

**Umsetzung von Černý-Epoxiden mit Gilman-Cupraten.
Neue chirale Bausteine für Naturstoffe polyketiden Ursprungs**

Von der Fakultät für Naturwissenschaften
Department Chemie
der Universität Paderborn
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
–Dr. rer. nat.–
genehmigte Dissertation

von

Dietmar Gehle

aus Willebadessen-Fölsen

Paderborn 2005

Eingereicht am: 15.03.2005

Mündliche Prüfung am: 21.04.2005

Referent: Prof. Dr. K. Krohn
Korreferent: Prof. Dr. B. Westermann

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2001 bis März 2005 im Fach Organische Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften (vormals Fachbereich 13, Chemie und Chemietechnik) der Universität Paderborn angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die interessante Themenstellung, die für dieses Thema nötige ständige Diskussionsbereitschaft und die Unterstützung bei der Bearbeitung. Des Weiteren gilt mein Dank für die mir zusätzlich gewährten Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten sowie für die Diskussionen abseits der Tageschemie.

Herrn Prof. Dr. B. Westermann danke ich für die Übernahme des Korreferates und die Ratschläge rund um die Chemie.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Marsmann möchte ich mich herzlich für das vermittelte NMR-Wissen bedanken. Darüber hinaus wird mir seine stetige Hilfsbereitschaft immer in bester Erinnerung bleiben.

Herrn Prof. Dr. A. Lipták möchte ich für seine Gastfreundlichkeit und seine Betreuung während meines Forschungsaufenthaltes in Debrecen danken.

Für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Betreuung der NMR-Spektrometer und Messung von NMR-Spektren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Marsmann, Herrn PD Dr. H. Egold, Frau K. Stolte und aus früheren Tagen Herrn Dr. K. Steingrüber.

Mein besonderer Dank gilt Brigitta Elsässer, Ines Kock, Annette Lefarth-Risse, Jürgen Vitz, Ivan Shouklov, Jan Diederichs, Andreas Winter und Klaus Steingrüber für ihre Unterstützung und Anregungen.

Weiterhin danke ich allen anderen Mitarbeiter(innen) des Departments für die gute Zusammenarbeit. Meinen Kommilitonen Tobias Schulte, Simon Dörner und Thomas Kramer sage ich Dank für die vielen Erinnerungen ans Studium.

Bei meiner Familie, meinen Freunden und bei Kathrin bedanke ich mich für deren Hilfe und Unterstützung in jeglicher Situation.

Das ist ein weites Feld.

Theodor Fontane – Effi Briest 1894/1895

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Naturstoffsynthese	3
1.2	Kohlenhydrate in der Naturstoffsynthese	6
1.3	1,6-Anhydroxopyranosen in der Naturstoffsynthese	7
2	Aufgabenstellung	14
2.1	Palladium-katalysierte Allylsubstitution	15
2.2	Chirale Bausteine ausgehend von 1,6-Anhydrozuckern	16
3	Durchführung und Diskussion	18
3.1	Untersuchung zur Darstellung von 1-[5-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-cyclopent-1-enyl]-ethanon	18
3.1.1	Pd-katalysierte allylische Substitution: Umsetzung mit Acetessigsäure- <i>tert</i> -butylester	18
3.1.2	Esterspaltung unter sauren Bedingungen	20
3.1.3	Weitere Pd-katalysierte Substitutionen	22
3.2	Aufbau und Funktionsweise der Datenbanken	24
3.3	Synthese von Levoglucosan	26
3.3.1	Synthese über das Phenyl-Glycosid	27
3.3.2	Synthese über 6- <i>O</i> -Tosyl-pyranose	28
3.3.3	Synthese von Iodlevoglucosan	29
3.3.4	Pyrolyse-Methoden	31
3.4	Černý-Epoxide	32
3.4.1	Darstellung der Epoxide ausgehend von Iodlevoglucosan	33
3.4.2	Darstellung der Epoxide ausgehend von Levoglucosan	35
3.5	Darstellung von Methyl-Hydroxy-Methyl Triaden	36
3.6	Tandem Epoxid-Allylalkohol-Umlagerung Cuprat-Reaktion	38
3.7	Palladium-katalysierte Substitution an Anhydrozuckern	44
3.8	Oxidation der Allylalkohole	46
3.9	Folgechemie: Transformationen am Keton 126	48
3.9.1	Grignardreaktion (1,2-Addition)	48
3.9.2	Konjugierte 1,4-Addition und nachfolgende Grignardreaktion	48

3.9.3 Heterogene Hydrierung	51
3.9.4 Olefinierung	53
3.10 Hydrierungsversuche	54
3.11 Dihydroxilierung	57
3.12 Darstellung weiterer Methyl-Hydroxy Triaden	58
3.13 Darstellung von 1,6-Anhydro-2,4-dideoxy- β -D-glycero-hexopyrano-3-ulose	62
3.14 Folgechemie	64
3.14.1 Selektive Reduktion	64
3.14.2 Grignardreaktion	65
3.14.3 Olefinierung	67
3.14.4 Methylierungsversuche α - zum Carbonyl	67
3.15 Untersuchungen zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern	68
3.16 Öffnung mit 1,3-Propandithiol	70
4 Zusammenfassung und Ausblick	73
5 Experimenteller Teil	77
6 Abkürzungen	143
7 Literaturverzeichnis	144

1 Einleitung

Nachwachsende Rohstoffe wie Fette und Öle, Proteine und Kohlenhydrate stellen für die chemische Industrie eine Ergänzung zu den fossilen Rohstoffen dar. Kohlenhydrate bilden dabei mit etwa 95 % von den industriell verwerteten Nachwachsenden Rohstoffen den größten Anteil.^[1] Dabei finden sie ihre Anwendung nicht in der Erzeugung chemischer Grundprodukte, sondern hauptsächlich als Ausgangssubstanz zur Herstellung höher veredelter Substanzen wie z.B. pharmazeutischer (Zwischen)-Produkte, Vitamine, Polymerdispersionen, biologisch abbaubarer Tenside (Alkylpolyglycoside, Plantaren[®]) sowie Kosmetik- und Nahrungsmittelzusätze.^[1,2]

Für die Anwendung von Kohlenhydraten in der synthetischen Chemie als chirale Bausteine bietet die im Molekül vorhandene Chiralität eine besonders wertvolle Eigenschaft, die es zu nutzen gilt. Lebende Systeme unterscheiden zwischen den beiden Antipoden eines Enantiomerenpaares. Daher ist es vor allem für pharmazeutische und agrochemische Anwendungen^[3,4] aber auch z.B. bei der Herstellung von Geschmacks- und Geruchsstoffen^[1,5] von großer Bedeutung, ein bestimmtes Enantiomer gezielt bereitstellen zu können. Enantiomere pharmakologisch aktiver Verbindungen können sehr unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf ihre physiologische Aktivität, auf den Wirkmechanismus, ihre Toxizität oder Nebenwirkungen haben.^[6] Das bekannteste Beispiel hierfür ist das Schlafmittel Contergan[®], bei dem eines der Enantiomere des Wirkstoffs Thalidomid für die gewünschte Wirkung, das andere jedoch für die teratogene Nebenwirkung verantwortlich gemacht werden konnte.^[7] Bei der Zulassung neuer Wirkstoffe wird sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von dem European Committee for Proprietary Medical Products, die gezielte Synthese und die physiologische Charakterisierung jedes Enantiomers gefordert.^[8,9] Das ungewünschte Isomer wird in einem racemischen Produkt, selbst wenn keine Nebenwirkungen bekannt sind, als Verunreinigung betrachtet.^[9] Die Notwendigkeit zum „chiral switch“ haben auch die Pharmafirmen erkannt. Von 1985 bis zum Jahr 2000 stieg der Anteil dieser rein-chiralen Wirkstoffe von 7 auf 33 %. Etwa 80 % der neuesten Entwicklungen sind chiral, so dass auch der Umsatz von chiralen Zwischenprodukten überproportional zugenommen hat.^[9]

Vor diesem Hintergrund wird die Bedeutung der Stereoselektiven Synthese in der Chemie deutlich. Die Durchführung solcher Synthesen kann prinzipiell auf drei verschiedenen Wegen erfolgen, durch:

- Racemattrennung
- Asymmetrische Synthese,
- Chiral-Pool Synthese.

Bei der Racemattrennung werden die zu trennenden Enantiomere mit Hilfe chiraler Hilfsreagentien in diastereomere Derivate überführt, welche aufgrund von unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften, z.B. durch Kristallisation, Destillation oder Chromatographie getrennt werden können.^[10] Auch enzymatische Racematspaltungen haben sich in der Praxis bewährt.

Eine in den letzten Jahren intensiv erforschte Disziplin in der synthetischen Chemie ist die der Asymmetrischen Synthese. Unter einer solchen Synthese versteht man eine Reaktion, bei der aus einer prochiralen Gruppe unter intermediärer Mitwirkung eines chiralen Hilfsstoffes eine chirale Gruppierung so erzeugt wird, dass die stereoisomeren Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) in unterschiedlichen Mengen entstehen.^[5] Dies kann durch Verwendung von chiralen Auxiliaren wie Mikroorganismen, Enzymen, Lösungsmittel, Reagenzien oder chiralen Katalysatoren (aus Aminosäuren, Alkaloiden, Terpenoiden oder Kohlenhydraten)^[11,12,13,14,15] geschehen. Durch den Fortschritt auf dem Gebiet der Asymmetrischen Synthese sind zahlreiche Methoden mit teils beeindruckenden Selektivitäten entwickelt worden, die jedoch häufig unter den hohen Kosten der Reagenzien oder der Toxizität der Katalysatoren zu leiden haben. Weitere Nachteile sind die Übertragung auf Großmaßstäbe und die Tatsache, dass trotz hoher Selektivität auch das unerwünschte Isomer in mehr oder weniger geringen Anteilen gebildet wird und somit abgetrennt werden muss.

Die dritte Methode, die den Zugang zu enantiomeren bzw. diastereomeren Verbindungen ermöglicht, geht vom „chiral pool“ aus.^[16] Dabei bietet der „chiral pool“ eine reichhaltige Auswahl an vielseitigen, meist preiswerten, optisch reinen Verbindungen, die durch geschickte Transformationen unter Erhalt der stereochemischen Information in die Zielverbindung eingebaut werden. Die dazu verwendeten Verbindungen sind Terpene, Aminosäuren, α -Hydroxycarbonsäuren oder Kohlenhydrate. HANESSIAN hat in den frühen

80er Jahren für die Anwendung des „chiral pools“ den Begriff „The Chiron Approach“ geprägt.^[17] Den Kohlenhydraten kommt in diesem Kontext eine besonders wichtige Position zu. Allerdings bringen sie einige strukturelle Nachteile mit sich:

- Eine hohe Zahl an chemisch nahezu äquivalenten Hydroxygruppen,
- das Fehlen von synthetisch wichtigen Funktionalitäten sowie
- die hohe Zahl an Stereozentren (häufig mehr als benötigt werden).

Diese Faktoren sind die Ursache für die Eigenständigkeit der Zuckerchemie als Arbeitsgebiet.

1.1 Naturstoffsynthese

Das Interesse der Forschung an der Synthese von Naturstoffen hat eine lange Tradition. Schon immer diente die Natur den Menschen als Ressource für biologisch aktive Substanzen. Viele der jahrtausendalten Kulturen der Ägypter, Inder, Chinesen oder Maya benutzten Pflanzen oder deren Extrakte als Heilmittel für diverse Krankheiten.^[18,19,20]

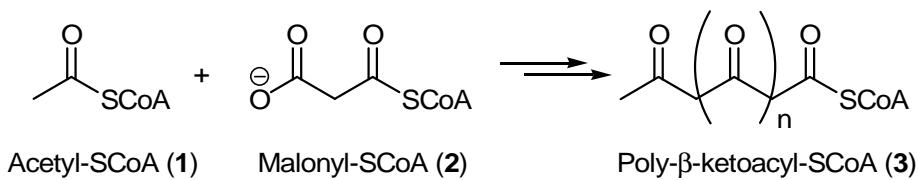
Heute stammen mehr als 60 % aller auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe direkt oder indirekt von Naturstoffen (eine detaillierte Analyse findet sich in einem Übersichtsartikel von NEWMAN)^[3] pflanzlichen, tierischen oder mikrobiellen Ursprungs ab. Naturstoffe können in verschiedener Art und Weise als Basis zur Entwicklung neuer Wirkstoffe dienen:

- Als direkter Wirkstoff,
- als Ausgangsstoff zur chemischen Derivatisierung und
- als Leitstruktur, Synthese von Analoga / Mimetika.

Bis heute ist jedoch nur ein geringer Teil aller natürlichen Quellen untersucht worden, vor allem marine Ressourcen sind auf Grund ihrer beschränkten Verfügbarkeit noch nicht voll ausgeschöpft.

Die Gruppe der polyketidischen Makrolide gehört aufgrund ihrer herausragenden biologischen Aktivitäten und der damit verbundenen therapeutischen Vielseitigkeit,^[21,22,23] zu den interessantesten Syntheseobjekten der letzten Jahre. Die Polyketide können in zwei Gruppen unterteilt werden – in die aliphatischen (z.B. Makrolide) und die aromatischen Polyketide (z.B. Chinone, Tetracycline). Der Begriff^[24] deutet auf ein Grundgerüst hin, bestehend aus mehreren Keto- bzw. Hydroxygruppen getrennt durch Methylgruppen. Die Diversität der Strukturen von Makroliden hat ihren Ursprung in deren

Biosynthese.^[21,22,23,25,26,27] Der Biosyntheseweg der Fettsäuren und Polyketide verläuft nach einem ähnlichen Schema, bei dem durch sukzessiv ablaufende Kondensationsreaktionen von CoA-Thioestern Polyketidgerüste bzw. die Fettsäure aufgebaut werden. Als Startereinheit fungiert dabei häufig Essigsäure (als Acetyl-CoA (1)), während Malonyl-CoA (2) den Baustein für die Kettenverlängerung darstellt (Schema 1.1). Auch Propionat (C3-Einheit) oder Butyrat (C4-Einheit) bzw. Methyl- oder Ethylmalonat können in weiteren Reaktionsschritten Verwendung finden, wodurch Verzweigungen entstehen.^[28]



Schema 1.1: Kondensation zu Poly-β-ketoacyl-SCoA-Verbindungen 3

Der Unterschied zur Fettsäurebiosynthese liegt bei den Polyketiden in einem nicht komplett durchlaufenden Reaktionszyklus, so dass auch nicht vollständig reduzierte Intermediate in die nächste Verlängerung gehen können. Dadurch kommt es zur Ausbildung von Keto- und Hydroxygruppen, Doppelbindungen oder Methylgruppen. Dies führt zu einer Vielzahl von möglichen Strukturen mit variabler Stereochemie^[28] und somit zu äußerst interessanten Naturprodukten.

Drei der derzeit wichtigsten Substanzen polyketidischen Ursprungs in der Krebstherapie sind Paclitaxel (4) (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), das 1958 aus der pazifischen Eibe isoliert^[29] und 1992 als Wirkstoff zugelassen wurde, Derivate von Epothilon A, B (5, 6), erstmals isoliert aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* von REICHENBACH und HÖFLE 1993 und 1996,^[30,31] und Discodermolid (7) extrahiert 1990 von GUNASEKERA *et al.*^[32] aus dem Meeresschwamm *Discodermia dissoluta* (Abb. 1.1).

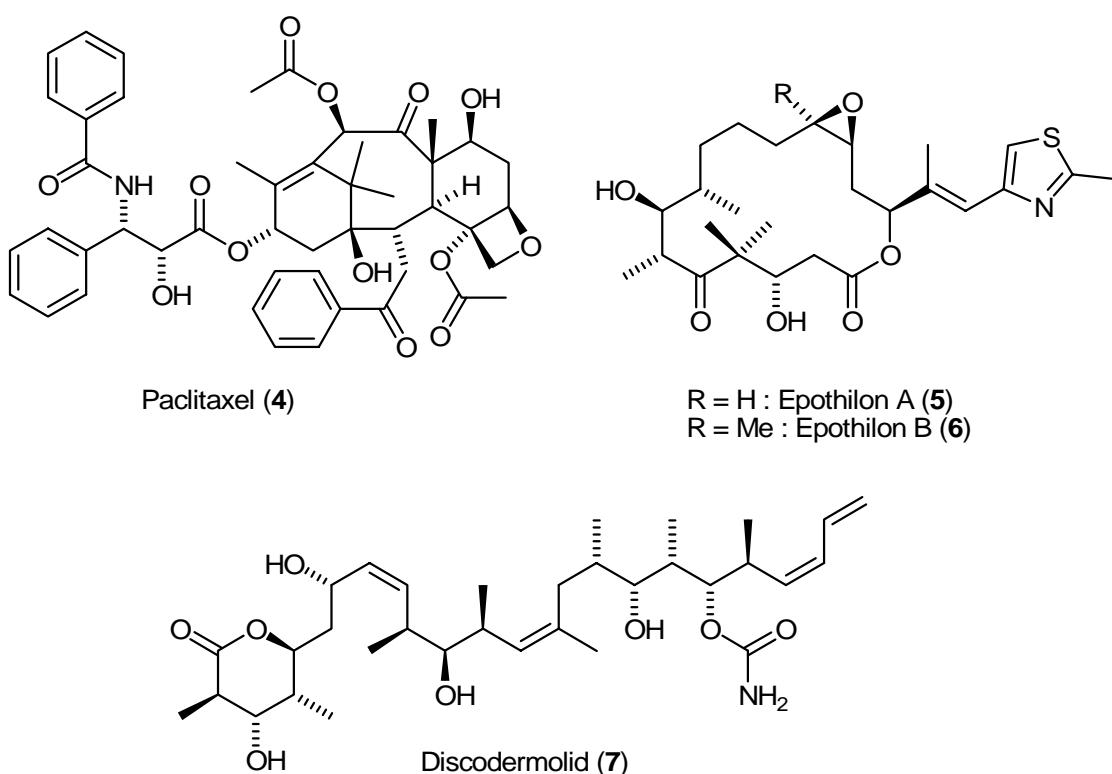


Abb. 1.1: Paclitaxel (4), Epothilon A, B (5, 6), Discodermolid (7)

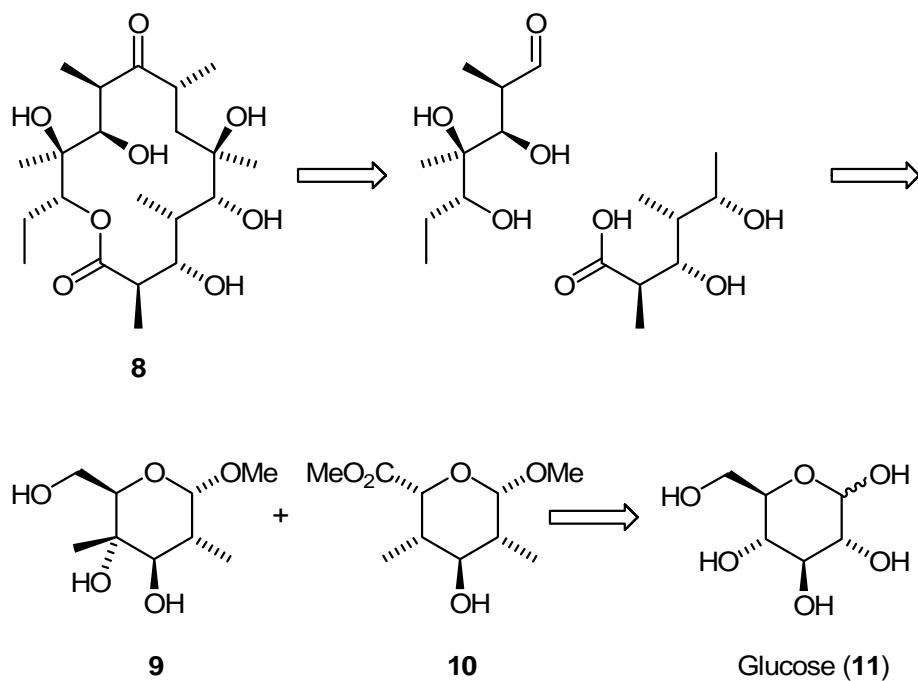
Diese Substanzen gehören ebenso wie Eleutherobin und Laulimalid zu Mikrotubulin stabilisierenden Wirkstoffen^[33] und erregen breites Interesse in der industriellen Forschung. In einer Serie von fünf aufeinander folgenden, umfangreichen Publikationen haben z.B. Chemiker der Forschungsgruppe um MICHEL der Firma Novartis ihre Arbeiten zur Darstellung von 60 g Discodermolid beschrieben.^[34,35,36,37,38] Dabei basieren die Synthesen u.a. auf der Forschung von SMITH^[39] und PATERSON^[39] und zeigen die Anwendung der asymmetrischen Synthese im Großmaßstab auf. Die Entwickler der Gruppe von KLAR der Firma Schering bedienen sich bei ihren Arbeiten zur Synthese von Epothilonen, der effizienten Ausnutzung des „chiral pools“.^[40] Die Klasse der Epothilone ist ein gutes Beispiel für die oben genannten drei möglichen Strategien der Wirkstoffsuche. Sowohl der Naturstoff, der mittels Fermentation gewonnen wird, als auch semisynthetische und totalsynthetische Derivate sind als aktive Substanzen in der Erprobungsphase.^[41]

Aufgrund der einfacheren synthetischen Zugänglichkeit im Vergleich zum Paclitaxel sind die Synthesen von Discodermolid und Epothilon in der Vergangenheit zahlreicher. So sind im Zeitraum von 1971–2004 lediglich 7 Totalsynthesen des Paclitaxels publiziert. Seit der

Entdeckung von Discodermolid existieren 5 Total- und zahlreiche Fragmentsynthesen (Übersichtsartikel^[39]). Vom Epothilon hingegen sind über 30 Totalsynthesen im Zeitraum von 1993-2004 beschrieben (Übersichtsartikel^[41]). Allein die Firma Schering hat mehr als 350 Analoga synthetisiert, um den potentesten Kandidaten für die klinischen Studien zu finden.^[40]

1.2 Kohlenhydrate in der Naturstoffsynthese

Das Potential von Kohlenhydraten in der organischen Synthesekemie ist trotz der o. g. Nachteile, die es zu überwinden gilt, enorm, und die kohlenhydratbasierten Synthesen sind zahlreich. Der Vorteil liegt in der eindeutig definierten Chiralität und der somit nicht mehr notwendigen „de novo“ Erzeugung chiraler Zentren. Eine aktuelle Zusammenfassung bietet sowohl ein Übersichtsartikel von NICOLAOU^[42] als auch das kürzlich erschienene Buch von BOONS und HALE.^[43] Einer der ersten Makrolidsynthesen, ausgehend von Zuckern, gelang HANESSIAN bereits in den späten 70er Jahren mit der Darstellung des Aglycons von Erythronolid A (**8**),^[44] einem 14-Ring Makrolid, welches 10 Stereozentren aufweist. Eine Retroanalyse zeigt zwei offenkettige Fragmente, die sich auf zwei Zuckerbausteine **9** und **10** zurückführen lassen, welche beide von einfacher Glucose (**11**) abstammen (Schema 1.2).



Schema 1.2: Retrosynthese von Erythronolid A

In den folgenden Jahren stieg die Zahl der aus Kohlenhydraten synthetisierten Naturstoffe stetig an, wobei die Kombination mit der asymmetrischen Synthese den Weg zu

beeindruckend komplexen Strukturen eröffnete. Substanzen wie Leucomycin A, Amphotericin B, Brevetoxin A und B, Swinholid A, Avermectin, Vancomycin,^[42] oder (–)-FK506^[43] sind allesamt von großer pharmakologischer Bedeutung, ihre Synthese jedoch äußerst aufwendig. Die Zielmoleküle oder deren Fragmente weisen dabei, wenn überhaupt, nur wenig Ähnlichkeit mit den ursprünglichen Kohlenhydraten auf.

1.3 1,6-Anhydroxopyranosen in der Naturstoffsynthese

Die D- und L-Form der 1,6-Anhydrohexopyranosen haben sich als äußerst wertvolle Startmaterialien für zahlreiche biologisch potente Oligosaccharide, Glycoconjugate, Antibiotika und andere strukturell vielfältige Naturstoffe erwiesen (Übersichtsartikel^[45]). Ihr bicyclisches, starres Grundgerüst, welches oftmals hohe Regio- und Stereokontrolle in den verschiedensten Reaktionen ermöglicht, macht diese Stoffklasse einzigartig unter den Zuckern. Die starre Konformation zeigt sich nicht nur in der kristallinen Form, sondern auch in Lösung liegt das Molekül ausschließlich in der so genannten $^1\text{C}_4$ Konformation vor.^[46,47] Im Gegensatz dazu wird in den entsprechenden nicht überbrückten Hexopyranosen die $^4\text{C}_1$ Konformation bevorzugt (Abb. 1.2).

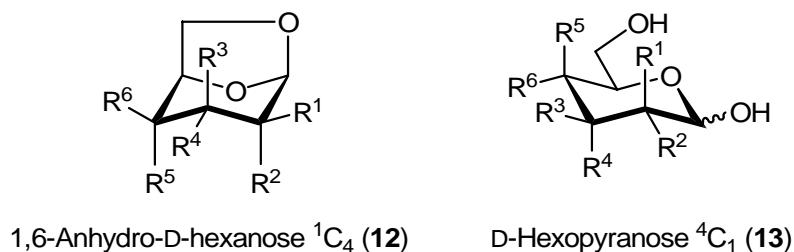


Abb. 1.2: Konformation von Hexosen

Diese axiale / äquatoriale Umwandlung der Substituenten an den Positionen *C*-2, *C*-3 und *C*-4 bietet im Vergleich zu „normalen“ Hexosen eine andere sterische Umgebung für chemische Reaktionen. Der größte Vorteil der 1,6-Anhydrozucker liegt darin, dass im Vergleich zu den analogen Hexosen nur noch zwischen drei der ursprünglich fünf Hydroxygruppen unterschieden werden muss, und so zwei Schutzgruppen weniger nötig sind^[48]. Weiterhin verhindert dieser interne Schutz die Bildung von α , β -Anomerengemischen. Das Brückenacetal zeigt sich zudem als äußerst basenstabil.^[49,50] Es lässt sich jederzeit, nachdem alle gewünschten Transformationen an den freien Hydroxygruppen durchgeführt worden sind, unter milden sauren Bedingungen öffnen.^[48] Dabei können bei der Öffnung die Positionen *C*-1 und *C*-6 unterschiedlich funktionalisiert werden,^[45,48] so dass anschließend weitere

Reaktionen, wie z.B. der Einbau in komplexere Moleküle oder Glycosidierungen, leicht möglich sind. ČERNÝ, den man sicherlich als einen der Pioniere auf dem Gebiet der Anhydrozucker ansehen darf, hat in einem Übersichtsartikel von 1977 die physikalischen und chemischen Eigenschaften von 1,6-Anhydrohexosen zusammengefasst.^[48] Zudem gibt er einen umfassenden Leitfaden über die bis zum damaligen Zeitpunkt durchgeführten Reaktionen und Derivatisierungen. Seit diesem Zeitpunkt haben sich etliche Synthetiker mit der Chemie der Anhydrozucker beschäftigt, einen neueren Überblick liefern die Beiträge von WITCZAK^[51,52] und von HUNG.^[45]

Die für Synthesen am weitaus häufigsten verwendeten 1,6-Anhydrozucker sind Levoglucosan (**14**) (1,6-Anhydro- β -D-*gluco*-hexopyranose), Levoglucosenon (**15**) (1,6-Anhydro-3,4-dideoxy- β -D-*glycero*-hex-3-enopyran-2-ulose) (Abb. 1.3) und Isolevoglucosenon (1,6-Anhydro-2,3-dideoxy- β -D-*glycero*-hex-2-enopyran-4-ulose). Durch pyrolytische Verfahren können sowohl Levoglucosan **14** als auch Levoglucosenon **15** aus Nachwachsenden Rohstoffen (z.B. Cellulose) gewonnen werden.

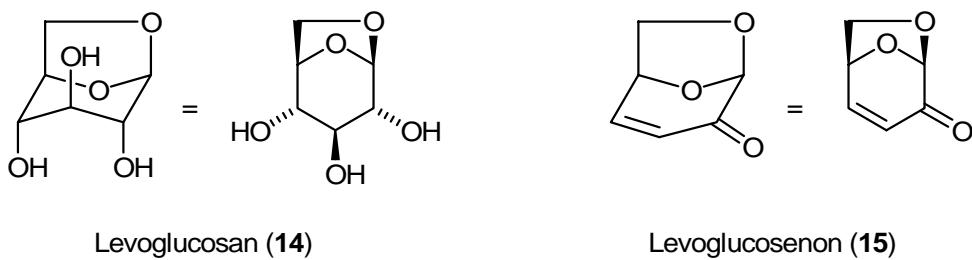
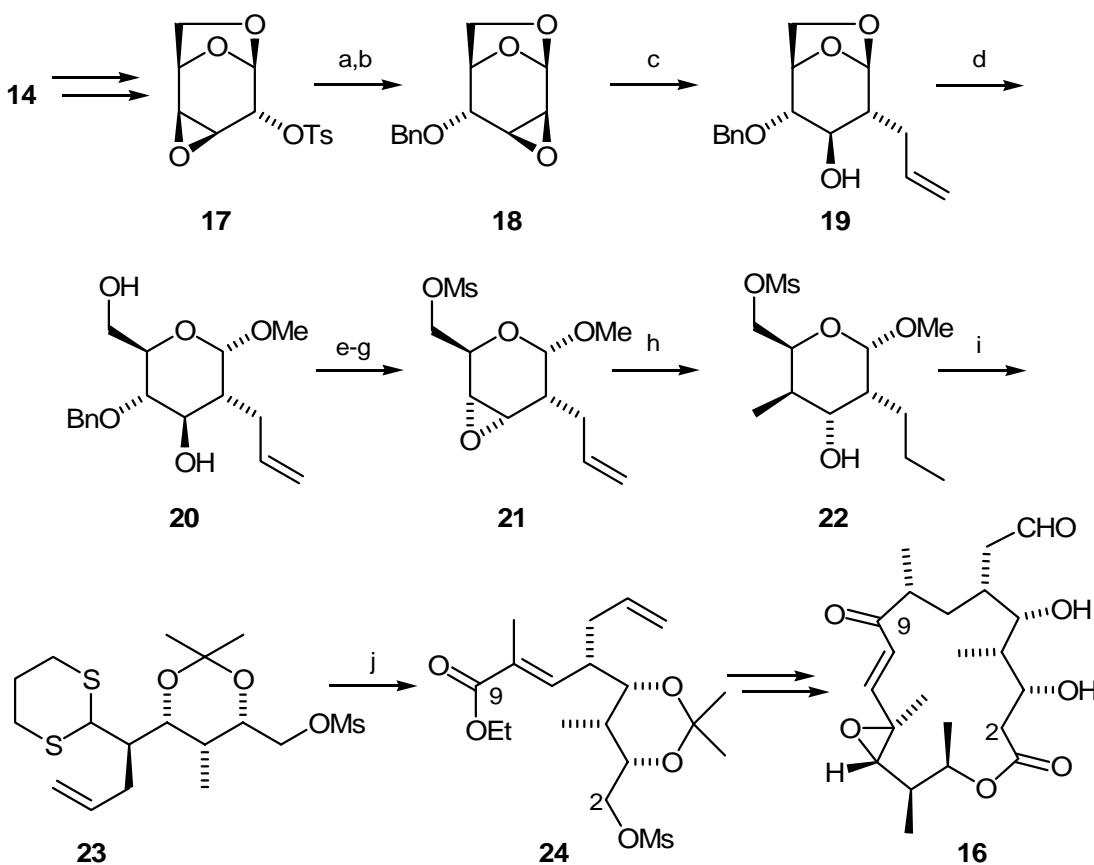


Abb.1 3: Levoglucosan und Levoglucosenon

(Iso)-Levoglucosenon besitzt mit seinem α,β -ungesättigten Keton eine synthetisch äußerst nützliche Funktionalität,^[53,54,55] Levoglucosan bietet noch vielfältigere Möglichkeiten an Modifikationen. In zahlreichen Arbeiten wurden sowohl offenkettige als auch cyclische Fragmente diverser Naturstoffe synthetisiert, andere zeigen die Totalsynthese direkt ausgehend von Anhydrozuckern.^[45,48,51,52] Im Folgenden werden einige Beispiele diskutiert.

Eine interessante Anwendung von Levoglucosan (**14**) zeigen PROCTER und CHALLENGER in ihren Arbeiten zum Aufbau des C₂-C₉ Fragments^[56,57,58] von Rosaramycin (**16**) einem antibiotisch aktiven Makrolid. In Schema 1.3 sind die wesentlichen Transformationen dargestellt.



Schema 1.3: Synthese des C₂-C₉ Fragments von Rosaramycin (**16**); a) BnOH, TsOH; b) NaOMe; c) C₃H₅MgCl; d) MeOH, HCl; e) MsCl, Et₃N; f) Na, NH₃; g) NaOMe; h) CuBr, MeMgCl; i) 1,3-Propandithiol, BF₃, (MeO)₂CMe₂; j) MeI, CaCO₃ dann EtO₂C(Me)C=PPh₃.

Nach der Bis-Tosylierung von Pyranose **14** folgte nach Basenbehandlung die Epoxidbildung zum Černý-Epoxid **17** (eine ausführliche Betrachtung der Černý-Epoxide findet sich in Kapitel 3 dieser Arbeit). Dieses wurde regio- und stereoselektiv zum Benzyloxyderivat geöffnet, welches durch Basenbehandlung in einem Schritt zum Epoxid **18** umgesetzt wurde. Nachfolgende Grignardöffnung mit Allylmagnesiumchlorid lieferte den alkylierten Zucker **19** als einziges Isomer, welcher unter Methanolyse zum Glycosid **20** öffnete. Mesylierung, Debenzylierung und anschließende Epoxidbildung zwischen C-3 und C-4 führte zu Substanz **21**. Dieses Epoxid wurde erneut stereoselektiv mit einer Kupfer(I)-katalysierten Grignardreaktion zur methylierten Verbindung **22** umgesetzt. Über eine saure Öffnung mit Dithiol entstand das offenkettige Fragment **23**, welches durch Olefinierung mit einem stabilisierten Wittig zum gewünschten C₂-C₉ Fragment **24** des Makrolids umgesetzt wurde. Bemerkenswert an den Arbeiten von PROCTER und CHALLENGER, vor allem aber an den Arbeiten von KOCHETKOV *et al.*, ist die Tatsache, dass frühzeitig erkannt wurde, wie flexibel

und vielseitig die synthetisierten Fragmente in der Naturstoffsynthese eingesetzt werden können. Die strukturelle Ähnlichkeit vieler ionophorer und makrolidischer Antibiotika oder deren Bruchstücke ermöglicht es, Fragmente zu erzeugen, die sich in mehreren Naturstoffen wiederfinden und sich so in deren Totalsynthesen verwenden lassen. KOCHETKOV^[59,60] etablierte eine generelle Route für die Darstellung von C₁-C₆ und C₉-C₁₃ Segmenten für die in Abb. 1.4 dargestellten Makrolide.

Antibiotikum	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Erythromycin A,C	OH	H	Me	OH	Et
Megalomicin A					
Erythromycin B	OH	H	Me	H	Me
Oleandomycin, O-Demethyloleandomycin	H	O ⁺ C ₂ H ₄ C ₂ H ₄ O ⁻	H		Me

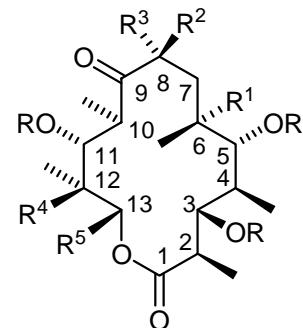
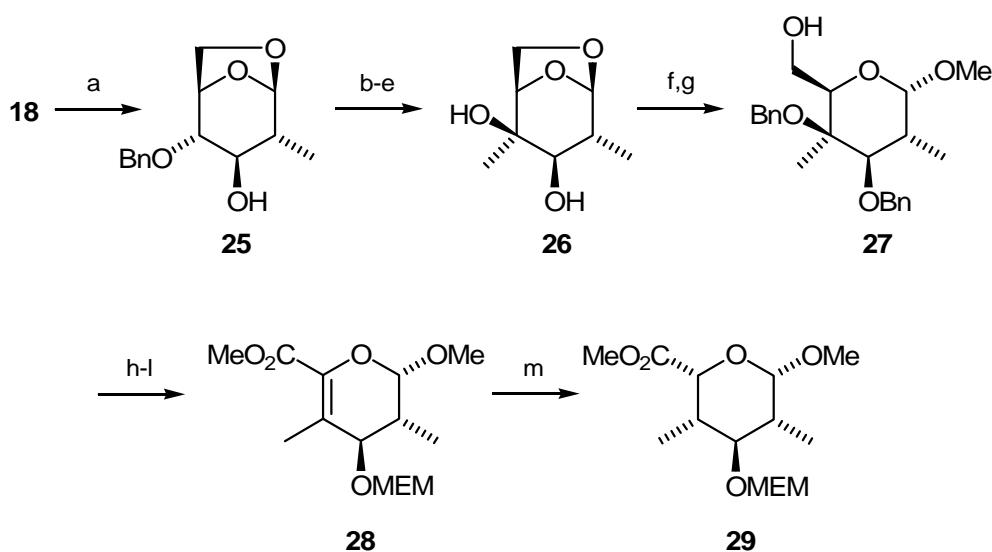


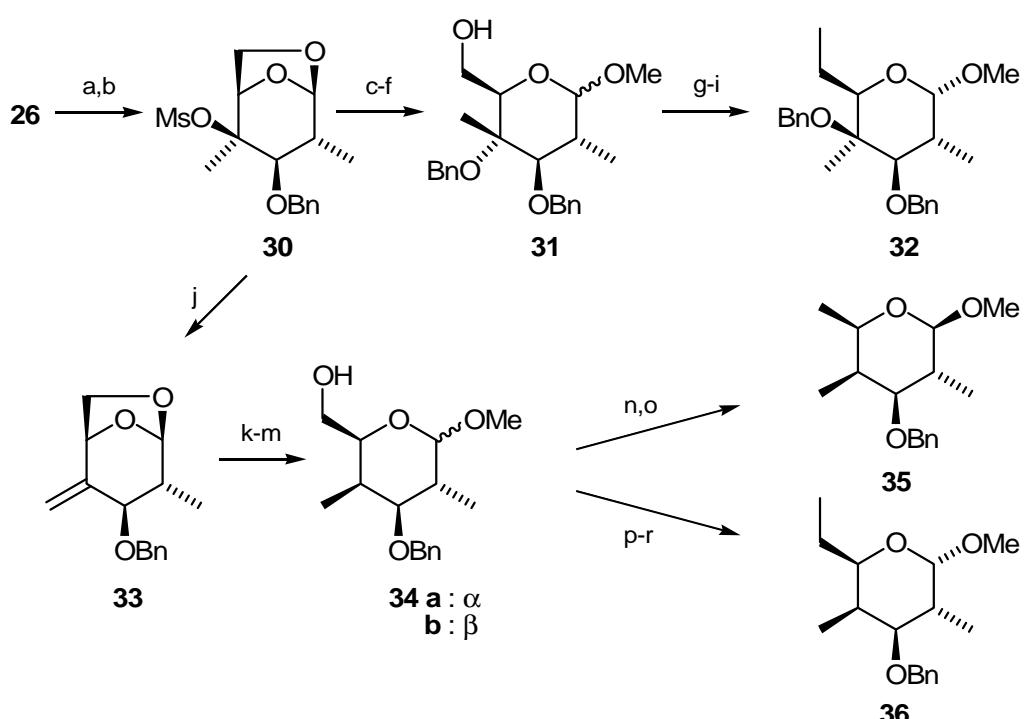
Abb. 1.4: Zielstrukturen für die systematische Fragmentsynthese nach KOCHETKOV

Die Strategie (Schema 1.4) ähnelte der von PROCTER und CHALLENGER beginnend mit der Darstellung des Epoxids **18**. Dieses wurde mit Dimethylmagnesium zum 2-Desoxy-*gluco*-derivat **25** geöffnet und anschließend nacheinander *O*-3-acetyliert, *O*-4-debenzyliert, oxidiert und schließlich mit einer Grignardreaktion am *C*-4-Keton methyliert. Das so erhaltene *galacto*-Produkt **26** wurde vollständig benzyliert und mit Methanol und HCl zum Glycosid **27** geöffnet, wobei das Anomerenverhältnis durch Säurebehandlung vollständig zum gewünschten α -Produkt verschoben wurde. Swern-Oxidation der OH-Gruppe an *C*-6, Eliminierung von *C*-4-OBn zur Erzeugung der *C*-4–*C*-5-Doppelbindung und anschließende Corey-Oxidation des Aldehyds zum Ester lieferte nach Umschüttung von *O*-3 die Zwischenstufe **28**. Im letzten Schritt führte eine einfache heterogene Hydrierung zur Umwandlung eines D-*gluco*- zu einem L-*ido*-Zucker **29**. Dieses Fragment **29** bildete nicht nur den C₁-C₆ Baustein der in Abb. 1.4 gezeigten Makrolide, sondern z.B. auch noch den von Lakamycin, Kujimycin A, Narbomycin, Kromycin und Kromin.^[59]



Schema 1.4: Darstellung C₁-C₆-Segment div. Makrolide: a) Me₂Mg; b) Ac₂O, Pyr.; c) Pd / C, H₂; d) (COCl)₂, DMSO; e) MeMgI; f) BnCl, NaH; g) HCl, MeOH; h) (COCl)₂, DMSO; i) Ca(OH)₂; j) MnO₂, KCN / AcOH; k) Pd / C, H₂; l) MEMCl, Et₃N; m) Pd / C, H₂.

Das gleiche *galacto*-Diol **26** benutzte KOCHETKOV dann für die Transformationen (Schema 1.5) zu C₉-C₁₃ Bausteinen für die in Abb. 1.4 aufgeführten Substanzen. Der Zucker **32** repräsentiert die C₉-C₁₃ Komponente von Erythromycin A und C sowie von Megalomycin A. Die Struktur **35** findet sich wieder in Oleandomycin und *O*-Demethyloleandomycin, und schließlich bildet Baustein **36** ein Fragment für Erythromycin B.



Schema 1.5: Darstellung C₉-C₁₃-Segment div. Makrolide: a) CH₃SOCH₂Na, BnCl; b) Ms₂O, Pyr.; c) MeNO₂; d) LAH; e) BnCl, NaH; f) HCl, MeOH; g) Swern; h) Wittig; i) LAH, CoCl₂; j) *i*-Pr₂NEt, MeNO₂; k) Cp₂Zr(H)Cl; l) HCl; m) HCl, MeOH, Trennung; n) MsCl, Et₃N; o) LiEt₃BH; p) Swern; q) Wittig; r) LAH, CoCl₂.

Die beiden hier gezeigten Beispiele waren der Beginn einer Serie von Veröffentlichungen, in denen KOCHETKOV weitere Synthesen von Makrolidbausteinen beschrieb, Verfahren verbesserte und die Verknüpfung der synthetisierten Fragmente zeigte.^[61,62,63,64,65]

Als Beispiel für die Verwendung von 1,6-Anhydrozuckern als cyclische Bausteine können zwei kürzlich erschienene Beiträge von SAMADI *et al.*^[66] und NAKATA *et al.*^[67] zur Synthese des cyclischen C₂₉-C₄₄ Fragmentes von Altohyrtin (Spongistatin) dienen, eine derzeit vielversprechende Gruppe von Antitumorstoffen. Eine retrosynthetische Betrachtung ausgehend von der Südhälfte **37** von Altohyrtin zeigt Abb. 1.5.

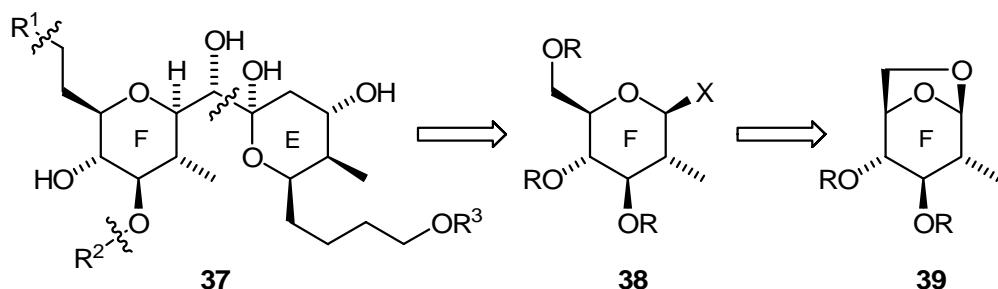
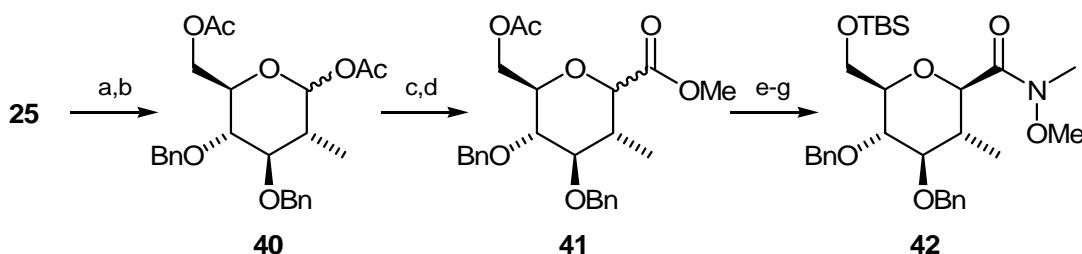


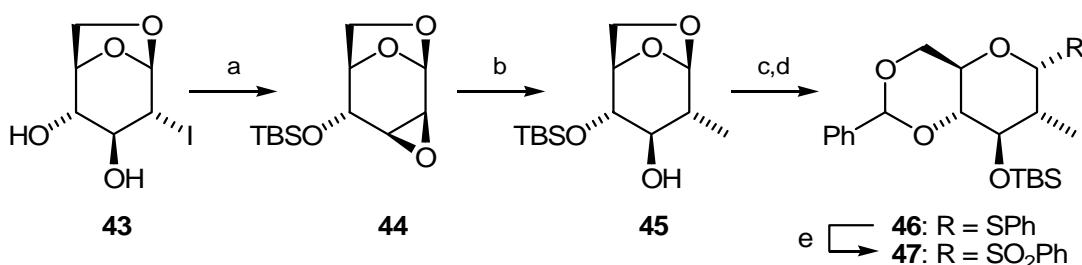
Abb. 1.5: Retrosynthese der Südhälfte von Altohyrtin **37**

Die Strategie beider Arbeitsgruppen zum Aufbau von Ring F war ähnlich, jedoch verlief die Verknüpfung mit dem Ring E unterschiedlich. NAKATA benutzte den schon in Schema 1.4 beschriebenen Weg zum *gluco*-Derivat **25**. Auf die *O*-3-Benzyl-Schützung folgte die Öffnung der Anhydrobrücke mit TFA / Essigsäureanhydrid, wobei ein Anomerengemisch von 5 : 1 entstand. Die Behandlung des anomeren Acetats mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von BF_3 lieferte ein Cyanid, welches mit NaOH in Methanol hydrolysiert wurde. Zur Trennung des Anomerengemisches wurde aus **40** der Methylester **41** hergestellt, welcher nach der Trennung in einer zweistufigen Umesterung in das gewünschte Weinreb-Amid **42** übergeführt wurde (Schema 1.6). In der folgenden Kupplung mit einem offenkettigen Vinylbromid, aus dem später Ring E gebildet wurde, fungierte **42** als Elektrophil.



Schema 1.6: Synthese des Weinrebesters **42** nach NAKATA: a) BnBr , NaH ; b) TFA, Ac_2O ; c) TMSCN , BF_3 / Et_2O ; d) NaOH , MeOH , Trennung; e) HCl , MeOH ; f) TBSCl , Imidazol; g) $\text{MeNH(OMe)} \cdot \text{HCl}$, AlMe_3 .

SAMADI startete mit Iodlevoglucosan (**43**) (Schema 1.7) und installierte die Methylgruppe an C-2 über das Epoxid **44**. Die Acetalöffnung wurde (unter gleichzeitigem Schutz von *O*-4 und *O*-6) in diesem Fall durch Behandlung des Desoxyzuckers **45** mit Thiophenol und PTSA erreicht, wobei das gewünschte α -Thioglycosid **46** aus dem Gemisch von α : β von 5 : 1 abgetrennt wurde. Oxidation führte zum Sulfon **47**, welches in der anschließenden Kupplung mit einem Aldehyd als Nucleophil diente.



Schema 1.7: Darstellung des Sulfons **47** nach SAMADI: a) TBSCl , Imidazol dann NaH ; b) Me_2CuLi ; c) PhSH , PTSA, dann PhCH(OMe)_2 ; d) TBSOTf , 2,6-Lutidin; e) $m\text{CPBA}$.

2 Aufgabenstellung

Das Interesse und das Forschungsvolumen der Industrie für die in der Einleitung beschriebene Naturstoffsynthese ist enorm. Vor allem die kürzlich erschienenen Arbeiten der Firmen Novartis und Schering zeigen die Bemühungen, die zur Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen unternommen werden.

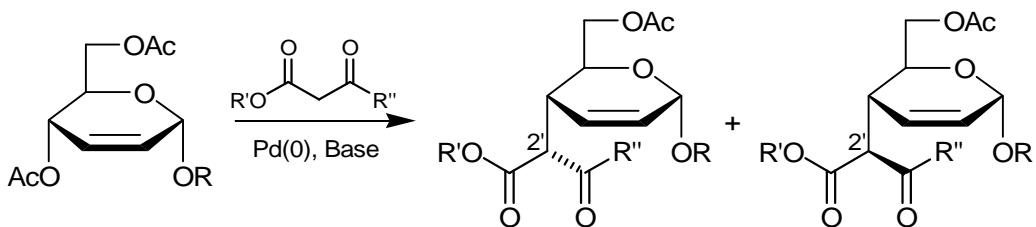
Kohlenhydrate finden in der Synthese von Naturstoffen immer wieder Verwendung. Nachteile ergeben sich häufig jedoch durch die hohe Stufenzahl, die vor allem durch eine notwendige Schutzgruppenchemie zustande kommt. Im Vergleich zu anderen Glucose-Derivaten bieten die 1,6-Anhydrozucker in dieser Hinsicht durch ihren internen Schutz der Hydroxygruppen an C-1 und C-6 gewisse Vorteile. Ziel dieser Arbeit war es, die Möglichkeiten einer effizienten Nutzung von Kohlenhydraten, speziell von 1,6-Anhydrozuckern, für die Bereitstellung chiraler Bausteine zur Synthese enantiomerreiner Produkte auszuloten. Besonderes Augenmerk sollte auf die Synthese von Fragmenten gelegt werden, die für die Darstellung von Makroliden und deren Analoga benutzt werden können. Die Bausteine sollen zur Target- und auch zur Diversitäts-orientierten Synthese^[68] von Naturstoffen und naturstoffähnlichen Substanzen polyketidischen Ursprung verwendet werden können. Die Nutzung Nachwachsender Rohstoffe spielt dabei sowohl unter ökologischen als auch unter ökonomischen (Wertschöpfung) Gesichtspunkten eine große Rolle.

Die Ziele dieser Arbeit lassen sich in zwei Teilbereiche aufteilen. Dabei sollte zunächst die Weiterentwicklung und Anwendung der in unserem Arbeitskreis untersuchten Palladium-katalysierten Allylsubstitution an Kohlenhydraten zur Darstellung chiraler Bausteine demonstriert werden. Im zweiten Teil stand die Synthese von chiralen Bausteinen und Fragmenten, die in der Naturstoffsynthese verwendet werden können, ausgehend von 1,6-Anhydrozuckern im Vordergrund. Unterstützt werden sollten die synthetischen Arbeiten durch Datenbanken, die es galt mit aufzubauen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Strukturen zum ersten Teil der Arbeit in der Haworth-, zu den anderen Punkten in der Keil / Strich-Projektion dargestellt. Die Keil / Strich-Darstellung erleichtert die Verwendung der computergestützten Datenbanken.

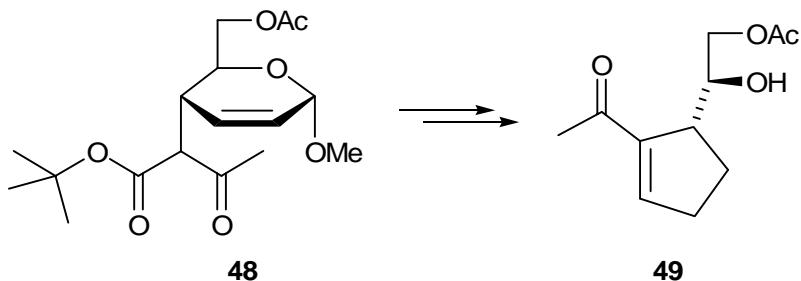
2.1 Palladium-katalysierte Allylsubstitution

In unserer Arbeitsgruppe wurden erste Arbeiten zur methodischen Untersuchung von Palladium-katalysierten Allylsubstitutionen an Kohlenhydraten von VAN REE und KAMP^[69] erbracht. Dabei wurden die 2,3-ungesättigten Methyl- und Benzylglycoside der Ferrier-Umlagerung^[70] in einer modellhaften Studie mit verschiedenen Acetessigsäureestern unter Palladium-Katalyse umgesetzt. Diese Reaktionsfolge ermöglichte in nur zwei Schritten eine regiospezifische, unter Retention ablaufende C–C-Verknüpfung und gleichzeitig eine Desoxygenierung an den Positionen 2, 3 und 4 des Pyranrings (Schema 2.1).



Schema 2.1: Pd-katalysierte Allylsubstitution an Ferrier-Produkten nach KAMP

Bei den Untersuchungen zur sauren Spaltung von Acetessigsäure-*tert*-butylester erregte eine Synthesesequenz besondere Aufmerksamkeit (Schema 2.2).



Schema 2.2: Spaltung von Acetessigsäure-*tert*-butylester mit TFA

Das dabei zunächst in geringen Ausbeuten entstandene Produkt, ein interessantes chirales Cyclopenten **49**, sollte im Rahmen dieser Arbeit gezielt hergestellt und die Reaktionsbedingungen genau bestimmt werden. Die Ausdehnung der Substitutionsversuche auf einen in der Diplomarbeit^[71] hergestellten hochwertigen, chiralen Kohlenhydratbaustein, welcher in einer gut ausgearbeiteten Synthesesequenz zugänglich ist, sollte ebenfalls durchgeführt werden.

2.2 Chirale Bausteine ausgehend von 1,6-Anhydrozuckern

Ausgehend von 1,6-Anhydrozuckern sollten chirale Bausteine synthetisiert werden, die für die Synthese von Naturstoffen und deren Analoga polyketidischen Ursprungs oder zur Erzeugung sonstiger chiraler Substanzen genutzt werden können. Dabei sollte zunächst die Darstellung der Startmaterialien Levoglucosan (**14**) und Iodlevoglucosan (**43**) im Grammmaßstab untersucht werden. Der Hauptbestandteil der experimentellen Arbeiten lag in der Synthese von neuen, verzweigten „Triaden“. Unter dem Begriff Triade ist der C-2 bis C-4 Bereich des Pyranrings zu verstehen (Abb. 2.1).

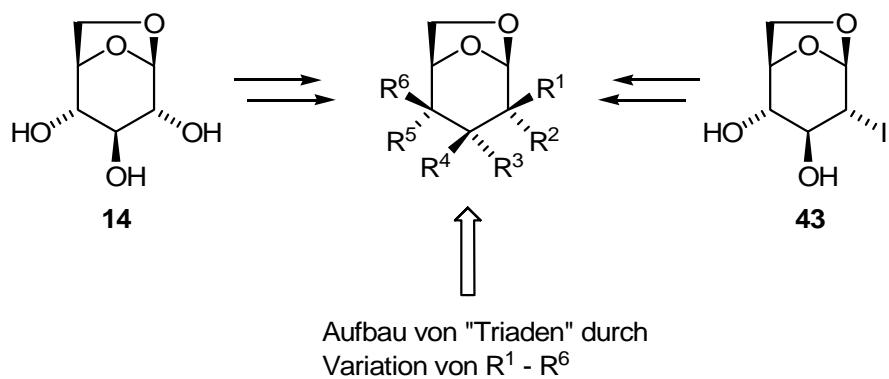


Abb. 2.1: Geplante Transformationen an 1,6-Anhydrozuckern

Besonderes Ziel für die Synthese der Triaden sollte sein, von den bisher bekannten verzweigten 1,6-Anhydroderivaten abweichende Substitutionsmuster mit komplementärer Regio- und Stereochemie aufzubauen. Darüber hinaus galt es Strukturelemente, von Makroliden zu erzeugen, die auf anderen Wegen nur schwer zugänglich sind. Wichtige Strukturelemente waren dabei z.B. Methyl-Hydroxy-Methyl, Methyl-Hydroxy-Desoxy, Methyl-Desoxy-Hydroxy, Methyl-Desoxy-Methyl, Doppelbindungen, Ketone, geminale Methylgruppen oder quartäre Kohlenstoffe, die mit Hydroxy- und Methylgruppen substituiert sind. Eine Kombination der Elemente sollte ebenfalls angestrebt werden. In Abb. 2.2 sind einige der denkbaren Triaden dargestellt. Die Auswahl des Stereoisomers ist in der Abbildung willkürlich.

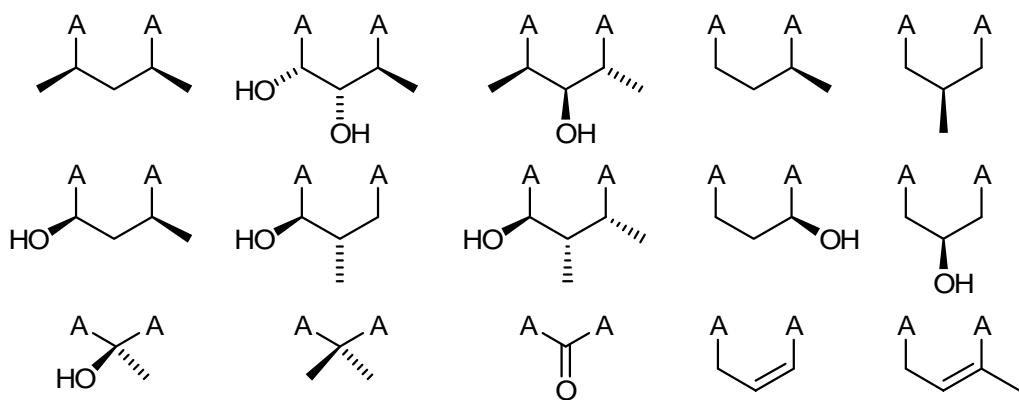


Abb. 2.2: Einige mögliche Triaden (hier beliebige Stereochemie)

Das wichtigste Ziel bei der Darstellung der Triaden sollte sein, dass die Synthesen stereoselektiv verlaufen, und somit diastereomerenreine Fragmente erhalten werden können. Weiterhin sollten die Reaktionen auf den Grammmaßstab übertragbar sein, in möglichst hohen Ausbeuten verlaufen und mit einem geringen Reinigungsaufwand verbunden sein. Die Anwendung der im Kapitel 2.1 vorgestellten Palladium-Substitutionen galt als weiteres Ziel.

Die synthetischen Arbeiten sollten durch Datenbanken unterstützt werden. Diese sollten als Hilfsmittel zur Adaption von Synthesemethoden, zur effektiven Nutzung der Literatur und zum Auffinden möglicher Synthesetargets dienen. Die Konzeption und der Aufbau der Datenbanken sollte Teil dieser Arbeit sein, und in Kooperation mit anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe erfolgen. Das Fernziel der Arbeiten sollte sein, eine Substanzbibliothek aufzubauen, auf deren Grundlage Synthesebausteine für Naturstoffe polyketidischen Ursprungs mit Hilfe von Datenbanken erzeugt werden können. Die in dieser Arbeit angestrebte Erzeugung der Triaden war ein erster Schlüsselschritt für den Erfolg der Arbeiten.

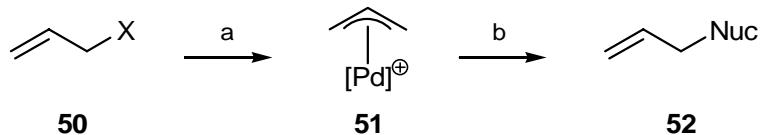
3 Durchführung und Diskussion

In diesem Kapitel werden zunächst die Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Allylsubstitution vorgestellt, ehe dann die Ergebnisse der Datenbank-unterstützten Synthese von chiralen Bausteinen diskutiert werden.

3.1 Untersuchung zur Darstellung von 1-[5-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-cyclopent-1-enyl]-ethanon

3.1.1 Pd-katalysierte allylische Substitution: Umsetzung mit Acetessigsäure-*tert*-butylester

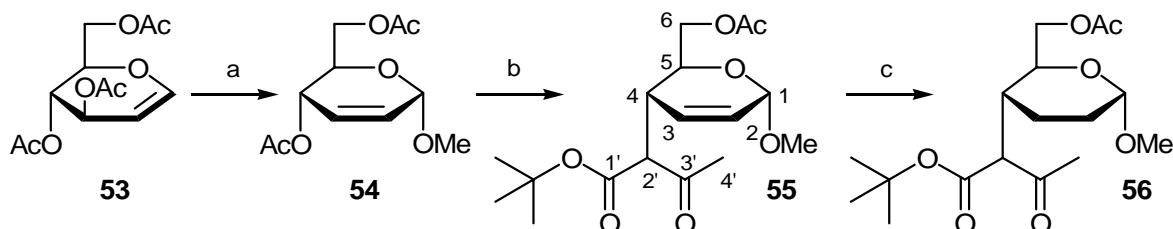
Die Pd-katalysierte allylische Substitution ist eine vielseitig einsetzbare Reaktion und besonders für C-C Verknüpfungen nützlich.^[72,73] Voraussetzung ist eine Doppelbindung, die über eine Abgangsgruppe X in Allylstellung verfügt **50**. Solche Doppelbindungen bilden mit Pd(0)-Spezies einen intermediären sog. η^3 -Allylkomplex **51**, der von Nucleophilen in einer Additionsreaktion angegriffen wird, wobei der Pd-Katalysator wieder freigesetzt wird (Schema 3.1).



Schema 3.1: Pd-katalysierte allylische Substitution: a) Pd(0); b) Nucleophil.

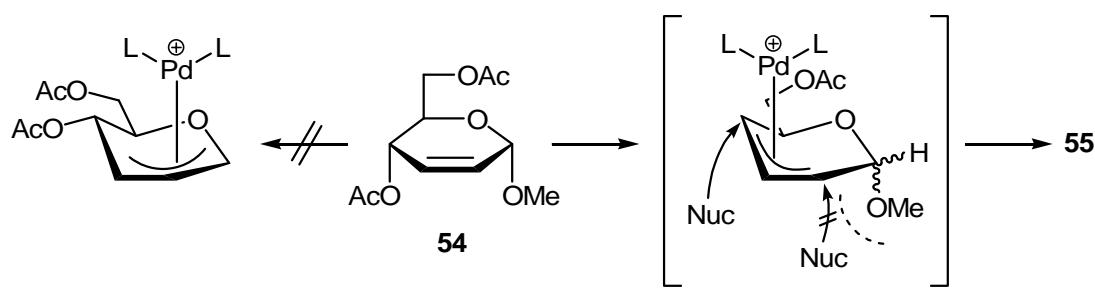
Allgemeine Betrachtungen zu Abgangsgruppen, Nucleophilen sowie detaillierte Aspekte zur Selektivität und zum Mechanismus^[74,75] finden sich in einem Übersichtsartikel von FROST *et al.*^[76] Die Anwendung der Pd-katalysierten allylischen Substitution in der Kohlenhydratchemie konzentriert sich besonders auf Produkte der Ferrier-Umlagerung. Diese Ferrier-Umlagerung ermöglicht den Zugang zu 2,3-ungesättigten *O*- oder *C*-Glycosiden durch die Reaktion von Glucalen mit Nucleophilen in Gegenwart einer Lewis-Säure.^[70] Die Umsetzung von Ferrier-Produkten in Pd-katalysierten Allylsubstitutionen ist mit verschiedenen weichen Nucleophilen bekannt,^[77] wobei das Natriumdimethyl- und Natriumdiethylmalonat die am besten untersuchten Systeme darstellen. Ein ausführliche Diskussion darüber bietet die Dissertation von KAMP.^[69]

In der Arbeit von KAMP wurden erstmals unsymmetrisch substituierte Acetessigsäureester in der Reaktion mit Ferrier-Produkten eingesetzt (Schema 3.2). Durch den Einsatz von Acetessigsäure-*tert*-butylester eröffnete sich die Perspektive zur Spaltung des *tert*-Butylesters mit Trifluoressigsäure.



Schema 3.2: Umsetzung von Glucal **53** über das Methylglycosid **54** zum alkylierten gesättigten Produkt **56**: a) FeCl₃, Methanol, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 91 %; b) Acetessigsäure-*tert*-butylester, NaH, Pd(PPh₃)₄, PPh₃, THF, Rückfluss, 4 h, 88 %; c) Pd / C, H₂, Ethanol, 3 h, 95 %.

Bei der Reaktion von Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**53**) mit Methanol wurde eine Methode angewendet die anstatt des ursprünglich verwendeten $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ die wesentlich kostengünstigere und milder Lewis Säure Eisen(III)chlorid einsetzt.^[78] Die Ferrier-Umlagerung mit dieser einfach zu verwendenden Lewis-Säure hat in den Untersuchungen der Diplomarbeit^[71] die besten Ergebnisse erzielt. Bei der Reaktion von **53** mit Methanol betrug das Anomerenverhältnis 8 : 1, wobei sich die Isomere nicht trennen ließen. Zur Pd-katalysierten allylischen Substitution wurde das Methylglycosid **54** mit 0.0025 Äq. an Katalysator Pd(PPh₃)₄ und mit 0.025 Äq. an Triphenylphosphin in THF unter Argonatmosphäre versetzt. Zu dieser Lösung wurde der mit NaH deprotonierte Acetessigsäure-*tert*-butylester gegeben und solange unter Rückfluss erhitzt, bis die Reaktionskontrolle per GC den vollständigen Umsatz zeigte. Nach der wässrigen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde das gewünschte Produkt **55** in 88 %iger Ausbeute erhalten. Die Konkurrenz der Abgangsgruppen an C-1 und C-4 determinierte die Regiochemie zur Bildung des η^3 -Allylkomplexes. Dabei stellt die Methoxygruppe am anomeren Zentrum die schlechtere Abgangsgruppe im Vergleich zur Acetylgruppe an C-4 dar. Somit erfolgte die Substitution, wie von KAMP analysiert unter Retention und regiospezifisch ausschließlich an Position C-4 (Schema 3.3). Nachweisbar war dies durch die Hochfeldverschiebung sowohl des Kohlenstoffs C-4 als auch des Protons 4-H in den entsprechenden NMR-Analysen.



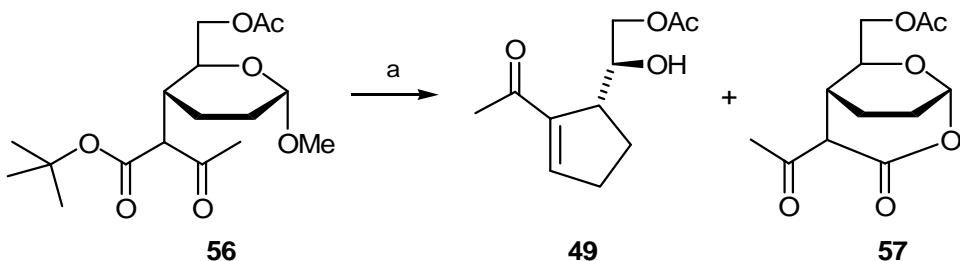
Schema 3.3: Regio- und Stereochemie der Substitution

Durch die Verwendung eines unsymmetrischen Esters entstand an *C-2'* ein neues Chiralitätszentrum. Die Diastereoselektivität war wie erwartet niedrig und ergab eine Produktverteilung von 8 : 4 : 1 : 1, errechnet aus den Integralen der GC-Analyse.

Vor der Esterspaltung wurde die 3,4-Doppelbindung unter Standardbedingungen heterogen an Palladium / C hydriert. Die Reaktionskontrolle erfolgte erneut durch GC-Analyse, da die ähnlichen Retentionszeiten ein Überwachen durch DC verhinderte. Nach 3 Stunden fiel das gesättigte Methylglycosid **56** als farbloses Öl in 95 %iger Ausbeute an (Schema 3.2).

3.1.2 Esterspaltung unter sauren Bedingungen

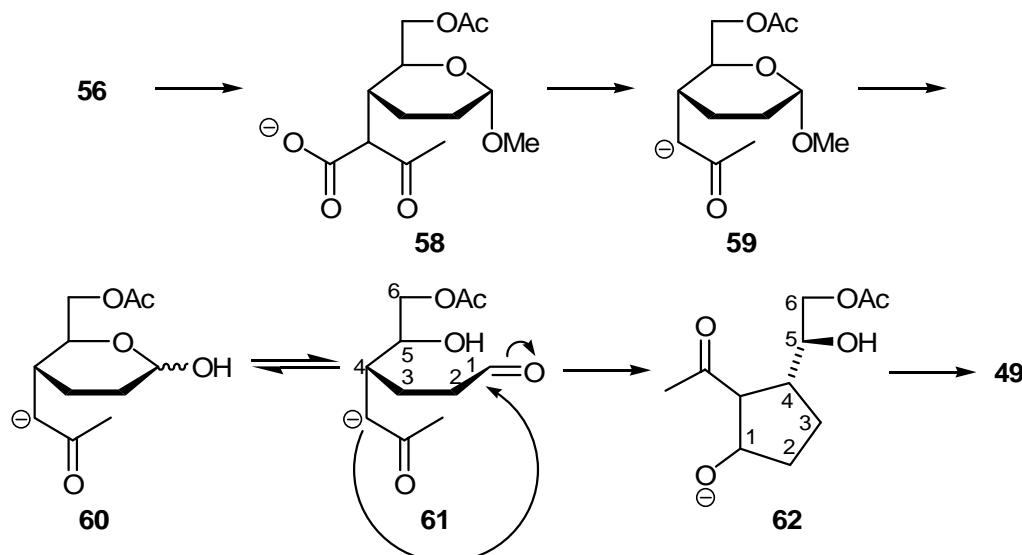
Bei der Behandlung des gesättigten Methylglycosids **56** mit TFA in CH_2Cl_2 wurde von KAMP ein unerwartetes Produktgemisch zweier Substanzen erhalten, die als Cyclopentenderivat **49** und als bicyclisches Lacton **57** identifiziert wurden (Schema 3.4).



Schema 3.4: Behandlung von **56** mit TFA: a) TFA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 3 h.

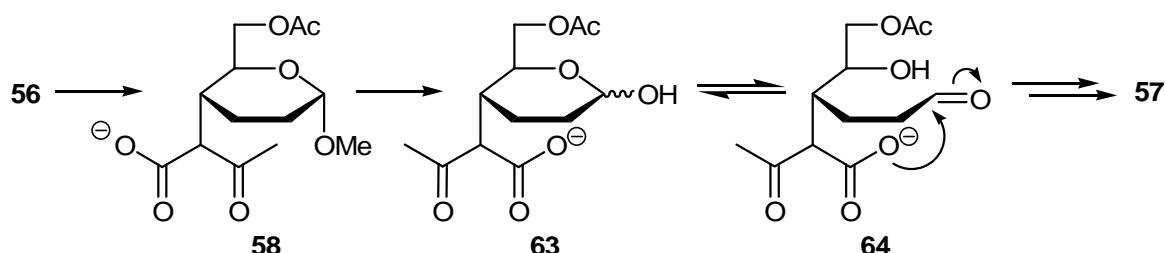
Für die gezielte Darstellung des chiralen Fünfrings **49** stellte der Einsatz eines nicht diastereomeren reinen Edukts **56** kein Problem dar, denn sowohl das Chiralitätszentrum an *C-2'* als auch das am anomeren Zentrum wurden im Verlauf der Reaktionskaskade entfernt. Mechanistisch betrachtet sind die Reaktionen sowohl zu Produkt **49** als auch zu **57** sehr interessant. Auf dem Weg zum Cyclopenten-Derivat **49** muss ein 5-stufiger Prozess

durchlaufen werden. Zunächst wird, wie erwartet, Isobuten abgespalten, was zum Carboxylat **58** führt, welches anschließend zum terminalen Methylketon **59** decarboxyliert. 2-Desoxyglycoside lassen sich unter sauren Bedingungen leicht öffnen,^[79] so dass das Halbacetal **60**, welches mit dem Aldehyd **61** im Gleichgewicht steht, freigesetzt wird. Unter aldolartiger Reaktion bildet sich dann die Zwischenstufe **62**, die unter Eliminierung von Wasser zum chiralen ungesättigten Cyclopentenbaustein **49** reagiert.



Schema 3.5: Mechanismus zur Bildung von **49**

Das alternativ gebildete 7-Ring Lacton **57** durchläuft einen 4-stufigen Weg, wobei der erste Schritt ebenfalls die saure Spaltung des *tert*-Butylesters ist. Im Anschluss daran kommt es aber nicht zur Decarboxylierung von **58**, sondern das Sauerstoff-Anion reagiert mit dem Aldehyd **64** des geöffneten Glycosids. Die nachfolgende Acetalbildung unter Wasserabspaltung führt schließlich zum Lacton **57** (Schema 3.6).

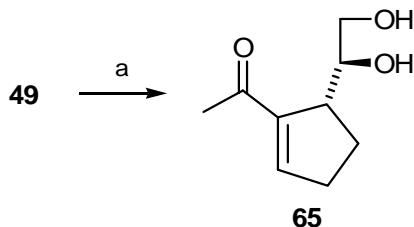


Schema 3.6: Mechanismus zur Bildung von **57**

Um die Produktverteilung von **49** zu **57** steuern zu können, und um die Ausbeuten zu verbessern, wurden die Reaktionsbedingungen genau untersucht. Es zeigte sich, dass die

Konzentration der TFA keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion hatte. Lediglich die Temperaturvariation führte zu einer möglichen Steuerung. Wurde die Reaktion während der Umsetzung bei 0 °C gehalten, so entstand als einziges Produkt das 7-Ring Lacton **57** in einer Ausbeute von 58 %. Dieses Ergebnis zeigte deutlich, dass die Decarboxylierung bei dieser Temperatur deutlich langsamer verlaufen musste, als die Glycosidspaltung und die sich anschließende Ringschlussreaktion. Im Fall des eigentlich gewünschten interessanten Cyclopenten-Derivates **49** erfolgte die Zugabe von TFA ebenfalls bei 0 °C. Um die Lactonbildung zu unterbinden, wurde die Lösung dann innerhalb von 5 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 Minuten war die Umsetzung vollständig, so dass die Reaktion abgebrochen werden konnte. Bei dieser Reaktionsführung entstand ausschließlich der gewollte 5-Ring **49** in einer Ausbeute von 71 % über alle 5 nacheinander ablaufenden Stufen. Die Reaktion bei Raumtemperatur führte zu Zersetzungprodukten.

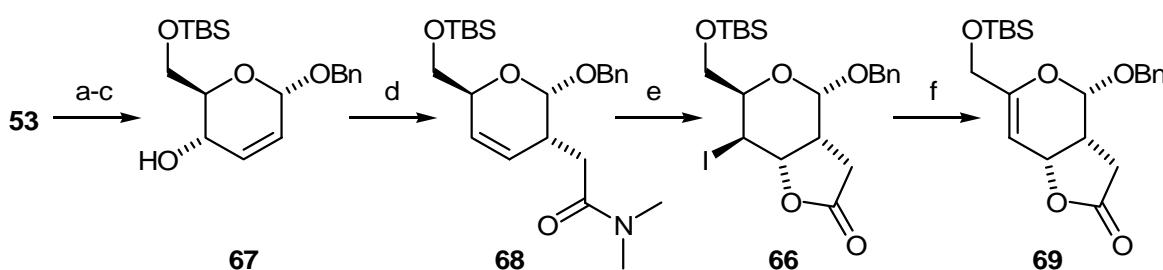
Der letzte Schritt auf dem Weg zum geplanten, chiralen cyclischen Baustein **65**^[80] war die Entschützung des Acetats **49** unter Zemplén-Bedingungen;^[81] die Ausbeute betrug 95 % (Schema 3.7).



Schema 3.7: Entschützung vom Acetat **49**: a) NaOMe, MeOH, 4 h, RT dann Amberlite 120®, 95 %.

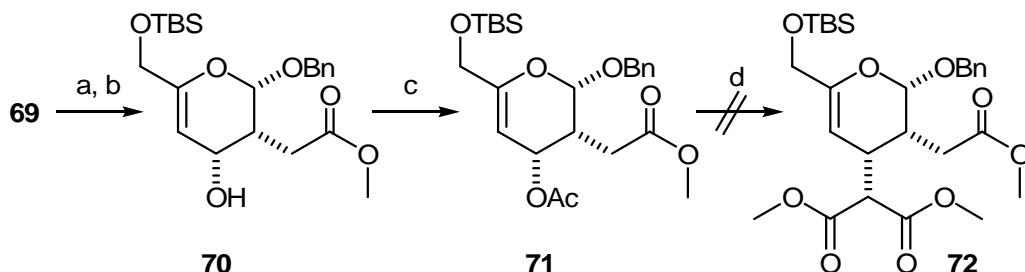
3.1.3 Weitere Pd-katalysierte Substitutionen

Im Rahmen der Diplomarbeit^[71] wurde eine Synthesesequenz entwickelt, die in wenigen Stufen stereoselektiv das Iodlacton **66** zugänglich macht (Schema 3.8). Ausgangspunkt der Synthesesequenz war Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**53**), welches in einer Ferrier-Umlagerung^[70] zum Benzylglycosid reagierte. Dieses wurde entschützt^[81] und die primäre OH-Gruppe an C-6 selektiv mit TBDMSCl silyliert. Anschließend erfolgte eine Claisen-Eschenmoser Umlagerung^[82] mit *N,N*-Dimethylacetamiddimethylacetal in Xylol zum Amid **68**, gefolgt von einer Iodlactonisierung in einem THF / Wasser Gemisch,^[83] welche das Lacton **66** lieferte. Dabei verliefen die Umsetzungen alle mit sehr guten Ausbeuten und ließen sich auf den Grammmaßstab übertragen.



Schema 3.8: Darstellung des Iodolactons **66**: a) BnOH, FeCl₃, CH₂Cl₂, 20 min, RT, 93 %; b) NaOMe, MeOH, 2 h, RT, 95 %; c) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 3 h, RT, 92 %; d) N,N-Dimethylacetamidomethylacetal, Xylool, 12 h, Rückfluss, 89 %; e) I₂, THF / H₂O, 12 h, RT, 76 %; f) DBU, CH₂Cl₂, 1 h, RT, 90 %.

Das Lacton **66** ist ein hochfunktionalisierter Baustein, an dem in früheren Arbeiten schon Transformationen durchgeführt worden sind.^[84] Die für die Pd-katalysierte Substitution notwendige Doppelbindung ließ sich durch einfache Basenbehandlung unter Eliminierung des Iods erzielen. Die direkte Allylsubstitution am ungesättigten Lacton **69** mit Pd(PPh₃)₄, PPh₃ und Natriumdimethylmalonat in siedendem THF erzielte aber keine Umsetzung. Um in allylischer Position eine bessere Abgangsgruppe als die des Lactons zu erzeugen, wurde das Lacton basisch geöffnet und mit Diazomethan zum stabilen Methylderivat **70** verestert. Anschließende Acetylierung führte zu Verbindung **71**, die dann erneut einer Pd-katalysierten Substitution unterzogen wurde (Schema 3.9).



Schema 3.9: Einführung einer Fluchtgruppe und Versuch der Pd-kat. Substitution zu **72**: a) KOH in MeOH, THF, RT, 1 h, 93 %; b) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 30 min, 92 %; c) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 89 %; d) Pd(PPh₃)₄, PPh₃, NaH, Malonat, THF.

Obwohl die Oberseite des Moleküls im Modell sterisch wenig gehindert zu sein schien, und somit die Ausbildung des η^3 -Pd-Allylkomplexes denkbar war, führte die Reaktion zu keinem Produkt. Sowohl die Erhöhung der Temperatur durch den Wechsel des Lösungsmittels von THF zu DMF, als auch der Einsatz anderer Palladium(0)katalysatoren wie Pd(dppe)₂ oder Palladium(II)katalysatoren wie Pd(Allyl)₂Cl₂, Pd(OAc)₂ oder Pd(PPh₃)₂Cl₂ brachten keinen

Erfolg. Die möglichen Ursachen könnten in der quartären Doppelbindung oder an dem hohen Substitutionsgrad und dem damit verbundenen sterischen Anspruch liegen.

3.2 Aufbau und Funktionsweise der Datenbanken

Wie in der Aufgabenstellung beschrieben wurde, sollten die Arbeiten zur Synthese von chiralen Bausteinen aus 1,6-Anhydrozuckern von Datenbanken unterstützt werden. Ziel dieser Datenbanken war es, die synthetisierten Fragmente in möglichen Zielmolekülen zu identifizieren und darüber hinaus mögliche Wege zum Einbau in Zielmoleküle aufzuzeigen.

Die Entwicklung der Datenbanken sollte auf dem kommerziell erhältlichen Programm ChemFinder® von der Firma CambridgeSoft geschehen. Dabei sollte die Datenbank in drei Bereiche unterteilt werden:

- Zielmoleküle
- Zuckermethoden
- Reaktionen zu Naturstoffen

Diese Unterteilung erschien sehr sinnvoll, da so die Arbeitsabläufe beim Aufbau der Datenbank und die Suchvorgänge später in der Anwendung klar voneinander getrennt werden. Für diese strukturbasierten Datenbanken wurde in unserem Arbeitskreis bereits eine Benutzeroberfläche für das ChemFinder® Programm entwickelt. Voraussetzung für die Nutzung der Datenbanken war, dass sowohl eine graphische (Sub)Struktursuche als auch Keywordsuchen möglich waren. Die wichtigsten Eingabefelder der Oberfläche sind die zur Struktureingabe, zur Referenz und zum Querverweis auf das zur Literaturverwaltung eingesetzte kommerzielle VCH-Biblio®, sowie Felder für „Keywords“ und den Abstract. Die Literaturdatenbank VCH Biblio® fungiert als Knotenpunkt neben den strukturbasierten chemischen Datenbanken. Sie dient zum einen zur Organisation der zu erwartenden Fülle an Referenzen, zum anderen kann über die Literaturdatenbank jede chemische Struktur bis zu ihrem „Ursprung“ zurückverfolgt werden. Die Inhalte der Datenbanken wurden in Zusammenarbeit mit anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe eingegeben. Meine Aufgabe lag zunächst im Teilbereich Zielstruktur, den anschließend Herr Shuklov übernahm und später im Bereich Zuckermethoden, den nun Herr Al Sahli weiterführt. Für das Gebiet Reaktionen zu Naturstoffen waren Herr Prof Dr. Krohn und Herr Dr. Jadhav zuständig.

In der Datenbank „Zielmoleküle“ wurden Substanzen eingegeben, die Fragmente enthalten, welche sich potenziell aus Zuckern herstellen lassen. Vor allem Makrolide polyketidischen Ursprungs enthalten Substitutionsmuster, die in Bausteinen aus Zuckern vorkamen (siehe auch Einleitung).

Im Bereich Zuckerreaktionen wurden das Methodenarsenal der Anhydrozucker, sowie wichtige Transformationen wie Schutzgruppenchemie oder Öffnungsreaktionen vereint. Interessant waren vor allem Arbeiten, die aus einer Literaturrecherche resultierten, in der nach den unterschiedlichsten bekannten „Triaden“ (unterschiedlichste Substitutionsmuster an den Kohlenstoffen *C*-2–*C*-4, vor allem C-Verzweigungen) der 1,6-Anhydrozucker gesucht wurde. Die Einträge in die Datenbank beschränkten sich nicht nur auf die Strukturen der Reaktionen, sondern ergänzend wurden Keywörter, ein Abstract und die Reaktionsbedingungen zu jedem Eintrag gespeichert. Neben den literaturbekannten Reaktionen wurden auch die eigenen Ergebnisse in diese Datenbank eingetragen.

Der dritte Teil beinhaltet die aus Synthesearbeiten von Naturstoffen (vornehmlich Makrolidsynthesen) gewonnenen Methoden zur Kettenverlängerung, Fragmentverknüpfungen und den Aufbau von Teilstrukturen. Auch hierbei wurden die Einträge mit Keywörtern und Abstracts versehen. Der Grund für die Erstellung dieser Datenbank lag darin, dass der stereochemisch definierte Einbau chiraler, offenkettiger oder cyclischer Template aus dem „chiral pool“ in die Zielmoleküle oftmals an der Einbaumethode scheitert. Die Methoden, die in den letzten Jahren durch die synthetischen Arbeiten besonders auf dem Gebiet der Makrolide erzielt wurden, sollen daher in diesem Teil der Datenbanken verfügbar gemacht werden, um sie für unsere Arbeiten nutzen zu können.

In zahlreichen Tests zum Auffinden von Synthesefragmenten leistete die Substruktursuche des ChemFinder Programms eine große Hilfestellung. Anhand eines literaturbekannten Beispiels soll das Konzept kurz erläutert werden. Die Referenz und die Syntheseprotokolle des sowohl von MITSUNOBU *et al.*^[85] wie auch in unserem Arbeitskreis^[86] hergestellten 1,3-syn-Dimethyl-Anhydrozuckers **73** sind in der Datenbank „Zuckermethoden“ gespeichert. Die Struktur muss für die Suche in ChemFinder® zunächst in ein geeignetes Suchfragment **74** (in diesem Beispiel in ein offenkettiges Fragment) übergeführt werden. Die Notation „A“ stellt einen für die Suchfunktion beliebigen Rest dar. Mit dem Fragment **74** wird dann die Suche in der Datenbank „Zielmoleküle“ gestartet (Abb. 3.1). Die Darstellung der Zucker in der Keil / Strich-Form ermöglicht es, dass das Programm die jeweilige (*R*)- oder (*S*)-

Konfiguration automatisch erkennt. Eine Suche ohne Stereoinformationen ist aber ebenfalls möglich.

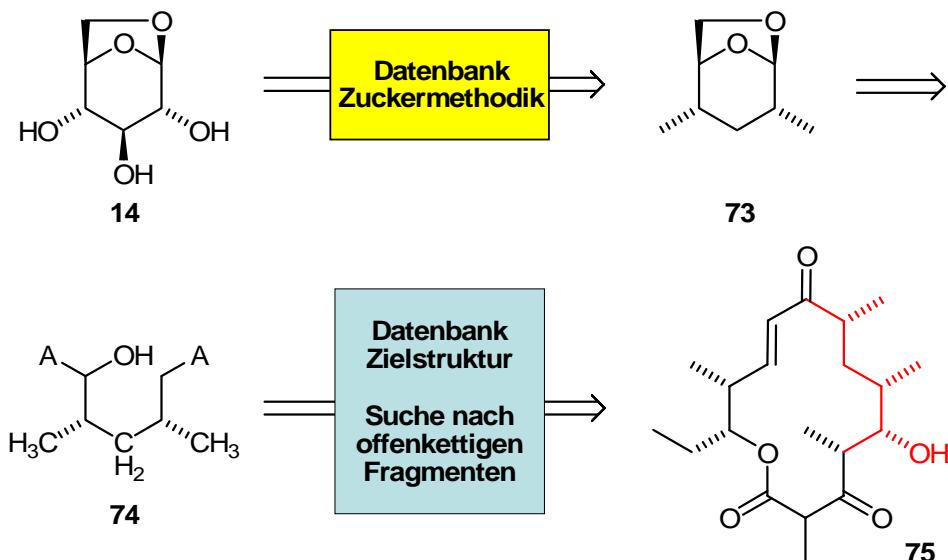
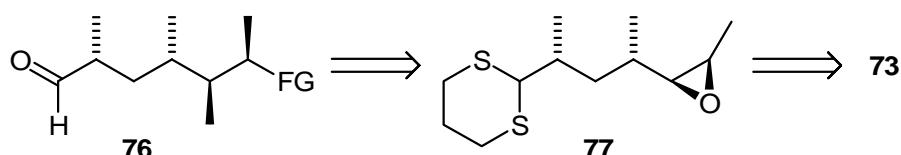


Abb. 3.1: Beispiel zur Anwendung der Datenbanken

In diesem Fall lieferte die Suche 11 Treffer, unter anderem das hier exemplarisch dargestellte Narbomycin (75). Die Strukturen der Treffer werden einer Analyse unterzogen, die darauf abzielt, wie sich die Substruktur 76 aus dem Baustein 73 herstellen lässt. Dazu können die Datenbanken Zuckermethoden und Reaktionen an Naturstoffen nützliche Hinweise sowohl über den Einbau als auch über die nötigen Transformationen am Zucker (z.B. Öffnungsreaktionen und Funktionalisierungen an C-1 oder C-6) geben (Abb. 3.2).



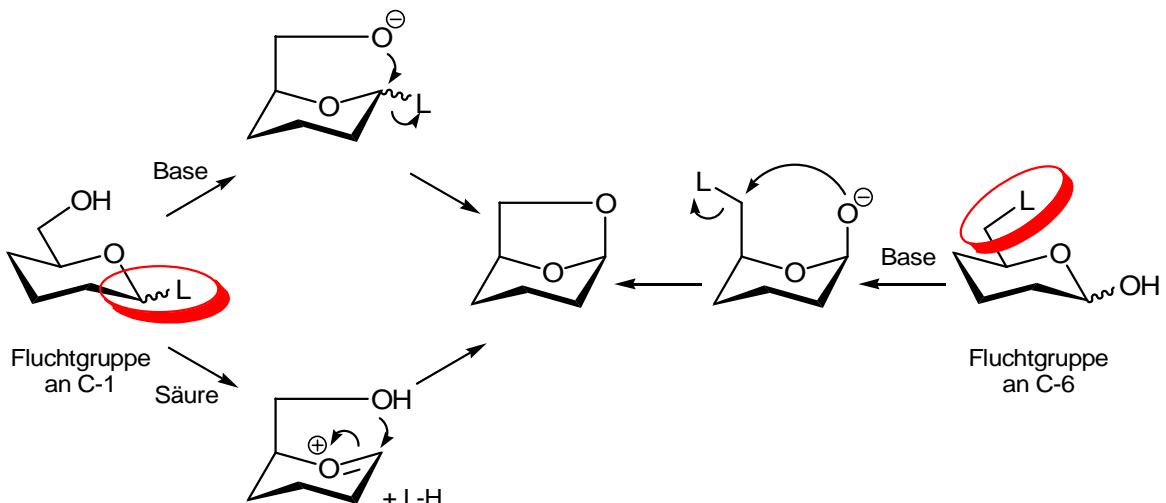
FG = funktionelle Gruppe

Abb. 3.2: Trefferanalyse

3.3 Synthese von Levoglucosan

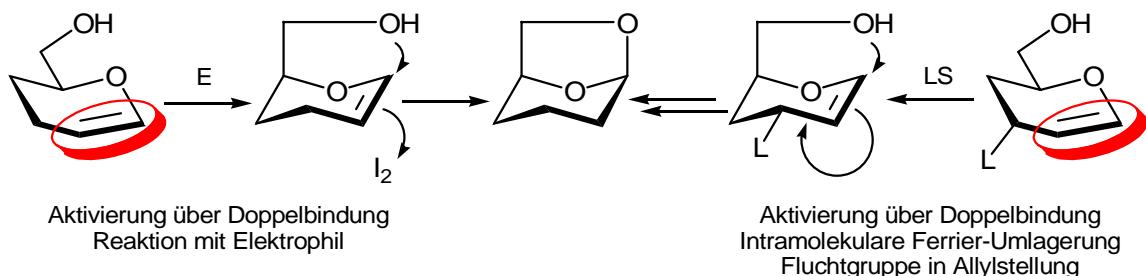
Für die Darstellung von 1,6-Anhydrozuckern in Lösung existieren zahlreiche Methoden,^[45,48] die prinzipiell auf den folgenden Konzepten basieren. Hexopyranosen, die eine Fluchtgruppe am anomeren Zentrum tragen, können unter basischen oder sauren Bedingungen über die freie OH-Gruppe an C-6 zu Anhydroderivaten cyclisieren. Alternativ kann die Fluchtgruppe an C-6

installiert sein und mit der freien Hydroxygruppe am anomeren Zentrum basisch zu 1,6-Anhydrozuckern reagieren (Schema 3.10).



Schema 3.10: Darstellung von 1,6-Anhydrozuckern über die Aktivierung an *C*-1 und *C*-6

Eine weitere Strategie nutzt die Doppelbindung von Glucalen zwischen *C*-1 und *C*-2. Dabei kann die Doppelbindung durch Elektrophile wie z.B. Iod oder durch intramolekulare Ferrier-Umlagerungen mit einer Lewis-Säure aktiviert werden.



Schema 3.11: Darstellung von 1,6-Anhydrozuckern über die Aktivierung von Glucalen

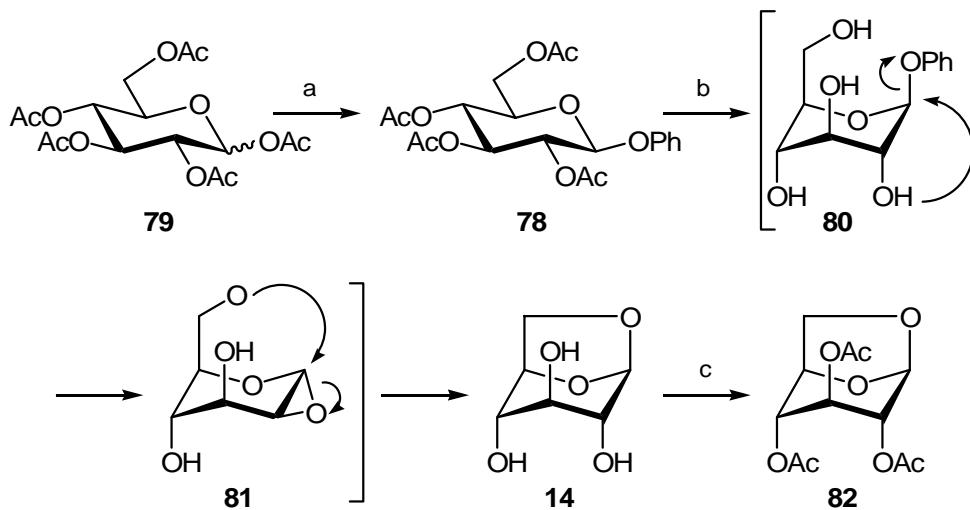
Charakteristisch für die Brückenbildung aller beschriebenen Prinzipien ist, dass sich die Konformation der Hexose aus der in der Regel stabileren $^4\text{C}_1$ in eine $^1\text{C}_4$ Konformation ändern muss.

3.3.1 Synthese über das Phenyl-Glycosid

Bei der Darstellung von Levoglucosan (**14**) über das Phenyl-glycosid **78**^[87,88,89] wird D-Glucose (**11**) zunächst peracetyliert^[90] und anschließend mit Phenol und *p*-TSA bei 80–100 °C unter reduziertem Druck 40 Minuten zum thermodynamisch stabileren β -Phenyl-glycosid umgesetzt. Im nächsten Schritt wird in wässriger NaOH-Lösung 24 Stunden unter Rückfluss

erhitzt, wobei sich die 1,6-Anhydrobrücke bildet und Phenolat austritt. Zur Reinigung wird acetyliert und kristallisiert. Die praktische Durchführung hat sich für größere Ansätze als sehr aufwendig erwiesen und ließ sich nur mit mäßiger Gesamtausbeute (29 %) an Tri-*O*-acetyl-levoglucosan (**82**) realisieren.

Der Mechanismus^[88] verläuft über die Zwischenstufe **81**. Dieses intermediär gebildete 1,2-Epoxid **81** kann nur dann entstehen, wenn die Fluchtgruppe an *C*-1 und eine freie Hydroxygruppe an *C*-2 in der ¹C₄ Konformation *trans* zueinander stehen. Das sog. Briglsche Anhydrid^[48,88] fixiert die Hexose in ihrer ¹C₄ Konformation und wird dann unter den basischen Bedingungen vom Sauerstoff an *C*-6 nucleophil geöffnet (Schema 3.12). Aus mechanistischen Gründen ist es daher nur möglich, β -Phenyl-*gluco*-pyranosid (**78**) umzusetzen. Das α -Isomer reagiert ebenso wenig wie z.B. analoge *Manno*-glycoside.^[48]

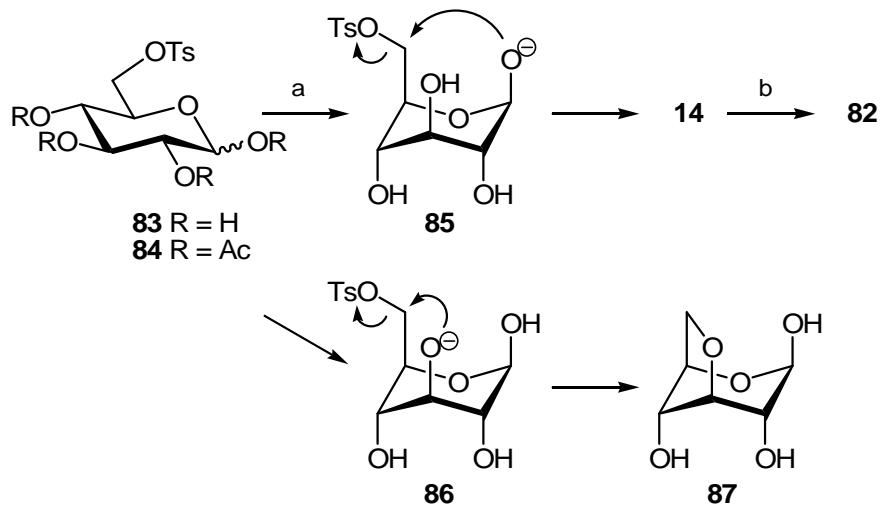


Schema 3.12: Mechanismus zur Bildung von Tri-*O*-acetyl-levoglucosan **82**: a) PhOH (3.5 Äq.), *p*-TSA (kat.), 40 min; b) NaOH (8 Äq.), H₂O, 24 h; c) Ac₂O, 1 h, 29 %.

3.3.2 Synthese über 6-*O*-Tosyl-pyranose

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Levoglucosan (**14**) besteht darin, D-Glucose (**11**) selektiv an *C*-6 zu tosylieren, um dann das Brückencetal im basischen Milieu über das anomere Halbacetal zu bilden.^[91,92,93] Ein Vorteil zu der zuvor beschriebenen Methode ist, dass bis auf *galacto*-konfigurierte, alle Hexosen zur Reaktion gebracht werden können.^[91] Die selektive Tosylierung erfolgte durch die Reaktion von D-Glucose (**11**) mit Tosylchlorid in Pyridin. Anschließend wird mit wässriger NaOH-Lösung gerührt und zur Isolierung des Rohprodukts acetyliert. Die Reproduktion der von FRASER-REID^[94,95] beschriebenen

Reaktionsbedingungen führte zu keiner Produktbildung. Erst durch intensive Optimierung der Reaktionszeiten und der pH-Werte in unserem Arbeitskreis von AL-SAHLI^[86] konnte das gewünschte Produkt **82** in mäßigen Ausbeuten von 30 % erhalten werden (Schema 3.13). Durch die *gluco*-Konfiguration an C-3 entstand zudem über die Zwischenstufe **86** der 3,6-Anhydrozucker **87** als Nebenprodukt.



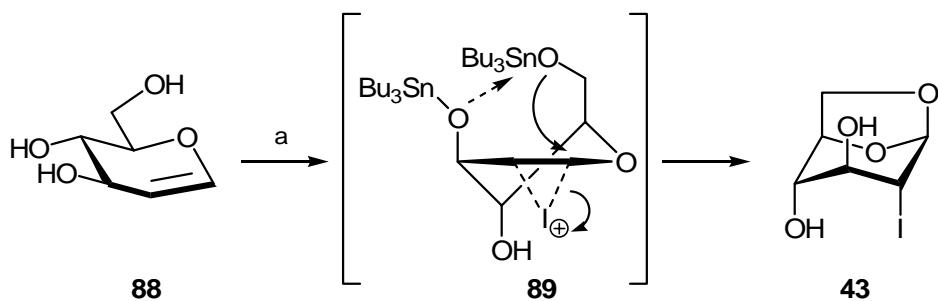
Schema 3.13: Mechanismus zu Bildung von **82** über das Monotosylat **83**: a) NaOH, pH = 9, 2 d, 65 °C; b) Ac₂O, KOAc, 20 min, 100 °C.

Neben den genau einzustellenden Reaktionsbedingungen bereitete vor allem die Abtrennung der großen Mengen an anorganischen Salzen Probleme. Um dies zu vermeiden, wurde eine lösungsmittelfreie Reaktionsführung benutzt, beschrieben in einer aktuellen Arbeit von CLEOPHAX.^[96] Dazu wird das Monotosyl-Derivat **84** auf basischem Aluminiumoxid adsorbiert und durch thermische Behandlung entweder durch Mikrowellenbestrahlung oder durch Erhitzen im Ölbad zum Anhydroderivat **14** umgesetzt. Die Methode erwies sich ebenfalls als nicht reproduzierbar, es wurde lediglich nicht umgesetztes und deacetyliertes Edukt zurückgewonnen.

3.3.3 Synthese von Iodlevoglucosan

Die literaturbeschriebenen Verfahren^[87,88] zur intramolekularen Ferrier-Umlagerung von D-Glucal (**88**) erschienen nach deren Durchführung für die Anwendung im Großmaßstab nur eingeschränkt brauchbar. Ein weitaus größeres Potential bot die Umsetzung von Glucalen mit Elektrophilen und anschließender 1,6-Brückenbildung.^[97,98] Dazu werden die Hydroxygruppen an C-6 und C-3 des Glucals **88** mit (Bu₃Sn)₂O stannyliert^[99] und

anschließend mit NIS, Brom oder Iod versetzt. Es wird angenommen, dass die Reaktion die Zwischenstufe **89** durchläuft, in der die sog. $^5\text{H}_4$ (D) Konformation eingenommen wird. Durch interne Komplexierung der pseudo-axialen Hydroxygruppe an *C*-3 zum Zinnatom an *C*-6, und durch Komplexierung des Zinns mit polaren Lösungsmitteln wird diese Konformation fixiert.^[97] (Wird die Reaktion in Benzol durchgeführt, so entsteht nicht das 1,6-Anhydroprodukt, sondern es findet eine Oxidation des Allylalkohols statt). Die Addition von z.B. Iod an die Doppelbindung erfolgt aus sterischen und elektronischen Gründen^[88] von der Unterseite, gefolgt von dem nucleophilen Angriff des aktivierten Sauerstoffs an *C*-6 (Schema 3.14).



Schema 3.14: Vorgeschlagener Mechanismus zur Darstellung von Iodlevoglucosan (**43**): a) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, 0.8 Äq., Molsieb, MeCN, 6 h, Rückfluss; dann I_2 , 1.5 Äq., 4 h, 75 %.

Die Reaktion von D-Glucal (**88**) wurde in absolutem Acetonitril mit 0.8 Äq. an $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ in Gegenwart von getrocknetem Molsieb (4 Å) unter Rückfluss durchgeführt. Die Bildung der stannylierten Verbindung ließ sich per Dünnschichtchromatographie verfolgen. Nach 6 Stunden wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und portionsweise Iod zugegeben. Nach vollständigem Umsatz (4 h) wurde filtriert und am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockene eingeengt. Um die Zinnverbindungen zu entfernen, wurde der Rückstand mit wässriger Thiosulfatlösung aufgenommen und mit Petrolether extrahiert. Die Petrolether-Phase wurde verworfen. Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Iodlevoglucosans (**43**) musste die wässrige Phase mehrfach mit EtOAc ausgeschüttelt werden. Anschließende Chromatographie an Kieselgel lieferte in 75 %iger Ausbeute das gewünschte Produkt als kristallinen Feststoff, welcher einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen wurde. Die erstmals aufgenommene Röntgenstruktur^[100] bestätigt die axiale Anordnung der Substituenten analog zur Kristallstruktur von Levoglucosan (**14**)^[47] (Abb. 3.2).

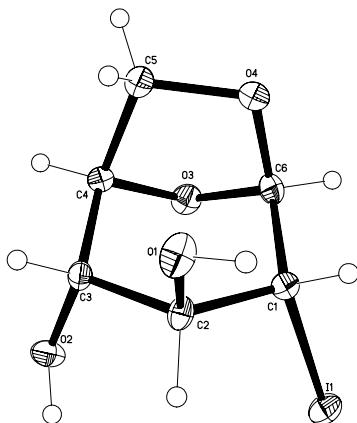


Abb. 3.2: Kristallstruktur von Iodlevoglucosan (43)

Die Reaktion von D-Glucal (88) ließ sich problemlos in einem Maßstab von 25 g durchführen.

3.3.4 Pyrolyse-Methoden

Für die Untersuchung zur Synthese von chiralen Bausteinen wurde Levoglucosan (14) nicht nur über stufenweise synthetische Methoden erzeugt, sondern auch von der Arbeitsgruppe DOBELE aus Riga, Lettland bezogen, die mit Hilfe pyrolytischer Verfahren Levoglucosan (14) im Hundertgramm-Maßstab bereitstellen können. Die Pyrolyse von Cellulose, Holz, Stärke und anderen Polysacchariden, die aus Glucoseeinheiten aufgebaut sind, ist hinlänglich bekannt.^[89,101,102,103] Die Ausbeuten hängen stark vom eingesetzten Material und den sonstigen Reaktionsbedingungen ab. DOBELE und MEIER konnten in ihren Arbeiten durch den Zusatz von Mineralsäure (Phosphorsäure) unterschiedlicher Konzentration die Pyrolyse hinsichtlich der Produktverteilung von Levoglucosan (14) zu Levoglucosenon (15) steuern. Ihre erzielten Ausbeuten für die Darstellung aus mikrokristalliner Cellulose liegen bei 40 % für Levoglucosan (14) und 34 % für Levoglucosenon (15).^[103] Für die Verwendung von Holz liegen die Ausbeuten bei rund 18 %, für Zeitungspapier bei 22 %. Diese Ergebnisse zeigen ein großes Potential für die Verwendung Nachwachsender Rohstoffe im Sinne ökonomischer und ökologischer Verwertung.

3.4 Černý-Epoxide

Ideale Ausgangsverbindungen zur Darstellung von verzweigten, substituierten 1,6-Anhydroderivaten bilden die sog. „Černý-Epoxide“ (Abb. 3.3). Die Darstellung aller acht theoretisch möglichen Isomeren ist bekannt. Die drei, über Levoglucosan (**14**) und Iodlevoglucosan (**43**) direkt zugänglichen Isomere **91**, **93** und **96**, sollten in dieser Arbeit synthetisiert und für die Untersuchungen benutzt werden.

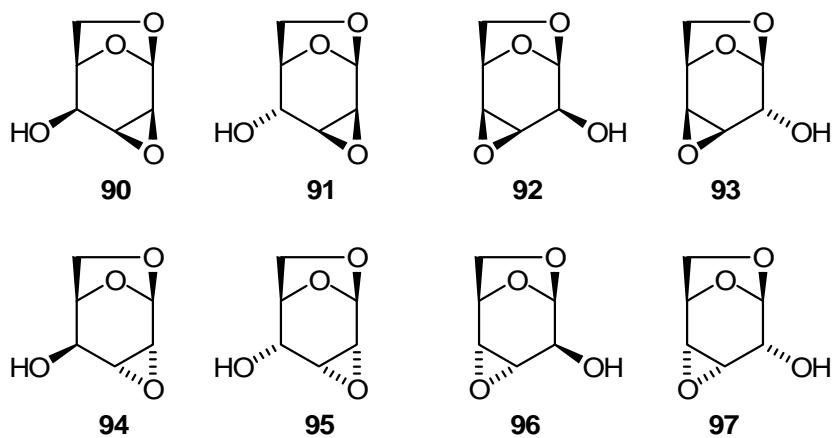


Abb. 3.3: Mögliche Isomere der Černý-Epoxide

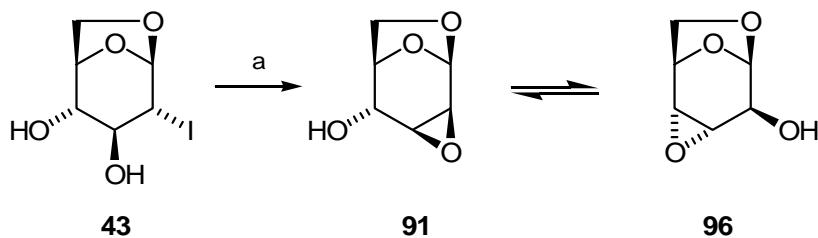
Die Eigenschaften und Reaktionen der Epoxide sind gut untersucht.^[48,51,104] Durch ihre rigide, tricyclische Struktur lassen sich recht gute Vorhersagen bezüglich der Regio- und der Stereochemie von Reaktionen machen. Dabei verlaufen nucleophile Öffnungen mit wenigen Ausnahmen nach der Fürst-Plattner Regel,^[105] d.h. die Öffnung verläuft so, dass die Substituenten nach der Öffnung *trans* diaxial angeordnet sind. Auf der einen Seite erfüllen diese Eigenschaften eine, in der Aufgabenstellung dieser Arbeit gesetzte, wichtige Anforderung – die der stereoselektiven Reaktionen, auf der anderen Seite beschränken sie aber die mögliche Zahl an zugänglichen Derivaten. Die zur Öffnung verwendeten Reagenzien sind in Übersichtartikeln von WILLIAMS^[104] und ČERNÝ^[48,51] zusammengefasst (eine Auswahl bietet Tabelle 3.1). Darin werden Wege zu Amino-, Desoxy-, Halogen- und Thioderivaten sowie Möglichkeiten zur Darstellung weiterer Hexosen gezeigt.

Tabelle 3.1: Auswahl an Reagenzien zur Öffnung

Atom	Reagenzien
H-	LAH, H ₂ / Raney Nickel
O-	OH, OMe, OCH ₂ Ph, OAc, OBz, (als Natrium- oder Kaliumsalz)
S-	SMe, SEt, SBu, SCH ₂ Ph, SPh, SCN, SBz (als Natrium- oder Kaliumsalz)
N-	NH ₂ , NHR, NR ₂ , NHC(NH ₂)=NH (als Amine), N ₃ (als Natriumsalz)
Halogen	I (MgI ₂ , LiI, NaI, RMgI) Br (HBr, MgBr ₂ , LiBr, RMgBr) Cl (HCl, MgCl ₂ , RMgCl) F (HF, KHF ₂)
C-	Me, Et, Ph, CH=CHPh, CH=CMe ₂ , C≡CPh, CN, CH ₂ OH, CH ₂ (CO ₂ Et)

3.4.1 Darstellung der Epoxide ausgehend von Iodlevoglucosan

Zur Darstellung der in dieser Arbeit untersuchten Černý-Epoxide **91** und **96** wird von Iodlevoglucosan (**43**) ausgegangen. Durch die *trans*-dixiale Anordnung der potentiellen Fluchtgruppe (Iod) an C-2 und der vicinalen, freien Hydroxygruppe an C-3 bietet das Molekül die nötigen Voraussetzungen für eine basische Epoxidbildung zur 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-*manno*-pyranose (**91**). Von Dianhydroverbindungen, die eine *trans* zum Epoxidring stehende, ungeschützte OH-Gruppe aufweisen, ist bekannt, dass unter basischen Bedingungen eine intramolekulare Epoxid-Migration (Payne-Umlagerung) stattfinden kann.^[106,107] Diese interne nucleophile Substitution ist ein reversibler Vorgang, wobei das Gleichgewicht von der relativen Stabilität der beiden Epoxide abhängt. Das Gleichgewicht zwischen Manno-Epoxid **91** und 1,6:3,4-Dianhydro- β -D-*altro*-pyranose (**96**) liegt nahezu vollständig auf der Seite von Produkt **96** (Schema 3.15).^[106,107]

**Schema 3.15:** Darstellung von Epoxid **96**: a) NaOMe, 4 Äq., CH₂Cl₂, 12 h, 87 %.

Die Stabilität wird durch zwei Effekte erklärt. Zum einen besitzt **96** eine freie pseudo-äquatoriale Hydroxygruppe und ist dadurch stabiler als Epoxid **91**, welches eine pseudo-

axiale OH-Gruppe aufweist. Zum anderen kommt es zu destabilisierenden polaren Wechselwirkungen des *endo*-Epoxids **91** mit der 1,6-Anhydrobrücke. Der Oxiranring **96** weist eine energetisch günstigere *exo*-Orientierung auf (Abb. 3.4).^[107,108]

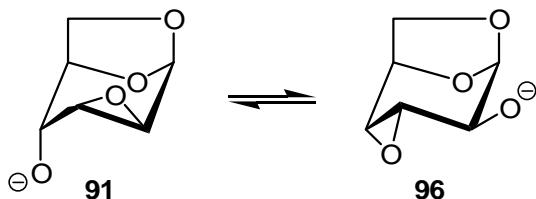
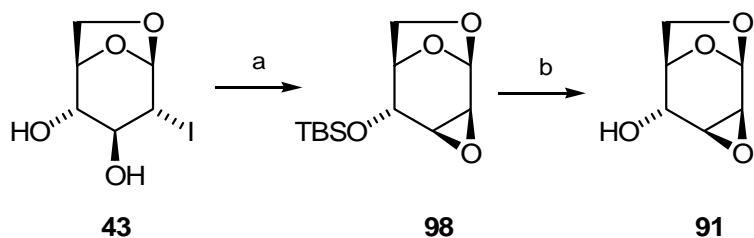


Abb. 3.4: Stabilität der Epoxide **96** und **91**

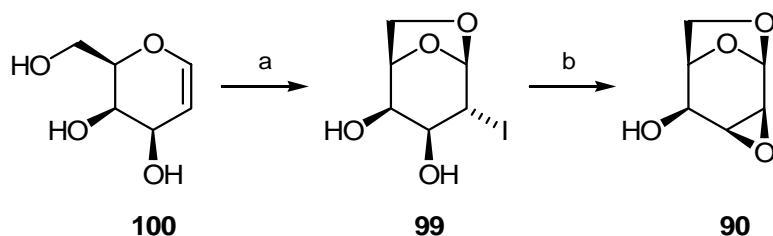
Zur Synthese von **96** wurde das ungeschützte Iodlevoglucosan (**43**) in CH_2Cl_2 gelöst, und mit 4 Äq. einer 0.8 M Methanolat-Lösung versetzt. Das Verfolgen des Reaktionsverlaufes per Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung zweier Produkte, wobei sich die Produktverteilung nach 12 Stunden bei Raumtemperatur vollständig zu dem gewünschten Derivat **96** verschoben hatte. Zur Neutralisation wurde der pH-Wert durch Zutropfen von HCl (10 %) auf $\text{pH} = 7$ eingestellt. Nach der Phasentrennung war aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des freien Epoxids eine mehrfache Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc nötig. Die isolierte Ausbeute betrug 87 %. Eine wasserfreie Aufarbeitung durch Neutralisation mit saurem Ionenaustauscherharz (Amberlite IR 120[®]) war ebenfalls möglich, jedoch stellte sich die genaue pH-Wert Einstellung als schwierig dar.

Zur Darstellung von 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-*manno*-pyranose (**91**) wurde Iodlevoglucosan (**43**) durch Reaktion mit Imidazol und TBDMSCl bei 0 °C in absolutem DMF zunächst selektiv an C-4 als TBS-Ether geschützt. Anschließend wurde nach vollständigem Umsatz NaH (3 Äq.) zugesetzt. Nach der wässrigen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde das TBS-geschützte *manno*-Produkt **98** in 85 %iger Ausbeute erhalten. Die Entschützung zur freien 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-*manno*-pyranose (**91**) wurde durch Reaktion mit TBAF (1.1 Äq.) in absolutem THF erzielt. Anstatt der üblichen wässrigen Aufarbeitung wurde aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeengt und an Kieselgel filtriert. Die Entschützung gelang so in 95 %iger Ausbeute (Schema 3.16).



Schema 3.16: Darstellung von **91** über TBS-Ether **98**: a) Imidazol, TBDMSCl (1.1 Äq.), 0 °C, 4 h dann NaH (3 Äq.), DMF, 0 °C, 2 h, 85 %; b) TBAF, THF, 30 min, 95 %.

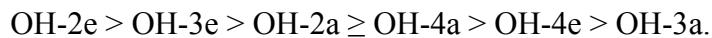
Ausgehend von Iodlevogalactosan (**99**), welches sich analog zur *gluco*-Verbindung **43** aus Galactal (**100**) in nur mäßigen Ausbeuten von 46 % herstellen ließ, gelang die Darstellung von 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-*talo*-pyranose (**90**) durch Behandlung mit NaOMe in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur in 85 %iger Ausbeute. In diesem Fall steht die freie OH-Gruppe an C-4 aquatorial, so dass der Oxiranring zwischen C-2 und C-3 intramolekular nicht geöffnet werden kann, und somit keine Epoxid-Migration beobachtet wird (Schema 3.17).



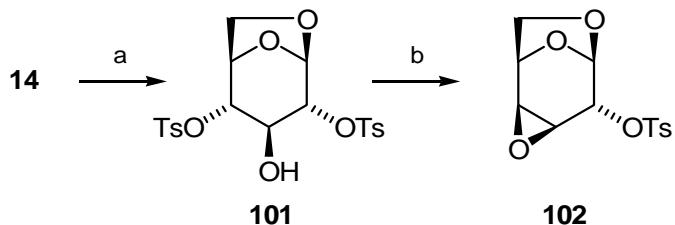
Schema 3.17: Darstellung des Černý-Epoxids **90**: a) (Bu₃Sn)₂O, 0.8 Äq., Molsieb, MeCN, 6 h, Rückfluss, dann I₂, 1.5 Äq., 4 h, 46 %; b) NaOMe, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 85 %.

3.4.2 Darstellung der Epoxide ausgehend von Levoglucosan

Zur Synthese des dritten in dieser Arbeit benutzten Černý-Epoxids, der 1,6:3,4-Dianhydro- β -D-*galacto*-pyranose (**102**), wird Levoglucosan (**14**) zunächst tosyliert. Die sterische Wechselwirkung der axialen OH-Gruppe an C-3 mit der 1,6-Anhydrobrücke bewirkt eine deutlich geringere Reaktivität im Vergleich zu den ebenfalls axialen Hydroxygruppen an C-2 und C-4.^[109,110,111,112] Diese Diskriminierung in den Reaktivitäten und die damit verbundene Selektivität ist im Vergleich zu normalen Hexosen hoch und führt im Fall der Tosylierung zur Ausbildung des 2,4-Ditosyl-levoglucosans **101** als Hauptprodukt. Untersuchungen zur Reaktivität bei Acylierungen verschiedener Anhydrozucker führte zu folgender Reihenfolge:^[48]



Die Tosylierung von Levoglucosan (**14**) wurde in einer 1 : 1 Mischung aus getrocknetem Pyridin und absolutem Aceton im 100 g Ansatz durchgeführt. Bei 0 °C wurde portionsweise TsCl zugegeben. Nach erfolgtem Umsatz wurde die Mischung auf Eiswasser gegeben, kräftig gerührt und 12 Stunden stehen gelassen. Anschließend wurde das Rohprodukt mit CH₂Cl₂ aufgenommen und wässrig extrahiert. Das in geringen Mengen anfallende Tri-Tosylat konnte per Flash-Chromatographie an Kieselgel abgetrennt werden, wobei sich das gewünschte Ditosyl-*gluco* Derivat **101** in 71 %iger Ausbeute isolieren ließ. Die nachfolgende Epoxidierung durch Reaktion von **101** mit NaOMe (2 Äq.) bei 0 °C (4 h) in CH₂Cl₂ verlief regiospezifisch zum 3,4-Dianhydrozucker **102** in 92 %iger Ausbeute (Schema 3.18). Der Grund für die höhere Reaktivität der Tosylgruppe an C-4 liegt an der ungünstigen Wechselwirkung des Alkoxy-Intermediates an C-3 mit der Anhydrobrücke.^[109,112,113]



Schema 3.18: Darstellung von **102** über das Bis-Tosyl-Derivat **101**: a) TsCl (2.6 Äq.), Pyridin / Aceton 1 : 1, 2 h, 71 %; b) NaOMe (2 Äq.), CH₂Cl₂, 4 h, 92 %.

3.5 Darstellung von Methyl-Hydroxy-Methyl Triaden

Ein in Naturstoffen polyketidischen Ursprungs sehr häufig vorkommendes Substitutionsmuster ist die alternierende Anordnung von Methyl- und Hydroxygruppen.^[23,114] Die Asymmetrische Synthese bedient sich zu deren Darstellung der schrittweisen Aldolkondensation methylverzweigter Aldehyde oder Ketone,^[115,116] mit Hilfe der Černý-Epoxide hingegen lassen sich diese Triaden bequem und stereoselektiv aus 1,6-Anhydrozuckern erzeugen. Dieser Ansatz wurde in einigen Arbeiten^[56,61,62,86,117,118,119,120,121] bereits verfolgt, von den 8 möglichen Isomeren der Abfolge Methyl-Hydroxy-Methyl gibt es jedoch nur 3 bekannte Substanzen (Abb. 3.5).

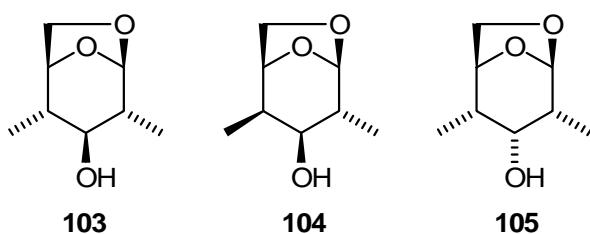
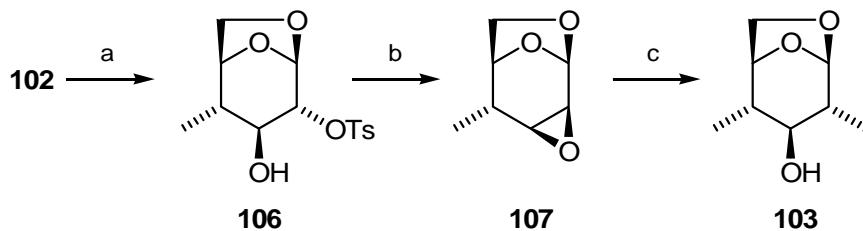


Abb. 3.5: Bekannte Methyl-Hydroxy-Methyl Triaden

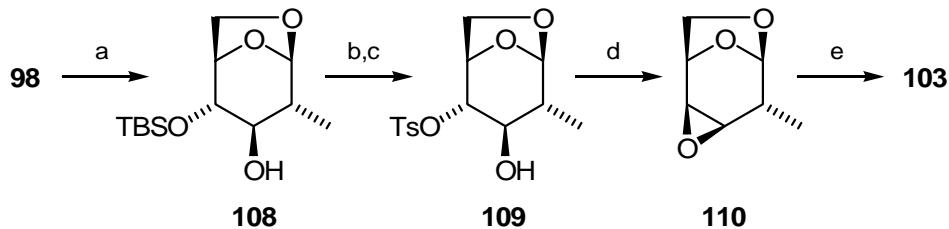
Eine Suche in unserer Datenbank „Zielmoleküle“ lieferte eine hohe Trefferzahl für diese Triade – das Substitutionsmuster fand sich in 237 Naturstoffen wieder. Die Synthese des *syn*-Dimethyl-Derivats **103** gelang durch die Umsetzung vom Černý-Epoxid **102** zum methylierten Tosyl-Derivat **106**, welches unter basischen Bedingungen zu Epoxid **107** reagierte, ehe eine erneute Öffnungsreaktion den verzweigten Zucker **103** lieferte. Die in der Literatur angegebene Ausbeute der ersten Epoxidöffnung von **102** zu **106** konnte in eigenen Versuchen durch die Verwendung von MeMgCl und CuI („Normant Cuprat“)^[122] in THF bei 40 °C gut reproduziert werden (79 %, 12 h). Für die zweite nucleophile Öffnung sind nur mäßige Ausbeuten von 41 bis 68 % beschrieben. Diese mäßigen Ausbeuten bei der Verwendung von MeMgCl und CuI konnten durch eigene Versuche bestätigt werden (57 %). Daher wurde der Einsatz von „Cyano-Gilman Cupraten“ (auch „higher order cuprates“ oder „Lipshutz Cuprate“ genannt) getestet, deren Stabilität und Reaktivität sich von den aus Kupfer(I)halogeniden hergestellten Cupraten deutlich unterscheidet (Schema 3.19).^[123,124,125]



Schema 3.19: Darstellung des *syn*-Dimethylzuckers **103**: a) MeMgCl (4 Äq.), CuI (kat.), THF, 12 h, Rückfluss, 79 %; b) NaOMe, CH₂Cl₂, 4 h, RT, 96 %, c) CuCN (4 Äq.), MeLi (8 Äq.), Et₂O / THF, -78 °C bis RT, 4 h, 79 %.

Zur Herstellung des Cyano-Gilman Cuprates ($\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$)^[126] wurde wasserfreies CuCN in absolutem Diethylether suspendiert und bei -78 °C mit 2 Äquivalenten Methylolithium versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C erwärmt und 10 Minuten gerührt bis eine klare Flüssigkeit entstand. Nach erneutem Abkühlen auf -78 °C wurde das Epoxid **107** zugegeben. Die Mischung wurde nach 1 Stunde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, und weitere 4 Stunden bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung bis zur Blaufärbung gerührt. Anschließende Extraktion und säulenchromatographische Reinigung lieferte Verbindung **103** in 79 %iger Ausbeute. Damit war eine deutliche und reproduzierbare Steigerung der Literaturausbeuten erreicht.

Ein zweiter Weg zum Dimethyl-*gluco*-Derivat **103** ist ausgehend von Iodlevoglucosan (**43**) über das Epoxid **98** möglich (Schema 3.20).



Schema 3.20: Synthese von **103** ausgehend von **98**: a) $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ (4 Äq.), Et_2O / THF , -78°C bis RT, 2 h, 88 %; b) TBAF (1.1 Äq.), THF , RT, 30 min; c) Et_3N , TsCl , DMAP, RT, 4 h, 88 % (für b und c); d) NaH , THF , RT, 3 h, 92 %; e) $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ (4 Äq.), Et_2O / THF , -78°C bis RT, 2 h, 81 %.

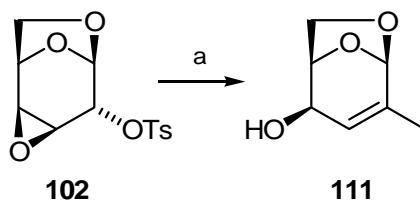
Dazu wurde das geschützte *manno*-Epoxid **98** in analoger Weise wie für **107** zu **103** beschrieben mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ behandelt. Die nucleophile Öffnung erfolgte erneut wie erwartet selektiv zum TBS-geschützten Methyl-derivat **108** in 88 %iger Ausbeute. Entschützung mit TBAF in THF und nachfolgende Tosylierung lieferte in 84 %iger Ausbeute über zwei Stufen Zwischenprodukt **109**, welches mit NaH zum Epoxid **110** umgesetzt wurde (92 %). Dieses reagierte im Anschluss zum gewünschten Methyl-Hydroxy-Methyl Zucker **103** in 81 %iger Ausbeute unter erneuter Verwendung des Cyano-Gilman Cuprats in der zweiten Epoxid-Öffnung.

Beide Verfahren lieferten in sehr guten Ausbeuten den 2,4-Dimethylierten Anhydrozucker **103**, wobei durch die Verwendung des Cyano-Cuprates der bekannte Syntheseweg, ausgehend von Levoglucosan (**14**), verbessert und eine alternative Strategie über das Iodlevoglucosan (**43**) aufgezeigt werden konnte.

3.6 Tandem Epoxid-Allylalkohol-Umlagerung Cuprat-Reaktion

Die Untersuchungen zur Darstellung des 2,4-Dimethyl-*gluco*-anhydrozuckers **103** ausgehend vom Černý-Epoxid **102** (Schema 3.19) zeigten für die zweite Epoxidöffnung eine deutlich höhere Reaktivität der Cyano-Gilman Cuprate im Vergleich zu den bisher eingesetzten Normant Cupraten. Es lag nahe, das Reagenz auch für die erste Öffnungsreaktion (**102** zu **106**) einzusetzen, um die Zeit und Ausbeute dieser Reaktion zu optimieren.

Daher wurde das tosylierte Epoxid **102** in absolutem THF gelöst und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer zuvor hergestellten Cuprat-Lösung, bestehend aus CuCN und Methylolithium, gegeben. Die Herstellung des Cuprates erfolgte analog zu der oben beschriebenen Weise, d.h. CuCN (4 Äq.) wurde mit absolutem Diethylether suspendiert und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit MeLi (8 Äq.) versetzt, kurz erwärmt und anschließend wieder abgekühlt. 1 Stunde nach Zugabe des Epoxids zeigte eine DC-Analyse keinerlei Umsatz, so dass die gelbe Reaktionsmischung langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wurde. Nach 1 Stunde bei dieser Temperatur konnte per DC die Bildung eines nicht UV-aktiven Produktes beobachtet werden, welches nach vollständigem Umsatz (2 h) das einzige gebildete Produkt blieb. Die Aufarbeitung der Reaktion erfolgte durch Hydrolyse mit Wasser und Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung. Nach der Blaufärbung der wässrigen Phase wurden die entstandenen Li-Salze abfiltriert, und die wässrige Phase extrahiert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ergab ein farbloses Öl in 92 %iger Ausbeute, welches als Allylalkohol **111** identifiziert wurde (Schema 3.21).

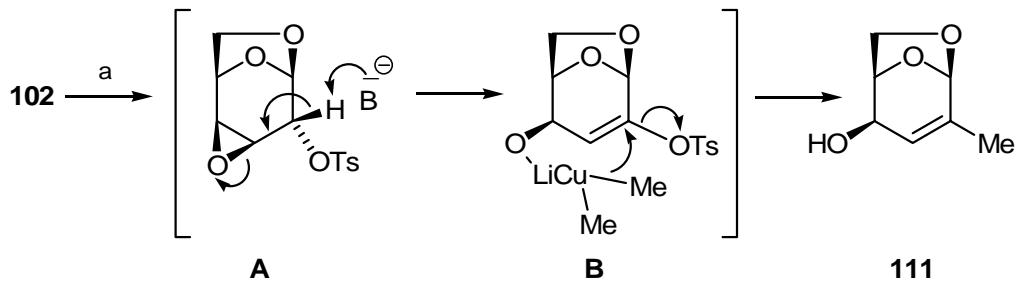


Schema 3.21: Umsetzung von **102** mit Cyano-Gilman Cuprat: a) CuCN (4 Äq.), MeLi (8 Äq.), $\text{Et}_2\text{O} / \text{THF}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 92 %, 100 % de.

Die Auswertung des ^{13}C -NMR Spektrums zeigte dabei das olefinische *C*-3 bei 122 ppm und ein quartäres Kohlenstoffatom *C*-2 bei 137 ppm. Die Position der Doppelbindung wurde über die Auswertung des HMBC Spektrums durch 3J -Kopplung des anomeren Protons 1-H bei 5.27 ppm zum olefinischen *C*-3 und durch 3J -Kopplung von 4-H bei 4.71 ppm zu *C*-2 ermittelt. Weitere Analyse durch Kombination von H,H-COSY , HMQC und HMBC verifizierte die Struktur von **111**. Daneben wurden die Kohlenstoffverknüpfungen durch $^1J_{\text{CC}}$ -Kopplungen aus 1D-SELINQUATE Experimenten bestätigt.

Der Mechanismus dieser Reaktion durchläuft offenbar einen Zweistufenprozess. Zunächst findet eine basisch induzierte Epoxid-Allylalkohol-Umlagerung statt. Das acide Proton an *C*-2 wird dabei von dem basischen Cuprat abstrahiert (Intermediat A, Schema 3.22), wobei das Elektronenpaar unter Öffnung des Epoxids in den Ring klappt. Anschließend kommt es zur einer Substitution des Vinyltosylates durch das Cuprat. Solche Kupplungsreaktionen mit

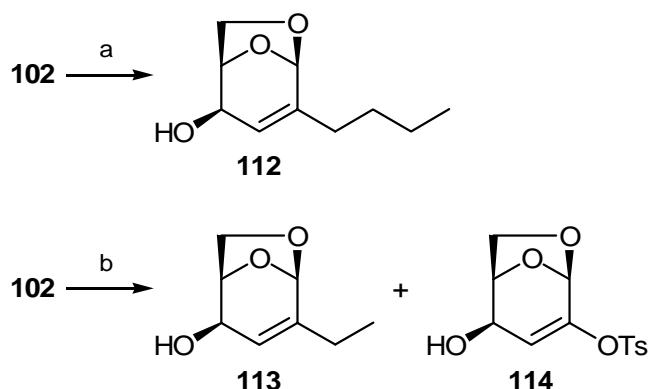
Gilman-Cupraten sind bisher nur an Triflat oder Halogen substituierten sp^2 -Zentren bekannt.^[127,128,129] Die Kombination einer Epoxid-Allylalkohol-Umlagerung mit anschließender Cuprat Kupplungsreaktion in einem Schritt ist nach unserem Wissen bisher nicht bekannt (Schema 3.22).



Schema 3.22: Vorgeschlagener Mechanismus zur Darstellung von **111**: a) Gilman-Cuprat.

Ob es zu einer Komplexierung (**B**, Schema 3.22) des Cuprats mit dem intermediär gebildeten Alkoxy-Ion kommt, konnte nicht bewiesen werden, jedoch könnte eine solche Komplexierung die Reaktion beschleunigen. Alternativ kann der Mechanismus auch über koordinative π -Komplexe des Kupfers mit der Doppelbindung ablaufen, wie sie aus Studien zur Alkenylierung und Arylierung mit Gilman-Cupraten bekannt sind.^[130]

Zur weiteren Untersuchung dieser neu gefundenen Reaktionskaskade wurde das Epoxid **102** mit *n*-Butyl-Cuprat umgesetzt. Dazu wurden die gleichen Reaktionsbedingungen wie im o.g. Fall eingehalten, wobei das Cuprat-Reagenz durch Zugabe von *n*-Butyllithium zu CuCN in Diethylether hergestellt wurde. Der erwartete alkylierte Allylalkohol **112** wurde nach 2 Stunden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ nach analoger Aufarbeitung in 86 %iger Ausbeute als farbloses Öl isoliert (Schema 3.23).



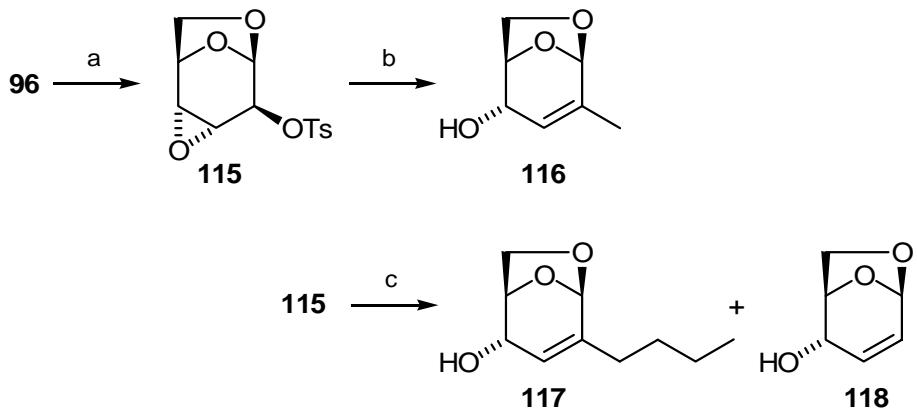
Schema 3.23: Reaktion zu verschiedenen substituierten Allylalkoholen: a) CuCN (4 Äq.), BuLi (8 Äq.), Et₂O / THF, -78 °C bis -20 °C, 2 h, 86 %, 100 % de; b) CuCN (4 Äq.), EtLi (8 Äq.), Et₂O / THF, -78 °C bis -20 °C, 2 h, 62 % an 113 und 30 % an 114.

Auch die Reaktion von Černý-Epoxid **102** mit dem Ethyl-Gilman Cuprat, hergestellt aus CuCN mit Ethyllithium, führte zum Erfolg und lieferte den Ethyl-Allylalkohol **113** in 62 %iger Ausbeute (Schema 3.23). Die nur mäßige Ausbeute dieser Reaktion lag vermutlich an der hohen Verdünnung der Reaktionslösung, denn das kommerzielle Ethyllithium ist nur in verdünnter Lösung erhältlich. Eine Optimierung des Versuchs wurde nicht durchgeführt. Interessanterweise fiel neben dem Hauptprodukt auch ein UV-aktives Nebenprodukt in 30 %iger Ausbeute an. Das farblose Öl stellte sich nach Analyse der NMR-Spektren als tosylierter Allylalkohol **114** heraus. Die Isolierung dieser Zwischenstufe bestärkt den vermuteten Zwei-Stufen-Mechanismus der Reaktion (Schema 3.22), bei dem Alkohol **114** als Zwischenstufe **A** vor der Alkyl-Übertragung durchlaufen wird. Zur chemischen Bestätigung wurde das Tosylderivat **114** als Startmaterial in einer Methyl-Gilman-Cuprat Reaktion eingesetzt und lieferte in 90 %iger Ausbeute den Allylalkohol **111**.

Es sei angemerkt, dass die Versuche eine hohe Reproduzierbarkeit aufwiesen und dass die Synthese von **111** selbst bei einer Ansatzgröße von 18 g an Startmaterial noch eine Ausbeute von 88 % lieferte.

Um die generelle Anwendung dieser Tandem-Reaktion aufzuzeigen, wurden auch die anderen synthetisierten Černý-Epoxide **91** und **96** als Startmaterial eingesetzt. Unter Berücksichtigung des Mechanismus müsste die Verwendung von **96** den Weg zu den Diastereomeren von **111** bzw. **112** eröffnen.

Nach der Tosylierung von 1,6:3,4-Dianhydro- β -D-*altro*-pyranose (**96**) zum Epoxid **115** (92 %) wurde die Cuprat-Reaktion sowohl mit Methyl- als auch mit *n*-Butyl-Gilman Cupraten durchgeführt (Schema 3.24).



Schema 3.24: Tandem Umlagerung Cuprat-Kupplung von **115**: a) Et_3N (2 Äq.), TsCl (2 Äq.), DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 92 %; b) CuCN (4 Äq.), MeLi (8 Äq.), Et_2O / THF , -78 °C bis -20 °C, 2 h, 85 %, 100 % de; c) CuCN (4 Äq.), BuLi (8 Äq.), Et_2O / THF , -78 °C bis -20 °C, 2 h, 68 % an **117** und 22 % an **118**.

Die Reaktionen verliefen alle glatt zu den erwarteten Produkten **116** in 85 %iger und **117** in 68 %iger Ausbeute. Im letzten Fall fiel Allylalkohol **118** in 22 %iger Ausbeute als Nebenprodukt an. Eine gezielte Darstellung des unsubstituierten Allylalkohols **118** scheiterte. Die Überprüfung der Stereochemie an C-4 von Produkt **116** gelang durch ein NOE-Experiment, bei dem die selektive Einstrahlung auf das pseudo äquatoriale 4-H einen mittleren NOE-Effekt auf das hochfeldverschobene 6-H_{endo} zeigte (Abb. 3.6).

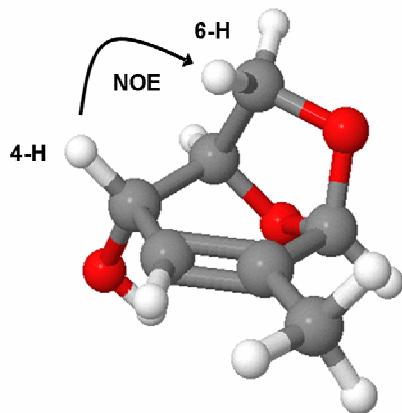
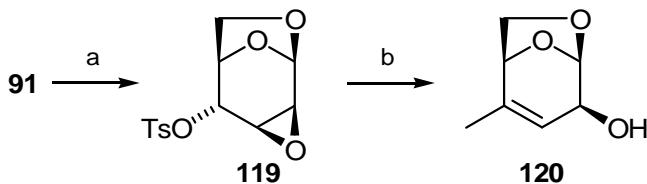


Abb. 3.6: NOE-Experiment: Einstrahlung auf 4-H von Allylalkohol **116**

Die Reaktion von Černý-Epoxid **91** unter den ausgearbeiteten Bedingungen würde das Regioisomer zu den zuvor synthetisierten Verbindungen liefern, die Alkoholfunktionalität würde an *C*-2 und die Doppelbindung zwischen *C*-3 und *C*-4 entstehen (Schema 3.25).



Schema 3.25: Cuprat Reaktion an Epoxid **119**: a) TsCl (2 Äq.), Pyridin / Aceton, RT, 2 h, 89 %; b) CuCN (4 Äq.), MeLi (8 Äq.), Et_2O / THF , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 64 %.

Die Verwendung des tosylierten Epoxids **119** in der Umsetzung mit $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiCN}$ unter identischen Bedingungen wie zuvor lieferte in einem ersten Versuch auch das erwartete Produkt **120** in einer Ausbeute von 58 %, die bis auf 64 % gesteigert werden konnte. Begleitet wurde die Produktbildung von einem polaren Zersetzungsprodukt, welches sich nicht isolieren ließ und welches bei Optimierungsversuchen mit höherer Temperatur verstärkt entstand. Versuche mit *n*-Butyl-Cuprat waren nicht erfolgreich und führten ebenfalls zur Zersetzung. Scheinbar beeinflusst die unterschiedliche elektronische Umgebung durch den anomeren Sauerstoff und das Brückencetal den Mechanismus der Reaktion.

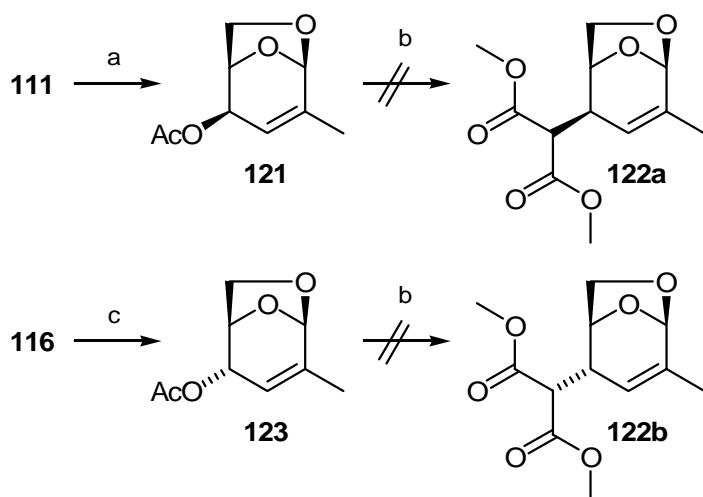
Weitere Versuche zur Ausnutzung der Tandem Umlagerung-Cuprat Reaktion mit dem Ziel, Acetylenreste einzuführen, waren nicht erfolgreich.

Für den Verlauf unserer Arbeiten zu chiralen Bausteinen aus Anhydrozuckern waren die unerwarteten Ergebnisse, die die Reaktionen von Cyano-Gilman Cupraten mit den tosylierten Černý-Epoxiden lieferten, eine bedeutende Entdeckung. Lieferten sie doch im Vergleich zu den bisher bekannten Reaktionen von Normant Cupraten völlig andere Produkte unterschiedlicher Stereochemie. Die Übertragung auf den Grammmaßstab ermöglichte eine Folgechemie, die zu neuen, chiralen Bausteinen führte. Eine Suche in der Datenbank „Zielmoleküle“ lieferte für die Triaden der alkylierten Allylalkohole **111** und **116** mehr als 25 Treffer; d.h. dieses Strukturelement könnte zur Synthese von mehr als 25 polyketidischen Naturstoffen eingesetzt werden.

3.7 Palladium-katalysierte Substitution an Anhydrozuckern

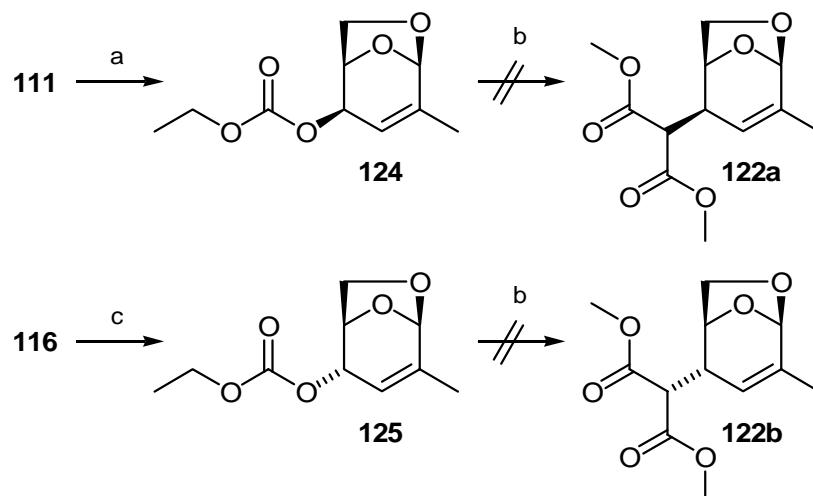
Wie im Kapitel 3.1 beschrieben, bieten Allylalkohole die Voraussetzung für Palladium-katalysierte Substitutionen. Motiviert von den Ergebnissen, die bei der Verwendung von Ferrier-Produkten erzielt werden konnten, sollten die über die Tandem Epoxid-Allylalkohol Umlagerung Cuprat Reaktion erhaltenen Allylalkohole **111**, **116** und **120** in Palladiumreaktionen eingesetzt werden. Die so möglichen Substanzen würden einen einfachen, neuen Weg zu C-C verknüpften Desoxyzuckern aufzeigen.

Die Überführung des Allylalkohols **111** in das Acetat **121**, welches eine genügend gute Abgangsgruppe darstellen sollte, wurde durch Umsetzung mit Triethylamin, Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid unter DMAP Katalyse durchgeführt und lieferte in 85 %iger Ausbeute Acetat **121**. Zur Pd-katalysierten Substitution wurde **121** unter wasserfreien Bedingungen mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und PPh_3 in THF gemischt und mit einer zuvor hergestellten Natriummalonat-Lösung versetzt. Da nach 3 Stunden bei Raumtemperatur kein Umsatz (Kontrolle durch DC und GC-Analyse) zu beobachten war, wurde die Mischung unter Rückfluss erhitzt. Auch unter diesen Bedingungen gab es nach weiteren 24 Stunden keinerlei Reaktion, so dass die Reaktion abgebrochen wurde. Die Aufarbeitung lieferte das nicht umgesetzte Edukt (Schema 3.26). Optimierungsversuche durch Benutzung anderer Katalysatoren wie $\text{Pd}(\text{Allyl})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ führten zu keinem Erfolg.



Schema 3.26: Versuch zur Pd-katalysierten Allylsubstitution ausgehend von **121** und **123** zu den Substitutionsprodukten **122a** und **122b**: a) Et_3N (1.2 Äq.), AcCl (1.2 Äq.), DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , 5 h, RT, 85 %; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , $\text{NaC}_5\text{H}_7\text{O}_4$, THF, 24 h, Rückfluss; c) Et_3N (1.2 Äq.), AcCl (1.2 Äq.), DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , 4 h, RT, 87 %.

Der Alkohol **116** bot eine andere sterische Umgebung als der Alkohol **111** und wurde daher ebenfalls untersucht. Aber auch dieser analog durchgeführte Versuch, ausgehend vom acetylierten Alkohol **123**, führte zu keiner Produktbildung. Um die Qualität der Abgangsgruppe zu erhöhen, wurde anstelle der Acetatgruppe das Carbonat gebildet. Dazu wurde eine Lösung von **111** bzw. **116** in absolutem CH_2Cl_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit TMEDA versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde langsam Ethylchlorocarbonat zugetropft. Die Bildung des Carbonates verlief sehr schnell (15 Minuten) und führte in beiden Fällen zu einem einzigen Produkt. Nach wässriger Aufarbeitung und Filtration über eine kurze Säule wurden die Carbonate **124** bzw. **125** in 99 %iger und 90 %iger Ausbeute erhalten. Die Carbonate haben sich in Pd-katalysierten Allylierungen als äußerst nützlich erwiesen, führten sie in zahlreichen Beispielen zu erhöhter Reaktivität und milderden Reaktionsbedingungen (häufig wird anstatt in siedendem THF, bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$ gearbeitet).^[131,132] Die Versuche zur Substitution der Carbonate **124** oder **125** in THF bei tiefen Temperaturen aber auch unter Rückfluss zeigten erneut keinerlei Umsetzung (Schema 3.27).



Schema 3.27: Versuch zur Pd-katalysierten Substitution ausgehend von Carbonat **124** und **125**: a) TMEDA (0.6 Äq.), EtOCOCl (1.2 Äq.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 99 %; b) Pd(PPh₃)₄, PPh₃, NaC₅H₇O₄, THF, 24 h, 0 $^\circ\text{C}$ bis Rückfluss; c) TMEDA (0.6 Äq.), EtOCOCl (1.2 Äq.), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 90 %.

Sowohl der Wechsel des Katalysators von Pd(PPh₃)₄ zu Pd(Allyl)₂Cl₂ als auch die Adaption der Methoden von KAZMAIER zeigten keine Auswirkung. KAZMAIER benutzt in Pd-katalysierten Allylierungen sehr erfolgreich Aminosäureesterenolate, die durch Lewis-Säuren chelatisiert werden, und sich somit durch eine hohe Reaktivität auszeichnen.^[133] Die Verwendung von TFA-Gly-*tert*-butylester, welcher mit LiHMDS und ZnCl₂ behandelt und

anschließend zu einer Lösung des Allylalkohols **124** unter Palladiumkatalyse gegeben wurde, ergab wiederum keine Reaktion.

Um die Qualität der Fluchtgruppe noch weiter zu erhöhen, wurden Versuche zur Mesylierung der Allylalkohole **111** und **116** unternommen. Diese Bemühungen scheiterten aber, da sich kein stabiles Produkt isolieren ließ.

In allen untersuchten Reaktionen zur Pd-Katalysierten Substitution wurde das Edukt reisoliert. Eine mögliche Schlussfolgerung ist, dass sich der η^3 -Komplex des Palladiums mit der Doppelbindung nicht bildet. Der Grund hierfür könnte einmal an dem sterischen Anspruch des Substrates liegen (Abb. 3.7) oder an der Elektronenarmut der Doppelbindung, verursacht durch die elektronegativen Sauerstoffe.

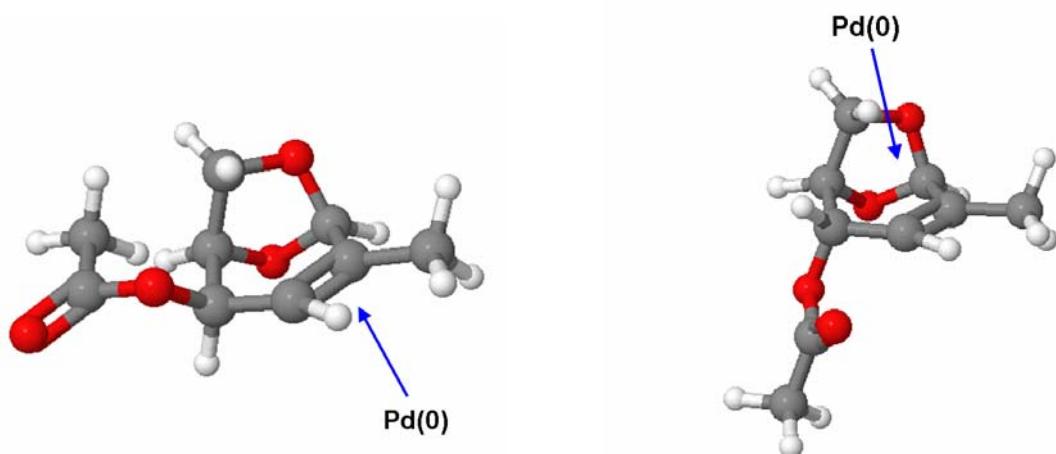


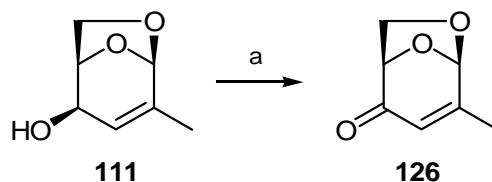
Abb. 3.7: Räumliche Darstellung von Acetat **121** (links) und **123** (rechts) zur Ausbildung des η^3 -Komplexes

3.8 Oxidation der Allylalkohole

Um das Potential des erhaltenen Allylalkohols **111** für die Synthese neuer chiraler Bausteine ausnutzen zu können, wurde **111** oxidiert. Das so erhältliche Keton könnte analog zu dem in der Einleitung erwähnten Isolevoglucosan (1,6-Anhydro-2,3-didesoxy- β -D-glycero-hex-2-enopyranose-4-ulose) Wege zur Synthese von Naturstoffen eröffnen. Zur Oxidation von Allylalkoholen (z.B. von Ferrier-Produkten)^[134] reicht in der Regel schon das kostengünstige MnO_2 aus.

Dazu wurde Alkohol **111** in absolutem Diethylether mit MnO_2 versetzt und 24 Stunden am Rückfluss gekocht (Schema 3.28). Zur vollständigen Reaktion des Eduktes war eine recht große Menge an Oxidationsmittel (15 Äq.) nötig, was trotz intensivem Nachspülen des Filtrates zu Ausbeuteverlusten führte. Die isolierte Menge an Produkt **126** entsprach 82 %,

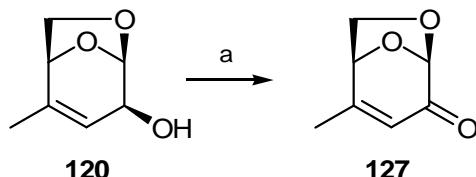
wobei keine weiteren Produkte beobachtet werden konnten. Für große Ansätze im 5-10 g Maßstab empfahl sich zur Ausbeutesteigerung die Verwendung von PCC oder PDC. Dabei verlief die Reaktion bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden ohne weitere Nebenprodukte. Da in diesen Fällen die Ausbeute bei 93 % lag, wurden keine weiteren Oxidationsmittel getestet. Das Keton **126** fiel als farbloser Feststoff an, dessen Analysedaten die Struktur bestätigten.



Schema 3.28: Oxidation des Allylalkohols **111**: a) MnO_2 (15 Åq.), Et_2O , 24 h, Rückfluss, 82 % oder PDC (1.3 Åq.), CH_2Cl_2 , 24 h, 93 %.

Das Strukturelement des Ketons **126** findet sich bei einer Recherche in unserer Datenbank u.a. in Amphidinolid wieder.

Analog zu **111** wurde auch die Oxidation von **120** mit PDC durchgeführt. Das Produkt **127** war hoch interessant, eröffnet es uns doch Wege zu komplementären Bausteinen zu denen von **126**. Wie erwartet, verlief die Reaktion ohne Nebenprodukte glatt zum ungesättigten Keton in 94 %iger Ausbeute (Schema 3.29).



Schema 3.29: Oxidation des Allylalkohols **120**: a) PDC (2 Åq.), CH_2Cl_2 , 18 h, 94 %.

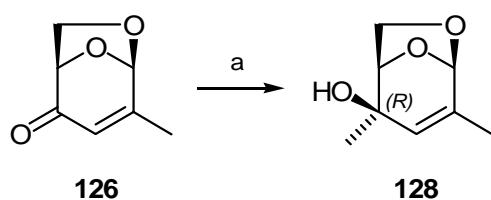
Das Keton **127** ist aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Levoglucosenon (**15**) schon bekannt. Es wird über eine 3-stufige Synthese aus **15** hergestellt^[135] und wird für die mehrfach patentrechtlich geschützten Synthesen von (+)-Grandisol, einem Pheromon, und für die Synthese von Glucosidase-Hemmern, Immunsuppressiva und Entzündungshemmern genutzt.^[136,137,138,139,140,141] Der von uns beschrittene Weg zu dem ungesättigten Keton ist noch nicht bekannt.

3.9 Folgechemie: Transformationen am Keton 126

3.9.1 Grignardreaktion (1,2-Addition)

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2-methyl- β -D-glycero-hex-2-enopyrano-4-ulose (**126**) bot mit der α,β -ungesättigten Carbonylfunktionalität ideale Voraussetzungen für weitere einfache Transformationen zu unterschiedlichen Triaden.

Zunächst wurde eine Grignardreaktion am Keton durchgeführt. Es war zu erwarten, dass die nahezu ebene Anordnung der sp^2 -hybridisierten C-Atome *C*-2, *C*-3 und *C*-4 keine sterische Hinderung für einen Angriff des Grignardreagenzes darstellte. Somit sollte eine Hinderung nur durch die Anhydrobrücke entstehen, die den Angriff von der Oberseite erschweren würde. Die Zugabe von MeMgCl zur Lösung des Ketons **126** in absolutem THF geschah bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt, und nach 30 Minuten zeigte sich die Bildung eines einzigen Produktes bei vollständigem Umsatz. Nach der Hydrolyse und der Extraktion mit Diethylether wurde ein farbloses Öl **128** in 98 %iger Ausbeute erhalten, welches frei von Verunreinigungen war und ohne weitere Reinigung eingesetzt werden konnte. Die Analyse der NMR-Spektren zeigte nur die erwarteten Signale eines Diastereomers. Dabei wies die pseudo-axiale Methylgruppe an *C*-4 keinen NOE-Effekt mit dem 6-H_{endo} auf, so dass die Konfiguration von Produkt **128** als (4-*R*) festgestellt wurde (Schema 3.30). Wiederum war eine Suche der Triade in der Datenbank erfolgreich, sie findet sich als Strukturelement u.a. in Patellazol wieder.



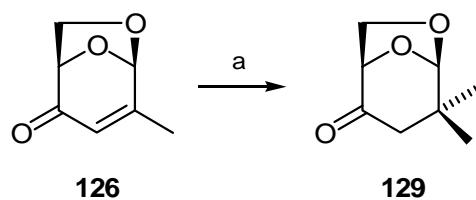
Schema 3.30: Grignardreaktion zu Keton **126**: a) MeMgCl (1.2 Äq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 98 %, 100 % de.

3.9.2 Konjugierte 1,4-Addition und nachfolgende Grignardreaktion

Eine 1,4-Addition zum α,β -ungesättigten Keton **126** könnte eine Substanz liefern, welche geminale Methylgruppen an *C*-2 aufweisen würde.

Zur konjugierten Addition wurde das Ausgangsmaterial **126** in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Hilfe eines Perfusors innerhalb von 1 Stunde zu einer zuvor hergestellten Cupratlösung aus CuCN

und Methylolithium im Verhältnis 1 : 1 zugetropft. Nach einer weiteren Stunde wurde langsam erwärmt und nach vollständigem Umsatz aufgearbeitet. Auch diese Addition führte zu einem einzigen Produkt **129** in 89 %iger Ausbeute, welches keiner chromatographischen Reinigung bedurfte (Schema 3.31).



Schema 3.31: Konjugierte Addition zu **126**: a) CuCN (2.5 Äq.), MeLi (2.5 Äq.), Et₂O / THF, -78 °C bis RT, 3 h, 89 %, 100 % de.

Die Auswertung der NMR-Spektren zeigte eindeutig das Fehlen der Doppelbindung und eine Tieffeldverschiebung des Carbonyl-Kohlenstoffs vom ungesättigten (194 ppm) zum gesättigten Keton bei 204 ppm.

Die Einführung geminaler Methylgruppen in eine Triade ist im Hinblick auf spätere Fragmentsynthesen sehr nützlich, taucht dieses Strukturelement doch häufig in Makroliden (wie z.B. in Epothilon A) auf. Eine Suche in der Datenbank zeigte allein 90 Treffer von Strukturen mit geminalen Methylgruppen auf.

Eine anschließende Grignardreaktion zum gesättigten Keton **129** würde zu einer weiteren Methylverzweigung führen. Die Frage der Selektivität dieser Addition scheint auf den ersten Blick wieder nur durch den Ring der Brücke beeinflusst. Jedoch zeigt das Modell nicht nur von der Oberseite, sondern auch von der Unterseite durch die axiale Methylgruppe an C-2 eine Hinderung. Ferner ist die Oberseite konvex und die Unterseite konkav (Abb. 3.8).

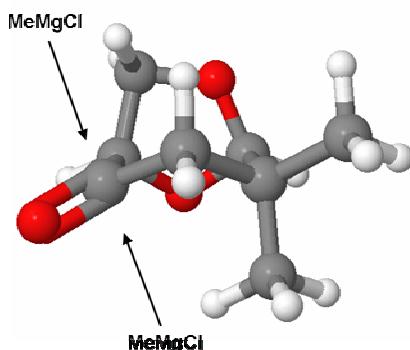
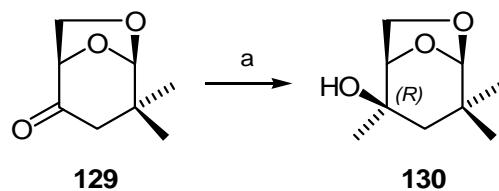


Abb. 3.8: Aspekte zur sterischen Hinderung der Grignardreaktion an **129**

Zur Durchführung wurde Keton **129** in absolutem Diethylether gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit MeMgCl versetzt. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur zeigte eine dünnenschichtchromatographische Analyse den vollständigen Umsatz unter Bildung eines einzigen, polaren Produktes (Schema 3.32).



Schema 3.32: Grignard-Addition zu **129**: MeMgCl (1.2 Äq.), Et_2O , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 92 %, 100 % de.

Die Auswertung der NMR-Spektren verifizierte die Struktur **130**. Dabei traten 3 chemisch unterschiedliche Methylgruppen (24, 27 und 29 ppm) und 2 quartäre Kohlenstoffe auf. Um die vorgeschlagene Konfiguration an *C*-4 zu bestimmen, wurden NOE-Experimente durchgeführt (Abb. 3.9).

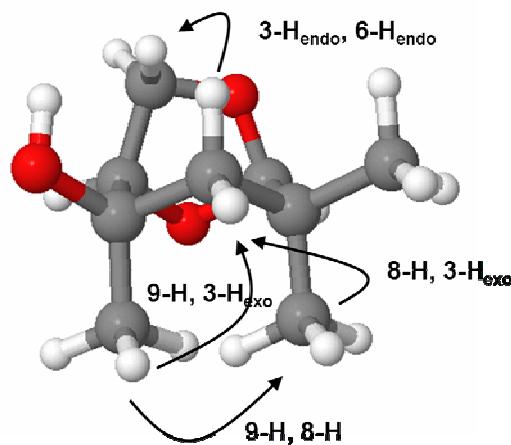


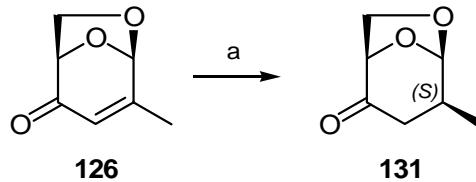
Abb. 3.9: NOE-Effekte im (4*R*)-Alkohol **130**

Die selektive Einstrahlung auf 9-H (1.54 ppm) zeigte einen NOE-Effekt sowohl auf 8-H als auch auf das *exo* stehende 3-H. Die Anregung von 8-H bei 1.06 ppm wies einen Effekt auf 9-H und ebenfalls auf das 3-H_{exo}. Eine Differenzierung der chemisch unterschiedlichen Protonen an C-3 gelang durch Beobachtung des NOE-Effektes vom axialen Proton 3-H_{endo} auf 6-H_{endo}. Die aus diesen Experimenten resultierende absolute Konfiguration an Kohlenstoff C-4 war somit (*R*).

3.9.3 Heterogene Hydrierung

Die ebene Anordnung der sp²-hybridisierten Kohlenstoffe C-2, C-3 und C-4 in der 1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2-methyl- β -D-glycero-hex-2-enopyrano-4-ulose (**126**) sollte eine selektive heterogene Hydrierung an Pd / C ermöglichen. Das so entstehende Produkt würde eine äquatoriale Methylverzweigung an C-2 erzeugen im Gegensatz zu den bisher bekannten Produkten, die aus Epoxidöffnungen resultieren, die in der Regel axiale Gruppen liefert (Vergleiche Kapitel 3.5).

Dazu wurde das Keton **126** unter Standardbedingungen an Pd / C in Methanol hydriert. Die Reaktion ließ sich aufgrund der Unterschiede in der UV-Aktivität einfach per DC-Analyse überwachen. Nach 2 Stunden war die Reaktion komplett, und das gewünschte Keton **131** wurde in 92 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten (Schema 3.33).



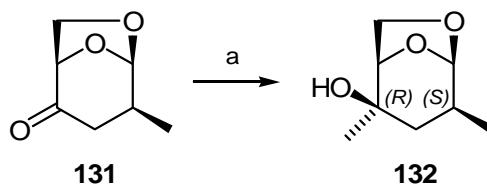
Schema 3.33: Selektive Hydrierung von Keton **126** zum (2S)-Derivat **131**: a) Pd / C (10 % Pd), H₂, MeOH, 2 h, 94 %, 100 % de.

Die Signale im ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum zeigten eindeutig das Vorliegen nur eines Diastereomers, somit verlief auch diese Reaktion selektiv. Die Aufklärung der Konfiguration an C-2 durch NOE-Messungen führte in diesem Fall nicht zum Erfolg, da die Methylgruppe mit beiden Protonen an C-3 Effekte zeigte. Lediglich ein Negativbeweis sprach für die hier dargestellte (2S)-Konfiguration. Denn würde die Methylgruppe pseudo-axial stehen, so wäre ein NOE-Effekt nur auf das *exo* stehende pseudo-äquatoriale 3-H zu erwarten. Auch die Interpretation der Kopplungskonstanten von 2-H war nicht möglich, da das Signal

erwartungsgemäß stark verkoppelt war und als Multiplett auftrat. Letztlich konnte die absolute Konfiguration nur nach der Reaktion zum Alkohol **132** bewiesen werden (siehe nächster Abschnitt).

Die so synthetisierte Triade konnte zahlreich in mehr als 25 Naturstoffen sowohl als offenkettiges als auch als pyranosides Strukturelement in unseren Datenbanken wiedergefunden werden. Sie bildet z.B. ein Strukturelement von Amphidinolid C.

Eine Grignardreaktion am ungesättigten Desoxyzucker **131** würde eine weitere Triade liefern, die über zwei anti-stehende Methylgruppen an C-2 und C-4 verfügen würde. In Analogie zur Grignardreaktion am Keton **129** war zu erwarten, dass auch diese Addition von der Unterseite des Rings erfolgen würde, dominierte im oben beschriebenen Fall die Anhydrobrücke die sterische Hinderung. Die Hinderung der Unterseite sollte gering sein, da die axiale Methylgruppe an C-2 fehlte. Die Reaktionsbedingungen entsprachen den oben beschriebenen, und sowohl die Zeit (20 Minuten) als auch die Ausbeute (93 %) waren vergleichbar (Schema 3.34), wobei die Reaktion erneut hoch diastereoselektiv verlief.



Schema 3.34: Grignardreaktion zum Keton **131**: a) MeMgCl (1.2 Äq.), Et₂O, 0 °C, 20 min, 93 %, 100 % de.

Die Ermittlung der absoluten Konfiguration vom Derivat **132** konnte erneut nicht allein durch die Analyse der Kopplungskonstanten erfolgen, aber es gelang eine Aufklärung durch NOE-Experimente. Dabei zeigten die Protonen der Methylgruppe an C-4 einen Effekt auf das axiale 2-H und einen schwachen Effekt auf das äquatoriale 3-H_{exo}. Wird selektiv nur auf das Proton 6-H_{endo} eingestrahlt, so zeigt sich ein Effekt nur beim 3-H_{endo}. Diese Befunde bestätigen nicht nur die (4R)- und (2S)-Konfiguration vom Produkt **132**, sondern auch die (2S)-Konfiguration des Ketons **131** (Abb. 3.10).

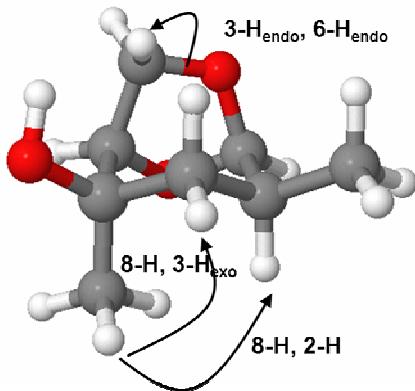


Abb. 3.10: NOE-Effekte im Produkt **132**

Die Suche dieser Triade in der Datenbank „Zielmoleküle“ lieferte mehr als 50 Treffer für Naturstoffe, die ein solches Substitutionsmuster aufweisen; darunter Stoffe wie Erythronolid, Lankanolid, Norerythromycin oder Kujimycin.

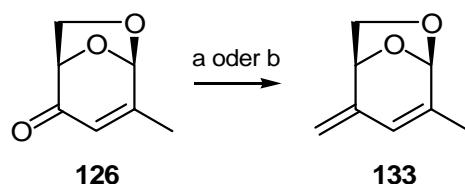
3.9.4 Olefinierung

Eine Olefinierung des ungesättigten Ketons **126** würde zu Dien **133** führen, welches anschließend in einer selektiven Hydrierung, die analog zur Reaktion von **126** zu **131** ablaufen könnte, einen dimethylierten Desoxyzucker **134** liefern würde. In diesem Produkt würden die Methylgruppen an *C*-2 und an *C*-4 beide äquatorial stehen und somit komplementär zum von MITSUNOBU^[85] und unserem Arbeitskreis^[86] synthetisierten Dimethylderivat **73** sein.

Zur Synthese von **133** wurde zunächst eine Wittig-Reaktion durchgeführt. Das Wittig-Reagenz wurde durch portionsweise Zugabe von Triphenylmethylphosphoniumbromid zu einer Lösung aus Butyllithium und Diethylether hergestellt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Keton **126** als Lösung in Diethylether zugetropft und nach Entfärbung der zuvor orangen Lösung weitere 2 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung nach abgeschlossener Reaktion wurde der anfallende Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit Wasser extrahiert. Nach der Reinigung an Kieselgel wurde das Olefin **133** in 66 %iger Ausbeute erhalten (Schema 3.35).

Alternativ wurde eine Methode nach Lombardo benutzt.^[142] Dazu wurde das „Lombardo Reagenz“ durch langsame Zugabe von $TiCl_4$ zu einer Mischung von Zink mit Dibrommethan in THF hergestellt. Zur Reaktion mit dem Keton **126** wurde dieses bei Raumtemperatur mit

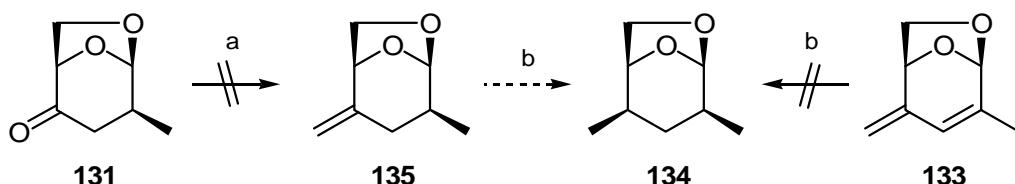
dem Reagenz versetzt. Die nicht optimierte Ausbeute an isoliertem Dien **133** betrug in diesem Fall 52 % (Schema 3.35).



Schema 3.35: Reaktion von **126** zu **133**: a) BuLi (1.1 Äq.), Ph₃MePBr (1.1 Äq.) Et₂O, 2 h, RT, 66 %; b) Zn, CH₂Br₂, TiCl₄, CH₂Cl₂, 3 h, RT, 52 %.

Die Hydrierung der Substanz **133** unter Standardbedingungen führte in allen Fällen nicht zum gewünschten Dimethylderivat **134**. DC-Analysen der Hydrierung zeigten zwar den Umsatz des UV-aktiven Eduktes, es konnte aber keine definierte Produktbildung beobachtet werden. Die isolierten Produkte konnten nicht analysiert werden. Scheinbar führte die Hydrierung zur Polymerisation oder zur Zersetzung.

Einen weiteren Zugang zu Verbindung **134** bot die Olefinierung von Keton **131** mit anschließender Hydrierung der terminalen Doppelbindung (Schema 3.36).



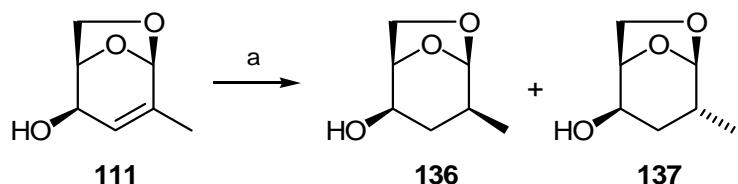
Schema 3.36: Versuche zur Darstellung von **134**: a) BuLi (1.1 Äq.), Ph₃MePBr (1.1 Äq.) Et₂O; b) Pd / C, H₂, MeOH oder EtOH.

Dieser Plan scheiterte allerdings schon an der nicht erfolgreichen Wittig-Reaktion. Das entstehende polare Produkt, welches sich nicht isolieren ließ, resultierte möglicherweise aus einer Zersetzung des Ausgangsmaterials unter den oben beschriebenen Bedingungen.

3.10 Hydrierungsversuche

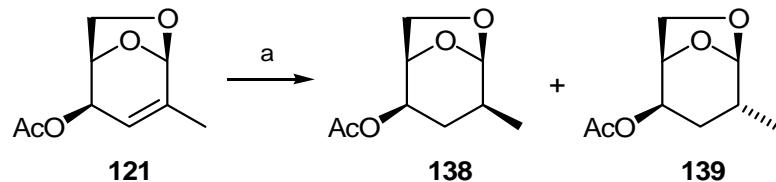
Eine Hydrierung des Allylalkohols **111** schien lohnenswert, lieferte es doch eine häufig vorkommende Triade, welche eine 1,3-syn Anordnung einer Hydroxy- und einer Methylgruppe enthalten würde. Durch die an C-4 äquatorial stehende Hydroxygruppe und der 1,6-Anhydrobrücke bot sich eine gehinderte Oberseite und eine wenig abgeschirmte Unterseite, so dass eine selektive Reaktion möglich schien.

Die Reaktion, durchgeführt unter Standardbedingungen in Methanol, zeigte nach 3 Stunden einen vollständigen Umsatz des Eduktes. Verfolgt wurde der Reaktionsverlauf per GC Analyse. Der so erhaltene gesättigte Alkohol (90 % Ausbeute), stellte sich nach der Analyse der NMR-Spektren als ein Diastereomerengemisch von **136** und **137** heraus. Das Verhältnis, bestimmt durch Integration der Protonensignale im $^1\text{H-NMR}$, lag bei 74 % de (Schema 3.37).



Schema 3.37: Hydrierung des Allylalkohols **111**: a) Pd / C, MeOH, 3 h, 90 %, 74 % de.

Um das Diastereomerenverhältnis zu verbessern, wurde das Acetat **121** als Startmaterial eingesetzt. Die größere Gruppe an *C*-4 versprach eine größere Abschirmung der Oberseite. Die Reaktion unter den gleichen Bedingungen wie zuvor lieferte ein Produktgemisch **138** und **139** in 92 %iger Ausbeute mit einer Selektivität von jedoch nur 54 % de (Schema 3.38). Ein Grund für die weniger gute Selektivität ist nicht bekannt.



Schema 3.38: Hydrierung von Allylalkohol **121**: a) Pd / C, MeOH, 3 h, 92 %, 54 % de.

Von dem Hauptprodukt **137** fielen farblose Kristalle an, die zur Analyse dienten, und die eine Röntgenstrukturanalyse ermöglichen (Abb.3.11).

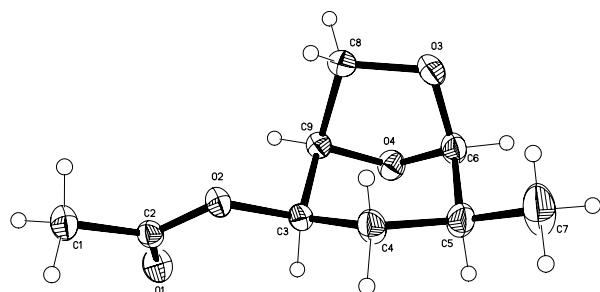
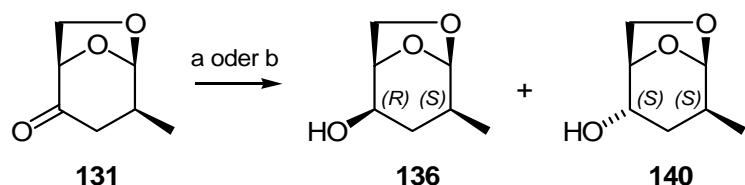


Abb. 3.11: Kristallstruktur von Acetat 138

Um dennoch zum gewünschten Alkohol **136** und damit zur gewünschten Triade zu gelangen, wurden ausgehend vom Keton **131** Versuche zur Reduktion der Carbonylgruppe unternommen. Dazu wurde zunächst eine Reduktion mit NaBH_4 in Ethanol und in Diethylether durchgeführt. Beide Versuche lieferten vergleichbare Gesamtausbeuten von 92 und 91 % und Selektivitäten von 84 bzw. 81 % de (isolierte Produkte). In diesem Fall ließen sich die Isomere **136** und **140** säulenchromatographisch an Kieselgel trennen. Eine Verbesserung der Diastereoselektivität versprach der Einsatz von Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid). Ein Versuch in Diethylether führte zur Bildung eines einzigen Diastereomers, dem Alkohol **136**, in 88 %iger Ausbeute (Schema 3.39).



Schema 3.39: Reduktion von Keton 131: a) NaBH_4 , EtOH oder Et_2O , 16 h, RT, 92 oder 91 %, 84 oder 81 % de; b) LiBHET_3 , Et_2O , 30 min, 88 %, 100 % de.

Da die absolute Konfiguration des Ketons **131** gesichert war (siehe Kapitel 3.9.3), ließ sich die Konfiguration an *C*-4 durch ein einfaches NOE-Experiment bestimmen. Dafür wurde das in **136** axial stehende Proton an *C*-4 selektiv ausgestrahlt. Der erwartete NOE-Effekt auf das ebenfalls axiale 2-H trat mit mittlerer Stärke in Erscheinung, so dass das Zentrum an *C*-4 eine (*R*)-Konfiguration aufwies. Proton 4-H des Alkohols **140**, welches als Nebenprodukt bei der NaBH_4 -Reduktion erhalten wurde, zeigte keinen NOE-Effekt auf Proton 2-H, sondern einen auf 6-H_{endo}. Die daraus resultierende Konfiguration war somit (4*S*).

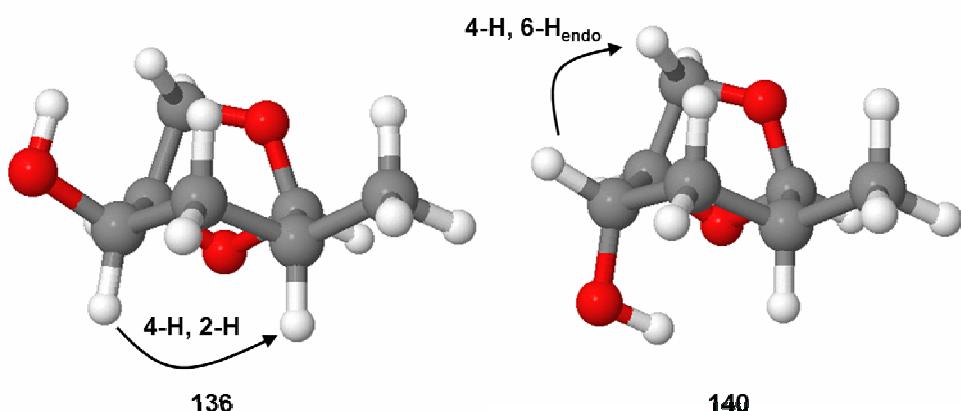


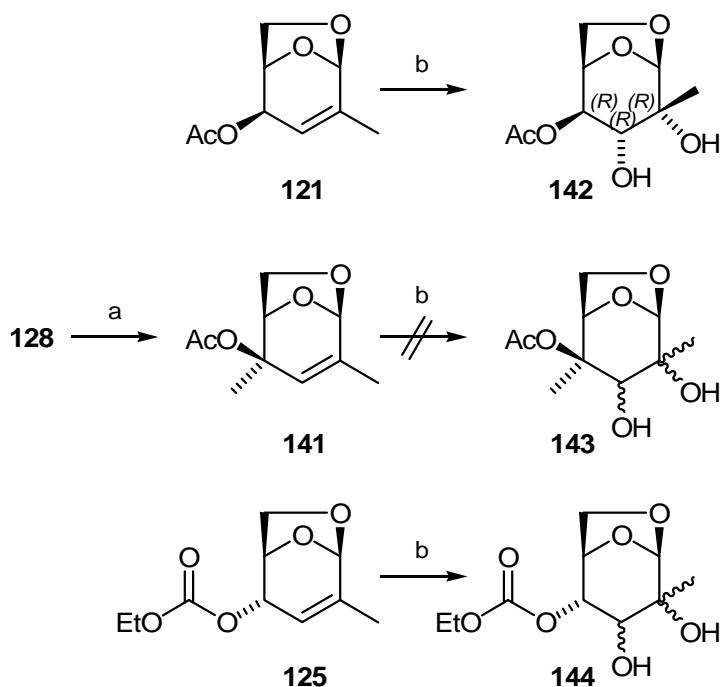
Abb. 3.12: Relevante NOE-Effekte zur Bestimmung der Konfiguration

3.11 Dihydroxylierung

Weiterhin sollten Versuche unternommen werden, in denen die Doppelbindung der bisher synthetisierten Verbindungen *cis*-hydroxiliert wird. Interessant waren die Versuche einerseits unter stereochemischen Gesichtspunkten, andererseits würden die resultierenden Produkte neue Triaden liefern.

Zur Reaktion eingesetzt wurden das Acetat **121**, das Acetat **141** und das Carbonat **125**. Diese bewusste Auswahl spiegelte ein Spektrum unterschiedlicher sterischer Hinderung wider. Vom Acetat **121** war zu erwarten, dass der Angriff des Osmiumtetroxids selektiv von der Unterseite des Rings erfolgen würde, da nur die Oberseite durch die Anhydrobrücke und durch die äquatoriale Acetat-Gruppe an *C*-4 abgeschirmt war. Die stereochemische Umgebung im Acetat **141** mit einer zusätzlichen axialen Methylgruppe an *C*-4 war hingegen schon komplexer und würde die Reaktion von der Unterseite beeinflussen. Carbonat **125** bot eine Konkurrenz der Anhydrobrücke und der axial stehenden Schutzgruppe an *C*-4. Von der Reaktion der ungeschützten Alkohole wurde abgesehen, da die Polarität der möglichen Produkte eine Isolierung erschweren würde. Dazu wurde Acetat **141** mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und DMAP in 96 %iger Ausbeute aus Alkohol **128** hergestellt.

Die Reaktionsbedingungen für alle drei Umsetzungen waren identisch. Es wurde in Aceton / Wasser Gemischen gearbeitet mit katalytischen Mengen an OsO₄ und NMO als Co-Oxidans (Schema 3.40).



Schema 3.40: Dihydroxylierungsversuche: a) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT, 5 h, 96 %; b) OsO_4 , NMO (1.5 Äq.), Aceton / H_2O 1 : 1, 1 - 2 h.

Die Reaktion von **121** zum Diol **142** verlief diastereoselektiv zu nur einem Produkt mit einer Ausbeute von 72 %. Die 3J -Kopplungskonstante von 3-H und 4-H betrug 9 Hz und entsprach einer axial / axial-Kopplung der beiden Protonen. Aus mechanistischen Gründen müssen die beiden neu eingeführten OH-Gruppen *cis* stehen, so dass die Zentren sowohl an *C*-2 als auch an *C*-3 die (*R*)-Konfiguration aufwiesen.

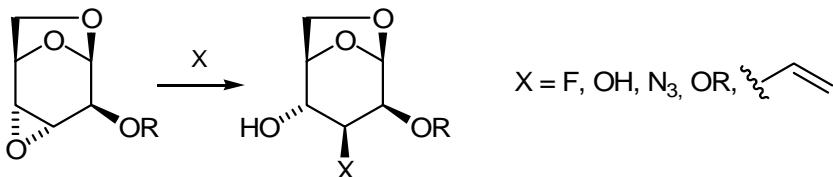
Das Acetat **141** konnte nicht zur Reaktion gebracht werden, scheinbar verhinderte die gleichzeitige Abschirmung der Ober- und der Unterseite die Ausbildung des Osmiumesters.

Im Fall von Substanz **125** lieferte die Hydroxilierung ein nicht trennbares Gemisch der beiden möglichen Isomere in einem ungefähren Verhältnis von 1.5 : 1. Da die zur Bestimmung der Kopplungskonstanten relevanten Resonanzen im ^1H -NMR übereinander lagen, konnte nicht bestimmt werden, welches der beiden Isomere das Hauptprodukt stellt.

3.12 Darstellung weiterer Methyl-Hydroxy Triaden

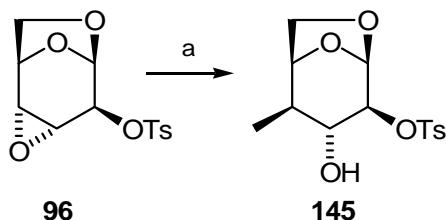
Während Methylgruppen an *C*-2 und *C*-4 von Anhydrozuckern in der Vergangenheit weit verbreitete Syntheseziele darstellten,^[48,104] sind Verzweigungen an *C*-3 eher selten. Eine Suche in SciFinder[®] lieferte lediglich zwei bekannte Substanzen für *C*-3 methylverzweigte Anhydroderivate, ein *gluco*- und ein *allo*-Derivat.^[143,144]

Die Verwendung von 1,6:3,4-Dianhydro- β -D-*altro*-pyranose (**96**) (Darstellung siehe Schema 3.15) für diesen Zweck ist noch nicht untersucht worden. Lediglich die in Schema 3.41 dargestellten Öffnungsreaktionen sind bekannt.^[145,146,147,148] Wie zu erwarten, führten alle Versuche unter Einhaltung der Fürst-Plattner Regel zum entsprechenden diaxialen Produkt. Diese Selektivität bestätigte sich nicht nur für die *altro*-, sondern auch für die *allo*-Dianhydro-pyranose.^[149,150]



Schema 3.41: Bekannte Öffnungsreaktionen an Derivaten des Černý-Epoxids **96**

Motiviert von diesen Ergebnissen, sollte eine Öffnung mit Normant Cupraten zu 3-Methyl-3-desoxyzuckern führen. Die Behandlung von Černý-Epoxid **96** mit MeMgCl in Gegenwart katalytischer Mengen an CuI bei 40 °C in THF führte jedoch nicht wie erwartet zum C-3 substituierten Produkt, sondern ausschließlich in 89 %iger Ausbeute zum äquatorial substituierten Produkt **145** (Schema 3.42).



Schema 3.42: Unerwartete Öffnung von Epoxid **96** zum äquatorialen Produkt **145**: a) MeMgCl (4 Äq.), CuI (15 mol%), THF, 40 °C, 12 h, 89 %, 100 % de.

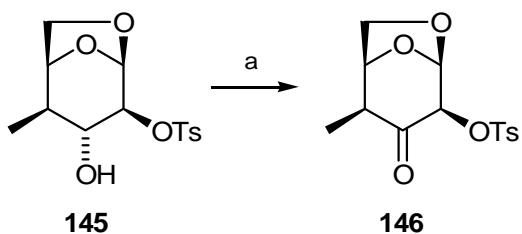
Die Analyse der chemischen Verschiebungen und der 3J -Kopplungskonstanten von 3-H zu 2-H ($^3J = 7.6$ Hz), und 3-H zu 4-H ($^3J = 7.5$ Hz) ließ auf eine axiale Anordnung der Protonen schließen. Das Auftreten eines starken NOE-Effektes von Proton 4-H mit dem an C-2 bestätigten den Befund. Epoxid-Öffnungen, die nicht nach der Fürst-Plattner Regel verlaufen, wurden bei 1,6-Anhydrozuckern nur recht selten beobachtet.^[104] So erhielt KOCHETKOV bei der Öffnung von 1,6:2,3-Dianhydro-4-methyl-4-desoxy- β -D-*manno*-pyranose (**107**) mit Dimethylmagnesium in Diethylether nicht das von ihm erwartete *gluco*-Derivat **103** als Hauptprodukt, sondern in 68 %iger Ausbeute das entsprechende *altro*-Produkt.^[151] Erklärungsversuche für Öffnungen, die nicht der Fürst-Plattner-Regel unterliegen, basieren

auf der Annahme, dass „harte“ Nucleophile ausschließlich *trans*-dixial öffnen, „weiche“ hingegen gelegentlich äquatorial.^[48,104] ČERNÝ unterscheidet dabei zwischen polaren und sterisch kontrollierten Öffnungsreaktionen.^[48] Diese Vermutungen könnten auch in diesem von uns beobachteten Fall zutreffen, gelten Cuprate eher als weiche Nucleophile im Vergleich zu Grignardreagenzien (Vinylmagnesiumbromid),^[146] die *trans*-dixial öffnen (Schema 3.41).

Versuche zur Epoxidbildung an **145** zwischen *C*-2 und *C*-3 scheiterten, da die Hydroxygruppe an *C*-3 und die Tosylgruppe an *C*-2 in einer ungünstigen diäquatorialen Anordnung vorlagen. Um eine Konformationsänderung zu erzwingen, wurde der Alkohol **145** in siedendem Toluol mit NaH behandelt, was aber auch nicht zum Erfolg führte.

Der synthetisierte Alkohol **145** sollte oxidiert werden, um anschließend durch eine Grignardreaktion eine weitere neue Triade darzustellen. Die Oxidation ließ sich aber weder mit PDC noch mit PCC erzielen. Neben den vielen möglichen Oxidationsreagenzien hat sich in Arbeiten von CAI und BELYK RuCl₃ als verlässliches Reagenz in Kombination mit Co-Oxidantien wie Natriumperiodat (NaIO₄), Natriumhypochlorit (NaOCl) oder Natriumbromat (NaBrO₃) erwiesen.^[152,153] Natriumbromat fand im Vergleich zu Natriumperiodat oder –hypochlorit in RuCl₃-Oxidationen bisher nur wenig Verwendung.^[154] In den Ergebnissen von BELYK zeigte das Bromat aber deutlich bessere Ausbeuten im Vergleich zu NaIO₄, oder NaOCl.^[153] Der Mechanismus verläuft über eine Oxidation des RuCl₃ zum Ru(VIII), welches über einen Rutheniumester mit dem Alkohol zu Ru(VI) reagiert. Dieses wird dann *in situ* vom Co-Oxidans erneut oxidiert. Der Mechanismus ist dem von Oxidationen mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) ähnlich, bietet allerdings einen Kostenvorteil durch die Verwendung des günstigeren RuCl₃.

Zur Oxidation wurde der Alkohol **145** in einer Mischung aus Acetonitril und Essigsäure gelöst, mit RuCl₃ (1 mol%) versetzt und im Eisbad gekühlt. Anschließend wurde langsam eine wässrige Natriumbromatlösung zugetropft. Die langsame Zugabe war nötig, um eine Zersetzung des Eduktes durch eine zu hohe Reaktionstemperatur zu verhindern. Nach Extraktion mit Thiosulfatlösung, Wasser und Natriumhydrogencarbonat wurde das Keton **146** als farbloser Feststoff in quantitativer Ausbeute (99 %) erhalten, wobei keine Chromatographie nötig war (Schema 3.43).



Schema 3.43: Oxidation von Alkohol **145** zu **146**: a) $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ (1 mol%), NaBrO_3 (65 mol%) in Wasser, MeCN / AcOH (10 : 1), 4 h, 0 °C, 99 %.

Das Keton **146** fiel in kristalliner Form an, so dass eine Röntgenstrukturanalyse möglich war (Abb. 3.13). Die Kristallstruktur verifizierte zudem zweifelsfrei die oben beschriebene Epoxidöffnung unter Nichteinhaltung der Fürst-Plattner Regel. Das erhaltene Strukturelement von Keton **146** findet sich ebenfalls als Fragment in Makroliden u.a. in Rapamycin wieder.

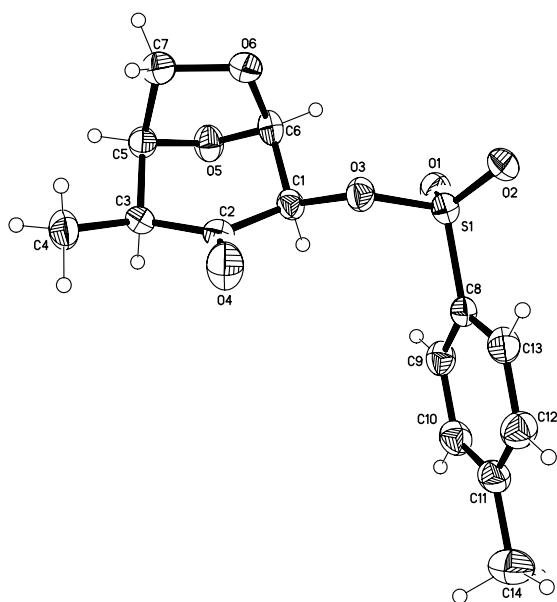
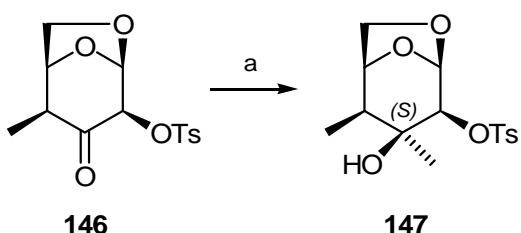


Abb. 3.13: Kristallstruktur von Keton 146

Zur Grignardreaktion vom Keton **146** wurde dieses in Diethylether gelöst, mit MeMgCl versetzt und 45 Minuten bei 0 °C gerührt. In der dünnenschichtchromatographischen Analyse zeigte sich die Bildung eines einzigen Produktes, welches nach der Aufarbeitung als methylierter Alkohol **147** identifiziert wurde. Erneut war keine weitere Aufreinigung nötig, das Produkt fiel in 93 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff an (Schema 3.44).



Schema 3.44: Grignardreaktion des Ketons 146: a) MeMgCl (1.1 Äq.), Et_2O , 0 °C, 45 min, 93 %, 100 % de.

Die Festlegung der Konfiguration an C-3 als (3S) konnte nur durch einen Negativbeweis erbracht werden. Würde die Methylgruppe axial stehen, so wäre ein NOE-Effekt auf das *endo* stehende H-6 zu erwarten. Da dies nicht der Fall war, ist eine äquatoriale Ausrichtung wahrscheinlich. Dies ist in Übereinstimmung mit der Analyse der Röntgenstruktur von **146**, die eine stärkere Abschirmung der Ringoberseite im Vergleich zur Unterseite zeigt. Somit ist ein Angriff des Grignardreagenzes von der Unterseite bevorzugt. Die hoch substituierte Triade mit der quartären Hydroxygruppe bildet ein Fragment von mehr als 10 Makroliden, darunter z.B. Erythromycin A,C und F.

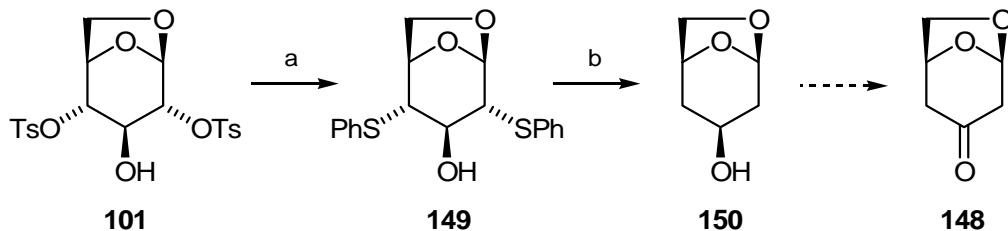
Ausgehend von den Alkoholen **145** und **147**, sowie vom Keton **146** wurden Versuche zur Detosylierung unternommen. Die so möglichen Triaden würden ein unsubstituiertes *C*-2 aufweisen und ebenfalls neue chirale Bausteine liefern. Detosylierungen sind mit Superhydrid bekannt,^[155] analoge Versuche mit den Alkoholen **145** und **147** führten aber zu keiner Umsetzung. An α -tosylierten Ketonen kann über reduktive Abspaltung mit Zink / NH₄OAc eine Detosylierung erzielt werden.^[153] Versuche mit Keton **146** ergaben aber keine Produktbildung.

3.13 Darstellung von 1,6-Anhydro-2,4-didesoxy- β -D-glycero-hexo-pyranose

Die Synthese des 2,4-Didesoxyketons **148** ist in der Literatur bekannt, die Folgechemie des Ketons aber wenig untersucht und daher im Hinblick auf die Synthese von Bausteinen reizvoll.

Eine Synthesestrategie, verfolgt von ČERNÝ et al.,^[156,157,158] geht dabei von dem Ditosylat **101** aus. Über eine Oxidation der axialen OH-Gruppe an *C*-3 und anschließender Reduktion der Tosylgruppen mit Raney Nickel gelangte ČERNÝ so zum gewünschten Keton. Die beschriebenen Ausbeuten an **148** lagen im Bereich von 24 %. Ein Verbesserung der Methode

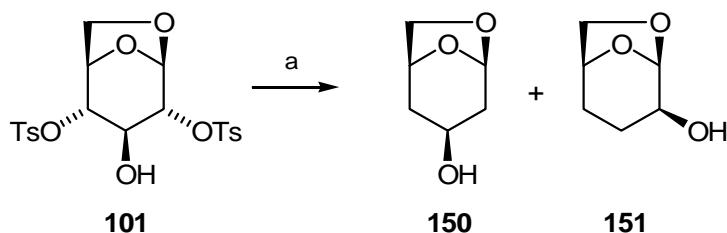
versprachen Arbeiten von DAVID et al.,^[159] die einen Austausch der Tosyl- gegen Thiophenolgruppen an Substanz **101** vorsahen, um anschließend mit Wasserstoff an Raney Nickel zum Alkohol **150** zu gelangen (Schema 3.45).



Schema 3.45: Synthese von Alkohol **150** über Thioverbindung **149**: a) PhSH (5 Äq.), Wasser / Dioxan (1 : 1), 65 °C, 18 h, 89 %; b) Ra-Ni, H₂ 20 bar, MeOH, 7 d, 43 %.

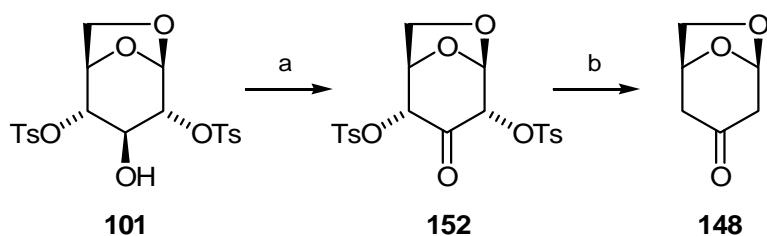
Die Reproduktion der Synthese gelang mit nur mäßigen Ausbeuten für die Raney Nickel Reduktion. Der erste Schritt von **101** zu **149** verlief in 89 %iger Ausbeute. Der Mechanismus dieser unter Retention stattfindenden Substitution verläuft über intermediär gebildete Černý-Epoxide, die von Thiophenol regioselektiv geöffnet werden. Die reduktive Hydrierung mit Raney Nickel führte zu maximalen Ausbeuten von 43 % bei einem Wasserstoffdruck von 20 bar und 7 Tagen Reaktionszeit. Auch höhere Drucke (50 bar) und zusätzlicher Katalysator verbesserten die Ausbeute nicht.

Ein weiterer Ansatz über die direkte Detosylierung von **101** mit Superhydrid wurde von KELLY und ROBERTS verfolgt.^[155] Die Durchführung dieser Methode erzielte ein auf dieser Stufe nicht trennbares 4 : 1 Gemisch der Regioisomeren **150** und **151** in einer Ausbeute von 89 %. Dabei verläuft der Mechanismus vermutlich erneut über die 2,3 und 3,4 Epoxide (Schema 3.46).



Schema 3.46: Direkte Reduktion von **101** zu den Alkoholen **150** und **151**: a) LiBHET₃, (5 Äq.), 0 °C bis RT, 20 h, 89 %, 4 : 1 (**150** : **151**).

Vielversprechend war dann eine Strategie, die kürzlich von BELYK und LEONARD publiziert wurde.^[153] In dieser Arbeit wurde der Bis-Tosylalkohol **101** zunächst zum Keton **152** oxidiert und anschließend mit Zink und NH₄OAc detosyliert (Schema 3.47).



Schema 3.47: Darstellung von Keton **148** über die Oxidation von **101** zu **152**: a) $\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ (1 mol%), NaBrO_3 (65 mol%), $\text{MeCN} : \text{AcOH}$ (10 : 1), 0 °C, 4 h, 93 %; b) Zn , NH_4OAc (25 Äq.), THF, 0 °C bis RT, 22 h dann K_2CO_3 , 24 h, 85 %.

Die Oxidation fand hierbei erneut mit der schon in Kapitel 3.12 beschriebenen Methode statt. Wiederum erwies sich die Oxidation mit RuCl_3 und NaBrO_3 als gut reproduzierbar und konnte im 30 g Maßstab durchgeführt werden. Dabei musste die Zugabe der NaBrO_3 -Lösung abermals recht langsam geschehen (2.5 Stunden), damit die Reaktionstemperatur niedrig blieb und es nicht zu Nebenreaktionen kommen konnte. Eine chromatographische Reinigung des Produkts **152** war nicht nötig.

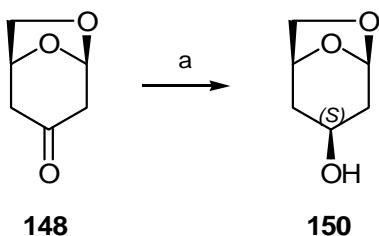
Die von BELYK und LEONARD beschriebene Abspaltung der aktivierten in α -Position zum Carbonyl stehenden Tosylgruppen war ebenfalls in sehr guten Ausbeuten (85 %) und im 25 g Ansatz durchführbar. Dazu wurde aktiviertes Zink mit NH_4OAc als Protonenquelle in THF suspendiert und anschließend unter Verwendung eines Perfusors Substanz **152** langsam bei 0 °C zugegeben. Wichtig war neben der ständigen Kühlung eine kontinuierliche gute Durchmischung (KPG-Rührer) der Suspension. Nach der Abspaltung wurde mit Kaliumcarbonat neutralisiert, die Feststoffe abgetrennt und das Rohprodukt an Kieselgel filtriert.

3.14 Folgechemie

3.14.1 Selektive Reduktion

Ein selektiver Weg zu dem als interessanten Baustein bekannten C-3 Alkohol **150** wurde durch die Reaktion von Keton **148** mit Lithiumtriethylborhydrid erzielt. Die Blockierung der Ringoberseite sollte einen Angriff nur von der Unterseite zulassen, zudem zeigte das Modell eine offene, konvexe Unter- und eine konkave Oberseite. Dazu wurde in Diethylether gearbeitet und bei -20 °C tropfenweise Superhydrid zugegeben. Das sowohl im DC als auch in GC-Analysen einheitliche Produkt wurde durch wässrige Aufarbeitung und Filtration über

Kieselgel in 70 %iger Ausbeute erhalten. Die Ausbeuteverluste lassen sich auf die hohe Wasserlöslichkeit zurückführen, so dass alternativ zur Extraktion die Zugabe von Glaubersalz ($\text{NaSO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$) getestet wurde. Dadurch konnte die Ausbeute auf 77 % gesteigert werden (Schema 3.48).



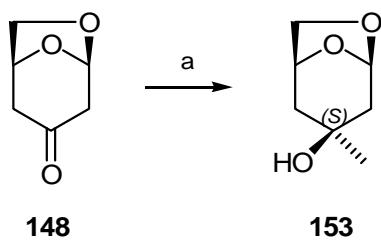
Schema 3.48: Selektive Reduktion von Keton **148** zum Alkohol **149**: a) LiBHET_3 (1.2 Äq.), Et_2O , $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 77 %.

Die Auswertung der NMR-Spektren zeigte nur die Signale für ein Diastereomer, wobei kein NOE-Effekt von 3-H auf das *endo* stehende 6-H auftrat und somit das Produkt in der (*S*)-Konfiguration vorlag. Ein Vergleich mit den NMR-Daten der Literatur bestätigte die Konfiguration. Die Suche in unserer Datenbank nach dem pyranosiden Baustein **150** ergab 10 Treffer, darunter Substanzen wie Swinholide C oder Substanzen aus der Gruppe der Spongistatine.

3.14.2 Grignardreaktion

Mit einer einfachen Grignardreaktion am 2,4-Didesoxyketon **148** sollte ein unbekannter Baustein erzeugt werden, welcher in Zielmolekülen sowohl als Pyranbaustein wie auch in offenkettiger Form überaus häufig vertreten ist (z.B. in Altohyrtin B oder Spongistatin 1). Ein selektiver Verlauf war nach den Ergebnissen der Superhydrid Reduktion zu erwarten.

Zur Reaktion wurde das Keton **148** in absolutem Diethylether gelöst, und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit MeMgCl behandelt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur zeigte die dünnenschicht-chromatographische Reaktionskontrolle nach 30 Minuten einen vollständigen Umsatz zu nur einem einzigen Produkt. Die wässrige Aufarbeitung führte aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit zu Ausbeuteeinbußen. Daher wurde anstatt Wasser, Glaubersalz ($\text{NaSO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$) zur Reaktionslösung zugegeben und anschließend filtriert. Auf diese Weise war eine Ausbeute von 90 % möglich (Schema 3.49).

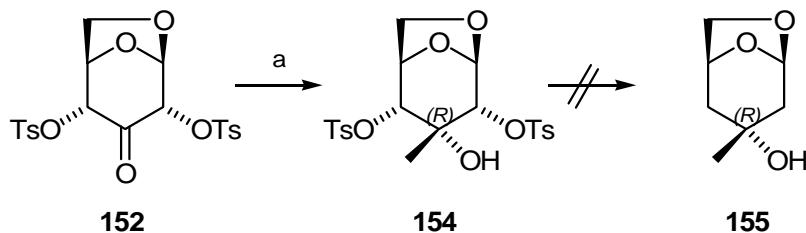


Schema 3.49: Grignardreaktion von Keton **148**: a) MeMgCl (1.1 Äq.), Et₂O, -20 °C bis RT, 30 min, 90 %, 100 % de.

Die NMR-Spektren zeigten die Signale nur eines Diastereomers **153**, wobei die Aufklärung der Stereochemie erneut durch einen Negativbeweis gezeigt wurde. Die neu eingeführte Methylgruppe müsste bei axialer Ausrichtung einen NOE-Effekt zu Proton 6-H_{endo} aufweisen. Dieser Effekt blieb aus, so dass die Konfiguration als (3S) benannt wurde.

Das 2,4-Ditosylketon **152** sollte in einer weiteren Grignardreaktion zum entsprechenden Methylalkohol regieren. Dabei boten die beiden axial stehenden Tosylgruppen eine Abschirmung der Unterseite des Pyranrings in Konkurrenz zum sterischen Anspruch der Anhydrobrücke, die die Oberseite blockierte. Ein Angriff von der Unterseite würde ein *trans*-axiales OH an C-3 erzeugen, welches erneut zu 2,3- und 3,4-Epoxydibildungen verwendet werden könnte. Der Angriff von der Oberseite würde nach Abspaltung der Tosylgruppen das Diastereomer zum Grignardprodukt **153** liefern.

Die Reaktion mit MeMgCl in Diethylether bei 0 °C lieferte nach 15 Minuten ein einheitliches Produkt (86 % Ausbeute), welches nach der Analyse der NMR-Daten als Produkt **154** identifiziert wurde (Schema 3.50).



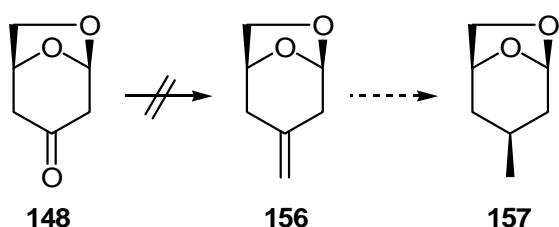
Schema 3.50: Grignardreaktion des substituierten Ketons **152**: a) MeMgCl (1.1 Äq.), 0 °C, 15 min, 86 %.

NOE-Messungen durch selektives Ausstrahlen des Methylsignals führten zu einem starken Effekt auf 6-H_{endo}, so dass das Molekül (3R)-konfiguriert ist. Erste Versuche zur Abspaltung der Tosylgruppen mit Superhydrid und mit aktiviertem Zink / NH₄OAc führten bislang nicht zum gewünschten (R)-Alkohol **155**.

3.14.3 Olefinierung

Eine Olefinierung der Ketogruppe am Derivat **148** zum terminalen Olefin würde die Möglichkeit einer selektiven Hydrierung eröffnen, die zu dem hochgradig desoxygenierten Anhydrozucker **157** führen würde.

Die Wittig-Reaktion mit *in situ* hergestelltem Ph_3PCH_2 führte aber nicht zum gewünschten Produkt **156**, sondern zur Zersetzung. Eine Isolierung der Zersetzungprodukte war nicht möglich. Versuche mit dem in Kapitel 3.9.4 beschriebenen Lombardo-Reagenz scheiterten ebenfalls (Schema 3.51).

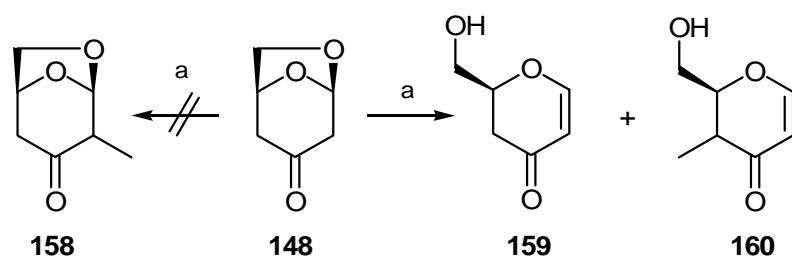


Schema 3.51: Olefinierung von Keton **148** und geplante selektive Hydrierung zu **157**

3.14.4 Methylierungsversuche α - zum Carbonyl

Die Synthese weiterer Triaden sollte über eine elektrophile Methylierung in α -Position zur Carbonylfunktionalität erzielt werden. Die aciden Protonen an C-2 und C-4 sollten dazu schrittweise deprotoniert werden, um anschließend mit MeI zu reagieren.

Dazu wurde eine auf -78°C abgekühlte Lösung aus Keton **148** in absolutem THF langsam mit LDA versetzt. Zu der daraus resultierenden gelben Mischung wurde im Anschluss langsam MeI getropft. Eine DC-Analyse zeigte nach 15 Minuten die Bildung zweier polarer Nebenprodukte, die nach der Aufarbeitung als Enone **159** und **160** identifiziert wurden (Schema 3.52).



Schema 3.52: Nebenreaktion zu den Enonen **160** und **161**: a) LDA (1.0 Äq.), MeI (1.5 Äq.), THF, 15 min.

Die Variation der Reaktionsbedingungen durch Verwendung von MeI im Überschuss oder die Umkehrung der Reihenfolge der Zugabe brachte nicht die gewünschte Reaktion. Auch die

gezielte Darstellung von **160** führte zu keinen brauchbaren Ausbeuten, die Reaktion wurde begleitet von polaren Zersetzung- oder Polymerisationsprodukten.

3.15 Untersuchungen zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern

Zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern wird die in der Einleitung beschriebene Säureempfindlichkeit der acetalischen Brücke ausgenutzt. Die praktische Durchführung der säurekatalysierten Öffnung mit Mineralsäuren wie Salz- oder Schwefelsäure ist hinlänglich untersucht und beschrieben.^[48] Im Vergleich zu den „normalen“ Glycosiden ist die Geschwindigkeit der Hydrolyse durch die Ringspannung höher. 2-Desoxyderivate lassen sich besonders leicht öffnen, während elektronenziehende Gruppen wie Tosyl-, Fluor- oder protonierte Aminogruppen eine Öffnung deutlich erschweren.^[107,113,160,161,162] Eine weitere Möglichkeit zur Öffnung bietet die Behandlung mit Essigsäureanhydrid oder Trifluoressigsäureanhydrid in Kombination mit einer Säure oder Lewis-Säure zum entsprechenden C-6 und C-1 Diacetat.^[90,163,164,165,166] Analog dazu lässt sich auch eine Thioacetolyse durchführen.^[167] C-1 Bromide oder Chloride können durch die Behandlung mit TMSBr, TiBr₄ oder TiCl₄ erzeugt werden.^[168,169,170] Eine besonders interessante Arbeit, speziell im Hinblick auf Kettenverlängerungen, zeigt die Öffnung der Anhydrobrücke mit Allyltrimethylsilan unter Lewis-Säure Katalyse.^[171] Zur Übersicht der möglichen Öffnungsreaktionen empfehlen sich die Artikel von ČERNÝ^[48] und HUNG^[45]

Trotz der durchaus reichhaltigen Möglichkeiten zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern schien es für unsere Arbeiten nützlich, eine Methode zu entwickeln, die zu einem funktionalisierten Rest führt, durch den Fragmentverknüpfungen ermöglicht werden.

Die Idee war, eine Lewis-Säure-katalysierte Reaktion mit Silylenolethern durchzuführen, die zu C-Glycosiden führen würde (ähnlich der oben beschriebenen Reaktion mit Allyltrimethylsilan). Der resultierende Baustein würde eine Carbonylfunktionalität im Aglycon aufweisen, welche in weiteren Fragmentverknüpfungen, z.B. in Aldolreaktionen, wertvoll sein könnte.

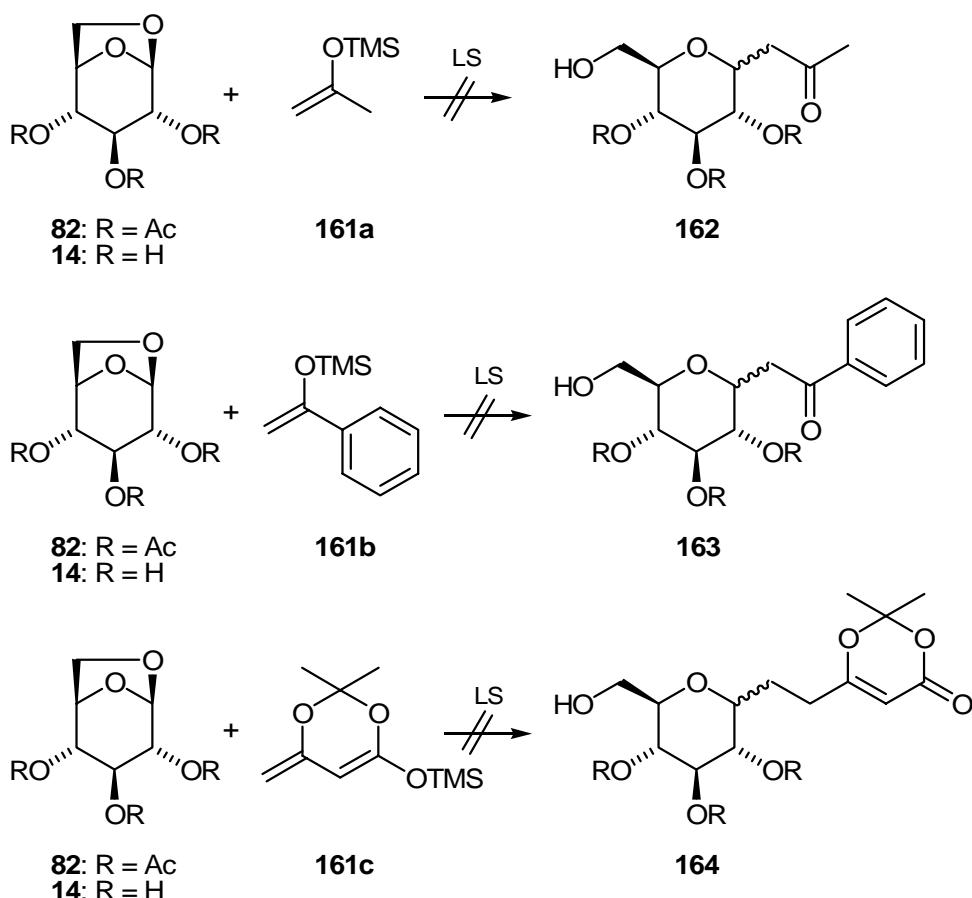
Der Plan sah vor, die Reaktionen zunächst an dem Tri-*O*-acetyl-levoglucosan (**82**) und an Levoglucosan (**14**), die sowohl sterisch als auch elektronisch unterschiedlich sind, zu testen. Als Silylenolether sollten die beiden käuflichen Reagenzien **161a** und **161b** sowie das in wenigen Stufen darstellbare Dien **161c** eingesetzt werden. Die Auswahl an Silylenolethern lag

in deren unterschiedlicher Reaktivität und Stabilität begründet. Die Reaktion fand zunächst in absolutem CH_2Cl_2 statt. Als Lewis-Säuren sollten die in Tabelle 3.2 aufgeführten Substanzen zum Einsatz kommen.

Tabelle 3.2:

Substrat	<i>Nucleophil</i>	<i>Lewis-Säure</i>
82	161a	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, AlCl_3 , TBSOTf
82, 14	161b	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, AlCl_3 , TiCl_4 , ZnCl_2 , SnCl_4 , TBSOTf
82, 14	161c	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, AlCl_3 , TiCl_4 , ZrCl_4 , ZnCl_2 , SnCl_4 , TBSOTf , LiClO_4

Die Reaktionsbedingungen waren in allen Versuchen ähnlich. Dabei erfolgte die Zugabe der Lewis-Säure zu der Lösung aus Zucker in absolutem CH_2Cl_2 bei -78°C , gefolgt von der tropfenweise Zugabe von Silylenolether. Unter ständiger Kontrolle des Verlaufs der Reaktion per DC-Analyse wurde dann langsam erwärmt. Es zeigte sich, dass sich bei Verwendung der Nucleophile **161a** und **161b** die Reaktionslösung während des Erwärmens dunkel färbte. Die Temperatur, bei der diese Verfärbung auftrat, hing von der Stärke und der Menge (0.5 – 5 Äq.) der Lewis-Säure ab. In allen Fällen zeigte sich keinerlei Umsatz des Eduktes, wobei sich die Silylenolether vermutlich zersetzen. Das Dien **161c** war hingegen bis Raumtemperatur stabil, ging aber ebenfalls in keinem der untersuchten Fälle die gewünschte Reaktion ein (Schema 3.53).



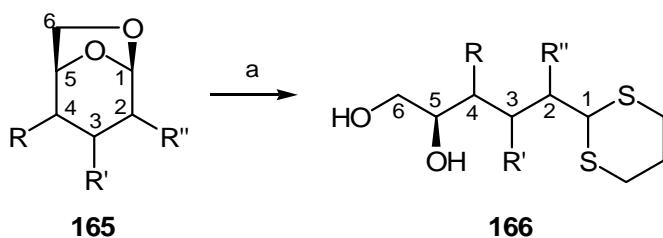
Schema 3.53: Untersuchung zur Öffnung von 1,6-Anhydrozuckern mit Silylenolethern

Erstaunlicherweise zeigten sich die Zucker unter den Bedingungen (< 2 Äq. an Lewis-Säure) recht stabil und gingen erst Öffnungs- bzw. Nebenreaktionen bei Temperaturen über Raumtemperatur ein.

Die Variation der Reaktionsbedingungen durch Veränderung der Starttemperatur, Umkehrung der Reihenfolge der Zugabe oder der Wechsel des Lösungsmittels zu THF führte in keinem Beispiel zum Erfolg, so dass die Untersuchungen abgebrochen wurden.

3.16 Öffnung mit 1,3-Propandithiol

Neben den Öffnungsreaktionen der 1,6-Anhydrobrücke, welche zu Hexosen führt, bietet die Lewis-Säure katalysierte Reaktion mit 1,3-Propandithiol die Möglichkeit, direkt zu offenkettigen Fragmenten zu gelangen (Schema 3.54).



Schema 3.54: Lewis-Säure katalysierte Öffnung mit 1,3-Propandithiol: a) Lewis-Säure, $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$.

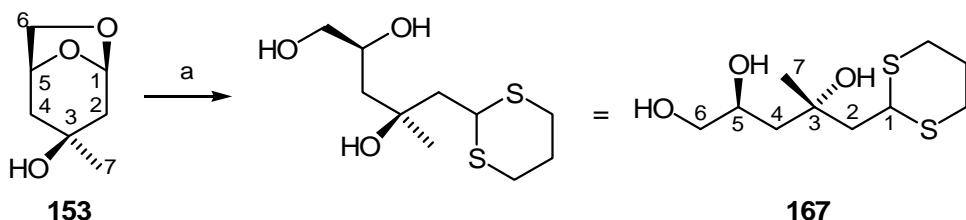
Einige Eigenschaften dieser Reaktion sind für unsere Arbeiten äußerst vorteilhaft. Die Umsetzungen mit Dithiol verlaufen recht verlässlich und in guten Ausbeuten. Dabei entsteht kein neues Stereozentrum, und die vorhandenen Stereozentren epimerisieren in der Regel nicht. Doppelbindungen bleiben ebenfalls unangetastet. In einem weiteren Schritt (Eintopf-synthese) können durch Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan die beiden Hydroxygruppen an C-5 und C-6 zum Acetal reagieren und somit geschützt werden. Alternativ kann über eine Diolspaltung eine Aldehydfunktionalität an C-5 erzeugt werden, die für weitere Transformationen genutzt werden kann. Eine selektive Tosylierung an C-6 kann zur Epoxidbildung zwischen C-5 und C-6 genutzt werden und in Kettenverlängerungsreaktionen Verwendung finden.^[85] Die maskierte Carbonylfunktion kann entweder freigesetzt, oder das Dithian kann als Acylanion-Equivalent in C-C Verknüpfungsreaktionen eingesetzt werden. Dabei sind die möglichen Verknüpfungsreaktionen vielfältig und sehr gut untersucht, beschrieben in zahlreichen Arbeiten von COREY und SEEBACH sowie in einem neuen Übersichtsartikel von FOUBELO.^[172 und Referenzen darin] Besonders interessante Arbeiten zur Kupplung von Fragmenten bietet die Methode von SMITH, die die Reaktion von terminalen Epoxiden mit Dithiananionen zeigt.^[173,174] Die Anwendung der Methode für die Naturstoffsynthese zeigen u.a. Arbeiten von SMITH und KISHI.^[175,176,177]

In der Fragmentsynthese für Naturstoffe, ausgehend von 1,6-Anhydrozuckern, hat sich die Lewis-Säure katalysierte Öffnung mit Dithiol bewährt. So benutzten PROCTER und CHALLENGER sowie KOCHETKOV in den schon in der Einleitung beschriebenen Arbeiten zur Makrolidsynthese diese Methode zur Öffnung und zeigten deren Verwendung zum Einbau in Zielmolekülen.^[56,58,61,62,119]

Ausgehend von Alkohol **153** sollte die Öffnung mit 1,3-Propandithiol getestet werden, um ein chirales, kupplungsfähiges Fragment zu erzeugen. Die Triade des Anhydrozuckers **153** besaß

dabei ein sehr häufig in Naturstoffen auftretendes Substitutionsmuster und stellte damit eine gute Modellsubstanz dar. Ein ähnlicher Baustein wurde in den o.g. Arbeiten von SMITH und KISHI zur Synthese von Spongistatin 1 benutzt.

Zur Durchführung wurde der 2,4-Didesoxyzucker **153** in absolutem CH_2Cl_2 gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,3-Propandithiol versetzt. Zu dieser Lösung wurde anschließend tropfenweise $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur zeigte eine dünnenschichtchromatographische Analyse den vollständigen Umsatz des Eduktes unter Ausbildung eines Hauptproduktes neben geringen Mengen eines sehr polaren Nebenproduktes. Die Aufarbeitung erfolgte durch Extraktion mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser. Nach der säulenchromatographischen Trennung an Kieselgel wurde das gewünschte Triol **167** in 68 %iger Ausbeute erhalten.



Schema 3.55: Öffnung von Modellsubstanz **153** zum Triol **167**: a) $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ (1.5 Åq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.1 Åq.), 3 h, RT, 68 %.

Die Verifizierung der Struktur erfolgte durch Analyse der NMR-Spektren und dem Vergleich mit ähnlichen, literaturbekannten Substanzen.^[119] Wichtige Resonanzen im ¹H-NMR-Spektrum waren die Signale der CH_2 -Gruppen, benachbart zum Schwefel bei 2.7–2.8 ppm und 2.9–3.0 ppm, sowie das Signal des 1-H bei 4.3 ppm. Die entsprechenden chemischen Verschiebungen im ¹³C-NMR-Spektrum lagen bei 30 und 31 ppm für die CH_2 -Gruppen, die des C-1 lag bei 43 ppm. Die 2-D-Spektren bestätigten die erwarteten Konnektivitäten.

4 Zusammenfassung und Ausblick

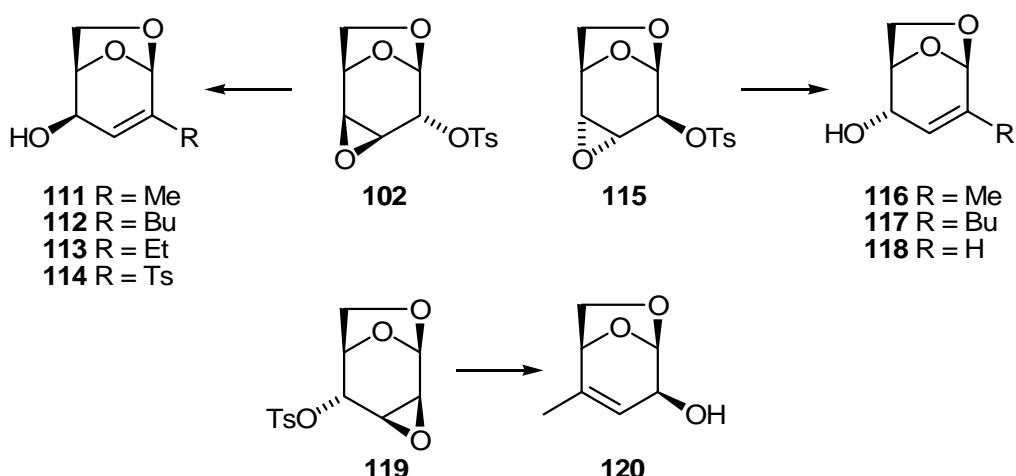
Im Rahmen dieser Arbeit konnte im ersten Teil die Anwendung der Palladium-katalysierten Allylsubstitution an Kohlenhydraten für die gezielte Synthese des chiralen Cyclopentens **65** gezeigt werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit konnten erfolgreich Wege zu neuen chiralen Bausteinen aus 1,6-Anhydrozuckern aufgezeigt werden, die als Fragmente in der Synthese von Naturstoffen polyketidischen Ursprungs Verwendung finden können. Dabei wurde eine neue Reaktionskaskade entwickelt, die auf der Epoxid-Öffnung mit Cyano-Gilman-Cupraten beruht.

Ausgehend von tosylierten Černý-Epoxiden eröffnete diese neu entdeckte Kombination aus Epoxid-Allylalkohol-Umlagerung und anschließender Cuprat Substitution den Zugang zu interessanten und wertvollen Synthesebausteine mit neuen Verzweigungen, die im Vergleich zu bekannten Derivaten des Levoglucosan (**14**) eine unterschiedliche Regio- und Stereochemie aufwiesen.

Die Reaktion des Černý-Epoxids **102** mit Cyano-Gilman-Cupraten lieferte in einer hochselektiven Umsetzung den Allylalkohol **111**. Wird das 3,4-stereoisomere Epoxid **115** eingesetzt, führt die Reaktion zum Allylalkohol **116**. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionen reproduzierbar, mit hohen Ausbeuten (bis 92 %) und im Grammmaßstab durchführbar waren. Die Diversität und Allgemeingültigkeit dieser Tandem-Reaktion belegten die erfolgreichen Umsetzungen mit *n*-Butyl- und Ethyl-Cyano-Gilman-Cupraten. Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Methode demonstrierte die Synthese des Allylalkohols **120** aus dem 2,3-Epoxid **119**. Dieses Regioisomer zu dem Allylalkohol **102** kann in zukünftigen Arbeiten den Zugang zu weiteren unbekannten Triaden ermöglichen.

Der vorgeschlagene Zwei-Stufen-Mechanismus der Tandem Reaktion konnte über die Isolierung der Zwischenstufe **114** abgesichert werden.



Schema 4.1: Tandem Epoxid-Allylalkohol-Umlagerung Gilman-Cuprat Reaktion

Über die Oxidation der neu erhaltenen Allylalkohole **102** und **120** war der Weg zu den α,β -ungesättigten Ketonen **126** und **127** offen. Die beiden Substanzen **120** und **127** sind von großem pharmazeutischen Interesse^[136,137,138,139,140,141] und zuvor schon über andere Wege ausgehend von Levoglucosenon (**15**) synthetisiert worden.^[135] Der von uns beschrittene Weg zu dem ungesättigten Keton war neu und stellte eine Alternative zur bekannten Methode dar.

Die Folgechemie des Allylalkohols **111** und des Ketons **126**, die in dieser Arbeit ausgearbeitet wurde, führte zu einer großen Zahl an neuen chiralen Bausteinen. Die wichtigste Anforderung, die in der Aufgabenstellung an die Transformationen gestellt wurde, die der Stereoselektivität, konnte in nahezu allen Fällen erfüllt werden. Gesichert wurde die Stereochemie durch NOE-Messungen und Röntgenstrukturanalysen. Dabei zeigten die Untersuchungen überwiegend einen dominierenden sterischen Einfluss der Anhydrobrücke in Konkurrenz zu den anderen Substituenten. Diese Erkenntnis rechtfertigt den Einsatz von 1,6-Anhydrozuckern als Startmaterialien zur Darstellung chiraler Bausteine. Weiterhin konnten die Synthesen zu den zahlreichen neuen Triaden in überwiegend exzellenten Ausbeuten realisiert werden (Abb. 4.1).

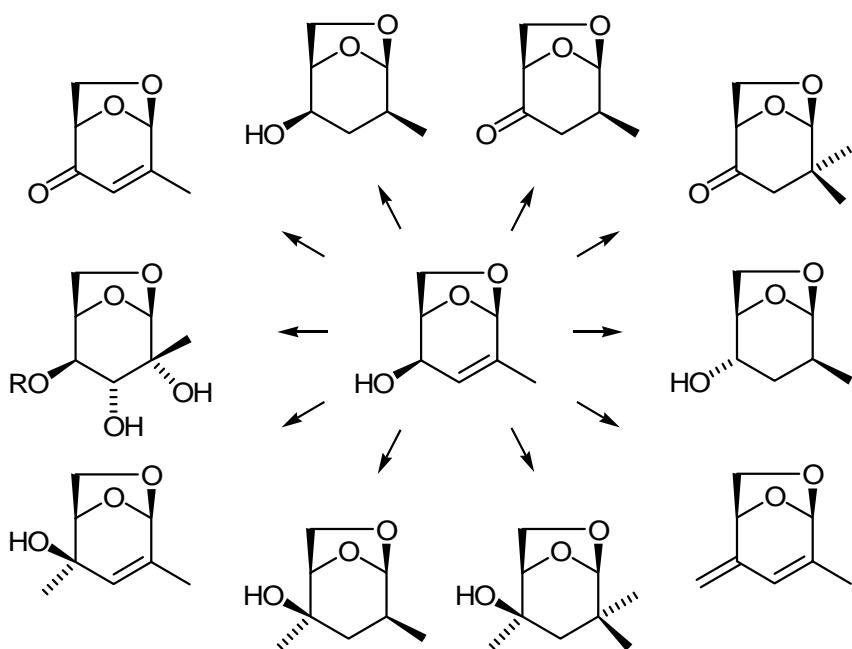


Abb. 4.1: Aus Allylalkohol **111** synthetisierte Derivate

Die Folgechemie des Ketons **127** wurde noch nicht untersucht, kann aber in Zukunft durch die Adaption der in dieser Arbeit entwickelten Methoden zu weiteren neuen Triaden führen, welche für die Darstellung von Synthesefragmenten herangezogen werden können.

Zur synthetischen Ausnutzung des Černý-Epoxids **115** für die Darstellung von Bausteinen existieren in der Literatur nur wenige Beispiele. Die in dieser Arbeit gezeigte Öffnung des Epoxids mit Normant-Cupraten lieferte den *C*-4 methylierten Desoxyzucker **145**. Dieses Ergebnis ist eines der wenigen Beispiele für eine Verletzung der Fürst-Plattner Regel, führte uns aber zu Triaden mit neuen Verzweigungen, komplementärer Stereo- und Regiochemie im Vergleich zu den Derivaten von Levoglucosan (**14**). In Zukunft kann diese Serie weiter untersucht werden (Abb. 4.2).

Die Oxidation von **145** sowie die von dem Bistosylderivat **101** zeigte die Anwendung der in der Zuckerchemie selten benutzten Oxidation mit RuCl_3 in Kombination mit NaBrO_3 . In beiden Fällen konnten hervorragende Ausbeuten mit dieser katalytischen Methode erzielt werden. Die Folgechemie des aus Substanz **101** resultierenden Ketons **148** lieferte ebenfalls neue, wertvolle chirale Bausteine (Abb. 4.2).

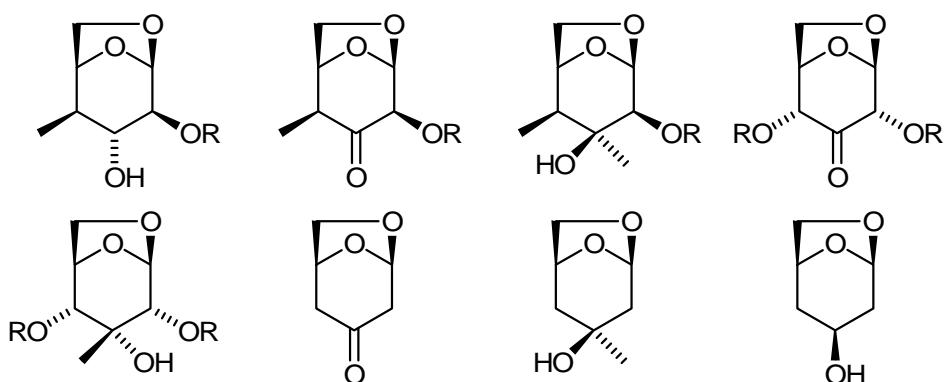


Abb. 4.2: Weitere synthetisierte Triaden

Die Etablierung einer neuen Lewis-Säure katalysierten Öffnung der 1,6-Anhydrobrücke mit Silylenolethern konnte nicht erzielt werden.

Für die Fortführung und Anwendung der in dieser Arbeit synthetisierten Triaden zur Funktionalisierung und zum Einbau in komplexe Naturstoffe wurde die Öffnung von Anhydrozuckern mit 1,3-Propandithiol untersucht. Diese Methode ist eine von vielen möglichen, die es in Zukunft auf die neuen Bausteine anzuwenden gilt.

Hilfreich dabei werden auch weiterhin die erstellten Datenbanken sein, die im Rahmen dieser Arbeit in Kooperation mit den anderen, an ähnlichen Projekten beteiligten Mitgliedern des Arbeitskreises aufgebaut wurden. In ersten Anwendungen der Datenbanken konnte sowohl das Auffinden von Substrukturen in Zielmolekülen, als auch die Anwendung von Synthesemethoden, wie sie in der Datenbank „Zuckermethoden“ dokumentiert sind, demonstriert werden. Die Datenbanken stehen auch weiterhin der Arbeitsgruppe zur Verfügung, und deren Nutzen wird sicherlich auch in Zukunft die synthetischen Arbeiten auf diesem Gebiet unterstützen.

Die Wertschöpfung, die durch die Umwandlung von günstigen Ausgangsmaterialien in hochwertige Synthesebausteine erzielt werden kann, ist enorm. Dazu bietet die Nutzung des durch Pyrolyse von Nachwachsenden Rohstoffen (z.B. Cellulose) gewonnenen Levoglucosans ein großes Potential. Vor allem die möglichen stereoselektiven Reaktionen bieten ideale Voraussetzung zur Bereitstellung von wertvollen chiralen Bausteinen und können so eine Ergänzung zur Asymmetrischen Synthese darstellen. In zukünftigen Arbeiten soll die Anwendung der hier synthetisierten Fragmente für den Einbau in Naturstoffen gezeigt werden. Die Grundlage ist durch die in dieser Arbeit beschriebenen Synthesen von Strukturelementen (Triaden) gelegt worden.

5 Experimenteller Teil

Allgemeines

Analytische Dünnschichtchromatographie

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma Merck AG, Darmstadt durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von:

- UV-Licht (Lösung der Fluoreszenz des Indikators bei $\lambda = 254$ nm oder Anregung der Eigenfluoreszenz bei $\lambda = 366$ nm).
 - Besprühen mit 8 %iger ethanolischer Schwefelsäurelösung, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Braunfärbung der zu detektierenden Substanzen.
 - Besprühen mit Cer(IV)molybdatophosphorsäure-Reagenz, anschließendes Erhitzen (Heißluftgebläse) bewirkt eine Blaufärbung der zu detektierenden Substanzen.
- Zusammensetzung des Sprühreagenzes: Cer(IV)sulfat (10 g), Molybdatophosphorsäure (25 g) in konz. H₂SO₄ (60 mL) und H₂O (940 mL).

Präparative Chromatographie

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 (230 – 400 mesh, 0.040 – 0.063 mm) der Firma Merck AG, Darmstadt. Die préparative Dickschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 beschichteten Fertigplatten (20 cm × 20 cm) der Firma Macherey und Nagel durchgeführt. Die Schichtdicke (0.5 mm, 1 mm oder 2 mm) wurde nach Trennproblem und Substanzmenge gewählt.

Die Lösungsmittel bzw. -gemische sind der jeweiligen Versuchsvorschrift zu entnehmen.

Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln, Reaktionen unter inertnen Bedingungen

Die Trocknung und die Reinigung der verwendeten Lösungsmittel erfolgten nach den in der Literatur^[178,179] beschriebenen gängigen Methoden. Absolutes THF und Diethylether wurden mit KOH vorgetrocknet und direkt vor dem Gebrauch von Natrium abdestilliert. DMF und Pyridin wurden als absolutierte Lösungsmittel von der Firma Acros Organics, Geel, Belgien bezogen. Die Reaktionen sind in ausgeheizten und unter Inertgasatmosphäre abgekühlten Reaktionsgefäßen durchgeführt worden. Flüssigkeiten wurden mit Spritzen durch Septendurchstichkappen, Feststoffe unter einem Inertgas-Gegenstrom zugeführt.

Instrumentelle Analytik

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Gallenkamp Melting Point Apparatur in offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert.

Gas-Chromatographie: GC-Analysen wurden mit einem Hewlett-Packard 5890 Series II aufgenommen.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P aufgenommen, und die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit Hilfe des PCIR-Programmes derselben Firma. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um Filmaufnahmen auf NaCl Fenstern.

Elementaranalysen: Zur Analyse der Substanzen wurde der Elementar Analysator 240 der Firma Perkin-Elmer benutzt.

Drehwertmessung: Die Drehwerte wurden in den angegebenen Lösungsmitteln und Konzentrationen mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 241 in einer unthermostatisierten Standardküvette ($d = 10 \text{ cm}$) unter Verwendung einer Natriumlampe (D-Linie $\alpha = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

Massenspektrometrie: Zur Aufnahme der Massenspektren und zur Bestimmung der Feinmassen dienten ein FINNIGAN MAT 8200 und ein FISON MD 800. Die relativen Intensitäten, bezogen auf den Basispeak, sind hinter den Massen in Klammern angegeben.

NMR-Spektroskopie: Die Kernresonanzspektren wurden an Bruker ARX 200 (200 / 50 MHz), Bruker Avance 300 (300 / 75 MHz) und an Bruker Avance 500 (500 / 125 MHz) Spektrometern aufgenommen.

Die angegebenen chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR und der ^{13}C -NMR sind auf die chemischen Verschiebungen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel bezogen und werden in ppm angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden durch die Phasenlage im DEPT (135)-Spektrum bestimmt. Die Indizes a und b bezeichnen H-Atome am selben C-Atom und wurden nach der Reihenfolge der chemischen Verschiebungen angegeben.

Signalmultiplizitäten:

- s = Singulett bzw. quartäres Kohlenstoffatom
 - d = Dublett bzw. tertiäres Kohlenstoffatom
 - t = Triplette bzw. sekundäres Kohlenstoffatom
 - q = Quartett bzw. primäres Kohlenstoffatom
 - dd = Doppeldublett
 - ddd = Dublett vom Doppeldublett usw.
 - m = Multiplett

Die Nummerierung der Kohlenstoffe erfolgt wenn nicht anders angegeben im Uhrzeigersinn (Abb. 5.1).

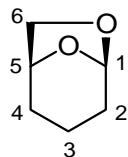
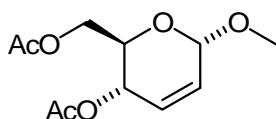


Abb. 5.1: Nummerierung der Kohlenstoffe

Bei Herrn Prof. Dr. H. Marsmann, Herrn PD Dr. H. Egold und Frau K. Stolte möchte ich mich recht herzlich für die Messung von NMR-Spektren bedanken.

Frau M. Zukowski, Frau K. Stolte und Herrn Dr. Weber sage ich Dank für die vor Jahren noch nicht für möglich gehaltene Qualität und Geschwindigkeit bei der Aufnahme von Massenspektren. Bei Frau M. Busse bedanke ich mich die Durchführung der Elementaranalysen bei Herrn Dr. U. Flörke für die Röntgenstrukturanalysen.

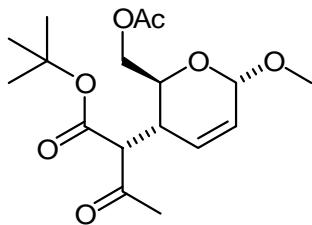
Ein ganz besonderer Dank sei den beiden Auszubildenden Frau Jessica Kürpick und Herrn Christoph Kreß, die ich betreuen durfte, und die mich bei meinen Arbeiten unterstützt haben.

Methyl-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (54)

Zu einer gerührten Lösung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**53**) (2.00 g, 7.3 mmol) und Methanol (0.8 mL, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) wird unter Argonatmosphäre eine 0.1 M Lösung von Eisen(III)chlorid in CH₂Cl₂ (0.01 Äq.) zugespritzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird NaHCO₃-Lösung (15 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Einengen unter reduziertem Druck und Trocknung im Ölpumpenvakuum wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (PE/EE 3:1) gereinigt und das Produkt wird als Gemisch der Anomeren im Verhältnis 8 : 1 in Form eines farblosen Öls (1.62 g, 91 %) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): (Hauptisomer) δ = 2.02, 2.03 (2 \times s, 2 \times 3 H, 2 \times Ac-CH₃), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.94–4.04 (m, 1 H, 5-H), 4.06–4.23 (m, 2 H, 2 \times 6-H), 4.85–4.96 (m, 1 H, 1-H), 5.08–5.25 (m, 1 H, 4-H), 5.77–5.90 (m, 2 H, 2-H, 3-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): (Hauptisomer) δ = 20.6, 20.8 (2 \times q, 2 \times Ac-CH₃), 55.7 (q, OCH₃), 62.8 (t, C-6), 65.1, 66.7 (2 \times d, C-4, C-5), 95.2 (d, C-1), 127.5, 129.1 (2 \times d, C-2, C-3), 170.1, 170.6 (2 \times s, 2 \times Ac-C=O).–

Methyl-6-*O*-acetyl-2,3,4-tridesoxy-4-[acetyl(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (55)

deprotoniert. Nach 15 min wird die klare Lösung mittels eines Teflonschlauches in einen Kolben mit Methyl-4,6-di-*O*-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**54**) (6.18 g, 25.3 mmol), Triphenylphosphin (0.17 g, 0.63 mmol) und Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium (0.07 g, 0.06 mmol, 1/400 Äq.) in THF (100 mL) übergeführt. Die Reaktionslösung wird bei kräftigem Rühren 4 h (DC-Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt, wobei das entstehende Natriumacetat ausfällt. Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt auf NH₄Cl-Lösung (100 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (1 \times 120 mL, 2 \times 40 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und unter reduziertem Druck eingeengt. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 100 : 0 bis 98 : 2) liefert das Produkt als Diastereomerengemisch in Form eines farblosen Öls (7.6 g, 88 %).

$[\alpha]_D = +103.9^\circ$, (c = 1.0, CHCl₃).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Hauptisomer): δ = 1.37–1.46 (m, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.94–2.06, 2.15–2.20 (2 \times m, 6 H, Ac-CH₃, 3 \times 4'-H), 2.79–2.98, 3.28–3.48 (2 \times m, 5 H, 4-H, 1-OCH₃, 2'-H), 3.84–4.40 (m, 3 H, 5-H, 2 \times 6-H), 4.48–4.97 (m, 1 H, 1-H), 5.62–5.91 (m, 2 H, 2-H, 3-H).–

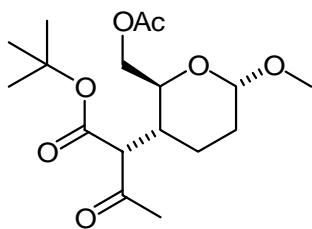
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Hauptisomer): δ = 20.5 (q, Ac-CH₃), 27.6 (3 \times s, OC(CH₃)₃), 29.1 (d, C-4'), 33.6 (d, C-4), 54.9 (q, OCH₃), 58.3 (d, C-2'), 63.6 (t, C-6), 66.4 (d, C-5), 82.7 (q, OC(CH₃)₃), 95.1 (d, C-1), 125.3 (d, C-2), 129.5 (d, C-3), 167.0 (s, C-1'), 170.6 (s, Ac-C=O), 201.1 (s, C-3').–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2979 cm⁻¹ (m, C–H), 2938 (m, C–H), 2829 (w, C–H), 1740 (s, C=O, Ester), 1716 (s, C=O, Keton), 1654 (w, C=C), 1629 (w, C=C), 1454 (m, C–H), 1394 (m, C–H), 1369 (s, C–H), 1241 (s, C–O), 1147 (s, C–O), 1049 (s, C–O), 966 (m), 843 (w).–

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 343 (1) [M⁺ + H], 311 (18), 269 (4), 255 (100), 237 (11), 213 (9), 195 (16), 151 (5), 103 (3), 57 (43), 43 (10).–

C₁₇H₂₆O₇ (342.38) ber. C 59.64 H 7.65
 gef. C 59.14 H 7.79.–

Methyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-desoxy-4-[acetyl(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]- α -D-*erythro*-hexopyranosid (56)



Eine Lösung von Methyl-6-O-acetyl-2,3,4-tridesoxy-4-[acetyl(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (55) (2.04 g, 5.97 mmol) in Ethanol (15 mL) wird unter Argonatmosphäre mit Pd / C (5 % Pd, 0.07 mg, 0.03 mmol, 0.5 mol%) versetzt und anschließend das Argon durch Wasserstoff verdrängt. Die Lösung wird 3 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Das Produkt wird als farbloses Öl (1.95 g, 95 %) erhalten.

[\mathcal{α}]_D = +89.57^\circ, (c = 1.03, CHCl₃).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Hauptisomer): δ = 1.30–1.75 (m, 13 H, OC(CH₃)₃, 2 × 2-H, 2 × 3-H), 1.97–2.04, 2.10–2.41 (2 × m, 7 H, Ac-CH₃, 3 × 4'-H, 4-H), 3.24–3.32 m, 3 H, 1-OCH₃), 3.36–3.50 (m, 1 H, 2'-H), 3.59–4.66 (m, 4 H, 5-H, 2 × 6-H, 1-H).–

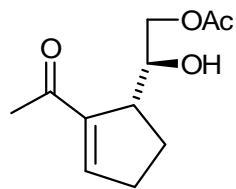
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Hauptisomer): δ = 19.83 (t, C-3), 20.41 (q, Ac-CH₃), 27.54 (3 × s, OC(CH₃)₃), 29.12 (d, C-4'), 29.20 (t, C-2), 34.50 (d, C-4), 53.95 (q, OCH₃), 59.67 (d, C-2'), 64.12 (t, C-6), 68.59 (d, C-5), 82.09 (q, OC(CH₃)₃), 97.61 (d, C-1), 167.47 (s, C-1'), 170.41 (s, Ac-C=O), 201.33 (s, C-3').–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2976 cm⁻¹ (s, C-H), 2936 (s, C-H), 2833 (m, C-H), 1740 (s, C=O, Ester), 1721 (s, C=O, Keton), 1630 (m, C=C), 1456 (m, C-H), 1393 (m, C-H), 1369 (s, C-H), 1238 (s, C-O), 1147 (s, C-O), 1131 (s, C-O), 1055 (s, C-O), 964 (m), 865 (w).–

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 345 (1) [$M^+ + H$], 313 (13), 271 (2), 257 (73), 239 (5), 213 (11), 197 (3), 195 (3), 153 (3), 103 (2), 57 (100), 43 (36).–

C ₁₇ H ₂₈ O ₇ (344.38)	ber.	C 59.29	H 8.12
	gef.	C 59.16	H 8.12.–

1-[5-(2-Acetoxy-1-hydroxyethyl)-cyclopent-1-enyl]-ethanon (49)



Methyl-6-*O*-acetyl-2,3,4-tridesoxy-4-[acetyl(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]- α -D-*erythro*-hexopyranosid (**56**) (128 mg, 0.38 mmol) wird bei 0 °C in einem CH₂Cl₂ / TFA-Gemisch (2 : 1, 3 mL) gelöst. Nach der Zugabe wird innerhalb von 5 min auf 20 °C erwärmt und weitere 30 min gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc 7 : 3 dann 1 : 1) wird der ungesättigte Fünfring als farbloses Öl (57 mg, 71 %) erhalten.

$[\alpha]_D = +41.5^\circ$, (c = 0.6, CHCl₃).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.71–1.88 (m, 1 H, 4'-H_a), 2.00 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.03–2.21 (m, 1 H, 4'-H_b), 2.32 (s, 3 H, 3 × 2-H), 2.42–2.64 (m, 2 H, 2 × 3'-H), 3.14–3.26 (m, 1 H, 5'-H), 3.76 (dd, J = 11.7 Hz, J = 8.7 Hz, 1 H, 1"-H), 3.95–4.00 (m, 2 H, 2 × 2"-H), 6.87–6.91 (m, 1 H, 2'-H).–

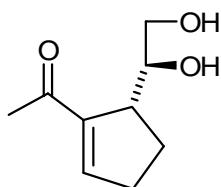
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 20.91 (q, Ac-CH₃), 25.67 (t, C-4'), 26.99 (q, C-2), 32.58 (t, C-3'), 48.14 (d, C-5'), 66.70 (t, C-2"), 71.05 (d, C-1"), 145.03 (s, C-1'), 149.87 (d, C-2'), 171.25 (s, Ac-C=O), 198.71 (s, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ (s, O–H), 2951 (m, C–H), 2921 (m, C–H), 2848 (w, C–H), 1735 (s, C=O, Ester), 1659 (s, C=O, α,β -ungesättigtes Keton), 1631 (w, C=C), 1431 (m, C–H), 1373 (s, C–H), 1242 (s, C–O), 1040 (s, C–O).–

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 213 (37) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 195 (100), 153 (15), 135 (8), 125 (3), 110 (2), 91 (2), 57 (30), 43 (17).–

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (212.24)	ber.	C 62.25	H 7.60
	gef.	C 61.84	H 7.79. –

1-[5-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-cyclopent-1-enyl]-ethanon (65)



Zur Deacetylierung wird der Fünfring (**49**) (140 mg, 0.66 mmol) in abs. Methanol (10 mL) gelöst und mit einem kleinen Stück Natrium versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Zugabe von Amberlite® 120 zu pH = 7 neutralisiert. Das Harz wird abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockene eingeengt. Zur Reinigung wird eine Flash-Chromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 95 : 5) angeschlossen. Das Diol **65** fällt als farbloses Öl in 95 %iger (105 mg, 0.62 mmol) Ausbeute an.

$[\alpha]_D = +38.6^\circ$, ($c = 0.6, \text{CHCl}_3$).–

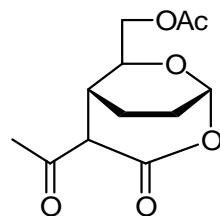
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.95\text{--}2.05$ (m, 2 H, 4'-H), 2.37 (s, 3 H, 3 \times 2-H), 2.50–2.66 (m, 2 H, 2 \times 3'-H), 3.05–3.16 (m, 1 H, 5'-H), 3.31–3.51 (m, 2 H, 2 \times 2"-H), 3.81–3.91 (m, 1 H, 1"-H), 4.28 (brs, 2 \times OH), 26.97–6.99 (m, 1 H, 2'-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.3$ (t, C-4'), 27.1 (q, C-2), 3.1 (t, C-3'), 47.0 (d, C-5'), 65.0 (t, C-2"), 72.9 (d, C-1"), 145.7 (s, C-1'), 150.2 (d, C-2'), 199.4 (s, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3394 \text{ cm}^{-1}$ (s, O–H), 2929 (m, C–H), 2921 (m, C–H), 1651 (s, C=O, α,β -ungesättigtes Keton), 1629 (w, C=C), 1429 (m, C–H), 1377 (s, C–H), 1289 (s, C–O), 1067 (s, C–O).–

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.21)	ber.	C 63.51	H 8.29
	gef.	C 62.70	H 8.33.–

4-Acetyl-6-acetoxymethyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.2]nonan-3-on (57)



Methyl-6-*O*-acetyl-2,3,4-tridesoxy-4-[acetyl(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]- α -D-*erythro*-hexopyranosid (**56**) (256 mg, 0.76 mmol) wird in einem CH_2Cl_2 / TFA-Gemisch (2 : 1, 6 mL) 2 h bei 0 °C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) gegeben und mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Bei der anschließenden säulenchromatographischen Trennung (PE / EtOAc 8 : 2 bis 1 : 1) wird der Bicyclus **57** in einer Ausbeute von 58 % (113 mg, 0.44 mmol) erhalten.

Schmelzpunkt = 51 °C.–

$[\alpha]_D = +55.48^\circ$, ($c = 0.93$, CHCl_3).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ –1.56, 1.83–1.94 (2 × m, 4 H, 2 × 8-H, 2 × 9-H), 2.03 (s, 3 H, Ac-CH₃), 2.42 (s, 3 H, 3 × 2'-H), 2.84–2.92 (m, 1 H, 5-H), 3.62 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 4-H), 3.65–3.73 (m, 1 H, 6-H), 3.95–4.11 (m, 2 H, 2 × 1"-H), 5.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, 1-H).–

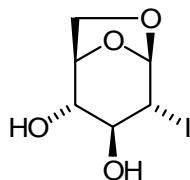
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.78$ (q, Ac-CH₃), 21.22, 21.72 (2 × t, C-8, C-9), 30.08 (q, C-2'), 35.39 (d, C-5), 52.68 (d, C-4), 65.84 (t, C-1''), 72.74 (d, C-6), 98.35 (d, C-1), 170.77, 171.31 (2 × s, C-3, Ac-C=O), 199.91 (s, C-1').–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2950 \text{ cm}^{-1}$ (s, C—H), 2867 (m, C—H), 1786 (s, C=O, Lacton, 1793 (s, C=O, Ester), 1734 (s, C=O, Keton), 1377 (m, C—H), 1248 (s, C—O), 1160 (s, C—O), 1098 (s, C—O), 1036 (s, C—O).—

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256 (5) [M^+], 255 (10), 196 (26), 154 (18), 136 (8), 123 (24), 107 (15), 67 (6), 43 (100).—

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (256.25)	ber.	C 56.24	H 6.29
	gef.	C 56.22	H 6.52.—

1,6-Anhydro-2-iod-2-desoxy- β -D-gluco-pyranose (2-Iodlevoglucosan)^[180] (43)



Das ungeschützte D-Glucal (88) (12.5 g, 0.086 mol) wird in trockenem Acetonitril (400 mL) gelöst, mit getrocknetem Molsieb (4 Å, 36 g) und Bis-tributylzinnoxid (34.9 mL, 0.069 mol, 0.8 Äq) versetzt und 6 h unter Argonatmosphäre am Rückfluss gekocht. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, portionsweise elementares Iod (33.8 g, 3 Äq) hinzu gegeben und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Lösung filtriert und am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockene eingeengt. Anschließend wird der Rückstand mit Natriumthiosulfatlösung (200 mL) aufgenommen und bis zur Entfärbung im Scheidetrichter geschüttelt. Zur Abtrennung der Zinnderivate wird mit PE (2×100 mL) extrahiert. Die PE-Phase wird verworfen und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (10×50 mL) ausgeschüttelt. Die Ethylacetat-Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Zur Reinigung wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 98 : 2) getrennt. Das Iodlevoglucosan wird als farbloser Feststoff (15.8 g, 0.058 mol, 68 %) erhalten.

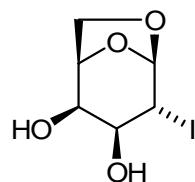
Schmelzpunkt = 101 °C (Lit.^[181] 101–103 °C).—

$[\alpha]_D = +10.1^\circ$ ($c = 0.92$, MeOH), (Lit.^[181] $+10^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)).—

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): $\delta = 3.64$ (brs, 1 H, 4-H), 3.68 (dd, $J_{6a,6b} = 7.3$ Hz, $J_{6a,5} = 5.8$ Hz, 1 H, 6a-H,), 3.91 (dd, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, $J_{2,1} = 1.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.14 (dd, $J_{3,2} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.19 (dd, $J_{6a,6b} = 7.3$ Hz, $J_{6b,5} = 1.2$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.54 (dd, $J_{5,6b} = 1.2$ Hz, $J_{5,6a} = 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.69 (brs, 1 H, 1-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): $\delta = 27.1$ (d, C-2), 65.6 (t, C-6), 72.5 (d, C-4), 75.1 (d, C-3), 76.5 (d, C-5), 103.7 (d, C-1).—

1,6-Anhydro-2-iod-2-desoxy- β -D-galacto-pyranose^[180] (99)



Die Darstellung von 1,6-Anhydro-2-iod-2-desoxy- β -D-galacto-pyranose entsprach dem Versuchsprotokoll des Iodlevoglucosans.

Eingesetzte Mengen:

Galactal (**100**) (5.8 g, 40 mmol), Bis-tributylzinnoxid (16.26 mL, 32 mmol, 0.8 Äq.), Molsieb (16.6 g), absolutes Acetonitril (250 mL), 6 h, Rückfluss; Iod (15.3 g, 60 mmol, 1.5 Äq.), 12 h, RT.

Produkt (farbloser Feststoff):

1,6-Anhydro-2-iod-2-desoxy- β -D-galacto-pyranose (5.0 g, 18.4 mmol, 46 %).—

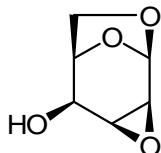
Schmelzpunkt = 86 °C (Lit.^[181] 87–88 °C).—

$[\alpha]_D = +66.5^\circ$ ($c = 1.05$, MeOH), (Lit.^[181] $+68^\circ$ ($c = 1$, MeOH)).—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, MeOD): $\delta = 3.66$ (m, 1 H, 6a-H,), 4.21 (brs, 1 H, 2-H), 4.27 (m, 1 H, 4-H), 4.32–4.39 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 4.53 (d, $J_{6a,6b} = 7.1$ Hz, 1 H, 6b-H), 5.57 (brs, 1 H, 1-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, MeOD): δ = 30.2 (d, C-2), 63.4 (d, C-4), 65.0 (t, C-6), 74.0 (d, C-3), 75.8 (d, C-5), 102.3 (d, C-1).-

1,6:2,3-Dianhydro- β -D-talo-pyranose (90)



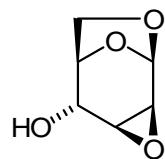
Zur Epoxidbildung wird zu einer Lösung aus 1,6-Anhydro-2-iod-2-desoxy- β -D-galactopyranose (**99**) (3.75 g, 13.8 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) eine 0.8 M Methanolat-Lösung (60 mL, 0.05 mol, 4 Äq) zugetropft. Die Mischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 10 %iger HCl zu pH = 7 neutralisiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit EtOAc (10 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert. Nach dem Trocknen am Hochvakuum wird ein farbloser Feststoff erhalten (1.67 g, 11.7 mmol, 85 %).

Schmelzpunkt = 73 °C (Lit.^[181] 72–73 °C).–

$[\alpha]_D = -46.9^\circ$ ($c = 0.8$, H₂O), (Lit.^[181] -49.7° ($c = 1.4$, H₂O)). –

¹H-NMR (200 MHz, MeOD): δ = 3.27 (dd, $J_{3,4}$ = 3.0 Hz, $J_{3,2}$ = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.50–3.60 (m, 2 H, 2-H, 6a-H), 4.05 (dd, $J_{6b,6a}$ = 7.0 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.5 Hz, 1 H, 6b-H), 4.17 (dd, $J_{4,3}$ = 3.0 Hz, $J_{4,5}$ = 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.34 (dd, $J_{5,4}$ = 6.0 Hz, $J_{5,6b}$ = 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.65 (d, $J_{1,2}$ = 2.9 Hz, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, MeOD): δ = 50.2 (d, C-2), 57.5 (d, C-3), 62.8 (t, C-6), 66.1 (d, C-4), 71.0 (d, C-5), 97.2 (d, C-1).-

1,6:2,3-Dianhydro- β -D-manno-pyranose (91)

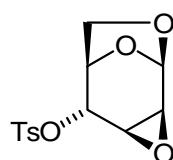
Zur Freisetzung der Hydroxyfunktion an C-4 wird der Silylether (44) (2.0 g, 7.74 mmol) in trockenem THF (50 mL) gelöst. Unter starkem Rühren wird portionsweise *tert*-Butylammoniumfluorid (TBAF) (2.68 g, 8.5 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt. Nach erfolgtem Umsatz (20 min, DC-Kontrolle) wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert [eine wässrige Aufarbeitung ist in diesem Falle nicht zu empfehlen, da die große Wasserlöslichkeit des Produktes zu Ausbeuteverlusten führt]. Das Filtrat wird unter verminderten Druck abrotiert und liefert nach der Trocknung am Vakuum 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-manno-pyranose (91) (1.05 g, 7.35 mmol) in 95 %iger Ausbeute als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt = 70 °C (Lit.^[156] 68–70 °C).–

$[\alpha]_D = +32.9^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH), (Lit.^[182] $+33.8^\circ$ ($c = 1.02$, MeOH)).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): $\delta = 2.98$ (ddd, $J_{3,2} = 3.8$ Hz, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{3,5} = 0.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.42 (ddd, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, $J_{2,1} = 3.1$ Hz, $J_{2,4} = 0.9$ Hz, 1 H, 2-H), 3.59–3.64 (m, 2 H, 6-H), 3.81 (s, 1 H, 4-H), 4.33 (m, 1 H, 5-H), 5.63 (d, $J_{1,2} = 3.1$ Hz, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): $\delta = 50.1$ (d, C-3), 54.8 (d, C-2), 66.3 (t, C-6), 67.6 (d, C-4), 75.1 (d, C-5), 98.5 (C-1).–

4-O-Tosyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-manno-pyranose (119)

Zur Tosylierung von **91** wird das Epoxid (2.9 g, 20.1 mmol) in einer Mischung aus getrocknetem Aceton (20 mL) und absolutem Pyridin (20 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach 20 min wird in kleinen Portionen Tosylchlorid (5.0 g, 26.2 mmol, 1.3 Äq) hinzugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, und nach 2 h ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen (120 mL) und kurz kräftig gerührt. Das tosylierte Epoxid **119** fällt dabei in Form von farblosen Nadeln an, die durch Filtration isoliert (5.3 g, 17.9 mmol, 89 %) werden.

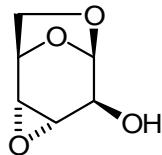
Schmelzpunkt = 136 °C, (Lit.^[107] 137–138 °C).–

$[\alpha]_D = -38.0^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3), (Lit.^[107] -37° ($c = 1.0$, CHCl_3)).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49$ (s, 3 H, Ar- CH_3), 3.10 (ddd, $J_{3,2} = 3.6$ Hz, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{3,5} = 0.8$ Hz, 1 H, 3-H), 3.47 (ddd, $J_{2,3} = 3.6$ Hz, $J_{2,1} = 3.3$ Hz, $J_{2,4} = 0.8$ Hz, 1 H, 2-H), 3.73–3.75 (m, 2 H, 6-H), 4.53 (m, 1 H, 5-H), 4.65 (d, $J_{4,3} = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.72 (d, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, 1 H, 1-H), 7.42 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.87 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (q, Ar- CH_3), 47.1 (d, C-3), 54.4 (d, C-2), 65.6 (t, C-6), 71.8 (d, C-5), 74.1 (d, C-4), 97.4 (d, C-1), 127.9, 130.2 (d, 4 \times C-Ar), 133.1 (s, S-C_{Ar}), 145.7 (s, C_{Ar}- CH_3).–

1,6:3,4-Dianhydro- β -D-*altro*-pyranose (**96**)



Zu einer Lösung aus Iodlevoglucosan (**43**) (7.5 g, 27.6 mmol) in CH_2Cl_2 (350 mL) wird eine 0.8 M Methanolat-Lösung (137 mL, 0.1 mol, 4 Äq.) zugetropft. Die Lösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) vorsichtig und sehr genau mit 10 %iger HCl zu pH = 7 neutralisiert. Die Phasen werden getrennt, und die

wässrige Phase wird mit EtOAc (10×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert. Nach dem Trocknen an der Ölpumpe wird ein farbloser Feststoff erhalten (3.45 g, 23.9 mmol, 87 %).

Alternative Aufarbeitung: Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des Epoxids empfiehlt sich eine nicht-wässrige Aufarbeitung. Dazu wird die Reaktionslösung nach beendeter Reaktion mit saurem Ionenaustauscherharz (Amberlite® IR 120) sehr genau zu $\text{pH} = 7$ neutralisiert. Danach wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert.

Alternative Arbeitsvorschrift: Iodlevoglucosan (**43**) wird in absolutem CH_2Cl_2 gelöst, auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit NaH (1.3 Äq.) versetzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit wenig Wasser extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtOAc ($5 \times$) ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das gewünschte Produkt in 88 %iger Ausbeute erhalten.

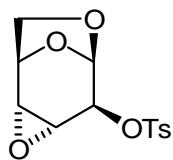
Alternatives Startmaterial: Zur Verwendung von 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-manno-pyranose (**91**) als Startmaterial, wird das gleiche Protokoll verwendet wie im Fall des Iodlevoglucosans.

Schmelzpunkt = 159°C (Lit.^[156] $161\text{--}162^\circ\text{C}$).–

$[\alpha]_D = -120^\circ$ ($c = 1.3, \text{H}_2\text{O}$), (Lit.^[156] -121° ($c = 0.6, \text{H}_2\text{O}$)).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): $\delta = 2.92$ (dd, $J_{3,2} = 3.0$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.22 (d, $J_{4,3} = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.70 (d, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.81 (dd, $J_{6a,6b} = 7.4$ Hz, $J_{6a,5} = 4.4$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.08 (d, $J_{6b,6a} = 7.4$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.69 (d, $J_{5,6a} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.22 (s, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 50.1$ (d, C-4), 51.0 (d, C-3), 65.4 (d, C-2), 66.8 (t, C-6), 69.7 (d, C-5), 99.4 (C-1).–

2-O-Tosyl-1,6:3,4-dianhydro- β -D-*altro*-pyranose (115)

Das Epoxid **96** (3.1 g, 21.5 mmol) wird zur Tosylierung in absolutem CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst (es kann vernachlässigt werden, wenn sich das Epoxid nicht komplett löst). Anschließend wird die Lösung mit Triethylamin (5.5 mL, 43.0 mmol, 2 Äq.) und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Zu dieser Lösung wird bei 0 °C portionsweise Tosylchlorid (8.2 g, 43.0 mmol, 2 Äq.) gegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen (150 mL) und kurz kräftig gerührt. Dabei fällt das tosylierte Produkt **115** aus und lässt sich abfiltrieren. Nach dem Trocknen werden farblose Nadeln in 92 %iger (5.90 g, 19.8 mmol) Ausbeute erhalten.

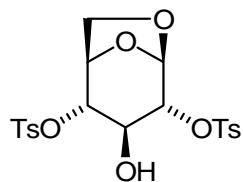
Schmelzpunkt = 101 °C, (Lit.^[106] 102–103 °C).–

$[\alpha]_D = -68^\circ$ ($c = 0.36$, CHCl_3), (Lit.^[106] -70° ($c = 1.35$, CHCl_3)).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49$ (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.05 (dd, $J_{3,2} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.15 (bd, $J_{4,3} = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (dd, $J_{6a,6b} = 7.6$ Hz, $J_{6a,5} = 4.4$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.13 (d, $J_{6b,6a} = 7.6$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.51 (dd, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, $J_{2,1} = 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.73 (dd, $J_{5,6a} = 4.4$ Hz, $J_{5,4} = 0.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.26 (d, $J_{1,2} = 2.6$ Hz, 1 H, 1-H), 7.39 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.87 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (q, Ar-CH₃), 49.0 (d, C-3), 49.7 (d, C-4), 67.5 (t, C-6), 69.9 (d, C-5), 71.8 (d, C-2), 97.1 (d, C-1), 128.0, 130.2 (d, 4 × C-Ar), 133.0 (s, S-C_{Ar}), 145.6 (s, C_{Ar}-CH₃).–

2,4-Di-*O*-tosyl-1,6-anhydro- β -D-gluco-pyranose (101)



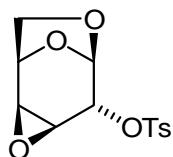
Levoglucosan (**14**) (50 g, 0.31 mol) wird in einer 1 : 1 Mischung aus getrocknetem Aceton (150 mL) und wasserfreiem Pyridin (150 mL) gelöst. Zu der auf 0 °C abgekühlten Lösung wird über einen Zeitraum von 30 min portionsweise *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (150 g, 0.8 mol, 2.6 Äq) gegeben. Die Reaktion wird bei dieser Temperatur 1 h gerührt. Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle) wird der Kolbeninhalt unter Rühren auf Eiswasser (400 mL) gegossen und 12 h ohne Rühren stehengelassen. Nach dem Dekantieren der wässrigen Phase wird das verbleibende Öl in CH₂Cl₂ (800 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mit Toluol (2 × 250 mL) codestilliert. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂ / Aceton 95 : 5) an Kieselgel getrennt. Als Produkt wird das 2,4-Ditosylat **101** in Form farbloser Kristalle erhalten (103.4 g, 0.22 mol, 71 %).

Schmelzpunkt = 118°C (Lit.^[109] 119–121°C).–

$[\alpha]_D = -44^\circ$ (c = 0.99, CHCl₃), (Lit.^[109] -43° (c = 0.96, CHCl₃)).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.47 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.94 (brs, 1 H, OH), 3.68 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.8 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.2 Hz, 1 H, 6a-H), 3.96 (brs, 1 H, 3-H), 4.02 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.8 Hz, 1 H, 6b-H), 4.22 (d, $J_{2,3}$ = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.38 (d, $J_{4,3}$ = 3.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.65 (d, $J_{5,6a}$ = 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.34 (s, 1 H, 1-H), 7.37 (m, 4 H, Ar-H), 7.82 (dd, $J_{Ar,Ar}$ = 8.0 Hz, $J_{Ar,Ar}$ = 8.0 Hz, 4 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 27.7 (q, CH₃-Ar), 66.2 (t, C-6), 69.6 (d, C-3), 74.8 (d, C-5), 77.8 (d, C-2), 79.0 (d, C-4), 99.9 (d, C-1), 127.9 (d, C-Ar), 127.8 (d, C-Ar), 130.0 (d, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 132.9 (s, C-Ar), 133.1 (s, C-Ar), 145.4 (s, C-Ar), 145.5 (s, C-Ar).–

2-O-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-galacto-pyranose (102)

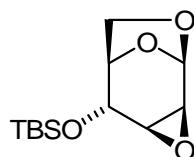
Das 2,4-Ditosylat **101** (69.0 g, 0.147 mol) wird in CH_2Cl_2 (500 mL) gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu der Mischung wird eine 0.8 M Methanolat-Lösung (100 mL) über einen Zeitraum von 1 h zugetropft. Die Reaktion wird per Dünnschichtchromatographie überwacht und nach vollständigem Umsatz durch Zugabe von Wasser (200 mL) beendet. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der anfallende Rückstand wird aus CH_2Cl_2 / MeOH oder aus heißem Ethanol umkristallisiert. Das Epoxid **102** wird in Form farbloser Nadeln in einer Ausbeute von 92 % erhalten (40.3 g, 0.135 mol).

Schmelzpunkt = 149 °C (Lit.^[106] 148–150 °C).–

$[\alpha]_D = -42^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3), (Lit.^[106] -42° ($c = 2.0$, CHCl_3)).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.15 (d, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.52 (dd, $J_{6a,6b} = 6.7$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.63 (dd, $J_{4,3} = 4.0$ Hz, $J_{4,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.96 (d, $J_{6a,6b} = 6.7$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.41 (s, 1 H, 2-H), 4.86 (dd, $J_{5,4} = 4.8$ Hz, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.19 (s, 1 H, 1-H), 7.40 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 7.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.87 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 7.9$ Hz, 2 H, Ar-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (q, Tos-CH₃), 47.6 (d, C-3), 52.9 (d, C-4), 64.8 (t, C-6), 71.6 (d, C-2), 71.8 (d, C-5), 98.1 (d, C-1), 128.0 (d, $2 \times$ C-Ar), 130.2 (d, $2 \times$ C-Ar), 132.8 (s, C-Ar), 145.7 (s, C-Ar).–

4-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-manno-pyranose (44)

Eine Lösung aus Iodlevoglucosan (**43**) (3.9 g, 14.3 mmol) in absolutem DMF (10 mL) wird bei 0 °C mit Imidazol (2.14 g, 31.5 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Nach 20 min wird eine Lösung von TBDMSCl (2.14 g, 15.8 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (2 mL) langsam zugetropft. Die Mischung wird 4 h bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle), ehe NaH (100 %, 1.03 g, 43 mmol, 3 Äq.) in kleinen Portionen hinzu gegeben wird. Die Reaktion wird nach vollständigem Umsatz (2 h, DC-Kontrolle) mit CH₂Cl₂ (100 mL) verdünnt und mit Wasser (5 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abrotiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (PE / EtOAc 7 : 3) gereinigt. Der Silylether **44** wird als farbloser Feststoff (3.15 g, 12.2 mmol) in 85 %iger Ausbeute isoliert.

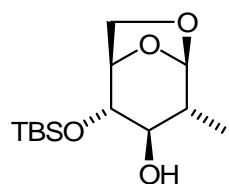
Schmelzpunkt = 55 °C (Lit.^[183] 54–56 °C).–

$[\alpha]_D = -23^\circ$ (c = 0.99, CH₂Cl₂), (Lit.^[183] -23° (c = 1.0, CH₂Cl₂)).–

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.97 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.06 (d, $J_{3,2}$ = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (dd, $J_{2,3}$ = 3.8 Hz, $J_{2,1}$ = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.71–3.74 (m, 2 H, 6-H), 3.94 (s, 1 H, 4-H), 4.32 (m, 1 H, 5-H), 5.71 (d, $J_{1,2}$ = 3.2 Hz, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -4.3 (q, Si-CH₃), 18.6 (s, Si-C(CH₃)₃), 26.1 (q, C(CH₃)₃), 50.1 (d, C-3), 54.7 (d, C-2), 66.1 (t, C-6), 68.8 (d, C-4), 75.0 (d, C-5), 97.9 (d, C-1).–

1,6-Anhydro-4-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2-methyl- β -D-gluco-pyranose (**108**)



Zur Reaktion von 4-O-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-*manno*-pyranose **44** wird wasserfreies CuCN (4.33 g, 48 mmol, 5 Äq bez. auf den Zucker) mit trockenem Diethylether (80 mL) in einem Zweihalskolben suspendiert und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird langsam Methylolithium (1.6 M in Ether, 60 mL, 96 mmol, 10 Äq) gegeben. Nach 20 min bei dieser Temperatur wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere

30 min gerührt, wobei die Lösung klar wird. Das Epoxid (2.5 g, 9.7 mmol) wird in absolutem Diethylether gelöst und zu der erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlten Cupratlösung zugetropft. Die nun gelbe Mischung wird 30 min bei dieser Temperatur gehalten, ehe auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 1 h ist die Reaktion abgeschlossen (DC-Kontrolle) und das überschüssige metallorganische Reagenz wird vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von Wasser bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ hydrolysiert. Danach wird ges. NH_4Cl -Lösung (200 mL) zugegeben und 2 h gerührt. Der entstandene anorganische Feststoff wird abfiltriert und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wird der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE / EtOAc 4 : 1). Das Produkt **108** (2.3 g, 8.5 mmol) wird in 88 %iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D = -42.1^\circ$ ($c = 0.43$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (d, $J_{7,2} = 7.4\text{ Hz}$, 3 H, 7-H), 1.83 (q, $J_{2,7} = 7.4\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 2.63 (brs, 1 H, OH), 3.42 (brs, 1 H, 3-H), 3.66–3.69 (m, 2 H, 5-H, 6a-H), 4.12 (d, $J_{6b,6a} = 7.3\text{ Hz}$, 1 H, 6b-H), 4.35 (d, $J_{4,5} = 5.3\text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 5.35 (s, 1 H, 1-H).–

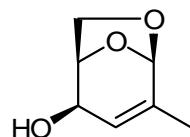
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ (q, Si-CH₃), 14.8 (q, C-7), 17.9 (s, Si-C(CH₃)₃), 25.8 (q, C(CH₃)₃), 41.3 (d, C-2), 65.1 (t, C-6), 72.9 (d, C-5), 74.5 (d, C-3), 77.4 (d, C-4), 104.6 (d, C-1).–

AAV 1: Cuprat Addition zur Darstellung methylierter Allylalkohole

In einem ausgeheizten Zweihalskolben wird CuCN (4 Äq (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) mit absolutem Diethylether unter Argonatmosphäre suspendiert. Die Mischung wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und mit Organolithium-Lösung (8 Äq) versetzt. Danach wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 min gerührt. Die nun klare Lösung wird erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, bevor eine Lösung des Epoxids in getrocknetem THF über einen Teflonschlauch unter Argon hinzugegeben wird. Die so entstandene Reaktionsmischung wird 1 h bei dieser Temperatur gehalten, ehe auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt wird. Nach weiteren 2 h ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle), und das im Überschuss eingesetzte Cuprat wird durch

tropfenweise Zugabe von Wasser hydrolysiert (Vorsicht, heftige Reaktion). Dann wird ges. NH₄Cl-Lösung hinzu gegeben und solange gerührt, bis die Lösung eine tiefblaue Farbe angenommen hat. Anschließend wird der ausfallende Feststoff abfiltriert und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH₂Cl₂ / Aceton 95 : 5) wird der Allylalkohol als farbloses Öl erhalten.

1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (111)



Eingesetzte Mengen:

- CuCN (2.82 g, 31.5 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem Diethylether (75 mL)
- Methylolithium (1.6 M in Diethylether, 39.4 mL, 63 mmol, 8 Äq.)
- 2-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-*galacto*-pyranose (102) (2.35 g, 7.9 mmol) in getrocknetem THF (100 mL)

Ausbeute:

- Allylalkohol 111, farbloses Öl (1.03 g, 7.25 mmol, 92 %).–

$[\alpha]_D = -7.2^\circ$ (c = 0.57, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 3 H, H-CH₃), 2.69 (brs, 1 H, OH), 3.84 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.5 Hz, $J_{6a,5}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6a-H), 4.11 (dd, $J_{6b,6a}$ = 7.5 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.8 Hz, 1 H, 6b-H), 4.48 (ddd, $J_{5,6a}$ = 7.5 Hz, $J_{5,6b}$ = 1.8 Hz, $J_{5,4}$ = 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.70 (brs, 1 H, 4-H), 5.26 (s, 1 H, 1-H), 5.29 (s, 1 H, 3-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (q, C-7), 62.3 (t, C-6), 67.2 (d, C-4), 74.3 (d, C-5), 99.4 (d, C-1), 122.3 (d, C-3), 136.9 (s, C-2).–

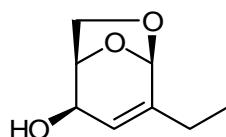
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3402 \text{ cm}^{-1}$ (s, O—H), 2975 (s, C—H), 2903 (m, C—H), 1682 (w, C=C), 1450 (m, C—H), 1372 (s, C—H), 1279 (s, C—O), 1087 (s, C—O).—

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (50) [M^+], 111 (25), 99 (95), 82 (89), 71 (75), 57 (65), 43 (100).—

HREIMS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ 142.0629 (ber.)
142.0620 (gef.).—

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142.15)	ber.	C 59.14	H 7.09
	gef.	C 58.87	H 7.39.—

1,6-Anhydro-2-ethyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (113)



Eingesetzte Mengen:

- CuCN (600 mg, 6.71 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem Diethylether (30 mL)
- Ethyllithium (0.5 M in Diethylether, 26.8 mL, 13.4 mmol, 8 Äq.)
- 2-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-*galacto*-pyranose (102) (500 mg, 1.67 mmol) in getrocknetem THF (30 mL)

Ausbeute:

- alkylierter Allylalkohol 113, farbloses Öl (161 mg, 1.03 mmol, 62 %)
- tosylierter Allylalkohol 114, farbloses Öl (150 mg, 0.5 mmol, 30 %), kann rezyklisiert werden.—

$[\alpha]_D = -9.1^\circ$ ($c = 0.78$, MeOH).—

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (t, $J_{8,7} = 7.3$ Hz, 3 H, 8-H), 1.68 (brs, 1 H, OH), 2.10 (q, $J_{8,7} = 7.3$ Hz, 2 H, 7-H), 3.89 (ddd, $J_{6a,6b} = 8.0$ Hz, $J_{6a,5} = 6.0$ Hz, $J_{6a,4} = 1.2$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.15 (dd, $J_{6b,6a} = 8.0$ Hz, $J_{6b,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.55 (ddd, $J_{5,6a} = 6.0$ Hz,

$J_{5,6b} = 1.9$ Hz, $J_{5,4} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.81 (ddd, $J_{4,5} = 4.7$ Hz, $J_{4,3} = 2.1$ Hz, $J_{4,6a} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.30 (m, 1 H, 3-H), 5.35 (s, 1 H, 1-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, C-8), 25.2 (t, C-7), 62.4 (t, C-6), 67.6 (d, C-4), 75.1 (d, C-5), 99.1 (d, C-1), 120.0 (d, C-3), 142.8 (s, C-2).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400$ cm⁻¹ (s, O–H), 2971 (s, C–H), 2897 (m, C–H), 1679 (w, C=C), 1453 (m, C–H), 1370 (s, C–H), 1269 (s, C–O), 1088 (s, C–O).–

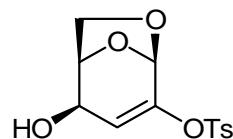
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (10) [M^+], 110 (5), 96 (15), 86 (45), 84 (74), 57 (15), 51 (30), 49 (100), 43 (15).–

HREIMS: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ 156.0786 (ber.)
156.0774 (gef).–

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ (156.18)	ber.	C 61.52	H 7.74
	gef.	C 61.18	H 7.69.–

1,6-Anhydro-2-*O*-tosyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (114)

Charakterisierung des Nebenproduktes:



$[\alpha]_D = -12.2^\circ$ ($c = 0.58$, MeOH).–

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.46$ (s, 3 H, Ar–CH₃), 3.04 (brs, 1 H, OH), 3.78 (ddd, $J_{6a,6b} = 8.2$ Hz, $J_{6a,5} = 6.0$ Hz, $J_{6a,4} = 1.2$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.01 (dd, $J_{6b,6a} = 8.2$ Hz, $J_{6b,5} = 1.8$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.47 (ddd, $J_{5,6a} = 6.0$ Hz, $J_{5,6b} = 1.8$ Hz, $J_{5,4} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.80 (ddd, $J_{4,5} = 4.7$ Hz, $J_{4,3} = 2.4$ Hz, $J_{4,6a} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 5.25 (s, 1 H, 1-H), 5.40 (s, 1 H, 3-H), 7.36 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 8.0$ Hz, 2 H, H–Ar), 7.81 (d, $J_{\text{Ar,Ar}} = 8.0$ Hz, 2 H, H–Ar).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (q, Ar-CH₃), 62.6 (t, C-6), 66.4 (d, C-4), 74.7 (d, C-5), 96.6 (d, C-1), 115.3 (d, C-3), 128.5 (d, C-Ar), 129.9 (d, C-Ar), 131.9 (s, C-Ar), 146.0 (s, C-2), 146.7 (s, C-Ar).–

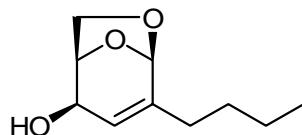
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3462 cm⁻¹ (s, O-H), 2960 (m, C-H), 2919 (m, C-H), 2851 (m, C-H), 1631 (w, C=C), 1372 (m, C-H), 1263 (s, C-O), 1177 (s, C-O), 1175 (s, S-O).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 298 (1) [M⁺], 227 (51), 155 (100), 139 (55), 98 (75), 91 (100), 69 (40), 57 (51), 41 (35).–

HREIMS: C₁₃H₁₄O₆S 298.0511 (ber.)
298.0510 (gef.).–

C ₁₃ H ₁₄ O ₆ S (298.31)	ber.	C 52.34	H 4.73
	gef.	C 52.57	H 4.35. –

1,6-Anhydro-2-butyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (112)



Eingesetzte Mengen:

- CuCN (5.6 g, 62.9 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem Diethylether (60 mL)
- Butyllithium (2.5 M in Hexan, 50.4 mL, 126.1 mmol, 8 Äq.)
- 2-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-*galacto*-pyranose (4.7 g, 15.8 mmol) in getrocknetem THF (150 mL)

Ausbeute:

- alkylierter Allylalkohol, farbloses Öl (2.50 g, 13.6 mmol, 86 %)
- tosylierter Allylalkohol, farbloses Öl (150 mg, 0.5 mmol, 3 %), kann rezyklisiert werden. –

$[\alpha]_D = -15.0^\circ$ (c = 0.92, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, $J_{10,9}$ = 7.4 Hz, 3 H, 10-H), 1.28–1.35 (m, 2 H, 9-H), 1.37–1.43 (m, 2 H, 8-H), 2.01 (t, $J_{7,8}$ = 7.6 Hz, 2 H, 7-H), 2.62 (brs, 1 H, OH), 3.83 (ddd, $J_{6a,6b}$ = 7.5 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.9 Hz, $J_{6a,4}$ = 1.2 Hz, 1 H, 6a-H), 4.11 (dd, $J_{6b,6a}$ = 7.5 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.7 Hz, 1 H, 6b-H), 4.48 (ddd, $J_{5,6a}$ = 5.9 Hz, $J_{5,6b}$ = 1.7 Hz, $J_{5,4}$ = 3.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.72 (m, 1 H, 4-H), 5.26 (m, 1 H, 3-H), 5.32 (s, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (q, C-10), 22.2 (t, C-9), 29.0 (t, C-8), 32.1 (t, C-7), 62.3 (t, C-6), 67.4 (d, C-4), 75.1 (d, C-5), 99.0 (d, C-1), 121.3 (d, C-3), 141.0 (s, C-2).–

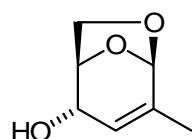
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹ (m, O–H), 2960 (m, C–H), 2929 (m, C–H), 2867 (m, C–H), 1693 (m, C=C), 1594 (m, C–H), 1465 (s, C–H), 1367 (s, C–H), 1175 (s, C–O), 989 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 184 (50) [M⁺], 155 (8), 141 (22), 111 (22), 95 (78), 86 (45), 82 (100), 61 (42), 57 (92), 54 (88), 43 (60), 41 (80).–

HREIMS: C₁₀H₁₆O₃ 184.1099 (ber.)
184.1094 (gef.).–

C ₁₀ H ₁₆ O ₃ (184.23)	ber.	C 65.19	H 8.75
	gef.	C 64.41	H 8.63. –

1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (116)



Eingesetzte Mengen:

- CuCN (600 mg, 6.7 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem Diethylether (20 mL)
- Methylolithium (1.6 M in Diethylether, 8.4 mL, 13.4 mmol, 8 Äq.)
- 2-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-*altro*-pyranose (115) (502 mg, 1.7 mmol) in getrocknetem THF (20 mL)

Ausbeute:

- Allylalkohol **116**, farbloses Öl (202 mg, 1.42 mmol, 85 %).–

$[\alpha]_D = +131.7^\circ$ ($c = 1.35$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.77$ (s, 3 H, H-CH_3), 2.35 (brs, 1 H, OH), 3.45 (dd, $J_{6a,6b} = 7.7$ Hz, $J_{6a,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.63 (ddd, $J_{4,5} = 3.0$ Hz, $J_{4,3} = 5.9$ Hz, $J_{4,6} = 1.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.91 (dd, $J_{6b,6a} = 7.7$ Hz, $J_{6b,5} = 7.0$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.64 (dddd, $J_{5,4} = 3.0$ Hz, $J_{5,6a} = 1.9$ Hz, $J_{5,6b} = 7.0$ Hz, $J_{5,3} = 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.30 (s, 1 H, 1-H), 5.45 (ddd, $J_{3,4} = 5.9$ Hz, $J_{3,5} = 1.6$ Hz, $J_{3,1} = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.7$ (q, C-7), 63.0 (t, C-6), 67.1 (d, C-4), 76.5 (d, C-5), 99.4 (d, C-1), 119.6 (d, C-3), 138.9 (s, C-2).–

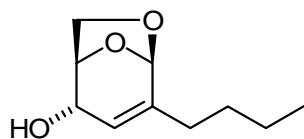
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (s, O-H), 2969 (s, C-H), 2908 (m, C-H), 1679 (w, C=C), 1450 (m, C-H), 1369 (s, C-H), 1259 (s, C-O), 1086 (s, C-O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (52) [M^+], 111 (24), 99 (100), 95 (55), 82 (95), 71 (55), 57 (58), 43 (72) 29 (30).–

HREIMS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ 142.0629 (ber.)
142.0630 (gef.).–

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142.15)	ber.	C 59.14	H 7.09
	gef.	C 59.76	H 7.56. –

1,6-Anhydro-2-butyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (117)



Eingesetzte Mengen:

- CuCN (600 mg, 6.7 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem Diethylether (10 mL)
- Butyllithium (1.535 M in Hexan, 8.78 mL, 13.4 mmol, 8 Äq.)
- 2-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-*altro*-pyranose (**115**) (500 mg, 1.68 mmol) in getrocknetem THF (20 mL)

Ausbeute:

- alkylierter Allylalkohol **117**, farbloses Öl (209 mg, 1.14 mmol, 68 %)
- Allylalkohol **118**, farbloses Öl (47 mg, 0.37 mmol, 22 %).–

$[\alpha]_D = +94.3^\circ$ ($c = 0.86$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (t, $J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3 H, 10-H), 1.30–1.38 (m, 2 H, 9-H), 1.41–1.48 (m, 2 H, 8-H), 2.05–2.10 (m, 2 H, 7-H), 2.15 (brs, 1 H, OH), 3.41 (dd, $J_{6a,6b} = 7.7$ Hz, $J_{6a,5} = 2.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.66 (ddd, $J_{4,5} = 3.4$ Hz, $J_{4,3} = 2.9$ Hz, $J_{4,6a} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 3.92 (dd, $J_{6b,6a} = 7.7$ Hz, $J_{6b,5} = 6.5$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.65 (ddd, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,4} = 3.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.34 (d, $J_{1,3} = 0.9$ Hz, 1 H, 1-H), 5.46 (dd, $J_{3,4} = 2.9$ Hz, $J_{3,1} = 0.9$ Hz, 1 H, 3-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (q, C-10), 22.2 (t, C-9), 29.0 (t, C-8), 32.6 (t, C-7), 63.0 (t, C-6), 67.2 (d, C-4), 76.8 (d, C-5), 99.0 (d, C-1), 118.6 (d, C-3), 142.9 (s, C-2).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3402$ cm $^{-1}$ (m, O–H), 2966 (m, C–H), 2924 (m, C–H), 2865 (m, C–H), 1693 (m, C=C), 1591 (m, C–H), 1455 (s, C–H), 1366 (s, C–H), 1172 (s, C–O), 980 (s, C–O).–

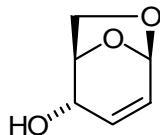
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (48) [M^+], 155 (9), 141 (18), 111 (21), 95 (78), 85 (55), 82 (100), 81 (90), 71 (40), 68 (38), 57 (92), 55 (82), 43 (60), 41 (80), 27 (30).–

HREIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 184.1099 (ber.)
184.1101 (gef.).–

C ₁₀ H ₁₆ O ₃ (184.23)	ber.	C 65.19	H 8.75
	gef.	C 65.86	H 8.92.–

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (118)

Charakterisierung des Nebenproduktes:



[\mathcal{\alpha}]_D = +154.2^\circ (c = 0.59, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (brs, 1 H, OH), 3.46 (dd, *J*_{6a,6b} = 7.9 Hz, *J*_{6a,5} = 2.2 Hz, 1 H, 6a-H), 3.66 (m, 1 H, 4-H), 3.94 (dd, *J*_{6b,6a} = 7.9 Hz, *J*_{6b,5} = 6.6 Hz, 1 H, 6b-H), 4.67 (m, 1 H, 5-H), 5.57 (d, *J*_{1,2} = 3.4 Hz, 1 H, 1-H), 5.85 (m, 1 H, 3-H), 6.03 (ddd, *J*_{2,1} = 3.4 Hz, *J*_{2,3} = 9.5 Hz, *J*_{2,4} = 0.6 Hz, 1 H, 2-H).–

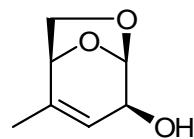
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 62.6 (t, C-6), 67.2 (d, C-4), 76.9 (d, C-5), 95.5 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 130.1 (d, C-2).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (s, O–H), 2965 (s, C–H), 2918 (s, C–H), 2893 (s, C–H), 1734 (m, C=C), 1636 (m, C–H), 1387 (s, C–H), 1175 (s, C–O), 1093 (s, C–O), 1056 (s, C–O), 984 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 128 (10) [M⁺], 97 (14), 85 (40), 81 (19), 70 (28), 68 (100), 57 (57), 54 (20), 41 (27), 39 (21), 29 (21), 27 (17).–

HREIMS:	C ₆ H ₈ O ₃	128.0473 (ber.)
		128.0473 (gef.).–

C ₆ H ₈ O ₃ (128.13)	ber.	C 56.24	H 6.29
	gef.	C 55.87	H 6.61.–

1,6-Anhydro-4-methyl-3,4-didesoxy- β -D-*threo*-hex-3-enopyranose (120)

Eingesetzte Mengen:

- CuCN (600 mg, 6.7 mmol, 4 Äq. (bezogen auf das eingesetzte Epoxid)) in absolutem Diethylether (20 mL)
- Methylolithium (1.6 M in Diethylether, 8.4 mL, 13.4 mmol, 8 Äq.)
- 4-Tosyl-1,6:3,4-anhydro- β -D-*manno*-pyranose (119) (500 mg, 1.7 mmol) in getrocknetem THF (20 mL)

Ausbeute:

- Allylalkohol **120**, farbloses Öl (155 mg, 1.09 mmol, 64 %).–

$[\alpha]_D = -69.3^\circ$ ($c = 1.09$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.75$ (s, 3 H, 7-H), 2.13 (brs, 1 H, OH), 3.75 (dd, $J_{6a,6b} = 6.6$ Hz, $J_{6a,5} = 4.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.79 (d, $J_{6b,6a} = 6.6$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.29 (s, 1 H, 2-H), 4.44 (d, $J_{5,6a} = 4.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.32 (s, 1 H, 3-H), 5.49 (s, 1H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0$ (q, C-7), 69.0 (d, C-2), 69.9 (t, C-6), 74.8 (d, C-5), 100.6 (d, C-1), 122.2 (d, C-3), 139.1 (s, C-4).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3411 \text{ cm}^{-1}$ (s, O-H), 2980 (s, C-H), 2924 (m, C-H), 1677 (w, C=C), 1461 (m, C-H), 1365 (s, C-H), 1360 (s, C-H), 1251 (s, C-O), 1011 (s, C-O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (55) [M^+], 111 (21), 99 (90), 95 (77), 82 (100), 71 (58), 57 (55), 43 (82) 29 (20).–

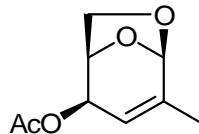
HREIMS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ 142.0629 (ber.)
142.0629 (gef).–

C ₇ H ₁₀ O ₃ (142.15)	ber.	C 59.14	H 7.09
	gef.	C 58.76	H 7.00.–

AAV 2: Schutz des Allylalkohols als Acetylderivat

Der Allylalkohol wird in getrocknetem CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der Lösung werden nacheinander Triethylamin (1.2 Äq), Acetylchlorid (1.2 Äq) und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Nach 1 h lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt weitere 5 h, bis sich das gesamte Edukt umgesetzt hat (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegeben, und die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert, anschließend mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel (PE / EtOAc 9 : 1 – 3 : 1) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

1,6-Anhydro-4-*O*-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (121)



Eingesetzte Mengen:

- Allylalkohol **111** (2 g, 14.1 mmol)
- Triethylamin (2.4 mL, 16.9 mmol)
- Acetylchlorid (1.2 mL, 16.9 mmol)
- CH₂Cl₂ (80 mL)

Ausbeute:

- 1,6-Anhydro-4-*O*-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose **(121)**
(2.1 g, 12.0 mmol, 85 %)

$[\alpha]_D = -48.7^\circ$ (c = 0.7, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (s, 3 H, H-7), 2.05 (s, 3 H, H-Ac), 3.85 (ddd, J_{6a,6b} = 7.5 Hz, J_{6a,5} = 5.9 Hz, J_{6a,4} = 1.2 Hz, 1 H, 6a-H), 4.06 (dd, J_{6b,6a} = 7.5 Hz,

$J_{6b,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.63 (m, 1 H, 5-H), 5.27–5.28 (m, 2 H, 1-H, 3-H), 5.66 (m, 1 H, 4-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.3$ (q, C-7), 21.0 (q, AC-CH₃), 63.2 (t, C-6), 70.2 (d, C-4), 72.3 (d, C-5), 99.6 (d, C-1), 118.3 (d, C-3), 139.1 (s, C-2), 170.3 (s, Ac-CO).–

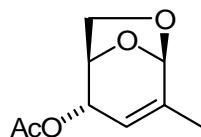
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2970$ (m, C–H), 2908 (m, C–H), 2360 (m, O–C–O), 2334 (m, O–C–O), 1744 (m, C=C), 1698 (m, C=O), 1455 (s, C–H), 1372 (s, C–H), 1227 (s, C–O), 1093 (s, C–O), 1031 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (8) [M^+], 142 (70), 124 (10), 111 (8), 95 (22), 82 (20), 71 (10), 57 (9), 53 (9), 43 (100).–

HREIMS: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ 184.0736 (ber.)
184.0736 (gef).–

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184.19)	ber.	C 58.69	H 6.57
	gef.	C 58.56	H 6.84.–

1,6-Anhydro-4-O-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (123)



Eingesetzte Mengen:

- Allylalkohol **116** (660 mg, 4.6 mmol)
- Triethylamin (0.7 mL, 5.5 mmol)
- Acetylchlorid (0.4 mL, 5.5 mmol)
- CH_2Cl_2 (30 mL)

Ausbeute:

- 1,6-Anhydro-4-O-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (**123**) (570 mg, 3.1 mmol, 87 %)

$[\alpha]_D = +174.7^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.74$ (s, 3 H, H-7), 2.04 (s, 3 H, H-Ac), 3.42 (dd, $J_{6a,6b} = 8.1$ Hz, $J_{6a,5} = 2.1$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.85 (dd, $J_{6b,6a} = 8.1$ Hz, $J_{6b,5} = 6.5$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.62 (ddd, $J_{5,6a} = 2.1$ Hz, $J_{5,6b} = 6.5$ Hz, $J_{5,4} = 3.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.70 (m, 1 H, 4-H), 5.29 (s, 1 H, 1-H), 5.37 (m, 1 H, 3-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.9$ (q, C-7), 20.8 (q, Ac-CH₃), 63.3 (t, C-6), 68.1 (d, C-4), 73.7 (d, C-5), 99.2 (d, C-1), 115.5 (d, C-3), 141.5 (s, C-2), 170.5 (s, Ac-CO).–

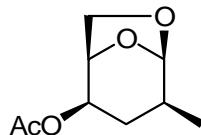
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2971$ (m, C-H), 2910 (m, C-H), 2363 (m, O-C-O), 2330 (m, O-C-O), 1743 (m, C=C), 1698 (m, C=O), 1452 (s, C-H), 1370 (s, C-H), 1225 (s, C-O), 1091 (s, C-O), 1031 (s, C-O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (7) [M^+], 142 (47), 124 (10), 111 (10), 99 (18), 95 (67), 82 (28), 71 (11), 55 (9), 53 (9), 43 (100).–

HREIMS: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ 184.0736 (ber.)
184.0736 (gef.).–

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184.19)	ber.	C 58.69	H 6.57
	gef.	C 58.24	H 6.45.–

1,6-Anhydro-4-O-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-lyxo-pyranose (138)



Zur Hydrierung wird Derivat **121** (890 mg, 4.83 mmol) in absolutem Methanol (50 mL) gelöst und unter Argon gesetzt. Nach der Zugabe von Pd / C (25 mg, 10 % Pd) wird die Argonatmosphäre durch Wasserstoff verdrängt. Die resultierende Mischung wird 2 h gerührt und anschließend nach vollständiger Umsetzung über Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das gewünschte Produkt wird als Gemisch der

Isomeren (827 mg, 4.4 mmol, 54 % de) in 92 %iger Ausbeute erhalten. Die spontan kristallisierende 1,6-Anhydro-4-O-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-lyxo-pyranose (**138**) wird mit kaltem Diethylether gewaschen und für die Analysen benutzt. Das Isomer bleibt als angereichertes Gemisch in Lösung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) Hauptisomer: δ = 0.81 (d, $J_{7,2}$ = 6.7 Hz, 3 H, H-7), 1.21 (dd, $J_{3a,2}$ = 12.0 Hz, $J_{3a,4}$ = 12.0 Hz, 1 H, 3a-H), 1.80 (m, 1 H, 2-H), 1.90 (m, 1 H, 3b-H), 1.96 (s, 3 H, H-Ac), 3.63 (ddd, $J_{6a,6b}$ = 7.8 Hz, $J_{6a,5}$ = 4.9 Hz, $J_{6a,4}$ = 0.5 Hz, 1 H, 6a-H), 3.95 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.8 Hz, 1 H, 6b-H), 4.36 (m, 1 H, 5-H), 4.87 (m, 1 H, 4-H), 5.08 (s, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) Hauptisomer: δ = 16.1 (q, C-7), 20.9 (q, Ac-CH₃), 30.2 (t, C-3), 35.8 (d, C-2), 65.1 (t, C-6), 68.0 (d, C-4), 72.6 (d, C-5), 104.2 (d, C-1), 169.9 (s, Ac-CO).–

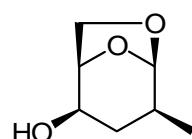
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2970 (s, C-H), 2903 (s, C-H), 2882 (m, C-H), 2365 (w, O-C-O), 1750 (s, C=O), 1460 (s, C-H), 1367 (s, C-H), 1237 (s, C-O), 1129 (s, C-O), 1046 (s, C-O), 979 (s, C-O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 186 (13) [M^+], 143 (28), 141 (28), 115 (10), 101 (22), 97 (40), 85 (23), 83 (23), 71 (24), 57 (24), 55 (25), 43 (100), 28 (65).–

HREIMS: C₉H₁₄O₄ 186.0892 (ber.)
186.0890 (gef.).–

C₉H₁₄O₄ (186.21) ber. C 58.05 H 7.58
gef. C 57.97 H 7.79. –

1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-lyxo-pyranose (**136**)



Der Allylalkohol **111** (200 mg, 1.41 mmol) wird in absolutem Methanol (30 mL) gelöst und unter Argon gesetzt. Nach der Zugabe von Pd / C (8 mg, 10 %) wird die Argonatmosphäre

durch Wasserstoff verdrängt. Die resultierende Mischung wird 3 h gerührt und anschließend nach vollständiger Umsetzung über Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das gewünschte Produkt **136** wird als Gemisch der Isomeren (*C*-2-Isomer) (182 mg, 1.3 mmol, 74 % de) in 90 %iger Ausbeute erhalten, wobei sich das Gemisch nicht trennen lässt.

Alternativ kann die Darstellung von 1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*lyxo*-pyranose (**136**) ausgehend vom hydrierten Keton **131** erzielt werden. Dazu wird 1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hexopyranose-4-ulose (**131**) (140 mg, 0.98 mmol) in absolutem Diethylether (50 mL) gelöst und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid) (1.0 mL, 1 mmol, 1 M in THF, 1.05 Äq.) versetzt. Nach 30 min ist die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle). Zu dieser Mischung wird $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{ H}_2\text{O}$ (600 mg) gegeben. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird über eine kurze Säule an Kieselgel filtriert. Als einziges Isomer wird der Alkohol **136** (123 mg, 0.86 mmol) in 88 %iger Ausbeute erhalten.

Wird die Reduktion des Ketons **131** mit NaBH_4 (2.2 Äq.) in Ethanol oder Diethylether durchgeführt, so wird nach 12 h neben der 1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*lyxo*-pyranose (**136**) auch das *C*-4-Isomer 1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*arabino*-pyranose (**140**) erhalten. Eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (PE / EtOAc, 3 : 1) lieferte beide Substanzen. Dabei betrug die Diastereoselektivität 84 % de, bei einer Gesamtausbeute von 92 %.

$[\alpha]_D = -92.1^\circ$ ($c = 0.97, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).-

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (d, $J_{7,2} = 6.9\text{ Hz}$, 3 H, H-7), 1.18 (psdd, $J_{3a,3b} = 12.6\text{ Hz}$, $J_{3a,2} = J_{3a,4} = 10.1\text{ Hz}$, 1 H, 3a-H), 1.82 (m, 1 H, 2-H), 1.91 (m, 1 H, 3b-H), 2.30 (brs, 1 H, OH), 3.69 (dd, $J_{6a,6b} = 7.6\text{ Hz}$, $J_{6a,5} = 4.7\text{ Hz}$, 1 H, 6a-H), 3.95 (dddd, $J_{4,5} = 4.4\text{ Hz}$, $J_{4,3b} = 3.8\text{ Hz}$, $J_{4,3a} = 10.1\text{ Hz}$, $J_{4,2} = 0.8\text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.05 (d, $J_{6b,6a} = 7.6\text{ Hz}$, 1 H, 6b-H), 4.33 (dd, $J_{5,6a} = 4.7\text{ Hz}$, $J_{5,4} = 4.4\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 5.12 (s, 1 H, 1-H).-

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (q, C-7), 33.6 (t, C-3), 35.8 (d, C-2), 64.5 (t, C-6), 65.9 (d, C-4), 75.4 (d, C-5), 104.1 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3425 (br, O–H), 2965 (s, C–H), 2960 (s, C–H), 2893 (s, C–H), 2360 (w, O–C–O), 1460 (s, C–H), 1382 (s, C–H), 1129 (s, C–O), 1036 (s, C–O), 968 (s, C–O).–

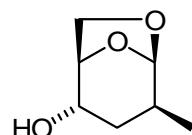
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 144 (50) [M⁺], 101 (65), 98 (62), 97 (20), 83 (60), 73 (52), 71 (69), 57 (90), 55 (100), 47 (60), 43 (59), 41 (57), 39 (40), 27 (38).–

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 144.0786 (ber.)
144.0782 (gef.).–

C ₇ H ₁₂ O ₃ (144.17)	ber.	C 58.32	H 8.39
	gef.	C 58.01	H 8.32.–

1,6-Anhydro-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-arabino-pyranose (140)

Charakterisierung des Isomers:



$[\alpha]_D = -225.3^\circ$ (c = 1.15, CDCl₃).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, $J_{7,2}$ = 6.9 Hz, 3 H, H-7), 1.50 (ddd, $J_{3a,3b}$ = 12.0 Hz, $J_{3a,2}$ = 14.4 Hz, $J_{3a,4}$ = 4.0 Hz, 1 H, 3a-H), 1.72 (m, 1 H, 3b-H), 2.01 (m, 1 H, 2-H), 2.70 (brs, 1 H, OH), 3.66 (m, 1 H, 4-H), 3.76 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.7 Hz, $J_{6a,5}$ = 1.0 Hz, 1 H, 6a-H), 3.81 (dd, $J_{6b,6a}$ = 7.7 Hz, $J_{6b,5}$ = 5.4 Hz, 1 H, 6b-H), 4.47 (m, 1 H, 5-H), 5.12 (s, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.4 (q, C-7), 32.1 (d, C-2), 32.4 (t, C-3), 66.4 (t, C-6), 67.2 (d, C-4), 76.8 (d, C-5), 105.0 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3420 (br, O–H), 2962 (s, C–H), 2960 (s, C–H), 2892 (s, C–H), 2361 (w, O–C–O), 1463 (s, C–H), 1381 (s, C–H), 1125 (s, C–O), 1033 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 144 (56) [M^+], 101 (55), 98 (44), 97 (12), 83 (65), 73 (50), 71 (70), 57 (100), 55 (98), 47 (60), 43 (50), 41 (57), 39 (40).-

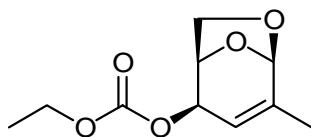
HREIMS: $C_7H_{12}O_3$ 144.0786 (ber.)
144.0782 (gef).-

$C_7H_{12}O_3$ (144.17) ber. C 58.32 H 8.39
gef. C 58.11 H 8.32.-

AAV 3: Schutz des Allylalkohols als Carbonat

Eine auf 0 °C abgekühlte Lösung aus Allylalkohol in trockenem CH_2Cl_2 wird mit TMEDA versetzt. Nach 15 min wird langsam Ethylchlorocarbonat zugetropft. Weitere 15 min später wird die Reaktion nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) durch Zugabe von Wasser beendet. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt, und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und anschließend am Rotationsverdampfer einrotiert. Nach Filtration via Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE / EtOAc 3 : 1) und dem Trocknen am Hochvakuum wird ein farbloses Öl erhalten.

1,6-Anhydro-4-O-ethoxycarbonyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (124)



Eingesetzte Mengen:

- Allylalkohol **111** (1.5 g, 10.6 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (100 mL)
- TMEDA (0.95 mL, 6.36 mmol, 0.6 Äq.)
- Ethylchlorocarbonat (1.2 mL, 12.7 mmol, 1.2 Äq.)

Ausbeute:

- 1,6-Anhydro-4-O-ethoxycarbonyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (**124**) (2.27 g, 10.5 mmol, 99 %)

$[\alpha]_D = -45.8^\circ$ ($c = 0.74$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (t, $J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 1.74 (s, 3 H, 7-H), 3.88 (ddd, $J_{6a,6b} = 7.5$ Hz, $J_{6a,5} = 5.8$ Hz, $J_{6a,4} = 1.2$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.10 (dd, $J_{6b,6a} = 7.5$ Hz, $J_{6b,5} = 1.8$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.21 (dq, $J_{8,9} = 7.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 2 H, 8-H), 4.68 (m, 1 H, 5-H), 5.30 (s, 1 H, 1-H), 5.36 (m, 1 H, 3-H), 5.56 (m, 1 H, 4-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, C-9), 18.3 (q, C-7), 63.3 (t, C-6), 64.3 (t, C-8), 72.3 (d, C-5), 73.2 (d, C-4), 99.6 (d, C-1), 117.8 (d, C-3), 139.4 (s, C-2), 154.4 (s, CO).–

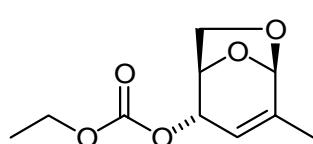
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3441 \text{ cm}^{-1}$ (m, O–H), 2970 (m, C–H), 2898 (m, C–H), 2360 (m, C–O), 2334 (m, C–O), 1744 (m, C=C), 1652 (m, C=O), 1455 (m, C–H), 1367 (s, C–H), 1253 (s, C–O), 1093 (s, C–O) 936 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214 (31) [M^+], 142 (70), 124 (50), 111 (18), 95 (100), 82 (50), 71 (30), 57 (42), 53 (33), 43 (68), 29 (64).–

HREIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 214.0841 (ber.)
214.0839 (gef.).–

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (214.22)	ber.	C 56.07	H 6.59
	gef.	C 55.78	H 6.64.–

1,6-Anhydro-4-O-ethoxycarbonyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (125)



Eingesetzte Mengen:

- Allylalkohol **116** (174 mg, 1.22 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL)
- TMEDA (0.11 mL, 0.7 mmol, 0.6 Äq.)
- Ethylchlorocarbonat (0.14 mL, 1.5 mmol, 1.2 Äq.)

Ausbeute:

- 1,6-Anhydro-4-*O*-ethoxycarbonyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (**125**) (235 mg, 1.1 mmol, 90 %)

$[\alpha]_D = +134.9^\circ$ ($c = 1.7$, MeOH).–

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (t, $J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3 H, 9-H), 1.74 (t, $J_{7,3} = 1.4$ Hz, 3 H, 7-H), 3.47 (dd, $J_{6a,6b} = 7.9$ Hz, $J_{6a,5} = 1.8$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.94 (dd, $J_{6b,6a} = 7.9$ Hz, $J_{6b,5} = 6.6$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.21 (q, $J_{8,9} = 7.2$ Hz, 2 H, 8-H), 4.61 (m, 1 H, 4-H), 4.79 (ddd, $J_{5,6a} = 1.8$ Hz, $J_{5,6b} = 6.6$ Hz, $J_{5,4} = 3.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.36 (s, 1 H, 1-H), 5.49 (m, 1 H, 3-H).–

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, C-9), 18.9 (q, C-7), 63.1 (t, C-6), 64.2 (t, C-8), 71.2 (d, C-4), 73.5 (d, C-5), 99.3 (d, C-1), 114.9 (d, C-3), 141.9 (s, C-2), 154.6 (s, C-CO).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ (m, O–H), 2971 (m, C–H), 2892 (m, C–H), 2363 (m, O–C–O), 2336 (m, O–C–O), 1744 (m, C=C), 1650 (m, C=O), 1451 (m, C–H), 1367 (s, C–H), 1255 (s, C–O), 1090 (s, C–O) 934 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214 (21) [M^+], 142 (65), 124 (42), 111 (19), 95 (100), 82 (40), 71 (33), 57 (29), 53 (23), 43 (48), 29 (46).–

HREIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 214.0841 (ber.)
214.0839 (gef.).–

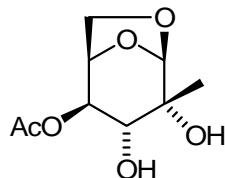
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (214.22)	ber.	C 56.07	H 6.59
	gef.	C 55.93	H 6.50.–

AAV 4: Dihydroxylierung

Zu einer Lösung aus Edukt in Aceton / Wasser (1 : 2) wird bei Raumtemperatur OsO_4 (Lösung aus 0.5 g in 5 mL *t*-BuOH) gegeben. Anschließend wird NMO (1.1 Äq.) zugesetzt und 4 h gerührt. Nach erfolgter Reaktion wird festes NaHSO_3 zugegeben und 1 h gerührt. Die Mischung wird über Florisil® filtriert und das Filtrat mit EtOAc (6×10 mL) extrahiert.

Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und zur Reinigung an Kieselgel gesäult (Laufmittel CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5).

1,6-Anhydro-2-methyl-4-O-acetyl- β -D-gulo-pyranose (142)



Eingesetzte Mengen:

- 1,6-Anhydro-4-O-acetyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (121) (250 mg, 1.36 mmol)
- Aceton / Wasser (3 mL)
- OsO₄-Lösung (2 Tropfen)
- NMO (202 mg, 1.5 mmol)
- NaHSO₃ (50 mg)

Ausbeute:

- 1,6-Anhydro-2-methyl-4-O-acetyl- β -D-*manno*-pyranose (142) (213 mg, 0.98 mmol, 72 %).-

$[\alpha]_D = +18.4^\circ$ (c = 0.74, MeOH).-

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 3 H, 7-H), 2.13 (s, 3 H, Ac-H), 2.89 (brs, 2 H, 2 \times OH), 3.56 (d, $J_{3,4}$ = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.69 (ddd, $J_{6a,6b}$ = 8.0 Hz, $J_{6a,5}$ = 4.7 Hz, $J_{6a,4}$ = 0.8 Hz, 1 H, 6a-H), 3.98 (d, $J_{6b,6a}$ = 8.0 Hz, 1 H, 6b-H), 4.53 (dd, $J_{5,6a}$ = 4.7 Hz, $J_{5,4}$ = 4.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.94 (ddd, $J_{4,5}$ = 4.6 Hz, $J_{4,3}$ = 9.0 Hz, $J_{4,6a}$ = 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.16 (s, 1 H, 1-H).-

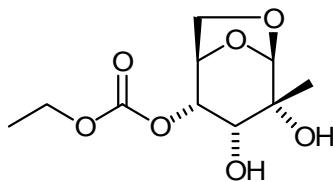
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.4 (q, C-7), 21.0 (q, Ac-CH₃), 64.6 (t, C-6), 71.6 (d, C-3), 72.3 (d, C-5), 73.1 (d, C-4), 74.4 (s, C-2), 104.6 (d, C-1), 171.3 (s, Ac-CO).-

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3472 (s, OH), 2986 (m, C-H), 2908 (m, C-H), 1739 (w, C=O), 1344 (m, C-H), 1243 (s, C-H), 1118 (s, C-O), 1036 (s, C-O), 968 (s, C-O).-

MS (CI, *i*-Bu, 70 eV): *m/z* (%) = 219 (12) [M⁺+1], 201 (3), 89 (9), 59 (8), 57 (100), 55 (7), 43 (14), 41 (4), 39 (7), 27 (3).–

C ₉ H ₁₄ O ₆ (218.2)	ber. C 49.54	H 6.47
	gef. C 48.99	H 6.77.–

1,6-Anhydro-2-methyl-4-*O*-ethoxycarbonyl- β -D-*allo*-pyranose (144)



Eingesetzte Mengen:

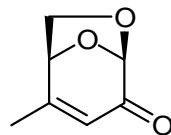
- 1,6-Anhydro-4-*O*-ethoxycarbonyl-2-methyl-2,3-didesoxy- β -D-*erythro*-hex-2-enopyranose (125) (80 mg, 0.37 mmol)
- Aceton / Wasser (3 mL)
- OsO₄-Lösung (1 Tropfen)
- NMO (42 mg, 0.38 mmol)
- NaHSO₃ (10 mg)

Ausbeute:

- 1,6-Anhydro-2-methyl-4-*O*-ethoxycarbonyl- β -D-*allo*-pyranose und 1,6-Anhydro-2-methyl-4-*O*-ethoxycarbonyl- β -D-*manno*-pyranose (52 mg, 0.21 mmol, 56 %, 1,5 : 1).–

¹H-NMR (500 MHz, MeOD), (Hauptisomer): δ = 1.70 (brs, 3 H, 9-H), 1.45 (s, 3 H, 7-H), 3.75–3.80 (m, 3 H, 6a-H, 8-H), 3.90 (d, $J_{6a,6b}$ = 7.8 Hz, 1 H, 6b-H), 4.60 (m, 1 H, 3-H), 4.68 (m, 1 H, 4-H), 4.89 (dd, $J_{5,6}$ = 5.6 Hz, $J_{5,4}$ = 1.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.12 (s, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, MeOD), (Hauptisomer): δ = 19.7 (q, C-9), 21.9 (q, C-7), 63.9 (t, C-6), 64.8 (t, C-8), 70.9 (d, C-4), 75.6 (d, C-5), 75.9 (d, C-3), 76.1 (d, C-2), 104.9 (d, C-1), 155.6 (s, CO).–

1,6-Anhydro-3,4-didesoxy-4-methyl- β -D-glycero-hex-3-enopyran-2-ulose (127)

Der Allylalkohol **120** (130 mg, 0.9 mmol) wird in trockenem CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst. Anschließend wird portionsweise PDC (400 mg, 1.9 mmol, 2 Äq) (alternativ PCC) zugegeben und bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird über Celite filtriert und mit Diethylether (50 mL) verdünnt. Das Filtrat wird 1 h lang stehen gelassen und gelegentlich umgeschwenkt. Es wird erneut filtriert und anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH_2Cl_2 / Aceton 100 : 0 bis 98 : 2), um das Keton **127** als farbloses Öl (119 mg, 0.85 mmol) in 94 %iger Ausbeute zu erhalten.

$[\alpha]_D = -482^\circ$ ($c = 0.95$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (d, $J_{7,3} = 1.6$ Hz, 3 H, 7-H), 3.70 (dd, $J_{6a,6b} = 6.8$ Hz, $J_{6a,5} = 0.3$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.89 (dd, $J_{6b,6a} = 6.8$ Hz, $J_{6b,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.80 (d, $J_{5,6b} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (d, $J_{1,3} = 1.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.85 (dd, $J_{3,7} = 1.4$ Hz, $J_{3,1} = 1.6$ Hz, 1 H, 3-H).–

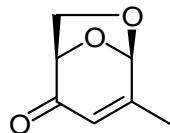
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.1$ (q, C-7), 66.5 (t, C-6), 75.9 (d, C-5), 100.9 (d, C-1), 122.5 (d, C-3), 161.0 (s, C-4), 189.2 (s, C-2).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2979$ (s, C–H), 2893 (m, C–H), 2855 (m, C–H), 1748 (w, C=C), 1701 (s, C=C), 1677 (s, C=O), 1438 (m, C–H), 1381 (s, C–H), 1300 (s, C–H), 1261 (s, C–O), 1123 (s, C–O), 1066 (w, C–C), 961 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 140 (80) [M^+], 99 (19), 97 (100), 82 (24), 71 (7), 69 (22), 57 (5), 55 (5), 53 (7), 43 (8), 41 (42), 29 (8), 27 (14).–

HREIMS: $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$ 140.04734 (ber.)
140.04734 (gef.).–

C ₇ H ₈ O ₃ (140.15)	ber.	C 59.99	H 5.75
	gef.	C 59.99	H 5.70.–

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2-methyl- β -D-glycero-hex-2-enopyran-4-ulose (126)

Variante A:

Zur Oxidation des Allylalkohols **111** (400 mg, 2.8 mmol) wird dieser in absolutem Diethylether (80 mL) gelöst und mit MnO₂ (3.6 g, 42 mmol, 15 Äq.) versetzt. Die Mischung wird 24 h unter Rückfluss gekocht und der Verlauf der Reaktion dünnenschichtchromatographisch kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach dem Trocknen an der Ölzpumpe wird das Produkt **126** (320 mg, 2.3 mmol) als farbloser Feststoff in 82 %iger Ausbeute erhalten.

Variante B (für Ansätze im Grammaßstab):

Der Allylalkohol **111** (5.98 g, 42 mmol) wird in trockenem CH₂Cl₂ (300 mL) gelöst. Anschließend wird portionsweise PDC (20.6 g, 54.6 mmol, 1.3 Äq) (alternativ PCC) zugegeben und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird über Celite filtriert und mit Diethylether (500 mL) verdünnt. Das Filtrat wird 1 h lang stehen gelassen und gelegentlich umgeschwenkt. Es wird erneut filtriert und anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ / Aceton 100 : 0 bis 98 : 2), um das Keton **126** (5.5 g, 39 mmol) in 93 %iger Ausbeute zu erhalten.

Schmelzpunkt: 45 °C.–

[α]_D = +398° (c = 1.05, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.08 (d, $J_{7,3}$ = 1.5 Hz, 3 H, 7-H), 3.60 (dd, $J_{6a,6b}$ = 8.0 Hz, $J_{6a,5}$ = 1.4 Hz, 1 H, 6a-H), 4.06 (dd, $J_{6b,6a}$ = 8.0 Hz, $J_{6b,5}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6b-H), 4.48 (dd, $J_{5,6b}$ = 7.5 Hz, $J_{5,6a}$ = 1.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.58 (s, 1 H, 1-H), 5.85 (d, $J_{3,7}$ = 1.5 Hz, 1 H, 3-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.6 (q, C-7), 63.5 (t, C-6), 78.8 (d, C-5), 100.1 (d, C-1), 122.8 (d, C-3), 160.9 (s, C-2), 194.3 (s, C-4).–

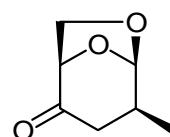
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2971 (s, C–H), 2893 (m, C–H), 1719 (w, C=C), 1693 (s, C=C), 1631 (s, C=O), 1434 (m, C–H), 1377 (s, C–H), 1310 (s, C–H), 1253 (s, C–O), 1087 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 140 (64) [M⁺], 111 (9), 99 (20), 97 (100), 82 (42), 71 (14), 69 (42), 57 (15), 43 (38), 41 (79), 29 (12), 27 (21).–

HREIMS: C₇H₈O₃ 140.0473 (ber.)
140.0471 (gef.).–

C ₇ H ₈ O ₃ (140.15)	ber.	C 59.99	H 5.75
	gef.	C 60.15	H 5.44. –

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2-methyl-β-D-threo-hexopyrano-4-ulose (131)



Das ungesättigte Keton **126** (900 mg, 6.42 mmol) wird in Methanol (30 mL) gelöst und mit Argon gespült. Es wird Pd / C (10 % Pd, 15 mg) zugegeben, und anschließend wird die Argonatmosphäre durch Wasserstoff verdrängt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur bis zum Erreichen eines dünnenschicht- und gaschromatographisch einheitlichen Produktes gerührt. Nach 2 h wird die Reaktion mit Argon gespült und über Celite filtriert. Nach dem Einengen am Vakuum wird das hydrierte Keton **131** wird als einziges Isomer in Form farbloser Kristalle in 94 %iger (820 mg, 5.78 mmol) Ausbeute erhalten.

Schmelzpunkt: 130 °C. –

$[\alpha]_D = -11.7^\circ$ ($c = 0.24$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $J_{7,2} = 7.0$ Hz, 3 H, 7-H), 2.03 (dd, $J_{3a,3b} = 17.0$ Hz, $J_{3a,2} = 10.0$ Hz, 1 H, 3a-H), 2.30 (m, 1 H, 2-H), 2.48 (dd, $J_{3b,3a} = 17.0$ Hz, $J_{3b,2} = 7.1$ Hz, 1 H, 3b-H), 3.86–3.92 (m, 2 H, 6-H), 4.41 (d, $J_{5,6a} = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.34 (s, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (q, C-7), 38.1 (d, C-2), 40.2 (t, C-3), 67.4 (t, C-6), 78.5 (d, C-5), 104.3 (d, C-1), 203.8 (s, C-4).–

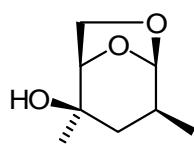
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2960$ (s, C–H), 2897 (m, C–H), 1651 (s, C=O), 1558 (s, C–H), 1481 (s, C–H), 1450 (s, C–H), 1377 (s, C–H), 1325 (s, C–H), 1294 (s, C–O), 1134 (s, C–O), 1041 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (12) [M^+], 114 (26), 99 (100), 85 (14), 71 (56), 55 (46), 46 (30), 41 (38), 29 (9), 27 (12).–

HREIMS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ 142.0629 (ber.)
142.0629 (gef.).–

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142.15)	ber.	C 59.14	H 7.09
	gef.	C 58.87	H 7.09. –

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2,4-dimethyl- β -D-lyxo-pyranose (132)



Das gesättigte Keton **131** (190 mg, 1.33 mmol) wird in absolutem Diethylether (15 mL) gelöst und tropfenweise bei 0 °C mit MeMgCl (0.53 mL, 1.2 Äq. 3 M in THF) versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (20 min, DC-Kontrolle) wird durch Zugabe von Wasser die Reaktion beendet. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 10 mL) ausgeschüttelt. Nach der Extraktion der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) wird mit MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird per Flash-Chromatographie an

Kieselgel (CH₂Cl₂ / Aceton, 95 : 5) gereinigt. Das einheitliche Produkt **132** (188 mg, 1.23 mmol) wird in einer Ausbeute von 93 % als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 67 °C.–

$[\alpha]_D = -105^\circ$ (c = 0.53, CH₂Cl₂).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, $J_{7,2}$ = 5.6 Hz, 3 H, 7-H), 1.39 (dd, $J_{3a,3b}$ = 13.0 Hz, $J_{3a,2}$ = 12.0 Hz, 1 H, 3a-H), 1.46 (s, 3 H, 8-H), 1.64 (dd, $J_{3b,3a}$ = 13.0 Hz, $J_{3b,2}$ = 4.8 Hz, 1 H, 3b-H), 1.84 (m, 1 H, 2-H), 3.71 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.8 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.1 Hz, 1 H, 6a-H), 4.02 (dd, $J_{5,6a}$ = 5.1 Hz, $J_{5,6b}$ = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.14 (dd, $J_{6b,6a}$ = 7.8 Hz, $J_{6b,5}$ = 1.8 Hz, 1 H, 6b-H), 5.17 (s, 1 H, 1-H).–

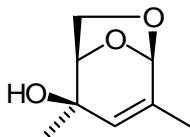
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (q, C-7), 26.6 (q, C-8), 35.5 (d, C-2), 39.5 (t, C-3), 65.3 (t, C-6), 68.9 (s, C-4), 79.4 (d, C-5), 104.3 (d, C-1).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3456 (m, O–H), 2960 (s, C–H), 2929 (C–H), 2898 (s, C–H), 1475 (m, C–H), 1448 (m, C–H), 1367 (m, C–H), 1337 (m, C–H), 1289 (w, C–O), 1170 (m, C–O), 1150 (s, C–O), 1093 (m, C–O), 1056 (s, C–O), 984 (m, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 158 (6) [M⁺], 143 (8), 127 (7), 116 (42), 115 (62), 100 (42), 97 (54), 85 (38), 73 (39), 71 (62), 70 (69), 55 (94), 43 (100), 41 (54), 27 (29).–

HREIMS: C₈H₁₄O₃ 158.0942 (ber.)
158.0924 (gef.).–

C ₈ H ₁₄ O ₃ (158.19)	ber.	C 60.74	H 8.92
	gef.	C 60.91	H 8.89.–

1,6-Anhydro-2,4-dimethyl-2,3-didesoxy- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (128)

Zu einer gerührten Lösung aus dem ungesättigten Keton **126** (1.2 g, 8.56 mmol) in trockenem THF (80 mL) wird unter Argonatmosphäre bei -78°C Methylmagnesiumchlorid (3.4 mL, 10.3 mmol, 1.2 Äq, 3 M in THF) zugetropft. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, und nach 30 min (DC-Kontrolle) kann die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet werden. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Additionsprodukt **128** wird als farbloses Öl in 98 %iger Ausbeute (1.31 g, 8.34 mmol) erhalten.

$[\alpha]_D = +53.4^{\circ}$ ($c = 0.79$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 3 H, 8-H), 1.71 (d, $J_{7,3} = 1.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.90 (brs, 1 H, OH), 3.86 (dd, $J_{6a,6b} = 8.1$ Hz, $J_{6a,5} = 6.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.12 (dd, $J_{6b,6a} = 8.1$ Hz, $J_{6b,5} = 1.8$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.22 (ddd, $J_{5,6b} = 1.8$ Hz, $J_{5,6a} = 6.0$ Hz, $J_{5,3} = 1.8$ Hz, 1 H, 5-H), 5.18 (dd, $J_{3,7} = 1.5$ Hz, $J_{3,5} = 1.8$ Hz, 1 H, 3-H), 5.25 (s, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2$ (q, C-7), 27.1 (q, C-8), 62.8 (t, C-6), 71.2 (s, C-4), 79.2 (d, C-5), 99.6 (d, C-1), 126.1 (d, C-3), 135.0 (s, C-2).–

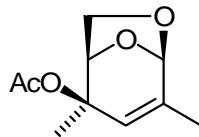
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3446$ (s, O–H), 2965 (s, C–H), 2924 (s, C–H), 2893 (m, C–H), 1734 (s, C=C), 1450 (m, C–H), 1377 (m, C–H), 1310 (m, C–H), 1248 (m, C–O), 1089 (s, C–O), 1015 (m, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (32) [M^+], 113 (90), 111 (33), 95 (29), 86 (38), 85 (22), 84 (54), 71 (47), 67 (31), 67 (31), 55 (26), 47 (14), 43 (100), 41 (28), 29 (12), 27 (13).–

HREIMS: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ 156.0786 (ber.)
156.0786 (gef.).–

C ₈ H ₁₂ O ₃ (156.18)	ber.	C 61.52	H 7.74
	gef.	C 61.38	H 7.92.–

1,6-Anhydro-2,4-dimethyl-2,3-didesoxy-4-O-acetyl- β -D-*threo*-hex-2-enopyranose (141)



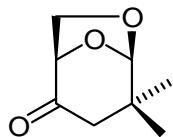
Zur Acetylierung von Allylalkohol **128** (620 mg, 3.97 mmol) wird dieser in absolutem CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander mit Et₃N (2.1 mL, 15.6 mmol), Ac₂O (1.6 mL, 15.6 mmol) und DMAP (10 mg) versetzt. Nach 5 h (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung auf Eiswasser (50 mL) gegeben, kurz gerührt und anschließend das Wasser abdekantiert. Das verbleibende Öl wird in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (20 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (2 × 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (10 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Das Acetat **141** wird in 95 %iger (747 mg, 3.77 mmol) Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (s, 3 H, 8-H), 1.72 (d, $J_{7,3}$ = 1.7 Hz, 3 H, 7-H), 2.02 (s, 3 H, Ac-H), 3.88 (dd, $J_{6a,6b}$ = 8.0 Hz, $J_{6a,5}$ = 6.0 Hz, 1 H, 6a-H), 3.97 (dd, $J_{6b,6a}$ = 8.0 Hz, $J_{6b,5}$ = 2.0 Hz, 1 H, 6b-H), 4.83 (dd, $J_{5,6b}$ = 2.0 Hz, $J_{5,6a}$ = 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.25 (s, 1 H, 1-H), 5.57 (brs, 1 H, 3-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.2 (q, C-7), 22.0 (q, Ac-CH₃), 22.9 (q, C-8), 63.1 (t, C-6), 77.3 (d, C-5), 81.4 (s, C-4), 99.6 (d, C-1), 122.4 (d, C-3), 136.6 (s, C-2), 170.3 (s, Ac-CO).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 156 (32) [M⁺], 113 (90), 111 (33), 95 (29), 86 (38), 85 (22), 84 (54), 71 (47), 67 (31), 67 (31), 55 (26), 47 (14), 43 (100), 41 (28), 29 (12), 27 (13).–

HREIMS: C₁₀H₁₄O₄ 198.0892 (ber.)
198.0891 (gef.).–

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2-dimethyl- β -D-glycero-hexopyranose (129)

Zu einer auf -78°C abgekühlten Suspension aus CuCN (800 mg, 8.9 mmol, 2.5 Äq.) und absolutem Diethylether (30 mL) wird über einen Zeitraum von 5 min Methylolithium (5.6 mL, 2.5 Äq., 1.6 M in Diethylether) zugetropft. Die Cupratlösung wird auf RT erwärmt und nach 10 min erneut auf -78°C abgekühlt. Anschließend wird das ungesättigte Keton **126** (500 mg, 3.6 mmol) als Lösung in THF (30 mL) innerhalb 1 h mittels Perfusor langsam hinzugegeben. Nach 1 h wird das Kältebad entfernt, und nach einer weiteren Stunde (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Nach der Filtration werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung (10 mL) ausgeschüttelt, anschließend mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Als Produkt wird das 1,4-Additionsprodukt **129** (496 mg, 3.17 mmol) in 89 %iger Ausbeute erhalten, welches ohne Reinigung weiter verwendet werden kann.

$[\alpha]_D = -17.0^{\circ}$ ($c = 1.21$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (s, 3 H, 7-H), 1.09 (s, 3 H, 8-H), 2.20 (ddd, $J_{3a,3b} = 16.6$ Hz, $J_{3a,1} = 1.6$ Hz, $J_{3a,5} = 1.6$ Hz, 1 H, 3a-H), 2.32 (d, $J_{3b,3a} = 16.6$ Hz, 1 H, 3b-H), 3.92 (dd, $J_{6a,6b} = 8.3$ Hz, $J_{6a,5} = 5.3$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.97 (dd, $J_{6b,6a} = 8.3$ Hz, $J_{6b,5} = 0.9$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.45 (ddd, $J_{5,6a} = 5.3$ Hz, $J_{5,6b} = 0.9$ Hz, $J_{5,3a} = 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.12 (d, $J_{1,3} = 1.6$ Hz, 1 H, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.8$, 25.1 ($2 \times$ q, C-7, C-8), 41.6 (s, C-2), 47.0 (t, C-3), 67.0 (t, C-6), 78.4 (d, C-5), 107.7 (d, C-1), 204.2 (s, C-4).–

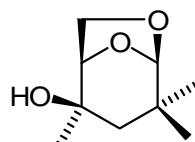
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2970$ (s, C–H), 2893 (s, C–H), 1729 (s, C=O), 1465 (m, C–H), 1418 (m, C–H), 1377 (m, C–H), 1315 (m, C–H), 1289 (s, C–O), 1118 (s, C–O), 1085 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (44) [M^+], 113 (100), 111 (26), 95 (24), 85 (16), 71 (34), 67 (19), 55 (20), 43 (48), 41 (12).-

HREIMS: $C_8H_{12}O_3$ 156.0786 (ber.)
156.0786 (gef.).-

$C_8H_{12}O_3$ (156.18)	ber.	C 61.52	H 7.74
	gef.	C 61.40	H 7.83.-

1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-2-dimethyl-4-methyl- β -D-*threo*-pyranose (130)



Keton **129** (138 mg, 0.88 mmol) wird in absolutem Diethylether (15 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre bei 0 °C durch langsame Zugabe von MeMgCl (0.35 mL, 1.2 Äq, 3 M in THF) methyliert. Nach 30 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wird nach der Phasentrennung im Scheidetrichter mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) ausgeschüttelt und anschließend mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Einengen des Lösungsmittels am Vakuum wird der Rückstand per Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH_2Cl_2 / Aceton, 95 : 5) gereinigt. Das gewünschte Produkt **130** (139 mg, 0.81 mmol) fällt als einheitliches Produkt in einer Ausbeute von 92 % als farbloses Öl an.

$[\alpha]_D = -84^\circ$ ($c = 0.75, CDCl_3$).-

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (s, 3 H, 7-H), 1.06 (s, 3 H, 8-H), 1.47 (d, $J_{3a,3b} = 13.6$ Hz, 1 H, 3a-H), 1.54 (s, 3 H, 9-H), 1.59 (d, $J_{3b,3a} = 13.6$ Hz, 1 H, 3b-H), 3.70 (dd, $J_{6a,6b} = 7.8$ Hz, $J_{6a,5} = 5.4$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.04 (dd, $J_{5,6a} = 5.4$ Hz, $J_{5,6b} = 0.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.18 (dd, $J_{6b,6a} = 7.8$ Hz, $J_{6b,5} = 0.6$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.90 (s, 1 H, 1-H).-

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.3, 27.0 ($2 \times$ q, C-7, C-8), 28.7 (q, C-9), 37.5 (s, C-2), 44.7 (t, C-3), 64.7 (t, C-6), 68.3 (s, C-4), 79.6 (d, C-5), 107.4 (d, C-1).-

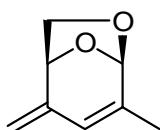
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3451 (m, O–H), 2960 (s, C–H), 2924 (C–H), 2893 (s, C–H), 1486 (m, C–H), 1448 (m, C–H), 1377 (m, C–H), 1367 (m, C–H), 1289 (w, C–O), 1196 (m, C–O), 1103 (s, C–O), 1062 (m, C–O), 1015 (m, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 172 (4) [M^+], 157 (8), 129 (49), 116 (22), 111 (20), 99 (14), 95 (9), 85 (18), 71 (42), 70 (100), 55 (79), 43 (64), 41 (24).–

HREIMS: $C_9H_{16}O_3$ 172.1099 (ber.)
172.1100 (gef.).–

$C_9H_{16}O_3$ (172.22) ber. C 62.77 H 9.36
gef. C 62.51 H 9.21.–

1,6-Anhydro-2,3,4-trideoxy-2-methyl-4-methylen- β -D-glycero-hex-2-enopyranose (133)



In einen ausgeheizten Kolben wird absoluter Diethylether (50 mL) und Butyllithium (2.52 mL, 3.93 mmol, 1.56 M in Diethylether, 1.1 Äq bezogen auf das eingesetzte Keton) vorgelegt. Zu dieser Lösung wird portionsweise Triphenylmethylphosphoniumbromid (1.4 g, 3.93 mmol, 1.1 Äq) gegeben. Anschließend wird die orange Mischung 4 h bei RT gerührt, bevor eine Lösung aus Keton **126** (500 mg, 3.57 mmol) in absolutem Diethylether (10 mL) zugetropft wird. Nach der Entfärbung wird bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes (DC-Kontrolle) weitere 2 h bei RT gerührt. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether (3×20 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser (2×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach der Filtration wird die Lösung am Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH_2Cl_2 / Aceton 100 : 0 bis 98 : 2). Das gewünschte Produkt **133** wird als farbloses Öl (358 mg, 2.59 mmol) in 66 %iger Ausbeute erhalten.

Alternativ kann eine Methode nach Lombardo benutzt werden. Dazu wird das Keton **126** (300 mg, 2.14 mmol) in getrocknetem CH₂Cl₂ (30 mL) gelöst und bei 0 °C mit zuvor hergestelltem „Lombardo-Reagenz“ (5.5 mL) versetzt. Die Mischung wird 3 h bei RT gerührt, bis das Edukt vollständig abreagiert ist (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird mit CH₂Cl₂ (100 mL) verdünnt und langsam ges. NaHCO₃ (10 mL) zugegeben. Der Feststoff wird abfiltriert und gewaschen. Das Filtrat wird mit ges. NaCl Lösung (25 mL) extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel gesäult (PE /EtOAc 3 : 1). Das Produkt **133** (152 mg, 1.1 mmol) wird als farbloses Öl in 52 %iger Ausbeute erhalten. [Darstellung des „Lombardo Reagenzes“: Aktivierter Zinkstaub (2.8 g) wird in trockenem THF (25 mL) suspendiert und mit Dibrommethan (1.0 mL, 14.4 mmol) versetzt. Dann wird auf –40 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 15 min tropfenweise TiCl₄ (1.1 mL, 10.3 mmol) zugegeben. Die so entstandene Mischung wird 60 h bei 5 °C gerührt.]

$[\alpha]_D = +263^\circ$ (c = 1.44, CH₂Cl₂).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.87 (s, 3 H, 7-H), 3.62 (dd, *J*_{6a,6b} = 7.0 Hz, *J*_{6a,5} = 1.5 Hz, 1 H, 6a-H), 4.02 (dd, *J*_{6b,6a} = 7.0 Hz, *J*_{6b,5} = 5.9 Hz, 1 H, 6b-H), 4.80 (s, 1 H, 8a-H), 4.86–4.89 (m, 2 H, 5-H, 8b-H), 5.40 (d, *J*_{1,3} = 0.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.87 (m, 1 H, 3-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (q, C-7), 69.1 (t, C-6), 76.4 (d, C-5), 100.0 (d, C-1), 108.0 (t, C-8), 121.8 (d, C-3), 139.7 (s, C-2), 143.9 (s, C-4).–

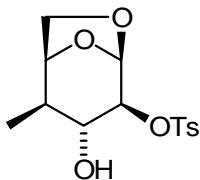
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2965 (s, C–H), 2903 (s, C–H), 2887 (C–H), 2851 (s, C–H), 1656 (m, C=C), 1620 (C=C), 1450 (m, C–H), 1429 (m, C–H), 1367 (m, C–H), 1160 (m, C–H), 1098 (s, C–O), 974 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 138 (80) [M⁺], 121 (38), 109 (59), 108 (100), 95 (57), 79 (95), 77 (68), 71 (22), 57 (33), 53 (40), 43 (74), 41 (65), 39 (80), 27 (44).–

HREIMS: C₈H₁₀O₂ 138.0681 (ber.)
138.0662 (gef.).–

C ₈ H ₁₀ O ₂ (138.16)	ber.	C 69.54	H 7.30
	gef.	C 69.15	H 7.23.–

1,6-Anhydro-2-O-tosyl-4-desoxy-4-methyl- β -D-*ido*-pyranose (145)



Das tosylierte Epoxid der Payne-Umlagerung **115** (2.2 g, 7.38 mmol) wird in absolutem THF (100 mL) gelöst und unter Schutzgasatmosphäre zu einer zuvor bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hergestellten Lösung aus CuI (141 mg, 0.74 mmol) und MeMgCl (9.84 mL, 29.5 mmol einer 3 M Lösung in THF, 4 Äq.) gegeben. Die Mischung wird 12 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten und nach vollständiger Reaktion mit EtOAc verdünnt (200 mL) und durch die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (80 mL) beendet. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times 30 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur Reinigung wird der Rückstand per Flash-Chromatographie an Kieselgel filtriert (CH₂Cl₂ / Aceton, 98 : 2). Das methylierte Produkt **145** (2.06 g, 6.57 mmol) fällt als farbloser Feststoff in 89 %iger Ausbeute an.

Schmelzpunkt: 141 °C.–

$[\alpha]_D = -79^\circ$ (c = 0.84, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, $J_{7,4}$ = 6.9 Hz, 1 H, 7-H), 2.06 (m, 1 H, 4-H), 2.48 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.50 (brs, 1-H, OH), 3.64 (ddd, $J_{3,2}$ = 7.6 Hz, $J_{3,4}$ = 7.5 Hz, J = 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.68 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.7 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.2 Hz, 1 H, 6a-H), 3.89 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.7 Hz, 1 H, 6b-H), 4.27 (dd, $J_{2,3}$ = 7.6 Hz, $J_{2,1}$ = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.32 (dd, $J_{5,6a}$ = 5.2 Hz, $J_{5,4}$ = 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.31 (d, $J_{1,2}$ = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.38 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.87 (d, $J_{\text{Ar,Ar}}$ = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H).–

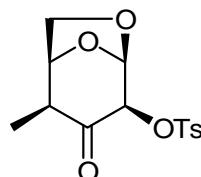
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.9 (q, C-7), 21.7 (q, CH₃-Ar), 40.3 (d, C-4), 64.9 (t, C-6), 72.0 (d, C-3), 77.5 (d, C-5), 83.7 (d, C-2), 99.6 (d, C-1), 128.0, 130.0 (2 \times d, 2 \times C-Ar), 133.0 (s, C-Ar), 145.4 (s, C-Ar).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3508 (br, O-H), 2960 (m, C-H), 2903 (m, C-H), 2898 (m, C-H), 1589 (w, C=C), 1455 (m, C-S), 1356 (s, C-H), 1175 (s, C-H), 1129 (s, C-H), 1020 (s, C-O), 953 (s, C-O), 917 (s, C-H).–

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 315 (5) [M⁺ + 1], 159 (80), 155 (62), 113 (100), 91 (74), 85 (40), 83 (77), 71 (30), 57 (22), 55 (56), 43 (26).–

C ₁₄ H ₁₈ O ₆ S (314.35)	ber. C 53.49	H 5.77
	gef. C 53.56	H 5.71.–

1,6-Anhydro-2-*O*-tosyl-4-desoxy-4-methyl- β -D-*lyxo*-pyrano-3-ulose (146)



Eine Lösung aus 1,6-Anhydro-2-*O*-tosyl-4-desoxy-4-methyl- β -D-*ido*-pyranose (**145**) (1.0 g, 3.2 mmol) in Acetonitril (10 mL) wird unter Argon im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und mit Essigsäure (0.93 mL) versetzt. Zu dieser Mischung wird RuCl₃ · 3 H₂O (8 mg, 0.03 mmol, 1 mol%) (im Schlenkrohr abwiegen) zugegeben. Anschließend wird eine Lösung aus NaBrO₃ (320 mg, 2.1 mmol) in Wasser (1.5 mL) über einen Zeitraum von 2 h zugetropft, wobei die Temperatur nicht über 10 °C steigen sollte. Nach der Zugabe wird weitere 2 h bei 0 °C gerührt, ehe mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit 10 %iger Na₂S₂O₃-Lösung (2 \times 15 mL) extrahiert wird. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase nacheinander mit Wasser (10 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (3 \times 15 mL) und ges. NaCl-Lösung (10 mL) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Keton **146** wird als farbloses Öl in 99 %iger (990 mg, 3.17 mmol) Ausbeute erhalten.

Schmelzpunkt: 158 °C

$[\alpha]_D = -38^\circ$ (c = 0.94, CH₂Cl₂).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08$ (d, $J_{7,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 7-H), 2.48 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.06 (dt, $J_{4,7} = 6.9$ Hz, $J_{4,6a} = 1.0$ Hz, 1 H, 4-H), 3.78 (ddd, $J_{6a,6b} = 8.0$ Hz, $J_{6a,5} = 4.8$ Hz, $J_{6a,4} = 1.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.83 (dd, $J_{6b,6a} = 8.0$ Hz, $J_{6b,5} = 0.8$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.68 (dd, $J_{5,6a} = 4.8$ Hz, $J_{5,6b} = 0.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.96 (dd, $J_{2,1} = 2.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.73 (d, $J_{1,2} = 2.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.38 (d, $J_{Ar,Ar} = 8.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.89 (d, $J_{Ar,Ar} = 8.0$ Hz, 2 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.8$ (q, C-7), 21.7 (q, CH₃-Ar), 49.3 (d, C-4), 66.2 (t, C-6), 78.2 (d, C-5), 80.3 (d, C-2), 101.8 (d, C-1), 128.1, 129.8 (2 \times d, 2 \times C-Ar), 133.3 (s, C-Ar), 145.2 (s, C-Ar), 198.3 (s, C-3).–

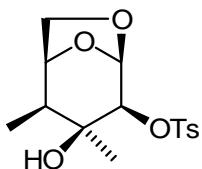
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2959$ (m, C-H), 2901 (m, C-H), 2860 (m, C-H), 1739 (w, C=O), 1579 (m, C-S), 1362 (s, C-H), 1170 (s, C-H), 1129 (s, C-H), 1041 (s, C-O), 968 (s, C-O), 917 (s, C-H).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (30) [M⁺], 157 (88), 155 (68), 139 (14), 113 (40), 111 (100), 91 (94), 83 (90), 71 (39), 65 (50), 57 (22), 55 (93), 43 (28).–

HREIMS: C₁₄H₁₆O₆S 312.0667 (ber.)
312.0654 (gef.).–

C ₁₄ H ₁₆ O ₆ S (312.34)	ber.	C 53.84	H 5.16
	gef.	C 53.91	H 4.68.–

1,6-Anhydro-2-O-tosyl-4-desoxy-3,4-dimethyl-β-D-talo-pyranose (147)



Das Keton **146** (300 mg, 0.96 mmol) wird in absolutem Diethylether (30 mL) gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird MeMgCl (0.35 mL, c = 3 M in THF, 1.06 mmol, 1.1 Äq) zugetropft. Nach 45 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 5 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abdestilliert. Das gewünschte methylierte Produkt **147** fällt als farbloser Feststoff (293 mg, 0.89 mmol, 93 %) an, der ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

Schmelzpunkt: 108 °C.–

$[\alpha]_D = -61^\circ$ (c = 0.81, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, *J*_{7,4} = 7.2 Hz, 1 H, 7-H), 1.09 (s, 3 H, 8-H), 2.04 (ddt, *J*_{4,7} = 7.2 Hz, *J*_{4,5} = 3.8 Hz, *J*_{4,6a} = 0.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.48 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.62 (dd, *J*_{6a,6b} = 6.9 Hz, *J*_{6a,5} = 5.9 Hz, 1 H, 6a-H), 4.21 (dd, *J*_{5,6a} = 5.9 Hz, *J*_{5,4} = 3.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.31 (d, *J*_{2,1} = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.36 (d, *J*_{6a,6a} = 6.9 Hz, 1 H, 6b-H), 5.31 (d, *J*_{1,2} = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.38 (d, *J*_{Ar,Ar} = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.87 (d, *J*_{Ar,Ar} = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.1 (q, C-7), 21.7 (q, CH₃-Ar), 25.7 (q, C-8), 42.3 (d, C-4), 64.9 (t, C-6), 72.1 (s, C-3), 77.5 (d, C-5), 81.1 (d, C-2), 99.7 (d, C-1), 128.0, 129.8 (2 × d, 2 × C-Ar), 133.3 (s, C-Ar), 145.4 (s, C-Ar).–

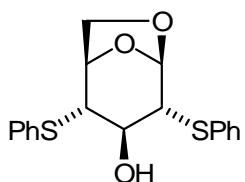
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3539 (br, O-H), 2981 (m, C-H), 2919 (m, C-H), 1605 (m, C=H), 1470 (m, O-S), 1382 (s, C-H), 1170 (s, C-H), 1155 (s, C-H), 1056 (s, C-O), 979 (s, C-O), 896 (s, C-H).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 328 (5) [M⁺], 257 (13), 173 (81), 157 (88), 155 (89), 139 (19), 127 (86), 113 (33), 111 (49), 109 (93), 99 (41), 91 (84), 85 (92), 83 (70), 71 (79), 57 (40), 55 (77), 43 (100).–

HREIMS: C₁₅H₂₀O₆S 328.0980 (ber.)
328.0973 (gef.)

C₁₅H₂₀O₆S (328.38) ber. C 54.86 H 6.14
gef. C 55.13 H 6.20

1,6-Anhydro-2,4-didesoxy-2,4-dithiophenyl- β -D-gluco-pyranose (149)



Das Bistosylderivat **101** (5.91 g, 12.6 mmol) wird in einer 1 : 1 Mischung aus Wasser und Dioxan (250 mL) gelöst und mit Thiophenol (6.9 g, 63.0 mmol, 5 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 65 °C gerührt (DC-Krontrolle) und anschließend nach dem Abkühlen mit CH₂Cl₂ (500 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 80 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, nach dem Trocknen mit MgSO₄ filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂ / Aceton 98 : 2) gereinigt. Das gewünschte Produkt **149** wird als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 89 % (3.89 g, 11.2 mmol) erhalten.

[α]_D = -50° (c = 1.01, CHCl₃), (Lit.^[184] -51° (c = 1.6, CHCl₃)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.02 (brs, 1 H, OH), 3.32 (s, 1 H, 2-H), 3.38 (s, 1 H, 4-H), 3.82 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.5 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.0 Hz, 1 H, 6a-H), 4.12–4.22 (m, 2 H, 6b-H, 3-H), 4.72 (d, $J_{5,6a}$ = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.73 (s, 1 H, 1-H), 7.25–7.38 (m, 6 H, Ar-H), 7.46–7.55 (m, 4 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 52.6 (d, C-4), 53.2 (d, C-2), 68.6 (t, C-6), 71.6 (d, C-3), 75.7 (d, C-5), 102.7 (d, C-1), 127.4, 127.7, 129.2, 129.3, 129.3, 131.2, 132.0, 133.0 (d, C-Ar), 134.5, 134.9 (s, C-Ar).

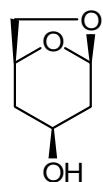
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3460 (br, O–H), 3053 (m, C–H), 2955 (s, C–H), 2887 (m, C–H), 1584 (s, C=C), 1475 (s, C–S), 1439 (m, C–H), 1289 (m, C–H), 1114 (s, C–H), 1025 (s, C–O), 1000 (s, C–O), 741 (s, C–H), 689 (s, C–H).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346 (79) [M^+], 271 (21), 237 (22), 191 (58), 152 (24), 123 (100), 110 (58), 91 (37), 81 (41), 43 (43), 27 (37).–

HREIMS: $C_{18}H_{18}O_3S_2$ 346.0697 (ber.)
346.0699 (gef.).–

$C_{18}H_{18}O_3S_2$ (346.46)	ber.	C 62.40	H 5.24
	gef.	C 62.58	H 5.22.–

1,6-Anhydro-2,4-didesoxy- β -D-threo-hexopyranose (150)



Variante a):

Eine Lösung aus 1,6-Anhydro-2,4-didesoxy-2,4-dithiophenyl- β -D-*gluco*-pyranose (**149**) (5.7 g, 16.5 mmol) in absolutem Methanol (100 mL) wird im Autoklaven mit Argon gespült. Zu dieser Lösung wird frisch zubereitetes Raney-Nickel (9.7 g) gegeben, und die Argonatmosphäre durch Wasserstoff verdrängt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 20 bar 7 Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Argon gespült und über Celite filtriert. Der gewünschte Alkohol **150** fällt nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel als farbloses Öl an (930 mg, 7.1 mmol, 43 %). Neben dem Monothiophenolderivat (392 mg, 10 %) wird 30 % (1.7 g, 4.9 mmol) Edukt zurück gewonnen, welches erneut für die Reaktion eingesetzt werden kann.

Variante b):

In einem ausgeheizten Kolben wird das Bitosylat **101** (2.87 g, 6.12 mmol) in trockenem THF (50 mL) gelöst. Unter stetigem Kühlen (0 °C) wird über einen Zeitraum von 2 h

Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid) (37 mL, 1 M in THF, 37 mmol, 6 Äq.) mit Hilfe eines Perfusors zugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 18 h gerührt. Zur Hydrolyse wird auf 0 °C abgekühlt und nacheinander mit Wasser (5 mL) und einer 1 : 4 Mischung aus NaOH (3 M) / H₂O₂ (30 %) (25 mL) versetzt. Nach 1 h wird K₂CO₃ (2 g) zugegeben und eine weitere Stunde gerührt. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ / Aceton 95 / 5). Neben dem 2,4-Didesoxy-Alkohol **150** wird 3,4-Didesoxy-Alkohol **151** in einem untrennbaren 4 : 1 Gemisch (668 mg, 5.1 mmol, 83 %) erhalten.

Variante c):

1,6-Anhydro-2,4-didesoxy- β -D-glycero-hexopyrano-3-ulose (**148**) (100 mg, 0.78 mmol) wird unter Argon in getrocknetem Diethylether (50 mL) gelöst. Zu der auf –20 °C abgekühlten Mischung wird Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid) (0.94 mL, 1 M in THF, 0.94 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft. Nach 15 min wird nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) die Reaktion durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Nach einer Filtration über Kieselgel wird das Produkt als farbloses Öl (71 mg, 0.5 mmol, 70 %) erhalten. Wegen der hohen Wasserlöslichkeit des Produktes lässt sich die Aufarbeitung auch wasserfrei durch Zugabe von NaSO₄ · 10 H₂O und anschließender Filtration in Ausbeuten von 77 % durchführen.

$[\alpha]_D = -79^\circ$ (c = 0.86, H₂O), (Lit.^[184] –81° (c = 1.0, H₂O). –

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.87–1.95 (m, 2 H, 2a-H, 4a-H), 2.01 (ddd, $J_{2b,2a}$ = 15.0 Hz, $J_{2b,1}$ = 1.5 Hz, $J_{2b,3}$ = 4.9 Hz, 1 H, 2b-H), 2.17 (m, 1 H, 4b-H), 3.72 (ddd, $J_{6a,6b}$ = 6.9 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.0 Hz, $J_{6a,4}$ = 1.8 Hz, 1 H, 6a-H), 4.02 (m, 1 H, 3-H), 4.32 (d, $J_{6b,6a}$ = 6.9 Hz, 1 H, 6b-H), 4.53 (m, 1 H, 5-H), 5.62 (s, 1 H, 1-H). –

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 36.5 (t, C-4), 38.7 (t, C-2), 63.9 (d, C-3), 68.3 (t, C-6), 72.3 (d, C-5), 101.2 (d, C-1).–

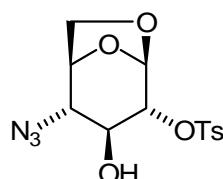
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3446 (br, O–H), 2960 (m, C–H), 2924 (m, C–H), 2889 (m, C–H), 1113 (s, C–H), 1087 (s, C–O), 1041 (s, C–O), 989 (s, C–H), 860 (s, C–H).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 130 (18) [M⁺], 113 (9), 100 (6), 89 (19), 86 (18), 84 (73), 71 (10), 69 (16), 67 (18), 61 (20), 57 (100), 55 (40), 44 (61), 43 (92), 41 (62), 31 (22), 29 (34), 27 (30).–

HREIMS: C₆H₁₀O₃ 130.0629 (ber.)
130.0630 (gef).–

C ₆ H ₁₀ O ₃ (130.15)	ber.	C 55.37	H 7.74
	gef.	C 54.93	H 7.84.–

1,6-Anhydro-2-*O*-tosyl-4-desoxy-4-azido- β -D-gluco-hexapyranose (168)



Das Epoxid **102** (3.0 g, 10.0 mmol) wird in einer 8 : 1 Mischung aus Methanol und Wasser (90 mL) suspendiert und anschließend mit Natriumazid (4.7 g, 50.0 mmol) und Ammoniumchlorid (1.7 g, 22.0 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 18 h bei 65 °C gehalten und per DC-Kontrolle überwacht. Nach vollständigem Umsatz wird mit CH₂Cl₂ (200 mL) verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) ausgeschüttelt, ehe die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und filtriert werden. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt über Kieselgel filtriert, um das Produkt **168** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 92 % (3.14 g, 9.2 mmol) zu erhalten.

$[\alpha]_D = -70^\circ$ (c = 1.14, CH₂Cl₂), (Lit.^[185] -69° (c = 1.0, CH₂Cl₂)).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.47 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.99 (brs, 1 H, OH), 3.36 (d, $J_{4,3}$ = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.74 (dd, $J_{6a,6b}$ = 7.6 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.0 Hz, 1 H, 6a-H), 3.96 (dd, $J_{3,2}$ = 2.5 Hz, $J_{3,4}$ = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.07 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.6 Hz, 1 H, 6b-H), 4.30 (d, $J_{2,3}$ = 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.59 (d, $J_{5,6a}$ = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.37 (s, 1 H, 1-H), 7.39 (d, $J_{Ar,Ar}$ = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.85 (d, $J_{Ar,Ar}$ = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H).–

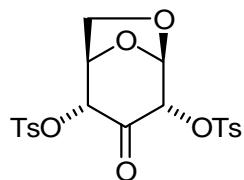
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (q, CH₃-Ar), 61.9 (d, C-4), 67.0 (t, C-6), 70.4 (d, C-3), 74.7 (d, C-5), 77.7 (d, C-2), 99.9 (d, C-1), 128.0 (d, C-Ar), 130.1 (d, C-Ar), 132.8 (s, C-Ar), 145.7 (s, C-Ar).–

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3446 (br, O-H), 2960 (m, C-H), 2924 (m, C-H), 2889 (m, C-H), 2329 (w, CN₃), 2096 (s, N₃), 1636 (s, N₃), 1336 (s, S-O₂), 1175 (s, C-O), 1134 (m, C-O), 974 (s, C-H), 875 (s, C-H).–

MS (CI, *i*-Bu, 70 eV): *m/z* (%) = 342 (5) [M⁺+1], 279 (5), 227 (6), 214 (8), 186 (50), 155 (30), 128 (9), 97 (19), 91 (100), 70 (32), 65 (24), 57 (30), 55 (23), 43 (52), 41 (22), 31 (22), 29 (24).–

C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (341.34)	ber.	C 45.74	H 4.43	N 12.31
	gef.	C 45.61	H 4.57	N 12.11. –

1,6-Anhydro-2,4-di-O-tosyl- β -D-ribo-hexapyranose (152)



Eine Lösung aus 1,6-Anhydro-2,4-di-O-tosyl- β -D-gluco-hexapyranose (**101**) (30.2 g, 64.2 mmol) in Acetonitril (90 mL) wird unter Argon im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und mit Essigsäure (18.6 mL) versetzt. Zu dieser Mischung wird RuCl₃ · 3 H₂O (150 mg, 0.64 mmol, 1 mol%) (im Schlenkrohr abwiegen) zugegeben. Anschließend wird eine Lösung aus NaBrO₃ (6.3 g, 41.7 mmol) in Wasser (30 mL) über einen Zeitraum von 2.5 h zugetropft, wobei die Temperatur nicht über 10 °C steigen sollte. Nach der Zugabe wird weitere 2 h bei 0 °C

gerührt, ehe 2-Propanol (1 mL) hinzu gegeben wird. Die daraus resultierende Mischung wird mit EtOAc (350 mL) verdünnt und mit 10 %iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2×50 mL) extrahiert. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase nacheinander mit Wasser (50 mL), ges. NaHCO_3 -Lösung (3×50 mL) und ges. NaCl -Lösung (50 mL) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wird filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Keton (152) wird als farbloses Öl in 94 %iger (28.3 g, 60.3 mmol) Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_D = -21.6^\circ$ ($c = 1.5$, MeOH).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 6 H, $2 \times \text{Ar}-\text{CH}_3$), 3.80 (dd, $J_{6a,6b} = 8.5$ Hz, $J_{6a,5} = 5.0$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.92 (dd, $J_{6b,6a} = 8.5$ Hz, $J_{6b,5} = 1.0$ Hz, 1 H, 6b-H), 4.52 (d, $J_{2,1} = 1.2$ Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (d, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.90 (ddd, $J_{5,6a} = 5.0$ Hz, $J_{5,6b} = 1.0$ Hz, $J_{5,4} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.62 (d, $J_{1,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 1-H), 7.33–7.38 (m, 4 H, Ar-H), 7.75–7.78 (m, 4 H, Ar-H).–

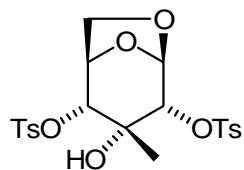
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (q, CH_3-Ar), 21.7 (q, CH_3-Ar), 66.7 (t, C-6), 76.9 (d, C-5), 77.6 (d, C-2), 79.3 (d, C-4), 101.3 (d, C-1), 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 129.9, 130.0 (d, C-Ar), 132.5, 132.4 (s, C-Ar), 145.7, 145.8 (s, C-Ar), 190.7 (s, C-3).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2965$ (m, C–H), 2924 (m, C–H), 2913 (m, C–H), 1750 (s, C=O), 1594 (s, C=C), 1372 (s, S–O₂) 1196 (s, C–H), 1175 (s, C–H), 1129 (m, C–O), 1089 (m, C–O), 1015 (s, C–O), 989 (s, C–H).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 468 (5) [M^+], 313 (47), 172 (12), 155 (99), 142 (29), 113 (23), 91 (100), 85 (7), 65 (19), 57 (9), 29 (5).–

HREIMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}_2$ 468.0548 (ber.)
468.0549 (gef.).–

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}_2$ (468.5)	ber.	C 51.27	H 4.30
	gef.	C 51.37	H 4.22.–

1,6-Anhydro-2,4-di-*O*-tosyl-3-methyl- β -D-*allo*-pyranose (154)

Das Keton **152** (600 mg, 1.28 mmol) wird in absolutem Diethylether (50 mL) gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird MeMgCl (0.47 mL, c = 3 M in THF, 1.41 mmol, 1.1 Äq) zugetropft. Nach 15 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 5 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel wird das methylierte Produkt **154** als farbloser Feststoff (533 mg, 1.1 mmol, 86 %) erhalten.

Schmelzpunkt: 74 °C.–

$[\alpha]_D = -41^\circ$ (c = 0.97, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 3 H, 7-H), 2.49 (2 × s, 6 H, 2 × Ar-CH₃), 3.70 (dd, $J_{6a,6b}$ = 8.6 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.3 Hz, 1 H, 6a-H), 3.85 (dd, $J_{6b,6a}$ = 8.6 Hz, $J_{6b,5}$ = 0.7 Hz, 1 H, 6b-H), 4.20 (d, $J_{2,1}$ = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.35 (d, $J_{4,5}$ = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.71 (dd, $J_{5,6a}$ = 5.3 Hz, $J_{5,4}$ = 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.44 (d, $J_{1,2}$ = 2.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.33–7.40 (m, 4 H, Ar-H), 7.78–7.82 (m, 4 H, Ar-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (q, CH₃-Ar), 21.7 (q, CH₃-Ar), 27.2 (q, C-7), 65.1 (t, C-6), 66.0 (s, C-3), 74.9 (d, C-5), 79.1 (d, C-2), 81.2 (d, C-4), 99.9 (d, C-1), 127.8, 127.9, 128.0, 130.0, 130.1 (d, C-Ar), 133.3, 133.4 (s, C-Ar), 145.3, 145.4 (s, C-Ar).–

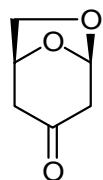
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3467 (br, O-H), 2981 (m, C-H), 2929 (m, C-H), 2913 (m, C-H), 1615 (s, C=C), 1356 (s, S-O₂) 1176 (s, C-H), 1170 (s, C-H), 1129 (m, C-O), 1087 (m, C-O), 994 (s, C-O), 943 (s, C-H).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 484 (5) [M^+], 329 (34), 313 (12), 157 (19), 155 (100), 142 (9), 113 (8), 111 (59), 101 (16), 91 (99), 85 (7), 83 (11), 69 (9), 65 (11), 57 (6), 43 (27).–

HREIMS: $C_{21}H_{24}O_9S_2$ 484.0861 (ber.)
484.0860 (gef).–

$C_{21}H_{24}O_9S_2$ (484.54)	ber.	C 52.05	H 4.99
	gef.	C 52.21	H 4.51.–

1,6-Anhydro-2,4-didesoxy- β -D-glycero-hexopyrano-3-ulose (148)



Zur Aktivierung von Zink wird Zinkstaub (250 g) in verdünnter HCl (600 mL, 1.5 %) bei Raumtemperatur 45 min kräftig gerührt. Danach wird das Wasser dekantiert und filtriert. Der Feststoff wird mit reichlich THF oder Diethylether (600 mL) mehrfach gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Zur Detosylierung wird zuvor aktiviertes Zink (90 g) in einem ausgeheizten Dreihalskolben mit trockenem THF (450 mL) aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension wird gemörsertes wasserfreies NH_4OAc (103 g, 1.34 mol, 25 Äq.) zugegeben und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird auf 0 °C abgekühlt und mit Hilfe eines Perfusors über einen Zeitraum von 2.5 h eine Lösung von 1,6-Anhydro-2,4-di-O-tosyl- β -D-ribo-hexapyrano-3-ulose (152) (26.0 g, 55.5 mmol) in THF (200 mL) zugetropft. Dabei wird die Temperatur auf unter 5 °C gehalten. Nach der Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 20 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird zur Aufarbeitung der Feststoff abfiltriert und mit reichlich THF (500 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit feinem K_2CO_3 versetzt und erneut 24 h gerührt. Die Salze werden filtriert, mit THF gewaschen und anschließend wird das Filtrat unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach einer Flash-Chromatographie an Kieselgel wird das gewünschte Keton 148 (5.9 g, 46.7 mmol, 85 %) als dünnflüssiges, farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D = -103^\circ$ ($c = 0.81$, CHCl_3).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (d, $J_{4a,4b} = 16.8$ Hz, 1 H, 4a-H), 2.50 (m, 2 H, 2-H), 2.71 (ddd, $J_{4b,4a} = 16.8$ Hz, $J_{4b,5} = 5.0$ Hz, $J_{4b,2b} = 2.0$ Hz, 1 H, 4b-H), 3.76 (m, 1 H, 6a-H), 3.80 (m, 1 H, 6b-H), 4.79 (t, $J_{5,4} = 5.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.73 (t, $J_{1,2} = 1.6$ Hz, 1-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 46.9$ (t, C-4), 48.6 (t, C-2), 69.6 (t, C-6), 72.2 (d, C-5), 100.5 (d, C-1), 204.5 (s, C-3).–

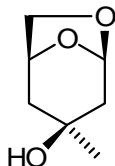
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2965$ (m, C–H), 2893 (m, C–H), 2889 (m, C–H), 1713 (s, C=O), 1594 (s, C–H), 1408 (s, C–H), 1367 (s, C–O), 1284 (s, C–H), 1139 (s, C–O), 1036 (s, C–O), 989 (s, C–H), 860 (s, C–H).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 128 (8) [M^+], 111 (9), 100 (6), 97 (5), 86 (8), 83 (7), 82 (100), 71 (10), 70 (9), 69 (6), 58 (12), 57 (59), 55 (14), 54 (11), 44 (6), 43 (42), 42 (62), 41 (19), 31 (17), 29 (22), 27 (18).–

HREIMS: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ 128.0473 (ber.)
128.0439 (gef.).–

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ (128.13)	ber.	C 56.24	H 6.29
	gef.	C 55.93	H 6.41. –

1,6-Anhydro-2,4-didesoxy-3-methyl- β -D-threo-hexopyranose (153)



Zu einer gerührten Lösung von Keton **148** (1.1 g, 8.6 mmol) in absolutem Diethylether (180 mL) wird bei -20°C MeMgCl (3.2 mL, 9.5 mmol, $c = 3$ M in THF, 1.1 Äq.) langsam zugetropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und 20 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird nach erfolgter Umsetzung (DC-Kontrolle) portionsweise $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$ zugegeben. Die

Mischung wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird per Flash-Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂ / Aceton 95 : 5) gereinigt. Der Alkohol **153** (1.15 g, 7.98 mmol) wird als farbloses Öl in 90 %iger Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_D = -53^\circ$ (c = 0.77, MeOH).–

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (s, 3 H, 7-H), 1.83–1.96 (m, 3 H, 2a,b-H, 4a-H), 2.03 (ddd, $J_{4b,4a}$ = 14.5 Hz, $J_{4b,5}$ = 4.3 Hz, $J_{4b,6a}$ = 1.7 Hz, 1 H, 4b-H), 3.40 (s, 1 H, OH), 3.73 (ddd, $J_{6a,6b}$ = 7.0 Hz, $J_{6a,5}$ = 4.9 Hz, $J_{6a,4b}$ = 1.7 Hz, 1 H, 6a-H), 4.34 (d, $J_{6b,6a}$ = 7.0 Hz, 1 H, 6b-H), 4.58 (m, 1 H, 5-H), 5.68 (brs, 1 H, 1-H).–

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 31.5 (q, C-7), 41.9 (t, C-4), 44.3 (t, C-2), 68.0 (t, C-6), 68.3 (s, C-3), 72.8 (d, C-5), 101.2 (d, C-1).–

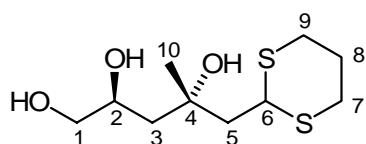
IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3467 (s, OH), 2970 (m, C–H), 2918 (m, C–H), 2898 (m, C–H), 1503 (w, C–H), 1377 (m, C–H), 1351 (m, C–H), 1268 (s, C–H), 1170 (s, C–O), 1118 (s, C–O), 1093 (s, C–O), 1062 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 144 (9) [M⁺], 126 (69), 97 (59), 89 (37), 87 (70), 71 (42), 69 (56), 59 (48), 57 (96), 55 (70), 43 (100), 41 (71), 39 (33), 29 (41).–

HREIMS: C₇H₁₂O₃ 144.0786 (ber.)
 144.0778 (gef.).–

C ₇ H ₁₂ O ₃ (144.17)	ber.	C 58.32	H 8.39
	gef.	C 58.49	H 8.85. –

(2*S*,4*S*)-4-((1,3-Dithian-2-yl)methyl)pentan-1,2,4-triol (167)



Eine Lösung aus 1,6-Anhydro-2,4-didesoxy-3-methyl-β-D-threo-hexopyranose (**153**) (220 mg, 1.72 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (15 mL) wird bei 0 °C nacheinander mit 1,3-Propandithiol (0.26 mL, 2.58 mmol, 1.5 Äq.) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.46 mL, 3.61 mmol, 2.1 Äq.) versetzt. Anschließend wird die Mischung 3 h bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird ges. NaHCO_3 -Lösung (15 mL) zugegeben und 30 min gerührt. Nach der Phasentrennung im Scheidetrichter wird die wässrige Phase mit EtOAc (5×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Triol **167** wird als leicht gelbes Öl (295 mg, 1.17 mmol) in 68 %iger Ausbeute erhalten.

$[\alpha]_D = +21.5^\circ$ ($c = 0.27, \text{CDCl}_3$).–

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 3 H, 10-H), 2.02 (dd, $J_{5\text{a},5\text{b}} = 6.5$ Hz, $J_{5\text{a},6} = 6.4$ Hz, 1 H, 5a-H), 2.08–2.15 (m, 5 H, 5b-H, 3-H, 8-H), 2.77–2.85, 2.91–3.02 ($2 \times$ m, 2 \times 2 H, H-7, H-9), 3.85 (ddd, $J_{1\text{a},1\text{b}} = 10.0$ Hz, $J_{1\text{a},2} = 2.0$ Hz, $J_{1\text{a},3\text{a}} = 1.4$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.89 (dd, $J_{1\text{b},1\text{a}} = 10.0$ Hz, $J_{1\text{b},2} = 4.0$ Hz, 1 H, 1b-H), 4.31 (t, $J_{6,5} = 6.4$ Hz, 1 H, 6-H), 4.47 (ddd, $J_{2,1\text{a}} = 2.0$ Hz, $J_{2,1\text{b}} = 4.0$ Hz, $J_{2,3\text{a}} = 8.4$ Hz, 1 H, 2-H).–

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.4$ (t, C-8), 27.3 (q, C-10), 30.8, 31.0 ($2 \times$ t, C-7, C-9), 43.3 (t, C-6), 46.2 (t, C-3), 46.3 (t, C-5), 73.4 (d, C-2), 74.2 (t, C-1), 82.1 (s, C-4).–

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3469$ (brs, OH), 2974 (m, C–H), 2910 (m, C–H), 2897 (m, C–H), 1371 (m, C–H), 1349 (m, C–H), 1272 (s, C–H), 1170 (s, C–O), 1112 (s, C–O), 1089 (s, C–O).–

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234 (74) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 216 (18), 188 (19), 173 (40), 159 (70), 133 (53), 127 (32), 119 (81), 106 (35), 101 (90), 98 (50), 83 (69), 73 (33), 55 (29), 45 (33), 43 (100), 41 (61).–

6 Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcCl	Acetylchlorid
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
DC	Dünnschicht-Chromatogramm
DMAP	Dimethylaminopyridin
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
gef.	gefunden
Hz	Herz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Lit.	Literatur
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
ppm	part per million
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin

7 Literaturverzeichnis

- [1] *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie* (Hrsg.: H. Eierdanz), VCH-Wiley, Weinheim **1996**.
- [2] *Carbohydrates as Organic Raw Materials* (Hrsg.: F. W. Lichtenthaler), VCH-Wiley, Weinheim **1991**.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *63*(7), 1022-1037.
- [4] *Lexikon der Biochemie* (Hrsg.: A. Fahlert-Müller), 2. Ausgabe, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **2000**.
- [5] D. Enders, W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit* **1985**, *19*(6), 177-190.
- [6] R. Crossley, *Tetrahedron* **1992**, *48*(38), 8155-8178.
- [7] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640-1642.
- [8] W. DeCamp, *Chirality* **1989**, *1*(1), 2-6.
- [9] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*(7), 806-843.
- [10] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, New York **1981**.
- [11] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*(18), 5974-5976.
- [12] W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241-1250.
- [13] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*(8), 2127-2129.
- [14] D. Enders, M. Klatt, *Synthesis* **1996**, *12*, 1403-1418.
- [15] K. Totani, K. Takao, K. Tadano, *Synlett* **2004**, *12*, 2066-2080.
- [16] D. Seebach, H. O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Techn.* **1976**, *24*, 415-418.
- [17] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, 1. Ausgabe, Pergamon Press, New York **1983**.
- [18] G. Graichen, *Heilwissen versunkener Kulturen*, Econ, Berlin **2004**.
- [19] V. Hellwig, *Chemie in unserer Zeit* **2002**, *36*(1), 22-28.
- [20] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Ausgabe, Hirzel, Stuttgart **1997**.
- [21] D. O'Hagan, *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, Chichester, U.K. **1991**.
- [22] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.
- [23] S. Omura, *Macrolide Antibiotics-Chemistry, Biology, and Practice*, 2. Ausgabe, Academic Press, Amsterdam **2002**.
- [24] J. N. Colli, *Proc. Chem. Soc.* **1907**, *23*, 230-231.
- [25] J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt, P. F. Leadlay, *Nature* **1990**, *348*(6297), 176-178.
- [26] S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson, L. Katz, *Science* **1991**, *252*(5006), 675-679.
- [27] A. J. Birch, F. W. Donovan, *Aust. J. Chem.* **1953**, *6*, 360-368.
- [28] R. McDaniel, D. A. Hopwood, S. Ebert-Khosla, C. Khosla, *Science* **1993**, *262*, 1546-1550.
- [29] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- [30] G. Hoefle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (Hoefle, G.), Ger. Offen 4138042, **1993**.
- [31] G. Hoefle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1996**, *49*(6), 560-563.

- [32] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912-4915.
- [33] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55(11), 2325-2333.
- [34] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Berod, K. Schaer, R. Gamboni, *Organic Process Research & Development* **2004**, 8, 92-100.
- [35] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, *Organic Process Research & Development* **2004**, 8, 101-106.
- [36] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, *Organic Process Research & Development* **2004**, 8, 107-112.
- [37] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, Seeger, M. Schuerch, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cerus, H. Stetter, R. Gamboni, *Organic Process Research & Development* **2004**, 8, 113-121.
- [38] S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuester, E. Schmidt, K. Schaer, R. Gamboni, *Organic Process Research & Development* **2004**, 8, 122-130.
- [39] I. Paterson, G. J. Florence, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 12, 2193-2208.
- [40] U. Klar, B. Röhr, F. Kuczynski, W. Schwede, M. Berger, W. Skuballa, B. Buchmann, *Synthesis* **2005**, 2, 301-306.
- [41] K. H. Altmann, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, 2(15), 2137-2152.
- [42] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chemie* **2001**, 113, 1624-1672.
- [43] G-J. Boons, K. J. Hale, *Organic Synthesis with Carbohydrates in Postgraduate Chemistry Series*, 1. Ausgabe, Sheffield Academic Press, Sheffield **2000**.
- [44] S. Hanessian, G. Rancourt, *Can. J. Chem.* **1977**, 55(6), 1111-1113.
- [45] S. S. Kulkarni, J-C. Lee, S-C. Hung, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 475-509.
- [46] K. Heyns, J. Weyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 224-237.
- [47] R. E. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71(6), 2116-2119.
- [48] M. Cerny, J. J. Stanek, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1977**, 34, 23-177.
- [49] B. Lindberg, *Chem. Abstr.* **1958**, 52, 4983.
- [50] E. Dryselius, B. Lindberg, O. Theander, *Acta Chem. Scand.* **1957**, 11, 663-667.
- [51] *Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications* (Hrsg.: Z. J. Witczak), 1. Ausgabe, Vol. 1, ATL Press, Mount Prospect, Illinois **1994**.
- [52] Z. J. Witczak, *Studies in Natural Product Chemistry* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Vol. 14, Elsevier Science Publisher, Amsterdam **1994**, pp. 267-281.
- [53] Y. Jiang, Y. Ichikawa, M. Isobe, *Tetrahedron* **1997**, 53(14), 5103-5122.
- [54] K. Okano, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, K. Matsumoto, H. Matsushita, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1993**, 41(5), 861-865.
- [55] Z. Witczak, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(15), 2595-2598.
- [56] P. J. Hodges, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4111-4114.
- [57] S. Challenger, G. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(3), 391-394.
- [58] G. Procter, D. Genin, S. Challenger, *Carbohydr. Res.* **1990**, 202, 81-92.
- [59] N. D. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(43), 4315-4318.
- [60] N. D. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(43), 4319-4322.
- [61] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(33), 3835-3838.

- [62] N. K. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunsky, V. S. Borodkin, *Tetrahedron* **1989**, 45(16), 5109-5136.
- [63] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashundkii, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(33), 3839-3842.
- [64] N. K. Kochetkov, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunskii, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25(15), 1605-1608.
- [65] A. F. Sviridov, V. S. Borodkin, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunskii, N. K. Kochetkov, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2291-2316.
- [66] M. Samadi, C. Munoz-Letelier, S. Poigny, M. Guyot, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(18), 3349-3353.
- [67] T. Terauchi, M. Morita, K. Kimijima, Y. Nakamura, G. Hayashi, T. Tanaka, N. Kanoh, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(23), 5505-5508.
- [68] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chemie* **2004**, 116(1), 48-60.
- [69] O. Kamp, *Dissertation* **2001**.
- [70] R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 570-575.
- [71] D. Gehle, *Diplomarbeit* **2001**.
- [72] B. M. Trost, *Angew. Chemie* **1989**, 101, 1199-1219.
- [73] A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 576, 88-110.
- [74] T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, 5, 1559-1567.
- [75] H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334(1-2), 243-253.
- [76] C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3(9), 1089-1122.
- [77] H. H. Baer, Z. S. Hanna, *Carbohydr. Res.* **1980**, 78, C11-C14.
- [78] C. Masson, J. Soto, M. Bessodes, *Synlett* **2000**, 9, 1281-1282.
- [79] Y. Chapleur, F. Chrétien, *Selected Methods for Synthesis of Branched-Chain Sugars in Preparative Carbohydrate Chemistry* (Hrsg.: S. Hanessian), Marcel Decker, Inc., New York, Basel, Hong Kong **1998**, pp. 207-262.
- [80] K. Krohn, D. Gehle, O. Kamp, T. van Ree, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, 22(6), 377-383.
- [81] G. Zemplén, A. Kuntz, *Brit.* **1923**, 56B, 1705-1710.
- [82] A. Eschenmoser, A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47(8), 2425-2429.
- [83] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18(19), 1625-1626.
- [84] K. Krohn, U. Flörke, D. Gehle, *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21(5), 431-443.
- [85] H. Shiono, Y. Mochizuki, H. Tsutsui, Y. Mikami, T. Morohoshi, O. Mitsunobu, *Synlett* **2003**, 894-998.
- [86] M. Al Sahli, *Diplomarbeit* **2004**.
- [87] P. Karrer, A. P. Smirnoff, *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 817.
- [88] E. Montgomery, N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 3-7.
- [89] R. B. Ward, *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, 2, 394-396.
- [90] J-C. Lee, C-A. Tai, S-C. Hung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(5), 851-855.
- [91] M. Akagi, S. Tejima, M. Haga, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, 10, 905-909.
- [92] H. J. Jennings, J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2372-2386.
- [93] K. Yamamoto, M. Haga, S. Tejima, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 233-236.
- [94] R. Faghah, B. Fraser-Reid, *Carbohydr. Res.* **1987**, 169, 247-51.
- [95] M. A. Zottola, R. Alonso, G. D. Vite, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6123-6125.

- [96] V. Bailliez, R. M. de Figueiredo, A. Olesker, J. Cleophax, *Synthesis* **2003**, 1015-1017.
- [97] S. Czernecki, C. Leteux, A. Veyrieres, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(2), 221-224.
- [98] C. Leteux, A. Veyrieres, F. Robert, *Carbohydr. Res.* **1993**, 242, 119-124.
- [99] S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643-663.
- [100] D. Gehle, K. Krohn, U. Flörke, *Acta Cryst.* **2005**, E61, 664-666.
- [101] A. Picet, German Pat. 326,316, **1920**.
- [102] C. M. Lakshmanan, H. E. Hoelscher, *Stärke* **1970**, 22, 261-264.
- [103] G. Dobele, T. Dizhbite, G. Rossinskaja, G. Telysheva, D. Meier, S. Radtke, O. Fais, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2003**, 68-69, 197-211.
- [104] N. R. Williams, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, 25, 109-179.
- [105] A. Fürst, P. A. Plattner, *Abstr. Papers, Pure and Appl. Chem.*, 12th Internat. Congr., New York, **1951**, 409.
- [106] M. Cerny, I. Buben, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963**, 28, 1569-1575.
- [107] M. Cerny, J. Pacak, J. Stanek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, 30, 1151-1157.
- [108] J. G. Buchanan, R. Fletcher, K. Parry, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1969**, B, 377-385.
- [109] R. W. Jeanloz, A. M. C. Rapin, S-I. Hakomori, *J. Org. Chem.* **1961**, 26(10), 3939-3946.
- [110] M. Cerny, M. Kollmann, J. Pacak, M. Budesinsky, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, 39(9), 2507-2519.
- [111] I. A. Wolff, D. W. Olds, G.E. Hilbert, *Stärke* **1968**, 20, 150-157.
- [112] M. Cerny, V. Gut, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, 26, 2542-2550.
- [113] L. J. Carlson, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3953-3955.
- [114] D. J. Newman, G. M. Cragg, K.M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022-1037.
- [115] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39(1), 44-122.
- [116] K-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4826-4847.
- [117] A. F. Sviridov, D. V. Yashunskii, M. S. Ermolenko, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Izvestiya Akad. Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1985**, 5, 1166-72.
- [118] A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashunskii, V. S. Borodkin, N. K. Kochetkov, *Izvestiya Akad. Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1989**, 1, 158-65.
- [119] N. K. Kochetkov, D. V. Yashunsky, A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, *Carbohydr. Res.* **1990**, 200, 209-225.
- [120] T. Wakamatsu, H. Nakamura, Y. Nishikimi, K. Yoshida, T. Noda, M. Taniguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6071-6074.
- [121] L. Magdzinski, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 2819-2825.
- [122] N. Krause, *Metallorganische Chemie*, 1. Ausgabe, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [123] B. H. Lipshutz, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 277-282.
- [124] B. H. Lipshutz, R. S. Willhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672.
- [125] N. Krause, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 83-85; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 79-81.
- [126] E. Nakamura, N. Yoshikai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1-12.
- [127] C. J. Foti, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(9), 2656-2657.
- [128] T. Luker, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8131-8140.
- [129] J. E. McMurray, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4313.
- [130] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Ausgabe, Kapitel 16, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **2004**, p. 684.

- [131] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572-1574; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1468-1470.
- [132] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805-807; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 802-804.
- [133] U. Kazmaier, *Reactions of Chelated Amino Acid Ester Enolates and Their Application to Natural Product Synthesis in Bioorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **1999**, pp. 201-206.
- [134] D. R. Kelly, M. R. Picton, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **2000**, *10*, 1559-1570.
- [135] K. Okano, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, K. Matsumoto, H. Matsushita, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 861-865.
- [136] K. Okano, T. Ebata, Y. Koseki, H. Kawakami, K. Matsumoto, H. Matsushita, K. Okano, T. Ebata, Y. Koseki, H. Kawakami, K. Matsumoto, H. Matsushita (Nippon Tobacco Sangyo, Japan) 05279281, **1992**.
- [137] F. Kato, M. Tsukamoto (Jpn. Kokai Tokkyo Koho) 08059646 A2 19960305, **1996**.
- [138] F. Kato, M. Tsukamoto (Jpn. Kokai Tokkyo Koho) 07188205 A2 19950725, **1995**.
- [139] S. Mizukoshi, F. Kato, M. Tsukamoto (Jpn. Kokai Tokkyo Koho) 07188205 A2 19950725, **1995**.
- [140] S. Mizukoshi, F. Kato, M. Tsukamoto, K. Kon (Can. Pat. Appl.) 2087805 AA 19930807, **1993**.
- [141] S. Mizukoshi, F. Kato, M. Tsukamoto, K. Kon (Eur. Pat. Appl.) 560055 A1 19930915, **1993**.
- [142] L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*(41), 4293-4296.
- [143] A. S. Ogorodniichuk, A. G. Dybenko, V. P. Romanova, V. V. Shilin, *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russische Ausgabe)* **1990**, *56*(11), 1203-1205.
- [144] T. B. Grindley, G. J. Reimer, J. Kralovec, R. G. Brown, Anderson M., *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1065-1071.
- [145] M. Cerny, Jitka Dolezalova, M. J., J. Pacak, T. Trnka, M. Budesinsky, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1983**, *48*(9), 2693-2700.
- [146] L. M. Mikkelsen, S. L. Krintel, J. Jimenez-Barbero, T. Skrydstrup, *Chem. Commun.* **2000**, *23*, 2319-2320.
- [147] G. O. Aspinall, G. Zweifel, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2271.
- [148] D. J. Candy, J. Baddiley, *Biochem. J.* **1966**, *98*, 15.
- [149] T. Trnka, M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commu.* **1971**, *36*, 2216.
- [150] T. Trnka, M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commu.* **1972**, *37*, 3632.
- [151] A. F. Sviridov, D. V. Yashunskii, M. S. Ermolenko, N. K. Kochetkov, *Bull. Acad. Sci. USSR (Engl. Übersetzung)* **1984**, *33*, 723-725.
- [152] D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(15), 2537-2540.
- [153] K. M. Belyk, W. R. Leonard Jr., D. R. Bender, D. L. Huges, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2588-2590.
- [154] S. Kanemoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 105.
- [155] A. G. Kelly, J. S. Roberts, *Carbohydr. Res.* **1979**, *77*, 231.
- [156] M. Cerny, L. Kalvoda, J. Pacak, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 1143-1156.
- [157] J. Pecka, J. Jr. Stanek, M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, *39*(5), 1192-1209.
- [158] M. Cerny, J. Pacak, J. Stanek, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*(3), 379-89.
- [159] C. David, J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6015-6018.

- [160] J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson, R. H. Hesse, *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 351-359.
- [161] J. Pacák, J. Podesva, Z. Tocik, M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commu.* **1972**, *37*, 2589-2599.
- [162] A. K. Chatterjee, D. Horton, J. S. Jewell, K. D. Philips, *Carbohydr. Res.* **1968**, *7*, 173-179.
- [163] K. Freudenberg, K. Stoff, *Ber.* **1936**, *69*, 1245-1251.
- [164] O. T. Schmidt, G. Klinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 199-208.
- [165] M. Zottola, B. V. Rao, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 969-970.
- [166] C. S. Burgey, R. Vollerthun, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2637-2640.
- [167] L.-X. Wang, N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 441-450.
- [168] G. Zemplén, A. Gerecs, *Ber.* **1931**, *64*, 1545-1554.
- [169] S. Haq, W. J. Whelan, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4543-4549.
- [170] C. P. Fei, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 849-852.
- [171] J. P. Mc Devitt, P. T. Lansbury Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818-3828.
- [172] M. Yus, C. Nájera, F. Foubelo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6147-6212.
- [173] A. B. Smith, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925-6926.
- [174] A. B. Smith, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfouggatakis, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435-14445.
- [175] A. B. Smith, Q. Lin, K. Nakayama, A. M. Boldi, C. S. Brook, M. D. McBriar, W. H. Moser, M. Sobukawa, Zhuang L., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8675-8678.
- [176] A. B. Smith, V. A. Doughty, Lin Q., L. Zhuang, M. D. McBriar, A. M. Boldi, W. H. Moser, N. Murase, K. Nakayama, M. Sobukawa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*(1), 197-201.
- [177] J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*(1/2), 198-202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**(1/2), 187-190.
- [178] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Ausgabe, Pergamon Press, Oxford, New York **1980**.
- [179] Autorenkollektiv, *Organikum*, 21. Ausgabe, VCH-Wiley, Weinheim **2000**.
- [180] C. Leteux, A. Veyrieres, F. Robert, *Carbohydr. Res.* **1993**, *242*, 119-124.
- [181] S. Czernecki, C. Leteux, A. Veyrieres, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*(2), 221-224.
- [182] J. Thiem, A. Prahst, I. Lundt, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**(6), 1044-1056.
- [183] C. A. A. Boeckel, S. F. van Aelst, T. Beetz, *Recueil: Journal of the Royal Netherlands Chemical Society* **1983**, *102*(9), 415-416.
- [184] C. David, J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *44*(30), 6015-6018.
- [185] M. Cerny, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, *41*, 2942-2949.

Publikationsliste:

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Veröffentlichungen hervorgegangen:

- [1] K. Krohn, D. Gehle, O. Kamp and T. van Ree, Highly Deoxygenated Sugars. II. Synthesis of Chiral Cyclopentenes via Novel Carbocyclization of C-4 Branched Deoxysugars, *J. Carbohydr. Chem.*, **2003**, 22, 6, 377-383.
- [2] D. Gehle, U. Flörke and K. Krohn, 1,6-Anhydro-2-iodo-2-desoxy- β -D-gluco-pyranose (Iodolevoglucosan), *Acta Cryst.*, **2005**, E 61, o644-o666.
- [3] K. Krohn, D. Gehle and U. Flörke, Highly Deoxygenated Sugars Part 3. New Derivatives of Levoglucosan by Tandem Epoxide Allylalkohol Rearrangement-Cuprate Cross-Coupling, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, im Druck.
- [4] K. Krohn and D. Gehle, Highly Deoxygenated Sugars Part 4. New Chiral Building Blocks and Branched 1,6-Anhydro Sugars from Regio- and Stereoisomeric Černý epoxides, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, eingereicht.
- [5] Posterbeitrag bei der „13. Orchem 2002“ in Bad Nauheim

Weitere Veröffentlichungen:

- [6] K. Krohn, U. Flörke and D. Gehle, Highly Deoxygenated Sugars. I. C2-Branched Glucose Derivatives and Carbon Linked Deoxygenated Disaccharides, *J. Carbohydr. Chem.*, **2002**, 21, 5, 431-443.
- [7] A. Lipták, F. Sajtos, L. Jánossy, D. Gehle and L. Szilágyi, A General Method for the Synthesis of Sugar 2-C-Sulfonic Acids by 1 → 2 Arylthio Group Migration in Acid-Sensitive Thioglycosides. 1 Direct Transformation of Thiotriyl Ethers into C-Sulfonic Acids, *Org. Letters*, **2003**, 5, 20, 3671-3674.
- [8] A. P. G. Macabeo, K. Krohn, D. Gehle, R. W. Read, J. J. Brophy, G. A. Cordell, S. G. Franzblau and A. M. Aguinaldo, Indole alkaloids from the leaves of Philippine *Alstonia scholaris*, *Phytochemistry*, **2005**, im Druck.
- [9] J. Dai, K. Krohn, D. Gehle, I. Kock, U. Flörke, H.-J. Aust, S. Dräger, B. Schulz and J. Rheinheimer, Active Secondary Metabolites from Fungi, 22. New Oblongolides Isolated from the Endophytic Fungus *Phomopsis* sp. from *Melilotus dentata* from the Shores of the Baltic Sea, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, eingereicht.
- [10] Posterbeitrag beim „Carbohydrate Workshop 2002“ in Borstel

*So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,
man muß sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen
das mögliche getan hat.*

Goethe über die Umarbeitung seiner Iphigenie (16. März 1787)