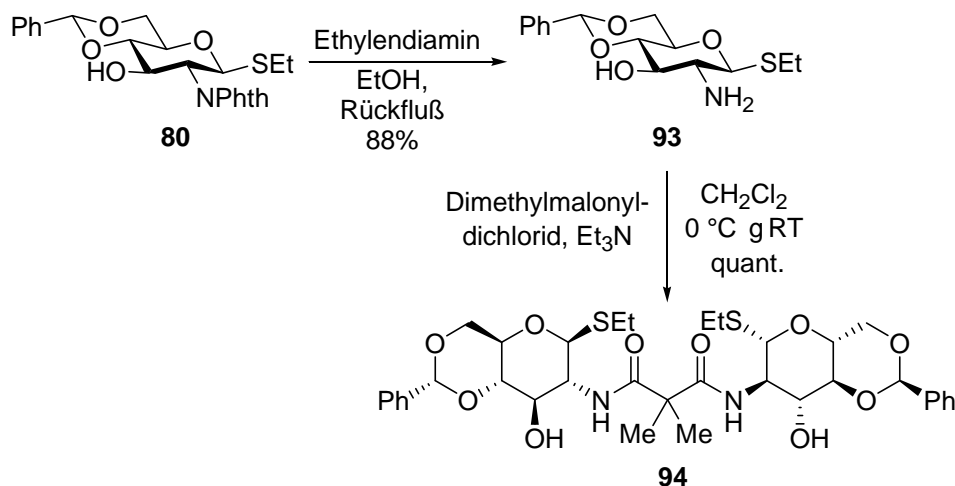
Schema 18: Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von neuartigen Bis(oxazolin)-Liganden.

Die Synthese neuartiger *gluco*-konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden ging wie geplant von D-Glucosaminhydrochlorid (**79**) aus. Zunächst wurde **79** in das Phthalimido-geschützte, peracetylierte Derivat **89** überführt (Schema 19).⁷¹



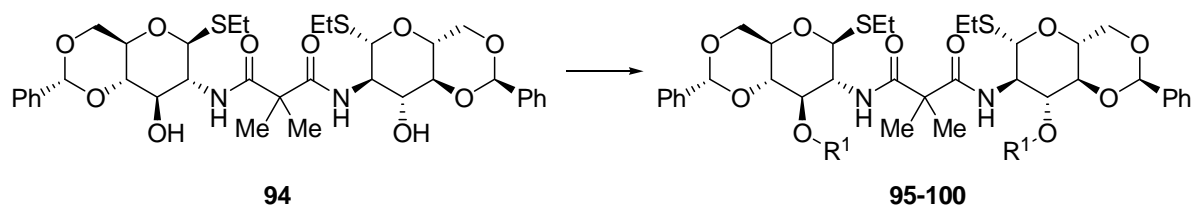
Schema 19: Synthese von 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranose (**89**).

Anschließende Entschützung der Phthalimido-Gruppe mit Ethylendiamin in Ethanol lieferte das freie Amin **93** (Schema 22).⁷⁶ Das freie Amin wurde mit Dimethylmalonyldichlorid zum Bis(amid) **94** gekuppelt (Schema 22).⁷⁷ Bis(amid) **94** diente im Folgenden als Schlüsselverbindung für die Synthese der verschiedenen *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden.



Schema 22: Synthese des Bis(amid)s **94**.

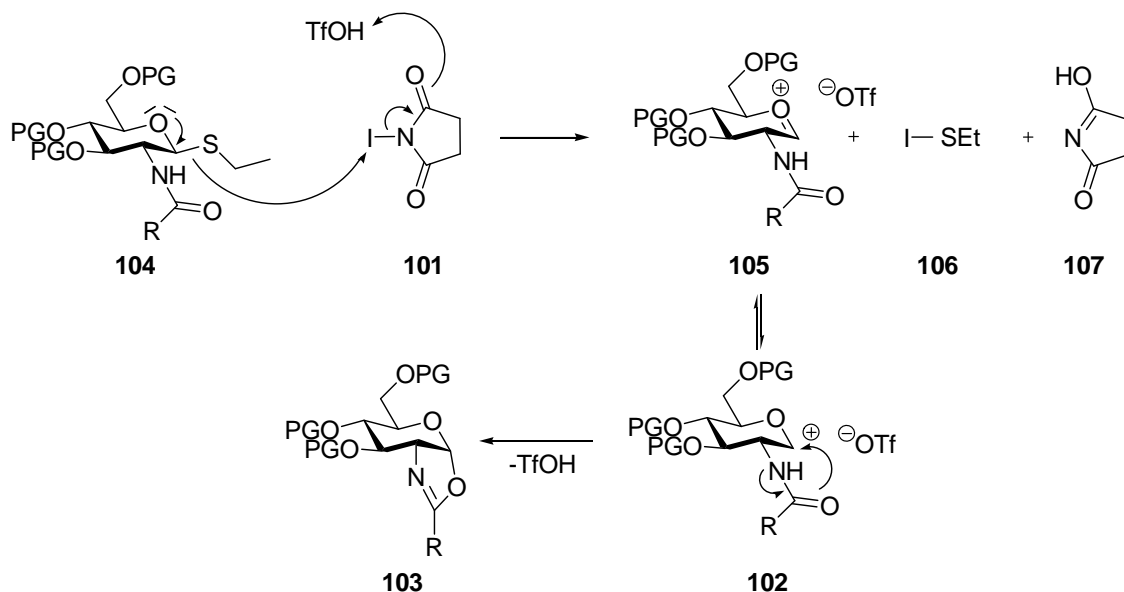
Im Bis(amid) **94** wurden nun 3-*O*-Substituenten mit verschiedenen sterischen und elektronischen Eigenschaften in die Ligandenstruktur eingebracht. Ausgehend von **94** wurden drei Ester- (Ac, Bz, Piv) und drei Ether-modifizierte Bis(amide) (Me, Bn, TES) in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Synthese der 3-*O*-geschützten Bis(amide) **95-100**.

	Reaktionsbedingungen	R ¹	Produkt	Ausb. [%]
1	Ac ₂ O, Pyridin, RT, 16 h	Ac	3- <i>O</i> -Ac Bis(amid) 95	97
2	BzCl, Pyridin, 0 °C, 2 h	Bz	3- <i>O</i> -Bz Bis(amid) 96	93
3	PivCl, DMAP, 80 °C, 5 h	Piv	3- <i>O</i> -Piv Bis(amid) 97	93
4	NaH, MeI, THF, Rückfluß, 6 h	Me	3- <i>O</i> -Me Bis(amid) 98	94
5	TBAI, NaH, BnBr, DMF, 2 h	Bn	3- <i>O</i> -Bn Bis(amid) 99	84
6	Et ₃ N, TESOTf, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 2 h	TES	3- <i>O</i> -TES Bis(amid) 100	83

Die folgende Cyclisierung der Bis(amide) zu den entsprechenden Bis(oxazolin) wurde zunächst mit dem acetylierten Bis(amid) **95** durchgeführt. Es wurde durch die Zugabe von elementarem Brom das anomere Bromid erzeugt⁷⁸ und das Bromid unter den von IRMAK⁶⁸ in der Synthese des Bis(oxazolin)-Liganden **70** verwendeten Reaktionsbedingungen mit Et₄NCl und NaHCO₃ behandelt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das Bis(oxazolin) **81** allerdings in einer geringen Ausbeute von 30% erhalten.

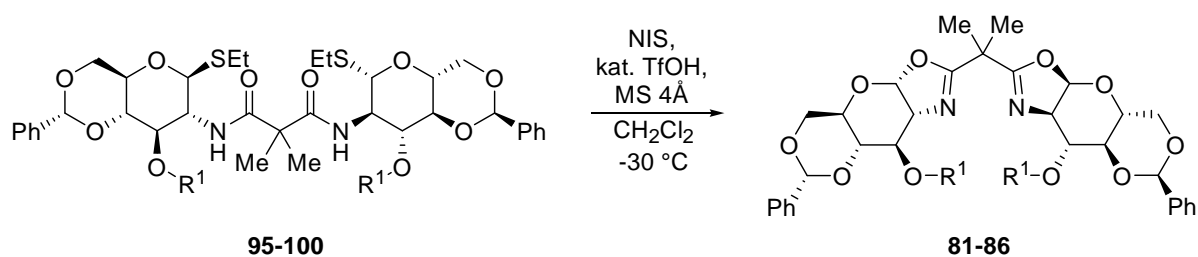
Daher wurde eine alternative Cyclisierungsmethode gewählt. Bis(amid) **95** wurde nun mit *N*-Iodsuccinimid unter Zugabe von katalytischen Mengen an Trifluormethansulfonsäure zum Bis(oxazolin) **81** cyclisiert. Diese Bedingungen wurden bereits für die Synthese von monomeren Kohlenhydrat-Oxazolin ausgehend von Thioglucosiden verwendet.⁷⁹ Dabei wird zunächst das *N*-Iodsuccinimid (**101**) durch die Trifluormethansulfonsäure aktiviert (Schema 23). Nachfolgend wird formal ein I⁺-Ion auf den Schwefel übertragen, wodurch die Thio-Gruppe aktiviert und abgespalten wird. Das Oxy-Carbenium-Ion **102** wird intramolekular durch die Carbonyl-Funktion des Amids abgefangen. Durch Deprotonierung des Amid-Stickstoffs bildet sich schließlich das bicyclische Kohlenhydrat-Oxazolin **103**.



Schema 23: Aktivierung der Thioethyl-Gruppe mit NIS und Cyclisierung zum Oxazolin **103**.

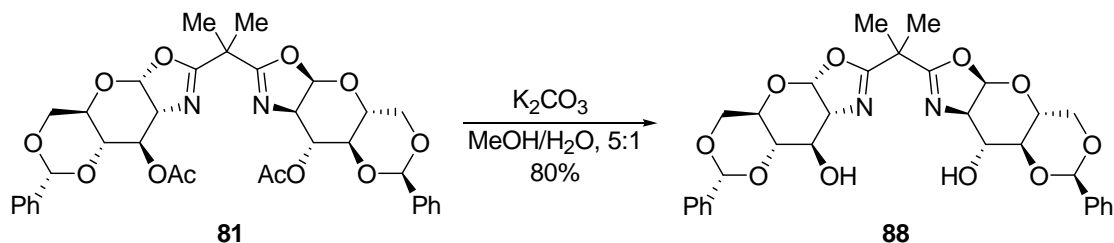
So konnte das 3-*O*-Ac Bis(oxazolin) **81** in einer sehr guten Ausbeute von 92% erhalten werden. Die Anwendung dieses Cyclisierungsprotokolls auf die übrigen Bis(amide) führte unabhängig von der jeweiligen 3-*O*-Schutzgruppe in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Bis(oxazolin)en **82-86** (Tabelle 2).⁸⁰

Tabelle 2: Cyclisierung der Bis(amide) **95-100** zu den entsprechenden Bis(oxazolin)-Liganden **81-86**.



	Bisamid	R ¹	glucoBox	Ausb. [%]
1	3- <i>O</i> -Ac Bis(amid) 95	Ac	3- <i>O</i> -Ac glucoBox 81	92
2	3- <i>O</i> -Bz Bis(amid) 96	Bz	3- <i>O</i> -Bz glucoBox 82	84
3	3- <i>O</i> -Piv Bis(amid) 97	Piv	3- <i>O</i> -Piv glucoBox 83	82
4	3- <i>O</i> -Me Bis(amid) 98	Me	3- <i>O</i> -Me glucoBox 84	90
5	3- <i>O</i> -Bn Bis(amid) 99	Bn	3- <i>O</i> -Bn glucoBox 85	79
6	3- <i>O</i> -TES Bis(amid) 100	TES	3- <i>O</i> -TES glucoBox 86	85

Ein weiterer Ligand, der 3-OH *gluco*Box-Ligand **88**, wurde durch Deacetylierung des 3-O-Ac *gluco*Box-Liganden **81** unter basischen Bedingungen mit Kaliumcarbonat erhalten (Schema 24).

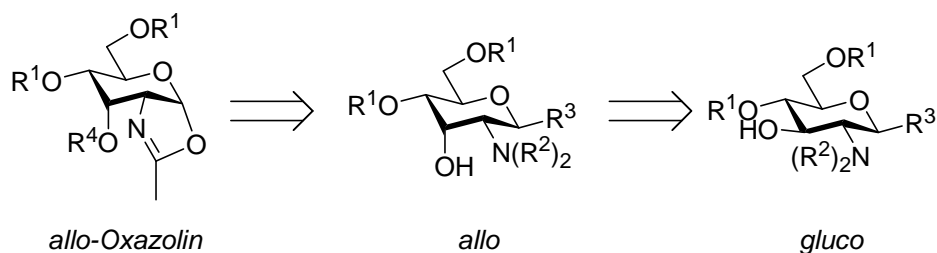


Schema 24: Darstellung des 3-OH *gluco*Box-Liganden **88**.

Mit diesem Satz von sieben neuen *gluco*Box-Liganden **81-86** und **88** mit verschiedenen sterischen und elektronischen Eigenschaften sollte im Folgenden der Einfluß der 3-*O*-Position in Metall-katalysierten asymmetrischen Reaktionen, insbesondere der Kupfer-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoacetaten, untersucht werden.

3.1.2 Synthese *allo*-konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden

Um zu untersuchen, ob und inwiefern sich eine Inversion der 3-*O*-Position des Kohlenhydrat-Gerüsts in asymmetrischen Transformationen auf die Stereoinduktion auswirkt, wurden Überlegungen zur Synthese von *allo*-konfigurierten Bis(oxazolin) angestellt (Schema 25). Ausgehend von *gluco*-konfigurierten Aminozucker-Derivaten sollte durch Inversion der Position 3 das korrespondierende *allo*-Derivat erzeugt werden, welches anschließend zum *allo*-Bis(oxazolin) umgesetzt werden sollte.



Schema 25: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von *allo*-konfigurierten Bis(oxazolin).

Als Ausgangsverbindung für die Synthese *allo*-konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden diene Thioglucosid **80**, welches auch in der Synthese der *gluco*Box-Derivate als Schlüsselintermediat verwendet wird.^{77,80} Thioglucosid **80** wurde durch SWERN-Oxidation in einer guten Ausbeute von 80% in das Keton **108** überführt. Alternative Oxidationsmethoden zur Synthese des Ketons **108** (Dess-Martin, TPAP/NMO, PCC) führten entweder zur Zersetzung des Substrates oder zu geringem bis keinem Umsatz. Keton **108** sollte anschließend durch selektive Reduktion mit Natriumborhydrid in das *allo*-konfigurierte Produkt überführt werden.⁸¹ Allerdings lieferte diese Methode kein definiertes Reaktionsprodukt, so dass als alternatives Reduktionsmittel L-Selectrid® versucht wurde.⁸² Das sterisch anspruchsvolle H-Nucleophil L-Selectrid® greift dabei Cyclohexenon-Derivate bevorzugt von der äquatorialen Richtung an, während kleine H-Nucleophile wie NaBH₄ oder LiAlH₄ bevorzugt von der axialen Richtung angreifen (Abbildung 21).⁸³

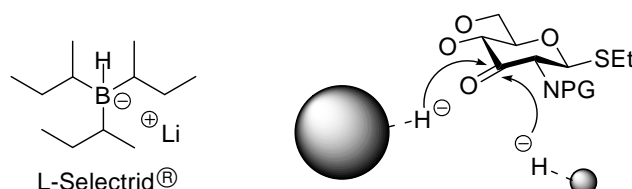
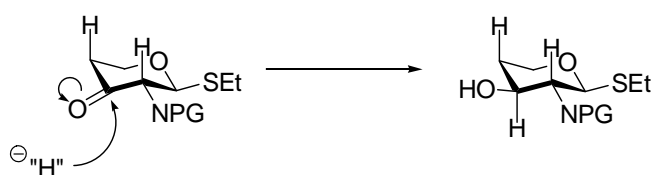


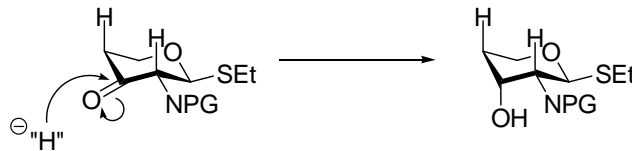
Abbildung 21: Angriffsrichtungen von H-Nucleophilen mit unterschiedlichem sterischen Anspruch.

Sterisch wenig anspruchsvolle Reduktionsreagenzien greifen hingegen von der axialen Seite aus an. Dabei kommt möglicherweise ein stereoelektronischer Effekt zum tragen, der heute die favorisierte Erklärung des selektiven, axialen Angriffs sterisch wenig anspruchsvoller H-Nucleophile auf Cyclohexenon-Derivate darstellt. Die bevorzugte Richtung des H-Nucleophil-Angriffs auf die C=O-Doppelbindung ist diejenige, in welcher zwei der benachbarten C-H-Bindungen der Einflugschneise des Nucleophils gegenüberstehen (Schema 26).⁸³



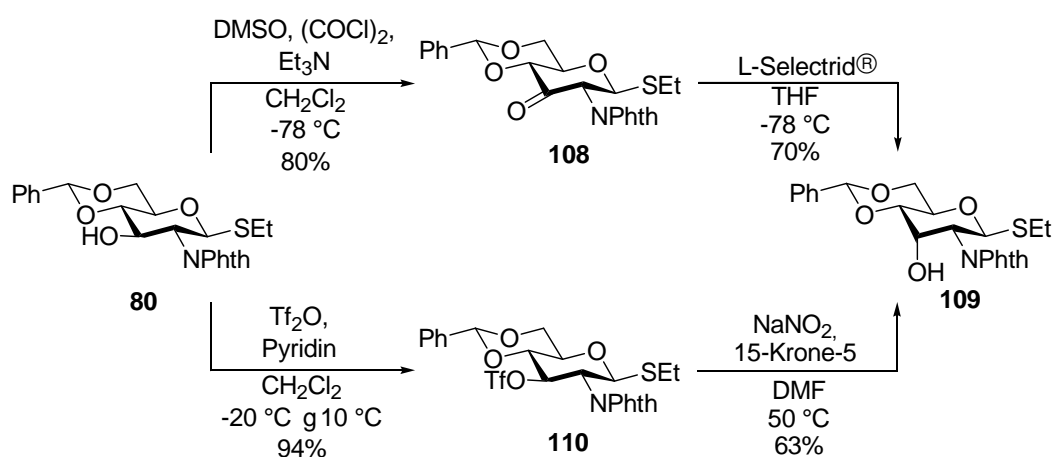
Schema 26: Axialer Angriff sterisch ungehinderter H-Nucleophile auf Carbonylverbindungen.

Dieser Effekt wird jedoch bei sterisch anspruchsvollen Substraten wie L-Selectrid® vom entgegengesetzten sterischen Effekt vollständig überlagert, so dass der axiale Alkohol erhalten wird (Schema 27).⁸³



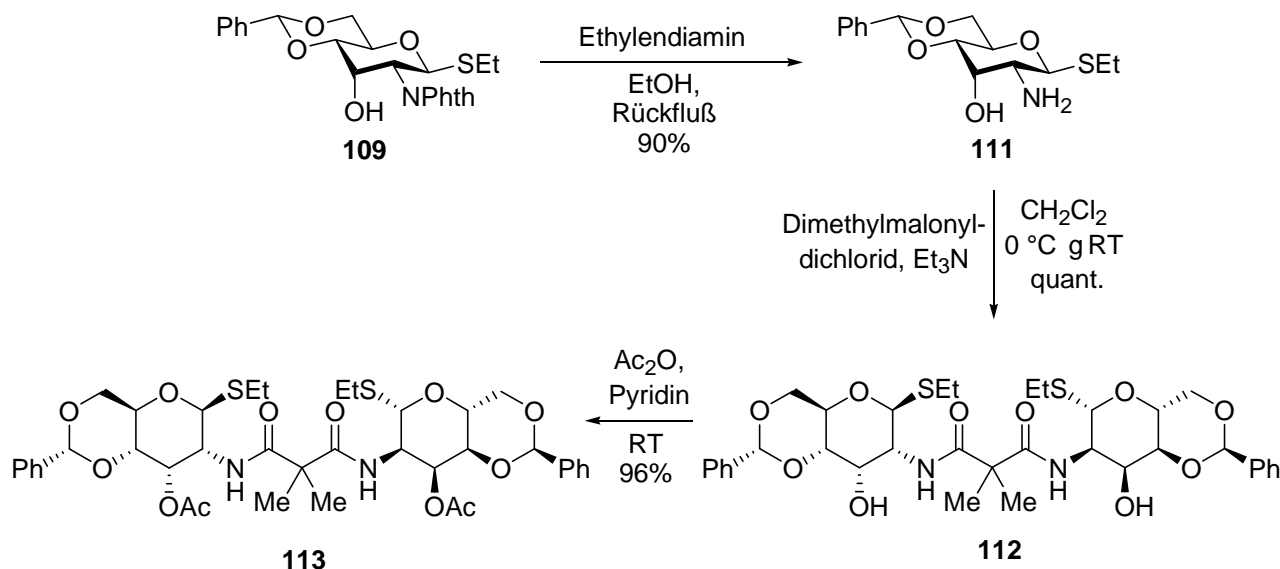
Schema 27: Äquatorialer Angriff sterisch anspruchsvoller H-Nucleophile auf Carbonylverbindungen.

L-Selectrid® lieferte das erwünschte Epimer **109** in 70% Ausbeute (Schema 28). Die Isolierung des *allo*-konfigurierten Thioglucosids erwies sich allerdings als relativ kompliziert, da verschiedene Nebenprodukte, einschließlich des unerwünschten *gluco*-konfigurierten Produkts **80** anfielen. Deshalb wurde eine alternative Syntheseroute versucht, deren Schlüsselschritt in einer nucleophilen Substitution bestand. Umsetzung von **80** zum Triflat **110**⁸⁴ und anschließende Substitution mit Natriumnitrit lieferte zwar die gewünschte Verbindung **109**, allerdings in mäßiger Ausbeute. Durch Zusatz von 15-Krone-5 konnte die Ausbeute deutlich auf 63% gesteigert werden (Schema 28). Die Ausbeute war damit geringfügig schlechter als auf der zunächst verfolgten Oxidations-Reduktions-Route, erleichterte allerdings die Isolierung des Produktes, da weniger Nebenprodukte gebildet wurden. Daher wurde diese Route zur Darstellung größerer Mengen von **109** weiter verfolgt.



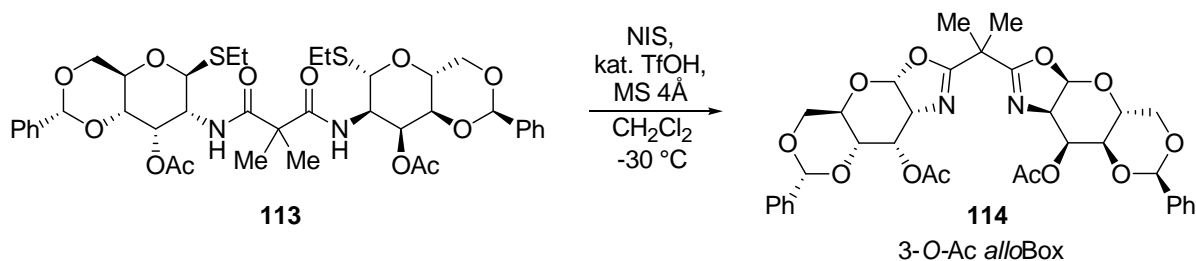
Schema 28: Syntheseroute zum *allo*-konfigurierten Thioglucosid **109**.

Die anschließende Reaktionssequenz entspricht der aus der Synthese der *gluco*-konfigurierten Box-Liganden **81-86** bereits bekannten Route. Zunächst wurde die Aminofunktion mit Ethylendiamin in absolutem Ethanol deblockiert und lieferte das freie Amin **111** (Schema 29). Dieses wurde mit Dimethylmalonyldichlorid zum *allo*-Bis(amid) **112** gekuppelt. Anschließende Acetyl-Schätzung der freien 3-OH-Gruppen lieferte das 3-*O*-Ac *allo*-Bis(amid) **113** (Schema 29).



Schema 29: Synthese des Bis(amids) **113**.

Die Cyclisierung zum *allo*-Bis(oxazolin) gelang ohne weiteres unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen durch Aktivierung der Thioethylgruppe mittels *N*-Iodsuccinimid (**101**) und lieferte den ersten *allo*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden 3-*O*-Ac *allo*Box **114** in einer Gesamtausbeute von 81% über die letzten vier Stufen (Schema 30).

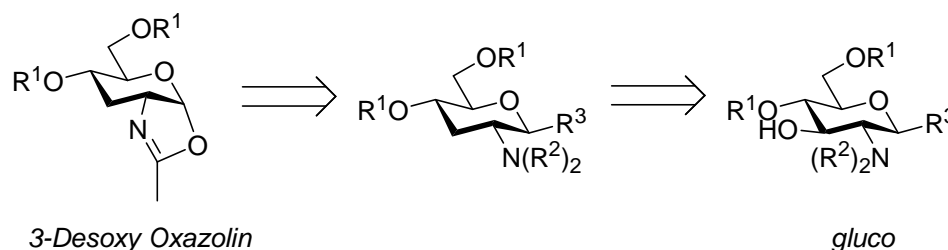


Schema 30: Cyclisierung des Bis(amids) **113** zum ersten *allo*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden **114** (3-*O*-Ac *allo*Box).

Im Folgenden sollte auch der Ligand 3-*O*-Ac *allo*Box **114** in der Kupfer-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoacetaten eingesetzt werden, um den Einfluss der Inversion der Konfiguration an der 3-Position zu untersuchen.

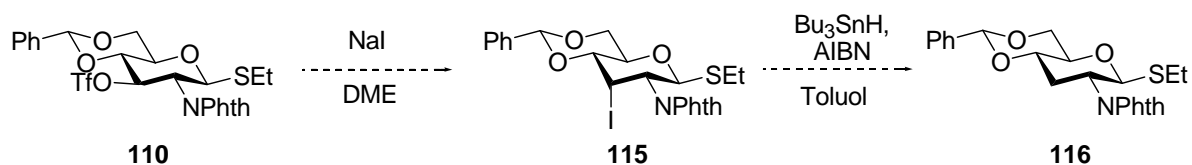
3.1.3 Synthese von 3-Desoxy Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)-Liganden

Um weitere Untersuchungen über die sterischen und elektronischen Einflüsse der 3-*O*-Substituenten möglich zu machen, wurde die Synthese eines 3-Desoxy Bis(oxazolin)-Liganden geplant (Schema 31). Durch Einsatz eines solchen Ligandensystems sollte geklärt werden, ob das Stereozentrum an der 3-Position und der 3-*O*-Substituent essentiell für die Stereoselektivität in asymmetrischen Metall-katalysierten Reaktionen sind.



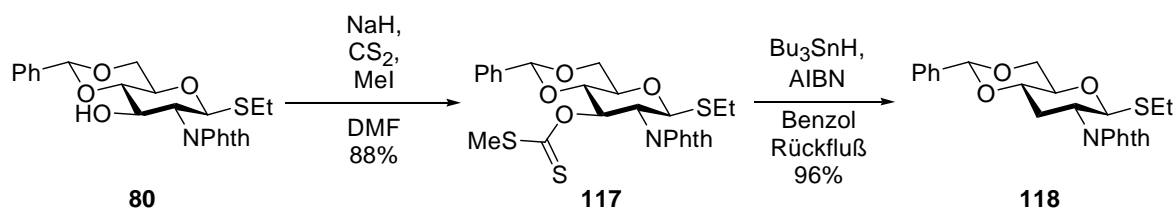
Schema 31: Retrosynthese zur Darstellung von 3-Desoxy-Bis(oxazolin)-Liganden.

Da die Synthese eines 3-Desoxy Bis(oxazolins) möglichst auch von dem bereits synthetisierten Schlüsselintermediat **80** ausgehen sollte, wurde zunächst nach einer Möglichkeit gesucht, Glucosamin-basierte Thioglucoside an der Position 3 zu desoxygenieren. Überraschenderweise finden sich für solche Transformationen an der 3-Position von Glucosamin-Derivaten nur wenige Literaturbeispiele. Insbesondere über die Desoxygenierung von Aminozuckern an der Position 3 durch die BARTON-MCCOMBIE-Reaktion⁸⁵ sind keine erfolgreichen Beispiele bekannt. Deshalb wurde zunächst in Anlehnung an eine Veröffentlichung von HERDEWIJN⁷³ versucht, über das Triflat **110** zum *allo*-konfigurierten Iodid **115** zu gelangen, welches durch radikalische Dehalogenierung das 3-Desoxy-Derivat **116** liefern sollte (Schema 32).



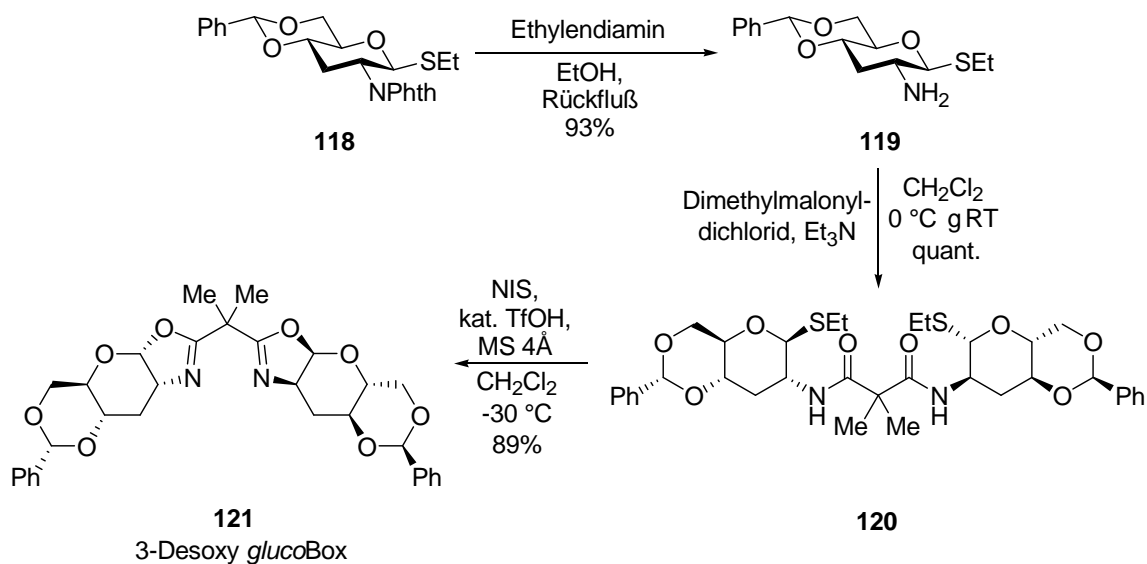
Schema 32: Mögliche Route zu 3-Desoxy-Glucosamin-Derivaten.

Leider schlugen alle Versuche, das Iod-Derivat **115** zu synthetisieren, fehl. Erstaunlicherweise erwies sich das Triflat **110** als so stabil, dass es auch nach mehrstündiger Reaktion mit Natriumiodid beinahe quantitativ reisoliert werden konnte. Daher wurde diese Route verlassen und die Desoxygenierung über die BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung versucht, obwohl Versuche von HERDEWIJN⁷³, ein NH-Troc geschütztes Thioglucosid mittels BARTON-MCCOMBIE-Desoxygenierung zu desoxygenieren, fehlschlagen. Diese Route ist um eine Reaktionsstufe kürzer, als die von HERDEWIJN⁷³ beschriebene Route über das Iod-Derivat **115**. Der Unterschied liegt in der *N*-Schutzgruppenstrategie. Während HERDEWIJN⁷³ eine Instabilität der Troc-Gruppe des Thioglucosids unter den von ihm beschriebenen Reaktionsbedingungen vermutet, wurde in der vorliegenden Arbeit die vermutlich stabilere Phth-Schutzgruppe für die Aminofunktion des Thioglucosids **80** verwendet. Dazu wurde ein von GEMMA⁸⁶ beschriebenes Protokoll verwendet. Intermediat **80** wurde unter Standardbedingungen zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Kohlenstoffdisulfid umgesetzt. Nach Zugabe von Methyljodid wurde das Xanthogenat **117** in sehr guten Ausbeuten erhalten. Dieses wurde daraufhin mit Tributylzinnhydrid und AIBN in Benzol radikalisch desoxygeniert und lieferte die gewünschte 3-Desoxyverbindung **118** in sehr guten Ausbeuten (Schema 33). Diese Reaktion konnte auch in Toluol sehr erfolgreich durchgeführt werden und lieferte **118** in vergleichbaren Ausbeuten.



Schema 33: Synthese des 3-Desoxy-Derivats **118**.

Als nächstes folgte die bereits beschriebene Entschützung des Phthalimids. Das freie Amin **119** wurde mit Dimethylmalonyldichlorid gekuppelt und lieferte das 3-Desoxy-Bis(amid) **120**. Nach dem bereits beschriebenen Reaktionsmechanismus wurde anschließend Bis(amid) **120** zum 3-Desoxy *gluco*Box-Liganden **121** cyclisiert (Schema 34).



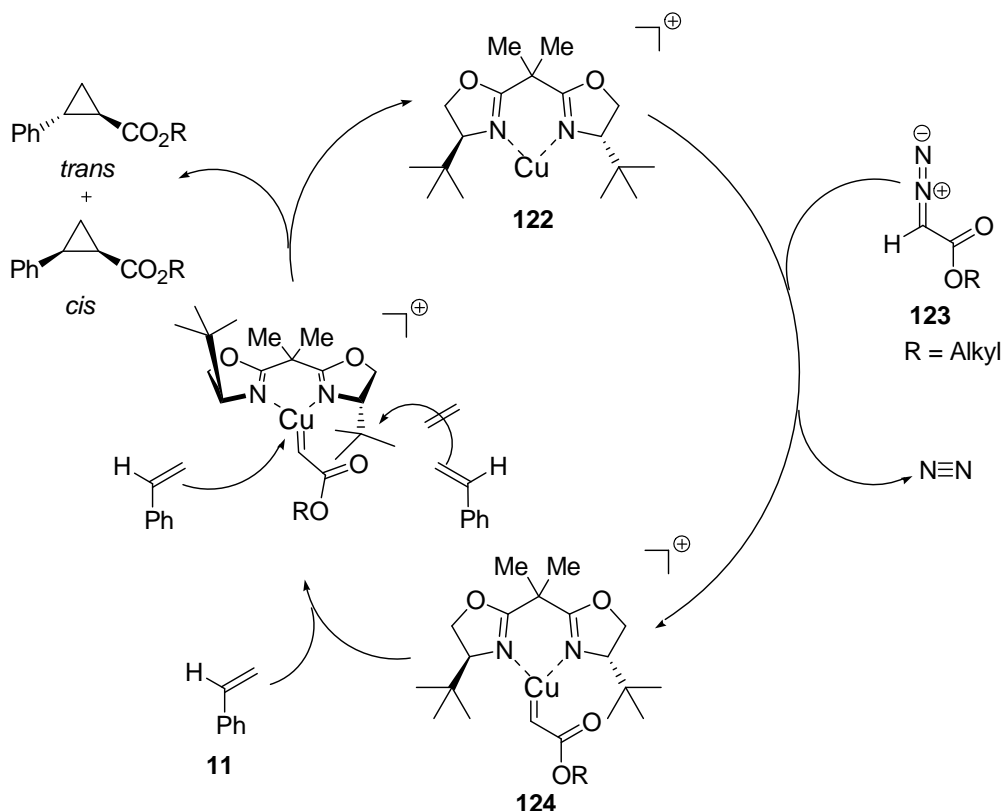
Schema 34: Synthese des 3-Desoxy *gluco*Box-Liganden **121**.

So konnte der erste 3-desoxygenierte Kohlenhydrat-basierte Bis(oxazolin)-Ligand 3-Desoxy *gluco*Box **121** in 82% Ausbeute über die letzten drei Stufen synthetisiert werden. Auch dieser Ligand sollte anschließend in Selektivitätsstudien zu asymmetrischen Cyclopropanierungen eingesetzt werden.

3.2 Asymmetrische Cyclopropanierungen mit *glucoBox*- und *alloBox*-Liganden

3.2.1 Asymmetrische Kupfer-katalysierte Cyclopropanierung

Wie bereits beschrieben, wird die Kupfer(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Alkenen mit Diazo-Verbindungen häufig für die Evaluierung neuer Bis(oxazolin)-Ligandenstrukturen als Modell-Reaktion verwendet. Der allgemein akzeptierte Reaktionsmechanismus der Kupfer-katalysierten Cyclopropanierung von Alkenen mit Diazoacetaten ist in Schema 35 gezeigt. Zunächst bildet der Kupfer(I)-Katalysator mit C_2 -symmetrischen zweizähligen Bis(oxazolin)-Liganden den Metall-Ligand-Komplex **122**. Die Oxazolin-Stickstoffatome koordinieren dabei an das Kupfer-Atom. Unter Zugabe der Diazokomponente **123** bildet sich unter Abspaltung von molekularem Stickstoff der Metall-Carben-Komplex **124** aus. Die *tert.*-Butyl-Substituenten, welche sich in unmittelbarer räumlicher Nähe zu den komplexierenden Stickstoffatomen befinden, bestimmen im nächsten Reaktionsschritt die Angriffsrichtung des Alkens, in diesem Fall Styrol (**11**). Ob die Bildung eines bevorzugten Enantiomers aber allein durch die sterische Abschirmung der sperrigen *tert.*-Butyl-Substituenten des Oxazolins zustande kommt, ist nicht vollständig aufgeklärt. Der Metall-Ligand-Komplex **122** wird nach der Bildung der Cyclopropan-Spezies regeneriert und steht für weitere Umsetzungen zur Verfügung.



Schema 35: Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Alkenen mit Diazoactaten.

3.2.2 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat

Die sieben neuen *gluco*-konfigurierten Liganden 3-*O*-Ac **81**, 3-*O*-Bz **82**, 3-*O*-Piv **83**, 3-*O*-Me **84**, 3-*O*-Bn **85**, 3-*O*-TES **86** und 3-OH *gluco*Box **88** wurden nun zunächst in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol (**11**) mit Ethyldiazoacetat (**12**) getestet (Tabelle 3). Alle Liganden lieferten das gewünschte Produkt in guten bis sehr guten Ausbeuten. Allerdings zeigten sich hinsichtlich der Diastereoselektivität und vor allem der Enantioselektivität deutliche Unterschiede. Mit Ligand **81** (3-*O*-Ac *gluco*Box) wurden die besten Resultate erreicht. Mit ihm wurden die Cyclopropanierungsprodukte in einer sehr guten Gesamtausbeute von 90% und einem guten Diastereomerenverhältnis von *trans/cis* 79:21 erhalten. Außerdem lieferte er für das Produkt *trans*-**71** einen sehr guten Enantiomerenüberschuss von 93%ee. Für das Produkt *cis*-**71** wurde ein guter Enantiomerenüberschuss von 82%ee erzielt (Eintrag 1). Die anderen Acyl-modifizierten Liganden 3-*O*-Bz **82** und 3-*O*-Piv *gluco*Box **83** zeigten dagegen eine etwas geringere Diastereoselektivität sowie eine stark verringerte Enantioselektivität (Eintrag 2 und 3). Der 3-*O*-Me *gluco*Box-Ligand **84** (Eintrag 4) erreichte mit 74%ee für das *trans*-Produkt **71** zwar einen geringeren

Enantiomerenüberschuss als der beste Ligand 3-*O*-Ac *gluco*Box **81**, erzielte damit aber noch ein besseres Ergebnis als die Liganden 3-*O*-Bz **82** und 3-*O*-Piv *gluco*Box **83**. Die anderen Ether-modifizierten Liganden 3-*O*-Bn **85** und 3-*O*-TES *gluco*Box **86** bleiben hinter allen anderen Liganden zurück (siehe Einträge 5 und 6). Der 3-*O*-ungeschützte Ligand 3-OH *gluco*Box **88** lieferte mit einem Enantiomerenüberschuss von 51% ebenfalls nur ein mäßiges Resultat (Eintrag 7).

Tabelle 3: Asymmetrische Cyclopropanierungen mit den Liganden **81-86** und **88**.

Reaction scheme: Styrene (11) + Ethyl diazoacetate (12) $\xrightarrow[\text{-5 } ^\circ\text{C}]{\text{Ligand (1.1 mol\%), CuOTf}\cdot\text{0.5 C}_6\text{H}_6 \text{ (1 mol\%)}, \text{CH}_2\text{Cl}_2}$ *trans*-71 + *cis*-71

	Ligand	Ausb. [%]	<i>trans/cis</i> ^[a]	ee <i>trans</i> [%] ^[b]	ee <i>cis</i> [%] ^[b]
1	3- <i>O</i> -Ac <i>gluco</i> Box 81	90	79:21	93	82
2	3- <i>O</i> -Bz <i>gluco</i> Box 82	74	69:31	64	36
3	3- <i>O</i> -Piv <i>gluco</i> Box 83	90	64:36	62	49
4	3- <i>O</i> -Me <i>gluco</i> Box 84	87	77:23	73	39
5	3- <i>O</i> -Bn <i>gluco</i> Box 85	95	62:38	48	28
6	3- <i>O</i> -TES <i>gluco</i> Box 86	71	64:36	33	7
7	3-OH <i>gluco</i> Box 88	87	68:32	51	44

[a] Bestimmung nach Trennung der Enantiomere durch Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie.

Ein Vergleich der in Tabelle 3 zusammengefassten Ergebnisse der Cyclopropanierungen lässt sehr schnell einen Trend erkennen. Die 3-*O*-Acyl-modifizierten Liganden zeigen durchweg bessere Enantioselektivitäten als 3-*O*-Alkyl- oder 3-*O*-Silyl-substituierte Box-Liganden mit ähnlicher sterischer Abschirmung. Daher scheint offensichtlich, dass die 3-*O*-Acyl-Substituenten einen positiven Einfluss auf die Stereoselektivität der Cyclopropanierung ausüben. Im Rahmen dieser Arbeit konnte aber nicht abschließend geklärt werden, wie dieser Effekt zustande kommt. Eine zusätzliche Koordination der Carbonyl-Reste an das Kupfer ist aber unwahrscheinlich, da zusätzlich Donor-Zentren die Reaktion des Kupfers mit der Diazokomponente zum Carbenkomplex erschweren würden. Außerdem ist eine Koordination des katalytisch aktiven Kupfer(I)-Zentrums an die Acyl-Reste der Liganden eher

auszuschließen, da sowohl die Reaktionsprodukte, als auch die Diazo-Verbindung **12** über Carbonyl-Funktionen verfügen, die auch nicht in Konkurrenz zu den Bis(oxazolin)-Liganden stehen.

Die Ergebnisse für die Testreaktion sind in Abbildung 22 graphisch dargestellt. Hier lässt sich sowohl für die Ester- als auch die Ether-modifizierten Liganden ein deutlicher Trend erkennen. Eine Zunahme des sterischen Anspruchs der 3-*O*-Substituenten wirkt sich in keinem Fall positiv auf die Stereoselektivität aus. Sowohl bei den Ester-modifizierten Liganden (ee 3-*O*-Ac > 3-*O*-Bz > 3-*O*-Piv) als auch für die Ether-modifizierten (ee 3-*O*-Me > 3-*O*-Bn > 3-*O*-TES) *gluco*Box-Liganden sinkt der Enantiomerenüberschuss mit einer Zunahme der sterischen Hinderung. Allerdings zeichnet sich ein weiterer Trend ab. Scheinbar ist nicht nur die sterische Information ausschlaggebend für die Stereoselektivität der Testreaktion. Vergleicht man den 3-*O*-Ac *gluco*Box-Liganden **81** mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Liganden 3-*O*-Me *gluco*Box **84**, zeigt sich, dass der größere Acyl-modifizierte Ligand eine wesentlich höhere Stereoinduktion aufweist. Der sterische Effekt wird hier scheinbar von einem elektronischen Effekt überlagert.

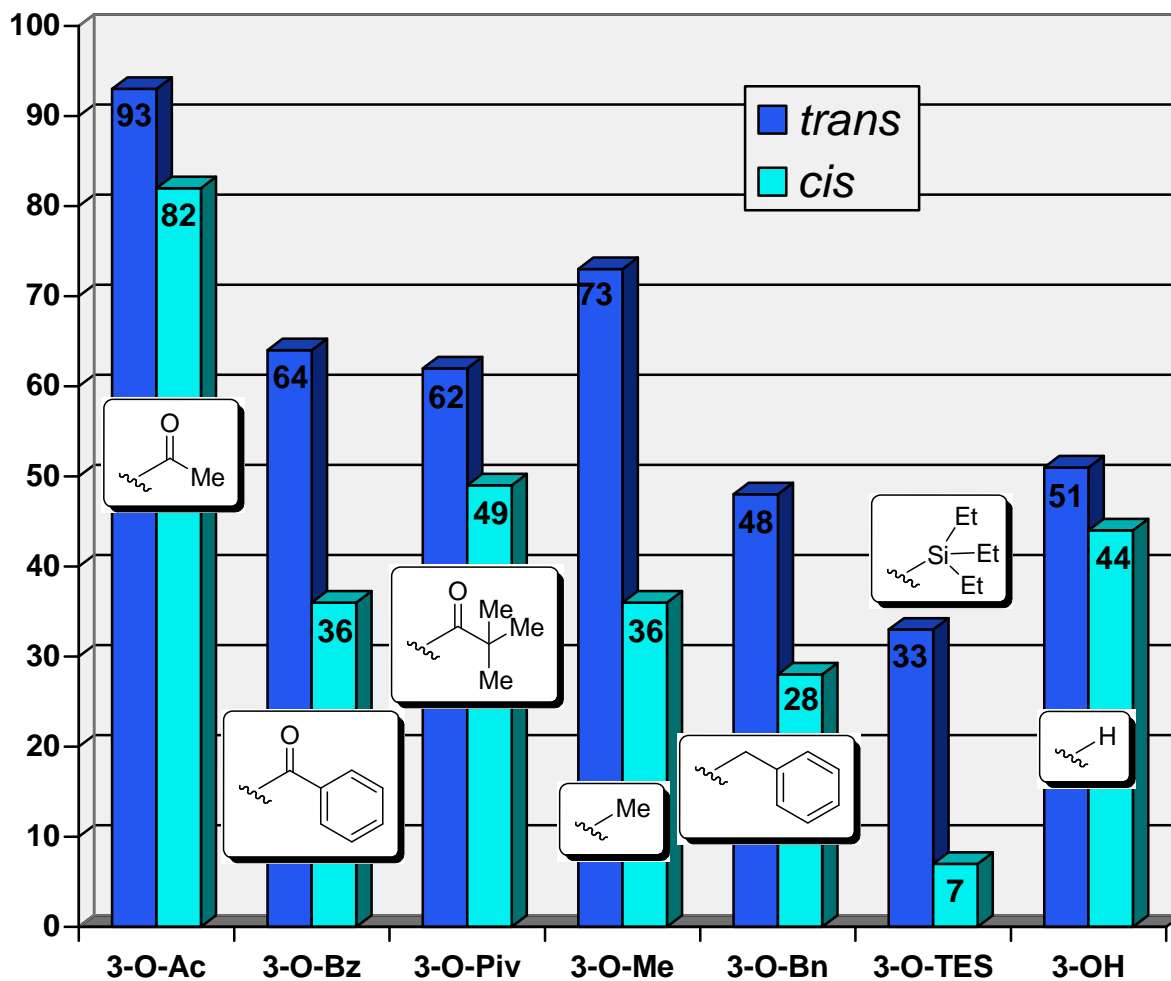


Abbildung 22 Einfluss der 3-O-Substituenten auf die stereoselektivität der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol (**11**).

Neben dem sterischen Einfluss der 3-O-Position scheint auch die cyclische Benzylidengruppe einen Einfluss auf die Stereoselektivität auszuüben. Die vicinalen ^1H -Kopplungskonstanten der Protonen in den Pyranosidringen der Liganden *Ac glucoBox* **70** und *Piv glucoBox* **125**⁸⁰ (Abbildung 23) decken sich dabei fast vollständig mit den Werten für das erste Kohlenhydrat-Bis(Oxazolin) von HARTINGER und KEPPLER.⁵⁸

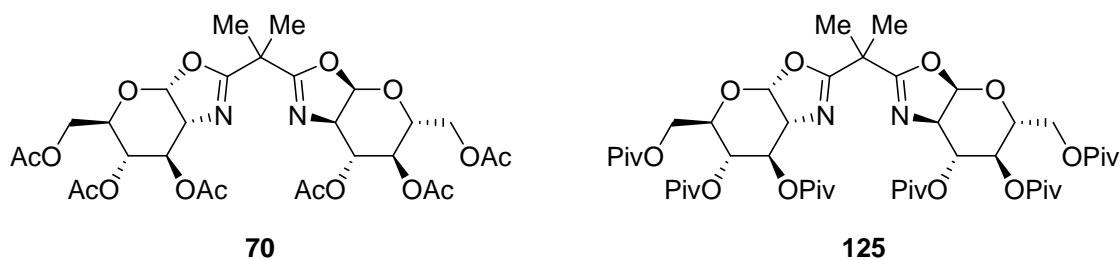
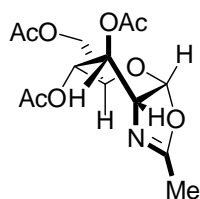


Abbildung 23: Ac glucoBox-Ligand **70** und Piv glucoBox-Ligand **125**.

Außerdem stimmen sie gut mit den Werten für 3,4,6-tri-*O*-acetylierte monomere Oxazoline⁸⁷ auf Glucosamin-Basis überein. Bei diesen monomeren Oxazolinen weisen die Kopplungskonstanten auf eine deutliche Abweichung von der für die meisten Glucopyranoside so typischen ⁴C₁ Sesselkonformation hin (Abbildung 24). Durch das 1,2-*cis* anellierte Oxazolinsystem kommt es zu einer ⁰S₂-Twist-Konformation. Dieses wurde anhand von Röntgenstrukturanalysen nachgewiesen.^{58,87}



3,4,6-*O*-Ac Mono-Oxazolin
⁰S₂-Konformer

Abbildung 24: Verzerrung des Pyranose-Rings durch das 1,2-Oxazolinsystem.

Führt man nun, wie Abbildung 25 veranschaulicht, in den Positionen 4 und 6 ein cyclisches Acetal ein, bildet die cyclische Schutzgruppe mit dem Pyranose-Ring ein *trans*-Decalin-System aus (Struktur **126**). Dadurch wird die ⁴C₁-Sesselkonformation fixiert und bleibt bei der Oxazolinbildung teilweise erhalten (Struktur **127**). Die ¹H-Kopplungskonstanten aller synthetisierten 4,6-*O*-Benzyliden-Liganden zeigen eine deutlich weniger verzerrte Pyranose-Struktur als die von IRMAK, GROSCHNER⁶⁸ und LEHNERT⁸⁰ synthetisierten Liganden ohne Acetal-Verbrückung.

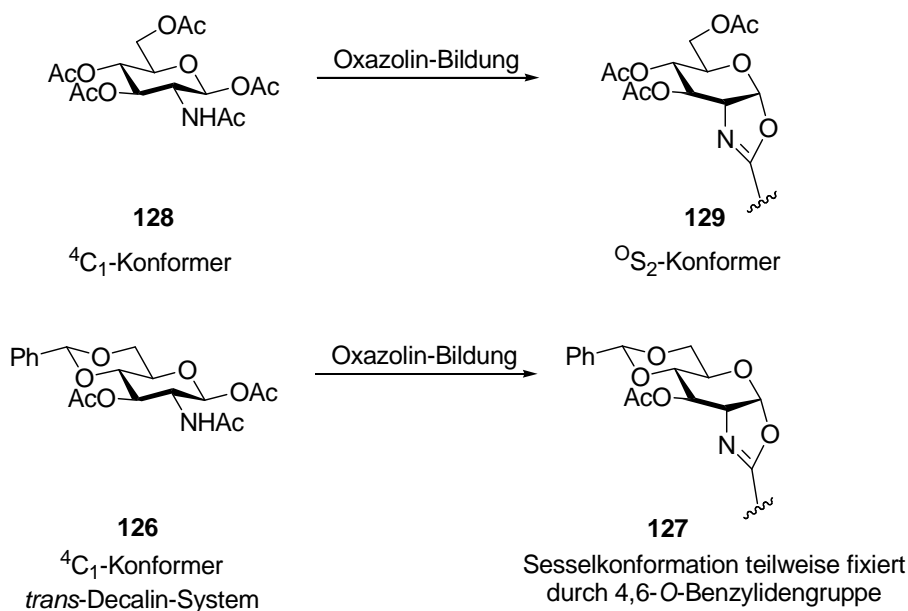


Abbildung 25: Konformationen diverser Kohlenhydrat-Oxazoline.

Ein Vergleich mit dem von IRMAK und GROSCHNER⁶⁸ synthetisierten Liganden **70** und dem von LEHNERT⁸⁰ dargestellten Liganden **125** mit dem besten Liganden 3-*O*-Ac *gluco*Box **81** und dem 3-*O*-Piv *gluco*Box-Liganden **83** veranschaulicht die Auswirkungen der 4,6-*O*-Verbrückung (Abbildung 26). Die cyclische 4,6-*O*-Benzyliden-Gruppe des 3-*O*-Ac *gluco*Box **81** führt im Vergleich mit dem nicht cyclisch geschützten Derivat **70** zu einer deutlichen Steigerung der Enantioselektivität für das *trans*-Produkt **71**. Ein Vergleich der Liganden 3-*O*-Piv *gluco*Box **83** und Piv *gluco*Box **125** ergibt ein entgegengesetztes Bild. Die Fixierung der Sesselkonformation durch die cyclische Schutzgruppe hat folglich einen positiven Effekt im Zusammenspiel mit dem kleineren 3-*O*-Ac-Rest, während der größere Pivaloyl-Substituent in Abwesenheit des 4,6-*O*-Acetals zu höheren Enantioselektivitäten führt.

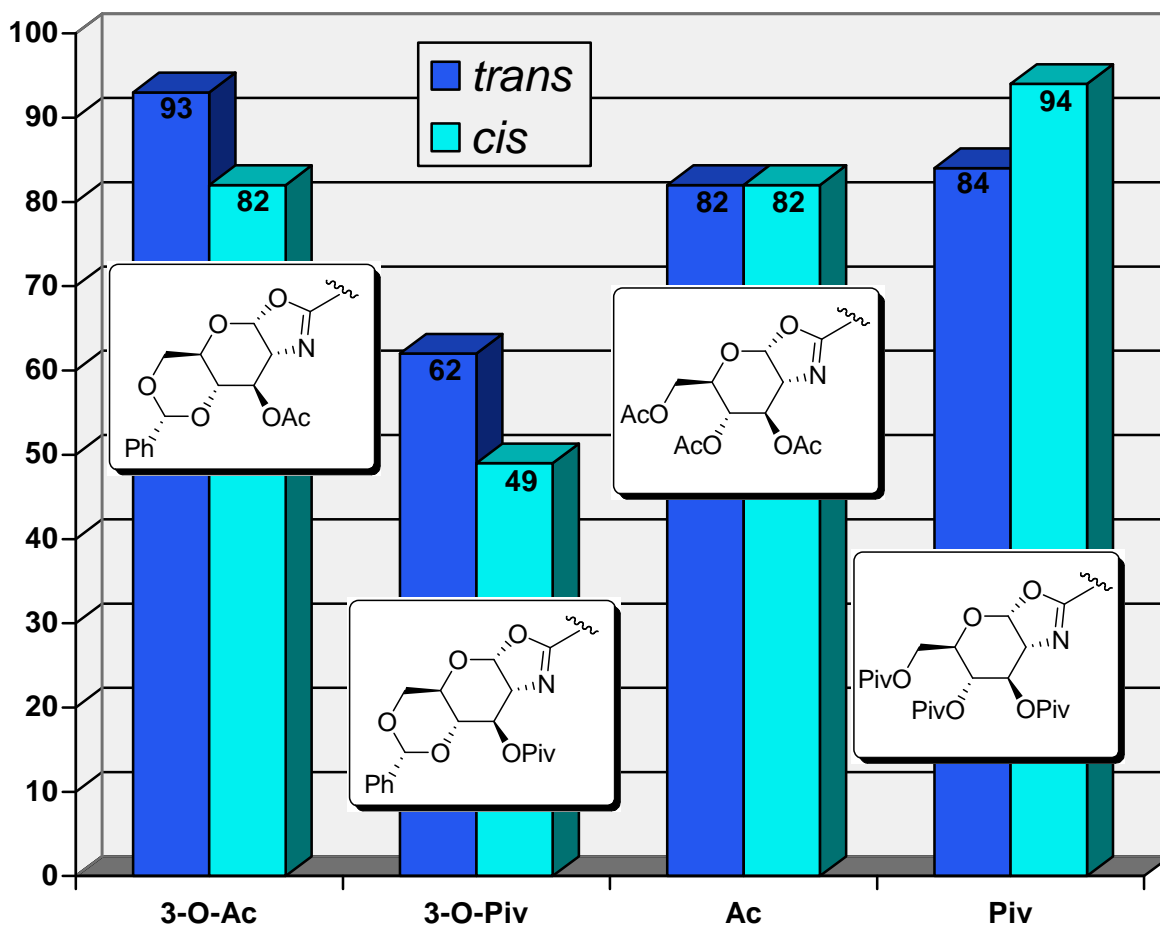


Abbildung 26: Einfluss der 4,6-*O*-Benzyliden-Gruppe auf die Stereoselektivität der Cyclopropanierung von Styrol (**11**).

Vergleicht man den besten synthetisierten Liganden **81** mit konventionellen Box-Liganden, zeigt sich, dass er eine deutlich bessere Enantioselektivität erzielt, als der kommerziell erhältliche (Aldrich ~70 €500 mg) *i*Pr-Box-Ligand **130**. Die Enantioselektivität für das *trans*-Cyclopropanierungsprodukt liegt sogar im Bereich des ebenfalls kommerziell erhältlichen Liganden *t*Bu-Box (Aldrich ~97 €250 mg) **14** (Abbildung 27).

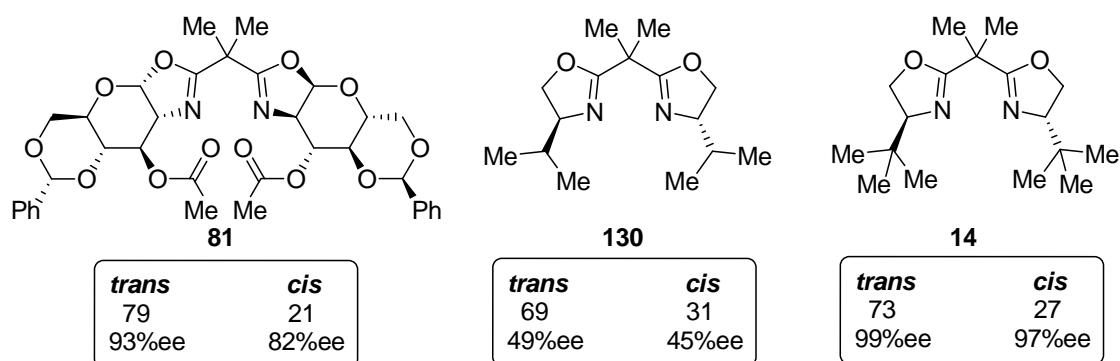
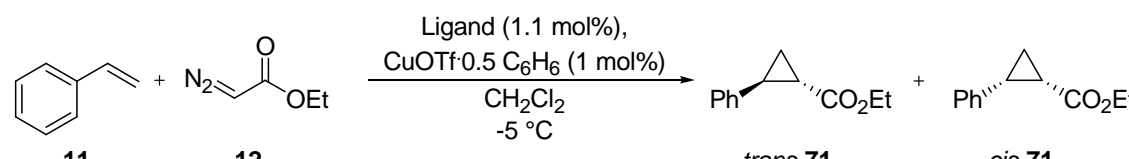


Abbildung 27: Vergleich des 3-*O*-Ac *gluco*Box-Liganden **81** mit den konventionellen, kommerziell erhältlichen Box-Liganden **130** und **14**.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die in dieser Arbeit vorgestellte, äußerst variable Syntheseroute eine einfache Anpassung der Ligandenstruktur an eine Reaktion ermöglicht. Durch Schutzgruppenmanipulation an der Position 3 sind Box-Liganden mit den unterschiedlichsten sterischen Ansprüchen und elektronischen Eigenschaften zugänglich.

3.2.3 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit 3-*O*-Ac *allo*Box und 3-Desoxy *gluco*Box

Um den Einfluss der Position 3 der Pyranosideinheit in Kohlenhydrat-Box-Liganden weiter zu untersuchen, wurden ebenfalls der 3-*O*-Ac *allo*Box **114** und der 3-Desoxy *gluco*Box Ligand **121** in der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol (**11**) eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Der 3-*O*-Ac *allo*Box Ligand **114** lieferte die Cyclopropanierungsprodukte in akzeptablen Ausbeuten und einem mäßigen Diastereomerenüberschuss (Eintrag 1), während der 3-Desoxy *gluco*Box Ligand **121** gute Ausbeuten mit einem vergleichbaren Diastereomerenüberschuss lieferte (Eintrag 2). Beide Liganden ergaben racemische Gemische.

Tabelle 4: Ergebnisse der asymmetrischen Cyclopropanierungen mit den Liganden **112** und **121**.


Ligand		Ausb. [%]	<i>trans/cis</i> ^[a]	ee <i>trans</i> [%] ^[b]	ee <i>cis</i> [%] ^[b]
1	3- <i>O</i> -Ac <i>allo</i> Box 114	75	66:34	Rac.	Rac.
2	3-Desoxy <i>gluco</i> Box 121	86	69:31	Rac.	Rac.

[a] Bestimmung nach Trennung der Enantiomere durch Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie.

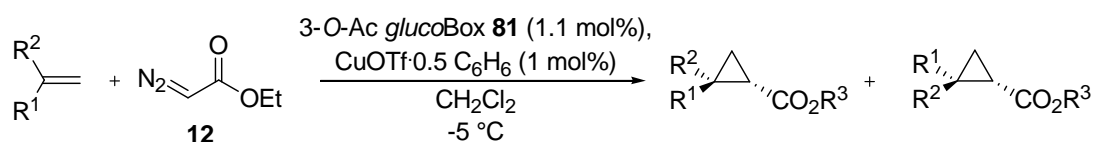
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese Resultate die Ergebnisse für die *gluco*-konfigurierten Liganden unterstützen. Hinsichtlich der Stereoinduktion wirken sich die Inversion der Position 3 des Kohlenhydratgrundgerüsts sowie die Deoxygenierung an der Position 3 negativ auf die Enantioselektivität der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol aus.

3.2.4 Asymmetrische Cyclopropanierung weiterer Alkene mit 3-*O*-Ac *gluco*Box

Um das Spektrum der asymmetrischen Cyclopropanierung auszuweiten, sollte der beste Ligand 3-*O*-Ac *gluco*Box **81** in der Cyclopropanierung weiterer aromatischer und insbesondere aliphatischer Alkene, welche anspruchsvollere Substrate als Styrol darstellen, eingesetzt werden (Tabelle 5). Die Cyclopropanierung von *p*-Methoxystyrol (**131**) (Eintrag 1) lieferte in einer sehr guten Ausbeute und in guten Enantioselektivitäten sowohl das *trans*- als auch das *cis*-Cyclopropanierungsprodukt **132**. Auch die Cyclopropanierung von 1,1-Diphenylethylen (**133**) (Eintrag 2) war mit einer sehr guten Ausbeute und einer guten Enantioselektivität erfolgreich. Ebenso verlief die Umsetzung von *tert.*Butylethylen (**134**) (Eintrag 3) sehr erfolgreich. In einer guten Ausbeute von 74% wurde fast ausschließlich das *trans*-konfigurierte Produkt **135** mit 93%ee erhalten. Die Cyclopropanierung von 1-Octen (**136**) verlief hingegen in mäßigen Ausbeuten und geringen Enantioselektivitäten für das *cis*-Produkt **137** (Eintrag 4). Die Enantiomerenüberschüsse des Hauptdiastereomers konnten leider im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mehr ermittelt werden. Bei der

Cyclopropanierung von 1-Nonen (**138**) mit Ethyldiazoacetat wurde das *cis*-Produkt **139** in guten Enantiomerenüberschüssen erhalten (Eintrag 5). Auch hier konnte der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers bisher nicht ermittelt werden.

Tabelle 5: Asymmetrische Cyclopropanierungen mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **81**.



	Olefin	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]	<i>trans</i> / <i>cis</i> ^[a]	ee <i>trans</i> [%]	ee <i>cis</i> [%]
1	131	4-MeOC ₆ H ₄	H	Et	95	69:31	83 ^[c]	81 ^[b]
2	133	Ph	Ph	Et	92		85 ^[c]	
3	134	<i>t</i> Bu	H	Et	74	93:7	93 ^[b]	n.b.
4	136	hexyl	H	Et	41	67:33	n.b.	62 ^[b]
5	138	heptyl	H	Et	85	71:29	n.b.	84 ^[b]

[a] Bestimmung nach Trennung der Enantiomere durch Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie; [c] Bestimmung durch ¹H-NMR-Spektroskopie mit Rh₂[R-(+)-MTPA]₄ als chirales Shift-Reagenz (Dirhodium-Methode).

Vergleicht man die Ergebnisse der Cyclopropanierungen mit dem 3-*O*-Ac *gluco*Box-Liganden mit den Ergebnissen von IRMAK und GROSCHNER⁶⁸ für die Substrate **131**, **133** und **136** zeigt sich besonders für die Cyclopropanierung von 1,1-Diphenylethylen **133** ein deutlicher Selektivitätsgewinn (Abbildung 28). Der Enantiomerenüberschuss konnte durch die Verwendung des 3-*O*-Ac *gluco*Box-Liganden **81** auf 85%ee gesteigert werden. Auch bei der Cyclopropanierung von *p*-Methoxystyrol **131** konnte eine bessere Enantioselektivität für das *trans*-Produkt **132** erzielt werden. Hier war eine Verbesserung des Enantiomerenüberschusses auf 83%ee zu verzeichnen. Die Cyclopropanierung von 1-Octen **136** ergab mit jeweils 62%ee gleiche Enantioselektivitäten für die *cis*-Komponente **137**.

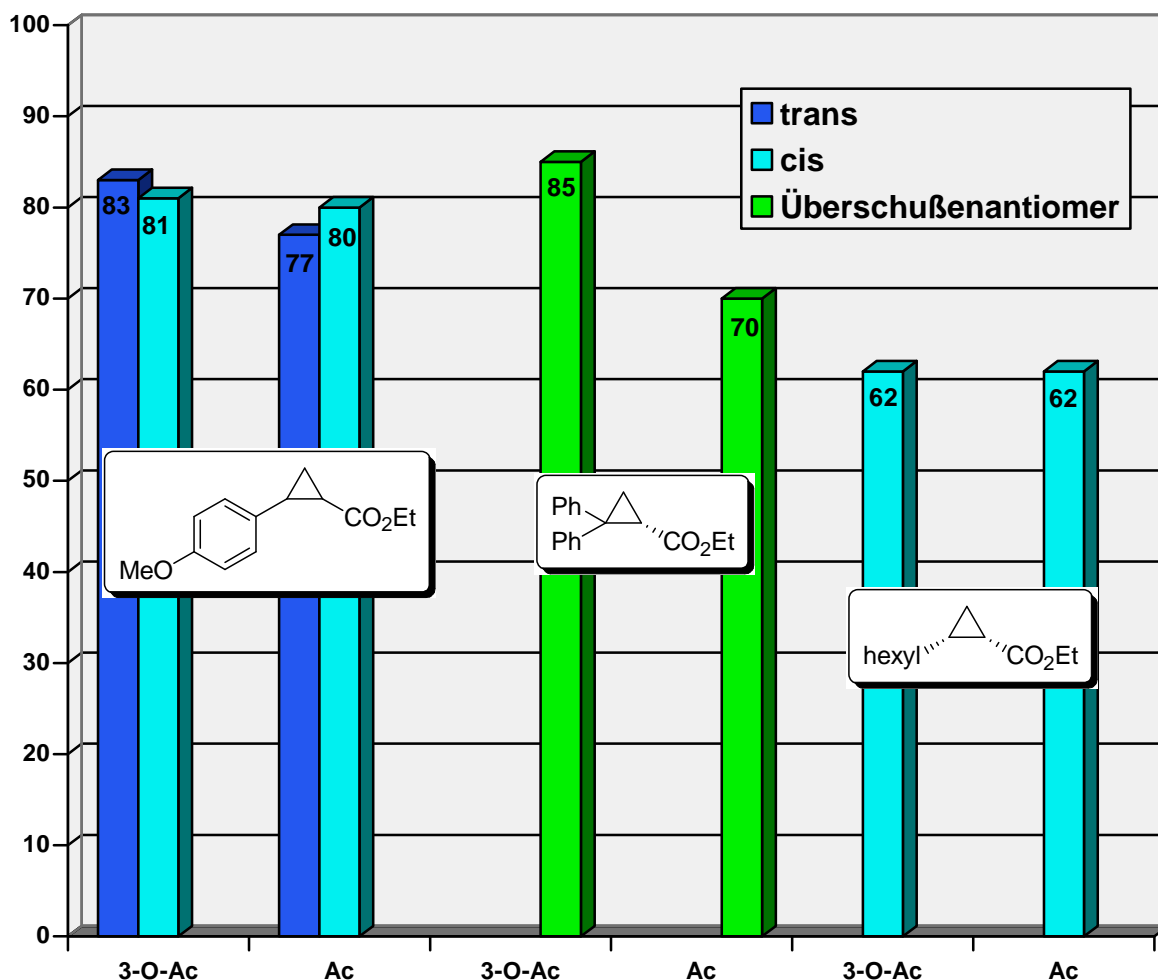


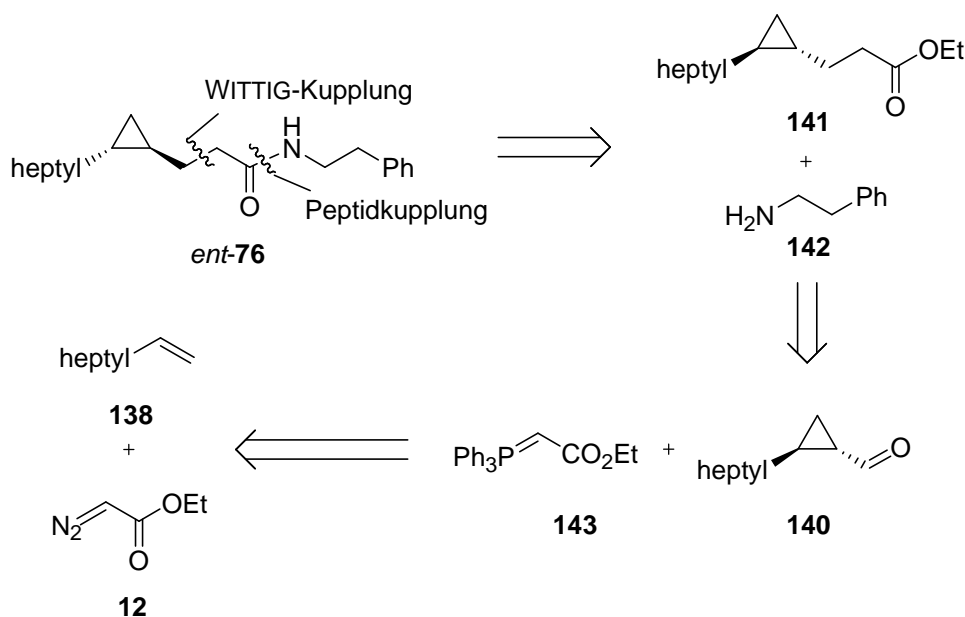
Abbildung 28: Vergleich der Cyclopropanierungsergebnisse für die Substrate **131**, **133** und **136** mit 3-O-Ac glucoBox **81** und Ac glucoBox **70**.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierungen von Alkenen unter Verwendung der neu entwickelten Bis(oxazolin)-Liganden zu guten bis sehr guten Ausbeuten und in den meisten Fällen zu guten bis sehr guten Enantioselektivitäten führten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch die Derivatisierung der Liganden die Selektivitäten im Vergleich zu den bekannten Liganden Ac glucoBox **70** in vielen Fällen noch gesteigert werden konnten. Insbesondere die hohen Enantionmerenüberschüsse für das *cis*-Cyclopropanierungsprodukt der Reaktion von 1-Nonen mit Ethyldiazoacetat waren Anlass dafür, den 3-O-Ac glucoBox Liganden **81** in der Synthese kleinerer Naturstoffmoleküle einzusetzen.

3.3 Darstellung von *ent*-Grenadamid

Die neu entwickelten Liganden sollten in der Synthese kleiner Naturstoffmoleküle eingesetzt werden, um ihren Nutzen als Werkzeuge in der organischen Synthese zu demonstrieren. Ein erstes Projekt sollte die Synthese des cyclopropanierten Naturstoffs Grenadamid (**76**) sein.

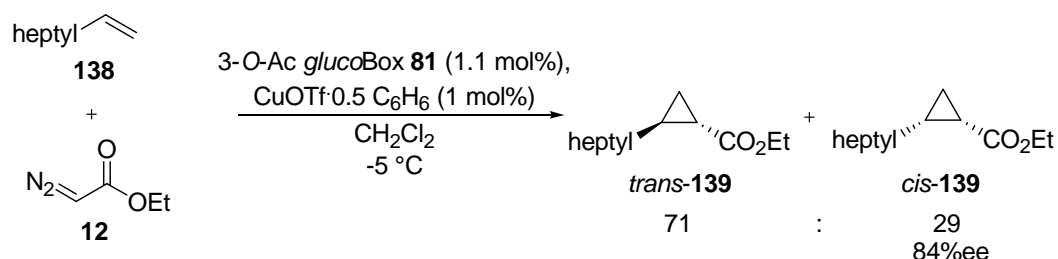
Die in Schema 36 gezeigte retrosynthetische Analyse von Grenadamid (**76**) zeigt die Möglichkeit, schon zu Beginn der Synthese das chirale Cyclopropan über eine asymmetrische Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung des anspruchsvollen aliphatischen Alkens 1-Nonen **138** mit Ethyldiazoacetat (**12**) aufzubauen. Nach einer Reduktions-Oxidations-Sequenz kann der Aldehyd **140** über eine WITTIG-Reaktion und anschließende Reduktion der Doppelbindung in den Ester **141** überführt werden. Eine anschließende Peptidkupplung mit 2-Phenethylamin **142** sollte den gewünschten Naturstoff *ent*-Grenadamid *ent*-(**76**) liefern.



Schema 36: Retrosynthetische Analyse von *ent*-Grenadamid *ent*-**76**.

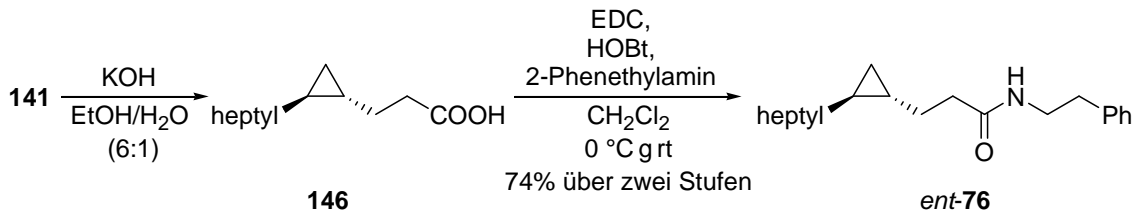
Die Cyclopropanierung von 1-Nonen (**138**) mit dem Liganden 3-*O*-Ac *gluco*Box **81** lieferte den (1*S*,2*S*)-2-Heptylcyclopropan-carbonsäureethylester **139** in einer guten Ausbeute (Schema 37). Der Enantiomerenüberschuss für das entscheidende *trans*-Diastereomer **139** konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings weder durch chirale GC oder chirale HPLC noch NMR-Methoden (Derivatisierung zum MOSHER-Ester, Transformation in den entsprechenden

Methyl-Ester und Ermittlung über die Dirhodium-Methode,⁸⁸ Umsetzung mit chiralen Aminen zu Diastereomeren) ermittelt werden. Trotzdem wurde die Synthese zum Naturstoff fortgesetzt, da die bisherigen Ergebnisse zeigten, dass der Enantiomerenüberschuss für die *trans*-Verbindung für alle Substrate deutlich über dem des *cis*-Diastereomers lag.



Schema 37: Cyclopropanierung von 1-Nonen **138** als Ausgangsreaktion der Synthese von *ent*-Grenamid *ent*-**76**.

Die Synthese wurde zunächst mit beiden Diastereomeren durchgeführt, da eine Trennung der Diastereomere durch Flash-Chromatographie an Kieselgel nicht möglich war. Die Ausbeuten beziehen sich daher auf das Diastereomergemisch. Der Ester **139** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol in einer sehr guten Ausbeute von 91% reduziert (Schema 38) und der so erhaltene Alkohol **144** anschließend durch eine SWERN-Oxidation in einer ebenfalls sehr guten Ausbeute von 93% in den entsprechenden Aldehyd **140** umgewandelt.⁸⁹ Auf dieser Stufe ließen sich die Diastereomere des Aldehyds problemlos durch Flash-Chromatographie an Kieselgel trennen. Die Ausbeute bezieht sich allerdings auf das Diastereomergemisch. Im nächsten Reaktionsschritt wurde Aldehyd **140** mit dem stabilisierten Ylid **143** in einer WITTIG-Reaktion zum dem α,β -ungesättigten Ester **145** umgesetzt (Schema 38).⁹⁰



Schema 40: Verseifung von Ester **141** und Kupplung von Säure **146** zum *ent*-Grenamid *ent*-76.

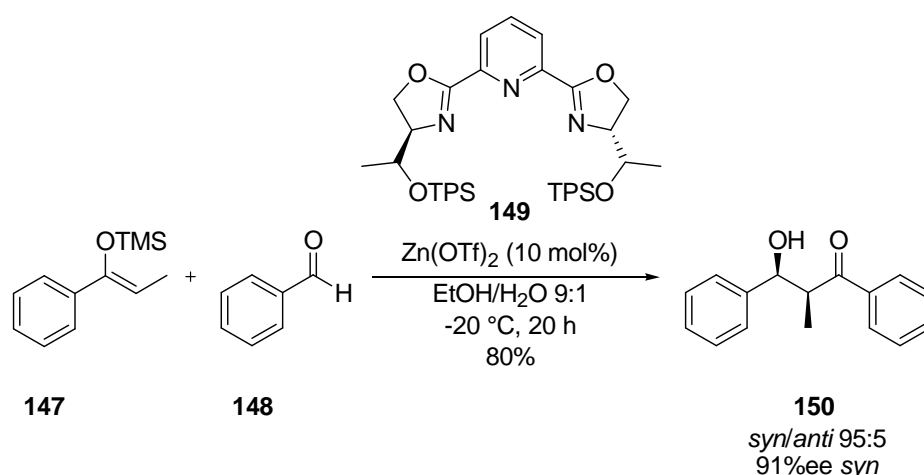
Somit konnte der Naturstoff *ent*-Grenamid *ent*-76 in sieben Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 25% synthetisiert werden. Auch der Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +11.5$ ($c = 1.01$, CHCl₃) zeigt, dass es sich um das Enantiomer des reinen Naturstoffs Grenamid⁶⁹ (**76**) handelt ($[\alpha]_D^{20} = -11.0$ ($c = 0.1$, CHCl₃)).

3.4 MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen

3.4.1 Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion

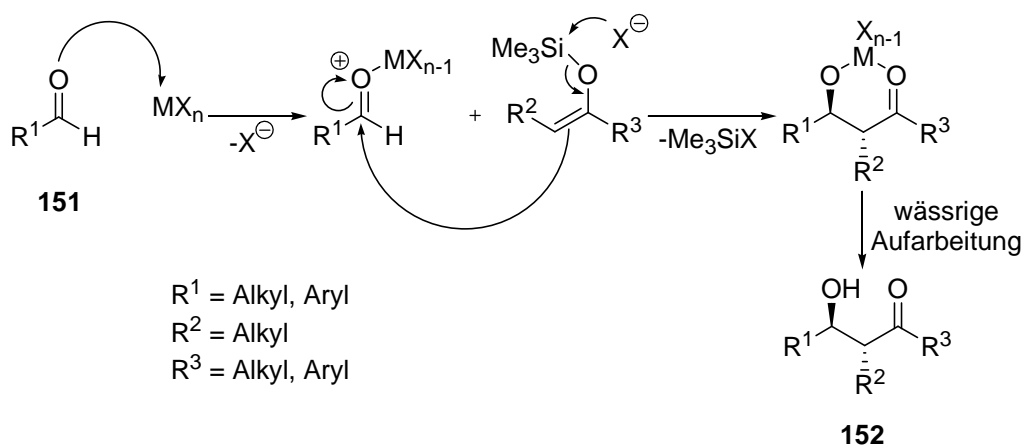
Die MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion zwischen Carbonyl-Derivaten und Silyl-Enolaten unter Verwendung von Box-Liganden hat sich seit ihrer Entwicklung zu einer der wichtigsten Methoden entwickelt, um unter Kontrolle der Stereochemie C-C-Bindungen zu knüpfen. Daher sollten die neu entwickelten Kohlenhydrat-basierten Liganden in dieser Reaktion eingesetzt werden.

Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit J. PARADOWSKA und M. STODULSKI aus der Arbeitsgruppe von J. MLYNARSKI vom Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften in Warschau durchgeführt. Die Liganden 3-*O*-Ac- **81**, 3-*O*-Piv- **83** und 3-OH *gluco*Box **88** wurden unter den von MLYNARSKI *et al.* entwickelten Reaktionsbedingungen in der durch LEWIS-Säuren katalysierten asymmetrischen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion in wässrigen Medien getestet.⁹⁴ Sie erzielten in Zn(II)-katalysierten Reaktionen des *Z*-Silyl-Enol-Ethers **147** mit Benzaldehyd (**148**) unter Verwendung des dreizähligen PyBox-Liganden **149** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91%ee für das *syn*-Aldolprodukt **150**, das in einem Diastereomerenverhältniss von 95:5 gebildet wurde (Schema 41).



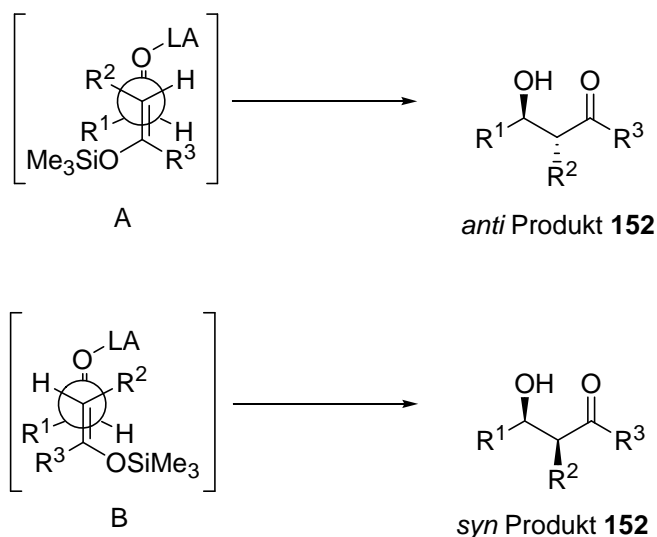
Schema 41: MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion in wässrigem Medium von MLYNARSKI *et al.*.

Diese Reaktion des Z-Silyl-Enol-Ethers **147** mit Benzaldehyd (**148**) unter Katalyse verschiedener LEWIS-Säuren sollte daher auch in dieser Arbeit als Prüfstein dienen. Die chirale Umgebung der LEWIS-Säure wurde durch die in dieser Arbeit entwickelten 3-*O*-R¹ *gluco*Box Liganden erzeugt. Die Reaktion verläuft nach dem in Schema 42 dargestellten, allgemein akzeptierten Mechanismus. Zunächst aktiviert dabei die LEWIS-Säure die Aldehyd-Komponente **151**, gefolgt von einer schnellen C-C-Bindungsbildung. Wässrige Aufarbeitung liefert schließlich das *anti*-Aldolprodukt **152**.



Schema 42: Allgemeiner Mechanismus der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion.¹¹⁴

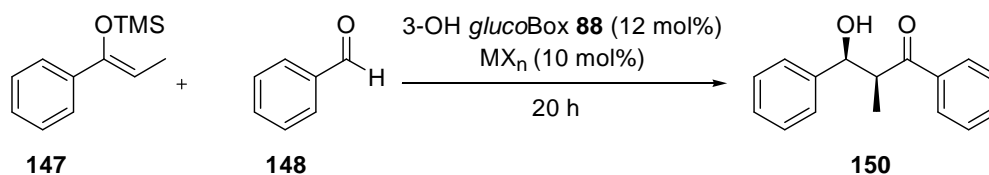
Für Z-Enol-Enolate ergibt sich bei kleinem R² und großem R³ das *anti*-Diastereomer **152**, da der Übergangszustand A bevorzugt wird (Schema 43).⁹⁵ Bei einem sterisch anspruchsvollen R² und einem kleinen R³ hingegen ist Übergangszustand B energetisch günstiger, wobei das *syn*-Aldolprodukt **152** bevorzugt gebildet wird.⁹⁶



Schema 43: Übergangszustände der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktion in Abhängigkeit der Substituentengröße.¹¹⁴

3.4.2 Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit *glucoBox*-Liganden

Die Reaktionsbedingungen sowie Ergebnisse der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit dem 3-OH *glucoBox* Liganden **88** sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Unter Verwendung von Kupfer-basierten LEWIS-Säuren konnte mit dem 3-OH *glucoBox* Liganden **88** ein Enantiomerenüberschuss von nur 32%ee erzielt werden (Eintrag 5 und Eintrag 9). Überraschenderweise wurde das beste Diastereomerenverhältnis von 85:15 für das *syn*-Additionsprodukt unter einer schlechten Ausbeute von 27% mit Nickel(II)chlorid erzielt (Eintrag 4). Unter Kupfer(II)-Katalyse ergab sich ein Diastereomerenverhältnis von bis zu 81:29 für das *syn*-Aldolprodukt. Die *syn*-Selektivität der Reaktion steht im Einklang mit bereits veröffentlichten Ergebnissen, die zeigen konnten, dass in wässrigen Medien das *syn*-Produkt bevorzugt gebildet wird,⁹⁷ während unter Ausschluss von Wasser gewöhnlich das *anti*-Produkt überwiegt.⁹⁸ Ein Wechsel des organischen Lösungsmittels von THF zu Ethanol zeigte keine entscheidende Veränderung in der Stereoselektivität und auch eine Absenkung der Reaktionstemperatur führte zu keiner wesentlich erhöhten Enantioselektivität (vergleiche Eintrag 2 und Eintrag 9).

Tabelle 6: Ergebnisse der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit 3-OH *gluco*Box **88**.

	MX_n	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Ausb. [%]	<i>syn</i> <i>/anti</i> ^[b]	ee <i>syn</i> [%] ^[b]
1	Zn(OTf) ₂	THF/H ₂ O, 9:1	-5	69	74/26	Rac.
2	Cu(OTf) ₂	THF/H ₂ O, 9:1	RT	82	81/29	27
3	Zn(OTf) ₂	THF/H ₂ O, 9:1	RT	60	70/30	Rac.
4	NiCl ₂	EtOH/H ₂ O, 9:1	0	27	85/15	Rac.
5	CuCl ₂	EtOH/H ₂ O, 9:1	0	33	73/27	32
6	Cu(NO ₃) ₂	EtOH/H ₂ O, 9:1	0	99	76/24	16
7	Cu(OAc) ₂	EtOH/H ₂ O, 9:1	0	23	77/23	28
8	Cu(OTf) ₂	EtOH/H ₂ O, 9:1	0	65	74/26	26
9	Cu(OTf) ₂	THF/EtOH, ^[a] 1:1	-30	52	73/27	32
10	Cu(OTf) ₂	THF	-30	0	0	0

[a] Unter Zusatz von 10% Wasser; [b] Bestimmung durch chirale HPLC an einer Chiralpak AD-H Säule.

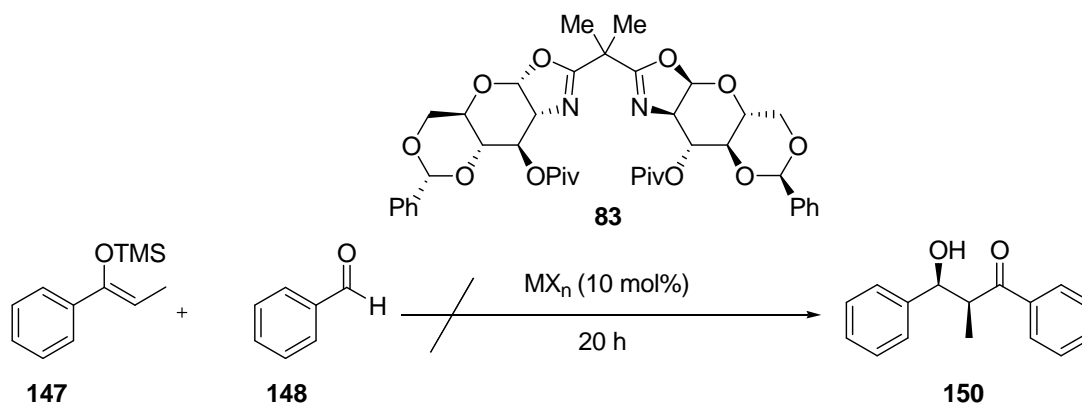
Die Ergebnisse der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit dem 3-*O*-Ac *gluco*Box Ligand **88** sind in Tabelle 7 dargestellt. Es wurde zwar das gewünschte Aldolprodukt **150** in Ausbeuten bis zu 77% (Eintrag 5) und in einem guten Diastereomerenverhältnis von bis zu 81:19 für das *syn*-Aldolprodukt **150** erhalten (Eintrag 3), allerdings wurden ausschließlich racemische Gemische isoliert. Auch eine Veränderung der LEWIS-Säure hin zu den Seltenerdmetallen Ytterbium und Scandium (Eintrag 4 und Eintrag 5) führte zu keiner Verbesserung der Enantiomerenüberschüsse.

Tabelle 7: Ergebnisse der MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **81**.

	MX_n	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	Ausb. [%]	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^[b]	ee <i>syn</i> [%] ^[b]
1	Zn(OTf) ₂	THF/H ₂ O, 9:1	-5	50	77/23	Rac.
2	Zn(OTf) ₂	THF/H ₂ O, 9:1	RT	62	71/29	Rac.
3	Cu(OTf) ₂	THF/H ₂ O, 9:1	RT	74	81/19	Rac.
4	Yb(OTf) ₃	THF/H ₂ O, 9:1	RT	76	56/44	Rac.
5	Sc(OTf) ₃	THF/H ₂ O, 9:1	RT	77	58/42	Rac.

[a] Unter Zusatz von 10% Wasser; [b] Bestimmung durch chirale HPLC an einer Chiralpak AD-H Säule.

Unter Verwendung des sterisch enorm anspruchsvollen Liganden **83** kam es unter den gewählten Reaktionsbedingungen zu keiner Umsetzung der Edukte, unabhängig von der eingesetzten LEWIS-Säure (Schema 44).

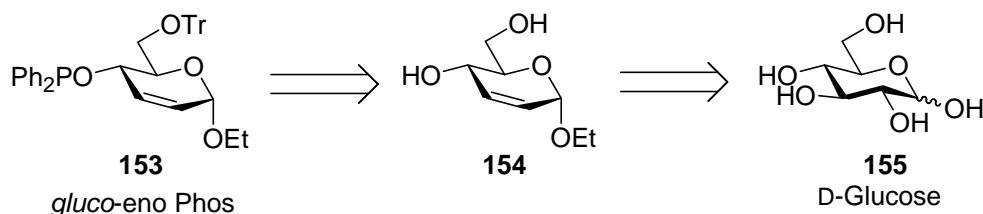
**Schema 44:** MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen mit 3-*O*-Piv *gluco*Box.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die Verwendung der 3-*O*-geschützten *gluco*Box Liganden **81**, **83** und dem 3-*O*-entschützten *gluco*Box Liganden **88** keine hoffnungsvollen Resultate hinsichtlich einer hochgradig enantioselektiven Reaktionsführung in der wässrigen MUKAIYAMA-Adolreaktion lieferte. Die hervorragenden Resultate von MLYNARSKI *et al.* unter Verwendung dreizähliger PyBox-Liganden konnten mit denen in dieser Arbeit

vorgestellten zweizähligen *glucoBox* Liganden nicht erzielt werden.⁹⁴ Die Diastereoselektivität der Aldolreaktion unter Verwendung der hier vorgestellten Liganden lag immerhin mit einem Maximum von 85:15 für das *syn*-Aldolprodukt.

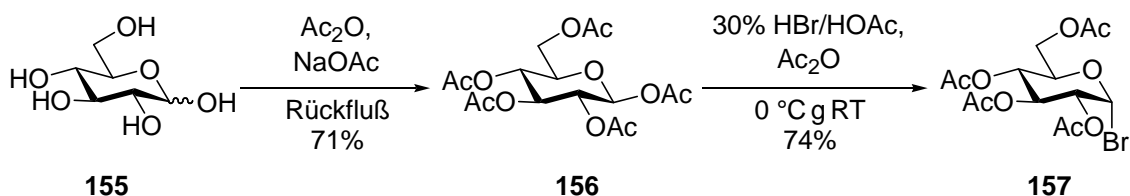
3.5 Synthese eines Alken-Phosphinit-Liganden auf Basis von D-Glucose

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Zugang zu neuartigen Phosphor-Olefin-Hybridliganden auf Basis von Kohlenhydraten erarbeitet. Kohlenhydrate sind als preisgünstiges Ausgangsmaterial enantiomerenrein in großen Mengen verfügbar. Außerdem sind bereits zahlreiche ungesättigte Kohlenhydrat-Strukturen und deren Synthese literaturbekannt. Auch die Einführung von Phosphor-Donorzentren in Form von Phosphiniten ist weitreichend beschrieben. Der Phosphinit-Olefin-Hybridligand **153** kann daher durch wenige Reaktionsschritte aus dem 2,3-ungesättigten Kohlenhydrat-Derivat **154** aufgebaut werden. Dieses ist aus dem Startmaterial D-Glucose (**155**) einfach zugänglich (Schema 45).



Schema 45: Retrosynthese zur Darstellung von Alken-Phosphinit-Liganden auf Kohlenhydratbasis.

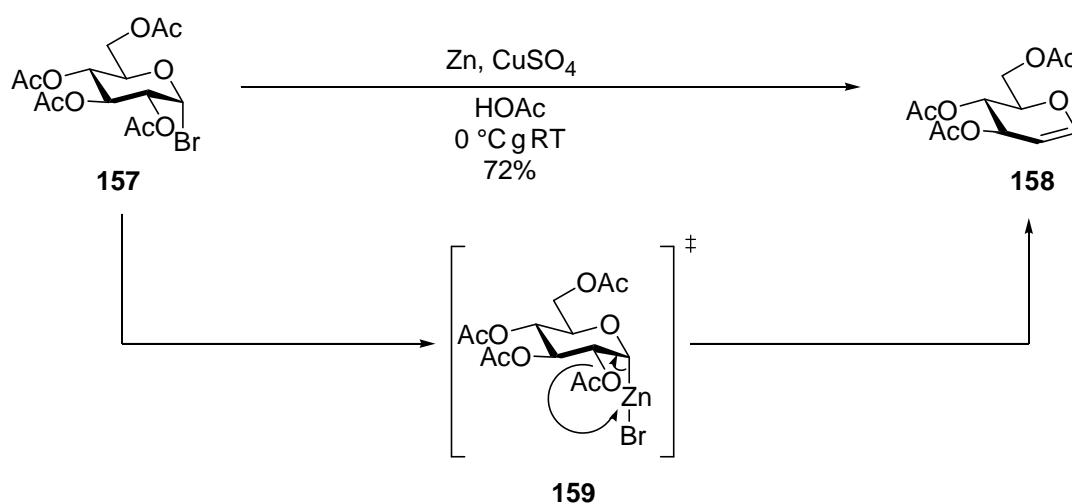
Die Synthese des neuen Phosphinit-Alken-Hybridliganden ging wie geplant von der kommerziell erhältlichen α -D-Glucose (**155**) aus. Diese wurde zunächst mit Essigsäureanhydrid zum Glucose-Pentaacetat **156** umgesetzt (Schema 46).⁹⁹ Dieses wurde anschließendes in das α -konfigurierte Bromid **157** überführt.¹⁰⁰



Schema 46: Synthese des Bromids **157**.

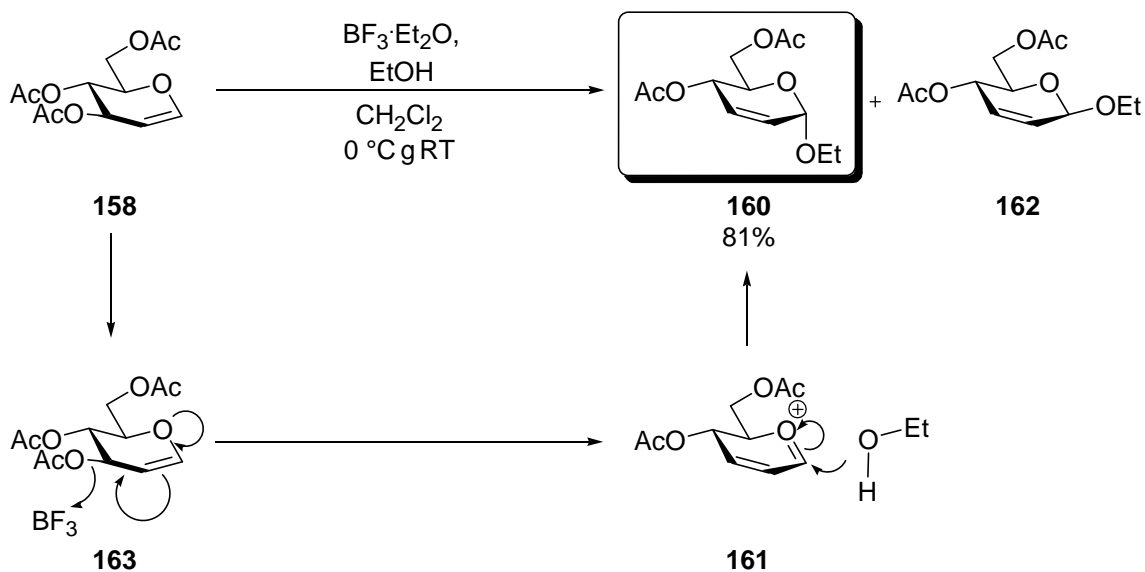
Im nächsten Schritt wurde das Glucosyl-Bromid **157** mit Zink durch reduktive Eliminierung in das 1,2-Glucal **158** überführt. Die Synthese ungesättigter Kohlenhydrate, auch Glycale

genannt, wurde bereits 1913 von FISCHER and ZACH¹⁰¹ beschrieben. Sie synthetisierten 1,2-ungesättigte Kohlenhydrat-Derivate aus α -halogenierten Zuckern durch reduktive Eliminierung mit Zink. Ähnlich wie Magnesium bei der Bildung von GRIGNARD-Reagenzien inseriert Zink in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Allerdings muss das Zink zunächst aktiviert werden. Dies kann durch Erhitzen der Reaktionslösung oder wie in diesem Fall durch Zugabe von Kupfersalzen geschehen. Durch Eliminierung des Acetats bildet sich schließlich die Doppelbindung aus (Schema 47). Auf diesem Weg konnte das 1,2-Glycal **158** in guten Ausbeuten synthetisiert werden.



Schema 47: Reduktive Eliminierung des Bromids **157** zum 1,2-Glucal **158**.

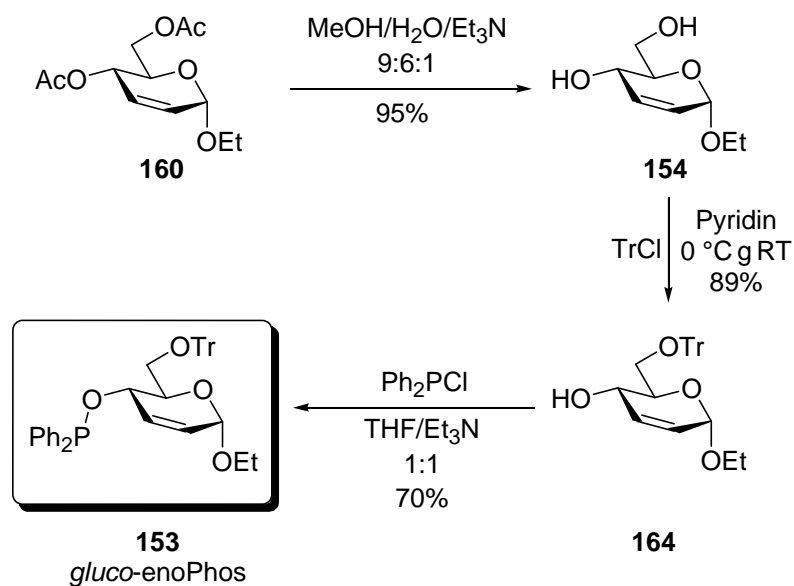
Durch eine allylische Umlagerung können 1,2-Glycane durch Verschiebung der Doppelbindung leicht in die entsprechenden 2,3-ungesättigten Kohlenhydratverbindungen überführt werden.¹⁰² Diese sogenannte FERRIER-Umlagerung führt dann zu einem α,β -Gemisch des gewünschten Umlagerungsproduktes (Schema 48). Das 1,2-Glycal **158** wurde daher durch eine FERRIER-Umlagerung¹⁰² mit Ethanol als Nucleophil und Bortrifluorid diethyletherat als LEWIS-Säure in das gewünschte 2,3-ungesättigte Kohlenhydrat-Derivat **160** überführt. Dabei wird die 3-O-Acetyl-Gruppe zunächst durch die LEWIS-Säure abgespalten. Es bildet sich das Allyloxocarbeniumion **161**, welches durch Ethanol als Nucleophil abgefangen wurde. Dabei bilden sich die anomeren Umlagerungsprodukte **160** und **162**. Das Anomerengemisch konnte durch Flash-Chromatographie gut getrennt werden und lieferte das gewünschte α -Anomer **160** als Hauptprodukt in einer sehr guten Ausbeute von 81%. Das Anomerenverhältnis wurde nicht bestimmt.



Schema 48: FERRIER-Umlagerung¹⁰² zum 2,3-ungesättigten Kohlenhydrat-Derivat **160**.

Damit wurde **160** mit einer Gesamtausbeute von 31% über vier Stufen synthetisiert. Dieser Vorläufer des gewünschten Liganden **153** ist auch kommerziell erhältlich (25,20 €/g, Aldrich).

Im nächsten Schritt wurden die Acetyl-Gruppen in **160** unter basischen Bedingungen¹⁰³ entfernt und die Position 6 selektiv durch die sterisch anspruchsvolle Trityl-Schutzgruppe blockiert.¹⁰⁴ So konnte **164** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Intermediat **164** wurde nun mit Chlordiphenylphosphin und Triethylamin unter Bedingungen umgesetzt, die UEMURA zur Einführung von Phosphinitgruppen in Kohlenhydrate beschrieben hat.¹⁰⁵ Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte der neue Phosphinit-Alken-Hybridliganden *gluco-enoPhos* (**153**) in einer Gesamtausbeute von 56% über drei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Substrat **160** dargestellt werden (Schema 49).



Schema 49: Synthese des *gluco-enoPhos*-Liganden **153**.

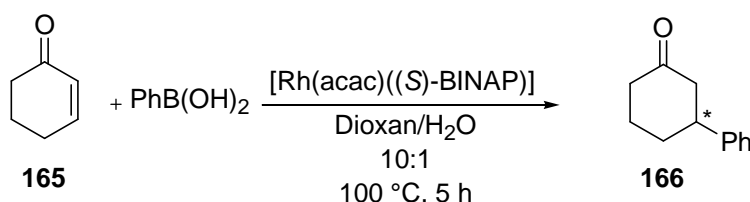
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine effiziente Syntheseroute auf Basis des kostengünstigen Ausgangsmaterials α -D-Glucose (**155**) zu dem neuartigen Kohlenhydrat-basierten Phosphinit-Alken-Hybridligand **153** entwickelt werden konnte. Eine aufwendige Trennung von Diastereomeren oder Enantiomeren des synthetisierten Liganden konnte durch die Verwendung des enantiomerenreinen Startmaterials **155** umgangen werden und bietet somit einen Vorteil zur Synthese bereits bekannter Phosphor-Alken-Hybridliganden. Geht man von der kommerziell erhältlichen Ethyl-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranose (**160**) aus, kann die Syntheseroute auf nur drei Synthesestufen verkürzt werden. Um das Potenzial des neuen Liganden in asymmetrischen Transformationen zu testen, sollte er anschließend in verschiedenen asymmetrischen Reaktionen, wie der Rhodium-katalysierten konjugierten Addition von Aryl- und Alkenylborosäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, eingesetzt werden.

3.6 Anwendung von *gluco-enoPhos* in der asymmetrischen Synthese

3.6.1 Asymmetrische 1,4-Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Das größte Anwendungsgebiet für chirale Olefin- oder Olefin-Phosphor-Hybridliganden ist die Rhodium-katalysierte konjugierte Addition von Aryl- und Alkenylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, die auch HAYASHI-MIYAJURA-REAKTION genannt wird.^{31j} Diese Methode zur C-C-Bindungsknüpfung erlaubt in der asymmetrischen Variante den selektiven Aufbau eines oder mehrerer Stereozentren. Die erste asymmetrische Addition wurde von HAYASHI *et al.* mit BINAP als chiraalem Liganden durchgeführt.^{70,106}

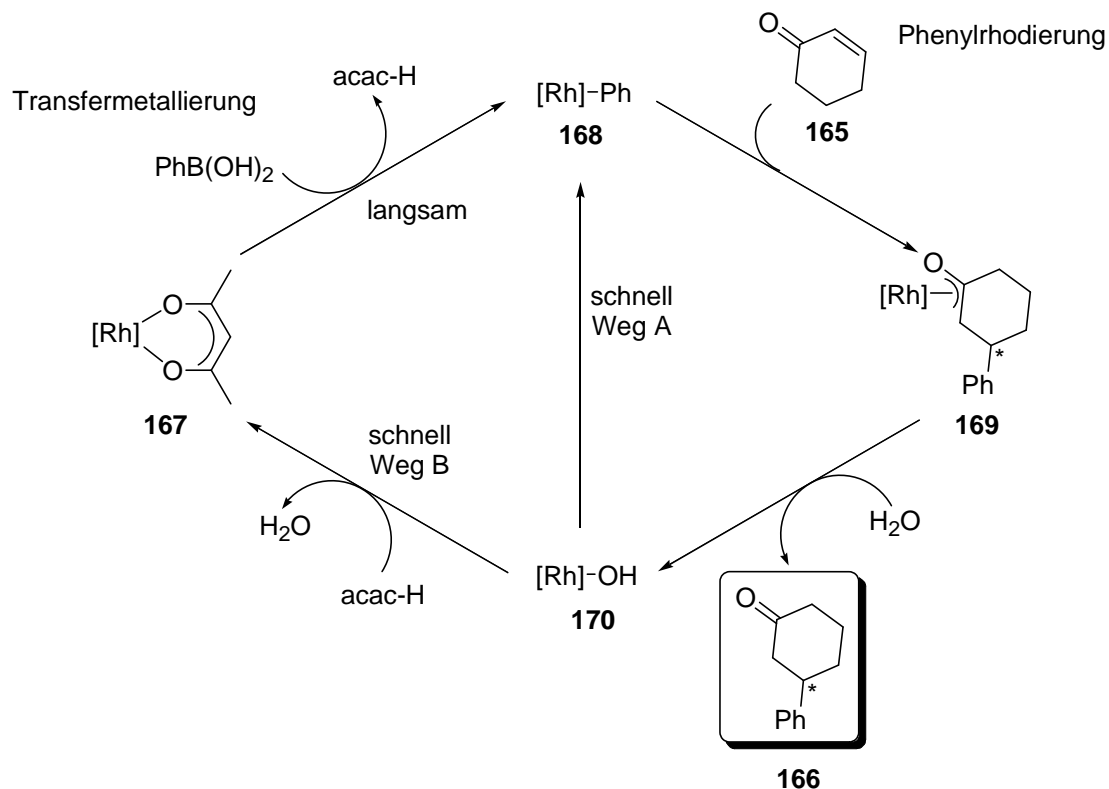
Der Mechanismus der Reaktion wurde 2002 von HAYASHI durch NMR-Studien für die Reaktion von Cyclohex-2-enon (**165**) mit Phenylboronsäure unter Katalyse eines [Rh(acac)(BINAP)]-Komplexes aufgeklärt (Schema 50).¹⁰⁷



Schema 50: 1,4-Addition von Phenylboronsäure an Cyclohex-2-enon nach HAYASHI.¹⁰⁷

Der Mechanismus wird in Schema 51 gezeigt. Der zunächst erforderliche Transmetallierungsschritt der Phenylgruppe von der Boronsäure auf den [Rh(acac)(BINAP)]-Komplex **167** läuft bei 25 °C sehr langsam ab und erfordert daher höhere Reaktionstemperaturen (>60 °C). Anschließend koordiniert der [Rh]-Ph-Komplex **168** an die Doppelbindung des Cyclohex-2-enon **165** und bildet durch regio- und stereoselektive Insertion der C-C-Doppelbindung in die Phenyl-Rhodium-Bindung den Oxa- π -Allylrhodium-Komplex **169**. Durch Hydrolyse wird im nächsten Reaktionsschritt das Produkt **166** freigesetzt. Außerdem wird der [Rh]-OH-Komplex **170** gebildet, der nun schon bei niedrigen Temperaturen von 30-60 °C schnell durch Transmetallierung den [Rh]-Ph-Komplex **168**

regeneriert. Dieser Schritt steht in Konkurrenz zu der ebenfalls schnellen Reaktion vom [Rh]-OH-Komplex **170** zum [Rh(acac)(BINAP)]-Komplex **167**, welcher dann erst langsam wieder zum [Rh]-Ph-Komplex **168** umgewandelt wird. Unter Abwesenheit von Acetylaceton verläuft der Katalysezyklus also über Weg A, während die Anwesenheit von Acetylaceton den Cyclus über Weg B drängt.

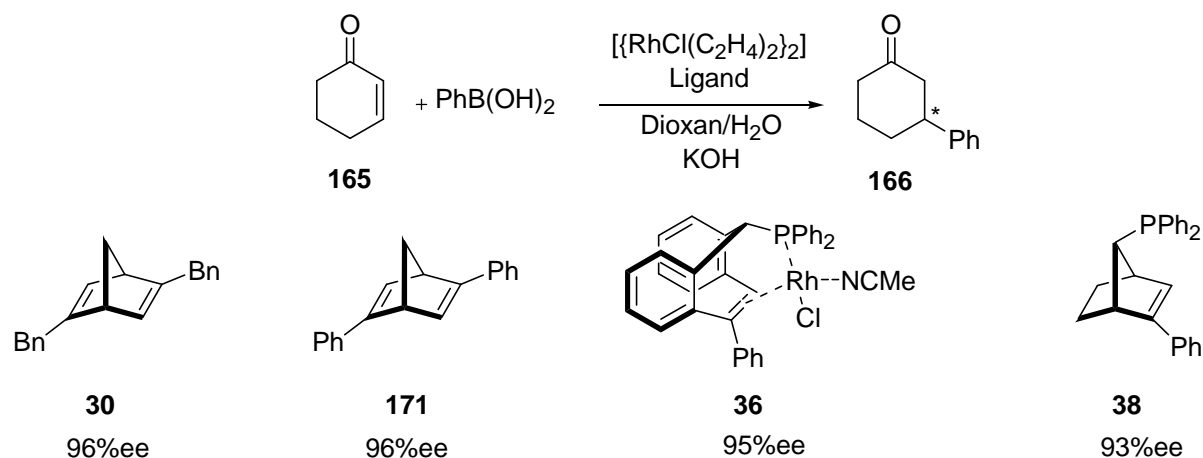


Schema 51: Katalysezyklus der 1,4-Addition von Phenylboronsäure an Cyclohex-2-enon nach HAYASHI.¹⁰⁷

Die Intermediate **168**, **169**, und **170** konnten von HAYASHI durch ³¹P-Studien identifiziert werden. Außerdem konnte er zeigen, dass Intermediat **170** in Abwesenheit von Acetylaceton als tatsächlicher Katalysator der Reaktion fungiert.

Die 1,4-Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen war das erste Anwendungsgebiet chiraler Olefinliganden in der asymmetrischen Synthese. MIYAURA¹⁰⁸ verwendete 2001 einen Rh(cod)-Komplex als außergewöhnlich aktiven Katalysator für die 1,4-Addition von *p*-Tolylboronsäure an Cyclohex-2-enon (**165**), bevor HAYASHI³³ 2003 das erste chirale Dien **30** in dieser Reaktion verwendete (Schema 52).^{31j} Seitdem wurden zahlreiche neue Dien-Liganden¹⁰⁹ sowie Phosphan-Olefin-

Hybridliganden^{37,38} in diesen Reaktionen eingesetzt (Schema 52) und lieferten die 1,4-Additionsprodukte in Enantioselektivitäten von bis zu 99% ee.

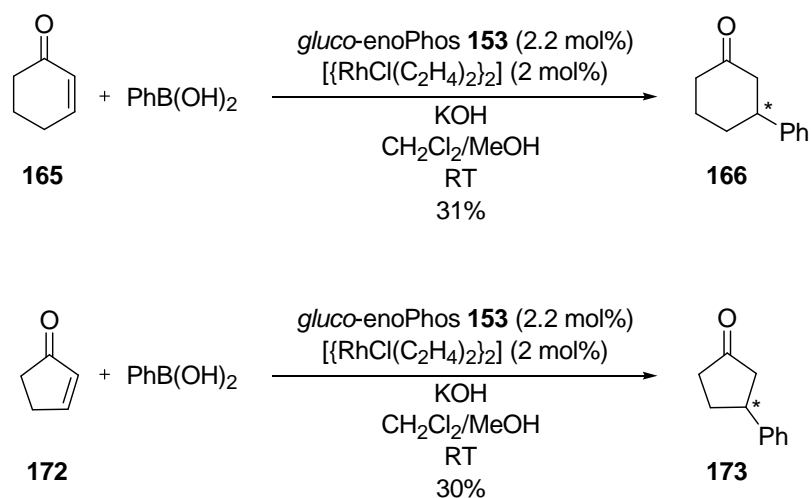


Schema 52: Chirale Dien- und Phophan-Olefin-Hybridliganden in der asymmetrischen 1,4-Addition von Phenylboronsäure an Cyclohex-2-enon (**165**).

3.6.2 Asymmetrische 1,4-Additionen mit *gluco-enoPhos*

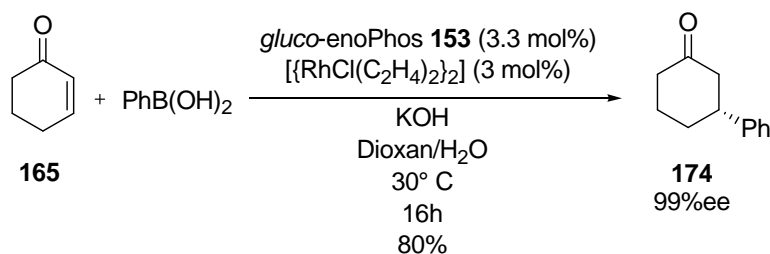
Da die 1,4-Addition von Arylboronsäuren eines der größten Anwendungsgebiete für Phosphor-Alken-Hybridliganden darstellt, sollte der in dieser Arbeit synthetisierte Ligand *gluco-enoPhos* (**153**) ebenfalls in dieser Reaktion auf sein Potenzial zur Stereoinduktion hin untersucht werden.

Cyclohex-2-enon (**165**) und Cyclopent-2-enon (**172**) wurden dazu unter Reaktionsbedingungen umgesetzt, die zuvor von DARSEES *et al.* beschrieben wurden.¹¹⁰ Sie lieferten die gewünschten 1,4-Additionsprodukte allerdings nur in mäßigen Ausbeuten (Schema 53).



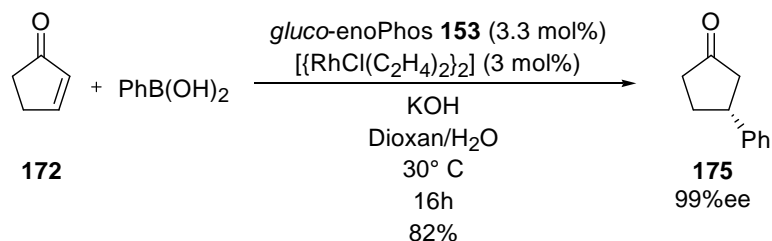
Schema 53: Asymmetrische 1,4-Addition mit *gluco-enoPhos* nach DARSES.¹¹⁰

Unter Reaktionsbedingungen, die HAYASHI für die 1,4-Addition von Boronsäuren mit einem chiralen Dien-Liganden beschreibt,¹¹¹ wurden für die Addition von Phenylboronsäure an Cyclohex-2-enon (**165**) gute Ausbeuten und hervorragende Enantioselektivitäten von 99%ee erzielt (Schema 54).



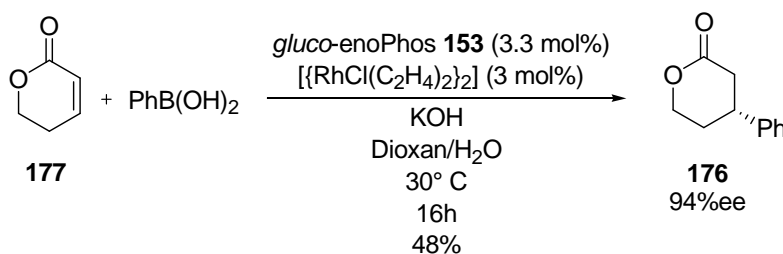
Schema 54: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure an Cyclohex-2-enon (**165**) mit *gluco-enoPhos* **153**.

Die Addition von Phenylboronsäure an Cyclopent-2-enon (**172**) lieferte ebenfalls eine gute Ausbeute und eine hervorragende Enantioselektivität von 99%ee (Schema 55).



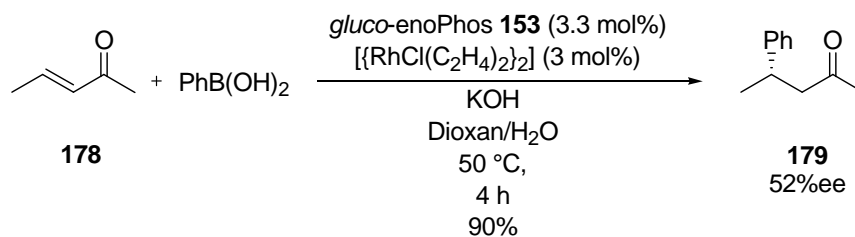
Schema 55: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure an Cyclopent-2-enon (**172**) mit *gluco-enoPhos* **153**.

Außerdem konnte der Heterocyclus **176** unter diesen Bedingungen in einer mäßigen Ausbeute von 48% und einer sehr guten Enantioselektivität von 94%ee synthetisiert werden.



Schema 56: Asymmetrische 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on (**177**) mit *gluco-enoPhos* **153**.

Das acyclische Substrat 3-Penten-2-on **178** konnte unter modifizierten Reaktionsbedingungen in einer sehr guten Ausbeute von 90% und einem Enantiomerenüberschuss von 52%ee in das entsprechende 1,4-Additionsprodukt überführt werden (Schema 57).¹¹²



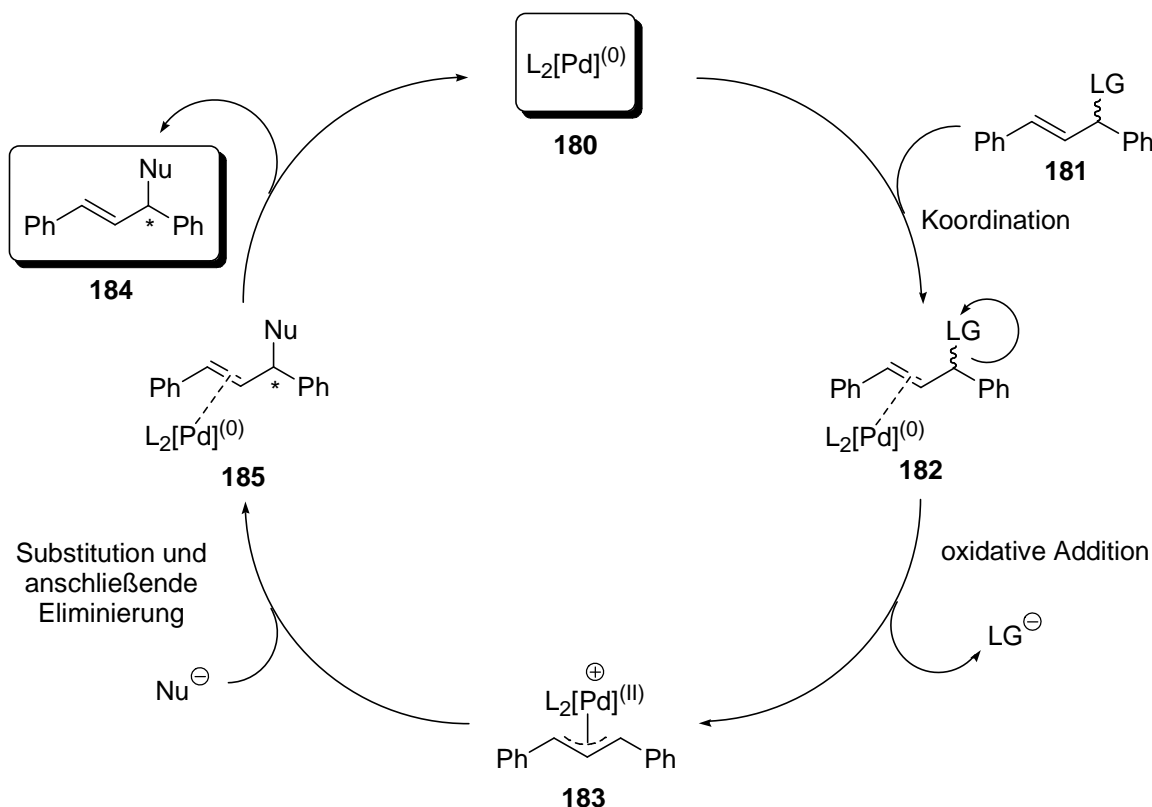
Schema 57: Asymmetrische 1,4-Addition mit *gluco-enoPhos* (**153**) an 3-Penten-2-on (**178**).

Diese ersten sehr guten Ergebnisse lassen auf ein hohes Potenzial des neuen Phosphinit-Alken-Hybridliganden *gluco-enoPhos* (**153**) in asymmetrischen Reaktionen, insbesondere der asymmetrischen 1,4-Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen schließen.

3.6.3 Asymmetrische allylische Alkylierung

Im Jahr 1965 konnte TSUJI demonstrieren,¹¹³ dass π -Allylpalladiumchlorid von bestimmten Nucleophilen wie Enaminen und den Anionen von Diethylmalonat und Acetoacetat substituiert werden konnte. Kurz darauf wurde eine katalytische Variante dieser Transformation entwickelt.^{114,115} TROST¹¹⁶ berichtete 1973, dass Alkyl-substituierte Allylpalladium-Komplexe mit weichen Kohlenstoff-Nucleophilen unter vollständiger Regio- und Stereoselektivität alkyliert werden können.¹¹⁴ Auf Grund der Arbeiten von TSUJI und TROST wird daher die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung durch einen π -Allylpalladium-Komplex auch als TSUJI-TROST-Reaktion bezeichnet.

Der allgemein akzeptierte Mechanismus der allylischen Alkylierung ist in Schema 58 gezeigt.¹¹⁷ Der chirale Pd-Komplex **180** koordiniert zunächst an die Doppelbindung der Allyl-Spezies **181** unter Bildung des η^2 Alken-Komplexes **182**. Durch Abspaltung der Fluchtgruppe unter oxidativer Addition bildet sich der η^3 Allyl-Komplex **183**. Harte Nucleophile addieren im nächsten Schritt zunächst an das Metallzentrum und liefern nach einer reduktiven Eliminierung das Produkt **184**, während weiche Nucleophile direkt mit der Allyl-Spezies reagieren. Durch die Verwendung von chiralen Ligandensystemen kann der Angriff des Nucleophils zum gewünschten allylierten Produkt **184** regio- und stereoselektiv gesteuert und so ein neues Stereozentrum aufgebaut werden.



Schema 58: Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung.¹¹⁷

Seitdem hat sich die Palladium-katalysierte allylische Substitution zu einer synthetisch wichtigen Methode zur C-C- und C-Heteroatom-Verknüpfung entwickelt.^{117,118} Um eine enantioselektive Reaktionsführung zu ermöglichen, wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Ligandensysteme synthetisiert und sehr erfolgreich eingesetzt.

Auch zahlreiche Kohlenhydrat-basierte Ligandensysteme wurden in den letzten Jahrzehnten in diesen Reaktionen überaus erfolgreich eingesetzt.^{44,52} Besonders Phosphor-Oxazolin-Hybridliganden auf Kohlenhydratbasis lieferten exzellente Ergebnisse. Der Einsatz dieser Ligandenklasse in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen geht vor allem auf die Arbeiten von KUNZ,⁵⁵ UEMURA^{56,119} und PFALZ¹²⁰ zurück. KUNZ *et al.* setzten den von ihnen entwickelten Phosphin-Oxazolin-Ligand **64** in allylischen Alkylierungen von Dimethylmalonat an symmetrisch und asymmetrisch substituierten Allylacetaten ein und erzielten so Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96% ee (Abbildung 29).⁵⁵

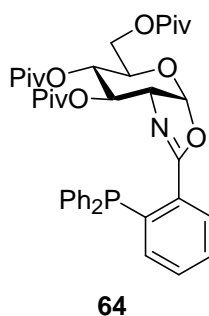
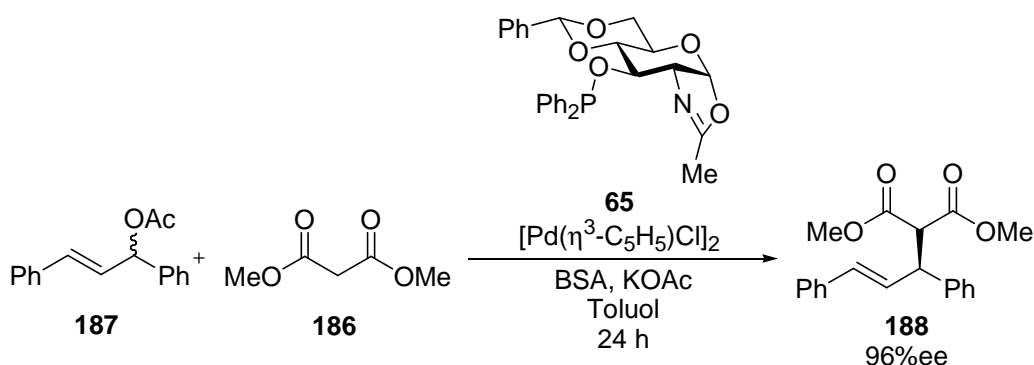


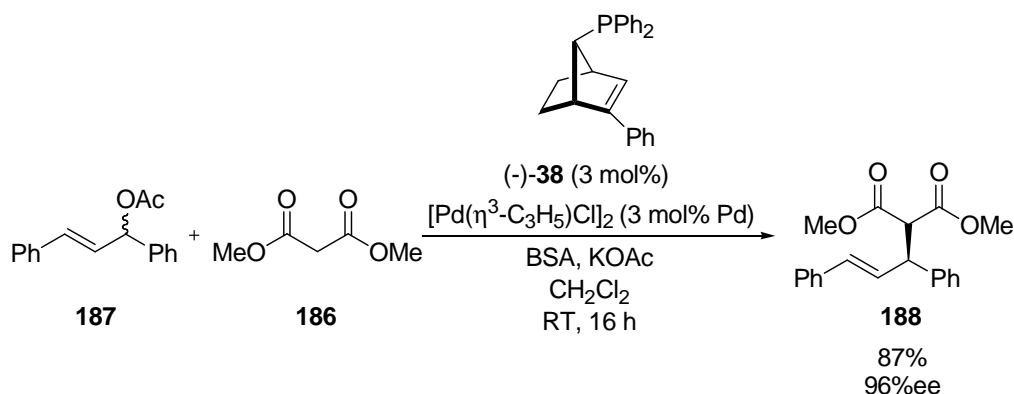
Abbildung 29: Phosphin-Oxazolin-Ligand **64** entwickelt von KUNZ.

Der von UEMURA *et al.* entwickelte Ligand **65** erreichte in der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung von Dimethylmalonat (**186**) an 1,3-Diphenyl-3-aceto-prop-1-en (**187**) sehr gute Enantioselektivitäten von 96%ee (Schema 59).^{56,119}



Schema 59: Phosphinit-Oxazolin-Hybridligand **65** von UEMURA.

Diese Ergebnisse zeigen das hohe Potenzial von Kohlenhydrat-basierten P-Liganden in der allylischen Alkylierungen. Daher sollte der in dieser Arbeit synthetisierte *gluco-eno*Phos-Ligand **153** auch in allylischen Alkylierungen eingesetzt und auf sein Potenzial zur Stereinduktion untersucht werden. Der Einsatz von Phosphor-Alken-Hybridliganden in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution wurde bisher nur von HAYASHI beschrieben.^{38b} Er erzielte dabei unter Einsatz des Liganden **38** bis zu 96%ee für das Alkylierungsprodukt **188** (Schema 60).



Schema 60: Allylische Alkylierung unter Einsatz des Phosphin-Alken-Hybridliganden **38** durch HAYASHI.^{38b}

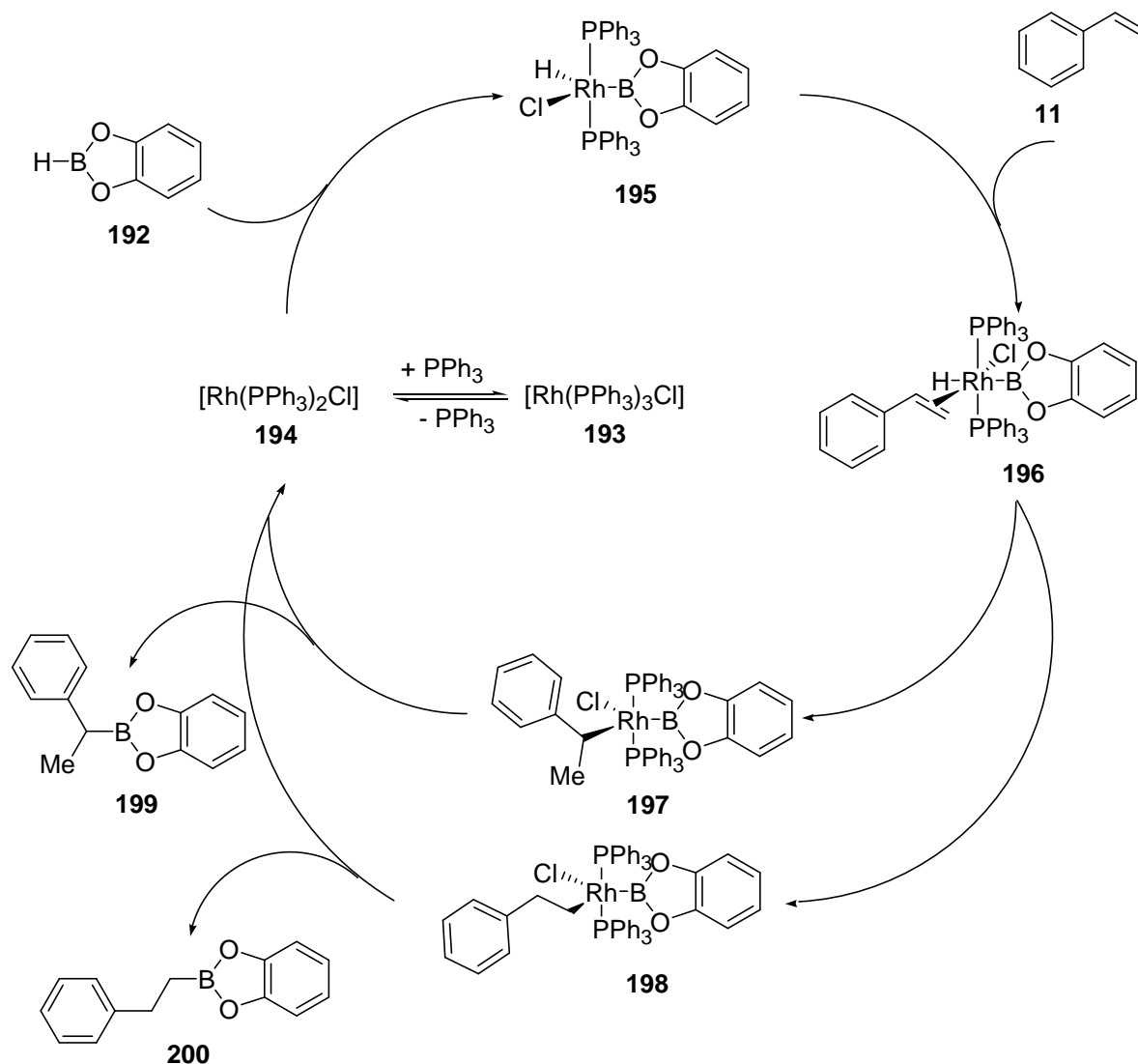
3.6.4 Asymmetrische allylische Alkylierung mit *gluco-enoPhos*

Die erhaltenen Resultate und Reaktionsbedingungen der allylischen Alkylierung von Dimethylmalonat (**186**) an 1,3-Diphenyl-3-aceto-prop-1-en (**187**) sind in Tabelle 8 dargestellt. Dabei zeigt sich eine starke Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel. Unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen lieferte die Reaktion in Toluol das gewünschte Produkt **188** in einer sehr guten Ausbeute von 90% und einer niedrigen Enantioselektivität von 36%ee für das (*S*)-Enantiomer (Eintrag 1), während die Verwendung von Dichlormethan bei einer Ausbeute von ebenfalls 90% einen Enantiomerenüberschuss von 61%ee lieferte (Eintrag 2). Die Verwendung von THF als Lösungsmittel ließ allerdings sowohl Ausbeute als auch Stereoselektivität drastisch sinken (Eintrag 3).

3.6.5 Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol

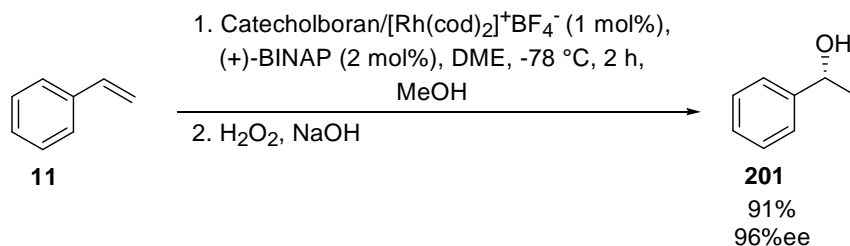
Die erste Hydroborierungsreaktion wurde von BROWN im Jahr 1956 beschrieben.^{121,122} Normalerweise benötigt diese Reaktion keinen Katalysator. Die Reaktion von Diboran (B_2H_6) an Doppelbindungen läuft bereits bei Raumtemperatur sehr schnell ab und liefert, nach Oxidation, das lineare *anti*-Markownikow Hydratisierungsprodukt. Liegt das Bor der Hydroborierungsreagenz an Heteroatome gebunden vor, ist die Elektronendichte am Bor soweit herabgesetzt, dass hohe Temperaturen zum Ablauf der Reaktion benötigt werden.^{122,123,124}

Die Entwicklung einer katalysierten Variante der Hydroborierung geht auf die Arbeiten von KONO und ITO im Jahr 1975 zurück. Sie konnten zeigen, dass Catecholboran (**192**) oxidativ an den WILKINSON-Katalysator $[Rh(PPh_3)_3Cl]$ (**193**) addiert.^{122,125} MÄNNING und NÖTH berichteten 1985 von der ersten Rhodium-katalysierten Hydroborierung eines Olefins.¹²⁶ Der allgemein akzeptierte Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydroborierung wird in Schema 62 am Beispiel der Hydroborierung von Styrol (**11**) mit Catecholboran (**192**) dargestellt.¹²⁷ Die aktive Spezies **194** wird durch Dissoziation eines Äquivalents Triphenylphosphin vom WILKINSON-Katalysator **193** erzeugt. Nach oxidativer Addition des Borans **192** bildet sich Komplex **195**. Styrol (**11**) kann nun *trans*-ständig zum Chlor unter der Bildung von **196** koordiniert werden. Insertion der Doppelbindung in die B-H-Bindung ergibt die regioisomeren Alkyl-Boronat-Ester **197** und **198**, welche nach reduktiver Eliminierung das Markownikow-Produkt **199** und das *anti*-Markownikow-Produkt **200** bilden. Die katalytisch wirksame Spezies **194** wird so regeneriert.¹²² Es zeigte sich auch, dass sich in Abwesenheit des Rh-Katalysators das lineare *anti*-Markownikow-Produkt **200** bildet, während in Anwesenheit des Katalysators das Markownikow-Produkt **199** bevorzugt wird.¹²⁸



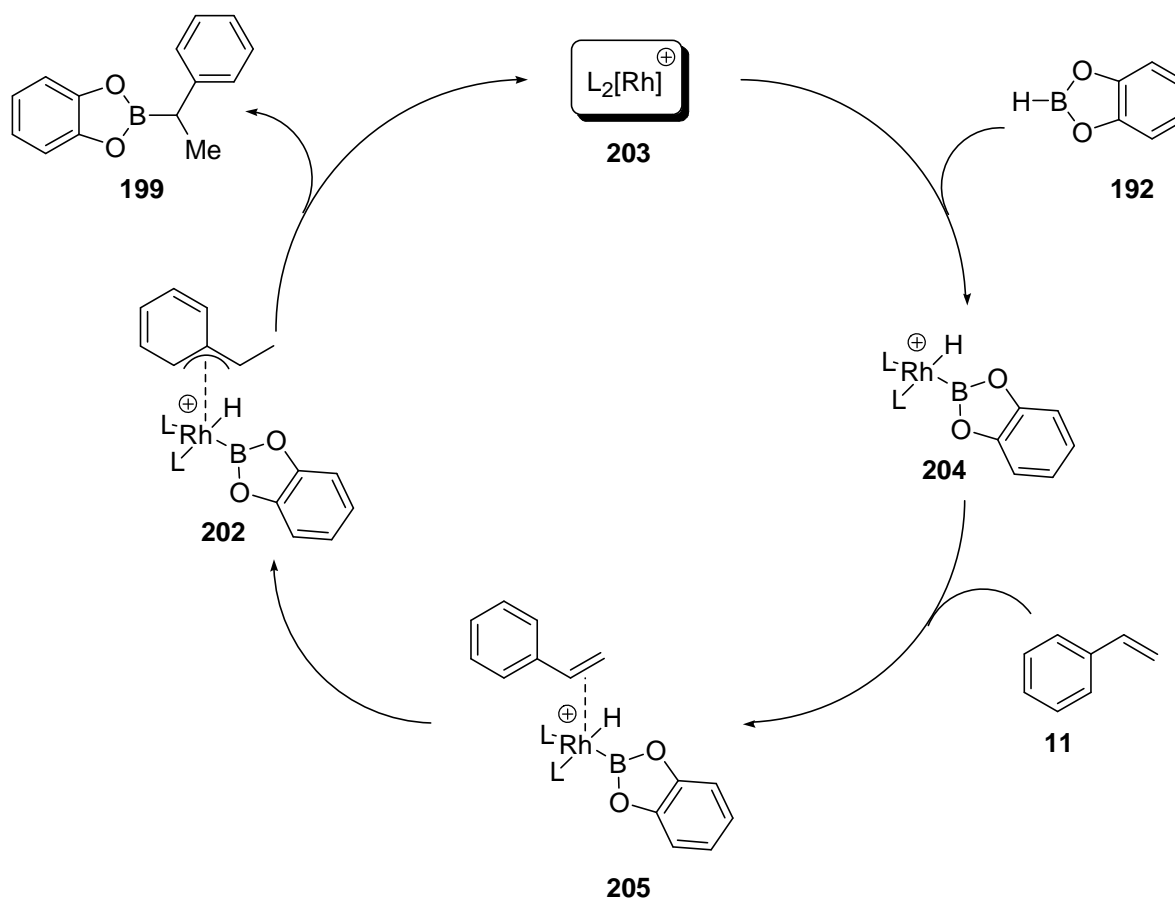
Schema 62: Allgemeiner Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydroborierung von Styrol (**11**).¹²²

Bereits kurz nach Erscheinen der Resultate von MÄNNING und NÖTH konnten BURGESS¹²⁹ und SUZUKI¹³⁰ vielversprechende Resultate in der enantioselectiv geführten katalysierten Hydroborierung aufzeigen. Allerdings konnte erst HAYASHI ausgezeichnete Enantioselectivitäten in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung erzielen (Schema 63).¹³¹



Schema 63: Enantioselective Rhodium-katalysierte Hydroborierung durch HAYASHI.

HAYASHI entwickelte auch eine Erklärung für die hohe Regioselektivität der Rhodium-katalysierten Variante der Hydroborierung. In seinem modifizierten Mechanismus spielt der η^3 -Benzyl-Rhodium-Komplex **202** eine Schlüsselrolle (Schema 64). Reduktive Eliminierung an diesem Intermediat führt regioselectiv zum verzweigten Alkylboran **199**.

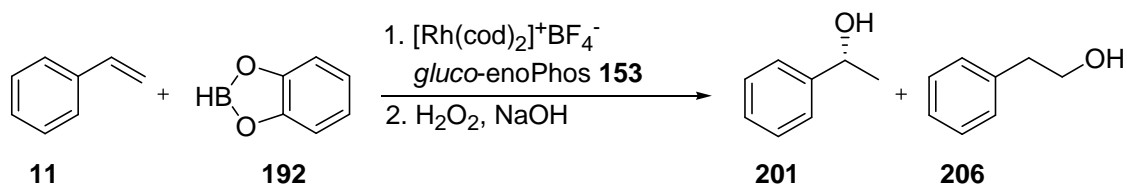


Schema 64: Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydroborierungen nach HAYASHI.¹³¹

Obwohl seitdem diverse chirale Ligandensysteme in der Metall-katalysierten Hydroborierung eingesetzt wurden,¹²² finden sich bisher keine Literaturbeispiele für den Einsatz chiraler Phosphor-Alken-Hybridliganden in der asymmetrischen Metall-katalysierten Hydroborierung. Da jedoch Phosphor-Liganden eine reiche Geschichte in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung besitzen und zu den effektivsten Liganden in dieser Reaktion zählen, sollte der in dieser Arbeit vorgestellte *gluco-enoPhos* Ligand **153** in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung getestet werden.

3.6.6 Asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydroborierungen mit *gluco-enoPhos*

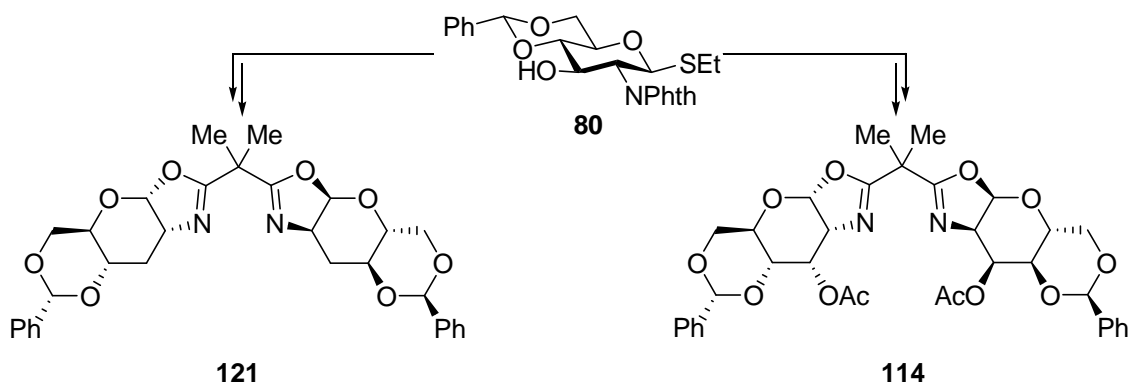
Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Zunächst wurde die asymmetrische Rhodium-katalysierte Hydroborierung von Styrol unter den von HAYASHI *et al.* für die Hydroborierung mit einem kationischen Rh-BINAP-Komplex beschriebenen Reaktionsbedingungen getestet.¹³² Allerdings wurde unter diesen Bedingungen ausschließlich das lineare Hydroborierungsprodukt **206** in einer geringen Ausbeute von 37% erhalten (Eintrag 1). Unter den von CARREIRA¹³³ beschriebenen Bedingungen konnte bei Raumtemperatur der optisch aktive Alkohol **201** in einer Ausbeute von mäßigen 66% und einem Enantiomerenüberschuss von nur 13%ee synthetisiert werden, während der lineare Alkohol **206** nur in 14% Ausbeute gebildet wurde (Eintrag 2). Bei 0 °C konnte keine Verbesserung der Enantioselektivität festgestellt werden. Es konnte allerdings eine höhere Gesamtausbeute und ein besseres Verhältnis der Regioisomere zu Gunsten des verzweigten Produkts **201** erzielt werden (Eintrag 3).

Tabelle 9: Ergebnisse der asymmetrischen Hydroborierung mit *gluco*-enoPhos **153**.

	Ligand [mol%]	Rh [mol%]	Temp. [° C]	Zeit [h]	Ausb. [%]	201/206 ^[a]	ee [%] ^[b]
1	2.2	2	-78	16	37	0/100	n.d.
2	6	5	24	4	80	82/18	13
3	6	5	0	4	85	91/9	12

[a] Bestimmung nach Trennung der Regioisomere durch Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung durch ^1H -NMR-Spektroskopie mit $\text{Rh}_2[\text{R}(+)\text{-MTPA}]_4$ als chirales Shift-Reagenz (Dirhodium-Methode).

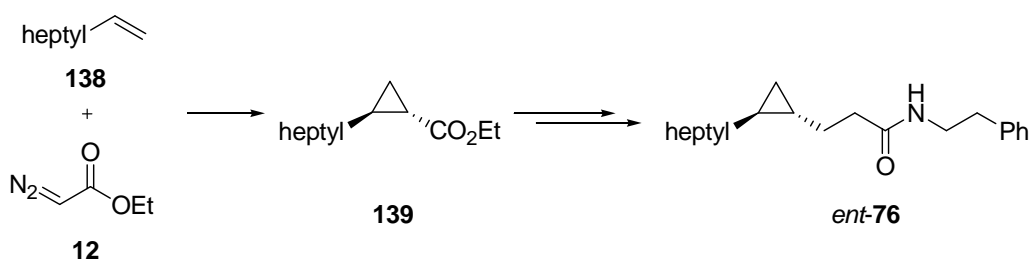
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Einsatz des *gluco*-enoPhos (**153**) in der Rhodium-katalysierten Hydroborierung nach diesen ersten Ergebnissen nicht sinnvoll erscheint, da unter den in dieser Arbeit verwendeten Reaktionsbedingungen nur ein Enantiomerenüberschuss von 13%ee erzielt werden konnte.



Schema 66: Synthese der Liganden 3-Desoxy *gluco*Box **121** und 3-*O*-Ac *allo*Box **114**.

Alle Liganden wurden in der asymmetrischen Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol (**11**) getestet. In Abhängigkeit des sterischen Anspruchs und der elektronischen Eigenschaften der 3-*O*-Schutzgruppe konnten dabei mit dem besten Liganden 3-*O*-Ac *gluco*Box **81** sehr gute Enantiomerenüberschüsse von bis zu 93% erzielt werden. Durch die Variation des sterischen Anspruchs der 3-*O*-Schutzgruppen wurde deren Einfluss auf die Stereoselektivität in der asymmetrischen Cyclopropanierung aufgezeigt. Außerdem konnte ein Einfluss der elektronischen Eigenschaften der 3-*O*-Schutzgruppen auf die Stereoinduktion nachgewiesen werden. Die große Bedeutung der Position 3 dieser Liganden in asymmetrischen Transformationen konnte durch die Ergebnisse der Cyclopropanierungen mit dem 3-*O*-Ac *allo*Box **114** und dem 3-Desoxy *gluco*Box Liganden **121** bestätigt werden.

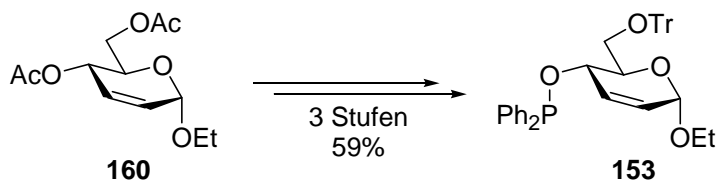
Auch mit anspruchsvolleren Substraten als Styrol konnten mit dem 3-*O*-Ac *gluco*Box Liganden **81** in guten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen cyclopropaniert werden. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde der cyclopropanierte Naturstoff *ent*-Grenadamid *ent*-**76** erfolgreich in einer Gesamtausbeute von 25% über sieben Stufen synthetisiert. Schlüsselschritt der Synthese war die asymmetrische Cyclopropanierung von 1-Nonen (**138**) mit Diazoessigester **12** unter Verwendung des chiralen Liganden **81** (Schema 67).



Schema 67: Synthese des cyclopropanierten Naturstoffes *ent*-Grenadamid *ent*-76.

Die Liganden **81** und **88** wurden außerdem in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von MLYNARSKI in asymmetrischen wässrigen MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen getestet und erzielten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 32% ee.

Weiterhin wurde erstmals ein Phosphinit-Alken-Hybridligand auf Basis von Kohlenhydraten synthetisiert. Ausgehend von der kommerziell erhältlichen Ethyl-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranose **160** wurde der *gluco*-enoPhos Ligand **153** in nur drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 59% dargestellt (Schema 68).



Schema 68: Synthese des neuartigen Phosphinit-Alken-Hybridliganden *gluco*-enoPhos **153**.

Der Ligand **153** wurde anschließend sehr erfolgreich in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen eingesetzt und lieferte die Additionsprodukte in bis zu exzellenten 99% ee. Außerdem wurde Ligand **153** in enantioselektiven allylischen Substitutionen eingesetzt und lieferte gute Ausbeuten sowie zufriedenstellende Enantiomerenüberschüsse von bis zu 61% ee. In asymmetrischen Hydroborierungen konnten allerdings nur mäßige Ausbeuten und geringe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden (Abbildung 30).

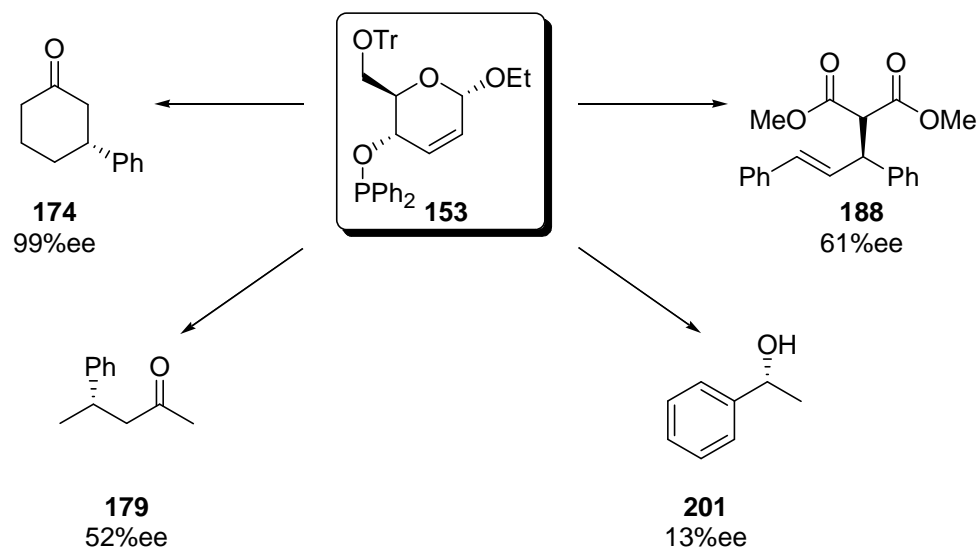
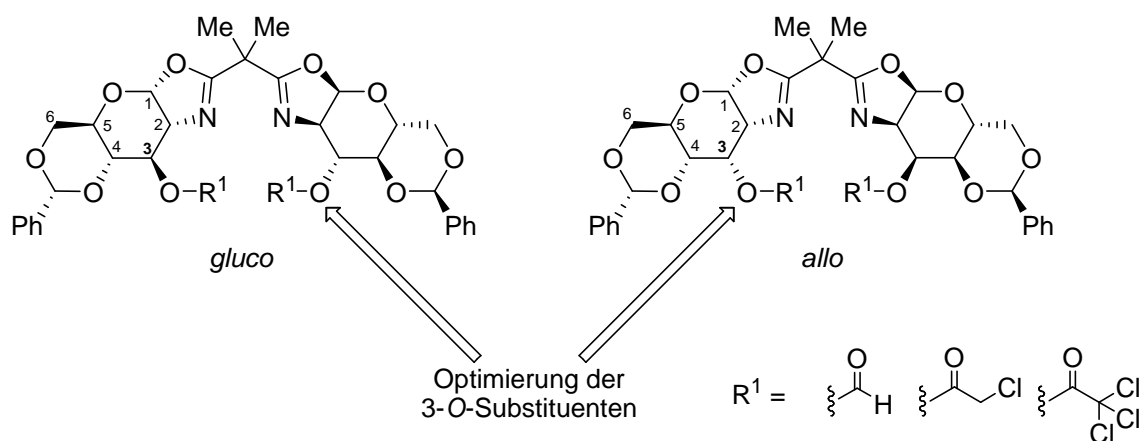


Abbildung 30: Resultate des *gluco-enoPhos* Liganden **153** in asymmetrischen Transformationen.

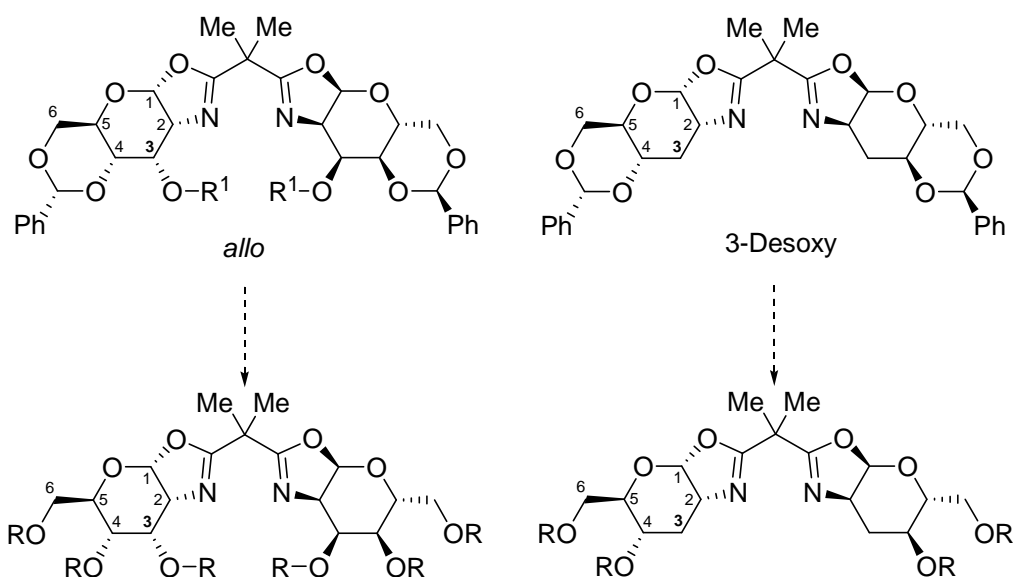
5. Ausblick

Obwohl in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol mit den in dieser Arbeit synthetisierten Liganden bereits sehr gute Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten, gilt es die Enantioselektivität für die Cyclopropanierung anspruchsvollerer Substrate weiterhin zu verbessern. Dazu können noch weitere Optimierungsschritte an der Ligandenstruktur, zum Beispiel über weitere Schutzgruppenvariationen, vorgenommen werden, wozu die in dieser Arbeit entwickelte, extrem flexible Syntheseroute über das Schlüsselintermediat **80** weitreichende Möglichkeiten bietet. Die *gluco*- und *allo*-konfigurierten Liganden können beispielsweise durch Schutzgruppenmanipulation weiter optimiert und angepasst werden (Schema 69).



Schema 69: Optimierung der Ligandenstruktur durch Schutzgruppenmanipulation.

Weiterhin ist es von Interesse, die Fixierung durch das 4,6-*O*-Benzylidenacetal im 3-*O*-Ac *allo*Box- **114** und 3-Desoxy *gluco*Box-Liganden **121** zu entfernen, um den Einfluss einer resultierenden Konformationsänderung des Pyranose-Rings in asymmetrischen Reaktionen weiter zu untersuchen (Schema 70).



Schema 70: Deblockierung des 4,6-*O*-Benzylidenacetals bei den Liganden 3-*O*-Ac *allo*Box und 3-Desoxy *gluco*Box.

Außerdem bleibt abschließend die Ursache für die Einflüsse der Position 3 in asymmetrischen Transformationen und die genaue Konformation der Liganden im Metall-Ligand-Komplex zu klären. Dazu müssen Röntgenstrukturanalysen an kristallinen Proben der Metall-Ligand-Komplexe durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit zur genauen Untersuchung der Konformation der Komplexe ist das Molecular Modelling.

Des Weiteren ist die Ausweitung des Anwendungsspektrums der neuen Liganden auf andere asymmetrische Metall-katalysierte Reaktionen wie Aldol-Reaktionen in nicht wässrigen Medien oder [2+2]-Cycloadditionen ein wichtiges Ziel. Außerdem sollte der Einsatz der Liganden in der Synthese weiterer cyclopropanierter Naturstoffe, wie Grenadien (**75**) oder Debromgrenadien (**74**), ausgeweitet werden (Abbildung 31).

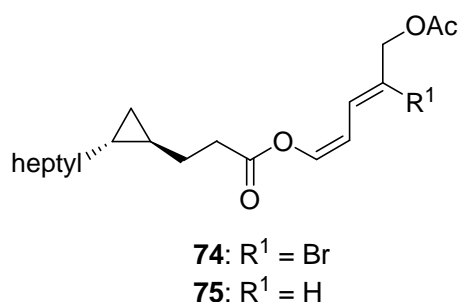


Abbildung 31: Grenadien (**75**) und Debromgrenadien (**74**).

Da die Arbeiten am Liganden *gluco-enoPhos* (**153**) erst am Anfang stehen, ist hier noch enormes Potenzial zur Erweiterung seiner Anwendungsmöglichkeiten vorhanden. Auf Grund der in dieser Arbeit aufgezeigten Syntheseroute bietet sich durch gezielte Schutzgruppenmanipulation die Möglichkeit eines einfachen Zuganges zu einem weiten Spektrum an Ligandenstrukturen (Abbildung 32). Die Einführung diverser Funktionalitäten mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften am anomeren Zentrum sollte über die FERRIER-Umlagerung leicht zu realisieren sein. Über die FERRIER-Umlagerung ist außerdem der Zugang zu den anomersierten Liganden denkbar. Eine Derivatisierung sollte auch durch Schutzgruppenmanipulation an der Position 6 des Kohlenhydrat-Gerüsts möglich sein. Außerdem ist auf Grund der aufgezeigten Syntheseroute eine einfache Einführung verschiedener Phosphinit-Reste durchführbar.

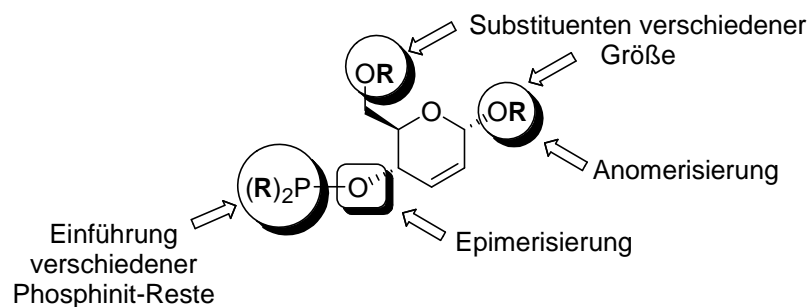


Abbildung 32: Ansatzpunkte für strukturelle Modifikationen von Phosphinit-Alken-Kohlenhydrat-Liganden.

Die sehr flexible Syntheseroute bietet außerdem die Möglichkeit, unter Verwendung anderer Kohlenhydrate als Startmaterial, ein breites Spektrum an neuartigen Ligandenstrukturen zu synthetisieren.

Ferner sollte das Anwendungsspektrum des *gluco-enoPhos* (**153**) auf Grund der bisher erhaltenen positiven Resultate auf weitere Reaktionstypen ausgeweitet und die bereits erzielten Resultate in asymmetrischen Transformationen weiterhin optimiert werden.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden bei 80 °C getrocknet und mit Stickstoff gespült.

Trockene Lösungsmittel wurden durch Destillation über adäquaten Trocknungsreagenzien unter Stickstoffatmosphäre (CH₂Cl₂ und Acetonitril über Calciumhydrid, THF über Natrium/Benzophenonketyl, Methanol über Magnesiumspänen), durch Filtration über Trockensäulen mittels einer Lösungsmittel-Trocknungsanlage (SolventPurificationSystem) der Firma M. Braun (Toluol) oder getrocknet vom Hersteller (DMF und Pyridin von Acros, abs. Ethanol von Fisher Scientific) erhalten.

Flash-Chromatographien wurden mit Kieselgel der Korngrößen 37 – 70 µm der Firma Merck bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

Dünnschichtchromatographien wurden mit kieselgelbeschichteten Aluminiumplatten der Firma Merck durchgeführt. Die Indikation erfolgte mittels UV-Licht ($\lambda = 336$ nm) und durch Benetzen der Chromatographie-Karten mit Schwefelsäure in Ethanol (10%), Cer(IV)-sulfat/Molybdophosphorsäure in 8%iger Schwefelsäure und anschließendem Erhitzen oder durch Benetzen mit Kaliumpermanganat-Lösung (0.5 M in Wasser).

Deuterte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie (Chloroform-d₁, Dimethylsulfoxid-d₆, Methanol-d₄) wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

6.1.1 Instrumentelle Analytik

NMR-Spektren wurden mit einem Avance 400-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. ^1H -NMR-Spektren wurden bei einer Frequenz von 400 MHz gemessen, ^{13}C -Spektren bei einer Frequenz von 100 MHz. Die Zuordnung der Signale wurde unter Zuhilfenahme der zweidimensionalen NMR-Methoden $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY und HMQC durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Die Kopplungskonstanten J in Hz. Als Lösungsmittel wurden Chloroform- d_1 , Dimethylsulfoxid- d_6 und Methanol- d_4 verwendet. Zur Kalibrierung der Spektren wurden folgende, durch den Restprotonengehalt der deuterierten Lösungsmittel verursachten Signale verwendet:

Lösungsmittel	^1H -NMR	^{13}C -NMR
CHCl_3	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
DMSO	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.7$ ppm
MeOH	$\delta = 3.35$ ppm	$\delta = 49.3$ ppm

Die Signalmultiplizitäten werden durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet:

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; m = Multiplett; dd = Dublett von Dubletts; ddd = Dublett von Dublett von Dubletts; dt = Dublett von Triplett; br. s = breites Singulett.

Massenspektren wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters aufgenommen. Injektionen für das Elektronenspray-Verfahren (ESI) erfolgten im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695).

Spezifische Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Die Messungen erfolgten mit abs. Chloroform der Firma Merck bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589.3$ nm in einer 1 mL Quarzglaszelle. Die Drehwerte $[\alpha]$ werden in Grad und die Konzentrationen c in g/100 mL angegeben.

Chirale Gaschromatogramme wurden mit dem Gerät HP 5890 II der Firma Hewlett-Packard unter Verwendung einer chiralen Säule vom Typ Hydrodex- β PM (50 m, 0.25 mm, 723370, Machery-Nagel) mit Wasserstoff als Trägergas und einem Flammen-

Ionisationsdetektor gemessen. Die Messung erfolgte bei konstantem Wasserstoffstrom, wobei die Messung, soweit nicht anders angegeben, bei 50 °C gestartet und dann die Temperatur um 1.1 °C/min erhöht wurde.

Chirale HPLC wurde mit Geräten der Firma Beckmann (System Gold, 125 solvent modul, 166 Detector) und der Firma JASCO (JASCO PU-2080 Plus, JASCO 875-UV-Detektor, DG 2080-53, LC-NetII/ADC) gemessen.

Schmelzpunkte [Smp.] wurden mit dem Gerät Elektrothermal, Serie IA 9200 der Firma Barnstedt bestimmt.

Enantiomerenüberschüsse der Verbindungen wurden per Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase, NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Dirhodium-Methode von DUDDECK *et al.*⁸⁸ (mit dem chiralen Komplezierungsreagenz $\text{Rh}_2[\text{R}(+)\text{-MTPA}]_4$) oder mittels chiraler HPLC bestimmt. Für beide analytischen Methoden wurde für die zu untersuchende Verbindung eine entsprechende racemische Probe dargestellt und als Referenz benutzt. Die jeweils verwendete Methode ist für jedes Experiment angegeben.

6.1.2 Bestimmung von Enantioselektivitäten mittels der Dirhodium-Methode

In einigen asymmetrischen Reaktionen war die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse durch die Methoden der chiralen GC oder chiralen HPLC nicht möglich. In diesen Reaktionen wurde daher die Dirhodium-Methode zur Bestimmung der Enantioselektivitäten angewendet. Deshalb soll hier kurz auf die Eigenschaften dieses Shift-Reagenzes eingegangen werden.

Die Dirhodium-Methode wurde von DUDDECK⁸⁸ *et al.* als eine einfache Methode zur chiralen Erkennung von Ethern, Estern oder Amiden durch NMR-Spektroskopie entwickelt. Während Lanthanoid Shift-Reagenzien (LSR) vorwiegend harte LEWIS-Basen koordinieren, komplexiert der Rhodium-Komplex $\text{Rh}_2[\text{R}(+)\text{-MTPA}]_4$ (**Rh***) (Abbildung 33) zusätzlich auch die weichen LEWIS-Basen wie Ether bzw. Ester, aber auch die bekannten harten LEWIS-Basen, wie Amine oder Alkohole.

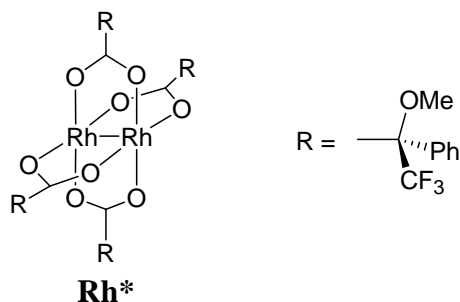


Abbildung 33: Struktur des Rhodium-Komplexes $\text{Rh}_2[(R)\text{-}(+)\text{-MTPA}]_4$ (Rh^*).

Im Vergleich zu LSR-Messungen sind für die Komplexbildung bei der Dirhodium-Methode definierte stöchiometrische Zugaben notwendig. Durch Zugabe einer äquimolaren Menge des Rhodium-Komplexes Rh^* zu dem zu untersuchenden Substrat S ($\text{Rh}^*:\text{S} = 1:1$) kann der Enantiomerenüberschuss durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt werden. Durch Koordination des Substrats S an ein Rhodium-Atom des Komplexes Rh^* werden Protonen dieses Substrats, die sich nahe der Komplexbildungsstelle befinden, entschirmt (Abbildung 34). Daraus resultieren größere Signalverschiebungen ($\Delta\delta$). Da ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Substrat S und Komplex Rh^* vorliegt, können Austauschprozesse stattfinden.

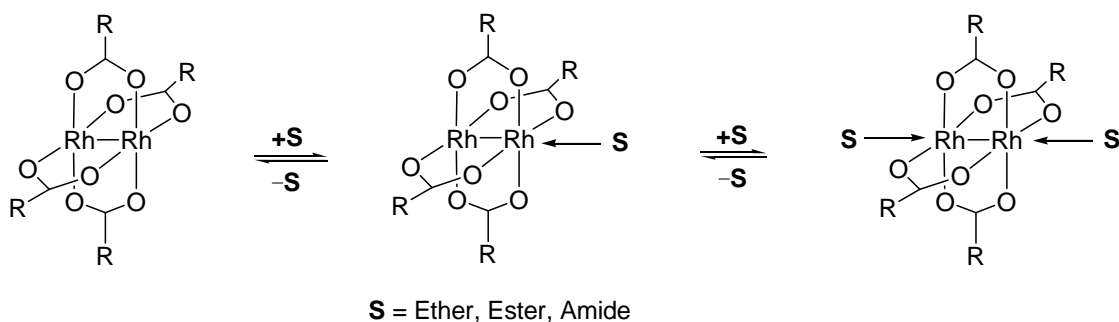


Abbildung 34: Austauschprozesse zwischen S und Rh^* .

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ist dann durch Flächenintegration der beobachteten Signale möglich (Abbildung 35).

$$ee [\%] = \frac{I_M - I_m}{I_M + I_m} * 100$$

I_M = Integral des Überschuss-Enantiomers

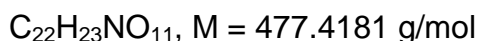
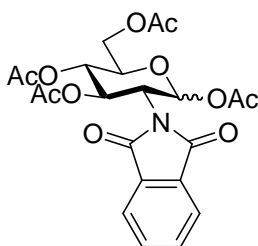
I_m = Integral des Unterschuss-Enantiomers

Abbildung 35: Formel für die Berechnung des Enantiomerenüberschusses.

6.2 Darstellung chiraler Bis(oxazolin)-Liganden auf Kohlenhydratbasis und deren Anwendung in asymmetrischen Transformationen

6.2.1 Synthese *gluco*-konfigurierter Bis(oxazolin)-Liganden

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranose (**89**)

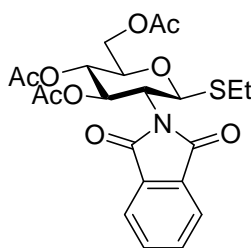


Zu einer Lösung von D-Glucosaminhydrochlorid (**79**) (50.00 g, 231.88 mmol) in Methanol (100 mL) und Wasser (200 mL) wurde bei 0 °C NaOH (12.05 g, 301.44 mmol) gegeben. Anschließend wurde Phthalsäureanhydrid (49.76 g, 336.23 mmol) gelöst in Aceton (400 mL) zugegeben und die Temperatur dabei unterhalb von 15 °C gehalten. Es wurden zusätzlich Phthalsäureanhydrid (20.59 g, 139.13 mmol) und NaHCO₃ (49.86 g, 593.61 mmol) zugefügt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC: EtOAc/HOAc/MeOH/H₂O, 12:3:3:2). Die Reaktionsmischung wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gebracht, am Rotationsverdampfer *in vacuo* eingengt und im Kühlschrank bei 2 °C über Nacht gelagert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und *in vacuo* getrocknet. Das Produkt wurde in Pyridin (700 mL) gelöst, mit Acetanhydrid (568.14 g, 525 mL, 5.57 mol) versetzt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Anschließende Kodestillation mit Toluol (2x) und Trocknung *in vacuo* lieferte Verbindung **89** als farblosen Feststoff (108.42 g, 227.24 mmol, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.83, 2.02, 2.05, 2.08 (jeweils s, jeweils 3 H, CH₃CO), 4.10 (dd, *J*_{5,6'} = 2.0 Hz, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, 1 H, 6'-H), 4.28 (ddd ≈ td, *J*_{4,5} = 10.2 Hz, *J*_{5,6} = 3.7 Hz, *J*_{5,6'} = 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.33 (dd, *J*_{5,6} = 3.7 Hz, *J*_{6,6'} = 12.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.68 (dd, *J*_{1,2} = 3.4 Hz,

$J_{2,3} = 11.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (dd \approx t, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.24 (d, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.53 (dd, $J_{2,3} = 11.6$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.70–7.73 (m, 2 H, Phth), 7.79–7.83 (m, 2 H, Phth) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5, 20.6, 20.9$ ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CO}$), 52.7 (CH, C-2), 61.4 ($\text{CH}_2, \text{C-6}$), 66.9 (CH, C-3), 69.3 (CH, C-4), 70.1 (CH, C-5), 90.4 (CH, C-1), 123.6 (CH, Phth), 131.0 (C, Phth), 134.4 (CH, Phth), 167.3, 168.5 (C, NCO), 169.2, 169.4, 169.7, 170.5 (C, CH_3CO) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_{11}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 478.1344; gefunden 478.1354. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +112$ ($c = 0.9, \text{CHCl}_3$).

Ethyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranose (**91**)



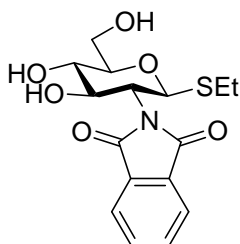
$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_9\text{S}$, $M = 479.5002$ g/mol

Verbindung **89** (5.00 g, 10.50 mmol) und Ethanthiol (1.70 g, 2.03 mL, 27.30 mmol) wurden in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und Bortrifluorid diethyletherat (5.23 g, 4.63 mL, 36.75 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C und anschließend für 16 h bei Raumtemperatur gerührt (DC: PE/EtOAc, 3:1). Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung beendet, die organische Phase separiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) lieferte Verbindung **91** (3.71 g, 7.74 mmol, 74%) in Form farbloser Kristalle.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 1.82, 1.99, 2.06 (jeweils s, jeweils 3 H, CH_3CO), 2.58–2.70 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 3.86 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.13 (dd, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.27 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.36 (dd \approx t, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (dd \approx t, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.45 (d, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.79 (dd, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.70–7.73 (m, 2 H, Phth), 7.81–7.83 (m, 2 H, Phth) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ ($\text{CH}_3, \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 20.4, 20.5, 20.7 ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CO}$), 24.3 ($\text{CH}_2, \text{SCH}_2\text{CH}_3$), 53.6 (CH, C-2), 62.2 ($\text{CH}_2, \text{C-6}$), 68.8 (CH, C-4), 71.5 (CH, C-3), 75.8 (CH, C-5), 81.4 (CH, C-1), 123.6 (CH, Phth), 131.1 (C, Phth), 134.2 (CH,

Phth), 167.1, 167.7 (C, NCO), 169.4, 170.0, 170.6 (C, CH₃CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₂₂H₂₆NO₉S [M + H]⁺ 480.1323; gefunden 480.1319. [α]_D²⁰ = +44 (*c* = 1.0, CHCl₃).

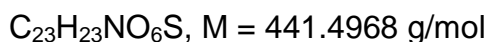
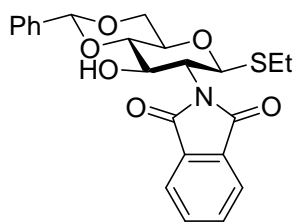
Ethyl-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranose (**92**)



C₁₆H₁₉NO₆S, M = 353.3902 g/mol

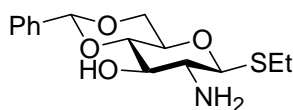
Zu einer Lösung von **91** (18.00 g, 37.53 mmol) in trockenem Methanol (380 mL) wurde frisch hergestellte Natriummethanolat-Lösung (170 mg Na in 10 mL trockenem Methanol, 7.51 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt (DC: EtOAc) und anschließend mit Dowex® HCR-W2 Ionenaustauscher-Harz neutralisiert. Das Harz wurde abfiltriert und die Lösung *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc) gereinigt und lieferte Verbindung **92** (12.40 g, 35.10 mmol, 94%) in Form farbloser Kristalle.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.61–2.70 (m, 2 H, SCH₂CH₃), 3.41 (m, 1 H, 5-H), 3.47 (br. s, 1 H, OH), 3.62 (dd \approx t, *J*_{3,4} = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.77–3.85 (m, 2 H, 6-H, 6'-H), 4.09 (dd \approx t, *J*_{1,2} \approx *J*_{2,3} = 10.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.27 (dd \approx t, *J*_{2,3} \approx *J*_{3,4} = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 4.43 (br. s, 1 H, OH), 4.75 (br. s, 1 H, OH), 5.26 (d, *J*_{1,2} = 10.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.64–7.69 (m, 2 H, Phth), 7.75–7.80 (m, 2 H, Phth) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (CH₃, SCH₂CH₃), 24.3 (CH₂, SCH₂CH₃), 55.7 (CH, C-2), 61.7 (CH₂, C-6), 70.9 (CH, C-4), 72.4 (CH, C-3), 79.6 (CH, C-5), 81.1 (CH, C-1), 123.6, 123.7 (CH, Phth), 131.5, 131.6 (C, Phth), 134.0 (CH, Phth), 168.0, 168.2 (C, NCO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₆H₂₀NO₆S [M + H]⁺ 354.1006; gefunden 354.1012. [α]_D²⁰ = +6 (*c* = 0.9, CHCl₃).

Ethyl-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranose (80)

Verbindung **92** (11.00 g, 31.13 mmol) und fein gepulvertes, wasserfreies Zinkchlorid (4.67 g, 34.24 mmol) wurden in frisch destilliertem Benzaldehyd (30 mL) suspendiert und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (300 mL) wurde die semi-kristalline Reaktionsmischung für 2 h bei 0 °C gekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser sowie Petrolether gewaschen und *in vacuo* getrocknet. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) lieferte Verbindung **80** (13.13 g, 29.74 mmol, 96%) in Form farbloser Kristalle.

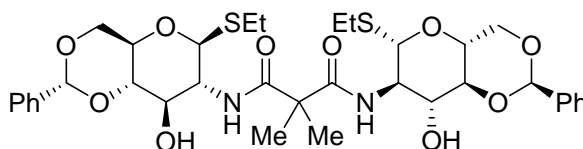
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 2.59–2.70 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 2.76 (br. s, 1 H, OH), 3.56 (dd \approx t, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.65 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 3.77 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.28 (t \approx dd, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, 1 H, 2-H), 4.36 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.62 (dd, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 5.37 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H), 5.54 (s, 1 H, CHPh), 7.33–7.35 (m, 3 H, Ph), 7.45–7.48 (m, 2 H, Ph), 7.67–7.71 (m, 2 H, Phth), 7.80–7.85 (m, 2 H, Phth) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.1 (CH_2 , SCH_2CH_3), 55.4 (CH, C-2), 68.5 (CH_2 , C-6), 69.4 (CH, C-3), 70.5 (CH, C-5), 81.8 (CH, C-1), 82.0 (CH, C-4), 101.8 (CH, PhCH), 123.2, 123.8, 126.2, 128.3, 129.3 (CH, arom.), 131.4, 131.6 (C, arom.), 134.1 (CH, arom.), 136.8 (C, arom.), 167.2, 168.2 (C, NCO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 464.1138; gefunden 464.1139. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-glucopyranose (93)

$C_{15}H_{21}NO_4S$, $M = 311.3965$ g/mol

Verbindung **80** (5.00 g, 11.32 mmol) und Ethylendiamin (28.00 mL, 25.17 g, 679.8 mmol) wurden in absolutem Ethanol (400 mL) gelöst und die Reaktionsmischung für 16 h refluxiert (DC: EtOAc). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt mit Toluol kodestilliert (2x). Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc) gereinigt und lieferte Verbindung **93** (13.13 g, 29.74 mmol, 88%) in Form farbloser Kristalle.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 2.35 (br. s, 1 H, OH), 2.61–2.70 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 2.74 (dd, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, 1 H, 2-H), 3.39 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 3.48 (dd \approx t, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.62 (dd, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.70 (dd \approx t, $J_{5,6} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.26 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 5.28 (d, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, 1 H, 1-H), 5.49 (s, 1 H, CHPh), 7.33–7.36 (m, 3 H, Ph), 7.44–7.47 (m, 2 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.1$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.5 (CH_2 , SCH_2CH_3), 56.9 (CH, C-2), 68.5 (CH_2 , C-6), 70.4 (CH, C-3), 74.4 (CH, C-5), 81.0 (CH, C-4), 87.6 (CH, C-1), 101.8 (CH, PhCH), 126.2, 128.2, 129.2 (CH, Ph), 137.0 (C, Ph) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $C_{15}H_{21}NO_4SNa$ [$M + Na$] $^+$ 334.1083; gefunden 334.1056. $[\alpha]_D^{20} = -65$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

***N,N'*-Bis(ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (94)**

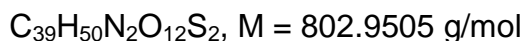
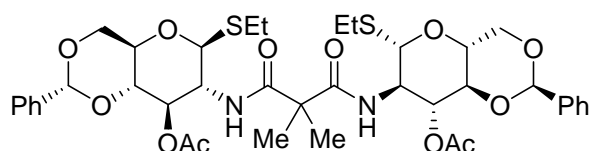
$C_{35}H_{46}N_2O_{10}S_2$, $M = 718.8771$ g/mol

Unter N_2 -Atmosphäre wurde Verbindung **93** (2.60 g, 8.25 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (40 mL) gelöst und die Lösung anschließend auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden nun Et_3N

(2.30 mL, 1.70 g, 6.70 mmol) und Dimethylmalonyldichlorid (560 μ L, 710 mg, 4.18 mmol) zugegeben (DC: EtOAc). Nach ungefähr 2 h wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) gereinigt. Es wurde Verbindung **94** (3.00 g, 4.18 mmol, quant.) in Form farbloser Kristalle erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, SCH_2CH_3), 1.49 [s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.59–2.70 (m, 4 H, SCH_2CH_3), 3.43 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.7$ Hz, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, 2 H, 5-H), 3.51–3.57 (m, 4 H, 4-H, 6'-H), 3.88 (ddd \approx td, $J_{1,2} = 10.4$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{2,\text{NH}} = 9.0$ Hz, 2 H, 2-H), 3.99 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 2 H, 3-H), 4.15 (dd, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 4.58 (d, $J_{1,2} = 10.4$ Hz, 2 H, 1-H), 4.81 (br. s, 2 H, 3-OH), 5.23 (s, 2 H, CHPh), 6.99 (d, $J_{2,\text{NH}} = 9.0$ Hz, 2 H, NH), 7.21–7.25 (m, 6 H, Ph), 7.35–7.37 (m, 4 H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.0 (CH_3 , SCH_2CH_3), 23.8 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 24.2 (CH_2 , SCH_2CH_3), 50.4 [C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 55.7 (CH, C-3), 68.2 (CH_2 , C-6), 70.5 (CH, C-5), 73.0 (CH, C-2), 80.6 (CH, C-4), 84.5 (CH, C-1), 101.0 (CH, PhCH), 126.2, 128.1, 128.9 (CH, Ph), 137.2 (C, Ph), 173.0 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 719.2667; gefunden 719.2689. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -106$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

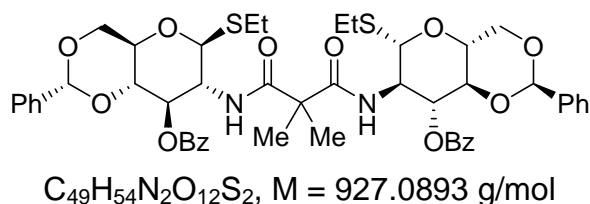
***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**95**)**



Zu einer Lösung von **94** (2.00 g, 2.78 mmol) in Pyridin (100 mL) wurde langsam Acetanhydrid (2.63 mL, 2.84 g, 27.80 mmol) zugetropft und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt (DC: PE/EtOAc, 1:1). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt mit Toluol kdestilliert (2x). Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) lieferte Verbindung **95** (2.17 g, 2.70 mmol, 97%) in Form eines farblosen Schaums.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, SCH₂CH₃), 1.35 [s, 6 H, (CH₃)₂C], 2.07 (s, 6 H, CH₃CO), 2.61–2.74 (m, 4 H, SCH₂CH₃), 3.58 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 2 H, 5-H), 3.74 (dd, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.77 (dd \approx t, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2 H, 4-H), 4.21 (ddd \approx td, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, $J_{2,NH} = 9.2$ Hz, 2 H, 2-H), 4.33 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6-H), 4.79 (d, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, 2 H, 1-H), 5.29 (dd, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 2 H, 3-H), 5.51 (s, 2 H, CHPh), 6.61 (d, $J_{2,NH} = 9.2$ Hz, 2 H, NH), 7.32–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.43–7.46 (m, 4 H, Ph) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (CH₃, SCH₂CH₃), 21.2 (CH₃, CH₃CO), 23.8 (CH₂, SCH₂CH₃), 24.3 [CH₃, (CH₃)₂C], 51.1 [C, (CH₃)₂C], 53.4 (CH, C-2), 68.5 (CH₂, C-6), 70.4 (CH, C-5), 74.3 (CH, C-3), 78.3 (CH, C-4), 84.0 (CH, C-1), 101.5 (CH, PhCH), 126.1, 128.2, 129.1 (CH, Ph), 136.8 (C, Ph), 172.5 (C, CH₃CO), 173.0 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₃₉H₅₁N₂O₁₂S₂ [M + H]⁺ 803.2883; gefunden 803.2883. $[\alpha]_D^{20} = -107$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**96**)**

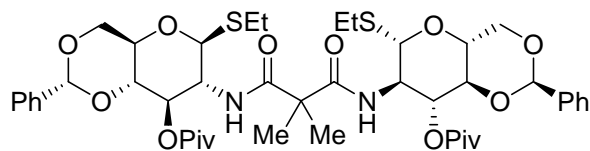


Bis(amid) **94** (500 mg, 700 μ mol) wurde in trockenem Pyridin (10 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Benzoylchlorid (250 μ L, 300 mg, 2.10 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für ca. 2 h gerührt (DC: PE/EtOAc, 1:1). Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit Wasser gewaschen und eingengt. Das Produkt wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit Salzsäure (1 M) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) lieferte Verbindung **96** (600 mg, 650 μ mol, 93%) in Form eines farblosen Schaums.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 [s, 6 H, (CH₃)₂C], 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, SCH₂CH₃), 2.66–2.74 (m, 4 H, SCH₂CH₃), 3.63 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 2 H, 5-H), 3.81 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.90 (dd \approx t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2 H, 4-H), 4.32 (dd, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 2 H, 2-H), 4.38 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6-H),

4.82 (d, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, 2 H, 1-H), 5.55 (s, 2 H, CHPh), 5.68 (dd \approx t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 2 H, 3-H), 6.71 (d, $J_{2,\text{NH}} = 9.2$ Hz, 2 H, NH), 7.28–7.31 (m, 6 H, Ph), 7.40–7.45 (m, 8 H, Ph), 7.53–7.58 (m, 2 H, Ph), 8.00–8.34 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 23.8 (CH_2 , SCH_2CH_3), 23.9 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 50.7 [C , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 53.7 (CH , C-2), 68.5 (CH_2 , C-6), 70.6 (CH , C-5), 74.1 (CH , C-3), 78.7 (CH , C-4), 84.2 (CH , C-1), 101.4 (CH , PhCH), 126.1, 128.1, 128.5, 128.8, 129.2, 129.8, 130.5 (CH , Ph), 134.4, 136.7 (C , Ph), 167.5 (C , PhCO), 173.1 (C , CONH) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 949.3016; gefunden 949.3016. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

***N,N*-Bis(ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-3-*O*-pivaloyl-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**97**)**



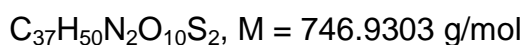
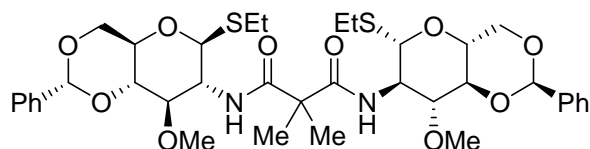
$\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$, $M = 887.1100$ g/mol

Zu einer Lösung von **94** (500 mg, 700 μmol) in trockenem Pyridin (45 mL) wurden Pivaloylchlorid (35 μL , 340 mg, 2.80 mmol) und DMAP (100 mg) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h bei 80 °C gerührt (DC: PE/EtOAc, 3:1). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) gereinigt. Es wurde **97** (580 mg, 650 μmol , 93%) in Form eines farblosen Schaums erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ [s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$], 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H, SCH_2CH_3), 1.35 [s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.61–2.73 (m, 4 H, SCH_2CH_3), 3.61 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 2 H, 5-H), 3.78 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.81 (dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2 H, 4-H), 4.33 (dd \approx t, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 2 H, 2-H), 4.39 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 4.85 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 2 H, 1-H), 5.33 (dd \approx t, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 2 H, 3-H), 5.56 (s, 2 H, CHPh), 6.57 (d, $J_{2,\text{NH}} = 9.5$ Hz, 2 H, NH), 7.29–7.35 (m, 6 H, Ph), 7.39–7.45 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 23.0 (CH_2 , SCH_2CH_3), 24.6 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 27.1 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$], 39.1 [C , $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}$], 51.5 [C , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 52.8 (CH , C-2), 68.5 (CH_2 , C-6), 70.2 (CH , C-5), 74.9 (CH ,

C-3), 78.6 (CH, C-4), 83.9 (CH, C-1), 101.1 (CH, PhCH), 125.8, 128.1, 128.9 (CH, Ph), 136.8 (C, Ph), 172.6 [C, (CH₃)₃CCO], 180.5 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₄₅H₆₂N₂O₁₂NaS₂ [M + Na]⁺ 909.3642; gefunden 909.3628. $[\alpha]_D^{20} = -98$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

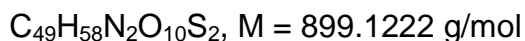
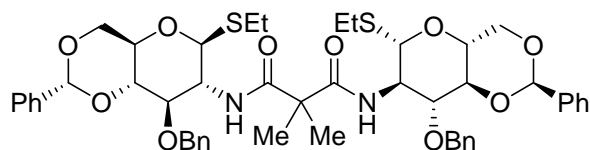
***N,N'*-Bis(ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-3-*O*-methyl-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**98**)**



Zu einer Lösung von **94** (500 mg, 700 μ mol) in trockenem THF (5 mL) wurde zunächst Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 170 mg, entsprechen 4.20 mmol NaH) und anschließend Methyljodid (400 mg, 175 μ L, 2.80 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 6 h refluxiert (DC: PE/EtOAc, 1:1). Anschließend wurde die Mischung mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt und mit Salzsäure (3 M, 2 x 5 mL) sowie gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2 x 5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und *in vacuo* eingengt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) lieferte **98** (490 mg, 660 μ mol, 94%) in Form eines farblosen Feststoffes.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, SCH₂CH₃), 1.49 [s, 6 H, (CH₃)₂C], 2.65–2.75 (m, 4 H, SCH₂CH₃), 3.49 (ddd \approx td, *J*_{4,5} \approx *J*_{5,6'} = 9.9 Hz, *J*_{5,6} = 5.1 Hz, 2 H, 5-H), 3.53 (s, 6 H, OCH₃), 3.62 (dd \approx t, *J*_{2,3} = 9.2 Hz, *J*_{3,4} = 8.8 Hz, 2 H, 3-H), 3.68 (m, 6 H, 2-H, 4-H, 6'-H), 4.33 (dd, *J*_{5,6} = 5.1 Hz, *J*_{6,6'} = 10.2 Hz, 2 H, 6-H), 4.88 (d, *J*_{1,2} = 9.9 Hz, 2 H, 1-H), 5.52 (s, 2 H, CHPh), 6.81 (d, *J*_{2,NH} = 8.1 Hz, 2 H, NH), 7.32–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.43–7.46 (m, 4 H, Ph) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.0 (CH₃, SCH₂CH₃), 24.2 (CH₂, SCH₂CH₃), 24.3 [CH₃, (CH₃)₂C], 50.1 [C, (CH₃)₂C], 55.5 (CH, C-2), 60.7 (CH₃, OCH₃), 68.6 (CH₂, C-6), 70.6 (CH, C-5), 80.5 (CH, C-4), 82.0 (CH, C-3), 84.1 (CH, C-1), 101.1 (CH, PhCH), 126.0, 128.2, 129.0 (CH, Ph), 137.1 (C, Ph), 173.8 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₃₇H₅₀N₂O₁₀NaS₂ [M + Na]⁺ 769.2805; gefunden 769.2797. $[\alpha]_D^{20} = -38$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

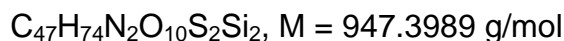
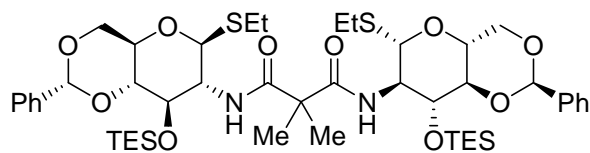
***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**99**)**



Zu einer Mischung von **94** (250 mg, 350 μ mol) und Tetrabutylammoniumiodid (30 mg, 70 μ mol) in trockenem DMF (5 mL) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 50 mg, entsprechen 1.19 mmol NaH) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min gerührt und anschließend Benzylbromid (250 μ L, 360 mg, 2.10 mmol) zugegeben (DC: PE/EtOAc, 2:1). Nach 2 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von Essigsäure beendet. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und Et₂O (20 mL) zum Filtrat gegeben. Die organische Phase wurde mit NH₄Cl-Lösung (20 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) lieferte **99** (260 mg, 290 μ mol, 84%) in Form eines farblosen Schaums.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20$ (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H, SCH₂CH₃), 1.39 [s, 6 H, (CH₃)₂C], 2.61–2.70 (m, 4 H, SCH₂CH₃), 3.39 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 2 H, 5-H), 3.68–3.89 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 4-H, 6'-H), 4.32 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 4.54 (d, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, 2 H, 1-H), 4.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 5.55 (s, 2 H, CHPh), 6.40 (d, $J_{2,NH} = 7.8$ Hz, 2 H, NH), 7.22–7.47 (m, 20 H, Ph) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (CH₃, SCH₂CH₃), 24.0 (CH₂, SCH₂CH₃), 24.2 [CH₃, (CH₃)₂C], 50.4 [C, (CH₃)₂C], 54.7 (CH, C-2), 68.6 (CH₂, C-6), 70.4 (CH, C-5), 73.7 (CH₂, PhCH₂), 78.5 (CH, C-3), 82.0 (CH, C-4), 83.9 (CH, C-1), 101.1 (CH, PhCH), 125.9, 127.8, 127.8, 128.2, 128.4, 129.0, 137.1, 138.3 (C, Ph), 173.68 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₄₉H₅₈N₂O₁₀NaS₂ [M + Na]⁺ 921.3431; gefunden 921.3432. $[\alpha]_D^{20} = -25$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

***N,N'*-Bis(ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio-3-*O*-triethylsilyl- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**100**)**



Zu einer Lösung von **94** (250 mg, 350 μ mol) in trockenem CH_2Cl_2 (25 mL) bei -78 °C wurde langsam Et_3N (500 μ L, 350 mg, 3.50 mmol) zugetropft. Anschließend wurde TESOTf (460 μ L, 560 mg, 2.10 mmol) zugetropft, die Reaktionsmischung für 2 h bei -78 °C gerührt (DC: PE/EtOAc, 2:1) und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und anschließende Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 2:1) lieferte **100** (270 mg, 290 μ mol, 83%) in Form eines farblosen Schaums.

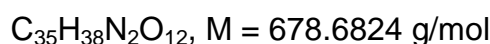
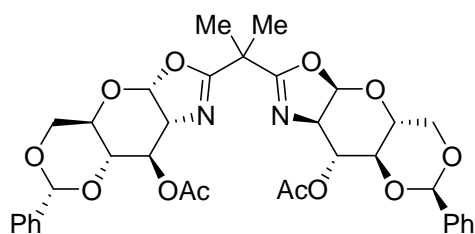
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.51$ (q, $J = 7.8$ Hz, 12 H, $SiCH_2CH_3$), 0.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 18 H, $SiCH_2CH_3$), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H, SCH_2CH_3), 1.46 [s, 6 H, $(CH_3)_2C$], 2.68–2.78 (m, 4 H, SCH_2CH_3), 3.42–3.52 (m, 4 H, 4-H, 5-H), 3.70–3.85 (m, 4 H, 2-H, 6'-H), 4.06 (dd \approx t, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 8.8$ Hz, 2 H, 3-H), 4.31 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6-H), 4.83 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 2 H, 1-H), 5.46 (s, 2 H, CHPh), 6.63 (d, $J_{2,NH} = 7.2$ Hz, 2 H, NH), 7.32–7.45 (m, 10 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.1$ (CH_2 , $SiCH_2CH_3$), 6.8 (CH_3 , $SiCH_3CH_2$), 14.8 (CH_3 , SCH_2CH_3), 23.9 (CH_2 , SCH_2CH_3), 24.5 [CH_3 , $(CH_3)_2C$], 50.5 [C, $(CH_3)_2C$], 57.0 (CH, C-2), 68.6 (CH_2 , C-6), 70.7 (CH, C-5), 73.0 (CH, C-3), 82.3 (CH, C-4), 83.9 (CH, C-1), 102.1 (CH, PhCH), 126.2, 128.1, 129.1 (CH, Ph), 137.0 (C, Ph), 173.9 (C, CONH) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $C_{47}H_{74}N_2O_{10}NaSi_2S_2$ [$M + Na$] $^+$ 969.4221; gefunden 969.4230. $[\alpha]_D^{20} = -35$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung von Thioglycosid-Bis(amiden) zu Bis(oxazolen):

Die Verbindungen **95-100** (1 equiv.) und 4 Å MS (ungefähr 1 mg pro mg **95-100**) wurden in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL für 400 μ mol **95-100**) für 1 h unter N_2 -Atmosphäre in einem ausgeheizten Kolben gerührt. Es wurde NIS (2.5 equiv.) zugegeben und die

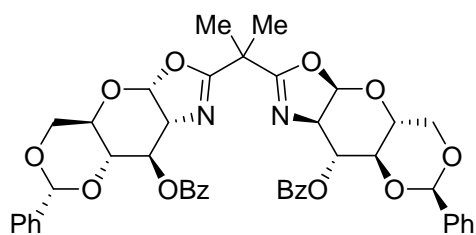
Reaktionsmischung auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde TfOH (5 μL für 400 μmol **95-100**) zutropft und für 1 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde mit Et_3N (100 μL für 400 μmol **95-100**) beendet, über Celite® filtriert, mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung sowie wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (3 M) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittel *in vacuo* und Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel für DC und Flash-Chromatographie werden jeweils bei den einzelnen Verbindungen angegeben) lieferte die gewünschten Produkte.

2'',2''-Bis-{4',5'-(3-O-acetyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy- β -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-O-Ac glucoBox) (81**)**



Ausgehend von **95** (1.25 g, 1.56 mmol) wurde Verbindung **81** (970 mg, 1.43 mmol, 92%) als farbloses Pulver erhalten.

Laufmittel: EtOAc. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ [s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.10 (s, 6 H, CH_3CO), 3.61 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 9.9$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.75 (ddd \approx td, $J_{4,5} = J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 2 H, 5-H), 3.81 (dd, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 2 H, 4-H), 4.14 (dd, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, 2 H, 2-H), 4.39 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 5.28 (dd, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, 2 H, 3-H), 5.51 (s, 2 H, CHPh), 5.98 (d, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, 2 H, 1-H), 7.32–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.44–7.46 (m, 4 H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (CH_3 , CH_3CO), 23.4 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 38.9 [C , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 62.9 (CH , C-5), 67.8 (CH_2 , C-6), 68.2 (CH , C-2), 73.5 (CH , C-3), 78.4 (CH , C-4), 101.4 (CH , PhCH), 101.4 (CH , C-1), 126.1, 128.2, 129.0 (CH , Ph), 136.8 (C , Ph), 169.6 (C , $\text{O}-\text{C}=\text{N}$), 169.8 (C , CH_3CO) ppm. **HRMS (ESI+):** berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 679.2503; gefunden 679.2511. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

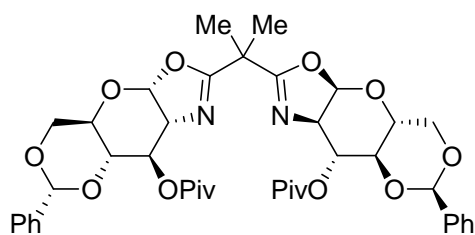
2'',2''-Bis-{4',5'-(3-*O*-benzoyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy- β -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-*O*-Bz *gluco*Box) (82**)**

$C_{45}H_{42}N_2O_{12}$, $M = 802.8212$ g/mol

Ausgehend von **96** (400 mg, 430 μ mol) wurde Verbindung **82** (290 mg, 360 μ mol, 84%) als farbloser Schaum erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc (2:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.57$ [s, 6 H, $(CH_3)_2C$], 3.66 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.84 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 5.4$ Hz, 2 H, 5-H), 4.06 (dd \approx t, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 2 H, 4-H), 4.34 (dd \approx t, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, 2 H, 2-H), 4.47 (dd, $J_{5,6} = 5.4$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 5.54 (dd, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, 2 H, 3-H), 5.55 (s, 2 H, CHPh), 6.08 (d, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, 2 H, 1-H), 7.31–7.35 (m, 6 H, Ph), 7.42–7.48 (m, 8 H, Ph), 7.55–7.58 (m, 2 H, Ph), 8.07–8.09 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.4$ [CH_3 , $(CH_3)_2C$], 38.8 [C, $(CH_3)_2C$], 62.8 (CH, C-5), 68.2 (CH, C-2), 68.6 (CH_2 , C-6), 74.2 (CH, C-3), 78.7 (CH, C-4), 101.2 (CH, C-1), 101.4 (CH, PhCH), 126.1, 128.2, 128.3, 129.0, 129.6, 129.8 (2 CH, Ph), 133.2, 136.8 (C, Ph), 165.6 (C, PhCO), 169.8 (C, O-C=N) ppm. **HRMS (ESI+):** berechnet für $C_{45}H_{43}N_2O_{12}$ [$M + H$] $^+$ 803.2816; gefunden 803.2817. $[\alpha]_D^{20} = +94$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$).

2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy-3-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-O-Piv *glucoBox*) (83)

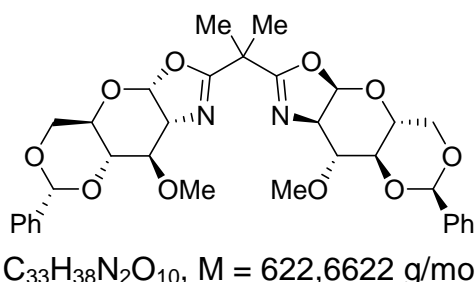


$C_{41}H_{50}N_2O_{12}$, $M = 762.8419$ g/mol

Ausgehend von **97** (250 mg, 280 μ mol) wurde Verbindung **83** (170 mg, 230 μ mol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc (2:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.22$ [s, 18 H, $(CH_3)_3CCO$], 1.52 [s, 6 H, $(CH_3)_2C$], 3.61 (dd \approx t, $J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.74 (ddd \approx td, $J_{4,5} = J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 2 H, 5-H), 3.85 (dd, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 2 H, 4-H), 4.12 (dd, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, 2 H, 2-H), 4.41 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 5.24 (dd, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.1$ Hz, 2 H, 3-H), 5.52 (s, 2 H, CHPh), 5.60 (d, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, 2 H, 1-H), 7.31–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.44–7.47 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.4$ [CH_3 , $(CH_3)_2C$], 27.0 [CH_3 , $(CH_3)_3CCO$], 38.7 [C, $(CH_3)_3CCO$], 38.8 [C, $(CH_3)_2C$], 62.7 (CH, C-5), 68.1 (CH, C-2), 68.6 (CH₂, C-6), 73.5 (CH, C-3), 78.7 (CH, C-4), 101.2 (CH, C-1), 101.2 (CH, PhCH), 126.0, 128.2, 128.9 (CH, Ph), 136.9 (C, Ph), 169.7 (C, O-C=N), 177.4 [C, $(CH_3)_3CCO$] ppm. **HRMS (ESI+):** berechnet für $C_{41}H_{50}N_2O_{12}Na$ [$M + Na$]⁺ 785.3261; gefunden 785.3262. $[\alpha]_D^{20} = +102$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

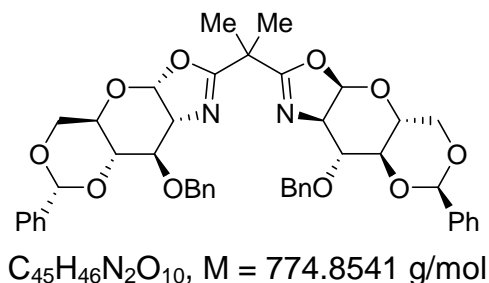
2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy-3-*O*-methyl- β -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-*O*-Me *glucoBox*) (84)



Ausgehend von **98** (280 mg, 380 μ mol) wurde Verbindung **84** (210 mg, 340 μ mol, 90%) als farloses Pulver erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc (1:2). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.53$ [s, 6 H, $(CH_3)_2C$], 3.54 (s, 6 H, OCH_3), 3.60–3.71 (m, 8 H, 3-H, 4-H, 5-H, 6'-H), 4.11 (dd, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, 2 H, 2-H), 4.33–4.41 (m, 2 H, 6-H), 5.56 (s, 2 H, $CHPh$), 5.97 (d, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, 2 H, 1-H), 7.32–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.44–7.47 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.4$ [CH_3 , $(CH_3)_2C$], 39.0 [C, $(CH_3)_2C$], 58.5 (CH_3 , OCH_3), 62.6 (CH, C-5), 67.8 (CH, C-2), 68.2 (CH_2 , C-6), 80.1 (CH, C-3), 81.7 (CH, C-4), 101.3 (CH, $PhCH$), 102.2 (CH, C-1), 126.1, 128.2, 129.0 (CH, Ph), 137.1 (C, Ph), 168.8 (C, $O-C=N$) ppm. **HRMS (ESI+):** berechnet für $C_{33}H_{39}N_2O_{10}$ [$M + H$] $^+$ 623.2599; gefunden 623.2521. $[\alpha]_D^{20} = +124$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

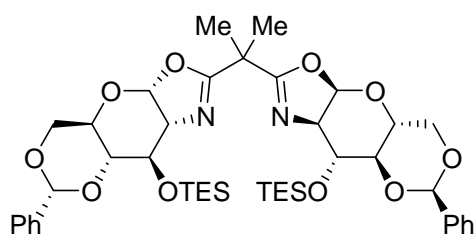
2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy- β -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-*O*-Bn *glucoBox*) (85)



Ausgehend von **99** (250 mg, 280 μ mol) wurde Verbindung **85** (170 mg, 220 μ mol, 79%) als farbloser Schaum erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc (1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ [s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 3.63 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 9.6$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.68 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.6$ Hz, $J_{5,6} = 4.1$ Hz, 2 H, 5-H), 3.78 (dd, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, 2 H, 4-H), 3.93 (dd, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, 2 H, 3-H), 4.23 (dd, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 2 H, 2-H), 4.38 (dd, $J_{5,6} = 4.1$ Hz, $J_{6,6'} = 9.6$ Hz, 2 H, 6-H), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 5.57 (s, 2 H, CHPh), 5.98 (d, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, 2 H, 1-H), 7.25–7.46 (m, 20 H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.4$ [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 38.9 [C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 62.8 (CH, C-5), 68.4 (CH, C-2), 68.6 (CH_2 , C-6), 72.4 (CH_2 , PhCH_2), 79.7 (CH, C-3), 80.1 (CH, C-4), 101.1 (CH, PhCH), 102.2 (CH, C-1), 126.0, 127.6, 127.8, 128.1, 128.2, 128.9 (CH, Ph), 137.1, 137.9 (C, Ph), 168.8 (C, O-C=N) ppm. **HRMS (ESI+):** berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 775.3231; gefunden 775.3234. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +82$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy-3-O-triethylsilyl- β -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-O-TES *glucoBox*) (86**)**

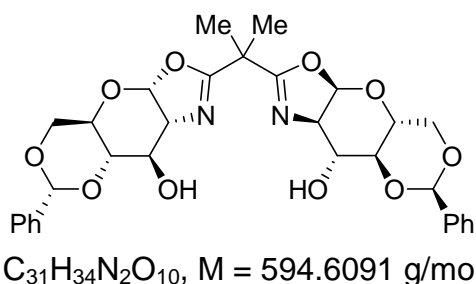


$\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_2$, $M = 823.1308$ g/mol

Ausgehend von **100** (250 mg, 260 μmol) wurde Verbindung **86** (180 mg, 220 μmol , 85%) als gelblicher Schaum erhalten.

Laufmittel: PE/EtOAc (1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.65$ (q, $J = 7.8$ Hz, 12 H, SiCH_2CH_3), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 18 H, SiCH_2CH_3), 1.50 [s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 3.55–3.66 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6'-H), 3.93 (dd, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, 2 H, 3-H), 3.98 (dd, $J_{1,2} = 7.2$ Hz, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, 2 H, 2-H), 4.36 (dd, $J_{5,6} = 3.1$ Hz, $J_{6,6'} = 8.9$ Hz, 2 H, 6-H), 5.53 (s, 2 H, CHPh), 5.95 (d, $J_{1,2} = 7.2$ Hz, 2 H, 1-H), 7.32–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.45–7.49 (m, 4 H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.7$ (CH_2 , SiCH_2CH_3), 6.7 (CH_3 , SiCH_2CH_3), 23.4 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 39.0 [C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 63.2 (CH, C-5), 68.6 (CH_2 , C-6), 70.8 (CH, C-2), 74.4 (CH, C-3), 81.1 (CH, C-4), 101.4 (CH, PhCH), 102.7 (CH, C-1), 126.0, 128.0, 128.8 (CH, Ph), 137.3 (C, Ph), 168.5 (C, O-C=N) ppm. **HRMS (ESI+):** berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 823.4021; gefunden 823.4003. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy- β -D-glucoPyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-OH *glucoBox*) (88**)**

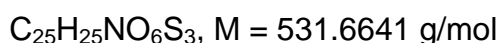
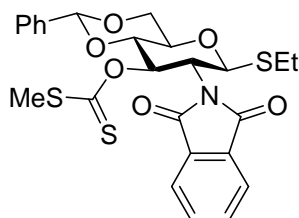


Verbindung **81** (500 mg, 740 μ mol) wurde in MeOH/H₂O (5:2, 42 mL) gelöst und Kaliumcarbonat (200 mg, 1.48 mmol) zugegeben. Es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt (DC: EtOAc). Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von gesättigter methanolischer Salzsäure-Lösung neutralisiert und *in vacuo* eingeeengt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc) lieferte Verbindung **88** (350 mg, 59 μ mol, 80%) als weißen Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.41$ [s, 6 H, (CH₃)₂C], 3.53–3.67 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6'-H), 3.72 (dd, $J_{2,3} = 5.4$ Hz, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, 2 H, 3-H), 3.95 (dd, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, $J_{2,3} = 5.4$ Hz, 2 H, 2-H), 4.31 (dd, $J_{5,6} = 3.4$ Hz, $J_{6,6'} = 8.8$ Hz, 2 H, 6-H), 4.81 (br. s, 2 H, OH), 5.52 (s, 2 H, CHPh), 5.89 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 2 H, 1-H), 7.30–7.35 (m, 6 H, Ph), 7.44–7.48 (m, 4 H, Ph) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.2$ [CH₃, (CH₃)₂C], 39.4 [C, (CH₃)₂C], 63.5 (CH, C-5), 68.3 (CH₂, C-6), 68.9 (CH, C-2), 73.9 (CH, C-3), 79.0 (CH, C-4), 101.7 (CH, PhCH), 103.6 (CH, C-1), 126.2, 128.2, 129.1 (CH, Ph), 136.9 (C, Ph), 169.3 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₃₁H₃₅N₂O₁₀ [M + H]⁺ 595.2292; gefunden 595.2294. $[\alpha]_D^{20} = +167$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

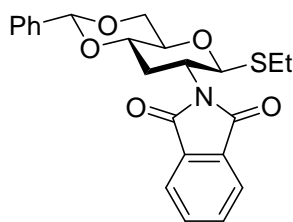
6.2.2 Synthese eines 3-*O*-Desoxy *gluco*Box Liganden

Ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-3-*O*-[methyl thio(thiocarbonyl)]-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranose (**117**)



Ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranosid **80** (1.00 g, 2.27 mmol) wurde in trockenem DMF (15 mL) gelöst und Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 181 mg, entsprechen 4.54 mmol NaH) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Kohlenstoffdisulfid (0.28 mL, 0.35 g, 4.54 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 15 min gerührt. Anschließend wurde Methyljodid (0.28 mL, 0.64 g, 4.54 mmol) zugefügt und für 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegeben und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (2x) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und *in vacuo* eingeeengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) lieferte Verbindung **117** (1.06 g, 1.99 mmol, 88%) in Form eines farblosen Schaums.

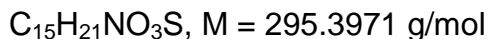
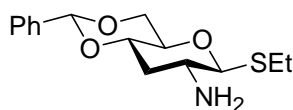
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.5$, 3 H, SCH_2CH_3), 2.36 (s, 3 H, SCH_3), 2.63–2.74 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 3.80–3.97 (m, 2 H, H-5, 6'-H), 3.95 (dd \approx t, $J_{3,4} = 6.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.43 (dd, $J_{5,6} = 4.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.51 (dd \approx t, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.55 (s, 1H, CHPh), 5.64 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H), 6.81 (dd \approx t, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.31–7.36 (m, 3 H, Ph), 7.40–7.43 (m, 2 H, Ph), 7.70–7.73 (m, 2 H, NPhth), 7.82–7.84 (m, 2 H, NPhth) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 19.9 (CH_3 , SCH_3), 24.3 (CH_2 , SCH_2CH_3), 53.8 (CH, C-2), 68.6 (CH_2 , C-6), 70.4 (CH, C-5), 78.3 (CH, C-3), 79.5 (CH, C-4), 81.7 (CH, C-1), 101.4 (CH, PhCH), 123.5, 123.7, 126.1, 128.1, 129.0 (CH, arom.), 131.2, 131.7 (C, arom.), 134.1, 134.3 (CH, arom.), 136.7 (C, arom.), 167.0 (C, NCO), 167.9 (C, NCO), 215.4 (C, $\text{OC}(\text{SMe})=\text{S}$) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 554.0742; gefunden 554.0740. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Ethyl-4,6-*O*-Benzyliden-2,3-dideoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranose (118)

$C_{23}H_{25}NO_5S$, $M = 425.4974$ g/mol

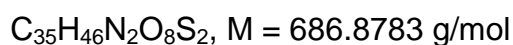
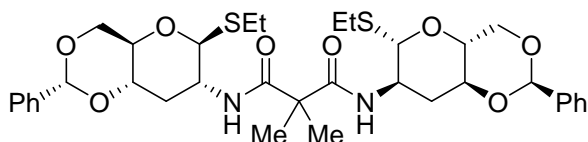
Verbindung **117** (0.50 g, 0.94 mmol) wurde in trockenem Benzol (10 mL) unter N_2 -Atmosphäre gelöst und Bu_3SnH (0.47 mL, 0.52 g, 76 mmol) wurde zugefügt. Dann wurde AIBN (~ 20 mg) zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 min refluxiert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand in *n*-Hexan aufgenommen und mit Acetonitril extrahiert (5x). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und Reinigung des Rückstandes durch Flash- Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) lieferte **118** (0.38 g, 0.90 mmol, 96%) in Form eines farblosen Schaums.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.18$ (t, $J = 7.5$, 3 H, SCH_2CH_3), 2.30 (ddd \approx td, $J_{2,3'} = 4.4$ Hz, $J_{3,3'} = 11.6$ Hz, $J_{3',4} = 4.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 2.60–2.75 (m, 3 H, 3-H, SCH_2CH_3), 3.64–3.75 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 3.79 (dd \approx t, $J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.36 (dd, $J_{5,6} = 4.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.41 (ddd, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 12.2$ Hz, $J_{2,3'} = 4.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.41 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H), 5.55 (s, 1 H, CHPh), 7.31–7.38 (m, 3 H, Ph), 7.45–7.48 (m, 2 H, Ph), 7.70–7.74 (m, 2 H, NPhth), 7.84–7.86 (m, 2 H, NPhth) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.9$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.3 (CH_2 , SCH_2CH_3), 32.7 (CH_2 , C-3), 49.6 (CH, C-2), 69.0 (CH_2 , C-6), 73.7 (CH, C-5), 76.6 (CH, C-4), 83.0 (CH, C-1), 101.7 (CH, PhCH), 123.4, 123.6, 126.1, 128.3, 129.1 (CH, arom.), 131.7 (C, arom.), 134.2 (2 CH, arom.), 137.2 (C, arom.), 167.2, 167.9 (C, NCO) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $C_{23}H_{23}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$ 448.1195; gefunden 448.1203. $[\alpha]_D^{20} = -3.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

Ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2,3-dideoxy-1-thio- β -D-glucopyranose (119)

Verbindung **118** (0.18 g, 0.42 mmol) und Ethylendiamin (1.53 g, 1.05 mL, 25.40 mmol) wurden in absolutem Ethanol (50 mL) gelöst und für 2 h refluxiert (DC: EtOAc). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit Toluol kodestilliert (2x). Flash-Chromatographie an Kieselgel lieferte (Laufmittel: EtOAc) lieferte **119** (0.12 g, 0.39 mmol, 93%) als farblosen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.5$, 3 H, SCH_2CH_3), 1.50–1.60 (m, 3 H, 3-H, NH_2), 2.40–2.45 (ddd, $J_{2,3'} = 4.4$ Hz, $J_{3,3'} = 11.9$ Hz, $J_{3',4} = 4.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 2.68–2.77 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 2.88 (ddd, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, $J_{2,3} = 11.6$ Hz, $J_{2,3'} = 4.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.41 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{5,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 5-H), 3.63 (ddd, $J_{3,4} = 8.8$ Hz, $J_{3',4} = 4.1$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (dd \approx t, $J_{5,6'} = 10.2$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.23 (d, $J_{1,2} = 9.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.30 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 6-H), 5.52 (s, 1H, CHPh), 7.31 – 7.37 (m, 3H, arom.), 7.44 – 7.47 (m, 2H, arom.) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.6 (CH_2 , SCH_2CH_3), 37.8 (CH_2 , C-3), 51.6 (CH , C-2), 69.0 (CH_2 , C-6), 73.8 (CH , C-5), 76.5 (CH , C-4), 90.9 (CH , C-1), 101.7 (CH , PhCH), 126.1, 128.3, 129.0 (CH , arom.), 137.2 (C, arom.) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.1320; gefunden 296.1323. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.7$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

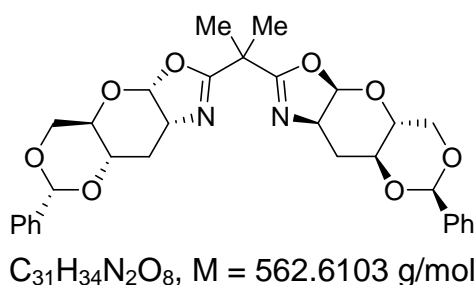
***N,N'*-Bis(ethyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-2,3-dideoxy-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (120)**

Verbindung **119** (310 mg, 1.05 mmol) wurde unter N_2 -Atmosphäre in trockenem CH_2Cl_2 (25 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Et_3N (0.20 g, 0.28 mL, 2.00 mmol)

und Dimethylmalonyldichlorid (85 mg, 66 μ L, 0.50 mmol) zugegeben und für ungefähr 2 h gerührt (DC: EtOAc). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) ergab Verbindung **120** (340 mg, 0.50 mmol, quant.) als farblosen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (t, J = 7.5, 6 H, SCH_2CH_3), 1.45 (s, 6 H, CH_3), 1.66–1.75 (m, 2 H, 3-H), 2.47 (ddd \approx td, $J_{2,3'} = 4.4$ Hz, $J_{3,3'} = 11.9$ Hz, $J_{3',4} = 4.0$ Hz, 2 H, 3'-H), 2.66–2.75 (m, 4 H, SCH_2CH_3), 3.41 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{5,6'} = 9.5$ Hz, 2 H, 5-H), 3.59–3.65 (ddd, $J_{3,4} = 8.8$ Hz, $J_{3',4} = 4.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, 2 H, 4-H), 3.74 (dd \approx t, $J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 4.30 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6-H), 4.04–4.12 (m, 2 H, 2-H), 4.48 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 2 H, 1-H), 5.50 (s, 1 H, CHPh), 6.58 (d, $J_{2,\text{NH}} = 8.8$ Hz, 2 H, NH), 7.31–7.36 (m, 6 H, Ph), 7.42–7.45 (m, 4 H, Ph) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (CH_3 , SCH_2CH_3), 23.9 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 23.9 (CH_2 , SCH_2CH_3), 35.8 (CH_2 , C-3), 48.6 [C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 49.6 (CH, C-2), 68.8 (CH_2 , C-6), 74.0 (CH, C-5), 75.9 (CH, C-4), 86.2 (CH, C-1), 101.5 (CH, PhCH), 126.0, 128.2, 129.0, (CH, Ph), 137.1 (C, Ph), 172.8 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 709.2593; gefunden 709.2610. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2,3-trideoxy- β -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan 3-*O*-deoxy glucoBox (121)



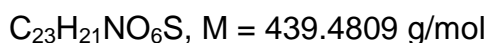
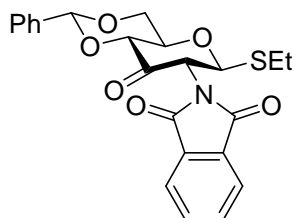
Eine Mischung von **120** (150 mg, 0.22 mmol) und Molsieb 4 Å MS (150 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde 1 h unter N_2 -Atmosphäre in einem ausgeheizten Kolben gerührt. NIS (118 mg, 0.52 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde TfoH (5 mg, 0.03 mmol) zugetropft und die Reaktion für 1 h bei -30 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit Et_3N (0.1 mL) beendet, über Celite® filtriert, mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung sowie wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (3 M) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt.

Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc) lieferte Verbindung **121** (109 mg, 0.19 mmol, 89%) als farblosen Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (s, 6 H, CH_3), 1.70 (ddd, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, $J_{3,3'} = 13.3$ Hz, $J_{3,4} = 7.8$ Hz, 2 H, 3-H), 2.63 (ddd, $J_{2,3'} = 7.5$ Hz, $J_{3,3'} = 13.3$ Hz, $J_{3',4} = 4.4$ Hz, 2 H, 3'-H), 3.62–3.75 (m, 6 H, 4-H, 5-H, 6'-H), 4.11 (ddd, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, $J_{2,3'} = 7.5$ Hz, 2 H, 2-H), 4.35 (dd, $J_{5,6} = 4.0$ Hz, $J_{6,6'} = 9.9$ Hz, 2 H, 6-H), 5.54 (s, 2 H, CHPh), 5.86 (d, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, 2 H, 1-H), 7.30–7.37 (m, 6 H, Ph), 7.44–7.48 (m, 4 H, Ph) ppm. **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.2 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 32.4 (CH_2 , C-3), 39.1 [C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 59.3 (CH, C-2), 65.8 (CH, C-5), 68.8 (CH_2 , C-6), 73.7 (CH, C-4), 101.6 (CH, PhCH), 102.6 (CH, C-1), 126.1, 128.2, 129.0 (CH, Ph), 137.1 (C, Ph), 168.2 (C, O-C=N) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563.2393; gefunden 563.2385. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +160.6$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

6.2.3 Synthese eines *allo*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden

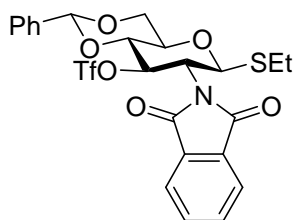
Ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyran-3-ulose (**108**)



Oxalylchlorid (2.65 g, 1.79 mL, 20.84 mmol) wurde in trockenes CH_2Cl_2 (60 mL) gegeben und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Dimethylsulfoxid (2.04 g, 1.85 mL, 26.05 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung bei -78 °C für 15 min gerührt. Anschließend wurde Verbindung **80** (2.30 g, 5.21 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst, langsam zugetropft und für 20 min bei -78 °C gerührt. Et_3N (5.00 mL) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung sowie gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und *in vacuo* eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) lieferte Verbindung **108** (1.95 g, 4.43 mmol, 85%) als farblosen Schaum.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 2.68–2.78 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 3.92 (dd \approx t, $J_{5,6'} = 9.9$, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.01 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.42 (d, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.52 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.96 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.58 (s, 1 H, CHPh), 5.64 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.32–7.36 (m, 3 H, Ph), 7.47–7.50 (m, 2 H, Ph), 7.70–7.75 (m, 2 H, Phth), 7.84–7.87 (m, 2 H, Phth) ppm. **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.8 (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.7 (CH_2 , SCH_2CH_3), 59.1 (CH, C-2), 68.9 (CH_2 , C-6), 71.2 (CH, C-5), 82.0 (CH, C-4), 84.0 (CH, C-1), 101.9 (CH, PhCH), 123.7, 123.8, 126.3, 128.2, 129.3 (CH, arom.), 131.50, 131.57 (C, arom.), 134.3, 134.4 (CH, arom.), 136.1 (C, arom.), 167.04 (C, NCO), 191.4 (C, C3) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ 457.1428; gefunden 457.1439.

Ethyl-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio-3-trifluormethansulfonyl- β -D-glucopyranose (110)



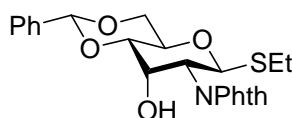
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_8\text{S}_2$, $M = 573.5586$ g/mol

Verbindung **80** (1.00 g, 2.27 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst, das Reaktionsgemisch auf -20 °C gekühlt und Pyridin (1.54 g, 1.58 mL, 19.52 mmol) zugegeben. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.28 g, 0.75 mL, 4.54 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt und langsam bei -20 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 10 °C erwärmt, mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Salzsäure (1 M), gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, Wasser sowie gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) lieferte Verbindung **110** (1.22 g, 2.13 mmol, 96%) als farblosen Schaum.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 2.59–2.73 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 3.77 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 3.84 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 9.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.92 (dd \approx t, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.45 (dd, $J_{5,6} = 4.4$ Hz, $J_{6,6'} = 9.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.58 (t \approx dd, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.46 (d, $J_{1,2}$

= 10.2 Hz, 1 H, 1-H), 5.61 (s, 1 H, CHPh), 5.76 (dd, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, $J_{3,4} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.33–7.39 (m, 3 H, Ph), 7.45–7.48 (m, 2 H, Ph), 7.73–7.78 (m, 2 H, Phth), 7.87–7.92 (m, 2 H, Phth) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.3 (CH_2 , SCH_2CH_3), 53.6 (CH, C-2), 68.3 (CH_2 , C-6), 70.2 (CH, C-5), 78.5 (CH, C-4), 81.8 (CH, C-1), 82.9 (CH, C3), 101.3 (CH, PhCH), 123.6, 124.0, 125.8, 128.2, 129.1 (CH, arom.), 131.0, 131.3 (C, arom.), 134.6 (CH, arom.), 136.1 (C, arom.), 166.6, 167.9 (C, NCO) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NNaO}_8\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 596.0631; gefunden 596.0681.

Ethyl-4,6-O-benzyliden-2-deoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-allopyranose (**109**)



$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$, $M = 441.4968$ g/mol

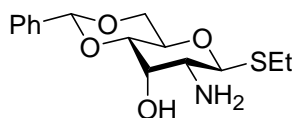
Methode A: Verbindung **108** (0.48 g, 1.09 mmol) wurde in trockenem THF (20 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung von L-Selectrid® (1 M, THF, 1.31 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionslösung bei -78 °C für 2 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von Wasser beendet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit Toluol kodestilliert (2x). Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) lieferte Verbindung **109** (0.33 g, 0.76 mmol, 70%) als farbloses Pulver.

Methode B: Verbindung **110** (0.20 g, 0.35 mmol) wurde in trockenem DMF (10 mL) gelöst, mit 15-Krone-5 (0.23 g, 0.21 mL, 1.05 mmol) und anschließend mit NaNO_2 (0.07 g, 1.05 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50 °C erhitzt und 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit Toluol kodestilliert (2x). Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) lieferte Verbindung **109** (96 mg, 0.22 mmol, 63%) als farbloses Pulver.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 2.62–2.74 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 3.17 (br. s, 1 H, 3-OH), 3.75 (dd, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.79 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.23 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6'} = 10.2$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.40–4.44 (m, 3 H, 2-H, 3-H, 6-H), 5.59 (s, 1 H, CHPh), 6.01 (d, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, 1 H, 1-H), 7.33–7.37 (m, 3 H, Ph), 7.45–7.48 (m, 2 H, Ph), 7.70–7.75 (m, 2 H, Phth), 7.83–7.88 (m,

2 H, Phth) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.7 (CH_2 , SCH_2CH_3), 55.2 (CH, C-2), 66.4 (CH, C-5), 69.0 (CH_2 , C-6), 69.3 (CH, C-3), 78.9 (CH, C-4), 79.1 (CH, C-1), 101.9 (CH, PhCH), 123.6, 123.7, 126.2, 128.3, 129.2 (CH, arom.), 131.2, 131.8 (C, arom.), 134.2, 134.3 (CH, arom.), 136.9 (C, arom.), 167.7, 168.8 (C, NCO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 464.1138; gefunden 464.1141. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.1$ ($c = 1.15$, CHCl_3).

Ethyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-allopyranose (**111**)

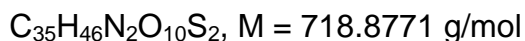
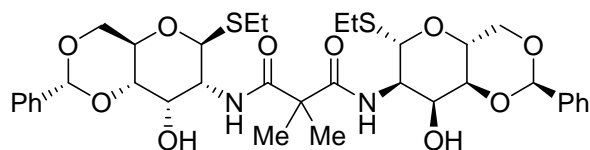


$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$, $M = 311.3965$ g/mol

Verbindung **109** (0.50 g, 1.13 mmol) und Ethylendiamin (2.80 mL, 4.07 g, 67.80 mmol) wurden in absolutem Ethanol (50 mL) gelöst und die Reaktionsmischung 16 h refluxiert (DC: EtOAc). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt mit Toluol kdestilliert (2x). Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) gereinigt und lieferte Verbindung **111** (0.32 g, 1.02 mmol, 90%) als farbloses Pulver.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 2.60–2.72 (m, 2 H, SCH_2CH_3), 2.74 (dd, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, 1 H, 2-H), 3.52 (dd, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.70 (dd \approx t, $J_{5,6} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 3.96 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.22 (dd \approx t, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.34 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.59 (d, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, 1 H, 1-H), 5.53 (s, 1 H, CHPh), 7.32–7.39 (m, 3 H, Ph), 7.44–7.49 (m, 2 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 24.5 (CH_2 , SCH_2CH_3), 54.1 (CH, C-2), 66.0 (CH, C-5), 68.2 (CH, C-3), 69.1 (CH_2 , C-6), 79.6 (CH, C-4), 85.9 (CH, C-1), 101.8 (CH, PhCH), 126.1, 128.3, 129.2 (CH, Ph), 137.1 (C, Ph) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 334.1083; gefunden 334.1079. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.2$ ($c = 1.06$, CHCl_3).

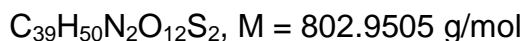
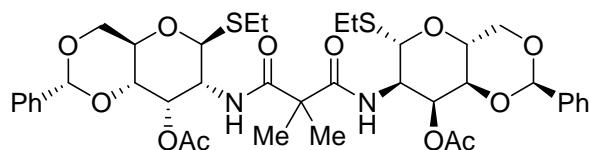
***N,N'*-Bis(ethyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-allopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (112)**



Unter N_2 -Atmosphäre wurde Verbindung **111** (0.20 g, 0.64 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (40 mL) gelöst und die Lösung anschließend auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden Et_3N (0.18 mL, 0.13 g, 1.28 mmol) und Dimethylmalonyldichlorid (50 μ L, 60 mg, 0.32 mmol) zugegeben (DC: EtOAc). Nach ungefähr 2 h wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) gereinigt. Es wurde Verbindung **112** (0.23 g, 0.32 mmol, quant.) in Form farbloser Kristalle erhalten.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H, SCH_2CH_3), 1.48 [s, 6 H, $(CH_3)_2C$], 2.68–2.71 (m, 4 H, SCH_2CH_3), 2.73 (br. s, 2 H, 3-OH), 3.62 (dd, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2 H, 4-H), 3.72 (dd \approx t, $J_{5,6} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.95 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 2 H, 5-H), 4.20–4.26 (m, 4 H, 2-H, 3-H), 4.35 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 4.75 (d, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, 2 H, 1-H), 5.55 (s, 2 H, CHPh), 6.86 (d, $J_{2,NH} = 8.8$ Hz, 2 H, NH), 7.33–7.35 (m, 6 H, Ph), 7.42–7.44 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.8$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 23.8 (CH_2 , SCH_2CH_3), 23.9 [CH_3 , $(CH_3)_2C$], 49.9 [C, $(CH_3)_2C$], 51.1 (CH, C-2), 66.2 (CH, C-5), 67.9 (CH, C-3), 68.9 (CH_2 , C-6), 78.6 (CH, C-4), 82.1 (CH, C-1), 101.6 (CH, PhCH), 126.1, 128.3, 129.2 (CH, Ph), 136.8 (C, Ph), 172.9 (C, CONH) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $C_{35}H_{47}N_2O_{10}S_2$ [$M + H$] $^+$ 719.2667; gefunden 719.2661. $[\alpha]_D^{20} = -90.3$ ($c = 0.80$, $CHCl_3$).

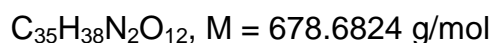
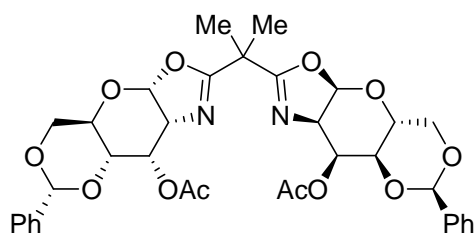
***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- β -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**113**)**



Zu einer Lösung von **112** (0.19 g, 0.26 mmol) in Pyridin (20 mL) wurde langsam Essigsäureanhydrid (0.25 mL, 0.27 g, 2.64 mmol) zugetropft und die Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt (DC: PE/EtOAc, 1:1). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt mit Toluol kodestilliert (2x). Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) lieferte Verbindung **113** (0.20 g, 0.25 mmol, 96%) als farblosen Schaum.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H, SCH_2CH_3), 1.40 [s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.17 (s, 6 H, CH_3CO), 2.69–2.76 (m, 4 H, SCH_2CH_3), 3.73 (dd, $J_{3,4} = 2.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2 H, 4-H), 3.74 (dd, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.90 (ddd \approx td, $J_{4,5} \approx J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, 2 H, 5-H), 4.30 (ddd \approx td, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, $J_{2,\text{NH}} = 8.8$ Hz, 2 H, 2-H), 4.35 (dd, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, $J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6-H), 4.73 (d, $J_{1,2} = 10.5$ Hz, 2 H, 1-H), 5.53 (s, 2 H, CHPh), 5.57 (dd \approx t, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 2.7$ Hz, 2 H, 3-H), 6.70 (d, $J_{2,\text{NH}} = 8.8$ Hz, 2 H, NH), 7.30–7.33 (m, 6 H, Ph), 7.36–7.39 (m, 4 H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (CH_3 , SCH_2CH_3), 20.8 (CH_3 , CH_3CO), 23.8 (CH_2 , SCH_2CH_3), 23.9 [CH_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 49.5 [C, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 50.2 (CH, C-2), 67.4 (CH, C-5), 68.94 (CH_2 , C-6), 68.97 (CH, C-3), 76.9 (CH, C-4), 82.3 (CH, C-1), 101.3 (CH, PhCH), 125.9, 128.2, 129.0 (CH, Ph), 136.8 (C, Ph), 169.5 (C, CH_3CO), 172.7 (C, CONH) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{NaS}_2$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 825.2703; gefunden 825.2689. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81.2$ ($c = 0.93$, CHCl_3).

2'',2''-Bis-{4',5'-(3-O-acetyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy- β -D-allopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan (3-O-Ac *allo*Box) (114**)**



Eine Mischung von **113** (130 mg, 0.16 mmol) und 4 Å MS (130 mg) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde 1 h unter N_2 -Atmosphäre in einem ausgeheizten Kolben gerührt. NIS (88 mg, 0.39 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung auf -30 °C gekühlt. Anschließend wurde TfOH (3 mg, 0.02 mmol) zugetropft und die Reaktion für 1 h bei -30 °C gerührt (DC: PE/EtOAc, 1:1). Die Reaktion wurde mit Et_3N (0.1 mL) beendet, über Celite® filtriert, mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung sowie wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (3 M) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc) lieferte Verbindung **114** (100 mg, 0.15 mmol, 94%) als farblosen Feststoff.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.52$ [s, 6 H, $(CH_3)_2C$], 2.10 (s, 6 H, CH_3CO), 3.41 (dd \approx t, $J_{5,6'} \approx J_{6,6'} = 10.2$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.69 (dd, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2 H, 4-H), 4.14 (dd, $J_{1,2} = 6.8$ Hz, $J_{2,3} = 5.8$ Hz, 2 H, 2-H), 4.28 (ddd \approx td, $J_{4,5} = J_{5,6'} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, 2 H, 5-H), 4.38 (dd, $J_{5,6} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz, 2 H, 6-H), 5.56 (s, 2 H, CHPh), 5.64 (dd, $J_{2,3} = 5.8$ Hz, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, 2 H, 3-H), 5.83 (d, $J_{1,2} = 6.8$ Hz, 2 H, 1-H), 7.32-7.34 (m, 6 H, Ph), 7.38-7.41 (m, 4 H, Ph) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.9$ (CH_3 , CH_3CO), 23.1 [CH_3 , $(CH_3)_2C$], 40.1 [C, $(CH_3)_2C$], 59.6 (CH, C-5), 60.4 (CH, C-2), 64.1 (CH, C-3), 68.9 (CH_2 , C-6), 75.0 (CH, C-4), 101.5 (CH, PhCH), 103.1 (CH, C-1), 125.9, 128.2, 129.1 (CH, Ph), 136.8 (C, Ph), 169.5 (C, O-C=N), 170.3 (C, CH_3CO) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für $C_{35}H_{38}N_2O_{12}Na$ [$M + Na$] $^+$ 701.2322; gefunden 701.2321. $[\alpha]_D^{20} = +192.8$ ($c = 0.76$, $CHCl_3$).

6.2.4 Asymmetrische Cyclopropanierungen

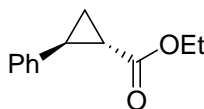
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoacetaten unter Verwendung von *glucoBox*-Liganden:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden $(\text{CuOTf}) \cdot 0.5 \text{ C}_6\text{H}_6$ (1 mol %, bezogen auf mmol der Diazoverbindung) und der entsprechende 3-*O*-PR¹-Box-Ligand (1.1 mol %, bezogen auf mmol der Diazoverbindung) eingewogen, in 2 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das entsprechende Alken (10.00 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf $-5 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die entsprechende Diazoverbindung (2 mmol) wurde in 2 ml trockenem CH_2Cl_2 aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe (Flußrate 0.4 mL/h) zugetropft. Es wurde für 16 h bei $-5 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeuten und erzielte Enantiomerenüberschüsse werden in Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 wiedergegeben.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung racemischer Vergleichsproben der Cyclopropanierungsprodukte:

Das entsprechende Alken (2.0 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre ohne Lösungsmittel auf Siedetemperatur erhitzt. Anschließend wurde eine eisgekühlte Mischung der Diazoverbindung (4.0 mmol) und des Alkens (4.0 mmol) langsam zugetropft. Es wurde für 5 h bei Siedetemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-Phenylcyclopropanecarbonsäureethylester (*trans*-71)**

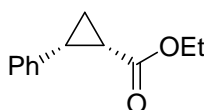
$C_{12}H_{14}O_2$, $M = 190.2384$ g/mol

Laufmittel: (PE/EtOAc, 20:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.29 (ddd, $J = 4.7, 6.2, 8.6$ Hz, 1 H, CH_2), 1.58 (ddd, $J = 4.6, 5.3, 9.3$ Hz, 1 H, CH_2), 1.89 (ddd, $J = 4.2, 5.3, 8.4$ Hz, 1 H, $CHCO_2CH_2CH_3$), 2.50 (ddd, $J = 4.2, 6.5, 9.3$ Hz, 1 H, $PhCH$), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7.07-7.28 (m, 5 H, Ph) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.2$ (CH_3 , OCH_2CH_3), 17.0 (CH_2 , CH_2), 24.1 (CH , $CHCO_2CH_2CH_3$), 26.1 (CH , $PhCH$), 60.6 (CH_2 , OCH_2CH_3), 126.0, 126.3, 128.3 (CH , Ph), 140.0 (C, Ph), 173.3 (C, $CHCO_2CH_2CH_3$) ppm. **MS (EI):** berechnet für $C_{12}H_{14}O_2$ $[M]^+$ 190.0994; gefunden 190.0980. $[\alpha]_D^{20} = +252$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$). Farbloses Öl.

Chirale GC:

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: $t_R = 85.59$ min, $t_R = 85.99$ min.

Produkt: $t_R = 85.74$ min (Unterschuss-Enantiomer), $t_R = 86.09$ min (Überschuss-Enantiomer).

***cis*-(1*S*,2*R*)-2-Phenylcyclopropanecarbonsäureethylester (*cis*-71)**

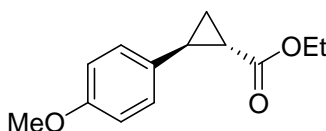
$C_{12}H_{14}O_2$, $M = 190.2384$ g/mol

Laufmittel: (PE/EtOAc, 20:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.96$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.26 (ddd, $J = 4.7, 6.2, 8.6$ Hz, 1 H, CH_2), 1.70 (ddd, $J = 4.6, 5.3, 9.3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.07 (ddd, $J = 4.2, 5.3, 8.4$ Hz, 1 H, $CHCO_2CH_2CH_3$), 2.57 (ddd, $J = 4.2, 6.5, 9.3$ Hz, 1 H, $PhCH$), 3.86 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 7.17-7.26 (m, 5 H, Ph) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.0$ (CH_2 , CH_2), 13.9 (CH_3 , OCH_2CH_3), 21.7 (CH , $CHCO_2CH_2CH_3$), 25.4 (CH , $PhCH$), 60.1 (CH_2 , OCH_2CH_3), 126.6, 127.8, 129.2 (CH , Ph), 136.5 (C, Ph), 170.9 (C, $CHCO_2CH_2CH_3$) ppm. **MS (EI):** berechnet für $C_{12}H_{14}O_2$ $[M]^+$ 190.0994; gefunden 190.0980. $[\alpha]_D^{20} = +25$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$). Farbloses Öl.

Chirale GC:

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: $t_R = 82.17$ min, $t_R = 83.07$ min.

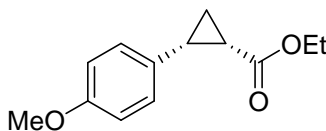
Produkt: $t_R = 82.19$ min (Unterschuss-Enantiomer), $t_R = 83.16$ min (Überschuss-Enantiomer).

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (*trans*-132)**

$C_{13}H_{17}O_3$, $M = 221.2643$ g/mol

Laufmittel: (PE/EtOAc, 10:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.23$ -1.30 (m, 4 H, CH_2 , OCH_2CH_3), 1.53-1.58 (m, 1 H, CH_2), 1.82 (ddd, $J = 4.2, 5.2, 8.4$ Hz, 1 H, $CHCO_2CH_2CH_3$), 2.48 (ddd, $J = 4.2, 6.5, 9.3$ Hz, 1 H, PhCH), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, arom.), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, arom.) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.2$ (CH_3 , OCH_2CH_3), 16.6 (CH_2 , CH_2), 23.8 (CH , $CHCO_2CH_2CH_3$), 25.5 (CH , PhCH), 55.5 (CH_3 , OCH_3), 60.5 (CH_2 , OCH_2CH_3), 113.83, 127.2 (CH , Ph), 131.9, 158.1 (C, Ph), 173.3 (C, $CHCO_2CH_2CH_3$) ppm. **MS (EI):** berechnet für $C_{13}H_{10}O_3$ $[M]^+$ 220.1099; gefunden 220.1026. $[\alpha]_D^{20} = +231$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$). Weißer Feststoff.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode per NMR-Spektroskopie bestimmt.

***cis*-(1*S*,2*R*)-2-(*p*-Methoxyphenyl)-cyclopropan-carbonsäureethylester (*cis*-132)**

$C_{13}H_{17}O_3$, $M = 221.2643$ g/mol

Laufmittel: (PE/EtOAc, 10:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.02$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.29 (ddd, $J = 5.0, 7.8, 8.7$ Hz, 1 H, CH_2), 1.66 (ddd \approx dt, $J = 5.2, 7.4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.03 (ddd, $J = 5.6, 7.8, 9.2$ Hz, 1 H, $CHCO_2CH_2CH_3$), 2.57 (m, 1 H, PhCH), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, arom.), 7.17 (d, $J =$

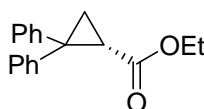
8.3 Hz, 2 H, arom.) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.1$ (CH_3 , OCH_2CH_3), 14.0 (CH_2 , CH_2), 21.6 (CH , $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24.7 (CH , PhCH), 55.1 (CH_3 , OCH_3), 60.0 (CH_2 , OCH_2CH_3), 113.2 (CH , Ph), 128.4 (C , Ph), 130.1 (CH , Ph), 158.2 (C , Ph), 171.0 (C , $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. **MS (EI)**: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 220.1099; gefunden 220.1026. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5$ ($c = 1.01$, CHCl_3). Farbloses Öl.

Chirale GC:

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: $t_{\text{R}} = 108.42$ min, $t_{\text{R}} = 109.16$ min.

Produkt: $t_{\text{R}} = 108.40$ min (Überschuss-Enantiomer), $t_{\text{R}} = 109.09$ min (Unterschuss-Enantiomer).

(1S)-2,2-Diphenylcyclopropancarbonsäureethylester (207)

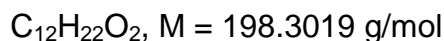


$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$, $M = 266.3343$ g/mol

Laufmittel: (PE/EtOAc, 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.60 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1 H, CH_2), 2.18 (dd, $J = 4.8, 5.9$ Hz, 1 H, CH_2), 2.55 (dd, $J = 5.9, 8.1$ Hz, 1 H, $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.86-3.99 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 7.15-7.37 (m, 10 H, arom.) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3 , OCH_2CH_3), 20.1 (CH_2 , CH_2), 29.0 (CH , $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.7 (C , Ph_2C), 60.4 (CH_2 , OCH_2CH_3), 126.4, 126.9, 127.5, 128.2, 128.4, 129.7 (CH , Ph), 140.2, 144.8 (C , Ph), 170.6 (C , $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. **HRMS (ESI)**: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1307; gefunden 267.1331. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +187$ ($c = 1.03$, CHCl_3). Farbloses Öl.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode per NMR-Spektroskopie bestimmt.

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-Hexylcyclopropancarbonsäureethylester (*trans*-137) und *cis*-2-Hexylcyclopropancarbonsäureethylester (*cis*-137)**

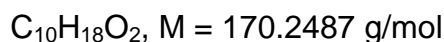
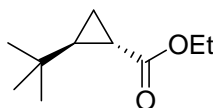


Laufmittel: (PE/EtOAc, 50:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.67$ (ddd, $J = 3.9, 8.2$ Hz, 1 H, CH_2 , beide Isomere), 0.86-0.92 (m, 4 H, $CH_2/CH_3(CH_2)_5CH$, beide Isomere), 1.14 (m, 1 H, $CH_3(CH_2)_5CH$, beide Isomere), 1.23-1.41 (m, 13 H, $CH_3(CH_2)_5CH$, OCH_2CH_3 , $CHCO_2CH_2CH_3$, beide Isomere), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3 , beide Isomere) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.0$ (OCH_2CH_3), 14.2 (CH_3 , $CH_3(CH_2)_5CH$), 15.5 (CH_2 , CH_2), 20.2 (CH , $CH_3(CH_2)_5CH$), 22.6 (CH , $CHOCH_2CH_3$), 22.9, 28.9, 29.0, 31.7, 33.0 (CH_2 , aliph. H), 60.2 (CH_2 , OCH_2CH_3), 174.6 (C, $CHCO_2CH_2CH_3$) ppm. **MS (EI):** berechnet für $C_{12}H_{22}O_2 [M]^+$ 198.1620; gefunden 198.0860. Farbloses Öl.

Chirale GC:

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *cis*-Isomer: $t_R = 76.61$ min, $t_R = 77.20$ min.
Produkt *cis*-Isomer: $t_R = 76.49$ min (Überschuss-Enantiomer), $t_R = 77.07$ min (Unterschuss-Enantiomer).

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-*tert.*-Butylcyclopropancarbonsäureethylester (135)**



Laufmittel: (PE/EtOAc, 50:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.77$ (m, 1 H), 0.82 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 0.96-1.10 (m, 1 H), 1.21 (t, $J = 7.1$, 3 H, OCH_2CH_3), 1.28-1.33 (m, 1 H), 1.42-1.46 (m, 1 H), 4.08 (m, $J = 7.1$, 2 H, OCH_2CH_3) ppm. **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.5$, 14.2, 16.3, 28.0, 29.4, 34.0, 60.2, 174.8 ppm.

Chirale GC:

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *trans*-Isomer: $t_R = 35.53$ min, $t_R = 36.94$ min.

Produkt *trans*-Isomer: $t_R = 35.49$ min (Überschuss-Enantiomer), $t_R = 37.05$ min (Unterschuss-Enantiomer).

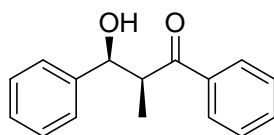
6.2.5 Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Reaktionen

Allgemeine Arbeitsvorschrift für asymmetrische Mukaiyama-Aldol-Reaktion in wässrigen Medien unter Verwendung von *gluco*Box-Liganden:

Eine Lösung des entsprechenden Metallsalzes (10 mol%, bezogen auf mmol Benzaldehyd) (Tabelle 7) und dem Liganden (12 mol%, bezogen auf mmol Benzaldehyd) (Tabelle 7) wurde für 30 min bei Raumtemperatur in 2 mL Lösungsmittel gerührt (Tabelle 7). Anschließend wurden der Silyl-Enol-Ether **147** (100 mg, 0.50 mmol) und Benzaldehyd (**148**) (27 mg, 0.25 mmol) zugefügt und die Reaktionslösung für 16 h gerührt (Temperaturen siehe Tabelle 7). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hex/EtOAc, 4:1).

Ausbeuten und erzielte Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

(2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-on (**150**)



$C_{16}H_{16}O_2$, $M = 240.2970$ g/mol

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.19$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, OH), 4.09-4.12 (m, 1 H), 5.23 (br. s, 1 H), 7.20-7.65 (m, 8 H, Ph), 7.85-8.20 (m, 2 H, Ph) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.1, 47.1, 73.0, 125.9, 127.3, 128.2, 128.4, 128.7, 133.5, 135.6, 141.7, 205.8$ ppm.

Chirale HPLC:

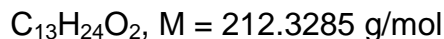
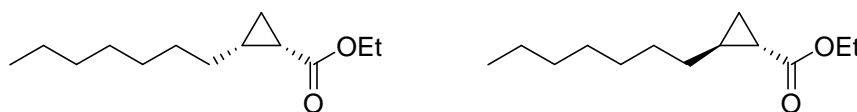
Säule: Chiralpak AD-H.
Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 9:1.
Flussrate: 1.0 mL/min

Retentionszeiten: *syn* $t_R = 9.9$ min (Überschuss-Enantiomer), $t_R = 12.2$ min (Unterschuss-Enantiomer); *anti* $t_R = 14.6$ min (Überschuss-Enantiomer), $t_R = 16.0$ min (Unterschuss-Enantiomer).

6.3 Synthese von *ent*-Grenadamid

Wie bereits oben beschrieben, wurde die Synthese von Grenadamid bis zur Stufe des *trans*-(1*S*,2*S*)-2-Heptyl-cyclopropancarboxaldehyd (**140**) mit beiden Diastereomeren durchgeführt, da eine Trennung der Diastereomeren durch Flash-Chromatographie an Kieselgel nicht möglich war. Die Ausbeuten beziehen sich daher bis Verbindung **140** auf das Diastereomerenmisch.

cis-(1*S*,2*S*)-2-Heptylcyclopropancarbonsäureethylester (*cis*-**139**) und *trans*-(1*S*,2*S*)-2-Heptylcyclopropancarbonsäureethylester (*trans*-**139**)



Unter N_2 -Atmosphäre wurden $(\text{CuOTf}) \cdot 0.5 \text{ C}_6\text{H}_6$ (20 mg, 4 μmol) und 3-*O*-Ac *gluco*Box **81** (30 mg, 0.044 mmol) eingewogen, in trockenem CH_2Cl_2 (4 mL) gelöst und die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1-Nonen (**138**) (2.52 g, 3.46 mL, 20.00 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf -5°C gekühlt. Ethyldiazoacetat (**12**) (0.456 g, 0.42 mL, 4.00 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (5 mL) aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate 0.4 mL/h) zugetropft. Es wurde für 16 h bei -5°C gerührt, anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/ Et_2O , 100:1) ergab **139** (0.72 g, 3.40 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit. Ein kleiner Anteil *trans*-**139** wurde für NMR-Untersuchungen vom Diastereomerenmisch abgetrennt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.63\text{-}0.67$ (m, 1 H, CH_2), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.12-1.16 (m, 1 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 1.23-1.40 (m, 17 H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (OCH_2CH_3), 14.2 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 15.5 (CH_2 , CH_2), 20.2 (CH, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}$), 22.6 (CH, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 22.9,

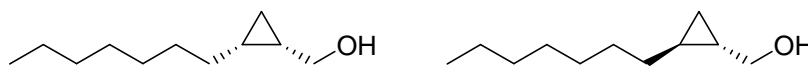
29.0, 29.23, 29.24, 31.8, 33.0 (CH₂, aliph. H), 60.2 (CH₂, OCH₂CH₃), 174.6 (C, CHCO₂CH₂CH₃) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C₁₃H₂₄O₂Na [M + Na]⁺ 235.1668; gefunden 235.1676. $[\alpha]_D^{20} = +51.1$ ($c = 1.16$, CHCl₃).

Chirale GC:

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch *cis*-Isomer: $t_R = 113.30$ min, $t_R = 114.00$ min.

Produkt *cis*-Isomer: $t_R = 113.12$ min (Überschuss-Enantiomer), $t_R = 113.89$ min (Unterschuss-Enantiomer).

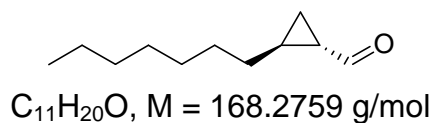
cis-(1*S*,2*S*)-2-(Heptylcycloprop-1-yl)methanol (*cis*-144) und *trans*-(1*S*,2*S*)-2-(Heptylcycloprop-1-yl)methanol (*trans*-144)



C₁₁H₂₂O, M = 170.2918 g/mol

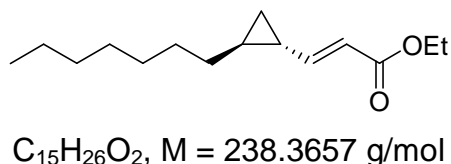
Lithiumaluminiumhydrid (290 mg, 7.54 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Ester **139** (800 mg, 3.77 mmol) in trockenem Diethylether (20 mL) gegeben und die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung mit gesättigter wässriger Na₂SO₄-Lösung (200 mL) versetzt und mit Diethylether (200 mL) extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und *in vacuo* eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 6:1) gereinigt und ergab Alkohol **144** (580 mg, 3.41 mmol, 91%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.06$ (dd, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 0.25-0.35 (m, 4 H, beide Isomere), 0.53-0.56 (m, 1 H, *cis*), 0.67-0.69 (m, 1 H, *trans*), 0.83-0.86 (m, 8 H, beide Isomere), 1.19-1.39 (m, 23 H, beide Isomere), 3.40-3.42 (m, 4 H, beide Isomere), 3.59-3.62 (m, 2 H, beide Isomere, OCH₂CH₃) ppm. **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.4, 9.9, 14.0, 16.1, 17.1, 18.9, 21.1, 22.6, 28.5, 29.2, 29.3, 29.3, 29.5, 29.6, 30.1, 31.8, 33.5, 63.8, 67.2$ ppm.

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-Heptyl-cyclopropanocarboxaldehyd (140)**

Oxalylchlorid (1.21 g, 0.75 mL, 8.82 mmol) wurden in trockenes CH_2Cl_2 gegeben (30 mL) und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dimethylsulfoxid (1.38 g, 1.25 mL, 17.62 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 15 min bei -78 °C gerührt. Alkohol **144** (0.50 g, 2.94 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) aufgenommen, langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (2.68 g, 3.38 mL, 26.46 mmol) zugetropft und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (100 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (100 mL) versetzt. Die organische Phase wurde separiert, über Na_2SO_4 getrocknet und *in vacuo* eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 20:1) gereinigt und ergab Aldehyd **140** (0.46 g, 2.73 mmol, 93%) als farbloses Öl. Auf dieser Stufe konnten die Diastereomere problemlos durch Flash-Chromatographie getrennt werden. Die Ausbeute bezieht sich auf das Diastereomeregemisch.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.84$ - 0.89 (m, 4 H), 1.24 - 1.51 (m, 14 H), 1.57 - 1.59 (m, 1 H), 8.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.0$, 14.8 , 22.6 , 22.7 , 29.0 , 29.1 , 29.1 , 30.5 , 31.7 , 32.6 , 201.1 ppm. $[\alpha]_D^{20} = +28.6$ ($c = 0.67$, $CHCl_3$).

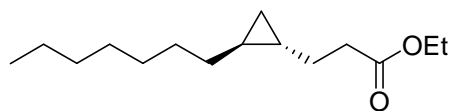
***trans*-3-((1*S*,2*S*)-2-Heptylcycloprop-1-yl)acrylsäureethylester (145)**

Aldehyd **140** (400 mg, 2.38 mmol) wurde in Toluol aufgenommen (2 mL), zu einer Lösung von (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (**143**) (1.24 g, 3.57 mmol) in Toluol (10 mL) gegeben und für 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand 10 min in einer Mischung von PE/Et₂O (5:2, 30 mL) refluxiert. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit PE/Et₂O (1:1, 15 mL) gewaschen (2x). Das

Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 50:1) ergab Acrylsäureester **145** (440 mg, 1.85 mmol, 78%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.71-0.80 (m, 2 H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.95-0.98 (m, 1 H), 1.22-1.35 (m, 16 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.79 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J = 10.2 Hz, J = 15.3 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.0, 14.2, 16.0, 22.1, 22.6, 23.3, 29.1, 29.2, 29.2, 31.8, 33.5, 59.9, 117.3, 153.8, 166.8 ppm. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +48.8 (c = 0.98, CHCl_3).

***trans*-3-((1*S*,2*S*)-2-Heptylcycloprop-1-yl)propionsäureethylester (141)**



$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$, $M = 240.3816$ g/mol

Acrylsäureester **145** (100 mg, 0.42 mmol) wurde unter N_2 -Atmosphäre in trockenem Methanol (2 mL) aufgenommen, $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (20 mg, 0.09 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde NaBH_4 (60 mg, 1.68 mmol) in trockenem DMF (1 mL) suspendiert, zur Reaktionslösung gegeben und diese weitere 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert (3x). Die vereinten organischen Phasen wurde mit Wasser (20 mL) gewaschen (3x), über Na_2SO_4 getrocknet und *in vacuo* eingengt. Reinigung des Rückstandes mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 50:1) ergab Propionsäureester **141** (87 mg, 0.36 mmol, 85%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.18-0.20 (m, 2 H), 0.39-0.41 (m, 2 H), 0.83-0.86 (m, 4 H), 1.10-1.13 (m, 1 H), 1.21-1.31 (m, 13 H), 1.46-1.48 (m, 2 H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 14.0, 14.2, 18.1, 18.8, 22.6, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.8, 34.1, 34.5, 60.1, 173.7 ppm. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +16.4 (c = 0.81, CHCl_3).

***trans*-3-((1*S*,2*S*)-2-Heptylcycloprop-1-yl)-*N*-phenethylpropionamid** (*ent*-Grenadamid)
(*ent*-76)



$C_{21}H_{33}NO$, $M = 315.4928$ g/mol

Ester **141** (100 mg, 0.42 mmol) wurde zu einer Lösung von Kaliumhydroxid (240 mg, 4.20 mmol) in einem Ethanol/Wasser-Gemisch (6:1, 3.50 mL) gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser (6 mL) und Et₂O (15 mL) versetzt und mit H₂SO₄ (5%ig) auf pH 2 angesäuert. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (10 mL) extrahiert (3x) und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt **146** weiter umgesetzt.

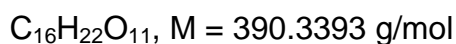
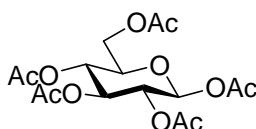
EDC (104 mg, 0.54 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Mischung von Säure **146**, 2-Phenethylamin (**142**) (65 mg, 68 µL, 0.54 mmol) und HOBt (73 mg, 0.54 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (10 mL) extrahiert (3x) und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) ergab *ent*-Grenadamid (*ent*-76) (97 mg, 0.31 mmol, 74%) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.20-0.22$ (m, 2 H), 0.39-0.41 (m, 2 H), 0.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.20-1.22 (m, 2 H), 1.30-1.38 (m, 10 H), 1.53-1.56 (m, 2 H), 2.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 5.54 (br. s, NH), 7.22-7.37 (m, 5 H, Ph) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.7, 14.0, 18.2, 18.8, 22.6, 29.3, 29.4, 29.6, 30.3, 31.8, 34.1, 35.6, 36.8, 40.4, 126.4, 128.5, 128.7, 138.9, 172.9$ ppm. HRMS (ESI+): berechnet für C₂₁H₃₃NO₁Na [M + Na]⁺ 338.2454; gefunden 338.2433. $[\alpha]_D^{20} = +11.5$ ($c = 1.01$, CHCl₃).

6.4 Synthese eines Alken-Phosphinit-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten und Anwendung in asymmetrischen Transformationen

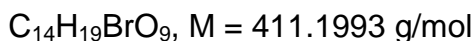
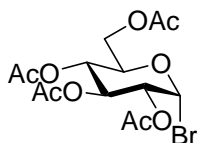
6.4.1 Synthese von *gluco-enoPhos*

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**156**)



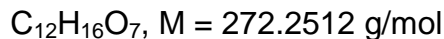
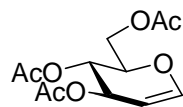
Natriumacetat (25.00 g, 305.28 mmol) wurde in Essigsäureanhydrid (374.00 g, 350 mL, 3.66 mol) suspendiert und die Suspension auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde D-Glucose (**155**) (50.00 g, 277.53 mmol) langsam hinzugegeben, so dass die Lösung ohne Heizbad weiter siedete. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, die Reaktionsmischung auf Eiswasser (1 L) gegossen und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, *in vacuo* getrocknet. Umkristallisation aus Ethanol (500 mL) ergab Verbindung **156** (76.92 g, 197.05 mmol, 71%) als farblosen Feststoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.98 (s, 3 H, CH_3CO), 2.00 (s, 6 H, CH_3CO), 2.05, 2.08 (jeweils s, jeweils 3 H, CH_3CO), 3.80 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 4.4$ Hz, $J_{5,6'} = 2.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.08 (dd, $J_{5,6'} = 2.3$ Hz, $J_{6,6'} = 12.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.26 (dd, $J_{5,6} = 4.4$ Hz, $J_{6,6'} = 12.6$ Hz, 1 H, 6-H), 5.07-5.12 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 5.22 (dd \approx t, $J_{2,3} = 9.2$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 5.68 (d, $J_{1,2} = 8.2$ Hz, 1 H, 1-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.51, 20.52, 20.66, 20.77 (CH_3 , CH_3CO), 61.3 (CH_2 , C-6), 67.6 (CH , C-2), 70.1 (CH , C-4), 72.6 (CH , C-3), 72.7 (CH , C-5), 91.6 (CH , C-1), 168.9, 169.2, 169.3, 170.0, 170.5 (C, CH_3CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_{11}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 413.3290; gefunden 413.3301. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.41$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (157)

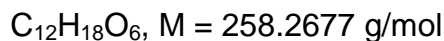
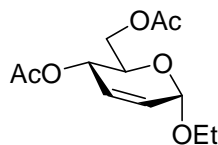
Verbindung **156** (10.00 g, 25.61 mmol) wurde in 33%iger Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure (40 mL) gelöst, die Reaktionslösung mit Essigsäureanhydrid (4 mL) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC: Toluol/EtOAc, 1:1). Anschließend wurde CH_2Cl_2 (100 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Eiswasser (200 mL) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeeengt. Lösen des Rückstandes in wenig heißem Diethylether und fällen mit Petrolether lieferte Verbindung **157** (7.79 g, 18.95 mmol, 74%) als farblosen Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.00, 2.02, 2.06, 2.07$ (jeweils s, jeweils 3 H, CH_3CO), 4.09 (dd, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.26 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, $J_{5,6} = 4.0$ Hz, $J_{5,6'} = 2.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.30 (dd, $J_{5,6} = 4.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz, 1 H, 6-H), 4.80 (dd, $J_{1,2} = 4.1$ Hz, $J_{2,3} = 9.9$ Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (dd \approx t, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.52 (dd \approx t, $J_{2,3} = 9.9$ Hz, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 6.58 (d, $J_{1,2} = 4.1$ Hz, 1 H, 1-H) ppm. **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.49, 20.55, 20.58, 20.60$ ($\text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CO}$), 60.8 ($\text{CH}_2, \text{C-6}$), 67.1 ($\text{CH}, \text{C-4}$), 70.1 ($\text{CH}, \text{C-3}$), 70.5 ($\text{CH}, \text{C-2}$), 72.0 ($\text{CH}, \text{C-5}$), 86.5 ($\text{CH}, \text{C-1}$), 169.39, 169.71, 169.77, 170.42 (C, CH_3CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{BrNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 434.1890; gefunden 434.1839 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +187.23$ ($c = 1.6, \text{CHCl}_3$).

3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal (158)

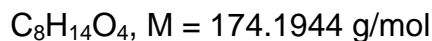
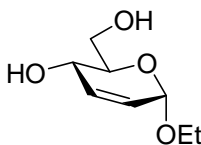
Verbindung **157** (5.00 g, 12.16 mmol) wurde in Essigsäure (80 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Kupfersulfat (1.52 g, 6.08 mmol) wurde in Wasser (10 mL) gelöst und Zinkstaub (14.71 g, 224.96 mmol) in dieser Lösung suspendiert. Die Lösung wurde zur Reaktionsmischung gegeben und für 30 min bei 0 °C gerührt. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Anschließend wurde filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen (3X). Das Filtrat wurde in CH₂Cl₂ (150 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (2X) sowie Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) gereinigt und lieferte Verbindung **158** (2.38 g, 8.76 mmol, 72%) als farbloses Öl.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.99, 2.02, 2.04 (jeweils s, jeweils 3 H, CH₃CO), 4.15 (dd, $J_{5,6'} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 4.20 (ddd ≈ td, $J_{4,5} = 5.8$ Hz, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, $J_{5,6'} = 3.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.35 (dd, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, $J_{6,6'} = 4.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.79 (dd, $J_{1,2} = 6.1$ Hz, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.17 (dd, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, $J_{4,5} = 5.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.28-5.31 (m, 1 H, 3-H), 6.43 (d, $J_{1,2} = 6.1$ Hz, 1 H, 1-H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6, 20.7, 20.9 (CH₃, CH₃CO), 61.2 (CH₂, C-6), 67.0 (CH, C-4), 67.3 (CH, C-3), 73.8 (CH, C-5), 98.9 (CH, C-2), 145.4 (CH, C-1), 169.4, 170.3, 170.4 (C, CH₃CO) ppm. HRMS (ESI⁺): berechnet für C₁₂H₁₆O₇Na [M + Na]⁺ 295.2788; gefunden 295.2779. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.2$ ($c = 1.10$, CHCl₃).

Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranose (160)

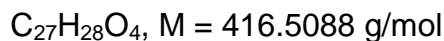
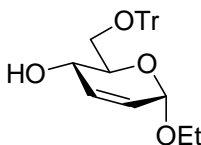
Verbindung **158** (1.20 g, 4.41 mmol) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst. Absoluter Ethanol (1.02 g, 1.29 mL, 22.05 mmol) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und langsam Bortrifluorid diethyletherat (0.81 g, 5.73 mmol) zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 3 h gerührt und anschließend die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Reaktionslösung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert (3x). Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) lieferte Verbindung **160** (0.92 g, 3.56 mmol, 81%) in Form eines farblosen Schaums.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, J = 7.1, 3 H, OCH_2CH_3), 2.05, 2.07 (jeweils s, jeweils 3 H, CH_3CO), 3.51-3.59 (m, 1 H, OCH_2CH_3), 3.76-3.84 (m, 1 H, OCH_2CH_3), 4.09 (ddd, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, $J_{5,6}$ = 5.1, $J_{5,6'}$ = 2.3, 1 H, 5-H), 4.15 (dd, $J_{5,6}$ = 2.3 Hz, $J_{6,6'}$ = 11.9 Hz, 1 H, 6'-H), 4.22 (dd, $J_{5,6}$ = 5.1 Hz, $J_{6,6'}$ = 11.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.02 (d, $J_{1,2}$ = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.27-5.29 (m, $J_{3,4}$ = 1.3 Hz, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.80-5.83 (m, $J_{1,2}$ = 1.7 Hz, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.86 (dd, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, $J_{3,4}$ = 1.3 Hz, 1 H, 3-H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.2 (CH_3 , OCH_2CH_3), 20.7, 20.9 (CH_3 , CH_3CO), 62.09 (CH_2 , C-6), 64.2 (CH_2 , OCH_2CH_3), 65.2 (CH, C-4), 66.7 (CH, C-5), 94.2 (CH, C-1), 127.9 (CH, C-2), 128.9 (CH, C-3), 170.2, 170.7 (C, CH_3CO) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 295.2788; gefunden 295.2779. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +130.4 (c = 1.07, CHCl_3).

Ethyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranose (154)

Verbindung **160** (1.00 g, 3.87 mmol) wurde in einem 9:6:1 MeOH-Wasser-Et₃N-Gemisch (32 mL) gelöst und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) lieferte Verbindung **154** (0.64 g, 3.67 mmol, 95%) als weißen Schaum.

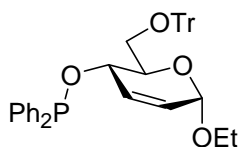
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, J = 7.1, 3 H, OCH₂CH₃), 2.67 (t, 1 H, 6-OH), 3.09 (d, 1 H, 4-OH), 3.48-3.56 (m, 1 H, OCH₂CH₃), 3.67 (ddd \approx td, $J_{4,5}$ = 8.8 Hz, $J_{5,6}$ = 2.7, $J_{5,6'}$ = 4.1, 1 H, 5-H), 3.75-3.88 (m, 3 H, 6-H, 6'-H, OCH₂CH₃), 4.16 (t \approx dd, $J_{3,4}$ = 1.3 Hz, $J_{4,5}$ = 8.8, 1 H, 4-H), 4.95 (d, $J_{1,2}$ = 2.3 Hz, 1 H, 1-H), 5.71 (ddd, $J_{1,2}$ = 2.3 Hz, $J_{2,3}$ = 10.2, 1 H, 2-H), 5.92 (dd, $J_{2,3}$ = 10.2 Hz, $J_{3,4}$ = 1.3, 1 H, 3-H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (CH₃, OCH₂CH₃), 62.5 (CH₂, C6), 64.0 (CH₂, OCH₂CH₃), 64.1 (CH, C4), 71.3 (CH, C5), 94.0 (CH, C1), 126.1 (CH, C2), 133.4 (CH, C3) ppm. HRMS (ESI⁺): berechnet für C₈H₁₄O₄Na [M + Na]⁺ 197.0779; gefunden 197.0784. $[\alpha]_D^{20}$: +61.8 (*c* 1.1, CHCl₃).

Ethyl-2,3-dideoxy-6-O-trityl- α -D-erythro-hex-2-enopyranose (164)

Diol **154** (0.74 g, 4.02 mmol) wurde in trockenem Pyridin (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tritylchlorid (1.68 g, 6.03 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Wasser gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3x). Die organischen Phasen wurden vereint, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) lieferte Verbindung **164** (1.49 g, 3.58 mmol, 89%) als farblosen Schaum.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$, 3 H, OCH_2CH_3), 2.31 (d, 1 H, 4-OH), 3.37 (dd, $J_{5,6'} = 5.1$ Hz, $J_{6,6'} = 9.5$, 1 H, 6'-H), 3.46 (dd, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, $J_{6,6'} = 9.5$, 1 H, 6-H), 3.51-3.59 (m, 1 H, OCH_2CH_3), 3.83-3.92 (m, 2 H, 5-H, OCH_2CH_3), 4.09-4.12 (m, $J_{3,4} = 1.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$, 1 H, 4-H), 4.97 (d, $J_{1,2} = 2.3$ Hz, 1 H, 1-H), 5.74 (ddd \approx td, $J_{1,2} = 2.3$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$, 1 H, 2-H), 5.90 (ddd \approx td, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 1.7$, 1 H, 3-H), 7.22-7.26 (m, 3 H, Ph), 7.29-7.33 (m, 6 H, Ph), 7.45-7.48 (m, 6 H, Ph) ppm. **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (CH_3 , OCH_2CH_3), 63.8 (CH_2 , OCH_2CH_3), 65.0 (CH_2 , C6), 66.2 (CH, C4), 70.0 (CH, C5), 87.2 (C, OCPh_3), 93.8 (CH, C1), 126.2 (CH, C2), 127.1, 127.8, 128.6 (CH, Ph), 132.9 (C, Ph), 143.6 (CH, C3) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 417.2060; gefunden 417.2066. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -3.5 (c 1.0, CHCl_3).

Ethyl-2,3-dideoxy-4-O-diphenylphosphino-6-O-trityl- α -D-erythro-hex-2-enopyranose
(153)



$\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{P}$, $M = 600.6824$ g/mol

Alkohol **164** (0.25 g, 0.60 mmol) und eine katalytische Menge an 4-(Dimethylamino)pyridin (≈ 2 mg) wurden in THF/ Et_3N (entgast, 1:1, 2 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise Chlorodiphenylphosphin (0.15 g, 0.66 mmol) zugefügt und die Reaktionsmischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: entgastes PE/ EtOAc , 6:1) lieferte **153** (0.25 g, 0.42 mmol, 70%) als farblosen Schaum. Auf Grund der Oxidationsempfindlichkeit des Liganden wurde er unter Schutzgasatmosphäre gelagert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (t, $J = 7.1$, 3 H, OCH_2CH_3), 3.14 (dd, $J_{5,6'} = 6.8$ Hz, $J_{6,6'} = 9.9$, 1 H, 6'-H), 3.41 (dd, $J_{5,6} = 1.7$ Hz, $J_{6,6'} = 9.9$, 1 H, 6-H), 3.59-3.67 (m, 1 H, OCH_2CH_3), 4.02-4.10 (m, 1 H, OCH_2CH_3), 4.23 (ddd \approx td, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 1.7$, $J_{5,6'} = 6.8$, 1 H, 5-H), 4.38-4.42 (m, $J_{3,4} = 1.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$, 1 H, 4-H), 5.06 (d, $J_{1,2} = 2.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.75 (ddd \approx td, $J_{1,2} = 2.0$ Hz, $J_{2,3} = 10.2$, 1 H, 2-H), 5.92 (dd, $J_{2,3} = 10.2$ Hz, $J_{3,4} = 1.7$, 1 H, 3-H), 7.11-7.14 (m, 3 H, Ph), 7.18-7.26 (m, 10 H, Ph), 7.29-7.32 (m, 3 H, Ph), 7.37-7.47 (m, 9 H, Ph) ppm. **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.31$ (CH_3 , OCH_2CH_3), 63.5 (CH_2 , C6), 63.7

(CH₂, OCH₂CH₃), 70.4 (d, CH, C5), 72.1 (d, CH, C4), 86.4 (C, OCPH₃), 93.8 (CH, C1), 126.8 (CH, C2), 127.8, 128.1, 128.2 (d, 3 CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 129.1 (d, CH, Ph), 130.1, 130.3 (d, CH, Ph), 131.9 (d, CH, C3), 141.4, 142.4 (d, C, Ph), 144.0 (C, Ph) ppm. ³¹P NMR (161.9 MHz, CDCl₃): δ = 113.27 (OPPh₂) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für C₃₉H₃₇O₄PNa [M + Na]⁺ 623.2322; gefunden 623.2299. [α]_D²⁰: +95.8 (c 1.0, CHCl₃).

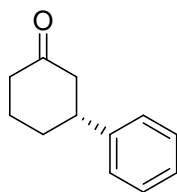
6.4.2 Anwendung von *gluco-enoPhos* in asymmetrischen Transformationen

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Phenylboronsäure an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [RhCl(C₂H₄)₂]₂ (3.6 mg, 18 μmol Rh) und *gluco-enoPhos* (**153**) (12 mg, 20 μmol) eingewogen, in entgastem 1,4-Dioxan (2 mL) gelöst und die Mischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Entgaste wässrige KOH-Lösung (0.20 mL, 0.30 mmol, 1.5 M) wurde zugefügt und für weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden PhB(OH)₂ (120 mg, 0.90 mmol) und das entsprechende Substrat (0.60 mmol) mit zusätzlichem entgastem 1,4-Dioxan (1 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgel filtriert und mit Et₂O gespült. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und anschließende Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ergab die gewünschten 1,4-Additionsprodukte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung racemischer Vergleichsproben der 1,4-Additionsprodukte:

1,4-Dioxan (3 mL) wurde unter Schutzgas-Atmosphäre zu einer Mischung von [Rh(acac)(CO)₂] (9.0 mg, 36 μmol Rh), dppb (15 mg, 36 μmol) und PhB(OH)₂ (0.73 g, 6.00 mmol) gegeben und die Mischung für 10 min gerührt. Anschließend wurden Wasser (0.3 mL) und das entsprechende Substrat (1.2 mmol) zugefügt und das Reaktionsgemisch 5 h bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand in EtOAc (10 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Anschließende Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ergab die gewünschten 1,4-Additionsprodukte.

R-3-Phenylcyclohexanon (174)

$C_{12}H_{14}O$, $M = 174.2390$ g/mol

Ausbeute: 80%. **Laufmittel:** (PE/Et₂O, 10:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.76$ -1.91 (m, 2 H), 2.08-2.11 (m, 2 H), 2.35-2.62 (m, 4 H), 2.98-3.06 (m, 1 H), 7.22-7.36 (m, 5H, Ph) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.5, 32.7, 41.1, 44.7, 48.9, 126.5, 126.6, 128.6, 144.3, 210.9$ ppm; $[\alpha]_D^{20}$: +20.9 (*c* 1.0, CHCl₃). **Enantiomerenüberschuss:** 99% ee.

Chirale HPLC:

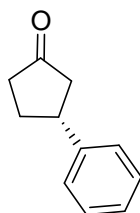
Säule: Chiralcel OD-H.

Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 99:1.

Flussrate: 0.5 mL/min

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: $t_R = 28.33$ min, $t_R = 30.93$ min.

Produkt: $t_R = 28.56$ min (Unterschuss-Enantiomer, *S*), $t_R = 31.16$ min (Überschuss-Enantiomer, *R*).

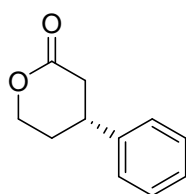
R-3-Phenylcyclopentanon (173)

$C_{11}H_{12}O$, $M = 160.2124$ g/mol

Ausbeute: 82%. **Laufmittel:** (PE/Et₂O; 10:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.91$ -2.02 (m, 1 H), 2.23-2.48 (m, 4 H), 2.65 (dd, 1 H), 3.35-3.44 (m, 1 H), 7.20-7.24 (m, 2 H, Ph), 7.30 – 7.37 (m, 3 H, Ph) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 31.1, 38.6, 42.2, 45.7, 126.7, 126.7, 128.6, 143.0, 218.4$ ppm; $[\alpha]_D^{20}$: +87.3 (*c* 1.0, CHCl₃). **Enantiomerenüberschuss:** 99% ee.

Chirale HPLC:

Säule: Chiralcel OB-H.
Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 99.5:0.5.
Flussrate: 1.0 mL/min
Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: $t_R = 25.90$ min, $t_R = 27.65$ min.
Produkt: $t_R = 26.26$ min (Unterschuss-Enantiomer, *S*), $t_R = 26.96$ min
(Überschuss-Enantiomer, *R*).

4-Phenyl-tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (176)

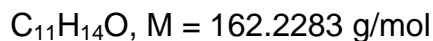
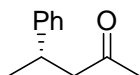
$C_{11}H_{12}O_2$, $M = 176.2118$ g/mol

Ausbeute: 48%. **Laufmittel:** (PE/Et₂O 1:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.94$ -2.05 (m, 1 H), 2.11-2.17 (m, 1 H), 2.60 (dd, 1 H), 2.85-2.91 (m, 1 H), 3.17-3.25 (m, 1 H), 4.32-4.39 (m, 1 H), 4.45-4.50 (m, 1 H), 7.17-7.34 (m, 5 H, Ph) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 30.2, 37.3, 37.4, 68.5, 126.3, 127.1, 128.9, 142.71, 170.6$ ppm; $[\alpha]_D^{20}$: +4.9 (c 1.2, CHCl₃).

Enantiomerenüberschuss: 94% ee.

Chirale HPLC:

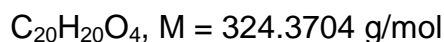
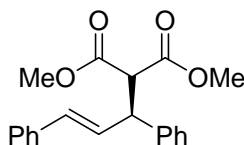
Säule: Chiralpak AD-H.
Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 95:5.
Flussrate: 0.7 mL/min
Retentionszeiten: Racemisches Gemisch: $t_R = 36.78$ min, $t_R = 46.22$ min.
Produkt: $t_R = 38.10$ min (Unterschuss-Enantiomer, *S*), $t_R = 45.01$ min
(Überschuss-Enantiomer, *R*).

4-Phenylpentan-2-on (179)

Unter Schutzgasatmosphäre wurden $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ (10.0 mg, 51 μmol Rh) und Ligand **153** (35 mg, 56 μmol) in einem Schlenkkolben eingewogen. Unter N_2 -Atmosphäre wurde anschließend entgastes 1,4-Dioxan (2 mL) zugegeben und die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Entgaste wässrige KOH-Lösung (0.90 mL, 0.89 mmol; 1.0 M) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 3-Penten-2-on (**178**) (156 mg, 1.78 mmol) und Phenylboronsäure (435 mg, 3.57 mmol) zugefügt und die Reaktionsmischung 5 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit Diethylether (25 mL) extrahiert (3X). Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/Et₂O, 10:1) lieferte **179** (258 mg, 1.59 mmol, 90%) als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (d, 3 H, CH_3), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 2.65-2.81 (m, 2 H, CH_2), 3.33 (m, 1 H, CH_3CHCH_2), 7.19-7.33 (m, 5 H, Ph) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.9, 30.5, 35.4, 51.9, 126.2, 126.7, 128.5, 146.1, 207.7$ ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.1$ (c 1.0, CHCl_3). **Enantiomerenüberschuss**: 54% ee.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode per NMR-Spektroskopie bestimmt.

S-2-(1,3-Diphenylallyl)-malonsäuredimethylester (188)

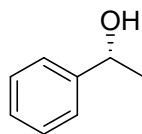
Unter Schutzgasatmosphäre wurden $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2 mg, 0.25 mol%) und Ligand **153** (4 mg, 0.55 mol%) in einem ausgeheizten Schlenk-Kolben eingewogen. Lösungsmittel (2 mL)

(siehe Tabelle 8) wurde unter N₂-Atmosphäre zugefügt und die Lösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1,3-Diphenyl-3-aceto-prop-1-en (**187**) (250 mg, 0.99 mol) zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 30 min gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (610 mg, 2.98 mmol), Dimethylmalonat (**186**) (400 mg, 2.98 mmol) und Kaliumcarbonat (5 mg, 0.05 mmol) nacheinander zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 8:1) ergab **188** als farblosen Feststoff (Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 8 zusammengefasst).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.51 (s, 3 H, OCH₃), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, CH(CO₂Me)₂), 4.27 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1 H, PhCH), 6.32 (dd, *J* = 18.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1 H, PhCH=CH), 6.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, PhCH=), 7.09-7.30 (m, 10 H, m, Ph) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 49.1 (CH, PhCH=CH), 52.3, 52.5 (CH₃, OCH₃), 57.5 (CH, CH(CO₂CH₃)₂), 126.3, 127.1, 127.5, 127.8, 128.4, 128.6, 129.0, 131.7 (CH, Ph), 136.7 (C, C₅H₅CHCH=), 140.1 (C, C₅H₅CHCH), 167.7, 168.1 (C, CHCO₂CH₃) ppm. HRMS (ESI⁺): berechnet für C₂₀H₂₀O₄Na [M + Na]⁺ 347.1362; gefunden 347.1259.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode per NMR-Spektroskopie bestimmt.

α-Methylbenzylalkohol (201)



C₆H₁₀O, M = 122.1644 g/mol

Unter Schutzgasatmosphäre wurden [Rh(cod)₂] (41 mg, 5 mol%) und Ligand **153** (72 mg, 6 mol%) in einem ausgeheizten Schlenk-Kolben eingewogen. Lösungsmittel (siehe Tabelle 9) wurde unter N₂-Atmosphäre zugefügt und die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Styrol (**11**) (208 mg, 2.00 mol) zugegeben und bei der in Tabelle 9 angegebenen Temperatur Catecholboran (**192**) (0.271 mg, 2.26 mmol) zugefügt. Es wurde bis zum Verbrauch des Olefins gerührt (DC: Pentan/Et₂O, 2:1) und die Reaktion mit EtOH (5 mL) beendet. Dann wurden nacheinander bei 0 °C Natronlauge (5 mL, 2 M) und H₂O₂ (5 mL,

30%ig) zugetropft, die Lösung innerhalb von 30 min auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 2 h gerührt. Anschließend wurde Et₂O (50 mL) zugegeben, die organische Phase abgetrennt und mit Natronlauge (50 mL, 1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Pentan/ Et₂O, 2:1) ergab **201** als farbloses Öl (Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse siehe Tabelle 9).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, CH₃), 2.33 (s, 1 H, OH), 4.73 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, CH), 7.15-7.25 (m, 5 H, Ph) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.0 (CH₃, CH₃), 70.1 (CH, CH), 125.3, 127.3, 128.3 (CH, Ph), 145.7 (C, Ph) ppm. [α]_D²⁰ = +4.00 (*c* 1.15, CHCl₃).

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der Dirhodium-Methode per NMR-Spektroskopie bestimmt.

7. Literatur

- ¹ (a) M. Gardner, *The New Ambidextrous Universe*, 3. Aufl., Freeman, New York, **1990**; (b) E. Heilbronner, J. D. Dunitz, *Reflections on Symmetry*, VHCA, Basel, **1993**; (c) R. Hoffmann, *Sein und Schein*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**; (d) H. Brunner, *Rechts oder links in der Natur und anderswo*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; (e) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- ² (a) J.-B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris* **1815**, 190; (b) J.-B. Biot, *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.* **1817**, *2*, 41.
- ³ G. M. Richardson, *The Foundation of Stereochemistry: Memoirs by Pasteur, Van't Hoff, Le Bel and Wislicenus*, 1. Aufl., Am. Book Co., New York, **1901**.
- ⁴ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 1. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- ⁵ H. R. Christen, C. Vögtle, *Organische Chemie*, Band 2, 1. Aufl. Salle & Sauerländer, **1990**.
- ⁶ G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640.
- ⁷ (a) L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, *38*, 437; (b) L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615. A. Ladenburg, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 2578.
- ⁸ (a) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127; (b) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77.
- ⁹ (a) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894; (b) M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.
- ¹⁰ (a) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16; (b) R. K. Dhar, *Aldrichimica Acta* **1994**, *27*, 43; (c) B. B. Lohray, V. Bhusan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 729.
- ¹¹ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- ¹² (a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239; (b) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.
- ¹³ (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; (b) A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245; (c) K. J. Brown, M. S. Berry, K. C. Waterman, D. Lingenfelter, J. R. Murdoch, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4717; (d) H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.
- ¹⁴ (a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; (b) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336; (c) O. B. Sutcliffe, M. R. Bryce,

- Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297; (d) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.
- ¹⁵ H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1.
- ¹⁶ (a) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566. (b) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769. (c) G. J. Dawson, C. G. Frost, S. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- ¹⁷ D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
- ¹⁸ (a) K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 1245; (b) K. Kawasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6337; (c) Y. Kohmura, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3941.
- ¹⁹ H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 500.
- ²⁰ G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- ²¹ P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, M. Ruegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.
- ²² S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15721.
- ²³ H. Groger, E. M. Vogle, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137.
- ²⁴ (a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; (b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
- ²⁵ R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1428.
- ²⁶ D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- ²⁷ R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- ²⁸ D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430.
- ²⁹ (a) H. Nishiyama, K. Aoki, H. Itoh, T. Iwamura, N. Sakata, O. Kurihara, Y. Motoyama, *Chem. Lett.* **1996**, 1071; (b) S.-B. Park, N. Sakata, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303; (c) S.-B. Park, K. Murata, H. Matsumoto, H. Nishiyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487; (d) H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, Y. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247; (e) H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S. Park, K. Itho, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223.
- ³⁰ D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
- ³¹ (a) M. A. Bennett, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 611; (b) E. O. Fischer, H. Werner, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 57; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 80; (c) R. Jones, *Chem. Rev.* **1968**, *68*,

- 785; (d) F. R. Hartley, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 657; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 596; (e) S. D. Ittel, J. A. Ibers, *Adv. Organomet. Chem.* **1976**, *14*, 33; (f) I. Omae, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 902; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 889; (g) D. M. P. Mingos, in *Comprehensive Organometallic Chemistry I* (Hrsg: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**; (h) C. Elschenbroich, *Organometallics*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (i) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4. Aufl., Wiley, Hoboken, NJ, **2005**; (j) C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482.
- ³² W. C. Zeise, *Poggendorffs Ann. Phys.* **1827**, *9*, 632.
- ³³ T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508.
- ³⁴ C. Fischer, C. Defieber, T. Suzuki, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628.
- ³⁵ Z.-Q. Wang, C.-G. Feng, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5336.
- ³⁶ P. Maire, S. Deblon, F. Breher, J. Geier, C. Böhler, H. Rügger, H. Schönberg, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4198.
- ³⁷ E. Piras, F. Läng, H. Rügger, D. Stein, M. Würle, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5849.
- ³⁸ (a) R. Shintani, W.-L. Duan, T. Nagano, A. Okada, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611; (b) R. Shintani, W.-L. Duan, K. Okamoto, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3400; (c) W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130.
- ³⁹ P. Kasák, V. B. Arion, M. Widhalm, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3084.
- ⁴⁰ C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139.
- ⁴¹ T. K. Lindhorst, *Chemie in unsrer Zeit* **2000**, *34*, 38.
- ⁴² T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, WILEY-VCH, Weinheim, **2000**.
- ⁴³ T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101.
- ⁴⁴ M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648.
- ⁴⁵ H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336.
- ⁴⁶ A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1273.
- ⁴⁷ (a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557; (b) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649; (c) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schanzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397.

- ⁴⁸ (a) R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 631; (b) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- ⁴⁹ (a) Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488; (b) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979.
- ⁵⁰ (a) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806; (b) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2328; (c) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.
- ⁵¹ (a) S. Colonna, V. Pironti, J. Drabowicz, F. Brebion, L. Fensterbank, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1727; (b) N. Khair, S. Mallouk, V. Valdivia, K. Bougrin, M. Soufiaoui, I. Fernández, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1255.
- ⁵² (a) M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189; (b) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Díaz, S. Castellón, C. Claver, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165; (c) S. Castellón, C. Claver, Y. Díaz, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 702; (d) M. Diéguez, C. Claver, O. Pàmies, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4621.
- ⁵³ (a) W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635; (b) R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *159*, C29; (c) R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135; (d) D. Sinou, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1980**, *14*, 463.
- ⁵⁴ R. Selke, *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 717.
- ⁵⁵ B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53.
- ⁵⁶ K. Yonehara, T. Hasizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374.
- ⁵⁷ Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5597.
- ⁵⁸ Ch. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. Galanski, M. Reithofer, B. K. Keppler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3301.
- ⁵⁹ M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177.
- ⁶⁰ Y. Shimizu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1685.
- ⁶¹ J. S. Mynderse, R. E. Moore, M. Kashiwagi, T. R. Norton, *Science* **1977**, *196*, 538.
- ⁶² (a) R. E. Moore, A. J. Blackman, C. E. Ceuk, J. S. Mynderse, G. K. Mataumoto, J. Clardy, R. W. Woodard, J. C. Craig, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2484. (b) Y. Kato, P. J. Scheuer, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 1.
- ⁶³ J. H. Cardellina, F.-J. Marnier, R. E. Moore, *Science* **1979**, *204*, 193.
- ⁶⁴ N. Sitachitta, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 681.
- ⁶⁵ J. R. Al Dulayymi, M. S. Baird, K. Jones, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 341.
- ⁶⁶ R. Green, M. Cheeseman, S. Duffill, A. Merritt, S. D. Bull, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7931.
- ⁶⁷ T. D. Avery, J. A. Culbert, D. K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 323.

- ⁶⁸ (a) M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Commun.* **2007**, 177; (b) M. Irmak, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 403.
- ⁶⁹ N. Sitachitta, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 681.
- ⁷⁰ (a) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, 16, 4229; (b) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5579.
- ⁷¹ N. K. Kotchetkov, N. E. Byramova, Y. E. Tsvetkov, L. V. Backinovskiy, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3363.
- ⁷² U. Ellervik, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **1996**, 280, 251.
- ⁷³ D.-Q. Sun, R. Busson, P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5158.
- ⁷⁴ G. Zemplén, E. Pascu, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 1613.
- ⁷⁵ W. Roth, W. Pigman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4608.
- ⁷⁶ L. Huang, Z. Wang, X. Li, X. Ye, X. Huang, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1669.
- ⁷⁷ T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synlett* **2008**, 10, 1483.
- ⁷⁸ D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11217.
- ⁷⁹ A. A. Sherman, O. N. Yudina, Y. V. Mironov, E. V. Sukhova, A. S. Shashkov, V. M. Menshov, N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 13.
- ⁸⁰ T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997.
- ⁸¹ Y. Kajihara, H. Kodama, T. Endo, H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 361.
- ⁸² D. P. G. Emmerson, R. Villard, C. Muganini, A. Batsanov, J. A. K. Howard, W. P. Hems, R. P. Tooze, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3826.
- ⁸³ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**.
- ⁸⁴ Z. Pei, H. Dong, R. Caraballo, O. Ramström, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4927.
- ⁸⁵ (a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574; (b) A. G. M. Barrett, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1175.
- ⁸⁶ E. Gemma, Doktorarbeit, Stockholm **2005**.
- ⁸⁷ (a) M. A. Nashed, C. W. Slife, M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1980**, 82, 237; (b) C. Foces-Foces, F. H. Cano, M. Bernabe, S. Penades, M. Martin-Lomas, *Carbohydr. Res.* **1984**, 135, 1; (c) G. Blatter, J.-M. Beau, J.-C. Jaquinet, *Carbohydr. Res.* **1994**, 260, 189.
- ⁸⁸ (a) E. D. Gomez, T. Brotin, H. Duddeck, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, 18, 2155; (b) E. D. Gomez, D. Albert, H. Duddeck, S. I. Kozhushkov, A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2278.

- ⁸⁹ Y. Lou, M. Horikawa, R. A. Kloster, N. A. Hawryluk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8918.
- ⁹⁰ J. R. Al Dulayymi, M. S. Baird, K. Jones, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 341.
- ⁹¹ (a) Z. Rappoport, Hrsg., *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Wiley, Chichester, **1987**;
(b) J. Beyer, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12137.
- ⁹² R. He, M.-Z. Deng, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7613.
- ⁹³ S. V. Ley, A. Priour, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3995.
- ⁹⁴ (a) J. Mlynarski, J. Jankowska, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521; (b) J. Jankowska, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1317; (c) J. Jankowska, J. Paradowska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281; (d) J. Jankowska, J. Paradowska, B. Rakiel, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2228; (e) , J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1041.
- ⁹⁵ I. Mori, K. Ishihara, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1114.
- ⁹⁶ (a) M. T. Reetz, K. Kessler, A. Jung, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4327; (b) M. T. Reetz, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 181; (c) M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462.
- ⁹⁷ (a) S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 8739; (b) H.-J. Li, H.-Y. Tian, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2002**, 2994; (c) H.-J. Li, H.-Y. Tian, Y.-C. Wu, Y.-J. Chen, L. Liu, D. Wang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1247; (d) S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 165; (e) T. Hamada, K. Manabe, S. Ishikawa, S. Nagayama, M. Shiro, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2989.
- ⁹⁸ (a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352; (b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65; (c) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751.
- ⁹⁹ M. L. Wolfrom, A. Thompson, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 211.
- ¹⁰⁰ R. U. Lemieux, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 223.
- ¹⁰¹ (a) E. Fischer, K. Zach, *Chem. Zentralblatt* **1913**, *1*, 1968; (b) E. Fischer, *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 196.
- ¹⁰² (a) R. J. Ferrier, W. G. Overend, A. E. Ryan, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667; (b) R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5443; (c) R. J. Ferrier, N. Prasad, G. H. Sankey, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 974; (d) R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, *24*, 199; (e) R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1455.
- ¹⁰³ J. R. de Freitas Filho, R. M. Srivastava, W. J. P. Da Silva, L. Cottier, D. Sinou, *Carbohydr. Research* **2003**, *338*, 673.

- ¹⁰⁴ S. Hotha, A. Tripathi, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 968.
- ¹⁰⁵ K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5593.
- ¹⁰⁶ (a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169; (b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829; (c) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465; (d) T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13; (e) K. Yoshida, T. Hayashi, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (f) K. Yoshida, T. Hayashi, *Boronic Acids* (Hrsg.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (g) Y. Yamamoto, T. Nishikata, N. Miyaura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 1112.
- ¹⁰⁷ T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052.
- ¹⁰⁸ R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2001**, 722.
- ¹⁰⁹ (a) C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873; (b) Y. Otomaru, K. Okamoto, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503; (c) Y. Otomaru, N. Tokunaga, R. Shintani, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 307; (d) Y. Otomaru, A. Kina, R. Shintani, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1673.
- ¹¹⁰ T. Gendrineau, O. Chuzel, H. Eijsberg, J.-P. Genet, S. Darses, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7783.
- ¹¹¹ K. Okamoto, T. Hayashi, V. Rawal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4387.
- ¹¹² S. Helbig, S. Sauer, N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2331.
- ¹¹³ J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
- ¹¹⁴ L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Oxford, **2005**.
- ¹¹⁵ K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821.
- ¹¹⁶ B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- ¹¹⁷ B. M. Trost D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- ¹¹⁸ J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- ¹¹⁹ K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.* **1999**, 415.
- ¹²⁰ R. Hildraf, A. Pfaltz, *Synlett* **1999**, 1814.
- ¹²¹ H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582.
- ¹²² (a) C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695; (b) A.-M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.
- ¹²³ I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957.
- ¹²⁴ C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482.

-
- ¹²⁵ H. Kono, K. Ito, Y. Nagai, *Chem. Lett.* **1975**, 1095.
- ¹²⁶ D. Manning, H. Nöth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 878.
- ¹²⁷ K. Burgess, W. A. van der Donk, S. A. Wescott, T. B. Marder, R. T. Baker, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350.
- ¹²⁸ A. Pelter, K. Smith, in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. III, Pergamon Press, London, **1979**.
- ¹²⁹ K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5179.
- ¹³⁰ M. Sato, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 231.
- ¹³¹ T. Hayashi, M. Matsumoto, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601.
- ¹³² T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426.
- ¹³³ T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

Lebenslauf

Name	Tobias Minuth
E-mail	Tobias.Minuth@oci.uni-hannover.de
Geburtsdatum/ort	16. Oktober 1976 in Hannover
Nationalität	Deutsch
Sprachen	Deutsch Englisch: fließend
Ausbildung	
Jan. 2007 – Juni 2009	Dissertation an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Professor Dr. M. M. K. Boysen Thema: "Entwicklung und Evaluierung 3-O-modifizierter Derivate von Kohlenhydrat-Bis(oxazolinen)"
Feb. 2006 – Aug. 2006	Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Professor Dr. M. M. K. Boysen Thema: "Entwicklung siliciumchiraler Reagenzien auf Basis von Kohlenhydraten"
Okt. 1997 – Jan. 2006	Chemiestudium an der Leibniz Universität Hannover
Sept. 1996 – Juni 1997	Wehrdienst
Juni 1996	Abitur, Integrierte Gesamtschule Garbsen
Sept. 1983 – Juni 1996	Schulausbildung

Publikationsliste

A) Zeitschriften

- T. Minuth, M. M. K. Boysen, "Novel, Efficient Alkene-Phosphinite Hybrid Ligand Based on D-Glucose", *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4212.
- T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, "Sweets for catalysis - facile optimisation of carbohydrate-based bis(oxazoline) ligands", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 997.
- T. Minuth, M. M. K. Boysen, "A General and Efficient Route to 3-O-Modified Carbohydrate Bis(oxazoline) Ligands", *Synlett* **2008**, *10*, 1483.

B) Posterbeiträge

- “*Sweets for Catalysis – Carbohydrate-Based Ligands in Asymmetric Synthesis*”, YoungChem2009 International Congress of Young Chemists, **2009**, Warschau.
- “*gluco-enoPhos – A Novel Carbohydrate-Based Alkene-Phosphinite-Ligand*”, 18. Nachwuchswissenschaftler-Symposium Bioorganische Chemie, **2009**, Hannover.
- “*Novel alkene-phosphinite-ligands and their application in enantioselective catalysis*”, 15th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb), **2009**, Wien.
- “*Structural modifications of carbohydrate bis(oxazoline) ligands*”, XXIV International Carbohydrate Symposium, **2008**, Oslo.
- “*Structural modifications of carbohydrate bis(oxazoline) ligands*”, Third German–Hungarian Workshop, **2008**, Paderborn.
- “*Structural modifications of carbohydrate bis(oxazoline) ligands*”, 7. Vortragsveranstaltung LifeSciences und Wirkstoffe, **2008**, Hannover.
- “*Towards structural modifications of carbohydrate bis(oxazoline) ligands*”, 14th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb), **2007**, Lübeck.

C) Vorträge

- “*Sweet Catalysis – Kohlenhydratliganden und ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese*”, 17. Nachwuchswissenschaftler Symposium Bioorganische Chemie, **2008**, Konstanz.