

***de novo* C-Glycosidsynthesen:
von [4+3]-Cycloaddukten zu β -C-Glycosiden und
Studien zum Aufbau von Aminoglycosidderivaten**

Vom Fachbereich Chemie
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -**

genehmigte Dissertation

von

**Diplom-Chemiker Henning Reuter
geboren am 13.12.1969
in Hannover**

2000

Referent: Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc

Korreferent: Prof. Dr. H. Meyer

Tag der Promotion: 24. Mai 2000

Zusammenfassung

Henning Reuter

***de novo* C-Glycosidsynthesen: von [4+3]-Cycloaddukten zu β -C-Glycosiden und Studien zum Aufbau von Aminoglycosidderivaten**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der *de novo* Synthese von β -C-Glycosiden ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on. In Zusammenarbeit mit M. MENTZEL entstand so ein flexibler Zugang zu allen diastereomeren 1,5-*cis*-C-Glycosiden der Aldohecopyranosen ausgehend von zwei bicyclischen Vorläufermolekülen. Durch den Einbau einer Hydroxymethylengruppe als anomeren glycosidischen Rest nehmen die synthetisierten Glycoside eine stereochemische Sonderrolle ein. Sie stellen gleichzeitig C-Glycoside der *D*-Reihe als auch der *L*-Reihe dar (*hybride C-Glycoside*).

Ausgehend vom *meso*-8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on wurde am Anfang der Sequenz durch Generierung eines TES-Enolethers mittels einer chiralen Lithiumamidbase desymmetrisiert (83 % ee), um so den Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen zu ermöglichen. Durch eine optimierte diastereoselektive Oxidation des Enolethers mit *m*-CPBA gelang schließlich der Aufbau eines axial konfigurierten α -hydroxylierten Vorläufers. Durch eine analoge α' -Hydroxylierung konnte eine Schlüsselverbindung synthetisiert werden, die alle Sauerstoffsubstituenten der natürlichen Kohlenhydrate trägt. Durch chelatkontrollierte Reduktion der Carbonylfunktion mit NaBH₄ und MgBr₂ ließ sich der äquatoriale C3-Alkohol erhalten. Das axiale Epimer lieferte eine *Saksena-Evans* Reduktion mit NaBH(OAc)₃. Die vorliegenden 2,4-bisaxialsubstituierten bicyclischen Systeme führen nach einer symmetrischen Spaltung der Vinylbrücke mittels Ozonolyse/NaBH₄ aufgrund eines Konformationswechsels zu den 2,4-bisäquatorialen Kohlenhydratanaloga der Glucose (9 Stufen, 35 %) und Allose (10 Stufen, 16 %). Durch eine Benzylidenacetalschätzung auf der letzten Stufe gelang abschließend die komplette Differenzierung aller Alkoholfunktionen.

Durch Inversion der C4 Hydroxyfunktion des C-Glucosidvorläufers und weitere zu den Glucosid- und Allosid-Systemen analoge Umsetzungen gelang schließlich ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on auch der Aufbau des vollständig differenziert geschützten β -C-Gulosids (13 Stufen, 5 %).

Ferner wurde eine Methode erarbeitet, um einen 2,4-*anti*-konfigurierten Vorläufer, der aus 2 α -(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on zugänglich ist, durch eine ultraschallunterstützte basische Epimerisierung erstmals in den 2,4-bisäquatorialen Vorläufer des Talosids und Idosids zu überführen (78 %). Erste Studien zur diastereoselektiven Reduktion dieser Verbindung wurden unternommen.

Zum Abschluß wurde gezeigt, daß die Methode zur Darstellung der β -C-Glycoside auch auf andere Heteroatome übertragbar ist. Erste Untersuchungen zur Darstellung eines α -aminierten Bicycloketons zeigten, daß der Zugang über eine Aminierung des Enolethers analog den sauerstoffsubstituierten Systemen und die weitere analoge Umsetzung zu 2-Amino-2-deoxyglycosiden möglich ist.

Abstract

Henning Reuter

de novo syntheses of C-glycosides:

from [4+3]-cycloadducts to β -C-glycosides and towards the synthesis of aminoglycoside derivatives

This work looks at the *de novo* syntheses of β -C-glycosides from 8-oxabicyclo [3.2.1] oct-6-en-3-one. A flexible approach to the diastereomeric 1,5-*cis*-C-glycosides of aldohexopyranose, from two bicyclic precursors, was developed in a collaboration with M. MENTZEL. The presence of the two anomeric hydroxymethylene groups in these C-glycosides (hybride C-glycosides) means that they may be said to belong to both the *L*- and *D*-series and hence have a special stereoselective significance.

The initial step of the syntheses was the desymmetrisation of meso-8-oxabicyclo [3.2.1] oct-6-en-3-one, which was accomplished by employing a chiral lithiumamide base to give the TES-enolether (83 % e.e.), thus providing access to the enantiomerically pure compound. An optimised diastereoselective oxidation of the enolether with *m*-CPBA gave the axially configured α -hydroxyl precursor. An analogous α' -hydroxylation provided the compound which possesses all the oxygen substituents of the naturally occurring carbohydrate. Chelation controlled reduction of the carbonyl function with NaBH₄ and MgBr₂ afforded the equatorial C3 alcohol. The axial epimer was synthesised by a *Saksena-Evans* reduction using NaBH(OAc)₃. The 2,4-bisaxial bicyclic system underwent reductive (NaBH₄) ozonolytic cleavage of the vinylic bridge, yielding, due to conformational change, the 2,4-bisequatorial analogues of glucose (9 steps, 35 %) and of allose (10 steps, 16 %). A final benzylideneacetal protection step was employed to give complete differentiation of all the alcohol functions.

Inversion of the C4 hydroxy function of the C-glycoside precursor, followed by analogous transformation which led to the glucoside and alloside, enabled the corresponding, completely differentiated, protected β -C-guloside to be produced from 8-oxabicyclo [3.2.1] oct-6-en-3-one in 13 steps an 5 % yield.

Furthermore, a method was developed whereby a 2,4-*anti*-configured precursor, obtained from 2 α -(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-6-en-3-one, was epimerised under basic condition with ultrasound to give the corresponding 2,4-bisequatorial system (78 %), thus providing access to both the taloside and the idoside series. Preliminary studies on the diastereoselective reduction of this compound were also undertaken.

Finally, it was shown that this method of producing β -C-glycosides may applied to species containing other heteroatoms. Initial investigations of the synthesis of an α -aminobicyclopentone show that the 2-amino-2-desoxy-glycosides may be obtained through amination of an enolether using the same methodology as for oxygen substituted systems, followed by further transformations analogous to those used in the synthesis of the C-glycosides.

Schlagworte:

C-Glycoside, Amino-C-Glycoside, [4+3]-Cycloaddition

Key Words:

C-glycosides, amino-C-glycosides, [4+3]-cycloaddition

Hiermit versichere ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe.

Hannover, im April 2000

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 1996 bis Januar 2000 am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc angefertigt.

Für die Themenstellung und die freundliche Unterstützung während dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc herzlich bedanken. Ein besonderer Dank gilt für die gewährte Freiheit bei der Projektgestaltung und die Förderung während der letzten Jahre.

Herrn Professor Dr. H. Meyer danke ich für die stete Diskussionsbereitschaft und die Übernahme des Korreferats.

Dank gilt auch allen Laborkolleginnen und Laborkollegen des Arbeitskreises für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die gute Zusammenarbeit. Besonders die Zeit nach dem Labor trug oftmals zur zusätzlichen Motivation bei und bot einen schönen Ausgleich zum Laboralltag.

Den Mitgliedern der Zuckergruppe, Matthias Mentzel, Ralf Dunkel und Christian Stark, danke ich für die vielen anregenden Diskussionen und das gute Teamwork. Ein besonderer Dank gilt Matthias Mentzel, mit dessen Einsatz in der Endphase innerhalb des Zuckerprojekts diese Arbeit erst möglich geworden ist.

Meinen Laborkollegen Lars Wittenberg, Maria Vidal, Ulrike Eggert und Olaf Schrake danke ich für das gute Laborklima und die Hilfsbereitschaft in allen Belangen. Hervorgehoben sei Olaf Schrake, dessen unkonventionelles Ordnungsbewußtsein die zweijährige Zusammenarbeit zu einem unvergeßlichen Erlebnis werden ließ.

Bei Ingo Hartung und Lars Ole Haustedt möchte ich mich für die Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Für experimentelle Arbeiten im Rahmen ihrer Praktika gilt mein Dank Mark Schrammhauser, David Holzberg, Michael Fritsche, Ina Schaffmeister, Olaf Schäfer und Wolfram Langer. Pablo Ivars danke ich für experimentelle Arbeiten zu den Aminoglycosiden im Rahmen eines ERASMUS-Austauschprogramms.

Frau E. Mettig und Frau G. Haß sei an dieser Stelle für ihre freundliche Unterstützung in allen organisatorischen Belangen gedankt.

Der Spektroskopieabteilung danke ich für ihr Engagement beim Anfertigen der Spektren. Besonderer Dank gilt Dagmar Körtje, Monika Rettstatt und Dr. E. Hofer für ihren unermüdlichen Einsatz beim Anfertigen von NMR-Sondermessungen und ihre Diskussionsbereitschaft bei spektroskopischen Problemen.

Herrn Dr. R. Wartchow vom Institut für Anorganische Chemie der Universität Hannover danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

Für die finanzielle Unterstützung in Form der Graduiertenförderung (Gradfög) danke ich dem Land Niedersachsen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren moralische und materielle Unterstützung während all der vergangenen Jahre diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Vorbemerkungen.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Kohlenhydrate.....	1
1.2 C-Glycoside.....	2
1.2.1 Definition und Vorkommen.....	2
1.2.2 C-Glycoside als Pharmakophor.....	3
1.2.3 Darstellung von C-Glycosiden.....	6
1.2.3.1 Glycosidierung durch elektrophile Substitution.....	7
1.2.3.2 Glycosidierung durch nukleophile Substitution.....	9
1.2.3.3 Glycosidierung über anomere Radikale.....	11
1.2.4 <i>de novo</i> Kohlenhydratsynthesen.....	12
1.2.4.1 Hexosen nach Sharpless.....	12
1.2.4.2 Hexosen nach Ogasawara.....	15
1.3 [3.2.1] Oxabicyclen in der organischen Synthese.....	17
2 Aufgabenstellung.....	22
3 Retrosynthese und Synthesestrategie.....	23
3.1 Synthesestrategie und konzeptbedingte Betrachtungen.....	23
3.2 Retrosynthese.....	26
3.3 Nomenklatur von C-Glycosiden.....	27
3.4 Vorbemerkungen.....	29
4 Synthesen des C-Glucosids und C-Allosids.....	30
4.1 Synthesen zu Vorläufern des β -C-Glucosids und β -C-Allosids.....	30
4.1.1 Allgemeines.....	30
4.1.2 Synthese des meso-Stammbicyclus.....	30
4.1.3 Desymmetrisierung und α -Hydroxylierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	31
4.1.4 α' -Hydroxylierung von 2 β -Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on.....	35
4.1.5 Zwischenfazit.....	38
4.2 Diastereoselektive Reduktionen der Carbonylfunktion.....	38
4.2.1 Allgemeines.....	38
4.2.2 Diastereoselektive Reduktion zum β -C-Glucosid.....	40
4.2.3 Diastereoselektive Reduktion zum β -C-Allosid.....	43
4.2.4 Zwischenfazit.....	44
4.3 Umsetzung der Vorläufer zu den β -C-Glycosiden.....	45

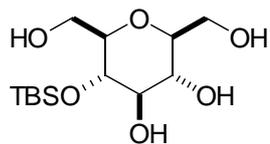
4.3.1 Allgemeines.....	45
4.3.2 β -C-Glucosid.....	45
4.3.3 β -C-Allosid.....	47
4.3.4 Zwischenfazit.....	51
5 Synthese des C-Gulosids.....	53
5.1 Allgemeines.....	53
5.2 Darstellung eines β -C-Gulosid-Vorläufers durch Inversion an C-4 via Oxidations/Reduktions-Strategie.....	54
5.3 Darstellung des β -C-Gulosids durch Inversion an C4.....	57
5.4 Zwischenfazit.....	60
6 Darstellung von C-Talosit- und C-Idosidvorläufern.....	62
6.1 Allgemeines.....	62
6.2 Inversion unter Ultraschallbedingungen.....	64
6.3 Epimerisierung unter Ultraschallbedingungen.....	66
6.4 Diastereoselektive Reduktionen am 2,4-bisäquatorialen Hydroxyketon.....	69
6.5 Zwischenfazit.....	70
7 Gesamtübersicht zur C-Glycosidsynthese.....	72
8 Studien zur Synthese von stickstoffsubstituierten [3.2.1]Oxabicyclen.....	74
8.1 Allgemeines.....	74
8.2 Synthese von Aminoglycosidvorläufern ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6- en-3-on.....	76
8.3 Darstellung von 2-Amino-2,4-dideoxy-C-Glycosiden.....	78
8.4 Zwischenfazit.....	81
9 Zusammenfassung und Ausblick.....	82
9.1 Zusammenfassung.....	82
9.2 Ausblick.....	85
10 Experimenteller Teil.....	88
10.1 Allgemeines.....	88
10.2 Experimentelle Arbeiten.....	90
10.2.1 Versuche zu Kapitel 4.....	90
10.2.2 Versuche zu Kapitel 5.....	113
10.2.3 Versuche zu Kapitel 6.....	122
10.2.4 Versuche zu Kapitel 8.....	131
10.3 Röntgenstrukturdaten.....	139

Abkürzungsverzeichnis

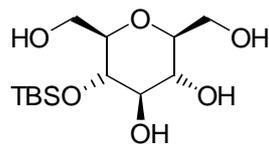
abs.	absolut	Me	Methyl-
Ac	Acetyl-	MeOH	Methanol
AIBN	α,α' -Azo- <i>iso</i> -butyronitril	mg	Milligramm
Ar	Aryl-	min	Minute(n)
ax	axial	mmol	Millimol
Bn	Benzyl-	ml	Milliliter
Bu	Butyl-	μl	Mikroliter
Bz	Benzoyl-	MS	Massenspektroskopie
cm	Zentimeter	MsO	Mesylat
d	Tag(e)	NIS	N-Iodsuccinimid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	NMR	Kernresonanzspektroskopie
dest.	destilliert	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DC	Dünnschichtchromatographie	Ph	Phenyl-
DCM	Dichlormethan	Piv	Pivaloyl-
DIBAH	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	ppm	parts per million
dm	Dezimeter	PPTS	Pyridinium <i>p</i> -Toluolsulfonat
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	Py	Pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid	Pr	Propyl-
DMSO	Dimethylsulfoxid	RT	Raumtemperatur
ee	Enantiomerenüberschuß	SET	single electron transfer
eq	äquatorial	Sdp.	Siedepunkt
Et	Ethyl-	Smp.	Schmelzpunkt
EtOH	Ethanol	TBAF	Tertabutylammoniumfluorid
FAB	Fast Atom Bombardment	TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
g	Gramm	TES	Triethylsilyl-
ges.	gesättigt	TFA	Trifluoressigsäure
h	Stunde(n)	TfO	Triflat
HR-MS	High Resolution Mass Spectroscopy	THF	Tetrahydrofuran
Hz	Hertz	THP	Tetrahydropyran
Im	Imidazol	TMS	Tetramethylsilan
IR	Infrarotspektroskopie	TMS-	Trimethylsilyl-
KHMDS	Kaliumbis(trimethylsilyl)amid	Tos	Tosylat-
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid	Trisyl-	2,4,6-Tri- <i>iso</i> -propylphenyl-
M	molar	Ts	Tosylat-
<i>m</i>-CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure	Zers.	Zersetzungstemperatur

Vorbemerkungen

Die stereochemische Notation in den Abbildungen und Schemata der vorliegenden Arbeit folgt der Konvention von Maehr (Maehr, H. J. *Chem. Ed.* **1985**, 62, 114). Verstärkte oder unterbrochene Linien werden zur Kennzeichnung racemischer Verbindungen verwendet. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch entsprechende Keile unter Angabe der absoluten Stereochemie gekennzeichnet.



(*rac*)-**120**



(+)-**120**

Weiterhin werden racemische Verbindungen mit einfachen Zahlen (z. B. **103**) numeriert, die in nichteindeutigen Einzelfällen mit dem *Präfix rac-* versehen werden. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch die Kombination von gemessenem Drehsinn und Numerierung (z. B. (+)-**104**) kenntlich gemacht.

1 Einleitung

1.1 Kohlenhydrate

Kohlenhydrate spielen in der Natur eine außergewöhnlich wichtige Rolle.¹ Bis vor einigen Jahren wurde die Funktion der Kohlenhydrate vor allem als Gerüstsystem und als chemisches Energiespeichersystem angesehen.²

Unter den vier Naturstoffklassen, die im wesentlichen alle Organismen aufbauen, sind die Kohlenhydrate neben den Proteinen, Lipiden und Nucleinsäuren die quantitativ dominierenden. Allen Kohlenhydraten gemeinsam ist eine Häufung von funktionellen Gruppen im Verhältnis zu ihrer Molekülgröße, wobei die Hydroxygruppen überwiegen. Eine Folge dieser Polyfunktionalität ist die große Anzahl von Stereo- und Konstitutionsisomeren schon bei relativ kleinen Molekülen. Durch jede Verlängerung des Kohlenstoffgerüsts um ein C-Atom verdoppelt sich ihre Anzahl. Die Natur hat sich aber diesbezüglich auf bis heute etwa 250 bekannte Monosaccharide beschränkt.

Der größte Teil aller in der Natur vorkommenden Kohlenhydrate gehören nicht zu den Monosacchariden, sondern kommen in Form von Oligo- oder Polysacchariden vor. Gemeinsam ist allen Lebewesen die fast ausschließliche Verwendung von Hexosen und Pentosen. Interessanterweise kommen aus der hohen Anzahl möglicher Diastereomere nur einige wenige vor. Es handelt sich dabei im allgemeinen um konformativ relativ stabile Verbindungen. So treten nur Pyranosen auf, die höchstens eine axiale, destabilisierende Hydroxygruppe tragen. Von den acht diastereomeren Aldohexosen kommen nur *D*-Glucose, *D*-Mannose und die Galactose sowohl in der *D*- als auch in der *L*-Form natürlich vor.

In den fünfziger Jahren entdeckte man die Substanzklasse der Glycokonjugate. Dies ist eine Oberklasse von Kohlenhydraten, in denen diese an Peptide, Proteine, Lipide oder Phospholipide geknüpft sind. Entsprechend werden diese Konjugate dann als Glycolipide, Glycophospholipide, Glycoproteine (auch Proteoglycane) oder Glycopeptide bezeichnet. Diese kovalent verknüpften Glycokonjugate kommen ubiquitär unter anderem als Membranbestandteil vor.³ Es konnte gezeigt werden, daß vor allem die Kohlenhydratbestandteile der Glycokonjugate biologische Information enthalten.⁴ Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang die Glycocalix. Dies ist eine Schicht aus Glycokonjugaten an der Oberfläche aller Zellen.⁵ Diese Zelloberflächen-Kohlenhydrate dienen der Zellerkennung und dem Transport und der Speicherung biologischer Informationen.⁶

1 Varki, A. *Glycobiologie* **1993**, 45, 21; Sears, P.; Wong, C.-H. *Cell. Mol. Life. Sci.* **1998**, 54, 223.

2 Bertozzi, C.; Bednarski, M. In *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Khan, ed. S. H.; O'Neill, R. A., Harwood Amsterdam **1996**, 319.

3 Montreuil, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, 37, 157; Schmidt, R. R. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213.

4 Hakamori, S.-I. *Annu. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 733; Galin, J. J., ed., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlation*, Raven Press, NY.

5 Hakamori, S.-I. *Sci. Am.* **1986**, 254(5), 32.

6 Kobata, A. in *Biology of Carbohydrates* ed. Ginsberg, V. Wiley, New York, **1984**; Fortsetzung auf Seite 2

Aufgrund ihres verbreiteten Vorkommens in Lebewesen bilden Kohlenhydratstrukturen heute oftmals Leitstrukturen für pharmakologisch interessante Wirkstoffe. Die Erkennung von Kohlenhydraten spielt in der Erkennung einer Reihe von Krankheiten eine Rolle. Die Anbindung von Pathogenen oder biologischer Toxine an die Wirtszelle wird oft durch Kohlenhydrate vermittelt. Zum Beispiel bindet *helicobacter pylori*, ein Pathogen, das mit Gastritis und Magengeschwüren in Verbindung gebracht wird und vermutlich an Magenkrebs beteiligt ist, an eine große Vielzahl von Sacchariden an der Oberfläche der Wirtszelle.^{7,8} Eine solche Kolonialisierung von Gewebe ist weit verbreitet. So sind auf Kohlenhydraten aufbauende Wirkstoffe in einer Vielzahl verschiedenster Indikationen von großem Interesse. Blutgerinnungshemmer, Entzündungshemmer, Antibiotika, die Krebstherapie, die Diabetestherapie und anti-virale Medikamente und Immunstimulanzien seien an dieser Stelle nur beispielhaft genannt. Der Vorteil von Kohlenhydraten in der Wirkstoffsuche ist ihre geringe Toxizität und Immunogenität. Nachteilig wirken sich ihre geringe Bioverfügbarkeit, rasche Metabolisierung und hohe Ausscheidungsrate aus.

1.2 C-Glycoside

1.2.1 Definition und Vorkommen

C-Glycoside sind Kohlenhydrate, bei denen der Sauerstoff der *exo*-glycosidischen Bindung eines beliebigen O-Glycosids durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist. Weitere exocyclische Substituenten, die an einem oder zwei Ether-Kohlenstoffatomen gebunden sind, müssen Kohlenstoff oder Wasserstoff sein. Mindestens ein Kohlenstoff- und Sauerstoffatom muß am Ring vorhanden sein. Sie sind folglich im Gegensatz zu den O-Glycosiden extrem hydrolysestabil.

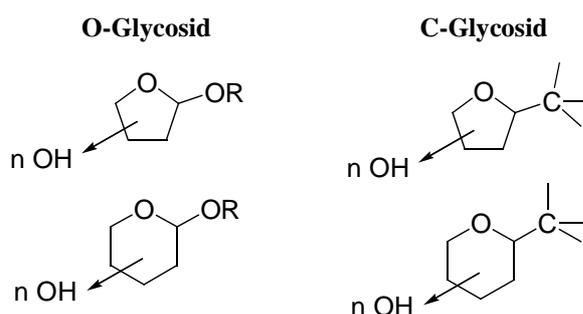


Abbildung 1.1

Fortsetzung von Seite 1 *Glycoproteins*, ed. Gottschalk, A. Elsevier, Amsterdam, **1972**; Sharon, N.; Lis, H. *Eur. J. Biochem.* **1991**, *1*, 218; *Chem. Eng. News* **1981**, *59(13)*, 21; Karlsson, K.-A. *Trends Pharmcol. Sci.* **1991**, *12*, 265; *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, *58*, 309; Rademacher, T. W.; Parekh, R. B.; Dwek, R. A. *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 785; *Carbohydrate Protein Interaction*, ed. Goldstein, E. J. *ACS Symp. Ser.* **1979** Vol. 88; Feizi, T. *Nature (London)* **1985**, *314*, 53.

7 Boren, T.; Falk, P.; Roth, K. A.; Larson, G.; Normark, S. *Science* **1993**, *262*, 1892; Simon, P. M.; Goode, P. L.; Mobasseri, A.; Zopf, D. *Infect. Immun.* **1997**, *65*, 750.

8 Lingwood, C. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 695.

C-Glycoside wurden nicht etwa vom Synthesechemiker als nichtnatürliche Kohlenhydratmimetika erfunden, sondern wurden aus der Natur isoliert. So gibt es eine Vielzahl von Naturstoffen, wie z. B. Aloin A **1** und B **2**, die C-glycosidische Strukturelemente beinhalten. Auch die Klasse der natürlich vorkommenden C-Nucleoside, wie z. B. Formycin **3**⁹ macht die Bedeutung von C-Glycosiden in der Natur deutlich.

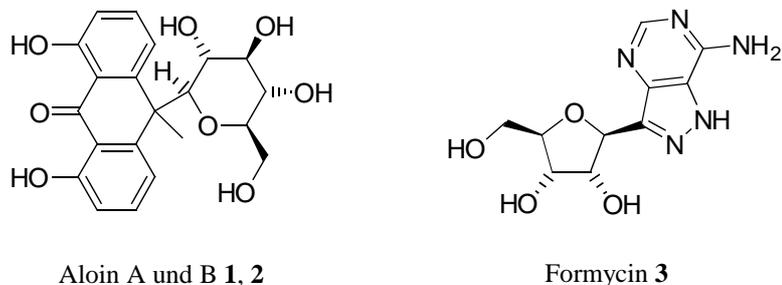


Abbildung 1.2

Auch weitaus komplizierter aufgebaute Naturstoffe tragen hochgradig sauerstoffsubstituierte Tetrahydropyraneinheiten, die auch als C-glycosidische Struktureinheiten betrachtet werden können. Mit zu den prominentesten Vertretern zählen Brevetoxin B¹⁰ und Palytoxin.¹¹

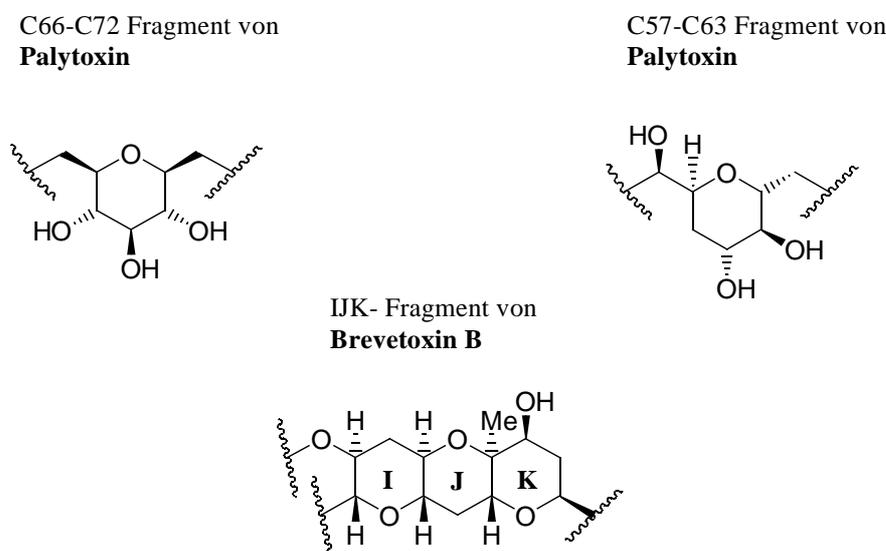


Abbildung 1.3

-
- 9 Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1984**, *44*, 243; Humber, D. C.; Mulholland, K. R.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 283.
- 10 Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Van Engen, D.; Clardy, J.; Golik, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *103*, 6773; Lee, M. S.; Repeta, D. J.; Nakanishi, K.; Zagorski, M. G. *Ibid.* **1986**, *108*, 7855.
- 11 Reviews über Palytoxin: Moore, R. E. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 81; Hirata, Y.; Uemura, D.; Ohizumi, Y. *Handbook of Natural Toxins*, Tu, A. T., ed, Marcel Dekker,; New York, **1988**, Vol. 3, 241.

1.2.2 C-Glycoside als Pharmakophor

Wenn C-Glycoside als Zuckermimetika eingesetzt werden sollen, stellt sich die Frage, ob die Konformation der C-Glycoside der der O-Glycoside ähnlich genug ist. In der Literatur finden sich hierzu in den letzten Jahren eine Vielzahl von Untersuchungen.¹² Die durch den *exo*-anomeren Effekt und sterische Faktoren eingenommene Vorzugskonformation in O-Glycosiden ist die *gauche*-Konformation. Es konnte gezeigt werden, daß sterische Effekte auch bei C-Glycoside durchaus die Erhaltung der *gauche*-Konformation steuern und sie eine konformationelle Ähnlichkeit zu ihren Sauerstoffanaloga aufweisen. Vom diesem Standpunkt aus scheinen sich C-Glycoside durchaus als Kohlenhydratmimetika zu eignen.

Aufgrund ihrer Hydrolysestabilität eröffnet sich die Möglichkeit C-Glycoside als Inhibitoren für oligosaccharidverarbeitende Enzyme, wie Glycosidasen¹³ und Glycosyltransferasen¹⁴, zu verwenden. R. R. SCHMIDT stellte 1991 einen Satz von C-glycosidischen Inhibitoren vor, die β -Glycosidase (Cellobiase) kompetitiv inhibieren.¹⁵

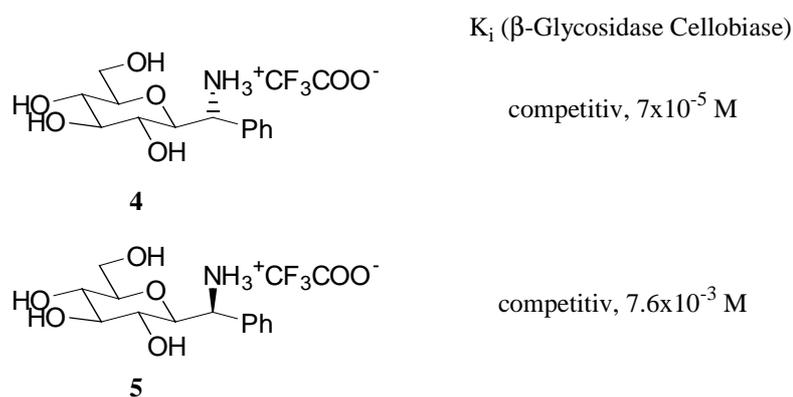
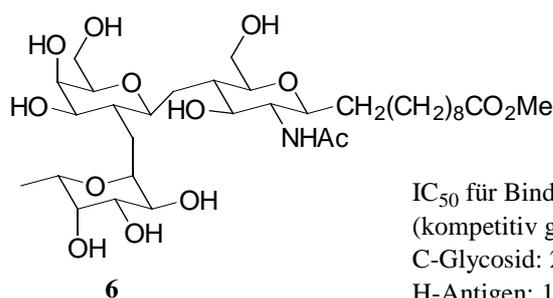


Abbildung 1.4

Verbindung **6** stellt ein C-verknüpftes Disaccharid dar, das an das Lectin UEA-1 aus *Ulex europaeus* bindet. Es bindet mit nur leicht verminderter Affinität im Vergleich zum normalen H-Antigen, ein saccharidisches Blutgruppen-Antigen, von dem man annimmt, daß es ein Rezeptor für einige Pathogene wie *H. Pylori* ist. Das C-Glycosidanalogen dieses Blutgruppen-Antigens ist jedoch gegenüber der Hydrolyse stabil.¹⁶

- 12 Duada, C. A.; Stevens, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8487; Wei, A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 88; Espinosa, J.-F.; Canada, J.; Asensio, J. L.; Martin-Pastor, M.; Dietrich, H.; Martin-Lomas, M., Schmidt, R. R.; Jimenez-Barbero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10862; Ravishankar, R.; Surolia, A.; Vijayan, M.; Lim, S.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11297.
- 13 Übersichtsartikel: Vasella, A.; Ermert, P.; Hoos, R.; Naughton, A. B.; Rupitz, K.; Thiel, W.; Weber, M.; Weber, W.; Withers, S. G. in *Complex Carbohydrates in Drug Research*, Vol. 36, Munksgaard, Copenhagen, **1994**, 134; Tatsuta, K. in *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 283; Legler, G. in *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 463; Heightmann, T. D.; Vasella, A. *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 750.
- 14 Wang, R.; Steensma, D. H.; Takaoka, Y.; Yun, J. W.; Kajimoto, T.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 661.
- 15 Schmidt, R. R.; Dietrich, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1328.
- 16 Wei, A.; Boy, K. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9432.



IC₅₀ für Bindung von *Ulex europaeus*-Lectin
(kompetitiv gegenüber H-Antigen)
C-Glycosid: 2.65 μM
H-Antigen: 1.94 μM

Abbildung 1.5

Glycosidasen spielen sowohl in der Glycopeptidsynthese, als auch in der Zelloberflächen Oligosaccharid-Synthese und somit in der Zellerkennung eine große Rolle. Glycosidaseinhibitoren haben Potential im Einsatz gegen virale Infektionen¹⁷, Krebs¹⁸, Diabetes und andere Stoffwechselkrankheiten.¹⁹

1997 veröffentlichte C. A. LIPINSKI eine empirische Regel, die die Resorption eines Pharmakons beschreibt. Sie stützt sich auf der systematischen und computergestützten Auswertung von 2250 Verbindungen, die die klinische Phase II erreicht haben.²⁰ Laut Lipinski werden solche Pharmaka schlecht resorbiert, bei denen

- mehr als fünf Wasserstoffdonoren vorhanden sind,
- die Summe der Wasserstoffbrückenakzeptoren (N, O) größer als 10 ist,
- ein Molekulargewicht von über 500 g/mol vorliegt oder
- der logP (Verteilungskoeffizient zwischen *n*-Octanol und Wasser) größer als 5 ist.

Die meisten komplexeren Kohlenhydrate erfüllen aufgrund ihres hohen Sauerstoffanteils und ihrer hohen Molekülmasse die Regeln zur guten Resorption nicht. Es ist daher von großem Interesse vereinfachte Zuckermimetika zu synthetisieren, die alle wichtigen pharmakophoren Gruppen tragen und deren Konformation der aktiven Konformation der ursprünglichen Struktur möglichst nahe kommt, sonst aber aus möglichst einfachen Kohlenstoffgerüsten bestehen.²¹ Gleichzeitig kann dadurch eventuell die Bindungsaffinität durch Verbesserung hydrophober Wechselwirkungen an einen entsprechenden Rezeptor drastisch erhöht werden.

17 Sunkara, P. S.; Bowlin, T. L.; Liu, P. S. Sjoerdsma, A. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1987**, *148*, 206.

18 Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215; Spearman, M. A.; Jamieson, J. C.; Wright, J. A. *Exp. Cell Res.* **1987**, *168*, 116.

19 Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744; Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K. *Med. Chem.* **1986**, *29*, 1038; Anzeveno, P. B.; Cremer, L. J.; Danile, J. K.; King, C.-H. R.; Liu, P. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539.

20 Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3.

21 Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446.

Ein weiteres großes Problem der Kohlenhydrate als Pharmakon ist die rasche Metabolisierung. Im Organismus ist die glycosidische Bindung meistens das Ziel von Umwandlungen an Kohlenhydraten. An C-Glycosiden ist der anomere Sauerstoff durch ein Kohlenstoffatom ersetzt und verhindert so Abbaureaktionen der glycosidischen Bindung.

Es ist also von großem pharmazeutischem Interesse, Methoden zur vereinfachten Synthese von Zuckermimetika zu entwickeln, die eventuell in Form von C-Glycosiden der Forderung einer höheren Hydrolysestabilität gerecht werden. Die C-Glycoside nehmen mittlerweile ein großes Forschungsgebiet innerhalb der Kohlenhydratchemie ein.

1.2.3 Darstellung von C-Glycosiden

Die meisten Synthesen von C-Glycosiden gehen von Monosacchariden aus, die durch geeignete Methoden zu C-Glycosiden umgesetzt werden. Dabei gibt es mehrere Methoden, um diese grundsätzlich aufzubauen:

1. Generierung elektrophiler Spezies am anomeren Zentrum

Durch Lewisäuren wie $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, SnCl_4 oder TiCl_4 können Carbokationen generiert und durch Nukleophile abgefangen werden. Anomere Lactone können durch metallorganische Reagenzien angegriffen und die gebildeten Lactole zu den C-Glycosiden reduziert werden.

2. Generierung nukleophiler Spezies am anomeren Zentrum

Durch Lithiierung oder Deprotonierung von anomer akzeptorsubstituierten Glycosiden können anionische Spezies generiert werden, die mit Elektrophilen zu C-Glycosiden reagieren können.

3. Übergangsmetall-katalysierte Glycosidierung

Die Übergangsmetall-vermittelten Reaktionen können aus 1,2- oder 2,3-Anhydrozuckern über π -Allylkomplexe C-Glycoside generieren. Ferner besteht die Möglichkeit, Glycane mit Aromaten unter Verwendung von *cross-coupling* Reaktionen zu C-Glycosiden umzusetzen.

4. Generierung anomerer Radikale

Die Kopplung anomerer Radikale mit Radikalakzeptoren führt hauptsächlich zu α -Anomeren. Allerdings gestattet die Kombination von speziellen Reaktionsbedingungen und der Einsatz entsprechender Aktivierungsgruppen auch den Zugang zu β -Anomeren.

Es besteht ferner die Möglichkeit, C-Glycoside durch Ringschlußreaktionen aus offenkettig synthetisierten Vorläufermolekülen oder durch Umlagerungen darzustellen.

Im Anschluß sind exemplarisch einige Methoden zur C-Glycosidsynthese aus Zuckervorläufern aufgezeigt. Für einen umfassenderen Überblick über die Darstellung und der damit verbundenen stereochemischen Problematik von C-Glycosiden sei an dieser Stelle auf die einschlägige Literatur verwiesen.⁴

1.2.3.1 Glycosidierung durch elektrophile Substitution

Die am weitesten verbreitete Methode zur C-Glycosidierung geht analog vieler O-Glycosidierungen von elektrophilen Spezies aus, die aus einem Monosaccharid generiert, und anschließend durch ein Nukleophil abgefangen werden. Die elektrophile Spezies kann dabei in Form von Lactonen, Carbenen, Enonen oder Oxoniumionen vorliegen.

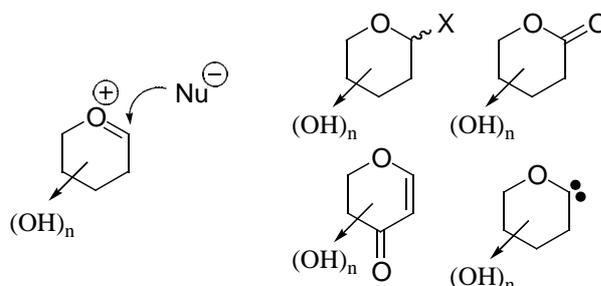
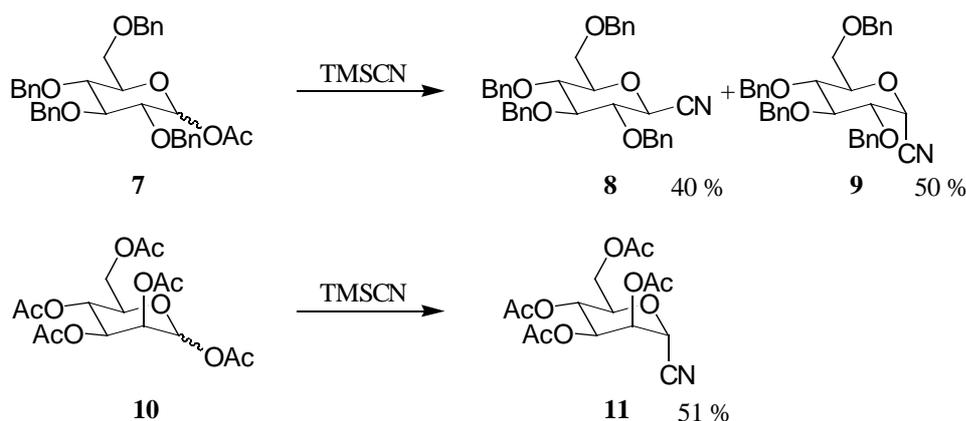


Abbildung 1.6

Aufgrund der nahen Verwandtschaft mit den O-Glycosidierungen ist es möglich viele Erkenntnisse direkt auf die C-Glycosidierung zu übertragen. So erweisen sich viele etablierte aktivierende Gruppen auch in der C-Glycosidsynthese als einsetzbar. Es ist jedoch zu beachten, daß in den C-Glycosidierungen der anomere Effekt nicht zum tragen kommt und sich der stereochemische Verlauf direkt nach den stereoelektronischen Verhältnissen im Substratmolekül richtet. Es hat sich auch gezeigt, daß Nachbargruppeneffekte in der C-Glycosidsynthese nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Konsequenz daraus ist, daß die axialsubstituierten α -C-Glycoside sehr viel leichter zugänglich sind als die äquatorialen β -C-Glycoside.

Ein weit verbreiteter Weg zu C-Glycosiden ist die Substitution einer Sauerstofffluchtgruppe durch Cyanid. Die erhaltenen Nitril-Derivate ermöglichen eine große Anzahl weiterer Transformationen. Im allgemeinen kommen dabei Acetate, Halogenide oder Imidate als Fluchtgruppe zum Einsatz. Als Lewisäure werden oft SnCl_4 , TMSOTf, TMSCN, Et_2AlCN oder HgCN genutzt. Am weitesten verbreitet ist die Umsetzung von 1-O-Acetoxyglycosiden mit TMSCN.²²

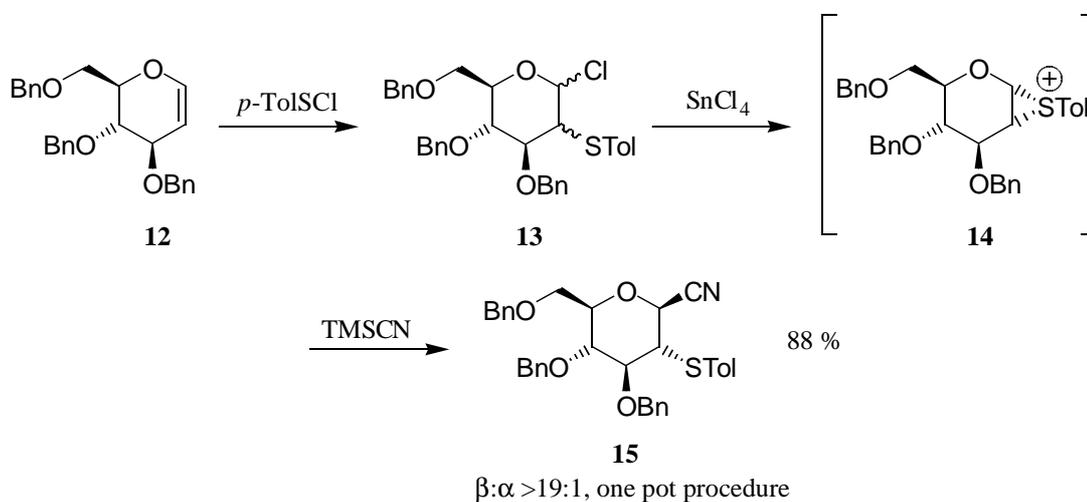
22 Lopez, M. T. G.; Heras, F. G. D.; Felix, A. S. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 273; Kini, G. D.; Petrie, C. R.; Hennen, W. J.; Dalley, N. K.; Wilson, B. E.; Robbins, R. K. *Carbohydr. Res.* **1987**, *159*, 81.



Schema 1.1

Im allgemeinen bilden sich die Anomeren im Verhältnis 1:1. Im Mannosefall bildet sich allerdings ausschließlich das α -Anomer. Die Umsetzungen mit anderen aktivierenden Gruppen wie Fluorid²³ oder Imidat²⁴ sind möglich, führen aber normalerweise auch zu einem Überschuß des α -Anomers.

Durch Umsetzung von Glycalen mit *p*-Toluolchorsulfid bilden sich Arensulfoniumspezies, die durch anschließende Umsetzung mit TMSCN in 88% Ausbeute zu einem 19:1 Gemisch zugunsten des β -Anomers führen.²⁵



Schema 1.2

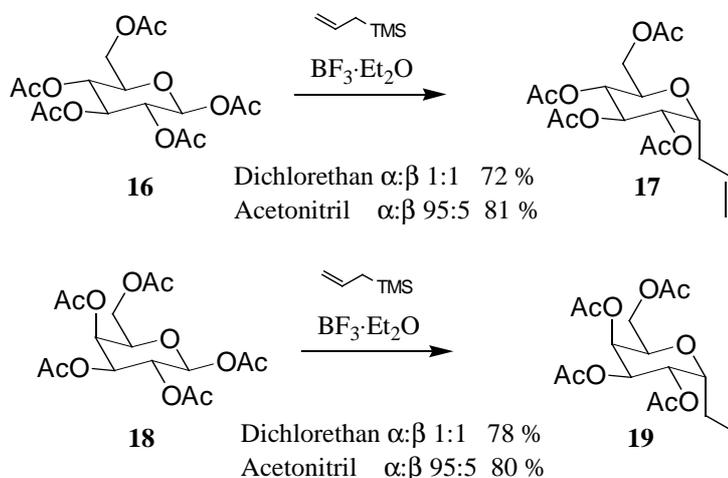
Eine weitere weit verbreitete C-Glycosidierung ist die Lewisäure-vermittelte Kupplung von Glycosiden mit Silanen. Schon 1985 beschrieben A. GIANNIS die Reaktion von Trimethylallylsilanen mit anomeren Acetaten unter BF₃·Et₂O-Katalyse. Er zeigte, daß das stark polare

23 Nicolaou, K. C.; Dolle, R. E.; Chucholowski, A.; Randall, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 1153.

24 Hoffmann, M. G.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2403.

25 Smolyadove, I. P.; Smit, W. A.; Zal'chenko, E. A.; Chizhov, O. S.; Shashakov, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3047.

Acetonitril in der Lage ist, durch Stabilisierung des intermediären Carbokations von der β -Seite her, die Selektivität in Richtung des α -Anomers zu verschieben.²⁶



Schema 1.3

Durch Generierung der zuvor besprochenen Arylsulfonium-Spezies aus Glycalen und anschließende Umsetzung mit Trimethylallylsilanen war es I. P. SMOLYADOVA auch hier möglich die Selektivität mit 19:1 zugunsten des β -Anomers zu verschieben.²⁵

1.2.3.2 Glycosidierung durch nukleophile Substitution

Ein bei den O-Glycosidierungen gänzlich unbekanntes Verfahren zur Glycosidbildung ist die Generierung eines Anions am anomeren Zentrum. Da sich bei einer solchen Vorgehensweise normalerweise eine β -Eliminierung nicht verhindern läßt,²⁷ gehen diese Reaktionen meistens von 2-Deoxyderivaten oder Glycalen als Substrate aus. Im allgemeinen arbeiten diese Methoden mit Metall-Wasserstoff-, Metall-Halogen- oder Metall-Metall-Austausch zur Erzeugung der anionischen Spezies. Aber auch Untersuchungen zur Anionengenerierung mit Hilfe elektronenziehender Gruppen sind literaturbekannt.²⁸

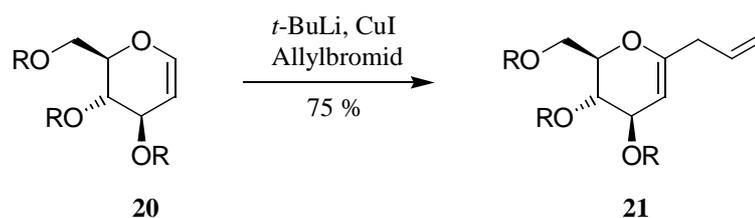
Eine einfache Lithiierung von Glycalen mit *t*-BuLi beschrieb P. SINAY bereits 1986. K. C. NICOLAOU setzte die so erhaltenen 1-Lithioglycale mit CuI zu den entsprechenden Cupraten um, die mit Allylbromid schließlich zu den C-Glycosiden führen.²⁹

26 Giannis, A.; Sandhoff, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479.

27 Ley, S. V.; Lygo, B.; Wonnacott, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 535; Lancelin, J.-M.; Morin-Allory, L.; Sinay, P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 355; Pedretti, V.; Veyrieres, Sinay, P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 77.

28 Achischer, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 789; Baumberger, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2210; Beau, J. M.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6193; Beau, J. M.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6189; Luhman, K.; Orbe, M.; Waglund, T.; Clesson, A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3777.

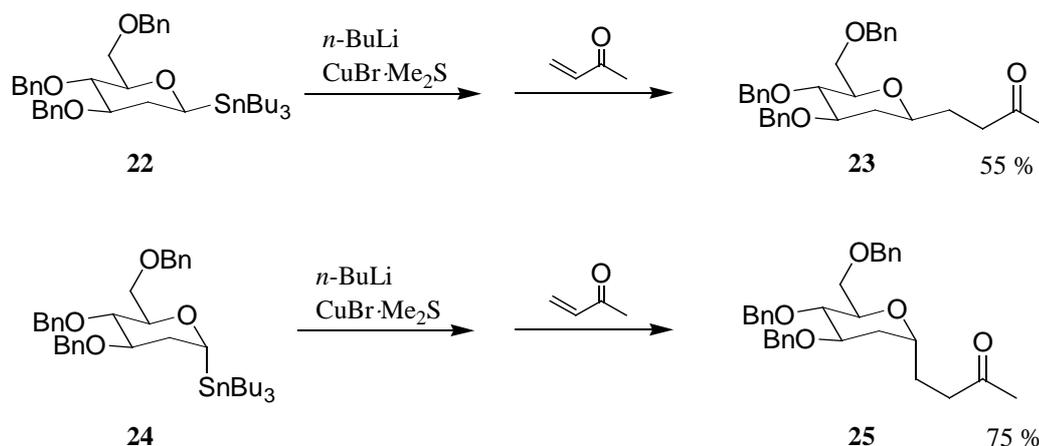
29 Lesimple, P.; Beau, J. M.; Jaurand, G.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6201; Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 925.



Schema 1.4

Da das anomere Zentrum sp^2 -hybridisiert ist, stellt sich zum Zeitpunkt der Glycosidierung nicht die Frage der Selektivität. Durch geeignete Transformationen an der Doppelbindung ist es so möglich selektiv zu den α - und β -Anomeren zu kommen.

D. K. HUTCHINSON erzeugte aus 2-Deoxyglucosederivaten α - und β -Stannylglycoside und setzte diese unter Metall-Metall-Asutauschbedingungen mit n -BuLi und $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ um.³⁰ Die Umsetzung der Cuprate mit Methylvinylketon führte zu den 1,4-Additionsprodukten und zeigte, daß die Substitution unter Retention der Konfiguration am anomeren Zentrum ablief. Die Reaktion läßt so den Schluß zu, daß die anomeren Anionen konfiguratv stabil sind.

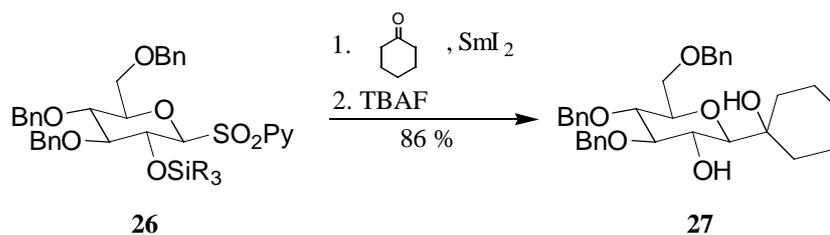


Schema 1.5

Auch die Umsetzung von Glycosyl-2-sulfonen mit SmI_2 ermöglicht die Kupplung mit Elektrophilen und führt so zu C-Glycosiden.³¹ Durch eine zwei Elektronen Reduktion bildet sich so eine Organosamariumverbindung, die mit Carbonylverbindungen zu β -C-Glycosiden kondensiert werden kann, ohne daß eine β -Eliminierung zu beobachten ist.

30 Hutchinson, D. K.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4930.

31 Mazeas, D.; Skrydstrup, T.; Beau, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 909.

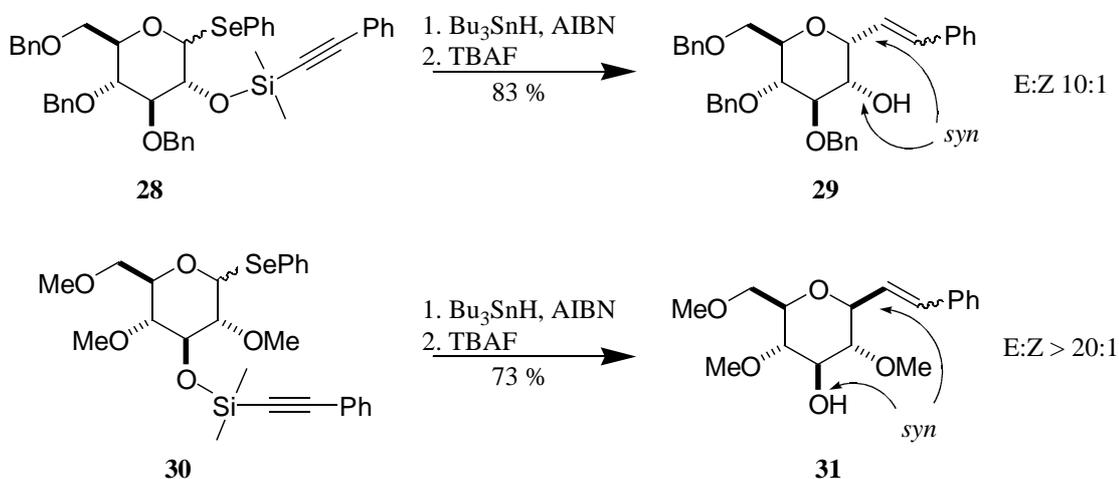


Schema 1.6

Da die Mannose-Sm(III)-Verbindungen eine Boat-Konformation einnehmen, führen solche Umsetzungen hier jedoch wiederum zum α -Anomer. Bei Einsatz anderer Metalle neigen Mannose-Systeme oft zu der schon erwähnten β -Eliminierung.

1.2.3.3 Glycosidierung über anomere Radikale

G. STORK beschreibt eine C-Glycosidierung durch eine stereoselektive Einführung einer Styrolgruppe am anomeren Zentrum.³² Mittels einer Radikal-induzierten Cyclisierung³³ einer Phenyletinylgruppe, die über eine temporäre Siliziumverbindung intramolekular an eine passende Hydroxygruppe des Kohlenhydrates gekoppelt ist, erfolgt die Bindungsbildung. Die Einführung der Vinylgruppe erfolgt dabei jeweils *syn* zum Sauerstoffsubstituenten, der als Anker für das Nukleophil diente.



Schema 1.7

Er konnte die Methodik auch auf die Mannosid-Reihe ausdehnen, bei der er bei Benutzung der 2-Hydroxyfunktion als dirigierender Gruppe zum β -Mannosid gelangt.

32 Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7054.

33 Zum intermolekularen Abfang von anomeren Radikalen zu C-Glycosiden: Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 622; Addlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Basak, A.; Kozyrod, R.P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 1944; Zum intramolekularen Abfang von anomeren Radikalen zu C-Glycosiden: De Mesmaeker, A.; Hoffmann, P.; Beat, E.; Hug, P.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6311.

Wie diese kurze Zusammenfassung zeigt, ist der stereokontrollierte Aufbau von C-Glycosiden problematisch und zieht sich durch die gesamte Literatur. Die bestehenden Methoden sind meistens nur auf spezielle Substratmoleküle anwendbar. Ein allgemein anwendbares Verfahren gibt es aber bisher nicht.

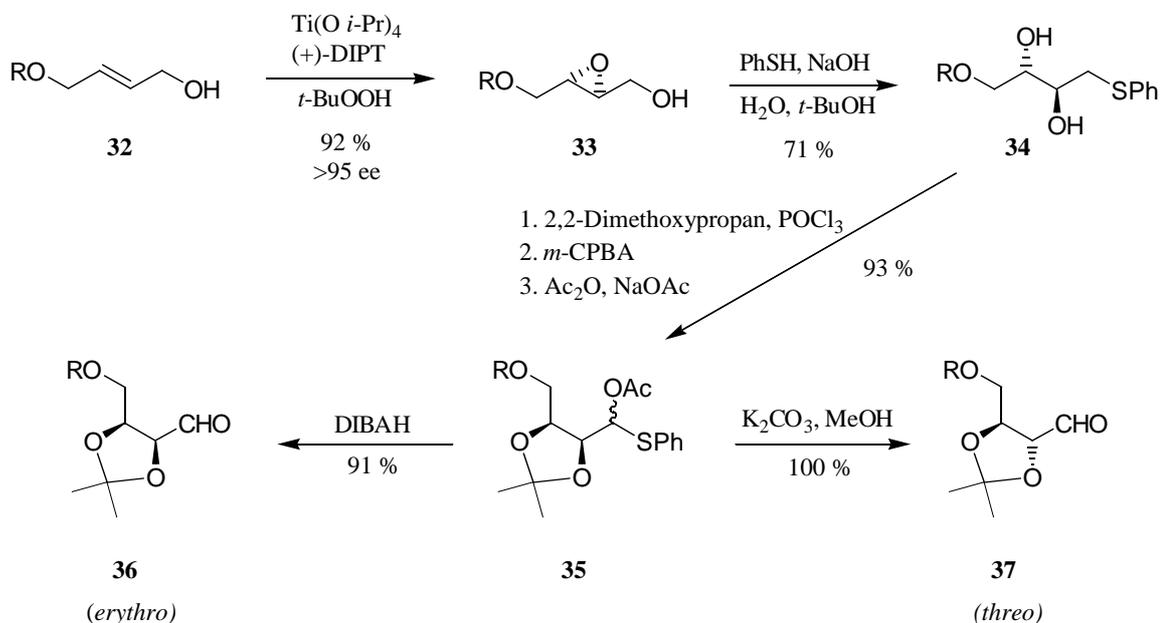
1.2.4 *de novo* Kohlenhydratsynthesen

Eine Möglichkeit zur vereinfachten Darstellung von Kohlenhydratmimetika sind Abbaureaktionen ausgehend von den natürlich vorkommenden Monosacchariden. Obwohl die Kohlenhydratchemie heutzutage weit fortgeschritten ist, sind oft eine Vielzahl von Transformationsschritten nötig, um Modifikationen, die sich strukturell weit von den Vorläufermolekülen entfernen, durchzuführen. Der Umstand, daß nur eine begrenzte Zahl an Monosacchariden wohlfeil verfügbar sind, schränkt diese Methodik zusätzlich ein.

Ein alternativer Ansatz stellt die *de novo* Synthese der Kohlenhydratmimetika dar. Da hier das gesamte Kohlenstoffgerüst synthetisch aufgebaut wird, ist es leichter möglich, weiterreichende Transformationen oder Vereinfachungen durchzuführen. Die *de novo* Synthese von Kohlenhydraten stellt allerdings aufgrund der stereochemischen Vielfalt dieser Substanzklasse eine große Herausforderung dar. An dieser Stelle sollen kurz zwei umfassende *de novo* Kohlenhydratsynthesen vorgestellt werden.

1.2.4.1 Hexosen nach SHARPLESS

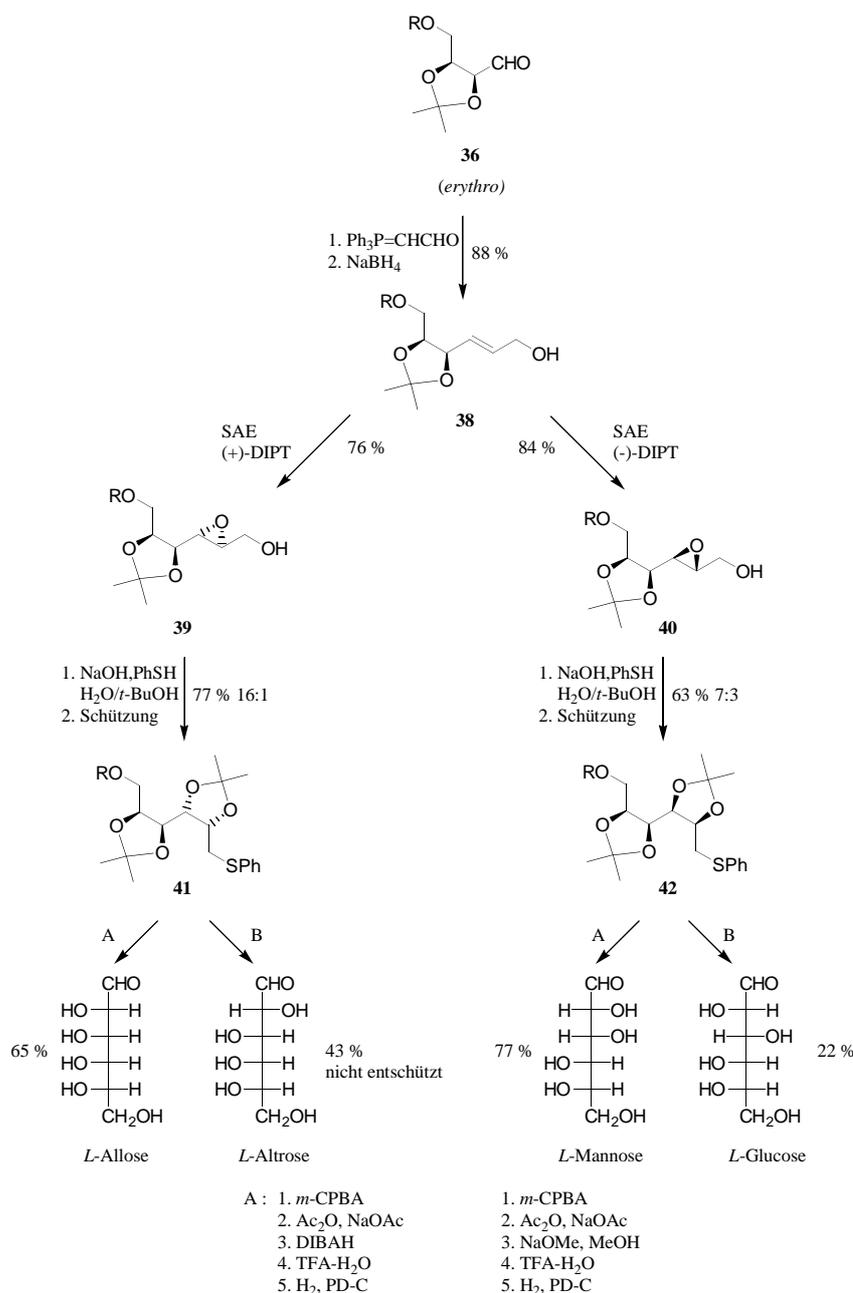
In den 80er Jahren zeigten K. B. SHARPLESS und S. MASAMUNE an der Synthese aller acht *L*-Hexosen das Potential der asymmetrischen Epoxidierung von Allylalkoholen.³⁴



Schema 1.8

34 Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A., III; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Science (Washington DC)* **1983**, 220, 949; Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A., III; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 245; McGarvey, G. J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J. M. J. *Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 125.

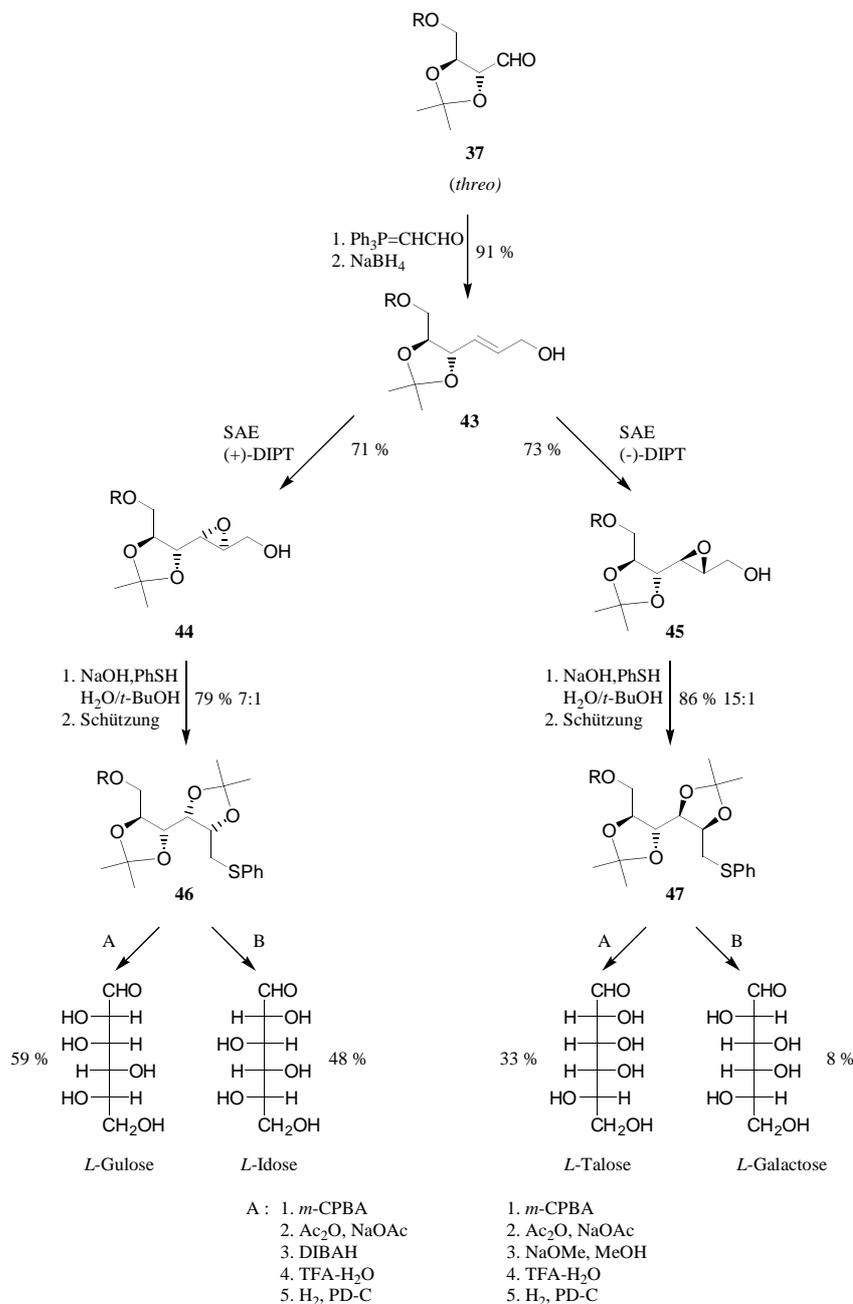
Die Synthese startet mit Verbindung **32**, die durch eine erste SAE-Reaktion mit anschließender Payne-Umlagerung und Ringöffnung in **34** überführt wird. Nach Schützung von **34** als Acetonid, wird durch Oxidation und Pummerer-Umlagerung das Acetoxy-Thioacetal **35** generiert, das durch DIBAH-Reduktion in den *erythro* Aldehyd **36** überführt wird. Aus Verbindung **35** kann durch Behandlung mit K_2CO_3 in MeOH das Acetal solvolytisch gespalten werden, wobei sofort eine Epimerisierung an C-2 zum *threo* Aldehyd **37** erfolgt.



Schema 1.9

Aus dem *erythro* Aldehyd **36** wird anschließend die *L*-Allose, *L*-Altrose, *L*-Mannose und die *L*-Glucose synthetisiert. Sharpless und Masamune bedienen sich einer C2-Verlängerung mit Formylmethyltriphenylphosphoran, um zum α,β -ungesättigten Aldehyd zu gelangen,

der durch Reduktion in den Allylalkohol **38** überführt wird. Durch asymmetrische Epoxidierung gelangt man schließlich zu den Schlüsselverbindungen **39** und **40**. Diese können erneut durch eine Sequenz aus Payne-Umlagerung und Epoxidöffnung mit anschließender Schützung des Diols in guten Regioselektivitäten in **41** und **42** überführt werden. Ausgehend von den Thioethern **41** und **42** kann analog der zuvor beschriebenen Reaktionsfolge aus Oxidation, Pummerer-Umlagerung und entweder DIBAH-Reduktion oder solvolytischer Acetoxy-Thioacetalöffnung mit gleichzeitiger Epimerisierung an C2 verfahren werden. Entschützung der Vorläufer mit TFA und $H_2/Pd-C$ liefert schließlich die ersten vier Hexosen.



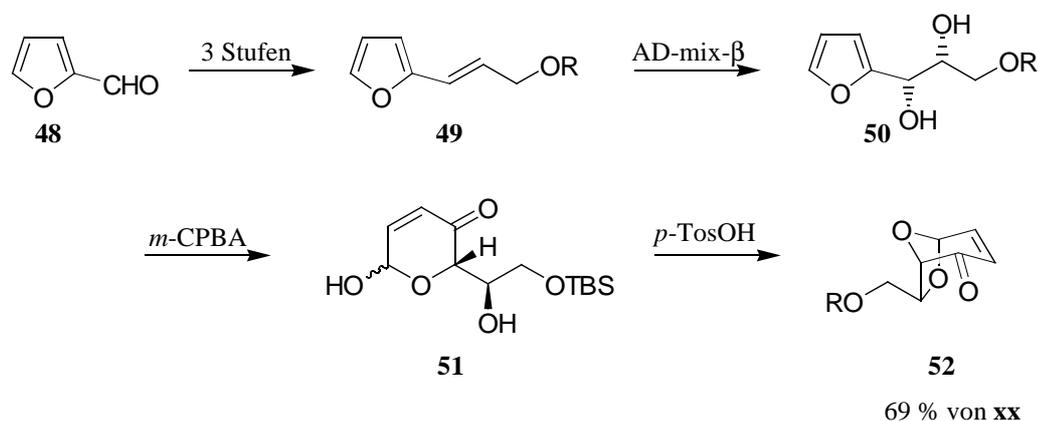
Schema 1.10

Anwendung genau der gleichen Sequenz auf das *threo* Isomer **37** liefert schließlich die anderen vier Hexosen der *L*-Reihe.

1.2.4.2 Hexosen nach OGASAWARA

1999 veröffentlichte K. OGASAWARA eine *de novo* Synthese von sechs Hexosen, die von Furfural als einzigem Startmaterial ausgeht und durch nur einen asymmetrischen Schritt den Zugang zu diastereomeren Hexosen erlaubt.³⁵

Die Synthese beginnt mit der Darstellung des Allylkohols **49** (R=TBS) aus Furfural **48** in drei Stufen.³⁶ Durch Einsatz des AD-Mix- β wird in 90 % Ausbeute und mit 99 % ee Verbindung **50** erhalten, die durch oxidative Ringexpansion mit *m*-CPBA³⁷ und anschließendem sauer katalysierten Ringschluß zu der Schlüsselverbindung **52** umgesetzt wird. Durch Einsatz des AD-Mix- α ist es möglich jeweils auch das andere Enantiomer des synthetisierten Vorläufers zu erhalten.



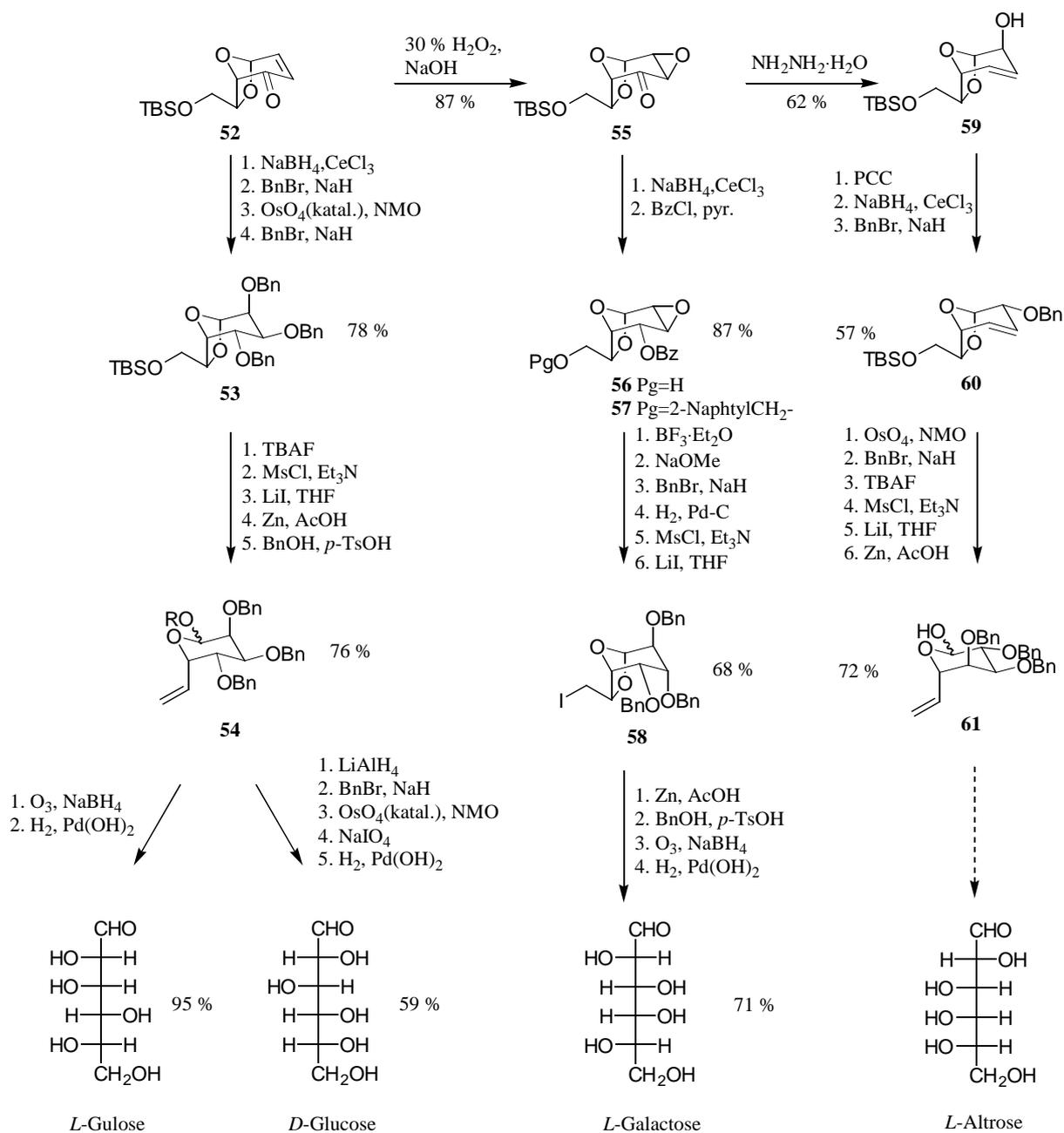
Schema 1.11

Verbindung **52** führt durch Standardtransformationen zu dem Tetrahydropyran **54** (R=Bn), das durch Ozonolyse, Reduktion und Entschützung zur *L*-Gulose umgesetzt werden kann. Alle Reaktionen laufen unter Substratkontrolle des [3.2.1] bicyclischen Systems ab. Die Reduktion mit LiAlH_4 , Dihydroxylierung und NaIO_4 -Spaltung von **54** (R=Bn) führt zur *D*-Glucose. Diese Sequenz tauscht quasi die C1 Aldehydfunktion mit der C6 Alkoholfunktion aus.

35 Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis*, **1999**, 2, 341.

36 Taniguchi, T.; Ohnishi, H.; Ogasawara, K. *Chem. Comm.* **1996**, 1477.

37 Martin, S. F.; Campbell, C. L.; Gluchowski, C.; Chapman, R. C. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3171.



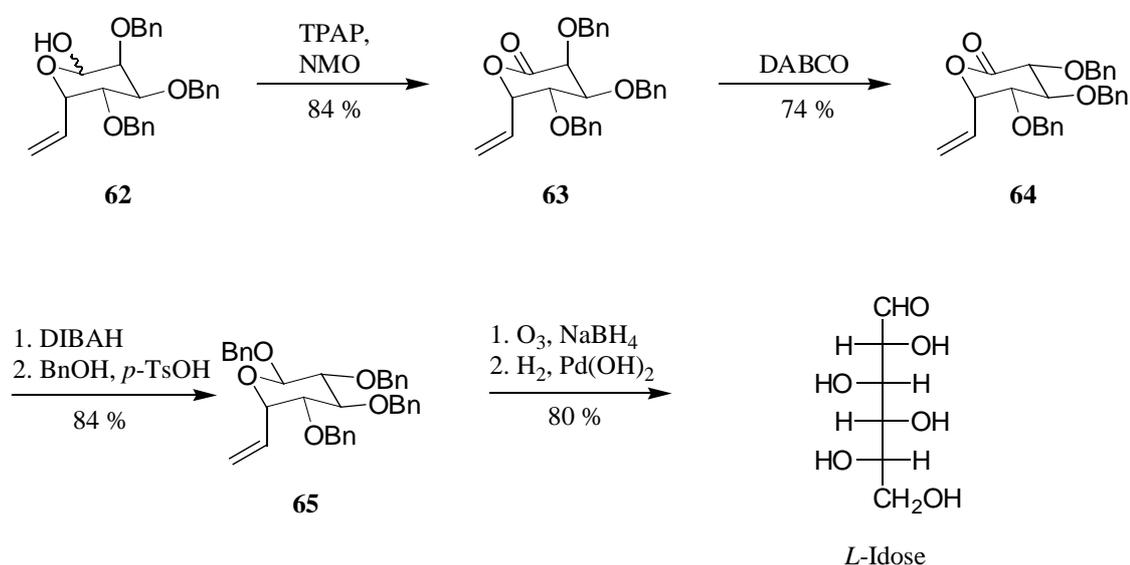
Schema 1.12

Erneut aus Schlüsselverbindung **52** wird durch Epoxidierung mit H₂O₂ das Epoxyketon **55** dargestellt, das unter anderem durch Reduktion und Epoxidöffnung in Spezies **56** (Pg=H) überführt wird. Da die TBS-Schutzgruppe bei der Behandlung mit BF₃·Et₂O entschützt wird und eine selektive Schützung des primären Alkohols neben dem sekundären Alkohol auf der Folgestufe zu Problemen führt, wird als Schutzgruppe Pg=2-NaphtylCH₂- gewählt. Die Einführung der neuen Schutzgruppe erfolgt schon in Verbindung **49** und führt in einer analogen Sequenz zum Benzoatgeschützten Epoxyalkohol **57** (Pg=2-NaphtylCH₂-). Nach Umsetzung mit Zn/AcOH und Ozonolyse gelangt man schließlich zur *L*-Galactose. Die zuvor

beschriebene Sequenz aus LiAlH_4 -Reduktion und NaIO_4 -Spaltung würde hier zur *D*-Galactose führen.

Aus Verbindung **55** wird mit Hydrazin und anschließender Oxidation das zu **52** diastereomere Enon erzeugt, das mittels *Luche*-Reduktion zum benzylierten Allylalkohol **60** umgesetzt wird. Die schon bei der Darstellung der *L*-Gulose und *D*-Glucose benutzte Sequenz führt schließlich zu Verbindung **61**, die als Vorläufermolekül der *L*-Altrose und *L*-Talose dient. Die zu **54** analoge Umsetzung zu den Kohlenhydraten ist jedoch nicht erfolgt.

Durch Oxidation von Verbindung **62** ($\text{R}=\text{H}$) wird schließlich durch Epimerisierung Keton **64** erzeugt, das nach anschließender Reduktion, Ozonolyse und Entschützung zur *L*-Idose führt. Auch hier würde die Reaktionssequenz aus LiAlH_4 -Reduktion und NaIO_4 -Spaltung nur die Idose der *L*-Reihe aufbauen.



Schema 1.13

K. OGASAWARA hat ausgehend von Furfural eine *de novo* Synthese von vier der acht Hexosen erarbeitet. Seine Methode sollte ausgehend von **61** auch die Synthese der *L*-Altrose und der *L*-Talose zulassen. Die Synthese der verbleibenden beiden Hexosen *L*-Mannose und *L*-Allose strebt er über das Vorläufermoleküle **59** an.

1.3 [3.2.1] Oxabicyclen in der organischen Synthese

Cycloadditionen gelten in der organischen Synthese seit jeher als vielseitige Reaktionen. Die Vorteile gegenüber herkömmlichen Reaktionen liegen dabei in der Atomökonomie³⁸ und

ihrer hohen Effizienz, da in einem Schritt zwei Bindungen aufgebaut werden. In den häufigsten Fällen werden Cycloadditionen benutzt um Fünfringe³⁹ oder Sechsringe⁴⁰ aufzubauen.

Eine [4+3]-Cycloaddition⁴¹ von Oxyallylkationen an Furane führt zu [3.2.1]Oxabicyclischen Systemen⁴², deren Substitutionsgrad direkt von der Wahl der eingesetzten Substrate abhängt. Es handelt sich hierbei um eine der Diels-Alder Reaktion iso- π -elektronische [4 π +2 π] Cycloaddition.

Wird als Dienophil α -halogensubstituiertes Aceton eingesetzt und mit Furan zur Reaktion gebracht, bildet sich das *meso*-[3.2.1]Oxabicycloketon **66**. Durch Einsatz anderer Ketone als Oxyallylkationenquelle sind auch α -Alkyl- oder α -Hydroxysubstituierte Bicyclen zugänglich. Die Cycloaddition zu α -funktionalisierten [3.2.1]Oxabicycloketonen führt im allgemeinen zu den thermodynamisch stabileren äquatorialen Epimeren.

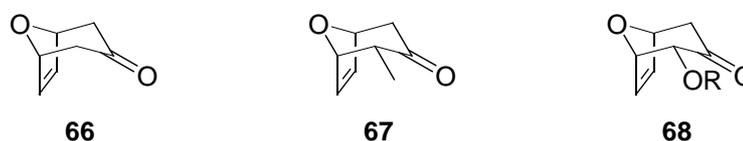
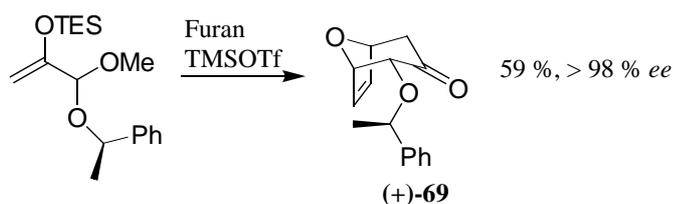


Abbildung 1.7

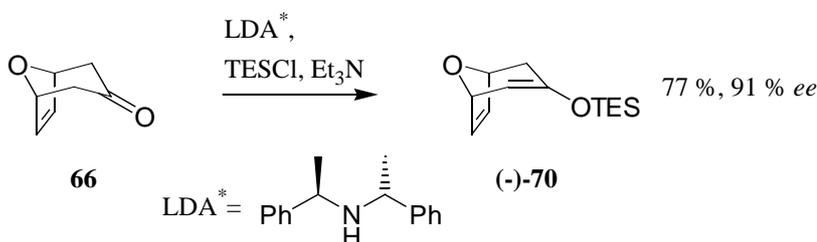
In den letzten Jahren wurden viele Versuche unternommen eine asymmetrische Variante der [4+3] Cycloaddition zu entwickeln.⁴³ Die meisten dieser Ansätze lassen eine breite Anwendung der Methode nicht zu. 1998 gelang es C. B. W. STARK und U. EGGERT⁴⁴ im Arbeitskreis Hoffmann eine asymmetrische Methode zu entwickeln, die sich 1-Phenylethanol als chiralem Auxiliar bedient und so zu α -hydroxylierten [3.2.1] Oxabicyclen in hohen Enantiomerenüberschüssen und mit guten Ausbeuten führt.

-
- 39 Padwa, A. (Ed) *1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry* **1984**, Vol. 1 und Vol. 2, Wiley, New York; Mulzer, J. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 882; Mulzer, J. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1984**, 32, 961, Curran, D. P. *Adv. Cycloadd.* **1988**, 1, 129.
- 40 Oppolzer, W. *Angew. Chem.* **1977**, 89, 10; Oppolzer, W. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 840; Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187.
- 41 Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 12, 819; Noyori, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 61; Föhlich, B.; Herter, R. *Synthesis* 1982, 976.
- 42 Alternative Darstellungen : Molander, G. A.; Eastwood, P. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8382; Wender, P. A.; Mascarenas, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2115.
- 43 Wagner, D.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2131; Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10930; Walters, M. A.; Arcand, H. R.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1478; Davies, H. M. L.; Ahmend, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10774; Kende, A. S.; Huang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3353; Harmata, J.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1578.
- 44 Stark, C. B. W.; Eggert, U.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1337; Stark, C. B. W. Pierau, S.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 684



Schema 1.14

I. ROSE⁴⁵ arbeitete 1997 im Rahmen seiner Dissertation an der Desymmetrisierung des *meso*-Stammbicycloketons **66** mittels Deprotonierung mit chiralen Lithiumamidbasen.⁴⁶ Hiermit sollte eine Methode zur Verfügung gestellt werden, die es auch an diesem System erlaubt enantiomerenreine Verbindungen ohne Racematspaltung zu synthetisieren.



Schema 1.15

Andere Methoden zur Desymmetrisierung des *meso*-Stammbicyclus auf späteren Stufen einer Synthese wurden von T. F. J. LAMPE bearbeitet.⁴⁷ Er desymmetrierte durch eine asymmetrische Hydroborierung an der Vinylbrücke. Eine weitere Möglichkeit ist die symmetrische Spaltung der Vinylbrücke gefolgt von einer enzymatischer Desymmetrisierung auf der Stufe des entsprechenden Diols.⁴⁸

Der synthetische Wert der [3.2.1]Oxabicycloketone liegt in ihrer hohen Funktionalisierung und ihrer Fähigkeit unter Substrat- oder Reagenzkontrolle leicht stereoselektive Transformationen einzugehen.

Praktisch jedes Kohlenstoffatom der [3.2.1]Oxabicycloketone ist funktionalisiert oder aktiviert. Die Etherbrücke kann durch lewissäurevermittelte Öffnung gespalten werden und führt so zu Siebenringen. Die Vinylbrücke kann durch eine Vielzahl von Additionsreaktionen, wie Halogenierungen, Dihydroxylierungen, Epoxidierungen und Hydrometallierungen weiter funktionalisiert werden. Alternativ besteht die Möglichkeit einer Spaltung unter Generierung

45 I. Rose, Dissertation, Universität Hannover, **1997**.

46 Übersichtsartikel: Simpkins, N. S.; Cox, P. J. *Tetrahedron: Asymm.* **1991**, 2; 1; Bunn, B; Simpkins, N. S.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 533.

47 Lampe, T. F. J. Dissertation, Universität Hannover, **1996**; Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4059; Lautens, M.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1727.

48 Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 2889.

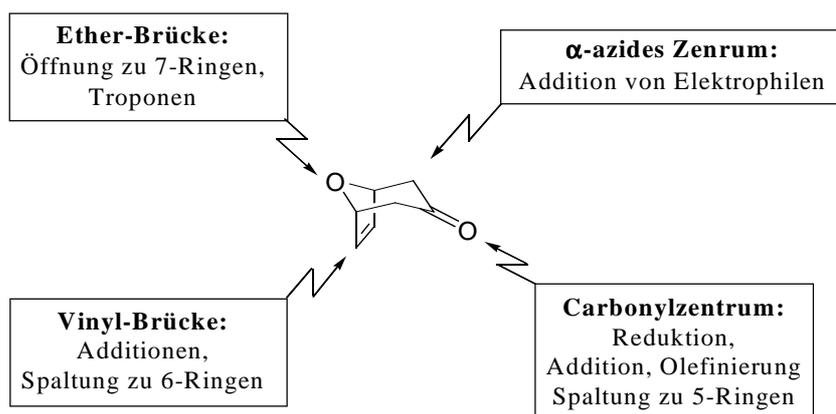


Abbildung 1.8

von Sechsringen. Vielfältige Möglichkeiten von Transformationen an der Carbonylgruppe runden den synthetischen Wert der [3.2.1]Oxabicyclen ab. Die noch nicht direkt funktionalisierten α -aziden Protonen können leicht durch Umsetzung mit Elektrophilen zur weiteren Funktionalisierung beitragen. Die Kombination aus selektiver Funktionalisierung in einem der enthaltenen 5-, 6- oder 7-Ringe und dem anschließenden Abbau einer dieser Ring zeigt die Attraktivität dieses Konzepts am deutlichsten.⁴⁹

In den letzten Jahren wurde auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese an zahlreichen Beispielen eindrucksvoll gezeigt, wie vielseitig diese Bausteine einsetzbar sind. Im Arbeitskreis Hoffmann wurden schwerpunktmäßig substituierte Tetrahydropyransysteme bearbeitet. So konnten in letzter Zeit eine große Anzahl an Naturstofffragmenten ausgehend von verschiedenen [3.2.1]Oxabicycloketonen beschrieben werden. Beispielhaft seien hier Bryostatin⁵⁰, Lasonolid⁵¹, Ratjadon⁵², Dictyoxetan⁵³ und Spongistatin⁵⁴ genannt.

49 Chiu, P.; Lautens, M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 2.

50 Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7695; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1931; Lampe, T. F. J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2889; Weiß, J. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 3913.

51 Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1001; Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, **1997**; Beck, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2991

52 Schäfer, P. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

53 Reinecke, J. R.; Hoffmann, H. M. R. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 368; Wittenberg, J.; Beil, W.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8259.

54 Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14929; Dunkel, R.; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1539; Kim, H.; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* Zur Veröffentlichung eingereicht.

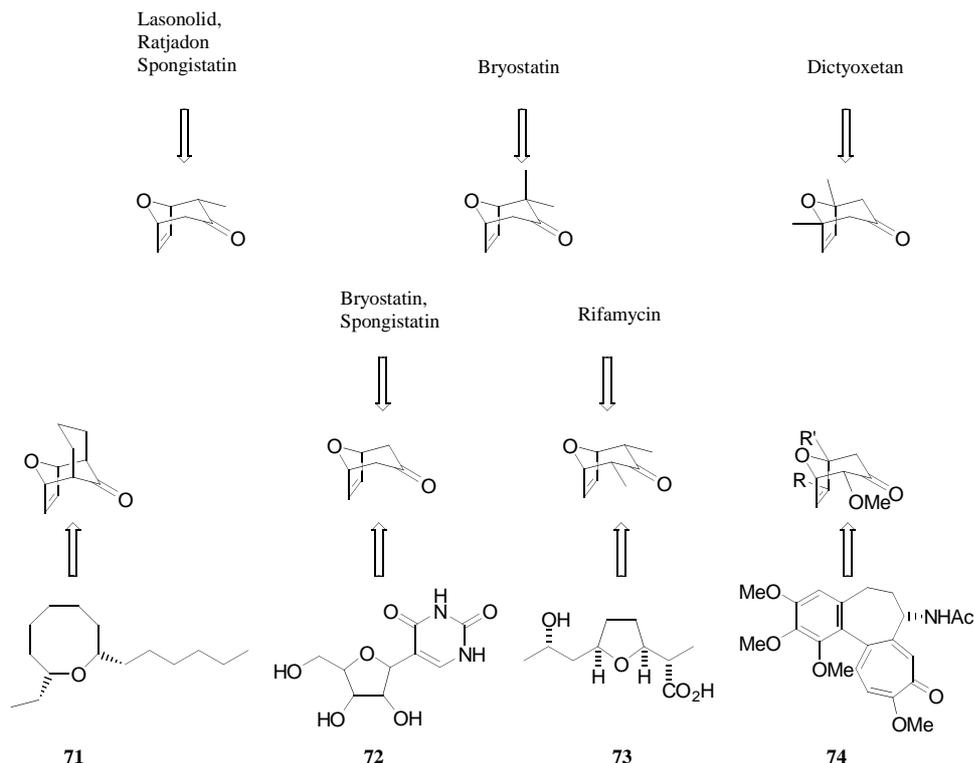


Abbildung 1.9

In der Literatur finden sich auch Synthesen, die ausgehend von [3.2.1]Oxabicycloketonen andere substituierte Ringe unterschiedlicher Ringgröße aufbauen. 1975 gelang J. D. WHITE die racemische Variante des Tetrahydrofuranderivates Nonactinsäure **73**.⁵⁵ Auch R. NOYORI synthetisierte ausgehend vom *meso*-Stamm bicyclus ein substituiertes Tetrahydrofuranderivat in seiner Synthese zu Pseudoridin **72**.⁵⁶ 1998 zeigte J. K. CHA in der Synthese von Colchicin **74**, wie man durch eine Cycloaddition auf später Stufe einen Troponring aufbaut.⁵⁷ Beeindruckend konnte J. K. CHA schon 1995 eine Synthese von (+)-*cis*-Lauthisan **71** beschreiben, in der er unter Anwendung des Bicyclen-Konzeptes sogar einen Achtring aufbaute.⁵⁸

55 White, J. D.; Trammell, M. H.; Arco, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *41*, 2075.

56 Noyori, R.; Sato, T.; Hayakawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2515.

57 Lee, J. C.; Jin, S.-J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2804.

58 Kim, H.; Ziani-Cherif, C.; Oh, J.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 762.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte in Zusammenarbeit mit R. Dunkel, M. Mentzel und C. B. W. Stark unter Anwendung des Bicyclenkonzeptes eine *de novo* Synthese aller diastereomeren 1,5-*cis*-C-Glycoside der entsprechenden acht Pyranosen entwickelt werden. Die Synthese sollte ausgehend von 8-Oxabicylo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**66** und 2 α -Hydroxy-8-oxabicylo[3.2.1]oct-6-en-3-on **69** unter Berücksichtigung der im Arbeitskreis Hoffmann erarbeiteten Erkenntnisse erfolgen. Im Vordergrund soll dabei der stereoselektive Aufbau aller Diastereomeren unter Verwendung von zwei bicyclischen Vorläufern stehen. Die Zielmoleküle sollten enantiomerenrein darstellbar sein und durch eine orthogonale Schutzgruppenstrategie⁵⁹ komplett differenziert aufgebaut werden.

Ziel dieser Arbeit war im speziellen der Aufbau der α,α' -bisaxialsubstituierten Vorläufer aus 8-Oxabicylo[3.2.1]oct-6-en-3-on *meso*-**66** und ihre weitere Umsetzung durch diastereoselektive Reduktion und anschließende Ozonolyse zum β -C-Glucosid und β -C-Allosid. Ausgehend von *meso*-**66** soll auch ein Zugang zum β -C-Altrosid bzw β -C-Gulosid gefunden werden, deren Darstellung aus 2 α -Hydroxy-8-oxabicylo[3.2.1]oct-6-en-3-on **69** aufgrund mangelnder Selektivität in der diastereoselektiven Reduktion der Carbonylgruppe nicht gelingt.⁶⁰

Da die Forschungsarbeit innerhalb der Arbeitsgruppe sehr eng miteinander verknüpft war, sollten auch Problemlösungen innerhalb der Arbeitsgruppe bearbeitet werden, die nicht direkt mit den zu synthetisierenden Systemen der vorliegenden Arbeit zu tun hatten. So ist es auch Thema dieser Arbeit gewesen, durch Epimerisierung einer axialen Hydroxyfunktion den Vorläufer für die α,α' -bisäquatorialen hydroxysubstituierten Systeme zu erzeugen.⁶¹

Zum Abschluß sollte noch untersucht werden, inwieweit es möglich ist unter Berücksichtigung der erzielten Ergebnisse bei der Synthese der C-Glycoside, durch α -Aminierung ein Zugang zu einer *de novo* Synthese der entsprechenden Aminoderivate zu finden.

59 Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192.

60 R. Dunkel, Dissertation, Universität Hannover, **1999**.

61 C. B. W. Stark, Dissertation, Universität Hannover, **2000**.

3 Retrosynthese und Synthesestrategie

3.1 Synthesestrategie und konzeptbedingte Betrachtungen

Die *de novo* Synthese von C-Glycosiden ausgehend von [3.2.1]Oxabicyclen kann auf zwei Wegen erfolgen. Zum einen besteht die Möglichkeit die Vinylbrücke durch eine Sequenz aus Hydroborierung, Oxidation, Bayer-Villiger-Oxidation und anschließender Lacton-Öffnung zu erzeugen und zum anderen kann sie einfach durch eine Ozonolyse symmetrisch gespalten werden.

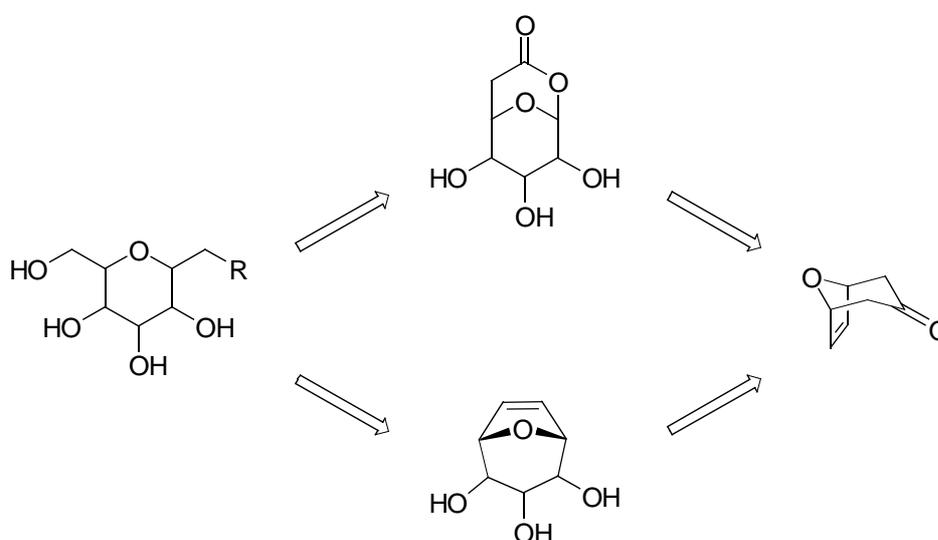


Abbildung 3.1

Die Variante über die Lactonöffnung wurde erst kürzlich von A. M. MISSKE und O. GAERTZEN im Arbeitskreis Hoffmann an verwandten Systemen untersucht.⁶² Es stellte sich heraus, daß sich auf diese Weise bevorzugt die α -Glycoside generieren lassen, aber dennoch die gleichen Selektivitätsprobleme wie bei herkömmlichen C-Glycosidierungen auftreten.

62 Misske, A. M. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; Gaertzen, O. Dissertation, Universität Hannover, **1999**; Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6359; Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffmann, H. M. R. *Synlett*, **1999**, *7*, 1041.

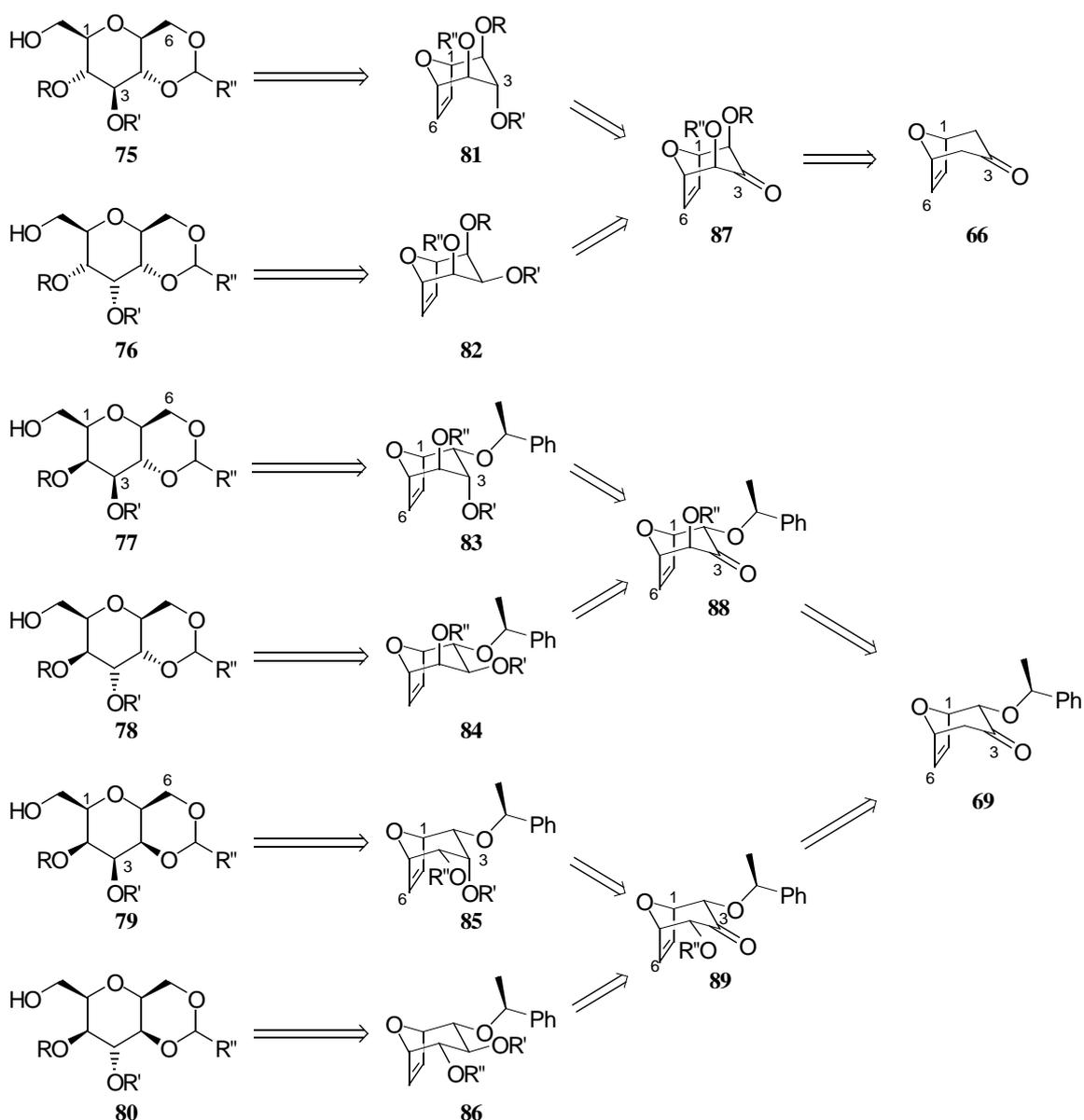
Die Variante über die Ozonolyse der Vinylbrücke vermeidet hingegen jegliches Selektivitätsproblem, da durch die Fixierung der Brückenköpfe substratbedingt das C-Glycosid nur eine 1,5-*cis*-Anordnung haben kann. Durch den stereoselektiven Aufbau aller drei Stereozentren im Ring sollte so eine Methode verfügbar sein, von allen diastereomeren Aldohecopyranosen die entsprechenden β -C-Glycoside aufzubauen. Dies bedeutet, daß sowohl die *D*- als auch die *L*-Reihe zugänglich wäre als auch die C-Glycoside der seltenen, nicht ohne weiteres aus dem *chiral pool* zugänglichen Pyranosen. Die *de novo* Synthese bietet zusätzlich die Möglichkeit durch eine orthogonale Schutzgruppenstrategie, sämtliche Hydroxyfunktionen zu differenzieren, um später gezielte Transformationen an einer Alkoholfunktion vornehmen zu können. Ferner ist so ein Zugang zu den *Deoxy*-Derivaten oder anders substituierten Derivaten möglich.

Da die zu synthetisierenden β -C-Glycoside konzeptbedingt als glycosidischen Rest eine Hydroxymethylengruppe tragen, sind die Kohlenhydrate an der 1- und der 5-Position gleich substituiert. Dieses Substitutionsmuster bringt eine Reihe von strukturellen Besonderheiten mit sich:

1. Alle C-Glycoside, die in 2- und 4-Position entweder bisäquatorial oder bisaxial substituiert sind, sind *meso*-Verbindungen. Sie stellen damit C-Glycoside dar, die sich sowohl aus der natürlichen *D*-Reihe, als auch aus der nicht-natürlichen *L*-Reihe ihrer korrespondierenden Pyranose ableiten. Eine Unterscheidung der Reihe ist nur aufgrund einer vollständigen Differenzierung der Alkoholfunktionen möglich. Es handelt sich dabei um das C-Glucosid, C-Allosid, C-Talosid und das C-Idosid.
2. Die C-Glycoside der Mannose und der Galactose, als auch der Altrose und Gulose sind enantiomer zueinander. Daraus ergibt sich, daß die Zielmoleküle *Hybride* C-Glycoside sind. Auch Sie stellen C-Glycoside der *D*- als auch der *L*-Reihe dar. Der Unterschied liegt darin, daß sich ein C-Glycosid aus zwei unterschiedlichen Pyranosen darstellen läßt. So ist das C-Glycosid der *D*-Mannose gleichzeitig auch das C-Glycosid der *L*-Galactose. Auch hier läßt sich eine Unterscheidung der *D*- und *L*-Reihe und des entsprechenden Kohlenhydrates lediglich durch eine vollständige Differenzierung der Hydroxygruppen erreichen.
3. Da jeweils das C-Mannosid und C-Galactosid und das C-Altrosid und C-Gulosid enantiomer zueinander sind, stellt schon die Darstellung von sechs Verbindungen eine synthetisch abgerundete Methode dar.

3.2 Retrosynthese

Die *de novo* Synthese der sechs C-Glycoside **75-80** soll ausgehend von oxabicyclischen Vorläufermolekülen erfolgen. Es ist möglich die Glycoside in zwei Gruppen einzuteilen. Zum einen in die Gruppe der 4,5-*anti* konfigurierten Glucosid-Systeme **75** und **76** und in die 4,5-*syn* konfigurierten Galactosid-Systeme **77** bis **80**.



Schema 3.1

Da die 4,5-*syn* Konfiguration in dem asymmetrisch zugänglichen Addukt **69** bereits enthalten ist, sollten die Glycoside der Galactosid-Reihe **77-80** ausgehend von diesem Vorläufermolekül aufgebaut werden. Die 4,5-*anti* Konfiguration in Verbindung **75** und **76** sollte durch α -Hydroxylierung an *meso*-**66** selektiv erzeugt werden. Alle weiteren Transformationen sollen durch Substrat- bzw. Reagenzkontrolle aufgebaut werden.

Nachdem das Stammbicycloketon **66** monohydroxyliert ist, soll durch eine zweite Hydroxylierung in α' -Position der dreifach sauerstoffs-substituierte Vorläufer **87** generiert werden, der durch diastereoselektive Reduktion in den axialen Alkohol **81** und sein Epimer **82** überführt wird. Durch anschließende Ozonolyse der Vinylbrücke werden so die entsprechenden C-Glycoside **75** und **76** zugänglich.

In Analogie zum Aufbau der 4,5-*anti*-Systeme soll ausgehend vom Bicycloketon **69** die Darstellung der übrigen 4,5-*syn*-Glycoside **77** bis **80** gelingen. Für den 2,4-bisäquatorialen Vorläufer **89** ist die Einführung einer äquatorialen Hydroxyfunktion erforderlich.

Es soll im Laufe der Synthese streng auf eine orthogonale Schutzgruppenstrategie geachtet werden. Die Differenzierung der beiden primären Alkohole nach der Ozonolyse soll dabei durch ein PMB- oder Benzylidenacetal erfolgen. Dies erlaubt in Folgeschritten die selektive Entschützung der primären oder sekundären Alkoholfunktion.⁶³ Zur Differenzierung der sekundären Alkoholfunktionen sollen Silyl- oder Ester-Schutzgruppen in Betracht gezogen werden.

Wird die primäre Alkoholfunktion des Acetals in Analogie zu der bekannten Kohlenhydratchemie als Position sechs definiert, ist so eine formale Zuordnung der synthetisierten C-Glycoside zur *D*- oder *L*-Reihe möglich. Als angestrebtes Syntheseziel dieser Arbeit soll die *L*-Reihe dienen.

3.3 Nomenklatur von C-Glycosiden

Das in den C-Glycosiden enthaltene zusätzliche Stereozentrum am anomeren Zentrum muß in ihrer Nomenklatur berücksichtigt werden. Obwohl die C-Glycoside den O-Glycosiden strukturell sehr ähnlich sind, können sie nicht mehr als Pyranosederivate benannt werden. An dieser Stelle soll die Nomenklatur eines exemplarischen Vertreters der C-Glycoside **90** ausführlich beschrieben werden.

Da die längste durchgehende Kette im C-Glycosid **90** eine C₇-Kette ist, handelt es sich um ein Heptitol. Durch die Cyclisierung zwischen C2 und C6 wird das System als 2,6-Anhydro-Heptitol bezeichnet. Da in **90** die Kohlenstoffatome 2-5 die Gulosestereochemie aufweisen und Kohlenstoffatom 6 und 7 von der Glycerose abgeleitet werden können, ergibt sich so der systematische Name 2,6-Anhydro-*D*-glycero-*D*-gulo-heptitol. Häufig wird auch ein auf den entsprechenden Pyranosen aufbauender Name vergeben, um der starken Ähnlichkeit der Strukturen Rechnung zu tragen. Verbindung **90** wird dann als β -C-Glucosid bezeichnet. Trotz der in Kapitel 3.1 beschriebenen stereochemischen Besonderheiten der Systeme, soll diese Nomenklatur aufgrund der besseren Zuordnung zu den korrespondierenden Pyranosen verwendet werden.

63 Liptak, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nanasi, P.; Neszmelyi, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Wallin, S. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97; Ek, M. Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305; Ito, Y.; Nunomura, S.; Shibayama, S.; Ogawa, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1821.

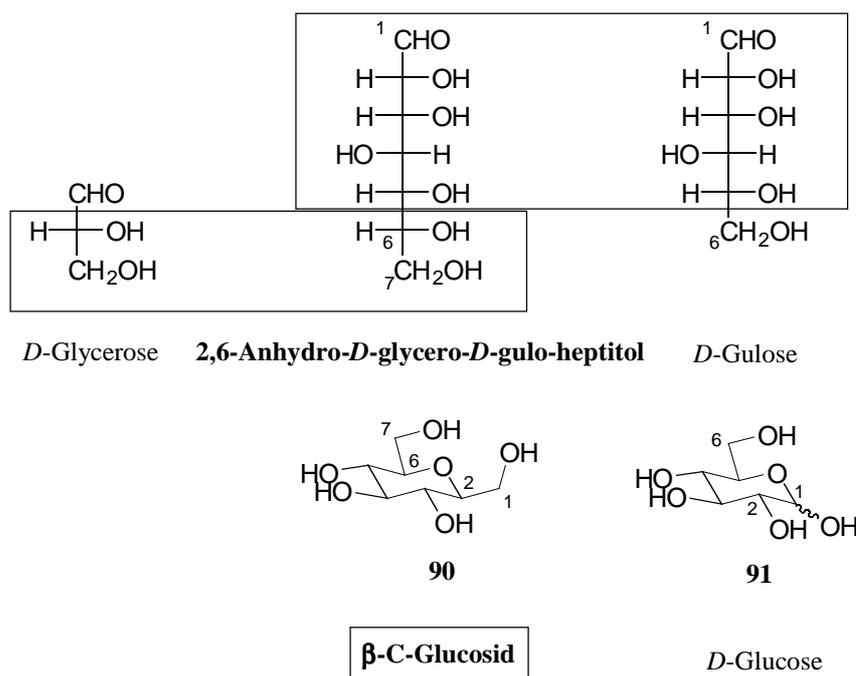


Abbildung 3.3

Um die Numerierung der verschiedenen in dieser Arbeit auftretenden Systeme zu vereinheitlichen, wird die Numerierung der C-Glycoside an die Numerierung der bicyclischen Vorläufer angelehnt. Die Atomlagen entsprechen auf diese Weise gleichzeitig denen in den Pyranosen, so daß das *pseudo*-anomere Zentrum immer die eins trägt und die entsprechende Hydroxymethylengruppe die Nummer sieben bekommt.

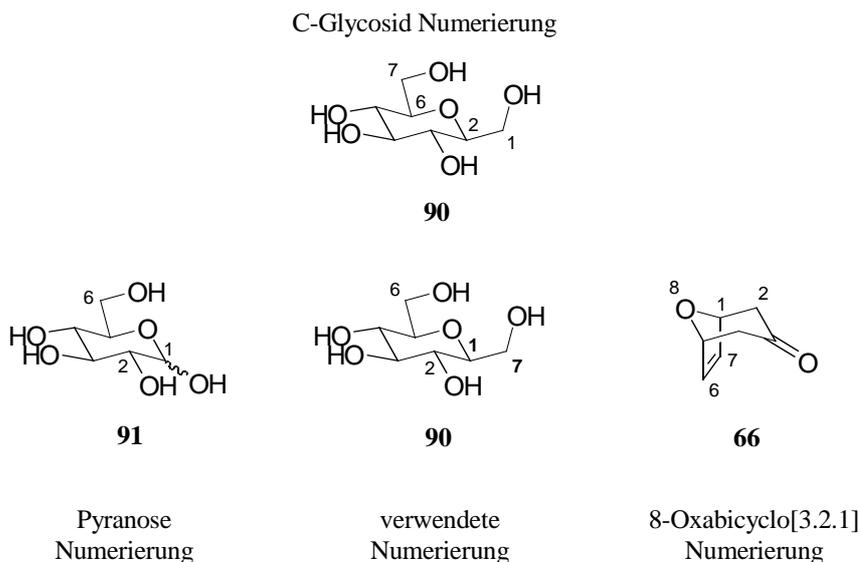


Abbildung 3.4

3.4 Vorbemerkungen

Trotz der klar gegliederten Synthesestrategie wurde bei der Entwicklung der Synthesen eng in der Arbeitsgruppe zusammengearbeitet. Diese Arbeit sollte sich mit dem Aufbau der 2,4-bisaxialen Systeme beschäftigen. R. DUNKEL und M. MENTZEL waren mit der Synthese der 2,4-*anti*-konfigurierten Spezies betraut und C. B. W. STARK hatte die Aufgabe die 2,4-bisäquatoriale Stereochemie einzustellen. Im Verlauf der Syntheseentwicklung auftretende Probleme wurden innerhalb der gesamten Arbeitsgruppe bearbeitet.

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen sollten enantiomerenrein aufgebaut werden. Die Arbeiten zu Problemlösungen der anderen Syntheseäste erfolgt jedoch im allgemeinen racemisch, was an den entsprechenden Stellen durch den *präfix* **rac** in der Numerierung kenntlich gemacht wird.

4 Synthesen des C-Glucosids und C-Allosids

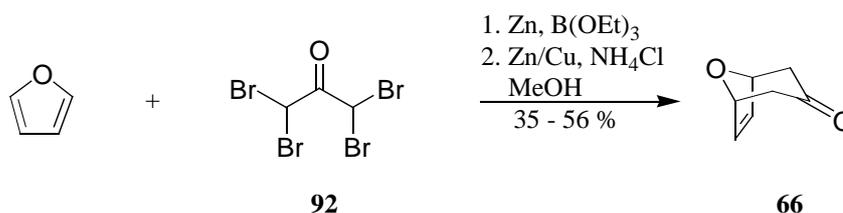
4.1 Synthesen zu Vorläufern des β -C-Glucosids und β -C-Allosids

4.1.1 Allgemeines

Der Aufbau der α , α' -dihydroxylierten bisaxialen Systeme soll aus dem *meso*-Stamm-bicyclus erfolgen. Da noch keine Methode existiert durch eine [4+3]-Cycloaddition direkt zu einem α -axial hydroxysubstituierten Cycloaddukt zu gelangen, sollten die beiden Alkohol-funktionen sukzessiv durch diastereoselektive Oxidation eines Enolethers aufgebaut werden. Um zu enantiomerenreinen Verbindungen zu gelangen, sollte es auf diese Weise möglich sein, durch eine enantioselective Deprotonierung in der ersten Stufe die Chiralität zu erzeugen. Anschließend brauchen keine enantioselectiven Transformationen durchgeführt werden, sofern die Differenzierung der Schutzgruppen eingehalten wird. Lediglich die Reduktion der Ketofunktion muß noch diastereoselektiv erfolgen.

4.1.2 Synthese des *meso*-Stamm-bicyclus

Der *meso*-Stamm-bicyclus **66** wird durch eine in den letzten Jahren im Arbeitskreis Hoffmann immer weiter verfeinerte Methode ausgehend von Tetrabromaceton und Furan dargestellt.⁶⁴ Das Tetrabromaceton **92** erhält man durch Umsetzung von Aceton mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure und Brom in 82 % Ausbeute.⁶⁵ Die eigentliche [4+3]-Cycloaddition wird nach der von H. M. R. HOFFMANN entwickelten Zink-Triethylborat Methode durchgeführt.⁶⁶ Das aus der Cycloaddition gebildete bromierte Cycloaddukt wird durch eine reduktive Debromierung in das *meso*-Stamm-bicycloketon **66** überführt. Die recht moderaten Ausbeuten der zweistufigen Sequenz schwanken recht stark. Die Reaktion erfolgte im 0.5 Mol Maßstab.



Schema 4.1

64 Nowakowski, M. *Dissertation* Universität Hannover, **1992**; Lampe, T. F. J. *Dissertation* Universität Hannover, **1996**; Kim, H. *Dissertation* Universität Hannover, **1999**.

65 Rappe, C. *Ark. Kemi.* **1964**, *21*, 503.

66 Hoffmann, H. M. R.; Iqbal, M. N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4487.

4.1.3 Desymmetrisierung und α -Hydroxylierung von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Ingo Rose untersuchte 1997 im Rahmen seiner Dissertation⁴⁵ *meso*-**66** durch Desymmetrisierung in enantiomerenreine Folgeprodukte zu überführen. Die Desymmetrisierung durch chirale Deprotonierung und racemische Oxidation, als auch eine racemische Deprotonierung mit anschließender enantiospezifischer Oxidation des racemischen Enolats bzw. Enolethers wurden studiert.

Die Deprotonierung mit chiralen Lithiumamidbasen⁴⁶ und Abfang des gebildeten Enolats als Silylenolether lieferte die höchsten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 91 % bei guten Ausbeuten von 77 % und hoher Flexibilität der Methode.

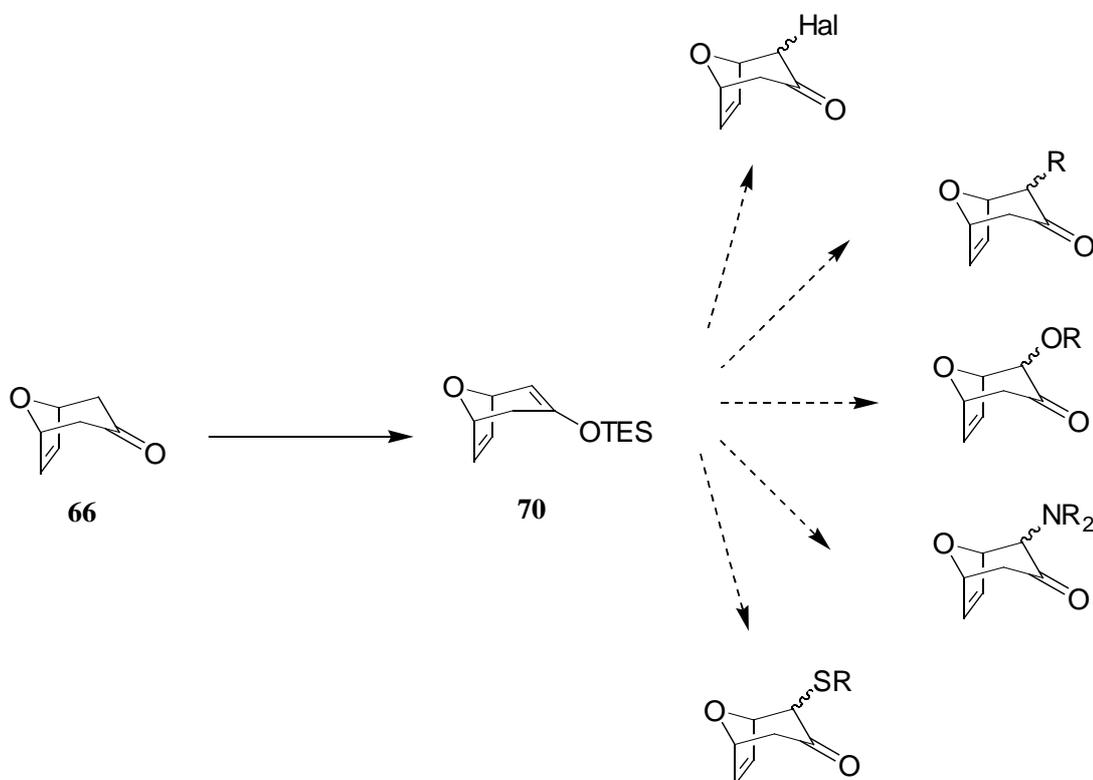
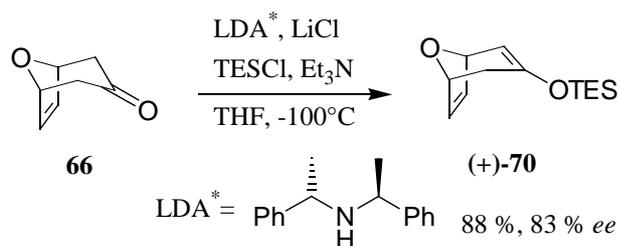


Abbildung 4.1

Entsprechend der von I. ROSE optimierten Versuchbedingungen wird *meso*-**66** mit „chiraler LDA“ deprotoniert und unter *internal quench* Bedingungen mit TESCl/Et₃N als TES-Enolether abgefangen.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses⁶⁷ von 83 % *ee* zeigt, daß die hohen Überschüsse von I. ROSE beim *scale-up* nicht erzielt werden konnten, obwohl unter den von ihm optimierten Reaktionsbedingungen gearbeitet wurde. Da die Reaktion, insbesondere der Enantiomerenüberschuß, jedoch empfindlich von der Reaktionstemperatur abhängt, ist dieser lei-

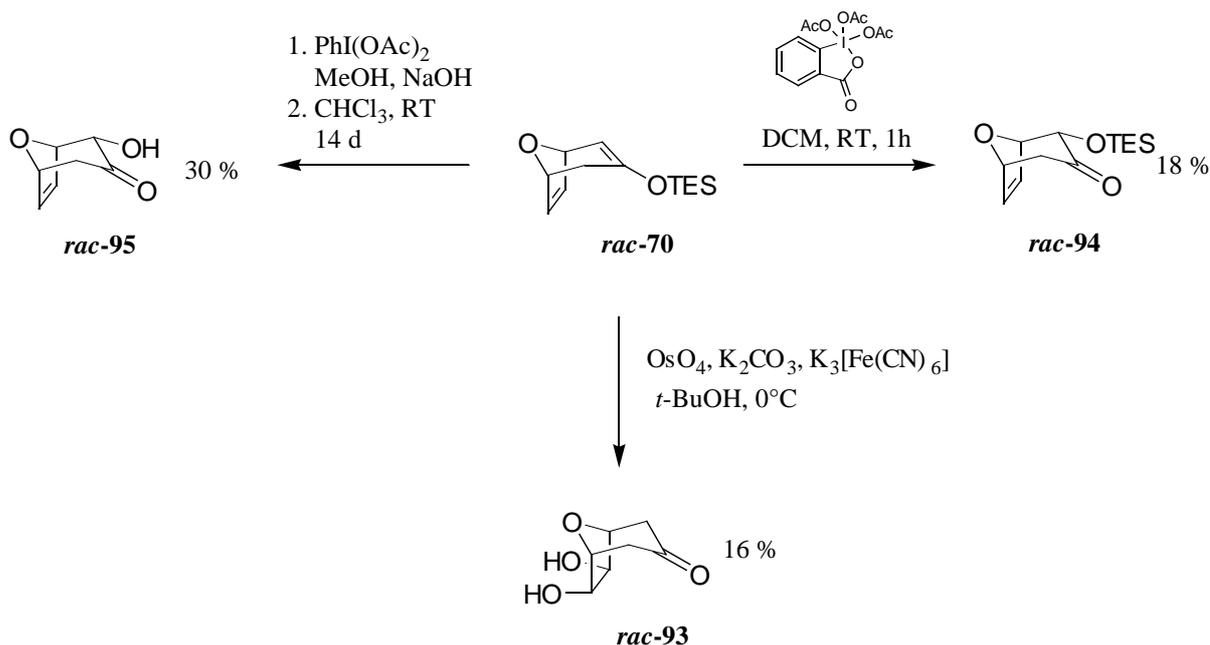
67 Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgt per ¹H-NMR-Shift-Messungen auf der Stufe des TBS-geschützten Hydroxyketons (-)-**100**.



Schema 4.2

chte Rückgang eventuell auf den größeren Reaktionsansatz zurückzuführen. Die Reaktion wurde in einem 80 mmol Ansatz durchgeführt. Die racemische Enoetherbildung gelingt die Bildung unter Standardbedingungen mit LDA, TESCl/Et₃N in 94 % Ausbeute.

Ausgehend vom enantiomerenreinen TES-Enoether (+)-70 sollte die Hydroxylierung diastereoselektiv zum axialen α -Hydroxyketon erfolgen.⁶⁸ Während der Studien zur Darstellung enantiomerenreiner Vorläufer hat I. ROSE im Rahmen einer Fragmentsynthese zu Bryostatin 1 schon Hydroxylierungen des Enoethers *rac*-70 untersucht.⁸⁹ Es zeigte sich, daß die Sharpless AD-Reaktion⁶⁹ nur die vinylische Doppelbindung dihydroxyliert und hypervalente Iodverbindungen⁷⁰, wie das Dess-Martin-Periodinan⁷¹ und Diacetoxyiodosobenzol⁷², den äquatorialen Alkohol in geringen Ausbeuten liefern.



Schema 4.3

68 Review über den synthetischen Nutzen von α -Hydroxyketonen: Rasmussen, K. *Synthesis* **1977**, 91.

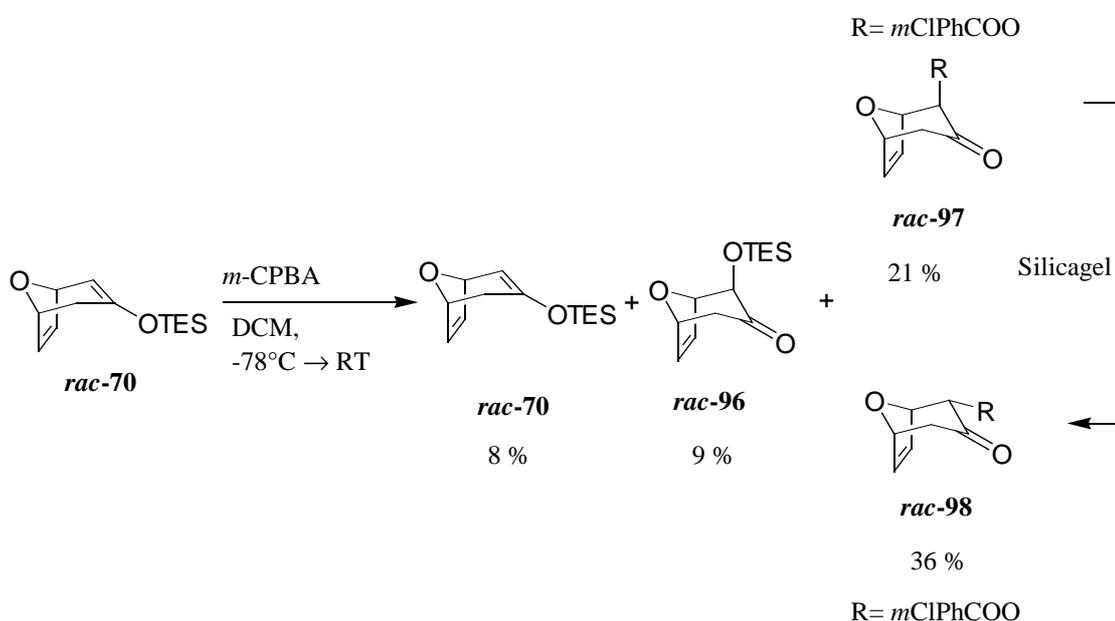
69 Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483 und darin zitierte Literatur.

70 Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709.

71 Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.

72 Moriarty, R. M.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2747; Moriarty, R. M.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1283.

Oxidationen mit dem Davies-Reagenz⁷³, Dimethyldioxiran (DDO)⁷⁴ und *m*-CPBA (Rubottom-Reaktion)⁷⁵ lieferten schließlich den gewünschten axialen Alkohol. Alle Reaktionen verlaufen zu 100 % diastereoselektiv. Die Stereoselektivität resultiert hierbei aus der konkav-konvex Lenkung des bicyclischen Systems unter strenger Substratkontrolle. Die Ausbeuten mit dem Davies-Reagenz (73 %) und mit DDO (80 %) sind zwar gut, jedoch stellt die aufwendige Darstellung, kombiniert mit der schlechten Lagerfähigkeit des Reagenzes ein großes Problem dar. Hier würde die Oxidation mit *m*-CPBA durch die gute Verfügbarkeit des Reagenzes und die unproblematische Reaktionsführung Vorteile bringen. Leider bildet die Reaktion Produktgemische. Zurückzuführen ist die unsaubere Reaktion auf den sauren Charakter des Oxidationsmittels als auch der gebildeten *m*-Chlorbenzoesäure in Verbindung mit dem nur begrenzt säurestabilen Enolether **rac**-(70).



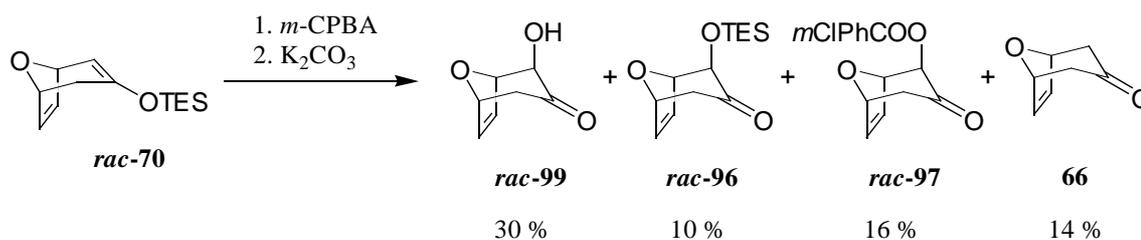
Schema 4.4

Der Zusatz von K_2CO_3 nach der Oxidation reduzierte zwar den Ausbeuteverlust durch Bildung von Spezies **rac**-96 durch Verseifen des Esters, die Ausbeute von 30 % für das gewünschte Hydroxyketon **rac**-99 ist aber immer noch unbefriedigend.

73 Davies, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.

74 Adam, W.; Hadjirapoglou, L.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6497.

75 Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599; Jauch, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12903.

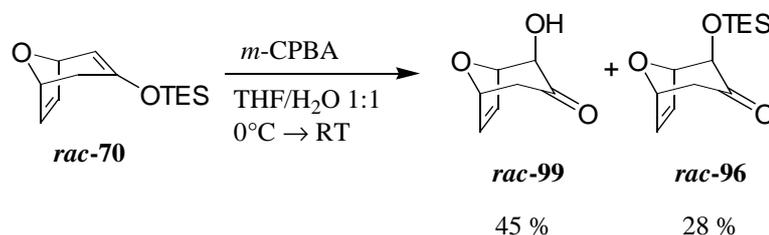


Schema 4.5

Wird schon die Oxidation durch Zusatz von $NaHCO_3$ basisch gepuffert bildet sich bevorzugt Spezies *rac-97*.^{76,77} Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Optimierungsversuche sollten also basische Medien vermeiden.

Durch den Zusatz von 1N HCl zur Reaktionslösung zersetzt sich der TES-Enolether *rac-70* und führt wieder zur Ausgangsverbindung **66**. Die gleichen Bedingungen in THF zeigen zwar nahezu keinen Umsatz, der TES-Enolether ist aber unter diesen Bedingungen begrenzt stabil.

Überlegungen durch Zusatz von Wasser zur Reaktionsmischung den Anteil der gut wasserlöslichen *m*-Chlorbenzoesäure aus der Reaktion zu entfernen und so die Bildung der Spezies **97** zu unterdrücken, zeigen in DCM als organischem Lösungsmittel keinen Erfolg. Erst der Einsatz eines THF/ H_2O Gemisches im Verhältnis 1:1 bei $0^\circ C$ unterdrückte die Bildung von **97**.

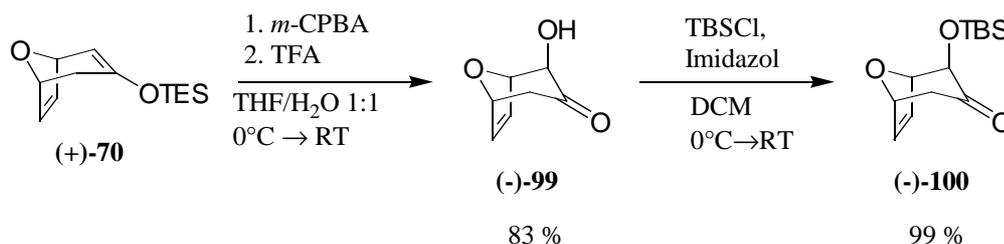


Schema 4.6

Durch Zusatz von TFA nach vollständigem Umsatz der Reaktion gelingt es leicht, den gebildeten TES-geschützten Alkohol *in situ* zu entschützen. Man gelangt so in 83 % Ausbeute zum vollständig axial substituierten 2β -Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-**99**, das unter Standardbedingungen als TBS-Ether geschützt werden kann.

76 persönliche Mitteilung von H. Kim.

77 Anderson, W. K.; Veysoglu, T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2267; Imuta, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1351.



Schema 4.7

4.1.4 α' -Hydroxylierung von 2β -Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Ausgehend von 2β -(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-100 sollte durch Deprotonierung in α' -Position erneut ein Enolether generiert werden. Dabei stellt sich die Frage der Regioselektivität. Untersuchungen von J. HINE⁷⁸ zeigten 1967 an verschiedenen α -Oxyacetaten und durch Deuterierungsexperimente an Methoxyaceton, daß die Deprotonierung der sauerstoffabgewandten α' -Position kinetisch bevorzugt ist. F. G. BORDWELL⁷⁹ konnte die Ergebnisse 1976 durch pK_a -Berechnungen an PhCOCHX für $\text{X}=\text{CH}_3$ und $\text{X}=\text{OCH}_3$ bestätigen. Die Literatur zeigt aber auch zahlreiche Beispiele, bei denen die Deprotonierung an der sauerstoffsubstituierten Position erfolgt.⁸⁰ L. A. PAQUETTE⁸¹ evaluierte 1999 die verschiedenen Studien und zeigte, daß die Richtung der Deprotonierung im hohen Maße von der sterischen Situation und den elektronischen Verhältnissen abhängt. Die Deprotonierung wird am α -Sauerstoffsubstituenten durch die hohe Elektronegativität und Elektronenpaarabstoßung behindert. Wechselwirkungen von Heteroatomen mit der Lewis-Säure könnten dafür verantwortlich sein, daß sich die Selektivitäten aber trotzdem genau umkehren können. Auch spezielle Vorzugskonformationen könnten eine Umkehr der Regioselektivität bewirken.

Im vorliegenden Fall sollte sich unter geeigneten Bedingungen der gewünschte Enolether bilden. Bei Einsatz einer sterisch anspruchsvollen Base wie LDA sollte aus sterischen Gesichtspunkten die α' -Position zur Deprotonierung bevorzugt sein. Außerdem werden aufgrund der synperiplanaren Anordnung der axialen Protonen zum π -System der Carbonylfunktion im bicyclischen System die axialen Protonen stärker azidifiziert als die äquatorialen und sollten so die Enolatbildung zur gewünschten Seite hin ermöglichen.

Die Umsetzung des Vorläufers (-)-100 erfolgte demnach analog den Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Deprotonierung. Als Base diente LDA. Der Abfang des gebildeten Enolats erfolgte mit $\text{TESCl}/\text{Et}_3\text{N}$ nach der *internal quench*-Methode. Nachdem erste Versuche mit nur 40 % Ausbeute unbefriedigend verliefen, konnte die Ausbeute durch optimierte Tem-

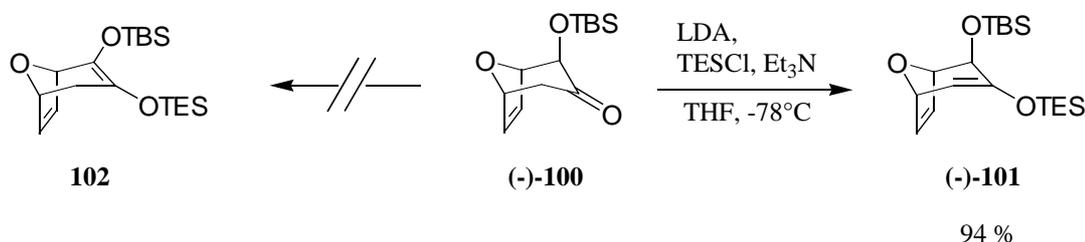
78 Hine, J.; Mahone, L. G.; Liotta, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5911; Hine, J.; Hampton, K. G.; Menon, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2664; Hine, J.; Dalsin, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6998.

79 Bordwell, F. G.; Van Der Puy, M.; Vanier, N. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1884.

80 Beispielhaft : Poirier, J.-M.; Hennequin, L.; Fomani, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 436; Kern, W.; Lutz, A.; Spitteler, G.; Zeller, W. *J. Angew. Chem.* **1992**, *104*, 54; Hecker, S. J.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4586; Hanessian, S.; Sakito, Y.; Dhanoa, D.; Baptistella, L. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6623.

81 Paquette, L. A. ; O'Neil, S. V.; Guillo, N.; Zeng, Q.; Young, D. G. *Synlett*, **1999**, *12*, 1857.

peraturführung auf 94 % erhöht werden. Die Reaktion verläuft mit einer bemerkenswerten Geschwindigkeit. Schon nach 5 min. Reaktionszeit ist der Umsatz vollständig. Enolether **102** konnte in keinem Fall detektiert werden.

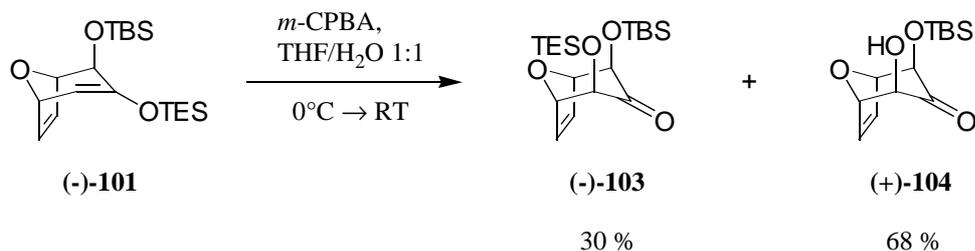


Schema 4.8

Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit könnte durch die axial TBS-geschützte Alkoholfunktion verursacht werden. Durch die Tendenz des großen axialen Substituenten den 1,3-diaxialen Wechselwirkungen auszuweichen, kann ein Abflachen des Sechsrings sterische Spannung abbauen und so die Planarisierung in der 4-Position erleichtern.

Eine zweite axiale Hydroxylierung des Enolethers **(-)-101** sollte die Substitutionen im Sechsring komplettieren. Die Einführung des vierten axialen Substituenten könnte jedoch eine erhebliche, durch 1,3-diaxiale Wechselwirkungen hervorgerufene, sterische Belastung für das System bedeuten.

Zur Oxidation diene erneut das optimierte Versuchsprotokoll mit *m*-CPBA in THF/H₂O. Die Hydroxylierung von Enolether **(-)-101** liefert die beiden Produkte **(-)-103** und **(+)-104**, deren Verhältnis stark von der Reaktionszeit abhängt.⁸² Es werden in keinem Fall äquatorial substituierte Verbindungen beobachtet. Die Gesamtausbeute beider Verbindungen beträgt 98 %. Die Methode erweist sich erneut als extrem leistungsstark in der diastereoselektiven Oxidation von [3.2.1] Oxabicyclischen Enolethern.



Schema 4.9

Es gelang aus Verbindung *rac*-**104** einen Einkristall zu züchten, von dem eine Röntgenstruktur angefertigt werden konnte. Die bisaxiale Konfiguration der Hydroxygruppen wurde hierdurch eindeutig bewiesen.

82 Mit längerer Reaktionszeit findet unter den Reaktionsbedingungen Entschützung der TES-geschützten Spezies statt. Eine lange Reaktionszeit, um das Hydroxyketon als einziges Produkt zu erhalten, wirkt sich allerdings nachteilig auf die Gesamtausbeute der Reaktion aus.

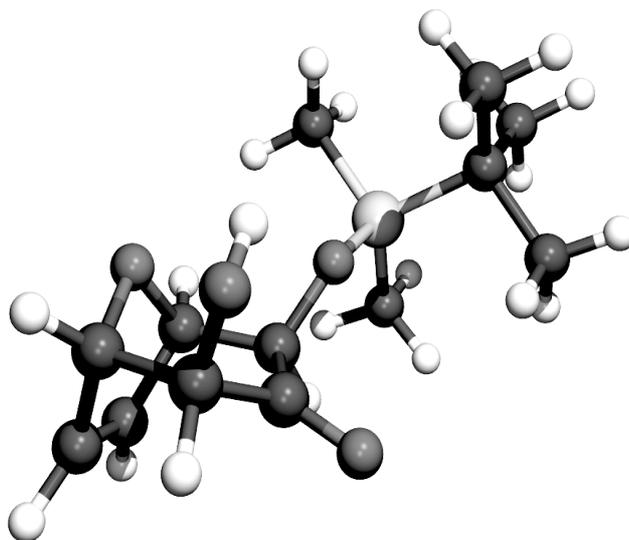


Abbildung 4.2

Ferner ist die Konfiguration der α -Hydroxygruppen eindeutig aus den Kopplungskonstanten zwischen den Brückenkopfprotonen und den Protonen an C2 bzw. C4 in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ersichtlich. Die Äquatorialen C2/C4-Protonen zeigen eine Kopplungskonstante von $^3J=0-1$ Hz, wohingegen die axialen Protonen Kopplungskonstanten von $^3J=4-5$ Hz aufweisen.

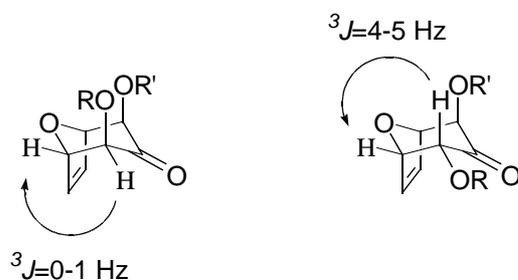
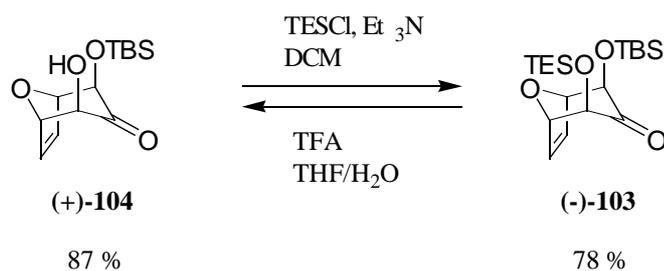


Abbildung 4.3

Eine *in situ*-Entschützung der TES-Gruppe mit TFA wurde nicht untersucht. Die Überführung der beiden Produkte ineinander ist aber möglich. Schützung von (+)-**104** unter Standardbedingungen mit TESCl liefert Verbindung (-)-**103** in 87 % Ausbeute. Die Entschützung von (-)-**103** gelingt ebenfalls unter den an späterer Stelle (siehe Kapitel 4.3.3) erarbeiteten Bedingungen mit TFA in THF/H₂O mit 78 % Ausbeute.



Schema 4.10

4.1.5 Zwischenfazit

Bis zum derzeitigen Zeitpunkt wurden ausgehend vom *meso*-Bicyclus **66** Vorläufermoleküle auf dem Weg zum β -C-Glucosid und β -C-Allosid enantiomerenrein dargestellt, die bereits alle erforderlichen Sauerstoffsubstituenten enthalten.

Durch wiederholte Anwendung einer Sequenz aus Enolether-Bildung mit anschließender Oxidation konnte die nötige kontrathermodynamische bisaxiale Konfiguration in α - und α' -Position zum Keton aufgebaut werden. Auf der ersten Stufe wurde durch Anwendung einer chiralen Lithiumamidbase desymmetrisiert. Durch die diastereoselektive Oxidation des entstehenden TES-Enolethers mit *m*-CPBA gelang anschließend unter optimierten Versuchsbedingungen die Hydroxylierung. Es ist nun möglich, die Oxidation des TES-Enolethers ohne die Verwendung von teuren und unnötig empfindlichen Oxidationsmitteln wie DDO oder dem Davies-Reagens durchzuführen. Die erarbeitete Oxidation besticht vor allem in der zweiten Oxidation durch ihre hohe Ausbeute und leichte präparative Durchführung. Es konnte in keinem Fall das nicht erwünschte äquatoriale Epimer nachgewiesen werden.

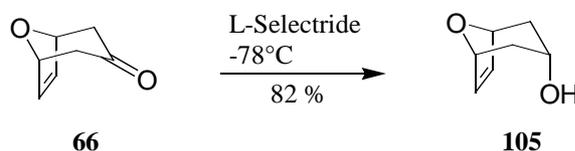
4.2 Diastereoselektive Reduktionen der Carbonylfunktion

4.2.1 Allgemeines

Durch die angestrebte diastereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe trennen sich an dieser Stelle die Synthesewege für das β -C-Glucosid und das β -C-Allosid. Die Reduktion zum axialen Alkohol an C3 führt zu einem allaxialen Vorläufer, der im weiteren Verlauf der Synthese zum β -C-Glucosid führen wird. Das C3-Epimer mit äquatoriale Konfiguration bildet entsprechend den Vorläufer für das β -C-Allosid.

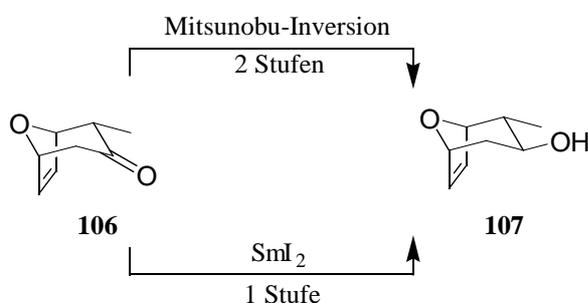
In der Vergangenheit wurden im Arbeitskreis Hoffmann mehrere Arbeitsvorschriften zur diastereoselektiven Reduktion der Ketofunktion an diversen bicyclischen Systemen erarbeitet, die hier kurz erläutert werden sollen.

Die Bildung der axialen Epimere nutzte im allgemeinen die konkav-konvex Lenkung der bicyclischen Systeme aus. Mit sterisch anspruchsvollen Metallhydrid-Reagenzien wie L-Selectride® oder DIBAH konnten so unter gleichzeitiger Reagenz- und Substratkontrolle hohe Diastereomerenüberschüsse erzielt werden.^{83,84}



Schema 4.11

Um die äquatorialen Epimere zu erhalten, wurde anfangs durch Mitsunobu-Inversion der axiale Alkohol invertiert.⁸⁵ 1997 erarbeitete J. TREU⁸⁶ eine Reduktionsmethode die an den bicyclischen Systemen direkt zum äquatorialen Epimer führt. Durch Verwendung von SmI_2 , das nach einem SET-Mechanismus die Ketofunktion reduziert, lassen sich so Diastereomerenüberschüsse von bis zu 99 % erzielen. Bewirkt wird die hohe Selektivität vermutlich durch die Kombination zweier Effekte: Zum einen ist es seit längerem bekannt, daß Reduktionen durch SET-Mechanismen den äquatorialen Alkohol bevorzugt bilden,⁸⁷ zum anderen könnte eine Chelatisierung des Samariums zwischen der Ketofunktion und dem Ether-Sauerstoffatom zu einer Umkehr der Selektivität im Vergleich zur Reduktion mit sterisch anspruchsvollen Hydridreagenzien führen.⁴⁹



Schema 4.12

83 Cummins, W. J. ; Drew, M. G. B.; Mann, J.; Walsh, E. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 167.

84 Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, *44*, 14929

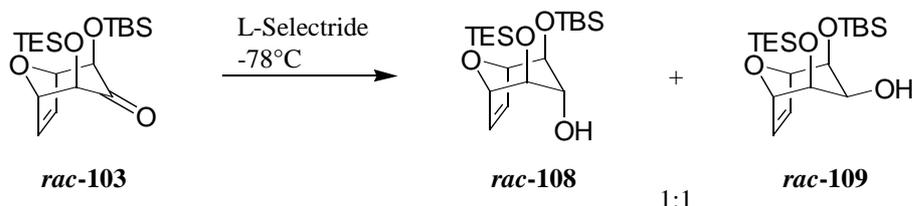
85 Lautens, M.; Ma, S.; Yee, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4185.

86 Treu, J. Dissertation, Universität Hannover, **1997**; Treu, J.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4650.

87 Neuere Übersichten : El-Khawaga, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry* Thieme, Stuttgart, **1995**, Vol. E21d, 3967-3987; Huffman, J. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 8, 107-127; Hoffmann, H. M. R.; Vathke, H. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3416.

4.2.2 Diastereoselektive Reduktion zum β -C-Glucosid

Für die ersten Studien der Reduktion wurde der vollständig geschützte Vorläufer **rac-103** gewählt. Er sollte unter Ausnutzung der konkav-konvex-Lenkung durch ein sterisch anspruchsvolles Metallhydrid reduziert werden. Als Reduktionsmittel wurde L-Selectride® gewählt. Leider zeigte sich, daß sich nur ein Epimerengemisch im Verhältnis 1:1 bildete.



Schema 4.13

Der sterische Anspruch der axialen geschützten Alkoholfunktionen scheint so groß zu sein, daß in Verbindung **rac-103** mit sterisch anspruchsvollen Reagenzien die konkav-konvex Lenkung ausgeglichen wird. Zusätzlich könnte eine Chelatisierung des Lithium-Kations und die hohen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen den vier Sauerstoffsubstituenten unter den Reaktionsbedingungen die Boot-Konformation stark begünstigen, was einen Unterseitenangriff erklären würde, der zum unerwünschten äquatorialen Epimer führt.

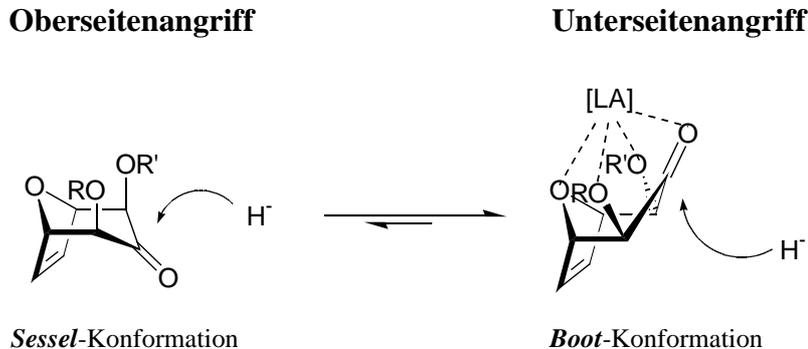


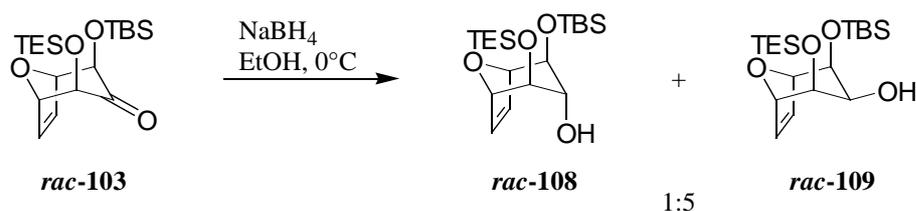
Abbildung 4.4⁸⁸

Der Wechsel zu DIBAH als alternativem Reduktionsmittel, das aufgrund des fehlenden Gegenkations nicht zur Chelatisierung neigt, zeigte jedoch, daß die Chelatisierung nicht allein für die schlechte Selektivität verantwortlich ist. Mit DIBAH findet bei -78°C überhaupt gar kein Umsatz statt und bei -10°C bildeten sich bei minimalem Umsatz erneut zwei Produkte.

88 Die C2 und C4 Substituenten sind aus Gründen der besseren Visualisierung in Richtung des THP-Sauerstoff verschoben

Da die bisher üblichen Methoden keine befriedigenden Ergebnisse lieferten, sollte untersucht werden, inwieweit sich die Substratkontrolle mit einem sterisch weniger anspruchsvollen Reagenz eventuell noch ausnutzen läßt. Die Wahl fiel auf NaBH_4 , das durch das relativ kleine Anion eine geeignete Hydridquelle darstellen könnte. Außerdem besteht mit dem schlecht komplexierenden Na^+ -Kation nicht die Gefahr, durch eventuelle Chelatbildung die Reaktion in die ungewünschte äquatoriale Richtung zu lenken.

Die Reduktion wurde in EtOH bei 0°C durchgeführt und führte lediglich zu einem Produktgemisch im Verhältnis von 1:5 zugunsten des unerwünschten äquatorialen Alkohols.



Schema 4.14

Der Angriff der Hydridreagenzien erfolgt erneut bevorzugt von der Unterseite. Schon die starken 1,3-diaxialen Wechselwirkungen scheinen eine erhöhte Boot-Population zu bewirken.

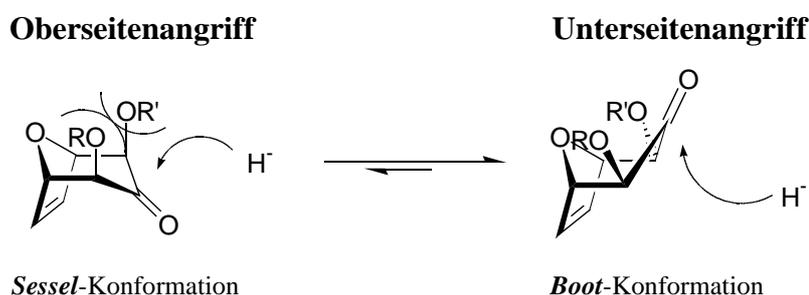
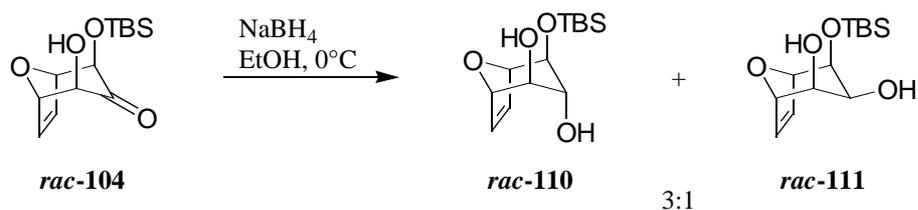


Abbildung 4.5⁸⁸

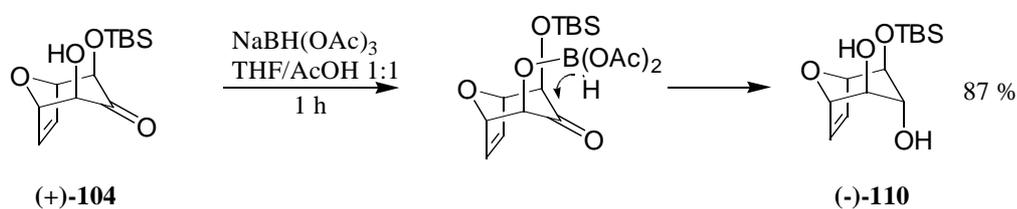
Auch die auf der Oberseite des Moleküls durch die Sauerstoffsubstituenten verursachte hohe Elektronendichte könnte aufgrund von Elektronenpaarabstoßungen den β -Angriff des Hydrids verhindern.

Es scheint angebracht, die Reduktion am Vorläufer (+)-**104** weiter zu studieren, da dieser zumindest eine raumfüllende Schutzgruppe weniger trägt und so die Tendenz zur Abflachung oder Konformationsumkehr des Sechsrings etwas geringer sein dürfte. Außerdem besteht die Möglichkeit, die freie Alkoholfunktion an C4 als dirigierende Gruppe auszunutzen. In einem einfachen Versuch sollte noch einmal NaBH_4 mit *rac-104* umgesetzt werden. Die Reaktion sollte in THF erfolgen, um so einen Ligandenaustausch des Lösungsmittels am BH_4^- -Anion zu verhindern und so das Reagenz sterisch möglichst kompakt zu halten. Außerdem sollte in hoher Verdünnung gearbeitet werden, um eine intramolekulare Reduktion zwischen zwei Substratmolekülen zu verhindern. Die Reaktion zeigt nur einen geringen Umsatz, lieferte jedoch ein 3:1-Überschuß zugunsten des axialen Epimers.



Schema 4.15

A. K. SAKSENA⁸⁹ und D. A. EVANS⁹⁰ konnten zeigen, daß es mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ möglich ist β -Hydroxyketone diastereoselektiv zu reduzieren. Das Reduktionsmittel ist dabei so stark gebremst, daß es keinen Hydridcharakter mehr besitzt und erst durch einen Ligandenaustausch mit dem Substrat aktiviert wird. Anschließend erfolgt eine intramolekulare Reduktion. Auch auf das vorliegende α -Hydroxyketon sollte diese Reaktion anwendbar sein, zumal die intramolekulare Reduktion am vorliegenden bicyclischen System selbst aus der Boat-Konformation extrem selektiv sein sollte. Die Umsetzung von (+)-**104** mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ in THF bei 0°C liefert schließlich nach 24 h Reaktionszeit in 60 % Ausbeute nur den axialen Alkohol (-)-**110** als einziges Produkt. Zusatz von katalytischen Mengen Eisessig steigerte die Ausbeute auf 73 % bei gleichbleibender Diastereoselektivität. Der Einsatz eines THF/AcOH Gemisches von 1:1 steigerte die Ausbeute weiter auf 87 % und verkürzte vor allem die Reaktionszeit auf eine Stunde.



Schema 4.16

Die axiale Konfiguration der Hydroxyfunktion an C3 konnte durch NOE-Messungen eindeutig nachgewiesen werden.

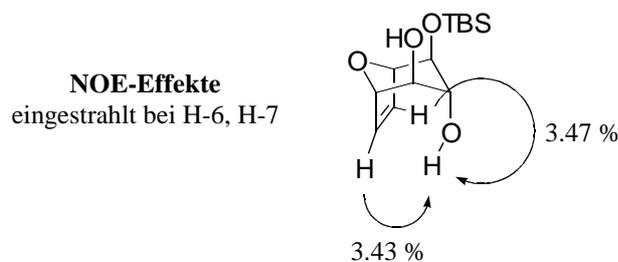


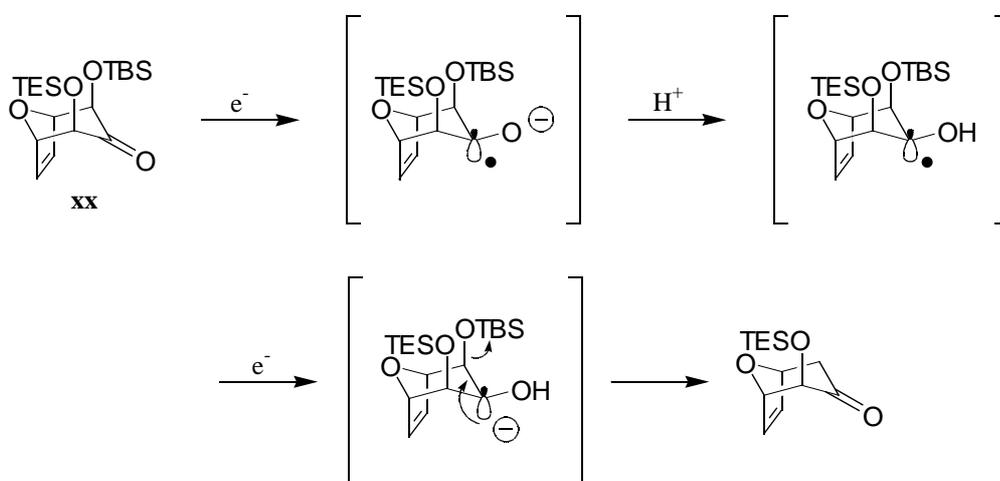
Abbildung 4.6

89 Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273.

90 Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.

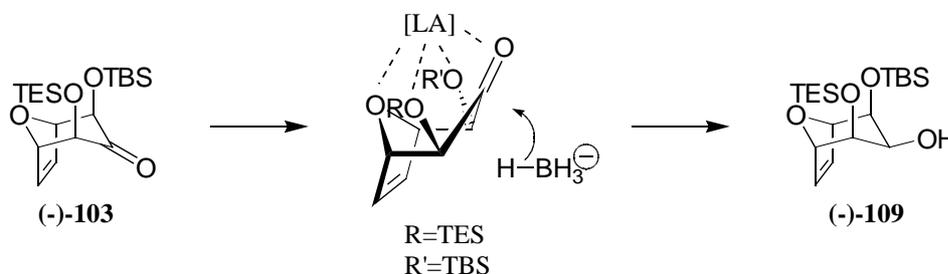
4.2.3 Diastereoselektive Reduktion zum β -C-Allosid

Mit den Ergebnissen aus Kapitel 4.2.2 sollte nun versucht werden, den epimeren äquatorialen Alkohol selektiv darzustellen. Die herkömmlichen Methoden, um den äquatorialen Alkohol durch SmI_2 -Reduktion zu erzeugen, kommen am vorliegenden System nicht in Betracht, da α -Hydroxyketone mit SmI_2 unter Reduktion der α -Hydroxygruppen reagieren.⁹¹ Gerade die bisaxiale Konfiguration des Vorläufers würde aufgrund der durch den Bicyclus erzwungenen, nahezu perfekt antiperiplanaren Stellung der α -Hydroxygruppen zum nichtbindenden n-Orbital des Carbonylkohlenstoffatoms, diese Reduktion begünstigen.⁹² Es mußte also auch für die Reduktion zum äquatorialen Alkohol eine neue Methode entwickelt werden.



Schema 4.17

Die Ergebnisse aus dem vorherigen Kapitel scheinen es zu ermöglichen, eine Diastereoselektivität durch Chelatkomplexierung zu erzielen. Die beiden α -Substituenten könnten durch eine gut komplexierende Lewissäure die Konformation des Sechsrings so beeinflussen, daß schon eine einfache Reduktion mit NaBH_4 mit hohen Selektivitäten verlaufen würde.



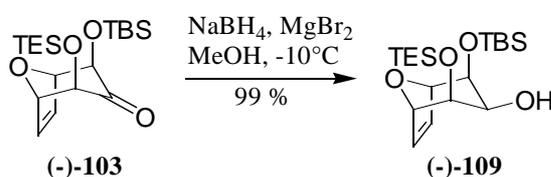
Schema 4.18⁸⁸

91 Singh, A. K.; Bakshi, R. K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187; Molander, G. A.; Hahn, G. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135.

92 Selbst bei einer erhöhten Population der Boot-Konformation durch Chelatbildung sollte es unwahrscheinlich sein, die reduktive Eliminierung der Hydroxyfunktionen komplett zu unterdrücken.

An dieser Stelle wird wegen der Ergebnisse aus Kapitel 4.2.2 erneut der doppelt geschützte Vorläufer **(-)-103** gewählt. **(-)-103** wird in EtOH vorgelegt, mit MgBr_2 versetzt und anschließend bei -10°C mit NaBH_4 umgesetzt. MgBr_2 hat die Fähigkeit Chelatkomplexe zu bilden.⁹³ MgBr_2 wird oft in Reaktionen von α - oder β -Hydroxycarbonylverbindungen mit einer Vielzahl von Nucleophilen eingesetzt, um eine hohe diastereofaciale Kontrolle zu erhalten.⁹⁴

Es bildet sich unter diesen Bedingungen in 70 % Ausbeute ausschließlich der äquatoriale Alkohol **(-)-109**. Der Einsatz von ZnCl_2 unter den gleichen Bedingungen zeigte keinen Umsatz. CeCl_3 zeigte die gleiche hohe Selektivität zugunsten des äquatorialen Alkohols wie MgBr_2 , lieferte aber mit 60 % eine schlechtere Ausbeute.⁹⁵ Der Wechsel des Lösungsmittels zu MeOH steigerte die Ausbeute schließlich mit MgBr_2 als Lewisäure auf 99 %.



Schema 4.19

Auch am äquatorialen Epimer ließ sich die Stereochemie durch NOE-Messungen eindeutig klären.

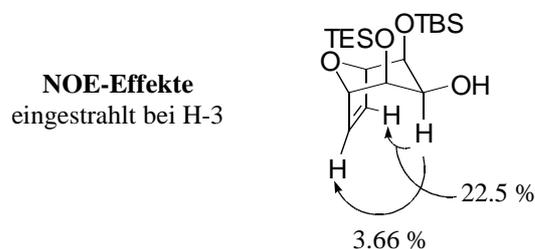


Abbildung 4.7

4.2.4 Zwischenfazit

Es wurden zwei neue Methoden zur diastereoselektiven Reduktion der Carbonylfunktion an [3.2.1] Oxabicyclen entwickelt. Die Methoden sind speziell an die vorliegenden Systeme angepaßt, die durch die bisherigen Versuchsprotokolle nicht selektiv reduziert werden konnten. Es ist so jetzt möglich, beide epimeren Alkohole an C3 enantiomerenrein darzustellen

93 Keck, G. E.; Castellino, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3847; Chen, X.; Hortelano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1778.

94 Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265; Keck, G. E.; Abbott, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1883

95 Krief, A.; Surleraux, D. *Synlett* **1991**, 273; Krief, A.; Surleraux, D.; Ropson, N. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 289; Kumar, V.; Amann, A.; Ourisson, G.; Luu, B. *Synth. Comm.* **1987**, *17*, 1279; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226

ohne auf mehrstufige klassische Inversionen oder eine Mitsunobu-Inversion zurückgreifen zu müssen.

An dieser Stelle sind alle für die Syntheseziele β -C-Glucosid und β -C-Allosid nötigen Sauerstofffunktionen in der jeweils richtigen Konfiguration eingeführt. Interessanterweise geht die axialelektive Reduktion vom ungeschützten Vorläufer (+)-**104** aus, wohingegen aus dem doppelt geschützten (-)-**103** das äquatoriale Epimer hervorgeht. Es besteht also nicht die Notwendigkeit (-)-**103** und (+)-**104** ineinander zu überführen, wenn beide Epimere benötigt werden.

4.3 Umsetzung der Vorläufer zu den β -C-Glycosiden

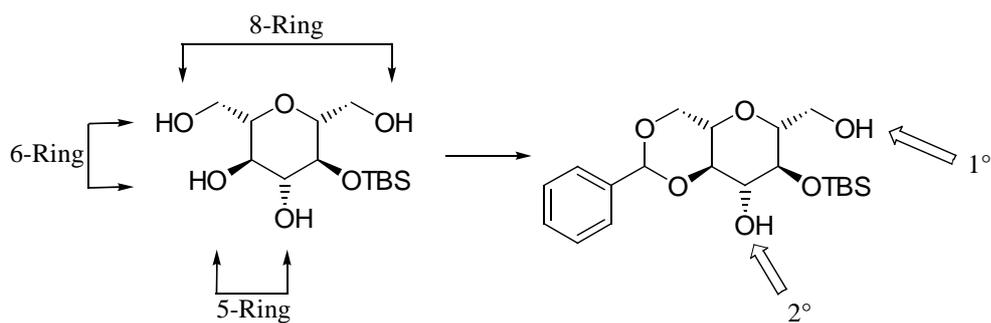
4.3.1 Allgemeines

Die zu diesem Zeitpunkt synthetisierten Vorläufermoleküle (-)-**109** und (-)-**110** sollen nun zu den angestrebten β -C-Glycosiden umgesetzt werden. Die symmetrische Spaltung der Vinylbrücke soll durch eine Ozonolyse mit nachfolgender NaBH_4 -Reduktion erfolgen. Eine anschließende Schützung des 1,3-Diols als Benzylidenacetal soll unter Berücksichtigung einer kompletten Differenzierung aller Hydroxygruppen die Synthese zum β -C-Glucosid und β -C-Allosid abschließen.

4.3.2 β -C-Glucosid

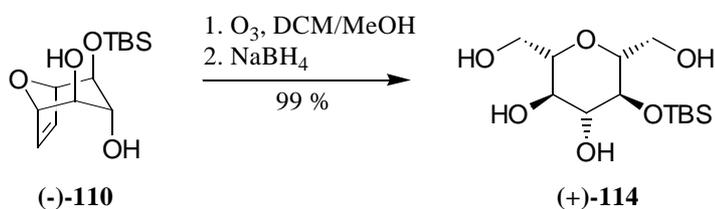
Aus dem all-axialen Vorläufer (-)-**110** resultiert nach Öffnung der Vinylbrücke aufgrund eines Flippens des Tetrahydropyranringes das all-äquatoriale β -C-Glucosid.

Da die Ozonolyse von (-)-**110** ein Tetrol liefert, muß an dieser Stelle die Frage der Differenzierung der Hydroxygruppen gestellt werden. Zum einen besteht die Möglichkeit vor der Ozonolyse eine Methode zu erarbeiten, bei der die 3-Position selektiv geschützt wird. Da Benzylidenacetale aber aus entropischen Gründen bevorzugt Sechsringacetale bilden, besteht beim vorliegenden System kein Zwang einer vorhergehenden Schützung. Am C-Glycosid **112** liegt lediglich ein 1,3-Diol vor, das zum Sechsringacetal führt. Die Bildung der alternativen 5-Ring bzw. 8-Ring-Acetale sollte stark benachteiligt sein. Hieraus resultiert ein Molekül, an dem nur noch ein ungeschützter sekundärer und ein ungeschützter primärer Alkohol existieren, deren unterschiedlicher Substitutionsgrad zur potentiellen Differenzierung ausreichen sollte.



Schema 4.20

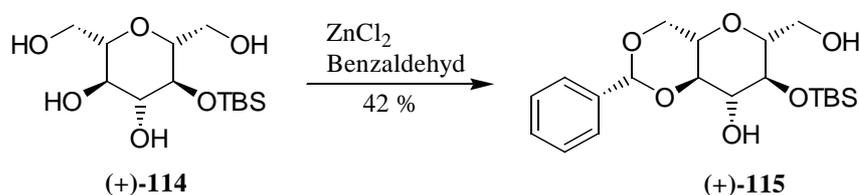
Die Ozonolyse von Vorläufer (-)-**110** erfolgt in einem DCM/Methanol Gemisch bei -78°C . Das entstehende Ozonid wird sofort *in situ* mit NaBH_4 zum β -C-Glycosid (+)-**114** umgesetzt. Die Ausbeute der Reaktion liegt unter optimierten Reaktionsbedingungen bei 99 %.



Schema 4.21

Die extrem hohe Ausbeute lässt sich leicht mit der Tatsache begründen, daß in der bicyclischen Struktur alle fünf Substituenten axial angeordnet sind, so daß durch die Öffnung der Vinylbrücke die sterische Belastung des Systems stark abgebaut wird.

Die anschließende Schützung von (+)-**114** erfolgte in einem ersten Versuch mit Benzaldehyd und wasserfreiem ZnCl_2 als Lewisäure.⁹⁶ Sie liefert das komplett differenzierte System (+)-**115** in 42 % Ausbeute.



Schema 4.22

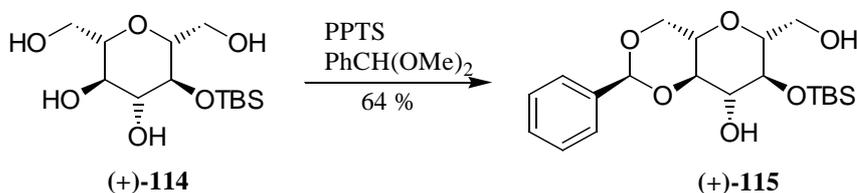
Aufgrund der leicht problematischen Isolierung des Produktes⁹⁷ wurde die Umsetzung mit Benzaldehyddimethylacetal und Pyridiniumtoluol-4-sulfonat untersucht.⁹⁸ Die Isolierung er-

96 Richtmeyer, N. K. *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, 1, 107; Fletcher, H. G. *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, 2, 307

97 Die Abtrennung des Produktes vom Benzaldehyd durch Säulenchromatografie erwies sich als problematisch

98 Kocienski, P.; Street, S. D. A. *Synth. Comm.* **1984**, 14, 1087

wies sich als sehr viel unproblematischer als im vorherigen Fall und lieferte das β -C-Glycosid in 64 % Ausbeute. Weitere Optimierungsversuche wurden nicht unternommen.

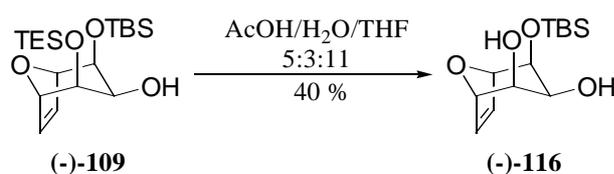


Schema 4.23

4.3.3 β -C-Allosid

Das C3 Epimere **(-)-109** soll nun in einer analogen Sequenz in das vollständig differenzierte β -C-Allosid überführt werden. Da **(-)-109** an der 4-Position als TES-Ether geschützt ist, muß bei Anwendung der erarbeiteten Sequenz zuerst eine Entschützung des Silylethers erfolgen. Alternativ bietet das vorliegende System allerdings auch die Option durch einfache Schützung der 3-Position, die Folgechemie der vollständig geschützten Systeme zu untersuchen. Zuerst sollte allerdings die etablierte Methode angewendet werden.

Hierzu ist es nötig die selektive Entschützung des TES-Ethers in Anwesenheit eines TBS-Ethers zu untersuchen. In der Literatur bedient man sich dazu entweder der Entschützung mit Eisessig in THF/H₂O⁹⁹ oder der Reaktion mit TFA unter den gleichen Bedingungen¹⁰⁰. Zuerst sollte das Versuchsprotokoll mit dem milderen Eisessig angewendet werden. Die Umsetzung von **(-)-109** mit Eisessig in THF/H₂O bei 0°C zeigte jedoch nur geringen Umsatz und führte zu einer Ausbeute von nur 40 %.

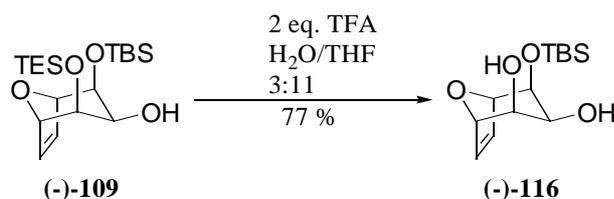


Schema 4.24

Der Wechsel von Eisessig zu TFA steigerte die Ausbeute schließlich auf 77 %.

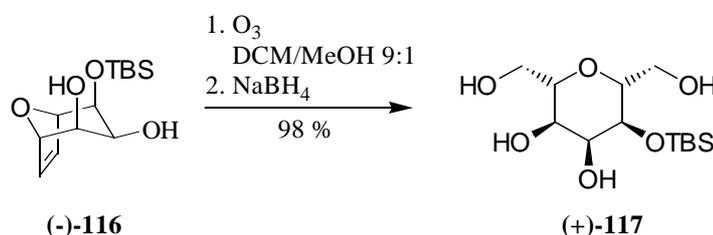
99 Seebach, D.; Chow, H.-F.; Jackson, R. F. W.; Sutter, M. A.; Thaisrivongs, S.; Zimmermann, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281

100 Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6361



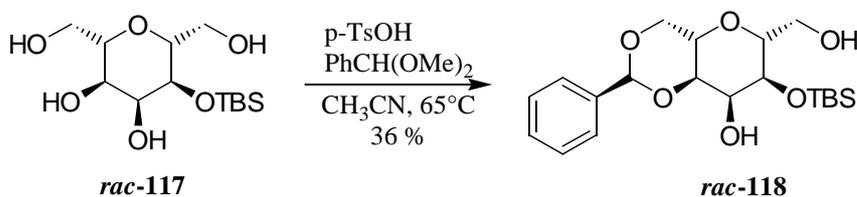
Schema 4.25

Der so erhaltene Vorläufer (-)-**116** kann nun direkt in die in Kapitel 4.3.2 erarbeitete Sequenz eingesetzt werden. Die Ozonolyse wird unter den gleichen Bedingungen mit anschließender Reduktion zum Tetrol (-)-**116** durchgeführt und führt in 98 % Ausbeute zum β -C-Allosid (+)-**117**.



Schema 4.26

Die anschließende Schützung von (+)-**117** erwies sich als problematischer. Versuche mit Benzaldehyd/ ZnCl_2 brachten nicht das gewünschte Produkt hervor. Auch der Zusatz von DCM als Lösungsmittel oder Molsieb lieferte nicht das gewünschte Ergebnis. Das alternative Versuchsprotokoll mit Benzaldehyddimethylacetal und Pyridinium *p*-Toluolsulfonat zeigte keinen Umsatz. Erst der Wechsel zu einer stärkeren Säure in Kombination mit CH_3CN als Lösungsmittel führte schließlich zum Benzylidenacetal-geschützten β -C-Allosid *rac*-**118**.¹⁰¹ Die Ausbeute ist allerdings mit 33 % noch optimierungsbedürftig. Wird die Reaktion bei 65°C durchgeführt, steigt die Ausbeute geringfügig auf 36 %.¹⁰² Weitere Optimierungsversuche wurden nicht durchgeführt.



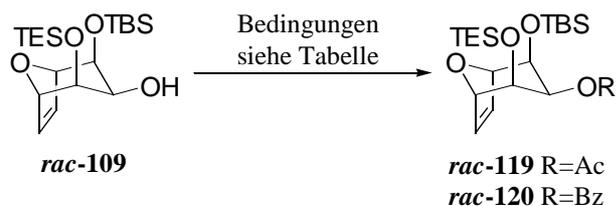
Schema 4.27

Die Schützung des freien Alkohols an der 3-Position von *rac*-**109** soll aus Gründen der Orthogonalität mit einem Ester erfolgen. Die gebräuchlichsten Esterschutzgruppen sind Acetat,

¹⁰¹ Lucas, H.; Basten, J. E. M.; Konradsson, P.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 462

¹⁰² Die gleiche Reaktion unter Rückfluß liefert lediglich ein komplexes Produktgemisch.

Benzoat und Pivaloat, die auch am vorliegenden System untersucht werden sollen. Die Schützung als Acetat erfolgt unter Standardbedingungen mit Pyridin, DMAP und Acetylchlorid in DCM. Die Reaktion zeigte aber keinen Umsatz. Erst mit Acetyl bromid gelingt es die Acetatschutzgruppe mit 75 %iger Ausbeute einzuführen. Die Einführung des Benzoats wurde mit Pyridin, DMAP, Benzoylchlorid ohne Verwendung eines weiteren Lösungsmittels auf Antrieb mit 86 % erreicht. Interessanterweise gelingt die Einführung der Pivaloatschutzgruppe unter diesen Bedingungen nicht.



<i>R</i>	<i>Reagenz</i>	<i>Bedingungen</i>	<i>Ausbeute</i>
Ac	3 eq. AcCl	DMAP, Pyridin, DCM	Keine Reaktion
Ac	4 eq. AcBr	DMAP, Pyridin, DCM	75%
Bz	2 eq. BzCl	DMAP, Pyridin	86%
Piv	1.2 eq. PivCl	DMAP, NEt ₃ , DCM	Keine Reaktion
Piv	2 eq. PivCl	DMAP, NEt ₃ , DCM, LiCl	Keine Reaktion

Tabelle 4.1

Der Vorläufer **rac-109** scheint allgemein an der 3-OH-Gruppe recht reaktionsträge zu sein. Zum einen spielt sicherlich der sterische Anspruch der beiden benachbarten Silylschutzgruppen eine Rolle, der gerade bei der ebenfalls sehr raumerfüllenden Pivaloatschutzgruppe von Bedeutung sein sollte. Zum anderen fällt in den spektroskopischen Daten des ¹H-NMR-Spektrums auf, daß das freie OH-Proton der zu schützenden Hydroxyfunktion eine extrem große Kopplung von ³J=11 Hz zum C3-Proton aufweist. Dies ist ein sicheres Indiz dafür, daß das Proton starke Wasserstoffbrückenbindungen zu den beiden axialen Sauerstoffatomen ausbildet und sich in ihre Richtung orientiert. Daraus entsteht ein Torsionswinkel von nahezu 180° zwischen OH- und C3-Proton, der die hohe Kopplungskonstante erklärt.

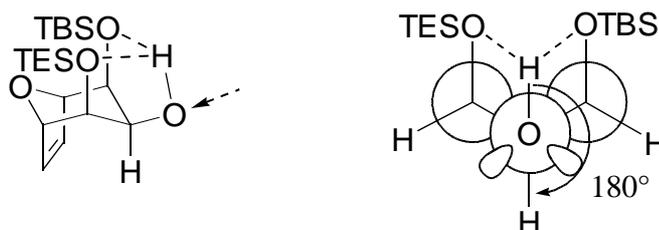


Abbildung 4.8

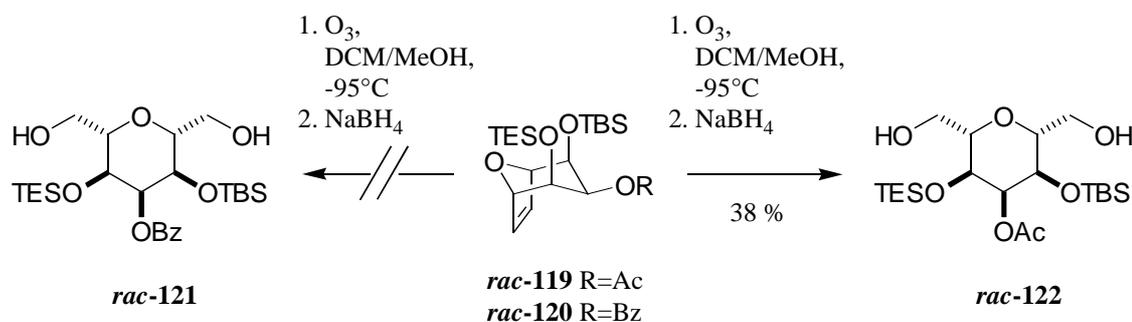
MM2-Berechnungen bestätigen diesen Sachverhalt.¹⁰³

Torsionswinkel <u>H3-OH</u> [°]	Total steric energy [kcal/mol]
-179.2	23.7170
-58.6	27.7733
4.08	28.6521
62.9	27.7744

Tabelle 4.2

Die Berechnungen zeigen, daß die *anti*-Konformation gegenüber der *syn*-Konformation um ca. 4 kcal/mol begünstigt ist. Der Energiegewinn gegenüber den beiden *gauche*-Konformationen beträgt ca. 3 kcal/mol. Das OH-Proton ist praktisch in einem intramolekularen Kronenether eingebunden und zeigt deshalb eine extrem geringe Reaktivität. Aus diesem Grund wurde im Eintrag 5 durch Zusatz von LiCl versucht ein Konkurrenzkation anzubieten, das das Proton aus seiner Koordination befreien sollte. Leider schlug auch dieser Versuch fehl.

Ozonolysen der beiden als Acetat und Benzoat geschützten Vorläufer *rac*-**119** und *rac*-**120** verliefen ernüchternd. Das Benzoat *rac*-**120** lieferte lediglich ein komplexes Produktgemisch, aus dem das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte. Das Acetat *rac*-**119** bildete unter den gleichen Bedingungen in 38 % Ausbeute das entsprechende C-Glycosid *rac*-**122**.



Schema 4.28

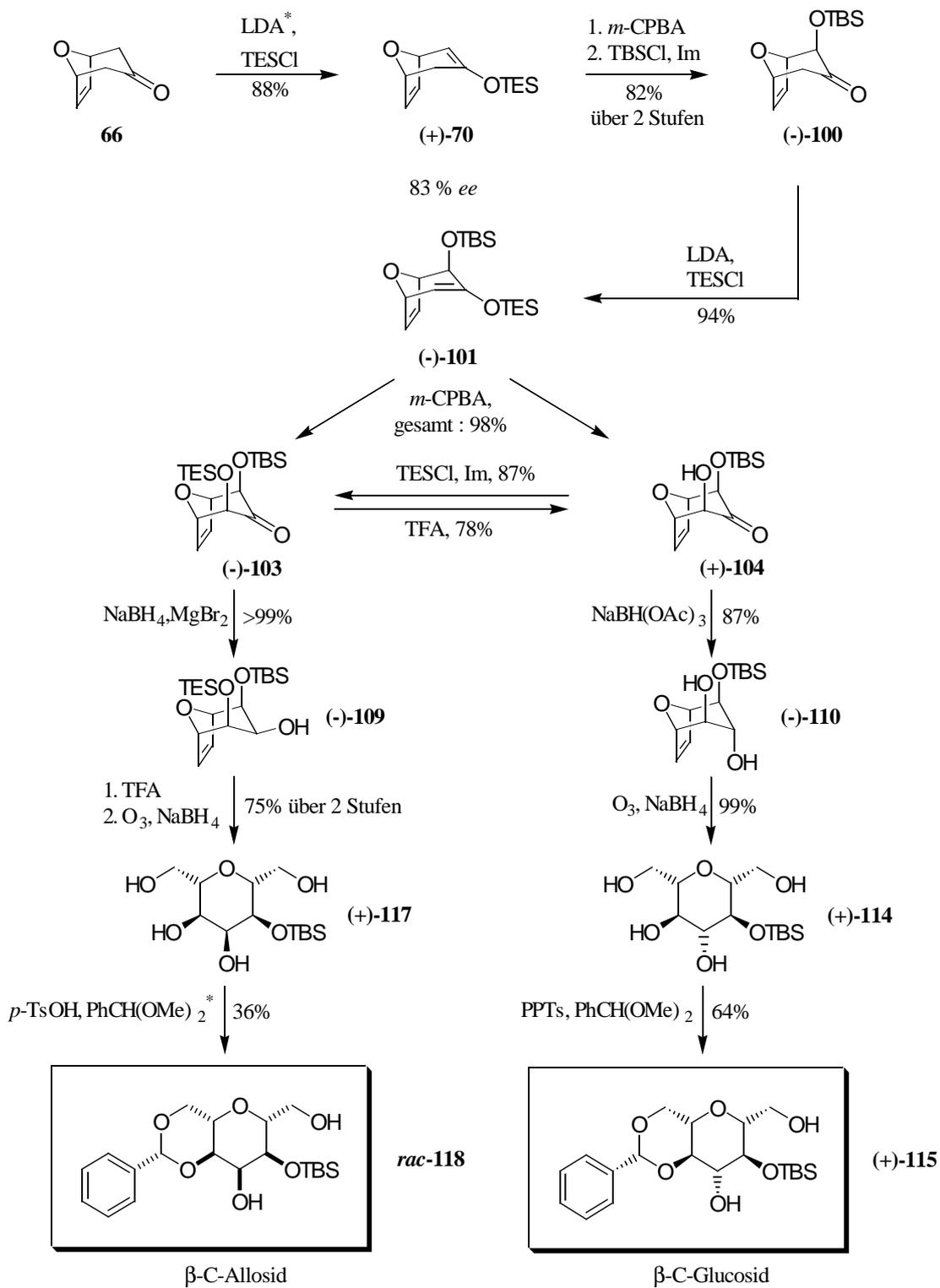
Da die Ozonolysen der C3 geschützten Alkohole nicht mit der des Diols (-)-**116** konkurrieren können, wird auf eine weitere Verfolgung dieser Synthesestrategie verzichtet.

Untersuchungen zur Ozonolyse der an C4 entschützten Triole wurden im Rahmen der Synthese des β -C-Gulosids durchgeführt und werden in Kapitel 5.3 diskutiert.

103 Die Berechnungen wurden mit CS Chem3D Pro Ver. 5.0a37 der Firma CambridgeSoft Corporation durchgeführt. Der RMS Gradient der MM2-Berechnungen betrug 0.100

4.3.4 Zwischenfazit

Es konnte ausgehend vom *meso*-Stammbicyclus **66** eine Synthese entwickelt werden, die zu enantiomerenreinem, vollständig differenziert geschütztem β -C-Glucosid und β -C-Allosid führen. Der besondere Augenmerk lag dabei auf dem streng substratkontrollierten Aufbau der stereogenen Zentren. Durch eine Sequenz aus Oxidation der entsprechenden Enolether mit *m*-CPBA konnte die C2 und C4 bisaxiale Konfiguration selektiv aufgebaut werden. Durch anschließende diastereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ bzw. $\text{NaBH}_4/\text{MgBr}_2$ gelang schließlich die Aufspaltung in die Glucosid und die Allosid-Serie. Die symmetrische Spaltung der Vinylbrücke mittels Ozonolyse führt zu den monocyclischen Pyranosen, in denen anschließend durch eine Benzylidenacetalschützung die Differenzierung der beiden primären Alkoholfunktionen erreicht wird. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über den aktuellen Stand dieser Synthesen.



^{*)} Die Reaktion wurde mit racemischen Edukt durchgeführt

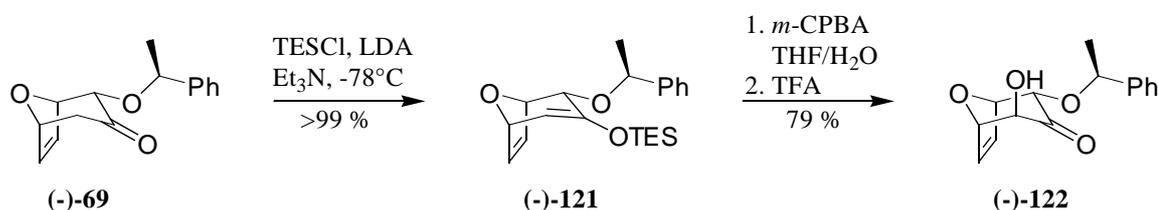
Schema 4.29

5 Synthese des C-Gulosids

5.1 Allgemeines

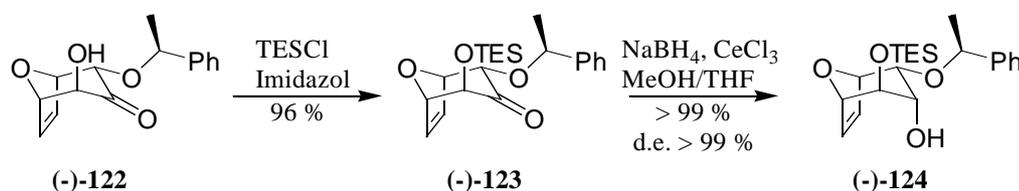
Der Aufbau des β -C-Altrosids bzw. des enantiomeren β -C-Gulosids sollte ursprünglich im Rahmen der Arbeiten von R. DUNKEL²² und M. MENTZEL¹⁰⁴ aus dem asymmetrisch zugänglichen 2α -(1'-Phenylethoxy)-[3.2.1]Oxabicycloketon (+)-**69** bzw. (-)-**69** erfolgen. Zur Einführung in die sich hierbei ergebende Problematik werden an dieser Stelle kurz die Ergebnisse von M. MENTZEL und R. DUNKEL vorgestellt. Da die Arbeiten zu diesem System anfänglich mit beiden Enantiomeren durchgeführt wurden, kann es vorkommen, daß die vorgestellten Reaktionen von unterschiedlichen Enantiomeren ausgehen. Obwohl die eigenen Arbeiten zum Teil racemisch erfolgten, soll an dieser Stelle immer vom β -C-Gulosid als Syntheseziel gesprochen werden.

Durch Anwendung der in dieser Arbeit entwickelten modifizierten *m*-CPBA-Oxidation des TES-Enolethers (-)-**121** konnte das α , α' -dihydroxylierte Oxabicycloketon (-)-**122** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Andere Oxidationen an diesem System schlugen fehl und lieferten entweder sehr geringe Ausbeuten oder komplexe Produktgemische.



Schema 5.1

Die diastereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe zum axialen Epimer gelang nach Schützung der freien Hydroxyfunktion als TES-Ether durch eine *Luche*-Reduktion⁴⁴ in sehr guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten.⁹⁵

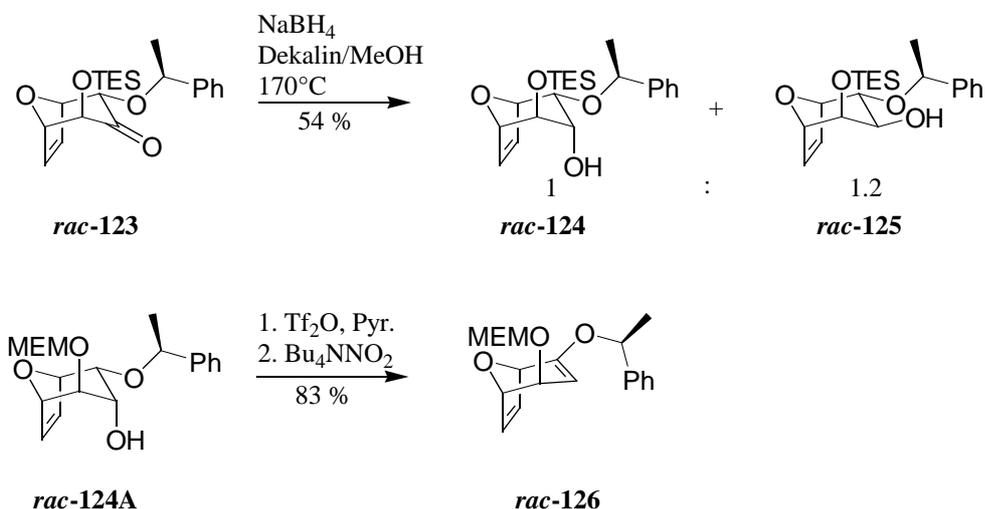


Schema 5.2

Die Darstellung des äquatorialen Epimers *rac*-**125** erwies sich jedoch als problematisch. Der direkte Zugang zum äquatorialen Alkohol durch Reduktion ließ befriedigende Diastereo-

104 Mentzel, M. Dissertation in Vorbereitung, Universität Hannover.

selektivitäten vermissen. Als bestes Diastereomerenverhältnis lieferte die Reaktion mit NaBH₄ in Dekalin/MeOH bei 170°C unter thermodynamischer Reaktionsführung lediglich ein 1.2:1 Gemisch zugunsten des gewünschten Epimers. Versuche, den axialen Alkohol durch Inversion in sein Epimer zu überführen, schlugen fehl oder führten zu Eliminierungsprodukten.



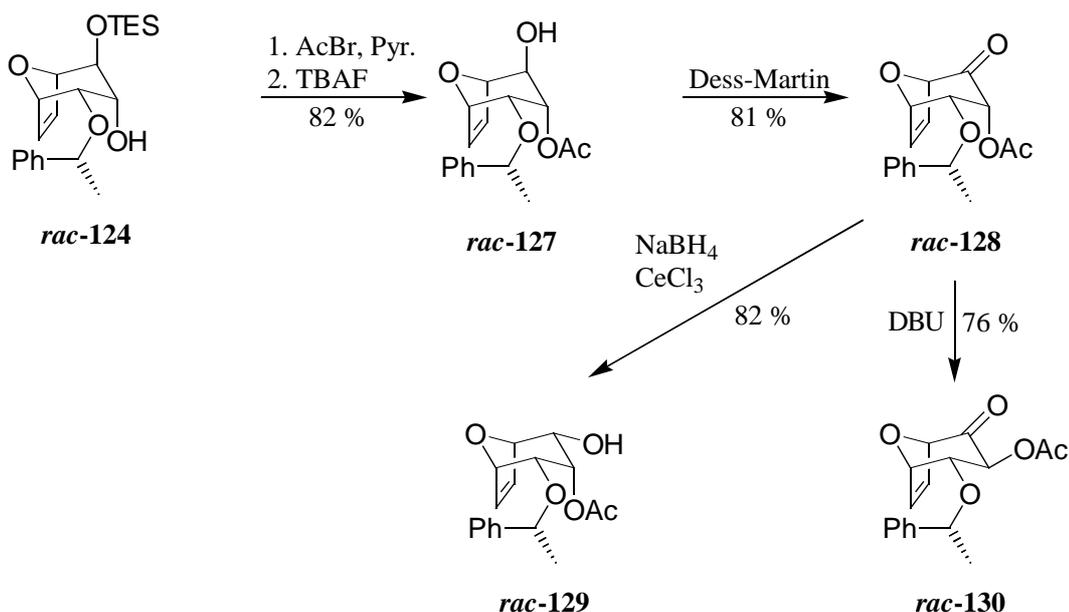
Schema 5.3

Auch Versuche die Reduktion der Carbonylgruppe oder die Inversion des axialen Alkohols nach der Ozonolyse durchzuführen, scheiterten.

5.2 Darstellung eines β -C-Gulosid-Vorläufers durch Inversion an C-4 via Oxidations/Reduktions-Strategie

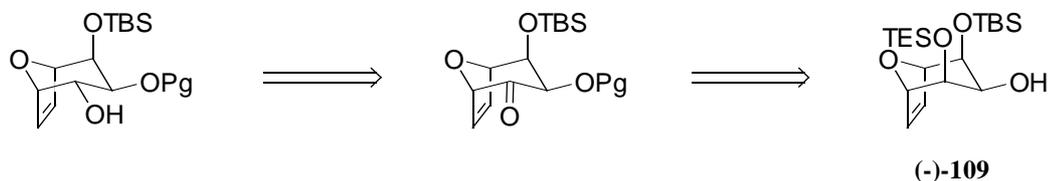
Bei seinen Arbeiten zum Aufbau der α,α' -bisäquatorialen Talosid- und Idosidvorläufer aus *rac*-124 bediente sich R. DUNKEL einer Sequenz aus Oxidation an C4 und anschließender Epimerisierung an C3.

Er konnte an Verbindung *rac*-128 zeigen, daß sich die C2 Ketone durch diastereoselektive Reduktion zu den entsprechenden 2,4-bisäquatorialen Vorläufern umsetzen lassen.



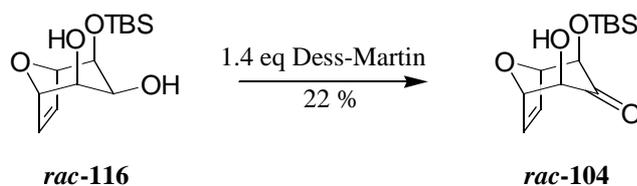
Schema 5.4

Da über die Sequenz zum α,α' -bisaxialsubstituierten System ausgehend vom *meso*-Stamm-bicyclus **66** der äquatoriale C-3 Alkohol (**-**)-**109** direkt zugänglich ist, sollte versucht werden, durch eine Oxidation an C4 mit anschließender Reduktion der gebildeten Carbonylfunktion einen Vorläufer für das β -C-Gulosids darzustellen.



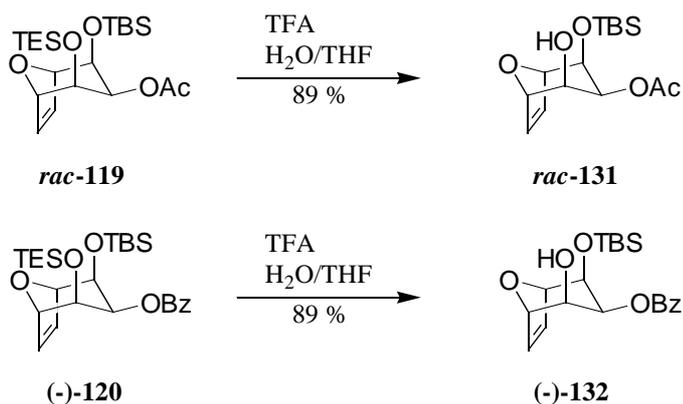
Schema 5.5

Ein erster Versuch den C4 Alkohol selektiv neben dem C3 Alkohol zu oxidieren zeigte, daß bevorzugt die C3 Hydroxyfunktion oxidiert wird. Die geringe Ausbeute läßt aber darauf schließen, daß sich die reaktive 1,2-Dicarbonylverbindung gebildet hat. Es war jedoch nicht möglich, diese zu isolieren oder zu charakterisieren.



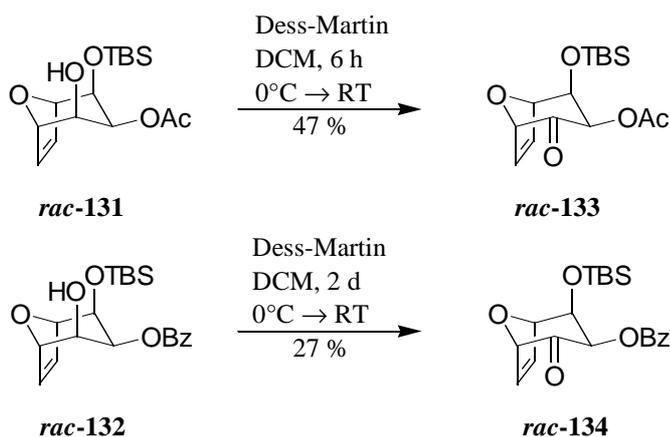
Schema 5.6

Weitere Versuche wurden deshalb an C3 geschützten Vorläufern durchgeführt. Dazu diente das bereits in Kapitel 4.3.3 synthetisierte Acetat **rac-119** und Benzoat (-)-**120**. Um den Alkohol an C4 für die Oxidation freizusetzen, wurde die in Kapitel 4.3.3 eingeführte Entschützung des TES-Ethers mit TFA benutzt. Sowohl das Benzoat als auch das Acetat erwiesen sich unter diesen Bedingungen als ausreichend stabil. Allerdings ist das Benzoat präparativ einfacher zu handhaben, da es beim Acetat **rac-119** sowohl bei der Schützung mit AcBr als auch bei der Entschützung des TES-Ethers zu chromatographischen Trennungsproblemen kommt.



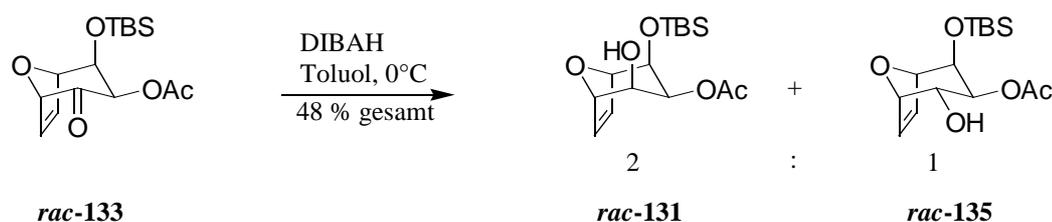
Schema 5.7

Durch Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan wurden die beiden Verbindungen **rac-131** und **rac-132** schließlich zu den Ketonen **rac-133** und **rac-134** oxidiert. Dabei fielen die für diese Reaktion ungewöhnlich moderaten Ausbeuten und langen Reaktionszeiten von sechs Stunden für das Acetat **rac-131** und zwei Tagen für das Benzoat **rac-132** auf.



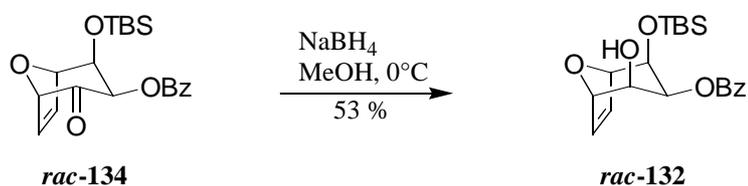
Schema 5.8

Durch diastereoselektive Reduktion der Ketone **rac-133** oder **rac-134** wurde nun ein Vorläufer zum C-Gulosid dargestellt. Durch Einsatz sterisch anspruchsvoller Hydridreagenzien wurde erneut versucht, die bekannte konkav-konvex Lenkung des bicyclischen Systems auszunutzen. Die bereits bereits von R. DUNKEL verwendete Reduktion des Acetats **rac-132** mit DIBAH in Toluol lieferte jedoch nur ein Gemisch im Verhältnis 1:2 zugunsten des axialen Alkohols **rac-131**.



Schema 5.9

Um die sterischen Einflüsse des Reduktionsmittels zu eliminieren und allein über die Substratlenkung genauere Informationen zu erhalten, wurde Benzoat **rac-134** unter Standardbedingungen mit NaBH_4 umgesetzt. In diesem Fall bildet sich ausschließlich das axiale Epimer in 53 % Ausbeute.



Schema 5.10

Zusammen mit den Ergebnissen zur diastereoselektiven Reduktion mit sterisch anspruchsvollen Reagenzien aus Kapitel 4.2.2 liegt der Schluß nahe, daß axial konfigurierte, sterisch sehr anspruchsvolle Substituenten die konkav-konvex Lenkung des bicyclischen Systems generell aufheben und sogar umzukehren vermögen. Aufgrund der Substratstruktur scheint es wenig sinnvoll zu sein, mit chelatisierenden Lewisäuren zu arbeiten, da diese ebenfalls das axiale Epimer begünstigen sollten. Der Einsatz von $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ bei freier C2 Alkoholfunktion könnte einen Ausweg darstellen. Eine Entschützung des TBS-Ethers kommt aber nicht in Betracht, da damit ein Chemo- bzw. Regioselektivitätsproblem geschaffen wird, daß aufgrund des *meso*-Charakters des vorliegenden Systems auch die Stereodifferenzierung aufheben würde.

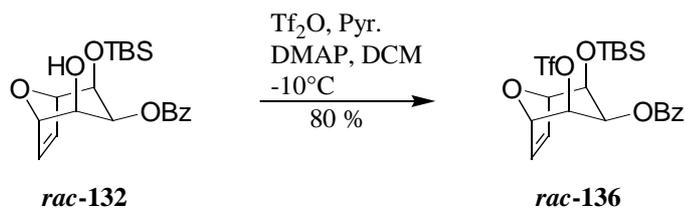
Es zeigt sich, daß die von R. DUNKEL erarbeitete Methode zur Epimerisierung *via* Oxidation/Reduktion nicht auf das 2,4-bisaxialsubstituierte [3.2.1]Oxabicyclosystem übertragen werden kann. Diastereoselektive Reaktionen, die normalerweise unter Ausnutzung der konkav-konvex Lenkung der bicyclischen Vorläufer verlaufen, scheitern in diesem Fall.

5.3 Darstellung des β -C-Gulosids durch Inversion an C4

Eine Inversion der freiliegenden Alkoholgruppe an C4 erscheint in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse die vielversprechendste Methode zu sein, um zu einem entsprechenden C-Gulosidvorläufer zu gelangen. Nach Einführung einer geeigneten Fluchtgruppe sollte aufgrund der hohen sterischen Belastung auf der Oberseite des Vorläufers die eigentliche Substi-

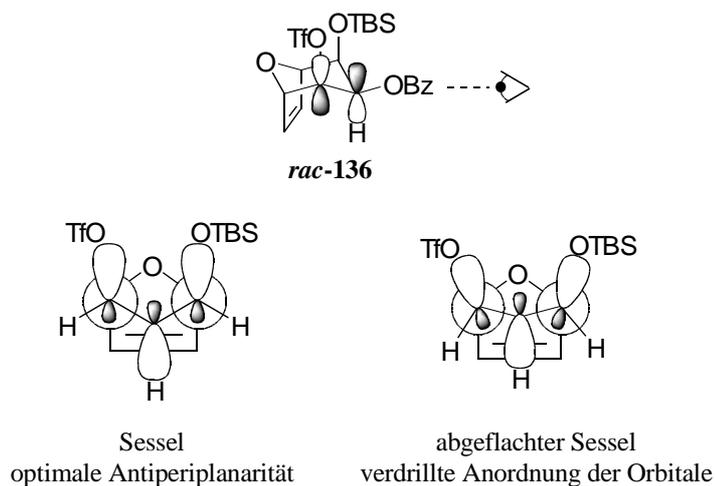
tution streng unter Inversion verlaufen. Wegen der äquatorialen Hydroxyfunktion an C3 besteht zwar die Gefahr einer β -Eliminierung mit dem antiperiplanar stehenden Proton, jedoch sollte diese durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen unterdrückt werden können.

Als Fluchtgruppe wurde zuerst das entsprechende Triflat dargestellt.¹⁰⁵ Unter Standardbedingungen bildet sich Verbindung **rac-136** in 80 % Ausbeute. Ein Eliminierungsprodukt konnte unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden.



Schema 5.11

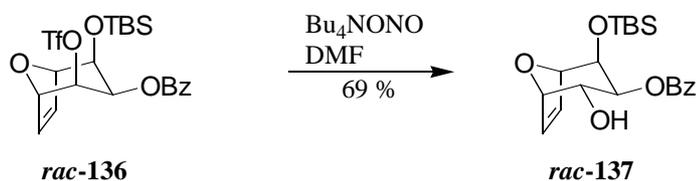
Unter Berücksichtigung der weiteren Umsetzung des invertierten Systems sollte direkt eine Hydroxyfunktion eingeführt werden. Umsetzungen von **rac-136** unter sowohl basischen als auch sauren Bedingungen mit wässrigem DMF zeigen keinen Umsatz. Daß das Triflat **rac-136** so stabil gegenüber der β -Eliminierung ist, könnte erneut durch die Abflachung des Sessels aufgrund 1,3-diaxialer Wechselwirkungen begründet sein. Hierdurch wird die in der Papierform perfekte antiperiplanare Stellung der Fluchtgruppe und des β -Protons leicht verdrillt, wodurch eine Eliminierung erschwert werden würde.



Schema 5.12

105 Review über Triflate in der Kohlenhydratchemie: Binkley, R. W.; Ambrose, M. G. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 1.

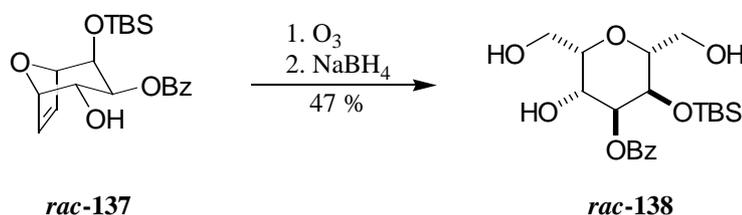
Ein gebräuchliches stärkeres Nukleophil, um Hydroxygruppen einzuführen, ist das Nitrit-Anion.¹⁰⁶ Der dabei intermediär entstehenden Nitrit-Ester wird sauer unter Bruch der N-O-Bindung zum Alkohol verseift. Wird das Triflat **rac-136** mit Bu₄NONO in DMF zur Reaktion gebracht, bildet sich der gewünschte Alkohol **rac-137** als einziges Produkt in 69 % Ausbeute.



Schema 5.13

Die Umsetzung des Triflats **rac-136** gelingt auch ohne dessen Reinisolierung nach einer einfachen wässrigen Aufarbeitung zur Entfernung des Pyridins in 54 % Ausbeute über beide Stufen. Verbindung **rac-137** stellt direkt einen Ozonolysierungsvorläufer dar, der im Anschluß als Benzylidenacetal geschützt werden kann.

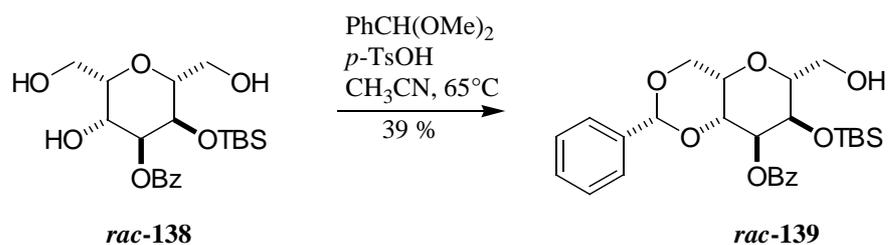
Bei der Ozonolyse des Benzoats **rac-137** stellte sich heraus, daß auch hier, ebenso wie bei den Versuchen zur Ozonolyse der Benzoat- und Acetat-geschützten C-Allosidvorläufer (-)-**119** und (-)-**120**, die Ausbeuten recht moderat ausfielen. Die Ozonolyse mit anschließender Reduktion zum Triol verlief mit 47 % Ausbeute. Die Reaktion wurde nicht weiter optimiert



Schema 5.14

Die Schützung des Triols **rac-138** erfolgte wieder unter den für das C-Allosid erarbeiteten Bedingungen mit Benzaldehyddimethylacetal und *p*-Toluolsulfonsäure in Acetonitril und führte in 39 % Ausbeute zum gewünschten Produkt. Auch diese Ausbeute wurde nicht weiter optimiert.

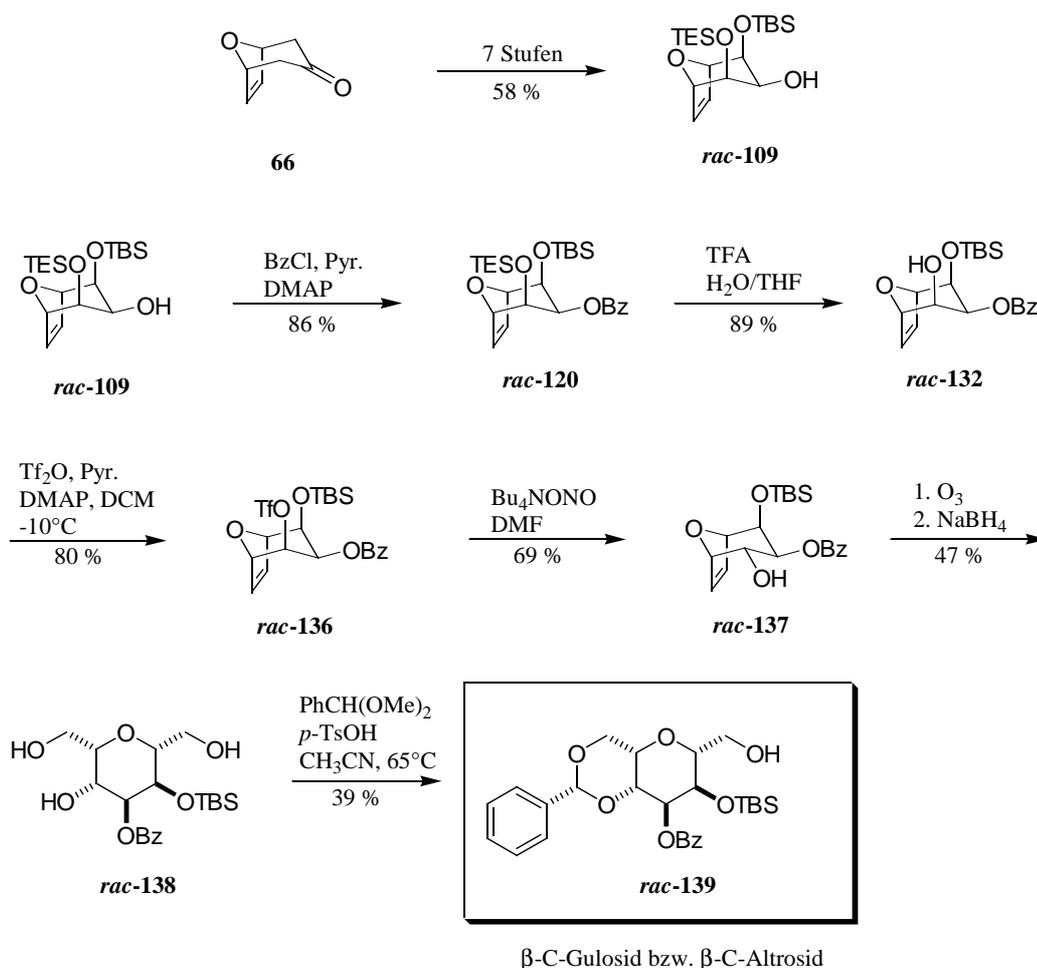
106 Albert, R.; Dax, K.; Link, R. W.; Stütz, A. E. *Carbohydrate Res.* **1983**, *118*, C5; Albert, R.; Dax, K.; Stütz, A. E. *Carbohydrate Res.* **1984**, *132*, 162



Schema 5.15

5.4 Zwischenfazit

Nachdem die ursprünglich geplante Synthese des β -C-Gulosids bzw. β -C-Altrosids aus dem 2α -(1'-Phenylethoxy) [3.2.1] oxabicycloketon (-)-**99** scheiterte, gelang die racemische Darstellung dieser C-Glycoside ausgehend vom *meso*-Stamm bicyclus **66**. Da die Desymmetrisierung analog den Synthesen zum C-Glucosid und C-Allosid in der ersten Stufe der Sequenz stattfindet, sollte der enantiomerenreine Zugang auch möglich sein.



Schema 5.16

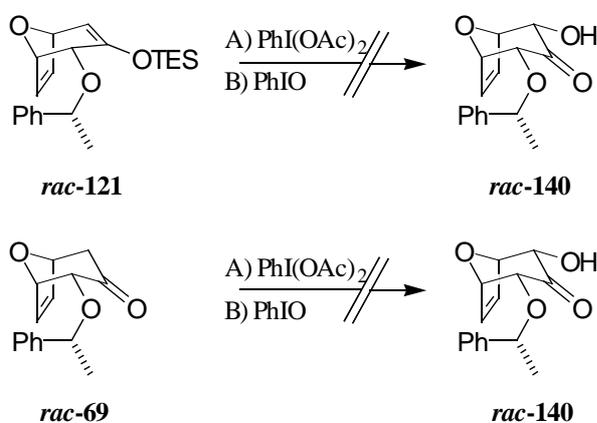
Ausgehend vom C-Allosid-Vorläufer *rac*-**109** erfolgte nach Schützung an C3 und Entschützung an C4 durch eine nukleophile Substitution am entsprechenden Triflat *rac*-**136** die Inversion mit Bu₄NONO. Der erhaltenen Vorläufer *rac*-**137** wurde schließlich in der schon bekannten Sequenz aus Ozonolyse/NaBH₄-Reduktion und Benzylidenacetalschützung zum β -C-Gulosid umgesetzt.

Es konnte auch gezeigt werden, daß eine Sequenz aus Oxidation und Reduktion zur Epimerisierung an C4 nicht in Frage kommt. Grund hierfür ist die sterische Belastung des bicyclischen Systems, die die gewöhnlich an diesen Systemen auftretende konkav-konvex Lenkung aufhebt bzw. umkehrt.

6 Darstellung von C-Talosid- und C-Idosidvorläufern

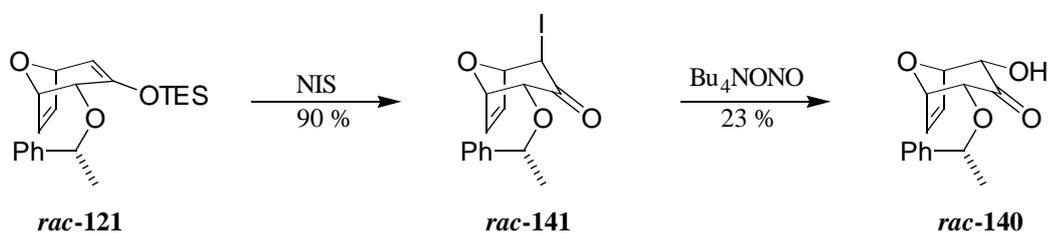
6.1 Allgemeines

C. B. W. STARK beschäftigte sich im Rahmen seiner Dissertation mit der Darstellung des 2,4-bisäquatorialen Vorläufermoleküls.⁶¹ Ausgehend vom Cycloaddukt **rac-69** sollte eine Moriarty-Oxidation⁷² des Enolethers **rac-121** zum äquatorialen Vorläufer **rac-140** führen. Sowohl der Einsatz von Iodosobenzol unter lewisaurer Katalyse als auch von Diacetoxyiodosobenzol unter Basenkatalyse lieferten nicht den gewünschten Alkohol.



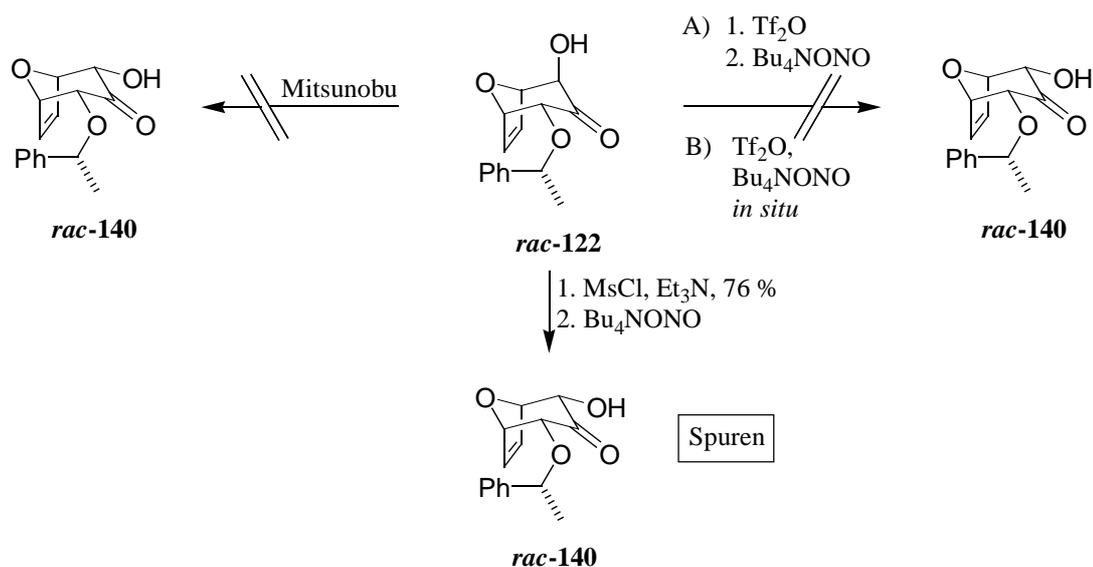
Schema 6.1

R. DUNKEL gelang schließlich die Oxidation des TES-Enolethers **rac-121** mit NIS in 90 % Ausbeute. Das resultierende axiale Iodid **rac-141** kann anschließend mit Bu₄NONO zum äquatorialen Alkohol **rac-140** umgesetzt werden.⁶² Die Ausbeute ist mit 23 % allerdings unbefriedigend.



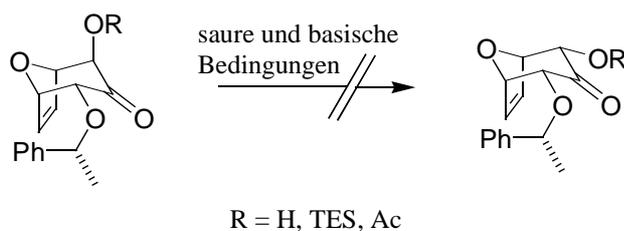
Schema 6.2

Der bisäquatoriale Vorläufer sollte daher auf dem Umweg über das axiale Hydroxyketon **rac-122** dargestellt werden. Inversionsversuche von C. B. W. STARK versagten jedoch. Sowohl Mitsunobu-Bedingungen als auch Inversionen über das entsprechende Triflat verliefen unter Zersetzung. Lediglich durch Umsetzung des Mesylats mit Bu₄NONO konnte der gewünschte Alkohol in Spuren erhalten werden.



Schema 6.3

Anstrengungen das äquatoriale Hydroxyketon **rac-140** durch Epimerisierung zu erhalten, scheiterten ebenfalls. Sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen zeigten Reaktionen mit unterschiedlich substituierten Hydroxyketonen entweder keinen Umsatz oder verliefen unter Zersetzung. Ein Problem scheint die aus stereoelektronischen Gründen höhere Azidität des α -axialen Protons im Vergleich zum α' -äquatorialen Proton zu sein. In Verbindung mit dem axialen α' -Sauerstoffsubstituenten können so durch Eliminierungsreaktionen und Bildung eines Allyl-Kations komplexe Folgereaktionen resultieren.



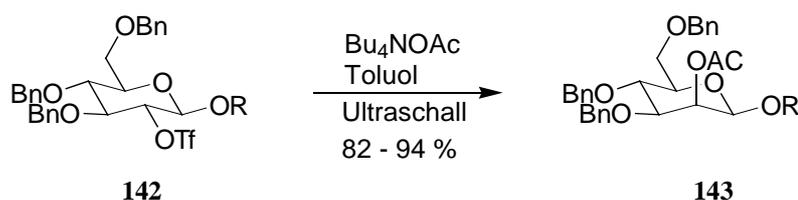
Schema 6.4

Allein die in Kapitel 5.2 vorgestellte Oxidations/Reduktions-Methode nach R. DUNKEL liefert Idosid und Talosidvorläufer in brauchbaren Ausbeuten. Allerdings ist der präparative Aufwand relativ hoch.

Ausgehend von diesen Erkenntnissen innerhalb der Arbeitsgruppe wurde weiter versucht, aus dem Hydroxyketon **rac-122** durch Inversion oder Epimerisierung des axialen Alkohols einen Zugang zum 2,4-bisäquatorialen Vorläufer **rac-140** zur Idosid- und Talosidstereochemie zu finden. Der Aufbau von **rac-122** erfolgt analog den in Kapitel 5.1 beschriebenen Versuchsprotokollen aus dem asymmetrischen 2 α -(Phenylethoxy) [3.2.1]oxabicycloketon **rac-69**.

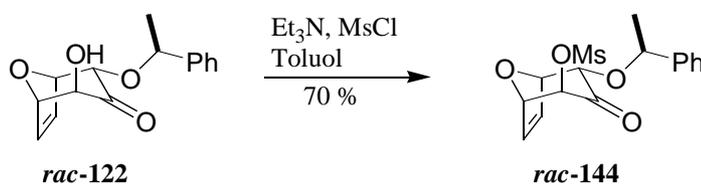
6.2 Inversion unter Ultraschallbedingungen

Da die Studien von R. DUNKEL und C. B. W. STARK zu keiner geeigneten Methode zum gewünschten 2,4-bisäquatorialen [3.2.1]Oxabicycloketon **rac-140** führten, sollte im Rahmen dieser Arbeit versucht werden, durch weitere Inversionsversuche das gewünschte Produkt darzustellen. Arbeiten von A. FÜRSTNER zeigen, daß der Einsatz von Ultraschall¹⁰⁷ in der Inversion von der *D*-Gluco- zur *D*-Manno-Konfiguration von entscheidender Bedeutung ist.¹⁰⁸ Auch der Einsatz des richtigen Nukleophils ist äußerst wichtig. Die Umsetzung des Triflats **141** mit Bu₄NOAc führt direkt zu den invertierten Acetaten.



Schema 6.5

Da die Ergebnisse von C. B. W. STARK zeigten, daß das entsprechende Triflat extrem instabil ist, wurde auf das weniger reaktive Mesylat ausgewichen. Ausgehend vom Hydroxyketon **rac-122**¹⁰⁹ wird unter Standardbedingungen mit Et₃N und MsCl das Mesylat **rac-144** in einer Ausbeute von 70 % dargestellt, das zunächst als Inversionsvorläufer eingesetzt wurde.



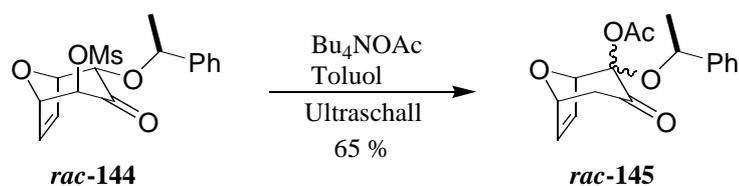
Schema 6.6

Mesylat **rac-144** wurde nach dem Versuchsprotokoll von A. FÜRSTNER mit Bu₄NOAc in Toluol unter Ultraschallbedingungen umgesetzt. Der Einsatz von Bu₄NOAc hat den Vorteil, daß der neu eingeführte Alkohol bereits geschützt vorliegt. Die Reaktion zeigte kein Inversionsprodukt. Es bildete sich jedoch in 65 % Ausbeute das Produkt **rac-145**.

107 Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*, Springer, Berlin, 1989.

108 Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5721.

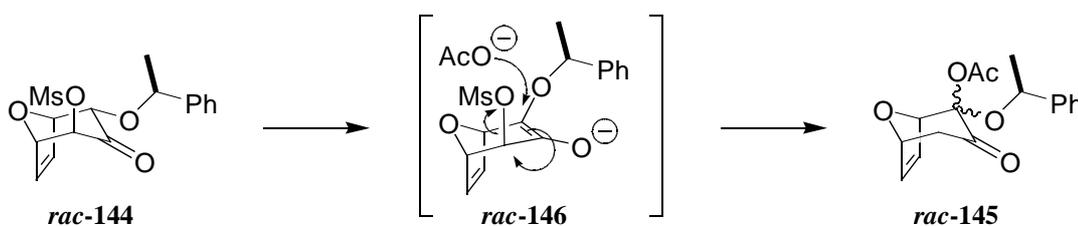
109 Mein besonderer Dank gilt C. B. W. STARK für die Bereitstellung von 2 g **rac-122**



Schema 6.7

Die genaue Stereochemie an C2 läßt sich nicht ohne weiteres bestimmen. Es bildet sich aber nur ein Produkt und die in Schema 6.7 beschriebene Konfiguration scheint aufgrund der Erfahrungen mit der α -Hydroxylierungen plausibel.

Erklären läßt sich Spezies **rac-145** durch eine S_N2' -Reaktion an Enolat **rac-146**. Das würde bedeuten, daß die Basizität der Reaktionsbedingungen ausreicht, um präferenziell das Enolat zu bilden, das erst dann eine Substitutionsreaktion eingeht.



Schema 6.8

Die stereochemischen Verhältnisse im Substrat **rac-144** scheinen offensichtlich keine basischen Bedingungen zuzulassen. Durch den Einsatz von Bu_4NI anstatt Bu_4NOAc sollte das Acetat-Anion als basische Komponente ausgeschaltet werden. Es zeigte sich kein Umsatz. Auch ein durch Eliminierung eines Butylrestes aus dem *tetra*-Butylammonium-Kation entstandenes Amin sollte als Base ausgeschlossen werden. Die Reaktion wurde daher auch mit NaOAc unter den ansonsten identischen Bedingungen wiederholt. Auch hier zeigte sich kein Umsatz.

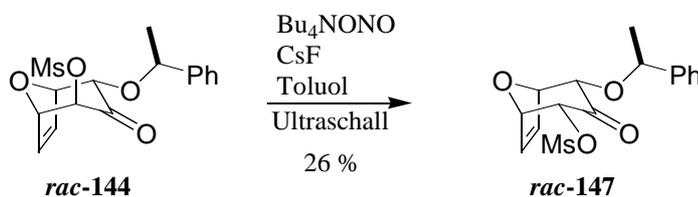


Schema 6.9

Der Wechsel des Nukleophils zu Bu_4NONO würde zwar nur zu dem freien Alkohol führen, erwies sich aber schon bei der Reaktion mit Triflat **rac-136** als erfolgreich. Außerdem würde der freie Alkohol mehr Flexibilität in der weiteren Schutzgruppenstrategie zulassen. Da der Umsatz mit Bu_4NONO keine Reaktion zeigte, wurde versucht durch Zusatz von CsF die In-

version zu ermöglichen. CsF vermag häufig die Reaktion von Nukleophilen mit Sulfonaten zu begünstigen.¹¹⁰

Die Umsetzung des Mesylats **rac-144** mit Bu₄NONO und CsF führte interessanterweise in 26 % Ausbeute zum epimerisierten Mesylat **rac-147**.



Schema 6.10

Die Umsetzung nur mit CsF zeigt, genauso wie die Reaktion in Anwesenheit von Bu₄NONO, keine Reaktion. Die Aktivierung des Mesylats durch das CsF scheint zwar nicht stark genug zu sein, um eine Substitution zu ermöglichen, die Azidität des äquatorialen Protons ist aber so weit erhöht, daß eine Deprotonierung jetzt bevorzugt auf der α' -Seite erfolgt.

Da es keine allgemein präparativ anwendbare Methode gibt, um ein Mesylat unter S-O-Bindungsbruch zu verseifen, stellt das epimerisierte Mesylat **rac-147** keinen Vorläufer auf dem Weg zum C-Idosid bzw. C-Talosid dar. Die Ergebnisse zeigen aber, daß es unter geeigneten Bedingungen generell möglich sein sollte einen axial sauerstoffs substituierten Vorläufer zu epimerisieren.

Aufgrund der schlechten Ergebnisse der Inversionsversuche am Mesylat **rac-144** wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

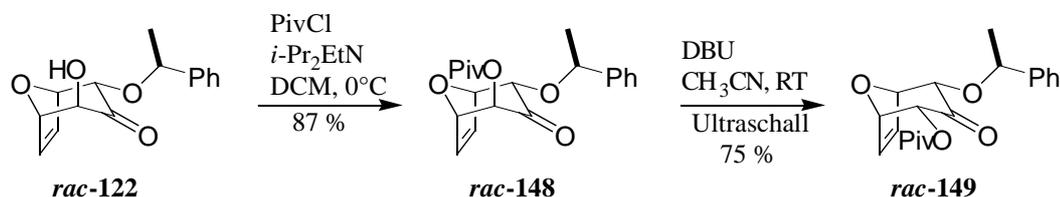
6.3 Epimerisierung unter Ultraschallbedingungen

Die Versuche zur Inversion der axialen Hydroxyfunktion in **rac-122** haben gezeigt, daß ein elektronenziehender Substituent am Sauerstoff die Azidität des äquatorialen α' -Protons soweit erhöhen kann, daß trotz der stereoelektronischen Vorteile gegenüber dem axialen α -Proton eine Epimerisierung unter Ultraschallbedingungen möglich wird. Zusätzlich kann durch die Wahl eines sterisch sehr anspruchsvollen Substituenten eine Epimerisierung erleichtert werden. Gleichzeitig sollte der entsprechende Substituent eine Schutzgruppenfunktion ausüben, daß heißt, er sollte selektiv in hohen Ausbeuten abgespalten werden können.

Eine Esterschutzgruppe würde diesen Anforderungen genügen. Als sterisch besonders anspruchsvoller Ester wird das Pivaloat ausgewählt. Die Schützung des Hydroxyketons **rac-122** gelingt unter Standardbedingungen in 78 % Ausbeute. Die eigentliche Epimerisierung soll diesmal unter üblichen Epimerisierungsbedingungen mit DBU als Base unter

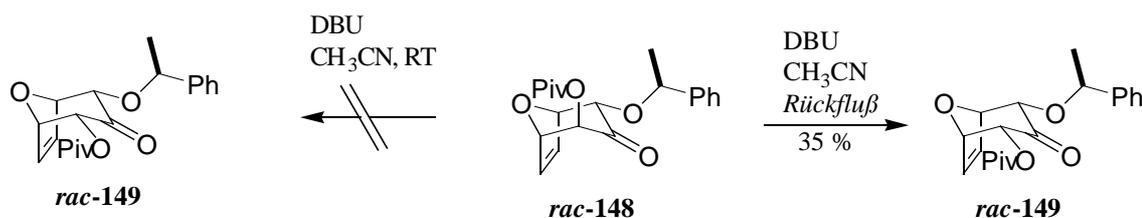
110 Otera, J.; Nakazawa, K.; Sekogucji, K.; Orita, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13633.

Ultraschallbedingungen erfolgen. Als Lösungsmittel dient Acetonitril. Die Reaktion führt in 75 % Ausbeute zum epimerisierten Pivaloat **rac-149** als einzigem Produkt.



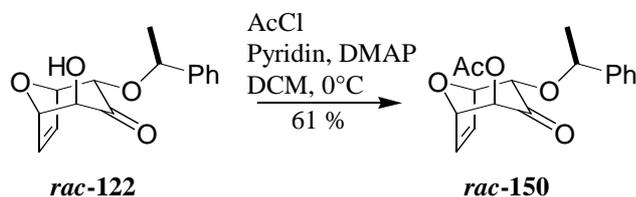
Schema 6.11

Ob die Epimerisierung nur unter Ultraschallbedingungen oder auch ohne Ultraschall erfolgt, wurde durch einen entsprechenden Versuch untersucht. Interessanterweise lieferte diese Reaktion bei Raumtemperatur nicht das gewünschte Produkt. Erst als die Reaktion erhitzt wurde, fand bei Rückfluß die Epimerisierung statt. Die Ausbeute von 35 % ist aber im Vergleich zur Ultraschallvariante unbefriedigend.



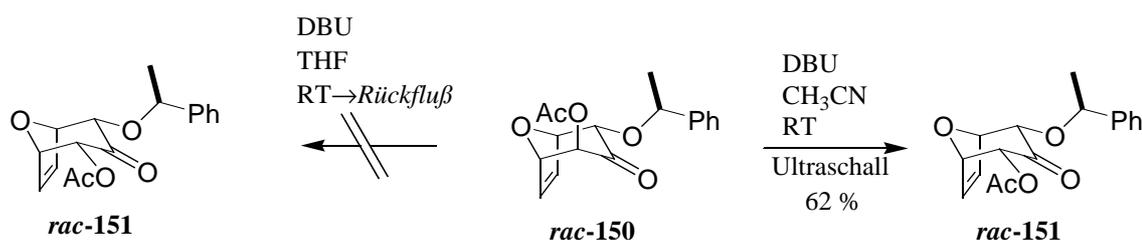
Schema 6.12

Um den positiven Einfluß des Ultraschalls auf die Epimerisierung genauer zu untersuchen und den Einfluß des sterischen Anspruchs des Substituenten zu evaluieren, wurde das entsprechende Acetat **rac-150** dargestellt.



Schema 6.13

Versuche von C. B. W. STARK, das Acetat unter diversen Bedingungen ohne Ultraschall zu epimerisieren, gelangen nicht. Der Einsatz von Ultraschall unter den oben beschriebenen Bedingungen lieferte auch hier das äquatoriale Acetoxyketon **rac-151**. Die Ausbeute ist mit 62 % aber deutlich geringer als beim entsprechenden Pivaloat.



Schema 6.14

Die Pivaloatschutzgruppe scheint sich als nahezu idealer Substituent für die Epimerisierung anzubieten. Der zusätzlich erhöhte Raumananspruch der *tert*-Butylgruppe in Kombination mit der Reaktionsführung unter Ultraschallbedingungen stellt offensichtlich eine optimale Kombination für die Epimerisierung dar.

In Anbetracht einer möglichst hohen Flexibilität beim Zugang zu den verschiedenen Vorläufern wäre es auch interessant einen Zugang zu den äquatorialen Vorläufern über das bisaxiale System zu finden. Im vorherigen Kapitel wurde bereits eine Methode vorgestellt, die durch Inversion zu den 2,4-*anti*-konfigurierten Systemen führt. Gelänge die doppelte Epimerisierung des bisaxialen Hydroxyketons (-)-**103** wäre auch ein Zugang zu den 2,4-bisäquatorialen Systemen geschaffen.

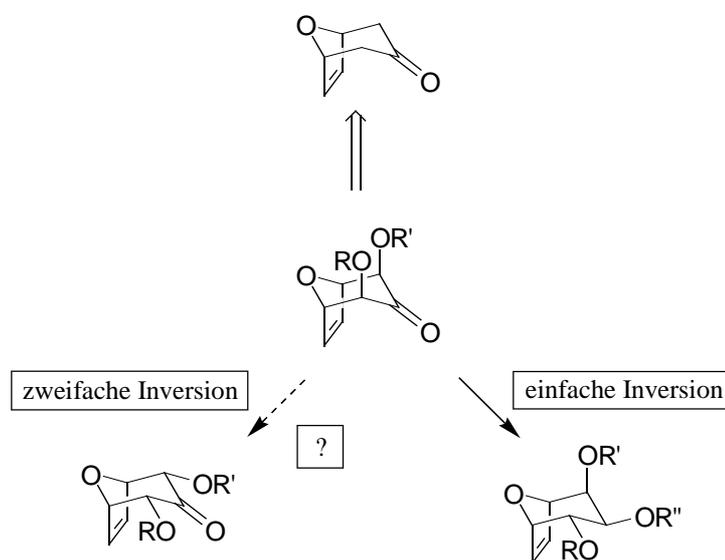
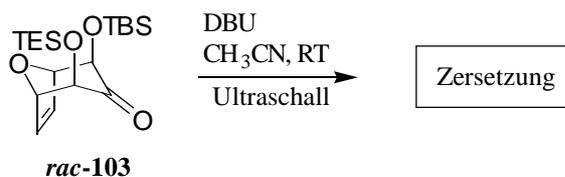


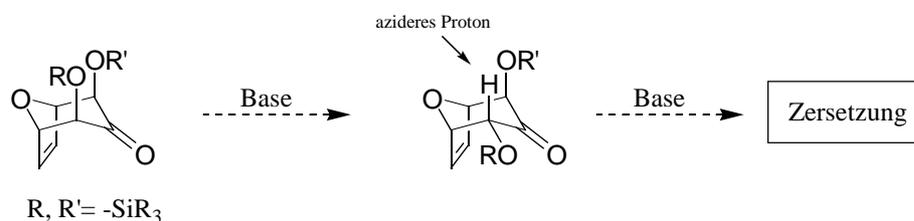
Abbildung 6.1

Um dies zu erreichen, sollte das doppelt silylgeschützte Dihydroxyketon **rac-103** unter Ultraschallbedingungen epimerisiert werden. Gleichzeitig würde der Versuch zeigen, inwieweit die Esterschutzgruppe durch andere Schutzgruppen ersetzt werden kann. Eine dünn-schichtchromatografische Reaktionskontrolle deutete zwar auf einen anfänglichen Umsatz und die Bildung eines neuen Produktes hin, im weiteren Verlauf der Reaktion zeigt sich aber deutliche Zersetzung der Reaktionsmischung.



Schema 6.15

Das zu Beginn neu gebildete Produkt ließ sich nicht isolieren. Es läßt sich aber vermuten, daß es sich um ein monoepimerisiertes Intermediat handelt, das analog den Beobachtungen von C. B. W. STARK unter stark basischen Bedingungen zur Zersetzung neigt. Das würde bedeuten, daß die Silylschutzgruppen nicht in der Lage sind, die stereoelektronischen Präferenz, das azidere axiale Proton zu abstrahieren, zu kompensieren.

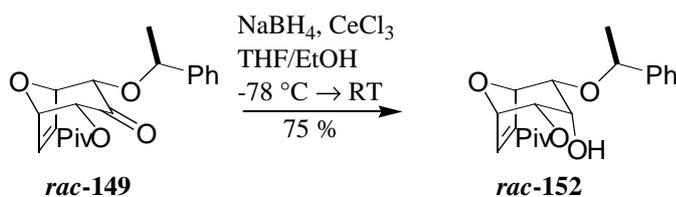


Schema 6.16

Weitere Versuche zum Zugang zu den 2,4-bisäquatorialen Vorläufern aus dem *meso*-Stammbicycloketon wurden nicht unternommen.

6.4 Diastereoselektive Reduktionen am 2,4-bisäquatorialen Hydroxyketon

Die Erfahrungen an den bisherigen Systemen haben gezeigt, daß sich die Frage der Diastereoselektivität der Reduktion an jedem System erneut stellt. Die von M. MENTZEL erarbeitete Reduktion zum axialen Alkohol am 2,4-*trans*-konfigurierten Dihydroxyketon **rac-123** sollte auch am 2,4-bisäquatorialen System funktionieren. Die Umsetzung von **rac-149** mit NaBH₄ in Gegenwart von CeCl₃ liefert auf Anhieb den axialen Alkohol **rac-152** in 75 % Ausbeute.

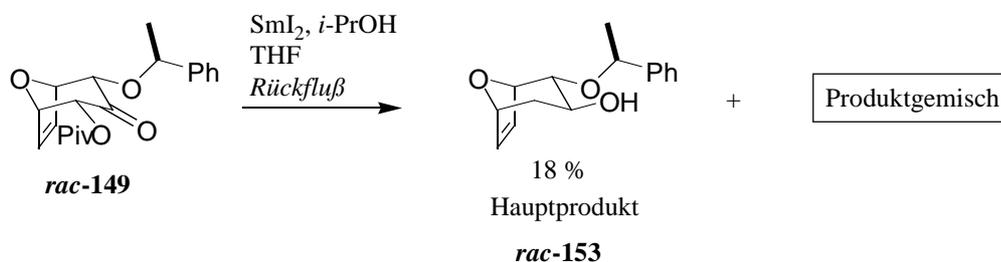


Schema 6.17

Den epimeren äquatorialen Alkohol zu erzeugen, sollte sich am vorliegenden System als äußerst schwierig erweisen. Zusatz von chelatbildende Lewissäuren würden ebenso wie sterisch anspruchsvolle Hydridreagenzien bevorzugt zum axialen Epimer **rac-152** führen.

Da die α,α' -Hydroxygruppen äquatorial stehen und somit zum π -System des Carbonyls orthogonal verdrillt sind, könnte es möglich sein, durch eine Reduktion mit SmI_2 die diastereoselektive Reduktion zu erreichen, ohne die Alkoxygruppen reaktiv zu eliminieren. Voraussetzung hierfür ist allerdings das Vorliegen der Sesselkonformation. Durch eine Konformationsänderung in die Boot-Form würden beide α -Substituenten in eine axiale Position kommen, aus der eine Eliminierung stark begünstigt ist.

Umsetzung des Vorläufers **rac-149** mit SmI_2 unter Standardbedingungen liefert als Hauptprodukt nur den Monoalkoxyalkohol **rac-153** neben mehreren Nebenprodukten in 18 % Ausbeute.



Schema 6.18

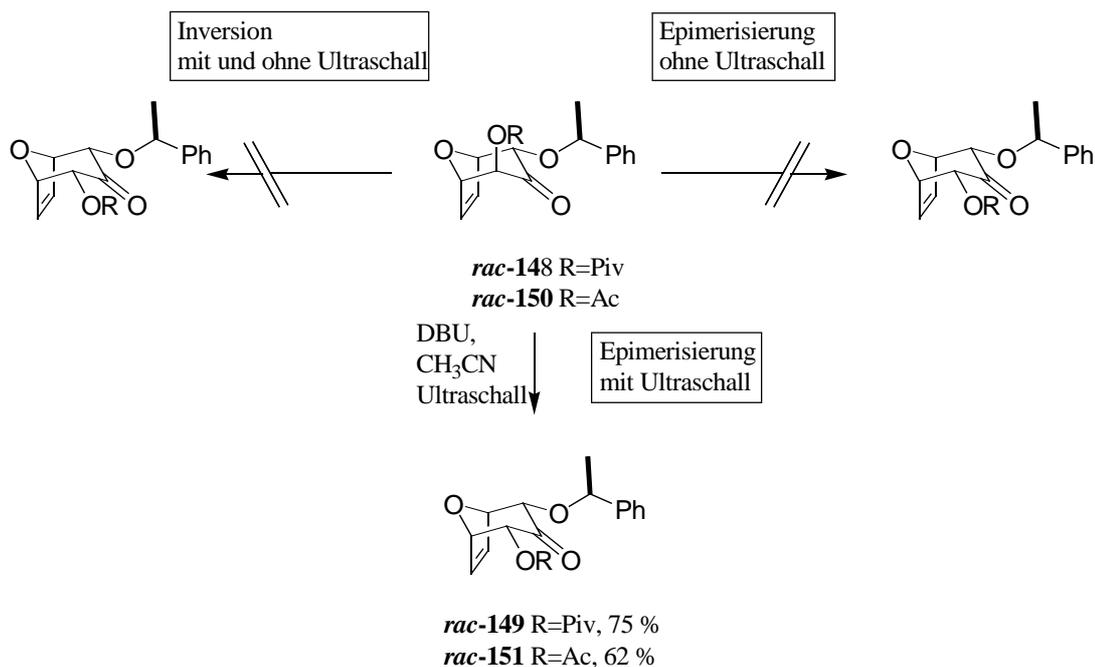
Da die gewünschte Reduktion der Carbonylfunktion nur unter Rückflußbedingungen erreicht wird, die reduktive Eliminierung von α -Alkoxy substituenten aber schon bei tieferen Temperaturen abläuft,¹¹¹ scheint eine diastereoselektive Reduktion auf diese Weise nicht möglich zu sein. Es wurden keine weiteren Versuche dazu unternommen.

6.5 Zwischenfazit

Es gelang erstmals, die Darstellung eines C-Talosid bzw. C-Idosidvorläufers ausgehend vom 2,4-*trans*-hydroxysubstituierten [3.2.1]Oxabicycloketon **rac-122** durch Epimerisierung des axialen Substituenten in guten Ausbeuten durchzuführen. Es konnte gezeigt werden, daß Ultraschall und die Wahl der richtigen Schutzgruppe für die Epimerisierung von hoher Bedeutung sind. Aufgrund der Rigidität des bicyclischen Vorläufers stellen die stereoelektronischen Verhältnisse im Substrat hohe Anforderungen an die Reaktionsbedingungen. Aus den gleichen Gründen versagt an dem System auch die Inversion durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution.

Es konnte ferner gezeigt werden, daß die diastereoselektive Reduktion zum C-Talosidvorläufer problemlos möglich ist. Die bisäquatoriale Konfiguration scheint aber einen Zugang zu den all-äquatorial-substituierten Trihydroxyverbindungen durch diastereoselektive Reduktion nicht zu erlauben.

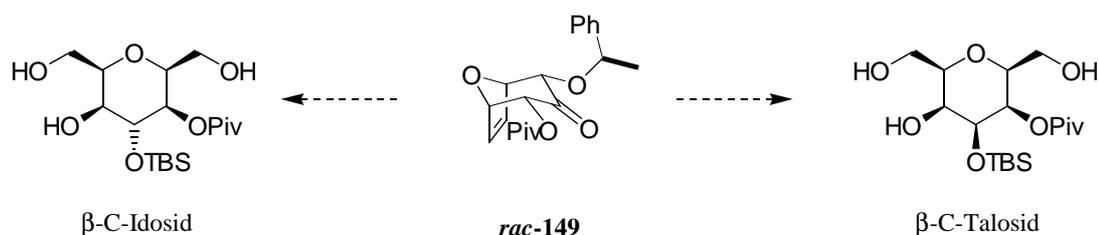
¹¹¹ Persönliche Mitteilung von A. Misske.



Schema 6.19

In der Zwischenzeit konnte M. MENTZEL durch weitere Optimierungsversuche die Ausbeute der Epimerisierung noch erhöhen. Das 2,4-bisäquatoriale Pivaloat *rac*-149 ist jetzt mit einer Ausbeute von 85 % zugänglich.

Auch die Umsetzung des 2,4-bisäquatorialen Vorläufers zu den C-Glycosiden wurde von M. MENTZEL weiter verfolgt. Das Problem der Reduktion zum äquatorialen Alkohol wurde durch Inversion am axialen C3-Alkohol gelöst.



Schema 6.20

7 Gesamtübersicht zur C-Glycosidsynthese

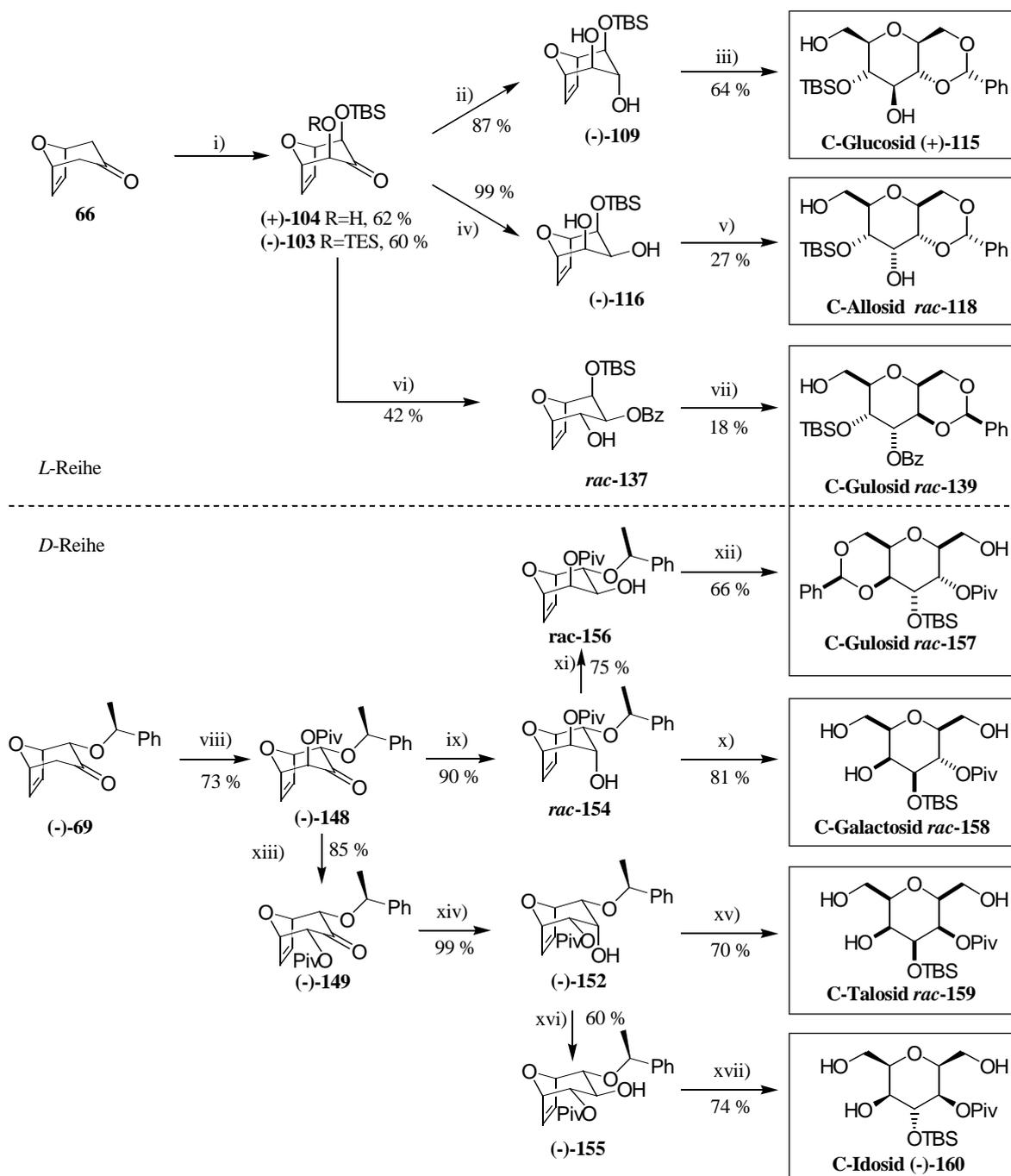
In Zusammenarbeit mit M. MENTZEL, R. DUNKEL und C. B. W. STARK gelang die *de novo* Synthese der C-Glycoside aller Aldopyranosen ausgehend von nur zwei bicyclischen Verbindungen. An dieser Stelle soll eine Gesamtübersicht über den Syntheseverlauf und die synthetisierten C-Glycoside aller Systeme gegeben werden und die nicht in dieser Arbeit beschriebenen Sequenzen sollen grob vorgestellt werden. Eine genaue Beschreibung dieser Versuche ist den Ausführungen der anderen Arbeitsgruppenmitgliedern zu entnehmen.^{61,60,104}

Wenn diejenige Hydroxymethylengruppe, die das Benzylidenacetal trägt, analog der Definition dieser Arbeit als C6 bezeichnet wird, entsprechen die von M. MENTZEL aufgebauten Systeme der *D*-Reihe, wohingegen die in dieser Arbeit synthetisierten C-Glycoside der *L*-Reihe angehören. Aufgrund des *hybriden* Charakters der Systeme stellt diese Definition aber nur eine rein formale Zuordnung dar.

Ausgehend vom 2 α -(1'-Phenylethoxy)-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-**69** konnte durch die in dieser Arbeit gefundene Versuchsvorschrift zur Hydroxylierung das 2,4-*anti*-bishydroxysubstituierte Bicycloketon (-)-**148** dargestellt werden. Diese Schlüsselverbindung wurde durch die Ultraschall-unterstützte Epimerisierung in das 2,4-bisäquatoriale Vorläuferketon (-)-**149** überführt. Sowohl Substrat *rac*-**148** als auch Vorläufer (-)-**149** können durch eine diastereoselektive Reduktion mit NaBH₄ und CeCl₃ in den axialen Alkohol *rac*-**154** und (-)-**152** überführt werden. In beiden Fällen führt eine Inversion des axialen Triflats mit Bu₄NONO zu den gewünschten Epimeren *rac*-**156** und (-)-**155**. Der anschließende Reaktionsverlauf beinhaltet jeweils eine Schützung des C3 Alkohols, Abspaltung des chiralen Auxiliars und die Ozonolyse mit anschließender reduktiver Ozonidspaltung. Am Beispiel des C-Gulosids wurde erfolgreich die vollständige Differenzierung aller Hydroxyfunktionen durch Einführung einer Benzylidenacetalfunktion an C4-C6 demonstriert. Aufgrund der dynamischen Entwicklung der C-Glycosidsynthesen wurde die Schutzgruppenstrategie im Verlauf dieser Arbeit den neuen Erkenntnissen angepaßt. R. DUNKEL beschrieb 1999 einen vergleichbaren Zugang zum C-Mannosid mit einer leicht unterschiedlichen Schutzgruppenstrategie.

Aufgrund der bereits in Kapitel 3.1 beschriebenen stereochemischen Besonderheiten der synthetisierten C-Glycoside, stellt die erarbeitete Synthese ein abgerundetes Synthesekonzept dar, daß eine hohe Flexibilität aufweist. Durch Einsatz des jeweils enantiomerenreinen Startmaterials ist es jederzeit möglich, von allen synthetisierten Molekülen auch das korrespondierende Enantiomer darzustellen. Ferner konnte am Beispiel des C-Gulosids gezeigt werden, daß der Zugang zu den nicht *meso*-Systemen jederzeit aus beiden verwendeten [3.2.1]Oxabicycloketonen möglich ist. Diese hohe Flexibilität bietet die Möglichkeit, dieses Synthesekonzept auch auf andere Substituenten, Schutzgruppen oder *deoxy*-Derivate anzuwenden.

Alle Transformationen verlaufen mit hohen Stereoselektivitäten. Die Sequenzen benötigen zwischen sieben und dreizehn Stufen, um zu komplett differenzierten C₇-Bausteinen zu gelangen, in denen jedes Kohlenstoffatom funktionalisiert ist und alle fünf Stereozentren mit definierter Konfiguration aufgebaut sind. Die optimierten Ausbeuten sind im allgemeinen gut bis sehr gut.



Schema 7.1

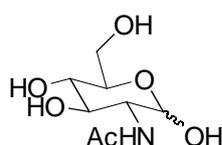
i) LDA^{*}, TESCi/Et₃N, THF 88 %; *m*-CPBA, THF/H₂O, 83 %; TBSCl, Imid., DCM 99 %; LDA, TESCi/Et₃N, THF, 94 %; für R=H: 1. *m*-CPBA, THF/H₂O, 2. TESCi/Imid., DCM 91 % über zwei Stufen; für R=TES: 1. *m*-CPBA, THF/H₂O, 2. TFA, THF/H₂O, 88 % über zwei Stufen; ii) NaBH(OAc)₃, THF/AcOH, 87 %; iii) O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 99 %; PPTS, PhCH(OMe)₂, DCM, 64 %; iv) NaBH₄, MgBr₂, MeOH, 99 %; TFA, THF/H₂O, 77 %; v) O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 98 %; *p*-TsOH, PhCH(OMe)₂, CH₃CN, 36 %; vi) NaBH₄, MgBr₂, MeOH, 99 %; BzCl, Py, DMAP, 86 %; TFA, THF/H₂O, 89 %; Tf₂O, Py, DMAP, DCM, 80 %; Bu₄NONO, DMF, 69 %; vii) O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 47 %; *p*-TsOH, PhCH(OMe)₂, CH₃CN, 39 %; viii) LDA, TESCi/Et₃N, THF, 98 %; *m*-CPBA, THF/H₂O, 78 %; PivCl, Et₃N, DMAP, DCM, 95 %; ix) NaBH₄, CeCl₃, THF/EtOH, 90 %; x) TBSCl, Imid., DMF, 95 %; O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 91 %; Pd(OH)₂/C, EtOH, H₂, 94 %; xi) 1. Tf₂O, py, DMAP, DCM; 2. Bu₄NONO, DCM, 75 % über zwei Stufen; xii) TBSCl, Imid., DMF, 93 %; O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 90 %; Pd(OH)₂/C, EtOH, H₂, 93 %, PhC(OMe)₂, *p*-TsOH (katal.), CH₃CN, 85 %; xiii) DBU, CH₃CN, Ultraschall, 85 %; xiv) NaBH₄, CeCl₃, THF/EtOH, 99 %; xv) TBSCl, Imid., DMF, 84 %; O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 89 %; Pd(OH)₂/C, EtOH, H₂, 94 %; xvi) 1. Tf₂O, py, DMAP, DCM, 2. Bu₄NONO, DMSO, 60 % über zwei Stufen; xvii) TBSCl, Imid., DMF, 85 %; O₃, NaBH₄, DCM/MeOH, 92 %; Pd(OH)₂/C, EtOH, H₂, 95 %

8 Studien zur Synthese von stickstoffsubstituierten [3.2.1]Oxabicyclen

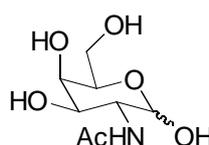
8.1 Allgemeines

Die vorgestellten Wege zur *de novo* Synthese von C-Glycosiden ausgehend von bicyclischen Vorläufermolekülen stellen eine flexible Methodik zum Aufbau von Kohlenhydratmimetika dar. Durch Einsatz von Stickstoffelektrophilen bei der α -Substitution des Enoleters ist so auch ein *de novo* Zugang zu 2-Amino-2-deoxy-glycosiden möglich.

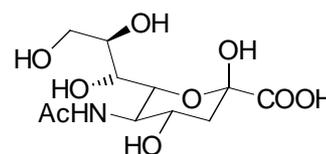
2-Amino-2-deoxy-Kohlenhydrate kommen in Form ihrer N-Acetyl-Derivate ubiquitär in biologisch wichtigen Oligosacchariden und Glycokonjugaten vor.¹¹² Die am häufigsten vorkommenden stickstoffhaltenden Monosaccharide sind N-Acetyl-D-glucosamin (GlcNAc), N-Acetyl-D-galactosamin (GalNAc) und die N-Acetyl-neuraminsäure (NeuAc).



N-Acetyl-D-glucosamin
GlcNAc



N-Acetyl-D-galactosamin
GalNAc



N-Acetyl-neuraminsäure
NeuAc

Abbildung 8.1

Die Notwendigkeit vereinfachte Mimetika dieser stickstoffhaltigen Oligosaccharide zu synthetisieren, um ihre biologische Funktion im Detail klären zu können, haben sie mit ihren Sauerstoffanaloga gemeinsam.¹¹³ Zum Beispiel haben seit der Erkenntnis, dass Aminoglycosid-Antibiotika mit diversen RNA-Molekülen wechselwirken, Untersuchungen zu „Erkennungsregeln“ für die Wechselwirkung zwischen Ligand und RNA ein hohes Interesse erlangt. Obwohl bisher über die Wechselwirkungen von kleinen Molekülen mit RNA relativ wenig bekannt ist,¹¹⁴ könnte so ein Zugang zu einfachen Molekülen gefunden werden, die auf besonders wichtige RNA-Positionen in Bakterien und Viren gerichtet sind. Die bisher beschriebenen Struktur-Aktivitätsbeziehungen der Aminoglycoside bringen die Gesamtladungsdichte und die Anzahl der Aminofunktionen in einen Zusammenhang mit ihrer Bindungsaffinität an die RNA.¹¹⁵

112 Dweck, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.

113 Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1167.

114 Chow, C. S.; Bogdan, F. M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1489.

115 Wang, H.; Tor, Y. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 117; von Ahsen, U.; Davies, J.; Schroeder, R. *J. Mol. Biol.* **1992**, *226*, 935; Stage, T. K.; Hertel, K. J.; Uhlenbeck, U. *C. RNA* **1995**, *1*, 95; Werstuck, G.; Zapp, M. L.; Green, M. R. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 129; Mei, H.-Y.; Galan, A. A.; Halim, N. S.; Mack, D. P.; Moreland, D. W.; Sanders, K. B.; Truong, H. N.; Czarnik, A. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2755.

Ein weiteres Forschungsgebiet innerhalb der Aminoglycoside befaßt sich mit der Klasse der Lipopolysaccharide. Sie sind charakteristisch für die Zellwände gram-negativer Bakterien und stellen die Antigene dieser Klasse dar. Das Lipopolysaccharid bildet mit Proteinen und den üblichen Membranphospholipiden neben der cytoplasmatischen Membran eine zweite äußere Membran. Während die äußeren Bereiche der Membran von großer Vielfalt sind und die O-Antigene der gram-negativen Keime darstellen, ist der innere Bereich von Organismus zu Organismus sehr ähnlich. Das Lipid A ist der Anker mit dem das Lipopolysaccharid durch hydrophobe Wechselwirkungen in der äußeren Membran befestigt ist und besteht aus zwei $\beta(1\rightarrow6)$ verknüpften GlcN-Resten, die an allen Stellen außer 1, 3' und 4' mit Fettsäuren der Kettenlänge C_{12} - C_{16} acetyliert sind.

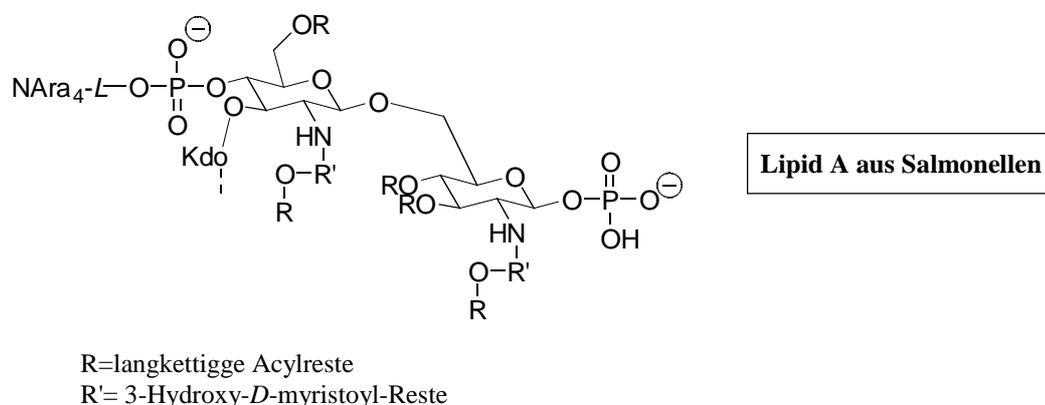


Abbildung 8.2

Das Lipid A ist als Endotoxin für die pyrogene Wirkung der gram-negativen Bakterien verantwortlich. Noch in einer Konzentration von 1ng/Kg erzeugt es hohes Fieber.¹¹⁶ Die Entdeckung von nicht-toxischen Glycolipiden (Lipid A aus *Rhodobacter sphaeroides*)¹¹⁷ mit Endotoxin-antagonistischer Wirkung hat der Suche nach solchen Wirkstoffen Auftrieb verliehen. Das *Rhodobacter*-Lipid A ist leider in wäßriger Lösung instabil, so das auch hier Wege zu stabilisierten Wirkstoffen gegen den septische Schock gesucht werden müssen.

Zum Aufbau der 2-Aminoglycoside aus Kohlenhydraten stehen zur Zeit allerdings nur wenige Methoden zur Verfügung. Die direkteste Methode zur Aminierung geht gewöhnlich von Glycalen aus, die nach Aktivierung mit N-Acetylaminoprecursor-Molekülen zu den N-Acetyl-2-Aminoderivaten reagieren. Zu ihnen gehören die Oxim- und Azid-Methode von R. U. LEMIEUX,¹¹⁸ das Fitzsimmons-Leblanc Protokoll für den Aufbau von Pyran-oxadiazin [4+2] Cycloaddukten,¹¹⁹ die Phosphoramidoglycosidierung von D. LAFONT und G. DESCOTES,¹²⁰ die

116 Bridges, A. J. *Chemtracts: Org. Chem.* **1995**, 8, 260.

117 Holst, O. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2154.

118 Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1244; Lemieux, R. U.; Nagabhusha, T. L. *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 401.

119 Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J.; Springer, J. P.; Rokach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2995; Fitzsimmons, B. J.; Leblanc, Y.; Chan, N.; Rokach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5229; Fitzsimmons, B. J.; Leblanc, Y.; Rokach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 285.

120 Lafont, D.; Descotes, G. *Carbohydr. Res.* **1988**, 175, 35.

Sulfonamidglycosidierung von S. J. DANISHEFSKY,¹²¹ die Metall-gestützte Aminierung mit einem Mangan-nitrido-Komplex von E. M. CARREIRA¹²² und die neuere Acetamidoglycosidierung von D. Y. GIN.¹²³ Auch hier würde eine *de novo* Synthese eine erhöhte Flexibilität im Aufbau von vereinfachten Aminoglycosidmimetika bieten.

8.2 Synthese von Aminoglycosidvorläufern ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on

Die Strategie zur Einführung eines Stickstoffsubstituenten sollte sich möglichst nahe an der Strategie der C-Glycosidsynthesen orientieren. In der vorliegenden Arbeit sollte das *meso*-Stammbicycloketon **66** als Templat dienen. Der Stickstoff sollte analog der Oxidation mit *m*-CPBA direkt als Elektrophil mit dem Enolat bzw. Enolether reagieren und nicht durch Substitution eingeführt werden.

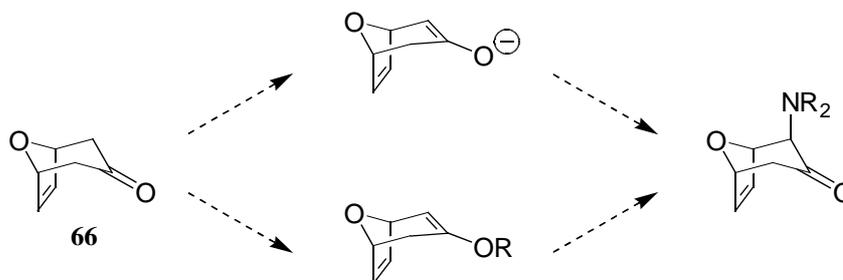


Abbildung 8.3

In der Literatur wurden eine Reihe elektrophiler Stickstoffreagenzien beschrieben.¹²⁴ In den letzten Jahren finden sich allerdings nur wenige Methoden, die durch Aminierung von Enolaten oder Enolethern zu α -Aminoketonen führen. Wie die Umsetzung von Silylenolethern mit Ethylazidoformiat unter Thermolysebedingungen zeigt,¹²⁵ liefern sie meist nur moderate Ausbeuten oder verlaufen unter sehr drastischen Bedingungen.

Obwohl der Umsatz von Enolaten mit Arylsulfonylaziden unter Bildung von Diazoverbindungen¹²⁶ und die Reaktion von Enolethern mit Aziden unter Bildung von Triazolinen verlaufen und diese durch Umlagerung oder Ringkontraktionen zu Amiden führen,¹²⁷ gelang 1990 D. A. EVANS die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren durch Enolatamin-

121 Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482; Griffith, D. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5863; Griffith, D. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5811.

122 Du Bois, J.; Tomooka, C. S.; Hong, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3179.

123 Di Bussolo, V.; Liu, J.; Huffman, jr., L. G.; Gin, D. Y. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 210.

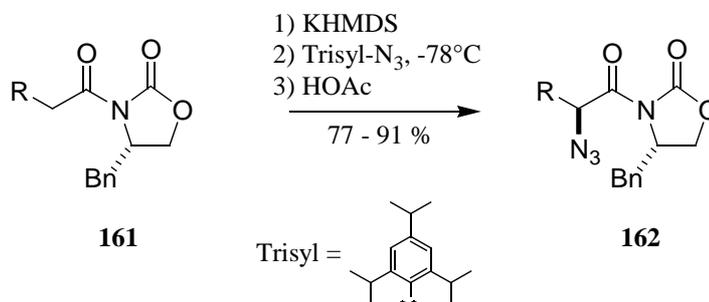
124 Review: Greek, C.; Genet, J. P. *Synlett*, **1997**, *7*, 741.

125 Lociuoro, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 593.

126 Regitz, M.; Maas, G. *Diazocompounds. Properties and Synthesis*, Academic: Orlando, **1986**, 326; Böhshar, M.; Fink, J.; Heydt, H.; Wagner, O.; Regitz, M. *Methoden der Org. Chem.* **1990**, *E14b*, 961.

127 Wohl, R. A. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1826.

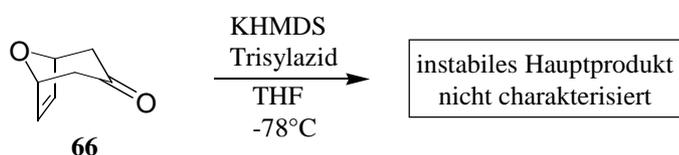
ierung. Er bediente sich dabei dem sterisch gehinderten Trisylazid, setzte es mit chiralen Amidenolaten um und kam in guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten zu den α -Azido-Amiden.¹²⁸



Schema 8.1

Eine andere Methode bedient sich dem (N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino)phenyliodinan, das unter Cu(I) oder Cu(II)-Katalyse mit Olefine zu Aziridinen umgesetzt wird.¹²⁹ Auch einfache Silylenolether wurden bereits mit Erfolg nach dieser Methode umgesetzt.

In ersten Untersuchungen wurde das *meso*-Stammbicycloketon **66**, analog den von D. A. EVANS erarbeiteten Reaktionsbedingungen, mit KHMDS deprotoniert und mit Trisylazid umgesetzt. Die Reaktion liefert zwar ein Hauptprodukt, das sich aber bei 0°C schnell zersetzt. Eine genaue Charakterisierung steht bis heute noch aus.



Schema 8.2

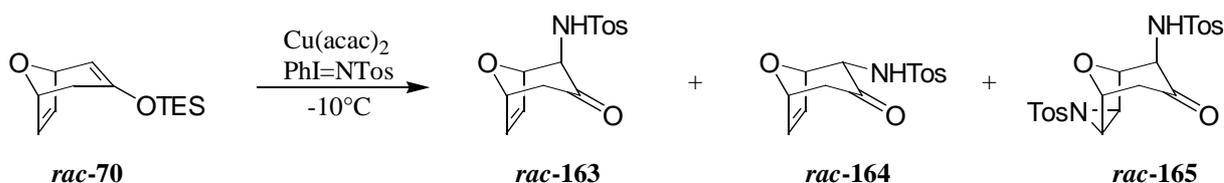
Erfolgreicher verliefen die Experimente mit (N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino)phenyliodinan. Die Umsetzung des TES-Enolethers *rac*-**70** mit PhI=NTos lieferte mit 10 mol % Cu(acac)₂ als Katalysator das gewünschte tosylgeschützte Amin *rac*-**163** in 7 % Ausbeute. Die Einführung des Amins erfolgt analog den Oxidationen mit *m*-CPBA axial. Weitere Versuche zur Optimierung der Reaktion zeigten allerdings einige Probleme der Methode auf. Durch die Erhöhung der Konzentration der Reaktionsmischung ließ sich die Ausbeute zwar erhöhen, jedoch equilibrierte das gebildete Aminoketon *rac*-**163** unter den optimierten Bedingungen leicht. Zum anderen besteht bei zu kurzer Reaktionszeit vor der Zugabe des zweiten Äquivalents des

128 Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.

129 Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744; Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742; Li, Z.; Quan, R. W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889; asymmetrische Variante: Bertilsson, S. K.; Tedenborg, L.; Alonso, D. A. Andersson, P. G. *Organometallics* **1999**, *18*, 1281; Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328; Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.

Reagenzes und des Katalysators die Gefahr, daß wahrscheinlich durch eine zu hohe Reagenzkonzentration auch noch die Vinylbrücke unter Bildung des Aziridins **rac-165** reagiert (siehe Tabelle 8.2.1).

Ein großes Problem der Reaktion besteht in der Zersetzlichkeit der Edukte. Sowohl der TES-Enolether als auch das $\text{PhI}=\text{NTos}$ sind unter der lewissauren Cu(II) -Katalyse nicht unbegrenzt stabil.



Cu(acac)_2	$\text{PhI}=\text{NTos}$	Lösungsmittel	Aufarbeitung	GesamtAusbeute	Verhältnis 163 : 164 : 165
0.1 eq	1.5 eq	CH_3CN (0.1 M)	NH_4Cl	7 %	100 % 163
0.1 eq	1.5 eq	MeNO_2 (0.1 M)	- ^{a)}	-	-
0.1 eq	1.5 eq	DCM (0.1 M)	- ^{b)}	-	-
0.2 eq	2 eq	CH_3CN (0.5 M)	NH_4Cl	38 %	100 % 163
0.2 eq ^{c)}	2 eq ^{c)}	CH_3CN (0.5 M)	konz. NH_3	77 %	1 : 9 : 0
0.2 eq ^{d)}	2 eq ^{c)}	CH_3CN (0.5 M)	verd. NH_3	39 %	3 : 0 : 1
0.2 eq ^{d)}	2 eq ^{c)}	CH_3CN (0.5 M)	konz. NH_3	48 %	2 : 0 : 1
0.2 eq ^{c)}	2 eq ^{c)}	CH_3CN (0.5 M)	konz. NH_3	35 %	100 % 163

a) DC-Kontrolle zeigt nur Hydrolyse des Enolethers b) DC-Kontrolle zeigt keinen Umsatz c) die Zugabe des zweiten Äquivalents des Reagenzes und des Katalysators erfolgt, wenn per DC-Kontrolle kein weiterer Umsatz mehr zu detektieren ist d) die Zugabe des zweiten Äquivalents des Reagenzes und des Katalysators erfolgte bereits nach 1h Reaktionszeit

Tabelle 8.1

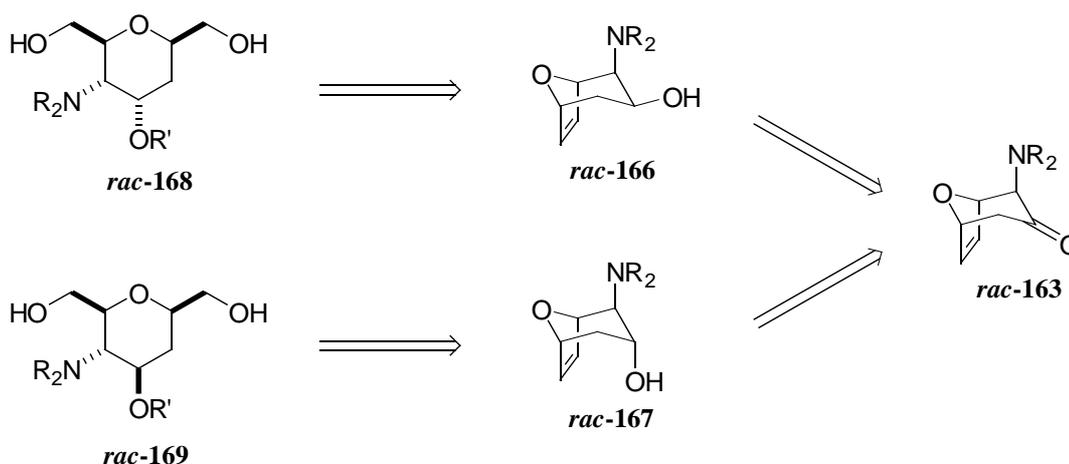
Weitere Optimierungsversuche, besonders zur besseren Reproduzierbarkeit der Produktverteilung, stehen noch aus. Durch eine optimierte Reaktionsführung in Hinsicht auf Konzentration und Reaktionszeit sollte die Reaktion jedoch eine Methode darstellen, die zur direkten Aminierung des TES-Enolethers geeignet ist.

8.3 Darstellung von 2-Amino-2,4-dideoxy-C-Glycosiden

Die beschriebene Methode zur Darstellung der bicyclischen Aminoketone bietet die Möglichkeit, die in dieser Arbeit entwickelte *de novo* C-Glycosidsynthese um Aminoderivate zu ergänzen. Um die Übertragbarkeit der erarbeiteten Erkenntnisse auf Amino-C-Glycoside zu evaluieren, wurde eine kurze Reaktionsfolge auf das 2 β -Amino-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-163** angewendet. Durch Nutzung eines möglichst einfachen Systems, das keine

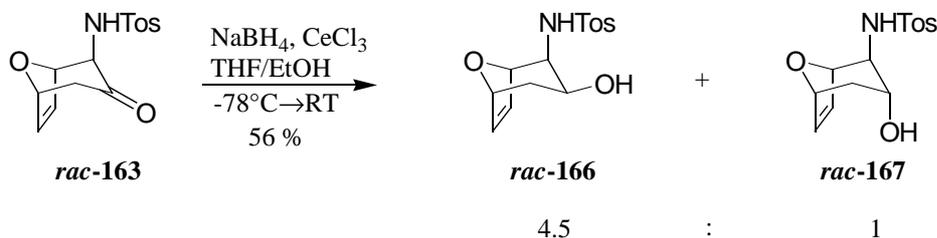
weiteren Substituenten trägt, sollte der Einfluß des neuen Aminosubstituenten auf die Synthese studiert werden. Die Darstellung einer speziellen Verbindung galt ausdrücklich nicht als oberstes Ziel, sondern es sollte das flexible Potential der vorgestellten *de novo* Synthese von C-Glycosiden durch Übertragung auf Amino-C-Glycoside verdeutlicht werden.

Das α -Aminoketon **rac-163** sollte durch eine diastereoselektive Reduktion entweder in den 1,2-*anti*-Aminoalkohol **rac-167** oder aber in den 1,2-*syn*-Aminoalkohol **rac-166** überführt werden, der nach Schützung direkt durch eine Ozonolyse zu dem C-Glycosid **rac-168** oder **rac-169** umgesetzt werden sollte.



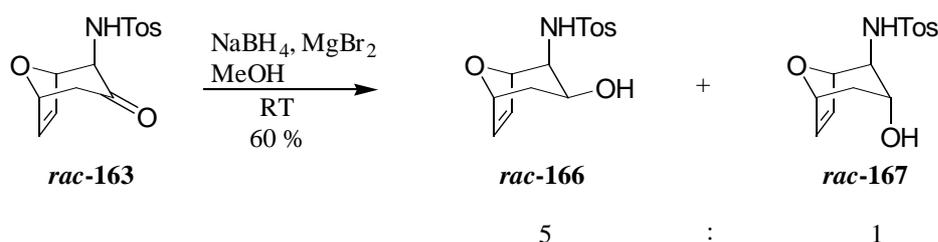
Schema 8.3

Da aus der Aminierung das N-Tosyl-geschützte Aminoketon erhalten wird, besteht keine Notwendigkeit für eine Schutzgruppenfunktionalisierung am Stickstoffatom. Zur diastereoselektiven Reduktion des Aminoketons **rac-163** wurde zuerst eine chelatkontrollierte Variante mit NaBH_4 und CeCl_3 ausgewählt. Die Reaktion verlief in einer mäßigen Ausbeute von 56 %. Erwartungsgemäß bildete sich bevorzugt das äquatoriale Epimer in einem Überschuß von 4.5:1. Eine Trennung der Diastereomeren ist nicht möglich.



Schema 8.4

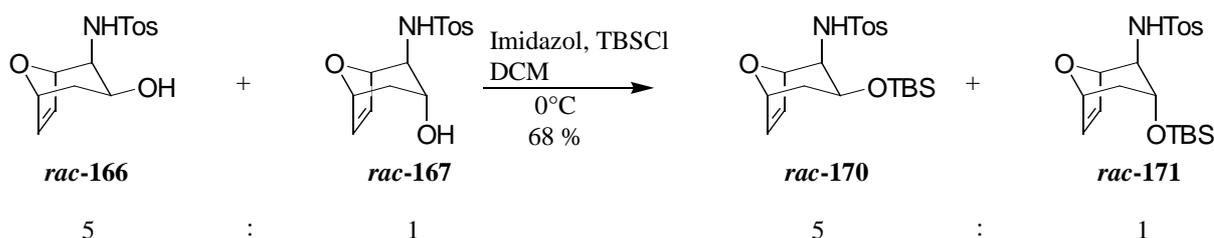
Durch den Einsatz von MgBr_2 als chelatbildender Lewisäure ließ sich die Ausbeute auf 60 % steigern. Das Diastereomerenverhältnis verbesserte sich leicht auf 5:1 zugunsten des 2,3-*syn*-Produktes.



Schema 8.5

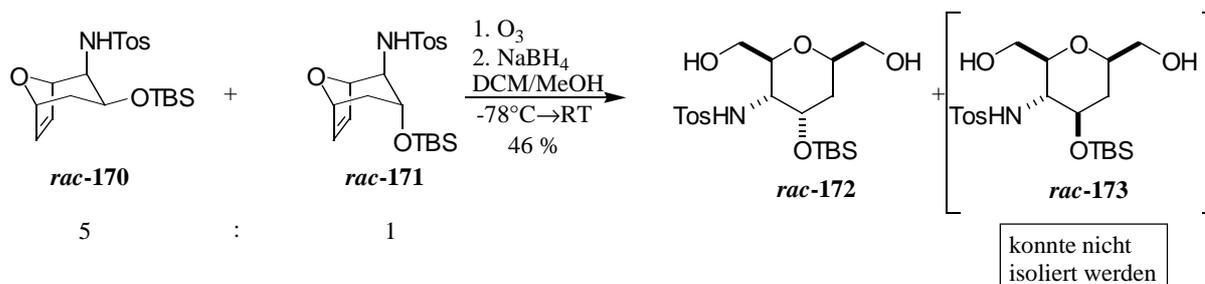
Es zeigt sich deutlich, daß bei Verlust eines α -Substituenten die Diastereoselektivität durch eine chelatkontrollierte Reduktion abnimmt, weil die Population der Boot-Konformation aufgrund der Abnahme 1,3-diaxialer Wechselwirkung und des Wegfalls einer chelatisierenden Hydroxyfunktion abnimmt. Die Chelatbildung zwischen Carbonylfunktion und Ethersauerstoff des THP-Ringes scheint einen geringeren Einfluß auf die Selektivität zu haben, als die Chelatkontrolle zwischen den α -Substituenten und dem Carbonylsauerstoff.

Die Schützung des Alkohols gelang unter Standardbedingungen mit Imidazol und TBSCl in 68 % Ausbeute und führte zu den nicht trennbaren Diastereomeren *rac-170* und *rac-171*.



Schema 8.6

Die Ozonolyse liefert schließlich unter den für die sauerstoffanalogen Systeme erarbeiteten Bedingungen das C-glycosidische System *rac-172* in 46 % Ausbeute. Das diastereomere C-Glycosid *rac-173* konnte nicht isoliert werden, was den Schluß zuläßt, daß die Diastereomeren *rac-172* und *rac-173* auf dieser Stufe trennbar sind. Die Reaktionsbedingungen sind nicht optimiert.



Schema 8.7

8.4 Zwischenfazit

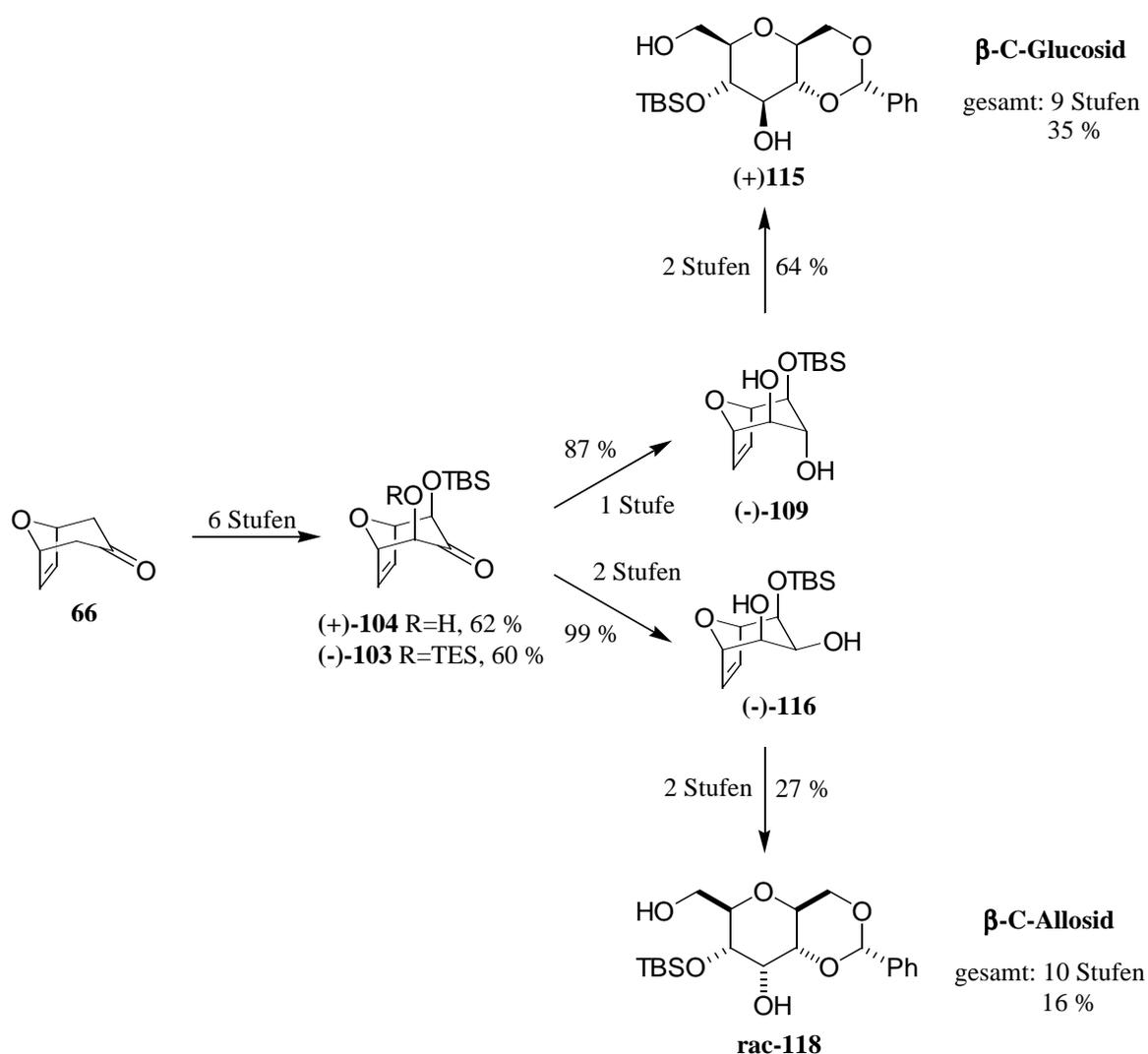
Es gelang erstmals der Aufbau des α -aminosubstituierten [3.2.1]Oxabicycloketons **rac-163**. Die Vorgehensweise orientierte sich dabei an der Synthesestrategie der Oxa-C-Glycoside. Durch Umsetzung des TES-Enolethers mit PhI=NTos unter Cu(II)-Katalyse bildet sich in mäßigen Ausbeuten der stickstoffsubstituierte Bicyclus. Die Reaktion ist zwar in der Lage ausreichende Substanzmengen für grundlegende Studien zu liefern, die schlecht reproduzierbare Produktverteilung bedarf jedoch noch weiterer Optimierung.

Es konnte weiter in ersten einfachen Experimenten gezeigt werden, daß die in dieser Arbeit für die sauerstoffanalogen Verbindungen entwickelte C-Glycosidsynthese auch auf das 2 β -Amino-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **rac-163** übertragbar ist. Durch eine Sequenz aus diastereoselektiver Reduktion und Ozonolyse mit anschließender NaBH₄-Reduktion konnte ein erstes einfaches 2-Amino-2,4-dideoxy-C-Glycosid aufgebaut werden. Untersuchungen zur α' -Substitution stehen noch aus.

9 Zusammenfassung und Ausblick

9.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **66** ein flexibler *de novo* Zugang zu β -C-Glycosiden beschrieben. Aufgrund des identischen Substitutionsmusters an C1 und C5 handelt es sich um eine Kohlenhydratklasse, die als *hybride C-Glycoside* beschrieben werden kann. Diese *hybriden C-Glycoside* stellen gleichzeitig C-Glycoside der *L*- als auch der *D*-Reihe dar. Die *meso*-C-Glycoside der Glucose als auch der Allose standen dabei im Mittelpunkt dieser Arbeit.



Schema 9.1

Durch Deprotonierung mit einer chiralen Lithium-Amidbase wurde das *meso*-Stamm-bicycloketon **66** desymmetrisiert. Anschließender Abfang mit TESCl lieferte den enantiomerenreinen TES-Enolether **(+)-70** mit 83 % ee. Ausgehend von dieser Desymmetrisierung konn-

ten durch ein orthogonales Schutzgruppenkonzept optisch aktive C-Glycoside der Glucose und Allose aufgebaut werden.

Es wurde eine Oxidation von (+)-**70** mit *m*-CPBA in THF/H₂O erarbeitet, die in hohen Ausbeuten selektiv das axiale Hydroxyketon (-)**99** liefert. Die hohe Verfügbarkeit von *m*-CPBA vereint mit dem geringen präparativen Aufwand bei der Oxidation stellt einen großen Vorteil gegenüber den bisherigen Methoden mit DDO oder dem Davies-Reagenz dar. Bei der Oxidation eines verwandten Enolethers vom asymmetrisch zugänglichen 2 α -(1'-Phenylethoxy)-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)**69** erwies sich der Einsatz des THF/H₂O-Gemisches sogar als essentiell für die Reaktion. Nach Schützung des freien Alkohols als TBS-Ether, konnte der monohydroxylierte Vorläufer (-)**100** einfach mit LDA und TESCl/Et₃N in den TES-Enolether (-)**101** überführt werden. Die bereits erarbeitete *m*-CPBA-Oxidation fand erneuten Einsatz zum Aufbau der α,α' -dihydroxylierten Oxabicycloketone (-)**103** und (+)-**104**. Die Einführung der zweiten Alkoholfunktion erfolgte selektiv axial. Methoden, durch Schützung oder Entschützung die beiden Oxidationsprodukte ineinander zu überführen, wurden beschrieben.

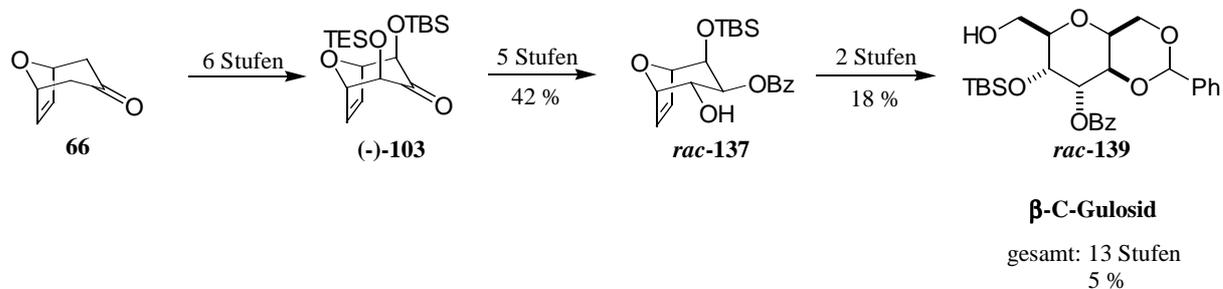
Die α,α' -bisaxial kontrathermodynamisch konfigurierten Dihydroxyketone (-)**103** und (+)-**104** stellen bis zu diesem Zeitpunkt einen zentralen Vorläufer für die beiden C-Glycoside der Glucose und Allose dar. Das monogeschützte 2 $\beta,4\beta$ -Dihydroxy[3.2.1]oxabicycloketon (+)-**104** konnte durch eine *Saksena-Evans*-Reduktion diasereoselektiv unter Bildung des axialen C3-Epimeren (-)**110** umgesetzt werden. Übliche Vorgehensweisen, unter Ausnutzung der Substratkontrolle bicyclischer Systeme mit sterisch anspruchsvollen Hydridreagenzien eine selektive Reduktion zu erreichen, versagten in diesem Fall. Ausgehend von (-)**103** führte eine Reduktion mit NaBH₄ unter chelatkontrollierten Bedingungen zum äquatorialen C3-Alkohol. Als Chelatbildner erwies sich MgBr₂ anderen Lewisäuren wie CeCl₃ oder ZnCl₂ als überlegen. Durch selektive Entschützung mit TFA gelang der Zugang zu Diol (-)**116**.

Beide diastereomeren Vorläufer (-)**110** und (-)**116** wurden anschließend durch eine Sequenz aus Ozonolyse mit NaBH₄-Reduktion und Benzylidenacetalschützung in die beiden diastereomeren β -C-Glycoside der Glucose und Allose überführt. Die Diole erwiesen sich anderen an C3 und/oder C4 geschützten Systemen bei der Ozonolyse mit einer Ausbeute von >97 % als deutlich überlegen. Die anschließende Schützung als Benzylidenacetal diente der vollständigen Differenzierung der Alkoholfunktionen der Tetrole (+)-**117** und (+)-**114**.

Beide synthetisierten C-Glycoside stellen in ihrer komplett entschützten Form optisch inaktive *meso*-Verbindungen dar und gehören gleichzeitig der *L*- und der *D*-Reihe an. In der vorgestellten Synthese erfolgt durch eine einzige frühzeitige Desymmetrisierung auf der ersten Stufe und ein orthogonales Schutzgruppenkonzept jedoch die Darstellung enantiomerenreiner β -C-Glycoside der Glucose und Allose. Sämtliche nachfolgenden Transformationen zum Aufbau der fünf benachbarten Stereozentren erfolgten durch eine Kombination aus Substrat- und Reagenzkontrolle in hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Die Synthese des β -C-Glycosids erfolgte ausgehend von 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **66** in 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 35 %. 10 Stufen und eine Gesamtausbeute von 16 % sind nötig, um das

β -C-Allosid darzustellen. Die geringere Gesamtausbeute ist dabei besonders auf die moderate Ausbeute der Benzylidenacetalschützung zurückzuführen.

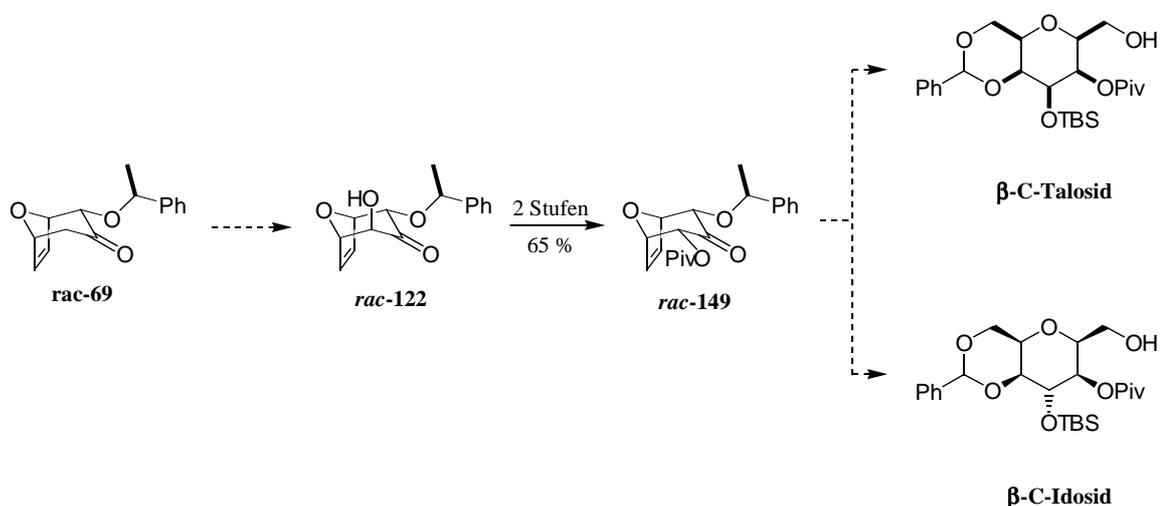
Ferner konnte ausgehend vom 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **66** das β -C-Glycosid der *L*-Gulose aufgebaut werden. Aufgrund des hybriden Charakters der synthetisierten C-Glycoside entspricht es gleichzeitig einem β -C-Glycosid der *D*-Altrose.



Schema 9.2

Durch Schützung des Trihydroxyverbindung (-)-**109** als Benzoat und selektive Spaltung des TES-Ethers mit TFA gelang der Aufbau eines Vorläufers (-)-**132**, der durch Inversion seines Triflats *rac*-**136** mit Bu_4NONO in sein C4 Epimer überführt werden konnte. Der Zugang zum 2,4-*anti*-konfigurierten Vorläufer aus dem *meso*-Stamm bicycloketon stellt gleichzeitig einen Verknüpfungspunkt innerhalb der Synthesestrategie aller C-Glycoside dar, die ursprünglich davon ausgeht diese Systeme aus 2α -(1'-Phenylethoxy)-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-**69** aufzubauen. Die Flexibilität der Gesamtstrategie wird so eindrucksvoll demonstriert. Die weitere Umsetzung des invertierten Vorläufers *rac*-**137** erfolgt analog den anderen Systemen durch Ozonolyse mit anschließender NaBH_4 -Reduktion und nachfolgender Benzylidenacetalschützung. Das β -C-Gulosid *rac*-**139** konnte so in 13 Stufen und einer Gesamtausbeute von 5 % erfolgen.

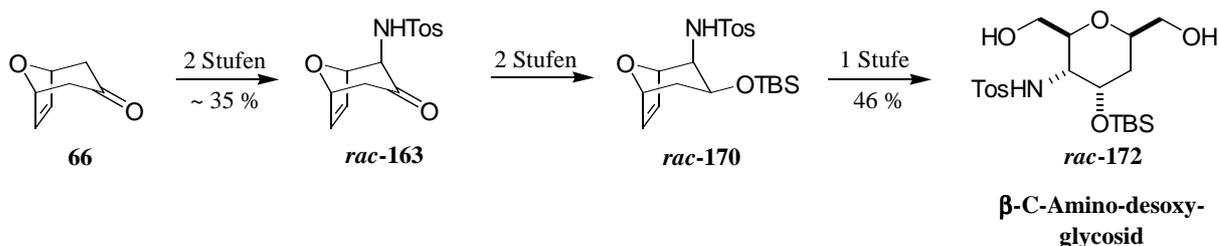
Im Rahmen der Synthese zu den Talosid- und Idosid-Vorläufern gelang erstmals die Epimerisierung der axialen Hydroxyfunktion am 4β -Hydroxy- 2α -(1'-Phenylethoxy)-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on *rac*-**122** in guten Ausbeuten.



Schema 9.3

Der Einsatz eines sterisch anspruchsvollen Pivaloats als Schutzgruppe erwies sich als optimaler Substituent zur basenkatalysierten Epimerisierung. Ultraschall war essentiell für die hohen Ausbeuten von 78 %. Erste Untersuchungen zur diastereoselektiven Reduktion der Carbonylgruppe zeigten, daß die Darstellung des axialen Alkohols durch eine *Luche*-Reduktion zwar möglich ist, die Darstellung des äquatorialen Epimers sich aber problematisch gestaltete. Im Rahmen seiner Dissertation optimierte M. MENTZEL die Epimerisierung noch weiter, stellte durch Inversion des axialen C3 Alkohols das äquatoriale Epimer dar und setzte beide Vorläufer zum β -C-Talosid und β -C-Idosid um.

Am Ende dieser Arbeit wurden Studien zur direkten α -Aminierung am 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on **66** unternommen. Durch Umsetzung des TES-Enolethers *rac*-**70** mit $\text{PhI}=\text{NTos}$ unter Cu(II)-Katalyse konnten so erstmals 2-aminosubstituierte Oxabicycloketone aufgebaut werden. Die Reaktion liefert allerdings bisher nur mittelmäßige Ausbeuten und kann bisher nur zur Synthese kleinerer Substanzmengen dienen. Eine weitere Optimierung der Ausbeuten und eine Verbesserung der Reproduzierbarkeit des erhaltenen Produktgemisches wird derzeit noch im Rahmen eines Studentenaustauschprogrammes von P. IVARS bearbeitet.



Schema 9.4

Erste Untersuchungen an den so erhaltenen 2-Amino-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen zeigen, daß über eine diastereoselektive Reduktion mit $\text{NaBH}_4/\text{MgBr}_2$ zu dem äquatorialen C3- Alkohol *rac*-**166**, anschließende Schützung als TBS-Ether und Ozonolyse Amino-C-Glycoside zugänglich sein sollten. Würde die Übertragung der Ergebnisse aus den erarbeiteten C-Glycosidsynthesen möglich sein, wäre so auch ein Zugang zu einem ganzen Satz von β -C-Aminoglycosiden möglich.

9.2 Ausblick

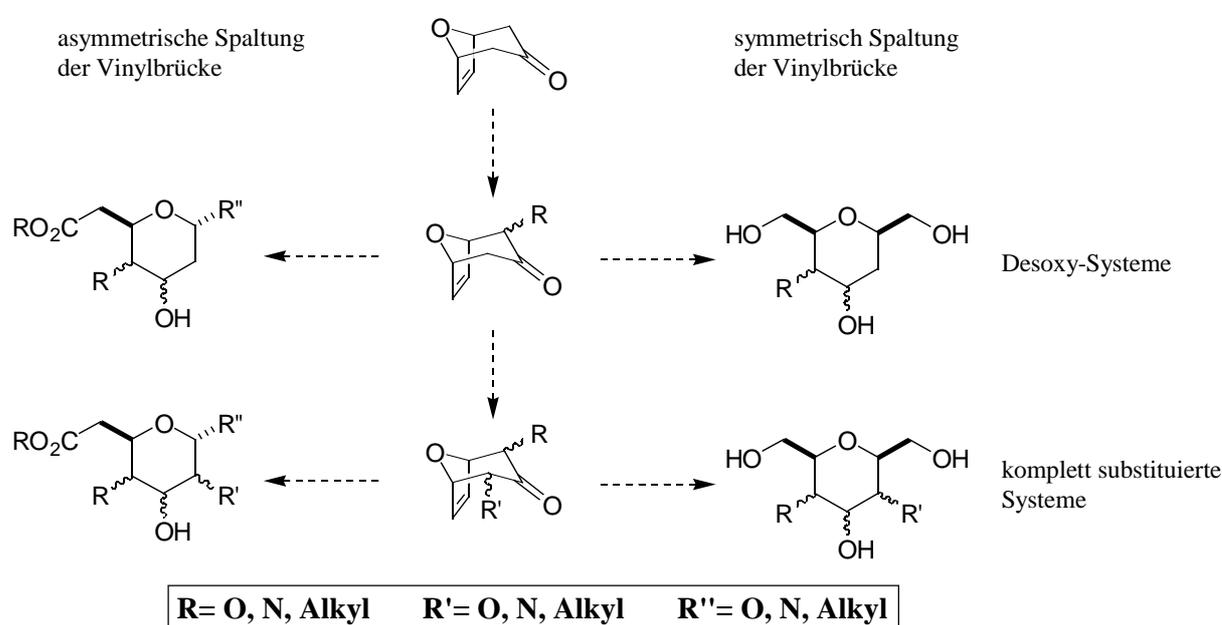
Die vorgestellte *de novo* β -C-Glycosidsynthese bietet nicht nur einen Zugang zu den synthetisierten Molekülen, sondern ist ein Bestandteil eines flexiblen Gesamtkonzeptes, um nahezu beliebige Kohlenhydratmimetika aufzubauen. Wie am Beispiel der α -Aminierung des TES-Enolethers gezeigt werden konnte, sollte es möglich sein, die 2- und 4-Substituenten durch Einführung anderer Heteroatome, wie Schwefel oder Stickstoff, zu ersetzen. Während α,α' -methylsubstituierte Analoga direkt aus entsprechenden Oxabicyclen zugänglich sind,¹³⁰

130 .Misske, A. M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron*, **1999**, *5*, 4318

könnten durch Umsetzung des Enolethers mit höheren Kohlenstoffnukleophilen auch komplexere kohlenstoffsubstituierte Systeme aufgebaut werden.

Die Darstellung von 2- und 4-Deoxysystemen ist durch Weglassen von Substituenten möglich und stellt somit sogar eine Vereinfachung innerhalb der Gesamtsynthese dar.

Auch eine mögliche asymmetrische Spaltung der Vinylbrücke erhöht die Flexibilität des Gesamtkonzepts. Durch eine Sequenz aus Hydroborierung, Oxidation und Baeyer-Villiger-Oxidation gelangt man zu oxabicyclischen [3.3.1]Lactonen, die durch Öffnung mit verschiedenen Nukleophilen zu weiteren Kohlenhydratmimetika umgesetzt werden können. Arbeiten von A. MISSKE und O. GAERTZEN haben gezeigt, daß auf diese Weise überwiegend α -Glycoside zugänglich sind.⁶²



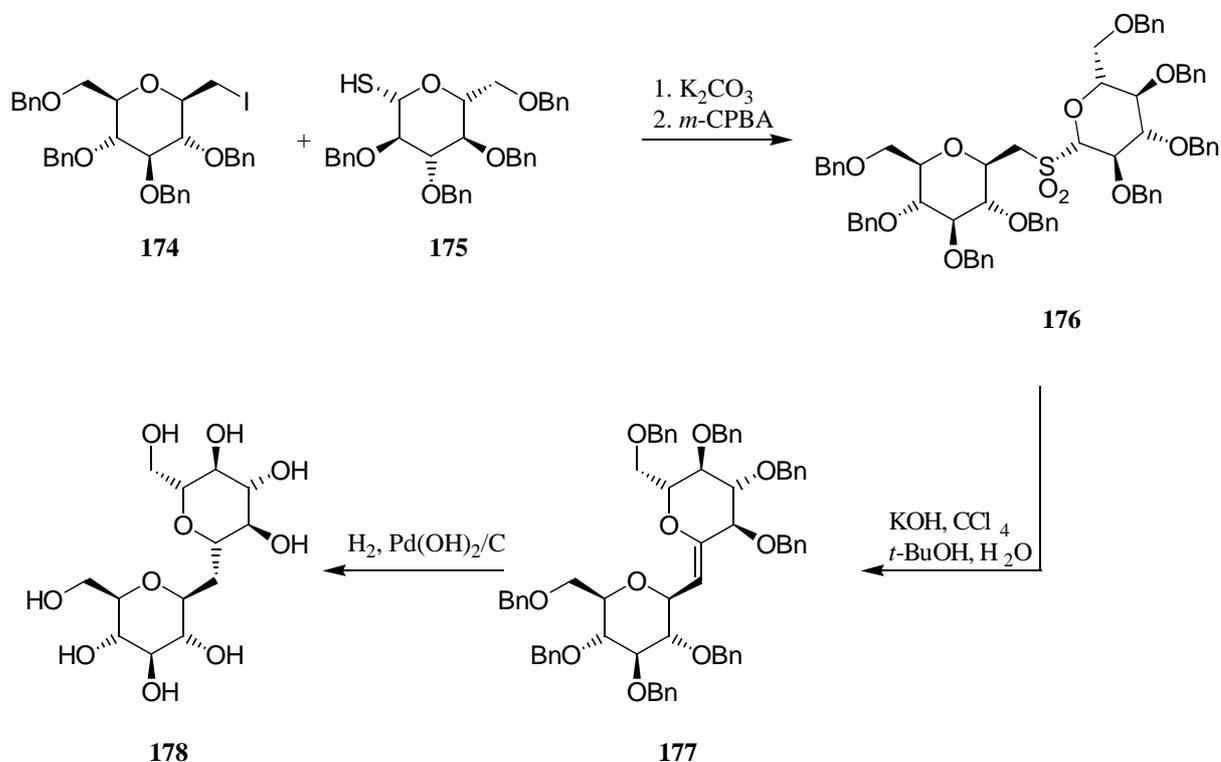
Schema 9.5

Eine Öffnung des Pyranringes würde einen Zugang zu Polyolen zulassen. Da alle diastereomeren Verbindungen zugänglich sind, wäre in diesem Fall ein kompletter Satz von ($2^3=$) 8, ($2^4=$) 16 oder ($2^5=$) 32 C₇-Bausteinen mit drei, vier oder fünf aufeinanderfolgenden Stereozentren verfügbar.

Allein die vorgestellte β -C-Glycosidsynthese ermöglicht durch die Kombination aus flexibler Substituentenwahl und Einstellung jeglicher Stereochemie, auch die der nicht natürlichen bzw. selten vorkommenden Monosaccharide, die Darstellung einer Vielzahl pharmakologisch interessanter Kohlenhydratmimetika.

Außer als Fragmente in der Naturstoffsynthese können die dargestellten Verbindungen zum Aufbau C-verknüpfter Oligosaccharide eingesetzt werden. So stellte J. K. TAYLOR 1999 die Synthese von (1,1') und (1,6')-verknüpften C-Disacchariden vor, in der die in dieser Arbeit auf-

gebauten *hybriden* C-Glycosiden genutzt werden.¹³¹ Er setzt die fluchtgruppensubstituierten C-Glycoside mit Thioglycosiden um, die nach Oxidation mit *m*-CPBA einer Ramberg-Bäcklund-Umlagerung unterzogen wurden.



Schema 9.6

Mit der von TAYLOR vorgestellten C-Disaccharidsynthese könnten ausgehend von den in dieser Arbeit *de novo* synthetisierten C-Glycoside auf einfache Weise Disaccharide verschiedenster Konfiguration aufgebaut werden.

Um das α -Aminobicycloketon **rac-163** besser zugänglich zu machen, ist es erforderlich die beschriebene Methode zu optimieren. In der jüngsten Literatur veröffentlichte W. ADAM eine optimierte Methode zur asymmetrischen Aziridierung von Enolderivaten.¹³² Durch Verwendung von $CuPF_6$ mit einem chiralen Liganden als Katalysator gelang die α -Aminierung von Silylenolethern nach der EVANS-Methode. Die Enantiomerenüberschüsse waren mit 10-30 % ee zwar gering, doch erhielt er die α -Aminoketone in bis zu 95 % Ausbeute.

Außer der Optimierung der bestehenden Methode wäre es erforderlich auch weitere Aminierungen zu untersuchen. So könnte die Reaktion mit (Salen) $Mn(V)N$ -Komplexen zu einem besseren Zugang zu den stickstoffsubstituierten Bicycloketonen führen.¹³³

131 Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3123.

132 Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Möller, C. R. *Eur. J. Chem.* **2000**, 557.

133 Du Bois, J.; Hong, J.; Carreira, E. M.; Day, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 915; Du Bois, J.; Tomooka, J.; Hong, J.; Carreira, E. M.; Day, M. W. *Acc. Chem Res.* **1997**, *30*, 364; Minakata, S.; Ando, T.; Nishimura, M.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3596; Jepsen, A.; Roberson, M.; Hazell, R. G.; Jorgenson, K. A. *Chem. Comm.* **1998**, 1599.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeines

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AVS-200, AM-400, AVS-400 und AVD-500 der Firma Bruker bei 200, 400 oder 500 MHz gemessen. Als interner Standard diente sofern angegeben Tetramethylsilan (TMS). Wenn der Einsatz von TMS nicht in Frage kam, erfolgte die Eichung auf das Lösungsmittelsignal. Als Lösungsmittel dienten Deuteriochloroform ($\delta=7.26$ ppm) und Deuteromethanol ($\delta=4.78$ ppm). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala angegeben und beziehen sich jeweils auf die Mitte der Signale. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet:

s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, q=Quartett, m=Multipllett, b=breites Signal

¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten AM-400, AVS-400 und AVD-500 der Firma Bruker bei einer Meßfrequenz von 100 bzw. 125 MHz nach dem DEPT-Verfahren gemessen. Als Interner Standard diente das Lösungsmittelsignal. Als Lösungsmittel kam Deuteriochloroform ($\delta=77.0$ ppm) und Deuteromethanol ($\delta=49.3$ ppm) zum Einsatz.

H,H-COSY, C,H-COSY, HMBC, HMQC, NOESY, TOCSY und **NOE**-Messungen wurden auf den Geräten AVD-500, AM-400 und AVS-400 der Firma Bruker in Deuteriochloroform oder Deuteromethanol aufgenommen.

Shift-Messungen wurden auf dem Gerät AVS-200 der Firma Bruker bei 200 MHz aufgenommen. Als Shift-Reagenz diente Europium-tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat (+)-Eu(hfc)₃.

Infrarotspektren wurden mit einem Elektrophotometer 580 oder einem FT-Spektralphotometer 1710 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Die Lagen der charakteristischen Banden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Meßmethode ist jeweils angegeben.

Massenspektren (MS, HR-MS, FAB-MS) wurden mit einem MAT 312 der Firma Finnigan oder einem Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV gemessen. Die Meßtemperatur und die Signalintensitäten in Prozent zum Basispeak sind angegeben.

Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Die Meßtemperatur, Art des Lösungsmittels und die Konzentration in 10 mg/ml sind jeweils angegeben. Der angegebene Drehwert wurde bei einer Wellenlänge von 589 nm gemessen.

Schmelzpunkte wurden an einer Büchi-Apparatur nach Dr. Tottoli gemessen. Die Werte sind nicht korrigiert.

Gaschromatogramme sind mit einem HP-6890 II der Firma Hewlett-Packard mit einer SE-54-Kappilarsäule (25 m, Fa. Macherey-Nagel) und Flammenionisator gemessen. Als Trägergas diente Stickstoff.

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 40-60 μm , Porendurchmesser 60 μm) der Firma T.J. Baker bei leichtem Überdruck durchgeführt.

Analytische Dünnschichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel beschichteten Aluminiumfolien 60F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck. Als Färbereagenzien kamen Vanilin-, Cer-, Bromkresolgrün- oder DNPH-Lösungen zum Einsatz.

Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach bekannten Vorschriften¹³⁴ getrocknet und über Molsieb, CaH₂ oder Na gelagert. THF und DCM wurde in einer Stickstoffatmosphäre, Et₂O in einer Argonatmosphäre destilliert.

Reaktionen wurden im allgemeinen in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) durchgeführt. Alle Versuche wurden sofern nicht anders angegeben mit einem Magnetrührer gerührt.

Die **Ultraschallversuche** wurden in einem Ultraschallbad Typ T480/H-2 der Firma Omnilab bei einer Frequenz von 35 kHz durchgeführt.

Die **Bennennung** der Verbindungen erfolgt nach IUPAC-Nomenklatur.

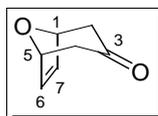
Atomlagen wurden aus praktischen Gründen willkürlich und nicht nach IUPAC-Regeln numeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten. Daher entspricht die Numerierung der Zentren in den Abbildungen der Numerierung der Zentren in den NMR-Spektren, jedoch in der Regel nicht der IUPAC-Nomenklatur.

134 Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd. ed., Pergamon Press Oxford, 1988

10.2 Experimentelle Arbeiten

10.2.1 Versuche zu Kapitel 4

8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on 66



Stufe 1: [4+3] Cycloaddition

In einem 1000 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Dimrothkühler und Innenthermometer werden 34 g (525 mmol) aktivierter Zinkstaub vorgelegt und mit 43.7 ml (600 mmol) Furan in 100 ml abs. THF versetzt. 187 g (500 mmol) Tetrabromaceton werden in 100 ml abs. THF mit 110 ml (650 mmol) Triethylborat versetzt. Dieses Gemisch wird langsam innerhalb 30 min. zum Zink-Furan-Gemisch gegeben. Wenn etwa 80 % des Gemisches zugetropft sind, gibt man zu den verbleibenden 20 % 250 μ l Brom. Nach beendeter Zugabe erreicht die Innentemperatur eine Obergrenze von ca. 30°C. Wenn die Innentemperatur auf RT abgesunken ist, wird die Reaktion leicht erwärmt. Innerhalb von 5 min. stellt sich eine starke Wärmetönung der Reaktion ein. Es sollte innerhalb von 10-15 sec. ein Eisbad zur Kühlung angebracht werden. Ein zu starkes Abkühlen der Reaktion beendet diese, worauf sich die Reaktion nicht mehr erneut starten läßt. Die Innentemperatur steigt im Verlauf der Reaktion auf bis zu 80°C. Die Reaktion verfärbt sich mit dem Abklingen der Reaktion dunkelbraun. Es wird noch für 1h bei Raumtemperatur weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf -15°C abgekühlt und mit 300 ml Eiswasser versetzt. Es wird für weitere 20 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffreste werden über eine Glasfritte abgesaugt und mit 1200 ml Et₂O gründlich gewaschen. Das organische Filtrat wird 2x mit 200 ml Wasser und 1x mit 400 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden 3x mit 200 ml Et₂O reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vorsichtig am Rotationsverdampfer bei max. 30°C eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt (wird direkt ohne weitere Reinigung in die reduktive Debromierung eingesetzt).

Stufe 2: reduktive Debromierung

6.5 g (38.5 mmol) Cu(OAc)₂·H₂O in rückflussierendem Eisessig werden vorsichtig mit 114.4 g (1.75 mol) Zinkstaub versetzt und unter starkem Rühren mittels eines KPG-Rührers für 5 min. gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Eisessig abdekantiert und nacheinander mit 200 ml Eisessig, 200 ml Wasser, 200 ml Aceton und 3x 200 ml Diethylether gewaschen.

In einem 1000 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Tieftemperaturthermometer werden das frisch bereitete Zn/Cu-Paar und 125.7 g (2.35 mol) NH₄Cl vorgelegt und mit 500 ml Methanol suspendiert. Der Reaktionskolben wird auf -78°C abgekühlt und mit 10% des aus der Cycloaddition erhaltenen in 125 ml Methanol gelösten Rohproduktes ver-

setzt. Nach 15 min. Rühren bei -78°C wird das Trockeneisbad durch ein Eisbad ersetzt. Das restliche Rohprodukt/Methanolgemisch wird so zugegeben, daß die Reaktionstemperatur nicht über $5-10^{\circ}\text{C}$ steigt. Anschließend wird für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und durch eine Glasfritte abgesaugt. Es wird gründlich mit Diethylether gewaschen. Anschließend wird das Filtrat mit 500 ml ges. NaCl-Lösung versetzt und 5x mit 300 ml Chloroform extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer nicht ganz vollständig eingengt. Anschließend erfolgt eine Filtration über K_2CO_3 , um Säurereste zu entfernen. Nach vollständigem Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch eine säulenchromatographische Reinigung mit E/PE gereinigt.

28.9 g (0.23 mol) farbloser Feststoff, 46 %

$M=124.14 \text{ g/mol}$, $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$

Smp. $35-36^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , mit TMS

6.27 (s, 2H, H-6, H-7); 5.04 (d, $J=5.0 \text{ Hz}$, 2H, H-1, H-5); 2.76 (dd, $J=16.6, 5.0 \text{ Hz}$, H-2_{ax}, H-4_{ax}); 2.34 (dd, $J=16.6, 0.6 \text{ Hz}$, 2H, H-2_{eq}, H-4_{eq})

$^{13}\text{C-NMR}$ CDCl_3 , mit TMS

205.28 (C_q , C-3); 133.31 (CH, C-6,C-7); 77.13 (CH, C-1, C-5); 46.64 (CH_2 , C-2, C-4)

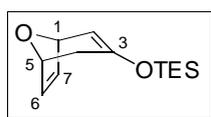
MS RT

124 (M^+ , 44.3), 106 (2.6), 95 (8.3), 82 (100), 68 (9.5)

IR CHCl_3

3084, 3000, 2968, 2908, 2452, 1712, 1628, 1600, 1404, 1336, 1244, 1180, 1128, 1104, 1044, 988, 944, 876, 848

(1R, 5R)-3-Triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2,6-dien (+)-70



Es besteht die Möglichkeit Verbindung (+)-70 entweder chiral oder achiral darzustellen :

a) chirale Variante:

Es werden 2.06 g (42.5 mmol) LiCl vorgelegt und in 300 ml abs. THF suspendiert. Nun werden 20.88 g (92.74 mmol) chirales Amin¹³⁵ zugesetzt und die Reaktionsmischung mit Hilfe eines PE/Trockeneis/N₂-Bades auf -100°C gekühlt. Nach langsamer Zugabe von 55.44 ml einer 1.6M *n*-BuLi Lösung in Toluol (88.71 mmol) verfärbt sich die Reaktionslösung charakteristisch rosa. Nach 5 min. wird das Kältebad entfernt, um für 20 min bei RT weiterzurühren. Nach erneutem Einkühlen auf -100°C stellt sich der Farbeffekt wieder ein. Anschließend wird eine vorher hergestellte Lösung aus 100 ml abs. THF und 10 g (80.65 mmol) *meso*-Bicycloketon **66** langsam über einen Zeitraum von 60 min. zugegeben. Eine zuvor präparierte Lösung aus 28 ml (201.6 mmol) Et₃N und 16.24 ml (96.77 mmol) TESCOI wird im Anschluß innerhalb von 15 min. langsam zugesetzt. Nach weiteren 30 min. Rühren bei -100°C wird das Kältebad entfernt und läßt die Reaktion langsam auf RT kommen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in eine eiskalte ges. NaHCO₃-Lösung gegeben und 4x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung mit PE →MTB/PE 1:5 liefert (+)-**70**.

Der Enantiomerenüberschuß wird auf der Stufe des geschützten Hydroxyketons (-)-**100** durch NMR-Shift-Messungen auf 83% ee bestimmt.

16.92 g (71.1 mmol) farbloses Öl, 88 %

M=238.40 g/mol, C₁₃H₂₂O₂Si

[α]_D²⁰=+44.6° (c=1, CHCl₃)

b) Achirale Variante:

Es werden 10.9 ml (78 mmol) Diisopropylamin in 80 ml abs. THF vorgelegt und bei -78°C mit 48.8 ml *n*-BuLi einer 1.6 M Lösung in Toluol versetzt. Nachdem für 20 min. bei dieser Temperatur gerührt wird, wird das Kühlbad entfernt und zur Vervollständigung der Deprotonierung noch 20 min. bei RT gerührt. Nach erneutem Einkühlen auf -78°C wird eine vorher hergestellte Mischung aus 37.6 ml (270 mmol) Et₃N und 15.1 ml (90 mmol) TESCOI innerhalb von 15 min. langsam zugetropft. Direkt im Anschluß wird *meso*-Stamm bicyclusketon **66**, gelöst in 20 ml abs. THF, so zugetropft, daß das Kühlbad nicht zu starke Gasentwicklung zeigt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 1.5 h bei -78°C weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in eine eiskalte ges. NaHCO₃-Lösung gegeben und 4x mit MTB-Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrock-

135 Darstellung von (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin:

a) Umsetzung von (R)-(+)-Phenylethylamin mit Acetophenon und *p*-TsOH_{katal.} in Benzol liefert in 43 % Ausbeute (S)-1-Phenylethylacetophenonimin.

b) Hydrierung von (S)-1-Phenylethylacetophenonimin mit Pd/C in THF und anschließende fraktionierte Kristallisation liefert schließlich in 61 % Ausbeute (+)-Bis[(R)-1-phenylethyl]amin.

net, abfiltriert und am Rotationverdampfer eingengt. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung mit PE →MTB/PE 1:5 liefert **rac-70**.

13.4 g (56.3 mmol) farbloses Öl, 94 %

M=238.40 g/mol, C₁₃H₂₂O₂Si

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

6.47 (dd, *J*=5.9, 1.7 Hz, 1H, H-6); 5.92 (dd, *J*= 5.9, 1.9 Hz, 1H, H-7); 5.22 (dt, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1H, H-2); 4.92 (dd, *J*= 6.3, 1.8 Hz, 1H, H-5); 4.79 (m, 1H, H-1); 2.63 (ddt, *J*=17.3, 6.1, 1.2 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1.68 (dd, *J*=17.3, 0.7 Hz, 1H, H-4_{eq}); 0.95 (t, *J*=8.0 Hz, 9H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.64 (q, *J*=8.0 Hz, 6H, -Si(-CH₂-CH₃)₃)

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

147.29 (C_q, C-3); 137.95 (CH, C-6); 126.14 (CH, C-7); 106.53 (CH, C-2); 76.87 (CH, C-5); 75.06 (CH, C-1); 32.70 (CH₂, C-4); 6.57 (CH₃, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 4.95 (CH₂, -Si(-CH₂-CH₃)₃)

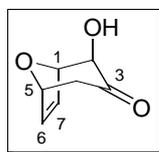
MS RT

238 (M⁺, 8.6); 223 (1.0); 209 (100.0); 195 (2.3); 179 (15.5); 151 (23.7); 116 (26.1); 103 (9.9); 87 (58.2)

IR Kap. Film

2956, 2912, 2876, 1640, 1460, 1416, 1352, 1308, 1256, 1240, 1200, 1056, 1016, 968, 944, 914, 868, 744

(1R, 2R, 5R)-2-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-99



5.19 g (22 mmol) des Silylenolethers (+)-**70** werden in 33 ml THF aufgenommen und mit der gleichen Menge Wasser versetzt und mittels eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 6.5 g (37.7 mmol) *m*-CPBA (70 %ig) mit einem mal hinzugegeben. Nach 10 min. wird das Eisbad entfernt und die Reaktion rührt für 2.5 h bei RT. Nach erneutem Einkühlen auf 0°C werden 1.7 ml (22 mmol) TFA zugesetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gequenchet. Die wäßrige Phase wird nun mit NaCl gesättigt und mit EE so lange ausgeschüttelt, bis eine DC-Kontrolle anzeigt, daß kein Produkt

mehr in der wäßrigen Phase vorhanden ist. Die vereinten organischen Phasen werden schließlich über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Die folgende säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:20 \rightarrow EE/CH 1:10 liefert das gewünschte Produkt.

2.6 g (18.2 mmol) weißer Feststoff, 83 %

$M=140.14$ g/mol, $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$

$[\alpha]_D^{20}=-93.2^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), Smp. 46-48°C

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , mit TMS

6.40 (ddd, $J=6.3, 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H-6); 6.21 (dd, $J=6.1, 1.8$ Hz, 1H, H-7); 5.03 (m, 1H, H-5); 4.94 (s, 1H, H-1); 3.70 (s, 1H, H-2); 3.05 (dd, $J=16.6, 5.0$ Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.32 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-4_{eq})

$^{13}\text{C-NMR}$ CDCl_3 , mit TMS

204.87 (C_q , C-3); 136.56 (CH, C-6); 133.56 (CH, C-7); 82.30 (CH, C-1); 77.32 (CH, C-5); 75.32 (CH, C-2); 44.47 (CH_2 , C-4)

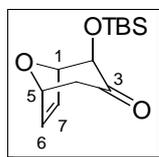
MS RT

140 (M^+ , 49.7); 122 (5.1); 111 (6.1); 98 (26.8); 97 (37.4); 81 (100.0)

IR CHCl_3

3556, 3040, 2968, 1728, 1376, 1332, 1228, 1032, 976, 844

(1R, 2R, 5R)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-100



1.67 g (11.9 mmol) Hydroxyketon (-)-**99** werden in 25 ml abs. DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 1.21 g (17.9 mmol) Imidazol zugesetzt. Nach Zugabe von 2.16 g (14.3 mmol) TBSCl wird die Reaktion für 30 min bei 0°C gerührt und das Eisbad dann entfernt. Es wird weiter über nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen und noch 2x mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und anschließend mit EE/CH 1:10 säulenchromatographisch gereinigt.

3.02 g (11.8 mmol) farbloses Öl, 99 %

M=254.40 g/mol, C₁₃H₂₂O₃Si

[α]_D²⁰=-36.3° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

6.37 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-6); 6.14 (dd, *J*=6.0, 1.8 Hz, 1H, H-7); 4.97 (bd, *J*=4.9 Hz, 1H, H-5); 4.78 (bs, 1H, H-1); 3.64 (s, 1H, H-2); 3.03 (dd, *J*=15.9, 4.8 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.25 (d, *J*=15.9 Hz, 1H, H-4_{eq}); 0.89 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.12 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.05 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

203.96 (C_q, C-3); 136.93 (CH, C-6); 129.52 (CH,C-7); 83.04 (CH, C-1); 77.22 (CH, C-5); 75.69 (CH,C-2); 45.00 (CH₂, C-4); 25.62 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.21 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.86 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.01 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

MS RT

254 (M⁺, 4.9); 197 (M⁺, 4.2); 171 (3.8); 147 (6.9); 129 (100.0), 101 (3.3); 81 (3.7); 73 (14.5)

IR Kap. Film

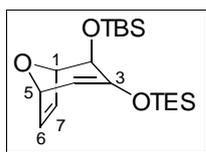
2956, 2928, 2888, 2856, 1724, 1472, 1404, 1360, 1332, 1252, 1180, 1136, 1100, 1060, 1008, 988, 940, 916, 856, 836, 780,

HRMS C₁₃H₂₂O₃Si

ber.: 254.1338

gef.: 254.1338

(1R, 2R, 5S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-3,6-dien (-)-101



Zu einer Lösung aus 20 ml abs. THF und 2.71 ml (19.29 mmol) Diisopropylamid werden bei -78°C 12.24 ml *n*-BuLi (1.6M in Toluol) gegeben. Die Mischung wird zur vollständigen Deprotonierung 20 min. bei RT gerührt und anschließend wieder auf -78°C eingekühlt. Eine zuvor hergestellte Lösung aus 4.99 ml (35.83 mmol) Et₃N und 3.81 ml (22.65 mmol) TESCOI wird langsam zuge tropft. Direkt im Anschluß wird eine Lösung aus 21 ml abs. THF und 3.5 g

(13.78 mmol) Hydroxyketon (-)-**100** so langsam zugegeben, daß die Gasentwicklung im Kältebad nicht zu stark wird. Nach 10 min. wird die Reaktion bei -78°C mit ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Das Kältebad wird entfernt. Nach Auftauen der wäßrigen Phase wird die Reaktionsmischung 4x mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die anschließende säulenchromatographischen Reinigung mit $\text{CH} \rightarrow \text{EE}/\text{CH}$ 1:10 liefert das gewünschte Produkt.

4.78 g (13 mmol) farbloses Öl, 94 %

$M=368.66$ g/mol, $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , ohne TMS

6.68 (dd, $J=5.9$, 1.1 Hz, 1H, H-6); 6.03 (dd, $J=5.9$, 2.0 Hz, 1H, H-7); 5.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H-4); 4.81 (dd, $J=4.6$, 1.8 Hz, 1H, H-5); 4.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, H-1); 3.52 (s, 1H, H-2); 0.94 (t, $J=7.8$ Hz, 9H, $-\text{Si}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$); 0.93 (s, 9H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 0.69 (q, $J=7.8$ Hz, 6H, $-\text{Si}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$); 0.13 (s, 3H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 0.12 (s, 3H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$)

$^{13}\text{C-NMR}$ CDCl_3 , ohne TMS

147.67 (C_q , C-3); 143.09 (CH, C-7); 125.98 (CH, C-6); 108.63 (CH, C-4); 84.93 (CH, C-5); 75.47 (CH, C-1); 69.74 (CH, C-2); 25.90 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 18.34 (C_q , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 6.55 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$); 4.86 (CH_2 , $-\text{Si}(-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$); -4.29 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); -4.90 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$)

MS RT

368 (M^+ , 30.0); 339 (13.6); 311 (34.9); 253 (5.5); 243 (28.9); 207 (6.0); 189 (16.6); 179 (24.3); 161 (22.7); 151 (16.6); 133 (9.0); 115 (92.7); 105 (8.5); 87 (100.0); 73 (72.5)

IR Kap. Film

2956, 2936, 2876, 2856, 1636, 1460, 1412, 1360, 1316, 1248, 1212, 1108, 1060, 1004, 984, 960, 944, 916, 876, 860, 836, 744

Kombinierte Arbeitsvorschrift zur Darstellung von (-)-**103** und (+)-**104**

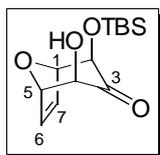
Die Umsetzung von (-)-**101** mit *m*-CPBA führt unter den folgenden Reaktionsbedingungen zu einem Gemisch aus den beiden Produkten (+)-**104** und (-)-**103**. Da beide Verbindungen Vorläufermoleküle für weitere Transformationen darstellen, ist es so möglich, aus einem

Reaktionsschritt beide Moleküle zugänglich zu machen. Die vollständige Charakterisierung erfolgt in den entsprechenden experimentellen Abschnitten.

Es werden 368 mg (1 mmol) Enolether **(-)-101** in 1.5 ml THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 1.5 ml H₂O werden in einer Portion 273.6 mg (1.1 mmol) *m*-CPBA (70 %ig) zugesetzt. Ohne das Eisbad zu erneuern wird für 6 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EE aufgenommen und anschließend 3x mit K₂CO₃-Lösung extrahiert und die vereinigten wäßrigen Phasen werden noch 2x mit EE rückextrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:5 liefert zwei Produkte. Bei der unpolaren Verbindung handelt es sich um 116 mg (0.3 mmol, 30 %) **(-)-103**. Die polare Substanz sind 184 mg (0.68 mmol, 68 %) **(+)-104**.

Das Produktverhältnis kann je nach Reaktionszeit leicht variieren.

(1R, 2R, 4S, 5S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-104



Zur Darstellung von **(+)-104** eignen sich zwei alternative Methoden:

a) Zugang durch die kombinierte Arbeitsvorschrift

(+)-104 ergibt sich als polares Produkt aus der Umsetzung von **(-)-101** mit *m*-CPBA

184 mg (0.68 mmol) farbloser Feststoff, 68 %

M=270.40 g/mol, C₁₃H₂₂O₄Si

b) Entschützung von **(-)-103**:

306 mg (0.8 mmol) **(-)-103** werden in 7 ml THF vorgelegt und bei 0°C mit 1.4 ml H₂O versetzt. Anschließend wird langsam 0.12 ml (1.6 mmol) TFA zugegeben. Nach 1 h wird das Eisbad entfernt und die Reaktion rührt bei RT weiter. Nach 2 h wird durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung die Reaktion abgebrochen. Es wird so lange ges. NaHCO₃-Lösung zugesetzt bis die Reaktionsmischung neutral ist. Die wäßrige Phase wird 3x mit EE extrahiert. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:10 durchgeführt.

168 mg (0.62 mmol) farbloser Feststoff, 78 %

M=270.40 g/mol, C₁₃H₂₂O₄Si

[α]_D²⁰=+24.43° (c=1, CHCl₃), Smp 48-50°C

¹H-NMR CDCl₃ ohne TMS

6.05 (ddd, *J*=6.2, 1.9, 0.6 Hz, 1H, H-6); 6.00 (ddd, *J*=6.2, 1.8, 0.6 Hz, 1H, H-7); 4.64 (m, 1H, H-5); 4.54 (m, 1H, H-1); 3.54 (m, 1H, H-2); 3.50 (m, 1H, H-4); 1.15 (s, 1H, -OH); 0.64 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); -0.14 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); -0.16 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃)

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

202.53 (C_q, C-3); 132.77 (CH, C-6); 132.13 (CH, C-7); 83.74 (CH, C-1); 83.03 (CH, C-5); 77.34 (CH, C-2); 77.23 (CH, C-4); 25.59 (CH₃, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); 18.13 (C_q, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); -4.95 (CH₃, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); -5.24 (CH₃, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃)

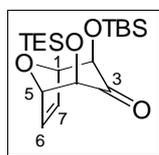
MS 80°C

kein M⁺; 213 (M⁺-57 -*t*-Bu, 1.7);, 195 (10.2); 177 (7.0); 158 (34.2); 156 (100.0); 145 (91.7); 139 (70.3); 111 (30.7); 75 (43.9)

IR KBr

3404, 2956, 2924, 2908, 2852, 1728, 1468, 1408, 1356, 1340, 1320, 1260, 1164, 1096, 1044, 1004, 952, 864, 836, 812, 780, 744, 708

(1R, 2R, 4S, 5S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (-)-103



Zur Darstellung von (-)-103 eignen sich zwei alternative Methoden:

a) Zugang durch die kombinierte Arbeitsvorschrift

(-)-103 ergibt sich als unpolares Produkt aus der Umsetzung von (-)-101 mit *m*-CPBA

116 mg (0.3 mmol) farbloser Feststoff, 30 %

M=384.66 g/mol, C₁₉H₃₆O₄Si₂

b) Schützung von (+)-**104**

Zu einer Lösung aus 10 ml abs. DCM und 820 mg (11.93 mmol) Imidazol werden langsam 2.00 ml (11.93 mmol) TESCl getropft und für 10 min. bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 2.14 g (7.95 mmol) (+)-**104** und 10 ml abs. DCM langsam zugesetzt. Man läßt die Reaktion auf RT erwärmen und rührt für weitere 2 h. Anschließend werden erneut 0.5 ml (3mmol) TESCl zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung abgebrochen und 4x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird mit EE/CH 1:10 eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel wurde durch Zugabe von 5% Et₃N beim Packen der Säule deaktiviert) durchgeführt.

2.63 g (6.9 mmol) farbloser Feststoff, 87 %

M=384.66 g/mol, C₁₉H₃₆O₄Si₂

[α]_D²⁰ = -1.8° (c=1, CHCl₃), Smp. 34-35°C

¹H-NMR CDCl₃ ohne TMS

6.24 (s, 2H, H-6, H-7); 4.79 (m, 2H, H-1, H-5); 3.65 (t, J=0.9 Hz, 1H, H-2); 3.63 (t, J=0.9 Hz, 1H, H-4); 0.94 (t, J=, 9H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.90 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.64 (m, 6H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.12 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.08 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

208.83 (C_q, C-3); 132.62 (CH, C-6); 132.59 (CH, C-7); 83.42 (CH, C-5); 83.36 (CH, C-1); 75.92 (CH, C-4); 75.71 (CH, C-2); 25.79 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.36 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 6.65 (CH₃, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 4.60 (CH₂, -Si(-CH₂-CH₃)₃); -4.71 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.09 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

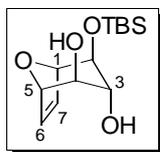
MS RT

kein M⁺; 327 (M⁺-57 -t-Bu, 4.9); 301 (6.0); 287 (88.1); 259 (100.0); 223 (11.8); 195 (10.8); 173 (4.5); 139 (8.7); 103 (24.0); 87 (27.8); 73 (42.0)

IR Kap. Film

2956, 2912, 2876, 1728, 1460, 1412, 1252, 1124, 1104, 1068, 1016, 956, 836, 780, 740

**(1R, 2S, 3R, 4R, 5S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2,4-diol
(-)-110**



Es werden 800 mg (4 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ in 5 ml abs. THF vorgelegt und mit 10 ml Eisessig versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren auf 0°C abgekühlt und anschließend werden 540 mg ((2 mmol) Hydroxyketon (+)-**104**, gelöst in 5 ml abs. THF, zugegeben. Nach 2 h werden weiter 400 mg (2 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ zugesetzt und für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird schließlich ges. NaHCO_3 -Lösung zugesetzt und anschließend mit Na_2CO_3 neutralisiert. Die wäßrige Phase wird 3x mit EE ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über NaSO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt die säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:5 als Eluent.

480 mg (1.75 mmol) farbloser Feststoff, 87 %

$M=272.41$ g/mol, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$

$[\alpha]_D^{20}=-0.2^\circ$ ($c=1$, CHCl_3), Smp. 102°C

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 ohne TMS

6.38 (dd, $J=6.3, 1.9$ Hz, 1H, H-6); 6.33 (dd, $J=6.2, 1.8$ Hz, 1H, H-7); 4.73 (m, 1H, H-5); 4.62 (m, 1H, H-1); 3.75 (m, 1H, H-3); 3.49 (m, 1H, H-2); 3.43 (m, 1H, H-4); 1.99 (bs, 1H, 4-OH); 1.89 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, 3-OH); 0.91 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); 0.11 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$)

$^{13}\text{C-NMR}$ CDCl_3 , ohne TMS

132.62 (CH, C-6); 132.19 (CH, C-7); 82.92 (CH, C-1); 82.15 (CH, C-5); 76.59 (CH, C-3); 71.05 (CH, C-2); 70.75 (CH, C-4); 25.71 (CH_3 , $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); 18.00 (C_q , $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); -4.95 (CH_3 , $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$)

MS 160°C

kein M^+ ; 215 (M^+-57 -*t*-Bu, 25.8); 197 (16.1); 179 (5.6); 171 (16.5); 169 (28.1); 167 (31.9); 147 (26.1); 129 (87.0); 123 (26.1); 117 (25.0); 105 (5.7); 95 (18.8); 81 (94.9); 75 (100.0)

IR CHCl_3
3592, 3548, 3000, 2956, 2932, 2884, 2856, 1472, 1388, 1360, 1320, 1300, 1260, 1092, 1040, 988, 940

FAB-MS

273 ($\text{M}^+ + 1$, 54); 259 (12); 215 (20); 187 (9); 176 (8); 167 (9); 154 (18); 136 (23); 129 (22)

HRMS $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Si}$

ber.: 215.0740

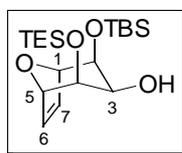
gef.: 215.0741

NOE-Messung

eingestrahlt bei H-3: 33.82% H-2; 12.06% H-4; 18.57% 4-OH; 14.32% 3-OH

eingestrahlt bei H-6/H-7: 23.42% H-1, H-5; 14.87% H-4; 4.62% H-2; 3.47% 4-OH; 3.43% 3-OH

**(1R, 2S, 3S, 4R, 5S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo
[3.2.1]oct-6-en-3-ol (-)-109**



1.65 g (9 mmol) MgBr_2 werden bei 0°C vorsichtig mit 20 ml abs. Methanol versetzt. 1.76 g (4.5 mmol) (-)-**103** werden in 5 ml abs. Methanol aufgenommen und langsam zugetropft. Anschließend wird so lange NaBH_4 in kleinen Portionen zugesetzt (etwa 480 mg (13.5 mmol)) bis eine DC-Kontrolle das Ende der Reaktion anzeigt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 1 h bei 0°C gerührt, bevor die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lösung gequencht wird. Die wäßrige Phase wird 6x mit EE extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über NaSO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen.

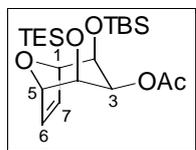
1.73 g (4.49 mmol) farbloser Feststoff, >99 %

$M=386.67$ g/mol, $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}_2$

$[\alpha]_D^{20} = -1.27^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

- ¹H-NMR** CHCl₃, ohne TMS
6.23 (s, 2H, H-6, H-7); 4.66 (m, 1H, H-1); 4.64 (m, 1H, H-5); 3.83 (dt, *J*= 12.3, 5.0 Hz, 1H, H-3); 3.69 (m, 2H, H-2, H-4); 2.70 (d, *J*=12.3 Hz, 1H, -OH); 0.99 (t, *J*=7.9 Hz, 9H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.93 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.65 (q, *J*=8.2 Hz, 6H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.10 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.09 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))
- ¹³C-NMR** CDCl₃, ohne TMS
132.51 (CH, C-6); 132.47 (CH, C-7); 82.69 (CH, C-1); 82.61 (CH, C-5); 68.19 (CH, C-2); 68.01 (CH, C-4); 64.45 (CH, C-3); 25.83 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.21 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 6.81 (CH₃, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 4.92 (CH₂, -Si(-CH₂-CH₃)₃); -4.58 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.80 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))
- MS** RT
kein M⁺, 329 (M⁺-57, -*t*-Bu, 33.7); 301 (4.0); 261 (8.7); 237 (7.5); 211 (17.8); 197 (12.5); 169 (6.1); 157 (8.7); 129 (30.2); 116 (16.1); 81 (100.0); 73 (27.1)
- IR** Kap. Film
3556, 3080, 2952, 2876, 1460, 1412, 1360, 1312, 1288, 1252, 1132, 1076, 1040, 1004, 972, 944, 892, 860, 836, 776, 740, 708
- HRMS** C₁₉H₃₈O₄Si₂
ber.: 386.2309 gef.: 386.2313
- FAB-MS**
kein M⁺, 387 (M⁺+1, 52); 357 (21); 329 (42); 301 (34); 287 (16); 237 (14); 211 (52); 187 (49); 157 (22); 129 (37)
- NOE-Messung**
eingestrahlt bei H-3: 3.66% H-6, H-7; 22.5% H-2, H-4; 3.92% -OH
eingestrahlt bei H-6/H-7: 6.63% H-1, H-5; 1.5% H-3; 2.15% H-2, H-4

Essigsäure 2 β -(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4 β -triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 β -yl ester *rac*-119



386 mg (1 mmol) *rac*-109 werden bei RT in 3 ml abs. DCM vorgelegt und mit 0.76 ml Pyridin versetzt. Nach 15 min. Rühren werden bei 0°C eine katalytische Menge DMAP und 0.3 ml (4 mmol) AcBr zugesetzt. Es wird noch für 30 min. bei 0°C gerührt und anschließend das Eisbad entfernt. Nach 12 h wird die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und 3x mit DCM extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen.

322 mg (0.75 mmol) gelbliches Öl, 75 %

M=428.71 g/mol, C₂₁H₄₀O₅Si₂

Die spektroskopischen Daten entstammen aus einem Mischspektrum, in dem aufgrund der schweren Trennbarkeit des Edukts *rac*-109 und des Produkts *rac*-119 leichte Verunreinigungen durch das Edukt vorhanden sind.

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

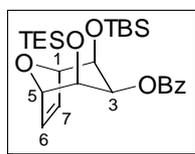
6.29 (s, 2H, H-6, H-7); 5.04 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, H-3); 4.63 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, H-1); 4.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, H-5); 3.89 (dt, *J*=4.8, 1.8 Hz, 2H, H-2, H-4); 2.08 (s, 3H, CH₃-COO-); 0.97 (t, *J*=8.0 Hz, 9H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.93 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.62 (q, *J*=7.8 Hz, 6H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.05 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.04 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

170.51 (C_q, CH₃-COO-); 133.03 (CH, C-6); 133.02 (CH, C-7); 83.51 (CH, C-5); 83.37 (CH, C-1); 68.88 (CH, C-3); 66.42 (CH, C-2); 66.37 (CH, C-4); 25.78 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 21.26 (CH₃, CH₃-COO-); 18.21 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 6.85 (CH₃, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 4.88 (CH₂, -Si(-CH₂-CH₃)₃); -4.66 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.83 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

MS	60°C kein M ⁺ , 413 (M ⁺ -15 -CH ₃ , 1.5); 372 (42.2); 330 (18.4); 303 (41.9); 281 (1.3); 259 (6.8); 237 (27.4); 211 (31.3); 197 (13.7); 183 (12.7); 174 (11.4); 155 (13.1); 145 (42.3); 129 (21.9); 117 (86.6); 115 (31.0); 81 (100.0)
IR	CHCl ₃ 2957, 2912, 2877, 1727, 1462, 1414, 1374, 1332, 1260, 1236, 1145, 1110, 1050, 1006, 989, 977, 857, 836

(1R, 2R, 3S, 4S, 5S)-Benzoessäure 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-triethylsilyloxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester (-)-120



108 mg (0.28 mmol) (-)-**103** werden in 1.4 ml Pyridin gelöst bei 0°C vorgelegt und mit 40 µl Benzoylchlorid versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wird eine katalytische Menge DMAP zugesetzt und über Nacht weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung und EE aufgenommen und noch 2x mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocken über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert schließlich das Rohprodukt, das einer säulenchromatographischen Reinigung mit EE/CH 1:10 als Eluent unterzogen wird.

116 mg (0.24 mmol), farbloses Öl, 86 %

M=490.78 g/mol, C₂₆H₄₂O₅Si

[α]_D²⁰ = -2.7° (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

8.13 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.67 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.43 (m, 2H, *m*-Bz-H); 6.35 (s, 2H, H-6, H-7); 5.36 (t, *J*=4.8 Hz; 1H, H-3); 4.68 (m, 2H, H-1, H-5); 4.01 (m, 2H, H-2, H-4); 0.93 (t, *J*=7.7 Hz, 9H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.92 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.60 (q, *J*=7.8 Hz, 6H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.02 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.07 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

166.12 (C_q, Ph-COO-); 13.50 (CH, C-6); 133.08 (CH, C-7); 132.94 (CH, *p*-Bz-C); 130.55 (CH, *o*-Bz-C); 128.88 (C_q, Bz-C); 128.86 (CH, *m*-Bz-C); 83.56 (CH, C-1); 83.43 (CH, C-5); 68.99 (CH, C-3); 66.61 (CH, C-4); 66.49 (CH, C-2); 25.78 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.07 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 6.83 (CH₃, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 4.98 (CH₂, -Si(-CH₂-CH₃)₃); -4.68 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.84 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

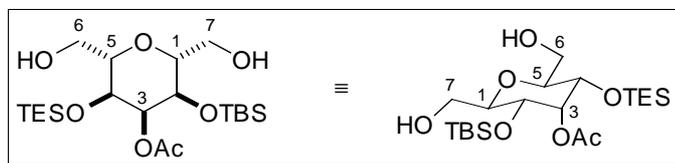
MS 60°C

kein M⁺, 433 (M⁺-57 -*t*-Bu, 1.4); 226 (3.8); 198 (3.4); 179 (1.7); 129 (1.1); 105 (100.0); 86 (23.8); 78 (21.2)

IR CHCl₃

2958, 2936, 2911, 2877, 1796, 1711, 1601, 1452, 1366, 1343, 1315, 1281, 1240, 1174, 1148, 1113, 1070, 1040, 1014, 999, 864, 837, 810

Essigsäure 3 α -(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2 β ,6 β -bis-hydroxymethyl-5 α -triethylsilyloxytetrahydro-pyran-4 α -yl ester *rac*-122



101 mg (0.24 mmol) des Vorläufers *rac*-119 werden in 2.1 ml abs. DCM vorgelegt und anschließend mit 0.3 ml abs. Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C eingekühlt und ein Ozonstrom (100 l/h) eingeleitet. Wenn sich die Reaktionsmischung blau färbt, wird das überschüssige Ozon durch einen Sauerstoffstrom ausgetrieben. Anschließend wird bei -78°C die Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 23 mg (0.6 mmol) NaBH₄ versetzt. Während der Zugabe erfolgt die langsame Erwärmung auf RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 10 %iger Zitronensäure versetzt und es wird noch einmal für 5 min. weitergerührt. Die wäßrige Phase wird schließlich 3x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:2 liefert schließlich das gewünschte Produkt.

42 mg (0.09 mmol) gelbliches Öl; 38 %

M=464.74 g/mol, C₂₁H₄₄O₇Si₂

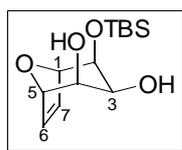
¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

5.43 (t, $J=2.3$ Hz, 1H, H-3); 3.82 (m, 2H, H-6a, H-7a); 3.63 (m, 6H, H-6b, H-7b, H-1, H-2, H-4, H-5); 2.08 (s, 3H, CH₃-COO-); 0.93 (t, $J=7.8$ Hz, 9H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.83 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.64 (q, $J=7.8$ Hz, 6H, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 0.09 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.07 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

170.03 (C_q, CH₃-COO-); 75.95 (CH, C-1); 75.93 (CH, C-5); 73.10 (CH, C-3); 67.16 (CH, C-2); 67.12 (CH, C-4); 62.02 (CH, C-6); 61.96 (CH, C-7); 25.55 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 20.86 (CH₃, CH₃-COO-); 17.74 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 6.67 (CH₃, -Si(-CH₂-CH₃)₃); 4.53 (CH₂, -Si(-CH₂-CH₃)₃); -4.79 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.33 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

**(1R, 2S, 3S, 4R, 5S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3,4-diol
(-)-116**



580 mg (1.5 mmol) (-)-**109** werden in 13 ml abs. THF vorgelegt und bei 0°C mit 2.5 ml H₂O versetzt. Anschließend wird langsam 0.23 ml (3 mmol) TFA zugegeben. Nach 10 min. wird das Eisbad entfernt und die Reaktion rührt bei RT weiter. Nach 2.5 h wird durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung die Reaktion abgebrochen. Es wird so lange ges. NaHCO₃-Lösung zugesetzt bis die Reaktionsmischung neutral ist. Die wäßrige Phase wird 3x mit EE extrahiert. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:2 durchgeführt.

312 mg (1.15 mmol) farbloser Feststoff, 77 %

M=272.41 g/mol, C₁₃H₂₄O₄Si

$[\alpha]_D^{20} = -8.31^\circ$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

6.26 (dd, $J=6.3, 1.6$ Hz, 1H, H-6); 6.23 (dd, $J=6.3, 1.8$ Hz, 1H, H-7); 4.77 (t, $J=1.9$ Hz, 1H, H-5); 4.63 (t, $J=1.9$ Hz, 1H, H-1); 3.83 (m, 1H, H-3); 3.76 (m, 1H, H-2); 3.59 (bs, 1H, H-4); 0.93 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.12 (s, 6H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

132.30 (CH, C-6); 131.65 (CH, C-7); 82.42 (CH, C-1); 82.21 (CH, C-5); 69.08 (CH, C-3); 68.53 (CH, C-2); 64.57 (CH, C-4); 25.74 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.00 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.79 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.84 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

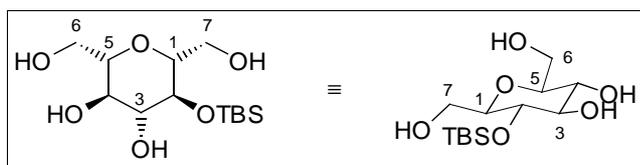
MS RT

kein M⁺, 215 (M⁺-57, -*t*-Bu, 13.6); 197 (8.1); 169 (8.4); 151 (8.2); 129 (53.1); 117 (14.1); 103 (7.0); 81 (100.0); 75 (66.4)

IR CHCl₃

3671, 3530, 2999, 2956, 2931, 2885, 2858, 1617, 1471, 1464, 1416, 1362, 1319, 1304, 1258, 1234, 1126, 1113, 1093, 1067, 1002, 986, 955, 939, 865, 850

(2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,6-bis-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4-diol (+)-114



470 mg (1.68 mmol) des Vorläufers (-)-**110** werden in 15 ml abs. DCM vorgelegt und anschließend mit 2 ml abs. Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C eingekühlt und ein Ozonstrom (100 l/h) eingeleitet. Wenn sich die Reaktionsmischung blau färbt, wird das überschüssige Ozon durch einen Sauerstoffstrom ausgetrieben. Anschließend wird bei -78°C die Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 166 mg (4.36 mmol) NaBH₄ versetzt. Während der Zugabe erfolgt die langsame Erwärmung auf RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 10 %iger Zitronensäure versetzt und es wird noch einmal für 5 min. weitergerührt. Die wässrige Phase wird schließlich 10x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung mit MeOH/EE 1:5 liefert schließlich das gewünschte Produkt.

513 mg (1.67 mmol) farbloser kristalliner Feststoff, 99 %

M=308.44 g/mol, C₁₃H₂₈O₆Si

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.9^{\circ}$ (c=1, CHCl₃), Smp. 45°C

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ^1H , ^1H -COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

^1H -NMR CD_3OD , ohne TMS

3.76 (m, 1H, H-1); 3.73 (m, 1H, H-5); 3.50 (dd, $J=11.5$, 6.2 Hz, 1H, H-6a); 3.47 (dd, $J=11.3$, 6.4 Hz, 1H, H-6b); 3.25 (m, 1H, H-H-7a); 3.20 (qt, $J=1.6$ Hz, 1H, H-3); 3.14 (m, 2H, H-4, H-2); 3.07 (dd, $J=9.4$, 8.6 Hz, 1H, H-7b); 0.79 (s, 9H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 0.05 (s, 3H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 0.00 (s, 3H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$)

^{13}C -NMR CD_3OD , ohne TMS

81.02 (CH, C-1); 80.40 (CH, C-5); 78.00 (CH, C-3); 72.13 (CH, C-2); 71.15 (CH, C-4); 62.30 (CH, C-6); 62.29 (CH, C-7); 25.55 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 18.13 (C_q , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); -4.34 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); -5.79 (CH_3 , $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$)

MS 150°C

kein M^+ ; 251 (M^+-57 , $-t\text{-Bu}$, 0.7); 233 (1.8); 215 (26.8); 185 (5.3); 173 (7.7); 159 (17.9); 147 (29.6); 143 (18.1); 129 (23.1); 117 (68.7); 99 (25.8); 85 (4.3); 75 (100.0)

IR KBr

3384, 2952, 2928, 2884, 2856, 1472, 1408, 1388, 1360, 1252, 1188, 1132, 1096, 1044, 988, 936, 856, 836, 780

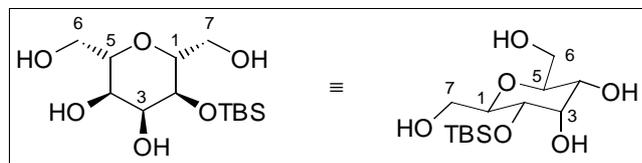
FAB-MS

308 (M^+ , 3); 295 (13); 281 (52); 267 (28); 251 (13); 223 (14); 221 (58); 207 (58); 193 (27)

HRMS M^+-57 ($-t\text{-Bu}$) $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_6\text{Si}$

ber.: 251.0950 gef.: 251.0950

(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2,6-bis-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3,4-diol (+)-117



240 mg (0.90 mmol) des Vorläufers (-)-**116** werden in 14 ml abs. DCM vorgelegt und anschließend mit 2 ml abs. Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C eingekühlt und ein Ozonstrom (100 l/h) eingeleitet. Wenn sich die Reaktionsmischung blau färbt, wird das überschüssige Ozon durch einen Sauerstoffstrom ausgetrieben. Anschließend wird bei -78°C die Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 84 mg (2.2 mmol) NaBH_4 versetzt. Während der Zugabe erfolgt die langsame Erwärmung auf RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 10 %iger Zitronensäure versetzt und es wird noch einmal für 5 min. weitergerührt. Die wässrige Phase wird schließlich 5x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung mit MeOH/EE 1:5 liefert schließlich das gewünschte Produkt.

271 mg (0.88 mmol) farbloser kristalliner Feststoff, 98 %

$M=308.44$ g/mol, $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+30.3^{\circ}$ ($c=1$, CHCl_3), Smp. 46°C

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ^1H , ^1H -COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

^1H -NMR CD_3OD , ohne TMS

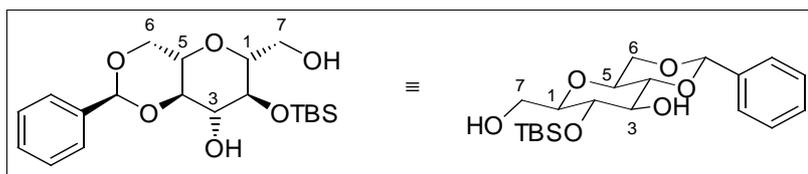
3.92 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H-3); 3.74 (m, 1H, H-6a); 3.70 (dd, $J=11.4$, 1.9 Hz, 1H, H-7a); 3.58-3.48 (m, 4H, H-1, H-5, H-4, H-6b); 3.46 (dd, $J=11.2$, 5.5 Hz, 1H, H-7b); 3.32 (dd, $J=9.4$, 2.6 Hz, 1H, H-2); 0.84 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$); 0.05 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$); 0.03 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$)

^{13}C -NMR CD_3OD , ohne TMS

76.86 (CH, C-5); 76.71 (CH, C-1); 73.29 (CH, C-3); 70.86 (CH, C-4); 69.31 (CH, C-2); 63.70 (CH_2 , C-7); 63.55 (CH_2 , C-6); 26.62 (CH_3 , $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$); 19.21 (C_q , $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$); -3.82 (CH_3 , $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$); -4.47 (CH_3 , $-\text{Si}(\text{-CH}_3)_2(\text{-C}(\text{-CH}_3)_3)$)

MS	190°C
	kein M ⁺ , 251 (M ⁺ -57 - <i>t</i> -Bu, 4.6); 233 (2.2); 215 (8.7); 197 (7.7); 171 (10.1); 159 (13.1); 147 (36.6); 123 (8.9); 117 (64.2); 111 (15.2); 75 (100.0)
IR	ATR
	3365, 2929, 2885, 2857, 1463, 1410, 1360, 1336, 1252, 1092, 1041, 963, 939, 776
HRMS	M ⁺ -57 - <i>t</i> -Bu C ₉ H ₁₉ O ₆ Si
	ber.: 251.0950 gef.: 251.0951

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2,6-Anhydro-5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1,3-benzyliden-*D*-glycero-*D*-gulo-heptitol (+)-115



98 mg (0.31 mmol) (+)-**115** werden bei 0°C in 2 ml abs. DCM vorgelegt und mit 0.05 ml (0.325 mmol) Benzaldehyddimethylacetal versetzt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge Pyridiniumtoluol-4-sulfonat wird die Reaktionsmischung für 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktion mit NaHCO₃ aufgenommen und anschließend 3x mit DCM extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung mit CH → EE/CH 1:20 als Eluent.

78 mg (0.197 mmol) farbloser Feststoff, 64 %

M=396.55 g/mol, C₂₀H₃₂O₆Si

[α]_D²⁰=+11.3° (c=1, CHCl₃), Smp. 97°C

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ¹H, ¹H-COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

7.48 (m, 2H, Ar-H); 7.37 (m, 3H, Ar-H); 5.51 (s, 1H, Ph-CH(-O-)₂); 4.34 (dd, *J*=10.3, 4.4 Hz, 1H, H-7a); 3.88 (dd, *J*=11.8, 2.6 Hz 1H, H-6a); 3.72 (m, 1H, H-3); 3.70 (m, 1H, H-6b); 3.68 (m, 1H, H-7b); 3.63 (m, 1H, H-4); 3.48 (dt, *J*=9.5,

4.8 Hz, H-1); 3.42 (m, 2H, H-6, H-2); 0.89 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.16 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.13 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

137.07 (C_q, Ar-C); 129.23 (CH, Ar-C); 128.33 (CH, Ar-C); 126.18 (CH, Ar-C); 101.80 (CH, Ph-CH(-O-)₂); 81.16 (CH, C-2); 80.95 (CH, C-5); 75.42 (CH, C-3); 71.62 (CH, C-4); 70.00 (CH, C-1); 68.80 (CH₂, C-7); 62.14 (CH₂, C-6); 25.90 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.24 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -3.91 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.98 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

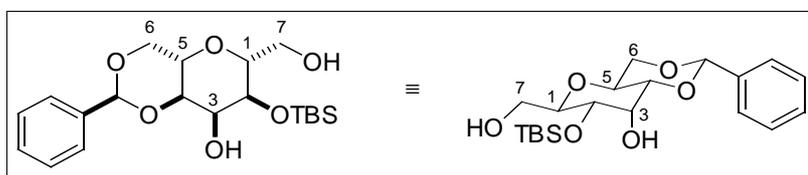
MS 140°C

396 (M⁺, 0.7); 339 (11.1); 288 (0.7); 257 (1.3); 233 (9.8); 215 (46.9); 197 (1.7); 171 (5.7); 147 (32.5); 129 (11.1); 122 (12.4); 117 (26.3); 103 (64.7); 91 (5.6); 75 (100.0)

IR CHCl₃

3602, 3478, 2957, 2931, 2886, 2858, 1725, 1603, 1471, 1463, 1406, 1387, 1362, 1333, 1315, 1255, 1181, 1099, 1061, 1028, 1008, 988, 976, 916, 872, 855, 839

2,6-Anhydro-5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1,3-benzyliden-allo-glycero-heptitol *rac*-118



146 mg (0.5 mmol) des Vorläufers *rac*-117 werden in 1.5 ml Acetonitril vorgelegt und anschließend mit 90 µl (0.6 mmol) Benzaldehyddimethylacetal und 2 mg (0.015 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 6 h bei 65°C gerührt. Es werden noch einmal 50 µl (0.3 mmol) Benzaldehyddimethylacetal zugegeben. Nach weiteren 12 h Rühren bei RT wird die Reaktion mit ges. K₂CO₃-Lösung versetzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Es wird mit EE aufgenommen und 2x mit ges. K₂CO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocken der organischen Phase über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Trennung unterzogen.

69 mg (0.18 mmol) farbloser Feststoff, 36 %

M=396.55 g/mol, C₂₀H₃₂O₆Si

Smp. 106°C

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ^1H , ^1H -COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

^1H -NMR CD_3OD , ohne TMS

7.39 (m, 2 H, Ar-H); 7.22 (m, 3 H, Ar-H); 5.48 (s, 1H, Ph-CH(-O-)₂); 4.18 (dd, $J=10.2, 5.3$ Hz, 1H, H-6a); 4.09 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, H-3); 3.81 (m, 1H, H-4); 3.7 (dd, $J=11.4, 2.0$ Hz, 1H, H-7a); 3.68 (m, 1H, H-1); 3.59 (m, 2H, H-6b, H-2); 3.48 (dd, $J=11.4, 5.1$ Hz, 1H, H-7b); 3.45 (m, 1H, H-5); 0.83 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); 0.05 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); 0.03 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃))

^{13}C -NMR CD_3OD , ohne TMS

139.55 (CH, Ar-C); 130.14 (C_q, Ar-C); 129.29 (CH, Ar-C); 127.83 (CH, Ar-C); 103.25 (CH, Ph-CH(-O-)₂); 80.94 (CH, C-5); 78.24 (CH, C-2); 70.76 (CH, C-3); 70.62 (CH₂, C-6); 70.54 (CH, C-1); 66.78 (CH, C-4); 62.94 (CH₂, C-7); 26.63 (CH₃, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); 19.23 (C_q, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); -3.76 (CH₃, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃); -4.46 (CH₃, -Si(-CH₃)₂-C(-CH₃)₃))

MS 140°C

396 (M⁺, 1.6); 370 (2.7); 340 (78.9); 292 (1.3); 264 (3.1); 231 (16.2); 197 (50.7); 171 (68.8); 143 (65.9); 117 (83.6); 91 (83.3); 75 (100.0)

IR ATR

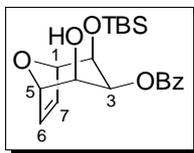
3468, 2929, 2857, 1462, 1388, 1252, 1091, 1038, 1005, 918, 868, 838, 779, 700, 672

HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$

ber.: 396.1968 gef.: 396.1969

10.2.2 Versuche zu Kapitel 5

(1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-Benzoessäure 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-yl ester (-)-132



921 mg (1.9 mmol) (-)-**120** werden in 22 ml abs. THF gelöst und bei 0°C mit 3.8 ml H₂O versetzt. Nach Zugabe von 0.28 ml (3.8 mmol) TFA wird für 1.5 h gerührt, während man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen läßt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert und mit EE aufgenommen. Es wird noch 3x mit EE extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:10 liefert schließlich das gewünschte Produkt.

638 mg (1.7 mmol) farbloser Feststoff, 89 %

M=376.52 g/mol, C₂₀H₂₈O₅Si

[α]_D²⁰=-9.3° (c=1, CHCl₃), Smp. 87°C

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

8.12 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.56 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.43 (m, 2H, *m*-Bz-H); 6.39 (dd, *J*=6.3, 1.8 Hz, 1H, H-7); 6.35 (dd, *J*=6.3, 1.8 Hz, 1H, H-6); 5.34 (t, *J*=4.1 Hz; 1H, H-3); 4.83 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-5); 4.68 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-1); 4.14 (m, 1H, H-2); 3.87 (m, 1H, H-4); 0.91 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.06 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.07 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

166.01 (C_q, Ph-COO-); 133.22 (CH, C-6); 133.13 (CH, C-7); 132.21 (CH, *p*-Bz-C); 129.92 (CH, *o*-Bz-C); 128.28 (CH, *m*-Bz-C); 128.19 (C_q, Bz-C); 83.11 (CH, C-1); 82.75 (CH, C-5); 68.69 (CH, C-3); 67.49 (CH, C-2); 67.12 (CH, C-4); 25.65 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 17.83 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.84 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.05 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

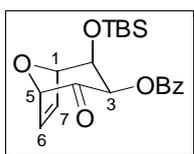
MS 90°C

kein M⁺, 319 (M⁺-57 -*t*-Bu, 37.2); 221 (3.3); 197 (5.0); 179 (28.6); 155 (1.9); 129 (61.2); 105 (100.0); 82 (17.5); 78 (13.8); 74 (17.7)

IR CHCl₃

3534, 1957, 1932, 1878, 1859, 1712, 1602, 1471, 1452, 1416, 1363, 1341, 1316, 1280, 1261, 1238, 1177, 1122, 1095, 1069, 1006, 959, 858, 840, 818

Benzoessäure 2β-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3β-yl ester *rac*-134



112 mg (0.3 mmol) *rac*-**132** werden bei 0°C in abs. DCM vorgelegt und anschließend mit 192 mg (0.45 mmol) 12-I-5 Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin Reagenz) versetzt. Man läßt die Reaktionmischung unter Rühren auf RT erwärmen. Nach 24 h wird die Reaktion durch Zugabe von 4.5 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 237 mg NaS₂O₃ abgebrochen. Wenn die Reaktionsmischung klar geworden ist, wird sie mit DCM aufgenommen und noch 3x mit DCM extrahiert. Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das Rohprodukt, das einer säulenchromatographischen Reinigung mit EE/CH 1:10 unterzogen wird.

30 mg (0.08 mmol) farbloser Feststoff, 27 %

M=374.5 g/mol, C₂₀H₂₆O₅Si

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

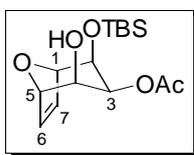
8.12 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.62 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.48 (m, 2H, *m*-Bz-H); 6.56 (dd, *J*=6.0, 1.3 Hz, 1H, H-7); 6.51 (dd, *J*=6.2, 1.4 Hz, 1H, H-6); 6.08 (bd, *J*=5.5 Hz; 1H, H-3); 4.93 (m, 1H, H-5); 4.85 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, H-1); 4.59 (dd, *J*=5.5, 1.6 Hz, 1H, H-2); 0.88 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.05 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.04 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

195.05 (C_q, C-4); 165.67 (C_q, Ph-COO-); 133.69 (CH, C-6); 133.44 (CH, C-7); 130.16 (CH, *o*-Bz-C); 129.30 (CH, *p*-Bz-C); 128.45 (CH, *m*-Bz-C); 128.27 (C_q, Bz-C); 85.80 (CH, C-5); 84.94 (CH, C-1); 72.32 (CH, C-3); 71.77 (CH, C-2); 25.63 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.07 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.76 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.90 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

MS	80°C 374 (M ⁺ , 3.4); 343 (1.8); 317 (82.7); 278 (2.7); 248 (3.4); 221 (23.0); 195 (17.5); 179 (72.3); 155 (8.7); 129 (67.0); 122 (100.0); 116 (10.7)
IR	ATR 2930, 2853, 1737, 1708, 1603, 1453, 1360, 1326, 1280, 1175, 1127, 1110, 1062, 1049, 1028, 1003, 968, 937, 909, 858, 836, 778, 706

Essigsäure 2β-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4β-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3β-yl ester *rac*-131



322 mg (0.75 mmol) des Vorläufer ***rac*-119** werden in 9 ml abs. THF bei 0°C vorgelegt und mit 1.5 ml H₂O versetzt. Nach Zugabe von 0.11 ml (1.5 mmol) TFA wird für 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung der Reaktion wird ges. NaHCO₃-Lösung zugesetzt und mit EE aufgenommen. Nach dreimaligem Extrahieren mit EE werden die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Eine säulenchromatographische Reinigung mit CH → EE/CH 1:20 → EE/CH 1:10 liefert ***rac*-131**.

210 mg (0.67 mmol) leicht gelbliches Öl, 89 %

M=314.45 g/mol, C₁₅H₂₆O₅Si

Die spektroskopischen Daten entstammen aus einem Mischspektrum, in dem aufgrund der schweren Trennbarkeit des Edukts ***rac*-109** und des Produkts ***rac*-119** auf der vorhergehenden Stufe leichte Verunreinigungen durch das doppelt entschützte Produkt vorhanden sind.

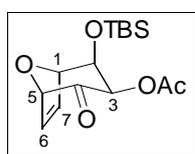
¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

6.33 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 2H, H-6); 6.27 (dd, *J*=6.2, 1.6 Hz, 1H, H-7); 5.04 (t, *J*=5.1 Hz, 1H, H-3); 4.75 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-5); 4.61 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-1); 3.95 (m, 1H, H-4); 3.76 (m, 1H, H-2); 2.10 (s, 3H, CH₃-COO-); 0.93 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.09 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.08 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

170.38 (C_q, CH₃-C=O); 133.21 (CH, C-6); 132.04 (CH, C-7); 82.89 (CH, C-5); 82.76 (CH, C-1); 68.41 (CH, C-3); 67.51 (CH, C-4); 66.66 (CH, C-2); 25.62 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 21.14 (CH₃, CH₃-COO-); 18.00 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.89 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.00 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

Essigsäure 2β-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3β-yl ester *rac*-133



60 mg (0.19 mmol) ***rac*-131** werden bei 0°C in abs. DCM vorgelegt und anschließend mit 107 mg (0.45 mmol) 12-I-5 Triacetoxyperiodinan (Dess-Martin Reagenz) versetzt. Man läßt die Reaktionsmischung unter Rühren auf RT erwärmen. Nach 6 h wird die Reaktion durch Zugabe von 3 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 150 mg NaS₂O₃ abgebrochen. Wenn die Reaktionsmischung klar geworden ist, wird sie mit DCM aufgenommen und noch 3x mit DCM extrahiert. Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das Rohprodukt, das einer säulenchromatographischen Reinigung mit EE/CH 1:10 unterzogen wird.

27 mg (0.09 mmol) gelbliches Öl, 47 %

M=316.47 g/mol, C₁₅H₂₈O₅Si

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

6.49 (ddd, *J*=6.2, 1.6, 0.4 Hz, 1H, H-7); 6.46 (ddd, *J*=6.2, 1.8, 0.5 Hz, 1H, H-6); 5.81 (bd, *J*=5.4 Hz, 1H, H-3); 4.85 (m, 1H, H-1); 4.77 (bd, *J*=1.8 Hz, 1H, H-5); 4.43 (dd, *J*=5.4, 1.8 Hz, 1H, H-2); 2.16 (s, 3H, CH₃-COO-); 0.91 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.08 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.07 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

194.91 (C_q, C-4); 169.92 (C_q, CH₃-C=O); 133.37 (CH, C-6); 133.31 (CH, C-7); 85.59 (CH, C-5); 84.86 (CH, C-1); 72.46 (CH, C-3); 71.45 (CH, C-2); 25.61 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 20.67 (CH₃, CH₃-COO-); 18.18 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

$\underline{C}(-\text{CH}_3)_3$); -4.73 (CH_3 , $-\text{Si}(-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); -4.87 (CH_3 , $-\text{Si}(-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$)

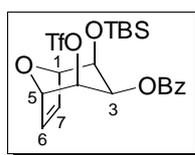
MS RT

kein M^+ , 255 ($\text{M}^+ - 57$ $-t\text{-Bu}$, 51.6); 231 (7.8); 213 (28.0); 196 (45.3); 174 (24.7); 167 (17.7); 159 (16.6); 145 (50.5); 139 (35.0); 118 (100.0); 97 (77.2); 75 (57.5)

IR CHCl_3

2956, 2930, 2886, 2858, 1739, 1471, 1463, 1373, 1313, 1254, 1140, 1109, 1062, 1034, 1006, 991, 961, 943, 870, 838

Benzoessäure 2 β -(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4 β -trifluormethanesulfonyloxy-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-6-en-3 β -yl ester *rac*-136



412 mg (1.1 mmol) ***rac*-132** werden in 8 ml abs. DCM vorgelegt und auf -10°C gekühlt. Anschließend werden 2.7 ml (27 mmol) Pyridin, 20 mg (0.16 mmol) DMAP und 0.275 ml (1.65) Tf_2O zugesetzt. Nach 3 h Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von 1N Salzsäure gequencht und mit DCM aufgenommen. Die organische Phase wird durch dreimaliges Waschen mit 1N Salzsäure vom Pyridin befreit. Anschließend werden die vereinten wäßrigen Phasen noch 2x mit DCM rückextrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine säulenchromatographische Reinigung mit $\text{CH} \rightarrow \text{EE}/\text{CH}$ 1:10 liefert das gewünschte Produkt.

445 mg (0.875 mmol) farbloser Feststoff, 80 %

$\text{M}=508.58$ g/mol, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_7\text{SSi}$

Zers. $134\text{-}136^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , ohne TMS

8.14 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.59 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.45 (m, 2H, *m*-Bz-H); 6.52 (dd, $J=6.2, 1.7$ Hz, 1H, H-6); 6.38 (dd, $J=6.4, 1.8$ Hz, 1H, H-7); 5.60 (t, $J=4.5$ Hz; 1H, H-3); 5.04 (dd, $J=4.5, 2.1$ Hz, 1H, H-4); 4.99 (t, $J=1.9$ Hz, 1H, H-5); 4.78 (t, $J=1.9$ Hz, 1H, H-1); 4.12 (dd, $J=4.5, 2.4$ Hz, 1H, H-2); 0.90 (s, 9H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$); -0.12 (s, 3H, $-\text{Si}(-\text{CH}_3)_2(-\text{C}(-\text{CH}_3)_3)$)

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

165.51 (C_q, Ph-COO-); 135.41 (CH, C-6); 133.57 (CH, C-7); 131.41 (CH, *p*-Bz-C); 130.11 (CH, *o*-Bz-C); 129.01 (C_q, Bz-C); 128.41 (CH, *m*-Bz-C); 116.90 (q, J=318.9 Hz, CF₃); 83.58 (CH, C-1); 80.72 (CH, C-5); 79.95 (CH, C-3); 65.98 (CH, C-2); 64.87 (CH, C-4); 25.44 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 17.85 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.68 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.13 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

MS 100°C

kein M⁺; 493 (M⁺-15 -CH₃, 1.3); 451 (100.0); 423 (1.4); 359 (3.0); 319 (3.2); 291 (1.5); 237 (2.2); 179 (26.3); 136 (12.2); 129 (9.5); 105 (81.9); 81 (11.3); 77 (11.2); 73 (12.3)

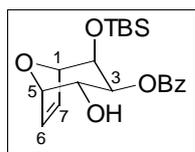
IR ATR

3084, 2962, 2928, 2882, 2855, 1726, 1578, 1587, 1493, 1457, 1401, 1338, 1273, 1250, 1202, 1176, 1145, 1109, 1068, 1013, 978, 939, 900, 870, 845, 832, 816, 783, 719, 700

HRMS C₂₁H₂₇F₃O₇SSi

ber.: 508.1198

gef.: 508.1200

Benzoessäure 2β-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4α-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3β-yl ester *rac*-137

445 mg (0.875) Triflat *rac*-136 werden in abs. DMF vorgelegt und mit 1 g (3.5 mmol) Tetrabutylammonium-nitrit versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von 1N Salzsäure abgebrochen. Nach einer weiteren Stunde wird die Reaktion mit DCM aufgenommen und die wäßrige Phase wird 3x mit DCM extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und eine säulenchromatografische Reinigung mit EE/CH 1:10 durchgeführt.

228 mg (0.666 mmol) farbloser Feststoff, 69 %

M=376.52 g/mol, C₂₀H₂₈O₅Si

Smp. 144-146°C

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

8.06 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.56 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.43 (m, 2H, *m*-Bz-H); 6.41 (ddd, *J*=6.2, 1.6, 0.5 Hz, 1H, H-6); 6.36 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-7); 5.08 (dd, *J*=8.2, 4.8 Hz, 1H, H-3); 4.82 (dd, *J*=4.4, 1.9 Hz, 1H, H-5); 4.66 (t, *J*=1.9 Hz, 1H, H-1); 4.19 (dd, *J*=8.3, 4.4 Hz, 1H, H-4); 4.18 (dd, *J*=4.8, 2.1 Hz, 1H, H-2); 2.2 (bs, 1H, OH); 0.85 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.01 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.13 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

166.79 (C_q, Ph-COO-); 133.20 (CH, C-6); 132.57 (CH, C-7); 131.78 (CH, *p*-Bz-C); 129.88 (C_q, Bz-C); 129.80 (CH, *o*-Bz-C); 128.30 (CH, *m*-Bz-C); 83.59 (CH, C-1); 80.13 (CH, C-5); 76.36 (CH, C-3); 67.47 (CH, C-2); 66.23 (CH, C-4); 25.66 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.00 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.77 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.89 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

MS 130°C

kein M⁺, 361 (M⁺-15 -CH₃, 0.4); 319 (54.4); 279 (0.5); 239 (0.3); 221 (3.3); 197 (7.8); 179 (63.5); 151 (2.5); 129 (48.9); 105 (100.0); 77 (23.0); 73 (29.3)

IR ATR

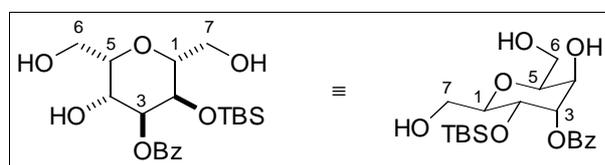
3473, 2951, 2930, 2857, 1688, 1454, 1361, 1346, 1319, 1292, 1248, 1216, 1183, 1132, 1111, 1065, 1027, 988, 909, 884, 862, 836, 808, 775, 714

HRMS C₂₀H₂₈O₅Si

ber.: 376.1706

gef.: 376.1707

Benzoessäure 3α-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5β-hydroxy-2β,6β-bis-hydroxymethyl-tetrahydropyran-4α-yl ester *rac*-138



228 mg (0.6 mmol) des Vorläufers *rac*-137 werden in 5.5 ml abs. DCM vorgelegt und anschließend mit 0.75 ml abs. Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C eingekühlt und ein Ozonstrom (100 l/h) eingeleitet. Wenn sich die Reaktionsmischung blau färbt, wird das überschüssige Ozon durch einen Sauerstoffstrom ausgetrieben. Die Ozoninleitung wird solange wiederholt bis eine DC-Kontrolle den kompletten Umsatz des Eduktes anzeigt. Anschließend wird bei -78°C die Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 46 mg

(1.2 mmol) NaBH₄ versetzt. Während der Zugabe erfolgt die langsame Erwärmung auf RT. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 10 %iger Zitronensäure versetzt und es wird noch einmal für 5 min. weitergerührt. Die wäßrige Phase wird schließlich 5x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung mit MeOH/EE 1:5 liefert schließlich das gewünschte Produkt.

115 mg (0.28 mmol) farbloser Feststoff, 47 %

M=412.55 g/mol, C₂₀H₃₂O₇Si

Smp. 129°C

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ¹H, ¹H-COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

¹H-NMR CD₃OD, ohne TMS

7.94 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.50 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.38 (m, 2H, *m*-Bz-H); 5.25 (t, *J*=3.5 Hz, 1H, H-3); 3.99 (dd, *J*=9.9, 3.1 Hz, 1H, H-2); 3.73 (m, 4H, H-4, H-7a, H-5, H-1); 3.65 (dd, *J*=11.3, 7.7 Hz; 1H, H-6a); 3.52 (m, 2H, H-6b, H-7b); 0.63 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.01 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.02 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CD₃OD, ohne TMS

167.28 (C_q, Ph-COO-); 134.74 (CH, *p*-Bz-C); 131.69 (C_q, Bz-C); 130.93 (CH, *o*-Bz-C); 129.94 (CH, *m*-Bz-C); 79.25 (CH, C-1); 77.70 (CH, C-5); 74.61 (CH, C-3); 69.54 (CH, C-4); 66.60 (CH, C-2); 63.79 (CH₂, C-7); 63.22 (CH₂, C-6); 26.38 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.89 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.06 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.64 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

MS 160°C

kein M⁺, 355 (M⁺-57 -*t*-Bu, 30.3); 337 (4.2); 233 (10.8); 215 (16.8); 197 (8.5); 179 (73.8); 143 (20.0); 124 (8.7); 105 (100.0); 89 (1.4); 75 (29.1)

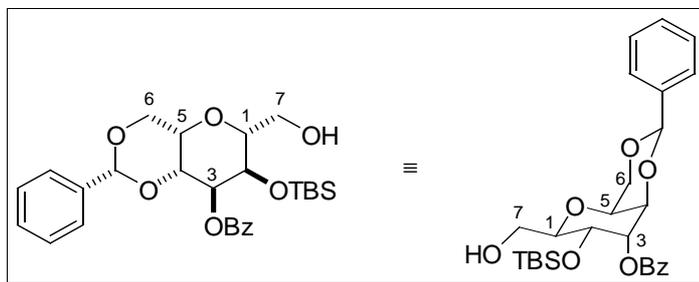
IR ATR

3368, 2930, 2885, 2858, 1722, 1602, 1585, 1452, 1389, 1361, 1315, 1266, 1177, 1102, 1068, 1026, 971, 939, 919, 867, 837, 777, 709

HRMS

Messung nicht möglich

2,6-Anhydro-4-benzoyl-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1,3-benzyliden-gluco-glycero-heptitol *rac*-139



115 mg (0.28 mmol) des Vorläufers *rac*-138 werden in 0.5 ml Acetonitril vorgelegt und anschließend mit 50 μ l (0.34 mmol) Benzaldehyddimethylacetal und 1.5 mg (0.008 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 3 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf RT wird die Reaktion mit ges. K₂CO₃-Lösung versetzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Es wird mit EE aufgenommen und 2x mit ges. K₂CO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocken der organischen Phase über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt einer säulenchromatographischen Trennung unterzogen.

55 mg (0.11 mmol) farbloser Feststoff, 39 %

M=500.66 g/mol, C₂₇H₃₆O₇Si

Smp. 54°C

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ¹H, ¹H-COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

¹H-NMR CD₃OD, ohne TMS

7.99 (m, 2H, *o*-Bz-H); 7.54 (m, 1H, *p*-Bz-H); 7.42 (m, 4H, *m*-Bz-H, *o*-Ph-H); 7.29 (m, 3H, *p*-Ph-H, *m*-Ph-H); 5.57 (s, 1H, Ph-CH(-O)-); 5.37 (t, *J*=3.4 Hz, 1H, H-3); 4.19 (m, 1H, H-4); 4.17 (dd, *J*=12.6, 1.0 Hz, 1H, H-6a); 4.12 (dd, *J*=9.7, 3.3 Hz, 1H, H-2); 4.05 (dd, *J*=12.6, 1.8 Hz, 1H, H-6b); 3.85 (ddd, *J*=9.7, 5.4, 2.1 Hz, 1H, H-1); 3.79 (dd, *J*=11.8, 2.1 Hz, 1H, H-7a); 3.69 (d, *J*=1.2 Hz, 1H, H-5); 3.61 (dd, *J*=11.8, 5.4 Hz, 1H, H-7b); 0.67 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.01 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 0.00 (s, 3H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

¹³C-NMR CD₃OD, ohne TMS

167.18 (C_q, Ph-COO-); 139.62 (C_q, Bz-C); 134.86 (CH, *p*-Bz-C); 131.51 (C_q, Ph-C); 131.04 (CH, *o*-Bz-C); 130.35 (CH, *p*-Ph-C); 129.98 (CH, *m*-Bz-C); 129.49

(CH, *o*-Ph-C); 127.55 (CH, *m*-Ph-C); 102.41 (CH, Ph-CH(-O-)₂); 78.60 (CH, C-1); 76.44 (CH, C-4); 72.68 (CH, C-3); 70.99 (CH₂, C-6); 68.75 (CH, C-5); 68.34 (CH, C-2); 63.20 (CH₂, C-7); 26.40 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 18.91 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.13 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.65 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃));

MS 160°C

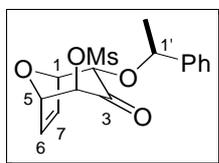
kein M⁺, 485 (M⁺-15 -CH₃, 1.4); 443 (48.9); 379 (1.5); 337 (29.9); 321 (7.7); 291 (1.2); 261 (1.5); 215 (22.8); 197 (10.4); 179 (88.1); 155 (4.6); 129 (7.3); 117 (11.9); 105 (100.0); 77 (15.6); 75 (12.4)

IR ATR

3494, 2954, 2929, 2857, 1722, 1602, 1585, 1493, 1452, 1401, 1360, 1314, 1266, 1218, 1155, 1102, 1011, 970, 937, 917, 870, 836, 778, 753, 708

10.2.3 Versuche zu Kapitel 6

Methansulfonsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4β-yl ester *rac*-144



780 mg (3 mmol) des Vorläufers *rac*-**122**¹³⁶ werden bei 0°C in 30 ml abs. DCM mit 1 ml (7.2 mmol) Et₃N vorgelegt und mit 0.35 ml (4.5 mmol) MsCl versetzt. Es wird für 3 h gerührt und zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Es wird noch 2x mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase wird 3x mit DCM rückextrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung wird über NaSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:5 als Eluent liefert das gewünschte Produkt.

136 Darstellung von *rac*-**122**:

- Umsetzung 1,1-Dimethoxyaceton mit Acetylbromid führt in 92 % Ausbeute zum 1-Brom-1-methoxyaceton.
- 1-Brom-1-methoxyaceton wird in 46-57 % Ausbeute mit 1-Phenylethanol zum gemischten Acetal 1-Methoxy-1-(1'-phenylethoxy)aceton umgesetzt, welches mit LDA/TESECI in 90 % Ausbeute in den Silynolether überführt wird.
- Umsetzung des Silynolethers mit Furan und katalytischen Mengen TMSOTf liefert Cycloaddukt *rac*-**69** in 59 % Ausbeute.
- rac*-**69** führt durch Umsetzung mit LDA, TESECI in 98 % Ausbeute zu *rac*-**121**, das durch Oxidation mit *m*-CPBA in THF/H₂O in 78 % Ausbeute in *rac*-**122** überführt wird

712 mg (2.1 mmol) gelbliches Öl, 70 %

M=338.38 g/mol, C₁₆H₁₈O₆S

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.35 (m, 5H, Ar-H); 6.60 (ddd, *J*=6.2, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-7); 6.21 (dd, *J*=6.2, 1.9 Hz, 1H, H-6); 5.06 (bs, 1H, H-5); 4.81 (q, *J*=6.4 Hz, 1H, H-1'); 4.68 (dd, *J*=5.1, 1.8 Hz, 1H, H-1); 4.51 (d, *J*=1.1 Hz, 1H, H-4); 4.21 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, H-2); 3.06 (s, 3H, CH₃-SO₃⁻); 1.50 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2');

¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

200.61 (C_q, C-3); 142.62 (C_q, Ar-C₋); 137.31 (CH, C-7); 129.37 (CH, C-6); 128.78 (CH, Ar-C₋); 128.25 (CH, Ar-C₋); 126.39 (CH, Ar-C₋); 81.51 (CH, C-1); 81.41 (CH, C-5); 80.31 (CH, C-4); 79.65 (CH, C-2); 79.34 (CH, C-1'); 38.65 (CH₃, CH₃-SO₃⁻); 23.94 (CH₃, C-2')

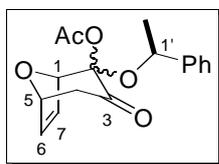
MS 90°C

kein M⁺, 243 (M⁺-95 -Ms, 0.5); 218 (0.5); 213 (1.6); 185 (2.4); 166 (0.7); 138 (18.1); 105 (100.0)

IR CHCl₃

3043, 2980, 2957, 2934, 2913, 2877, 1738, 1493, 1454, 1414, 1371, 1281, 1230, 1178, 1128, 1114, 1104, 1076, 1048, 1028, 997, 977, 959, 916, 889, 864, 838, 824

Essigsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2β-yl ester *rac*-145



67.7 mg (0.2 mmol) des Mesylats *rac*-144 werden in 5.5 ml abs. Toluol vorgelegt und mit 361 mg (1.2 mmol) Bu₄NOAc versetzt. Anschließend wird die Reaktion für 30 min. bei Raumtemperatur in ein Ultraschallbad gebracht. Die Reaktion wird mit DCM aufgenommen und 3x mit ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Es wird 2x mit DCM rückextrahiert über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:10 als Eluent liefert das gewünschte Produkt.

40 mg (0.13 mmol) gelbliches Öl, 65 %

M=302.32 g/mol, C₁₇H₁₈O₅S

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.28 (m, 5H, Ar-H); 6.33 (dd, *J*=6.2, 1.6 Hz, 1H, H-7); 6.10 (dd, *J*=6.0, 2.0 Hz, 1H, H-6); 5.35 (q, *J*=6.4 Hz, 1H, H-1'); 4.94 (m, 2H, H-1, H-5); 2.97 (dd, *J*=13.9, 4.5 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.42 (dd, *J*=14.0, 1.4 Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.47 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2'); 1.45 (s, 3H, CH₃-COO)

¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

197.59 (C_q, C-3); 170.18 (C_q, CH₃COO); 144.90 (C_q, Ar-C); 135.93 (CH, C-7); 129.47 (CH, C-6); 128.22 (CH, Ar-C); 127.56 (CH, Ar-C); 125.62 (CH, Ar-C); 101.13 (C_q, C-2); 83.26 (CH, C-1); 78.98 (CH, C-5); 74.96 (CH, C-1'); 46.57 (CH₂, C-4); 25.22 (CH₃, C-2'); 20.06 (CH₃, CH₃COO-)

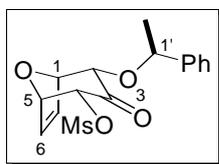
MS RT

kein M⁺, 231 (M⁺-71, 1.9); 215 (2.2), 209 (1.8), 198 (1.6), 169 (1.9); 153 (12.4), 132 (4.1), 105 (100), 103 (61.2), 75 (43.3)

IR CHCl₃

2957, 2913, 2877, 1738, 1604, 1493, 1454, 1416, 1370, 1332, 1313,,1300, 1283, 1242, 1189, 1158, 1121, 1084, 1065, 1015, 961, 914, 864, 841, 817

Methansulfonsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4α-yl ester *rac*-147



50 mg (0.14 mmol) des Mesylats *rac*-144 werden in 5 ml Toluol vorgelegt und mit 241 mg (0.84 mmol) Bu₄NONO versetzt. Die Reaktionsmischung wird in ein Ultraschallbad gehängt und anschließend mit 127 mg (0.84 mmol) CsF versetzt. Nach 30 min. wird die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgenommen und 3x mit DCM extrahiert. Es wird über MgSO₄ getrocknet, einrotiert und eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:5 als Eluent durchgeführt.

13 mg (0.04 mmol) gelbliches Öl, 26 %

M=338.38 g/mol, C₁₆H₁₈O₆S

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.34 (m, 5H, Ar-H); 6.48 (dd, *J*=6.2, 1.7 Hz, 1H, H-6); 6.34 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-7); 5.13 (dd, *J*=5.2, 0.9 Hz, 1H, H-4); 5.03 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H, H-5); 4.78 (q, *J*=7.5 Hz, 1H, H-1'); 4.71 (dd, *J*=5.3, 1.8 Hz, 1H, H-1); 4.02 (dd, *J*=5.3, 0.8 Hz, 1H, H-2); 3.30 (s, 3H, CH₃-SO₃-); 1.49 (d, *J*=7.5 Hz, 3H, H-2')

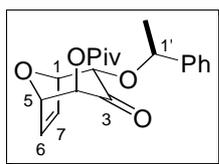
¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

201.43 (C_q, C-3); 142.95 (C_q, Ar-C-); 136.15 (CH, C-7); 132.44 (CH, C-6); 129.31 (CH, Ar-C-); 128.64 (CH, Ar-C-); 126.56 (CH, Ar-C-); 81.86 (CH, C-1); 81.14 (CH, C-5); 80.48 (CH, C-4); 79.33 (CH, C-2); 79.24 (CH, C-1'); 38.59 (CH₃, CH₃-SO₃-); 23.89 (CH₃, C-2')

MS RT

kein M⁺, 233 (M⁺-105, (1.9), 213 (2.1), 185 (2.9), 166 (1.7), 139 (3.3), 138 (23.1), 124 (13.0), 115 (26.5), 105 (100.0), 89 (1.7), 75 (34.8)

Pivalinsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4β-yl ester
rac-148



500 mg (1.9 mmol) des Vorläufers *rac*-122 werden bei 0°C in 10 ml abs. DCM vorgelegt und mit 0.42 ml (2.5 mmol) Hünig-Base versetzt. Anschließend werden 0.28 ml (2.3 mmol) PivCl und 24 mg (0.2 mmol) DMAP zugesetzt. Es wird 2h gerührt. Zur Aufarbeitung wird ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und 3x mit DCM extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ und abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch eine Säulenchromatographie mit EE/CH 1:10 gereinigt.

552 mg (1.65 mmol) farbloser Feststoff, 87 %

M=344.40 g/mol, C₂₀H₂₄O₅

Smp. 98-103°C

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.33 (m, 5H, Ar-H); 6.53 (ddd, *J*=6.2, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-7); 6.23 (dd, *J*=6.0, 1.6 Hz, 1H, H-6); 4.89 (bs, 1H, H-4); 4.82 (q, *J*=6.5 Hz, 1H, H-1'); 4.75 (d, *J*=1.4 Hz, 1H, H-5); 4.66 (dd, *J*=5.0, 1.6 Hz, 1H, H-1); 4.15 (d, *J*=5.0 Hz, 1H, H-2); 1.49 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2'); 1.17 (s, 9H, (CH₃)₃C-)

¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

202.00 (C_q, C-3); 177.07 (C_q, (CH₃)₃C-COO); 142.90 (C_q, Ar-C); 135.95 (CH, C-7); 130.49 (CH, C-6); 128.65 (CH, Ar-C); 128.04 (CH, Ar-C); 126.41 (CH, Ar-C); 81.61 (CH, C-5); 80.83 (CH, C-1); 80.26 (CH, C-2); 79.25 (CH, C-1'); 75.81 (CH, C-4); 38.86 (CH, (CH₃)₃C-COO); 26.94 (CH₃, (CH₃)₃C-COO); 24.88 (CH₃, C-2')

MS 80°C

344, (M⁺, 1.0), 307 (1.2), 262 (4.7), 223 (1.2), 205 (3.7), 183 (2.9), 149 (7.8), 138 (28.1), 105 (100.0), 85 (11.0)

IR CHCl₃

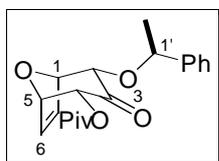
2978, 2933, 2874, 1736, 1602, 1492, 1479, 1454, 1397, 1372, 1338, 1318, 1279, 1230, 1144, 1130, 1113, 1075, 1036, 1009, 975, 939, 918, 897, 860, 828

HRMS C₂₀H₂₄O₅

ber.: 344.1623

gef.: 344.1626

Pivalinsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4α-yl ester
***rac*-149**



40 mg (0.12 mmol) des Vorläufers ***rac*-148** werden in 0.3 ml abs. CH₃CN gelöst und in ein Ultraschallbad gehängt. Die Reaktionslösung wird mit 53 µl DBU versetzt und für 30 min im Ultraschallbad belassen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung direkt auf eine Silicagel-Säule gegeben und mit EE/CH 1:20 als Eluent gereinigt.

30 mg (0.09 mmol) farbloser Feststoff, 75 %

M=344.40 g/mol, C₂₀H₂₄O₅

Smp. 127°C

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.35 (m, 5H, Ar-H); 6.48 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-7); 6.34 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-6); 5.32 (dd, *J*=5.1, 0.8 Hz, 1H, H-4); 4.92 (dd, *J*=5.2, 1.6 Hz, 1H, H-5); 4.79 (q, *J*=6.5 Hz, 1H, H-1'); 4.76 (dd, *J*=5.2, 1.8 Hz, H-1); 4.06 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H, H-2); 1.49 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2'); 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃C-COO)

¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

200.32 (C_q, C-3); 177.08 (C_q, (CH₃)₃C-COO); 142.90 (C_q, Ar-C); 134.08 (CH, C-7); 132.25 (CH, C-6); 128.68 (CH, Ar-C); 128.01 (CH, Ar-C); 126.34 (CH, Ar-C); 81.44 (CH, C-5); 81.04 (CH, C-1); 79.43 (CH, C-2); 79.03 (CH, C-1'); 76.26 (CH, C-4); 38.87 (CH, (CH₃)₃C-COO); 27.16 (CH₃, (CH₃)₃C-COO); 24.06 (CH₃, C-2')

MS 160°C

kein M⁺, 239 (M⁺-105, 1.1), 213 (1.9), 185 (1.2), 149 (1.4), 138 (39.0), 109 (6.2), 105 (100.0), 85 (12.2)

IR CHCl₃

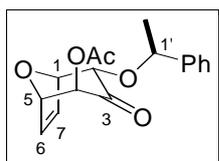
2979, 2933, 2874, 1732, 1492, 1479, 1454, 1398, 1370, 1332, 1284, 1230, 1148, 1100, 1073, 1057, 1028, 1010, 981, 940, 903, 865,

HRMS C₂₀H₂₄O₅

ber.: 344.1623

gef.: 344.1622

Essigsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4β-yl ester *rac*-150



57 mg (0.19 mmol) des Vorläufers *rac*-122 werden bei 0°C in 1 ml abs. DCM vorgelegt und mit 0.23 ml (2.3 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend werden 50 µl (0.6 mmol) Acetylchlorid und eine katalytische Menge DMAP zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von

ges. NH₄Cl-Lösung abgebrochen und 3x mit Essigester extrahiert. Nach Trocken über MgSO₄ und Einengen am Rotationsverdampfer wird eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:10 als Eluent durchgeführt

57 mg (0.19 mmol) farbloser Feststoff, 61 %

M=302.32 g/mol, C₁₇H₁₈O₅

Smp. 78°C

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.34 (m, 5H, Ar-H); 6.55 (ddd, *J*=6.2, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-7); 6.23 (dd, *J*=6.2, 1.9 Hz, 1H, H-6); 4.93 (bs, 1H, H-4); 4.82 (q, *J*=6.5 Hz, 1H, H-1'); 4.79 (d, *J*=0.9 Hz, 1H, H-5); 4.68 (dd, *J*=5.2, 1.8 Hz, H-1); 4.17 (d, *J*=5.2 Hz, 1H, H-2); 2.09 (s, 3H, CH₃-COO); 1.49 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2')

¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

201.95 (C_q, C-3); 169.59 (C_q, CH₃-COO); 142.99 (C_q, Ar-C); 136.06 (CH, C-7); 130.30 (CH, C-6); 128.65 (CH, Ar-C); 128.01 (CH, Ar-C); 126.31 (CH, Ar-C); 81.52 (CH, C-5); 80.85 (CH, C-1); 80.20 (CH, C-2); 79.35 (CH, C-1'); 75.77 (CH, C-4); 24.05 (CH₃, C-2'); 20.74 (CH₃, CH₃-COO)

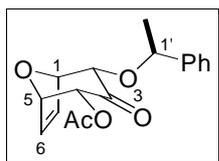
MS 90°C

302 (M⁺, 0.3), 254 (0.5), 234 (0.3), 213 (3.6), 197 (1.6), 185 (3.2), 169 (3.1), 164 (2.5), 145 (2.0), 138 (71.5), 109 (16.5), 105 (100.0), 81 (17.7)

IR CHCl₃

3041, 2980, 2932, 1740, 1602, 1493, 1453, 1374, 1338, 1320, 1304, 1280, 1230, 1163, 1130, 1114, 1076, 1036, 1009, 979, 928, 902, 883, 858, 828

Essigsäure 3-oxo-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4α-yl ester *rac*-151



40 mg (0.13 mmol) des Vorläufers ***rac*-150** werden in 0.3 ml abs. CH₃CN gelöst und in ein Ultraschallbad gehängt. Die Reaktionslösung wird mit 53 µl DBU versetzt und für 2h im Ultraschallbad belassen. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung direkt auf eine Silicagel-Säule gegeben und mit EE/CH 1:20 als Eluent gereinigt.

25 mg (0.08 mmol) farbloses Öl, 62 %

M=302.32 g/mol, C₁₇H₁₈O₅

¹H-NMR CDCl₃, ohne TMS

7.33 (m, 5H, Ar-H); 6.46 (dd, *J*=6.2, 1.6 Hz, 1H, H-7); 6.33 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-6); 5.3 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H, H-4); 4.91 (dd, *J*=5.0, 1.6 Hz, 1H, H-1); 4.77 (q, *J*=6.5 Hz, 1H, H-1'); 4.75 (dd, *J*=5.2, 1.6 Hz, H-5); 4.04 (dd, *J*=5.2, 0.8 Hz, 1H, H-2); 2.16 (s, 3H, CH₃-COO); 1.47 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2')

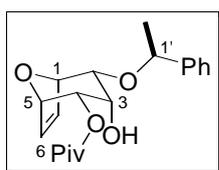
¹³C-NMR CDCl₃, ohne TMS

200.42 (C_q, C-3); 169.57 (C_q, CH₃-C=O); 142.87 (C_q, Ar-C); 134.13 (CH, C-7); 132.22 (CH, C-6); 128.67 (CH, Ar-C); 128.00 (CH, Ar-C); 126.32 (CH, Ar-C); 81.40 (CH, C-5); 81.02 (CH, C-1); 79.35 (CH, C-2); 78.97 (CH, C-1'); 76.68 (CH, C-4); 24.03 (CH₃, C-2'); 20.43 (CH₃, CH₃-COO)

MS 70°C

kein M⁺, 242 (M⁺-60, 0.4), 213 (1.5), 205 (1.5), 185 (1.4), 164 (1.3), 138 (26.0), 105 (100.0), 79 (7.6)

Pivalinsäure 3α-hydroxy-2α-(1'-phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-4α-yl ester
rac-152



Bei Raumtemperatur werden 69 mg (0.2 mmol) des Vorläufer *rac*-149 und 74 mg (0.2 mmol) CeCl₃·5H₂O in 1.3 ml abs. Ethanol und 1.3 ml abs THF vorgelegt. Es wird auf -78°C eingekühlt und anschließend werden 15 mg (0.42 mmol) NaBH₄ zugesetzt. Innerhalb 1h läßt man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgenommen und 3x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und schließlich am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:20 als Eluent liefert schließlich *rac*-152.

52 mg (0.15 mmol) farbloses Öl, 75 %

M=346.42 g/mol, C₂₀H₂₆O₅

¹H-NMR CDCl₃, mit TMS

7.34 (m, 5H, Ar-H); 6.44 (dd, *J*=6.3, 1.6 Hz, 1H, H-7); 6.40 (dd, *J*=6.3, 1.6 Hz, 1H, H-6); 4.73 (t, *J*=4.9 Hz, 1H, H-4); 4.59 (m, 3H, H-3, H-1', H-5); 4.42 (m, 1H, H-1); 3.62 (dd, *J*=5.3, 4.3 Hz, 1H, H-2); 1.43 (d, *J*=6.5 Hz, 3H, H-2'); 1.24 (s, 9H, (CH₃)₃C-COO)

¹³C-NMR CDCl₃, mit TMS

177.55 (C_q, (CH₃)₃C-COO); 142.73 (C_q, Ar-C); 134.11 (CH, C-7); 133.97 (CH, C-6); 128.65 (CH, Ar-C); 128.00 (CH, Ar-C); 126.21 (CH, Ar-C); 79.42 (CH, C-5); 78.40 (CH, C-1); 76.10 (CH, C-1'); 70.70 (CH, C-2); 68.37 (CH, C-3); 65.43 (CH, C-4); 38.87 (CH, (CH₃)₃C-COO); 27.16 (CH₃, (CH₃)₃C-COO); 24.06 (CH₃, C-2')

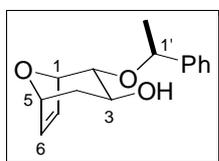
MS 100°C

346 (M⁺, 0.5), 307 (0.5), 279 (0.5), 262 (0.8), 244 (0.6), 226 (4.3), 215 (2.6), 205 (1.1), 181 (3.3), 157 (0.7), 149 (2.2), 139 (53.3), 122 (2.0), 111 (71.7), 105 (100.0), 83 (11.5)

IR CHCl₃

3592, 2959, 2934, 2912, 2876, 1725, 1603, 1493, 1479, 1455, 1397, 1372, 1354, 1330, 1288, 1230, 1162, 1085, 1050, 1016, 964, 937, 897, 885, 842, 816

2α-(1'-Phenylethoxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol *rac*-153



In einer Apparatur werden 78 mg (0.5 mmol) SmI₂ und 112 mg (0.4 mmol) Diiodethan vorgelegt und evakuiert. Es wird mehrfach mit Stickstoff gespült. Anschließend wird auf 0°C gekühlt und langsam 1 ml abs. THF zugesetzt. Die Lösung wird so lange gerührt, bis alles Sm verbraucht ist und die Lösung tief blau wird. Dazu kann die Reaktion auf Raumtemperatur oder sogar Rückfluß erwärmt werden. Anschließend werden unter Rückfluß 68.8 mg (0.2 mmol) des Vorläufers *rac*-149 gelöst in 0.5 ml THF und 30 µl *i*-PrOH zugetropft. Wenn die Reaktion fertig ist, läßt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und nimmt mit H₂O und 1N HCl auf. Man extrahiert die wäßrige Phase 3x mit EE und wäscht die

vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen über MgSO_4 und abziehen des Lösungsmittels, wird eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:20 durchgeführt.

8 mg (0.03 mmol) farbloses Öl, 18 %

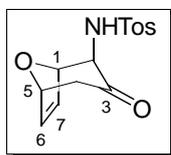
$M=246.30 \text{ g/mol}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , ohne TMS

7.38 (m, 5H, Ar-H); 6.14 (dd, $J=6.1, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7); 6.05 (dd, $J=6.2, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6); 4.72 (m, 2H, H-5, H-1'); 4.30 (dd, $J=4.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H-1); 3.80 (dt, $J=9.8, 7.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3); 3.41 (dd, $J=7.5, 4.0 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 1.95 (ddd, $J=13.2, 6.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4_{eq}); 1.68 (ddd, $J=13.3, 9.8, 3.9 \text{ Hz}$, 1H, H-4_{ax}); 1.52 (d, $J=6.5 \text{ Hz}$, 3H, H-2')

10.2.4 Versuche zu Kapitel 8

4-Methyl-N-(3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2 β -yl)-benzolsulfonamid *rac*-163



904.4 mg (3.9 mmol) des TES-Enolethers *rac*-70 werden in 7.5 ml abs. CH_3CN gelöst und auf $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ eingekühlt. Anschließend werden nacheinander erst 1.45 g (3.9 mmol) PhI=NTos ¹³⁷ dann 102 mg (0.39 mmol) $\text{Cu}(\text{acac})_2$ zugesetzt. Es wird für 1h bei -10°C gerührt und anschließend noch einmal 1.45 g (3.9 mmol) PhI=NTos und 102 mg (0.39 mmol) $\text{Cu}(\text{acac})_2$ zugesetzt. Nach 30 min. werden drei Tropfen NH_3 (konz.) zugesetzt und die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl -Lösung und DCM aufgenommen. Es wird 3x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:2 liefert das axiale Aminoketon *rac*-163 und Aziridin *rac*-165¹³⁸ als nicht trennbares Gemisch im Verhältnis 2:1.

¹³⁷ Darstellung von PhI=NTos : Umsetzung von Diacetoxyiodosobenzol mit *p*-Toluolsulfonamid und KOH in MeOH liefert PhI=NTos in 76 % Ausbeute.

¹³⁸ Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Aziridins *rac*-165 sind aus einem Mischspektrum entnommen. $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , ohne TMS; 5.68 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H, NH); 4.49 (d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 4.36 (d, $J=0.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1); 3.61 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H, H-2); 3.47 (d, $J=5.1 \text{ Hz}$, 1H, H-7); 3.41 (d, $J=5.1 \text{ Hz}$, 1H, H-6); 2.81 (dd, $J=16.6, 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4_{ax}); 2.30 (d, $J=16.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4_{eq}).

544 mg (1.86 mmol) gelblicher Feststoff, 48 %

M=293.34 g/mol, C₁₄H₁₅NO₄S

¹H-NMR CD₃OD, ohne TMS

7.68 (m, 2H, Ar-H); 7.25 (m, 2H, Ar-H); 6.30 (ddd, *J*=6.0, 1.8, 0.5 Hz, 1H, H-6); 6.08 (dd, *J*=6.2, 1.9 Hz, 1H, H-7); 4.83 (dt, *J*=4.9, 1.3 Hz, 1H, H-5); 4.58 (bs, 1H, H-1); 3.41 (bs, 1H, H-2); 2.76 (dd, *J*=15.8, 4.8 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.31 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.08 (bd, *J*=15.9 Hz, 1H, H-4_{eq})

¹³C-NMR CD₃OD, ohne TMS

203.52 (C_q, C-3); 145.02 (C_q, Ar-C); 139.93 (C_q, Ar-C); 138.27 (CH, C-7); 131.12 (CH, C-6); 130.88 (CH, Ar-C); 128.41 (CH, Ar-C); 83.54 (CH, C-1); 79.25 (CH, C-5); 63.64 (CH, C-2); 46.30 (CH₂, C-4); 21.75 (CH₃, Ar-CH₃)

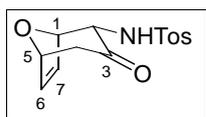
MS 100°C

293 (m⁺, 5.1), 171 (54.9), 155 (46.3), 138 (18.0), 107 (18.5), 91 (100.0), 81 (10.7), 73 (10.0)

IR ATR

3257, 2978, 1726, 1598, 1495, 1449, 1375, 1333, 1306, 1246, 1159, 1091, 1046, 1019, 990, 923, 895, 849, 815

4-Methyl-N-(3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2α-yl)-benzolsulfonamid *rac*-164



468 mg (1.9 mmol) des TES-Enolethers *rac*-70 werden in 4 ml abs. CH₃CN gelöst und auf -10 °C eingekühlt. Anschließend werden nacheinander erst 731 mg (1.9 mmol) PhI=NTos dann 51 mg (0.19 mmol) Cu(acac)₂ zugesetzt. Es wird für 3h bei -10°C gerührt und anschließend noch einmal 731 mg (1.9 mmol) PhI=NTos und 51 mg (0.19 mmol) Cu(acac)₂ zugesetzt. Nach 30 min. werden drei Tropfen NH₃(konz.) zugesetzt und die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung und DCM aufgenommen. Es wird 3x mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1:2 liefert das äquatoriale und axiale Aminoketon *rac*-164 und *rac*-163 als trennbares Gemisch im Verhältnis 9:1.

432 mg (0. mmol) farbloses Öl, 77 %

M=293.34 g/mol, C₁₄H₁₅NO₄S

¹H-NMR CD₃OD, ohne TMS

7.78 (m, 2H, Ar-H); 7.34 (m, 2H, Ar-H); 6.35 (dd, *J*=6.2, 1.8 Hz, 1H, H-7); 6.29 (dd, *J*=6.1, 1.6 Hz, 1H, H-6); 4.97 (m, 1H, H-5); 4.95 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1H, H-1); 4.04 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, H-2); 2.73 (dd, *J*=15.3, 4.9 Hz, 1H, H-4_{ax}); 2.41 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.29 (dd, *J*=15.4, 0.9 Hz, 1H, H-4_{eq})

¹³C-NMR CD₃OD, ohne TMS

202.48 (C_q, C-3); 145.23 (C_q, Ar-C); 138.97 (C_q, Ar-C); 137.04 (CH, C-7); 132.25 (CH, C-6); 130.99 (CH, Ar-C); 128.55 (CH, Ar-C); 82.77 (CH, C-1); 80.08 (CH, C-5); 66.29 (CH, C-2); 46.53 (CH₂, C-4); 21.74 (CH₃, Ar-CH₃)

MS 80°C

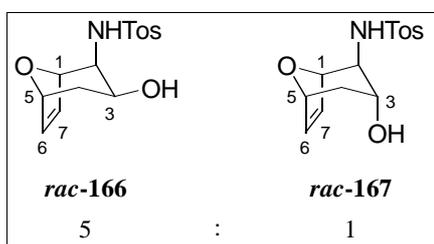
293 (M⁺, 0.9), 240 (0.8), 197 (0.9), 171 (54.4), 155 (48.0), 138 (5.3), 107 (17.2), 91 (100.0), 78 (3.8)

IR ATR

3353, 3257, 2921, 1718, 1599, 1526, 1499, 1433, 1407, 1387, 1339, 1299, 1155, 1096, 1046, 1019, 1004, 972, 938, 905, 861, 816

N-(3β-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2β-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid *rac*-166

N-(3α-Hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2β-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid *rac*-167



515 mg (2.8 mmol) MgBr₂ werden in einem Kolben vorgelegt und bei 0°C vorsichtig mit 2 ml abs. MeOH versetzt. Nach 10 min. wird das Aminoketon **rac-163** in 1ml abs. MeOH gelöst hinzugegeben. Anschließend wird so lange NaBH₄ in kleinen Portionen hinzugegeben, bis eine DC-Kontrolle das Ende der Reaktion anzeigt. Die Reaktion wird mit 10 %iger Zitronensäure gequencht und noch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit EE aufgenommen und die wäßrige Phase noch 3x mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet.

Die anschließende säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 1: 1 liefert die diastereomeren Alkohole **rac-166** und **rac-167** in einem Verhältnis von 5:1 als untrennbares Gemisch.

249 mg (0.84 mmol) farbloses Öl, 60 %

M=295.36 g/mol, C₁₄H₁₇NO₄S

Die spektroskopischen Daten wurden aus Mischspektren ermittelt.

NMR-Daten von **rac-166**

¹H-NMR CD₃OD, ohne TMS

7.78 (m, 2H, Ar-H); 7.32 (m, 2H, Ar-H); 6.49 (dd, *J*=6.2, 1.4 Hz, 1H, H-6); 6.20 (dd, *J*=6.0, 1.8 Hz, 1H, H-7); 5.67 (d, *J*=9.7 Hz, 1H, NH); 4.70 (m, 1H, H-5); 4.36 (m, 1H, H-1); 3.82 (bd, *J*=5.7 Hz, 1H, H-3); 3.22 (bd, *J*=9.7 Hz, 1H, H-2); 2.42 (s, 3H, Ar-CH₃); 2.29 (ddd, *J*=15.1, 5.9, 4.3 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1.58 (dd, *J*=14.9, 1.0 Hz, 1H, H-4_{eq})

¹³C-NMR CD₃OD, ohne TMS

143.56 (C_q, Ar-C); 137.86 (C_q, Ar-C); 137.31 (CH, C-7); 131.14 (CH, C-6); 129.84 (CH, Ar-C); 126.83 (CH, Ar-C); 80.93 (CH, C-1); 77.74 (CH, C-5); 70.24 (CH, C-3); 54.63 (CH, C-2); 33.10 (CH₂, C-4); 21.51 (CH₃, Ar-CH₃)

MS 140°C

kein M⁺, 277 (M⁺-18, (14.8), 252 (1.7), 214 (38.8), 184 (3.5), 155 (50.2), 140 (18.1), 122 (88.6), 91 (88.2), 81 (100.0)

IR ATR

3499, 3261, 2953, 1731, 1598, 1495, 1426, 1324, 1242, 1185, 1154, 1112, 1092, 1044, 1013, 982, 951, 910, 862, 846, 815

NMR-Daten von **rac-167**

¹H-NMR CD₃OD, ohne TMS

7.78 (m, 2H, Ar-H); 7.32 (m, 2H, Ar-H); 6.15 (dd, *J*=6.2, 1.3 Hz, 1H, H-6); 5.00 (dd, *J*=6.2, 1.9 Hz, 1H, H-7); 5.47 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, NH); 4.73 (m, 1H, H-5); 4.18 (m, 1H, H-1); 3.97 (dt, *J*=10.0, 5.4 Hz, 1H, H-3); 3.43 (ddd, *J*=9.5, 5.3, 2.0

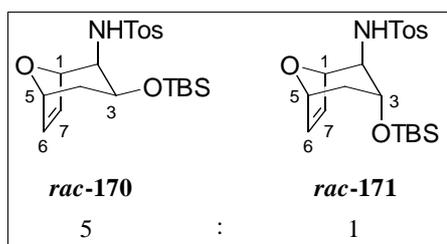
Hz, 1H, H-2); 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃); 1.83 (ddd, $J=13.6, 6.2, 1.4$ Hz, 1H, H-4_{eq}); 1.55 (ddd, $J=13.9, 9.9, 3.5$ Hz, 1H, H-4_{ax})

¹³C-NMR CD₃OD, ohne TMS

143.92 (C_q, Ar-C); 137.48 (C_q, Ar-C); 133.47 (CH, C-7); 129.96 (CH, Ar-C); 128.58 (CH, C-6); 127.01 (CH, Ar-C); 80.66 (CH, C-1); 77.98 (CH, C-5); 62.72 (CH, C-3); 53.36 (CH, C-2); 31.68 (CH₂, C-4); 21.55 (CH₃, Ar-CH₃)

N-[3β-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2β-yl]-4-methyl-benzosulfonamid *rac*-170

N-[3α-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2β-yl]-4-methyl-benzosulfonamid *rac*-171



191 mg (0.65 mmol) eines 5:1 Gemischs des *syn* und *anti* Hydroxyamins ***rac*-166** und ***rac*-167** werden in 1.5 ml abs. DCM vorgelegt und bei 0°C mit 66 mg (0.975 mmol) Imidazol versetzt. Anschließend wieden 147 mg (0.975 mmol) TBSCl zugesetzt und für 1h gerührt. Es werden erneut 220 mg (1.46 mmol) TBSCl und 99 mg (1.46 mmol) Imidazol zugesetzt und eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgenommen und 3x mit MTB-Ether extrahiert. Es wird über NaSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine säulenchromatographische Reinigung liefert ein nicht trennbares Gemisch der beiden Epimere ***rac*-170** und ***rac*-171** im Verhältnis 5:1.

179 mg (0.44 mmol) farbloses Öl, 68 %

M=409.62 g/mol, C₂₀H₃₁NO₄SSi

Die spektroskopischen Daten wurden aus Mischspektren ermittelt.

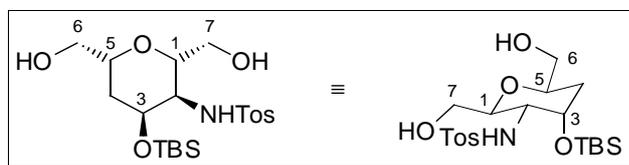
NMR-Daten von ***rac*-170**

¹H-NMR	CDCl ₃ , ohne TMS
	7.78 (m, 2H, Ar-H); 7.28 (m, 2H, Ar-H); 6.16 (dd, <i>J</i> =6.2, 1.5 Hz, 1H, H-7); 6.10 (dd, <i>J</i> =6.2, 1.9 Hz, 1H, H-6); 5.16 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H, NH); 4.81 (bs, 1H, H-1); 4.72 (m, 1H, H-5); 4.07 (dt, <i>J</i> =9.7, 6.3 Hz, 1H, H-3); 3.29 (ddd, <i>J</i> =5.9, 3.6, 1.8 Hz, 1H, H-2); 2.40 (s, 3H, Ar-CH ₃); 1.70 (ddd, <i>J</i> =13.4, 9.8, 3.8 Hz, 1H, H-4 _{eq}); 1.63 (ddd, <i>J</i> =13.4, 6.7, 1.8 Hz, 1H, H-4 _{ax}); 0.79 (s, 9H, -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -0.08 (s, 3H, -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -0.15 (s, 3H, -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃))
¹³C-NMR	CDCl ₃ , ohne TMS
	143.18 (C _q , Ar-C); 137.90 (C _q , Ar-C); 133.36 (CH, C-7); 129.59 (CH, Ar-C); 129.40 (CH, C-6); 127.11 (CH, Ar-C); 80.32 (CH, C-1); 77.49 (CH, C-5); 63.62 (CH, C-3); 52.71 (CH, C-2); 32.08 (CH ₂ , C-4); 25.69 (CH ₃ , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); 21.43 (CH ₃ , Ar-CH ₃); 17.94 (C _q , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -5.02 (CH ₃ , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -5.05 (CH ₃ , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃))
MS	110°C
	kein M ⁺ , 394 (M ⁺ -15, -CH ₃ , 2.7); 352 (100.0); 270 (2.6); 228 (11.5); 197 (2.4); 173 (3.2); 149 (6.8); 139 (2.1); 115 (4.0); 91 (9.3); 73 (12.7)
IR	ATR
	3213, 2956, 2927, 2886, 2854, 1599, 1495, 1469, 1460, 1433, 1398, 1372, 1348, 1322, 1304, 1289, 1250, 1182, 1158, 1125, 1112, 1094, 1082, 1045, 1023, 1010, 981, 951, 907, 861, 836, 810,

NMR-Daten von *rac*-171

¹H-NMR	CDCl ₃ , ohne TMS
	7.76 (m, 2H, Ar-H); 7.30 (m, 2H, Ar-H); 6.24 (bd, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H, H-7); 5.94 (dd, <i>J</i> =6.0, 1.5 Hz, 1H, H-6); 5.49 (d, <i>J</i> =9.7 Hz, 1H, NH); 4.63 (m, 1H, H-5); 4.28 (m, 1H, H-1); 3.89 (bd, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H, H-3); 2.97 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H, H-2); 2.43 (d, <i>J</i> =14.1 Hz, 1H, H-4 _{ax}); 2.41 (s, 3H, Ar-CH ₃); 2.20 (ddd, <i>J</i> =14.6, 4.6, 4.5 Hz, 1H, H-4 _{eq}); 0.81 (s, 9H, -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -0.07 (s, 3H, -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -0.15 (s, 3H, -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃))
¹³C-NMR	CDCl ₃ , ohne TMS
	143.41 (C _q , Ar-C); 138.05 (C _q , Ar-C); 135.68 (CH, C-7); 129.75 (CH, Ar-C); 129.41 (CH, C-6); 126.94 (CH, Ar-C); 81.04 (CH, C-1); 78.04 (CH, C-5); 70.04 (CH, C-3); 54.70 (CH, C-2); 33.44 (CH ₂ , C-4); 25.54 (CH ₃ , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); 21.46 (CH ₃ , Ar-CH ₃); 17.55 (C _q , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -5.10 (CH ₃ , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃)); -5.14 (CH ₃ , -Si(-CH ₃) ₂ (-C(-CH ₃) ₃))

N-[4 α -(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2 β ,6 β -bis-hydroxymethyl-tetrahydropyran-3 α -yl]-4-methyl-benzolsulfonamid *rac*-172



190 mg (0.24 mmol) des Vorläufergemisches *rac*-170 und *rac*-171 werden in 5 ml abs. DCM und 0.5 ml abs. MeOH vorgelegt. Anschließend wird bei -78°C mehrfach ein Ozonstrom (100 l/h) bis zur Blaufärbung der Reaktionslösung eingeleitet bis das gesamte Edukt abreagiert ist. Bei -78°C werden 19 mg (0.48 mmol) NaBH_4 zugesetzt und anschließend das Kühlbad entfernt. Nach 1h wird die Reaktion durch Zugabe von 10 %iger Zitronensäure abgebrochen. Es wird anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit DCM extrahiert. Es wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Reinigung mit EE/CH 5:1 als Eluent liefert das Produkt *rac*-172

50 mg (0.11 mmol) farbloser Feststoff, 46 %

$M=445.65$ g/mol, $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{SSi}$

Die genaue Zuordnung der Atomlagen zu den entsprechenden Signalen wurde mit Hilfe von ^1H , ^1H -COSY, HMBC und HMQC-Spektren ermittelt.

^1H -NMR CDCl_3 , ohne TMS

7.73 (m, 2H, Ar-H); 7.31 (m, 2H, Ar-H); 4.73 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, NH); 3.79 (m, 1H, H-5); 3.69 (m, 3H, H-3, H-7a, H-7b); 3.59 (dd, $J=11.9$, 2.4 Hz, 1H, H-6a); 3.55 (dt, $J=10.7$, 3.3 Hz, 1H, H-1); 3.43 (dd, $J=11.8$, 6.4 Hz, 1H, H-6b); 3.45 (bs, 2H, OH); 3.25 (dt, $J=10.0$, 2.8 Hz, 1H, H-2); 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃); 1.55 (ddd, $J=14.1$, 11.4 2.0 Hz, 1H, H-4_{ax}); 1.51 (ddd, $J=14.2$, 3.3, 2.6 Hz, 1H, H-4_{eq}); 0.88 (s, 9H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -0.03 (s, 6H, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

^{13}C -NMR CDCl_3 , ohne TMS

143.92 (C_q, Ar-C); 137.67 (C_q, Ar-C); 129.85 (CH, Ar-C); 126.89 (CH, Ar-C); 74.99 (CH, C-1); 71.60 (CH, C-5); 67.57 (CH, C-3); 65.17 (CH, C-6); 62.16 (CH, C-7); 52.49 (CH, C-2); 34.47 (CH₂, C-4); 25.73 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); 21.50 (CH₃, Ar-CH₃); 17.94 (C_q, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -4.42 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃)); -5.09 (CH₃, -Si(-CH₃)₂(-C(-CH₃)₃))

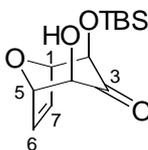
IR

ATR

3356, 2927, 2883, 2857, 1599, 1461, 1409, 1337, 1254, 1212, 1185, 1159, 1087,
1051, 961, 910, 836, 810

10.3 Röntgenstrukturdaten

(1R, 2R, 4S, 5S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (+)-hr05/hr013



Kristalldaten

Summenformel	C ₁₃ H ₂₂ O ₄ Si		
Molmasse	270.40		
Kristallsystem	monoklin		
Raumgruppe	P 21/c (No. 14)		
a,b,c [Å]	11.685 (2)	10.443 (1)	13.283 (2)
α, β, γ [deg.]	90	110.60 (2)	90
V [Å ³]	1517.2 (4)		
Z	4		
D (obs), D (calc) [g/cm ³]	0.000, 1.184		
F (000) [Elektronen]	584		
Mu (MoK) [cm ⁻¹]	1.6		
Kristallgröße	0.22 x 0.28 x 0.37		

Meßbedingungen

Temperatur [K]	300
Bestrahlung [Å]	0.71073

zusätzlich verfügbar

- Details der Strukturbestimmung
- Koordinaten und äquivalente isotropische thermische Parameter der nicht Wasserstoffatome
- Atompositionen und isotropische thermische Parameter der Wasserstoffatome
- (An)isotropische thermische Parameter
- Bindungslängen
- Bindungswinkel
- Torsionswinkel

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Henning Reuter
Geburtsdatum 13. Dezember 1969
Geburtsort Hannover
Familienstand ledig

Schulausbildung

Jun. 1976 - Jul. 1978 Grundschule Misburger Straße, Hannover
Aug. 1978 - Jul. 1980 Grundschule Altwarmbüchen, Isernhagen
Aug. 1980 - Mai 1982 Orientierungsstufe Altwarmbüchen, Isernhagen
Jun. 1982 - Mai 1989 Gymnasium Isernhagen
Mai 1989 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

Jun. 1989 - Aug. 1990 Grundwehrdienst im 5./PzAufklLehrBtl. 11, Munster

Studium

Okt. 1990 Immatrikulation an der Universität Hannover für das Fach Chemie (Diplom)
Dez. 1992 Vordiplomprüfung
Nov. 1995 Hauptdiplomprüfung
Dez. 1995 - Jun. 1996 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, DSc
Thema: Robustadiale und Euglobale: Aufbau des Acylphloroglucinstrukturelements durch doppelte Formylierung an einem Modellsystem

Promotion

Jun. 1996- Jan. 2000 Anfertigung der vorliegenden Arbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover unter der Leitung von Prof. H. M. R. Hoffmann, PhD, ScD
Sept. 1996 - Nov. 1996 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Mär. 1997 - Mär. 1998 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover
Apr. 1998 - Mär. 2000 Graduiertenstipendium des Landes Niedersachsen nach dem „Gesetz zur Förderung des wissenschaftlichen und künstlerischen Nachwuchses (Gradfög)“
seit Apr. 2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover