

STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE VON HIKIZIMYCIN

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von
Margarita Wuchrer
aus Taschkent (Usbekistan)

2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. N. Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2005

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, in der Zeit von Oktober 2001 bis Dezember 2004.

DANKSAGUNG

Herrn *Prof. Dr. Alois Fürstner* danke ich recht herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die herausfordernde Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und den gewährten Freiraum bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn *Prof. Dr. Norbert Krause*, Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn *Dr. B. J. Plietker* unter anderem für die großzügige Hilfestellung bei der Ausarbeitung der RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung.

Für wichtige Vorarbeiten danke ich *Dr. O. R. Thiel* und *Dr. C. Chen*.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Analytikabteilungen des MPI für Kohlenforschung bedanken. Insbesondere bin ich *Herrn Dr. Mynott* und *Frau Conny Wirtz* für die Durchführung und Auswertungen wichtiger NMR-Experimente zu Dank verpflichtet. Den HPLC- und MS-Abteilungen danke ich für die schnelle und zuverlässige Bearbeitung meiner Proben.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Melanie Bonnekessel. Für das Korrekturlesen einzelner Teile dieser Arbeit danke ich Christoph Müller, Bodo Scheiper, Dr. Bernd J. Plietker, Dr. Dschun Song und Peter Hannen.

Vielen Dank allen Kollegen des Arbeitskreises. Ihr habt stets für ein tolles Arbeitsklima gesorgt. Besonders danke ich Herrn Dr. Thorsten Dierkes, Dr. Rebecca Glenn, Dr. Douglas Kirk und Dr. Michael Fenster für die stets freundliche Laboratmosphäre. Auch möchte ich mich bei meinen netten Bürokollegen Dr. Christof Brehm, Dr. Jacek Mlynarski, Dr. Vilnis Liepins, Dr. Paul Davis und Egmont Kattinig für so manches erfrischende Gespräch bedanken.

Ein herzliches Dankeschön geht an *Herrn Günter Seidel* für seine zahlreichen Tipps und Tricks rund um das Experimentieren. Auch möchte ich es nicht versäumen, Frau Katharina Jocks und Herrn Daniel Laurich zu danken, die im Rahmen ihrer Laborantenausbildung tatkräftig bei der Nachsubstanzsynthese geholfen haben.

Ich danke dem Fonds der Chemischen Industrie für die Gewährung eines Kekulé-Stipendiums.

Meiner *Familie* danke ich für die immerwährende Unterstützung, die hilfreichen Ratschläge und die wohlthuende Geborgenheit.

„Da ist die Natur doch das unberechenbare, einfallsreiche, spielende Kind, das fern jedem Zweckvergnügen die Möglichkeit des Baukastens auszunutzen versteht und unsere Bewunderung herausfordert.“

Kurt Mothes

FÜR PHILINE

1	EINLEITUNG	4
1.1	Allgemeines	4
1.2	Hikizimycin (1) - Eigenschaften und Synthesen	5
1.2.1	Allgemeines	5
1.2.2	Wirkungsweise von Hikizimycin	6
1.2.3	Darstellung von Hikizimycin (1) nach SCHREIBER	7
1.2.4	Darstellung von Methyl- α -Peracetylhikosaminidin (31)	9
1.2.4.1	Darstellung von 31 nach DANISHEFSKY	9
1.2.4.2	Darstellung von 31 nach SECRIST III.	10
2	PROBLEMSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG	12
2.1	Retrosynthese des Hikizimycins (1)	12
2.2	Retrosynthese des Hikosamins (4)	12
2.3	Syntheseplan	13
3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	16
3.1	Darstellung von Alkinyliodid 38	16
3.1.1	Darstellung von Alkinyliodid 50	16
3.1.2	Darstellung von Alkinyliodid 62	17
3.2	Darstellung des Aldehyds 40	22
3.2.1	Darstellung des Pivaloylgeschützten Aldehyds 63	22
3.2.2	Darstellung des Aldehyds 64	24
3.2.3	Darstellung der Acetalgeschützten Aldehyde 65 und 66	25
3.3	Studien zur Darstellung des Propargylalkohols 39	26
3.3.1	Allgemeines zur Selektivität von 1,2-Additionen	26
3.3.2	Die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion	28
3.3.2.1	Hintergründe und Grundlagen	28
3.3.2.2	Einsatz des Aldehyds 63 in der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion	30
3.3.2.3	Verwendung von Aldehyd 64 in der 1,2-Additionsreaktion	32
3.3.2.4	Einsatz des Aldehyds 65 in der 1,2-Additionsreaktion	33
3.3.2.5	Verwendung des Aldehyds 66 in der 1,2-Additionsreaktion	34
3.3.2.6	NHK-Reaktion zwischen Aldehyd 66 und Vinyliodid 116	35
3.3.2.7	Katalytische Reaktionsführung	36
3.3.2.8	1,2-Additionsreaktion der Organolithiumverbindung 62 an 66	38
3.3.3	Zusammenfassung	40

3.4	Reduktion des Propargylalkohols 115 zum Allylalkohol 117	41
3.4.1	Allgemeines	41
3.4.2	Diimid-Reduktion	41
3.4.3	P-2-Ni-Reduktion	42
3.4.4	LINDLAR-Reduktion	43
3.4.5	Pd/C-katalysierte Hydrierung	44
3.4.5.1	Allgemeines	44
3.4.5.2	Pd/C-katalysierte Hydrierung des Alkins 115	45
3.5	Untersuchungen zur Stereochemie	47
3.5.1	Darstellung von Benzoaten zur Kristallstrukturanalyse	47
3.5.2	NMR-spektroskopische Untersuchungen	48
3.6	Einführung der Aminogruppe	52
3.6.1	Allgemeines	52
3.6.2	Einführung der Aminogruppe über ein Azid	52
3.6.3	Einführung der Aminogruppe über ein Phthalimid	55
3.6.4	Darstellung der Dihydroxyierungsvorläufer	57
3.6.4.1	Darstellung der Allylacetamide 163 und 164	57
3.6.4.2	Darstellung der Allylphthalimide 165 und 166	58
3.6.4.3	Darstellung des Allylphthalimids 170	58
3.7	Studien zur Epoxidierung	60
3.8	Studien zur Dihydroxylierung (DH)	62
3.8.1	Allgemeines	62
3.8.2	Katalytische DH nach dem UPJOHN-Prozess	65
3.8.3	Stöchiometrische Dihydroxylierung mit OsO ₄	67
3.8.3.1	Dihydroxylierung von Allylimid 162 und Allylamin 163	67
3.8.3.2	Nutzung des Osmats als Schutzgruppe	68
3.8.3.3	Spaltung des Osmatesters	69
3.8.4	NARASAKA-Methode	71
3.8.5	Stereochemische Betrachtung der Dihydroxylierung	73
3.8.6	Studien zur Zyklisierung zum Hikosamingrundkörper 45	75
3.8.7	Zusammenfassung	77
3.9	Lewis-Säure/RuO ₄ -katalysierte-Dihydroxylierung-Zyklisierung	78
3.9.1	Allgemeines	78
3.9.2	Synthetische Aspekte der RuO ₄ -katalysierten DH	81
3.9.3	Aufklärung der absoluten Stereochemie	83

3.9.4	Darstellung des peracetylierten Hikosamins	85
3.10	Erste Studien zur Glykosidierung	86
3.10.1	Darstellung des hochfunktionalisierten Hikosaminbausteins 221	86
3.10.2	Untersuchungen zur Glykosidierung	89
3.10.2.1	Allgemeines	89
3.10.2.2	Darstellung der Kanosamin-Glykosyl-Donoren	90
3.10.2.3	Carbamat 196 als Glykosylakzeptor	92
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	95
5	EXPERIMENTELLER TEIL	101
5.1	Allgemeine Hinweise	101
5.2	Darstellung der von L -Weinsäure abgeleiteten Derivate	103
5.3	Darstellung der von D -Mannose abgeleiteten Derivate	111
5.4	Darstellung von Propargylalkoholen durch die NHK-Reaktion	120
5.5	Untersuchungen zur Stereochemie	127
5.6	Hydrierung der Doppelbindung und MITSUNOBU-Reaktion	134
5.7	Studien zur Dihydroxylierung	153
5.8	Studien zur Epoxidierung	161
5.9	Darstellung von Osmateestern	162
5.10	Darstellung des Hikosamingrundkörpers	166
5.11	Studien zur Glykosidierung	168
5.11.1	Darstellung von Carbamat 196	168
5.11.2	Darstellung von Thioglykosid 221	169
5.11.3	Darstellung von Kanosaminderivaten	171
5.11.4	Darstellung von Glykosid 232	176
6	ANHANG	178
6.1	Abkürzungen	178
6.2	NMR-Spektroskopische Untersuchungen ausgewählter Verbindungen	180
6.3	Kristallstrukturanalyse	184
7	REFERENZEN	186

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeines

Eine zentrale Problemstellung in der organischen Chemie ist die Entwicklung neuer selektiver Synthesemethoden und deren Anwendung in der Darstellung biologisch-aktiver Naturstoffe. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf der möglichst stereoselektiven Durchführung Übergangsmetall-katalysierter Transformationen. Gelingt diese Implementierung, ist eine Grundlage für die Synthese komplexer Molekülarchitekturen gelegt.

Die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion (NHK-Reaktion) ist eine chemoselektive Methode zur Umsetzung von Alkynyl- oder Alkenylhalogeniden mit Aldehyden.¹ Während die Verwendung stöchiometrischer Mengen an Chrom(II)-Salzen und die damit verbundenen Abfallmengen in der Vergangenheit problematisch waren, konnte kürzlich ein katalytischer Zugang erarbeitet werden.² Neben dieser Übergangsmetall-katalysierten C-C-Bindungsknüpfung stellt die Oxidation von C-C-Doppelbindungen hoch substituierter Substrate auch heute noch eine besondere Anforderung an die moderne Synthesechemie dar.³ Beide Methoden sollen aus den bereits genannten Gründen im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Synthese des komplexen Kohlenhydrates Hikizimycin (**1**) genutzt werden (Abb. 1).

Das Zielmolekül Hikizimycin (**1**) wurde aus den Stämmen *Streptomyces A-5*⁴ und *Streptomyces longissimus*⁵ isoliert. Neben einer eher geringen antibakteriellen Wirkung erregt seine anthelmintische Wirkweise gegen eine Vielzahl von Parasiten besonderes Interesse.⁶

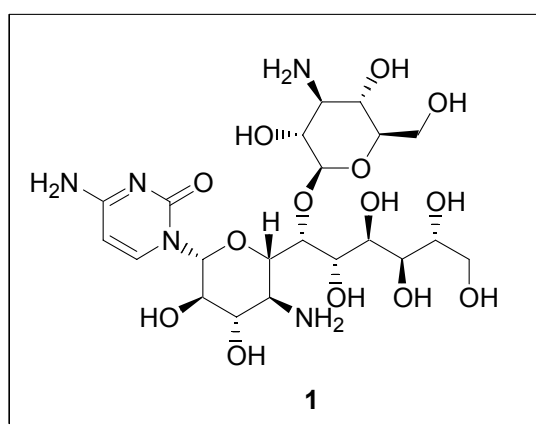


Abb. 1: Struktur von Hikizimycin **1**.

1.2 Hikizimycin (1) - Eigenschaften und Synthesen

1.2.1 Allgemeines

Hikizimycin (1) wurde von Mitarbeitern des Senraku-Ocean Research Laboratory in Fujisawa (Japan) durch Fermentation aus *Streptomyces A-5* gewonnen.⁴ Zeitgleich isolierten Mitarbeiter der Lilly Research Laboratories aus *Streptomyces longissimus* einen gegen Pilze und Parasiten aktiven Stoff und nannten ihn Anthelmycin.⁵ Mithilfe der ¹³C-NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass es sich um identische Verbindungen handelt, da Spektren, bei gleichen pH-Werten aufgenommen, übereinstimmende Verschiebungen aufwiesen.^{7,8} Die Strukturaufklärung gelang durch Abbaureaktionen.⁹ Eine saure Methanolyse führte zum Methylglykosid von Kanosamin (2)¹⁰ und Hikosaminyl-Cytosin (3), das nach Abtrennung des Cytosinrestes als Hikosamin (4) identifiziert wurde (Abb. 2). Die mit Kanosamin glykosidierte OH-Position in 3 konnte nach anfänglich falscher Zuordnung mithilfe der Massen-Spektrometrie und ¹³C-NMR-Spektroskopie gefunden werden.⁷

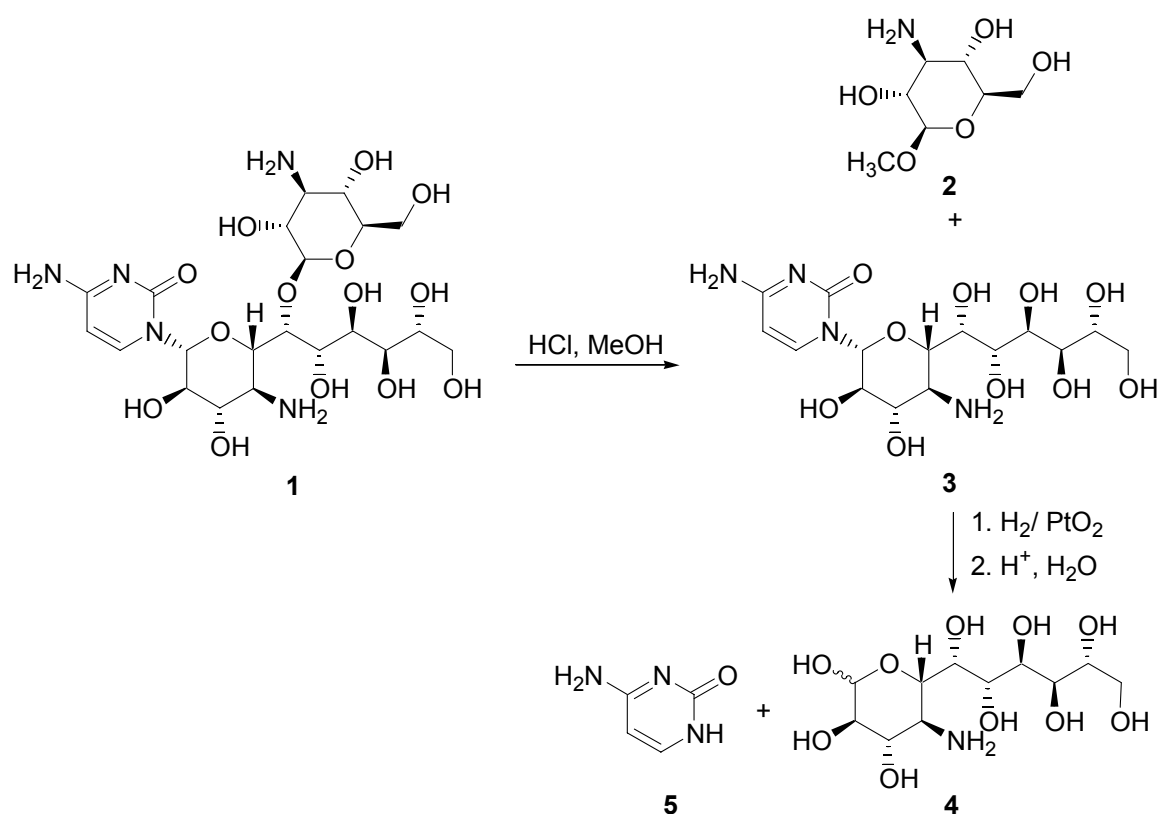


Abb. 2: Identifizierung der Struktur von Hikizimycin (1).

Hikizimycin (1) ist ein Saccharid mit einer elf Kohlenstoffe umfassenden Kette. Derartige höhergliedrige Zucker können als Analoga von Di- und Oligosacchariden betrachtet werden.¹¹ Einige der wichtigsten Vertreter sind das KDO (6)^{11,12} mit acht, die Neuraminsäure (7)¹³ mit neun

und die höhergliedrige Dialdolase Tunicamycin (**8**)¹⁴ mit elf Kohlenstoffatomen (Abb. 3). Interessanterweise haben die genannten Beispiele dieser ungewöhnlichen Zucker trotz struktureller Gemeinsamkeiten recht unterschiedliche Funktionen in biologischen Systemen. Während Tunicamycin (**8**) beispielsweise ein Hemmstoff der *N*-Glukoprotein-Biosynthese ist¹⁴, inhibiert Hikizimycin (**1**) die Peptidyl-Transferase-Reaktion⁶.

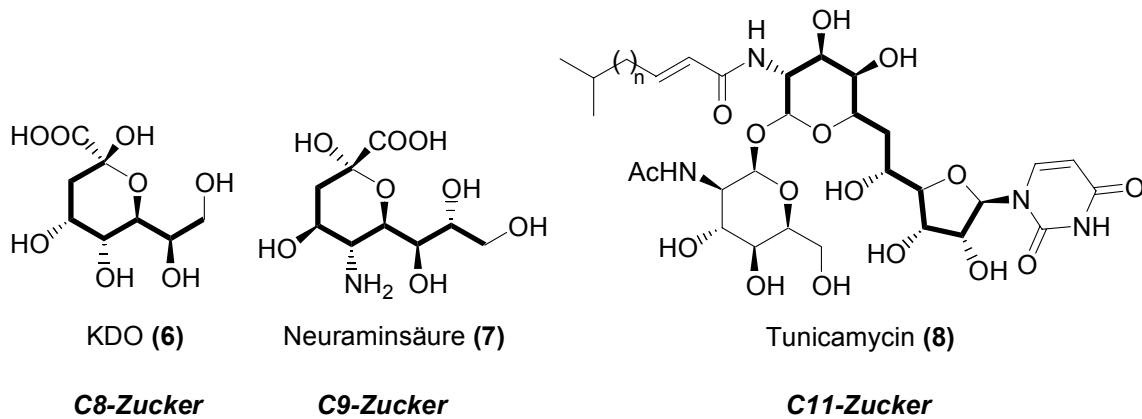


Abb. 3: Repräsentative Vertreter höhergliedriger Kohlenhydrate.

1.2.2 Wirkungsweise von Hikizimycin

Anhand experimenteller Befunde konnte gezeigt werden, dass Hikizimycin (**1**) in die Peptidbiosynthese eingreift, indem die Peptidyl-Transferase-Reaktion gehemmt wird, die an der 50s-Untereinheit des Ribosoms stattfindet.⁶ Damit besitzt es einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die Aminoacyl-4-aminohexosyl-Cytosin-Antibiotika¹⁵ **9** und **10** (Abb. 4), wenngleich Hikizimycin (**1**) einige strukturelle Besonderheiten gegenüber diesen Cytosin-Antibiotika aufweist:

- Fehlen eines Aminosäure-Strukturelementes.
- Eine 4-Aminoundecose (Hikosamin) anstelle der 4-Aminohexose.
- Vorhandensein eines weiteren Aminozuckers (Kanosamin).

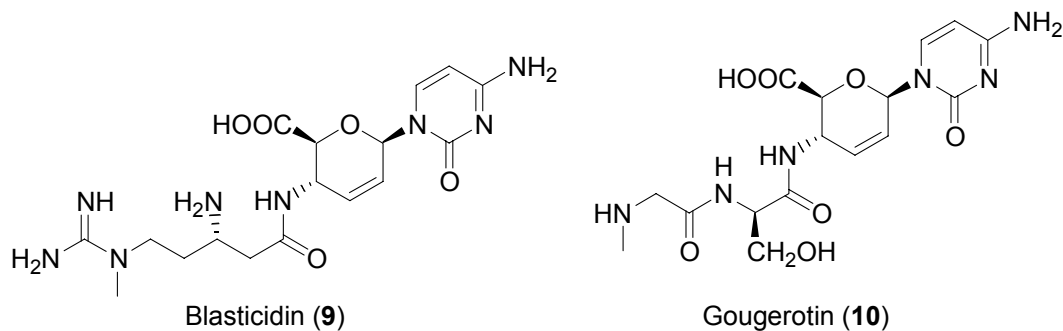


Abb. 4: Beispiele für 4-Aminocytosin Antibiotika.

Die ungewöhnliche Struktur von **1** stellt eine besondere Herausforderung an die moderne Synthesechemie dar. Die erste und bislang einzige Totalsynthese von Hikizimycin (**1**) wurde von *Schreiber et al.* 1990 veröffentlicht.¹⁶ Das Methyl- α -Peracetylhikosaminidin (**31**) wurde zuvor bereits von *Secrist et al.*¹⁷ 1980 und *Danishefsky et al.*¹⁸ 1985 dargestellt.

1.2.3 Darstellung von Hikizimycin (**1**) nach SCHREIBER

In der Synthese nach *Schreiber et al.* erfolgte der Aufbau des Polyols **14** ausgehend von Weinsäureester **16** bidirektional durch alternierende Kettenverlängerungen¹⁹ und substratdirigierte Dihydroxylierungen im „KISHI-Sinn“.²⁰ Auf diese Weise wurde sukzessiv das chirale Gerüst im Hikosamin aufgebaut (Abb. 5). Den Abschluss der Synthese bildeten Glykosidierungen mit Cytosin (**5**) bzw. Kanosamin (**11**).

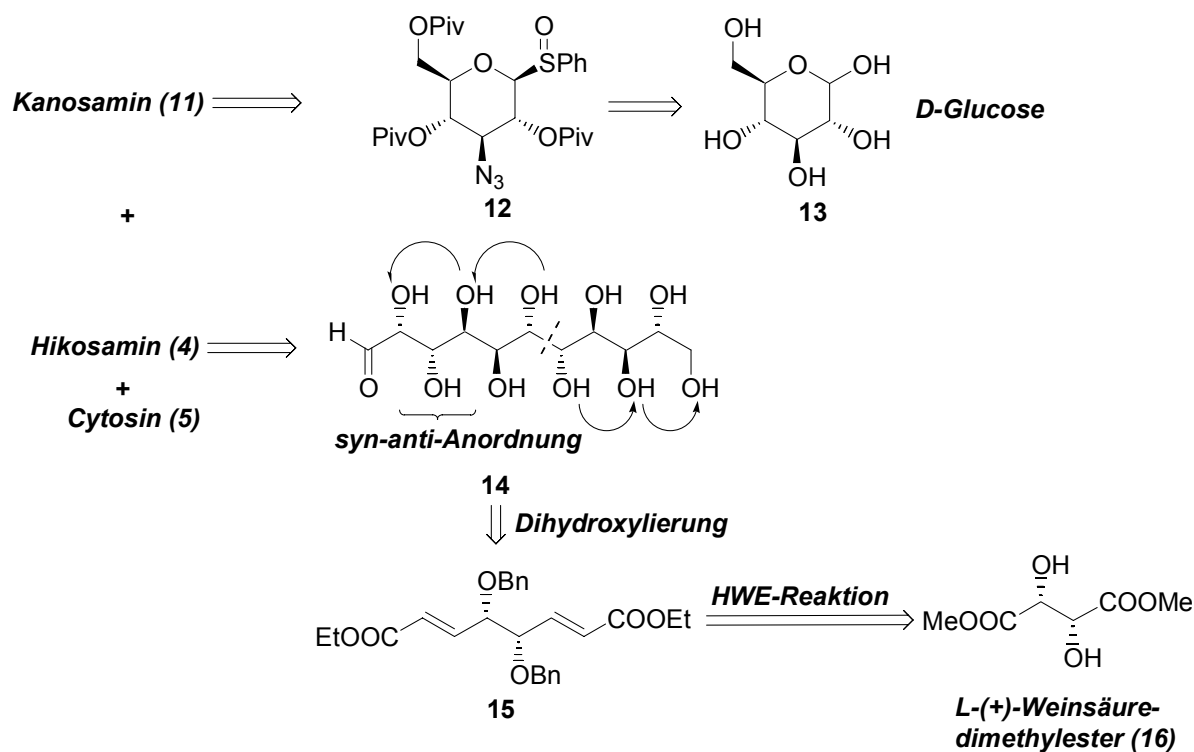


Abb. 5: Retrosynthetische Analyse von Hikizimycin (**1**) nach *Schreiber et al.*

Die Darstellung des zyklisierten Grundkörpers gelang den Autoren durch eine sich der Dihydroxylierungssequenz anschließende Schutzgruppenmanipulation (Abb. 6).

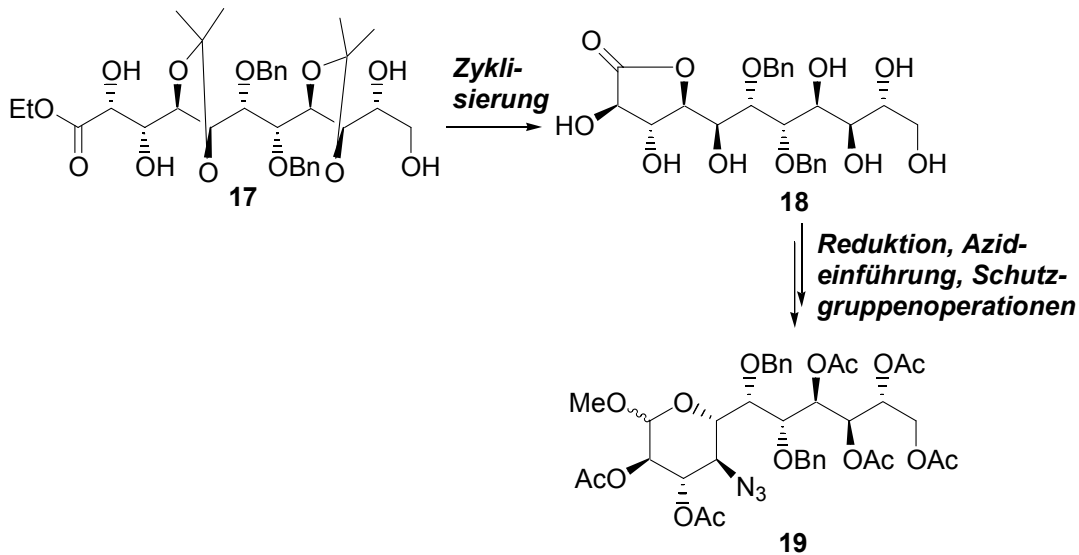


Abb. 6: Darstellung des Hikosamin-Grundkörpers **19** nach *Schreiber et al.*

Die Zyklisierung zum Lacton **18** gelang unter sauren Bedingungen. Es schloss sich eine Reduktion des Lactols **18** unter Ausbildung des Pyranringes von **19** an. Nach Einführung des Azids und weiteren Schutzgruppenoperationen wurde der Glykosidierungsvorläufer **19** erhalten. Es schloss sich eine VORBRÜGGEN-Glykosidierung²¹ an. Nach selektiver Debenzylierung konnte **20** unter KAHNE-Bedingungen²² mit einem Kanosamindonor verknüpft werden.

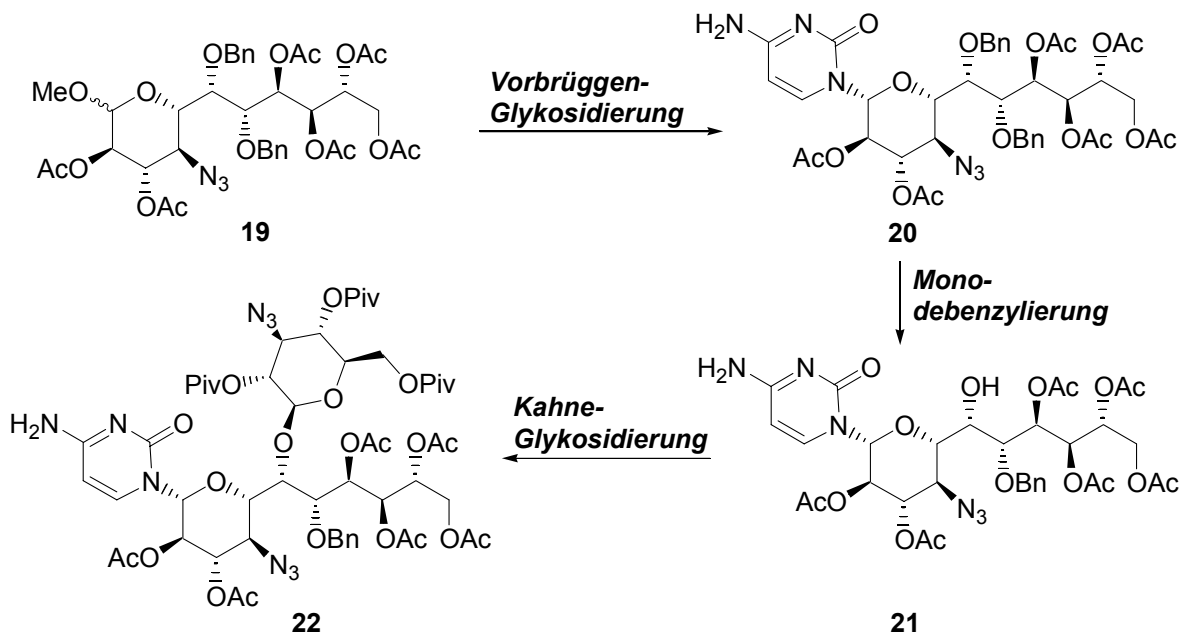


Abb. 7: Glykosidierungsstrategie in der Synthese nach *Schreiber et al.*

Auf diesem Weg konnte die bislang einzige Totalsynthese des Hikizimycins (**1**) durch Anwendung einer bidirektionalen Synthesestrategie¹⁹ in 27 Stufen durchgeführt werden.

1.2.4 Darstellung von Methyl- α -Peracetylthikosaminidin (31)

1.2.4.1 Darstellung von Zielmolekül 31 nach DANISHEFSKY

In der Darstellung von Methyl- α -Peracetylthikosaminidin **31** kam die von *Danishefsky et al.* entwickelte Methode zur Lewisäure-vermittelten HETERO-DIELS-ALDER-Reaktion (HDAR) unter Anwendung des DANISHEFSKY-Diens²³ zum Tragen, mit deren Hilfe iterativ das Undecosegerüst aufgebaut wurde (Abb. 8 und 9). Die Darstellung des Glykals **28** erfolgte durch eine Sequenz aus diastereoselektiv verlaufender, $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -mediierter HETERO-DIELS-ALDER-Reaktion²⁰, sich anschließender Dihydroxylierung, und einer weiteren MgBr_2 -vermittelten HDAR.

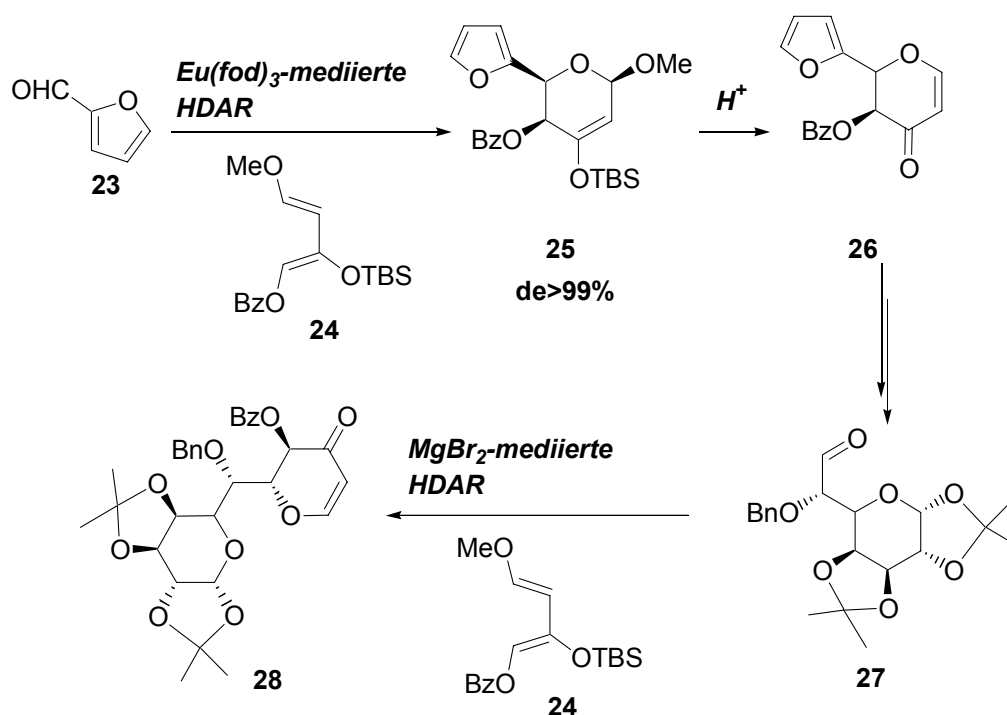


Abb. 8: Darstellung von Glykal **28**.

Die absolute Konfiguration des Glykals **28** konnte durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden.²⁴ Über eine diastereoselektive Oxidation des Enolethers **28** mit anschließender Reduktion des Ketons gelangte man zum Lactol **29**, in dem die verbleibenden zwei Stereozentren in **29** mit korrekter absoluter Konfiguration generiert wurden (Abb. 9).

Zum Abschluss der Synthese wurde Lactol **29** reaktiv geöffnet, das Azid eingeführt und durch Schutzgruppenoperationen die Synthese zum peracetylierten Methyl- α -Peracetylthikosaminidin **31** komplettiert.¹⁸

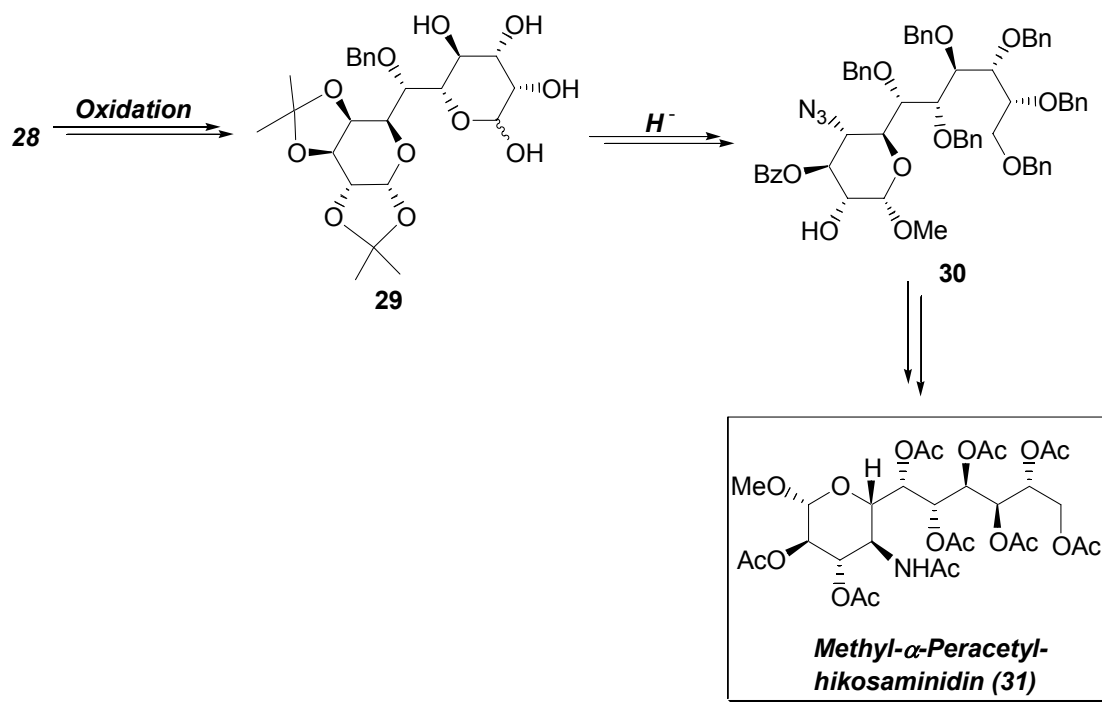


Abb. 9: Darstellung von **31** nach *Danishefsky et al.*

Die besondere Herausforderung dieser 23-stufigen Synthese lag in der Einführung aller neun nicht-anomerer Stereozentren durch sogenannte „stereochemische Kommunikation“.¹⁸ Eine Umwandlung von **31** in Hikizimycin wurde jedoch von *Danishefsky et al.* nicht beschrieben.

1.2.4.2 Darstellung von Zielmolekül **31** nach SECRET III.

Das Ziel dieser Synthese¹⁷ bestand in der Anwendung der von *Secrist et al.* entwickelten Phosphorchemie auf die Synthese höhergliedriger Kohlenhydrate.²⁵ Dabei stellte die WITTIG-Reaktion des von **D**-Arabitol abgeleiteten Phosphorans **33** und dem von **D**-Galactose abgeleiteten Aldehyd **34** den Schlüsselschritt dieser Synthese dar.¹⁷ Man erhielt ausschließlich das *Z*-Doppelbindungsisomer, das photochemisch zugunsten des *E*-konfigurierten Olefins **32** isomerisiert werden konnte. Die Doppelbindung wurde abschließend mit hoher Diastereoselektivität dihydroxyliert (Abb. 10). Nach einer sich anschließenden Entschützung der Benzyl- und Cyclohexylacetal-Schutzgruppen in einem Schritt wurde nach der Peracetylierung das Zielmolekül **31** erhalten.

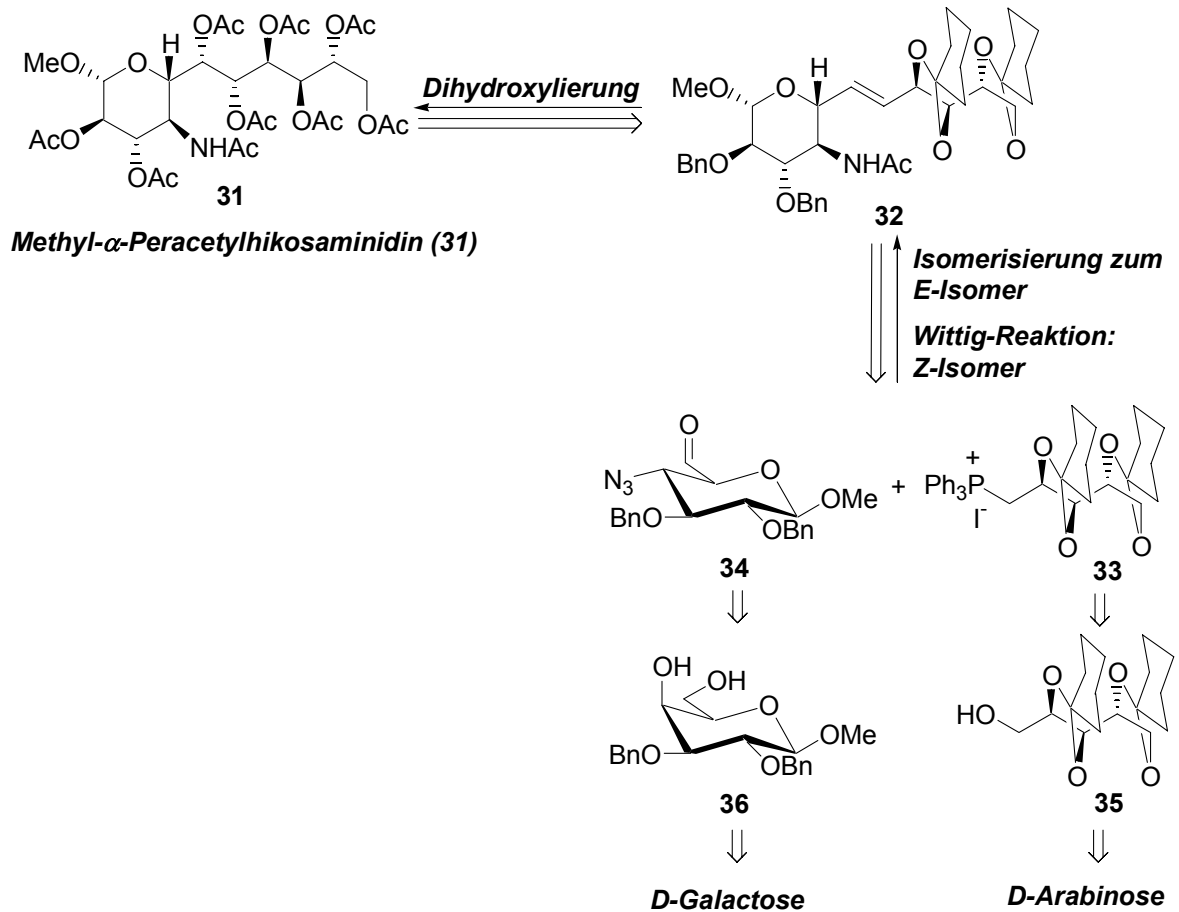


Abb. 10: Retrosynthetische Analyse von **31** nach *Secrist III et al.*

Damit konnte das Grundgerüst des Hikosamins (**4**) mithilfe der Zuckerkupplungsstrategie in 16 Schritten ausgehend von den literaturbekannten Zuckervorläufern **35**²⁵ und **36**²⁶ aufgebaut werden.

2 PROBLEMSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

2.1 Retrosynthese des Hikizimycins (1)

Wie oben bereits erwähnt, besteht Hikizimycin (1) aus den drei Bausteinen Kanosamin (11), Cytosin (5) und Hikosamin (4) (Abb. 11). Kanosamin (11)¹⁰ ist ein literaturbekannter Zucker, dessen biologische Funktion und chemische Synthese gut untersucht sind. Cytosin (5) ist eine käufliche Nucleobase. Demzufolge soll der Focus der synthetischen Arbeiten auf die Darstellung eines funktionalisierten Hikosaminderivats gerichtet sein, das die Komplettierung der Totalsynthese durch Glykosidierungen mit 11 und 5 ermöglicht.

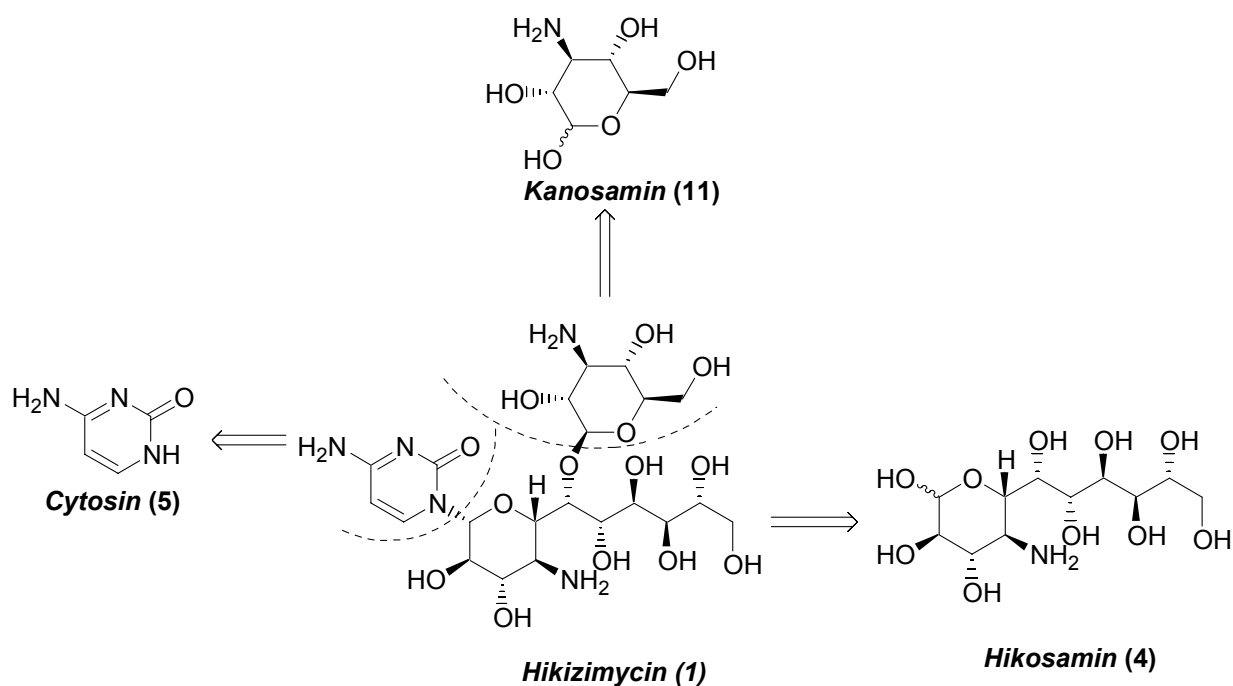


Abb. 11: Aufbau von Hikizimycin (1).

2.2 Retrosynthese des Hikosamins (11)

In der vorliegenden Arbeit soll ein effizienter und flexibler Zugang zum Hikosamin (4), das Grundgerüst des Hikizimycins (1), erarbeitet werden. Mit Blick auf das breite Bioaktivitätsspektrum der Cytosin-Antibiotika¹⁵ ist die Entwicklung einer möglichst konvergenten Synthese, die das Potential zur Darstellung von Analoga durch Variation der Bausteine bietet, von großer Bedeutung. In diesem Punkt unterscheiden sich die Synthesen von *Schreiber et al.* und *Danishbefsky et al.* von der von *Secrist III et al.* und der hier geplanten Synthesestrategie. Die

Retrosynthese der Undecose **4** ist in Abb. 12 dargestellt.

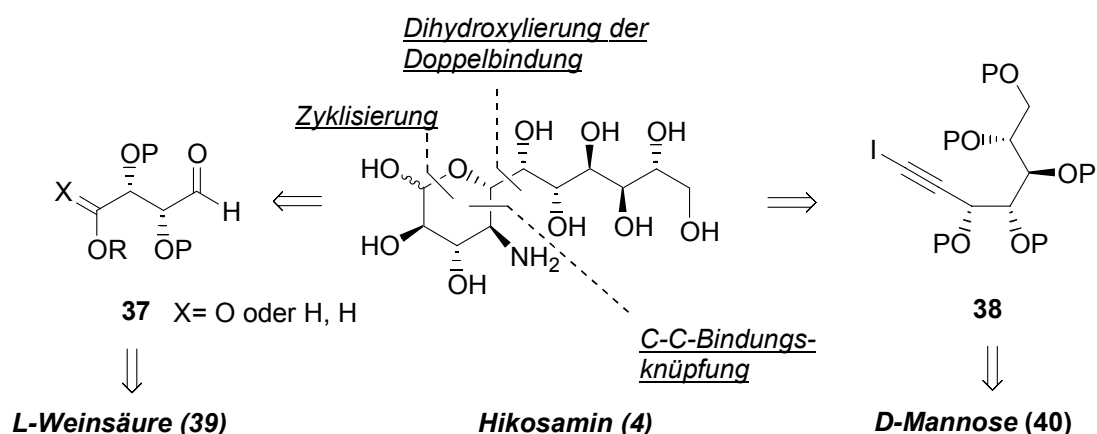


Abb. 12: Retrosynthese von Hikosamin.

Der Schlüsselschritt und Konvergenzpunkt der Synthese ist die C-C-Bindungsbildung zwischen dem von **L-Weinsäure (39)** abgeleiteten Aldehyd **37** und dem aus **D-Mannose (40)** zugänglichen Alkynylodid **38**. Der Austausch eines Kupplungspartners gegen eine stereoisomere Verbindung könnte unter Anwendung dieser konvergenten Synthese zur Darstellung diastereomerer Hikosamin-Analoga genutzt werden und erlaubt somit potentiell das Studium von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

2.3 Syntheseplan

Bei der Darstellung eines geeigneten Aldehyds vom Typ **37** sollen mit Blick auf die sich anschließenden Syntheseschritte unterschiedliche Schutzgruppen für das 1,2-Diol verwendet werden. Diese können einen deutlichen Einfluss auf die Diastereoselektivität in der 1,2-Addition am Konvergenzpunkt (s. Abb. 12) als auch auf die Möglichkeit der Lactolbildung zu **4** ausüben. Die Darstellung des Alkynylodids **38** sollte ausgehend von **D-Mannose (40)** möglich sein. Verschiedene Verfahren zur C1-Homologisierung von Aldehyden sind in der Literatur beschrieben und könnten genutzt werden, das anomere Zentrum im Zuckergrundgerüst in ein entsprechend funktionalisiertes Kohlenhydratderivat wie **38** zu überführen.²⁷ Aus den bereits genannten Gründen soll auch in diesem Fall auf ein großes Maß an Flexibilität hinsichtlich der Verwendung verschiedener Schutzgruppen in **38** gelegt werden. Die Synthesestrategie zur Darstellung beider Bausteine **37** und **38** sollte hinsichtlich der Schutzgruppen möglichst generell anwendbar sein. Den ersten Schlüsselschritt der Synthese stellt die geplante diastereoselektive C-C-Verknüpfung zwischen dem Aldehyd **37** und Alkynylodid **38** dar. Obwohl es eine Vielzahl

von Methoden zur 1,2-Addition von Metallorganen an Aldehyde gibt, werden Übergangsmetall-katalysierte Varianten, wie die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion², eher selten verwendet (Abb. 13). Da der stereochemische Verlauf derartiger Reaktionen bei komplexen Substraten schwer vorherzusagen ist, soll der Einfluss verschiedener Reaktionsparameter, wie z.B. Einfluss des Metalls, Einfluss der verwendeten Schutzgruppen etc., eingehend untersucht werden.

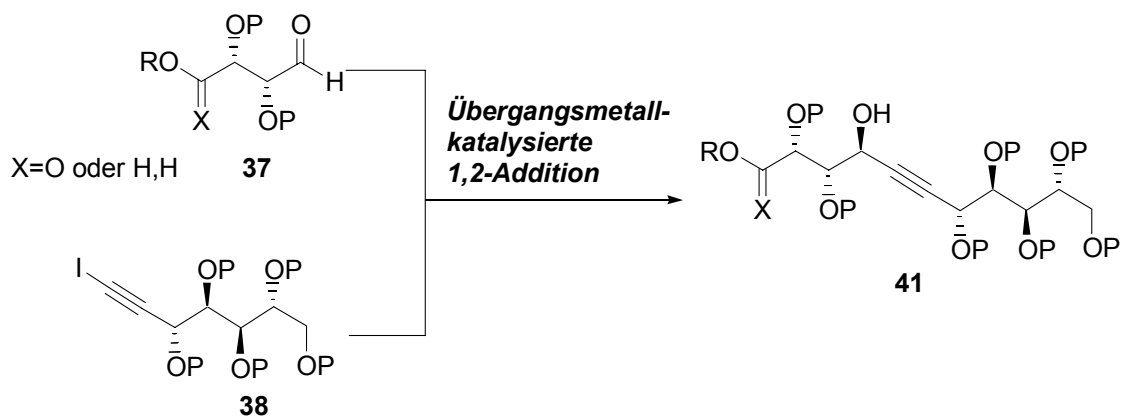


Abb. 13: Die 1,2-Additionsreaktion als Konvergenzpunkt der Synthese.

Nach erfolgreicher 1,2-Addition soll die im Molekül vorhandene C-C-Dreifachbindung stereoselektiv zum (Z)-Alken reduziert werden, das in einer sich anschließenden MITSUNOBU-Reaktion S_N2 -artig in Gegenwart geeigneter Stickstoffdonoren in das (Z)-Allylamin **42** überführbar sein sollte.

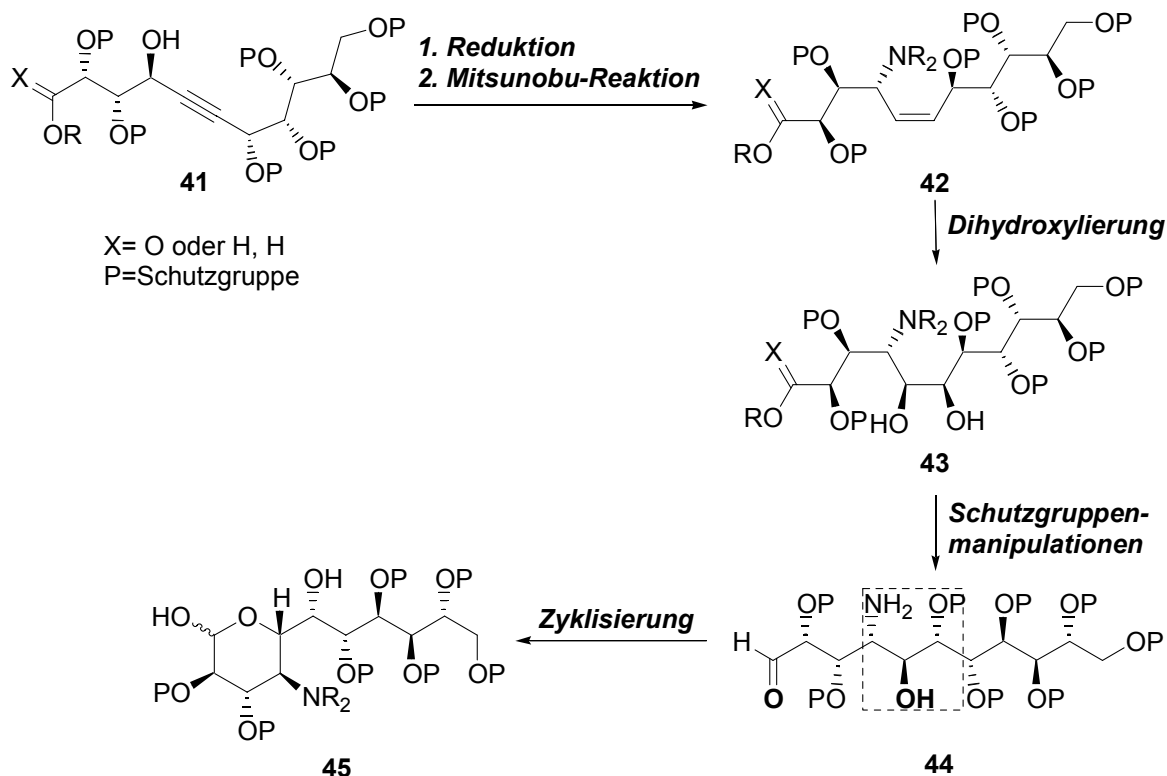


Abb. 14: Geplante Darstellung der Undecoseeinheit **45**.

Diesen Reaktionen schließt sich als zweiter Schlüsselschritt der Synthese eine diastereoselektive Dihydroxylierung von **42** zu **43** an. Da hierzu nur wenige Beispiele aus der Literatur bekannt sind, wird diese Reaktion eine besondere Herausforderung in der Synthese von **4** darstellen (Abb. 14).^{3,87} Nach erfolgreichem Aufbau von **44** sollen Untersuchungen zur Zyklisierung zum Hikosamingrundkörper **45** durchgeführt werden. Auch hier soll ein besonderer Schwerpunkt auf der Verwendung geeigneter Schutzgruppen liegen. Die Anforderung liegt vor allem im Aufbau eines selektiv zu glykosidierenden Hikosamin-Derivates wie **45**, das eine gezielte Einführung des Cytosins (**4**) und Kanosamins (**11**) ermöglicht (Abb. 15).

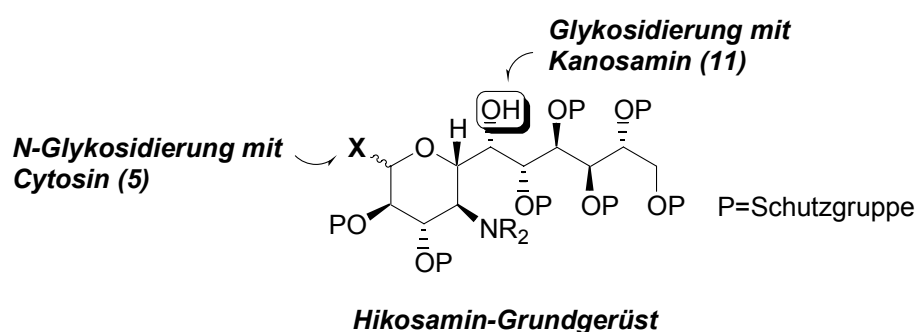


Abb. 15: Allgemeine Glykosidierungsstrategie.

Als Glykosyldonor für die *O*-Glykosidierung soll ein Fragment **46** verwandt werden (Abb. 16). Es kann ausgehend von **D**-Glucose (**12**) in einer mehrstufigen Sequenz in guten Ausbeuten erhalten werden.¹⁶

Glykosyldonor-Kanosamin

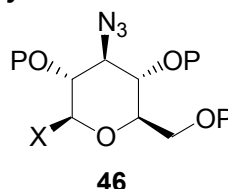


Abb. 16: Struktur des Kanosamin-Glykosyldonors **46**.

Die Kupplung des Cytosinrestes mit **45** soll in Analogie zu der von *Schreiber et al.* beschriebenen Transformation erfolgen.¹⁶

Die geplante Synthese sollte damit einen konvergenten Zugang zu Hikizimycin (**1**) ermöglichen.

3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

3.1 Darstellung von Alkinyliodid 38

Die Darstellung des Alkinyliodids **38**, einem der Kupplungspartner für die 1,2-Addition, soll ausgehend von **D**-Mannose (**40**) im folgenden Kapitel erarbeitet werden (Abb. 17).

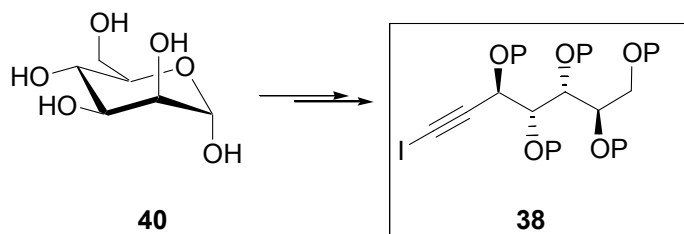


Abb. 17: Darstellung des Alkinyliodids **38**.

Zu Beginn der Synthese von Alkinyliodid **38** spielt die Wahl geeigneter Schutzgruppen eine entscheidende Rolle. Sie müssen sich zum einen stabil gegenüber den einzelnen Reaktionsbedingungen und zum anderen als leicht wieder abspaltbar erweisen. Säurelabile Isopropylidenacetale und TBS-Schutzgruppen scheinen mit Blick auf die geplanten Syntheseschritte die gewünschten Kriterien zu erfüllen.²⁸

3.1.1 Darstellung von Alkinyliodid 50

Die Darstellung des Alkinyliodids **50** erfolgt in Anlehnung an die Literatur (Abb. 18 und 19).^{29,30} Nach Ringöffnung von **D**-Mannose (**40**) zum Dithioacetal **47** wird das entstandene Polyol als Bisacetal geschützt.

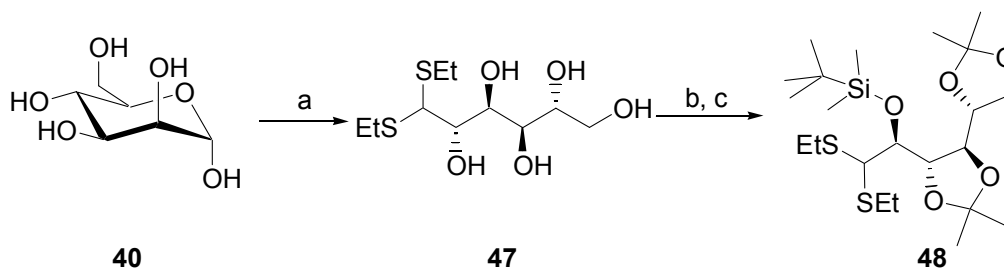


Abb. 18: Darstellung des Thioacetals **48**.

a) konz. HCl, EtSH, 0°C bis RT, 24%, b) Dimethoxypropan/Aceton (1:2), H₂SO₄ (kat.), 24 h, RT, 96%, c) 2,6-Lutidin (1.4 Äquiv.), TBSOTf (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 6 h, RT, 95%.

Es zeigt sich hierbei die aus sterischen Gründen bevorzugte Ausbildung von 1,2-*trans*-

gegenüber 1,2-*cis*-Acetalen.²⁸ Die höhere Stabilität von 1,2-*trans* gegenüber 1,2-*cis*-Acetalen bedingt die Bildung nur eines von drei möglichen Bis-Isopropylidenacetal-Isomeren, das dann durch Silylierung der verbleibenden OH-Gruppe in das Thioacetal **48** überführt wird.

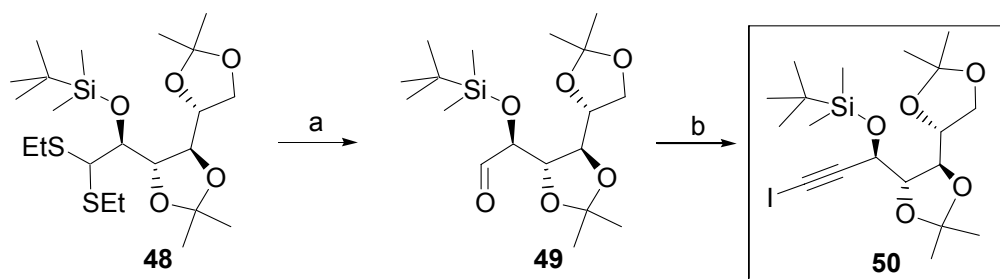


Abb. 19: Alternativer Zugang zum Alkinyliodid **50**.

a) CdCO_3 (5 Äquiv.), Hg_2Cl_2 (3 Äquiv.), Aceton/ H_2O (3:1), 56%, b) i. PPh_3 (3 Äquiv.), CHI_3 (3 Äquiv.), *tert*-BuOK (3 Äquiv.), THF, -78°C , (ii). *tert*-BuOK (3 Äquiv.), RT, 2 h, 90%.

Hydrolyse von **48** mittels $\text{Hg}_2\text{Cl}_2/\text{CdCO}_3$ liefert den Aldehyd **49**.²⁹ Eine sich anschließende Homologierung ermöglicht die Darstellung des Alkinyliodids **50** aus **49** in einem Schritt (Abb. 19).³⁰ Bei dieser Reaktion wird durch Iodoform, PPh_3 und *tert*-BuOK ein Ylid generiert, das in einer COREY-FUCHS artigen Reaktion³¹ nucleophil am Carbonylkohlenstoff von **49** angreift und unter Eliminierung von $\text{PPh}_3=\text{O}$ ein geminales Diiodoalken erzeugt. Durch nochmalige Zugabe von drei Äquivalenten an *tert*-BuOK kann dann in einem Ein-Topf-Verfahren das Iodalkin **50** erzeugt werden.³²

Die beschriebenen Reaktionen verlaufen bis auf die Zuckeröffnung zum Thioacetal **47** mit guten Ausbeuten. Nachteilig ist der erforderliche Einsatz von Ethanthiol zur Darstellung des Thioacetals **47** und von Schwermetallen zu dessen Hydrolyse.

Das Alkinyliodid **50** wird durch eine fünfstufige Sequenz in einer Gesamtausbeute von 12% erhalten. Um die erwähnten toxischen Reagenzien zu umgehen, wird eine kürzere Synthese zum Alkinyliodid **62** entwickelt, die im Folgenden beschrieben ist.

3.1.2 Darstellung von Alkinyliodid **62**

Die Darstellung des Alkinyliodids **62** erfolgt in einer vierstufigen Sequenz ausgehend von **D**-Mannose (**40**).

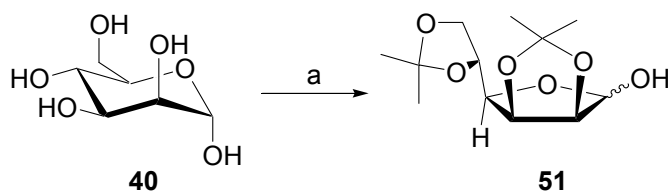


Abb. 20: Darstellung des Acetonids **51**.

a) H_2SO_4 (kat.), Aceton, RT, 24 h, 98%.

Zunächst erfolgt die Schützung der **D**-Mannose (**40**) als Isopropylidenacetal nach Standardvorschrift mit quantitativer Ausbeute (Abb. 20).³³ Eine sich anschließende Tandemreaktion aus nucleophilem Angriff, Ringöffnung, Eliminierung und 1,2-Hydridshift soll zur Darstellung von Alkin **52** genutzt werden (Abb. 21). Da sich diese erst kürzlich publizierte Transformation noch nicht in dem Maße in der Synthesechemie etabliert hat, sei an dieser Stelle ausführlicher auf die Darstellung des Alkins **52** eingegangen (Abb. 22).³⁴

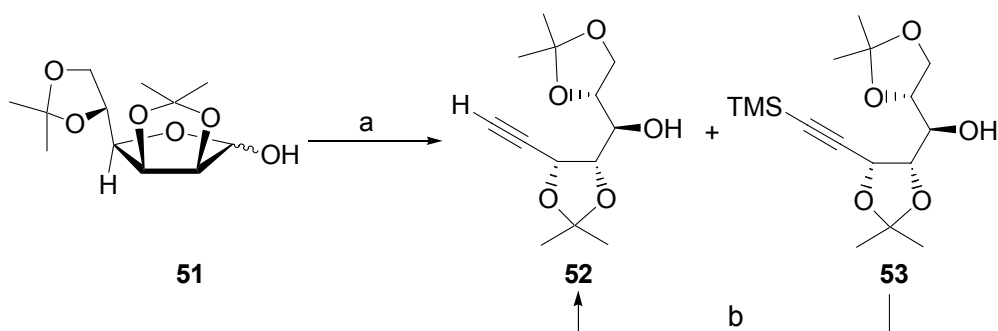


Abb. 21: Tandem-Reaktion zur Darstellung von Alkin **52**.

a) TMSCHN_2 (1.3 Äquiv.), *n*-BuLi (2.5 Äquiv.), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h, 58%, b) K_2CO_3 , MeOH, 69%.

Die Synthese von Alkin **52** ist zunächst Gegenstand von Optimierungsversuchen auf Basis des von *Ohira et al.* postulierten Mechanismus.²⁸ Mit je einem Äquivalent *n*-BuLi werden der anomere Alkohol des Acetonids **51** und das TMS-Diazomethan deprotoniert. Die lithiierte Spezies des TMS-Diazomethans greift am anomeren Zentrum von **54** unter Öffnung des Fünfringes an.

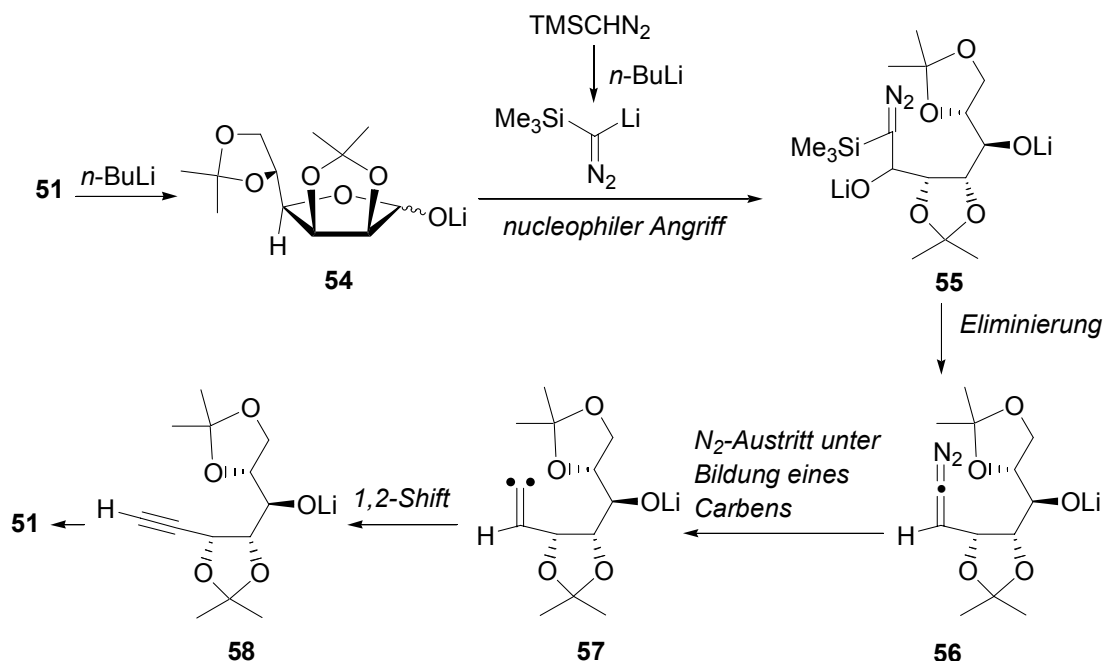


Abb. 22: Postulierter Mechanismus der Tandemreaktion nach *Ohira et al.*³⁴

Es folgt eine Eliminierung von Me₃SiOLi unter Ausbildung von Alkoxid **56**, das nach N₂-Austritt zum Vinylcarben **57** reagiert. Durch einen intramolekularen 1,2-Hydridshift lagert sich Carben **57** in das Alkin **58** um. Das Nebenprodukt **53** erhält man durch Deprotonierung des Alkins **52** und anschließender Silylierung (Abb. 23).

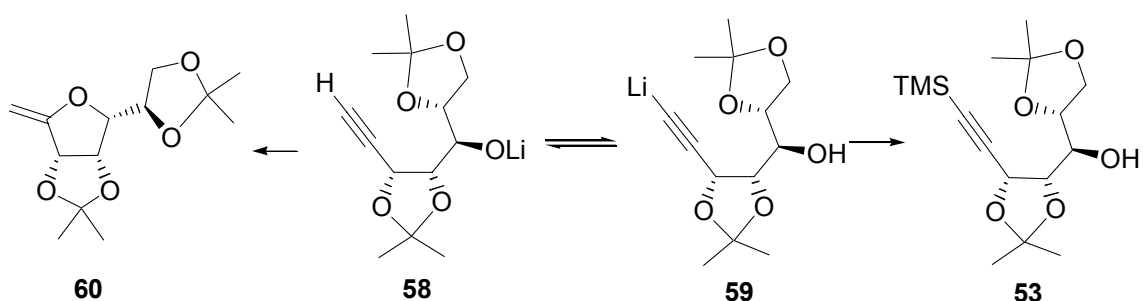


Abb. 23: Auftretende Nebenprodukte **53** und **60**.

Die Rückführung von Alkynylsilan **53** in das gewünschte Produkt **52** erfolgt in guten Ausbeuten mit K₂CO₃/MeOH bei RT.³⁵ Zu lange Reaktionszeiten oder direkte Zugabe der ges. K₂CO₃/MeOH-Lsg. zum Reaktionsgemisch haben jedoch die Bildung eines weiteren Nebenproduktes **60** zur Folge (Abb. 23). Dabei greift das sekundäre Alkoxid **58** die Dreifachbindung unter Ausbildung einer Furanosestruktur an, so dass man nach der Protonierung **60** erhält. Charakteristische chemische Verschiebungen für die *exo*-Methylenprotonen von **60** liegen bei 4.47 ppm und 4.25 ppm (Abb. 23). Durch eine Aufarbeitung im neutralen Medium kann die Entstehung von **60** vollständig unterdrückt werden.

Die Optimierungsversuche sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zunächst werden je vier Äquivalente an TMS-Diazomethan und *n*-BuLi zugegeben, um einen vollständigen Umsatz zu bekommen. Das führt jedoch zu einer unselektiven Reaktion (Einträge 1 und 2). Die Bildung von **52** kann durch die Zugabe von je zwei Äquivalenten *n*-BuLi und TMS-Diazomethan begünstigt werden (Einträge 5-7). Die Verwendung von DME als Lösungsmittel (Einträge 1-3), sowie der Zusatz von NMP (Eintrag 11) zeigen keine Vorteile gegenüber der Verwendung von THF. Eine langsame Erwärmung der Reaktionsmischung liefert die besten Ergebnisse (Eintrag 7). Die Zusätze von 18-Krone-6, TMSCl oder ZnCl₂, die zur Aktivierung des anomeren Zentrums dienen sollten, führen hingegen zu einer drastischen Verschlechterung des Umsatzes (Einträge 8-10).

Tabelle 1: Optimierungsversuche

Eintrag	Lösungs- mittel	TMSCHN ₂ [Äquiv.]	ⁿ BuLi [Äquiv.]	Temperatur [°C]	Umsatz 52 [%]	Ausbeute 52+53 [%]
1	DME	4.0	4.0	-78 (1 h), 0 (1h), RT (5h)	85	33
2	DME	4.4	4.0	-50 (0.1 h), -30→-10 (2 h), RT (1 h)	76	34
3	DME	2.2	2.0	-78 (1 h), 0 (1h), RT (5h)	n.b	12 ^{a)}
4	THF	4.0	4.0	-78 (1 h), 0 (1h), RT (5h)	n.b.	33
5	THF	1.5	2.6	-78 (1.2 h), 0 (1.75 h), RT (1h)	n.b.	31
6	THF	1.3	2.5	-78 (1.5 h), 0→RT (12 h)	83	27 ^{a)}
7	THF	1.3	2.5	-78→RT (21h)	80	53
8	THF+18- Krone 6	1.3	2.5	-78→RT (21h)	<0	-
9	THF+ZnCl ₂	1.3	2.5	-78→RT (21h)	<10	- kein ^{b)}
10	THF+TMSCl	1.3	2.5	-78→RT (21h)	vollst.	gew. Produkt
11	THF/NMP 10:1	1.3	2.5	-78 →RT (24h)	66	45

^{a)} Isolierte Ausbeute an **52**.

^{b)} Es wird ausschließlich eine Silylierung der anomeren OH-Gruppe beobachtet.

Eine Ausbeute von 53% ist in Anbetracht der Vielzahl an reaktiven Intermediaten akzeptabel, zumal nicht verbrauchtes Ausgangsmaterial zurück gewonnen werden kann. Damit erhält man auf den Umsatz bezogen eine Ausbeute von 70%.

Alkohol **52** wird anschließend als TBS-Ether **61** geschützt und in das Alkynyliodid **62** überführt.

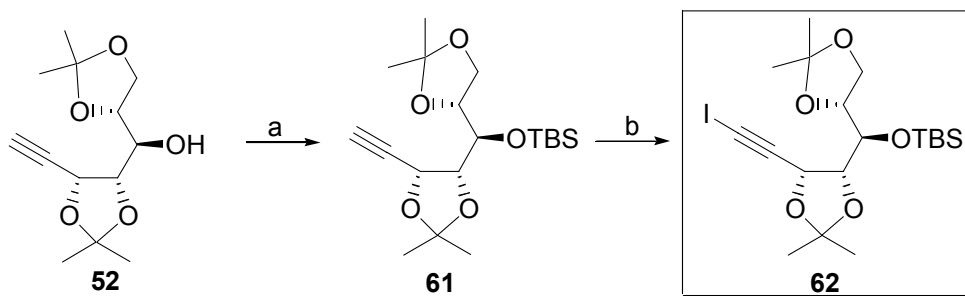


Abb. 24: Darstellung des Alkynyliodids **62**.

a) TBSOTf (1.2 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 6 h, 89% b) NIS, AgNO₃ (kat.), THF, 7 h, 93%.

Vom TBS-Ether **61** wird eine Kristallstruktur erhalten (Abb. 25), die den isomerisierungsfreien Verlauf der oben beschriebenen Sequenz bestätigt (Kap. 6.3).

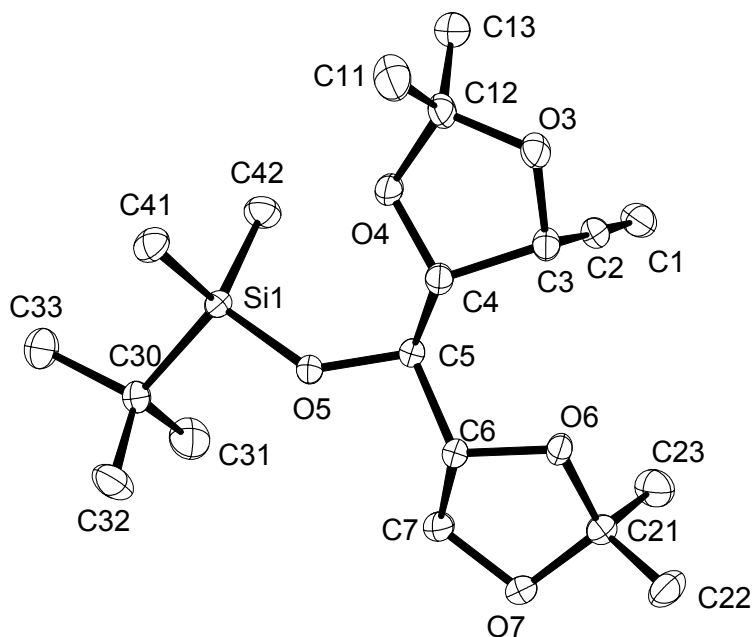


Abb. 25: Kristallstruktur von **61**.

Somit erhält man Alkynyliodid **62** ausgehend von **D-Mannose (40)** in 4 Stufen mit 44% Gesamtausbeute.

3.2 Darstellung des Aldehyds 37

Der zweite Kupplungspartner für die 1,2-Additionsreaktion (Abb. 12) ist ein von **L**-Weinsäure (**39**) abgeleiteter Aldehyd der Grundstruktur **37** (Abb. 26).

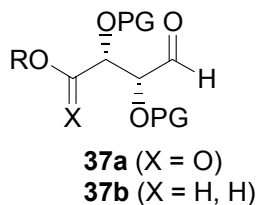


Abb. 26: Grundstruktur des Aldehyds **37**.

Der Einfluss stereogener Zentren am Aldehyd auf die Diastereoselektivität von 1,2-Additionsreaktionen ist in der Literatur gut untersucht worden (Kap. 3.3.1).³⁶ Vor diesem Hintergrund werden vier unterschiedlich geschützte Aldehyde **63**, **64**, **65** und **66** synthetisiert (Abb. 27).

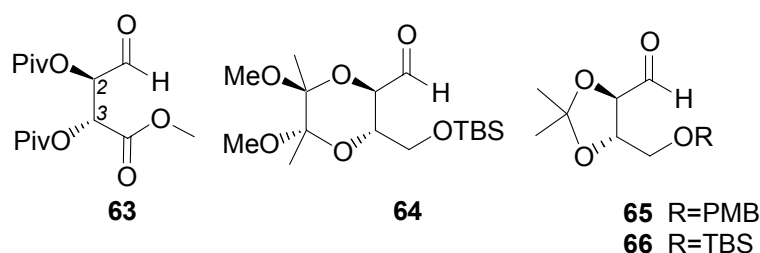


Abb. 27: Aldehyde für die NHK-Reaktion.

Aldehyd **63**³⁷ zeichnet sich durch eine frei-drehbare C2-C3-Bindung aus, was von Vorteil für den späteren Ringschluss zum Pyran **45** sein könnte (Abb. 15). Dieser zusätzliche Freiheitsgrad kann jedoch zu schlechteren Diastereoselektivitäten führen. Daher werden Aldehyde **64**³⁸, **65**³⁹ und **66**⁴⁰ mit unterschiedlich rigiden, cyclischen Acetalen synthetisiert.

3.2.1 Darstellung des pivaloylgeschützten Aldehyds **63**

L-Weinsäure (**39**) wird mit Pivaloylchlorid in das Anhydrid **69** überführt, das danach mit Methanol zum Ester **68** geöffnet wird (Abb. 28).³⁷ Der Versuch, die so erhaltene Säure **68** mittels BH_3 -Reduktion selektiv in den Alkohol **67** zu überführen, gelingt nicht.⁴¹ Man erhält ein komplexes Gemisch. Die angestrebte Umwandlung von **68** in das Säurechlorid **72** erweist sich als problematisch.⁴² Bei der sich anschließenden Pd-katalysierten Reduktion zum Aldehyd **63** wird nur geringer Umsatz beobachtet (Abb. 28).

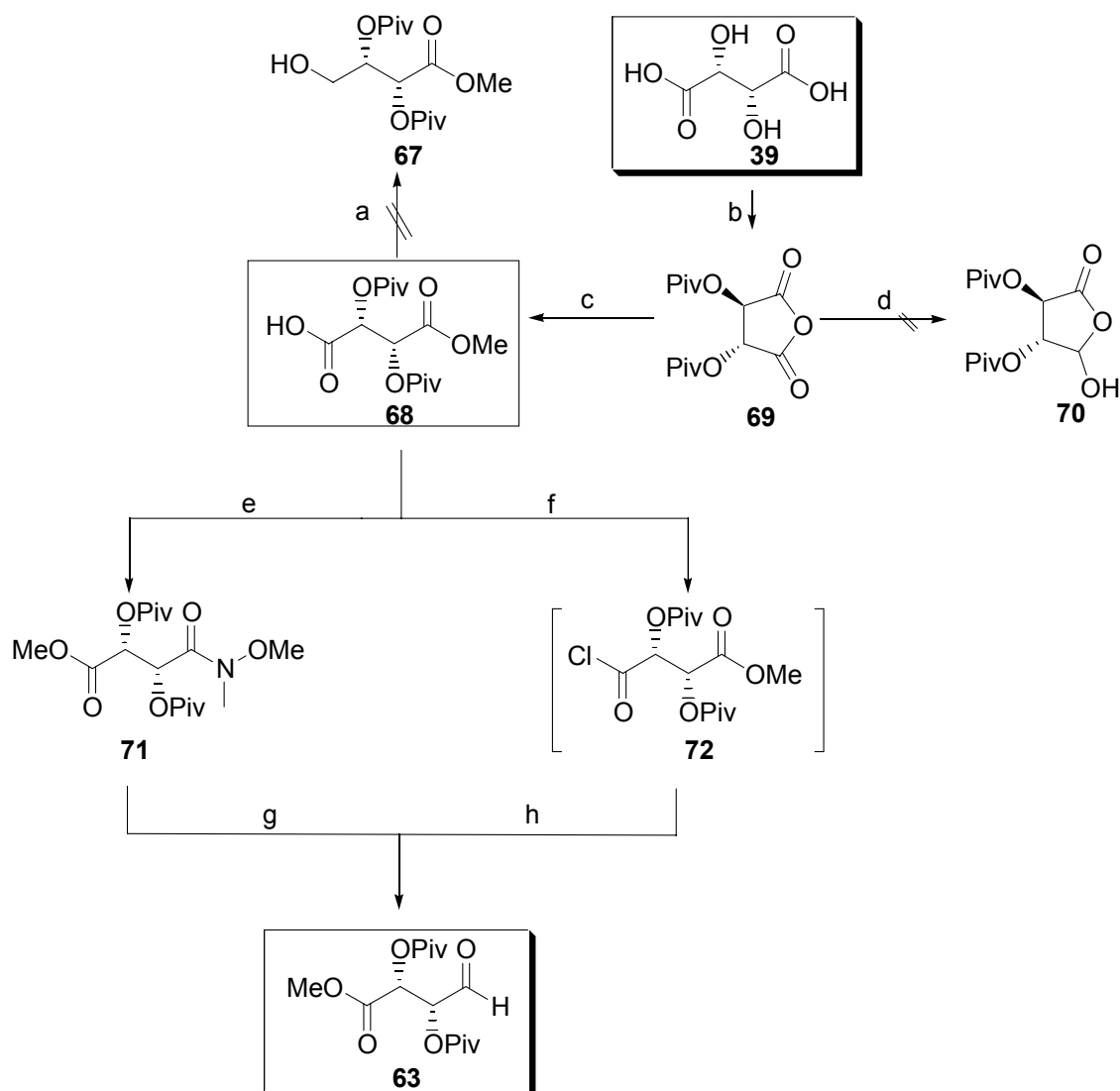


Abb. 28: Verschiedene Routen zur Darstellung des Aldehyds **63**.

a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0°C bis RT, 24 h, b) *tert*-BuC(O)Cl, $110^\circ\text{C} \rightarrow 140^\circ\text{C}$, 6 h, 61%, c) MeOH, 5 h, quant, d) $\text{LiAl}(\text{tert}\text{-Bu})_3\text{H}$ (1.2 Äquiv.), THF, -78°C , 0%. e) *N,O*-(CH_3) $_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (1.2 Äquiv.), Pyridin (1.3 Äquiv.), CBr_4 (1.1 Äquiv.), PPh_3 (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 4 h, 78%, f) Oxalylchlorid (2.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , <10%, g) DIBAH (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, <10%, h) Bu_3SnH , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, <30%.

Die Herstellung des Weinreb-Amids **71** aus der Säure **68** gelingt in guten Ausbeuten.⁴³ Die anschließende DIBAH-Reduktion liefert jedoch ein komplexes Gemisch. Die Durchführung der selektiven Reduktion der Carbonylgruppe zum Aldehyd **63** in Gegenwart von drei weiteren Carbonylfunktionen auf konventionellem Wege ist nicht möglich (Abb. 28). Daher wird eine alternative Darstellungsmethode für den Aldehyd **63** entwickelt (Abb. 29).

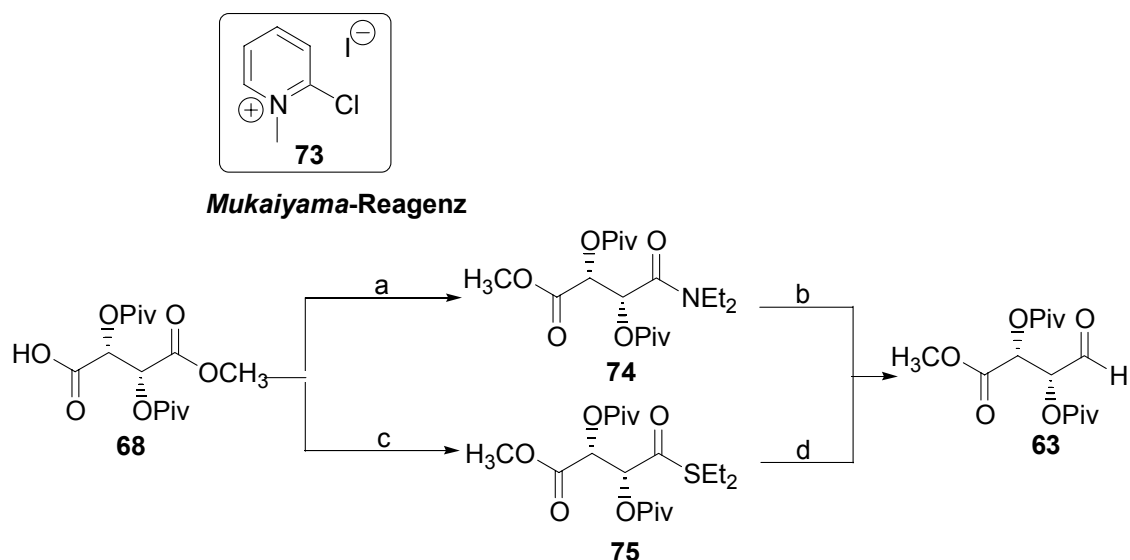


Abb. 29: Alternative Darstellungsmethode des Aldehyds **63**.

a) MUKAIYAMA Reagenz, Et_2NH , Et_3N , CH_2Cl_2 , Rückfluss, 6 h, 84%. b) $\text{Cp}_2\text{ZrCl}(\text{H})$, THF, RT, 6 h, 86%. c) EtSH (1.3 Äquiv.), Et_3N (1.3 Äquiv.), *iso*-Butylchloroformiat (5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 2 h, 89%. d) Et_3SiH (10 Äquiv.), Pd/C, Aceton, RT, 55%.

Das Amid **74** kann in guter Ausbeute aus Säure **68** unter Verwendung des Mukaiyama-Reagenzes erhalten werden (Abb. 29).⁴⁴ Amid **74** soll danach unter Verwendung des SCHWARTZ-Reagenzes in den gewünschten Aldehyd **63** überführt werden.⁴⁵ Diese bislang selten beschriebene chemoselektive Reduktion eines Säureamids zum Aldehyd kann in guten Ausbeuten auf das Amid **74** angewandt werden.⁴⁵ Eine katalytische Verwendung des teuren SCHWARTZ-Reagenzes gelingt nicht. Alternativ wird versucht, durch Anwendung des FUKAYAMA-Protokolls eine kostengünstigere Variante zu erarbeiten.⁴⁶ Dazu wird der Thioester **75** hergestellt und mit Pd/C und Et_3SiH reduziert (Abb. 29). Diese Methode ist besonders mild und schonend. Aufgrund des niedrigen Umsatzes werden nur mäßige Ausbeuten erhalten (umsatzbezogene Ausbeute >80%).

Der gewünschte Aldehyd **63** ist über das Amid **74** in einer Gesamtausbeute von 44% in 4 Stufen ausgehend von L-Weinsäure (**39**) zugänglich (Abb. 29).

3.2.2 Darstellung des Aldehyds **64**

Das von *Ley et al.* entwickelte cyclisches Bismethoxy-bismethyl-Diacetal wurde bereits erfolgreich als Schutzgruppe genutzt.³⁸ Die Überführung des L-Weinsäuredimethylesters (**76**) in das 1,2-Diacetal mit anschließender Reduktion, Silylierung und Swern-Oxidation liefert den gewünschten Aldehyd **64** (Abb. 30).

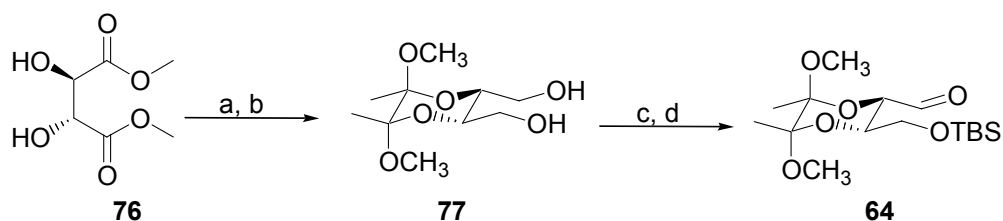


Abb. 30: Darstellung des Derivates **64**.

a) Butan-2,3-dion (1.3 Äquiv.), CSA (kat.), $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (3.0 Äquiv.), MeOH, Rückfluss, 76%. b) LiAlH_4 (2.3 Äquiv.), THF, RT, 91%. c) NaH (2.1 Äquiv.), TBSCl (1.1 Äquiv.), THF, 70%. d) Oxalylchlorid (1.3 Äquiv.), DMSO (5.1 Äquiv.), Et_3N (10 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$, quant.

Damit kann der Aldehyd **64** in einer Gesamtausbeute von 48% über 4 Stufen erhalten werden (Abb. 30).

3.2.3 Darstellung der Aldehyde **65** und **66**

Die Aldehyde **65** und **66** werden nach einem literaturbekanntem Protokoll synthetisiert (Abb. 31 und 32).^{40,39}

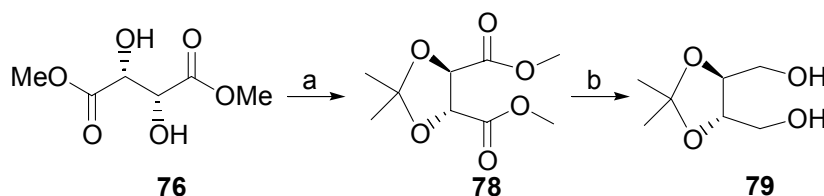


Abb. 31: Darstellung der Aldehyde **65** und **66**.

a) 2,2-Dimethoxypropan (3.5 Äquiv.), PTSA (kat.), Aceton, Rückfluss, 7 h, 74%, b) LiAlH_4 (2.5 Äquiv.), RT, Et_2O , RT, 24 h, 86%.

Ausgehend von L-Weinsäuredimethylester (**76**) wird zunächst das Diol **79** dargestellt (Abb. 31) und anschließend mit TBSCl bzw. PMBCl in die Monoalkohole **80** bzw. **81** überführt (Abb. 32). Diese Reaktionen verlaufen mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Besonders hervorzuheben ist die selektive Monoschutzung des Diols **79** als Mono-TBS-Ether **81** in 84% Ausbeute. Die Alkohole **80** und **81** können dann in einer SWERN-Oxidation zu den entsprechenden Aldehyden **65** bzw. **66** oxidiert werden (Abb. 32).⁴⁷

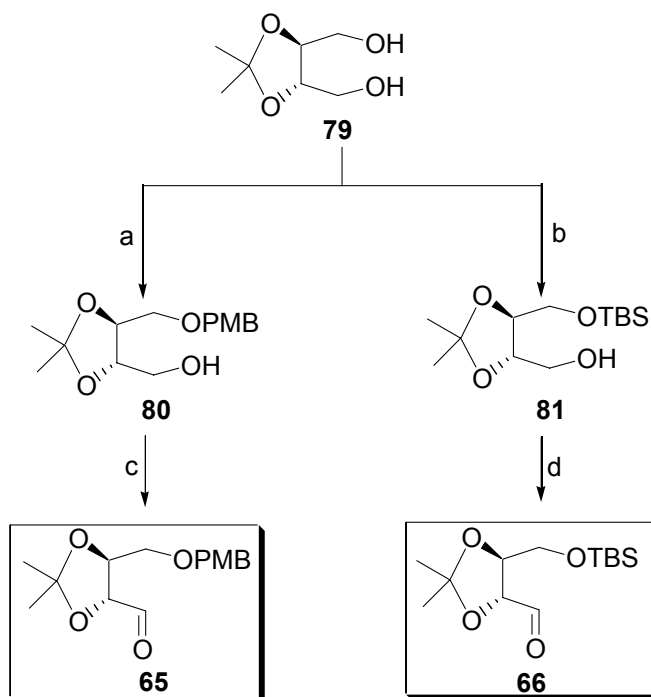


Abb. 32: Darstellung der Aldehyde **65** und **66**.

a) NaH (2.1 Äquiv.), PMBCl (1.1 Äquiv.), THF, 0°C-RT, 47%, b) NaH (2.1 Äquiv.), TBSCl (1.1 Äquiv.), THF, 0°C-RT, 84%, c) Oxalylchlorid (1.5 Äquiv.), DMSO (5.5 Äquiv.), Et₃N (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C → -10°C, quant., d) Oxalylchlorid (1.5 Äquiv.), DMSO (5 Äquiv.), Et₃N (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C → -10°C, 76%.

Die Aldehyde **65** und **66** sind in 4 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 32% bzw. 53% zugänglich.

3.3 Studien zur Darstellung des Propargylalkohols **39**

3.3.1 Allgemeines zur Selektivität von 1,2-Additionen

Im Folgenden sollen Untersuchungen zum ersten Schlüsselschritt der Synthese von **1**, der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion⁴⁸, näher erläutert werden (Abb. 33).⁴⁹ Dazu soll zunächst der Einfluss des Weinsäurerestes auf die Reaktivität und Diastereoselektivität diskutiert werden.

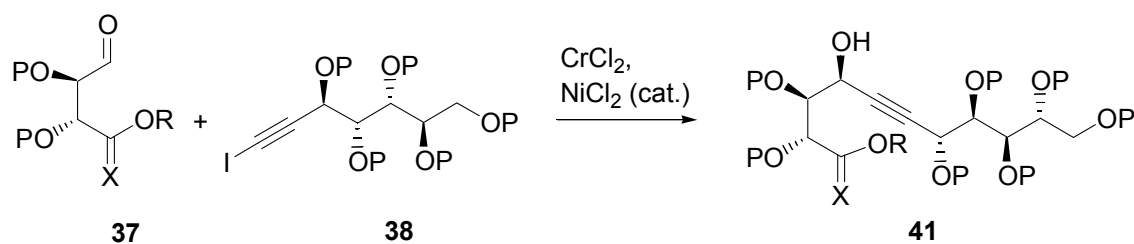


Abb. 33: Die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion.

Zur Erklärung der beobachteten Diastereoselektivität bei der Addition eines Nucleophils an einen Aldehyd mit einem Stereozentrum in α -Position werden im Allgemeinen das CRAM-Chelat-, das zu einer *syn*-Anordnung, oder das FELKIN-ANH-Modell, welches zu einer *anti*-Orientierung führt, herangezogen (Abb. 34).

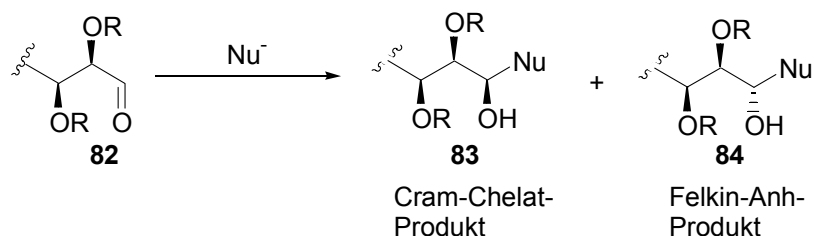


Abb. 34: Allgemeine Erläuterung der Diastereoselektivität bei 1,2-Additionen von Metallorganyleen an Carbonylverbindungen.

Abb. 35 zeigt die beiden Übergangszustände. In beiden Modellen (88 und 89) nähert sich das Nucleophil im BÜRGI-DUNITZ-Winkel von 103° . Beim CRAM-Chelat-Modell kommt es zu einer zusätzlichen Chelatbildung zwischen der Carbonylgruppe und dem benachbarten Sauerstoffatom durch ein Metallion. Da diese Wechselwirkung stark bevorzugt ist, nähert sich das Nucleophil von der weniger abgeschirmten Oberseite in 89. Daraus resultiert bevorzugt das *syn*-Produkt 90.³⁶

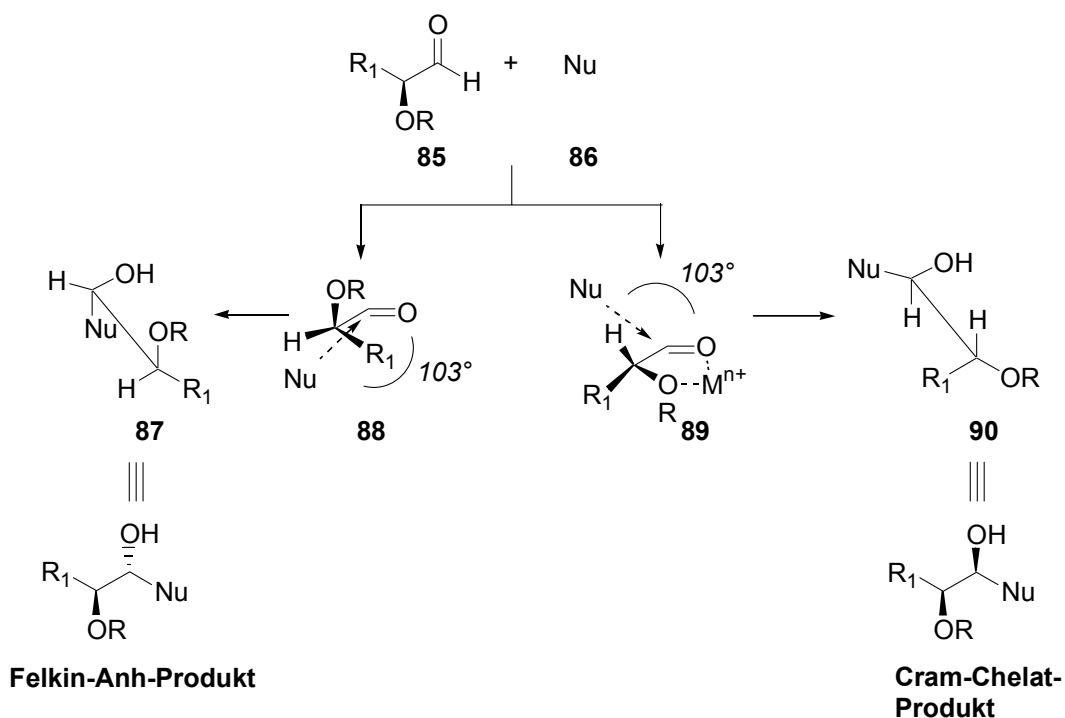


Abb. 35: Erläuterung des stereochemischen Verlaufes der Additionsreaktion.⁵⁰

Im FELKIN-ANH-Übergangszustand 88 sind beide Sauerstoffatome so angeordnet, dass eine

möglichst geringe Dipol-Dipol Abstoßung erfolgt. Das Nucleophil greift von der sterisch weniger abgeschirmten Unterseite an, so dass Produkt **87** bevorzugt entsteht.³⁶

Mit Blick auf die Synthese des Hikosamins (**4**) ist es erforderlich, dass bei der Kupplungsreaktion von **37** und **38** das FELKIN-ANH-Produkt entsteht. Daher ist die Verwendung von Metallorganylen, wie zum Beispiel Grignardverbindungen, Li- oder Zn-Organyle, die über einen Cram-Chelat-Übergangszustand addieren, nicht geeignet.⁵¹

Empirisch wurde gefunden, dass bei Verwendung von Cr(II)-Salzen das FELKIN-ANH-Produkt bei NHK-Reaktionen bevorzugt gebildet wird.⁵² Das gilt auch in Gegenwart von α - und β -Heteroatomen im Aldehyd. Daher soll die neue C-C-Bindung zwischen den Fragmenten **37** und **38** durch eine Cr(II)-vermittelte 1,2-Addition stereoselektiv aufgebaut werden.

3.3.2 Die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion

3.3.2.1 Hintergründe und Grundlagen

Die NHK-Reaktion ist eine 1,2-Additionsreaktion zur Kupplung von Aldehyden und Alkynyl-Allyl- oder Alkenyliodiden bzw. den entsprechenden -bromiden oder -triflaten.¹ Gründe für die häufige Verwendung sind neben der hohen Chemoselektivität gegenüber Aldehyden und den besonders milden Reaktionsbedingungen die oben erwähnte FELKIN-ANH-Selektivität, die bei Verwendung anderer Metallorganyle nur schwer erreichbar ist. Es ist bemerkenswert, dass bei dieser Umsetzung eine *in situ* Generierung des Metallorganyls (BARBIER-Bedingungen⁵³) stattfindet, was besonders bei der Kupplung hoch funktionalisierter Verbindungen von Vorteil ist. Da der Erfolg dieser Reaktion von der Qualität des Cr- und Ni-Salzes abhängt, ist das Arbeiten unter Inertbedingungen unerlässlich.¹

Kishi et al. untersuchte den Einfluss von Ni(II)-Salzen auf den Verlauf der Reaktion. Er stellte fest, dass nur durch Zusatz katalytischer Mengen an Ni(II)-Salzen reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden.⁵⁴ Mechanistisch gesehen wird Ni(II) durch Cr(II) zu Ni(0) reduziert, welches dann oxidativ in die C-X-Bindung von **91** insertieren kann. Im Anschluss erfolgt eine Transmetallierung auf Cr(III). Verbindung **93** ist die in der C-C-Bindungsbildung reaktive Organometallspezies (Abb. 36).¹

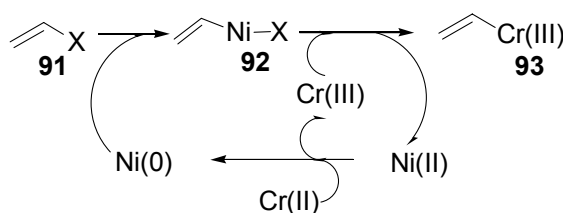


Abb. 36: Mechanismus der Bildung von **93**.

Im Vergleich mit Grignard-Reagenzien sind Cr(III)-Organyle deutlich weniger basisch.¹ Besonders hervorzuheben ist die ausgezeichnete Chemoselektivität: Aldehyde reagieren bevorzugt, so dass selektiv eine epimerisierungsfreie Addition an Aldehyde in Gegenwart von Estern oder Ketonen erfolgen kann.¹

Ein Nachteil der Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion ist die Verwendung überstöchiometrischer Mengen an toxischen Chrom- und Nickelsalzen. *Fürstner et al.* entwickelte eine katalytische Variante dieser Umsetzung (Abb. 37).² Hierbei gilt es, die energetisch bevorzugt ausgebildete Cr-O-Bindung in **97** nach erfolgter Addition der Carbonylverbindung **94** wieder zu brechen und das Cr(III) in Cr(II) zu reduzieren. Ersteres Problem wird durch den Zusatz von TMSCl (**98**) gelöst (Abb. 37). Die Reduktion des Cr(III) erfolgt mit Mn unter Bildung des ungiftigen und wenig Lewis-sauren Salzes MnX_2 .

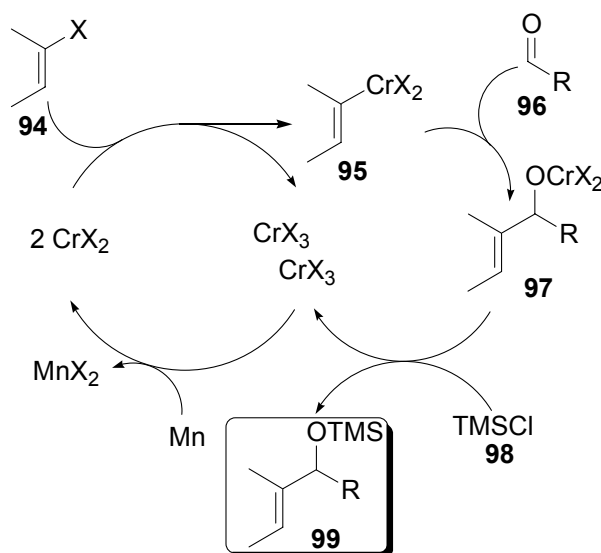


Abb. 37: Mechanismus der katalytischen NHK-Reaktion.

Eine praktikable Ergänzung dieser katalytischen Variante wurde von *Kishi et al.* beschrieben (Abb. 38).⁵⁵ Hierbei werden stöchiometrische Mengen an LiCl und katalytische Mengen an $(n-Bu)_3BnNCl$ oder $Et_3N \cdot HCl$ zugesetzt. Aus Abb. 38 wird deutlich, dass die Generierung des reaktiven Cr(III)-Organyls **105** durch Transmetallierung des ionischen Ni(II)-Komplexes **102** auf

den Cr(II)·THF-Komplex **103** erfolgt. Die Bereitstellung des aktiven Ni(0) erfolgt wie in Abb. 36 dargestellt. Die genaue Rolle des Ammoniumsalzes und des LiCl sind bislang nicht bekannt.⁵⁵

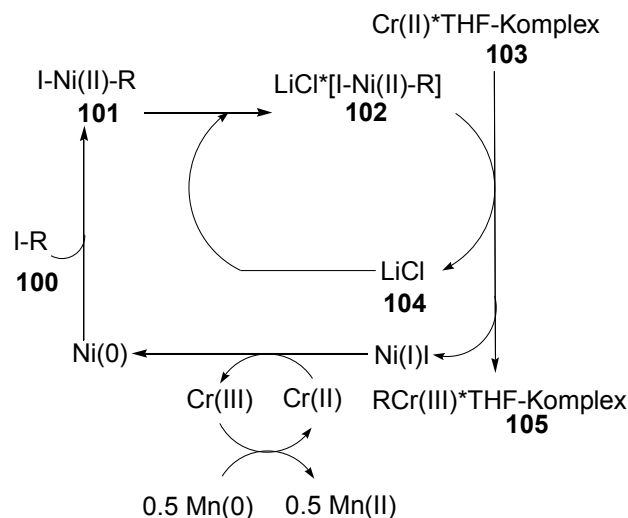


Abb. 38: Katalysekreislauf nach *Kishi et. al.*

3.3.2.2 Einsatz des Aldehyds **63** in der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion

Erste Versuche zur Kupplung des Aldehyds **63** mit den Alkynyljodiden **50** und **62** zeigten eine sehr hohe Chemoselektivität zugunsten der C-C-Bindungsknüpfung mit der Aldehydfunktionalität (Abb. 39 und 40).

- **Additionsreaktion von Aldehyd **63** mit Alkin **50****

Wie in Tabelle 2 gezeigt, wird als Hauptprodukt bei der Kupplung von Aldehyd **63** mit Alkin **50** das Lacton **108** erhalten. Verwendet man überstöchiometrische Mengen an Cr(II), so erhält man zu 9% Alkohol **107** und zu 42% Lacton **108** (Eintrag 2). Die Verwendung von DMF anstelle von THF führt zu drastischen Umsatzeinbußen (Eintrag 4). Die Diastereoselektivität wird mittels HPLC/MS bestimmt. Sie beträgt im Mittel 10:1 zugunsten des Hauptisomers **108** (s. a. Tabelle 2). Auf die Klärung der absoluten Stereochemie im neu gebildeten Stereozentrum im Lacton **108** wird in Kap. 3.5.2 näher eingegangen.

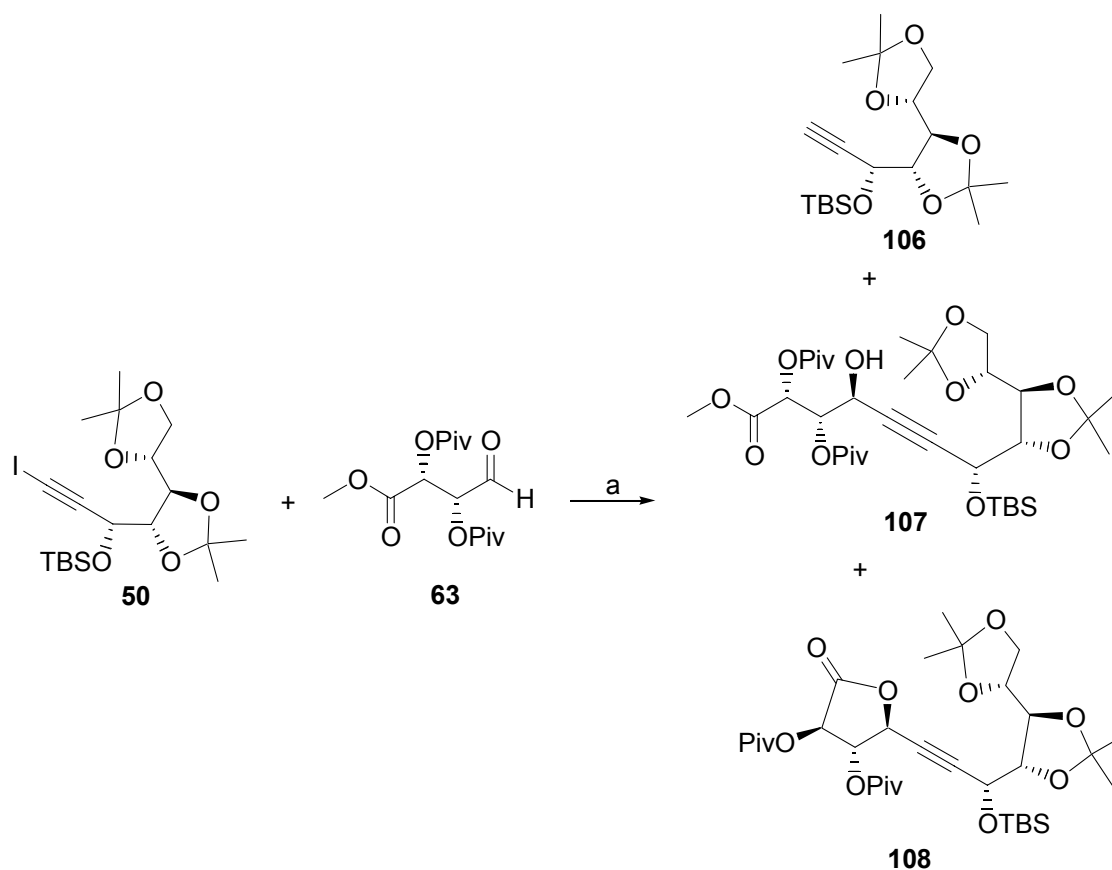


Abb. 39: Additionsreaktion von Iodid **50** und Aldehyd **63**.

a) CrCl_2 (4-11 Äquiv.), NiCl_2 (kat.), THF, <45%.

Wird auf die Zugabe von Ni(II)-Salz verzichtet, kann nur dehalogeniertes Alkin **106** isoliert werden (Eintrag 5).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Kupplung von **50** und **63**

Eintrag	Aldehyd 63 [Äquiv.]	Iodid 50 [Äquiv.]	$\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ [Äquiv.]	Lösungs- mittel	Ausbeute [%]	Isomeren- Verteilung 108
1	1.4	1.0	7.0/ 0.4	THF	45 (108)	92:7:1
2	1.7	1.0	11.0/ 0.3	THF	42 (108) 9 (107)	87:11:2
3	1.3	1.0	6.0/ 0.2	THF	5 (108)	90:8:2
4	1.2	1.0	6.0/ 0.1	DMF	8 (108)	-
5	1.0	2.1	4/ 0.05	THF	5 (108)	-

Trotz der sehr geringen Zusätze an NiCl_2 bildete sich Homokupplungsprodukt in 10% Ausbeute, was ein Indiz für die niedrige Reaktivität des Aldehyds **63** in der Kupplungsreaktion ist (Eintrag 3).

- **Additionsreaktion von Aldehyd 63 und Alkinyliodid 62**

Werden zur Kupplung der Aldehyd **63** und das Alkinyliodid **62** eingesetzt, erhält man das Lacton **109** in 45% Ausbeute.

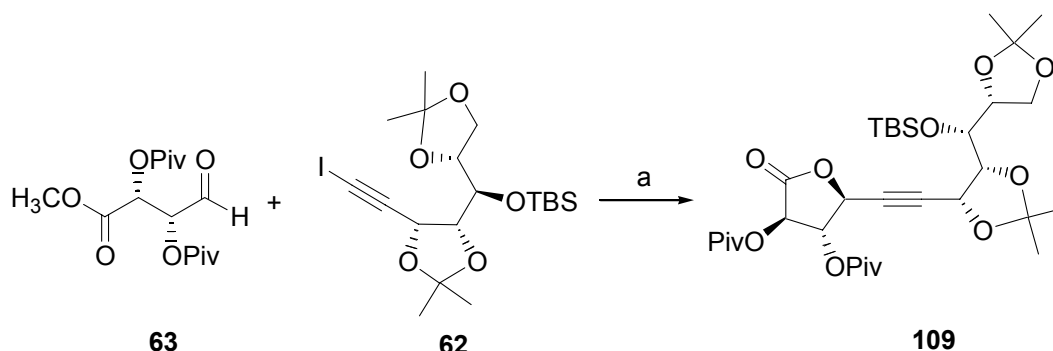


Abb. 40: Darstellung von Alkohol **109**.

a) CrCl_2 (4 Äquiv.), NiCl_2 (kat.), THF, <45%.

Der entsprechende Propargylalkohol konnte nicht isoliert werden (Abb. 40, siehe auch Abb. 39).

Die Lactone **108** und **109** sind für den weiteren Verlauf der Synthese nicht geeignet, da eine mittlere Ausbeute von 47% für einen frühen Schlüsselschritt einer Totalsynthese zu niedrig ist. Außerdem könnte die Öffnung der Lactone **108** und **109** in Gegenwart der Pivaloylgruppen problematisch sein.¹⁶ Aus diesen Gründen wird von einer weiteren Verwendung von **63** im Rahmen dieser Arbeit abgesehen.

3.3.2.3 Verwendung von Aldehyd 64 in der 1,2-Additionsreaktion

Im folgenden Kapitel sollen Versuche zur NHK-Reaktion zwischen Aldehyd **64** und Alkinyliodid **62** diskutiert werden (Abb. 41).

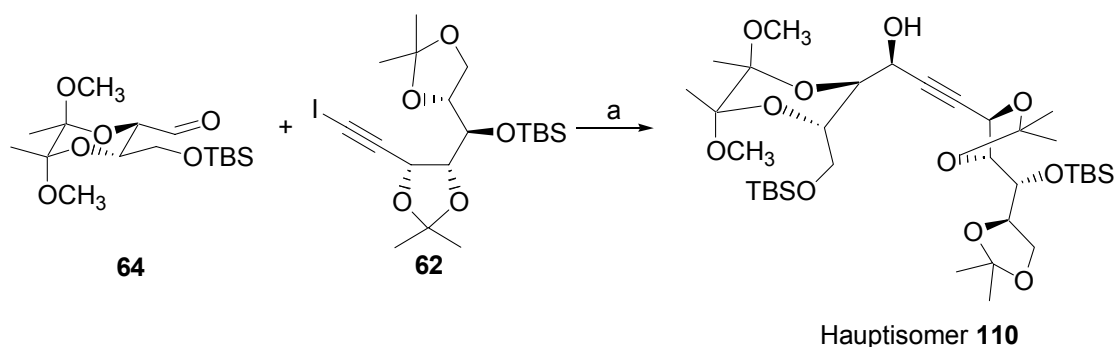


Abb. 41: NHK-Reaktion von Iodid **62** und Aldehyd **64**.

a) CrCl_2 (1.6-2 Äquiv.), NiCl_2 (kat.), THF, 72%, dr=4:1.

Die NHK-Reaktion von **62** und **64** verläuft in guten und reproduzierbaren Ausbeuten mit moderater Stereoselektivität von 4:1. Das Alkinylketon **111** kann als ein Nebenprodukt in ca. 12% isoliert werden (Abb. 42).

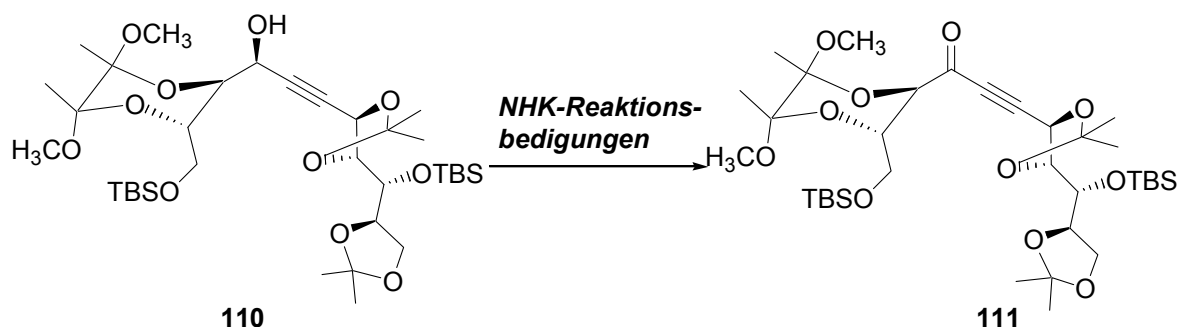


Abb. 42: Oxidation zum Alkinylketon **111**.

Interessanterweise wird nur bei dieser Substratkombination in der NHK-Reaktion eine sich anschließende Oxidation zum Alkinylketon **111** beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Addition von Allylbromiden an Aldehyde bereits in der Literatur publiziert und einer OPPENAUER-Oxidation zugeschrieben.⁵⁶ Die Umwandlung von Keton **111** in den Alkohol **110** wäre durch eine stereoselektive Reduktion möglich, wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

3.3.2.4 Einsatz des Aldehyds **65** in der 1,2-Additionsreaktion

Durch die Wahl eines Acetonids als Schutzgruppe am Weinsäurerest ergibt sich eine Aldehydkomponente **65** mit höherer Rigidität. Damit sollten die oben beschriebenen Probleme, wie z.B. die spontane Lactonisierung zu **108** und **109** oder die niedrige Diastereoselektivität im Falle von Alkohol **110** umgangen werden. Außerdem könnte eine Oxidation, wie in Abb. 42 beschrieben, aufgrund des sterischen Anspruchs des Isopropylidenacetals erschwert werden. Die primäre PMB-Schutzgruppe stellt eine orthogonale Schutzgruppe zu den säurelabilen Acetalen dar, was im Falle einer selektiven Schutzgruppenoperation von Vorteil sein könnte.

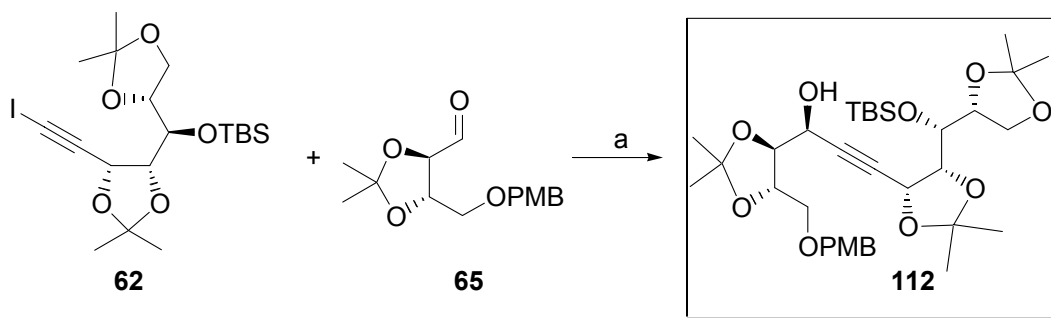


Abb. 43: Darstellung von Alkohol **112**.

a) CrCl_2 (1.6 Äquiv.), NiCl_2 (kat.), THF, 64%, dr=10:1.

Die NHK-Reaktion von **62** und **65** verläuft mit guten Ausbeuten (Abb. 43) und hoher Diastereoselektivität zugunsten des gewünschten Alkohols **112**. Im weiteren Verlauf der Synthese ergaben sich jedoch Schwierigkeiten, die auf die PMB-Gruppe zurückgeführt wurden. Aus diesem Grunde wird die terminale TBS-Gruppe für die weiteren synthetischen Schritte gewählt.

3.3.2.5 Verwendung des Aldehyds **66** in der 1,2-Additionsreaktion

Propargylalkohol **115** kann aus Aldehyd **66** und dem Alkynyljodid **62** dargestellt werden. Dieses Molekül besitzt ausschließlich säurelabile Schutzgruppen, so dass nur eine Stufe zur Entschützung benötigt wird. Die NHK-Reaktion von Iodid **62** und Aldehyd **66** verläuft mit sehr guter Ausbeute und einer Diastereoselektivität von >10:1 (Abb. 45). Die Klärung der absoluten Stereochemie des neu gebildeten sekundären Alkohols in **115** wird in Kap. 3.5.2 näher behandelt. Die Menge an zugesetzten Ni(II)-Salzen erweist sich als selektivitätsbestimmend. Werden mehr als 0.2% an NiCl_2 zugesetzt, kommt es zur Bildung von Homokupplungsprodukt **113** (Abb. 44).

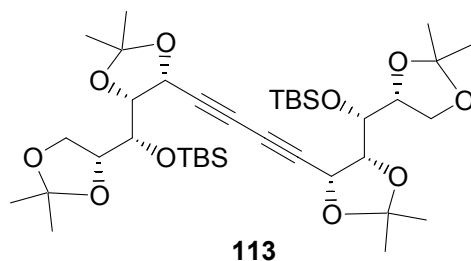


Abb. 44: Homokupplungsprodukt **113**.

Da das Iodid in einem geringen Überschuss (1.7 Äquiv.) eingesetzt werden muss, kann das unter den Reaktionsbedingungen entstandene Alkin **61** problemlos wieder in das Iodid **62** überführt und so Substanzverluste auf dieser Stufe minimiert werden.

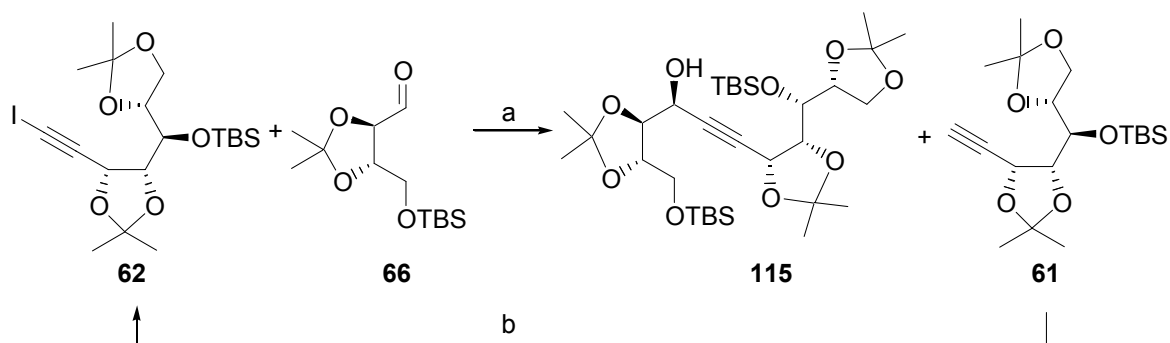


Abb. 45: Darstellung von Alkohol **115**.

a) CrCl_2 (2.1 Äquiv.), NiCl_2 (kat.), THF, 82%, dr>10:1. b) NIS, AgNO_3 (kat.), THF, 7 h, 93%.

Mit der Reaktion von Iodid **62** und Aldehyd **66** ist das Optimum für die NHK dieser Polyole erreicht, da gute Ausbeuten, exzellente Diastereoselektivitäten und keine Nebenreaktionen beobachtet werden.

3.3.2.6 NHK-Reaktion zwischen Aldehyd **66** und Vinyliodid **116**

Eine Alternative zur bisherigen Kupplungsstrategie von Iodid **62** und Aldehyd **66** stellt der Einsatz von Vinyliodid **116** und Aldehyd **66** dar (Abb. 48). Man würde damit direkt den Allylalkohol **117** erhalten, und könnte so auf die sich anschließende Hydrierung der Dreifachbindung (siehe Kap. 3.4.5.2) verzichten. Die versuchte Darstellung von Vinyliodid **116** aus dem Alkin **61** nach einer kürzlich beschriebenen Vorschrift ist in Abb. 46 gezeigt.⁵⁷

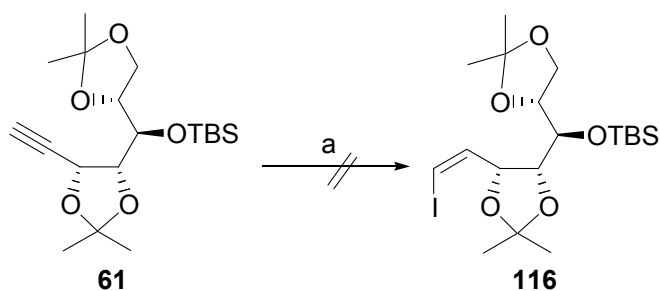


Abb. 46: Darstellung von Vinyliodid **116**.

a) (i) InCl_3 (1.3 Äquiv.), DIBAL-H (1.3 Äquiv., in THF), Et_3B (0.2 Äquiv.), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h, (ii) I_2 (6 Äquiv.), 4 h, 0%.

Bei dieser Reaktion wird zuerst durch DIBAL-H und InCl_3 eine HInCl_2 -Spezies erzeugt, die dann radikalisch (Et_3B wirkt als Radikalstarter) an die Dreifachbindung von **61** addiert. Die so entstandene Alkenylindiumspezies soll anschließend mit Jod in das entsprechende Alkenyliodid **116** überführt werden. Diese Synthese aus dem Alkin **61** führt jedoch nicht zum gewünschten

Produkt **116**, sondern man reisoliert Ausgangsmaterial **61**. Alternativ wird eine Diimid-Reduktion des Alkynyliodids **62** durchgeführt.⁵⁸ Das gewünschte Produkt **116** erhält man in sehr guten Ausbeuten (Abb. 47).

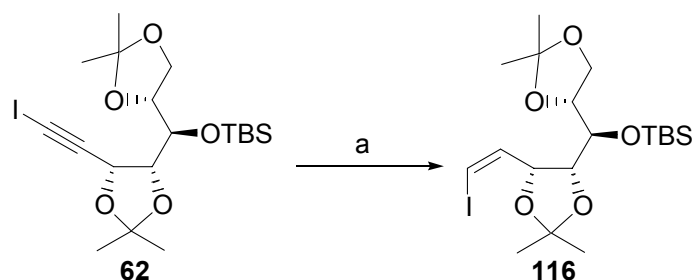


Abb. 47: Darstellung von Vinyliodid **116** durch eine Diimid-Reduktion.

a) $\text{K}_2(\text{O}_2\text{CN})_2$ (2 Äquiv.), HOAc (4 Äquiv.), MeOH, 18 h, RT, 87%.

Die sich anschließende NHK-Reaktion liefert jedoch weder in THF noch in DMF das Produkt **117** (Abb. 48). Das Vinyliodid **116** kann stattdessen quantitativ reisoliert werden.

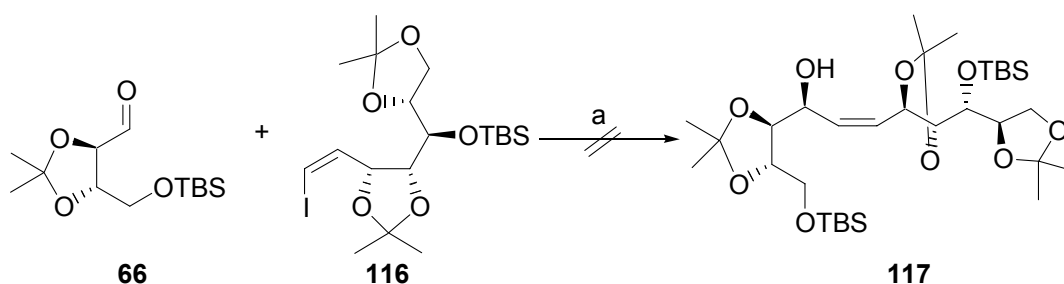


Abb. 48: Darstellung von **117** über Vinyliodid **116**.

a) CrCl_2 (4 Äquiv.), NiCl_2 (0.01 Äquiv.), THF oder DMF, RT, 24 h, 0%.

3.3.2.7 Katalytische Reaktionsführung

Wie in Kap. 3.3.2.1 besprochen, besteht großes Interesse daran, die NHK-Reaktion mit katalytischen Mengen an Cr(II)-Salzen durchzuführen. Trotz der zahlreichen Vorzüge, die diese Reaktion bietet, wurde die katalytische NHK-Reaktion² bislang noch nicht auf komplexe Moleküle in Naturstoffsynthesen angewandt. Das einzige in der Literatur bekannte Beispiel einer katalytischen NHK-Reaktion unter Verwendung eines Alkynyliodids als Kupplungspartner wurde von *Fürstner et al.* beschrieben (Abb. 49).¹

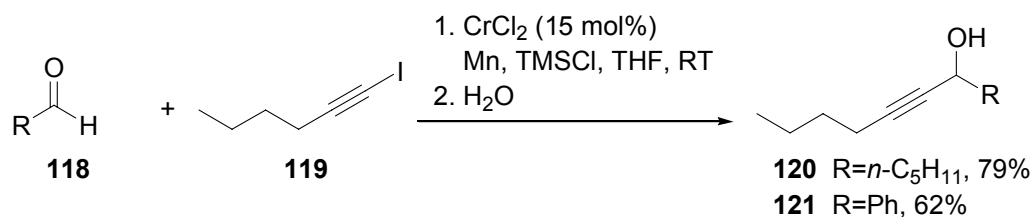


Abb. 49: NHK-Reaktion von **118** und **119** nach *Fürstner et al.*

Die von *Fürstner et al.* entwickelte Variante verläuft nur in schlechten Ausbeuten zum Propargylalkohol **115** (Abb. 50 Weg a). Hingegen verläuft die von *Kishi et al.* modifizierte Methode (Abb. 38) unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an LiCl und katalytischer Mengen an *n*-Bu₃BnNCl unter Bildung von **115** (Abb. 50 Weg b).⁵⁵

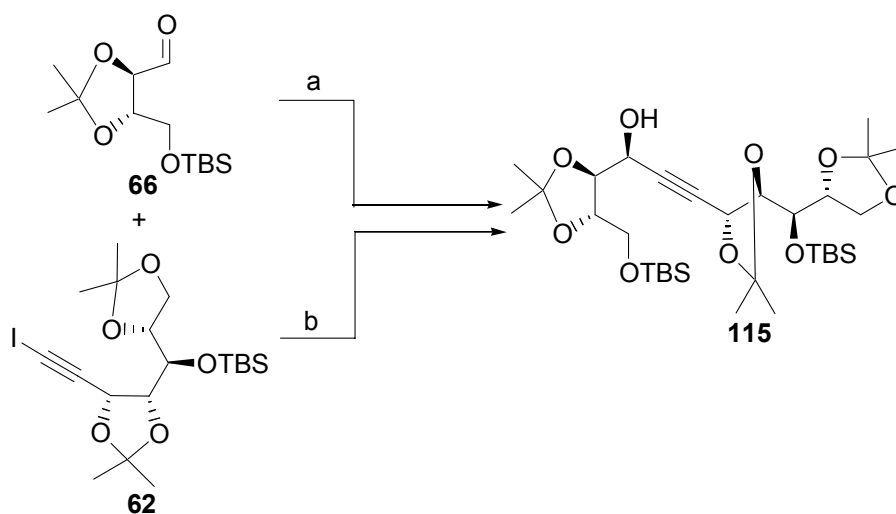


Abb. 50: Darstellung von Alkin **115**.

a) CrCl₂ (0.15 Äquiv.), Mn (4 Äquiv.), TMSCl (5 Äquiv.), THF, RT, <10%, b) CrCl₂ (0.3 Äquiv.), NiCl₂ (0.3 Äquiv.), *n*-Bu₃BnNCl (0.3 Äquiv.), Mn (4 Äquiv.), TMSCl (5 Äquiv.), LiCl (1 Äquiv.), THF, RT, 30-88%.

Aus Tabelle 3 geht hervor, dass sehr gute Ausbeuten mit CrCl₂ (>30 Mol%), NiCl₂ (>30 Mol%), Bu₃BnNCl (30 Mol%) und überstöchiometrischen Mengen an LiCl erzielt werden können (Einträge 1-3). Eine geringere Katalysatorbelastung hat deutlich schlechtere Ausbeuten zur Folge (Einträge 7, 8). Aus Eintrag 6 wird ersichtlich, dass Einflüsse, wie die Konzentration und die Qualität der Reagenzien, einen erheblichen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion haben. Um eine hohe Reproduzierbarkeit zu erlangen, müssen alle Zusätze unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss gehandhabt werden.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Optimierungsversuche zur katalytischen Reaktionsführung

Eintrag	CrCl ₂ [Äquiv.]	NiCl ₂ [Äquiv.]	LiCl [Äquiv.]	Bu ₃ BnNCl [Äquiv.]	Ausbeute [%]	de [%]
1	0.40	0.40	3.40	0.30	66	90
2	0.40	0.40	4.30	0.40	72	90
3	0.30	0.30	1.40	0.30	88	90
4	0.30	0.10	1.91	0.38	37	78
5	0.30	0.22	1.86	0.48	27	74
6	0.30	0.30	1.41	0.32	33	47
7	0.21	0.20	1.50	0.33	26	86
8	0.10	0.10	1.40	0.10	30	90
9	0.30	0.30	0	0.30	-	n.b
10	0.31	0.33	0.32	0.32	<20	113 n.b
11	0.30	0.27	0.87	0.30	<20	113 n.b

Für das Gelingen der Reaktion werden unter anderem jeweils äquimolare Mengen an CrCl₂ und NiCl₂ verwendet (Einträge 4 und 5). Wird zur Beschleunigung der Transmetallierung zwischen dem Ni- und dem Cr-Organyl weniger als ein Äquivalent oder gar kein LiCl eingesetzt, bildet sich kein gewünschtes Produkt. Stattdessen erhält man Homo-kupplungsprodukt **109** in <20% Ausbeute (Eintrag 9-11). Im Verlauf der Studien wird beobachtet, dass es zu Schwankungen der Diastereoselektivität bei gleichbleibenden Bedingungen kommt, dabei treten Werte mit einem *de* zwischen 60% und 90% auf.

Dieses Beispiel stellt somit die erste Verwendung einer katalytischen NHK-Reaktion zur Kupplung komplexer Moleküle im Rahmen einer Naturstoffsynthese dar.

3.3.2.8 Additionsreaktion der Alkynyllithiumverbindung **62a** an Aldehyd **66**

Eine etablierte Methode zum Aufbau von Propargylalkoholen ist die Addition von Alkynyllithiumverbindungen an Aldehyde. Zum Vergleich mit der NHK-Reaktion wird ein Halogen-Metall-Austausch von Iodid **62** mit *n*-BuLi vorgenommen und die Additionsreaktion an den Aldehyd **66** durchgeführt (Abb. 51).⁵⁹

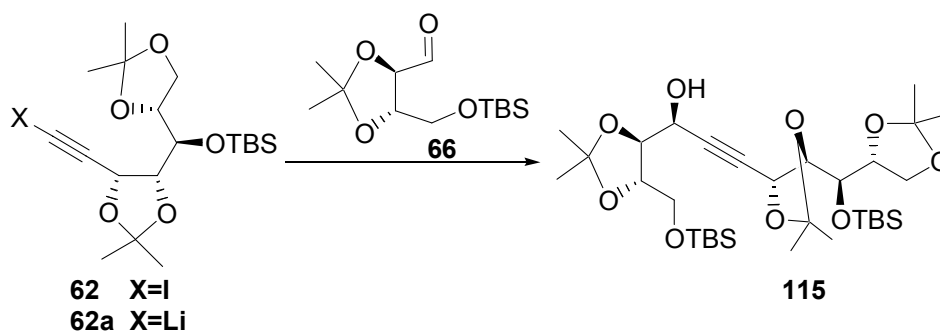


Abb. 51: Addition von **62** und **66**.

a) (i) *n*-BuLi (1.2 Äquiv.), THF, -78°C , (ii) **66**, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, 23-63%.

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, findet diese Additionsreaktion nur in schlechten Ausbeuten statt. Bei Temperaturen unter 0°C verläuft die Reaktion mit sehr guter Stereoselektivität, der Umsatz beträgt jedoch max. 50%. Steigt die Temperatur über 0°C , so kommt es wahrscheinlich zu einer baseninduzierten Isomerisierung am α -Kohlenstoff des Aldehyds **66** (Eintrag 1), so dass bis zu 4 Diastereomere gebildet werden.

Tabelle 4: Addition von Iodid **62** und Aldehyd **66**

Eintrag	<i>n</i> -BuLi [Äquiv.]	53 [Äquiv.]	63 [Äquiv.]	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Zeit [h]	<i>de</i> [%]	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	1.2	1.0	1.3	-78 bis 0	17	<50	78	63
2	1.1	1.0	1.1	-78 bis -30	8	95	<50	46
3	1.1	1.0	1.1	-78	9	n.b.	<50	23

Wird die Reaktion bei -78°C durchgeführt, erhält man auch bei längeren Reaktionszeiten sehr wenig des gewünschten Produktes **115** (Eintrag 3). Wird die Reaktion bis auf -30°C erwärmt, erhält man einen hohen Diastereomenüberschuß, jedoch ist die Ausbeute niedrig (Eintrag 2). Beim Zusetzen von mehr als zwei Äquivalenten *n*-BuLi erhält man ebenfalls niedrige Ausbeuten an Produkt **115**, stattdessen findet eine Addition der Butylgruppe an den Aldehyd statt. HPLC/MS-Untersuchungen zeigten, dass sich dasselbe Hauptisomer wie auch in der NHK-Reaktion bildet. Ein Grund dafür könnte die in der Literatur beschriebene Ausbildung eines sechsgliedrigen Chelates **125** zwischen Li^+ -Ionen und dem β -Sauerstoffatom im Aldehyd **122** sein, was ebenfalls zum FELKIN-ANH-Produkt führen würde (Abb. 52).³⁶

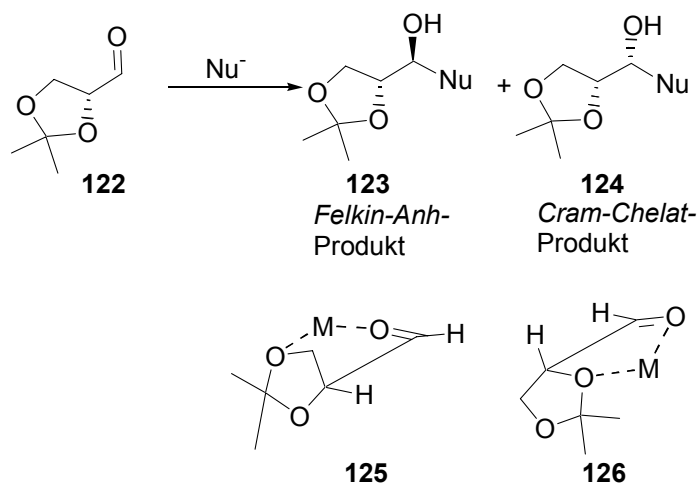


Abb. 52: Mögliche Erklärung der erhaltenen Diastereoselektivität.

Anhand dieser Beispiele kann gezeigt werden, dass der Einsatz der NHK-Reaktion aufgrund der sehr guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten die geeignetere Reaktion zur Kupplung von Iodid **62** und Aldehyd **66** darstellt.

3.3.3 Zusammenfassung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die Synthese der Kupplungspartner **62** und **66** für die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion^{1,2} gezeigt. Das Alkin **62** wird in einer vierstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 44% erhalten. Die Darstellung des Aldehyds **66** erfolgt nach einer literaturbekannten Vorschrift⁴⁰ in einer vierstufigen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 53%.

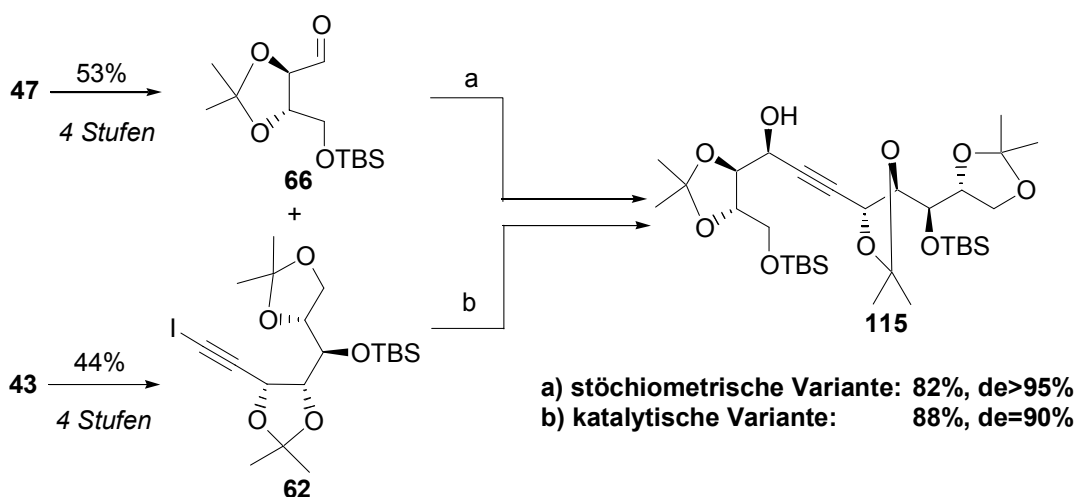


Abb. 53: Darstellung von Propargylalkohol **115**.

Insbesondere durch die Schutzgruppenmanipulationen am Weinsäurerest des Aldehyds **37** (Abb. 33) konnte in der NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion eine hohe Ausbeute und sehr gute

Diastereoselektivität erzielt werden (Abb. 53). Des Weiteren gelang es, die katalytische Variante dieser Reaktion erfolgreich für die Kupplung des Aldehyds **66** und des Iodids **62** zu nutzen.⁵⁵

3.4 Reduktion des Propargylalkohols **115** zum *Z*-Allylalkohol **117**

3.4.1 Allgemeines

Die stereoselektive Reduktion des Propargylalkohols **115** zum *Z*-Allylalkohol **117** ist der nächste Syntheseschritt (Abb. 54).

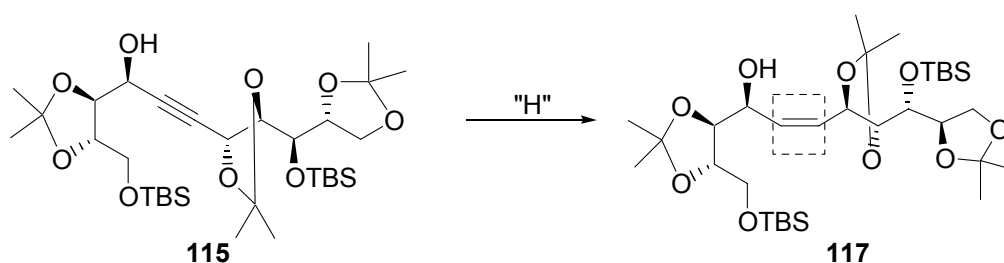


Abb. 54: Reduktion der Dreifachbindung.

Hierfür sind mehrere Methoden bekannt. Die wohl am häufigsten verwendete Reaktion ist die an heterogenen Katalysatoren stattfindende Hydrierung.⁶⁰ Da diese Katalysatoren als hauptsächlich aktive Komponente Pd oder Ni enthalten, muss das Substrat von etwaigen Katalysatorgiften, wie zum Beispiel Schwefelverbindungen (aus SWERN-Oxidation⁴⁷) gereinigt werden. Dazu wird eine bisher noch nicht in der Literatur beschriebene Reinigung der Ausgangsverbindung durchgeführt: Man entfernt eventuelle Katalysatorgifte durch eine Behandlung mit NaOCl-Lsg. und Aktivkohle.

3.4.2 Diimid-Reduktion

Neben der heterogen katalysierten Hydrierung ist die sogenannte „Diimid-Reduktion“ eine häufig eingesetzte Methode zur selektiven Reduktion einer Dreifachbindung zu einer *Z*-Doppelbindung.⁶¹ Die aktive Spezies **128** kann aus Hydrazin-Derivaten oder dem Kalium-Salz des Diazodicarboxylats **127** hergestellt werden (Abb. 55). Bei dieser Reduktion wird zunächst das Diimid **128** *in situ* unter sauren Bedingungen generiert. In einer synchronen Reaktion überträgt es dann zwei Wasserstoffatome auf die Dreifachbindung.⁶¹

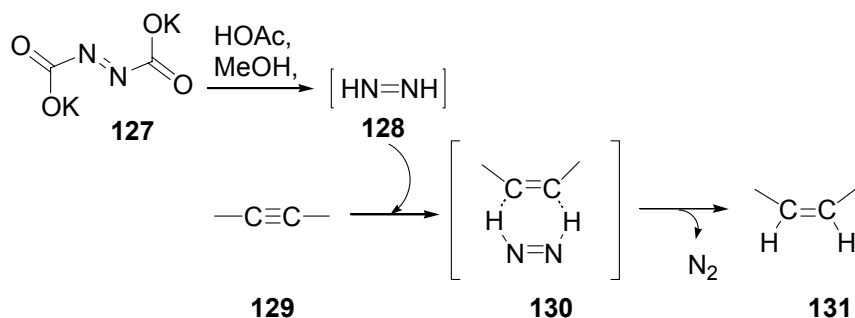


Abb. 55: Mechanismus der Diimid-Reduktion von Alkinen.

Mechanistischen Untersuchungen von *Corey et. al.* und *Hünig et al.* zufolge handelt es sich um eine stereospezifische Reaktion. Die hohe *Z*-Selektivität belegt den konzertierten Verlauf der Reaktion.⁵⁵

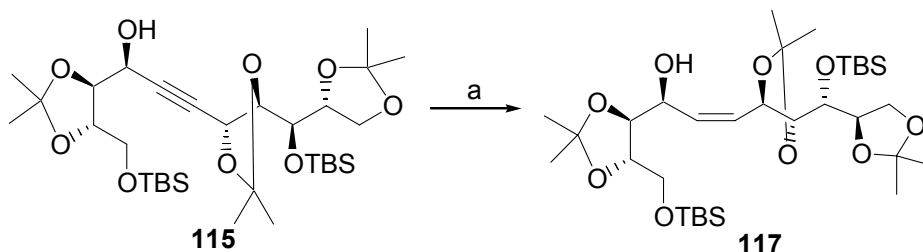


Abb. 56: Diimid-Reduktion von Alkin **115**.

a) $(\text{COOK})\text{N}=\text{N}(\text{COOK})$ (4–8 Äquiv.), HOAc (8 Äquiv.), MeOH, RT, <50%.

Bei der Reduktion von Alkin **115** zu Alken **117** kann trotz eines vier- bis achtfachen Überschusses an *in situ* gebildetem Diimid **128** nur ein Umsatz von maximal 70% erreicht werden (Abb. 56). Nachteilig ist auch die Bildung von nicht näher charakterisierten Nebenprodukten. Aufgrund des notwendigen Überschusses an Diimid **128** wurde auf ein alternatives Hydrierverfahren zurückgegriffen.

3.4.3 P-2-Ni-Reduktion

Bei der P-2-Ni-Reduktion wird der aktive Katalysator *in situ* in Ethanol durch Reduktion von Ni(II)-Salzen mit NaBH_4 erzeugt.⁶² Der schwarze kolloidale Niederschlag (wahrscheinlich ein amorphes Gemisch aus Bor und Nickel) wird als P-2-Ni bezeichnet und hat eine mit Raney-Ni vergleichbare Reaktivität, jedoch eine wesentlich höhere *cis*-Selektivität in der Semireduktion von Dreifachbindungen zu *Z*-Doppelbindungen.⁶³

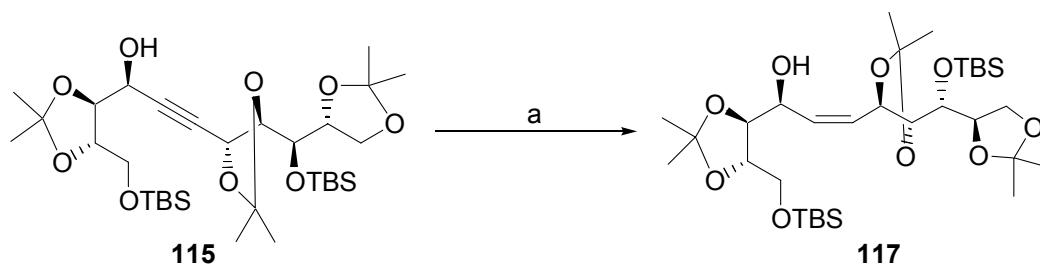


Abb. 57: P-2-Ni-Reduktion.

a) $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (6 Äquiv.), NaBH_4 (9 Äquiv.), $\text{Et}(\text{NH}_2)_2$, EtOH , H_2 (1 atm), RT, <10%.

Die Reduktion von Substrat **115** gelingt jedoch nur mit einer Ausbeute von <10% (Abb. 57).

3.4.4 LINDLAR-Reduktion

Die wohl am häufigsten verwendete Methode zur Semireduktion von Dreifachbindungen zu Z-Doppelbindungen ist die LINDLAR-Hydrierung.⁶⁴ Als Katalysator wird mit Blei-vergiftetes Pd(0) auf BaSO_4 verwendet. Die bei dieser Reaktion erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Ergebnisse der LINDLAR-Reduktion

Eintrag	Lösungs- mittel	Katalysatormenge [Gew%]	Ausbeute [%]
1	Methanol	10	Zersetzung
2	Toluol	70-90	71
3	Aceton	10-80	k. R.
4	EtOAc	10-80	k. R.

In Methanol wird eine teilweise Zersetzung des Substrates beobachtet (Eintrag 1). In Aceton und Ethylacetat findet keine Reaktion statt (Einträge 3 und 4). Toluol ist das beste Lösungsmittel für diese Umsetzung (Eintrag 2).⁶⁵ Das Z-Alken kann in guter Ausbeute isoliert werden. Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit, der Verwendung von bis zu 90 Gew% LINDLAR-Katalysator und der damit verbundenen Bildung von nicht näher identifizierten Nebenprodukten wird im Folgenden jedoch eine effizientere katalytische Methode verwendet.

3.4.5 Pd/C-katalysierte Hydrierung

3.4.5.1 Allgemeines

Wegen den bei der LINDLAR-Reduktion auftretenden Schwierigkeiten wird alternativ der aktivere Pd/C-Katalysator eingesetzt. Dieser Katalysator ist untypisch für selektive Semihydrierungen von Dreifachbindungen zu *Z*-Doppelbindungen. Häufig wird er für die Totalreduktion zum Alkan benutzt. Einige Beispiele aus der Literatur zeigen jedoch, dass Pd/C zur Hydrierung sterisch abgeschirmter Dreifachbindungen zu *Z*-Doppelbindungen eingesetzt werden kann (Abb. 58 und 59).⁶⁶

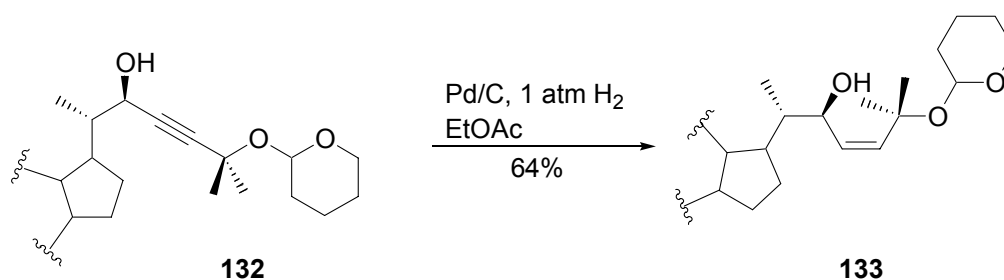


Abb. 58: Beispiel für Pd/C-Hydrierung von abgeschirmten Dreifachbindungen.⁶⁶

Die Zugabe von Pyridin unterbindet dabei eine Überreduktion zum Alkan (Abb. 59).⁶⁷

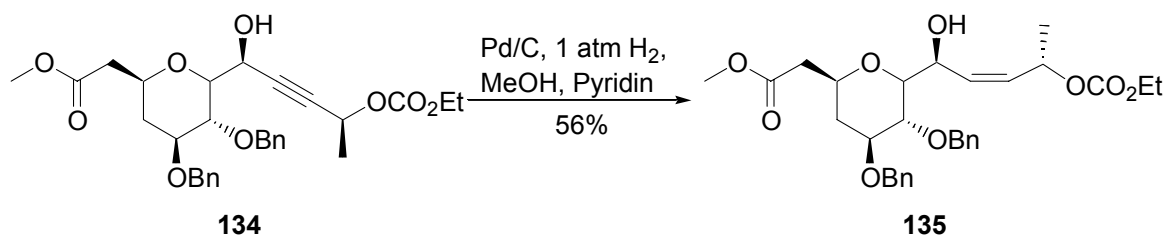


Abb. 59: Hydrierung einer sterisch abgeschirmten Doppelbindung in Gegenwart von Pyridin.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Pd/C-Reduktionen nicht unproblematisch verlaufen.⁶⁸ Der Erfolg der Reaktion ist eng mit der Qualität des Katalysators verknüpft.⁶⁸ Das Pd/C wird durch die Reaktion von PdCl₂ mit konz. HCl in Gegenwart von Aktivkohle hergestellt. *Hirota et. al.* haben festgestellt, dass in Abhängigkeit von der Katalysator-Qualität eine Abspaltung von TBS-Gruppen erfolgen kann (Abb. 60).⁶⁸

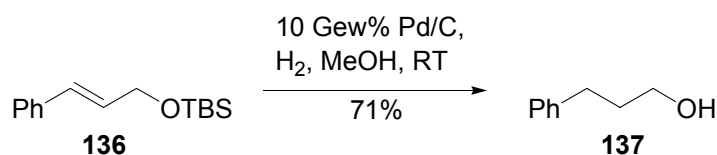


Abb. 60: Abspaltung einer TBS-Gruppe in Gegenwart von Pd/C.⁶⁹

Für diese Beobachtung kommen zwei Ursachen in Betracht. Zum einen kann neben Pd/C noch PdCl₂ enthalten sein, das in Gegenwart von Wasserstoff zu Pd(0) und HCl reagiert. Zum anderen kann vom Waschvorgang übrig gebliebenes HCl aus den Poren der Aktivkohle durch eine Austauschreaktion mit Wasserstoff austreten und somit eine acide Lösung verursachen.⁶⁹

3.4.5.2 Pd/C-katalysierte Hydrierung des Alkins **115**

Beim Einsatz von Pd/C zur Hydrierung von Alkin **115** wird zunächst die Abspaltung eines Acetals und des primären TBS-Ethers beobachtet (Abb. 61). Die Entfernung der Schutzgruppen erfolgt nicht während der Reaktion, sondern beim Einengen der Lösung im Vakuum. Um eine möglichst hohe Ausbeute an gewünschtem Produkt zu bekommen, muss daher eine entsprechend modifizierte Aufarbeitung durchgeführt werden.

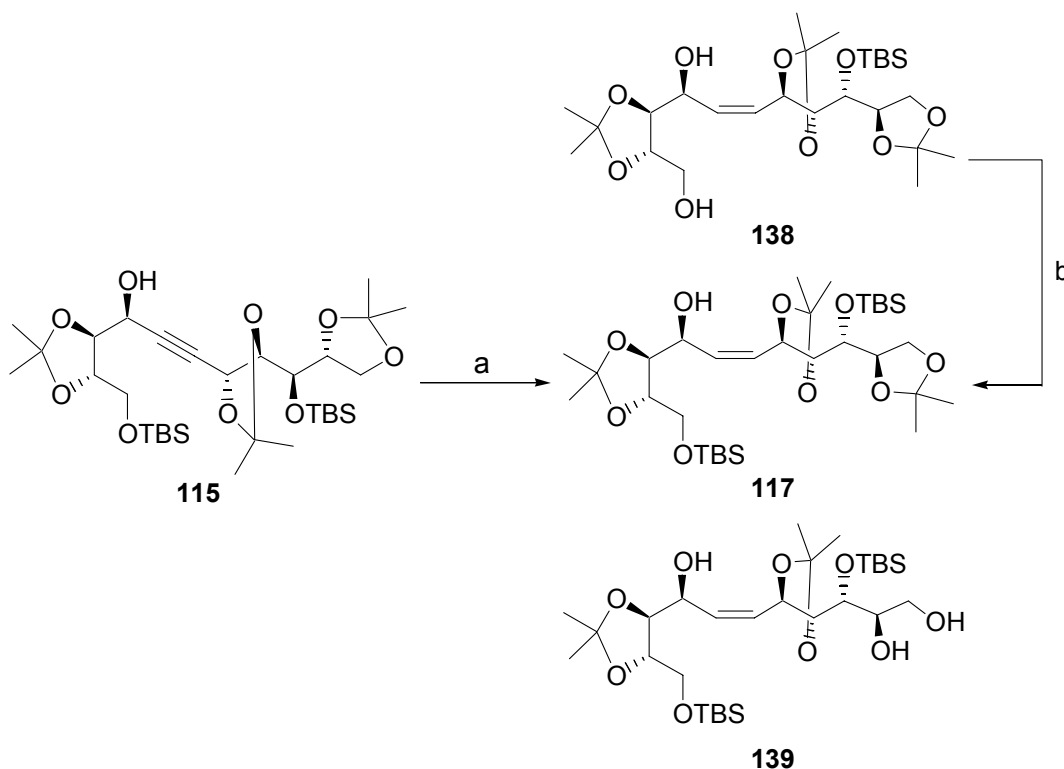


Abb. 61: Pd/C Reduktion der Dreifachbindung des Alkins **115**.

a) 3 Gew% Pd/C, EtOAc, H₂ (1 atm), RT, 68% (Gesamtausbeute), b) TBSCl, Imidazol, DMAP, DMF, RT, 19 h, 51%.

Wird die Lösung, wie häufig in der Literatur beschrieben, abfiltriert und im Vakuum eingengt, bilden sich ein Gemisch aus **117**, **138** und **139**. Um das Problem der durch Säure verursachten

Abspaltung der Schutzgruppen zu umgehen, ist eine wässrige Aufarbeitung des Filtrats mit NaHCO_3 -Lsg. vor dem Einengen notwendig.

Das Nebenprodukt **138** kann nach Standardvorschrift wieder in das gewünschte Produkt **117** überführt werden (Abb. 61). Die Abtrennung des nicht umgesetzten Alkins **115** erfolgt auf einer späteren Stufe. Dadurch können Massenverluste auf dieser fortgeschrittenen Synthesestufe minimiert werden.

Aus dem Triol **139** wird unter basischen Bedingungen das cyclische Carbonat **140** hergestellt, das eine Schutzgruppenalternative für 1,2-Diole darstellt.⁷⁰

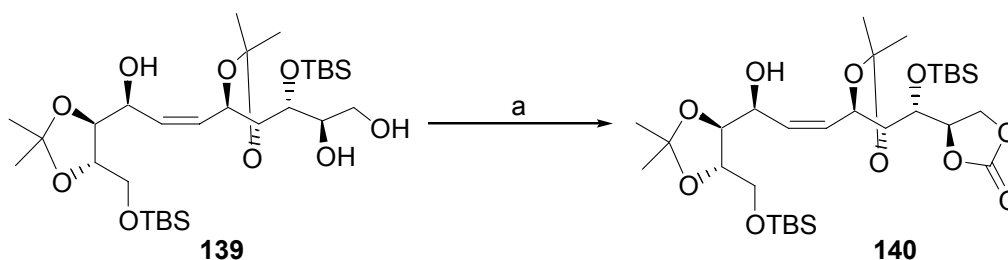


Abb. 62: Weiterverwendung des Nebenproduktes **139**.

a) Et_3N (6 Äquiv.), MeOC(O)Cl (6 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 43%.

Die Hydrierung von Alkin **115** wird per GC/MS verfolgt (Abb. 61). Sobald ein Umsatz von ca. 80% erreicht ist, wird die Reaktion beendet. Auf diese Weise verhindert man eine Überreduktion zum Alkan. Erfreulicherweise konnte das Alken **117** in Gegenwart von Pd/C bei säurefreier Aufarbeitung in 82% Ausbeute erhalten werden.

3.5 Untersuchungen zur Stereochemie

In den Kapiteln 3.3 und 3.4 wird die Einführung zweier Stereoelemente beschrieben. Während der bei der Semihydrierung generierten Doppelbindungen in **117** und **140** aufgrund der eindeutigen $J_{\text{H-H}}$ -Kopplung (11.2 Hz [**117**] und 11.9 Hz [**140**]) der vicinalen Doppelbindungsprotonen die *Z*-Konfiguration zugeordnet werden kann, entsteht bei der NHK-Reaktion ein sekundärer Alkohol unbekannter absoluter Konfiguration. Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration an sp^3 -hybridisierten C-C-Bindungen in acyclischen Systemen stehen nur wenige Methoden zu Verfügung, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

3.5.1 Darstellung von Benzoaten

Eine verlässliche Methode zur Aufklärung der Stereochemie ist die Kristallstrukturanalyse. Dafür ist die Darstellung geeigneter Kristalle notwendig. Der freie Alkohol in Alkin **115** soll zunächst in verschiedene Benzoate überführt werden und diese dann hinsichtlich ihrer Kristallisationsfähigkeit untersucht werden (Abb. 63).

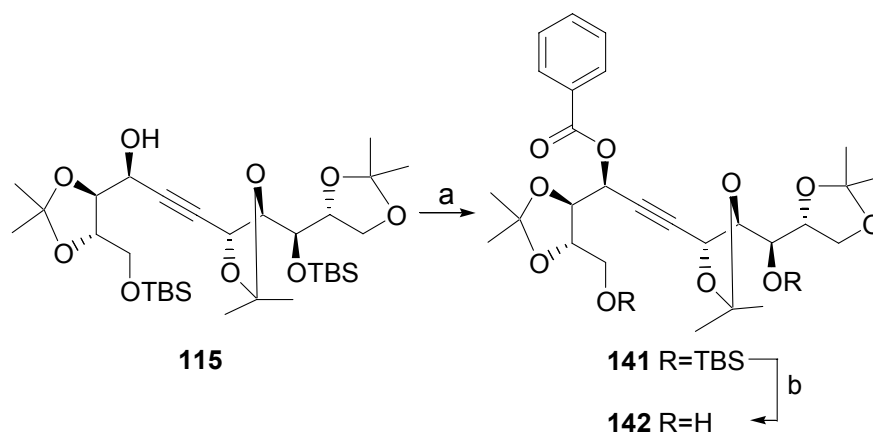


Abb. 63: Darstellung der Benzoate **141** und **142**.

a) PhCOCl (2 Äquiv.), Pyridin, RT, 24 h, 85%, b) TBAF (2.3 Äquiv.), THF, RT, 2 h, 33%.

Da es sich beim Ester **141** um ein farbloses Öl handelt, werden die lipophilen TBS-Schutzgruppen nach Standardvorschrift mit TBAF entfernt. Das so erhaltene Diol **142** hat eine ölige Konsistenz. Daher wird mit weiteren unterschiedlich substituierten Benzoessäureresten derivatisiert (Abb. 64). Die Veresterungen verlaufen mit guten Ausbeuten zu den gewünschten Produkten **143**, **144** und **145**, die bei 0°C fest werden.

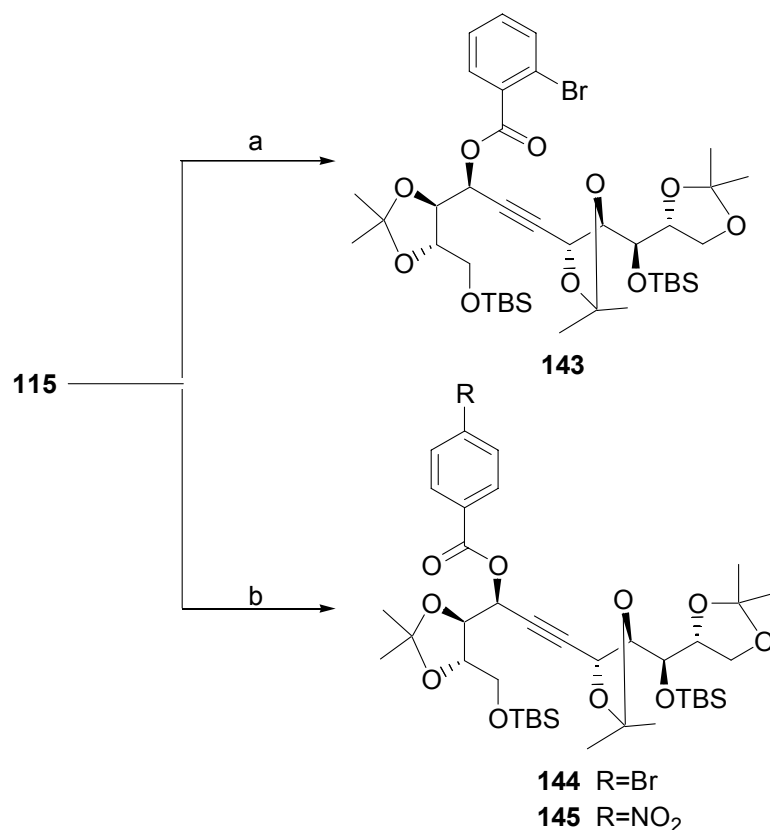


Abb. 64: Darstellung der Benzoate **143**, **144** und **145**.

a) 2-Brombenzoylchlorid (2.1 Äquiv.), Pyridin (8.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 2 h, 64%, b) 4-Nitrobenzoylchlorid (2.3 Äquiv.), Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 5 h, 63%.

Die mit unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen durchgeführten Kristallisationsversuche ergeben jedoch keine definierten Kristalle, so dass eine Strukturaufklärung mittels Röntgendiffraktometrie nicht möglich ist.

3.5.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen

NOE-Untersuchungen an cyclischen Substraten liefern häufig nützliche Informationen zur Stereochemie, indem die räumliche Nähe nicht unmittelbar benachbarter Protonen zueinander untersucht wird. Besonders verlässliche Informationen erhält man bei Fünf- und Sechsringen durch die eingeschränkte Anzahl möglicher Konformationen.

- **Anwendung einer NOE-Untersuchung an Lacton **108****

Das Lacton **108** (s. Kap. 3.3.2.2) wird zur Aufklärung der relativen Stereochemie eingesetzt (Abb. 65).

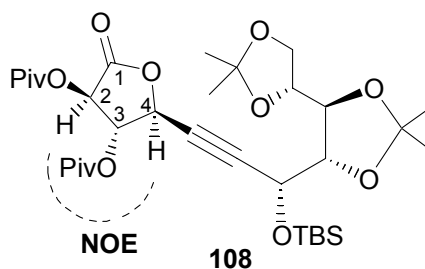


Abb. 65: NOE-Effekt beim Lacton **108**.

In Verbindung **108** kann ein NOE zwischen H-2 und H-4 gemessen werden, was deren räumliche Nähe belegt (Abb. 65). Daraus folgt, dass der stereochemische Verlauf der NHK-Reaktion das gewünschte FELKIN-ANH-Produkt liefert.

- **Anwendung der Mandelsäure-Ester-Methode**

Eine Methode zur Untersuchung der absoluten Stereochemie in acyclischen Substraten ist die Mandelsäureester-Methode (Abb. 66).⁷¹ Hierbei wird der Anisotropieeffekt einer Phenylgruppe in den Molekülen **148** und **149** ausgenutzt. Befindet sich ein Proton im Anisotropiekegel einer benachbarten Phenylgruppe, kann eine relative Änderung der chemischen Verschiebung zu hohem Feld gemessen werden.⁷¹

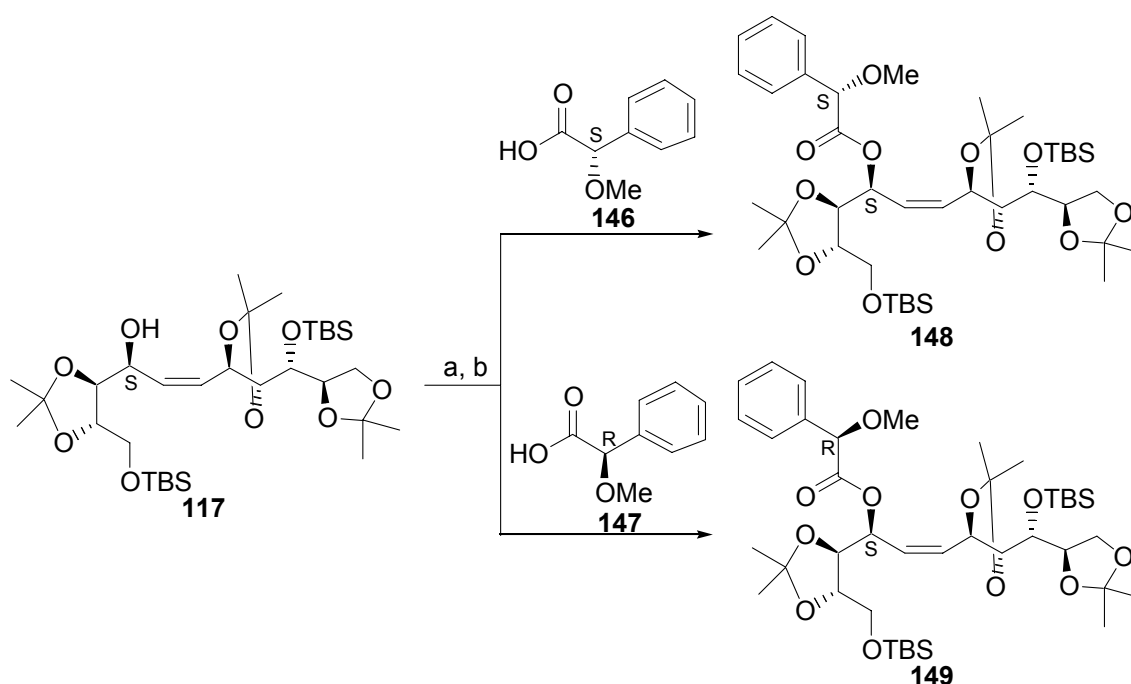


Abb. 66: Darstellung der Mandelsäureester-Derivate **148** und **149**.

a) **146** (1.3 Äquiv.), DCC (1.5 Äquiv.), DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 48 h, 81%, b) **147** (1.2 Äquiv.), DCC (1.5 Äquiv.), DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 48 h, 78%.

Die Darstellung der *S,R*- und *S,S*- Mandelsäureester **148** und **149** verläuft nach Standardvorschrift in guten Ausbeuten isomerisierungsfrei (Abb. 66).⁷²

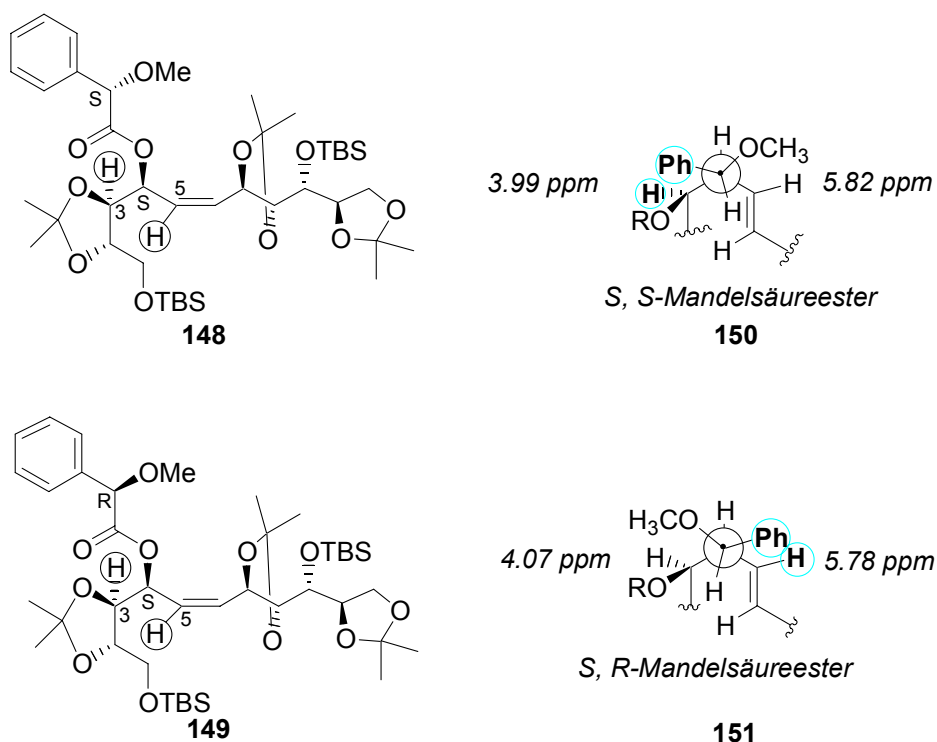


Abb. 67: Zuordnung der absoluten Konfiguration.

Die absolute Konfiguration in Alken **117** kann dann zugeordnet werden, wenn sich die chemischen Verschiebungen zweier Protonen in **148** und **149** infolge des Anisotropieeffektes einem entgegengesetzten Trend folgend verändern. Diese Änderung tritt in diesem Fall quantitativ gesehen gleichermaßen auf (Abb. 67, Tabelle 6).

Tabelle 6: Untersuchung zur absoluten Konfiguration

	3-H [ppm]	5-H [ppm]	Δ 3-H [ppm]	Δ 5-H [ppm]
<i>S,S</i> -Derivat 148	3.99	5.82	-0.08 (148-149)	+0.04 (148-149)
<i>S,R</i> -Derivat 149	4.07	5.78	+0.08 (149-148)	-0.04 (149-148)

Im *S,S*-Derivat liegt das 3-H-Proton im Anisotropiekegel der Phenylgruppe. Damit erfährt es verglichen mit dem 3-H-Proton im *S,R*-Derivat eine Verschiebung um 0.08 ppm, was sich in der negativen Differenz widerspiegelt. Dagegen liegt das 5-H-Proton im *S,S*-Mandelsäureester **148** nicht im Anisotropiekegel der Phenylgruppe im Gegensatz zum 5-H-Proton im *S,R*-Derivat **149**, womit die positive Differenz zu erklären ist.

Da die experimentellen Daten im Einklang mit der Theorie⁷¹ stehen, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um die gewünschte und synthetisch relevante *S*-Konfiguration des sekundären Alkohols in **117** handelt.

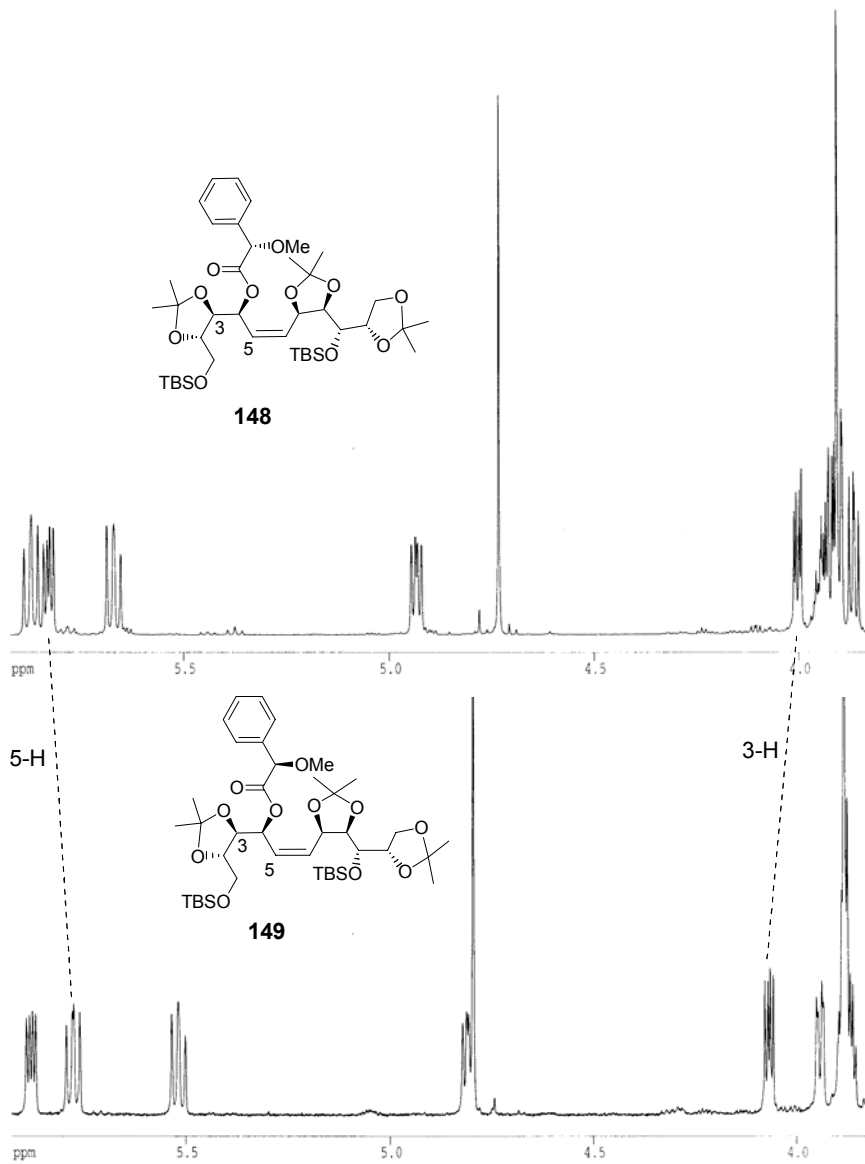


Abb. 68: Ausschnitt (3.7 bis 5.9 ppm) aus den ¹H NMR-Spektren der Mandelsäureester **148** und **149**.

3.6 Einführung der Aminogruppe

3.6.1 Allgemeines

Die nächste Stufe in der Synthese von Hikizimycin (**1**) ist die Einführung eines Stickstoffrestes unter Inversion des Stereozentrums⁷³ in der Allylposition des Moleküls **117** (Abb. 69).

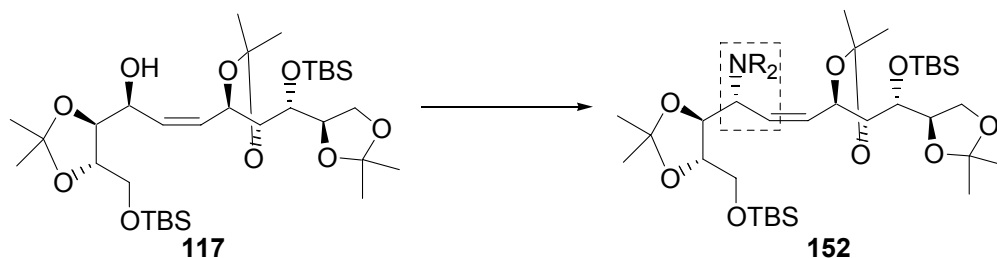


Abb. 69: Inversion unter Einführung der Stickstofffunktionalität.

Eine gängige Methode zur Inversion der Konfiguration unter S_N2 -Bedingungen ist die MITSUNOBU-Reaktion.⁷⁴

3.6.2 Einführung der Aminogruppe über ein Azid

Die Einführung des Azids kann auf zwei unterschiedlichen Stufen der Synthese erfolgen: zum einen auf der Stufe des Alkins **115** und zum anderen auf der Stufe des Allylalkohols **117**. Anfangs wurde die Strategie verfolgt, mithilfe der MITSUNOBU-Reaktion auf der Stufe des Allylalkohols **117** ein Azid einzuführen (Abb. 70).⁷⁵ Da Azide in Gegenwart säurelabiler Schutzgruppen zu Aminen reduziert werden können, stellen sie gleichzeitig eine orthogonale Schutzgruppe für Amine dar.

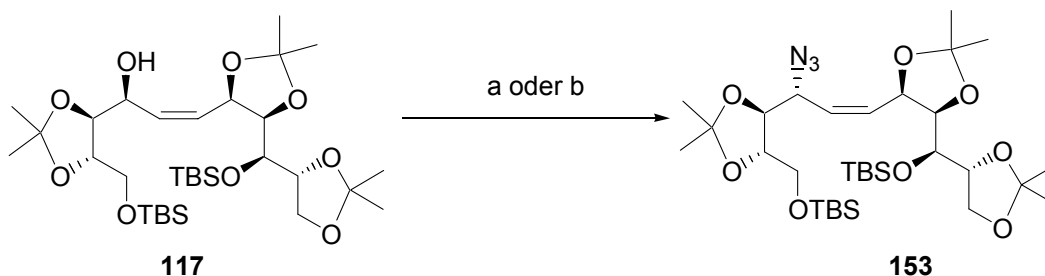


Abb. 70: Azid-Einführung.

- a) DEAD (1.6 Äquiv.), PPh_3 (1.5 Äquiv.), DPPA (1.5 Äquiv.), THF, RT, 24 h, 63%.
 b) DEAD (1.2 Äquiv.), PPh_3 (1.2 Äquiv.), HN_3 (1 M in Toluol, 1.6 Äquiv.), Toluol, 0°C, 2 h, 60%.

Die Ergebnisse dieser Transformation sind in Tabelle 7 gezeigt. Beim Einsatz von Di-*iso*-propylazodicarboxylat [DIAD] (**155**)⁷⁴(Eintrag 3) sowie von 1,1'-(Azodicarbonyl)piperidin [ADDP] (**156**)⁷⁶ (Eintrag 4) wird kein Umsatz erzielt. Erst beim Einsatz von Diethylazodicarboxylat [DEAD] (**154**) findet eine Reaktion mit vollständigem Umsatz statt (Eintrag 2 und 5). Als Azidquelle werden Zn(N₃)₂·Pyridin⁷⁷, Phosphorylaziddiphenylester [DPPA] (**157**)⁷⁸ oder Stickstoffwasserstoffsäure⁷⁹ verwendet, wobei Zn(N₃)₂·Pyridin⁷⁷ keinen Umsatz ergibt (Eintrag 1). Bei Verwendung von DPPA (**157**) bilden sich phosphathaltige Verbindungen, die schwer abtrennbar sind.

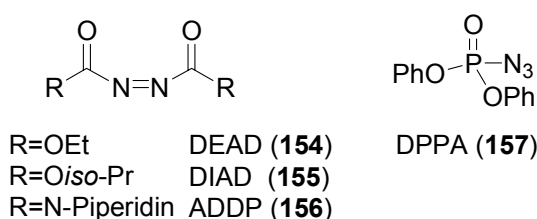


Abb. 71: Gängige Reagenzien in der MITSUNOBU-Reaktion.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen MITSUNOBU-Reaktion

Eintrag	Azidquelle	Aktivierungs-Reagenz	Umsatz [%]	Ausbeute 153 [%]
1	Zn(N ₃) ₂ ·Pyr	DEAD/PPh ₃	<10	Spuren
2	DPPA	DEAD/PPh ₃	vollständig	63
3	DPPA	DIAD/ PPh ₃	<10	-
4	DPPA	ADDP/Bu ₃ P	-	-
5	HN ₃	DEAD/ PPh ₃	vollständig	60
6	NaN ₃ /H ₂ SO ₄	DEAD	-	-
7	DPPA	DBU	-	-

Die Verwendung von Stickstoffwasserstoffsäure liefert das gewünschte Produkt **153** in guter Ausbeute und hoher Diastereoselektivität (Eintrag 5). Einen Nachteil stellt die Giftigkeit und Gefährlichkeit dieser Säure dar: Sie ist sehr empfindlich gegenüber mechanischen Stößen und Drücken. Daher wird sie als verdünnte Lösung in Toluol aus konz. H₂SO₄ und NaN₃ hergestellt, so dass eine sichere und praktikable Handhabung gewährleistet ist. Nach beendeter Reaktion ist unbedingt darauf zu achten, dass die Reaktionslösung neutralisiert wird. Der Versuch, die Säure *in situ* zu generieren (Eintrag 6), führt zur teilweisen Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Neben dem gewünschten Produkt **153** kommt es auch zur Bildung eines Nebenproduktes in 10-27% Ausbeute. Aus der Kopplungskonstante von 15.6 Hz der vicinalen Doppelbindungsprotonen kann auf ein *E*-Isomer der Verbindung **153** geschlossen werden. Vermutlich handelt es sich dabei um das Produkt aus einer nach dem S_N2'-Mechanismus

verlaufenden Reaktion. Genauere Untersuchungen wurden jedoch dazu nicht durchgeführt, da diese Verbindung für die Synthese nicht relevant ist.

Die oben beschriebenen Methoden zeigen zufrieden stellende Ergebnisse. Trotz guter Ausbeute an gewünschtem *Z*-Isomer **153** kommt es zur Bildung von Nebenprodukten. Die Einführung der Azid-Funktionalität auf der Stufe des Alkins **115** stellt eine interessante Alternative zur oben beschriebenen Route dar. Gelingt es, eine gleichzeitige Reduktion der Azid-Gruppe zum Amin und der Dreifachbindung zur *Z*-Doppelbindung durchzuführen, könnte die gesamte Synthesesequenz um eine Stufe verkürzt werden (Abb. 72).

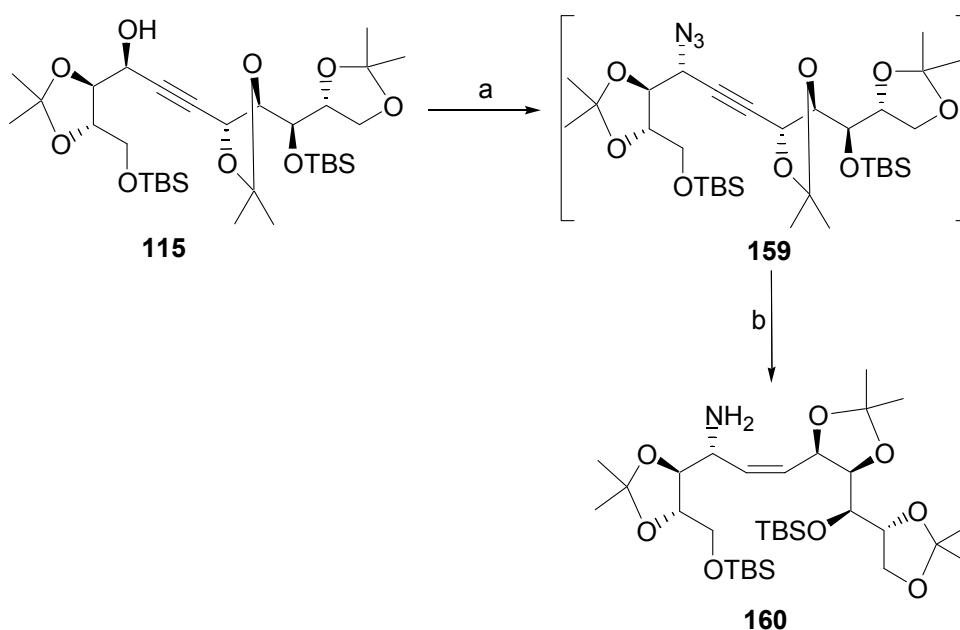


Abb. 72: Darstellung von Allylamin **160**.

a) DPPA (Äquiv.), DEAD (Äquiv.), PPh₃ (Äquiv.), THF, RT, 51%, b) LINDLAR-Katalysator (120 Gew%), Toluol, H₂, RT, 49-70%.

Die MITSUNOBU-Reaktion zum Azid **159** verläuft mit guten Ausbeuten, wobei sich auch hier die Abtrennung phosphathaltiger Reste als schwierig gestaltet.⁷⁵ Zudem treten Zersetzungsreaktionen während der chromatographischen Reinigung auf, weshalb **159** nach einer Filtration sofort weiter umgesetzt wird. Die sich anschließende LINDLAR-Hydrierung führt nur bei hoher Katalysatorbeladung zu einem vollständigen Umsatz unter Bildung von Nebenprodukten. Dabei kann beobachtet werden, dass zunächst die Reduktion der Azid-Gruppe und erst danach die Hydrierung der Dreifachbindung einsetzt. Diese zweistufige Variante zur Darstellung von Amin **160** könnte nach weiterer Optimierung eine interessante Alternative zur „Allylazidroute“ darstellen.

3.6.3 Einführung der Aminogruppe über ein Phthalimid

Um das Problem der oben beschriebenen Bildung von Nebenprodukten zu umgehen, wird nach einer anderen Stickstoffquelle gesucht. Eine Alternative stellt das Phthalimid dar, das neben DPPA (**157**) oder Stickstoffwasserstoffsäure (HN_3) häufig in MITSUNOBU-Reaktionen eingesetzt wird.⁸⁰

Anknüpfend an die in Abb. 72 beschriebenen Ergebnisse wird zunächst das Alkin **115** in einer analogen Abfolge in das Allylphthalimid **162** überführt (Abb. 73). Der erste Schritt, die MITSUNOBU-Reaktion zum Produkt **161**, verläuft mit guten Ausbeuten.⁸⁰

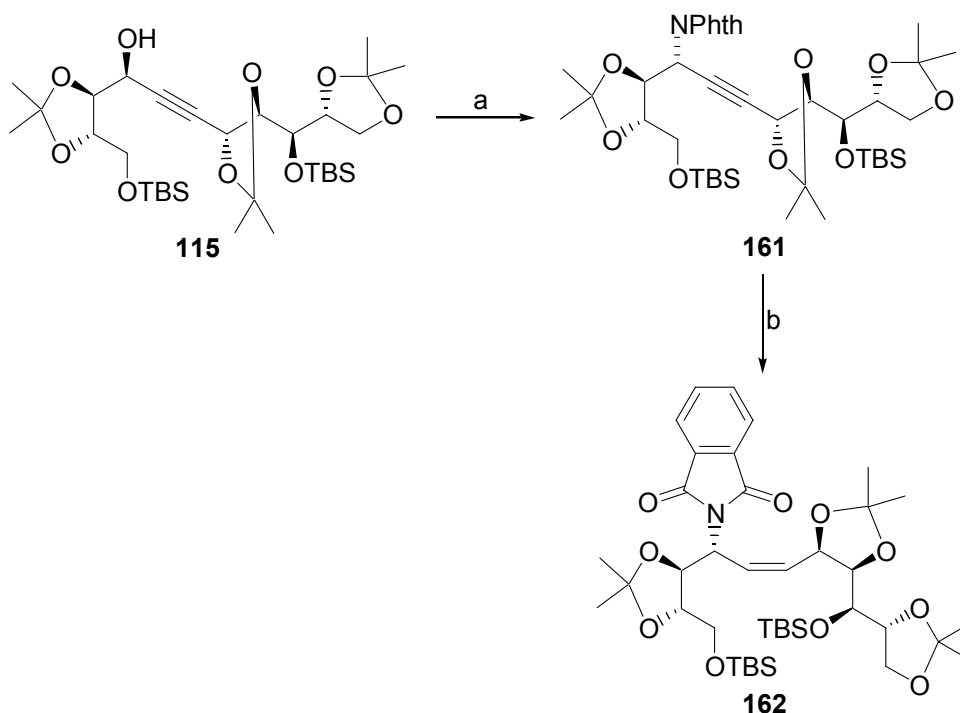


Abb. 73: Darstellung von Allylimid **162**.

a) Phthalimid (2 Äquiv.), DEAD (1.5 Äquiv.), PPh_3 (1.5 Äquiv.), THF, RT, 24 h, 83%, b) LINDLAR-Katalysator (>100 Gew%), Toluol, H_2 , RT, <50%.

Die Hydrierung der Dreifachbindung in Alkin **161** ist sehr langsam und liefert neben nicht umgesetzten **161** ein komplexes Produktgemisch. Daher wird der Phthalimidrest auf der Stufe des Allylalkohols **117** eingeführt (Abb. 74).

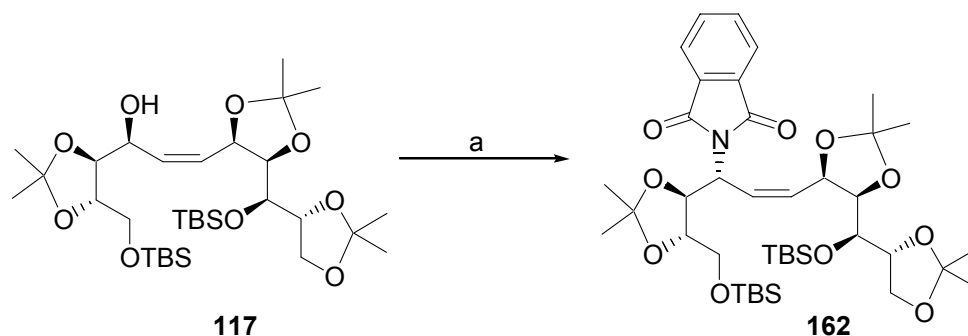


Abb. 74: Einführung des Phthalimidrestes.

a) PPh_3 (4 Äquiv.), DEAD (4 Äquiv.), Phthalimid (4 Äquiv.), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h, 78%.

In Tabelle 8 werden die Optimierungsversuche zusammengefasst. Um einen möglichst vollständigen Umsatz zu erhalten, müssen mehr als zwei Äquivalente der Reagenzien eingesetzt werden (Eintrag 1-3). Das Optimum liegt bei 4 Äquivalenten von jeweils PPh_3 , DEAD und Phthalimid (Eintrag 4). Wird Toluol statt THF verwendet, geht der Umsatz drastisch zurück (Eintrag 6).

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen MITSUNOBU-Reaktion

Eintrag	PPh_3 [Äquiv.]	DEAD [Äquiv.]	Phthalimid [Äquiv.]	Lsg.- mittel	Umsatz [%]	Neben- Produkte ^{a)} [%]	Ausbeute [%]
1	1.5	1.5	2	THF	80	<10	58
2	2	2	2	THF	>80	<10	69
3	3	3	3	THF	100	<10	62
4	4	4	4	THF	100	<10	78
5	2	2	2	Toluol+ Et_3N	-	11	43
6	3	3	3	Toluol	<50	-	32

^{a)} Nicht näher identifiziert.

Bei Zusatz von zwei Äquivalenten an Et_3N bildet sich ein Nebenprodukt, das aufgrund der geringen Menge nicht weiter untersucht wird (Eintrag 5). Generell ist diese Reaktionssequenz zur Herstellung von Imid **162** eine gute Alternative zum Allylazid **153**, da insgesamt höhere und verlässlichere Ausbeuten erhalten werden.

3.6.4 Darstellung der Dihydroxylierungsvorläufer

3.6.4.1 Darstellung der Allylacetamide **163** und **164**

Im Folgenden soll die Darstellung der verschiedenen Dihydroxylierungsvorläufer diskutiert werden. Bei der Reduktion des Azids **153** zum Amin **160** werden verschiedene Methoden, wie zum Beispiel die STAUDINGER-Reduktion⁸¹ oder die Reduktion mit NaI/FeCl₃⁸², angewandt. Sie liefern jedoch keinen Umsatz. Die Reduktion des Azids **153** mit LiAlH₄ verläuft in guter Ausbeute zum Amin **160**, das im Anschluss daran in das Trichloracetamid **163** überführt wird (Abb. 75).^{83,84}

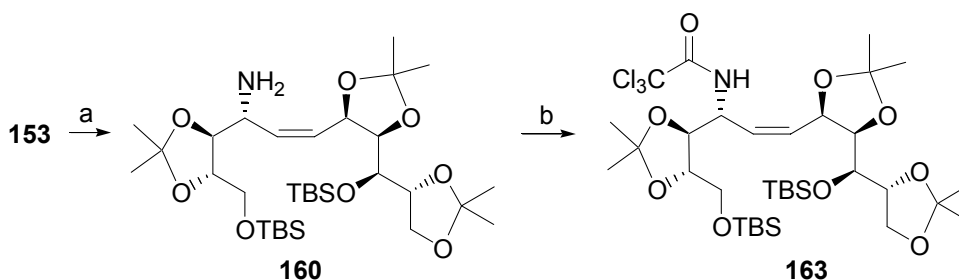


Abb. 75: Darstellung des Allylamides **163**.

a) LiAlH₄ (2 Äquiv.), Et₂O, 0°C, 64%, b) Cl₃C(O)Cl, Pyridin, CH₂Cl₂, 76%.

Die Darstellung von **164** erfolgt nach Standardvorschriften über das Phthalimid-Derivat **162**. Man spaltet den Phthalimidrest mit Hydrazinhydrat⁸⁵ und überführt **160** dann in das Acetamid **164** (Abb. 76).

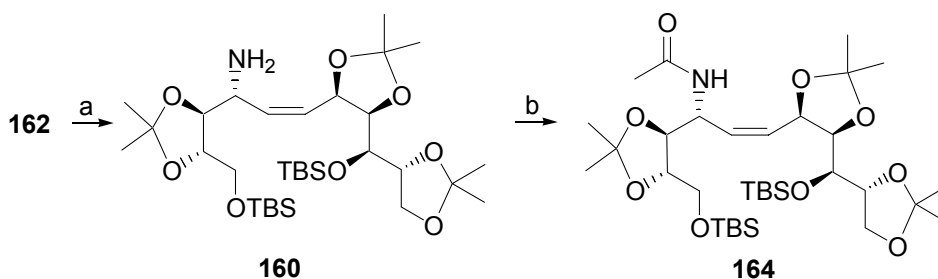


Abb. 76: Darstellung des Allylamides **164**.

a) NH₂-NH₂·H₂O, EtOH, 60°C, 65%, b) Ac₂O, Pyridin, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 80%.

Die Sequenz aus Phthalimid-Entschützung und Acetylierung liefert das Amid **164** in guten Ausbeuten.

3.6.4.2 Darstellung der Allylphthalimide 165 und 166

Aldehyd **165**, der ebenfalls als Dihydroxylierungsvorläufer dient, wird ausgehend von **162** in zwei Stufen dargestellt (Abb. 77).

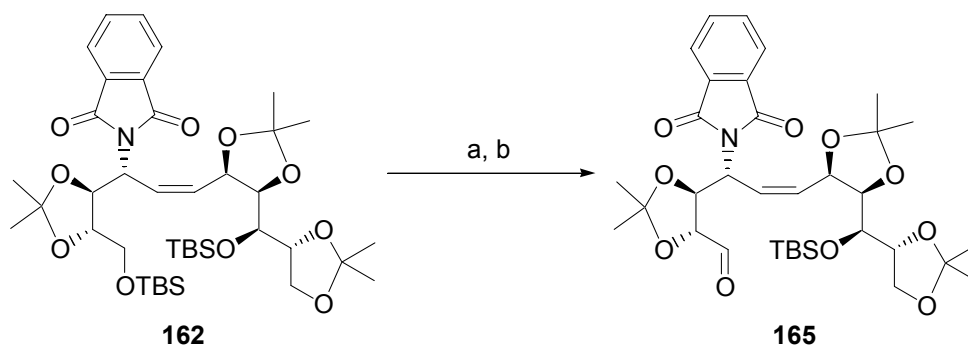


Abb. 77: Darstellung von Aldehyd **165**.

a) HF·Pyridin (1.2 Äquiv.), Pyridin, THF, 0°C, 6 h, 93% , b) Oxalylchlorid (1.5 Äquiv.), DMSO (5 Äquiv.), Et₃N (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 10 h, 88%.

Dabei wird die primäre TBS-Gruppe selektiv in Gegenwart der sekundären TBS-Gruppe mit HF·Pyridin entschützt und der Alkohol unter SWERN-Bedingungen⁴⁷ zum Aldehyd **165** oxidiert. Diese Synthesesequenz verläuft mit sehr guten Ausbeuten.

Der als Carbonat geschützte Alkohol **140** entstand bei der Hydrierung von **115** (Kap. 3.4.5.2). In analoger Weise wird **140** in den entsprechenden Aldehyd **166** überführt (Abb. 78).

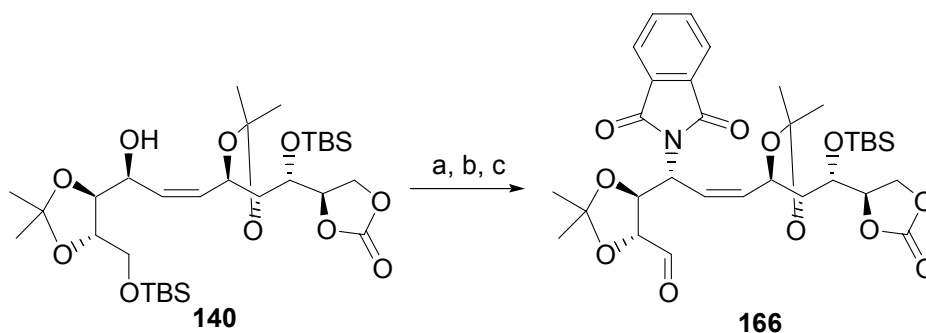


Abb. 78: Darstellung von Aldehyd **166**.

a) DEAD (4 Äquiv.), PPh₃ (4 Äquiv.), Phthalimid (4 Äquiv.), THF, 0°C-RT, 24 h, 80%, b) HF·Pyridin, Pyridin, THF, 0°C-RT, 6 h, 40%, c) Oxalylchlorid (2 Äquiv.), DMSO (5 Äquiv.), Et₃N (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C → -30°C, 88%.

3.6.4.3 Darstellung des Allylphthalimids 170

Im Gegensatz zu den oben dargestellten Dihydroxylierungsvorläufern enthält Alkin **111** ein 1,2-Diacetal. Diese Verbindung wird als Modellsubstrat in der Zyklisierungsreaktion zum Pyran **45**

eingesetzt (s. Kapitel 3.8.6). Die Synthesesequenz zur Darstellung des Allylphthalimids **170** ist in Abb. 79 und 80 gezeigt.⁸⁶

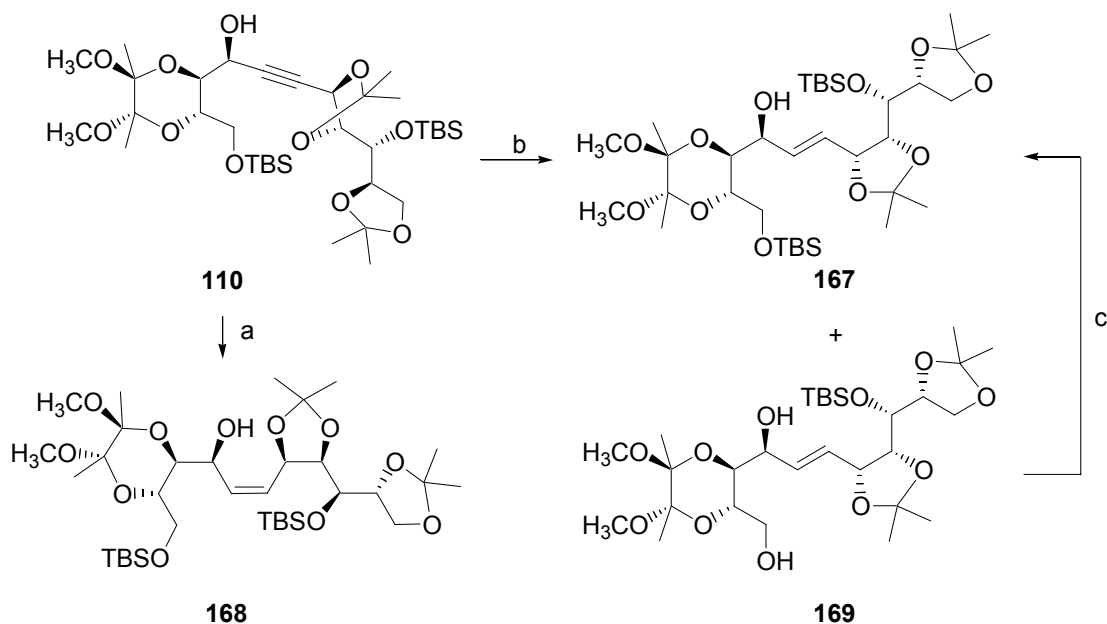


Abb. 79: Darstellung der Allylalkohole **167** und **168**.

a) 3 Gew% Pd/C, EtOAc, RT, 49%, b) LiAlH₄ (1.5 Äquiv.), THF, 0°C, 3h, 13% (**168**), 30% (**169**), c) TBSCl (1.3 Äquiv.), Imidazol (1.5 Äquiv.), DMAP (kat.), DMF, RT, 19 h, 87%.

Das *E*-Alken **167** wird durch Hydrid-Reduktion hergestellt und das entstehende Nebenprodukt **169** nach Standardvorschrift in das Alken **167** überführt (Abb. 79).

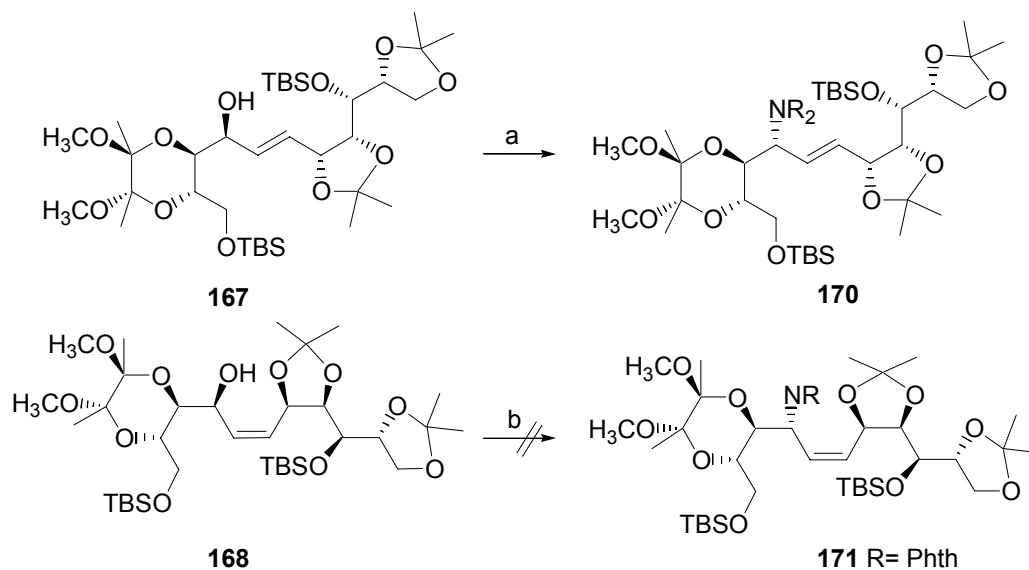


Abb. 80: Darstellung des Allylimids **170**.

a) Phthalimid (4 Äquiv.), DEAD (4 Äquiv.), PPh₃ (4 Äquiv.), THF, RT, 24 h, 28%, b) Phthalimid (4 Äquiv.), DEAD (4 Äquiv.), PPh₃ (4 Äquiv.), THF, RT, 24 h, 0%.

Die MITSUNOBU-Reaktion⁷⁴ zur Darstellung von Allylimid **170** verläuft mit niedriger Ausbeute (Abb. 80), jedoch können 30% des Ausgangsproduktes **167** reisoliert werden. Interessanterweise reagiert das *Z*-Alken **168** unter den MITSUNOBU-Bedingungen⁷⁴ nicht zum Allylphthalimid **171**. Man reisoliert quantitativ das Ausgangsprodukt **168**.

3.7 Studien zur Epoxidierung

Der zweite Schlüsselschritt in der Synthese von Hikizimycin (**1**) ist die Oxidation der Doppelbindung. Eine Möglichkeit ist die Epoxidierung der Doppelbindung in Alken **172**, wobei das Amid-Proton einen dirigierenden Effekt⁸⁷ in dieser Reaktion haben sollte. Die geplante Synthesesequenz ist in Abb. 81 dargestellt. Epoxid **173** sollte durch Entschützungs- und Oxidationsreaktion in die Säure **174** umgewandelt werden, die dann intramolekular unter Epoxidöffnung das Lacton **175** erzeugt.

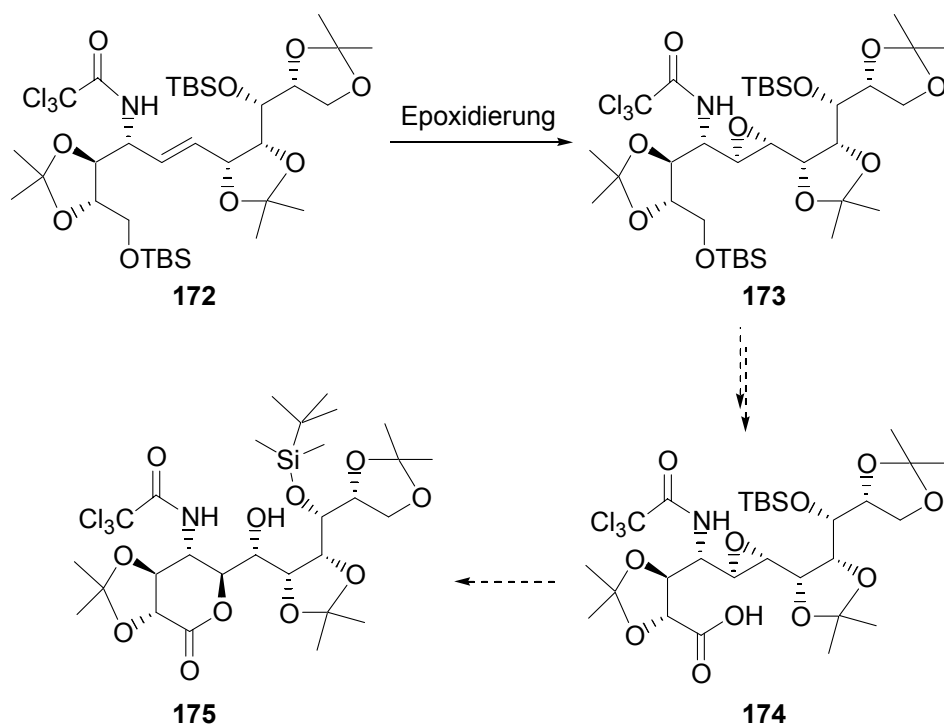


Abb. 81: Epoxidierungs-Strategie.

Die Darstellung des Epoxidierungsvorläufers **172** erfolgt in zwei Schritten aus **115** analog der in Kap. 3.6.2 beschriebenen Route (Abb. 82).

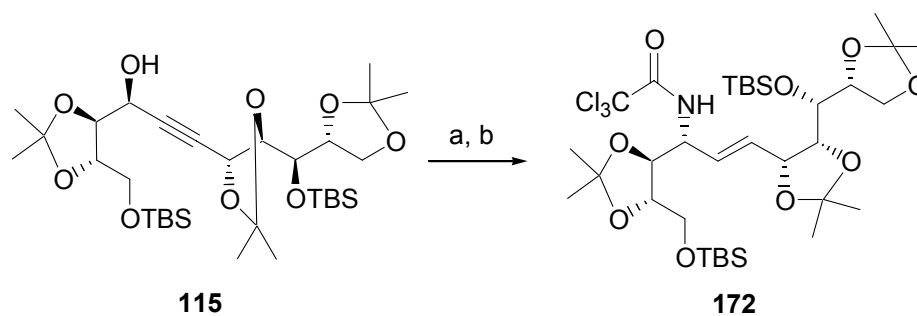


Abb. 82: Darstellung von Amid **172**.

a) DPPA (Äquiv.), DEAD (Äquiv.), PPh₃ (Äquiv.), THF, RT, 51%, b) (i) LiAlH₄ (2.1 Äquiv.), THF, (ii) Cl₃C(O)Cl, Pyridin, CH₂Cl₂, 28%.

Die Epoxidierungs-Reaktionen werden nach literaturbekannten Vorschriften durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengestellt.⁸⁸

Der Einsatz von V(O)acac₂, sowohl in katalytischen als auch stöchiometrischen Mengen ergibt keinen Umsatz (Eintrag 1). Auch die *in situ* Generierung des von Trifluoraceton abgeleiteten Dioxirans bleibt ohne Erfolg (Eintrag 2).⁸⁹ Die Verbindung **172** kann mit *m*-CPBA in niedrigen Ausbeuten in das Epoxid **173** überführt werden (Eintrag 3, Abb. 83).

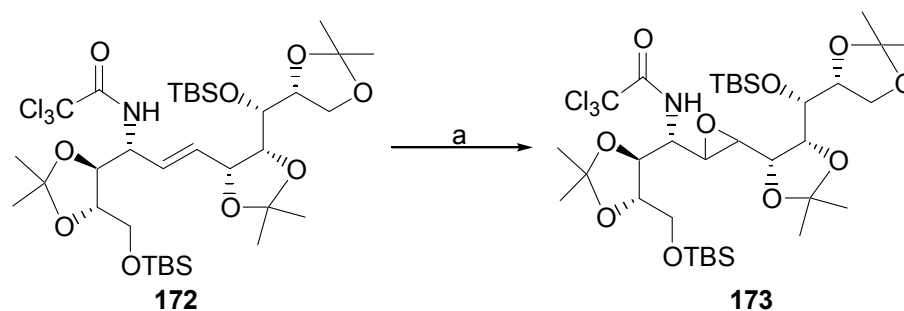


Abb. 83: Darstellung des Epoxids **173**.

a) MCPBA (6 Äquiv.), CH₂Cl₂, NaHCO₃, 0°C→RT, 30 h, 46%.

Tabelle 9: Epoxidierungsreaktionen

Eintrag	Reagenz	Bedingungen	Umsatz [%]	Ausbeute [%]
1	V(O)acac ₂ / TBHP	Toluol/Rückfluss	0	-
2	CF ₃ C(O)CH ₃ / Oxon	NaHCO ₃ / RT→50°C	<10	-
3	<i>m</i> -CPBA	NaHCO ₃ /RT	60	46

Die Zuordnung der Stereochemie gestaltet sich schwierig, da ein schwer zu trennendes Diastereomergemisch erhalten wird. Aufgrund dieser Resultate muss nach einer alternativen Oxidationsstrategie gesucht werden.

3.8 Studien zur Dihydroxylierung (DH)

3.8.1 Allgemeines

Die Dihydroxylierung ist eine der wichtigsten Oxidationsreaktionen in der organischen Chemie. Die Grundlagen für diese Umsetzung wurden von *Criegee et. al.* durch die Osmylierung von Doppelbindungen mit anschließender Hydrolyse des Osmatesters gelegt.⁹⁰ Das am häufigsten eingesetzte Reagenz ist Osmiumtetroxid.⁹¹ Dabei findet die unter wässrigen Bedingungen ablaufende katalytische Dihydroxylierung (UPJOHN-Prozess) besondere Beachtung (Abb. 84).⁹² Osmiumtetroxid reagiert dabei mit der Doppelbindung in einer [3+2]-Cycloaddition zum Osmatester, der dann von Wasser gespalten wird. Das so entstandene Os(VI) wird durch stöchiometrisch zugesetztes NMO zum katalytisch aktiven Os(VIII) reoxidiert. Die asymmetrische Variante dieser Reaktion wurde von *Sharpless et al.* publiziert.⁹³

- **Der UPJOHN-Prozess**⁹²

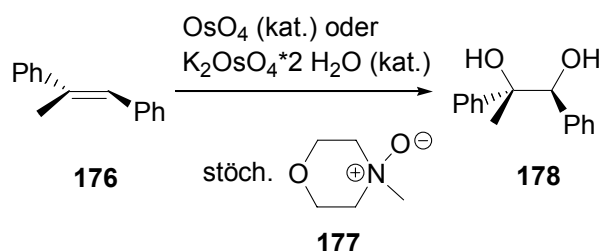


Abb. 84: Dihydroxylierung nach dem UPJOHN-Prozess.

- **NARASAKA-Methode**

Die NARASAKA-Methode⁹⁴ ist eine unter wasserfreien Bedingungen ablaufende katalytische Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid (Abb. 85).⁹⁵

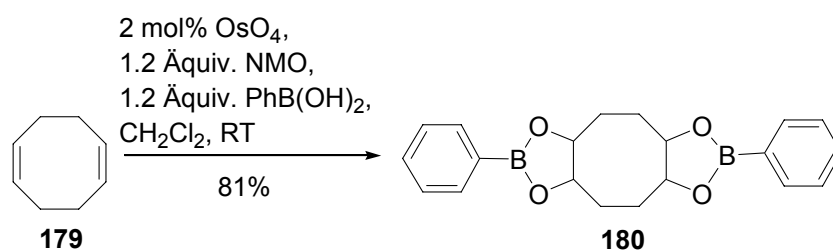


Abb. 85: NARASAKA-Protokoll.

Zur Hydrolyse des Osmatesters wird Phenylboronsäure eingesetzt. Der Osmatester wird dabei durch eine Umesterung mit Boronsäure gespalten.⁹⁴ Da der resultierende Boronsäureester wesentlich unpolarer ist als das entsprechende Diol, gestaltet sich seine Gewinnung und Reinigung wesentlich einfacher.

- **Stereochemischer Verlauf der Dihydroxylierung**

Kishi et al. untersuchten den stereochemischen Verlauf der Dihydroxylierung in Abhängigkeit von bereits vorhandenen Stereozentren.²⁰ Als Ergebnis dieser Studien wurde eine empirische Regel formuliert, die auch Gültigkeit für die Dihydroxylierung komplexer Substrate hat.

Sie beinhaltet folgende Punkte:

- Die stöchiometrische DH liefert höhere Diastereoselektivitäten als die katalytische Variante.
- Die Schutzgruppen an α -Hydroxyatomen haben einen geringen Einfluss auf die Selektivität. Eine Ausnahme bildet die Acetat-Schutzgruppe. Sie verringert den Diastereomerenüberschuß.
- Den größten Einfluss auf die Diastereoselektivität hat das Sauerstoffatom in α -Position.
- *cis*-Doppelbindungen werden mit einer höheren Selektivität dihydroxyliert als *trans*-Doppelbindungen.
- Bei allen untersuchten DH-Reaktionen an Substraten, die ein α -Sauerstoffatom beinhalten, verläuft der Angriff des OsO_4 *anti* zum benachbarten Alkoxy-substituenten.

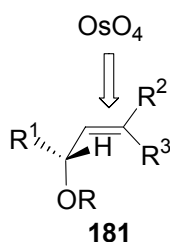


Abb. 86: Modell nach KISHI.

Diese Beobachtung wurde von *Kishi et al.* durch das in Abb. 86 gezeigte Modell veranschaulicht.²⁰ Hierbei wird deutlich, dass zur Minimierung der Dipol-Dipol-Wechselwirkung ein *anti*-Angriff des OsO_4 zum Substratsauerstoffatom erforderlich ist.²⁰

- **Substratdirigierte Dihydroxylierung nach DONOHOE**

Donohoe et al. haben den substratdirigierenden Einfluss von Allylamiden auf den stereochemischen Verlauf der Dihydroxylierung untersucht (Abb. 87).⁹⁶ Das Charakteristikum dieser unter wasserfreien Bedingungen und bei tiefen Temperaturen ablaufenden Reaktion ist die *in situ* Generierung einer reaktiven OsO₄/TMEDA-Spezies.

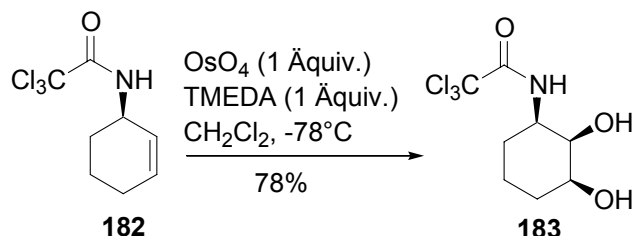


Abb. 87: Dihydroxylierung nach *Donohoe et al.*

Der Grund für die Reaktivitätssteigerung dieser Osmiumspezies liegt vermutlich darin, dass TMEDA als Ligand Elektronendichte auf das Metall überträgt. *Corey et al.* haben bereits vorher beschrieben, dass (chirale) bidentate Amine eine Beschleunigung um den Faktor >100 hervorrufen.⁹⁷ Beim Zusatz von TMEDA geht man von einer Aktivitätssteigerung um den Faktor 10000 aus.⁹⁶

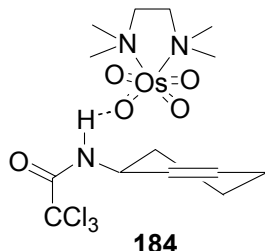


Abb. 88: Mögliche Substratdirektion - Modell nach DONOHOE.

Aus dem Modell (Abb. 88) geht hervor, dass aufgrund der Wasserstoffbrücke zwischen dem aciden Amid-Proton und einem Sauerstoffatom des OsO₄ der Angriff von der gleichen Seite des α -Heteroatoms erfolgen sollte.⁹⁶ Somit wurde eine substratdirigierte Variante im „*anti*-KISHI-Sinn“ entwickelt (Abb. 88).

- **Literaturbekannte Beispiele von Dihydroxylierungen an Substraten mit ähnlichem Substitutionsmuster**

In der Literatur gibt es kein Beispiel für die Dihydroxylierung eines acyclischen Substrates ähnlicher Komplexität in der allylischen Umgebung wie in Alken **163**. Generell sind nur wenige Beispiele bekannt, bei denen Allylphthalimid-Derivate dihydroxyliert werden. Am Allylphthalimid **185** wurde von *Mulzer et al.* eine katalytische Dihydroxylierung durchgeführt (Abb. 89).⁹⁸

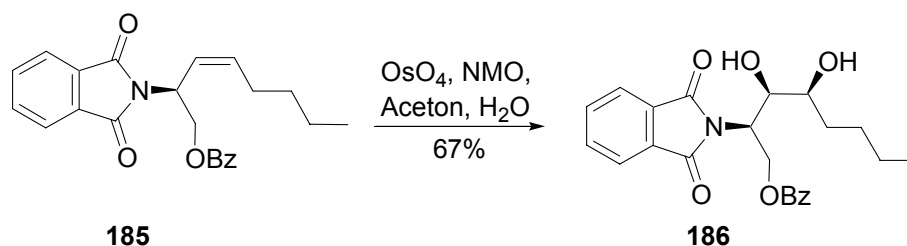


Abb. 89: Katalytische Dihydroxylierung eines Allylphthalimid-Derivates nach *Mulzer et al.*

In Abb. 90 ist die Oxidation einer *E*-Doppelbindung unter SHARPLESS-Bedingungen dargestellt.⁹⁹

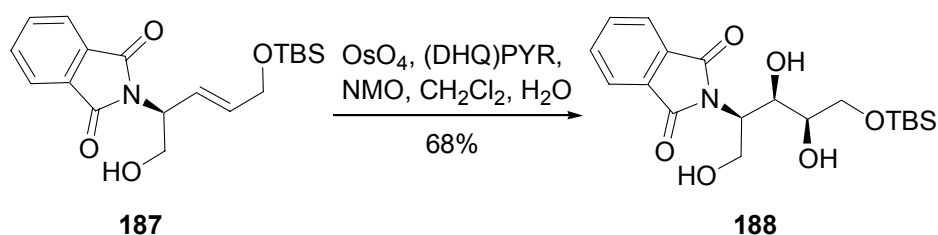


Abb. 90: Asymmetrische Dihydroxylierung eines Allylphthalimid-Derivates nach *Trost et al.*

3.8.2 Katalytische DH nach dem UPJOHN-Prozess

Erste Versuche zur Dihydroxylierung von Olefin **163** werden nach dem UPJOHN-Protokoll durchgeführt.⁹² Das Trichloracetamid **163** wird unter diesen katalytischen Bedingungen zum Diol **189** umgesetzt (Abb. 91).¹⁰⁰ Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

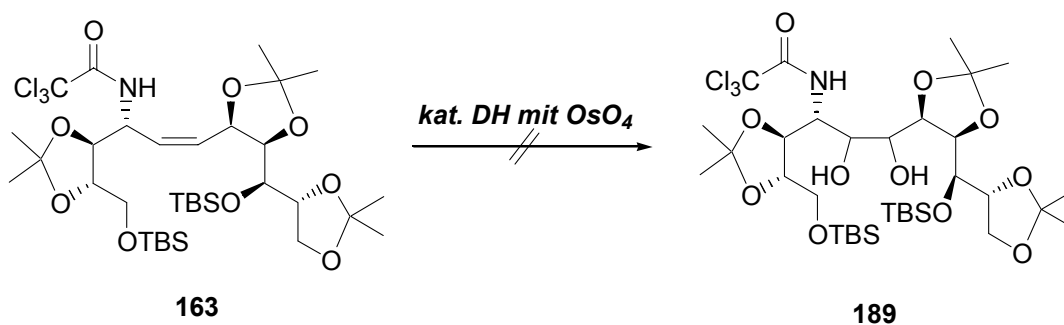
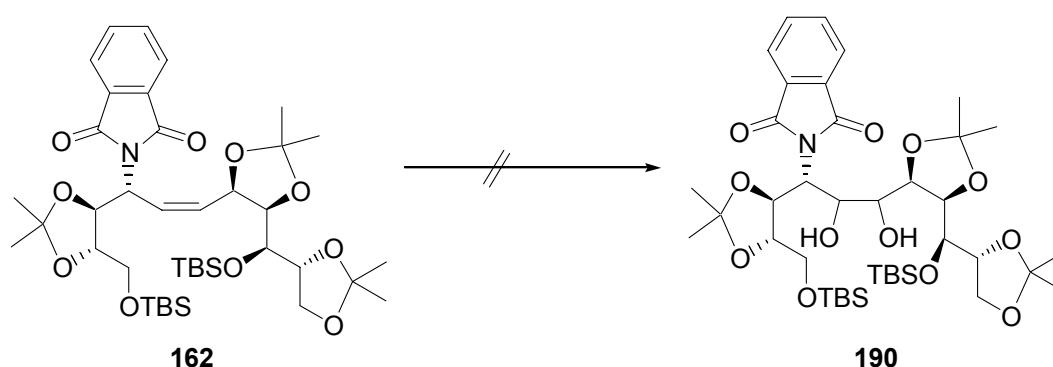


Abb. 91: Katalytische Dihydroxylierung mit OsO_4 .

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die Dihydroxylierung nach dem UPJOHN-Protokoll⁹².

Eintrag	OsO ₄ [Mol%]	Reoxidanz [Äquiv.]	Lsg.- mittel	Umsatz [%]
1	5	NMO [1]	Aceton/H ₂ O	<5
2	5	NMO [3]	Aceton/H ₂ O	<5
3	5	NMO [1]+MeSO ₂ NH ₂	Aceton/H ₂ O	<5
4	5	NMO [1]	CH ₂ Cl ₂	-
5	5	NMO [1]+MeSO ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂	<5
6	5 K ₂ OsO ₄ ·2 H ₂ O	KClO ₃	MeOH CH ₃ COOH (kat.)	-

Aus Tabelle 9 wird ersichtlich, dass die katalytische DH sowohl unter wässrigen Bedingungen (Einträge 1-3) als auch in Dichlormethan, wie von *Poli et al.* beschrieben (Einträge 4 und 5), zu weniger als 5% Umsatz führt.¹⁰¹ Weder das von *Sharpless et al.* publizierte Protokoll unter Verwendung von Kaliumosmat (Eintrag 6) anstelle des OsO₄⁹³, noch der beschleunigende Effekt von Methansulfonamid¹⁰² (Eintrag 5) führen zu guten TON. Auch die katalytischen DH des Allylphthalimids **162** unter wässrigen Bedingungen gelingt nicht (Abb. 92). Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der sterisch zu stark abgeschirmten Doppelbindung. Selbst wenn eine [3+2]-Addition des OsO₄ stattfindet, ist die Hydrolyse des resultierenden Osmatesters stark behindert.

**Abb. 92:** Dihydroxylierung nach dem UPJOHN-Prozess.

a) OsO₄ (5 Mol%), NMO (1-3 Äquiv.), Aceton/H₂O (1:1), RT, 0%.

3.8.3 Stöchiometrische Dihydroxylierung mit OsO₄

3.8.3.1 Dihydroxylierung von Allylamid **163** und Allylimid **162**

Da die Dihydroxylierung mit katalytischen Mengen an OsO₄ keinen Umsatz lieferte, werden die eingangs diskutierten DONOHOE-Bedingungen mit stöchiometrischen Mengen an OsO₄ genutzt.⁹⁶ Das primäre Ziel dieser Umsetzung ist die Gewinnung präparativ nützlicher Mengen der Diole **189** bzw. **190** zur näheren Untersuchung des stereochemischen Verlaufs der DH. Verliefe die Dihydroxylierung substratdirigiert, d.h. erfolgt der Angriff des OsO₄ von der Rückseite der Doppelbindung, so erhält man das unerwünschte Diastereomer. Da außer elektronischen auch sterische und konformative Einflüsse eine Rolle spielen, ist die Vorhersage der absoluten Konfiguration der neuen Stereozentren schwierig (Abb. 93). Die Trichloracetamid-Schutzgruppe wird aufgrund der in der Literatur auftretenden Präzedenz gewählt.⁹⁶

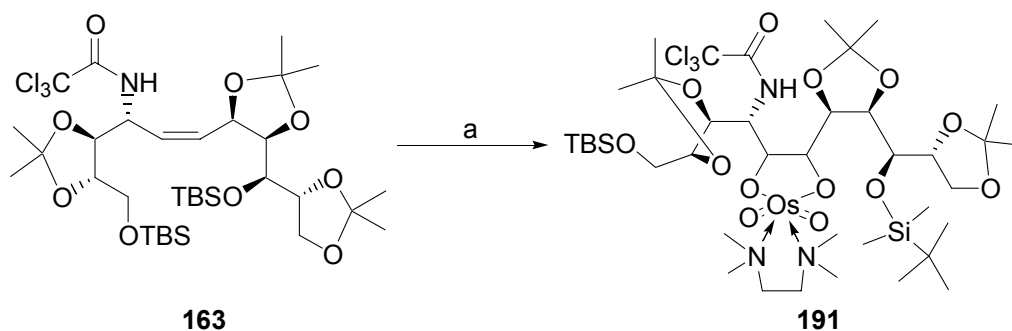


Abb. 93: Darstellung des Osmatesters **191**.

a) OsO₄ (1 Äquiv.), TMEDA (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 10 h, 82%.

Die Osmylierung von Allylamid **163** verläuft in sehr guten Ausbeuten. Der entstandene Osmatester **191** wird nach chromatographischer Reinigung als brauner Schaum gewonnen. Er ist an Luft bei RT stabil. Im ¹H- und ¹³C-NMR ist nur ein Diastereomer sichtbar. Ein interessanter Aspekt der Verbindung **191** ist die im ¹H-Spektrum auftretende chemische Verschiebung des Amidprotons. Sie ist mit 8.78 ppm (als scharfes Dublett $J_{\text{NH-CH}} = 9.02$ Hz) ungewöhnlich weit zu tiefem Feld verschoben. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine Koordination zu einem anderen Atom vorhanden ist.

Analog zur Darstellung von **191** kann auch das Allylphthalimid **162** in guten Ausbeuten zum Osmatester **192** umgesetzt werden (Abb. 94). Auch hierbei erhält man einen luft- und feuchtigkeitsunempfindlichen, braunen Schaum. Laut ¹H-NMR verläuft die Reaktion diastereoselektiv.

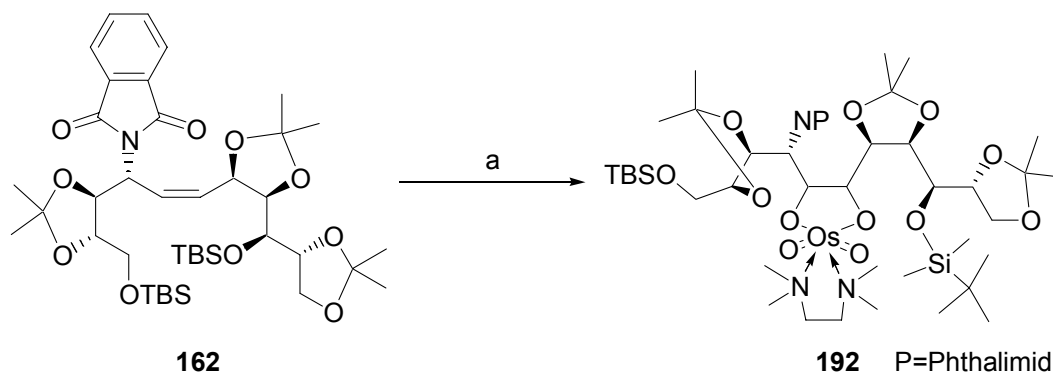


Abb. 94: Darstellung des Osmatesters **192**.

a) OsO_4 (1 Äquiv.), TMEDA (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 10 h, 66%.

3.8.3.2 Verwendung des Osmatesters als Schutzgruppe

Wie oben beschrieben, handelt es sich bei den so erhaltenen Osmatestern um sehr stabile Verbindungen. Daher sollten diese als Diol-Schutzgruppe in weiteren synthetischen Schritten genutzt werden (Abb. 95).

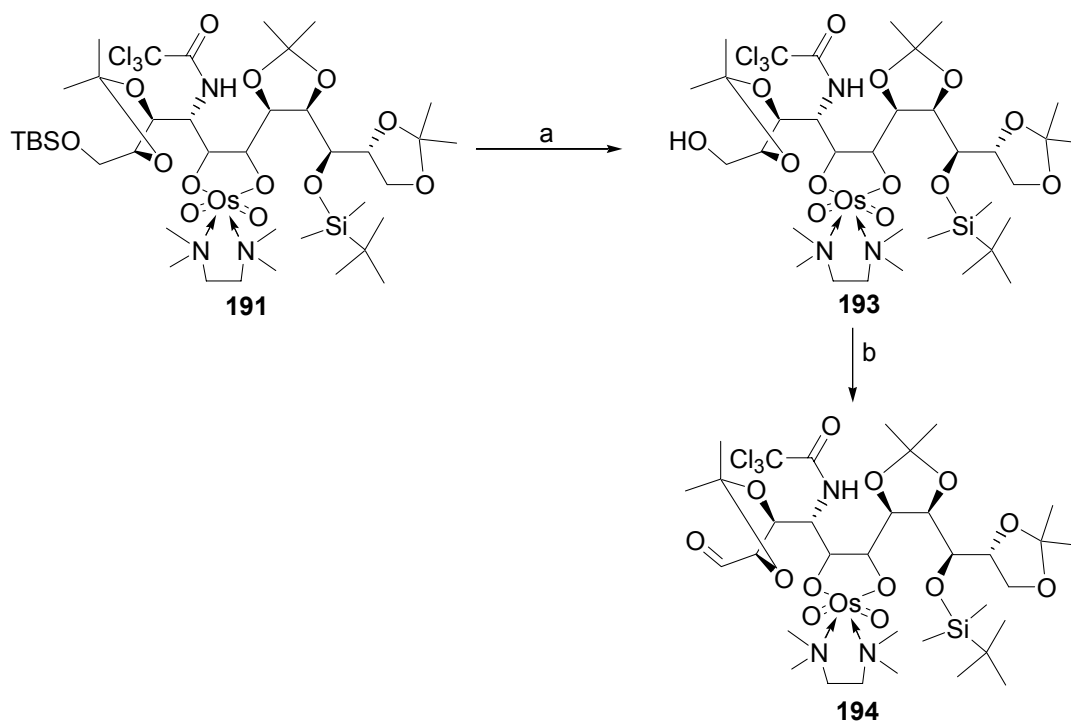


Abb. 95: Folgechemie des Osmatesters **191**.

a) $\text{HF}\cdot\text{Pyridin}$, Pyridin, THF, 0°C , 5 h, 62%, b) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, quant.

Zu Beginn wird mit HF-Pyridin/Pyridin selektiv die primäre TBS-Gruppe in **191** in guten Ausbeuten abgespalten. Wahrscheinlich ist das Osmium so stark abgeschirmt und elektronisch gesättigt, dass ein möglicher Ligandenaustausch mit Pyridin nicht stattfindet.

Die sich anschließende Oxidation des primären Alkohols **193** zum Aldehyd **194** verläuft in quantitativer Ausbeute, ohne dass der Osmatester gespalten wird (Abb. 95). Auf der Stufe des Aldehyds **194** soll der Osmatester gespalten und die Zyklisierung zum Lactol abgeschlossen werden (Abb. 96).

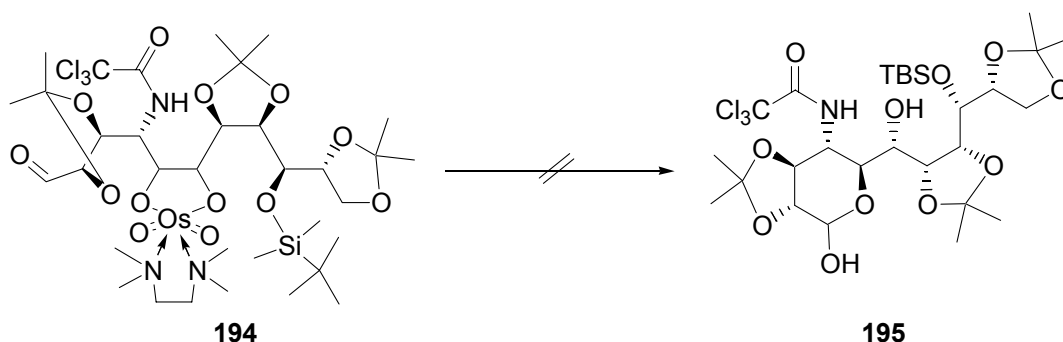


Abb. 96: Zyklisierungsversuch zur Darstellung von Lactol **195**.

a) Ethylendiamin, H₂O, CH₂Cl₂, RT, 0%.

Es wird nicht das gewünschte Produkt **195** isoliert. Stattdessen bildet sich eine sehr polare Verbindung, bei der es sich laut MS-Untersuchungen um ein von Ethylendiamin abgeleitetes Aminoaldehyd handeln könnte. Im ¹H-NMR ist kein Aldehydsignal mehr sichtbar. Eine genauere Untersuchung wird jedoch aufgrund zu geringer Materialmengen nicht durchgeführt.

3.8.3.3 Spaltung des Osmatesters **191**

Aus der Literatur sind verschiedene Methoden zur Osmatesterspaltung bekannt.^{90,93,94,96g} Weder eine Spaltung mit Na₂SO₃-Lsg. bei höheren Temperaturen noch eine basische Verseifung des Osmatesters führen zum gewünschten Diol **189**.⁹⁰ nur die von *Donohoe et al.* beschriebene Methode des Ligandenaustausches mit Ethylendiamin ergibt Diol **189** (Abb. 97).^{96g} Interessanterweise erhält man selektiv das Carbamat **196**, wenn unter wasserfreien Bedingungen entschützt wird (Abb. 97).¹⁰³

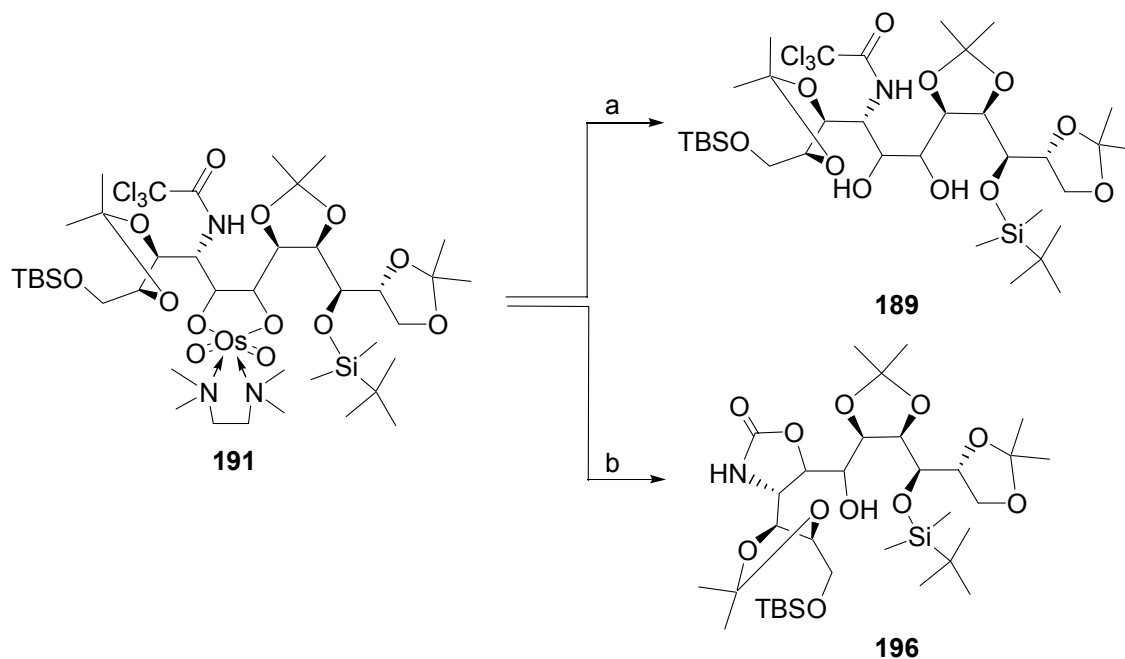


Abb. 97: Spaltung des Osmatesters **191**.

a) Ethylendiamin (20 Äquiv.), H₂O (50 Äquiv.), CH₂Cl₂, 71%, b) Ethylendiamin (20 Äquiv.), CH₂Cl₂, 74%.

Bei der Spaltung des Osmatesters **192** mit Ethylendiamin und Wasser in CH₂Cl₂ entsteht ein Gemisch aus Diol **190** und Aminoalkohol **197** (Abb. 98). Der Anteil an Aminoalkohol **197** kann durch eine sorgfältige Reaktionskontrolle reduziert werden, da die Osmatesterabspaltung zuerst erfolgt.

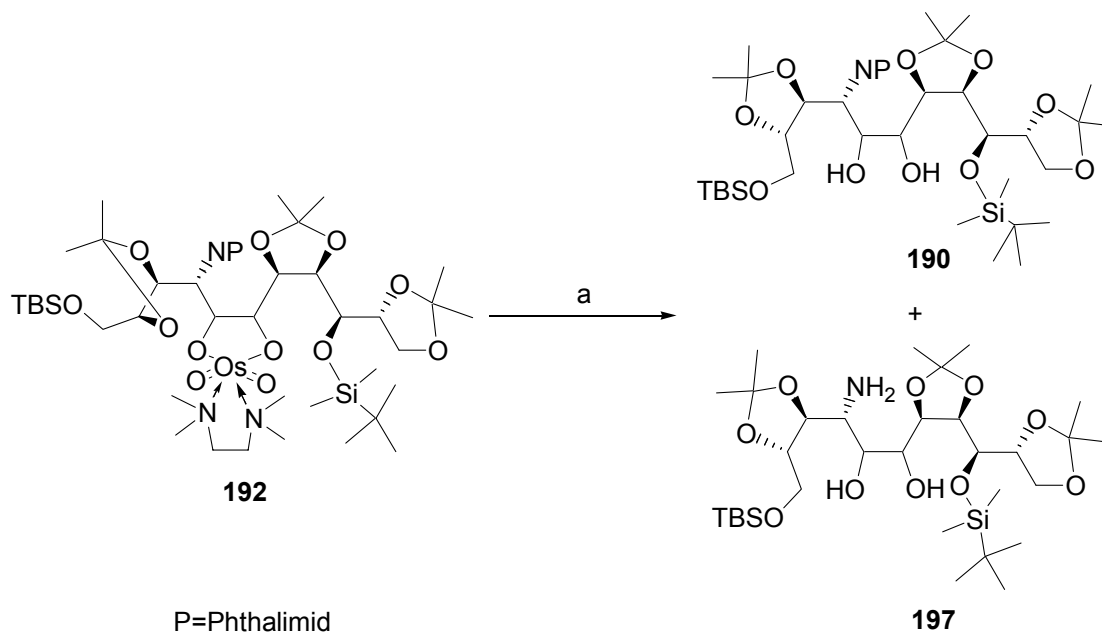


Abb. 98: Darstellung von Aminoalkohol **197** und Diol **190**.

a) Ethylendiamin (10 Äquiv.), H₂O (20 Äquiv.), CH₂Cl₂, 10 h, 66% (**193**).

Die Spaltung des Phthalimidrestes im Diol **190** erfolgt mit Hydrazinhydrat. Die Darstellung des Trichloracetamids **189** erfolgt durch selektive Acylierung der Aminogruppe in Gegenwart eines Diols.¹⁰⁴ Man erhält Amid **189** mit Ausbeuten <30%.

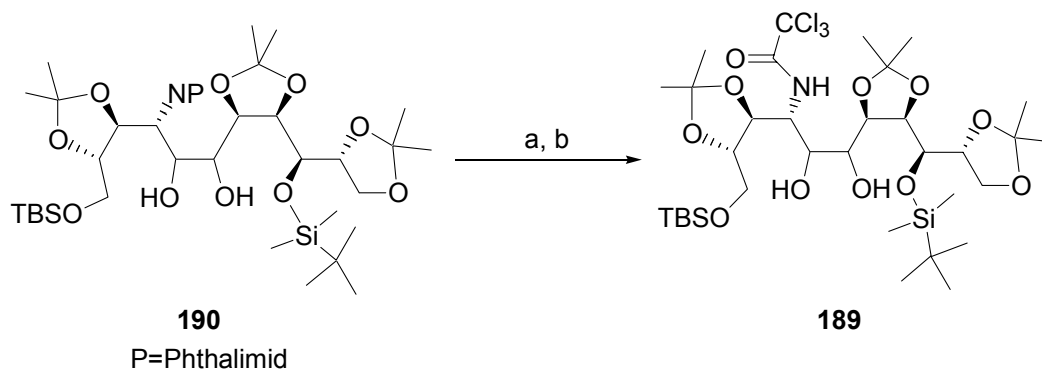


Abb. 99: Darstellung von Diol **189**.

a) Hydrazinhydrat, MeOH, Rückfluss, 4 h, 68%, b) $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})_2\text{O}$ (1.2 Äquiv.), Pyridin, CH_2Cl_2 , <30%.

Da nur im Fall von **163** eine Substratdirektion nach dem DONOHOE-Modell erfolgen kann, sollten bei der DH von **163** und **162** zwei unterschiedliche Diastereoisomere erhalten werden. Da eine eindeutige Strukturaufklärung an *acyclischen* Substraten mit Hilfe spektroskopischer Methoden kaum möglich ist, wird versucht, Aminoalkohol **197** in Trichloracetamid **189** zu überführen, um einen Abgleich des ^1H -NMR Spektrums mit dem von **189** aus der Dihydroxylierung von **163** durchzuführen. Laut der ^1H -Spektren handelt es sich dabei um identische Diastereomere von **189**. Daraus kann geschlossen werden, dass die Osmylierung beider Alkene **162** und **163** das gleiche Isomer liefert, und dass damit die DONOHOE-Substratdirektion nicht das alleinige Kriterium für die Diastereoselektivität sein kann. Auf eine Diskussion dieses Resultates wird in Kap. 3.8.5 eingegangen.

3.8.4 NARASAKA-Methode

Bei dieser Methode findet die Spaltung des intermediär gebildeten Osmatesters im Katalysekreislauf durch eine Umesterungsreaktion mit Phenylboronsäure statt.⁹⁴ Das Allylamid **164** wird gemäß dem NARASAKA-Protokoll zum Boronsäureester **198** umgesetzt.⁹⁴ (Abb. 100).

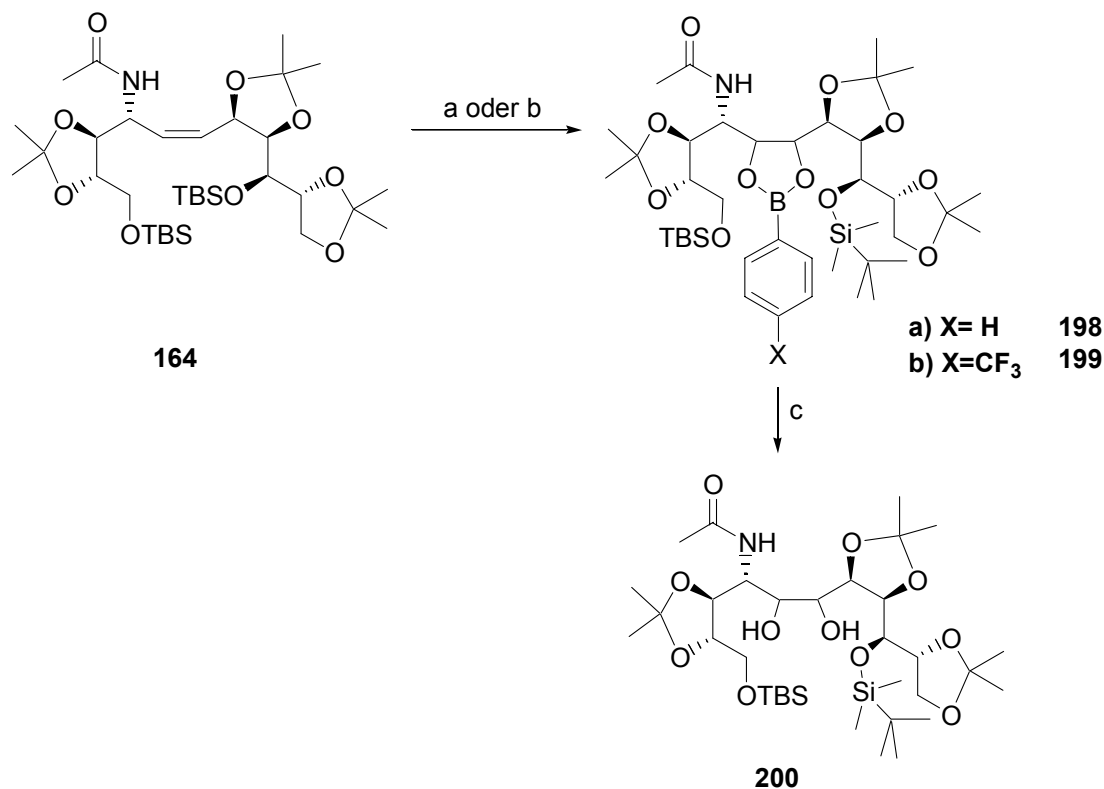


Abb. 100: Dihydroxylierung von Allylacetamid **164**

a) OsO₄ (30 Mol%), PhB(OH)₂ (1.5 Äquiv.), TMNO (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 48 h, 42%, b) OsO₄ (20 Mol%), *p*-CF₃-PhB(OH)₂ (1.5 Äquiv.), TMNO (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 48 h, 53%. c) MeOH/H₂O, 55% (Bei Hydrolyse von **199**)

Im Gegensatz zur Originalvorschrift⁹⁴ von *Narasaka et al.* eignet sich Trimethyl-*N*-Oxid (TMNO) besser als Reoxidanz für das Osmat als das weniger aktive NMO.⁹⁴ Es müssen >20 Mol% an Katalysator eingesetzt werden, damit ein guter Umsatz erhalten wird. Die Ausbeute liegt bei 42%, was nur ca. 2 Turnovers entspricht. Im Gegensatz zum ursprünglichen NARASAKA-Protokoll wird daher zur Hydrolyse des Osmats die oxidationsstabilere *p*-Trifluormethylboronsäure verwendet. Zum einen soll damit ein höherer Umsatz und zum anderen eine schnellere Umesterung des Boronsäureesters **199** durch Methanol herbeigeführt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengetragen.

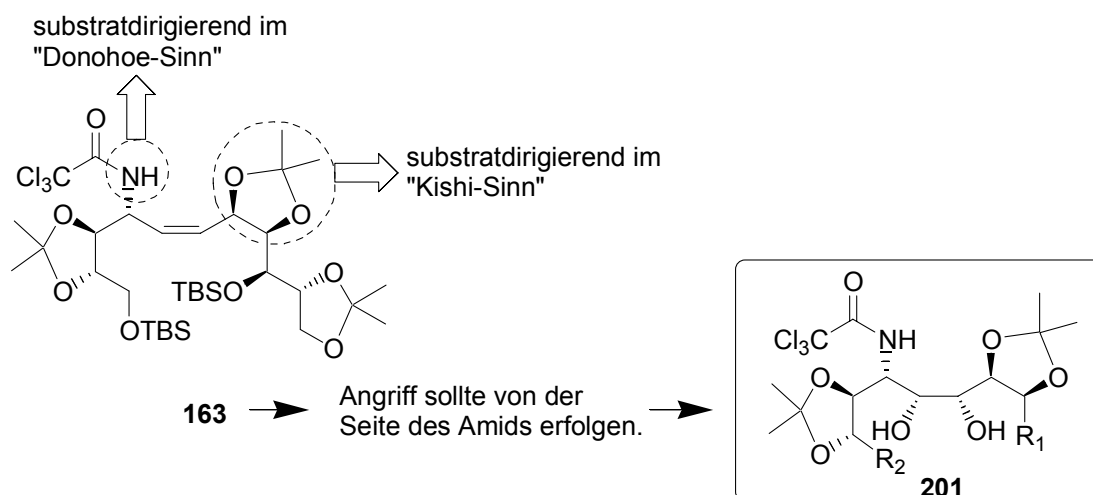
Tabelle 11: Katalytische Dihydroxylierung nach *Narasaka et al.*

Eintrag	OsO ₄ [Mol%]	CF ₃ -PhB(OH) ₂ [Äquiv.]	de [%]	Umsatz [%]	Ausbeute 200 [%]
1	15	2	>95	72	-
2	20	1.7	>95	83	54
3	20	1.7	94	88	51
4	20	1.5	92	84	55
5	20	1.9	>95	70	49
6	30	2.0	>95	100	52

Aus Tabelle 11 geht hervor, dass für einen vollständigen Umsatz Katalysatorbeladungen von >30 Mol% erforderlich sind (Eintrag 6). Bei einer Katalysatorbeladung von 20 Mol% erhält man einen Umsatz von 70-88% und Produkt **208** in mäßigen Ausbeuten (Einträge 2-5). Allerdings zeichnet die hervorragende Diastereoselektivitäten von >90% diese Reaktion aus.

3.8.5 Stereochemische Betrachtung der Dihydroxylierung

Mithilfe der in Kap. 3.8.1 diskutierten Modelle sollte der stereochemische Verlauf der Dihydroxylierung von **163** und **162** mit OsO₄ vorhergesagt werden können (Abb. 106 und Abb. 107).

**Abb. 106:** Theoretische Betrachtung der Stereochemie von **201**.

In **163** sollte das allylische Trichloroacetamid-Proton infolge einer Wasserstoffbrückenbindung zum Osmiumtetraoxid den Angriff von der Rückseite, d. h. im „DONOHOE-Sinn“, steuern. Die

allylische Sauerstofffunktionalität sollte KISHI²⁰ zufolge einen *trans*-Angriff hinsichtlich des Acetonids begünstigen. Man erhielte damit einen additiven Effekt im „KISHI- und DONOHOE-Sinn“. Allerdings würde ein derartiger stereochemischer Verlauf das synthetisch ungewünschte Diastereomer liefern. Laut ¹H-NMR verläuft diese Reaktion diastereoselektiv. Durch die Wahl eines Phthalimidrestes wird der dirigierende Effekt im Donohoe-Sinn unterbunden (Abb. 107). Auch hierbei verläuft die Reaktion diastereoselektiv. Da das Phthalimid aus sterischen Gründen den Angriff von der Vorderseite und das Acetonid den Angriff des OsO₄ von der Rückseite steuert, sollte ein Produktgemisch erhalten werden. Überraschenderweise verläuft auch diese Reaktion laut ¹H-NMR stereoselektiv.

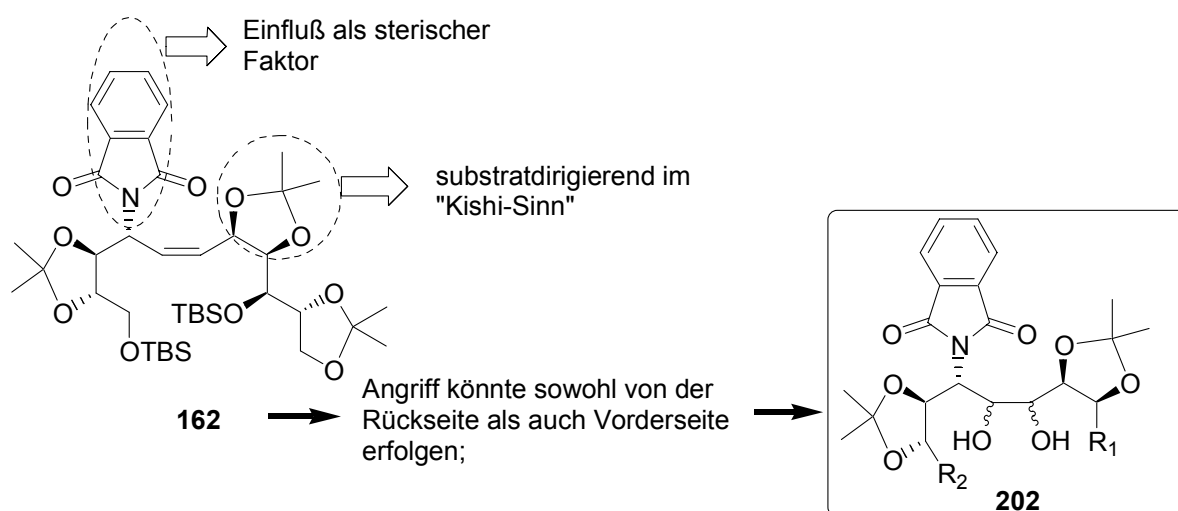


Abb. 107: Theoretische Betrachtung der Stereochemie von **202**.

Interessanterweise konnte anhand von vergleichenden ¹H-NMR-Studien gezeigt werden, dass die Dihydroxylierung der Substrate **162** und **163** das gleiche Diastereomer liefert (Kap. 3.8.3.3).

Die Dihydroxylierungen von **164** mit OsO₄ und mit RuO₄ haben gezeigt, dass auch hierbei das gleiche Diastereomer gebildet wird (Kap. 3.9.2). Anhand sehr ähnlicher Substrate konnte bei der Dihydroxylierung mit RuO₄ ein eindeutiger Angriff des RuO₄ *anti* zum Phthalimidsubstituenten beobachtet werden (Kap. 3.9.2). Anhand dieser Analogiestudien liegt es nahe, dass bei der Dihydroxylierung von **162** und **163** das OsO₄ ebenfalls *anti* zum allylischen Stickstoffsubstituenten an die Doppelbindung addiert. Somit ergibt sich in allen Fällen eine Umsetzung im synthetisch gewünschten Sinn. Eine definitive Klärung der absoluten Konfiguration wird im Folgenden für die RuO₄-katalysierte Dihydroxylierung vorgestellt.

3.8.6 Studien zur Zyklisierung zum Hikosamingrundkörper 45

Aufbauend auf den Untersuchungen zur Dihydroxylierung sollen nun die Versuche zur Darstellung des Pyran-Gerüsts **45**, und somit des Hikosamin-Grundgerüsts folgen (Abb. 15). Sollte die Synthese von **45** gelingen, wäre auch eine Klärung der Stereochemie anhand einer Konformationsanalyse am Sechsring möglich. Ausgehend von Diol **200** erfolgt zunächst die selektive Entschützung des primären TBS-Ethers und dann die Oxidation des gebildeten Alkohols **203** zum intermediären Aldehyd, der *in situ* zum Lactol **204** zyklisieren sollte. Während die ersten beiden Reaktionen mit akzeptablen Ausbeuten verlaufen¹⁰⁵, gestaltet sich die geplante Oxidation zum Aldehyd als problematisch (Abb. 101). In der Literatur sind verschiedene Methoden zur selektiven Oxidation eines primären Alkohols in Gegenwart sekundärer Alkohole bekannt.¹⁰⁶ Die Oxidation eines primären Alkohols in Gegenwart eines Diols stellt jedoch eine besondere Schwierigkeit dar.¹⁰⁷ Solche Verbindungen gehen mit einer Vielzahl von Reagenzien, wie z. B. Iodosobenzol¹⁰⁸ oder Dess-Martin-Periodinan, bevorzugt eine Diolspaltung ein.¹⁰⁷

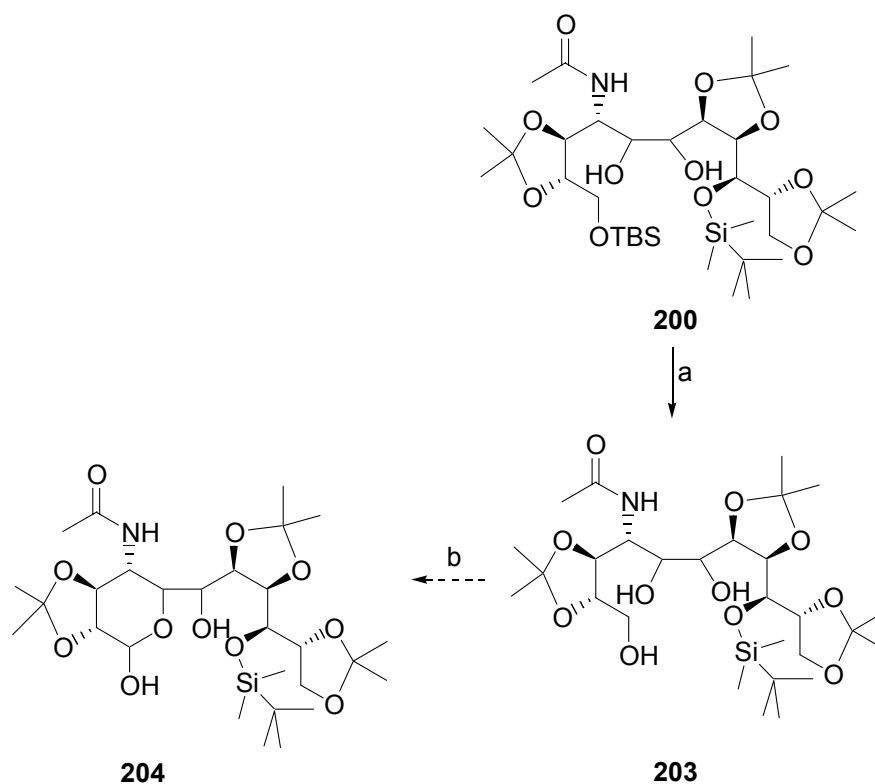


Abb. 101: Darstellung von **203**.

a) Propandiol, Et₂O, 56%, b) HF·Pyridin, Pyridin, THF, 0°C, 6h, 53%, c) Oxidation.

Die Verwendung gängiger Methoden zur selektiven Oxidation primärer Alkohole, wie z. B. die Kombination aus TEMPO/PhI(OAc)₂, oder TEMPO/ TBACl/NCS, führen nicht zum gewünschten Produkt **204**.^{106,107,108}

Substrat **206** soll analog zur oben gezeigten Route dargestellt werden (Abb. 102). Aufgrund sterischer und elektronischer Faktoren wird angenommen, dass bevorzugt die Oxidation und nicht die Spaltung des Diols auftritt. Die Darstellung des Triols **205** erfolgt in guten Ausbeuten unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Bildung von **203**. Bei der anschließenden Oxidation wird kein gewünschtes Produkt erhalten.

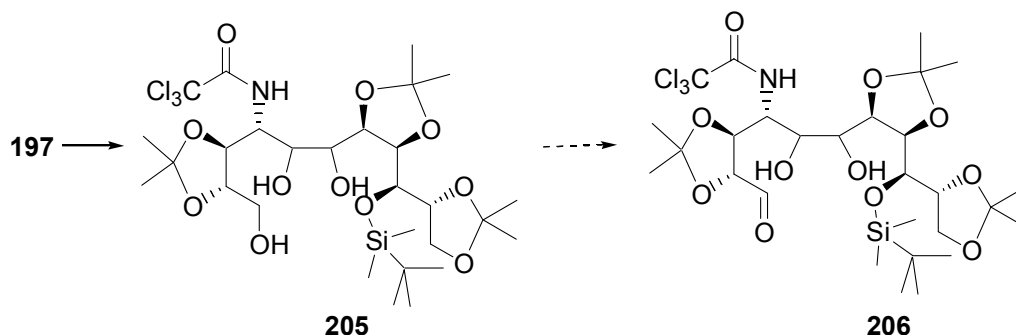


Abb. 102: Darstellung des Aldehyds **206**.

Die isolierten Produkte werden nicht näher identifiziert. Da es sich laut GC-MS um kleinere Massenfragmente handelt, ist wahrscheinlich, dass eine Diolsplaltung mit Folgereaktionen erfolgt ist. Aus diesem Grund wird die analoge Reaktion unter Verwendung des weniger rigiden Alkohols **170** durchgeführt.

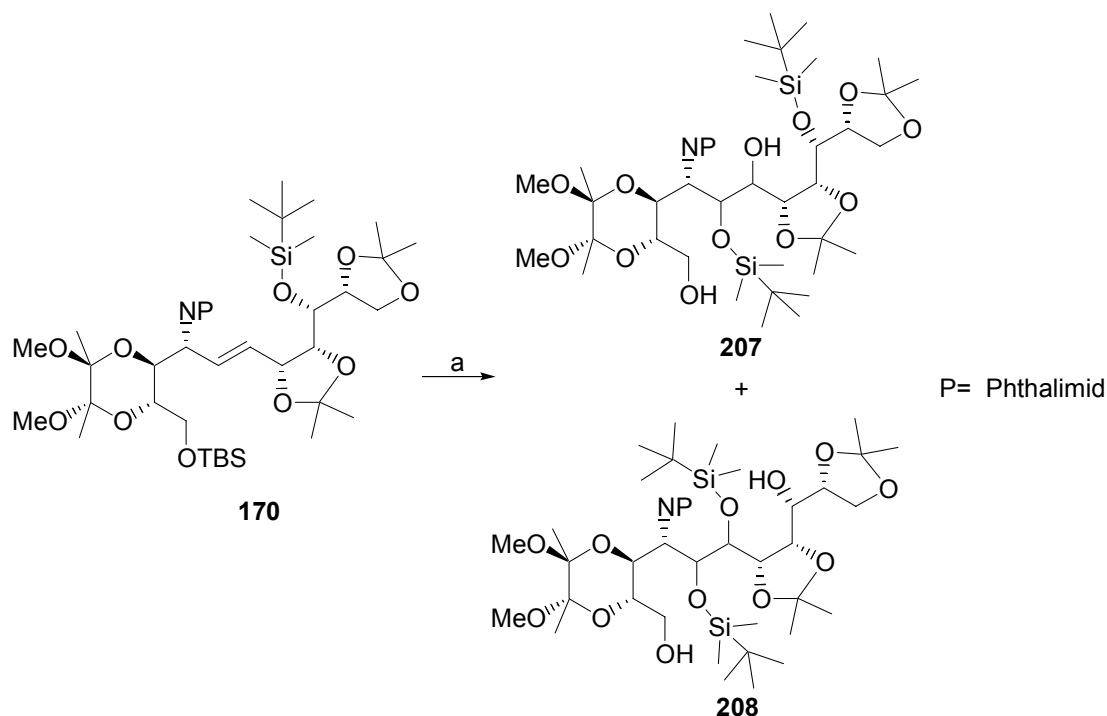


Abb. 103: Osmylierung der Verbindung **170**.

a) (i). OsO₄ (1 Äquiv.), TMEDA (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 12h, -78°C, (ii). Ethylendiamin (20 Äquiv.), H₂O (50 Äquiv.), CH₂Cl₂, 24h, RT, 28% (**207**) und 44% (**208**).

Da davon ausgegangen werden kann, dass eine Oxidation eines Alkohols zum Aldehyd schneller ist als die Glykolspaltung, ist es möglich, dass die rigide Isopropylidenschutzgruppe eine den C-C-Bindungsbruch unterbindende Zyklisierung zum Lactol verhindert. Dieses Substrat kann aufgrund seiner Konformation bevorzugt einen Ringschluss zum Sechsring **210** eingehen (Abb. 104). Die Osmylierung von Alken **170** mit anschließender Osmatesterspaltung führt zu einem Gemisch bestehend aus den Diolen **207** und **208** (Abb. 103). Die Bildung dieser Verbindungen ist durch eine inter- bzw. intramolekulare Silylgruppen-wanderung vom primären Silylether zu einem der Alkohole des sekundären Diols in **207** und **208** erklärbar (Abb. 103). Zusätzlich wandert die sekundäre TBS-Gruppe in **208** zum verbleibenden „Diol- Alkohol“. Da diese Reaktion bei den Isopropyliden-geschützten Substraten **189** und **190** nicht beobachtet wird, deutet das darauf hin, dass sich die terminale OH-Gruppe in den Verbindungen **207** und **208** in räumlicher Nähe der neu gebildeten Diol-Einheit befindet. Eine sich anschließende Totalentschützung der TBS-Gruppen und die Oxidation des terminalen Alkohols mit TEMPO/PhI(OAc)₂ führen zur Verbindung **51** (Abb. 20) statt zum gewünschten Lactol **210** (Abb. 104).

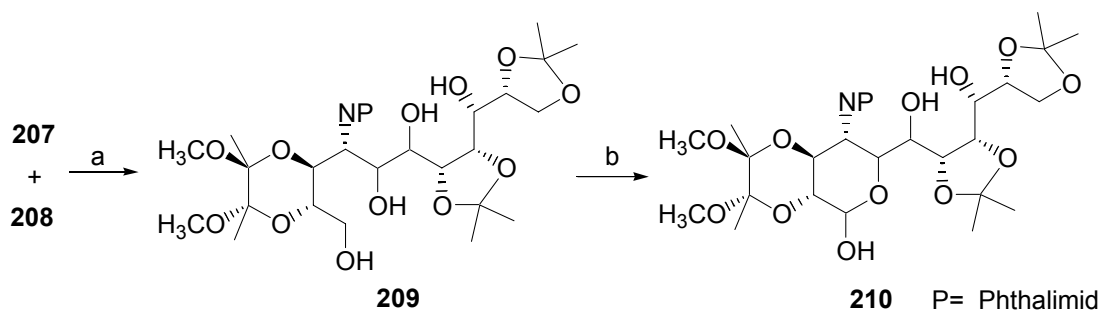


Abb. 104: Oxidationsreaktion des Tetraols **209**.

a) TBAF (2.5 Äquiv.), THF, 0°C, 7h, b) TEMPO (0.2 Äquiv.), PhI(OAc)₂ (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 2h.

Verbindung **51** kann nur über eine Diolspaltung erhalten werden. Somit kann die Pyranring-Darstellung mit oben beschriebenen Methoden nicht durchgeführt werden.

3.8.7 Zusammenfassung

Die bislang beschriebenen Experimente haben gezeigt, dass die Dihydroxylierung der Doppelbindung in **162**, **163** und **164** eine große synthetische Herausforderung darstellt. Die häufig eingesetzten UPJOHN-Bedingungen⁹² führten nicht zum Diol. Werden >30 Mol% an OsO₄ mit *p*-Trifluormethylphenylboronsäure als Hydrolysemittel benutzt, erhält man das Diol **200** zwar

nur in einer Ausbeute von 55% jedoch mit exzellenter Diastereoselektivität.

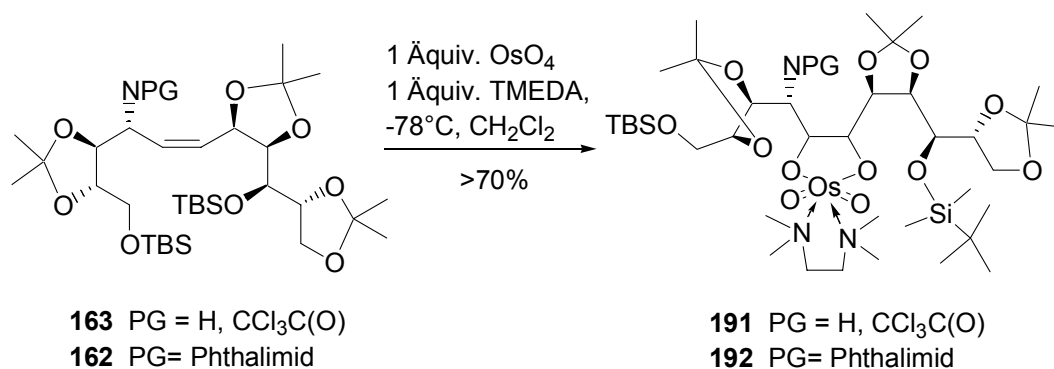


Abb. 105: Darstellung der Osmatester.

Erst die Verwendung stöchiometrischer Mengen an OsO₄ führte zu guten Ausbeuten an Osmatester **191** und **192** (Abb. 105). Besonders hervorzuheben ist der sehr gute stereoselektive Verlauf dieser Osmylierung. Ein entscheidender Nachteil dieser Reaktion aus ökologischer und ökonomischer Sicht ist jedoch die Verwendung stöchiometrischer Mengen an OsO₄.

Da die Reaktionssequenz aus Dihydroxylierung, selektiver Entschützung des primären TBS-Ethers und anschließender Oxidation der Zyklisierungsvorläufer **203**, **205** und **209** nicht gelang, musste nicht nur nach einer alternativen Dihydroxylierungsmethode, sondern auch eine neue Synthesestrategie verfolgt werden (Abb. 101, 102 und 104).

3.9 Lewissäure/RuO₄-katalysierte-Dihydroxylierungs-Zyklisierungs-Sequenz

3.9.1 Allgemeines

Statt der Dihydroxylierung/Oxidations/Zyklisierungs-Strategie (Kap. 3.8) soll eine veränderte Strategie verfolgt werden.

1. Die Reihenfolge der oben beschriebenen Reaktionen wird umgekehrt: Man führt die Aldehydfunktionalität bereits vor der Dihydroxylierung ein, um so eine auftretende Diolsplaltung bei der Oxidation des primären Alkohols in Gegenwart des Diols zu vermeiden.
2. Zur Dihydroxylierung soll anstelle von OsO₄ das reaktivere RuO₄ genutzt werden.

RuO_4 ist ein sehr effizienter Katalysator zur Dihydroxylierung von Doppelbindungen.⁷⁰ Da die Reaktion im sauren Milieu stattfindet, sollte sich an die Oxidation eine Zyklisierung der neu gebildeten OH-Gruppe mit der Aldehydfunktion zum Lactol **212** anschließen. Auf diese Weise kann eine nachträgliche C-C-Spaltung des Diols mit NaIO_4 bzw. RuO_4 unterbunden werden (Abb. 108).

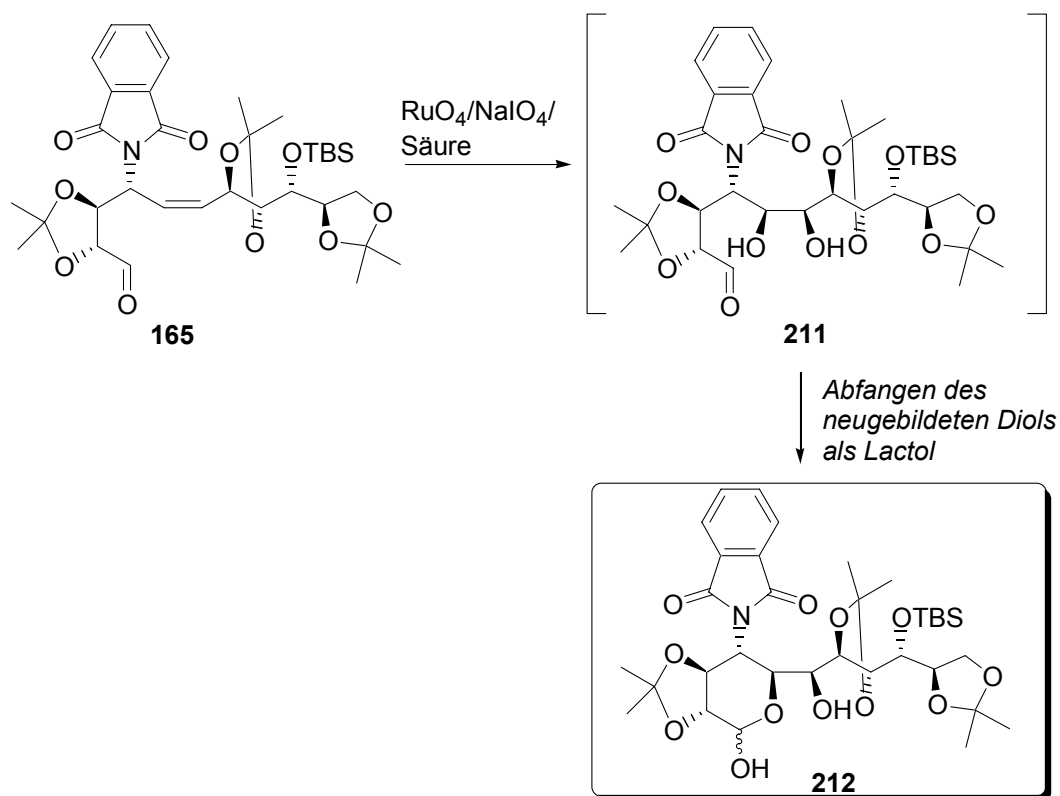


Abb. 108: Alternative Synthesestrategie zur Darstellung des Hikosamingrundkörpers.

- „Blitz-Dihydroxylierung“ mit RuO_4

Rutheniumtetraoxid wurde erstmals von *Shing et al.* in einer so genannten „Blitz-Dihydroxylierung“ verwendet (Abb. 109).¹⁰⁹ Dabei werden 7 Mol% an RuCl_3 als Präkatalysator eingesetzt, der dann durch Natriumperiodat zum aktiven Rutheniumtetraoxid oxidiert wird. Rutheniumtetraoxid hat verglichen mit OsO_4 eine geringere Stabilität bei gleichzeitig höherer Reaktivität. Der Grund dafür liegt im wesentlich höheren Oxidationspotential des RuO_4 . Findet keine hinreichend schnelle Hydrolyse des Ruthenatesters **215** statt, kommt es zu unerwünschten C-C-Bindungsbrüchen.

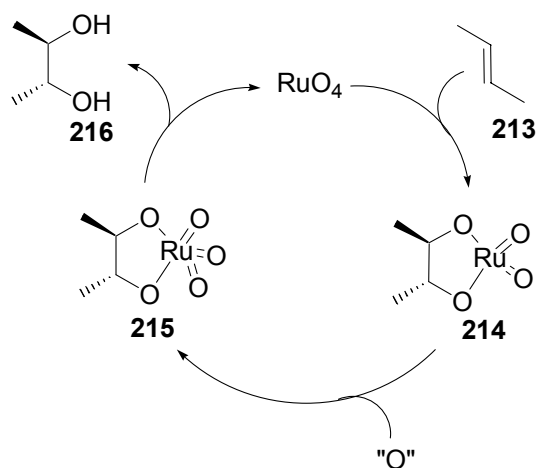


Abb. 109: RuO₄-katalysierte Dihydroxylierung.

Den Mechanismus dieser Dihydroxylierung stellt man sich analog zur OsO₄-katalysierten Reaktion vor (Abb. 109).³ Ein Hauptproblem der „Blitzhydroxylierung“ ist deren schlechte Reproduzierbarkeit.³ Kürzlich wurde von *Plietker et al.* eine Verbesserung des SHING-Protokolls veröffentlicht (Abb. 110).¹¹⁰

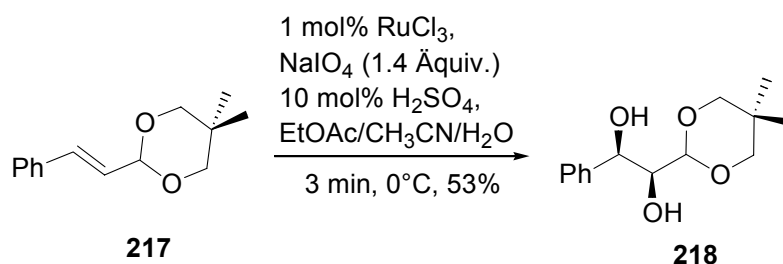


Abb. 110: Protonenbeschleunigte Dihydroxylierung nach *Plietker et al.*

In Analogie zur sauren Esterspaltung wird die Hydrolyse des Ruthenatesters **215** durch Protonen beschleunigt (Abb. 111).¹¹⁰ Dadurch kann die Katalysatorbeladung bis auf 1 mol% verringert werden.

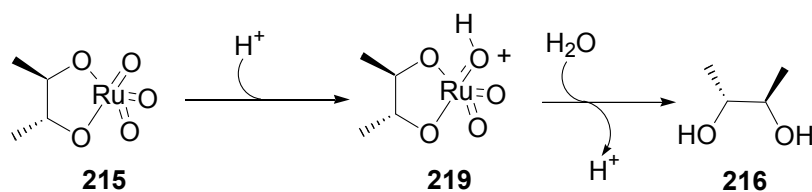


Abb. 111: Protonenbeschleunigte Hydrolyse der RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung.

Diese Reaktion stellt eine nützliche Alternative zur Oxidation sterisch abgeschirmter und elektronenarmer Substrate dar. Die Dihydroxylierung mit RuO₄ verläuft mit hoher „KISHI-Selektivität“.^{3, 110}

3.9.2 Synthetische Aspekte der Lewisäure/RuO₄-katalysierten-DH-Zyklisierungs-Sequenz

Zunächst wird, um einen Vergleich mit der NARASAKA-Methode⁹⁴ zu haben, das Allylamid **164** mit RuO₄ unter sauren Bedingungen dihydroxyliert (Abb. 112).¹¹⁰

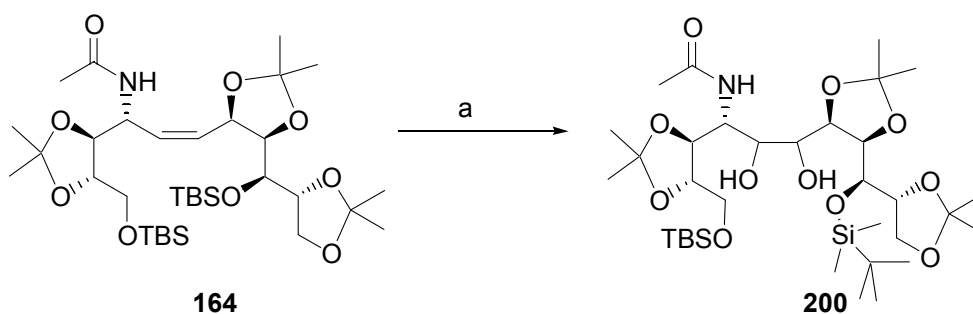


Abb. 112: Darstellung von **200** nach dem PLIETKER-Protokoll.¹¹⁰

a) RuCl₃ (5 Mol%), NaIO₄ (1.5 Äquiv.), H₂SO₄ (10 Mol%), EtOAc, CH₃CN, H₂O (3/3/1), RT, 60 min, 36%.

Die Dihydroxylierung des Alkens **164** verläuft mit niedriger Ausbeute aber mit hoher Diastereoselektivität. HPLC/MS-Untersuchungen zufolge wird nur *ein* Diastereomer des Diols **200** gebildet. Außerdem kann nicht umgesetztes Ausgangsmaterial **164** zurück gewonnen und somit ein Substanzverlust minimiert werden. Erfreulicherweise geht aus HPLC/MS-Untersuchungen hervor, dass es sich bei dem gebildeten Diastereomer um dasselbe Produkt handelt, das auch in der NARASAKA-Dihydroxylierung erhalten wird (Kap. 3.8.4).

Mit Blick auf die gute Diastereoselektivität bei der protonenbeschleunigten RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung von **164** sollen diese Bedingungen auf die Oxidation des synthetisch relevanten Alkens **165** angewandt werden (Abb. 113).

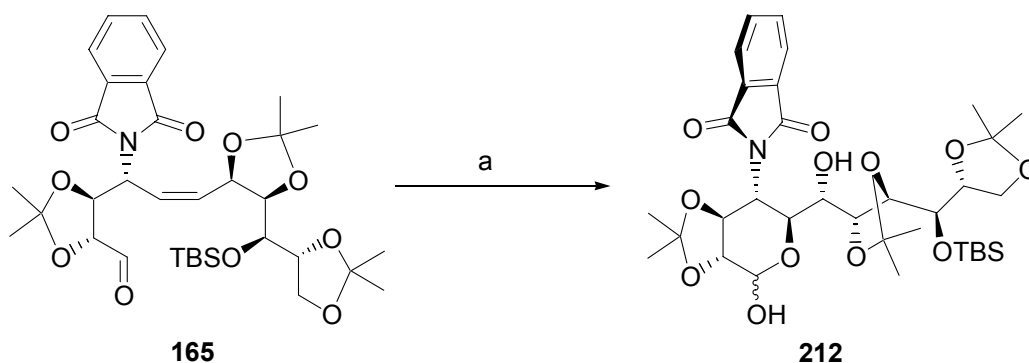


Abb. 113: Darstellung von Lactol **212**.

a) RuCl₃ (7 Mol%), NaIO₄ (1.5 Äquiv.), H₂SO₄ (10 Mol%) oder FeCl₂·4H₂O (10 Mol%), EtOAc, CH₃CN, H₂O (3/3/1), RT, 10 min, 38% (H₂SO₄) bzw. 52% (FeCl₂·4H₂O).

Die Reaktion liefert unter den Standardbedingungen¹¹⁰ nur niedrige Ausbeuten. Zur Optimierung werden unterschiedliche Versuche durchgeführt (Tabelle 12). In den ersten vier Einträgen werden katalytische Mengen an H₂SO₄ zugesetzt. Da das Molekül **212** säurelabile Schutzgruppen enthält, können diese unter den Reaktionsbedingungen abgespalten werden. Mit 7 Mol% RuCl₃ und 15 Mol% Schwefelsäure wird für diese Katalysatorkombination das Optimum erreicht (Eintrag 3). Man erhält eine Ausbeute von durchschnittlich 47%. Als nächstes werden Lewis-Säuren in katalytischen Mengen eingesetzt.¹¹¹ CeCl₃·H₂O liefert nach 2h einen Umsatz von maximal 60% (Eintrag 5). Das Lactol **212** wird zwar nur in 32% Ausbeute erhalten, man isoliert jedoch im Mittel 30% Ausgangsmaterial (Einträge 5, 6). Eine Verbesserung des Umsatzes mit stöchiometrischen Mengen an CeCl₃·H₂O wird nicht erzielt (Eintrag 7).

Tabelle 12: Anwendung der RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung.

	RuCl ₃ [Mol%]	NaIO ₄ [Äquiv.]	Säure [Mol%]	Säure	Temp. [°C]	Rkt.-Zeit [min]	Umsatz [%]	de [%]	Ausbeute ^{a)} [%]
1	9	1.0	10	H ₂ SO ₄	0	5	10	-	(47)
2	7	1.3	19	H ₂ SO ₄	0	10	47	-	(47)
3	7	1.5	15	H ₂ SO ₄	0	10	90	-	(47)
4	5	1.9	29	H ₂ SO ₄	0	5	55	-	(47)
5	7	2.8	29	CeCl ₃ · 7 H ₂ O	2	120	60	-	(32)
6	5	1.5	24	CeCl ₃ · 7 H ₂ O	2	180	50	-	(32)
7	5	1.5	100	CeCl ₃ · 7 H ₂ O	2	60	-	-	-
8	5	2.0	20	FeCl ₂	0	16	100	-	- ^{b)}
9	4	3.3	17	FeCl ₂	-2	5	100	-	(35)
10	3	2.0	14	FeCl ₂	-2	5	71	-	(35)
11	2	1.1	110	FeCl ₂ · 4 H ₂ O	0	25	40	88	(50)
12	2	2.5	90	FeCl ₂ · 4 H ₂ O	0	33	63	89	(50)
13	2	3.1	68	FeCl ₂ · 4 H ₂ O	0	20	63	91	(50)
14	3	2.0	20	FeCl ₂ · 4 H ₂ O	0	30	98	83	52

^{a)} In Klammern angegebene Ausbeuten sind gemittelte Ausbeuten über drei bis vier Versuche.

^{b)} Zersetzung wird beobachtet.

Der Effekt katalytischer Mengen von wasserfreiem FeCl₂-Salz wird in den Einträgen 8-10 gezeigt. Bei einer Reaktionsdauer von 5 min kommt es zur Zersetzung (Eintrag 8). Durch die Verwendung von wasserfreiem FeCl₂-Salz konnte zwar die Katalysatorbeladung auf 3 Mol% RuCl₃ reduziert werden, jedoch verläuft die Reaktion unselektiv (Eintrag 10). Man erhält nach 5

min einen vollständigen Umsatz (Einträge 9 und 10), wobei die durchschnittliche Ausbeute lediglich 35% beträgt (Einträge 9-10).

Im Folgenden wird der Einfluss von $\text{FeCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ untersucht. Aus den Einträgen 11-14 wird deutlich, dass die Dihydroxylierungs-Zyklisierungs-Sequenz zwar etwas langsamer aber dafür mit höherer Gesamtausbeute verläuft. Das beste Resultat wird mit 3 Mol% RuCl_3 und 20 Mol% $\text{FeCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ erhalten (Eintrag 14). Zudem ist mit dieser Reagenzkombination eine gute Reproduzierbarkeit gewährleistet. In Anbetracht der Komplexität des Substrats und der Reaktion ist eine mittlere isolierte Ausbeute von 50% an nahezu diastereomerenreinem Lactol **212** als gut einzustufen. Laut HPLC/MS-Untersuchungen erhält man in allen untersuchten Beispielen von jeweils vier möglichen Diastereomeren zwei Isomere mit Diastereoselektivitäten von >9:1. Die absolute Konfiguration der neugebildeten Stereozentren wird durch eine $^1\text{H-NMR}$ -Konformationsanalyse am Pyranring ermittelt. Erfreulicherweise handelt es sich hierbei um das gewünschte Diastereomer.

Durch die Lewisäure- RuO_4 -katalysierte Dihydroxylierungs-Zyklisierungs-Sequenz gelingt die Darstellung des vollständig geschützten Hikosamingrundgerüsts **212**.

3.9.3 Aufklärung der absoluten Stereochemie

Laut HPLC/MS-Untersuchungen wird ein Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 9:1 gebildet. Zur Ermittlung der Stereochemie der neu gebildeten C-O-Bindungen wird eine Konformationsanalyse am Pyranring durchgeführt. Nach Ermittlung der Kopplungskonstanten der Protonen im Pyranring via $^1\text{H NMR}$ -Spektroskopie und Korrelation der erhaltenen Werte mit der Karplus-Kurve (Abb. 116) werden die Diederwinkel erhalten (Abb. 115, Tabelle 13). Die absoluten Konfigurationen der Protonen in 2- und 3-Position sind aus der L-Weinsäure (**39**) bekannt.

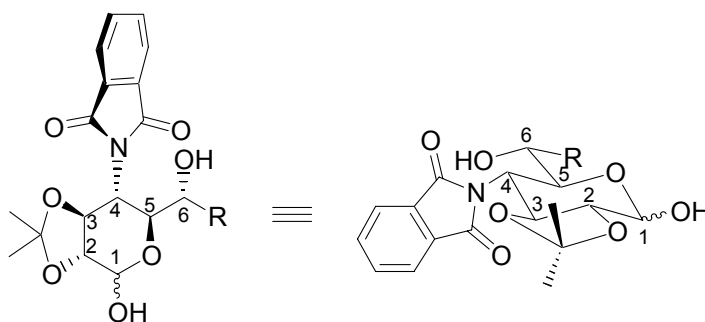


Abb. 114: Zuordnung der Protonen.

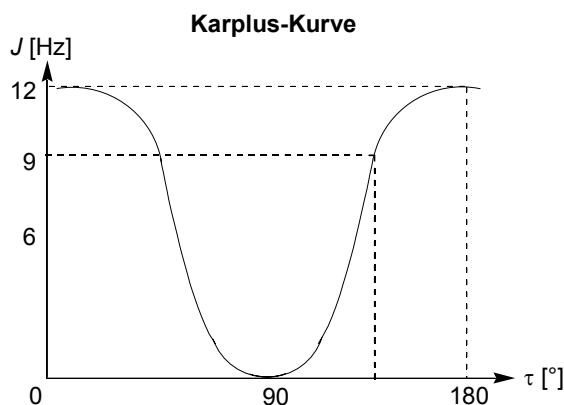


Abb. 115: Schematische Darstellung der Karplus-Kurve.

Sie sind *anti* zueinander angeordnet, was die Kopplungskonstante von $J_{2,3} = 9.3$ Hz widerspiegelt. Das 4-H hat mit dem 3-H eine Kopplungskonstante von $J_{3,4} = 10.2$ Hz. Aus der Karpluskurve kann ein Diederwinkel von $>130^\circ$ abgelesen werden, was einer *anti*-Anordnung gegenüber 3-H entspricht. Die Kopplungskonstante zwischen 4-H und 5-H beträgt $J_{4,5} = 9.3$ Hz, woraus ebenfalls eindeutig eine *trans*-Anordnung abgeleitet werden kann. Diese Kopplungskonstante kann eindeutig mithilfe des NMR-Simulationsprogramms „gNMR“ ermittelt und anhand der experimentellen Daten bestätigt werden.

Es kann angenommen werden, dass der Pyranring in einer Sesselkonformation vorliegt, da die Protonen 2-H, 3-H, 4-H und 5-H eine axiale Anordnung im Ring haben.

Tabelle 13: Kopplungskonstanten im Pyranring von **221**.

Proton	Chem. Verschiebung [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]
1	5.08	d	$J_{1,2} = 7.3$
2	3.97	dd	$J_{2,3} = 9.3$ $J_{1,2} = 7.2$
3	4.65	dd	$J_{3,4} = 10.2$ $J_{2,3} = 9.5$
4	4.39	dd	$J_{3,4} = 10.2$ $J_{4,5} = 9.3$
5	4.40	dd	$J_{4,5} = 9.3$ $J_{5,6} = 8.6$
6	4.00	<i>app t</i> [dd]	$J_{5,6} = 8.7$

Alle neu eingeführten Stereozentren in der Synthese des Lactols **212** haben somit die gewünschte, absolute Konfiguration (Kap. 3.8.1 und 3.8.5). Der Angriff des RuO_4 erfolgt *anti* zum Phthalimidrest und *syn* zum allylischen Acetonid. Die absolute Konfiguration am anomeren

Zentrum kann nicht eindeutig aus der $J_{1,2}=7.2$ Hz Kopplung festgestellt werden. Da sie im nächsten Syntheseschritt genau ermittelt werden kann, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden. Die Sesselkonformation des Pyranringes ergibt sich aus der Auswertung der Kopplungskonstanten bzw. der daraus folgenden Diederwinkel.

Mit der Klärung der absoluten Konfiguration im Lactol **212** und dem Wissen, dass die Ru-katalysierte Oxidation dasselbe Diastereomer liefert, wie es aus der Narasaka-Methode erhalten wird, kann in guter Näherung auf die absolute Stereochemie der Dihydroxylierungsprodukte geschlossen werden (Abb. 116). Mit großer Wahrscheinlichkeit erfolgt dabei der Angriff des Oxidationskatalysators *anti* zum Stickstoff- und *syn* zum Sauerstoffs substituenten.

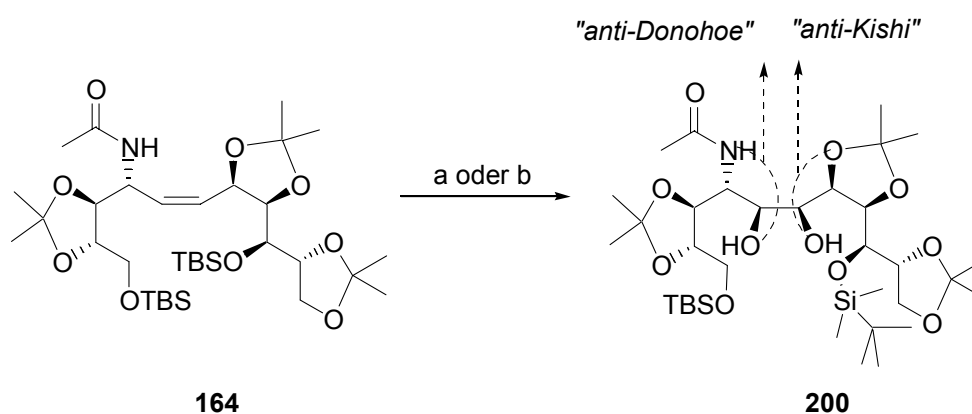


Abb. 116: Darstellung von **200**.

- a) RuCl_3 (5 Mol%), NaIO_4 (1.5 Äquiv.), H_2SO_4 (10 Mol%), EtOAc, CH_3CN , H_2O (3/3/1), RT, 60 min, 36%. b) (i) OsO_4 (20 Mol%), *p*- $\text{CF}_3\text{-PhB(OH)}_2$ (1.5 Äquiv.), TMNO (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 48 h, 53%, (ii) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 55%.

Bemerkenswerterweise erfolgen die Dihydroxylierungen im „*anti*-Donohoe-*anti*-Kishi-Sinn“ und generieren das gewünschte Diastereomer in sehr guten Selektivitäten (Kap. 3.8.5). Konformative Effekte scheinen hier die KISHI- und DONOHOE-Steuerungskriterien über zu kompensieren.

3.9.4 Darstellung des peracetylierten Hikosamins **220**

Ein weiterer geeigneter Nachweis für die korrekte Einführung der Stereozentren im Pyransystem **212** soll durch einen Spektrenvergleich mit den von *Danishbefsky* und *Secrist* publizierten Daten des peracetylierten Hikosamins **31** erhalten werden (Abb. 9).¹⁸

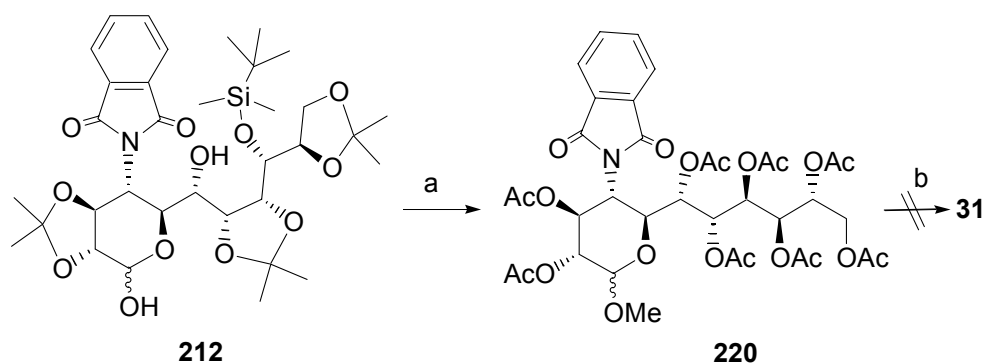


Abb. 117: Darstellung des Hikosamin-Derivats **220**.

a) (i) Dowex-50 X8, MeOH, Rückfluss, (ii) Ac₂O, Pyridin, DMAP, 35%. b) (i) NH₂-NH₂·H₂O, MeOH, Rückfluss, 5 h, (ii) Ac₂O, Pyridin, DMAP (kein Produkt).

Alle säurelabilen Schutzgruppen in **212** werden bei gleichzeitiger Generierung des Methylglykosids mit Dowex-50 X8 entfernt (Abb. 117). Im ¹H-NMR wird für das Methylglykosid ein typisches CH₃-Singulett bei 3.58 ppm gefunden. Aufgrund der hohen Polarität und der damit verbundenen Reinigungsschwierigkeiten des Polyols, setzte man das Rohprodukt sofort in einer Peracetylierungsreaktion zum Methylglykosid **220** um. Die Ausbeute dieser Reaktion ist niedrig, da sie unvollständig und unselektiv verläuft. Daher muss das acetylierte Gemisch mehrere Male isoliert und im Anschluss erneut unter den Peracetylierungsbedingungen umgesetzt werden. Eine selektive Darstellung des Methylglykosids in Gegenwart der säurelabilen Schutzgruppen mit katalytischen Mengen Camphersulfonsäure oder Methanol/Acetylchlorid gelingt nicht.

Die sich anschließende Spaltung des Phthalimidrestes in Polyacetat **220** mit Hydrazin führt zur Zersetzung des Hikosaminvorläufers. Damit ist zwar kein Abgleich der spektroskopischen Daten mit der literaturbekannten Verbindung **31**^{17,18} möglich, jedoch kann im späteren Verlauf der Synthese eine erneute Bestätigung der absoluten Konfiguration der eingeführten Stereozentren erbracht werden.

3.10. Erste Studien zur Glykosidierung

3.10.1 Darstellung des hochfunktionalisierten Hikosaminbausteins 45

Das Lactol **212** soll dahingehend manipuliert werden, dass eine selektive *N*- und *O*-Glykosidierung zum Abschluss der Synthese vorgenommen werden kann (Abb. 118). Daher muss zunächst der anomere Alkohol vom sekundären Alkohol unterschieden werden. Die Entscheidung, ein Thioglykosid darzustellen, wird mit Blick auf eine mögliche „orthogonale“ Aktivierung der Thiogruppe für eine *N*-Glykosidierung getroffen.

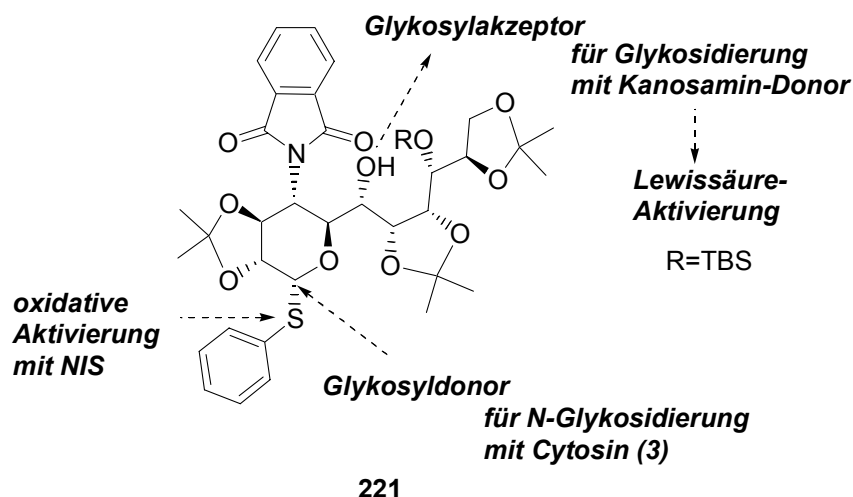


Abb. 118: „Orthogonale“ Glykosidierungsstrategie.

Das Zuckerderivat **221** kann nun sowohl in einer *O*-Glykosidierung als Glykosylakzeptor als auch in einer *N*-Glykosidierung als Glykosyldonor eingesetzt werden (Abb. 118).

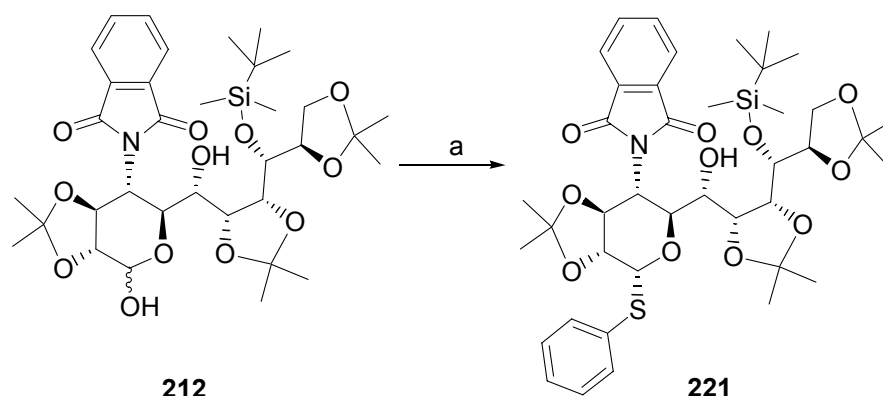


Abb. 119: Schützung des anomeren Zentrums als Thioacetal **221**.

a) Ph-S-S-Ph (5 Äquiv.), Et₃P (10 Äquiv.), CH₃CN, RT, 3 h, 88%.

Man schützt das anomere Zentrum als Hemithioacetal (Abb. 119).¹¹² Die Reaktion liefert das α -Thioglykosid in guten Ausbeuten als einziges Anomer. Die hohe Selektivität zugunsten des 1,2-*cis*-Produktes **221** zeigt, dass Isopropylidenacetale keine aktiven Nachbargruppen für die Glykosidierung sind. Des Weiteren wird die in der Literatur häufig beschriebene Bevorzugung der α -Konfiguration von Thioglykosiden durch eine Kopplungskonstante von $J_{1,2}=6.5$ Hz bestätigt.¹¹³ An dieser Stelle soll nochmals auf die absolute Konfiguration der bei der Dihydroxylierung-Zyklisierungs-Sequenz entstandenen Stereozentrums eingegangen werden.

Die absoluten Konfigurationen der Protonen in 2- und 3-Position sind identisch mit jenen der L-Weinsäure (**39**). Sie sind *anti* zueinander angeordnet, was die Kopplungskonstante von $J_{2,3} = 9.0$ Hz widerspiegelt (Tabelle 14). Das 4-H hat mit dem 3-H eine Kopplungskonstante von

$J_{3,4} = 10.7$ Hz. Aus der Karplus-Kurve (Abb. 115) kann aus dem Diederwinkel von $>130^\circ$ auf eine *anti*-Anordnung gegenüber 3-H geschlossen werden. Die Kopplungskonstante zwischen 4-H und 5-H beträgt $J_{4,5}=9.7$ Hz, woraus ebenfalls eindeutig eine *trans*-Anordnung abgeleitet werden kann.

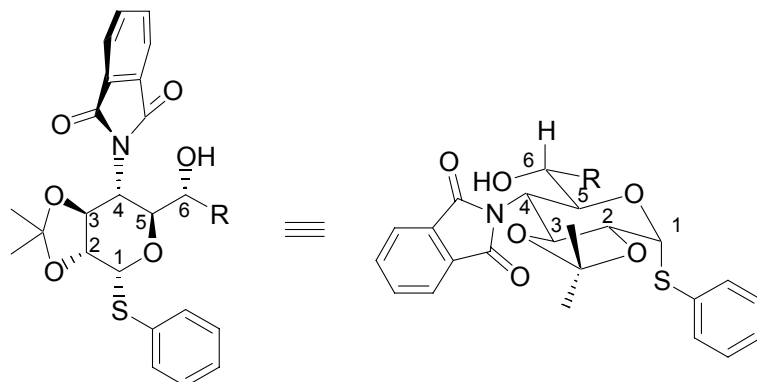


Abb. 120: Zuordnung der Pyran-Protonen im Thioglycosid **221**.

Damit ergibt sich für die Protonen 2-H, 3-H, 4-H und 5-H eine axiale Anordnung im Ring. Demnach sind alle Substituenten in der Sesselkonformation äquatorial angeordnet (Abb. 120).

Tabelle 14: Kopplungskonstanten im Pyranring von **221**.

Proton	Chem. Vershbg. $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	Multiplizität	Kopplungskonstante [Hz]
1	5.46	d	$J_{1-2}=6.5$
2	4.36	dd	$J_{2-3}=9.0$ $J_{1-2}=6.7$
3	5.03	dd	$J_{3-4}=10.7$ $J_{2-3}=9.0$
4	4.50	dd	$J_{3-4}=10.5$ $J_{4-5}=9.7$
5	4.49	<i>app t</i> [dd]	$J_{4-5}=J_{5-6}=9.5$
6	4.00	dd	$J_{5-6}=9.5$ $J_{6-7}=6.9$

Die Kopplungskonstanten der Protonen im Pyranring bestätigen nochmals die gewünschte Konfiguration des erhaltenen Sechsrings, wobei PM3-Berechnungen gepaart mit den experimentellen Befunden einen Hinweis auf eine mögliche Sesselkonformation geben (Kap. 3.9.3).

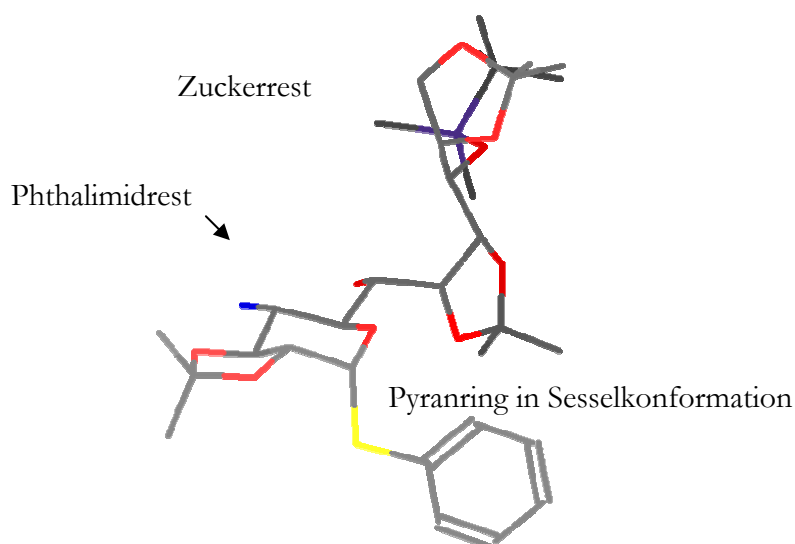


Abb. 121: Semiempirische PM3-Berechnung des Thioacetals **221**.

Neben dem gewünschten Thioacetal **221** bildet sich in geringen Mengen (<9%) die Verbindung **222**, was auf den großen Überschuss an Disulfid-Reagenz zurückzuführen ist (Abb. 122). Das Dithioacetal **222** ist eine kristalline Verbindung, jedoch konnte leider keine ausreichende Kristallqualität für die Kristallstrukturanalyse erhalten werden.

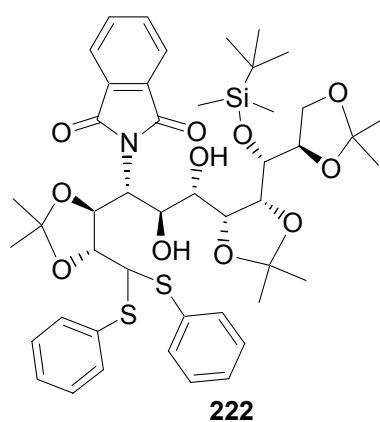


Abb. 122: Nebenprodukt **222**.

3.10.2 Untersuchungen zur Glykosidierung

3.10.2.1 Allgemeines

Eine treffende Definition für die Synthese eines Glykosids wurde von Lehmann formuliert:

„Für den Nichtfachmann mag die spezielle Forschungsrichtung Kohlenhydratchemie als ein nicht enden wollender Versuch zur Optimierung einer einzigen Reaktion erscheinen: der

*Verknüpfung eines Glykosyl-Restes (Glykon) mit einem Kohlenhydrat oder einem anderen, wie auch immer gearteten organischen Rest (Aglykon)*¹¹⁴

Zur Synthese von Sacchariden stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung.¹¹⁵ Bei den drei gängigsten handelt es sich um die KOENIGS-KNORR-Reaktion¹¹⁶, die Thioglykosid¹¹⁷- und die Trichloracetimidat¹¹⁸-Methode. Alle drei Methoden haben gemeinsam, dass ein am anomeren Zentrum aktivierter Glykosyldonor unter Einsatz eines Promoters oder Katalysators an einen (Kohlenhydrat)-Akzeptor gekoppelt wird.

Bei dieser Verknüpfungsreaktion spielen neben konformativen und sterischen Parametern auch die Molekülgröße, der Aktivator und das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle

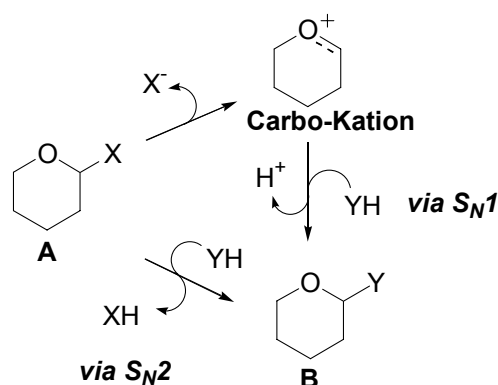


Abb. 123: Allgemeine Betrachtung zur Glykosidierung.

Die Wahl der Schutzgruppen und der Reaktionsbedingungen hängt davon ab, ob eine 1,2-*cis*- oder 1,2-*trans*-glykosidische Bindung hergestellt werden soll.

Allgemein betrachtet, verläuft die Reaktion entweder unter Retention über ein Carbo-Kation in einem S_N1-artigen Prozess oder unter Inversion über den S_N2-artigen Reaktionsmechanismus ab (Abb. 123). In Analogie zur klassischen Substitutionsreaktion kann durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen einer der möglichen Reaktionswege bevorzugt ablaufen.¹¹⁵

3.10.2.2 Darstellung der Kanosamin-Glykosyl-Donoren

Die Biosynthese von Kanosamin (11), einem der Bausteine des Hikizimycins (1), ausgehend von D-Glucose (12) ist weitgehend aufgeklärt.¹⁰ In biologischen Systemen spielt es eine entscheidende Rolle im Shikimisäure-Kreislauf, aus dem aromatische Aminosäure und andere wichtige biologisch aktive Stoffe, wie z.B. der Mytomicine, biosynthetisch hervorgehen (Abb. 125). Wird dieser Kreislauf gehemmt, verliert der Organismus seine Lebensfähigkeit.

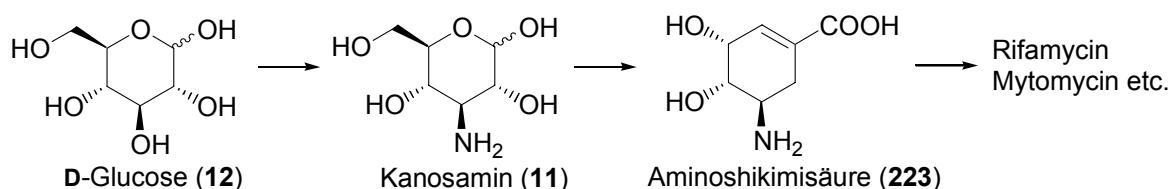


Abb. 124: Amino-Shikimisäure-Biosynthese.

Daher steht der Shikimisäure-Kreislauf im Blickpunkt bei der Entwicklung von Therapeutika und Herbiziden.¹¹⁹ Die Darstellung von Kanosamin (11) wird analog zur Literaturvorschrift durchgeführt (Abb. 125).¹⁰

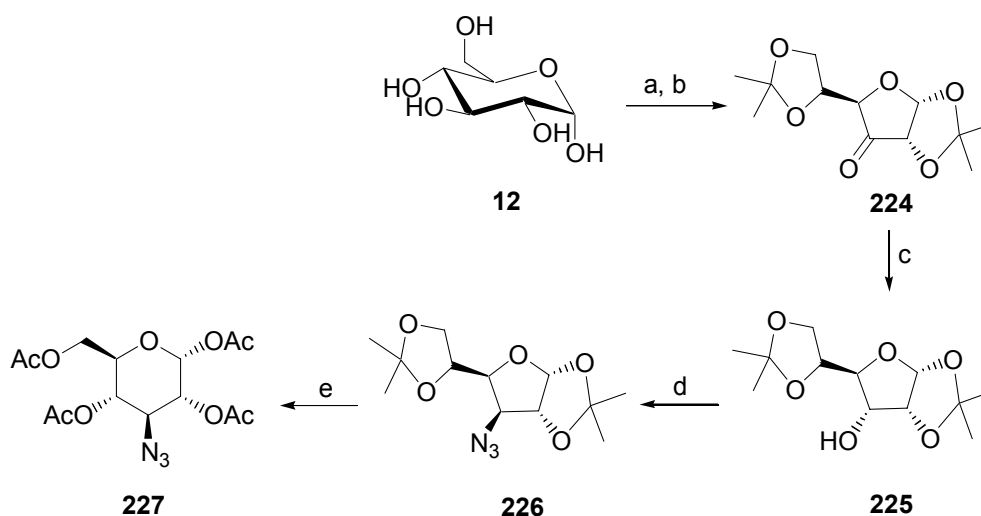


Abb. 125: Darstellung des geschützten Kanosaminderivates **227**.

- a) Aceton, ZnCl_2 , H_3PO_4 , RT, 64%, b) PDC (2 Äquiv.), Ac_2O , CH_2Cl_2 , 75°C , 58%, c) NaBH_4 (2 Äquiv.), $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 0°C , 80%, d) i. $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (1.3 Äquiv.), Pyridin, CH_2Cl_2 , -20°C , (ii). NaN_3 (10 Äquiv.), DMF, 50°C , 84%, e) i. CF_3COOH , H_2O , (ii). Ac_2O , Pyridin, DMAP (kat.) 86%.

D-Glucose (12) wird als Isopropylidenacetal geschützt und der resultierende freie Alkohol zum Keton **224** oxidiert. Dieses wird dann stereoselektiv zum Alkohol **225** reduziert (Abb. 125). Es schließt sich eine unter Inversion der Konfiguration verlaufende Einführung des Azids an. Es folgen zwei nach Standardvorschriften durchgeführte Schutzgruppenoperationen.¹²⁰ Das peracetylierte Kanosamin-Grundgerüst **227** ist in 5 Stufen erhältlich. Ausgehend von **227** werden dann die für die jeweilige Glykosidierungsreaktion typischen Donoren synthetisiert (Abb. 126).^{16,121}

Alle drei Glykosyldonoren **228**, **229** und **231** konnten in einer sechs bzw. sieben stufigen Sequenz ausgehend von **D-Glucose (12)** mit guten Ausbeuten als Anomerengemische erhalten werden (Abb. 126). Die anomere Konfiguration ist nicht entscheidend für den weiteren Verlauf der Synthese, da es sich um eine nachbargruppenaktivierte Glykosidsynthese handelt.

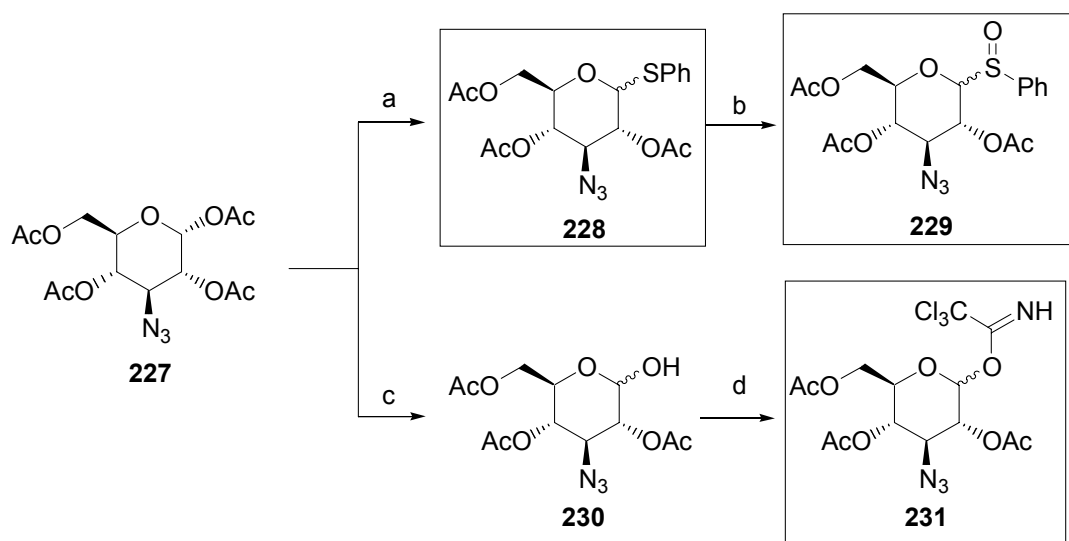


Abb. 126: Darstellung der unterschiedlichen Glykosyldonoren

a) PhSH (2.1 Äquiv.), BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 78%. b) *m*-CPBA (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C, 80%. c) NH₂-NH₂·HOAc (1.5 Äquiv.), DMF, 50°C, 61%, d) Cl₃CCN, NaH, CH₂Cl₂, 85% (Anomerengemisch).

3.10.2.3 Carbamat **196** als Glykosylzeptor

Der aus der Osmatester-Entschützung hervorgegangene Alkohol **196** wird als Glykosylakzeptor in Glykosidierungsreaktionen eingesetzt (Abb. 127).¹¹⁵ Er dient als Modell für die Einführung des Kanosaminrestes am Pyrangerüst **45** (Abb. 15). Zunächst werden **228** und **229** als Donor in der Glykosidierung mit Carbamat **196** eingesetzt. **228** wird entsprechend der Literatur mit der Alkoholkomponente **196** umgesetzt (Abb. 127).¹²²

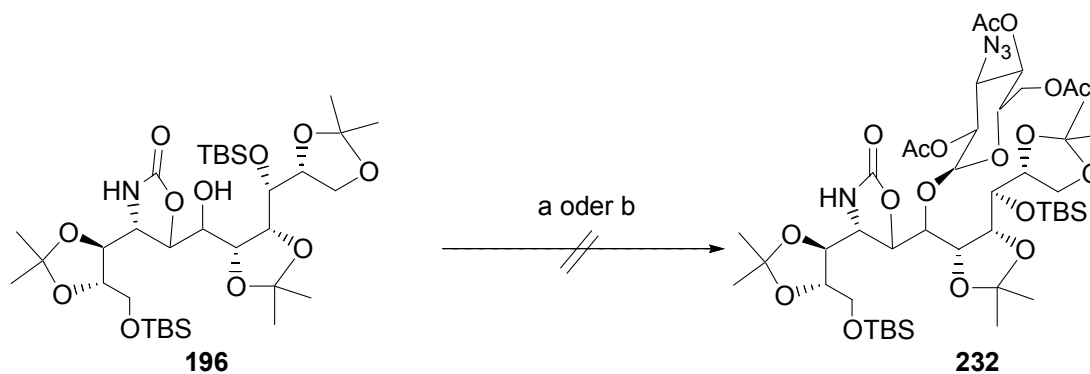


Abb. 127: Glykosidierung zur Darstellung von **232**.

a) **228**, NBS, 4 Å MS, RT, CH₂Cl₂, 0%. b) **229**, Tf₂O, 2,6-MTBP, -78°C → -12°C, 0%.

Bei dieser unter milden Reaktionsbedingungen ablaufenden Glykosidierung wird NBS zur oxidativen Aktivierung des Thioacetals **228** benutzt. Der Einsatz des Thioacetal-Donors **228** in der Reaktion mit Carbamat **196** bleibt ohne Erfolg. Es werden beide Ausgangsmaterialien **196** und **228** reisoliert. In der von *Kabne et al.* beschriebenen Kupplungsreaktion werden Sulfoxide als Glykosyldonoren genutzt.²² Dabei können besonders sterisch anspruchsvolle, sekundäre Alkohole erfolgreich umgesetzt werden. Höhere Reaktionstemperaturen führen zu Zersetzungsreaktionen. Da das gewünschte Glykosid **232** nicht gebildet wird, muss ein reaktiverer Reaktionspartner eingesetzt werden.

Bei der nach SCHMIDT benannten Methode kommen Trichloracetimidate zum Einsatz, die u. a. bei unreaktiven Kupplungspartnern zu guten Ergebnissen in der Glykosidierung führten.¹¹⁸

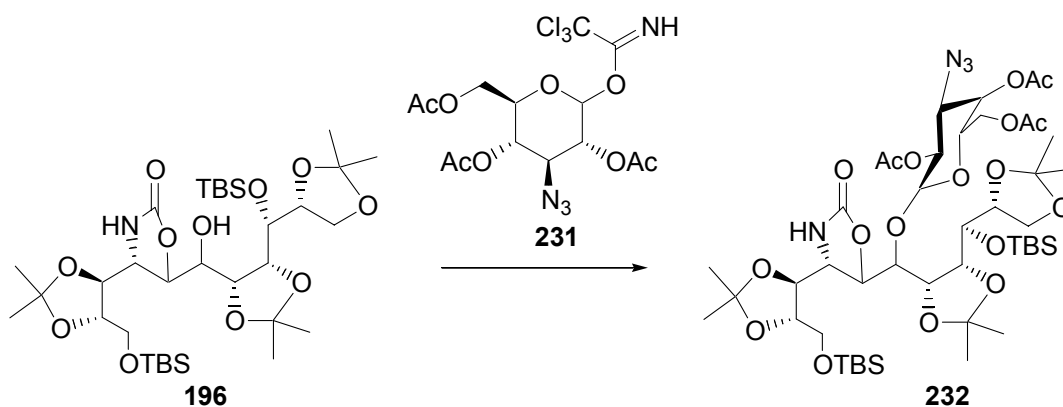


Abb. 128: Darstellung von Glykosid **232**.

a) **231**, TMSOTf (5 Mol%), 4 Å MS, -40°C → -10°C, CH₂Cl₂, 20%.

Die Ergebnisse der Glykosidierung des Carbamats **196** mit Trichloracetimidat **231** sind in Tabelle 15 zusammengefasst (Abb. 128).

Tabelle 15: Zusammenfassung Schmidt-Glykosidierung

	Katalysator [Mol%]	Temp. [°C]	SM [%]	Nebenprodukte [%]	Ausbeute [%]
1	(TMSOTf) 1	-30	54	n.b.	11
2	(TMSOTf) 45	-30	3	n.b.	8
3	(TMSOTf) 1	RT	-	Zersetzung	6
4	(TMSOTf) 5	-40 → -10	16	n.b.	20

Diese Verknüpfungsreaktion verläuft bei niedriger Temperatur, so dass Nebenreaktionen, wie z. B. Schutzgruppenabspaltungen, zurückgedrängt werden können (Eintrag 3). Eine hohe Katalysatorbeladung (0.45 Äquiv.) jedoch führt zur Zersetzung der Ausgangsmaterialien (Eintrag 2). Werden 0.01 Äquiv. an Katalysator bei -30°C eingesetzt, stagniert der Umsatz (Eintrag 1). Laut HPLC/MS bilden sich 11% Produkt. Das Carbamat **196** kann zurück gewonnen werden (Eintrag 1). Als nächstes wird die Reaktion bei RT durchgeführt (Eintrag 3), dabei kommt es zu einer Zersetzung der Ausgangsmaterialien **196** und **231**. Das beste Ergebnis wird beim langsamen Erwärmen der Reaktionslösung von -40°C auf -10°C erhalten (Eintrag 4).

Aus den Glykosidierungsergebnissen von **196** mit **228**, **229** und **231** wird deutlich, dass es sich bei Carbamat **196** um einen sehr unreaktiven Glykosylakzeptor handelt. Die Alkoholfunktionalität ist von zwei α -Substituenten flankiert, so dass vermutlich sterische Gründe eine Ursache für die eben geschilderten Probleme sind. Immerhin kann mit der SCHMIDT-Methode, wenngleich mit niedriger Ausbeute, das Glykosid **232** erhalten werden.

Diese Ergebnisse sollen als Grundlage dienen, eine alternative Glykosidierungsstrategie für **221** zu erarbeiten. Möglicherweise könnte die Wahl anderer Schutzgruppen eine höhere Reaktivität durch Herabsenkung des sterischen Anspruchs bewirken.

4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Hikizimycin (**1**) stellt einen ungewöhnlichen Zucker mit einer C₁₁-Monosacchariduntereinheit, dem Hikosamin (**2**) dar (Abb. 129). Einige der wichtigsten Vertreter solcher höhergliedriger Zucker sind das KDO (**6**)^{11,12} mit acht, die Neuraminsäure (**7**)¹³ mit neun und die höhergliedrige Dialdolase Tunicamycin (**8**)¹⁴ mit elf Kohlenstoffatomen (Abb. 3). Interessanterweise haben die genannten Beispiele dieser ungewöhnlichen Zucker trotz struktureller Gemeinsamkeiten recht unterschiedliche Funktionen in biologischen Systemen. Hikizimycin (**1**) besitzt anthelmintische und antibiotische Wirkung. Die bislang einzige Totalsynthese dieses strukturell interessanten Aminoglykosids gelang *Schreiber et al.*¹⁶ Ein synthetischer Zugang zu **31** konnte von *Danishefsky et al.*¹⁸ und *Secrist et al.*¹⁷ erarbeitet werden.

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die Entwicklung eines Syntheseweges zur Darstellung eines funktionalisierten Hikosamin-Derivates in der Totalsynthese von Hikizimycin (**1**). Um diesen interessanten Naturstoff näher hinsichtlich seiner biologischen Aktivität untersuchen zu können, sollte in der vorliegenden Dissertation ein modularer Zugang zu **1** unter Anwendung moderner Übergangsmetall-katalysierter Methoden erarbeitet werden.

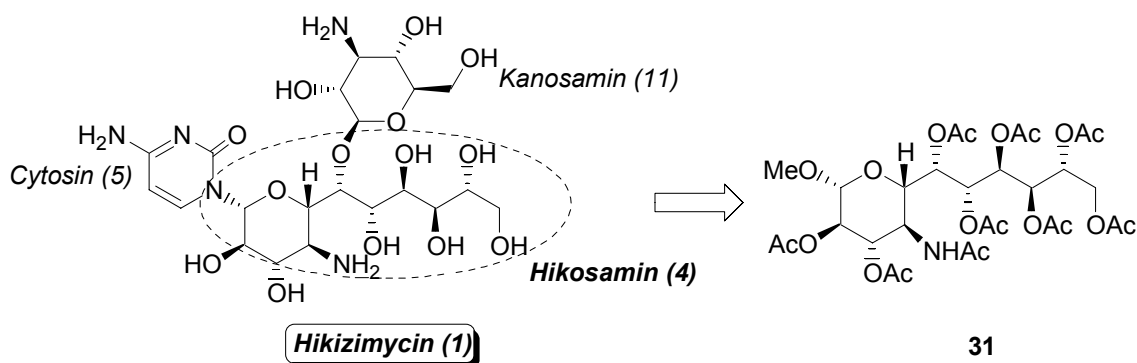


Abb. 129: Hikizimycin (**1**)

Im ersten Teil der Synthese wurden durch eine flexible Schutzgruppenstrategie das von D-Mannose abgeleitete Alkynyliodid **62** und der von L-Weinsäure abgeleitete Aldehyd **66**⁴⁰ in jeweils vier Stufen mit guter Gesamtausbeute hergestellt. Als nächstes stand die effiziente Kupplung der Fragmente **62** und **66** im Vordergrund der synthetischen Arbeiten. Während konventionelle Methoden zur 1,2-Addition einer metallierten Spezies von **62** an den Aldehyd **66** versagten, gelang die Verknüpfung beider Verbindungen mithilfe der Cr(II)-vermittelten NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion⁴⁸ mit hervorragenden Ausbeuten und sehr guter FELKIN-ANH-Diastereo-selektivität. Es konnte eine Abhängigkeit der Ausbeute und Diastereoselektivität von den Schutzgruppen am Diol von **66** beobachtet werden. Die besten Ergebnisse lieferte das

Acetonid **66** mit dem Alkynyliodid **62** in der NHK-Reaktion. Ferner wurde die von *Fürstner et al.*² entwickelte und von *Kishi et al.*⁵⁵ modifizierte, katalytische Variante der NHK-Reaktion zum ersten Mal erfolgreich im Rahmen einer Naturstoffsynthese angewandt (Abb. 130).

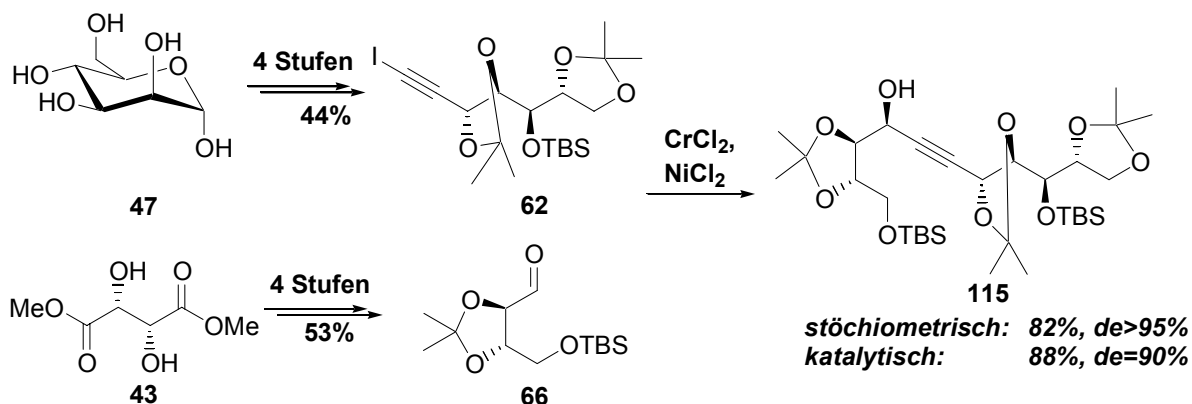


Abb. 130: Anwendung der NHK-Reaktion in der Naturstoffsynthese.

Als nächstes wurde eine Reduktion der Dreifach- zur *Z*-Doppelbindung durchgeführt. Während die üblichen Methoden zur Semihydrierung von Dreifachbindungen, wie z. B. die LINDLAR-Reduktion oder Diimidhydrierung, versagten, konnte unter Verwendung von Pd/C, einem für diese Transformation selten verwandten Katalysator, in EtOAc eine mit guten Ausbeuten selektiv ablaufende Semihydrierung der Dreifachbindung zum (*Z*)-Alken durchgeführt werden. Die Einführung der Aminogruppe erfolgte durch eine MITSUNOBU-Reaktion⁷⁴ mit Phthalimid (Abb. 131) oder Azid in Form von DPPA.

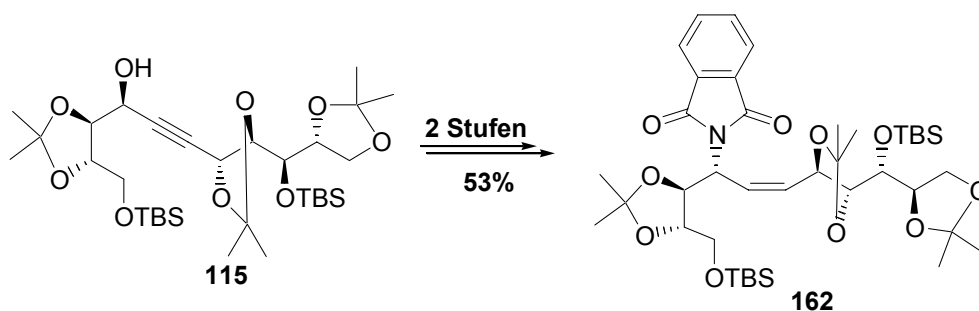


Abb. 131: Darstellung des Allylimids **162**.

Der zweite Schlüsselschritt dieser Synthese stellt die stereoselektive Oxidation der Doppelbindung in **162** bzw. **163**. Die häufig verwendeten UPJOHN-Bedingungen⁹² führten zu keiner Diolbildung. Erst durch die Verwendung stöchiometrischer Mengen von elektronenreichem OsO₄ erhielt man die komplexen Osmatester **191** und **192** (Abb. 132).⁹⁶

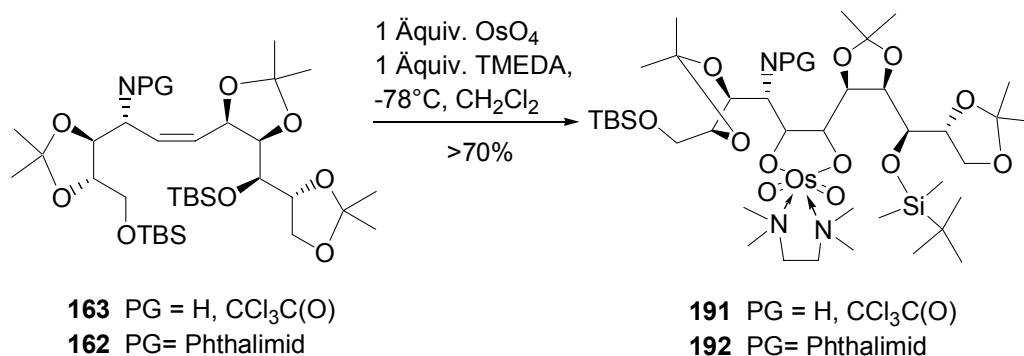


Abb. 132: Darstellung der Osmatester.

Aufgrund der hohen Stabilität von **191** konnte der Osmatester als Schutzgruppe in sich anschließenden Transformationen (selektive Entschützung der primären TBS-Gruppe und Dess-Martin-Oxidation) genutzt werden (Abb. 133).

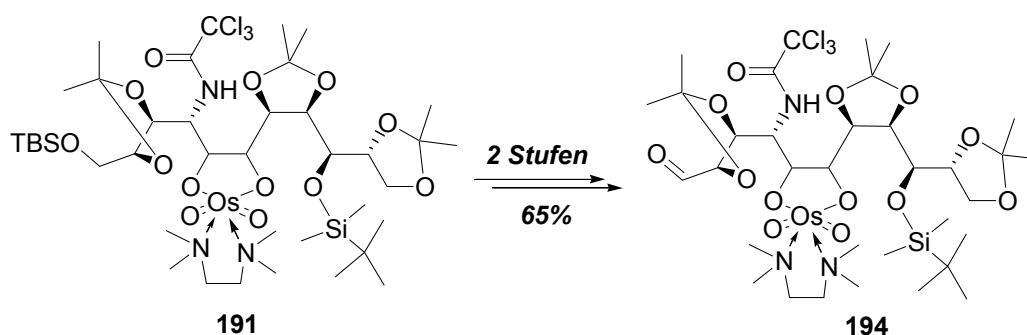


Abb. 133: Folgechemie des Osmatesters **191**.

Problematisch bei der Osmylierung ist die Nutzung stöchiometrischer Mengen an toxischem OsO₄. Da die Spaltung des Osmatesters **191** in Gegenwart der Aldehydfunktionalität und damit die sich anschließende Zyklisierung zum Pyranring nicht gelang, wurde eine alternative Oxidationsstrategie verfolgt.

Zunächst wurde Aldehyd **165** in sehr guter Ausbeute in zwei Stufen aus **162** hergestellt (Abb. 134). Die Verwendung der kürzlich von *Plietker et al.* publizierten¹¹⁰, säurebeschleunigten RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung zur Oxidation von Alken **165** ermöglichte den Aufbau des Hikosamin-Grundkörpers **212** (Abb. 134). Ausgehend von Alken **165** erhielt man direkt das Lactol **212** in einem Schritt mit einer Ausbeute von 52% und einer Diastereoselektivität von >9:1 zu Gunsten des gewünschten Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren von **212** erfolgte durch eine eingehende Konformationsanalyse.

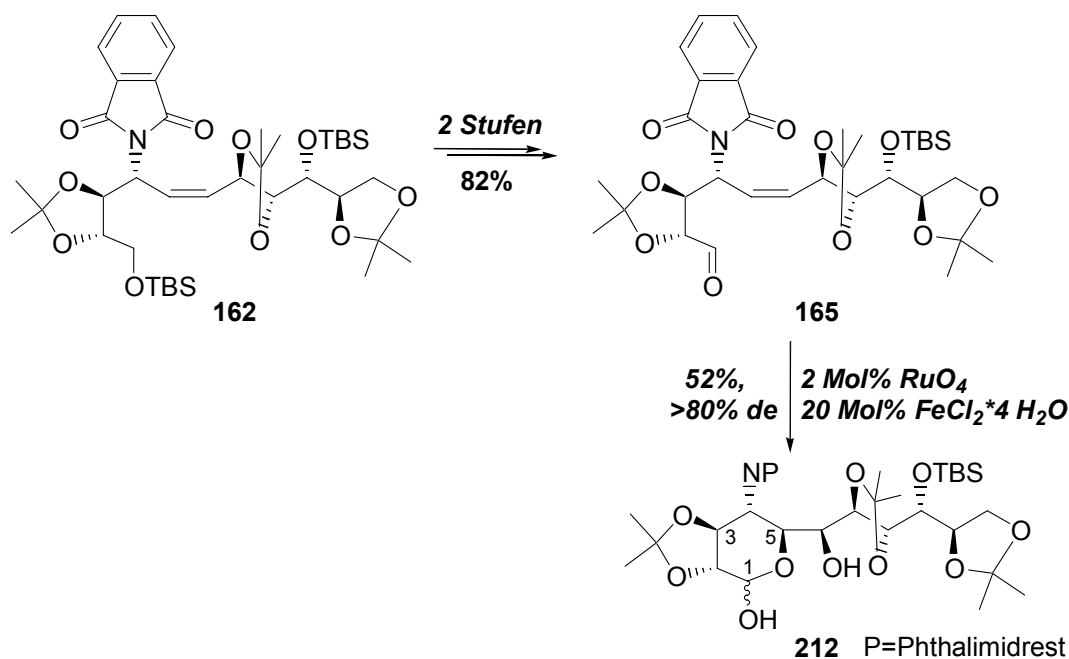


Abb. 134: Darstellung des Lactols **212**.

Anhand dieses Beispiels konnte gezeigt werden, dass, obwohl in der Literatur keine Präzedenz für die Dihydroxylierung ähnlich komplexer Substrate vorhanden ist, wahrscheinlich konformative Effekte die sonst gängigen Modelle zur Erklärung des Stereoverlaufs derart überkompensieren, dass man das nicht vorhersagbare, aber gewünschte Diastereomer **212** in guter Ausbeute und hervorragender Selektivität erhält.

Das Hauptaugenmerk des letzten Teils der Synthese lag auf der Unterscheidung der sekundären OH- von der anomeren OH-Gruppe. Dazu wurde selektiv und in guten Ausbeuten das Thioglykosid **221** hergestellt (Abb. 135). Somit konnte die für die Glykosidierung erforderliche Differenzierung der sekundären OH-Gruppe in 6-Position in Gegenwart von zehn stereogenen Alkoholfunktionalitäten erfolgreich durchgeführt werden. Der erfolgreiche Syntheseweg ist in Abb. 135 kurz skizziert.

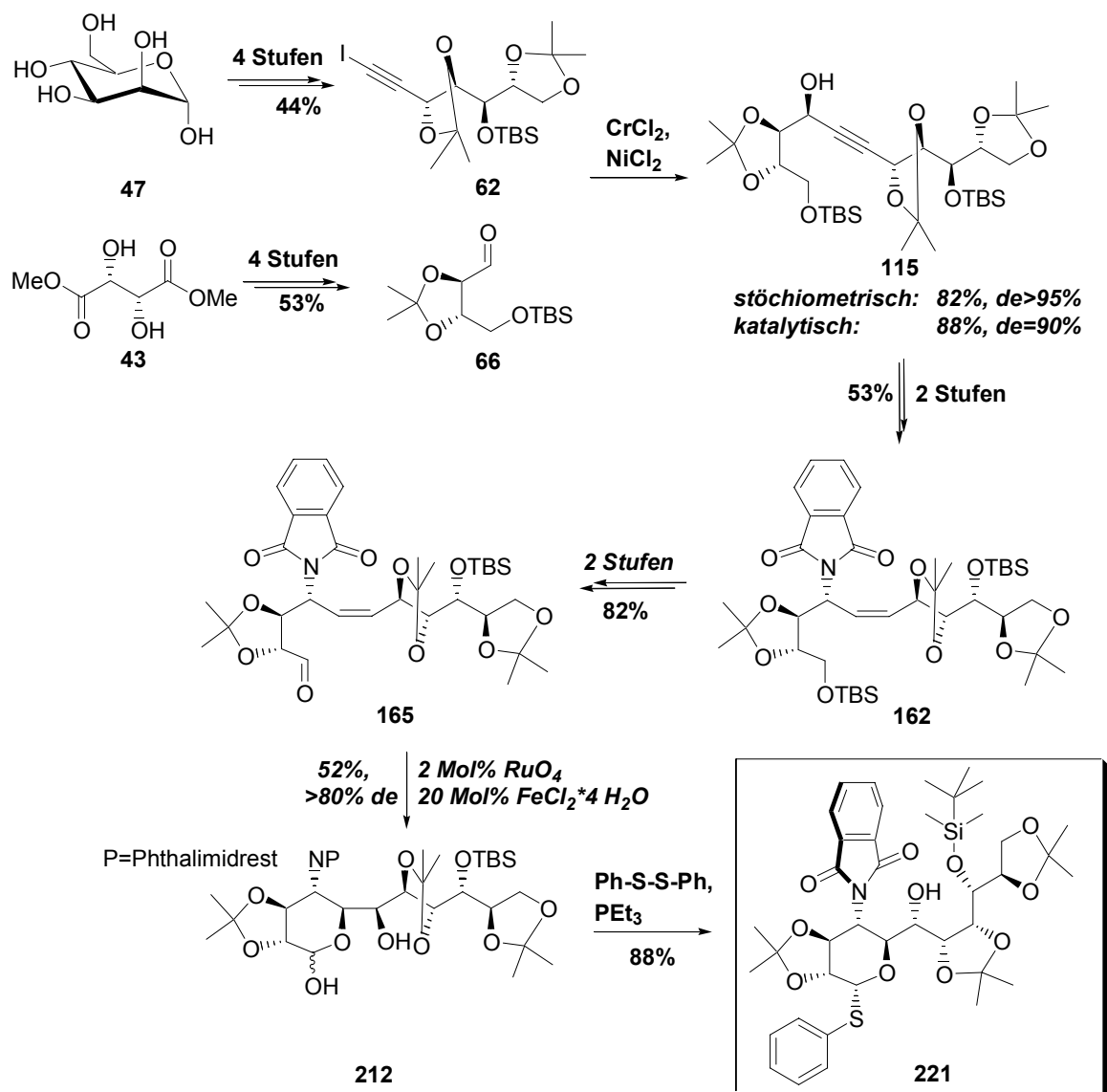


Abb. 135: Synthese von **221**.

Die Synthese des Thioglykosids **221** konnte in 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7.6% durchgeführt werden. Die längste lineare Sequenz zur Herstellung der Verbindung **221** beträgt 11 Stufen.

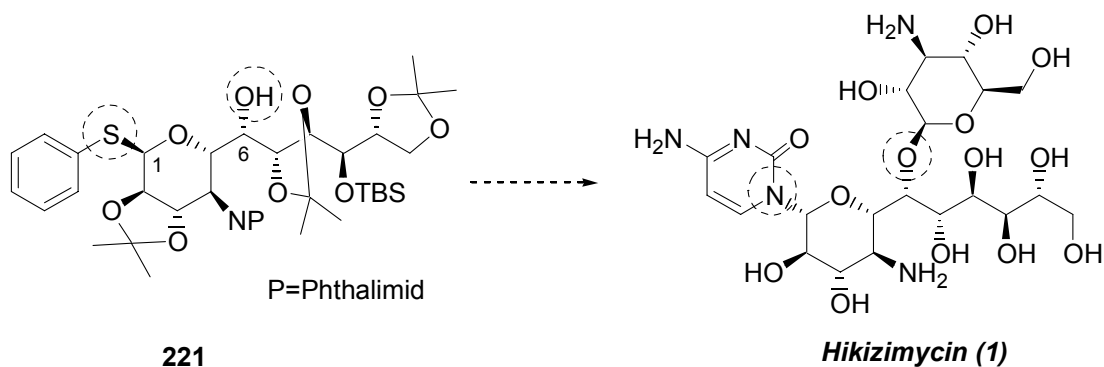


Abb. 136: Beendigung der Totalsynthese von **1**.

Ausgehend von Thioglykosid **221** könnte Hikizimycin (**1**) in fünf Stufen erhalten werden. Im Anschluss an die *O*-Glykosidierung an Position 6 und die *N*-Glykosidierung in 1-Position, womit die drei Bausteine des Hikizimycins (**1**) zusammengeführt werden, sollte nach erfolgreichen Schutzgruppenoperationen die Totalsynthese beendet werden können.

Da Hikizimycin und seine Zwischenstufen bisher biologisch nicht getestet wurden, bestünde die Möglichkeit ein Wirkungsspektrum im Hinblick auf die antibiotische Aktivität zu erstellen. Die Voraussetzung solcher Untersuchungen wäre die Darstellung von Analoga, um gezielt Struktur-Wirkungsbeziehungen durchführen zu können.

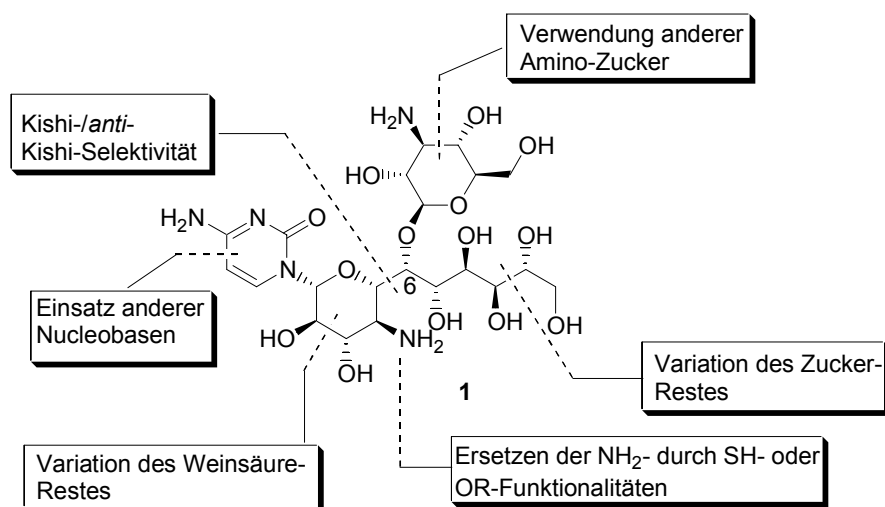


Abb. 137: Mögliche Variationen des Zuckergerüsts in Hikizimycin (**1**)

Durch die Zusammenführung der einzelnen Fragmente auf einer späten Stufe der Synthese könnte man durch die Variation der einzelnen Bausteine Substanzbibliotheken dieser interessanten Verbindungsklasse aufbauen und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersuchen (Abb. 137).

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen wurden in unter Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Dimethoxyethan, Dichlormethan (CaH_2); Diethylether, THF (Mg-Anthracen); Ethanol, Methanol (Mg); Hexan, Pentan, Toluol (Na/K-Legierung); DMF (Desmodur®, Zinnlaureat).

Die Reaktionskontrolle erfolgte durch GC-MS bzw. durch Dünnschichtchromatographie. Dabei wurden Fertigfolien (Polygram SIL G/UV, Firma Macherey-Nagel, Darmstadt) verwendet mit Hexan/Ethylacetat bzw. Chloroform/Methanol in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen als Laufmittel. Die Detektion wurde unter UV-Licht der Wellenlänge 254 bzw. 366 nm und durch Eintauchen in eine wässrige, schwefelsaure Lösung von Cerammoniumnitrat/Ammoniummolybdat oder eine ethanolische Lösung von Ammoniummolybdat-phosphorsäure (5 %ig) oder basische KMnO_4 -Lösung und anschließendes Erhitzen vorgenommen.

GC-MS: Hewlett Packard HP 6890 mit Massendetektor HP 5973 (Kapillarsäule HP-5MS, Crosslinked 5 % Phenylmethylsiloxan, Länge 30 m, Durchmesser 0.25 mm).

Säulenchromatographische Reinigungen wurden unter leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) an Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230 - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser) durchgeführt. Als Elutionsmittel wurden die jeweils angegebenen Lösungsmittelgemische verwendet.

Die Kontrolle der Reinheit isolierter Verbindungen erfolgte mit Hilfe von Dünnschicht-, Gas- und Flüssigkeitschromatographie, teilweise Elementaranalysen sowie der NMR-Spektroskopie.

NMR-Spektroskopie

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden an Geräten des Typs AMX 300, (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), DPX 300 (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), AV 400 (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.5 MHz), DMX 600 (^1H : 600.1 MHz, ^{13}C : 150.5 MHz) der Firma Bruker vorgenommen. Chemische Verschiebungen (δ) in ppm sind relativ zu CDCl_3 (7.26 ppm) und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben.

Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem Nicolet FT-7199-Spektrometer aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

UV-VIS-Spektroskopie

Die UV-VIS-Spektren wurden auf einem Cary 5G UV-VIS-NIR Spektrophotometer aufgenommen.

Massenspektroskopie

Die Aufnahmen der EI-Messungen erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 und Finnigan MAT 8400 Spektrometer. ESI-Messungen wurde an einem Hewlett Packard HP 5989 B MS-Engine durchgeführt. Die hochauflösenden Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer aufgenommen. Die GC-MS-Kopplungen wurden an einem HP 5890 Gerät mit Massendetektor Finnigan MAT SSQ 7000 durchgeführt. LC-MS-Kopplungen wurden an einem Hewlett-Packard HP 1090 mit Massendetektor HP 5989 B MS-Engine durchgeführt.

Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie an einem Hewlett Packard HP 5890, Hewlett Packard HP 6890 oder Agilent 6890 (GC-MS) Gerät durchgeführt. Standardmäßig wurde eine Kapillarsäule des Typs HP-5MS (Crosslinked 5 % Phenylmethylsiloxan, Länge 30 m, Durchmesser 0.25 mm) verwendet. Der quantitativen Auswertung lag die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

Drehwertbestimmungen

Drehwerte wurden an einem Digital Polarimeter 343 plus der Firma Perkin Elmer bei $\lambda = 589$ nm (Natrium-Linie) in einer 10 cm Küvette bei 20°C gemessen.

Analytische Flüssigkeitschromatographie

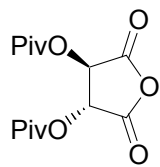
HPLC-Messungen erfolgten an einem Hewlett Packard HP 1090M mit Diodenarraydetektor.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr, durchgeführt.

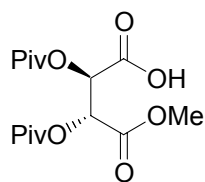
5.2 Darstellung der von L-Weinsäure abgeleiteten Derivate

2, 2-Dimethylpropionsäure-4-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-2,5-dioxo-tetrahydrofuran-3-yl-ester (69)

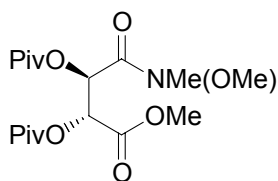


Eine Lösung von L-Weinsäure (**39**) (7.8 g, 52.00 mmol) in Pivaloylchlorid (20.8 ml, 169.00 mmol) wird 1.5 h bei 150°C gerührt. Der beim Abkühlen entstehende Feststoff wird in heißem Toluol (50 ml) gelöst und mit Hexan (200 ml) gefällt, der Feststoff wird abfiltriert und bei 10⁻³ mbar getrocknet. Man erhält farblose Kristalle (8.67 g, 0.03 mol, 59%). Das Produkt **69** wird sofort weiterverwendet. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.69 (s, 1 H), 1.26 (s, 9 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 178.9, 170.5, 70.0, 39.9, 26.8; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2977, 2937, 2876, 1743, 1480, 1460, 1397, 1385, 1368, 1279, 1260, 1129, 1066, 884. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.³⁷

2,3-Bis-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-bernsteinsäuremonomethylester (68)

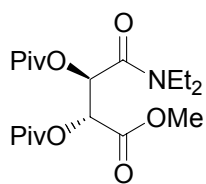


Zum Anhydrid **69** (0.8 g, 2.664 mmol) wird bei 0°C langsam Methanol (10 ml) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt und der Rückstand bei 10⁻³ mbar getrocknet. Das erhaltene Produkt **68** (884 mg, 2.664 mmol, quantitative Ausbeute) wird sofort weiterverwendet. Schmelzpunkt: 82.5-83.5°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.40 (s, OH), 5.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 1.24 (s, 18 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.9, 171.1, 170.9, 166.3, 70.5, 70.2, 52.7, 38.8, 26.8, 26.7; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3200, 2977, 2876, 1771, 1742, 1481, 1398, 1372, 1266, 1126, 1065, 1046, 884, 766. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.³⁷

2,3-Bis-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-*N*-methoxy-*N*-methyl-Bernsteinsäuremethylester**(71)**

Zu einer Lösung von Säure **68** (2.258 g, 6.794 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml)

werden N,O-Dimethylhydroxyaminhydrochlorid (662 mg, 6.794 mmol) und Pyridin (0.55 ml, 6.794 mmol) zugegeben und das Gemisch bei RT 1 min gerührt. Dann gibt man CBr₄ (2.070 g, 6.794 mmol) zu. Zu dieser Suspension wird PPh₃ (1.780 g, 6.794 mmol) in drei Portionen innerhalb von 10 min zugegeben. Nach 3 min Rühren wird die hellbraune Lösung nach einer exothermen Reaktion wieder klar. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulen-chromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc = 4:1) gereinigt. Man erhält Amid **71** als einen weißen Feststoff (1.789 g, 5.299 mmol, 78%). Schmelzpunkt: 75.4°C; R_f = 0.6 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = -22.4 (c, 0.38 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.64 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.17 (s, 18 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.1, 177.7, 167.3, 165.9, 70.6, 69.8, 61.9, 53.1, 39.2, 27.77; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2971, 1766, 1736, 1688, 1480, 1431, 1395, 1365, 1281, 1256, 1217, 1137, 1059, 983, 777; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 375 ([M⁺] 0.4), 315 (36), 203 (14), 85 (48), 57 (100); HR-MS (EI) (C₁₇H₂₉N₁O₈Na₁): ber.: 398.1790 (M+Na), gef.: 398.1789 (M+Na).

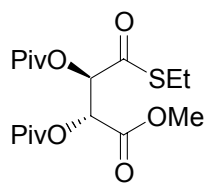
2,3-Bis-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-*N,N*-diethyl-bernsteinsäuremethylester (74)

Zu einer Lösung von Mukiyama Reagenz **73** (2.698 g, 10.525 mmol) in CH₂Cl₂

(20 ml) werden Säure **68**, Et₂NH (1.8 ml, 17.000 mmol) und Et₃N (1.5 ml, 21.05 mmol) bei RT zugetropft. Nach 5 h Erhitzen unter Rückfluss, wird auf RT abkühlt und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=10:1). Man erhält Amid **74** als ein gelbes Öl (2.838 g, 8.841 mmol, 84%). R_f = 0.3 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = -1.4 (c, 13.8 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 5.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.55 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 1.28 (t, *J* = 3.6 Hz, 3 H), 1.26 (s, 9 H), 1.24 (s, 9 H), 1.07 (t, *J* = 3.6 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.5, 177.4, 167.7, 163.9, 70.3, 69.1, 52.6, 41.8, 40.7, 26.9, 14.1, 12.7; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2975, 2936, 28.75, 1770, 1741, 1643, 1481, 1461, 1437, 1398, 1366, 1282, 1142, 1065; MS

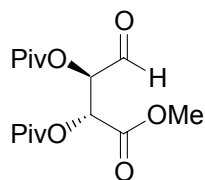
(EI) m/z (rel. Intensität) 387 ($[M^+]$ 0.8), 285 (5), 184 (8), 130 (2), 101 (6), 100 (100), 85 (20), 72 (39), 58 (5), 57 (68), 41 (10), 29 (12); HR-MS (EI) ($C_{19}H_{35}O_5Si_1$): ber.: 410.2154 ($M+Na$), gef.: 410.2151 ($M+Na$).

2,2-Dimethylpropionsäure-2-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-1-ethylsulfanylcarbonyl-2-methoxycarbonylester (75)



Zu einer Lösung von Säure **68** (1.218 g, 3.660 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) werden bei $0^\circ C$ Isobutylchloroformiat (0.527 ml, 4.030 mmol) und Et_3N (0.265 ml, 3.660 mmol) langsam zugetropft und die Lsg. 60 min gerührt. Anschließend werden bei $0^\circ C$ Ethanthiol (0.600 ml, 8.050 mmol) und Et_3N (0.265 ml, 3.660 mmol) zugegeben, wobei sich sofort ein Niederschlag bildet. Man erwärmt die Reaktion auf RT, gibt Et_2O (40 ml) zu und filtriert den Feststoff ab. Das Rohgemisch wird mit 2 N HCl, ges. $NaHCO_3$ - und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert, und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/ $EtOAc=10:1$) gereinigt. Man erhält den Thioester **75** als ein gelbes Öl (1.200 g, 3.453 mmol, 94%). $R_f = 0.7$ (Hexan: $EtOAc = 4:1$); $[\alpha]_D^{20} = +21$ (c, 0.25 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.79$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 5.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 1.28 (s, 9 H), 1.24 (m, 3 H), 1.23 (s, 9 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 195.6, 177.4, 176.2, 166.3, 75.6, 70.7, 69.1, 52.3, 38.6, 38.5, 26.6, 26.5, 13.9$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2975, 2936, 1748, 1684, 1273, 1128; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 361 ($[M^+ - CH_3]$ 0.02), 315 (30), 203 (12), 85 (52), 57 (100), 41 (8); HR-MS (EI) ($C_{17}H_{28}Na_1O_7S_1$): ber.: 399.1453 ($M+Na$), gef.: 399.1455 ($M+Na$).

2,3-Bis-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-4-oxo-buttersäuremethylester **63**³⁷



Methode 1:

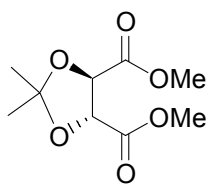
Zu einer Lösung von Amid **74** (540 mg, 1.390 mmol) in THF wird $Cp_2ZrCl(H)$ (539 mg, 2.09 mmol) unter inerten Bedingungen zugegeben und das Gemisch 6 h unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wird über einer Fritte mit Kieselgelpolster filtriert, die mit $EtOAc$ gründlich gespült wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet, und der Rückstand wird

säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1) gereinigt. Man erhält den Aldehyd **63** (250 mg, 0.649 mmol, 65%) als farbloses Öl.

Methode 2:

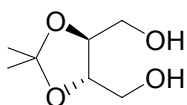
Zu einer Lösung von Thioester **75** (100 mg, 0.266 mmol) in abs. Aceton (0.5 ml) werden Pd/C (14 mg) und Et_3SiH (0.085 ml, 0.532 mmol) bei RT zugegeben. Nach einer Stunde Rühren wird die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1) gereinigt. Man erhält Aldehyd **63** (35 mg, 0.109 mmol, 41 %) als farbloses Öl, und reisoliert nicht umgesetztes Ausgangsmaterial **75** (60 mg, 0.159 mmol, 60%). $R_f = 0.2$ (Hexan/EtOAc=4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.45$ (s, 1 H), 5.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 5.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 1.23 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 194.6, 177.3, 176.0, 166.8, 76.2, 69.7, 53.8, 38.9, 38.8, 26.8, 26.7$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2973, 2957, 1740, 1481, 1460, 1398, 1367, 1276, 1130, 1027, 766. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.³⁷

2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolane-4,5-dicarboxylsäuredimethylester (**78**)



Zu einer Lösung von **76** (20 g, 0.112 mol) in abs. Aceton (20 ml) werden PTSA (100 mg, 0.526 mmol) und Dimethoxypropan (42.00 ml, 0.336 mmol) zugegeben. Nach 24 h Erhitzen unter Rückfluss wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer Destillation der Rohlösung ($2.7 \cdot 10^{-2}$ mbar, Siedepunkt = 70°C) erhält man Produkt **77** als eine schwachgelbe Flüssigkeit (21.37 g, 0.098 mol, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.81$ (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.1, 113.9, 71.9, 53.8, 26.3$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3500, 2994, 2957, 1762, 1439, 1385, 1375, 1213, 1113, 1014, 859. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.⁴⁰

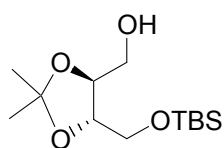
(5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol (**79**)



Zu einer Suspension von LiAlH_4 (0.348 g, 9.162 mmol) in abs. THF (10 ml) wird bei 0°C eine Lsg. von Diester **78** (1.00 g, 4.581 mmol) in THF (10 ml) mit Hilfe eines Tropftrichters innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 2 h unter

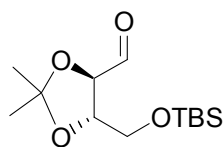
Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der grauen Suspension wird sukzessive H₂O (0.35 ml), 15% NaOH-Lsg. (0.35 ml) und H₂O (0.35 ml) zugegeben. Die weiße Suspension wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend der Feststoff abfiltriert, das Filtrat über Na₂SO₄ getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Lsg. wird im Vakuum eingengt und das Rohprodukt sofort weiterverarbeitet (0.700 g, 3.940 mmol, 86%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.99 (m, 2 H), 3.72-3.79 (m, 4 H), 2.18 (br, 2 H), 1.37 (s, 6 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 109.7, 78.4, 62.4, 27.4; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3407 (br), 2987, 2935, 2881, 1648, 1456, 1372, 1251, 1218, 1166, 1055, 845. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den publizierten Werten überein.⁴⁰

[5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-methanol (**81**)



Zu einer Suspension von NaH in abs. THF (30 ml) wird bei 0°C eine Lösung des Diols **78** (5.00 g, 0.031 mmol) in THF (30 ml innerhalb von 30 min zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lsg. von TBSCl (4.67 g, 0.031 mmol) in THF (30 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird 10%ige K₂CO₃-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=10:1) gereinigt. Das Produkt **81** wird als farbloser wachsartiger Feststoff erhalten (6.1 g, 0.022 mmol, 84%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.99 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.75 (dt, *J* = 5.4 Hz, *J* = 15.1 Hz, 2 H), 3.67 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 109.1, 80.2, 78.2, 63.8, 62.7, 27.0, 26.9, 25.8, 18.3, -5.5, -5.6; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3468, 2955, 2930, 2885, 1472, 1380, 1254, 1217, 1082, 837, 778. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.⁴⁰

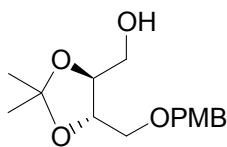
5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbaldehyd (**66**)



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.73 ml, 19.873 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) wird bei -78°C DMSO (2.83 ml, 39.747 mmol) langsam zugegeben. Nach 10 min Rühren wird eine Lsg. von Alkohol **81** (4.500 g, 13.250 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) zugesetzt. Nach 30 min

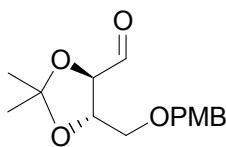
Rühren bei -78°C setzt man Et_3N (9.23 ml, 66.245 mmol) zu, lässt innerhalb von 12 h auf 0°C erwärmen und versetzt mit Diethylether (60 ml). Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung wird die organische Phase abgetrennt, mit ges. NaHCO_3 , dest. H_2O und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt **66** wird 30 min bei 10^{-3} mbar getrocknet und sofort weiterverwendet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.68$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.04 (dt, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J = 4.3$ Hz, 2 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.1, 111.8, 96.1, 91.5, 64.4, 27.6, 27.5, 27.4, 18.8, -4.9, -5.0$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3314, 2987, 2955, 2931, 2858, 1885, 1736, 1472, 1463, 1380, 1371, 1254, 1216, 1144, 1084, 860, 838, 778. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.⁴⁰

[5-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-methanol (**80**)



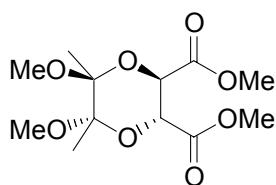
Zu einer Suspension von NaH (145 mg, 6.041 mmol) in DMF (2 ml) wird bei 0°C eine Lösung des Diol **79** (816 mg, 5.031 mmol) in DMF (3 ml) mittels Tropftrichters innerhalb von 30 min zugegeben. Danach wird PMBCl (0.75 ml, 5.539 mmol) zugetropft und weitere 2 h bei 0°C und 48 h bei RT gerührt. Man gibt H_2O (4 ml) und CH_2Cl_2 (4 ml) zu und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3x3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =10:1) gereinigt. Das Produkt **80** erhält man als ein gelbes Öl (527 mg, 1.869 mmol, 41%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.10$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 3.77 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.56-3.50 (m, 2 H), 3.38 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 1.11 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8, 129.9, 129.8, 114.3, 109.7, 80.2, 77.1, 73.8, 70.4, 62.9, 55.7, 27.3$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3400, 2930, 2885, 1697, 1606, 1513, 1458, 1302, 1248, 1170, 1085, 1030, 837, 772. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.⁴⁰

5-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbaldehyd (**65**)

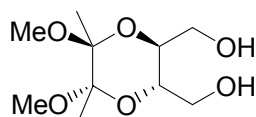


Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.245 ml, 2.800 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) wird bei -78°C DMSO (0.400 ml, 5.610 mmol) langsam zugegeben. Nach 10 min Rühren wird Alkohol **80** (0.527 g, 1.870 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 (1 ml) zugesetzt. Nach 30 min Rühren bei -78°C setzt man Et_3N (1.300 ml, 9.360 mmol) zu und lässt innerhalb von 12 h auf 0°C erwärmen. Man verdünnt mit Diethylether (6 ml), gibt ges. NH_4Cl -Lsg. zu und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg., dest. H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt **65** (0.430 g, 1.477 mmol, 83%) wird 30 min bei 10^{-3} mbar getrocknet und sofort weiterverwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 6.81 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.18-4.12 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.57-3.55 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 200.3, 159.0, 129.4, 129.0, 113.5, 111.4, 81.8, 75.8, 72.9, 69.2, 54.9, 25.8, 25.5; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2987, 2935, 2867, 2837, 1732, 1612, 1586, 1514, 1459, 1443, 1381, 1372, 1249, 1214, 1170, 1088, 1035, 853, 821. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.⁴⁷

5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2,3-dicarboxylsäuredimethylester (**250**)

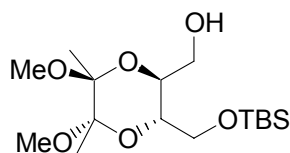


Zu einer Lösung von L-Dimethylweinsäureester (**76**) (10.077 g, 0.057 mol) in MeOH (50 ml) werden Butan-2,3-dion (6.0 ml, 0.068 mol), Orthoameisensäuremethylester (19.0 ml, 0.169 mol) und Campfersulfonsäure (1.3 g, 0.006 mol) zugegeben. Nach 20 h Erhitzen unter Rückfluss wird die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1) gereinigt. Der bräunliche Feststoff **250** (16.710 g, 0.015 mol, 76%) wird sofort weiterverwendet. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.46 (s, 2 H), 3.69 (s, 6 H), 3.25 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.8, 99.6, 69.1, 55.8, 48.8, 17.7; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3018, 2992, 2960, 2947, 2840, 1741, 1443, 1363, 1283, 1210, 1178, 1123, 1063, 1027, 1008, 899, 858. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.³⁸

(3-Hydroxymethyl-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl)-methanol 77

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (2.6 g, 54.772 mmol) in abs. THF wird bei

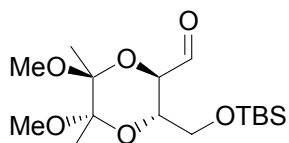
0°C (40 ml) eine Lsg. des Diester **250** (8.00 g, 27.386 mmol) in THF (40 ml) mit Hilfe eines Tropftrichters innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der grauen Suspension werden sukzessive H_2O (2 ml), 15% NaOH (4 ml) und wieder H_2O (2 ml) zugegeben. Die weiße Suspension wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff abfiltriert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt **77** wird sofort weiterverarbeitet (6.03 g, 24.921 mmol, 91%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.81$ (t, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 3.69 (m, 4 H), 3.25 (s, 6 H), 1.30 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 98.8, 69.3, 62.2, 48.0, 17.5$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3432, 2992, 2950, 1743, 1456, 1375, 1232, 1202, 1128, 1039, 963, 860. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den publizierten Werten überein.³⁸

[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl]-methanol (251)

Zu einer Suspension von NaH (1.260 g, 52.500 mmol) in abs. THF (30

ml) wird bei 0°C eine Lsg. des Diols **77** (6.000 g, 25.396 mmol) in THF (30 ml) mittels eines Tropftrichters innerhalb von 30 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lsg. von TBSCl (4.20 g, 27.935 mmol) in THF (30 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren wird 10%iger K_2CO_3 -Lösung (20 ml) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Das Produkt **251** wird als farbloser Feststoff erhalten (6.402 g, 18.031 mmol, 71%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.68$ (m, 6 H), 3.25 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 98.8, 98.6, 72.0, 70.6, 63.9, 62.7, 47.9, 47.9, 25.7, 18.1, 17.5, 17.4, -5.5, -5.6$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3500, 2994, 2957, 1762, 1439, 1385, 1375, 1213, 1113, 1014, 859. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.³⁸

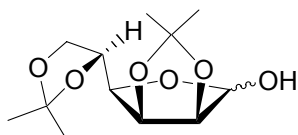
3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-carbaldehyd (**64**)



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.810 ml, 9.429 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wird bei -78°C DMSO (2.20 ml, 31.429 mmol) langsam zugegeben. Nach 10 min Rühren wird eine Lsg. von Alkohol **251** (2.20 g, 6.286 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) zugesetzt. Nach 30 min Rühren bei -78°C setzt man Et_3N (8.00 ml, 62.857 mmol) zu und lässt innerhalb von 12 h auf 0°C erwärmen. Man verdünnt mit Diethylether (60 ml) und gibt ges. NH_4Cl -Lösung zu. Die organische Phase wird abgetrennt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg., dest. H_2O und ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird 30 min bei 10^{-3} mbar getrocknet und sofort weiterverwendet. Man erhält Aldehyd **64** als ein gelbliches Öl (2.181 g, 6.260 mmol, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.64$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 3.81 (m, 3 H), 3.26 (s, 6 H), 1.35 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 100°C): $\delta = 198.3, 98.9, 98.5, 74.7, 68.3, 62.6, 48.2, 48.0, 25.8, 18.3, 17.5, 17.4, -5.4$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2995, 2970, 2950, 2857, 1738, 1456, 1372, 1251, 1229, 1216, 1118, 1037, 832, 775. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.³⁸

5.3 Darstellung der von D-Mannose (**40**) abgeleiteten Derivate

6-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**51**)

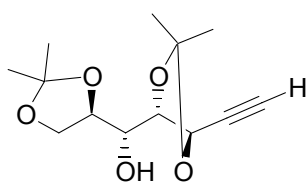


Zu einer Suspension von **D-Mannose** (**40**) (2.00 g, 11.10 mmol) in Aceton (10 ml) wird bei RT konz. H_2SO_4 (0.5 ml) zugesetzt. Nach 12 h Rühren wird K_2CO_3 (4.1 g) zugesetzt bis eine Neutralreaktion gegen Lackmuspapier auftritt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Aktivkohle erhitzt man das Gemisch 1 h unter Rückfluss. Die auf RT abgekühlte Lösung wird abfiltriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether gelöst und eine Fällung von **51** mit Hexan herbeigeführt. Man erhält Acetonid **51** als einen weißen Feststoff (quantitative Ausbeute) bestehend aus einem Anomerengemisch (3:1). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.41$ (s, 0.3 H), 5.34 (s, 1 H), 4.81 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.75 (dd,

$J = 6.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 0.3 H), 4.63 (m, 1 H), 4.52 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz), 4.43-4.37 (m, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.44 (m, 2 H), 1.40 (s, 0.9 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 0.9 H), 1.33 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 111.00, 110.69, 107.08, 99.34, 83.50, 78.45, 77.67, 76.00, 71.24, 70.94, 65.15, 64.63, 24.86, 23.86, 23.20, 22.49$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3427, 2980, 2947, 2899, 157, 1373, 1253, 1225, 1203, 1165, 1087, 1061, 1034, 1015, 975, 953, 890, 855, 839. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den publizierten Werten überein.³³

(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-(5-ethinyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol

(52)¹²³



Darstellung aus Acetonid 51:

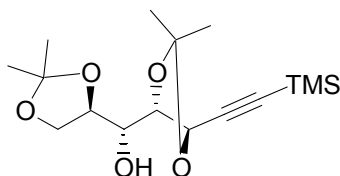
Zu einer Lösung von $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (6.00 ml, 0.042 mol) in THF (11 ml) werden bei 0°C $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in Hexan) (26.00 ml, 0.042 mol) und dann TMSCHN_2 (2.0 M in Hexan) (11 ml, 0.022 mol) langsam zugegeben. Nach 20 min Rühren wird auf -78°C abgekühlt und eine Lsg. des Acetonids **51** (3.61 g, 0.014 mol) in THF (5 ml) langsam zugegeben. Man erwärmt innerhalb von 13 h auf RT. Man gibt gesättigte NH_4Cl -Lsg. zu, verdünnt die Lösung mit MTBE und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit MTBE (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =20:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt **52** (2.008 g, 7.840 mmol, 46%), die Nebenprodukte **53** (550 mg, 1.680 mmol, 12%) und **60** (179 mg, 0.700 mmol, <5%) werden als farblose Öle erhalten.

Darstellung aus Alkohol 53:

Zu einer Lösung von Alkin **53** (650 mg, 1.993 mmol) in MeOH (1 ml) wird bei RT eine 10%ige K_2CO_3 -Lösung zugegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird mit 2 N HCl neutralisiert. Man verdünnt mit EtOAc und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lsg. im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =15:1) gereinigt. Das Produkt **52** (352 mg, 1.375 mmol, 69%) wird als wachsartiger Feststoff erhalten. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.88$ (dd,

$J = 6.4$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.14-4.02 (m, 3 H), 3.87 (m, 1 H), 2.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 109.7, 109.4, 79.3, 77.0, 76.4, 75.4, 71.4, 66.9, 66.8, 26.5, 26.2, 25.1, 24.9$. IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2986, 2936, 2165, 1473, 1371, 1255, 1231, 1149, 1103, 1079, 872, 839, 780; HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$) ber.: 257.1389, gef.: 257.1389.

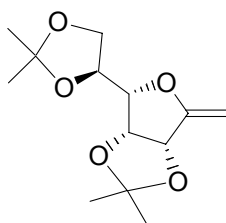
(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-(2,2-dimethyl-5-trimethylsilanylethynyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol (53)



Charakterisierung des Alkyls **53**.

$R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +11.4$ (c, 0.17 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.86$ (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.24 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 4.08 (m, 3 H), 3.87 (dd, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 0.18 (s, 9 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 110.5, 109.8, 101.6, 94.7, 78.0, 76.0, 72.4, 68.2, 67.6, 27.3, 27.0, 26.0, 25.7, 0.0$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3444, 2988, 2936, 1712, 1456, 1372, 1255, 1213, 1157, 1062, 848, 792; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 313 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 39), 255 (35), 189 (12), 195 (10), 171 (18), 169 (18), 168 (62), 153 (31), 143 (12), 141 (19), 139 (14), 125 (18), 115 (31), 111 (15), 110 (15), 109 (10), 101 (100), 95 (14), 83 (13), 75 (43), 73 (77), 59 (42), 55 (17), 43 (82); HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}_1$) ber.: 329.1784, gef.: 329.1788.

4-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-6-methylene-tetrahydro-furo-[3,4-d][1,3]dioxol (60)

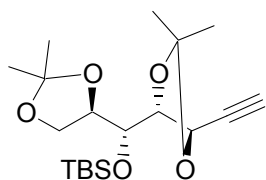


Charakterisierung der Furanose **60**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.04$ (d, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 4.47 (dt, $J = 1.9$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 4.10 (m, 2 H), 4.03 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.38 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.5, 113.5, 109.3, 86.4,$

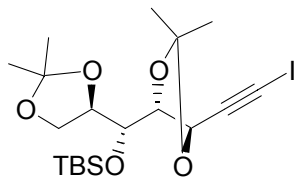
82.3, 80.0, 78.5, 73.3, 66.6, 26.9, 26.8, 26.7, 25.2; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2987, 2937, 1679, 1456, 1371, 1253, 1212, 1156, 1120, 1065, 1055, 984, 972, 939, 884, 842. Die spektroskopischen Daten von **60** stimmen mit den publizierten Werten überein.¹²⁴

***tert*-Butyl-[(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-(5-ethinyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methoxy]-dimethyl-silan (**61**)**



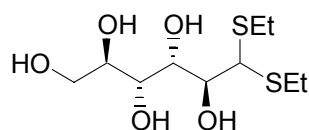
Zu einer Lsg. von Alkin **52** (3.84 g, 15.391 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) werden bei 0°C 2,6-Lutidin (2.7 ml, 23.086 mmol) und TBSOTf (4.3 ml, 18.496 mmol) zugetropft. Nach 3 h Rühren wird gesättigte NH_4Cl -Lsg. zugegeben, die Lsg. mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O und NaCl -Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=50:1) gereinigt. Das Produkt **61** wird als farbloses Wachs erhalten (5.254 g, 14.085 mmol, 92%). $R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +47.9$ (c, 0.65 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.68$ (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 3.93 (ddd, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.85 (*app t* [dd], $J = 7.3$ Hz, 1 H), 3.82 (*app t* [dd], $J = 4.9$ Hz, 1 H), 2.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 109.5, 81.3, 80.0, 77.5, 75.6, 73.7, 67.9, 67.2, 27.5, 26.1, 25.9, 25.8, 25.2, 18.4, -4.0, -4.8$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3266, 2985, 2954, 2114, 1471, 1388, 1256, 1231, 1149, 1084, 873, 838, 786; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 355 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 30), 313 (14), 297 (18), 256 (18), 255 (96), 213 (17), 211 (11), 198 (15), 189 (100), 184 (10), 183 (66), 169 (33), 155 (20), 153 (13), 129 (39), 125 (68), 117 (25), 115 (11), 109 (15), 105 (13), 101 (53), 96 (42), 81 (16), 75 (72), 73 (67), 59 (15), 43 (54), 41 (10); HR-MS (EI) ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{Si}_1$) ber.: 371.2254, gef.: 371.2256.

***tert*-Butyl-[(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-(5-iodoethynyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methoxy]-dimethylsilan (62)**



Zu einer Lösung von Alkin **61** (3.001 g, 8.096 mmol) in abs. THF (10 ml) werden bei RT *N*-Jodsuccinimid (2.201 g, 9.915 mmol) und Silbernitrat (0.152 g, 0.896 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung durch eine kurze Kieselgelsäule mit MTBE als Eluent filtriert und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=50:1) gereinigt. Das Produkt **62** wird als wachsartiger Feststoff erhalten (3.71 g, 7.853 mmol, 91%). $R_f = 0.9$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +54.4$ (c, 0.70 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.84$ (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.02 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.93 (*app t* [dd], $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.13 (s, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 109.7, 109.4, 91.7, 80.7, 77.3, 73.9, 69.5, 68.0, 27.7, 26.3, 26.2, 26.0, 25.5, 18.5, 3.8, -3.8, -4.7$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2986, 2936, 2165, 1473, 1371, 1255, 1231, 1149, 1103, 1079, 872, 839, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 481 ([M⁺ -CH₃] 4), 381 (3), 309 (11), 251 (23), 189 (18), 196 (20), 183 (11), 169 (13), 168 (17), 167 (24), 129 (31), 125 (22), 117 (18), 115 (12), 101 (65), 96 (11), 95 (12), 75 (100), 73 (75), 59 (22), 58 (11), 44 (12), 43 (81), 41 (15); EA: (C₁₃H₂₀O₅) (496) ber.: C, 45.97; H, 6.70; gef.: C, 46.08; H, 6.49.

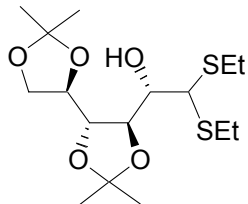
6,6-Bis-ethylsulfanyl-hexan-1,2,3,4,5-pentaol (47)



Eine Lösung von *D*-Mannose (**43**) (20.0 g, 0.169 mol) in konz. HCl (20 ml) wird 2 h bei RT gerührt. Man kühlt anschließend auf 0°C ab, setzt in 4 Portionen Ethanthiol (4x5 ml) zu und erwärmt auf RT. Nach 12 h Rühren bei RT wird erneut auf 0°C abgekühlt und das Gemisch 4 h bei 0°C stehen gelassen. Man saugt den Feststoff ab und spült mit eiskaltem Ethanol gründlich nach. Es werden farblose Kristalle des Thioacetals **47** erhalten (11.45 g, 24%). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 4.83$ (s, 1 H), 4.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.01 (*app dq* [ddd], $J = 9.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.68-3.61 (m, 2 H), 2.71 (*app p* $J = 1.6$ Hz, 1 H), 2.75-1.65 (m, 4 H), 1.26 (dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 75.2, 73.2, 71.4, 71.1, 65.2, 56.2, 26.6, 26.3, 15.1$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3415, 2959, 2927,

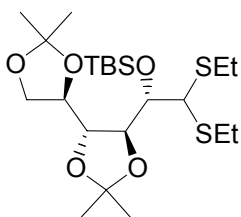
2876, 1445, 1395, 1269, 1247, 1171, 1091, 1074, 1033, 955, 893, 869, 796. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.²⁹

2,2-Bis-ethylsulfanyl-1-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-ethanol (**252**)²⁹



Zu einer Lösung von Thioacetal **47** (2.000 g, 7.117 mmol) in abs. Aceton (15 ml) werden bei RT Dimethoxypropan (10 ml, 81.442 mmol) und konz. H₂SO₄ (100 µl) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei RT wird NaHCO₃ (100 mg) zugegeben, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in EtOAc (50 ml) aufgenommen und die Lsg. mit ges. NaHCO₃- und NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhält Alkohol **252** als ein farbloses Öl (2.529 g, 6.761 mmol, 95%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.12-4.03 (m, 3 H), 3.94 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.85 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 3.77-3.73 (m, 2 H), 2.69-2.60 (m, 4 H), 1.38 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.19 (m, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 109.5, 109.0, 80.5, 80.4, 79.0, 74.8, 70.7, 66.8, 60.8, 54.3, 26.5, 26.5, 25.8, 25.4, 14.3, 14.1; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3439, 2970, 2936, 1455, 1371, 1228, 1216, 1160, 1068, 845. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.²⁹

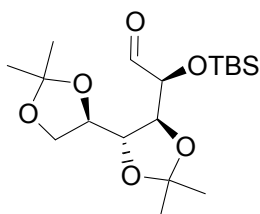
[2,2-Bis-ethylsulfanyl-1-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-ethoxy]-*tert*-butyl-dimethyl-silan (**48**)



Zu einer Lösung von **252** (2.200 g, 5.750 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) werden bei 0°C 2,6-Lutidin (0.781 ml, 6.900 mmol) und TBSOTf (1.600 ml, 6.900 mmol) langsam zugegeben. Nach 5 h Rühren bei 0°C gibt man ges. NaHCO₃-Lsg. zu und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=30:1→15:1) gereinigt. Man erhält Produkt **48** als farbloses Öl (2.716 g, 5.470 mmol, 95%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.19-4.09 (m, 3 H),

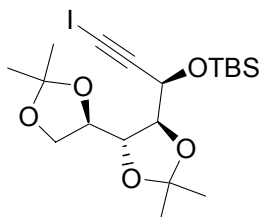
4.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 4.00 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 3.917 (t, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 2.73-2.57 (m, 4 H), 1.42 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 1.30-1.24 (m, 6 H), 0.93 (9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.16 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 109.4, 108.6, 79.9, 78.6, 76.9, 76.4, 65.9, 54.9, 27.8, 26.4, 26.2, 26.0, 25.9, 18.8, 14.5, 14.5, -3.5, -4.0$; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 480 ($[\text{M}^+]$ 2), 423 (17), 365 (28), 307 (9), 288 (9), 287 (42), 245 (19), 229 (19), 217 (10), 189 (11), 171 (23), 161 (35), 144 (9), 143 (100), 135 (58), 129 (20), 115 (10), 103 (15), 101 (37), 97 (12), 89 (13), 85 (17), 75 (24), 73 (50), 59 (22), 57 (33), 43 (46), 28 (10). Die spektroskopischen Daten von Thioacetal **48** stimmen mit den publizierten Werten überein.²⁹

(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-acetaldehyd (49**)**²⁹



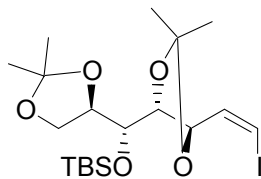
Zu einer Lösung von Thioacetal **48** (1.776 g, 3.575 mmol) in Aceton (18 ml)/ H_2O (5 ml) wird bei RT eine Lsg. von CdCO_3 (2.835 g, 16.445 mmol) und Hg_2Cl_2 (2.810 g, 10.368 mmol) in Aceton (5 ml) langsam zugesetzt. Nach 8 h Rühren wird der Feststoff abfiltriert. Dem Filtrat wird CH_2Cl_2 (30 ml) zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und mit ges. NaCl -Lösung extrahiert. Man trocknet die Lsg. über Na_2SO_4 , filtriert den Feststoff ab, und entfernt das Lsg.-mittel im Vakuum. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =15:1) gereinigt. Das Produkt **49** wird als farbloses Öl erhalten (744 mg, 1.989 mmol, 56%). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.45$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 4.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.06 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 3.94-3.81 (m, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.00 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.7, 108.0, 107.6, 81.8, 77.0, 76.7, 75.6, 67.4, 26.5, 26.5, 26.4, 24.9, 10.3, -5.2, -5.2$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2940, 2937, 1737, 1201, 1068, 1055, 999, 872, 774. Die spektroskopischen Daten von Aldehyd **49** stimmen mit den publizierten Werten überein.²⁹

***tert*-Butyl-[3-iodo-1-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-prop-2-inyloxy]-dimethylsilan (50)**



Iodoform (2.450 g, 6.222 mmol), *tert*-BuOK (676 mg, 6.021 mmol) und PPh₃ (1.684 g, 6.200 mmol) werden in einen Zweihalskolben eingewogen, das Reaktionsgefäß wird evakuiert und argoniert. Man gibt abs. THF (30 ml) zu, wobei es zu einer exothermen Reaktion kommt, und rührt die Lsg. eine Minute bei RT. Eine Lsg. von Aldehyd **49** (750 mg, 2.007 mmol) in THF (10 ml) wird langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren wird auf -78°C abgekühlt, *tert*-BuOK (2.026 g, 18.056 mmol) zugegeben und 2 h gerührt. Man gibt ges. NH₄Cl-Lsg. zu und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=15:1) gereinigt. Das Produkt **50** wird als farbloser Feststoff erhalten (932 mg, 1.879 mmol, 90%). R_f = 0.8 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = -7.0 (c, 0.27 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 4.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.55 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.88 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.93 (*app q* [dd], *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.72-3.68 (m, 2 H), 1.38 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.17 (s, 6 H), 0.75 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 110.3, 110.1, 100.8, 81.4, 77.9, 74.7, 70.2, 68.6, 28.2, 26.8, 26.7, 26.5, 25.9, 19.1, 4.4, -3.3, -4.3; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2986, 2936, 2165, 1473, 1371, 1251, 1229, 1217, 1145, 1093, 1055, 992, 837, 779; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 481 ([M⁺-CH₃] 17), 381 (34), 369 (14), 323 (12), 295 (16), 143 (100), 101 (58), 75 (27), 73 (35), 59 (10), 57 (14), 43 (29); HR-MS (EI) (C₁₉H₃₃I₁Na₁O₅Si₁) ber.: 519.1039 (M+Na), gef.: 519.1035 (M+Na).

***tert*-Butyl-{(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-[5-(2-iodo-vinyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-methoxy}-dimethylsilan (**116**)**

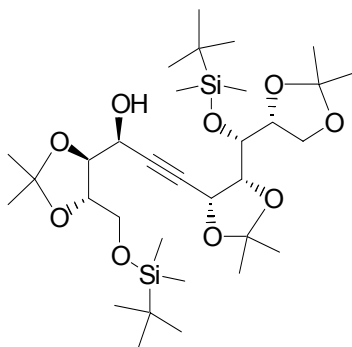


Zu einer Lösung von Alkin **62** (0.100 g, 0.202 mmol) in abs. Methanol (3.00 ml) wird $K_2(O_2CN)_2$ (0.080 g, 0.404 mmol) zugegeben und innerhalb von 4 h eine Lsg. von HOAc (96%, 0.047 ml, 0.808 mmol) in MeOH (1 ml) mittels Spritzenpumpe zugetropft. Die Lösung entfärbt sich langsam von hellgelb nach farblos. Nach 24 h Rühren wird die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Et_2O aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Man trocknet über Nacht bei 10^{-3} mbar und erhält Vinyljodid **116** als ein farbloses Wachs (0.088 g, 0.176 mmol, 87 %). $R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +21$ (c, 0.15 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.53$ (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 6.28 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 3.96-3.86 (m, 5 H), 1.45 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 136.4, 109.1, 108.9, 86.8, 79.8, 79.1, 76.0, 70.6, 64.9, 28.2, 26.1, 25.9, 25.4, 25.2, 18.4, -4.2, -4.4$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2985, 2931, 2886, 2857, 1610, 1472, 1380, 1369, 1254, 1217, 1149, 1098, 1052, 1035, 863, 834, 777; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 483 ($[M^+ - CH_3]$ 4), 383 (20), 326 (12), 325 (77), 311 (16), 253 (10), 215 (12), 198 (17), 195 (18), 187 (12), 175 (28), 170 (10), 169 (10), 167 (11), 131 (11), 129 (38), 126 (20), 117 (29), 115 (11), 111 (16), 101 (93), 75 (75), 73 (85), 68 (10), 59 (28), 57 (13), 55 (10), 43 (100), 41 (23), 39 (14); HR-MS (EI) ($C_{13}H_{20}O_5$) ber.: 499.1376 (M+H), gef.: 499.1372 (M+H).

5.4 Darstellung von Propargylalkoholen durch die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion

Bei den Reaktionen mit CrCl_2 wird streng unter Sauerstoffausschluss gearbeitet, ferner ist darauf zu achten, dass alle Lsg.-mittel frisch destilliert sind.

3-{5-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-in-1-ol (115)



Methode 1: Stöchiometrisch in CrCl_2

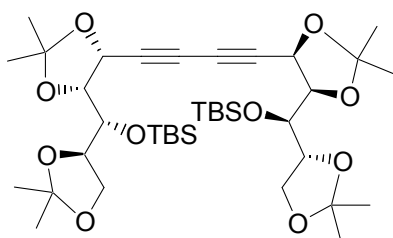
Zu einer Suspension von CrCl_2 (0.862 g, 7.016 mmol), NiCl_2 (0.010 g, 0.078 mmol) und Alkynyliodid **62** (1.740 g, 3.508 mmol) in abs. THF (15 ml) wird eine Lsg. von Aldehyd **66** (0.570 g, 2.080 mmol) in THF (5 ml) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei RT, wobei die Reaktionslösung ein rotbraunes heterogenes Gemisch ergibt, wird ges. NH_4Cl -Lösung und das doppelte Volumen an EtOAc zugegeben. Man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=50:1→4:1) gereinigt. Man erhält Alkohol **115** als ein gelbes Öl (1.100 g, 1.706 mmol, 82%). Der *de* beträgt >90 % (bestimmt durch HPLC; Säule: Nucleodur C18ec, 4.0 mm i. D. x 125 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min^{-1} ; Temperatur: 298 K; Druck: 6.3 MPa; Detektion: RID-10A; Retentionszeit: 14.25 min (Hauptisomer) und 12.83 min (Nebenisomer).

Methode 2: Katalytisch in CrCl_2

CrCl_2 (20 mg, 0.162 mmol), NiCl_2 (20 mg, 0.155 mmol), Mn (45 mg, 0.818 mmol), LiCl (54 mg, 1.276 mmol), $\text{Bn}(n\text{-Bu})_4\text{NCl}$ (30 mg, 0.096 mmol) und Alkynyliodid **62** (382 mg, 0.766 mmol) werden in einen Schlenkkolben eingewogen, der Kolben wird evakuiert (3x) und mit Argon

belüftet. Man gibt frisch destilliertes THF (2 ml) hinzu, was zu einer grauen Suspension führt. Man setzt eine Lsg. von Aldehyd **66** (100 mg, 0.365 mmol) in THF (1 ml) zu. Die Suspension wird rotbraun. Nach ca. 20 min Rühren bei RT wird TMSCl (0.1 ml, 0.782 mmol) zugegeben. Nach 24 h Rühren wird ges. NH₄Cl-Lsg. (2 ml) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Man trennt die wässrige Phase ab und extrahiert sie mit EtOAc (5x10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=50:1→4:1) gereinigt. Man erhält Alkohol **115** als ein gelbes Öl (156 mg, 0.242 mmol, 66%). Der *de* beträgt >90% (bestimmt durch HPLC; Säule: Nucleodur C18ec, 4.0 mm i. D. x 125 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min⁻¹; Temperatur: 298 K; Druck: 11.2 MPa; Detektion: RID-10A; Retentionszeit: 13.50 min (Hauptisomer) und 19.37 min (Nebenisomer). *R_f* = 0.4 (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ (c, 0.75 CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.77 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 4.41 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.7, 1 H), 4.16 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 6.2, 1 H), 4.00-3.82 (m, 6 H), 3.73 (dd, *J* = 10.4, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 2.94 (d, *J* = 5.1 Hz, OH) 1.53 (s, 6 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 110.2, 109.8, 109.7, 86.1, 83.6, 81.6, 80.4, 79.7, 77.5, 74.1, 68.4, 67.4, 64.4, 64.3, 27.9, 27.3, 27.2, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 25.6, 18.7, 18.6, -3.7, -4.4, -5.3; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3439, 2986, 2955, 2931, 2858, 1472, 1381, 1255, 1229, 1147, 1082, 873, 838, 780; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 629 ([M⁺-CH₃] 14), 529 (19), 511 (12), 471 (11), 453 (12), 399 (18), 341 (11), 281 (13), 245 (48), 227 (12), 215 (12), 209 (10), 187 (51), 147 (13), 145 (17), 131 (22), 129 (24), 117 (49), 115 (22), 101 (35), 89 (30), 75 (49), 73 (100), 59 (10), 43 (23); HR-MS (ESIpos) (C₃₂H₆₀Na₁O₉Si₂) ber.: 667.3673 (M+Na), gef.: 667.3672 (M+Na); EA: (C₃₂H₆₀O₉Si₂) (644) ber.: C, 59.59%; H, 9.38%; gef.: C, 59.53%; H, 9.35%.

Homokupplungsprodukt (113)

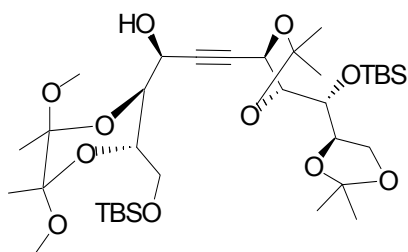


Charakterisierung des Nebenproduktes **113**

R_f = 0.9 (Hexan/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +46.5$ (c, 0.50 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 2 H), 4.12 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.98 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 3.93-3.80 (m, 6 H), 1.53 (s, 6 H), 1.39 (s, 6 H), 1.32 (s, 12 H), 0.88 (s, 18 H),

0.13 (s, 6 H), 0.12 (s, 6 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 109.8, 109.5, 80.7, 77.1, 76.9, 74.1, 73.3, 68.6, 68.3, 27.6, 26.2, 26.1, 25.9, 25.6, 18.4, -3.8, -4.7; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2986, 2955, 2932, 2886, 2858, 2162, 1663, 1472, 1381, 1371, 1255, 1227, 1152, 1039, 873, 838, 780, 666; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 723 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 8), 624 (10), 623 (23), 567 (10), 566 (23), 565 (56), 508 (12), 507 (32), 449 (12), 435 (18), 379 (13), 377 (9), 245 (12), 215 (24), 189 (22), 187 (33), 171 (20), 145 (9), 131 (10), 129 (27), 117 (24), 115 (19), 101 (87), 89 (13), 75 (31), 73 (100), 43 (33); HR-MS (EI) ($\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{Na}_1\text{O}_{10}\text{Si}_2$) ber.: 761.4092 (M+Na) gef.: 761.4091 (M+Na).

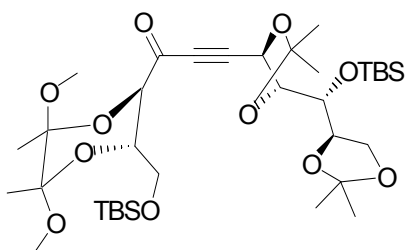
3-{5-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl]-prop-2-in-1-ol (110)



Zu einer Suspension von CrCl_2 (0.862 g, 7.016 mmol), NiCl_2 (0.010 g, 0.078 mmol) und Alkynyljodid **62** (2.740 g, 5.444 mmol) in THF (15 ml) wird eine Lsg. des Aldehyds **66** (1.330 g, 3.629 mmol) in THF (5 ml) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei RT wird ges. NH_4Cl -Lsg. und das doppelte Volumen an EtOAc zugegeben. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=50:1→4:1) gereinigt. Das Produkt **110** wird als gelbes Öl (1.871 g, 2.604 mmol, 72%) und das Nebenprodukt **111** (285 mg, 0.399 mmol, 11%) als wachsartiger Feststoff erhalten. Der *de* beträgt 60% (bestimmt durch HPLC; Säule: Nucleodur C18 Gravity, 4.0 mm i. D. x 250 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min^{-1} ; Temperatur: 298 K; Druck: 21.8 MPa; Detektion: R_f ; Retentionszeit: 37.54 min (Nebenisomer) und 38.98 min (Hauptisomer). R_f = 0.4 (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +22.0 (c, 2.0 CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.73 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.12 (dd, J = 9.2 Hz, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J = 7.4 Hz, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J = 13.2 Hz, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 3.81 (dd, J = 9.0 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.70 (m, 2 H), 3.68 (J = 11.1 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 109.4, 109.2, 98.9, 98.5, 86.8, 81.7, 80.1, 76.9,

73.4, 72.8, 68.1, 67.9, 67.1, 63.9, 61.8, 48.2, 47.8, 27.8, 26.3, 26.2, 25.9, 25.8, 25.5, 18.4, 18.2, 17.4, 17.4, -3.8, -4.4, -4.5, -5.5; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3436, 2986, 2953, 2931, 2858, 1472, 1463, 1379, 1372, 1254, 1229, 1133, 1082, 872, 838, 779; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 703 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 3), 597 (9), 571 (12), 539 (16), 453 (16), 441 (9), 323 (10), 267 (19), 265 (10), 245 (17), 215 (16), 187 (25), 171 (13), 147 (16), 131 (12), 129 (21), 117 (43), 116 (19), 115 (37), 101 (88), 89 (30), 75 (47), 73 (100), 43 (23); HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{Na}_1\text{O}_{11}\text{Si}_2$) ber.: 741.4041 (M+Na), gef.: 441.4045 (M+Na).

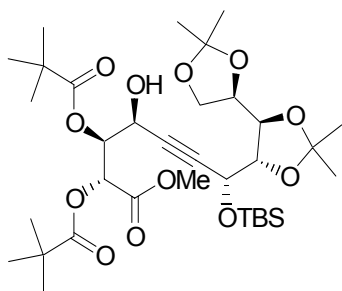
3-{5-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl]-propinon (111)



Charakterisierung des Ketons **111**.

$R_f = 0.7$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.9$ (c, 0.45 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.91$ (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.17 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.2$, 1 H), 3.91 (m, 4 H), 3.72 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.8, 109.9, 109.7, 99.1, 98.4, 91.3, 85.2, 80.6, 74.7, 73.8, 68.8, 68.1, 68.1, 62.7, 48.1, 47.8, 27.8, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8, 25.5, 18.3, 18.3, 17.5, 17.3, -3.8, -4.6, -5.4, -5.5$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2987, 2954, 2931, 2886, 2857, 2216, 1682, 1472, 1463, 1372, 1254, 1227, 1137, 1119, 1040, 872, 838, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 701 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 8), 568 (18), 469 (10), 411 (10), 395 (17), 337 (12), 263 (13), 237 (19), 215 (12), 187 (28), 171 (10), 129 (24), 117 (34), 116 (28), 115 (67), 101 (65), 89 (33), 75 (27), 73 (100), 43 (25); HR-MS (EI) ($\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{Na}_1\text{O}_{11}\text{Si}_2$) ber.: 739.3879 (M+Na) gef.: 739.3884 (M+Na).

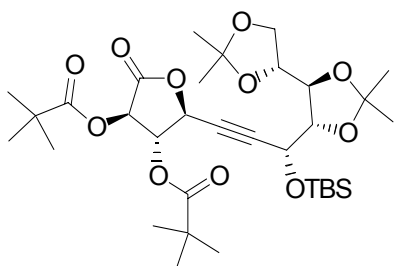
7-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2,3-bis-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-4-hydroxy-7-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-hept-5-ynsäuremethylester (107)



Zu einer Suspension von CrCl_2 (392 mg, 2.375 mmol), NiCl_2 (10 mg, 0.078 mmol) und Alkynyliodid **50** (420 mg, 0.847 mmol) in THF (5 ml) wird eine Lsg. des Aldehyds **63** (150 mg, 0.475 mmol) in THF (2 ml) zugegeben. Nach 10 h Rühren bei RT wird ges. NH_4Cl -Lsg. und EtOAc (20 ml) zugesetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=50:1→10:1) gereinigt. Das Produkt **107** (100 mg, 0.081 mmol, 17%) und das Nebenprodukt **108** (65 mg, 0.057 mmol, 12%) werden als farblose Öle erhalten.

Der *de* von **108** beträgt 80% (bestimmt durch HPLC; Säule: Nucleosil-5-120-C18/A, 4.5 mm i. D. x 250 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min^{-1} ; Temperatur: 298 K; Druck: 6.9 MPa; Detektion: RID-10A; Retentionszeit: 7.85 min (Hauptisomer) und 6.40 min bzw. 7.25 min (Nebenisomere). $R_f = 0.3$ (Hexan/EtOAc=10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.24$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.04 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.00-3.82 (m, 3 H), 3.73 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.75 (d, $J = 5.1$ Hz, OH), 1.36 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.12 (s, 9 H), 1.07 (s, 9 H), 0.78 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 177.0, 176.9, 168.9, 110.4, 109.9, 86.6, 84.9, 80.2, 77.7, 74.6, 73.8, 70.7, 68.4, 66.8, 61.7, 53.1, 39.9, 28.2, 27.6, 27.5, 26.6, 26.5, 26.3, 25.4, 19.1, -3.4, -4.1$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3473 (OH), 2959, 2934, 2858, 1743, 1481, 1462, 1371, 1254, 1217, 1135, 1054, 869, 837, 779; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 671 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 4), 571 (20), 441 (15), 309 (15), 187 (22), 159 (17), 129 (13), 101 (24), 85 (31), 75 (11), 73 (20), 57 (100), 43 (14); HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{O}_{12}\text{Si}_1$) ber.: 687.3779 (M+H) gef.: 687.3775 (M+H).

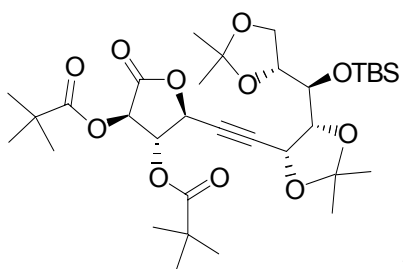
2,2-Dimethylpropionsäure-5-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-prop-1-ynyl]-4-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-2-oxotetrahydro-furan-3-ylester (108)



Charakterisierung des Lactons **108**.

$R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=10:1); $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ (c, 0.30 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.53$ (*app t* [dd], $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 5.02 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.10-4.06 (m, 2 H), 3.94-3.89 (m, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.36 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 1.18 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.8, 176.5, 167.8, 110.6, 109.6, 88.2, 82.8, 78.6, 77.9, 76.8, 76.2, 71.3, 68.6, 66.9, 64.5, 37.7, 27.4, 27.3, 26.9, 26.6, 25.8, 25.2, 18.3, -4.6, -4.9$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2986, 2960, 2933, 2858, 1813, 1744, 1481, 1462, 1381, 1371, 1253, 1227, 1141, 1082, 1055, 1004, 872, 836, 779; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 639 ([M⁺-CH₃] 8), 539 (17), 481 (18), 409 (12), 187 (31), 159 (12), 129 (19), 101 (19), 85 (20), 75 (12), 73 (16), 57 (100), 43 (10); HR-MS (EI) (C₃₃H₅₄Na₁O₁₁Si₁) ber.: 677.3333 (M+Na), gef.: 677.3342 (M+Na).

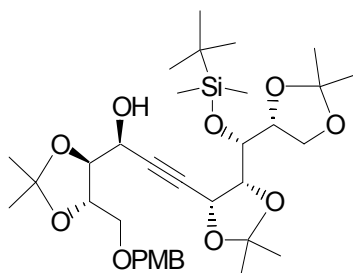
2,2-Dimethyl-propionsäure-5-{5-[(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylethinyl}-4-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylester (109)



Zu einer Suspension von CrCl₂ (394 mg, 3.200 mmol), NiCl₂ (5 mg, 0.038 mmol) und Alkynyljodid **62** (496 mg, 1.000 mmol) in THF (5 ml) wird eine Lsg. des Aldehyds **63** (253 mg, 0.800 mmol) in THF (5 ml) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur gibt man ges. NH₄Cl-Lsg. und das doppelte Volumen an EtOAc zu. Man trennt die wässrige Phase ab und extrahiert sie mit EtOAc (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulen-

chromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=10:1) gereinigt. Das Produkt **109** wird als gelbes Öl erhalten (221 mg, 0.338 mmol, 42%). *R_f* = 0.3 (Hexan/EtOAc=10:1); $[\alpha]_D^{20} = +2$ (c, 0.13 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.55 (*app t* [dd], *J* = 7.1 Hz, 1 H), 5.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.00 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.64 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.93 (*app t* [dd], *J* = 7.1 Hz, 1 H), 3.90-3.85 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.25 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.5, 167.8, 109.8, 109.5, 87.6, 80.4, 79.9, 77.1, 76.3, 73.9, 71.5, 68.8, 67.9, 67.9, 27.7, 26.9, 26.8, 26.2, 25.9, 25.6, 25.3, 18.4, -3.9, -4.7; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2986, 2960, 2933, 2858, 1813, 1744, 1481, 1462, 1381, 1371, 1253, 1227, 1141, 1082, 1055, 1004, 872, 836, 779; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 639 ([M⁺-CH₃] 11), 540 (9), 539 (27), 481 (27), 409 (17), 187 (48), 159 (14), 129 (20), 101 (27), 85 (19), 75 (9), 73 (18), 57 (100), 43 (11); HR-MS (EI) (C₃₃H₅₅O₁₁Si₄) ber.: 655.3514 (M+H), gef.: 655.3320 (M+H).

3-{5-[(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(4-methoxy-benzyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl]-prop-2-in-1-ol (112)

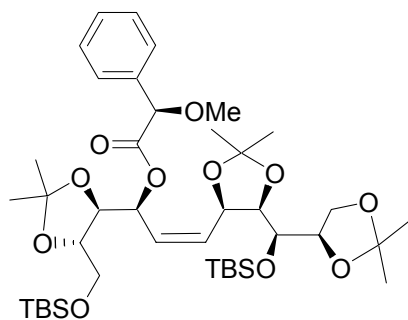


Zu einer Suspension von CrCl₂ (440 mg, 3.565 mmol), NiCl₂ (10 mg, 0.078 mmol) und Alkynylidid **62** (518 mg, 1.070 mmol) in THF (3 ml) wird eine Lsg. des Aldehyds **65** (163 mg, 0.713 mmol) in THF (3 ml) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur werden ges. NH₄Cl-Lsg. und EtOAc (20 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=50:1→4:1) gereinigt. Das Produkt **112** wird als gelbes Öl erhalten (290 mg, 0.456 mmol, 64%). *R_f* = 0.3 (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +12.5$ (c, 0.35 CHCl₃); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 4.72 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.40 (*app dt* [ddd], *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 4.01 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 3.88-3.80 (m, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.65-3.58 (m, 2 H), 1.51 (s, 6 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.28 (s, 3

H), 0.87 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.9, 129.4, 129.1, 113.4, 109.5, 109.1, 108.9, 84.9, 83.1, 80.3, 79.6, 77.2, 76.7, 73.3, 72.9, 70.1, 67.5, 66.6, 63.0, 54.8, 27.3, 26.7, 26.6, 25.8, 25.7, 25.6, 24.9, 17.9, -4.3, -4.9; IR: ν (cm^{-1}) = 3431 (OH), 2986, 2954, 2935, 2884, 2858, 1613, 1514, 1471, 1463, 1380, 1371, 1250, 1231, 1149, 1083, 1058, 1038, 873, 838, 781; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 635 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 5), 121 (100), 101 (8), 73 (5), 43 (3); HR-MS (EI) ($\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{Na}_1\text{O}_{10}\text{Si}_1$) ber.: 673.3384 (M+Na), gef.: 673.3386 (M+Na).

5.5 Untersuchungen zur Stereochemie

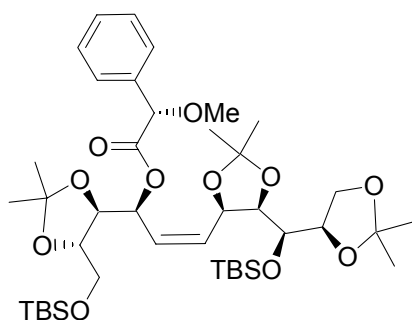
Methoxyphenylelessigsäure-3-{5-[(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allylester (149)



Zu einer Lösung von DCC (77 mg, 0.372 mmol) und DMAP (3 mg, 0.031 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wird *O*-Methoxy-*L*-mandelsäure (**147**) (62 mg, 0.372 mmol) zugegeben. Anschließend gibt man den Alkohol **117** (200 mg, 0.310 mmol) zum Reaktionsgemisch und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=30:1→10:1) gereinigt. Das Produkt **149** wird als farbloses Öl erhalten (200 mg, 0.252 mmol, 81%). R_f = 0.6 (Hexan:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +12 (c, 0.2 CHCl_3); ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 5.87 (dd, J = 9.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.78 (dd, J = 9.6 Hz, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.51 (*app dt* [ddd], J = 10.2 Hz, J = 0.8 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J = 8.9 Hz, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.07 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.6 Hz, 1 H), 3.94 (*app td* [ddd], J = 7.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H), 3.87 (m, 4 H), 3.77 (dd, J = 7.7 Hz, J = 5.7 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J = 10.9 Hz, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.64 (dd, J = 10.9 Hz, J = 4.1 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.08 (s, 12 H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 135.8, 131.7, 128.7, 128.5, 127.3, 127.1, 109.7, 108.7, 108.3, 82.5, 79.8, 78.4, 78.3, 76.3, 72.4, 71.0, 70.4, 65.1, 63.7, 57.4, 27.8, 26.9, 26.9, 26.3, 26.0, 26.9, 25.5, 25.3, 18.5, 18.4,

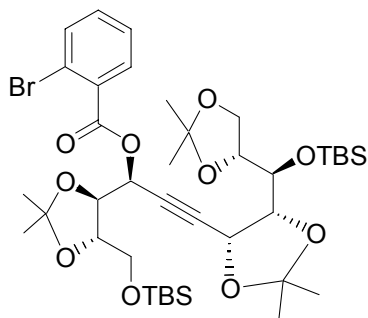
-4.1, -4.1, -5.3, -5.5; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2986, 2931, 2857, 1751, 1472, 1462, 1381, 1370, 1251, 1216, 1147, 1073, 1034, 1004, 834, 777; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 779 ([M⁺-CH₃] 4), 679 (9), 245 (12), 187 (13), 121 (100), 101 (13), 73 (17); HR-MS (EI) (C₄₁H₇₀Na₁O₁₁Si₂) ber.: 817.4354, gef.: 817.4347.

Methoxyphenyllessigsäure-3-{5-[(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allylester (148)



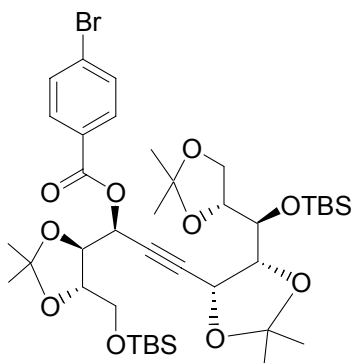
Zu einer Lösung von DCC (60 g, 0.288 mmol) und DMAP (3 mg, 0.024 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wird bei RT *O*-Methoxy-*D*-mandelsäure (**146**) (48 mg, 0.288 mmol) zugegeben. Anschließend gibt man den Alkohol **117** (155 mg, 0.240 mmol) zum Reaktionsgemisch und rührt 4 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=30:1→10:1) gereinigt. Das Produkt **148** wird als farbloses Öl erhalten (148 mg, 0.187 mmol, 78%). R_f = 0.6 (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -2 (c, 0.12 CHCl₃); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 5.85 (m, 2 H), 5.67 (dd, J = 11.2 Hz, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.93 (dd, J = 9.1 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.99 (dd, J = 7.6 Hz, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.95-3.85 (m, 5 H), 3.66 (*app p* [ddd], J = 3.9, 1 H), 3.46 (dd, J = 11.1 Hz, J = 4.21 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.27 (dd, J = 11.1 Hz, J = 3.5 Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.01 (s, 6 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.2, 135.9, 131.8, 128.9, 128.7, 127.9, 127.5, 109.6, 108.6, 108.4, 82.5, 79.7, 78.3, 77.9, 76.3, 72.5, 70.9, 70.1, 64.9, 62.9, 57.3, 27.8, 26.8, 26.7, 26.3, 26.0, 25.9, 25.5, 25.3, 18.5, 18.5, -3.9, -4.1, -5.4, -5.6 IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2986, 2931, 2857, 1751, 1472, 1462, 1381, 1370, 1251, 1216, 1147, 1073, 1034, 1004, 834, 777; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 779 ([M⁺-CH₃] 4), 679 (9), 245 (12), 187 (13), 121 (100), 101 (13), 73 (17); HR-MS (EI) (C₄₁H₇₀Na₁O₁₁Si₂) ber.: 817.4354 (M+Na), gef.: 817.4362.

2-Bromo-benzoesäure-3-{5-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy-methyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-inylester (143)



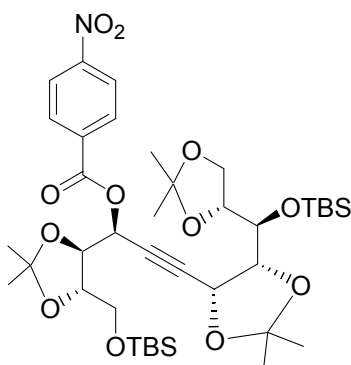
Zu einer Lösung von Alkohol **115** (126 mg, 0.195 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) werden bei RT Pyridin (0.074 ml, 0.975 mmol) und 2-Bromobenzoylchlorid (0.051 ml, 0.390 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT werden ges. NH_4Cl -Lösung und EtOAc (1 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=30:1) gereinigt. Das Produkt **143** wird als farbloses Öl erhalten (104 mg, 0.126 mmol, 64%). $R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +31$ (c, 0.31 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87\text{-}7.84$ (m, 1 H), $7.66\text{-}7.64$ (m, 1 H), $7.35\text{-}7.32$ (m, 2 H), 5.82 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H), $4.16\text{-}4.10$ (m, 2 H), 4.03 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H), $3.85\text{-}3.81$ (m, 3 H), 3.66 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 4.4$, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.2$, 134.5 , 134.4 , 132.9 , 131.7 , 127.5 , 110.5 , 109.4 , 108.4 , 84.7 , 81.4 , 80.2 , 78.8 , 78.1 , 77.0 , 73.4 , 67.9 , 67.3 , 65.3 , 63.6 , 27.8 , 27.3 , 27.2 , 26.2 , 25.9 , 25.9 , 25.4 , 18.4 , 18.3 , -3.9 , -4.7 , -5.4 , -5.5 ; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2986, 2954, 2930, 2857, 1744, 1590, 1472, 1463, 1433, 1380, 1371, 1286, 1249, 1148, 1099, 1060, 1042, 837, 744; MS (EI) m/z (rel. Intensität): 811 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 7), 714 (20), 713 (48), 712 (19), 711 (42), 511 (20), 453 (25), 395 (18), 321 (10), 259 (32), 257 (32), 245 (17), 215 (13), 245 (17), 215 (13), 187 (36), 185 (100), 183 (96), 169 (11), 145 (18), 129 (23), 117 (37), 115 (19), 105 (25), 101 (42), 89 (31), 75 (25), 73 (83), 43 (18); HR-MS (EI) ($\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{Na}_1\text{O}_{11}\text{Si}_2$) ber.: 865.2780 (M+K), gef.: 865.2781 (M+K).

4-Bromo-benzoesäure-3-{5-[(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-methyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-iny-lester (144)



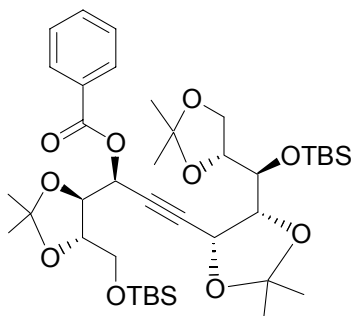
Zu einer Lösung von **115** (112 mg, 0.179 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) werden bei RT Pyridin (0.050 ml, 0.536 mmol) und 4-Bromobenzoylchlorid (0.047 ml, 0.214 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren werden ges. NH_4Cl -Lösung und EtOAc (10 ml) zugesetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=30:1) gereinigt. Das Produkt **144** wird als farbloses Öl erhalten (90 mg, 0.109 mmol, 61%). $R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc=4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.82 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.76 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.15 - 3.99 (m, 3 H), 3.92 - 3.75 (m, 5 H), 1.53 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.0$, 131.8 , 131.4 , 128.9 , 128.7 , 110.5 , 109.4 , 84.8 , 81.8 , 80.2 , 78.7 , 78.2 , 77.3 , 73.5 , 67.9 , 67.5 , 65.0 , 63.7 , 27.7 , 27.4 , 27.2 , 26.9 , 26.1 , 25.9 , 25.4 , 18.4 , -3.9 , -4.7 , -5.2 , -5.4 ; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2986, 2954, 2931, 2885, 2857, 1732, 1591, 1485, 1472, 1463, 1399, 1381, 1371, 1259, 1229, 1149, 1096, 1012, 838, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität): 811 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 8), 715 (11), 714 (28), 713 (65), 712 (25), 711 (56), 511 (24), 454 (10), 453 (30), 395 (21), 321 (11), 259 (43), 257 (43), 245 (26), 227 (11), 215 (17), 187 (44), 185 (98), 183 (93), 169 (14), 145 (23), 133 (10), 131 (11), 129 (25), 117 (48), 115 (23), 105 (11), 101 (57), 95 (10), 89 (40), 75 (28), 73 (100), 43 (21); HR-MS (EI) ($\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{Br}_1\text{K}_1\text{O}_{10}\text{Si}_2$) ber.: 865.2780 (M+K), gef.: 865.2787 (M+K).

4-Nitro-benzoesäure-3-{5-[(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(tert-butyl-dimethylsilyloxy-methyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-ynylester (145)



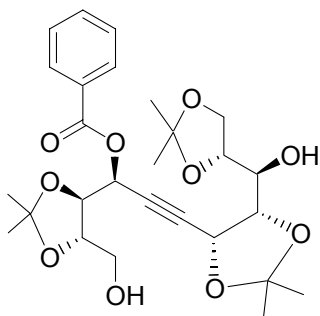
Zu einer Lsg. von **115** (196 mg, 0.304 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) werden bei RT Pyridin (0.5 ml) und 4-Nitrobenzoylchlorid (113 mg, 0.608 mmol) zugegeben. Nach 5 h Rühren werden ges. NH_4Cl -Lsg. und EtOAc (1 ml) zugesetzt und die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=30:1) gereinigt. Das Produkt **145** wird als farbloses Öl erhalten (153 mg, 0.192 mmol, 63%). $R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +15$ (c, 0.20 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29\text{-}8.22$ (m, 4 H), 5.85 (dd, $J = 4.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 4.76 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 4.17-4.12 (m, 2 H), 4.08 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.76 (*app t* [dd], $J = 7.5$ Hz, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H), 1.31 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 6 H), 0.06 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.1, 150.8, 134.9, 131.0, 123.5, 110.6, 109.5, 109.4, 85.4, 80.9, 80.2, 78.5, 78.5, 76.9, 73.6, 67.9, 67.4, 65.8, 63.8, 27.7, 27.4, 27.3, 26.2, 26.1, 25.9, 25.2, 18.3, -3.9, -4.7, -5.4, -5.5$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2987, 2931, 2858, 1735, 1609, 1531, 1472, 1463, 1380, 1371, 1348, 1256, 1227, 1147, 1093, 1014, 833, 778, 718; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 778 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 21), 680 (14), 679 (33), 678 (73), 648 (10), 620 (13), 512 (11), 511 (27), 454 (12), 453 (33), 395 (17), 245 (29), 225 (12), 224 (71), 215 (12), 187 (41), 185 (10), 169 (12), 150 (86), 145 (12), 131 (10), 130 (9), 129 (31), 120 (19), 117 (59), 115 (22), 105 (9), 104 (10), 101 (60), 89 (30), 75 (26), 73 (100), 43 (22); HR-MS (EI) ($\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_{12}\text{Si}_2$) ber.: 816.3786 (M+Na), gef.: 816.3781.

Benzoessäure-3-{5-[(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy-methyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-ynylester (141)



Zu einer Lösung von **115** (120 mg, 0.186 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) werden bei RT Pyridin (1 ml) und Benzoylchlorid (0.050 ml, 0.375 mmol) zugegeben. Nach 8 h Rühren werden ges. NH_4Cl -Lsg. und EtOAc (2 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit wenig Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=50:1→10:1) gereinigt. Das Produkt **141** erhält man als farbloses Öl (117 mg, 0.156 mmol, 84%). $R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +13$ (c, 0.64 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07$ - 8.03 (m, 2 H), 7.55 (m, 1 H), 7.50-7.41 (m, 2 H), 5.83 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 4.14 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.91 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.88 (m, 4 H), 1.54 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H), 1.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H), 0.08 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2$, 133.2, 131.6, 129.6, 127.9, 127.9, 110.5, 110.0, 109.1, 95.5, 87.1, 79.9, 78.0, 76.7, 73.1, 68.0, 67.1, 64.4, 63.4, 62.7, 27.4, 27.0, 25.8, 27.6, 25.3, 25.1, 18.0, 17.9, -3.9, -4.3, -5.0, -5.7; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2985, 2930, 2887, 2857, 1729, 1602, 1453, 1380, 1371, 1251, 1213, 1146, 1091, 1067, 833, 777, 713; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 735 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 1), 634 (11), 633 (25), 187 (10), 179 (27), 117 (17), 105 (100), 101 (24), 89 (11), 75 (11), 73 (42), 59 (10), 43 (14); HR-MS (EI) ($\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{Na}_1\text{O}_{10}\text{Si}_2$) ber.: 771.3936 (M+Na), gef.: 771.3946.

Benzoessäure-3-{5-[(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-hydroxymethyl]-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl}-1-(5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-prop-2-inyylester (142)

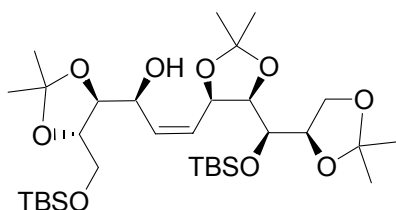


Zu einer Lsg. von Benzoat **141** (100 mg, 0.136 mmol) in THF (5 ml)

wird bei RT TBAF (1 M in THF, 0.163 ml, 0.163 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren werden ges. NH_4Cl -Lsg. und EtOAc (10 ml) zugesetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=2:1) gereinigt. Das Produkt **142** wird als gelbes Öl erhalten (24 mg, 0.045 mmol, 33%). $R_f = 0.3$ (Hexan/EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20} = +5$ (c, 0.22 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.07\text{-}8.05$ (m, 2 H), 7.55 (*app tt* [dddd], $J = 6.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.50-7.37 (m, 2 H), 4.92 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 4.67 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 4.48-4.41 (m, 2 H), 4.30 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 4.11-3.96 (m, 5 H), 3.80 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 3.66 (*app p* [ddd], $J = 6.7$, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2, 133.2, 131.6, 129.7, 128.4, 127.9, 110.5, 110.0, 109.4, 85.5, 83.1, 79.1, 77.4, 76.4, 75.9, 71.5, 67.4, 67.2, 65.1, 62.7, 27.2, 27.0, 26.8, 26.7, 25.3, 25.2$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3420, 2986, 2935, 2857, 1720, 1601, 1555, 1452, 1371, 1271, 1213, 1068, 1027, 855, 713; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 505 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 22), 235 (33), 178 (11), 177 (100), 105 (75), 101 (25), 59 (13), 43 (19); HR-MS (EI) ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Na}_4\text{O}_{10}$) ber.: 543.2206 (M+Na), gef.: 543.2207.

5.6 Hydrierung der Doppelbindung und MITSUNOBU-Reaktion

3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-en-1-ol (**117**)



Methode 1:

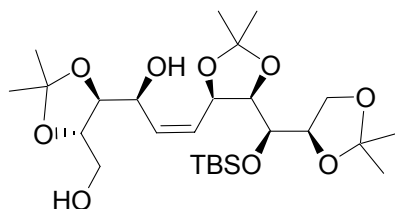
Zu einer Lsg. von Alkin **115** (230.00 mg, 0.357 mmol) in EtOAc (3 ml) werden ges. NaOCl-Lsg. (3 ml), eine Spatelspitze Aktivkohle und NaHCO₃ (100 mg) zugegeben und 40 min bei RT gerührt. Man filtriert das Rohgemisch über Celite[®] ab, wäscht gründlich mit EtOAc nach, extrahiert das Filtrat mit ges. NaCl-Lsg., trocknet die org. Phase über Na₂SO₄, filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lsg.-mittel im Vakuum. Der Rückstand wird in abs. EtOAc aufgenommen und mit Pd/C (25 mg) versetzt. Man leitet Wasserstoff mittels eines Ballons durch die Reaktionslösung. Die Reaktionszeit beträgt 20 bis 60 min. Nach beendeter Reduktion wird das Rohgemisch über Celite[®] filtriert und gründlich mit EtOAc nachgespült. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lsg. gewaschen (1x), abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Das Lsg.-mittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt erhält man als gelbes Öl (205.30 mg, 0.318 mmol, 89%). Wird auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet, kommt es zur Ausbildung der Nebenprodukte **138** und **139**.

Methode 2:

Zu einer Lsg. von Diol **138** (580 mg, 1.092 mmol) in DMF werden bei 0°C Imidazol (150 mg, 2.185 mmol), TBSCl (215 mg, 1.419 mmol) und DMAP (36 mg, 0.328 mmol) zugesetzt und die Lsg. 18 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit MTBE und gibt ges. NaHCO₃-Lsg. zu. Die organische Phase wird abgetrennt, mit H₂O (2x) und mit ges. NaCl-Lsg. extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=10:1). Man erhält **117** (300 mg, 0.464 mmol, 51%) als farbloses Öl. R_f = 0.4 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = +30.1 (c, 0.85 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 5.76 (dd, J = 11.2 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J = 11.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J = 9.2 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 10.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1 H),

4.05-3.98 (m, 2 H), 3.95-3.75 (m, 6 H), 3.72 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.38 (s, 6 H), 1.30 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 133.2, 129.3, 109.2, 108.6, 108.2, 81.6, 79.9, 79.7, 76.1, 72.8, 70.8, 69.9, 64.8, 64.4, 26.9, 26.8, 26.7, 26.2, 25.9, 25.7, 25.7, 25.6, 18.5, 18.3, -4.2, -4.3, -5.6, -5.5$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3441, 2985, 2930, 2858, 1473, 1380, 1370, 1255, 1147, 1082, 838, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 631 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 5), 473 (13), 397 (10), 246 (10), 245 (52), 227 (21), 215 (13), 187 (55), 173 (10), 171 (12), 147 (11), 145 (37), 131 (27), 129 (23), 117 (44), 115 (25), 101 (53), 95 (15), 89 (47), 81 (12), 75 (49), 73 (100), 59 (12), 43 (26); HRMS (EI) ($\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{Na}_1\text{O}_9\text{Si}_2$) ber.: 669.3830 (M+Na), gef.: 669.3827 (M+Na); EA: ($\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_9\text{Si}_2$) (664) ber.: C, 59.40%; H, 9.66%; gef.: C, 59.29%; H, 9.71%.

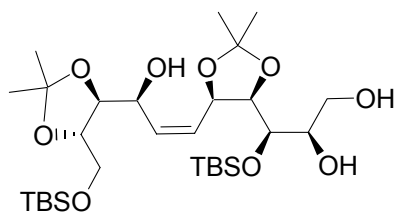
Nebenprodukt Diol 138



Charakterisierung des Nebenproduktes **138**.

$R_f = 0.6$ (Hexan/EtOAc = 1:1); ^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.82$ (ddd, $J = 11.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 5.73 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 5.03 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.44 (*app dt* [ddd], $J = 6.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 4.12-4.03 (m, 2 H), 4.08 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.01-3.86 (m, 5 H), 3.81 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 132.9, 130.2, 109.2, 109.1, 108.3, 80.3, 80.1, 79.6, 76.3, 72.7, 71.2, 69.2, 65.7, 63.2, 28.3, 26.9, 26.9, 26.2, 25.9, 25.7, 25.5, 18.4, -4.1, -4.3$. Der Strukturbeweis wurde durch die Überführung des Diols **138** in das Alken **117** nach *Methode 2* erbracht.

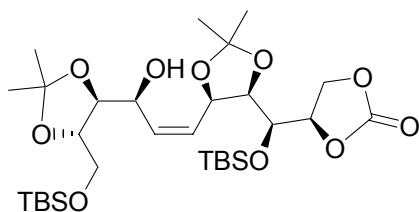
Nebenprodukt Triol 139



Charakterisierung des Nebenproduktes **139**.

$R_f = 0.6$ (Hexan/EtOAc = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.72$ (*app t* [dd], $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.64 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J = 9.8$, 5.6 Hz, 1 H), 4.44 (*app t* [dd], $J = 7.7$ Hz, 1 H), 4.13 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 3.94-3.86 (m, 3 H), 3.79-3.63 (m, 4 H), 1.48 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.14 (s, 6 H), 0.10 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 132.7$, 129.2, 109.3, 108.3, 82.0, 80.0, 79.7, 74.0, 71.9, 72.8, 68.7, 63.9, 63.6, 28.3, 26.8, 26.7, 26.0, 25.9, 25.6, 18.4, 18.3, -4.1, -4.6, -5.5, -5.5; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3441, 2986, 2930, 2886, 2857, 1463, 1380, 1370, 1255, 1217, 1142, 1034, 835, 777; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 591 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 5), 473 (11), 415 (21), 397 (14), 283 (10), 245 (32), 215 (17), 211 (10), 205 (11), 187 (43), 171 (13), 159 (23), 147 (28), 145 (18), 143 (10), 131 (27), 129 (23), 117 (77), 115 (23), 101 (11), 89 (39), 81 (14), 75 (60), 73 (100), 59 (14), 43 (15); HRMS (EI) ($\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{NaO}_9\text{Si}_2$) ber.: 629.3317 (M+Na), gef.: 629.3514 (M+Na).

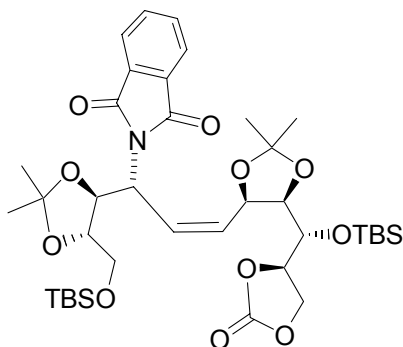
Darstellung von Carbonat 140



Zu einer Lösung von Triol **139** (220 mg, 0.363 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wird Triethylamin (0.14 ml, 1.815 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung auf 0°C abgekühlt. Man gibt Methoxychloroformiat (0.4 M, 0.140 ml, 1.818 mmol) zu und rührt 4 h bei 0°C . Anschließend setzt man Et_2O und NaHCO_3 zu, filtriert den Feststoff ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EtOAc=10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Carbonat **140** wird als farbloses Öl erhalten (300 mg, 0.464 mmol, 43%). $R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c, 0.13 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.72$ (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 5.67 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.08 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.44 (*app dt* [ddd], $J = 8.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.58 (*app t* [dd], $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.33 (m, 2 H), 4.20 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 3.93-3.79 (m, 3 H), 3.74 (*app t* [dd], $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.65 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.13 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 154.7$, 133.5, 127.8, 109.1, 108.9, 82.6, 80.0, 78.6, 72.9, 70.0, 69.6, 64.1, 63.9, 51.8, 27.6, 26.9, 26.6, 25.9, 25.8, 25.4, 18.4, 18.3, -4.3, -4.5, -5.6, -5.6; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3432, 2986, 2931, 2886, 2858, 1801, 1473, 1371, 1254, 1216, 1145, 1063, 1033, 885, 836, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 617 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 6), 459 (13), 441 (20), 245 (38), 231

(22), 187 (42), 155 (10), 145 (18), 131 (27), 129 (21), 117 (51), 115 (23), 101 (12), 89 (31), 81 (15), 75 (51), 73 (100), 59 (11), 43 (15); HRMS (ESIpos) ($C_{30}H_{56}NaO_{10}Si_2$) ber.: 655.3310 (M+Na), gef.: 655.3309 (M+Na).

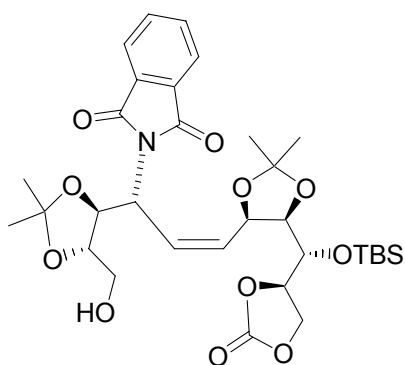
2-(1-[5-(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-3-{5-[(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-allyl)-isoindol-1,3-dion (254)



Zu einer Lsg. von Allylalkohol **140** (0.144 g, 0.228 mmol) in THF (7.0 ml) werden bei 0°C PPh_3 (0.238 g, 0.190 mmol) und DEAD (141 μ l, 0.190 mmol) zugegeben. Nach 20 min Rühren setzt man Phthalimid (0.134 g, 0.190 mmol) zu und erwärmt auf RT. Nach 24 Stunden Rühren wird die Reaktionslsg. im Vakuum eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=10:1). Man erhält das Carbonat **254** als ein farbloses Öl (139 mg, 0.182 mmol, 80%). $R_f = 0.6$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.2$ (c, 0.55 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.84$ (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 7.72 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 6.10 (*app t* [dd], $J = 11.1$ Hz, 1 H), 5.77 (*app t* [dd], $J = 10.7$ Hz, 1 H), 5.11 (*app t* [dd], $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.93 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.89 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.50 (*app t* [dd], $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.35 (*app t* [dd], $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.22 (ddd, $J = 8.6$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 3.98 (*app q* [dd], $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.66 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 168.1, 154.1, 134.4, 131.5, 130.2, 127.9, 123.5, 110.2, 109.4, 80.5, 78.0, 76.4, 75.2, 71.8, 69.9, 63.9, 63.5, 51.8, 27.9, 27.8, 27.8, 25.9, 25.8, 25.6, 18.3, 18.3, -4.5, -4.6, -5.3, -5.4$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2931, 2858, 1805, 1711, 1471, 1381, 1370, 1254, 1217, 1147, 1067, 1035, 908, 835, 778, 730, 718; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 746 ($[M^+ - CH_3]$ 12), 705 (22), 704 (46), 647 (12), 646 (26), 516 (12), 472 (9), 246 (18), 245 (100), 231 (12), 227 (11), 204 (19), 188 (10), 187 (63), 186 (11), 173 (11), 145 (29), 131 (15), 130 (13), 129 (23), 117 (35), 115 (23),

101 (10), 89 (26), (34), 73 (93); HRMS (ESIpos) ($C_{38}H_{59}NNaO_{11}Si_2$) ber.: 784.3524 (M+Na), gef.: 784.3530 (M+Na).

2-[3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-(5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-allyl]-isoindol-1,3-dion (255)

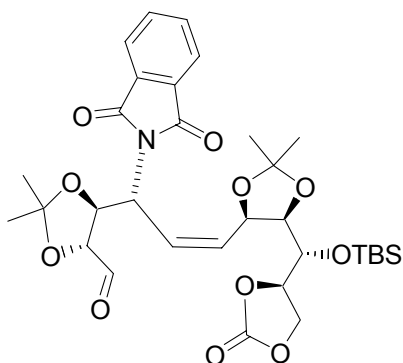


Zu einer Lösung von **254** (0.120 g, 0.158 mmol) in THF (10 ml)

werden bei 0°C Pyridin (130 µl) und HF·Pyridin (70%ig) (130 µl) zugegeben. Innerhalb von 6 h wird auf Reaktionstemperatur erwärmt. Anschließend tropft man langsam bei 0°C ges. NaHCO₃-Lsg. (4 ml) hinzu bis die auftretende Gasentwicklung beendet ist. Es wird die Rkt.-lsg. mit EtOAc (6 ml) verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (3x 2 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält Alkohol **255** als farbloses Öl (40 mg, 0.062 mmol, 40 %), welches bei 0°C zu einem Wachs erstarrt. $R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20} = +24.0$ (c, 0.05 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.84 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 7.72 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 6.11 (*app t* [dd], $J = 11.0$ Hz, 1 H), 5.77 (*app t* [dd], $J = 10.7$ Hz, 1 H), 5.14 (*app t* [dd], $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.93 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.52 (*app t* [dd], $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.40 (*app t* [dd], $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.28 (ddd, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.97 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 3.80 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 3.62 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.20 (s, 1 H, OH), 1.47 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.0, 154.1, 134.4, 131.6, 130.3, 127.6, 123.5, 109.9, 109.5, 80.8, 78.1, 76.2, 74.4, 71.6, 69.9, 64.1, 62.8, 51.9, 28.1, 27.3, 26.6, 25.7, 25.6, 18.2, -4.5, -4.7; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3503, 2986, 2933, 2859, 1804, 1709, 1470, 1382, 1370, 1334, 1255, 1218, 1150, 1067, 1034, 885, 837, 781, 720; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 632 ([M⁺-CH₃] 20), 532 (16), 474 (16), 403 (14), 402 (53), 384 (12), 342

(12), 340 (13), 310 (20), 266 (11), 228 (41), 227 (30), 212 (10), 204 (17), 187 (11), 186 (12), 160 (12), 148 (10), 131 (100), 130 (15), 129 (19), 117 (13), 81 (10), 75 (21), 73 (33), 59 (66), 43 (14); HRMS (ESIpos) ($C_{32}H_{45}NNaO_{11}Si$) ber.: 670.2659 (M+Na), gef.: 670.2655 (M+Na).

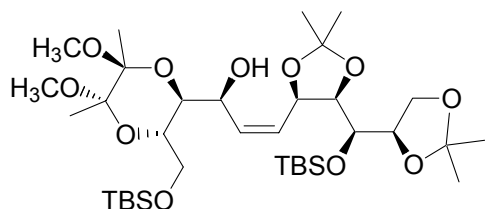
5-[3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-allyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolane-4-carbaldehyd (166)



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.010 ml, 0.123 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wird bei $-78^\circ C$ langsam DMSO (0.022 ml, 0.309 mmol) zugegeben. Nach 10 min Rühren wird eine Lsg. des Alkohols **255** (0.040 g, 0.062 mmol) in CH_2Cl_2 (0.1 ml) zugesetzt und 30 min bei $-78^\circ C$ gerührt. Dann gibt man Et_3N (0.086 ml, 0.618 mmol) zu und lässt innerhalb von 24 h auf $0^\circ C$ erwärmen und versetzt mit Diethylether (6 ml). Nach der Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. wird die organische Phase abgetrennt und mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg., H_2O und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird 60 min bei 10^{-3} mbar getrocknet und sofort weiterverwendet. Man erhält den Aldehyd **166** als ein gelbliches Öl (35 mg, 0.054 mmol, 88 %). $R_f = 0.6$ (Hexan/ $EtOAc/CH_2Cl_2=5:5:3$); $[\alpha]_D^{20} = +21.0$ (c, 0.19 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.77$ (s, 1 H), 7.84 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 2 H), 7.73 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 2 H), 6.13 (*app t* [dd], $J = 13.8$ Hz, 1 H), 5.85 (*app t* [dd], $J = 13.9$ Hz, 1 H), 5.13 (m, 2 H), 4.93 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.51 (*app t* [dd], $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.39 (m, 2 H), 4.26 (ddd, $J = 11.8$ Hz, $J = 9.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.86 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 200.1$, 167.9, 154.1, 134.5, 131.5, 131.1, 127.2, 123.6, 112.5, 109.5, 83.2, 78.1, 76.3, 76.2, 71.5, 69.9, 64.2, 51.2, 28.0, 27.3, 26.6, 25.7, 25.6, 18.2, -4.4, -4.7; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2999, 2970, 2943, 2858, 1804, 1738, 1435, 1322, 1228, 1217, 1148, 1069, 1034, 908, 885, 836, 781, 718; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 630 ($[M^+ - CH_3]$ 6), 531 (10), 530 (29), 516 (25), 472 (10), 402 (25), 402 (53), 384 (12), 356 (12), 331 (10), 326 (12), 310 (16), 231 (15), 228 (26), 227 (16), 212 (13), 204 (22), 186 (16), 160 (16), 131 (17), 130 (22),

129 (100), 117 (14), 101 (12), 85 (13), 81 (13), 75 (27), 73 (49), 55 (21), 43 (22); HRMS (ESIpos) ($C_{32}H_{43}NNaO_{11}Si$) ber.: 668.2503 (M+Na), gef.: 668.2508 (M+Na).

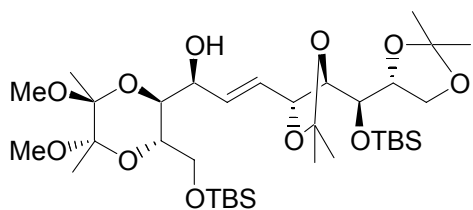
3-{5-[(*tert*-Butyldimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl]-prop-2-en-1-ol (168)



Zu einer Lsg. von Alkin **110** (0.755 g, 1.052 mmol) in

EtOAc (3 ml) werden bei RT ges. NaOCl-Lsg. (3 ml), 1 Spatelspitze Aktivkohle und $NaHCO_3$ (100 mg) zugesetzt und die Suspension 40 min bei RT gerührt. Man filtriert das Rohgemisch über Celite[®] ab, wäscht gründlich mit EtOAc nach, extrahiert das Filtrat nochmals mit ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 , filtriert den Feststoff ab und entfernt das Lsg.-mittel im Vakuum. Der Rückstand wird in abs. EtOAc (10 ml) aufgenommen und mit Pd/C (80 mg) versetzt. Man leitet Wasserstoff mittels eines Ballons durch die Reaktionslösung, so dass eine Wasserstoffblasenbildung in der Reaktionslösung erfolgt. Nach beendeter Reduktion wird das Rohgemisch über Celite[®] filtriert, gründlich mit EtOAc nachgespült, das Filtrat mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **168** erhält man als gelbes Öl (306 mg, 0.425 mmol, 49%). Als Nebenprodukt wird überreduziertes Alkan ($\leq 10\%$) erhalten. $R_f = 0.3$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = -45$ (c, 0.27 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.88$ (dd, $J = 11.1$ Hz, 8.7 Hz, 1 H), 5.67 (*app dt* [ddd], $J = 11.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 4.80 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.06 (*app dt* [ddd], $J = 7.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 3.98 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 3.90 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 3.87-3.80 (m, 3 H), 3.72-3.70 (m, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 133.2, 127.5, 108.9, 108.5, 107.6, 98.6, 98.5, 79.6, 75.6, 72.5, 72.1, 70.5, 68.5, 64.6, 63.3, 61.5, 47.5, 47.4, 26.6, 25.8, 25.6, 25.5, 25.3, 24.9, 18.1, 17.9, 17.1, 17.1, -4.5, -4.7, -5.8, -5.8$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3441, 2988, 2930, 2857, 1462, 1371, 1253, 1217, 1130, 1055, 1025, 950, 869, 835, 778; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 573 (14), 257 (11), 245 (17), 215 (16), 187 (24), 171 (17), 131 (15), 129 (18), 117 (34), 116 (19), 115 (34), 101 (100), 89 (22), 75 (34), 73 (72), 43 (18). MS (ESIpos): 743 ($[M^+ + Na]$); HRMS (ESIpos) ($C_{35}H_{68}NaO_{11}Si_2$) ber.: 743.4199 (M+Na), gef.: 743.4201 (M+Na).

3-{5-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl]-prop-2-en-1-ol (167)

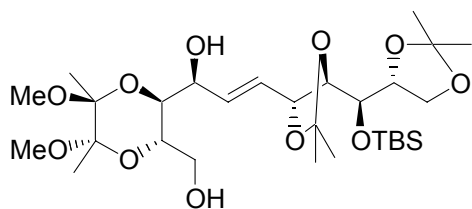


Methode 1:

Zu einer Suspension von LAH (130 mg, mmol) in abs. THF (20 ml) wird bei 0°C eine Lsg. des Alkins **111** (0.957 g, 1.333 mmol) in THF (3 ml) langsam *via* Tropftrichter zugesetzt. Nach 3 h Rühren bei 0°C wird auf RT erwärmt und langsam 15%ige NaOH-Lsg. (1 ml) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT gibt man H₂O (1 ml) zu und filtriert die Suspension ab, trocknet das Filtrat über Na₂SO₄, trennt den Feststoff ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=10:1→2:1). Man erhält den Allylkohol **167** als ein farbloses Öl (0.112 g, 0.167 mmol, 13%). Als Nebenprodukt erhält man Alkohol **169** (158 mg, 0.260 mmol, 30%).

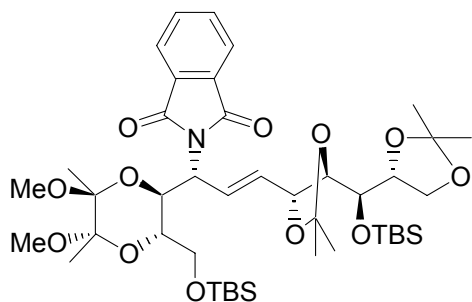
Methode 2:

Zu einer Lösung von Diol **169** (150 mg, 0.253 mmol) in DMF (10) werden bei 0°C Imidazol (35 mg, 0.506 mmol), TBSCl (51 mg, 0.337 mmol) und DMAP (10 mg, 0.084 mmol) zugesetzt. Nach 18 h Rühren wird mit MTBE verdünnt, und man gibt ges. NaHCO₃-Lsg. zu. Die organische Phase wird abgetrennt und mit H₂O (2x) und ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Na₂SO₄, filtriert den Feststoff ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=10:1→4:1). Man erhält das Produkt **167** (148 mg, 0.205 mmol, 81%) als farbloses Öl. R_f = 0.3 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = -13.8 (c, 0.35 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.91 (m, 2 H), 4.52 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.00-3.86 (m, 6 H), 3.76-3.71 (m, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.25 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.09 (s, 6 H), 0.08 (s, 3 H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 133.8, 127.4, 108.6, 98.4, 98.2, 79.8, 77.5, 76.2, 71.9, 71.0, 69.7, 68.3, 65.8, 63.6, 47.6, 47.5, 27.7, 26.0, 25.6, 25.5, 25.3, 25.1, 18.1, 17.9, 17.1, 17.1, 0.9, -4.3, -4.7, -5.7, -5.8; IR: ν (cm⁻¹) = 3446, 2987, 2932, 2857, 1472, 1462, 1373, 1255, 1216, 1229, 1039, 837, 780; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 705 ([M⁺-CH₃] 3), 631 (10), 574 (10), 573 (24), 541 (14), 455 (10), 267 (10), 257 (12), 245 (19), 215 (17), 187 (27), 171 (18), 143 (9), 131 (18), 129 (21), 117 (39), 116 (20), 115 (35), 101 (100), 89 (23), 75 (39), 73 (75), 43 (18); HRMS (ESIpos) (C₃₅H₆₈NaO₁₁Si₂) ber.: 743.4198 (M+Na), gef.: 743.4202 (M+Na).

Charakterisierung des Diols **169**:

$R_f = 0.2$ (Hexan/EtOAc=4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.84$ (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.90-3.64 (m, 9 H), 3.16 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 133.7, 128.8, 108.6, 98.4, 98.2, 80.6, 77.9, 76.9, 71.9, 71.2, 70.7, 69.1, 66.7, 62.7, 48.5, 48.4, 28.3, 26.7, 26.3, 25.9, 25.7, 18.4, 17.9, 17.8, -3.6, -4.0$; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 591 ($[\text{M}^+-\text{CH}_3]$ 2), 427 (17), 396 (16), 215 (20), 187 (15), 183 (10), 173 (31), 131 (14), 129 (17), 117 (19), 116 (12), 115 (11), 108 (10), 101 (100), 75 (29), 73 (38), 59 (12), 43 (29); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NaO}_{11}\text{Si}_4$) ber.: 629.3333 (M+Na), gef.: 629.3330 (M+Na). Der Strukturbeweis wurde durch die Überführung von Diol **169** in Alkohol **167** nach *Methode 2* erbracht.

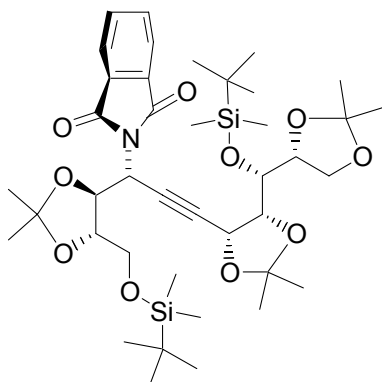
2-{3-[5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]dioxan-2-yl]-allyl]-isoindol-1,3-dion (170)



Zu einer Lösung von **167** (280 mg, 0.277 mmol) in THF (10 ml) werden bei 0°C PPh_3 (0.145 g, 0.555 mmol) und DEAD (86 μl , 0.555 mmol) zugegeben. Nach 20 min Rühren setzt man Phthalimid (82 mg, 0.555 mmol) zu und erwärmt auf RT. Nach 18h Rühren wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=30:1 \rightarrow 15:1). Man erhält das Produkt **170** als ein farbloses Öl (65 mg, 0.076 mmol, 28 %) und reisoliert Ausgangsmaterial **167** (65 mg, 0.090 mmol, 33%). $R_f = 0.6$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = -52.1$ (c, 2.75 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 7.71 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 6.51 (ddd, $J = 15.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 5.80 (ddd, $J = 15.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 4.96 (*app t* [dd], $J = 7.9$ Hz, 1 H), 4.50-4.44 (m, 2 H), 3.90-3.81 (m, 5 H), 3.67-3.55 (m, 3 H),

3.25 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H), 1.18 (s, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.73 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 133.7, 132.1, 131.8, 128.4, 123.2, 108.7, 108.2, 98.9, 79.9, 77.6, 75.9, 71.9, 70.9, 67.3, 65.3, 63.6, 53.4, 47.8, 28.3, 25.9, 25.9, 25.9, 25.8, 25.7, 18.4, 18.3, 17.5, 17.4, -4.2, -4.6, -5.4, -5.6$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2985, 2930, 2858, 1715, 1470, 1378, 1378, 1253, 1218, 1119, 1038, 976, 870, 833, 778, 720; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 834 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 10), 793 (19), 792 (34), 760 (15), 734 (12), 702 (10), 670 (13), 602 (12), 544 (17), 526 (10), 484 (11), 396 (11), 345 (26), 330 (23), 287 (15), 257 (12), 245 (18), 229 (23), 215 (29), 204 (40), 187 (32), 186 (14), 171 (21), 160 (11), 131 (11), 130 (15), 129 (29), 117 (42), 116 (41), 115 (53), 101 (100), 89 (27), 75 (27), 73 (89), 43 (21); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{43}\text{H}_{71}\text{NNaO}_{12}\text{Si}_2$) ber: 872.4412 (M+Na), gef.: 872.4409 (M+Na).

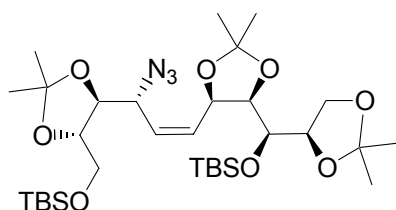
2-{3-{5-[(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-prop-2-ynyl}-isoindol-1,3-dion (161)



Zu einer Lsg. von **115** (100 mg, 0.155 mmol) in THF (3 ml) werden bei 0°C PPh_3 (61 mg, 0.233 mmol) und DEAD (0.037 ml, 0.233 mmol) zugegeben. Man lässt 20 min Rühren und setzt dann Phthalimid (46 mg, 0.310 mmol) zu. Nach 24 Stunden Rühren bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=30:1→15:1). Man erhält Alkin **161** als ein farbloses Öl (103 mg, 0.129 mmol, 83%). $R_f = 0.7$ (Hexan/EtOAc=4:1); ^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.85$ (m, 2 H), 7.73 (m, 2 H), 5.08 (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J = 5.1$ Hz, 2.1 Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J = 9.4, J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.16 (ddd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 9.2, J = 5.8$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.78 (*app t* [dd], $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.68 (*app t* [dd], $J = 7.4$ Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 165.9, 133.6, 131.2, 122.8, 109.9, 108.7, 108.2, 82.4, 80.7, 81.6,$

79.31, 76.1, 74.5, 72.6, 67.1, 66.1, 63.6, 45.0, 26.8, 26.6, 26.5, 25.1, 25.0, 24.9, 24.7, 24.0, 17.5, 17.4, -5.0, -5.7, -6.3, -6.2; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3433 (NH), 2984, 2955, 2930, 2857, 1780, 1721, 1472, 1384, 1371, 1256, 1225, 1148, 1056, 837, 778, 718; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 758 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 14), 716 (12), 659 (17), 658 (37), 600 (13), 528 (19), 454 (10), 453 (23), 395 (16), 315 (10), 245 (26), 227 (12), 204 (13), 187 (54), 145 (28), 131 (13), 130 (10), 129 (21), 117 (34), 115 (22), 101 (29), 89 (35), 75 (27), 73 (100), 43 (19). HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{NNaO}_{10}\text{Si}_2$) ber.: 796.3888 (M+Na) gef.: 796.3891 (M+Na).

Darstellung von (Z)-Allylazid **153**



Methode 1: Darstellung aus DPPA

Zu einer Lsg. von **117** (480 mg, 0.743 mmol) in THF (7 ml) werden bei 0°C PPh_3 (292 mg, 1.115 mmol) und DEAD (0.174 ml, 1.115 mmol) zugesetzt. Nach 20 min Rühren wird DPPA (0.241 ml, 1.115 mmol) zugegeben. Nach 24 h Rühren wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Diethylether aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird mit 1 N HCl-, ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl-Lsg. extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=30:1→15:1). Man erhält das Azid **153** als ein farbloses Öl (389 mg, 0.406 mmol, 55%).

Methode 2: Darstellung aus HN_3

Zu einer Lsg. von **117** (613 mg, 0.949 mmol) in Toluol (10 ml) werden bei 0°C PPh_3 (292 mg, 1.115 mmol) und DEAD (0.180 ml, 1.139 mol) zugegeben. Nach 20 min Rühren setzt man HN_3 (1 M in Toluol, 0.180 ml, 1.429 mmol) zu und lässt innerhalb von 6 h auf RT erwärmen. Man verdünnt mit EtOAc und gibt langsam ges. Na_2CO_3 -Lsg. zu bis eine Neutralreaktion gegen Lackmuspapier erfolgt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/EtOAc=30:1→15:1). Man erhält Azid **153** als ein farbloses Öl (273 mg, 0.579 mmol, 61%). Das Verhältnis Produkt/Nebenisomer beträgt 4:1 (bestimmt durch HPLC; Säule: Nucleodur-100-5-C18ec, 4.0 mm i. D. x 125 mm; Elution: Acetonitril (100%); Fließgesch-

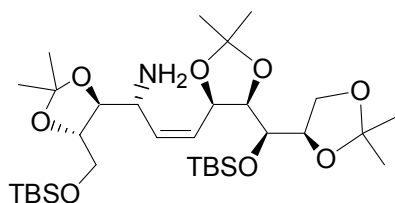
windigkeit: 0.8 ml·min⁻¹; Temperatur: 298 K; Druck: 2.6 MPa; Detektion: RI bzw. UV, 210 nm; Retentionszeit: 7.68 min (*Z*-Isomer **153** [Hauptprodukt]) und 6.99 min [Nebenisomer].

$R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +48.0$ (c, 0.30 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.90$ (*app t* [dd], $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.74 (*app t* [dd], $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.71 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 4.05-3.98 (m, 3 H), 3.95-3.75 (m, 4 H), 3.72 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.68 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.06 (s, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 131.2, 127.7, 109.8, 109.3, 108.2, 80.8, 80.1, 77.7, 76.3, 72.1, 71.1, 65.7, 63.4, 58.6, 28.3, 27.1, 26.9, 26.2, 25.9, 25.9, 25.6, 25.1, 18.5, 18.3, -4.0, -4.3, -5.4$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2987, 2955, 2931, 2858, 2858, 2104, 1591, 1490, 1472, 1463, 1380, 1371, 1254, 1218, 1185, 1160, 1089, 838, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 656 ([M⁺-CH₃] 6), 587 (10), 586 (23), 245 (51), 227 (15), 215 (14), 187 (55), 173 (9), 171 (9), 145 (38), 131 (18), 129 (23), 117 (27), 115 (25), 101 (55), 95 (12), 89 (45), 75 (34), 73 (100), 56 (14), 43 (25); HRMS (ESIpos) (C₃₂H₆₁N₃NaO₈Si₂) ber.: 694.3895 (M+Na), gef.: 694.3896 (M+Na).

Charakterisierung des Nebenproduktes der MITSUNOBU-Reaktion mit HN₃:

$R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +21.6$ (c, 0.45 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.93$ (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 5.84 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.61 (*app t* [dd], $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.10-3.79 (m, 9 H), 3.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.41 (s, 6 H), 1.39 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.7, 126.9, 109.9, 109.3, 108.2, 80.2, 79.1, 78.8, 77.2, 77.0, 71.9, 67.3, 64.9, 63.1, 27.9, 27.1, 26.3, 25.9, 25.9, 25.6, 25.3, 18.4, 18.4, -3.9, -4.6, -5.4, -5.5$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2987, 2930, 2858, 2103, 1472, 1380, 1370, 1251, 1216, 1149, 1078, 834, 755; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 656 ([M⁺-CH₃] 9), 587 (14), 586 (32), 528 (12), 246 (11), 245 (59), 230 (11), 229 (11), 227 (22), 215 (17), 187 (61), 173 (11), 171 (11), 145 (49), 131 (28), 129 (27), 117 (31), 115 (26), 101 (58), 95 (14), 89 (51), 75 (37), 73 (100), 59 (10), 56 (12), 43 (21); HRMS (ESIpos) (C₃₂H₆₁N₃NaO₈Si₂) ber.: 694.3894 (M+Na) gef.: 694.3884 (M+Na).

3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allylamin (160**)**



Methode 1: aus Azid 153

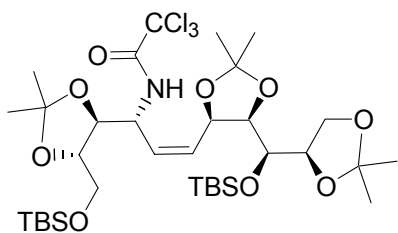
Zu einer Suspension von LiAlH_4 (42 mg, 1.162 mmol) in Diethylether (1 ml) wird bei 0°C eine Lsg. des Azids **153** (390 mg, 0.581 mmol) in Diethylether (2 ml) langsam zugetropft. Nach 1 h Rühren werden H_2O (0.1 ml), 15%ige NaOH (0.2 ml) und nochmals H_2O (0.1 ml) zugegeben. Man lässt die Suspension 1 h bei RT rühren und filtriert anschließend den Feststoff ab, wäscht mit EtOAc (3x 4 ml) nach, trocknet das Filtrat über Na_2SO_4 , filtriert den Feststoff ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Man erhält das Amin **160** als ein gelbes Öl (239 mg, 0.366 mmol, 64%), das sofort weiterverwendet wird.

Methode 2: aus Phthalimid 162

Zu einer Lsg. von Allylphthalimid **162** (80 mg, 0.103 mmol) in Ethanol (1 ml) wird Hydrazinhydrat (0.2 ml) zugegeben und auf 60°C für 4 h erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt und der sich bildende, flockige Niederschlag über einer Fritte mit Kieselgelpolster abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=10:1). Man erhält Amin **160** als ein farbloses Öl (43 mg, 0.067 mmol, 65%). $R_f = 0.4$ (Hexan/EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20} = +35$ (c, 0.15 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CD_2Cl_2): $\delta = 5.60$ (*app t* [dd], $J = 10.5$ Hz, 1 H), 5.45 (*app t* [dd], $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 3.99–3.88 (m, 5 H), 3.83–3.70 (m, 4 H), 3.67 (*app t* [dd], $J = 4.6$ Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.89 (s, 18 H), 0.11 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.05 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CD_2Cl_2): $\delta = 134.4, 127.8, 109.0, 108.2, 81.7, 79.9, 78.8, 76.4, 72.8, 70.9, 65.0, 64.1, 51.3, 28.4, 27.4, 27.2, 26.4, 25.9, 25.8, 25.6, 25.4, 18.5, 18.4, -4.3, -4.5, -5.5, -5.6$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3377, 3314, 2954, 2857, 1594, 1472, 1380, 1255, 1218, 1058, 837, 779; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 630 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 28), 590 (14), 589 (31), 588 (71), 572 (12), 532 (17), 531 (35), 530 (83), 472 (18), 401 (20), 400 (57), 343 (20), 342 (73), 325 (16), 324 (20), 284 (23), 269 (17), 266 (14), 245 (25), 210 (11), 200 (13), 199 (68), 193 (11), 187 (42), 183 (15), 171 (10), 152 (22), 149 (15), 145 (20), 139 (19), 135 (11), 134 (11), 131 (16), 129 (27), 121 (19), 117 (31), 115 (23), 101 (43), 98 (14), 95 (10), 89 (28), 80

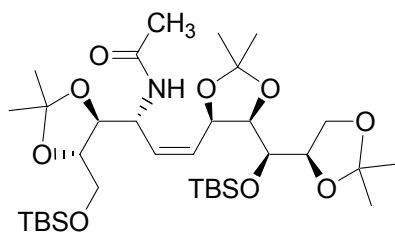
(13), 75 (32), 74 (10), 73 (100), 58 (39), 57 (14), 56 (9), 55 (12), 44 (17), 43 (33), 41 (10), 40 (35); HRMS (EI) ($C_{32}H_{64}NO_8Si_2$) ber.: 646.4170 (M+H), gef.: 646.4163 (M+H).

***N*-{3-[5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allyl]-2,2,2-trichloroacetamid (163)**



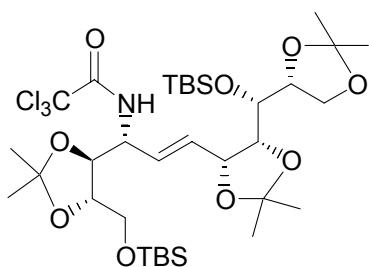
Zu einer Lsg. von Amin **160** (668 mg, 1.033 mmol) in CH_2Cl_2 (6 ml) werden bei 0°C Pyridin (1 ml) und $Cl_3C(O)Cl$ (0.587 ml, 5.175 mmol) langsam zugetropft. Es wird auf RT erwärmt und 8 h gerührt. Nach einer langsamen Zugabe von MeOH wird die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (4 ml) aufgenommen, die Lsg. wird mit 2N HCl-, ges. $NaHCO_3$ - und ges. NaCl-Lsg. extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=50:1→15:1). Man erhält Amid **163** als ein gelbliches Öl (530 mg, 0.790 mmol, 76%). $R_f = 0.8$ (Hexan/EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +19.4$ (c, 0.60 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.21$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 5.82 (*app t*, [dd] $J = 10.4$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.61 (*app t* [dd], $J = 10.7$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 4.91 (m, 2 H), 4.07 (dd, $J = 2.3$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.95 – 3.72 (m, 7 H), 1.42 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 161.4, 130.7, 129.8, 109.8, 108.8, 108.2, 92.1, 80.3, 80.0, 78.0, 76.0, 71.9, 71.0, 64.7, 63.4, 49.1, 28.3, 27.2, 26.9, 26.2, 25.9, 25.8, 25.6, 25.2, 18.5, 18.4, -4.2, -4.3, -5.6$; IR: ν (cm^{-1}) = 3421, 2930, 1719, 1496, 1380, 1370, 1254, 1220, 1096, 863, 837, 779; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 776 ($[M^+ - CH_3]$ 6), 676 (18), 674 (16), 618 (13), 616 (12), 560 (11), 558 (10), 455 (14), 397 (11), 379 (11), 245 (45), 227 (15), 215 (28), 187 (50), 171 (11), 145 (24), 131 (15), 130 (10), 129 (30), 117 (39), 115 (21), 101 (53), 95 (12), 89 (33), 75 (34), 73 (100), 43 (25); HRMS (ESIpos) ($C_{34}H_{66}Cl_3N_2O_9Si_2$) ber.: 807.3372 (M+ NH_4), gef.: 807.3364 (M+ NH_4).

***N*-{3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allyl}-acetamid (**163**)**



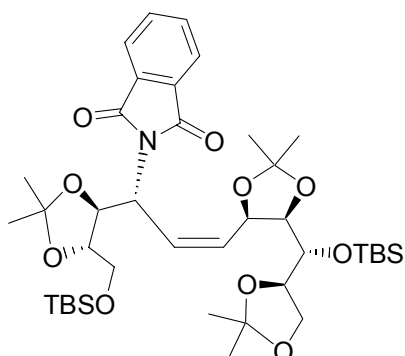
Zu einer Lsg. von Amin **160** (250 mg, 0.388 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) werden Pyridin (1.3 ml), Acetanhydrid (1 ml) und DMAP (1.5 mg, 0.040 mmol) zugegeben und die Lsg. 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionslsg. wird im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Essigester=4:1). Man erhält das Amid **163** als ein hellgelbes Öl (213 mg, 0.310 mmol, 80%). R_f = 0.6 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = +19.4 (c, 0.60 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.82 (*app t* [dd], *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.61 (*app t* [dd], *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.07-4.96 (m, 2 H), 4.04-3.99 (m, 2 H) 3.94 (m, 3 H), 3.77 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.77–3.72 (m, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.87 (s, 18 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.9, 131.8, 128.1, 109.2, 108.3, 107.9, 79.8, 79.5, 77.8, 75.6, 71.7, 70.4, 63.9, 63.0, 46.3, 28.3, 27.2, 26.9, 26.2, 25.9, 25.5, 25.2, 23.2, 18.5, 18.4, -4.2, -4.2, -5.5, -5.5; IR: ν (cm⁻¹) = 2930, 1655, 1535, 1472, 1462, 1369, 1251, 1217, 1147, 1091, 1005, 938, 834, 777, 756, 667; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 672 ([M⁺-CH₃] 14), 632 (16), 631 (22), 630 (52), 629 (11), 614 (9), 574 (23), 573 (40), 572 (100), 570 (12), 514 (21), 456 (10), 384 (15), 245 (10), 216 (15), 187 (34), 131 (11), 130 (9), 129 (23), 117 (31), 116 (21), 115 (15), 101 (29), 89 (15), 75 (29), 73 (78), 43 (27); HRMS (EI) (C₃₄H₆₅NNa₁O₉Si₂) ber.: 710.4097 (M+Na), gef.: 710.4101 (M+Na).

***E*-N-{3-[5-[(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-[5-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allyl]-2,2,2-trichloro-acetamid (172)}**



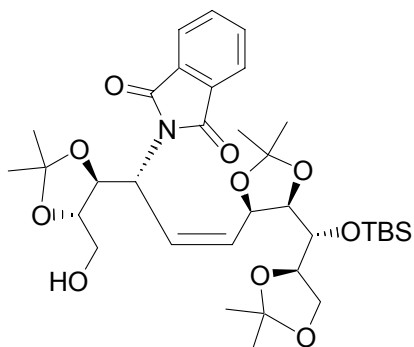
Zu einer Suspension von LAH (140 mg, 2.989 mmol) in Et₂O (10 ml) wird bei 0°C eine Lsg. von **159** (668 mg, 1.033 mmol) in Et₂O (6 ml) zugegeben. Nach 12 h Rühren unter Rückfluss wird auf 0°C abgekühlt und H₂O (1 ml) zugegeben. Man rührt 4h bei RT, filtriert den Feststoff ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Pyridin (2 ml) aufgenommen und Cl₃C(O)Cl (0.223 ml, 1.983 mmol) bei 0°C langsam zugetropft. Es wird auf RT erwärmt und 8 h gerührt. Nach einer langsamen Zugabe von MeOH wird die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (4 ml) aufgenommen, die Lsg. wird mit 2N HCl-, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lsg. extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=50:1→15:1). Man erhält Amid **172** als ein gelbliches Öl (183 mg, 0.253 mmol, 29%). *R*_f = 0.8 (Hexan/EtOAc = 4:1); [α]_D²⁰ = +25.4 (c, 0.50 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.75 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.72 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 4.11 Hz, 1 H), 4.55 (ddd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 4.47 (*app t* [dd], *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.96 – 3.84 (m, 3 H), 3.80-3.66 (m, 5 H), 1.41 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), 0.03 (s, 6 H), 0.02 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 161.9, 130.9, 130.9, 110.4, 109.8, 108.8, 93.5, 80.9, 80.6, 78.2, 78.2, 77.6, 72.2, 67.4, 63.8, 52.4, 28.6, 27.7, 27.5, 27.1, 26.5, 26.1, 25.9, 19.1, 18.9, -3.6, -3.9, -4.9; IR: ν (cm⁻¹) = 3424, 2985, 2955, 2931, 2886, 2858, 1725, 1498, 1472, 1463, 1380, 1371, 1254, 1219, 1152, 1084, 991, 838, 780; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 774 ([M⁺-CH₃] 5), 676 (23), 674 (20), 618 (13), 616 (13), 560 (11), 558 (10), 245 (48), 227 (16), 215 (22), 187 (54), 145 (24), 131 (15), 130 (10), 129 (31), 117 (50), 115 (22), 101 (60), 95 (12), 89 (33), 75 (35), 73 (100), 43 (28); HRMS (ESIpos) (C₃₄H₆₆Cl₃N₂O₉Si₂) ber.: 807.3372 (M+NH₄), gef.: 807.3368 (M+NH₄).

2-{3-[5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-allyl]-isoindol-1,3-dion (162)



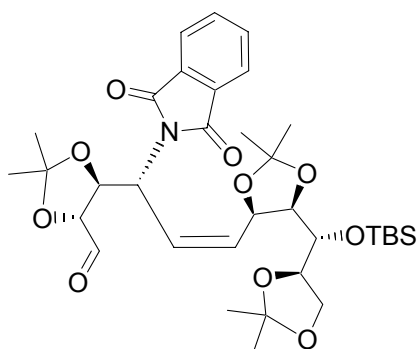
Zu einer Lsg. von Allylalkohol **117** (417 mg, 0.645 mmol) in THF (10 ml) werden bei 0°C PPh₃ (507 mg, 1.937 mmol) und DEAD (300 µl, 1.937 mmol) zugegeben. Nach 20 min Rühren setzt man Phthalimid (290 mg, 1.937 mmol) zu und lässt auf RT erwärmen. Nach 24 h wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=30:1→15:1). Man erhält Imid **162** als ein farbloses Öl (310 mg, 0.399 mmol, 62%). *R_f* = 0.6 (Hexan/EtOAc=4:1); [α]_D²⁰ = +48 (c, 1.50 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.1 Hz, 2 H), 7.68 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2 H), 6.05 (*app t* [dd], *J* = 10.9 Hz, 1 H), 5.81 (*app t* [dd], *J* = 10.5 Hz, 1 H), 5.24 (*app t* [dd], *J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.95 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 4.86 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.05 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 3.85 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.4, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J* = 10.9, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 3.67-3.61 (m, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.8, 133.9, 131.9, 131.4, 126.9, 123.4, 109.9, 108.5, 108.4, 80.4, 79.8, 75.8, 75.1, 71.5, 70.4, 64.5, 63.4, 51.9, 28.5, 27.7, 27.6, 25.9, 25.9, 25.9, 25.7, 24.7, 18.4, -4.2, -4.3, -5.3, -5.4; IR: ν (cm⁻¹) = 3061, 2986, 2955, 2931, 2886, 2857, 1773, 1715, 1613, 1471, 1381, 1255, 1219, 1149, 1088, 1063, 1036, 838, 779, 720, 668; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 760 ([M⁺-CH₃] 10), 720 (11), 719 (10), 718 (19), 660 (14), 602 (14), 544 (12), 472 (14), 412 (11), 246 (18), 245 (100), 229 (10), 228 (10), 227 (30), 215 (16), 204 (16), 188 (12), 187 (66), 173 (12), 171 (11), 145 (60), 131 (19), 130 (13), 129 (22), 117 (33), 115 (24), 101 (39), 95 (13), 89 (47), 75 (28), 73 (88), 43 (14); HRMS (EI) (C₄₀H₆₅NNaO₁₀Si₂) ber.: 798.4045 (M+Na), gef.: 798.4046 (M+Na); EA: (C₄₀H₆₅NO₁₀Si₂) ber.: C, 61,90; H, 8,44; N, 1,80; gef.: C, 62,06; H, 8,52; N, 1,72.

2-[3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-(5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-allyl]-isoindol-1,3-dion (257)



Zu einer Lsg. von Allylphthalimid **162** (419 mg, 0.541 mmol) in THF (2 ml) werden bei 0°C Pyridin 400 (µl) und HF·Pyridin (70%ig) (400 µl) zugegeben. Nach 5 h Rühren tropft man langsam bei 0°C ges. NaHCO₃-Lsg. (4 ml) zu bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Lösung wird mit EtOAc (6 ml) verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die Extraktion der wässrigen Phase erfolgt mit EtOAc (3x2 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=2:1). Man erhält Alkohol **257** als ein farbloses Öl (350 mg, 0.500 mmol, 93%). $R_f = 0.6$ (Hexan/EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20} = +53.0$ (c, 0.45 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 7.70 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 6.05 (*app t* [dd], $J = 10.9$ Hz, 1 H), 5.81 (*app t* [dd], $J = 10.5$ Hz, 1 H), 5.25 (*app t* [dd], $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.70 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.95-3.83 (m, 4 H), 3.80 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 3.68 (*app dt* [ddd], $J = 7.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 3.62 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.14 (s, 6 H), 0.87 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 134.0, 131.8, 131.5, 126.4, 123.4, 109.8, 108.6, 108.5, 80.8, 79.8, 75.8, 74.4, 71.4, 70.4, 64.7, 62.8, 52.0, 28.5, 27.2, 27.0, 25.9, 25.9, 25.7, 24.7, 18.4, 0.9, -4.2, -4.4; IR: ν (cm⁻¹) = 3476, 3060, 2986, 2954, 2934, 2886, 2857, 1773, 1714, 1613, 1470, 1383, 1372, 1255, 1220, 1152, 1087, 1053, 1036, 838, 780, 721; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 646 ([M⁺-CH₃] 17), 488 (24), 430 (12), 416 (12), 359 (10), 358 (41), 342 (13), 340 (18), 328 (12), 266 (21), 245 (12), 228 (27), 215 (20), 212 (14), 211 (15), 204 (18), 187 (44), 186 (10), 160 (12), 148 (13), 131 (100), 130 (17), 129 (23), 117 (20), 115 (10), 101 (57), 81 (10), 75 (23), 73 (45), 59 (71), 43 (27); HRMS (EI) (C₃₄H₅₁N₁Na₁O₁₀Si₁) ber.: 684.3179 (M+Na), gef.: 684.3178 (M+Na); EA: (C₃₄H₅₁N₁O₁₀Si) ber.: C, 61.70; H, 7.77; N, 2.12; gef.: C, 61.57; H, 7.64; N, 2.04.

5-[3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-allyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-carbaldehyd (165**)**

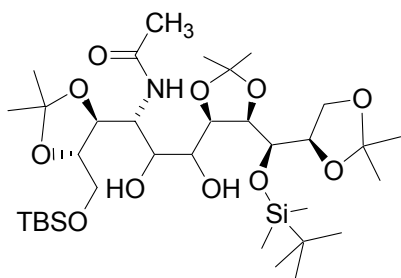


Zu einer Lsg. von Oxalylchlorid (14 μ l, 0.165 mmol) in CH_2Cl_2

(3 ml) wird bei -78°C DMSO (39 μ l, 0.549 mmol) zugesetzt. Nach 30 min Rühren wird eine Lsg. des Alkohols **257** (74 mg, 0.111 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) zugegeben. Nach 30 min Rühren bei -78°C gibt man Et_3N (150 μ l, 1.099 mmol) zu und lässt die Reaktionslg. innerhalb von 20h auf 0° erwärmen. Man setzt 2N HCl bei -10°C zu und verdünnt die Reaktionslösung mit Et_2O (10 ml). Die organische Phase wird abgetrennt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 ml), H_2O (5 ml), ges. NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Man erhält den Aldehyd **165** als ein gelbes Öl, dass im Vakuum (10^{-3} mbar) getrocknet wird (55 mg, 0.081 mmol, 75%). $R_f = 0.7$ (Hexan/ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=5:5:3$); $[\alpha]_D^{20} = +14.0$ (c, 0.25 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$ (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 7.70 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 2 H), 6.07 (*app t* [dd], $J = 11.2$ Hz, 1 H), 5.92 (*app t* [dd], $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.29 (*app t* [dd], $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.06 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.95 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 5.53 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 3.93-3.83 (m, 4 H), 3.66 (ddd, $J = 6.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 1.47 (s, 6 H), 1.39 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.2, 167.6, 134.1, 132.5, 131.7, 126.0, 123.0, 112.3, 108.7, 108.1, 83.3, 79.9, 75.9, 75.2, 71.3, 70.5, 64.9, 51.8, 28.5, 27.2, 26.6, 29.9, 25.9, 25.7, 24.7, 18.4, -4.2, -4.4$; IR: ν (cm^{-1}) = 3058, 2987, 2935, 2899, 2857, 1773, 1715, 1613, 1469, 1382, 1254, 1219, 1153, 1071, 1036, 840, 780, 721; MS (ESI_{pos}): 682 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]; HRMS (EI) ($\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}\text{SiNa}$) ber.: 682.3023 ($\text{M} + \text{Na}$), gef.: 682.3028 ($\text{M} + \text{Na}$); EA: ($\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_{10}\text{Si}$) ber. C, 61.89, H, 7.49, N, 2.12; gef. 61.78, 7.41, 2.08.

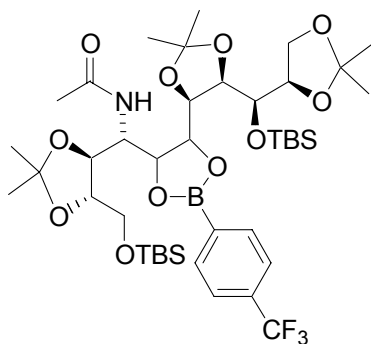
5.7 Studien zur Dihydroxylierung

N-{3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-2,3-dihydroxy-propyl}-acetamid (**200**)



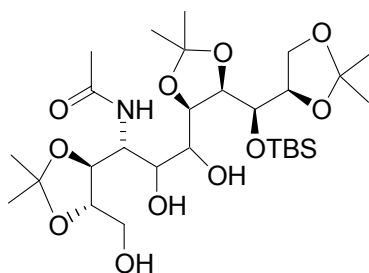
Zu einer Lsg. von Allylamid **164** (93 mg, 0.135 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) werden *p*-CF₃PhB(OH)₂ (50 mg, 0.274 mmol), (CH₃)₃NO (48 mg, 0.270 mmol) und OsO₄ (83 μl, 0.027 mmol) bei RT zugegeben. Reaktionslösung ist anfangs quittegelb und wird mit fortschreitender Reaktionszeit dunkelbraun. Nach 48h Rühren gibt man bei 0°C MeOH (0.5 ml) zu. Nach 1 h Rühren bei RT werden ges. Na₂SO₃-Lsg. (6 ml) und EtOAc (6 ml) zugegeben und die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x 5 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Der dunkelbraune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=4:1→2:1). Man erhält das Diol **200** als gelbes Öl (61 mg, 0.084 mmol, 62%). Der *de* beträgt 94% (bestimmt durch HPLC; Säule: Nucleodur-100-5-C18ec, 4.0 mm i. D. x 125 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min⁻¹; Temperatur: 298 K; Druck: 8.0 MPa; Detektion: RI; Retentionszeit: 8.86 min (Hauptisomer) und 7.55 min (Nebenisomer). *R*_f = 0.5 (Hexan/EtOAc=1:1); [α]_D²⁰ = +7.5 (c, 0.80 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.81 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 4.27 (m, 3 H), 4.16 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 3.84-3.74 (m, 5 H), 3.47 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.41 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.0 (s, 6 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 107.8, 106.8, 106.5, 78.1, 77.9, 77.1, 76.8, 75.9, 74.9, 67.8, 65.3, 63.2, 61.2, 46.9, 25.2, 25.2, 25.0, 24.4, 24.1, 23.9, 23.4, 23.2, 16.6, -5.8, -6.2, -7.5, -7.4; IR: ν (cm⁻¹) = 3428, 3331, 2986, 2931, 2887, 2857, 1654, 1523, 1472, 1463, 1381, 1370, 1322, 1250, 1216, 1148, 1092, 1054, 1005, 937, 835, 777, 664; MS (ESIpos): 722 [M⁺+H], 744 ([M⁺+Na]); HRMS (EI) (C₃₄H₆₇NNaO₁₁Si₂) ber.: 744.4145 (M+Na), gef.: 744.4150 (M+Na).

Darstellung des *p*-Trifluormethylphenylboronsäureesters **199**



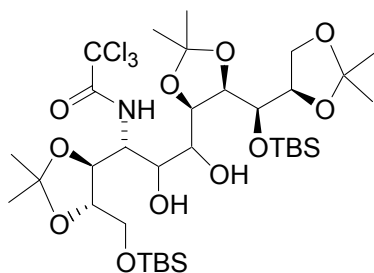
Zu einer Lsg. von Allylamid **164** (256 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) werden *p*- $\text{CF}_3\text{PhB}(\text{OH})_2$ (137 mg, 0.744 mmol), $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ (101 mg, 0.530 mmol) und OsO_4 (183 μl , 0.027 mmol) bei RT zugegeben. Die Reaktionslösung ist anfangs quittegelb und wird mit fortschreitender Reaktionszeit dunkelbraun. Nach 48h Rühren gibt man ges. Na_2SO_3 -Lsg. (6 ml) und EtOAc (6 ml) zu und trennt die wässrige Phase ab. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingedunstet. Der dunkelbraune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält **199** als bräunliches Öl (61 mg, 0.084 mmol, 62%). $R_f = 0.7$ (Hexan/EtOAc=2:1); $[\alpha]_D^{20} = +9.2$ (c, 0.65 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 5.88 (d, $J = 9.9$ Hz, NH, 1 H), 4.85 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.6 Hz, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.59 (dd, $J = 10.2$, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.45 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.34 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.15 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.03 (*app t*, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.96 – 3.86 (m, 3 H), 3.80 (dd, $J = 11.40$, 3.64 Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.13 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0$, 135.4, 133.9, 133.5, 124.6, 124.6, 109.5, 108.6, 108.1, 80.3, 79.3, 78.5, 76.6, 76.5, 74.9, 69.5, 63.9, 63.2, 47.8, 28.1, 27.1, 26.4, 25.9, 25.9, 25.6, 25.3, 23.1, 18.5, 18.4, -3.9, -4.3, -5.5; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3356, 2954, 2931, 2858, 2857, 1664, 1519, 1472, 1406, 1371, 1320, 1251, 1219, 1163, 1127, 1092, 1063, 1019, 1010, 939, 907, 834, 777; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 860 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 17), 820 (12), 819 (30), 818 (58), 817 (13), 803 (11), 762 (20), 761 (47), 760 (100), 759 (22), 716 (13), 704 (13), 703 (32), 702 (71), 701 (17), 644 (13), 572 (14), 258 (21), 245 (9), 187 (15), 129 (14), 117 (18), 101 (21), 75 (12), 73 (35), 43 (16); HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{BF}_3\text{NO}_{11}\text{Si}_2$) ber.: 898.4352 (M+H), gef.: 898.4362 (M+H).

***N*-[3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-2,3-dihydroxy-1-(5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-propyl]-acetamid (**203**)**



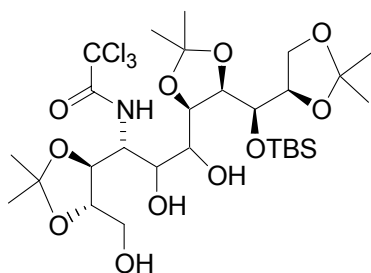
Zu einer Lsg. von **200** (90 mg, 0.125 mmol) in THF (0.5 ml) werden bei 0°C Pyridin (200 µl) und HF·Pyridin (70%ig) (200 µl) zugegeben. Nach 5h Rühren tropft man langsam bei 0°C ges. NaHCO₃-Lsg. (1 ml) zu, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (6 ml) verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3x2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=1:1). Man erhält das Triol **203** als einen farblosen Feststoff (40 mg, 0.066 mmol, 53%). $R_f = 0.2$ (Hexan/EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.0$ (c, 0.29 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.44$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, NH), 4.73 (s, 1 H, OH), 4.22 (m, 2 H), 4.30 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 4.24 (m, 3 H), 4.13 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 4.07 (*app t* [dd], $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.92 (m, 4 H), 3.80 (m, 1 H), 3.74 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.9, 107.7, 106.7, 106.6, 77.8, 77.2, 76.8, 76.5, 74.9, 74.8, 67.9, 65.3, 63.5, 59.8, 47.3, 25.1, 24.9, 24.3, 24.1, 23.3, 23.1, 16.6, -5.9, -6.2$; IR: ν (cm⁻¹) = 3330, 2985, 2932, 2896, 2858, 1730, 1649, 1546, 1461, 1381, 1371, 1247, 1217, 1150, 1050, 836, 778; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 706 ([M⁺+H] 6), 690 ([M⁺-CH₃] 5), 662 (18), 622 (18), 621 (37), 620 (85), 563 (12), 562 (35), 484 (17), 259 (20), 245 (18), 229 (12), 227 (10), 217 (10), 216 (14), 188 (9), 187 (44), 185 (9), 173 (15), 171 (15), 159 (14), 158 (13), 157 (10), 145 (11), 143 (11), 131 (28), 130 (14), 129 (46), 117 (37), 116 (10), 115 (22), 101 (59), 89 (30), 85 (10), 75 (55), 73 (100), 71 (13), 59 (23), 57 (18), 55 (10), 43 (37); HRMS (EI) (C₂₈H₅₄NO₁₁Si)ber.:608.3466 (M+H), gef.: 608.3464 (M+H).

***N*-{3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-2,3-dihydroxy-propyl}-2,2,2-trichloroacetamid (189)**



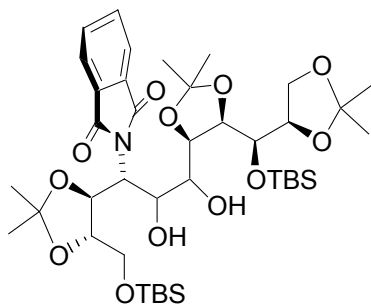
Zu einer Lsg. von Osmatester **191** (321 mg, 0.273 mmol) in CH_2Cl_2 (4ml) werden bei 0°C H_2O (0.2 ml) und Ethylendiamin (0.2 ml) zugegeben (exotherme Reaktion!). Nach 36h Rühren bei RT gibt man 1 N eiskalte HCl (1 ml) hinzu, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert sie mit CH_2Cl_2 (3x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl-Lsg gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum entfernt. Der braune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=2:1). Man erhält das Diol **189** als ein gelbes Öl (0.110 g, 0.191 mmol, 71%). $R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=3:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.0$ (c, 0.25 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.50$ (d, $J = 8.2$ Hz, NH, 1 H), 4.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.22 (m, 3 H), 4.11 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 3.86–3.76 (m, 7 H), 3.62 (m, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H), 0.07 (s, 6 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 166.4, 109.8, 108.8, 108.2, 80.2, 79.6, 79.3, 78.6, 77.1, 76.1, 70.3, 67.9, 66.1, 63.0, 51.0, 27.5, 27.1, 27.0, 26.2, 25.9, 25.2, 25.1, 18.4, -4.2, -4.5, -5.6, -5.7$; IR: ν (cm^{-1}) = 3428, 2986, 2955, 2930, 2896, 2857, 1718, 1512, 1472, 1463, 1381, 1371, 1256, 1221, 1149, 1092, 1055, 837, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 808 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 6), 770 (10), 768 (23), 766 (20), 752 (13), 750 (11), 712 (22), 711 (19), 710 (52), 709 (18), 708 (46), 674 (10), 654 (19), 653 (16), 652 (45), 651 (15), 650 (39), 616 (10), 594 (11), 592 (12), 534 (10), 347 (10), 317 (13), 289 (15), 287 (14), 271 (11), 259 (45), 245 (16), 231 (11), 229 (17), 188 (10), 187 (52), 185 (11), 173 (18), 171 (21), 159 (17), 155 (13), 145 (14), 143 (13), 131 (28), 130 (10), 129 (37), 117 (42), 115 (20), 101 (53), 95 (9), 89 (33), 81 (14), 75 (52), 73 (100), 71 (11), 59 (13), 43 (26), 40 (27); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{Cl}_3\text{NNaO}_{11}\text{Si}_2$) ber.: 846.2981 (M+Na), gef.: 846.2994 (M+Na).

***N*-[3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-2,3-dihydroxy-1-(5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-propyl]-2,2,2-trichloroacetamid (205)**



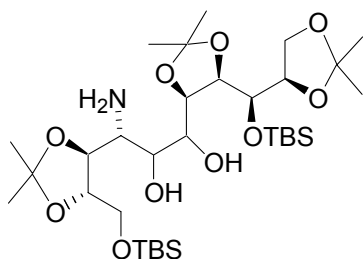
Zu einer Lsg. von **189** (38 mg, 0.046 mmol) in THF (1 ml) werden bei 0°C Pyridin (50 µl) und HF·Pyridin (70%ig) (50 µl) zugegeben. Nach 5 h Rühren bei 0°C tropft man langsam ges. NaHCO₃-Lösung (4 ml) hinzu bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Lösung wird mit EtOAc (6 ml) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt, und diese mit EtOAc (3x 2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=2:1). Man erhält das Triol **205** als ein farbloses Öl (27 mg, 0.029 mmol, 83%). $R_f = 0.4$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ (c, 0.75 CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.76$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.37 (dt, $J = 10.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 4.22 (m, 3 H), 4.11 (m, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 3.87 (m, 3 H), 3.77 (m, 2 H), 3.67 (m, 1H), 1.47 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.5, 109.4, 109.0, 108.1, 80.1, 79.5, 78.6, 77.9, 75.8, 70.3, 67.6, 66.9, 66.5, 61.2, 50.4, 27.4, 27.2, 27.0, 26.2, 25.9, 25.2, 25.1, 18.4, -4.0, -4.4$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3420, 2985, 2935, 2896, 1711, 1647, 1607, 1512, 1452, 1381, 1371, 1244, 1213, 1163, 999, 1055, 837, 819; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 694 ([M⁺-CH₃] 12), 638 (16), 636 (18), 598 (16), 597 (12), 596 (41), 594 (39), 540 (17), 538 (42), 537 (11), 536 (42), 480 (14), 478 (19), 420 (17), 418 (17), 348 (10), 347 (11), 345 (20), 317 (11), 289 (17), 260 (12), 259 (50), 246 (12), 245 (13), 231 (12), 230 (11), 229 (23), 216 (10), 188 (16), 187 (70), 185 (11), 173 (25), 171 (17), 159 (16), 155 (15), 143 (15), 133 (10), 131 (67), 130 (16), 129 (59), 127 (13), 117 (35), 115 (15), 113 (10), 101 (100), 97 (10), 89 (10), 85 (18), 83 (11), 81 (12), 75 (54), 73 (84), 71 (16), 99 (11), 59 (84), 57 (12), 5 (13), 43 (58); HRMS (ESIpos) (C₂₈H₅₀Cl₃NNaO₁₁Si) ber.: 732.2116 (M+Na), gef.: 732.2125 (M+Na).

2-{3-[5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-2,3-dihydroxy-propyl]-isoindol-1,3-dion (190)



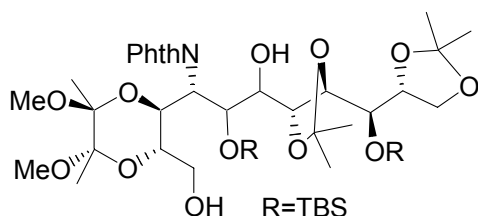
Zu einer Lsg. von Osmatester **192** (110 mg, 0.095 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) werden bei 0 C° H₂O (0.8 ml) und Ethylendiamin (0.8 ml, exotherme Reaktion!) zugegeben. Nach 12h Rühren bei RT gibt man 1 N eiskalte HCl (1 ml) hinzu, trennt die wässrige Phase ab, und extrahiert diese mit CH₂Cl₂ (3x10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃- und NaCl-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der braune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=2:1). Man erhält das Diol **190** als einen Schaum (51 mg, 0.063 mmol, 66%). R_f = 0.3 (Hexan/EtOAc=1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.48 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 4.47-4.43 (m, 2 H), 4.27 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.99-3.95 (m, 2 H), 3.90-3.87 (m, 2 H), 3.83-3.82 (m, 2 H), 3.75 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.66-3.58 (m, 1 H), 1.45 (s, 6 H), 1.43 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.9, 130.2, 127.2, 127.1, 109.5, 108.2, 108.1, 79.7, 79.5, 78.7, 76.7, 76.3, 69.4, 68.1, 64.4, 62.8, 49.1, 27.6, 27.2, 27.2, 26.4, 25.8, 25.9, 25.3, 25.3, 18.5, 18.4, -4.1, -4.1, -5.4, -5.4; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3435, 2986, 2954, 2930, 2886, 2857, 2854, 1773, 1714, 1613, 1472, 1463, 1382, 1372, 1251, 1220, 1148, 1055, 837, 779; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 794 ([M⁺+H] 6), 752 (13), 695 (19), 694 (35), 637 (22), 636 (48), 618 (10), 578 (21), 560 (13), 518 (11), 486 (16), 448 (14), 435 (15), 428 (20), 410 (11), 406 (13), 376 (13), 358 (14), 330 (12), 290 (12), 287 (16), 282 (11), 281 (14), 259 (17), 256 (12), 245 (17), 240 (23), 229 (21), 227 (10), 226 (26), 204 (12), 202 (27), 189 (14), 188 (30), 187 (40), 186 (10), 173 (13), 172 (11), 171 (17), 160 (16), 159 (15), 155 (12), 148 (14), 145 (12), 143 (13), 131 (25), 130 (16), 129 (39), 117 (36), 115 (21), 101 (41), 89 (35), 81 (11), 75 (51), 73 (100), 71 (11), 59 (10), 43 (22); HRMS (ESIpos) (C₄H₆₇NNaO₁₂Si₂) ber.: 832.4100 (M+Na), gef.: 832.4106 (M+Na).

3-Amino-1-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-3-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-propan-1,2-diol (197)



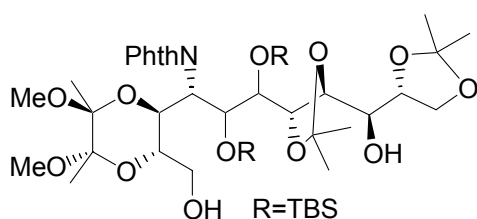
Zu einer Lsg. von Diol **190** (30 mg, 0.037 mmol) in MeOH (1 ml) wird Hydrazinhydrat (0.1 ml) zugegeben und das Gemisch 4 h unter Rückfluss gerührt. Man kühlt auf RT ab, filtriert den sich gebildeten weißen Feststoff über einem Celitepolster ab und wäscht mit EtOAc nach. Man engt das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=1:1). Man erhält Amin **197** als ein gelbes Öl (17 mg, 0.024 mmol, 68%). $R_f = 0.6$ (CHCl₃/MeOH=90:10); $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ (c, 0.19 CHCl₃); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.32$ - 4.27 (m, 3 H), 4.09 (*app t* [dd], $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.02–3.86 (m, 6 H), 3.77 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 3.72 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.34 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.06 (s, 6 H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 109.8, 108.8, 108.1, 79.6, 79.5, 78.8, 78.2, 76.9, 70.9, 70.3, 69.8, 63.3, 63.9, 53.3, 27.7, 27.4, 27.3, 26.3, 25.9, 25.9, 25.4, 25.3, 18.5, 18.7, -4.1, -4.0, -5.4, -5.5$; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3371, 2930, 2925, 2855, 1462, 1370, 1248, 1218, 1146, 1054, 834, 777; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 664 ([M⁺-CH₃] 27), 624 (17), 623 (41), 622 (100), 564 (13), 374 (15), 334 (29), 316 (22), 259 (10), 258 (27), 240 (13), 129 (12), 117 (13), 101 (13), 89 (13), 75 (24), 73 (42), 60 (10), 43 (10); HRMS (ESI) (C₃₂H₆₆N₁O₁₀Si₂) ber.: 680.4225 (M+H) gef.: 680.4217 (M+H).

Darstellung der Diole 207 und 208



Zu einer Lsg. von Alken **170** (0.055 g, 0.065 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (1 ml) wird TMEDA (0.015 ml, 0.097 mmol) zugegeben und das Gemisch auf -78°C abgekühlt. Man setzt OsO₄ (1.796 M in CH₂Cl₂, 0.043 ml, 0.078 mmol) zu und erwärmt die Reaktion innerhalb von 12 h auf RT. Anschließend gibt man Ethylendiamin (1 ml) hinzu und rührt weitere 12 h bei RT. Es folgt die Zugabe von ges. Zitronensäure und die Abtrennung der

wässrigen Phase, die mit CH_2Cl_2 (3x10 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ EtOAc =4:1). Man isoliert die Verbindungen **207** (16 mg, 0.018 mmol, 28%) und **208** (25 mg, 0.029 mmol, 44%) als farblose Öle. $R_f = 0.5$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -27$ (c, 0.15 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (m, 2 H), 7.66 (m, 2 H), 5.16 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.82 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.04-3.95 (m, 2 H), 3.78 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.72-3.45 (m, 8 H), 3.30 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 0.99 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.55 (s, 9 H), 0.15 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), -0.09 (s, 3 H), -0.16 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.0, 133.1, 123.1, 122.9, 107.7, 79.0, 76.3, 72.6, 71.8, 71.3, 70.5, 68.7, 67.4, 64.0, 62.8, 63.9, 47.9, 47.6, 27.6, 25.6, 25.3, 24.9, 22.9, 16.9, 17.1, 0.8, 0.7, -4.6, -4.9, -5.8$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3356, 2985, 2930, 2858, 1708, 1470, 1371, 1332, 1253, 1221, 1124, 1038, 833, 778, 721; MS (ESIpos): 906 [M^+ +Na]. HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{NNaO}_{14}\text{Si}_2$): ber.: 906.4467 (M+Na), gef.: 906.4466 (M+Na).

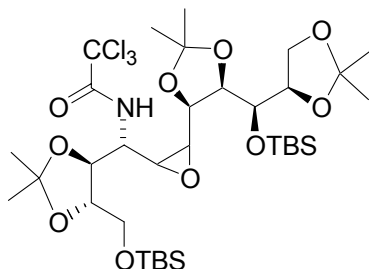


Charakterisierung des Alkohols **208**.

$R_f = 0.4$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -94.4$ (c, 0.55 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (m, 2 H), 7.67 (m, 2 H), 4.68 (m, 1 H), 4.63 (*app t* [dd], $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.19-4.08 (m, 4 H), 4.05 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.74-3.56 (m, 5 H), 3.49 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.32 (s, 6 H), 1.30 (s, 3 H), 1.24 (s, 6 H), 0.78 (s, 9 H), 0.66 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), -0.07 (s, 3 H), -0.18 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.8, 133.3, 122.9, 107.7, 79.5, 76.4, 76.4, 72.5, 71.6, 69.9, 67.7, 66.6, 65.6, 63.6, 53.9, 48.1, 47.4, 27.4, 25.5, 25.4, 25.3, 24.9, 24.7, 22.9, 18.3, 16.9, -4.5, -4.9, -5.7, -6.0$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3456, 2987, 2930, 2856, 1710, 1470, 1381, 1249, 1218, 1118, 1051, 979, 874, 833, 778, 721; MS (ESIpos): 906 [M^+ +Na]; HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{NNaO}_{14}\text{Si}_2$): ber.: 906.4467 (M+Na), gef.: 906.4464 (M+Na).

5.8 Studien zur Epoxidierung

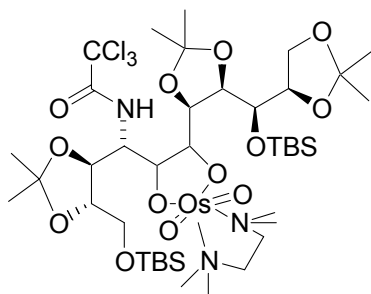
N-{(3-{5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-oxiranyl)-[5-(*tert*-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-methyl}-2,2,2-trichloroacetamid (**173**)



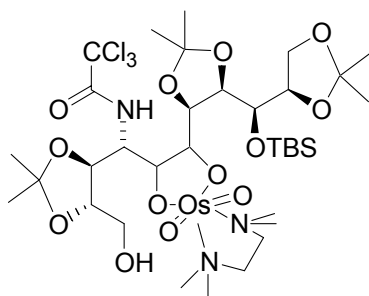
Zu einer Lsg. von Allylamid **172** (0.070 g, 0.088 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) werden *m*-CPBA (25%*ig* in H₂O, getrocknet über Na₂SO₄, 3.8 ml, 0.304 mmol) und NaHCO₃ (0.2 g) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei RT beendet man die Reaktion durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lsg. Die organische Phase wird abgetrennt und nochmals mit ges. NaHCO₃- und NaCl-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=10:1→4:1). Man erhält das Epoxid **173** als ein farbloses Öl (0.033 mg, 0.041 mmol, 46%) als nicht trennbares Diastereomerengemisch. *R_f* = 0.4 (Hexan/EtOAc=4:1); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, NH, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, NH, 0.1 H), 4.22-4.10 (m, 3.3 H), 4.02 (m, 1.1 H), 3.92 (*app t* [dd], *J* = 7.3 Hz, 1.1 H), 3.85 (*app t* [dd], *J* = 7.5 Hz, 1.1 H), 3.87-3.60 (m, 4.4 H), 3.44 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1.1 H), 3.06 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1.1 H), 2.99 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 0.1 H), 2.95 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 1.40 (s, 0.3 H), 1.39 (s, 0.3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 0.3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.22 (s, 0.3 H), 1.21 (s, 0.6 H), 1.20 (s, 3 H), 0.83 (s, 9.9 H), 0.82 (s, 9.9 H), 0.06 (s, 3.3 H), 0.05 (s, 3.3 H), 0.00 (s, 3.3 H), -0.01 (s, 3.3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 160.9, 109.3, 107.8, 107.7, 78.7, 77.1, 76.8, 76.3, 75.3, 69.5, 63.7, 62.5, 55.0, 54.4, 51.5, 27.2, 26.2, 25.9, 25.3, 24.9, 24.9, 24.4, 24.4, 17.6, 17.4, -5.2, -5.3, -6.6; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3419, 2985, 2960, 2931, 2902, 2857, 1723, 1498, 1472, 1463, 1382, 1372, 1259, 1220, 1150, 1052, 864, 836, 819, 760; MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 790 ([M⁺-CH₃] 10), 790 (10), 752 (11), 751 (11), 750 (23), 749 (10), 748 (23), 692 (23), 690 (20), 245 (13), 187 (29), 171 (19), 159 (10), 145 (13), 143 (12), 131 (17), 129 (34), 117 (37), 115 (19), 101 (51), 95 (11), 89 (31), 75 (46), 73 (100), 59 (16), 57 (10), 55 (9), 43 (40), 41 (9); HRMS (ESIpos) (C₃₄H₆₆Cl₃N₂O₁₀Si₂) ber.: 823.3321 (M+NH₄), gef.: 823.3320 (M+NH₄).

5.9 Darstellung der Osmatester

Darstellung des Osmatesters 191

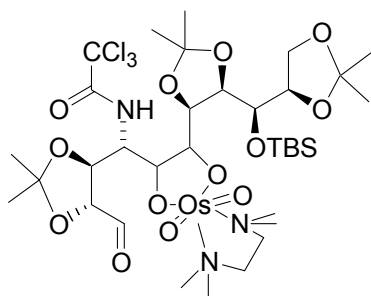


Zu einer Lösung von Alken **163** (137 mg, 0.173 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (5 ml) wird TMEDA (0.032 ml, 0.207 mmol) zugegeben und das Gemisch auf -78°C abgekühlt. Man setzt OsO_4 (0.130 M in CH_2Cl_2 , 1.6 ml, 0.207 mmol) zu und erwärmt die Reaktion innerhalb von 12 h auf RT. Man gibt ges. Zitronensäure zu, trennt die wässrige Phase ab, und extrahiert sie mit CH_2Cl_2 (3x10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Der braune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ EtOAc=4:1). Man erhält Osmat **191** als einen braunen glänzenden Schaum (150 mg, 0.163 mmol, 82%). $R_f = 0.4$ (Hexan/EtOAc=1:1); $[\alpha]_D^{20} = -445$ (c, 0.20 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 8.78$ (d, $J = 9.0$ Hz, NH, 1 H), 4.90 (*app sept* [dddd], $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.47 (*app t* [dd], $J = 8.0$ Hz, 1 H), 4.35 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.14 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 3.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.72 (m, 3 H), 3.15 - 3.05 (m, 4 H), 2.96 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H), 1.32 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 166.4, 109.8, 108.8, 108.2, 93.4, 90.7, 82.8, 80.9, 79.5, 78.7, 75.2, 69.2, 65.2, 64.8, 64.6, 63.3, 57.5, 52.8, 52.6, 52.2, 51.9, 49.2, 28.3, 27.3, 26.9, 26.5, 26.3, 25.8, 25.8, 25.6, 18.4, -4.2, -4.5, -5.6, -5.7$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2986, 2956, 2929, 2896, 2856, 1702, 1522, 1461, 1463, 1379, 1369, 1252, 1218, 1146, 1055, 1038, 1014, 960, 938, 831, 753; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 1146 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 3), 743 (10), 341 (16), 340 (100), 339 (13), 338 (72), 337 (45), 336 (34), 259 (9), 217 (12), 201 (20), 187 (21), 171 (23), 159 (9), 149 (11), 143 (14), 131 (15), 129 (39), 117 (75), 116 (12), 115 (82), 103 (21), 101 (57), 95 (12), 89 (21), 75 (65), 73 (71), 72 (25), 71 (12), 59 (10), 58 (69), 57 (14), 55 (10), 44 (16), 43 (42), 41 (9), 40 (38), 36 (14); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_{13}\text{OsSi}_2\text{Na}_2$) ber.: 1184.3632 (M+Na), gef.: 1184.3614 (M+Na); EA: ($\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_{13}\text{Si}_2$) ber.: C, 41,84; H, 6,94; N, 3,57; gef.: C, 47,76; H, 7,06; N, 3,51.

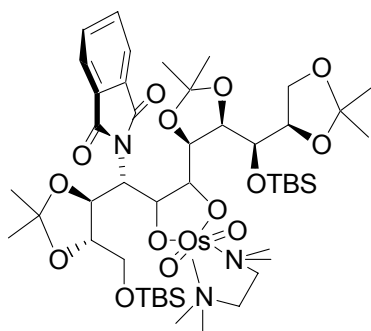
Darstellung des Osmatesters **193**

Zu einer Lsg. von Osmatester **191** (310 mg, 0.263 mmol) in THF (2 ml) werden bei 0°C Pyridin (200 µl) und HF·Pyridin (70%ig) (220 µl) zugegeben. Nach 5h Rühren bei 0°C tropft man langsam ges. NaHCO₃-Lösung (4 ml) zu bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Lösung wird mit EtOAc (10 ml) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und diese mit EtOAc (3x10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=1:1). Man erhält den Alkohol **193** als ein farbloses Öl (183 mg, 0.175 mmol, 66%). *R_f* = 0.2 (EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 4.97 (ddd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 4.63 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.48 (*app t* [dd], *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.38-4.28 (m, 3 H), 4.13-4.09 (m, 2 H), 4.01 (*app t* [dd], *J* = 7.5 Hz, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.74 (*app t* [dd], *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.68 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.15-3.05 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H), 1.30 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 161.5, 109.1, 108.1, 107.9, 93.5, 90.7, 83.1, 80.7, 79.2, 78.2, 76.5, 74.9, 69.1, 65.0, 64.6, 64.4, 63.3, 56.6, 52.6, 52.4, 52.3, 51.6, 28.4, 27.3, 26.5, 26.4, 25.9, 25.9, 25.7, 18.5, -4.2, -4.3; IR (Film): ν (cm⁻¹)=3429, 3285, 2986, 2934, 2856, 1706, 1637, 1525, 1476, 1461, 1380, 1370, 1253, 1221, 1160, 1150, 1058, 1039, 1015, 836, 777; MS (ESIpos): 954 [M-TMEDA+Na], 1048 [M⁺+H], 1070 ([M⁺+Na]); HRMS (ESIpos) (C₃₄H₆₄Cl₃N₃NaO₁₃OsSi) ber.: 1070.2785 (M+Na), gef.: 1070.2781 (M+Na); EA: (C₃₅H₆₇Cl₃N₃O₁₃OsSi) ber.: C, 39,56; H, 6,36; N, 3,95; gef.: C, 39,43; H, 6,28; N, 3,78.

Darstellung von Aldehyd 194



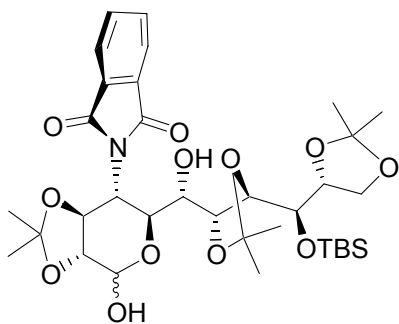
Zu einer Lsg. von Alkohol **193** (12 mg, 0.011 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 ml) wird bei RT Dess-Martin-Periodinan (16 mg, 0.037 mmol) zugesetzt. Nach 5 h Rühren bei RT verdünnt man mit CH_2Cl_2 (10 ml), setzt ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. zu und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird nochmals mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Die Rohlösung wird bei 10^{-3} mbar getrocknet und sofort weiterverwendet. $R_f = 0.2$ (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.71$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J = 8.7$ Hz, NH, 1 H), 5.15 (ddd, $J = 8.9$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 4.75 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 4.50 (*app t* [dd], $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.45 (*app t* [dd], $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 3.96 (*app t* [dd], $J = 7.4$ Hz, 1 H), 3.76 (*app t* [dd], $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.69 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 3.15-3.07 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 199.4$, 168.6, 109.2, 108.8, 106.9, 92.3, 89.8, 82.3, 81.2, 78.3, 76.2, 76.0, 75.6, 74.2, 68.1, 64.0, 63.7, 62.4, 54.6, 51.4, 51.0, 48.4, 26.5, 26.2, 25.9, 25.5, 25.2, 24.9, 24.7, 17.5, -5.2; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3457, 3284, 2985, 2930, 2855, 1705, 1649, 1525, 1474, 1459, 1381, 1370, 1253, 1220, 1149, 1051, 836, 757; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 340 ($-\text{Os}_2\text{N}_2\text{C}_6\text{H}_{16}$ [64]), 341 (12), 115 (64), 103 (15), 85 (10), 75 (51), 43 (100); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{34}\text{H}_{63}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_{13}\text{OsSi}$) ber.: 1046.2809 (M+H), gef.: 1046.2795 (M+H).

Darstellung des Osmatesters **192**

Zu einer Lsg. von Alken **162** (154 mg, 0.198 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) wird TMEDA (0.040 ml, 0.257 mmol) zugegeben und das Gemisch auf -78°C abgekühlt. Man setzt OsO_4 (0.327 M in CH_2Cl_2 ; 0.040 ml, 0.257 mmol) zu und erwärmt die Reaktion innerhalb von 12h auf RT. Man setzt ges. Zitronensäure (1 ml) zu, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert sie mit CH_2Cl_2 (3x10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingedunstet. Der braune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =4:1). Man erhält das Osmat **192** als einen braunen Schaum (150 mg, 0.131 mmol, 66%). $R_f = 0.2$ (Hexan/ EtOAc =1:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.71$ (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 5.12 (*app t* [dd], $J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.95 (*app t* [dd], $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.71 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.53 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.38 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 4.06 (*app t* [dd], $J = 7.7$ Hz, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.87 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.90-2.81 (m, 7 H), 2.66 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 169.6$, 133.7, 132.9, 132.4, 132.2, 122.3, 122.2, 108.8, 107.8, 107.3, 90.3, 82.2, 79.5, 79.4, 76.8, 76.3, 75.1, 69.3, 64.4, 64.3, 63.8, 63.6, 53.1, 51.7, 51.4, 51.4, 28.3, 27.6, 27.3, 26.5, 26.2, 26.0, 25.5, 18.6, 18.4, -4.1, -4.1, -5.3, -5.4; IR (Film) ν (cm^{-1}) = 2979, 2955, 2929, 2856, 1711, 1463, 1461, 1379, 1252, 1218, 1149, 1117, 1056, 959, 837, 775; MS (ESIpos): 1148 [M^+ +H], 1170 ([M^+ +Na]); HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{46}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{Si}_2\text{Os}$): ber.: 1148.4949 (M+H), gef.: 1148.4944 (M+H).

5.10 Darstellung des Hikosamingrundkörpers

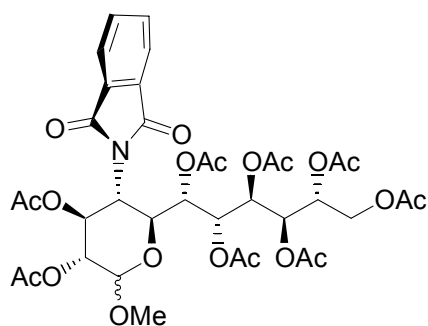
2-[6-({5-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl}-hydroxymethyl)-4-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]-dioxolo-[4,5-c]pyran-7-yl)-isoindol-1,3-dion (212)



NaIO_4 (38 mg, 0.082 mmol) wird in H_2SO_4 (2 N, 0.004 ml, 0.0082 mmol) und H_2O (0.080 ml) in der Hitze gelöst, die Lsg. wird auf RT abgekühlt, und RuCl_3 (0.1 M, 0.082 ml, 0.008 mmol) zugeben. Die Reaktionslösung färbt sich augenblicklich gelb. Man setzt CH_3CN (0.3 ml) und EtOAc (0.1 ml) zu, und rührt 5 min bei RT bis die Reaktionslösung wieder gelb wird. Man setzt das Substrat **165** (38 mg, 0.082 mmol) zu. Die Reaktionslösung färbt sich schwarz-braun. Nach 2 h Rühren wird Na_2SO_4 zugeben, mit Et_2O verdünnt, der Feststoff wird abfiltriert und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Das Rohgemisch wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =4:1). Man erhält das Lactol **212** als einen farblosen schaumartigen Feststoff (19 mg, 0.028 mmol, 34%). $R_f = 0.7$ (Hexan/ $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=5:5:3$); $[\alpha]_D^{20} = +17.9$ (c, 0.60 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.85$ (m, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.67 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 2 H), 5.53 (d, $J = 3.4$ Hz, OH, H), 5.08 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 4.73 (s, OH), 4.65 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.11 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.00 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 3.92 (dd, $J = 6.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 3.79 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 168.4$, 168.2, 133.8, 132.1, 131.9, 123.7, 123.1, 111.6, 108.8, 108.4, 95.4, 81.3, 81.3, 79.3, 76.8, 72.1, 71.9, 68.1, 67.8, 63.5, 59.7, 27.4, 27.0, 26.1, 25.9, 25.7, 25.1, 25.1, 18.4, -4.2, -4.3; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3433, 3063, 2954, 2955, 2927, 2855, 1776, 1715, 1614, 1463, 1382, 1250, 1219, 1073, 868, 838, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 678 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 12), 636 (9), 618 (12), 579 (16), 578 (43), 560 (10), 521 (10), 520 (33), 502 (10), 463 (9), 462 (34), 460 (24), 402 (42), 390 (19), 384 (9), 375 (13), 372 (9), 370 (10), 345 (10), 332 (11), 319 (30), 318 (19), 317 (20), 300 (25), 290 (21), 289 (9), 272 (11), 260

(30), 259 (83), 256 (12), 242 (20), 240 (14), 231 (15), 230 (23), 229 (26), 226 (24), 215 (12), 214 (40), 213 (9), 203 (13), 202 (15), 201 (12), 200 (14), 199 (9), 190 (17), 189 (23), 188 (12), 187 (61), 186 (30), 185 (17), 175 (9), 174 (29), 173 (25), 167 (15), 161 (9), 160 (38), 159 (25), 157 (10), 155 (17), 151 (10), 148 (41), 147 (19), 145 (12), 143 (19), 139(9), 133 (12), 131 (43), 130 (35), 129 (82), 127 (16), 117 (39), 115 (19), 101 (72), 100 (17), 97 (13), 95 (9), 89 (15), 85 (25), 81 (15), 75 (70), 73 (100), 71 (23), 69 (10), 59 (28), 57 (12), 55 (22), 43 (56), 41 (9); HRMS (ESIpos) ($C_{34}H_{52}NO_{12}Si$) ber.: 694.3259 (M+H), gef.: 694.3258 (M+H).

**Essigsäure-2,3,4,5-tetraacetoxy-1-{acetoxy-[4,5-diacetoxy-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoin-
dol-2-yl)-6-methoxy-tetrahydro-pyran-2-yl]-methyl}pentylester (220)**

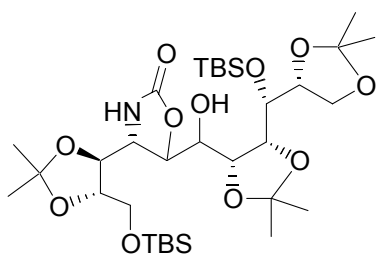


Zu einer Lsg. von Lactol **212** (5 mg, mmol) in abs. MeOH (0.3 ml) wird Dowex-50 X8 (20 mg) zugegeben. Nach 24 h Rühren unter Rückfluss wird mit Na_2CO_3 (10 mg) neutralisiert, die Reaktionslsg. über einem Celitepolster filtriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Pyridin (0.2 ml) und Acetanhydrid (0.1 ml) aufgenommen, DMAP (5 mg) zugesetzt und die Lsg. 48 h bei RT gerührt. Man engt die Lsg. im Vakuum ein, destilliert azeotrop mit Toluol (3x1 ml) und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH=90:10 \rightarrow 70:30$). Die gesammelte Mischfraktion wird erneut mit Acetanhydrid/ Pyridin (0.1 ml/0.2 ml) aufgenommen, DMAP (5 mg) zugesetzt und 48 h bei RT gerührt. Man engt die Lsg. im Vakuum ein, destilliert azeotrop mit Toluol (3x1 ml) und reinigt erneut den Rückstand chromatographisch (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH=100:0 \rightarrow 90:10 \rightarrow 85:15$). Es werden 2 Fraktionen isoliert, die mittels HPLC aufgetrennt werden. HPLC: Säule: Nucleodur-100-5-C18ec, 4.0 mm i. D. x 125 mm; Elution: MeOH/Wasser 60:40 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min^{-1} ; Temperatur: 298 K; Druck: 9.6 MPa; Detektion: UV, 220 nm; Retentionszeit: 7.05 min (Hauptprodukt **220**) und 9.34 min (Nebenprodukt M = 767 [-OAc]). $R_f = 0.7$ ($CHCl_3/MeOH=95:5$); $[\alpha]_D^{20} = -45$ (c, 0.23 $CHCl_3$); 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.83$ (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 5.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.70 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 5.34 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 5.18 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 4.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 4.53-4.47 (m, 2 H), 4.18 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 4.02 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J =$

5.5 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.06 (s, 9 H), 1.98 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) ermittelt aus C,H - Korrelationen : δ = 170.4, 170.0, 169.7, 169.5, 169.3-169.8 (3x C=O), 169.1, 101.8, 71.1, 69.7, 69.0 (2x CH_2), 68.8, 67.9, 67.9, 67.4, 61.8, 56.4, 53.4, 20.7-20.9 (3x CH_3), 20.6, 20.4, 20.4, 20.3 (2x CH_3); IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2917, 2857, 1751, 1717, 1462, 1370, 1216, 1040, 800, 721; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 809 ($[\text{M}^+]$ 1), 750 (2), 690 (20), 505 (11), 43 (100); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_{20}\text{Na}$) ber.: 832.2276 (M+Na), gef.: 832.2271 (M+H)

5.11 Studien zur Glykosidierung

5.11.1 Darstellung des Carbamats **196**



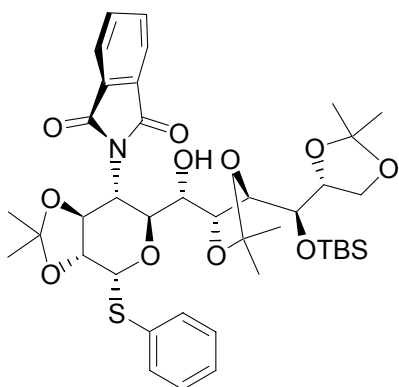
Zu einer Lsg. von Osmatester **191** (0.395 mg, 0.340 mmol) in

CH_2Cl_2 (2 ml) wird bei 0°C Ethylendiamin (2 ml) zugegeben. Nach 36 h Rühren bei RT gibt man 1 N eiskalte HCl (1 ml) hinzu, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert sie mit CH_2Cl_2 (3x10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 - und NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und das Lsg.-mittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält das Carbamat **196** als einen farblosen Schaum (0.170 g, 0.241 mmol, 71%). R_f = 0.8 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ = -4.9 (c, 0.35 CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (d, J = 1.9 Hz, NH, 1 H), 5.71 (m, 1 H), 4.78 (dd, J = 4.1 Hz, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.17 (m, 2 H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.04 (m, 5 H), 3.91 (dd, J = 9.9 Hz, J = 4.9 Hz, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.68 (dd, J = 9.9 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H), 0.07 (s, 6 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.3, 109.7, 108.3, 80.0, 79.3, 79.3, 77.4, 75.4, 70.6, 68.8, 67.1, 65.3, 60.4, 52.8, 27.7, 27.2, 27.2, 26.1, 25.9, 25.9, 18.1, 0.9, -2.9, -3.9, -4.3, -5.5; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3388, 2929, 2957, 1763, 1697, 1371, 1250, 1207, 1153, 1020, 890, 832, 780; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 690 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 25), 650 (9), 649 (21), 648 (50), 604 (15), 592 (9), 591 (22), 590 (55), 533 (14), 532 (41), 488 (9), 474 (15), 472 (12), 460 (12), 440 (14), 414 (9), 345 (10), 272 (11), 187 (47), 173 (16), 171 (14), 159 (13), 145 (17), 143 (15), 131 (35), 130 (11), 129 (43), 117 (32), 115 (21), 114 (13), 101

(35), 95 (9), 89 (35), 81 (9), 75 (50), 73 (100), 71 (9), 59 (12), 43 (24); HRMS (EI) ($C_{33}H_{64}NO_{11}Si_2$)ber.: 706.4021 (M+H), gef.: 706.4018 (M+H).

5.11.2 Darstellung des Thioglykosids **221**

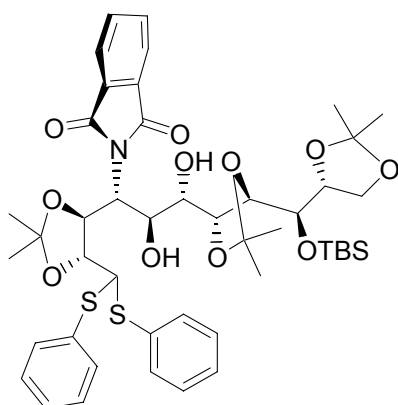
2-[6-({5-[(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-hydroxy-methyl)-2,2-dimethyl-4-phenylsulfanyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-7-yl]-isoindol-1,3-dion (**221**)



Zu einer Lsg. von Lactol **212** (20 mg, 0.029 mmol) in Acetonitril (0.5 ml) wird bei RT Diphenyldisulfid (13 mg, 0.056 mmol) zugegeben und das Gemisch 30 min bei RT mit Argon entgast. Man setzt Et_3P (0.013 ml, 0.087 mmol) bei $0^\circ C$ zu und lässt 3 h bei RT rühren. Man gibt H_2O zu, verdünnt mit Et_2O und trennt die organische Phase ab. Man trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und engt die Lsg. im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ $EtOAc$ =10:1 \rightarrow 4:1). Man erhält das Thioglykosid **221** als einen farblosen schaumartigen Feststoff (19 mg, 0.024 mmol, 88%). Als Nebenprodukt erhält man Dithioacetal **225** (2 mg, 0.001 mmol, 5%). HPLC: 90% *de*, Nucleosil-100-5-C18-A, 4.5 mm i. D. x 125 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min^{-1} ; Temperatur: 298 .K; Druck: 3.6 MPa; Detektion: UV, 220 nm; Retentionszeit: 7.20 min (Hauptprodukt **221**) und 6.40 (Isomer). $R_f = 0.7$ (Hexan/ $EtOAc$ =2:1); $[\alpha]_D^{20} = +5.6$ (c, 1.00 $CHCl_3$); 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.85$ (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 7.70 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 5.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 5.05 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.50 (*app t* [dd], $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.37 (*app t* [dd], $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.33 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.10 (*app t* [dd], $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.85 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 3.76 (*app t* [dd], $J = 3.5$ Hz, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.69 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 3.52 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.28 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 168.2, 168.1, 135.3, 134.4, 133.8, 132.8, 132.1,$

131.9, 128.9, 128.1, 123.6, 123.1, 112.0, 109.6, 108.2, 85.8, 80.1, 79.7, 79.4, 77.9, 74.8, 72.9, 71.3, 70.5, 65.7, 59.1, 27.2, 26.3, 26.3, 25.9, 25.9, 25.3, 24.7, 18.7, -2.9, -4.1; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3444, 2954, 2955, 2927, 2856, 1712, 1469, 1439, 1380, 1249, 1215, 1152, 1051, 868, 835, 800, 778, 720, 689; MS (EI) m/z (rel. Intensität) 770 ($[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$ 11), 676 (14), 670 (20), 620 (14), 619 (39), 618 (100), 612 (21), 561 (26), 560 (70), 503 (70), 502 (51), 484 (10), 444 (19), 428 (11), 370 (15), 352 (12), 284 (16), 282 (11), 280 (10), 272 (20), 256 (16), 254 (10), 245 (12), 242 (14), 240 (14), 231 (10), 230 (15), 226 (22), 221 (14), 214 (23), 202 (27), 200 (15), 193 (36), 190 (10), 187 (31), 186 (26), 174 (16), 173 (10), 172 (25), 171 (17), 160 (34), 159 (14), 151 (18), 148 (27), 147 (12), 143 (13), 135 (40), 131 (17), 130 (21), 129 (52), 123 (35), 117 (25), 115 (17), 110 (12), 109 (21), 101 (76), 95 (10), 89 (19), 85 (12), 81 (15), 83 (12), 81 (12), 75 (41), 73 (82), 71 (10), 59 (22), 55 (15), 43 (43); HRMS (ESIpos) ($\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{NNaO}_{11}\text{SSi}$) ber.: 808.3162 ($\text{M} + \text{Na}$), gef.: 808.3166 ($\text{M} + \text{Na}$).

Dithioacetal (222) als Nebenprodukt:

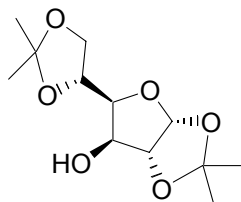


Charakterisierung des Nebenproduktes 222.

$R_f = 0.7$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +10.5$ (c, 0.60 CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 2 H), 7.72 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.19 (m, 3 H), 5.18 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 5.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.74 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.03-4.87 (m, 7 H), 3.63 (app t [dd], $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.59-3.57 (m, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H); IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3390, 2954, 2925, 2854, 1704, 1465, 1439, 1379, 1250, 1216, 1150, 1087, 1024, 907, 836, 778, 721, 689; MS (ESIpos): 918 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$; HR-MS (ESIpos) ($\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_1\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Si}_1\text{Na}_1$): ber.: 918.3353 ($\text{M} + \text{Na}$), gef.: 918.3364 ($\text{M} + \text{Na}$). HPLC: Säule: Nucleosil-100-5-C18-A, 4.5 mm i. D. x 125 mm; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml min^{-1} ; Temperatur: 298 K; Druck: 3.6 MPa; Detektion: UV, 220 nm; Retentionszeit: 10.62 min (Nebenprodukt 247).

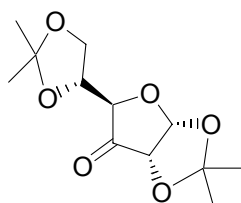
5.11.3 Darstellung von Kanosaminderivaten

5-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]-dioxol-6-ol (260)



Zu einer Suspension von **D-Glucose (12)** (19.00 g, 0.112 mol) in abs. Aceton (100 ml) wird trockenes ZnCl_2 (16 g, 0.117 mol) zugesetzt. Man gibt dann 85%ige H_3PO_4 (0.600 ml) zu und lässt 36h bei RT rühren. Man filtriert den Feststoff über Celite[®] ab und neutralisiert das Filtrat durch Zugabe von 2N NaOH. Das Aceton wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Man extrahiert die organische Phase mit H_2O (2x), trocknet sie über Na_2SO_4 , filtriert den Feststoff ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Man erhält Acetonid **260** als einen farblosen Feststoff (17.8 g, 0.066 mol, 59%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.90$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 4.13 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.03-3.95 (m, 2 H), 2.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 111.9, 109.7, 105.3, 85.1, 81.2, 75.3, 73.5, 67.7, 26.7, 26.8, 26.2, 25.2$; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3476, 2987, 2937, 1456, 1372, 1213, 1163, 1059, 1015, 847, 797. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.¹⁰

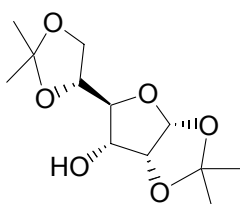
5-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyldihydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-on (224)¹⁰



Acetanhydrid (5.3 ml, 0.055 mol) wird zu einer Lösung von Pyridinium Dichromat (8.3 g, 0.022 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (100 ml) zugesetzt. Anschließend gibt man eine Lsg. von Glykofuranose **260** (4.80 g, 0.018 mmol) in wenig CH_2Cl_2 langsam zu (stark exotherm!) und erwärmt 4h unter Rückfluss. Man verdünnt mit EtOAc (60 ml) und filtriert den Feststoff ab. Die Lsg. wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in Diethylether (60 ml) aufgenommen. Der sich bildende Feststoff wird erneut abfiltriert, das Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet, die Salze abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält das Keton **227** als ein farbloses Öl (2.716 g, 0.010 mmol, 58%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.14$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.39 (d,

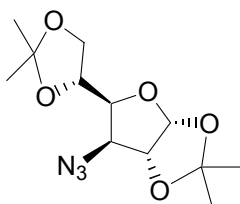
$J = 4.6$, 1 H), 4.35- 4.38 (m, 2 H), 4.01-4.03 (m, 2 H), 1.46 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.8$, 114.3, 110.4, 103.1, 79.0, 77.3, 76.4, 64.3, 27.6, 26.2, 25.9; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2989, 2939, 2900, 1773, 1375, 1258, 1217, 1075, 847. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.¹⁰

5-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-ol
(225)¹⁰



Zu einer Lsg. von Keton **224** (2.716 g, 0.011 mol) in Ethanol (18 ml)/ H_2O (2 ml) wird bei 0°C NaBH_4 (1.2 g) zugegeben. Nach 2 h Rühren wird langsam ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, das Gemisch im Vakuum eingengt und der Rückstand mit CH_2Cl_2 (30 ml) aufgenommen. Man extrahiert die organische Phase mit H_2O (2x), trocknet sie über Na_2SO_4 , trennt den Feststoff ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ EtOAc =4:1). Man erhält Alkohol **225** als einen weißen Feststoff (2.285 g, 0.009 mmol, 80%). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.82$ (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.00-4.10 (m, 3 H), 3.81 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 2.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 112.9$, 109.9, 104.1, 79.9, 79.0, 75.8, 72.6, 66.0, 26.6, 26.5, 26.3, 25.3; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3476, 2987, 2937, 1456, 1372, 1213, 1163, 1059, 1015, 847, 797. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten überein.¹⁰

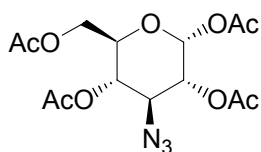
6-Azido-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-][1,3]dioxol
(226)¹⁰



Zu einer Lsg. von **225** (2.258 g, 0.009 mol) in CH_2Cl_2 (20 ml) wird bei -30°C $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ (1.8 ml, 0.110 mol) zugegeben und das Gemisch 1.5 h bei -30°C gerührt. Man gibt MeOH (1.1 ml, 0.027 mol) zu, erwärmt auf RT, verdünnt mit CH_2Cl_2 (30) und extrahiert die organische Phase mit H_2O (2x). Die Salze werden abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingengt.

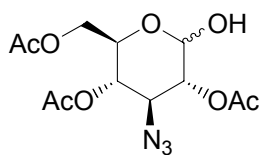
Das so erhaltene Triflat wird in DMF (30 ml) gelöst, NaN₃ (2.34 g, 0.036 mol) wird zugesetzt und die Lsg. 24h bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit H₂O (2x) extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, der Feststoff wird abgetrennt und die Lsg. im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält das Azid **226** als ein farbloses Öl (1.841 g, 0.007 mmol, 72% über zwei Stufen). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 4.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 3.96 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 112.3, 109.6, 105.3, 83.5, 80.6, 73.1, 67.7, 66.4, 27.0, 26.7, 26.2, 25.2; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2988, 2971, 2939, 2104, 1738, 1455, 1372, 1253, 1216, 1164, 1071, 1016, 843. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.¹⁰

Essigsäure-3,5-diacetoxy-6-acetoxymethyl-4-azido-tetrahydro-pyran-2-ylester (**227**)¹⁶



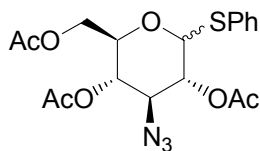
Eine Lsg. von Azid **226** (0.789 g, 2.766 mmol) in TFA (2 ml)/ H₂O (1 ml) wird 12 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird anschließend im Vakuum eingeeengt und mit Toluol coevaporiert (3x). Der Rückstand wird in Acetanhydrid (4.3 ml) und Pyridin (6.6 ml) aufgenommen, DMAP (katalytisch) zugesetzt und die Lsg. 24 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird in Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EtOAc=4:1) gereinigt. Man erhält das α-Anomer des Peracetats **227** als einen weißen Feststoff (0.750 g, 2.323 mmol, 84%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.05-4.99 (m, 2 H), 4.94 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.13-4.04 (m, 2 H), 3.95 (t, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 169.3, 169.1, 169.1, 91.9, 88.7, 73.5, 69.9, 67.7, 61.4, 20.8, 20.6, 20.6, 20.4; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2107, 1743, 1433, 1369, 1204, 1151, 1067, 1035, 905. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.¹⁰

Essigsäure-3,5-diacetoxy-4-azido-6-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethylester (**230**)



Zu einer Lsg. von Peracetat **227** (0.120 g, 0.322 mmol) in DMF (0.3 ml) wird Hydrazin-Acetat hinzugegeben (44 mg, 0.478 mmol) und das Gemisch 2 h bei 50°C gerührt. Man kühlt auf RT ab, gibt ges. NaCl-Lsg. zu und verdünnt mit EtOAc (10 ml). Die organische Phase wird mit H₂O (2x) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, die Salze abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält das Lactol **230** (Anomerengemisch) als farbloses Öl (68 mg, 0.205 mmol, 64%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.92-4.86 (m, 2 H), 4.71-4.66 (m, 3 H), 3.65 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.9, 170.0, 169.4, 89.5, 71.8, 68.5, 67.3, 62.0, 60.6, 20.6, 20.6, 20.5; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3453, 2958, 2109, 1744, 1663, 1370, 1217, 1034, 908, 732. MS (ESIpos): 354 [M⁺+Na]; Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten Werten überein.¹²⁰

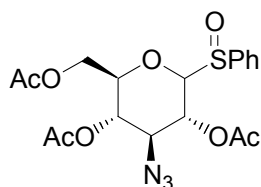
Essigsäure-5-acetoxy-6-acetoxymethyl-4-azido-2-phenylsulfanyl-tetrahydro-pyran-3-yl-ester (**228**)¹⁶



Zu einer Lsg. von Peracetat **227** (0.375 g, 1.007 mmol) in 1,2-Dichlorethan (6 ml) werden bei RT Thiophenol (144 µl, 1.108 mmol) und BF₃·Et₂O (380 µl, 3.022 mmol) zugegeben. Man rührt 1 h bei RT und 10 h bei 60°C. Man kühlt auf RT ab, gibt langsam ges. NaHCO₃-Lsg. zu und verdünnt mit EtOAc (10 ml). Die organische Phase wird mit H₂O (2x) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, die Salze werden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc=4:1). Man erhält das Thioglykosid **228** als weißen Feststoff (311 mg, 0.735 mmol, 73%, Anomerengemisch). *R_f* = 0.8 (EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.48 (m, 2 H), 7.32-7.30 (m, 3 H), 4.94-4.88 (m, 2 H), 4.67 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.19-4.16 (m, 2 H), 3.69-3.64 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 169.1, 169.0, 132.9, 131.9, 128.9, 128.3, 86.3, 76.4, 70.0, 68.3, 65.8, 62.2, 20.8, 20.7, 20.6; IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2111, 1746, 1481, 1372, 1218, 1037, 747. MS (EI) *m/z* (rel. Intensität) 432 ([M⁺] 3), 314

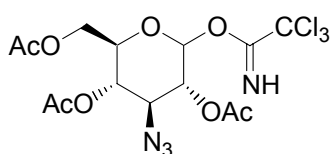
(27), 169 (28), 124 (14), 109 (21), 43 (100); HRMS (EI) ($C_{18}H_{21}N_3O_7S$) ber.: 432.1100 (M), gef.: 432.1097 (M).

Essigsäure-5-acetoxy-2-acetoxymethyl-4-azido-6-benzenesulfinyl-tetrahydro-pyran-3-yl-ester (229)



Zu einer Lsg. von Thioglykosid **228** (0.120 g, 0.322 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) wird bei $-78^\circ C$ *m*-CPBA (0.8 M, 3.5 ml, 0.268 mmol) zugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. Man erwärmt auf $0^\circ C$, gibt ges. Na_2SO_3 -Lsg. zu und verdünnt mit EtOAc (10 ml). Die organische Phase wird mit H_2O (2x) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, die Salze werden abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=2:1). Man erhält das Sulfoxid **229** als weißen Feststoff (52 mg, 0.133 mmol, 79%). Schmelzpunkt: $93.6^\circ C$; $R_f = 0.5$ (Hexan/EtOAc=4:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.0$ (c, 0.10 $CHCl_3$); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.65$ -7.63 (m, 2 H), 7.59-7.57 (m, 3 H), 5.05 (t, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 4.75 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.14-4.09 (m, 2 H), 3.72-3.65 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.3$, 169.1, 134.7, 134.5, 130.7, 128.9, 89.1, 76.7, 67.4, 67.1, 65.3, 61.3, 20.8, 20.6, 20.6; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2924, 2109, 1743, 1477, 1444, 1371, 1213, 1040, 881, 752. MS (ESIpos): 462 [$M^+ + Na$], 901 [$2M^+ + Na$]; HR-MS (ESIpos) ($C_{18}H_{21}N_3O_8S_1Na_1$): ber.: 462.0947 (M+Na), gef.: 462.0949 (M+Na).

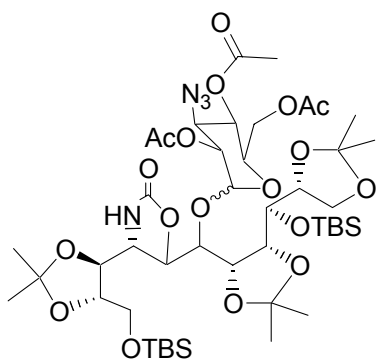
Essigsäure-3,5-diacetoxy-4-azido-6-(2,2,2-trichloro-acetimidoyloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethylester (231)¹²¹



Zu einer Lsg. von Lactol **230** (0.190 g, 0.574 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) werden bei RT NaH (2 mg, 0.057 mmol) und Cl_3CCN (0.260 ml, 2.883 mmol) zugegeben und das Gemisch 2h bei RT gerührt. Man filtriert das Reaktionsgemisch über einem Silicagelpolster ab und engt die Lsg. im Vakuum ein. Man erhält das Trichloracetimidat **231** als farbloses Öl (232 mg, 0.488 mmol, 85%). Es tritt Zersetzung auf der DC-Platte auf. 1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2):

δ = 8.70 (s, NH, 1 H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.97 (t, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.88 (dd, J = 10.7 Hz, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.11-4.00 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.4, 169.7, 169.3, 160.6, 92.5, 70.5, 70.3, 67.7, 61.4, 61.2, 20.5, 20.4; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3341, 2111, 1752, 1456, 1372, 1213, 1163, 1059, 1015, 847, 797. MS (EI) m/z (rel. Intensität) 314 ($[\text{M}^+ - \text{CCl}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}]$ 11), 184 (12), 169 (22), 124 (9), 115 (23), 109 (11), 43 (100); HRMS (EI) ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}_1$) ber.: 497.0009 (M+Na), gef.: 497.0009 (M+Na).

5.11.4 Darstellung von Glykosid **232**



Zu einer Lsg. von Carbamat **196** (44 mg, 0.0921 mmol) in abs.

CH_2Cl_2 (5 ml) werden bei RT Acetimidat **231** (40 mg, 0.071 mmol) und 4 Å Molsieb (10 mg) zugegeben und die Suspension 30 min bei RT gerührt. Dann setzt man TMSOTf (0.001 ml, 0.006 mmol) zu und rührt 4 h bei -30°C . Die Reaktion wird beendet durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lsg. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3x1 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, der Feststoff wird abfiltriert und die Lsg. im Vakuum eingedunstet. Das Gemisch wird chromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc=4:1→2:1→1:1). Man erhält das Produkt **232** (0.018 g, 0.018 mmol, 19%) nach einer HPLC-Reinigung. R_f = 0.2 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ = +48.0 (c, 0.10 CHCl_3); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.17 (m, 2 H), 4.93 (dd, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.76 (dd, J = 10.8, J = 3.81 Hz, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.24 (*app t* [dd], J = 7.1 Hz, 1 H), 4.17 (m, 4 H), 4.10 (m, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 3.94 (dd, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 10.3 Hz, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.70 (dd, J = 10.3 Hz, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.15 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.9, 170.3, 169.6, 158.8, 110.0, 109.9, 108.6, 94.9, 80.0, 79.9, 78.9, 78.9, 78.7, 77.3, 72.1, 71.7, 68.8, 68.7, 64.4, 62.1, 61.3, 53.1, 30.1, 27.4, 27.1, 26.4, 26.3, 26.2, 26.2, 26.1, 25.4, 20.9, 20.9, 20.9, 18.8, 18.7, -3.6, -3.7, -5.2, -5.1; IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2929, 2857, 2108, 1752, 1462, 1371, 1259, 1218, 1153, 1045, 890, 837, 799; MS (EI) m/z

(rel. Intensität) 1003 ($[M^+ - CH_3]$ 15), 963 (12), 962 (23), 961 (41), 904 (11), 903 (18), 845 (17), 648 (12), 590 (20), 532 (13), 345 (12), 315 (17), 314 (100), 287 (11), 272 (9), 271 (12), 245 (21), 229 (21), 226 (10), 187 (31), 184 (10), 171 (11), 170 (9), 169 (72), 166 (9), 145 (13), 143 (10), 142 (13), 131 (21), 129 (29), 124 (30), 117 (29), 115 (17), 114 (10), 109 (14), 101 (25), 89 (23), 75 (17), 73 (62), 43 (63), 28 (10); HRMS (ESIpos) ($C_{45}H_{79}N_4O_{18}Si_2$) ber.: 1019.4928 (M+H), gef.: 1019.4925 (M+H).

6 ANHANG

6.1 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
CAN	Cerammoniumnitrat
CI	Chemische Ionisation
CSA	Camphersulfonsäure
d	Dublett
δ	Chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DH	Dihydroxylierung
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EtOAc	Ethylacetat
EDTA	<i>N,N,N,N</i> -Ethylendiamintetraessigsäure
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EV	Elektronenvolt
EWG	elektronenziehender Substituent
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Hex	Hexan
h	Stunde(n)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
i. D.	im Durchmesser
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
k.R.	keine Reaktion
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LAH	LiAlH_4
LiHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid

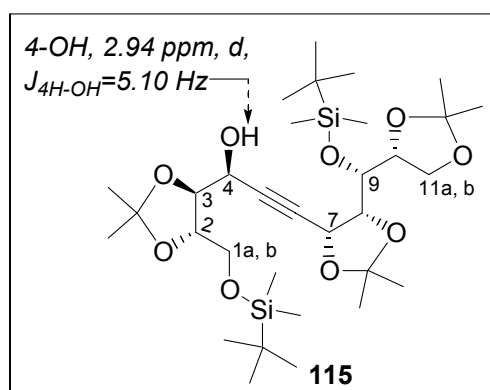
Lit.	Literaturangabe
NaHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-natriummamid
NHK-Reaktion	Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion
m	Multipllett
M	molar
[M ⁺]	Molekül-Ion
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
MHz	Megahertz
<i>m/z</i>	Verhältnis Masse/Ladung
MDTP	4-Methyl-2,6-di- <i>tert</i> -pyridin
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
n. b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
n.g.	nicht gefunden
NHK-Reaktion	Nozaki-Hiyama-Kishi-(Reaktion)
NMO	Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMBCl	<i>p</i> -Methoxybenzylchlorid
ppm	parts per million
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
R	Organischer Rest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
<i>tert</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Triflat
TEAA	Tetraethylammoniumacetat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMAD	Azodicarbonsäuredimethylamid
TMS	Trimethylsilyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMNO	Trimethyl- <i>N</i> -oxid
TON	turn-over-nummber
UV	Ultraviolett

6.2 NMR-Spektroskopische Untersuchungen ausgewählter Verbindungen

Zuordnung von Alkin 115

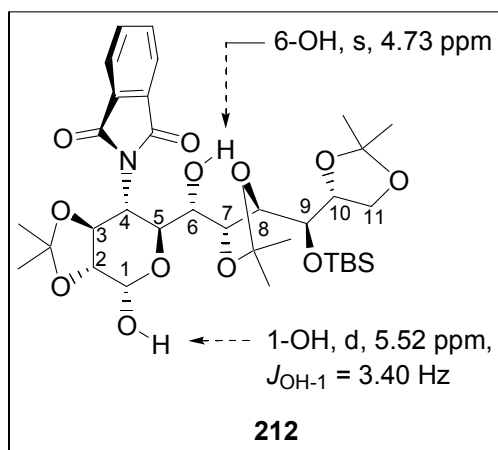
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2)



	δ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	Multi- plizität	J [Hz]	δ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
1a	3.84	dd	10.40, 4.40	64.60 (C-1)
1b	3.73	dd	10.40, 5.80	-
2	3.98	m	n.b.	79.70
3	3.93	dd	7.60, 6.00	81.60
4	4.41	ddd	6.00, 5.20, 1.70	64.30
5	-	-	-	86.10
6	-	-	-	83.60
7	4.77	dd	5.00, 1.70	68.40
8	3.85	dd	9.00, 5.00	80.40
9	4.19	dd	9.20, 8.00	74.10
10	3.96	m	-	77.50
11a	4.04	dd	7.40, 6.20	67.40 (C-11)
11b	3.88	<i>app t</i> [dd]	7.40	-

Zuordnung von Lactol 212

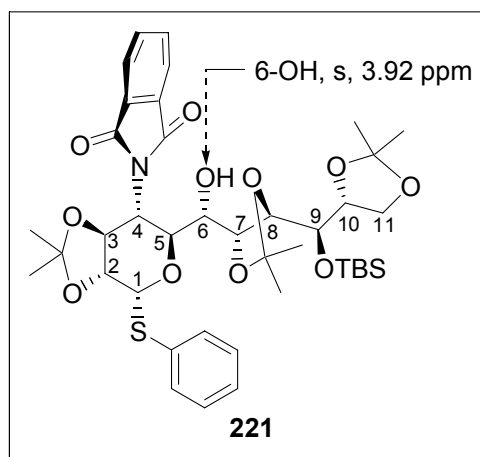
 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

	δ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	Multi- plizität	J [Hz]	δ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
1	5.08	dd	7.31, 3.40	95.4
2	3.97	dd	9.31, 7.20	81.3
3	4.65	dd	10.21, 9.50	71.9
4	4.39	dd	10.20 9.30	59.7
5	4.40	dd	8.60 9.30	72.1
6	4.00	<i>app t</i> [dd]	8.73	67.8
7	4.11	dd	8.60, 5.00	81.3
8	3.79	dd	10.80, 5.00	79.3
9	4.80	<i>app d</i> [dd]	10.70 ($J_{9-10} < 1$)	68.1
10	4.43	<i>app dd</i> [ddd]	7.80, 6.90 ($J_{9-10} < 1$)	76.8
11a	4.13	<i>app t</i> [dd]	7.80	63.5 (C-11)
11b	3.92	dd	7.40, 6.70	-

Zuordnung von Thioglykosid 221

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)



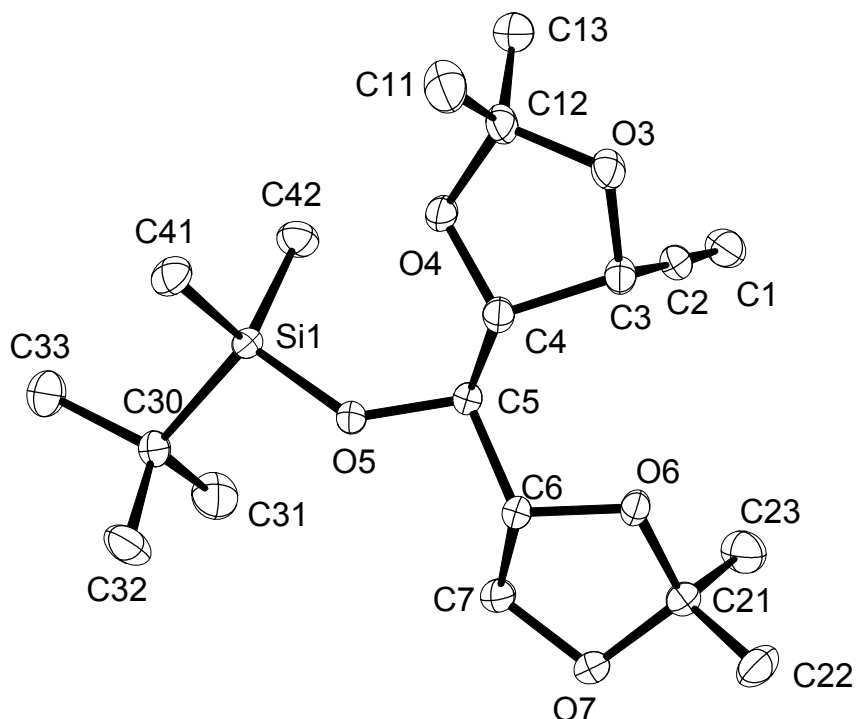
	δ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	Multi- plizität	Kopplungskonstante [Hz]	δ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
1	5.46	d	6.51	85.77
2	4.36	[dd]	9.00, 6.70	79.44
3	5.03	dd	10.70, 9.00	72.87
4	4.50	[dd]	10.50, 9.70	59.10
5	4.49	<i>app t</i> [dd]	9.50	70.48
6	4.00	dd	9.50, 6.90	74.84
7	4.10	<i>app t</i> [dd]	6.40	80.15
8	3.53	dd	6.22, 4.09	79.74
9	3.76	<i>app t</i> [dd]	6.22	71.34
10	3.68	-	-	77.92
11a	3.85	-	-	65.65 (C-11)
11b	3.68	-	-	-

^1H NMR-Spektrum des Hemithioacetals **221**:



6.3 Kristallstrukturanalyse

Kristallstrukturdaten von Alkin 61



Tab. 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerungen

Identifikations Code	4152	
Empirische Formel	$C_{19}H_{34}O_5Si$	
Farbe	farblos	
Formelgewicht	$370.55 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	$P1, (\text{no. } 1)$	
Gitterkonstante	$a = 7.8366(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 73.1420(10)^\circ$
	$b = 11.2356(3) \text{ \AA}$	$\beta = 89.7340(10)^\circ$
	$c = 13.1147(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 75.326(2)^\circ$
Volumen	$1066.11(6) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Dichte (errechnet)	$1.154 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.134 mm^{-1}	
F(000)	404 e	
Kristallgröße	$0.17 \times 0.17 \times 0.16 \text{ mm}^3$	

θ -Bereich für Datensammlung	4.14 to 33.12°.	
Index Bereich	$-11 \leq h \leq 12, -17 \leq k \leq 15, -20 \leq l \leq 10$	
Gesammelte Reflexe	12828	
Unabhängige Reflexe	10595 [$R_{\text{int}} = 0.0412$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	9385	
Vervollständigung für $\theta = 33.12^\circ$	99.1 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Durchlässigkeit	0.99 and 0.97	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten / Einschränkungen / Parameter	10595/3/469	
Goodness-of-fit on F^2	1.036	
Abschließende R Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0452$	$wR^2 = 0.1056$
R Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0551$	$wR^2 = 0.1125$
Absoluter Strukturparameter	0.01(7)	
Restelektronendichte	0.441 and -0.315 e · Å ⁻³	

7 REFERENZEN

- ¹ Übersichtsartikel: a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045. b) Saccomano, N. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, 173-209. c) Cintas, P. *Synthesis-Stuttgart* **1992**, 248-257. c) Hodgson, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *476*, 1-5.
- ² a) Fürstner, A.; Shi, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534. b) Fürstner, A.; Shi, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12357.
- ³ Sharpless, B. T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421.
- ⁴ Uchida, K.; Ichikawa, T.; Shimauchi, Y.; Ishikura, T.; Ozaki, A. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 259-262.
- ⁵ Hamill, R. L.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 100-103.
- ⁶ Uchida, K.; Wolf, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 783-787.
- ⁷ Uchida, K.; Breitmaier, E.; Koenig, W. A. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2315-2317.
- ⁸ Viulhorgne, M.; Ennifer, S.; Das, B. C.; Paschal, J. W.; Nagarajan, R.; Hagaman, E. W.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3298-3291.
- ⁹ a) Das, B. C.; Defyae, J.; Uchida, K. *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 293-299. b) Uchida, K.; Das, B. C. *Biochimie* **1973**, *55*, 635-636. c) Uchida, K. *Agr. Biol. Chem. Tokyo* **1976**, *40*, 395-404.
- ¹⁰ Guo, J. T.; Frost, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10642-10643.
- ¹¹ Unger, F. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, *38*, 323-331.
- ¹² a) Becker, B.; Hard, K.; Melokonian, M.; Kamerling, J. P.; Vliegenhart, J. F. G. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *182*, 153-160.
- ¹³ Schauer, R. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, *40*, 131-133.
- ¹⁴ a) Takatsuki, A.; Arima, K. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 215-217. b) Danishefsky, S. J.; Barbachyn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7761-7762.
- ¹⁵ Übersichtsartikel zu Nucleosid-Antibiotika: Isono, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1711-1739.
- ¹⁶ a) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9657-9659. b) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524-2536.
- ¹⁷ a) Secrist, J. A.; Barnes, K. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4526-4528.
- ¹⁸ a) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7762-7764. b) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2193-2204.
- ¹⁹ a) Poss, C. S.; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9-17. b) Schreiber, S. L. *Bioorgan. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127-1152.

- ²⁰ a) Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947-3950. b) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255.
- ²¹ a) Niedball, U.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1970**, *9*, 461-465. b) Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.-Recl.* **1981**, *114*, 1234-1255. c) Vorbrüggen, H.; Kroliekiewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.-Recl.* **1981**, *114*, 1256-1268.
- ²² Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Vanengen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882.
- ²³ Bednarski, M.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6968-6969.
- ²⁴ DeNinno, M. P.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3925-3929.
- ²⁵ Secrist, J. A.; Wu, S. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4084-4088.
- ²⁶ Übersichtsartikel: Secrist, J. A.; Wu, S. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1434-1438.
- ²⁷ a) Übersichtsartikel: Eymery, F.; Iorga, B.; Savignac, P. *Synthesis* **2000**, 185-213. b) Wang, Z.; Fortunak, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1889-1891. c) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379-1386. d) Van Hijfte, L.; Kolb, M.; Witz, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3655-3656.
- ²⁸ Green, T. W.; Wuts, P. G. M. In *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999; 223-244.
- ²⁹ Dondoni, A.; Marra, A.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3324-3336.
- ³⁰ Michel, P.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8579-8581.
- ³¹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *25*, 3769-3772.
- ³² de Meijere, A.; Kozhushkov, S.; Haumann, T.; Boese, R.; Puls, C.; Cooney, M. J.; Scott, L. T. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 124-131.
- ³³ Freudenberg, K.; Noe, A.; Knopf, E. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 238.
- ³⁴ a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. b) Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, 721-722.
- ³⁵ Cai, C.; Vasella, A. *Helv. Chem. Acta* **1995**, *78*, 732-757.
- ³⁶ Übersichtsartikel: Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223.
- ³⁷ Fernandez, A. M.; Plaquevent, J. C.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4007-4014.
- ³⁸ Barlow, J. S.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1627-1629.
- ³⁹ Ono, M.; Nishimura, K.; Tsubouchi, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8199-8203.

- ⁴⁰ Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956-4957.
- ⁴¹ Beatty, M. F.; Jenningswhite, C.; Avery, M. A. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1992**, 1637-1641.
- ⁴² Ghosh, A. K.; Lee, H. Y.; Thompson, W. J.; Culberson, C.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Munson, P. M.; Duong, T. T.; Smith, A. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emimi, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1177-1188.
- ⁴³ Brodney, M. A.; Oleary, J. P.; Hansen, J. A.; Giguere, R. J. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 521-531.
- ⁴⁴ Mukaiyama, T.; Usui, M.; Shimada, E.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1975**, 1045-1048.
- ⁴⁵ White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995-11996.
- ⁴⁶ Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S. C.; Li, L. P.; Fukuyama, T. *Synthesis-Stuttgart* **2002**, 1121-1123.
- ⁴⁷ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- ⁴⁸ a) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181. b) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281-5284. c) Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037-1040. d) Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585-5588.
- ⁴⁹ Semmelhack, M. F. In *Organometallics in Synthesis A Manual*; Schlosser, M., Eds., John Wiley & Sons, Ltd.: New York, 2002; 1012-1024.
- ⁵⁰ Brückner, R. In *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2003; 419.
- ⁵¹ Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462-468.
- ⁵² Mulzer, J.; Schulze, T.; Strecker, A.; Denzer, W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4098-4103.
- ⁵³ Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643-5668.
- ⁵⁴ a) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646. b) siehe auch: Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.
- ⁵⁵ a) Wan, Z. K.; Choi, H. W.; Kang, F. A.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431-4434. b) Choi, H. W.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kang, F. A.; Jun, H. S.; Wan, Z. K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435-4438.
- ⁵⁶ Schrekker, H. S.; de Bolster, M. W. G.; Orru, R. V. A.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1975-1981.
- ⁵⁷ Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2993-2995.

- ⁵⁸ Pearson, W. H.; Postich, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662-5671.
- ⁵⁹ Brückner, R. In *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2003; 425-436.
- ⁶⁰ Übersichtsartikel: Marvell, E. N.; Li, T. *Synthesis-Stuttgart* **1973**, 457-468.
- ⁶¹ a) Corey, E. J.; Pasto, D. J.; Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2957. b) Corey, E. J.; Mock, W. L.; Pasto, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 347-352. b) Hünig, S.; Müller, H.-R.; Their, W. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 353-357.
- ⁶² Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1973**, 553-554.
- ⁶³ Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226-2230.
- ⁶⁴ Lindlar, H. *Helv. Chem. Acta* **1952**, *35*, 446-452.
- ⁶⁵ Nicolaou, K. C.; Xu, J. Y.; Kim, S.; Ohshima, T.; Hosokawa, S.; Pfefferkorn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353-11354.
- ⁶⁶ Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1584-1591.
- ⁶⁷ Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.
- ⁶⁸ Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5711-5714.
- ⁶⁹ Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hattori, K.; Hirota, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1106-1106.
- ⁷⁰ Shing, T. K. M.; Zhong, Y. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1573-1579.
- ⁷¹ a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877-882. b) Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915-2925. c) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577. d) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- ⁷² Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godlensky, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.
- ⁷³ Brückner, R. In *Reaktionsmechanismen*; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2003; 55-69.
- ⁷⁴ a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28. Übersichtsartikel: b) Hughes D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335-656. c) Mitsunobu, O. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, 1-31. d) Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.
- ⁷⁵ Lal, B.; Pramanik, B. N.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *23*, 1977-1980.
- ⁷⁶ Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-1642.
- ⁷⁷ Czernecki, S.; Horns, S.; Valery, J.-M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 650-655.

- ⁷⁸ a) Yadav, J. S.; Chandrasekhar, S.; Sasmal, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8765-8768. b) Thompson, A. S.; Humphrey, G. R. DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.
- ⁷⁹ Schwetlick, K. In *Organikum*; Johann Ambrosius Barth Verlag: Leipzig, 1996; 705.
- ⁸⁰ Mulzer, J.; Funk, G. *Synthesis-Stuttgart* **1995**, 101-112.
- ⁸¹ Banert, K.; Hagedorn, M.; Müller, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1089-1103.
- ⁸² Kamal, A.; Ramana, K. V.; Ankati, H. B. Ramana, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6861-6863.
- ⁸³ Bose, A. K.; Kistner, J. F.; Farber, L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2925-2927.
- ⁸⁴ Davies, S. G.; Sanganee, H. J.; Szolcsanyl, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3337-3354.
- ⁸⁵ Neuteboom, E. E.; Rene, A. J.; Lazzaroni, R.; Beljonne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8625-8638.
- ⁸⁶ Wang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13670-13671.
- ⁸⁷ Hoveyda, A. H.; Evans D. A.; Fu G.C. *Chem. Rev.* 1993, 1307-1370.
- ⁸⁸ Übersichtsartikel: Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Fleming, I., Eds., Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 7, pp 339-446.
- ⁸⁹ Mori, Y.; Hayashi, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1789-1797.
- ⁹⁰ Criegee, R.; Marchand, B.; Wannowius, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1941**, *550*, 8.
- ⁹¹ Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.
- ⁹² Van Rheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *18*, 1973-1977.
- ⁹³ Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- ⁹⁴ a) Iwasawa, N.; Kato, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1721-1724. b) Gypser, A.; Michel, D.; Nirschl, D. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7322-7327.
- ⁹⁵ Diese Methode hat bis dato kaum Anwendung in der Synthesechemie gefunden. Sharpless bezeichnete sie daher als eine zu unrecht in Vergessenheit geratene Methode (Ref. 87b).
- ⁹⁶ a) Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3407-3410. b) Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027-5030. c) Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Beddoes, R. L. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1997**, 43-51. d) Donohoe, T. J.; Blades, K.; Helliwell, M.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8755-8758. e) Donohoe, T. J.; Newcombe, N. J.; Waring, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6881-6885. g) Donohoe, T. J.; Blades, K.; Helliwell, M.; Moore, P. R.; Winter, J. J. G.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2980-2981. g) Donohoe, T. J. *Synlett* **2002**, 1223-1232. h) Donohoe,

- T. J.; Mitchell, L.; Waring, M. J.; Helliwell, M.; Bell, A.; Newcombe, N. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2173-2186.
- ⁹⁷ Corey, E. J.; Jardine, P. D.; Virgil, S.; Yuen, P. W.; Connell, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243-9244.
- ⁹⁸ Mulzer, J.; Brand, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5961-5968.
- ⁹⁹ Trost, B. M.; Krueger, A. C.; Bunt, R. C.; Zambrano, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520-6521.
- ¹⁰⁰ Beispiel für kat. DH von Allylamiden: Krysan, D. J.; Rockway, T. W.; Haight, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 625-632.
- ¹⁰¹ Poli, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7385-7388.
- ¹⁰² Morikawa, K.; Park, J.; Andersson, P. G.; Hashiyama, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463-8464.
- ¹⁰³ Für eine analoge Transformation mit DBU: Kang, S. H.; Choi, H. W.; Kim, J. S.; Youn, J. H. *Chem. Commun.* **2000**, 227-228.
- ¹⁰⁴ Paulsen, H.; Schmidt-Lewerkühne, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 959.
- ¹⁰⁵ Benowitz, A. B.; Fidanze, S.; Small, P. L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5128-5129.
- ¹⁰⁶ a) Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454. b) Sondergaard, K.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *11*, 2324-2331.
- ¹⁰⁷ Arseniyadis, S.; Birlirakis, N.; Potier, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 193.
- ¹⁰⁸ DeMico, A.; Margarita, R.; Parlani, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.
- ¹⁰⁹ Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W. F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57.
- ¹¹⁰ a) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353-3356. b) Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123-7125. c) Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1116-1124.
- ¹¹¹ Plietker, B.; Niggemann, M. zur Publikation eingereicht.
- ¹¹² Fürstner, A. *Liebigs Ann.-Recl.* **1993**, 1211-1217.
- ¹¹³ Lehmann, J. In *Kohlenhydrate*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1999; 95.
- ¹¹⁴ Lehmann, J. In *Kohlenhydrate*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1999; 89.
- ¹¹⁵ Übersichtsartikel: a) Paulsen, H. *Chem. Soc. Rev.* **1984**, *13*, 15-45. b) Paulsen, H. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184-201. c) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531. d)

Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 213-236. e) Demchenko, A. V. *Synlett* **2003**, *9*, 1225-1240.

¹¹⁶ Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957-989.

¹¹⁷ Fügedi, P.; Garegg, P. J.; Lönn, H.; Norberg, T. *Glycoconjugate J* **1987**, *4*, 97-108.

¹¹⁸ Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1980**, *19*, 731-732.

¹¹⁹ Guo, J. T.; Frost, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1585-1588.

¹²⁰ Marco-Contelles, J. L.; Jimenez, C. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14219-14219.

¹²¹ Fairweather, J. K.; Rutten, S. J.; Fincher, G. F.; Driguez, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2603-2610.

¹²² Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434.

¹²³ Thiéry, J.-C.; Fréchou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6337-6339.

¹²⁴ Bernet, B.; Mäder, T.; Vasella, A. *Helv. Chem. Acta* **1997**, *80*, 1260-1279.

LEBENS LAUF

Name: Margarita Wuchrer
Geburtsdatum: 25.04.1976 in Taschkent (ehem. UdSSR, heutiges Usbekistan)
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1983-1991 24. Polytechnische Oberschule Dresden-Striessen
1991-1995 Gymnasium „Kreuzschule Dresden“
06.1995 Abitur
07.1995-07.1996 Austauschschülerin in Freeport, Maine, USA

Studium

10.1996-08.2001 Studium der Chemie an der Technischen Universität Dresden
08.1998 Vordiplomsprüfungen
08.1999-05.2000 Studium am Boston College
Betreuer: Prof. Dr. A. H. Hoveyda
06.2000 Praktikum an der Universität Stockholm
Betreuer: Prof. Dr. K. Szabo
Thema: „Molecular Modelling in Organic Chemistry“
11.2000 Diplomprüfungen
01.2001-07.2001 Diplomarbeit an der Stanford University
Betreuer: Prof. Dr. B. M. Trost
Fernbetreuung: Prof. Dr. P. Metz (TU Dresden)
Thema: „Atom Economy: Vanadium-catalyzed Addition of Allenyl Alcohols to Aldehyds“
08.2001 Diplom TU Dresden

Promotion

10/2001-12/2004 Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Universität Dortmund
Betreuer: Prof. Dr. A. Fürstner
Thema: „Studien zur Totalsynthese von Hikizimycin“