

MODULARE SYNTHESE VON KOHLENHYDRAT-BIBLIOTHEKEN
AUFBAUEND AUF NEUARTIGEN RuO_4 -KATALYSIERTEN
OXIDATIVEN CYCLISIERUNGEN

Dissertation

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

vorgelegt von
Meike Niggemann
aus Hamm (Westf.)

2007

1. Gutachter: Prof. Dr. B. Plietker
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht

Tag der mündlichen Prüfung:

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Bernd Plietker an der Universität Dortmund, in der Zeit von September 2003 bis Mai 2007.

Danksagung

Herrn *Prof. Dr. Bernd Plietker* danke ich herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die herausfordernde Themenstellung und die hervorragenden Arbeitsbedingungen. Auch die großzügige Hilfestellung bei allen chemischen „Problemchen“ des Doktorandenalltags und die stete Bereitschaft zu ausgiebigen fachlichen Diskussionen möchte ich an dieser Stelle lobend hervorheben.

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

Vielen Dank allen Kollegen des Arbeitskreises. Ihr habt stets für ein tolles Arbeitsklima gesorgt:

Mein herzlichster Dank gilt *Anja Pollrich* für die „weibliche“ Unterstützung und ihre große Hilfe bei der Ausarbeitung der Protonen-beschleunigten Dihydroxylierung

Matthias Neisius möchte ich insbesondere für den gelebten Team-Geist in „706“ danken.

Katrin Möws danke ich für sportliche Ertüchtigungen, Frauengespräche und das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Andreas Jelonek möchte ich für seine musikalischen Beiträge zum Laboralltag und die gute Zusammenarbeit auf dem Cyclisierungs-Projekt meinen Dank aussprechen.

Anja Jatsch und *Melanie Ertelt* möchte ich für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre danken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen Analytikabteilungen der Universität Dortmund bedanken. Insbesondere bin ich *Herrn Prof. B. Costisella*, *Frau Ch. Nettelbeck* und *Frau A. Danzmann* für die Durchführung wichtiger NMR-Experimente zu Dank verpflichtet. Der HRMS-Abteilung danke ich für die schnelle und zuverlässige Bearbeitung meiner Proben.

Marius Puppenthal und *Christian Klas* danke ich für die immerwährende Unterstützung und die hilfreichen Ratschläge.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BnTCAI	Benzyltrichloracetimidat
Bu	Butyl
BuOH	Buthanol
Bz	Benzyl
c	Konzentration
CN	Cyanid
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
δ	Chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuß
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DOS	diversitätsorientierte Synthese
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EV	Elektronenvolt
EWG	elektronenziehender Substituent
FG	funktionelle Gruppe
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl

GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LA	Lewis-Säure
LAH	LiAlH_4
Lit.	Literaturangabe
m	Multiplett
M	molar
MHz	Megahertz
<i>m/z</i>	Verhältnis Masse/Ladung
Me	Methyl
Met/M	Metall
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
MtBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
n. b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	Nukleophil
<i>p</i>	para
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PG	Schutzgruppe (protection group)
Ph	Phenyl
Phtal	Phtalimidoyl

Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
<i>p</i> TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
R	Organischer Rest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär
TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	<i>tri</i> -Isopropylsilyl
TMAD	Azodicarbonsäuredimethylamid
TMS	Trimethylsilyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Tos/Ts	Tosyl

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. „Chemical genetics“	2
1.2. Kombinatorische Chemie und diversitätsorientierte Synthese	4
1.2.1. Kombinatorische Chemie	4
1.2.2. Diversitätsorientierte Synthese (DOS)	5
1.3. Kohlenhydratbasierte Substanz-Bibliotheken	5
1.3.1. Kohlenhydrate als Rückgrat für dreidimensionale Strukturen	6
1.3.2. Oligosaccharide	7
1.3.3. Derivatisierung des Aglycons	7
1.4. Chemische Eigenschaften von Kohlenhydraten	8
1.4.1. Cyclisierungsreaktionen	9
1.5. Struktur von Monosacchariden	11
2. PROBLEMSTELLUNG	12
2.1. Allgemeines	12
2.2. Synthesekonzept	13
3. DIE RuO_4-KATALYSIERTE DIHYDROXYLIERUNG	15
3.1. Stand der Forschung	15
3.2. Optimierung der protonenbeschleunigten Dihydroxylierung	17
3.2.1. Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Reaktion	17
3.2.2. Untersuchung zum Einfluß der Katalysatorkonzentration	19
3.2.3. Protonensäuren als Hydrolysebeschleuniger	19
3.2.4. Untersuchung zum Einfluß der Säurekonzentration	20
3.2.5. Untersuchung der Anwendungsbreite der optimierten Reaktion	20
3.2.5.1 Elektronenarme Olefine	22
3.2.5.1.1. Darstellung elektronenarmer Olefine	22
3.2.5.1.2. Dihydroxylierung elektronenarmer Olefine	23
3.2.5.2. Elektronenreiche Olefine	24
3.2.5.3. Cyclische Olefine	25
3.2.5.4. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung	26
3.2.5.5. Olefine mit säurelabilen Funktionalitäten	27

3.2.5.5.1. Synthese von Olefinen mit säurelabilen Funktionalitäten	28
3.2.5.5.2. Dihydroxylierung von Olefinen mit säurelabilen Funktionalitäten	28
3.2.5.6. Untersuchung der Chemoselektivität der Reaktion	29
3.3.6.1.1. Synthese von Ethyl-(2 <i>E</i>)-5-phenylpent-2-en-4-ynoat (88)	29
3.3.6.1.2. Dihydroxylierung des Eninesters 88	30
3.3.7. Grenzen der Reaktion	30
3.3. Optimierung der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung	31
3.3.1. Untersuchung des Einflusses von Lewis-Säuren	32
3.3.2. Anwendungsbreite der CeCl ₃ -beschleunigten Dihydroxylierung	34
3.3.2.1. Synthese von Olefinen	34
3.3.2.2. Dihydroxylierung von Olefinen unter den optimierten Reaktionsbedingungen	35
3.4. Mechanistische Untersuchungen	37
3.4.1. Der Einfluss von Anionen	37
3.4.2. Der Einfluss des pH-Wertes auf die Natur des Reoxidationsmittels	38
3.4.3. Der Einfluss von verschiedenen Lewissäuren auf das Redoxpotential des Reoxidationssystems	41
3.4.4. Cerperiodato-Komplexe	42
3.4.4.1. Reaktion von Cer-Salzen mit Natriumperiodat	42
3.4.4.2. Einfluss von Cerperiodato-Komplexen auf die RuO ₄ -katalysierte Dihydroxylierung	43
3.4.4.3. Auswirkungen des veränderten Reoxidationssystems auf den Mechanismus der Reaktion	45
3.5. Zusammenfassung	46
4. DARSTELLUNG VON KOHLENHYDRATEN DURCH NEUARTIGE RUO₄- KATALYSIERTE, OXIDATIVE CYCLISIERUNGEN	47
4.1. Synthesekonzept	47
4.2. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	49
4.2.1. Diastereoselektivität der RuO ₄ -katalysierten Dihydroxylierung acyclischer Olefine	50
4.2.1.1. Diastereoselektivität von Dihydroxylierungen	50
4.2.1.2. Synthese der Dihydroxylierungs-Vorläufer	51

4.2.1.2.2. Synthese terminal geschützter γ -Hydroxyallylalkohole	51
4.2.1.2.3. Synthese von Silylethern	53
4.2.1.2.4. Synthese von Benzylether 128	53
4.2.1.2.5. Synthese von Carbonsäureestern	53
4.2.1.2.6. Synthese des Allylcarbonats 131	54
4.2.1.3. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung von chiralen Allylethern und - estern	54
4.2.1.4. Mechanistische Aspekte	55
4.2.2. Optimierte Darstellung des Benzylethers 148	58
4.2.3. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	60
4.2.3.1. Teilschritt A: Die Oxidation zum Aldehyd 154	61
4.2.3.2. Teilschritte B und C: Die RuO ₄ -katalysierte Dihydroxylierung- Cyclisierung von Aldehyd 154	61
4.2.3.3. Kombination der Teilschritte: Die sequenzielle pH-abhängige Ru- katalysierte Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	66
4.2.4. Entwicklung der Metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung	70
4.2.4.1. Optimierung der RuO ₄ -katalysierten, metallorganischen Ozonolyse	71
4.3. Darstellung unterschiedlicher Cyclisierungsvorläufer	75
4.3.1. Variation des Bausteins A	75
4.3.1.1. Synthese des chiralen Aldehyds 172 ausgehend von L-(+)-Weinsäure	75
4.3.1.2. Darstellung des Aldehyds 178 ausgehend von Maleinsäure	77
4.3.2. Variation des Bausteins B: Entwicklung diastereoselektiver 1,2-Additionen von Vinyl-Metall-Verbindungen	78
4.3.2.1. Allgemeines	78
4.3.2.2. Darstellung von Allylalkoholen mit monosubstituierter Doppelbindung	81
4.3.2.2.1. Vorkomplexierung durch Lewis-saure Metallchloride	82
4.3.2.2.2. Erweiterte Untersuchung von Lösungsmiteleinflüssen	83
4.3.2.2.3. Übertragung der optimierten Bedingungen auf die 1,2-Addition an den Aldehyd 178	84
4.3.2.3. 1,2-Addition aliphatischer Vinyl-Zink-Verbindungen zum selektiven Aufbau der aliphatischen (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-Allylalkohole 196 und 201	85
4.3.2.3.1. Synthese von <i>E</i> -Allylalkohol 196	86
4.3.2.3.2. Synthese von <i>Z</i> -Allylalkohol 201	87

4.3.3. Hydride als Baustein C: eine Oxidations-Reduktions-Sequenz zur Darstellung der Minderdiastereomere	89
4.3.3.1. Untersuchungen zur Oxidations-Reduktions-Sequenz	89
4.3.4. Synthese der Cyclisierungsvorläufer	90
4.4. Aufbau einer definierten Kohlenhydratbibliothek durch RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierungen	93
4.4.1. Aufbau von Kohlenhydraten durch Dihydroxylierung-Cyclisierung	93
4.4.1.1. Oxidation der primären Alkohole	93
4.4.1.2. Dihydroxylierung-Cyclisierung	94
4.4.1.3. Dihydroxylierung-Cyclisierung zu Glycolipid-Mimetika	98
4.4.1.3.1. Allgemeines	98
4.4.1.3.2. Dihydroxylierung-Cyclisierung	99
4.4.2. Aufbau von Kohlenhydraten durch metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung	102
4.5. Aufklärung der Struktur der Cyclisierungsvorläufer	106
4.5.1. Entwicklung einer oxidativen Synthese von Lactonen	106
4.5.2. Oxidation von L-(+)-Weisäurederivaten	107
4.5.3. Oxidation des <i>meso</i> -Weisäurederivates	108
4.5.4. NMR-Spektroskopische Untersuchungen	109
4.6. Alternative <i>in-situ</i>-Derivatisierung des Anomeren-Zentrums	110
4.6.1. Thioglycosidierung	110
4.6.2. Fischer-Synthese	111
4.6.3. Synthese von Aminozuckern	113
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	114
5.1. Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung-Sequenz	115
5.2. Synthese der Cyclisierungsvorläufer 32	117
5.3. Aufbau einer exemplarischen Kohlenhydratbibliothek	119
6. EXPERIMENTELLER TEIL	121
6.1. Allgemeine Angaben	121
6.1.1. Analytik	121
6.1.2. Chromatographie	121
6.1.3. Reagenzien und Lösungsmittel	121

6.2 Die RuO₄-Katalysierte Dihydroxylierung	122
6.2.1 Optimierung der Protonen-beschleunigten Dihydroxylierung	122
Allgemeine Arbeitsvorschrift I	122
6.2.1.1 Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Reaktion	123
6.2.1.2. Untersuchung zum Einfluß der Katalysatorkonzentration	123
6.2.1.3. Protonensäuren als Hydrolysebeschleuniger	123
6.2.1.4. Untersuchung zum Einfluß der Säurekonzentration	123
6.2.1.4 Untersuchung der Anwendungsbreite der optimierten Reaktion	124
Allgemeine Arbeitsvorschrift II: protonenbeschleunigte Dihydroxylierung	124
6.2.1.4.1. Elektronenarme Olefine	124
6.2.1.4.2. Elektronenreiche Olefine	133
6.2.1.4.3. Cyclische Olefine	135
6.2.1.4.4. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung	137
6.2.1.4.5. Olefine mit säurelabilen Funktionalitäten	140
6.2.1.4.6. Untersuchung der Chemoselektivität der Reaktion	142
6.2.2. Optimierung der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung	144
6.2.2.1. Untersuchung des Einflusses von Lewis-Säuren	144
Allgemeine Arbeitsvorschrift III: Dihydroxylierung in Gegenwart von MCl_x	144
6.2.2.2. Anwendungsbreite der CeCl ₃ -beschleunigten Dihydroxylierung	144
6.2.2.2.1. Synthese von Olefinen	144
6.2.2.2.2. Dihydroxylierung von Olefinen unter den optimierten Reaktionsbedingungen	146
Allgemeine Arbeitsvorschrift IV: Lewis-Säure-beschleunigte Dihydroxylierung	146
6.2.3. Mechanistische Untersuchungen	149
6.2.3.1. Der Einfluss des pH-Wertes auf die Natur des Reoxidationsmittels	149
6.2.3.2. Der Einfluss von verschiedenen Lewissäuren auf das Redoxpotential des Reoxidationssystems	149
6.2.3.3. Cerperiodato-Komplexe	149
6.3. Darstellung von Kohlenhydraten durch neuartige RuO₄- katalysierte, oxidative Cyclisierungen	150
6.3.1. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	150

6.3.1.1. Diastereoselektivität der RuO ₄ -katalysierten Dihydroxylierung acyclischer Olefine	150
6.3.1.1.1. Synthese der Dihydroxylierungs-Vorläufer	153
6.3.1.1.2. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung von chiralen Allylethern und -estern	159
Allgemeine Arbeitsvorschrift V: Dihydroxylierung in Acetonitril/Wasser	159
6.3.1.2. Optimierte Darstellung des Benzylethers 148	167
Allgemeine Arbeitsvorschrift VI: Cuprat-Addition	167
6.3.1.3. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	168
6.3.1.3.1. Teilschritt A: Die Oxidation zum Aldehyd 154	168
Allgemeine Arbeitsvorschrift VII: Oxidation von Alkoholen mit DMP	168
6.3.1.3.2. Teilschritte B und C: Die RuO ₄ -katalysierte Dihydroxylierung- Cyclisierung von Aldehyd 154	169
Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII: Dihydroxylierung-Cyclisierung	169
Allgemeine Arbeitsvorschrift IX: Acylierung von Kohlenhydraten	170
6.3.1.3.3. Kombination der Teilschritte: Die sequenzielle pH-abhängige Ru-katalysierte Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung	175
Allgemeine Arbeitsvorschrift X: Oxidation von Alkoholen mit RuCl₃/NaIO₄	175
6.3.1.4. Entwicklung der metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung	176
6.3.1.4.1. Optimierung der RuO ₄ -katalysierten, metallorganischen Ozonolyse	176
Allgemeine Arbeitsvorschrift XI: Metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung	176
6.3.2. Darstellung unterschiedlicher Cyclisierungsvorläufer	178
6.3.2.1. Variation des Bausteins A	178
6.3.2.1.1. Synthese des chiralen Aldehyds 172 ausgehend von L-(+)-Weinsäure	178
6.3.2.1.2. Darstellung des Aldehyds 178 ausgehend von Maleinsäure	181
6.3.2.2. Variation des Bausteins B: Entwicklung diastereoselektiver 1,2- Additionen von Vinyl-Metall-Verbindungen	185
6.3.2.2.1. Darstellung von Allylalkoholen mit monosubstituierter Doppelbindung	185
Allgemeine Arbeitsvorschrift XII: Addition von Vinylzinkchlorid	185
Allgemeine Arbeitsvorschrift XIII: Addition von Vinylzinkchlorid in DCM	185

6.3.2.2.2. 1,2-Addition aliphatischer Vinyl-Zink-Verbindungen zum selektiven Aufbau der (<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-Allylalkohole 196 und 201	188
6.3.2.3. Hydride als Baustein C: eine Oxidations-Reduktions-Sequenz zur Darstellung der Minderdiastereomere	190
6.3.2.3.1. Untersuchungen zur Oxidations-Reduktions-Sequenz	190
6.3.2.4. Synthese der Cyclisierungsvorläufer	192
Allgemeine Arbeitsvorschrift XIV: Benzylierung-Deacylierung	193
6.3.3. Aufbau einer definierten Kohlenhydratbibliothek durch RuO ₄ -katalysierte oxidative Cyclisierungen	202
6.3.3.1. Aufbau von Kohlenhydraten durch Dihydroxylierung-Cyclisierung	202
6.3.3.1.1. Oxidation der primären Alkohole	202
6.3.3.1.2. Dihydroxylierung-Cyclisierung	205
6.3.3.1.3 Dihydroxylierung-Cyclisierung zu Glycolipid-Mimetika	211
6.3.3.2. Aufbau von Kohlenhydraten durch metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung	214
6.3.4. Aufklärung der Struktur der Cyclisierungsvorläufer	219
6.3.4.1. Entwicklung einer oxidativen Synthese von Lactonen	219
Allgemeine Arbeitsvorschrift XV: Oxidative Cyclisierung zum Lacton	219
6.3.4.2. Oxidation von L-(+)-Weisäurederivaten	220
6.3.4.3. Oxidation von <i>meso</i> -Weisäurederivaten	222
6.3.5. Alternative <i>in-situ</i> -Derivatisierung des Anomeren-Zentrums	223
6.3.5.1. Thioglycosidierung	223
Allgemeine Arbeitsvorschrift XVI: Thioglycosidierung	223
6.3.5.2. Fischer-Synthese	225
6. LITERATUR	228

Publikationsliste

1. EINLEITUNG

Jeder auf subzellulärer Ebene ablaufende Prozess in lebenden Organismen wird durch das komplexe Zusammenspiel der drei großen Klassen von Biopolymeren - den Nucleinsäuren, den Proteinen und den Kohlenhydraten - maßgeblich bestimmt. In den letzten drei Jahrzehnten wurde den „Genomics“ und den „Proteomics“ (s. Abb. 1) in der biologischen, biochemischen und pharmazeutischen Forschung viel Aufmerksamkeit geschenkt. Eine Vielzahl von Techniken wurde entwickelt, um Funktion und Struktur von Nucleinsäuren und Peptiden aufzuklären und zu erforschen.^[1,2] Die Ergebnisse dieser Bemühungen konnten entscheidend zur Entwicklung einer Reihe von therapeutischen Ansätzen beitragen. Ein relativ klares Bild der Rolle von Nucleinsäuren und Proteinen in subzellulären biologischen Prozessen kann heute als Lehrbuchwissen vermittelt werden. Das Forschungsfeld der „Glycomics“, welches sich mit der Erforschung der Rolle von Kohlenhydraten in biologischen Systemen befasst, ist bislang wenig beachtet worden. Die Gründe hierfür sind sicherlich in der enormen strukturellen Vielfalt der zumeist als Glykokonjugate proteingebunden vorliegenden Oligo- und Polysaccharide zu suchen.^[3] Diese liegen in der Regel als verzweigte Biopolymere vor, was ihre strukturelle Diversität im Gegensatz zu den kettenförmigen Nucleinsäuren und Proteinen um ein Vielfaches erhöht. Eine Isolierung der empfindlichen Biopolymere aus natürlichen Quellen ist oft schwierig wenn überhaupt möglich. Sequenzierungen, wie sie für Nucleinsäuren und Proteine mittlerweile automatisiert und standardisiert in jedem molekularbiologischen Labor durchgeführt werden, sind immer noch zeitintensiv und können nur von wenigen Experten weltweit realisiert werden.^[4]

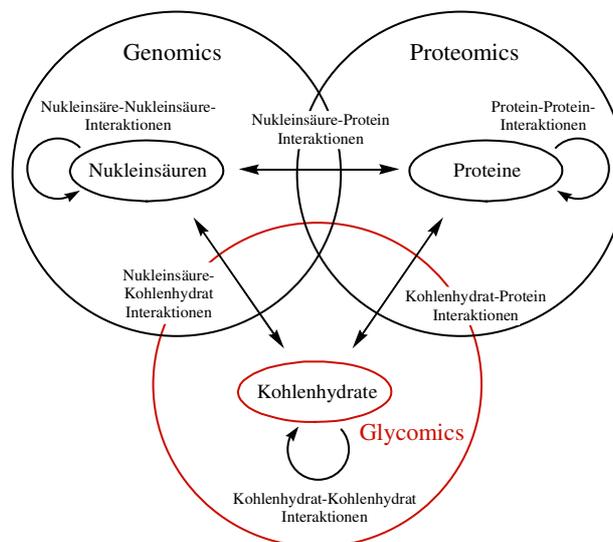


Abbildung 1.1. Interaktionen zwischen den drei großen Klassen biologischer Macromoleküle.^[5]

Kohlenhydrate sind abgesehen von ihrer Aufgabe als Energielieferant und ihrer Funktion als Stütz- und Gerüstelemente in Form von Cellulose und Chitin in viele essentielle biologische Prozesse involviert.^[6] Sie verleihen Zellwänden als Glycocalyx physikalische Stärke (s. Abb. 1.2)^[7] und regulieren Zell-Matrix^[8] und Zell-Zell-Interaktionen.^[9] In vielen Signaltransduktions-Kaskaden kommt den Kohlenhydrat-Rezeptor-Wechselwirkungen eine Schlüsselrolle zu.^[10]

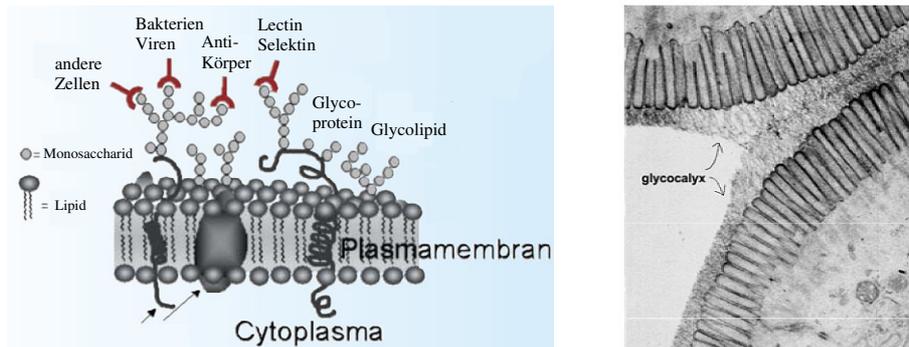


Abbildung 1.2. Funktionen von Kohlenhydraten in biologischen Systemen.^[11]

Die Eigenschaft von Kohlenhydraten auf der Zelloberfläche als „Andock-Stationen“ für Viren und Bakterien^[12] zu fungieren und die Identifizierung bestimmter pathogen-spezifischer Kohlenhydrate^[13] durch das Immunsystem ist im Zusammenhang mit der Entwicklung von Antibiotika und Impfstoffen von besonderer Bedeutung.

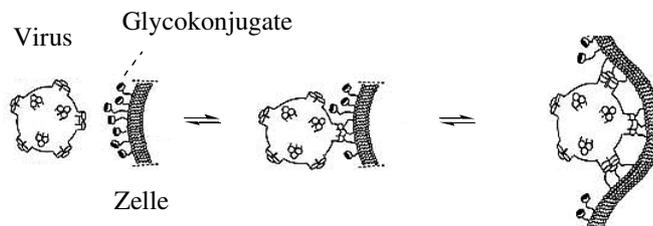


Abbildung 1.3. „Andocken“ eines Virus an eine lebende Zelle.^[14]

Trotz der Entwicklungen der letzten zwei Jahrzehnte, die in den Bereichen der chemischen Genetik,^[15] des High-Throuput-Screenings^[16] und der Micro- bzw. Macroarray-Technik^[16] die medizinische Chemie revolutioniert haben, liegt das therapeutische Potential der Kohlenhydrate und ihrer Analoga aufgrund der vernachlässigten Grundlagenforschung und nicht zuletzt wegen der damit verbundenen schlechten synthetischen Zugänglichkeit immer noch weitestgehend brach.

1.1. „Chemical genetics“

Als chemische Genetik bezeichnet man die Erforschung der Reaktion biologischer Systeme auf die Intervention kleiner Moleküle.^[15] Praktisch jedes zellgängige Molekül kann mit einem

biologischen Macromolekül wie z.B. einem Protein interagieren und dessen Funktion beeinflussen. Durch die Bindung des kleinen Moleküls an das Target-Protein ist eine schnell einsetzende biologische Antwort zu beobachten. Das Besondere an dieser Interaktion ist im Gegensatz zu klassischen genetischen Manipulationen, daß sie in der Regel reversibel und zumeist über die Menge der zugesetzten Substanz regulierbar ist. Bei der Erforschung biologischer Systeme mit Hilfe der chemischen Genetik unterscheidet man grundsätzlich zwischen zwei “Richtungen”:

Die “*vorwärts-gerichtete chemische Genetik*” beschäftigt sich mit der Untersuchung der durch den Zusatz von kleinen Molekülen in einem Screening hervorgerufenen Auswirkung auf ein bestimmtes Phenotyp. Anschließend wird dann im biologischen System das für die Veränderung verantwortliche Protein-Molekül-Addukt identifiziert.

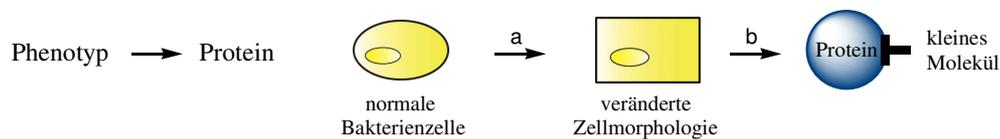


Abbildung 1.4 “Vorwärts-gerichtete chemische Genetik”^[15]

a) Screening kleiner Moleküle in der lebenden Zelle, Auswahl des Phenotyps b) Identifizierung des für die Veränderung verantwortlichen Proteins

Die “*rückwärts-gerichtete chemische Genetik*” befasst sich mit der möglichen Veränderung der Funktion eines bestimmten Proteins durch ein kleines Molekül, die mit Hilfe von Screenings gesucht wird. Anschliessend wird dann der durch das Protein-Molekül-Addukt veränderte Phenotyp identifiziert.

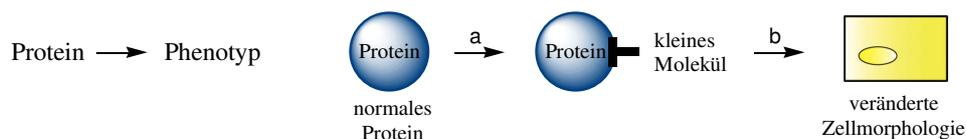


Abbildung 1.5. “Rückwärts-gerichtete chemische Genetik”^[15]

a) Screening kleiner Moleküle im Proteinessay b) Identifizierung des durch das Protein-Molekül-Addukt hervorgerufenen Phenotyps

Für beide Strategien werden größere Mengen definierter “kleiner Moleküle” benötigt, die durch effiziente und selektive Synthesestrategien zugänglich sein müssen.

1.2. Kombinatorische Chemie und diversitätsorientierte Synthese

In den letzten Jahrzehnten sind verschiedene Konzepte zur Darstellung von Substanz-Bibliotheken umgesetzt worden. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen zwei Ansätzen, der kombinatorischen^[17] und der diversitätsorientierten Synthese.^[18]

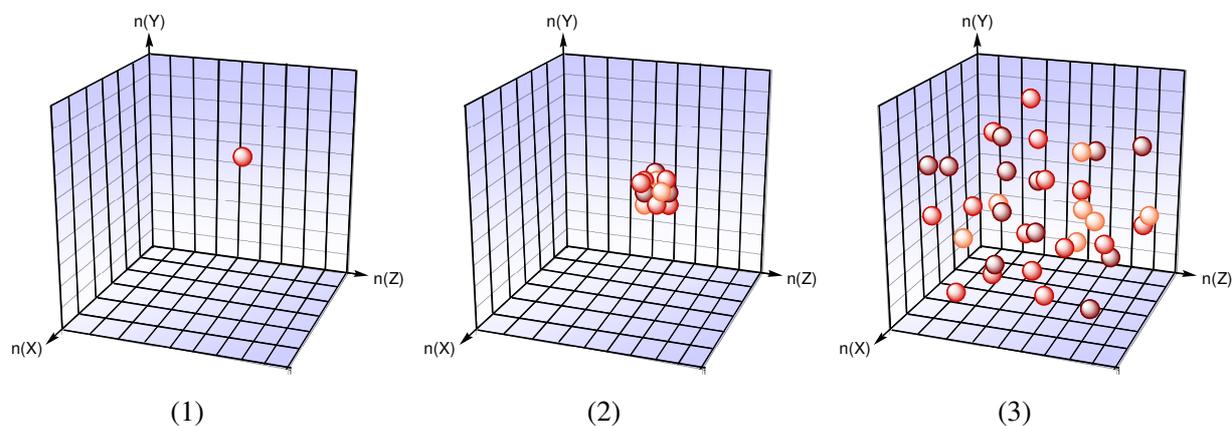


Abbildung 1.6. Vergleich von klassischer (1), kombinatorischer (2), und diversitätsorientierter (3) Synthese.^[18]

Im Gegensatz zur klassischen Synthese, bei der ein bestimmtes Molekül einen genau definierten Punkt im chemischen Raum einnimmt (s. Abb. 1.6, (1)), werden bei diesen Synthesestrategien Kollektive von Substanzen dargestellt, die bestimmte Bereiche des chemischen Raums ausfüllen (s. Abb. 1.6 (2) und (3)). Die synthetischen Transformationen, mit deren Hilfe diese Kollektive von Substanzen ausgehend von einem Molekül oder einem Kollektiv von Molekülen zugänglich gemacht werden, bezeichnet man in diesem Zusammenhang als diversitätserzeugende Prozesse.

1.2.1. Kombinatorische Chemie

In der kombinatorischen Chemie werden Derivate einer bekannten Zielstruktur dargestellt. Ausgefeilte Festphasensynthesestrategien und Split-Pool-Techniken liefern einen schnellen Zugang zu großen Substanzbibliotheken. Die diversitätserzeugenden Prozesse beschränken sich allerdings in der Regel auf die Permutation von Substituenten, das heißt durch Kupplungsreaktionen werden verschiedene Reste an ein immer gleiches Molekülgerüst angeknüpft. Der Bereich des chemischen Raums, der mit Hilfe dieser Synthesestrategie ausgefüllt werden kann, ist aufgrund der ähnlichen räumlichen Struktur dieser Derivate relativ eng um das ursprüngliche „Zielmolekül“ gefasst (s. Abb. 1.6 (2)).

1.2.2. Diversitätsorientierte Synthese (DOS)

Mit dem Konzept der DOS soll durch die Synthese von Substanz-Kollektiven, die einen möglichst großen Bereich im chemischen Raum ausfüllen (s. Abb. 1.6 (3)), die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, in einem Screening einen neuartigen Wirkstoff zu entdecken. Anders als in der kombinatorischen Chemie wird durch die verwendeten diversitätserzeugenden Prozesse eine Variation des Molekülgerüsts erzielt. Ausserdem werden vielfach Substanz-Kollektive strukturell unterschiedlicher Moleküle als "Ausgangsmaterialien" eingesetzt. Die Mitglieder der so erzeugten Substanz-Bibliotheken haben somit unterschiedliche räumliche Strukturen, und können in gänzlich unterschiedlicher Weise mit biologischen Macromolekülen interagieren.

1.3. Kohlenhydratbasierte Substanz-Bibliotheken

Die bislang entwickelten Strategien zur Synthese von kohlenhydratbasierten Substanzbibliotheken^[19] lassen sich prinzipiell in drei große Klassen einteilen (s. Abb. 1.6). Durch die Anknüpfung von unterschiedlichen Resten an ein Kohlenhydrat-Molekül, kann eine räumlich definierte Ausrichtung der Substituenten erreicht werden (s. Abb. 1.7 (1)). Mit Hilfe der gezielten Verknüpfung einzelner Hydroxylfunktionen können Monosaccharide zu definierten Oligosacchariden kondensiert werden (s. Abb. 1.7 (2)). Durch die Derivatisierung eines am Kohlenhydrat angeknüpften Aglycons mit klassischen Synthesemethoden können in kombinatorisch-chemischen Verfahren große Bibliotheken erstellt werden (s. Abb. 1.7 (3)).

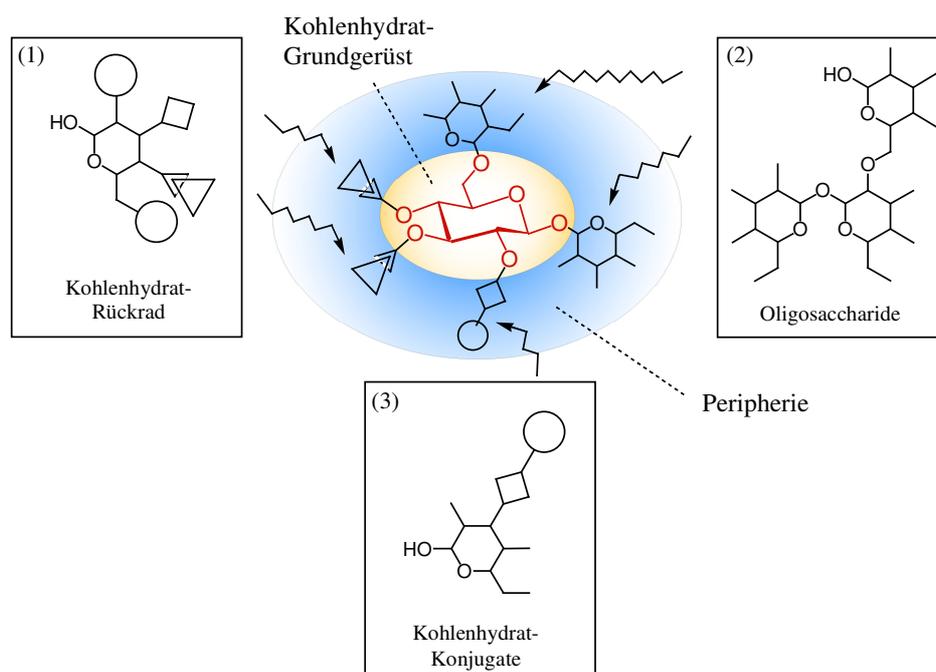


Abbildung 1.7. Kohlenhydratbasierte Substanz-Bibliotheken.^[19]

Alle drei Konzepte zum Aufbau von Bibliotheken beschränken sich auf eine Permutation der Substituenten in der Peripherie des Monosaccharides. Ein Ansatz, der einen Zugang zu einer Bibliothek von Zuckern strukturell unterschiedlicher Kohlenhydrat-Grundgerüste im Sinne einer diversitätsorientierten Synthese liefert, steht noch aus.

1.3.1. Kohlenhydrate als Rückgrat für dreidimensionale Strukturen

Das Konzept der Verwendung von Kohlenhydraten als strukturgebende rigide Plattformen wurde von *Nicolaou* 1993 auf der Suche nach neuen Peptidomimetika entwickelt.^[12] Durch das gezielte Design dreidimensionaler nichtpeptoider Analoga des Hormons Somatostatin konnten so Struktur-Wirkungs-Beziehungen eingehend untersucht werden. Eine elegante, modulare Synthesestrategie zu in universellen Screenings einsetzbaren Bibliotheken wurde 1998 von *Sofia* vorgestellt (s. Abb. 1.8).^[21]

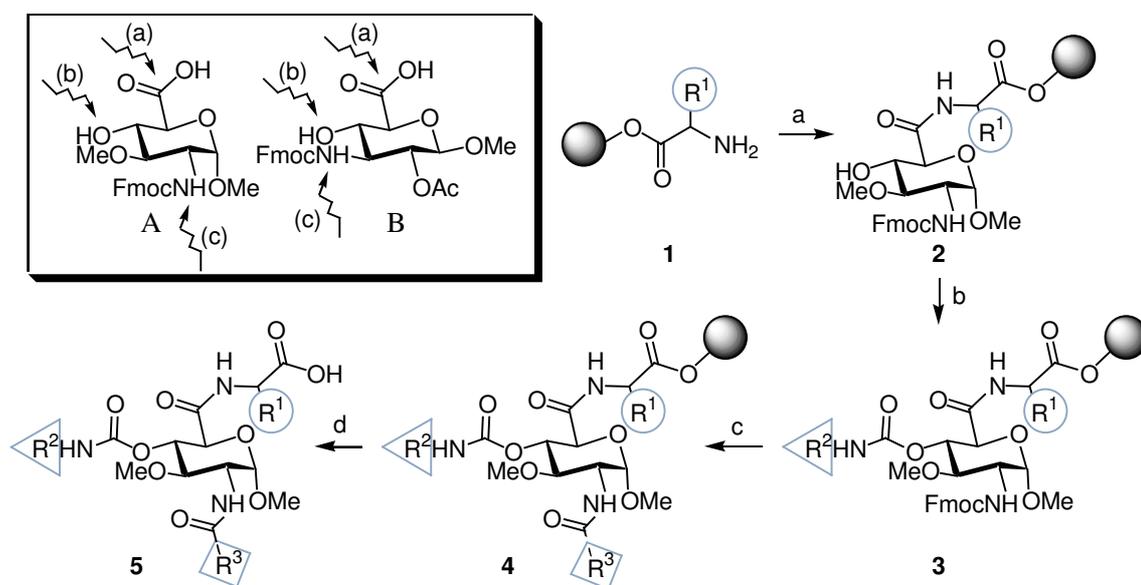


Abbildung 1.8. Synthese von "pharmacophore mapping"-Bibliotheken nach *Sofia*.^[21]

- a) Kupplung mit unterschiedlichen immobilisierten Aminosäuren b) Umsetzung mit unterschiedlichen Isocyanaten c) Entschützung, Amidierung mit verschiedenen Carbonsäuren d) Abspaltung vom Harz.

Dabei werden die beiden Kohlenhydrat-Bausteine A und B mit Hilfe eines drei-Punkt-Anknüpfungsmotivs sukzessive funktionalisiert. Über die erste Funktionalität der orthogonal adressierbaren Verknüpfungspunkte wird der Kohlenhydratbaustein A oder B mit klassischen Peptidkupplungsmethoden an eine von acht auf Carboxytrityl-Tentagel-Harz immobilisierte Aminosäuren **1** angebunden (a). Die freie Hydroxylgruppe des nun festphasengebundenen Kohlenhydrat-Rückgrates **2** wird durch die Behandlung mit einem von sechs Isocyanaten in das korrespondierende Carbamat **3** überführt (b). Nach der Entschützung wird das Amin in **3** mit

einer von acht Carbonsäuren zum Amid **4** acyliert. Abspaltung des funktionalisierten Kohlenhydrat-Rückgrates vom Harz liefert die 16 x 48 Mitglieder dieser “universal pharmacophore mapping” Bibliothek.

1.3.2. Oligosaccharide

Der Synthese von Oligosacchariden aus monomeren Kohlenhydrat-Bausteinen kommt mit Blick auf das natürliche Vorkommen der Kohlenhydrate als Glycokonjugate eine besondere Bedeutung zu. Als Meilensteine auf dem Weg zu einem effizienten, einfachen und schnellen Zugang zu definierten Biopolymeren, wie er sich in der Nukleotid- und der Peptidchemie in den letzten Jahrzehnten etabliert hat, können die automatische Oligosaccharidsynthese von *Seeberger*^[22] und die programmierbare Eintopf-Oligosaccharid-Synthese nach *Wong*^[23] (s. Abb 1.9) betrachtet werden.

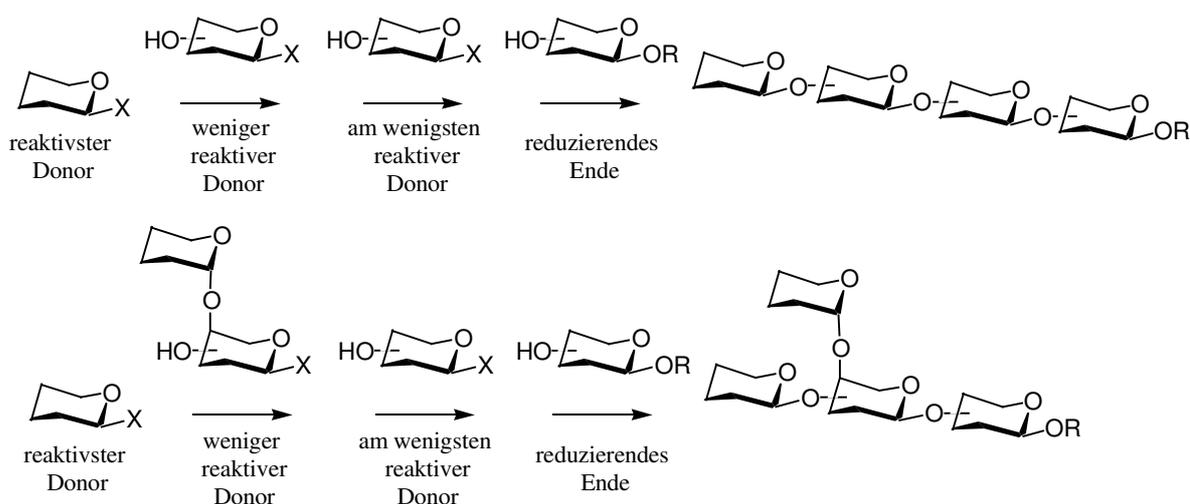


Abbildung 1.9. Synthese von Oligosacchariden nach *Wong*.^[23]

Wong hat mit seiner umfassenden Untersuchung zur relativen Reaktivität unterschiedlicher Glycosyldonoren auf der Basis von Thioglycosiden ein Konzept eröffnet, welches die gezielte Synthese von linearen und verzweigten Oligosacchariden durch das Ausnutzen der in Abb. 1.9 dargestellten Reaktivitätsabfolgen ermöglicht.

1.3.3. Derivatisierung des Aglycons

Ein drittes Konzept für die Einführung struktureller und chemischer Diversität zum Aufbau von kohlenhydratbasierten Bibliotheken ist die Derivatisierung eines am Monosaccharid befindlichen Substituenten, dem sogenannten Aglycon, mit klassischen kombinatorisch-chemischen Methoden.

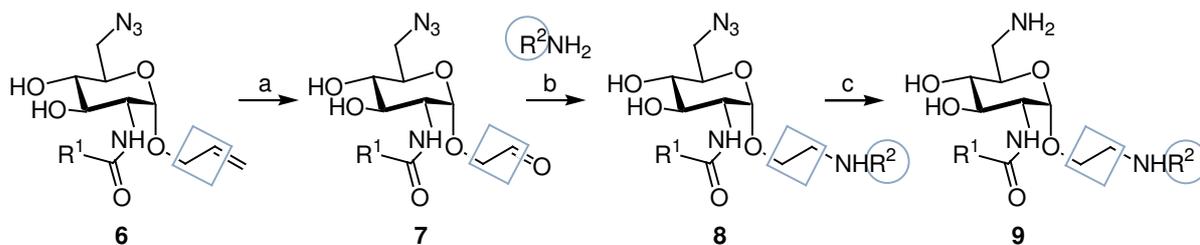


Abbildung 1.10. Synthese von Kohlenhydrat-Bibliotheken durch Derivatisierung des Aglycons nach Wong.^[24]

a) Ozonolyse b) Reduktive Aminierung c) Reduktion zum Amin.

So wird zum Beispiel nach einem Synthesekonzept welches zur Untersuchung der RNA-Affinität von natürlich vorkommenden Aminoglycosidantibiotika von Wong entwickelt wurde die Allylschutzgruppe in **6** derivatisiert. Mit Hilfe einer sequenziellen Ozonolyse-Reduktiven Aminierung wird eine Bibliothek von 1,3-Hydroxylaminen **9** synthetisiert.^[24]

1.4. Chemische Eigenschaften von Kohlenhydraten

Chemisch betrachtet handelt es sich bei Monosacchariden um polyhydroxylierte Carbonylverbindungen. Sie unterscheiden sich von anderen Carbonylverbindungen durch ihre Fähigkeit, stabile Halbacetale zu bilden. In Abb. 1.11 sind die gängigsten chemischen Umwandlungen von Monosacchariden am Beispiel von Glucose zusammengefasst.^[25]

Die Oxidation von Monosacchariden zu Glucuronsäuren (**10**) und Gluconolactonen (**11**), die Reduktion zu Sorbitolen (**12**) und Veresterungen sind Standardreaktionen, die mit klassischen chemischen Methoden oder vielfach auch enzymatisch durchgeführt werden. Epimerisierungen und einfache Glycosylierungsreaktionen können heutzutage ebenfalls ohne besondere Expertise realisiert werden.

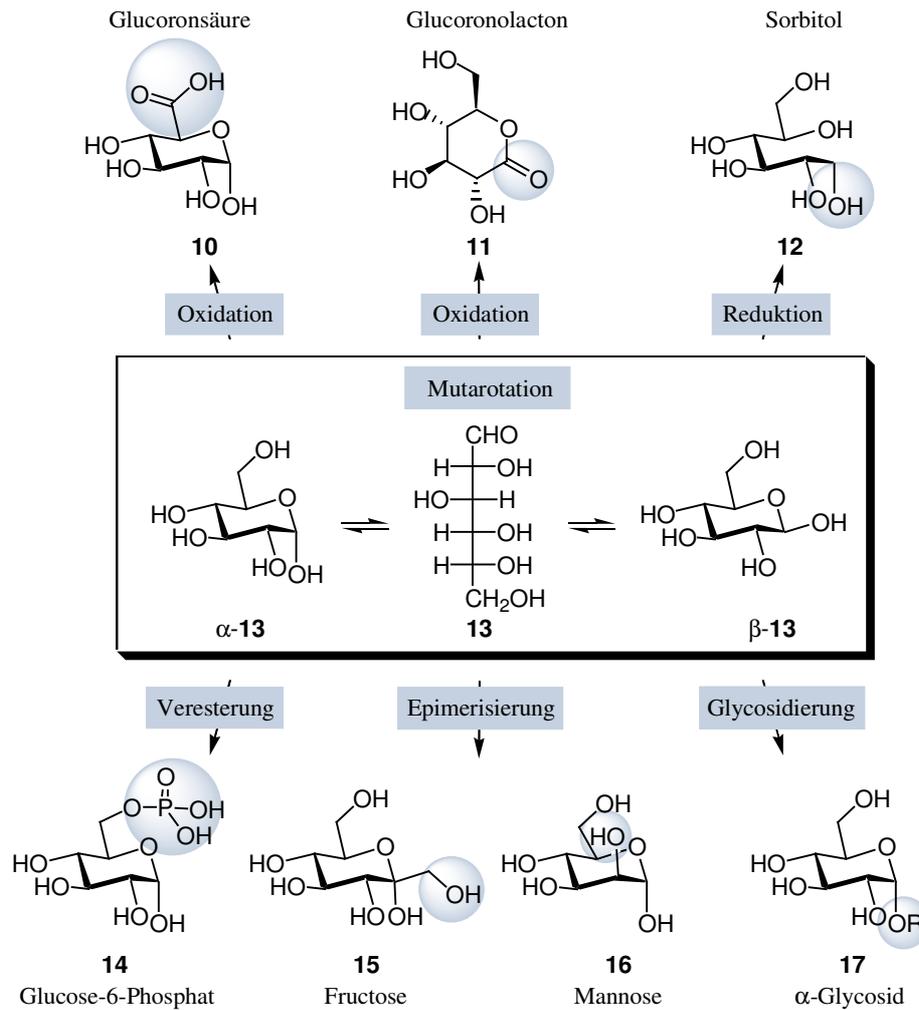


Abbildung 1.11. Reaktionen von Monosacchariden am Beispiel von D-Glucose 13.^[25]

1.4.1. Cyclisierungsreaktionen

Die spontane Cyclisierung von 5-Hydroxy-Aldehyden wie **18** zu den für die Aldohexosen typischen Halbacetalen nach dem auch der Mutarotation zugrunde liegenden Mechanismus ist von *Burton* bereits 1965 im Anschluss an eine Ozonolyse zum Aufbau von 2-Hydroxymethyl- α -L-ribopyranose **19** genutzt worden (s. Abb. 1.12).^[26]

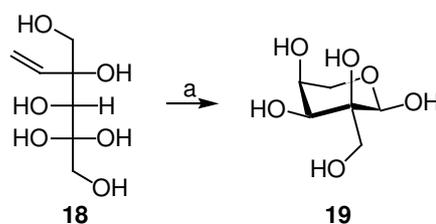


Abbildung 1.12. Ozonolyse-Cyclisierung nach *Burton*.^[26]

a) Ozonolyse, 30 %.

Diese Art der Ozonolyse-Cyclisierung zum Aufbau von Kohlenhydraten ist seitdem in zahlreichen Synthesen verwendet worden. Eine Anwendung fand diese Sequenz in der Synthese von **21**, das ein wichtiges Intermediat auf dem von *Vasella* entwickelten Weg zu Neuraminsäurederivaten darstellt.^[27]

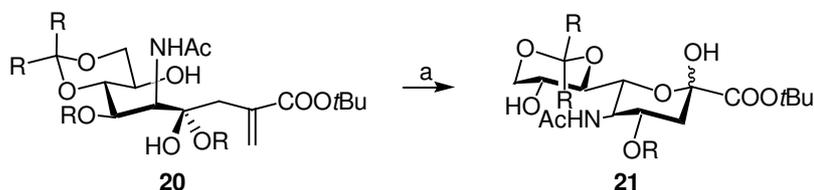


Abbildung 1.13. Ozonolyse-Cyclisierung in der Neuraminsynthese nach *Vasella*.^[27]

a) Ozonolyse, 89%.

Eine weitere spontane Cyclisierung, die sich in saurer Umgebung an eine Osmium-katalysierte Dihydroxylierung anschließt, wurde als Nebenreaktion in der Synthese von Ajmalin-Alkaloiden 1993 berichtet.^[28]

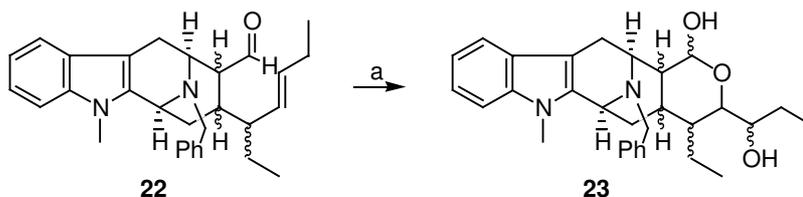


Abbildung 1.14. Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung-Cyclisierung als Nebenreaktion in der Synthese von Ajmaline-artigen Alkaloiden nach *Cook*.^[28]

a) 1.5 Äquiv. OsO₄, 80 % HOAc, RT, 2 h, dann Zugabe von 4 Äquiv. NaIO₄, RT, 34 h, 56 %.

Nachdem diese Osmium-katalysierte Reaktion keine weitere Beachtung gefunden hat, wurde von *Fürstner* aufbauend auf den in dieser Arbeit zusammengefassten Resultaten eine Ruthenium-katalysierte oxidative Synthese von **26** im Rahmen von Studien zur Total-Synthese von Hikizimycin entwickelt (s. Abb. 1.15).^[29]

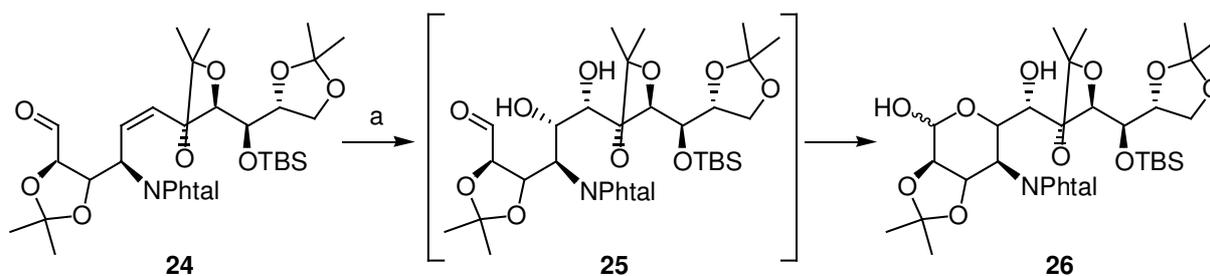


Abbildung 1.15. Oxidation des Aldehyds **26**.

5 Mol% RuCl₃, 2 Äquiv. NaIO₄, 13 Mol% FeCl₂, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3.4:3.4:1), 0 °C, 30 min, 57 %.

Die Rutheniumtetraoxid-katalysierte Dihydroxylierung mit anschließender spontaner Cyclisierung zu dem Halbacetal **26** wurde in Gegenwart von Eisen(II)chlorid durchgeführt. Einen weiteren Zugang zu Monosacchariden durch Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung wurde von *Misra* aufbauend auf unseren Arbeiten zur Lewisäure-beschleunigten Dihydroxylierung in 2006 beschrieben.^[30]

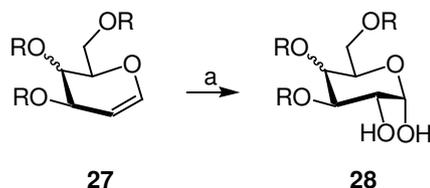


Abbildung 1.16. Kohlenhydratsynthese nach *Misra*.^[30]

a) 0.25 Mol% RuCl_3 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 0°C .

Mit Hilfe der Cer(III)chlorid-beschleunigten RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierung werden unterschiedlich geschützte Glycale vom Typ **27** in die 1,2-*syn*-konfigurierten Kohlenhydrate **28** überführt.

1.5. Struktur von Monosacchariden

Die räumliche Struktur von Monosacchariden ist, obwohl sie im Vergleich zu offenkettigen Molekülen in der Anzahl ihrer Freiheitsgrade deutlich eingeschränkt ist, nicht immer leicht vorherzusagen. Die überwiegend cyclisiert vorliegenden Kohlenhydrate können eine Vielzahl von Konformationen annehmen (s. Abb. 1.17).^[25]

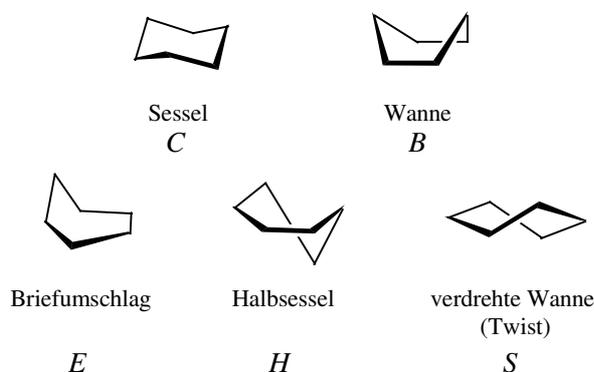


Abbildung 1.17. Konformationen von sechsgliedrigen Carbocyclen.^[25]

Die häufigste Konformation von Pyranosen ist wie bei einfachen 6-gliedrigen Carbocyclen der Sessel. In dieser Konformation ist keiner der Substituenten gezwungen, eine ungünstige *syn*-periplanare Anordnung zu einem seiner Nachbarn anzunehmen.

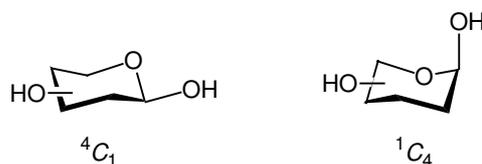


Abbildung 1.18. C-Konformationen von Hexopyranosen.^[25]

Im Gegensatz zu einfachen symmetrischen Carbocyclen kommt bei den unsymmetrisch substituierten Pyranosen hinzu, dass zu jeder der in Abb. 1.17 dargestellten Figuren noch weitere diastereomere Konformationen existieren, wie in Abb. 1.18 am Beispiel des Sessels illustriert.

2. PROBLEMSTELLUNG

2.1. Allgemeines

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue Strategie zum Aufbau von Monosaccharid-Bibliotheken entwickelt werden. Dabei sollten sich, im Gegensatz zu den in Kapitel 1.3 vorgestellten Konzepten, die diversitätserzeugenden Transformationen nicht auf eine Permutation der Peripherie der Zucker (s. Abb. 2.1, (A)) beschränken, sondern ein Zugang zu einer Bibliothek von Kohlenhydraten mit strukturell unterschiedlichen Grundgerüsten geschaffen werden (s. Abb. 2.1, (B)).

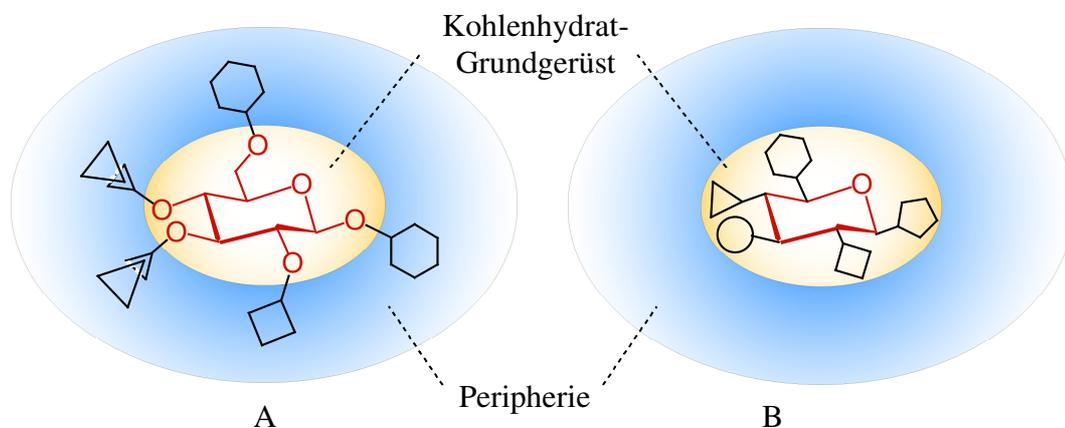


Abbildung 2.1. Konzepte zur Erzeugung von Diversität in kohlenhydratbasierten Substanz-Bibliotheken.

Die einzelnen Mitglieder der Substanzbibliothek sollten orthogonal funktionalisiert sein, um eine gezielte Adressierung der einzelnen Hydroxylfunktionen in nachfolgenden synthetischen Operationen zu ermöglichen. Das Synthese-Konzept sollte weiterhin, mit Blick auf eine spätere Anwendung in industriellen Maßstäben, durch die Verwendung analoger Synthesemethoden in den einzelnen Teilschritten die Möglichkeit zu einer Automatisierung bzw. Parallelisierung bieten.^[31] Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Verwendung „konventioneller“ Synthesemethoden gelegt werden, die jedem Chemiker auch ohne die in der Kohlenhydratsynthese ansonsten oftmals erforderliche synthetische Erfahrung eine Anwendung des Konzeptes erlaubt.

2.2. Synthesekonzept

Ausgehend von den Ergebnissen meiner Diplomarbeit^[32] zur Anwendung der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung in der Naturstoffsynthese sollte ein genereller Zugang zu Kohlenhydrat-Monomeren erschlossen werden.

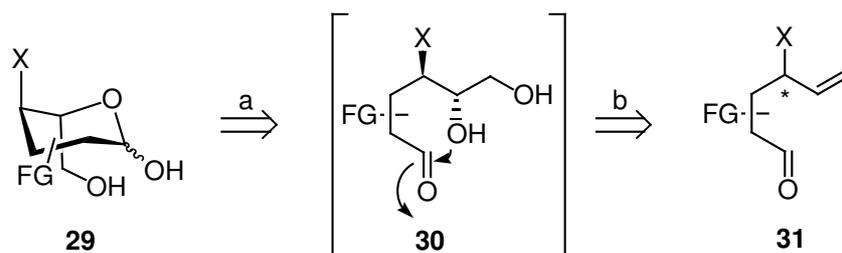


Abbildung 2.2. Retrosynthetische Betrachtung des Schlüsselschritts der Kohlenhydrat-Synthese.

a) spontane Cyclisierung b) Dihydroxylierung der Doppelbindung

Der Schlüsselschritt der Kohlenhydrat-Synthese sollte die in Abb. 2.2 dargestellte Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung sein. Eine Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung des Cyclisierungsvorläufers vom Typ **31** liefert den 5,6-Dihydroxy-Aldehyd **30**, der unter den Reaktionsbedingungen der Dihydroxylierung zur Aldohehexose **29** cyclisiert.

Eine modulare Synthese sollte einen Zugang zu einer dreidimensionalen Bibliothek möglicher Cyclisierungsvorläufer mit einem Maximum an struktureller Diversität ermöglichen.

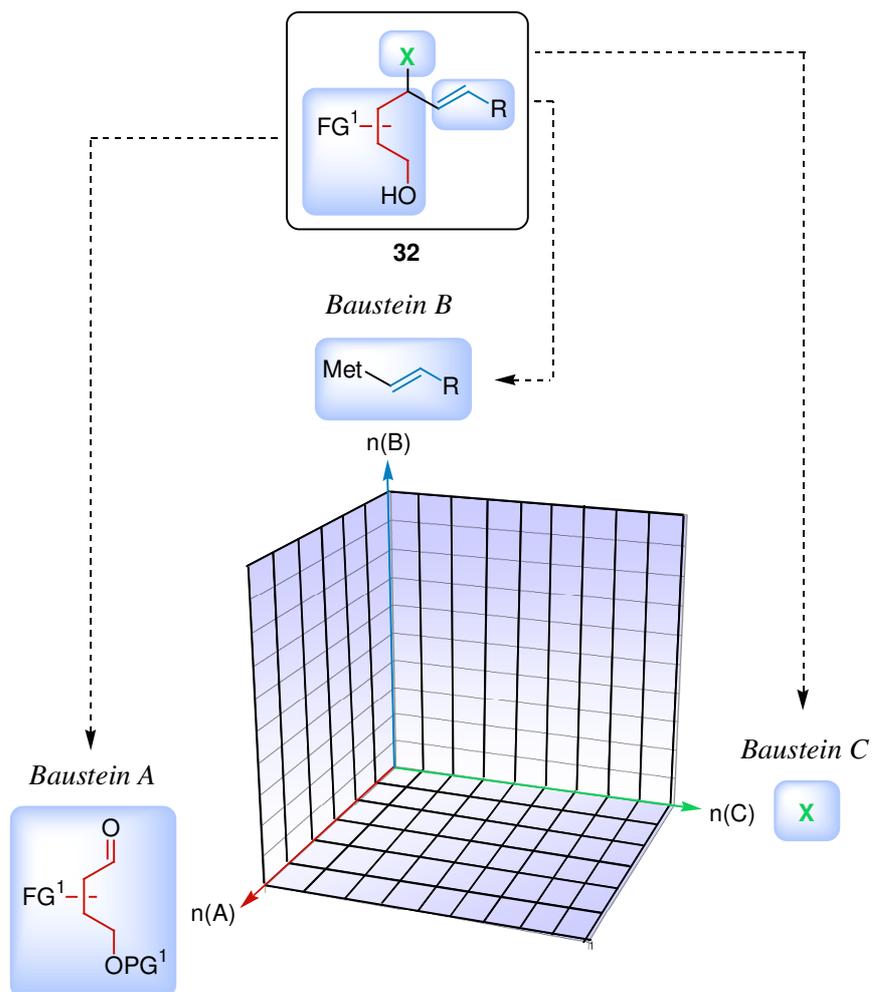


Abbildung 2.3. Dreidimensionale diversitätsorientierte Synthese der Cyclisierungsvorläufer **32**.

Dazu wird der Cyclisierungsvorläufer **32** mit drei retrosynthetischen Schnitten in die Bausteine A, B und C zerlegt. Durch die Addition unterschiedlicher metallorganischer Reagenzien (Baustein B) an den variabel funktionalisierbaren Aldehyd (Baustein A) kann die “chemische Ebene” $n(A) \times n(B)$ erschlossen werden. Die dritte Dimension des “chemischen Raums” wird durch die nachfolgende Funktionsgruppen-Umwandlung des Bausteins C eröffnet. Dieses synthetische Konzept bietet durch die Verwendung einheitlicher Schutzgruppen und Reagenzien die Möglichkeit zu einer Parallelisierung.

3. DIE RuO_4 -KATALYSIERTE DIHYDROXYLIERUNG

3.1. Stand der Forschung

Ausgehend von der von *Shing* 1994 erstmals vorgestellten „Blitzdihydroxylierung von Olefinen“^[33] sind im Rahmen meiner Diplomarbeit^[32] erste Grundlagen zur Entwicklung einer breit anwendbaren, asymmetrischen Oxidation geschaffen worden. Die von *Shing* entwickelte Reaktion zeichnet sich durch die hohe Reaktivität des verwendeten Ruthenium(VIII)oxid-Katalysators gegenüber reaktionsträgen, elektronenarmen Olefinen und eine sehr hohe einfache Diastereoselektivität aus, die der analogen Osmium(VIII)oxid-katalysierten Dihydroxylierung deutlich überlegen ist.^[34] Allerdings wird die Anwendbarkeit der Methode durch die hohe Katalysatorladung von 7 Mol%, die schwer handhabbare hohe Reaktivität und das Auftreten einer „metallorganischen Ozonolyse“ als Hintergrund- oder Nebenreaktion deutlich limitiert. Durch den Zusatz von 10 Mol% *p*-Toluolsulfonsäure konnte in ersten Untersuchungen zur Beschleunigung der Hydrolyse der intermediär gebildeten Ruthenatester die Katalysatorladung ohne Umsatz- oder Selektivitätseinbußen auf nur 0.5 Mol% gesenkt werden.

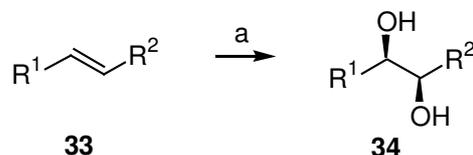


Abbildung 3.1. *syn*-Dihydroxylierung unter optimierten Reaktionsbedingungen.

a) 1 mmol Olefin, **0.5 Mol% RuCl_3** , **10 Mol% *p*TSA**, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 14 ml $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 0 °C.

Die in Abbildung 3.1 aufgeführten Bedingungen wurden als vorläufiges Optimum der Reaktion für Untersuchungen zur Anwendungsbreite des verbesserten Protokolls zu RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierung verwendet. Unter diesen Bedingungen konnten unterschiedliche Substrate erfolgreich in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt werden (s. Tab. 3.1).

Tabelle 3.1. Ergebnisse der *syn*-Dihydroxylierung acyclischer Olefine.

R^1	R^2	t [min.]	Ausbeute [%]
Ph	COOMe	5	69
COOEt	COOEt	3	99
Ph	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$	21	58

Ansatz: 1 mmol Olefin **33**, 0.5 Mol% $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 14 ml $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 0 °C, ^aisolierte Ausbeute.^[32]

Die hohe von *Shing* berichtete einfache Diastereoselektivität der Dihydroxylierung^[35] konnte auf die neuen Bedingungen übertragen werden. Deutliche Limitierungen der Anwendungsbreite der Reaktion zeigten sich im Bezug auf Amide und dreifach substituierte Alkene. Das Problem der Glycolspaltung trat insbesondere bei Aryl-substituierten Olefinen und cyclischen Substraten mit vergleichsweise hoher Ringspannung noch immer in signifikantem Ausmaß auf.

Basierend auf literaturbekannten Arbeiten zur Osmium-katalysierten Dihydroxylierung,^[34] computergestützten mechanistischen Untersuchungen von *Frenking*^[36] und aufbauend auf eigenen Arbeiten ist das in Abbildung 3.2 dargestellte mechanistische Szenario vorstellbar. Rutheniumtetraoxid **35** addiert in einer schnellen [2+3]-Cycloaddition an das Olefin **36**. Der Ruthenatester **37** wird dann wahrscheinlich zunächst oxidiert, um anschließend nach der vergleichsweise langsamen Hydrolyse des Ruthenatesters **39** zum gewünschten Diol **40** zu reagieren. Für die Bildung von Spaltungsprodukten können drei unterschiedliche Reaktionswege verantwortlich sein. So kann zum einen der aus der [2+3]-Cycloaddition resultierende Ruthenatester **37** bzw. seine oxidierte Form **39** in einer elektrozyklischen Ringöffnungsreaktion fragmentieren. Zum anderen ist eine Rutheniumtetraoxid- oder Natriumperiodat-vermittelte Hintergrundreaktion denkbar, die im Sinne einer klassischen Diolspaltung verläuft.

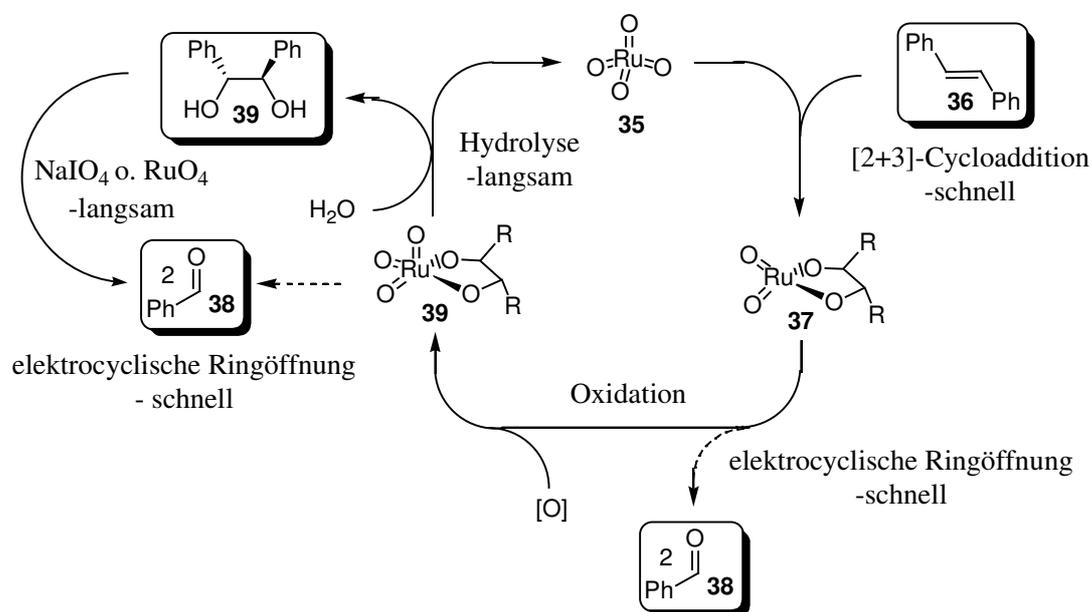


Abbildung 3.2. Katalysezyklus der Dihydroxylierung.

Zeitaufgelöste Kontrollexperimente ergaben wichtige Einblicke in die relativen Kinetiken und mechanistischen Zusammenhänge. Es konnte gezeigt werden, daß der Umsatz nach sehr kurzen Reaktionszeiten stagniert. Bei längeren Reaktionszeiten erfolgt eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts zugunsten von Spaltungsprodukten. Eine Untersuchung der

Hintergrundreaktionen ergab, daß die Rutheniumtetraoxid-katalysierte und Natriumperiodat-vermittelte Glycolspaltung zu langsam ist,^[37] um für das Auftreten der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsspaltung verantwortlich zu sein. Demnach erfolgt die Spaltung wahrscheinlich in einer elektrocyclischen Ringöffnungsreaktion auf der Stufe der Ruthenatester **37** und **39** (s. Abb. 3.2). Eine Verbesserung der Selektivität könnte demnach durch eine beschleunigte Hydrolyse des Ruthenatesters erreicht werden.

3.2. Optimierung der protonenbeschleunigten Dihydroxylierung

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden im Rahmen dieser Arbeit einige weiterführende Optimierungen der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung zu einer breit anwendbaren und praktikablen Reaktion durchgeführt. Als Testreaktion hat sich die in Abbildung 3.3 dargestellte Oxidation von Zimtsäuremethylester **41** bewährt.

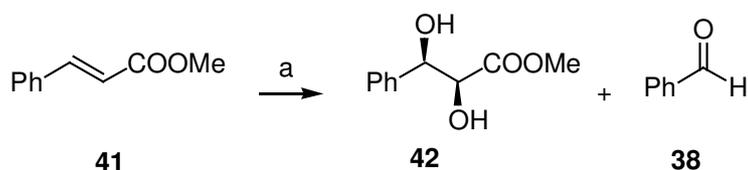


Abbildung 3.3. Standardexperiment zur Dihydroxylierung von (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**.

a) 0.1-3.5 Mol% RuCl₃, (Additiv), 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 1-5 min.

3.2.1. Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Reaktion

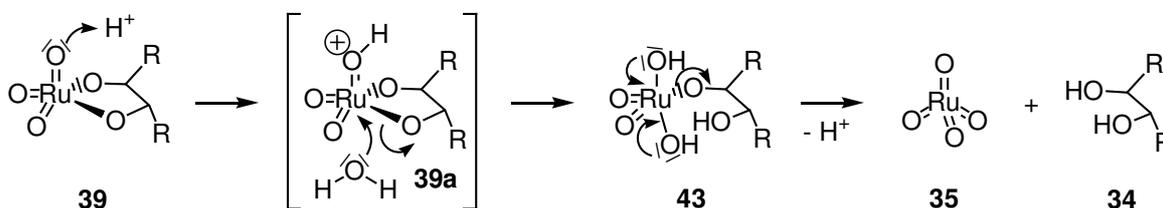
Da sich im Rahmen von Voruntersuchungen zur Beschleunigung der Hydrolyse der intermediär gebildeten Ruthenatester ein positiver Einfluß durch den Zusatz von Protonensäuren gezeigt hatte, wurde zunächst eine systematische Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Reaktion durchgeführt. Hierzu wurde Zimtsäuremethylester **41** (s. Abb 3.3) bei unterschiedlichen pH-Werten dihydroxyliert (s. Tab. 3.2). Die gewünschten pH-Werte wurden vor Beginn der Reaktion durch den Zusatz von Kaliumcarbonat bzw. 1 M Schwefelsäure eingestellt. Für diese Messreihe wurde eine erhöhte Katalysatorkonzentration von 3.5 Mol% verwendet, um eine vollständige Inhibierung der Reaktion unter nichtoptimalen Bedingungen zu vermeiden.

Tabelle 3.2. Einfluß des pH-Wertes des Reaktionsmediums auf die Dihydroxylierung von **41**.

Eintrag	pH	42 : 38 ^a	Umsatz [%] ^a
1	1	78 : 22	93
2	2	75 : 25	88
3	3	77 : 23	79
4	4	76 : 24	74
5	5	74 : 26	68
6	6	75 : 25	69
7	7	74 : 26	67
8	8	73 : 27	61
9	9	56 : 44	46
10	10	36 : 64	12

Ansatz: 1 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 3.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 14 ml EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 1 min, ^aUmsatz und Produktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, (AAV I, s. Kapitel 6.2.1.1).

Es konnte gezeigt werden das sich die Selektivität der Reaktion in einem weiten pH-Bereich von pH = 1 bis pH = 8 nicht signifikant verändert. Oberhalb eines pH-Wertes von 8 verschiebt sie sich deutlich zugunsten der Spaltungsprodukte. Der Einfluß des pH-Wertes auf den Umsatz der Reaktion ist allerdings beachtlich. So konnte gezeigt werden das eine deutliche Umsatzsteigerung bzw. Reaktionsbeschleunigung unterhalb eines pH-Werts von 3 erzielt wird. Bei einem pH-Wert von 1 konnte ein Umsatz von über 90 % nach nur einer Minute Reaktionszeit beobachtet werden. Diese Ergebnisse legen einen der sauren Esterhydrolyse analogen Mechanismus der beschleunigten Hydrolyse der intemediär gebildeten Ruthenatester nahe (s. Abb. 3.4).

**Abbildung 3.4.** Vorgeschlagener Mechanismus der Hydrolyse von Ruthenatestern **39** in Gegenwart von Protonenquellen.

Weiterhin ist ein Einfluß des pH-Wertes auf die Natur des Reoxidationsmittels denkbar, ein Phänomen, welches in dieser Arbeit im Rahmen von Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion noch eingehender diskutiert wird (s. Kapitel 3.4.2).

3.2.2. Untersuchung zum Einfluß der Katalysatorkonzentration

Durch die Variation des pH-Wertes wurde eine Möglichkeit zur Beschleunigung der Reaktion gefunden. Dieser Befund legte eine erneute Untersuchung des Einflusses der Katalysatorkonzentration auf den Reaktionsverlauf bei einem niedrigeren pH-Wert nahe. Hierzu wurde die Dihydroxylierung von Zimtsäuremethylester (s. Abb. 3.3) bei unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen durchgeführt (s. Abb. 3.5).

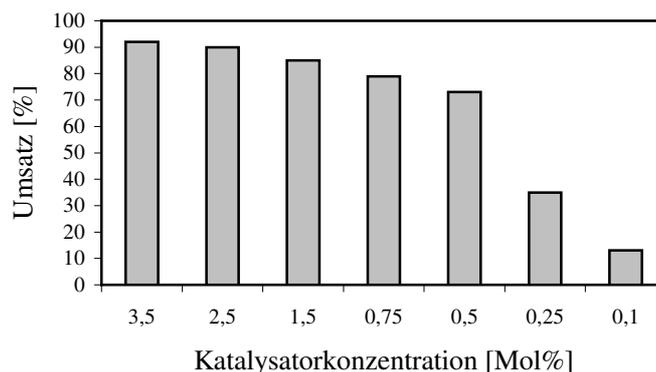


Abbildung 3.5. Variation der Katalysatorkonzentration.

Ansatz: 1 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 0.1-3.5 Mol% $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 14 ml $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 0 °C, 5 min, Umsatz aus gaschromatographischer Analyse, (AAV I, s. Kapitel 6.2.1.2).

Ein Absenken der Katalysatorkonzentration hatte bis zu einer Konzentration von 0.5 Mol% nur geringe Umsatzeinbußen zur Folge. Bei kleineren Katalysatorladungen hingegen stagnierte die Reaktion nach 10-25 % Umsatz. Weitere Optimierungen konnten somit in Gegenwart von nur 0.5 Mol% Ruthenium durchgeführt werden.

3.2.3. Protonensäuren als Hydrolysebeschleuniger

Basierend auf den zuvor geschilderten Ergebnissen wurden anschließend unterschiedliche Protonensäuren hinsichtlich ihrer Wirkung in RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierungen getestet. Die Natur der Protonensäure hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Selektivität der Reaktion. So konnte beobachtet werden, daß lediglich der Zusatz von Carbonsäuren mit Ausnahme von Trifluoressigsäure (Einträge 2-5) eine leichte Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts zugunsten der Spaltungsprodukte zur Folge hatte.

Tabelle 3.3. Einfluß von Protonensäuren auf den Reaktionsverlauf der Oxidation von **41**.

Eintrag	Säure	42 : 38^a	Umsatz [%] ^a
1	-	74 : 26	29
2	HOAc	70 : 30	65
3	TFA	79 : 21	66
4	Benzoessäure	69 : 31	59
5	Zitronensäure	66 : 34	44
6	MeSO ₃ H	78 : 22	81
7	<i>p</i> -TosOH	76 : 24	80
8	HCl	77 : 23	69
9	H ₂ SO ₄	79 : 21	90
10	H ₃ PO ₄	89 : 11	39
11	HNO ₃	71 : 29	75

Ansatz: 1 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 14 ml EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 5 min, ^aUmsatz und Produktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, (AAV I, s. Kapitel 6.2.1.3).

In Gegenwart von Phosphorsäure konnte eine leichte Verbesserung der Selektivität erreicht werden. Hohe Umsatzzahlen konnten bei der Dihydroxylierung in Gegenwart von Sulfonsäuren (Einträge 6 und 7) sowie durch den Zusatz von Schwefelsäure erzielt werden. Der unterschiedlich starke umsatzsteigernde Einfluß der starken Mineralsäuren in der Abfolge HCl<HNO₃<H₂SO₄ (Einträge 8,9 und 11) muss auf einen Anioneneffekt zurückzuführen sein.

3.2.4. Untersuchung zum Einfluß der Säurekonzentration

Zur Untersuchung des Einflusses der Säurekonzentration wurde das in Abbildung 3.3 dargestellte Standardexperiment in Gegenwart von 2.5, 5, 10 und 20 Mol% der drei Säuren durchgeführt, die im Säure-Screening die besten Ergebnisse geliefert hatten (s. Abb. 3.6).

Die Gegenwart aller drei Säuren zeigte den gleichen Einfluß auf die Dihydroxylierung. Mit steigender Säurekonzentration stieg der Umsatz nahezu linear an. Eine höhere Säurekonzentration (> 20 Mol%) konnte die Reaktion weiter beschleunigen, führte aber auch zu einer erhöhten Bildung von Spaltungsprodukten.

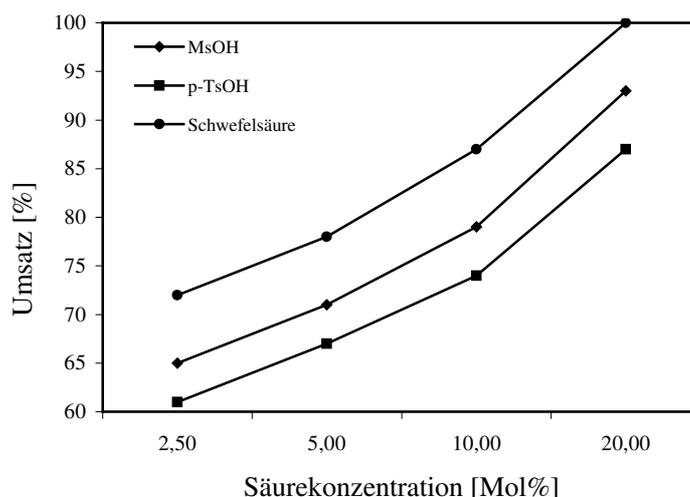


Abbildung 3.6. Variation der Säurekonzentration.

Ansatz: 1 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 0.5 Mol% $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 14 ml $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 0 °C, 5 min, ^aUmsatz aus gaschromatographischer Analyse, (AAV I, s. Kapitel 6.2.1.4).

Durch eine Halbierung der Gesamtlösungsmittelmenge konnte die Selektivität und der Umsatz der Reaktion desweiteren so verbessert werden, daß die Umsetzung des Zimtsäuremethylesters **41** in das korrespondierende Diol **42** nach nur drei Minuten Reaktionszeit in einer isolierten Ausbeute von 84 % verlief. Diese erneute Reaktivitätssteigerung kann darauf zurückgeführt werden, daß eine Verringerung der Lösungsmittelmenge mit einer Erhöhung der Protonenkonzentration einhergeht.

3.2.5. Untersuchung der Anwendungsbreite der optimierten Reaktion

Eine umfassende Untersuchung der Anwendungsbreite der protonenbeschleunigten Dihydroxylierung wurde unter den optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Es wurden gezielt solche Alkene als Substrate ausgewählt, deren korrespondierende Dirole mit Hilfe der Osmium-katalysierten Reaktion nur schwer oder gar nicht zugänglich sind.^[34] Außerdem wurden mit Blick auf eine spätere Anwendung der Reaktion im Rahmen der geplanten Kohlenhydratsynthese Alkene mit säurelabilen Funktionalitäten den Reaktionsbedingungen ausgesetzt. Zu diesem Zweck mussten zunächst einige auf das Anforderungsprofil abgestimmte Olefine synthetisiert werden.

3.2.5.1. Elektronenarme Olefine

3.2.5.1.1. Darstellung elektronenarmer Olefine

Synthese von (1E)-1,3-Diphenylpropen (**45**)^[38]

In einer Aldolkondensation mit anschliessender Decarboxylierung wurde nach einer Literaturvorschrift Phenylacetaldehyd **44** basenkatalysiert zum 1,3-Diphenylpropen **45** umgesetzt.^[38]

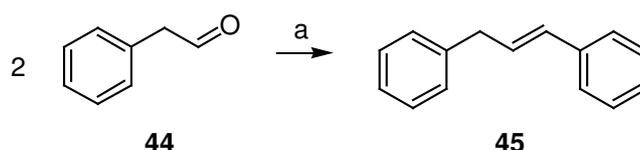


Abbildung 3.7. Synthese von 1,3-Phenylpropen **45**.

a) 1.2 Äquiv. KOH, EtOH, Δ , 5 h, 40 %.

Die harschen Reaktionsbedingungen bedingen einen thermodynamisch kontrollierten Reaktionsverlauf, weshalb hauptsächlich das (*E*)-Alken in einer Ausbeute von 40 % gebildet wird.

Synthese von (2E)-N-(3-Phenyl-propenyl)acetamid (**47**)^[39]

Das Acetamid **47** wurde ausgehend von Cinnamylamin **46** in Gegenwart von Acetylchlorid in einer Ausbeute von 85 % dargestellt.

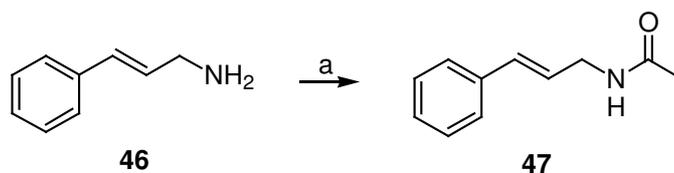


Abbildung 3.8. Synthese von Acetamid **47**.

a) 1.1 Äquiv. AcCl, 1.2 Äquiv. NEt₃, DCM, 0 °C, 12 h, 85 %.

Um eine Bisacylierung zu vermeiden, wurde das primäre Amin in **46** mit nur 1.1 Äquivalenten des Acylierungsmittels bei niedriger Temperatur behandelt.

Synthese von (2E)-(3-Cyclohexyl)-propenylacetat (**50**)^[40]

Mit Hilfe eines Standardprotokolls wurde der Methyl ester **48** mit DIBAL in DCM reduziert.^[41] Der resultierende Allylalkohol **49**^[42] wurde mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin als Base acyliert.

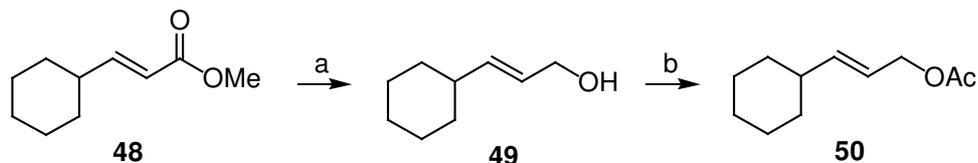


Abbildung 3.9. Synthese von Acetat **50**.

a) 1.5 Äquiv. DIBAL, DCM, -78 °C → RT, 3h, 92 % b) 2.5 Äquiv. Ac₂O, 2.5 Äquiv. Py, DCM, PT, 12 h, 93 %.

Beide Reaktionen konnten die gewünschten Produkte in Ausbeuten von über 90 % liefern.

Synthese von (2E)-3-Cyclohexyl-N,N-diethylpropenamid (**52**)

Das Amid **52** wurde aus der freien Carbonsäure **51** und Diethylamin mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid als Kupplungsreagenz dargestellt.^[43]

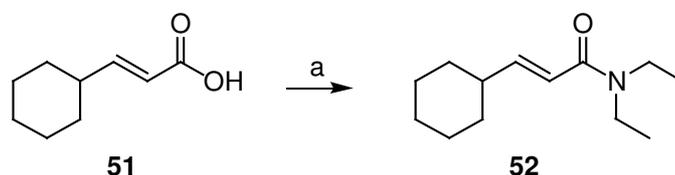


Abbildung 3.10. Synthese von Amid **52**.

a) 1.5 Äquiv. DCC, 3 Äquiv. HNEt₂, kat. DMAP, DCM, RT, 12 h, 79 %.

Man erhielt das gewünschte Amid **52** in einer Ausbeute von 79 %.

3.2.5.1.2. Dihydroxylierung elektronenarmer Olefine

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen (s. Abb. 3.11) wurde eine Reihe von elektronenarmen Olefinen oxidiert.

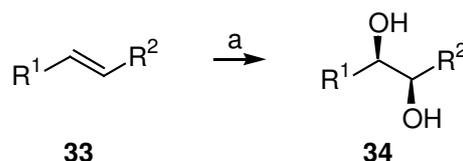


Abbildung 3.11. *syn*-Dihydroxylierung acyclischer Olefine unter optimierten Bedingungen.

a) 0.5 Mol% RuCl₃, 20 Mol% H₂SO₄, 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1) c = 0.14 M, 0 °C, 1-5 min

Die Ergebnisse der Dihydroxylierung von elektronenarmen Olefinen sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Die unterschiedlichen elektronenarmen Olefine konnten unter den optimierten Reaktionsbedingungen in guten bis sehr guten Ausbeuten in die korrespondierenden *syn*-Dirole überführt werden. Geringe Mengen an Spaltungsprodukt fielen immer noch als Nebenprodukt an, konnten aber problemlos abgetrennt werden.

Tabelle 3.4. Ergebnisse der *syn*-Dihydroxylierung elektronenarmer Olefine.

Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	t [min]	Ausbeute [%] ^a
1	Ph	COOMe	42	3	84
2		CN	53	2	85
3		CH ₂ Ph	54	2	68
4		CH ₂ Cl	55	4	79
5		CH ₂ SO ₂ Ph	56	5	94
6		CH ₂ N ₃	57	2	65
7		CH ₂ NHAc	58	5	79
8		C(O)Ph	59	5	59 (81)
9		CH ₂ OBz	60	3	73
10		CH ₂ OAc	61	3	78
11	Cyclohexyl	CH ₂ OAc	62	3	84
12		COOMe	63	2	85
13		CONEt ₂	64	4	71
14	COOEt	COOEt	65	2	96

Ansatz: 2 mmol Olefin, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, ^aisolierte Ausbeute (AAV II, s. Kapitel 6.2.1.4).

Leicht säurelabile Funktionalitäten wie Ester, Amide und Nitrile sind unter den Reaktionsbedingungen stabil, auch allylische Chloride (Eintrag 4), die für ihre Hydrolyseempfindlichkeit bekannt sind, wurden auf der Zeitskala der Dihydroxylierung nicht angegriffen. Konkurrierende C,H-Oxidationen von aktivierten benzyllischen (Einträge 3 und 9) und tertiären C,H-Bindungen (Eintrag 11-13) wurden ebenfalls nicht beobachtet. Aus der Osmium-katalysierten Dihydroxylierung ist bekannt, daß stickstoffhaltige Substrate wie Azide, Amide und Nitrile hydrolysestabile Osmatester bilden^[34] und im Rahmen der Diplomarbeit deuteten einige Ergebnisse darauf hin, daß auch analoge Ruthenatester gebildet werden. Daß mit dem neuen optimierten Protokoll nun auch die Oxidation solcher Substrate gelang, kann als ein weiterer Hinweis auf die hydrolysebeschleunigende Wirkung des Zusatzes der Schwefelsäure interpretiert werden. Das in der Osmium-katalysierten Dihydroxylierung nicht zugängliche^[44] basensensitive Produkt aus der Oxidation von *E*-Chalcon **59** konnte in moderater Ausbeute gebildet werden.

3.2.5.2. Elektronenreiche Olefine

Unter den in Abbildung 3.11 aufgezeigten, optimierten Reaktionsbedingungen wurden einige kommerzielle, elektronenreiche Olefine dihydroxyliert.

Tabelle 3.5. Ergebnisse der *syn*-Dihydroxylierung von elektronenreichen Olefinen.

Eintrag	R ¹	R ²	Produkt	H ₂ SO ₄ [Mol%]	t [min]	Ausbeute [%] ^a
1	Ph	Ph	40	20	3	79
2		H	66	5	2	86
3	C ₆ H ₁₃	H	67	5	2	87
4	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	68	5	2	91

Ansatz: 2 mmol Olefin, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C,
^aisolierte Ausbeute (AAVII, s. Kapitel 6.2.1.4).

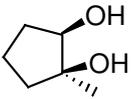
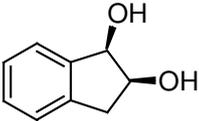
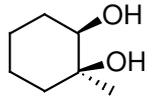
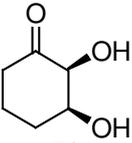
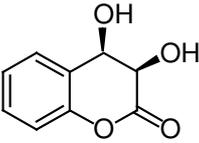
Die Ergebnisse von *Shing*^[33,35] und die Untersuchungen im Rahmen der Diplomarbeit^[32] zeigten bereits, daß in der Ruthenium- komplementär zur Osmium-katalysierten Dihydroxylierung elektronenarme Olefine leichter oxidiert werden als elektronenreiche. Aufgrund der hohen Reaktionsgeschwindigkeit und der großen Fragmentierungsanfälligkeit elektronenreicher Olefine ist deren Umsetzung schwer zu kontrollieren. Unter leicht modifizierten Reaktionsbedingungen konnten dennoch langkettige aliphatische Alkene erfolgreich oxidiert werden (Einträge 2, 3 und 4). Das Reaktionsoptimum lag für diese Substrate bei einem Zusatz von nur 5 Mol% Schwefelsäure.

3.2.5.3. *Cyclische Olefine*

Die Umsetzung von cyclischen Olefinen bereitet in der Osmium-katalysierten Oxidation immer noch Probleme, da die in diesen Systemen naturgemäß *cis*-konfigurierte Doppelbindung für dieses Katalysatorsystem eine Limitierung darstellt. Daher wurde die Umsetzung solcher Substrate in der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung untersucht.

Cyclische Systeme konnten in moderaten bis guten Ausbeuten oxidiert werden, obwohl die konkurrierende Glycolspaltung auch unter den optimierten Bedingungen immer noch zur Bildung von Nebenprodukten führte. Die Bildung von Spaltungsprodukten wird vermutlich aufgrund des durch die Fragmentierung ermöglichten Abbaus von Ringspannung in cyclischen Systemen stärker bevorzugt als in acyclischen Systemen.

Tabelle 3.6. Ergebnisse der *syn*-Dihydroxylierung von cyclischen Olefinen.

Eintrag	Produkt	t [min]	Ausbeute [%] ^b
1	 69	3	61
3	 70	5	75
4	 71	3	79
5	 72	3	69
7	 73	5	79

Ansatz: 2 mmol Olefin, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 14 ml EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, ^aisolierte Ausbeute (AAV II, s. Kapitel 6.2.1.4).

3.2.5.4. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung

Die bereits von *Shing*^[35] beschriebene und durch die Ergebnisse der Diplomarbeit bestätigte, hohe Diastereoselektivität der Oxidation cyclischer Systeme konnte auch unter den optimierten Bedingungen beobachtet werden.

Die Dihydroxylierung des cyclischen Allylacetates **76** erfolgte, wie bereits von *Shing* beobachtet, mit einem Diastereomerenüberschuss von 98 %.^[35]

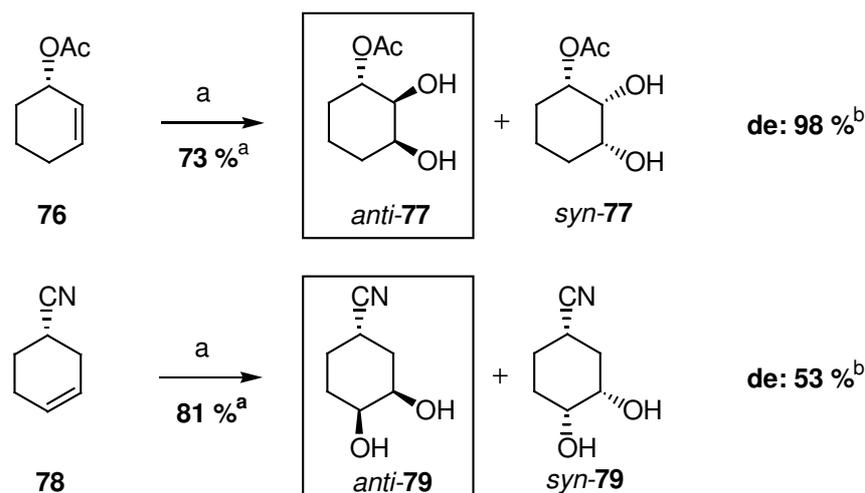


Abbildung 3.12. Untersuchung der einfachen Diastereoselektivität unter optimierten Bedingungen.

a) 1 mmol Olefin, 0.5 Mol% $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 14 ml $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1), 0 °C, 5 min, ^aisolierte Ausbeute, ^bDiastereomerenverhältnis bestimmt durch NMR-Interaktion (AAVII, s. 6.2.2).

Auch in der Oxidation des Nitrils **78**, welches den stereodirigierenden Substituenten in der Homoallylposition trägt, konnte ein Diastereomerenüberschuss von 53 % zugunsten des *anti*-Produktes *anti-79* beobachtet werden.

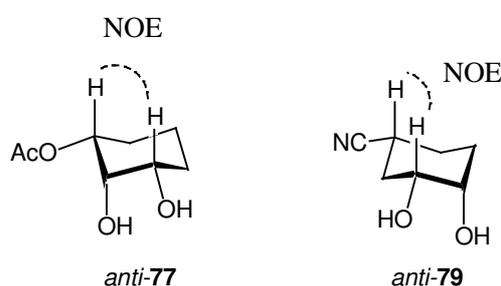


Abbildung 3.13. NOE-Untersuchung zur Aufklärung der Relativkonfiguration der Substituenten der Hauptdiastereomere der Dihydroxylierung von *anti-77* und *anti-79*.

Die Relativkonfiguration der Stereozentren konnte mit Hilfe der in Abbildung 3.13 dargestellten NOE-Signalverstärkungen belegt werden.

3.2.5.5. Olefine mit säurelabilen Funktionalitäten

Auf die Kompatibilität der Reaktion mit säurelabilen Funktionalitäten wurde bei den Optimierungen der Dihydroxylierung im Hinblick auf die spätere Anwendung der Methode in der geplanten Kohlenhydratsynthese von Anfang an besonderes Augenmerk gelegt. So wurde die Oxidation des Acetals **81** durchgeführt, um erste Einblicke in das Verhalten von polyhydroxylierten Acetalen im Reaktionsmedium zu bekommen. Auch die Stabilität der in der Kohlenhydratsynthese häufig verwendeten Silylschutzgruppen wurde anhand der Oxidation des Silylethers **83** untersucht.

3.2.5.5.1. Synthese von Olefinen mit säurelabilen Funktionalitäten

Synthese von (2E)-5,5-Dimethyl-2-phenylvinyl-1,3-dioxan (**81**)^[45]

Die Darstellung des Acetals **81** erfolgte säurekatalysiert durch Erhitzen von Zimtaldehyd und 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol in Toluol am Wasserabscheider.^[46]

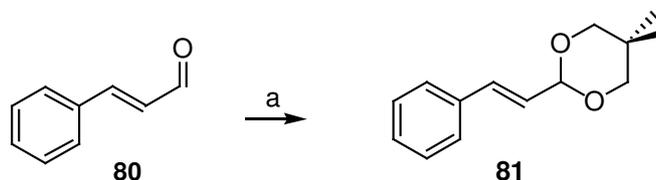


Abbildung 3.14. Synthese von Acetal **81**.

a) 5 Mol% *p*TSA, 1. Äquiv. 2,2-Dimethylpropandiol, Toluol, Δ , 10 h, 75 %.

Man erhielt das gewünschte Acetal **81** in einer Ausbeute von 75 %.

Synthese von *t*-Butyl(dimethyl){[(2E)-3-phenylprop-2-enyl]oxy}silan (**83**)^[47]

Die Synthese des Silylethers **83** erfolgte nach einer Literaturvorschrift ausgehend von Cinnamylalkohol **82** und *t*-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Triethylamin und katalytischen Mengen DBU.^[48]

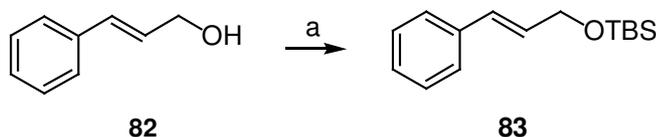


Abbildung 3.15. Synthese von Silylether **83**.

a) 1.2 Äquiv. TBSCl, 3 Äquiv. NEt₃, kat. DBU, CH₃CN, 0 °C → RT, 12 h, 89 %.

Diese Reaktion lieferte den Silylether **83** in einer Ausbeute von 89 %.

3.2.5.5.2. Dihydroxylierung von Olefinen mit säurelabilen Funktionalitäten

Die Dihydroxylierung von **81** konnte mit einer leicht erhöhten Katalysatorladung von 1 Mol% und einer leicht verminderten Säurekonzentration von 10 Mol% Schwefelsäure das Diol **84** in 53 % isolierter Ausbeute liefern.

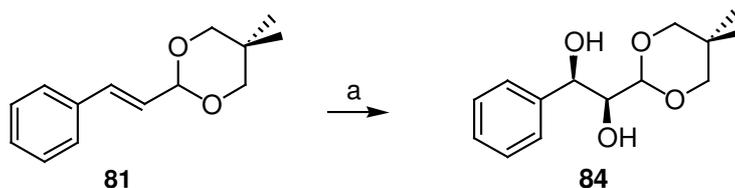


Abbildung 3.16. *syn*-Dihydroxylierung von Acetal **81**.

a) 0.5 Mol% RuCl₃, 10 Mol% H₂SO₄, 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 3 min, 53 %, (AAV II, s. Kapitel 6.2.1.4).

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Dihydroxylierung war so hoch, daß bei der Reaktionstemperatur von 0 °C denkbare Konkurrenzreaktionen wie Umacetalisierungen oder die Hydrolyse des Acetals zum korrespondierenden Aldehyd nur eine untergeordnete Rolle spielten. Man kann in diesem Fall von einer kinetischen Differenzierung sprechen.

Die Oxidation des Silylethers **83** war nicht erfolgreich, da eine direkt zu Beginn der Reaktion einsetzende Spaltung des Silylethers zu einer Inhibierung des Katalysatorsystems führte. Diese Inhibierung wird wahrscheinlich durch eine Oxidation der Hydroxylgruppe des freien Allylalkohols verursacht.

3.2.5.6. Untersuchung der Chemoselektivität der Reaktion

Nachdem eine „kinetische Differenzierung“ in der Dihydroxylierung von C,C-Doppelbindungen in Gegenwart säurelabiler Funktionalitäten erfolgreich war, wurde untersucht, ob dieses Konzept auf die Oxidation einer Doppelbindung in Gegenwart einer Dreifachbindung übertragbar ist.

3.2.5.6.1. Synthese von Ethyl-(2E)-5-phenylpent-2-en-4-ynoat (**88**)^[49]

In einer zweistufigen synthetischen Sequenz wurde der Eninester **88** ausgehend von Phenylacetylen **85** nach einer Literaturvorschrift dargestellt.^[50]

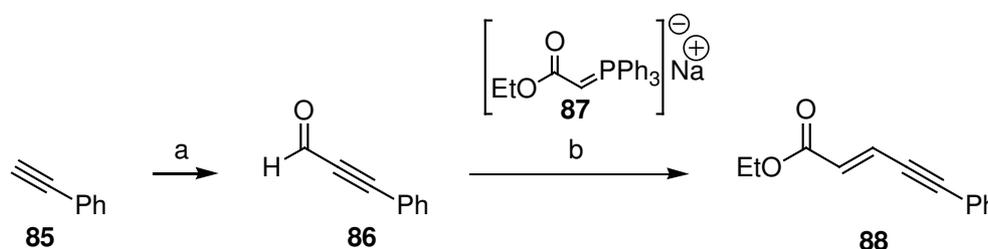


Abbildung 3.17. Synthese von Eninester **88**.

a) 1. Äquiv. *n*-BuLi, 1.5 Äquiv. DMF, Et₂O, -78 °C → RT, 3 h, 97 % b) 1.01 Äquiv. **87**, THF, 0 °C → RT, 1 h, 91 %.

Dazu wird Phenylacetylen **85** mit *n*-Butyllithium deprotoniert und das Lithiumsalz mit Dimethylformamid abgefangen. Der resultierende empfindliche Aldehyd wird *in-situ* mit dem Wittig-Reagenz **87** behandelt und liefert so den Eninester **88** in einer Ausbeute von 91 % über beide Stufen.

3.2.5.6.2. Dihydroxylierung des Eninesters **88**

Unter Standardbedingungen wurde der Eninester **88** dihydroxyliert.

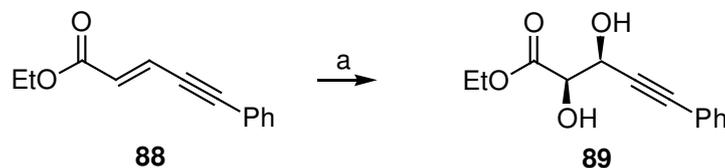


Abbildung 7.6. Oxidation des Eninesters **88**.

a) 0.5 Mol% RuCl_3 , 20 Mol% H_2SO_4 , 1.5 Äquiv. NaIO_4 , $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3:3:1) $c = 0.14\text{M}$, 0°C , 5 min, 86 % (AAVII, s. Kapitel 6.2.1.4).

Auf der Zeitskala der „Blitz“-Dihydroxylierung hatte die Konkurrenzreaktion wiederum keine Bedeutung. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen wurde die literaturbekannte Transformation von Alkinen in die korrespondierenden 1,2-Diketone mit Hilfe von Rutheniumtetraoxid^[51] nicht beobachtet. Der in der Osmium-katalysierten Reaktion nicht oxidierbare Eninester **88** konnte in 86 % isolierter Ausbeute in das α -bishydroxylierte Alkin **89** überführt werden.

3.2.6. Grenzen der Reaktion

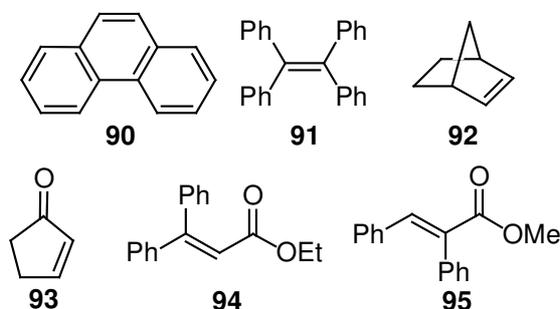


Abbildung 3.19. In der protonensäurebeschleunigten Dihydroxylierung problematische Substrate.

Trotz der breiten Anwendbarkeit der protonenbeschleunigten Dihydroxylierung konnten einige Limitierungen im Rahmen der Untersuchungen aufgezeigt werden. Das größte Problem stellt sicherlich immer noch die konkurrierende elektrocyclische Fragmentierung dar. Substrate, die auf diesem Reaktionsweg starke Ringspannung abbauen können (Norbornen **92**, Cyclopentenon **93**), sind genauso wie Substrate, die die entstehenden Aldehyde durch die Nachbarschaft zu Phenylgruppen gut stabilisieren (z.B. Phenanthren **90**), immer noch anfällig für diese Nebenreaktion. Das tetrasubstituierte Olefin **91** oder die konjugierten trisubstituierten Olefine **94** und **95** sind auch unter den verbesserten Reaktionsbedingungen unreaktiv. Diese generell auftretende Unempfindlichkeit hochsubstituierter Doppelbindungen gegenüber Dihydroxylierungsreagenzien (RuO_4 , OsO_4 , KMnO_4) wird auf die Hydrolysestabilität der

intermediär gebildeten Metallatester zurückgeführt.^[34] Eine weitere Limitierung ergibt sich aus den sauren Reaktionsbedingungen. So werden zwar die meisten weniger empfindlichen Funktionalitäten wie Ester, Amide und auch das cyclische Acetal **81** auf der Zeitskala der “Blitz”-Dihydroxylierung nicht angegriffen, säureempfindlichere Gruppen wie Silylether sind jedoch unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil.

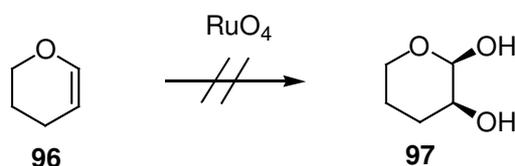


Abbildung 3.20. Versuchte Umsetzung von Dihydropyran **96** zum 3,4-Desoxy-Zucker **97**.

Auch die Umsetzung von Dihydropyran **96** zum 3,4-Desoxy-Zucker **97** war unter den derzeitigen Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich. Das Produkt lag in dem für Kohlenhydrate typischen Gleichgewicht zwischen offenkettiger und cyclischer Form vor. Da die offenkettige Form unter den sauren Reaktionsbedingungen zur Bildung von oligomeren Acetalen neigt, wurden komplexe Produktgemische beobachtet. Zudem führte die wahrscheinlich auftretende Überoxidation des freien Aldehyds zur Carbonsäure zu einer Inhibierung der Reaktion bei 50 % Umsatz.

3.3. Optimierung der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung

Da mit Blick auf die geplante Kohlenhydratsynthese jedoch auch säureempfindliche Schutzgruppen toleriert werden sollten, wurde aufbauend auf den bisherigen Arbeiten versucht eine Beschleunigung der Hydrolyse von Ruthenatester **39** durch die Zugabe von Lewis- anstelle der Brönstedt-Säure zu erreichen.

Die Beschleunigung der Hydrolyse von Ruthenatestern in Gegenwart von Protonen wird durch eine erhöhte Elektrophilie des Rutheniums in **39a** bezüglich eines nukleophilen Angriffs von Wasser durch die Anlagerung eines Protons an eines der Sauerstoffatome des Ruthenatesters erklärt.

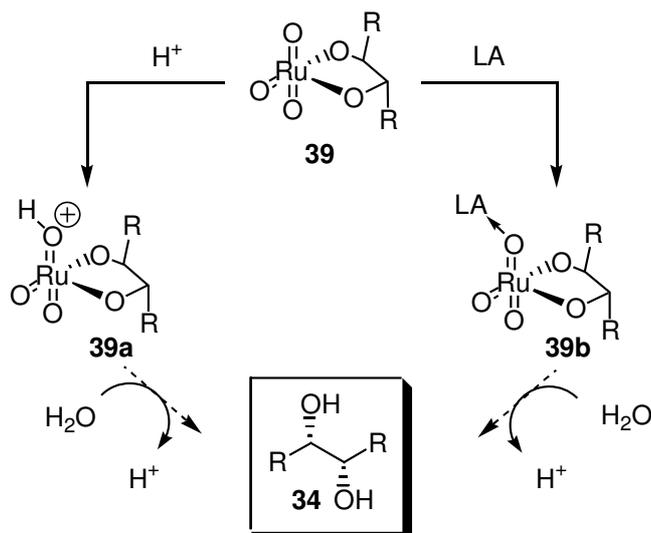


Abbildung 3.21. Mechanismus der Protonen-/Lewis-Säure-beschleunigten Hydrolyse.

Es lag nahe, daß durch die Aktivierung des Ruthenatesters mit einer Lewissäure (LA) eine ähnliche Steigerung der Hydrolyserate erzielt werden könnte (s. Abb. 3.21).

3.3.1. Untersuchung des Einflusses von Lewis-Säuren

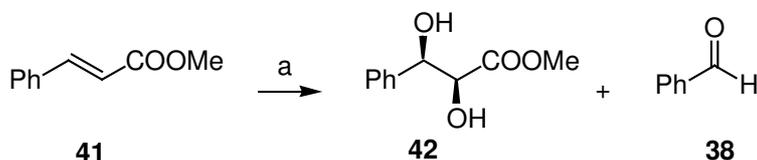


Abbildung 3.22. Standardexperiment zur Dihydroxylierung von (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**.

a) 0.5 Mol% $RuCl_3$, (Additiv), 1.5 Äquiv. $NaIO_4$, $EtOAc/CH_3CN/H_2O$ (3:3:1), 0 °C.

Um den Einfluß von Lewissäuren auf den Reaktionsverlauf der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung zu untersuchen, wurde die Oxidation von Zimtsäuremethylester **41** in Gegenwart verschiedener Metallchloride durchgeführt (s. Tab. 3.7).

Die Gegenwart von Hauptgruppenmetallsalzen konnte den Verlauf der Reaktion nicht positiv beeinflussen (Einträge 1-8). Der Zusatz von Nebengruppenmetallchloriden hingegen hatte einen stark umsatzsteigernden Effekt. So wurde in Gegenwart von $FeCl_2$, $FeCl_3$ und $ZnCl_2$ nach nur 3 Minuten Reaktionszeit ein fast vollständiger Umsatz beobachtet. Das Verhältnis der Bildung des Diols **42** zur Bildung von Spaltungsprodukten **38** konnte jedoch mit Hilfe dieser Übergangsmetallsalze nicht verbessert werden.

Tabelle 3.7. Einfluß von Lewis-Säuren auf die RuO₄-katalysierte Dihydroxylierung.

Eintrag	Lewis-Säure	42 : 38^a	Umsatz [%] ^a
1	-	2.0 : 1.0	61
2	LiCl	1.0 : 1.7	32
3	NaCl	1.6 : 1.0	51
4	KCl	2.1 : 1.0	57
5	RbCl	2.5 : 1.0	67
6	MgCl ₂	1.0 : 1.8	26
7	CaCl ₂	1.7 : 1.0	71
8	SrCl ₂	1.8 : 1.0	74
9	FeCl ₃	1.8 : 1.0	98
10	FeCl ₂	2.3 : 1.0	99
11	CoCl ₂	1.3 : 1.0	70
12	NiCl ₂	1.4 : 1.0	72
13	CuCl ₂	1.2 : 1.0	66
14	ZnCl ₂	2.2 : 1.0	97
15	CeCl₃	4.0 : 1.0	92

Ansatz: 2 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 20 Mol% Lewis-Säure, 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 3 min, ^aUmsatz und Produktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, (AAV III, s. Kapitel 6.2.2.1).

Das Seltenerdmetallchlorid CeCl₃ (Eintrag 15) konnte schließlich sowohl den Umsatz als auch die Selektivität der Dihydroxylierung positiv beeinflussen. Lanthanoide haben aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften als harte, hochaktive Lewis-Säuren mit einem großen Ionenradius^[52] im letzten Jahrzehnt viel Aufmerksamkeit erfahren.^[53] Daß die Lewis-Säure-Aktivität der Lanthanoide bedingt durch ihre geringen Hydrolysekonstanten und ihre hohe Hydratationsenergie auch in wässrigen Medien erhalten bleibt,^[52] ist eine mögliche Erklärung für den positiven Einfluß des Zusatzes von Cer(III)chlorid auf die Selektivität der Reaktion im Vergleich zu den anderen Metallsalzen. Im Verlauf weiterer Untersuchungen konnte ein Optimum der Lewis-Säure-Konzentration bei einer Zugabe von 10 Mol% CeCl₃ gefunden werden. Die erneute Halbierung der Gesamtlösungsmittelmenge konnte den Umsatz und die Selektivität der Reaktion noch einmal verbessern, was ein Absenken der Katalysatorladung auf nur 0.25 Mol% erlaubte.

3.3.2. Anwendungsbreite der CeCl_3 -beschleunigten Dihydroxylierung

Um die Anwendungsbreite der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung zu untersuchen, wurden gezielt solche Substrate ausgewählt, die in der Protonen-beschleunigten Dihydroxylierung problematisch waren.

3.3.2.1. Synthese von Olefinen

Synthese von 2,3-Phenylprop-2-enyl-isoindol-1,3-dion **100**^[54]

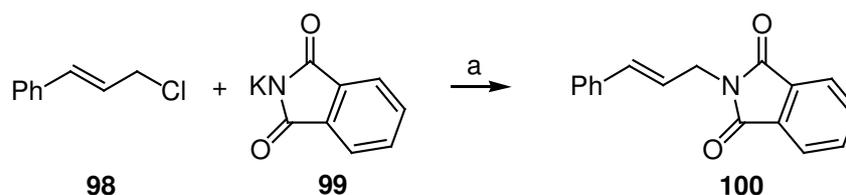


Abbildung 3.23. Synthese von Allylamid **100**.

a) kat. KI, DMF, 90 °C, 97 %.

Nach einer Literaturvorschrift wurde Cinnamylchlorid **98** mit dem Kalimsalz des Phtalimids **99** in Gegenwart katalytischer Mengen Kalimiodid in 97 % Ausbeute zu dem Phtalimid **100** umgesetzt.^[54]

Synthese von 3-(2E)-3-Phenylprop-2-enyl-1,3-oxazolidin-2-on (**103**)^[55]

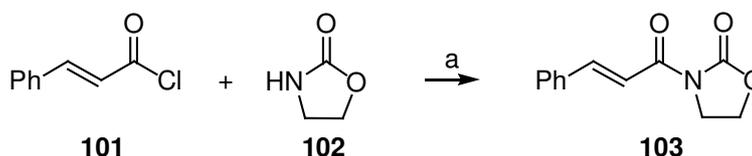


Abbildung 3.24. Synthese von Oxazolidinon **103**.

a) 1.5 Äquiv Natriumhydrid, 10 Mol% Kronenether, 10 Mol% TBAI, THF, 0 °C → RT, 12 h, 72 %.

Das Oxazolidinon **102** wurde mit Hilfe von Natriumhydrid deprotoniert. Das resultierende schwerlösliche Natriumsalz wurde unter Phasentransferkatalyse mit dem Säurechlorid **101** gekuppelt. Man erhielt das Amid **103** in 72 % Ausbeute.

Synthese von 1-Benzyl-3,4-dimethyl-1H-pyrrol-2,5-dion (**105**)^[56]

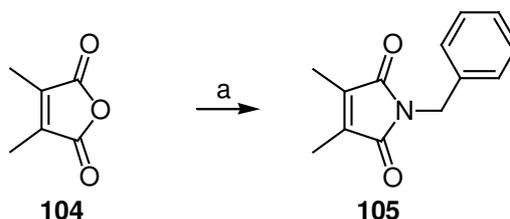


Abbildung 3.25. Synthese von Imid **105**.

a) 1. Äquiv Benzylamin, THF, 0 °C → Δ, 10 h, 96%.

Nach einer Literaturvorschrift wurde 2,3-Dimethylmaleinsäureanhydrid **104** in einer Ausbeute von 96 % mit Benzylamin zu dem Imid **105** kondensiert.^[56]

3.3.2.2. Dihydroxylierung von Olefinen unter den optimierten Reaktionsbedingungen

Unter den optimierten Bedingungen wurde eine Reihe von Olefinen oxidiert.

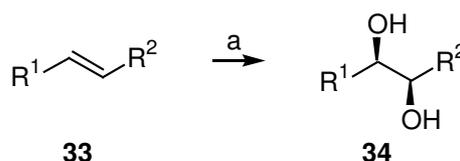


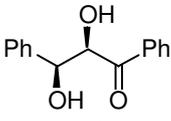
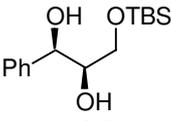
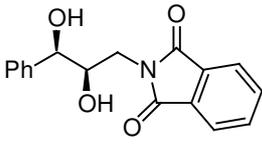
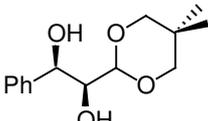
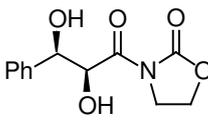
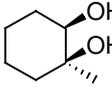
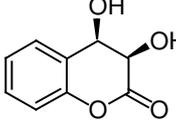
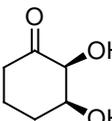
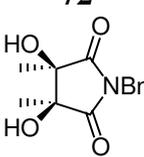
Abbildung 3.26. *syn*-Dihydroxylierung acyclischer Olefine unter optimierten Bedingungen.

a) 0.25 Mol% RuCl₃, 10 Mol% CeCl₃·7 H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), c = 0.7 M, 0 °C, 1-5 min.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zur Anwendungsbreite der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung sind in Tabelle 3.8 aufgeführt.

Die Ausbeute der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung von Olefinen war im Vergleich zur Oxidation unter Protonen-sauren Reaktionsbedingungen in der Regel deutlich besser. Bei der Oxidation der cyclischen Substrate (Einträge 6-8) konnte die thermodynamisch begünstigte Glycolspaltung weiter zurückgedrängt werden und auch die Isolierung des empfindlichen Produkts der Oxidation von Chalcon **59** (Eintrag 1) war weniger problematisch. Im Hinblick auf eine Anwendung der Methode in der geplanten Kohlenhydratsynthese war besonders erfreulich, daß es unter den milderen Reaktionsbedingungen nun möglich war auch den silylgeschützten Alkohol **83** zu dem korrespondierenden Diol **106** zu oxidieren (Eintrag 2).

Tabelle 3.8. Vergleich der Brönstedt- mit der Lewis-Säure beschleunigten Oxidation.

Eintrag	Produkt	H ₂ SO ₄ Ausbeute [%] ^a	CeCl ₃ Ausbeute [%] ^a
1	 59	59 (5) ^b	68 (10)
2	 106	n.d.	81 (3)
3	 107	n.d.	91 (5)
4	 84	53 (3)	87 (4)
5	 108	n.d.	86 (6)
6	 71	79 (3)	82 (4)
7	 109	79 (5)	93 (4)
8	 72	69 (3)	70 (4)
9	 110	n.d.	89 (6)

Ansatz: 2 mmol Olefin, 0.25 Mol% RuCl₃·H₂O, 10 Mol% CeCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 7 ml EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 3 min, ^aisolierte Ausbeute, ^bdie Werte in den Klammern geben die Reaktionszeit in min wieder, (AAV IV, s. Kapitel 6.2.2.2.2).

In diesem Zusammenhang war auch die deutlich bessere Ausbeute für die Umsetzung des Acetals **81** (Eintrag 4), dessen Hydrolyse unter den milderen Reaktionsbedingungen nicht mehr beobachtet wurde, von Bedeutung. Weiterhin zeigte sich, daß die neuen, optimierten Reaktionsbedingungen insbesondere für die Umsetzung von Allylamiden gut geeignet waren. Diese Substratklasse neigt bei der Osmium-katalysierten Dihydroxylierung zur Bildung stabiler Osmatester und eine Oxidation solcher Substrate gelingt deshalb in der Regel nur durch eine Reaktionsführung mit stöchiometrischem Osmium.^[34]

3.4. Mechanistische Untersuchungen

Um die komplexen Vorgänge im Zusammenspiel von Katalysator und Reoxidationsmittel besser zu verstehen, wurden im Rahmen dieser Arbeit erste Untersuchungen zum Mechanismus der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung durchgeführt. Insbesondere der beachtliche Einfluß der Gegenwart von Protonensäure oder Lewis-Säure auf den Reaktionsverlauf sollte erklärt werden.

3.4.1. Der Einfluß von Anionen

Zunächst wurde der Einfluß von Anionen auf die Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung untersucht. Hierzu wurde die Oxidation von Zimtsäuremethylester **41** (Abb. 3.22) in Gegenwart von 20 Mol% der in Tabelle 3.9 aufgeführten Natriumsalze durchgeführt.

Der Zusatz aller untersuchten Natriumsalze hatte einen signifikanten Einfluß auf den Umsatz und die Selektivität der Reaktion. Bei der Zugabe von Natriumfluorid, -bromid und -iodid konnte ein starker Umsatzrückgang und eine Verschiebung der Selektivität zugunsten von Spaltungsprodukten **38** beobachtet werden (Einträge 2, 4 und 5). In Gegenwart von Natriumbromid und -iodid wiesen das Aufsteigen von lilafarbenen bzw. bräunlichen Dämpfen zudem auf eine Oxidation der Anionen zum Halogendimer hin. Die Zugabe von Natriumchlorid bewirkte einen nur geringfügigen Rückgang von Umsatz und Selektivität. In Gegenwart von Sulfat- und Hydrogensulfat-Ionen konnte eine leichte Verbesserung der Selektivität verzeichnet werden, im Falle des Hydrogensulfates wurde außerdem eine Umsatzsteigerung beobachtet. Weitere Optimierungsversuche konnten jedoch keine Steigerung des positiven Einflusses dieser Anionen auf die Reaktion bewirken. Auch eine Kombination der Additive Cer(III)chlorid und Natriumhydrogensulfat erwies sich nicht als vorteilhaft.

Tabelle 3.9. Einfluß von Anionen auf die Ru-katalysierte Dihydroxylierung.

Eintrag	Lewisäure	42 : 38^a	Umsatz [%] ^a
1	-	2.0 : 1.0	61
2	NaF	1.4 : 1.0	33
3	NaCl	1.6 : 1.0	51
4	NaBr	1.0 : 1.2	38
5	NaI	1.0 : 1.6	26
6	NaHSO ₄	2.4 : 1.0	72
7	Na ₂ SO ₄	2.3 : 1.0	50
8	NaHCO ₃	1.0 : 1.1	31

Ansatz: 2 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 20 Mol% Natriumsalz, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 7 ml EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 3 min, ^aUmsatz und Produktverteilung aus gaschromato-graphischer Analyse, (AAV III, s. Kapitel 6.2.2.1).

Die Zugabe von Natriumhydrogencarbonat als schwach basisches Salz hatte einen erwartungsgemäß negativen Einfluß auf die Reaktion (Eintrag 8), was aber die umsatz- und selektivitätssteigernde Wirkung der Gegenwart von Protonen noch einmal bestätigt.

3.4.2. Der Einfluß des pH-Wertes auf die Natur des Reoxidationsmittels

Wie bereits in Kapitel 3.2.1 erwähnt, könnten die in der Reaktionslösung vorhandenen Protonen zusätzlich zu der in Abbildung 3.4 und 3.21 dargestellten Aktivierung der Hydrolyse von intermediär gebildeten Ruthenatestern **37** und **39** einen Einfluß auf die Natur des Reoxidationsmittels haben. Aus der Elektrochemie ist bekannt, daß das Oxidationspotential einer chemischen Halbzelle von dem pH-Wert der Elektrolytlösung abhängt, da dieser in das Massenwirkungsgesetz der elektrochemischen Reaktion einbezogen wird.^[57] Anhand der Nernst'schen Gleichung, mit der die Oxidationspotentiale solcher Reaktionen beschrieben werden, wird ersichtlich, daß die Änderung des Oxidationspotentials direkt proportional zu Änderung des pH-Wertes ist. (s. Abb. 3.27).

$$E = E^0 + \frac{R \cdot T}{F \cdot z} \cdot \ln \frac{[Ox]}{[Red]} \quad (1)$$

$$\Delta E = E^{0*} + \frac{R \cdot T}{F \cdot z} \cdot \Delta pH \quad (2)$$

Abbildung 3.27. Nernst'sche Gleichung.

Um diese lineare Abhängigkeit des Oxidationspotentials vom pH-Wert für das in der Dihydroxylierung verwendete Reoxidationssystem nachzuweisen, wurden zwei Messreihen durchgeführt. Eine 0.1 M Lösung von *para*-Periodsäure und eine 0.1 M Lösung von Natriumperiodat, deren pH-Wert mit Hilfe von verdünnter Schwefelsäure auf einen Anfangswert von $\text{pH} = 2$ eingestellt wurde, sind mit Hilfe von 4 M NaOH-Lösung titriert worden. Bei jedem pH-Wert ist nach einer kurzen Equilibrierung das Oxidationspotential (E) der Lösung bestimmt worden. Obwohl im realen Reaktionssystem eine gesättigte NaIO_4 -Lösung vorliegt, wurde für die Untersuchungen eine verdünnte Lösung verwendet, um eine vollständige Durchmischung und kurze Equilibrierungszeiten zu gewährleisten.

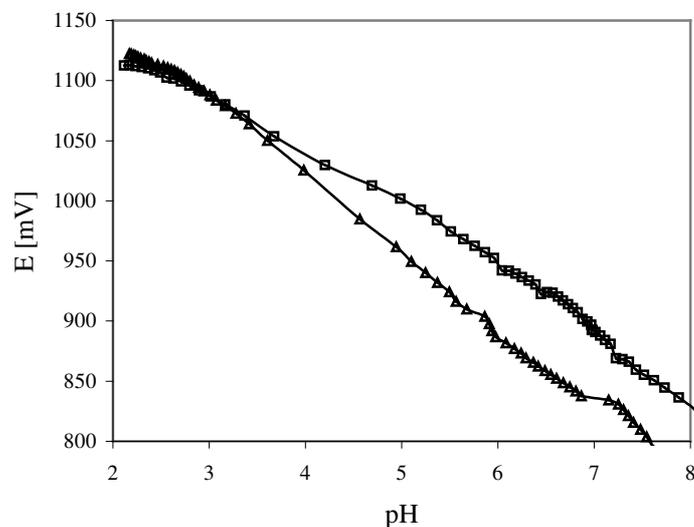


Abbildung 3.28. Lineare Abhängigkeit des Oxidationspotentials E vom pH-Wert.

(Δ) 0.1 M NaIO_4 -Lösung (\square) 0.1 M NaIO_4 -Lösung in Gegenwart von 20 Mol% H_2SO_4 .

Eine Auftragung der gemessenen Werte für das Oxidationspotential gegen den pH-Wert bestätigt für beide Messreihen gleichermassen die vorhergesagte lineare Abhängigkeit. Es kann somit davon ausgegangen werden, daß im Falle der Protonen-beschleunigten Dihydroxylierung eine leichte pH-Wert-bedingte Steigerung der Oxidationskapazität des Reoxidationssystems durch den Zusatz der Schwefelsäure erzielt werden kann. Bei steigendem pH-Wert sinkt die Oxidationskraft im Falle der mit Schwefelsäure behandelten NaIO_4 -Lösung schwächer als die der Schwefelsäure-freien *para*-Periodsäure-Lösung. Möglicherweise ermöglicht die Gegenwart von Sulfaten eine bessere Durchmischung der Messlösung, da ab einem pH-Wert von 5 größere Mengen eines weißen Feststoffs ausfielen. Dieser als $\text{Na}_2\text{H}_3\text{IO}_6$ identifizierte Feststoff ist wahrscheinlich auch für viele der Durchmischungsprobleme verantwortlich, die häufig nach längerer Reaktionszeit in realen Dihydroxylierungen beobachtet wurden.^[58]

Um tiefere Einblicke in das Verhalten des Reoxidationssystem in Abhängigkeit vom pH-Wert zu erhalten, wurden die Titrationskurven von 0.1 M Natriumperiodat-Lösungen in Gegenwart von 20 Mol% H_2SO_4 und 10 Mol CeCl_3 sowie, zum Vergleich, die Titrationskurve von 0.1 M *para*-Periodsäure aufgenommen (s. Abb. 3.29).

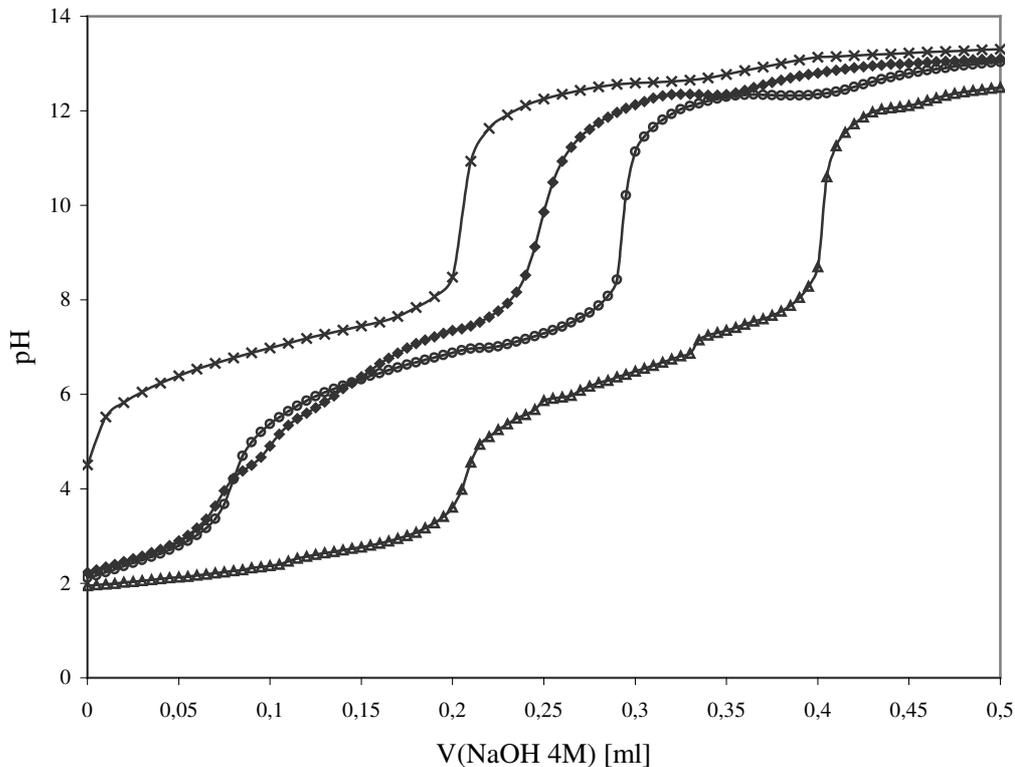


Abbildung 3.29. Titrationskurven von 0.1 M NaIO_4 -Lösung in Gegenwart von Additiven.

(\times) 0.1 M NaIO_4 -Lösung (\circ) 0.1 M NaIO_4 -Lösung/20 Mol% H_2SO_4 (\blacklozenge) 0.1 M NaIO_4 -Lösung/10 Mol% CeCl_3 (Δ) 0.1 M H_5IO_6 -Lösung.

Der Verlauf der Titrationskurven von Natriumperiodat-Lösung, mit Schwefelsäure versetzter Natriumperiodat-Lösung und *para*-Periodsäure-Lösung ist nahezu identisch und stimmt gut mit dem Verlauf literaturbeschriebener Daten für Natriumperiodat-Lösungen überein.^[58] Die drei Kurven unterscheiden sich lediglich in ihrem Anfangs-pH-Wert. Der für die Titration einer schwachen Säure mit einer starken Base typische flache Verlauf zu Beginn der Titration von *para*-Periodsäure ist auch für die Schwefelsäure-behandelte Natriumperiodat-Lösung zu beobachten. Dies deutet auf einen niedrigen Dissoziationsgrad und eine hohe Pufferkapazität des Systems hin. Bemerkenswert ist der Verlauf der Titrationskurve der mit Cer(III)chlorid behandelten Natriumperiodat-Lösung. Zunächst ist in der Gegenwart des Seltenerdmetallsalzes ein starkes Absinken des Anfangs-pH-Wertes zu beobachten, das ungefähr in derselben Größenordnung liegt wie die pH-Wert-Änderung durch die Zugabe von Schwefelsäure. Außerdem ist von $\text{pH} = 3$ bis $\text{pH} = 7$ ein nahezu linearer Anstieg der Titrationskurve zu

beobachten, der sich klar vom Kurvenverlauf der Titration der reinen Periodat-Spezies unterscheidet und auf das Vorliegen einer neu gebildeten Spezies hindeutet.

3.4.3. Der Einfluß von verschiedenen Lewissäuren auf das Redoxpotential des Reoxidationssystems

Um das Phänomen der Veränderung des Reoxidationsmittels in Gegenwart von CeCl_3 näher zu untersuchen, wurden die pH-Werte der wässrigen Lösungen der Metallchloride aufgenommen, die im Screening (s. Kapitel 3.3.1) einen positiven Einfluß auf den Reaktionsverlauf zeigen konnten. Es wurden außerdem wässrige Natriumperiodat-Lösungen mit 20 Mol% dieser Metallsalze versetzt und wiederum der pH-Wert sowie das Oxidationspotential dieser Suspensionen gemessen (s. Tab. 3.10). Da in diesem Fall nur ein Messwert nach einer längerer Equilibrierung von ca. einer Stunde aufgenommen wurde, konnten die Untersuchungen bei einer höheren Konzentration von Natriumperiodat (0.25 M) durchgeführt werden, welche das reale Reoxidationssystem besser wiedergibt (ges. Lsg. ≈ 0.32 M)

Tabelle 3.10. Einfluß von Additiven auf pH-Wert und Oxidationspotential (E) von wässr. NaIO_4 -Lösungen.

Eintrag	Additiv	- NaIO_4^{a}		+ NaIO_4^{b}	
		pH	E [mV] ^c	pH	E [mV] ^c
1	-	-	-	2.80	1020
2	H_2SO_4	-	-	1.18	1103
3	FeCl_3	1.58	597	0.91	1118
4	FeCl_2	3.60	300	1.93	1057
5	ZnCl_2	4.92	364	1.81	1066
6	CeCl_3	3.99	443	1.94	1075

^a5 ml einer wässrigen 0.05 M Salzlösung, 0 °C, ^b5 ml einer wässrigen 0.25 M NaIO_4 -Lösung versetzt mit 0.25 mmol des Additivs, 0 °C ^cgemessen gegen Ag/AgCl.

Das beobachtete Absinken des pH-Wertes der Metallsalz-Lösungen ist auf die Bildung von Hydroxo-Komplexen im Rahmen des Hydratisierungsprozesses zurückzuführen. Dieser Vorgang ist am Beispiel des Eisen(III)chlorids in Abb. 3.30 illustriert.^[59]



Abbildung 3.30. Hydratisierung von FeCl_3 .

Zur besseren Visualisierung der Ergebnisse wurde eine Auftragung der gemessenen Oxidationspotentiale (E) gegen den pH-Wert vorgenommen.

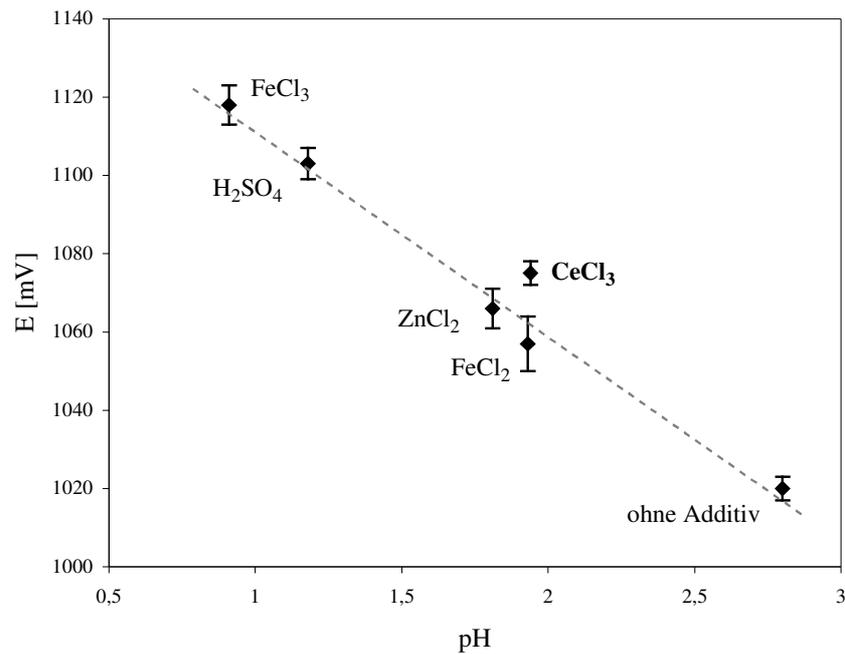


Abbildung 3.31. Auftragung des Oxidationspotentials (E) gegen den pH-Wert.

Aus Tabelle 3.10 und Abbildung 3.31 ist ersichtlich, daß sich die mit Cer(III)chlorid behandelte Natriumperiodat-Lösung abweichend von den mit anderen Metallsalzen behandelten Lösungen verhält. Für diese Lösungen beobachtet man die in Kapitel 3.4.2 beschriebene lineare Abhängigkeit des Oxidationspotentials vom pH-Wert im Sinne der Nernst'schen Gleichung. Auch die Werte für die mit Schwefelsäure behandelte und die reine Natriumperiodat-Lösung liegen auf dieser Geraden. Einzig das in Gegenwart von CeCl₃ gemessene Oxidationspotential ist deutlich höher, was erneut auf die Bildung einer neuen Spezies hinweist. Diese erhöhte Oxidationskapazität könnte, neben der in Kapitel 3.3.1 angesprochenen, in wässrigen Medien erhaltenen Lewis-Säure-Aktivität des Lanthanoids, den positiven Einfluß dieses Additivs auf den Reaktionsverlauf der Dihydroxylierung erklären.

3.4.4. Cerperiodato-Komplexe

3.4.4.1. Reaktion von Cer-Salzen mit Natriumperiodat

Die Reaktion von Cer(III)chlorid mit Natriumperiodat in wässrigen Medien ist literaturbeschrieben.^[60] In Abbildung 3.32 sind verschiedene Reaktionswege dargestellt, die für die Umsetzung dieser beiden Reaktionspartner bekannt sind.

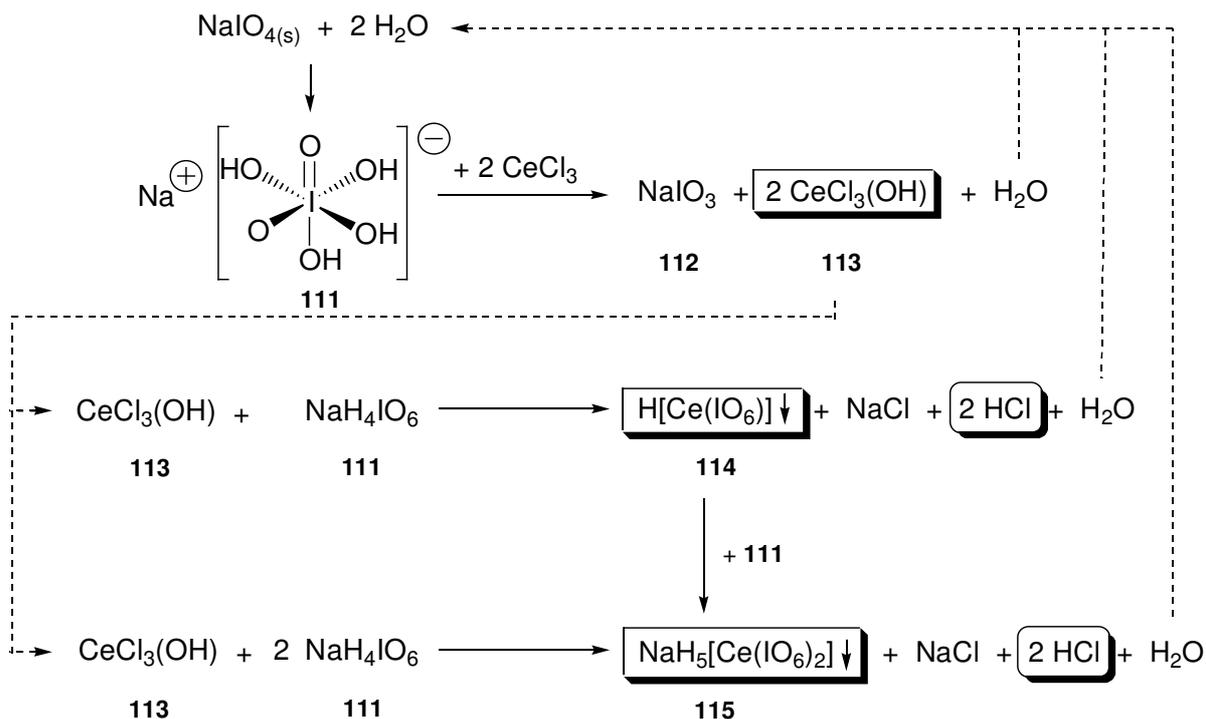


Abbildung 3.32. Reaktionen von Cer-Salzen mit Natriumperiodat.

Es ist bekannt, daß Natriumperiodat in wässrigen Lösungen unterhalb von $\text{pH} = 4$ weitestgehend in seiner hydratisierten Form dem NaH_4IO_6 vorliegt.^[58] Reagiert dieses in einer Redoxreaktion mit CeCl_3 , bildet sich Cer(IV)hydroxochlorid **113** und Natriumiodat **112**. Dieses 4-wertige Cersalz kann nun seinerseits mit einem bzw. zwei weiteren hydratisierten Periodatanionen zu den schwerlöslichen Cerperiodato-Komplexen **114** und **115** weiter reagieren. Bei dieser Reaktion wird wie bei der Hydratisierung von Metallchloriden Salzsäure gebildet, die für die Absenkung des pH-Wertes des Reaktionsmediums verantwortlich ist. Einen weiteren Hinweis auf die Bildung dieser Cerperiodato-Komplexe liefert die nach ca. 15 Minuten auftretende starke Gelbfärbung mit CeCl_3 versetzter Natriumperiodat-Lösungen, da beide Komplexe leuchtend gelb sind. Führt man eine Dihydroxylierung durch, ohne daß sich diese leuchtend gelbe Suspension vorher gebildet hat, so entspricht der Reaktionsverlauf bezüglich Umsatz und Selektivität in etwa dem einer ohne CeCl_3 durchgeführten Oxidation. Die Bildung dieser Spezies scheint also für den positiven Einfluß der Gegenwart von CeCl_3 essentiell zu sein.

3.4.4.2. Einfluß von Cerperiodato-Komplexen auf die RuO_4 -katalysierte Dihydroxylierung

Für weitere Untersuchungen des Einflusses von Cerperiodato-Komplexen auf die Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung wurde $\text{H}[\text{CeIO}_6]$ **114** nach einer Literaturvorschrift

dargestellt.^[60b] Dazu wurde das Tetrahydrat des Cer(IV)-Salzes **114** ausgehend von Cerammoniumnitrat in salpetersaurer wässriger Lösung mit *para*-Periodsäure ausgefällt.

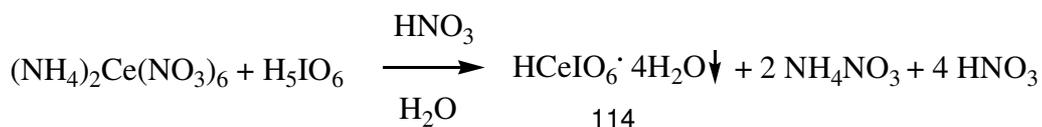


Abbildung 3.33. Darstellung von $\text{HCeIO}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ **114**.

In Gegenwart von 20 Mol% des auf diesem Wege dargestellten Cerperiodato-Komplexes wurde eine zeitaufgelöste Dihydroxylierung von Zimtsäuremethylester **41** (s. Abb. 3.22) durchgeführt. Zum Vergleich wurden auch die Ergebnisse zeitaufgelöster Oxidationen des Testsubstrates **41** ohne Zusatz von Additiven und in Gegenwart von 20 Mol% CeCl_3 in Abbildung 3.34 und Tabelle 3.11 dargestellt.

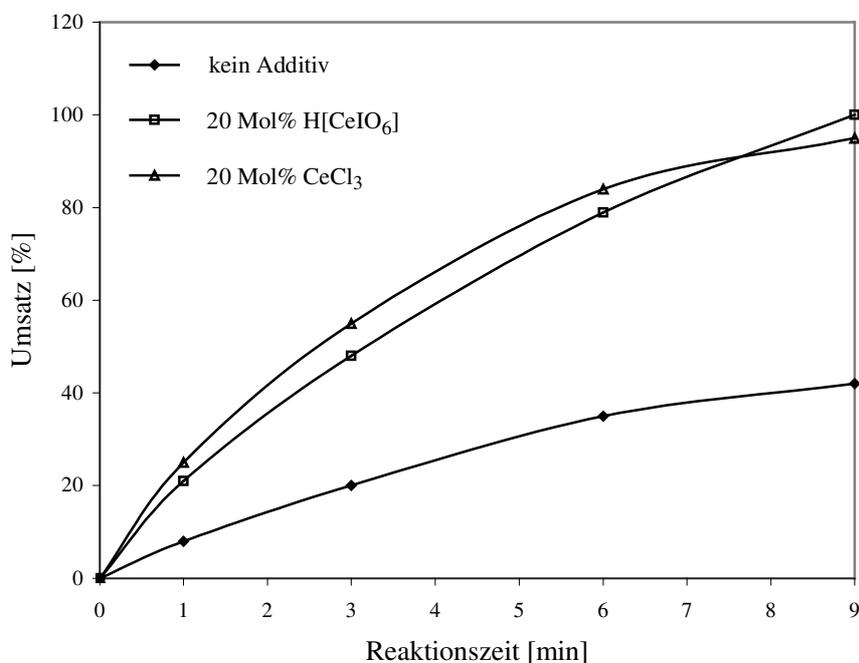


Abbildung 3.34. Zeitaufgelöste Dihydroxylierung von Zimtsäuremethylester in Gegenwart von Cerperiodatokomplexen.

(Δ) 20 Mol% CeCl_3 (\square) 20 Mol% $\text{H}[\text{CeIO}_6]$ (\blacklozenge) kein Additiv.

Aus der Auftragung des Reaktionsumsatzes gegen die Zeit wird für die Dihydroxylierung in Gegenwart von CeCl_3 und nach dem Zusatz des fertigen Periodatokomplexes die gleiche Umsatzsteigerung deutlich.

Die Selektivität der Dihydroxylierung hingegen verläuft mit einer deutlich höheren Selektivität nach dem Zusatz von Cer(III)chlorid im Vergleich zu der in Gegenwart des Cerperiodatokomplexes durchgeführten Oxidation (s. Tab. 3.11).

Tabelle 3.11. Einfluß von Cerperiodato-Komplexen auf die Dihydroxylierung von Zimtsäuremethylester.

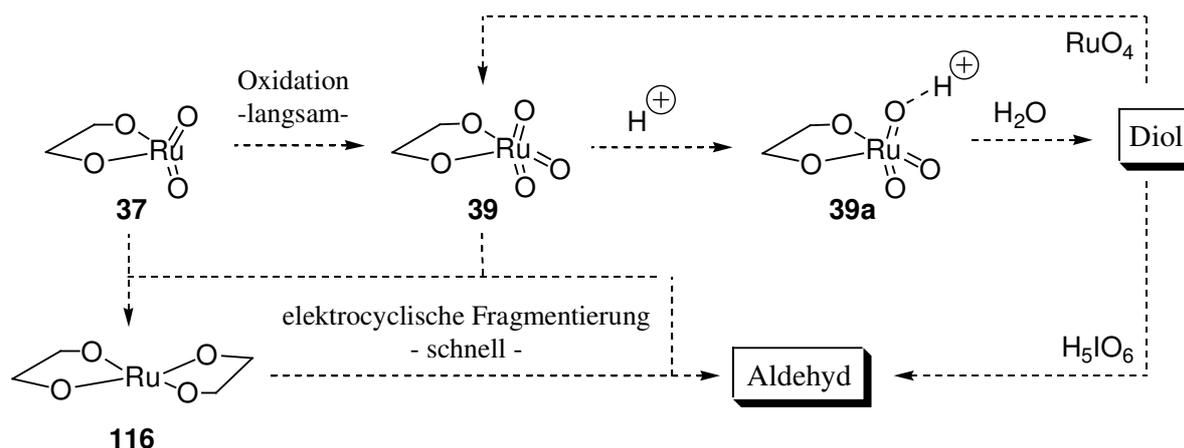
Eintrag	Additiv	42 : 38 ^a
1	-	1.0 : 1.0
2	20 mol% CeCl ₃ ,	3.9 : 1.0
3	20 mol% H[Ce(IO ₆)] 114	2.9 : 1.0

Ansatz: 2 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41**, 0.5 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 7 ml EtOAc/CH₃CN/H₂O (3:3:1), 0 °C, 3 min, ^aUmsatz aus gaschromatographischer Analyse, (AAV III, s. Kapitel 6.2.2.1).

Demnach ist nicht allein die Gegenwart der Periodato-Komplexe **114** und **115** als potentere Reoxidationsmittel für die reaktivitätssteigernden Einfluß des Cer(III)chlorids verantwortlich, sondern auch die leichte Absenkung des pH-Wertes durch die *in-situ* Darstellung dieser Komplexe (s. Abb. 3.32) für einen selektiven Verlauf der Dihydroxylierung von Bedeutung.

3.4.4.3. Auswirkungen des veränderten Reoxidationssystems auf den Mechanismus der Reaktion

Aufbauend auf umfassenden *ab-initio* Berechnungen, die von *Frenking* zum Verhalten von Osmat- und Ruthenatestern durchgeführt worden sind,^[36] ist eine erneute Betrachtung der mechanistischen Zusammenhänge auch vor dem Hintergrund der neuen Erkenntnisse aus den Untersuchungen der Reoxidationsmittel sinnvoll.

**Abbildung 3.35.** Konkurrierende Reaktionswege des Ruthenatesters **37**.

Als Arbeitsmodell wurde das in Abb. 3.35 dargestellte Szenario konkurrierender Reaktionswege zum Zerfall des Ruthenatesters **37** erstellt, der im ersten Schritt der Dihydroxylierung in einer [2+3]-Cycloaddition von Rutheniumtetroxid an eine olefinische C-C-Bindung gebildet wird. Als einen der Hauptunterschiede im Verhalten von Osmat- zu

Ruthenatestern stellte sich in der Studie von *Frenking* die thermodynamisch weit weniger begünstigte Oxidation des Ruthenim(VI)esters **37** zum Ruthenium(VIII)ester **39** im Vergleich zu der Oxidation des isoelektronischen Osmiumesters heraus. Daraus ergibt sich für das Ruthenium eine bevorzugte Tendenz zur Bildung von Ruthenium-Diestern vom Typ **116** durch eine zweite [2+3]-Cycloaddition eines Olefins. *Frenking* konnte durch seine Berechnungen belegen, daß die zur Bildung von Aldehyden führende, electrocyclische Fragmentierung wahrscheinlich auf der Stufe dieser Diester erfolgt, weshalb sie in der Osmium-katalysierten Reaktion eine untergeordnete Rolle spielt. Durch die Verwendung von potenteren Reoxidationsmitteln wie dem Cer-Periodatosystem oder die durch den niedrigeren pH-Wert verstärkte Oxidationskraft der *para*-Periodsäure wird die Oxidation des Ru(VI)esters **37** zum Ru(VIII)ester **39** begünstigt, was zu einem Zurückdrängen des Reaktionsweges über den Diester und somit zu der beobachteten besseren Selektivität dieser Katslysatorsysteme führen könnte. In Kombination mit dem Hydrolyse-beschleunigenden Effekt der Gegenwart von Protonen oder Lewis-Säure, welche zu einem schnelleren Entfernen des Ruthenatesters **39** aus dem komplexen Gleichgewicht führt, kann so die bevorzugte Bildung des Diols gegenüber der Fragmentierung zum Aldehyd begründet werden. Der Einsatz von reiner *para*-Periodsäure als ultimativen Hydrolyse- und Oxidations-Promoter konnte die Selektivität der Reaktion leider nicht verbessern. Durch den deutlich niedrigeren pH-Wert wird in diesem Fall die in Abb. 3.2 dargestellte Hintergrundreaktion der Periodat-induzierten Diol-Spaltung derart beschleunigt, daß ein Absinken der Selektivität die Folge ist. Um ein Maximum an Effizienz der Reaktion zu gewährleisten ist also offenbar eine feinfühligte Einstellung der einzelnen Reaktionsparameter, die die Kinetik der einzelnen Reaktionswege im komplexen Gleichgewicht kontrolliert, unerlässlich.

3.5. Zusammenfassung

Im Hinblick auf die Entwicklung einer modularen Kohlenhydratsynthese, die durch eine Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung-Cyclisierung ermöglicht werden soll, sind aufbauend auf Ergebnissen meiner Diplomarbeit weiterführende Untersuchungen der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung durchgeführt worden. So wurde zunächst eine Protonensäure-beschleunigte Oxidation optimiert und eine intensive Untersuchung der Anwendungsbreite durchgeführt.^[61] Es zeigte sich insbesondere im Bezug auf die geplante Anwendung der Reaktion in der Kohlenhydratsynthese noch Entwicklungsbedarf, da säurelabile Funktionalitäten zwar im Sinne einer kinetischen Differenzierung toleriert wurden, die Ausbeuten aber nur moderat und eine sehr genaue Reaktionskontrolle erforderlich war. Bei

längeren Reaktionszeiten wurden säureempfindliche Substrate in der Regel vollständig zersetzt. Auch die wenig erfolgreiche Umsetzung von Dihydrofuran als Zuckermimetikum wies darauf hin, daß ein Einsatz der Reaktion im Rahmen einer Kohlenhydratsynthese noch problematisch war. Auf der Suche nach milderen Reaktionsbedingungen wurde daraufhin der Einfluß von Lewis-sauren Metallchloriden auf die Dihydroxylierung untersucht. So konnte die Protonensäure durch das Seltenerdmetallchlorid CeCl_3 ersetzt werden.^[62] Dieses neue Protokoll für die Ruthenium-katalysierte Oxidation von Doppelbindungen konnte die konkurrierende Hintergrundreaktion der Glycolspaltung stark zurückdrängen, was die Reaktionsführung erheblich erleichterte, da nun bei längeren Reaktionszeiten die Zersetzung des gebildeten Produkts deutlich verlangsamt war. Durch die so ermöglichten verlängerten Reaktionszeiten konnte die Katalysatorladung erneut auf nunmehr 0.25 Mol% halbiert werden. Nebenreaktionen an säurelabilen funktionellen Gruppen waren unter diesen milderen Reaktionsbedingungen so stark zurückgedrängt, daß einem Einsatz der Reaktion in der Kohlenhydratsynthese nichts mehr im Wege stand.

4. DARSTELLUNG VON KOHLENHYDRATEN DURCH NEUARTIGE RuO_4 -KATALYSIERTE, OXIDATIVE CYCLISIERUNGEN

4.1. Synthesekonzept

Ausgehend von den in Kapitel 3 erläuterten Optimierungen der Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung sollte nun ein genereller Zugang zu Monosacchariden erschlossen werden. Das allgemeine Synthesekonzept ist in Abb. 4.1 kurz skizziert. Ausgehend vom Cyclisierungsvorläufer **32** könnten durch zwei unterschiedliche oxidative Ringschlußreaktionen die Lactole **29** und **118** zugänglich gemacht werden. Dabei soll die Darstellung von Monosacchariden wie **29** durch eine sequenzielle Alkoholoxidation-Olefindihydroxylierung-Cyclisierung erfolgen. Wichtige Aspekte dieser synthetischen Sequenz, wie die Diastereoselektivität der Dihydroxylierung (a) sowie eine generelle Anwendbarkeit der sequenziellen Ru-katalysierten Oxidationskaskade (b) müssen zunächst eingehender untersucht werden. Eine zweite Möglichkeit zur oxidativen Cyclisierung ausgehend von dem gleichen Cyclisierungsvorläufer **32** könnte sich durch eine Weiterentwicklung der Arbeiten von *Yang* zur metallorganischen Ozonolyse ergeben.^[63] Für die Darstellung von Monosacchariden des Typs **118** ist jedoch zunächst eine Optimierung der Chemoselektivität dieser Reaktion von

Bedeutung, um eine selektive oxidative Spaltung der C=C-Bindung in Gegenwart des ungeschützten primären Alkohols in **117** zu gewährleisten.

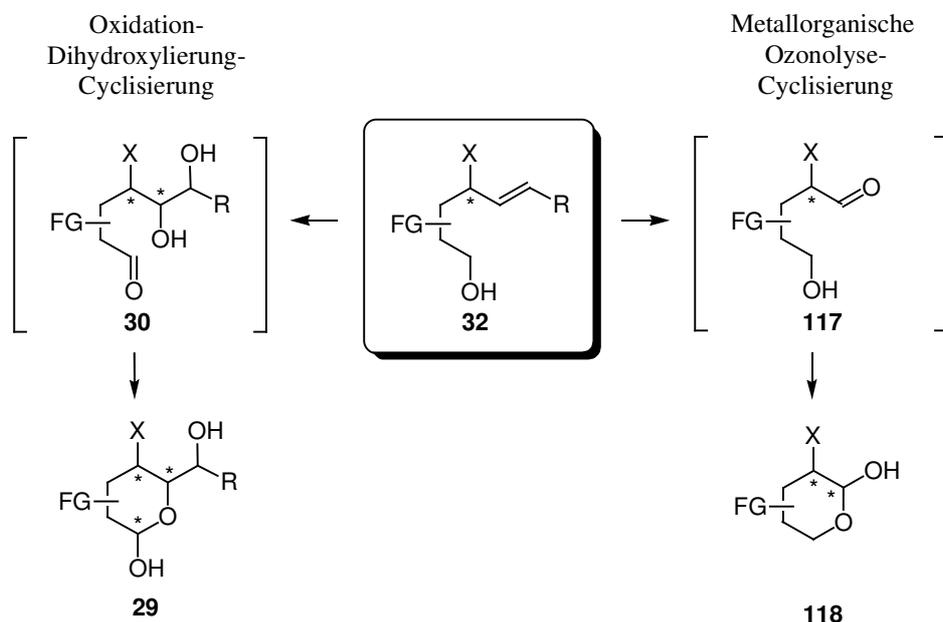


Abbildung 4.1. Schlüsselschritt des Synthesekonzepts: die RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierung.

Neben der Entwicklung von breit anwendbaren oxidativen Cyclisierungsreaktionen kommt der Ausarbeitung einer möglichst vielseitigen Synthese der Cyclisierungsvorläufer **32** große Bedeutung zu. Die in Abbildung 4.2 gezeigte modulare Synthese könnte unter Verwendung der drei zentralen Bausteine A, B und C einen Zugang zu einer dreidimensionalen Bibliothek möglicher Cyclisierungsvorläufer mit einem Maximum an struktureller Diversität ermöglichen. Zudem sollte die Darstellung der Cyclisierungsvorläufer idealerweise parallelisierbar sein. Dazu ist es notwendig, einen generellen synthetischen Zugang unter Verwendung einheitlicher Schutzgruppen sowie Reagenzien zu entwickeln.

Der Schlüsselschritt der Synthese ist die Verknüpfung der Bausteine A und B durch eine stereoselektive Addition von unterschiedlichen Vinyl-Metallspezies an den geschützten 4-Hydroxy-Aldehyd **117** zum Aufbau des Grundkörpers des Cyclisierungsvorläufers **32**. Die nachfolgende Substitution der aus der Carbonylfunktion resultierenden Hydroxylgruppe stellt einen weiteren diversitätserzeugenden Prozess dar.

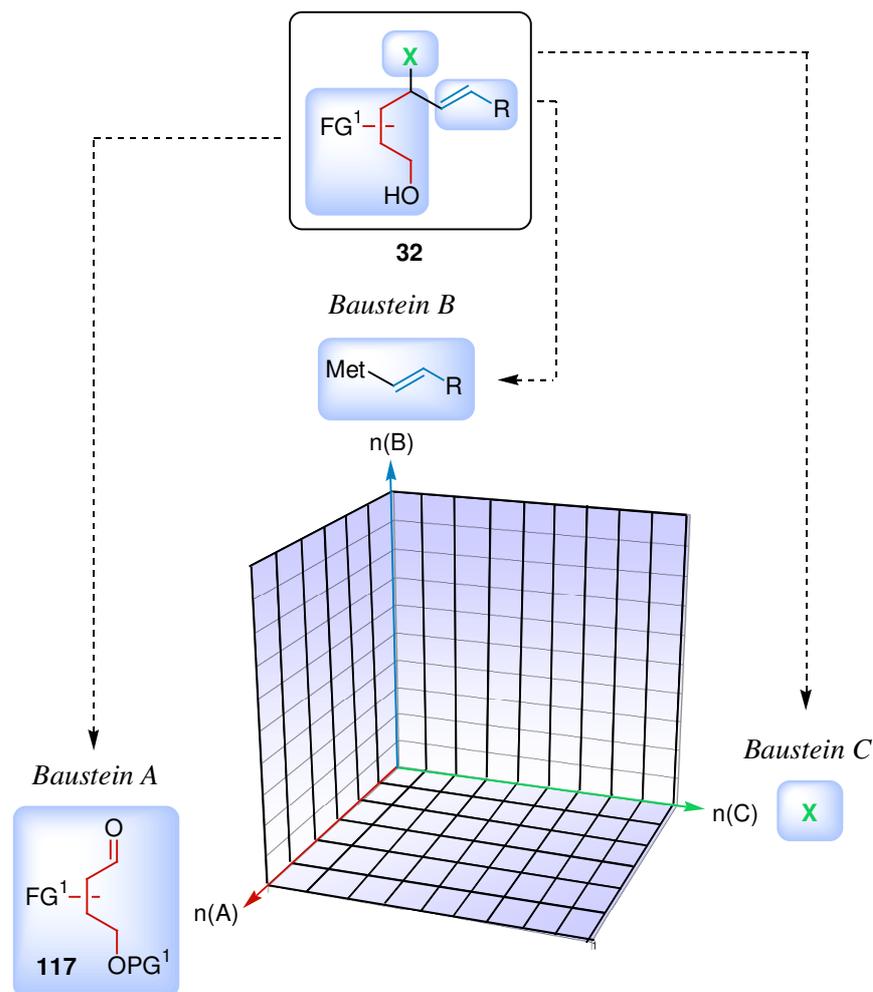


Abbildung 4.2. Dreidimensionale diversitätsorientierte Synthese des Cyclisierungsvorläufer **32**.^[15]

Da den oxidativen Cyclisierungen eine Schlüsselrolle in der geplanten Kohlenhydratsynthese zukommt, liegt der Schwerpunkt der Untersuchungen zunächst auf der Entwicklung dieser katalytischen Sequenzen. Erst im zweiten Teil schliesst sich die Darstellung einer kleinen Bibliothek von Cyclisierungsvorläufern **32** an, die abschließend in Gegenwart von RuO_4 in die entsprechenden Kohlenhydrate überführt werden.

4.2. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

Bei der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung des chiralen Vorläufers **32** werden bis zu drei neue Stereozentren generiert. Während der konzertierte Verlauf der RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierung einen vollständigen Transfer der Doppelbindungskonfiguration in die relative Konfiguration der beiden neu gebildeten C-O-Bindungen gewährleistet, wird der Diastereoselektivitätsverlauf der Dihydroxylierung maßgeblich durch die sterischen und

elektronischen Eigenschaften des Substituenten X in **32** bestimmt. Um hier ein Maximum an Selektivität zu erzielen, wurden zunächst die Faktoren, die die Diastereoselektivität bestimmen, eingehend untersucht.

4.2.1. Diastereoselektivität der RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierung acyclischer Olefine

4.2.1.1. Diastereoselektivität von Dihydroxylierungen

Die Diastereoselektivität von *syn*-Dihydroxylierungen wurde in den 80'er Jahren intensiv untersucht.^[64] Es konnten moderate bis gute Diastereoselektivitäten für die Osmiumtetraoxid-katalysierte Dihydroxylierung von cyclischen Substraten beobachtet werden. In acyclischen Systemen konnte ein akzeptabler Level von Stereoselektion erzielt werden, wenn die oxidierte Doppelbindung 1,2-disubstituiert oder die dirigierenden Substituenten sterisch sehr anspruchsvoll waren (z.B. Kohlenhydrate in α - oder β -Position). Es ist bekannt, daß polare Funktionalitäten, insbesondere Alkoxy-Substituenten, in der Allylposition von Doppelbindungen durch sterische und stereoelektronische Effekte den stereochemischen Ausgang solcher Reaktionen stark beeinflussen können.^[64] Attraktive bzw. repulsive Wechselwirkungen des angreifenden Reagenzes mit der polaren Alkoxy-Funktion können den dirigierenden Einfluss dieses Substituenten stark erhöhen. Für den Verlauf der [3+2]-Cycloaddition des Osmiumtetraoxids an eine C-C-Doppelbindung, den stereodeterminierenden Schritt einer Dihydroxylierung, sind verschiedene Modelle (s. Abb. 4.3) entwickelt worden.

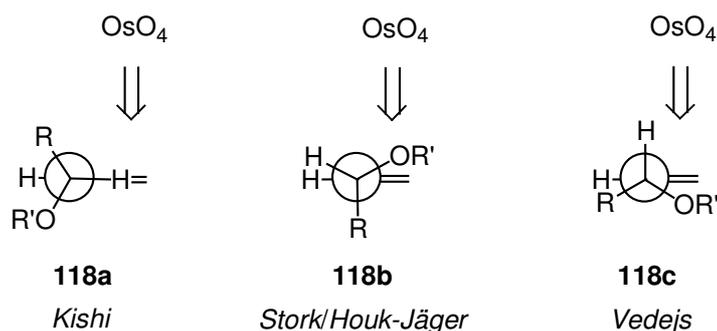


Abbildung 4.3. Modelle für den Angriff von OsO_4 auf chirale Allylether.

Kishi's empirische Regel^[65] wird mit Hilfe eines Edukt-ähnlichen Übergangszustands erklärt, in dem das allylische Wasserstoffatom in **118a** zur Minimierung von 1,3-Allylspannungen eine wie in Abbildung 4.3 dargestellte eclipsed-Anordnung gegenüber der Doppelbindung einnimmt. Das Osmiumtetraoxid greift die Doppelbindung dann *anti* zum Alkoxy-Substituenten an. Ein zweites Modell wurde zuerst von *Storck*^[66] für die Dihydroxylierung von γ -Hydroxyenonen vorgeschlagen und später von *Houk* und *Jäger* weiterentwickelt.^[67]

Basierend auf dem „inside alkoxy effect“ wird in diesem Modell der Alkoxy-Substituent in **118b** eclipsed angeordnet. Auf diese Weise wird aus Gründen der Orbitalgeometrie der elektronenziehende Einfluß dieses Substituenten auf die π -Elektronen der allylischen Doppelbindung minimiert und so der Übergangszustand stabilisiert. Ein drittes von *Vedejs* entwickeltes Modell macht wieder sterische Wechselwirkungen für die Selektivität der Reaktion verantwortlich.^[68] In einem späten Übergangszustand wird der kleinste Substituent dem angreifenden Nukleophil zugewendet und die beiden sterisch anspruchsvolleren Substituenten auf der dem Angriff abgewandten Seite positioniert (s. **118c** in der Abb. 4.3).

Die höchsten Selektivitäten in der Osmiumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung acyclischer Systeme wurden bei der Oxidation freier Allylalkohole beobachtet.^[69] Die Umsetzung von solchen Substraten führt in der Rutheniumtetroxid-katalysierten Dihydroxylierung zu komplexen Produktgemischen. Eine gezielte Addressierung der einzelnen Hydroxylfunktionen der gebildeten Produkte ist zudem ohne eine vorherige Schützung des Allylalkohols nahezu unmöglich.

4.2.1.2. *Synthese der Dihydroxylierungs-Vorläufer*

Um die Untersuchung der Diastereoselektivität Ruthenium-katalysierter Oxidationen acyclischer Allylether durchzuführen, wurden zunächst einige auf das Anforderungsprofil abgestimmte Olefine synthetisiert

4.2.1.2.1. *Synthese terminal geschützter γ -Hydroxyallylalkohole*

Nach einer Literaturvorschrift wird Butyrolacton **119** mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Tetrahydrofuran-2-ol **120a**^[70] reduziert.^[71]

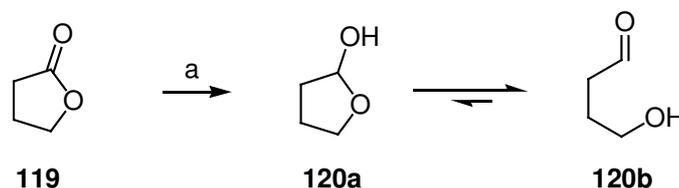


Abbildung 4.4. Synthese von Tetrahydrofuranol **120**.

a) 1.2 Äquiv. DIBAL, DCM, -78 °C, 1 h, 95 %.

Ausgehend von dem mit γ -Hydroxyaldehyd **120b** im Gleichgewicht vorliegenden Tetrahydrofuran-2-ol **120a** wurden zwei alternative Synthesen zu terminal geschützten γ -Hydroxyallylalkoholen entwickelt.

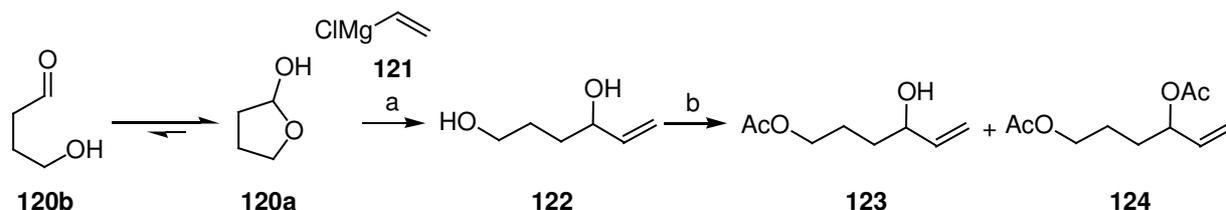


Abbildung 4.5. Synthese des Acyl-geschützten Allylalkohols **123**.

a) 2.2 Äquiv. **121**, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2.5 h, 88 % b) 1.3 Äquiv. Hünig's Base, 1.3 Äquiv. AcCl, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 75 %.

Durch die direkte Zugabe von Vinyl-Grignard-Reagenz **121** wird in einer Eintopf-Synthese der Allylalkohol **122**^[72] in 90 % Ausbeute zugänglich. In einer intensiven Untersuchung zum Einfluß verschiedener Basen auf die Selektivität der Reaktion zeigte sich, daß eine Umsetzung des Diols **122** mit Acetylchlorid in der Gegenwart von Hünig's Base die besten Ergebnisse liefern konnte. Die Acylierung des primären Alkohols in **122** gelang so in 85 % Ausbeute. Geringe Mengen des bisacylierten Diols **124** fielen jedoch immer noch generell als Nebenprodukt an. Parallel zu dieser Synthese wurde die in Abbildung 4.6 dargestellte dreistufige Synthese des TBS-geschützten Allylalkohols **126** entwickelt.

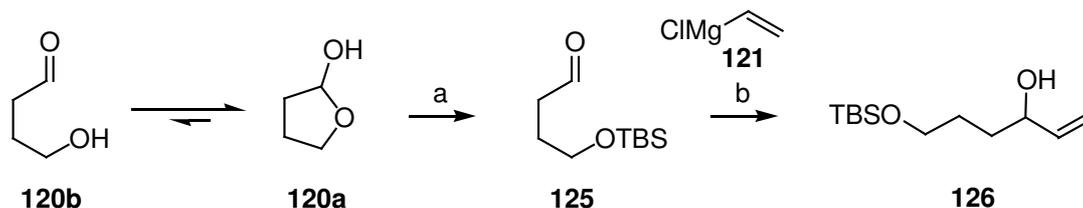
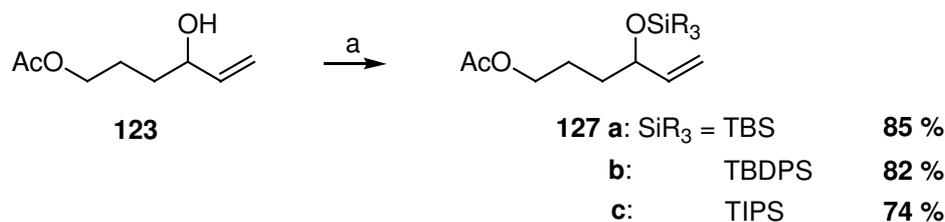


Abbildung 4.6. Synthese des TBS-geschützten Allylalkohols **126**.

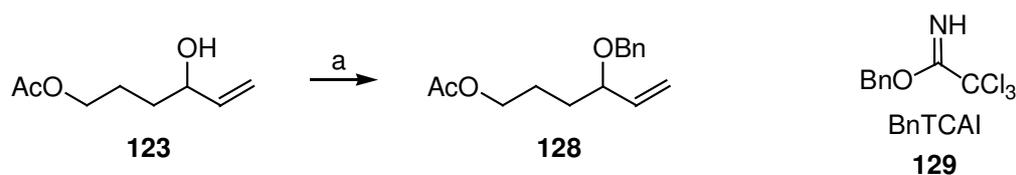
a) 2 Äquiv. Im, 2 Äquiv. TBSCl, 5 Mol% DMAP, DCM, RT, 2 h, 75 % b) 1.5 Äquiv. **121**, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 82 %.

Bei dieser Synthese erfolgte die selektive Schützung der primären Hydroxylfunktion in **126** bereits auf der Stufe des Aldehyds **125**^[73] durch die Behandlung mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol und katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin. In der sich anschließenden Addition des Vinyl-Grignard-Reagenzes **121** war die Gegenwart der Silyl-Schutzgruppe unproblematisch. Die einfachen achiralen Cyclisierungsvorläufer wurden aber wegen der wesentlich geringeren Kosten mit Hilfe der in Abbildung 4.5 gezeigten synthetischen Sequenz dargestellt.

4.2.1.2.2. *Synthese von Silylethern***Abbildung 4.7.** Darstellung von Silylethern **127**.

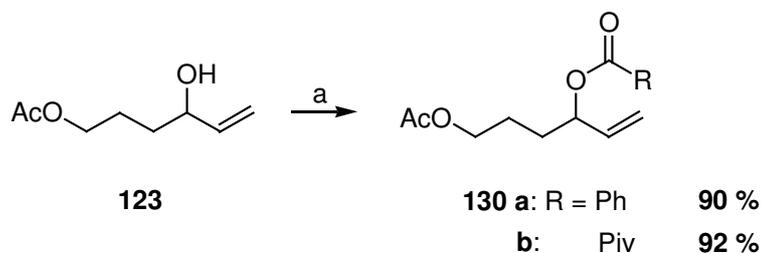
a) 1.2 Äquiv. R₃SiCl, 1.2 Äquiv. NEt₃, 20 Mol% DBU, DCM, 0 °C → RT, 12 h, 74-85 %.

Der Allylalkohol **123** wurde in Gegenwart von Triethylamin und katalytischen Mengen DBU mit dem entsprechenden Silylchlorid zu den Silylethern **127a**, **127b** und **127c** in guten Ausbeuten umgesetzt.^[48]

4.2.1.2.3. *Synthese von Benzylether 128***Abbildung 4.8.** Darstellung von Benzylether **128**.

a) 2 Äquiv. BnTCAI **129**, kat. CF₃SOOH, Dioxan, RT, 1 h, 71 %.

Die Darstellung des Benzylethers **128** mit Hilfe der gängigen Verfahren erwies sich in Gegenwart der Acylschutzgruppe als unerwartet schwierig. Durch die sauer katalysierte Umsetzung mit Benzyltrichloracetimidat **129** konnte der Allylalkohol **123** jedoch schließlich in 71 % Ausbeute geschützt werden.^[74]

4.2.1.2.4. *Synthese von Carbonsäureestern***Abbildung 4.9.** Darstellung von Carbonsäureestern.

a) 1.2 Äquiv. Cl(CO)R, 3 Äquiv. NEt₃, kat. DMAP, DCM, RT, 12 h, 90-92 %.

Der Allylalkohol **123** wurde mit dem entsprechenden Säurechlorid in Gegenwart von Triethylamin und katalytischen Mengen DMAP zu den Carbonsäureestern **130a** und **130b** umgesetzt.

4.2.1.2.5. Synthese des Allylcarbonats **131**

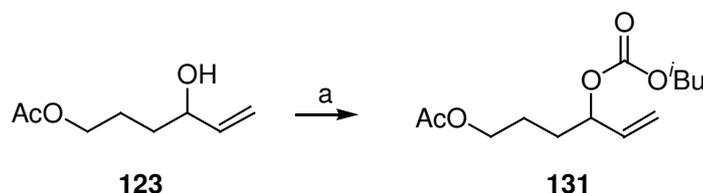


Abbildung 4.10. Darstellung von Allylcarbonat **131**.

a) 1 Äquiv. MeMgCl, 1.5 Äquiv. Cl(CO)O^tBu, Et₂O, 0 °C → RT, 12 h, 81 %.

Nach der Deprotonierung des Alkohols in **123** mit Methylmagnesiumchlorid wurde das Allylcarbonat **131** durch die Umsetzung des Magnesiumalkoxids mit Chlorameisensäureisobutylester gebildet.

4.2.1.3. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung von chiralen Allylethern und -estern

Anhand der in Abbildung 4.11 dargestellten Testreaktion wurde die Diastereoselektivität der Rutheniumtetraoxid-katalysierten Dihydroxylierung der chiralen Allylether und -ester vom Typ **132** untersucht.

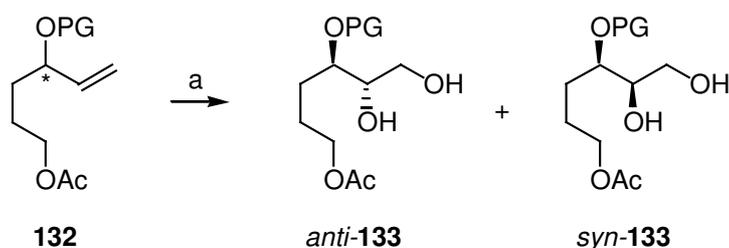


Abbildung 4.11. *syn*-Dihydroxylierung chiraler Allylether und -ester **132**.

a) 1 Mol% RuCl₃, 10 Mol% CeCl₃·7 H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, CH₃CN/H₂O (6:1), c = 0.7 M, 0 °C, 3 min.

Um eine möglichst schnelle, selektive und vollständige Dihydroxylierung zu gewährleisten wurde die Entwicklung der sequenziellen Kohlenhydratsynthese mit einer Katalysatorladung von 1 Mol% durchgeführt. Auf diese Weise sollten mögliche Hintergrundreaktionen im Sinne einer kinetischen Differenzierung (s. Kapitel 3.2.5.5.2) zurückgedrängt werden. Die Untersuchung der Diastereoselektivität wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse ebenfalls mit einer Katalysatorkonzentration von 1 Mol% durchgeführt. Da im Arbeitskreis mit einem Lösungsmittelgemisch von Acetonitril/Wasser (6:1) sehr gute Erfahrungen bei der

Dihydroxylierung von stark polaren Substraten gemacht wurden,^[75] ist mit Blick auf die Anwendung in der Kohlenhydratsynthese dieses Lösungsmittelgemisch gewählt worden. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Tabelle 4.1. Selektivität der Oxidation chiraler Allylalkohole **132**.

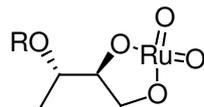
Eintrag	Olefin	PG	Diol	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^a	Ausbeute [%] ^a
1	127a	TBS	134	82 : 18	93
2	127b	TBDPS	135	74 : 26	91
3	127c	TIPS	136	81 : 19	95
4	128	Bn	137	82 : 18	89
5	130a	Bz	138	69 : 31	92
6	124	Ac	139	70 : 30	97
7	130b	Piv	140	76 : 24	88
8	131	C(O)Oi-Bu	141	70 : 30	87

Ansatz: 1 mmol Olefin, 1 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 3.5 ml CH₃CN/H₂O (6:1), 0 °C, 3 min, ^aUmsatz und Produktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, (AAV V, s. Kapitel 6.3.1.1.2).

Alle Olefine konnten in sehr guten Ausbeuten in die korrespondierenden Diole überführt werden. Die Selektivität variierte von 69 : 31 (Eintrag 8) zu 82 : 18 (Einträge 1 und 4) zugunsten der *anti*-Diole. Die besten Selektivitäten wurden in der Oxidation der sterisch anspruchsvollen Silylether **127a** und **127b** (Einträge 1 und 3) und in der Dihydroxylierung des Benzylethers **128** erhalten. Eine Verringerung der Katalysatorkonzentration auf 0.5 bzw. 0.25 Mol% hatte keinen Einfluß auf die Selektivität.

4.2.1.4. Mechanistische Aspekte

Um den Ursprung dieser Selektivität besser zu verstehen wurden mit MMFF94 (Merck Pharmaceuticals) die relativen Energien verschiedener Konformere des in Abbildung 4.42 dargestellten Ruthenatesters berechnet. *Ab initio*-Verfahren, die insbesondere zur Geometrieoptimierung von Übergangszuständen häufig herangezogen werden, können für ein Molekül, das ein Übergangsmetall wie das Ruthenium enthält, sehr aufwendig werden. Deshalb wurde hier ein stark vereinfachtes Modell verwendet und mit vergleichsweise einfachen mechanischen Kraftfeld-Verfahren geometrieoptimiert. Diese Berechnungen liefern natürlich nur erste Hinweise auf den Mechanismus der Stereoinduktion, sind aber durchaus nützlich, um den dirigierenden Effekt ausgewählter Substituenten zu verdeutlichen.



- 142 a:** R = Bn
b: R = TBS
c: R = Bz

Abbildung 4.12. Ruthenatester **142** als Modell für den Übergangszustand der [3+2]-Cycloaddition von RuO₄ an Allylether und -ester.

Der Ruthenatester **142** ist das Produkt der stereodeterminierenden [2+3]-Cycloaddition, welche den ersten Schritt einer Dihydroxylierung einleitet. Nach dem Hammond-Postulat sind späte Übergangszustände in ihrer Geometrie sehr produktähnlich, weshalb der Ruthenatester **142** im Falle eines solchen Übergangszustandes, wie er von *Vedejs*^[68] beschrieben worden ist, ein gutes Modell für die computergestützten Untersuchungen des Ursprungs der Selektivität der Dihydroxylierung darstellt. Die Ergebnisse der Geometrieoptimierungen für je drei Konformere der *syn*- und *anti*-konfigurierten Ruthenatester **142** sind in der Abbildung 4.13 dargestellt.

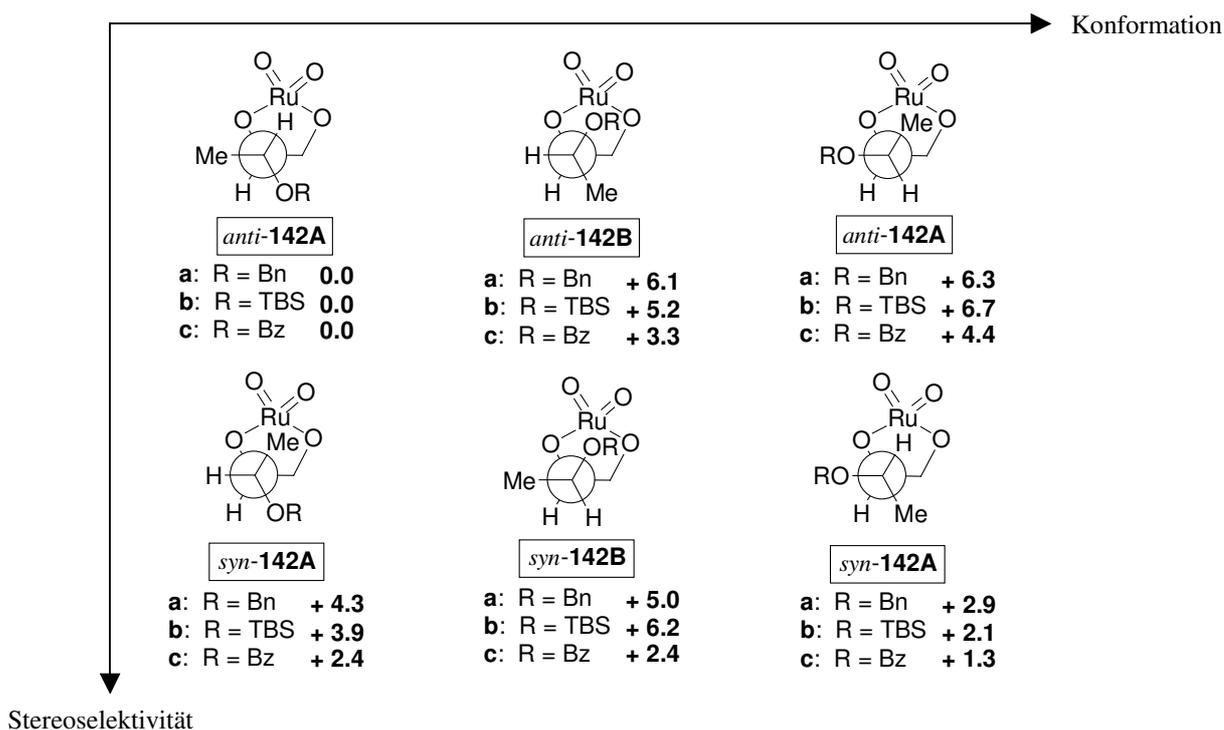


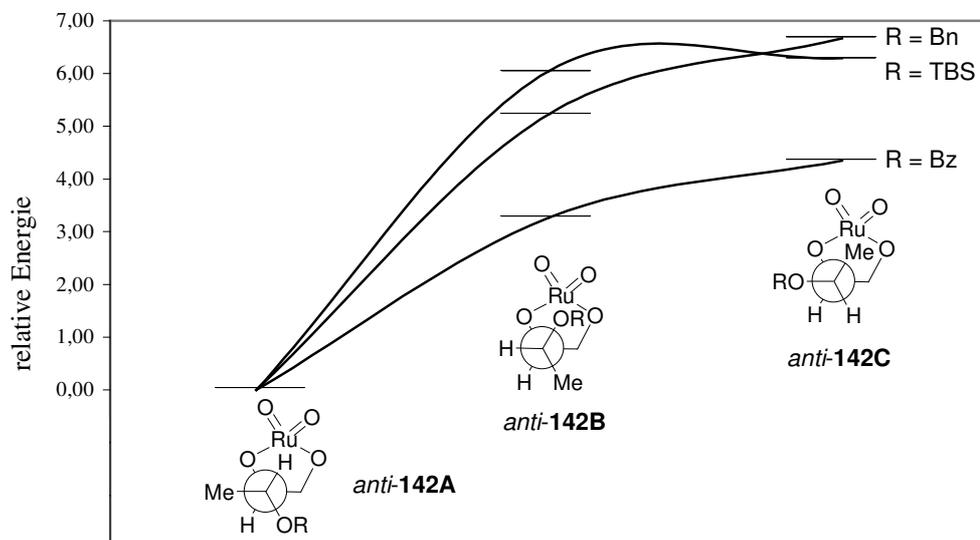
Abbildung 4.13. Relative Energien der berechneten Konformere des Ruthenatesters **142**.

Das Konformer des Ruthenatesters **142**, das direkt aus einem nach dem *Kishi*-Modell oder dem *Vedejs*-Modell verlaufenen nukleophilen Angriff des Rutheniumtetraoxids resultieren würde, ist für alle drei berechneten Ruthenatester energetisch bevorzugt (*anti*-**142A**). Der Ruthenatester, der aus dem nach dem *Houk*-Modell verlaufenen Angriff hervorginge (*anti*-**142B**) ist energetisch benachteiligt.^[67]

Tabelle 4.2. Energiedifferenzen der geometrieoptimierter Ruthenatester

Eintrag	Ruthenatester	Substituent	ΔE	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	142a	Bn	4.3	82 : 18
2	142b	TBS	3.9	82 : 18
3	142c	Bz	2.4	69 : 31

Weiterhin fällt auf, daß die in Tabelle 4.2 dargestellten relativen Energiedifferenzen ΔE des *anti*-Konformers (*anti*-**142A**) zum korrespondierenden *syn*-Konformer (*syn*-**142A**) für die Ruthenatester mit dem Benzylsubstituenten **142a** (Eintrag 1) und mit dem TBS-Substituenten **142b** (Eintrag 2) in der gleichen Größenordnung liegen. Im Gegensatz dazu ist die Energiedifferenz der Ruthenatester mit dem Benzoylsubstituenten (Eintrag 3) deutlich geringer. Dieses steht in Einklang mit den gefundenen Selektivitäten für die jeweiligen Oxidationen der entsprechend geschützten Allylalkohole (s. Kapitel 4.2.1.3). Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde außerdem in einem Energiediagramm die relative Energie der einzelnen Konformere dargestellt (s. Abb. 4.14).

**Abbildung 4.14.** Relative Energien der berechneten Konformere des Ruthenatesters *anti*-**142** im Energiediagramm.

Dieses Diagramm zeigt deutlich, daß sich die relativen Energien für die einzelnen Konformere des Benzyl- (**142a**) und des TBS-geschützten (**142b**) Ruthenatesters viel stärker unterscheiden als die des Benzoyl-geschützten (**142c**). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liegt in

der durch das zusätzliche sp^2 -Zentrum deutlich eingeschränkten Beweglichkeit des Benzoylgeschützten Ruthenatesters **142c**.

4.2.2. Optimierte Darstellung des Benzylethers **148**

Da die Entwicklung der oxidativen Cyclisierungen größere Mengen des Cyclisierungsvorläufers **148** erforderte, wurde eine auf Arbeiten von Normant basierende Kupfer-vermittelte Spaltung cyclischer Acetale aufgegriffen.^[76]

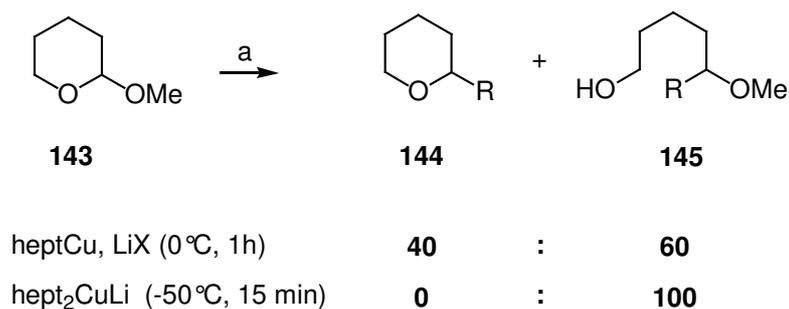


Abbildung 4.16. Kupfer-vermittelte Spaltung von Acetalen nach Normant.

a) 2 Äquiv. Metallorganyl, Et₂O, -78 °C → RT, 5 h, 80-90 %.

In dieser Arbeit sollte die von Normant beschriebene Reaktion auf die Öffnung des korrespondierenden Benzylethers **147** übertragen werden. Die Darstellung von **147** erfolgte ausgehend vom Lactol **120a** nach einer Literaturvorschrift.^[77]

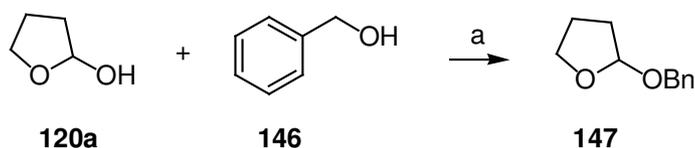


Abbildung 4.16. Darstellung von 2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran **147**.

a) kat. *p*-TSA, DCM, RT, 12 h, 80 %.

Das im Vergleich zu dem von Normant verwendeten Methylether des Valerolactols (**143**) deutlich unreaktivere 2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran **147** wurde in der in Abbildung 4.17 dargestellten Testreaktion unter variierenden Reaktionsbedingungen mit Vinylcupraten behandelt.

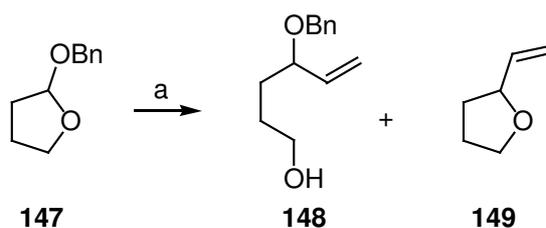


Abbildung 4.17. Testreaktion zu Optimierung der Kupfervermittelten Spaltung von 2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran (**147**).

Die Ergebnisse dieser Optimierungen sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst. Das Verhältnis des offenkettigen Produktes **148** zum cyclischen Ether **149** lag in der Regel vollständig auf der Seite des gewünschten, offenkettigen Benzylethers **148**. Ohne den Zusatz von Bortrifluoridetherat (Eintrag 1) und in Gegenwart einer alternativen Lewisäure wie Trimethylsilylchlorid (Eintrag 4) erfolgte keine Reaktion. In Gegenwart von einem oder zwei Äquiv. Bortrifluoridetherat konnte eine ausreichende Reaktivität erreicht werden, der Umsatz der Reaktion stagnierte jedoch je nach Kupferquelle bei 21-70 % (Einträge 2,3 und Einträge 5-8). Die Hauptursache für das Erliegen der Reaktion lag wahrscheinlich in der Bildung eines teerartigen schwarzen Feststoffs, der eine Durchmischung der Reaktionslösung auch mit einem mechanischen Rührer unmöglich machte. Die erhöhten Umsatzzahlen bei einer Reaktion im Lösungsmittel THF im Vergleich zur Reaktion im Lösungsmittel Diethylether sind wahrscheinlich auch auf dieses Phänomen zurückzuführen, da das Reaktionsgemisch in THF deutlich weniger viskos war. Durch eine Variation der Stöchiometrien von CuI, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Vinylmagnesiumchlorid konnte keine weitere Verbesserung des Umsatzes erreicht werden.

Tabelle 4.3. Ergebnisse der Optimierungen der Kupfer-vermittelten Spaltung von 2-(Benzyloxy)-tetrahydrofuran (**147**).

Eintrag	Kupfer-Quelle	Lösungsmittel	Lewis-Säure	Temperatur	Ausbeute [%] ^[b]
1	CuCN	Et ₂ O	-	- 78 °C → RT	-
2	CuCN	Et ₂ O	2 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT - 25 °C → RT	21
3	CuCN	THF	2 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT - 25 °C → RT	35
4	CuCN	THF	2 Äquiv. TMS-Cl	- 78 °C → RT - 25 °C → RT	-
5	CuBr ₂ · Me ₂ S	Et ₂ O	2 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT	42
6	CuI	Et ₂ O	2 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT	51
7	CuI	THF	2 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT - 25 °C → RT	70
8	CuI	THF	1 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT - 25 °C → RT	69
9	cat. CuI (10 Mol%)	THF	2 Äquiv. BF ₃ · Et ₂ O	- 78 °C → RT - 25 °C → RT	15

Ansatz: 1 mmol Tetrahydrofuran **147**, 2 Äquiv. Vinylmetallspezies, 5 ml Lösungsmittel, 12 h, ^bisolierte Ausbeute, (AAV VI, s. Kapitel 6.3.1.2).

Die Reaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter optimiert, da eine isolierte Ausbeute von 70 % in der Synthese des einfachen Cyclisierungsvorläufers **148** für ausreichend befunden wurde. Eine Reaktionsführung, die den Zusatz von nur katalytischen Mengen Kupfer erfordert, scheint prinzipiell möglich zu sein (Eintrag 9). Die Übertragung der optimierten Reaktionsbedingungen auf die Umsetzung anderer Substrate war nicht ohne weiteres erfolgreich. Daher wurde von einer Verwendung dieses Synthesekonzepts als generellen Zugang zu Cyclisierungsvorläufern abgesehen.

4.2.3. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

Die geplante Katalysesequenz unterteilt sich wie in Abbildung 4.18 schematisch dargestellt in drei Einzelschritte. Die Sequenz beginnt mit der Oxidation der primären Hydroxylfunktion des Cyclisierungsvorläufers **150** zum Aldehyd in **151** (A). Idealerweise sollte diese Oxidation Ruthenium-katalysiert aufbauend auf Arbeiten von *Behr*^[78] und *Griffith*^[60c] erfolgen. Als zweiter Teilschritt (B) soll dann die Dihydroxylierung der C=C-Doppelbindung mit demselben Ruthenium-Katalysator diastereoselektiv das Diol **152** liefern. Unter den leicht sauren Reaktionsbedingungen der Dihydroxylierung soll schließlich die in Kapitel 1.4.1 beschriebene transannulare Acetalisierungsreaktion zum Monosaccharid **153** erfolgen (C).

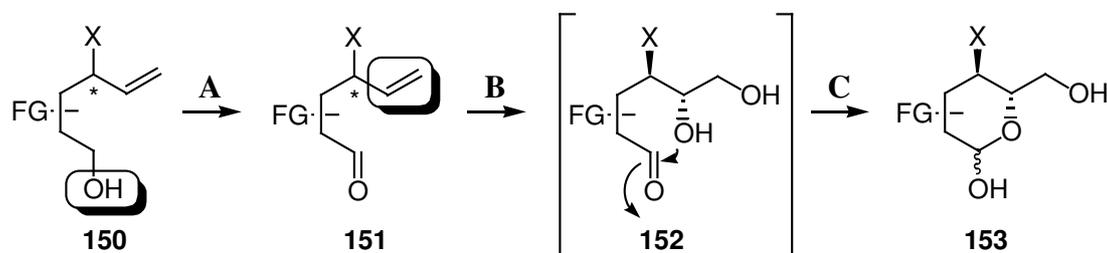


Abbildung 4.18. Schematische Darstellung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung mit **A**: Oxidation des Alkohols zum Aldehyd, **B**: Dihydroxylierung der C=C-Doppelbindung und **C**: transannulare Acetalisierung/Cyclisierung.

Zur Ausarbeitung der Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung wurden die einzelnen Teilschritte dieser Reaktions-Sequenz zunächst unabhängig voneinander untersucht. Als Testsubstrate wurden der TBS- und der Benzyl-geschützte Allylether **148a** bzw. **148b** verwendet, da die Oxidation beider Substrate mit sehr guter einfacher Diastereoselektivität erfolgt (s. Kapitel 4.2.1.3).

4.2.3.1. Teilschritt A: Die Oxidation zum Aldehyd 154

Da erste Voruntersuchungen zur sequenziellen Ruthenium-katalysierten Oxidation-Dihydroxylierung des Cyclisierungsvorläufers wenig erfolgreich verliefen (s. Kapitel 4.2.3.3), wurde die Oxidation zunächst mit Hilfe klassischer Synthesemethoden durchgeführt. So konnte der primäre Alkohol **148** mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) in nahezu quantitativer Ausbeute in den Aldehyd **154** überführt werden.^[79]

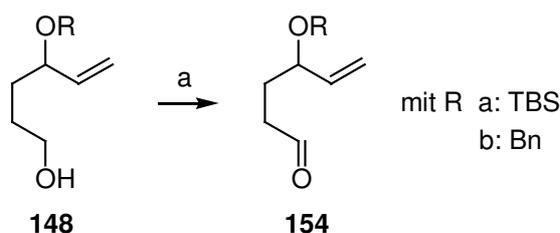


Abbildung 4.19. Oxidation des Cyclisierungsvorläufers **148a** bzw. **148b** zu den Aldehyden **154a** und **154b**.

a) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, RT, 30 min.

Der empfindliche Aldehyd **154** war nicht lagerstabil und zersetzte sich beim Versuch einer Destillation oder einer säulenchromatographischen Reinigung. Er wurde daher im folgenden ohne weitere Reinigung direkt in der Dihydroxylierung-Cyclisierung eingesetzt.

4.2.3.2. Teilschritte B und C: Die RuO_4 -katalysierte Dihydroxylierung-Cyclisierung von Aldehyd 154

Eine gesonderte Untersuchung der Dihydroxylierung von Allylethern wie dem Cyclisierungsvorläufer **127a** hat bereits im Rahmen der Untersuchungen zur Diastereoselektivität sehr gute Ergebnisse geliefert (s. Kapitel 4.2.1.3). Die in dieser Untersuchung verwendeten Reaktionsbedingungen sollten ohne Probleme auf die Oxidation des Aldehyds **154** übertragbar sein, da eine Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren unter den Reaktionsbedingungen auf der Zeitskala der Dihydroxylierung nicht von Bedeutung ist.^[80]

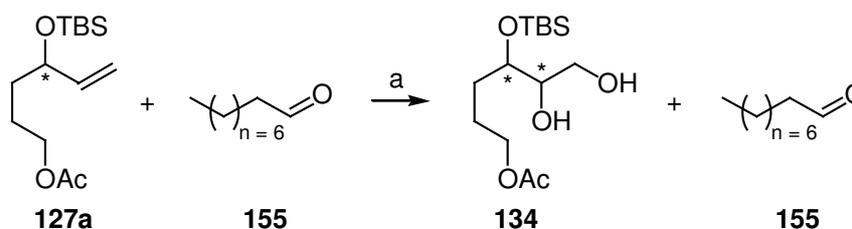


Abbildung 4.20. Dihydroxylierung des Allylethers **127a** in Gegenwart von Nonal **155**.

a) 1 Mol% $RuCl_3$, 10 Mol% $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$, 1.5 Äquiv. $NaIO_4$, CH_3CN/H_2O (6:1), $c = 0.7 M$, $0\text{ }^\circ C$, 3 min, 93 %, Umsatz und Produktverteilung aus gaschromatographischer Analyse (AAV V, s. Kapitel 6.3.1.1.2).

Die Gegenwart von Nonal **155** in dem in Abbildung 4.20 dargestellten Kontrollexperiment zeigte keinen Einfluß auf die Dihydroxylierung des Allylethers **127a**. Die Dihydroxylierung-Cyclisierung der beiden Aldehyde **154a** und **154b** erfolgte dann zwar mit vollständigem Umsatz, eine Isolierung der gebildeten 2,3-Desoxy-Kohlenhydrate **157a** und **157b** war jedoch problematisch. Die Entwicklung einer wasserfreien Aufarbeitung ermöglichte eine NMR-spektroskopische Identifizierung der gewünschten Lactole **157a** und **157b**, der Versuch einer Aufreinigung der Rohgemische führte aber sowohl säulenchromatographisch als auch destillativ zur vollständigen Zersetzung der Kohlenhydrate. Da also offenbar eine geringe Produktstabilität für die problematische Isolierung der gebildeten Kohlenhydrate verantwortlich war, sollte eine direkte Derivatisierung des Reaktionsprodukts in seiner cyclischen Form stabilisieren. Aufgrund ihrer niedrigeren Polarität sind vollständig geschützte Kohlenhydrate besonders leicht zu isolieren. Deshalb wurde eine wie von *Misra* beschriebene Acylierung zur Stabilisierung des Produktes der oxidativen Cyclisierung angewendet.^[30]

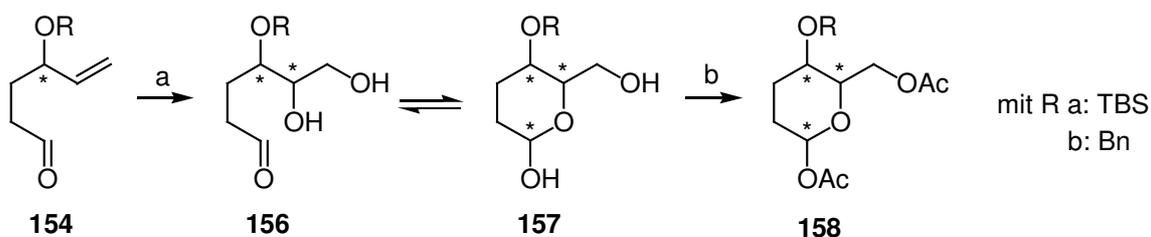


Abbildung 4.21. Dihydroxylierung-Cyclisierung zum 2,3-Desoxy-Kohlenhydrat **158** mit anschließender Acylierung.

a) 1 Mol% RuCl_3 , 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 0 °C, 5 min b) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Die Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung der Aldehyde **154a** und **154b** mit sukzessiver Stabilisierung der Lactole **157a** und **157b** durch die Acylierung mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid in Dichlormethan in der Gegenwart von Pyridin und Dimethylaminopyridin gelang in guter Ausbeute. Die Cyclisierungsvorläufer **148a** und **148b** konnten mit Hilfe der so optimierten Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung-Sequenz in einer Gesamtausbeute von 84 % bzw. 81 % in die korrespondierenden acylierten 2,3-Desoxy-Kohlenhydrate **158a** und **158b** überführt werden.

Die hohe Ausbeute der Derivatisierungsmethode lässt direkte Rückschlüsse auf die Selektivität der Reaktion zu. Es ergab sich eine wie in Tabelle 4.4 dargestellte Produktverteilung der Reaktionssequenz aus der Integration der Flächen im HPLC-Chromatogramm.

Tabelle 4.4. Produktverteilung in der Ru-katalysierten oxidativen Cyclisierung von Aldehyd **154a** und **154b**.

Eintrag	Kishi-Produkt		<i>anti</i> -Kishi-Produkt		Ausbeute ^b
1					84 %
	<i>α</i>-erythro-158a 23 % ^a	<i>β</i>-erythro-158a 70 %	<i>α</i>-threo-158a 7 %	<i>β</i>-threo-158a -	
2					81 %
	<i>α</i>-erythro-158b 23 %	<i>β</i>-erythro-158b 68 %	<i>α</i>-threo-158b 6 %	<i>β</i>-threo-158b 3 %	

Ansatz: 1 mmol Alkohol, 1,5 Äquiv. DMP, DCM, RT, 1 h, dann 1 Mol% RuCl₃·H₂O, 1,5 Äquiv. NaIO₄, 3,5 ml CH₃CN/H₂O (6:1), 0 °C, 3 min, dann kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h, ^aProduktverteilung aus Integration des HPLC-Chromatogramms, ^bisolierte Ausbeute über 3 Stufen (AAV VIII, AAV IX, s. Kapitel 6.3.1.3.2).

Neben der hohen Ausbeute der Reaktions-Sequenz ist die hohe Kishi-Selektivität von 13:1 (**158a**, Eintrag 1) bzw. 10:1 (**158b**, Eintrag 2) bemerkenswert. Diese erneute Verbesserung der Selektivität im Vergleich zu der in der Dihydroxylierung acyclischer primärer Acetate erhaltenen Selektivität von 4:1 (s. Kapitel 4.2.1.3) ist wahrscheinlich auf eine bevorzugte Cyclisierung des *Kishi*-Produktes zurückzuführen.

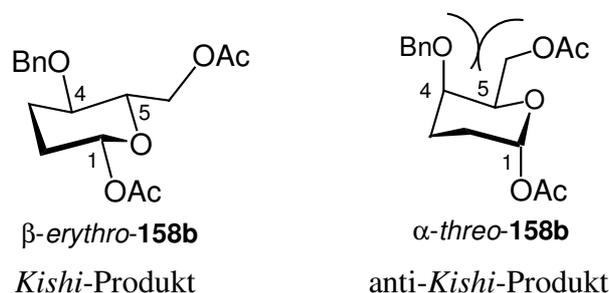


Abbildung 4.22. Vorzugs-Konformationen des 2,3-Desoxy-Kohlenhydrats **158b**.

Die durch die 1,2-*trans*-Anordnung der Reste an C-4 und C-5 minimierten sterischen Wechselwirkungen erhöhen die Stabilität der cyclischen Form des all-*equatorial*-“*Kishi*”-2,3-Desoxyzuckers ***β*-erythro-158b**, wodurch es wahrscheinlich zu der beobachteten Stereoisomerenanreicherung in der Dihydroxylierung-Cyclisierung kommt. Die mit der

molekularmechanischen Methode MMFF94 durchgeführte Strukturanalyse identifizierte die beiden in Abbildung 4.22 dargestellten sesselartigen Strukturen als Vorzugs-Konformere der jeweiligen Kohlenhydrate. Mit Hilfe der Hartree-Fock Methode und einem 3-21G Basissatz wurden durch Energieoptimierungen daraufhin die Geometrien für alle in Tabelle 4.4 aufgeführten Kohlenhydrate ermittelt. In Abbildung 4.23 sind die geometrieoptimierten Strukturen der Benzyl-geschützten 2,3-Desoxy-Kohlenhydrate β -*erythro*-**158b** und α -*threo*-**158b** exemplarisch dargestellt.

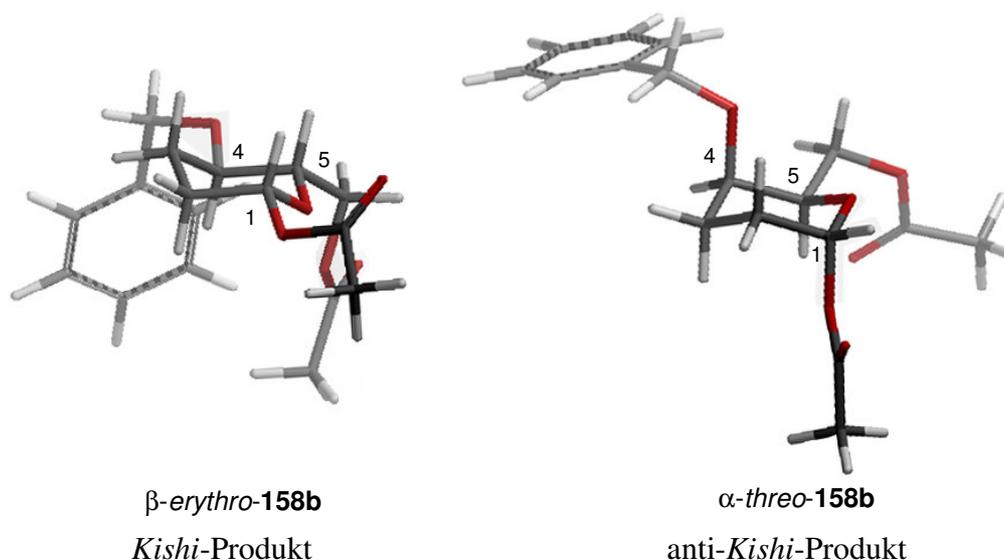


Abbildung 4.23. Berechnete Geometrien der Vorzugskonformere von β -*erythro*-**158b** und α -*threo*-**158b**.

Die Aufklärung der Relativkonfiguration der Stereozentren der in Tabelle 4.4 aufgeführten, diastereomeren 2,3-Desoxy-Kohlenhydrate erfolgte anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen.

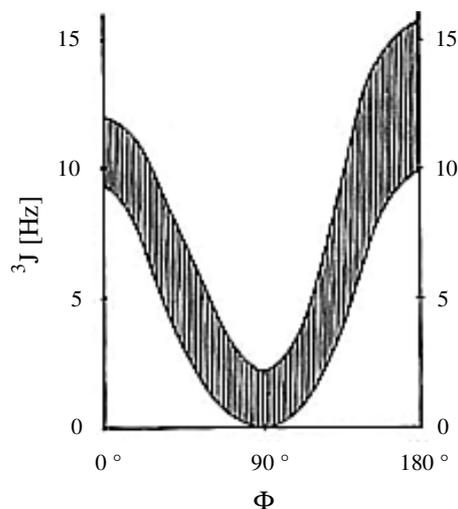


Abbildung 4.24. Schematische Darstellung der Karplus-Kurve.^[81]

Mit Hilfe der in Abbildung 4.24 dargestellten Karplus-Beziehung konnten die Diederwinkel der Substituenten der Kohlenhydrate über die in Tabelle 4.5 aufgezeigten vicinalen Kopplungskonstanten bestimmt werden.^[81] Zum Vergleich sind auch die Diederwinkel aufgeführt, die sich aus den berechneten Strukturen der geometrieoptimierten Vozugs-Konformere ergaben.

Tabelle 4.5. Kopplungskonstanten und Diederwinkel der 2,3-Desoxy-Kohlenhydrate **158a** und **158b**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante $^3J_{1,2}$ [Hz]	Kopplungs- konstante $^3J_{4,5}$ [Hz]	Diederwinkel H-4/H-5 (Karplus)	Diederwinkel H-4/H-5 (Berechnung)
1	α-erythro-158a 23 %	-	9.5	$\sim 170^\circ$	177°
2	β-erythro-158a 70 %	9.5/2.5	9.5	$\sim 170^\circ$	177°
3	α-threo-158a 7 %	-	-	$\sim 90^\circ$	52°
4	α-erythro-158b 23 %	-	10.0	$\sim 180^\circ$	171°
5	β-erythro-158b 68 %	9.0/2.5	10.0	$\sim 180^\circ$	171°
6	α-threo-158b 6 %	-	-	$\sim 90^\circ$	51°
7	β-threo-158b 3 %	9.0/2.5	4.0	$60-120^\circ$	53°

Die großen $^3J_{4,5}$ -Kopplungen der Protonen in **α/β -erythro-158a** (Einträge 1 und 2) und **α/β -erythro-158b** (Einträge 4 und 5) weisen klar auf eine 1,2-*anti*-Anordnung der korrespondierenden Protonen H-4 und H-5 in den jeweiligen 2,3-Desoxy-Kohlenhydraten hin. Die daraus nach der Karplus-Beziehung ermittelten Diederwinkel stimmen gut mit den für die beiden Kohlenhydrate berechneten Werten überein. Anhand der in Abbildung 4.23 dargestellten Geometrien des α - bzw. β -Anomers wird ersichtlich, wie die auch hier beobachteten, für diese Anomere typischen Kopplungskonstanten zustande kommen. So steht das H-1-Wasserstoffatom des α -Anomers genau zwischen den beiden benachbarten H-2-Wasserstoffatomen und spannt mit jedem der beiden einen Winkel von 60° auf, was zu der kleinen, in diesem Fall nicht mehr aufgelösten Kopplungskonstante führt (Einträge 1,3,4 und 6). Das H-1-Wasserstoffatom des β -Anomers hingegen spannt mit den beiden benachbarten Wasserstoffatomen Winkel von 175° bzw. 60° auf, was nach der Karplus-

Beziehung auch die für diese Anomere beobachteten Kopplungskonstanten von ${}^3J_{1,2} = 9.0$ Hz bzw. ${}^3J_{1,2'} = 2.5$ Hz erklärt (Einträge 2,5 und 7). Von den beiden Hauptdiastereomeren des benzylgeschützten 2,3-Desoxy-Kohlenhydrates **158b** wurden als ein weiterer Beleg für diese Ergebnisse die in Abbildung 4.25 dargestellten NOE-Signalverstärkungen aufgezeichnet.

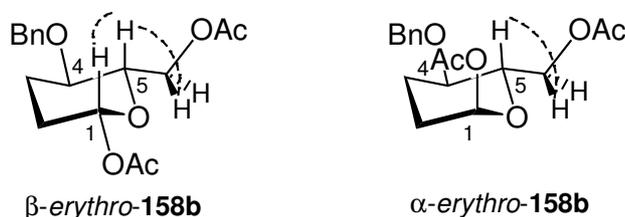


Abbildung 4.25. Beobachtete NOE's bei Einstrahlung auf H-5 der beiden Hauptdiastereomere des 2,3-Desoxy-Kohlenhydrats **158b**.

Die beobachteten Signalverstärkungen zwischen H-1 und H-5 im β -Anomer bzw. das Fehlen eben dieses NOE's bei der spektroskopischen Untersuchung des α -Anomers belegen klar die Relativkonfiguration der Substituenten an den beiden anomeren Zentren. Daß in beiden Fällen keine Signalverstärkung zwischen H-4 und H-5 zu beobachten ist, belegt die 1,2-anti-Konfiguration dieser Protonen und identifiziert die beiden Diastereomere als "Kishi"-Produkte. Die eindeutige Zuordnung der Relativkonfiguration dieser cyclisierten Dihydroxylierungsprodukte erlaubt den Rückschluss auf die Relativkonfiguration der acyclischen, im Rahmen der Untersuchungen zur Diastereoselektivität in Kapitel 4.2.1.3 aufgeführten Diole.

4.2.3.3. Kombination der Teilschritte: Die sequenzielle pH-abhängige Ruthenium-katalysierte Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

Es ist bekannt, daß hochoxidierte Ruthenium-Oxo-Verbindungen in Abhängigkeit vom pH-Wert als unterschiedliche Spezies vorliegen können.^[82] Das Ergebnis einer von Mills^[83] 1997 beschriebenen Untersuchung einer wässrigen Rutheniumtetraoxid-Lösung bei unterschiedlichen pH-Werten in Gegenwart von Natriumhypochlorid ist in Abbildung 4.26 dargestellt. Mills konnte zeigen, daß oberhalb eines pH-Wertes von 7 praktisch kein Rutheniumtetraoxid mehr vorliegt. Die prädominante Ruthenium-Oxo-Spezies in einem pH-Wert-Bereich von 8 bis 10 ist das einfach negativ geladene Perruthenat, welches ab einem pH-Wert von 11 in seine hydratisierte Form übergeht. Die Koexistenz unterschiedlicher Ruthenium-Oxo-Verbindungen im pH-Wert-Bereich um pH = 7 erklärt auch das häufig unselektive Oxidationsverhalten, das bei Verwendung neutraler Reoxidationsmittel beobachtet wird.^[86]

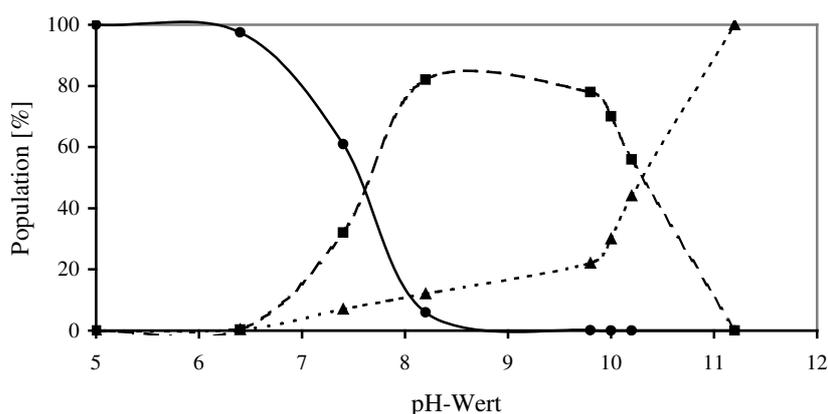


Abbildung 4.26. Verhältnis von RuO₄ (●) zu [RuO₄]⁻ (■) und trans-[Ru(OH)₂O₃]⁻ (▲) bei unterschiedlichen pH-Werten in Gegenwart von NaOCl.

Das in leicht basischen Medien vorliegende Ruthenium(VII)oxid ist vielfach für die Oxidation von Aldehyden mit dem organischen Reoxidationsmittel *N*-Metylmorpholin verwendet worden.^[87] Alternativen zu diesem Katalysatorsystem stellen die von *Behr* entwickelte Oxidation von aliphatischen Alkoholen mit Natriumbromat als Reoxidationsmittel^[78] und die von *Ikunaka* beschriebene Oxidation von Benzylalkohol zu Benzaldehyd oder Benzoesäure in Gegenwart von Trichlorisocyanursäure (TCCA) dar (s. Abb 4.27).^[86]

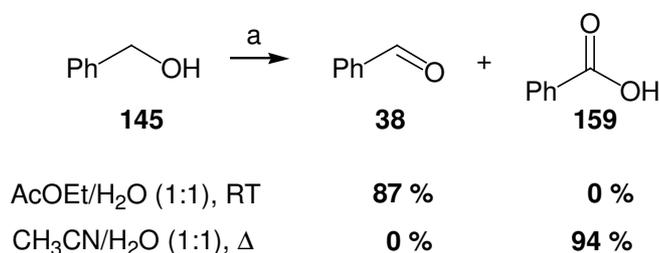


Abbildung 4.27. Oxidation von Benzylalkohol **145** in Gegenwart von Perruthenat und Trichlorisocyanursäure.

a) 3 Mol % RuCl₃, 3 Äquiv. TCCA, 1 Äquiv. K₂CO₃, 20 Mol% TBAI, 5 h.

Beeindruckend an diesem von *Ikunaka* entwickelten Reaktionssystem ist, daß einfach durch einen Wechsel des Lösungsmittels und eine Veränderung der Reaktionstemperatur gesteuert werden kann ob die Oxidation auf der Stufe des Aldehyds stehen bleibt oder eine Weiteroxidation zur Carbonsäure erfolgt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Voruntersuchungen zu einer pH-abhängigen sequenziellen Alkohol-Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung durchgeführt.

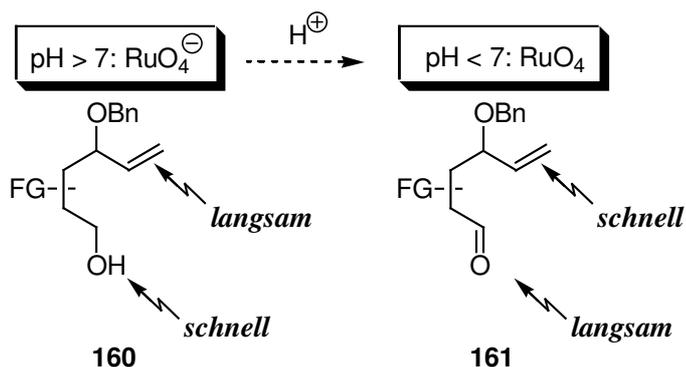


Abbildung 4.28. pH-abhängige chemoselektive Oxidation von Alkoholen und Doppelbindungen.

Dabei sollte im Sinne einer ligandenfreien Chemoselektivitätssteuerung unter leicht basischen Bedingungen generiertes Perruthenat (s. Abb. 4.26) eine chemoselektive Oxidation des primären Alkohols in **160** in Gegenwart der Doppelbindung erlauben und anschließend durch die Zugabe einer Protonenquelle die Chemoselektivität des Katalysatorsystems invertiert werden, um nun die Doppelbindung in **161** selektiv in Gegenwart des primären Aldehyds zu adressieren. Die Cyclisierung zum Kohlenhydrat sollte wie gehabt unter den leicht sauren Bedingungen der Dihydroxylierung erfolgen.

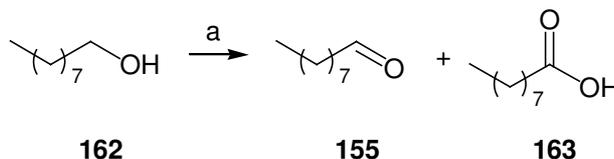


Abbildung 4.29. Oxidation von Nonylalkohol **155** in Gegenwart von Perruthenat und Natriumperiodat.

a) 1 Mol % RuCl₃, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 1 Äquiv. K₂CO₃, 12 h.

Erste Optimierungs-Versuche an einem wie in Abbildung 4.29 dargestellten Testsystem verliefen unter Verwendung von Natriumperiodat als Reoxidationsmittel wenig erfolgreich (s. Tab. 4.6).

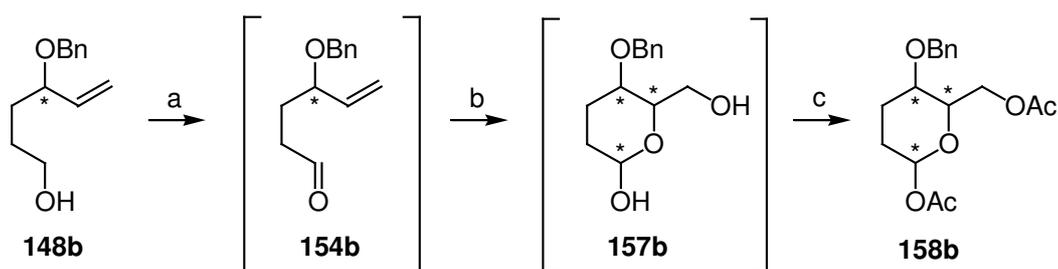
Die Variation der Menge an Natriumperiodat sowie eine Untersuchung des Einflusses der Reaktionstemperatur zeigten keine Verbesserung des Umsatzes. Auch die Zugabe von 0,5 bzw. 3 Äquiv. Kaliumcarbonat und ein Wechsel auf Natriumhydroxid als Base konnte die Reaktion nur vollständig inhibieren. Erst ein Wechsel von Natriumperiodat auf das von *Behr* verwendete Natriumbromat^[78] als Reoxidationsmittel konnte eine chemoselektive Oxidation des Alkohols in einer befriedigenden Ausbeute gewährleisten. Weitere Untersuchungen mit diesem Reoxidationsmittel wurden dann mit dem auch für die Dihydroxylierung-Cyclisierung verwendeten Benzylether **148** als Testsubstrat durchgeführt (s. Abb. 4.30).

Tabelle 4.6. Ergebnisse der Oxidation von Nonylalkohol **162** in Gegenwart von Perruthenat und Natriumperiodat.

Eintrag	Lösungsmittel	Selektivität ^a 155:163	Umsatz [%] ^a
1	AcOEt/CH ₃ CN/H ₂ O (3.3:1)	nur 155	28
2	Aceton/CH ₃ CN/H ₂ O (3.3:1)	-	-
3	MtBE/CH ₃ CN/H ₂ O (3.3:1)	-	-
4	CH ₃ CN/H ₂ O (6:1)	-	-
5	AcOEt/CH ₃ CN/H ₂ O ^b (3.3:1)	15 :1	10

Ansatz: 1 mmol Nonylalkohol **162**, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 1 Mol % RuCl₃·H₂O, 6 ml Lösungsmittel, 12 h, ^aUmsatz und Produktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, ^bin Gegenwart von 20 Mol% TBACl (AAV X, s. Kapitel 6.3.1.3.3).

Eine Kombination der einzelnen Teilschritte konnte durch eine simple Filtration der Reaktionslösung nach erfolgter Oxidation des Alkohols und der anschließenden Behandlung des Filtrats mit einer Suspension von Natriumperiodat und Cer(III)chlorid in Wasser erreicht werden. Eine direkte Zugabe von Natriumperiodat und Cer(III)chlorid zu diesem System ohne die angesprochene, vorherige Filtration, führte unter Aufsteigen von Brom-Dämpfen zu einem komplexen Produktgemisch.

**Abbildung 4.30.** Sequenzielle pH-abhängige Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung zum 2,3-Desoxy-Kohlenhydrat **158b** mit anschließender Acylierung.

a) 3 Mol% RuCl₃, 2 Äquiv. NaBrO₃, CH₃CN, NaHCO₃/Na₂CO₂-Puffer pH = 10
 b) Filtration, dann 1.5 Äquiv. NaIO₄, 10 Mol% CeCl₃·H₂O, 0 °C, 5 min c) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h

Der 2,3-Desoxy-Kohlenhydrat **158b** konnte in einer Ausbeute von 52 % ausgehend vom Alkohol **148b** mit einer Katalysatorladung von 3 Mol% Ruthenium(III)chlorid dargestellt werden. Diese scheinbar moderate Ausbeute stellt ein sehr gutes vorläufiges Endergebnis der Optimierungen dar. Die vier Teiltransformationen der Reaktionskaskade, von denen zwei im

Sinne einer ligandenfreien Chemoselektivitätsdifferenzierung selektiv eine von zwei Funktionalitäten adressieren, erfolgen jeweils in einer Ausbeute von über 90 %. Die Produktverteilung war mit der in Kapitel 4.2.3.2 beschriebenen identisch.

4.2.4. Entwicklung der metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung

Metallorganische Ozonolysen sind sowohl Osmiumtetraoxid- als auch Rutheniumtetraoxid katalysiert in den letzten Jahren beschrieben worden.

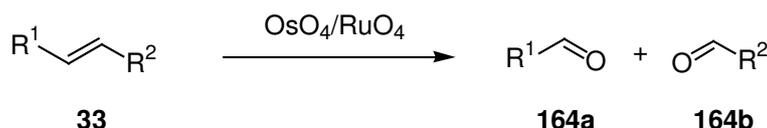


Abbildung 4.31. Metallorganische Ozonolyse.

Diese Art von Reaktion stellt eine sinnvolle Alternative zur konventionellen Ozonolyse dar. Sie kommt ohne apparativen Aufwand aus und birgt keine Sicherheitsrisiken, da keine explosiven Zwischenstufen gebildet werden. Die von Yang^[63] in 2001 entwickelte Ruthenium-katalysierte metallorganische Ozonolyse ist der Os-katalysierten Variante (Borhan 2002) in Selektivität und Anwendungsbreite klar überlegen.^[87] Das Hauptproblem der metallorganischen Ozonolysen ist bislang die häufig auftretende Überoxidation der entstehenden Aldehyde **164a** und **164b** zu den korrespondierenden Carbonsäuren. Nach dem von Yang vorgeschlagenen Mechanismus der Reaktion werden die Aldehyde **164a** und **164b** durch die electrocyclische Fragmentierung des Ruthenatesters **37** (**39**) gebildet (s. Abb. 4.32). Dieser Reaktionsweg ist aus den eigenen Untersuchungen zum Mechanismus der Dihydroxylierung schon bekannt (s. Kapitel 3.1 und 3.5.4.3).

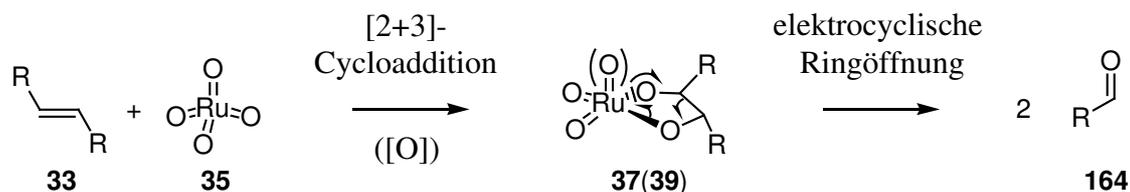


Abbildung 4.32. Mechanismus der metallorganischen Ozonolyse.

Die entropisch begünstigte electrocyclische Fragmentierung kann sowohl auf der Stufe des Ruthenium(VI)ester **37** als auch nach der Oxidation zum Ruthenium(VIII)ester **39** erfolgen.

Ausgehend von den Arbeiten von Yang ist im Rahmen dieser Arbeit eine Rutheniumtetraoxid-katalysierte sequenzielle metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung erarbeitet worden. Eine solche Reaktionssequenz ist in Abbildung 4.33 schematisch dargestellt und unterteilt sich prinzipiell in zwei Teilschritte. Die oxidative Spaltung der C=C-Doppelbindung (**A**) des Cyclisierungsvorläufers **32** liefert den γ -Hydroxyaldehyd **117**, der analog der

Dihydroxylierung-Cyclisierung unter den leicht sauren Reaktionsbedingungen der Ruthenium-katalysierten Oxidationsreaktion in einer transannularen Acetalisierungsreaktion zum Kohlenhydrat **118** cyclisieren soll (**B**).

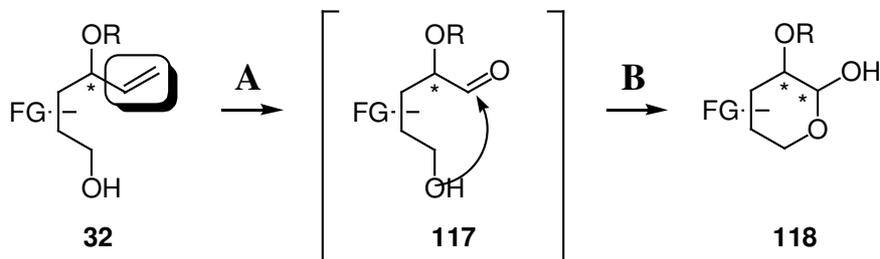


Abbildung 4.34. Schematische Darstellung der sequenziellen metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung mit **A**: Oxidative Spaltung der C=C-Doppelbindung und **B**: transannulare Acetalisierung/Cyclisierung.

Eine separate Untersuchung der einzelnen Teilschritte der Reaktionssequenz war in diesem Fall nicht notwendig.

4.2.4.1. Optimierung der RuO_4 -katalysierten, metallorganischen Ozonolyse

Anhand der in Abbildung 4.34 dargestellten Testreaktion wurden die von Yang vorgegebenen Reaktionsbedingungen^[63] systematisch variiert.

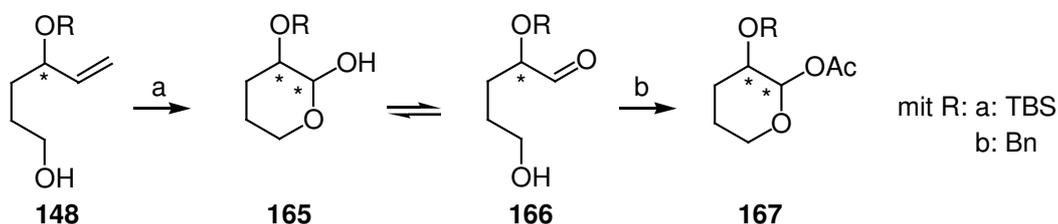


Abbildung 4.34. Testreaktion zur Optimierung der Metallorganischen Ozonolyse.

a) 3 Mol% $RuCl_3$, 2 Äquiv. Reoxidationsmittel, LM/ H_2O , RT, 20 min b) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Die Optimierungen wurden zunächst mit dem besser zugänglichen Benzylether **148b** durchgeführt. Da auch die Stabilität dieses Produktes problematisch war, wurde der entstandene 3,4-Desoxy-Kohlenhydrat wie in 4.2.3.2 beschrieben acyliert. Die Ergebnisse dieser Optimierungen sind in Tabelle 4.6 zusammengefasst.

Tabelle 4.6. Ergebnisse der Optimierungen der Ru-katalysierten Metallorganischen Ozonolyse.

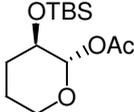
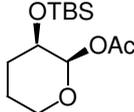
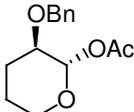
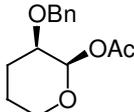
Eintrag	Reoxidationsmittel	Lösungsmittel	Ausbeute [%] ^b
1 ^a	Oxone / NaHCO ₃	CH ₃ CN/H ₂ O (1.5:1)	Umsatz stagniert bei ca. 20 %
2 ^a	NaIO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:1)	langsam, unselektiv
3 ^a	NaIO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O (6:1)	55 %
4	NaIO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	64 %
5	H ₅ IO ₆	CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	67 %
6	H ₅ IO ₆	CH ₃ CN/ <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1:1)	unselektiv
7	NaIO ₄	CH ₃ CN/ <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (1:1:1)	unselektiv
8	NaIO ₄	CH ₃ CN/Aceton/H ₂ O (1:1:1)	95 %

Ansatz: 1 mmol Benzylether **148b**, 2 Äquiv. Reoxidationsmittel, 3 Mol % RuCl₃·H₂O, 6 ml Lösungsmittel, 20 min, dann kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h ,
^aOriginalbedingungen von Yang, ^bisolierte Ausbeute, (AAV XI, s. Kapitel 6.3.1.4.1).

Yang stellt in ihrer Publikation drei verschiedene Protokolle zur Oxidation unterschiedlich substituierter Doppelbindungen vor. Die in Tabelle 4.6 aufgeführte Umsetzung des Benzylethers **148b** mit dem Reoxidationsmittel Oxon (Eintrag 1) konnte keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern. Mit der zweiten vorgeschlagenen Variante, die eine Oxidation in Dichlorethan mit Natriumperodat als Reoxidationsmittel vorsieht, konnte keine Oxidation zum Produkt erzielt werden (Eintrag 2). Die speziell für die Spaltung endständiger Doppelbindungen optimierten Reaktionsbedingungen konnten schließlich das acylierte Lactol **167b** in 55 % Ausbeute generieren (Eintrag 3). Durch eine Variation der Lösungsmittelstöchiometrie zu einem Acetonitril/Wasser-Gemisch im Verhältnis von 1:1 konnte eine leichte Verbesserung des Umsatzes erzielt werden (Eintrag 4). Die Verwendung von *para*-Periodsäure als Reoxidationsmittel, die in den eigenen Arbeiten zur Dihydroxylierung zu einer Verschiebung der Selektivität zugunsten von Spaltungsprodukten geführt hat (s. Kapitel 3.4.4.3), führte zu keiner weiteren Verbesserung (Eintrag 5). Das durch den Zusatz von *t*-Butanol als Kosolvenz einphasige Lösungsmittelgemisch, in dessen Gegenwart es ebenso zu einer vermehrten Gycolspaltung unter Dihydroxylierungsbedingungen

gekommen war,^[32] führte hier zu einer starken Beschleunigung der Überoxidation zur Carbonsäure (Einträge 6 und 7). Der Zusatz von Aceton als Kosolvenz, der sich auch bei der Dihydroxylierung von Amiden in der Arbeitsgruppe als vorteilhaft erwiesen hat,^[75] konnte schließlich die metallorganische Ozonolyse der Alkohole **148a** und **148b** mit anschließender Cyclisierung in guter Ausbeute garantieren (Eintrag 8, Tabelle 4.7). Als essentiell für die Selektivität der Reaktion erwies sich die Reihenfolge der Zugabe von Reoxidationsmittel, Substrat und Katalysator. Im Gegensatz zu der bei der Dihydroxylierung verwendeten Abfolge, bei der zunächst eine gelbe Rutheniumtetraoxid-Lösung gebildet und die Reaktion dann durch die Zugabe des Substrates gestartet wird, kann eine effiziente metallorganische Ozonolyse nur erfolgen, wenn die Reaktion durch die Zugabe der Ruthenium(III)chlorid-Lösung zu einer Lösung von Substrat und Reoxidationsmittel eingeleitet wird. Während des gesamten Reaktionsverlaufs der Spaltungsreaktion wird die gelbe Farbe einer Rutheniumtetraoxid-Lösung nicht beobachtet. Die in Tabelle 4.7 dargestellte Produktverteilung der Oxidation **148a** und **148b** wurde mit Hilfe der Integration der Flächen im HPLC-Chromatogramm bestimmt.

Tabelle 4.7. Produktverteilung in der metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung von Alkohol **148a** und **148b**.

Eintrag	Kishi-Produkt		Ausbeute ^b
1	 <i>anti-167a</i> 83 %^a	 <i>syn-167a</i> 17 %	74 %
2	 <i>anti-167b</i> 51 %	 <i>syn-167b</i> 49 %	82 %

Ansatz: 1 mmol Alkohol, 3 Mol% RuCl₃, 2 Äquiv. NaIO₄, CH₃CN/Aceton /H₂O (1:1:1), RT, 20 min dann kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h, ^aProduktverteilung aus Integration des HPLC-Chromatogramms, ^bisolierte Ausbeute über 2 Stufen (AAV XI, AAV IX s. Kapitel 6.3.1.4.1, 6.3.1.3.2).

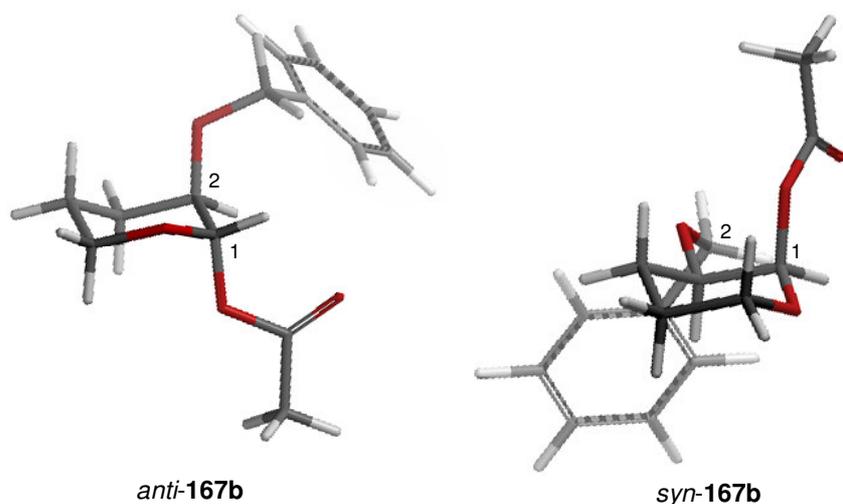
Durch den Vergleich mit Literaturdaten konnten die Strukturen der Anomere des Benzylgeschützten 3,4-Desoxy-Kohlenhydrates **167b** eindeutig zugeordnet werden (s. Tab. 4.8).^[88]

Tabelle 4.8. Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Desoxy-Kohlenhydrate **167a** und **167b**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante $J^3_{1,2}$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J^3_{2,3}$ [Hz]	Diederwinkel H-1/H-2	Diederwinkel H-2/H-3
1	<i>anti</i> - 167a 83 %	5.5	6.0/3.5	~ 110 ° (63 °)	~ 120 ° / 65 ° (64 ° / 54 °)
2	<i>syn</i> - 167a 17 %	3.0	10.0/5.0	~ 40 ° (58 °)	~ 180 ° / 40 ° (176 ° / 59 °)
3	<i>anti</i> - 167b 51 %	4.0	6.0/3.5	~ 70 ° (67 °) ^a	~ 120 ° / 65 ° (65 ° / 53 °)
4	<i>syn</i> - 167b 49 %	3.0	10.5/5.0	~ 60 ° (55 °)	~ 180 ° / 40 ° (174 ° / 57 °)
5	<i>anti</i> - 167b ^{Lit.} 62 %	4.0	m	~ 70 °	-
6	<i>syn</i> - 167b ^{Lit.} 38 %	3.0	11.0 / 5.0	~ 60 °	~ 180 ° / 40 °

^adie Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder.

Da die für diesen Zucker beobachteten Kopplungskonstanten mit denen des TBS-geschützten 3,4-Desoxy-Zuckers **167a** fast identisch sind, lässt sich auch die Struktur der Anomere dieses Kohlenhydrates eindeutig zuordnen. Wie für die aus der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung resultierenden 2,3-Desoxy-Zucker **157** wurde eine computergestützte Strukturanalyse durchgeführt. Die berechneten Diederwinkel stimmten gut mit den aus den Kopplungskonstanten ermittelten Werten überein (s. Tab. 4.8). Die geometrieoptimierten Strukturen der beiden Anomere des Benzyl-geschützten 3,4-Desoxy-Zuckers sind in Abbildung 4.35 dargestellt.

**Abbildung 4.34.** Berechnete Geometrien der Vorzugskonformere von *anti*-**167b** und *syn*-**167b**.

4.3. Darstellung unterschiedlicher Cyclisierungsvorläufer

Um die Realisierbarkeit des in Kapitel 4.1 vorgestellten Synthesekonzepts zu demonstrieren, wurden die drei diversitätserzeugenden Prozesse, die zum Aufbau der dreidimensionalen Bibliothek von Cyclisierungsvorläufern genutzt werden sollen, mit Hilfe von Weinsäurederivaten und einfachen unsubstituierten Bausteinen optimiert.

4.3.1. Variation des Bausteins A

4.3.1.1. Synthese des chiralen Aldehyds 172 ausgehend von L-(+)-Weinsäure

Mit Hilfe von literaturbekannten synthetischen Operationen wurde zunächst das Diol **170**^[89] ausgehend von L(+)-Weinsäure **168** dargestellt.

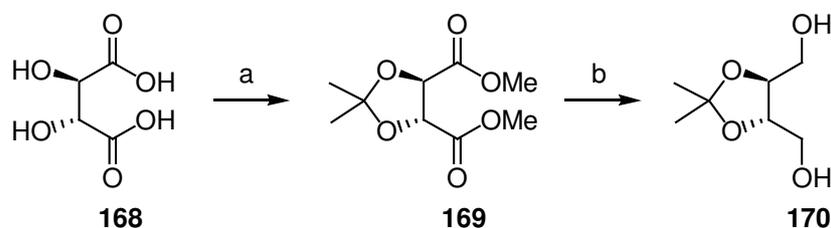


Abbildung 4.35. Synthese des chiralen Diols **170**.

a) 3.5 Äquiv. 2,2-Dimethoxypropan, 0.5 Mol% *p*TSA, MeOH, Δ , 46 h, 86 %; b) 2 Äquiv. LAH, THF, Δ , 26h, 73 % .

Dazu wurde nach einer Methode von Aggarwal^[90] zunächst der Isopropyliden-geschützte Bismethylester **169** durch Behandlung von Weinsäure **168** mit 2,2-Dimethoxypropan und *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol in einer Ausbeute von 86 % synthetisiert. Der Ester **169** wird dann mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 73 % nach einem Protokoll von Wender^[89] zum Diol **170** reduziert.

Um eine der beiden Hydroxylfunktionen des chiralen Synthesebausteins **170** gezielt adressieren zu können, wurde die andere selektiv derivatisiert.

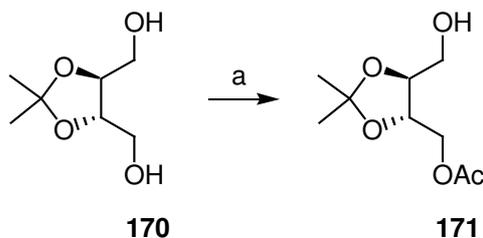


Abbildung 4.36. Synthese des chiralen Acetats **171**.

a) 1 Äquiv. MeMgCl, 1 Äquiv. AcCl, Et₂O/THF (4:1), 0 °C → RT, 4 h, 77 %.

4.3.1.2. Darstellung des Aldehyds 178 ausgehend von Maleinsäure

Mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten *syn*-Dihydroxylierung in Gegenwart von Cer(III)chlorid (s. Kapitel 3.3) wurde die Synthese des *meso*-Weinsäurediethylesters **174**^[95] ausgehend von Maleinsäurediethylester **173** realisiert.

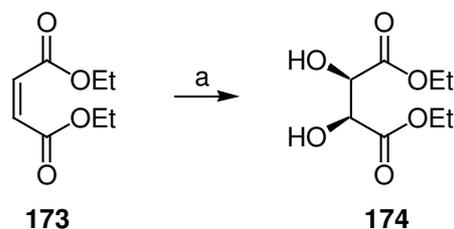


Abbildung 4.38. Synthese von *meso*-Weinsäurediethylester **174** durch *syn*-Dihydroxylierung von Maleinsäurediethylester **173**.

a) 0.25 Mol% RuCl₃, 1.5 NaIO₄, 10 Mol% CeCl₃·H₂O, CH₃CN/H₂O (6:1), 0 °C, 15 min, 98 %.

Die Durchführung der Reaktion in einen 100-mmol-Maßstab war unproblematisch und gelang in nahezu quantitativer Ausbeute. In Analogie zu der in Kapitel 4.3.1.1 beschriebenen Synthesesequenz wurde dann der Aldehyd **178** dargestellt.

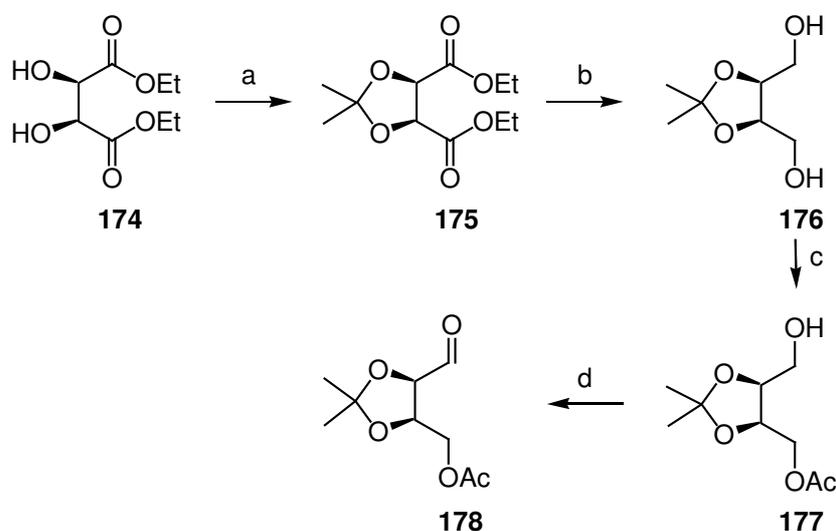


Abbildung 4.39. Synthese des Aldehyds **178**.

a) 4 Äquiv. 2,2-Dimethoxypropan, MeOH, Δ, 46 h, 97 %; b) 2 Äquiv. LAH, THF, Δ, 26 h, 78 %; c) 1 Äquiv. MeMgCl, 1 Äquiv. AcCl, Et₂O/THF (4:1), 0 °C → RT, 4 h, 71 %; d) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, 8 °C, 2 h.

Dazu wurde zunächst der *meso*-Weinsäurediethylester **174** nach einer Literaturvorschrift^[96] in 97 % Ausbeute in das Isopropylidenacetal **175**^[97] überführt. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid,^[89] die selektive *mono*-Acylierung des Diols **176**^[98] mit Methylmagnesiumchlorid und Acetylchlorid gefolgt von der Oxidation des primären Alkohols in **177** mit Dess-Martin-Periodinan lieferten den racemischen Aldehyd **178**. Eine alternative

enzymatisch katalysierte Acylierungsmethode zur Desymmetrisierung des *meso*-Diols **176** ist literaturbeschrieben, wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.^[99]

4.3.2. Variation des Bausteins B: Entwicklung diastereoselektiver 1,2-Additionen von Vinyl-Metall-Verbindungen

4.3.2.1. Allgemeines

Die 1,2-Addition einer Vinyl-Metall-Spezies an einen Aldehyd wie **172** oder **178** sollte unter Ausnutzung des stereodirigierenden Einflusses der im Molekül vorhandenen Chiralitätszentren das Grundgerüst für den chiralen Cyclisierungsvorläufer liefern. Solche Additionsreaktionen von Metallorganyleen an α -chirale Aldehyde sind in zahlreichen Synthesen untersucht und in der Literatur beschrieben worden.^[100] Wie in Abbildung 4.40 dargestellt kann nach dem Angriff des Nucleophils die aus der Carbonylgruppe resultierende Hydroxylfunktion in *syn*- oder in *anti*-Stellung zu dem Substituenten in der α -Position verbleiben.

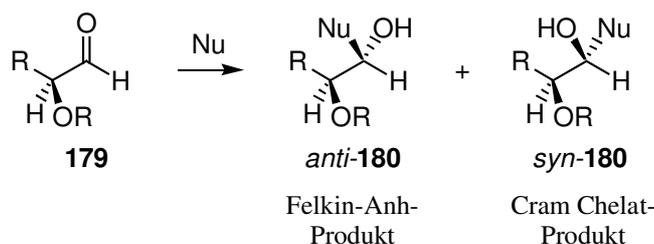


Abbildung 4.40. Addition von Nucleophilen an den chiralen Aldehyd **179**.

Eine Vorhersage der Diastereoselektivität solcher Reaktionen wird im Allgemeinen durch die beiden geläufigsten Modelle, das Felkin-Anh oder das Cram-Chelat-Modell ermöglicht. Der Angriff des Nucleophils erfolgt in beiden Fällen entlang der Bürgi-Dunitz-Trajektorie von der dem größten Substituenten abgewandten Seite. Das Felkin-Anh-Modell besagt, daß die unterschiedlich großen Reste bzgl. der Carbonylfunktion eine gestaffelte Konformation einnehmen. Der größte (bzw. am stärksten elektronenziehende Substituent, hier -OR) richtet sich orthogonal zur Carbonyl-Bindung aus (s. Übergangszustand **179a**). Im Cram-Chelat-Modell wird die Carbonylgruppe fest in ein Fünfring-Chelat eingebunden (s. Übergangszustand **179b**). Die Chelatisierung steigert die Reaktivität der Carbonylgruppe, daher findet in diesem Fall die Reaktion bevorzugt aus dem chelatisierten Zustand statt.

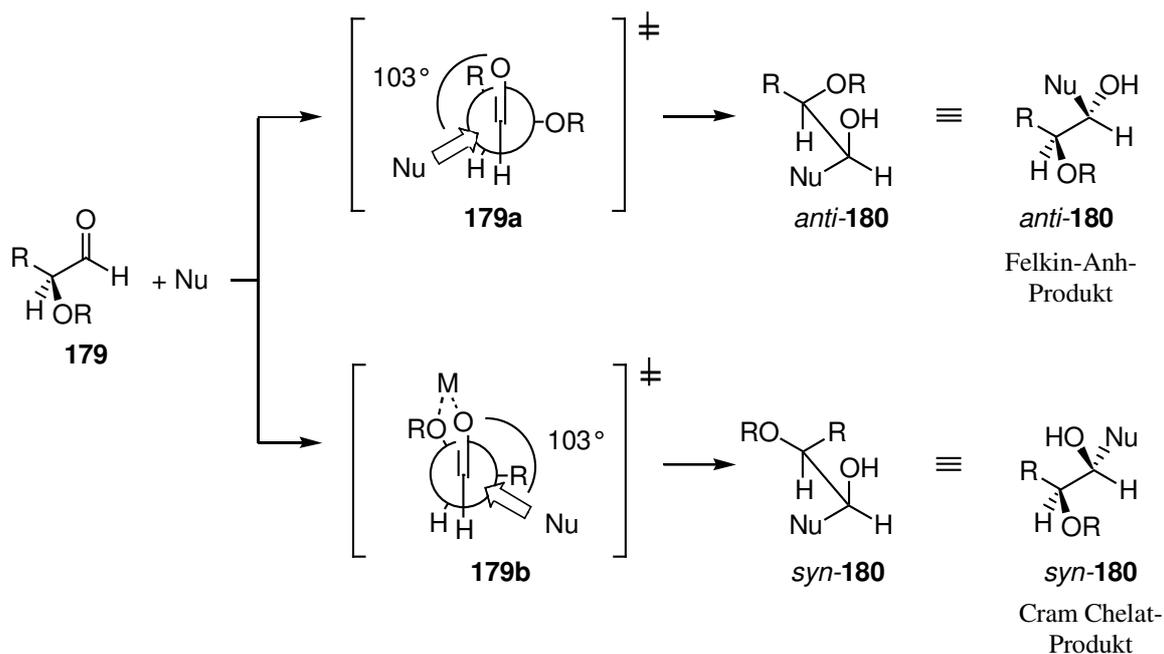


Abbildung 4.41. Übergangszustände der Addition von Nucleophilen an den chiralen Aldehyd **179**.

Da aus Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Addition von Nucleophilen an Glyceraldehyd **181** bekannt ist, daß durch das Sauerstoffatom in β -Position zum Aldehyd eine zur α -Chelatisierung konkurrierende β -Chelatisierung auftreten kann,^[101] musste auch dieser Aspekt bei der Analyse des stereochemischen Ausgangs der 1,2-Addition an Isopropyliden-geschützten α,β -Hydroxyaldehyde wie **172** und **178** berücksichtigt werden.

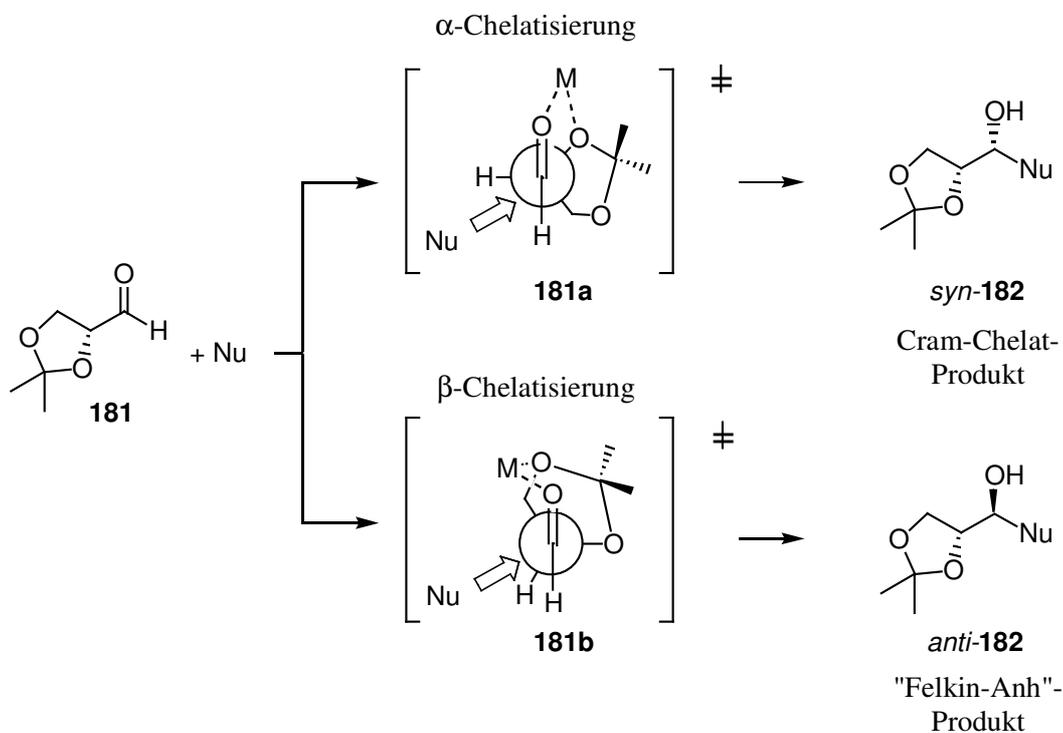


Abbildung 4.42. Übergangszustände der Addition von Nucleophilen an den chiralen Aldehyd **181**.

Eine Vorhersage der Diastereoselektivität der geplanten 1,2-Addition von Metallorganen an die Aldehyde **172** und **178** war vor diesem Hintergrund nicht eindeutig und eine genaue Analyse des stereochemischen Ausgangs der Reaktion unerlässlich. Mit Blick auf die geplante Anwendung in der Kohlenhydratsynthese war eine hohe Selektivität ganz gleich welcher Orientierung von Bedeutung.

Die Addition von Vinyl-Metall-Spezies Isopropyliden-geschützten α,β -Hydroxyaldehyde ist in der Literatur beschrieben worden.

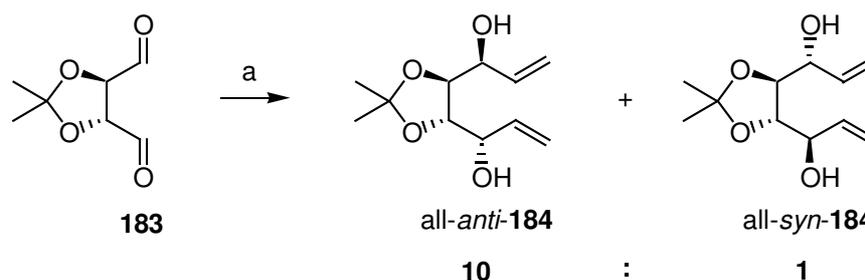


Abbildung 4.43. Literaturbeschriebene Addition von Divinylzink an den chiralen Dialdehyd **183**.^[102]

a) 4 Äquiv. $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{Zn}$, THF/Toluol (5:1), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 83 %.

So führt die Addition von Divinylzink an den Dialdehyd **183** zu dem korrespondierenden all-*anti* Bisallylkohol **184** mit einer Selektivität von 10:1 (s. Abb 4.43).^[102]

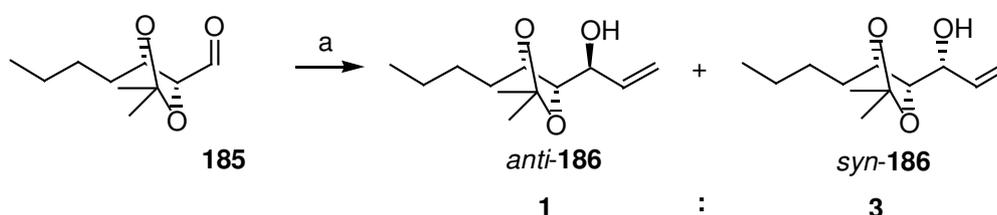


Abbildung 4.44. Literaturbeschriebene Addition von Vinylmetallspezies an den chiralen Aldehyd **185**.^[103]

a) z.B.: 2 Äquiv. $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$, 2 Äquiv. $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 92 %.

Kumar untersuchte die Addition von Vinylmagnesiumbromid und Vinyllithium in Gegenwart von Zink- und Titansalzen an den Aldehyd **185** konnte aber keine bessere Selektivität als 3:1 zugunsten des *syn*-Allylkohols **186** erzielen (s. Abb 4.44).^[103]

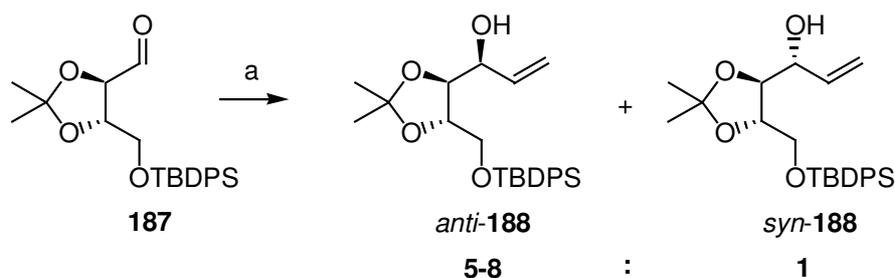


Abbildung 4.45. Literaturbeschriebene Addition von Vinylmagnesiumchlorid an den chiralen Aldehyd **187** in Gegenwart von ZnBr_2 .^[104]

a) 2.1 Äquiv. $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$, 2 Äquiv. ZnBr_2 , THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 2 h, 50-70 %.

In einer weiteren Studie von *Uchida*, zur Addition von Vinylmagnesiumbromid an den Aldehyd **187** in Gegenwart verschiedener Lewis-saurer Metallsalze befasst, konnten Selektivitäten im Bereich von 5:1-8:1 (in Abhängigkeit von der Ansatzgröße) zugunsten des *anti*-Allylkohols **188** durch den Zusatz von Zinkbromid erreicht werden (s. Abb 4.45).^[104]

4.3.2.2. Darstellung von Allylkoholen mit monosubstituierter Doppelbindung

Ausgehend von diesen literaturbekannten Ergebnissen wurde die Addition von unterschiedlichen *in-situ*-generierten Vinylmetallspezies an den Aldehyd **172** untersucht.

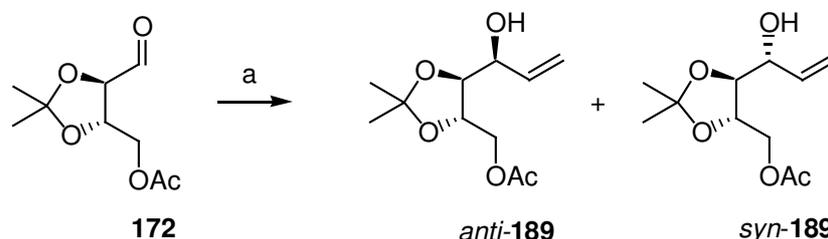


Abbildung 4.46. Testreaktion zur Untersuchung der Addition von Vinylmetallspezies an den chiralen Aldehyd **172**.

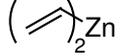
a) 5 Äquiv. $\text{CH}_2=\text{CHMX}$, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h.

Die Untersuchungen begannen mit einer Studie zum Einfluß der Natur der Vinylmetallspezies auf die Selektivität und die Ausbeute der Reaktion in verschiedenen Reaktionsmedien. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 4.9 aufgeführt.

Die Addition von Vinylmagnesiumchlorid an den Aldehyd **172** konnte das gewünschte Produkt nicht liefern, da sich die verwendete Acyl-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen als instabil erwies. Durch eine Variation des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur konnte keine Möglichkeit zur Verbesserung der Stabilität dieser Schutzgruppe gefunden werden. Auch die Behandlung des Aldehyds **172** mit der in Eintrag 6 aufgeführten *in-situ* aus

Vinylmagnesiumchlorid und Zinkchlorid im Verhältnis 2:1 gebildeten Divinylzinkspezies war aus denselben Gründen nicht erfolgreich.

Tabelle 4.9. Ergebnisse der Untersuchungen der 1,2-Addition von Vinylmetallspezies an den Aldehyd **172**.

Eintrag	Vinylmetallspezies	Lösungsmittel	Selektivität ^a <i>anti:syn</i>	Ausbeute ^b
1	 MgCl	THF	-	-
2	 ZnCl	THF	3.0 : 1	40 %
3	 ZnCl	Et ₂ O, THF	3.5 : 1	50 %
4	 ZnCl	Toluol, THF	2.5 : 1	50 %
5	 ZnCl	DCM, THF	3.5 : 1	55 %
6		THF	-	-

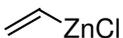
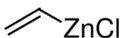
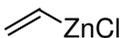
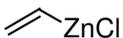
Ansatz: 1 mmol Aldehyd **172**, 5 Äquiv. Vinylmetallspezies, 15 ml Lösungsmittel/THF (5:1), -78 °C → RT, 12 h, ^aProduktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, ^bisolierte Ausbeute, (AAV VII, s. Kapitel 6.3.2.2.1).

Die Umsetzung des Aldehyds **172** mit Vinylzinkchlorid lieferte schließlich den Allylkohol **189** mit moderater Selektivität zugunsten des *anti*-Produktes (Strukturaufklärung s. Kapitel 4.5). Die scheinbar geringe Ausbeute dieser Reaktion bezieht sich auf die Umsetzung ausgehend vom Alkohol **171** und ist vor dem Hintergrund der großen Empfindlichkeit des Aldehyds **172** und im Zusammenhang mit den generell zwischen 50 und 70 % angesiedelten Ausbeuten von Vinylzinkadditionen^[104] durchaus befriedigend. Eine Addition von Vinylzinkchlorid bei 0 °C führte zu einer deutlich verminderten Selektivität von 1.3 : 1 zugunsten des *anti*-Produktes und konnte die Ausbeute nicht verbessern. Die Verwendung eines Überschusses von nur 1.5 oder 2.5 Äquivalenten des Metallorganyls hatte eine deutlich verminderte Ausbeute bei gleicher Selektivität zur Folge, der Zusatz von 7.5 oder 10 Äquiv. konnte die Ausbeute nicht signifikant erhöhen.

4.3.2.2.1. Vorkomplexierung durch Lewis-saure Metallchloride

Durch die Vorkomplexierung des Aldehyds **172** mit verschiedenen Lewis-sauren Metallchloriden wurde versucht, eine Verbesserung der Selektivität zu erzielen.

Tabelle 4.10. Ergebnisse der Untersuchung zur Vorkomplexierung des Aldehyds **172** mit Lewis-sauren Metallchloriden.

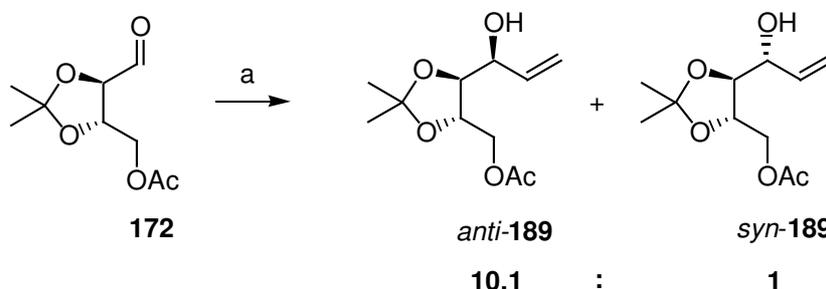
Eintrag	Vinylmetallspezies	Additiv	Lösungsmittel	Selektivität ^a <i>anti:syn</i>	Ausbeute ^b
1	 ZnCl	ZnCl ₂	Et ₂ O, THF	3.5 : 1	45 %
2	 ZnCl	CeCl ₃	Et ₂ O, THF	-	-
3	 ZnCl	TiCl ₄	Et ₂ O, THF	-	-
4	 ZnCl	SnCl ₄	Et ₂ O, THF	2.5 : 1	5 %

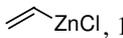
Ansatz: 1 mmol Aldehyd **172**, 1.5 Äquiv. Additiv, 5 Äquiv. Vinylmagnesiumchlorid, 5 Äquiv. ZnCl₂, 15 ml Et₂O/THF (5:1), -78 °C → RT, 20 h, ^aProduktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, ^bisolierte Ausbeute, (AAV VII, s. Kapitel 6.3.2.2.1)

Eine zusätzliche Vorkomplexierung mit Zinkchlorid zeigte leider keinen signifikanten Einfluß auf die Reaktion. Der Zusatz der anderen untersuchten Lewis-Säuren führte zur Inhibierung der Reaktion.

4.3.2.2.2. Erweiterte Untersuchung von Lösungsmiteleinflüssen

Eine weitere Möglichkeit die Chelatisierung des Aldehyds durch das Vinylmetallreagenz zu verstärken und somit die Selektivität der Reaktion zu erhöhen, war die Verwendung von reinen nicht-koordinierenden Lösungsmitteln. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde stets ein Tetrahydrofuran-haltiges Lösungsmittelgemisch verwendet, da das kommerzielle Vinyl-Grignard-Reagenz in diesem Lösungsmittel geliefert wird. Es wurde nun der Einfluß eines vollständigen Lösungsmittelwechsels auf die Selektivität der Reaktion untersucht. Da sich die Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel als vorteilhaft für die Ausbeute der Reaktion erwiesen hatte, wurde dieses Lösungsmittel gewählt.

**Abbildung 4.47.** Addition von Vinylzinkchlorid an den chiralen Aldehyd **172** unter optimierten Bedingungen.

a) 5 Äquiv.  ZnCl, 15 ml DCM, -78 °C → RT, 20 h, 62 %.

Durch den Lösungsmittelwechsel konnte die Selektivität der Addition auf 10.1:1 zugunsten des *anti*-Allylkohols **189** gesteigert werden. Erfreulicherweise erhöhte sich die Ausbeute gleichermaßen auf 62 %.

Die Relativkonfiguration des formal als Felkin-Anh-Produkt zu betrachtenden Allylkohols *anti*-**189** (Strukturaufklärung s. Kapitel 4.5) ergibt sich aus der in Abbildung 4.42 dargestellten β -Chelatisierung durch die Vinyl-Zink-Spezies.

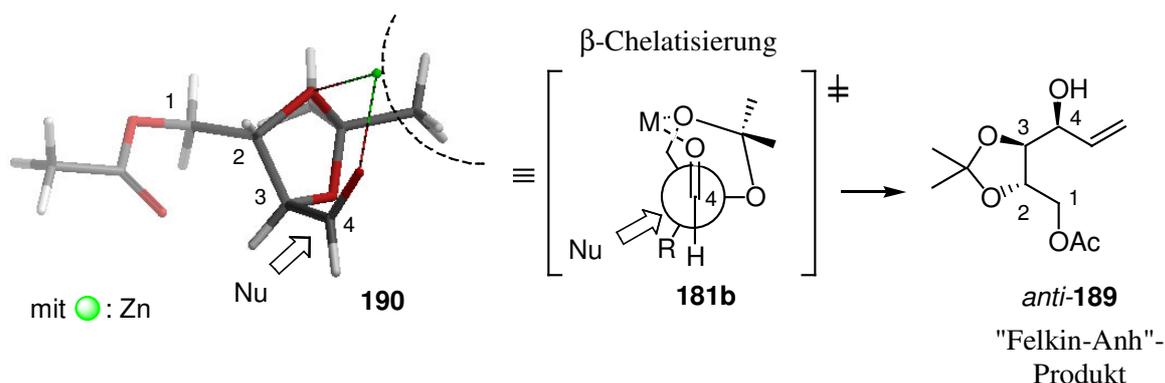


Abbildung 4.48. Addition von Vinylmetallspezies an den chelatisierten Aldehyd **190**.

Eine Differenzierung der enantiotopen Seiten geometrieoptimierten Modell-Komplexes **190** wird in Abbildung 4.48 deutlich. Die Rückseite dieses β -chelatisierten Aldehydes wird von einer der Methylgruppen des Isopropylidenacetals gegen den Angriff eines Nucleophils abgeschirmt.

4.3.2.2.3. Übertragung der optimierten Bedingungen auf die 1,2-Addition an den Aldehyd **178**

Die Addition von Vinylzinkchlorid an den der *meso*-Weinsäure abgeleiteten Aldehyd **178** wurde analog der in Kapitel 3.2.2.2 beschriebenen Reaktion in reinem Dichlormethan durchgeführt.

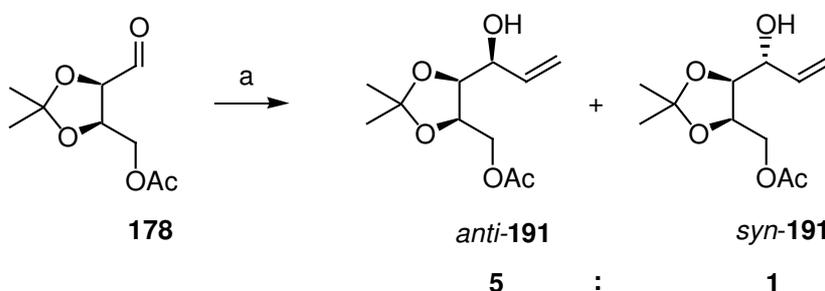


Abbildung 4.49. Addition von Vinylzinkchlorid an den Aldehyd **178** unter optimierten Bedingungen.

a) 5 Äquiv. $\text{CH}_2=\text{CHZnCl}$, 15 ml DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 65 %.

Die Diastereoselektivität dieser Addition war mit einem Verhältnis von 5:1 zugunsten des „Felkin-Anh“- bzw. β -Chelat-Produktes *anti*-**191** nicht ganz so hoch wie im Falle der Addition an den von der L(+)-Weinsäure abgeleiteten Aldehyd **172** (Strukturaufklärung s. Kapitel 4.5). Da die literaturbeschriebenen Selektivitäten nukleophiler Additionen an *syn*-konfigurierte Isopropyliden-geschützte α,β -Hydroxy-Aldehyde typischerweise im Bereich von 1:1 bis 2:1^[105] liegen, und sogar die Addition von Divinylzink an den, dem in Abbildung 4.43 dargestellten Dialdehyd **185** analogen, *meso*-Dialdehyd nur mit einer Selektivität von 3:1 beschrieben wird,^[102] wurden im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Optimierungen vorgenommen.

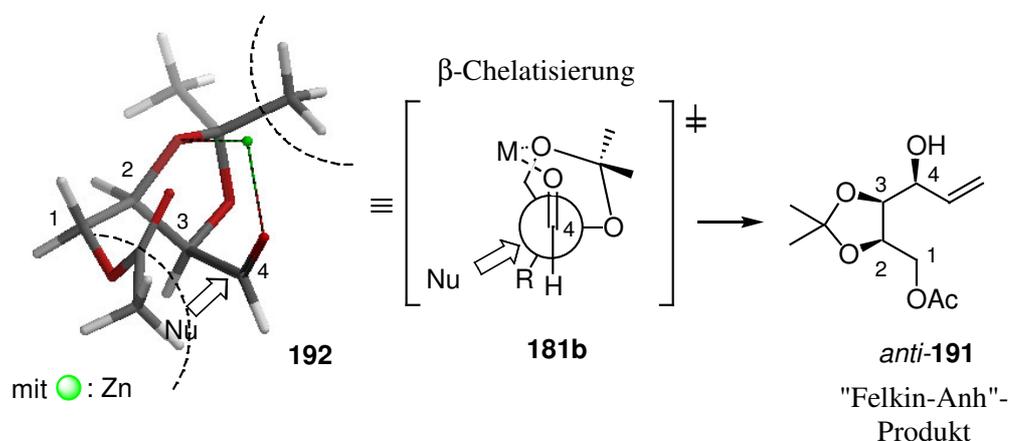


Abbildung 4.50. Addition von Vinylmetallspezies an den chelatisierten Aldehyd **192**.

Auch die Relativkonfiguration des *anti*-Allylalkohols **191** ist formal als Felkin-Anh-Produkt zu betrachten (Strukturaufklärung s. Kapitel 4.5) und ergibt sich ebenfalls aus dem in Abbildung 4.42 dargestellten Übergangszustand. Eine Erklärung für die im Vergleich zu der in Kapitel 4.3.2.2.2 beschriebenen, deutlich geringeren Selektivität dieser Addition (10:1 vs. 5:1) ergibt sich aus der deutlich schlechteren Differenzierung der enantiotopen Seiten, wie es anhand des geometrieoptimierten Modell-Komplexes **192** in Abbildung 4.50 verdeutlicht wird. Die Rückseite dieses β -chelatisierten Aldehydes wird zwar auch von einer der Methylgruppen des Isopropylidenacetals abgeschirmt, aber wegen der, durch das 1,2-*syn*-konfigurierte Isopropylidenacetal vorgegebenen Geometrie des Komplexes, ragt die acylierte Methylengruppe an C-2 in die Einflusschneise des Nucleophils.

4.3.2.3. 1,2-Addition aliphatischer Vinyl-Zink-Verbindungen zum selektiven Aufbau der aliphatischen (*E*)- und (*Z*)-Allylalkohole **196** und **201**

Um die breite Anwendbarkeit der Zink-vermittelten Addition von diversen Bausteinen B an den Baustein A zu demonstrieren, wurde alternativ zu der in Kapitel 4.3.2.2 vorgestellten

Einführung der einfachen monosubstituierten Vinylreste die Addition von 1,2-disubstituierten Alkenyl-Zink-Spezies untersucht. Der Einfachheit halber wurden zu diesem Zweck aliphatische Reste gewählt, die Addition funktionalisierter Zinkorganyle ist jedoch in analoger Weise literaturbeschrieben.^[106] Durch die 1,2-Substitution kann die Doppelbindung des Metallorganyls nun sowohl in einer (*E*)- bzw. (*Z*)-Konfiguration vorliegen, daher wurde um einen Zugang zu Vorläufern beider Konfigurationen aufzuzeigen, die Addition der (*E*)- bzw. (*Z*)-konfigurierten Zinkorganyle **195** und **200** untersucht. Da der konzertierte Verlauf der RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung einen vollständigen Transfer der Doppelbindungskonfiguration in die relative Konfiguration der beiden neu gebildeten Hydroxy-Gruppen gewährleistet, hat die neue Situation interessante Auswirkungen auf den stereochemischen Ausgang der Cyclisierung zum Kohlenhydrat (s. Kapitel 4.4.1.3).

Das von *Oppolzer* 1992 entwickelte Darstellungsverfahren für gemischte Vinylzink-Spezies über die Hydroborierung endständiger Alkine mit sterisch anspruchsvollen Boranen^[106] stellt eine praktikable Methode dar, die seitdem in vielen Synthesen Anwendung gefunden hat. In diesem Verfahren wird ein endständiges Alkin sukzessive mit verschiedenen Reagenzien behandelt und dann ohne Isolierung der selektiv gebildeten *E*-Alkenyl-Zink-Spezies in 1,2-Additionen an Aldehyde und Ketone eingesetzt.

Walsh publizierte in 2006^[107] eine neuartige Methode zum direkten stereospezifischen Aufbau von *Z*-Allylalkoholen. Das Verfahren macht sich analog der von *Oppolzer* beschriebenen Methode die hohe Konfigurationsstabilität von Alkenyl-Zink-Verbindungen zu Nutze. So wird in diesem Fall eine *Z*-konfigurierte Alkenyl-Bor-Verbindung generiert und nach der Transmetallierung auf Diethylzink an einen Aldehyd addiert.

4.3.2.3.1. Synthese von (*E*)-Allylalkohol **196**

Das zur Darstellung des Allylalkohols **196** benötigte (*E*)-Hexenyl-Zink **195** wird ausgehend von *n*-Hexin **193** dargestellt.

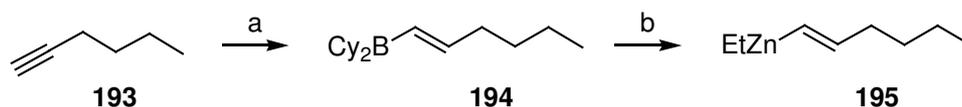


Abbildung 4.51. Darstellung von Ethyl-(*E*)-Hexenylzink **195**.

a) 1.0 Äquiv. Cy₂BH, Toluol, 0 °C, 40 min b) 1.1 Äquiv ZnEt₂, Toluol, -78 °C, 15 min.

Dazu wurde nach der Methode von *Oppolzer* zunächst Dicyclohexylboran aus Boran-Dimethylsulfid-Komplex und Cyclohexen generiert. Nach der anschließenden Zugabe von *n*-Hexin **193** erfolgte dann die Hydroborierung, wobei sich der Dicyclohexylboryl-Rest durch

seinen großen sterischen Anspruch an das endständige Kohlenstoffatom addierte. Die (*E*)-Selektivität der Reaktion ist eine direkte Folge der konzertierten *syn*-Addition des Borhydrides. Der Alkenyl-Rest des vergleichsweise unreaktiven Borans **194** wurde dann auf Diethylzink übertragen. Die Transmetallierung von Alkenyl-Bor-Reagenzien auf Zink-Reagenzien verläuft unter vollständiger Retention der Doppelbindungs-Konfiguration. *Oppolzer* konnte mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Studien zeigen, daß die Bildung einer Alkenyl-Zink-Spezies wie **195** aus dem korrespondierenden Boran **194** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb weniger Minuten abgeschlossen ist.

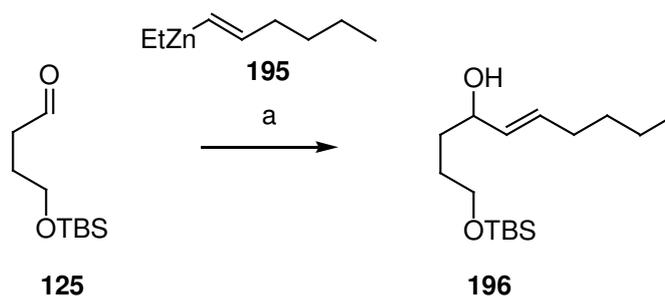


Abbildung 4.52. Darstellung des Allylalkohols **196**.

a) 1.5 Äquiv. **195**, Toluol, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h, 65 %.

Durch Zugabe des Aldehyds **125** wurde schließlich bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ die 1,2-Addition eingeleitet. Der Allylalkohol **196** konnte in moderater Ausbeute von 65 % isoliert werden, was aber in Anbetracht der Anzahl der synthetischen Transformationen ausgehend vom *n*-Hexin **193** ein gutes Ergebnis darstellt.

4.3.2.3.2. Synthese von (*Z*)-Allylalkohol **201**

Aufbauend auf Arbeiten von *Zweifel*^[108] zur Addition von Nukleophilen an 1-Bromo-Vinylborane sind in den 70er und 80er Jahren einige Untersuchungen zur Behandlung solcher Bororganyle mit Hydrid-Quellen von *Negishi*,^[109] *Molander*^[110] und *Brown*^[111] durchgeführt worden. Solche formal als nukleophile Substitutionen am sp^2 -Kohlenstoffzentrum zu bezeichnenden Reaktionen verlaufen unter vollständiger Inversion des sp^2 -Zentrums.

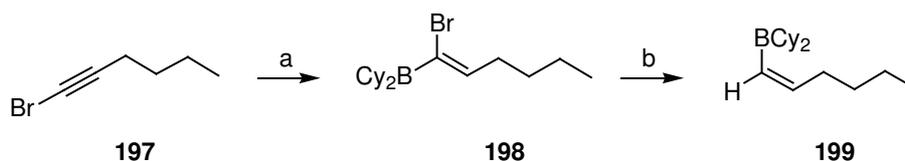


Abbildung 4.53. Darstellung von (*Z*)-Hexenylboran **199**.

a) 1.0 Äquiv. Cy_2BH , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min b) 1.1 Äquiv *t*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 35 min, RT 40 min.

Das Brom-Alkin **197**^[112] ist zunächst mit Hilfe von NBS und Silbernitrat aus *n*-Hexin nach einer Literaturvorschrift synthetisiert worden.^[113] Die Darstellung des (*Z*)-konfigurierten

Alkenylborans **199** begann dann analog der von *Oppolzer* entwickelten Reaktion mit der *syn*-Hydroborierung des Brom-Alkins **197**. Die Regioselektivität dieser Reaktion wird von *Brown* durch die hohe Elektronendichte am C₁ des Alkins begründet, die durch den +M-Effekt des Halogensubstituenten hervorgerufen wird.^[111] Die Behandlung des 1-Bromo-Vinylborans **198** mit *t*-Butyllithium als Hydrid-Quelle führte unter Abspaltung des Bromsubstituenten zum (*Z*)-konfigurierten Vinylboran **199**. *Walsh* konnte einen starken Lösungsmiteleinfluß auf diese Reaktion feststellen,^[107] der die Verwendung von polarem Tetrahydrofuran in diesem Reaktionsabschnitt unerlässlich machte. Für die anschließende Transmetallierung des Alkenylborans **199** auf Diethylzink war dann jedoch ein Lösungsmittelwechsel auf Toluol erforderlich.

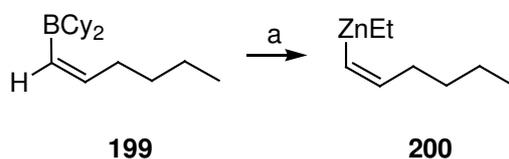


Abbildung 4.54. Transmetallierung des Bororganyls **199**.

a) 1.1 Äquiv. Et₂Zn, Toluol, -78 °C, 15 min.

Die Transmetallierung auf Diethylzink erfolgte analog der von *Oppolzer* beschriebenen Methode bei -78 °C.

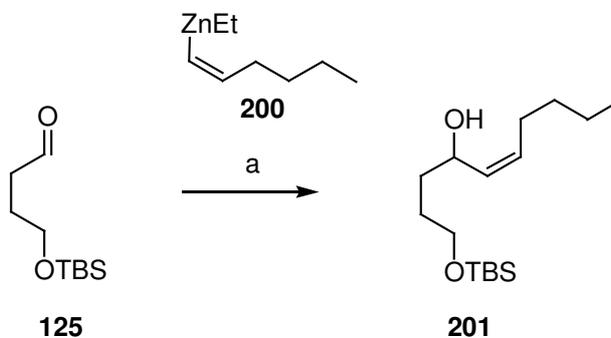


Abbildung 4.55. Darstellung des Allylalkohols **201**.

a) 1.5 Äquiv. **200**, Toluol, 0 °C → RT, 12 h, 63 %.

Die 1,2-Addition des Zinkorganyls **200** an den Aldehyd **125** erfolgte analog der in Abbildung 4.52 dargestellten Reaktion und konnte den gewünschten Allylalkohol **201** in einer Ausbeute von 63 % liefern. Als ein in ca. 30 % Ausbeute anfallendes Nebenprodukt konnte der sekundäre, aliphatische Alkohol identifiziert werden, der durch eine Reduktion der Doppelbindung in **201** entstanden ist. Weitere Optimierungen der Reaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

4.3.3. Hydride als Baustein C: eine Oxidations-Reduktions-Sequenz zur Darstellung der Minderdiastereomere

Um einen Zugang zu dem Minderdiastereomer der Addition von Vinylzinkchlorid an den Aldehyd **172** zu schaffen, sollte eine Oxidations-Reduktions-Sequenz untersucht werden. Berechnungen zur Folge (s. Abb 4.56) sollte unter nicht-chelatisierenden Bedingungen der Angriff von der Vorderseite des dargestellten Ketons erfolgen, da die Rückseite von der nach hinten stehenden Methylgruppe der Isopropyliden-Spange gut abgeschirmt wird.

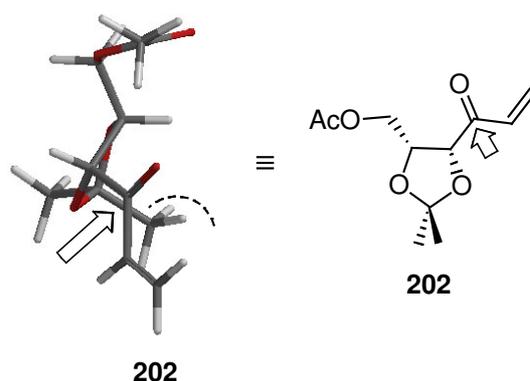


Abbildung 4.56. Theoretische Betrachtung des Angriffs von Hydrid-Donoren auf das Keton **202**.

4.3.3.1. Untersuchungen zur Oxidations-Reduktions-Sequenz

Den ersten Schritt der Sequenz stellt die Oxidation des Allylkohols **189** zum Keton **202** dar.

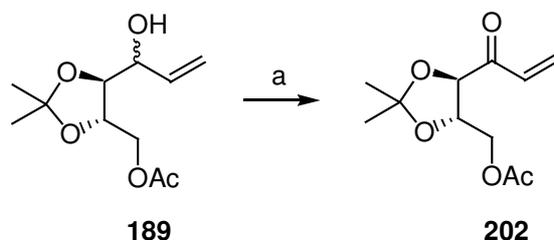


Abbildung 4.57. Oxidation des Allylkohols **189** zum Keton **202**.

a) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, RT, 4 h, 90 %.

Diese Reaktion konnte in sehr guter Ausbeute durch die Behandlung des Allylkohols **189** mit Dess-Martin-Periodinan erzielt werden.^[79]

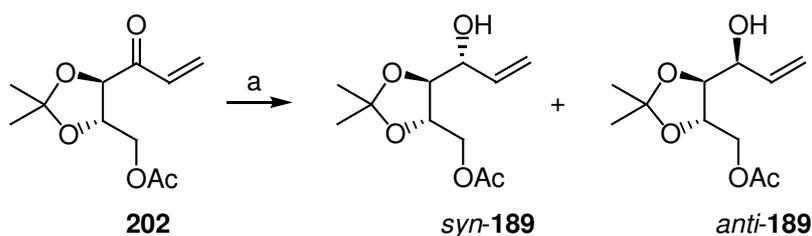


Abbildung 4.58. Reduktion des Ketons **202** zum Allylkohol **189**.

a) 1.2-5 Äquiv. Reduktionsmittel, -78 °C, 15 min-6 h.

Das Keton **202** wurde mit verschiedenen sterisch anspruchsvollen Reduktionsmitteln behandelt. Die Reduktion von Isopropyliden-geschützten α,β -Hydroxy-Ketonen mit Hilfe von NaBH_4 oder unter Luche-Bedingungen wird in der Literatur als unselektiv beschrieben.^[107]

Tabelle 4.11. Ergebnisse der Untersuchung zur Reduktion des Ketons **202** mit sterisch anspruchsvollen Hydridquellen.

Eintrag	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Selektivität ^a <i>anti:syn</i>	Ausbeute ^b
1	L-Selektrid (1.2 Äquiv.)	THF	-	-
2	$\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ (1.5 Äquiv.)	THF	-	-
3	$\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ (1.5 Äquiv.)	EtOH	20 : 1	18%
4	$\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ (5 Äquiv.)	EtOH	20 : 1	20%

Ansatz: 1 mmol Keton **202**, 1.2-5 Äquiv. Reduktionsmittel, 5 ml Lösungsmittel, -78 °C, 6 h, ^aProduktverteilung aus gaschromatographischer Analyse, ^bisolierte Ausbeute, (Reduktion, s. 6.3.2.3.1).

Die Reduktion des Ketons **202** mit Lithiumtristertbutoxyaluminiumhydrid konnte den Allylalkohol **189** tatsächlich mit der gewünschten *syn*-Konfiguration der Substituenten liefern. Die niedrige Ausbeute, die auf eine Reduktion der Doppelbindung und die Instabilität der Acylschutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist, konnte nicht ohne weiteres erhöht werden. Auf weitere Optimierungen dieser Reaktion wurde deshalb im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

4.3.4. Synthese der Cyclisierungsvorläufer

Um die Synthese der chiralen Cyclisierungsvorläufer abzuschließen, mussten die aus der Addition der Vinylmetallspezies resultierenden Allylalkohole nach einer eventuell erforderlichen HPLC-chromatographischen Diastereomerentrennung nun noch geschützt und die terminale Acyl-Schutzgruppe abgespalten werden. Die besten Selektivitäten für die nachfolgende Dihydroxylierung hatte sich in Kapitel 4.1.3.2 in der Oxidation von Benzyl- bzw. TBS-geschützten Allylethern gezeigt, deshalb wurde der leicht zugängliche *anti*-**189** exemplarisch sowohl in einen TBS-geschützten als auch in einen Benzyl-geschützten

Cyclisierungsvorläufer überführt. Die übrigen Allylkohole wurden mit einer Benzylschutzgruppe versehen.

Synthese von 4-O-[t-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-L-arabino-hex-5-enitol (204)

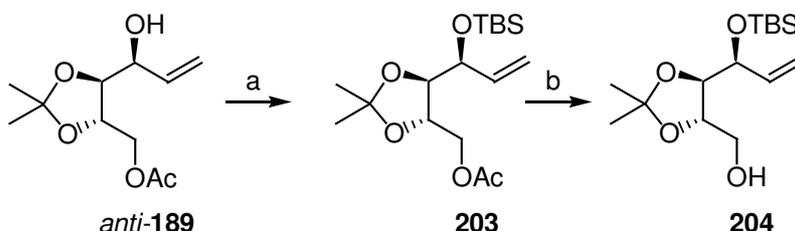


Abbildung 4.58. Synthese des TBS-geschützten Cyclisierungsvorläufers **204**.

a) 2 Äquiv. TBSCl, 3 Äquiv. Imidazol, kat. DMAP, DMF, RT, 2h, 97 %; b) 10 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH, RT, 1h, 96 %.

Der Allylkohol **189** konnte unter Standardbedingungen in den TBS-Ether **203** überführt werden. Die nachfolgende Behandlung des Acetates in **203** mit Kaliumcarbonat in Methanol setzte den primären Alkohol **203** in nahezu quantitativer Ausbeute über beide Stufen frei.

Synthese von 4-O-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-L-arabino-hex-5-enitol anti-(205)

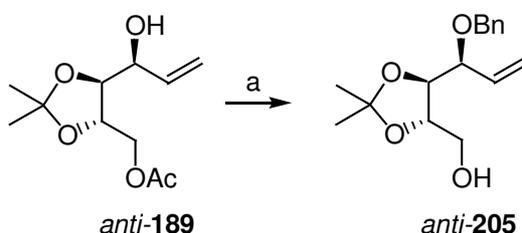


Abbildung 4.60. Synthese des Benzylgeschützten Cyclisierungsvorläufers *anti-205*.

a) 2 Äquiv. BnTCAI, kat. $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{H}$, Dioxan, RT, 2 h, dann 10 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH, 1 h, 70 % (AAV XIV, Kapitel 6.3.2.4).

Die Benzylierung des Allylkohols *anti-189* konnte mit Benzyltrichloracetimidat in Dioxan in Gegenwart katalytischer Mengen Trifluormethansulfonsäure in Anlehnung an eine Literaturvorschrift erreicht werden.^[74] Eine basische Aufarbeitung mit Kaliumcarbonat in Methanol ermöglichte einen direkten Zugang zum primären Alkohol *anti-205* in einer Ausbeute von 70 %.

Synthese von 4-O-Benzyl-5,6-didesoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-D-xylo-hex-5-enitol *syn*-**(205)**

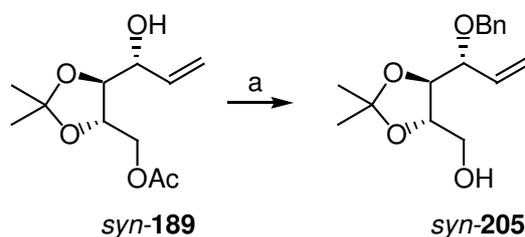


Abbildung 4.60. Synthese des Benzylgeschützten Cyclisierungsvorläufers *syn*-**205**.

a) 2 Äquiv. BnTCAI, kat. F₃CSO₂H, Dioxan, RT, 2 h, dann 10 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, 1 h, 71 % (AAV XIV, Kapitel 6.3.2.4).

Analog der in Abbildung 4.61 dargestellten Reaktion erfolgte die Benzylierung des Allylalkohols *syn*-**189**. Der primäre Alkohol *syn*-**205** konnte so in einer Ausbeute von 71 % synthetisiert werden.

Synthese von 3-O-Benzyl-1,2-didesoxy-4,5-O-(1-methylethyliden)-D-ribo-hex-1-enitol *anti*-**206**

Auch die Benzylierung-Deacylierung des Allylalkohols **191** wurde analog der in Abbildung 4.61 dargestellten Reaktion durchgeführt.

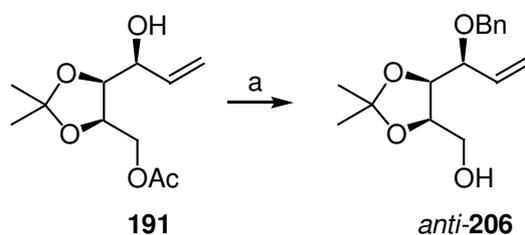


Abbildung 4.62. Synthese des Benzylgeschützten Cyclisierungsvorläufers *anti*-**206**.

a) 2 Äquiv. BnTCAI, kat. F₃CSO₂H, Dioxan, RT, 2 h, dann 10 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, 1 h, 70 % (AAV XIV, Kapitel 6.3.2.4).

Diese Reaktion konnte den diastereomerenreinen Cyclisierungsvorläufer *anti*-**206** in einer Ausbeute von 70 % liefern. Die Benzylierung-Deacylierung des minderdiastereomeren Allylalkohols *syn*-**191** fand unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen bemerkenswerterweise nicht statt, was erfreulicherweise eine HPLC-chromatographische Diastereomerentrennung des aus der 1,2-Addition erhaltenen Gemisches überflüssig machte.

Synthese von 4-(Benzyloxy)dec-5-en-1-olen

Die beiden TBS-geschützten Diole (*E*)-**196** und (*Z*)-**201** wurden mit Hilfe einer zweistufigen Benzylierungs-Entschützungs-Sequenz zu den korrespondierenden Cyclisierungsvorläufern umgesetzt.

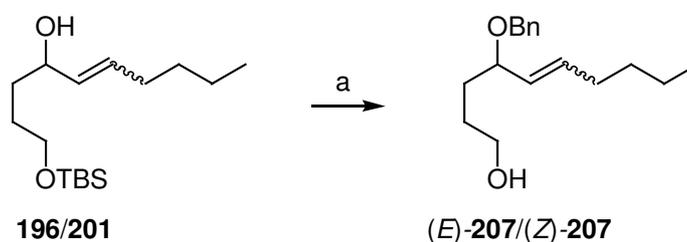


Abbildung 4.62. Darstellung des der Benzylether (*E*)-**207** und (*Z*)-**207**.

a) 1.5 Äquiv. NaH, 3 Äquiv. BnBr, THF/DMF (3:1), 0 °C → RT, 12 h b) 1.5 Äquiv TBAF, THF, RT, 2 h.

Beide Allylalkohole wurden mit Hilfe eines Standardprotokolls mit Benzylbromid in Gegenwart von Natriumhydrid benzyliert.^[115] Die anschließende Abspaltung des Silylethers mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran konnte die Cyclisierungsvorläufer (*E*)-**207** und (*Z*)-**207** in einer Aubeute über 90 % über beide Stufen freisetzen.

4.4. Aufbau einer definierten Kohlenhydratbibliothek durch RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierungen

Die in Kapitel 4.3.4 beschriebenen Cyclisierungsvorläufer wurden im folgenden unter den ausgearbeiteten Cyclisierungsbedingungen (s. Kapitel 4.2.3.2 und 4.2.4) in Gegenwart katalytischer Mengen an RuO₄ zu einer kleinen definierten Kohlenhydratbibliothek umgesetzt.

4.4.1. Aufbau von Kohlenhydraten durch Dihydroxylierung-Cyclisierung

4.4.1.1. Oxidation der primären Alkohole

Die Oxidation der Alkohole in Abbildung 4.63 konnte mit Dess-Martin Periodinan nach dem in Kapitel 4.2.3.1 beschriebenen Protokoll die korrespondierenden Aldehyde in guter Ausbeute liefern.^[79]

Da auch diese Aldehyde empfindlich und vor allem nicht chromatographiestabil waren, wurden sie ohne weitere Reinigung in der Dihydroxylierung-Cyclisierung eingesetzt.

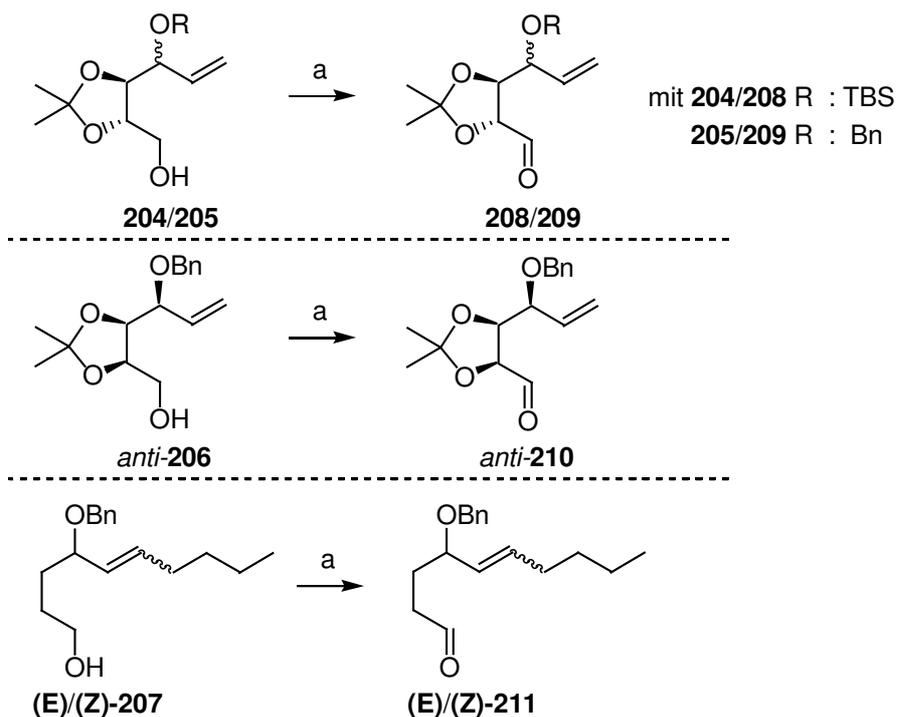


Abbildung 4.63. Oxidation der primären Alkohole der Cyclisierungsvorläufer zu Aldehyden.

a) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, RT, 30 min (AAV VII, s. Kapitel 6.3.1.3.1).

4.4.1.2. Dihydroxylierung-Cyclisierung

Die anschließende Dihydroxylierung-Cyclisierung erfolgte ebenfalls analog der in Kapitel 4.2.3.2 beschriebenen Methode und lieferte die ersten 7 Mitglieder für die exemplarische Kohlenhydratbibliothek.

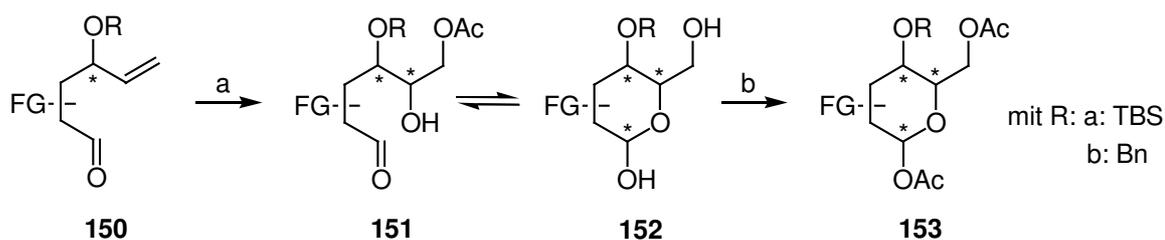
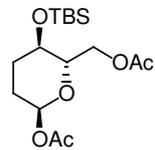
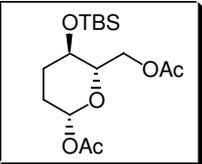
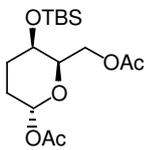
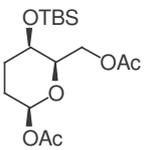
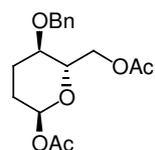
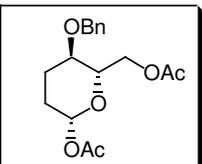
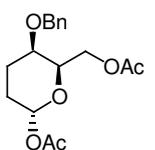
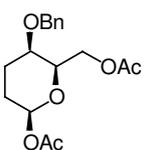
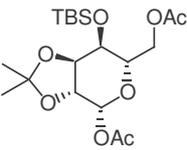
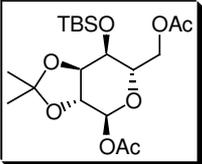
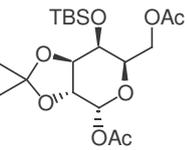
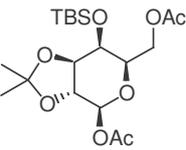
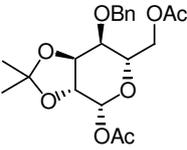
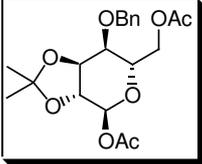
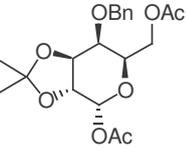
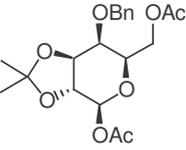
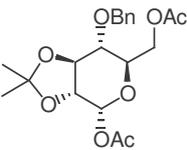
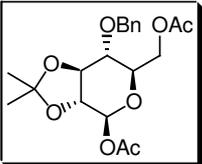
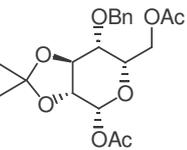
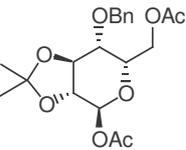
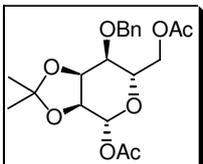
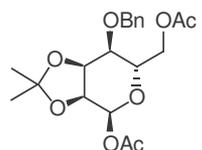
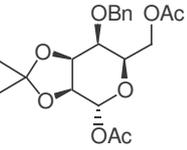
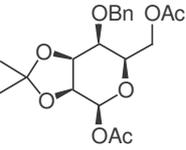


Abbildung 4.64. Synthese von Kohlenhydraten vom Typ **153** durch Dihydroxylierung-Cyclisierung.

a) 1 Mol% RuCl_3 , 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 0°C , 5 min b) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Die Ergebnisse der Dihydroxylierung-Cyclisierung der in Abb 4.63 dargestellten Aldehyde sind in Tabelle 4.12 aufgeführt.

Tabelle 4.12. Produktverteilung und Ausbeute in der Ru-katalysierten oxidativen Cyclisierung von Aldehyden.

Eintrag	Kishi-Produkt	<i>anti</i> -Kishi-Produkt	Ausbeute		
1	 α-erythro-158a 23 %	 β-erythro-158a 70 %	 α-threo-158a 7 %	 β-threo-158a -	84 %
2	 α-erythro-158b 23 %	 β-erythro-158b 68 %	 α-threo-158b 6 %	 β-threo-158b 3 %	81 %
3	 β-altro-212	 α-altro-212	 α-galacto-212	 β-galacto-212	79 %
4	 β-altro-213 83 %	 α-altro-213 83 %	 α-galacto-213	 β-galacto-213	75 %
5	 α-gluco-213	 β-gluco-213	 β-ido-213	 α-ido-213	58 %
6	 β-allo-213	 α-allo-213	 α-talo-213	 β-talo-213	69 %

Ansatz: 0.5 mmol Alkohol, 1.5 Äquiv. DMP, DCM, RT, 1 h, dann 1 Mol% $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 3.5 ml $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 0 °C, 5 min, dann kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h, ^aProduktverteilung aus Integration des HPLC-Chromatogramms, ^bisolierte Ausbeute über 3 Stufen (AAV VIII, AAV IX s. Kapitel 6.3.1.3.2).

Die Umsetzung der Cyclisierungsvorläufer konnte die in Tabelle 4.12 aufgeführten Kohlenhydrate in guten bis sehr guten Ausbeuten und ausserordentlich hohen Stereoselektivitäten liefern. So wurden die Cyclisierungsvorläufer *anti*-**208**, *syn*-**209** und *anti*-**210** unter den in Abbildung 4.64 dargestellten Bedingungen selektiv zu einem von vier möglichen Diastereomeren oxidiert (Einträge 3,5 und 6). Das Cyclisierungsprodukt der Oxidation von *anti*-**209** konnte als Anomerengemisch im Verhältnis von 83:17 (α : β) isoliert werden (Eintrag 4).

Die Strukturanalyse der in Tabelle 4.12 aufgeführten Kohlenhydrate erfolgte nach der in Kapitel 4.2.3.2 vorgestellten kombinierten Methode aus computergestützter Geometrieoptimierung, Analyse der Kopplungskonstanten und Bestimmung von NOE-Signalverstärkungen. Die Kopplungskonstanten der einzelnen Diastereomere der Kohlenhydrate **212** und **213** sind in der Tabelle 4.13 und die damit nach der Karplus-Beziehung korrelierenden Diederwinkel in der Tabelle 4.14 aufgeführt.

Tabelle 4.13. Kopplungskonstanten der Kohlenhydrate **212** und **213**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante $J_{1,2}^3$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J_{2,3}^3$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J_{3,4}^3$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J_{4,5}^3$ [Hz]
1	α - <i>altro</i> - 212	7.0	9.0	-	3.0
2	β - <i>altro</i> - 213	7.6	9.5	1.5	3.2
3	α - <i>altro</i> - 213	7.0	9.5	1.5	3.2
4	β - <i>gluco</i> - 213	7.0	9.0	9.5	4.0
5	β - <i>allo</i> - 213	5.0	3.0	3.5	10.0

Tabelle 4.14. Diederwinkel der Kohlenhydrate.

Eintrag	Stereoisomer	Diederwinkel H-1/H-2	Diederwinkel H-2/H-3	Diederwinkel H-3/H-4	Diederwinkel H-4/H-5
1	α - <i>altro</i> - 212	~ 150 °	~160 °	~ 90 °	~ 70 °
2	β - <i>altro</i> - 213	~ 160 °	~170 °	~ 80 °	~ 70 °
3	α - <i>altro</i> - 213	~ 150 °	~170 °	~ 80 °	~ 70 °
4	β - <i>gluco</i> - 213	~ 150 ° (154 °) ^a	~170 ° (166 °)	~ 170 ° (162 °)	~ 120 ° (110 °)
5	β - <i>allo</i> - 213	~ 130 ° (138 °)	~ 45 ° (12 °)	~ 65 ° (20 °)	~ 180 ° (165 °)

^adie Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder.

Für die Strukturen der Kohlenhydrate β -*gluco*-**213** und β -*allo*-**213** stimmten die berechneten Werte der Diederwinkel ihrer geometrioptimierten Vorzugskonformere (s. Abb 4.65) mit den, aus den Kopplungskonstanten ermittelten Daten gut überein (s. Tab. 4.12 und 4.13, jeweils Einträge 4 und 5). Anhand der beobachteten NOE-Signalverstärkungen (s. Abb 4.65) konnten diese Strukturen eindeutig identifiziert werden.

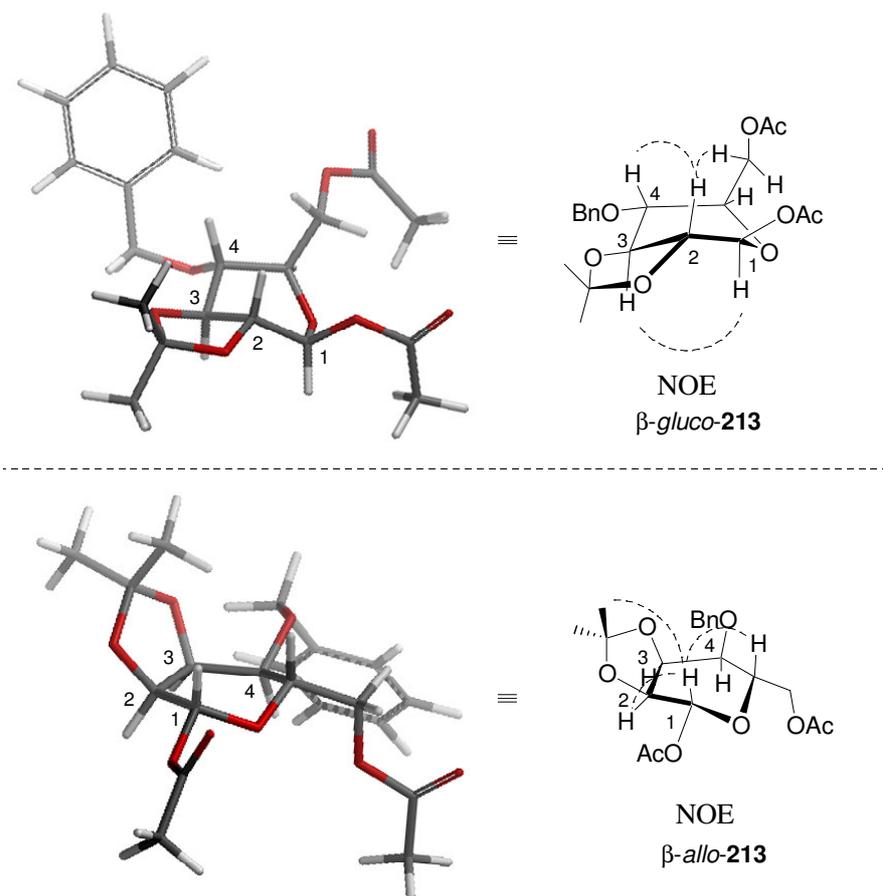


Abbildung 4.65. Geometrieoptimierte Vorzugskonformere und beobachtete NOE's der Kohlenhydrate β -*gluco*-**213** und β -*allo*-**213**.

Da die Struktur der Altrose-Derivate α -*altro*-**212** und α/β -*altro*-**213** mit Hilfe der NMR-Spektroskopischen Methoden nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurde eine Derivatisierung (s. Abb. 4.66) von β -*altro*-**213** vorgenommen um eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration der Stereozentren durch den Vergleich mit Literaturdaten zu ermöglichen.

Dazu wurde die Isopropylidenschutzgruppe des Kohlenhydrates mit Hilfe eines Standardprotokolls^[116] mit Trifluoressigsäure abgespalten und das resultierende Isomerengemisch zur Stabilisierung ohne weitere Aufreinigung mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid in der Gegenwart von Pyridin acyliert.

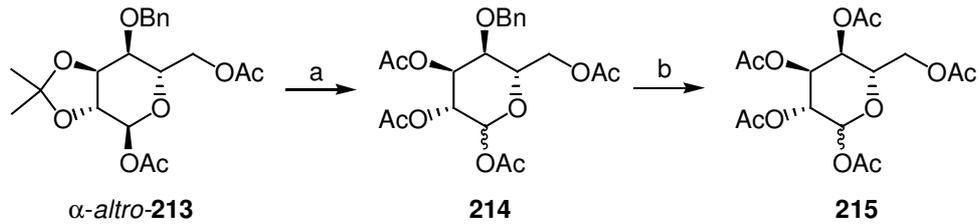


Abbildung 4.66. Synthese der acylierten L-Altrose **215**.

a i) TFA/H₂O/DCM (2:1:3), RT, 4 h a ii) kat. DMAP, Ac₂O, Pyridin, DCM, RT, 8 h, 82 % b i) H₂, kat. Pd/C (10 %), DCM, RT, 12 h, b ii) kat. DMAP, Ac₂O, Pyridin, DCM, RT, 8h, 92 %.

Die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoff-Atmosphäre^[117] und die nachfolgende Acylierung lieferte dann die acylierte *L*-Altrose **215** als Anomerengemisch im Verhältnis von 1:1.6 (α : β). Nach einer HPLC-chromatographischen Trennung konnten die beiden Anomere dieses Kohlenhydrates durch den Vergleich mit Literaturdaten eindeutig identifiziert werden.^[117] Die Strukturen der Kohlenhydrate α -*altro*-**212** und β -*altro*-**213** konnten daraufhin anhand der Analogie ihrer Kopplungskonstanten zu den für α -*altro*-**213** bestimmten ebenfalls zugeordnet werden (s. Tab. 4.13 und 4.14).

4.4.1.3. Dihydroxylierung-Cyclisierung zu Glycolipid-Mimetika

4.4.1.3.1. Allgemeines

Glycolipide bilden den Hauptanteil der Zellmembranen des zentralen Nervensystems, wo sie für Interaktionen zwischen den einzelnen Zellen und Signalübertragungsprozesse verantwortlich sind. Sie setzen sich aus einer Kohlenhydrat-Komponente und einem Lipidteil, wie z. B. dem Ceramid (Cer), zusammen.

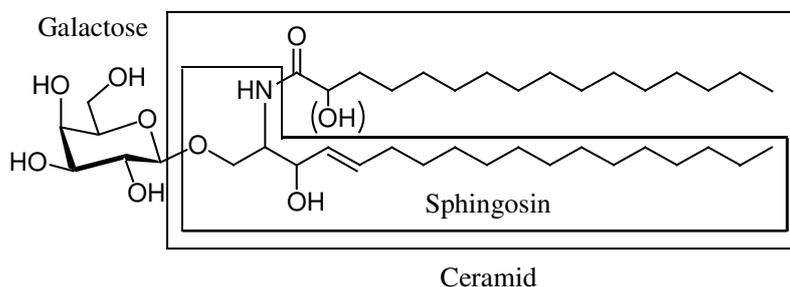


Abbildung 4.67. Sphingolipid.

Den als „caveolae“^[118] bezeichneten, Glycolipid-angereicherte Regionen von Zellmembranen und frei schwimmenden Glycolipid-Konglomeraten den sogenannten „rafts“^[119] konnten in den letzten Jahren entscheidende biologische Funktionen zugeordnet werden. Insbesondere im Zusammenhang mit der Entstehung von Alzheimer, HIV und Prionenkrankungen wurde die

Rolle dieser Glycolipid-Konjugate intensiv untersucht.^[118, 119] Aber auch beim innerzellulären Stoffaustausch und der Signalübertragung zwischen Nervenzellen konnte eine Intervention von Glycolipiden nachgewiesen werden.^[120] Vor diesem Hintergrund sind Glycolipide interessante pharmakologische Zielmoleküle und insbesondere physiologisch stabile Glycolipid-Analoga eine vielversprechende Wirkstoffklasse.

4.4.1.3.2. Dihydroxylierung-Cyclisierung

Die Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung des Aldehyds (*E*)-**211** lieferte unter Standardbedingungen das 5,6-*syn*-2,3-Desoxy-Glycolipidmimetikum **217** in 76 % Ausbeute über 3 Stufen.

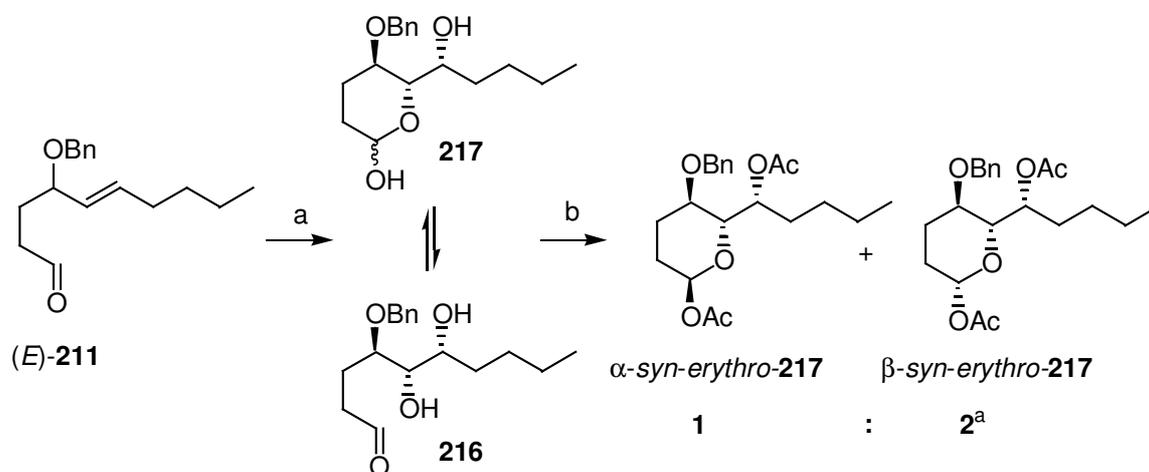


Abbildung 4.68. Synthese des 5,6-*syn*-2,3-Desoxy-Glycolipidmimetikums **217**.

a) 1 Mol% RuCl₃, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 10 Mol% CeCl₃·H₂O, CH₃CN/H₂O (6:1), 0 °C, 5 min b) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h, 76 % ^aAnomerenverhältnis bestimmt durch NMR-Integration (AAV VIII, AAV IX s. Kapitel 6.3.1.3.2).

Die Oxidation generierte selektiv das „*Kishi*“-Kohlenhydrat, welches als Anomerengemisch in einem Verhältnis von 2:1 zugunsten des all-*equatorialen* β -Anomers vorlag (s. Abb. 4.68).

In gleicher Weise wurde die Rutheniumtetraoxid-katalysierte oxidative Cyclisierung des Aldehyds (*Z*)-**211** durchgeführt. Auch diese Reaktion war unproblematisch und generierte unter Standardbedingungen das 5,6-*anti*-2,3-Desoxy-Glycolipidmimetikum **217** in 72 % Ausbeute als Anomerengemisch im Verhältnis von 1:1.

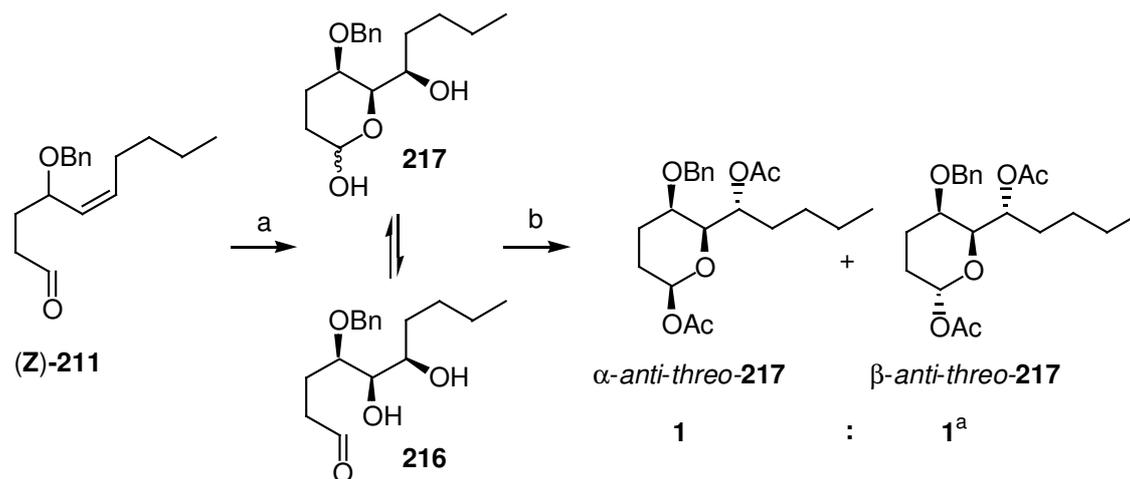


Abbildung 4.69. Synthese des 5,6-anti-2,3-Desoxy-Glycolipidmimetikums **217**.

a) 1 Mol% RuCl_3 , 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 0 °C, 5 min b) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h, 72 %.
^aAnomerenverhältnis bestimmt durch HPLC-Integration (AAV VIII, AAV IX s. Kapitel 6.3.1.3.2).

Interessanterweise war die Selektivität der Dihydroxylierung zu der in der Oxidation der (*E*)-konfigurierten 1,2-disubstituierten Doppelbindung beobachteten vollständig invertiert. Die Oxidation der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung führte ausschliesslich zur Bildung des „anti-Kishi“-Kohlenhydrates. Diese Selektivitätsumkehr wurde auch von *Fürstner*^[29] bei der Dihydroxylierung des wesentlich komplexeren Aldehyds **24** beobachtet (s. Kapitel 1.4.1)

Die im Vergleich zu der in der Oxidation der terminalen Doppelbindung beobachteten deutlich höheren Selektivität in der Dihydroxylierung von 1,2-disubstituierten Olefinen, die in beiden Fällen ausschliesslich eines der zwei möglichen Diastereomere lieferte, wurde bereits von *Donohoe* in der Osmium-katalysierten Dihydroxylierung beobachtet.^[69] Zudem führen in diesem Fall die in Kapitel 4.2.3.2 bereits diskutierten repulsiven Wechselwirkungen durch den hier deutlich grösseren Substituenten an C-5 noch stärker zu einer Destabilisierung der cyclischen Form des 4,5-syn-konfigurierten Glycolipidmimetikums α -threo-**217** was eine erhöhte Selektivitätsverstärkung in der Cyclisierung bedingt. Dieser Effekt ist anhand der in Abbildung 4.70 dargestellten molekularmechanisch ermittelten Vorzugs-Konformere illustriert.

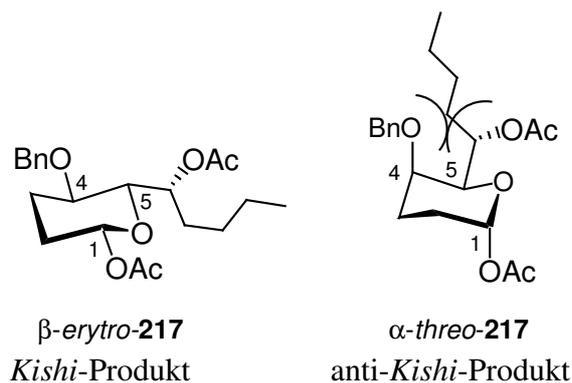


Abbildung 4.70. Vorzugs-Konformationen diastereomerer 5,6-*syn*-2,3-Desoxy-Glycolipidmimetika **217**.

Mit dem in Kapitel 4.2.3.2 beschriebenen System zur NMR-basierten Strukturaufklärung anhand der Analyse der vicinalen Kopplungskonstanten im Vergleich zu den in den computergestützten Geometrieoptimierungen berechneten Werten (s. Tab. 4.15), konnten auch hier die Stereoisomere der dargestellten Glycolipidmimetika eindeutig identifiziert werden.

Tabelle 4.15. Kopplungskonstanten und Diederwinkel der 2,3-Desoxy-Kohlenhydrate *syn*-**217** und *anti*-**217**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante $J^{3,1,2}$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J^{3,4,5}$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J^{3,5,6}$ [Hz]	Diederwinkel H-4/H-5	Diederwinkel H-5/H-6
1	α - <i>syn</i> - <i>erythro</i> - 217 33 %	-	9.5	1.2	$\sim 170^\circ$ (172 $^\circ$)	~ 70 -110 $^\circ$ (57 $^\circ$)
2	β - <i>syn</i> - <i>erythro</i> - 217 67 %	9.5/2.0	9.3	2.0	$\sim 170^\circ$ (171 $^\circ$)	~ 70 -110 $^\circ$ (58 $^\circ$)
3	α - <i>anti</i> - <i>threo</i> - 217 50 %	2.5	-	8.0	$\sim 90^\circ$ (57 $^\circ$)	$\sim 160^\circ$ (165 $^\circ$)
4	β - <i>anti</i> - <i>threo</i> - 217 50 %	10.0/2.0	-	8.0	$\sim 90^\circ$ (56 $^\circ$)	$\sim 160^\circ$ (167 $^\circ$)

Die anhand der Kopplungskonstanten identifizierten Strukturen der Glycolipidmimetika *syn*-**217** und *anti*-**217** wurden durch die Aufnahme von NOE-Spektren belegt (s. Abb 4.71).

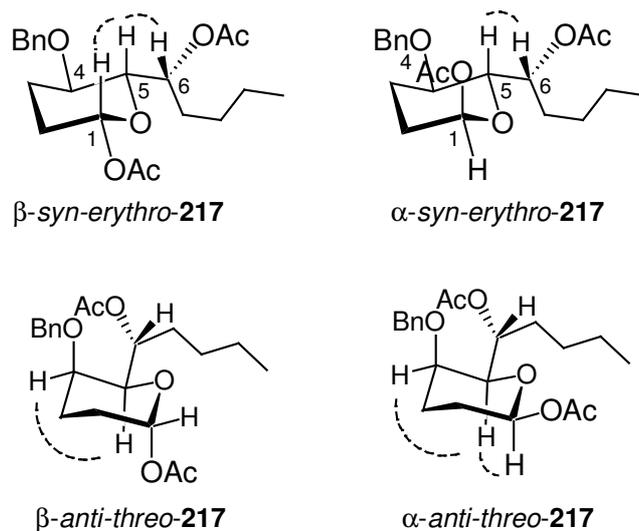


Abbildung 4.71. Beobachtete NOE's bei Einstrahlung auf H-5 der diastereomeren 5,6-syn-2,3-Desoxy-Glycolipidmimetika **217**.

Die beobachteten Signalverstärkungen konnten die ermittelten Strukturen und Konformere eindeutig identifizieren.

4.4.2. Aufbau von Kohlenhydraten durch metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung

Weitere Mitglieder für diese erste exemplarische Kohlenhydrat-Bibliothek wurden durch die in Kapitel 4.2.4 beschriebene metallorganische Ozonolyse-Cyclisierungs-Sequenz aus den auch für die Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung verwendeten Cyclisierungsvorläufern erhalten.

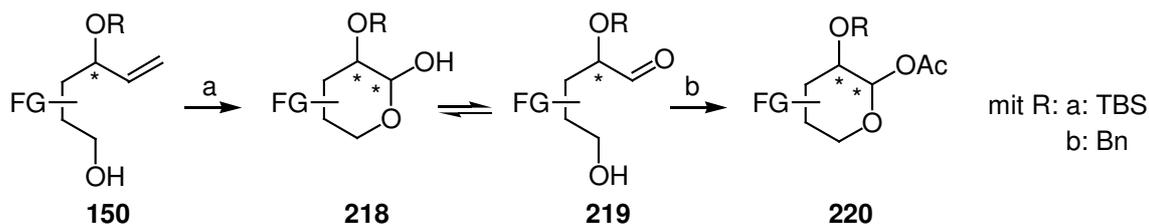
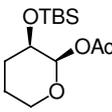
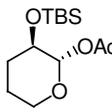
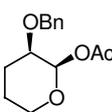
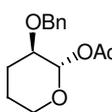
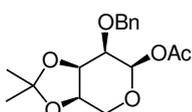
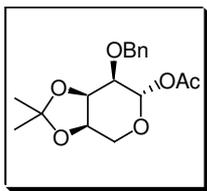
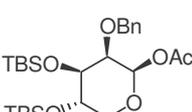
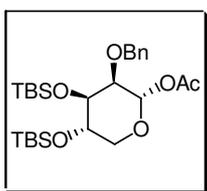


Abbildung 4.72. Metallorganische Ozonolyse mit anschließender Acylierung.

a) 3 Mol% RuCl_3 , 2 Äquiv. NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1), RT, 20 min b) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Mit Hilfe der in Abbildung 4.72 beschriebenen Reaktionsbedingungen konnten die in Tabelle 4.16 aufgeführten arabinoseartigen Kohlenhydrate synthetisiert werden.

Tabelle 4.16. Produktverteilung und Ausbeute in der metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung von primären Alkoholen.

Eintrag	Produkt	Ausbeute
1		74 %
	<i>syn-167a</i> 18 %	
2		82 %
	<i>anti-167a</i> 82 %	
3		82 %
	<i>syn-167b</i> 50 %	
4		50 %
	<i>anti-167b</i> 50 %	
3		62 %
	<i>α-ribo-221</i> 18 %	
4		82 %
	<i>β-ribo-221</i> 82 %	
4		59 %
	<i>β-lyxo-222</i>	
4		59 %
	<i>α-lyxo-222</i>	

Ansatz: 0.5 mmol Alkohol, 3 Mol% RuCl₃, 2 Äquiv. NaIO₄, CH₃CN/Aceton /H₂O (1:1:1), RT, 20 min dann kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8h, ^aProduktverteilung aus Integration des HPLC-Chromatogramms, ^bisolierte Ausbeute über 2 Stufen (AAV XI, AAV IX, s. Kapitel 6.3.1.4.1, 6.3.1.3.2).

Die metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung konnte die komplexen arabinoseartigen Kohlenhydrate *ribo-221* und *lyxo-222* in guten bis moderaten Ausbeuten über 2 Stufen liefern. Die deutlich längeren Reaktionszeiten der metallorganischen Ozonolyse (20-40 min vs. 5-10 min) und die höhere Reaktionstemperatur (RT vs. 0 °C) sind wahrscheinlich für diese im Vergleich zur Dihydroxylierung-Cyclisierung geringfügig schlechteren Ausbeuten verantwortlich. Das Auftreten von Hintergrundreaktionen kann unter diesen Bedingungen im Sinne der in Kapitel 3.2.5.5.2 diskutierten kinetischen Differenzierung weniger stark

zurückgedrängt werden. Die Strukturaufklärung erfolgte auch hier NMR-basiert mit Hilfe des in Kapitel 4.2.3.2 beschriebenen, Systems. Der Vergleich der vicinalen Kopplungskonstanten (s. Tabelle 4.17) mit den in den computergestützten Geometrieoptimierungen berechneten Werten konnte auch hier die erhaltenen Stereoisomere eindeutig identifizieren.

Tabelle 4.17. Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Kohlenhydrate **221** und **222**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante $J^{1,2}$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J^{2,3}$ [Hz]	Diederwinkel H-1/H-2	Diederwinkel H-2/H-3
1	α -ribo- 221 51 %	5.2	m	$\sim 50^\circ$ (51°) ^a	(44°)
2	β -ribo- 221 49 %	6.7	3.0	$\sim 70^\circ$ (71°)	$\sim 30^\circ$ (43°)
3	β -lyxo- 222 83 %	5.5	4.0	$\sim 60^\circ$ (72°)	$\sim 40^\circ$ (56°)

^adie Werte in den Klammern geben die aus der Geometrieoptimierung stammenden, berechneten Diederwinkel wieder.

Die aus den Kopplungskonstanten ermittelten Diederwinkel stimmen gut mit den in der Geometrieoptimierung (s. Tabelle 4.17) berechneten Werten überein. Die Strukturen konnten außerdem durch die in Abb. 4.73 dargestellten NOE's bestätigt werden.

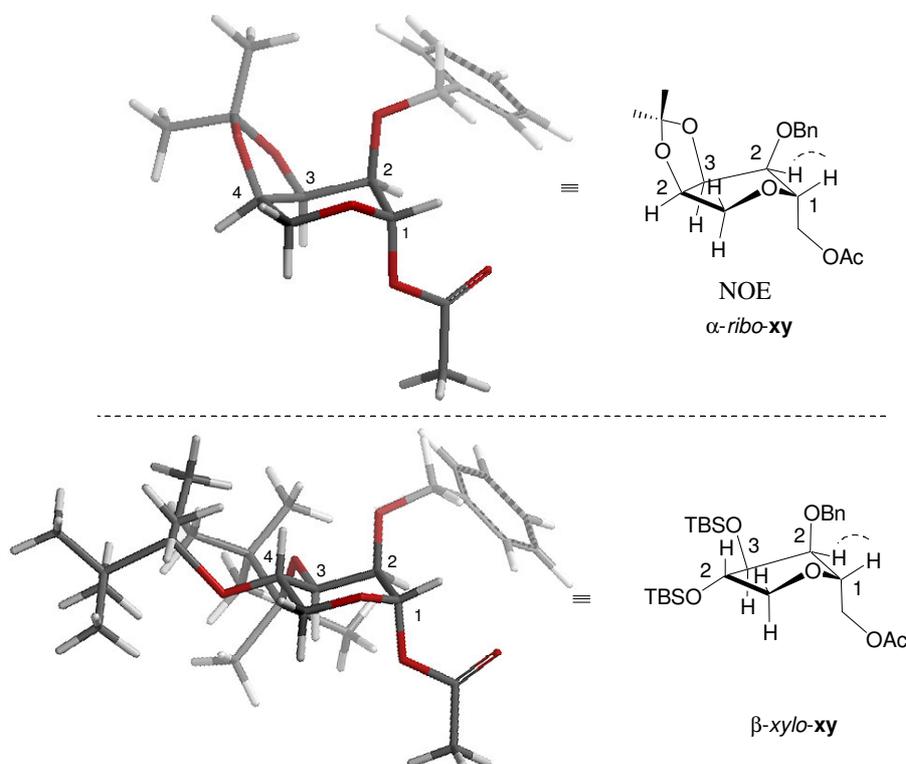


Abbildung 4.73. Geometrieoptimierte Vorzugskonformere und beobachtete NOE's der Kohlenhydrate und α -ribo-**221** und α -xylo-**222**.

Aufgrund der konformativen Fixierung durch das Isopropylidenacetal auf dem 1,2-*anti*-konfigurierten Diol in *syn*- und *anti*-**189** waren diese Vorläufer zu unflexibel für eine Cyclisierung. Unter den Bedingungen der metallorganischen-Ozonolyse-Cyclisierung wurde zwar der Aldehyd **223** erhalten, die gewünschte cyclisierte Form dieses Kohlenhydrates konnte jedoch auch mit Hilfe einer Acylierung nicht stabilisiert werden.

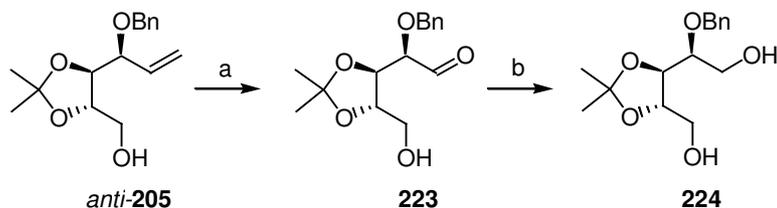


Abbildung 4.74. Metallorganischen Ozonolyse von Benzylether *anti*-**205** mit anschließender Reduktion zum Sorbitol **224**.

a) 3 Mol% RuCl_3 , 2 Äquiv. NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1), RT, 20 min b) 1.5 Äquiv. NaBH_4 , EtOH , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min.

Der in der metallorganischen Ozonolyse gebildete, empfindliche Aldehyd **223** konnte durch eine Reduktion mit Natriumborhydrid^[121] zum Diol **224** eindeutig identifiziert werden.

Einen alternativen Cyclisierungsvorläufer stellt der bis-TBS-Ether **228** dar, der in guter Ausbeute in 2 Stufen ausgehend von dem Acetat **225** zugänglich ist.

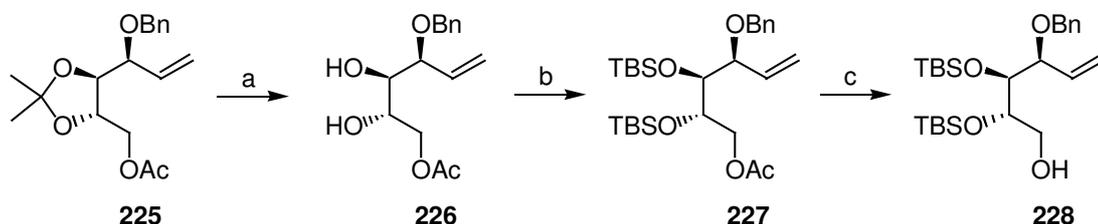


Abbildung 4.74. Synthese des acyclischen TBS-Ethers **228**.

a) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (2:1:3), RT, 4 h, 85 % b) 4 Äquiv. TBS-OTf , 6 Äquiv. NEt_3 , DCM $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 85 % c) 10 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH , RT, 1 h, 92 %.

Dazu wird in einem Standardverfahren^[116] die Isopropylidenschutzgruppe des Acetates **225** abgespalten und das resultierende Diol **226** mit *t*-Butyldimethylsilyltriflat in Gegenwart von Triethylamin^[122] in den bis-TBS-Eter **228** überführt. Die metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung konnte durch die Umsetzung dieses acyclischen Vorläufers den in Tabelle 4.16 dargestellten orthogonal geschützten Kohlenhydrat α -*lyxo*-**222** liefern. Aufgrund der schlechteren Zugänglichkeit wurde davon abgesehen diese Derivatisierung auch auf dem von dem minderdiastereomeren Allylalkohol *syn*-**189** abgeleiteten Cyclisierungsvorläufer durchzuführen.

4.5. Aufklärung der Struktur der Zyklisierungsvorläufer

Wie in Kapitel 4.3.2.1 bereits erwähnt war eine genaue Strukturanalyse der aus der 1,2-Addition der Vinyl-Zink-Spezies an die Aldehyde **172** und **178** erhaltenen Allylalkohole *syn*- und *anti*-**189** sowie **191** zur Aufklärung des komplexen mechanistischen Szenarios unerlässlich. Da keine der Substanzen literaturbeschrieben war und eine NMR-spektroskopische Analyse aufgrund der Flexibilität des frei drehbaren neuen Chiralitätszentrums nicht möglich ist, musste eine Derivatisierung der Allylether erfolgen.

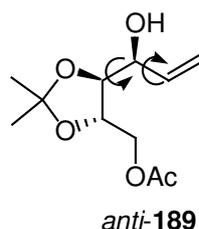


Abbildung 4.76. Flexibilität des Allylalkohols *anti*-**189**.

Es wurde daher die Synthese eines Lactons wie **229** angestrebt.

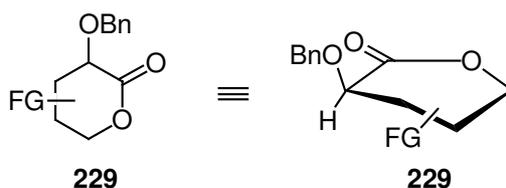


Abbildung 4.77. Konformative Fixierung des Chiralitätszentrums durch die Darstellung des 6-gliedrigen cyclischen Lactons **229**.

Solche Lactone haben den Vorteil, daß ihre Struktur durch das zusätzliche sp²-Kohlenstoffatom im 6-gliedrigen Ring eine weitere konformative Fixierung erfährt. Der Heterocyclus nimmt dadurch eine wie in Abbildung 4.76 dargestellte nahezu planare Struktur ein, was die NMR-spektroskopische Analyse mit Hilfe von NOE-Signalverstärkungen zusätzlich erleichtert.

4.5.1. Entwicklung einer oxidativen Synthese von Lactonen

Basierend auf den in Kapitel 4.2.4 beschriebenen Ergebnissen wurde mit Hilfe des Testsubstrates **148b** eine allgemein anwendbare Synthesesequenz zu Lactonen wie **229** entwickelt.

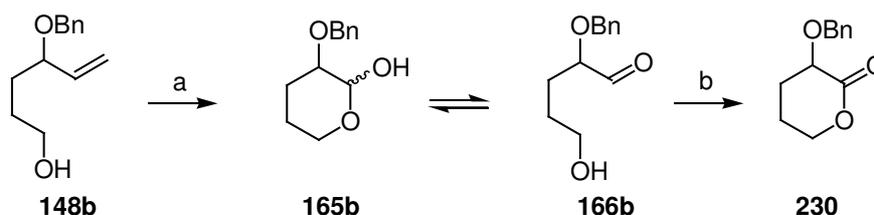


Abbildung 4.78. Metallorganischen Ozonolyse von Benzylether **148b** mit anschließender Oxidation zum Lacton **230**.

a) 3 Mol% RuCl_3 , 2 Äquiv. NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1), RT, 20 min b) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 8 h, 76 %.

Im ersten Reaktionsschritt der Sequenz wird das Substrat durch die Behandlung mit Ruthenium(III)chlorid und Natriumperiodat in einer wie in Kapitel 4.2.4. entwickelten metallorganischen Ozonolyse in das mit seiner offenkettigen Form **166b** im Gleichgewicht vorliegende Lactol **165a** überführt. Anstatt dieses empfindlichen arabinoseartige Zuckermolekül durch die Acylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin zu stabilisieren wird in diesem Fall eine Oxidation zum Lacton **230**^[112] mit Dess-Martin-Periodinan vorgenommen.^[113] Die Synthese gelang so in einer Gesamtausbeute von 76 % ausgehend vom Alkohol **148b**.

4.5.2. Oxidation von L-(+)-Weisäurederivaten

Wie bereits in Kapitel 4.4.2. beschrieben kann eine metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung eines der L-(+)-Weisäureabgeleiteten Isopropyliden-geschützten Cyclisierungsvorläufers aufgrund der hohen konformative Fixierung das gewünschte Lactol **221** nicht liefern.

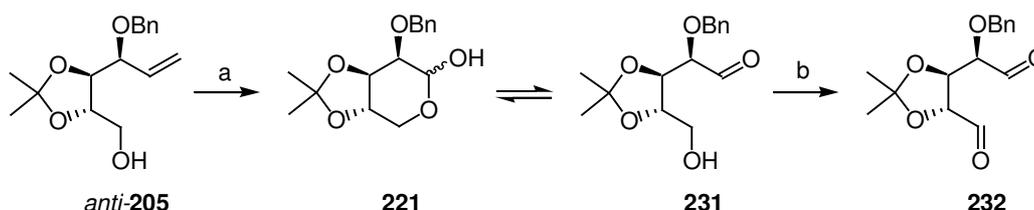


Abbildung 4.79. Metallorganischen Ozonolyse von Benzylether **148b** mit anschließender versuchter Oxidation zum Lacton.

a) 3 Mol% RuCl_3 , 2 Äquiv. NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1), RT, 20 min b) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

Die der metallorganischen Ozonolyse folgende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan lieferte ein komplexes Produktgemisch. Die NMR-spektroskopischen Analyse des Rohproduktes dieser Reaktion identifizierte den in Abbildung 4.79 dargestellten instabilen Dialdehyd **232** als das einzige Produkt dieser Reaktion. Da die Umsetzung des azyklischen Vorläufers **228** gute Ergebnisse lieferte, wurde ausgehend von dem Acetat *anti*-**189** der acyclische Trisbenzylether **234**^[123] dargestellt.

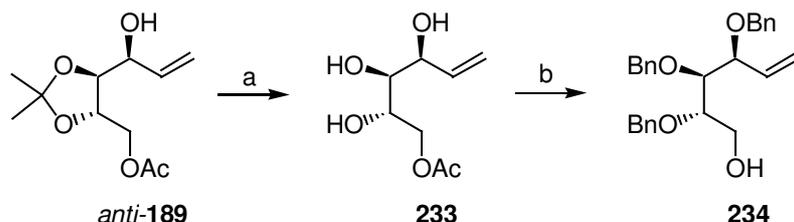


Abbildung 4.80. Synthese des acyclischen Trisbenzylethers **234**.

a) TFA/H₂O/DCM (2:1:3), RT, 4 h, 85 % b) 6 Äquiv. BnTCAI, kat. F₃CSO₂H, Dioxan, RT, 2 h, dann 10 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, 1 h, 70 %.

Nach einer Literaturvorschrift wurde das Isopropylidenacetal in *anti-189* mit Trifluoressigsäure in wässrigem Dichlormethan hydrolysiert^[116] und das Triol **233** anschliessend mit Hilfe des in Kapitel 4.3.4.2 vorgestellten Standardprotokolls zur Benzylierung-Deacylierung in einer Gesamtausbeute von 63 % in den Trisbenzylether **234** überführt.

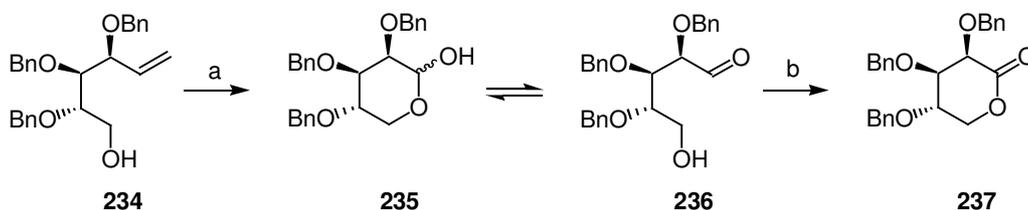


Abbildung 4.81. Metallorganischen Ozonolyse von Trisbenzylether **237** mit anschliessender Oxidation zum Lacton **237**.

a) 3 Mol% RuCl₃, 2 Äquiv. NaIO₄, CH₃CN/Aceton/H₂O (1:1:1), RT, 20 min b) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, 0 °C → RT, 72 %.

Die Anwendung der in Kapitel 4.5.1.1 beschriebenen Sequenz auf diesen wesentlich flexibleren Cyclisierungsvorläufer war unproblematisch und gelang in einer Gesamtausbeute von 72 % ausgehend vom Alkohol **234**.

4.5.3. Oxidation des meso-Weinsäurederivates

Für die Aufklärung des stereochemischen Ausgangs der 1,2-Addition von Vinylzinkchlorid an den der *meso*-Weinsäure abgeleiteten Aldehyd **178** wurde der Cyclisierungsvorläufer *anti-206* unter den in Kapitel 4.5.1.1 beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt.

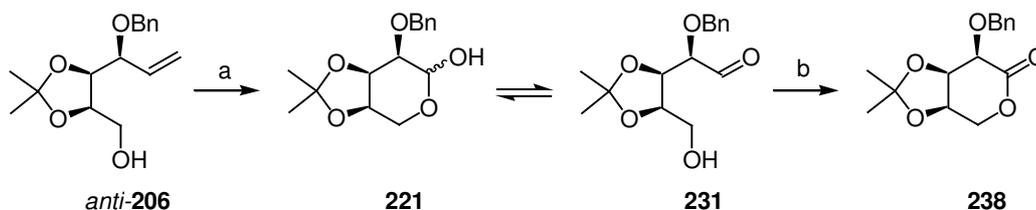


Abbildung 4.82. Metallorganischen Ozonolyse von Benzylether *anti-206* mit anschliessender Oxidation zum Lacton **238**.

a) 3 Mol% RuCl₃, 2 Äquiv. NaIO₄, CH₃CN/Aceton/H₂O (1:1:1), RT, 20 min b) 1.5 Äquiv. Dess-Martin-Periodinan, DCM, 0 °C → RT, 75 %.

Die Umsetzung gelang in einer Ausbeute von 75 % ausgehend vom Alkohol *anti*-**206**. Die durch das Isopropylidenacetal vorgegebene *cis*-Geometrie des Cyclisierungsvorläufers hatte hier keine negativen Auswirkungen auf die Bildung des Lactons.

4.5.4. NMR-Spektroskopische Untersuchungen

Mit Hilfe der Hartree-Fock Methode und einem 3-21G Basissatz wurden die in Abbildung 4.83 dargestellten Geometrien der Lactone ermittelt.

Tabelle 4.18. Kopplungskonstanten und Diederwinkel der Lactone **337** und **238**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante $J_{2,3}^3$ [Hz]	Kopplungs- konstante $J_{3,4}^3$ [Hz]	Diederwinkel H-2/H-3/H-4 (Karplus)	Diederwinkel H-2/H-3/H-4 (Berechnung)
1	237	3.0	4.0	$\sim 70^\circ / \sim 60^\circ$	$68^\circ / 56^\circ$
2	238	3.5	8.0	$\sim 70^\circ / \sim 20^\circ$	$73^\circ / 24^\circ$

Der Vergleich der Diederwinkel dieser Strukturen mit den in Tabelle 4.18 aufgeführten, aus den Kopplungskonstanten ermittelten Werten konnte diese Strukturen genau wie die in Abbildung 4.83 dargestellten NOE-Signalverstärkungen belegen.

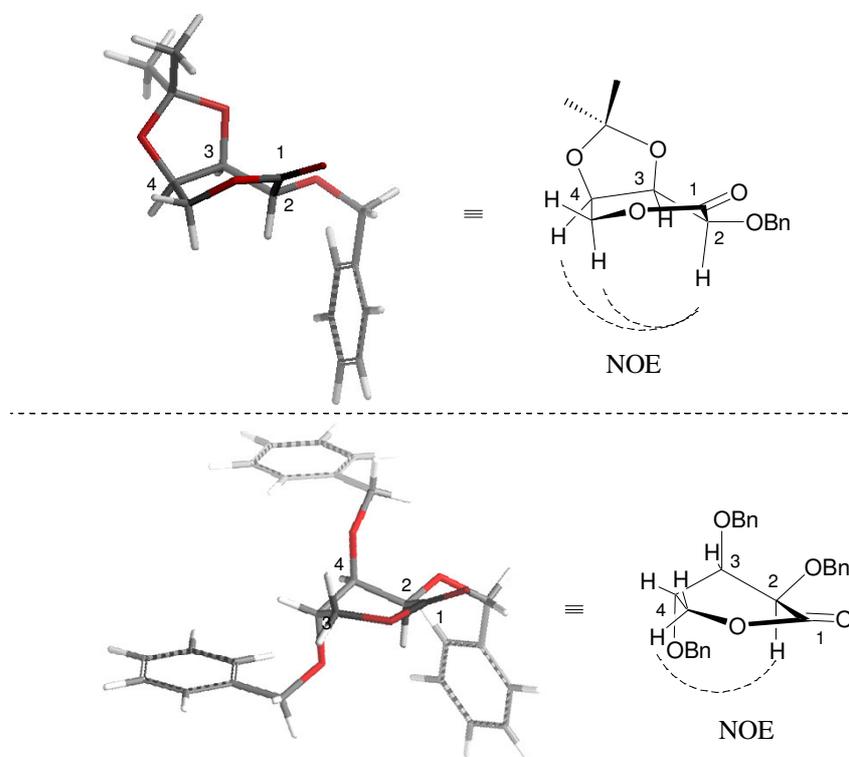


Abbildung 4.83. Geometrieoptimierte Vorzugskonformere und beobachtete NOE's der Lactone **237** und **238**.

4.6. Alternative *in-situ*-Derivatisierung des Anomeren-Zentrums

Im Zuge der Entwicklung der Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung sind zu der Acylierung alternative Derivatisierungsmöglichkeiten untersucht worden. Da diese Derivatisierungen nicht allgemein anwendbar waren, weil die verwendeten Reaktionsbedingungen nicht mit allen im Rahmen der Synthese der kleinen Kohlenhydratbibliothek präsenten funktionellen Gruppen kompatibel waren und die Stabilität der derivatisierten Kohlenhydrate nicht immer für eine einfache Handhabung ausreichte, wurden sie im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verwendet. Da sich diese Derivatisierungen aber als ein weiterer diversitätserzeugender Prozess für die mehrdimensionale Kohlenhydratbibliothek verstanden werden können, sollen sie im Rahmen dieser Arbeit im Sinne einer Anregung für künftige Bibliothek-Synthesen angeführt werden

4.6.1. Thioglycosidierung

Als eine erste alternative Derivatisierungsmethode wurde die von *Fürstner* beschriebene Thioglycosidierung mit Diphenyldisulfid in Gegenwart von aliphatischen Phosphinen untersucht.^[124] Diese Reaktion zeichnet sich durch ihre milden und pH-neutralen Bedingungen und ihre hohe Selektivität für die nukleophile Substitution des anomeren Sauerstoffs in Gegenwart anderer freier Hydroxylgruppen aus. Thioglycoside sind in der klassischen Kohlenhydratchemie als Synthesebausteine, die sich durch ihre einzigartigen Reaktivitäten insbesondere zum Aufbau von Oligosacchariden eignen, weit verbreitet.^[23] Zudem erlaubt diese Derivatisierung eine Differenzierung der beiden neu gebildeten Hydroxylfunktionen des in der oxidative Cyclisierung generierten Zuckers. Die Thioglycosidierung des 2,3-Desoxy-Kohlenhydrates **158** wurde in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht.

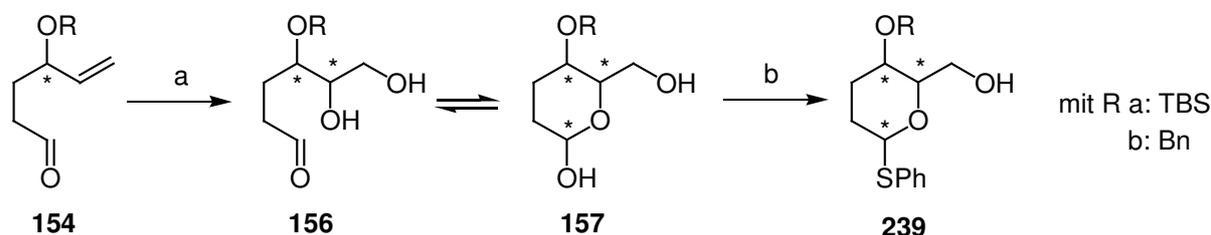


Abbildung 4.84. Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung des Aldehyds **154**.

a) 1 Mol% RuCl_3 , 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 0°C , 5 min b) Bu_4P , PhSSPh , DCM , -20°C , 12h

Die NMR-spektroskopische Analyse der Rohprodukte zeigte moderate Ausbeuten für die Reaktion in Acetonitril und Pyridin. Das beste Ergebnis konnte im Lösungsmittel Dichlormethan bei -20°C erzielt werden. Die mäßig chromatographiestabilen Thioglycoside

239a und **239b** konnten mittels einer Säulenfiltration so weit angereichert werden, daß eine eindeutige $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Charakterisierung möglich war. Eine Acylierung des Benzyl-geschützten 2,3-Desoxy-Kohlenhydrates **239b** sollte die Polarität des entstandenen Produktes minimieren und somit die chromatographische Reinigung erleichtern.

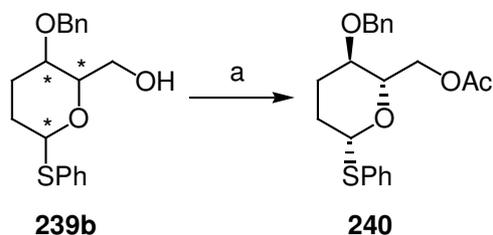


Abbildung 4.85. Acylierung des Thioglycosids **239b**.

a) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Das so derivatisierte voll geschützte 2,3-Desoxykohlenhydrat **240** konnte nun in einer Ausbeute von 65 % über alle 4 Stufen (ausgehend vom primären Alkohol **148b**) als einziges Diastereomer isoliert werden.

4.6.2. Fischer-Synthese

Als eine weitere alternative Derivatisierungsmethode wurde die in Abbildung 4.86 dargestellte, Methyl-Glycosidierung untersucht.^[25] Durch die Reaktion von Acetylchlorid mit Methanol werden bei dieser Glycosidierung *in-situ* geringe Mengen HCl gebildet, die die Gleichgewichtsreaktion zu dem gemischten Acetal katalysieren. Durch den großen Überschuß des als Lösungsmittel verwendeten Methanols wird das Gleichgewicht der Reaktion auf die Produktseite verschoben.

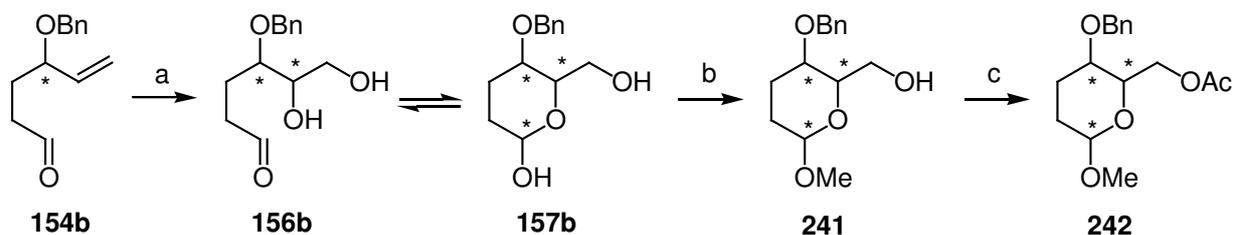


Abbildung 4.86. Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung des Aldehyds **154** mit anschließender Methyl-Glycosidierung.

a) 1 Mol% RuCl_3 , 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 0°C , 5 min b) kat. AcCl , MeOH, 0°C , 30 min c) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Um ein chromatographiestabiles Methylglycosid zu erhalten, musste auch in diesem Fall eine Acylierung der primären Hydroxylfunktion in **241** erfolgen.

Tabelle 4.19. Produktverteilung der Ruthenium-katalysierten oxidativen Zyklisierung des Aldehyds **154** mit anschließender Fischer-Glycosidierung.

Kishi-Produkt		<i>anti</i> -Kishi-Produkt		Ausbeute ^b
				85 %
<i>α</i>-erythro-242 58 % ^a	<i>β</i>-erythro-242 27 %	<i>α</i>-threo-242 11 %	<i>β</i>-threo-242 3 %	

Ansatz: 1 mmol Alkohol, 1.5 Äquiv. DMP, DCM, RT, 1 h, dann 1 Mol% RuCl₃·H₂O, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 3.5 ml CH₃CN/H₂O (6:1), 0 °C, 3 min, dann kat. AcCl, MeOH, 0 °C, 2 h, dann kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h, ^aProduktverteilung aus Integration des HPLC-Chromatogramms, ^bisolierte Ausbeute über 4 Stufen (AAVVII und AAVVIII s. 6.3.1.3.2 und Fischer-Synthese s. 6.3.5.2).

Nach der kombinierten Methode aus computergestützter Geometrieoptimierung, Analyse der Kopplungskonstanten und Bestimmung der korrelierenden Diederwinkel konnte die Struktur der einzelnen Diastereomere eindeutig zugeordnet werden. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sind in Tabelle 4.20 aufgeführt.

Tabelle 4.20. Kopplungskonstanten und Diederwinkel des 2,3-Desoxy-Kohlenhydrates **242**.

Eintrag	Stereoisomer	Kopplungs- konstante J ³ _{1,2} [Hz]	Kopplungs- konstante J ³ _{4,5} [Hz]	Diederwinkel H-4/H-5 (Karplus)	Diederwinkel H-4/H-5 (Berechnung)
4	<i>α</i>-erythro-242 58 %	3.0	10.0	~180 °	175 °
5	<i>β</i>-erythro-242 27 %	8.5/2.0	9.5	~170 °	171 °
6	<i>α</i>-threo-242 11 %	3.0	-	~90 °	53 °
7	<i>β</i>-threo-242 3 %	9.0	-	~90 °	46 °

Unter den Bedingungen der Fischer-Synthese ist eine deutliche Verschiebung der Produktverteilung im Gegensatz zu der in der oxidativen Cyclisierung von **154a** und **154b** mit anschließender Acylierung beobachteten Selektivität bemerkenswert (s. Kapitel 4.2.3.2). Der dort beobachtete Effekt einer Chiralitätsverstärkung kommt unter diesen Reaktionsbedingungen offenbar nicht mehr zum tragen, da eine vollständige Cyclisierung erfolgt. Problematisch bei

dieser Derivatisierungsmethode sind die stark sauren Reaktionsbedingungen, die mit vielen funktionellen Gruppen nicht kompatibel sind.

4.6.3. Synthese von Aminosuckern

Da angenommen wird, daß mehr als die Hälfte aller Proteine glycosidische Seitenketten tragen, die für ihre spezifische Funktion essentiell sind und dieses Forschungsfeld aufgrund der großen Komplexität der bislang isolierten Glycoprotein-Konjugate wenig verstanden ist, besteht ein dringender Bedarf nach effizienten Synthesemethoden für solche Biomoleküle. Die zwei etablierten Strategien zur Synthese von Glycopeptiden beruhen zum einen auf dem Einbau von glycosylierten Aminosäure-Bausteinen in vollautomatische Festphasen-Peptidsynthese-Sequenzen,^[125] zum anderen auf der Anknüpfung von Kohlenhydraten an Asparaginsäure-Seitenketten nach *Lansbury*.^[126] In beiden Synthesen werden β -Amino-Glycosylamine als Schlüsselintermediate verwendet. Synthesen solcher Aminosucker sind durch die Behandlung von Kohlenhydraten mit Ammoniumhydrogencarbonat von *Kotchetkov*^[127] und *Flitsch*^[128] realisiert worden.

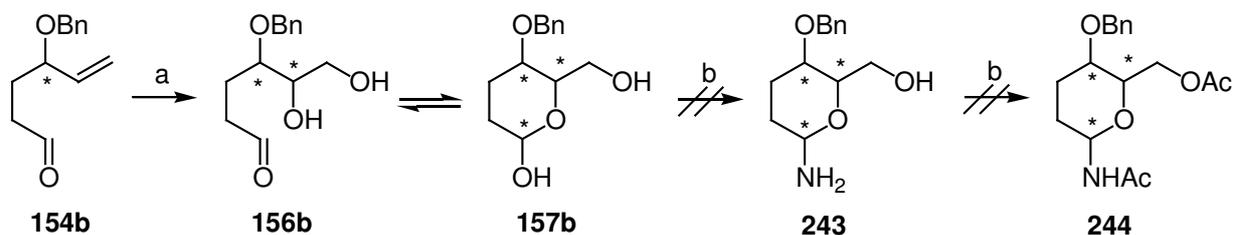


Abbildung 4.87. Ruthenium-katalysierte oxidative Zyklisierung des Aldehyds **154** mit anschließender Aminierung des anomeren Zentrums.

a) 1 Mol% RuCl₃, 1.5 Äquiv. NaIO₄, 10 Mol% CeCl₃·H₂O, CH₃CN/H₂O (6:1), 0°C, 5 min b) 10 Äquiv. NH₄CO₃, MeOH, 40°C, 3 d c) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac₂O, 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8h

Die Derivatisierung verlief unter den von *Kotchetkov* und *Flitsch* beschriebenen Reaktionsbedingungen wenig erfolgreich. Eine Isolierung des als sehr empfindlich beschriebenen Aminosuckers **243** konnte weder durch das vorsichtige Lyophilisieren der Reaktionslösung noch durch eine angeschlossene Acylierung des Lyophilisats oder eines konventionell aufgearbeiteten Rohproduktes gelingen. Aus Zeitgründen wurde diese interessante Derivatisierungsmethode im Rahmen dieser Arbeit dann nicht weiter verfolgt.

5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Erforschung der Rolle der Kohlenhydrate in biologischen Systemen hat in den letzten Jahren durch technische Entwicklungen (HPLC, Enzym-Array-Technologie) einen deutlichen Aufschwung erlebt. Diese, aufgrund ihrer Komplexität bislang weniger gut erforschte der vier grossen Klassen der biologischen Macromoleküle (DNA, Proteine, Lipide und Kohlenhydrate), ist an nahezu jedem auf subzellulärer Ebene ablaufenden Prozess beteiligt. Deshalb wird es immer wichtiger, dem sich schnell entwickelnden Forschungsgebiet der Glycobiologie effiziente, diversitätsorientierte Synthesestrategien für die gezielte Darstellung natürlicher und nicht-natürlicher Kohlenhydrate zur Verfügung zu stellen. Die in den letzten 80 Jahren entwickelten Zuckersynthesen basieren überwiegend auf komplexen Schutzgruppenstrategien und sind nicht nur zumeist stufenreich, sondern erfordern auch ein großes Maß an synthetischer Erfahrung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Strategie zum Aufbau von Monosaccharid-Bibliotheken entwickelt.

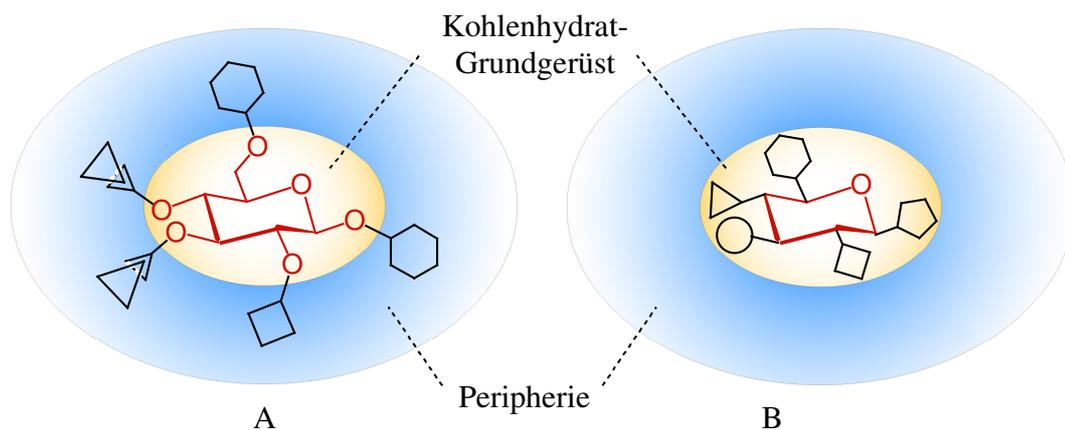


Abbildung 5.1. Konzepte zur Erzeugung von Diversität in Kohlenhydrat-basierten Substanz-Bibliotheken.

Dabei sollten sich, im Gegensatz zu literaturbekannten Konzepten,^[19] die diversitätserzeugenden Transformationen nicht auf eine Permutation der Peripherie der Zucker (s. Abb. 5.1, A) beschränken, sondern ein Zugang zu einer Bibliothek von Kohlenhydraten mit strukturell unterschiedlichen Grundgerüsten geschaffen werden (s. Abb. 5.1, B).

Basierend auf den in Abbildung 5.2 dargestellten neuartigen oxidativen Cyclisierungen wurde ein Zugang zu Monosacchariden erarbeitet, der eine stereoselektive Synthese von Kohlenhydraten in nur fünf bis sechs synthetischen Transformationen ausgehend von preiswerten, einfach verfügbaren Ausgangsmaterialien erlaubt.

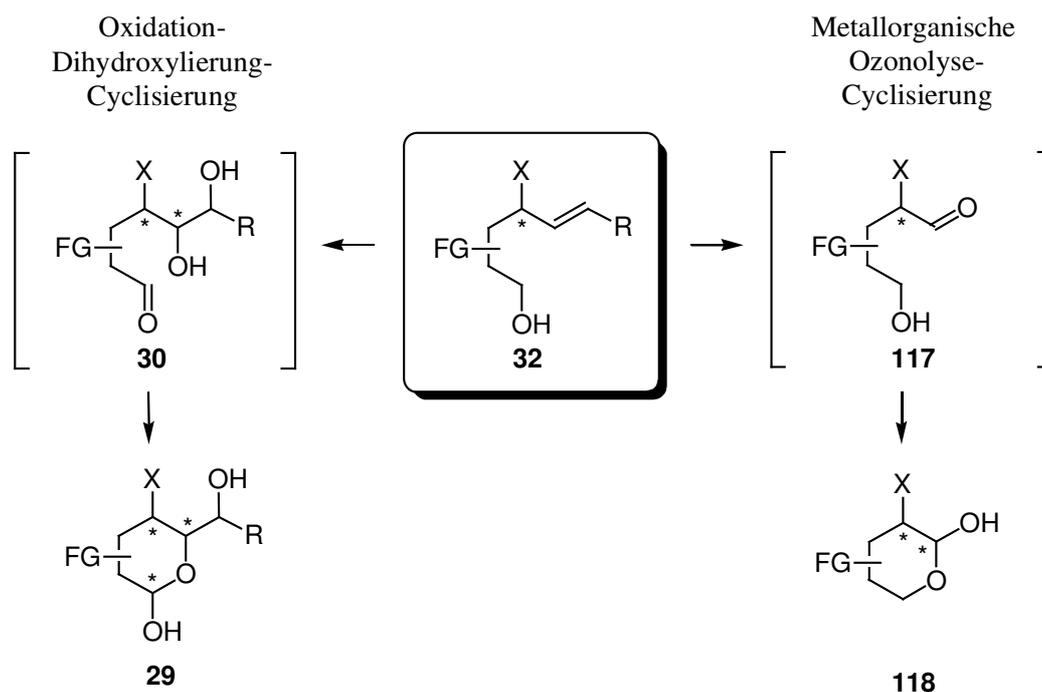


Abbildung 5.2. Schlüsselschritt des Synthesekonzepts: die RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierung.

Dabei erfolgt die Darstellung von Monosacchariden wie **29** durch eine sequenzielle Alkoholoxidation-Olefindihydroxylierung-Cyclisierung. Eine zweite Möglichkeit zur oxidativen Cyclisierung ausgehend von dem gleichen Cyclisierungsvorläufer **32**, ergab sich durch eine Weiterentwicklung der Arbeiten von Yang^[63] zur metallorganischen Ozonolyse. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Verwendung „konventioneller“ Synthesemethoden gelegt. Konsequenterweise erfolgen auch die Ruthenium-katalysierten oxidativen Cyclisierungen zum Monosaccharid erst auf der letzten Stufe. Ein modulare Synthese wurde erarbeitet, die einen Zugang zu einer dreidimensionalen Bibliothek von Cyclisierungsvorläufern wie **32** mit einem Maximum an struktureller Diversität ermöglichen. Um die Synthese einer ersten exemplarischen Monosaccharid-Bibliothek im Sinne dieses Konzepts zu ermöglichen, mussten im Rahmen dieser Arbeit einige Vorarbeiten geleistet werden.

5.1. Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung-Sequenz

Der Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Entwicklung einer allgemein anwendbaren sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung. So wurden zunächst aufbauend auf Ergebnissen von Shing^[33,35] und meiner Diplomarbeit^[31] weiterführende Untersuchungen zur Ruthenium-katalysierten Dihydroxylierung durchgeführt. Eine Protonensäure-beschleunigte Oxidation wurde optimiert und eine intensive Untersuchung der Anwendungsbreite konnte bei

einer Katalysatorladung von nur 0.5 Mol% Ruthenium durchgeführt werden.^[61] Es zeigte sich aber insbesondere im Bezug auf die Anwendung der Reaktion in der geplanten Kohlenhydratsynthese noch Entwicklungsbedarf, da säurelabile Funktionalitäten in dieser Reaktion noch problematisch waren. Auf der Suche nach milderer Reaktionsbedingungen wurde daraufhin der Einfluss von Lewis-sauren Metallchloriden auf die Dihydroxylierung untersucht. So konnte die Protonensäure durch das Seltenerdmetallchlorid CeCl_3 ersetzt werden. Im Zuge der durchgeführten Untersuchungen zur Anwendungsbreite dieses verbesserten Protokolls konnte die Katalysatorladung erneut auf nunmehr 0.25 Mol% gesenkt werden.^[62] Nebenreaktionen an säurelabilen funktionellen Gruppen waren unter diesen milderer Reaktionsbedingungen stark zurückgedrängt. Da bei der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung des chiralen Vorläufers **32** (s. Abb. 5.2) bis zu drei neue Stereozentren generiert werden, wurde weiterhin die einfache Diastereoselektivität der Oxidation solcher acyclischer Systeme eingehend untersucht. Während der konzertierte Verlauf der RuO_4 -katalysierten Dihydroxylierung einen vollständigen Transfer der Doppelbindungskonfiguration in die relative Konfiguration der beiden neu gebildeten C-O-Bindungen gewährleistet, wird der Diastereoselektivitätsverlauf der Dihydroxylierung maßgeblich durch die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Substituenten X in **32** bestimmt. Erfreulicherweise zeigten die Untersuchungen, daß eine RuO_4 -katalysierte Oxidation mit dem neu entwickelten bimetalischen Reoxidationssystem mit der höchsten je bei der Dihydroxylierung solcher acyclischer Substrate beobachteten Diastereoselektivität erfolgt (s. Abb. 5.3).

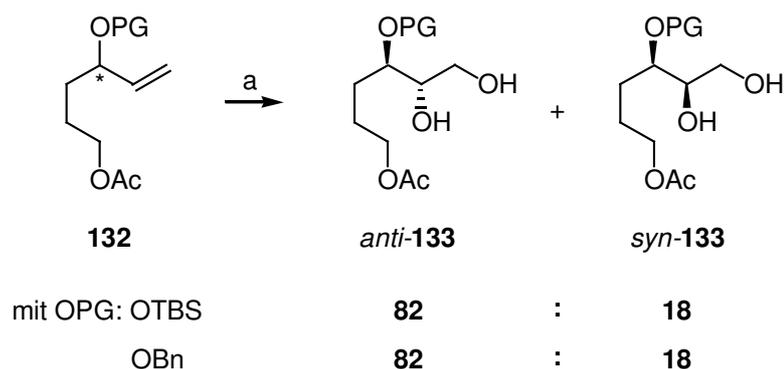


Abbildung 5.3. *syn*-Dihydroxylierung chiraler Allylether und -ester **132**.

a) 1 Mol% RuCl_3 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 1.5 Äquiv. NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1),
 c = 0.7 M, 0 °C, 3 min.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde dann die in Abbildung 5.2 dargestellte allgemein anwendbare Ruthenium-katalysierte Dihydroxylierung-Cyclisierung entwickelt. Die Oxidation des primären Alkohols **32** zum Aldehyd wurde zunächst mit klassischen Synthesemethoden realisiert.

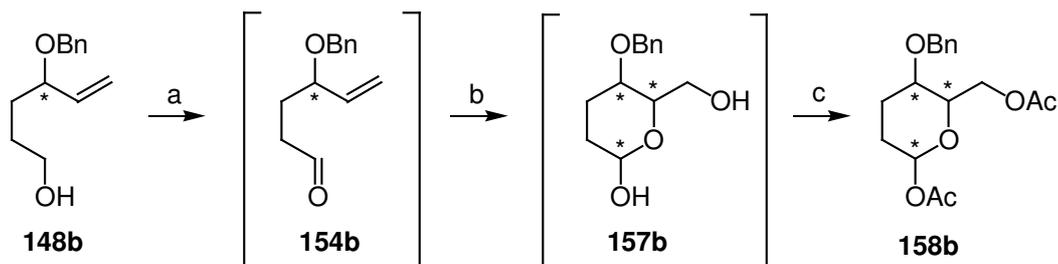


Abbildung 5.4. sequenzielle pH-abhängige Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung zum 2,3-Deoxy-Kohlenhydrat **158b** mit anschließender acylierung.

a) 3 Mol% RuCl_3 , 2 Äquiv. NaBrO_3 , CH_3CN , $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_2$ -Puffer pH = 10, b) Filtration, dann 1.5 Äquiv. NaIO_4 , 10 Mol% $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0 °C, 5 min c) kat. DMAP, 5 Äquiv. Ac_2O , 10 Äquiv. Pyridin, DCM, RT, 8 h.

Voruntersuchungen konnten die Umsetzung von **148b** zum Monosaccharid **158b** mit einer Katalysator-Ladung von 3 Mol% in einer pH-abhängigen sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung durch eine Kombination der einzelnen Teilschritte in einer vollständig Ruthenium-katalysierten Eintopfreaktion in einer Gesamtausbeute von 52 % ermöglichen (s. Abb 5.4).

5.2. Synthese der Cyclisierungsvorläufer 32

Der Schlüsselschritt in der Synthese der Cyclisierungsvorläufer **32** ist die Verknüpfung der Bausteine A und B durch eine stereoselektive Addition von unterschiedlichen Vinyl-Metallspezies an den geschützten 4-Hydroxy-Aldehyd **117** zum Aufbau des Grundkörpers des Cyclisierungsvorläufers **32** (s. Abb 5.5). Die nachfolgende Substitution der aus der Carbonylfunktion resultierenden Hydroxylgruppe durch einen Baustein C stellt einen weiteren diversitätserzeugenden Prozess dar. Mit Blick auf eine spätere Anwendung des Bibliothek-Synthese-Konzepts in der Industrie sollte die Möglichkeit einer Parallelisierung und Automatisierung der einzelnen synthetischen Transformationen von Anfang an berücksichtigt werden. Dazu ist es notwendig, einen generellen synthetischen Zugang unter Verwendung einheitlicher Schutzgruppen sowie Reagenzien zu entwickeln.

Um die Realisierbarkeit dieses Synthesekonzepts zu demonstrieren, wurden die diversitätserzeugenden Prozesse, die zum Aufbau der Bibliothek von Cyclisierungsvorläufern genutzt werden sollten, mit Hilfe von Weinsäurederivaten und einfachen unsubstituierten Bausteinen optimiert.

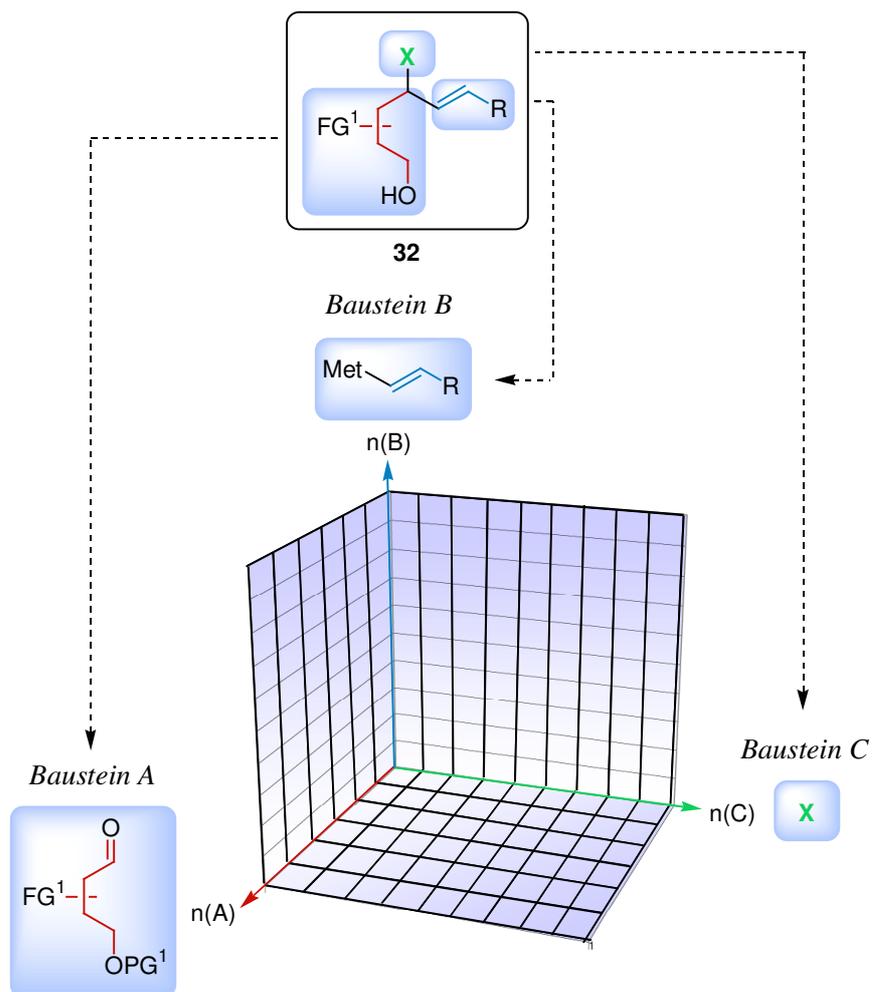


Abbildung 5.5. Dreidimensionale Diversitäts-orientierte Synthese des Cyclisierungsvorläufer **32**.

Dazu wurden verschiedene Aldehyde vom Typ **117** synthetisiert und mit Vinylzinkreagenzien behandelt.

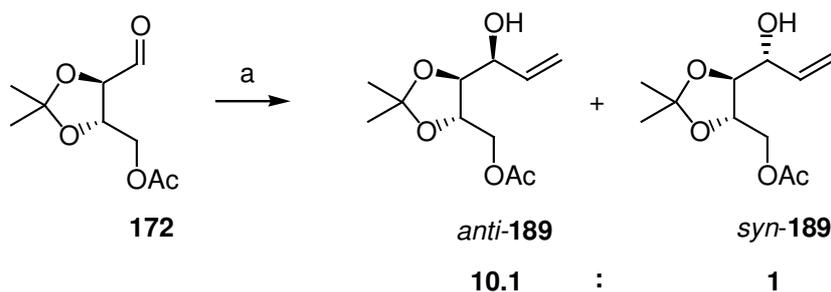


Abbildung 5.5. Addition von Vinylmetallspezies an den chiralen Aldehyd **172**.

a) 5 Äquiv. $\text{CH}_2=\text{CHZnCl}$, 15 ml DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 62 %.

Besonders hervorgehoben sei an dieser Stelle die Synthese des Allylalkohols **189**, die durch die Addition von Vinylzink an den der Weinsäure abgeleiteten Aldehyd **172** mit außerordentlich hoher Diastereoselektivität gelingen konnte (s. Abb. 5.6).

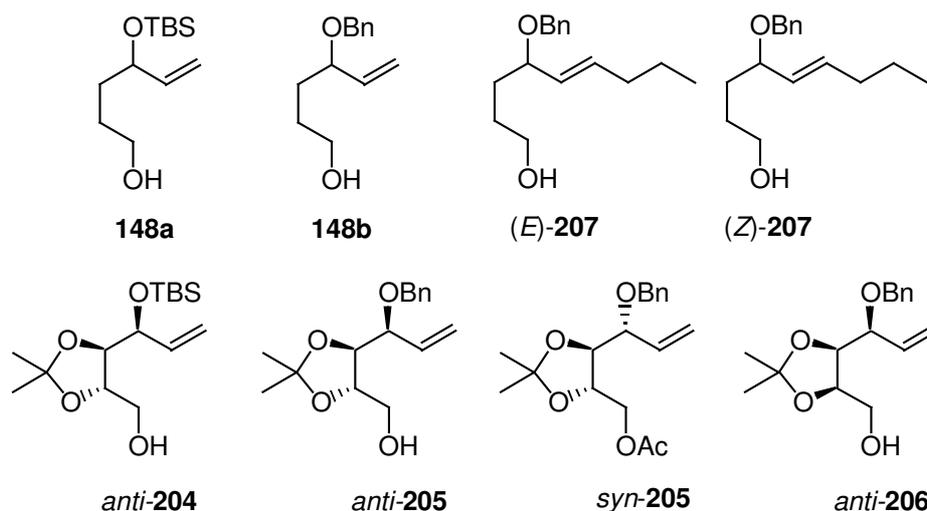


Abbildung 5.6. Synthetisierte Cyclisierungsvorläufer.

Mit Hilfe der an diese metallorganischen Additionsreaktionen angeschlossenen Schutzgruppenoperationen konnten die in Abb. 5.7 dargestellten Cyclisierungsvorläufer in nur 5-7 Stufen synthetisiert werden.

5.3. Aufbau einer exemplarischen Kohlenhydratbibliothek

Die in Abbildung 5.6 dargestellten Cyclisierungsvorläufer wurden im folgenden unter den ausgearbeiteten Cyclisierungsbedingungen in Gegenwart katalytischer Mengen an RuO₄ zu einer kleinen definierten Kohlenhydratbibliothek umgesetzt (s. Abb 5.7).

Die Synthese der Kohlenhydrate gelang in guten Ausbeuten mit guten bis sehr guten Selektivitäten. So fielen die Monosaccharide zwar zumeist als Anomerengemische an, die in Kapitel 5.1 angesprochene Diastereoselektivität der Dihydroxylierung war aber im Vergleich zu den an den Testsubstraten durchgeführten Untersuchungen mit einem Diastereomerenüberschuss von durchweg > 98 % noch einmal deutlich erhöht. Diese Chiralitätsverstärkung konnte auf eine bevorzugte Cyclisierung des *Kishi*-Dihydroxylierungs-Produktes zurückgeführt werden. Bemerkenswert war auch die umgekehrte Selektivität im Zuge der oxidativen Cyclisierung von des (*Z*)-konfigurierten Allylethers (*Z*)-207, dieses Substrat wurde ausschliesslich zum *anti-Kishi*-Produkt dihydroxyliert.

Zur Aufklärung der Struktur dieser Kohlenhydrate wurde eine kombinierten Methode aus computergestützter Geometrieoptimierung, Analyse der Kopplungskonstanten und Bestimmung von NOE-Signalverstärkungen entwickelt.

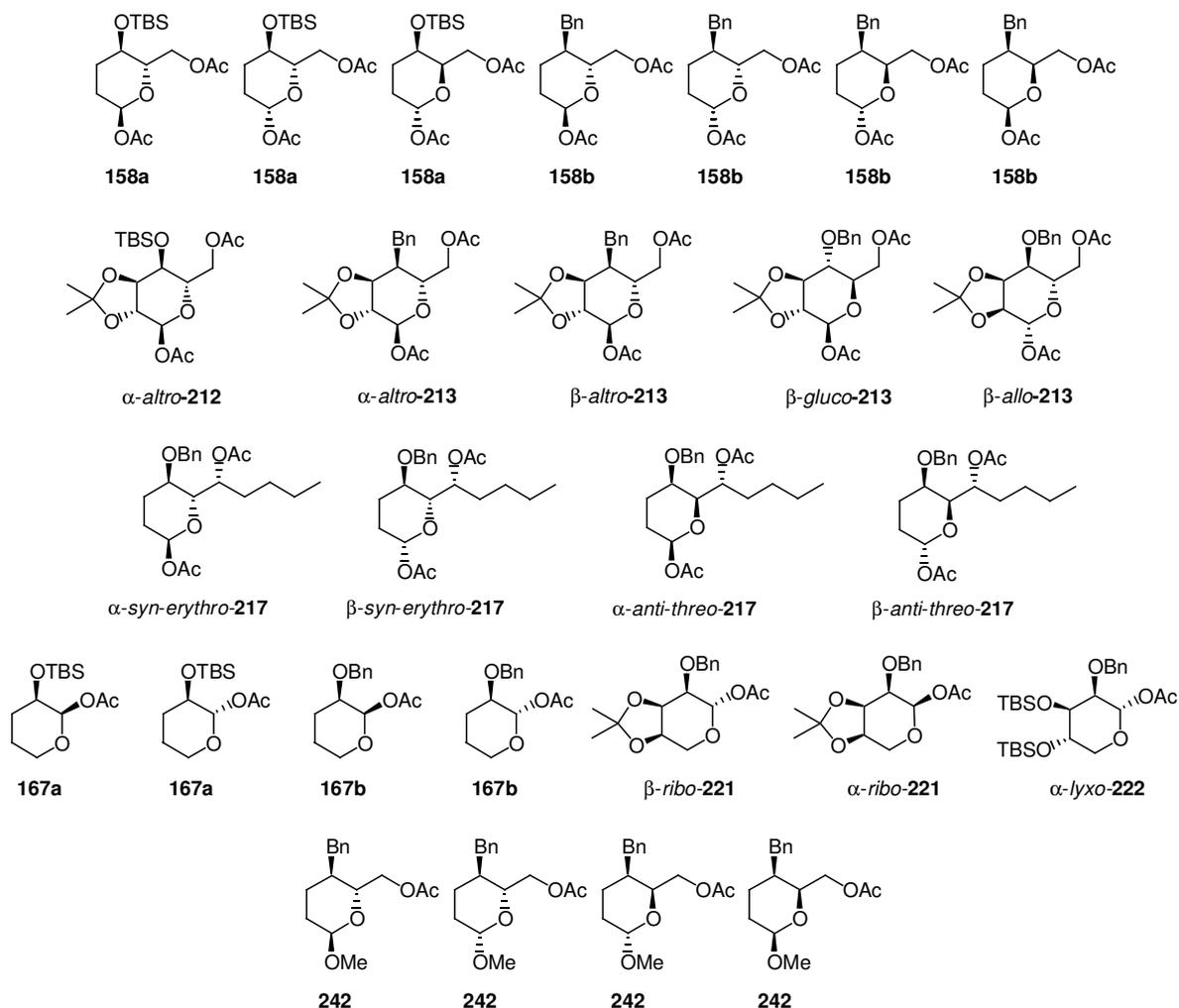


Abbildung 5.7. Synthetisierte Kohlenhydrate.

In zukünftigen Arbeiten zum Aufbau grösserer Bibliotheken mit Hilfe des vorgestellten Konzeptes ist die Untersuchung von weiteren diversitätserzeugenden Prozessen von grosser Bedeutung. Erste Vorarbeiten zu einer Derivatisierung des anomeren Zentrums konnten auch in dieser Arbeit durchgeführt werden (s. Kohlenhydrat **242** in Abb. 5.7), eine umfassendere Untersuchung dieser sehr interessanten Permutation steht aber noch aus.

Auch die in Kapitel 5.2 angesprochene Substitution des Bausteins C bietet in diesem Zusammenhang interessante Perspektiven.^[129]

In Kooperation mit Biowissenschaftlern kann das gezielte Screening von definierten, mit Hilfe des modularen Konzeptes den Anforderungen entsprechend zusammengesetzten Kohlenhydraten wichtige Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Erforschung der Rolle von Kohlenhydraten in biologischen Systemen liefern. Durch den neuartigen Zugang zu nicht-natürlichen Kohlenhydraten könnte so die Entdeckung von neuen Wirkstoffklassen den Weg zu innovativen Medikamenten ebnen.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1. Allgemeine Angaben

6.1.1. Analytik

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an Spektrometern DRX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Als interner Standard diente das Signal von Deutero-Chloroform (^1H : $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C : $\delta = 77.16$ ppm). Bei der Angabe der NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), sep (Septett), m (Multiplet), in Anführungs-Zeichen „t“ zum Beispiel „Pseudotriplett“.

Für die Aufnahme der IR-Spektren stand ein Spektrometer vom Typ BRUKER IFS 66 zur Verfügung. Die Proben wurden entweder als Kaliumbromid-Preßling oder als Flüssigkeitsfilm zwischen Natriumchlorid-Platten vermessen.

Für die GC/Ms-Analytik wurde ein Trace 2000 GC mit BEST PTV-Injektor und Autosampler AS 2000 verwendet (Säule 30 m x 0,25 mm ID, Film: DB 5 MS (0,25 μm)), ein Einfach-Quadrupolmassenspektrometer Finnigan Trace MS wurde hierbei für die Massenspektrometrie-Kopplung (Thermo Finnigan, Egelsbach) verwendet. ESI-Massenspektren wurden mit einem TSQ 7000 mit ESI 2-Quelle (Fa. Finnigan MAT) aufgenommen und die Hochaufgelösten Massenspektren mit einem Spektrometer der Firma JEOL vom Typ JMS-SX-102A.

Die Drehwertbestimmungen erfolgten mit Hilfe eines PERKIN ELMER 341 Polarimeters und wurden bei der Wellenlänge $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie) aufgenommen.

6.1.2. Chromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 der Firma E. MERCK durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie standen DC-Alufolien (Kieselgel 60, F₂₅₄, MERCK 5554) zur Verfügung.

Gaschromatographische Analysen wurden an einem Gaschromatographen GC 8000 TOP der Firma CE Instruments mit einem AS 800 Autosampler vorgenommen. Es wurde mit einer DB-1 Kapillarsäule und einem Flammen-Ionisations-Detektor gefahren.

6.1.3. Reagenzien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien wurden bei den Firmen ACROS, ALDRICH, SIGMA und FLUKA bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Lösungsmittel, mit Ausnahme von Diethylether, wurden vor ihrer Verwendung destilliert. Zur Absolutierung wurde Tetrahydrofuran (Indikator: Benzophenon) von Natrium und Methanol von Magnesiumspänen unter Argonatmosphäre abdestilliert.

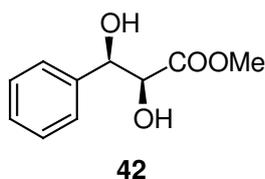
6.2. Die RuO₄-katalysierte Dihydroxylierung

6.2.1. Optimierung der Protonen-beschleunigten Dihydroxylierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift I

642 mg (3 mmol) Natriumperodat werden in einem 50 ml Kolben in 3.5 ml Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt, 400 µl 1M H₂SO₄ (0.4 mmol) werden zugesetzt. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, mit 100 µl (0,01 mmol; 0.5 Mol%) RuCl₃-Lösung (0,1 M) versetzt und 12 ml Essigester zugegeben. Nach 5 min. Rühren werden 12 ml Acetonitril zugegeben und nach weiteren 5 min. Rühren wird die Reaktion mit der Zugabe von 2 mmol Substrat gestartet. Zur Beendigung der Reaktion wird ges. Natriumthiosulfatlösung zugegeben und anschliessend 3 x mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatografisch gereinigt.

(2*S*^{*},3*R*^{*})-2,3-Dihydroxy-3-phenylpropansäuremethylester (42)^[131]



Weisser Feststoff; Schmelzpunkt 79 °C; R_f 0.30 (4:1 Petrolether/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.38 (m, 5H, Aryl-H), 4.94 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.49 (s, 2H, OH), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 4.28 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 140.0, 128.4, 128.2, 126.3, 75.0, 74.5, 52.7 ppm; IR (KBr) ν 3495 (s), 3378 (s), 3086 (m), 3062 (m), 3038 (m), 3007 (m), 2954 (s), 2931 (m), 1732 (s), 1493 (s), 1458 (s), 1324 (s), 1308 (s), 1104 (s), 1083 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 196 (2) [C₁₀H₁₂O₄], 119 (30) [C₄H₇O₄], 107 (100) [C₇H₇O], 105 (54) [C₇H₅O], 90 (96) [C₇H₆], 79 (92) [C₆H₇], 77 (85) [C₆H₅].

6.2.1.1. Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Reaktion

Die Untersuchung wurde in Anlehnung an die AAV I auf einer 1 mmol-Scale durchgeführt. Dazu wurden 321 mg NaIO_4 (1.5 mmol) in 1.65 μl Wasser suspendiert und diese Suspension wird mit 1 M H_2SO_4 oder festem K_2CO_3 auf den gewünschten pH-Wert eingestellt. Es wird darauf geachtet, daß bei der Zugabe der wässr. H_2SO_4 die insgesamt in der Reaktion verwendete Wassermenge weiterhin 2 ml beträgt. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, mit 350 μl (0,035 mmol; 3.5 Mol%) RuCl_3 -Lösung (0,1 M) versetzt und 6 ml Essigester zugegeben. Nach 5 min. Rühren werden 6 ml Acetonitril zugegeben und nach weiteren 5 min Rühren wird die Reaktion mit der Zugabe von 1 mmol Zimtsäuremethylester **xy** gestartet. Nach 5 min Reaktionszeit wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Die Phasen werden separiert und die organische Phase wird nach einer Filtration über Silicagel (Elution mit Ethylacetat) gaschromatographisch untersucht.

6.2.1.2. Untersuchung zum Einfluß der Katalysatorkonzentration

Wie zur Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Reaktion wird die Suspension von 321 mg NaIO_4 (1.5 mmol) in 1 ml Wasser mit Hilfe von 1 M H_2SO_4 auf pH = 1 eingestellt. Nach dem Abkühlen der Suspension wird die gewünschte Menge RuCl_3 -Lösung zugegeben, auch hier wird darauf geachtet, dass die Wassermenge in der Reaktion insgesamt 2 ml beträgt und gegebenenfalls etwas mehr Wasser zugegeben. Es werden 6 ml Essigester und 6 ml Acetonitril wie gehabt zugegeben und die Reaktion wird wie in 7.1.1 beschrieben fortgesetzt.

6.2.1.3. Protonensäuren als Hydrolysebeschleuniger

Die Suspension von 321 mg NaIO_4 (1.5 mmol) in 1 ml Wasser wird mit 5 Mol% der gewünschten Protonensäure versetzt. Nach dem Abkühlen der Suspension werden 50 μl RuCl_3 -Lösung (0.1M, 0.005 mmol) zugegeben, bei wässr. Protonensäuren wird wiederum darauf geachtet, dass die Wassermenge in der Reaktion insgesamt 2 ml beträgt und gegebenenfalls etwas Wasser hinzugefügt. Die organischen Lösungsmittel werden im Abstand von 5 min zugesetzt und die Reaktion wie in 7.1.1 beschrieben fortgesetzt.

6.2.1.4. Untersuchung zum Einfluß der Säurekonzentration

Die Untersuchung wird analog der Messreihe zur Untersuchung des Einflusses von Protonensäuren als Hydrolysebeschleunigern durchgeführt. Zu Beginn wird dabei die Suspension von 321 mg NaIO_4 (1.5 mmol) in 1 ml Wasser wird mit der gewünschten Menge der gewünschten Protonensäure versetzt und dann wie gehabt verfahren.

6.2.1.5. Untersuchung der Anwendungsbreite der optimierten Reaktion

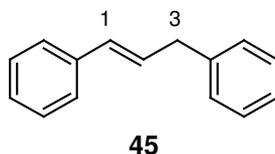
Allgemeine Arbeitsvorschrift II: Protonen-beschleunigte Dihydroxylierung

642 mg (3 mmol) Natriumperodat werden in einem 25 ml Kolben in 1.5 ml Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt, 400 μ l 1M H₂SO₄ (0.4 mmol) werden zugesetzt. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, mit 100 μ l (0,01 mmol; 0.5 Mol%) RuCl₃-Lösung (0,1 M) versetzt und 6 ml Essigester zugegeben. Nach 5 min. Rühren werden 6 ml Acetonitril zugegeben und nach weiteren 5 min. Rühren wird die Reaktion mit der Zugabe von 2 mmol Substrat gestartet. Zur Beendigung der Reaktion wird ges. Natriumthiosulfatlösung zugegeben und anschliessend 3 x mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatografisch gereinigt.

6.2.1.5.1. Elektronenarme Olefine

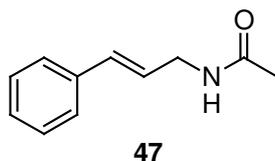
Darstellung elektronenarmer Olefine

(1E)-1,3-Diphenylpropen (**45**)^[38]



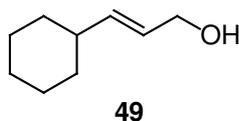
20 g Phenylacetaldehyd **44** (173 mmol) werden in einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxid (179 mmol) in 70 ml Ethanol für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung durch ein Kieselgelbett filtriert und mit Pentan eluiert. Das Filtrat wird mit 200 ml 2 N Schwefelsäure gewaschen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Destillation bei 0.3 mbar und 119 °C liefert 13.6 g (40 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.89 (7:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.21 (m, 10H, Aryl-H), 6.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-1), 6.37 (dt, *J* = 16.0, 6.7 Hz, 1H, H-2), 3.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 133.4, 131.2, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 127.2, 126.3, 126.2, 39.5 ppm; IR (film) ν_{max} 3082 (w), 3060 (m), 3026 (s), 2898 (m), 1702 (w), 1600 (m), 1495 (s), 1452 (s), 1429 (w), 1074 (w), 1028 (m), 965 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 194 (100) [C₁₅H₁₄], 179 (55) [C₁₄H₁₁], 165 (25) [C₁₃H₉], 152 (10) [C₁₂H₈], 115 (60) [C₉H₇], 103 (15) [C₈H₇], 91 (20) [C₇H₇], 77 (10) [C₆H₅].

(2E)-N-(3-Phenyl-propenyl)acetamid (47)^[39]

2.2 g Cinnamylamin **46** (16,5 mmol) werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2.0 g Triethylamin (20 mmol) versetzt. Mit Hilfe eines Cryostaten wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit einer 0°C kalten Lösung von 1.6 g Acetylchlorid (20 mmol) in 10 ml Dichlormethan versetzt und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch ein Kieselgelbett filtriert, mit Ethylacetat eluiert und aus 10:1 Petrolether/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 2.5 g (14.0 mmol 85 %) eines gelblichen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 93 °C.

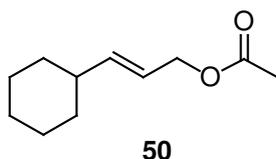
R_f 0.42 (ethyl acetate); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 4H, Aryl-H), 7.25-7.22 (m, 1H, Aryl-H), 6.51 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-3), 6.19 (dt, *J* = 15.9, 6.2 Hz, 1H, H-2), 5.70 (s, 1H, NH), 4.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, RCH₂NHAc), 2.02 (s, 3H, Acetyl-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6, 132.4, 128.7, 127.9, 126.5, 125.6, 41.8, 23.4 ppm; IR (KBr) ν 3291 (s), 3082 (w), 3026 (w), 2926 (w), 1633 (s), 1556 (m), 1493 (w), 1447 (m), 1374 (w), 1361 (w), 1297 (w), 1231 (w), 1180 (w), 1104 (w), 1030 (w), 1012 (w) cm⁻¹; *m/z* (EI) 175 (40) [C₁₁H₁₃NO], 132 (100) [C₉H₁₀N], 115 (50) [C₉H₇], 103 (10) [C₈H₇], 84 (45) [C₄H₆NO].

(2E)-(3-Cyclohexyl)-propenylalkohol (49)^[42]

Eine Lösung von 505 mg methyl (2E)-3-Cyclohexylacrylat (**48**) (3 mmol) werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3.75 ml Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft und anschliessend 3 h unter Auftauen gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung hydrolysiert, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 2 x 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (4:1 iso-Hexan/Ethylacetat) liefert 387 mg eines farblosen Öls (2.76, 92 %).

R_f 0.46 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.66-5.54 (m, 2H, RCHCHR), 4.08 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, RCH_2OH), 1.99-1.93 (m, 1H, CH), 1.72-1.63 (m, 6H, CH_2), 1.31-1.01 (m, 4H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 126.5, 64.1, 40.4, 32.9, 26.3, 26.1 ppm; IR (film) ν 3321 (s), 2924 (s), 2851 (m), 1448 (m), 1082 (w), 1011 (m), 969 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 140 (1) [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$], 122 (30) [C_9H_{14}], 109 (30) [C_8H_{13}], 99 (75) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$], 81 (100) [C_6H_9], 67 (100) [C_5H_7], 55 (50) [C_4H_7].

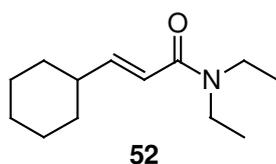
(2E)-(3-Cyclohexyl)-propenylacetat (50)^[40]



560 mg (2E)-(3-Cyclohexyl)-propenyl alcohol (**49**) (4 mmol) werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es werden 1.63 ml Pyridin (20 mmol; 5 Äquiv.), 939 μl Essigsäureanhydrid (10 mmol; 2,5 Äquiv.) und eine Spatelspitze DMAP zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 677 mg (3.7 mmol; 93 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.67 (8:1 Isohexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (dd, J 15.5, 6.5, 1H, 2-H), 5.52 („ddd“, J 15.5, 6.5, 6.5, 1H, 3-H), 4.50 (d, J 6.5, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.01-1.93 (m, 1H, Cyclohexyl-CH), 1.72 (d, J 10.8, 4H, 5 + 9-cyclohexyl- CH_2), 1.32-1.02 (m, 6H, Cyclohexyl- CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 142.3, 121.4, 65.7, 40.5, 32.7, 26.3, 26.1, 21.2 ppm; IR (film) ν 2925 (s), 2853 (m), 1738 (s), 1643 (m), 1450 (s), 1384 (m), 1257 (m), 1097 (s), 1032 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 182 (5) [$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$], 141 (10) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$], 122 (100) [C_9H_{14}], 107 (60) [C_8H_{11}], 93 (40) [C_7H_9], 81 (95) [C_6H_9], 67 (40) [C_5H_7], 55 (25) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$].

(2E)-3-Cyclohexyl-N,N-diethylpropenamid (52)



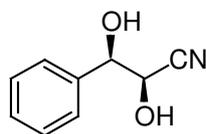
463 mg (2E)-3-Cyclohexylacrylsäure (3 mmol) **51** werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 928 mg Dicyclohexylcarbodiimid (4.5 mmol; 1.5 Äquiv.), 907 μl frisch destilliertem Diethylamin (9 mmol; 3 Äquiv.) und einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin

versetzt. Es wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird durch ein Kieselgelpad filtriert und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 627 mg (*2E*)-3-Cyclohexyl-*N,N*-diethylpropenamid (**52**) (2.37 mmol; 79%) als farbloses Öl.

R_f 0.34 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 6.12 (dd, $J = 15.2, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 3.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2H, Ethyl- CH_2), 3.35 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2H, Ethyl- CH_2), 2.15-2.08 (m, 1H, CH), 1.75-1.71 (m, 4H, CH_2), 1.68-1.63 (m, 1H, CH_2), 1.32-1.24 (m, 2H, CH_2), 1.19-1.11 (m, 10H, CH_2 /Ethyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 151.3, 118.1, 42.2, 40.9, 40.8, 32.2, 26.1, 25.9, 14.9, 13.3 ppm; IR (film) ν 2973 (m), 2926 (s), 2851 (m), 1658 (s), 1617 (s), 1481 (w), 1448 (s), 1430 (s), 1379 (m), 1361 (m), 1327 (w), 1279 (m), 1262 (m), 1250 (w), 1220 (m), 1133 (m), 1097 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 209 (20) [$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$], 137 (30) [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$], 126 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$], 100 (15) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}$], 81 (10) [C_6H_9], 72 (10) [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}$], 55 (35) [C_4H_7]; HRMS (FAB⁺LR, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}$) berechnet: 210.1858, gefunden: 210, 1825.

Dihydroxylierung elektronenarmer Olefine

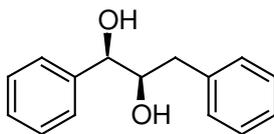
(2S*,3S*)-2,3-Dihydroxy-3-phenylpropannitril (53)^[132]



53

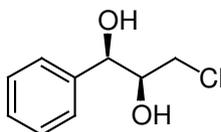
Nach der AAV II werden 258 mg (*2E*)-3-Phenylacrylonitril (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 277 mg eines farblosen Öls (1.7 mmol; 85 %).

R_f 0.53 (1:1 Pentan/ Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.41 (m, 5H, Aryl-H), 4.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd, $J = 6.9, 6.0$ Hz, 1H, H-3), 3.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OH), 3.07 (s, 1H, OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.0, 129.5, 129.0, 126.9, 118.0, 74.8, 66.4 ppm; IR (film) ν 3421 (s), 2904 (m), 2361 (m), 1699 (m), 1496 (s), 1455 (s), 1197 (m), 1078 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 163 (1) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$], 105 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$], 91 (6) [C_7H_7], 77 (43) [C_6H_5].

(1*S*^{*},2*S*^{*})-1,3-Diphenylpropan-1,2-diol (54)^[133]**54**

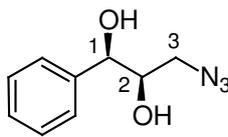
Nach der AAV II werden 258 mg (1*E*)-1,3-Diphenylpropen **45** (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 310 mg eines weissen Feststoffs (1.36 mmol; 68 %) mit einem Schmelzpunkt von 83 °C.

R_f 0.32 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.16 (m, 10H, Aryl-H), 4.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-1), 3.93 (ddd, $J = 9.0, 6.3, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 2.72 (dd, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.63 (dd, $J = 13.8, 9.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.29 (s, 2H, OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 138.1, 129.5, 128.8, 128.73, 128.70, 128.3, 127.0, 126.7, 39.6 ppm; IR (KBr) ν 3434 (s, br), 3252 (s, br), 2916 (m), 2897 (m), 1604 (w), 1495 (s), 1453 (s), 1040 (s), 1020 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 228 (1) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$], 121 (14) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$], 108 (100) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 91 (40) [C_7H_7], 79 (46) [C_6H_7], 77 (35) [C_6H_5].

(1*S*^{*},2*S*^{*})-Chloro-1-phenylpropan-1,2-diol (55)^[134]**xy**

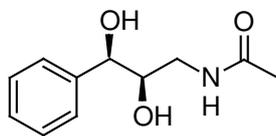
Nach der AAV II werden 306 mg [(1*E*)-3-Chloroprop-1-enyl]benzol (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 4 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 295 mg eines farblosen Öls (1.58 mmol; 79 %).

R_f 0.26 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.37 (m, 5H, Aryl-H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1), 3.87 (ddd, $J = 6.8, 5.6, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.53 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.45 (dd, $J = 11.6, 5.6$ Hz, 1H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.9, 128.8, 128.6, 126.7, 75.5, 74.8, 46.2 ppm; IR (film) ν 3394 (s), 1454 (m), 1197 (m), 1058 (m), 764 (m), 702 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 150 (10) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$], 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 91 (16) [C_7H_7], 79 (81) [C_7H_9], 51 (16) [C_4H_3].

(1*R,2*R**)-3-Azido-1-phenylpropan-1,2-diol (57)**^[61]**57**

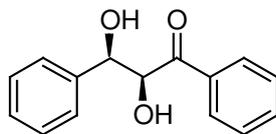
Nach der AAV II werden 318 mg (*2E*)-3-Phenylprop-2-enylazid (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 265 mg eines rotbraunen Öls (1.3 mmol; 65 %).

R_f 0.31 (3:2 Petrolether/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (s, 2H, OH), 3.38 (ddd, $J = 11.5, 5.7, 2.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.55 (ddd, $J = 11.5, 3.5, 3.5$ Hz, 1H, CH_2) 3.88 (m, 1H, H-2), 4.72 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 1H, H-1), 7.18-7.43 (m, 5H, Aryl-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 53.1, 75.20, 75.24, 126.7, 128.7, 128.9, 140.1 ppm; IR (Film) ν 3394 (s), 3087 (w), 3064 (w), 3032 (w), 2924 (w), 2103 (s), 1083 (m), 1043 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 193 (44) [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$], 177 (23) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$], 147 (15) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$], 106 (100) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$].

(2*S,3*S**)-*N*-(2,3-Dihydroxy-3-phenyl-propyl)-acetamid (58)****58**

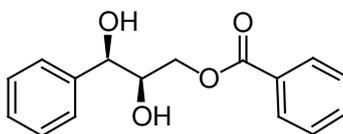
Nach der AAV II werden 350 mg (*2E*)-*N*-(3-Phenyl-propenyl)acetamid **47** (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 5 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 331 mg eines farblosen Öls (1.58 mmol; 79 %).

R_f 0.18 (Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.33 (m, 5H, Aryl-H), 5.29 (s, 1H, NH), 4.48 (d $J = 6.0$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (s, 2H, OH), 3.75 (m, 1H, H-2), 3.28 (m, 1H, CH_2), 3.13 (m, 1H, CH_2), 1.90 (s, 3H, Acetyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 141.9, 130.1, 129.6, 128.1, 76.4, 76.2, 43.9, 24.4 ppm; IR (film) ν 3319 (s), 2930 (m), 1653 (s), 1558 (s), 1453 (s), 1295 (m), 1102 (s), 1047 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 207 (4) [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$], 136 (69) [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$], 107 (94) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 91 (18) [C_7H_7], 77 (100) [C_6H_5]; HRMS (FAB⁺LR, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_3$) berechnet: 210.1130, gefunden: 210.1122.

(2*S*^{*},3*R*^{*})-2,3-Dihydroxy-1,3-diphenylpropan-1-on (59)^[135]**59**

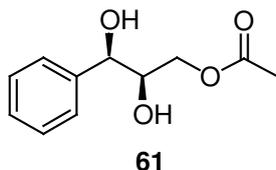
Nach der AAV II werden 416 mg (*2E*)-1,3-Diphenylprop-2-en-1-on (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 5 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 286 mg eines weissen Feststoffs (1.18 mmol; 59 %) mit einem Schmelzpunkt von 117 °C.

R_f 0.15 (3:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.78 (m, 10H, Aryl-H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-2), 5.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.7, 130.7, 130.6, 130.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 88.7, 87.8 ppm; IR (KBr) ν 3434 (s), 3065 (w), 2929 (m), 2857 (w), 1694 (s), 1598 (m), 1579 (m), 1450 (m), 1284 (s), 1227 (s), 1113 (s) cm⁻¹; m/z (EI) 224 (1) [C₁₅H₁₂O₂], 207 (100) [C₁₅H₁₃O], 179 (30) [C₁₀H₁₁O₃], 165 (14) [C₉H₉O₃], 131 (37) [C₉H₇O], 103(38) [C₈H₇], 77 (74) [C₆H₅].

(2*R*^{*},3*R*^{*})-2,3-Dihydroxy-3-phenylpropylbenzoat (60)^[35]**60**

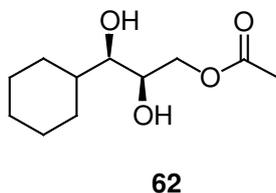
Nach der AAV II werden 476 mg (*2E*)-3-Phenylprop-2-enylbenzoat (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 386 mg eines weissen Feststoffs (1.46 mmol; 73 %) mit einem Schmelzpunkt von 61 °C.

R_f 0.28 (3:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.36 (m, 10H, Aryl-H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-1), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 3.83 (m, 1H, H-2), 3.50 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 3.42 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H, CH₂), 3.11 (s, 1H, OH), 2.83 (s, 1H, OH) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 139.1, 130.0, 129.9, 129.5, 129.4, 129.3, 128.1, 76.3, 76.2, 75.1, 72.5 ppm; IR (KBr) ν 3415 (s), 3031 (w), 3030 (w), 2876 (w), 1495 (m), 1118 (s), 1026 (s), 737 (s), 700 (s) cm⁻¹; m/z (EI) 258 (1) [C₁₆H₁₈O₃], 150 (11) [C₉H₁₀O₂], 121 (10) [C₈H₉O], 108 (68) [C₇H₈O], 91 (100) [C₇H₇], 77 (81) [C₆H₅].

Essigsäure-(2*S*^{*},3*S*^{*})-2,3-dihydroxy-3-phenylpropylester (61)^[35]

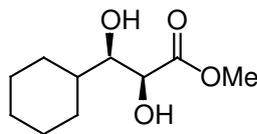
Nach der AAV II werden 352 mg (*2E*)-3-Phenylprop-2-enylacetat (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 328 mg eines farblosen Öls (1.56 mmol; 78 %).

R_f 0.38 (1:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.38 (m, 5H, Aryl-H), 4.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (m, 1H, H-2), 3.91 (m, 2H, CH_2), 2.86 (s, 2H, OH), 2.02 (s, 3H, Acetyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 128.8, 128.5, 127.2, 126.7, 74.6, 74.1, 65.3, 20.9 ppm; m/z (EI) 212 (10) [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$], 105 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$], 91 (7) [C_7H_7], 77 (29) [C_6H_5].

(2*S*^{*},3*S*^{*})-3-Cyclohexyl-2,3-dihydroxypropylacetat (62)

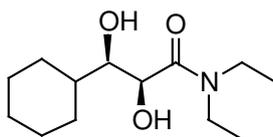
Nach der AAV II werden 364 mg (*2E*)-3-Cyclohexylprop-2-enylacetat **50** (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 320 mg eines weissen Feststoffs (1.48 mmol; 74 %) mit einem Schmelzpunkt von 88 °C.

R_f 0.65 (1:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.11 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.95-3.85 (m, 1H, H-3), 3.21 (dd, $J = 6.9, 3.0$ Hz, 1H, H-2), 2.27 (s, 2H, OH), 2.07 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.91-1.83 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.78-1.61 (m, 4H, cyclohexyl-H), 1.53-1.43 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.27-0.96 (m, 1H, cyclohexyl-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 75.6, 69.4, 66.9, 40.3, 29.6, 28.5, 26.5, 26.2, 26.1, 21.0 ppm; IR (KBr) ν 3358 (s), 2923 (s), 2855 (m), 1736 (s), 1449 (w), 1384 (w), 1250 (s), 1124 (m), 1042 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 199 (15) [$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$], 160 (9) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$], 129 (29) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$], 117 (100) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3$], 101 (10) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$], 75 (17) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$]; HRMS (FAB⁺LR, $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_4$) berechnet: 217.1440, gefunden: 217.1427.

(2*S*^{*},3*S*^{*})-Methyl-3-cyclohexyl-2,3-dihydroxypropanoat (63)**63**

Nach der AAV II werden 336 mg Methyl-(2*E*)-3-cyclohexylacrylat (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 340 mg eines weissen Feststoffs (1.68 mmol; 84 %) mit einem Schmelzpunkt von 82 °C.

R_f 0.87 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (s, 1H, H-2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3), 2.09-2.01 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.82-1.64 (m, 4H, cyclohexyl-H), 1.63-1.54 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.40-1.18 (m, 4H, cyclohexyl-H), 1.16-0.96 (m, 2H, cyclohexyl-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 71.1, 52.9, 40.5, 33.9, 29.5, 29.2, 26.4, 26.0, 25.9 ppm; IR (KBr) ν 3330 (s), 2927 (s), 2851 (m), 1733 (s), 1628 (s), 1576 (m), 1446 (m), 1246 (m), 1115 (m), 1039 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 200 (2) [$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$], 146 (44) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$], 90 (100) [C_7H_6], 55 (17) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$]; HRMS (FAB⁺LR, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$) berechnet: 203.1283, gefunden: 203.1309.

(2*S*^{*},3*S*^{*})-3-Cyclohexyl-*N,N*-diethyl-2,3-dihydroxypropanamid (64)**64**

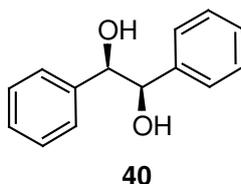
Nach der AAV II werden 418 mg (2*E*)-3-Cyclohexyl-*N,N*-diethylacrylamid **52** (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 4 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 345 mg eines weissen Feststoffs (1.42 mmol; 71 %) mit einem Schmelzpunkt von 149 °C.

R_f 0.63 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (s, 1H, H-2), 3.87-3.76 (m, 4H, Ethyl- CH_2), 3.46 (m, 1H, H-3), 2.13-2.04 (m, 2H, cyclohexyl-H), 1.98 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.89-1.76 (m, 6H, Ethyl- CH_3), 1.72-1.60 (m, 3H, cyclohexyl-H), 1.41-1.13 (m, 4H, cyclohexyl-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 52.5, 51.8, 32.8, 30.0, 29.6, 29.5, 29.0, 25.9, 25.9, 25.8, 25.4, 25.1 ppm; IR (KBr) ν 3290 (s), 2933 (s), 2854 (s), 1700 (s),

1683 (s), 1465 (s), 1114 (m), 1049 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 199 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$], 181 (31) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$], 155 (19) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$], 117 (21) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_3$], 99 (23) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$]; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 64.16; H, 10.36; gefunden: C, 64.11; H, 10.33.

6.2.1.5.2. Elektronenreiche Olefine

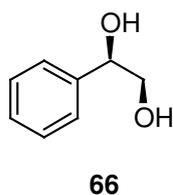
(1*R**,2*R**)-1,2-Diphenylethan-1,2-diol (**40**)^[136]



Nach AAV II wurden 360 mg *E*-Stilben **36** (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 346 mg (1.58 mmol; 79 %) eines farblosen kristallinen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 138 °C.

R_f 0.50 (3:2 Petrolether/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (s, 2H, OH), 4.79 (s, 2H, H-1 / H-2), 7.18-7.32 (m, 10H, Aryl-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 78.2, 127.2, 128.2, 128.4, 139.9 ppm; IR (KBr) ν 3362 (s), 3106 (w), 3087 (w), 3062 (m), 3032 (m), 2900 (s), 1496 (s), 1451 (s) 1034 (s), 1025 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 214 (1) [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 108 (92) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 105 (72) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$], 79 (95) [C_6H_7], 77 (100) [C_6H_5].

(2*S**)-Phenylethan-1,2-diol (**66**)^[137]

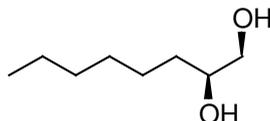


Nach der AAV II werden 208 mg Vinylbenzol (2 mmol) in der Gegenwart von 100 μl Schwefelsäure (1 M, 0.1 mmol; 5 Mol%) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 237 mg eines weissen Feststoffs (1.72 mmol; 86 %) mit einem Schmelzpunkt von 67 °C.

R_f 0.23 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.23 (m, 5H, Aryl-H), 4.76 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.69 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H, RCH_2OH), 3.60 (dd, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 1H, RCH_2OH), 3.08 (s, 2H, OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5,

128.6, 128.1, 126.2, 74.8, 68.1 ppm; IR (KBr) ν 3213 (s), 2933 (m), 1457 (s), 1100 (s), 1054 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 138 (11) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$], 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 91 (10) [C_7H_7], 79 (91) [C_6H_7], 77 (73) [C_6H_5].

(2*S*^{*})-Octan-1,2-diol (67)^[137]

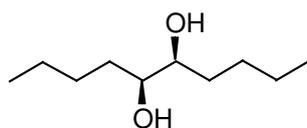


67

Nach der AAV II werden 224 mg Octen (2 mmol) in der Gegenwart von 100 μl Schwefelsäure (1 M, 0.1 mmol; 5 Mol%) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 254 mg eines farblosen Öls (1.74 mmol; 87 %).

R_f 0.33 (7:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73-3.66 (m, 1H, H-2), 3.63 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H, RCH_2OH), 3.41 (dd, $J = 11.0, 7.8$ Hz, 1H, RCH_2OH), 2.76 (s, 2H, OH), 1.51-1.20 (m, 10H, CH_2), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 72.5, 66.9, 33.3, 31.9, 29.4, 25.7, 22.7, 14.2 ppm; IR (film) ν 3341 (s), 2922 (s), 2858 (s), 1466 (s), 1072 (s), 1040 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 145 (1) [$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2$], 115 (40) [$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}$], 97 (95) [C_7H_{13}], 69 (30) [C_5H_9], 55 (100) [C_4H_7].

(5*S*^{*},6*S*^{*})-Decan-5,6-diol (68)^[137]



68

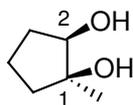
Nach der AAV II werden 280 mg (*5E*)-Dec-5-ene (2 mmol) in der Gegenwart von 100 μl Schwefelsäure (1 M, 0.1 mmol; 5 Mol%) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 317 mg eines weissen Feststoffs (1.82 mmol; 91 %) mit einem Schmelzpunkt von 50 °C.

R_f 0.56 (5:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.37-3.39 (m, 2H, H-5 / H-6), 2.12 (s, 2H, OH), 1.28-1.50 (m, 12H, CH_2), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 74.5, 33.3, 27.7, 22.7, 14.1 ppm; IR (KBr) ν 3409 (s), 2954 (s), 2932 (s), 2858

(m), 1465 (m), 1147 (m), 1073 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 176 (29) $[\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2]$, 134 (43) $[\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_3]$, 115 (100) $[\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}]$, 105 (42) $[\text{C}_8\text{H}_9]$, 92 (31) $[\text{C}_7\text{H}_8]$.

6.2.1.5.3. Cyclische Olefine

(1*S**,2*R**)-1-Methylcyclopentan-1,2-diol (69)^[138]

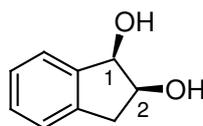


69

Nach der AAV II werden 164 mg Methylcyclopentene (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 142 mg eines weissen Feststoffs (1.22 mmol; 61 %) mit einem Schmelzpunkt von 23 °C.

R_f 0.17 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.56 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 2.10 (s, 2H, OH), 1.97-1.89 (m, 1H, CH_2), 1.88 (m, 3H, CH_2), 1.62-1.46 (m, 2H, CH_2) 1.29 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 86.3, 37.2, 30.0, 25.9, 19.4 ppm; IR (KBr) ν 3454 (s), 3394 (s), 3307 (s), 2970 (s), 2869 (m), 1465 (m), 1414 (m), 1373 (m), 1339 (m), 1165 (s), 1145 (s), 1122 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 115 (23) $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2]$, 98 (100) $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}]$, 82 (68) $[\text{C}_6\text{H}_{10}]$, 67 (81) $[\text{C}_5\text{H}_7]$, 55 (35) $[\text{C}_4\text{H}_7]$.

(1*S**,2*S**)-Indan-1,2-diol (70)^[139]



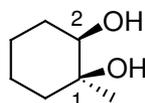
70

Nach der AAV II werden 236 mg Inden (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 5 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 225 mg eines weissen Feststoffs (1.50 mmol; 75 %) mit einem Schmelzpunkt von 107 °C.

R_f 0.32 (5:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.93 (m, 1H, Aryl-H), 7.26-7.09 (m, 3H, Aryl-H), 4.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.46 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 3.08 (dd, $J = 16.3, 5.8$ Hz, 1H, CH_2) 2.92 (dd, $J = 16.3, 3.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.65 (s, 2H, OH) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 140.3, 129.0, 127.4, 125.6, 125.2, 76.1, 73.6, 38.8 ppm; IR (KBr) ν 3523 (m), 3440 (s), 3334 (s, br), 2951 (w), 2924 (m), 1579 (w), 1460 (w),

1431 (w), 1319 (s), 1153 (s), 1105 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 146 (70) [$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$], 107 (83) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 91 (62) [C_7H_7], 79 (81) [C_6H_7], 69 (59) [C_5H_9], 60 (100) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$].

(1*S,2*R**)-1-Methylcyclohexan-1,2-diol (71)**^[140]

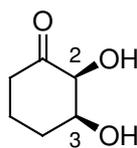


71

Nach der AAV II werden 192 mg Methylcyclohexen (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 206 mg eines weissen Feststoffs (1.58 mmol; 79 %) mit einem Schmelzpunkt von 67 °C.

R_f 0.78 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.27 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, H-2), 2.34 (s, 2H, OH), 1.79-1.72 (m, 1H, CH_2), 1.68-1.54 (m, 5H, CH_2), 1.41-1.30 (m, 2H, CH_2), 1.22 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 82.5, 72.2, 37.2, 37.0, 29.0, 22.0 ppm; IR (KBr) ν 3326 (s), 2991 (m), 2938 (s), 2881 (s), 2860 (s), 1716 (m), 1458 (m), 1444 (m), 1405 (m), 1370 (m), 1151 (s), 1087 (s), 1063 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 129 (15) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2$], 112 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$], 96 (97) [C_7H_{12}], 81 (91) [C_6H_9], 71 (44) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$], 55 (36) [C_4H_7].

(2*S,3*S**)-2,3-Dihydroxycyclohexanone (72)**^[35]



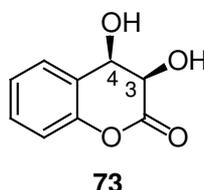
72

Nach der AAV II werden 192 mg Cyclohex-2-en-1-on (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 179 mg eines weissen Feststoffs (1.38 mmol; 69 %) mit einem Schmelzpunkt von 52 °C.

R_f 0.25 (3:2 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35-4.39 (m, 1H, H-2), 4.13 (dd, $J = 3.3, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 3.49 (s, 2H, OH), 2.49 (dq, $J = 13.6, 2.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.32 (dt, $J = 13.6, 1.2$, 1H, H-4), 2.03-2.14 (m, 2H, CH_2), 1.75-1.82 (m, 2H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 210.2, 77.5, 72.8, 39.1, 29.0, 21.2 ppm; IR (KBr) ν 3405 (s), 2949 (m), 1718 (s), 1140 (m), 1107 (m) 1075 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 130 (37) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$], 112 (61) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$], 86

(79) [C₄H₆O₂], 83 (76) [C₅H₇O], 73 (80) [C₃H₅O₂], 69 (55) [C₄H₅O], 58 (67) [C₂H₂O₂], 57 (92) [C₃H₅O], 55 (100) [C₄H₇].

(3S*,4S*)-3,4-Dihydroxychroman-2-on (73)



Nach der AAV II werden 292 mg 2H-Chromen-2-on (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 5 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 285 mg eines weissen Feststoffs (1.58 mmol; 79 %) mit einem Schmelzpunkt von 142 °C.

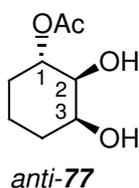
R_f 0.58 (1:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.39 (m, 2H, Aryl-H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Aryl-H), 4.92-4.87 (m, 2H, OH), 4.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-4), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 1H, H-3) ppm; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 152.0, 131.2, 130.3, 125.3, 117.3, 71.6, 70.1 ppm; IR (KBr) ν 3431 (s), 3308 (s), 2887 (w), 1774 (s), 1487 (m), 1461 (s), 1158 (s), 1129 (s), 1113 (s), 1066 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 180 (15) [C₉H₈O₄], 123 (100) [C₇H₇O₂], 105 (25) [C₃H₅O₄], 95 (29) [C₆H₇O], 77 (46) [C₆H₅]; HRMS (FAB⁺LR, C₉H₈NaO₄) berechnet: 203.0320, gefunden: 203.0349.

6.2.1.5.4. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung

2,3-Dihydroxycyclohexylacetat (77)^[35]

Nach der AAV II werden 214 mg Cyclohex-3-en-1-carbonitril (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 2 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 254 mg eines Diastereomerengemisches (*syn*-77/*anti*-77, 6:94 (¹H-NMR-Integration)) als farbloses Öl (1.46 mmol, 73%). Die Diastereomere konnten Säulenchromatographisch (2:1 Petrolether/Ethylacetat) getrennt werden.

Diastereomer 1: (1S*,2S*,3S*)-2,3-Dihydroxycyclohexylacetat *anti*-77



R_f 0.19 (3:2 Petrolether/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.36 (m, 1H, H-6 ax.), 1.38-1.44 (m, 1H, H-4 ax.), 1.45-1.51 (m, 1H, H-5 eq.), 1.62-1.71 (m, 1H, H-5 ax.), 1.78-1.85 (m, 1H, H-4 eq.), 1.88-1.94 (m, 1H, H-6 eq.), 3.30 (s, 2H, OH), 3.52 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 4.03 (ddd, $J = 4.3, 2.8, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 4.95 (ddd, $J = 9.7, 4.3, 4.3$ Hz, 1H, H-1) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 18.3, 21.5, 29.2, 30.1, 70.1, 74.4, 77.1, 172.0 ppm; IR (KBr) ν 3442 (s), 2942 (w), 2870 (w), 1732 (s), 1066 (m), 1042 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 114 (48) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$], 96 (50) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$], 70 (100) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$], 57 (74) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$].

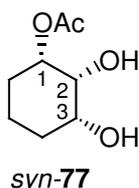
NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 (4.95 ppm): H-5 ax. (1.62-1.71 ppm); H-6 eq. (1.88-1.94 ppm).

Bei Einstrahlung auf H-2 (4.03 ppm): H-3 (3.52 ppm), H-4 ax. (1.38-1.44 ppm), H-6 ax. (1.26-1.36 ppm).

Bei Einstrahlung auf H-3 (3.52 ppm): H-2 (4.03 ppm), H-4 ax. (1.38-1.44 ppm), H-4 eq. (1.78-1.85).

Diastereomer 2: ($1S^*, 2R^*, 3R^*$)-2,3-Dihydroxycyclohexylacetat *syn-77*



R_f 0.09 (3:2 Petrolether/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.28 (m, 2H, CH_2), 1.55-1.74 (m, 4H, CH_2), 2.88 (s, 2H, OH), 3.60 (ddd, $J = 10.3, 4.8, 2.8$ Hz, 1H, H-3), 4.02 (s, 1H, H-2), 4.70 (ddd, $J = 10.5, 4.8, 2.5$ Hz, 1H, H-1) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 21.6, 24.6, 28.1, 70.8, 71.3, 74.0, 170.6 ppm; IR (KBr) ν 3442 (s), 2942 (w), 2870 (w), 1732 (s), 1066 (m), 1042 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 114 (48) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$], 96 (50) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$], 70 (100) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$], 57 (74) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$].

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 (4.70 ppm): H-2 (4.02 ppm)

Bei Einstrahlung auf H-2 (4.02 ppm): H-1 (4.70 ppm), H-3 (3.52 ppm).

Bei Einstrahlung auf H-3 (3.60 ppm): H-1 (4.70 ppm), H-2 (4.02) ppm.

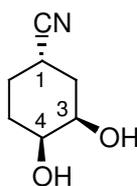
3,4-Dihydroxycyclohexanocarbonitril (78)

Nach der AAV II werden 214 mg Cyclohex-3-en-1-carbonitril (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet.

Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 254 mg eines Diastereomereingemisches (*syn-77/anti-77*, 1.0 : 3.3 ($^1\text{H-NMR}$ -Integration)) als farbloses Öl (1.46 mmol, 73%);

R_f 0.18 (diethyl ether); IR (film) ν 3447 (s), 2954 (m), 2246 (m), 1635 (m), 1073 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 59.56; H, 7.85; gefunden: C, 59.52; H, 7.86.

Diastereomer 1: ($1R^*$, $3S^*$, $4R^*$)-3,4-Dihydroxycyclohexanarbonitril (*anti-78*)



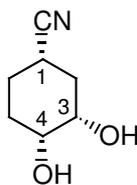
anti-78

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (m, 1H, H-1), 3.78 (m, 1H, H-3), 2.92 (m, 1H, H-4), 2.12–2.19 (m, 1H, H-2), 2.05 (s, 2H, OH), 1.91–1.98 (m, 1H, CH_2), 1.73–1.81 (m, 3H, CH_2), 1.57–1.62 (m, 1H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 122.3, 69.5, 67.9, 32.8, 31.4, 27.2 ppm; m/z (EI) 140 (2) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2$], 114 (17) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$], 96 (35) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$], 85 (84) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$], 69 (100) [C_5H_9], 54 (88) [$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$].

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 (4.05 ppm): H-3 (3.78 ppm), H-2 ax. (2.19 ppm).

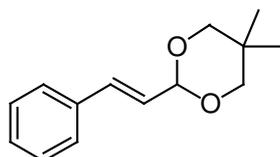
Diastereomer 2: ($1S^*$, $3S^*$, $4R^*$)-3,4-Dihydroxycyclohexanarbonitril (*syn-78*)



syn-78

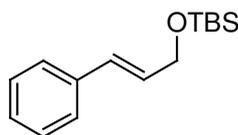
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (m, 1H, H-3), 3.65 (m, 1H, H-4), 2.52 (m, 1H, H-1), 2.06 (s, 2H, OH), 1.91–2.08 (m, 2H, CH_2), 1.76–1.81 (m, 3H, CH_2), 1.55 (m, 1H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 121.9, 69.5, 68.3, 32.8, 28.6, 25.5, 23.4 ppm; m/z (EI) 140 (10) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2$], 114 (27) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$], 96 (53) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$], 84 (42) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$], 69 (100) [C_5H_9], 54 (76) [$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$].

6.2.1.5.5. Olefine mit säurelabilen Funktionalitäten

(2E)-5,5-Dimethyl-2-phenylvinyl-1,3-dioxan (81)^[45]**81**

13.2 g frisch destillierter Zimtaldehyd **80** (100 mmol) und 10.4 g 2,2-Dimethylpropanediol (100 mmol) werden in 200 ml Toluol gelöst. Die Reaktionslösung wird mit 350 mg *p*-Toluolsulfonsäure (5 mmol, 5 Mol%) versetzt und für 10 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen werden ca. 2 g festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 16.4 g des Acetals **81** (75 mmol; 75 %) als weissen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 56 °C.

R_f 0.36 (20 : 1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.42 (m, 2H, Aryl-H), 7.33-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.26-7.24 (m, 1H, Aryl-H), 6.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, PhCHR), 6.24 (dd, *J* = 16.2, 5.0 Hz, 1H, PhCHCHR), 5.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH), 3.71 (d, *J* 11.0 Hz, 2H, CH₂), 3.56 (d, *J* 11.0 Hz, 2H, CH₂), 1.26 (s, 3H, CH₃), 0.78 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 133.6, 128.6, 128.2, 127.0, 125.7, 101.0, 77.5, 30.3, 23.1, 22.0 ppm; IR (KBr) ν 2954 (s), 2904 (m), 2846 (s), 1496 (m), 1469 (m), 1451 (m), 1390 (s), 1363 (m), 1308 (w), 1214 (w), 1135 (s), 1095 (s), 1081 (s), 1027 (s), 1015 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 218 (85) [C₁₄H₁₈O₂], 131 (90) [C₉H₇O], 115 (15) [C₆H₁₁O₂], 104 (100) [C₈H₈], 91 (10) [C₇H₇], 77 (25) [C₆H₆], 69 (20) [C₄H₅O], 55 (25) [C₃H₃O].

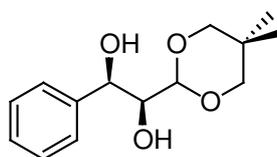
(2E)-tert-butyltrimethylsilyl-3-phenylprop-2-enol (83)^[47]**83**

1.21 g Zimtalkohol **82** (9 mmol) werden in 20 ml DCM gelöst, mit 1.52 ml Triethylamin (10.8 mmol; 1.2 Äquiv.) und 271 µl Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan (1.8 mmol; 20 Mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt, portionsweise werden 1.63 g *tert*-Butyltrimethylsilylchlorid (10.8 mmol; 1.2 Äquiv.) zugegeben und über Nacht wird bei RT gerührt. Es wird mit 150 ml DCM verdünnt, mit 1 N eisgekühlter Salzsäure, ges.

Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (20:1 *iso*-Hexan / Ethylacetat) liefert 1.99 g (8.0 mmol; 89 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.26 (20: 1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.38 (m, 2H, Aryl-H), 7.34-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.25-7.21 (m, 1H, Aryl-H), 6.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3), 6.30 (dt, *J* = 15.6, 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.37 (dd, *J* = 5.0, 1.5, Hz, 2H, CH₂), 0.97 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.14 (s, 6H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 129.8, 129.3, 128.6, 127.4, 126.5, 64.0, 26.1, 20.3, -5.0 ppm; IR (film) ν 2955 (s), 2929 (s), 2885 (m), 2857 (s), 1704 (m), 1496 (w), 1471 (m), 1462 (m), 1450 (w), 1407 (w), 1378 (w), 1361 (w), 1256 (s), 1203 (w), 1126 (s), 1074 (m), 1006 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 248 (10) [C₁₅H₂₄OSi], 233 (10) [C₁₄H₂₁OSi], 191 (100) [C₁₁H₁₅OSi], 135 (15) [C₉H₁₁O], 117 (75) [C₅H₁₃OSi], 91 (15) [C₇H₇], 75 (15) [C₂H₇OSi].

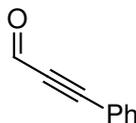
(1*S*^{*},2*S*^{*})-1-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-2-phenyl ethane-1,2-diol (84)^[61]



84

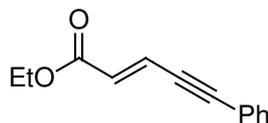
Nach der AAV II werden 436 mg (*2E*)-5,5-Dimethyl-2-phenylvinyl-1,3-dioxan **81** (2 mmol) in Gegenwart von 200 µl Schwefelsäure (0.2 mmol; 10 Mol%) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 267 mg eines weissen Feststoffs (1.06 mmol; 53 %) mit einem Schmelzpunkt von 126 °C.

R_f 0.84 (3:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 5H, Aryl-H), 4.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-1), 4.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-2), 3.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, CH₂), 3.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-3), 3.43 (dd, *J* = 10.8, 7.8 Hz, 2H, CH₂), 3.18 (s, 1H, OH), 2.60 (s, 1H, OH), 1.20 (s, 3H, CH₃), 0.72 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.7, 128.5, 127.8, 126.6, 101.2, 77.3, 75.5, 72.5, 30.6, 23.1, 21.8 ppm; IR (KBr) ν 3447 (s, br), 3362 (s, br), 2955 (m), 2871 (m), 1495 (m), 1473 (m), 1396 (m), 1091 (s), 1030 (s) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺LR, C₁₄H₂₀NaO₄) berechnet: 275.1259, gefunden: 275.1235.

6.2.1.5.6. *Untersuchung der Chemoselektivität der Reaktion***Phenyl-2-Propinal (86)**^[50]**86**

39.6 ml n-Butyllithium (61 mmol; 1.54 M in Hexan) werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von 8.5 ml Phenylacetylen **85** (61 mmol) in 40 ml abs. Diethyleter getropft. Nach 30 min werden 7.1 ml abs. Dimethylformamid (91.5 mmol) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung aufgetaut ist wird eine weitere halbe Stunde gerührt, mit Hilfe von Eiswasser hydrolysiert und mit konz. Salzsäure neutralisiert. Es wird 4 x mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 7.7 g eines gelblichen Öls (59 mmol; 97 %). Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

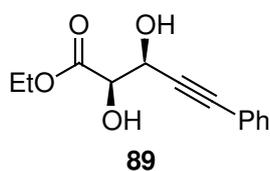
R_f 0.45 (4:1 Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.41 (s, 1H, CHO), 7.1–7.8 (m, 5H, Aryl-H) ppm.

Ethyl-(2E)-5-phenylpent-2-en-4-ynoat (88)^[49]**88**

2.4 g Natriumhydrid (60 mmol; 60%ig in Paraffinöl) wurde mit Hilfe einer Schlenkfritte mit Pentan gewaschen und in 60 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Eine Lösung von 13.5 g des Phosphins **87** (60 mmol) gelöst in 60 ml abs. Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren vorsichtig zugetropft. Nach 30 min wird die Reaktionslösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung von 7.2 g Phenylpropinal xy (55 mmol) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch die Zugabe von 100 ml 2 N Schwefelsäure hydrolysiert. Es wird mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Nach einer Säulenfiltration (20:1 Diethyleter/Hexan) wird das Rohprodukt mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation ($110\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}/0.01\text{ Torr}$) gereinigt. Man erhält 10 g eines farblosen Öls (50 mmol; 91 %) das bei längerem Stehen kristallisiert. (Schmelzpunkt $23\text{ }^{\circ}\text{C}$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.47 (m, 2H, Aryl-H), 7.38-7.33 (m, 3H, Aryl-H), 6.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 6.31 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ethyl- CH_2), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Ethyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 136.0, 133.4, 131.5, 130.7, 129.9, 126.5, 121.3, 102.1, 86.8, 62.2, 15.7 ppm; IR (KBr) ν 2926 (m), 2854 (s), 2200 (m), 1715 (s), 1619 (s), 1490 (w), 1443 (w), 1367 (w), 1313 (s), 1252 (m), 1177 (s), 1096 (w), 1038 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 200 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$], 172 (80) [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2$], 155 (85) [$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}$], 144 (25) [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}$], 127 (70) [C_{10}H_7], 115 (55) [C_9H_7], 101 (15) [C_8H_5], 77 (30) [C_6H_5].

(2*S,3*R**)-2,3-Dihydroxy-5-phenylpent-4-ynoic acid ethylester (89)**



Nach der AAV II werden 400 mg Ethyl-(2*E*)-5-phenylpent-2-en-4-ynoat **88** (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 5 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 344 mg eines farblosen Öls (1.72 mmol; 86 %).

R_f 0.14 (3:1 Pentan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.47 (m, 2H, Aryl-H), 7.21–7.36 (m, 3H, Aryl-H), 4.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ethyl- CH_2), 3.47 (s, 1H, OH), 2.98 (s, 1H, OH), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.2, 133.3, 130.2, 129.7, 123.5, 87.6, 77.6, 75.2, 65.9, 64.0, 15.6 ppm; IR (film) ν 3404 (s, br), 2360 (s), 2340 (s), 1735 (s), 1276 (m), 1114 (s), 1053 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 234 (3) [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$], 143 (9) [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}$], 131 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}$], 115 (35) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 104 (89) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$], 76 (63) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$]; HRMS (FAB_LR, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$) berechnet: 234.0892, gefunden: 234.0897.

6.2.2. Optimierung der Lewis-Säure-beschleunigten Dihydroxylierung

6.2.2.1. Untersuchung des Einflusses von Lewis-Säuren

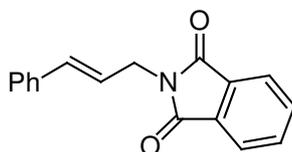
Allgemeine Arbeitsvorschrift III: Dihydroxylierung in Gegenwart von MCl_x

642 mg (3 mmol) Natriumperodat werden in einem 25 ml Kolben in 1.9 ml Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt und die 0.4 mmol des gewünschten Metallchlorides werden zugesetzt. Die Suspension wird nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt, mit 100 μ l (0,01 mmol; 0.5 Mol%) $RuCl_3$ -Lösung (0,1 M) versetzt und 6 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Nach 5 min Rühren werden 6 ml Acetonitril zugegeben und nach weiteren 5 min Rühren wird die Reaktion durch die Zugabe von 2 mmol (*E*)-Zimtsäuremethylester **41** gestartet. Nach 3 min Reaktionszeit wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat-Lösung beendet. Die Phasen werden separiert und die organische Phase wird nach einer Filtration über Silicagel (Elution mit Ethylacetat) gaschromatographisch untersucht.

6.2.2.2. Anwendungsbreite der $CeCl_3$ -beschleunigten Dihydroxylierung

6.2.2.2.1. Synthese von Olefinen

2-[(2*E*)-3-Phenylprop-2-enyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dion (**100**)^[54]



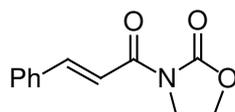
100

15.44 g Cinnamylchlorid **98** (101 mmol) und 37.48 g Phtalimid-Kaliumsalz (202 mmol, 2 Äquiv.) werden zusammen mit einer katalytischen Menge Kaliumiodid in 75 ml Dimethylformamid gelöst. Die Reaktionslösung wird für 8 h auf 85-90 °C erhitzt und nach dem Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt. Es wird mit 4 x 250 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 3 x 150 ml 0.2 M Natriumhydroxid-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Man erhält 26.6 g eines weissen Feststoffs (101 mmol; 97) mit einem Schmelzpunkt von 146 °C.

R_f 0.65 (Ethylacetat); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.83 (m, 2H, Aryl-H), 7.71-7.69 (m, 2H, Aryl-H), 7.33-7.20 (m, 5H, Aryl-H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-3), 6.23 (dt, J = 15.6, 6.5 Hz, 1H, H-2), 4.42 (d, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 141.4,

134.1, 134.0, 132.6, 128.7, 128.0, 126.7, 123.5, 122.9, 39.8 ppm; IR (film) ν 3043 (w), 3024 (w), 1770 (w), 1703 (s), 1613 (w), 1497 (w), 1469 (m), 1428 (m), 1396 (m), 1321 (w), 1193 (w), 1177 (w), 1107 (m), 1072 (w) cm^{-1} ; m/z (EI) 263 (25) [$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$], 245 (10) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$], 148 (50) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2$], 130 (25) [$\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}$], 116 (100) [C_9H_7], 91 (5) [C_7H_7], 77 (20) [C_6H_5].

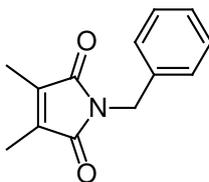
3-[(2E)-3-Phenylprop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (**103**)^[55]



103

1,8 g Natriumhydrid (45 mmol, 1.5Äquiv.) werden unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. THF suspendiert und mit 528 mg Kronenether (2 mmol; 10 Mol%) versetzt. 2.61 g Oxazolidinon **102** (30 mmol) werden zugegeben und es wird 45 min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zusatz von 645 mg Tertbutylammoniumbromid (2 mmol; 10 Mol%) als Phasentransferkatalysator werden bei 0 °C 5,00 g Cinnamoylchlorid **101** (30 mmol) gelöst in 5 ml abs. THF zugetropft. Unter Auftauen wird über Nacht gerührt. Es wird mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und 2 x mit je 100 ml Essigester und 1 x mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingengt und das Produkt kristallisiert in der Kühlung aus. Durch erneutes Einengen der Mutterlauge kann eine weitere Kristallfraktion gewonnen werden. Man erhält 4.7 g eines weissen Feststoffs (22 mmol; 72 %) mit einem Schmelzpunkt von 134 °C.

R_f 0.76 (ethyl acetate); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-2), 7.85 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.63-7.61 (m, 2H, Aryl-H), 7.41-7.39 (m, 3H, Aryl-H), 4.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.13 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 153.7, 146.4, 134.7, 130.8, 129.6, 128.8, 116.7, 62.2, 43.0 ppm; IR (film) ν 3096 (w), 2996 (w), 2930 (w), 1766 (s), 1679 (m), 1618 (m), 1576 (w), 1480 (w), 1448 (w), 1394 (w), 1355 (s), 1288 (w), 1222 (s), 1110 (m), 1041 (s), 1001 (w) cm^{-1} ; m/z (EI) 217 (30) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$], 131 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}$], 103 (30) [C_8H_7], 77 (25) [C_6H_5].

1-Benzyl-3,4-dimethyl-1H-pyrrole-2,5-dion (105)^[56]**105**

Zu einer Lösung von 1.26 g 3,4-Dimethylmaleinsäureanhydrid **104** (10 mmol) in 5 ml THF werden bei 0 °C 1.1 ml frisch destilliertes Benzylamin (10 mmol) getropft. Die Reaktionslösung wird 10 h lang unter Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel wird nach dem Abkühlen am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml Ethylacetat aufgenommen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösung wird erneut unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält 2.07 g analysenreines 1-Benzyl-3,4-dimethyl-1H-pyrrole-2,5-dion **xy** (9.6 mmol; 96 %) als weissen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 42 °C.

R_f 0.89 (ethyl acetate); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.23 (m, 5H, Aryl-H), 4.62 (s, 2H, CH_2), 1.93 (s, 6H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 137.4, 136.8, 129.4, 128.7, 128.5, 127.8, 41.6, 8.9 ppm; IR (film) ν 3033 (w), 2923 (w), 1769 (w), 1704 (s), 1605 (w), 1586 (w), 1496 (w), 1455 (m), 1434 (s), 1405 (s), 1389 (m), 1349 (m), 1283 (w), 1138 (w), 1099 (m), 1069 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 215 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$], 186 (25) [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_2$], 172 (30) [$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}_2$], 104 (25) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}$], 91 (20) [C_7H_7].

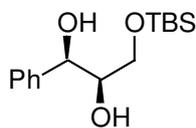
6.2.2.2. *Dihydroxylierung von Olefinen unter den optimierten Reaktionsbedingungen*

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV: Lewis-Säure-beschleunigte Dihydroxylierung

642 mg (3 mmol) Natriumperodat werden in einem 10 ml Kolben in 800 μl Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt und 74 mg (0.2 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ werden zugesetzt. Die gelbe Suspension wird nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt, mit 50 μl (0,005 mmol; 0.25 Mol%) RuCl_3 -Lösung (0,1 M) versetzt und 3 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Nach 5 min Rühren werden 3 ml Acetonitril zugegeben und nach weiteren 5 min Rühren wird die Reaktion durch die Zugabe von 2 mmol Olefin gestartet. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle, ca. 5 min) wird die Reaktion durch die Zugabe von 5 ml ges. Natriuthiosulfat-Lösung gestoppt. Es wird 3 x 3 x mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

(1R*,2S*)-3-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-phenyl-propan-1,2-diol (106)^[141]

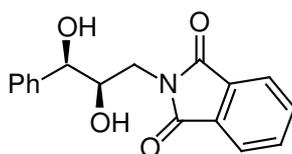


106

Nach der AAV IV werden 496 (*2E*)-*t*-Butyldimethylsilyl-3-phenylprop-2-enol (**83**) (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 3 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 458 mg eines weissen Feststoffs (1.62 mmol, 81 %) mit einem Schmelzpunkt von 59 °C.

R_f 0.56 (7:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃). δ 7.40-7.34 (m, 4H, Aryl-H), 7.32-7.28 (m, 1H, Aryl-H), 4.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.73-3.69 (m, 1H, H-2), 3.64 (dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 1H, CH₂), 3.56 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H, CH₂), 3.15 (s, 1H, OH), 2.69 (s, 1H, OH), 0.92 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.07 (s, 3H, CH₃), 0.065 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃). δ 140.7, 128.6, 128.1, 126.8, 75.6, 74.9, 64.2, 26.0, 12.9, -5.3, -5.4 ppm. IR (KBr) ν 3374 (s), 3286 (s), 3086 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2954 (s), 2929 (s), 2883 (m), 2856 (s), 1471 (m), 1402 (m), 1251 (s), 1114 (s) cm⁻¹.

(2S*,3R*)-2-(2,3-Dihydroxy-3-phenyl-propyl)-isoindol-1,3-dion (107)^[62]



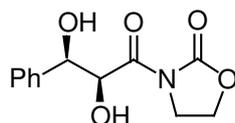
107

Nach der AAV IV werden 526 mg 2-[(*2E*)-3-Phenylprop-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dion (**100**) (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 5 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 541 mg eines weissen Feststoffs (1.82 mmol, 91 %) mit einem Schmelzpunkt von 105 °C.

R_f 0.44 (1:1 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, 2H, Aryl-H), 7.68 (dd, 2H, Aryl-H), 7.40-7.35 (m, 2H, Aryl-H), 7.34-7.28 (m, 2H, Aryl-H), 7.26-7.21 (m, 1H, Aryl-H), 4.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3), 4.09 (ddd, *J* = 9.0, 7.5, 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.86 (dd, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 3.72 (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 2.61 (s, 2H, OH) ppm; ¹³C-NMR

(100 MHz, CDCl₃). δ 168.9, 140.2, 134.3, 132.0, 128.7, 128.3, 126.8, 123.6, 75.0, 73.4, 41.0 ppm. IR (KBr) ν 3502 (s), 3465 (s), 3398 (s), 3315 (s), 3088 (w), 3060 (w), 3030 (w), 3005 (w), 2928 (m), 1775 (s), 1694 (s), 1612 (m), 1467 (m), 1450 (m), 1427 (s), 1398 (s), 1257 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₁₅NO₄: C 68.68, H 5.09; gefunden: C 68.63, H 5.12.

(2S*,3R*)-3-(2,3-Dihydroxy-3-phenyl-propionyl)-oxazolidin-2-on (108)^[62]

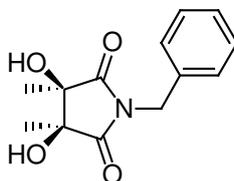


108

Nach der AAV IV werden 434 mg 3-[(2E)-3-Phenylprop-2-enoyl]-1,3-oxazolidin-2-on (**103**) (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 6 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 432 mg eines weissen Feststoffs (1.72 mmol, 86 %) mit einem Schmelzpunkt von 124 °C.

R_f 0.16 (1:2 Pentan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃). δ 7.53-7.47 (m, 2H, Aryl-H), 7.41-7.35 (m, 2H, Aryl-H), 7.34-7.28 (m, 1H, Aryl-H), 5.37 (s, 1H, H-2), 5.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.57-4.44 (m, 2H, CH₂), 4.18-4.01 (m, 2H, CH₂), 3.58 (s, 1H, OH), 2.73 (s, 1H, OH) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.5, 192.4, 140.2, 128.5, 128.1, 126.3, 74.4, 73.7, 63.3, 42.8 ppm; IR (KBr) ν 3463 (s), 3060 (w), 3026 (w), 2992 (w), 2928 (w), 2894 (w), 1760 (s), 1710 (s), 1490 (m), 1477 (m), 1391 (s), 1325 (s), 1229 (s), 1095 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₂H₁₃NO₅: C 57.37, H 5.22; gefunden: C 57.41, H 5.18.

(3R*,4S*)-1-Benzyl-3,4-dihydroxy-3,4-dimethyl-pyrrolidin-2,5-dion (110)^[62]



110

Nach der AAV IV werden 430 mg 1-Benzyl-3,4-dimethyl-1H-pyrrole-2,5-dion (**105**) (2 mmol) dihydroxyliert. Die Reaktion wird nach 6 min durch die Zugabe von ges. Natriumthiosulfat beendet. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes liefert 443 mg eines weissen Feststoffs (1.78 mmol, 89 %) mit einem Schmelzpunkt von 89 °C.

R_f 0.12 (1:1 Pentan/Ethylacetat). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 5H, Aryl-H), 4.61 (s, 2H, H-3/ H-4), 4.23 (s, 2H, OH), 1.33 (s, 6H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 178.9,

136.5, 130.2, 129.6, 129.4, 76.9, 43.7, 20.1 ppm; IR (KBr) ν 3450 (s), 2991 (w), 1703 (s), 1404 (m), 1343 (m), 1134 (s), 1070 (m), 699 (s) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C 62.64, H 6.07; gefunden: C 62.65, H 6.08.

6.2.3. Mechanistische Untersuchungen

6.2.3.1. *Der Einfluss des pH-Wertes auf die Natur des Reoxidationsmittels*

Die Titrationsen wurden mit Hilfe eines automatischen Titrators vom Typ 718 STAT Titrino der Firma Metrohm durchgeführt. Die verwendeten Lösungen wurden am Tag der Messung durch Einwiegen der Salze mit einer Feinwaage im Maßkolben angesetzt.

6.2.3.2. *Der Einfluss von verschiedenen Lewissäuren auf das Redoxpotential des Reoxidationssystems*

Eine 0.25 M NaIO_4 -Lösung wird mit 0.25 mmol des gewünschten Additivs versetzt und unter kräftigem Rühren mit Hilfe eines Magnetrührers 1 h equilibriert. Das Oxidationspotential und der pH-Wert der Lösung werden dann mit dem 718 STAT Titrino der Firma Metrohm bestimmt. Die Bestimmung der pH-Werte und der Oxidationspotenziale der 0.05 M Salzlösungen wird in gleicher Weise durchgeführt.

6.2.3.3. *Cerperiodato-Komplexe*

$\text{HCeIO}_6 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (114) ^[60b]

5.5 g Cer(IV)ammoniumnitrat (100 mmol) werden in 100 ml Wasser gelöst, welches zuvor mit 0.5 ml Konz. Salpetersäure versetzt wurde. Eine Lösung von 2.3 g Natriumperiodat (100 mmol) in 50 ml Wasser wird unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach 1 h wird der gelbe Niederschlag mit Hilfe einer Zentrifuge abgetrennt und 2 x mit 100 ml dest. Wasser gewaschen. Nach 48 h Trocknen im Hochvakuum erhält man 4.0 g eines gelben Feststoffs (91 mmol; 91 %).

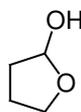
6.3. Darstellung von Kohlenhydraten durch neuartige RuO₄-katalysierte, oxidative Cyclisierungen

6.3.1. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

6.3.1.1. Diastereoselektivität der RuO₄-katalysierten Dihydroxylierung acyclischer Olefine

6.3.1.1.1. Synthese der Dihydroxylierungs-Vorläufer

Tetrahydrofuran-2-ol (**120a**)^[70]



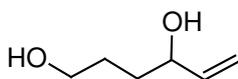
120a

11 g γ -Butyrolacton **119** (128 mmol) werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 100 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1.5 M in Toluol; 150 mmol) werden zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Reaktion bei dieser Temperatur durch die Zugabe von 10 ml Methanol und 10 ml Rochelle-Salz beendet. Nach dem Auftauen wird weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 3 x mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt, welches im Gleichgewicht mit dem korrespondierenden Aldehyd **120b** vorliegt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

R_f 0.47 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, (CD₃)₂CO) δ 5.41-5.39 (m, 1H, H-1), 4.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, OH), 3.87 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 5.5$ Hz, 1H, RCH₂OR), 3.70 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 7.0$ Hz, 1H, RCH₂OR) 1.98-1.71 (m, 4H, CH₂) ppm.

Synthese terminal geschützter γ -Hydroxyallylalkohole

Hex-5-ene-1,4-diol (**122**)^[72]

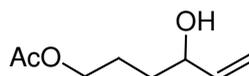


122

6 g Tetrahydrofuran-2-ol **120a** (68 mmol) werden getrocknet, in 100 ml abs. Tetrahydrofuran aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 80 ml Vinylmagnesiumchlorid-Lösung (140 mmol, 2.2 Äquiv.) langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird bei 0 °C mit 40 ml 2 N HCl-Lösung hydrolysiert. Es wird 2 x mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine weitere Produktfraktion kann erhalten werden, indem die vereinigten wässrigen Phasen mit Natriumcarbonat neutralisiert und 48 h kontinuierlich mit Diethylether extrahiert werden. Die vereinigten Produktfraktionen werden säulenchromatographisch (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 6.9 g (59.8 mmol; 88 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.26 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.0 Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.25 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.15-4.20 (m, 1H, CH), 3.74-3.62 (m, 2H, RCH₂OH), 1.73-1.56 (m, 4H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 41.0, 114.8, 73.0, 63.0, 34.2, 28.8 ppm; IR (film) ν 3354 (s), 2941 (m), 2871 (m), 1644 (w), 1427 (m), 1384 (w), 1324 (w), 1127 (m), 1058 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 115 (1) [C₆H₁₁O₂], 97 (45) [C₆H₉O], 83 (50) [C₅H₆O], 70 (80) [C₄H₆O], 57 (100) [C₃H₅O].

4-Hydroxyhex-5-enylacetat (**123**)



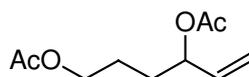
123

Zu einer Lösung von 661 mg Hex-5-ene-1,4-diol **122** (5.7 mmol) und 1.27 ml Hünig's Base (7.4 mmol) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran werden 530 µl Acetylchlorid (7.4 mmol) bei 0 °C langsam zugetropft. Die gelbliche Suspension wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt und dann durch die Zugabe von 10 ml ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Es wird mit 2 x 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) des Rohproduktes liefert 676 mg 4-Hydroxyhex-5-enylacetat **123** (4.3 mmol; 75%) als farbloses Öl.

R_f 0.31 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.84 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.3 Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.21 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, Vinyl-

CH₂), 4.14-4.05 (m, 3H, CH + RCH₂OAc), 2.02 (s, 3H, Acetyl-CH₃) 1.76-1.54 (m, 4H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 140.9, 115.2, 72.9, 64.5, 33.3, 24.7, 21.1 ppm; IR (film) ν 3427 (s), 2954 (m), 1739 (s), 1427 (w), 1369 (m), 1247 (s), 1045 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 157 (3) [C₈H₁₃O₃], 140 (5) [C₈H₁₂O₂], 98 (100) [C₆H₁₀O], 80 (95) [C₆H₆], 70 (50) [C₄H₆O], 61 (60) [C₂H₄O₂], 55 (50) [C₃H₃O]; HRMS (FAB⁺CR, C₈H₁₅O₃) berechnet: 159.1021, gefunden: 159.1041.

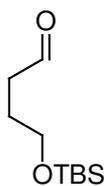
Nebenprodukt: 4-(Acetyloxy)hex-5-enylacetat (124)



124

Farbloses Öl; R_f 0.75 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.77 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.2 Hz, 1H, Vinyl-CH), 7.25 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.27-5.23 (m, 1H, CH), 5.19 (d, *J* = 10.5, 1H, Vinyl-CH₂), 4.08-4.05 (m, 2H, RCH₂OAc), 2.07 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.05 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.70-1.65 (m, 4H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.4, 136.2, 117.2, 74.3, 64.2, 30.8, 24.5, 21.3, 21.1 ppm; IR (film) ν 2959 (m), 1740 (s), 1646 (w), 1429 (w), 1371 (m), 1237 (s), 1022 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 157 (5) [C₈H₁₃O₂], 140 (10) [C₈H₁₂O₂], 112 (15) [C₆H₈O₂], 98 (80) [C₆H₈O], 80 (100) [C₆H₈], 70 (35) [C₄H₆O], 61 (35) [CHO₃]; Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₆O₄: C, 59.98; H, 8.05; gefunden: C, 59.90; H, 8.25.

4-{{*t*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}butanal (125)^[73]



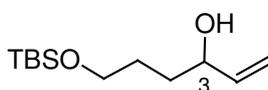
125

2 g Butyrolactol **120a** (22.7 mmol) werden in 45 ml Dichlormethan gelöst und mit 3.09 g Imidazol (45.4 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Portionsweise werden unter Wasserkühlung 6.84 g *t*-Butyldimethylsilylchlorid (45.4 mmol; 2 Äquiv.) und anschließend 134 mg DMAP (1.2 mmol, 5 Mol%) zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Es wird mit 2 x 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phase werden mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei max. 60 mbar und 30 °C entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung (15:1 *iso*-Hexan/Diethylether) liefert 3.45 g eines farblosen Öls (17.0 mmol, 75%)

R_f 0.26 (20:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.78 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, CHO), 3.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, RCH_2OTBS), 2.50 (td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H, RCH_2CHO), 1.85 (m, 2H, CH_2), 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.04 (s, 6H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 62.2, 40.9, 26.0, 25.6, 18.4, -5.3 ppm; IR (film) ν 2955 (s), 2930 (s), 2887 (m), 2858 (s), 1728 (s), 1472 (m), 1388 (w), 1256 (s), 1099 (s), 1017 (m), 1006 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 161 (75) [$\text{C}_8\text{H}_{21}\text{OSi}$], 143 (10) [$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{OSi}$], 75 (100) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$], 69 (20) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{Si}$].

6- $\{[t\text{-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}\}$ hex-1-en-3-ol (**126**)^[142]

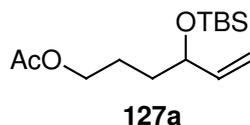


126

607 mg 4- $\{[t\text{-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}\}$ butanal **125** (3 mmol) werden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung wird mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt und 2.7 ml Vinyl-Grignardlösung (4.5 mmol; 1.5 Äquiv.) werden über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h unter Auftauen gerührt, mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrigencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 567 mg eines farblosen Öls (2.46 mmol; 82 %)

R_f 0.37 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.85 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.21 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.11 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.66-3.62 (m, 2H, RCH_2OTBS), 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 114.5, 72.8, 63.5, 34.6, 28.9, 26.1, 18.5, -5.3 ppm; IR (film) ν 3373 (s), 2954 (s), 2929 (s), 2885 (m), 2857 (s), 1472 (w), 1463 (w), 1388 (w), 1362 (w), 1255 (m), 1101 (s), 1005 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 229 (1) [$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$], 173 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}$], 155 (10) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Si}$], 105 (20) [$\text{C}_4\text{H}_{13}\text{OSi}$], 81 (100) [C_6H_9], 71 (65) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$], 57 (15) [C_4H_9];

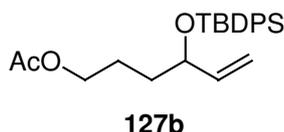
4-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]hex-5-enylacetat (**127a**)



1.42 g 4-Hydroxyhex-5-enylacetat **123** (9 mmol) werden in 20 ml DCM gelöst, mit 1.52 ml Triethylamin (10.8 mmol; 1.2 Äquiv.) und 271 μ l Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan (1.8 mmol; 20 Mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt, portionsweise werden 1.63 g *t*-Butyltrimethylsilylchlorid (10.8 mmol; 1.2 Äquiv.) zugegeben und über Nacht wird bei RT gerührt. Es wird mit 150 ml DCM verdünnt, mit 1 N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (20:1 *iso*-Hexan /Ethylacetat) liefert 2.08 g (7.65 mmol; 85 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.34 (20:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.13 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.10 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 4.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 2.02 (s, 3H, Acetyl- CH_3) 1.70-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.54-1.48 (m, 2H, CH_2), 0.87 (s, 9H, TBS-*t*-Butyl-H), 0.03 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.01 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 141.4, 114.2, 73.4, 64.7, 34.3, 26.0, 24.4, 21.2, 18.0, -4.3, -4.7; IR (film) ν 3383 (w), 2956 (m), 2930 (m), 2896 (w), 2857 (m), 1743 (s), 1472 (w), 1364 (w), 1285 (s), 1095 (s), 1034 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 271 (1) [$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$], 215 (20) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$], 171 (60) [$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{OSi}$], 131 (40) [$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{OSi}$], 117 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{OSi}$], 99 (25) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$], 75 (60) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$) berechnet: 271.1729, gefunden: 271.1700.

4-[[*t*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-5-enylacetat (**127b**)

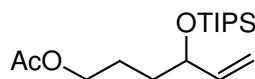


475 mg 4-Hydroxyhex-5-enylacetat **123** (3 mmol) werden in 10 ml DCM gelöst, mit 505 μ l Triethylamin (3.6 mmol, 1.2 Äquiv.) und 45 μ l Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan (0.3 mmol; 20 Mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt, portionsweise werden 936 μ l *t*-Butyldiphenylsilylchlorid (3.6 mmol; 1.2 Äquiv.) zugegeben und über Nacht wird bei RT gerührt. Es wird mit 150 ml DCM verdünnt, mit 1 N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (20:1 Iso-Hexan/Ethylacetat) liefert 976 mg (2.46 mmol; 82 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.31 (20:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.64 (m, 4H, Aryl-H), 7.44-7.34 (m, 6H, Aryl-H), 5.78 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 5.9$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.02 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.21 (dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H, CH), 3.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 2.00 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.62-1.47 (m, 4H, CH_2), 1.08 (s, 9H, *t*-Butyl-H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 140.4, 136.1, 136.0, 134.4, 129.8, 129.6, 127.7, 127.5, 114.9, 74.1, 64.7, 33.8, 27.2, 23.7, 21.1, 19.5 ppm; IR (film) ν 3072 (w), 2957 (w), 2930 (m), 2857 (w), 1741 (s), 1643 (m), 1427 (m), 1240 (m), 1111 (m), 1035 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 339 (15) [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$], 297 (20) [$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$], 255 (15) [$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{OSi}$], 241 (90) [$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Si}$], 199 (100) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OSi}$], 181 (45) [$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{OSi}$], 139 (30) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{Si}$], 81 (55) [C_6H_9]; HRMS (FAB⁺CR, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$) berechnet: 339.1416, gefunden: 373.1417.

4-[(Triisopropylsilyl)oxy]hex-5-enylacetat (**127c**)



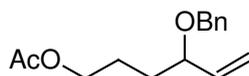
127c

475 mg 4-Hydroxyhex-5-enylacetat **123** (3 mmol) werden in 10 ml DCM gelöst, mit 505 μl Triethylamin (3.6 mmol, 1.2 Äquiv.) und 45 μl Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecan (0.3 mmol; 20 Mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt, portionsweise werden 771 μl *tri*-Isopropylsilylchlorid (3.6 mmol; 1.2 Äquiv.) zugegeben und über Nacht wird bei RT gerührt. Es wird mit 150 ml DCM verdünnt, mit 1 N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (20:1 Iso-Hexan/Ethylacetat) liefert 708 mg (2.22 mmol; 74 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.26 (20:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.16 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.27 (dd, $J = 11.4, 6.2$ Hz, 1H, CH), 4.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 2.04 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.70-1.57 (m, 4H, CH_2), 1.05 (s, 21H, Isopropyl-CH/ CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 141.4, 114.4, 73.5, 64.8, 34.5, 23.8, 21.1, 18.2, 12.5 ppm; IR (film) ν 2944 (s), 2867 (s), 2893 (m), 1744 (s), 1464 (m), 1365 (w), 1243 (s), 1095 (m), 1036 (m) cm^{-1} ;

m/z (EI) 313 (1) [C₁₇H₃₃O₃Si], 271 (25) [C₁₄H₂₇O₃Si], 229 (30) [C₁₁H₂₁O₃Si], 213 (15) [C₁₂H₂₅OSi], 187 (30) [C₈H₁₅O₃Si], 173 (100) [C₈H₁₇O₂Si], 131 (20) [C₆H₁₅OSi], 81 (45) [C₆H₉]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₇H₃₅O₃Si) berechnet: 315.2355, gefunden: 315.2371.

4-(Benzyloxy)hex-5-enylacetat (**128**)

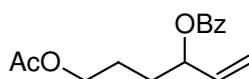


128

475 mg des Allylkohols **123** (3 mmol) werden im Vakuum getrocknet, unter Argon-Atmosphäre in 3 ml abs. Dioxan aufgenommen und mit 1.1 ml Benzyltrichloracetimidat **129** (6 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von einem Tropfen Trifluormethansulfonsäure gestartet. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung mit 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und mit 3 x 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält (529 mg, 2.13 mmol, 71 %) eines farblosen Öls;

R_f 0.42 (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 4H, Aryl-H), 7.28 (dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.74 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.25 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.23 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.34 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, RCH₂OAc), 3.75 (dd, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 1H, CH), 2.03 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.78-1.56 (m, 4H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 138.8, 138.7, 128.5, 127.9, 127.6, 117.7, 80.1, 70.2, 64.5, 32.0, 24.8, 21.1 ppm; IR (film) ν 3065 (w) 3031 (w), 2956 (m), 2860 (m), 1738 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1367 (w), 1366 (m), 1245 (s), 1090 (m), 1052 (m) cm⁻¹; m/z (EI) 147 (10) [C₁₀H₁₁O], 107 (15) [C₇H₇O], 91 (100) [C₇H₇], 82 (30) [C₅H₇O], 65 (15) [C₅H₅]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₅H₂₁O₃) berechnet: 249.1491, gefunden: 249.1458.

1-[3-(Acetyloxy)propyl]prop-2-enylbenzoat (**130a**)



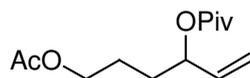
130a

475 mg des Allylkohols **123** werden in 10 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 1.3 ml Triethylamin (9 mmol, 3 Äquiv.) und 418 µl Benzoyloxychlorid (3.6 mmol, 1.2 Äquiv.)

versetzt. Die Reaktionslösung wird nach der Zugabe cat. Mengen DMAP über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit 20 ml Diethylether wird mit 10 ml 2 N HCl-Lösung, 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 708 mg eines farblosen Öls (2.7 mmol, 90 %)

R_f 0.46 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, *o*-Aryl-H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, *p*-Aryl-H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, *m*-Aryl-H), 5.89 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.53 (dd, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 1H, CH), 5.35 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.23 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.11 (t $J = 6.4$ Hz, 2H, RCH_2Ac), 2.04 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.89-1.73 (m, 4H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 161.5, 136.2, 133.1, 130.5, 129.7, 128.5, 117.2, 74.8, 64.2, 31.0, 21.1, 24.5 ppm; IR (film) ν 2958 (m), 1739 (s), 1720 (s), 1645 (w), 1602 (w), 1451 (w), 1366 (w), 1271 (s), 1248 (s), 1112 (m), 1070 (m), 1026 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 203 (10) [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$], 105 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$], 97 (15) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}$], 80 (40) [C_6H_8], 51 (10) [C_4H_3]; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 68.68; H: 6.92; gefunden: C, 68.05; H, 6.70.

1-[3-(Acetyloxy)propyl]prop-2-enylpivalat (130b)



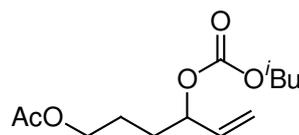
130b

475 mg des Allylkohols **123** werden in 10 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 1.3 ml Triethylamin (9 mmol, 3 Äquiv.) und 554 μl Pivaloylchlorid (4.5 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird nach der Zugabe cat. Mengen DMAP über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem verdünnen der Reaktionslösung mit 20 ml Diethylether wird mit 10 ml 2 N HCl-Lösung, 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 668 mg eines farblosen Öls (2.76 mmol; 92 %)

R_f 0.35 (15: 1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.75 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.21 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.15 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.09-4.03 (m, 2H, RCH_2OAc), 2.03 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.69-1.62 (m, 4H, CH_2), 1.19 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 170.8, 134.8, 116.9, 75.5,

63.0, 38.6, 31.1, 27.2, 23.6, 20.8 ppm; IR (film) ν 2971 (s), 2874 (w), 1731 (s), 1648 (w), 1481 (m), 1462 (w), 1396 (w), 1366 (m), 1281 (m), 1239 (s), 1158 (s), 1034 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 242 (1) $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4]$, 183 (5) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4]$, 157 (5) $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3]$, 129 (5) $[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3]$, 97 (25) $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}]$, 81 (55) $[\text{C}_6\text{H}_9]$, 67 (15) $[\text{C}_5\text{H}_7]$, 57 (100) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]$; HRMS (FAB⁺CR, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$) berechnet: 243.1596, gefunden: 243.1554.

4-[(Butoxycarbonyloxy)hex-5-enyl]acetat (**131**)



131

475 mg des Allylkohols **123** (3 mmol) werden im Vakuum getrocknet, in 6 ml abs. Diethylether gelöst und auf 0° C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1 ml 3 M Methylmagnesiumchlorid-Lösung (3 mmol, 1 Äquiv.) zügig zugetropft. Nach 15 min Rühren werden 589 μl Chlorameisensäureisobutylester (4.5 mmol; 1.5 Äquiv.) gelöst in 3 ml abs. Diethylether zugetropft und es wird über Nacht unter Auftauen gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0° C gekühlt, mit 5 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 3 x 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (10:1 Isohexan/Ethylacetat) liefert 627 mg (2.43 mmol; 81 %) eines leicht gelblichen Öls.

R_f 0.56 (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 7.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.29 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.05 (d, $J = 12.0, 7.0$ Hz, 1H, CH), 4.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 3.89 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 2H, ROCH_2^iPr), 2.02 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.94 (qn, $J = 6.5$ Hz, 2H, $^i\text{Bu-CH}$), 1.77-1.63 (m, 4H, CH_2), 0.93 (s, 3H, $^i\text{Bu-CH}_3$), 0.92 (s, 3H, $^i\text{Bu-CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 154.9, 135.8, 117.9, 78.3, 74.2, 64.1, 30.9, 27.9, 24.4, 21.1, 19.0 ppm; IR (film) ν 2963 (m), 2877 (w), 1743 (s), 1471 (w), 1381 (w), 1251 (s), 1047 (w) cm^{-1} ; m/z (EI) 142 (5) $[\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3]$, 98 (45) $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}]$, 81 (100) $[\text{C}_5\text{H}_6\text{O}]$, 70 (10) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{O}]$, 61 (10) $[\text{CHO}_3]$, 57 (70) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]$; HRMS (FAB⁺CR, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5$) berechnet: 259.1546, gefunden: 259.1508.

6.3.1.1.2. Diastereoselektivität der Dihydroxylierung von chiralen Allylethern und -estern

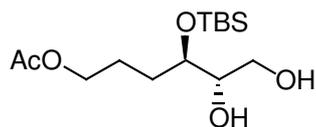
Allgemeine Arbeitsvorschrift V: Dihydroxylierung in Acetonitril/Wasser

321 mg (1.5 mmol) Natriumperodat werden in einem 10 ml Kolben in 400 µl Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt, 38 mg (0.1 mmol) CeCl₃·7 H₂O werden zugesetzt. Die gelbe Suspension wird nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt, mit 100 µl (0,01 mmol; 1 Mol%) RuCl₃-Lösung (0,1 M) versetzt und 2 ml Acetonitril zugegeben. Die Reaktion wird mit der Zugabe von 1 mmol des Substrates gelöst in 1 ml Acetonitril gestartet. Nach 5 min wird die Reaktion durch die Zugabe von 5 ml ges. Natriuthiosulfat-Lösung gestoppt. Es wird 3 x mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

6-O-Acetyl-3-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-4,5-dideoxyhexitol (**134**)

Nach AAV V werden 271 mg 4-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]hex-5-enylacetat (**127a**) zu 285 mg eines Diastereomerengemisches von 6-O-Acetyl-3-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-4,5-dideoxyhexitolen **134** (0.93 mmol, 93 %) in einem Verhältnis von 82:18 umgesetzt.

Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-3-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-4,5-dideoxy-erythro-hexitol *anti*-(**134**)

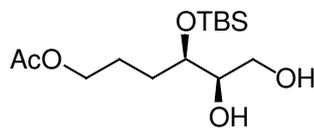


anti-**134**

Farbloses Öl; R_f 0.17 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.07 (dd, *J* = 12.2, 6.0 Hz, 2H, RCH₂OAc), 3.82 (dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz, 1H, RCH₂OH), 3.77-3.73 (m, 1H, RCH₂OH), 3.68-3.66 (m, 1H, R₂CHOH), 3.64-3.69 (m, 1H, R₂CHOTBS), 2.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH), 2.14 (s, 1H, OH), 2.05 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.76-1.64 (m, 3H, CH₂), 1.57-1.45 (m, 1H, CH₂), 0.90 (s, 9H, TBS-*t*-Butyl-H), 0.11 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.09 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 74.1, 73.3, 64.6, 63.4, 29.6, 25.9, 24.3, 21.1, 18.1, -4.5, -4.4 ppm; IR (film) ν 3427 (s), 2954 (m), 1739 (s), 1427 (w), 1369(m), 1246 (s), 1045 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 245 (20) [C₁₂H₂₅O₃Si], 185 (70) [C₁₀H₂₁OSi], 171 (35) [C₉H₁₉OSi], 159 (25) [C₈H₁₉OSi], 145 (20) [C₇H₁₇OSi], 129 (25) [C₆H₁₃OSi], 117 (60) [C₅H₁₃OSi], 105 (20)

[C₅H₁₁OSi], 97 (30) [C₆H₉O], 75 (100) [C₂H₇OSi]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₄H₃₁O₅Si) berechnet: 307.1941, gefunden: 307.1964.

**Diastereomer 2: 6-O-Acetyl-3-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-4,5-dideoxy-threo-hexitol
syn-(134)**



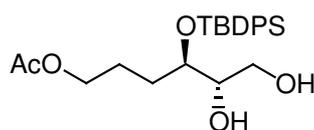
syn-134

Farbloses Öl; R_f 0.17 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.09-4.03 (m, 2H, RCH₂OAc), 3.82 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H, RCH₂OH), 3.77-3.72 (m, 1H, RCH₂OH), 3.71-3.66 (m, 1H, R₂CHOH), 3.64-3.61 (m, 1H, R₂CHOTBS), 2.05 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.79-1.42 (m, 4H, CH₂), 0.90 (s, 9H, TBS-*t*-Butyl-H), 0.11 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.09 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm;

1-O-Acetyl-4-O-[*t*-butyl(diphenyl)silyl]-2,3-dideoxyhexitol (135)

Nach AAV V werden 339 mg 4-[[*t*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]hex-5-enylacetat **127b** zu 361 mg eines Diastereomerengemisches von 1-O-Acetyl-4-O-[*t*-butyl(diphenyl)silyl]-2,3-dideoxyhexitolen **135** (0.91 mmol, 91 %) in einem Verhältnis von 74:26 umgesetzt.

**Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-3-O-[*t*-butyl(diphenyl)silyl]-4,5-dideoxy-erythro-hexitol
anti-(135)**

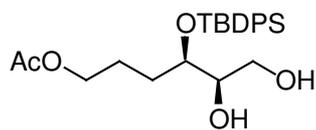


anti-135

Farbloses Öl; R_f 0.24 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.64 (m, 4H, Aryl-H), 7.44-7.34 (m, 6H, Aryl-H), 5.78 (ddd, *J* = 16.9, 10.2, 5.9 Hz, 1H, Vinyl-H), 5.02 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.21 (dd, *J* = 11.2, 5.9 Hz, 1H, TBDPSOCHR₂), 3.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, RCH₂OAc), 2.00 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.62-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.08 (s, 9H, *t*-Butyl-H) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 136.0, 133.6, 130.2, 128.0, 127.9, 74.6, 73.7, 64.4, 63.2, 29.5, 27.2, 24.1, 20.4, 19.6 ppm; IR (film) ν 3348 (s), 3071 (w), 2957 (s), 2932 (s), 2892 (m), 2858 (m), 1739 (s), 1472 (w), 1427 (m), 1390 (w), 1364 (m), 1243 (s), 1111 (s), 1038 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 429 (1) [C₂₄H₃₃O₅Si], 309 (10) [C₁₉H₂₁O₂Si], 235 (40) [C₁₂H₁₅O₃Si], 199 (100) [C₁₂H₁₁OSi], 181 (45) [C₁₀H₁₇OSi], 139 (40)

[C₆H₇O₂Si], 97 (20) [C₆H₉O]; HRMS (FAB⁺CR, C₂₀H₂₅O₅Si) berechnet: 373.1471, gefunden: 373.1544.

**Diastereomer 2: 6-O-Acetyl-3-O-[*t*-butyl(diphenyl)silyl]-4,5-dideoxy-threo-hexitol
syn-(135)**



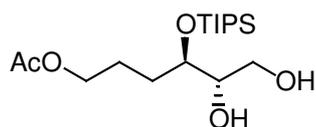
syn-135

Farbloses Öl; R_f 0.24 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.66 (m, 4H, Aryl-H), 7.47-7.38 (m, 6H, Aryl-H), 3.82-3.74 (m, 3H, R₂CHOH + RCH₂OAc), 3.63-3.59 (m, 1H, R₂CHOTBDPS), 3.56-3.50 (m, 3H, RCH₂OH), 2.34 (s, 1H, OH), 1.95 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.71-1.38 (m, 4H, CH₂) 1.07 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃) ppm.

6-O-Acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(triisopropylsilyl)-hexitol (136)

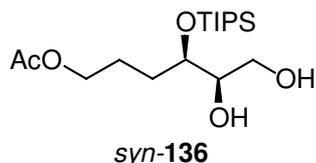
Nach AAV V werden 315 mg 4-[(Triisopropylsilyl)oxy]hex-5-enylacetat **127c** zu 349 mg eines Diastereomerenmischens von 6-O-Acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(triisopropylsilyl)-hexitolen **136** (0.95 mmol, 95 %) in einem Verhältnis von 81:19 umgesetzt.

**Diastereomer 1: 6-O-acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(triisopropylsilyl)-erythro-hexitol
anti-(136)**



anti-136

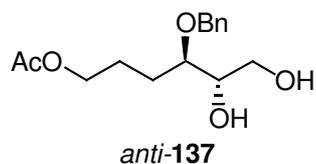
Farbloses Öl; R_f 0.23 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.07-4.04 (m, 2H, RCH₂OAc), 4.02-4.00 (m, 1H, R₂CHOH), 3.77-3.75 (m, 1H, RCH₂OH), 3.71-3.69 (m, 2H, RCH₂OH + R₂CHOTIPS), 2.55-2.53 (m, 1H, OH), 2.26-2.25 (m, 1H, OH), 2.04 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.74-1.66 (m, 3H, CH₂), 1.60-1.58 (m, 1H, CH₂), 1.08 (s, 18H, Isopropyl-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 74.4, 73.5, 64.5, 63.3, 30.0, 24.4, 21.0, 18.2, 12.7 ppm; IR (film) ν 3423 (s), 2944 (s), 2892 (m), 2867 (s), 1742 (s), 1464 (m), 1385 (w), 1366 (w), 1243 (s), 1094 (s), 1039 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 287 (15) [C₁₅H₃₁O₃Si], 245 (70) [C₁₃H₂₉O₂Si], 227 (90) [C₁₁H₁₉O₃Si], 173 (100) [C₈H₁₇O₂Si], 157 (30) [C₆H₉O₃Si], 131 (65) [C₆H₁₅OSi], 119 (70) [C₅H₁₁O₃], 71 (60) [C₃H₃O₂]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₇H₃₇O₅Si) berechnet: 349.2410, gefunden: 349.2378.

Diastereomer 2: 6-O-acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(triisopropylsilyl)-threo-hexitol syn-(136)

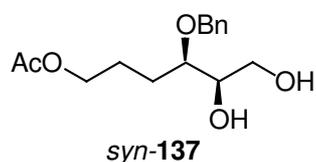
Farbloses Öl; R_f 0.23 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.07-4.04 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.91-3.89 (m, 1H, R_2CHOH), 3.77-3.75 (m, 1H, RCH_2OH), 3.71-3.69 (m, 2H, $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}_2\text{CHOTIPS}$), 2.50-2.49 (m, 1H, OH), 2.28-2.23 (m, 1H, OH), 2.04 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.76-1.68 (m, 3H, CH_2), 1.60-1.58 (m, 1H, CH_2), 1.08 (s, 18H, Isopropyl- CH_3) ppm.

6-O-Acetyl-3-O-benzyl-4,5-dideoxyhexitol (137)

Nach AAV V werden 249 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-enylacetat **128** zu 282 mg eines Diastereomerenmischens von 6-O-Acetyl-3-O-benzyl-4,5-dideoxyhexitolen **137** (0.89 mmol, 89 %) in einem Verhältnis von 82:18 umgesetzt.

Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-3-O-benzyl-4,5-dideoxy-erythro-hexitol anti-(137)

Farbloses Öl; R_f 0.22 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5H, Aryl-H), 4.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.08-4.05 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.78-3.69 (m, 3H, $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}_2\text{CHOH}$), 3.59-3.55 (m, 1H, R_2CHOBn), 2.05 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.84-1.82 (m, 1H, CH_2), 1.73-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.56 (m, 1H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 138.0, 128.7, 128.1, 128.0, 80.3, 72.8, 72.5, 64.5, 63.5, 26.8, 24.6, 21.1 ppm; IR (film) ν 3419 (s), 2955 (m), 1737 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1389 (w), 1365 (m), 1254 (s), 1051 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 281 (1) [$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$], 221 (10) [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3$], 131 (5) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$], 107 (5) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 91 (100) [C_7H_7], 71 (30) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$) berechnet: 281.1389, gefunden: 281.1371.

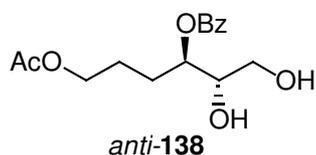
Diastereomer 2: 6-O-Acetyl-3-O-benzyl-4,5-dideoxy-threo-hexitol syn-(137)

Farbloses Öl; R_f 0.22 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.31 (m, 5H, Aryl-H), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 3.71-3.61 (m, 3H, $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}_2\text{CHOH}$), 3.56-3.52 (m, 1H, R_2CHOBn), 2.05 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.78-1.62 (m, 4H, CH_2) ppm.

6-O-Acetyl-3-O-benzoyl-4,5-dideoxyhexitol (138)

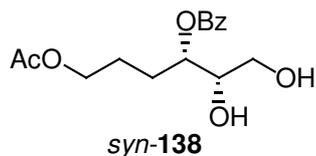
Nach AAV V werden 262 mg 1-[3-(Acetyloxy)propyl]prop-2-enylbenzoat **130a** zu 296 mg eines Diastereomerengemisches von 6-O-Acetyl-3-O-benzoyl-4,5-dideoxyhexitolen **138** (0.92 mmol, 92 %) in einem Verhältnis von 69:31 umgesetzt.

Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-3-O-benzoyl-4,5-dideoxy-erythro-hexitol *anti*-(138)



Farbloses Öl; R_f 0.18 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.10 (ddd, $J = 9.5, 7.0, 2.5$ Hz, 1H, R_2CHBzO), 4.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.09 (t, $J = 7.0$, Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.74-3.67 (m, 2H, RCH_2OH), 3.63-3.61 (m, 1H, R_2CHOH), 2.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OH), 2.49 (s, 1H, OH), 2.08-1.99 (m, 1H, CH_2), 2.04 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.93-1.71 (m, 3H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 167.4, 133.7, 129.9, 129.5, 128.7, 74.3, 73.1, 64.2, 62.5, 27.7, 24.9, 21.1 ppm; IR (film) ν 3427 (s), 3064 (w), 2958 (s), 1716 (s), 1601 (w), 1584 (w), 1451 (m), 1366 (m), 1315 (s), 1273 (s), 1178 (m), 1116(s), 1070 (s), 1027 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 297 (1) [$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6$], 165 (15) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$], 123 (20) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2$], 105 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$], 71 (30) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$], 51 (5) [C_4H_3]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6$) berechnet: 297.1338, gefunden: 297.1291.

Diastereomer 2: 6-O-Acetyl-3-O-benzoyl-4,5-dideoxy-threo-hexitol *syn*-(138)



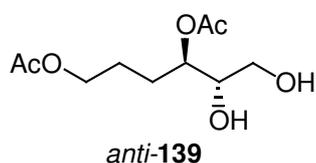
Farbloses Öl; R_f 0.18 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.29 (ddd, $J = 8.5, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, R_2CHOBz), 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.09 (t, $J = 6.5$,

Hz, 1H, RCH₂OAc), 3.90-3.84 (m, 1H, R₂CHOH), 3.63-3.61 (m, 2H, RCH₂OH), 2.33 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OH), 2.04 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.99-1.71 (m, 4H, CH₂) ppm.

3,6-Di-*O*-acetyl-4,5-dideoxyhexitol (139)

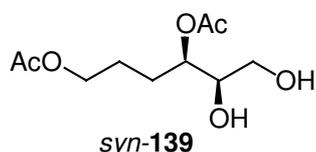
Nach AAV V werden 200 mg 4-(Acetyloxy)hex-5-enylacetat **124** zu 227 mg eines Diastereomereingemisches von 3,6-Di-*O*-acetyl-4,5-dideoxyhexitolen **139** (0.97 mmol, 97 %) in einem Verhältnis von 70:30 umgesetzt.

Diastereomer 1: 3,6-Di-O-acetyl-4,5-dideoxy-erythro-hexitol anti-(139)



Farbloses Öl; *R_f* 0.17 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.87-4.83 (m, 1H, R₂CHOAc), 4.11-4.01 (m, 2H, RCH₂OAc), 3.67-3.59 (m, 2H, RCH₂OH), 3.52 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H, R₂CHOH), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.04 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.89-1.82 (m, 1H, CH₂), 1.76-1.60 (m, 3H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 171.4, 73.9, 73.8, 64.2, 62.6, 27.2, 24.7, 21.2, 21.1 ppm; IR (film) ν 3427 (s), 2958 (m), 1741 (s), 1435 (m), 1371 (s), 1248 (s), 1038 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 143 (10) [C₈H₁₅O₂], 131 (15) [C₅H₇O₄], 101 (20) [C₅H₉O₂], 86 (10) [C₄H₆O₂], 71 (100) [C₄H₇O], 61 (20) [CHO₃]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₀H₁₉O₆) berechnet: 235.1182, gefunden: 235.1151.

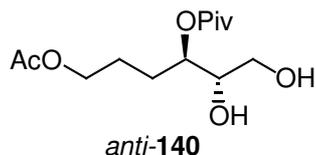
Diastereomer 2: 3,6-Di-O-acetyl-4,5-dideoxy-threo-hexitol syn-(139)



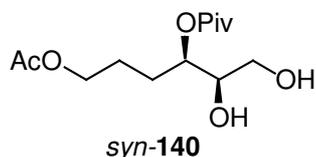
Farbloses Öl; *R_f* 0.17 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.01-4.97 (m, 1H, R₂CHOAc), 4.07-4.04 (m, 2H, RCH₂OAc), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H, R₂CHOH), 3.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, RCH₂OH), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.03 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.77-1.61 (m, 3H, CH₂) ppm.

6-O-Acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(2,2-dimethylpropanoyl)-hexitol (140)

Nach AAV V werden 243 mg 1-[3-(Acetyloxy)propyl]prop-2-enylpivalat **130b** zu 243 mg eines Diastereomerengemisches von 6-O-Acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(2,2-dimethylpropanoyl)-hexitolen **140** (0.88 mmol, 88 %) in einem Verhältnis von 76:24 umgesetzt.

Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(2,2-dimethylpropanoyl)-erythro-hexitol anti-(140)

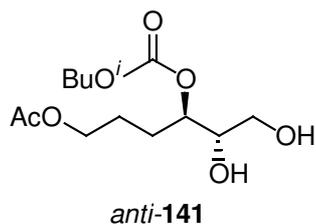
Farbloses Öl; R_f 0.21 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.83-4.78 (m, 1H, R_2CHOPiv), 4.13-4.04 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.65-3.63 (m, 1H, RCH_2OH), 3.57-3.54 (m, 1H, RCH_2OH), 4.48 (dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 1H, R_2CHOH), 2.55 (s, 1H, OH), 2.42 (s, 1H, OH), 2.05 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.96-1.88 (m, 1H, CH_2), 1.78-1.63 (m, 3H, CH_2), 1.22 (s, 9H, Pivaloyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 172.3, 73.4, 73.0, 64.1, 62.4, 37.4, 27.7, 27.3, 24.7, 21.1 ppm; IR (film) ν 3440 (s), 2965 (s), 2876 (s), 1725 (s), 1481 (m), 1462 (m), 1397 (m), 1367 (m), 1247 (s), 1162 (s), 1036 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 175 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4$], 145 (25) [$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2$], 131 (30) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_4$], 115 (10) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_4$], 103 (35) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2$], 85 (40) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$], 71 (85) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$], 57 (100) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_6$) berechnet: 277.1651, gefunden: 277.1661.

Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-4,5-dideoxy-3-O-(2,2-dimethylpropanoyl)-erythro-hexitol syn-(140)

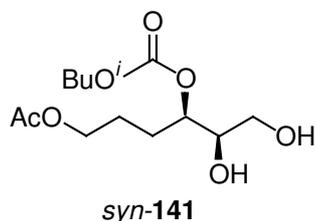
Farbloses Öl; R_f 0.21 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.00-4.95 (m, 1H, R_2CHOPiv), 4.07-4.03 (m, 2H, RCH_2OAc), 4.48 (m, 1H, R_2CHOH), 3.55 (dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz, 1H, RCH_2OH), 3.49 (dd, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 1H, RCH_2OH), 2.03 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.79-1.62 (m, 4H, CH_2), 1.21 (s, 9H, Pivaloyl- CH_3) ppm.

6-O-Acetyl-3-O-(butoxycarbonyl)-4,5-dideoxyhexitol (141)

Nach AAV V werden 259 mg 4-[(Butoxycarbonyl)oxy]hex-5-enylacetat **131** zu 254 mg eines Diastereomergemisches von 6-O-Acetyl-3-O-(butoxycarbonyl)-4,5-dideoxyhexitolen **141** (0.87 mmol, 87 %) in einem Verhältnis von 70:30 umgesetzt.

Diastereomer 1: 6-O-Acetyl-3-O-(butoxycarbonyl)-4,5-dideoxy-erythro-hexitol anti-(141)

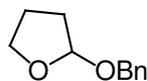
Farbloses Öl; R_f 0.22 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.89-4.84 (m, 1H, $\text{R}_2\text{CHOCOO}^i\text{Bu}$), 4.11-4.07 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.96 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H, $^i\text{Bu-CH}_2$), 3.94 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H, $^i\text{Bu-CH}_2$), 3.69-3.62 (m, 3H, $\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}_2\text{CHOH}$), 2.54-2.52 (m, 1H, OH), 2.30-2.27 (m, 1H, OH), 2.05 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.97 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H, $^i\text{Bu-CH}$), 1.93-1.67 (m, 4H, CH_2) 0.96 (s, 3H, $^i\text{Bu-CH}_3$), 0.95 (s, 3H, $^i\text{Bu-CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 156.1, 77.6, 74.7, 72.8, 64.1, 62.5, 27.9, 27.4, 24.7, 21.1, 19.0 ppm; IR (film) ν 3430 (s), 2963 (s), 2878 (m), 1790 (m), 1753 (s), 1471 (m), 1381 (m), 1253 (s), 1181 (w), 1048 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 159 (5) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4$], 146 (15) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$], 128 (5) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$], 117 (10) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4$], 96 (10) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$], 83 (25) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$], 71 (100) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$], 55 (25) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$]. HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$) berechnet: 315.1420, gefunden: 315.1389.

Diastereomer 2: 6-O-Acetyl-3-O-(butoxycarbonyl)-4,5-dideoxy-threo-hexitol syn-(141)

Farbloses Öl; R_f 0.22 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.88-4.83 (m, 1H, $\text{R}_2\text{CHOCOO}^i\text{Bu}$), 4.14-4.07 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, $^i\text{Bu-CH}_2$), 3.76 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H, R_2CHOH), 3.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, RCH_2OH), 2.05 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.99 (qn, $J = 6.5$ Hz, 1H, $^i\text{Bu-CH}$), 1.80-1.68 (m, 4H, CH_2) 0.97 (s, 3H, $^i\text{Bu-CH}_3$), 0.95 (s, 3H, $^i\text{Bu-CH}_3$) ppm.

6.3.1.2. Optimierte Darstellung des Benzylethers 148

2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran (147)^[77]



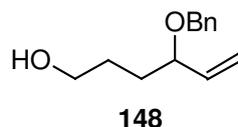
147

4.4 g Butyrolactol **120a** (50 mmol) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, mit 10.8 g Benzylalkohol **146** (100 mmol) und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und für 10 h gerührt. Es wird durch die Zugabe von 250 mg festem Natriumhydrogencarbonat entsäuert, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 7.65 g 2-(Benzyloxy)tetrahydrofuran **147** (43 mmol; 85 %) als farbloses Öl.

R_f 0.87 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.23-5.22 (m, 1H, H-1), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.98-3.88 (m, 2H, RCH_2OR), 2.07-1.82 (m, 4H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 136.7, 128.5, 127.9, 127.8, 106.4, 71.2, 65.8, 33.4, 22.5 ppm; IR (film) ν 3064 (w), 3031 (w), 2951 (m), 2885 (m), 1721 (w), 1703 (w), 1454 (m), 1347 (w), 1183 (m), 1120 (m), 1092 (m), 1038 (s), 1026 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 178 (5) [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 108 (30) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 91 (100) [C_7H_7], 87 (5) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$], 77 (10) [C_6H_5], 71 (55) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$], 65 (15) [C_5H_7].

Allgemeine Arbeitsvorschrift VI: Cuprat-Addition

2 Äquiv. der gewünschten Kupferquelle werden im Hochvakuum getrocknet, unter Argonatmosphäre in 10 ml abs. Lösungsmittel suspendiert, auf -78 °C gekühlt und mit 4 Äquiv. Vinylmagnesiumchlorid-Lösung versetzt. Es wird auf -5 °C erwärmt und so lange bei dieser Temperatur gerührt bis die Lösung gerade schwarz geworden ist. Die Lösung wird auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht und mit 1 mmol des Tetrahydrofurans **147** versetzt. Die Reaktion wird durch die anschließende Zugabe von der gewünschten Menge Bortrifluorid-Etherat gestartet. Es wird 12 h unter Auftauen gerührt, mit ges. Ammoniumchlorid/2 M NH_4 -Lösung (1:1) hydrolysiert und mit 3 x 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 x 50 ml ges. Ammoniumchlorid/2 M NH_4 -Lösung (1:1) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt.

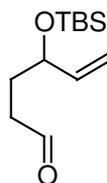
4-(Benzyloxy)hex-5-en-1-ol (148)

Nach der AAV VI werden 178 mg des Tetrahydrofurans **147** mit 380 mg Kupferiodid (2 mmol; 2 Äquiv.), 2.4 ml Vinylmagnesiumchlorid-Lösung (1.67 M; 4 mmol; 4 Äquiv) und 242 mg Bortrifluoridetherat (2 mmol; 2 Äquiv.) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man 144 mg eines farblosen Öls (0.7 mmol; 70 %)

R_f 0.32 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat)¹H-NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.76 (ddd, $J = 17.5, 10.5, 6.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.24 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.23 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.78 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H, R_2CHOBn), 3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.00 (s, 1H, OH), 1.72-1.62 (m, 4H, CH_2) ppm; ¹³C-NMR (100MHz, CDCl_3) δ 138.7, 138.5, 128.5, 128.0, 127.7, 117.6, 80.5, 70.3, 63.0, 32.3, 28.9 ppm; IR (film) ν 3384 (s), 3065 (w), 3030 (w), 2944 (s), 2866 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1423 (w), 1391 (w), 1323 (w), 1205 (w), 1061 (s), 1028 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 207 (5) [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$], 187 (50) [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}$], 171 (80) [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}$], 157 (20) [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}$], 143 (40) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2$], 129 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2$], 115 (20) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$], 99 (15) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$], 73 (60) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$]; HRMS (FAB⁺CR, $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$). berechnet: 207.1385, gefunden: 207.1400.

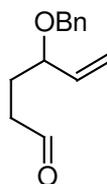
6.3.1.3. Entwicklung der sequenziellen Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung**6.3.1.3.1. Teilschritt A: Die Oxidation zum Aldehyd 154****Allgemeine Arbeitsvorschrift VII: Oxidation von primären Alkoholen mit DMP**

0.5 mmol des zuvor im Vakuum getrockneten primären Alkohols werden in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst und 313 mg Dess-Martin-Periodinan (0.75 mmol, 1.5 äquiv.) werden zugegeben. Es wird 30 min unter Lichtausschluss gerührt. Es wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit 2 ml Diethylether/Isohexan (1:1, v/v) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ entfernt, der Rückstand wird in Diethylether/Isohexan (1:1, v/v) aufgenommen erneut über Celite filtriert und kalt eingengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. Der so erhaltene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

4-{{[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}hex-5-enal (154a)**154a**

Nach AAV VII werden 230 mg 4-{{[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}hex-5-en-1-ol **148a** (1 mmol) zu 222 mg 4-{{[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}hex-5-enal **154a** (0.97 mmol; 97 %) umgesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.76 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H, CHO), 5.76 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.6$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.18 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.21 (dd, $J = 11.2, 5.6$ Hz, 1H, CH), 2.50-2.45 (m, 2H, RCH_2CHO), 1.91-1.75 (m, 2H, CH_2), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*-Butyl-H), 0.04 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.03 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm.

4-(Benzyloxy)hex-5-enal (154b)**154b**

Nach AAV VII werden 206 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-en-1-ol **148b** (1 mmol) zu 194 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-enal **154b** (0.95 mmol; 95 %) umgesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.76 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H, CHO), 7.36-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.74 (ddd, $J = 18.0, 10.5, 7.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.24 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.57 (d, $J = 11.5$, 2H, Benzyl- CH_2), 4.32 (d, $J = 11.5$, 2H, Benzyl- CH_2), 3.78 (dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H, R_2CHOBn), 2.57-2.45 (m, 2H, CH_2), 2.00-1.86 (m, 2H, CH_2) ppm.

6.3.1.3.2. Teilschritte B und C: Die RuO_4 -katalysierte Dihydroxylierung-Cyclisierung von Aldehyd 154

Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII: Dihydroxylierung-Cyclisierung

321 mg (1.5 mmol) Natriumperodat werden in einem 10 ml Kolben in 400 μl Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt, 38 mg (0.1 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}^*$ werden zugesetzt.

Die gelbe Suspension wird nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt, mit 100 µl (0,01 mmol; 1 Mol%) RuCl₃-Lösung (0,1 M) versetzt und 2 ml Acetonitril zugegeben. Die Reaktion wird mit der Zugabe von 1 mmol Aldehyd gelöst in 1 ml Acetonitril gestartet.

Wässrige Aufarbeitung:

Nach 5 min wird die Reaktion durch die Zugabe von 5 ml ges. Natriuthiosulfat-Lösung gestoppt. Es wird 3 x mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Wasserfreie Aufarbeitung:

Nach 5 min wird die Reaktion durch die Zugabe von 3 g Natriumsulfat gestoppt mit 5 ml Ethylacetat verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad max. 30 °C).

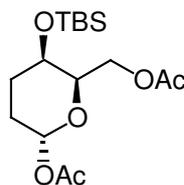
Allgemeine Arbeitsvorschrift IX: Acylierung von Kohlenhydraten

1 mmol des Rohproduktes der Dihydroxylierung-Cyclisierung wird im Vakuum getrocknet und in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es werden 815 ml Pyridin (10 mmol; 10 Äquiv.), 470 µl Essigsäureanhydrid (5 mmol; 5 Äquiv.) und eine Spatelspitze DMAP zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit 1N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch gereinigt.

1,6-Di-O-acetyl-4-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy-hexopyranose (158a)

Nach AAV VIII und AAV IX werden 222 mg 4-{{[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}hex-5-enal (**154a**) (0.97 mmol) zu 291 mg eines Diastereomeregemisches von 1,6-Di-O-acetyl-4-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy-hexopyranosen (**158a**) (0.84 mmol; 84%) umgesetzt. Die Diastereomere konnten HPLC-chromatographisch (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

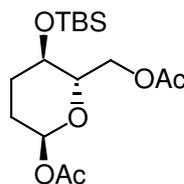
Diastereomer 1: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy- α -threo-hexo-pyranose α -threo-(158a)



α -threo-158a

Integration des HPLC-Chromatogramms: 7 %; R_f 0.49 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.15 (s, 1H, H-1), 4.12-4.08 (m, 2H, RCH_2OAc), 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, H-5), 3.98-3.86 (m, 1H, H-4), 2.23-2.15 (m, 1H, CH_2), 2.09 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.06 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.00-1.91 (m, 1H, CH_2), 1.74-1.67 (m, 1H, CH_2), 0.90 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.07 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm.

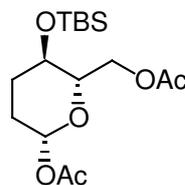
Diastereomer 2: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy- α -erythro-hexo-pyranose α -erythro-(158a)



α -erythro-158a

Integration des HPLC-Chromatogramms: 23 %; R_f 0.49 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.09 (s, 1H, H-1), 4.25 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.18 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.79 (ddd, $J = 9.5, 4.5, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.69 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.10 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.08 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.91-1.79 (m, 4H, CH_2), 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.08 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.05 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 171.2, 169.4, 94.2, 78.8, 66.0, 63.8, 30.9, 28.9, 25.8, 21.1, 21.3, 21.1, 18.0, -4.0, -5.0 ppm; IR (film) ν 2956 (m), 2931 (m), 2858 (m), 1746 (s), 1462 (w), 1370 (m), 1243 (s), 1216 (s), 1184 (m), 1134 (m), 1114 (m), 1088 (m), 1043 (w), 1003 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 229 (25) [$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$], 187 (20) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Si}$], 169 (70) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si}$], 131 (10) [$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{OSi}$], 117 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{OSi}$], 75 (65) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$].

Diastereomer 3: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy- β -erythro-hexo-pyranose β -erythro-(158a)



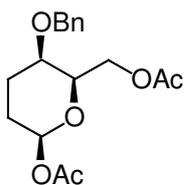
β -erythro-158a

Integration des HPLC-Chromatogramms: 70 %; R_f 0.49 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 9.5, 2.5$ 1H, H-1), 4.27 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.15 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.62 (ddd, $J = 9.5, 9.5, 4.5$ Hz, 1H, H-5), 3.55 (ddd, $J = 9.5, 5.0, 2.0$ Hz, H-4), 2.09 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.07 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.07-2.04 (m, 1H, CH_2), 1.95-1.89 (m, 1H, CH_2), 1.72-1.53 (m, 2H, CH_2) 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.08 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.05 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 169.8, 164.7, 92.1, 71.2, 64.6, 64.4, 25.9, 25.4, 22.7, 21.1, 18.2, -4.4, -5.0 ppm; IR (film) ν 2956 (s), 2932 (s), 2895 (m), 2858 (s), 1749 (s), 1473 (w), 1463 (w), 1369 (m), 1238 (s), 1141 (w), 1101 (s), 1072 (s), 1004 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 229 (25) [$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$], 187 (20) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Si}$], 169 (70) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si}$], 131 (10) [$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{OSi}$], 117 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{OSi}$], 75 (65) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}$). berechnet: 287.1679, gefunden: 287.1670.

1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxyhexopyranose (158b)

Nach AAV VIII und AAV IX werden 194 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-enal **154b** (0.95 mmol) zu 261 mg eines Diastereomerengemisches von 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxyhexopyranosen **158a** (0.81 mmol; 81 %) umgesetzt. Die Diastereomere konnten HPLC-chromatographisch (5:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

Diastereomer 1: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- α -threo-hexopyranose α -threo-(158b)

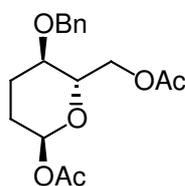


α -threo-158b

Integration des HPLC-Chromatogramms: 6 %; R_f 0.42 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 6.19 (s, 1H, H-1), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 4.08

(m, 1H, H-5), 3.56-3.54 (m, 1H, H-4), 2.22-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.09 (Acetyl-CH₃), 2.08-2.00 (m, 1H, CH₂), 2.00 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.87-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.64-1.56 (m, 1H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 170.0, 129.3, 128.6, 128.0, 127.9, 92.2, 71.0, 70.9, 70.1, 64.3, 21.3, 21.0, 20.3 ppm; IR (film) ν 2960 (w), 2936 (m), 2872 (w), 1744 (s), 1453 (w), 1373 (m), 1244 (s), 1213 (m), 1197 (m), 1135 (m), 1145 (m), 1009 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 202 (10) [C₁₃H₁₄O₂], 159 (10) [C₈H₁₅O₃], 115 (10), [C₆H₁₁O₂], 105 (10) [C₄H₉O₃], 91 (100) [C₇H₇], 81 (25) [C₅H₅O], 65 (15) [C₅H₅];

**Diastereomer 2: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- α -erythro-hexopyranose
 α -erythro-(158b)**



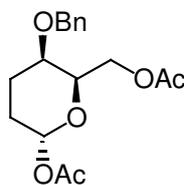
α -erythro-158b

Integration des HPLC-Chromatogramms: 23 %; *R_f* 0.42 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.10 (s, 1H, H-1), 4.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Benzyl-CH₂) 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.31 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H, RCH₂OAc), 4.25 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H, RCH₂OAc), 3.91 (ddd, *J* = 10.0, 4.5, 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.44 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 5.0, 1H, H-4), 2.19-2.14 (m, 1H, CH₂), 2.09 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.02 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.94-1.73 (m, 3H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 171.1, 169.6, 137.9, 128.6, 128.1, 91.2, 72.2, 71.9, 70.8, 63.7, 27.8, 23.5, 21.4, 21.0 ppm; IR (film) ν 3032 (w), 2955 (m), 2947 (m), 2877 (w), 1742 (s), 1455 (m), 1368 (m), 1243 (s), 1216 (s), 1186 (m), 1136 (m), 1076 (m), 1030 (m), 1004 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 202 (15) [C₁₃H₁₄O₂], 156 (5) [C₈H₁₂O₃], 112 (15), [C₆H₈O₂], 96 (20) [C₆H₇O], 91 (100) [C₇H₇], 81 (15) [C₅H₅O], 65 (15) [C₅H₅]; HMRS (FAB⁺CR, C₁₅H₁₉O₄) berechnet: 263.1266, gefunden: 263.1283.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-5 (3.91 ppm): RCH₂OAc (4.31 ppm).

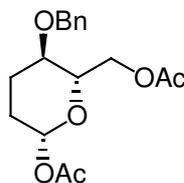
**Diastereomer 3: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- β -threo-hexopyranose
 β -threo-(158b)**



β -threo-158b

Integration des HPLC-Chromatogramms: 3 %; R_f 0.42 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.09 (m, 5H, Aryl-H), 5.70 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.27 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.21 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.68 (ddd, $J = 8.0, 5.0, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 3.34 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 4.5$ Hz, 1H, H-4), 2.09 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.00 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.97-1.90 (m, 1H, CH_2), 1.62-1.48 (m, 3H, CH_2) ppm.

**Diastereomer 4: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- β -erythro-hexopyranose
 β -erythro-(158b)**



β -erythro-158b

Integration des HPLC-Chromatogramms: 68 %; R_f 0.42 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.71 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.28 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.24 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.70 (ddd, $J = 8.5, 5.0, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.37 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 4.5$ Hz, 1H, H-4), 2.29-2.25 (m, 1H, CH_2), 2.07 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.00 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.02-1.94 (m, 1H, CH_2), 1.66-1.51 (m, 2H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 170.5, 169.1, 138.4, 129.2, 128.3, 128.0, 127.6, 91.7, 71.5, 70.7, 70.4, 64.1, 21.6, 21.0, 20.1 ppm; IR (film) ν 2954 (m), 2872 (w), 1743 (s), 1496 (w), 1455 (w), 1369 (m), 1239 (s), 1214 (s), 1142 (w), 1057 (s), cm^{-1} ; m/z (EI) 202 (15) [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 156 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$], 112 (20), [$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$], 91 (100) [C_7H_7], 81 (15) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}$], 65 (15) [C_3H_5]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6$) berechnet: 321.1338, gefunden: 321.1310.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-5 (3.70 ppm): H-1 (5.71 ppm); RCH_2OAc (4.24 ppm).

6.3.1.3.3. *Kombination der Teilschritte: Die sequenzielle pH-abhängige Ru-katalysierte Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung*

Allgemeine Arbeitsvorschrift X: Oxidation von Alkoholen mit RuCl₃/NaIO₄

321 mg (1.5 mmol) Natriumperiodat werden in einem 10 ml Kolben in 0.9 ml Wasser suspendiert, die Suspension wird erwärmt und nach 5 min Rühren auf 0 °C gekühlt und mit 100 µl (0,01 mmol; 1 Mol%) RuCl₃-Lösung (0,1 M) versetzt. 6 ml des gewünschten Lösungsmittels werden zugegeben und die Reaktion wird mit der Zugabe von 1 mmol Nonylalkohol gestartet. Nach 12 h wird die Reaktion durch die Zugabe von 5 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung gestoppt. Es wird 3 x mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohgemisch wird nach einer Filtration über Silicagel (Elution mit Ethylacetat) gaschromatographisch untersucht.

pH-abhängige sequenzielle Oxidation-Dihydroxylierung-Cyclisierung

151 mg Natriumbromat (1 mmol; 2 Äquiv.) wird in 400 µl einer NaCO₃-Pufferlösung (pH = 10, 2.092 g NaHCO₃/2.640 g NaCO₃ gelöst in 100 ml H₂O), 800 µl Acetonitril und 2 ml Ethylacetat gelöst und auf 50 °C erwärmt. Nach der Zugabe von 150 µl RuCl₃-Lösung (0.1 M, 3 Mol%) wird 15 min gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 206 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-en-1-ol (**148**) gestartet. Die sofort schwarze Reaktionslösung wird 30 min bei 50 °C gerührt, mit ca. 500 mg Na₂SO₄ versetzt filtriert und der Filterkuchen wird mit 800 µl Aceton sowie 2 x 800 µl Acetonitril gewaschen (ergibt 3 ml Lösung). In einem weiteren Kolben werden 214 mg Natriumperiodat (1 mmol; 2 Äquiv) in 1 ml Wasser suspendiert, erwärmt und mit 24 mg CeCl₃ · 7 H₂O (0.07 mmol, 13 Mol%) versetzt. Nach 10 min Rühren wird die nun leuchtend gelbe Suspension auf 0 °C gekühlt und unter sehr kräftigen Rühren mit der Aldehyd-Ruthenium-Lösung versetzt. Nach 15 min Reaktionszeit wird die Reaktion durch die Zugabe von Na₂SO₄ gestoppt mit 5 ml Ethylacetat verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad max. 30 °C). Das Rohprodukt wird nach der AAV IX direkt Acyliert. Man erhält 162 mg eines Diastereomerengemisches von 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxyhexo-pyranosen **158a** (0.52 mmol; 81 %).

6.3.1.4. Entwicklung der metallorganischen Ozonolyse-Cyclisierung

6.3.1.4.1. Optimierung der RuO₄-katalysierten, metallorganischen Ozonolyse

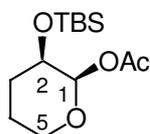
Allgemeine Arbeitsvorschrift XI: Metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung

Es werden 1 mmol des Substrates in einem Lösungsmittelgemisch von 2 ml Aceton und 2 ml Acetonitril gelöst. Es werden 1.7 ml Wasser und 300 µl RuCl₃-Lösung (0.1M, 0.03mmol, 3Mol%) zugesetzt und die Reaktion mit der Zugabe von 428 mg Natriumperiodat (2 mmol, 2 Äquiv.) gestartet. Nach ca. 20 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit 10 ml Ethylacetat verdünnt, filtriert und mit 10 ml einer Mischung von Natriumsulfit-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1:1, v/v) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase 2 x mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad max. 30 °C). Der Rückstand wird nach AAV IX direkt Acyliert

2-{{t-butyl(dimethyl)silyl}oxy}tetrahydro-1H-pyran-1-ylacetat (167a)

Nach den AAV XI und AAV IX wurden 115 mg 4-{{t-butyl(dimethyl)silyl}oxy}hex-5-en-1-ol (0.5 mmol) **148a** umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung liefert 102 mg eines Diastereomerengemisches von 2-{{t-butyl(dimethyl)silyl}oxy}tetrahydro-1H-pyran-1-ylacetaten **167a** (0.37 mmol; 74 %) als farbloses Öl in einem Verhältnis von (4.8:1 *anti:syn* (HPLC-Integration)). Die Diastereomere konnten HPLC-chromatografisch (5:1 *iso*-Hexan/Diethylether) getrennt werden.

Diastereomer 1: (1R*,2R*)-2-{{t-butyl(dimethyl)silyl}oxy}tetrahydro-1H-pyran-1-ylacetat *syn*-(167a)

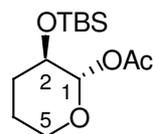


syn-**167a**

R_f 0.33 (5:1 *iso*-Hexan/Diethylether); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-1), 3.81-3.76 (m, 1H, H-5), 3.74-3.69 (m, 1H, H-5), 3.63-3.58 (m, 1H, H-2), 2.12 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.83-1.68 (m, 4H, CH₂), 0.86 (s, *t*-Butyl-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.04 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 92.3, 68.1, 61.3, 27.6, 25.8, 24.1, 21.2, 18.2, -4.7 ppm; IR (film) ν 2953 (m), 2930 (m), 2886 (w), 2857 (m), 1750 (s), 1472 (w), 1372 (w), 1251 (m), 1233 (s), 1190 (w), 1117 (s), 1084 (m), 1041 (w), 1007 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI)

215 (10) [C₁₁H₂₃O₂Si], 157 (20) [C₉H₉O₃Si], 129 (5) [C₆H₁₃OSi], 117 (100) [C₅H₉O₃], 101 (5) [C₅H₉O₂], 75 (25) [C₂H₇O₂Si], 58 (10) [C₃H₆O]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₃H₂₇O₄Si) berechnet: 275.1673, gefunden: 275.1677.

Diastereomer 2: (1S*,2R*)-2-{{t-butyl(dimethyl)silyl}oxy}tetrahydro-1H-pyran-1-ylacetat anti-(167a)



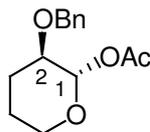
anti-**167a**

R_f 0.33 (5:1 *iso*-Hexan/Diethylether); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.90-3.86 (m, 1H, H-5), 3.63-3.55 (m, 2H, H-5, H-2), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.00-1.94 (m, 1H, CH₂), 1.86-1.79 (m, 1H, CH₂), 1.64-1.48 (m, 2H, CH₂), 0.87 (s, *t*-Butyl-CH₃), 0.06 (s, 6H, TBS-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 95.9, 67.9, 64.8, 29.9, 25.8, 22.5, 21.3, 18.1, -4.6 ppm; IR (film) ν 2954 (s), 2930 (s), 2887 (m), 2857 (s), 1761 (s), 1472 (w), 1442 (w), 1371 (m), 1251 (s), 1234 (s), 1213 (m), 1200 (m), 1154 (m), 1124 (m), 1071 (s), 1097 (m), 1047 (m), 1018 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 215 (15) [C₁₁H₂₃O₂Si], 157 (60) [C₉H₉O₃Si], 129 (20) [C₆H₁₃OSi], 117 (100) [C₅H₉O₃], 101 (10) [C₅H₉O₂], 75 (40) [C₂H₇O₂Si], 59 (5) [C₃H₇O]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₃H₂₇O₄Si) berechnet: 275.1673, gefunden: 275.1676.

2-(Benzyloxy)tetrahydro-1H-pyran-1-ylacetat (167b)^[88]

Nach AAV XI und AAV IX werden 196 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-enol **148b** (1 mmol) zu 205 mg eines Diastereomerengemisches von 3-(Benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2-ylacetaten **167b** (0.82 mmol; 82 %) umgesetzt. Die Diastereomere konnten HPLC-chromatographisch (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

Diastereomer 1: (1S*,2R*)-2-(Benzyloxy)tetrahydro-1H-pyran-1-ylacetat anti-(167b)

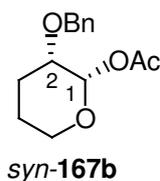


anti-**167b**

Integration des HPLC-Chromatogramms: 51 %; R_f 0.42 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.86 (d, *J* = 4.0, 1H, H-1), 4.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 3.91-3.85 (m, 1H, RCH₂OR),

3.71-3.65 (m, 1H, RCH₂OR), 3.39-3.36 (m, 1H, H-4), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.99-1.93 (m, 2H, CH₂) 1.81-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.51-1.43 (m, 1H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 138.3, 128.5, 127.8, 127.7, 93.3, 72.8, 71.5, 63.6, 25.2, 21.5, 21.3 ppm; IR (film) ν 2950 (m), 2881 (m), 1751 (s), 1497, 1454 (w), 1371 (m), 1237 (s), 1201 (s), 1153 (m), 1121 (m), 1093 (m), 1068 (s), 1027 (m), 1010 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 190 (5) [C₁₂H₁₄O₂], 91 (100) [C₇H₇], 84 (20), [C₅H₈O], 71 (10) [C₄H₇O], 65 (10) [C₅H₅];

Diastereomer 2: (1*S*^{*},2*S*^{*})-2-(benzyloxy)tetrahydro-1*H*-pyran-1-ylacetat *syn*-(167*b*)



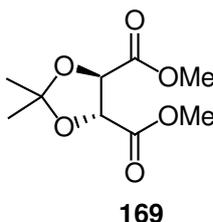
Integration des HPLC-Chromatogramms: 49 %; R_f 0.42 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂) 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 3.78-3.71 (m, 1H, RCH₂OR), 3.65-3.60 (m, 1H, RCH₂OR), 3.55 (ddd, *J* = 11.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H, H-4), 2.16 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.96-1.79 (m, 2H, CH₂) 1.74-1.68 (m, 2H, CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 138.1, 128.6, 127.9, 127.8, 90.3, 73.8, 71.1, 61.3, 24.5, 24.3, 21.3 ppm; IR (film) ν 3063 (w), 3031 (m), 2950 (m), 2881 (m), 1746 (s), 1467 (w), 1454 (w), 1372 (m), 1234 (s), 1100 (s), 1044 (w), 1011 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 190 (5) [C₁₂H₁₄O₂], 91 (100) [C₇H₇], 84 (25), [C₅H₈O], 71 (10) [C₄H₇O], 65 (10) [C₅H₅];

6.3.2. Darstellung unterschiedlicher Cyclisierungsvorläufer

6.3.2.1. Variation des Bausteins A

6.3.2.1.1. Synthese des chiralen Aldehyds 172 ausgehend von L-(+)-Weinsäure

Dimethyl-(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylat (169)^[90]

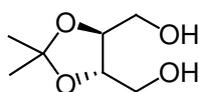


Eine Suspension von 10.3 g L-(+)-Weinsäure **168** (69 mmol) und 69 mg *p*-Toluolsulfonsäure (0.4 mmol, 0.5 Mol%) in 29.5 ml 2,2-Dimethoxypropan (240 mmol, 3.5 Äquiv.) in 4.6 ml Methanol wird für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Weitere 9.6 ml 2,2-Dimethoxypropan (78

mmol, 1.1 Äquiv.) und 50 ml Cyclohexan werden zugegeben und die tiefrote Lösung wird für weitere 20 h am Wasserabscheider erhitzt. Es werden noch einmal 9.6 ml 2,2-Dimethoxypropan (78 mmol, 1.1 Äquiv.) und weitere 4.6 ml Methanol zugegeben und weitere 22 h am Wasserabscheider refluxiert. Mit 330 mg festem Natriumcarbonat wird die Reaktionslösung entsäuert. Nach der Filtration werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird mittels Destillation (0.1 mbar, 78 °C) gereinigt. Man erhält 12.9 g eines gelblichen Öls (59 mmol; 86 %).

R_f 0.76 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.81 (s, 2H, CH), 3.83 (s, 6H, OCH_3) 1.49 (s, 6H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 107.3, 77.1, 53.0, 37.0, 26.4 ppm; IR (film) ν_{max} 3383 (w), 2994 (m), 2957 (m), 1760 (s), 1439 (m), 1385 (m), 1375 (m), 1212 (s), 1112 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 219 (1) [$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_6$], 203 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_6$], 159 (25) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5$], 141 (15) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3$], 133 (15) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4$], 113 (5) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3$], 101 (15) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$], 85 (15) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$], 73 (20) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 59 (20) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$].

(2*S*,3*S*)-5,5-dimethyl-2,3-dioxolan-1,4-butandiol (**170**)^[89]

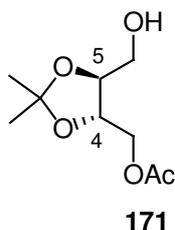


170

Zu einer kräftig gerührten Suspension von 1.28 g Lithiumaluminiumhydrid (32 mmol; 2 Äquiv.) in 60 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 3.49 g Dimethyl-(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylat (**169**) (16 mmol) gelöst in 20 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Die Reaktionslösung wird für 26 h unter Reflux erhitzt und nach dem Abkühlen sukzessive mit 1.2 ml Wasser, 1.2 ml 15%ger Kaliumhydroxid-Lösung und nach 20 min Rühren bei RT mit weiteren 3.6 ml Wasser hydrolysiert. Nachdem diese Lösung weitere 5 h bei RT gerührt wurde, wird sie über Celite filtriert und mit Diethylether eluiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Diol **170** wird 24h im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.9 g eines gelblichen Öls (12 mmol, 73 %).

R_f 0.23 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.00 (s, 2H, CH), 3.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H, RCH_2OH), 3.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H, RCH_2OH), 2.10 (s, 2H, OH), 1.43 (s, 6H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 109.4, 78.0, 62.0, 27.2 ppm; IR (film) ν_{max} 3406 (s), 2987 (m), 2935 (m), 2883 (m), 1455 (w), 1383 (m), 1374 (m), 1253 (m), 1217 (m), 1055 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 147 (70) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4$], 131 (40) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$], 87 (20) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$], 69 (30) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$], 59 (100) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$].

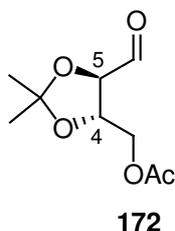
[(4*S*,5*S*)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl-acetat (171**)^[91]**



1.43 g des Diols **170** (8.8 mmol) werden im Vakuum getrocknet, in 50 ml abs. Diethylether/Tetrahydrofuran (4:1) gelöst und auf 0° C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2.9 ml 3 M Methylmagnesiumchlorid-Lösung (8.8 mmol, 1 Äquiv.) so schnell wie möglich zugetropft. Nach 5 min Rühren werden 628 µl frisch destillierte Acetylchlorid-Lösung (8.8 mmol; 1 Äquiv.) gelöst in 1 ml abs. Diethylether zugetropft und es wird weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0° C gekühlt, mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 15 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (1:1 Isohexan/Ethylacetat, Säule gepackt in 2:1 Isohexan/Ethylacetat) liefert 1.39 g eines leicht gelblichen Öls (6.8 mmol; 77 %).

R_f 0.43 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.29 (dd, *J* = 13.9, 6.3 Hz, 1H, H-4), 4.14 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 2H, RCH₂OAc), 3.95-3.91 (m, 1H, H-5), 3.84 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H, RCH₂OH), 3.66 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H, RCH₂OH), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.01 (s, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 110.0, 78.4, 75.1, 64.3, 61.9, 27.0, 21.0 ppm; IR (film) ν_{max} 3467 (s), 2988 (s), 2938 (m), 1743 (s), 1456 (w), 1373 (s), 1237 (s), 1168 (m), 1103 (m), 1052 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 189 (100) [C₈H₁₃O₅], 147 (10) [C₆H₁₁O₄], 131 (15) [C₅H₇O₄], 115 (80) [C₅H₇O₃], 101 (10) [C₄H₅O₃], 87 (20) [C₄H₇O₂], 59 (75) [C₂H₃O₂].

[(4*S*,5*R*)-5-Formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl-acetat (172**)**

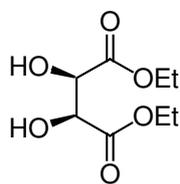


626 mg Dess-Martin-Periodinan (1.5 mmol, 1.5 äquiv.) werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und es wird eine Viertelstunde bei Raumtemperatur gerührt. 204 mg des zuvor im Vakuum getrockneten Acetats **171** (1 mmol) werden gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan bei 0 °C zugetropft und es wird 2 h bei 8 °C unter Lichtausschluss gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt, mit 10 ml *iso*-Hexan/Diethylether (1:1) versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 0 °C entfernt, der Rückstand wird in 10 ml *iso*-Hexan/Diethylether (1:1) aufgenommen, erneut über Celite filtriert und kalt eingengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. Der so erhaltene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

R_f 0.35 (1:5 *iso*-Hexan/Diethylether); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, CHO), 4.36 (dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.33-4.29 (m, 1H, H-4), 4.19 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H-5), 4.16 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 2.10 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3) ppm.

6.3.2.1.2. Darstellung des Aldehyds 178 ausgehend von Maleinsäure

Diethyl-(2*R**,3*S**)-2,3-dihydroxysuccinat (**174**)^[95]



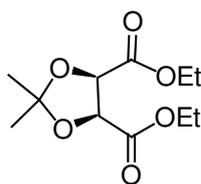
174

In einem 1l-Dreihalskolben mit Tropftrichter und KPG-Rührer werden 32.1 g Natriumperodat (150 mmol; 1.5 Äquiv.) in 47.5 ml Wasser suspendiert und unter Rühren mit einem Heissluftfön erwärmt. Es werden 3.73 g Cer(III)chlorid-Heptahydrat (10 mmol; 10 Mol%) zugegeben und unter mehrmaligem erwärmen so lange gerührt (15-20 min) bis sich eine leuchtend gelbe Suspension gebildet hat. Diese Suspension wird mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt und 2.5 ml 0.1 M Ruthenium(III)chlorid-Lösung (0.25 mmol; 0.25 Mol%) sowie 250 ml Acetonitril werden zugegeben. Nach weiteren 5 min Rührens werden 16 ml Maleinsäurediethylester **173** (100 mmol) gelöst in 50 ml Acetonitril mit Hilfe des Tropftrichters über 1 min zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch die Zugabe von 15 g Natriumcarbonat gestoppt. Es wird filtriert, das Filtrat wird mit 500 mg AloxB (Aktivitätsstufe III) versetzt, 2 h bei RT gerührt, erneut filtriert und das Lösungsmittel wird am

Rotationsverdampfer entfernt. Umkristallisation aus Diethylether liefert 20.2 g (98 mmol; 98 %) eines weissen kristallinen Feststoffs.

R_f 0.46 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH), 4.26 (m, 4H, Ethyl- CH_2), 3.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, OH), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ethyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 73.0, 62.4, 14.2 ppm; IR (film) ν_{max} 3430 (s), 2984 (m), 2939 (w), 2908 (w), 1786 (s), 1633 (w), 1468 (w), 1446 (m), 1370 (m), 1216 (s), 1124 (s), 1028 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 207 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_6$], 133 (60) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4$], 104 (100) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$], 87 (20) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$], 76 (75) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$];

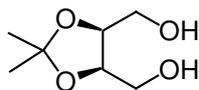
Diethyl-(4*R**,5*S**)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylat (**175**)^[97]



175

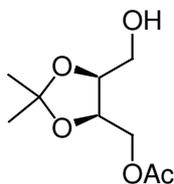
14.6 g *meso*-Weinsäurediethylester **174** (70 mmol) werden in 70 ml Benzol gelöst, mit 10.5 ml Dimethoxypropan (85 mmol; 1.2 Äquiv.) sowie 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure (cat.) versetzt und über Nacht bei 70 °C gerührt. Es wird eine Vigreuxkolonne aufgesetzt und die Temperatur auf 100 °C erhöht, so dass ein Azeotrop von Benzol und Methanol (bp: 57 °C) laufend abdestilliert wird. Die Reaktion ist beendet, wenn die Siedetemperatur des Azeotrops 70 °C erreicht. Nach dem Abkühlen wird mit 600 mg Natriumhydrogencarbonat versetzt, nach 15 min Rühren abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Destillation des Rohproduktes (0.1 mbar, 82 °C) liefert 16.7 g (68 mmol; 97 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.78 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.82 (s, 2H, CH), 4.27-4.14 (m, 4H, Ethyl- CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ethyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 114.4, 77.8, 63.1, 28.1, 27.3, 15.5 ppm; IR (film) ν_{max} 2987 (m), 2941 (w), 2909 (w), 1764 (s), 1447 (w), 1384 (m), 1373 (m), 1350 (w), 1208 (s), 1162 (m), 1107 (s), 1048 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 231 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_6$], 203 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_6$], 173 (45) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$], 161 (10) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3$], 155 (15) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_4$], 133 (10) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4$], 115 (5) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 83 (25) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2$], 59 (20) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$].

(2*S*^{*},3*S*^{*})-5,5-dimethyl-2,3-dioxolan-1,4-butandiol (176)^[98]**176**

6.1g Lithiumaluminiumhydrid (160 mmol) werden unter Argonatmosphäre in 250 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Diese Suspension wird auf 0 °C gekühlt und 19.7 g des Diethylesters **175** (80 mmol) werden gelöst in 100 ml abs. Tetrahydrofuran über eine halbe Stunde zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und es wird 12 Stnden refluxiert. Anschließend wird mit 5.7 ml Wasser hydrolysiert und anschließend mit 5.7 ml 15%iger Natriumhydroxyd-Lösung versetzt. Nach 20 min Rühren werden weitere 17.2 ml Wasser zugesetzt und die weisse Suspension für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit ca 10 g Natriumsulfat versetzt, eine weitere Stunde gerührt, über Celite filtriert, mit 2 x 200 ml Diethylether eluiert und am Rotationsverdampfer aufkonzentriert, wodurch man 10.1 g eines gelblichen Öls (62.4 mmol 78%) erhält. Das Rohprodukt wird nach 12stündigem Trocknen im Hochvakuum ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Eine analytische Probe wird mittels HPLC (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt.

R_f 0.26 (1:3 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.29 (dt, $J = 7.0, 6.0$ Hz, 2H, CH), 3.82 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 2H, RCH₂OH), 3.75 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 2H, RCH₂OH), 2.51 (s, 1H, OH), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 108.5, 77.0, 60.9, 25.2, 27.7 ppm; IR (film) ν_{max} 3404 (s), 2987 (m), 2937 (m), 2885 (m), 1457 (w), 1382 (m), 1249 (m), 1217 (s), 1166 (m), 1050 (s) cm⁻¹; m/z (EI) 163 (1) [C₇H₁₅O₄], 147 (55) [C₇H₁₅O₃], 131 (65) [C₅H₇O₄], 87 (10) [C₄H₇O₂], 69 (15) [C₄H₅O], 59 (100) [C₂H₃O₂];

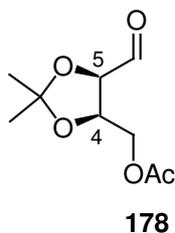
[(4*R*^{*},5*S*^{*})-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-methylacetat (177)^[143]**177**

1.23 g des Diols **176** (7.6 mmol) werden im Vakuum getrocknet, in 45 ml abs. Diethylether/Tetrahydrofuran (4:1) gelöst und auf 0° C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2.5 ml 3 M Methylmagnesiumchlorid-Lösung (7.6 mmol, 1 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach 15 min Rühren werden 542 μ l frisch destillierte Acetylchlorid-Lösung (7.6 mmol, 1 Äquiv.)

gelöst in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft und es werden weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0° C gekühlt, mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 15 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat, Säule gepackt in 2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 1.1 g (5.4 mmol; 71%) eines leicht gelblichen Öls.

R_f 0.46 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.41-4.37 (m, 1H, CH), 4.30 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 2H, RCH_2OAc), 4.14 (dd, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1H, CH), 3.75 (dd, $J = 11.7, 4.1$ Hz, 1H, RCH_2OH), 3.70 (dd, $J = 11.7, 6.0$ Hz, 1H, RCH_2OH), 2.10 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.85 (s, 1H, OH), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 109.2, 74.8, 77.1, 61.1, 63.1, 27.8, 25.2, 21.0 ppm; IR (film) ν_{max} 3469 (s), 2988 (m), 2938 (m), 1743 (s), 1456 (w), 1373 (s), 1241 (s), 1168 (m), 1047 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 189 (40) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_5$], 173 (10) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$], 129 (15) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 101 (5) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3$], 87 (15) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$], 69 (40) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$], 59 (60) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$].

[(4*R,5*S**)-5-Formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl-acetat (**178**)**



626 mg Dess-Martin-Periodinan (1.5 mmol, 1.5 äquiv.) werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und es wird eine Viertelstunde bei Raumtemperatur gerührt. 204 mg des zuvor im Vakuum getrockneten Acetats **177** (1 mmol) werden gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan bei 0 °C zugetropft und es wird 2 h bei 8 °C unter Lichtausschluss gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt, mit 10 ml *iso*-Hexan/Diethylether (1:1) versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 0 °C entfernt, der Rückstand wird in 10 ml *iso*-Hexan/Diethylether (1:1) aufgenommen, erneut über Celite filtriert und kalt eingeeengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. Der so erhaltene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

R_f 0.27 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CHO), 4.61-4.57 (m, 1H, H-4), 4.45 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.42 (dd, *J* = 12.0, 3.3 Hz, 1H, RCH₂OAc), 4.01 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H, RCH₂OAc), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃) ppm.

6.3.2.2. *Variation des Bausteins B: Entwicklung diastereoselektiver 1,2-Additionen von Vinyl-Metall-Verbindungen*

6.3.2.2.1. *Darstellung von Allylalkoholen mit monosubstituierter Doppelbindung*

Allgemeine Arbeitsvorschrift XII: Addition von Vinylzinkchlorid

Die gewünschte Menge Vinylgrignard-Lösung (1.6 M; in THF) wird bei 0 °C in eine Suspension von zuvor im Hochvakuum getrockneten Zinkchlorid in 4 ml abs. Lösungsmittel getropft. Es wird zur vollständigen Transmetallierung eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt. 1 mmol des Aldehyds wird eine halbe Stunde im Hochvakuum getrocknet, in 4 ml abs. Lösungsmittel aufgenommen und bei -78 °C mit der Vinylzinkchlorid-Lösung versetzt. Unter Auftauen wird 20 h gerührt, mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohgemisch wird nach einer Filtration über Silicagel (Elution mit Ethylacetat) gaschromatographisch untersucht.

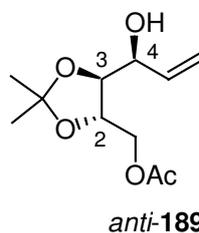
Allgemeine Arbeitsvorschrift XIII: Addition von Vinylzinkchlorid in DCM

3.13 ml Vinylgrignard-Lösung (1.6 M; 5 mmol; 5 Äquiv.) werden bei Raumtemperatur unter Ar-Atmosphäre 2h im Hochvakuum getrocknet. Bei -78 °C wird der Rückstand in 7.5 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und mit Hilfe eines Teflonschlauchs bei -78 °C in eine Suspension von zuvor im Hochvakuum getrockneten 631 mg Zinkchlorid (5 mmol; 5 Äquiv.) in 4 ml abs. Dichlormethan überführt. Das Kältebad wird nach 15 min Rühren bei -78 °C durch ein Eisbad ersetzt und es wird zur vollständigen Transmetallierung eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt. 1 mmol des Aldehyds wird eine halbe Stunde im Hochvakuum getrocknet, in 4 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und bei -78 °C mit der Vinylzinkchlorid-Lösung versetzt. Unter Auftauen wird 20 h gerührt, mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

1-O-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-hex-5-enitol (189)

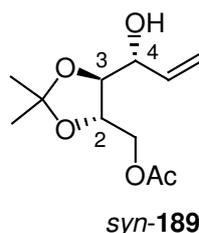
Nach AAV XIII werden 808 mg [(4*S*,5*R*)-5-Formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methylacetat **172** (4 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 570 mg diastereomere 1-O-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-hex-5-enitole **189** (2.48 mmol; 62 %) in einem Verhältnis von 10:1 (*anti*/*syn*) als farbloses Öl. Die Diastereomeren Acetate konnten mit Hilfe von HPLC-Chromatographie (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

Diastereomer 1: 1-O-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-L-arabino-hex-5-enitol *anti*-(189)



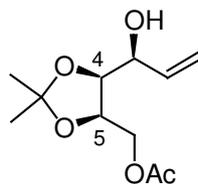
$[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.74 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.89 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.42 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.37-4.22 (m, 2H, H2, H-3), 4.05 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.85 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 2.10 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 135.5, 117.5, 100.7, 79.5, 75.3, 72.0, 65.3, 27.2, 27.1, 21.0 ppm; IR (film) ν 3466 (m), 2988 (s), 2940 (s), 1743 (s), 1656 (w), 1456 (m), 1373 (s), 1304 (s), 1230 (s), 1173 (s), 1144 (s), 1101 (s), 1049 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 215 (30) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$], 173 (5) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 95 (25) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$], 85 (10) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$], 67 (5) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$], 59 (75) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; HRMS (FAB⁺CR, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$). berechnet: 231.1232, gefunden: 231.1238.

Diastereomer 2: 1-O-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-D-xylo-hex-5-enitol *syn*-(189)



$[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.74 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.88 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.30 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 4.18-4.14 (m, 2H, H-2, H-3), 4.09 (dd, $J = 11.7, 6.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.83 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 2.11 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 135.5, 117.5, 110.0, 79.5, 75.4, 72.0, 64.1, 27.2, 27.0, 21.0 ppm; IR (film) ν 3466 (m), 2988 (s), 2940 (s), 1743 (s), 1656 (w), 1456 (m), 1373 (s), 1304 (s), 1230 (s), 1173 (s), 1144 (s), 1101 (s), 1049 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 215 (30) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$], 173 (5) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5$], 115 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3$], 95 (25) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$], 85 (10) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$], 67 (5) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$], 59 (75) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$). berechnet: 231.1232, gefunden: 231.1238.

6-*O*-Acetyl-1,2-dideoxy-4,5-*O*-(1-methylethylidene)-ribo-hex-1-enitol *anti*-(191)



anti-191

Nach AAV XIII werden 303 mg [(4*R* * ,5*S* *)-5-Formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methylacetat **178** (1.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 224 mg (0.98 mmol; 65%) eines Diastereomeregemisches (5:1) als farbloses Öl. Mittels HPLC-chromatographische Reinigung (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) konnte das Hauptdiastereomer angereichert werden.

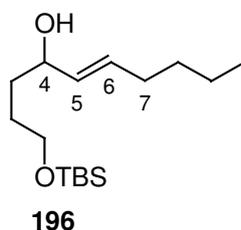
R_f 0.63 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.01 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.29 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.50 (dd, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.42-4.39 (m, 1H, RCH_2OAc), 4.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, R_2CHOH), 4.19 (dd, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 1H, H-5), 4.05 (dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 1H, H-4), 2.11 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 137.5, 117.1, 109.3, 79.1, 75.6, 70.9, 63.8, 27.9, 25.5, 21.2 ppm; IR (film) ν_{max} 3466 (s), 2988 (s), 2938 (m), 1740 (s), 1434 (w), 1374 (s), 1240 (s), 1169 (m), 1081 (s), 1044 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 215 (30) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$], 173 (5) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5$], 155 (20) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$], 131 (20) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$], 116 (90) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$], 95 (25) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}$], 73 (25) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 69 (10) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$], 59 (100) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$). berechnet: 231.1232, gefunden: 231.1215.

6.3.2.2.2. *1,2-Addition aliphatischer Vinyl-Zink-Verbindungen zum selektiven Aufbau der (E)- und (Z)-Allylalkohole 196 und 201*

Dicyclohexylboran

In 60 ml abs. *n*-Hexan werden 6 ml frisch destilliertes Cyclohexen (60 mmol) gelöst. Bei 0 °C werden 2.85 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (30 mmol; 0,5 Äquiv.) zugetropft. Die weiße Suspension wird 4 h unter Auftauen gerührt, der Feststoff wird mit Hilfe einer Schlenkfritte abgetrennt, in einen Schlenkkolben überführt und 5 h im Hochvakuum getrocknet. Das so dargestellte pyrophore Reagenz wird unter Argon bei 4 °C gelagert und ohne weitere Charakterisierung verwendet.

(5E)-1-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]dec-5-en-4-ol (196)

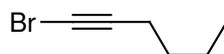


1.34 g Dicyclohexylboran (7.5 mmol, 1.5 Äquiv.) werden in 10 ml abs. Toluol suspendiert. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, 862 µl Hexin werden zugetropft und es wird 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Die nun klare Reaktionslösung wird auf –78 °C gekühlt und mit 11.4 ml Diethylzink-Lösung (10mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Nach 15 min Rühren bei –78 °C wird mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C erwärmt und 5 g des Aldehyds **125** (5 mmol) zugetropft. Es wird über Nacht unter Auftauen gerührt, mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 2 x 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 972 mg (3.4 mmol, 65%) eines farblosen Öls.

R_f 0.32 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.64 (dt, $J = 15.6, 6.5$ Hz, 1H, H-6), 5.45 (dd, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H, H-5), 4.08-4.04 (m, 1H, H-4), 3.66-3.63 (m, 2H, RCH_2OTBS), 2.00 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 2H, H-7), 1.60-1.58 (m, 4H, CH_2), 1.37-1.28 (m, 4H, CH_2), 0.90 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.06 (s, 6H, TBS- CH_3) ppm; δ_C (100 MHz, CDCl_3) 133.0, 132.0, 72.9, 63.5, 34.8, 32.0, 31.5, 29.1, 26.1, 22.4, 18.2, 14.1, -5.2 ppm; IR (film) ν 3357 (s), 2956 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1387 (w), 1361 (w), 1255 (m), 1100 (s), 1006 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 211 (30) [$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{OSi}$], 137 (40) [$\text{C}_{10}\text{H}_{17}$], 95

(80) [C₇H₁₁], 81 (100) [C₆H₉], 75 (95) [C₂H₇OSi], 67 (65) [C₅H₇], 57 (30) [C₄H₉]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₆H₃₅O₂Si) berechnet: 287.2406, found: 287.2380.

Bromhexin 197^[113]

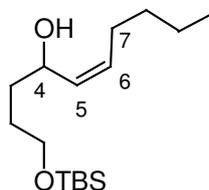


197

3.5 g Hexin **193** (42.8 mmol) werden in 150 ml Aceton gelöst und mit 0.8 g Silbernitrat (4.7 mmol) behandelt. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur werden 9.8 g N-Bromsuccinimid (55 mmol) auf einen Schlag zugegeben und die Suspension wird für weitere 90 min gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Celite filtriert, mit Aceton eluiert und am Rotationsverdampfer bei 20–25 °C Wasserbadtemperatur konzentriert. Zu dem weissen wachsartigen Rückstand werden 80 ml Wasser gegeben, die Mischung wird mit 3 x 80 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 20–25 °C Wasserbadtemperatur entfernt. Man erhält 6.4 g analysenreines Bromhexin (39.8 mmol, 93%) als gelbes Öl. Die empfindliche und leicht flüchtige Substanz wird bei –20 °C gelagert und so schnell wie möglich verbraucht.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, RCH₂CCBr), 1.52-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.43-1.37 (m, 2H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 80.6, 37.5, 30.5, 22.0, 19.5, 13.7 ppm; IR (film) ν 2959 (s), 2934 (s), 2873 (m), 1713 (w), 1465 (m), 1429 (m), 1380 (m), 1326 (w), 1299 (w), 1249 (w), 1180 (w), 1106 (w), 1032 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI); 161 (5) [C₆H₉Br], 133 (5) [C₄H₅Br], 119 (30) [C₃H₃], 81 (100) [C₆H₉].

(5Z)-1-*[t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}dec-5-en-4-ol (201)



201

267 mg Dicyclohexylboran (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) werden in 3 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt, 242 mg Bromhexin (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) werden zugegeben und es wird 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Die nun klare Reaktionslösung wird auf –78 °C gekühlt und mit 1 ml *t*-Butyllithium-Lösung (1.5 M, 1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und 20 min bei –78 °C gerührt. Unter Auftauen wird weitere 45 min

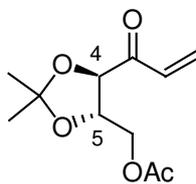
gerührt, dann erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 1.88 ml einer 15 %igen Diethylzink-Lösung (1.65 mmol, 1.65 Äquiv.) zugetropft. Nach 15 min Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird mit Hilfe eines Eisbades auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 202 mg des Aldehyds **125** (1 mmol) zugetropft. Es wird über Nacht unter Auftauen gerührt, mit 5 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 2 x 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 177 mg (0.63 mmol, 63 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.33 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.49-5.36 (m, 2H, H-5/H-6), 4.46-4.44 (m, 1H, H-4), 3.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, RCH_2OTBS), 2.28 (s, 1H, OH), 2.10-2.06 (m, 2H, H-7), 1.62-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.37-1.26 (m, 4H, CH_2), 0.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H, CH_3), 0.91 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.06 (s, 6H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 132.7, 132.0, 67.6, 63.5, 34.9, 32.0, 29.1, 27.6, 26.1, 22.5, 18.5, 14.1, -5.2 ppm; IR (film) ν 3406 (s), 2956 (s), 2929 (s), 2857 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1385 (w), 1361 (w), 1255 (m), 1100 (s), 1007 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 229 (5) [$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$], 211 (40) [$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{OSi}$], 171 (5) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$], 137 (20) [$\text{C}_{10}\text{H}_{17}$], 115 (10) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OSi}$], 101 (15) [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{Si}$], 95 (75) [C_7H_{11}], 89 (20) [$\text{C}_3\text{H}_9\text{OSi}$], 81 (90) [C_6H_9], 75 (100) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$], 67 (50) [C_5H_7], 55 (15) [C_4H_7]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$) berechnet: 287.2406, gefunden: 287.2370.

6.3.2.3. *Hydride als Baustein C: eine Oxidations-Reduktions-Sequenz zur Darstellung der Minderdiastereomere*

6.3.2.3.1. *Untersuchungen zur Oxidations-Reduktions-Sequenz*

6-O-Acetyl-1,2-dideoxy-4,5-O-(1-methylethyliden)-L-threo-hex-1-en-3-ulose (202)



202

230 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-hex-5-enitol (**189**) werden im Vakuum getrocknet und in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst. 626 mg Dess-Martin-Periodinan (1.5 mmol, 1.5 äquiv.) werden zugegeben und es wird 2 h unter Lichtausschluss gerührt. Es wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit 2 ml Diethylether/Isohexan (1:1, v/v) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer bei 0 °C entfernt, der Rückstand wird in Diethylether/Isohexan (1:1, v/v) aufgenommen erneut über Celite filtriert und kalt eingengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis ein klares farbloses Öl zurückbleibt. Man erhält 205 mg eines farblosen Öls (0.9 mmol; 90 %). Eine analytische Probe des empfindlichen Ketons wird säulenchromatographisch (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat, Flash-Säule) gereinigt.

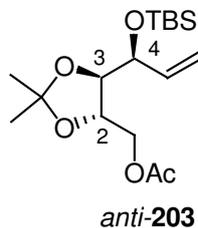
$[\alpha]_D^{20} = + 18^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.67 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.85 (dd, $J = 17.0, 10.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 6.46 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.85 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.43 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-4), 4.35-4.32 (m, 2H, RCH_2OAc), 4.13 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.4, 169.0, 131.3, 131.2, 105.2, 81.1, 76.0, 64.2, 27.0, 26.3, 20.9 ppm; IR (film) ν 2989 (m), 2939 (w), 1746 (s), 1699 (m), 1611 (w), 1455 (w), 1404 (m), 1374 (m), 1231 (s), 1166 (m), 1100 (m), 1045 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 228 (1) [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$], 173 (15) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_5$], 153 (5) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 97 (10) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}$], 85 (10) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$], 55 (25) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}$]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$) berechnet: 228.0998, gefunden: 228.0975.

Reduktion

190 mg Lithiumtristertbutoxyaluminiumhydrid werden bei -78 °C in 5 ml abs. Ethanol suspendiert und 114 mg 6-*O*-Acetyl-1,2-dideoxy-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-threo-hex-1-en-3-ulose **202** (0.5 mmol) werden gelöst in 2 ml abs. Ethanol vorsichtig zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -78 °C wird die Reaktion bei dieser Temperatur mit ges. Kaliumnatriumtartrat-Lösung hydrolysiert. Unter Auftauen wird nach der Zugabe von 20 ml Dichlormethan für 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 2 x 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 22 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-**189** (0.1 mmol, 18 %).

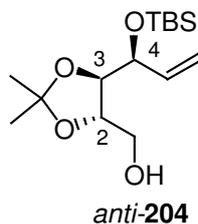
6.3.2.4. Synthese der Cyclisierungsvorläufer

1-*O*-Acetyl-4-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(203)



460 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-189 (2 mmol) werden in 2 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 408 mg Imidazol (6 mmol, 3 Äquiv.) versetzt. Portionsweise werden 603 mg *t*-Butyldimethylsilylchlorid (4 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung wird mit einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird 2 h bei RT gerührt, dann wird die Reaktionslösung mit 25 ml Diethylether verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 2 x 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatografische Reinigung des Rohproduktes (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 668 mg eines farblosen Öls (1.94 mmol; 97 %)

$[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.48 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.82 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.34 (dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1H, H-2), 4.27-4.21 (m, 2H, RCH_2OAc), 4.00 (dd, $J = 11.5, 6.7$ Hz, 1H, H-3), 3.73 (dd, $J = 6.7, 5.5$ Hz, 1H, H-4), 2.10 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.09 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.05 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 138.0, 116.9, 108.8, 80.2, 76.1, 74.2, 65.9, 27.3, 27.1, 26.0, 21.0, -4.2, -4.5 ppm; IR (film) ν 2987 (m), 2956 (s), 2931 (s), 2886 (m), 2858 (s), 1748 (s), 1428 (m), 1370 (s), 1255 (s), 1169 (m), 1090 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 229 (15) [$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5$], 169 (85) [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 99 (10) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2$], 85 (5) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$], 75 (30) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$], 59 (10) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_5$ -Si). berechnet: 345.2097, gefunden: 345.2128.

4-*O*-[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(204)

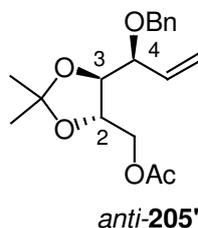
260 mg 1-*O*-Acetyl-4-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(**203**) (1 mmol) werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 1.4 g Kaliumcarbonat (10 mmol; 10 Äquiv.) versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt, die Reaktionslösung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, durch ein Silicapad filtriert und mit 50 ml Diethylether eluiert. Man erhält 293 mg analysenreines 4-*O*-[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(**204**) (0.97 mmol; 97 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.18 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.83 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 6.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.31 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.21 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-4), 4.14-4.10 (m, 1H, H-3), 3.83-3.77 (m, 2H, RCH_2OH), 3.62 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.09 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.04 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 116.7, 109.2, 79.6, 78.7, 74.4, 63.5, 27.3, 27.2, 26.0, 18.3, -4.4, -4.2 ppm; IR (film) ν 3473 (s), 2986 (m), 2956 (s), 2930 (s), 2886 (m), 2858 (s), 1472 (m), 1403 (w), 1379 (m), 1254 (s), 1217 (m), 1166 (m), 1073 (s), 1031 (s), 1006 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 287 (5) [$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}$], 187 (5) [$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4$], 171 (20) [$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{OSi}$], 131 (100) [$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3$], 115 (10) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 101 (10) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$], 75 (60) [$\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}$], 59 (50) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$). berechnet: 303.1992, gefunden: 303.1973.

Allgemeine Arbeitsvorschrift XIV: Benzylierung-Deacylierung

1 mmol des Allylalkohols werden im Vakuum getrocknet, unter Argon-Atmosphäre in 1 ml abs. Dioxan aufgenommen und mit 2 mmol Benzyltrichloracetimidat versetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von einem Tropfen Trifluormethansulfonsäure gestartet. Nach ca. einer Stunde (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit 10 mmol K_2CO_3 und anschließend mit 2 ml Methanol versetzt. Nach einer weiteren Stunde Rühren (DC-Kontrolle) wird über ein Silica-Pad filtriert, mit Diethylether eluiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

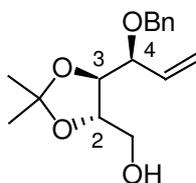
1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(205')



Um eine Analytische Probe des Acetates *anti*-(205') zu erhalten werden 230 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(189) (1 mmol) nach der AAV XIV benzyliert. Anstelle der Zugabe von K₂CO₃ und Methanol wird die Reaktion mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Es wird 3 x mit je 15 ml Diethyleter extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatografische Reinigung (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 243 mg (0.76 mmol; 76%) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ ($c = 0.1$, CH₂Cl₂); $R_f = 0.42$ (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.84 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 7.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.42 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.36 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂) 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.40 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H, RCH₂OAc), 4.12 (ddd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz, 1H, RCH₂OAc), 3.90-3.81 (m, 2H, H-3, H-4), 2.07 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 137.9, 134.9, 128.5, 128.1, 127.9, 120.3, 110.2, 80.8, 79.1, 77.2, 70.6, 65.3, 27.1, 27.0, 21.0 ppm; IR (film) ν 3031 (w), 2987 (m), 2936 (m), 2872 (m), 1744 (s), 1497 (w), 1455 (m), 1381 (m), 1371 (m), 1230 (s), 1094 (s), 1070 (s) cm⁻¹; m/z (EI) 305 (5) [C₁₇H₂₁O₅], 173 (20) [C₈H₁₃O₄], 156 (5) [C₈H₁₂O₃], 147 (5) [C₁₀H₁₁O], 115 (100) [C₅H₇O₃], 91 (80) [C₇H₇], 85 (10) [C₄H₅O₂], 77 (10) [C₆H₅], 65 (15) [C₃H₅]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₈H₂₅O₅). berechnet: 321.1702, gefunden: 321.1695.

4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(205)

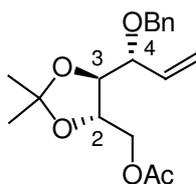


anti-205

Nach AAV XIV werden 460 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(189) (2 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 390 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(205) (1.4 mmol; 70 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.37 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37- 7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 7.4$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.43 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.38 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.02 (ddd, $J = 7.4, 4.5, 4.5$ Hz, 1H, H-2), 3.88 (dd, $J = 7.4, 7.0$ Hz, 1H, H-3), 3.83 (dd, $J = 7.4, 7.0$ Hz, 1H, H-4), 3.77 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1H, RCH_2OH), 3.70 (dd, $J = 11.7, 4.5$ Hz, 1H, RCH_2OH), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.2, 135.2, 128.6, 128.2, 128.0, 120.2, 109.5, 81.2, 80.1, 79.5, 70.7, 63.4, 27.2, 27.0 ppm; IR (film) ν 3458 (s), 3064 (w), 3030 (w), 2986 (m), 2933 (m), 2874 (m), 1727 (w), 1497 (w), 1455 (m), 1380 (m), 1371 (m), 1252 (s), 1214 (s), 1070 (s), 1028 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 278 (1) [$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$], 263 (15) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$], 147 (5) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}$], 131 (70) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$], 113 (10) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_3$], 91 (100) [C_7H_7], 83 (10) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2$], 77 (5) [C_6H_5], 65 (15) [C_5H_5], 59 (50) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$) berechnet: 279.1596, gefunden: 279.1568.

1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyl-iden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-(205')



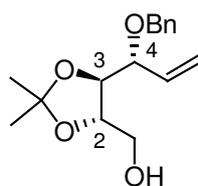
syn-205'

Um eine Analytische Probe des Acetates *syn*-(205') zu erhalten werden 115 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-(189) (0.5 mmol) nach der

AAV XIV benzyliert. Anstelle der Zugabe von K_2CO_3 und Methanol wird die Reaktion mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Es wird 3 x mit je 15 ml Diethyleter extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 116 mg (0.36 mmol; 73%) eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.42 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.80 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 7.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.40 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.36 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2) 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.29 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.14-4.09 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.95-3.91 (m, 2H, H-3, H-4), 2.07 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5, 138.1, 134.0, 128.5, 127.9, 127.7, 120.5, 119.6, 79.9, 78.9, 75.5, 70.5, 64.9, 27.2, 27.1, 21.0 ppm; IR (film) ν 2988 (m), 2935 (m), 2870 (m), 1744 (s), 1497 (w), 1455 (m), 1381 (m), 1371 (m), 1230 (s), 1169 (w), 1093 (s), 1068 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 305 (5) [$C_{17}H_{21}O_5$], 173 (20) [$C_8H_{13}O_4$], 156 (5) [$C_8H_{12}O_3$], 147 (5) [$C_{10}H_{11}O$], 115 (100) [$C_5H_7O_3$], 91 (80) [C_7H_7], 85 (5) [$C_4H_5O_2$], 77 (5) [C_6H_5], 65 (10) [C_5H_5]; HRMS (FAB⁺HR, $C_{18}H_{25}O_5$) berechnet: 321.1702, gefunden: 321.1692.

4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-(205)



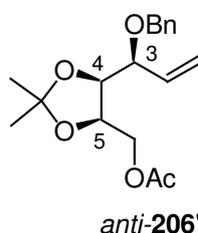
syn-205

Nach AAV XIV werden 230 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-(189) (1 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 198 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-(205) (0.71 mmol; 71%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.89 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.36- 7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.82 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 7.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.03-3.97 (m, 3H, H-2, H-3, H-4),

3.74-3.70 (m, 1H, RCH₂OH), 3.65-3.59 (m, 1H, RCH₂OH), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 133.9, 128.5, 127.9, 120.3, 127.9, 109.4, 79.6, 79.1, 77.6, 70.7, 62.9, 27.3, 27.1 ppm; IR (film) ν 3457 (s), 2986 (m), 2933 (m), 2872 (m), 1731 (m), 1497 (w), 1455 (m), 1381 (m), 1371 (m), 1249 (m), 1215 (m), 1166 (w), 1059 (s), 1028 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 278 (1) [C₁₆H₂₂O₄], 263 (15) [C₁₅H₁₉O₄], 147 (5) [C₁₀H₁₁O], 131 (70) [C₆H₁₁O₃], 113 (10) [C₅H₅O₃], 91 (100) [C₇H₇], 83 (10) [C₄H₃O₂], 77 (5) [C₆H₅], 65 (15) [C₅H₅], 59 (45) [C₃H₇O]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₆H₂₃O₄). berechnet: 279.1596, gefunden: 279.1565.

6-*O*-Acetyl-3-*O*-benzyl-1,2-dideoxy-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-ribo-hex-1-enitol *anti*-(206')

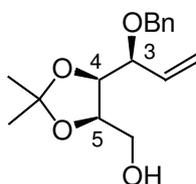


Um eine Analytische Probe des Acetates *anti*-(206') zu erhalten, werden 115 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-ribo-hex-5-enitol *anti*-(189) (0.5 mmol) nach der AAV XIV benzyliert. Anstelle der Zugabe von K₂CO₃ und Methanol wird die Reaktion mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Es wird 3 x mit je 15 ml Diethyleter extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatografische Reinigung (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 114 mg (0.36 mmol; 72 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.35 (10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.82 (ddd, *J* = 17.6, 10.5, 7.5 Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.46 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.39 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂) 4.49 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H, RCH₂OAc), 4.42 (ddd, *J* = 8.5, 6.0, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.13 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H, H-4), 4.09 (dd, *J* = 11.5, 8.5 Hz, 1H, RCH₂OAc), 3.85 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 1H, H-3), 2.08 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 140.1, 136.9, 129.9, 129.7, 129.3, 121.7, 110.6, 80.3, 79.4, 77.1, 71.7, 65.1, 29.2, 26.9, 24.3 ppm; IR (film) ν 2986 (m), 2935 (w), 2876 (w), 1741 (s), 1455 (w), 1372 (m), 1237 (s), 1170 (w), 1067 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 305 (5) [C₁₇H₂₁O₅], 173 (20) [C₈H₁₃O₄], 156 (5) [C₈H₁₂O₃], 147 (10) [C₁₀H₁₁O], 115 (100)

[C₅H₇O₃], 91 (90) [C₇H₇], 85 (5) [C₄H₃O₂], 77 (5) [C₆H₅], 65 (10) [C₅H₅]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₈H₂₅O₅). berechnet: 321.1702, gefunden: 321.1695.

3-*O*-Benzyl-1,2-dideoxy-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-ribo-hex-1-enitol *anti*-(206)

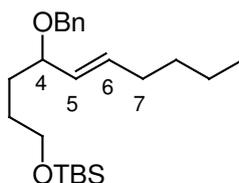


anti-206

Nach AAV XIV werden 460 mg 1-*O*-Acetyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-hex-5-enitol **191** (2 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 390 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-ribo-hex-5-enitol *anti*-(**206**) (1.4 mmol; 70%) als farbloses Öl.

R_f 0.29 (3: 1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37- 7.30 (m, 5H, Aryl-H), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.9, 7.7 Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.48 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.40 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.62 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.34 (m, 1H, H-5), 4.32 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.12 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H, H-4), 3.98 (dd, *J* = 8.5, 7.7 Hz, 1H, H-3), 3.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, RCH₂OH), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 135.5, 128.7, 128.5, 128.3, 120.6, 108.8, 79.2, 78.3, 77.9, 70.5, 60.9, 27.9, 25.5 ppm; IR (film) ν 3467 (s), 3065 (w), 3030 (w), 2986 (m), 2935 (m), 2876 (m), 1730 (w), 1496 (w), 1455 (w), 1381 (m), 1371 (m), 1246 (m), 1219 (m), 1169 (w), 1074 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 278 (1) [C₁₆H₂₂O₄], 263 (15) [C₁₅H₁₉O₄], 147 (5) [C₁₀H₁₁O], 131 (60) [C₆H₁₁O₃], 113 (5) [C₅H₅O₃], 91 (100) [C₇H₇], 83 (10) [C₄H₃O₂], 77 (5) [C₆H₅], 65 (15) [C₅H₅], 59 (45) [C₃H₇O]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₆H₂₃O₄). berechnet: 279.1596, gefunden: 279.1567.

{[(5*E*)-4-(Benzyloxy)dec-5-enyl]oxy}(*t*-butyl)dimethylsilan (*E*)-(207')



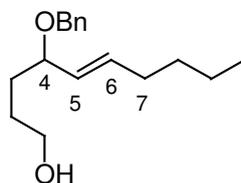
(*E*)-207'

60 mg Natriumhydrid (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.; 60%ge Suspension in Paraffinöl) werden unter Argonatmosphäre in 4 ml eines Lösungsmittelgemisches von abs.Tetrahydrofuran und abs.

Dimethylformamid (3:1) suspendiert. Bei 0 °C werden 286 mg des Allylkohols **196** (1mmol) gelöst in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 290 µl frisch destilliertem Benzylbromid (3 mmol, 3 Äquiv.) und von 36 mg Tetrabutylammoniumiodid (0.1 mmol, 10 Mol%) wird über Nacht gerührt. Es wird mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 2 x 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (50:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 335 mg (0.89 mmol, 89%) eines farblosen Öls.

R_f 0.28 (40 :1 *iso*-Hexan/Ethylacetats); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.31 (m, 4H, Aryl-H), 7.27-7.25 (m, 1H, Aryl-H), 5.60 (dt, *J* = 15.2, 6.7 Hz, 1H, H-6), 5.32 (dd, *J* = 15.2, 8.2 Hz, 1H, H-5), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 3.70-3.67 (m, 1H, H-4), 3.61-3.57 (m, 2H, RCH₂OTBS), 2.07 (dd, *J* = 13.9, 6.7 Hz, 2H, H-7), 1.71-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.40-1.31 (m, 4H, CH₂), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.03 (s, 6H, TBS-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.2, 134.5, 130.8, 128.4, 127.9, 127.4, 80.2, 69.8, 63.3, 32.2, 32.1, 31.6, 29.0, 26.1, 22.3, 18.5, 14.1, -5.1, -5.7 ppm; IR (film) ν 2955 (s), 2928 (s), 2857 (s), 1470 (m), 1455 (m), 1255 (s), 1097 (s), 1068 (m), 1028 (w) cm⁻¹; *m/z* (EI); 319 (5) [C₁₉H₃₁O₂Si], 285 (10) [C₁₆H₃₃O₂Si], 227 (10) [C₁₂H₂₃O₂Si], 211 (15) [C₁₂H₂₃OSi], 203 (15) [C₁₄H₁₉O], 171 (10) [C₁₀H₁₉O₂], 153 (15) [C₁₀H₁₇O], 137 (15) [C₁₀H₁₇], 129 (10) [C₆H₁₃O_{Si}], 101 (10) [C₄H₉OSi], 91 (100) [C₇H₇], 81 (35) [C₆H₉], 67 (30) [C₅H₇]; HRMS (FAB⁺CR, C₂₃H₃₉O₂Si). berechnet: 375.2719, gefunden: 375.2701.

(5E)-4-(Benzyloxy)dec-5-en-1-ol (E)-(207)



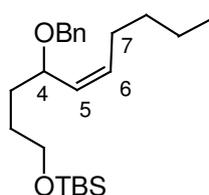
(E)-207

609 mg des Silylethers (*E*)-(207') (1.62 mmol) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 757 mg Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (2.43 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Es wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt mit 30 ml Diethylether verdünnt und mit 15 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) erhält man 400 mg eines farblosen Öls (1.52 mmol, 94 %)

R_f 0.33 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.63 (dt, $J = 15.6, 6.5$ Hz, 1H, H-6), 5.35 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H, H-5), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.75-3.70 (m, 1H, H-4), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, RCH_2OH), 2.08 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 2H, H-7), 1.73-1.59 (m, 4H, CH_2), 1.42-1.31 (m, 4H, CH_2), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 134.8, 130.3, 128.4, 128.0, 127.6, 80.1, 69.9, 63.0, 32.7, 32.0, 31.5, 29.0, 22.3, 14.0 ppm; IR (film) ν 3381 (s), 3064 (w), 3030 (w), 2954 (s), 2928 (s), 2859 (s), 1668 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1378 (m), 1095 (m), 1062 (s), 1028 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 262 (1) [$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$], 203 (15) [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}$], 171 (5) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$], 107 (10) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 97 (15) [C_7H_{13}], 91 (100) [C_7H_7], 79 (10) [C_6H_7], 65 (5) [C_5H_7], 55 (5) [C_4H_7]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2$). berechnet: 263.2011, gefunden: 263.2000.

{[(5Z)-4-(Benzyloxy)dec-5-enyl]oxy}(t-butyl)dimethylsilan (Z)-(207')



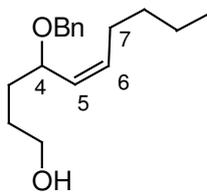
(Z)-207'

60 mg Natriumhydrid (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.; 60%ige Suspension in Paraffinöl) werden unter Argonatmosphäre in 4 ml eines Lösungsmittelgemisches von abs. Tetrahydrofuran und abs. Dimethylformamid (3:1) suspendiert. Bei 0 °C werden 286 mg des Allylalkohols **201** (1mmol) gelöst in 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 290 μl frisch destilliertem Benzylbromid (3 mmol, 3Äquiv.) und von 36 mg Tetrabutylammoniumiodid (0.1 mmol, 10 Mol%) wird über Nacht gerührt. Es wird mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit 2 x 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (50:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 346 mg (0.92 mmol, 92 %) eines farblosen Öls.

R_f 0.24 (50:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 5H, Aryl-H), 5.65-5.58 (m, 1H, H-6), 5.33-5.28 (m, 1H, H-5), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.32

(d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.15-4.10 (m, 1H, H-4), 3.62-3.59 (m, 2H, RCH₂OTBS), 2.03-2.00 (m, 2H, H-7), 1.71-1.49 (m, 4H, CH₂), 1.38-1.29 (m, 4H, CH₂), 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.03 (s, 6H, TBS-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 133.7, 130.9, 128.3, 127.8, 127.5, 74.1, 69.9, 63.3, 32.2, 32.1, 28.9, 27.7, 26.1, 22.5, 21.3, 14.1, -5.1 ppm; IR (film) ν 2954 (s), 2928 (s), 2857 (m), 1496 (w), 1462 (w), 1454 (m), 1385 (w), 1360 (w), 1255 (m), 1096 (s), 1068 (m), 1028 (w) cm⁻¹; m/z (EI); 319 (5) [C₁₉H₃₁O₂Si], 227 (10) [C₁₂H₂₃O₂Si], 211 (15) [C₁₂H₂₃OSi], 203 (10) [C₁₄H₁₉O], 171 (5) [C₁₀H₁₉O₂], 153 (5) [C₁₀H₁₇O], 137 (15) [C₁₀H₁₇], 129 (10) [C₆H₁₃O_{Si}], 117 (5) [C₅H₁₃O_{Si}], 101 (10) [C₄H₉O_{Si}], 91 (100) [C₇H₇], 81 (25) [C₆H₉], 67 (15) [C₅H₇]; HRMS (FAB⁺HR, C₂₃H₃₉O₂Si) berechnet: 375.2719, gefunden: 375.2697.

(5Z)-4-(benzyloxy)dec-5-en-1-ol (Z)-(207)



(Z)-207

375 mg des Silylethers (Z)-(207') (1 mmol) werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 467 mg Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt. Es wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt mit 20 ml Diethylether verdünnt und mit 10 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) erhält man 241 mg eines farblosen Öls (0.92 mmol, 92%)

R_f 0.35 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.66-5.59 (m, 1H, H-6), 5.36-5.32 (m, 1H, H-5), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.32 (dd, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.20-4.14 (m, 1H, H-4), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, RCH₂OH), 2.07-1.97 (m, 2H, H-7), 1.72-1.57 (m, 4H, CH₂), 1.36-1.25 (m, 4H, CH₂), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 133.9, 130.4, 128.5, 127.9, 127.7, 74.2, 70.1, 63.1, 32.7, 32.0, 29.0, 27.6, 22.5, 14.1 ppm; IR (film) ν 3388 (s), 2954 (s), 2928 (s), 2860 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1384 (w), 1329 (w), 1204 (w), 1179 (w), 1089 (m), 1061 (s), 1028 (m) cm⁻¹; m/z (EI) 203 (15) [C₁₄H₁₉O], 171 (5) [C₁₀H₁₉O₂], 107 (10) [C₇H₇O], 91 (100) [C₇H₇], 79

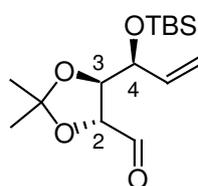
(10) [C₆H₇], 67 (5) [C₅H₉]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₇H₂₇O₂) berechnet: 263.2011, gefunden: 263.1992.

6.3.3. Aufbau einer definierten Kohlenhydratbibliothek durch RuO₄-katalysierte oxidative Cyclisierungen

6.3.3.1. Aufbau von Kohlenhydraten durch Dihydroxylierung-Cyclisierung

6.3.3.1.1. Oxidation der primären Alkohole

4-*O*-[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-threo-hex-5-enose *anti*-(**208**)

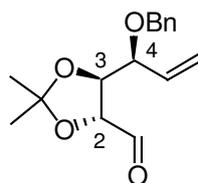


anti-**208**

Nach der AAV VII werden 151 mg 4-*O*-[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(**204**) (0.5 mmol) zu 4-*O*-[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-threo-hex-5-enose *anti*-(**208**) umgesetzt. Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.87 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H, CHO) 5.82 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.34 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.24 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.42 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 1H, H-2), 4.35 (dd, *J* = 6.0, 4.5 Hz, 1H, H-4), 4.07 (m, 1H, H-3), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.10 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm.

4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enose *anti*-(**209**)



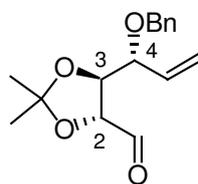
anti-**209**

Nach der AAV VII werden 139 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(**205**) (0.5 mmol) zu 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-

methylethyliden)-*L-arabino*-hex-5-enose *anti*-(**209**) umgesetzt. Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.75 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CHO), 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 9.7, 7.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.44 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.45 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.32 (dd, $J = 6.8, 1.3$ Hz, H-2), 4.18 (dd, $J = 6.8, 6.4$ Hz, 1H, H-3), 3.93 („t“, $J = 7.0, 6.4$ Hz, 1H, H-4), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3) ppm.

4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enose *syn*-(**209**)

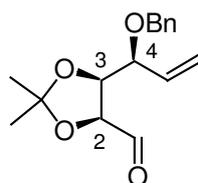


syn-**209**

Nach der AAV VII werden 139 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enitol *syn*-(**205**) (0.5 mmol) zu 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-xylo-hex-5-enose *syn*-(**209**) umgesetzt. Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.76 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H, CHO), 7.36-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.3$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.42 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.38 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.34 (d, $J = 6.4$, Hz, H-2), 4.18 (dd, $J = 6.4, 5.2$ Hz, 1H, H-3), 3.93 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H, H-4), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3) ppm.

4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-ribo-hex-5-enose *anti*-(**210**)

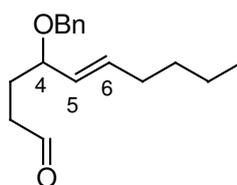


anti-**210**

Nach der AAV VII werden 139 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-ribohex-5-enitol *anti*-(**206**) (0.5 mmol) zu 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-ribohex-5-ensäure *anti*-(**210**) umgesetzt. Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.63 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CHO), 7.34-7.31 (m, 5H, Aryl-H), 5.82 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 7.7$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.45 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.62 (dd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, H-2), 4.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.44 („t“, $J = 7.5, 6.8$, Hz, 1H, H-3), 4.24 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.90 („t“, $J = 7.7, 7.5$ Hz, 1H, H-4), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3) ppm.

(5*E*)-4-(Benzyloxy)dec-5-enal (*E*)-(211)

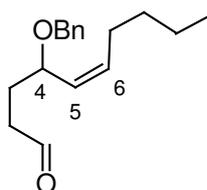


(*E*)-211

Nach der AAV VII werden 131 mg (*5E*)-4-(Benzyloxy)dec-5-en-1-ol (*E*)-(207) (0.5 mmol) zu (*5E*)-4-(Benzyloxy)dec-5-enal (*E*)-(211) umgesetzt. Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.87 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H, CHO) 7.35-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.65 (dt, $J = 15.6, 6.5$ Hz, 1H, H-5), 5.32 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 4.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.30 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.74-3.69 (m, 1H, H-4), 2.50 (m, 2H, RCH_2CHO), 2.09-2.07 (m, 2H, $\text{RCHCHCH}_2\text{R}$), 1.99-1.81 (m, 2H, CH_2), 1.42-1.27 (m, 4H, CH_2), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

(5*Z*)-4-(Benzyloxy)dec-5-enal (*Z*)-(211)



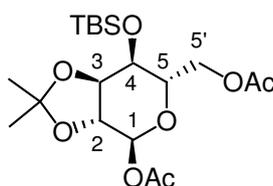
(*Z*)-211

Nach der AAV VII werden 131 mg (5Z)-4-(Benzyloxy)dec-5-en-1-ol (Z)-(207) (0.5 mmol) zu (5Z)-4-(Benzyloxy)dec-5-enal (Z)-(211) umgesetzt. Der empfindliche Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.88 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H, CHO) 7.34-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.65-5.58 (m, 1H, H-5), 5.37-5.33 (m, 1H, H-6), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.20-4.14 (m, 1H, H-4), 2.53-2.49 (m, 2H, RCH_2CHO), 2.08-2.06 (m, 2H, $\text{RCHCHCH}_2\text{R}$), 1.97-1.79 (m, 4H, CH_2), 1.42-1.27 (m, 2H, CH_2), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

6.3.3.1.2. Dihydroxylierung-Cyclisierung

1,6-Di-O-acetyl-4-O-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-O-(1-methylethyliden)- α -L-*altro*-pyranose α -*altro*-212



α -*altro*-212

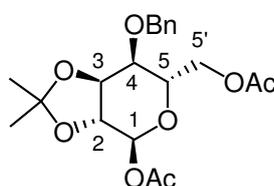
Nach den AAV VIII und AAV IX wird 4-O-[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methyl-ethyliden)-L-threo-hex-5-enose *anti*-(204) umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 176 mg des diastereomerenreinen Kohlenhydrates α -*altro*-212 als farbloses Öl (0.42; 84 %).

$[\alpha]_D^{20} = -55$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.54 (6:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 4.83 (ddd, $J = 10.4, 2.7, 2.7$ Hz, 1H, H-5'), 4.52 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 4.45 (s, 1H, H-4), 4.05 (dd, $J = 12.4, 10.4$ Hz, 1H, H-5'), 4.04 (d, $J = 9.2$, Hz, 1H, H-3), 3.44 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-5), 2.13 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.06 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 0.95 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 112.3, 97.0, 77.5, 75.4, 73.4, 69.2, 61.7, 28.5, 28.0, 27.3, 22.8, 22.6, 19.8, -2.5, -3.4 ppm; IR (film) ν 2986 (m), 2956 (m), 2932 (m), 2896 (m), 2858 (m), 1758 (s), 1472 (w), 1434 (w), 1371 (m), 1226 (s), 1171 (m), 1107 (w), 1079 (m), 1034 (s), 1012 (m) cm^{-1} ; m/z (FAB⁺LR) 403 (5) [$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{Si}$], 359 (70) [$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{Si}$], 301 (30) [$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$], 259 (25) [$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{Si}$], 201 (25) [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5$], 73 (100) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 44 (45) [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{Si}$) berechnet: 419.2101, gefunden: 419.2073.

1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-O-(1-methylethyliden)-L-*altro*-pyranose *altro*-(213)

Nach den AAV VIII und AAV IX wird 4-O-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-L-*arabino*-hex-5-enose *anti*-(205) umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung liefert 160 mg eines Anomerengemisches von 83:17 (α : β) des Kohlenhydrates *altro*-213 als farbloses Öl (0.41; 81 %). Die Anomere konnten mittels HPLC (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

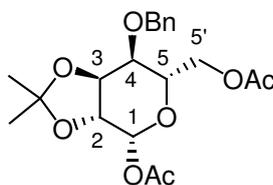
Anomer 1: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-O-(1-methylethyliden)- α -L-*altro*-pyranose α -*altro*-(213)



α -*altro*-213

HPLC-Integration: 83 %; $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.31 (3.1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 5H, Aryl-H), 5.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 4.86 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.84 (ddd, $J = 11.0, 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 4.71 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 4.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.32 (s, 1H, H-4), 4.13 (dd, $J = 12.5, 11.0$ Hz, 1H, H-5'), 4.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.56 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-5'), 2.12 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.97 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.7, 138.4, 128.4, 128.2, 128.0, 111.3, 95.3, 76.7, 75.8, 74.5, 74.2, 71.5, 61.1, 26.9, 26.8, 21.4, 20.9 ppm; IR (film) ν 2986 (m), 2936 (m), 1754 (s), 1497 (w), 1455 (w), 1371 (m), 1225 (s), 1156 (m), 1111 (m), 1079 (m), 1058 (m), 1033 (m), 1013 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 335 (5) [$\text{C}_{18}\text{O}_{23}\text{O}_6$], 276 (5) [$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$], 229 (5) [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$], 173 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$], 127 (10) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3$], 115 (10) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 105 (10) [C_8H_7], 91 (100) [C_7H_7], 81 (5) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}$], 65 (5) [C_5H_5]; HRMS(FAB⁺HR, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6$) berechnet: 335.1495, gefunden: 335.1476.

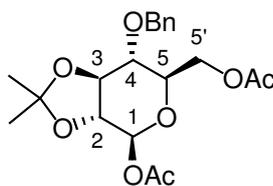
**Anomer 2: 1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-O-(1-methylethyliden)- β -L-altro-pyranose
 β -altro-(213)**



β -altro-213

HPLC-Integration: 17 %; $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 0.1, CH₂Cl₂); R_f 0.31 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-1), 4.84 (dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H-5), 4.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.60 (dd, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H, H-2), 4.28 (dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz, 1H, H-3), 4.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-5'), 3.95 (s, 1H, H-4), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-5'), 2.12 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.11 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 169.7, 133.0, 128.5, 128.1, 128.0, 111.1, 94.9, 76.5, 74.9, 74.8, 74.1, 70.8, 61.2, 27.0, 21.4, 21.0 ppm; IR (film) ν 2986 (m), 2935 (m), 1754 (s), 1632 (w), 1496 (w), 1455 (m), 1371 (m), 1226 (s), 1153 (m), 1088 (m), 1061 (m), 1011 (m) cm⁻¹; *m/z* (EI) 334 (5) [C₁₈O₂₂O₆], 276 (5) [C₁₆H₂₀O₄], 229 (5) [C₁₄H₁₃O₃], 187 (5) [C₉H₁₅O₄], 173 (5) [C₈H₁₃O₄], 127 (5) [C₆H₇O₃], 115 (5) [C₅H₇O₃], 105 (5) [C₈H₇], 91 (100) [C₇H₇], 82 (5) [C₅H₄O], 65 (5) [C₅H₅]; HRMS(FAB⁺HR, C₁₈H₂₃O₆) berechnet: 335.1495, gefunden: 335.1478.

**1,6-Di-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-O-(1-methylethyliden)- β -D-gluco-pyranose
 β -gluco-(213)**



β -gluco-(213)

Nach den AAV VIII und AAV IX wird 4-O-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-D-xylo-hex-5-enose *syn*-(205) umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung (HPLC, 4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 114 mg des diastereomerenreinen Kohlenhydrates β -gluco-213 als farbloses Öl (0.29; 58 %).

$[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ (c = 0.1, CH₂Cl₂); R_f 0.33 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-1), 5.23 (dd, *J* = 4.0, 3.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.38 (dd, *J*

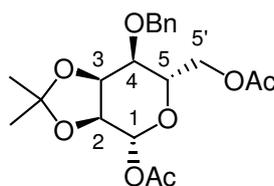
= 9.5, 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.88 (dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H, H-2), 3.87-3.82 (m, 2H, H-5'), 3.54 (dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.15 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.11 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 171.0, 131.0, 128.4, 128.1, 128.0, 111.6, 94.2, 79.0, 78.2, 76.2, 72.3, 67.9, 61.6, 27.3, 26.8, 21.3, 21.1 ppm; IR (film) ν 2987 (w), 2924 (m), 1743 (s), 1455 (w), 1373 (m), 1230 (s), 1075 (s), 1027 (m) cm⁻¹; m/z (EI) 394 (1) [C₂₀H₂₆O₈], 293 (5) [C₁₆H₂₁O₅], 277 (5) [C₁₆H₂₁O₄], 170 (1), 128 (5) [C₆H₈O₃], 115 (10) [C₅H₇O₃], 107 (5) [C₇H₇O], 91 (100) [C₇H₇], 82 (10) [C₅H₄O], 65 (5) [C₅H₅]; (FAB⁺HR) calculated for C₁₈H₂₃O₆: 335.1495, found: 335.1465.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 (5.94 ppm): H-3 (4.38), H-2 (3.88 ppm, schwach)

Bei Einstrahlung auf H-2 (3.88 ppm): H-4 (3.54 ppm, stark), H-5' (3.87-3.82 ppm).

1,6-di-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-β-*allo*-pyranose β-*allo*-(213)



β-*allo*-213

Nach den AAV VII und AAV IX wird 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*ribo*-hex-5-enose *anti*-(206) umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung (HPLC, 4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 136 mg des diastereomerenreinen Kohlenhydrates β-*allo*-213 als farbloses Öl (0.35; 69 %).

R_f 0.27 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38- 7.31 (m, 5H, Aryl-H), 5.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.61-4.57 (m, 1H, H-3), 4.29-4.21 (m, 2H, H-5'), 4.14-4.08 (m, 2H, H-5/H-2), 3.81 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1H, H-4), 2.08 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.98 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 128.7, 128.5, 128.4, 111.1, 92.9, 75.3, 71.6, 71.5, 70.8, 70.5, 63.6, 27.4, 25.6, 21.2, 21.0 ppm; m/z (EI) 319 (5) [C₁₇H₁₉O₆], 276 (5) [C₁₆H₂₀O₄], 187 (5) [C₉H₁₅O₄], 153 (5), 115 (10) [C₅H₇O₃], 100 (10) [C₄H₄O₃], 91 (100) [C₇H₇], 65 (5) [C₅H₅]; HRMS(FAB⁺HR, C₁₈H₂₃O₆) berechnet: 335.1495, gefunden: 335.1476.

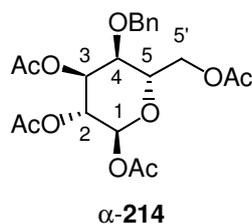
NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 (5.79 ppm): H-5 (4.13 ppm), CH₃ (1.57 ppm), H-2 (4.10 ppm).

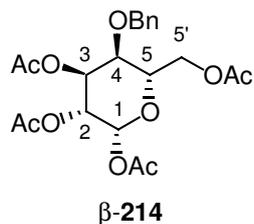
1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl-*L*-altro-pyranose (**214**)

99 mg 1,6-Di-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-*O*-(1-methylethyliden)- α -*L*-altro-pyranose α -altro- (**213**) (0.25 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und bei RT mit 1 ml Trifluormethansulfonsäure/Wasser (2:1) versetzt. Nach 4 h kräftigen Rührens, wird die Reaktionslösung mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und unter Eiskühlung solange mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Es wird über Celite filtriert und mit 10 ml Dichlormethan eluiert. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer (Wasserbadtemperatur 30 °C) auf ca 5 ml eingengt, mit 1 ml Pyridin, 0.5 ml Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit 1N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 89 mg 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl-*L*-altropyranose **214** (0.21 mmol; 82 %) als Anomerengemisch in einem Verhältnis von 1:1.6 (α : β). Die Anomere konnten HPLC-chromatographisch getrennt werden (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat). Aufgrund der geringen Menge an Substanz wird das diastereomereine Produkt direkt in der Folgreaktion eingesetzt.

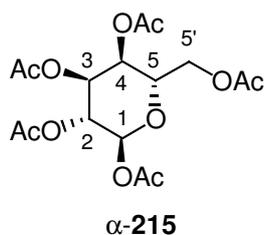
Anomer 1: 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl- α -*L*-altro-pyranose α -(**214**)



Farbloses Öl; R_f 0.36 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-1), 5.52 (dd, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H, H-3), 5.14 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H, H-2), 4.61 (d, J = 11.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.35 (d, J = 11.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.28 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H, H-5'), 4.24 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H, H-5'), 4.12 (ddd, J = 9.0, 5.5, 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.75 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H, H-4), 2.13 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.12 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.06 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 2.00 (s, 3H, Acetyl-CH₃) ppm.

Anomer 2: 1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-O-benzyl- β -L-altro-pyranose β -(214)

Farbloses Öl; R_f 0.36 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 5.96 (s, 1H, H-1), 5.44 (dd, $J = 3.0, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 4.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 4.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.29-4.27 (m, 3H, H-5', H-5), 3.78 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 2.14 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.13 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.12 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.02 (s, 3H, Acetyl- CH_3) ppm.

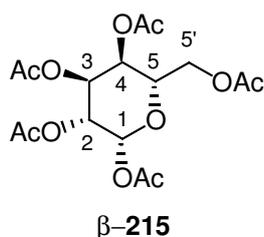
1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α -L-altro-pyranose α -(215)^[117]

35 mg 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl- α -L-altropyranose α -214 (0.08 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) versetzt. Unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird über Cellite filtriert und mit Dichlormethan eluiert. Es werden 1 ml Pyridin, 0.5 ml Essigsäureanhydrid und eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin zugegeben und erneut über Nacht gerührt. Es wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit 1 N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 29 mg diastereomerenreine 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- α -L-altropyranose α -(215) (0.07 mmol; 92 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = + 58^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.43 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 5.44 (dd, $J = 5.7, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.22 (dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 5.19 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 4.31 (dd $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.23-4.19 (m, 2H, H-5'/H-5), 2.17 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.13 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.11 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.09 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.04 (s, 3H, Acetyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 169.7, 169.6, 169.4, 168.9, 90.2, 72.4, 67.5, 66.8, 65.7, 62.9, 21.0, 20.9, 20.86,

20.84, 20.8 ppm; IR (film) ν 3383 (w), 2925 (w), 1751 (s), 1650 (w), 1434 (w), 1371 (m), 1222 (s), 1155 (w), 1064 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 331 (5) [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9$], 242 (25) [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$], 215 (20) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_6$], 200 (60) [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$], 169 (25) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4$], 157 (80) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$], 140 (40) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 98 (60) [$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$].

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -L-*altro*-pyranose β -(215)^[117]



30 mg 1,2,3,6-Tetra-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl- β -L-altropyranose β -(214) (0.07 mmol) wird wie das α -Anomer α -214 zu 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -L-altropyranose β -215 umgesetzt. Säulen-chromatographische Reinigung (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 27 mg diastereomerenreines Produkt (0.07 mmol; 90 %) als farbloses Öl.

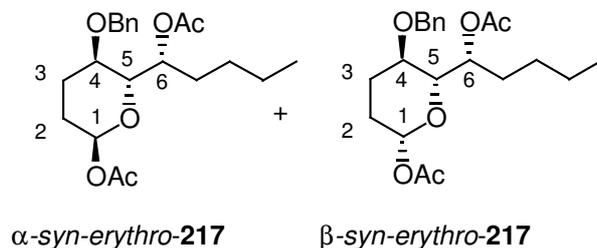
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.43 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.01 (s, 1H, H-1), 5.32 (dd, $J = 3.7, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.21 (dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 4.99 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.37 (ddd, $J = 9.5, 4.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.33 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H, H-5'), 4.16 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5'), 2.17 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.15 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.14 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.10 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.04 (s, 3H, Acetyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 169.6, 169.2, 169.1, 168.0, 90.7, 72.8, 68.5, 66.8, 64.7, 62.5, 21.0, 20.93, 20.90, 20.85, 20.8 ppm; IR (film) ν 3381 (w), 2924 (w), 2852 (w), 1748 (s), 1651 (w), 1434 (w), 1372 (m), 1223 (s), 1155 (m), 1047 (m), 1016 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 331 (5) [$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9$], 281 (15) [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_6$], 242 (20) [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$], 215 (10) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_6$], 207 (50) [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3$], 200 (40) [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$], 169 (45) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4$], 157 (80) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$], 140 (30) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 98 (75) [$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2$];

6.3.3.1.3. Dihydroxylierung-Cyclisierung zu Glycolipid-Mimetika

(6S^{*})-6-[(4S^{*},5S^{*})-(Acetyloxy)-4-(benzyloxy)tetrahydro-5H-pyran-5-yl]pentylacetat *syn-erythro*-(217)

Nach den AAV VIII und AAV IX wird (5*E*)-4-(Benzyloxy)dec-5-en-1-ol (*E*)-(207) umgesetzt. Säulen-chromatographische Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 144 mg eines

untrennbaren Anomerengemisches von 1:2 (α : β) des Kohlenhydrates *syn*-**217** als farbloses Öl (0.38 mmol; 76 %).



R_f 0.24 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H + 5H, Aryl-H), 6.26 (s, 1H, H-1 α), 5.63 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H, H-1 β), 5.37-5.32 (m, 2H, H-6), 4.54 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.51 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.77 (dd, $J = 9.4, 1.2$ Hz, 1H, H-5 α), 3.49 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H, H-5 β), 3.39-3.29 (m, 2H, H-4), 2.37-2.33 (m, 1H, $\text{R}(\text{OAc})\text{CHCH}_2\text{R}$), 2.19-2.15 (m, 1H, $\text{R}(\text{OAc})\text{CHCH}_2\text{R}$), 2.10 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.07 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.05 (s, 6H, Acetyl- CH_3), 1.93-1.51 (m, 5H + 5H, CH_2), 1.22-1.19 (m, 4H + 4H, CH_2) 0.89-0.86 (m, 3H + 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 170.5, 169.4, 169.3, 137.9, 137.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 94.7, 91.3, 78.9, 73.2, 71.6, 71.3, 71.2, 71.1, 71.0, 30.0, 29.9, 28.7, 27.6, 27.6, 27.5, 27.3, 23.8, 23.7, 23.8, 23.7, 22.7, 22.6, 21.4, 21.3, 14.1, 14.0 ppm; IR (film) ν 2956 (m), 2871 (m), 1736 (s), 1497 (w), 1455 (w), 1369 (m), 1240 (s), 1211 (s), 1182 (w), 1061 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 258 (5) [$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$], 189 (5) [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$], 169 (10) [$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$], 150 (15) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$], 126 (20) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$], 107 (10) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 91 (100) [C_7H_7], 65 (10) [C_5H_7]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_6$) berechnet: 377.1964, gefunden: 377.2005.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

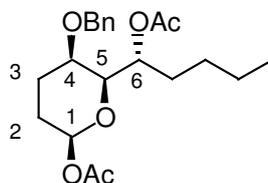
Bei Einstrahlung auf H-5 α (3.77 ppm): H-6 (5.37-5.32 ppm);

Bei Einstrahlung auf H-5 β (3.77 ppm): H-1 β (5.63), H-6 (5.37-5.32 ppm).

(6*R*^{*})-6-[(4*R*^{*},5*S*^{*})-(Acetyloxy)-3-(benzyloxy)tetrahydro-5*H*-pyran-5-yl]pentylacetat *anti*-*threo*-(217**)**

Nach den AAV VIII und AAV IX wird (5*Z*)-4-(Benzyloxy)dec-5-en-1-ol (*Z*)-(**207**) umgesetzt. säulenchromatographische Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 137 mg eines Anomerengemisches von 1:1 (α : β) des Kohlenhydrates *anti*-*threo*-**217** als farbloses Öl (0.36; 72 %). Die Anomere konnten HPLC-chromatographisch (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

Anomer 1: (6*R*^{*})-6-[(1*S*^{*},4*R*^{*},5*S*^{*})-(Acetyloxy)-4-(benzyloxy)tetrahydro-5*H*-pyran-5-yl]pentylacetat β -anti-threo-(217)



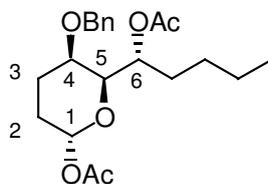
β -anti-threo-217

R_f 0.36 (3:1 iso-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-1), 5.19-5.14 (m, 1H, H-6), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 3.54 (s, 1H, H-4), 2.20-2.13 (m, 1H, $\text{R(OAc)CHCH}_2\text{R}$), 2.08 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.11-2.03 (m, 1H, $\text{R(OAc)CHCH}_2\text{R}$), 1.93 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.85-1.75 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.49 (m, 2H, CH_2), 1.29-1.18 (m, 4H, CH_2), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 168.4, 139.4, 128.5, 128.4, 127.9, 92.1, 72.7, 72.0, 71.0, 69.2, 30.0, 26.5, 23.1, 22.8, 21.2, 20.5, 14.2, 11.9 ppm; IR (film) ν 2956 (m), 2931 (m), 2871 (w), 1746 (s), 1454 (w), 1373 (m), 1239 (s), 1197 (m), 1137 (m), 1041 (m), 1010 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$) berechnet: 320.1988, gefunden: 320.1943.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-5 (3.83 ppm): H-1 (6.17 ppm), H-4 (3.54 ppm).

Anomer 2: (6*R*^{*})-6-[(1*R*^{*},4*R*^{*},5*S*^{*})-(Acetyloxy)-4-(benzyloxy)tetrahydro-5*H*-pyran-5-yl]pentylacetat α -anti-threo-(217)



α -anti-threo-217

R_f 0.36 (3:1 iso-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.66 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.21 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 3.5$ Hz, 1H, H-6), 4.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-5), 3.44 (s, 1H, H-4), 2.25-2.21 (m, 1H, $\text{R(OAc)CHCH}_2\text{R}$), 2.09 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.00-1.90 (m, 1H, $\text{R(OAc)CHCH}_2\text{R}$), 1.92 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.86-1.78 (m, 1H, CH_2), 1.64-1.50 (m, 3H, CH_2), 1.31-1.22 (m, 4H, CH_2), 0.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 171.0, 135.1, 128.7, 128.5, 127.8, 94.6, 79.1, 71.8, 71.1, 68.6, 30.4, 26.7, 24.7,

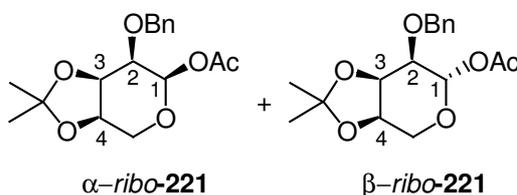
24.6, 23.9, 22.8, 14.1, 12.3 ppm; IR (film) ν 2957 (m), 2932 (m), 2861 (m), 1743 (s), 1454 (w), 1368 (m), 1236 (s), 1196 (w), 1117 (w), 1139 (s) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺HR, C₁₉H₂₈O₄) berechnet: 320.1988, gefunden: 320.1924.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-5 (3.53 ppm): H-4 (3.44 ppm).

6.3.3.2. Aufbau von Kohlenhydraten durch metallorganische Ozonolyse-Cyclisierung

1-O-Acetyl-2-O-benzyl-3,4-O-(1-methylethylidene)-ribo-pyranose *ribo*-(221)



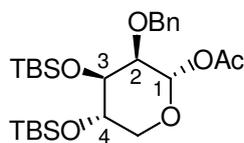
Nach AAV XI und AAV XI werden 139 mg 4-O-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethyliden)-L-ribo-hex-5-enitol *anti*-(206) (0.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung (HPLC, 4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 100 mg des Kohlenhydrates β -*allo*-213 (0.31; 62 %) als untrennbares Anomerengemisch in einem Verhältnis von 82:18 (β : α).

R_f 0.31 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 5H, Aryl-H), 6.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H, β H-1) 5.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H, α H-1), 4.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H +1H, α + β Benzyl-CH₂), 4.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H +1H, α + β Benzyl-CH₂), 4.58 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H+1H, α + β H-3), 4.27-4.24 (m, 1H+1H, α + β H-4), 4.14-4.10 (m, 2H, α H-2/ α H-5), 3.68 (dd, J = 13.0, 1.7 Hz, 1H, β H-5), 3.64 (dd, J = 13.0, 2.2 Hz, 1H, β H-5), 3.60 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 1H, β H-2), 2.05 (s, 3H, β Acetyl-CH₃), 1.98 (s, 3H, α Acetyl-CH₃), 1.57 (s, 3H, α CH₃), 1.55 (s, 3H, β CH₃), 1.39 (s, 3H, α CH₃), 1.36 (s, 3H, β CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 131.2, 128.6, 128.2, 128.1, 107.4, 93.7, 74.1, 73.7, 72.5, 72.2, 64.0, 26.5, 25.6, 25.3 ppm; IR (film) ν 2987 (m), 2934 (m), 1745 (s), 1633 (m), 1455 (w), 1371 (m), 1226 (s), 1166 (w), 1064 (s) 1009 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 322 (1) [C₁₇H₂₂O₆]; 219 (5) [C₁₃H₁₅O₃], 156 (5) [C₈H₁₂O₃], 141 (10) [C₇H₉O₃], 91 (100) [C₇H₇], 65 (5) [C₅H₅]; HRMS (ESI, C₁₅H₁₉O₄) berechnet: 263.1283, gefunden: 263.1280

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 β (6.10 ppm): H-4 (4.27-4.24 ppm).

1-*O*-Acetyl-2-*O*-benzyl-3,4-bis-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]- α -*L*-lyxo-pyranose α -lyxo-(222)

 α -lyxo-222

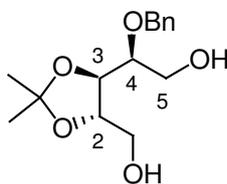
Nach AAV XI und AAV XI werden 127 mg 1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-bis-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol **228** (0.25 mmol) umgesetzt. Säulenchromatografische Reinigung (HPLC, 10:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 75 mg des diastereomerenreinen Kohlenhydrates α -lyxo-222 (0.31; 59 %).

$[\alpha]_D^{20} = + 62^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.28 (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 5H, Aryl-H), 5.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 5.41 (dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.70 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.05-4.02 (m, 1H, H-4), 3.82 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.64-3.59 (m, 2H, CH_2), 2.06 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.03 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 0.89 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.88 (s, 9H, *t*-Butyl- CH_3), 0.06 (s, 6H, TBS- CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 135.3, 128.4, 127.9, 127.6, 90.7, 86.8, 74.9, 73.2, 72.4, 65.5, 26.1, 26.0, 21.3, 18.5, -5.1, -5.3 ppm; IR (film) ν 2955 (m), 2928 (m), 2856 (m), 1748 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1371 (m), 1250 (s), 1074 (s) cm^{-1} ; HRMS (ESI, $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{Si}_2$) berechnet: 511.2911, gefunden: 511.2906.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-1 (5.99 ppm): H-2 (5.41), H-4 (4.02 ppm).

4-*O*-Benzyl-2,3-*O*-(1-methylethyliden)-*L*-arabinitol (224)



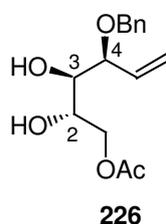
224

Nach AAV XI werden 139 mg 4-*O*-Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-*O*-(1-methyl-ethyliden)-*L*-arabino-hex-5-enitol *anti*-(205) (0.5 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt dieser Reaktion wird in 2 ml abs. Methanol aufgenommen, die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit 95 mg Natriumborhydrid (2.5 mmol; 5 Äquiv.) versetzt. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wird die Reaktionslösung mit 20 ml Diethylether verdünnt und mit 5 ml Wasser hydrolysiert. Die

Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit 1 x 10 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 98 mg eines farblosen Öls (0.35mmol; 70 %)

$[\alpha]_D^{20} = + 35^\circ$ (c = 0.1, CH₂Cl₂); R_f 0.18 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.30 (m, 5H, Aryl-H), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.03-4.00 (m, 1H, H-2), 3.99-3.95 (m, 1H, H-3), 3.88 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H, H-5), 3.79-3.76 (m, 2H, H-5 + RCH₂OH), 3.74-3.68 (m, 1H, RCH₂OH), 3.57 (ddd, 7.0, 7.0, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.22 (s, 1H, OH), 2.10 (s, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 128.8, 128.3, 128.2, 105.8, 80.3, 80.0, 77.3, 72.6, 63.4, 61.7, 27.1 ppm; IR (film) ν 3420 (s), 2987 (m), 2935 (m), 1642 (s), 1455 (m), 1382 (m), 1253 (m), 1215 (m), 1166 (w), 1064 (s) cm⁻¹; *m/z* (EI) 281 (10) [C₁₅H₂₁O₅], 207 (40) [C₁₂H₁₅O₃], 191 (5) [C₈H₁₅O₅], 157 (10) [C₈H₁₃O₃], 129 (10) [C₆H₁₀O₃], 117 (50) [C₅H₉O₃], 91 (100) [C₇H₇], 75 (10) [C₃H₇O₂]; HRMS (FAB⁺HR, C₁₆H₂₃O₄) berechnet: 283.1546, gefunden: 283.1563.

1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-L-arabino-hex-5-enitol (**226**)

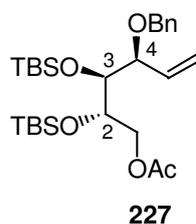


320 mg des Isopropylidenacetals *anti*-**205'** (1 mmol) werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei RT mit 2.5 ml Trifluormethansulfonsäure/Wasser (2:1) versetzt. Es wird für 4 h kräftig gerührt, die Reaktionslösung wird in eine zuvor mit Eis versetzte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit 3 x 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 238 mg 1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-L-arabino-hex-5-enitol **226** (0.85 mmol; 85 %) als farbloses Öl.

R_f 0.26 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = + 26^\circ$ (c = 0.1, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.80 (ddd, *J* = 17.6, 10.5, 7.5 Hz, 1H, Vinyl-CH), 4.53 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.39 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H,

Benzyl-CH₂), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.20-4.03 (m, 3H, H-2, RCH₂OAc), 4.00-3.93 (m, 1H, H-3), 3.54-3.52 (m, 1H, H-4), 2.85 (s, 1H, OH), 2.51 (s, 1H, OH), 2.06 (s, 3H, Acetyl-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 137.6, 134.9, 128.7, 128.1, 128.0, 120.6, 82.7, 72.1, 71.4, 68.5, 65.8, 21.1; IR (film) ν 3439 (s), 3065 (m), 3031 (m), 2872 (m), 1739 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1424 (m), 1385 (m), 1248 (s), 1068 (s) cm⁻¹; HRMS (FAB⁺HR, C₁₆H₂₃O₄) berechnet: 281.1389, gefunden: 281.1422.

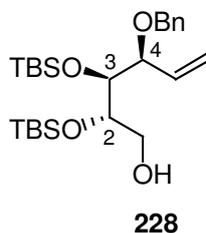
1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-bis-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol (**227**)



224 mg 1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol **226** (0.8 mmol) werden in 5 ml DCM aufgenommen und mit 0.5 ml Triethylamin versetzt. Bei 0 °C werden 1.2 g *t*-Butyldimethylsilyl-Triflat (4.8 mmol; 6 Äquiv) vorsichtig zugegeben. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktion mit Wasser hydrolysiert, die wässrige Phase 2 x mit je 10 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert 354 mg eines farblosen Öls (0.68; 85 %).

$[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ ($c = 0.1$, CH₂Cl₂); R_f 0.32 (40:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.23 (m, 5H, Aryl-H), 5.90 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 9.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.35 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.27 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-3), 4.05 (dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 3.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 3.94-3.89 (m, 2H, RCH₂OAc), 2.03 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 0.89 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.85 (s, 9H, *t*-Butyl-CH₃), 0.07 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.066 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.05 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.03 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 139.0, 135.5, 128.3, 127.7, 127.3, 120.3, 80.1, 76.8, 73.1, 69.7, 66.5, 26.0, 25.9, 19.0, 14.3, 13.9, -5.7, -6.3, -6.7 ppm; IR (film) ν 2954 (s), 2929 (s), 2887 (m), 2857 (m), 1746 (s), 1471 (w), 1468 (w), 1388 (w), 1368 (w), 1254 (s), 1115 (s), 1044 (m), 1005 (w) cm⁻¹; m/z (EI) 361 (5) [C₁₇H₃₇O₄Si₂], 301 (60) [C₁₅H₁₇O₃Si₂], 217 (65) [C₁₀H₂₁O₃Si], 149 (5) [C₁₀H₁₃O], 133 (5) [C₉H₉O], 117 (40) [C₅H₉O₃], 91 (100) [C₇H₇], 73 (40) [C₃H₅O₂].

4-*O*-Benzyl-2,3-bis-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol (228)



260 mg 1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-bis-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol (**227**) (0.5 mmol) werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0.7 g Kaliumcarbonat (5 mmol; 10 Äquiv.) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung mit 20 ml Diethylether verdünnt, durch ein Silicapad filtriert und mit 50 ml Diethylether eluiert. Man erhält 214 mg analysenreinen Alkohol **228** (0.46 mmol; 92 %) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.26 (15:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.87 (ddd, 17.0, 10.0, 8.0 Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.41 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 5.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.05 (dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.75 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H, H-4), 3.68-3.63 (m, 2H, RCH_2OH), 3.59 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H, H-3), 2.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, OH), 0.88 (s, 18H, *t*-Butyl-CH₃), 0.09 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.05 (s, 6H, TBS-CH₃), 0.04 (s, 3H, TBS-CH₃) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 136.9, 128.4, 127.7, 127.6, 119.7, 81.3, 72.6, 71.4, 26.1, 26.05, 14.0, 12.8, -2.8, -2.9, -3.1 ppm; IR (film) ν 3533 (s), 2954 (s), 2929 (s), 2885 (m), 2857 (s), 1471 (m), 1463 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1255 (s), 1110 (s), 1072 (s), 1028 (w), 1005 (w) cm^{-1} ; m/z (EI) 319 (5) [$\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}_2$], 301 (10) [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Si}_2$], 231 (20) [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Si}$], 169 (20) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si}$], 147 (20) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}$], 133 (15) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}$], 117 (15) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3$], 91 (100) [C_7H_7], 73 (35) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$]; HRMS (ESI, $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_4\text{Si}_2$) berechnet: 467.3013, gefunden: 467.3007.

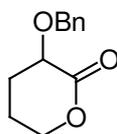
6.3.4. Aufklärung der Struktur der Cyclisierungsvorläufer

6.3.4.1. Entwicklung einer oxidativen Synthese von Lactonen

Allgemeine Arbeitsvorschrift XV: Oxidative Cyclisierung zum Lacton

Es werden 0.5 mmol des Substrates in einem Lösungsmittelgemisch von 1 ml Aceton und 1 ml Acetonitril gelöst. Es werden 850 μ l Wasser und 150 μ l RuCl_3 -Lösung (0.1 M, 0.015 mmol, 3 Mol%) zugesetzt und die Reaktion mit der Zugabe von 214 mg Natriumperodat (1 mmol, 2 Äquiv.) gestartet. Nach ca. 20 min (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit 5 ml Ethylacetat verdünnt, filtriert und mit 5 ml einer Mischung von Natriumsulfit-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1:1, v/v) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase 2 x mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Wasserbad max. 30 °C). Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet, in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 313 mg Dess-Martin-Periodinan (0.75 mmol, 1.5 äquiv.) versetzt. Es wird 12h unter Auftauen und Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 15 ml Dichlormethan verdünnt, mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung/ges. Thiosulfat-Lösung (1:1) hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 2 x 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert.

3-(Benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2-on (230)^[123]



230

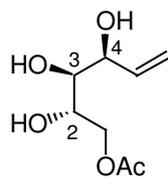
Nach AAV XV werden 206 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-en-1-ol **148b** (1 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 157 mg 3-(Benzyloxy)tetrahydro-2H-pyran-2-on **230** (0.76 mmol; 76%) als farbloses Öl.

R_f 0.45 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); 12.0, 7.6 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 5H, Aryl-H), 4.94 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.41-4.34 (m, 1H, H-5), 4.28-4.24 (m, 1H, H-5), 4.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 2.11-2.86 (m, 4H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 137.5, 128.6, 128.2, 128.1, 72.7, 72.6, 68.1,

26.2, 20.9 ppm; IR (film) ν 2936 (m), 1747 (s), 1724 (s), 1454 (m), 1403 (w), 1312 (w), 1272 (m), 1254 (m), 1134 (s), 1116 (s), 1071 (m), 1028 (m) cm^{-1}

6.3.4.1.1. Oxidation von L-(+)-Weisäurederivaten

1-O-Acetyl-5,6-dideoxy-L-arabino-hex-5-enitol (**233**)

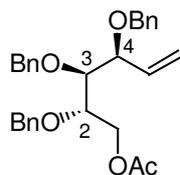


233

230 mg des Isopropylidenacetals *anti*-**205** (1 mmol) werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 2.5 ml Trifluoressigsäure/Wasser (2:1) versetzt. Nach 4 h kräftigem Rühren wird die Reaktionslösung mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und unter Eiskühlung solange mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Es wird über Celite filtriert und mit 10 ml Dichlormethan eluiert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Ethylacetat) liefert 169 mg 1-O-Acetyl-4-O-benzyl-5,6-dideoxy-L-arabino-hex-5-enitol (0.89 mmol; 89%) als farbloses Öl.

R_f 0.15 (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = +27$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 6.04 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 6.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.34 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 5.20 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, Vinyl- CH_2), 4.20-4.08 (m, 4H, H-3, H-4, RCH_2OAc), 3.36 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H-2), 2.06 (s, 3H, Acetyl- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 140.1, 116.3, 74.3, 73.8, 69.2, 67.1, 20.8 ppm; IR (film) ν 3380 (s), 2920 (m), 1682 (s), 1443 (m), 1377 (m), 1266 (m), 1208 (s), 1141 (s), 1045 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 191 (25) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_5$], 171 (20) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4$], 151 (25) [$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_5$], 129 (80) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$], 103 (15) [$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3$], 73 (70) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$], 58 (80) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_5$) berechnet: 191.0920, gefunden: 191.0914.

2,3,4-Tri-O-benzyl-5,6-dideoxy-L-arabino-hex-5-enitol (**234**)^[125]

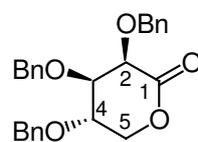


234

Nach AAV X IV werden 209 mg 1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol (**233**) (0.5 mmol) mit 6 Äquiv. Benzyltrichloracetimidat umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 146 mg 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol **234** (0.35 mmol; 70%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.19 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 15H, Aryl-H), 5.99 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 8.0$ Hz, 1H, Vinyl-CH), 5.41 (d, $J = 10.5$, 1H, Vinyl-CH₂), 5.40 (d, $J = 17.6$, 1H, Vinyl-CH₂), 4.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.66-4.61 (m, 3H, Benzyl-CH₂), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.29 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.05 (dd, $J = 7.5, 5.5$ Hz, 1H, H-4), 3.76-3.71 (m, 3H, H-2, RCH₂OH), 3.65-3.61 (m, 1H, H-3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 135.8, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 119.8, 81.8, 80.8, 79.8, 74.5, 73.3, 70.4, 62.2, 62.1 ppm; IR (film) ν 3443 (s), 2923 (m), 1640 (s), 1496 (m), 1454 (m), 1069 (s), 1028 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$) berechnet: 419.2271, gefunden: 419.2271.

(3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**237**)



237

Nach AAV XV werden 105 mg 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-5,6-dideoxy-*L*-arabino-hex-5-enitol (**234**) (0.25 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 75 mg (3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-Tris(benzyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**237**) (0.18 mmol; 72%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); R_f 0.76 (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.28 (m, 13H, Aryl-H), 7.15-7.14 (m, 2H, Aryl-H), 5.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.64 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.55 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H, CH₂), 4.46 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 4.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, CH₂), 4.07 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H, H-4) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 137.7, 136.7, 136.5, 130.0, 129.9, 129.9, 129.6, 129.5, 129.45, 129.4, 129.35, 129.1, 129.0, 81.9, 76.8, 76.4, 74.5, 74.2, 70.1, 69.5 ppm; IR (film) ν 3030 (m), 2921 (m), 1754 (s), 1633 (w), 1495 (w), 1454 (s), 1384 (w), 1245 (w),

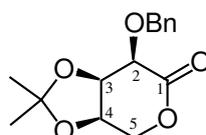
1209 (w), 1142 (m), 1110 (s), 1062 (m), 1028 (m) cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4$) berechnet: 419.2271, gefunden: 419.2271.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-2 (4.37 ppm): H-3 (4.07 ppm).

6.3.4.1.2. Oxidation von meso-Weisäurederivaten

(3aR*,7R*,7aR*)-7-(Benzyloxy)-2,2-dimethyltetrahydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-on (**238**)



238

Nach AAV XV werden 139 mg 3-*O*-Benzyl-1,2-dideoxy-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*ribo*-hex-1-enitol *anti*-(**206**) (0.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (2:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 181 mg des Lactons **238** (0.33 mmol; 65%) als farbloses Öl.

R_f 0.45 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 5H, Aryl-H), 5.10 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.75 (dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 4.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-5), 4.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-5), 3.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 136.9, 128.9, 128.6, 128.4, 111.1, 75.1, 73.1, 73.0, 72.9, 67.5, 26.1, 24.4 ppm; IR (film) ν 2989 (w), 2921 (w), 1761 (s), 1633 (w), 1497 (w), 1455 (w), 1383 (m), 1284 (w), 1245 (w), 1210 (m), 1138 (s), 1115 (m), 1079 (s), 1022 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 263 (5) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$], 191 (5) [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3$], 172 (30) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_5$], 129 (25) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$], 97 (25) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2$], 91 (100) [C_7H_7], 65 (5) [C_5H_5]; HRMS (FAB⁺HR, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5$) berechnet: 279.1232, gefunden: 279.1208.

NOE-Experimente, beobachtete Signalverstärkungen:

Bei Einstrahlung auf H-2 (3.97 ppm): H-3 (4.75 ppm), H-5 (4.05 ppm).

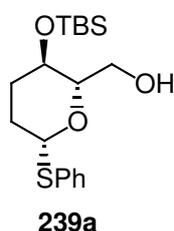
6.3.5. Alternative *in-situ*-Derivatisierung des Anomeren-Zentrums

6.3.5.1. Thioglycosidierung

Allgemeine Arbeitsvorschrift XVI: Thioglycosidierung

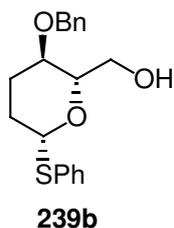
Das Rohprodukt der Dihydroxylierung des entsprechenden Aldehyds wird in 6 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und diese Lösung wird durch das Einleiten von Argon mit Hilfe eines Glasrohres 15 min entgast. Es wird mit einem Cryostaten auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, 284 mg Diphenyldisulfid (1.3 mmol) und 552 μl Tri-*n*-Butylphosphin (2 mmol) werden zugegeben und die Reaktionslösung wird 12 h bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es wird mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, mit 15 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Anreicherung des Produktes konnte mit Hilfe einer fraktionierten Filtration durch eine ca. 1.5 cm hoch mit Silica gefüllten Pasteurpipette erzielt werden.

Phenyl-4-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy-1-thio- β -erythro-hexopyranosid (239a)



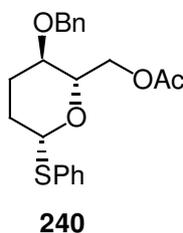
Nach AAV VIII und AAV XVI werden 222 mg 4-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]hex-5-enal **154a** (0.97 mmol) zu 110 mg Phenyl-4-*O*-[*t*-butyl(dimethyl)silyl]-2,3-dideoxy-1-thio- β -erythro-hexopyranosid **239a** (0.31 mmol; 32%) umgesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.68 (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.47 (m, 2H, Aryl-H), 7.31-7.21 (m, 3H, Aryl-H), 5.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.08 (ddd, $J = 8.7, 5.2, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.78 (dd, $J = 11.5, 3.0$, Hz, 1H, RCH_2OH), 3.68 (dd, $J = 11.5, 5.2$, Hz, 1H, RCH_2OH), 3.62 (ddd, $J = 10.5, 8.7, 5.0$ Hz, 1H, H-4), 2.16-1.79 (m, 4H, CH_2), 0.90 (s, 9H, TBS-*t*-Butyl-H), 0.09 (s, 6H, TBS- CH_3) ppm.

Phenyl-4-*O*-Benzyl-2,3-dideoxy-1-thio-*erythro*-hexopyranosid (239b)

Nach AAV VIII und AAV XVI werden 194 mg 4-(Benzyloxy)hex-5-enal **154b** (0.95 mmol) zu 86 mg Phenyl-4-*O*-Benzyl-2,3-dideoxy-1-thio-*erythro*-hexopyranosid **239b** (0.27 mmol; 28 %) umgesetzt.

Farbloses Öl; R_f 0.23 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.46 (m, 2H, Aryl-H), 7.36-7.22 (m, 3H, Aryl-H), 5.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.51 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.20 (ddd, $J = 9.5, 5.0, 4.5$ Hz, 1H, H-5), 3.88-3.70 (m, 2H, RCH_2OH), 3.48 (ddd, $J = 10.2, 9.5, 4.5$ Hz, 1H, H-4), 2.20-1.51 (m, 4H, CH_2) ppm.

Phenyl-6-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-1-thio- β -*erythro*-hexopyranosid (240)

Nach AAV VII und AAV XVI werden 194 mg 4- (Benzyloxy)hex-5-enal **154b** (0.95 mmol) zu Phenyl-4-*O*-Benzyl-2,3-dideoxy-1-thio-*erythro*-hexopyranosid **239b** umgesetzt. Das Rohprodukt dieser Reaktionssequenz wird im Vakuum getrocknet und in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es werden 815 ml Pyridin (10 mmol; 10 Äquiv.), 470 μl Essigsäureanhydrid (5 mmol; 5 Äquiv.) und eine Spatelspitze DMAP zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit 1N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wird Säulenchromatographisch (8:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 242 mg Phenyl-6-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-1-thio- β -*erythro*-hexopyranosid **240** (0.65 mmol; 65%) als farbloses Öl.

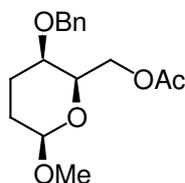
R_f 0.76 (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.47 (m, 2H, Aryl-H), 7.37-7.23 (m, 8H, Aryl-H), 5.55 (s, 1H, H-1), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.43-4.39 (m, 1H, H-5), 4.33 (dd, $J = 11.5, 5.5$ Hz, CH_2OAc), 4.27 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, CH_2OAc), 3.41 („ddd“, $J = 10.0, 10.0, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 2.22-2.18 (m, 1H, CH_2), 2.17-2.10 (m, 2H, CH_2), 1.98 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.87-1.77 (m, 1H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 171.1, 137.5, 134.9, 131.7, 129.0, 128.6, 128.0, 127.2, 84.5, 73.0, 70.7, 70.5, 30.0, 25.4, 21.0 ppm; IR (film) ν 3061 (w), 3030 (w), 2947 (m), 2871 (m), 1740 (s), 1583 (w), 1453 (m), 1438 (m), 1367 (m), 1237 (s), 1187 (s), 1042 (m), 1027 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) 263 (25) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$], 207(10) [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{OS}$], 110 (30) [$\text{C}_6\text{H}_6\text{S}$], 91 (100) [C_7H_7], 81 (5) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}$], 65 (10) [C_5H_5]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{S}$) berechnet: 373.1474, gefunden: 373.1471.

6.3.5.2. Fischer-Synthese

Methyl-6-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxyhexopyranosid (242)

In einem ausgeheizten Kolben werden 5 ml abs. Methanol vorgelegt und ein Tropfen Acetylchlorid hinzugegeben. Die Lösung wird 5 min gerührt und auf 0 °C gekühlt und das Rohprodukt der Dihydroxylierung von 194 mg 4- (Benzyloxy)hex-5-enal **154b** (0.95 mmol) gelöst in 1 ml abs. Methanol zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktion durch die Zugabe von 200 μl Triethylamin beendet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur vollständigen Entfernung der Lösungsmittel und des Triethylamins wird 1 h lang im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 5 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und mit 408 μl Pyridin (5 mmol; 10 Äquiv.), 235 μl Essigsäureanhydrid (2.5 mmol; 5 Äquiv.) und eine Spatelspitze DMAP zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml Diethylether verdünnt, mit 1 N eisgekühlter Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (3:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) liefert 237 mg diastereomerer Methyl-6-*O*-acetyl-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxyhexopyranoside **242** (0.81 mmol; 85 %). Die Diastereomere konnten HPLC-chromatographisch (4:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat) getrennt werden.

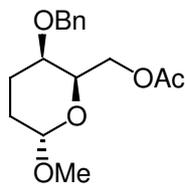
**Diastereomer 1: Methyl-6-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- α -threo-hexopyranosid
 α -threo-(242)**



α -threo-242

Integration des HPLC-Chromatogramms: 11 %; R_f 0.67 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 4.77 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.40 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.21-4.17 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.95 (m, 1H, H-5), 3.48 (s, 1H, H-4), 3.36 (s, 3H, CH_3), 2.09-1.79 (m, 3H, CH_2), 2.00 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.57-1.50 (m, 1H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 138.3, 128.5, 128.0, 127.9, 98.1, 70.7, 70.6, 68.6, 64.8, 54.8, 24.1, 21.0, 20.6 ppm; IR (film) ν 2936 (m), 1742 (s), 1453 (m), 1369 (m), 1237 (m), 1127 (m), 1073 (s), 1039 (s) cm^{-1} ; m/z (EI) 263 (5) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$], 202 (20) [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 156 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$], 101 (30) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3$], 91 (100) [C_7H_7], 69 (20) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$];

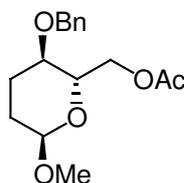
**Diastereomer 2: Methyl-6-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- β -threo-hexopyranoside
 β -threo-(242)**



β -threo-242

Integration des HPLC-Chromatogramms: 3 %; R_f 0.67 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 4.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.40 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.24 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.70 (dd, $J = 7.0, 6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.49 (s, 3H, CH_3), 3.42 (s, 1H, H-4), 2.19-2.13 (m, 1H, CH_2), 2.00 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.86-1.79 (m, 1H, CH_2), 1.66-1.63 (m, 1H, CH_2), 1.51-1.46 (m, 1H, CH_2) ppm;

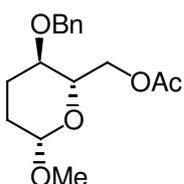
**Diastereomer 3: Methyl-6-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- α -erythrohexopyranoside
 α -erythro-(242)**



α -erythro-242

Integration des HPLC-Chromatogramms: 58 %; R_f 0.67 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 4.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.31-4.29 (m, 2H, RCH_2OAc), 3.82 (ddd, $J = 10.0, 4.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.37 (ddd, $J = 10.0, 4.5, 4.5$ Hz, 1H, H-4), 3.35 (s, 3H, CH_3), 2.09-2.03 (m, 1H, CH_2), 2.03 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.87-1.64 (m, 3H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 138.2, 128.5, 128.0, 127.9, 97.5, 72.5, 70.4, 69.8, 64.1, 54.6, 28.9, 23.7, 21.1 ppm; IR (film) ν 2940 (m), 2898 (m), 1740 (s), 1497 (w), 1454 (m), 1371 (m), 1325 (w), 1240 (s), 1130 (s), 1076 (m), 1055 (s), 1028 (w) cm^{-1} ; m/z (EI) m/z (EI) 263 (5) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$], 202 (25) [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 156 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$], 101 (35) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3$], 91 (100) [C_7H_7], 69 (25) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$]; HRMS (FAB $^+$ CR, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5$) berechnet: 295.1540, gefunden: 295.1543.

**Diastereomer 4: Methyl-6-O-acetyl-4-O-benzyl-2,3-dideoxy- β -erythrohexopyranoside
 β -erythro-(242)**



β -erythro-242

Integration des HPLC-Chromatogramms: 28 %; R_f 0.67 (1:1 *iso*-Hexan/Ethylacetat); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.43 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 4.39 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.34 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 4.29 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, RCH_2OAc), 3.58 (ddd, $J = 8.5, 5.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.47 (s, 3H, CH_3), 3.40-3.28 (m, 1H, H-4), 2.30-2.25 (m, 1H, CH_2), 2.03 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.93-1.91 (m, 1H, CH_2), 1.55-1.49 (m, 2H, CH_2) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 138.0, 128.6, 128.0, 102.8, 76.2, 72.6, 71.1, 64.2, 56.5, 29.8, 27.1, 21.1 ppm; IR (film) ν 2955 (m), 1739 (s), 1455 (m), 1385 (m), 1371 (m), 1240 (s), 1180 (w), 1074 (s), 1027 (m) cm^{-1} ; m/z (EI) m/z (EI) 263 (1) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$], 202 (20) [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 156 (5) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$],

101 (35) [C₄H₅O₃], 91 (100) [C₇H₇], 69 (20) [C₄H₅O]; HRMS (FAB⁺CR, C₁₆H₂₃O₅) berechnet: 295.1540, gefunden: 295.1543.

7. LITERATUR

- [1] *Peptides. Chemistry and Biology*, N. Seewald, H. D. Jakubke, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [2] *Analysing Gene Expression: Possibilities and Pitfalls - A Handbook of Methods*, S. Lorkowski, P. Cullen, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [3] *Essentials of Glycobiology*, A. Varki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart and J. Marth, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, **1999**.
- [4] P. M. Rudd, G. R. Guile, B. Küster, D. J. Harvey, G. Opendakker and R. A. Dwek, *Nature* **1997**, 388, 205.
- [5] P. H. Seeberger *Chem. Commun.* **2003**, 1115.
- [6] S. Roseman, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 41527–41542.
- [7] J. M. Tarbell, M. Y. Pahakis, *J. Intern. Med.* **2006**, 259, 339.
- [8] R. Zaidel-Bar, M. Cohen, L. M. Addadi, B. Geiger, *Biochem. Soc. Trans.* **2004**, 32, 416.
- [9] K. Ley, G.S. Kansas, *Nat. Rev. Immunol.* **2004**, 4, 325–335.
- [10] B. E. Collins, J. C. Paulson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 617.
- [11] *Prinzipien der Biochemie*, A. L. Lehninger, de Gruyter, Berlin, **1987**.
- [12] L. V. Hooper, J. I. Gordon, *Glycobiology* **2001**, 11, 1R.
- [13] C. Jones, *An. Acad. Bras. Cienc.* **2005**, 77, 293.
- [14] M. Mammen, S. K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 119, 4103.
- [15] D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 472.
- [16] *Integrated Drug Discovery Technologies*, H.-Y. Mei, A. W. Czarnik, M. Mei, 1. Auflage, Marcel Dekker, NY, **2002**.
- [17] *Combinatorial Chemistry*, G. Jung, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [18] S. L. Schreiber, M. D. Burke, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 48.
- [19] a) K. Takuya, K. Osamu, *Trends Glycosci. Glyc.* **1999**, 11, 267; b) F. Schweizer, O. Hindsgaul, *Curr. Opin. Chem. Bio.* **1999**, 3, 291.
- [20] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, E. M. Leahy, J. Salvino, B. Arison, M. A. Cichy,* P. G. Spoons, W. C. Shakespeare, P. A. Sprengeler, P. Hamley, A. B. Smith

- III, J. T. Reisine, K. Raynor, L. Maechler, C. Donaldson, W. Vale, R. M. Freidinger, M. R. Cascieri, C. D. Strader's, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550.
- [21] M. J. Sofia, R. Hunter, T. Y. Chan, A. Vaughan, R. Dulina, H. Wang, D. Gange, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2802.
- [22] O. J. Plante, E. R. Palmacci, P. H. Seeberger, *Science* **2001**, *291*, 1523.
- [23] Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734.
- [24] C. H. Wong, M. Hendrix, D. D. Manning, C. Rosenbohm, W. A. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8319.
- [25] *Carbohydrates: Synthetic Methods and Applications in Medicinal Chemistry*, H. Ogura, A. Hasegawa, T. Suami, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [26] J. S. Burton, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3433.
- [27] F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 1205.
- [28] X. Fu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 661.
- [29] A. Fürstner, M. Wucher, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76.
- [30] P. Tiwari, A. K. Misra, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2911.
- [31] *Automated Synthetic Methods for Specialty Chemicals*, W. Hoyle, 1. Auflage, The Royal Society of Chemistry, London, **2000**.
- [32] M. Niggemann, Diplomarbeit
- [33] T. K. M. Shing, V. W.-F. Tai, E. K. W. Tam, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2408.
- [34] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in „*Catalytic Asymmetric Synthesis*“ 2. Aufl. (I. Ojima), Wiley-VCH, Weinheim-New York, **2000**, 357
- [35] T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W.F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50.
- [36] J. Frunzke, C. Loschen, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3624.
- [37] J. Bunt, C. A. Bunto, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1406.
- [38] R. Hollis, L. Hughes, V. W. Bowry, K. U. Ingold *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4284.
- [39] S.-I. Murahashi, Y. Taniguchi, Y. Imada, Y. Tanigawa *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.
- [40] R. Pontikis, R. Benhida, A.-M. Aubertin, D. S. Grierson, C. Monneret, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1845.
- [41] S. Hanessian, N. Chahal, S. Giroux, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7403.
- [42] R. Takeuchi, N. Ue, K. Tanabe, K. Yamashita, N. Shiga, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525.
- [43] H. Wiener, C. Gilon, *J. Mol. Cat.* **1986**, *37*, 4552.

-
- [44] P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 421-433.
- [45] N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575.
- [46] S. H. Kang, H.-W. Choi, C. M. Kim, H.-S. Jun, S. Y. Kang, J. W. Jeong, J.-H. Youn, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6817.
- [47] Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.
- [48] L. Nakonieczna, W. Przychodzen, A. Chimiak, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *10*, 1055.
- [49] N. Krause, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2173.
- [50] N. Krause, Norbert; A. Hoffmann-Roeder, J. Canisius, *Synthesis* **2002**, *12*, 1759.
- [51] Griffith, W. P.; Kwong, E. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2945.
- [52] Lewissäure review
- [53] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
- [54] C. J. Moody, K. F. Rahimtoola, B. Porter, B. C. Ross, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2105.
- [55] M. P. Sibi, S. Manyem, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2929.
- [56] T. Punniyamurthy, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9439.
- [57] *Elektrochemie*, C. H. Hamann, W. Vielstich, 4. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [58] C. E. Crouthamuel, H. L. Hayes, D. S. Matin, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *73*, 82.
- [59] *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, N. Wiberg, E. Wiberg, A. F. Hollemann, 102. Auflage, de Gruyter, Berlin, **1995**.
- [60] a) I. P. Alimarin, I. W. Pusdrenkova, O. A. Schiryajewa, *Nachr. Moskauer Univ. Ser. II Chem.* **1962**, *17*, 61; b) W. Levason, R. D. Oldroyd, *Polyhedron* **1996**, *15*, 409; c) W. P. Griffith, R. G. H. Moreea, H. I. S. Nogueira, *Polyhedron* **1996**, *15*, 3493.
- [61] a) B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353; b) B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403-2407
- [62] B. Plietker, M. Niggemann, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402.
- [63] D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814.
- [64] J. K. Cha, N. S. Kim, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761.
- [65] J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943.
- [66] G. Stork, M. Kahn, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951.
- [67] K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880.
- [68] E. Vedejs, C. K. McClure, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094.
- [69] T. J. Donohoe, M. J. Waring, N. J. Newcombe, *Synlett* **2000**, 149.
- [70] Y. Ogata, K. Tomizawa, T. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1320.

-
- [71] E. J. Corey, H. Cheng, C. Baker, M. Hunter, P. T. Seiichi, D. Li, X. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1277.
- [72] C. K. McClure, K.-Y. Jung, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2326.
- [73] Keck, Gary E.; Welch, Dennie S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3687.
- [74] H. Jensen, L. Stampe, G. Limberg, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 109.
- [75] M. Neisius, mündliche Übermittlung.
- [76] A. Ghribi, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3079.
- [77] R. Baati, A. Valleix, C. Mioskowski, D.K. Barma, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 485.
- [78] A. Behr, K. Eusterwiemann, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 209.
- [79] J. Taunton, J. L. Collins, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10412.
- [80] a) B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287; b) B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919.
- [81] *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- [82] *The Chemistry of Ruthenium*, E. A. Seddon, K. R. Seddon, Elsevier: Amsterdam, **1984**.
- [83] Mills, A.; Holland, C. *J. Chem. Res.* **1997**, 368.
- [84] B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453.
- [85] S. V. Ley, J. Noman, W. P. Griffith, *Synthesis* **1994**, *7*, 639.
- [86] H. Yamaoka, N. Moriya, M. Ikunaka, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 931.
- [87] B. R. Travis, R. S. Narayan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824.
- [86] J. Antoinette, C. Romero, S. A. Tobacco, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168.
- [89] P. A. Wender, S. G. Hegde, R. D. Hubbard, L. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956.
- [90] V. K. Aggarwal, S. J. Masters, H. Adams, S. E. Spey, G. R. Brown, A. J. Foubister *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 155.
- [91] C.G. Francisco, E. I. Leon, A. Martin, P. Moreno, M. S. Rodriguez, E. Suarez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6967.
- [92] D. Batty, D. Crich, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1992**, 3193.
- [93] A. Gypser, M. Peterek, H.-D. Scharf *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1997**, 1013.
- [94] K. Ohi, K. Shima, K. Hamada, Y. Saito, N. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2433.
- [95] E. Dehmlow, C. Sauerbier, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 181.
- [96] D. H. Crout, S. B. Gaudet, K. O. Hallinan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, *7*, 805.

-
- [97] I. Goldberg, Z. Stein, E. Weber, N. Doeringhaus, S. Franken, Sibylle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 6, 953.
- [98] L. de Napoli, A. Messere, D. Palomba, V. Piccialli, A. Evidente, G. Piccialli, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3432.
- [99] K. Mori, H. Kiyota, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 9, 989.
- [100] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.
- [101] P. V. Ramachandran, G. Li, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 100.
- [102] M. Jorgensen, E. H. Iversen, A. L. Paulsen, R. Madsen *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4630.
- [103] P. Kumar, V. Naidu, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3935.
- [104] K. Uchida, K. Kato, H. Akita, *Synthesis* **1999**, 9, 1678.
- [105] Choi, W. J.; Park, J. G.; Yoo, S. J.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Chun, M. W.; Jung, Y. H.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6490.
- [106] W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170.
- [107] S.-J. Jeon, E. L. Fisher, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9618.
- [108] G. Zweifel, H. Arzoumanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5086
- [109] E. -I. Negishi, R. M. Williams, G. Lew, G., T. Yoshida, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 92, C4.
- [110] J. B. Campbell, G. A. Molander, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 156, 71.
- [111] H. C. Brown, T. Imai, *Organometallics* **1984**, 3, 1392.
- [112] Leroy, J. *Org. Synth.* **1997**, 74, 212.
- [113] D. J. Nelson, C. D. Blue, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4913.
- [114] R. M. Conrad, M. J. Grogan, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1359.
- [115] M. Oikawa, T. Uehara, T. Iwayama, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3943.
- [116] L. Sanchez-Abella, S. Fernandez, N. Armesto, M. Ferrero, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5396.
- [117] L. Ermolenko, N. A. Sasaki, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 693.
- [118] J. Fantini, N. Garmy, R. Mahfoud, N. Yahi, *Exp. Rev. Mol. Med.* **2002**, 20.
- [119] M. Masserini, P. Palestini, M. Pitto, *J. Neurochem.* **1999**, 73, 1.
- [120] W. T. Norton, S. E. Poduslo, *J. Neurochem.* **1973**, 21, 759-773.
- [121] M. J. Seo, J. S. An, K. Jae Hak, G. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3051.
- [122] P. A. Wender, M. K. Hilinski, P. R. Skaanderup, N. G. Soldermann, S. L. Mooberry, *Org. Lett.* 2006, 8, 4105.
- [123] E. Alvarez, R. Perez, M. Rico, R. M. Rodriguez, J. D. Martin, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3003.

-
- [124] D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, S. Omura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2289.
- [125] J. Desire, J. Prandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *17*, 3075.
- [126] A. Fürstner, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *11*, 1211.
- [127] E. Meinjohanns, M. Meldal, H. Paulsen, R. A. Dwek, K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 549.
- [128] S. T. Cohen-Anisfeld, P. T., Jr. Lansbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10531.
- [129] L. M. Likhoshesterov, O. S. Novikova, V. A. Derevitskaja, N. K. Kotchekov, *Carbohydr. Res.* **1986**, *146* C1.
- [130] M. Bejugam, S. L. Flitsch, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4001.
- [131] M. Fujita, D. Lainé, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 1647.
- [132] F. Effenberger, M. Hopf, T. Ziegler, J. Hudelmayer, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1651.
- [133] W. A. Bonner, E. K. Raunio, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 291.
- [134] K. P. Vanhessche, Z.-M. Wang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3469.
- [135] A. Clerici, O. Porta, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2872.
- [136] M. Uchiyama, Y. Matsumoto, S. Nakamura, T. Ohwada, N. Kobayashi, N. Yamashita, A. Matsumiya, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *28*, 8755.
- [137] C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10289.
- [138] Y. G. K. Kyokaishi, *Chem. Abstr.* **1978**, *36*, 186425.
- [139] S. Nakano, Y. Igarashi, H. Nohira, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 59.
- [140] M. G. Constantino, V. Jr. Lacerda, V. Aragao, *Molecules* **2001**, *9*, 770.
- [141] S. Y. Ko, M. Malik, A. F. Dickinson, A. Frances, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2570.
- [142] A. H. F. Lee, A. S. C. Chan, T. Li, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 833.
- [143] M. Pottie, G. D. Lathauwer, M. Vandewalle, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, *103*, 285.

Publikationsliste

- 2003 „An Improved Protocol for the RuO₄-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins”, B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353-3356.
- „The acid accelerated ruthenium-catalysed dihydroxylation. Scope and limitations”, B. Plietker, M. Niggemann, A. Pollrich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1116-1124.
- 2004 „The RuO₄-catalysed dihydroxylation, ketohydroxylation and mono oxidation – novel oxidations reactions for the synthesis of diols and α-hydroxy ketones”, B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2403-2407.
- 2005 „RuCl₃/CeCl₃/NaIO₄: A New Bimetallic Oxidation System for the Mild and Efficient Dihydroxylation of Unreactive Olefins” B. Plietker, M. Niggemann, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2402-2405.
- 2007 „Short, iterative and highly modular approach toward carbohydrate libraries based on novel ruthenium-catalyzed oxidative cyclizations” M. Niggemann, A. Jelonek, M. Wuchrer, B. Plietker, Manuskript in Vorbereitung.