



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

Synthese von höheren C-Glycosiden

Verfasser

Christopher Ablter Bachelor of Science (BSc)

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 862

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Masterstudium Chemie

Betreuer:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Walther Schmid

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Wien, im November 2011

Unterschrift
(Christopher Albler)

Danksagung

Nun da es an der Zeit gekommen ist, das letzte Kapitel meines „sorgenfreien“ Studenten Daseins abzuschließen, möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich in dieser turbulenten Zeit auf vielfache Weise unterstützt und geprägt haben.

Allen voran, möchte ich meinen Eltern, Bernhard und Ingrid danken, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglichten und mir bei unzähligen Angelegenheiten mit Rat und Tat zur Seite standen. Ein besonderer Dank gilt natürlich auch meiner Frau, Franziska, die nun schon über viele Jahre hinweg mein treuer Wegbegleiter ist und auch in weniger rosigen Zeiten es immer wieder versteht mich aufzubauen und zum Lachen zu bringen.

Meinen langjährigen Freund und Trauzeugen, Philipp Maier, möchte ich ebenfalls nicht unerwähnt lassen. Obwohl wir nun schon seit ewigen Zeiten keine „Nachbarn“ mehr sind, bekommen wir dennoch alle heiligen Zeiten das eine oder andere Treffen zustande. Schließlich gibt es auch viele außeruniversitäre Aktivitäten, die es für einen interessierten Studenten zu erkunden gilt.

An dieser Stelle möchte ich auch meinem ehemaligen, überaus engagierten Chemielehrer, Klaus Philipp danken, da er für die Wahl meines Studiums wohl hauptverantwortlich war.

Von den vielen Menschen an unserem Institut möchte ich zunächst meinem Betreuer, Prof. Walther Schmid für die interessante Themenstellung, das stets offene Ohr für Ideen und Fragen aller Art und auch für die anregenden abendlichen Nachbesprechungen danken. Überhaupt möchte ich allen Mitgliedern der AG Schmid danken, die mir auf die eine oder andere Weise bei meiner Masterarbeit geholfen haben und für das angenehme Arbeitsklima in dieser Gruppe sorgten. Vor allem natürlich in diesem Zusammenhang meinen Laborkollegen Michael Fischer und Christoph Schmölzer, die stets mit hilfreichen Tipps und Tricks aufwarten konnten, aber auch für weniger fachliche Gespräche zu haben waren. Außerdem möchte ich den Betreuern all meiner diversen Wahlfachpraktika danken, die in mir das Interesse an der organischen Chemie weckten und mir das nötige chemische „Handwerkszeug“ mitgaben: Christina Nowikow, Raphael Schuecker, Christoph Lentsch und Jürgen Ramharter.

Ein besonderer Dank von mir gilt nicht zuletzt auch der NMR Abteilung unseres Institutes: Hanspeter Kählig, Susanne Felsing und Lothar Brecker. Für die Aufnahme zahlloser Spektren und eurer Geduld und Hingabe bei technischen Schwierigkeiten.

Zuletzt möchte ich nochmals ein allgemeines Dankeschön an all jene ausrichten, die sonst noch dafür verantwortlich sind, dass in unserem Institut alles so funktioniert wie es funktionieren sollte und dafür unermüdlich im Einsatz sind.

Inhaltsverzeichnis

I Abbildungsverzeichnis	3
II Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Zusammenfassung.....	7
1.1 Übersicht der durchgeführten Reaktionen	8
1.1.1 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Arabinose.....	8
1.1.2 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Glucose	9
1.1.3 Synthese der Katalysatoren für die organokatalytische Epoxidierung	10
2 Allgemeiner Teil.....	11
2.1 Einleitung.....	11
2.2 Eigenschaften und Anwendungen von C-Glycosiden	11
2.3 Synthese von C-Glycosiden	14
2.3.1 Ringschlussreaktionen für die Synthese von C-Glycosiden, die Kishi Polyole	15
2.3.2 Ringschlussreaktionen für die Synthese von C-Glycosiden, Wittig Varianten	19
2.4 Indium unterstützte C-C Kettenverlängerungen.....	20
2.4.1 Indium.....	21
2.4.2 Indium unterstützte Carbonyl Allylierung, Aufklärung des Mechanismus	21
2.4.3 Indium unterstützte Carbonyl Allylierung, Regio- und Stereoselektivität	23
2.4.4 Indium unterstützte Carbonyl Allylierung, Beispiele für Anwendungen in der Kohlenhydratsynthese	27
2.5 Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Organokatalysatoren	28
2.5.1 Die Jørgenson Epoxidierung.....	29
2.5.2 Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis („ACDC“).....	33
2.5.3 Epoxidierung mittels Imidazolidinon Katalysatoren und hypervalenten Iod Reagenzien	35
2.6 Azid Öffnung von Epoxiden mit Palladium.....	36
2.7 Möglichkeiten der Azidreduktion.....	39
3 Ergebnisse und Diskussion	42
3.1 Indium unterstützte Allylierung.....	42
3.2 Ozonolyse, Eliminierung	43

3.3 Jørgenson Epoxidierung, Herstellung der Katalysatoren und Wittig Schützung.....	44
3.4 Epoxid Öffnung unter Pd Katalyse	51
3.5 Versuche zur Azid Reduktion, Entschützung und Michael Addition zum C-Glycosid	53
3.6 Versuche zur Derivatisierung des aus D-Glucose abgeleiteten C-Glycosids.....	58
4 Experimenteller Teil	61
4.1 Allgemeines.....	61
4.2 Synthese ausgehend von D-Glucose	62
4.2.1 Präparat: 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-7,8,9-trideoxy-L-gulo-D-glycero-8-octenitol (2)..	62
4.2.2 Präparat: (2E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-gluco-oct-2-enose (3).....	64
4.2.3 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-4R,5S-epoxy-D-gluco-deca-2-enonat (4)	66
4.2.4 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-erythro-L-galacto-deca-2-enonat (7)	68
4.2.5 Präparat: (1R,2R,3R)-1-((2S,3S,4R)-3-acetoxy-4-azido-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-2-yl)butan-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat (8).....	70
4.2.6 Präparat: (1R,2R,3R)-1-((2S,3S,4R)-4-acetamido-3-acetoxy-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-2-yl)butan-1,2,3,4-tetrayl-tetraacetat (9).....	72
4.3 Synthese ausgehend von D-Arabinose	74
4.3.1 Präparat: 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6,7,8-trideoxy-L-gulo-7-octenitol (2)	74
4.3.2 Präparat: (2E)-4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-arabino-hept-2-enose (3)	76
4.3.3 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-arabino-nona-2-enonat (4)	78
4.3.4 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-nona-2-enonat (7)	80
4.3.5 Präparat: (2S,3R,4S,5R)-5-azido-2-((R)-1,2-diacetoxyethyl)-6-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl-diacetat (8).....	82
4.4 Synthese der Katalysatoren für die organokatalytische Epoxidierung	84
4.4.1 Präparat: (S)-1-ethyl 2-methyl-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2)	84
4.4.2 Präparat: (S)-1,1-diphenyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-on (3)	86
4.4.3 Präparat: (S)-diphenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol (4)	88
4.4.4 Präparat: (S)-2-benzhydrylpyrrolidin (5).....	90
4.4.5 Präparat: (S)-2-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin (6)	92
5 Lebenslauf	94
6 Literaturzitate	95

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Synthese ausgehend von D-Arabinose.....	8
Abbildung 2, Synthese ausgehend von D-Glucose.....	9
Abbildung 3, Synthese der Organokatalysatoren ausgehend von L-Prolin.....	10
Abbildung 4, Inhibitoren der β -Glucosidase (Cellobiase) und deren K_i Werte, Vergleich der Affinität zweier C-Glycoside mit 1-Deoxynojirimycin	12
Abbildung 5, C-Glycosidische Polymere als Neuraminidase Inhibitoren	13
Abbildung 6, Barbaloin, Aciculatin, Formycin.....	14
Abbildung 7, Synthese des Disaccharid Precursors	16
Abbildung 8, Route A.....	17
Abbildung 9, Route B.....	18
Abbildung 10, Route C	19
Abbildung 11, C-Glycosid Synthese von A. Giannis und K. Sandhoff	20
Abbildung 12, postulierte Allylindium Spezies.....	22
Abbildung 13, Transmetallierungsversuche mit Indium.....	22
Abbildung 14, Beispiele für Indium unterstützte Allylierungen.....	23
Abbildung 15, Umlagerung vom γ - zum α -Addukt.....	24
Abbildung 16, Bevorzugung der anti Geometrie bei Zunehmender Größe der Substituenten	25
Abbildung 17, Zimmerman-Traxler Übergangszustand ohne chelierende Gruppen	25
Abbildung 18, F.A. vs C.C Selektivität	26
Abbildung 19, Synthesen von Chan et al.....	27
Abbildung 20, Synthese von Aldoheptosen durch Indium vermittelte C-C Kettenverlängerung..	28
Abbildung 21, Epoxidierung von Zimtaldehyd.....	29
Abbildung 22, Vorgeschlagener Katalyse Zyklus für die Jorgenson Epoxidierung	30
Abbildung 23, Katalysatorscreening für die Jorgenson Epoxidierung.....	31
Abbildung 24, Alternativer Mechanismus bei der Epoxidierung mittels ungeschützten Prolinolen	32
Abbildung 25, Totalsynthese von (+)-Goniothalesdiol.....	33
Abbildung 26, Katalysezyklus der ACDC Variante der Epoxidierung	34
Abbildung 27, Cinchona Alkaloid Variante des Reagens für ACDC Epoxidierung.....	34
Abbildung 28, Synthese der MacMillan Imidazolidinone	35
Abbildung 29, MacMillan's Variante der Epoxidierung von Enalen.....	35
Abbildung 30, Mechanismus der Pd katalysierten Epoxid Öffnung	36

Abbildung 31, Synthese α,α -disubstituierter Aminosäuren von Bräse et al	37
Abbildung 32, Formale Totalsynthese von (-)-Balanol	38
Abbildung 33, Mechanismus der Azidreduktion mit Vilarrasas Reagens.....	40
Abbildung 34, Azid Reduktionen mit Dithiolen	40
Abbildung 35, Mechanismus der Staudinger Reaktion	41
Abbildung 36, Indium vermittelte Allylierung von D-Arabinose bzw. D-Glucose	43
Abbildung 37, Ozonolyse, Eliminierung zu den α,β -ungesättigten Aldehyden.....	44
Abbildung 38, Installation der Schutzgruppen an L-Prolin.....	45
Abbildung 39, Doppelte Grignard Addition und Entschützung zum Phenylprolinol.....	45
Abbildung 40, Synthese des Oxazolidinon Derivats.....	46
Abbildung 41, Letzte Schritte bei der Herstellung des Katalysators (6).....	47
Abbildung 42, Hydrierung des Oxazolidinon Derivats	47
Abbildung 43, Epoxidierungsprodukte und Selektivitäten der getesteten Katalysatoren, ermittelt durch Vergleich der Integrale der Aldehyd Signale	49
Abbildung 44, Aldehydsignale der unterschiedlichen Epoxide; grün: Katalysator (6), rot: Katalysator (2), blau: Katalysator (5)	50
Abbildung 45, Mechanistische Überlegung zur Bildung von cis Epoxiden.....	50
Abbildung 46, Epoxidierung/Wittig Schützung des Arabino Derivats.....	51
Abbildung 47, Epoxidierung/Wittig Schützung des Gluco Derivats.....	51
Abbildung 48, Acetat Wanderung beim D-Arabino Derivat	52
Abbildung 49, Epoxid Öffnung beim D-Glucos Derivat	53
Abbildung 50, Versuche zur Reduktion mit Hydriden.....	54
Abbildung 51, Versuche zur Azid Reduktion mit DTT	54
Abbildung 52, Saures Entschützensprotokoll, Ozonolyse zur Überführung in die pyranoide Form.....	55
Abbildung 53, Synthese der C-Glycoside	57
Abbildung 54, DTT Reduktion der Azid Gruppe.....	58

II Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-isobutyronitril
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butyl-oxycarbonyl
CAN	Cerammonnitrat
Cbz	Carbobenzoxy
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomeric excess
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
dr	Diastereomeric ratio
DTT	Dithiothreitol
EE	Essigester
ee	Enantiomeric excess
Eq	Equivalent(e)
ESI-MS	Electro spray ionization mass spectroscopy
Et	Ethyl
FT-IR	Fourrier-Transform Infrarot(spektroskopie)
HE	Hexan
hfacac	Hexafluoroacetylacetonat
HMBC	Hetero multiple bond correlation
iPr	iso-Propyl
L(i)HMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LCD	Liquid crystal display

mCPBA	meta-Chloroperoxybenzoic acid
Me	Methyl
MPM	= PMB: para-Methoxybenzyl
NM(M)O	N-Methyl-Morpholin-N-Oxid
NMR	Nuclear magnetic resonance
OMs	Methylsulfonat
ONs	ortho-Nitrobenzolsulfonat
OTf	Trifluormethansulfonat
OTs	para-Toluolsulfonat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PNB	para-Nitrobenzyl
ppm	Parts per Million
Py	Pyridin
Rf	Retentionsfaktor
TB(DM)S	tert-Butyl-dimethylsilyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	tert-Butyl-Hydroperoxid
tBu	tert-Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl

1 Zusammenfassung

Durch die Indium unterstützte Allylierung am ungeschützten Zucker können aus Pentosen bzw. Hexosen die um jeweils 2 Kohlenstoffe verlängerten, höheren Kohlenhydrate hergestellt werden. Dabei werden die zunächst erhaltenen Olefine nach etablieren von Acetatschutzgruppen ozonolytisch gespalten und im Anschluss durch Behandlung mit Base in die entsprechenden α,β -ungesättigten Aldehyde überführt. Diese Enale werden dann stereoselektiv mit einem aus L-Prolin hergestellten Katalysator epoxidiert und daraufhin mit einer Wittig Schutzgruppe versehen. Die so generierten α,β -ungesättigten- γ,δ -Epoxyester werden schließlich mit TMSN_3 und einem Pd-Katalysator regio- und stereoselektiv geöffnet. Im Anschluss daran war geplant, die Schutzgruppen wieder zu entfernen und das eingeführte Azid zu reduzieren um den entsprechenden Aminozucker zu erhalten. Leider erwiesen sich die so hergestellten Zuckerazide unter vielen Reaktionsbedingungen als instabil und eine unerwartete Reaktion führte zur Bildung von Verbindungen einer anderen Substanzklasse, den C-Glycosiden. Zuletzt wurde versucht diese zu derivatisieren, um kristalline Substanzen zu erhalten, deren Stereochemie dann durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden könnte.

1.1 Übersicht der durchgeführten Reaktionen

1.1.1 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Arabinose

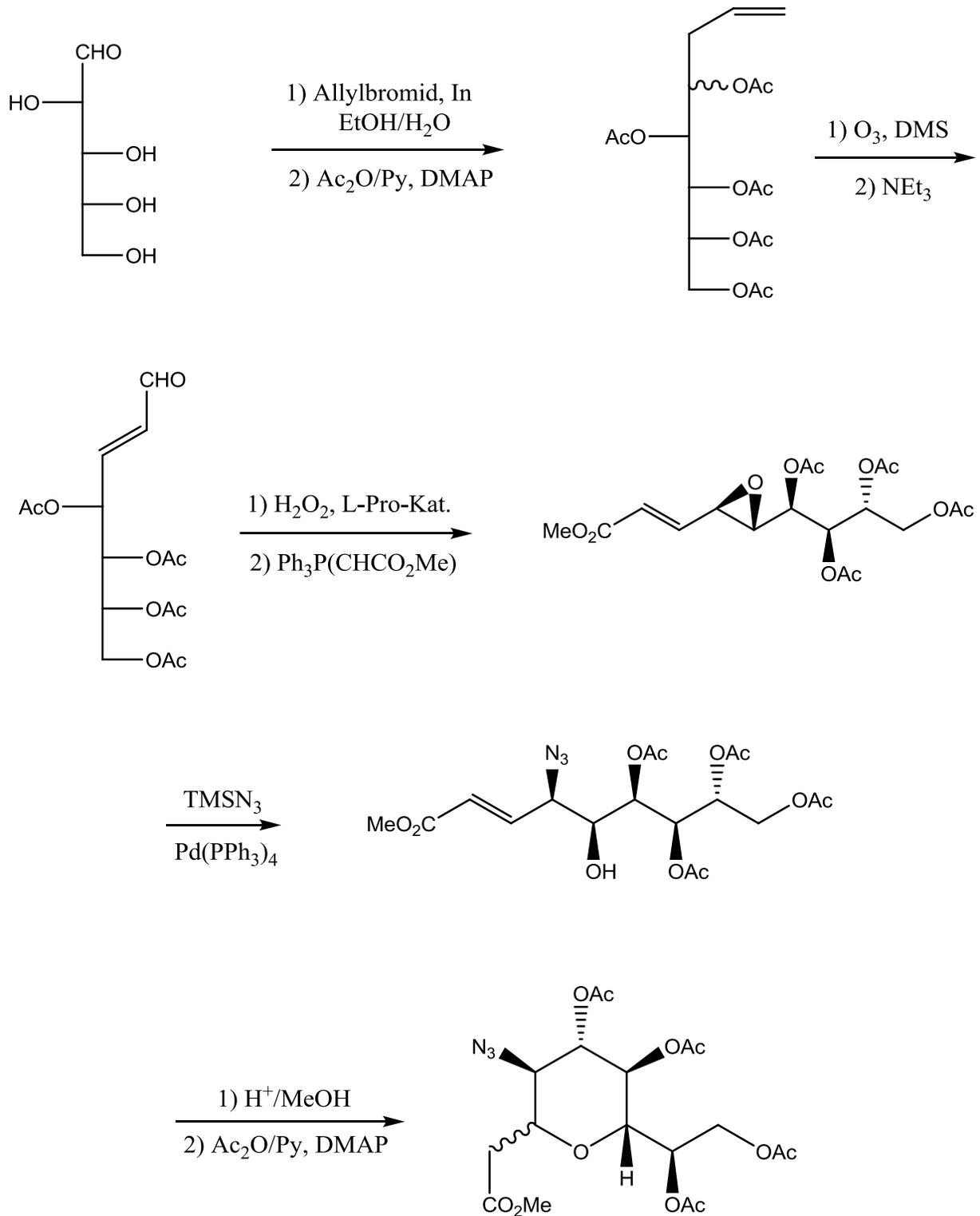


Abbildung 1, Synthese ausgehend von D-Arabinose

1.1.2 Durchgeführte Reaktionen ausgehend von D-Glucose

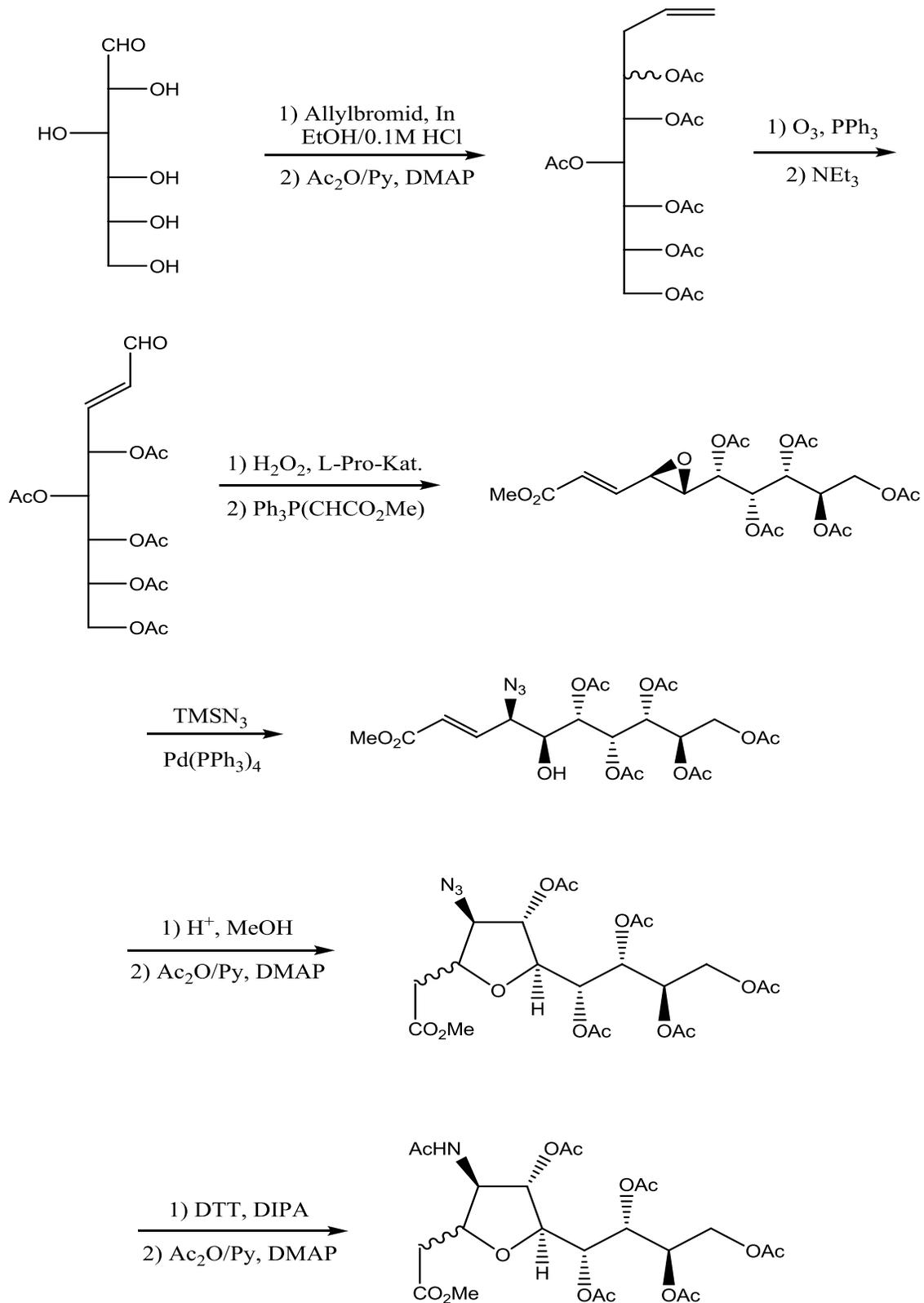


Abbildung 2, Synthese ausgehend von D-Glucose

1.1.3 Synthese der Katalysatoren für die organokatalytische Epoxidierung

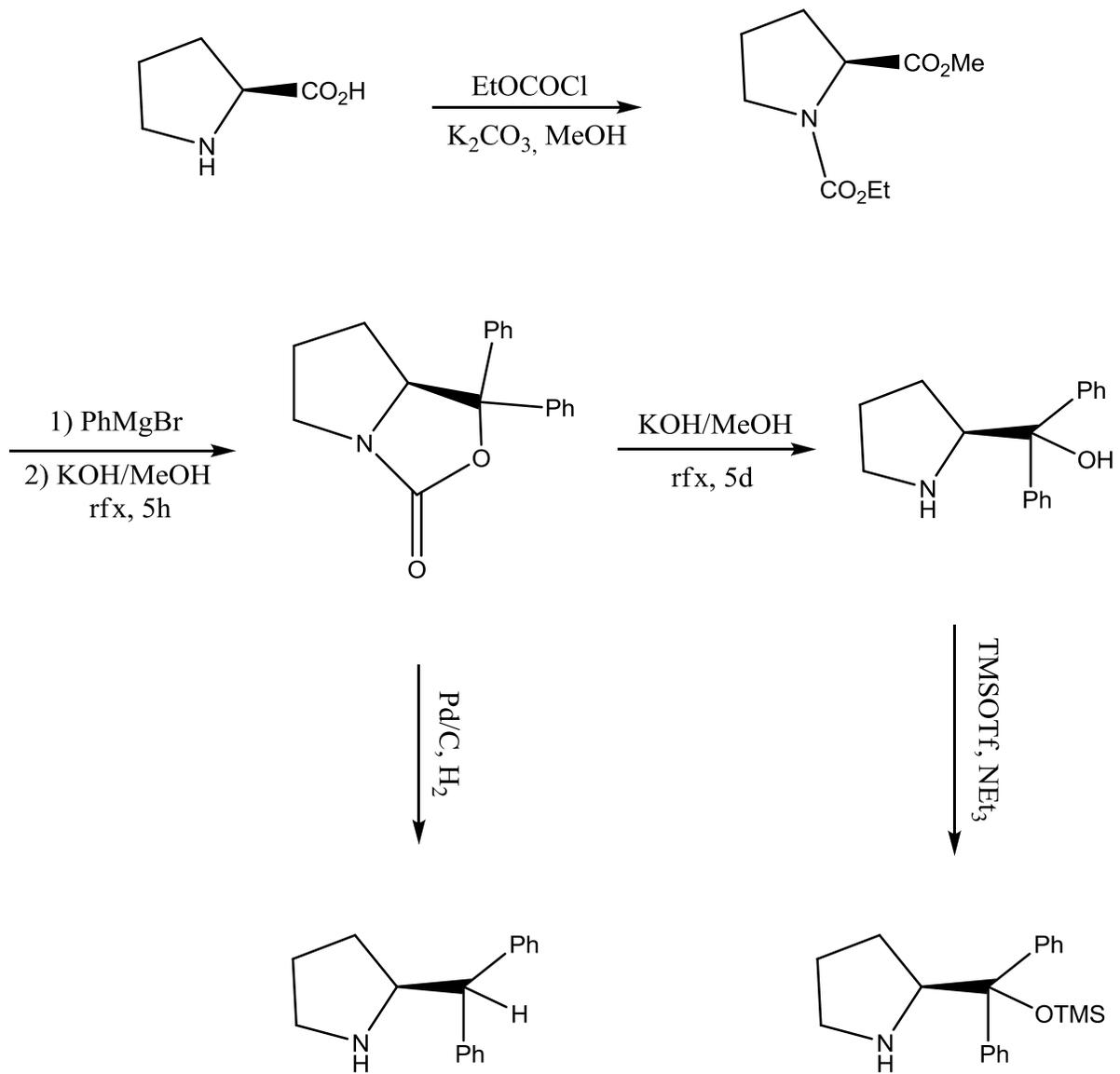


Abbildung 3, Synthese der Organokatalysatoren ausgehend von L-Prolin

2 Allgemeiner Teil

2.1 Einleitung

C-Glycoside gehören einer Substanzklasse an, der in jüngster Zeit zunehmende Bedeutung zukommt. Vor allem in der Naturstoffsynthese und als Glycosidase Inhibitoren sind diese Verbindungen von Interesse^{*}. Im Laufe dieser Diplomarbeit, in der eine Route weiter untersucht werden sollte, die zur Synthese höherer Aminozucker entwickelt wurde¹, stieß man auf eine Möglichkeit mit dieser Methode auch die entsprechenden höheren C-Glycoside zugänglich zu machen. Vergleichbar mit der Arbeit von A. Giannis und K. Sandhoff, in der eine Wittig Reaktion, gefolgt von einer basenkatalysierten Michael Addition genutzt wurde, um die C-C Bindung zu knüpfen, konnte auch hier eine 1,4-Addition an den α,β -ungesättigten Ester, realisiert werden. Der vollständig geschützte, acyclische Zucker konnte hierbei in einem Schritt entschützt und der Ringschluss vollzogen werden. Diese neue Variante der C-Glycosid Synthese ist vor allem deshalb interessant, da eine Kettenverlängerung am ungeschützten Zucker verwendet und der Stickstoff erst nachträglich eingeführt wurde. Diese Synthese bietet daher prinzipiell mehr Flexibilität für Derivatisierungen und macht neue C-Glycoside zugänglich.

2.2 Eigenschaften und Anwendungen von C-Glycosiden

Die physikalischen Eigenschaften von C-Glycosiden wie Van der Waals Radien, Bindungslängen und Rotationsbarrieren sowie ¹H-Kopplungskonstanten sind mit denen von O-Glycosiden vergleichbar². Daher existieren C und O-Glycoside auch in ähnlichen Konformationen³. Der entscheidende Unterschied zwischen diesen beiden Verbindungsklassen liegt aber in deren unterschiedlicher chemischer Reaktivität. C-Glycoside weisen keinen Anomeren Effekt auf, was C-Glycoside mit α Konfiguration daher meist schwerer zugänglich macht, und sie sind nicht sauer hydrolysierbar. Vor allem diese Eigenschaft macht diese Verbindungen attraktiv als stabile Pharmakophore,

^{*} Siehe Abschnitt 2.2

die in der Lage sind Glycosidasen zu inhibieren. Diese Klasse von Enzymen spielt in einer Vielzahl biologischer Prozesse eine Rolle. Um mehr Einsicht in Struktur und Wirkmechanismus dieser Enzyme zu erlangen, fanden C-Glycoside in der Vergangenheit bereits mehrfach Anwendung^{4,5} (siehe Abbildung 4).

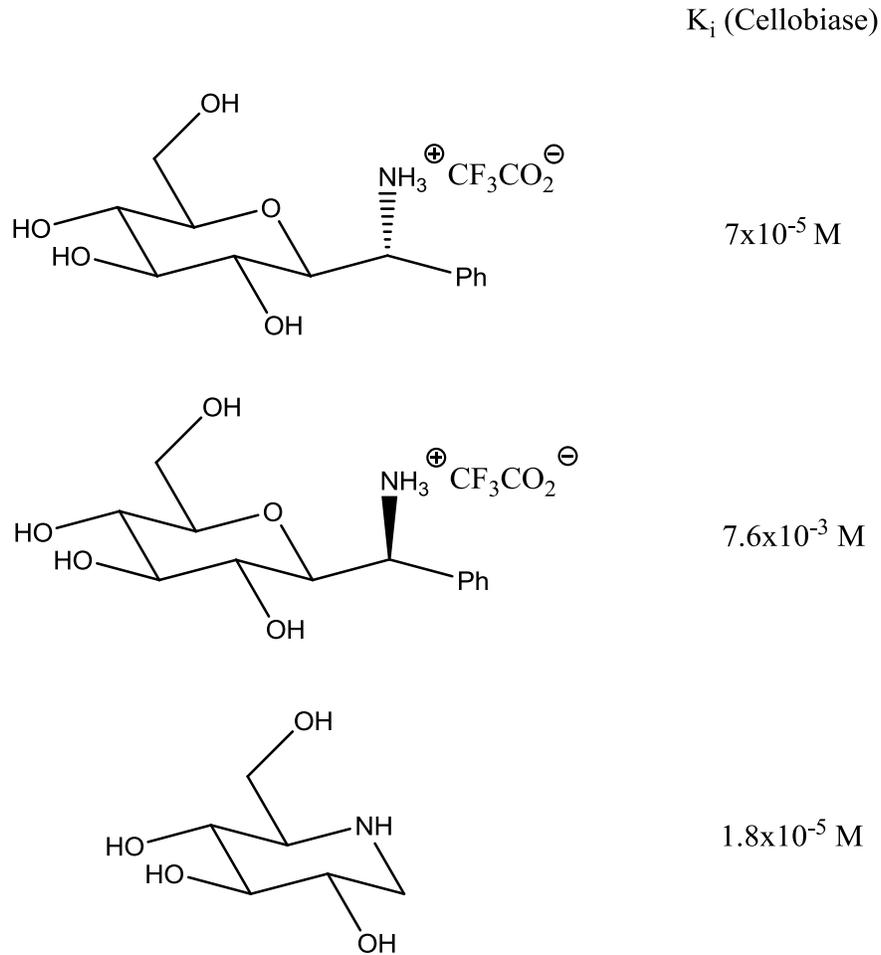


Abbildung 4, Inhibitoren der β -Glucosidase (Cellobiase) und deren K_i Werte, Vergleich der Affinität zweier C-Glycoside mit 1-Deoxynojirimycin

Auch als potentielle Antagonisten von infektiösen Prozessen spielen diese Verbindungen eine Rolle. So wurde beispielsweise gezeigt, dass das Enzym Neuraminidase, welches vom Influenza Virus genutzt wird um seine Wirtszellen zu infiltrieren, durch polyvalente C-Glycosyl Sialinsäurederivate (siehe Abbildung 5) inhibiert werden kann⁶.

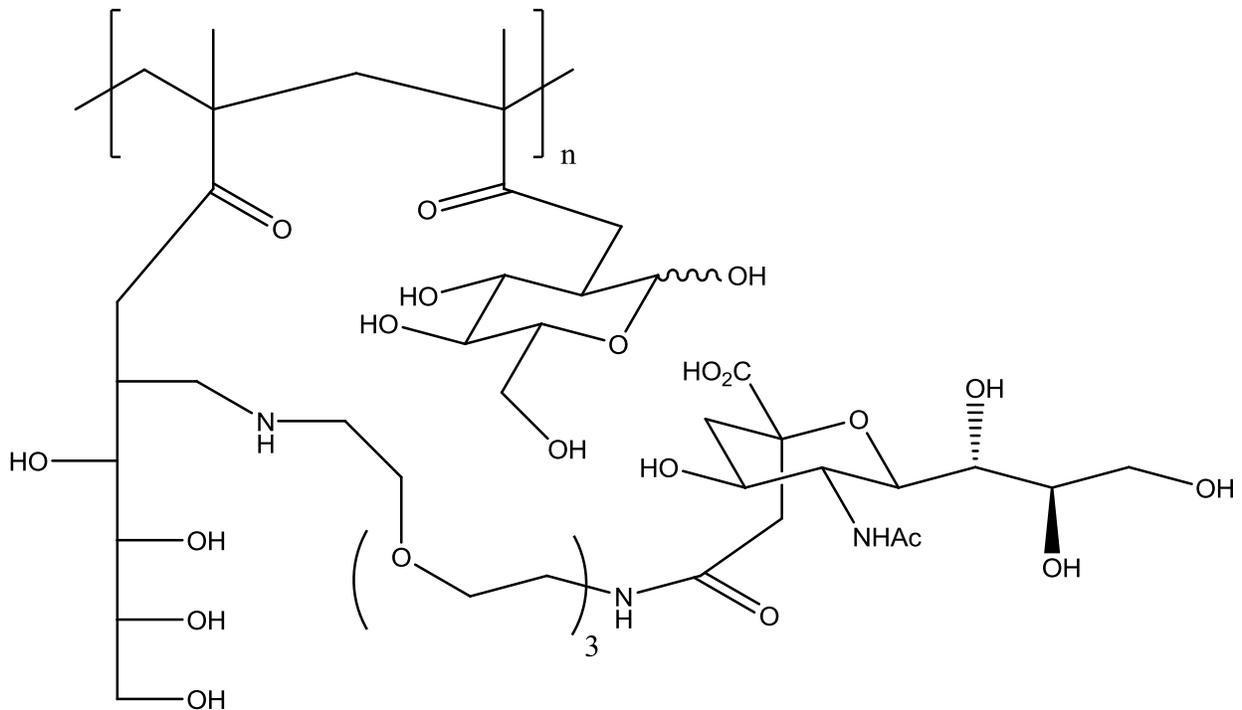
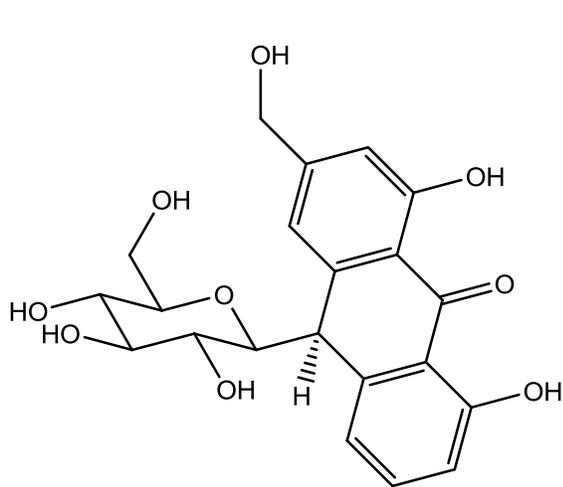
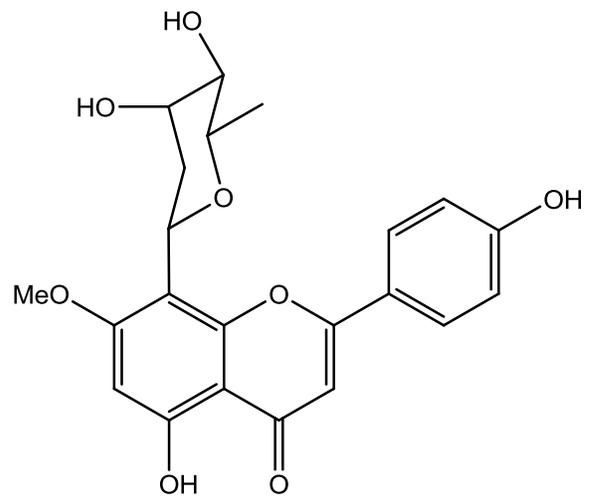


Abbildung 5, C-Glycosidische Polymere als Neuraminidase Inhibitoren

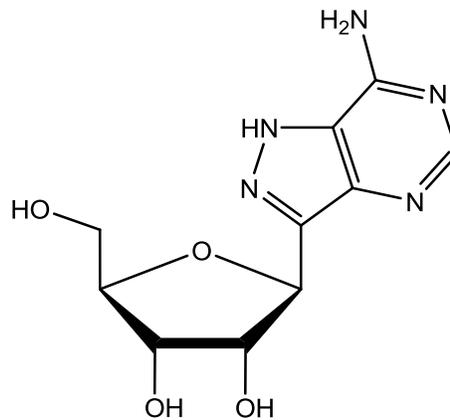
In der Natur kommen C-Glycoside unter anderem als Nukleoside, Anthrachinon-, Lignan- und als Flavonglycoside vor (siehe Abbildung 6). C-Riboside sind vor allem wegen ihrer potentiellen antiviralen, antibiotischen und antitumor Eigenschaften interessant^{7,8}. Ebenso Flavon C-Glycosiden wie dem Aciculatin konnten cytotoxische Eigenschaften und Fähigkeit zur Bindung an DNA nachgewiesen werden⁹. Anthrachinonglycoside wie das Barbaloin zählen zu den Bitterstoffen, wie sie in der Aloe Vera vorkommen¹⁰.



Barbaloin



Aciculatin



Formycin

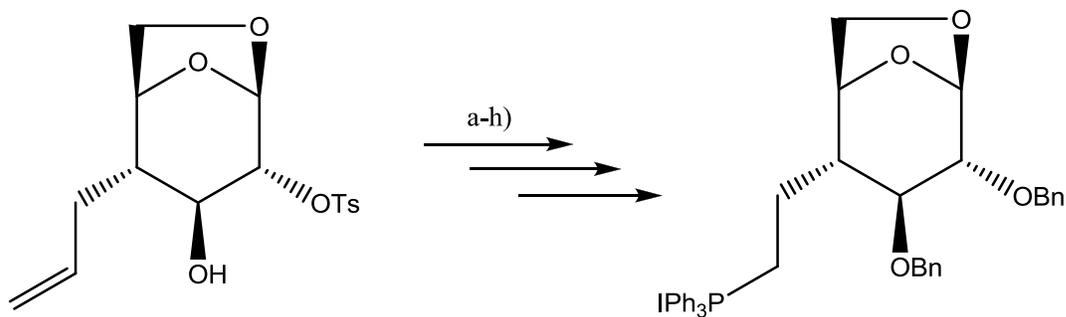
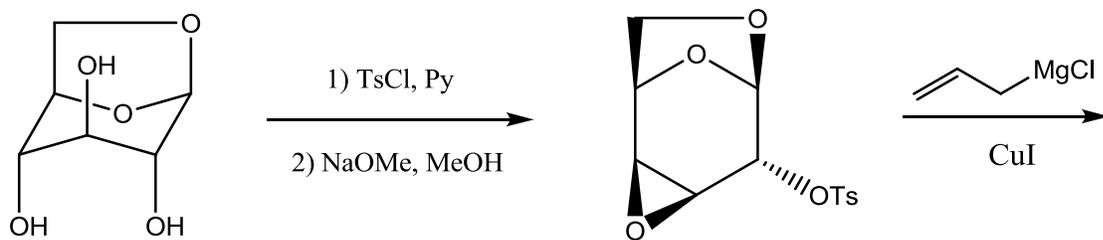
Abbildung 6, Barbaloin, Aciculatin, Formycin

2.3 Synthese von C-Glycosiden

Die vielfältigen Synthesemöglichkeiten für C-Glycoside reichen von elektrophilen Substitutionen über anomere Radikale und Umlagerungen bis hin zu Ringschlussreaktionen¹¹. Da letztere in dieser Arbeit zur Anwendung kamen, soll im Folgenden kurz näher auf diesen Reaktionstyp eingegangen werden.

2.3.1 Ringschlussreaktionen für die Synthese von C-Glycosiden, die Kishi Polyole

Ringschlussreaktionen unterschiedlicher Art wurden von Kishi et al besonders ausführlich untersucht¹². Ausgehend von einem Precursor wurden 3 Routen entwickelt, die zu ähnlichen C-C verknüpften Disacchariden führen, welche zum Zweck der Untersuchung der konformationellen Eigenschaften solcher Verbindungen hergestellt wurden. Der Precursor wird ausgehend von Levoglucosan, einem leicht zugänglichen Anhydrozucker, hergestellt. Im ersten Schritt werden dabei selektiv die Positionen 2 und 4 tosyliert. Die darauf folgende Substitution unter basischen Bedingungen liefert ausschließlich das 3,4 Epoxid, welches mit Allylmagnesiumchlorid regio- und stereoselektiv geöffnet wird. Zur Kopplung dieses Fragments mit einer geschützten D-Arabinose wurde eine Wittig Variante gewählt, obwohl aus heutiger Sicht eine Olefin Metathese wahrscheinlich sinnvoller erscheinen würde (siehe Abbildung 7). Zuletzt wird die Doppelbindung enantioselektiv mit OsO₄ und einem chiralen Additiv dihydroxyliert.



a) Na/Hg, MeOH; b) BnBr, NaH; c) OsO₄, NMMO; d) NaIO₄;
e) NaBH₄; f) MsCl, NEt₃; g) NaI, NaHCO₃; h) PPh₃

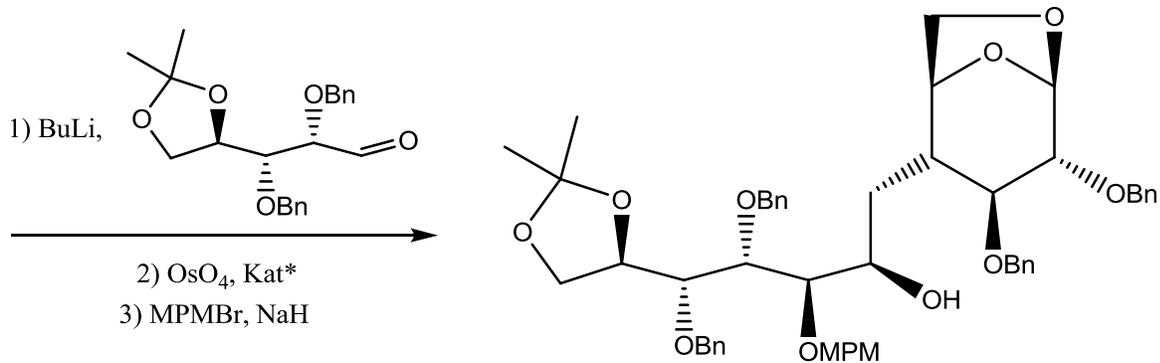


Abbildung 7, Synthese des Disaccharid Precursors

Route A verwendet in weiterer Folge eine Swern Oxidation, was nach Entfernung der Isopropyliden Schutzgruppe spontan zum Ringschluss führt. Zur Deoxygenierung wird dann in das entsprechende Monothioketal überführt, welches von Tributylzinnhydrid stereoselektiv zum β -C-Glycosid reduziert wird (siehe Abbildung 8).

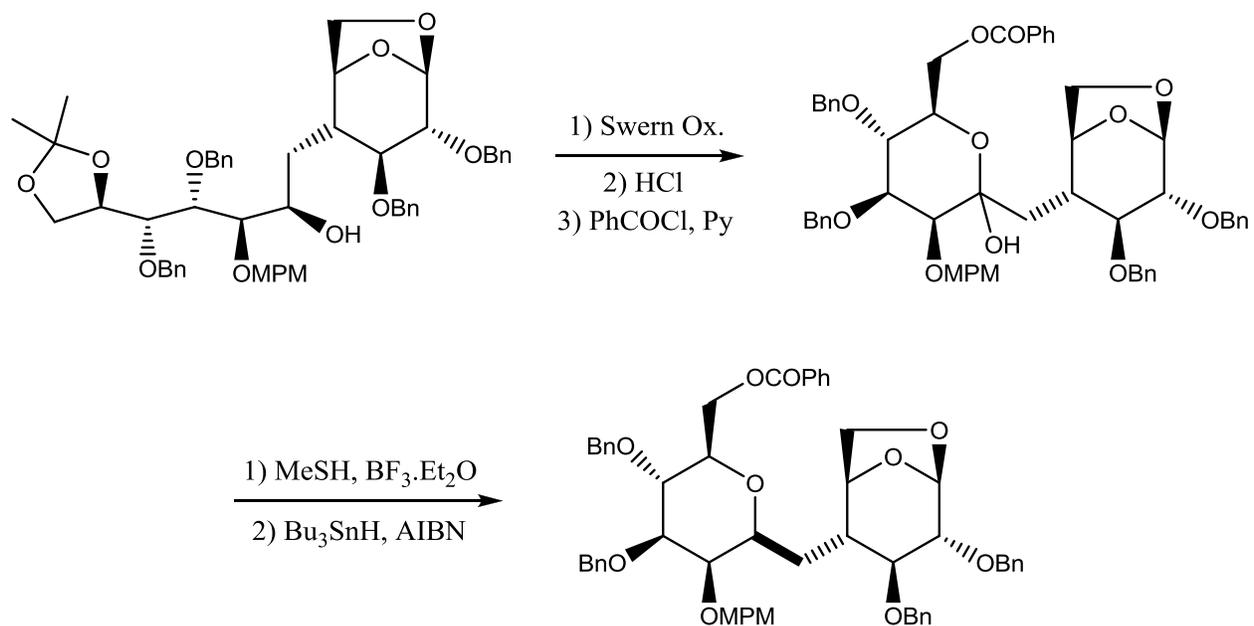


Abbildung 8, Route A

Bei Route B hingegen wird zuerst die Isopropyliden Schutzgruppe abgespalten und nach einer Glykolspaltung erfolgt der Ringschluss, wobei das dabei entstehende zweite Diastereomer recycelt werden kann. Nach Behandlung mit Trimethylpropargylsilan wird das entstandene Allen ozonolytisiert und die reduktive Aufarbeitung führt in diesem Fall zum α -verknüpften C-Glycosid (siehe Abbildung 9).

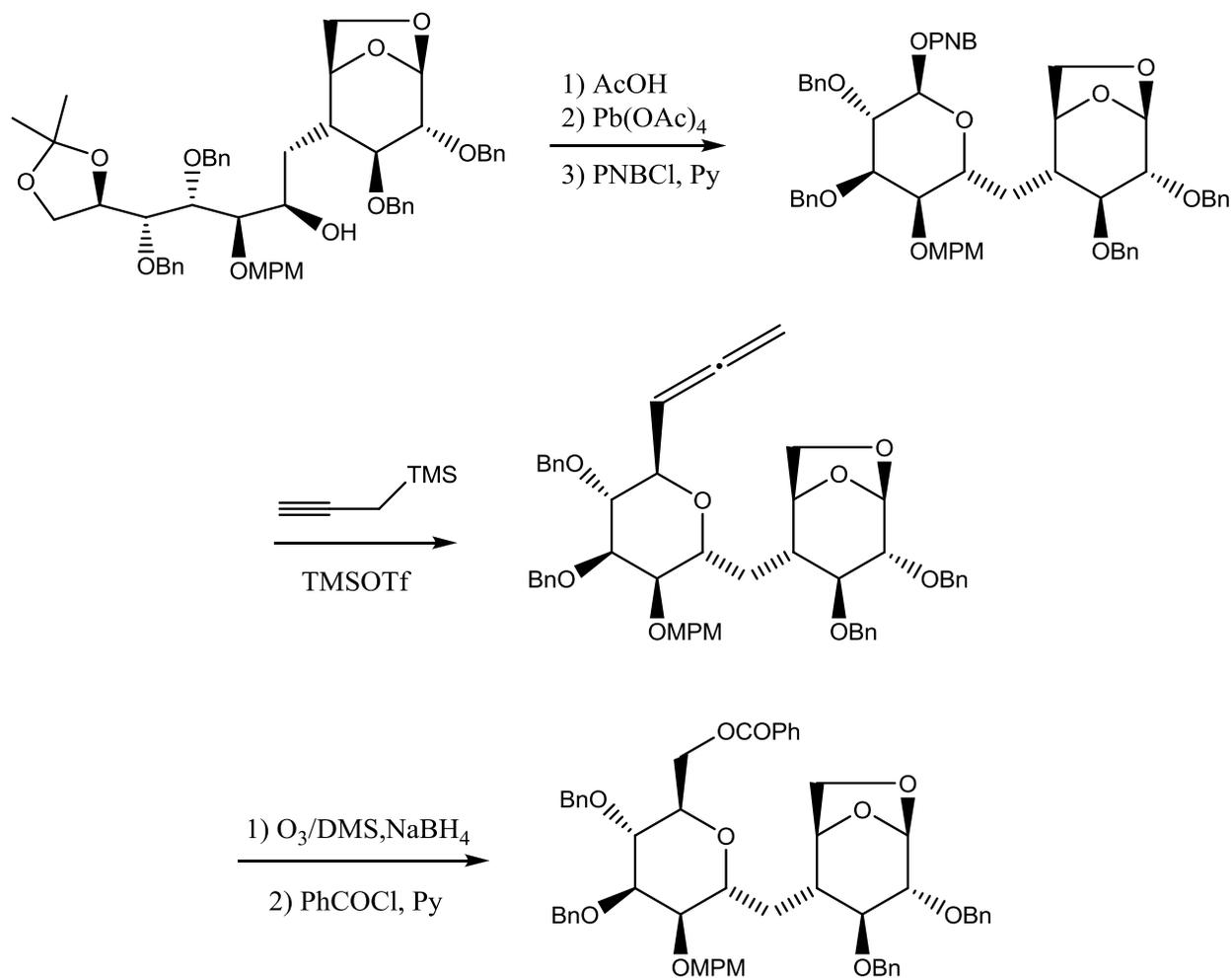


Abbildung 9, Route B

Route C schließlich verwendet einen Precursor, der ausgehend von L-Xylose hergestellt wurde und ein anderes Schutzgruppenmuster aufweist. Nach Abspaltung der Isopropyliden Schutzgruppe wird in diesem Fall die primäre Position tosyliert und anschließend substituiert. Das dabei entstehende Epoxid wird dann unter Inversion der Konfiguration durch die OH Gruppe geöffnet, welche durch selektive Abspaltung der MPM Schutzgruppe mit Cerammonnitrat freigesetzt wurde (siehe Abbildung 10).

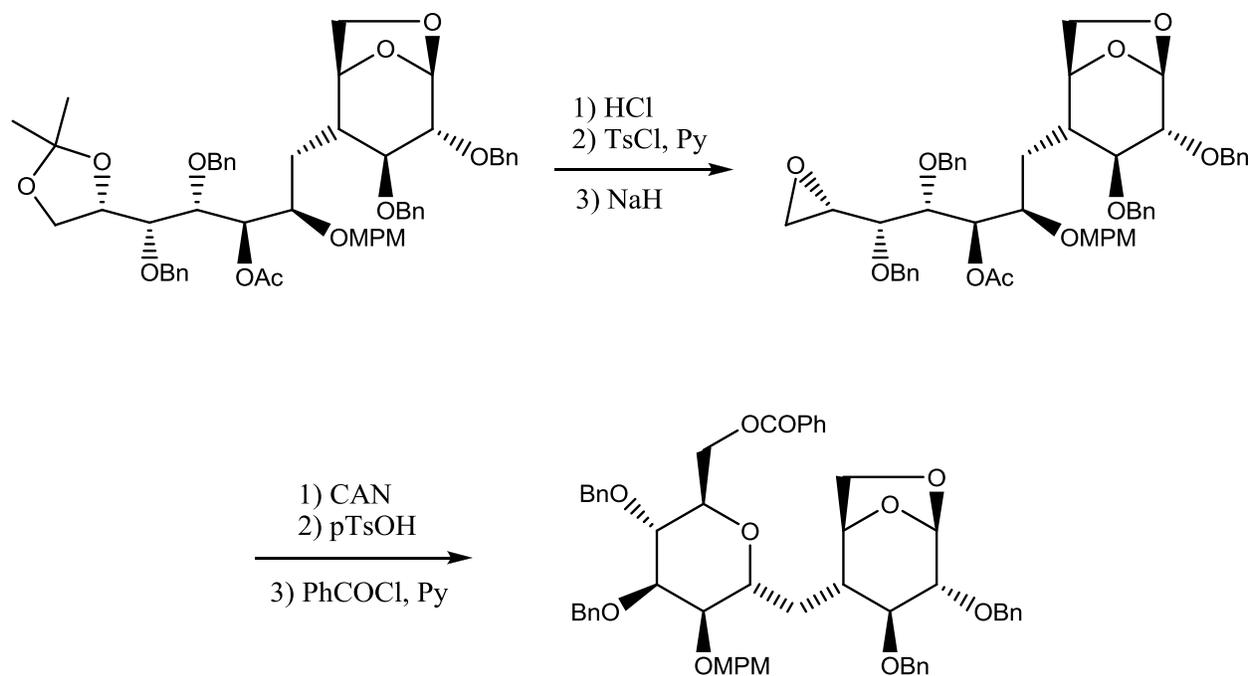


Abbildung 10, Route C

Die Kishi Synthese dieser α - bzw. β -C-Maltoside war nicht nur bahnbrechend in der C-Disaccharid Synthese, die hergestellten Verbindungen lieferten auch wertvolle Einblicke in die Konformation von C-Glycosiden und erlaubten damit eine qualitative Vorhersage des räumlichen Baus dieser Verbindungen in der Nähe der glykosidischen Bindung.

2.3.2 Ringschlussreaktionen für die Synthese von C-Glycosiden, Wittig Varianten

Die Wittig Reaktion von Laktolen, gefolgt von einer Ringschlussreaktion stellt ein nützliches Werkzeug für die Synthese von C-Glycosiden dar. Beispiele für solche Ringschlussreaktionen schließen Michael Additionen, Cyclisierungen mittels Halonium Ionen und Metall basierte Ansätze wie Oxymymercurierungen ein¹³. Im Folgenden sei als Beispiel eine Synthese von C-Glycosylderivaten der 2-Acetamido-2-Desoxy-D-Glucose angeführt. A. Giannis et al konnten mit 2-Acetamido-2-Desoxy-4,6-O-Ethyliden- α -D-Glucose eine Wittig Reaktion mittels eines stabilisierten Ylides durchführen¹⁴. Durch die anschließende intramolekulare 1,4-Addition mit katalytischen Mengen NaOEt waren je nach Reaktionszeit sowohl α - als auch β -C-Glycosylderivate zugänglich, die noch weiter funktionalisiert werden konnten (siehe Abbildung 11).

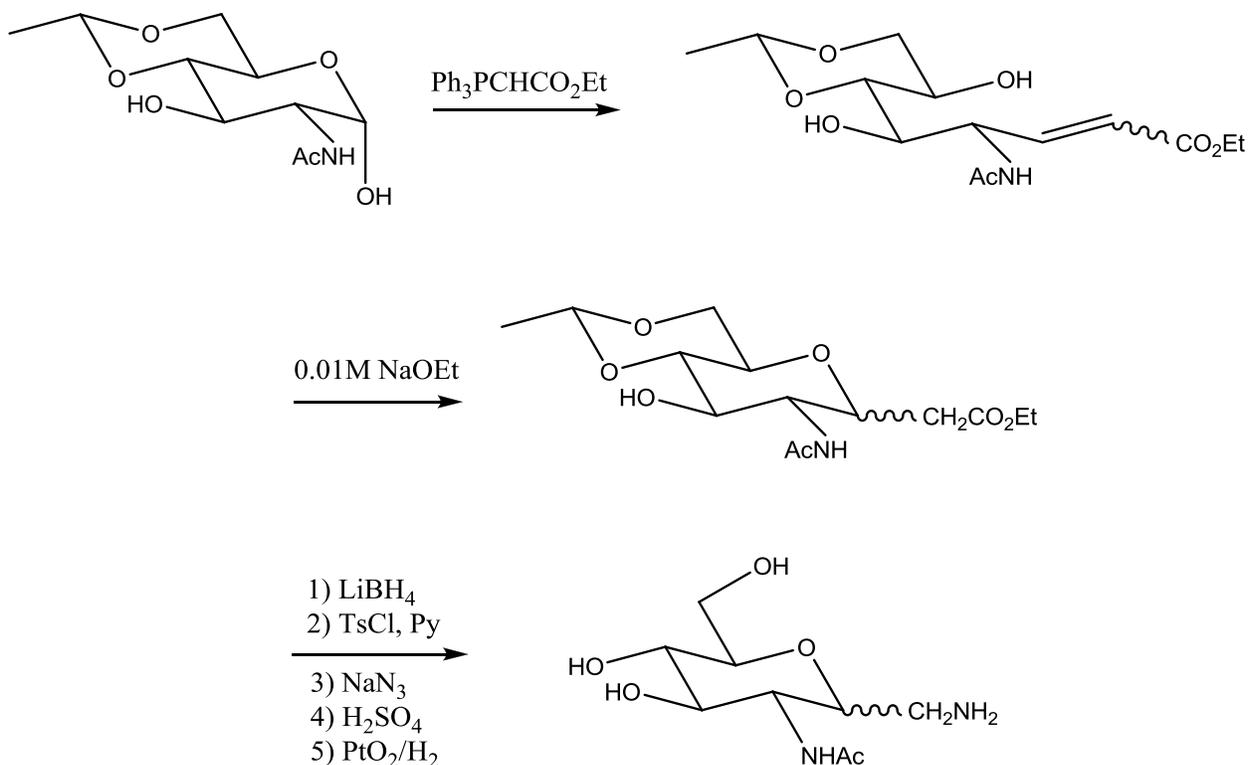


Abbildung 11, C-Glycosid Synthese von A. Giannis und K. Sandhoff

2.4 Indium unterstützte C-C Kettenverlängerungen

Ein Reaktionstyp der in der Kohlenhydratchemie für die Knüpfung von C-C Bindungen eine große Rolle spielt ist die Barbier Reaktion¹⁵. Dabei handelt es sich allgemein um eine Reaktion bei der eine Organometall Spezies mit Elektrophilen reagiert. Diese Reagenzien, die eine Metall Kohlenstoffbindung aufweisen, werden meist in situ zum Beispiel durch einen Halogen Metall Austausch hergestellt. Die dadurch stattfindende Umpolung liefert einen nukleophilen Kohlenstoff, der in weiterer Folge in der Lage ist einen Carbonyl Kohlenstoff unter Bildung der C-C Bindung anzugreifen. Ein großer Nachteil bei vielen Reagenzien dieser Art ist deren Empfindlichkeit gegenüber protischen Lösungsmitteln und die Notwendigkeit der Installation geeigneter Schutzgruppen. Eine Ausnahme bilden hier hingegen die Indiumorganyle.

2.4.1 Indium

Indium ist ein seltenes, silbrig glänzendes, niedrig schmelzendes und ungiftiges Metall, welches bei der Herstellung von Zink und Blei als Nebenprodukt anfällt. Die Hauptmenge an Indium wird jedoch durch Recycling gewonnen. Die Nachfrage des Metalls, die durch Aufkommen der LCD Technologie in den letzten 10 Jahren drastisch anstieg, trieb auch dessen Preis in die Höhe, der 2005 seinen Höchststand von 946 Dollar pro Kilogramm erreichte¹⁶. Wurden Indium Beschichtungen früher noch für Gleitlager in Flugzeugen und Automobilen eingesetzt, so wird heute der Großteil des produzierten Indiums zu Indiumzinnoxid weiterverarbeitet. Für die chemische Synthese von Interesse ist das bemerkenswert niedrige erste Ionisierungspotential von Indium, welches in der Nähe der Alkalimetalle liegt, und die Beständigkeit von Indium und Indiumorganyle in Wasser. Die damit verbundene Ersparnis an organischen Lösungsmitteln soll das Methodenareal einer umweltfreundlicheren ‚green chemistry‘ weiter ausbauen. Für die Kohlenhydratchemie aber letztendlich entscheidend ist die Tatsache, dass mit Indium an ungeschützten Zuckern gearbeitet werden kann und dass die Reaktionen ohne besondere Additive und unter milden Bedingungen in hohen Ausbeuten ablaufen.

2.4.2 Indium unterstützte Carbonyl Allylierung, Aufklärung des Mechanismus

Obwohl über radikalische Mechanismen diskutiert wurde^{17,18}, konnten diese durch empirische Daten weitgehend ausgeschlossen und Allylindiumspezies als plausible reaktive Zwischenstufen akzeptiert werden¹⁹. Um die Struktur dieser Intermediate aufzuklären wurden NMR Experimente herangezogen²⁰, wobei sich herausstellte, dass je nach verwendetem Lösungsmittel unterschiedliche Indiumorganyle auftraten. So wurden bei einer NMR Probe, die Allyliodid, Indium und DMF-d7 als Lösungsmittel enthielt, zwei allylische Signalsätze im Verhältnis 1:2 aufgenommen (Dubletts bei 1.7 ppm und 2.15 ppm), weshalb als Struktur ein Sesquihalid **(I)** postuliert wurde, welches als ein Aggregat von **(II)** und **(III)** angesehen werden kann. Nahm man jedoch ein entsprechendes Spektrum in D₂O auf, so verschwand das Signal bei 2.15 ppm, was die

Existenz einer Sesquihaliden Form **(I)** in wässrigen Medien ausschloss und Strukturen wie **(II)**, **(III)** und **(IV)** plausibler machte (siehe Abbildung 12).

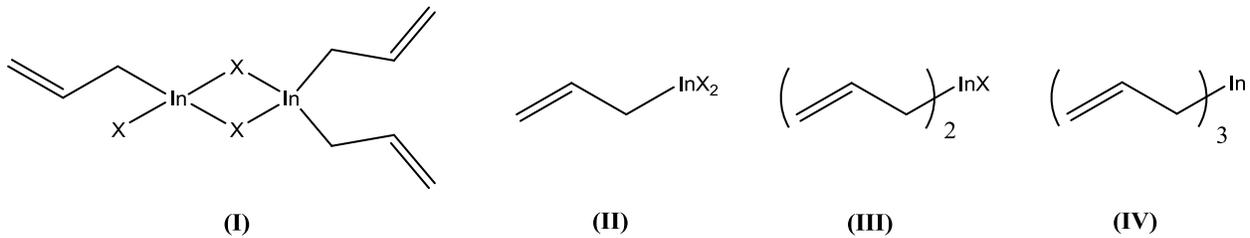


Abbildung 12, postulierte Allylindium Spezies

Der entscheidende Durchbruch zur Aufklärung der intermediären Indium Spezies gelang aber dann bei Transmetallierungsversuchen mit Quecksilber²⁰. Setzte man Diallylquecksilber mit Indium im wässrigen Milieu um, so konnte wieder das markante Signal bei 1.7 ppm gemessen werden. Da hierbei jedoch kein Halogenid in der Reaktionsmischung vorhanden war, schieden Strukturen **(II)** und **(III)** aus. Zuletzt wurden Versuche mit InBr_3 durchgeführt, wobei erstaunlicherweise das Signal bei 1.7 ppm fehlte, sodass für Reaktionen in wässrigen Medien mit Indium und Allylhalogeniden Allylindium(I) Intermediate postuliert wurden (siehe Abbildung 13), was konsistent mit der Tatsache ist, das Indium ein niedriges erstes Ionisierungspotential, aber relativ hohe zweite und dritte Ionisierungspotentiale besitzt.

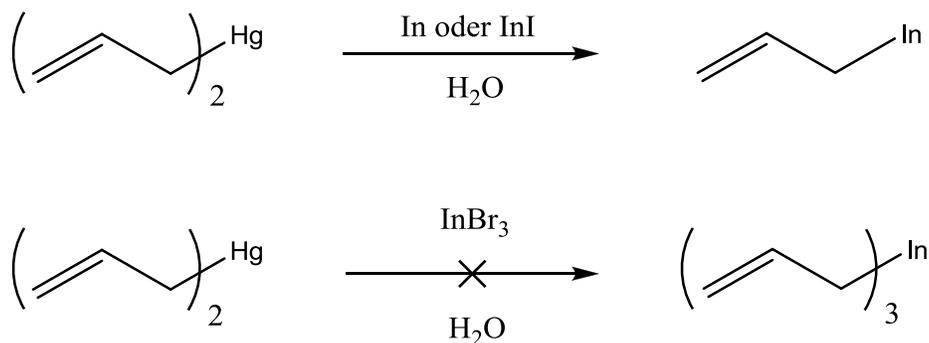


Abbildung 13, Transmetallierungsversuche mit Indium

2.4.3 Indium unterstützte Carbonyl Allylierung, Regio- und Stereoselektivität

Führt man die Indium unterstützte Allylierung mit γ -substituierten Allylhalogeniden durch, erhält man bei kinetischer Reaktionsführung das γ -Addukt²¹, falls die Substituenten nicht zu sperrig sind (siehe Abbildung 14).

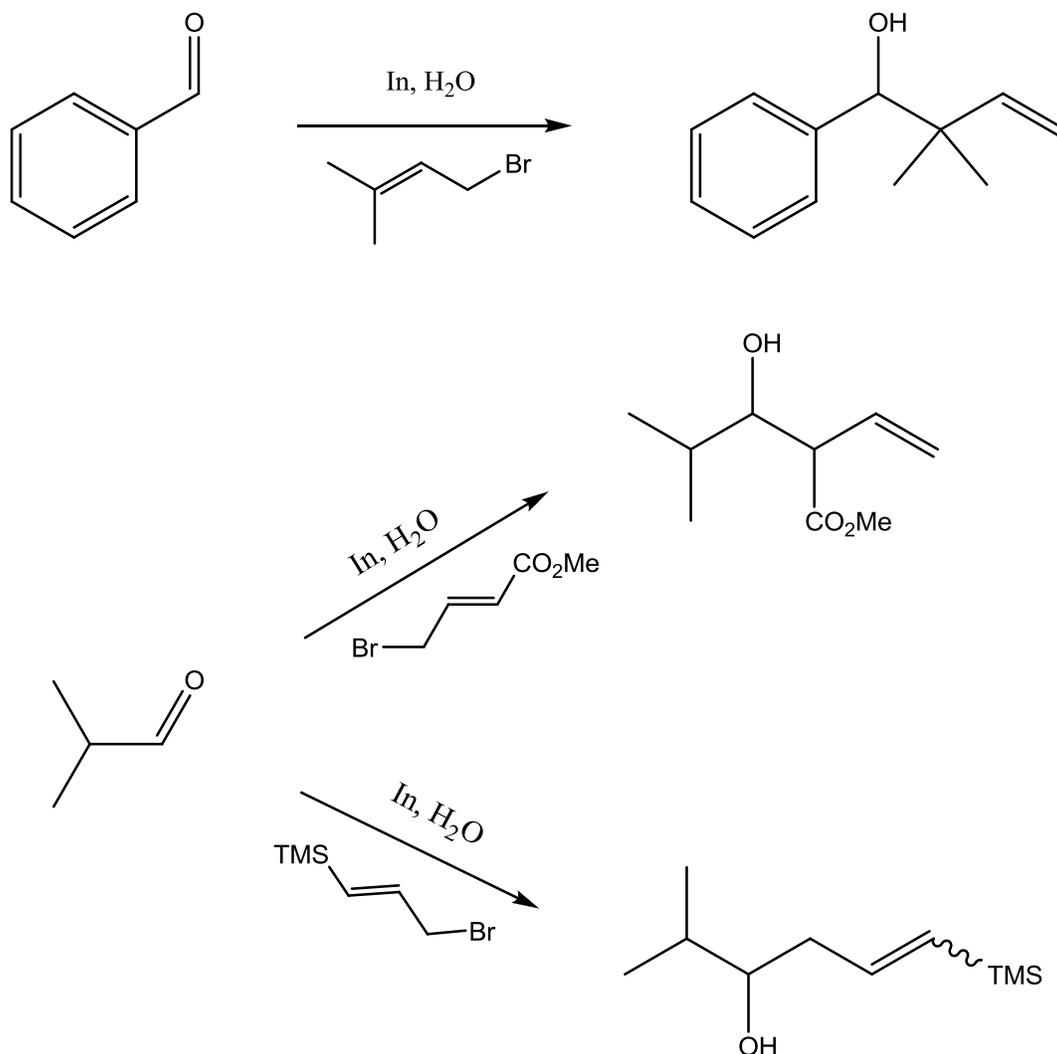


Abbildung 14, Beispiele für Indium unterstützte Allylierungen

Das thermodynamische α -Addukt ist jedoch ebenfalls, durch die Zugabe kleinerer Mengen Wasser zugänglich. Eine Umlagerung des γ -Adduktes in das α -Addukt wurde in diesem Fall vorgeschlagen (siehe Abbildung 15). Diese beinhaltet eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung nach Dehydratisierung eines gebildeten Halbacetals²², was

erklärt, warum das Gleichgewicht bei Erhöhung des Wassergehalts in diesem Fall wieder in Richtung des γ -Adduktes geht.

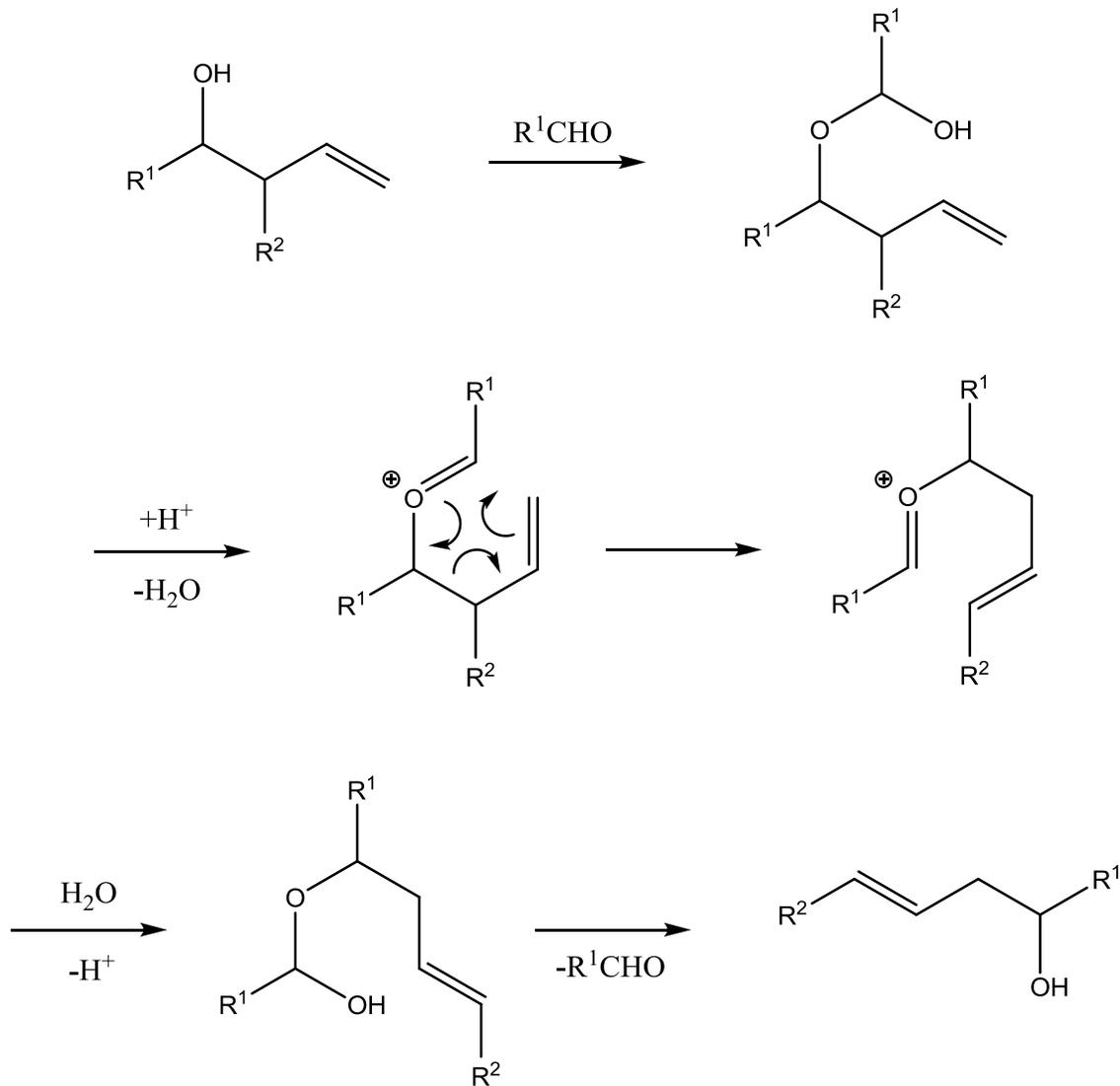


Abbildung 15, Umlagerung vom γ - zum α -Addukt

Die Diastereoselektivität der so erhaltenen Produkte ist von Aldehyd und Allylhalogenid abhängig, allerdings nicht von dessen Doppelbindungs Geometrie. So wird grundsätzlich bei zunehmender Größe der Substituenten an Aldehyd bzw. Allylhalogenid die anti Konfiguration immer stärker bevorzugt (siehe Abbildung 16).

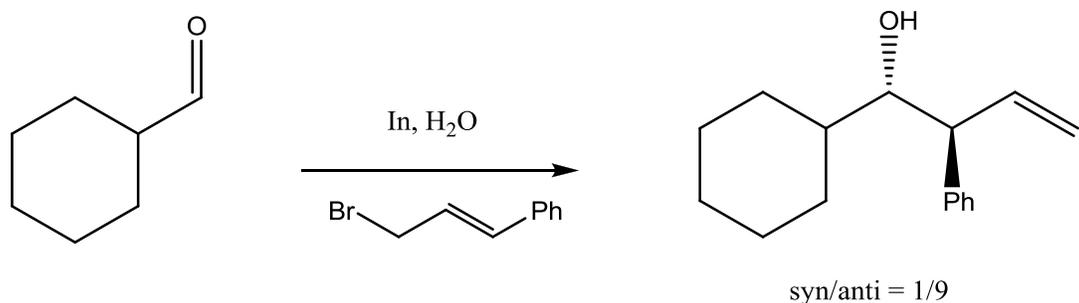


Abbildung 16, Bevorzugung der anti Geometrie bei Zunehmender Größe der Substituenten

Zur Erklärung dieses Phänomens wurde ein Zimmerman-Traxler Übergangszustand (siehe Abbildung 17) postuliert²⁰. Ein Sechsgliedriger, Sesselförmiger Übergangszustand mit dem sich die relative Stereochemie durch die bevorzugte equatoriale Lage der Substituenten im 6 Ring erklären lässt.

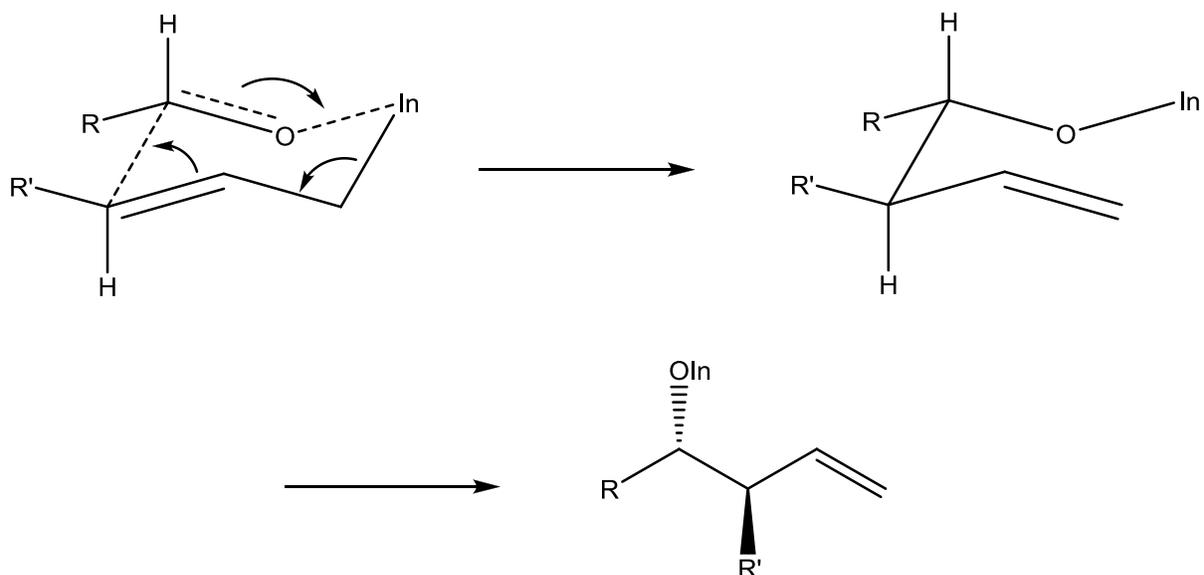


Abbildung 17, Zimmerman-Traxler Übergangszustand ohne chelierende Gruppen

Auch enantioselektive Allylierungen von achiralen Verbindungen durch Einsatz von chiralen Additiven sind bekannt²¹. Die Induktion der Chiralität erfolgt dabei durch bidentate Koordination an Indium und Abschirmung einer der beiden enantiofaces durch sperrige Substituenten. Befindet sich eine stark chelierende Gruppe wie OH oder NH in α -Position zum Aldehyd und betrachtet man nun die relative Stereochemie von dieser zur neu generierten OH Gruppe, so erhält man nicht das anti konfigurierten Felkin-Ahn

Produkt, sondern das Chelat Cram Produkt mit syn Geometrie. Der Angriff des Nucleophils erfolgt also syn zur chelierenden Gruppe. Würde diese aber beispielsweise im Fall einer OH Gruppe als Benzylether geschützt sein, ginge der Chelat Effekt verloren und der Angriff würde Felkin-Ahn gesteuert anti zur großen, elektronenziehenden Gruppe erfolgen und daher auch zu anti Produkten führen²⁰ (siehe Abbildung 18).

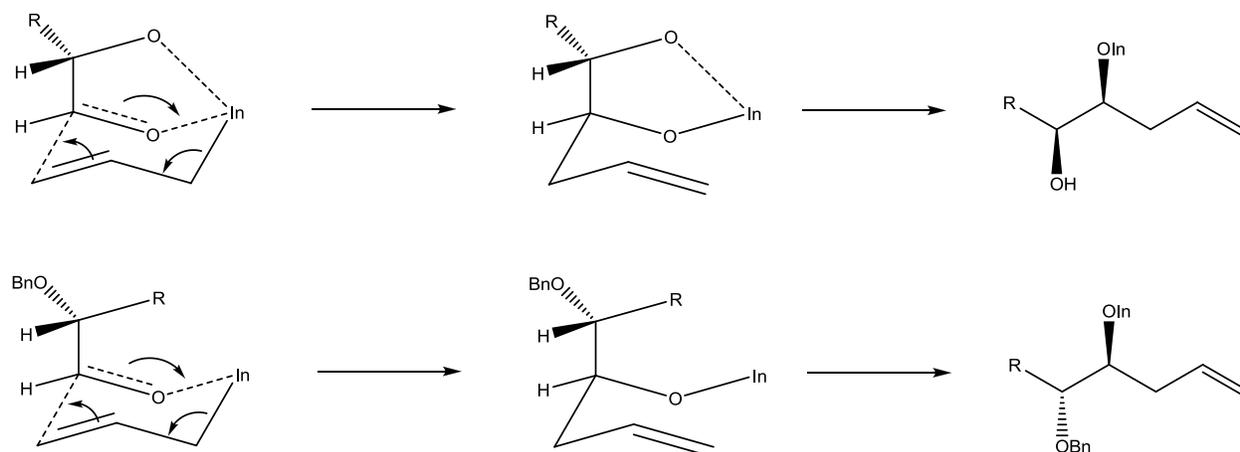


Abbildung 18, F.A. vs C.C Selektivität

Ebenfalls bekannt sind long range Effekte durch Substituenten in β - und γ -Position²³. Hierbei lässt sich die bevorzugte Bildung von 1,3- bzw. 1,4-anti Produkten wiederum durch Chelateffekte erklären. Allyliert man α -Hydroxy Aldehyde mit γ -substituierten Allylhalogeniden erhält man bevorzugt syn, syn Produkte²⁴.

2.4.4 Indium unterstützte Carbonyl Allylierung, Beispiele für Anwendungen in der Kohlenhydratsynthese

Milde Bedingungen, sowie die Möglichkeit in protischen Medien und ohne Schutzgruppen zu arbeiten, machen die Indium unterstützte Allylierung ideal für die Anwendung in der Kohlenhydratsynthese. Chan et al nutzten diese Reaktion zur Synthese der (+)-3-Deoxy-D-Glycero-D-Galacto-nonulosonsäure (KDN) sowie der N-Acetyl-Neuraminsäure²⁵ (siehe Abbildung 19).

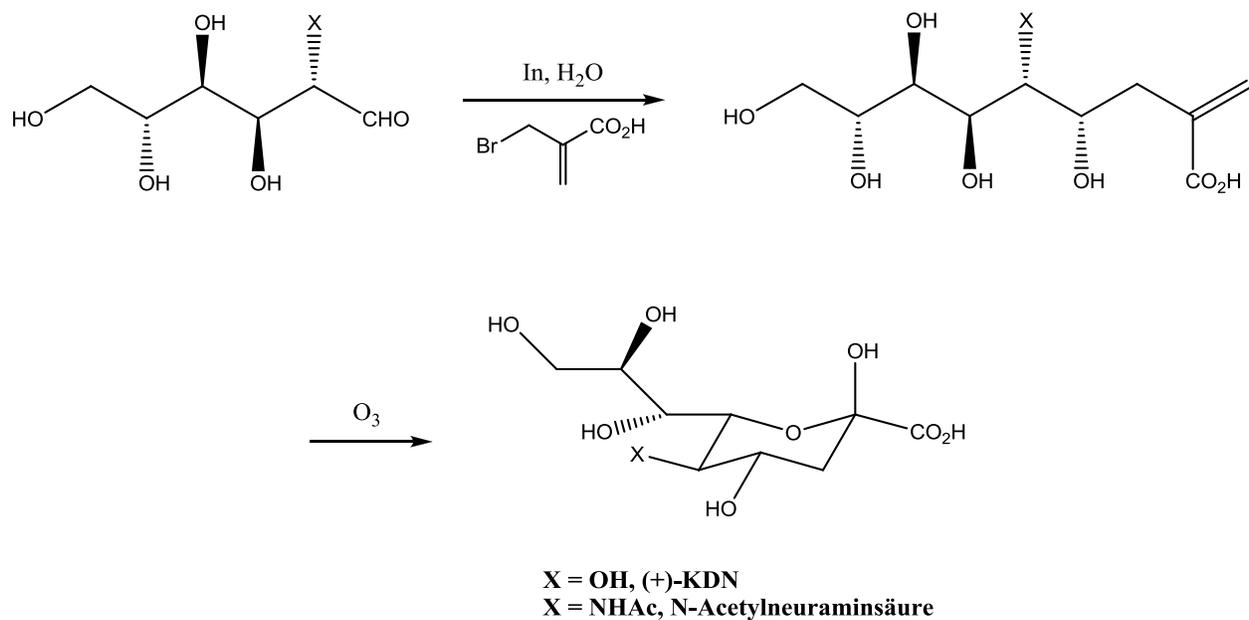


Abbildung 19, Synthesen von Chan et al

3-deoxy-D-manno-octulosensäure (KDO) wurde mit derselben Strategie von Whitesides et al ausgehend von Di-Isopropyliden-D-Arabinose synthetisiert²⁶. Schmid et al konnten ausgehend von diversen Kohlenhydraten deren höhere Analoga herstellen²⁷ (siehe Abbildung 20), sowie 3-Deoxy-2-ulosen ausgehend von Aldosen²⁸.

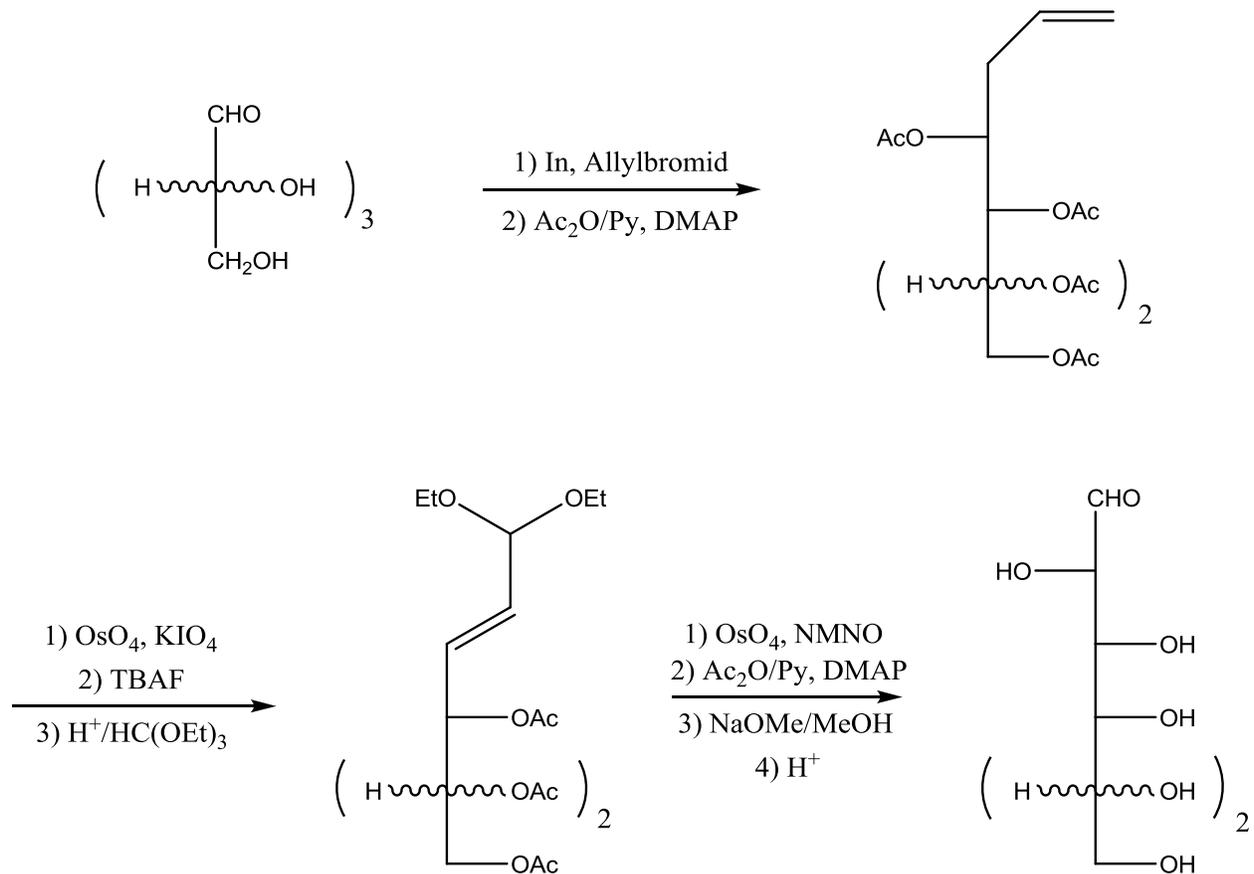


Abbildung 20, Synthese von Aldoheptosen durch Indium vermittelte C-C Kettenverlängerung

2.5 Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Organokatalysatoren

Die asymmetrische Epoxidierung von elektronenarmen Olefinen ist ein großes und wichtiges Feld in der organischen Synthese. Im Folgenden sei auf einige neuere organokatalytische Ansätze zur Epoxidierungen von α,β -ungesättigten Aldehyden hingewiesen, darunter auch die von Jorgenson et al entwickelte Variante, die in dieser Arbeit verwendet wurde.

2.5.1 Die Jørgenson Epoxidierung

Die direkte stereoselektive Epoxidierung von Enalen zur Herstellung von α,β -Epoxy Aldehyden wurde erstmals 2005 von Jørgenson et al durchgeführt²⁹. Hierbei verwendete man einen aus L-Prolin abgeleiteten Katalysator und H_2O_2 bzw. TBHP als Oxidans (siehe Abbildung 21). Ungeschütztes Diphenylprolinol, welches eine Vorstufe des von Corey et al entwickelten Oxazaborolidins zur enantioselektiven Keton Reduktion³⁰ darstellt, war als relativ ineffizient für die Organokatalyse bekannt³¹. Daher wurde auch hier die TMS geschützte Variante verwendet.

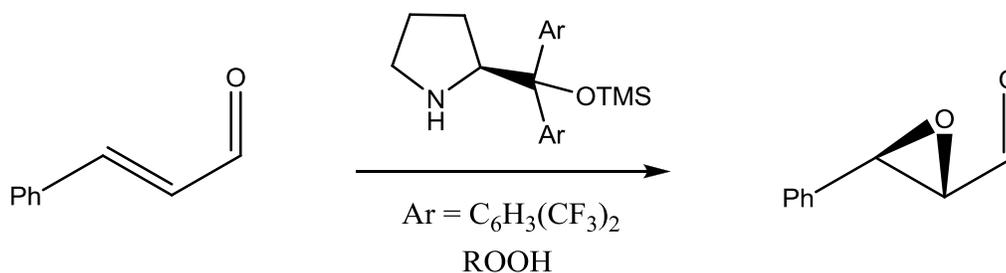


Abbildung 21, Epoxidierung von Zimtaldehyd

Die Produkte, die auf diese Weise ausgehend von Zimtaldehyd hergestellt wurden, wiesen hohe Diastereomeren bzw. Enantiomeren Überschüsse auf ($de = 94/6$, $ee = 96\%$) und der Umsatz war binnen weniger Stunden bei Raumtemperatur vollständig. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Reaktion mit einer Reihe von β -substituierten Enalen in unterschiedlichen Lösungsmitteln ebenso gut abläuft und dass funktionelle Gruppen, wie Ester und Ether toleriert werden. Als Mechanismus wurde die Bildung eines Iminium Ions aus Aldehyd und Amin vorgeschlagen, welches von H_2O_2 bzw. TBHP anti zum sperrigen Rest am Katalysator in einer konjugierten Addition angegriffen wird. Das intermediär gebildete Allylhydroperoxid unterläuft anschließend den Ringschluss zum Epoxid und zuletzt hydrolysiert das Iminium Ion wieder und Epoxyaldehyd bzw. Amin werden freigesetzt (siehe Abbildung 22).

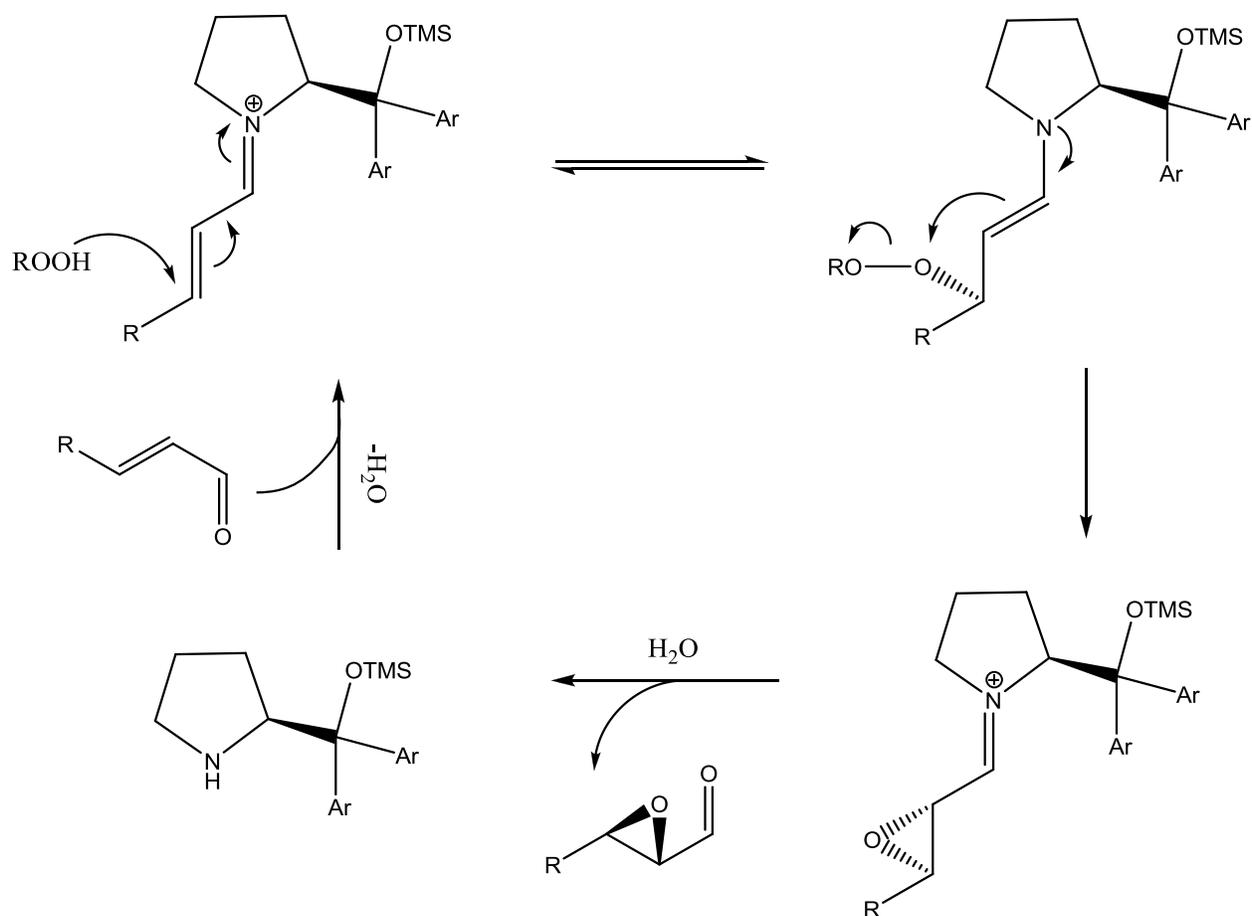
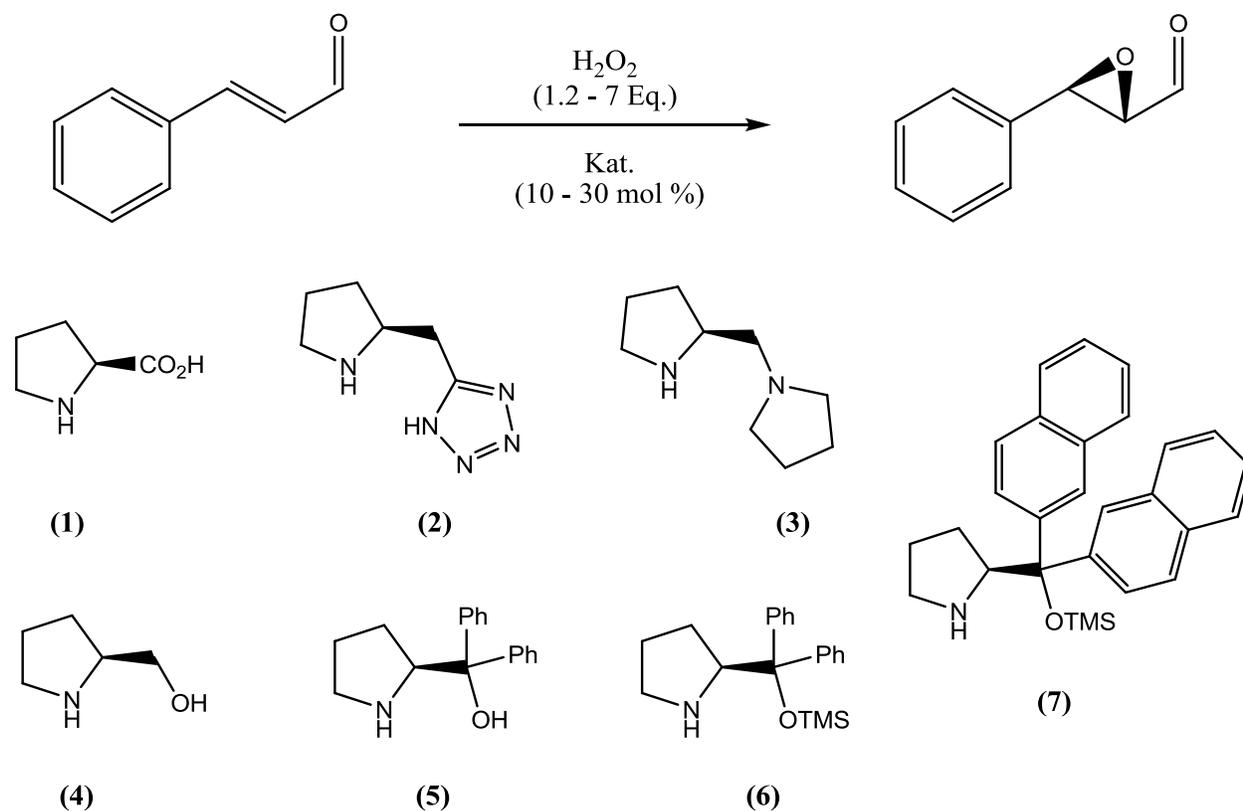


Abbildung 22, Vorgeschlagener Katalyse Zyklus für die Jorgenson Epoxidierung

Da diese Reaktion potentiell vielfältige Anwendungsmöglichkeiten bietet, begannen auch andere Arbeitsgruppen diese weiter zu untersuchen. Zhao et al zeigten unter anderem, dass Tandem und Kaskaden Reaktionen mit Wittig Reagenzien möglich sind³². Auf diese Weise konnten nicht nur α,β-ungesättigte γ,δ-Epoxy Aldehyde, sondern auch die entsprechenden Diepoxyaldehyde hergestellt werden. Auch wurden alternative Katalysatoren bei der Epoxidierung von Zimtaldehyd untersucht um Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu ermitteln. Die gefundenen *de* bzw. *ee* Werte waren dabei sichtlich von der Größe der Reste am asymmetrischen Kohlenstoff des Amin Katalysators abhängig. Erhielt man zum Beispiel bei Naphtylresten noch sehr gute Werte, so konnte mit lediglich einem Pyrrolidin Rest kaum Selektivität erzielt werden. Interessanterweise lieferten Katalysatoren mit freier OH bzw. NH Gruppe moderate, jedoch umgekehrte *ee* Werte (siehe Abbildung 23). Dies wurde mit der Bildung einer H-

Brücke zum Hydroperoxid erklärt, was einen Angriff auch von der durch den Katalysator abgeschirmten Seite begünstigen würde.



Katalysator	Reaktionszeit (h)	Umsatz (%)	dr	ee (%)
(1)	16	79	60:40	-36
(2)	16	82	74:26	-15
(3)	19	41	45:54	7
(4)	3	6	80:20	-60
(5)	16	43	5:95	-22
(6)	2	91	93:7	97
(7)	3	86	93:7	98

Abbildung 23, Katalysatorscreening für die Jorgensen Epoxidierung

Unter ähnlichen Bedingungen erhielt eine andere Arbeitsgruppe bei der Epoxidierung von Enonen ebenfalls die entsprechenden Verbindungen mit 2R, 3S Konfiguration³³. Hierbei wurde ein anderer Mechanismus vorgeschlagen, bei dem das Carbonyl durch eine H-Brücke an den Katalysator bindet und das Peroxid durch das Amin deprotoniert wird, sodass sich ein enges Ionenpaar bildet, welches für die Stereoinduktion verantwortlich ist (siehe Abbildung 24).

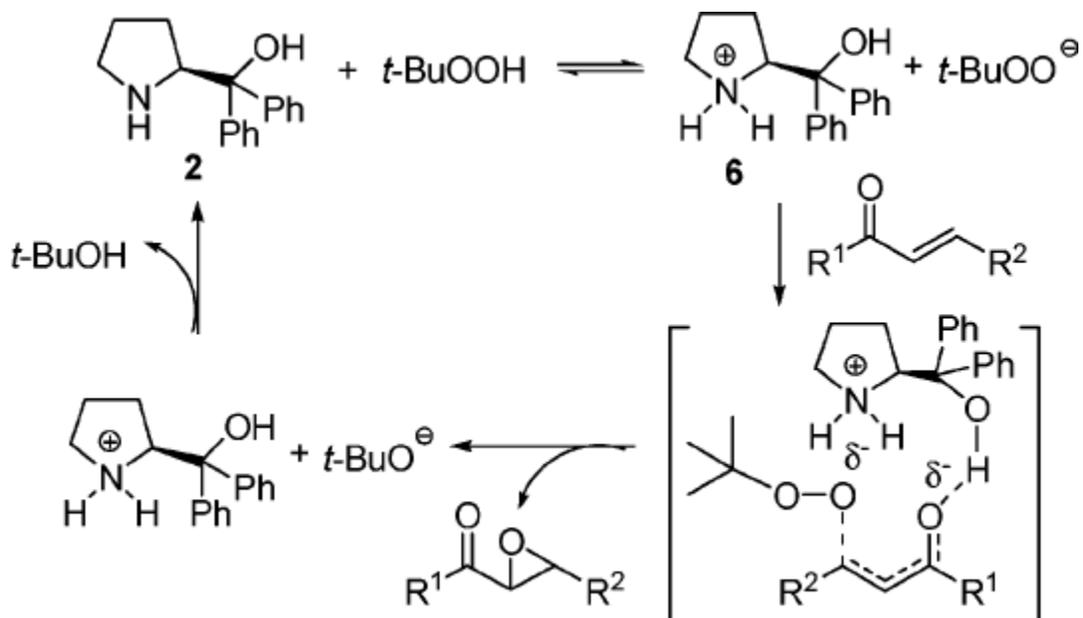


Abbildung 24, Alternativer Mechanismus bei der Epoxidierung mittels ungeschützten Prolinolen

Ebenfalls für die asymmetrische Epoxidierung von Enalen wurden die entsprechenden Fluor Derivate des Jorgenson Katalysators³⁴ verwendet. Die damit erreichten durchwegs hohen de bzw. ee Werte, trotz Fehlen eines räumlich anspruchsvollen Restes, wurden mit einem Fluor-Iminium gauche Effekt erklärt, welcher für eine zusätzliche Starrheit des Systems sorgt und somit die Stereoinduktion erleichtert. Synthetisch sind diese Fluor Derivate leicht aus den entsprechenden Alkoholen durch die Verwendung von DAST zugänglich³⁵. Zuletzt, als eines der vielen Anwendungsbeispiele der Jorgenson Epoxidierung, sei die Totalsynthese von (+)-Goniothalesdiol einem potenten Antitumor Wirkstoff angegeben³⁶. Die Sequenz beinhaltet eine Kupfer-medierte Ringerweiterung eines Vinylepoxids, was gleichzeitig allgemein eine Methode zur Furan Synthese darstellt (siehe Abbildung 25).

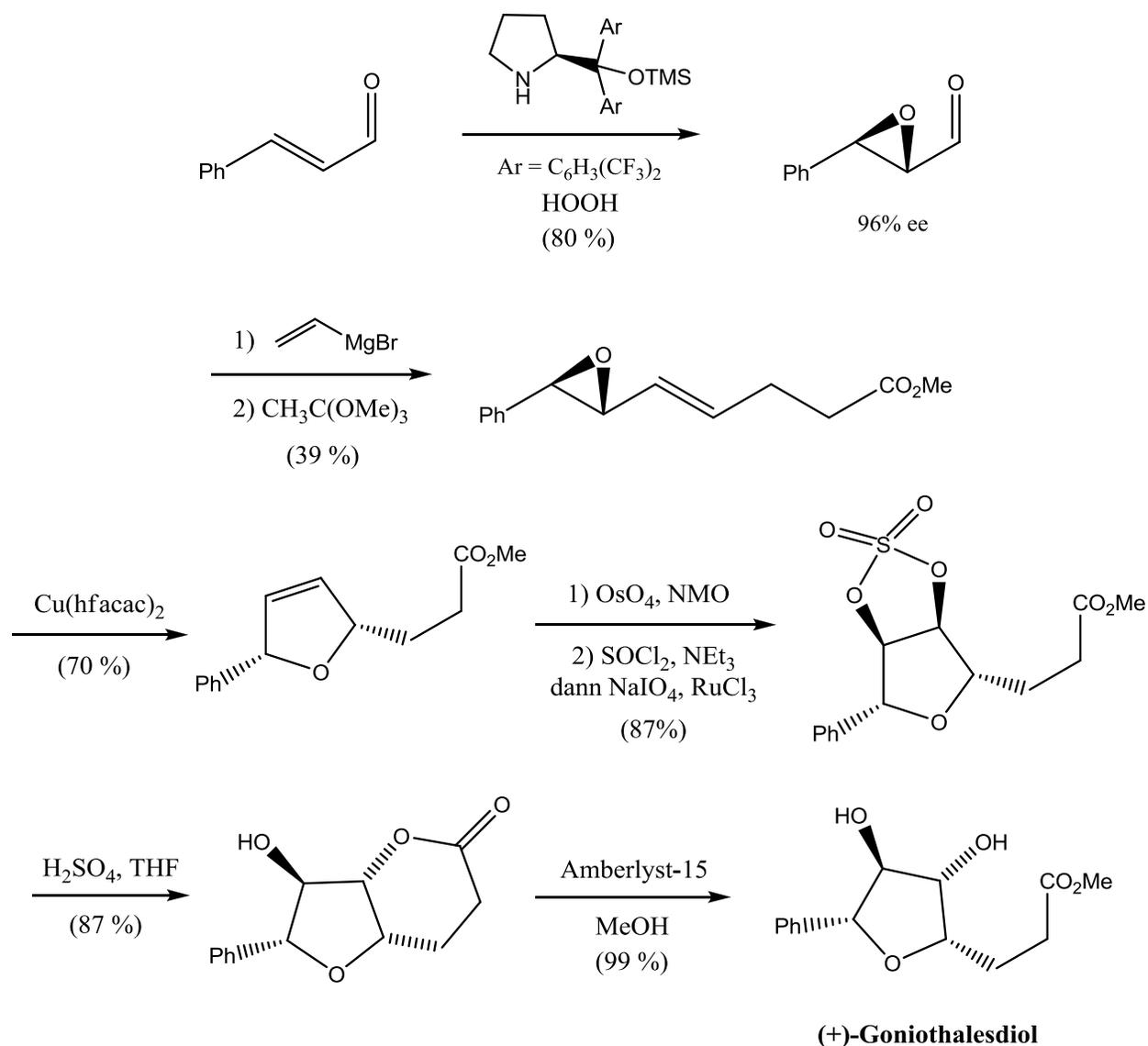


Abbildung 25, Totalsynthese von (+)-Goniothalesdiol

2.5.2 Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis³⁷ (ACDC⁺)

Diese der Jorgenson Epoxidierung ähnliche Methode (siehe Abbildung 26) baut auf dem Prinzip auf, dass katalytische Prozesse, die über eine kationische Zwischenstufe ablaufen, auf asymmetrische Weise geführt werden können, wenn man ein chirales Gegenion einbringt. List et al verwendeten hierbei ein chirales Phosphat Anion. Das in diesem Fall achirale Amin, welches für die Bildung des Iminium Ions benötigt wird, ist in seiner protonierten Form als Gegenion vorhanden. Das besondere an dieser Methode ist, dass damit auch β -disubstituierte Enale mit hoher Selektivität epoxidierbar sind.

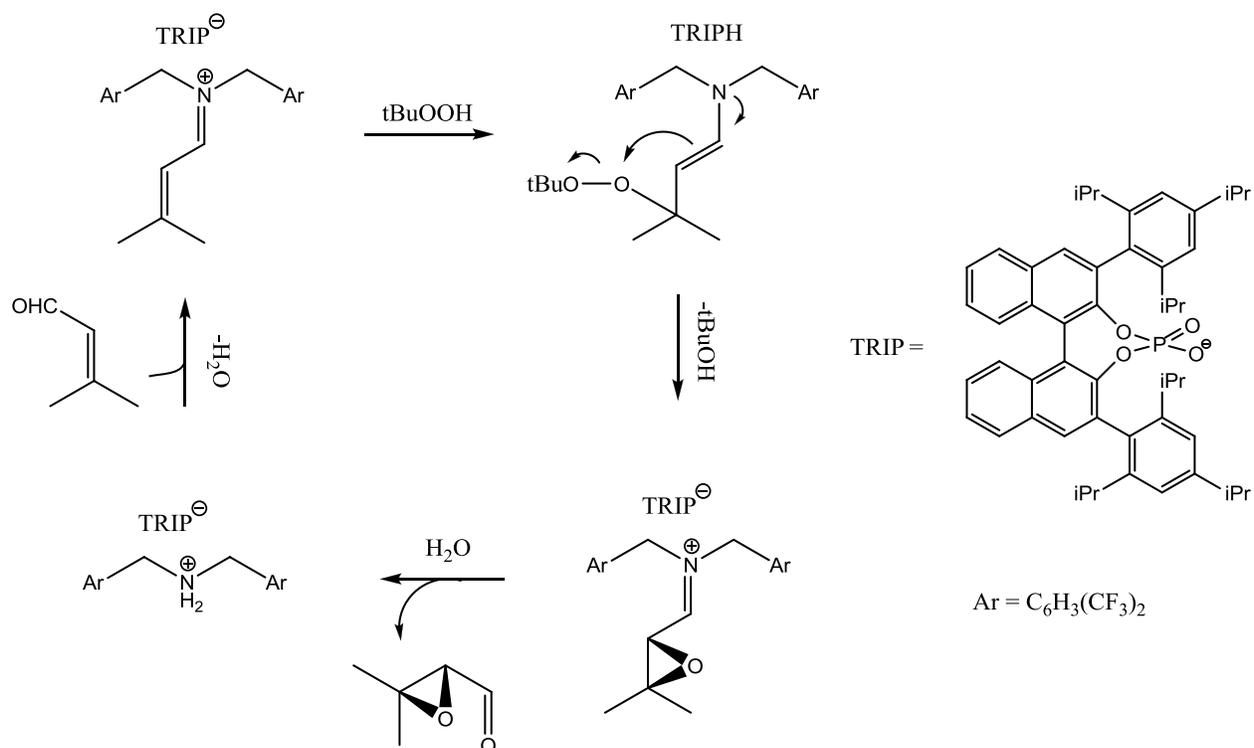


Abbildung 26, Katalysezyklus der ACDC Variante der Epoxidierung

Eine neuere Variante dieser Methode, die für die Epoxidierung von α -substituierten Enalen entwickelt wurde, verwendet zusätzlich ein chirales Amin in Form eines Cinchona Alkaloids³⁸ (siehe Abbildung 27). Durch den synergistischen Effekt dieser beiden Komponenten werden exzellente ee Werte erreicht, welche bei α -verzweigten Epoxy Aldehyden mit anderen Methoden eher moderat ausfallen³².

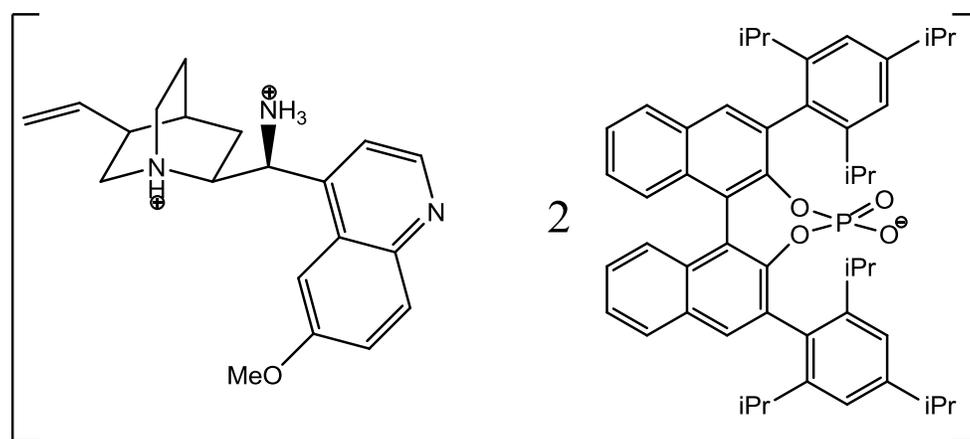


Abbildung 27, Cinchona Alkaloid Variante des Reagens für ACDC Epoxidierung

2.5.3 Epoxidierung mittels Imidazolidinon Katalysatoren und hypervalenten Iod Reagenzien

Diese von MacMillan et al entwickelte Methode, die ebenfalls auf dem Prinzip der Iminium Katalyse aufbaut, verwendet hypervalente Iod Reagenzien wie Iodosobenzol als Oxidantien und Imidazolidinone als chirale Amine³⁹. Diese können leicht durch Kondensationschemie hergestellt werden⁴⁰ (siehe Abbildung 28) und sind daher strukturell vielfältig variierbar. Bei niedrigen Temperaturen konnten auf diese Weise Epoxyaldehyde mit guten ee Werten in vernünftigen Reaktionszeiten hergestellt werden (siehe Abbildung 29). Ein Problem bei dieser Methode stellt die Oxidation des Katalysators selbst unter den gegebenen Reaktionsbedingungen dar. Dies konnte jedoch durch kontrollierte Freisetzung von monomerem PhI=O unter Verwendung von NsN=I⁺Ph und einer milden Säure umgangen werden.

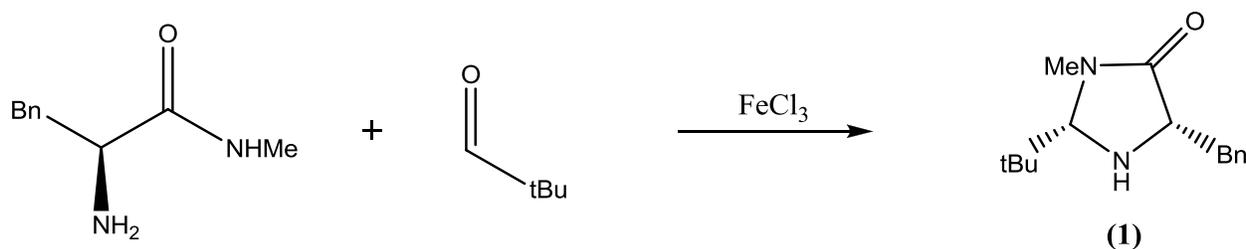


Abbildung 28, Synthese der MacMillan Imidazolidinone

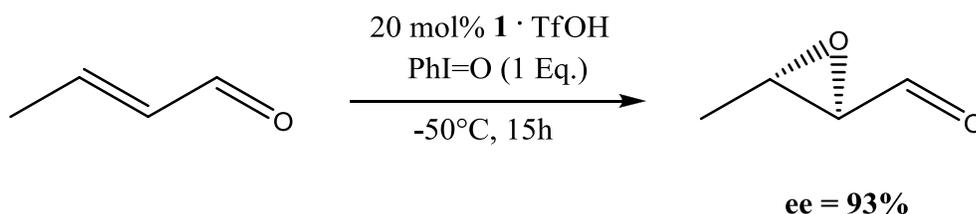


Abbildung 29, MacMillan's Variante der Epoxidierung von Enalen

2.6 Azid Öffnung von Epoxiden mit Palladium

Die direkte Azid Öffnung der in dieser Arbeit hergestellten Epoxyaldehyde ist, wie unter vielen Reaktionsbedingungen erprobt¹, nicht möglich. Miyashita et al zeigten, dass α,β -ungesättigte γ,δ -Epoxyester unter doppelter Inversion der Konfiguration mit TMSN_3 unter Palladium Katalyse regioselektiv geöffnet werden können⁴¹. Da die benötigten Substrate hierfür leicht durch Wittig Reaktion mit einem stabilisierten Ylid zugänglich sind, war diese Reaktion Azid Öffnungsmethode der Wahl. Der vorgeschlagene Mechanismus involviert, unter Inversion der Konfiguration, die Bildung eines intermediären Palladium Allyl Komplexes. Unter erneuter Inversion, mit netto Retention also, greift dann das am Silizium gebundene Azid intramolekular am γ -C an und der Palladium Komplex eliminiert reduktiv (siehe Abbildung 30).

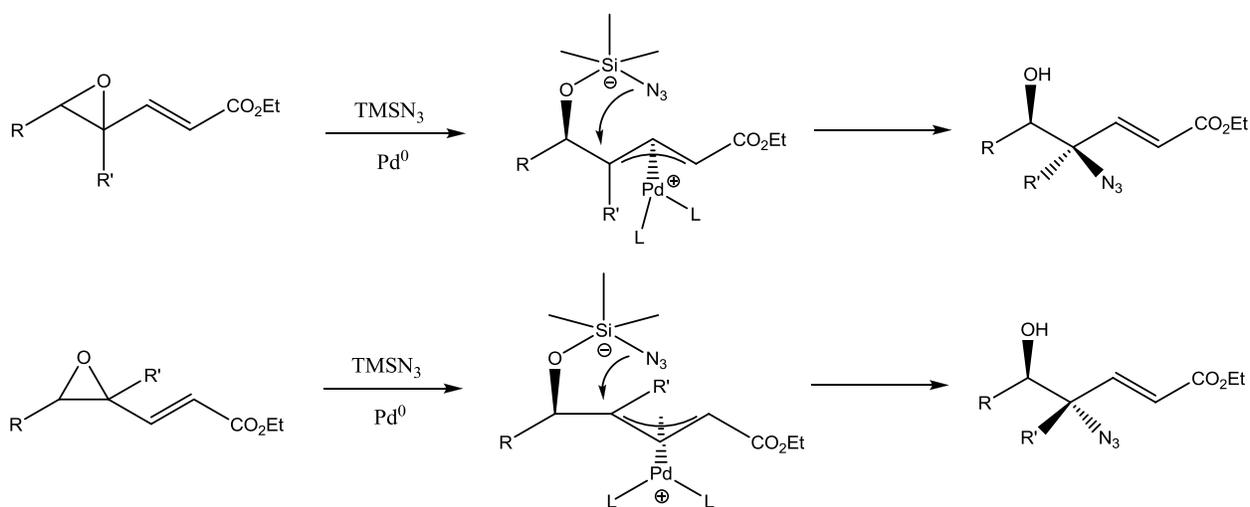


Abbildung 30, Mechanismus der Pd katalysierten Epoxid Öffnung

Auf diese Weise werden ausgehend von trans-Epoxyestern syn-Azido Alkohole gebildet, wobei trans-Epoxide als Produkte der Epoxidierung von trans-Olefinen angesehen werden können. Grundsätzlich ist diese Reaktion durch anschließende Azidreduktion zur Synthese von Aminoalkoholen wie Aminosukcern und Aminosäuren geeignet. Bräse et al konnten damit α -Methyl-Ethylglutamat in beiden enantiomeren Formen herstellen⁴² (siehe Abbildung 31).

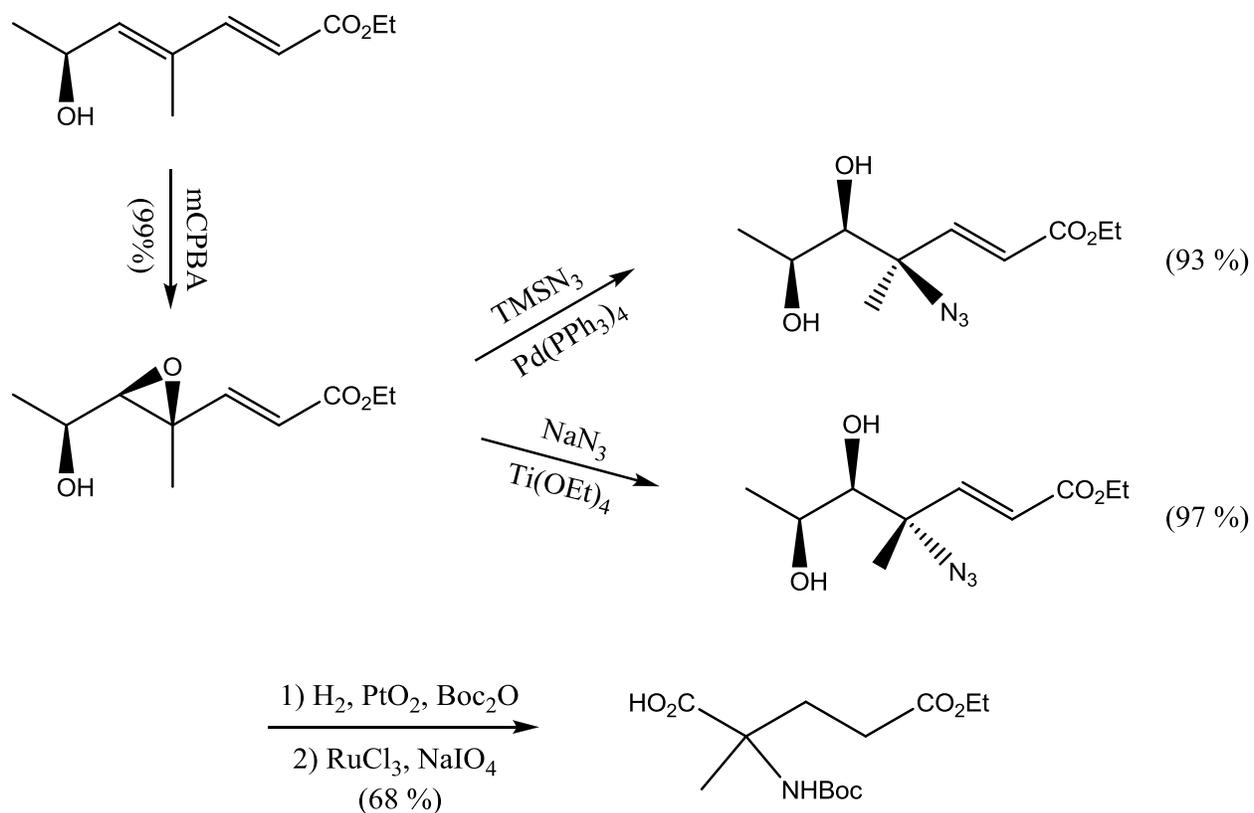


Abbildung 31, Synthese α,α -disubstituierter Aminosäuren von Bräse et al

Auch in der Naturstoffsynthese fand diese Reaktion bereits Anwendung. Als Beispiel sei hier die formale Totalsynthese von (-)-Balanol, einem Kinase Inhibitor angeführt⁴³. Hierbei wurde die Pd katalysierte Azid Öffnung benötigt, um das Hexahydroazepin Segment dieses Naturstoffes herzustellen (siehe Abbildung 32).

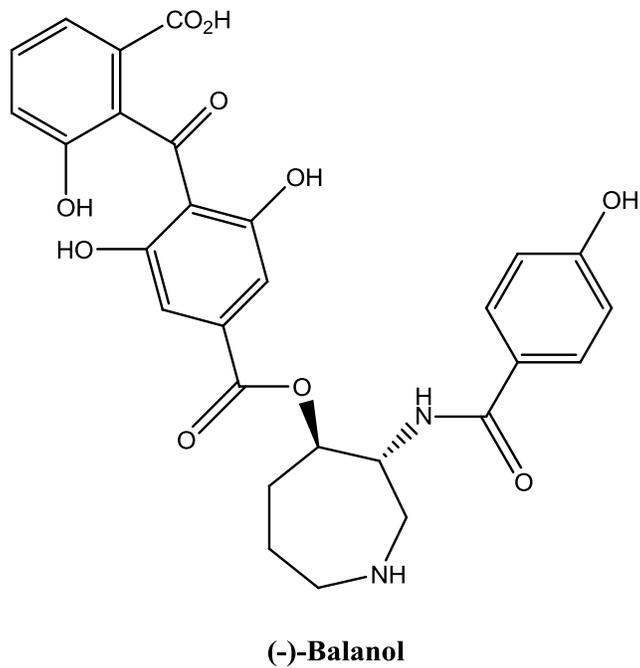
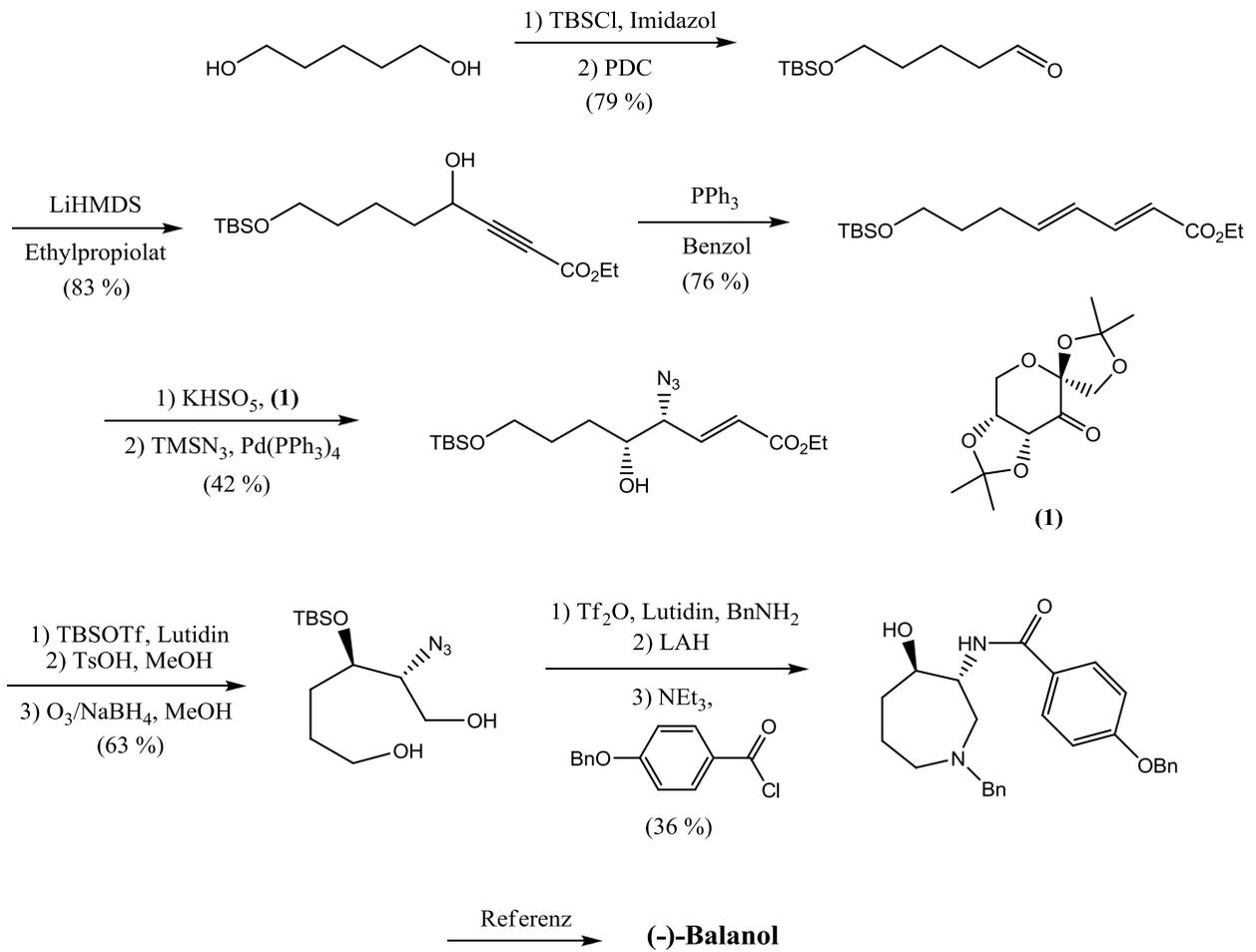
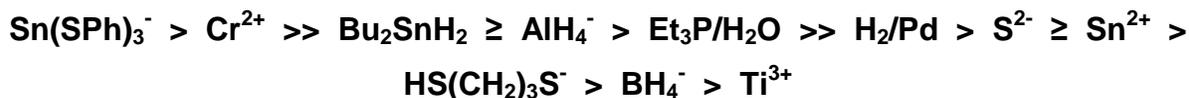


Abbildung 32, Formale Totalsynthese von (-)-Balanol

2.7 Möglichkeiten der Azidreduktion

Grundsätzlich ist eine große Anzahl an Reagenzien für die Reduktion von Aziden zu den entsprechenden Aminen verfügbar. Die komplexen Hydride LAH und NaBH_4 sind dazu in der Lage^{44,45,46,47}. Auch möglich ist eine Reduktion durch Wasserstoff mit einem Metallkatalysator wie Palladium^{48,49}. Reduzierende Metallsalze wie SnCl_2 , CrCl_2 und TiCl_3 können verwendet werden^{50,51,52,53}. Die sogenannte Staudinger Reaktion verwendet Phosphine wie PPh_3 , gefolgt von Hydrolyse^{54,55} und zuletzt werden auch schwefelhaltige Reagentien wie H_2S , Propandithiol und das sogenannte Vilarrasa Reagens $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{Sn}(\text{SPh})_3]$ verwendet^{56,57,58,59}. All diese Methoden bauen auf dem Prinzip auf, dass N_2 , welches eine sehr gute Abgangsgruppe darstellt, bei der Reaktion entsteht. Als Gas entweicht dieses und wird somit aus dem Gleichgewicht entfernt. Vilarrasa et al ermittelten aus empirischen Daten eine Reaktivitätsreihe für die oben genannten Reagenzien⁵⁹.



Anzumerken ist hierbei, dass Alkylphosphine, welche in dieser Reaktivitätsreihe in der Mitte eingeordnet wurden, allgemein viel reaktiver sind als das reaktionsträge PPh_3 . Auch zu sehen ist, dass Borhydride Azide eher schlecht reduzieren. Lediglich in MeOH/THF Systemen unter Erhitzen konnten Reduktionen mit NaBH_4 bewerkstelligt werden⁴⁶. Zu den stärksten Reduktionsmitteln in dieser Skala zählen Metall haltige Reagenzien, wie CrCl_2 , welches allerdings frisch hergestellt werden muss⁶⁰ und das bereits erwähnte Vilarrasa Reagens. Dieses bewerkstelligt die Azidreduktion nicht nur mit hohen Ausbeuten innerhalb weniger Minuten und in unterschiedlichen Lösungsmitteln, es ist auch funktionellen Gruppen wie Ketonen, Estern, Ethern und Olefinen tolerant. Der vorgeschlagene Mechanismus der Reduktion involviert die Bildung eines Triazens mit einer Sn-N Bindung (siehe Abbildung 33).

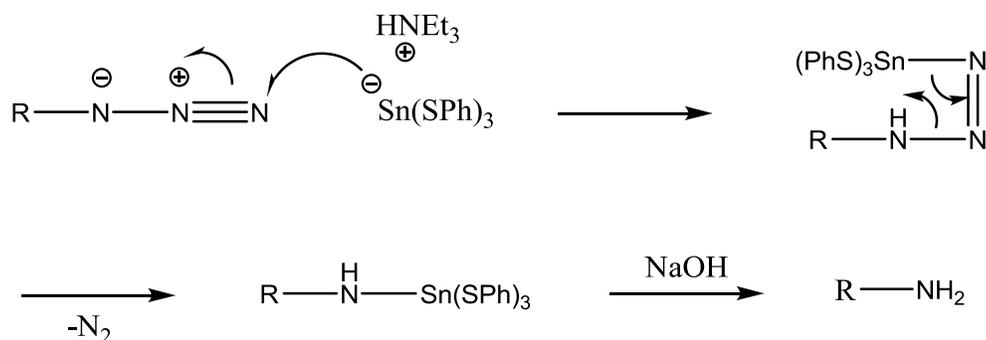


Abbildung 33, Mechanismus der Azidreduktion mit Vilarrazas Reagens

Da hierbei ein nukleophiler Angriff auf den Stickstoff erfolgt, sollte der Rest R möglichst eine elektronenziehende Gruppe sein. Daher werden Alkylazide auch schwerer reduziert als Arylazide. Ebenfalls sehr selektive Reagenzien für die Azidreduktion sind die schwefelhaltigen Verbindungen. Die Triebkraft der Reduktion mittels Dithiolen ist die Bildung des entsprechenden Disulfides⁶¹ (siehe Abbildung 34).

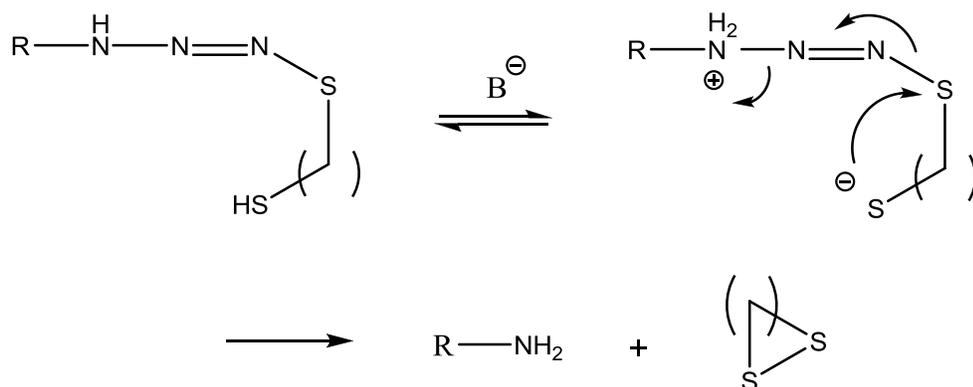


Abbildung 34, Azid Reduktionen mit Dithiolen

Auch eine interessante Möglichkeit ist die Anwendung von Thioessigsäure. Diese liefert statt Aminen die entsprechenden Acetamide⁶². Die im Zusammenhang mit Phosphin Reduktionen bereits erwähnte, bekannte Namensreaktion, ist die Staudinger Reaktion^{63,64}. Klassischer Weise wird hierfür PPh₃ verwendet, welches stabil an der Luft, andererseits aber wenig reaktiv ist. Der Mechanismus läuft, wie schon bei den oben besprochenen Reduktionen zunächst über ein Triazen ab (siehe Abbildung 35). Über eine viergliedrige, cyclische Zwischenstufe erfolgen dann die Abspaltung von N₂ und die

Bildung eines Iminophosphorans, welches zuletzt zu Amin und Triphenylphosphinoxid hydrolysiert.

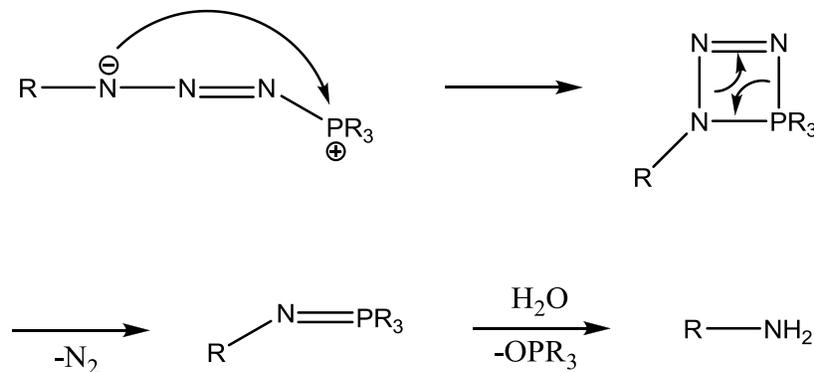


Abbildung 35, Mechanismus der Staudinger Reaktion

Obwohl die Reduktion von Aziden wie ein triviales Problem erscheint, liegt ihre Schwierigkeit aber darin, für das jeweilige Substrat das optimale Reagens zu finden. Dieses sollte möglichst vorhandene funktionelle Gruppen tolerieren, hohe Ausbeuten erzielen, da die Azid Gruppe eigentlich als Schutzgruppe für das Amin fungiert und in vernünftigen Reaktionszeiten unter nicht zu harschen Bedingungen ablaufen. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Art der Aufarbeitung, da am Ende der Reaktion die Verbindungen als Ammoniumsalze oder Metallkomplexe vorliegen können. Zur einfacheren Aufreinigung ist daher meist eine direkte Derivatisierung des Rohproduktes wünschenswert.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Indium unterstützte Allylierung

Der erste Schritt der in dieser Arbeit verwendeten Synthese Sequenz ist die Indium unterstützte Allylierung von D-Arabinose bzw. D-Glucose. Da diese bereits Literatur bekannt und auch sehr gut optimiert waren⁶⁵, stieß man hierbei auf keine größeren Schwierigkeiten. Die jeweilige Aldose wurde in einer EtOH/H₂O = 4/1 Mischung (bzw. EtOH/0.1M HCl im Fall von D-Glucose) gelöst und mit 2 Äquivalenten Indium Pulver, sowie 3.5 Äquivalenten Allylbromid versetzt und anschließend für einige Stunden im Ultraschallbad belassen. Hierbei war eine opaleszente Färbung der Reaktionsmischung zu beobachten, die schließlich in ein milchiges hellblau bis weiß umschlug, sobald die Reaktion beendet war. Das erhaltene Rohprodukt wurde anschließend direkt unter Standardbedingungen peracetyliert. D-Arabinose erwies sich bei der Allylierung als sehr gutes Substrat. Der Umsatz war binnen 2-3 h vollständig und die Ausbeuten nahezu quantitativ. D-Glucose hingegen war hierbei weit reaktionsträger. Der Umsatz war nach 24 h bei Raumtemperatur nicht vollständig und auch nach 48 h zeigte sich keine Veränderung mehr. Leicht verbesserte Ausbeuten ließen sich durch moderate Temperatur Erhöhungen erzielen. Dazu wurde die Kühlung des Ultraschallbades nicht eingeschaltet, wodurch es sich allmählich erwärmt. Brach man sodann die Reaktion nach 7 h ab, konnte eine Ausbeute von 70 % nach abtrennen peracetylierter Glucose (26 %) isoliert werden (siehe Abbildung 36). Die auf diese Weise erhaltenen Diastereomeren könnten säulenchromatographisch getrennt werden, da das generierte Stereozentrum aber in der nächsten Stufe wieder vernichtet wird, ist dies nicht notwendig.

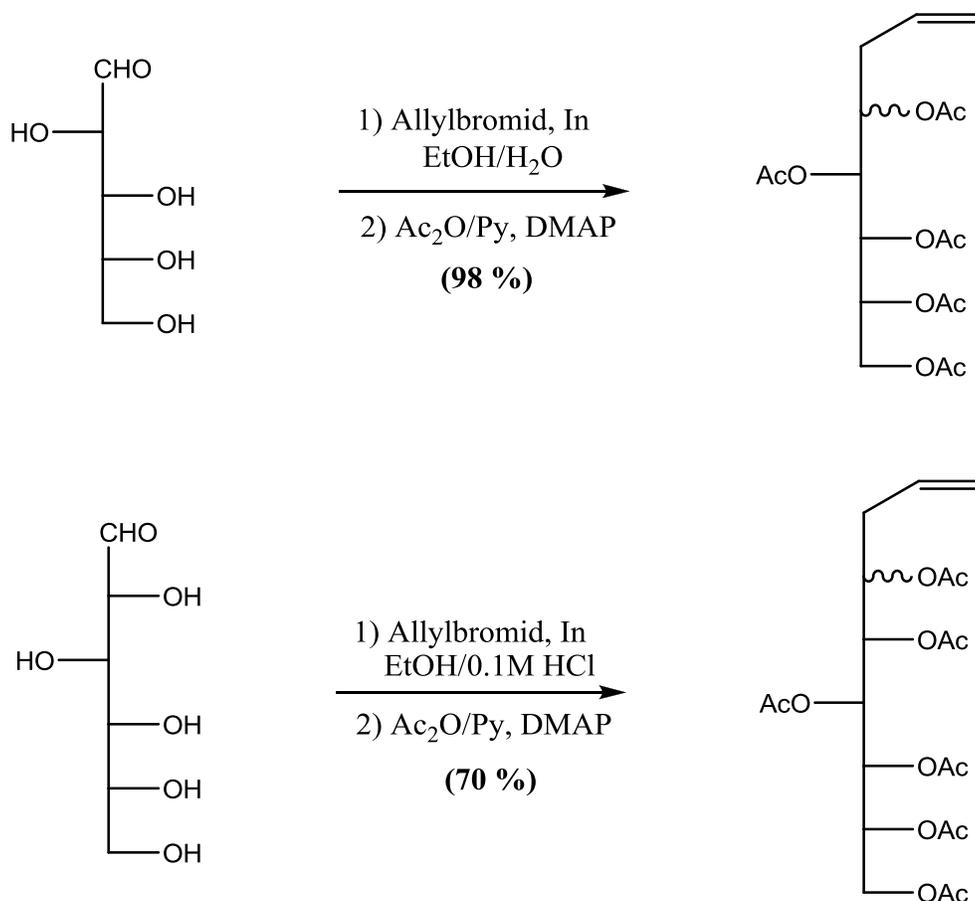


Abbildung 36, Indium vermittelte Allylierung von D-Arabinose bzw. D-Glucose

3.2 Ozonolyse, Eliminierung

Die Ozonolyse der terminalen Doppelbindung liefert 2-Desoxy-Aldosen. Diese können leicht mittels Base, durch Eliminierung von Essigsäure, in die entsprechenden α,β -ungesättigten Aldehyde überführt werden. Wie bereits bekannt, ist diese Reaktion enorm abhängig von der Wahl der Base und der Reaktionszeit¹, da ansonsten zum Teil Produkte mit mehrfach Eliminierung gebildet werden. Als ideale Base erwies sich in diesem Zusammenhang Triethylamin. Die Ozonolyse wurde mit Dimethylsulfid, Thioharnstoff oder PPh₃ gequencht. Thioharnstoff lässt sich danach einfach abfiltrieren und DMS im Vakuum abziehen. PPh₃ kann verwendet werden, falls nicht allylierte, peracetylierte Glucose in der vorigen Stufe nicht abgetrennt wurde, da die Trennung nach dieser Stufe leichter erfolgt. Anschließend wurde die entsprechende Menge NEt₃ zur Reaktionsmischung zugegeben. Diese nahm sofort eine gelbliche Färbung an, was

auf die Bildung der neuen Doppelbindung hinweist und nach 30-50 Minuten ist die Reaktion vollständig. Eine weitere Reinigung der Rohprodukte, die fast ausschließlich als E-Alkene vorliegen, ist grundsätzlich nicht nötig und die Ausbeuten liegen bei über 90% (siehe Abbildung 37).

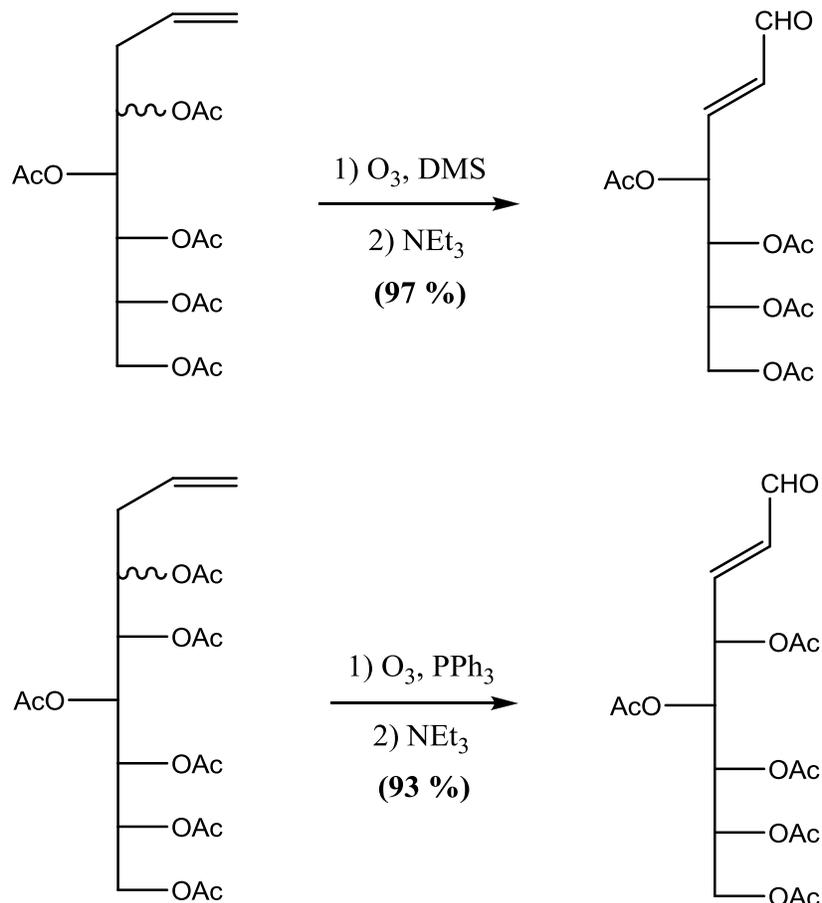


Abbildung 37, Ozonolyse, Eliminierung zu den α,β -ungesättigten Aldehyden

3.3 Jørgenson Epoxidierung, Herstellung der Katalysatoren und Wittig Schützung

Zur asymmetrischen Epoxidierung der α,β -ungesättigten Aldehyde wurde das chirale Pyrrolidin (**1**) verwendet. Dieses wurde im Laufe dieser Arbeit ausgehend von L-Prolin nach Literaturvorschrift hergestellt⁶⁶. Leider erwies sich diese als nicht ideal für die Synthese von Phenylprolinol (**2**). Der erste Schritt, die one pot Schützung von Amin und Carboxyl Gruppe (siehe Abbildung 38), verlief noch glatt und mit hoher Ausbeute.

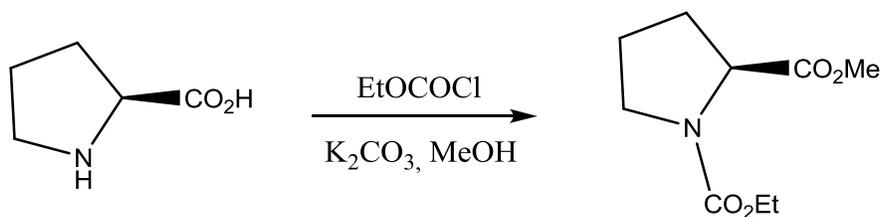


Abbildung 38, Installation der Schutzgruppen an L-Prolin

Die nachfolgende doppelte Grignard Addition, welche mit dem Rohprodukt aus der ersten Stufe durchgeführt wurde, produzierte jedoch etliche Nebenprodukte, wie nach einer DC Kontrolle zu sehen war. Das Rohprodukt aus dieser Reaktion sollte anschließend mit Base behandelt werden, um die Carbamat Schutzgruppe abzuspalten und den Aminoalkohol freizusetzen (siehe Abbildung 39).

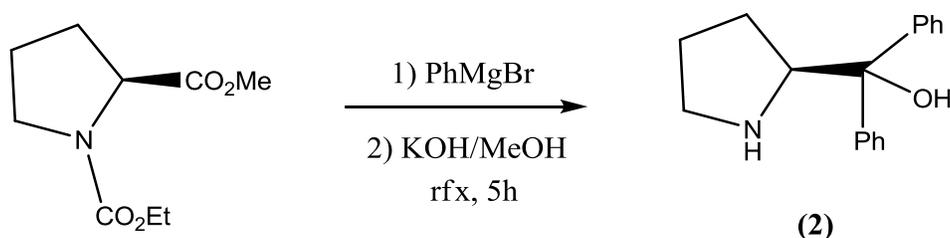


Abbildung 39, Doppelte Grignard Addition und Entschützung zum Phenylprolinol

Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte ein weißes, kristallines Produkt in akzeptabler Ausbeute isoliert werden. Als sich dieses jedoch als unreaktiv bei der Behandlung mit TMSOTf erwies, verglich man die aufgenommenen NMR Daten mit einer mittlerweile zur Verfügung stehenden Vergleichsprobe und stieß dabei auf eine deutliche Diskrepanz der NMR shift Werte. Sodann begann man in neuerer Literatur zu recherchieren und stieß dabei auf eine Arbeitsvorschrift⁶⁷ für ein Oxazolidinon **(3)**, welche der ursprünglich verwendeten sehr ähnelte (siehe Abbildung 40).

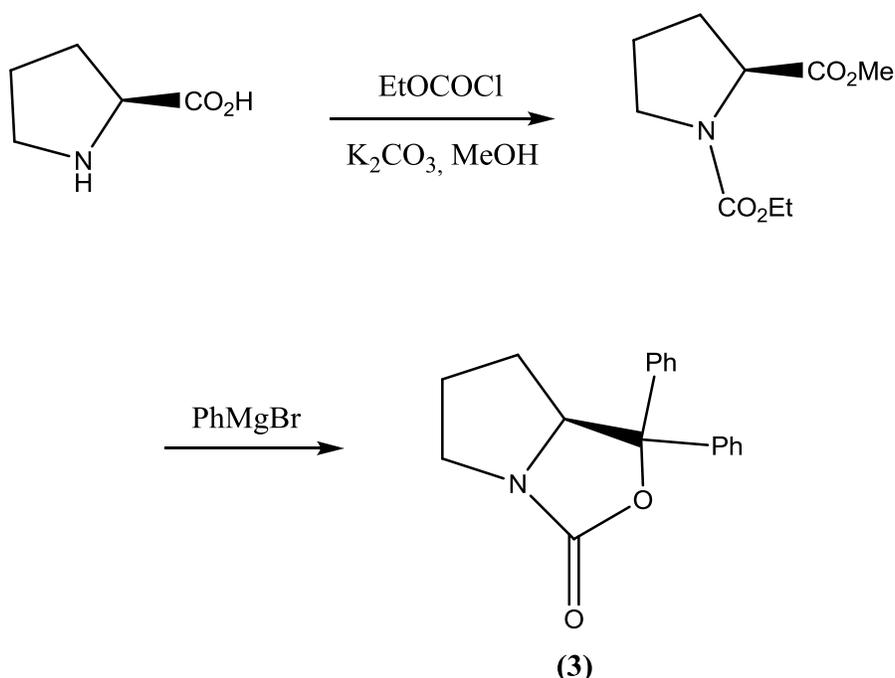


Abbildung 40, Synthese des Oxazolidinon Derivats

Nach Vergleich der publizierten NMR Daten dieser Verbindung mit den eigenen und nach Aufnahme eines Massenspektrums war klar, dass ebendiese und nicht das gewünschte Phenylprolinol **(2)** erhalten wurde. In der Tat wurde Verbindung **(3)** in der Originalvorschrift⁶⁶ als Zwischenstufe bei der basischen Entschützung vorgeschlagen. Wahrscheinlicher scheint aber, dass diese schon während der Grignard Reaktion durch intramolekularen Angriff des Alkoholates auf das Carbonyl C am Stickstoff gebildet wird. Also versuchte man die Reaktion durch verlängertes Erhitzen mit KOH in MeOH zu ‚vervollständigen‘. Glücklicherweise konnte sodann die gewünschte Verbindung **(2)**, welche auch kommerziell erhältlich ist, mit moderater Ausbeute isoliert werden. Die basische ‚Entschützung‘ von **(3)** ist also möglich, die Reaktionszeit aber war weit länger als in der Originalvorschrift angegeben. Dieses Problem könnte durch Verwendung einer größeren Carbamat Schutzgruppe wie Cbz einfach umgangen werden, allerdings um den Preis einer zusätzlichen Stufe. Zuletzt wurde **(2)** durch Verwendung von TMSOTf und NEt₃ geschützt, was nun in hohen Ausbeuten gelang (siehe Abbildung 41). Zur Aufreinigung muss allerdings deaktiviertes Kieselgel verwendet werden, da die Silylgruppe enorm Hydrolyse empfindlich ist und das saubere Produkt sollte bei -20°C unter Argon gelagert werden.

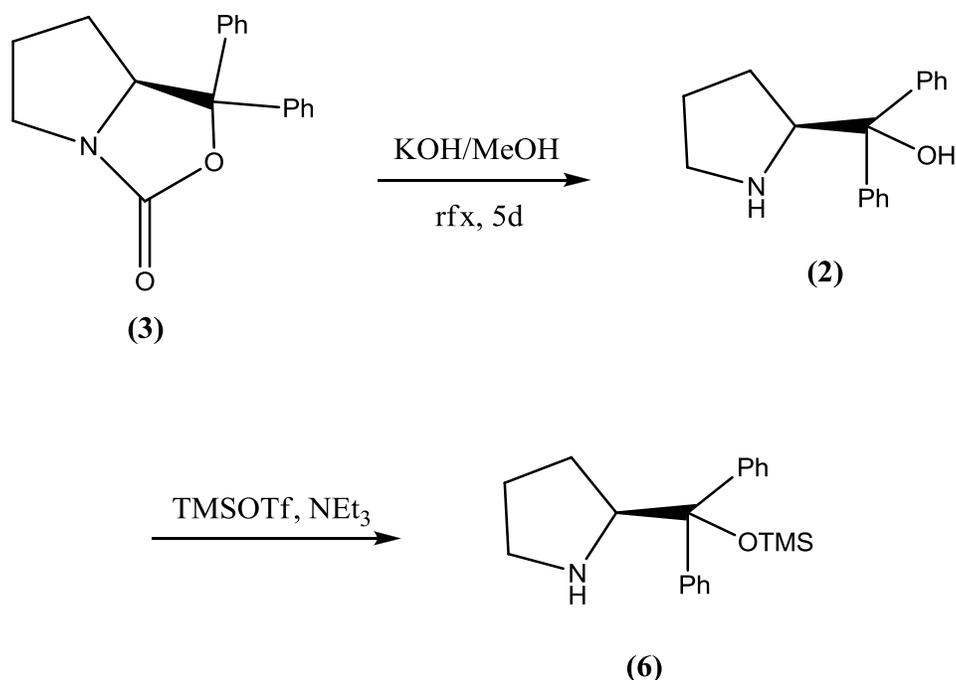


Abbildung 41, Letzte Schritte bei der Herstellung des Katalysators (6)

Da Verbindung (3) aber auch zur Verfügung stand, wurde diese durch H₂ und Palladium auf Kohle hydriert⁶⁷, um den Literatur bekannten³³ Katalysator (5) zu erhalten (siehe Abbildung 42), welcher ebenfalls für die asymmetrische Epoxidierung getestet werden sollte, da er im Gegensatz zu Verbindung (6) stabiler und einfacher zu handhaben sein sollte.

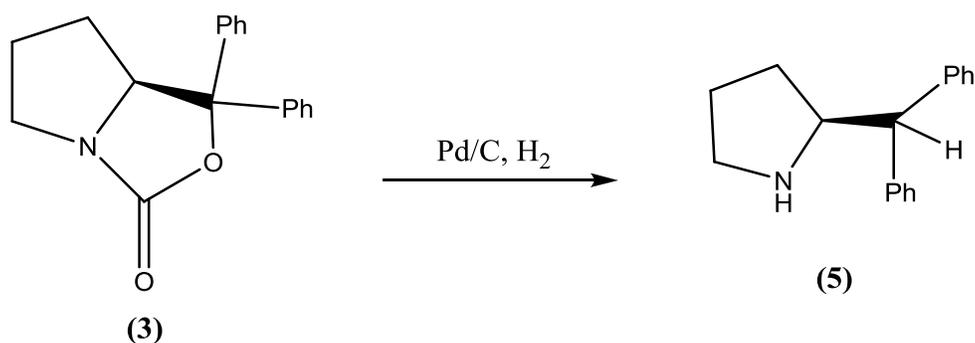
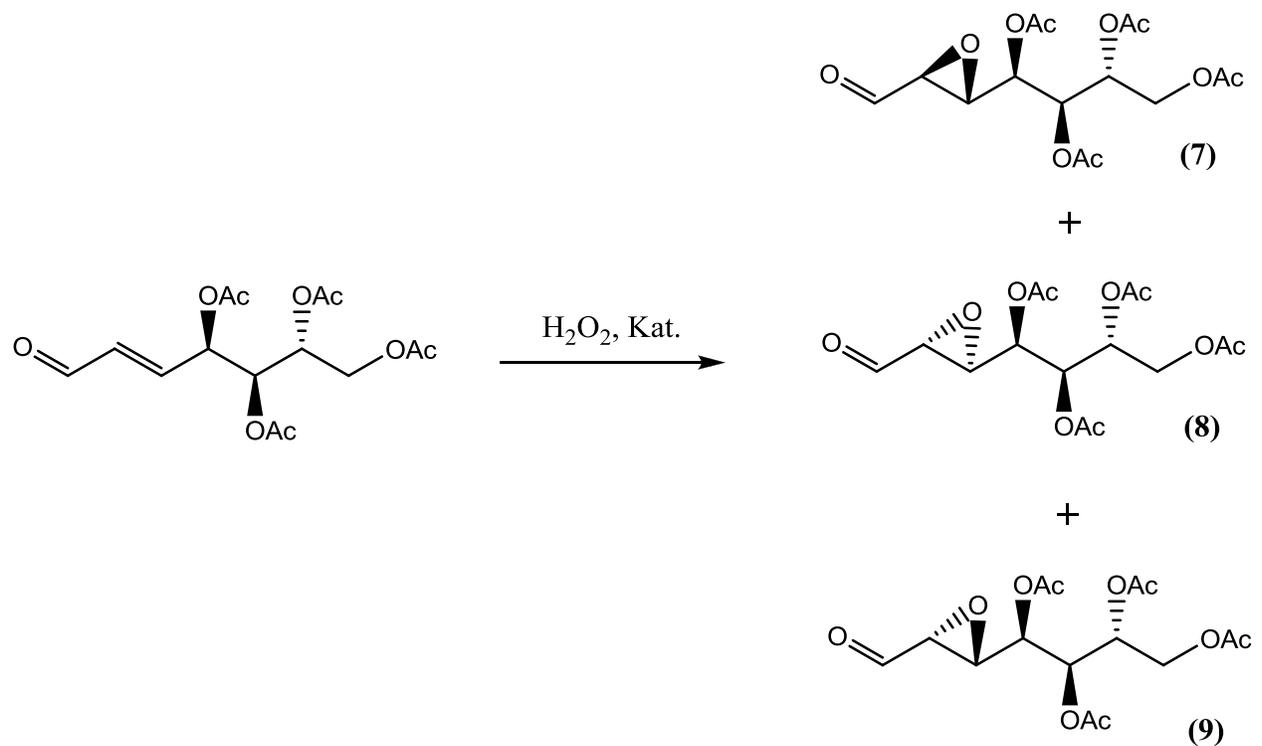


Abbildung 42, Hydrierung des Oxazolidinon Derivats

Mit den fertigen Katalysatoren nun in Händen, konnten erste Versuche zur Epoxidierung der α,β -ungesättigten Aldehyde durchgeführt werden. Wie bereits bekannt war¹, läuft die

Reaktion am effizientesten bei Verwendung von 15 mol% Katalysator, 1.3 Equivalenten 50 %igem Wasserstoffperoxid und bei -20°C über 15 h. Als optimal erwies sich in diesem Zusammenhang die Verwendung eines Kryostats und eines mechanischen Rührwerks. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes wurde schnell klar, dass die so hergestellten Epoxyaldehyde nicht allzu stabil sind, da trotz Verwendung von deaktiviertem Kieselgel teilweise Zersetzung auftrat. Die moderaten isolierten Ausbeuten an Epoxyaldehyd konnten aber herangezogen werden um die Selektivitäten der unterschiedlichen Katalysatoren zu ermitteln (siehe Abbildung 43 und Abbildung 44). **(5)** zeigte in diesem Zusammenhang nur moderate Selektivität, da hierbei scheinbar teilweise eine Isomerisierung zum cis Epoxid abläuft (siehe Abbildung 45). Durch fehlen der sperrigen OTMS Gruppe kann hier vermutlich auf der Zwischenstufe des Hydroperoxides, in der die Doppelbindung zwischen C2 und C3 bereits gebrochen ist, eine Drehung um die Einfachbindung erfolgen und damit der Ringschluss zum cis-Epoxid erfolgen. Wobei anzumerken ist, dass die gezeigte Stereochemie der Epoxidierungsprodukte rein aus mechanistischen Überlegungen stammt und auf dieser Stufe nicht bewiesen wurde. Interessant ist auch, dass bei Verwendung von **(2)** das cis Epoxid **(9)** mit guter Selektivität gebildet wird. Dies ist konsistent mit der Arbeit von Zhao et al (siehe Abbildung 23). Im Unterschied zu dieser jedoch bildet sich kein zweites cis Epoxid, welches begünstigt durch eine H-Brücke vom freien OH des Katalysators zum Hydroperoxid gebildet werden könnte. Allerdings laufen Reaktionen mit **(2)** nur sehr langsam ab, sodass auch nach 24 h bei einer Ausbeute von 10 % noch 69 % Edukt rückgewonnen werden konnten. Mit Katalysator **(6)** schließlich gelang die Bildung des ‚mismatched‘ trans Epoxides **(7)** in guter Selektivität und akzeptabler Reaktionszeit.



Katalysator	Anteile der Verbindungen		
	(7)	(8)	(9)
(5)	5	Spuren	2
(2)	1	0	9
(6)	9	1	Spuren

Abbildung 43, Epoxidierungsprodukte und Selektivitäten der getesteten Katalysatoren, ermittelt durch Vergleich der Integrale der Aldehyd Signale

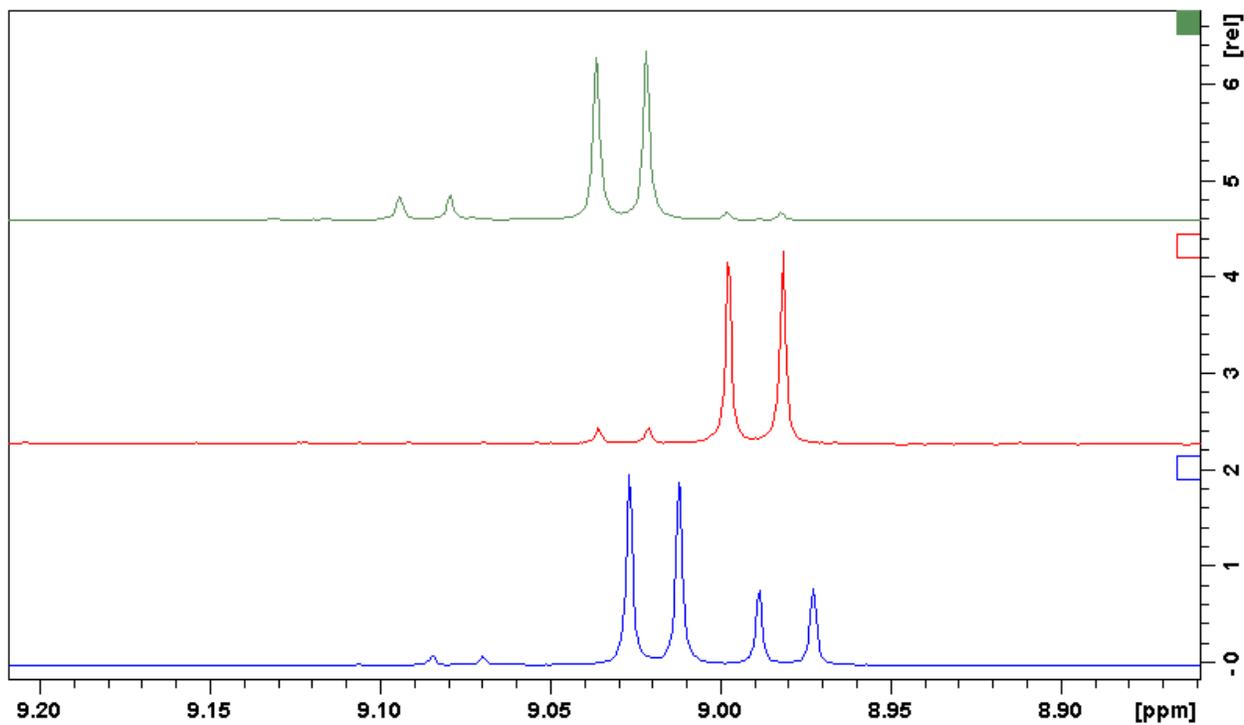


Abbildung 44, Aldehydsignale der unterschiedlichen Epoxide; grün: Katalysator (6), rot: Katalysator (2), blau: Katalysator (5)

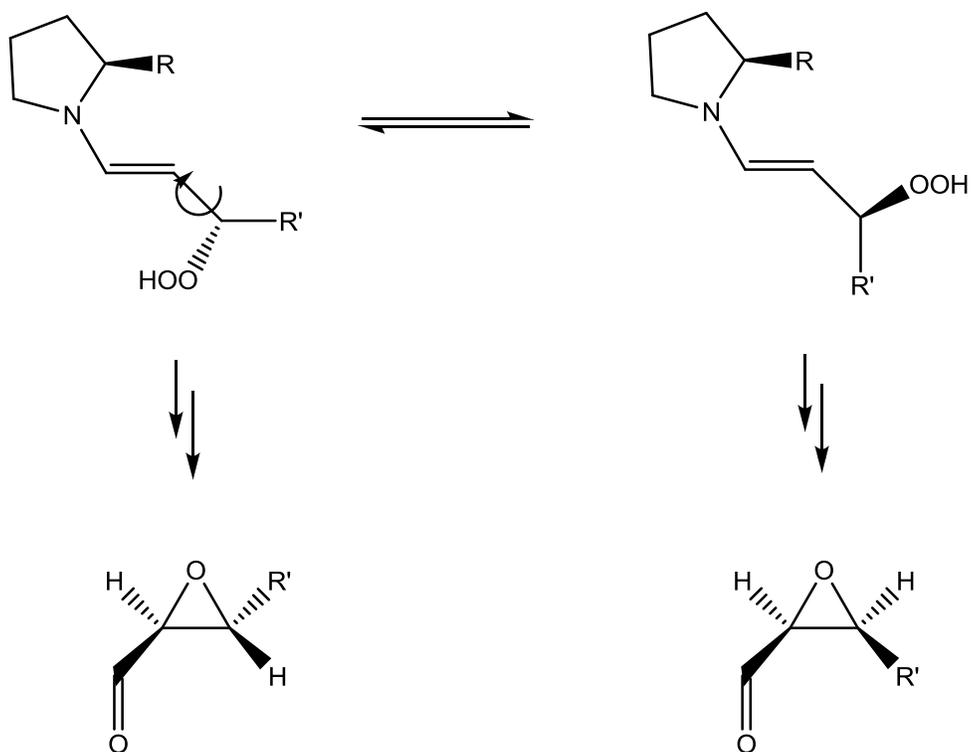


Abbildung 45, Mechanistische Überlegung zur Bildung von cis Epoxiden

Um die Ausbeute dieser Reaktion zu optimieren, wurde als nächstes versucht, direkt mit dem Rohprodukt weiterzuarbeiten (siehe Abbildung 46), da sogar in one pot Synthesen mit Wittig Reagenzien erfolgreich gearbeitet werden kann³².

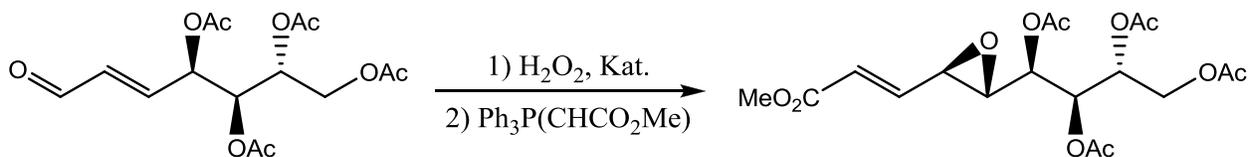


Abbildung 46, Epoxidierung/Wittig Schützung des Arabino Derivats

Dazu wurde das Rohprodukt einfach in absolutem DCM gelöst, mit dem stabilisierten Wittig Ylid versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dieses Konzept war erfolgreich und die erhaltenen Olefine stabil. Die Verwendung von deaktiviertem Kieselgel bei der anschließenden säulenchromatographischen Aufreinigung war jedoch trotzdem von Vorteil, um eine Zersetzung des Epoxidierungskatalysators auf der Säule zu vermeiden, was das Produkt verunreinigen würde. Schließlich konnte auf diese Weise eine optimierte Ausbeute von 72 % über die 2 Stufen erreicht werden. Die Methode war im Fall des ‚matched‘ Gluco Derivats mit nahezu gleicher Selektivität und Ausbeute ebenso erfolgreich (siehe Abbildung 47).

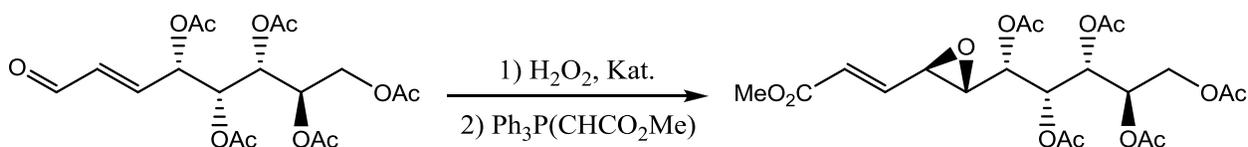


Abbildung 47, Epoxidierung/Wittig Schützung des Gluco Derivats

3.4 Epoxid Öffnung unter Pd Katalyse

Die Arbeitsvorschrift von Miyashita et al⁴¹ zur Öffnung der hergestellten Epoxide verwendet 2 Äquivalente TMSN₃ als Azid Quelle, sowie 10 mol% Pd(PPh₃)₄ und absolutes THF als Lösungsmittel. Wichtig ist hierbei das THF vorher zu entgasen, da der Pd Katalysator enorm oxidationsempfindlich ist. Dieser sollte eine leuchtend gelbe

Färbung aufweisen und wird an der Luft rasch braun und damit inaktiv. Weiters ist für den Erfolg der Reaktion entscheidend erst das TMSN_3 dann $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ zum Substrat in Lösung zuzugeben, was eine leuchtend gelbe Reaktionsmischung ergibt. Löst man den Katalysator vor der Zugabe in entgastem THF, färbt sich diese Lösung sofort braun bis schwarz, was dem Erfolg der Reaktion jedoch keinen Abbruch tut. Nach 1-2 h bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet und wird schließlich mit 10%iger Zitronensäure in MeOH gequenchet. Für maximale Ausbeuten führt man die Reaktion am besten im 0.2 mmol Maßstab oder kleiner durch. Beim upscalen auf die doppelte Menge erhielt man Ausbeute-Einbußen von 20-30 %. Wie bereits bekannt war¹, führte die Reaktion beim Arabino Derivat zu einer Acetat Wanderung und damit einer Mischung von 3 Produkten, die im Verhältnis von ~10/7/6 standen (siehe Abbildung 48).

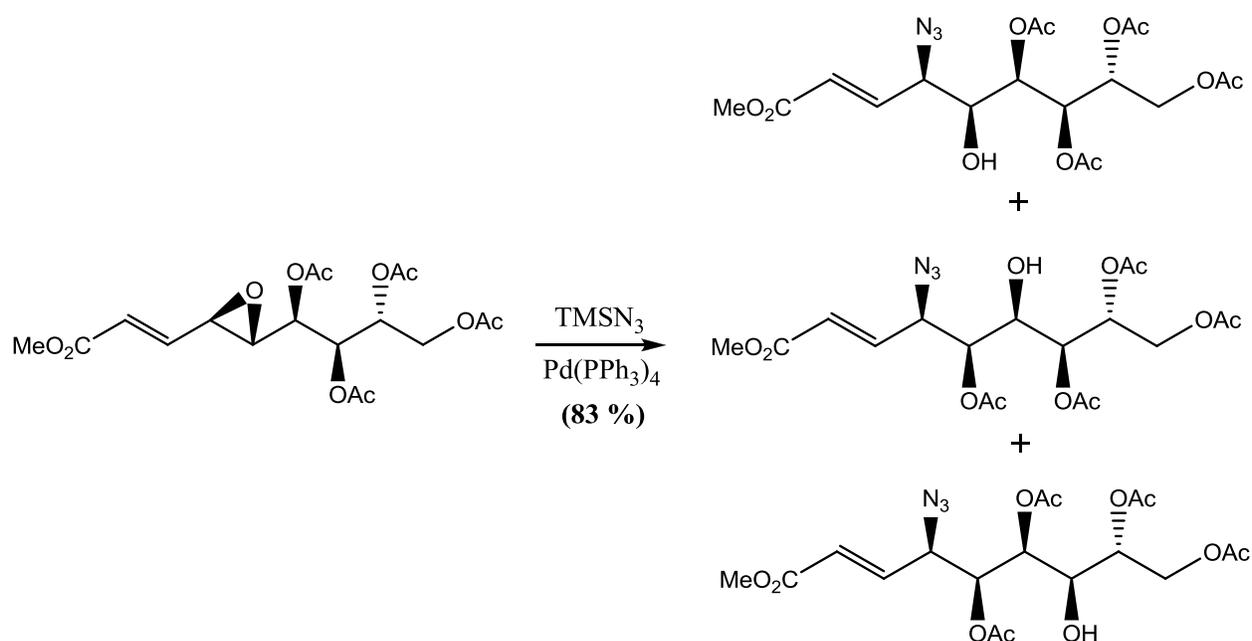


Abbildung 48, Acetat Wanderung beim D-Arabin Derivat

Dies ist wahrscheinlich auf die syn Anordnung der generierten OH Gruppe zum benachbarten Acetyl Rest zurückzuführen. Da ebenfalls bekannt war, dass das Verhältnis der so gebildeten Produkte unabhängig von der Art der Aufarbeitung war, untersuchte man, inwieweit dieses in Zusammenhang mit der Reaktionstemperatur stand. Zunächst versuchte man eine Reaktion bei 0°C , was die Reaktionszeit auf 2.5 h ausdehnte und fand erneut dasselbe Produktverhältnis vor. Sodann senkte man die

Temperatur auf -78°C , wobei sich der Katalysator nicht mehr vollständig löste und die Reaktion stark verlangsamt war. Selbst nach 24 h konnten bei einer Ausbeute von 44 % noch 51 % Edukt rückgewonnen werden. Betrachtete man erneut das Produkt Verhältnis, so war dieses allerdings unverändert. Die Produkt Verteilung ist also nicht von der Reaktionstemperatur abhängig. Mit dem Gluco Derivat trat dieses Problem nicht auf und auch dieses konnte in ähnlich guter Ausbeute von 85 % isoliert werden (siehe Abbildung 49)

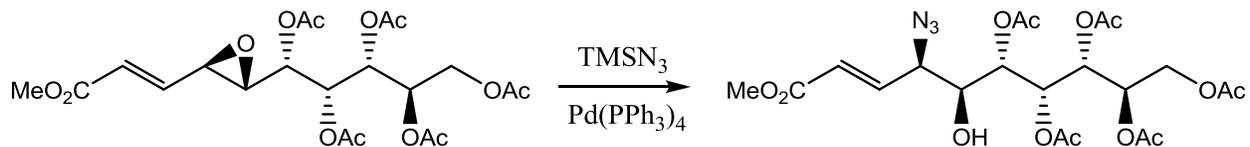


Abbildung 49, Epoxid Öffnung beim D-Glucose Derivat

3.5 Versuche zur Azid Reduktion, Entschützung und Michael Addition zum C-Glycosid

Im Anschluss wurde versucht die erhaltenen Azido Derivate zu reduzieren. Zunächst wurde die Staudinger Reaktion mit PPh_3 in THF mit 1 % Wasser getestet. Diese verlief eher langsam und unvollständig beim Einsatz eines Äquivalents PPh_3 . Durch Verwendung von 2 Äquivalenten konnten aber schließlich nach 2-3 Tagen vollständige Umsätze erzielt werden. Dieser Zeitraum ließ sich auch nicht durch moderates Erhitzen auf 40°C verkürzen. Sodann versuchte man das erhaltene Rohprodukt unter Standardbedingungen zu acetylieren. Auf diese Weise konnten allerdings nur Produkt Spuren isoliert werden, die außerdem mit Triphenylphosphinoxid verunreinigt waren, welches einen sehr ähnlichen Rf-Wert aufweist. Schließlich wurde entschieden, dass diese Reaktion für eine weitere Untersuchung zu langsam ist und so wurden alternative Methoden gesucht. Die Verwendung von Hydriden führte in diesem Zusammenhang leider nicht zum Erfolg. Diese könnten potentiell nicht nur die Azid Gruppe reduzieren, sondern auch die Acetatester (siehe Abbildung 50).

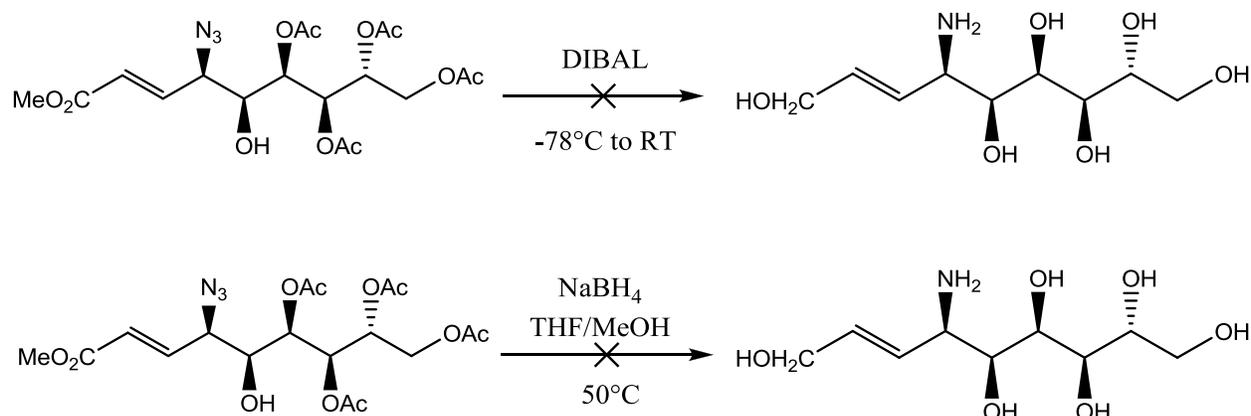


Abbildung 50, Versuche zur Reduktion mit Hydriden

Sowohl der Einsatz von DIBAL als auch NaBH_4 in einem THF/MeOH System schlugen allerdings fehl und undefinierte Produkt Gemische entstanden. Als nächstes versuchte man eine Reduktion mit Dithiothreitol. Dazu verwendete man 2.3 Äquivalente des Thiols und eine 3/1 Mischung aus absolutem Acetonitril und frisch destilliertem Diisopropylamin. Zunächst war man zuversichtlich, da das Edukt nach einer Stunde bei Raumtemperatur vollständig umgesetzt war und ein Baseline Spot (Laufmittel PE/EE = 1/1), welcher mit Anisaldehyd angefärbt werden konnte, auftauchte. Eine anschließende Acetylierung unter Standardbedingungen lieferte allerdings wiederum nicht das gewünschte Produkt (siehe Abbildung 51).

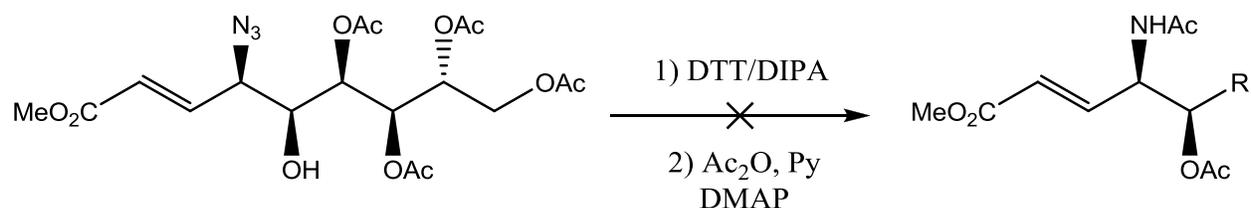


Abbildung 51, Versuche zur Azid Reduktion mit DTT

Um herauszufinden auf welcher der beiden Stufen die Zersetzung erfolgte versuchte man die DTT Reaktion erneut, allerdings wurde das Rohprodukt vor der Acetylierung über eine kurze Säule filtriert um das vermeintliche freie Amin zu isolieren. Dieses erwies sich jedoch bereits als Zersetzungsprodukt und so schlussfolgerte man, dass die verwendeten Zuckerazide unter basischen Bedingungen instabil sind.

Unglücklicherweise läuft diese Reaktion ohne Base nicht ab und auch bei Verwendung von nur 1.6 Äquivalenten DIPA erfolgt Zersetzung. Offenbar ist das Proton am C- γ sehr azide. Also ging man dazu über zu versuchen das offenkettige Zuckerazid zuerst in seine Pyranoide Form zu überführen. Ozonolyse der beiden Derivate resultierte allerdings ebenfalls in Zersetzung, da die entstehenden langkettigen Aldehyde offenbar nicht sehr stabil sind. In einem Fall konnten sogar Spuren eines α,β -ungesättigten Aldehydes gefunden werden, der erneut durch die Eliminierung von Essigsäure entstanden war. Vielleicht also eine Möglichkeit zur weiteren Funktionalisierung um andere interessante Verbindungen herzustellen. Um dieses Problem zu umgehen, sollte der bei der Ozonolyse gebildete Aldehyd also sofort in der Lage sein den Ringschluss einzugehen. Um dies zu ermöglichen müssen allerdings zuerst die Acetyl Schutzgruppen abgespalten werden. Die Standard Variante der Zemplen Verseifung⁶⁸ ist in diesem Fall aufgrund der basischen Bedingungen nicht anwendbar. Also wurde eine saure Variante, die bereits zur Herstellung von pyranoiden Zuckeraziden eingesetzt wurde¹, verwendet (siehe Abbildung 52).

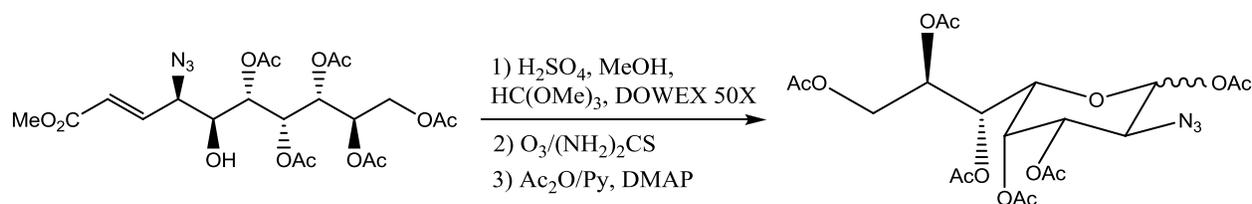


Abbildung 52, Saures Entschützungsprotokoll, Ozonolyse zur Überführung in die pyranoide Form

Diese wird in MeOH mit 10 Äquivalenten Trimethylorthoformiat, einer Spatelspitze sauren Ionentauschers und 2-3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. Nach 15 h rühren bei Raumtemperatur war damit das Edukt vollständig umgesetzt und ein Spot mit einem Rf-Wert von ~ 0.33 (Laufmittel DCM/MeOH = 6/1), der mit Anisaldehyd färbte, der freie Alkohol also, tauchte auf. Als sich dieser allerdings nach der Ozonolyse nicht veränderte, und nach einer Peracetylierung unter Standardbedingungen ein Produkt isoliert wurde, welches NMR Signale im Desoxy Bereich zeigte, schöpfte man Verdacht, dass hierbei nicht die erwartete Reaktion abgelaufen war. Ebenfalls fehlten anomere Signale und ein aufgenommenes

Massenspektrum zeigte, dass die Masse die gleiche wie des Eduktes war. Also nahm man an, dass durch die Säure gefördert, eine intramolekulare 1,4 Addition einer OH Gruppe an den α,β -ungesättigten Ester unter Bildung des entsprechenden C-Glycosids erfolgt war. Eine Annahme, die sich nach Auswertung der aufgenommenen 2D Datensätzen bestätigte. Durch HMBC Kopplungen konnte die Bildung eines 5 Ring C-Glycosids (**3**) ermittelt werden. In Folge wurde versucht, die Reaktionsbedingungen zu optimieren um auf diese Weise auch den entsprechenden Aminozucker zugänglich zu machen, doch alle Versuche lieferten schlussendlich nur wieder das C-Glycosid (siehe Abbildung 53).

	Edukt	Säure(Menge)	Ionentauscher	HC(OMe) ₃	Zeit	Ausbeute
Ansatz 1	(1)	H ₂ SO ₄ konz. (4 Tr.)	ja	ja	16 h	44 %
Ansatz 2 [†]	(1)	H ₂ SO ₄ konz. (3 Tr.)	ja	ja	24 h	31 %
Ansatz 3	(1)	HCl 6M (3 Tr.)	nein	nein	48 h	66 %
Ansatz 4 [‡]	(1)	keine	ja	nein	78 h	-
Ansatz 5	(2)	H ₂ SO ₄ konz. (2 Tr.)	ja	nein	24 h	54 %
Ansatz 6	(2)	HCl 6M (5 Tr.)	nein	nein	24 h	63 %

[†] Bei diesem Ansatz wurde versucht, die Reaktionszeit kürzer zu halten. Da der Umsatz aber nach 9 h noch unvollständig war, wurde über Nacht gerührt.

[‡] Kaum Umsatz erfolgt, trotz portionsweiser Zugabe größerer Mengen an Ionentauscher.

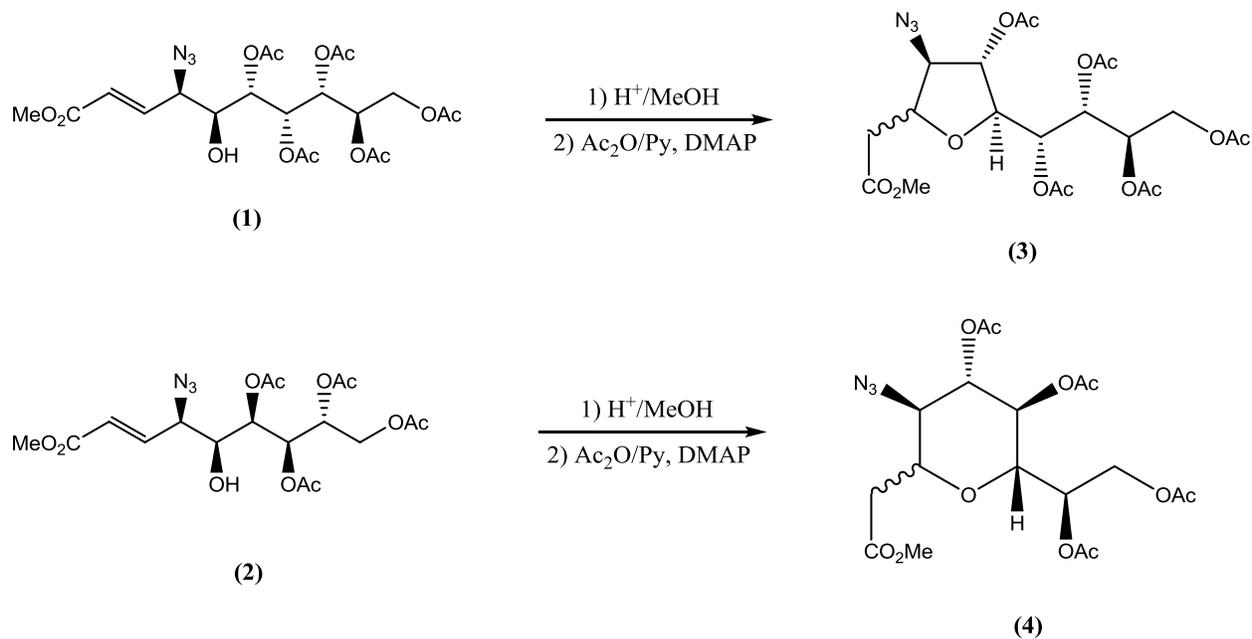


Abbildung 53, Synthese der C-Glycoside

Wobei anzumerken ist, dass auf die Ozonolyse verzichtet wurde, sobald im „roh“-NMR nach der sauren Entschützung die markanten Signale der $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ Gruppe zu sehen waren. Obwohl die Verwendung von Trimethylorthoformiat für den Erfolg der Reaktion nicht unbedingt erforderlich ist, scheint es die Reaktion zu beschleunigen. Nahm man statt konzentrierter Schwefelsäure halbkonzentrierte Salzsäure verlängerte sich die Reaktionszeit, die isolierten Ausbeuten waren aber etwas besser. Die Produkte lagen im Fall von **(1)** als Diastereomeren Gemische im Verhältnis von 6/1 bis 7/1 vor, was durch Vergleich der Integrale der OMe sowie der $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ Gruppe ermittelt wurde. Im Fall von **(2)** erhielt man eine nahezu 1/1 Mischung aus 2 Produkten von denen eines das 6 Ring C-Glycosid **(4)** war. Bei dem anderen handelte es sich vermutlich um den entsprechenden 5 Ring, was aber nicht zweifelsfrei bestätigt werden konnte, da eine vollständige chromatographische Trennung der beiden Verbindungen nicht möglich war. Dieses Resultat gibt also Anlass zur Hoffnung, dass durch Optimierungsversuche im Fall von **(1)** auch das entsprechende 6 Ring C-Glycosid zugänglich gemacht werden kann, da diese Verbindung vermutlich die interessantere ist. Außerdem konnte das Azid in Verbindung **(3)** mit DTT reduziert werden (siehe Abbildung 54), was allerdings noch Spielraum für weitere Optimierung lässt.

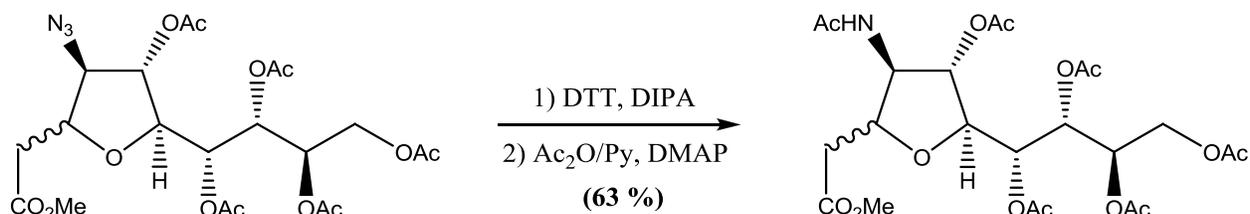


Abbildung 54, DTT Reduktion der Azid Gruppe

3.6 Versuche zur Derivatisierung des aus D-Glucose abgeleiteten C-Glycosids

Zuletzt sollte die Stereochemie des aus D-Glucose abgeleiteten C-Glycosids mittels einer Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden. Da dieses aber als ölige Flüssigkeit vorlag, wurden unterschiedliche Bemühungen angestellt, kristalline Derivate herzustellen. Als erstes wurde in diesem Zusammenhang die Verwendung von 4-Chloro-3-Nitro-Benzoyl Schutzgruppen untersucht. Das C-Glycosid wurde dazu zunächst von seinen Acetatschutzgruppen durch eine Zemplen Verseifung befreit und anschließend mit Base und den entsprechenden Äquivalenten 4-Chloro-3-Nitro-Benzoylchlorid in absolutem DCM zunächst bei 0°C, dann bei Raumtemperatur umgesetzt.

	Menge Edukt (mmol)	Base	Menge der Base	Äquivalente ArCOCl
Ansatz 1	0.038	Pyridin/NEt ₃	0.5 ml / 12 Eq.	10
Ansatz 2	0.030	Pyridin	0.5 ml	6
Ansatz 3	0.033	Pyridin/NEt ₃	0.5 ml / 8 Eq.	5
Ansatz 4	0.038	Pyridin	6 Eq.	1

Leider schlugen all diese Versuche fehl und entweder sofortige Zersetzung wie in Ansatz 1 und 3 trat auf, oder undefinierte, untrennbare Mischungen von teilweise geschützten Verbindungen wurden selbst nach langen Reaktionszeiten erhalten. Auch die Verwendung von nur einem Equivalent Säurechlorid, womit eine selektive Schützung der primären Position geplant war, resultierte wieder in einer Mischung. Weiters wurde die Verwendung von TBDMS Schutzgruppen untersucht.

	Reagens (Equivalenten)	Base (Equivalenten)	Temperatur	Lösungsmittel
Ansatz 1	TBDMSOTf (5)	NEt ₃ (10)	0-25°C	THF abs
Ansatz 2	TBDMSCl (7.5)	Imidazol (15)	0-80°C	DMF abs

Bei Ansatz 1 erfolgte Zersetzung, also wurde als nächstes das mildere TBDMSCl mit Imidazol in DMF verwendet. Bei Raumtemperatur konnte hierbei kein Umsatz erzielt werden und bei mehrtägigem Erhitzen auf bis zu 80°C erhielt man abermals eine Produktmischung. In einem NMR Spektrum des Rohproduktes waren allerdings eindeutig die Signale der TBDMS Schutzgruppen zu erkennen, die Reaktion war aber wie im Fall der Benzoyl Schutzgruppen unvollständig. Da die nötigen Bedingungen für die totale Schützung der OH Gruppen scheinbar zu drastisch sind, wurde zuletzt versucht, die Azid Gruppe zu reduzieren und das freie Amin sodann mit einer 4-Chloro-3-Nitro-Benzoyl Gruppe zu versehen. Die DTT Variante der Reduktion konnte allerdings nicht erfolgreich angewendet werden, da dieses im Nachhinein nicht vollständig vom freien Amin abtrennbar war und die Folgereaktion erheblich störte. Also ging man zurück zur Verwendung der Staudinger Variante, was die gewünschten Amine nach 60 h bei Raumtemperatur lieferte. Diese erwiesen sich allerdings bei der nachfolgenden Umsetzung mit 2 Equivalenten Säurechlorid in einer Pyridin/DCM = 1/3 Mischung mit einer Spatelspitze DMAP bei Rühren über Nacht als instabil. Also wurde die Reaktion mit 4 Equivalenten NEt₃ wiederholt, wobei sich ebenfalls viele Produkte bildeten bzw. nicht umgesetztes Amin noch zu sehen war. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Anbringung großer Schutzgruppen an das aus D-Glucose hergestellte C-Glycosid

nicht ohne weiteres möglich ist. Acetyl Schutzgruppen hingegen konnten erfolgreich verwendet werden. Der endgültige Beweis der Stereochemie der hergestellten C-Glycoside mittels einer Röntgenstruktur Analyse ist also noch ausständig. Die vorgeschlagene Stereochemie dieser Verbindungen (siehe Abbildung 53) ist aber aus mechanistischer Sicht sehr plausibel[§]. Abschließend lässt sich sagen, dass die im Verlauf dieser Arbeit entwickelte Route für die Synthese von höheren C-Glycosiden eine neue interessante Methode in diesem Gebiet darstellt, die aber noch weiterer Optimierungsarbeit bedarf, was allerdings den Rahmen dieser Arbeit schlussendlich sprengen würde.

[§] Siehe Abschnitte 2.5.1, 2.6, 3.3 sowie 3.4

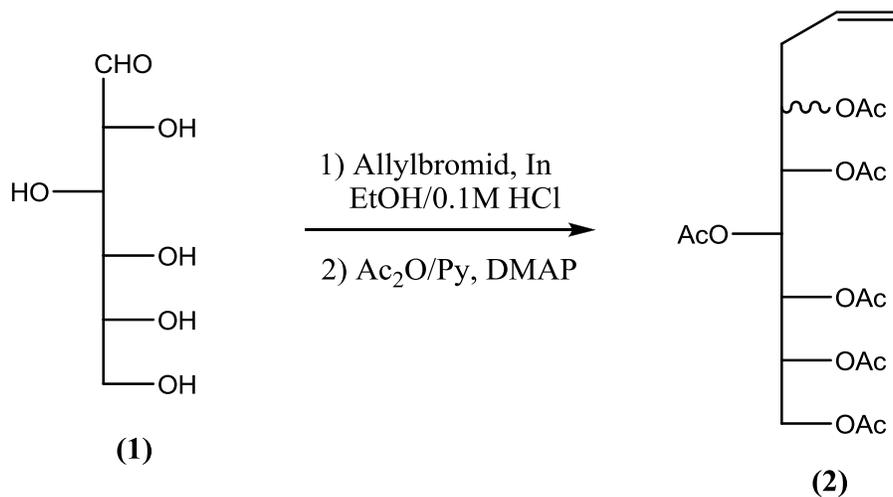
4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

^1H bzw. ^{13}C -Spektren wurden auf einem „Avance AV 400“, einem „Avance DPX 400“ bzw. einem „Avance DPX 600“ Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) ist in parts per million [ppm] angegeben. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz [Hz] angegeben. Es wurde bei 298 K gemessen und auf das jeweilige Lösungsmittel referenziert. IR Spektren wurden mit einem Perkin ELMER FT-IR-Spektrometer der Serie 1600 aufgenommen. Die jeweilige Substanz wurde hierbei auf einer Silicium Scheibe aufgetragen. Drehwerte wurden mit einem Perkin ELMER Polarimeter 341, unter Verwendung der Na-Dampflampe bei 589 nm und 20°C ermittelt. Als Lösungsmittel verwendete man Dichlormethan. Für Säulenchromatographische Trennungen wurde Merck-Kieselgel 60 (40 – 63 μm) verwendet. Dieses wurde bei der Reinigung von Säureempfindlichen Substanzen vor Verwendung deaktiviert. Hierbei schlämmte man dieses in dem entsprechenden Laufmittelgemisch mit einem Zusatz von 1-2 % Triethylamin auf. Anschließend spülte man die gepackte Säule nochmals mit NEt_3 hältigem Laufmittel und vor Auftragen der Probe mit Basen freiem Laufmittel. Für die Dünnschichtchromatographie wurden Glasplatten der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte im UV-Licht bei 254 nm mit einer "UVAC-60 neolab" UV-Lampe und durch Anfärben mit den Tauchreagenzien Ammoniummolybdat-Cersulfat, Kaliumpermanganat bzw. Anisaldehyd und nachfolgender Verkohlung mit der Hotgun. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert. Absolutierte Lösungsmittel wurden über 4 Å Molekularsieb aufbewahrt. Tetrahydrofuran wurde durch destillieren über Kalium, Dichlormethan durch destillieren über Phosphorpentoxid und Triethylamin bzw. Diisopropylamin durch destillieren über Calciumhydrid getrocknet. Für Sauerstoff freie Lösungsmittel wurden diese mittels der freeze, pump, thaw-Technik entgast. Das entsprechende Lösungsmittel wurde dazu zunächst unter Argon in einem Zuehl- oder Schlenk Kolben in flüssigem Stickstoff eingefroren und anschließend für 1 Minute mit einer Ölpumpe evakuiert. Sodann taute man langsam mit der Hotgun auf, wiederholte diesen Vorgang noch zwei Mal und befüllte den Kolben zuletzt wieder mit Argon.

4.2 Synthese ausgehend von D-Glucose

4.2.1 Präparat: 1,2,3,4,5,6-Hexa-O-acetyl-7,8,9-trideoxy-L-gulo-D-glycero-8-octenitol (2)



Ansatz:

- 298 mg D-Glucose (1).H₂O; n = 1.50 mmol; MM = 198.18 g/mol
- 0.454 ml Allylbromid (3.5 Eq.); n = 5.25 mmol; MM = 120.98 g/mol; ρ = 1.40 g/ml
- 344 mg In-Pulver (2 Eq.); n = 3.00 mmol; MM = 114.82 g/mol
- 40 ml EtOH/HCl (0.1M) = 4/1
- 6 ml Ac₂O/Py = 1/1

Durchführung:

D-Glucose wird im 100 ml Erlenmeyerkolben in der EtOH/0,1M HCl = 4/1 Mischung gelöst, dann Indium und Allylbromid zugegeben und anschließend für 7h ins Ultraschallbad gestellt, wobei die Badtemperatur leicht anstieg (DC Kontrolle: i-PrOH/Aceton/H₂O = 4/5/1). Sodann wird mit 1N NaOH neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das weiß-graue Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Anschließend versetzt man unter Argon mit der Ac₂O/Py =1/1 Mischung sowie einer

Spatelspitze DMAP und lässt für 18h bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wird die Reaktionsmischung bei 0°C auf 40 ml 3N HCl gegossen, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 Mal je 40 ml), die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe, ölige Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 3/1. Säule gepackt mit 100 g Kieselgel.

Ausbeute:

524 mg (70 %), farblose ölige Flüssigkeit, threo/erythro = 5/1

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

(Hauptisomer) δ = 2.05, 2.06, 2.08, 2.09, 2.12, 2.14 (6s, 18 H, 6 OAc), 2.28 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 4.14 (dd, J_{2,1a} = 5.00 Hz, J_{1a,b} = 12.59 Hz, 1 H, H-1a), 4.24 (dd, J_{2,1b} = 2.58 Hz, 1 H, H-1b), 4.98 (ddd, J_{3,2} = 8.25 Hz, 1 H, H-2), 5.11 (m, 3 H, H-5, H-9a, H-9b), 5.32 (m, 2 H, H-4, H-6), 5.43 (dd, J_{4,3} = 2.51 Hz, 1 H, H-3), 5.69 (m, 1 H, H-8)

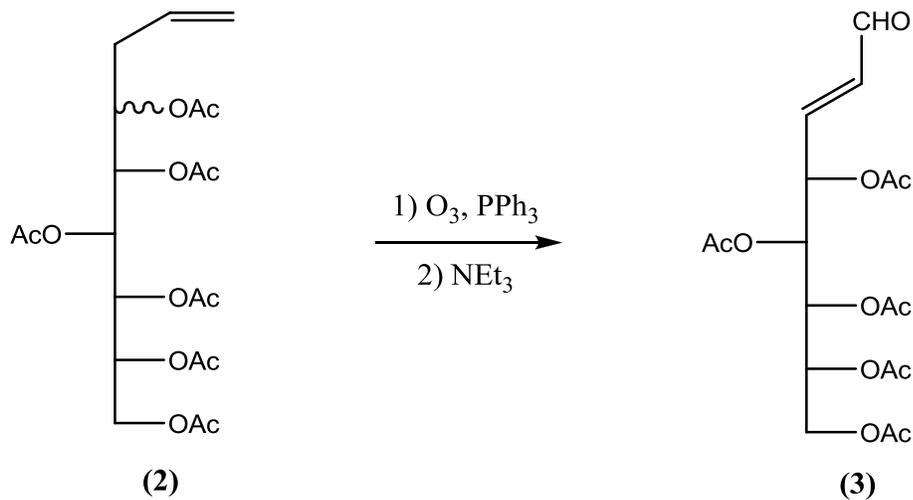
¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.52, 20.63, 20.67, 20.70, 20.80, 20.80 (6 CH₃), 34.35 (C-7), 61.37 (C-1), 68.39 (C-4), 68.87 (C-3), 69.20 (C-2), 69.94 (C-6), 70.85 (C-5), 118.55 (C-9), 132.61 (C-8), 169.73, 169.83, 169.96, 170.17, 170.36 (6 C=O)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₂₁H₃₀O₁₂]: 497.16 (M+Na, 100), 513.14 (M+K, 20)

4.2.2 Präparat: (2E)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-gluco-oct-2-enose (3)



Ansatz:

- 917 mg **(2)**; n = 1.93 mmol; MM = 474.46 g/mol
- 608 mg PPh₃ (1.2 Eq.); n = 2.32 mmol; MM = 262.28 g/mol
- 1.07 ml NEt₃ (4 Eq.); n = 7.73 mmol; MM = 101.19 g/mol; ρ = 0.73 g/ml
- 50 ml DCM abs.

Durchführung:

Olefin **(2)** wird im 100 ml Rundkolben in absolutem DCM gelöst und anschließend im Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Sodann leitet man Ozon mittels eines Schlenkaufsatzes mit Quickfit und Glasrohr durch die Reaktionsmischung bis sie sich blau färbt. Darauf stellt man den Ozonisator ab und leitet solange Luft durch die Lösung bis die Blaufärbung verschwindet. Anschließend wird PPh₃ zugegeben und man lässt die Reaktionsmischung unter Rühren über 15h auftauen. Dann versetzt man mit NEt₃ und lässt für 35 min bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: PE/EE = 1/1). Schließlich wird die Reaktionsmischung mit 40 ml 1N HCl gewaschen, die wässrige Phase mit DCM extrahiert (2 Mal je 40 ml), die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Zur weiteren

Reinigung wurde das Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen.
Laufmittelzusammensetzung: PE/EE=3/1. Säule gepackt mit 150 g Kieselgel.

Ausbeute:

748 mg (93 %), weiße Kristalle

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.06, 2.06, 2.09, 2.11, 2.15 (6s, 18 H, 6 OAc), 4.11 (dd, J_{8a,7} = 5.33 Hz, J_{8a,b} = 12.40 Hz, 1 H, H-8a), 4.27 (dd, J_{8b,7} = 3.12 Hz, 1 H, H-8b), 5.07 (ddd, J_{7,6} = 7.28 Hz, 1 H, H-7), 5.38 (dd, J_{5,4} = 6.26 Hz, J_{6,5} = 3.84 Hz, 1 H, H-5), 5.43 (dd, J_{6,7} = 7.19 Hz, 1 H, H-6), 5.65 (ddd, J_{4,2} = 1.55 Hz, J_{4,3} = 4.60 Hz, 1 H, H-4), 6.21 (ddd, J_{3,2} = 15.81 Hz, J_{2,1} = 7.58 Hz, 1 H, H-2), 6.76 (dd, 1 H, H-3), 9.59 Hz (d, 1 H, H-1)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.86, 20.98, 21.08, 21.09, 21.14 (6 CH₃), 61.90 (C-8), 68.78 (C-6), 68.91 (C-7), 70.09 (C-5), 70.65 (C-4), 133.75 (C-2), 148.41 (C-3), 169.67, 169.93, 170.04, 170.15, 170.88 (5 C=O), 192.59 (C-1)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

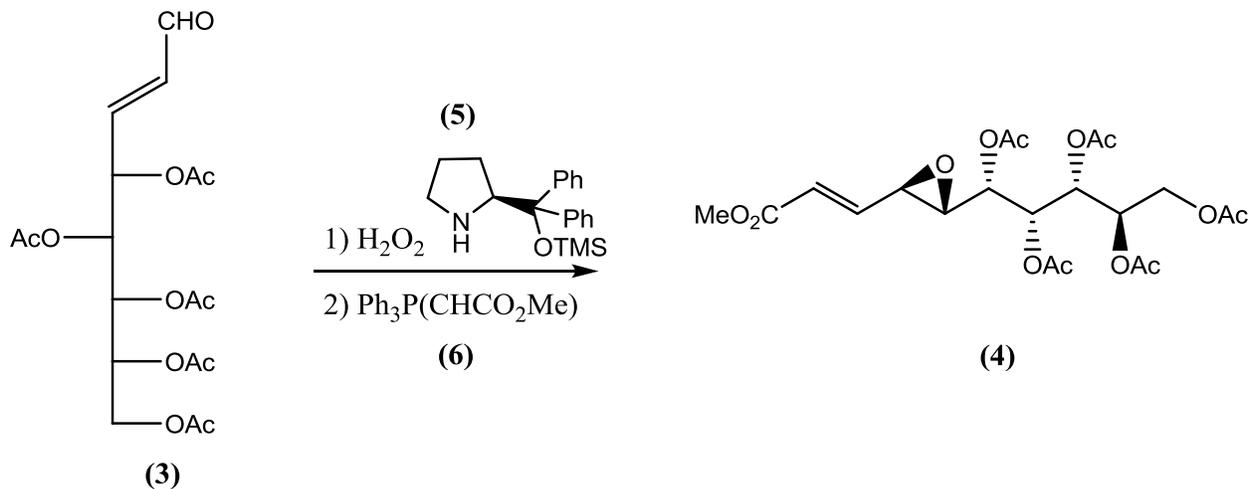
[C₁₈H₂₄O₁₁]: 439.12 (M+Na, 100), 455.10 (M+K, 24), 471.15 (M+Na+MeOH, 40)

Spezifischer Drehwert

[α]_D²⁰ = +9.4° (c = 5.9 mg/ml in DCM)

Schmelzpunkt: 83-85°C

4.2.3 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-2,3-dideoxy-4R,5S-epoxy-D-gluco-deca-2-enon (4)



Ansatz:

- 350 mg (3); $n = 0.84$ mmol; $\text{MM} = 416.38$ g/mol
- 0.063 ml H_2O_2 [50 %], (1.3 Eq.); $n = 1.09$ mmol; $\text{MM} = 34.41$ g/mol; $\rho = 1.2$ g/ml
- 41 mg (5) (0.15 Eq.); $n = 0.13$ mmol; $\text{MM} = 325.52$ g/mol
- 10 ml DCM abs.
- 562 mg (6) (2 Eq.); $n = 1.68$ mmol; $\text{MM} = 334.11$ g/mol

Durchführung:

Enal (3) wird in absolutem DCM gelöst und mittels Kryostat auf -20°C gekühlt. Sodann gibt man zuerst den Katalysator, dann H_2O_2 zu und lässt die Reaktion für 15 h bei -20°C mithilfe eines mechanischen Rührwerks rühren (DC-Kontrolle: PE/EE = 1/1). Anschließend quencht man mit H_2O (10 ml) und rührt noch für 10 min bei Raumtemperatur, wobei sich der entstandene Niederschlag wieder löst. Dann extrahiert man die wässrige Phase mit DCM (3 Mal je 30 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe direkt verwendet. Man löst in 30 ml absolutem DCM und versetzt mit dem stabilisierten Wittig-Ylid. Nach 1 h

rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit dem orangen, öligen Rückstand eine Flashchromatographie durchgeführt. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 2/1. Säule gepackt mit 100 g Kieselgel, welches vor auftragen der Probe deaktiviert wird.

Ausbeute:

296 mg (72 %), leicht orange Kristalle

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.04, 2.07, 2.09, 2.10, 2.12 (6s, 18 H, 6 OAc), 2.98 (dd, J_{5,6} = 1.84 Hz, J_{5,4} = 5.44 Hz, 1 H, H-5), 3.52 (dd, J_{4,3} = 7.16 Hz, 1 H, H-4), 3.74 (s, 3 H, OMe), 4.11 (dd, J_{10a,b} = 5.81 Hz, J_{10a,9} = 12.29 Hz, 1 H, H-10a), 4.30 (dd, J_{10b,9} = 4.02 Hz, 1 H, H-10b), 5.01 (dd, J_{7,6} = 4.84 Hz, 1 H, H-6), 5.04 (ddd, J_{9,8} = 5.74 Hz, 1 H, H-9), 5.45 (dd, J_{7,8} = 5.44 Hz, 1 H, H-8), 5.47 (dd, 1 H, H-7), 6.16 (d, J_{3,2} = 15.73 Hz, 1 H, H-2), 6.59 (dd, 1 H, H-3)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.91, 20.97, 21.06, 21.06, 21.12 (5 CH₃), 52.23 (OMe), 54.95 (C-4), 57.82 (C-5), 61.82 (C-10), 69.19 (C-9), 69.44 (C-7), 69.75 (C-8), 70.35 (C-6), 125.05 (C-2), 143.11 (C-3), 166.11 (C-1), 169.99, 170.04, 170.04, 170.16, 170.83 (5 C=O)

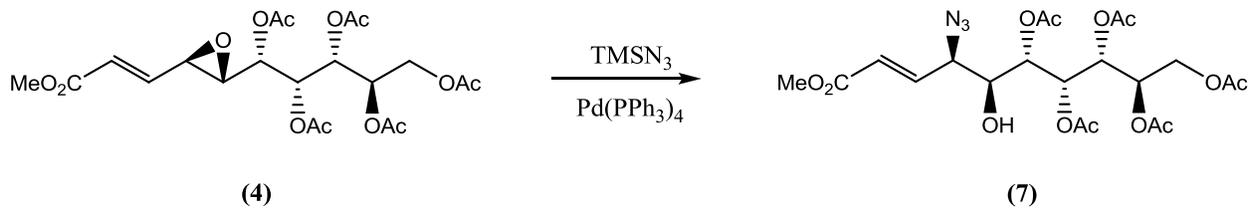
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₂₁H₂₈O₁₃]: 489.16 (M+H⁺, 20), 511.14 (M+Na⁺, 100)

Spezifischer Drehwert

[α]_D²⁰ = +34.3° (c = 2.7 mg/ml in DCM)

4.2.4 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Penta-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-erythro-L-galacto-deca-2-enonate (7)



Ansatz:

- 100 mg (4); n = 0.20 mmol; MM = 488.44 g/mol
- 0.054 ml TMSN₃ (2 Eq.); n = 0.41 mmol; MM = 115.21 g/mol; ρ = 0.87 g/ml
- 24 mg Pd(PPh₃)₄ (0.1 Eq.); n = 0.02 mmol; MM = 1155.56 g/mol
- 3 ml THF abs.

Durchführung:

Absolutes THF wird mittels der freeze-pump-thaw Technik in einem Dreihalskolben entgast. Darin löst man (4) unter Argon, gibt zuerst TMSN₃, dann Pd(PPh₃)₄ zu und lässt anschließend für 1 h bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: PE/EE = 1/1). Danach wird mit 1.5 ml einer 10%igen Zitronensäure Lösung in Methanol gequencht und eine weitere Stunde gerührt. Schließlich filtriert man die Reaktionsmischung über Kieselgel ab, wäscht mit 50 ml PE/EE = 1/1 nach und entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe ölige Rohprodukt auf Kieselgel adsorbiert und einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 2/1 dann 1/1. Säule gepackt mit 25 g Kieselgel.

Ausbeute:

93 mg (85%), gelbes zähflüssiges Produkt

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.03, 2.10, 2.11, 2.12, 2.15 (6s, 18 H, 6 OAc), 3.16 (d, J_{5, 5-OH} = 7.56 Hz, 1 H, OH), 3.63 (ddd, J_{5, 4} = 2.74 Hz, J_{5, 6} = 8.81 Hz, 1 H, H-5), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.95 (ddd, J_{4, 3} = 7.35 Hz, J_{4, 2} = 1.00 Hz, 1 H, H-4), 4.13 (dd, J_{10a, 9} = 5.38 Hz, J_{10a, b} = 12.22 Hz, 1 H, H-10a), 4.29 (dd, J_{10b, 9} = 4.59 Hz, 1 H, H-10b), 5.12 (ddd, J_{9, 8} = 10.71 Hz, 1 H, H-9), 5.24 (dd, J_{7, 6} = 3.42 Hz, 1 H, H-6), 5.47 (dd, J_{8, 7} = 5.87 Hz, 1 H, H-7), 5.50 (dd, 1 H, H-8), 6.11 (dd, J_{3, 2} = 15.71 Hz, 1 H, H-2), 6.94 (dd, 1 H, H-3)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.55, 20.64, 20.64, 20.66, 20.74 (6 CH₃), 52.33 (OMe), 61.71 (C-10), 63.16 (C-4), 69.32 (C-9), 69.79 (C-6), 70.20 (C-7), 70.57 (C-8), 71.92 (C-5), 125.37 (C-2), 141.42 (C-3), 166.14 (C-1), 170.12, 170.12, 170.58, 170.93, 171.48 (5 C=O)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₂₁H₂₉O₁₃N₃]: 554.16 (M+Na⁺, 100)

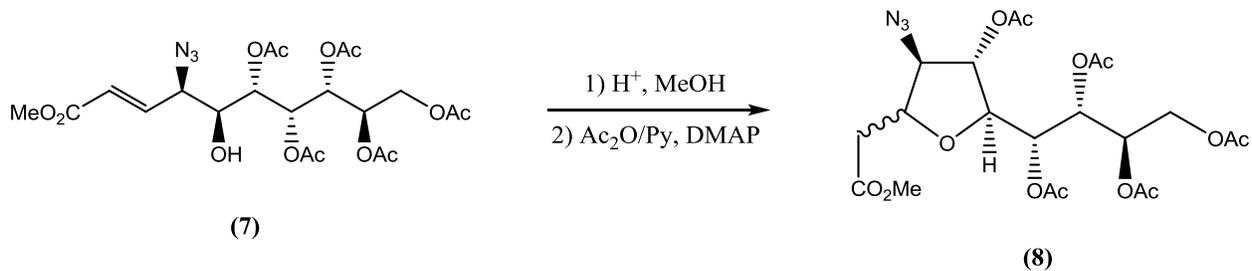
IR (Wellenzahlen in cm⁻¹)

3482, 2957, 2109, 1750, 1654, 1374, 1219, 1047, 717

Spezifischer Drehwert

[α]_D²⁰ = -17.2° (c = 1.5 mg/ml in DCM)

4.2.5 Präparat: (1R,2R,3R)-1-((2S,3S,4R)-3-acetoxy-4-azido-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-2-yl)butan-1,2,3,4-tetraacetat (8)



Ansatz:

- 20 mg (7); n = 0.038 mmol; MM = 531.47 g/mol
- 5 ml MeOH
- 0.5 ml Ac₂O/Py = 1/1

Durchführung:

Ester (7) wird in MeOH gelöst und mit 3 Tropfen HCl 6M versetzt. Sodann wird für 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1M NaOH neutralisiert (DC Kontrolle: DCM/MeOH = 6/1). Man entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor, trocknet das gelbe Rohprodukt im Vakuum und nimmt dann unter Argon in der Ac₂O/Py = 1/1 Mischung mit einer Spatelspitze DMAP auf. Nach 18 h rühren bei Raumtemperatur, wird bei 0°C auf 1M HCl (15 ml) gegossen, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 Mal je 15 ml), die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 2/1. Säule gepackt mit 3 g Kieselgel.

Ausbeute:

13 mg (64 %), farblose ölige Flüssigkeit, dr = 6/1

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.05, 2.07, 2.08, 2.11, 2.12 (6s, 18 H, 6 OAc), 2.64 (d, $J_{2a, b} = 4.60$ Hz, 1 H, H-2a), 2.65 (d, 1 H, H-2b), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.94 (dd, $J_{4, 3} = 5.62$ Hz, $J_{5, 4} = 3.22$ Hz, 1 H, H-4), 4.13 (m, 2 H, H-6, H-10a), 4.23 (dd, $J_{10a, b} = 12.50$ Hz, $J_{10b, 9} = 2.66$ Hz, 1 H, H-10b), 4.29 (ddd, $J_{3, 2} = 6.40$ Hz, 1 H, H-3), 5.03 (dd, $J_{6, 5} = 3.52$ Hz, 1 H, H-5), 5.13 (ddd, $J_{10a, 9} = 4.86$ Hz, $J_{9, 8} = 8.40$ Hz, 1 H, H-9), 5.38 (dd, $J_{8, 7} = 2.91$ Hz, 1 H, H-8), 5.43 (dd, $J_{7, 6} = 5.43$ Hz, 1 H, H-7)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 100MHz) δ [ppm]

δ = 21.07, 21.07, 21.09, 21.12, 21.21 (5 CH_3), 38.20 (C-2), 52.38 (OMe), 62.05 (C-10), 68.59 (C-9), 68.92 (C-7), 69.30 (C-8), 69.89 (C-4), 79.48 (C-3), 80.00 (C-5), 82.09 (C-6), 170.19, 170.25, 170.48, 170.48, 170.63, 171.01 (6 C=O)

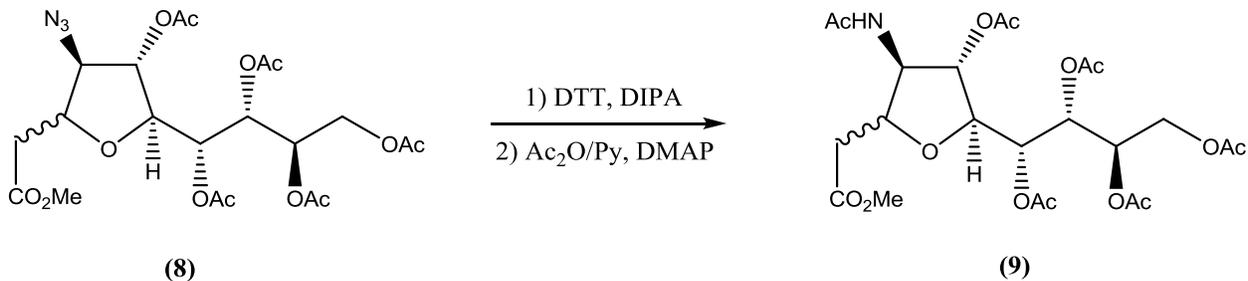
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

$[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_{13}\text{N}_3]$: 554.16 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

IR (Wellenzahlen in cm^{-1})

2922, 2105, 1737, 1435, 1369, 1209, 1031, 728

4.2.6 Präparat: (1R,2R,3R)-1-((2S,3S,4R)-4-acetamido-3-acetoxy-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydrofuran-2-yl)butan-1,2,3,4-tetraacetat (9)



Ansatz:

- 41 mg **(8)**, $n = 0.077$ mmol, $MM = 531.47$ g/mol
- 27 mg DTT (2.3 Eq.), $n = 0.177$ mmol, $MM = 154.25$ g/mol
- 0.5 ml DIPA
- 1.5 ml MeCN abs.
- 0.45 ml Pyridin abs.
- 0.45 ml Acetanhydrid

Durchführung:

Derivat **(8)** wird in absolutem Acetonitril unter Argon vorgelegt und mit DTT und DIPA versetzt. Sodann lässt man 2 h bei Raumtemperatur rühren und entfernt schließlich das Lösungsmittel im Vakuum (DC Kontrolle: PE/EE = 1/1). Der gelbe ölige Rückstand wird anschließend in einer $Ac_2O/Py = 1/1$ Mischung mit einer Spatelspitze DMAP unter Argon aufgenommen und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird bei $0^\circ C$ auf 1M HCl (30 ml) gegossen, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 Mal je 30 ml), die vereinigten organischen Extrakte über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittel: Ethylacetat. Säule gepackt mit 4 g Kieselgel.

Ausbeute:

23 mg (63 %), farblose ölige Flüssigkeit

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 1.96, 2.05, 2.05, 2.06, 2.08, 2.12 (6s, 18 H, 6 OAc), 2.71 (d, J_{3,2a} = 7.32 Hz, 1 H, H-2a), 2.74 (d, J_{3,2b} = 4.32 Hz, 1 H, H-2b), 3.68 (s, 3 H, OMe), 4.12 (m, 2 H, H-6, H-10a), 4.21 (d, J_{10b,9} = 2.80 Hz, 1 H, H-10b), 4.26 (m, 2 H, H-3, H-4), 4.98 (dd, J_{5,4} = 5.43, J_{6,5} = 5.68, 1 H, H-5), 5.14 (ddd, J_{10a,9} = 4.93 Hz, J_{9,8} = 7.95 Hz, 1 H, H-9), 5.35 (m, 2 H, H-7, H-8), 6.15 (d, J_{NH,4-NH} = 6.32 Hz, 1 H, NH)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

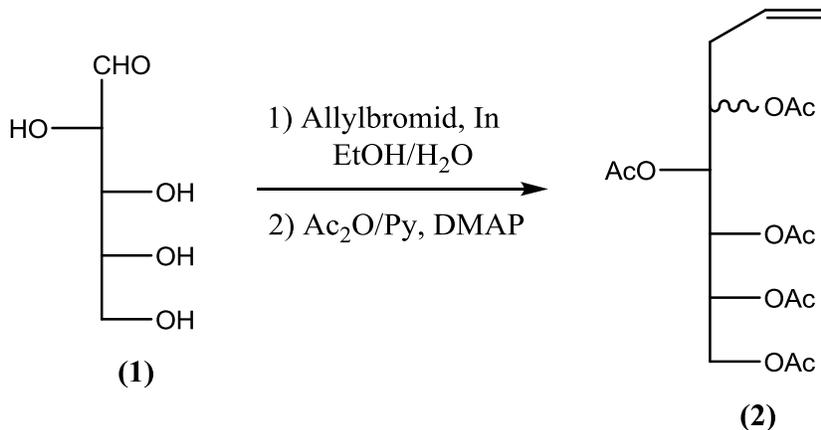
δ = 21.05, 21.05, 21.14, 21.20, 23.51 (6 CH₃), 38.51 (C-2), 59.84 (C-4), 62.05 (C-10), 68.87(C-9), 68.92 (C-8), 69.28 (C-7), 77.97 (C-5), 79.75 (C-3), 79.84 (C-6), 170.09, 170.19, 170.77, 171.01, 171.08, 171.17 (6 C=O)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₂₁H₂₉O₁₃N₃]: 570.18 (M+Na⁺, 100)

4.3 Synthese ausgehend von D-Arabinose

4.3.1 Präparat: 1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-6,7,8-trideoxy-L-gulo-7-octenitol (2)



Ansatz:

- 250 mg D-Arabinose (**1**); n = 1.67 mmol; MM = 150.13 g/mol
- 0.51 ml Allylbromid (3.5 Eq.); n = 5.83 mmol; MM = 120.98 g/mol; ρ = 1.40 g/ml
- 383 mg In-Pulver (2 Eq.); n = 3.33 mmol; MM = 114.82 g/mol
- 50 ml EtOH/H₂O = 4/1
- 7 ml Ac₂O/Py = 1/1

Durchführung:

D-Arabinose (**1**) wird im 100 ml Erlenmeyerkolben in der EtOH/H₂O = 4/1 Mischung gelöst, dann Indium und Allylbromid zugegeben und anschließend für 2.5 h ins Ultraschallbad gestellt, wobei die Badtemperatur leicht anstieg (DC Kontrolle: iPrOH/Aceton/H₂O = 4/5/1). Sodann wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das weißgräuliche Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Anschließend versetzt man unter Argon mit der Ac₂O/Py = 1/1 Mischung sowie einer Spatelspitze DMAP und lässt für 18 h bei Raumtemperatur rühren. Schließlich wird die Reaktionsmischung bei 0°C auf 50 ml 1M HCl gegossen, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 Mal je 50 ml), die

vereinigten organischen Extrakte über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen: Laufmittelzusammensetzung PE/EE = 2/1. Säule gepackt mit 35 g Kieselgel.

Ausbeute:

659 mg (98 %), farblose ölige Flüssigkeit, threo/erythro = 9/1

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ [ppm]

(Hauptisomer) δ = 2.05, 2.05, 2.06, 2.06, 2.12 (5s, 15 H, 5 OAc), 2.34 (m, 2 H, H-6), 4.12 (dd, $J_{2,1a} = 5.40$ Hz, $J_{1a,b} = 12.40$ Hz, 1 H, H-1a), 4.24 (dd, $J_{2,1b} = 3.36$ Hz, 1 H, H-1b), 5.08 (m, 4 H, H-2, H-5, H-8a, H-8b), 5.30 (dd, $J_{4,3} = 4.04$ Hz, $J_{5,4} = 6.60$ Hz, 1 H, H-4), 5.42 (dd, $J_{3,2} = 6.94$ Hz, 1 H, H-3), 5.73 (m, 1 H, H-7)

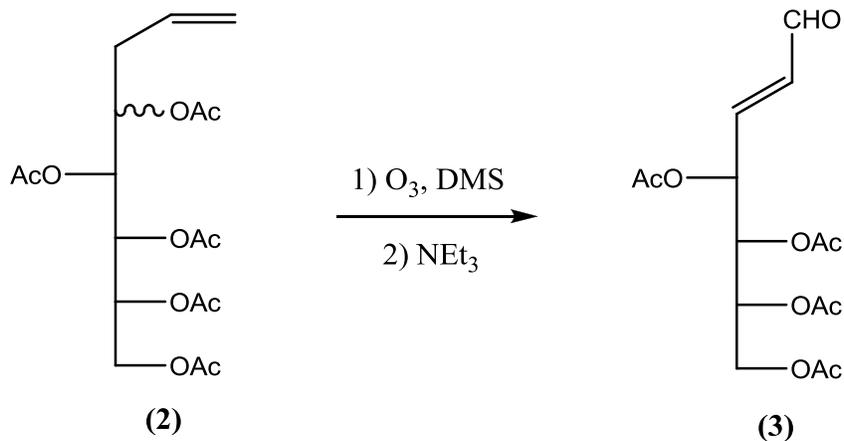
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.95, 21.07, 21.08, 21.15, 21.24 (5 CH_3), 35.56 (C-6), 61.89 (C-1), 68.69 (C-4), 68.90 (C-2), 70.41 (C-3), 70.72 (C-5), 119.35 (C-8), 132.41 (C-7), 170.19, 170.19, 170.29, 170.58, 170.87 (5 C=O)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

$[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{10}]$: 425.14 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

4.3.2 Präparat: (2E)-4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy-D-arabino-hept-2-enose (3)



Ansatz:

- 1.318 g (**2**); n = 3.28 mmol; MM = 402.39 g/mol
- 0.324 g Thioharnstoff (1.3 Eq.); n = 4.26 mmol; MM = 76.12 g/mol
- 1.82 ml NEt₃ (4 Eq.); n = 13.10 mmol; MM = 101.19 g/mol; ρ = 0.73 g/ml
- 50 ml DCM abs.

Durchführung:

Olefin (**2**) wird im 100 ml Rundkolben in absolutem DCM gelöst und anschließend im Aceton/Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Sodann leitet man Ozon mittels eines Schlenkaufsatzes mit Quickfit und Glasrohr durch die Reaktionsmischung bis sie sich blau färbt. Darauf stellt man den Ozonisator ab und leitet solange Luft durch die Lösung bis die Blaufärbung verschwindet. Anschließend wird Thioharnstoff zugegeben und man lässt die Reaktionsmischung unter Rühren über 15 h auftauen. Sodann filtriert man den Feststoff ab, versetzt mit NEt₃ und lässt für 45 min bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: PE/EE = 1/1). Schließlich wird die Reaktionsmischung mit 40 ml 1N HCl gewaschen, die wässrige Phase mit DCM extrahiert (2 Mal je 40 ml), die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor

entfernt. Das Rohprodukt wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung direkt verwendet.

Ausbeute:

1.094 g (97 %), weiße Kristalle

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.05, 2.06, 2.08, 2.15 (5s, 15 H, 5 OAc), 4.18 (dd, J_{7a, 6} = 4.70 Hz, J_{7a, b} = 12.26 Hz, 1 H, H-7a), 4.26 (dd, J_{7b, 6} = 2.18 Hz, 1 H, H-7b), 5.23 (ddd, J_{6, 5} = 9.09 Hz, 1 H, H-6), 4.45 (dd, J_{5, 4} = 2.53 Hz, 1 H, H-5), 5.82 (ddd, J_{4, 3} = 3.94 Hz, J_{4, 2} = 2.21 Hz, 1 H, H-4), 6.17 (ddd, J_{2, 1} = 7.65 Hz, J_{3, 2} = 15.79 Hz, 1 H, H-2), 6.68 (dd, 1 H, H-3), 9.54 (d, 1 H, H-1)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.88, 20.91, 21.04, 21.14 (4 CH₃), 62.06 (C-7), 68.46 (C-6), 69.60 (C-5), 70.11 (C-4), 133.30 (C-2), 149.64 (C-3), 169.93, 170.00, 170.05, 170.88 (4 C=O), 192.57 (C-1)

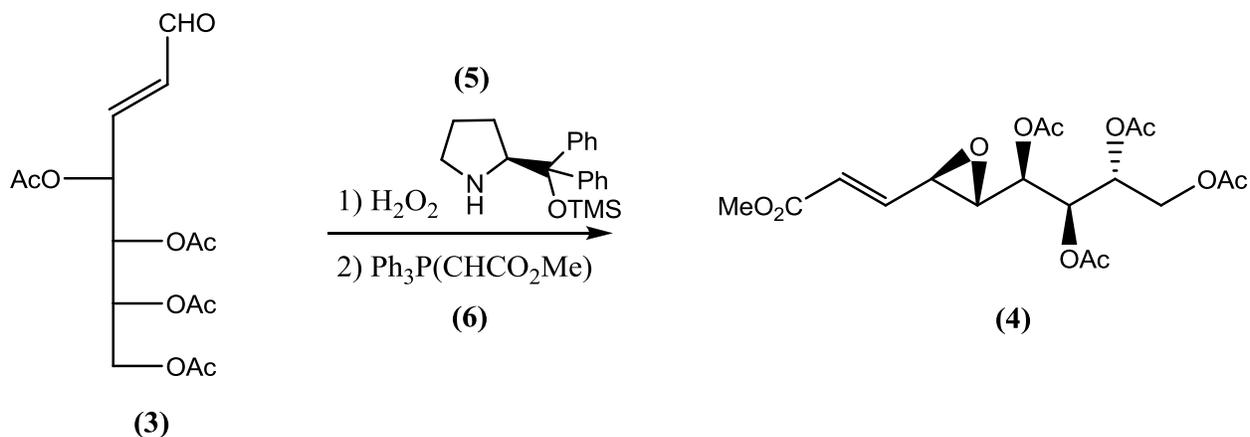
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₁₅H₂₀O₉]: 367.10 (M+Na⁺, 100), 399.13 (M+MeOH+Na⁺, 68)

Spezifischer Drehwert: [α]_D²⁰ = +49.5° (c = 11 mg/ml in DCM)

Schmelzpunkt: 74-78°C

4.3.3 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9-Tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy- 4R,5S-epoxy-D-arabino-nona-2-enon (4)



Ansatz:

- 556 mg **(3)**; n = 1.62 mmol; MM = 344.31 g/mol
- 0.12 ml H₂O₂ [50 %], (1.3 Eq.); n = 2.10 mmol; MM = 34.41 g/mol; ρ = 1.2 g/ml
- 79 mg **(5)** (0.15 Eq.); n = 0.24 mmol; MM = 325.52 g/mol
- 25 ml DCM abs.
- 1079 mg **(6)** (2 Eq.); n = 3.23 mmol; MM = 334.11 g/mol

Durchführung:

Enal **(3)** wird in absolutem DCM gelöst und mittels Kryostat auf -20°C gekühlt. Sodann gibt man zuerst den Katalysator, dann H₂O₂ zu und lässt die Reaktion für 15 h bei -20°C mithilfe eines mechanischen Rührwerks rühren (DC-Kontrolle: PE/EE = 1/1). Anschließend quencht man mit H₂O (25 ml) und rührt noch für 10 min bei Raumtemperatur, wobei sich der entstandene Niederschlag wieder löst. Dann extrahiert man die wässrige Phase mit DCM (3 Mal je 30 ml), trocknet die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe direkt verwendet. Man löst in 55 ml absolutem DCM und versetzt mit dem stabilisierten Wittig-Ylid. Nach 1 h rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit dem

orangen, öligen Rückstand eine Flashchromatographie durchgeführt:
Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 3/1 dann 2/1 zuletzt 1/1. Säule gepackt mit 150 g
Kieselgel, welches vor auftragen der Probe deaktiviert wird.

Ausbeute:

486 mg (72 %), leicht orange Kristalle

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.06, 2.06, 2.12, 2.13 (4s, 12 H, 4 OAc), 3.02 (dd, J_{6,5} = 4.80 Hz, J_{5,4} = 2.02 Hz, 1 H, H-5), 3.35 (ddd, J_{4,2} = 0.67 Hz, J_{4,3} = 6.68 Hz, 1 H, H-4), 3.75 (s, 3 H, OMe), 4.18 (dd, J_{9a,8} = 4.58 Hz, J_{9a,b} = 12.53 Hz, 1 H, H-9a), 4.26 (dd, J_{9b,8} = 2.93 Hz, 1 H, H-9b), 5.15 (dd, J_{6,5} = 2.67 Hz, J_{7,6} = 4.76 Hz, 1 H, H-6), 5.16 (ddd, J_{8,7} = 8.70 Hz, 1 H, H-8), 5.48 (dd, 1 H, H-7), 6.15 (dd, J_{3,2} = 15.67 Hz, J_{4,2} = 0.60 Hz, 1 H, H-2), 6.62 (dd, 1 H, H-3)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.99, 21.02, 21.07, 21.17 (4 CH₃), 52.20 (OMe), 53.66 (C-4), 59.84 (C-5), 61.93 (C-9), 68.40 (C-8), 69.50 (C-6), 69.77 (C-7), 125.03 (C-2), 142.80 (C-3), 166.13 (C-1), 170.06, 170.15, 170.25, 170.92 (4 C=O)

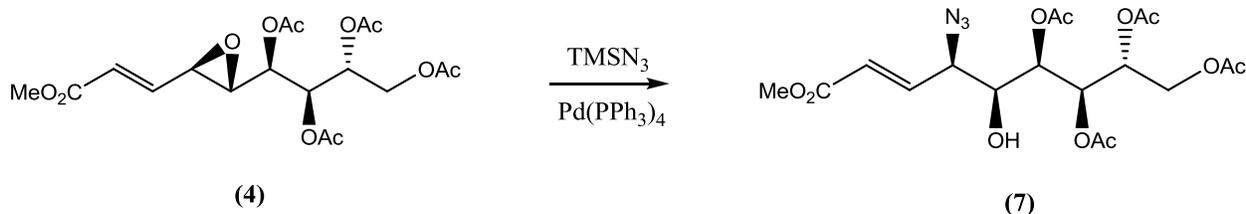
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₁₈H₂₄O₁₁]: 439.12 (M+Na⁺, 100), 455.10 (M+K⁺, 22)

Spezifischer Drehwert: [α]_D²⁰ = +20.7° (c = 4.5 mg/ml in DCM)

Schmelzpunkt: 82-85°C

4.3.4 Präparat: Methyl-(2E)-6,7,8,9,10-Tetra-O-acetyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-D-glycero-D-ido-nona-2-enon (7)



Ansatz:

- 44 mg (4); n = 0.11 mmol; MM = 416.38 g/mol
- 0.028 ml TMSN₃ (2 Eq.); n = 0.21 mmol; MM = 115.21 g/mol; ρ = 0.87 g/ml
- 12 mg Pd(PPh₃)₄ (0.1 Eq.); n = 0.01 mmol; MM = 1155.56 g/mol
- 3 ml THF abs.

Durchführung:

Absolutes THF wird mittels der freeze-pump-thaw Technik in einem Dreihalskolben entgast. Darin löst man (4) unter Argon, gibt zuerst TMSN₃, dann Pd(PPh₃)₄ zu und lässt anschließend für 2 h bei Raumtemperatur rühren (DC Kontrolle: PE/EE = 1/1). Danach wird mit 1.5 ml einer 10 %igen Zitronensäure Lösung in Methanol gequencht und eineweitere Stunde gerührt. Schließlich filtriert man die Reaktionsmischung über Kieselgel ab, wäscht mit 50 ml PE/EE = 1/1 nach und entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe ölige Rohprodukt auf Kieselgel adsorbiert und einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 2/1 dann 1/1. Säule gepackt mit 10 g Kieselgel.

Ausbeute:

42 mg (83 %), gelbes zähflüssiges Produkt

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

(Hauptprodukt) δ = 2.05, 2.06, 2.09, 2.12 (4s, 12 H, 4 OAc), 2.93 (d, J_{5, 5-OH} = 8.59 Hz, 1 H, OH), 3.70 (ddd, J_{5, 4} = 4.42, J_{6, 5} = 4.46 Hz, 1 H, H-5), 3.78 (s, 3 H, OMe), 4.09-4.48 (m, 3 H, H-4, H-9a, H-9b), 5.12 (ddd, J_{9a, 8} = 2.89 Hz, J_{9b, 8} = 4.17 Hz, J_{8, 7} = 8.25 Hz, 1 H, H-8), 5.26 (dd, J_{6, 5} = 2.02 Hz, J_{7, 6} = 6.95 Hz, 1 H, H-6), 5.38 (dd, 1 H, H-7), 6.16 (dd, J_{4, 2} = 1.26 Hz, J_{3, 2} = 15.75 Hz, 1 H, H-2), 6.83 (dd, J_{4, 3} = 6.06 Hz, 1 H, H-3)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 20.93, 20.96, 21.10, 21.19 (4 CH₃), 52.41 (OMe), 62.83 (C-9), 68.58 (C-4), 70.57 (C-8), 71.03 (C-7), 72.58 (C-6), 73.68 (C-5), 125.84 (C-2), 139.86 (C-3), 165.63 (C-1), 170.19, 170.27, 170.35, 170.66 (4 C=O)

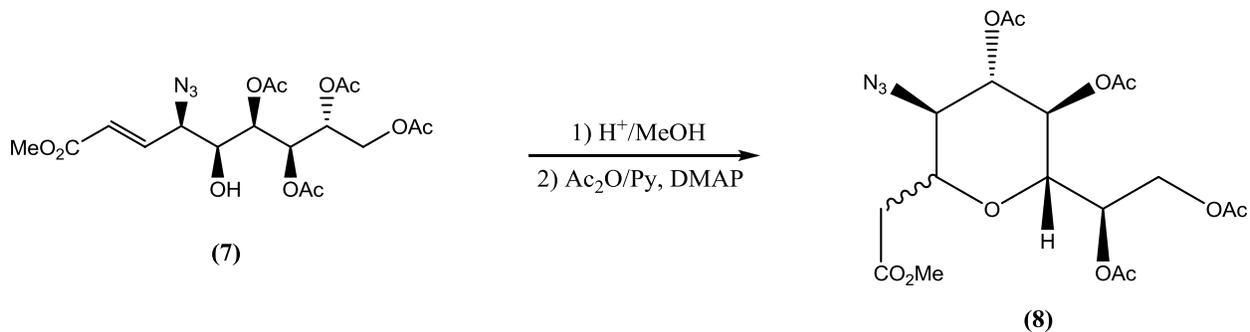
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₁₈H₂₅O₁₁N₃]: 482.14 (M+Na⁺, 100)

IR (Wellenzahlen in cm⁻¹)

3475, 2923, 2109, 1748, 1437, 1373, 1223, 1044

4.3.5 Präparat: (2S,3R,4S,5R)-5-azido-2-((R)-1,2-diacetoxyethyl)-6-(2-methoxy-2-oxoethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl-diacetat (8)



Ansatz:

- 23 mg (7); n = 0.044 mmol; MM = 459.40 g/mol
- 5 ml MeOH
- 0.25 ml Ac₂O
- 0.25 ml Pyridin abs.

Durchführung:

Ester (7) wird in MeOH gelöst und mit 2 Tropfen H₂SO₄ konz. sowie einer Spatelspitze sauren Ionenauschers versetzt. Sodann wird für 23 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1M NaOH neutralisiert (DC Kontrolle: DCM/MeOH = 6/1). Man entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor, trocknet das gelbe Rohprodukt im Vakuum und nimmt dann unter Argon in der Ac₂O/Py = 1/1 Mischung mit einer Spatelspitze DMAP auf. Nach 18 h rühren bei Raumtemperatur, wird bei 0°C auf 1M HCl (15 ml) gegossen, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3 Mal je 15 ml), die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das gelbe Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 2/1. Säule gepackt mit 3 g Kieselgel.

Da hierbei keine vollständige Trennung der Produkte möglich war, wurde die Säulenchromatographie mit einer Et₂O/PE = 1/1 Mischung, sowie 5 g Kieselgel wiederholt, was aber ebenfalls nicht zu reinen Produkten führte.

Ausbeute:

12 mg (54 %), farblose ölige Flüssigkeit, Verhältnis 6-Ring/5-Ring = 7/6, dr (6-Ring) = 6/1

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 2.04, 2.06, 2.13, 2.14 (4s, 12 H, 4 OAc), 2.66 (dd, J_{3, 2a} = 6.92 Hz, J_{2a, b} = 15.52 Hz, 1 H, H-2a), 2.74 (dd, J_{3, 2b} = 6.26 Hz, 1 H, H-2b), 3.73 (s, 3 H, OMe), 3.92 (dd, J_{5, 4} = 4.55 Hz, J_{4, 3} = 6.06 Hz, 1 H, H-4), 4.07 (m, 1 H, H-3), 4.09 (dd, J_{9a, 8} = 6.41 Hz, J_{9a, b} = 12.39 Hz, 1 H, H-9a), 4.29 (dd, J_{6, 5} = 5.67 Hz, J_{7, 6} = 5.32 Hz, 1 H, H-6), 4.34 (dd, J_{9b, 8} = 3.70 Hz, 1 H, H-9b), 5.08 (ddd, J_{8, 7} = 4.64 Hz, 1 H, H-8), 5.21 (dd, 1 H, H-5), 5.29 (dd, 1 H, H-7)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 21.10, 21.10, 21.18, 21.39 (4 CH₃), 38.59 (C-2), 52.41 (OMe), 61.96 (C-9), 68.86 (C-4), 69.64 (C-7), 70.33 (C-8), 77.00 (C-6), 77.72 (C-5), 78.00 (C-3), 169.90, 170.09, 170.61, 170.73 (4 C=O)

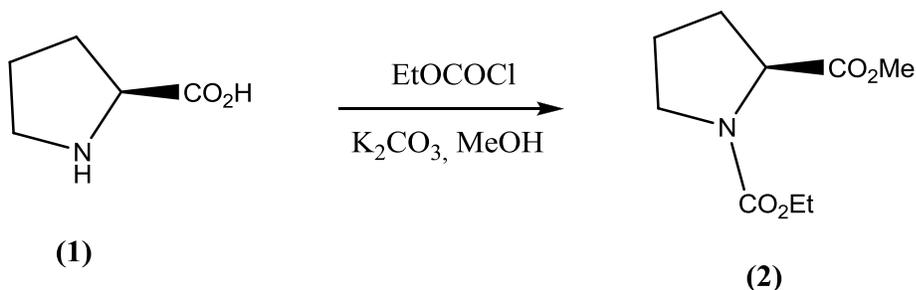
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₁₈H₂₅O₁₁N₃]: 482.14 (M+Na⁺, 100), 498.11 (M+K⁺, 25)

IR (Wellenzahlen in cm⁻¹): 3474, 2923, 2109, 1734, 1437, 1371, 1215, 1046

4.4 Synthese der Katalysatoren für die organokatalytische Epoxidierung

4.4.1 Präparat: (S)-1-ethyl 2-methyl-pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (2)



Ansatz

- 2.88 g L-Prolin (**1**); $n = 25$ mmol; $MM = 115.13$ g/mol
- 3.46 g K_2CO_3 (1 Eq.); $n = 25$ mmol; $MM = 138.20$ g/mol
- 4.8 ml Ethylchloroformiat (2 Eq.); $n = 50$ mmol; $MM = 108.53$ g/mol; $\rho = 1.14$ g/ml
- 50 ml MeOH abs.

Durchführung:

L-Prolin (**1**) wird unter Argon in absolutem MeOH vorgelegt und mit K_2CO_3 versetzt. Sodann wird Ethylchloroformiat bei 0°C langsam zugetropft und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und 3 Mal mit DCM extrahiert (je 100 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das leicht gelbe, ölige Rohprodukt wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung direkt verwendet.

Ausbeute:

4.88 g (roh, 104 %)

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 1.24 (t, J_{CH_2} = 7.12 Hz, 3 H, CH_3), 1.92 (m, 3 H, H-2a, H-3a, H-3b), 2.20 (m, 1 H, H-2b), 3.49 (m, 2 H, H-4a, H-4b), 3.71 (s, 3 H, OMe), 4.12 (q, 2 H, OCH_2), 4.34 (dd, $J_{2a, 1}$ = 3.41 Hz, $J_{2b, 1}$ = 8.46 Hz, 1 H, H-1)

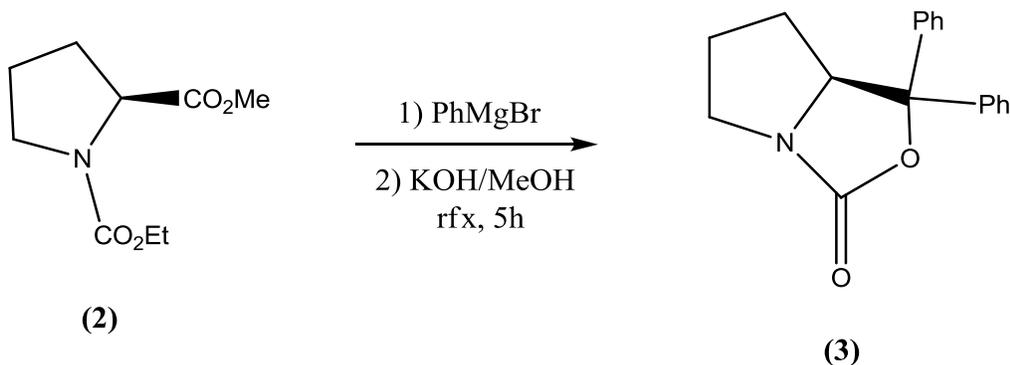
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 100MHz) δ [ppm]

δ = 15.08 (CH_3), 23.92 (C-3), 30.30 (C-2), 46.70 (C-4), 52.47 (OMe), 59.20 (C-1), 61.57 (OCH_2), 173.68, 173.82 (2 C=O)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

$[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}]$: 224.09 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100)

4.4.2 Präparat: (S)-1,1-diphenyltetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazol-3(1H)-on (3)



Ansatz:

- 1.01 g (**2**); n = 5.02 mmol; MM = 201.22 g/mol
- 2.1 ml Brombenzol (4 Eq.); n = 20.06 mmol; MM = 157.01 g/mol; ρ = 1.5 g/ml
- 0.97 g Magnesium Späne (8 Eq.); n = 39.90 mmol; MM = 24.31 g/mol
- 23 ml THF abs
- 2.82 g KOH (10 Eq.); n = 50.2 mmol; MM = 56.11 g/mol
- 100 ml MeOH

Durchführung:

Trockene Magnesium Späne werden in absolutem THF unter Argon suspendiert und dann Brombenzol langsam zugetropft. Sobald die exotherme Reaktion abklingt, wird für 15 h unter Argon auf Rückfluss erhitzt. Anschließend kühlt man auf 0°C und tropft (**2**) in absolutem THF zu. Sodann wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und schließlich mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung gequench und die wässrige Phase 3 Mal mit DCM extrahiert (je 50 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden 1 Mal mit gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das gelbe, ölige Rohprodukt wird dann in MeOH gelöst mit KOH versetzt und 5 h auf Rückfluss erhitzt. Zuletzt wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und 3 Mal mit DCM extrahiert (je 50 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 3/1. Säule gepackt mit 100 g Kieselgel.

Ausbeute:

0.96 g (74 %), farblose Kristalle

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 1.13 (m, 1 H, H-3a), 2.72 (m, 1 H, H-3b), 1.86 (m, 1 H, H-4a), 1.97 (m, 1 H, H-4b), 3.24 (ddd, J_{5a, 4a} = 3.79 Hz, J_{5a, 4b} = 9.49 Hz, J_{5a, b} = 11.37 Hz, 1 H, H-5a), 3.73 (ddd, J_{5b, 4} = 8.09 Hz, 1 H, H-5b), 4.55 (dd, J_{3a, 2} = 5.56 Hz, J_{3b, 2} = 10.61 Hz, 1 H, H-2), 7.25-7.55 (m, 10 H, Aromaten)

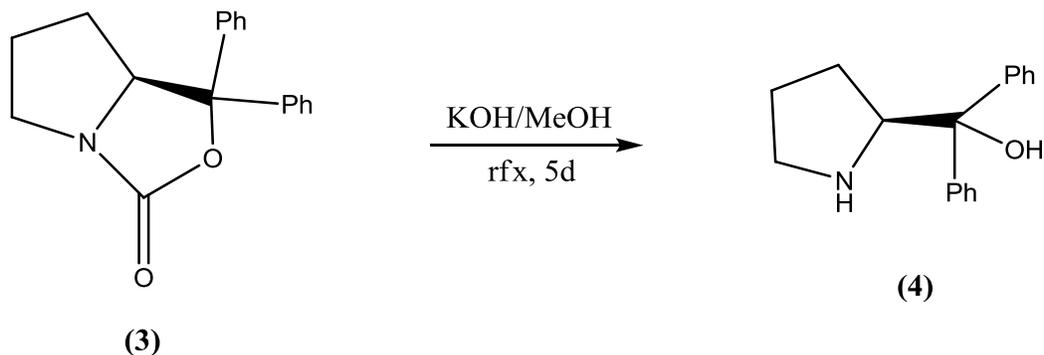
¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 25.32 (C-4), 29.42 (C-3), 30.44 (C-5), 69.66 (C-2), 86.29 (C-1), 125.91, 126.39, 127.21, 127.94, 128.11, 128.24, 128.41, 128.72, 128.73, 128.98, (10 CH, Aromaten), 140.72, 143.74 (2 C_q, Aromaten), 160.83 (C=O)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₁₈H₁₇O₂N]: 258.13 (M+Na⁺-CO₂, 100), 302.12 (M+Na⁺, 42)

4.4.3 Präparat: (S)-diphenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol (4)



Ansatz:

- 124 mg **(3)**; n = 0.44 mmol; MM = 179.33 g/mol
- 201 mg KOH (10 Eq.); n = 4.44 mmol; MM = 56.11 g/mol
- 10 ml MeOH

Durchführung:

Oxazolidinon **(3)** wird in MeOH vorgelegt und mit KOH versetzt. Dann wird 120 h auf Rückfluss erhitzt (DC Kontrolle: PE/EE = 2/1), wobei je nach Bedarf zusätzliches MeOH zugegeben wird. Schließlich wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und 3 mal mit Essigester extrahiert (je 20 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: EE/Toluol = 4/1 + 1 % NH₃. Säule gepackt mit 6 g Kieselgel.

Ausbeute:

58 mg (52 %), hellgelbe Kristalle

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 1.52-1.82 (m, 4 H, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b), 2.91-3.07 (m, 2 H, H-5a, H-5b), 4.27 (t, $J_{3,2} = 7.58$ Hz, 1 H, H-2), 7.14-7.61 (m, 10 H, Aromaten)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 100MHz) δ [ppm]

δ = 25.91 (C-4), 26.70 (C-3), 47.18 (C-5), 64.91 (C-2), 86.15 (C-1), 125.95, 126.28, 126.28, 126.75, 126.87, 127.49, 127.65, 128.31, 128.37, 128.64 (10 CH, Aromaten), 145.83, 148.57 (2 C_q , Aromaten)

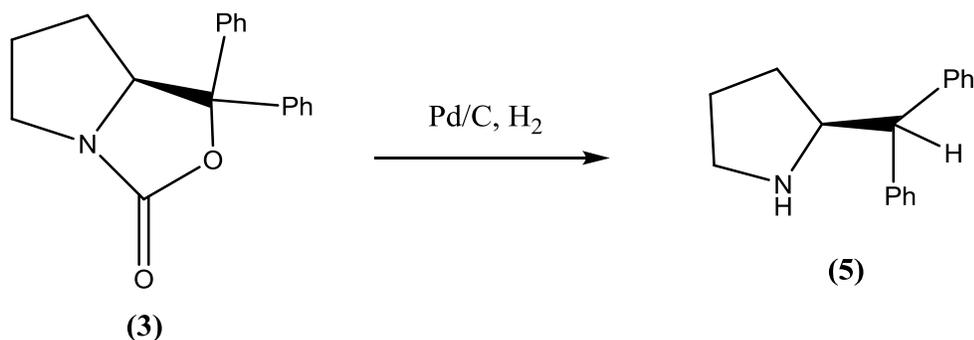
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

$[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}]$: 236.14 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{H}_2\text{O}$, 93), 254.15 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)

Spezifischer Drehwert

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.70^\circ$ (c = 7.7 mg/ml in DCM)

4.4.4 Präparat: (S)-2-benzhydrylpyrrolidin (5)



Ansatz:

- 529 mg (3); n = 1.89 mmol; MM = 279.33 g/mol
- 132 mg Pd/C [10 %] (25 % w/w); n = 0.12 mmol; MM = 106.42 g/mol
- 30 ml MeOH abs.

Durchführung:

Oxazolidinon (3) wird in absolutem MeOH vorgelegt und mit Palladium auf Kohle versetzt. Sodann wird 48 h bei Raumtemperatur unter Wasserstoff gerührt und anschließend abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittel: Ethylacetat, dann EE/MeOH = 9/1. Säule gepackt mit 30 g Kieselgel.

Ausbeute:

326 mg (73 %), hellgelbes, öliges Produkt

Analytische Daten

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ [ppm]

δ = 1.42 (m, 1 H, H-3a), 1.68-1.89 (m, 3 H, H-3b, H-4a, H-4b), 2.05 (brs, 1 H, NH), 2.86 (m, 1 H, H-5a), 3.04 (ddd, J_{5b, 4a} = 4.80 Hz, J_{5b, 4b} = 7.45 Hz, J_{5b, a} = 9.85 Hz, 1 H, H-5b), 3.77 (d, J_{2, 1} = 10.44 Hz, 1 H, H-1), 3.84 (ddd, J_{3a, 2} = 5.80 Hz, J_{3b, 2} = 7.45 Hz, 1 H, H-2), 7.14-7.39 (m, 10 H, Aromaten)

¹³C-NMR (CDCl₃; 100MHz) δ [ppm]

δ = 25.12 (C-4), 30.99 (C-3), 46.61 (C-5), 58.85 (C-1), 62.74 (C-2), 126.26, 126.72, 126.82, 128.33, 128.33, 128.51, 128.86, 129.05, 129.38, 129.52 (10 CH, Aromaten), 144.00, 144.12 (2 C_q, Aromaten)

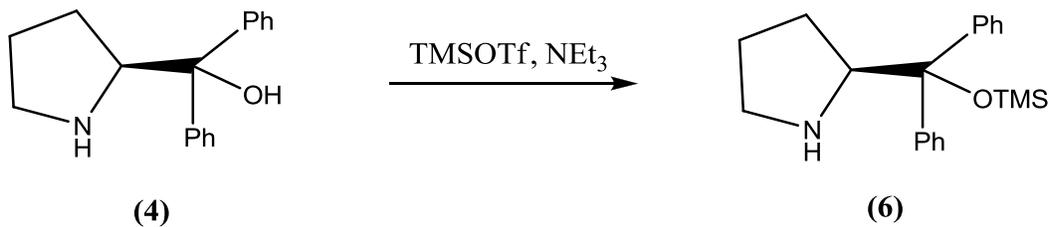
ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

[C₁₇H₁₉N]: 238.16 (M+H⁺, 100)

Spezifischer Drehwert

[α]_D²⁰ = -299.47° (c = 5.7 mg/ml in DCM)

4.4.5 Präparat: (S)-2-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidin (6)



Ansatz:

- 1 g (4); n = 3.95 mmol; MM = 253.34 g/mol
- 0.93 ml TMSOTf (1.3 Eq.); n = 5.13 mmol; MM = 222.26 g/mol; ρ = 1.23 g/ml
- 0.71 ml NEt₃ (1.3 Eq.); n = 5.13 mmol; MM = 101.19 g/mol; ρ = 0.73 g/ml
- 50 ml DCM abs.

Durchführung:

Phenylprolinol (4) wird in absolutem DCM unter Argon vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend gibt man erst NEt₃, dann TMSOTf zu und lässt für 4.5 h bei Raumtemperatur rühren. Sodann wird mit 10 ml Wasser bei 0°C gequench und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird 3 Mal mit DCM extrahiert (je 10 ml), die vereinigten organischen Extrakte über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde das orange, zähflüssige Rohprodukt einer Flashchromatographie unterzogen. Laufmittelzusammensetzung: PE/EE = 6/1. Säule gepackt mit 80 g Kieselgel, welches vor auftragen der Probe deaktiviert wurde.

Ausbeute:

1.187 g (92 %), farblose, ölige Flüssigkeit

Analytische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ [ppm]

δ = -0.09 (s, 9 H, OTMS), 1.32-1.43 (m, 1 H, H-4a), 1.50-1.62 (m, 3 H, H-3a, H-3b, H-4b), 1.65 (brs, 1 H, NH), 2.75-2.89 (m, 2 H, H-5a, H-5b), 4.03 (t, $J_{3,2} = 7.37$ Hz, 1 H, H-2), 7.18-7.48 (m, 10 H, Aromaten)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; 100MHz) δ [ppm]

δ = 2.58 (3 CH_3 , OTMS), 25.44 (C-4), 27.88 (C-3), 47.56 (C-5), 65.82 (C-2), 83.57 (C-1), 127.10, 127.27, 127.91, 127.91, 127.96, 127.96, 127.99, 127.99, 128.84, 128.84 (10 CH, Aromaten), 146.20, 147.26 (2 C_q , Aromaten)

ESI-MS: m/z (Interpretation rel. Intensität in %)

$[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ONSi}]$: 236.14 (M^+ -OTMS, 100), 326.19 ($\text{M}+\text{H}^+$, 41)

Spezifischer Drehwert

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^\circ$ (c = 7.7 mg/ml in DCM)

5 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Albler Christopher
Wohnhaft: Niederhofstrasse 22/6, 1120 Wien
Geburtsdatum: 12.03.1988
Geburtsort: St. Pölten
Nationalität: Österreich

Schulische Ausbildung

1994 – 1998 Volksschule Deckergasse, Wien
1998 – 2006 AHS Diefenbachgasse, Wien mit sprachlichem Zweig
23. Juni 2006 Matura

Universitäre Ausbildung

Oktober 2006 Beginn des Bachelorstudiums Chemie
Mai 2009 Bachelorarbeit in der AG Schmid
Oktober 2009 Abschluss des Bachelorstudiums Chemie und Beginn des
Masterstudiums Chemie
Februar 2011 Beginn der Masterarbeit in der AG Schmid

6 Literaturzitate

- ¹ Hollaus, R. *Indium unterstützte Allylierung in der Synthese Stickstoff-haltiger höherer Kohlenhydrate*
- ² Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides, Pergamon, p. 4*
- ³ Wang, Y.; Goekjian, P. G.; Ryckman, D. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4151.
- ⁴ Schmidt, R. R.; Dietrich, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1328.
- ⁵ Fritz, H.; Lehmann, J.; Schlesslmann P. *Carbohydrate Res.* **1983**, 113, 71.
- ⁶ Nagy, J. O.; Wang, P.; Gilbert, J. H.; Schaefer, M. E.; Hill, T. G.; Gallstrom, M. R.; Bednarski, M. D. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4501.
- ⁷ Buchanan, J. G.; Wightman, R. H. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1984**, 44, 243.
- ⁸ Humber, D. C.; Mulholland, K. R.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1990**, 1, 283.
- ⁹ Carte, B. K.; Carr, S.; DeBrosse, C.; Hemling, M. E.; Mackenzie, L.; Offen, P.; Berry, D. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1815.
- ¹⁰ Rauwald, H.-W.; Roth, K. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)* **1984**, 317, 362.
- ¹¹ Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides, Pergamon, p. 29 ff.*
- ¹² Wang, Y.; Babirad, S. A.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 468.
- ¹³ Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides, Pergamon, p. 211-217.*
- ¹⁴ Giannis, A.; Sandhoff, K. *Carbohydrate Res.* **1987**, 201-210.
- ¹⁵ Li, C.-L. *Tetrahedron*, **1996**, 16, 5643.
- ¹⁶ U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, Jan. **2009**, p. 76-77.
- ¹⁷ Petrier, C.; Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912;
Einhorn, C.; Luche, J.L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177;
Petrier, C.; Einhorn, J.; Luche, J.L. *Tet. Lett.* **1985**, 26, 1449.
- ¹⁸ Chan, T.H.; Li, C.J.; Lee, M. C.; Wei, Z.Y. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1181.
- ¹⁹ Marshall, J. A.; Hinkle, K. W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1920.
- ²⁰ Chan, T.H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3228-3229.
- ²¹ Li, C.; Chan, T. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11149.
- ²² Augé J.; Lubin-Germain N.; Uziel J. *Synthesis*, **2007**, 12, 1739.
- ²³ Paquette, L. A., Bennett, G. D., Chhatriwalla, A., Isaac, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3320.
Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6936.
- ²⁴ Paquette, L. A.; Rothhaar, R. R.; Isaac, M.; Rogers, L. M.; Rogers, R.D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5463;
Lobben, P. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6990;
Paquette, L. A.; Mendez-Andino, J. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9061.
- ²⁵ Chan, T. H.; Li, C. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 747.
- ²⁶ Gao, J.; Harter, R.; Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3714.
- ²⁷ Prenner, R. H.; Binder, W. H.; Schmid, W. *Libigs Ann. Chem.*, **1994**, 73;
Binder, W. H.; Prenner, R. H.; Schmid, W. *Tetrahedron* **1994**, 50, 749.
- ²⁸ Schmölder C.; Fischer M.; Schmid W. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4886.
- ²⁹ Marigo, M.; Franze 'n, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964.
- ³⁰ Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
- ³¹ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.
- ³² Zhao, G.-L.; Ibrahem, I.; Sundén, H.; Córdova A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1210.
- ³³ Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2579.
- ³⁴ Sparr, C., Schweizer, B. W., Senn, H. M., Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3065.
- ³⁵ Sparr, C.; Tanzer, E.-M.; Bachmann, J.; Gilmour, R. *Synthesis* **2010**, 8, 1394.
- ³⁶ Brichacek, M.; Batory, L. A.; Njardarson, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1648.
- ³⁷ Wang, X.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1119.
- ³⁸ Lifchits, O.; Reisinger, C. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10227.
- ³⁹ Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11413.
- ⁴⁰ Samulis, L.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4263.
- ⁴¹ Miyashita, M.; Mizutani, T.; Tadano, G.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Tanino, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5094.
- ⁴² Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406.

-
- ⁴³ Yaragorla, S.; Muthyala, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 467.
- ⁴⁴ Spurlock, L. A.; Schultz, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6302.
- ⁴⁵ Hedayatullah, M.; Guy, A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2455.
- ⁴⁶ Rolla, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4327.
- ⁴⁷ Soai, K.; Yokoyama, S.; Ookawa, A. *Synthesis* **1987**, 48.
- ⁴⁸ Mungall, W. S.; Greene, G. L.; Heavner, G. A.; Letsinger, R. L. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1659.
- ⁴⁹ Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Balanson, R. D.; Machida, Y. *Synthesis* **1975**, 590.
- ⁵⁰ Kirk, D. N.; Wilson, M. A. *J. Chem. Soc.* **1971**, 414.
- ⁵¹ Kondo, T.; Nakai, H.; Goto, T. *Tetrahedron* **1973**, 29, 1801.
- ⁵² Ho, T. L.; Henninger, M.; Olah, G. A. *Synthesis* **1976**, 815.
- ⁵³ Maiti, S. N.; Singh, M. P.; Micetich, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1423.
- ⁵⁴ Hendrickson, J. B.; Bair, K. W.; Keehn, P. M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2935.
- ⁵⁵ Knouzi, N.; Vaultier, M.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 763.
- ⁵⁶ Adachi, T.; Yamada, Y.; Inoue, I.; Saneyoshi, M. *Synthesis* **1977**, 45.
- ⁵⁷ Standring, D. N.; Knowles, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3633.
- ⁵⁸ Bayley, H.; Belinka, B. A.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4712.
- ⁵⁹ Bartra, M.; Urpi, F.; Vilarrasa J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5941.
- ⁶⁰ Rosenkranz, G.; Mancera, O.; Gatica, J.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4077.
- ⁶¹ Fleming, I.; Trost, B. M. *Comprehensive organic synthesis: Reduction*, Vol 8, 383 ff.
- ⁶² Rosen, T.; Lico, I. M.; Chu, D. T. W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1580.
- ⁶³ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- ⁶⁴ Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 861.
- ⁶⁵ Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5500.
- ⁶⁶ Kanth, B. J. V.; Periasamy M. *Tetrahedron* **1993**, 23, 5127.
- ⁶⁷ Kobayashi, S.; Kinoshita, T.; Uehara, H.; Sudo, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3934.
- ⁶⁸ Zemplén, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, 59, 1254.